

Topics 1

レビー小体型認知症は第2の認知症 —抑肝散加陳皮半夏による治療を考える—



クリニック医庵 センター南（神奈川県） 小阪 憲司

はじめに

厚生労働科学研究の調査報告（2012年度）によると、認知症の推定有病者数は約462万人（65歳以上の15%）、軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment；MCI）は約400万人と報告されており¹⁾、認知症はいまや社会問題となっている。なかでもレビー小体型認知症（Dementia with Lewy Bodies；以下、DLB）は高齢者認知症の約20%を占めており、三大認知症の一つと位置付けられている。

そこで本稿では、DLBの疾患概念および診断と治療を中心に、現在ではその有用性が広く知られるようになった抑肝散・抑肝散加陳皮半夏による治療について紹介する。

DLBの疾患概念

なぜDLBが重要か

DLBはアルツハイマー型認知症、血管性認知症とともに三大認知症でありながら、一般医の間では十分に知られているとはいえない。その背景には、DLBがうつ病・老年期精神病・遅発性統合失調症およびアルツハイマー型認知症と誤診されていることが少なくないことや、発症初期の段階では認知機能障害は顕著ではなく、むしろ種々のBPSD（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia）を呈することが多いこと、多彩な精神症状・神経症状・自律神経症状などが出現するため診断が難しいこと、などが挙げられる。また、本疾患は抗精神病薬に対して過敏性があるため薬剤選択が難しく、適切な治療が行われていないことや、たとえDLBと正しく診断されても誤った治療法が選択されてしまい、かえって症状を悪化させることもある（図1）。

もう一つの大きな問題は、BPSDによる患者および介護者の身体的・精神的負担が大きいことであり、患者・介護者のQOLは早い段階から障害されやすい。

このような観点から、DLBは早期に正しく診断し、さらに早期からの適切な治療介入がきわめて重要な疾患であるといえる。

DLBの歴史的変遷

DLBは比較的新しい疾患概念であり、筆者が提唱した疾患である。

レビー小体は、1912年にドイツの神経学者であるFrederic Heinrich Lewyによってパーキンソン病脳の脳幹で発見された（レビー小体の命名は1919年）。レビー小体は長年、大脳には出現しないと考えられていたが、その概念を変えたのが筆者の一連の報告である^{2, 3)}。報告した3症例を基に、大脳皮質におけるレビー小体の重要性、扁桃核・前障にもレビー小体が好発すること、レビー小体と神経細胞死には密接な関連があることを指摘した³⁾。

その後、1980年に筆者は同様の症例やパーキンソン病症例の剖検例を詳細に検索し、「レビー小体病の臨床神経病理学的研究」を発表した⁴⁾。本論文では、「レビー小体病（Lewy body disease；LBD）」を提唱し、A型（後にびまん型；diffuse type）、B型（後に移行型；transitional type）、C型（後に脳幹型；brain stem type）の3型に分類した。

1984年には11例の自験例をまとめるとともに、びまん型を『びまん性レビー小体病（Diffuse Lewy Body Disease；DLBD）』と提唱した⁵⁾。DLBDは現在、「初老期または老年期、ときにはより若年に発症する進行性認知症やパー

図1 レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症の違い

	レビー小体型認知症	アルツハイマー型認知症
初期症状	幻視、抑うつ症状、REM睡眠行動障害	もの忘れ
認知障害	主に視覚認知障害に基づく	主に記憶障害に基づく
幻視	多い	少ない
妄想	幻視に基づく妄想	記憶障害に基づく物盗られ妄想など
徘徊	少ない	多い
認知の変動	あり	なし
睡眠障害	REM睡眠行動障害に伴う睡眠障害	単純な睡眠障害
パーキンソン症状	多い	まれ
男女比	男性にやや多い	女性に多い
海馬の萎縮	少ない	あり

小阪 憲司、織茂 智之：「パーキンソン病」「レビー小体型認知症」がわかるQAブック、第1版、pp72-75、メディカ出版 2011

キンソン症状、自律神経症状により特徴づけられ、神経病理学的には多数のレビー小体が中枢神経系や交感神経系に出現し、しばしば種々の程度のアルツハイマー病変を伴う」と定義される。

1990年には日本におけるDLBD剖検報告例を検討し、DLBDを種々の程度のアルツハイマー病変を伴う『通常型 (common form)』と、それを伴わない『純粋型 (pure form)』に分類し、両者の臨床像が大きく異なることを強調した⁶⁾。すなわち、通常型は初老期や老年期に発症することが多く、認知機能の障害が主体で、しばしばパーキンソン症状を伴うが、純粋型は40歳以前の発症が多く、パーキンソン症状で初発し、後に認知機能を伴うことが多いことを指摘した。

これらの報告によって欧米でも注目されるようになり、1995年には英国で第1回国際ワークショップが開催され、1996年にDLBという名称と臨床診断基準が示された⁷⁾。2005年には臨床診断基準改定版 (DLB臨床診断基準改訂版 (2005年)) が公表され、さらにパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD)、認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia ; PDD)、DLBを含めて「レビー小体病」と総称することが明記された⁸⁾。

このように、筆者が1980年に提唱したレビー小体病 (LBD) という概念がようやく国際的に認められるにいたった。

DLBの診断

DLBの診断基準

現在DLBの診断基準は、先に述べた「DLB臨床診断基準改定版 (2005年)」が用いられている。表1にその概要を示す⁸⁾。

DLBの中心特徴は認知症である。しかし、本疾患では初期には認知症が目立たず、認知症以外の症状が最初に現れることが多いため、認知症とは診断されずに他の疾患に誤診されることが多い。

コア特徴は、認知機能の変動、ありありとした具体的な内容の幻視、特発性のパーキンソン症状の3つであり、このうちの2つがあればprobable DLBと診断される。さらに示唆的特徴として、REM睡眠行動障害 (夢を見ている時に大声で怒鳴る、叫ぶ、バタバタと暴れる)、重篤な抗精神病薬への過敏性などが重視され、前述のコア特徴があり、1つでも示唆的特徴があればprobable DLBと診断できる。

支持的特徴としては、初期の抑うつ、その他の幻覚 (幻聴や体感幻覚) や幻覚に基づいた妄想 (被害妄想、嫉妬妄想)、高度の自律神経症状 (起立性低血圧によるめまい、便秘、尿失禁、発汗異常など) が重要である。画像所見はあくまでも補助診断である。

DLBの診断において重要なことは、臨床像を確実に把握

することである。筆者は初診時には2時間以上かけ、患者・家族の話をじっくり聞いている。

DLBのBPSD

DLBでは、幻視を中心とする幻覚やそれに基づく妄想 (被害、罪業、嫉妬) が起こりやすく、しかもそれらは認知機能障害が軽度の段階で起こることが多い。また、抑うつ・アパシー、REM睡眠行動障害、不安などの症状が出現する。

とくにDLB特有の症状として、錯視 (見間違い)、多形視 (歪んで見える)、実体的意識性 (なんとなく背後に人がいる気配がする、メガネの縁に人がいるような気がする)、重複記憶錯誤 (自分の家がここにも駅前にもある、自分の妻が複数人いるというような記憶の錯誤)、カプグラ症候群 (近親者が瓜二つの偽者と入れ替わるという妄想)、ナータリング症候群 (死んだ人が見える)、シャルルボンネ症候群 (両眼の視力が低下しているにもかかわらず、存在しないものが見える) 等の視覚認知障害があげられる。

DLBの診断のポイントと早期診断の重要性

DLBは、“知れば知るほど診断される疾患”である。DLBの診断のポイントは、「認知症の存在にとらわれすぎないこと」、「早期には記憶障害を主とする認知症が目立たないことが多いこと」を認識することである (表2：次のページ参照)。加えて早期には種々のBPSDが起こりやすく、特にパーキンソン症状やREM睡眠行動障害で発病することが少

表1 DLBガイドライン改訂版 (概要)

① 中心特徴：認知症

早い時期には著明な記憶障害は必ずしも起こらなくてもよいが、通常は進行とともに明らかになる。

② コア特徴

- 認知の変動
- 具体的な内容の繰り返す幻視
- 特発性のパーキンソニズム

③ 示唆的特徴

- REM睡眠行動障害
- 重篤な抗精神病薬への過敏性
- SPECTまたはPETで示される基底核でのドーパミン・トランスポーターの取り込み低下

④ 支持的特徴

- 繰り返す転倒や失神
- 一過性の説明困難な意識消失
- 重篤な自律神経障害：起立性低血圧、尿失禁など
- 系統化された妄想
- 他の幻覚
- 抑うつ
- CT/MRI：側頭葉内側の比較的保持
- SPECT/PET：後頭葉低活性を伴う全般的低性
- MIBG心筋シンチグラフィ：取り込み低下
- 脳波での側頭葉の一過性鋭波を伴う徐波化

McKeith I et al.: Neurology, 65 (12): 1863-1872, 2005 より改定

なくない。その他、幻視・うつ病・自律神経障害などにも注意が必要である。治療によっては症状を悪化させることがあるため、とくに高齢者でこのような症状がみられる場合は、DLBの可能性も念頭にいれて対処すべきである。

DLBはBPSDがもっとも起こりやすい認知症であり、介護・看護が大変な疾患である。また、早期からの適切な治療によって症状をかなり改善することが少なくないことから、できるだけ早期に診断し、適切に治療することが重要である。

特有な幻視、REM睡眠行動障害、うつ病患者での認知機能障害、抗精神病薬への過敏性、パーキンソン病患者での幻視、パーキンソン病患者での認知障害といった症状がみられたら、DLBを積極的に疑い、対処すべきであると強調する。

DLBにおけるBPSDの治療(図2)

BPSDの薬物療法－コリンエステラーゼ阻害薬など－

BPSDの治療薬として国際的に認められた薬剤はないのが現状であるが、コリンエステラーゼ阻害薬の有効性が国内外の報告から明らかにされている⁹⁻¹¹⁾。また、コリンエステラーゼ阻害薬と作用機序は異なるがNMDA受容体拮抗薬もDLBのBPSDに対する臨床効果が報告されている^{12, 13)}。

コリンエステラーゼ阻害薬は認知機能の改善に加えてBPSDの改善効果を有するため、DLB治療の第一選択薬と位置付けてよいと考えている。

早期より抗精神病薬を処方されている患者がしばしば見受けられるが、DLBでは抗精神病薬に対する過敏性があるため、症状の悪化が起こりうる。抗精神病薬の使用にあたっては、コリンエステラーゼ阻害薬や漢方薬などを用い

ても効果がみられない場合に、非定型抗精神病薬を少量から使用することとし、早期からの使用は避けるべきである。

なお、2014年9月コリンエステラーゼ阻害薬の一つであるドネペジル塩酸塩の効能・効果に「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」が追加されている。

BPSDの漢方治療－抑肝散・抑肝散加陳皮半夏－

コリンエステラーゼ阻害薬でBPSDの改善が不十分な場合、筆者は第二選択薬として抑肝散や抑肝散加陳皮半夏を併用している。抑肝散や抑肝散加陳皮半夏は抗精神病薬でみられるような過敏性が少ないことから、DLBに対して使いやすい。

抑肝散は、子どもの夜泣きや癇癩に効果的であることが知られていたが、1984年に原¹⁴⁾は高齢者の情緒障害に効果があることを報告した。さらにDLBへの抑肝散の効果に関するIwasakiらの報告に関心が高まり¹⁵⁾、筆者も全国の多施設オープン試験を実施した。その結果、抑肝散の4週間投与によって、幻覚・興奮・妄想やうつ・不安など多くのBPSD症状に有意に有効であることを確認した¹⁶⁾。またREM睡眠行動障害についても、クロナゼパムと同等の効果が報告されている¹⁷⁾。

佐々木らはDLBのBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏の効果を報告しており¹⁸⁾、筆者は、抑肝散に「陳皮」と「半夏」を加えた抑肝散加陳皮半夏も、抑肝散と同等の効果が期待できると考えている。抑肝散と抑肝散加陳皮半夏の効果を比較した報告はないが、陳皮と半夏はともに消化器症状に効果があることから、筆者の経験では虚弱な高齢者や消化器系が弱い患者に対しては抑肝散加陳皮半夏が使いやすい。また、コリンエステラーゼ阻害薬の服用による胃腸障害の発現が少なくないことから、これら薬剤の副作用症状の軽減も考慮し、とくに胃腸障害のある場合には、抑肝散加陳皮半夏を積極的に使用することを推奨する。

さらに最近では、陳皮の成分であるノビレチンが、①記

表2 DLBの診断のポイントと早期診断の重要性

● DLBの診断のポイント

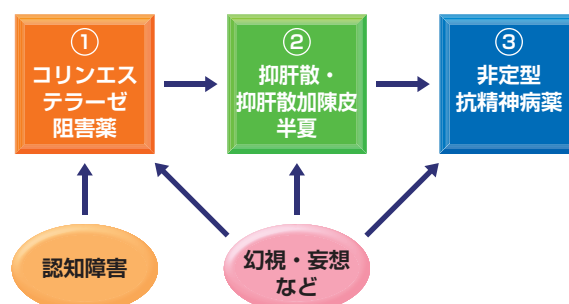
- 認知症の存在にとられすぎない。
- 早期には認知症が目立たないことが多い。
- 早期には種々のBPSDが起こりやすい。
- パーキンソン症状やREM睡眠行動障害で発病することも少なくない。
- 誤診されていることが多いので、常に考慮に入れる。

● DLBの早期診断を！

軽度認知障害(MCI)のレベルで見出す努力を！
以下の場合にはDLBを考慮して対応を！

- 特有な幻視がみられたら
- REM睡眠行動障害がみられたら
- うつ病に認知機能障害がみられたら
- 抗精神病薬への過敏性がみられたら
- パーキンソン病の経過中に幻視がみられたら
- パーキンソン病の経過中に認知障害がみられたら
- DLBは知れば知るほど診断される

図2 レビー小体型認知症の認知障害・精神症状に対する薬物療法



小阪 憲司, 織茂 智之:「パーキンソン病」「レビー小体型認知症」がわかるQAブック, 第1版, pp76-79, メディカ出版 2011 より改変

憶障害改善作用、②脳コリン作動性神経の変性抑制作用、③脳内でのアミロイドβタンパク (Amyloid beta protein ; 以下、Aβ) の蓄積抑制作用、④Aβの神経毒性抑制作用などが報告されており¹⁹⁾ (表3)、DLBのBPSDに対する治療薬としてだけでなく、認知症治療薬としての効果も期待できるのではないかと考えており、今後の検討を期待したい。

服薬回数から考える患者および介護者の負担軽減

認知症患者のBPSDが強いほど介護者の負担は増大するとの報告があり²⁰⁾、一方で抑肝散および抑肝散加陳皮半夏を用いることで介護負担が有意に軽減したとの報告がある^{16, 21)}。しかし薬剤の服用は患者にとって大きな負担であり、介護者にとっても服薬介助の負担は非常に大きい。コリンエステラーゼ阻害薬は患者の状況に応じた剤形選択が可能であり、1日服用回数も1回であることから、患者および介護者の負担に対して配慮されている。

筆者は漢方薬に関しても、就寝前1回の服用を原則とし、症状に応じて服用回数を追加することになっている。漢

方薬はとくに服用しづらいことから、服用回数が減ることは、患者および介護者への負担軽減に貢献できると考えている。漢方薬は1日3回服用が主流であるが、抑肝散加陳皮半夏エキス製剤には1日2回服用のスティック製剤もあることから、患者および介護者の負担が少しでも軽減できるのではないかと期待している。

おわりに

当院では定期的にDLBの家族会を開催しているが、その際に家族から医師への苦情として多いのが、「DLBを知らない医師が多い」という声である。

DLBは比較的新しい疾患概念ではあるが、早期発見と早期からの適切な対応によって治療可能な疾患であり、診断および治療法 (表4) について、正しく理解していただきたいと考えている。

表3 抑肝散加陳皮半夏

抑肝散に比べて、一般に胃腸が弱く、体力がやや低下気味の人に良い

● 陳皮

消化器系に対する作用：

胃酸分泌促進作用、リパーゼ亢進作用、胃運動亢進作用

神経系に対する作用：

記憶障害改善作用、抗コリン作動神経の変性抑制作用、Aβの蓄積抑制作用・神経毒性抑制作用、ミエリン再生作用、神経保護作用、抗不安作用、抗炎症・抗アレルギー作用

● 半夏

嘔吐抑制作用、鎮咳・去痰作用

表4 DLBの薬物療法

● 認知症そのものの治療

- コリンエステラーゼ阻害薬
- NMDA受容体拮抗薬

● BPSDへの治療

- コリンエステラーゼ阻害薬
- NMDA受容体拮抗薬
- 抑肝散、抑肝散加陳皮半夏
- 非定型抗精神病薬 (クエチアピンフマル酸塩、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、など)
- 抗うつ薬 (SNRI・トラゾドン、など)

● パーキンソン症状への治療

- レボドパ、ドパミンアゴニスト、など

【参考文献】

- 1) 朝田 隆：厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業 平成23年度～平成24年度 総合研究報告書, PP. 1-48, 2013
- 2) Kosaka K et al.: Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes, Acta Neuropathol, 36(3): 221-233, 1976
- 3) Kosaka K.: Lewy bodies in cerebral cortex, report of three cases, Acta Neuropathol, 42(2): 127-134, 1978
- 4) 小坂憲司 ほか：レビー小体病の臨床病理学的研究。精神神経学雑誌, 82: 292-311, 1980.
- 5) Kosaka K et al.: Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease?, Clin Neuropathol, 3(5): 185-192, 1984
- 6) Kosaka K.: Diffuse Lewy body disease in Japan, J Neurol, 237(3): 197-204, 1990
- 7) McKeith I et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop, Neurology, 47(5): 1113-1124, 1996
- 8) McKeith I et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium, Neurology, 65(12): 1863-1872, 2005
- 9) Mori E et al.: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Neurol 2012; 72: 41-52.
- 10) McKeith I et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study, Lancet, 356(9247): 2031-2036, 2000
- 11) Edwards K et al.: Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study, Dement Geriatr Cogn Disord, 23(6): 401-405., 2007
- 12) Aarsland D et al.: Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial, Lancet Neurol, 8(7): 613-618, 2009
- 13) Emre M et al.: Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 9(10): 969-977, 2010
- 14) 原敬二郎：老人患者の情緒障害に対する抑肝散およびその加味方の効果について，日本東洋医学雑誌, 35: 49-57, 1984
- 15) Iwasaki K et al.: A Randomized observer-blind, controlled trial of the traditional chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients, J Clin Psychiatry, 66(2): 248-252, 2005
- 16) Iwasaki K et al.: Open label trial to evaluate the efficacy and safety of Yokukansan, a traditional Asian medicine, in dementia with Lewy bodies, J Am Geriatr Soc, 59(5): 936-938, 2011
- 17) 篠邊龍二郎：レム睡眠行動障害 (RBD) に対する抑肝散の有効性－クロナゼパムとの比較－, 漢方医学, 37(1): 22-25, 2013
- 18) 佐々木石雄 ほか：レビー小体型認知症の心理行動学的症状に対する抑肝散加陳皮半夏の効果, 日本東洋心身医学研究, 22(1/2): 67-70, 2007
- 19) 山国 徹 ほか：陳皮の抗認知症成分ノビレンチンによるアミロイドβペプチド (Aβ) の神経毒性発現抑制とAβ誘発性記憶障害改善, YAKUGAKU ZASSHI, 130(4): 517-520, 2010
- 20) Tanji H et al.: Dementia caregivers' burdens and use of public services. Geriatr Gerontol Int, 5: 94-98, 2005
- 21) 鈴木 郷：介護からみた認知症患者に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性－“飲むレスパイトケア”という提案－, 医学と薬学, 69(1): 101-107, 2013