

レビー小体型認知症のBPSDと自律神経症状に 抑肝散加陳皮半夏が有効であった2症例

医療法人社団 倭会 ミネルバ病院（北海道） 奥田 石雄

三大認知症の一つに位置付けられているレビー小体型認知症（DLB）の治療における第一選択薬はコリンエステラーゼ阻害薬であり、さらに第二選択薬は抑肝散、抑肝散加陳皮半夏である。本稿では、進行性の認知機能障害がみられないprobable DLBに抑肝散加陳皮半夏とドネペジル塩酸塩、非定型抗精神病薬の併用によってBPSDと自律神経症状の改善が得られた2症例を紹介し、さらに筆者が推奨する白朮が配合された抑肝散加陳皮半夏について考察を加えた。

Keywords レビー小体型認知症、抑肝散加陳皮半夏、白朮、陳皮

はじめに

近年、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、知れば知るほど診断される疾患として注目されている¹⁾。DLB臨床診断基準（2005年改訂版）^{1), 2)}では、進行性の認知機能障害で、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、重篤な抗精神病薬への過敏性などが重視され、前述の1つ以上のコア特徴があり、1つでも示唆的特徴があればprobable DLBと診断できるとされている¹⁾。

今回、認知機能障害が認められないprobable DLBに抑肝散加陳皮半夏をドネペジル塩酸塩と非定型抗精神病薬に併用して、認知機能の変動と幻聴、幻視、不眠などのBPSDの改善とともに、寝汗、便秘、起立性低血圧などの自律神経症状をも改善した2症例を提示する。

症例 1

81歳 女性 うつ病(疑い) 高血圧症

【主 訴】 意欲低下、食欲低下、体重減少。不眠、疲れやすい。

【現病歴】 X-2年9月頃から不眠、イライラ感、不安感や強い食欲不振などのため1ヵ月で約8kgの著明な体重減少が見られた。また意欲低下、易疲労感、口渇、血圧の

上昇なども出現し仕事を辞めた。近医で高血圧の治療を受けたが、食欲不振などは改善せず、家族に伴われてX-2年10月21日当院を受診し入院。

【身体所見】 身長 149cm、体重 42.5kg、血圧 148/78mmHg

【漢方的所見】 寒がりである。舌質は胖大で舌苔がやや厚い。脈は弱脈で滑、腹診では柔らかくふっくらしたお腹であった。腹中の動悸は触れなかった。

【生活歴】 長く商店をやっていたが売却し、請われてその商店のパートを長く勤めた。

【既往歴並びに家族歴】 特記事項なし。

初診時は、問いかけても応答はほとんどなく、無言で睨むような目をし、面談には応じないあるいは応じられない状態であったため重度のうつ病にみえた。しかし、診察前のHDS-R検査には応じることができていた。この精神状態の変動は「うつ病」の診断に疑問を抱く契機の一つとなった。

家族とは同居していないため、普段の生活状況や精神症状の変動の有無などは分からなかった。

幻覚に関しては、頭の中で太鼓が鳴っているという幻聴と、小人のようなものが見えるという幻視もあった。身体的には夜間2回も下着を取り替えるほどの寝汗や、不眠、食欲不振、便秘、立ちくらみもしやすく、転びやすかった。パーキンソン症状（筋固縮、振戦、姿勢反射障害など）は見られなかった。

【経 過】 入院後、うつ状態の観察と食欲不振の改善を目指し、六君子湯 4g/日と降圧剤のニフェジピンL 20mg 1Tを投与した。

翌日、意識は清明で会話もスムーズに運んだ。しかし、

3日目には初診時と同じ精神症状に戻り、疎通性が悪く、拒薬、拒食に陥った。この精神状態のめまぐるしい変化にDLBを強く疑い、ドネペジル塩酸塩 3mg 1T 朝食後、クエチアピンフマル酸塩細粒 5mg 就寝時、クラシエ抑肝散加陳皮半夏 7.5g/日に処方を変更した。4日目には笑顔が見られ、疎通性も良く、精神症状は驚くほど改善し、その後入院中に認知機能の変動は見られなかった。食欲不振・便秘も改善し、立ちくらみも少なくなり転倒しなくなった。寝汗も徐々に改善し、6週後にはほぼ下着を取り替えずに済むようになり、X-1年1月3日に退院した。退院直後の体重は47.4kgまで回復しており、これは食欲不振の改善によると考えられた。また、HDS-Rは24点(入院時)から28点(退院後)となり、治療によって認知機能の変動が改善したため、点数がアップしたと考えられた。同時に、疎通性や記憶などがとても良く、認知機能障害の見られないDLBと診断を変更した。退院後は通院にて経過は良好である。

症例 2

82歳 男性 異常な言動 徘徊 高血圧症

【初 診】 X-1年3月11日。

【主 訴】 徘徊、易興奮性、暴力、食事や薬の拒否。

1月10日に夜間徘徊中に警察に保護され家に戻る。翌日家族に伴われて当院受診。家族の話では、「室内にはばあさんと子供がいた。長女が袋を被せられていたので助けようとした」と言っていたという。急に昼間でも異常な言動を呈することが多いが、夜間に特に多い。また転びやすく、X-2年12月に転倒し、軽度の急性硬膜下血腫で経過観察になったが、その後脳外科的には問題は生じていない。

【身体所見】 身長 156cm、体重 47.3kg、血圧 146/70mmHg

【漢方的所見】 全身の冷えがある。舌質は淡紅色、滑苔。脈は滑脈で、腹診では腹部全体に薄皮が張っているかのようで、腹中の動悸は触れなかった。

【生活歴】 中学卒業後、製鉄会社に入社し定年退職。

【既往歴並びに家族歴】 特記事項なし。

診察時にかなり興奮しており、疎通性にかけるため入院となった。

入院後も怖いものが襲ってきたかのような振る舞いを見せ、興奮して大声で叫び暴力的になったため隔離室に入室となった。家族の話から、幻視・錯視がありそれによって徘徊するという行動化もあり、それらの症状を明瞭に記憶していて言葉で伝えることができるため、意識障害はないと考えられた。入院直後の精神運動興奮の状態だけではせん妄も考えられたが、家族からの聞き取りを重視し、DLBを疑ってドネペジル塩酸塩 3mg 1T、クエチアピン

フマル酸塩 25mg 1T 1×就寝時、クラシエ抑肝散加陳皮半夏 7.5g 分3 3×朝夕、就寝時、血圧管理にアムロジピンベシル酸塩 5mg 1T 1×朝食後を処方。

翌日、意識は清明で、見違えるほどの疎通性を見せ、「狂言が見え和楽が聞こえ、水戸黄門も見えて話も聞こえる」、「お腹に金属の筒のようなものがあつたが取れた。これは言葉には表せない」と幻視・幻聴・体感幻覚を詳細に語る。「昨夕のようにぐっすり眠れ、便がすっきり出たのは初めてである。寝汗もかなりでる。立ちくらみすることも多くて転びやすい、いつもは食欲がないが、今朝は四割くらい食べられた」と症状を語る。パーキンソン症状は見られない。

【経 過】 1週間後、寝汗もシャツを取り替えるほどではなくなり、立ちくらみも少なくなっていた。X-1年5月24日に退院し、その後経過は順調に推移している。クエチアピンフマル酸塩は徐々に減らし、現在は10mgになっている。

考 察

DLBの診断について

大阪はDLBの中心特徴は認知症であるが、最初に認知症以外の症状が現れることが多いため、うつ病・老年期精神病・遅発性統合失調症およびADと誤診されていることが少なくないこと、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、DLBと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とDLBの正確な診断と治療の重要性を強調している¹⁾。

筆者も今回の2症例のように、普段は疎通性も記憶も良い認知機能障害の見られない例や軽度のADなどを含む高齢者の精神疾患の診断において、DLBは鑑別の第一に挙げ、治療的に迷うときには、最初にDLBを疑って、治療に臨むべきではないかと考える。

また認知症が軽度から中等度以上であっても、ADを考えながら、「認知機能障害を伴うDLB」や「ADを伴うDLB」も疑い、幻覚や人物・場所の誤認、自律神経症状の有無、パーキンソン症状の有無を確かめてみる必要があると考える。

DLBの治療について

大阪はDLBの治療薬として、コリンエステラーゼ阻害薬を第一選択に挙げ、第二に漢方薬の併用を、第三に抗精神病薬の併用選択を薦めている¹⁾(表：次頁参照)。

すでにADやDLBについての抑肝散の使用はIwasakiや古屋の報告があり、BPSDに有効であることが確認されている⁴⁻⁶⁾。また、佐々木らはDLBのBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏効果の有効性を報告している⁷⁾。

筆者もADやDLBに対して抑肝散加陳皮半夏（白朮配合）をしばしば用いる。その理由を以下に述べる。

抑肝散加陳皮半夏を選択する理由

今回の2症例は、幻覚、不眠、イライラ、怒りっぽい、多量の寝汗や便秘、食欲不振、たちくらみ、身体の冷えの諸症状と舌と脈証から、陽虚、気虚、脾虚、痰飲、肝陽化風があると診断し、補気血、健脾・健胃、平肝熄風の方剤である抑肝散に陳皮と半夏が加味され祛湿痰、制吐、健胃作用も併せ持つ抑肝散加陳皮半夏を選択した。

白朮の止汗作用による寝汗の改善

抑肝散の原典の朮は白朮であり、明の時代(1556年)の小児科の書である『保嬰撮要』が出典である。この時代に先立って、朮は蒼朮と白朮が区別され用いられていた。白朮の入っている補中益気湯や半夏白朮天麻湯は明の時代より早い金元時代の李東垣が創始している。

松橋は宋の時代から六君子湯、補中益気湯などを構成する朮についてはすべて『白朮』と明記されていること、宋代以降白朮は補気、止汗することから主に脾気虚証に用いられ、蒼朮は発散性を有することから主に湿盛証に用いられて現代にいたると述べている⁸⁾。

また、江部らも蒼朮は辛苦温で性質は壮烈であり、利水作用に発散作用を兼ねている。ただし白朮のように補う作用や守胃作用はない。したがって症例によって白朮、蒼朮は使い分けるべきであるという⁹⁾。

宮澤は抑肝散加陳皮半夏を飲み始めてから寝汗がかなくなった例があることを挙げている¹⁰⁾。

『漢薬の臨床応用』に、白朮は「脾虚による自汗に用いる。とくに病後の小児で、食欲がない・身体衰弱・自汗などの症状があるときには、必ず白朮を使用し…ふだんから風邪をひきやすいときには、黄耆・防風を配合し、(後略)」と白朮の止汗作用について記載されている¹¹⁾。エキス剤では補中益気湯や十全大補湯などの黄耆(ならびに白朮)が入った方剤2.5gを夕食前、抑肝散加陳皮半夏に加えるだけでも寝汗が止まる効果が強くなる例も多い。

白朮の入った方剤は、補脾健胃作用があり、食欲がなく胃腸の機能が低下している症例に適していると考えて選択するのであるが、今回の2症例では大量の寝汗も認められたため、発汗を促す蒼朮ではなく、発汗に影響がなく、むしろ脾虚による寝汗を改善する白朮が入っているクラシエの抑肝散加陳皮半夏を用いた。寝汗の改善は抑肝散加陳皮半夏の白朮の止汗作用が、燥湿化痰作用のある茯苓・陳皮・半夏などとともに協働して、顕著に発揮されたと考える^{8), 9), 12)}。

表 DLBの薬物治療

第一選択薬 コリンエステラーゼ阻害薬
第二選択薬 抑肝散、抑肝散加陳皮半夏
第三選択薬 非定型抗精神病薬

薬 剤	投与量
クエチアピンフマル酸塩	12.5～150mg
リスベリドン	0.5～ 1.0mg
オランザピン	2.5～ 7.5mg

(参考文献2より)

- クエチアピンフマル酸塩無効例、糖尿病合併症例にはベロスピロン塩酸塩水和物を使用²⁾。
- アリピプラゾールは副作用が少なくDLBに使用しやすい³⁾。
- DLBは抗精神病薬に過敏性があるため、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見られない場合に少量から使用し、早期からの使用は避ける¹⁾。

消化器症状と抑肝散加陳皮半夏

抑肝散(白朮配合)に陳皮と半夏を加味したものが日本で創られた抑肝散加陳皮半夏であり¹³⁾、抑肝散に二陳湯去生姜を加味した生薬構成になっている。二陳湯は利水、健胃、祛湿痰の作用を持つため全身の湿痰を改善する効能が加わることになる。

また、抑肝散加陳皮半夏と六君子湯の構成生薬を比較すると半夏、陳皮、白朮、茯苓、甘草の5つの生薬が共通であり、抑肝散加陳皮半夏の中に六君子湯の方意が含まれているとも考えられる(図)。六君子湯は脾胃の虚を呈する慢性胃炎などの上部消化管機能異常状態に、胃内停水による心窩部痞塞感、食欲不振、悪心、嘔気、嘔吐などの症状を改善する方剤である¹³⁾。

六君子湯の薬理作用を牧野が総括したものとによると、陳皮のヘスペリジンが消化管運動促進作用に重要な役割を果たし、胃内容排出速度は白朮、人參、茯苓、陳皮の順で有意な改善作用が認められ、白朮と蒼朮とでは白朮エキスにおいて有意な改善作用が認められたが、蒼朮エキスでは認められなかったという¹⁴⁾。

また、宮澤はドネペジル塩酸塩と抑肝散加陳皮半夏の併用はADのBPSDを有意に改善し、同時に消化器症状(悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感)に対しても改善が認められたと報告している¹⁰⁾。

小山は抑肝散(白朮配合)は「鎮静、治内風、補脾健胃、血流促進作用」、すなわち、「中枢性の興奮を鎮静し、消化機能や全身栄養状態を改善する薬」であり、抑肝散加陳皮半夏(白朮配合)は陳皮と半夏の祛湿痰作用が加わっているので、抑肝散証で湿痰が見られるほど消化機能が低下しているときの薬と区別を述べている¹³⁾。

当帰の潤腸作用による便秘の改善

当帰は補血・行血・調経作用の他に潤腸作用もあり腸燥に用いられる¹¹⁾。抑肝散加陳皮半夏には当帰とともに白

朮・茯苓・陳皮・半夏が入っており、脾虚で湿痰がある今回の2症例に白朮などの燥湿化痰作用のある生薬が湿痰で弱った脾を立て直し、同時に当帰が潤腸することによって便秘が改善されたと考える。

白朮、茯苓、陳皮、半夏、釣藤鈎による立ちくらみの改善

抑肝散加陳皮半夏の構成生薬である陳皮、半夏と白朮、茯苓などが湿痰を化痰し、また釣藤鈎の熄風薬としての作用や柴胡の疏肝作用、当帰の補血・行血作用、川芎の活血・行血作用が立ちくらみを生じる回数を減少させたと考ええる。

非定型抗精神病薬の減量

今回の2症例は他剤との併用ではあるが、抑肝散加陳皮半夏も加えるとDLBのBPSDを著明に改善できた。

氏家は、抑肝散加陳皮半夏は発達障害に伴う癇癇・易興奮性・多動などの情緒行動障害や入眠困難、夜驚症などの睡眠障害などにも有用であると報告し、小児の精神科領域の治療薬の選択の幅を広げている¹⁵⁾。

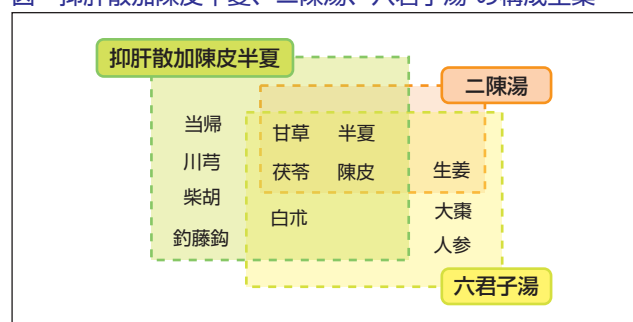
伊藤忠信は、抑肝散加陳皮半夏はマウスで運動活性の是正、中枢ドーパミン神経系とノルエピネフリン神経系の促進、脳内アセチルコリンの含量を増大したと報告し、中枢神経系の調節作用があることを示唆している¹⁶⁾。

また、伊藤彩らは、陳皮はセロトニン神経系に関与し…陳皮の主成分ヘスペリジンはそれ自身か、もしくはヘスペレチンに代謝されることによって抗不安作用があることが示唆され、認知症のBPSDに対する治療に有用であると述べている¹⁷⁾。

したがって、このような中枢神経系の調節作用や抗不安作用を有する抑肝散加陳皮半夏を併用することで、非定型抗精神病薬を減量することができ、DLBのBPSDを抑制する効果を発揮したと考える。

抑肝散加陳皮半夏は抑肝散と同じ生薬構成と薬用量に陳皮と半夏を加味した方剤であるため、消化機能の低下しているDLBやADのBPSDや、小児精神科領域のみならず、ストレスにさらされ、胃腸虚弱で、湿痰になって発症した身体的・精神的不調に幅広く適応されて良い方剤と考え

図 抑肝散加陳皮半夏、二陳湯、六君子湯の構成生薬



る。経験的には婦人科的不定愁訴や月経前症候群などにも用いて良い手ごたえを得ている。小山は加味逍遙散の原方である逍遙散との類似性は高く、白朮の入った抑肝散は逍遙散の加減方と考えられるといい¹³⁾、三浦らが、加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏の用い方の違いを丁寧に論じているのも当然であり、臨床の現場に大いに役立つ¹⁸⁾。

おわりに

ドネペジル塩酸塩と抑肝散加陳皮半夏とクエチアピンフマル酸塩を用いて、DLBのBPSDと自律神経諸症状が著明に改善した2症例を提示した。今日の高齢化社会では、認知症に罹患している人の数は増えるばかりである。認知症のBPSDで介護者の負担と本人の症状が軽減し改善するように、認知症を正しく診断し、DLBのBPSDと自律神経症状を早期に治療することが肝要である。

【参考文献】

- 1) 小阪憲司 ほか: レビー小体型認知症の臨床, 医学書院, 第1版: 2010
- 2) 小阪憲司: レビー小体型認知症は第2の認知症, phil漢方, 51: 26-29, 2014
- 3) 小阪憲司 ほか: レビー小体型認知症に対する薬物療法, 精神医学, 56 (3): 191-197, 2014
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 古屋智英 ほか: 抑肝散の投与で幻視が消失したレビー小体病の3症例, 精神医学, 49 (4): 417-420, 2007
- 7) 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
- 8) 松橋和彦: 補気剤による白朮の重要性, phil漢方, 43: 26-28, 2013
- 9) 江部洋一郎 ほか: 経方薬論, 東洋学術出版, 第1版: 94-96, 2001
- 10) 宮澤仁朗: アルツハイマー型認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の可能性, phil漢方, 32: 22-24, 2010
- 11) 神戸中医学研究会訳・編: 漢薬の臨床応用, 医歯薬出版株式会社, 第1版: 313-429, 1981
- 12) 川嶋浩一郎: 漢方エキス剤をより効果的に運用するために - 白朮と蒼朮による漢方薬の違い -, WE, 18: 2-4, 2007
- 13) 小山誠次: 古典に基づくエキス漢方方剤学, メディカルユーコン, 第1版: 607-615, 1998
- 14) 牧野利明: 漢方薬理・最前線 六君子湯2, phil漢方, 47: 9-11, 2014
- 15) 氏家 武: 児童精神科疾患に対する抑肝散加陳皮半夏の効果について, phil漢方, 32: 18-19, 2010
- 16) 伊藤忠信: 抑肝散加陳皮半夏および柴胡加竜骨牡蠣湯の中枢機能調節に対する作用, Prog Med, 17: 823-830, 1997
- 17) 伊藤 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用 - 抗不安作用に関して -, phil漢方, 46: 26-28, 2014
- 18) 三浦於菟 ほか: ストレスに起因する疾患・病態に対する漢方薬の有用性 - 加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏を中心に -, phil漢方, 47: 3-8, 2014