

認知症周辺症状に対する 抑肝散加陳皮半夏の有効性解明に向けて —白朮の抗幻覚作用について—

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 村山 千明、範本 文哲

はじめに

認知症では記憶障害や失語、失行などの中核症状に加え、幻覚、妄想、徘徊、うつ、不安、攻撃といった周辺症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD) を呈することが少なくない。特に、老年期認知症の約30～40%で何らかの幻覚や妄想が認められる。アルツハイマー型認知症では、初期には3.3～9.1%で幻覚症状が認められ、中期以降になると幻覚の頻度が増加するとされている^{1, 2)}。また、レビー小体型認知症はもっともBPSDが起りやすい認知症であり、約80%の患者において幻覚症状が認められるため^{3, 4)}、早期治療が重要である。また、BPSDは家族や介護者にとっても大きな負担となり、介護負担の軽減を図るためにもBPSDの対策が必要とされる。従来、BPSDの治療には非定型抗精神病薬が使用されてきたが、効果の不確実性や副作用などの理由で、2005年のアメリカ食品医薬品局 (FDA) の警告以降は慎重投与がなされている。

一方、漢方処方の抑肝散およびその加減処方 (抑肝散加陳皮半夏・抑肝散芍薬黄連) は神経過敏、焦燥、不眠などといった精神症状の治療に用いられてきた。近年、抑肝散と抑肝散加陳皮半夏は認知症におけるBPSDの治療にも使用されており、良好な治療効果を示すため大いに注目を集めている⁵⁻⁸⁾。特に抑肝散加陳皮半夏は抑肝散に陳皮・半夏といった悪心・嘔吐・胃内停水などの消化器症状改善作用を有する生薬を加えることにより、高齢者や消化器症状のある患者には使用しやすい処方と言われている⁸⁾。当研究グループは、これらの臨床報告を踏まえてBPSDに対する抑肝散または抑肝散加陳皮半夏の有効性の解明に向けて不安や幻覚などの基礎薬理研究を始めた。まず、両処方の生薬構成の違いに着目し、白朮、陳皮および半夏について不安や幻覚の実験動物モデルを用いてその薬理作用を検討している。

これまでにストレスが誘発する実験動物の不安様症状に対

する陳皮やその主成分であるヘスペリジンの抑制作用を報告してきた⁹⁾。また、正常若齢マウスまたは老化促進マウス (SAMP6) に幻覚剤の一種である2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) を投与することによって惹起された特異的な首振り運動 (head-twitching response: 幻覚様症状) に対する、抑肝散加陳皮半夏および白朮の抗幻覚作用を日本薬学会第134年会に発表した¹⁰⁾。本稿では、これらの報告に加えて国際専門雑誌『Molecules』に掲載された白朮およびその主成分の一つであるアトラクチレノリドⅢ (atractylenolide Ⅲ) の抗幻覚作用の検討成果¹¹⁾ならびに最近得られた実験結果の一部を簡単に紹介する。

実験方法

DOI誘発幻覚様症状モデルの作製には、5週齢のICR系雄性マウスまたはSAMP6マウスに生理食塩水に懸濁したDOI 1mg/kgを腹腔内投与後直ちにマウスを観察用プラスチック製ケージ (17.2×24.0×12.9cm) に入れ、5分間馴化した後、5分間の首振り運動回数を幻覚の指標として目視ならびに映像解析にて計測した (図1)。

被検薬の反復投与法は図1に示すように抑肝散加陳皮半夏エキス (200、400、800mg/kg) または白朮エキス (20、100および500mg/kg)、対照群として0.5% CMC-Na溶液を14日間経口投与した。なお、atractylenolide Ⅲは白朮エキス中の含量に基づいて用量0.03、0.15および0.75mg/kgを用いた。当該化合物はコーン油に溶解し、その際に対照群にはコーン油のみを14日間経口投与した。

結果および考察

予備検討ではマウスにDOIを投与することにより、特異な

図1 DOI誘発幻覚症状モデル作製および反復投与法

被検薬の経口投与

- 抑肝散加陳皮半夏エキス (200, 400, 800mg/kg)
- 白朮エキス (20, 100, 500mg/kg)
- atractylenolide Ⅲ (0.03, 0.15, 0.75mg/kg)



ICRマウス♂, 5週齢

首振り運動 (head-twitching response, HTR)

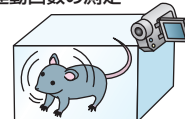
DOIをマウス・ラットに投与すると、特異的な首振り運動がみられ、幻覚剤の幻覚作用の強度に相関していると報告されている。

幻覚剤の腹腔内投与

- DOI (1mg/kg)



首振り運動回数の測定



14日間投与

5分間馴化

5分間のHTRを測定

首振り運動が誘発された。さらに陽性対照のケタンセリン (ketanserin、セロトニン受容体拮抗薬) は有意にマウス首振り運動回数を減少させたことから、このモデルにおいて抗幻覚作用の評価が可能であることを確認できた (data not shown)。そこで、当該モデルを用いて反復投与による抑肝散加陳皮半夏エキスの薬理作用を検討したところ、いずれの用量 (200、400、800mg/kg) においてもマウス首振り運動が有意に抑制された (図2)。さらに、首振り運動の抑制作用は老化促進マウスSAMP6モデルにおいても確認されたことから、抑肝散加陳皮半夏エキスは抗幻覚作用を有することが示唆された。

続いて、DOI誘発正常若齢マウスの幻覚モデルにおける白朮、陳皮、半夏の抗幻覚作用を調べたところ、白朮のみが用量依存的にマウス首振り運動回数を抑制した (図3)。また、その主成分の一つであるatractylenolide Ⅲもマウス首振り運動回数を、特に0.15と0.75mg/kgの用量において有意に減少させた。このことから、白朮の抗幻覚作用はatractylenolide Ⅲに由来するものと考えられる。

白朮には豊富な精油成分が含まれていることが知られており、その精油成分は主にセキステルペンのアトラクチロン (atractylone) であるが、非常に不安定なため、空気に曝露されると速やかにatractylenolide Ⅰ、Ⅱ、Ⅲに酸化され、主にatractylenolide Ⅲに変化する。さらにその後の検討において、atractylenolide Ⅲのみならず、これらの化合物も抗幻覚作用を示したことから、構造式上の違いが薬理作用の強さに影響を及ぼすことが明らかとなった。現在これらの結果を続報として投稿準備中である。

興味深いことに、atractylenolide Ⅲの化学構造をセロトニンの構造と重ねて比較したところ、atractylenolide Ⅲ構

造中のB-C環 (butenolide) はセロトニンのような平面構造ではないものの、類似した構造であることが分かった (図4)。

幻覚の発症機序の詳細は明らかになっていないが、ドーパミン系やセロトニン系神経の興奮が関わっていると考えられている。したがって、この構造上の類似性からatractylenolide Ⅲはセロトニンの作用の拮抗、即ちアンタゴニスト様の活性を有することが示唆された。さらに、構造上の類似性からセロトニンと同様の薬理作用を有することも推察できる。

セロトニン受容体には5種類のサブタイプがあり、そのうち、脳内では神経抑制作用を有するセロトニン5-HT_{1A}受容体と神経興奮作用の働きを示す5-HT_{2A}の2種類の受容体の働きによってセロトニン神経系のバランスが保たれている。よって、atractylenolide Ⅲはこれらの受容体に部分的に作用し、結果として神経興奮を抑制したと推察される。言い換えれば、白朮の化学成分は“セロトニンシステムスタビライザー (serotonin system stabilizer)”のような作用を有するかもしれない (図5)。現在、これらを検証するため、セロトニン受容体結合性や脳中セロトニン受容体発現への影響などの研究を進めている。

まとめ

今回、セロトニン5-HT_{2A}受容体作動薬であるDOIにより誘発した幻覚症状に対して、白朮およびその主要成分であるatractylenolide Ⅲの抑制作用が認められたことから、抑肝散加陳皮半夏の抗幻覚作用に寄与していることが示唆された。一方、陳皮および半夏は抗幻覚作用を示さなかった。また、白朮の活性成分であるatractylenolide Ⅲはセロトニンの構

図2 抑肝散加陳皮半夏の抗幻覚作用

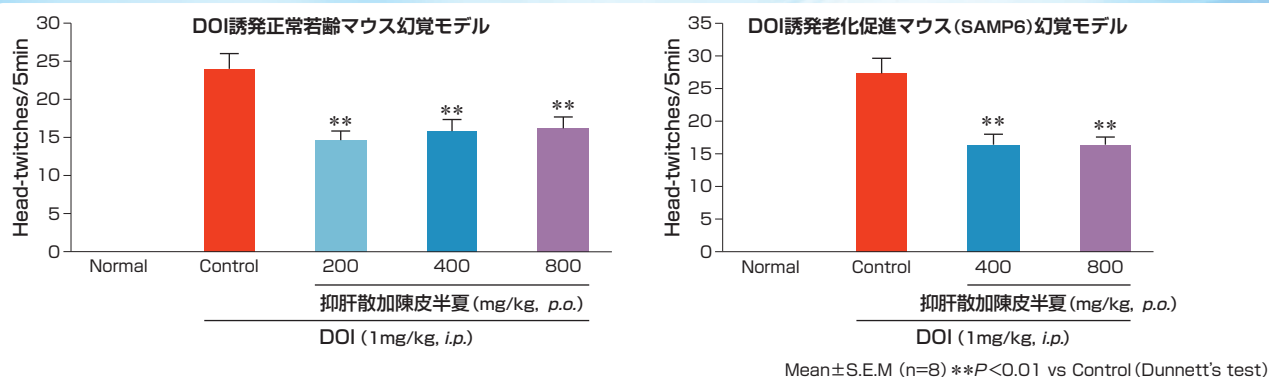
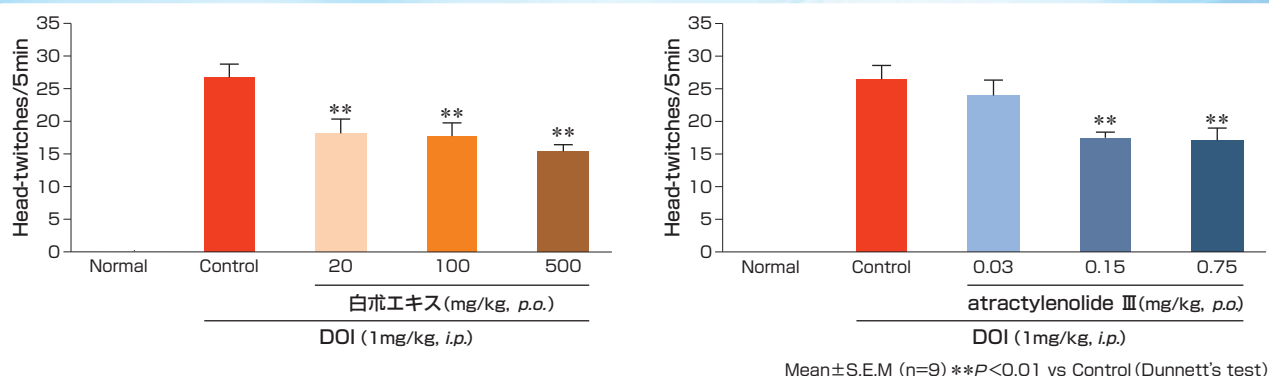


図3 DOI誘発正常若齢マウス首振り運動回数に対する白朮エキスおよびatractylenolide Ⅲの抑制作用



造上の類似性から、部分的にセロトニン拮抗または作動作用を有するのではないかと推察された。

冒頭に述べたように、我々はストレスが誘発する実験動物の不安様症状に対する陳皮やその主成分であるヘスペリジンの薬理作用を検討した結果、陳皮とその主成分のヘスペリジンは陽性対照のフルオキサセチン(選択的セロトニン再取り組み阻害薬、SSRI)と類似の薬理作用を示したこと⁹⁾、抑肝散加陳皮半夏のBPSD改善作用は単一生薬の薬理作用によるものではなく、白朮や陳皮などの多数の生薬によるものと考えられる。最近、抑肝散加陳皮半夏の構成生薬の一つである釣藤鈎が5-HT_{1A}受容体に対してパーシャルアゴニスト作用を

有すると報告されているため¹²⁾、現在、DOI誘発マウス幻覚様症状モデルにおける釣藤鈎の薬理作用を検討中である。

脳内にはセロトニン、アセチルコリン、ドーパミン、グルタミン酸などの神経伝達物質があり、正常な神経活動を維持するには脳細胞内外におけるこれらの神経伝達物質の濃度が一定程度にバランスよく保たれることが必要である。しかし、認知症の発症に伴って脳内の神経伝達物質にも変化や異常が生じ、多彩な周辺症状の発生はこれらの神経伝達物質の不均衡が大きく関与している。言うまでもなく、単一作用点の従来の抗精神病薬はBPSDに奏効し難いことが予想できる。言い換えれば、“orchestrated”(巧みに組み合わせられる)漢方処方では複数の作用点に働き、生体の複雑な症状を改善していると考えられる。もちろん、すべての構成生薬の活性成分や薬理作用の解明は極めて困難であるが、漢方処方の薬効機序を理解するにはこのような基礎研究が不可欠である。

図4 セロトニン (serotonin) との構造的類似性による atractylenolide Ⅲ 抗幻覚様作用機序の推定

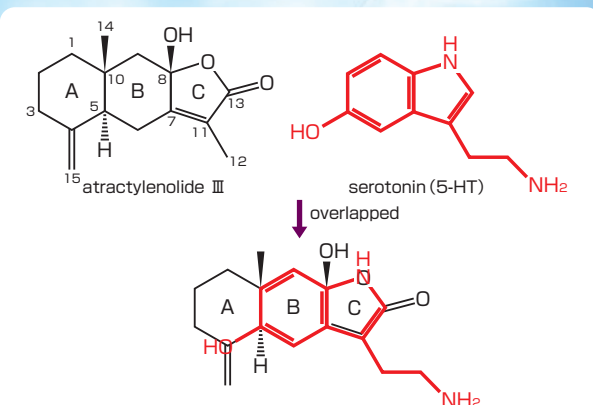
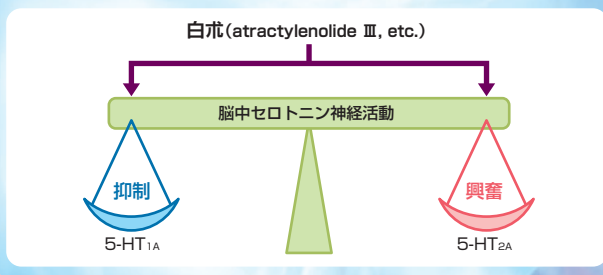


図5 セロトニン受容体との結合によるセロトニン神経活動バランス維持への寄与(推定)



【参考文献】

- 1) Stavitsky, K., et al.: The progression of cognition, psychiatric symptoms, and functional abilities in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. Arch. Neurol., 63: 1450-1456, 2006
- 2) Engelborghs, S., et al.: Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective, longitudinal Belgian study. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 20: 1028-1037, 2005
- 3) 長瀬康弘: レビー小体型認知症のBPSD, 老年精神医学雑誌, 21 (8): 858-866, 2010.
- 4) Nagahama Y., et al.: Classification of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. Am. J. Geriatr. Psychiatry, 15: 961-967, 2007
- 5) Iwasaki K., et al.: Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. Psychogeriatrics, 12: 235-241, 2012
- 6) 馬込 敦: 認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果 - 東洋医学の観点も加えて -, 精神科, 18 (1): 108-114, 2011
- 7) 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臨床的検討, 精神科, 14 (6): 535-542, 2011
- 8) 小坂憲司: レビー小体型認知症に対する抑肝散・抑肝散加陳皮半夏の効果, Modern Physician, 30 (9): 1158-1160, 2010
- 9) 伊東 彩 範本文哲: 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
- 10) 村山千明 ほか: DOI誘発幻覚様症状モデルにおける抑肝散加陳皮半夏の抗幻覚作用について, 日本薬学会第134年会, P169, 28pmM-211, 2014
- 11) Murayama C., et al.: Pharmacological effects of "Jutsu" (Atractylodis rhizome and Atractylodis lanceae rhizome) on 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI)-induced head twitch response in mice (I), Molecules, 19: 14979-14986, 2014
- 12) 今村幸子 ほか: 抑肝散アルカロイド成分・ガイシツジンメチルエーテルの血液および脳内検出と血液脳関門透過性, Dementia Japan, 24 (3): 200, 2010

Books

寺澤 捷年 著

『漢方開眼 わが師・藤平健先生』

寺澤捷年先生の新著が出版されました。寺澤先生の漢方の師である藤平健先生が漢方に開眼するまでの道程を取り上げた内容となっています。

恩師・藤平健先生の自叙伝と寺澤先生ご自身の記憶を中心に、史実を追いながら新たに湧き上がってきた疑問について調査を試み、謎を解明して行くという手法で物語が展開されているのが特徴です。「感想」、「疑問」、「調査結果」等の見出しをつけられているので、まるで論文を読むような印象で、一般の小説に無い新鮮さを感じさせる文体になっています。

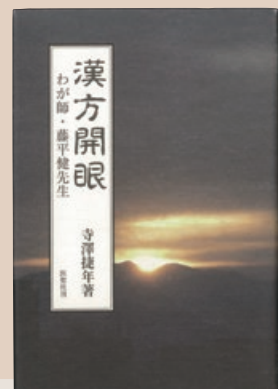
わが国において漢方が絶滅を免れて復活に

至る背景には世界情勢の変化があったこと、そんな時勢に藤平先生が漢方の道に入ったきっかけは数冊の漢方雑誌を読んだことであったことなどが述べられており、意外性や偶然性が重なって歴史が生まれることが分かります。

その後、藤平先生は千葉古方派の中心的人物となって行きますが、その途上に次々と重要な人物が登場します。それらの人々の事績も章を立てて説明されていて、読者は多角的な視点から時代を把握することができるようになっていきます。中でも、千葉古方派を指導された奥田謙蔵先生の章では、奥田先生が吉益東洞につながる家系であったことが紹介されていますが、時代を超えた日本漢方の不思議な縁とともに千葉古方派の力強さを感じます。

現在、本書はFAXで下記へご注文ください。

FAX: 03-3265-5995 東亜医学協会



著 名: 漢方開眼
わが師・藤平健先生
出版社: (株)医聖社
定 価: 1,200円+税
体 裁: B5版165頁
刊行日: 2014年11月7日