

第34回日本認知症学会学術集会 ランチョンセミナー レポート BPSD治療における 抑肝散加陳皮半夏の位置付け

【座 長】 日本赤十字社前橋赤十字病院 神経内科 部長

針谷 康夫 先生

【演 者】 横浜新都市脳神経外科病院 内科・認知症診断センター 部長

藤田保健衛生大学 救急総合内科 客員准教授

眞鍋 雄太 先生



眞鍋 雄太 先生



針谷 康夫 先生

認知症症状の進行を抑制する薬剤の登場により、認知症の薬物治療は着実に進歩している。しかし、患者の介護負担の大きな要因であるBPSDの治療には未だ課題は多い。横浜新都市脳神経外科病院 認知症診断センター部長の眞鍋雄太先生は、BPSD治療における漢方薬の有用性に着目し、抑肝散加陳皮半夏の可能性について検討されている。去る10月4日に開催された第34回日本認知症学会学術集会 ランチョンセミナーでは、日本赤十字社前橋赤十字病院 神経内科部長の針谷康夫先生を座長に、眞鍋先生が「BPSD治療における抑肝散加陳皮半夏の位置付け」をテーマに、現在検討中の臨床試験成績を交えて講演された。

● 認知症性疾患におけるBPSD治療の現状

BPSDの薬物治療は、従来のD₂受容体遮断薬よりコリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)が合理的な選択であると報告されて以降¹⁾、ChEIが主流となっている。しかしChEIは、「認知症疾患治療ガイドライン2010」では認知機能障害の治療における推奨グレードはAだが、BPSDの治療では「グレードなし」である。また、BPSDの各症状に有効な治療薬として、ChEI、非定型抗精神病薬、抗うつ薬、トラゾドン、ベンゾジアゼピン系薬物や抑肝散が推奨されているが、いずれもグレードはない。

レビー小体型認知症(DLB)のBPSD治療については、ChEIの推奨グレードはBとされ、ほかに非定型抗精神病薬と抑肝散が推奨(グレードC1)されている。しかし、DLBのBPSDに対するChEIの効果を検討したわれわれの報告では、NPIの10項目中、不安、多幸、脱抑制、易怒性では改善は認められなかった²⁾。また、NMDA受容体拮抗薬のBPSDに対する有用性を示す報告はあるが³⁻⁵⁾、無為やうつ症状の改善度は低い。うつ症状については、McKeithらはSSRI・SNRIを推奨しているが⁶⁾、有用性を示す体系化された検討結果は報告されていない。不安や焦燥などのセロトニン(5-HT)関連症状に対してはChEIの有用性は低い。このようにBPSD治療における課題が多い中で、漢方薬の有用性が注目されている。

● BPSD治療における抑肝散・抑肝散加陳皮半夏

抑肝散は、神経症・不眠症・小児の疳症や夜泣きの効能を有する漢方薬である。主薬である釣藤鈎は、5-HT_{1A}受容体へのpartial agonist作用による不安・焦燥感の改

善、5-HT_{2A}受容体のdown regulation作用による幻覚の緩和、さらにNMDA受容体への作用を有しており、BPSD治療薬としての有用性が報告されている⁷⁻¹¹⁾。

抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散に陳皮と半夏を加味した処方である。陳皮には、摂食促進ペプチドであるグレリンの分泌促進、ミエリンの再生化、抗不安作用を有する「ヘスペリジン」¹²⁾、記憶障害改善作用、コリン作動性神経の変性抑制作用、Aβの蓄積抑制作用、Aβの神経毒性抑制作用を有する「ノビレチン」が含有されている。このように抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散の作用に抗不安作用が増強され、さらに消化器症状の改善作用が加味された処方であり、BPSDに対するより高い有用性が期待される。

● 自験からみる抑肝散加陳皮半夏の可能性

BPSD治療における抑肝散加陳皮半夏は、低用量(3.75g; クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(KB)の

- 認知症性疾患のBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏の有用性と安全性の検討。
下位項目：特に5-HT関連の不安や焦燥での改善効果について検討。
- MMSE、NPI-10、Zarit8を用い、0週/2週/6週で評価。
0~2週は3.75g/日、NPI-10のいずれかで6以上の項目がある場合、7.5g/日へ増量し、さらに4週間観察。
- 2step法を用いる理由：抑肝散2.5g/日で有意差はなかったため、抑肝散加陳皮半夏3.75g/日ではどうかを検討した。
- 対象症例は神経変性性認知症性疾患
- 目標症例数 100症例
- K値の変動、浮腫等有害事象の検討

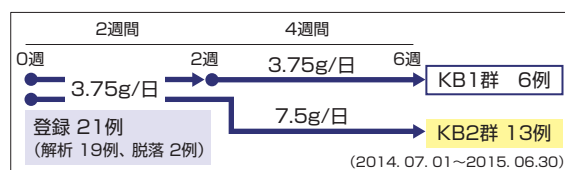


図1 抑肝散加陳皮半夏のBPSDにおける有用性の検討

1包)でも有用である印象を持っている。さらに、抑肝散加陳皮半夏の8週間投与で、アルツハイマー型認知症(AD)患者の不安や焦燥に有効であることが報告されており¹³⁾、自験例でもADに伴う不安・焦燥、DLBに伴う幻視や妄想に対する効果を実感している。1包3.75gであることから、全量服用の場合でも1日2回服用という手軽さもある。

そこでわれわれは、抑肝散加陳皮半夏のBPSDに対する有用性について、多施設での検討を開始した(図1)。現在の登録症例は21例(解析可能症例 19例)であり、投与量別では、3.75g/日群(以下、KB1群)は6例、7.5g/日への増量群(以下、KB2群)は13例である。

全症例の検討では、NPIスコアは2週・6週のいずれの時点においても有意に低下し、投与法を問わず有意に改善した。投与パターン別の検討ではいずれも有意な改善が認められた。KB1群は特に0~2週での改善が顕著であり、6週までその効果が維持されていた。KB2群は0~6週、2~6週で有意差が認められ、少量で効果が不十分な場合には、増量で効果が得られる可能性が示唆された(図2)。症状別では興奮と異常行動で有意差が認められた。不安や易刺激性では有意差がなかったが、有訴例における症状別の推移では、不安・易刺激性などの症状はKB1群で改善の傾向がみられた(図3)。

以上の結果から、抑肝散加陳皮半夏はいずれの投与量でもBPSDに有用であった。3.75g/日で改善効果が期待されることから、介護者の負担軽減と服薬コンプライアンスの向上が期待できる。今後、症例を蓄積することで、症状別・疾患別の検討を加え、BPSDに対する抑肝散加陳皮半夏の有用性をより客観的に評価したいと考えている。

(自験の結果については現在老年精神医学雑誌に投稿中)

● まとめ

抑肝散加陳皮半夏は、BPSDに対して有用である可能性が示唆されている。特に、従来の治療薬では満足な効果が得られていない不安・焦燥などの5-HT系の症状に対して低用量で有効であることが期待される。

BPSD治療において、治療目標とするBPSDの種類によって適切な薬剤を選択することが重要であり、抑肝散加陳皮半夏は有効な選択肢になりうると考えている(図4)。

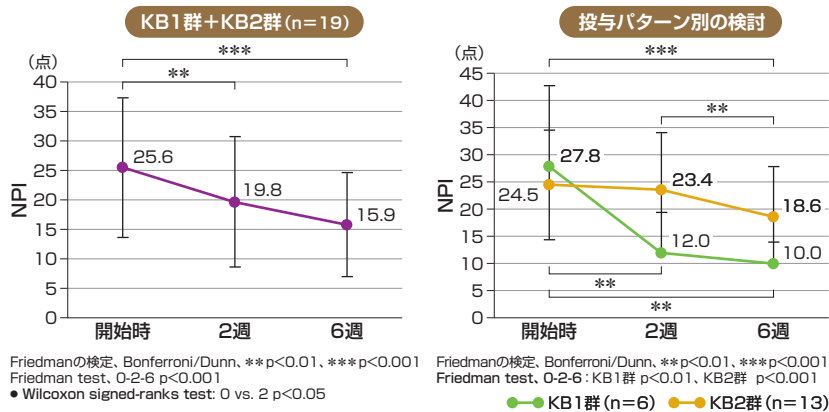


図2 NPIスコアの推移

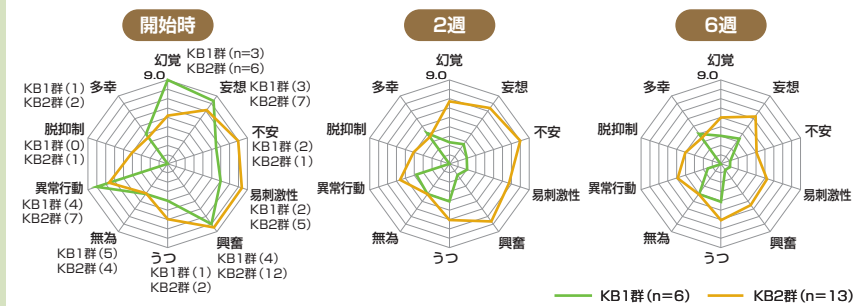


図3 有訴例における症状別の推移

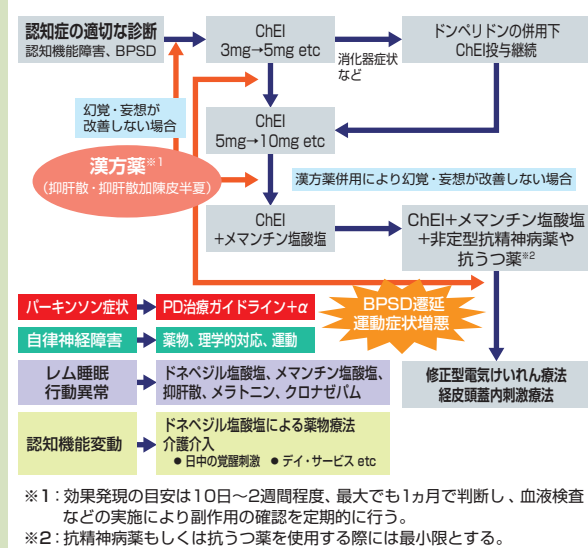


図4 BPSD標準治療シンプルチャート(私見)

【参考文献】

- 1) McKeith I, et al.: Lancet, 356: 2031-2036, 2000
- 2) Manabe Y, et al.: Psychogeriatrics, 2015 Jul 16. doi: 10. 1111/psyg. 12140. [Epub ahead of print]
- 3) Maidment ID, et al.: Ann Pharmacother, 42: 32-38, 2008
- 4) Lockhart IA, et al.: Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 1: 212-227, 2011
- 5) Maidment ID, et al.: Ann Pharmacother, 42: 32-38, 2008
- 6) McKeith IG, et al.: Neurology, 65: 1863-1872, 2005
- 7) Iwasaki K, et al.: J Clin Psychiatry, 66: 248-252, 2005
- 8) Monji A, et al.: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 33: 308-311, 2009
- 9) Mizukami K, et al.: Int J Neuropsychopharmacol, 12: 191-199, 2009
- 10) Iwasaki K, et al.: Psychogeriatrics, 12: 235-241, 2012
- 11) Iwasaki K, et al.: J Am Geriatr Soc, 59: 936-938, 2011
- 12) Ito A, et al.: Molecules, 18: 10014-10023, 2013
- 13) 宮澤仁朗: 精神科, 14: 535-54, 2009