

脳神経外科領域における 漢方治療の可能性

—特に認知症の漢方治療を中心に—

くどうちあき脳神経外科
クリニック 院長
工藤 千秋 先生

熊本赤十字病院
内科・総合診療科 副部長
加島 雅之 先生

認知症の患者数は2025年には700万人を超えるとの推計値が公表されており、高齢化が急速に進行するわが国において認知症対策は喫緊の課題となっている。認知症治療の薬物療法について「認知症疾患治療ガイドライン2010」では、ドネペジル塩酸塩などの西洋薬に加え、漢方薬も推奨されており、その効果に期待が寄せられている。そこで今回は、脳神経外科をご専門に漢方治療を積極的に取り入れておられる くどうちあき脳神経外科クリニック 院長の工藤千秋先生をお招きし、認知症を中心とした脳神経外科領域における漢方治療の可能性をテーマに、熊本赤十字病院 内科・総合診療科副部長の加島雅之先生とご対談いただいた。

I 認知症の漢方治療

『医・食・住』の食から認知症の治療を考える

加島 脳神経外科領域の疾患に対する漢方療法の可能性を考える上で、漢方治療が広く取り入れられている認知症について考えたいと思います。ご専門のお立場から工藤先生に、認知症の定義と最近の知見に基づく漢方治療について解説をお願いします。

工藤 認知症は従来から「もの忘れ」が主体の疾患と言われてきました。しかし、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5版(DSM-5)では「(精神疾患や意識障害ではなく、)独居に手助けが必要なレベルにまで認知機能が低下した状態」と定義されています。しかも、2011年にNational Institute on Aging-Alzheimer's

Association group (NIA-AA) から提唱された認知症の診断基準でも、「仕事や日常生活に支障」、「以前の水準に比べ遂行機能が低下」の2項目が認知機能低下の上位に位置しています。このように認知症は単に認知機能が低下しただけでなく、患者さんの日常生活に支障をきたす疾患と位置づけられています。

認知症の症状には中核症状と周辺症状(Behavioral and psychological symptoms of dementia; 以下、BPSD)があることはご存じのとおりですが、中核症状には記憶障害や実行機能障害など5つの症状、BPSDには妄想や幻覚など9つの症状があり、いずれの症状も患者さんご本人だけでなくご家族や介護者にとっても非常に困る症状です。私はこれを覚えやすいように『悟空(5-9)の法則』と呼んでいます。

当院は脳神経外科を標榜していますが、私は患者さんが本当に健康になっていただくためには患者さんの身体をトータルに診ることが必要と考え、常に患者さんの『医・



加島 雅之 先生

2002年 宮崎医科大学 医学部（現：宮崎大学医学部）卒業
同 年 熊本大学医学部 総合診療部 入局
2004年 沖縄県立中部病院 総合内科 国内留学
2005年より現職
2006年 亀田総合病院 感染症科 国内留学

食・住』に注目しています。中でも認知症の治療においては、『食』として温州ミカンの皮である陳皮が、脳の活動性に好影響を及ぼすことが報告されています。

陳皮の成分が認知症に好影響

加島 陳皮に関する知見を、先生のご研究も含めて紹介してください。

工藤 陳皮の成分は主にノビレチン、ヘスペリジンとナリルチンです。ノビレチンには、記憶障害改善作用、脳コリン作動性神経の変性抑制作用、脳内でのアミロイドβ(Aβ)タンパク質の蓄積抑制作用、Aβの神経毒性抑制作用が報告されています^{1, 2)}、ヘスペリジン・ナリルチンにはミエリンの再生作用が報告されています^{3, 4)}。

加島 陳皮は私が好きな生薬の一つです。気分を調整する作用もありますが、主に消化管の調整作用を期待しています。精神神経系に対する作用についてはさほど期待していなかっただけに、新たな漢方医学の前進を感じました。

工藤 加島先生のご指摘のように、陳皮は消化器症状の改善作用を期待して使用されていますが、私は「脳腸相関」に着目して、陳皮のアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)に及ぼす影響について検討しています。その一つが、ADの発症メカニズムにおける陳皮の役割です。

ADの発症メカニズムは「アミロイドカスケード仮説(Aβ仮説)」⁵⁾が主流となっていますが、最近では可溶性Aβオリゴマーの病態への関与が注目されています。可溶性Aβ

オリゴマーの産生と凝集塊の形成にはミエリン塩基性タンパク(Myelin basic protein; MBP)が中心的な役割を担っていますが、MBPの産生が加齢に伴って減少することで神経細胞が脱ミエリン化し、その結果、可溶性Aβオリゴマーの産生が増加して神経機能障害をきたすという「ミエリン仮説」をわれわれは提唱しています(図1)⁴⁾。そして、MBPの活性化に関与する生薬として陳皮に着目しました。

陳皮を老齢マウスに2ヵ月間投与したところ、脳梁におけるミエリンの変性が抑制された顕像が得られ、陳皮のミエリン保護作用が明らかとなりました。さらに、ADのモデルマウスに人參養栄湯を2ヵ月間投与したところ、老化による脱ミエリン化が抑制される顕像が得られました(図2)⁴⁾。これらの結果から、ヘスペリジンやナリルチンがミエリン形成のトリガー分子であるFcRγ/Fynを活性化することでMBPの発現レベルを上昇させ、ミエリンが再形成されることが明らかとなり(図3)⁴⁾、認知症の治療における陳皮の可能性が示唆されました。

加島 非常に興味深いデータです。認知症患者さんに対する人參養栄湯の効果については、検討されていますか。

図1 ADの発症メカニズム —ミエリン仮説—

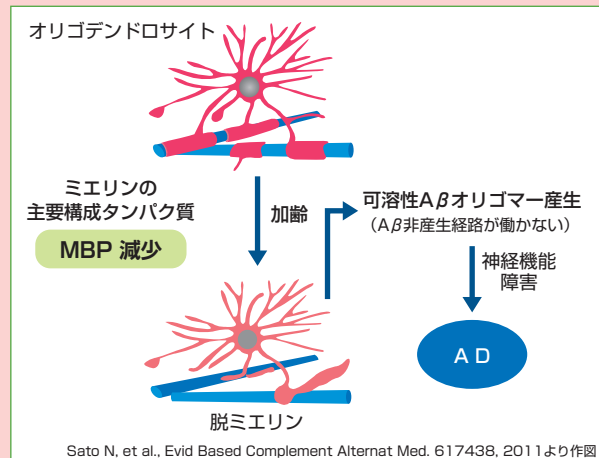
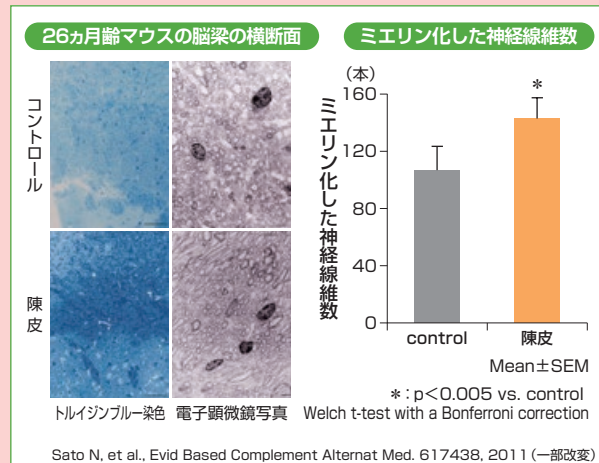


図2 老化による脱ミエリンに対する陳皮の再生作用



工藤 私は以前から、人參養榮湯を消化器症状の改善や止咳を目的に処方していました。ところが、人參養榮湯を服用していると「身体が温まって咳が止まる」、「症状が改善しても続けて飲みたい」とおっしゃる患者さんが多くいらっします。このような患者さんの多くは後期高齢者ですが、皆さん非常に生き生きされています。一方で、服

図3 ADに対する人參養榮湯の推定作用メカニズム

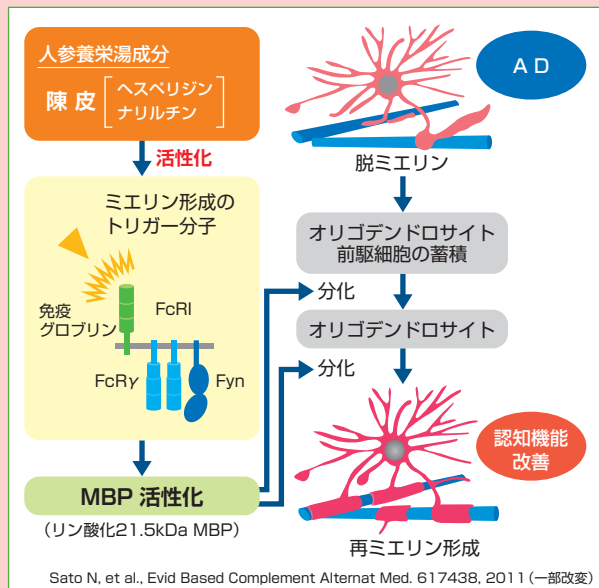
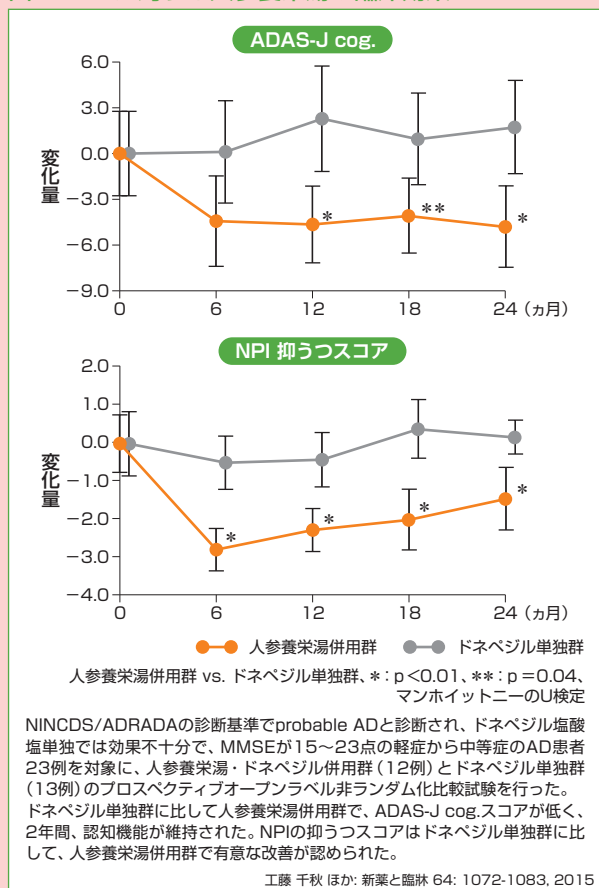


図4 ADに対する人參養榮湯の臨床効果



工藤 千秋 先生

1985年 島根医科大学 医学部 (現: 島根大学医学部) 卒業
1985年 東邦大学医学部大学院
同 年 鹿児島市立病院脳神経外科
脳疾患救命救急センター 国内留学
1993年 英国バーミンガム大学脳神経外科 留学
1995年 労働福祉事業団 (現: 独立行政法人 労働者健康福祉機構) 東京労災病院 脳神経外科 副部長
2001年 くどうあちあ脳神経外科クリニック 開設

用を中止された患者さんは元気がなく、気持ちの落ち込みがあるというように、人參養榮湯の服用の有無での患者さんの状態の違いを実感していました。

そこで、軽症から中等症のAD患者さんで、ドネペジル塩酸塩 (以下、ドネペジル) の単独投与では効果不十分の23例を対象に、ドネペジル・人參養榮湯併用群とドネペジル単独群の2群を比較検討しました。その結果、人參養榮湯が認知症の中核症状とうつ気分を改善することを確認し、人參養榮湯の効果を実感しました (図4)⁶⁾。

認知症治療における抑肝散加陳皮半夏の可能性

加島 認知症のBPSDに対して抑肝散が有効であることが明らかにされており⁷⁾、さらに抑肝散に化痰・止嘔の効能を有する陳皮と半夏が加味された抑肝散加陳皮半夏の効果についても注目されています。陳皮は工藤先生のご説明のように精神神経系に対する作用が明らかにされていますが、半夏も古来より脳卒中の急性期やある種の頭痛疾患、めまいにも用いられていたことから、中枢神経系に対する作用を有する可能性があると思います。

工藤 抑肝散加陳皮半夏は、すでにBPSDに対して有効性が明らかにされている抑肝散に、消化器症状の改善作用を有する陳皮と半夏が加味されていますから、たとえばドネペジルなどの西洋薬の効果が不十分で、さらに消化器症状などの副作用で西洋薬の継続服用が困難な場合、抑肝散加

陳皮半夏を併用することで西洋薬の継続使用が可能になり、西洋薬の効果を引き出すことにつながるといったメリットが考えられます。さらに、抑肝散加陳皮半夏にはコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性の上昇作用⁸⁾、陳皮がAβによる神経細胞突起の萎縮および細胞生存率の

減少を抑制することが明らかにされていますから⁹⁾、BPSDだけでなく中核症状への効果も期待できると思います。

加島 抑肝散加陳皮半夏の臨床効果に関する報告を紹介してください。

工藤 宮澤先生の報告によると¹⁰⁾、ドネペジルの効果が不十分か消化器系の副作用により継続服用が困難な症例に抑肝散加陳皮半夏(KB-83)を8週間併用したところ、ADLを低下させることなくBPSDのスコアの有意な改善が認められ(図5)、さらに悪心・嘔吐、食欲不振や胃部不快感などの消化器症状の改善も認められました。この結果から、抑肝散加陳皮半夏は介護者の負担軽減やストレスの緩和にも寄与することが考えられますし、さらにドネペジルの服薬コンプライアンスが向上することによってドネペジルの効果を引き出すこともできると考えられます。

加島 抑肝散は少し苦みがあって飲みにくい処方ですし、胃腸障害が現れることもあります。陳皮と半夏を加えることで服用しやすくなるだけでなく、中枢神経系への作用も期待できることから、より効果が高まる可能性があると思います。

工藤 さらに藤田先生らの報告によると¹¹⁾、体力中等度で消化器が弱く疲れやすい、怒りやすい、イライラなどの軽い精神症状を有する患者さんに抑肝散加陳皮半夏(KB-83)を4週間投与したところ、ADAS-J cog.が有意に低下しました。対照群では変化がなかったことから、抑肝散加陳皮半夏の中核症状に対する効果も示唆されました。しかもこの報告では、光トポグラフィーを用いて脳血流の状態を観察していますが、特に左脳の血流が対照群に比して有意に改善しました(図6)。

加島 陳皮と半夏を加味したことによる影響が大きいと

図5 抑肝散加陳皮半夏のADに対する有効性(1)

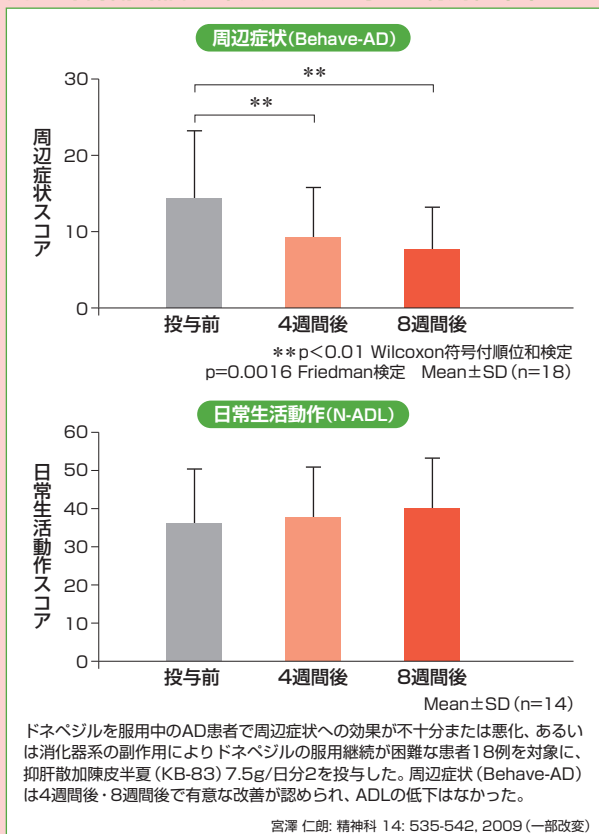
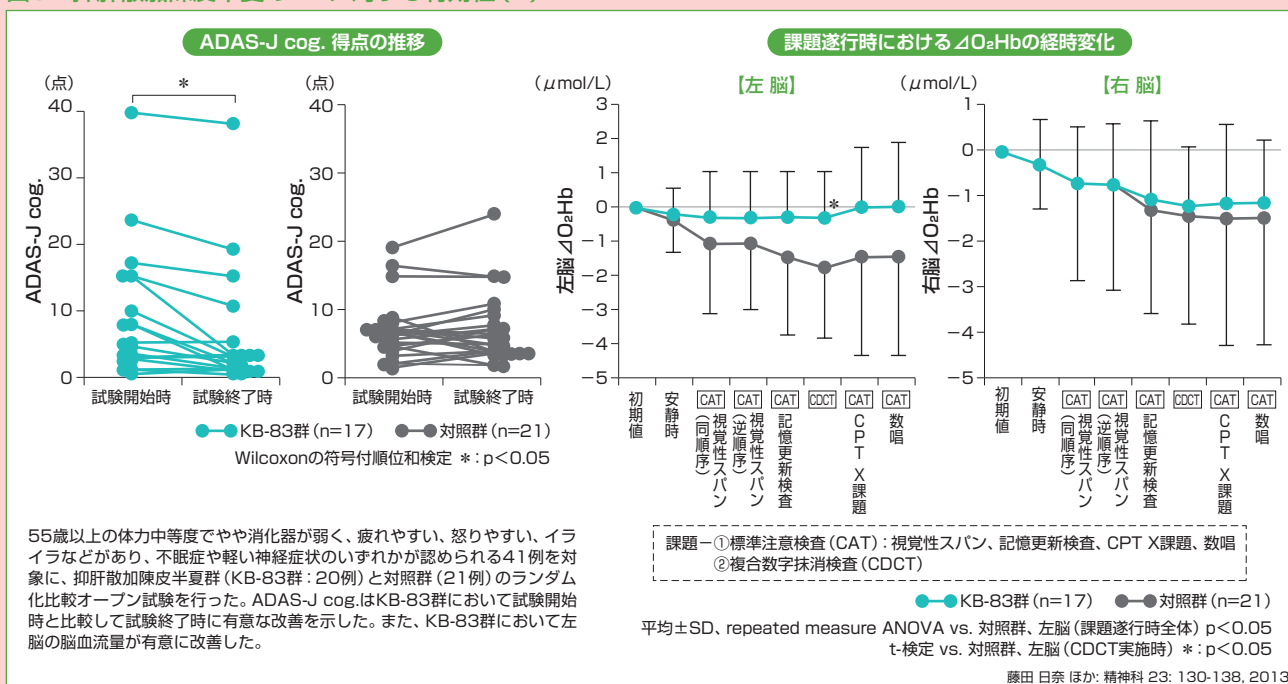


図6 抑肝散加陳皮半夏のADに対する有効性(2)



思われますし、比較的短期間の投与で有効であることは特筆すべきことです。しかも、漢方薬の服用によって脳血流が改善したことは、非常に驚くべき効果と言えます。

抑肝散と抑肝散加陳皮半夏の使い分け

工藤 抑肝散は、1984年に原敬二郎先生が高齢者の精神症状に有効であることを報告され¹²⁾、その後の検討からBPSDの特に妄想・幻覚・易怒性を改善することが報告されています⁷⁾。

加島 抑肝散はその名のとおりの情緒や興奮を主る『肝』の過剰を抑制するために用いられる処方で、効能は「神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症」です。しかし、工藤先生のご説明を伺っていると、陳皮と半夏を加えることでより中枢の意識や記憶、すなわち『心』にまで効能が広がったのではないかと思います。

抑肝散は「保嬰撮要」が原典の小児向けに作られた処方ですが、江戸時代になって和田東郭が成人例にも用いるようになりました。主に、情緒障害の改善薬や気分調整薬として使われてきましたが、抗けいれん作用も期待されています。

工藤 抗けいれん作用については、顔面けいれんに有効性を実感することがあります。

抑肝散のメリットとして諸先生の報告を見ますと、突然の服薬中止でもリバウンドがない、スルピリドの減量効果がある、ドネペジルとの併用が可能である、副作用はリスペリドンに比して頻度は低く錐体外路症状を起こさない、などが述べられています。抑肝散加陳皮半夏でも同様のことが言えると考えてよいですか。

加島 漢方医学的にも、また実際の経験からも同様のことが言えると思います。

工藤 抑肝散の副作用については、低カリウム血症、浮腫、血圧上昇などが指摘されています¹³⁾。

加島 抑肝散加陳皮半夏も甘草を含んでいますから、抑肝散と同様に偽アルドステロン症などの発現の可能性は否定できませんので、注意しながら観察する必要があります。

工藤 抑肝散と抑肝散加陳皮半夏の使い分けについて、私は抑肝散をイライラ・易興奮性・異常欲求・腹立ち・不眠・昼夜逆転に、抑肝散加陳皮半夏はイライラや易興奮性があるが怒ってもすぐにふうっとなってやる気がない、というような高齢患者さんに用いています。腹診所見については、抑肝散は左腹直筋拘攣・胸脇苦満であり、抑肝散加陳皮半夏は腹部全体が軟弱無力、腹部動悸、と言われています。

加島 ご指摘のように、抑肝散証の患者さんは過緊張の方が多いと思いますので、腹直筋の緊張はあると思いますし、胃腸が丈夫な患者さんに用います。抑肝散加陳皮半夏を用いる患者さんは胃腸障害を伴う方が多く、全体的に

弱っている、やる気の減退などを伴う場合が多く、より消化器症状が前面に出るような虚証に傾いた方が適当だと思います。また先程ご紹介いただいた人參養榮湯はある程度消耗して、さらに冷えている方に用います。

認知症治療における漢方治療

－患者のタイプによる使い分け－

加島 工藤先生は抑肝散、抑肝散加陳皮半夏や人參養榮湯の他に、認知症治療にどのような漢方処方をお使いですか。

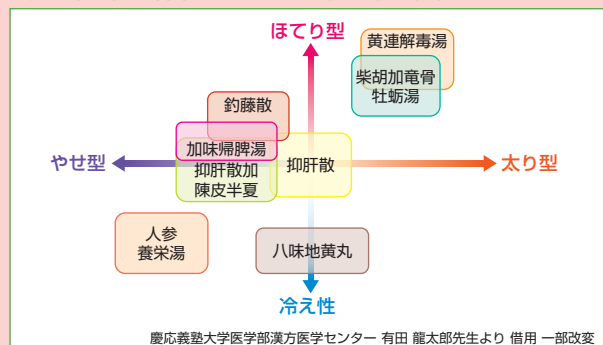
工藤 黄連解毒湯、釣藤散、八味地黄丸です。八味地黄丸は高齢の男性で手足の冷えがある、体力がない、胃腸虚弱はあってもさほどひどくない、という方に用います。黄連解毒湯は比較的若年で、暑がり、ほてり・のぼせの傾向があり、体力がある方、釣藤散は比較的やせ型で高血圧の傾向があり、めまい・ふらつきを伴う方に用います。

加島 黄連解毒湯については、強い興奮発作が起こっているときに頓用することで切れ味よく奏効しますので、ある程度、胃腸がしっかりしている方が対象になります。さらに熱とともに焦燥感、不安、過敏性がまじる方には柴胡加竜骨牡蛎湯が良いと思いますし、症状が非常に激しい場合は柴胡加竜骨牡蛎湯と黄連解毒湯を併用することもあります。たとえば、イライラや抑うつが強く、かつ非常に強い幻覚や妄想がある場合には柴胡加竜骨牡蛎湯に黄連解毒湯を加えます。

柴胡加竜骨牡蛎湯のエキス製剤には大黃含有製剤と大黃を含まない製剤がありますが、このようなタイプの患者さんで便秘症状が強い場合には大黃含有製剤が興奮度を下げ、便秘の解消にも良いと思います。この他、消耗して冷えはさほど強くない、しかし不安や抑うつが強い認知症初期の患者さんには加味帰脾湯も用います。

工藤 ご紹介いただいた柴胡加竜骨牡蛎湯と加味帰脾湯も含めた認知症の治療に用いられる漢方処方を、有田龍太郎先生(慶應義塾大学医学部漢方医学センター)が作成された図を元に、私自身の臨床経験と諸先生の報告から虚実・寒熱の状態タイプ分けしてみましたのでお示しします(図7)。

図7 認知症治療における漢方処方の位置づけ



II

その他の病態に対する漢方治療

加島 工藤先生は、脳神経外科領域では認知症以外にも漢方治療をされていますか。

工藤 頭痛の治療に漢方薬を用いています(図8)。なかでも五苓散は、気圧変動性頭痛や慢性硬膜下血腫といった水毒による頭痛に奏効すると言われています。実際に気圧の変化によって頭痛をきたす患者さんが非常に多くいらっしゃいますが、このような症例に五苓散が奏効することを多く経験しています。

加島 おっしゃるように、五苓散がもっとも奏効する頭痛は気圧変動性頭痛です。また、高山病の頭痛や、飛行機の搭乗前の頭痛に有効なケースもあります。五苓散はdose dependentが強い印象がありますし、頓用でもかなり切れ味良く効きますので、短期間に集中的に投与することで急性期の頭痛にも著効します。

工藤 確かに、ロキソプロフェンナトリウムなどの鎮痛薬が無効な患者さんに、五苓散を2包服用していただいたところ、頭痛が消失した症例を経験しました。

慢性硬膜下血腫については、症例をご紹介します。ご高齢のため手術を断念し、五苓散を処方したのですが、驚い

たことに五苓散の服用3ヵ月後にはCT画像所見で血腫がほぼ消失し、さらに脳波の変化をNAT (Neuronal Activity Topography) 解析したところ、ほぼ正常に近い機能にまで回復しました(図9)。さらに、DIMENTION解析でα波の出現頻度をみたところ、五苓散の3ヵ月間の服用によって正常域に移行し、脳の活動度が改善しました。

また五苓散は、水頭症や脳浮腫にも有効で、脳浮腫の急性期には五苓散を胃管から投与することもあります。

加島 心不全の患者さんで、利尿薬の減量を目的に五苓散を用いることもあります。その他にはどのような疾患や病態がありますか。

工藤 外傷性頭頸部症候群、いわゆるむち打ち症には加味帰脾湯、顔面神経痛や顔面麻痺には桂枝加苓朮附湯、非腫瘍性のめまいの場合は前庭神経炎に柴苓湯、加齢平衡障害には半夏白朮天麻湯を用いています。

加島 外傷性頭頸部症候群で神経質な方には加味帰脾湯が奏効することが多いように思います。顔面神経痛や顔面麻痺については、温めることで改善する場合は附子の配合された処方では鎮痛効果が強くなります。めまいについては、炎症がからむタイプには柴苓湯、浮遊感がなかなか取れない、比較的胃腸が弱いという方には半夏白朮天麻湯が良い処方だと思います。

工藤 この他に脳神経外科領域の医師にお薦めいただける処方や使い方を教えてください。

加島 三叉神経痛を有する患者さんに抑肝散や抑肝散加陳皮半夏が奏効する一群がいます。また、慢性硬膜下血腫に五苓散が奏効した症例をご紹介いただきましたが、五苓散で十分な効果が得られない場合に柴苓湯が有効なケースがあります。外傷性頭頸部症候群の患者さんの中で、気圧変動性頭痛を訴えられる患者さんの中に五苓散が奏効する方がいらっしゃることを経験しています。

今回は、脳神経外科領域の疾患・病態に対する漢方治療の可能性について、ご専門のお立場から認知症を中心に工藤先生から示唆に富むお話をいただきました。認知症の患者さんや頭痛を訴える患者さんは日常診療でも多く遭遇すると思いますので、読者の皆様にも大変参考になったのではないかと思います。

本日はありがとうございました。

【参考文献】

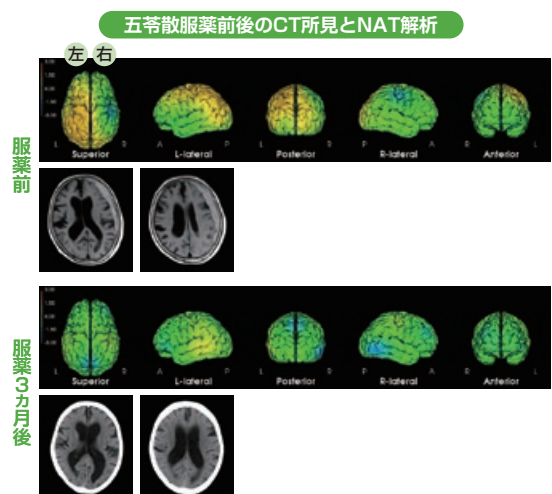
- 1) 山國 徹 ほか: 漢方と最新治療 16: 247-250, 2007
- 2) 山國 徹 ほか: 日本薬理学雑誌 132: 155-159, 2008.
- 3) Seiwa C et al: J Neurosci Res 85: 954-966, 2007
- 4) Sato N et al: Evid Based Complement Alternat Med: 617438, 2011
- 5) Hardy JA et al: Science. 256: 184-185, 1992
- 6) Kudoh C et al: Psychogeriatrics 27. doi: 10.1111/psyg. 12125, 2015
- 7) Matsuda Y et al: Hum Psychopharmacol 28: 80-86, 2013
- 8) Yabe T et al: Phytomedicine. 2: 41-46, 1995
- 9) 渡部晋平 ほか: phil漢方 No.41: 28-29, 2013
- 10) 宮澤仁朗: 精神科 14: 535-542, 2009
- 11) 藤田日奈 ほか: 精神科 23: 130-138, 2013
- 12) 原敬二郎: 日東医誌 35: 49-54, 1984
- 13) 久田孝光: 診断と治療 102: 1577-1589, 2014

図8 頭痛の治療に用いる主な漢方処方

五苓散	水毒による頭痛一般に用いる。 気圧変動性頭痛 慢性硬膜下血腫
当帰芍薬散	体質虚弱な婦人。貧血、めまい、冷えを伴う
呉茱萸湯	片頭痛の第一選択 冷えを伴う
葛根湯	緊張型頭痛の第一選択
釣藤散	高血圧性の頭痛。脳血管後遺症に

工藤 千秋先生 作成・ご提供

図9 慢性硬膜下血腫に対する五苓散の効果



【症例】

92歳 女性。主訴は、もの忘れ、歩行障害、トイレの失敗の増加。高齢のため手術を断念し、五苓散エキス製剤を一日3回食前に内服。五苓散服薬前と服薬3ヵ月後に脳CTと脳波のNAT解析で比較。

工藤 千秋: 新薬と臨牀 64: 77-79, 2015