

軽度認知障害 (MCI) の認知機能に対する 抑肝散加陳皮半夏の臨床報告 —6ヵ月での評価—

まつもと脳神経・内科クリニック(福島県) 松本 正人

軽度認知障害患者で、もの忘れに対する不安感を持っている症例に対して抑肝散加陳皮半夏を投与したところ、投与6ヵ月後での評価で認知機能検査ACE-Rの総スコアおよびその下位項目である記憶に有意な改善が認められたので報告する。

Keywords

軽度認知障害 (MCI)、Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R)、State Trail Anxiety Inventory (STAI)、抑肝散加陳皮半夏、記憶

はじめに

軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) は、①認知機能は正常とはいえないが、認知症の診断基準も満たさない、②本人や家族から認知機能低下の訴えがある、③複雑な日常生活活動に最低限の障害はあっても基本的な日常生活機能は正常、という状態であり、罹患率は65歳以上の10～20%で、アルツハイマー型認知症 (AD) の約1.5～2倍である¹⁾。MCIは記憶障害の有無で、健忘型MCIと非健忘型MCIに分類され、特に健忘型MCIの多くは進行し、無治療であれば4年後には50%、最終的には90%以上がADに進展するとされている¹⁾。そこでMCIから認知症への進展抑制の観点から、MCIからの早期治療が注目されているが、認知症治療薬であるドネペジル、ガラントミン、リバスチグミンのMCIに対する有効性について検討した研究では、認知機能およびADLで改善効果は認められなかったと報告しており²⁾、未だ有効な治療薬は開発されていない。

抑肝散加陳皮半夏は、神経症、不眠症、小児の夜泣きなどの精神神経症状に使用される漢方薬であるが³⁾、近年では認知症の行動心理症状 (BPSD) である妄想観念、攻撃性、さらに不安および恐怖等に対する有効性³⁾や、抑肝散加陳皮半夏の不安感に対する改善効果⁴⁾が報告されている。

そこで、本研究ではMCIにおける認知機能と不安症状に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床効果について検討した。

対象と方法

2014年10月から2015年12月までに当院を受診したMCIが疑われる症例に対してACE-R (Addenbrooke's

Cognitive Examination) を施行し、88点以下 (総点100点) かつMMSE (Mini-Mental State Examination) 24点以上 (総点30点) で、もの忘れに対する不安感を持ち、抑肝散加陳皮半夏の服用に同意が得られた20例 (男性6例、女性14例、平均年齢76.3±4.2歳) を対象とした。原疾患は、高血圧: 5例、糖尿病: 3例、脂質異常症: 3例、骨粗鬆症: 2例、頸肩腕症候群: 1例、不眠症: 1例、本態性振戦: 1例、ラクナ梗塞: 1例、なし: 11例であった (重複あり)。薬剤、正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、甲状腺機能低下症、ビタミンB₁₂欠乏症等による認知機能障害が疑われる例は除外した。また、全例に対して血液検査、頭部MRIを施行した。

抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 (KB-83) 7.5g/日 (1日2回、朝・夕食前) を投与し、投与前と投与6ヵ月後にACE-R、STAI (State Trail Anxiety Inventory) を評価した。6ヵ月後の評価としたのは、想起課題の学習効果を避けるためである。

なお、本研究はまつもと脳神経・内科クリニック倫理委員会の臨床研究のガイドラインに従って行い、倫理委員会の承認を受けている。

評価項目

1) ACE-R⁵⁾

ACE-Rは5つの認知領域、すなわち注意/見当識、記憶、言語流暢性、言語、視空間認知を評価する簡易認知機能検査であり、MMSEを包含する。したがって、ACE-Rを施行するとMMSEも同時に評価可能となる。総得点は100点で、より高い得点がより良い認知機能を示す。MCI群/正常群の至適カットオフ値は88/89点とされるため、本検

討でもACE-R 88点以下を対象の基準値とした。

2) STAI⁶⁾

STAIは状態不安と特性不安に分けられる。状態不安は「今まさに、どのように不安を感じているか」という一過性の状況反応を表し、特性不安は「定常的にどのように不安を感じているか」という比較的安定した個人の性格傾向を表す。状態不安と特性不安、それぞれ20項目の質問で構成され、1項目の質問に対して全く当てはまらない～非常に当てはまるまでの4段階で選択する。状態不安と特性不安はそれぞれ総得点が80点で、点数が高いほど不安が強いことを示す。

データは平均値±標準偏差で表し、統計解析はpaired t-testを用いた。危険率 $p<0.05$ の場合を統計学的に有意差ありとした。

結 果

ACE-Rの総得点は投与前76.8±8.0点から投与後80.2±8.2点と有意な上昇が認められた($p<0.05$) (図1)。ACE-Rの下位5項目中の注意/見当識、言語流暢性、言語、視空間認知の4項目では投与前後で有意な変化は認められなかったが、記憶は投与前の得点率53±15%から投与後63±20%と有意な上昇が認められた($p<0.05$) (図2)。一方、MMSEは投与前28.2±1.8点から投与後28.3±1.7点と有意な変化は認められなかった(データ図示せず)。

STAIの状態不安は投与前46.4±9.2点から投与後45.1±11.2点、特性不安は投与前43.8±12.3点から投与後43.7±11.9点とそれぞれ有意な変化は認められなかった(データ図示せず)。

考 察

抑肝散や抑肝散加陳皮半夏のADにおける日常動作やBPSDに対する改善効果については以前から報告がなされているが^{3, 7, 8)}、最近、認知機能に対する改善効果についての基礎・臨床研究の報告が散見されるようになってきた^{9, 10)}。藤田らは、認知症が疑われる患者から認知機能が顕著に低下していない患者まで幅広い範囲の被験者を対象に抑肝散加陳皮半夏を投与したところ、対照群と比較して認知機

能検査ADAS-J cog. (Alzheimer Disease Assessment Scale) の有意な改善、および課題遂行時の脳酸素代謝の有意な改善を認めたとしている⁹⁾。また第二報として脳由来神経栄養因子(BDNF)を検討した結果、MMSE 24以上の被験者で Δ ADAS-J cog.が有意に改善し、BDNF濃度も有意に高値を示したと報告している¹⁰⁾。これらの報告では対象をMCIに限定して検討がされていないが、記憶力の評価が強く反映されるADAS-J cog.で改善が認められている点が興味深い。

一方、本研究ではMCIを対象として抑肝散加陳皮半夏を投与しており、認知機能、特に記憶障害において有意な改

図1 ACE-R

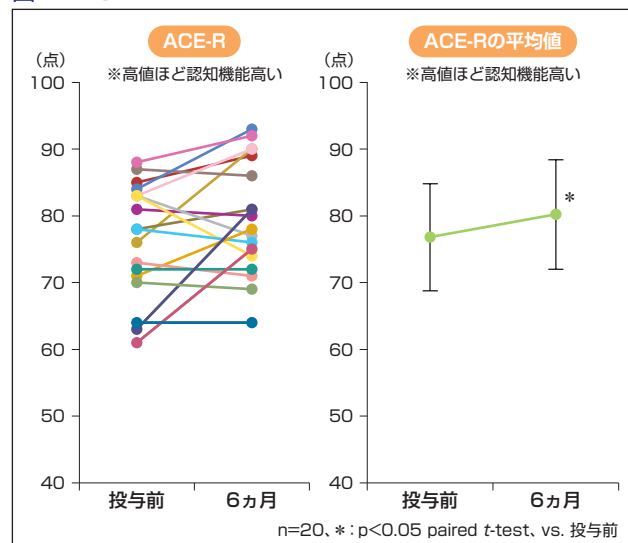
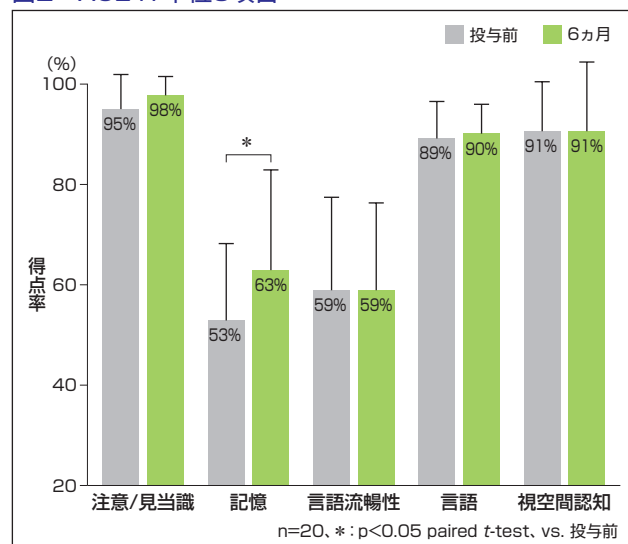


図2 ACE-R 下位5項目



善を認めた。また、対象としたMCIは、投与前のACE-Rの下位項目である記憶スコア(満点26点)で得点率が75%以下(20点以下)の症例が20例中18例と、健忘型MCIの症例が多く含まれていたことから、健忘型MCIに対して有用な薬剤である可能性が示唆された。

記憶障害改善の機序については、抑肝散加陳皮半夏の構成生薬のうち、釣藤鈎には神経保護作用¹¹⁾、陳皮には神経保護作用¹²⁾やミエリン再生作用¹³⁾、記憶障害改善作用^{14, 15)}、川芎と当帰には空間記憶改善作用¹⁶⁾が報告されている。また白朮(アトラクチレノリドⅢ)には抑肝散加陳皮半夏とともに記憶障害改善作用¹⁷⁾が確認されており、これらが関与した可能性が考えられる。またBDNF濃度の上昇が認知機能を改善した可能性もあり、さらなる研究が必要と考える。

抑肝散加陳皮半夏および構成生薬の陳皮には抗不安作用があることも報告されている¹⁸⁾が、今回の検討では不安検査のSTAIには投与前後で変化はなく、記憶スコアとの相関も認められなかった。不安症状がそれほど強くない症例が含まれていたことが要因なのか、またMCIの不安症状に対する評価法としてのSTAIの妥当性などについてもさらなる検討が必要である。今後は継続して投与1年後での評価を行うとともに、不眠や易怒性など不安以外の症状の変化についても評価していきたいと考えている。

結 論

抑肝散加陳皮半夏はMCIにおける認知機能の中で記憶障害を改善したことから、MCIから認知症への進展を予防する可能性が考えられた。

【参考文献】

- 1) 鈴木 裕: 軽度認知障害. 日大医誌 71: 385-389, 2012
- 2) Andrea C, et al.: Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 185: 1393-1401, 2013
- 3) 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: 535-542, 2009
- 4) 赤松達也 ほか: 更年期の精神神経症状(不眠を中心として)に対する漢方療法. 産婦人科漢方研究のあゆみ 18: 14-20, 2001
- 5) Yoshida H, et al.: Validation of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) for detecting mild cognitive impairment and dementia in a Japanese population. International Psychogeriatrics 24: 28-37, 2012
- 6) 肥田野直 ほか: 新版STAIマニュアル. 実務教育出版: 4-16, 2000
- 7) 岡原一徳 ほか: 認知症患者の行動・心理状態(BPSD)に対する抑肝散長期投与の安全性および有効性の検討. Dementia Japan 26: 196-205, 2012
- 8) 馬込 敦: 認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果—東洋医学的観点も加えて—. 精神科 18: 108-114, 2011
- 9) 藤田日奈 ほか: ランダム化比較オープン試験による抑肝散加陳皮半夏の認知機能に関する臨床的検討. 精神科 23: 130-138, 2013
- 10) 藤田日奈 ほか: ランダム化比較オープン試験による抑肝散加陳皮半夏の認知機能に関する臨床的検討(第二報)—抑肝散加陳皮半夏の血清中BDNF濃度に及ぼす影響について—. phil漢方 62: 24-25, 2016
- 11) 松本欣三 ほか: 釣藤鈎アルカロイドおよびイソリノコフィリンの*in vitro*海馬虚血モデルにおける神経保護作用とその機序. 和漢医薬学雑誌 20: 169, 2003
- 12) 渡部晋平 ほか: 生薬陳皮の薬理作用—神経保護作用を中心に—. phil漢方 41: 28-29, 2013
- 13) Sato N, et al.: Administration of Chinpi, a Component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, Reverses Age-induced Demyelination. eCAM 2010: doi: 10. 1093/ecam/nea001
- 14) 山國 徹 ほか: 陳皮の抗認知症成分nobiletinの薬理作用とその機能性食品開発への応用. 日薬理誌 132: 155-159, 2008
- 15) 山國 徹 ほか: 陳皮の抗認知症成分ノビレ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 ZASSI 130: 517-520, 2010
- 16) 劉 安信: 当帰芍薬散の実験的空間記憶障害ならびに神経細胞死の抑制作用に関する神経薬理的研究. 福岡大学薬学集報 18: 136-145, 2008
- 17) 福永浩司 ほか: 抑肝散加陳皮半夏のアルツハイマー病症状改善のメカニズム. phil漢方 60: 32-33, 2016
- 18) Ito A, et al.: Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. Molecules 18: 10014-10023, 2013