

アルツハイマー病における 人參養栄湯の臨床効果と作用機序

原著論文 Kudoh C, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics*. 2015. [doi: 10.1111/psyg.12125]

総説 工藤千秋 ほか: アルツハイマー病における漢方薬 人參養栄湯の作用機序. *新薬と臨牀* 64: 1072-1083, 2015

くどうちあき脳神経外科クリニック(東京都) 工藤 千秋

筆者は長年、人參養栄湯のアルツハイマー病(Alzheimer's Disease; AD)に対する効果について研究してきた。これまでいくつかの研究報告を行ってはいるもののいずれも専門誌であり、専門外の医師にとっては手に取りがたいものだったかもしれない。そこで、今回、精神科や老年科の医師、または基礎研究者以外の方にも広く知っていただくため、新たにわれわれの取り組みと考えを書き下ろすこととした。なお本稿の詳細は原著論文および関連総説をご参照いただきたい。

● はじめに

ADの発症機序としては「可溶性Aβオリゴマー仮説」が知られているが、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る。本稿では、ミエリン修復を行い認知機能維持に働く可能性のある薬剤として漢方薬の人參養栄湯を中心に解説する。

人參養栄湯の臨床研究

● 方法

軽度～中等度のprobable ADと診断されたもののうち、8ヵ月以上ドネペジル塩酸塩(以下、ドネペジル)単独の治療により効果不十分で、試験開始時のMini-Mental State Examination(MMSE)が15～23点の軽症から中等症のAD患者23例(表)を対象とし、プロスペクティブオープンラベル非ランダム化比較試験を行った。ただし、人參養栄湯以外の漢方薬、ドネペジル以外のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、メマンチンによる治療を行っている患者および脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症など別のタイプの認知症の患者などは対象から除外した。

性別、年齢、試験開始時までのドネペジルの投与期間について、両群で有意な差はなかった。さらにMMSE、Alzheimer's Disease Assessment Scale for Japanese-cognitive subscale (ADAS-J cog.)、Neuropsychiatric

Inventory(NPI)総スコアについても両群で有意な差はなかった。

人參養栄湯併用群12例はドネペジル5mg/日およびクラシエ人參養栄湯7.5g/日を、ドネペジル単独群11例はドネペジル5mg/日を、24ヵ月間服用した。副作用やコンプライアンス不良、入院やその他の身体症状で試験を中止した症例はなかった。

表 患者背景

	人參養栄湯併用群	ドネペジル単独群 (コントロール群)
性別(男性/女性)	4例/8例	4例/7例
年齢(歳)	74.5±5.4	74.9±3.6
前治療期間(月)	13.3±3.1	12.8±3.2
MMSE(点)	20.5±1.9	20.3±2.5
ADAS-J cog.(点)	36.1±4.5	35.6±4.3
Total NPI score(点)	33.6±4.7	33.9±4.7

(Mean±SD)

● 結果

認知機能は、MMSEやADAS-J cog.のスコアについてドネペジル単独群では有意な変化はなかった(フリードマン検定)。

ADAS-J cog.スコアは、ドネペジル単独群に比べ、人參養栄湯併用群の12、18、24ヵ月の時点で、有意に低値であった。MMSEスコアは両群ともに有意な変化は認められなかった(図1)。

BPSDについて、人參養栄湯併用群のNPI抑うつスコアは、ドネペジル単独群と比べ、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月の時点で有意な改善がみられた(図2)。

本試験により、軽度抑うつのあるAD患者に対し、ドネペジル単独と比較して、人參養栄湯とドネペジルの併用はより良い治療法である可能性が示唆された。

人參養栄湯の作用機序

人參養栄湯が認知機能維持または改善に働いた作用メカニズムのひとつとして、変性したミエリン鞘の回復が考

図1 各スコアの変化量の推移①

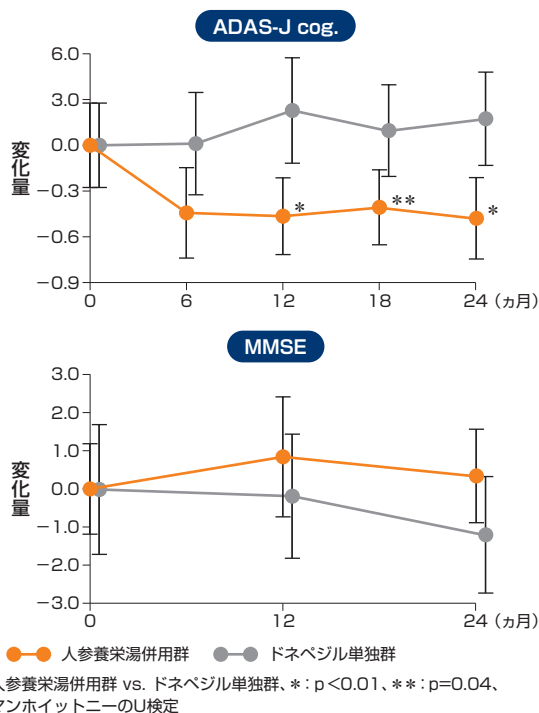
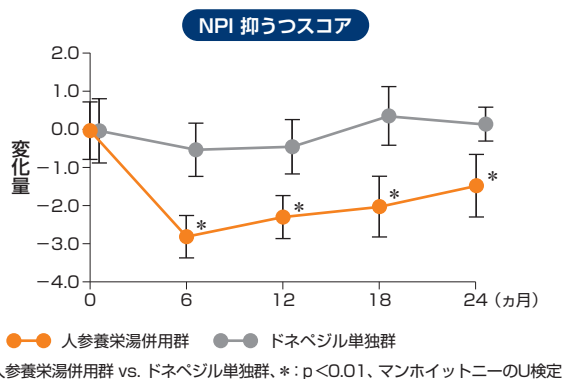


図2 各スコア変化量の推移②



えられる。阿相らは老齡マウスや脱髓モデルマウスを用いた研究で、人參養榮湯や陳皮(特にフラボノイドであるヘスペリジンやナリルチン)がミエリン鞘の再形成を促すことを報告している(図3)。

紙面の都合で詳細は割愛するが、ADにおいては、ミエリン鞘の変性や減少の結果、認知症の原因となる軸索の機能障害が生じていると考え、われわれはこれを「ミエリン仮説」と呼んでいる。ミエリン鞘の主要構成タンパク質であるMBPの消失はミエリン変性に、MBPの再発現はミエリン変性の阻止に関連深いことも示されている²⁾。

人參養榮湯の脱髓を回復させる作用機序としては、構成生薬である陳皮のヘスペリジンやナリルチンが、ミエリンの主要なタンパク質であるMBPとミエリン形成の分子機構のトリガー分子であるFcR γ /Fynを活性化させること

図3 老化による脱ミエリンに対する陳皮の作用¹⁾

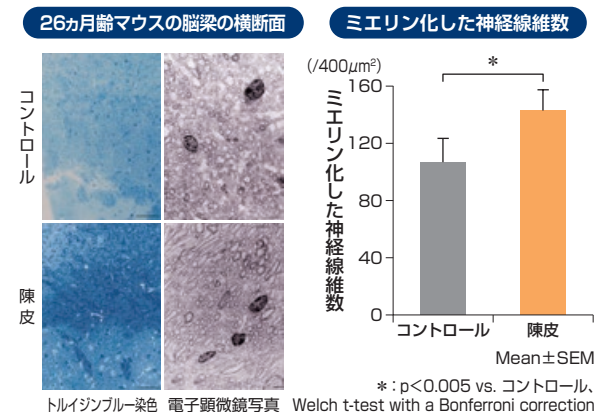
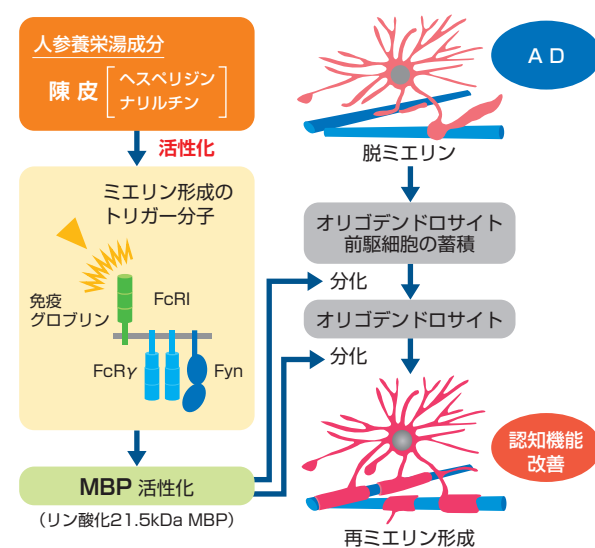


図4 ADに対する人參養榮湯の推定作用メカニズム



で、リン酸化されたMBPの発現レベルを上昇させ、オリゴデンドロサイト前駆細胞を、ミエリン形成可能なオリゴデンドロサイトへと分化させると考えている(図4)。

今回の検討で人參養榮湯による認知機能や抑うつの改善効果が認められたが、認知機能改善には陳皮あるいはその主成分であるヘスペリジンやナリルチンといった成分によるミエリンの再生が関与していると考えている。

変性したミエリンを回復させ、認知機能維持に働く可能性のある人參養榮湯は、ADの長期治療への有用性が期待できる漢方薬である。

【参考文献】

- 1) Sato N, et al.: Administration of Chinpi, a component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, reverses age-Induced demyelination. Evid Based Complement Alternative Med. 2011. [doi: 10.1093/ecam/nea001]
- 2) Seiwa C, et al.: Restoration of FcR γ /Fyn signaling repairs central nervous system demyelination. J Neurosci Res 85: 954-966, 2007