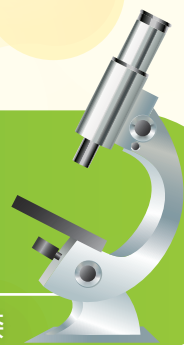


不眠モデルマウスに対する
抑肝散加陳皮半夏の効果

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 村田 健太、跡部 祐太、藤田 日奈



はじめに

近年の急激な社会環境や生活様式の変化により、不眠をはじめとした睡眠の問題を抱える人の数は年々増加傾向にある。不眠は眠気、倦怠、集中困難、抑うつや不安など多様な精神・身体症状を伴うことが多く、その結果、不眠症により、生産性の低下や医療費の増加などさまざまな人的および社会経済的損失をもたらすことが考えられる。一般人口を対象とした疫学調査によると、わが国の成人の8.3%が睡眠開始困難、15%が睡眠不全、8%が早朝覚醒の症状を訴えており、全体では21.4%の人が不眠症の症状を呈していることが報告されている¹⁾。また、睡眠薬の処方率は加齢に伴い一貫して増加を続け、65歳以上では9.4%もの人が睡眠薬を処方されている。

不眠症の薬物療法の中心は、バルビツール酸系睡眠薬などの依存性の高い睡眠薬から、より忍容性の高いベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニン受容体作動系睡眠薬に移行しているが、全体の78.3%にベンゾジアゼピン系睡眠薬が処方されている。しかしこれらの薬剤ではふらつきや、前向き健忘等の副作用が現れやすく、やめにくいという問題点がある。また、厚生労働科学研究班と日本睡眠学会がまとめた「睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン」では、加齢に伴い薬物代謝能の低下、排出能の低下などに伴う消失半減期の延長と体内蓄積が生じやすいことや、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の感受性が亢進することなどから、高齢者に対しては非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のみが推奨されている。また、ベンゾジアゼピン系薬剤の長期服用によって認知症発症のリスクが43~51%増加するとの報告もある²⁾。

抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散に、悪心・嘔吐・胃内停水などの消化器症状の改善作用を有する陳皮と半夏を配合した処方、消化機能が低下した不眠症患者に広く用いられている。最近では、認知症に伴う行動・心理症状(BPSD)に対して有効であることが判明し、精神疾患領域において多く処方されているが、BPSD以外にも不眠症患者の睡眠の質を改善するとの臨床データが報告されている³⁾。しかしながら、抑肝散加陳皮半夏がどのような作用機序で不眠症に対し効果を示しているかは不明な点が多い。

本稿では、カフェインおよび隔離ストレス誘発不眠モデルマウスを用いて検討した、抑肝散加陳皮半夏の抗不眠効果に関する試験結果を紹介する。

試験方法と結果

【試験 1】

ペントバルビタール誘発睡眠モデルに対し、抑肝散加陳皮半夏の入眠潜時および睡眠時間に及ぼす影響を検討した。

【方 法】 5週齢雄性ddyマウスに、抑肝散加陳皮半夏ヒト1日分相当量(KB-83、1500mg/kg)を3週間経口投与した。最終投与1時間後、ペントバルビタール(60mg/kg)を腹腔内投与し、睡眠を惹起し、正向反射が消失するまでの時間を入眠潜時として、また起き上がるまでの時間を睡眠時間として睡眠を評価した。また陽性対照薬として、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるジアゼパム(1mg/kg)を、ペントバルビタール投与30分前に腹腔内投与した。

【結 果】 図1A-Bに示したように、抑肝散加陳皮半夏は、ペントバルビタール誘発睡眠における入眠潜時および睡眠時間に影響を与えなかった。また、ジアゼパム投与群では、睡眠時間のみ延長が認められた。

【試験 2】

カフェイン誘発不眠モデルに対する抑肝散加陳皮半夏の効果を検討した。

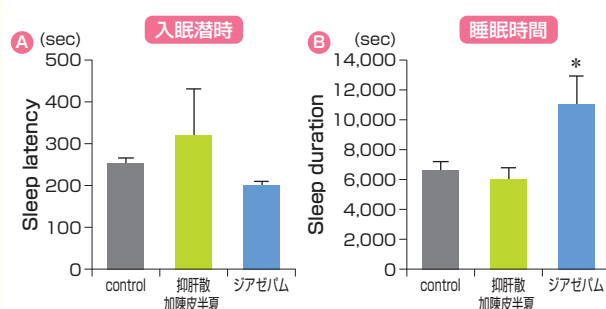
【方 法】 5週齢雄性ddyマウスに、抑肝散加陳皮半夏ヒト1日分相当量を3週間経口投与した。最終投与30分後、無水カフェイン(50mg/kg)を腹腔内投与し、さらに30分後にペントバルビタールを腹腔内投与した。また、 γ -アミノ酪酸(GABA)神経系の関与を評価する目的で、抑肝散加陳皮半夏(p.o.)、ピククリン(GABA-A受容体アンタゴニスト、3mg/kg、i.p.)、無水カフェイン(i.p.)およびペントバルビタール(i.p.)の順で30分ごとに投与した。

【結 果】 control群と比較して、カフェイン投与群ではペントバルビタールによる入眠潜時の有意な延長が認められた。それに対し、抑肝散加陳皮半夏およびジアゼパム投与により、カフェイン誘発入眠潜時の延長は抑制された(図2A)。また、抑肝散加陳皮半夏の効果は、GABA-A受容体を抑制することにより消失した(図2B)。

【試験 3】

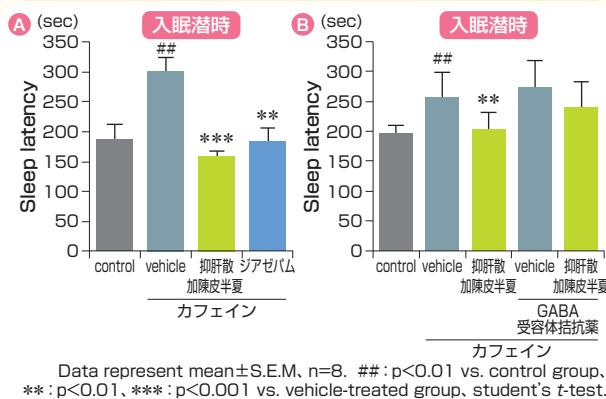
隔離ストレス誘発不眠モデルに対する抑肝散加陳皮半夏の

図1 ペントバルビタール誘発睡眠モデルに対する
抑肝散加陳皮半夏の効果



Data represent mean $\pm$ S.E.M, n=8.
*: $p < 0.05$ vs. control group, student's t-test.

図2 カフェイン誘発不眠モデルに対する抑肝散加陳皮半夏の効果



効果を検討した。

【方 法】 5週齢雄性ddyマウスを使用し、群居飼育群ではケージに4匹のマウスを入れ3週間飼育し、隔離飼育群ではケージに1匹ずつマウスを入れ3週間飼育した。抑肝散加陳皮半夏は、ヒト1日分相当量を3週間経口投与した。最終投与1時間後にペントバルビタールを腹腔内投与した。また、GABA神経系の関与を評価する目的で、抑肝散加陳皮半夏(p.o.)、ピククリン(i.p.)およびペントバルビタール(i.p.)の順で、30分ごとに投与した。

【結 果】 群居飼育群と比較して、隔離飼育群ではペントバルビタールによる睡眠時間の短縮が認められた。それに対して、抑肝散加陳皮半夏およびジアゼパム投与により、隔離ストレス誘発睡眠時間の短縮は抑制された(図3A)。また、抑肝散加陳皮半夏の効果は、GABA-A受容体を抑制することにより消失した(図3B)。

考 察

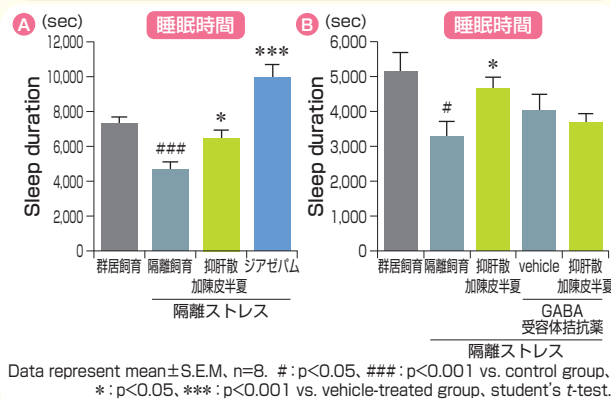
臨床試験において、抑肝散加陳皮半夏は、認知症患者に認められるBPSD(いらだち、不眠、徘徊、妄想・幻覚、抑うつ症状)に対して有効であったことが報告されている^{3, 4)}。また、非臨床試験においても、抑肝散加陳皮半夏の認知症のBPSDに対する有効性・作用機序の報告がなされてきている⁵⁻⁷⁾。

そこで、本稿では睡眠およびGABA神経系への薬効評価に用いられる、ペントバルビタール誘発睡眠モデルを使用して、抑肝散加陳皮半夏の有効性および作用機序の解析を実施した。

本試験で使用したペントバルビタールは、バルビツール酸系の睡眠薬であり、GABA受容体に結合し、Cl⁻の細胞内への流入促進を介して、GABAによる抑制を増強することにより睡眠を誘発する。本薬剤で誘発される睡眠の入眠潜時はGABA受容体の開口速度に影響を受け、睡眠持続時間はGABA受容体の開口持続時間に影響を受けていると考えられている。また、陽性対照薬として使用したジアゼパムは、ベンゾジアゼピン系の化合物であり、GABA-A受容体に存在する結合部位に特異的に結合し、GABAの受容体親和性が増加することにより、催眠効果を示す化合物である。本稿の結果より、ジアゼパムは入眠潜時に影響を与えることなく、睡眠持続時間の延長効果を有することが明らかになった(図1)、抑肝散加陳皮半夏はジアゼパムと表現型が異なっていたことから、ベンゾジアゼピン系睡眠薬とは異なる作用機序で、不眠に対して効果を示している可能性が示唆された。

さらに、本稿で不眠モデル作製に使用したカフェインは、

図3 隔離ストレス誘発不眠モデルに対する抑肝散加陳皮半夏の効果



単回投与で入眠潜時を阻害できることから、タンパク質の合成を伴わない機序、つまり神経伝達物質のシナプス間隙への放出量を調整することにより、不眠症状を惹起していると考えられる⁸⁾。したがって、抑肝散加陳皮半夏は、カフェインにより誘発される神経伝達物質の異常を、GABA神経系を活性化することにより緩和させている可能性が考えられた。上記2つの試験結果から、抑肝散加陳皮半夏は神経間隙のGABA量を増加させることにより、入眠障害を改善している可能性が示唆された(図2)。

最後に、不眠の惹起に用いた隔離ストレスモデルは、長期間のストレスに曝露されることにより、タンパク質の合成を介した機序、つまりGABA受容体のGABA結合部位の変化や受容体数の変化等により、不眠症状が惹起されると考えられる⁹⁾。抑肝散加陳皮半夏は、隔離ストレス誘発不眠症状に対して有効であったことから、GABA受容体の性質または量に影響を与えている可能性がある(図3)。一方で、抑肝散加陳皮半夏は臨床において、不眠だけでなく、不眠の原因となるいらだちや疲労感に対して有効であることや、非臨床試験において、ストレスホルモンであるコルチコステロンの分泌量および細胞傷害性を抑制することが報告されている⁶⁾。抑肝散加陳皮半夏が直接GABA受容体に作用している可能性が低いことから、隔離ストレス誘発不眠モデルにおける抑肝散加陳皮半夏の効果には、ストレス軽減作用によるGABA神経系へのダメージ軽減効果が関与している可能性が考えられる。

本稿の研究結果より、抑肝散加陳皮半夏は通常状態ではマウスの睡眠に影響を与えないが、カフェイン誘発入眠潜時の延長および隔離ストレス誘発睡眠時間の短縮に対して有効であること、またその作用機序の一部にGABA神経系の活性が関与していることが明らかとなった。

【参考文献】

- Kim K, et al.: An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. Sleep 23: 41-47, 2000
- De Gage SB, et al.: Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. BMJ 349: g5205, 2014
- 清水純也 ほか: 不眠症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果. 医学と薬学 73: 415-422, 2016
- 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
- Tabuchi M, et al.: Yokukansan and Yokukansankachimpinange Ameliorate Aggressive Behaviors in Rats with Cholinergic Degeneration in the Nucleus Basalis of Meynert. Front Pharmacol 8: 235, 2017
- Katahira H, et al.: Antistress effects of Kampo medicine "Yokukansan" via regulation of orexin secretion. Neuropsychiatr Dis Treat 13: 863-872, 2017
- 範本文哲: 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: 2014.
- John J, et al.: Caffeine promotes glutamate and histamine release in the posterior hypothalamus. Am J Physiol. Regul Integr Comp Physiol 307: R704-R710, 2014
- Skilbeck KJ, et al.: Stress and GABA receptors. J Neurochem 112: 1115-1130, 2010