

# 軽度認知障害の認知機能に対する 抑肝散加陳皮半夏長期投与の臨床報告

—2～3年経過例での評価(第2報)—

まつもと脳神経・内科クリニック(福島県) 松本 正人

軽度認知障害でMMSE 24点以上、もの忘れに対する不安感を持ち、本調査への参加に同意が得られた15例を対象に、クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(KB-83) 7.5g/日を2～3年継続投与し、認知機能検査および不安検査を実施した。その結果、認知機能のうち記憶に有意な改善が認められたことから、本剤はMCIから認知症への進展を長期間抑制する有用な薬剤となることが期待される。

## Keywords

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

## はじめに

軽度認知障害(MCI)は、認知機能は正常とは言えないが、認知症の診断基準は満たしておらず、基本的な日常生活機能は行える、認知症の前段階の状態とされている。厚生労働省により推計された資料(平成24年)によると、65歳以上の高齢者でのMCI有病者数は約400万人(13%)であり、将来的に増加傾向にあると言われている<sup>1)</sup>。認知症、特にアルツハイマー型認知症(AD)は、一旦発症すると進行性であり、現時点では薬物治療を介入しても進行を止める、あるいは改善させる効果はない<sup>2)</sup>。一方、MCIについては5～15%/年程度が認知症へコンバージョンし、16～41%/年が正常へリバージョンすると報告されていることから<sup>3)</sup>、MCIの段階での認知症発症予防を目的とした早期治療介入の重要性が指摘されている。

筆者は、以前に認知症のBPSDなどに使われる漢方薬の抑肝散加陳皮半夏をMCI患者20例に6ヵ月間投与したところ、認知機能のうち記憶に有意な改善が認められたことを報告した<sup>4)</sup>。しかし、6ヵ月という短期間の効果であり、この改善効果が長期間にわたって維持されるか否かが認知症発症予防において重要なポイントとなる。

今回、抑肝散加陳皮半夏を2～3年間投与したデータが得られたので報告する。

## 対象と方法

2014年10月から2015年11月までに当院を受診した

MCI患者で、Mini-Mental State Examination(MMSE) 24点以上、もの忘れに対する不安感を持ち、本調査への参加について文書による同意が得られた27例中、抑肝散加陳皮半夏を2～3年(平均2年5ヵ月)継続服用し、評価可能であった15例(男性5例、女性10例、平均年齢76.1±4.2歳)を対象とした。原疾患は、高血圧:3例、糖尿病:3例、脂質異常症:2例、ラクナ梗塞:2例、不眠症:1例、過活動膀胱:1例、てんかん:1例、なし:7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B<sub>12</sub>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。なお、調査から脱落した12例の内訳としては、再来院なしが8例、AD発症が1例、脳梗塞発症が1例、漢方薬が飲みにくいとため服用を中止したのが2例であった。

クラシエ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、2～3年後にAddenbrooke's Cognitive Examination(ACE-R)<sup>5)</sup>、State Trait Anxiety Inventory(STAI)<sup>6)</sup>を評価した。想起課題の学習効果を避けるため、評価は実施後6ヵ月以上の期間を空けて実施した。なお、1例については6ヵ月時点でACE-R、STAI検査のキャンセルのためにデータが得られなかった。

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-R

ACE-Rは注意/見当識、記憶、言語流暢性、言語、視空間認知の5つの認知領域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、得点が高いほど認知機能が高いことを示す。

### 2) STAI

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は、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(ほとんどない)」～「非常によく当てはまる(ほとんどいつも)」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。

図1 ACE-R

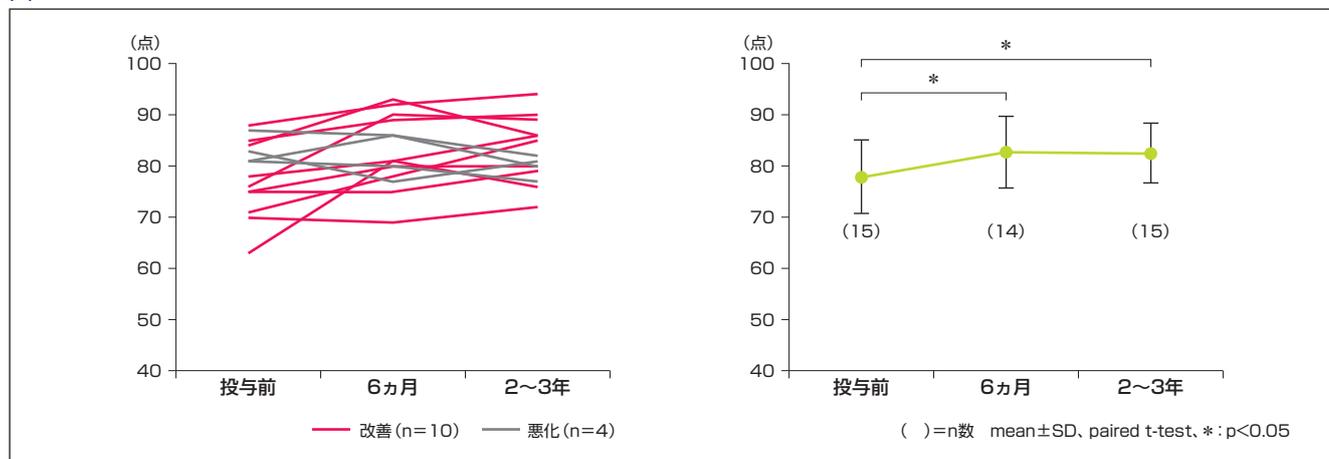
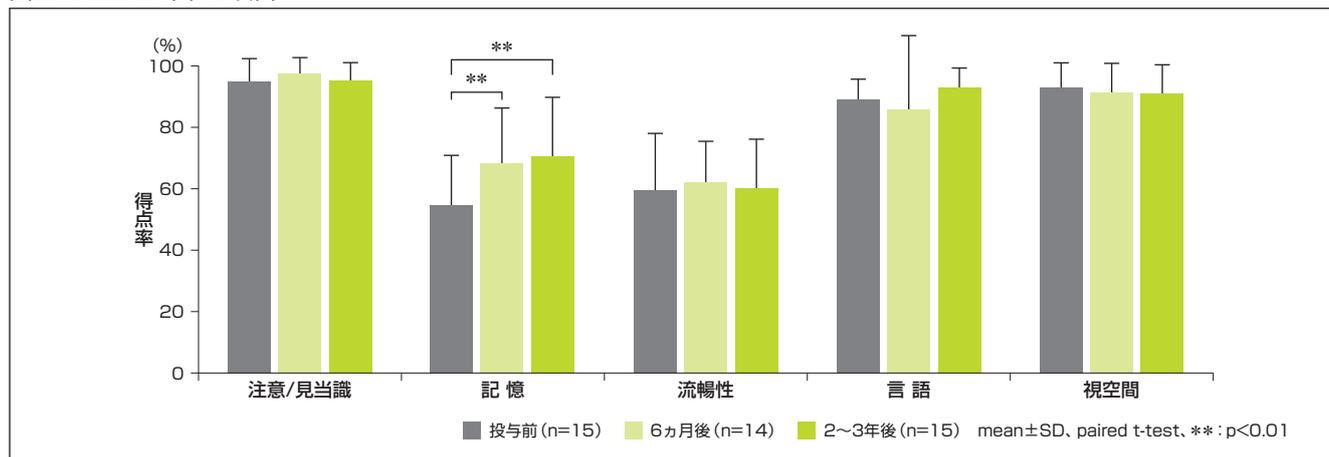


図2 ACE-R 下位5項目



## 結果

抑肝散加陳皮半夏を継続服用できた15例のACE-Rの総点は投与前 $77.9 \pm 7.2$ 点から投与6ヵ月後 $82.6 \pm 7.0$ 点と有意な上昇が認められ、2~3年後においても $82.5 \pm 5.8$ 点と有意な上昇が維持された( $p < 0.05$ ) (図1)。ACE-Rの下位5項目中の注意/見当識、流暢性、言語、視空間の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 $54.9 \pm 16.2\%$ から投与6ヵ月後 $68.4 \pm 18.0\%$ と有意な上昇が認められ、2~3年後においても $70.8 \pm 19.2\%$ と有意な上昇が維持された( $p < 0.01$ ) (図2)。一方、MMSEは投与前 $28.5 \pm 1.7$ 点から投与6ヵ月後 $28.5 \pm 2.0$ 点、2~3年後 $28.6 \pm 1.6$ 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 $48.5 \pm 9.2$ 点から投与6ヵ月後 $47.5 \pm 11.1$ 点、2~3年後 $48.6 \pm 7.1$ 点、特性不安は投与前 $44.5 \pm 11.6$ 点から投与6ヵ月後 $45.6 \pm 11.1$ 点、2~3年後 $44.4 \pm 8.3$ 点といずれも有意な変化は認められなかった(データ図示せず)。

本調査中、本剤に起因すると考えられる有害事象はみられなかった。

## 考 察

これまでMCIに対して様々な薬物療法が試みられてきたが、いずれの報告でも認知症への進行を予防する効果は確認できていない<sup>7)</sup>。最近、原田らは六君子湯でMCI(MMSE 24点以上)の認知機能の改善を認めたとし、MCIの認知症へのコンバージョンの予防薬になりうる可能性を報告している<sup>8)</sup>。しかし、認知機能改善効果は4週間と短期間であり、この効果が長期間にわたって持続するかどうかは検討がなされていない。また、評価期間が4週間という短期間では、MCIの患者では学習効果のために改善した可能性も否定できないと考える。筆者は、この学習効果を避けるために評価期間を6ヵ月以上とした。認知症は数年にわたって経過進行する病態であるため長期間の効果についての検討が必要であるが、本研究のように2~3年の長期投与効果を検討した報告は渉猟した範囲では見当たらない。著者の前回の検討では6ヵ月で認知機能の有意な改善効果を認めたと報告したが<sup>4)</sup>、今回、2~3年経過しても認知機能の有意な改善効果が維持されることが示された。この結果から、抑肝散加陳皮半夏は長期間にわたってMCIの認知症発症を抑制する可能性を示しており、MCIにおける認知症発症の予防薬となる可能性がある。また、興味深いことに、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15例中13例と、健忘型MCIの症例が多く含まれていたことから、MCIの中でも少なくとも健忘型MCIに対して効果を示す薬剤ではないかと考える。

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<sup>9)</sup>、川芎と当帰には空間記憶改善作用<sup>10)</sup>、白朮とその成分アトラクチレンノリドⅢにも記憶障害改善作用<sup>11)</sup>が確認されている。特に、陳皮には神経保護作用<sup>12)</sup>やミエリン再生作用<sup>13)</sup>、記憶障害改善作用<sup>14, 15)</sup>、さらに、陳皮に含まれるノビレチンには慢性アルツハイマー病モデルにおいて抗認知作用を示したと報告されており<sup>16)</sup>、これら生薬の持つ作用がMCI患者の記憶の改善・維持に寄与したことが考えられる。また、抑肝散加陳皮半夏と前述の六君子湯の構成生薬で朮、茯苓、半夏、陳皮、甘草の5種の生薬が共通していることから、抑肝散加陳皮半夏にも認知機能改善効果が考えられているグレリン<sup>8)</sup>が六君子湯と同様に分泌され認知機能改善効果を示したのかもしれない。

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<sup>17)</sup>が、前回の検討と同様<sup>4)</sup>に今回の長期投与の検討でも不安検査のSTAIには投与前後で有意な変化は認めなかった。投与前の不安症状がそれほど強くない症例が含まれていたこと、また評価法が適切で

あったのかも含めて再検討する必要がある。

本調査では抑肝散加陳皮半夏を2~3年という比較的長期の投与を行った。今後はさらに投与期間、症例数を増やすことで、MCIに対する抑肝散加陳皮半夏の有用性を確立していきたい。

## 結 論

MCI患者に抑肝散加陳皮半夏を2~3年の長期投与したところ、認知機能のうち記憶に有意な改善が認められたことから、本剤はMCIから認知症への進展を長期間抑制する有用な薬剤となることが期待される。

### 【参考文献】

- 1) 社保審一介護給付費分科会第115回(H26.11.19)参考資料1 認知症施策の現状について
- 2) 谷向 知: 認知症の薬物療法・非薬物療法の原則: 日本医師会雑誌 147・特別号(2): 216-221, 2018
- 3) 日本神経学会 監修: 認知症疾患診療ガイドライン2017. 医学書院: 147, 2017
- 4) 松本正人: 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-. phil漢方 63: 25-27, 2017
- 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) 日本神経学会 監修: 認知症疾患診療ガイドライン2017. 医学書院: 157-158, 2017
- 8) 原田克彦 ほか: 六君子湯の認知機能に対する効果-特にMCIに対する有用性-. 脳21 18: 291-297, 2015
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 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/neaq001
- 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) Nakajima A, et al.: Anti-dementia Activity of Nobiletin, a Citrus Flavonoid: A Review of Animal Studies. Clin. Psychopharmacol. Neurosci 12: 75-82, 2014
- 17) Ito A, et al.: Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. Molecules 18: 10014-10023, 2013