

抑肝散加陳皮半夏の不眠症に対する作用機序と副作用について

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 村田 健太、藤田 日奈、高橋 隆二



はじめに

近年の急激な社会環境や生活様式の変化によって、不眠をはじめとした睡眠問題を抱える人の数は年々増加傾向である。疫学調査によると、日本全体の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。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。

不眠症の薬剤療法は、GABA_A受容体作動薬であるベンゾジアゼピン系睡眠薬(BZD)および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(non-BZD)が主流であるが、これらの薬剤ではふらつきや前向き健忘等の副作用が出やすいという問題点がある。また、加齢に伴い薬剤消失期の延長と体内蓄積が生じやすいことや、BZDの感受性が亢進することなどから、高齢者に対してはnon-BZDのみが推奨されている。

一方、鎮静系抗うつ薬や向精神薬も、不眠症の治療目的に使用されるが、効果や安全性の点で、高齢者の治療に対しては選択が難しい。

そこで依存や離脱症状が少ないとして、2010年よりメラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体拮抗薬の服用が承認されているが、依然として副作用の発生頻度は高いのが現状である。

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、認知症に伴う心理症状(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。

本稿は、2020年2月に*Frontiers in Nutrition*で発表した拙稿¹⁾と2018年から2019年にかけて実施された一般使用成績調査²⁾の内容を中心に、近年明らかになった抑肝散加陳皮半夏の作用機序と副作用について記述する。

抑肝散加陳皮半夏の作用機序

抑肝散加陳皮半夏はアルツハイマー型認知症にみられる日周リズムの不調を改善したと報告³⁾されたが、その作用機序は不明であった。

そこでわれわれは、睡眠薬の評価系として広く用いられている動物試験である、ペントバルビタール誘発睡眠モデルおよび隔離ストレス誘発不眠モデルを用いて、抑肝散加陳皮半夏の作用機序を検討した。

試験の結果、以下のことが明らかとなった。

- ①抑肝散加陳皮半夏は通常のマウスの睡眠に影響を与えず、隔離ストレスによって誘発される睡眠時間短縮にのみ保護効果を示す(図1A, B)。
- ②表現型の違いから、ベンゾジアゼピン系睡眠薬とは作用機序が異なる(図1A)。
- ③GABA受容体の阻害剤を投与することで、抑肝散加陳皮半夏は効果を示さなくなる(図1B)。
- ④GABA受容体の正の調節因子であるアロプレグナノロン(ALLO)とその合成酵素の発現量を増加させる(図1C)。

GABA受容体はGABAが結合することで、細胞外のCl⁻イオンを神経細胞内へ流入させ、神経を抑制する。ALLOは脳内ステロイドの一種であり、GABA_A受容体に結合することでGABAの反応性を上げるだけでなく、ALLO単独でもCl⁻イオンを流入させることで、神経を抑制する。また、アルツハイマー病モデルに投与することで、記憶障害やBPSD様症状が改善することも報告されている。

本検討から、抑肝散加陳皮半夏はALLOの脳内含量を増加させ、GABA作動性神経の活性化を介し不眠症に対して効果を示すこと、およびGABA作動性神経を活性化させるという点で、BZDと類似した作用を有すると考えられた。

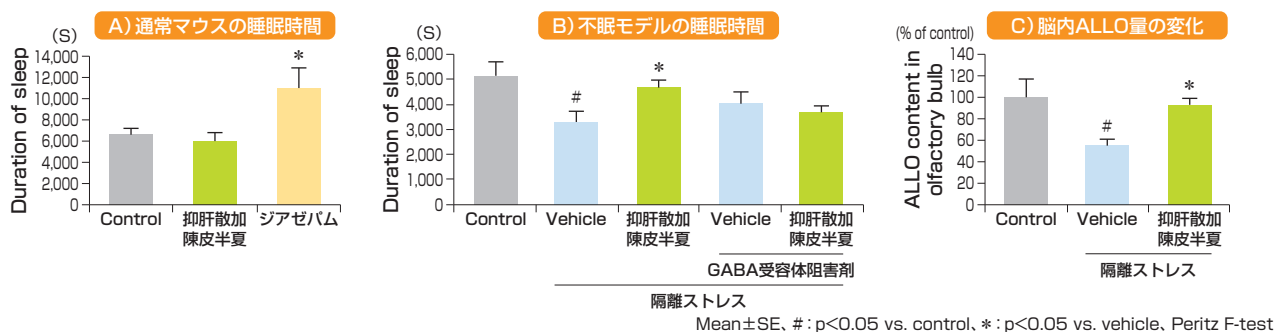
実際に、健常者に対して実施された臨床研究において、抑肝散加陳皮半夏はノンレム睡眠に対して、BZDと類似した効果を示すことが報告されている⁴⁾。

しかしながら、ALLOを介したGABA作動性神経の活性化は副作用発生頻度が低い可能性が示唆されている(詳細については後述)⁵⁾。

図2に現在販売されている睡眠薬の作用機序を示した。抑肝散加陳皮半夏は、既存睡眠薬とは異なる作用機序で不眠症に対して効果を示していることが明らかとなった。

また、弊社で実施した不眠症患者に対する一般使用成績調査の有効性判定において、有効性判定対象症例1,110例に対する有効

図1 抑肝散加陳皮半夏の作用機序の検討



性は、有効492例(44.3%)、やや有効501例(45.1%)、無効117例(10.5%)であった²⁾。

以上のことから、抑肝散加陳皮半夏は非臨床試験のみならず、臨床においても不眠症に対して有効であることが示唆される。

抑肝散加陳皮半夏の有害事象報告

表に、現在広く使用されている睡眠薬の副作用報告をまとめた。

BZDは前述した副作用に加えて、一部の臨床研究によると180日以上連続服用によってアルツハイマー型認知症の発症リスクが2倍近くになると報告されている⁶⁾。また、non-BZDでも、アルツハイマー型認知症の発症リスクがあるという報告がある⁷⁾。

一方、メラトニン受容体作動薬は、BZDとは異なり、GABA受容体などへの結合能を持たないため筋弛緩作用がなく、連用による蓄積効果や依存形成のリスクが低いことが報告されている。

また、オレキシン受容体拮抗薬も12ヵ月間の長期服用時の安全性と、その後の休業時に強度の離脱性不眠が生じないことが報告されている。

しかしながら、有害事象の発生率は、メラトニン受容体作動薬で約10%、オレキシン受容体拮抗薬で20~28%と未だに高いのが現状である。

前項より、抑肝散加陳皮半夏はALLOを介して、GABA作動性神経を活性化することが明らかになった。

抗不安薬であるXBD173は、脳内ALLO産生量を上昇させる効果があり、健康な男性71名に対して、アルプラゾラム(BZD)と副作用の発生頻度を比較検討した臨床試験が実施されている⁵⁾。

試験の結果、眩暈や傾眠の発生頻度はアルプラゾラムで11/14(78.6%)であったのに対し、XBD173は19/43(44.1%)であった。また、離脱症状の発生頻度はアルプラゾラムで8/14(57%)であったのに対し、XBD173では2/43(4.6%)であった。以上より、ALLOを介したGABA受容体の活性化はBZDと比較して、副作用の発生頻度が低い可能性が示唆されている。

実際、抑肝散加陳皮半夏の一般使用成績調査の解析結果では、安全性解析対象症例1,200例中、本剤との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は26例28件で、副作用発現症例率は2.17%であり、主な副作用は胃腸障害が11例(0.92%)12件で最も多く、次いで神経系障害が4例(0.33%)4件ですべて頭痛であった²⁾。

表に示す睡眠薬の副作用発生頻度と比較しても、抑肝散加陳皮半夏の副作用発生頻度は低く、高齢者の服用に際し骨折や転倒の原因となる、ふらつきや傾眠は認められていない。

以上のことから、抑肝散加陳皮半夏は副作用の発生頻度が低く、高齢者に対しても適応しやすい医薬品であると考えられる。

おわりに

本稿では、睡眠に対して明らかになっている抑肝散加陳皮半夏の作用機序や副作用について解説した。

作用機序について、本稿ではALLOを介したGABA作動性神経の活性化を述べたが、ALLOを介さないGABA作動性神経の活性化経路の関与も示唆されている⁸⁾。また、メラトニン受容体を介した概日リズムの調節機能も報告されており、多成分系ならではの複雑な作用機序を有していることが考えられ、今後の研究報告にも期待をしていきたい。

また、臨床報告は国内で実施されたものが主であり、Pubmedでは5件しか該当しないなど、非臨床・臨床試験共にまだまだ報告数が少なく、エビデンスが乏しいのが現状である。

今後、不眠症患者、特に高齢者の不眠に対するエビデンスが累積されることにより、不眠症の薬物治療法の早期の選択肢の一つに抑肝散加陳皮半夏が入ることを期待したい。

【参考文献】

- 1) Murata K, et al.: Front Nutr 7: 8, 2020
- 2) 下村 歩 ほか: 医学と薬学 77: 263-276, 2020
- 3) Meguro K, et al.: Neurology and Therapy 7: 333-340, 2018
- 4) Aizawa R, et al.: Psychiatry Clin Neurosci 56: 303-304, 2002
- 5) Rupprecht R, et al.: Science 325: 490-493, 2009
- 6) Billioti de Gage S, et al.: BMJ 345: e6231, 2012
- 7) Billioti de Gage S, et al.: BMJ 349: g5205, 2014
- 8) Egashira N, et al.: J Pharmacol Sci 116: 316-320, 2011

図2 睡眠薬の作用機序

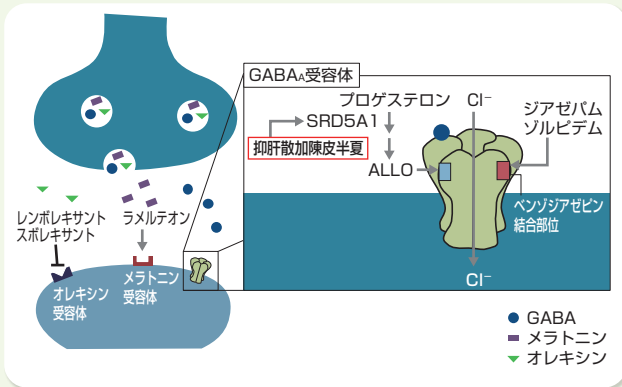


表 睡眠薬副作用一覧

薬剤名	睡眠薬種類	対象者	調査症例数	副作用発現件数	主な副作用(上位3症状)	出典
抑肝散加陳皮半夏	漢方薬	不眠症患者および神経症患者	1,200例	26例(2.17%)	下痢(0.25%)、腹部不快感、嘔吐、軟便(各0.17%)	医学と薬学 77(2): 263-276, 2020
ジアゼパム	ベンゾジアゼピン系睡眠薬		1,221例	315例(25.8%)		添付文書より抜粋
プロチゾラム	ベンゾジアゼピン系睡眠薬		6,548例	256例(3.91%)	残眠感・眠気(2.20%)、ふらつき(1.01%)、頭重感(0.76%)	添付文書より抜粋
ゾルピデム	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を含む患者	1,102例	190例(17.2%)	ふらつき(4.0%)、眠気(3.4%)、頭痛(2.8%)、倦怠感31例(2.8%)	添付文書より抜粋
ゾピクロン	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬		11,677例	831例(7.12%)	にがみ(4.18%)、ふらつき(0.89%)、眠気(0.51%)	添付文書より抜粋
エソピクロン	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	不眠症患者	325例	156例(48%)	味覚異常(36.3%)、傾眠(3.7%)	添付文書より抜粋
ラメルテオン	メラトニン受容体作動薬		1,864例	194例(10.4%)	傾眠(3.4%)、頭痛(1.0%)、倦怠感(0.5%)	添付文書より抜粋
スボレキサント	オレキシン受容体拮抗薬	不眠症患者	254例(日本人61例)	53例(20.9%)	傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)	添付文書より抜粋
レンボレキサント	オレキシン受容体拮抗薬	不眠症患者	884例(日本人155例)	249例(28.2%)	傾眠(10.7%)、頭痛(4.2%)、倦怠感(3.1%)	添付文書より抜粋