

認知症における漢方治療

水上勝義

認知症の認知障害と行動心理症状（behavioral psychological symptoms of dementia; BPSD）に対する漢方治療について概説した。認知障害に対しては、加味温胆湯、帰脾湯、人參養榮湯、八味地黄丸などの効果が報告されている。BPSD に対しては抑肝散に関する報告が蓄積されており、興奮、易刺激性、幻覚、妄想や、レビー小体型認知症（DLB）の BPSD に効果が報告されている。DLB は抗精神病薬に対する過敏性のため重篤な副作用がしばしばみられるため、抑肝散は重要な選択肢の一つである。抑肝散は錐体外路症状や認知機能に対する副作用はみられないが、甘草によって引き起こされる低カリウム血症に注意が必要である。このほか抑肝散加陳皮半夏、黄連解毒湯、釣藤散も BPSD の効果が報告されている。比較的安全な漢方治療は、認知症の治療に活用が期待される。

キーワード：認知症，認知障害，BPSD，漢方

はじめに

認知症の原因疾患はアルツハイマー型認知症 (AD)、レビー小体型認知症 (DLB)、血管性認知症 (VD) をはじめ多岐に及ぶが、いずれの認知症の症状も、認知障害と行動心理症状 (behavioral psychological symptoms of dementia ; BPSD) に大別される。認知障害に対しても BPSD に対しても漢方薬の効果が報告されている。本稿では、認知症に対する漢方治療について概観する。

1. 認知障害

現在 AD の治療薬としてコリンエステラーゼ阻害剤 3 剤 (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン) とグルタミン酸受容体拮抗薬メマンチンの計 4 剤が用いられる。また DLB の認知障害に対してもドネペジルが保険適用となっている。漢方薬はエビデンスレベルが高くないが、認知機能の改善効果について幾つかの報告がある。

加味温胆湯は、不眠、不安、動悸に用いられる漢方薬である。Suzuki ら¹⁾は、軽度から中等度の AD (服用群 18 例と非服用群 66 例) に対して 36 週にわたる加味温胆湯服用の効果を検討した。その結果、加味温胆湯服用群は、3 週間後ベースラインから 1.8 ポイント上昇し、30 週時点までスコアはベースラインよりも良かった。一方非服用群の Mini mental state examination (MMSE) スコアは低下し続けた。ドネペジル単独治療群とドネペジルと加味温胆湯との併用群の認知機能を 12 週間比較した報告によれば、併用群は MMSE と Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component-Japanese (ADAS-cog-J) スコアの有意な改善を認め²⁾、Single-photon emission computed tomography (SPECT) における前頭葉の血流改善も認めた。

帰脾湯は、虚弱な体質の貧血、易疲労感、不安、不眠などに用いられる漢方薬である。軽度から中等度の AD64 例を対象に、帰脾湯 (7.5g/3 回/日) 服用群、牛車腎気丸 (7.5g/3 回/日) 服用群、非治療群に無作為に分け、3 ヶ月後の変化を検討した結果、帰脾湯群の MMSE スコアは平均 1.7 点改善し、見当識と

注意に改善を認めたが、他の 2 群では変化は認めなかった³⁾。軽度から中等度の AD23 例を 11 例のドネペジル単独治療群と 12 例のドネペジルと人参養栄湯 7.5g の併用群の効果を 2 年間比較した結果が報告されている。併用群の ADAS-cog-J 得点は 12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月時点で有意に良好だった。また Neuropsychiatric Inventory (NPI) のうつ得点も 6 ヶ月、24 ヶ月で有意に良好だった⁴⁾。

加味温胆湯、帰脾湯、人参養栄湯には生薬として遠志が含まれるが、遠志はアセチルコリン神経伝達系の賦活効果があり、これが認知機能に対する効果と関連する可能性が考えられる。

八味地黄丸は、加齢に伴う身体諸機能の低下 (腎虚) に対する代表的な漢方薬で、健忘、めまい、耳鳴り、難聴、腰痛、下肢の脱力感、冷え、しびれ、排尿の異常などに用いられる。33 例の AD および AD と血管障害の併存例を対象に、八味地黄丸を 8 週間投与し、効果をプラセボと比較した試験が行われている⁵⁾。八味地黄丸群は 8 週間後 MMSE スコアが 13.5 ± 8.5 から平均 2.6 点改善したがプラセボ群は 16.8 ± 6.3 から 0.6 点の改善にとどまった。また日常生活動作 (ADL) の尺度である Bathel Index のスコアも八味地黄丸群で有意な改善がみられた。八味地黄丸は、動物実験の結果から、記憶障害の改善や、前頭葉におけるコリン・アセチルトランスフェラーゼ活性の増加が報告されている⁶⁾。このことから八味地黄丸の認知機能改善効果もアセチルコリン伝達系の賦活作用が関与する可能性が考えられる。

2. BPSD に対する漢方薬

BPSD は多岐にわたり、それぞれの症状によって治療薬は異なる。以下に BPSD に対する代表的な漢方薬を紹介する。

〈抑肝散〉

易怒性、興奮に対する効果

抑肝散の易怒性、興奮に対する効果の報告が蓄積されている。認知症の精神症状に対する最初の報告は原によるものである。認知症

を含む高齢者 48 例を対象に、抑肝散および抑肝散の加味方を投与し、著効 32 例 (67%)、有効 11 例 (23%)、やや有効 3 例、無効 2 例と著明な効果を示し、興奮、易怒性、不眠、せん妄にとくに有効であった⁷⁾。この高率の有効率は、抑肝散の効果が得られやすい腹直筋に張りがある対象者を選んだことが大きい。その後 Iwasaki ら⁸⁾は 52 例の認知症患者 (AD30 例、混合型 3 例、VD9 例、DLB10 例) を抑肝散投与群 27 例、非投与群 25 例に無作為に分け、4 週間の治療効果を観察者ブラインドの単盲験試験で検討した。我々は、関東地区 20 施設の共同研究により 106 例 (AD78 例、混合型 13 例、DLB15 例) を、前半 4 週間抑肝散 7.5g を服用し後半 4 週間休薬した A 群と、前半 4 週間抑肝散を服用せず後半 4 週間服用した B 群に無作為に分け、BPSD に対する効果を検討した⁹⁾。Okahara らは、ドネペジルと抑肝散 7.5g の併用群 29 例とドネペジル単独群 32 例を 4 週間検討した¹⁰⁾。いずれも抑肝散による易刺激性、興奮の効果が認められた。Matsuda らは、これらのメタ解析の結果から、興奮/攻撃性に対する有意な効果を示した¹¹⁾。Teranishi ら¹²⁾は AD、VD、DLB の計 76 名を抑肝散群、リスペリドン、フルボキサミンの 3 群に無作為に分け 8 週間の効果を検討した。抑肝散 (2.5-7.5g) はリスペリドン (0.5-2mg) およびフルボキサミン (25-200mg) と同程度に興奮を改善し、錐体外路症状の出現はリスペリドン群に比較して少なかった。最近 AD145 名を対象とした、抑肝散 7.5 g 群とプラセボ群の多施設共同比較対照試験が行われ、BPSD の指標である NPI Brief Questionnaire Form (NPI-Q) の総得点に有意差を認めなかった¹³⁾。ただし MMSE20 点以下の例、服薬前に中等度から高度の興奮が見られた例では抑肝散投与群は有意に興奮が改善した。

抑肝散の幻覚、妄想に対する効果

認知症の幻覚妄想症状に対しても抑肝散の効果が報告されている。前述した AD、VD、DLB を対象にした Iwasaki らの報告では幻覚症状が有意に改善した⁸⁾。また我々の検討で

は前半抑肝散を服用した A 群に 4 週後幻覚と妄想の改善を認めた⁹⁾。Okahara らの報告では改善が大きかった症状の一つに妄想が挙げられている¹⁰⁾。Teranishi らの報告では、抑肝散はリスペリドンと同程度に妄想を改善した¹²⁾。Matsuda らのメタ解析の結果においても、幻覚と妄想に対する有効性が示されている¹¹⁾。

その他の BPSD に対する効果

Teranishi らの検討や¹²⁾我々の検討¹⁶⁾では認知症の不眠にしばしば抑肝散の効果がみられた。我々の検討⁸⁾や Okahara ら⁹⁾の検討では不安に対する有意な効果が認められ、Matsuda らのメタ解析¹⁰⁾では、不安に対しては有意傾向を示した。

DLB に対する効果

DLB は抗精神病薬の副作用が特に現れやすい認知症疾患である。Iwasaki ら、Mizukami らの研究では対象の一部に DLB が含まれているが、DLB だけを対象とした検討も行われている。ドネペジルに反応がないか、副作用で服薬継続が困難だった DLB15 例の検討から幻覚に対して抑肝散が著効したことが報告されている¹⁴⁾。また Iwasaki らは、DLB 患者 63 名を対象とした 4 週間の多施設共同オープン試験を行い、易刺激性、幻覚、妄想、うつ、不安に著明な改善を報告している¹⁵⁾。また DLB にしばしばみられるレム睡眠行動障害に対する効果が報告されている¹⁶⁾。

その他の認知症に対する効果

Nagata ら¹⁷⁾は 13 名の VD を対象として、抑肝散 7.5g を 4 週間投与したオープン試験を実施し、興奮と脱抑制に改善を認めた。また Kimura ら¹⁸⁾は 20 例の前頭側頭型認知症を対象に、抑肝散 7.5g を 4 週間投与したオープン試験を実施し、興奮、易刺激性、食行動異常や常同行動に有意な改善を認めた。

抑肝散は抗コリン作用や錐体外路系の副作用を認めず、認知機能や運動機能への影響がみられないが、生薬の甘草によってときに引

き起こされる低 K 血症に注意が必要である。急に血圧が上昇したり、下肢の浮腫が出現するなどが見られた場合は、低 K 血症を疑う。不整脈の精査で低 K 血症が見つかる場合もある。また頻度は不明ながら間質性肺炎に対する注意が喚起されている。1 日 5 g でもしばしば効果が認められるので、副作用のことを考えると高齢者では 5 g から開始するとよい。有効例の多くは 2 週間で効果がみられる¹⁹⁾。4 週間経ても効果が見られない場合変更を考慮した方がよい。抑肝散はセロトニン伝達系やグルタミン酸伝達系に対する調節作用があり、それらが BPSD に対する効果と関連すると考えられている^{20,21)}。

〈抑肝散加陳皮半夏〉

抑肝散に陳皮と半夏が加味された漢方薬が抑肝散加陳皮半夏である。標的症状は抑肝散と同じだが、より体力が低下した患者に用いられる。抑肝散加陳皮半夏については、比較的少数例を対象としたオープン試験がいくつか散見される。泉²²⁾は、認知症 14 例 (AD6 例、VD6 例、混合型 2 例) を対象に検討し、暴力・暴言、夜間徘徊の効果を報告している。この報告では VD に対してより効果的だった。宮澤ら²³⁾は 18 例の AD に対して検討し、攻撃性、妄想、不安および恐怖に対する効果が報告されている。馬込²⁴⁾は 18 例の認知症 (AD4 例、VD14 例) に対して抑肝散加陳皮半夏の効果を 4 週間観察し、いらだち、怒り、幻覚、妄想、大声、暴力、介護抵抗・入浴拒否、帰宅願望・外出企図、徘徊の改善を報告した。

抑肝散と抑肝散加陳皮半夏の使い分け

下肢を伸展させて横臥させた状態で腹直筋をふれる。腹直筋にはりを認める場合、抑肝散の効果が得られやすく、腹力が軟弱で腹直筋の緊張を認めず、大動脈の拍動をふれる場合、抑肝散加陳皮半夏の効果が得られやすいとされる。また非常に体力が低下して虚弱が目立つ場合は抑肝散加陳皮半夏が選ばれる。

〈黄連解毒湯〉

比較的体力があり、のぼせがみで顔色が赤

く、いらいらする傾向のあるひとに適した漢方薬で、効能効果は鼻出血、高血圧、不眠症、ノイローゼ、胃炎、二日酔、めまい、動悸、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症など多岐にわたる。この漢方薬は脳血管障害の BPSD に対する効果が報告されている。荒木は、43 例 (VD32 例、AD11 例) を対象とし、7.5g を 12 週間投与した効果を多施設共同オープン試験で検討した。その結果、易怒性、不機嫌に改善を認めた。特に VD に有効だった²⁵⁾。また大友らは、脳血管障害 148 例を対象とし、黄連解毒湯 7.5g と Ca hopantenate の効果を 12 週間比較検討し、黄連解毒湯が不穏、興奮、うつ、不安に対して効果があったことが報告されている²⁶⁾。

黄連解毒湯の副作用として、ときに発疹、消化器症状、肝障害がみられることがある。一般に黄連解毒湯のように実証患者用の漢方薬は体力が低下した虚弱なひとが服用すると副作用が現れやすくなるので注意が必要である。

〈釣藤散〉

釣藤散は、慢性に続く頭重または、高血圧の傾向のある虚証のひとに対する漢方薬である。釣藤散については、多施設共同二重盲験プラセボ対照比較試験というエビデンスレベルが高い試験の結果が報告されている²⁷⁾。139 例の VD を対象とした 12 週投与の結果、幻覚・妄想、不眠、せん妄に対する効果を認めた。この報告では、着脱衣をはじめとする日常生活動作にも改善がみられたことが報告されている。なお消化器症状 2 名、薬疹 1 名などの副作用がみられた。

漢方治療の利点と課題

漢方薬には錐体外路症状や抗コリン作用がみられないため、認知症高齢者に対して比較的安全である。また、認知機能、身体機能、ADL への影響がみられないか、むしろ改善することが報告されており、この点も利点と言える。基礎研究で認められている釣藤散、黄連解毒湯の脳虚血に対する保護作用、釣藤散の脳由来神経栄養因子 (BDNF) の増加作

用、抑肝散や釣藤散の生薬である釣藤鈎の $A\beta$ 凝集抑制作用は、認知症高齢者の脳に対する利点と言える²⁸⁾。

ただし漢方薬は安全と言っても甘草を含む漢方薬の低 K 血症をはじめ、副作用に一定の注意が必要である。黄連解毒湯のような実証者用の薬剤を虚弱な高齢者が服用すると副作用が現れやすい。また RCT などエビデンスレベルが高い研究が少ない点も今後の課題である。

まとめ

認知障害および BPSD に対して効果が報告されている漢方薬を紹介した。認知障害に関する報告は未だ少なく、今後さらなる検討が必要であるが、抗認知症薬に対する増強療法として用いることが可能である。BPSD に対する報告は抑肝散を中心に徐々に蓄積されつつある。抗精神病薬と違ってかかりつけ医でも扱いやすい漢方薬は BPSD に対して有用である。とくに DLB は抗精神病薬に対する過敏性が見られるので、漢方薬は重要な選択肢といえる。今後認知症の治療において漢方薬のさらなる活用が期待される。

文 献

- 1) Suzuki T, Arai H, Iwasaki K, Tanji H, Higuchi M, Okamura N, et al: A Japanese herbal medicine (Kami-Untan-To) in the treatment of Alzheimer's disease: A pilot study. *Alzheim Res*, 4, 177-182, 2001
- 2) Maruyama M, Tomita N, Iwasaki K, Ootsuki M, Matsui T, Nemoto M, et al: Benefits of combining donepezil plus traditional Japanese herbal medicine on Alzheimer's disease: A 12-week observer-controlled trial. *J Am Geriatr Soc*, 54, 869-871, 2006
- 3) Higashi K, Rakugi H, Yu H, Moriguchi A, Shintani T, Ogihara T. Effect of kihito extract granules on cognitive function in patients with Alzheimer's-type dementia. *Geriatr Gerontol Int*, 7, 245-251, 2007
- 4) Kudoh C, Arita R, Honda M, Kishi T, Komatsu Y, Asou H, et al. Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics*, 16:, 85-92, 2016
- 5) Iwasaki K, Kobayashi S, Chimura Y, Taguchi M, Inoue K, Cho S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese herbal medicine "ba wei di huang wan" in the treatment of dementia. *J Am Geriatr Soc*, 52, 1518-1521, 2004
- 6) Hirokawa S, Nose M, Ishige A, Amagaya S, Oyama T, Ogihara Y. Effect of Hachimi-jio-gan on scopolamine-induced memory impairment and on acetylcholine content in rat brain. *J Ethnopharmacol*, 50, 77-84, 1996
- 7) 原敬二郎: 老人患者の情緒障害に対する抑肝散およびその加味方の効果について. *日本東洋医学雑誌*, 35, 49-54, 1984
- 8) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, et al.: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry*, 66, 248-252, 2005
- 9) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, Sonohara K, Nakai R, et al. A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12, 191-199, 2009
- 10) Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, Inoue T, Tsuruta K, Takeuchi K, et al: Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34, 532-536, 2010
- 11) Matsuda Y, Kishi T, Shibayama H, Iwata N.

- Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol*, 28, 80-86, 2013
- 12) Teranishi M, Kurita M, Nishino S, Takeyoshi K, Numata Y, Sato T, et al. Efficacy and tolerability of risperidone, yokukansan, and fluvoxamine for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a blinded, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*, 33, 600-607, 2013
 - 13) Furukawa K, Tomita N, Uematsu D, Okahara K, Shimada H, Ikeda M, et al. Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, Dec 29. doi: 10.1111/ggi.12696. [Epub ahead of print]
 - 14) Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N, Furukawa K, Nemoto M, Fujiwara H, et al. Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry*, 66, 1612-1613, 2005
 - 15) Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, Okitsu R, Furukawa K, Manabe Y, et al. Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. *Psychogeriatrics*, 12, 235-241, 2012
 - 16) Shinno H, Kamei M, Nakamura Y, Inami Y, Horiguchi J. Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32, 1749-1751, 2008
 - 17) Nagata K, Yokoyama E, Yamazaki T, Takano D, Maeda T, Takahashi S., et al. Effects of yokukansan on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia: An open-label trial. *Phytomedicine*, 19, 524-528, 2012
 - 18) Kimura T, Takamatsu J. Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia: effect of Yokukansan on behavioral symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64, 207-210, 2010
 - 19) 水上勝義, 畑中公孝, 田中芳郎, 朝田 隆. 認知症にみられる周辺症状に対する抑肝散の効果について. — 17 自験例の検討から — *漢方医学*, 33, 419-422, 2009
 - 20) Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A, Hayakawa K, Okuno R, Abe M: Repeated administration of Yokukansan inhibits DOI-induced head-twitch response and decreases expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT) 2A receptors in the prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32, 1516-1520, 2008
 - 21) 五十嵐康, 川上 善治, 菅野仁美, 関口協二, 加瀬義夫. 抑肝散のグルタミン酸トランスポーター賦活作用とセロトニン1A受容体パーシャルアゴニスト作用. *脳* 21, 12, 409-415, 2009
 - 22) 泉義雄. 痴呆症 14 例の暴力徘徊などの周辺陽性症状に対する抑肝散加陳皮半夏の改善効果. *漢方と最新治療*, 12, 352-356, 2003
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) 荒木五郎: 黄連解毒湯の痴呆に対する効果の検討. *老年期痴呆*, 4, 110-117, 1990
 - 26) 大友英一, 東儀英夫, 小暮久也, 平井俊策, 後藤文男, 田崎義昭, 他: 脳血管障害に対するツムラ黄連解毒湯の臨床的有用性. *Ca hopantenate* を対照とした封筒法による Well controlled study. *Geriatr Med*, 29, 121-151, 1991
 - 27) Terasawa K, Shimada Y, Kita T, Yamamoto T, Tosa H, Tanaka N., et al: Choto-san in the treatment of vascular dementia : a

double-blind, placebo-controlled study.
Phytomedicine, 4, 15-22, 1997
28) Mizukami K: Kampo therapy and behavioral

and psychological symptoms of dementia.
Traditional Kampo Med,1, 11-18, 2014

連絡先：水上勝義
東京都文京区大塚 3-29-1
tel, fax: 03-3942-6453
Mail: mizukami.katsuyos.ga@u.tsukuba.ac.jp