

# 認知症の周辺症状（BPSD）に用いられる薬剤

—抗精神病薬と漢方薬の有用性の比較から—

筑波大学人間総合科学研究科

水上勝義

はじめに

認知症の症状は、認知障害と行動・心理症状（Behavioral psychological symptoms of dementia, BPSD）に大別される。BPSDは認知症の本人はもちろん、介護家族に対する心理、身体面の負担が生じ、在宅療養を困難にする要因の一つである。BPSDに対しては、ケアの工夫や環境調整など、まずは非薬物的対応が行われるが、それだけで改善を見ない場合、薬物療法が考慮される。BPSDには幻覚、妄想、興奮、攻撃性、脱抑制、うつ、意欲低下、睡眠障害、摂食障害など多彩な症状がふくまれる。BPSDの薬物療法として、それぞれの症状に即した薬物が選択されるが、ここでは易怒性、興奮、幻覚、妄想に対して用いられる抗精神病薬と漢方薬を取り上げ、それぞれの長所と短所について比較したい。

BPSDに対する抗精神病薬と漢方薬の比較		
	抗精神病薬	漢方薬
BPSDに対する効果	興奮、易怒性、幻覚、妄想など	抗精神病薬に比較すると弱い
BPSD以外の効果		ADLや認知機能に対する効果の報告あり
主な副作用	錐体外路症状、過鎮静、非定型では耐糖能異常	抑肝散と抑肝散加陳皮半夏では低カリウム血症
その他の事項	重症例や緊急対応例で使用を検討	脳病理に対する防御作用に関連する報告あり

## 抗精神病薬

抗精神病薬とは、元来、統合失調症の易怒性、興奮、幻覚、妄想などの症状に対して用いられる薬剤である。抗精神病薬は、古くから用いられてきた定型抗精神病薬と、比較的新しい非定型抗精神病薬に大別される。定型抗精神病薬にはフェノチアジン系薬剤（クロルプロマジン；コントミン®、ウィンタミン®、レボメプロマジン；ヒルナミン®、レボトミン®など）、ブチロフェノン系薬剤（ハロペリドール；セレネース®、リントン®、ブロムペリドール；インムロメン®など）、ベンゾアミド系（スルピリド；ドグマチール®、アビリッド®、チアプリド；グラマリール®など）がある。ブチロフェノン系薬剤はとくにパーキンソン症状など錐体外路系の副作用が現れやすく、パーキンソン病の患者に対して使用禁忌になっている。

非定型抗精神病薬には、リスペリドン(リスパダール®)、オランザピン(ジプレキサ®)、クエチアピン(セロクエル®)、アリピプラゾール(エビリファイ®)、ペロスピロン(ルーラン®)などがある。非定型抗精神病薬は、錐体外路系の副作用が定型抗精神病薬と比べて軽いが、使用量が増えるとともに現れる。このほか傾眠、尿路系合併症などのリスクが知られており、さらに死亡率や脳血管障害のリスクが高まることが報告されている。投与量が多いことや使用期間が長いことが副作用のリスクを高めることから、BPSDに非定型抗精神病薬を使用する場合、必要最低用量、かつできる限り短期間の使用に留めることが大切である。なお定型抗精神病薬のBPSDに対する効果は非定型抗精神病薬と大きな違いはなく、副作用の発現がより多いことから、BPSDに対して定型抗精神病薬を使用しないのが原則である<sup>1)</sup>。またチアプリドやスルピリドも錐体外路系の副作用のリスクがあり、注意が必要である。

抗精神病薬は、このほか心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈などの心疾患をもつ例では慎重に用いるべきである。低血圧や徐脈から失神をきたす場合がある。また非定型抗精神病薬は耐糖能異常を引き起こすことがあり、オランザピンとクエチアピンは糖尿病をもつ患者には使用禁忌である<sup>1)</sup>。海外でよく知られているBeer'sのリストではオランザピンは抗コリン作用の観点から認知症患者に対して使用を控えるべき薬剤に挙げられている<sup>2)</sup>。

BPSDの薬物療法について治療ガイドラインがいくつか出されている。老年医学会が編集した「高齢者に対する安全な薬物療法2015」では、定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬ともに、「とくに慎重に投与すべき薬剤」に挙げられ、BPSDの治療に関するサマリーでは、「抗精神病薬の使用は必要最低限の量と期間に留めることとしている(エビデンスレベル中、推奨レベル強)。定型抗精神病薬は、非定型抗精神病薬と比べて錐体外路症状、傾眠などの副作用が多くみられるため使用はできるだけ控える(エビデンスレベル中、推奨レベル強)」とされている<sup>3)</sup>。

ところで認知症のおよそ2割を占めるレビー小体型認知症(DLB)は、幻覚、妄想、興奮、うつ、レム期睡眠行動異常症など多彩なBPSDがみられるが、抗精神病薬に対する過敏性を認めることがあり、少量の抗精神病薬でも重篤な副作用が見られる場合があるため、特に注意が必要である<sup>4)</sup>。DLBは早期に記憶障害がめだたず、その存在に気づかれず、うつ病や妄想症、あるいはアルツハイマー病などと診断されていることが多い。疑わしい例に対しては常にDLBの可能性を念頭に置きながら診療するのが安全である。

## BPSDに対する漢方薬

ここではBPSDに対する代表的な漢方薬である抑肝散、抑肝散加陳皮半夏、黄連解毒湯、釣藤散をとりあげ説明する。

### 抑肝散

抑肝散は、興奮、易怒性、幻覚、妄想に対する効果が報告されている。BPSDに関する最

初の報告は原が、認知症を含む精神症状を呈した高齢者を対象に、抑肝散および抑肝散の加味方を投与し著明な結果を報告したことにはじまる 5)。その後 Iwasaki ら 6) は AD、混合型、血管性認知症 (VD、DLB) を抑肝散 7.5g 投与群と非投与群に無作為に分け、4 週間後、抑肝散投与群は興奮、易刺激性、幻覚が改善したことを報告し、我々は 106 例の AD、混合型、DLB を対象に、前半 4 週間抑肝散 7.5g を服用した A 群と、後半 4 週間服用した B 群に無作為に分け効果を検討した結果、A 群、B 群ともに興奮と易刺激に改善がみられ、A 群では幻覚と妄想にも改善がみられたことを報告した 7)。またメタ解析結果から、抑肝散は興奮/攻撃性、幻覚、妄想に効果が認めれている 8)。Teranishi ら 9) は、抑肝散の興奮や妄想に対する効果はリスペリドンと同程度としている。ただし AD145 名を対象とした、抑肝散 7.5 g とプラセボの比較試験の結果、BPSD の尺度である NPI-Q の得点に有意な改善がみられていない 10)。MMSE20 点以下の例、ベースラインで中等度から高度の興奮が見られた例では興奮に対する抑肝散の効果がみられたという。Iwasaki ら 11) は、DLB 患者 63 名を対象とした 4 週間のオープン試験では、易刺激性、幻覚、妄想の改善がみられている。

抑肝散は抗コリン作用や錐体外路系の副作用を認めず、認知機能への影響がみられないことから認知症高齢者に対しても比較的安全といえる。ただし生薬の甘草によってときに低 K 血症がみられるため注意が必要である。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。

#### 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ており、やはり興奮、幻覚、妄想などに対する効果が報告されている 12)。

腹直筋に緊張を認める場合、抑肝散の効果が得られやすいと言われるが、原の対象の多くが腹直筋の緊張を認めていた。一方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た場合、抑肝散加陳皮半夏の効果が得られやすいとされる。

#### 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易怒性、不機嫌、不穏、興奮などの BPSD に効果が報告されている 12)。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。

#### 釣藤散

釣藤散は、中年期以降、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、プラセボとの比較試験の結果が報告されている (13)。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。また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。副作用は消化器症状 2 名、薬疹 1 名であった。

## 抗精神病薬と漢方薬の比較

### BPSD に対する効果

抗精神病薬と漢方薬両者ともに興奮、易怒性、幻覚、妄想などに効果がみられる。効果を直接比較した試験は 1 つしかなかく、それでは興奮や妄想に対する効果がほぼ同等と報告されているが、一般的に抗精神病薬の効果は漢方薬に比較して強い。このため抗精神病薬は重症例や緊急対応を要する例に適用すべきと考えられる。

### BPSD 以外の効果

釣藤散、黄連解毒湯、抑肝散加陳皮半夏などは、日常生活動作 (ADL) や認知機能の改善効果が報告されている。抗精神病薬については、我々がペロスピロンを用いて行った検討で、BPSD が改善した結果、MMSE 得点の改善が認められている。

## 安全性

抗精神病薬でみられる錐体外路症状や過鎮静などの副作用は漢方薬ではみられないため、その点では漢方薬の方がより安全性といえる。しかし抑肝散では消化器症状がときにみられる。また抑肝散や抑肝散加陳皮半夏のように甘草が含まれる方剤では、偽アルドステロン症による低カリウム血症がみられることがあるので注意が必要である。

## エビデンス

抗精神病薬の効果や副作用に関しては多くの報告があり、エビデンスが蓄積されている。しかし漢方薬の報告の多くはオープンラベル試験であり報告数も少ない、プラセボと比較した試験はきわめて少ない。したがって漢方薬はエビデンスに乏しいといえる。今後漢方薬の効果や副作用に関するエビデンスの蓄積が必要である。

## 脳に対する防御作用

基礎研究の結果から、釣藤散、黄連解毒湯の脳虚血に対する保護作用が示されている。また神経細胞の機能維持に重要であり、アルツハイマー病やうつ病で減少する脳由来神経栄養因子 (BDNF) が釣藤散の投与で増加することが示されている。また抑肝散や釣藤散の生薬である釣藤鈎は AD 脳で蓄積するアミロイド  $\beta$  蛋白質の凝集抑制作用が認められている。これらの作用は、認知症の進行抑制を期待させる。

おわりに

BPSD に用いられる抗精神病薬を漢方薬について解説した。BPSD に対しては、安全性への配慮が最も重要である。非薬物的対応が優先して行われ、薬物療法を行う場合には、安全な薬物療法を心がけることが大切である。

#### 文献

- 1)水上勝義. 高齢者の精神疾患における薬物療法の注意点. *Aging & Health* 77: 20-23,2016
- 2)高齢者の安全な薬物療法ガイドライン (日本老年医学会編)
- 3)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*(1984) 35: 49-54
- 4) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, 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.* (2009) 12:191-199
- 5)水上勝義 認知症疾患の行動・心理症状の漢方治療. *漢方と最新治療* 23(3)207-212, 2014
- 6)Mizukami K: Kampo therapy and behavioral and psychological symptoms of dementia. *Traditional & Kampo Medicine* (2014) 1: 11-18