

調査報告

抑肝散の薬理作用と臨床効果についての紹介

城戸 克己, 森川 皇沙, 豊田 有里, 福田 直通
第一薬科大学 生薬学分野 〒815-8511 福岡県福岡市南区玉川町 22-1

Introduction of Pharmacological mechanisms and Clinical evidence of Yokukansan

Katsumi KIDO, Risa MORIKAWA, Yuri TOYOTA, Naomichi FUKUDA

*Department of pharmacognosy, Daiichi University of pharmacy,
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka, 815-8511, Japan
Tel:092-541-0161 Fax:092-553-5698 E-mail:k-kido@daiichi-cps.ac.jp*

Abstract

Yokukansan(YKS) is one of the traditional Japanese medicines called kampo in Japan. It is composed of seven kinds of medicinal herbs, *Atractylodes lancea* Rhizoma (rhizome of *Atractylodes lancea* D.C., Compositae), *Poria* (sclerotium of *Poria cocos* Wolf, Polyporaceae), *Cnidii* Rhizoma (rhizome of *Cnidium officinale* Makino, Umbelliferae), *Angelicae Radix* (root of *Angelica acutiloba* Kitagawa, Umbelliferae), *Bupleuri Radix* (root of *Bupleurum falcatum* Linné, Umbelliferae), *Glycyrrhizae Radix* (root and stolon of *Glycyrrhiza uralensis* Fisher, Leguminosae), and *Uncaria Uncis Cum Ramulus* (hook of *Uncaria rhynchophylla* Miquel, Rubiaceae).

Many studies showing the effects and mechanisms of YKS on psychosomatic and neurological symptoms have been published. As a mechanism for pharmacological of YKS was reported to attenuate abnormal glutamate release in rats on a diet deficient in zinc. Further, YKS significantly suppressed the increase in extracellular concentrations of glutamate and aspartate seen in the hippocampus of zinc deficient rats after stimulation with KCl. In addition, YKS suppressed the excitement of a nerve cell by its partial agonistic effect on 5-hydroxytryptamine 1A receptor and by repeated treatment-induced down-regulation of 5-hydroxytryptamine 2A receptor. As the effect on a dementia model animal, YKS inhibited the 2, 5-dimethoxy-4-iodoamphetamine-induced head-twitch response and decreased expression of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in the prefrontal cortex. As a clinical evidence of YKS was reported to improve behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) including hallucinations, agitation, and aggressiveness in patients

with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and other forms of senile dementia. Also, YKS attenuates neuropathic pain due to postherpetic neuralgia, complex regional pain syndrome, central cord syndrome and ameliorates neuropathic pain symptoms in patient.

Antipsychotic drugs have been used to control behavioral symptoms, their associated adverse effects frequently impact on the activities of daily living and quality of life of treated patients. But YKS was effective for the treatment of clinical symptoms in patients without adverse effects.

1. はじめに

抑肝散は、白朮、茯苓、川芎、当帰、柴胡、甘草、釣藤鈎の 7 種類の生薬より構成され、使用目標として少陽の実証ないし虚実中間で、気分がイライラする、落ち着きがない、粗暴な振る舞いが激しい、注意力が散漫であるなどの症状があつて、左の腹直筋の上半部に、かなり強い抵抗に触れるような場合に用いるとよいとされ¹⁾、漢方的には、肝のたかぶりが怒りや興奮などの精神症状などをもたらすと考えられている、これを抑えることから抑肝散と名づけられている。元来、抑肝散は、小児のひきつけに処方されていたが、その構成生薬から鎮痛作用、鎮痙作用、抗不安作用もあるとされ、江戸後期には漢方医である目黒道琢の「餐英館療活雑話」に、抑肝散が大人の半身不随にも有効と記載されている。中国でも明時代から、小児の精神不穏に用いられた歴史がある。その原典は、「保嬰撮要」(薛鎧 1556 年)である²⁾。また、浅田宗伯の「勿誤藥室方函口訣」にも「この方を大人半身不随に用いるは東郭の経験なり」、「この方は左腹拘急よりして四肢筋脈に攣急する者を主る」とも記載されている³⁾。

我が国において、高齢化社会に伴う認知症患者が増加している。原因疾患として神経細胞が次第に変性、消失していく脳の変性疾患のアルツハイマー病(Alzheimer's disease ;AD)、レビー小体型認知症(Dementia with Lewy Bodies ;DBL)および脳血管性認知症が多く三大認知症といわれている。この中でアルツハイマー病は、認知症の 50 %程度を占め、レビー小体型認知症も 20%程度の頻度でみられ、しばしば幻覚、妄想、攻撃性、易怒性を認める⁴⁾。認知症の中核症状である記憶障害と認知機能障害は、神経細胞の脱落によると考えられ、周辺症状は、細胞死に至らない残存細胞の機能変化と関係すると考えられる。興奮、易刺激性、攻撃性、幻覚、徘徊、うつ、および不安などの周辺症状 (BPSD : behavioral and psychological symptom of dementia) は、約 80 %以上の認知症患者に出現すると考えられ、BPSD は患者本人だけでなく、家族や介護者にとっても大きな負担となっている。これまでの BPSD 治療には、主に抗精神病薬が用いられていたが、パーキンソン様症状などが現れるため副作用の少ない治療薬が望まれている。従来から老年性痴呆に使用される漢方薬に、抑肝散をは

じめ抑肝散加陳皮半夏, 黄連解毒湯, 当歸芍薬散, 釣藤散, 加味温胆湯, それと八味地黄丸など多くの方剤が用いられている. 今回は, 抑肝散に注目し薬理作用と臨床効果の報告についての紹介を行う.

2. 抑肝散に関する基礎研究

海馬細胞外グルタミン酸濃度の増加に対する抑制作用

武田らは, インビボマイクロダイアリシス法を用いてラット海馬に 100mM KCl を含む人工脳脊髄液で灌流させグルタミン酸濃度を増加させ, 更に 4 週間の低亜鉛食負荷により細胞外グルタミン酸濃度を増加させた. このグルタミン酸濃度増加に対して抑肝散を 10 日間経口投与(300mg/kg/day)することにより細胞外グルタミン酸濃度増加が顕著に抑制されている. 低亜鉛食ラットの海馬では, グルタミン酸作動性神経終末の開口放出が亢進するが, この亢進が亜鉛添加および抑肝散により抑制される. このメカニズムとして亜鉛は開口放出過程を抑制するが, 抑肝散は直接開口放出過程に作用するのではなく, 低亜鉛食負荷により変化したグルタミン酸作動性神経機能を改善するとしている⁵⁾⁶⁾.

チアミン欠乏ラット(TD ラット)のグルタミン酸に及ぼす作用

TD 食でラットを飼育すると 3~4 週間で記憶障害, 不安, 攻撃性, 社会的行動低下が認められ, その後, てんかん様易刺激性痙攣や後弓反張などが現れる. また, 脳組織において, 神経細胞の脱落・変性に加え, アストロサイトの著しい水腫様変性が認められる. 五十嵐らは, 抑肝散がグルタミン酸神経系に対し, グルタミン酸の放出抑制作用およびグルタミン酸のトランスポーター賦活作用を行うことで細胞外液グルタミン酸の濃度上昇を是正するとしている(図 1). グルタミン酸濃度の上昇は, 変性に先行して起こるが, 抑肝散処理によりこれらも抑えらる. これにはアストロサイトのグルタミン酸クリアランス機能が深く関与している.

TD 条件下のアストロサイトは, 培養液に添加したグルタミン酸を全く取り込まない, しかし, 抑肝散をあらかじめ添加することにより用量依存的に改善する. その改善作用はトランスポーター阻害薬 TBHA により遮断される(図 2)⁷⁾⁸⁾.

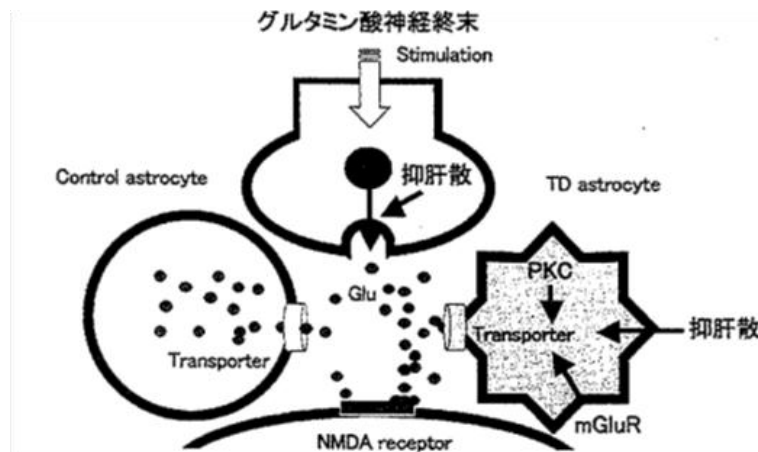


図 1 細胞外液グルタミン酸濃度に対する作用

五十嵐康等 脳 21 Vol.12, No.4 13 (409) -19 (415), 2009 より

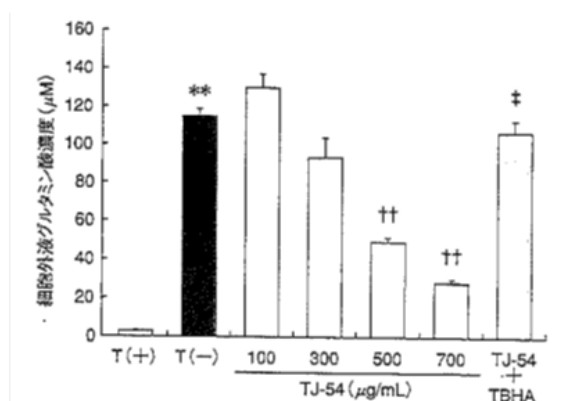


図 2 培養アストロサイトのチアミン欠乏誘発グルタミン酸取込み抑制に対する抑肝散(TJ-54)の改善作用

五十嵐康 Geriatric Medicine 46(3) 255 -261 2008 より

り

また, それらの制御による対応が不十分な際にも, 神経細胞への直接作用として N-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体アンタゴニスト作用ないしグルタミン酸・シスチンアンチポーター(Xc⁻シムテム)・Glutathione (GSH)産生系活性化作用(抗酸化ストレス作用)により神経細胞死を保護するとしている(図 3)⁸⁾.

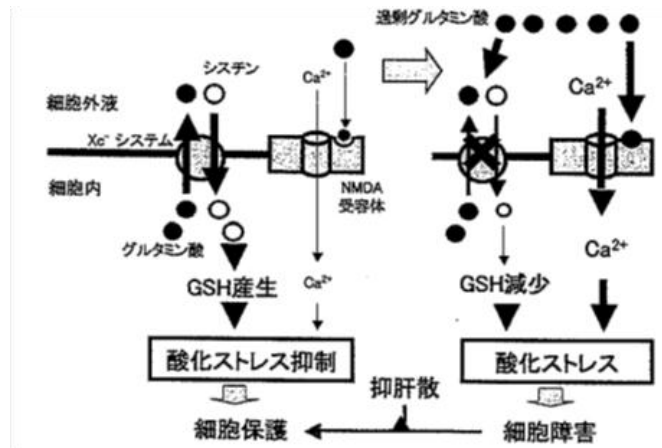


図3 グルタミン酸・シスチンアンチポーターとNMDA 受容体

五十嵐康等 脳 21 Vol.12, No.4 13 (409) -19 (415) 2009 より

セロトニン神経に及ぼす作用

脳内 5-hydroxytryptamine(5-HT) 合成を特異的に低下させる 5-HT 神経毒 p-chloroamphetamine(PCA)5.0mg/kg をラットの腹腔内に単回投与すると, 脳内 5-HT 含量が特異的に低下し, 攻撃性や社会的行動低下が現れる. これらの症状もまたアミロイド β ペプチド(Aβ)注入マウスの場合と同様に 5-HT_{1A} 受容体刺激薬, また 5-HT_{2A} 受容体遮断薬により改善する. 8 週齢の Wistar 系雄性ラットに PCA(5.0mg/kg)を単回腹腔内投与し, その翌日より TJ-54 を 14 日間(1 日 1 回)経口投与することで, 同モデル動物の攻撃性および社会的行動低下が改善している(図 4)⁷⁾.

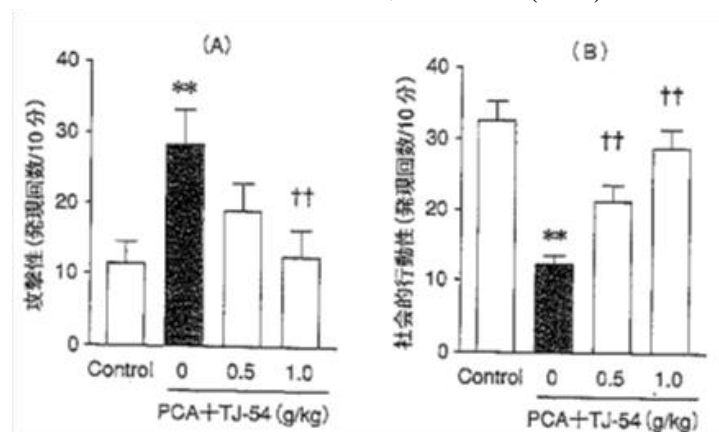


図4 PCA ラットの攻撃性 (A) および社会的行動低下 (B) に対する抑肝散 (TJ-54) の改善作用 各値:平均 ± SE (n = 10) ** : p < 0.01 vs Control, †† : p < 0.01 vs PCA : One-way ANOVA + Fisher's PLSD test.

五十嵐康 Geriatric Medicine 46 (3) 255 -261 2008 より

抑肝散は, 5-HT 神経系に対しては, 5-HT_{1A} 受容体パーシャルアゴニスト作用および反復投与効果に 5-HT_{2A} 受容体ダウンレギュレーション作用により神経細胞の興奮

を抑える(図 5). 抑肝散の PCA 動物における社会的行動低下(不安)改善は, 単回投与で効果が得られるが, 攻撃性改善には, 反復投与が必要であることから, 急性の効果と慢性的効果が推察されるとしている^{7) 8)}.

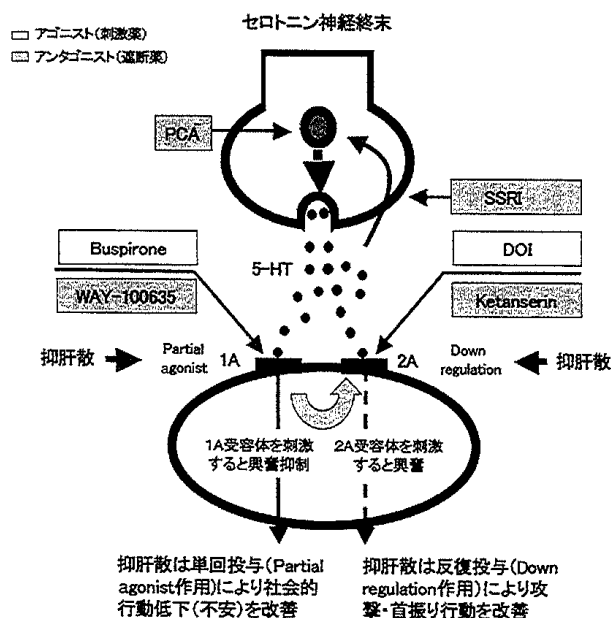


図 5 セロトニン 1A および 2A 受容体に対する作用

五十嵐康等 脳 21 Vol.12, No.4 13 (409) -19 (415) 2009 より

認知症モデル動物に対する効果

藤原らは, 抑肝散による行動薬理的検討を行っており, 抑肝散(300mg/kg, p.o.) は methamphetamine による運動量増加作用を有意に抑制し, 抑肝散の単独投与は自発運動量自体に何ら影響せず, 協調運動の障害や catalepsy の発現なども全くみられないことから, 運動機能を障害することなく運動興奮だけを抑制するとしている。

1-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine(DOI)による head-twitch 行動に対して, 抑肝散の単回投与は抑制しないが, 抑肝散(100 および 300mg/kg, p.o.)の 2 週間連続投与は有意に抑制し, 抑肝散の連続投与は抗幻覚作用を有することを明らかにしている。また, 睡眠作用に対して抑肝散 (300mg/kg, p.o.) は, 単独隔離飼育したマウスでの pentobarbital による睡眠時間を有意に延長し, さらに, 抑肝散(100 および 300mg/kg, p.o.)は単独隔離飼育ストレスによるラットの攻撃行動を有意に抑制した。これに加え, 抑肝散投与後に前頭葉皮質のモノアミン含量を測定しており, ノルアドレナリンやドパミン含量には影響せず, 有意ではなかったが 5HT 含量を減少するとし, Western blot 法を用いた前頭葉皮質と視床下部の 5-HT_{2A} 受容体の発現量では, 抑肝散の 2 週間連続投与によって前頭葉皮質の 5-HT_{2A} 受容体の発現量が低下するとして, この報告でも抑肝散の改善作用は 5-HT 神経系を介するとしている⁹⁾。

3. 抑肝散の臨床報告

3-1. 精神神経疾患・神経障害に対する抑肝散の効果

境界性人格障害に対する有効性

宮岡らは、向精神薬による薬物療法では、治療効果の乏しかった境界性人格障害患者 20 名に抑肝散(2.5g～7.5g/day)を投与し、開始時、開始 2 週間後および 12 週間後の治療効果について、Clinical Global Impression Scale(CGI), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Global Assessment of Functioning (GAF), Self evaluation Aggression Questionnaire (AQ), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)で評価を行い、抑肝散の投与により全ての評価尺度で有意な改善を認められ、その治療効果はいずれも抑肝散投与後 2 週間目に認められている。BPRS の下位尺度では、不安症状、敵意、猜疑心、非協調性、精神運動興奮の項目で著明な改善が認められている¹⁰⁾。

抗精神薬誘発性の遅発性ジスキネジアに対する有効性

宮岡らは、薬物療法では治療効果の乏しかった症例の遅発性ジスキネジア患者 22 名に、抑肝散 (7.5g/day) 投与開始時、開始 4, 8 週間後および 12 週間後の治療効果についてそれぞれ評価尺度を Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) を用いて評価で、抑肝散の投与は、全ての評価尺度で有意な改善を認め、その治療効果は抑肝散投与後 8 週間目に認められ効果は 12 週間後まで持続している。¹⁰⁾。

治療抵抗性統合失調症に対する有効性

宮岡らは、薬物療法では治療効果の乏しかった治療抵抗性統合失調症患者 34 名に抑肝散(2.5g～7.5g/day)を 4 週間投与し、投与開始時、開始 2 週間後および 4 週間後の治療効果について評価尺度を Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) を用いた評価において、全ての評価尺度で有意な改善を認め、その治療効果はいずれも抑肝散投与後 2 週間目に認められその効果は 4 週間後まで持続しており、特に幻覚妄想などの精神症状を中心とする positive symptom sub scale における改善度が顕著であるとしている¹⁰⁾。

神経障害性疼痛に対する有効性

中村らは、神経障害性疼痛に対する抑肝散の効果として帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛、中枢性疼痛(脊髄損傷後疼痛、視床症候群)、複合性局所疼痛症候群、症候性三叉神経痛などの神経障害性疼痛の 10 症例に対して抑肝散の服用前と服用後に対する疼痛評価を、視覚的評価尺度(Visual analogue scale ;VAS), または、一番痛かったときの痛みを 10 とし無痛を 0 とした 10 段階口答ペインスコア(pain score ; PS)を用

いて評価を行っている(図 6)神経障害性疼痛に対し、従来の治療法で症状改善が芳しくない症例に抑肝散が有効であるとしている¹¹⁾。

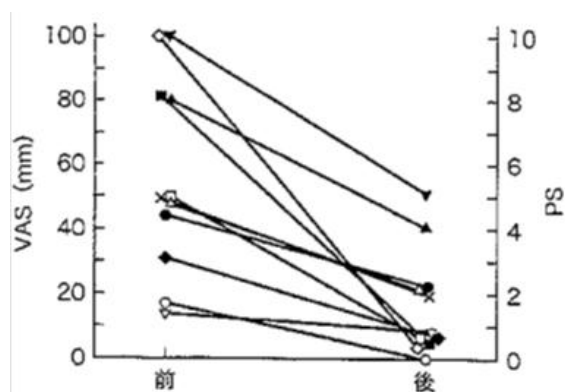


図 6 神経障害性疼痛に対し、抑肝散を主とした治療による VAS・PS の変化

中村吉孝等 麻酔 58 (10) 1248 -1255 2009 から

3-2. 認知症および周辺症状に対する抑肝散の効果

脳卒中後遺症に対する有効性

小川は、脳卒中慢性期患者 19 例(脳梗塞 7 例, 脳内出血 10 例, 脳梗塞・脳内出血合併症 2 例)に抑肝散を(7.5g/day)12 週間投与し、投与前後の長谷川式痴呆スケール・自覚症状・精神症状・神経症状・日常生活動作および概括重症度・日常生活動作全般能力度・全般改善度を比較し、この中で抑肝散が有用と判断された症例は、19 例中 15 例(79%)であり、特に精神症状の意欲・自発性の低下と日常生活動作の項目に有用であり、効果は、投与 4 週目で現われ、特に若年発症、長谷川式痴呆スケール高得点群で改善が著明であり、発症から投与開始までの期間は短いほうが、良好な改善が得られるとしている¹²⁾。

レビー小体型認知症(DLB)の幻覚に対する有効性

新井は、DBL 患者 15 例を対象に抑肝散を 4 週間投与したところ、Neuropsychiatric Inventory (NPI) 総スコア 34.7 → 13.5 に NPI サブスケールの幻覚が 7.5 → 1.5 と有意に改善しており、2 週間以内に幻覚が 12 例消失、基本的な生活動作(Barthel Index ; BI)は有意に改善し、認知症スクリーニング検査(Mini-Mental State Examination ; MMSE)での低下は見られていない。その後、DBL 患者 63 例を対象とした全国施設オープンラベル試験を行い、抑肝散投与 4 週間後の NPI 総スコア、NPI サブスケールの妄想、幻覚、抑うつ、不安、焦燥感/易刺激性が有意に改善したことを報告している¹³⁾。

認知症にみられる周辺症状に対する有効性

水上らは、認知症にみられる周辺症状に対する抑肝散の効果としてアルツハイマー型認知症およびレビー小体型認知症 17 例で検討を行っており、抑肝散は、「易怒性」

「攻撃性」「不眠」「抑うつ」をはじめとする多彩な周辺症状に効果的であった(図 7). 抑肝散の効果は, 投与後 2 週以内の比較的早期から認められた(図 8). この中で腹直筋の緊張を認めた症例は効果が得られやすいとしている¹⁴⁾.

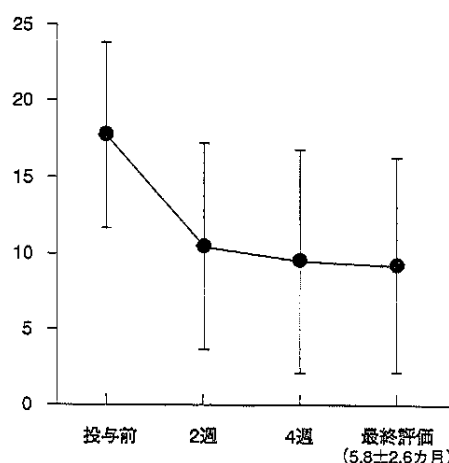
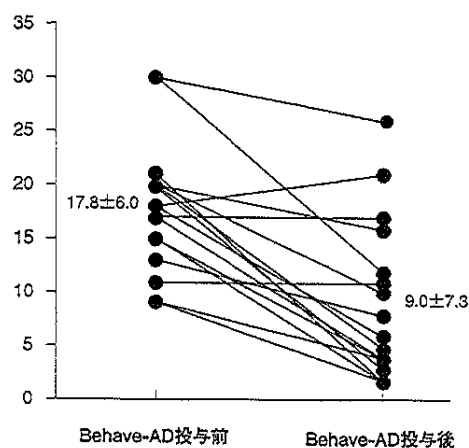


図 7 抑肝散投与前後の Behave-AD 得点変化

図 8 Behave-AD の経時的変化

水上勝義等 漢方医学 Vol.33, No.3 419 (29) -422 (32) 2009 から

岩崎らは, 他の周辺症状(BPSD)に関する報告で, 認知症患者 52 例(抑肝散投与群 27 例, 非投与群 25 例)を無作為に割り付けた. コントロールが出来ないときはチアプリド 25mg を追加投与した, 4 週間後に NPI 総スコアが有意に改善し, NPI サブスケールの中で幻覚, 興奮・攻撃性, 焦燥感・被刺激感, 異常行動が有意に改善し, ADL を評価した BI も有意に改善している. チアプリドの追加投与に関しても抑肝散非投与群の 11 例は追加投与を有したが, 抑肝散投与群での追加投与は必要なかったとしている¹⁵⁾.

在宅患者に対する症例報告

藤原らは, 在宅認知症患者に対する抑肝散の効果について外来診療または訪問診療をしている認知症患者で BPSD を呈する 11 例〔男性 4 例, 女性 7 例, 年齢 72 歳～93 歳(平均 83.3 歳)]で, アルツハイマー型認知症 7 例, 血管性認知症 4 例に対し抑肝散(TJ-54; 7.5g/day 分 3)を服用させ, 服用 1 ヶ月後の BPSD および日常生活動作(ADL)を, それぞれ NPI, BI で評価をしている. 11 例中において改善 8 例, 不変 2 例, 悪化 1 例であり, 抑肝散服用前および服用 1 ヶ月後の NPI の平均値は, それぞれ 52.0 ± 22.71 および 40.45 ± 18.97 で, BPSD は有意に改善した. ADL については, 不変 8 例, 悪化 3 例で, 抑肝散服用前および服用 1 ヶ月後の BI の平均値はそれぞれ 62.7 および 59.5 で, 治療前と治療 1 ヶ月後にほとんど差は認めないとしている¹⁶⁾.

患者背景の異なる症例報告

稲永らは、患者背景の異なる症例として認知症患者 18 例〔外来患者 8 例, 入院患者 3 例, 老人保健施設入所者 7 例, 男性 7 例, 女性 11 例, アルツハイマー型 12 例, 血管性 5 例, レビー小体型 1 例〕において, 既存治療に加えて抑肝散(TJ-54)を 4 週間投与し, 2 週後, 4 週後の重症度を治療前と比較した結果, 心理症状(幻聴, 幻視, 妄想, 不眠, アパシー, 焦燥感)ならびに, 行動症状(攻撃的行動, 奇異な行動, 性的脱抑制, 徘徊など)でも投与前と比較して 2 週後, 4 週後ともに有意に改善したとしている¹⁷⁾.

地域別臨床報告(東北地区)

長田らは、東北地区における血管性認知症の BPSD に対する抑肝散の効果を多施設共同研究にてオープンラベル研究を行っている. NINDS-AIREN の診断基準により血管性認知症と診断された 13 症例(男性 9 例, 女性 4 例), 平均年齢 71 歳, 認知症の平均罹病期間は 2.2 年の患者を対象とし, 薬剤投与前と 4 週間後に BPSD の程度として NPI を用いた評価を行っている. NPI の平均点は, 抑肝散投与前が 33.0 ± 17.3 , 投与 4 週間後は 23.6 ± 13.9 と有意に改善している. NPI の下位尺度では, 興奮と脱抑制に有意な改善が認められたとしている¹⁸⁾.

地域別臨床報告(九州地区)

門司らは、九州地区の研究として九州大学関連病院に入院した 55～85 歳(平均年齢 80.2 ± 4.0 歳)のアルツハイマー病患者 15 名に対して抑肝散の併用 10 例と非併用(スルピリド単独投与)5 例をランダムに割り付け, 両群ともスルピリド 1 日 50mg を継続投与するとともに, 併用群では抑肝散 2.5g を 1 日 3 回食前また食間にいずれも 12 週間投与し, 4 週ごとの NPI スコアおよび ADL スコア(BI), MMSE スコアで評価を行い, 抑肝散併用群は投与開始前と比較して, 投与 8 週間および 12 週後に NPI スコアが有意に改善した. 非併用群では経時的にはスコアは低下したが投与開始前に比較して有意差は認められていない(図 9). スルピリドの平均投与量は抑肝散併用群では非併用群に比べ少なかったとしている(図 10)¹⁹⁾.

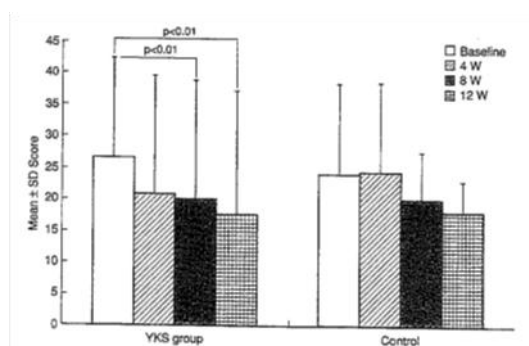


図 9 The neuro psychiatric inventory(NPI)の結果

YKS:抑肝散 NPI スコア:平均±SD.

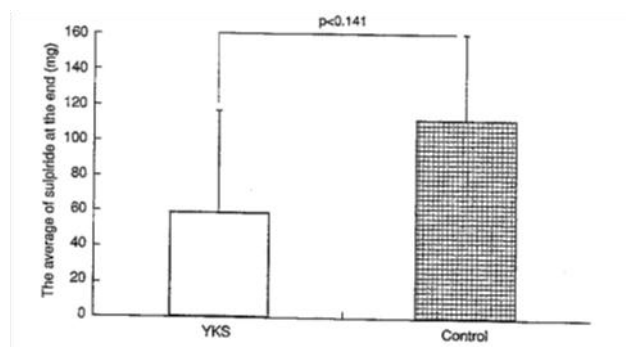


図 10 sulpiride の研究終了時の投与量
YKS:抑肝散 sulpiride 最終投与量:平均±SD

門司 晃等 脳 21 Vol.12 No.4 50 (446) -55 (451) 2009 から

多施設共同研究

水上は、抑肝散の周辺症状に対する効果を杏林大学や筑波大学をはじめとす関東地区 20 施設の多施設共同研究でアルツハイマー病、アルツハイマー病と血管性認知症を併せ持つ混合型、レビー小体型認知症の患者で年齢が 55 歳以上 85 歳以下の 106 例(外来 59 例, 入院 47 例)で、中等症から高度の認知症患者での検討を行っている。患者を A 群と B 群に無作為に割り付け、A 群は前半 4 週間の抑肝散投与後、後半 4 週間は休薬する。B 群は前半休薬し、後半 4 週間を抑肝散の服用を行った。周辺症状に対する効果は、A 群では抑肝散服用時に症状が改善し、抑肝散中止後も悪化がなく、効果が持続し、B 群では服用前には症状の変化はみられなかったが、抑肝散服用中に改善がみられた。サブスケールでは、A 群、B 群ともに興奮、易刺激性が改善している²⁰⁾。

後方視的観察研究

岡原らは、後方視的観察研究を行い、抑肝散を 6 ヶ月服用した 163 名に対して 0 週、26 週、52 週、および 78 週での評価を行っている。この中で NPI トータルスコアは 0 週で 23.2 ± 15.7 , 26 週で 9.5 ± 10.8 , 52 週で 14.2 ± 13.7 , 78 週で 13.4 ± 11.5 で 26 週と 52 週で有意なスコアの低下を認め、サブスケールでは、妄想、興奮、うつ、不安、多幸、無関心、脱抑制、易刺激性の 8 項目で有意な改善がみられている²¹⁾。

ランダム化比較研究

門馬らは、盲検化したランダム化比較臨床研究を、BPSD を有する老人性認知症患者 52 人(アルツハイマー型、血管性、レビー小体病を含む)に対して実施している。患者をランダムに 2 群に分け盲検化し、抑肝散群 27 人には抑肝散(TJ-54) 7.5g/day を 4

週間内服させ、対照群 25 人は従来の治療を継続した。期間の前後で両群について BPSD の程度を NPI, また認知機能, ADL をそれぞれ MMSE と BI を用いて計測し、群間比較を行っている。その結果、抑肝散群では NPI が 37.9 ± 16.1 から 19.5 ± 15.6 まで有意に改善しているが、対照群では有意な変化はなかった。MMSE は両群とも有意な変化を認めなかった。BI も抑肝散群で 56.4 ± 34.2 から 62.9 ± 35.2 と有意に改善したが、対照群では変化がなかった。さらにこの研究を進めるなかで、抑肝散が 15 人のレビー小体病患者の幻視を有効かつ安全に抑制するとしている²²⁾。

4. 副作用

副作用は、構成生薬に甘草を含んでいることもあり低カリウム血症が最も多い。その中で、カリウムの補給を行い改善したもの¹⁶⁾、投与中止により速やかに正常値に回復するものがある¹⁸⁾。服用期間と服用量の関係では、服用後 1 ヶ月、および 2 ヶ月以上で出現しやすく、1 日の投与量は、2.5g での出現はなく、5g と 7.5g で出現している²³⁾。後方視的観察研究でも、低カリウム血症、浮腫の各 1 例が報告されている¹⁷⁾。消火器症状の副作用としては、嘔吐、下痢、悪心、および胃部不快感などを呈し服用を中止した例もある。自覚症状として頭痛、全身倦怠感が見られたが一過性で軽微であった例もある。^{10) 12) 17)}。生化学的検査では、貧血、高脂血症が見られたがこれらには因果関係はないとしている¹²⁾。他には、低血圧の悪化、幻覚、妄想の悪化がみられたが、概して忍容性は良好であったとしている¹³⁾。注意が必要な副作用として過鎮静を呈した報告がある。その対応として、抑肝散 7.5 g/day 分 3 から 5.0g/day 分 2 に減量することで改善している¹⁵⁾。併用例でも、塩酸チアブリド 75mg に抑肝散 7.5g/day を処方したところ過鎮静になったが、この場合は、塩酸チアブリドを減量することで改善している²²⁾。

5. おわりに

抑肝散は、7 種の生薬より構成され多くの成分を含有することにより作用機序の複雑性、多面的な薬理作用を有している可能性がある。現在、抑肝散の詳細な作用機序は明確ではないが、基礎研究において亜鉛欠乏モデルにおける海馬グルタミン酸放出抑制、アストロサイトのグルタミン酸トランスポーターの賦活作用による神経保護作用などがあり、セロトニン神経系への作用として 5-HT_{1A} 受容体にパーシャルアゴニストとして作用し、5-HT_{2A} 受容体にはダウンレギュレーションによる抑制作用を持つ。これらは、抑肝散による治療は単に周辺症状を改善するだけでなく、神経細胞に対する様々な防御効果も期待される。動物実験において、行動には影響を与えることなく、脳神経細胞の興奮に対して抑制的に作用し、脳神経細胞の興奮に伴う攻撃性、幻覚

などの陽性 BPSD の改善ならびに、様々な異常行動の発現を抑制する作用を有している。

漢方薬の特徴として安全性が挙げられる、抗精神病薬の使用により錐体外路症状や転倒を起こすこともあり、ベンゾジアゼピン系薬剤では譫妄を生じることがある。しかし、抑肝散を併用することにより抗精神病薬やベンゾジアゼピン系薬剤の減量に貢献でき、抑肝散を使用または併用することにより日常生活能(Activity of Daily life ; ADL)と生活の質(Quality of Life ; QOL)の改善が可能となる。

抑肝散の使用に当たり、効果を高めるためには漢方特有である証を含めた投与前の詳細な検討も必要となる。少ないながらも副作用の出現もあるため副作用の回避として体格や代謝機能などを考慮した投与計画も必要となる。

抑肝散の作用の全貌解明や有効性に関する更なるエビデンスや、西洋薬との併用、相互作用に関する知見の蓄積も必要であり、そのためには生薬の成分も含めた研究や薬理作用などに関する基礎研究の蓄積も必要となる。

参考文献

- 1) 藤平健, 小倉重成. 漢方概論, p233, 創元社
- 2) 門馬靖武等, 抑肝散, 治療, Vol.91, No.6, 1805-1807, 2009
- 3) 赤尾清剛, 抑肝散についての解説:抑肝散をより深く知るために, kampo Med, Vol.62, No.3, 479-508, 2011
- 4) 水上勝義, 認知症の周辺症状に対する漢方医学アプローチ, 日本東洋心身医学研究, 第 23 巻・第 1/2 号, 10-13, 2008
- 5) 武田厚司, グルタミン酸作動性神経に対する抑肝散の作用 脳 21, Vol.12, No.4, 20 (416) -23 (419), 2009
- 6) Takeda A, et al, Attenuation of abnormal glutamate release in zinc deficiency by zinc and Yokukansan, Neurochem Int, 5, 230-235, 2008
- 7) 五十嵐康, 抑肝散の作用メカニズムの解明, Geriatric Medicine (老年医学), 46 (3), 255 -261, 2008
- 8) 五十嵐康等, 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, Vol.12, No.4, 13 (409) -19 (415), 2009
- 9) 藤原道弘, 認知症モデル動物の BPSD 様症状と抑肝散の効果, Geriatric Medicine (老年医学), 46 (3), 247 -253, 2008
- 10) 宮岡剛等, 抑肝散の様々な精神神経疾患への応用について, 脳 21, Vol.12, No.4, 64 (460) -70 (466), 2009
- 11) 中村吉孝等, 神経障害性疼痛に対する抑肝散の効果, 麻酔, 58 (10), 1248 -1255, 2009

- 12) 小川達次, 脳卒中後遺症に対する抑肝散の有用性について, 診療と新薬, 第 24 巻, 第 2 号, 147 (367) -156 (376), 1987
- 13) 新井啓行, 抑肝散のエビデンス-BPSD に対する効果-, Science of Kampo Medicine 漢方医学, Vol.36, No.2, 113 (23) -120 (30), 2012
- 14) 水上勝義等, 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, science of Kampo Medicine 漢方医学, Vol.33, No.3, 419 (29) -422 (32), 2009
- 15) Iwasaki k, et al, A Randomized, Obsever-Blind Controled Trail 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 (2), 248-252, 2005
- 16) 藤原嘉則等, 在宅認知症患者の BPSD に対する抑肝散の使用経験, Science of Kampo Medicine 漢方医学, Vol.32, No.3, 172 (42) -174 (44), 2008
- 17) 稲永和豊等, 抑肝散による認知症の行動・心理症状の治療症例報告, 筑水会神情報研・病院年報, 25, 15-24, 2006
- 18) 長田乾等, 抑肝散の東北地区における血管性認知症に対する効果について, 脳 21 Vol.12, No.4, 60 (456) -63 (459), 2009
- 19) 門司 晃等, 抑肝散のアルツハイマー病 BPSD に対する有用性 -九州地区・精神神経科における長期抗精神病薬併用試験の結果について-, 脳 21, Vol.12, No.4, 50 (446) -55 (451), 2009
- 20) 水上勝義, 認知症の周辺症状に対する漢方医学アプローチ, 日本東洋心身医学研究 第 23 巻・第 1/2 号, 10-14, 2008
- 21) 岡原一徳等, 認知症患者の行動・心理症状 (BPSD) に対する抑肝散長期投与の安全性および有効性の検討, Dementia Japan, 26, 196-205, 2012
- 22) 門馬靖武等, 抑肝散, 治療, Vol.91, No.6, 1805-1807, 2009
- 21) 熊切力等, 高齢者における抑肝散の効果, 漢方の臨床, 第 55 巻, 第 9 号, 1311 (11) -1322 (22), 2008
- 23) 杉本英造等, 認知症の BPSD に対する抑肝散の使用経験, Science of Kampo Medicine 漢方医学, Vol.31, No.2, 58-60 2007