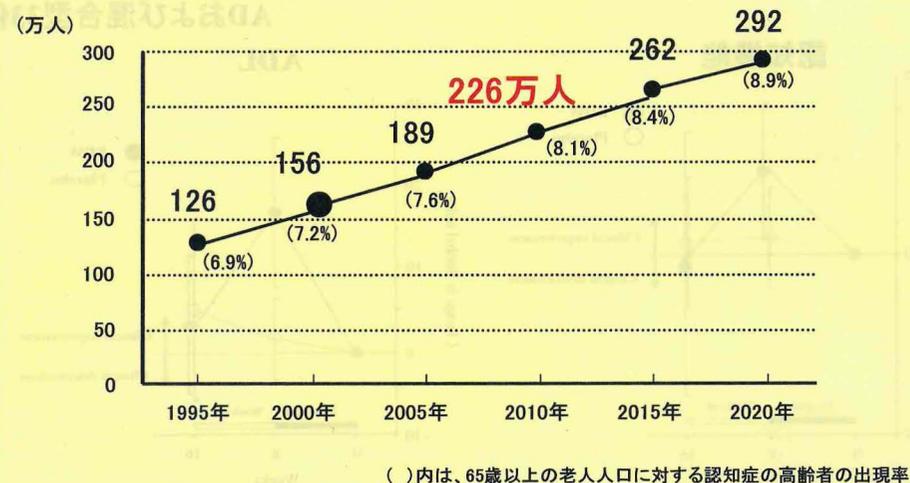


BPSDの治療戦略

筑波大学大学院人間総合科学研究科
スポーツ健康システム・マネジメント科学専攻
水上 勝義

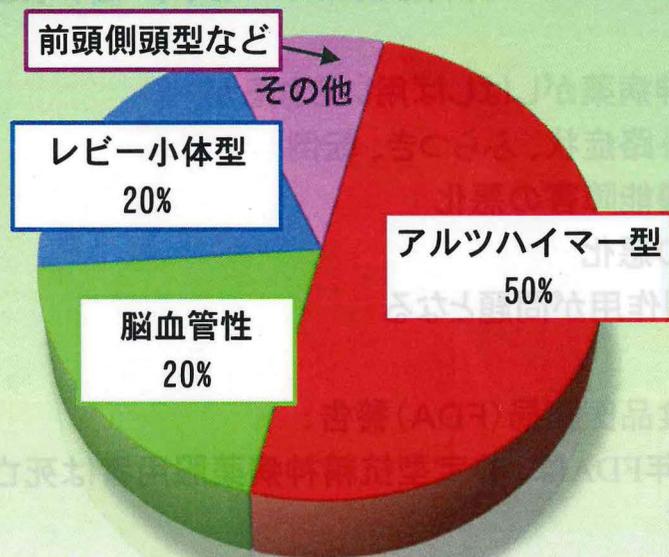
認知症の高齢者の推移



()内は、65歳以上の老人人口に対する認知症の高齢者の出現率

厚生省「1994年、痴呆性老人対策に関する検討会報告」より

認知症の原因疾患

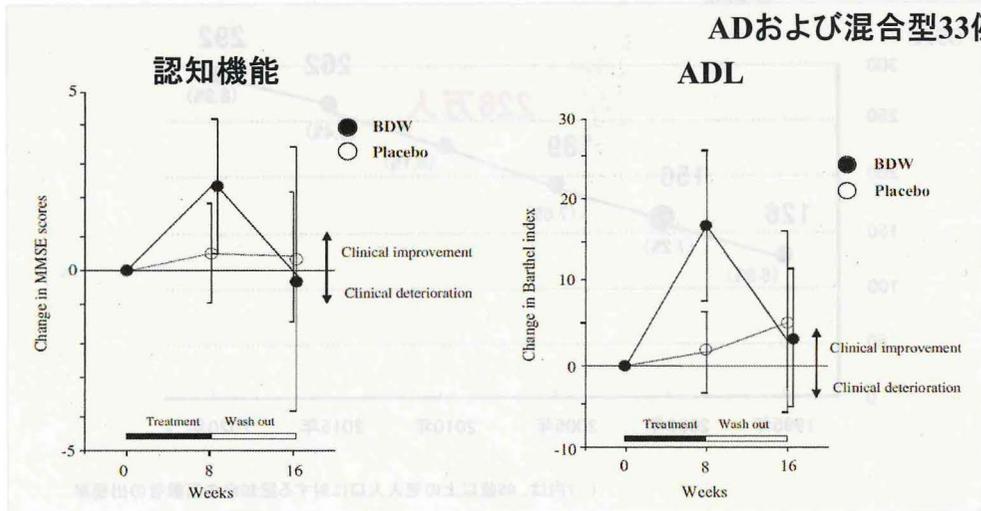


認知症の症状のなりたち

- ① 認知機能障害(中核症状)
記憶、見当識、注意、視空間認知、構成、言語、実行機能、判断の障害など
- ② 行動・心理障害(BPSD、周辺症状)
(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)
- ③ 神経症候、身体症状
錐体外路症状、歩行障害、構音・嚥下障害、尿失禁、起立性低血圧など

認知症に対する八味地黄丸の効果

RCT
ADおよび混合型33例



Iwasaki et al., J Am Geriatr Soc. 2004

BPSD

精神症状

- 幻覚(幻視、幻聴、体感幻覚、幻嗅)
- 妄想(物盗られ妄想、被害妄想、嫉妬妄想、人物誤認症候群)
- 睡眠覚醒障害(不眠、レム睡眠行動異常)、
- 感情面の障害(抑うつ、不安、興奮、感情失禁)
- 人格面の障害(多幸、脱抑制、アパシー、易怒性、依存)

行動面の症状

- 攻撃的言動(暴行、暴言)、焦燥、叫声、拒絶
- 不適切あるいは無目的な言動(仮性作業、火の不始末、不潔行為、脱抑制行為、徘徊、繰り返し質問、つきまとい、独語)
- 食行動の異常(異食、過食、拒食、盗食)

BPSDへの対応

非薬物的対応

- ① 環境調整
- ② 介護者へのアドバイス
- ③ 各種福祉サービスの活用など

薬物療法

認知症の薬物療法に関する問題点

○抗精神病薬がしばしば用いられるが

- 錐体外路症状、ふらつき、転倒
- 認知機能障害の悪化
- ADLの悪化

などの副作用が問題となる

○米国食品医薬局(FDA)警告:

2005年FDAは、非定型抗精神病薬服用者は死亡率が高いと警告

定型抗精神病薬、非定型抗精神病薬に代わる
安全で効果的な薬物療法が期待される

→漢方薬は選択肢の一つ

BPSDに用いられる漢方

- ・ 抑肝散(幻覚、興奮、攻撃性、不眠、RBD)
- ・ 釣藤散(幻覚、妄想、不眠、せん妄)
- ・ 黄連解毒湯(うつ、不安、興奮)
- ・ 当帰芍薬散(不眠、感情不安定、焦燥)
- ・ 補中益気湯(意欲低下、倦怠感)
- ・ 柴胡加竜骨牡蛎湯(うつ、不安、不眠)
- ・ 酸棗仁湯(不眠、せん妄)

高齢者と漢方

- ・ 高齢者は生体機能の低下に伴い副作用が発現しやすい
- ・ ひとりひとりの患者の体質(証)に対して処方する漢方は比較的安全
- ・ 全身のさまざまな症状を証としてとらえて処方をえらぶため、処方の数も減らせる
- ・ 漢方療法が有効な精神科領域の症状の一つに**認知症の周辺症状**が挙げられる

神庭、浅井、老年精神医学雑誌11:1183-1186, 1996

補剤

「脾胃」の虚を補う薬剤

⇨ 消化吸収機能の低下状態の改善(食欲増進)

免疫機能の賦活
全身の栄養状態の改善

生体防御機能の回復・治癒促進

補中益気湯

オウギ、ソウジュツ、ニンジン、トウキ
サイコ、タイソウ、チンピ、カンゾウ
ショウマ、ショウキョウ

【適応】

体力虚弱で、元気がなく、胃腸のはたらきが衰えて、
疲れやすいものの次の諸症：

虚弱体質、疲労倦怠、病後・術後の衰弱、食欲不振、
ねあせ、感冒

79歳、男性、アルツハイマー型認知症

六君子湯

ソウジュツ、ニンジン、ハンゲ、ブクリョウ
タイソウ、チンピ、カンゾウ、ショウキョウ

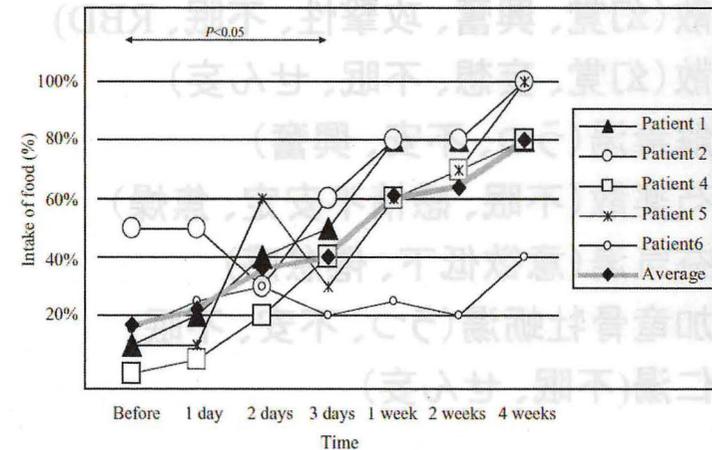
【適応】

虚証

胃腸に弱いもので、食欲がなく、
みぞおちがつかえ、疲れやすく、貧血性で手足が
冷えやすいものの次の諸症：

胃炎、胃アトニー、胃下垂、消化不良、食欲不振、
胃痛、嘔吐

六君子湯



柴胡加竜骨牡蛎湯

サイコ、タイソウ、ハンゲ、ニンジン
ケイヒ、ブクリョウ、リュウコツ、ボレイ
オウゴン、ショウキョウ

【適応】

比較的体力があり、心悸亢進、不眠、いらだち等の精神
症状のあるものの次の諸症:

高血圧症、動脈硬化症、慢性腎臓病、
神経衰弱症、神経性心悸亢進症、てんかん、ヒステリー
ほか

【腹証】 胸脇苦満、臍上悸

柴胡加竜骨牡蛎湯が奏効した例

82歳、女性、DLB

黄連解毒湯

オウゴン、オウレン、サンシシ、オウバク

【適応】

実証

のぼせ気味で、イライラする傾向のあるもの(赤ら顔)の
次の諸症:

- 1) 喀血, 吐血, 下血, 脳溢血, 高血圧,
- 2) 皮膚そう痒症,
- 3) 胃炎、二日酔い
- 4) 不眠症、ノイローゼ

黄連解毒湯の報告

12週間多施設共同コントロール試験

方法: 脳血管障害148例を対象とし、黄連解毒湯7.5g、Ca
hopantenate 1500mg投薬前後の改善度を評価

結果

- **不穏、興奮**(軽度改善以上69.2%)、**抑うつ**(69.4%)、**不安、
焦燥**(69.0%)
- **ADL**: 着脱衣、食事(対照薬に比して $p < 0.01$)
- **認知機能**: 長谷川式の改善 ($p < 0.01$)
- 副作用は76例中4例(消化器症状、頭痛)

58歳、男性、脳出血後遺症

釣藤散

セッコウ、チンピ、バクモンドウ、ハンゲ
ブクリョウ、ニンジン、ポウフウ、カンゾウ
ショウキョウ、チョウトウコウ、キッカ

【適応】

虚証

慢性に続く頭重で中年以降、又は高血圧
の傾向のあるもの

釣藤散の報告

多施設共同二重盲験プラセボ対照比較試験

方法: 139例の脳血管性認知症(76.6歳)を対象とし、7.5g投
与前後の改善度を評価

結果

- **せん妄**(8w, $p < 0.05$)、**不眠**(12w, $p < 0.001$)、**幻覚・妄想**
(12w, $p < 0.001$) を改善
- **ADL**を有意に改善($p < 0.05$) (特に着脱衣)
- 認知機能に影響なし
- 副作用5例(消化器症状2名、薬疹1名、ほか)

Terasawa et al, *Phytomedicine* 4:15-22,1997

87歳、女性、レビー小体型認知症

抑肝散

効能・効果

虚弱な体質で神経がたかぶるものの次の諸症：
神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症

参考(使用目標=証)

体力中等度の人で、神経過敏で興奮しやすく、怒りやすい、イライラする、眠れないなどの精神神経症状を訴える場合に用いる。

1. おちつきがない、ひきつけ、夜泣きなどのある小児
2. 眼瞼痙攣や手足のふるえなどを伴う場合
3. 腹直筋が緊張している場合

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

- 48例の情緒障害を認めた高齢者(認知症患者を含む)に対して、抑肝散および抑肝散の加味方を処方
- 著効32例(67%)、有効11例(23%)、やや有効3例、無効2例
- 不眠、易怒性、興奮、せん妄などの症状に特に有効
- 腹証についても指摘

原(1984)日本東洋医学会雑誌35:49-54

よくかんさん 抑肝散



1984年原の報告以来、BPSDに対して多くの報告があり、エビデンスが蓄積しつつある

BPSDとADLに対する抑肝散のランダム化単盲検化試験

対象

(Iwasaki et al, 2005)

• 軽症から重症の認知症患者52例
(男性24例, 女性28例、平均年齢80.3±9.0歳)

• 無作為群分け

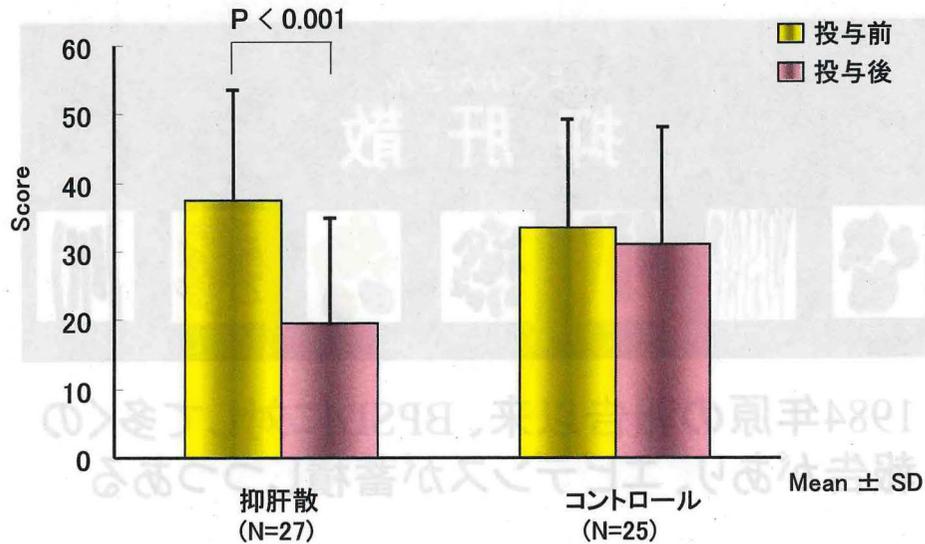
抑肝散投与群 : 27例

コントロール群(非投与群): 25例

	抑肝散投与群	コントロール群
性別	男性13例, 女性14例	男性11例, 女性14例
平均年齢	77.0±9.6歳	84.0±6.7歳
疾患	AD 14例, VD 6例, 混合型 1例, レビー小体型 6例	AD 16例, VD 3例, 混合型 2例, レビー小体型 4例

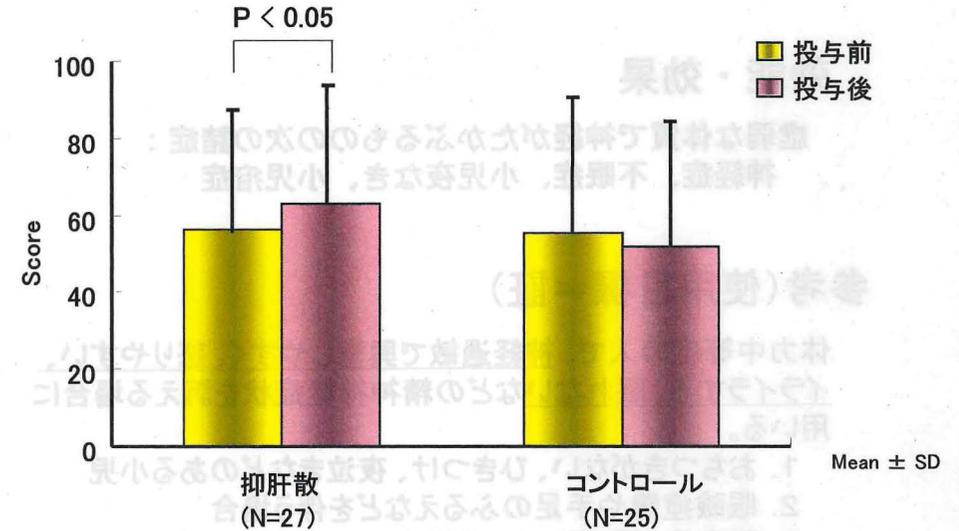
Iwasaki et al: J Clin Psychiatry, 66: 248-252, 2005

BPSDの改善 (NPIスコア)



Iwasaki et al: J Clin Psychiatry, 66: 248-252, 2005

ADLの改善 (Barthel Index)



Iwasaki et al: J Clin Psychiatry, 66: 248-252, 2005

BPSDに対するランダム化クロスオーバー試験

(Mizukami et al, 2009)

【デザイン】中央登録方式によるクロスオーバー試験



※抗精神病薬、その他漢方薬等は併用禁止

【対象】・AD、MIX、DLB
 ・NPIに「6(重症度×頻度)」以上の項目がある患者
 ・年齢: 55歳以上～85歳以下

【期間】平成17年10月1日～平成19年4月30日(17ヶ月)

【実施施設】20施設(関東地区)

Mizukami et al: Int J Neuropsychopharmacology12: 191-199, 2009

実施施設一覧

No	施設コード	研究機関	No	施設コード	研究機関
1	1	杏林大学	11	12	財団法人報恩会石崎病院
2	2	筑波大学	12	13	医療法人社団有朋会栗田病院
3	3	医療法人社団敬仁会桔梗ヶ原病院	13	14	医療法人社団こだま会こだまクリニック
4	4	東京大学	14	15	医療法人南山会峡西病院
5	5	東京医科大学	15	17	群馬県精神医療センター
6	6	東京医科大学八王子医療センター	16	20	横浜市立大学
7	8	医療法人清風会豊和麗病院	17	21	横浜市立大学附属市民総合医療センター
8	9	医療法人圭愛会日立梅ヶ丘病院	18	22	飯能老年病センター
9	10	医療法人日立さくらクリニック	19	23	介護老人保健施設 まほろばの郷
10	11	医療法人ナザレ園ルリア記念クリニック	20	24	医療法人社団中村診療所
			21	7	日本医科大学 ※

※ 飯能老年病センターにて実施

患者背景

	外来(59例)			入院(47例)		
	A群(29例)	B群(30例)	p	A群(25例)	B群(22例)	p
年齢	80.6(±4.0)	77.0(±6.1)	0.015 ※	78.9(±6.9)	78.1(±6.7)	ns ※
性別 (男性:女性)	13:16	7:23	ns ※※	8:17	11:11	ns ※※
診断 (AD:MIX:DLB)	21:1:7	25:1:4	ns ※※	15:8:2	17:3:2	ns ※※
NPI(0週)	25.5(±12.0)	28.6(±13.3)	ns ※	22.1(±13.2)	26.4(±16.3)	ns ※
MMSE(0週)	17.4(±6.3)	14.9(±5.6)	ns ※	9.8(±6.9)	9.4(±6.7)	ns ※

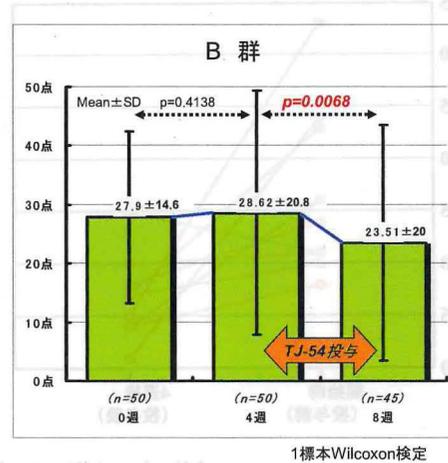
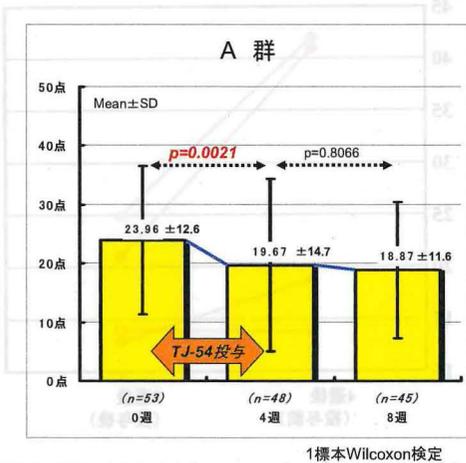
Mean±SD
※ Wilcoxon ※※ Fisher

安全性

○因果関係が否定されない有害事象

消化器症状 (嘔吐・下痢、悪心、胃部不快感)	3件
低カリウム血症	2件
下肢浮腫	1件
過鎮静	1件
合計	7件

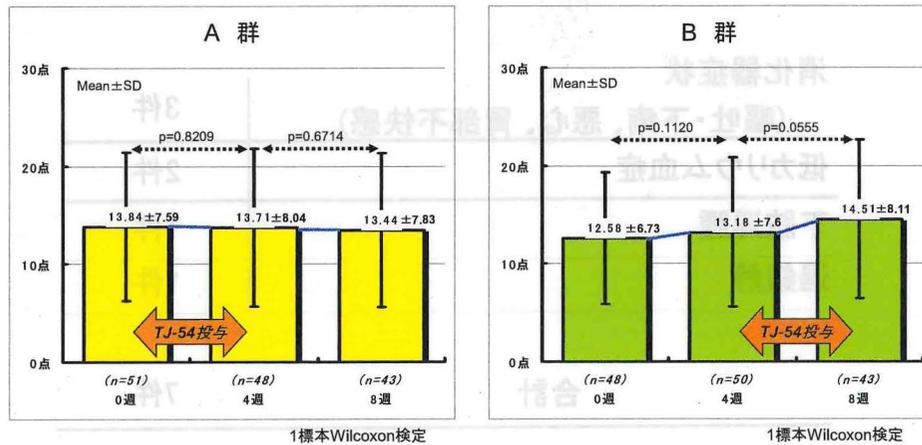
NPI (トータル)



NPI サブスケール

		A群				B群			
		n	mean	S.D.	p-value	n	mean	S.D.	p-value
妄想	0週	26	5.0	3.1	<i>p=0.001</i>	27	6.3	3.6	<i>p=0.336</i>
	4週	24	2.0	2.5		26	5.9	4.7	
	8週	22	2.0	2.2		25	5.0	4.2	
幻覚	0週	15	4.1	1.8	<i>p=0.004</i>	15	5.9	4.1	<i>p=0.313</i>
	4週	14	2.1	2.3		15	4.8	4.6	
	8週	12	2.0	2.4		13	3.6	4.0	
興奮	0週	34	5.3	2.9	<i>p<0.001</i>	36	5.6	3.2	<i>p=0.087</i>
	4週	31	3.3	3.2		35	5.1	3.7	
	8週	30	3.2	3.2		32	3.7	3.2	
うつ	0週	16	3.4	2.7	<i>p=0.149</i>	22	4.7	3.2	<i>p=0.481</i>
	4週	14	2.0	2.5		22	5.1	4.1	
	8週	12	1.5	1.2		21	3.5	3.0	
不安	0週	22	5.8	3.3	<i>p=0.073</i>	28	4.4	2.8	<i>p=0.673</i>
	4週	20	4.0	2.9		27	4.0	3.9	
	8週	18	3.0	3.1		24	3.2	3.4	
多幸	0週	5	3.4	2.7	<i>p=1.000</i>	12	2.6	1.8	<i>p=0.938</i>
	4週	5	3.4	3.0		11	2.7	3.6	
	8週	3	4.7	3.1		9	3.4	4.3	
無関心	0週	31	6.6	2.8	<i>p=0.203</i>	32	6.8	3.1	<i>p=0.296</i>
	4週	29	5.9	3.5		31	6.2	3.6	
	8週	29	5.1	3.4		29	4.8	3.5	
脱抑制	0週	15	6.2	3.4	<i>p=0.156</i>	22	4.6	3.6	<i>p=0.740</i>
	4週	14	5.5	4.3		20	4.4	4.5	
	8週	13	3.2	3.2		16	2.8	3.9	
易刺激性	0週	29	5.6	2.9	<i>p=0.004</i>	32	5.8	3.6	<i>p=0.692</i>
	4週	27	3.9	3.9		31	5.6	3.3	
	8週	26	3.2	3.2		27	4.3	3.3	
異常行動	0週	31	7.7	3.4	<i>p=0.737</i>	31	7.0	3.5	<i>p=0.385</i>
	4週	29	7.2	3.8		29	6.4	4.4	
	8週	28	6.0	4.2		25	5.8	4.3	

認知機能(MMSE)

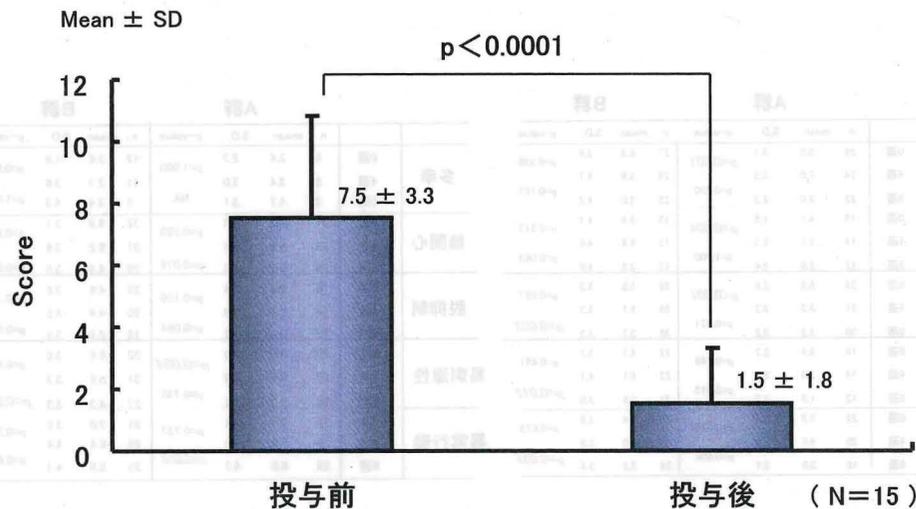


本研究結果のまとめ

- ADLを低下することなく、BPSDを改善
- 特に妄想、幻覚、興奮、うつ、不安、易刺激性などを改善
- 休薬によるリバウンドは認めず、むしろ持越し効果を示唆するデータが得られた

DLBの幻覚・幻視に対する効果

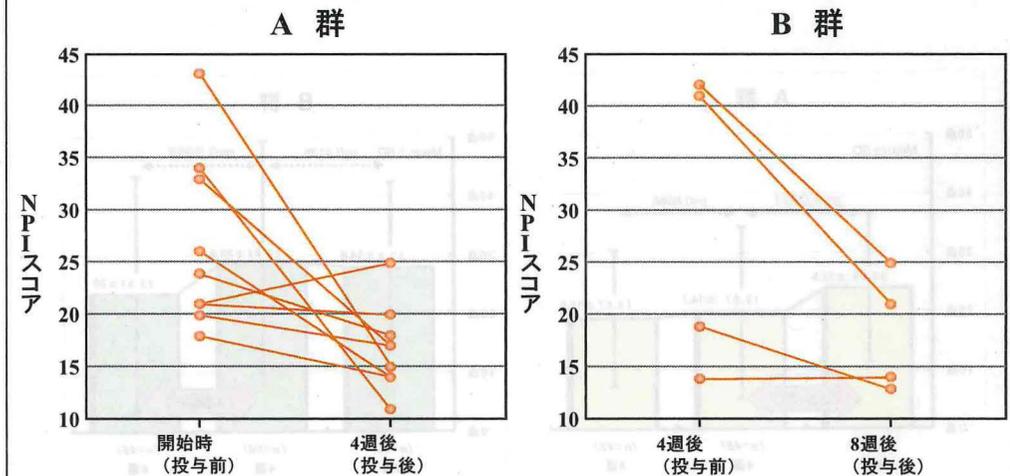
(Iwasaki et al,2005)



Iwasaki et al: J Clin Psychiatry, 66:1612-1613,2005

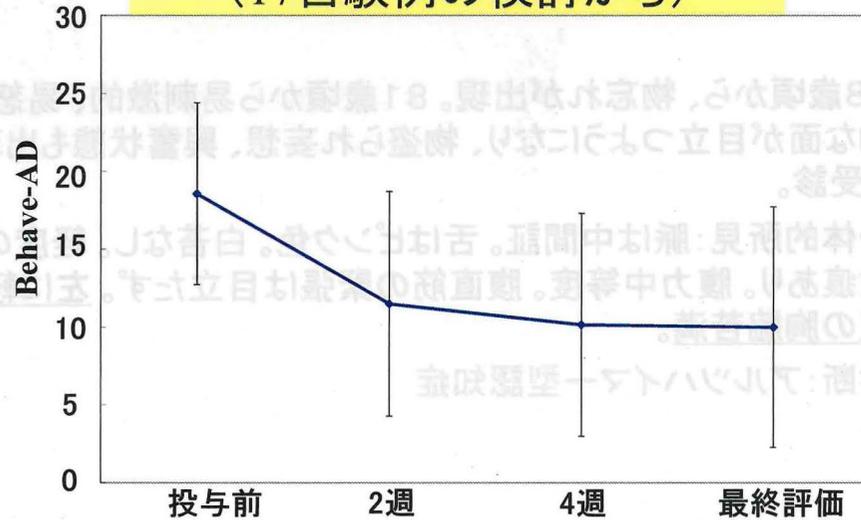
DLB例に対する抑肝散の効果

(Mizukami et al, 2009)



Mizukami, K. et al: Int J Neuropsychopharmacol 12: 191-199, 2009.

BPSDの経時的変化 (17自験例の検討から)



水上ら、漢方医学33(3)419-422,2009

自験例の検討

対象

17例の精神・行動障害を呈した認知症(AD11例、DLB6例、平均年齢80±6.5歳)

CDR1-5例、CDR2-6例、CDR3-5例

水上ら、漢方医学33(3)419-422,2009

17例の一覧表

診断	年齢	性	CDR	Behave-AD前	Behave-AD後	評価週	腹直筋はり	胸脇苦満	精神症状				
AD	77	F	1	20	5	4	両側	-	易怒性	攻撃性	不眠		物盗られ妄想
AD	74	M	1	17	4	4	-	-	易怒性	攻撃性	不眠		
AD	82	M	1	20	3	10	-	左	易怒性	攻撃性		抑うつ	物盗られ妄想
AD	86	M	3	15	4	4	左	-	易怒性		不眠		不適切行為
AD	89	F	3	9	4	4	-	-			不眠		不潔行為
AD	78	M	3	13	8	4	両側	-	易怒性		不眠		
AD	82	F	2	20	10	4	左	-	易怒性		不眠		被害妄想 不適切行為
AD	69	M	1	9	2	4	両側	-	易怒性	攻撃性		意欲低下	不適切行為
AD	82	F	2	20	16	4	-	両側	易怒性		不眠		物盗られ妄想 不適切行為
AD	81	F	3	21	2	8	両側	-			不眠	抑うつ	不適切行為
AD	79	F	2	17	17	8	-	-	易怒性	攻撃性	不眠	抑うつ	不適切行為
DLB	85	F	2	30	12	8	両側	-	易怒性		不眠	抑うつ	幻視、誤認妄想
DLB	74	F	1	18	6	4	両側	-	易怒性				幻視、嫉妬妄想、被害妄想
DLB	70	F	2	11	11	4	-	-	易怒性				誤認妄想
DLB	74	F	2	30	26	8	-	-		攻撃性	不眠		幻視、幻聴、物盗られ妄想、誤認妄想
DLB	87	F	2	15	2	4	-	-	易怒性	攻撃性	不眠		幻視、被害妄想
DLB	92	M	3	18	21	12	-	右	易怒性		不眠		幻視、幻聴 不適切行為

赤字:改善、黒字:不変、青字:悪化

水上ら、漢方医学33(3)419-422,2009

77歳、女性

- 75歳頃から物忘れが出現。77歳時、易怒性、興奮、夫に対する暴言、物盗られ妄想、不眠、夜間徘徊など認められるようになり精神科受診。
- 身体所見:下肢の疼痛を訴え、歩行時ふらつき+。舌は淡紅色、白苔なし。舌痕なし。脈は虚実間。腹力は中等度。両側腹直筋に緊張あり、左に強い。
- CTで軽度のびまん性萎縮。
- 診断は、アルツハイマー型認知症。

水上ら日本東洋医学雑誌57:655-660,2006

抑肝散のとくに良い適応

身体的高リスク群

体力低下

身体合併症(錐体外路症状、排尿障害、肺炎など)

抗精神病薬による治療困難

抗精神病薬の副作用が発現しやすい

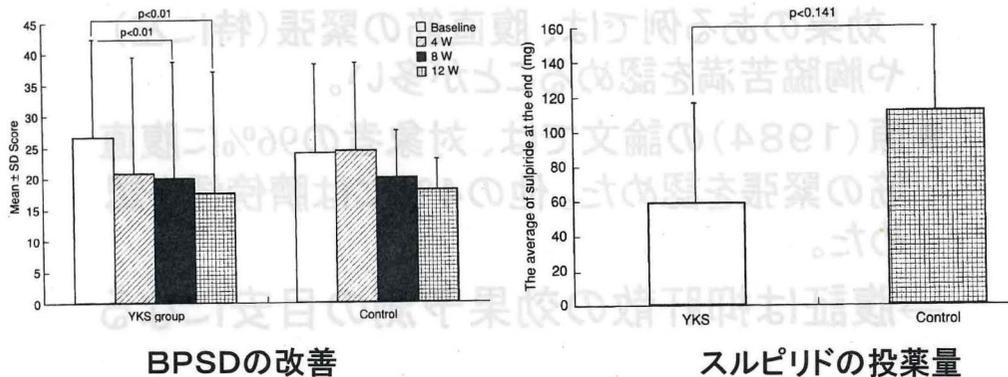
易怒性・攻撃性と抑うつがみられる例

レビー小体型認知症

日常臨床に即した研究

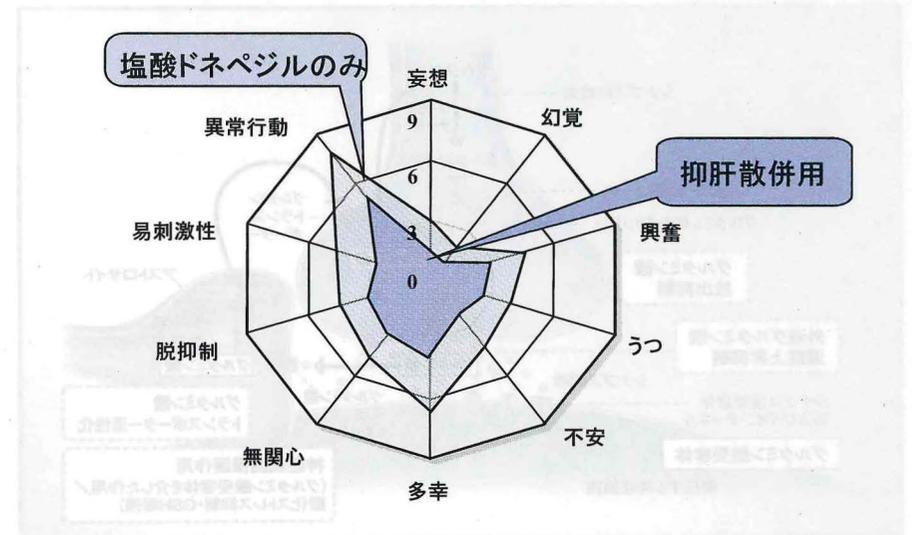
- 抗精神病薬の併用は？
- ドネペジルの併用は？

スルピリドと抑肝散の併用



Monji et al, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33:308-311,2009.
門司ほか. 脳21. 2009, 12(4), p.448.から改変引用

ドネペジル服用中のAD患者のBPSDに対する抑肝散の効果



林要人ほか. 脳21. 2009, 12(4), p.4524

Okahara et al, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 34,532, 2010から改変引用.

前頭側頭型認知症に対する抑肝散の効果

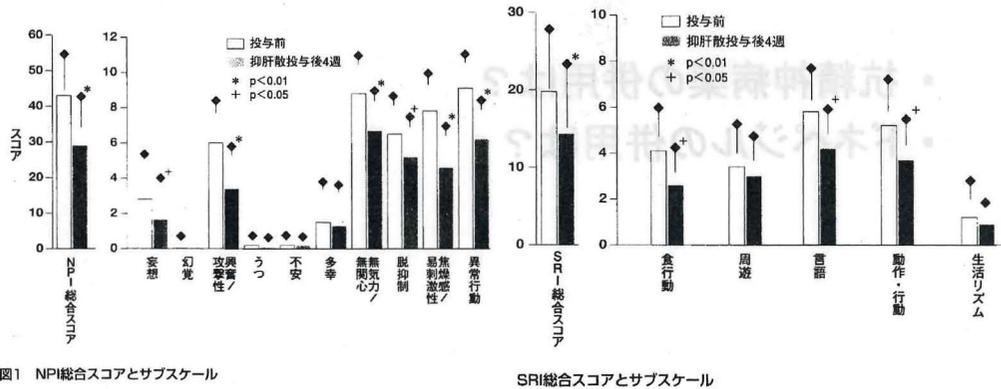
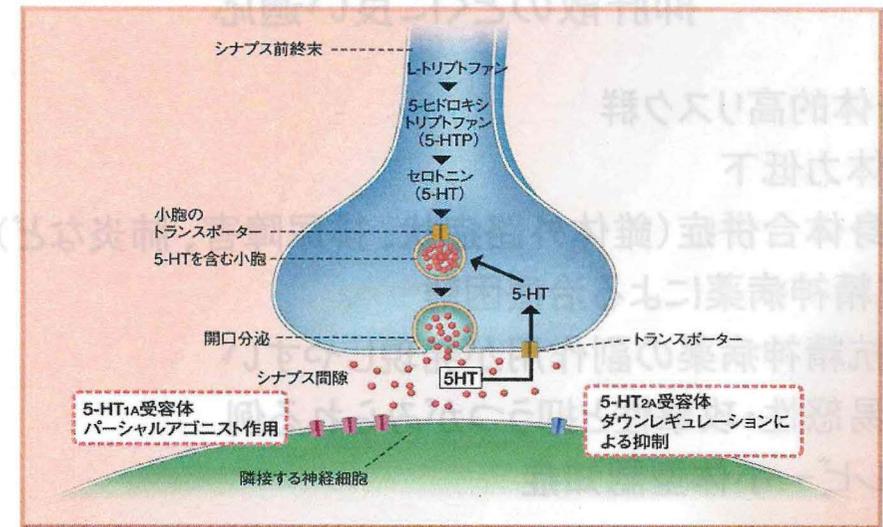


図1 NPI総合スコアとサブスケール

SRI総合スコアとサブスケール

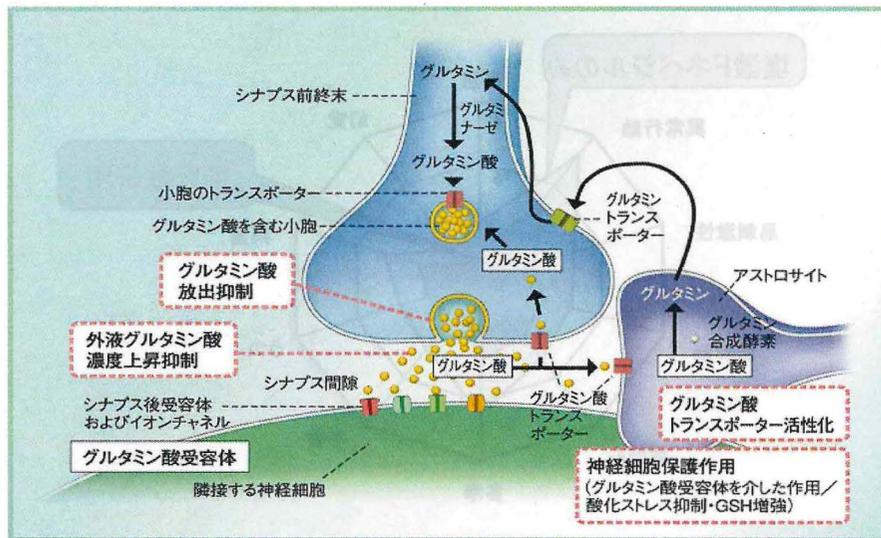
Kimura et al, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 64:207-210, 2010
 木村武実、漢方医学34:128,2010より引用

抑肝散の作用メカニズム セロトニン神経系



水上勝義. 脳21. 2009, 12(4), p.400.

抑肝散の作用メカニズム グルタミン酸神経系



水上勝義. 脳21. 2009, 12(4), p.400.

腹証

- 抑肝散
 - 効果のある例では、**腹直筋の緊張**(特に左)や胸脇苦満を認めることが多い。
 - 原(1984)の論文では、対象者の96%に腹直筋の緊張を認めた。他の4%には**臍傍悸**を認めた。
- 腹証は抑肝散の効果予測の目安になる

Kimura et al, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33:308-312, 2009

抑肝散加陳皮半夏

- 抑肝散より虚証
- 腹力は軟弱
- 臍上悸(臍傍悸)を認める場合

→抑肝散加陳皮半夏の証

代替治療としての漢方治療の特長

○安全性

ADLや認知機能を低下させない
錐体外路症状や抗コリン作用がない

○神経保護作用

脳虚血に対する保護作用(釣藤散、黄連解毒湯)
抗アポトーシス作用(当帰芍薬散)
A β の凝集抑制(釣藤鈎)

漢方治療の課題

- 効果(BPSD、認知機能)に関する更なるエビデンスの構築
- 西洋薬との併用、相互作用
- 薬理作用や代謝に関する基礎研究

ご清聴ありがとうございました