



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

岡原 一徳¹⁾，石田 康²⁾，林 要人²⁾
土屋 利紀¹⁾

要 旨

抑肝散の長期投与における安全性および有効性を検討するために後方視的観察研究を実施した。抑肝散を6ヶ月間以上処方されている患者163例を対象とした。副作用としては低カリウム血症、浮腫の2件を認めたが、重篤ではなく、長期投与による安全性が確認できた。しかしながら、抑肝散処方中に血清カリウム値が一度でも3.5 mEq/L以下になった患者はカプラン・マイヤー法により78週までに15.0%と推定され、服用中は定期的な血清カリウム値測定が推奨される。NPI トータルスコアおよびZarit 介護負担尺度が26週で有意に低下したことか

ら、抑肝散長期投与によるNPIの改善が介護負担の軽減につながることを示唆された。

1. はじめに

認知症では、記憶障害や見当識障害などの中核症状以外に、認知症の行動・心理症状（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD）として攻撃的行動・徘徊などの行動障害や興奮・妄想などの精神症状がみられる場合が多い。中核症状の進行ばかりでなくBPSDも、患者と介護者の両方の生活の質（QOL）を低下させる。BPSDの重症度と介護負担は正の相関を示すため、BPSDの治療は中核症状の治療と同様に重要である（Tanji et al., 2005）。BPSDの治療に対しては抗精神病薬が使用されることが多いが、錐体外路症状やほかの副作用を惹き起こすことから、しばしばQOLや日常生活動作（ADL）維持に支障をきたす。さらに2005年4月に、米国のFood and Drug Administration（FDA）は高齢者の認知症患者の死亡率が非定型抗精神病薬の使用によって増加すると警告した。定型抗精神病薬もまた非定型抗精神病薬と同様あるいは高い危険性があるとされ、定型抗精神病薬を非定型抗精神病薬の代替として用いることは望ましくないことが

Safety and efficacy evaluation of Long-Term Treatment with A Traditional Japanese Medicine, Yokukansan, on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia

Kazunori Okahara¹⁾, Yasushi Ishida²⁾, Yoshihito Hayashi²⁾, Toshinori Tsuchiya¹⁾

¹⁾けいめい記念病院 [〒 880-1111 宮崎県東諸県郡国富町大字岩知野 762]

Keimei Memorial Hospital (762 Iwachino, Kunitomi-cho, Higashimorokata, Miyazaki 880-1111, Japan)

²⁾宮崎大学医学部 精神医学教室 [〒 889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200]

Division of Psychiatry, Department of Clinical Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Miyazaki (5200 Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki 889-1692, Japan)

報告されている (Wang et al., 2005; Gill et al., 2007; Schneeweiss et al., 2007). したがって医療現場では副作用の少ない新しい BPSD に対する治療薬が求められている. そのような背景から, 抗精神病薬とは異なる機序を有する漢方薬である抑肝散の BPSD に対する臨床効果が注目されている.

抑肝散は 7 種の生薬 (ソウジュツ, ブクリョウ, センキュウ, トウキ, サイコ, カンゾウとチョウトウコウ) の抽出物であり, 神経症, 不眠症, 小児夜なき, 小児疳症に対する治療薬として厚生労働省から承認されている. 近年, 我々を含め多くの研究者が BPSD に対する抑肝散の効果を報告してきたが (Iwasaki et al., 2005a; 2005b; Mizukami et al., 2009; Okahara et al., 2010; Hayashi et al., 2010), 実際の診療では長期に服用することが多いにもかかわらず, 6 ヶ月を超える長期投与に関する報告は殆どない. そこで今回, 抑肝散長期投与 (最大 78 週 [1 年 6 ヶ月] 時点まで) の後方視的観察研究により, 抑肝散の安全性および有効性の評価を実施したので報告する.

2. 方法と対象・材料

研究デザイン

本研究は宮崎県の医療法人 慶明会 けいめい記念病院 (以下, 当院) において実施した. 2006 年 4 月から 2010 年 3 月までの 4 年間に認知症と診断され BPSD を伴った患者のうち, TJ-54 ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用) を 6 ヶ月以上にわたり処方されている患者を対象とし, 当院の診療録等診療情報を用いて統計処理等を行う後方視的観察研究である. 診療録等診療情報源から抽出可能な下記項目 (患者背景情報・安全性および有効性評価項目) に関するデータを収集し, 解析を行った.

患者背景情報: 生年月日, 性別, 体重, 入院・外来の別, 認知症の種類, 合併症 (脳疾患関連と高血圧・生活習慣病), 既往歴 (認知症関連), TJ-54 ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用) の用量・用法・処方期間・処方中止理由, 併用薬, Functional Assessment Staging (FAST) stage

安全性評価項目: 血清カリウム値, 浮腫, 肝機能検査値 (GOT, GPT, γ -GTP, ALP), 副作用

有効性評価項目: Neuropsychiatric Inventory (NPI: BPSD 評価), Zarit 介護負担尺度 (介護負担評価), Mini-Mental State Examination (MMSE: 認知機能評価), Clinical Dementia Rating (CDR: 認知症程度評価)

なお, 主な認知症の診断は以下の基準を用いて実施した. アルツハイマー病 (AD): NINCDS-ADRDA による AD の診断基準 (McKhann et al., 1984); レビー小体を伴う認知症 (DLB): DLB international workshop の DLB の改正臨床診断基準 (McKeith et al., 2005); 血管性認知症 (VD): NINDS-AIREN の VD の診断基準 (Roman et al., 1993)

研究の実施にあたっては, ヘルシンキ宣言の精神を尊重し, 研究実施計画書および「疫学研究に関する倫理指針 (厚生労働省, 平成 20 年 12 月 1 日一部改正)」 (以下, 倫理指針) を遵守した.

本研究は既存資料等のみを用いる観察研究であることから, 倫理指針に従いデータ収集・使用に際して研究対象者および代諾者等からの文書による同意取得は行わなかった. ただし, 当該研究の目的を含む研究の実施についての情報は, 研究実施医療機関におけるポスター表示および登録機関への研究登録により周知・公開を行った. また, 個人情報に関する対応窓口を通じて研究対象者はいつでも個人情報の文書による開示を求めることができ, さらに本研究への参加を拒否することができる体制にて実施した.

対象患者の数を示すフローチャート

図 1 に示すように, 研究期間内に当院にて認知症と診断された 558 例中, 抑肝散が処方された患者は 250 例であった. そのうち, 抑肝散処方期間が 6 ヶ月未満の患者が 82 例おり, 6 ヶ月以上の患者 168 例についてデータを収集した. 168 例の患者のうち, 4 例の MCI (Mild Cognitive Impairment: 軽度認知障害), 1 例のアルコール性精神障害患者が解析集団から除外された. したがって, 安全性および有効性解析を 163 例において実施した. 安全性評価は 163 例全例の全抽出データを採用した. 有効性評価

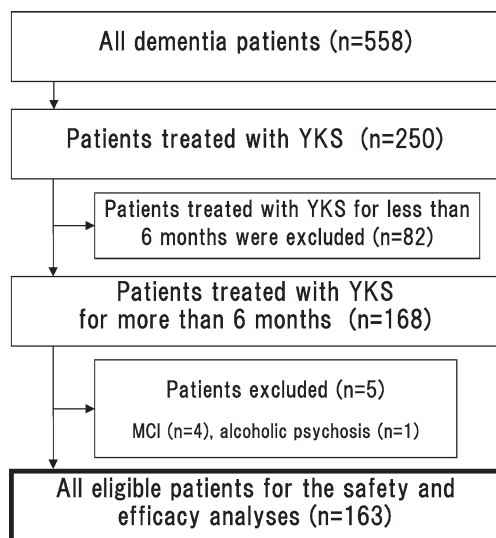


図 1. Flow diagram of patients included in survey
YKS: Yokukansan

のための採用データは 163 例データから、抑肝散処方前 (0 週) のデータのある患者集団に絞り込み、さらに以下のルールに従い採用データを選択した。

有効性解析データの選択ルール

抑肝散処方開始日を 0 週とし、26 週、52 週および 78 週で有効性評価を行った。0 週のデータは抑肝散処方開始日 13 週間前から開始日までのデータのうち、最も処方開始日に近いデータとした。26 週、52 週および 78 週のデータとして、それぞれ前後 13 週間の許容範囲に得られたデータを採用し、この許容範囲内に 2 つ以上のデータが存在する場合、26 週、52 週および 78 週に最近接のデータを採用した。また、26 週、52 週および 78 週のデータにおいて前後に同日数の 2 つのデータが存在する場合、より処方期間の長いデータを採用した。

統計解析

血清カリウム値の施設基準外低値および浮腫の発症割合について、 Kaplan-Meier 法による生存時間分析を実施した。肝機能検査値については有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0-JCOG) の重症度 Grade 3 以上の症例を異常症例として抽出した。副作用評価は血清カリウム値施設基準外低値および浮腫のある症例、さらに上記肝機能検査値異常症例を中心に実施した。有効性解析は、0 週からそれぞれ 26 週、52 週および 78 週ま

での時点値の変化について、要約統計量の算出と Wilcoxon 順位和検定による前後比較を行った。検定は両側検定、危険率 5% とし、検定の多重性の調整を行わなかった。データ欠測について、欠測値の補完は行なわなかった。抑肝散処方を中止した場合、中止例として処方中止後のデータは採用しなかった (42 例/163 例)。その他患者は、観察期間の最終日である 2010 年 3 月末日時点において観察終了 (抑肝散処方継続) とした (121 例/163 例)。

3. 結果

患者背景

安全性および有効性解析された全 163 例の患者背景を表 1 に示した。症例の平均年齢は 81.0 ± 6.5 歳であった。疾患内訳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)/混合型 (mixed type)/その他、それぞれ 124/23/5/3/8 例であった。AD 患者の FAST 平均は 5.2 であった。

安全性評価結果

抑肝散処方中に血清カリウム値が一度でも施設基準値外 (<3.5 mEq/L) に低下した患者は、Kaplan-Meier 法により 78 週までに 15.0% 存在すると推定された (図 2A)。85 歳以上の患者における部分集団解析では 78 週までに 23.2% と推定され、85 歳未満の 11.6% と比較して発症割合が 2 倍以上高かった (図 2B)。浮腫の発症割合は 78 週までに 10.8% と推定された (データ未掲載)。血清カリウム値が施設基準値外に低下した患者については、副作用の 1 例を除いて抑肝散の減量とカリウムを多く含む食品を摂取する指導によって投与が継続可能であったこと、また浮腫が出現した症例の多くは治療を必要としなかったこと、さらに解剖学的な輪郭の著明な異常がなく、身の回りの日常生活動作の制限もないことから副作用とは認めなかった。

抑肝散との因果関係が否定できない副作用として低カリウム血症 1 件、浮腫 1 件の計 2 件 (1.2%) が認められた (表 2)。このうち、低カリウム血症は抑肝散の処方開始約 6 ヶ月後に発現した。その後抑肝散を中止し、L-アスパラギン酸カリウムによる

表 1. Patient demographics

Number of patients	163
Age	81.0±6.5
Sex (M/F)	49/114
Body weight (kg)	51.6±11.2 [85]
Outpatient/Inpatient	161/2
Diagnosis (AD/DLB/VD/mixed type /others* ¹)	124/23/5/3/8
Complication* ² No/Yes	57/106
Past history* ³ No/Yes	150/10 [3]
Concomitant medication* ⁴ No/Yes	2/161
Nursing care level* ⁵	3.4±1.1 [76]
FAST (mean)	5.2 [57]

Mean ± Standard deviation, Figures in the square brackets indicate number of missing values, FAST: Functional Assessment Staging

*¹: Parkinson’s disease with dementia (*n*=2), Frontotemporal dementia (*n*=1), Tauopathy (*n*=1), Early-onset AD (*n*=1), Corticobasal degeneration (*n*=1), Cerebral infarction sequelae (*n*=2)

*²: Only complications associated with brain disease, hypertension, diabetes and hyperlipidemia

*³: Associated with dementia

*⁴: Antidementia agents and psychotropics

*⁵: Patients were assessed using a scale of seven levels consisting of “Support levels” 1, 2 and “Care levels” 1 to 5.

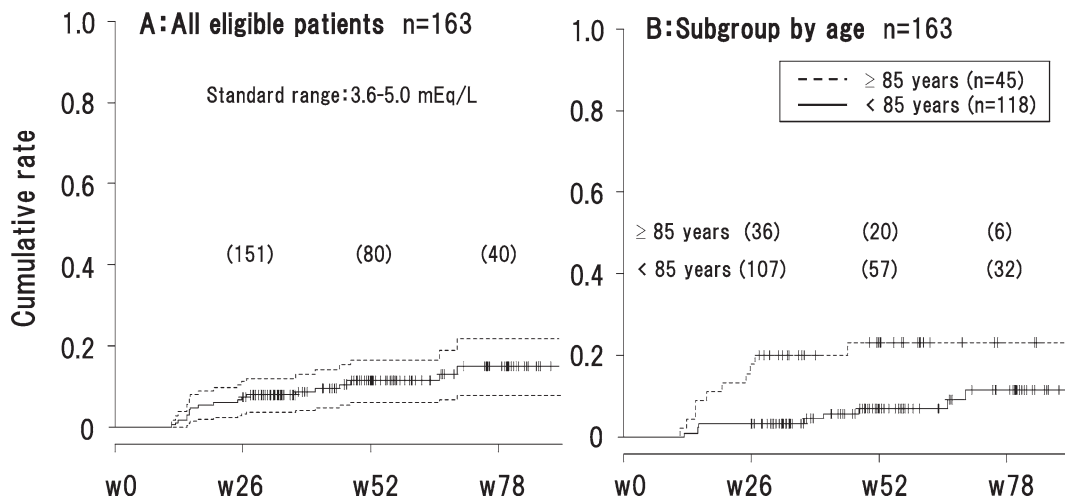


図 2. Cumulative rates of serum potassium values below the lower limit of the standard range

A: All eligible patients; B: Subgroup analysis by age (≥ 85years, < 85 years), Kaplan-Meier method, Figures in the parentheses indicate number of patients who had not shown the symptoms and were under observation at each time point. In A, the 95% confidence intervals were also indicated.

治療で回復した。浮腫は抑肝散処方開始約 8 ヶ月後に発現した。抑肝散の投与を中止し、さらに合併症治療薬の変更・中止等の処置により回復した。これらの患者の症状は何れも重篤ではなく、軽度であっ

た。

データは示していないが、肝機能検査値において CTCAE v4.0-JCOG の重症度 Grade 3 以上の異常症例が 5 例認められたが (GOT, GPT, γ-GTP 増加が 1

表 2. Adverse drug reactions

Adverse reaction	Number of cases	Seriousness	Severity	Treatment
Edema	1	Non-serious	Mild	Discontinuation of YKS and concomitant medication, Change in concomitant medication
Hypokalemia	1	Non-serious	Mild	Discontinuation of YKS, Prescription of potassium L-aspartate

YKS : Yokukansan

例, GOT, GPT 増加が 1 例, γ -GTP 増加が 3 例) 何れの症例も基礎疾患に起因するものであり, 抑肝散との因果関係は「関連なし」であった.

有効性評価結果

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 であり, 26 週と 52 週で有意なスコアの低下が認められた (図 3). NPI 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認められた (表 3). Zarit 介護負担尺度は 0 週で 29.9 ± 17.3 , 26 週で 20.0 ± 12.1 , 52 週で 31.9 ± 17.6 , 78 週で 15.8 ± 4.3 であり, 26 週で有意に低下した (図 3). MMSE は 52 週および 78 週で有意に低下したが, CDR で有意な変化は認められなかった (図 3).

BPSD の治療において抑肝散処方開始後に抗精神病薬が処方された患者の割合を Kaplan-Meier 法により解析した結果, 52 週までに 22.1% と推定された (図 4). 抗精神病薬処方患者と未処方患者集団における NPI および Zarit 介護負担尺度の結果

を表 4 に示した. 抗精神病薬未処方患者において NPI および Zarit 介護負担尺度の改善が認められた. 一方, 85 歳以上の患者における部分集団解析において, NPI が 25.7 ± 17.4 (0 週) から 4.7 ± 4.3 (26 週) と著明に改善した (表 4).

抑肝散の処方中止例

本研究の解析対象患者 163 例中, 観察終了 121 例 (74.2%) を除く抑肝散処方中止例 42 例 (25.7%) でその理由を確認したところ, 転院が 17 例 (10.4%) と最も多かった. 症状不変は 3 例 (1.8%), BPSD 改善は 9 例 (5.5%), 不明は 4 例 (2.4%) であった.

なお, 抑肝散が処方された患者 250 例中, 今回の解析対象に含まれなかった 6 ヶ月未満処方患者 82 例についても同様にその処方中止理由を確認したところ, 転院によるものが 37 例と最も多かった. 次に不明が 19 例と多く, 症状不変による処方中止例は 2 例であり, 逆に BPSD 改善により中止した例が 4 例いた.

表 3. NPI subscale scores at Weeks 0, 26, 52, and 78 of treatment with YKS

<i>n</i>	Week 0 108	Week 26 45	Week 52 22	Week 78 8
Delusion	2.6±3.9	1.5±3.2*	2.1±3.5	2.0±2.8
Hallucination	1.3±3.0	0.5±2.1	0.4±1.2	0.0±0.0
Agitation/aggression	4.0±4.2	1.1±2.7***	2.4±3.4**	1.3±1.9 ^a
Dysphoria	2.0±3.0	0.7±1.5**	0.5±0.9**	0.9±1.5 ^a
Anxiety	2.7±3.6	1.2±2.2*	1.7±2.4*	0.6±1.4
Euphoria	0.5±1.6	0.1±0.9*	0.0±0.2	0.4±1.1
Apathy	3.0±3.4	1.8±2.9*	2.4±3.1	2.3±2.9
Disinhibition	1.1±2.9	0.4±1.4*	0.3±0.9	0.0±0.0
Irritability/Lability	4.3±4.1	1.5±3.1**	2.9±3.7*	2.9±3.6 ^a
Aberrant Motor Activity	1.6±3.5	0.7±2.4	1.5±2.6	2.1±3.6

Mean ± Standard Deviation, a : 1 case missing, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ vs Week 0 (signed rank-sum test)

NPI : Neuropsychiatric Inventory ; YKS : Yokukansan

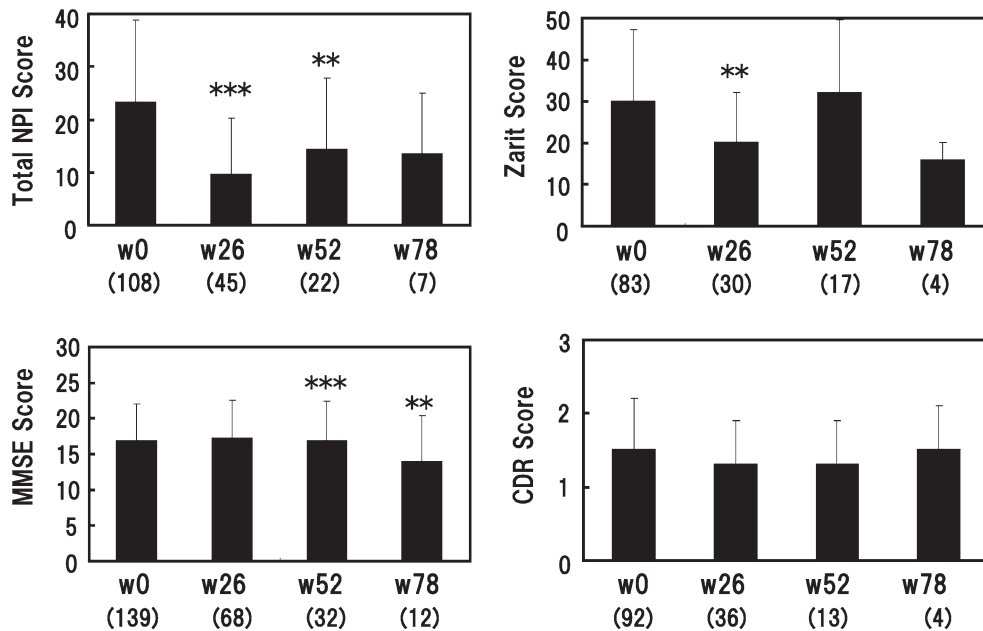


図 3. Efficacy data (Total NPI, Zarit Burden Interview, MMSE and CDR) at Weeks 0, 26, 52, and 78 of treatment with YKS
 Mean ± Standard Deviation, Figures in parentheses indicate number of patients, *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$ vs Week 0 (signed rank-sum test), NPI: Neuropsychiatric Inventory; Zarit: Zarit Burden Interview (carried out to evaluate the efficacy in outpatients); MMSE: Mini-mental State Examination; CDR: Clinical Dementia Rating; YKS: Yokukansan

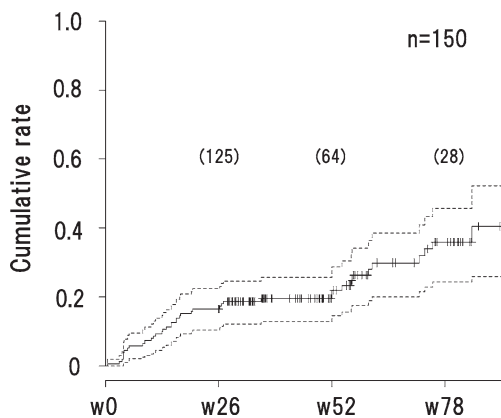


図 4. Cumulative rates of patients treated with antipsychotics
 Kaplan-Meier method, Figures in the parentheses indicate number of patients who had not shown the symptoms and were under observation at each time point. The 95% confidence intervals were also indicated.

4. 考 察

今回の抑肝散長期投与（最大 78 週 [1 年 6 ヶ月]

時点まで) の観察研究において、副作用は低カリウム血症 1 件および浮腫 1 件の計 2 件 (1.2%) 認められた。これらの結果は抑肝散長期投与による安全性を示唆するものである。しかしながら、抑肝散処方中に血清カリウム値が一度でも施設基準値外 (<3.5 mEq/L) に低下した患者が 78 週までに 15.0% と推定され (カプラン・マイヤー法)、また特に 85 歳以上でその割合が増加したことから、服用中は定期的な血清カリウム値の測定が推奨される。認知症の高齢者では生理的機能の低下に加えて、合併症も多いが、今回合併症の病状の悪化を認めた症例はなく、抗精神病薬でよく見られる錐体外路障害、眠気、せん妄、低血圧も観察されなかった。

有効性評価においては、26 週と 52 週で NPI トータルスコアの有意な低下が認められた [NPI: 0 週 23.2 → 26 週 9.5, 52 週 14.2]。今回の対象患者の多くがドネペジル塩酸塩 (ドネペジル) を服用していたが、ドネペジルは、AD の中核症状ばかりではなく BPSD にも効果があることが報告されている (ド

表 4. Subgroup analysis by use of antipsychotics and age (Total NPI and Zarit Burden Interview)

Antipsychotic agents		Week 0	Week 26	Week 52	Week 78
Prescribed	NPI	29.1±15.4 (32)	17.1±13.9 (9)	19.2±17.5 (10)	25.3± 1.5 (3)
	Zarit	32.5±19.1 (24)	20.8± 6.8 (6)	35.5±21.9 (8)	15.5± 2.1 (2)
Not prescribed	NPI	20.7±15.3 (76)	7.6± 9.1 (36) ***	10.1± 8.0 (12) **	4.5± 3.8 (4)
	Zarit	28.9±16.6 (59)	19.8±13.2 (24) **	28.7±13.2 (9)	16.0± 7.1 (2)

Age		Week 0	Week 26	Week 52	Week 78
≥ 85	NPI	25.7±17.4 (30)	4.7± 4.3 (7) *	20.0±19.5 (3)	—
	Zarit	37.3±18.9 (15)	23.0 (1)	—	—
<85	NPI	22.2±15.0 (78)	10.4±11.4 (38) ***	13.3±13.0 (19) **	13.4±11.5 (7)
	Zarit	28.3±16.6 (68)	19.9±12.3 (29) **	31.9±17.6 (17)	15.8± 4.3 (4)

Mean ± Standard Deviation, Figures in parentheses indicate the numbers of patients, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ vs Week 0

(signed rank-sum test), NPI : Neuropsychiatric Inventory ; Zarit : Zarit Burden Interview (carried out to evaluate the efficacy in outpatients)

ネベジル 6 ヶ月投与群 [NPI: 33.4 → 21.2], Paleacu et al., 2002). われわれは以前, ドネベジルを服用し BPSD への効果が安定している患者を対象に抑肝散を上乗せ (4 週間投与) することにより, さらに BPSD が改善することを報告した (ドネベジル単独投与群 [NPI: 21.9 → 20.5] とドネベジル+抑肝散投与群 [NPI: 22.3 → 15.1] の 2 群比較, Okahara et al., 2010). これらの結果から, 本研究における NPI の低下はドネベジルよりはむしろ抑肝散の効果によるものと考えられる. 今回の研究では NPI の低下に加えて Zarit 介護負担尺度もまた, 26 週で有意に低下した. すなわち, 抑肝散長期投与による NPI の改善が介護負担の軽減につながることを示唆している. さらに, 52 週までに BPSD の治療において抗精神病薬を必要とした患者は 22.1% (カプラン・マイヤー法による推定) であり, 抗精神病薬未処方患者で NPI および Zarit 介護負担尺度の改善が認められたことから, 約 8 割の患者が少なくとも 1 年間は抑肝散のみで BPSD のコントロールが可能であることが推察された.

Monji ら (2009) は, 抑肝散投与群 10 例とコントロール群 5 例を比較し, 抑肝散投与群で NPI トータルスコアの有意な改善と抗精神病薬のスルピリドの服用量の減少を報告している. すなわち, 抑肝散長期投与により抗精神病薬の使用量を抑えることが

可能かもしれない.

85 歳以上の患者における部分集団解析では, NPI が著明に改善したが, 患者群の臨床経過から, 過鎮静による結果とは考えにくかった. この集団においては抑肝散の非常に強い効果が期待されるが, 上述したようにカリウム値の変化には十分な注意が必要である.

今回の評価全般については 163 例中, 抑肝散の処方中止例 42 例を除く 121 例において, 観察期間の最終日に伴い観察終了となったことから, 時間の経過と共に例数が減少する結果となった. これは一定の観察期間を設定した後方視的観察研究というデザインを考慮すると止むを得ない結果であり, 52 週および 78 週の有効性データについては特に例数が少ないことから予備試験的な結果と捕らえる必要がある. 今後は観察期間を延長しより多くの症例にて解析するか, 対照群との比較による前向き長期投与試験を実施し, 抑肝散の効果についてより明確にしていける必要があると考える.

抑肝散の BPSD に対する作用機序に関する基礎的研究では, 亜鉛欠乏モデルにおける海馬のグルタミン酸異常放出を抑肝散が抑制するということが報告されている (Takeda et al., 2008). また, アストロサイトのグルタミン酸トランスポーターを賦活化し, グルタミン酸を介した興奮毒性に対して, 抑肝

散が神経保護作用を示した（Kawakami et al., 2009）. セロトニン神経系への作用としては、5-HT_{1A} 受容体にパーシャルアゴニストとして（Terawaki et al., 2010）、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（Egashira et al., 2008）を示す報告がある。また、抑肝散の構成生薬の1つであるトウキ（*Angelicae Radix*）がGABA受容体に結合することが知られている（Liao et al., 1995）。認知症の認知機能障害およびBPSDは、脳における神経機能および神経病理学的異常と関連している。また、AD患者の死後脳では、コリン神経系、セロトニン神経系、ドーパミン神経系、グルタミン酸神経系やGABA神経系を含む様々な神経系の異常が認められている（Lancot et al., 2001）。日本の伝統薬である抑肝散は、複数の生薬の組み合わせからなり、多くの成分を含有する。現在、抑肝散の詳細な作用機序は不明であるが、AD脳における多様な神経異常への関与が考えられる。抑肝散はNPIサブスケールでは10項目中8項目においてスコアの減少が認められた。このような多面的な効果は複合的に作用する漢方薬の優れた特質であるといえることができる。

BPSDの薬物療法では長期に投与することが多く、また高齢者が多いことから、安全性の高い薬剤を、少ない種類で、かつ低用量で治療することが求められる。抑肝散は副作用が少なく、さらにAD、VD、DLBなど多くの認知症のBPSDの症状に広く効果を認めることから有用であると考えられる。その上必要とされる抗精神病薬の投与量を減量できる可能性もあることから、当院では認知症患者のBPSDに対する第一選択薬として抑肝散を使用することが多い（図5、ADの薬物療法の基本参照）。

BPSDに対しては、薬物療法に加えて非薬物療法の重要性も指摘されている。すなわち、認知症患者のBPSDの改善のためには、両者を相補的なものとしてうまく組み合わせて治療することが求められる。このような観点から、我々は患者本人に加えて家族や施設職員といった介護者が、薬物療法について十分に理解した上で介護を行うことが必要と考える。そのためには薬物療法を行う医療者の側が、医学的根拠をもって、分かりやすい薬物療法を提供し、

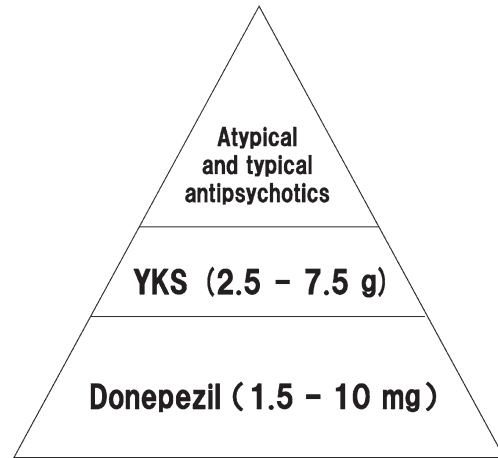


図5. Basic pharmacotherapy for AD patients
YKS: Yokukansan

お互いが双方の治療の内容を理解しながらBPSDの治療を進めることは重要である。抑肝散は副作用が少なく有効性に関するエビデンスも蓄積されつつあることから、患者あるいは介護者からその使用に関して理解を得やすい。こうした意味から今回抑肝散を認知症患者BPSDの薬物療法における基本的薬剤と位置づけ、治療を行った結果を検討したところ、その長期使用における安全性および有用性について確認できたことは意義深いと考える。

文 献

- Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A, Hayakawa K, Okuno R, Abe M, et al. (2008) Repeated administration of Yokukansan inhibits DOI-induced head-twitch response and decreases expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT) 2A receptors in the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32 : 1516-1520
- Gill SS, Bronskill SE, Normand S-LT, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. (2007) Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 146 : 775-786
- Hayashi Y, Ishida Y, Inoue T, Udagawa M, Takeuchi K, Yoshimuta H, et al. (2010) Treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer-type dementia with Yokukansan in clinical practice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34 : 541-545
- Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N, Furukawa K, Nemoto M, Fujiwara H, et al. (2005a) 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
- Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, et al. (2005b) 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
- Kawakami Z, Kanno H, Ueki T, Terawaki K, Tabuchi M, Ikarashi Y, et al. (2009) Neuroprotective effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on glutamate-mediated excitotoxicity in cultured cells. *Neuroscience* 159 : 1397-1407
- Lancôt KL, Hermann N, Mazzota P (2001) Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13 : 5-21
- Liao JF, Jan YM, Huang SY, Wang HH, YU LL, Chen CF (1995) Evaluation with receptor binding assay on the water extracts of ten CNS-active Chinese herbal drugs. *Proceedings of the National Science Council, Republic of China B* 19 : 151-158
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65 : 1863-1872
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34 : 939-944
- Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, Sonohara K, Nakai R, et al. (2009) A Randomized Crossover Study of a Traditional Japanese Medicine (Kampo) "Yokukansan" in the Treatment of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Intl J Neuropsychopharmacol* 12 : 191-199
- Monji A, Takita M, Samejima T, Takaihi T, Hashimoto K, Matsunaga H, et al. (2009) Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33 : 308-311
- Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, Inoue T, Tsuruta K, Takeuchi K, et al. (2010) Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34 : 532-536
- Paleacu D, Mazeh D, Mirecki I, Even M, Barak Y (2002) Donepezil for treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol* 25 : 313-317
- Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. (1993) Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43 : 250-260
- Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS (2007) Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 176 : 627-632
- Takeda A, Tamano H, Itoh H, Oku N (2008) Attenuation of abnormal glutamate release in zinc deficiency by zinc and Yokukansan. *Neurochemistry International* 53 : 230-235
- Tanji H, Ootsuki M, Matsui T, Maruyama M, Nemoto M, Tomita N, et al. (2005) Dementia caregivers' burdens and use of public services. *Geriatr Gerontol Internat* 5 : 94-98
- Terawaki K, Ikarashi Y, Sekiguchi K, Nakai Y, Kase Y (2010) Partial agonistic effects of yokukansan on human recombinant serotonin 1A receptors expressed in the membranes of Chinese hamster ovary cells. *J Ethnopharmacol* 127 : 306-312
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. (2005) Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 353 : 2335-2341

**Safety and efficacy evaluation of Long-Term Treatment with A Traditional Japanese Medicine,
Yokukansan, on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia**

Kazunori Okahara¹⁾, Yasushi Ishida²⁾, Yoshihito Hayashi²⁾, Toshinori Tsuchiya¹⁾

¹⁾Keimei Memorial Hospital

²⁾Division of Psychiatry, Department of Clinical Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

We conducted a hospital-based retrospective observational study of the influences of long-term treatment with Yokukansan (YKS) on BPSD. One hundred and sixty-three patients to whom YKS was prescribed for more than 6 months were selected. The adverse reactions were recorded only in two cases (edema and hypokalemia). No serious adverse reactions were observed, and the safety of long-term treatment with YKS was confirmed. However, about 15% of the patients were estimated to have more than one serum potassium lowering event (less than 3.5 mEq/L) by Week 78, and the necessity of periodic examinations for serum potassium during YKS treatment was suggested. A significant decrease was seen in NPI (week 26 and 52) and Zarit burden interview score (week 26), and it was suggested that the improvement of NPI by long-term treatment with YKS would lead to reduction of caregiver's burden.

Key words : dementia, behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), Neuropsychiatric Inventory (NPI), yokukansan, traditional Japanese medicine (kampo medicine)

Address correspondence to Dr. Kazunori Okahara, Keimei Memorial Hospital (762 Iwachino, Kunitomi-cho, Higashimorokata, Miyazaki 880-1111, Japan)