

## 第102回日本精神神経学会総会

## ランチタイム・プレナリーセッション

## 脳と心の老い——認知症の行動・心理症状（BPSD）の薬物治療

稲永 和 豊（筑水会病院神経情報研究所）

## 1. はじめに

脳内には身体の機能を調節し、生存を支える神経回路があり、その回路が内分泌、免疫システム、内臓、欲求や本能の生化学的作用を制御している。この機能は大部分“モジュレータ・ニューロン”（modulator neuron）によってなされている<sup>4,13)</sup>。これらのニューロンは脳幹と前脳基底にあり、神経伝達物質を、大脳皮質と皮質下核の広い領域に送っている。このような脳内の調節回路は有機体の生存に重要な役割を果たしており、脳全体の機能を調節し効果的に生存を支える役割を担っている。脳幹と前脳基底でつくられる神経伝達物質は長く伸びている軸索を通り、脳の広範な領域での伝達を殆ど同時に調節することができる。加齢とともに、脳内の調節回路の機能は次第に変化してゆく。特に老年期になると、調節回路の機能には大きな変化が起こる。認知機能に最も深いかかわりがあるコリン作動性ニューロンは、前脳基底核にあるマイネルト核および Broca の対角帯からのニューロンは新皮質へ、中隔核のニューロンは海馬に投射している。それらのニューロンの欠損、消失が脳の広範な部位の機能を侵すことになる。心と脳の老化が起こるのにアセチルコリンは深くかかわっている。従来心と脳を同一のものとして考える意見があるが、心の存在を身体他の部分にも広げて考えるほうが理解しやすい。脳も身体の中の臓器の一つであり、脳が支配権を持ってい

ると考えるのではなく、身体の中の一つの臓器として考えるのである<sup>5)</sup>。例えば脳と腸管との関係を考えてみるとよい。脳内に存在するペプチドと腸管のペプチドはほとんど同じであり、脳と腸管との情報交換は瞬時に行なわれているのである。老年期においては、特に身体の中に脳を含めて考えることが大切であると考ええる。

## 2. 脳の老化と意識状態の変化

脳の老化と共に意識状態は変化していると考えられるがこれを実証することは難しい。意識は外界、自己、身体を知覚する働きである。意識状態は乳幼児期から老年期に至るまで変化してゆくことは、生理学的には明らかなことであるが、その変化をどのように定量化することが可能であろうか？ 脳波の定量的解析、事象関連電位（P300）あるいは眼球の動きなどである程度計測可能である。ホブソンは「意識状態の概念モデル」を提唱した<sup>7,8)</sup>。

ホブソンのモデルでは意識状態を測定する方法として、

「活性化レベル」……………A

「情報源」……………I

「処理モードあるいは神経修飾作用」……………M

という3つの要素を挙げている。これらの要素を組み合わせた3次元モデル AIM は、瞬間的な意識状態を空間の点で表す。AIM モデルを使うと、

動的で常に変化し続ける意識状態の特徴だけでなく、意識の多様な性質を現すことができる。意識状態を3次元で視覚化すると、脳-心を連続した点としてとらえることができる。AIMモデル図では活性化レベル(活動)、情報源(入力-出力のゲーティング)、神経修飾をそれぞれx軸、y軸、z軸で表している。生体が分析的な決定をし、行動の指令を出すためには、この3つの部分の活性化レベル、情報源、処理モード(神経修飾作用)を調整しなければならない。AIMのモデル化は、脳幹が意識の組織化にどのように働くかの理解を助け、意識状態の継続的な変動を視覚化する。それぞれについて説明を加えると、

要素A:活性化レベル。脳の活性化を具体的に示すのにEEGを用いる。活性化はEEGの周波数域で高い周波数を記録する要素のエネルギー、また低周波のエネルギーの逆数として測定できる。理論的には、脳幹の単一の網様体ニューロンの活動を記録する方法があるが、人では適用できない。

要素I:情報源。これは、情報の3つの面、つまり入力-出力のゲーティング、内的刺激と外的刺激の強さ、運動出力のゲーティング(“gating”とはある条件下に限り信号の通路を許すようにした回路)を統合するものである。覚醒時、睡眠時(ノンレム睡眠、レム睡眠)において変動する。

要素M:神経修飾作用。意識の変化をコントロールするニューロンは脳幹の深い場所にあり青斑核にはノルエピネフリンを分泌する細胞があり、縫線核にはセロトニンを分泌する細胞があり、マイネルト基底核ではアセチルコリンが分泌される。老年期において神経修飾の影響が低下すると、知覚、注意、記憶も低下する。要素Mをコリン作動系(c)修飾に対するアミン作動系(a)修飾の割合として示すことも提唱されている。

老化により要素A、要素Iおよび要素Mのそれぞれが変化し、意識状態、意識レベルが変化することは明らかである。

脳の老化とともに神経伝達物質が減少し、それぞれの合成酵素の活性低下がおり、さらに脳内の血液循環も変化するが、精神状態を決定するの

は、特定の化学物質よりもむしろ脳内の回路の伝達パターンであると考えられる。シナプス変化が認知、情動、動機づけなどの精神能力を形成するとの考えもある。

精神状態を決定するのは、特定の化学物質よりもむしろ回路の伝達パターンであるという<sup>13)</sup>。

### 3. 当帰芍薬散の中枢作用の解明

1990年頃から、漢方薬の中で、中枢作用のあるものが注目されるようになった。漢方医学の考えでは、心と体は一如(一体であること)であり、中枢作用という概念はなかったのではないか。漢方薬の中では、当帰芍薬散(TJ-23)が特に注目されて研究が進められた。当帰芍薬散の中枢薬理作用についてはHagino、鳥居塚の総説に詳しく述べられている<sup>6,19,20)</sup>。

TJ-23は経口投与によって30分内に血中濃度はピークに達し、5~10時間で消失する。吸収はかなり早いことがわかる。中枢神経系に対するTJ-23の薬理作用には次のようなものがある。

#### 1) 脳のコリン作動性ニューロン活動の促進

この中で、コリンアセチル基転移酵素(ChAT)の活性をあげる作用が示されている。TJ-23は脳内のアセチルコリンの合成を促進する作用があることが示された。

#### 2) 脳のアセチルコリン受容体活動の促進

ラットの実験で、TJ-23は大脳皮質および海馬のニコチン性アセチルコリン受容体を刺激しその合成を促進し、アセチルコリンの遊離を促進する。

#### 3) 脳内におけるカテコラミン作動性ニューロンへの促進作用。

カテコラミン作動性ニューロンに作用して、ドーパミンとノルエピネフリンの遊離を促進する。

#### 4) 記憶に関連した行動への促進作用

アセチルコリン、ドーパミン、ノルエピネフリン

表1

抑肝散		当帰芍薬散	
ソウジュツ (蒼朮)	4.0g	ソウジュツ	4.0g
ブクリョウ (茯苓)	4.0g	ブクリョウ	4.0g
センキユウ (川芎)	3.0g	センキユウ	3.0g
トウキ (当帰)	3.0g	トウキ	3.0g
チョウトウコウ (釣藤鈎)	3.0g	シャクヤク (芍薬)	4.0g
サイコ (柴胡)	2.0g	タクシャ (沢瀉)	4.0g
カンゾウ (甘草)	1.5g		

ンへの作用から、動物の記憶関連行動を促進する。

#### 5) 脳神経細胞死への保護作用

動物実験の結果から TJ-23 は血管性よりもアルツハイマー型認知症による神経細胞死に対して保護作用があると考えられている。

### 4. 認知症の行動・心理症状に対する漢方薬の有用性

漢方薬の中で認知症の行動・心理症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) の治療に有用なものは、いろいろなものがあるが、著者自身でまとめた経験をもったのは当帰芍薬散と抑肝散の2種類である。

#### 1) 当帰芍薬散 (TJ-23)

1990年代に入り、老年期の認知症に対してツムラ当帰芍薬散 (TJ-23) による治療を始めた。性別は男性25例、女性55例、診断名は血管性40例、アルツハイマー病38例、混合型2例である。年齢は平均78.4歳である。TJ-23の使用期間は12週間である。GBS尺度における重症度は治療前と終了時を比較すると次のような結果が見られた。運動機能では全般重症度改善傾向、知的機能全般重症度では明らかな改善、感情機能全般重症度では明らかな改善、痴呆 (認知症) に共通なその他の症状では改善傾向、睡眠障害全般では明らかな改善、その他の精神症状のうち、焦燥、落ち着きのなさ、対人接触障害、錯乱、不安、感情の抑うつ、幻覚、妄想、夜間せん妄で明らかな

改善、あるいは改善傾向を認めた<sup>9)</sup>。老人の被害妄想に対して、他の薬物に反応しなかった症例で、TJ-23使用開始後1~7日で症状が改善した<sup>10)</sup>。

#### 2) 抑肝散 (TJ-54)

認知症の患者で当帰芍薬散を用いて治療をしても十分な効果が得られない症例がある。それらの患者の特徴は攻撃的行動、激しい怒り、焦燥感、その他、介護者にとり非常な負担になる問題行動のある患者である。漢方薬の中で、このような状態に用いられてきたものに抑肝散がある<sup>11)</sup>。ツムラ抑肝散 (TJ-54) は従来、興奮状態、怒りやすい、イライラ、神経過敏などによいと考えられて用いられた。その他、チック、眼瞼痙攣、脳出血後遺症などにも用いられている。当帰芍薬散と抑肝散とは、4種類の生薬が共通に含まれている (表1)。

抑肝散の作用機序については現状では十分に解明されていないが、近い将来明らかにされるであろう。

認知症の18名の患者について治療を行なった。男性7名、女性11名、アルツハイマー型12名、血管性5名、レビー小体型1名 (この診断は文献12)を参考にした。)で、治療前、抑肝散治療後2週、4週の心理症状 (幻覚、幻聴、妄想、不眠、アパシー (無気力、無関心)、焦燥感) を症状なし、軽度、中等度、重度の4段階で評価した。(合計18点) その結果は図1に示す。2週間後から明らかな改善が見られた。

行動症状では攻撃的行動11症状 (つばを吐く、

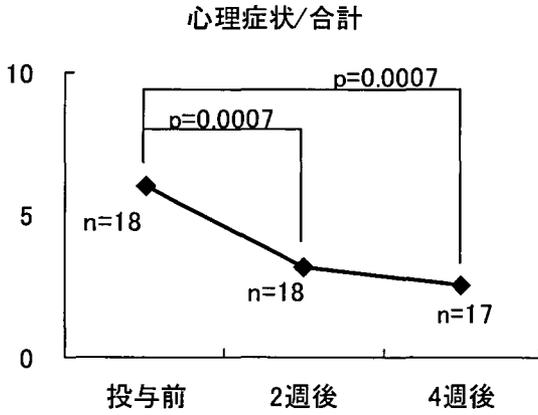


図 1

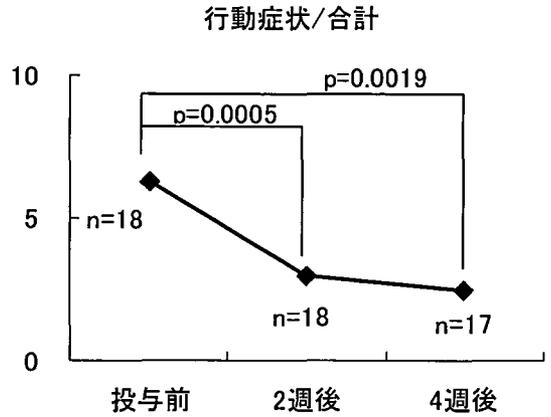


図 2

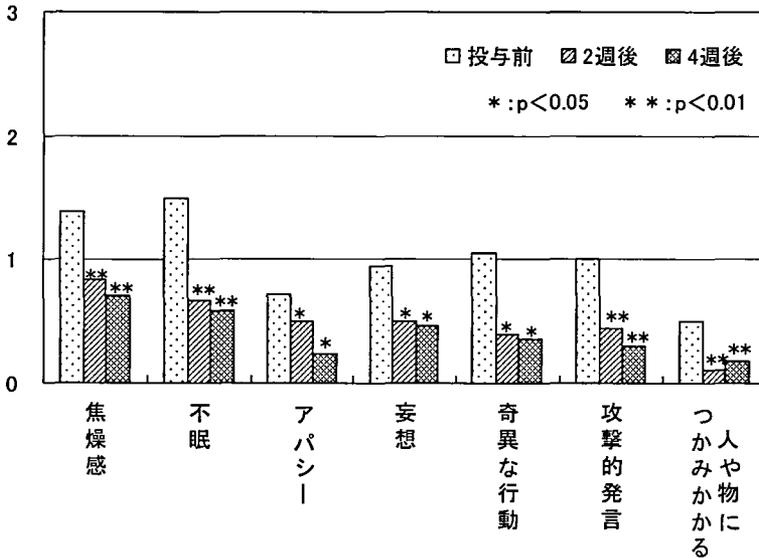


図 3

※検定は Wilcoxon の符号付順位和検定による

悪態をつく・攻撃的発言、叩く、蹴る、人や物につかみかかる、押す、奇声を発する、叫ぶ、かみつく、ひっかく、物を引き裂く・壊す)について、症状なし、週1回未満、週に数回、1日に数回、1時間に数回の5段階で評価した(合計44点)。

攻撃的行動のほか、奇異な行動、性的脱抑制、徘徊の3症状についても症状なし、軽度、中等度、重度の4段階で評価した(合計9点)。攻撃的行動を含めた行動症状の合計では投与前と比較して

2週後、4週後ともに有意差をもって改善した(図2)。安全性に関しては、有害事象・副作用の有無を全期間中調べたが、問題になる症例はなかった。非定型抗精神病薬でも副作用に対する十分な注意が必要であるが、抑肝散は使いやすい薬物である。

レビー小体型認知症に対する効果も1例の経験からであるが、十分に期待できるようである。主な症状について2週後、4週後の結果を図3に示

す。非定型抗精神病薬や気分調整薬が認知症の周辺症状に用いられているが、抑肝散も同じように使用可能な薬物であり今後の検討が期待される。

### 5. 認知症の周辺に見られる注目される症状

睡眠研究者の間では、睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome, SAS) が認知症やうつ病につながる危険因子として考えられている<sup>1,2,14,15,17,18)</sup>。レム睡眠行動異常 (REM sleep behavior disorder, RBD) の研究も進み、パーキンソン病やレビー小体病、アルツハイマー病の前駆症状として見られるので、注目する必要がある<sup>9)</sup>。老年期の睡眠障害も認知症との関連で研究が進むことを期待している。最近筆者が注目しているのは、高齢者にみられる遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia, TD) や自然発生性ジスキネジア (spontaneous dyskinesia, SD) の治療である。現在抗てんかん薬 zonisamide (エクセグラン) による治療を試みているが、ジスキネジアに対する抑制効果が明らかに認められる。zonisamide は T 型 Ca チャネルを選択的に遮断する作用があり、パーキンソン病にも有効に働くことが明らかにされている。Zonisamide の治療研究からジスキネジアの病態生理が明らかになることを期待している<sup>16)</sup>。

### 文 献

- 1) Al-Barrak, M., Sheperdycky, M.R., Kryger, M. H.: Morbidity and mortality in obstructive sleep apnea syndrome 2: Effect of treatment on neuropsychiatric morbidity and quality of life. *Sleep and Biological Rhythms*, 1; 65-74, 2003
- 2) Aoki, H., Takemura, Y., Mimura, K., et al.: All-night respiration monitoring of elderly people by using a new non-restraint respiration monitoring system. *Sleep and Biological Rhythms*, 1; 111-113, 2003
- 3) Askenasy, J.-J.: Trying to understand sleep in Parkinson's disease patients. *Sleep and Biological Rhythms*, 3; 2-14, 2005
- 4) グマシオ・アントニオ, R. (田中三彦訳); 生存する脳-心と脳と身体の神秘. 講談社, 東京, 2000
- 5) デネット・ダニエル (土屋俊訳): 心はどこにあるのか. 草思社, 東京, 1997
- 6) Hagino, N.: An overview of Kampo-Medicine; Toki-Shakuyaku-San (TJ-23). *Phytotherapy Research*, 7; 391-394, 1993
- 7) Hobson, J.A. (selected and with an introduction by): States of Brain and Mind. Readings of Encyclopedia of Neuroscience. Birkhäuser, Boston, Basel, 1987
- 8) ホブソン, J.A. (澤口俊之訳): 意識と脳. 日経サイエンス社, 東京, 1999
- 9) 稲永和豊, 台之尊啓次郎, 二宮嘉正ほか: 老年期認知障害の当帰芍薬散による治療効果—多施設共同研究. *Prog Med*, 16; 293-300, 1996
- 10) 稲永和豊, 國芳雅広, 新垣安亮: 当帰芍薬散によって改善した老年期被害妄想の4例. *精神科治療学*, 20 (7); 761-765, 2005
- 11) Iwasaki, K., Satoh-Nakayama, T., Maruyama, M., et al.: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese Medicine Yi-Gun San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia-patients. *J Clin Psychiatry*, 66; 248-252, 2005
- 12) 小阪憲司, 井関学三, 都甲 崇ほか: レビー小体型痴呆. *精神経誌*, 107 (6); 529-544, 2005
- 13) ルドウ・ジョゼフ (森憲作監訳, 谷垣暁美訳): シナプスが人格をつくる. みすず書房, 東京, 2004
- 14) Millman, R.P., Fogel, B.S., NcNamara, M.E., et al.: Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea; reversal with nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Psychiatry*, 50 (9); 348-351, 1989
- 15) Mosko, S., Zetin, M., Glen, S., et al.: Self reported depressive symptomatology, mood ratings, and treatment outcome in sleep disorder patients. *J Clin Psychology*, 45 (1); 51-60, 1989
- 16) 村田美穂: 新しいパーキンソン治療薬. *Medical Science Digest*, 29 (6); 18-21, 2003
- 17) Ramos, Platon, M.J., Espimar, Sierra, J.: Changes in psychopathological symptoms in sleep apnea patients after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Int J Neurosci*, 62 (3-4); 173-195, 1992
- 18) Szuba, M.P., Fernando, A.T., Groh-Szuba, G.: Sleep abnormalities in treatment-resistant mood disorder.

ders. Treatment-resistant Mood Disorders (ed. by Amsterdam, J.D., Horning, M., et al.). Cambridge University Press, Cambridge, p.96-110, 2001

19) 鳥居塚和生: 方剂薬理シリーズ (35) 当帰芍薬散. 漢方医学, 21 (11); 24-30, 1997

20) Zang, X., Hagino, N., Nozaki, T.: Neuroprotective effects of Toki-Shakuyaku-San (TJ-23) on glutamate induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells. *Phytotherapy Research*, 11; 107-112, 1997

---