精神科漢方 EBM Up Date
――抑肝散のエビデンスの方法論を中心に――

水上　勝義

近年漢方薬についても EBM の視点が求められるようになった．そこで本稿では臨床試験が蓄積している抑肝散を取り上げ，方法論の視点から紹介する．認知症の行動・心理症状（BPSD）に対する抑肝散の効果については，情緒障害を示した 48 例の高齢者を対象にした原の観察研究に始まる．最初の無作為化比較試験は 2005 年 Iwasaki らによる観察者ブラインドの単盲検試験である．アルツハイマー型認知症（AD）やレビー小体型認知症（DLB）を含む認知症患者を抑肝散 7.5 g 投与群と非投与群に分け 4 週間後の効果を Neuropsychiatric Inventory（NPI）で評価した結果，投与群は NPI 得点が有意に低下した．われわれは関東地区 20 施設共同で，前半 4 週間抑肝散を服用する群と，後半 4 週間服用する群に無作為に分けクロスオーバーオープン試験を行った結果，両群ともに抑肝散服用時に NPI 得点が低下し，興奮と易怒性を中心に効果がみられた．Matsuda らは，この 2 報告を含む 4 報告を用いてメタ解析を行い，幻覚，妄想，興奮への効果を示した．これらの報告から治療ガイドラインに BPSD の治療選択肢として抑肝散は紹介されるようになったが，科学的根拠が十分ではないとの指摘も受けた．Furukawa らは抑肝散で初めてプラセボ対照試験を行った．4 週間後の BPSD の変化を検討したが，NPI 得点は 2 群間に有意差はみられず，興奮や幻覚を認める例では改善を認めた．さらに Matsunaga らは，この報告を含めて 5 報告を用いたメタ解析で，幻覚，妄想，興奮への効果を報告した．今後も漢方薬についてエビデンスレベルの高い検討が必要である．一方，抑肝散の証である腹直筋の緊張を認める例では有効率が高いことが知られている．臨床試験に随証治療の視点を取り入れることも有用と考えられる．

索引用語　漢方，抑肝散，エビデンス，認知症の行動・心理症状

は じ め に

漢方薬は日本で古くから用いられてきた治療薬である．元来，漢方治療は各自の体質や証に対して薬を選択する随証治療を中心に行われてきた．一方，いわゆる病名に対して治療薬を選択する治療法を病名漢方という．病名漢方においては，エビデンスに基づき診療ガイドラインにも取り上げられるようになってきた．漢方薬が診療ガイドラインに取り上げられるには，漢方薬においても evidence-based medicine（EBM）の視点が求められる．

本稿で紹介する抑肝散は，ソウジュツ，ブクリョウ，セ

著者所属：筑波大学大学院人間総合科学学術院
編　　注：本特集は，第 117 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに山田和男（東北医科薬科大学病院）を代表として企画された．

ンキュウ，チョウトウコウ，トウキ，サイコ，カンゾウの7つの構成生薬からなる漢方薬である．効能・効果は，虚弱な体質で神経がたかぶるものの，神経症，不眠症，小児夜なき，小児疳症である．使用目標（証）として，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としている[18]．近年認知症の行動・心理症状（behavioral and psychological symptoms of dementia：BPSD）に対する治療効果の報告が蓄積され，BPSDについて記載された『かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第2版）』[7]，『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015』[14]，『認知症疾患診療ガイドライン2017』[15]などのガイドラインに紹介されている．そこで本稿では，抑肝散のエビデンスについて方法論の視点から紹介する．

Ⅰ．抑肝散のBPSDに関する臨床研究

BPSDに対する抑肝散の効果については原[2]によって初めて報告された．この報告では48例の情緒障害を認めた高齢者に抑肝散および加味方を投与して症状の経過を観察している．論文内容から認知症高齢者がかなり含まれていたことが推察されるが，正確な数は記載されていない．著効32例（67%），有効11例（23%），やや有効3例，無効2例という著明な改善を認め，とくに不眠，易怒性，興奮，せん妄に有効だったことが報告されている[2]．2005年Iwasakiら[3]により，抑肝散の無作為化比較試験が初めて実施された．この研究では52例の認知症患者〔アルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease：AD）30例，混合型3例，血管性認知症（vascular dementia：VD）9例，レビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies：DLB）10例〕を抑肝散7.5 g投与群27例，非投与群25例に分け，4週間の治療効果を観察者ブラインドの単盲験試験で検討した．BPSDの変化をNeuropsychiatric Inventory（NPI）で評価した結果，抑肝散7.5 g投与群は4週間後BPSDが有意に改善した．なかでも幻覚，興奮，易刺激性に有意な改善を認めた．この研究は対象施設が1施設であったため，われわれは，関東地区20施設の共同研究を実施した．106例（AD 78例，混合型13例，DLB 15例）に対して，前半4週間抑肝散7.5 gを服用し後半4週間服用しないA群と，前半4週間抑肝散を服用せず後半4週間服用したB群に無作為に分けクロスオーバーオープン試験を実施した[11]．その結果，両群ともに抑肝散服用中，NPI得点が有意に改善し，妄想，幻覚，興奮，うつ，不安，易刺激性に改善がみられ，特に興奮や易刺激性はA群，B群ともに有意に改善した．この検討から興奮，易怒性を中心に多彩なBPSDに対する抑肝散の効果が示された．

日常臨床に即した検討も行われている．例えば抑肝散と抗精神病薬の併用効果について，Monji, A.ら[12]は，15例のBPSDを呈したADをスルピリド単独治療群5例と，スルピリドと抑肝散の併用治療群10例に分けて12週間BPSDの変化を比較した．その結果，抑肝散併用群ではBPSDが有意に改善し，また抑肝散を併用することによってスルピリドの使用量を減量できた．Okahara, K.ら[16]は，認知症治療薬ドネペジルと抑肝散の併用効果について検討した．併用群29例とドネペジル単独群32例を4週間比較し，ドネペジルと抑肝散併用群のほうが有意にBPSDの改善を認めた．

Matsuda, Y.ら[8]はこれら4つの無作為化比較試験の結果からメタ解析を行った．その結果，NPIの総合点の加重平均差−7.30（95%信頼区間−11.44〜−2.96，P=0.0009）と，幻覚−2.69（−3.88〜−1.51，P=＜0.00001），妄想−2.46（−3.90〜−1.01，P=0.0009），興奮−1.66（−2.63〜−0.70，P=0.0007）に有意な効果を認めた．

Ⅱ．治療ガイドラインにおける抑肝散

『かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第2版）』[7]には，「抑肝散は焦燥性興奮に対して有効だったとの報告はあるが，科学的根拠は十分でなく，必要な場合は考慮してもよい」と記載されている．

また『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015』[14]では，「抑肝散は，メタ解析の結果から，認知症患者の興奮，攻撃性，幻覚，妄想などの効果が報告され，抗コリン症状や錐体外路症状がみられない．ただし抑肝散のBPSDに対する効果については，プラセボ群を対照とした比較試験は実施されていない」とある．また『認知症疾患診療ガイドライン2017』[15]では，「焦燥性興奮，幻覚・妄想，Lewy小体型認知症の行動・心理症状（BPSD）に対してStrength of Evidence：C：弱，Strength of Recommendation：2（弱い）：『実施する』ことを提案する」としている．

いずれのガイドラインの記述も弱い推奨にとどまっているのは，プラセボ群を対照とした比較試験が実施されていないため，科学的根拠として弱いためであった．以上の経

緯から，下記に示すようにプラセボを対照とした多施設共同無作為化比較試験が実施された．

III．抑肝散の BPSD に対する多施設共同プラセボ対照無作為化比較試験

Furukawa, K. ら[1]は，AD 患者 145 例を抑肝散 7.5 g 群 75 名とプラセボ群 70 例に無作為に分け，4 週間の BPSD の変化について NPI を用いて検討した．その結果，抑肝散群とプラセボ群で NPI 得点に有意差はみられなかった．ただし層別解析では，興奮が中等度以上の群，MMSE 20 点未満の群，74 歳以下の群では，興奮に有意な改善がみられ（$P=0.007$），幻覚を認めた群で NPI 得点に有意な改善がみられた．BPSD にもいろいろな症状があるが，これまでの報告でも，また臨床経験からも興奮や幻覚に抑肝散の効果がみられることが多いため，うなずける結果である．Matsunaga, S. ら[9]はこの報告を組み入れた 5 報告のメタ解析を実施した．その結果，NPI 総得点，幻覚，妄想，興奮に有意な改善が認められた．しかしながら AD だけを対象にした 3 つの研究のメタ解析では有意な結果が認められなかった．

このほか英文の研究報告として，リスペリドン，フルボキサミンとの無作為化比較研究[17]，DLB[4,5]，VD[13]，前頭側頭葉変性症[6]の BPSD に対するオープンスタディの報告がある．また，BPSD 以外の報告もみられる．治療抵抗性統合失調症に対する多施設共同プラセボ対照無作為化比較試験では，抑肝散 7.5 g/日服用群 56 例とプラセボ服用群 61 例に無作為割り付けした．4 週間服用後の変化を陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale：PANSS）で検討した結果，抑肝散服用群は，興奮が有意に改善（$P=0.018$）し，うつ・不安（$P=0.063$）と PANSS 総得点（$P=0.088$）は有意傾向を示した[10]．

おわりに

抑肝散は低カリウム血症のリスクはあるものの，抗コリン作用や錐体外路症状はみられない．このため虚弱な認知症高齢者や抗精神病薬の過敏性がみられる DLB の BPSD に対して有用であり，ガイドラインにも紹介されるようになったことは朗報である．一方，これまでの臨床研究では漢方薬本来の特徴が検討されていない．例えば抑肝散は腹直筋の緊張を認める例で効果が得られやすいが[2]，証の概念が取り入れられた臨床試験は行われていない．臨床試験に随証治療の視点を取り入れることも有用と考えられる．

利益相反
講演料　株式会社ツムラ

文献

1）Furukawa, K., Tomita, N., Uematsu, D., et al.：Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int, 17（2）；211-218, 2017
2）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，35（1）；49-54, 1984
3）Iwasaki, K., Satoh-Nakagawa, T., Maruyama, M., et al.：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（2）；248-252, 2005
4）Iwasaki, K., Maruyama, M., Tomita, N., et al.：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（12）；1612-1613, 2005
5）Iwasaki, K., Kosaka, K., Mori, H., et al.：Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. Psychogeriatrics, 12（4）；235-241, 2012
6）Kimura, T., Hayashida, H., Furukawa, H., et al.：Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia：effect of Yokukansan on behavioral symptoms. Psychiatry Clin Neurosci, 64（2）；207-210, 2010
7）厚生労働省：かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン（第 2 版）．2016（https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000140619.pdf）（参照 2021-12-01）
8）Matsuda, Y., Kishi, T., Shibayama, H., et al.：Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia：a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hum Psychopharmacol, 28（1）；80-86, 2013
9）Matsunaga, S., Kishi, T., Iwata, N.：Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia：an updated meta-analysis of randomized controlled trials. J Alzheimers Dis, 54（2）；635-643, 2016
10）Miyaoka, T., Furuya, M., Horiguchi, J., et al.：Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia：a randomized, double-blind, placebo-controlled trial（a Positive and Negative Syndrome Scale, five-factor analysis）. Psychopharmacology, 232（1）；151-164, 2015
11）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, 12

(2)；191-199, 2009
12）Monji, A., Takita, M., Samejima, T., et al.：Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 33（2）；308-311, 2009
13）Nagata, K., Yokoyama, E., Yamazaki, T., et al.：Effects of yokukansan on behavioral and psychological symptoms of vascular dementia：an open-label trial. Phytomedicine, 19（6）；524-528, 2012
14）日本老年医学会，日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015．メジカルビュー社，東京，2015
15）日本神経学会監，「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編：認知症疾患診療ガイドライン 2017．医学書院，東京，2017
16）Okahara, K., Ishida, Y., Hayashi, Y., et al.：Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 34（3）；532-536, 2010
17）Teranishi, M., Kurita, M., Nishino, S., et al.：Efficacy and tolerability of risperidone, yokukansan, and fluvoxamine for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia：a blinded, randomized trial. J Clin Psychopharmacol, 33（5）；600-607, 2013
18）ツムラ：ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用） 医薬品インタビューフォーム．2020 年 11 月（改訂第 10 版）

Kampo EBM in Psychiatry Update：

Focusing on the Methodology of the Evidence for Yokukansan

Katsuyoshi MIZUKAMI

Graduate School of Comprehensive Human Sciences, Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba

In recent years, research using the principles of evidence-based medicine（EBM）has been required for Kampo medicine. In the present study, we focus on Yokukansan, for which clinical trials have been accumulated, and study it from a methodological perspective. Research on the effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia（BPSD）began with an observational study by Hara on 48 older patients who showed emotional disturbance. He found marked improvement in 32 patients（67%）, improvement in 11 patients（23%）, slight improvement in three patients, and no improvement in two patients, and reported that it was particularly effective for treatment of insomnia, irritability, excitement, and delirium. Randomized trials began in 2005 when Iwasaki, et al. reported an observer-blind, single-blind study. Fifty-two dementia patients, including those with Alzheimer's disease（AD）and dementia with Lewy bodies（DLB）, were randomized to receive 7.5 g of Yokukansan, and the effects were evaluated by the Neuropsychiatric Inventory（NPI）after 4 weeks. Subsequently, Mizukami, et al. conducted an 8-week crossover study in collaboration with 20 institutions in the Kanto area of 108 patients with dementia, including AD and DLB, who were randomly divided into two groups：Group A took 7.5 g of Yokukansan for the first 4 weeks and Group B took it for the second 4 weeks. Matsuda, et al. conducted a meta-analysis of four reports that included these two reports, and found that Yokukansan had effects on hallucinations, delusions, and agitation. These reports led to the inclusion of Yokukansan as a treatment option for BPSD

in treatment guidelines；however, as there was a lack of placebo-controlled trials, the scientific evidence was considered insufficient. Furukawa, et al. conducted the first multicenter, placebo-controlled trial of Yokukansan. A Yokukansan group（n＝75）and a placebo group（n＝70）were evaluated for changes in BPSD after 4 weeks. Although there was no significant difference in NPI scores between the two groups, there was an improvement in symptoms in patients with agitation and hallucinations. Furthermore, Matsunaga, et al. conducted a meta-analysis using five reports, including that of Furukawa et al. and reported effects on hallucinations, delusions, and excitement. However, a meta-analysis of three reports for AD only found no significant effect.

It is necessary to continue to study Kampo medicine to accumulate a high level of evidence. As it is known that the efficacy rate is high in cases with rectus abdominis muscle tension, it may be useful to incorporate the perspective of therapy in accordance with oriental medical treatment into clinical trials of Yokukansan.

Author's abstract

Keywords Kampo medicine, Yokukansan, evidence-based medicine, behavioral and psychological symptoms of dementia