2020 年 11 月 19 日放送

漢方薬の薬理作用解説シリーズ⑧

抑肝散について

国立がん研究センター研究所　がん患者病態生理研究分野 分野長
東京慈恵会医科大学　疼痛制御研究講座　特任教授

上園　保仁

抑肝散は小児の神経過敏によるかんしゃく、子どもの夜泣き、そして成人に対しては不眠症や神経症に効果のある漢方薬です。

抑肝散は 7 種の生薬で構成されています。興奮を鎮めるための釣藤鈎、精神活動の失調を整える柴胡、胃腸などの消化管機能を調整する蒼朮と茯苓そして甘草、加えて血の巡りを調整する当帰および川芎が配合された漢方薬です。また抑肝散よりも消化管機能に優しく対応することができる漢方薬として、抑肝散に陳皮と半夏を加えた抑肝散加陳皮半夏が抑肝散と同様に用いられています。

近年の科学技術の進歩に伴い、抑肝散の精神症状に対する作用機序など、抑肝散がなぜ効くのか？についての科学的エビデンスがかなりわかってきました。

代表的なところでは、昨今高齢化社会に伴いその増加が問題となっている認知症の患者に対する処方の効果です。認知症の患者は記憶力の低下がその中心症状なのですが、それに加えて行動・心理症状の障害、すぐ怒る、幻覚が見える、興奮しやすい、異常行動などいわゆる BPSD と呼ばれる周辺症状も大きな問題となっています。これらの症状の改善に抑肝散が有効であるという臨床報告が増えています。認知症を取り巻く看護および介護環境においては、患者さん

の周りでそのお世話をする人々の役割がとても重要なファクターとなります。しかしながら、BPSD を発症すると、それは看護者および介護する人たちにとってとても大きな負担になります。これらのことから認知症患者さんの BPSD を改善することは患者さんの ADL を維持する上でも、また QOL の維持・向上をきたす上でも大変重要なことです。

BPSD の成因にはいろいろなメカニズムが考えられていますが、特にセロトニン神経系およびグルタミン酸神経系の機能異常により生じることがわかってきています。

セロトニン神経系においては、その機能低下が BPSD に関与すると考えられており、セロトニンシグナルの活性化が BPSD の改善に効果があることがわかっています。セロトニン受容体には 14 種類ものサブタイプがあるのですが、抑肝散はその中でセロトニンタイプ 1A 受容体に対して部分的アゴニストとして、さらに受容体をアップレギュレーションつまり受容体を増やすように働くこと、さらにセロトニンタイプ 2A 受容体に対しては、受容体をダウンレギュレーションつまり減らすことでその効果を減少させ、結果的に BPSD の発生を抑制することが知られています。

一方、グルタミン酸を介したシグナルについては、グルタミン酸受容体に結合するグルタミン酸の濃度が増すとシグナルが活性化され、神経興奮が起こり、BPSD を生じることが分かっています。

抑肝散はまず神経細胞からのグルタミン酸の放出を抑制します。さらに神経細胞および神経細胞の周りを取り囲んでいるアストロサイトという細胞に発現している、グルタミン酸を取り込むタンパク質であるグルタミン酸トランスポーターを活性化することで、細胞外に放出されているグルタミン酸を神経細胞およびアストロサイト内に取り込みます。この 2 つの作用の結果、グルタミン酸受容体に結合するグルタミン酸の量が減り、神経細胞の興奮及び過剰なグルタミン酸によって起こる神経細胞障害が抑制されます。抑肝散はこのようにしてグルタミン酸によるシグナルを調節しています。

さらにグルタミン酸をシグナルとするもう一つの経路として、過剰な興奮により神経毒性を引き起こす NMDA グルタミン酸受容体という受容体があります。抑肝散はこの受容体を阻害することで神経を保護する作用も有しています。さらにもう一つ、抑肝散は抗酸化ストレス効果を有します。このことで神経細胞を保護する効果も併せ持つことがわかりました。

このように抑肝散は、BPSD を生じさせるセロトニン神経シグナルとグルタミン酸神経シグナルをさまざまなメカニズムで調節、制御することで BPSD の症状を改善することがわかってきました。

抑肝散はこのように基礎研究レベルでも多くの科学的エビデンスが明らかになっている漢方薬の一つですが、抑肝散は、特に精神症状の改善に向けて多くの臨床試験が行われ、抑肝散が精神症状の改善に「奏効する」あるいは「効果あり」という結果が多く出されている漢方薬です。

先ほどお話ししました認知症で起こる周辺症状である BPSD に対する改善効果を示すという臨床研究も数多く発表されています。抑肝散が BPSD に有効であることが初めて報告されたのは 1984 年です。その後、ランダム化比較臨床試験により、抑肝散が BPSD の症状の中で特に幻覚、興奮、すぐに怒ってしまうこと、そして異常行動の改善に寄与することが最初の報告から数えて 20 年後の 2004 年に報告されました。BPSD に対する抑肝散の臨床研究は 2019 年 12 月現在で、システマティックレビューすなわち個々の臨床研究の結果をまとめてレビューした論文が 4 件あり、これらのレビューの中では、抑肝散が BPSD 治療に有益であり、忍容性が認められることが報告されています。

この抑肝散の作用メカニズムから考えて、がん領域で抑肝散が効果的であると考えられる症状に術後せん妄があります。現代のがん医療は手術の術式の発展に加え、術前、術後の患者ケアの技術も進み、高齢者でも手術可能な症例が増えてきました。高齢者のがん手術では成人のそれと比べ、術後せん妄をきたす例が多くみられます。

せん妄とは「注意、認知、および意識レベルが急性かつ一過性に障害される病態で、その程度には変動がみられ、通常は可逆的である。診断は臨床的に行い、原因同定のために臨床検査と通常は画像検査を施行する。治療は原因の是正と支持療法である。」という定義の症状であり、適切な対処法のない難治性の症状の一つです。このせん妄に抑肝散が奏効することが各種の臨床研究で明らかになってきています。

抑肝散の周術期に関する効果として、高齢者の心臓大血管手術後に起こるせん妄に対する予防効果に関する臨床研究が報告されています。この研究で術前術後に抑肝散を投与した群と投与しなかった群を比較し、現実感覚、妄想、興奮、気分の変動、幻覚が有意に改善することがわかりました。

また、重症患者さんが入院する ICU での不穏に対する抑肝散の有用性の臨床研究が行われ、抑肝散を投与すると、不穏を発症した ICU に入っている患者さんの不穏の再発が抑制されることが報告されました。

次に副作用の点についてお話しします。抑肝散の副作用で気をつけることは、7 種の生薬の中に甘草が含まれていることです。甘草は副作用として長期服薬すると低カリウム血症や血圧上昇、浮腫などを呈する偽性アルドステロン症を発症することがあります。抑肝散は BPSD など精神的な症状の改善に用いられるため、服薬がともすれば長期にわたります。また高齢者への処方も多いため、副作用発症が高まることが考えられます。

さらに他の漢方薬との併用処方において、甘草は漢方薬のほぼ 8 割に生薬として含まれているため、併用だと甘草の濃度が高まることが考えられます。その防止のため一定期間ごとに電解質を含む血液生化学検査を行うことが求められ、適切に使用することが特に求められる漢方薬と言えます。

以上、抑肝散の効果、効能、その臨床効果について科学的エビデンスを含めご紹介してきました。それからがん患者さんの症状緩和に期待される効果としては、術後せん妄の症状改善の他に、薬物療法緩和ケアで用いられるモルヒネ処方で起こるせん妄、胆がん患者さんに起こるせん妄の改善があげられます。このように抑肝散は、基礎研究、臨床研究で得られた科学的エビデンスを生かして、有用に用いられている漢方薬の代表であると言えるかと思います。

今回をもちまして科学的エビデンスの得られてきた漢方薬のお話を終わりにさせていただきます。さらに漢方薬について研究の発展が蓄積された暁には、再度皆様にご紹介できればと思います。