

<背景>

認知症において、見当識障害や記憶力障害などの中核症状は重要な症状であるが、家族や介護・医療現場における喫緊の課題は、対応に難渋する行動心理学的症候 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD)への対応である。

メタ解析では、非定型抗精神病薬リスペリドンで治療を受けた BPSD 患者が改善を示し、他の抗精神病薬でも多くの同様の報告がある。しかし、抗精神病薬は高齢の認知症患者の死亡率の増加と関連付けられており、BPSD の治療に抗精神病薬を使用する際は、身体の状態を注意深く観察せねばならず、抗精神病薬に代わる薬物療法が求められている。

BPSD に対してリスペリドン、抑肝散、フルボキサミンが同等の有効性を持ち、一方で、抑肝散、フルボキサミンがリスペリドンに比べて有意に忍容性が高いことを以前に報告した。これらの3剤は共通してモノアミンに作用すると考えられるが、BPSD に対する作用機序は明らかでない。

<目的>

BPSD に対するリスペリドン、抑肝散、フルボキサミン投与により血液から得られたモノアミン代謝産物の変化を経時的に測定し、これにより、BPSD に対するこれら3剤の作用の機序を明らかにする。

<対象>

S 病院に BPSD を伴う認知症で入院した患者のうち、DSM-IVで認知症と診断され、NeuroPsychiatric Inventory-Nursing Home version: NPI-NH (BPSD の評価尺度) のサブスコアで少なくとも一つのスコアが4点より高いものを組み入れた。重篤な身体疾患や不安定な慢性疾患を有している者や上記薬剤に対する過敏性をもつものは除外した。

<方法>

乱数表で無作為に3群に割り当て、1週間のウォッシュアウト期間の後、評価者ブラインドで可変用量の投薬、すなわちリスペリドン (0.5-2.0 mg/day)、抑肝散 (2.5-7.5 g/day)、フルボキサミン (25-200 mg/day) を投与した。投与量については、評価者以外の治療者が決定した。登録した患者のうち、8週間まで治療を受けられたものを、解析対象とした。

<測定と解析>

症状評価 (MMSE、NPI-NH) と同時に、脳内のモノアミンを反映する血中のモノアミンの代謝産物 (ドパミン代謝産物: HVA、ノルアドレナリン代謝産物: MHPG) を2週間ごと8週

間継続的に測定した。

<結果>

リスペリドンが 27 例、抑肝散が 27 例、フルボキサミン 28 例について投薬を開始したが、8 週間目の 5 回目の評価まで完遂できたケースは、リスペリドンが 9 例、抑肝散が 17 例、フルボキサミンが 16 例であった。3 群ともベースラインの背景（性別、年齢、診断、薬剤量、ドネペジル内服の有無）に有意差はなかった。3 群ともベースラインに比べ 8 週間後で NPI-NH を有意に低下させた。血漿 MHPG では 3 群ともに経時的変化はなかった。血漿 HVA では抑肝散群のみ 6、8 週間後で有意な低下を示した。

<考察>

3 群とも BPSD を有意に改善させ、これは先行研究と一致した結果であった。

抑肝散の成分の一つであるガイソジンメチルエーテルにはドパミン D2 受容体に対するパーシャルアゴニスト作用がある。今回、抑肝散群ではドパミン代謝産物 HVA が経過と共に有意に低下しており、これにより BPSD が改善したと考えられた。

一方、リスペリドンはドパミン 2 受容体およびセロトニン 2A 受容体のアンタゴニスト作用がある。アルツハイマー病の精神症状に対して、ピマヴァンセリンのようなセロトニン 2A 受容体のインバースアゴニストの有効性を示唆する報告がある。今回リスペリドン群で HVA の有意な低下は見られなかったのは、統合失調症での用量よりも低いことと、ドパミンよりもセロトニン 2A 受容体のアンタゴニスト作用によって、BPSD が軽減したものと考えられた。

今回の研究では、フルボキサミンは、統計上は有意ではなかったが、HVA, MHPG とともに経過と共に減少の方向を示した。セロトニン刺激によってノルアドレナリンとドパミンニューロンの発火を抑制され放出が減少し、結果として HVA と MHPG が治療経過と共に減少の方向を示したと考えられた。

<結語>

BPSD 治療において抑肝散がドパミン代謝産物である HVA を有意に低下させることを初めて明らかにした。さらに BPSD の症状発現にカテコールアミン、とくにドパミンが関与している可能性を示した。今後は BPSD に対して生物学的な観点からその病態生理を解明し、これを踏まえた上で合理的な薬物療法の確立が望まれる。