

トピックス

# 透析中の認知症患者に対する抑肝散の効果と安全性

日本の透析を必要とする人の数は年々増加し、現在、約30万人にもおよび、透析導入症例の高齢化も進行しており、透析人口の約10%が認知症を合併しているとされる。認知症の周辺症状(BPSD)は、透析治療では自己抜針などの致命的なリスクにもつながるため、治療上の課題として問題視されている。萬谷先生らはBPSDに効果を示す抑肝散について、透析を受けている認知症患者に対する効果と安全性の検討を行った。ここではその概要を解説していただいた。

**萬谷 昭夫** まんたに心療内科クリニック 院長

## 透析患者30万人のうち10%が認知症を合併する

私は2011年に開業するまでの4年間、広島県安芸高田市のJA広島厚生連吉田総合病院の精神神経科に勤務していました。同病院は循環器外科を除くすべての診療科がある総合病院ですが、340床のうち120床が精神科病棟で広島県内の総合病院では唯一、精神科閉鎖病棟を有する施設でした。そのため大小を問わず広島県全域の医療施設からの骨折、気胸などの外傷性疾患、がんなどの腫瘍性疾患、肺炎などの炎症性疾患など重症合併症治療を必要とする精神疾患患者紹介を受け入れていました。人工腎透析センターもありましたので透析を受けている認知症患者の診療にあたる機会も多かったのです<sup>1)</sup>。

認知症患者に透析治療を行う際の問題として、透析時に安静を保つことが難しく治療に難渋することがあげられます。記憶障害、見当識障害により透析治療を受けていることを忘れてしまい安静が保

てなかったり、BPSDと言われる認知症の周辺症状が見られる患者さんでは幻覚・妄想により透析治療を受けていることが理解できなくなってしまう、中には被害的・攻撃的になり興奮され自己抜針し

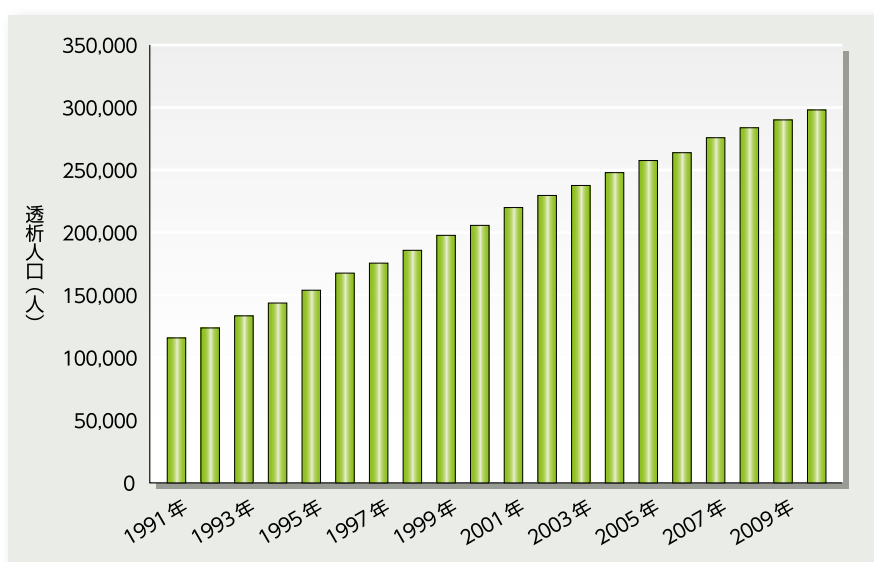


図1 日本の透析人口の推移

文献2をもとに改変引用

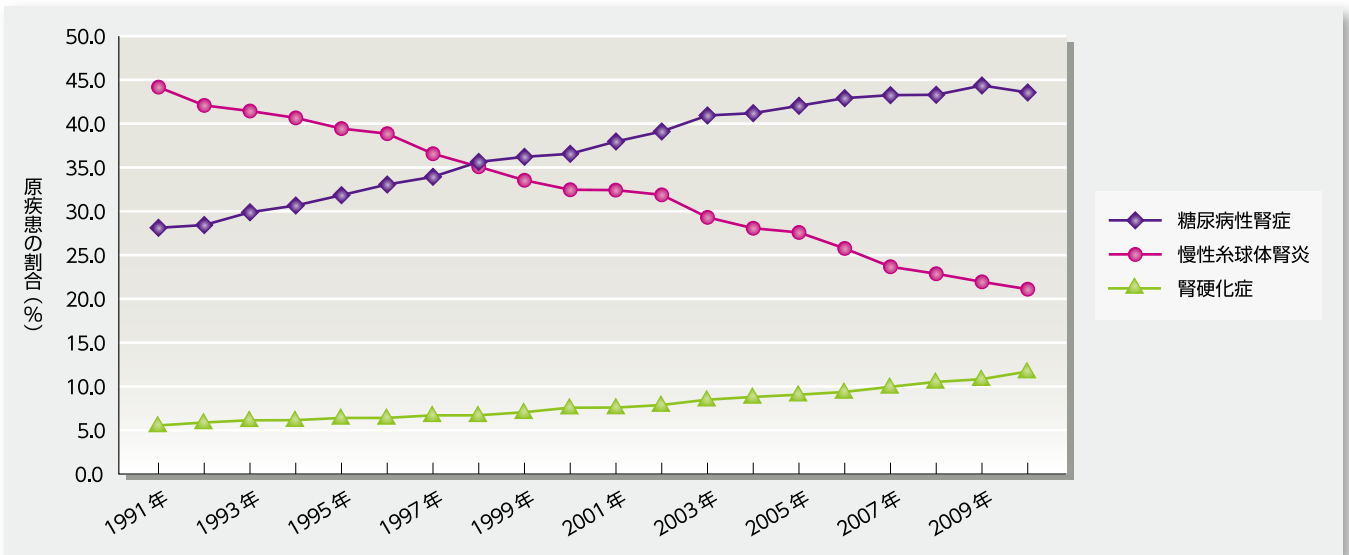


図2 透析導入患者の原疾患の推移

文献2をもとに改変引用

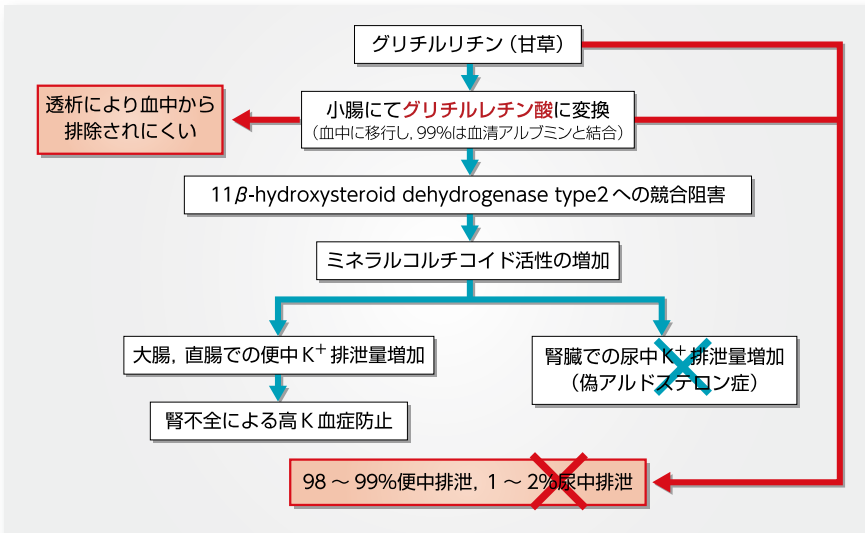


図3 グリチルリチン(甘草)の代謝メカニズム

抑肝散の構成生薬の1つである甘草の主成分グリチルリチンは、腸内でグリチルレチン酸に代謝されて小腸より血液中に移行するが、グリチルレチン酸の99%は血清アルブミンと結合するため透析により血中から排除されにくいと予想される。またグリチルレチン酸は11β-hydroxysteroid dehydrogenase type2への競合阻害となるため、増加したコルチゾールによるミネラルコルチコイド活性が高まる。腎不全患者は尿量が低下するため尿中へのK<sup>+</sup>の排泄量は増加しないものの、主に大腸、直腸での便中K<sup>+</sup>の排泄量が増加することにより、腎不全による高カリウム血症が抑肝散により防止できると考えられる。グリチルリチン、グリチルレチン酸はほとんどが便中へ排泄されるため、腎不全患者でも体内に蓄積していかないと考えられる。

(萬谷 昭夫)

静やパーキンソン症状などの副作用が出現するなど治療が難しく、一時的に身体拘束を併用せざるをえない患者さんもおられました。

日本透析医学会の調査によると、日本で透析を受けている患者は右肩上がりに増加し、現在約30万人になっています(図1)<sup>2)</sup>。透析導入症例の平均年齢は67.8歳、透析人口全体の平均年齢は66.2歳で、透析人口全体では2000年末から2010年末までの10年間で5.0歳高齢化しており高齢化が着実に進んでいます。

また、同調査では透析人口の高齢化に伴って透析患者の10%に認知症が認められるとしています。さらに慢性腎不全患者では、腎機能健常者に比べて認知症患者が2~7倍多いという報告もあります<sup>3)</sup>。透析を受けている認知症患者のBPSDは臨床上の深刻な課題であり、自らの経験上もその重要性を感じていました。

てしまう方もおられました。熟練したスタッフの対応で事なきを得ることも多かったのですが、攻撃的な行動が続く透析治療を十分に行うことができず体調が悪く

なられる場合は、抗精神病薬によるBPSD治療も並行して行いました。後で述べますが、抗精神病薬による薬物療法では透析により血中濃度が安定しなかったり、過鎮



Mantani Akio

萬谷 昭夫

まんたに心療内科クリニック 院長

### 透析治療中の認知症患者に 使用できる治療薬は 限定される

日本透析医学会の調査によると、透析導入の原因疾患として最も多いのは糖尿病性腎症で、2003年以降は新規透析導入の4割以上が糖尿病性腎症によるものです(図2)。一般に認知症患者のBPSDに対しては、副作用が比較的少ない非定型抗精神病薬が多く使用されていますが、オランザピンやクエチアピンは糖尿病患者に対して禁忌に、アリピプラゾールは慎重投与となっています。つまり透析導入の

原疾患の割合の高い糖尿病に対して使用が制限されています。

ハロペリドール等の定型抗精神病薬が選択されることもあります。これらの薬は錐体外路症状やADL(日常生活動作)の低下といった副作用が懸念されます。また、透析により投与した治療薬の血中濃度が20~25%低下するとの報告もあり、透析で薬物動態が変化しにくい薬剤の使用が望ましいのです。

抑肝散は神経症、認知症、境界性人格障害、統合失調症の遅発性ジスキネジア、不眠症など、神経疾患に対する幅広い効果が報告されていますが、私もBPSDで多くの使用経験があり、その効果を理解していました。

抑肝散に含まれる甘草は血圧上昇や低カリウム血症、浮腫などを呈する偽アルドステロン症を引き起こすことがあります。高齢者は高血圧治療で利尿薬を配合した降圧剤などを広く使用しており、本来は高齢者に抑肝散を併用するには定期的なカリウム値をチェックするなどして、低カリウム血症に留意しなければなりません。これは副作用の少ない抑肝散において、注意すべき点の1つです。

しかし、腎不全患者は腎機能が十分でないため、本来は尿中に排泄されるはずのカリウムが血液中に蓄積して高カリウム血症をきたすことが多く、重症になると心筋に影響して不整脈を引き起こすこともあります。死亡リスクを高めるため腎不全患者のカリウムコントロールは非常に重要なポイントなのですが、抑肝散は体外へのカリウム排泄を進める特性をもって

いますので腎不全患者には、むしろ比較的安全ではないかと考えられるのです。また、甘草の主成分であるグリチルリチンは腸内で代謝されてグリチルレチン酸となります。グリチルレチン酸は471Daの低分子化合物ですが、血液中には99%がアルブミンと結合しているとのデータがあり、透析によって排除されにくいと考えられます(図3)(Ishida, 1989)。抑肝散は透析治療によって治療効果が左右されにくい薬剤だと予想されます。

これらの点を踏まえ、透析を受けている認知症患者に対する抑肝散の効果と安全性について、open label studyによって検討を行いました<sup>4)</sup>。これは住吉秀律先生(現在瀬野川病院勤務)らが中心となつてすでに論文発表してくれたデータですが、認知症透析患者さんを治療しておられる方々に参考にしていただければと思います。

### 抑肝散は妄想、興奮で 有意な改善が認められた

対象は、認知症または軽度認知機能障害と診断された透析患者11例(アルツハイマー病8例、血管性認知症[VaD]3例)で、倉吉病院(鳥取県倉吉市)、みよクリニック(広島県庄原市)にも協力していただき感謝しています。認知症の指標には国際的に最も広く用いられているMMSE(Mini-mental State Examination)を使用しました(表1)。

2008~2010年にかけて、基準を満たし本人または家族によって同意が得られた透析治療中の認知症患者に対し、抑肝散7.5g/日分

3を4週間投与しBPSDに対する効果と安全性について検討しました。BPSDに対する効果はNPIスコアを用い、安全性については血液生化学検査、体重、Bathel indexなどを用いて評価しました。なお、投与中だった抗精神病薬は変更せず抑肝散と併用投与しています。

NPIスコアは、患者の行動をよ

く知る家族のインタビューにより認知症でよくみられる妄想、幻覚、興奮、抑うつ、不安、多幸、無為・無関心、脱抑制、易刺激性、異常行動の10項目について評価するもので、Bathel indexは食事、移動、整容、トイレ、入浴、歩行、階段昇降、更衣、排便、排尿の10項目によりADLを評価するものです。

抑肝散の4週間投与の結果、NPIスコアは投与前の $25.3 \pm 17.6$ から投与後には $8.36 \pm 4.46$ へと有意な低下が認められました ( $p=0.0069$ ; 図4)。特にサブスコアでは、「妄想」( $p=0.0280$ )と「興奮」( $p=0.0173$ )において投与前に比べて有意な低下がみられました。その他のサブスコアについても、有意差は認められなかったもののいずれも抑肝散の投与によって投与前に比べてスコアは低下がみられました。

なお、副作用として軽度の嘔気1例、倦怠感1例が認められましたが、抑肝散の投与を中止しなければならぬような副作用の発現は認められませんでした。

Bathel indexについては、抑肝散の4週間投与で投与前 $47.6 \pm 21.2$ と投与後 $50.4 \pm 22.1$ のスコアで大きな変化はみられず、ADLの低下は認められませんでした(図5)。

また、抑肝散投与前後の血清カリウム値についても、投与前 $3.89 \pm 0.56$  mEq/L、投与後 $3.78 \pm 0.46$  mEq/Lと著明な変化は認められませんでした(図6)。

### 透析患者の薬剤服用は水分摂取量の範囲内で

腎機能が低下している透析予備軍とされる認知症患者でBPSDがみられる場合にも、積極的に抑肝散の投与を検討すべきではないかと考えています。腎機能の落ちてい

る患者は高カリウム血症になりやすいので、カリウム値を抑える効果が期待できると思われるからです。

なお、透析患者には水分摂取制

表1 試験概要

#### ●目的

- 透析中の認知症患者に対する抑肝散の有効性と安全性の検討

#### ●対象

- 吉田総合病院、倉吉病院、みよしくリニックにおいて血液透析中の11例
- 性別：男性7例、女性4例
- 平均年齢： $69.0 \pm 7.4$ 歳
- 認知機能評価：MMSE20点以下またはDSM-IV TRで認知症または軽度認知機能障害
- 現疾患：アルツハイマー病8例、脳血管性認知症3例
- 併用する抗精神病薬：ハロペリドール6例、リスペリドン3例、クエチアピン2例、ペロスピロン1例

#### ●方法

- 抑肝散7.5g/日分3を4週間投与し、NPIスコア、Bathel index、血清カリウム値を評価
- 体重、血圧、心電図検査、血液生化学検査、臨床症状による副作用の有無、服薬状況を調査

#### ●結果

- 抑肝散投与前と比較してNPIスコアが有意に改善した。
- NPIサブスコアでは抑肝散投与前と比較して、「妄想」「興奮」が有意に改善した。
- 体重、血圧、心電図検査に異常は認められず、血液生化学検査も腎機能以外は正常範囲内であった。軽度嘔気が1例に、倦怠感が1例に認められたが、抑肝散投与を中止するほどの副作用はみられなかった。
- 抑肝散投与前と比較してADLの低下はなかった(Bathel index)。

#### ●結論

- 認知症透析患者に抑肝散を併用することによりBPSDの有意な改善を認めた。
- 抑肝散投与を中止するほどの副作用例は認められずADLが低下した症例もみられなかった。
- 抑肝散は透析を行っている慢性腎不全の認知症患者に比較的安全に使用できる薬剤であると思われた。

(萬谷 昭夫)



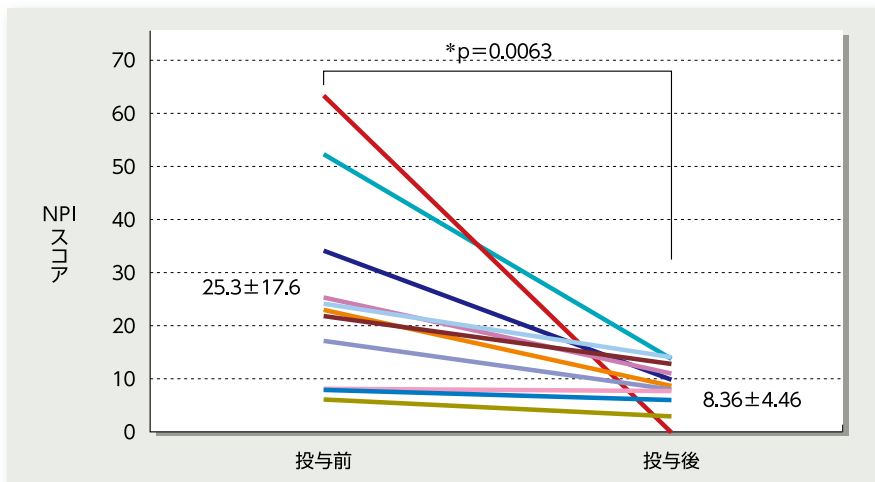


図4 抑肝散投与前後における項目別NPIスコアの変化 (n = 11)  
Mantani A, et al. Am J Geriatr Psychiatry, 2011, 19(10), p.906-907をもとに改変引用

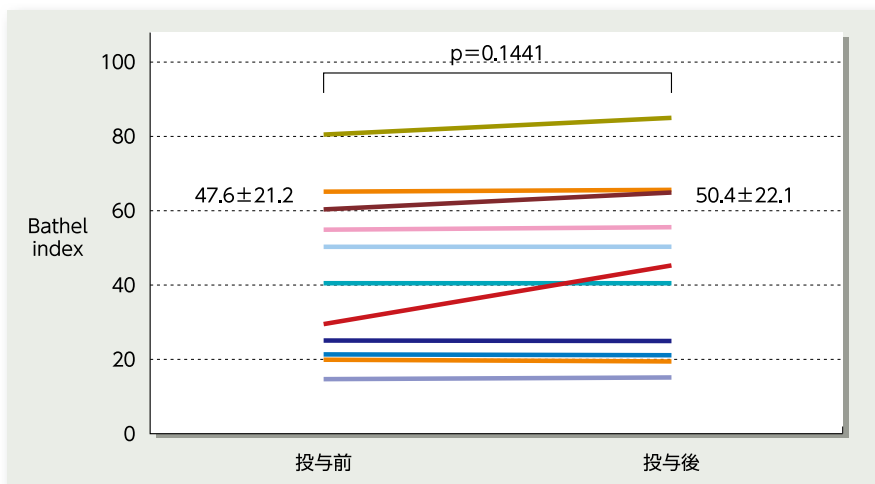


図5 抑肝散投与前後におけるBathel indexの変化 (n = 11)  
Mantani A, et al. Am J Geriatr Psychiatry, 2011, 19(10), p.906-907をもとに改変引用

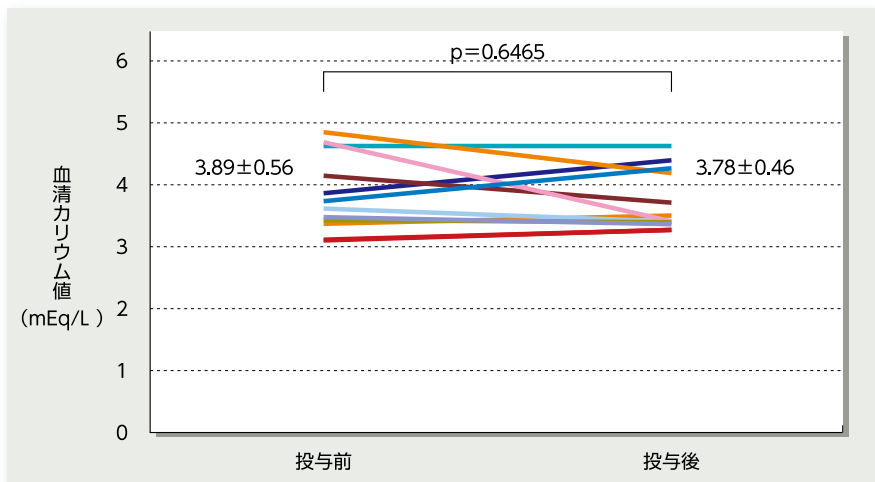


図6 抑肝散投与前後における血清カリウム値の変化 (n = 11)  
Mantani A, et al. Am J Geriatr Psychiatry, 2011, 19(10), p.906-907をもとに改変引用

限が必要ですので、漢方薬を含む薬剤の服用にあたっては、用いる水分は1日の水分摂取量の範囲内におさめるように服薬指導する必要があります。

本試験において、抑肝散は透析を受けている認知症患者のBPSDを有意に改善することが示されました。抑肝散投与を中止しなければならないほどの副作用は認められず、ADLの低下した症例もみられませんでした。

これらの結果から抑肝散は透析を受けている認知症患者に対して比較的安全に使用できるBPSDの治療薬であると思われました。今後、症例数を増やして検討すれば、NPIサブスケールの「妄想」「興奮」以外の項目でも、有意な改善が認められる可能性があるのではないかと考えています。

● 文献

- 1) 樽本尚文, 住吉秀律, 富田洋平, 他: 当院における精神障害者の身体合併症治療に関する現状と今後の展望. 広島医学. 2010, 63, p.756-759
- 2) 中井 滋, 井関邦俊, 伊丹儀友, 他 (日本透析医学会統計調査委員会統計解析小委員会). わが国の慢性透析療法の現況(2010年12月31日現在). 日本透析医学会雑誌. 2012, 45(1), p.1-47
- 3) Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, et al. Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. Nephron. 2002, 91, p.344-347
- 4) Sumiyoshi H, Mantani A, Nishiyama S, et al. Yokukansan treatment in chronic renal failure patients with dementia receiving hemodialysis: an open label study. Am J Geriatr Psychiatry. 2011, 19(10), p.906-907