

Case Report

リハビリテーションへ拒絶反応を示した運動性失語症患者への抑肝散 (TJ-54) の使用経験

佐藤新介,¹ 文野喬太²¹さとう記念病院リハビリテーション科 (現: 昭和大学藤が丘病院リハビリテーション科)²さとう記念病院リハビリテーション科 (現: 川崎医科大学附属病院リハビリテーション科)

要旨

Sato S, Bunno K. Use of Yi-Gan San (TJ-54) in patients with motor aphasia who refuse to participate in rehabilitation. Jpn J Compr Rehabil Sci 2010; 7-10.

失語症患者は意思疎通が困難なことから、しばしば情動不穏を呈し、病棟管理に支障を来したり、リハビリテーション (以下、リハ) への拒絶反応さえ認めることがある。

抑肝散 (Yi-Gan San; 以下、YGS) は近年、アルツハイマー型認知症などに伴う Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia の改善にも効能を示すとされているが、YGS を用いて運動性失語患者の精神症状の安定を図り、リハ拒否の状態から回復期リハの治療へ適応できた 3 症例を経験した。投与開始後、1～2 週間で不穏症状の著明な改善を認めた。短期間に改善していることから、セロトニン 5-HT1A 受容体のパーシャルアゴニスト作用が薬理効果の主因と考察した。

運動性失語などのコミュニケーション障害により、二次的に情動不穏などの精神諸症状を呈した症例に対して YGS は有効であり、試みる価値のある補助的治療と考えた。

キーワード: 抑肝散, 失語症, リハビリテーション, 漢方, 脳卒中

はじめに

失語症患者は意思疎通が困難なことから、しばしば焦燥感や易興奮性を呈し、病棟管理に支障を来したり、急性期病院から回復期リハビリテーション (以下、リハ) 病棟へ移動してきてもリハへの拒絶反応さえ認

めることがある。精神症状が強い場合には抗精神病薬などの使用も検討されるが、dopamine D2 receptor の占拠を介した錐体外路症状 [1] などの副作用が出現し、投薬そのものがリハ治療の阻害因子となる例も少なくない。そこで運動機能への副作用のない漢方薬を用いることで症状が改善されれば幸いだが、漢方薬は作用機序が不明確なこともあり、リハ医療への適応はほとんど報告されていない。

抑肝散 (Yi-Gan San; 以下、YGS; TSUMURA & Co[®], 東京) は 1555 年に Xue Kai によって開発された漢方薬で、7 種類の生薬 (ソウジュツ, ブクリョウ, センキュウ, チョウトウコウ, トウキ, サイコ, カンゾウ) の組成である。現在でも神経症, 不眠症, 小児夜泣き, 小児疳症などに効果があるとされる [2] が、近年は進行したアルツハイマー型認知症やレビー小体病に伴う妄想や徘徊, 暴力などの諸症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; 以下、BPSD) や Activity of Daily Living (以下、ADL) の改善にも効能を示すことが判り [3-6], 高齢化の進む昨今では注目されている薬剤である。今回、我々は YGS を用いることで失語症患者の精神症状の安定を図り、リハ拒否の状態から回復期リハの治療へ適応できた運動性失語 3 症例を経験したので報告する。

方法

対象

2008 年に、当院回復期リハ病棟に入院した症例のうち、脳卒中により右片麻痺・運動性失語を呈していることに加えて、リハ拒否があり、訓練に適応できなかった 3 症例。

介入方法

一日に YGS 2.5g を 1 日 2～3 回内服させ、精神症状および ADL の評価を行った。

評価方法

精神症状の評価には、2000 年に Wood らによって報告された The Nursing Home Version of Neuropsychiatric Inventory (以下、NPI-NH) を用いた。この日本版においても既に信頼性は証明されている [7]。施設入所者の日常介護者を情報提供者とする構造的インタビューに基づいて評価する方法であり、妄想, 幻覚,

著者連絡先: 佐藤新介

さとう記念病院

〒708-6688 岡山県勝田郡勝央町黒土 45

(現: 昭和大学藤が丘病院 〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30)

E-mail: shinne73@hotmail.com

2010 年 10 月 7 日受理

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はありません。

興奮，うつ，無関心，不安，多幸，脱抑制，易刺激性／不安定性，異常行動，夜間行動，食欲変化の12項目における精神異常行動の頻度（0～4）と，重症度（0～2）の積の合計点で表される．失語症のために評価不可能な項目は除外され0点となる．また，ADLの評価としてFunctional Independent Measure（以下，FIM）を用いた．

経過

症例1（73歳男性）

現病歴

左中大脳動脈領域の広範な血栓症を発症し保存的治療を施行．58病日目に当院回復期リハ病棟へ転入院となる．

現症

コミュニケーション：表出は復唱がわずかに可能であるが，単語レベルでも聞き取りは困難である．理解は短文レベルの簡単な指示や会話が一部可能．状況理解は比較的良く，立ち上がり動作などの従命が可能な時もある．失行なし．Brunnstrom Stage：右上肢Ⅲ，右手指Ⅱ，右下肢Ⅲ．感覚は重度鈍麻．FIM22点（運動14，認知8）．会話ができないことにストレスを感じている様子が伺え，焦燥感からリハを拒否することもあり．気分のムラがあり，介助量にも変動が大きかった．NPI13点（興奮6，脱抑制1，易刺激性6）．この時点での証（漢方医学における病状）は実（抵抗力の強い状態）であった．

入院後経過

転院2週間目頃より気分のムラが更に大きくなり，気分の落ち込みと興奮を繰り返し，2/3程度でリハ拒否となった．NPI26点（興奮12，うつ2，脱抑制3，易刺激性6，夜間行動3）まで上昇し，転院32日目からYGS7.5g/1日投与を開始した．38日目よりリハにスムーズに乗る場面が多く見られるようになった．表情も怒りが消え穏やかになった．その後も改善は持続し，興奮状態も見られなくなったことから，46日目からは5.0g/1日に減量した．しかし，その後に再びリハ拒否や介護への協力性低下による介助量の増加を認め，63日目より再び7.5g/1日に戻した．70日目より再び表情も穏やかになり，リハや介助がスムーズとなった．精神症状は全て落ち着き，FIM34点（運動25，認知9），NPI0点に至り7.5g/1日のまま146日目に療養病床へ転棟した．

症例2，3も症例1と同様な投与方法を行った．**症例2（52歳女性）**はYGS開始5日目より少し笑顔が見られ始め，9日目よりリハ意欲が見られだし，移乗訓練，病棟の平行棒内歩行訓練可能となった．NPIは50点から11点へ改善した．**症例3（76歳男性）**はYGS開始8日目に初めて平行棒内歩行訓練が可能となり，以後，リハ拒否は減少していった．16日目以降はほぼリハに適応していった．NPIは24点から8点へ改善した．

症例1～3の経過の詳細を表1に示した．

表1．3症例の特徴と経過の概要

	症例1 73歳男性	症例2 52歳女性	症例3 76歳男性
病名	脳梗塞 （左MCAの広範な梗塞）	左被殻出血 （開頭血腫吸引術後）	脳梗塞 （左内頸動脈起初部の狭窄）
既往歴	高血圧，糖尿病	高血圧，糖尿病	高血圧，糖尿病，高脂血症，狭心症
Brunnstrom Stage 右上肢-手指-下肢	Ⅲ-Ⅱ-Ⅲ	Ⅱ-Ⅱ-Ⅱ	Ⅱ-Ⅱ-Ⅱ
証	実	中等度	実
NPI （投与開始時）	26（興奮12，うつ2，脱抑制3，易刺激性6，夜間行動3）	50（幻覚8，興奮12，うつ9，不安3，易刺激性8，異常行動8，食欲変化2）	24（興奮12，無関心3，脱抑制1，易刺激性8）
NPI （退院時）	0	11（幻覚1，興奮4，うつ1，不安1，易刺激性1，異常行動3）	8（興奮3，無関心2，易刺激性3）
FIM （投与開始時）	22点（運動14，認知8）	27（運動22，認知5）	22点（運動17，認知5）
FIM （退院時）	34点（運動25，認知9）	49（運動39，認知10）	29点（運動19，認知10）
抑肝散の効果	7日目よりリハにスムーズに適応し出した．表情も怒りが消え穏やかになった．	5日目より笑顔が見られだし．9日目よりリハに適応し出した．	8日目に初めて歩行訓練が可能となった．16日目には完全にリハに適応した．

考察

興奮／攻撃性および焦燥感／易刺激性の症状改善は、YGS による BPSD の改善報告でも共通して確認され [3, 4, 8]、本 3 症例においても同様の作用機序があったものと考察した。

YGS はセロトニン 5-HT_{1A} 受容体のパーシャルアゴニスト作用を持ち [9]、構成生薬のチョウトウコウの成分の一つである geissoshizine methyl ether によると報告されている [10, 11]。5-HT_{1A} 受容体は精神の活発性などに関係するとされ [12]、このパーシャルアゴニスト作用による抗不安作用を介して興奮や易刺激性などの抑制効果がもたらされたと考察した [13, 14]。また YGS の 5-HT_{1A} 受容体への刺激が前頭前野の 5-HT_{2A} 受容体蛋白の脱感作(ダウンレギュレーション)を誘発するとの報告がある [15-17] が、この場合は投与開始から効果発現までに 2～4 週間が見込まれる。今回の有効例ではほぼ 1～2 週間と早期に効果がでており、主に 5-HT_{1A} 受容体に対するパーシャルアゴニスト作用がその主因と考えた。

また、YGS は興奮性神経伝達物質である脳内 glutamic acid 神経系への作用も明らかになってきている [18, 19]。他、beta amyloid-induced cytotoxicity に対する神経保護作用も報告されている [2]。こうした様々な神経薬理学的作用が合わさって、YGS の鎮静効果となっていると考えられるが、作用機序の全貌解明には至っていない。今後の更なる研究が期待される。YGS の使用目的を、コミュニケーション障害から二次的に生じる怒りや易興奮性などの諸症状の除去に留めておくことが現時点では適切と考えた。

症例 1 は投与開始直後に 2 日ほどの傾眠傾向を示したが、その後はすぐに改善していることから因果関係は不明である。YGS による睡眠時間の延長作用、特に non REM 睡眠の延長が報告されており [20]、睡眠構造にも良好な影響があると示唆されている [5] が、使用時には過眠による夜間のふらつきなどに十分な注意が必要である。

リハに漢方薬や針治療などの東洋医学的な手段を導入し、精神症状のみならず、身体機能改善にも効果の波及を狙うということは合理的かつ試みる価値のある手段といえる。しかし、まだその効果に関しては十分に検証がなされていないのが実態である。症例数を増やすことで、向精神薬との使い分けを更に検討したい。長期投与についての検証は今後の課題である。

結語

運動性失語などのコミュニケーション障害を伴う患者は、二次的に情動不穏などの精神諸症状を呈し、対応に難渋することもある。こうした症例に対して YGS は有効であり、試みる価値のある補助的治療と考えた。

文献

1. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of

- first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 514-20.
2. Tateno M, Ukai W, Ono T, Saito S, Hashimono E, Saito T. Neuroprotective effects of Yi-Gan San against beta amyloid-induced cytotoxicity on rat cortical neurons. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1704-7.
3. Iwasaki K, Nakagawa ST, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, 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* 2005; 66: 248-52.
4. Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, Sonohara K, Nakai R. 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* 2008; 12: 191-9.
5. Shinno H, Inami Y, Inagaki T, Nakamura Y, Horiguchi J. Effect of Yi-Gan San on psychiatric symptoms and sleep structure at patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 881-5.
6. Monji, A, Takita M, Samejima T, Takaishi T, Hashimoto K, Matsunaga H, et al. Effect of yokukansan on the behavioural and psychological symptoms of dementia in elderly patients with alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 308-11.
7. Shigenobu K, Hirono N, Tabushi K, Ikeda M. Validity and reliability of the Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory- Nursing Home version (NPI-NH). *Brain Nerve* 2008; 60: 1463-9.
8. Hayashi Y, Ishida Y, Inoue T, Udagawa M, Takeuchi K, Yoshimuta H, et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer-type dementia with Yokukansan in clinical practice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 541-5.
9. Terawaki K, Ikarashi Y, Sekiguchi K, Nakai Y, Kase Y. Partial agonistic effect of yokukansan on human recombinant serotonin 1A receptors expressed in the membranes of Chinese hamster ovary cells. *J Ethnopharmacol* 2010; 127: 306-12.
10. Kanatani H, Kohda H, Yamasaki K, Hotta I, Nakata Y, Segawa T, et al. The active principles of the branchlet and hook of *Uncaria sinensis* Oliv. examined with a 5-hydroxytryptamine receptor binding assay. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 401-4.
11. Pengsuparp T, Indra B, Nakagawasai O, Taden T, Mimaki Y, Sashida Y, et al. Pharmacological studies of geissoshizine methylether, isolated from *uncaria sinensis* oliv., in the central nervous system. *Eur J Pharmacol* 2001; 425: 211-8.
12. Lai MKP, Tsang SWY, Francis PT, Esiri MM, Keene J, Hope T, et al. Reduced serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the temporal cortex correlates with aggressive behavior in Alzheimer disease. *Brain Res* 2003; 974: 82-7.
13. Cantillon M, Brunswick R, Molina D, Bahro M.

- Buspirone vs. haloperidol: a double-blind trial for agitation in a nursing home population with Alzheimer's disease. *Am J Geriatric Psychiatry* 1996; 4: 263-7.
14. Sato S, Mizukami K, Asada T. A preliminary open-label study of 5-HT_{1A} partial agonist tandospirone for behavioural and psychological symptoms associated with dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 281-3.
 15. Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A, Hayakawa K, Okuno R, Abe M, et al. Repeated administration of Yokukansan inhibits DOI-induced head-twitch response and decreases expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2A} receptors in the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1516-20.
 16. Carrasco GA, Kar LDVd, Jia C, Xu H, Chen Z, Chadda R, et al. Single exposure to a serotonin 1A receptor agonist, (+)8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin, produces a prolonged heterologous desensitization of serotonin 2A receptors in neuroendocrine neurons in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 1078-86.
 17. Kanno H, Sekiguchi K, Ymaguchi T, Terawaki K, Yuzurihara M, Kase Y, et al. Effect of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on social and aggressive behavior of para-chloramphetamine-injected rats. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 1249-56.
 18. Takeda A, Itoh H, Tateno H, Yuzurihara M, Oku N. Suppressive effect of Yokukansan on excessive release of glutamate and aspartate in the hippocampus of zinc-deficient rats. *Nutritional Neurosci* 2008; 11: 41-6.
 19. Kawakami Z, Kanno H, Ueki T, Terawaki K, Tabuchi M, Ikarashi Y. Neuroprotective effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on glutamate-mediated excitotoxicity in cultured cells. *Neuroscience* 2008; 159: 1397-407.
 20. Aizawa R, Kanbayashi T, Saito Y, Ogawa Y, Sugiyama T, Kitajima T, et al. Effects of Yoku-kan-san-ka-chimp-hange on the sleep of normal healthy adult subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 303-4.