

第107回日本精神神経学会学術総会

教 育 講 演

抑肝散の臨床応用

——統合失調症，パーソナリティ障害，ジスキネジアなど——

堀口 淳（島根大学医学部精神医学講座）

Yi-gan san (YGS, yokukan-san in Japanese) was developed in 1555 by Xue Kai as a remedy for restlessness and agitation in children. Prompted by the increasing life expectancy of the Japanese population, geriatricians have begun to use this traditional regimen for behavioral and psychological symptoms of dementia in the elderly. Moreover, we reported that YGS therapy is a well-tolerated and effective remedy that improves the symptoms of schizophrenia, borderline personality disorder, Charles Bonnet Syndrome, pervasive developmental disorder, Asperger's disorder, neuroleptics induced tardive dyskinesia, and restless legs syndrome. In a pilot investigation, we administered YGS as an open-label adjunct to antipsychotic medication to patients with treatment-resistant schizophrenia, borderline personality disorder, Charles Bonnet Syndrome, pervasive developmental disorder, Asperger's disorder, neuroleptics induced tardive dyskinesia. The present lecture summarizes the available data based on the above our data. In addition, we extend our discussion to the potential applications of YGS for combining this treatment with cellular and molecular therapy.

<Key words: Yi-gan san, schizophrenia, borderline personality disorder, Charles Bonnet Syndrome, pervasive developmental disorder, Asperger's disorder, neuroleptics induced tardive dyskinesia, restless legs syndrome>

1. 緒 言

本論文の趣旨は、筆者のライフワークである「不幸にして精神の病に罹患して苦しんでいる患者が、治療という名の下に薬物療法が施行され、その薬物療法の副作用のために、手が震え、体がひどく重くなるなど、患者は病との戦いの上に、薬の副作用との戦いも強いられるといった二重の苦しみ、重圧が課されてしまう精神医療界であって欲しくはない」といった想いを、偶然にも検討

を始めた抑肝散を取り上げて論じることにあった。

抑肝散は小児の癇癩や夜泣きや成人の不眠症に対して効果があるとされてきた生薬である¹⁾。近年わが国を中心に、認知症患者に認められる精神行動障害 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) に対する抑肝散の有効性に関する臨床研究が報告されている¹³⁾。BPSDの症状には攻撃性の亢進、焦燥、不穏、徘徊、幻覚や妄想などがあり、これらは家族をは

第107回日本精神神経学会学術総会=会期：2011年10月26~27日、会場：ホテルグランパシフィック LE DAIBA, ホテル日航東京

総会基本テーマ：山の向こうに山有り、山また山 精神科における一層の専門性の追求

教育講演 抑肝散の臨床応用——統合失調症，パーソナリティ障害，ジスキネジアなど—— 座長：宮永 和夫（南魚沼市立ゆきぐに大和病院）

表 1-A 抑肝散の基礎医学研究 (1)

1) 攻撃行動の改善作用
Fujiwara, H., et al. (Neuroscience, 2011)
Ikarashi, Y., et al. (Biol Pharm Bull, 2009)
Sekiguchi, K., et al. (Phytother Res, 2009) ほか
2) 記憶障害改善作用
Sekiguchi, K., et al. (Phytother Res, 2011)
Mizoguchi, K., et al. (Neuroscience, 2011)
Tabuchi, M., et al. (J Ethnopharmacol, 2011) ほか
3) 神経保護作用
Kawakami, Z., et al. (Cell Mol Neurobiol, in press)
Iizuka, S., et al. (Neuropathol, 2010)
Hiratsuka, T., et al. (Plos ONE, 2010) ほか

じめとする介護者にとっては大きな負担となり、結果的に介護者は疲弊し、患者も苦しむなか、在宅生活が破綻し、病院や施設での治療や療養が必要となる場合が多い。

筆者は認知症患者が何らかの原因によって、在宅から病院や施設へ入院・入所することを、全面的に否とする立場ではない。ただし、多くの家族や本人が、やはり在宅療養を望んでいる場合が多いことも事実である。また BPSD は患者自身の ADL の低下にも密接に関連していると考えられている。したがって BPSD を軽減する治療法の確立は非常に重要な課題である。

これまでに BPSD に対しては、主に抗精神病薬などによる治療介入についての検討がなされてきたが、薬剤誘発性錐体外路症状 (EPS) などの副作用が少なからず認められ、むしろ患者の ADL の低下を引き起こすおそれがあるという問題があった¹⁴⁾。ところで Iwasaki らは抑肝散が BPSD に対して有効であり忍容性に優れているとする臨床研究結果を初めて報告した¹³⁾。その後も BPSD に対する抑肝散の有効性に関する臨床研究の報告が引き続き実施されている。

一方では抑肝散の基礎医学的研究が飛躍的に展開され、グルタミン酸放出抑制作用およびグルタミン酸トランスポーター賦活作用により脳内興奮性伝達物質であるグルタミン酸の細胞間隙量を減少させること^{16,17,33,34)}、5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用および 5-HT_{2A} 受容体ダウンレギュレー

表 1-B 抑肝散の基礎医学研究 (2)

1) セロトニン神経系
① 5-HT _{1A} パーシャルアゴニスト作用
② 5-HT _{2A} ダウンレギュレーション作用
2) グルタミン酸神経系
① 放出抑制作用
② グルタミン酸トランスポーター活性作用
③ 酸化ストレス抑制作用など

ション作用により異常行動が改善される^{7,15,35)}などの薬理作用を有していることなどが、次々と報告されるようになった。これらの主な研究成果を表 1-A と表 1-B とに示した。

ところで我々は抑肝散が BPSD に対して優れた治療有効性と忍容性とを有することを参考にして、認知症に拘泥することなく、いくつかの神経精神疾患に対する治療有効性と忍容性について検討を行った。本論文ではこれらの研究内容の紹介や、我々の抑肝散の投与方法や今後の展望などについて論じ、さらにはごく最近、抑肝散が第一線の臨床現場でどのような症例などに投与されているかについて、全国の医師に対して実施したアンケート調査結果を報告した。

2. 筆者らの抑肝散研究

これまでに筆者の所属する島根大学医学部精神医学講座ないし、元は同講座講師で現在は香川大学医学部精神神経医学講座の新野秀人准教授のグループとで実施した研究を、順次記載する。なお、それぞれの研究内容の主な所見だけを記載するので、詳細は各々の論文を直接参照していただきたい。また下記の研究は、全て島根大学医学部の倫理委員会の承認を得て、それに則って遂行した。

1) BPSD 関連研究

(1) 教室のスタート症例⁹⁾

古屋ら⁹⁾は先の Iwasaki らの BPSD に対する抑肝散の有効性の報告を参照して、我々のレビー小体病 3 例について検証した教室の抑肝散研究のスタート症例である。レビー小体病ではしばしば

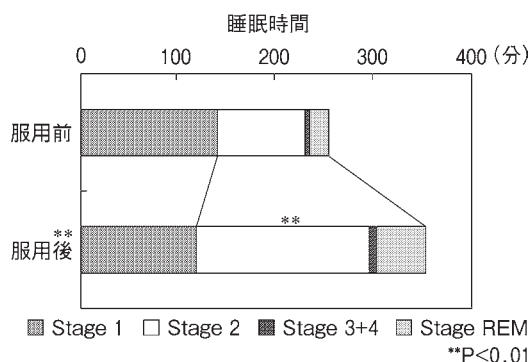


図1 睡眠構造の比較：睡眠ポリグラフ検査 (PSG) データ

認知症患者5例 (AD 2例, DLB 3例) の投与前と投与4週後の比較

せん妄などの意識変容や、意識変容を伴わない器質性幻覚症、とりわけ幻視が出現し、通常は少量の抗精神病薬が投与される場合が多い。しかしながら、本病では強い薬剤性のパーキンソン症候群が発現しやすく、しばしば治療に難渋する。そこでわれわれはアルツハイマー病に先んじて、本病によるBPSDに対して抑肝散を投与し、良好な臨床効果を実感した。

(2) 睡眠脳波による検討を行ったレビー小体病症例研究など^{30,31)}

Shinno ら³¹⁾ の症例報告を元に、さらに Shinno ら³⁰⁾ はレビー小体病でもしばしば問題となるレム睡眠行動障害に対する抑肝散の臨床効果について、睡眠脳波学的検討を実施した。

本症例研究では、抑肝散の投与前に、夜間の異常行動を終夜睡眠ポリグラフ検査を実施して全例でREM without atonia (いわゆる筋弛緩を伴わない異常なレム睡眠)を確認した上でレム睡眠行動障害と診断した3症例に、クロナゼパムに抑肝散を追加投与したり、単独投与することで、レム睡眠行動障害が消失したことを報告した。

(3) BPSDを有する認知症に対する抑肝散投与前後の終夜睡眠ポリグラフの変化

Shinno ら²⁹⁾ による検討は、5症例 (アルツハイマー病2例, レビー小体病3例) に対する抑肝

表2 BPSDに対する投与法

- | |
|----------------------------|
| 1. 標的症候 (せん妄, 興奮など) への単剤療法 |
| ①抑肝散3包 3×食前ないし食間 |
| 2. 通常の薬物治療と併用 |
| ①抑肝散3包 3×食前ないし食間 |
| ②通常のせん妄治療薬 |

散の臨床効果を、抑肝散の投与前後に終夜睡眠ポリグラフ検査を実施し、図1のように、投与後には全睡眠時間の延長やStage2の増加、あるいはレム睡眠の割合の増加を報告した検討である。この変化は我々が既に実施して報告した塩酸ドネペジル投与前後の認知症患者の睡眠構造のデータの変化と同一の内容であった。すなわち抑肝散は認知症患者のBPSDだけでなく、中核症状にも作用する可能性を示唆させる結果を得たのである。

これらの経験から、BPSDに対する我々の抑肝散の投与方法を表2に示した。表2のように、せん妄などが軽度から中等度であれば、抑肝散の投与だけでも奏功する例がある。しかしながら重症例では表2のように、通常薬に上乘せ投与すると安定化する例が多いようである。

2) 境界性パーソナリティ障害と抑肝散²³⁾

境界性パーソナリティ障害は人格の不安定性と自己の空虚感を特徴とする思春期または成人期に生じる人格障害である。感情面では挿間的に強い不快気分、イライラ、不安、慢性的な空虚感、抑うつ状態、強い怒りの感情が認められる。また行動面では手首切傷、大量服薬による自殺企図、性的逸脱、薬物乱用、浪費、過食などの衝動行動や解離症状を呈することが多い。

臨床現場における現状は、主として精神療法と精神症状を標的とした薬物療法との併用治療が実施されている²⁰⁾が、治療が難渋する例が多い。それどころか、患者はしばしば大量服薬による自殺を企図し、精神科や一般救急で対応しなければならない現状は、大抵の臨床家の経験するところである。そこで筆者らは、本障害の衝動性や攻撃

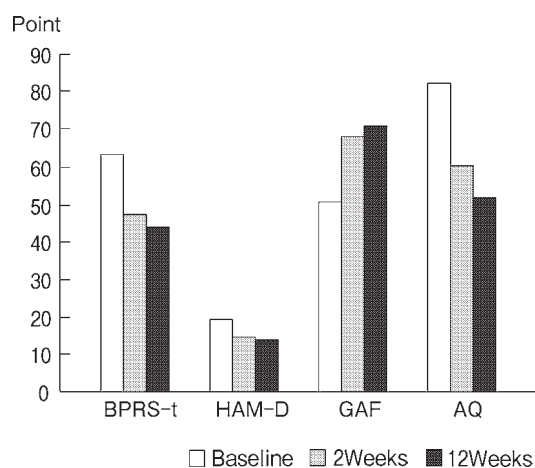


図2 境界性パーソナリティ障害と抑肝散

性の緩和を目的に、抑肝散が臨床応用可能であるか否かについてを検討した。

対象症例は DSM-IV²⁾ の診断基準で診断された境界性パーソナリティ障害患者 20 名であり、本研究のエントリー以前には様々の向精神薬による薬物療法では治療効果の乏しかった症例群である。対象症例には抑肝散 (2.5~7.5 g/日) を 12 週間投与し、投与開始時、投与開始 2 週間後および 12 週間後に抑肝散の治療効果と副作用とについてそれぞれ評価尺度を用いて評価した。

精神症状の臨床評価としては、Clinical Global Impression Scale (CGI)¹⁰⁾、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)²⁸⁾、Global Assessment of Functioning (GAF)⁸⁾、Self-evaluation Aggression Questionnaire (AQ)³⁾、Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)¹¹⁾ を用いた。また安全性の評価として抑肝散投与開始時および投与開始 12 週後に血液生化学検査を施行し、身体理学所見や自覚的副作用の有無を評価した。

詳細は割愛するが、これらの結果を図 2 に示した。エントリーした 20 名の患者が全て 12 週間の研究期間を完了し、中止脱落症例はなかった。抑肝散の 1 日平均投与量は 6.4 ± 1.9 g (1~3 包) であった。臨床効果は図 2 に示すように、抑肝散

の投与により全ての評価尺度で有意な改善を認めた。またその治療効果はいずれも抑肝散投与後 2 週間目に認められ、12 週間後まで持続した。BPRS の下位尺度では、不安症状、敵意、猜疑心、非協調性、精神運動興奮の項目で著明な改善を認めた。安全性に関しては、投与開始 12 週後に施行した血液生化学検査では異常検査値の発現は認めず、臨床上問題となる有害事象はなかった。自覚的な副作用としては頭痛、吐き気が 2 症例、全身倦怠感が 1 症例で認められたが軽微で一過性のものであった。

抑肝散を投与された患者は、衝動性や攻撃性が低下することで、リストカットや過食発作などが減少し、「カリカリすることなく」穏やかに会話ができるようになり、家族や周囲から、「対応しやすくなった」といった評価が得られた。結果的に対人コミュニケーションの円滑化がみられた。この臨床効果は、後述する他の精神疾患の患者の場合でも同様であった。

3) ジスキネジアと抑肝散^{19,24)}

我々の教室の河野らが、薬剤性に生じた呼吸性ジスキネジアに対して抑肝散が奏功したケースを報告した。呼吸性ジスキネジアは、横隔膜を含めた呼吸筋群にジスキネジアが発現し、患者は呼吸時に「シュツ、シュツ」と発声さえ出してしまうことのある、比較的稀なジスキネジアである。

遅発性ジスキネジア (TD) は、数ヵ月から 1 年以上抗精神病薬を服用した患者の 10~20% に発現する不随意運動である⁶⁾。抗精神病薬の服用中に発現するが、患者が発症に気づいてない場合が多い。また抗精神病薬の減量中や力価の弱い抗精神病薬に変更した場合や、抗精神病薬中断後に発症することもある。喫煙者や糖尿病患者、高齢者で発現しやすいともいわれている。TD は舌の捻転、左右側方への運動 (lingual dyskinesia)、下顎の運動を伴うもの (linguo-masticatory dyskinesia)、頬と口唇の運動を呈するもの (buccooral dyskinesia) が大部分であり、ときに四肢や体幹にアテトーゼ様の運動がみられる場

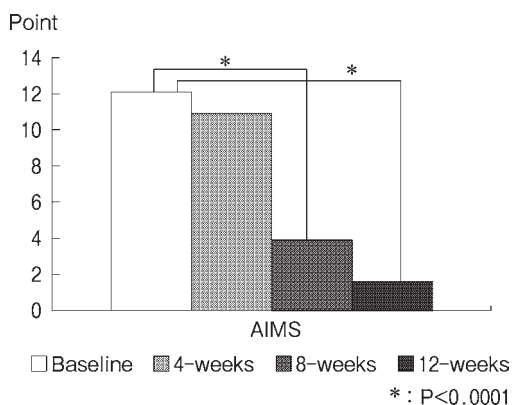


図3-A ジスキネジアと抑肝散 (AIMS)

合 (choreoathetotic dyskinesia) もある。

TD は、抗精神病薬の増量や抗コリン薬の減量や中止で一時的に改善するが、いずれは再燃する。抗精神病薬を可能な限り漸減する方法が最も一般的である。漸減段階で一時的に悪化する (離脱性ジスキネジア) ことがあっても、その後軽快に転じる症例もある。しかしながら、遅発性ジスキネジアに関しては臨床に有用な治療法は十分示されていない。

今回の我々の対象症例は、DSM-IV²⁾ の診断基準で TD を合併する統合失調症患者 (22 名) であり、本研究エントリー以前に様々な薬物療法では治療効果の乏しかった症例である。対象症例には抑肝散 (7.5 g/日) を 12 週間投与し、投与開始時、投与開始 4、8 週間後および 12 週間後に治療効果と副作用についてそれぞれ評価尺度を用いて評価した。

精神症状の臨床評価としては、Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)⁴⁾ を用いた。また安全性評価として抑肝散投与開始時、および投与開始 12 週後に血液生化学検査を施行し、身体理学所見や自覚的副作用の有無を評価した。

結果的には、本研究にエントリーした 22 名の患者が全て 12 週間の研究期間を完了し、中止脱落症例はなかった。臨床効果は図 3-A に示したように、抑肝散の投与により患者の約 70% でジスキネジアは有意に改善し、その治療効果は抑肝

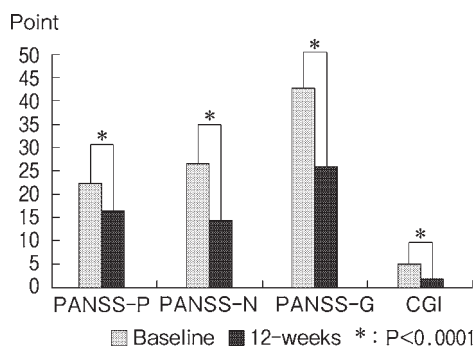


図3-B PANSS と CGI

散投与後 8 週間目に認められ、12 週間後まで持続した。安全性に関しては、投与開始 12 週後に施行した血液生化学検査では異常検査値の発現は認めず、臨床外覚的な有害事象もなく、自覚的な副作用も認められなかった。

さらに驚くべきことに、図 3-B に示したように、PANSS や CGI による統合失調症の症状も、ジスキネジアの改善に加えて観察されたのである。このことから、我々は対照群を設けて、抑肝散を統合失調症に open-label で投与することになった。

4) 統合失調症と抑肝散²⁵⁾

統合失調症の薬物治療は、抗精神病薬による薬物療法が主流となっているが、現時点でも、抗精神病薬による治療にもかかわらず、病状が改善しない難治性や予後不良の治療抵抗性統合失調症患者が約 25% も存在することが知られている⁵⁾。治療抵抗性統合失調症に対する薬物治療は非常に困難であり、主剤以外の向精神薬の追加投与が必要となり、結果として統合失調症患者に対して多剤大量の向精神薬を投与することになり、これにより様々な有害事象が引き起こされる原因ともなる。このことは統合失調症治療における抗精神病薬による治療の限界を示すものであり、今後、新たな薬物療法の開発が待たれる。そこで我々は治療抵抗性統合失調症の治療に抑肝散が応用可能で

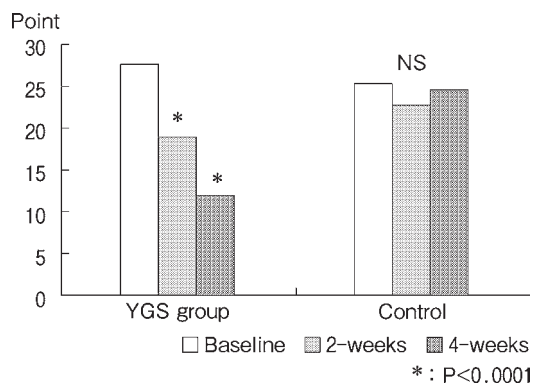


図 4-A Result PANSS-P

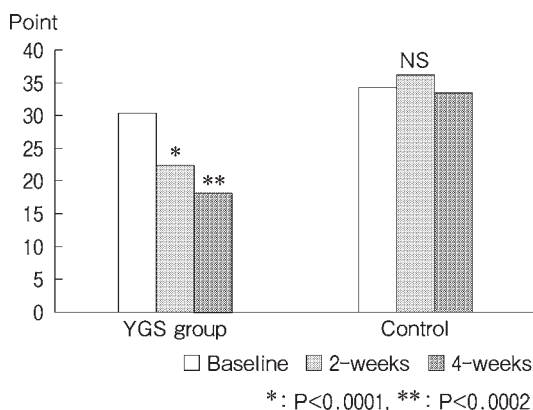


図 4-B PANSS-N

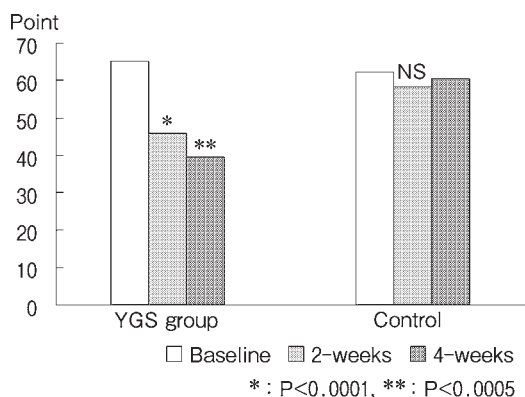


図 4-C PANSS-G

統合失調症患者（34名）であり、本研究エントリー以前に様々な向精神薬による薬物療法では治療効果の乏しかった症例である。対象症例には抑肝散（2.5～7.5g/日）を4週間投与し、投与開始時、投与開始2週間後および4週間後に治療効果と副作用についてそれぞれ評価尺度を用いて評価した。

精神症状の臨床評価としては、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)¹⁸⁾を用いた。また安全性評価として抑肝散投与開始時、および投与開始4週間後に血液生化学検査を施行し、身体理学所見や自覚的副作用の有無を評価した。

その結果、本研究にエントリーした34名の患者が全て4週間の研究期間を完了し、中止脱落症例はなかった。抑肝散の1日平均投与量は6.7±2.5g（2.5～7.5g）であった。臨床効果は図4のA～Cに示すように、抑肝散の投与により全ての評価尺度で有意な改善を認めた。またその治療効果はいずれも抑肝散投与後2週間目に認められ、その効果は4週間後まで持続した。特に幻覚妄想などの精神症状を中心とするpositive symptom subscaleにおける改善度が著明であった。投与開始4週後に施行した血液生化学検査では異常検査値の発現は認めず、臨床上外覚的な有害事象もなく、自覚的な副作用としては頭痛が2症例、全身倦怠感が2症例で認められたが軽微で一過性のものであった。

本研究から、統合失調症患者で現在服薬中の主剤に抑肝散を上乗せ投与すれば、今回の対象となった難治性症例でも、陽性および陰性症状の改善が得られ、薬剤性のパーキンソニズムは出現しないことが、open-labelの研究ではあるが実証された。

この結果を踏まえて、現在は厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業「治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験（平成22年度～24年度）」（堀口班）を全国33病院の協力を得て精力的に検討中である。

あるかを検討した⁵⁾。

対象症例はDSM-IV²⁾の診断基準で診断された

5) シャルル・ボネー症候群と抑肝散^{26,27)}

シャルル・ボネー症候群は視覚障害を有する、主に高齢者に多い幻覚症である。筆者の教室の長濱らが「黒いマントのヒトビトの行列」などの複雑幻視を有する症例に抑肝散が奏功したことを報告した。続いて上の2番目の症例は宮岡らの別の症例であり、同様に抑肝散が奏功した症例であるが、この例では抑肝散の投与前と、投与後軽快時との2回SPECTを測定し、投与後には両側の後頭葉の脳血流が増化したことを報告した。そこで、本症候群を集積して抑肝散の有効性を検討したのがMiyaokaらの論文²²⁾である。

紙面の都合もあり、その方法や結果について簡単に記述する。対象は18人(平均年齢68.3±16.8歳)の患者で、この18人に4週間、抑肝散を1~3包(2.5~7.5g) open-labelで投与した。評価にはPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS)のHallucinatin SubscaleやNeuropsychiatric Inventory (NPI), Clinical Global Impression scale (CGI)を投与前後で用いた。

その結果、18人全員が4週間の服薬を継続でき、PANSSの評価では59%, NPIでは67%, CGIでは65%の改善がみられた。Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)のHallucinatin Subscaleの評価が50%以下となった患者を有効とすれば、77.8%が有効、22.2%が不変で、悪化例はなかった。血液生化学検査では、有害事象はなかった。

本研究の目的の1つは、シャルル・ボネー症候群のように視力障害を有する高齢者は多く、また認知症の患者でも白内障などの視力障害例が多いことから、認知症の場合には幻覚症やせん妄などのBPSDが視力障害合併例ではおそらく有意に多いのではないかと、ということを予備的に検討することにあった。

6) 広汎性発達障害およびアスペルガー障害と抑肝散

Miyaokaら²¹⁾は、DSM-IV-TRで診断した広

汎性発達障害21人とアスペルガー障害19人の合計40人(男性22例, 女性18例: 平均年齢22.7歳±7.3歳)の患者(IQ 88.9±7.3歳)を対象に、open-labelで12週間、抑肝散1~3包(平均6.4±1.3g)を投与した。

評価は、Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)とAberrant Behavior Checklist (ABC) (58-Item checklist)で評価した。40人中20人はすでにSSRIなどの向精神薬を服用中の患者であった。

これらの結果を図5のA, Bに示した。CGI-Sが1~2点改善、ないしABCスコアが25%以上改善した患者が90%みられた。またアスペルガー障害の全員と、広汎性発達障害の21人中18人(86%)に、抑肝散の投与が有効であった。さらにCGI-Sでは攻撃性(aggression)と自傷行為(self-injury), かんしゃく(tantrums) ($p<0.0001$)が統計学的に有意に改善し、またABCではイライラ(irritability)や無気力(lethargy), 常同症状(stereotypy), 多動(hyperactivity), 奇異な言動(inappropriate speech)が改善($p<0.001$)した。検討期間中には特記すべき有害事象は観察されなかった。

以上から、広汎性発達障害やアスペルガー障害の病態や治療法が確立されていない現状では、少なくとも薬物療法においては、体にやさしい薬剤の投与が望まれ、抑肝散は投与する価値のある薬物であると考えられた。さらに、患者の攻撃性や自傷行為, かんしゃく, イライラ, 無気力, 常同症状, 多動, 奇異な言動の改善は、患者や家族のQOL, 特に対人交流の円滑化に役立つものと思われた。

7) レストレス・レッグズ症候群と抑肝散

抑肝散の臨床応用の選択肢の幅は広く、我々の研究テーマの1つであるレストレス・レッグズ症候群の患者にも投与した。Shinnoらの論文³²⁾はそのまとめであるが、抑肝散のレストレス・レッグズ症候群の患者への臨床効果は、主に下肢に出現する異常知覚によるイライラや焦燥感を緩和す

るようであった。すなわちレストレス・レッグズ症候群の患者の異常知覚自体への効果は乏しいが、異常知覚のために二次的に発現するイライラに奏功するものと考えられた。

そこで筆者は、現在のわが国において、第一線の臨床現場では抑肝散がどのような疾患や症状に対して用いられているのか調査を実施することにした。

8) 認知症以外の対象に対する臨床現場における抑肝散の投与実態¹²⁾

筆者は上記の目的で、全国の1,040の病院の1,267人の臨床医の先生方にアンケート調査を実施させていただき、712の病院の827人の先生方からのご回答がいただけた。アンケート調査の実

施期間は2011年5月10日から同年7月8日までの約2ヵ月間であった。回収率は65.3%であった。

さてこの827人の医師の診療科の内訳は、精神科が361件(43.7%)で一番多く、次いで内科が162件(19.6%)、神経内科が65件(7.9%)、心療内科が59件(7.1%)などの順であった。またこれらの臨床科以外にも脳神経外科、外科、小児科、産婦人科、整形外科、麻酔・ペインクリニック科、皮膚科、総合診療科、脳神経内科、老年病科、眼科などの幅広い診療科で抑肝散が投与されていることが確認できた。

結果は図6のA、Bに対象の疾患別件数と症状別件数とを示したが、疾患別件数の中には疼痛や幻覚など、症状別に入れるべき内容が含まれている。この理由の詳細は詳述しないが、アンケートの記載内容から疾患別と判断すべきと思われるものはそのように扱った。

疾患別では図6-Aのように、神経症が403件(48.7%)で一番多く、次いで不眠症が214件(25.9%)、統合失調症が213件(25.8%)、BPD(境界性パーソナリティ障害)が204件(24.7%)などの順であり、多くの医師がこれらの疾患に抑肝散を投与していることが判明した。また症状別の内訳を図6-Bに示した。対象症状は「イライラ」や「興奮」、「攻撃性」、「かっとなる」、「衝動性」、「カリカリ」、「暴力」、「くどくど

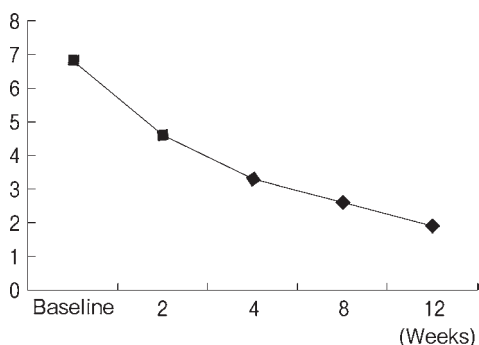


図5-A CGI-S, Clinical Impression-Severity

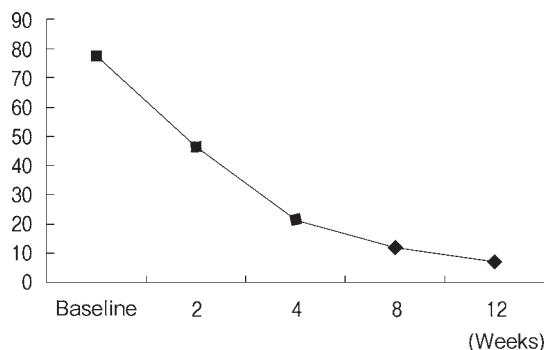


図5-B ABC
ABC, Aberrant Behaviour checklist

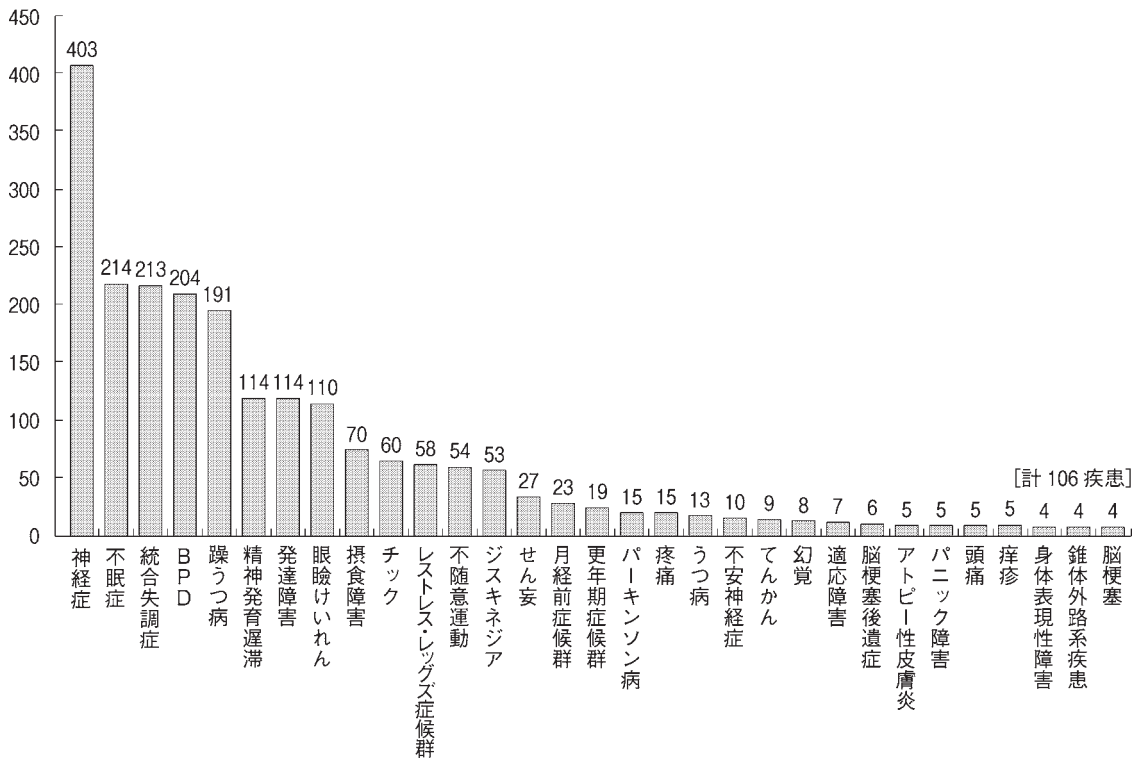


図6-A 疾患名 (件数)

言う]、「リストカット」,「過食」などの順に多く、抑肝散は主に情動や衝動の不安定に関連する多種類の症状に投与されていることが明らかとなった。なお、このアンケートの質問内容は協力医師の日常臨床における抑肝散の投与方法や投与対象などについて、その概略を把握するための内容であり、調査結果が正確に現状を反映していない可能性はあるが、参照資料としての価値は十分にあるものと思われた。

3. ま と め

今回示した我々の研究結果により、抑肝散が様々な精神神経疾患の治療において有用である可能性が示された。これらの臨床研究はいずれもオープン試験であるが、抑肝散は広範囲の精神神経疾患において、非常に高い有効性と忍容性とを有する薬物であると考えられた。またその証左とし

て、わが国の第一線の臨床現場において、ほぼ全科の臨床領域の医師が、多岐にわたる疾患や症状に対して抑肝散を投与している実態が示された。上述したように抑肝散は、すでにその基礎医学的な検討が精力的に実施されており、今後もさらに本薬の脳内作用機序についての進展も期待される。

文 献

- 1) Aizawa, R., Kanbayashi, T., Saito, Y., et al.: Effects of yoku-kan-san-ka-chipi-hange on the sleep of normal healthy adult subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*, 56; 303-304, 2002
- 2) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994
- 3) Buss, A.H., Perry, M.: The Aggression Questionnaire. *J Pers Soc Psychol*, 63; 452-459, 1992

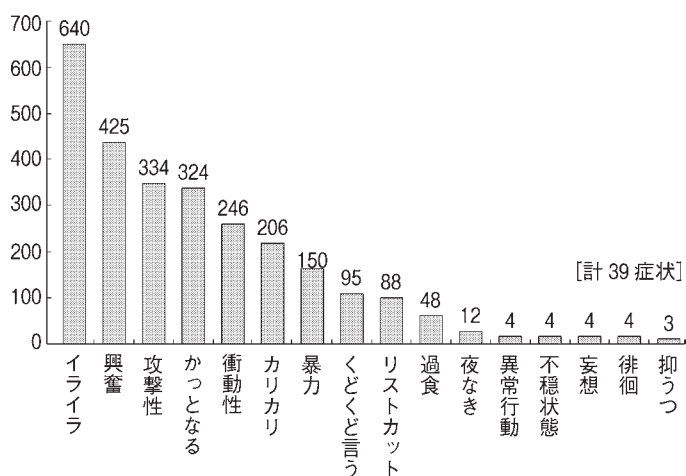


図 6-B 症状名 (件数)

4) Chouinard, G., Annable, L., Ross-Chouinard, A., et al.: A 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia: factors predicting appearance of new cases. *J Clin Psychopharmacol*, 8 (Aug suppl); 21S-26S, 1988

5) Conley, R.R., Buchanan, R.W.: Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*, 23; 663-674, 1997

6) Egan, M.F., Apud, J., Wyatt, R.J.: Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull*, 23; 583-609, 1997

7) Egashira, N., Iwasaki, K., Ishibashi, A., 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*, 32; 1516-1520, 2008

8) Endicott, J., Spitzer, R., Fleiss, J.: The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry*, 33; 766-771, 1976

9) 古屋智英, 國重和彦, 堀口 淳: 抑肝散の投与で幻視が消失したレビー小体病の3症例. *精神医学*, 49 (4); 417-420, 2007

10) Guy, W.: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised, Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental

Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. p. 218-222, 1976

11) Hamilton, M.: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 133; 429-435, 1978

12) 堀口 淳, 宮岡 剛, 古屋智英: 認知症以外の対象に対する抑肝散の臨床応用 (第1報) ~第一線の臨床現場における投与実態~. *Progress in Medicine*, 31; 2712-2719, 2011

13) Iwasaki, K., Satoh-Nakagawa, T., Maruyama, M.: 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; 248-252, 2005

14) Jeste, D.V., Caligiuri, M.P., Paulsen, J.S.: Risk of tardive dyskinesia in older patients: a prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry*, 42; 756-765, 1995

15) Kanno, H., Sekiguchi, K., Yamaguchi, T., et al.: Effect of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on social and aggressive behaviour of *para*-chloroamphetamine-injected rats. *J Pharm Pharmacol*, 61; 1249-1256, 2009

16) Kawakami, Z., Ikarashi, Y., Kase, Y., et al.: Glycyrrhizin and its metabolite 18 β -glycyrrhetic acid in glycyrrhiza, a constituent herb of yokukansan, amel-

iorate thiamine deficiency-induced dysfunction of glutamate transport in cultured rat cortical astrocytes. *Eur J Pharmacol*, 626 ; 154-158, 2010

17) Kawakami, Z., Kanno, H., Ueki, T., et al. : Neuroprotective effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine on glutamate-mediated excitotoxicity in cultured cells. *Neuroscience*, 159 ; 1397-1407, 2009

18) Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. : The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13 ; 261-276, 1987

19) 河野公範, 宮岡 剛, 稲垣卓司ほか: 抗精神病薬により遅発性呼吸性ジスキネジアを生じた1例. *精神医学*, 52 (5) ; 507-509, 2010

20) Linehan, M.M., Tutek, D.A., Heard, H.L., et al. : Interpersonal outcome of cognitive behavioral treatment for chronically suicidal borderline patients. *Am J Psychiatry*, 151 ; 1771-1776, 1994

21) Miyaoka, T., Furuya, M., Kristian, L., et al. : Yokukansan for the treatment of pervasive developmental disorder not otherwise specified and Asperger's disorder : an open-label study. *European Neuropsychopharmacology*, 21 (3) ; S606-S607, 2011 (24th ECNP Congress. Paris, France, 3-7 September, 2011)

22) Miyaoka, T., Furuya, M., Liaury, K., et al. : Yi-gan san for treatment of Charles Bonnet syndrome (visual hallucination due to vision loss) an open-label study. *Clin Neuropharmacol*, 34 (1) ; 24-27, 2011

23) Miyaoka, T., Furuya, M., Yasuda, H., et al. : Yi-gan san for treatment of borderline personality disorder : an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 ; 150-154, 2008

24) Miyaoka, T., Furuya, M., Yasuda, H., et al. : Yi-gan san for treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia : an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 ; 761-764, 2008

25) Miyaoka, T., Furuya, M., Yasuda, H., et al. : Yi-gan san as adjunctive therapy for treatment-resistant schizophrenia : an open-label study. *Clin Neuropharmacol*, 32 ; 6-9, 2009

26) Miyaoka, T., Nagahama, M., Tsuchie, K., et

al. : Charles Bonnet Syndrome : Successful treatment of visual hallucinations due to vision loss with Yi-gan san. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33 ; 382-383, 2009

27) 長濱道治, 河野公範, 宇谷悦子ほか: 抑肝散の投与により幻視が消失したシャルル・ボネ症候群の一症例. *老年精神医学雑誌*, 20 (7) ; 781-785, 2009

28) Overall, J.E., Gorham, D.R. : The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*, 32 ; 50-55, 1962

29) Shinno, H., Inami, Y., Inagaki, T., et al. : Effect of *Yi-Gan San* on psychiatric symptoms and structure at patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 ; 881-885, 2008

30) Shinno, H., Kamei, M., Inami, Y., et al. : Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 ; 1749-1751, 2008

31) Shinno, H., Utani, E., Okazaki, S., et al. : Successful treatment with *Yi-Gan San* for psychosis and sleep disturbance in a patient with Lewy Bodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31 ; 1543-1545, 2007

32) Shinno, H., Yamanaka, M., Ishikawa, I., et al. : Successful treatment of restless legs syndrome with the herbal prescription Yokukansan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (1) ; 252-253, 2010

33) Takeda, A., Itoh, H., Tamano, H., et al. : Suppressive effect of Yokukansan on excessive release of glutamate and aspartate in the hippocampus of zinc-deficient rats. *Nutr Neurosci*, 11 (1) ; 41-46, 2008

34) Takeda, A., Tamano, H., Itoh, H., et al. : Attenuation of abnormal glutamate release in zinc deficiency by zinc and Yokukansan. *Neurochem Int*, 53 ; 230-235, 2008

35) Terawaki, K., Ikarashi, Y., Sekiguchi, K., et al. : Partial agonistic effect of yokukansan on human recombinant serotonin 1A receptors expressed in the membranes of Chinese hamster ovary cells. *J Ethnopharmacol*, 127 ; 306-312, 2010