臨床報告

精神分裂病活動期の回復期における
黄連解毒湯の臨床効果

山田 和男¹⁾²⁾ 神庭 重信¹⁾²⁾ 大西 公夫²⁾ 水島 広子²⁾
長尾 博司²⁾ 梅山千香代²⁾ 寺師 陸宗¹⁾ 浅井 昌弘¹⁾²⁾

The Clinical Effectiveness of Oren-gedoku-to
in the Treatment of Schizophrenia

Kazuo YAMADA¹⁾²⁾ Shigenobu KANBA¹⁾²⁾ Kimio OHNISHI²⁾ Hiroko MIZUSHIMA²⁾
Hiroshi NAGAO²⁾ Chikayo UMEYAMA²⁾ Bokuso TERASHI¹⁾ Masahiro ASAI¹⁾²⁾

- 1) M. D.s, Kampo Clinic, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan
2) M. D.s, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University

Abstract In order to determine the effectiveness of Oren-gedoku-to in the treatment of schizophrenia, Oren-gedoku-to was added to the drug regimens of 10 patients who had been hospitalized with onset episodes or acute exacerbation of this condition. Before Oren-gedoku-to was added, the schizophrenic symptoms associated with the active phase had already been ameliorated with administration of antipsychotic drugs such as haloperidol for 4-12 weeks, with administration continuing at least two weeks after these symptoms had stabilized. Symptoms were evaluated using the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) three times: before Oren-gedoku-to was added, immediately following cessation of administration, and four weeks after administration had ended. The BPRS scores indicated significant decreases both immediately following cessation of administration and four weeks later (from 36.3 ± 9.8 to 30.5 ± 6.7). In particular, significant improvement was noted for the symptoms of guilt feelings, depressive mood, suspiciousness and excitement. These improvements were not thought to be due to haloperidol, because the plasma haloperidol levels did not change. No adverse effects were noted.

Key words: Oren-gedoku-to, schizophrenia

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), 47, 603-607, 1997

(Accepted 3 Jun, 1996)

緒言

黄連解毒湯は、主として高血圧、各種の出血

(咯血、吐血、下血、脳血管障害など)、胃炎、老年痴呆などの治療に用いられることが多い方剤であるが、古典によれば、現在の精神分裂病の活動

1) 医, 慶応義塾大学病院漢方クリニック, 東京, 〒160 新宿区信濃町35

2) 医, 慶応義塾大学医学部精神神経科学教室, 東京

[1996年6月3日受理]

期や躁病、不安障害や睡眠障害に相当すると考えられる病態の治療にも用いられていた¹⁾。近年にも、精神分裂病の急性期²⁾、難治性の気分障害³⁾、難治性の睡眠障害⁴⁾の治療に、(いずれも向精神薬との併用ではあるが)黄連解毒湯が著効したという症例報告が散見される。今回我々は、黄連解毒湯を追加投与することにより精神分裂病活動期の回復期の諸症状がいかに変化するかを検討した。

対象と方法

1. 対象：発病または急性増悪により入院し、4～12週間のハロペリドールを中心とした抗精神病薬の治療により活動期症状が改善し、精神症状が安定した後に抗精神病薬の投与量が最低2週間以上固定された、精神分裂病圏の患者10名である。性別は全員男性で、平均年齢は44.4±9.2歳、DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th)⁵⁾による診断は、精神分裂病が8名、分裂感情障害と分裂病様障害がそれぞれ1名ずつであった(表1)。入院時の平均 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)⁶⁾は57.2±12.6点であった。BPRSは、精神分裂病の症状のうちで比較的よくみられる18項目について、

それぞれ1(なし)から7(最重度)の7段階にて評点したものであり、精神分裂病患者の重症度を知る上で有用な評価尺度である。また、黄連解毒湯投与開始時の BPRS の平均得点は36.3±9.8点、平均ハロペリドール服用量は16.7±8.5 mg/日、抗パーキンソン薬であるビペリデンの平均服用量は3.0±2.0mg/日であった。全員に本臨床研究の目的と方法を説明の後、研究参加の同意を得た。

2. 方法：投与中の薬剤(向精神薬)の処方最低2週間以上一定にした後、証を考慮せずに、黄連解毒湯7.5g/日を4週間追加投与した。さらに、黄連解毒湯の投与終了後4週間は、向精神薬を含む処方を一定とし、黄連解毒湯終了後の症状の変化を追跡した。黄連解毒湯の追加投与直前、投与終了時、投与終了4週後にそれぞれ BPRS を用いて症状評価を行なった。またそれぞれの時点に、血中ハロペリドール濃度の測定も行なった。

3. 統計学的検定：各値はすべて平均値±S.D.で表わし、統計解析は重複測定分散分析法(repeated measure ANOVA)にて行なった。p<0.05を有意差とした。

表1 対象の年齢、診断、BPRS, 併用薬剤

症例	年齢	診断 (DSM-IV)	入院時 BPRS	HPD (mg/日)	BIP (mg/日)	その他の向精神薬 (mg/日)
1	49	S	60	18	3	NZP 10
2	41	S	59	18	3	NZP 10
3	58	S	89	18	3	
4	27	S	53	9	6	NZP 10
5	35	S	51	9	3	NZP 20, LPZ 300
6	39	SA	45	18	0	NZP 10, BZL 0.5, LPZ 100, SPR 1, 200, Li 600, CBZ 600
7	48	S F	44	4.5	0	NZP 5
8	44	S	59	36	3	NZP 10
9	54	S	59	18	3	NZP 10
10	49	S	53	18	6	NZP 20, LPZ 100
平均 (S.D.)	44.4 (9.2)		57.2 (12.6)	16.7 (8.5)	3.0 (2.0)	

(略語) S:精神分裂病 SA:分裂感情障害 SF:分裂病様障害

HPD:ハロペリドール BIP:ビペリデン NZP:ニトラゼパム BZL:プロチゾラム

LPZ:レボメプロマジン SPR:スルトブリド Li:炭酸リチウム CBZ:カルバマゼピン

表2 黄連解毒湯投与による BPRS 総得点および血中ハロペリドール濃度の変化

	投与前	投与終了時	投与終了4週後
BPRS 総得点 (点)	36.3±9.8	30.5±6.7**	31.2±5.9*
血中ハロペリドール濃度 (μg/ml)	13.7±8.2	14.8±7.3	16.2±8.6

重複測定分散分析法 (repeated measure ANOVA), Fisher's PLSD

投与前との比較 *p<0.01 **p<0.005

表3 黄連解毒湯投与および投与中止後の BPRS の項目別改善度

	投与前	投与終了時	終了4週後
1 心氣的訴え	2.1±1.4	1.7±0.9	1.8±0.8
2 不安	2.1±1.2	1.8±0.8	1.9±1.0
3 感情的引きこもり (接触障害)	2.5±1.4	2.0±0.5	2.1±0.3
4 思考解体	2.9±0.9	2.6±1.1	2.6±1.1
5 罪業感	1.9±0.7	1.3±0.5**	1.4±0.7*
6 緊張	1.6±1.0	1.4±0.7	1.6±0.7
7 衝動的な行動や姿勢	2.4±0.5	2.1±0.6	2.1±0.6
8 誇大性	1.7±0.9	1.6±1.1	1.3±0.7
9 抑うつ気分	2.6±1.1	1.9±1.1***	1.8±1.1***
10 敵意	1.1±0.3	1.1±0.3	1.1±0.3
11 疑惑 (被害妄想)	1.8±1.1	1.3±0.7*	1.3±0.7*
12 幻覚	1.1±0.3	1.0±0.0	1.2±0.6
13 運動減退 (制止)	2.3±1.8	2.3±1.8	2.4±1.7
14 非協調性	1.3±0.5	1.1±0.3	1.2±0.4
15 思考内容の異常	2.5±0.9	2.1±0.9	2.3±1.1
16 情動鈍麻	2.8±1.2	2.3±0.5	2.3±0.5
17 興奮	1.7±0.9	1.2±0.4*	1.3±0.7
18 見当識障害	1.9±1.1	1.8±1.5	1.5±1.0
総得点	36.3±9.8	30.5±6.7***	31.2±5.9**

重複測定分散分析法 (repeated measure ANOVA), Fisher's PLSD

投与前との比較 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005

結 果

黄連解毒湯投与により、投与前と比較して、投与終了時 (p<0.005)、投与終了4週後 (p<0.01) ともに、BPRS 総得点で有意な改善がみられた (表2)。また、BPRS の各項目では、黄連解毒湯投与前と比較して、投与終了時では、「抑うつ気分」 (p<0.005)、「罪業感」 (p<0.01)、「疑惑 (被害妄想)」 (以上、p<0.05) に有意な改善をそれぞれ認めた。投与終了4週間後では、抑うつ気分 (p<0.005)、「罪業感」、「疑惑 (被害妄想)」 (以上、p<0.05) に有意な改善をそれぞ

れ認めた (表3)。

血中ハロペリドール濃度は、黄連解毒湯投与前、投与終了時、投与終了4週後ともに、有意差はみられなかった (表2)。

なお、黄連解毒湯投与による副作用にみられなかった。

考 察

今回の臨床研究において注目すべき点は、以下の3点である。すなわち、活動期からの回復期に症状の安定した精神分裂病患者に対し黄連解毒湯を追加投与することにより、第一に、BPRS にて総

得点が減少した。症状別では、「抑うつ気分」、「罪業感」、「疑惑(被害妄想)」、「興奮」といった症状に特に効果的であった。第二に、血中ハロペリドール濃度には変化がみられなかった。これにより、精神症状の改善がハロペリドールの血中濃度の変化によるものではないということが示唆された。第三に、副作用はみられなかった。

黄連解毒湯は「外台秘要」に収載されている方剤で、黄連、黄芩、黄柏、山梔子の4つの生薬からなる。使用目標(証)としては、体力中程度以上の者で、のぼせ気味で顔面紅潮し、精神不安、不眠、苛々などの精神症状を訴える場合、心窩部の膨満感を訴える場合、咯血、吐血、下血などの出血を伴う場合などに用いる。松橋²⁾は、精神分裂病の急性期とならんで回復期においても、黄連解毒湯を用いる機会が多いと報告している。

黄連解毒湯の構成生薬である黄連、黄芩、黄柏、山梔子は、全てが苦寒の清熱瀉火解毒剤であり⁷⁾、薬理学的に中枢抑制作用を有する^{7,8)}。「興奮」や「疑惑(被害妄想)」といった陽性症状の改善は、この中枢抑制作用によるところが大きいと考えられる。さらに、黄連には「主として胸苦しく、煩悶し、動悸がするものを治す。また、みぞおちあたりの痞え、(中略)も治す。」作用、山梔子には「主として胸苦しいものを治す。」作用がそれぞれ知られており⁹⁾、これらの作用が「抑うつ気分」の改善に寄与したものと考えられる。対照比較を行っていないため、今回みられた黄連解毒湯の併用効果が自然経過によるものである可能性は否定できないが、例えば「興奮」においては、黄連解毒湯終了時には有意な改善がみられたものが、黄連解毒湯の投与終了4週間後においては投与前との有意差がみられなくなったことから、単に自然経過であるとは考えにくい。

最後に、今回の臨床研究の結果や過去の報告より、精神分裂病に対する黄連解毒湯の使用目標を考えてみたい。黄連解毒湯は、本来は実証に使用すべき方剤であるが、今回の臨床研究では証にかかわらず投与した。実際に虚証と思われる症例もみられたが、黄連解毒湯の追加投与による副作用も精神分裂病の症状の悪化もみられなかった。そ

れゆえ、黄連解毒湯は、精神分裂病の活動期および回復期にあるに患者に対し幅広く用いることができると考えられる。精神分裂病の症状の改善面では、興奮や被害妄想といった陽性症状に対する改善傾向のほか、抑うつ気分为代表される抑うつ症状も改善したことより、精神分裂病の諸症状の改善に対し、幅広く用いることができると考えられる。今回の研究では行っていないが、精神分裂病の治療に黄連解毒湯を併用することにより、錐体外路症状をはじめとした副作用が問題となることの多い抗精神病薬の服用量を減らすこと、ひいては精神分裂病患者のQOLを改善できる可能性についても今後の検討が必要であろう。今後、対照薬を用いた比較試験によるさらなる検討、また、その作用機序に関するさらなる研究が望まれる。

結 論

回復期の精神分裂病患者に対し黄連解毒湯を追加投与することにより、

1. BPRSにて総得点が減少した。症状別では、「罪業感」、「抑うつ気分」、「疑惑(被害妄想)」、「興奮」といったさまざまな症状に改善傾向がみられた。
2. これらの精神症状の改善は、ハロペリドールの血中濃度の変化によるものではないということが示唆された。
3. 黄連解毒湯の投与終了後、改善した症状の幾つかが投与前の状態に戻った。それゆえ、これらの症状改善が単なる自然経過とは考えにくい。
4. 副作用はみられなかった。

本稿の要旨は、第5回臨床精神神経薬理学会学術集会(1995.9.21-22. 久留米)において発表した。

文 献

- 1) 杵淵 彰：新版漢方医学，日本漢方医学研究所，東京，p.226-227，1990
- 2) 松橋俊夫：精神分裂病の漢方治療，精神科領域における漢方療法の実践，大原健士郎編，新興医学出版社，東京，p.15-27，1994
- 3) 加納恵美，手塚隆夫，飯森真喜雄，三浦四郎衛，皆藤美実：治療困難な躁うつ病に対する黄連解

- 毒湯の使用経験, 東京精神医学会誌, 8: 33-37, 1990
- 4) 山田和男, 大西公夫: 黄連解毒湯が興奮, 不眠に著効した2例, 日本東洋医学雑誌, 45 (suppl.): 194, 1995
- 5) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th, Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994
- 6) Overall JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol. Rep. 10: 799-812, 1962
- 7) 成田洋夫: 中枢作用をもつ漢方薬, 精神科MOOK 増刊1 (八木剛平編), 金原出版, 東京 p.201-211, 1989
- 8) Lewis WH, Elvin-Lewis MPF (大塚恭男, 丁宗鉄訳): 臨床医学と薬用植物, エンタプライズ, 東京, 1985
- 9) 汪昂 (寺師睦宗訳): 本草備要増訂版, 日本漢方振興会, 東京, 1991

要旨 発病または急性増悪により入院し, 4~12週間のハロペリドールを中心とした抗精神病薬の治療により活動期症状が改善し, 精神症状が安定した後に抗精神病薬の投与量が最低2週間以上固定された精神分裂病圏の患者10名に対し, 黄連解毒湯を4週間追加投与した。黄連解毒湯の追加投与直前, 投与終了時, 投与終了4週後にそれぞれ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) を用いて症状評価を行なった結果, BPRS 総得点は, 黄連解毒湯の追加投与直前と比較して投与終了時, 投与終了4週後ともに有意に減少した。症状別では, 「罪業感」, 「抑うつ気分」, 「疑惑 (被害妄想)」, 「興奮」に有意な改善がみられた。さらに, 血中ハロペリドール濃度には変化がみられなかったことより, 精神症状の改善がハロペリドールの血中濃度の変化によるものではないということが示唆された。また, 副作用はみられなかった。

キーワード: 黄連解毒湯, 精神分裂病