

〈総説 1〉

失語症に対するコリン系賦活療法

—塩酸ビフェメランの効果—*

田中 裕¹⁾ 宮崎真佐男²⁾ Martin L. Albert³⁾

〔認知リハビリテーション 2(2): 2~7, 1997〕

Key words : pharmacotherapy, cholinergic system, aphasia, bifemelane hydrochloride, acetylcholine esterase

はじめに

失語症の薬物療法は歴史的に昔から報告がある。今世紀中頃に Linn ら¹⁾が失語症患者に対する sodium alnytal の静脈投与の効果と報告し、その機序としては不安の減少によるものと推測した。さらに Smith ら²⁾は血管拡張剤、Luria ら³⁾はコリン系の薬剤で、Solomonovici ら⁴⁾は三環系抗うつ剤で失語症の言語症状が改善したと報告している。アメリカ合衆国では、Benson ら⁵⁾が失語症患者に dexedrine を、Samuels⁶⁾が非流暢性失語症患者に L-dopa/carbidopa の投与を行っている。1988年、Albert ら⁷⁾が bromocriptine を超皮質性運動性失語症の患者に投与し、語想起が改善したと報告して以来、bromocriptine が失語症の言語機能の改善に効果があることが報告されてきた^{8,9)}。日本では、われわれが脳血管障害における失語症患者に L-dopa 300 mg / 日のドパミン補充療法で語想起、発語数が有意に増加し、家人とのコミュニケーションもとりやすくなったことをすでに報告している^{10,11)}。

Albert¹²⁾はドパミン系の薬剤が非流暢性失語症

患者の語想起、発話の開始、流暢性に効果をもたらした、コリン系薬剤が失語症の患者の呼称能力に効果があるものと推測している。つまり、Alzheimer 型老年性痴呆でアセチルコリン系の機能低下¹³⁾、健康人でアセチルコリン活性は左側頭葉に強く見られる^{14,15)}、失名詞や言語性記憶は左側頭葉の障害でよく見られる^{16,17)}ということなどから、彼は呼称能力は側頭葉に関連したアセチルコリン系神経伝達路が関与する意味性記憶と一部は関係しているものと仮定した。さらに、彼は呼称障害を伴う流暢性失語を引き起こす左側頭葉の障害はアセチルコリン系神経伝達路の機能低下の原因となり、それゆえ、コリン系薬剤の投与で失語症患者の呼称能力を改善させる可能性があることを推測した。今回の報告はこの仮説を検討するため、塩酸ビフェメランを投与し、失語症の变化と髄液 acetylcholine esterase (ACh-E) の変化を検討した。

対 象

対象は、脳血管障害による失語症患者 14 例 (男性 12 例、女性 2 例、平均年齢 62.3 歳；流暢性 7 例、非流暢性 7 例)、全例右利きで、左半球病変である。いずれも、山田赤十字病院に急性期に入院し、発症から慢性期まで経過が追えた症例

* Cholinergic therapy for aphasic patients. — Effect of bifemelane hydrochloride —

受稿 1997年9月26日

1) Yutaka Tanaka, M. D. : 百瀬クリニック

2) Masao Miyazaki, M. D., : 山田赤十字病院神経内科

3) Martin L. Albert : Aphasia Research Center, Department of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston

連絡先: 田中 裕 〒636 奈良県生駒郡平群町下垣内 124 TEL 0745-45-1916

である。髄液 acetylcholine esterase (ACh-E) の測定のための対照として、失語症のない脳血管障害 12 例 (男性 6 例, 女性 6 例, 平均年齢 59.9 歳) を選んだ。

方 法

あらかじめ, この研究の目的を患者ないしその家族に説明し, 髄液採取と塩酸ピフェメランの服用の同意を得た。1 回目の髄液 ACh-E 活性の測定は, 脳血管障害の発症 1 カ月以後 2 カ月以内の慢性期, 2 回目がその 1 カ月後である。髄液採取は, 全例昼食前の安静空腹時に, 側臥位で腰椎穿刺にて施行し, 採取後すぐに -70℃ に凍結, 測定するまで保存した。失語症群には全例 standard language test of aphasia (SLTA)¹⁸⁾ を施行し, その後週 3 回の言語訓練を施行した。言語療法士は患者が薬剤を服用しているかどうかは知らされていない。失語症患者の中から, 無作為に塩酸ピフェメラン 150 mg/ 日を投与する群 (投与群) と投与しない群 (非投与群) の各 4 例を選び, 1 カ月に髄液の再採取と SLTA の再評価を施行した失語症状の検討は, SLTA の下位項目のうち,

単語の理解, 単文の理解, 呼称, 語の列举の正答数の変化をみた。

統計学的処理は, 髄液 ACh-E の群間比較は Mann-Whitney U 検定を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。失語症状の変化は, 検討対象が少数のため統計学的な検討は行なわなかった。

結 果

髄液 AChE は, 失語症のない脳血管障害群と失語症群との間に有意差はなかった。また流暢群, 非流暢群間にも有意差はなかった (表 1, 図 1)。

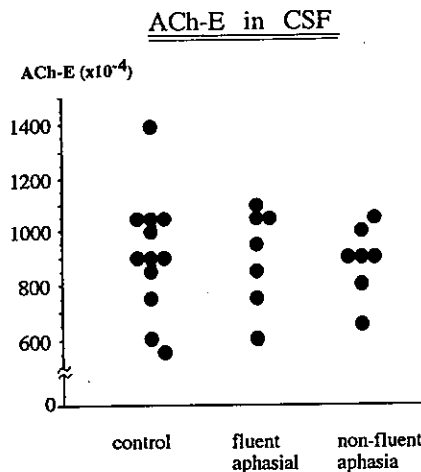
次に, 失語症群の中で非投与群 4 例, 投与群 4 例の病変部位とその大きさを検討するために, CT 上の病変を重ね書きをしたが, 両群間には病巣の大きさや分布には大きな差はないと考えられた。

SLTA による失語症状の検討では, 非投与群は, 単文の聴覚理解がわずかに改善した以外, あまり変化はみられなかった。一方, 投与群では単文の聴覚理解以外の項目で著しい改善がみられた。髄液 ACh-E は, 非投与群では, 0.0908 → 0.0879 とわずかに低下し, 投与群では 0.0802 →

表 1: 髄液 acetylcholine esterase 値 平均 (SD)。3 群間には有意差なし

	n	age (y/o)	ACh-E in CSF
control	12	59.9 (9.7)	910 (228)
fluent	3	56.0 (2.6)	792 (239)
non-fluent	5	63.3 (6.1)	869 (156)

図 1. 髄液 acetylcholine esterase 値の分布の比較



0.0884 と増加していた (図2)。

考 察

現在、失語症患者に対する薬物治療は確立されていないが、失語症に対する薬物療法の重要性は注目され始めている^{6,19)}。失語症患者にドパミン系神経伝達路の活性を刺激する薬剤の投与は以前から報告されており⁶⁾、最近では、ドパミンアゴニストである bromocriptine の報告がみられる⁷⁻⁹⁾。我々の L-dopa を投与した検討でも、語想起、発語数の増加は認められたが^{10,11)}、聴覚理解の点では、一定の傾向が得られなかった。

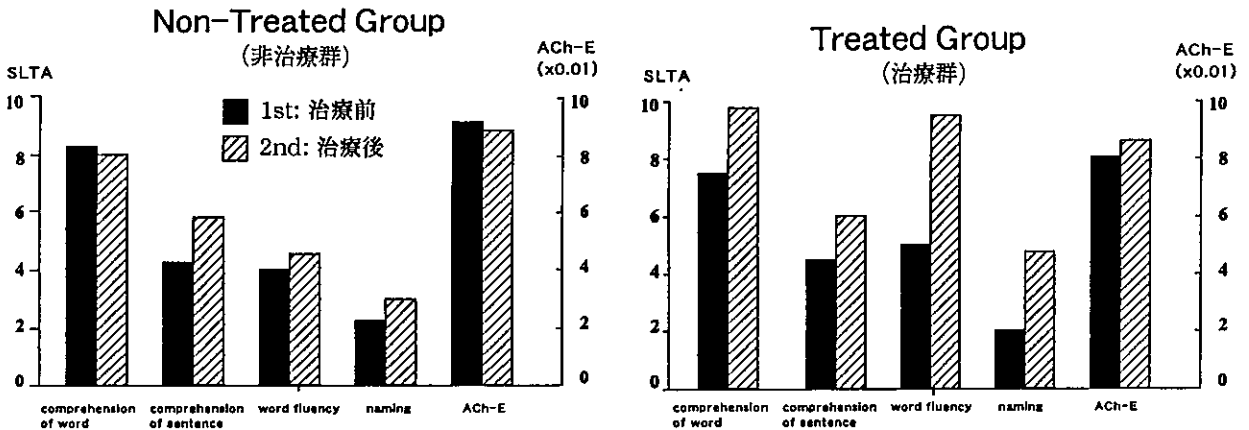
一方、アセチルコリン性神経伝達系に障害のみられる Alzheimer 型老年痴呆では、Wernicke 失語に類似する言語像を示すことがあることから、コリン系と言語機能、特に聴覚理解面との関係が

推定される。アセチルコリン系神経伝達路は記憶や学習に関与することはすでに知られており、言語との関係では、アセチルコリン系神経伝達物質は言語記憶 (verbal memory)、空間統合 (spatial synthesis) の調節に関与していると言われている^{20,21)}。

そこで、我々はコリン系を賦活すると報告されている塩酸ピフェメランを失語症患者に投与した。その結果、症例数が少ないものの、健忘性失語症患者に塩酸ピフェメランを投与すると失語症状とくに、呼称能力が改善する可能性をすでに報告した²²⁾。この言語能力の改善は髄液中の ACh-E の増加とも相関がありそうである。一方、非治療群では2回目の検査では言語機能の改善はほとんどみられなかった。

これまで、失語症の薬物療法は主にカテコール

図2. 言語機能検査



アミン系の賦活作用を持つものが多く、コリン系の賦活薬と失語症の関係の報告は少ない。コリン系活性と言語機能の関係をみた報告では、健康人に抗コリン剤を投与すると、言語記憶を低下させ、言語性保続が増加したという報告や¹³⁾、抗コリン剤の投与で、言語の流暢性が障害された報告がある²³⁾。

Ameridine (コリン系薬剤) を意味性失語症患者 (semantic aphasia) に投与して、言語機能が改善した Moscovitch, Albert らの報告がある²⁴⁾。彼女らは、言語の output にはドパミン系が関与し、言語理解にはコリン系が関与していると推定し、コリン系のアゴニストが失語症患者の呼称障害、聴覚理解の障害を改善させるのではないかと推測している。Luria ら³⁾は galanthamine の投与で、言語機能の改善を報告し、Jacobs ら²⁵⁾の検討では健忘患者に physostigmine を投与し、物品呼称能力が改善している。

我が国では、塩酸ピフェメランを脳血管障害慢性期患者に投与し、失語症状 (話言葉の理解、呼称、復唱) の改善がみられたという蒲沢らの報告がある²⁶⁾。こうした神経伝達系作働薬による失語症治療は、最近世界中で積極的に検討され始めている。

今回投与した塩酸ピフェメランは、ラットを使った実験で、scopolamine による認知機能障害や、脳虚血による認知機能障害を改善させるという結果がある²⁷⁾。また、人では脳虚血によるアセチルコリンの低下を抑制し、老人脳のムスカリン受容体結合能やコリンアセチルトランスフェラーゼ活性を増強させる作用がある²⁸⁾。

Naritomi らは²⁹⁾、塩酸ピフェメランを脳梗塞患者に投与し、知的機能検査と脳血流を測定し、塩酸ピフェメランが脳梗塞後の認知機能の低下と脳血流の低下の改善に効果があったことを報告している。

今回の我々の結果でも、失語症患者にコリン系薬剤を1カ月間投与すると、単語の聴覚理解と呼称、さらに、髄液 ACh-E もわずかであるが増加しており、これらの変化と関係があるものと考えられる。

ま と め

今回の検討は、少数例で、しかも controlled study でなく、blind study でもなく、プラセボ効果の影響の除外もされていないことなど、問題も残るが、コリン性神経伝達系は、言語記憶や聴覚理解と深くかかわっているものと推定され、失語症患者の薬物療法として、補充療法でなく賦活療法として十分に考慮されるものと考えた。

謝 辞

髄液 ACh-E を測定していただいた、エーザイ株式会社医療情報研究部栗山鎮雄氏、筑波研究所山西嘉晴氏、SLTA を施行していただいた山田赤十字病院言語室松山裕彦氏、平野理子氏に深謝致します。

§ 参考文献

- 1) Linn L, Stein MH. Sodium amytal in treatment of aphasia. Arch Neurol Psychol, 58 : 357-358, 1947
- 2) Smith S, Turton EC. Restoration of speech in severe aphasia by intravenous and oral prisol. Br Med J, 2 : 891-892, 1951
- 3) Luria AR, Naydin VL, Tsvetkova LS, Vinarskaya EN. Restoration of higher cortical function following local brain damage. In : Vinken PJ, Bruyn GS eds. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 3. Disorders of higher nervous activity. Amsterdam : North Holland Publishing, 368-433, 1969
- 4) Solomonovici A, Fradis A, Mihallescu L, Sevastopol M. Tratamentul cu imipramine in afazie de origine vasculara. Stud Cerc Neurol, 7 : 257-263, 1962
- 5) Benson DF. Presentation 10. In : Benton AL ed. Behavioral changes in cerebrovascular disease. New York Harper & Row, 77, 1970
- 6) Mimura M, Albert ML, McNamara P. Toward a pharmacotherapy for aphasia. In : Kirshner HS, ed. Handbook of neurological speech and language disorders. Marcel Dekker, New

York, Basel, Hong Kong, 465-482., 1995

7) Albert ML, Bachman DL, Morgan A, Helm-Estabrooks N. Pharmacotherapy for aphasia. *Neurology*, 38 : 877-879, 1988

8) Gupta S, Milcoch A. Bromocriptine treatment of nonfluent aphasia. *Arch Phys Med Rehabil*, 73 : 373-376, 1992

9) Sabe L, Leiguard R, Starkstein SE. An open-label trial of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology*, 42 : 1637-1638, 1992

10) 田中裕, 津田光徳, 富崎真佐男, ほか. 失語症患者への L-dopa 療法について. *神経内科*, 34 : 532-534, 1991

11) 田中裕, 宮下孟士, 宮崎真佐男, ほか. 失語症患者の予後と髄液 HVA 濃度の経時的変化との関係の検討. *神経内科*, 38 : 42-46, 1993

12) Albert ML : personal communication.

13) Drachman DA, Leavitt JB. Human memory and cholinergic system. A relationship to aging? *Arch Neurol*, 30 : 113-121, 1974

14) Sorbi S, Bracco L, Piacentini S, et al. Chemical lateralization in human temporal cortex. *Monogram Neural Science*, 11 : 157-162, 1984

15) Amaducci L, Sorbi S, Albanese A, et al. Cholineacetyltransferase activity differs in right and left human temporal lobes. *Neurology*, 31 : 799-805, 1981

16) Albert ML. Neurobiological aspects of aphasia therapy. *Aphasiology*, 2 : 215-218, 1988

17) Milner B. Clues to the cerebral organization of memory. In : Brusner PA, Rougeul-Brusner A, eds. *Cerebral Correlates of Conscious Experiences*. Amsterdam : Elsevier, 139-153, 1978

18) 長谷川恒夫, 竹田契一, 佃一郎, ほか. 標準失語症検査手引. 失語症研究会, 鳳鳴堂. 1980

19) Small, SL. Pharmacotherapy of aphasia. A critical review. *Stroke*, 25 : 1282-1289, 1994

20) Fuld P, Katzman R, Davies P. Intrusions as a sign of Alzheimer dementia : Chemical and

pathological verification. *Ann Neurol*, 11 : 155-159, 1982

21) Kertzman C, Robinson DL., Litvan I. Effects of physostigmine on spatial attention in patients with progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*, 47 : 1346-1350, 1990

22) Tanaka Y, Miyazaki M, Albert ML. Effects of increased cholinergic activity on naming in aphasia. *Lancet*, 350 : 116-117, 1997

23) Aarsland D, Larsen P, Rehgvang I, et al. Effects of cholinergic blockade on language in healthy young women. Implications for the cholinergic hypothesis in dementia of the Alzheimer type. *Brain*; 117 : 1377-1384, 1994

24) Moscowitch L, McNamara P, Albert ML : Neurochemical correlates of aphasia. *Neurology*, 41 (supple 1) 410, 1991

25) Jacobs DH, Shuren J, Gold M, et al. Physostigmine pharmacotherapy for anomia. *Neurocase*, 2 : 83-91, 1996

26) 蒲沢秀洋, 松原充隆, 紙本薫, ほか: セレボート (塩酸ピフェメラン) の脳循環代謝に及ぼす影響. *Geriatric Medicine*, 30 : 525-533, 1992

27) Tobe A, Egawa M, Saito K, Hashimoto N. Effects of 4-(O-benzylphenoxy)-N-methylbutylamine hydrochloride (MCI-2016, bifemelane hydrochloride) on spontaneous motor activity under different experimental conditions. *Folia Pharmacol Japon*, 86 : 51-60, 1985

28) Ogawa M, Mizukawa K, Haba K, et al : Chronic bifemelane hydrochloride administration enhances muscarinic cholinergic receptor binding in the senescent rat brain. *J Medicine*, 22 : 17-27, 1991

29) Naritomi H, Sasaki M, Maruki Y, et al. Effect of bifemelane on the intracellular Ph and energy state of the ischemic brain. *Arzneim Forsch/Drug Res*, 40 : 965-968, 1990