

## 日本東洋心身医学研究会EBM作業チーム調査報告

### 心身症およびストレス関連疾患に対する 漢方治療のエビデンス

#### 3) 気分障害

千々岩 武陽 伊藤 隆\*

##### 1. 目 的

近年、心療内科・精神科領域において、気分障害に対する漢方薬の使用頻度は増えてきている。今回、気分障害の中でも特に診療機会が多いと思われるうつ病性障害を中心に、漢方治療のエビデンスを検討した。

##### 2. 調査方法

医中誌Web, PubMedで1983年から2008年までの漢方文献(日本語論文, 英語論文)を検索した。キーワードとしては気分障害あるいはうつ病/漢方を用いた。

##### 3. 現 況

- I a 複数のRCTのメタアナリシス 0
- I b 少なくとも1つのRCT 0
- II a 良くデザインされた非ランダム化比較試験 2
- II b 良くデザインされた準実験的研究 0
- III 症例対象研究 14
- IV 専門家の報告・意見・経験 多数

うつ病に対する漢方治療は、漢方薬単独による治療と向精神薬併用の漢方治療とに大別できる。1983年から1998年までの臨床研究報告10件において、漢方薬単独による治療に関する臨床研究の結果を表1に示す<sup>1-4)</sup>。柴胡加竜骨牡蛎湯、加味帰脾湯、半夏厚朴湯などの方剤が報告され

ているが、これらの研究デザインはすべてオープンスタディであり、ランダム化比較試験による報告はみられない。また、中田の報告ではハミルトンのうつ病評価尺度(HRS)が使用されているが<sup>4)</sup>、それ以外は全般改善度のみによる評価が多い。

次に、向精神薬併用時の漢方治療に関する臨床研究の結果を表2に示す<sup>5-10)</sup>。柴朴湯以外は人参養栄湯、小建中湯、六君子湯、補中益気湯といった、いわゆる補剤に関する報告が多くを占めている。漢方薬単独による治療と同様、研究デザインはすべてオープンスタディであり、客観的評価として浅見らの報告でHRSが用いられているが<sup>9)</sup>、その他の報告ではすべてが全般改善度による評価となっている。

1999年～2008年までの報告6件(II a 2件, II b 0件, III 4件)に関して、以下に解説する。

##### 1) 論文<sup>11)</sup>

対象は更年期外来受診者で、少なくとも6カ月以上のホルモン補充療法(HRT)によって改善しない、HRT抵抗性のうつ状態を呈する女性24例である。11名にHRT+当帰芍薬散療法, 10例にHRT+温経湯療法を行い、治療効果をクロスオーバー群間比較した。治療期間は両群とも6カ月間。評価方法にはうつ性自己評価尺度スコア(SDS), 状態不安スコア, 特性不安スコアの比較検討を行った。結果、当帰芍薬散群ではいずれのスコアにも明らかな改善はみられなかったが、温経湯群では治療3カ月の時点で有意に改善し( $p < 0.01$ ), その効果は6カ月目まで持続していた。

\* 鹿島労災病院メンタルヘルス・和漢診療センター[千々岩武陽 〒314-0343 茨城県神栖市土合本町1-9108-2]  
Takeharu Chijiwa, Center for Mental Health and Japanese Orient Medicine, Kashima Rosai Hospital, Labour Welfare Corporation, 1-9108-2 Doaihon-cho, Kamisu-shi, Ibaraki, 314-0343, Japan

2) 論文b<sup>12)</sup>

対象はDSM-IVの診断基準にて大うつ病性障害と診断された閉経後女性113例である。加味逍遙散群58例、抗うつ薬群55例に振り分け、血中TNF- $\alpha$ 濃度を治療前、治療12週間後に測定した。HRSも合わせて測定した。結果、2群ともにHRSの有意な低下がみられた。加味逍遙散群では治療12週間後に血中TNF- $\alpha$ 濃度が有意に上昇しており、抗うつ薬、プラセボ群では変化を認めなかった。TNF- $\alpha$ 濃度の変化率においても、治療4週、8週、12週後で加味逍遙散群、抗うつ薬群の間で有意差がみられた。

3) 論文c<sup>13)</sup>

対象は、抗うつ薬内服により部分寛解を認めているが、倦怠感や気力の低下は遷延している

大うつ病性障害の患者20例である。八味地黄丸エキス8例、六味丸エキスを12例に4週間投与した。Clinical Global Impression Global Improvement scaleにて評価を行い、倦怠感・気力低下に対する有効性について調べた。結果、著明改善6例、やや改善6例、不変8例、治療脱落1例。不変例のうち1例は消化器症状の副作用を認めた。また、すべての反応例に小腹不仁を認め、不変8例中5例に小腹不仁を認めなかった。

4) 論文d<sup>14)</sup>

対象は、DSM-IVの診断基準にて気分障害と診断された、更年期女性90例である。柴胡桂枝乾姜湯群42例、抗うつ薬群48例に振り分け、血中IL-6濃度、可溶性IL-6受容体濃度を治療前、

<表1> 漢方薬単独による治療に関する報告(1983~1998)

報告者	漢方方剤名	対象疾患	N	期間	デザイン	結果
大原ほか (1985) <sup>1)</sup>	柴胡加竜骨牡蛎湯	抑うつ神経症	23	3週	オープン	中等度改善以上 17.3% やや改善以上 78.3%
斉藤ほか (1993) <sup>2)</sup>	加味帰脾湯	単極性うつ病 神経症	89	8週	オープン	中等度改善以上 40.4% やや改善以上 82.0%
筒井ほか (1993) <sup>3)</sup>	半夏厚朴湯	うつ病 抑うつ状態	20	4週	オープン	有効 30.0% やや有効以上 75.0%
中田 (1997) <sup>4)</sup>	加味帰脾湯	軽症うつ病	30	8週	オープン	23例(76.6%)でHDRS得点 が50%以上減少

<表2> 向精神薬に漢方薬を併用した治療に関する報告(1983~1998)

報告者	漢方方剤名	対象疾患	N	期間	デザイン	結果
森下ほか (1992) <sup>5)</sup>	柴朴湯	うつ病 神経症	21	4週	オープン	中等度改善以上 42.8% やや改善以上 61.8%
鯉田 (1992) <sup>6)</sup>	柴朴湯	うつ状態	16	2週	オープン	改善以上 43.8% やや改善以上 68.8%
尾崎ほか (1992) <sup>7)</sup>	人参養栄湯	うつ状態	13	4週	オープン	中等度改善以上 15.4% 軽度改善以上 61.5%
尾崎ほか (1992) <sup>8)</sup>	小建中湯	うつ状態 (食欲不振を伴う)	16	4週	オープン	中等度改善以上 56.3% 軽度改善以上 81.2%
浅見ほか (1993) <sup>9)</sup>	六君子湯	うつ病 うつ状態	15	4~28週	オープン	HDRS得点が有意に改善 (21.2 $\pm$ 3.1 $\rightarrow$ 10.8 $\pm$ 2.5点)
大原ほか (1994) <sup>10)</sup>	補中益気湯	うつ病	53	4週以上	オープン	改善以上 28.3% やや改善以上 66.0%

治療3カ月後に測定した。更年期スコアとHRSも合わせて測定した。結果、更年期スコアとHRSのスコア改善に関して2群間に有意差はみられなかったが、血中IL-6、可溶性IL-6受容体濃度において、柴胡桂枝乾姜湯群で有意に低下していた。

#### 5) 論文e<sup>15)</sup>

メンタルヘルス不調者590例中、大柴胡湯を処方した83例のうち、気分障害患者について反応群と非反応群の2群間の特徴を比較した。評価方法として、富山医科薬科大学(現富山大学)和漢診療部問診表のスコア、心理テストはCornell Medical Index, Manifest Anxiety Scale, Beck's Depression Inventoryを使用。結果、大柴胡湯反応例は漢方薬単独では23例中4例、向精神薬併用8例の合計12例で有用であった。BMI(body mass index)は反応群25.2であり、非反応群23.0に比較して上昇傾向がみられた。発症後経過日数では反応群が3カ月と、非反応群の36カ月に比較して有意に短かった。心理テストではいずれも2群間に差を認めなかった。

#### 6) 論文f<sup>6)</sup>

40歳以上で、大うつ病の診断基準を満たし自殺念慮が低く、HRSで初診時30点以下を満たした者を集計対象として、加味帰脾湯エキスと抑肝散加陳皮半夏エキスの有効性についてレトロスペクティブな検討を行った。

初診時HRS-判定時HRS/初診時HRSにより改善率を算出して評価を行った結果、加味帰脾湯群では有効以上で53.8%。抑肝散加陳皮半夏群では有効以上で57.1%であった。2群とも調査薬剤に起因すると思われる副作用は認めなかった。

## 4. 考 察

症例報告や臨床研究で使用された漢方方剤を、カテゴリー別にまとめたものを表3に示す。

### <気血水の観点より>

漢方医学において、生体の恒常性は気血水の三要素によって維持されると考える。中でも気は精神活動を含めた機能的活動を統一的に制御する要素であると考えられ<sup>17)</sup>、临床上、うつ病に対する気剤の使用頻度は、他の方剤に比べて

表3 症例報告にみる気分障害に使用された方剤

<気・血・水の観点から>	
補気剤	六君子湯, 補中益気湯, 半夏白朮天麻湯, 加味帰脾湯, 人参養榮湯
理気剤	半夏厚朴湯, 香蘇散
駆瘀血剤	加味逍遙散, 芎帰調血飲, 温経湯, 女神散
利水剤	五苓散(向精神薬による口渴に対して使用)
<五臓論の観点から>	
腎の異常	八味地黄丸, 六味丸
肝の異常	大柴胡湯, 柴胡加竜骨牡蛎湯, 柴朴湯, 四逆散, 柴胡桂枝乾姜湯, 抑肝散, 抑肝散加陳皮半夏
心の異常	半夏瀉心湯, 三黄瀉心湯, 黄連解毒湯

高いことが予想される。実際、前述した臨床研究においても、向精神薬の作用を補う形で使用された漢方薬併用例では、補気剤の使用が目立った。

生体の物質的側面を支える血の流通に障害を来した病態を瘀血と呼ぶが、外的なストレスや打撲、手術のほかに精神的ストレスや睡眠不足によってもたらされることもあり<sup>17)</sup>、うつ病の病態を修飾している可能性が考えられる。うつ病に用いられた駆瘀血剤として加味逍遙散、芎帰調血飲、女神散、温経湯などが挙げているが、瘀血とともに気逆や気うつを改善させる処方が多くを占めている。近年、うつ病発症のメカニズムとしてCRH(corticotrophin releasing hormone)の過剰分泌の関与が考えられている<sup>18)</sup>。特にI型CRH受容体(CRH-R1)はHPA機能亢進、不安増強、抑うつ増強の作用を呈することが知られており<sup>19)</sup>、CRH-R1アンタゴニストは新たな抗うつ薬の候補として期待されている。温経湯では、脳下垂体細胞培養系においてラットのケモカインCINC(cytokine-induced neutrophil chemoattractant)の分泌を促進する作用<sup>20)</sup>が報告されており、温経湯のラットへの経口投与は、CRH投与により惹起された行動量の増加を有意に抑制したことが報告されている<sup>21)</sup>。論文aにおいて認められた温経湯の抗うつ効果は、視床下部のCINC放出を介したCRH、コルチ

ゾールに対する拮抗作用によりもたらされたことが示唆されており、興味深く思われる。

#### <五臓論の観点より>

腎は成長・発育・生殖能を司り、骨・歯牙の形成や水分代謝の調整以外にも思考力、判断力、集中力を保持する機能単位である<sup>22)</sup>。臍から下の領域の緊張が低下している状態を小腹不仁と呼び、腎の機能の衰えを意味する。これを補うのが八味地黄丸や六味丸といった補腎剤であるが、論文cのように、抗うつ薬を用いても倦怠感や気力低下が残存している場合、補腎剤の適応になるケースは少なくないと思われる。この報告では改善例すべてに小腹不仁を認めており、補腎剤の処方方を考慮する場合、小腹不仁が臨床効果を期待できる参考所見となることを示唆している。

肝は精神活動を安定させ、新陳代謝や血の貯蔵、骨格筋のトーン維持に働く機能単位と考えられている<sup>22)</sup>。肝の機能異常では、肝気亢進(精神緊張の持続により、陽気が病的に亢進する状態)が特に重要であり、精神不安、易怒性、頭痛、神経過敏などの症候が出現しやすく、柴胡剤や抑肝散類、釣藤散なども、肝の異常に対して使用される方剤と解釈できる。論文dでは、柴胡剤の1つである柴胡桂枝乾姜湯を気分障害の更年期女性に使用しており、柴胡桂枝乾姜湯内服群では、抗うつ薬内服群に比べてIL-6濃度や可溶性IL-6受容体濃度の低下を認めている。IL-6は慢性ストレスにより過剰に生成されることが知られており、IL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ と同様、不安の惹起や神経伝達物質の産生・分泌に影響を与えると考えられている<sup>23)</sup>。サイトカインレベルの調整を介して抗うつ作用を発揮する点は現代薬との大きな違いであり、今後も柴胡剤のBRM(biological response modifier)としての働きに注目される。論文eでは気分障害の患者に大柴胡湯を投与した際の反応群と非反応群の比較研究を行っているが、反応群では非反応群に比較して発症後の経過がより短く、腹力がより強く、就眠困難を訴える症例が多かったことを報告しており、大柴胡湯は実証で罹病期間が短いうつ病の患者に適した方剤であることに言及している。

心は意識水準を保ち、覚醒・睡眠のリズムを

調整し、血を循環させる機能単位とされているが、心の陽気の病的過剰により、イライラ感、精神不安、抑うつ傾向などの症状が出現することがある<sup>22)</sup>。これらの症状に対しては黄連解毒湯、三黄瀉心湯、半夏瀉心湯といった瀉心湯類が用いられるが、このうち黄連解毒湯の併用が双極性障害に有効であったという症例報告<sup>24)</sup>が認められた。

## 5. 今後の問題点、検討課題

気分障害に対する二重盲検ランダム化比較試験は未だみられず、大部分が症例集積研究であるため、EBMの面で信頼性が低いと判断される研究が多い。しかし近年の研究傾向として、うつ病の評価方法が全般改善度のみによるものから、うつ病評価尺度(HRS, SDSなど)、不安評価尺度などの客観的評価を用いた報告が増えてきた。また、心理テストと合わせてサイトカインレベル(TNF- $\alpha$ , IL-6など)を測定した報告も増えてきており、HPA axisに着目した精神神経-免疫-内分泌学的アプローチからの報告が今後期待される。

これからの検討課題として、心理査定や各種検査値などの客観的評価を用いたエビデンスレベルの高い研究の増加、DSMやICDなどの国際基準に沿った診断名の統一、最後に漢方医学的な証を考慮したEBMの構築、例えば反応例が増えるような前層別の条件設定の工夫が望まれる。

### 【文 献】

- 1) 大原健士郎, 他: 神経症に対する柴胡加竜骨牡蛎湯, 半夏厚朴湯の臨床効果について. 新薬と臨床 34: 131-141, 1985
- 2) 齊藤文雄, 他: 神経症およびうつ病に対する加味帰脾湯の効果. Prog. Med. 13: 1458-1464, 1993
- 3) 筒井末春, 他: うつ病, うつ状態に対する半夏厚朴湯の使用経験. 新薬と臨床 42: 1913-1920, 1993
- 4) 中田輝夫: 軽うつ病30例に対する加味帰脾湯投与の効果. 日本東洋医学雑誌 48: 205-210, 1997
- 5) 森下 茂, 他: うつ病, 神経症の咽喉頭・胸部異常感に対するツムラ柴朴湯の効果. 漢方医学 16: 311-313, 1992

- 6) 鯉田秀紀：うつ状態に対するツムラ柴朴湯の効果. 漢方医学 16：351-353, 1992
- 7) 尾崎 哲, 他：人参養栄湯の向精神作用—健脾剤と補血(補腎)剤による臨床効果. 日本東洋心身医学研究会誌 7：80-88, 1992
- 8) 尾崎 哲, 他：小建中湯の抗うつ作用. 新薬と臨床 41：1152-1158, 1992
- 9) 浅見隆康, 他：精神科領域におけるツムラ六君子湯の治療経験—抗うつ効果について. 新薬と臨床 42：75-80, 1993
- 10) 大原健士郎, 他：うつ病に伴う食欲不振に対する補中益気湯(TJ-41)の効果. Prog. Med. 14：1705-1712, 1994
- 11) 松尾亜伊, 他：ホルモン療法に抵抗を示す, 更年期の鬱・不安症状に対する温経湯の有効性の検討. 産婦人科漢方研究のあゆみ 22：70-74, 2005
- 12) Ushiroyama, T., et al. : Changes in serum tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) with Kami-Shoyo-San administration in depressed climacteric patients. Am. J. Chin. Med. 32：621-629, 2004
- 13) Yamada, K., et al. : Effectiveness of herbal medicine (Rokumigan and Hachimijiogan) for fatigue or loss of energy in patients with partial remitted major depressive disorder. Psych. Clin. Neurosci. 59：610-612, 2005
- 14) Ushiroyama, T., et al. : Chai-Hu-Gui-Zhi-Gan-Jiang-Tang Regulates Plasma Interleukin-6 and Soluble Interleukin-6 Receptor Concentrations and Improves Depressed Mood in Climacteric Woman with Insomnia. Am. J. Chin. Med. 33：703-711, 2005
- 15) 伊藤 隆, 他：大柴胡湯の精神症状に対する臨床効果. 日本東洋心身医学研究会誌 22：34-39, 2007
- 16) 中田輝夫：漢方製剤による軽うつ病の代替治療の可能性. 精神科 13：83-88, 2008
- 17) 寺澤捷年：気血水概念による病態の把握. 症例から学ぶ和漢診療学第2版, 医学書院, 東京, pp.18-65, 2007
- 18) Holsboer, F. : The rationale for corticotrophin releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. J. Psychiat. Res. 33：181-214, 1999
- 19) Steckler, T., et al. : Corticotropin-Releasing hormone receptor subtypes and emotion. Biol. Psychiatry 46：1480-1508, 1999
- 20) Koike, K., et al. : The herbal medicine Unkei-to stimulates CINC production in the pituitary folliculo-stellate (FS)-like cell line. Am. J. Reprod. Immunol. 39：249-255, 1998
- 21) Terawaki, K., et al. : Effects of the traditional Japanese medicine Unkei-to on the corticotrophin-releasing factor-induced increase in locomotor activity. Pharmacol. Biochem. Behav. 78：799-803, 2004
- 22) 寺澤捷年：五臓概念による病態の把握. 症例から学ぶ和漢診療学第2版, 医学書院, 東京, pp.68-86, 2007
- 23) Brebner, K., et al. : Aynergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha : central monoamine, corticosterone and behavioral variations. Neuropsychopharmacology 22：556-580, 2000
- 24) 花岡秀人：躁うつ病に対する黄連解毒湯の使用経験. 漢方医学 25：28-29, 2001

\*

\*

\*