

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

1) 機能性ディスペプシアに対する漢方処方へのEBM評価

奥見 裕邦 関矢 信康 寺澤 捷年*

緒 言

慢性的に反復した上腹部愁訴をもち、かつ上部消化管に器質的粘膜病変のない病態については、消化管透視全盛であった1970年前後まで胃アトニー、胃痙攣と呼ばれてきた。

これが「慢性胃炎」の一症状という概念を経て、1988年のアメリカ消化器病学会(AGA)基準にてnon ulcer dyspepsia (NUD)と総称された。NUDには4つのサブタイプがあり、このうち胃食道逆流型はgastroesophageal reflux disease (GERD)として独立分離し、1990年代には新たに機能性消化管障害(FGIDs)の1つとしてfunctional dyspepsia (FD)の呼称に統一された。最新の2006年ROME IIIによるFD基準では、症状が一定でない混合型を排し、食後愁訴症候群(PDS)と心窩部痛症候群(EPS)の2つに集約されている(表1)^{1,2)}。

<表1> 2006年ROME IIIによるFD基準
(一部抜粋)

- | |
|--|
| <p>1) Postprandial distress syndrome (PDS: 食後愁訴症候群): 週数回以上出現する食後早期の飽満感ともたれ感</p> <p>2) Epigastric pain syndrome (EPS: 心窩部痛症候群): 週1回以上出現する心窩部痛や心窩部灼熱感</p> <p>これらの症状が6カ月前から出現し、3カ月以上上記基準を満たすもの。</p> |
|--|

また、FDはストレス社会における現代に、性格特性や環境要因などの影響も相まって多くみられる疾病であり、心理社会的因子と密接に関連することが金子の報告³⁾でも指摘されている。

1. 調査方法

Medline, Cochrane Library, 医学中央雑誌, ツムラDatabaseの各Databaseを使用し、1988年以降の学術誌および学会研究会記録集を含めた日本語、英語論文の検索を施行した。新製剤基準下の漢方エキス製剤を用いたものを対象とし、生薬による煎剤、散剤、一般用医薬品は除外した。原則として10症例以上のものを対象とするが、証、難治例、および心身医学的検討においては症例報告も参照した。

2. 現 況

検索にはFD, NUD, 機能性ディスペプシアの各関連疾患名や上腹部不定愁訴や心下部痛などの上部消化器症状, 東洋医学, 漢方医学など東洋医学的用語の組み合わせで検索を行った。その結果, 漢方治療の有用性を検討した報告にはエビデンスレベルの高いDB-RCTが1例, RCTは1例, 10症例以上症例集積研究は11例みられ, 各項目に該当する報告数を含め別に記す(表2)。これより具体例を提示する。

* 千葉大学医学部附属病院和漢診療科〔奥見裕邦 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1〕
Hirokuni Okumi, Department of Japanese-Oriental (Kampo) Medicine, Chiba University Hospital, 1-8-1 Inohana, Chuo-Ku, Chiba 260-8677, Japan

<表2> 過去20年間のFunctional dyspepsia 研究の現況

各項目	報告数	Evidence Level
DB-RCT	1	
RCT	1	
症例集積研究 (n≥10)	12	
有用性について検討	5	
QOLに対する効果	4	
西洋薬との比較検討	2	
難治例に対する効果	3	
西洋薬との併用の検討	2	
証の検討	4	
心身医学的検討	0	

3. 有用性の評価

1) 二重盲検ランダム化比較試験(DB-RCT)の評価(Level A)

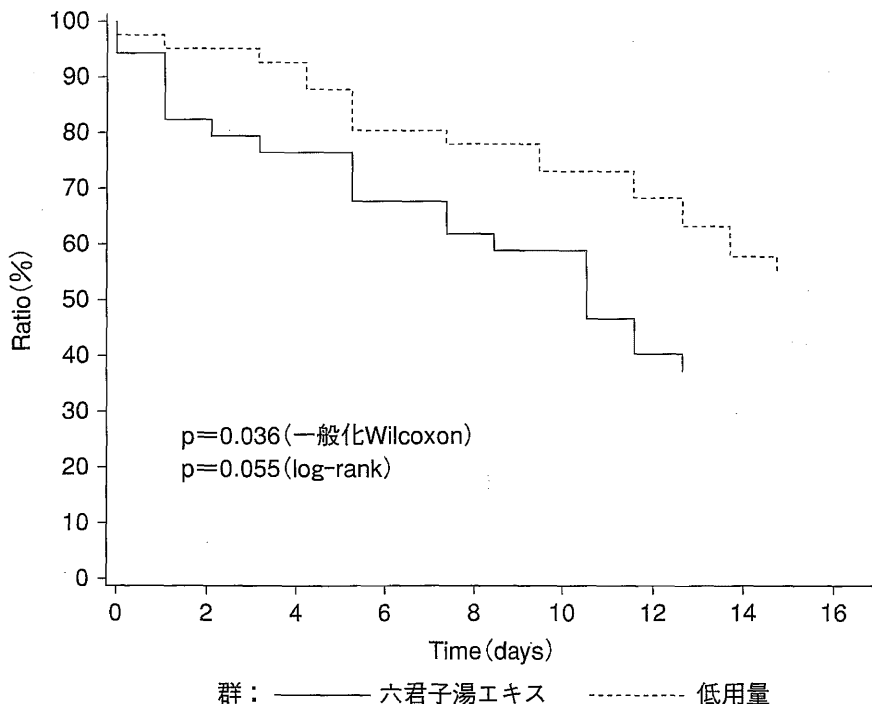
大規模な二重盲検試験では、唯一原澤⁴⁾の報告がある。

方法：胃運動低下型NUD患者235名に対し、六君子湯と1/40低用量六君子湯を2週間投与。運動不全型症状(胃部不快感, 食欲不振, 胃部膨満感, 胃もたれ, 嘔気), およびQOLに関する効果として、虚証の各症状(易疲労感, 手足の冷

え, 立ちくらみ, ふらつき, 便通異常)の消失期間に生存時間解析法を適用し、六君子湯の有効性と患者背景因子との関係については運動不全型症状総合改善度を結果変数とし、背景因子を説明変数としてロジスティック回帰分析を施行した。

試験対象症例の選択基準(一部改変)は、①投与開始直前に重症度が中等度以上の主訴を2つ以上有すること。②投与開始前1カ月以内の内視鏡検査で胃十二指腸粘膜にびらん, 出血などの明らかな急性病変がないこと。③年齢が30~80歳未満であること。④腹壁の緊張低下, 自・他覚的な腹部振水音(succussion splash), X線検査による胃下垂傾向, いずれかの所見があること。⑤比較的気力・体力が低下(疲れやすい, 元気がない, 空腹時の脱力感, 食後の強い眠気など)していること。⑥原則として外来通院の可能であることとした。

結果：具体例として食欲不振についての両群比較を提示する(図1)。通常の六君子湯内服群は、低用量群に比べ症状消失率が高かった。同様に他の症状に対しても比較検討され、投与3日後, 1週間後, 2週間後, 最終評価とも有意に高い改善率を示した。Prokinetics無効の症例で、2日以上wash outし、六君子湯を使用した群でも有意に改善がみられた。症状別でみると、投



<図1> 六君子湯エキスによる食欲不振の症状消失率曲線

与開始前の「食欲不振」「胃部不快感」「易疲労感」は特に有意に改善した。有用度では六君子湯群58.8%, 低用量群で39.3%で両群に有意差を認めた。

消失効果の患者背景因子として、年齢が60歳代、やせ型、SRQ-D<10点の正常型、腹壁緊張の弱さ、顔色普通のタイプの各項目で統計学的な差がみられた。方剤の有効性に影響を与えた患者背景因子として、開始時の嘔気が軽度、立ちくらみやふらつきが軽度、既往歴なし、高年齢、体格が普通、食欲不振が高度、顔色が青白いの各項目で、同方剤の有意な改善傾向がみられた。

2) ランダム化比較試験(RCT)の評価 (Level B)

ランダム化比較試験(RCT)として、三好ら⁵⁾によるcisaprideとの比較試験がある。

方法：慢性的に2つ以上の愁訴をもつNUD患者246例のうち、採用された六君子湯内服群(男性51例, 女性68例)とcisapride内服群(男性46例, 女性69例)を対象とした。

六君子湯は7.5 g/日, cisaprideは7.5 mg/日を食前内服とした。最大4週間の投与期間としたが、症状改善があれば治療を中止とし、その時点での効果を判定した。評価は投与開始後の1~4週後の自覚・他覚症状の改善度、および全般改善度(おのおの5段階評価)、概括安全度、有用度(5段階評価)で判定した。

結果：症状別改善度で、4週目の心下部痛、腹部不快感、および各週の手足の冷えの改善で、六君子湯が有意に改善した一方で、吃逆は1, 2週目にてcisapride群が有意に改善した。全般改善度では、改善以上が六君子湯群81.3% (著明改善49.5%), cisapride群で75.0% (同34.0%)で両群に有意差を認めた。有用度においても、有用以上が六君子湯群80.7% (極めて有用45.9%), cisapride群で73.3% (同31.7%)で両群に有意差を認めた。また、層別解析にて、70歳以上、合併症なし、喫煙なし、間欠的なコーヒー摂取、中等度の全身倦怠感、胸脇苦満がなし~軽度、中等度の上衝(のぼせ感)、腹直筋緊張がなし~軽度にて、六君子湯群の改善度が有意であった。

3) 症例集積研究の評価 (Level C以下)

A) QOLに対する効果

及川らは、ROME III基準に基づくFD患者30名(男性12例, 女性18例, 平均54.5歳)に対し、半夏厚朴湯7.5 g/日を2週間投与を用い、その効果を以下のような項目で検討した⁶⁾。①投薬前に咽中炙鬱(「のどがつかえる」「痰が絡む」「飲み込むとき違和感がある」の訴えと定義)、および腹満(「腹が張る」、鼓音あるものと定義)の有無を聴取。②体外式超音波による胃排出能検査(排出能=スープ服用後1分と15分の幽門部横断面積の差/服用後1分の幽門部横断面積)の評価。③腸管ガスの定量化(gas volume score=腸管ガス相当ピクセル数/規定された腹部全体ピクセル数)。④GSRsによる症状変化の評価。

この結果、服用後胃排出能の増加とGSRsスコアの改善がみられ、特に咽中炙鬱のある5例については著明な有意差がみられた一方、咽中炙鬱のない症例では、排出能増加はあるものの有意差はみられなかった。腹満については、GVSにて投薬後で有意に低下がみられ、このうち元々腹満を有する10例では有意な低下あるものの、腹満なしの9例では低下はあるものの有意差は認められなかった。

富永は、胃シンチグラフィーにて消化管運動機能および症状改善の評価を行った。方法として六君子湯7.5 g/日, 28日間投与。99 mTc-DTPAによる胃シンチグラフィーを用い、胃適応性弛緩(GAR)評価として胃底部(P)に対する胃全体(W)の放射性指標の比(P/W)、症状評価の目安にGSRsテストを用いた⁷⁾。

この結果、六君子湯内服投与前後でP/W比の改善、GSRs得点で腹痛、下痢、消化不良の各項目で有意な改善がみられた。

B) 西洋薬と漢方方剤との治療効果の比較検討

越智らは、六君子湯投薬群とmosapride citrate投薬群に分け、前例と同様の胃シンチグラフィーによる消化管運動機能の評価(P/W比)、およびGSRsによる治療前後の症状改善評価を行った⁸⁾。

この結果、六君子湯投薬群で全体スコアと腹痛、下痢、消化不良の改善。Mosapride投薬群では全体スコアと腹痛、消化不良の項目で改善

を認めた。

竜田らは、NUD患者12名(男性3例, 女性9例, 平均53歳)に対し, 西洋薬中止後六君子湯7.5 g/日の2週間投与群と対照群(総合消化酵素剤内服20名)との比較で, アセトアミノフェン内服後30, 60分の血清濃度による胃排出能検査を行い, 潰瘍症状(心下部痛), 運動不全症状(腹部膨満感, 胃もたれ, 食欲不振), 呑気症状(吃逆, 嘔気), 胃食道逆流症状(全身倦怠感, 胸焼け, 嚥下障害, 温熱刺激)を4段階評価にてスコア化した⁹⁾。

この結果, 六君子湯内服群にて運動不全症状, 特に腹部膨満感, 食欲不振で有意に改善した。全症例について六君子湯投薬前後で胃排出能(アセトアミノフェン内服後30分の血中濃度)の上昇がみられた。

C) 難治例についての方剤

Hoshinoらは他薬にて無改善のNUD患者30名(男性6例, 女性24例)に対し, 六君子湯を用いて2週間投与した。六君子湯無効例に対しては半夏瀉心湯を用いた¹⁰⁾。

この結果, 六君子湯にて44例中23例(77%)で改善。ただし, 60歳以下で17例中16例(94%)改善に対し, 60歳以上では13例中7例(54%)が有効であった。また症状別では, 潰瘍類似型(40.0%), 胃食道逆流型(22.2%)で有効であった。また, 六君子湯無効例に対し, 半夏瀉心湯(TJ-13)適応13例(潰瘍類似型6例と胃食道逆流型7例)のうち, 各2例, 3例に有効であった。

大漣らは, 他薬にて無改善の胆嚢収縮機能異常が認められたNUD患者21名(男性10例, 女性11例, 平均53.3±5.2歳)に, 六君子湯7.5 g/日を4週間単独投与し, 潰瘍類似型と胃食道逆流型で六君子湯無効例に対し, 半夏瀉心湯7.5 g/日を投与した¹¹⁾。愁訴別改善度の検討のため, 上部消化管愁訴として食欲不振, 胃部膨満感, 胃部不快感, 胃もたれ, 嘔気の各症状を4段階評価にてスコア化した。

この結果, 六君子湯投与後に胃排出能検査では機能の有意な上昇を認め, 上部消化管愁訴は全項目にて有意な自覚症状の改善がみられた。六君子湯有効例と無効例の比較では, 胃排出能の改善は両群に認められた。また寺澤の虚証スコアにて両群のスコア化を行ったところ, 有効

群でより明らかに虚証となる傾向を認めた。

深田らは, 他薬にて無改善の, NUD患者44名(男性9例, 女性35例, 平均51.2歳)をAGA基準にて病型分類し(運動不全型19例, 潰瘍類似型10例, 胃食道逆流型9例, 非特異型(混合型)6例), 六君子湯7.5 g/日を使用, 潰瘍類似型と胃食道逆流型で六君子湯無効例に対し, 半夏瀉心湯7.5 g/日を投与し2週間おきに確認とした。また, 投与前の歯痕舌の有無も確認した¹²⁾。

この結果, 六君子湯にて44例中25例で改善がみられ(非特異型83.3%, 運動不全型73.7%, 潰瘍類似型40.0%, 胃食道逆流型22.2%で有効), 六君子湯無効に対し, 半夏瀉心湯適応13例(潰瘍類似型6例と胃食道逆流型7例)で各2例, 3例に有効。また, 六君子湯有効例にて歯痕舌は非特異型1例を除きみられ, 有効例における検出感度は96%, 特異度は76.9%であった。

D) 証について

中島らは, ROME III基準におけるFD患者20名に対し, 白朮を含んだ六君子湯6 g/日と蒼朮を含んだ六君子湯7.5 g/日各々を使用した2群に分け, 2週間投与。症状についてFDパラメーター(食後膨満感, 早期満腹感, 上腹部痛, 上腹部熱感, 悪心・嘔吐, 吃逆, 胃もたれ, 食欲不振)を4段階, 気虚の症候(体がだるい, 疲れやすい, 元気がない, 食後の眠気)と水滯症候(頭重感, 手足の浮腫み, 尿量減少, 下痢軟便)を3段階で評価しスコア化した¹³⁾。

この結果, FDパラメーターは両群とも有意に改善し, 群間比較では白朮六君子湯が改善効果が有意であった。各項目別では, 白朮が吃逆, 上腹部痛, 上腹部熱感, 胃もたれ, 食欲不振が, 蒼朮が上腹部痛, 胃もたれ, 上腹部熱感で有意な改善がみられた。

これ以外でも, 前出の及川⁶⁾の半夏厚朴湯投与群の咽中炙燻, 深田¹²⁾の六君子湯投与群と歯痕舌の各評価も, 証検討の報告に該当する。

4. 心身医学的検討

これまでの報告では, FDにおける身体症状と抑うつ不安など精神症状との相関関係で, まとまった症例集積の報告はみられていない。今後, 投与方剤とSDS, STAI, CMIなどの心理的

評価およびGSRsなどを用いた身体的評価との関連性を探る研究デザインが求められる。参考として、岡の報告¹⁴⁾を掲げる。これは成人うつ病患者50例に対する fluboxamine maleate (FLV) 単独群と、FLV + 六君子湯併用群を8週間治療しGSRsとSDSで評価しており、この結果、併用群でGSRs得点で使用前 2.45 ± 1.10 から使用後 1.97 ± 0.81 に有意に改善した。また、副作用の訴え(嘔気)も有意に減少していた。今後FDについても同様の研究が進むことが望まれる。

5. 機序および考察

機能性ディスペプシアもしくはFD(NUDの一部)の症例報告にみられる主なエキス製剤を示す。

陽明病期：大承気湯

少陽病期：実：大柴胡湯，三黄瀉心湯，黄連解毒湯

中：半夏瀉心湯，半夏厚朴湯，柴胡桂枝湯

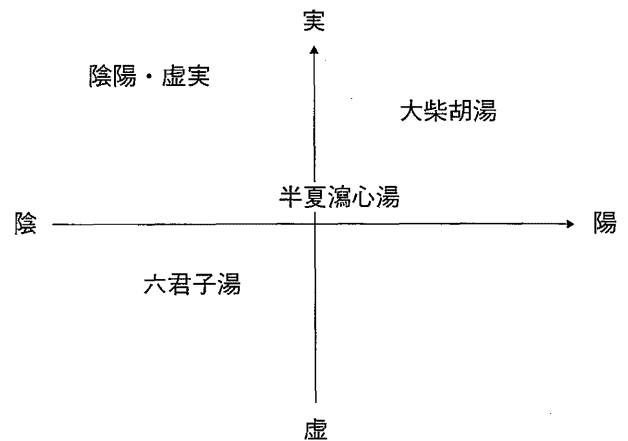
虚：安中散，茯苓飲，苓桂朮甘湯，補中益氣湯

太陰病期：六君子湯，四君子湯，人參湯，呉茱萸湯

六病位で層別すると、少陽病～太陰病期に相当し虚～実証に渡るが、全体に虚証もしくは虚実間証に用いる方剤の報告が多くみられる。

陰陽虚実の両軸で代表的な方剤をみると、同じFDに用いる方剤であっても幅があり、漢方医学の特徴である「同病異治」を示している。特に六君子湯では、虚証でかつ陰証に傾いた症例で本来用いるべき処方であることが理解できる(図2)。気血水でみると気虚、水滯、気うつが中心で、一部熱証を伴うものが考えられる¹⁵⁾。五臓論でみると脾胃が虚していることは自明だが、木克土の観点から肝または心気亢進なども絡んだ肝脾不和、肝胃不和とみなすことができる¹⁶⁾。参考までに、代表的な方剤である以下の3剤について、その生薬構成と古典的解釈を記す¹⁷⁾。それぞれの条文や生薬の効能から上記の考察を裏打ちするものであるといえよう。

①六君子湯(人參，茯苓，朮，半夏，陳皮，大棗，甘草，生姜)，原典：『世医得効法』。「脾胃



<図2> 陰陽虚実に基づく漢方方剤の位置づけ

虚弱にて飲食を思うこと少く、或いは久しく痰痢を患い、若しくは内熱を覚え、或いは飲食化し難く、酸を作し、虚火に属するを治す。久病にて胃虚し嘔吐するを治す」『万病回春』。

②半夏瀉心湯(半夏，黄芩，人參，甘草，大棗，乾姜，黄連)，原典：『傷寒論』『金匱要略』。「但だ(心下)満して痛まざるものは此れ痞なり。(中略)半夏瀉心湯に宜し」『傷寒論』。

③半夏厚朴湯(半夏，茯苓，厚朴，蘇葉，生姜)，原典『金匱要略』。「婦人咽中炙癭あるが如きは半夏厚朴湯これを主とる。千金には『胸満，心下堅く，咽中帖帖として炙肉あるが如く之を吐せども出ず，之を吞めども下らず』に作る」『金匱要略』。

6. 推奨度

六君子湯は多数の治療例があり、FDにおいて一定の治療効果が期待されるが、特に陰虚証の症例にて、より有効である可能性が示唆された。その他方剤については症例集積が少なく、治療効果については今後の検討課題となる。今後の問題点、課題としては、消化器症状や気虚症状などの身体的評価に心理テストを含めた心理的評価を加えた、総合的かつ心身医学的評価が検討されるべきである。

加えて、六君子湯以外の漢方方剤に対する検討と症例集積研究、最新のFDデザインでの症例集積研究が今後の課題であり、方剤の治療効果をより高める上で、証を中心とした処方決定時の必須事項、つまりentry criteriaの検討が今

後求められる。

【文 献】

- 1) 本郷道夫：Functional dyspepsia 診療の手引き，ヴァンメディカル：9-32，2008
- 2) 福土 審，本郷道夫，松枝啓監訳：機能性ディスペプシア，ROMEⅢ機能性消化管障害．日本語版，協和企画，東京，pp.262-282，2008
- 3) 金子 宏：機能性ディスペプシアと心理社会的因子．医学のあゆみ 222：537-542，2007
- 4) 原澤 茂：NUD(機能性消化障害)に対する六君子湯の役割—特にDysmotility-like NUDに対する有用性について—．Prog.Med. 19：843-848，1999
- 5) 三好秋馬，他：慢性胃炎などの不定の消化管愁訴に対するTJ-43の臨床評価—Cisaprideを対照薬とした多施設比較試験—．Prog.Med. 11：1605-1631，1991
- 6) 及川哲郎，伊藤 剛，他：半夏厚朴湯の使用目標とその臨床効果との関連について—機能性ディスペプシア患者における検討．日本東洋医学会雑誌 59：601-607，2008
- 7) 富永和作：消化管運動機能障害に対する六君子湯の効果—胃底部貯留能改善の観点から．メディカルトリビューン速報(米国消化器病週刊特集号)：6-7，2005
- 8) 越智正博，他：機能性消化器疾患の基礎と臨床，No合成阻害剤による胃排出遅延モデルとFD症例に対する各種薬剤効果．消化器科 43：503-507，2006
- 9) 竜田正晴，他：上部消化管不定愁訴と六君子湯．Nikkei medical 28：28-29，1999
- 10) Hoshino, E., et al：An old remedy for a new clinical entity：Effect of a traditional Chinese herb recipe "Rikkunshi-to" on Non ulcer dyspepsia．Gastroenterol. 102：A14，1992
- 11) 大瀧正夫，前田憲志，他：上部消化管愁訴に対する六君子湯の有効性—胆嚢収縮機能異常を合併するNUDでの検討—．漢方医学 25：65-69，2001
- 12) 深田雅之，他：NUDにおける漢方治療の適応と限界．新薬と臨床 52：1144-1155，2003
- 13) 中島 修，他：機能性ディスペプシアに対する漢方製剤，六君子湯の臨床効果の比較検討—．医学と薬学 59：235-240，2008
- 14) 岡 孝和：六君子湯はマレイン酸フルボキサミンによる嘔気の出現を抑制する．産婦人科漢方研究の歩み 25：15-18，2008
- 15) 寺澤捷年：陰陽，虚実，寒熱，六病位による病態の認識，症例から学ぶ和漢診療学第2版．医学書院，東京，pp.88-106，122-160，1998
- 16) 安井廣迪：多臓器にわたる病証とその病機，医学生のための漢方医学[基礎編]．東洋学術出版社，東京，pp.78-79，2008
- 17) 矢数道明：六君子湯，半夏瀉心湯，半夏厚朴湯，臨床応用漢方処方解説．創元社，東京，pp.501-509，608-612，1966

※

※

※