

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

4) 不眠症

兒玉 直樹 岡 孝和 辻 貞俊*

はじめに

不眠症は入眠困難、もしくは睡眠維持の障害である。わが国では成人の約5人に1人は睡眠の問題に悩まされているとされ¹⁾、頻度の高い問題である。身体疾患に罹患した患者の3割以上が不眠を訴えるとされ、精神疾患の症状の一部として出現する頻度も高い。不眠症の原因は多岐にわたるが、一般的に漢方方剤投与の対象となる不眠は内科疾患・精神疾患に伴う不眠や、心因や睡眠習慣などが原因となる非器質性不眠とされる。

1. 調査方法

医中誌Web, ツムラ漢方スクエアと東亜医学協会の文献検索, PubMed, Cochrane libraryを用いて, Kampo AND insomnia, Kampo AND sleep disorderなどのキーワードで1986年以降の漢方文献(日本語論文, 英語論文)を検索した。また, キーワード検索以外にも関連ある論文は, 上記のデータベースからハンドサーチにより抽出した。1986年以降の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, キザミ生薬による湯液, 生薬の散剤, OTC製剤によるものは原則として除外した。また, 原則として10症例以上を扱った報告を対象とした。(5)難治例の検討, (7)心身医学的検討に関しては, 症例報告を含んで検討した。

2. 結果

1) 概況

2008年2月の段階で不眠に対する漢方方剤の有効性を二重盲検法で検討したものが1論文, 10症例以上を対象として検討した症例集積研究が4論文あった。

2) 有効性

Aizawaら²⁾は, 健常成人を対象に抑肝散加陳皮半夏の睡眠に対する効果を, 安中散を対照薬として, 二重盲検法で検討した。その結果, 抑肝散加陳皮半夏は, 安中散に比べて有意に総睡眠時を延長させたと報告している。不眠に対する漢方製剤の有効性を調べた症例集積研究では, 筒井ら³⁾は, 不眠症患者31例を対象として酸棗仁湯の効果を検討し, 64.5%の患者で有効であったと報告している。大原ら⁴⁾は精神科患者で不眠を訴えた59例を対象として加味帰脾湯の効果を検討し, 神経症患者で70.2%, うつ病患者では46.7%の有効率であったと報告している。木村ら⁵⁾は, 消化器疾患患者で不眠を訴えた者を対象として加味帰脾湯の効果を検討し52.4%の有効率であったと報告している。更井⁶⁾は32名の神経症患者に対し, 柴胡加竜骨牡蛎湯を使用し, 不眠に関しては79.2%の改善があったと報告している。

3) QOLに対する効果

漢方薬が不眠症患者のQOLに及ぼす影響を検討した文献は, 今回検索した限りではなかった。

* 産業医科大学神経内科(心療内科部門)〔兒玉直樹 〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1〕
Naoki Kodama, Division of Psychosomatic Medicine, Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health, Iseigaoka 1-1, Yahata-Nishi, Kitakyushu, Fukuoka, 807-8555, Japan

4) 西洋薬との比較

漢方方剤と西洋薬を直接比較した文献は、今回検索した限りではなかった。

5) 難治例に対する効果

清水ら⁷⁾は、難治性不眠を伴う更年期障害に対して酸棗仁湯が有効であった6例について検討し、虚証で、肝血虚に腎陰虚が加わって虚熱を生じ、結果的に心陰虚の状態になり、心火を引き起こしたため、難治性不眠を来している病態が考えられたと報告している。また鴨田ら⁸⁾は、抗不安薬や抗うつ薬などの西洋薬で治療効果が十分でない難治性の不眠2例に対して抑肝散が有効であったと報告している。

6) 西洋薬との併用に関する検討

中橋ら⁹⁾は、不眠を有する外来患者に対して加味帰脾湯を使い睡眠薬(ゾルピデム)の減量効果を検討し、加味帰脾湯を併用することによって全体の70%にゾルピデムの減量効果があったと報告している。尾崎ら¹⁰⁾は、健常人12名に対してゾピクロン7.5mgと酸棗仁湯の併用効果を検討し、67%で睡眠時間の延長効果を認めたと報告している。

7) 心身医学的検討

大谷ら¹¹⁾は、交流分析的生活指導と桂枝加竜骨牡蛎湯を併用した集約的な治療によって不眠が改善した症例を報告している。

8) 機序

栗原ら¹²⁾は、マウスに対して改良型高架式十時迷路テストを用い、加味帰脾湯の作用機序の検討を行った。ベンゾジアゼピン受容体作動薬(diazepam)の抗不安作用は加味帰脾湯の前投与によって増強され、加味帰脾湯の抗不安効果はベンゾジアゼピン受容体拮抗薬(flumazenil)によって減弱されることから、加味帰脾湯の効果発現にベンゾジアゼピン受容体が関与していると報告している。Yamadaら¹³⁾は³H]muscimolと³H]flunitrazepamを使い、加味帰脾湯のGABA_A受容体およびベンゾジアゼピン受容体に対する影響を検討した。若年ラットでは加味帰脾湯によるベンゾジアゼピン受容体への変化は認められなかったが、老齢ラットでは加味帰脾湯の投与によってベンゾジアゼピン受容体が増加したと報告している。盛政ら¹⁴⁾は、ラットを用い老齢に伴う脳内神経伝達物質の代謝、特

にノルアドレナリン(NA)、セロトニン(5-HT)、アセチルコリン(Ach)の生合成と放出利用を加味帰脾湯の長期投与が改善することを報告している。Ishiharaら¹⁵⁾は、³H]SCH 23390と³H]ketanserineを用い、ドーパミンD₁受容体および5-HT_{2A}受容体に対する加味帰脾湯の影響を検討し、若年ラットでは加味帰脾湯によって尾状核でのD₁受容体が減少し、老年ラットでは皮質および海馬の5-HT_{2A}受容体が減少したと報告している。以上のように、加味帰脾湯に関してはベンゾジアゼピン受容体に関するものを含め、中枢での様々な受容体に対する作用が報告されている。

10) 推奨度

現時点では、疾患群に対しての効果を検討した研究は症例集積研究のみであり、不眠症に対する漢方方剤使用の推奨度はGrade C1と考えられる。

11) 今後の問題点、検討課題

不眠症に関しては、漢方方剤の効果は症例集積研究がほとんどで、疾患群に対するランダム化比較試験が待たれる。また、今回少数ながらも西洋薬が無効もしくは十分ではない症例に対し、漢方方剤が有効との報告がある。今後は漢方方剤が積極的に適応となる症例の特徴を明らかにして行く必要があると考えられた。

【文 献】

- 1) 粥川祐平：睡眠の疫学。精神医学レビュー 24：88-84, 1997
- 2) Aizawa, R., Kanbayashi, T., Saito, Y., et al.: Effects of Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange on the sleep of normal healthy adult subjects. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 56: 303-304, 2002
- 3) 筒井末春, 坪井康次, 久津見律子, 他：不眠症に対する酸棗仁湯の効果。医学と薬学 16：185-192, 1986
- 4) 大原健士郎, 鈴木典子, 大原浩一, 他：不眠症に対する加味帰脾湯(TJ-137)の効果。臨牀と研究 69：3285-3300, 1992
- 5) 木村昌之, 他：消化器疾患患者の不眠・精神不安に対するツムラ加味帰脾湯の効果。JAMA (日本語版) 11：22-23, 1991
- 6) 更井啓介：神経症における柴胡加竜骨牡蛎湯のopen trialおよび“うつ状態”への加味逍遙散使用経験。漢方医学 10：26-29, 1986

- 7) 清水正彦, 原敬二郎, 杉山 徹: 酸棗仁湯が奏功した難治性不眠を伴う更年期障害の臨床背景と病態に関する東洋医学的検討. 漢方の臨床 52:1024-1027, 2005
- 8) 鴨田佐知子, 榎戸美佐子, 地引逸亀: 難治性の不眠に抑肝散が奏効した2例. 日本東洋心身医学研究 22:62-66, 2008
- 9) 中橋幸代, 芦原 睦, 石川浩二, 他: 加味帰脾湯の併用による睡眠薬(ゾルピデム)の減量効果の検討. 日本東洋心身医学研究 18:23-27, 2004
- 10) 尾崎 崇, 小原信一, 斉藤謙一: 不眠におけるゾピクロン・酸棗仁湯の併用効果. 漢方医学 22:158-159, 1998
- 11) 大谷了英, 玉木利和, 辻口喜明, 他: 中程度以上の抑うつ気分と不眠を自覚する母親と, 夜驚症状を自覚する長女に, 心身医学的治療と母子同服の原則による漢方薬投与を併用し軽快した1症例. 日本東洋心身医学研究 21:61-65, 2006
- 12) 栗原 久, 丸山悠治: マウスの改良型高架式十時迷路テストによる漢方製剤の抗不安効果. 神経精神薬理 18:179-189, 1996
- 13) Yamada, K., Hayashi, T., Hasegawa, T., et al.: Effects of Kamikihito, a traditional Chinese medicine, on neurotransmitter receptor binding in the aged rat brain determined by *in vitro* autoradiography (2): changes in GABAA and benzodiazepine receptor binding. Jpn. J. Pharmacol. 66:53-58, 1994
- 14) 盛政忠臣, 金行孝雄, 庄盛敏廉: ラットの老化に伴うサーカディアンリズムの変化と神経化学的变化に対する加味帰脾湯の作用. 和漢医薬雑誌 13:366-367, 1996
- 15) Ishihara, S., Yamada, K., Hayashi, T., et al.: Effects of kamikihito, a traditional Chinese medicine, on neurotransmitter receptor binding in the aged rat brain determined by *in vitro* autoradiography: changes in dopamine D₁ and serotonin 5-HT_{2A} receptor binding. Biol. Pharm. Bull. 17:1132-1134, 1994

※

※

※