

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

疲労および慢性疲労症候群

千々岩 武陽 伊藤 隆*

はじめに

疲労は身体的あるいは精神的負荷を連続して与えられたときにみられる、一時的な身体的あるいは精神的パフォーマンスの低下現象であり、痛み、発熱とならぶ生体からの三大アラーム信号の1つといわれている。とりわけ慢性疲労によるわが国における経済的損失は、文部科学省の疲労研究班の試算によれば、1兆2千億円/年ともいわれている。なかでも、慢性疲労症候群(chronic fatigue syndrome: CFS)は日常生活に支障を来すほどの長期(6カ月以上)にわたる疲労・倦怠感を主症状としており、感染症様症状(咽頭痛、頭痛、関節痛、筋肉痛)、精神神経症状(思考力・集中力低下、不眠、抑うつ傾向)を併せ持った原因不明の症候群であり、臨床上治療に難渋することが多い。近年、慢性疲労症候群の病態として、紫外線などの物理的ストレス、化学物質による化学的ストレス、感染症による生物学的ストレス、そして対人関係などの社会的ストレスが遺伝的脆弱性と相まって、神経-免疫-内分泌系の不調を惹起していることがわかってきた。しかし、日常臨床において慢性疲労症候群はまだまだ治療に難渋する疾患であり、これまでも抗ウイルス薬、消炎鎮痛薬、抗うつ薬、ビタミン剤など様々な薬剤が試みられてきたが、確たる治療効果をもたらしているとはいえない。近年、漢方薬は生体バランスに対するbiological response modifier(BRM)としての役割が注目されており、神経-免疫-内分泌系

の機能障害が引き起こされている慢性疲労症候群に対しても、その治療効果が期待されている。

今回、このような心身医学的な需要に鑑みて、CFSを中心に、疲労に対する漢方薬の有用性について検討した。

1. 調査方法

医中誌Web, ツムラ漢方スクエアで「慢性疲労症候群 or 漢方」または「疲労 or 漢方」, PubMed, Cochran libraryで「Chronic fatigue syndrome or CFS and Kampo」などのキーワードを用いて漢方文献(日本語論文, 英語論文)を検索した。1986年以降の新製剤基準下の漢方エキス製剤を対象とし、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が、難治例の検討, 心身医学的検討に関しては症例報告を含んで検討を行った。

2. 結果

1) 概況

2010年2月の時点でCFSに対する漢方薬の有効性をDB-RCTおよびRCTで検討した論文はなく、10症例以上の症例での有効性を検討した症例集積研究が5論文存在した。

2) 有効性

以下、主な症例対照研究について紹介する。そのうち1つは「7. 証の検討」の項目で紹介する。

①倉恒はCFS診断基準を満たし、治療開始時

* 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 Oriental Medicine, Kashima Rosai Hospital, Labour Welfare Corporation, 1-9108-2 Doaihon-cho, Kamisu-shi, Ibaraki 314-0343, JAPAN

にperformance status(PS) 2以上であった19歳から53歳の29症例にツムラ補中益気湯(7.5 g/日, 8~12週間)を投与し, 投与前後の各症状やNK活性について検討した¹⁾。結果, CFS 29症例中12例(41.4%)に効果を認めており, 全身倦怠感, 微熱, 羞明, 思考力低下, 集中力低下といった臨床症状は軽減もしくは消失する症例が多くみられる一方で, リンパ節腫脹, 筋力低下, 頭痛といった感染症様症状が軽減する症例は少なかった。また, NK活性低下群10例と非低下群7例について検討したところ, 低下群10例中9例に投与後NK活性の上昇がみられ, 非低下群7例中6例にNK活性の減少がみられた。

②小川らは, CFS診断基準を満たした35名を対象として, 人参養栄湯(7.5 g/日, 1カ月間以上)を投与後の細胞性免疫機能検査(NK細胞活性, ADCC活性, PHA-リンパ球幼若化反応の低下患者における免疫機能の改善), 臨床症状(リンパ節腫大, 微熱, 全身倦怠感, 不眠)の改善について検討した²⁾。その結果, CFS 35例中26例(74%)に有効な臨床効果を認めた。細胞性免疫機能を来した患者は18例であり, このうちNK細胞活性, ADCC活性, PHA-リンパ球幼若化反応の改善を認めた患者は14例(77%)であった。

③合地らは, 中等症以上のCFS 23例にツムラ補中益気湯エキスと加味逍遙散エキスを併用投与(7.5 g/日, 24週間)した前後の臨床症状, PSについて検討した³⁾。その結果, 投与前PS値の平均値は5.9であったが, 投与4週間後には4.8, 投与24週には4.0まで改善した。感染症様症状においては, 中等症以上の改善を示したのは少数(咽頭痛13.6%, 筋力低下15.0%)に過ぎず, 精神神経症状では思考力低下, 集中力低下, 抑うつ傾向の改善が著明であった。

④高屋らは, CFSの診断基準を満たさなかった慢性疲労54症例に関するプロフィール(原因疾患, 証, 処方, 経過, 有効性)と治療前後のPSの変化について検討した⁴⁾。結果, 疲労感について診断名がついた症例が12例, 各検査で異常所見がない症例は26例, 調査期間中にCFSの診断基準を満たした症例はわずかに2例のみであった。治療法は漢方薬によるものが36例, 西洋薬治療例は8例, 無治療例は10例であった。また, 処方された漢方薬の大多数は補中益気湯

であり, 著明改善, 改善を合わせた漢方薬使用例の有効性は71.9%であった。

3. QOL改善

症例集積研究のほとんどにおいてPSの改善について検討しているため, 上記に準じる。

4. 西洋薬との比較

CFS患者の治療における西洋薬と漢方薬の効果を比較検討した報告はみられないが, 斑目らは12カ月以上経過観察したCFS 27例における増悪因子と改善因子に関して検討しており, 向精神薬内服, 漢方薬内服, 加熱・保温により改善したと考えられる症例がそれぞれ7例あったことを報告している⁵⁾。

5. 難治例に対する効果

盛らは, 初診時PSが4~9である中等症から重症のCFS 9症例に対して証に応じて漢方薬を投与し, CFSに対する漢方治療の効果検討と, 治療有効例の検討を行った⁶⁾。なお, 9症例中7症例では, これまで多種の西洋薬を長期投与され, PSが悪化した既往があった。1年後の判定結果は著明改善8例, 中等度改善1例であり, 中等度改善以上の有効率は100%であり, 副作用はみられなかった。1年後PSは全例3以下になり, 寺澤の気虚スコアも9例中6例が30以下となった。有効であった薬方は小建中湯6例, 真武湯, 桂枝人参湯, 四物湯各4例, 茯苓四逆湯3例, 半夏厚朴湯, 人参湯各2例の計13薬方であった。

6. 西洋薬との併用に関する検討

漢方薬と西洋薬の併用による有効性や副作用の軽減を多数例で検討した報告はみられない。合地はCFSに対する併用, 配合の留意点として, 微熱や咽頭痛が強い症例における補剤・柴胡剤とのNSAIDs併用や, 精神神経症状が顕著な症例での漢方薬と向精神薬の併用を推奨している⁷⁾。

7. 証の検討

堀江らは、名古屋大学医学部附属病院総合診療部外来に通院中のCFS患者10名(男性3例, 女性7例, 病悩期間7カ月~14年, 初診時PS 3~6)に対し, 問診および舌診から「証」を見立て, 証に従った漢方処方を行い, 方剤と有効性に関して検討を行った⁸⁾. その結果, 補中益気湯2例, 小柴胡湯, 八味地黄丸, 温清飲, 六君子湯, 清暑益気湯, 当帰芍薬散, 加味帰脾湯, 人参湯がそれぞれ1例ずつであり, 2~3カ月間の投与で7割の患者に改善がみられた. また, 盛は中等症以上のCFS症例にはいわゆる「壊病」に陥ったものが多く, 太陰病期から少陰病期に相当する薬方を基本にした治療がより有用であることを強調している⁶⁾.

8. 心身医学的検討

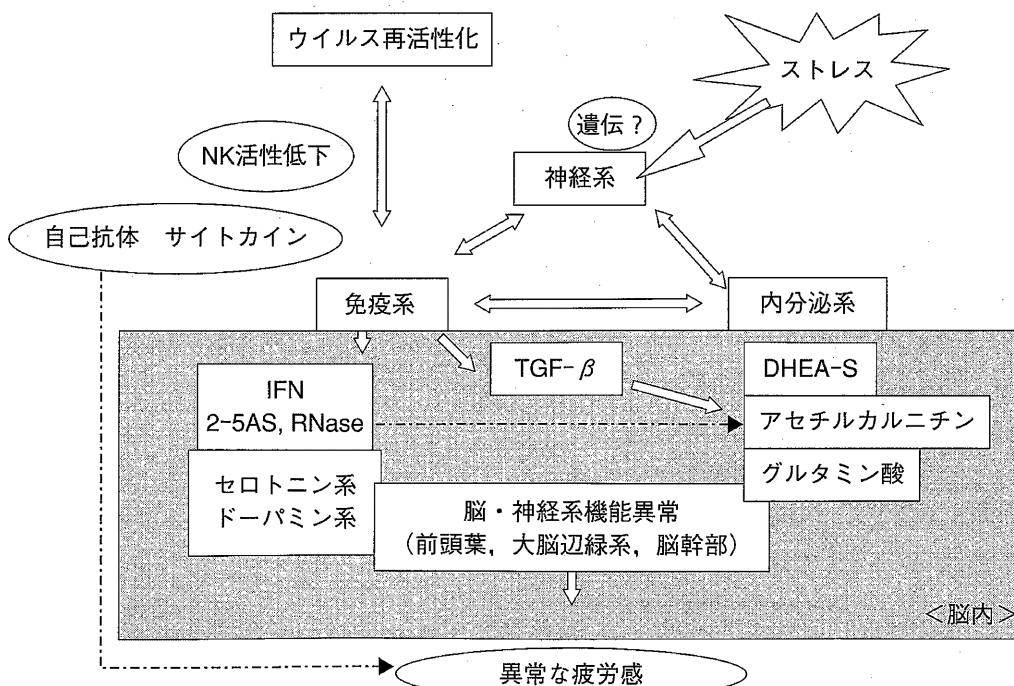
慢性疲労病態に用いられる治療法としては, 非薬物療法では認知行動療法, 段階的運動療法(GET), 薬物療法では漢方薬, ビタミン大量療法, 抗うつ薬を中心とした向精神薬による内服治療が挙げられる. なかでも補中益気湯などの

補剤を代表とする漢方薬は, わが国におけるCFSに対する薬物治療の1つとしてコンセンサスを得てきているが, 漢方治療と心理療法の併用, もしくは比較に関する多数例の検討報告は未だみられていない.

難治例といわれるCFS患者の中には根強い医療不信を抱いていたり, 多くの医療機関を受診していたり, 心理社会的背景において様々な問題を抱えているケースが数多くみられる. したがってCFS治療の臨床現場において, 心身両面からの全人的アプローチは極めて重要であり, 受容的な問診と丁寧な診察に裏づけられた漢方治療は, それ自体が質の高い心身医学療法であるといえるかもしれない.

9. 作用機序

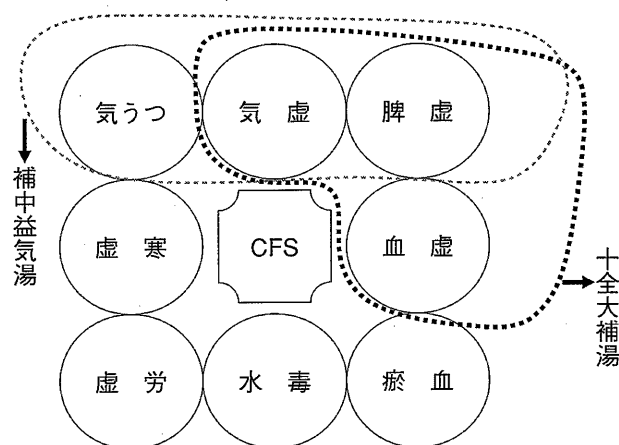
CFSの現代医学的病態を図1に示す. これまでの研究成果により, CFSではウイルスの再活性化や慢性感染症によって惹起された様々なサイトカイン異常による脳機能障害が引き起こされており, その背景には様々なストレスによる環境要因と遺伝的要因が絡み合った神経-内分泌-免疫系の変調が存在している⁹⁾. 近年, 漢方薬は生体バランスに対するBRMとしての役割



<図1> CFSの現代医学的病態 (倉恒弘彦: 最新・疲労の科学 p.96の図より一部改変)

が注目されており，現代医学的視点からも疲労病態の改善に対して有効な薬剤群であることが示唆される．CFSに対する漢方治療では，補中益気湯や十全大補湯などの参耆剤がしばしば用いられるが，これらの主要構成生薬である黄耆，人参，蒼朮にはラットの脳酸化ダメージを抑制する効果があることが報告されている¹⁰⁾．また，マウスに補中益気湯を連日投与(500 mg/kg/日)することで大脳皮質組織中のドパミン，ノルアドレナリンの含有量が上昇し，マウスの学習機能，記憶が改善した結果から，補中益気湯が脳血液関門を通過して効果を発揮している可能性が考えられている¹¹⁾．他にも，Brucella abortus抗原の反復注射によって作製したCFSモデルマウスに補中益気湯を投与したところ，投与群ではコントロール群に比べて日常活動度が有意に高く，脾臓の体重に対する重量比とIL-10 mRNAの発現レベルが有意に低かったことをXinらが報告している¹²⁾．加えてNK活性低下群ではNK活性の上昇がみられ，非低下群ではNK活性の減少がみられたという倉恒の報告に鑑みると，補中益気湯は生体における神経-内分泌-免疫系の調整作用を介して薬効を發揮している可能性が高いと考えられる．

一方，CFSの漢方医学的病態は図2のように表せるかもしれない．疲労に補中益気湯や十全大補湯が頻用されるのも，気虚を中心とした複数の漢方医学的病態に対応しているスペクトラムが広い方剤であるからと考えられる．しかし，慢性疲労病態に対する漢方薬の作用機序につい



<図2> CFSと漢方医学的病態

ては不明なところが多く，今後も現代医学，漢方医学両面からの更なる解析が望まれる．

10. 推奨度

現時点では，CFSに対する漢方治療の効果を検討した研究は補中益気湯などの補剤による症例対照研究がほとんどであり，その報告数も未だ十分ではない．CFSに対する漢方薬使用の推奨度はグレードC(行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない)と考えられる．

11. 今後の問題点・検討課題

CFSの漢方治療に関しては症例対照研究がほとんどであり，エビデンスレベルの高い文献は認められなかった．CFSには様々な漢方薬が用いられるが，症例対照研究では補中益気湯を代表とする補気剤(特に参耆剤)の使用頻度が最も多くみられた．また，補気剤を使用しても治療に難渋するケースには，気虚以外の漢方医学的病態(瘀血や水毒，裏寒など)を検討するべきであり，随証漢方治療が必要となる可能性が高い．CFSの長期罹患例，難治例に対しては漢方専門医への早期コンサルトも重要であろう．

今後の課題として，生化学的バイオマーカーや自律神経機能検査，アクティグラフを用いた活動量の測定など，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が望まれる．また，CFSの治療不応例には漢方医学的病態が複数存在し，かつ複雑化しているケースが多い．証を考慮したEBMの構築も治療成績向上のために必要であろう．

【文 献】

- 1) 倉恒弘彦：慢性疲労症候群における漢方製剤の検討．臨牀と研究 74：1837-1845，1997
- 2) 小川良一，戸山靖一，松本秀俊：Chronic fatigue syndromeにおける人参養栄湯の臨床効果について．和漢医薬学会誌 8：414-415，1991
- 3) 合地研吾，後藤守孝，川杉和夫：慢性疲労症候群に対する漢方製剤の併用療法に関する検討—補中益気湯と加味逍遙散について—．漢方と最新治療 7：183-187，1998

- 4) 高屋俊樹, 佐藤安紀子, 小林裕幸ほか: 慢性疲労症候群の診断基準を満たさない易疲労感54例に対する治療法の検討. 漢方医学 21: 271-273, 1997
- 5) 斑目健夫, 小池弘人, 田中朱美ほか: 慢性疲労症候群における増悪因子と改善因子の検討. 治療 87: 3333-3336, 2005
- 6) 盛 克己, 宮崎瑞明: 慢性疲労症候群に対する漢方治療の効果. 漢方の臨床 55: 847-861, 2008
- 7) 合地研吾: 慢性疲労症候群における併用, 配合の注意点. 漢方調剤研究 6: 126-128, 1998
- 8) 堀江典克, 佐藤寿一, 胡 曉晨ほか: 慢性疲労症候群の漢方治療—特に「証」に基づくことの重要性について—. 日経メディカル(別冊付録) 16-17, 2003
- 9) 倉恒弘彦: 慢性疲労症候群はどこまでわかったか? 別冊・医学のあゆみ 最新・疲労の科学. 医歯薬出版, 東京, pp.91-97, 2010
- 10) Xuejiang, W., Ichikawa, H., Konishi, T.: Antioxidant potential of qizhu tang, a Chinese herbal medicine, and the effect on cerebral oxidative damage, alter ischemia reperfusion in rats. Biol. Pharm. Bull. 24: 558-563, 2001
- 11) Shih, H. C., Chang, K. H., Chen, F. L., et al.: Anti-aging effects of the traditional Chinese medicine bu-zhong-yi-qi-tang in mice. Am. J. Clin. Med. 28: 77-86, 2000
- 12) Wang, X. Q., Takahashi, T., Zhu, S. J., et al.: Effect of Hochu-ekki-to (TJ-41), a Japanese herbal medicine, on daily activity in a murine model of chronic fatigue syndrome. Evid. Based Complement Alternat. Med. 1: 203-206, 2004

※

※

※