

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

2) 関節リウマチ

村上 正人*

1. 関節リウマチの病態の特徴

1) 関節リウマチの実態と疫学

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) は、長期かつ慢性の経過の中で、多発関節炎による関節滑膜の増殖や軟骨、骨の破壊が進行し、終局的には関節の破壊、拘縮、強直、変形などを来す全身炎症性疾患である。骨・関節のみならず、腎障害、間質性肺炎、胸膜炎、心嚢炎、心筋炎、貧血、消化管出血などの全身の合併症を併発し、病態は寛解と再燃を繰り返しながら進行する。病態が悪化すると食欲不振、体重減少、発熱、倦怠感、不安、抑うつなどの心身症状も伴って、消耗性疾患の様相を呈しやすい。わが国には約70万人の患者がいるとされ、男女比は1:3で女性に多い。未だ病因は不明であるが、HLA-DR4 との相関などの遺伝的素因に加え、EBウイルスなどの微生物の感染や、自己免疫などの複雑な免疫反応が関係し、病変が成立すると考えられている。しかし、侵される関節は両側対称性で、決まった関節に特定されることが多いこと、片麻痺患者に発症したRAでは健康側の関節のみに病変がみられること¹⁾などの事実より、中枢神経のみならず末梢神経も関与しているという報告もあり²⁾、RAの発症には免疫学的な解釈のみでは説明できないことが多い。

2) 心身症としての関節リウマチ

RAの発症と経過には免疫の異常のみならず、

様々な心理社会的ストレスの関連性が論じられており、アレキサンダー (Alexander) の提唱した7つの心身症, seven holy diseasesの1つである。多くは働き盛りの中年層に多く発症し、しばしばその背景に過労、環境変化、病気や事故、精神的な外傷体験など、様々な情動ストレスや生活上のストレスが認められる。例えば重要な人物との死別や別離、結婚生活の危機、性的問題、経済的問題、近親者の重篤な病気、重要人物との摩擦など、様々な情動ストレスとRA発症の関連性が論じられており、その頻度も22%から100%と報告によって幅がある³⁻⁷⁾。罹病期間が長く、ADL (activity of daily life) の障害が強い患者にうつ傾向がみられることが多く、疼痛や炎症の程度、身体機能障害、疼痛点数、疾患活動性とうつとの関連性についての報告も多い。

RAにおける免疫応答の引き金となる炎症誘発性サイトカインには、IL-1やIL-6などのインターロイキン、TNF- α などがあるが、これらの活性は感染、肉体的外傷、精神的ストレスによって刺激される。この背景には、RA患者や抑うつ患者に共通に存在する、視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 軸の機能障害による内因性コルチゾールの低下が関係しているとされ、ストレスによる内的エピネフリンの産生増加がさらにコルチゾールの産生を抑制し、RAの炎症による関節の腫脹、疼痛を悪化させる要因となっている⁸⁻¹¹⁾。

* 日本大学医学部内科学系呼吸器内科分野, 日本大学医学部附属板橋病院心療内科 (村上正人 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1)

Masato Murakami, Nihon University School of Medicine Division of Respiratory Medicine, Department of Psychosomatic Internal Medicine, Nihon University Itabashi Hospital, Oyaguchi-kamicho 30-1, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

3) RAの心身医学的治療

RAの薬物療法としては近年、抗TNF α 抗体、抗IL-6レセプター抗体などの生物製剤による早期治療が大きな効果を挙げており、薬物療法に著しい進歩がみられている。慢性化したRAの痛みに対しては抗うつ薬が有効とされ、Fishbain¹²⁾はメタ分析の結果より、抗うつ薬はRAのみならず骨関節症、腰痛、線維筋痛症などの慢性疼痛に対して鎮痛効果を有しているとしている。近年は選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor: SNRI)が臨床に導入され、エビデンスレベルでも、RAや線維筋痛症の慢性疼痛に対して高い有効性が期待できる薬剤となっている^{13,14)}。

しかし、前述のように心身症としての様相を呈しやすい疾患であるので、一般的医学的対応、薬物療法のみならず、長期にわたる治療を支える心理的アプローチ、ストレス緩和のための生活指導や、患者の心理状態を把握した専門的心理療法などを取り入れた全人的医療が望まれる。

2. 関節リウマチと東洋医学

1) RAに対する漢方治療の原則

RAに対する漢方治療については、把握しきれないほどの見解がある。逆にいえば、誰に対しても有効で効果的な治療法はないともいえる。RAは慢性の長期に治療が必要となる病態で、遺伝、体質、免疫現象のみならず、自然環境、時間的要因、心理社会的要因などが密接に関係しており、個人によって病態が異なる。病名によって薬剤を使用するのではなく、個人の病態によって薬方を変える、虚実・陰陽に応じて適切な処方を考える、食事・栄養・休養・運動などの生活指導を並行しながら実施する、などの組みあわせが重要である。

三谷¹⁵⁾は、RAを治療する際には、風、湿気、寒に注意が必要としている(表1)。

2) RAに対する治療のエビデンス

RAに対する漢方治療のエビデンスを検索する目的で、医学中央雑誌Webにおいては検索式

<表1> 関節リウマチに対する漢方治療の原則

- ・ 風で悪化する場合
感染症が引き金の場合、発表(汗)が基本：麻黄と桂枝の組み合わせが基本
実証：麻黄湯，越婢湯
虚証：桂枝湯
- ・ 湿気で悪化する場合
利尿剤：朮，薏苡仁，防風越婢加朮湯，麻黄加朮湯，防己黄耆湯，黄耆，附子などを加味するなど
- ・ 寒で悪化する場合
温補剤：附子，乾姜などを加味する
桂枝甘草附子湯など

(文献15より引用)

「関節リウマチ」と「漢方」で、PubMedでは検索式 rheumatoid arthritis and Kampo(or herbal medicine)で調査を実施した。

① RCTの報告

DB-RCTの報告はなく、RCTによる比較研究が1報告みられた。Active placeboであるlobenzarit(商品名、カルフェニール[®])を比較対照薬とした多施設・封筒法によるもので、柴苓湯により31症例中、16例に蛋白尿の改善がみられ、lobenzaritと同等以上の全般改善度を示した¹⁶⁾。

② 症例集積研究

10症例以上の症例集積研究は、以下の8報告がみられた。

i) 桂枝芍薬知母湯，桂枝加朮附湯，桂枝二越婢一湯など5剤

174例(男女比1:3，ステロイド薬併用24%，非ステロイド薬併用97%)で著効19%，有効42%を示し、桂枝芍薬知母湯，桂枝加朮附湯(TJ-18)，桂枝二越婢一湯，茯苓四逆湯，防己黄耆湯(TJ-20)の順で有効性が高かった¹⁷⁾。

ii) 桂枝加苓朮附湯，薏苡仁湯の2剤

最終全般改善度で、桂枝加苓朮附湯15例中53.8%，薏苡仁湯(TJ-52)13例中77.8%に効果があった¹⁸⁾。

iii) 防己黄耆湯

32例(女性23例男性9例)にステロイド，非ステロイド薬は変更せずに防己黄耆湯を投与し、疼痛関節数，腫脹関節数が有意に改善，CRP，握力は改善傾向を示した¹⁹⁾。

iv) 桂枝加朮附湯，桂枝二越婢一湯，桂枝芍

薬知母湯38例(ステロイド使用例は除外, 非ステロイドの併用13例)に桂枝加朮附湯, 桂枝二越婢一湯, 桂枝芍薬知母湯を投与し, すべての症例でランスバリー指数, リウマチ因子が改善した²⁰⁾.

v) 桂枝加朮附湯

37例にステロイド薬, DMARDなどは変更せず, 桂枝加朮附湯を投与した. 4, 8, 12週で評価したところ, 長い経過で有効性が向上し, 12週後の有効率は51.9%であった²¹⁾.

vi) 大防風湯

非ステロイド薬のみを使用する10例に大防風湯を投与し, 6例で有効, 血清補体価, CA-RFに有意な低下がみられた. 有効例では気虚, 血虚スコアの改善がみられた²²⁾.

vii) 防已黄耆湯

Lobenzaritと防已黄耆湯の併用で, 6カ月後のランスバリー活動性指数, リウマチ因子, 高γグロブリン血症が有意に改善した. 良好なDMARD(免疫調整薬)としての効果が期待できるとしている²³⁾.

viii) 桂枝加朮附湯, 桂枝加苓朮附湯

DMARDやステロイドと桂枝加朮附湯, 桂枝加苓朮附湯の併用で, A/G比と赤沈, CRP, Hbなどの血液検査の変化が認められた²⁴⁾.

③症例報告

症例報告としては, 桂枝加朮附湯, 麻黄湯, 越婢湯, 桂枝湯, 防風越婢加朮湯, 麻黄加朮湯, 防已黄耆湯, 桂枝甘草附子湯, 薏苡仁湯などが奏効したとする論文が数多くみられる.

3) 今後の課題

RAは女性に多く, 性差, 生理周期に伴う変動, 環境変化による症状の変動も多いため, 体質(遺伝的背景も含め), その時々々の環境変化, 体力, エネルギーの勢い, 心理社会的ストレス要因などを評価し, 結果的に生じる心身の変化を観察して処方をするなどの東洋医学と心身医学をあわせた視点が必要である. また, RAの治療には非ステロイド鎮痛消炎薬, ステロイド薬, DMARD(免疫調整薬)などの西洋薬との併用がなされることが多く, 漢方薬独自の効果としての評価が得られにくいいため, エビデンスの確立のためにはさらなる検討が必要である.

【文 献】

- 1) Thompson, M., Bywaters, E. G. L. : Unilateral rheumatoid arthritis following hemiplegia. *Ann.Rheum.Dis.* 21 : 370-377, 1962
- 2) Gronblad, M., Konttinen, Y. T., Polak, J. M., et al. : Neuropeptide in synovium of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J.Rheumatol.* 15 : 1807-1810, 1988
- 3) Patterson, R. M., Craig, J. B., Waggoner, R. W., et al. : Studies of the relationship between emotional factors and rheumatoid arthritis. *Am. J. Psychiat.* 99 : 775-779, 1943
- 4) King, S. H. : Psychosocial factors associated with rheumatoid arthritis. *J.Chron.Dis.* 2 : 287-302, 1955
- 5) Geist, H. : The psychological aspects of rheumatoid arthritis, pp.1-138, Thomas, Springfield, 1966
- 6) Rimon, R. : A pschosomatic approach to rheumatoid arthritis. A clinical study of 100 female patients. *Acta. Rheum. Scand. Suppl.* 13 : 1-154, 1969
- 7) Rutter, B. M. : Emotional factors in arthritis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2 : 33-40, 1979
- 8) Masi, A. T. : Hormonal and immunological risk factors for the development of rheumatoid arthritis : an integrative physiopathogenetic perspective. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2 : 775-803, 2000
- 9) Masi, A. T., Aldag, J. C., Jacobs, J. W. G. : Rheumatoid arthritis : neuroendocrine immune integrated physiopathogenetic perspectives and therapy. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 31, 131-160. 2005
- 10) Masi, A. T., DaSilva, J. A.P., Cutolo, M. : Perturbations of hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and adrenal androgen (AA) functions in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin. Rheumatol.* 10 : 295-332, 1996
- 11) Crofford, L. J. : The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 31, 1-13, 2002
- 12) Fishbain, D. : Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann. Med.* 32 : 305-316, 2000
- 13) Vitton, O., Gendreau, M., Gendreau, J., et al. : A double blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum. Psychopharmacol.* 19 : S27-S35, 2004
- 14) Ashwin, A. : A randomized, controlled, trial of

- controlled release paroxetine in fibromyalgia. Am. J. Med. 120:448-454, 2007
- 15) 三谷和男：関節リウマチ，漢方医の診察室から。クリニカルプラクティス 26:263-266, 2007
- 16) 松浦美喜雄：慢性関節リウマチにおける柴苓湯の効果。漢方と最新治療 5:369-374, 1996
- 17) 今田屋章，寺沢捷年，土佐寛順，他：慢性関節リウマチの和漢薬治療，Proc. Symp. WAKAN-YAKU 15:207-215, 1982
- 18) 安田正之，塩川左北斗志，和田哲也，他：漢方製剤の追加併用による慢性関節リウマチの治療—桂枝加苓朮附湯および薏苡仁湯—リウマチ科 7:322-330, 1992
- 19) 田中政彦，大野修嗣，鈴木輝彦，他：関節リウマチに対する防己黄耆湯の症例集積研究。Pharma Medica 25:53-55, 2007
- 20) 喜多敏明，伊藤 隆，今田屋章：seropositive RAに対する桂枝加朮附湯，桂枝二越婢一湯，桂枝芍薬知母湯の効果。和漢医薬学雑誌 11:394-395, 1994
- 21) 谷崎勝朗，貴谷 光，御船尚志，他：慢性関節リウマチに対するツムラ桂枝加朮附湯の臨床効果。臨牀と研究，70:245-252, 1993
- 22) 香川英生，北本真弓：関節リウマチに対する大防風湯の有用性。漢方医学 31:171-175, 2007
- 23) 大野修嗣，鈴木輝彦：慢性関節リウマチに対するツムラ防己黄耆湯とLobenzaritの併用治療。臨牀リウマチ 3:135-142, 1990
- 24) 松多邦雄：雷公藤。リウマチ科 27:506-510, 2002

※

※

※