

日本東洋心身医学研究会誌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

炎症性腸疾患 (IBD) に関する漢方処方EBM評価

奥見 裕 邦*

緒 言

炎症性腸疾患 (irritable bowel syndrome: IBD) は主として消化管に原因不明の炎症を起こし、感染由来のものを除外した慢性疾患の総称と定義される。その分類として潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) やクローン (氏) 病 (Crohn's disease: CD), ほかに腸管ペーチェット病や腸結核も広義には含むが、今回特に臨床の現場で遭遇する頻度の高いUCとCDを中心に報告する。本邦ではIBDの診断および治療指針として、上野、日比ら¹⁾がまとめたものがあり、以下に記す。

1) 潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC)

WHO・CIOMSの中では「主として粘膜と粘膜下層を侵す大腸の特発性、非特異性の炎症性疾患」と定義されている。棟方らがまとめた「潰瘍性大腸炎診断基準改定案」の診断基準は別表のように a) 臨床症状 b) 内視鏡/注腸X線検査 c) 生検組織学的検査を根拠とし(表1)、これ以外にも病巣の広がり、病期、臨床的重症度、活動期内視鏡的所見、臨床経過による各分類が一般的指標となっている。

西洋医学的治療指針としては5-ASA (ペンタサ[®]) またはSASP (サラゾピリン[®]) の経口、坐薬および注腸、ステロイド (リンデロン[®], プレドネマ[®], ステロネマ[®]など) の経口、注腸投与が一般的である。このほか劇症型や重症例では、①プレドニゾン動注療法、②アザチオプリン (イムラン[®]), 6-MP (ロイケリン[®]), シクロス

<表1> 潰瘍性大腸炎の診断基準

- a) 臨床症状: 持続性または反復性の粘血・血便, 既往
- b) 内視鏡/注腸X線検査:
 - びまん性粘膜病変, 血管透見像消失, 粗糙・細顆粒状易出血性(接触出血), 粘血膿性分泌物附着
 - 多発性糜爛・潰瘍あるいは偽ポリポシス, ハウストラ消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮
- c) 生検組織学的検査:
 - 活動期: 粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤, 陰窩膿瘍, 高度な杯細胞減少
 - 緩解期: 通常直腸から連続性に口側へ到る腺の配列異常(蛇行・分岐)・萎縮

a) のほか, b) のうちの1項目, および c) を満たし, 他疾患を除外したもの。

ポリンなどの免疫抑制薬の経口または持続静注投与, ③アダカラム[®] (GCAP), セルソーバ[®] (LCAP) を用いた顆粒球または白血球除去療法, ④中毒性巨大結腸症の場合, 緊急手術(原則全大腸摘出術)といった治療法が選択される。

2) クローン病 (Crohn's disease: CD)

WHO・CIOMSの定義では「浮腫, 線維(筋)症や潰瘍を伴う肉芽腫性炎症性病変であり, 全消化管+消化管以外(特に皮膚)にも転移性病変を認め, 発熱, 栄養障害, 貧血, 関節炎, 虹彩炎, 肝障害など合併する」とされている。

診断基準では a) 消化管病変, b) 敷石像, c) 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の3つの主要所見, 副所見として①縦列する不整形潰瘍または

<表2> クローン病の診断基準

- 主要所見)
A. 消化管病変 B. 敷石像
C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫
- 副所見)
縦列する不整形潰瘍またはアフタ
上下部消化管両者に認める不整形潰瘍またはアフタ
- 確診: 主要所見のAまたはB, Cと副所見のいずれか1つ
疑診: 副所見のいずれか, Cのみ, AまたはBを有し, 虚血性腸炎・潰瘍性大腸炎と鑑別困難なもの

アフタ, ②上下部消化管両者に認める不整形潰瘍またはアフタが取り決められ, 主要所見A) またはB) C)+副所見のいずれか1つの特徴を示すものを確診例, A) またはB), C) のみ, 副所見のいずれかのみを有し, IC, UCと鑑別ができないものを疑診例としている(表2)。

一般的な治療指針としては, UCと違い非連続性病変であるため, 経腸, 注腸投与は通常行われず, 5-ASA (ベンタサ[®]), SASP (サラゾピリン[®]), プレドニゾロンの免疫抑制薬およびメトロニダゾール (フラジール[®]), シプロフロキサシン (シプロキサ[®]) など抗生物質, さらにインフリキシマブ (レミケード[®]) などの経口投与が中心である。重症化した場合, ステロイド静注も行われる。また成分栄養剤 (エレンタール[®]) や消化態栄養剤 (ツインライン[®]など) などの経腸栄養療法も同時に行われることが多く, 寛解期には在宅経腸栄養療法+薬物療法が基本方針である。また, 内視鏡で通過障害を来す狭窄を認めた場合, 内科的治療で炎症を抑えた段階で, 内視鏡的バルーン拡張術もしくは外科的局所切除術を検討する。一方で痔瘻・肛門周囲膿瘍がみられる症例では, 必要に応じドレナージ+メトロニダゾールなどの抗菌薬, 抗生物質治療を行う。

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, 1990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IBD, UC, CDの各関連疾患名や下痢, 血便, 下血などの消化器症状, 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。しかし漢方治療の有用性を検討したもののとして, エビデンスレベルの高いDB-RCTおよびRCT (Level A, B) とも報告がみられなかった。10症例以上の症例集積研究は8例みられ, 各項目に該当する報告数を含め表3に記す。これより具体例を提示する。

<表3> 過去20年間の炎症性腸疾患の漢方治療の報告

各項目	報告数
DB-RCT	0
RCT	0
症例集積研究 (n>10)	8
有用性について検討	2
QOLに対する効果	2
西洋薬との比較検討	0
難治例に対する効果	2
西洋薬との併用の検討	3
証の検討	1
心身医学的検討	0

エビデンス
レベル ↑ 高
↓ 低

3. 症例集積研究の評価 (Level C以下)

A) 有用性評価

福澤ら²⁾は全例でSASPまたはステロイド薬投与中の潰瘍性大腸炎患者12例(男:女=6:6, 初回発作型:慢性型=4:8, 軽症:中等症:重症=5:5:2, 左側結腸型:全大腸型:直腸型=6:5:1)を対象に, 柴苓湯エキス 9g/日の食間/食前内服とし, 投与前後で

* 千葉大学大学院医学研究院和漢診療学講座[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, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, JAPAN

ステロイド投与量, 自覚症状, 大腸内視鏡(CF)所見を比較検討した。

この結果, 方剤投与前後でステロイド投与量の有意な減少がみられた(初回発作型: 投与後3カ月, 慢性型: 投与後1年で有意差あり)。また自覚症状では, 排便回数減少(投与前と3カ月後および1年後, 3カ月後と1年後の比較)で有意差がみられ, また下痢, 軟便, 下血では投与1年後で著明に減少傾向がみられた。大腸内視鏡所見でも出血, びらん潰瘍は投与3カ月後で激減しており, 発赤も1年後に約半数まで減少していた。

B) QOLに対する効果

松生ら³⁾はSASP/5-ASAまたはステロイド薬を内服中の潰瘍性大腸炎77例(初回発作型12例, 再燃緩解型/慢性持続型65例)に対し, 大腸内視鏡検査での診断後に柴苓湯9g/日を併用投与した。判定は以下の項目で投与前および3カ月後(再燃/持続型は1年後まで)の比較検討を行った。①自覚症状(排便回数, 下痢軟便, 下血, 腹痛および腹部膨満感), ②大腸内視鏡所見(発赤, 出血, びらん・潰瘍), ③ステロイド薬投与量の変化(離脱, 減量, 不変について評価)を初回発作型と再燃緩解型/慢性持続型に分けて評価した。④柴苓湯の効果のQOL評価として, 全20項目の個点評価(内訳: 身体項目(全体の調子, 腹痛, 便の調子, 下痢, 腹部膨満感, 食欲, 排便時出血, 疲れ, 不安感, 治療続行希望), 生活要素(気分, ストレス, 仕事や家庭の不安, 日常生活の支障, 約束のキャンセル, 友人関係, 家族関係, 経済的不安, 生活の満足感, 現在の状態)をステロイド薬非離脱例/離脱例に分けて検討した。

この結果, 初回発作型患者群では, 排便回数の有意な減少がみられ, その他自覚症状, 内視鏡所見, ステロイド薬減量も改善傾向がみられた。一方, 再燃緩解型/慢性持続型患者群では, 排便回数とステロイド薬投与量の有意な減少(プレドニゾロン, ベタメサゾンとも)と, 他の自覚症状および内視鏡所見の改善傾向もみられた。QOLについては, ステロイド薬非離脱例では, 全体の調子, 便の調子, 下痢, 排便時出血, 腹部膨満感, 腹痛, 不安感, 治療続行希望, 現在の状態の各項目, ステロイド薬離脱例では,

全体の調子, 便の調子, 下痢, 排便時出血, ストレス, 現在の状態, 腹部膨満感, 腹痛の各項目で有意な改善がみられた。

C) 西洋薬との比較

林⁴⁾は, 活動期の潰瘍性大腸炎患者59例を3群に分け(内訳: A群: ステロイド薬+柴苓湯投与22例, B群: SASP/5-ASA+柴苓湯投与26例, C群: 柴苓湯単独投与11例), 柴苓湯エキス9g/日内服 開始時と2カ月後(一部最高6カ月まで)において, 臨床検査値(CRP, 白血球, ヘモグロビン), 排便回数, 内視鏡所見(Matt's分類)を用いて判定した。症状改善が6カ月以上続くものを有効, 内視鏡的緩解のあるものを著効とした。

この結果, ステロイド剤を併用したA群ではCRP, WBC, 排便回数, 内視鏡所見が有意に改善(著効14例, 有効6例), SASP/5-ASA併用のB群では排便回数, 内視鏡所見が有意に改善(著効6例, 有効14例)。柴苓湯のみのC群では, 排便回数の有意な改善(著効4例, 有効6例)がみられた。

D) 難治例に対する効果

天野ら⁵⁾は, 全例ステロイド薬, SASP, アザチオプリンを併用した白血球除去療法中の潰瘍性大腸炎維持期の患者21名(男:女=16:5, 軽:中:重=1:19:1, 再燃緩解型:慢性持続型=20:1, 左側結腸型:全大腸型=7:14, 治療中に緩解:再燃=16:5)を対象とし補中益気湯2.5~7.5g/日を1~3カ月投与し, 病状の変化, 薬剤治療の頻度, 減量効果を評価した。

この結果, 21例中9例で薬剤減量(内訳: ステロイド減量・離脱6/18例, アザチオプリン離脱1/1例, SASP離脱2/18例), また21例中3例で治療頻度減少, 21例中11例で症状改善, 薬剤・治療頻度の減量効果のうち少なくとも1項目以上改善がみられた。この中にはいずれも自覚的改善があり, すべて緩解例であった。一方で21例中8例が無効, 2例で悪化が認められ, 特に悪化例2例はすべて再燃例であった。

E) 西洋薬との併用に関する検討

増田ら⁶⁾は, 厚生省特定疾患診断基準による潰瘍性大腸炎患者20例(男:女=12:8, 軽:中:重=6:7:7 (Truelove重症度分類を使用)), 初回発作:再燃緩解:慢性持続=1:15:

4, 左側大腸炎型:全大腸炎型:直腸炎型=12:6:2)を対象とした。対象群は全例SASP(3~4.5g/日), さらに一部ステロイドも併用(重症5例プレドニン経口, 中等症4例ベタメサゾン坐剤)していた。全例に柴苓湯9g/日 食前食間9~28カ月併用投与し, HLA-DRのタイピングを行った。検討項目として, ①臨床症状(排便回数, 便性状, 粘血便, 腹痛, 食欲不振, 全身倦怠感, 易疲労性など)の改善有無, ②緩解期の維持効果, ③柴苓湯によるSASPの減量効果とHLA-DRタイピングとの関連性 以上の項目を χ^2 検定を用いて評価した。

①臨床症状

13/20例で排便回数に加え, 血便/粘血便, 食欲不振, 易疲労性/全身倦怠感, 腹痛のうち2項目以上の改善がみられた。症状不変群では初回発作型および直腸炎型のような軽症例はみられない傾向であった。DRタイプの分類では, (1)改善群:DR2(+), 11例, DR4(+), 4例, DRw6(+), 4例など, (2)不変群:DRw8(+), 4例, DR4(+), 3例, DRw6(+), 2例, DR2(+), 2例などがみられた。

②緩解期の維持効果

15例中9例で緩解期間の延長(最高19カ月)がみられた。DRタイプの分類では, (1)改善群:DR2(+), 9例, DR4(+), 3例, DRw6(+), 4例など, (2)不変群:DRw8(+), 4例, DR4(+), 3例, DRw6(+), 3例などがみられた。

③SASPの減量(離脱)効果

20例中9例で減量可能で, さらに2例で離脱可能であった。一方で, 慢性持続型は減量が困難であった。DRタイプの分類では, (1)改善群:DR2(+), 9例, DR4(+), 3例, DRw6(+), 1例 など, (2)不変群:DRw8(+), 5例, DRw6(+), 5例, DR4(+), 4例, DR2(+), 4例などがみられた。

また, 参考例として炎症性腸疾患の合併症としてクローン病関連の腸閉塞(イレウス)に対する大建中湯の有用性について高添ら⁷⁾の報告がある。これは腹部X線写真で確認した上記病変患者53例に対し大建中湯5g/日を投与し, 投与前後の閉塞解除時間を検討したものである。

この結果, 口側腸管拡張のない症例では, 手術既往の有無に関係なく, 小腸型および小腸大

腸型とも有意な解除時間の短縮がみられ, さらに外来加療のみで12時間以内に症状消失がみられた。

F) 証の検討

IBDにおける漢方治療において, 漢方方剤における証の検討では, 現時点で症例集積の報告はみられていない。参考として, 松生ら³⁾は1996年から1998年にわたり, 柴苓湯が有効であった潰瘍性大腸炎の報告を提示し, その中に「有効例では, 証は中間証から実証で」などの記載がみられるが, その元となった具体的な症状や兆候についての記載がなく, 証の根拠として不十分である。

G) 心身医学的検討

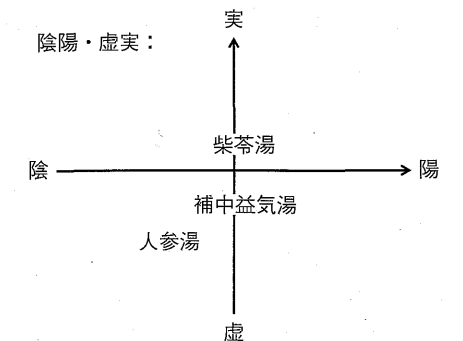
IBDにおける身体症状評価では改善はみられるものの, 抑うつ不安など精神症状との相関関係, および心身相関を絡めた検討をなされた症例集積報告は現時点で認められない。

4. 機 序

炎症性腸疾患の報告にみられる主な漢方処方

を以下に挙げる⁸⁾。
 中間証: 柴苓湯, 半夏瀉心湯, 腸癰湯。
 虚 証: 人參湯, 補中益気湯, 芎歸膠艾湯, 十全大補湯, 啓脾湯。

以上のように, 本疾患での症例報告での処方はいずれも虚証, 虚実中間証に用いる方剤である(図1)。炎症性腸疾患の病態は, 気血水でみると気虚, 気鬱, 水滯が中心で, 一部熱証を伴うものが考えられ, 五臓論では肝, 肺(大腸)お



<図1> 炎症性腸疾患における陰陽虚実に基づく漢方方剤の位置づけ

よび心(小腸)が主座と考えられる⁹⁾。

特に報告の多い柴苓湯(小柴胡湯合五苓散)は『世医得効方』を原典とする虚実中間症の方剂(表)である。降気, 利水, 解表作用のある五苓散と, 疏肝, 清熱, 和解, 補脾作用のある小柴胡湯の合剂で, 煩渴, 下痢, 暑中の疫病に用いられ, 腎炎, 瘧(マラリアなど)などで報告もある¹⁰⁾。その薬効から, 炎症性腸疾患の病態に一定の効果が期待できる処方¹⁾の一つである。和漢医学的には, 浅田宗伯『勿誤薬室方函口訣』に「小柴胡湯の証にして煩渴下痢するを治す。」¹¹⁾とある。中医学的には「和解半表半裏」「通陽利水」の方剂とされている¹²⁾。

5. 推奨度

柴苓湯に関しては症例集積で数例の報告があり, 一定の治療効果が期待できる可能性がある。その傾向として, ①柴苓湯単独投与では排便回数減少, ②他剂併用例ではさらにステロイド薬投与量の減少, さらに内視鏡的所見や血液検査での炎症所見改善がみられる。

一方, その他方剂は症例集積が少なく, 今後の検討課題である。

6. 今後の問題点, 課題

心身医学的には, 炎症性腸疾患における心理的評価と身体的評価の一括した検討が重要である。その上で, 炎症性腸疾患の治療が西洋薬中心で漢方製剤単独で用いられることが少ないため, 如何せん西洋薬併用例についての検討が多くなる傾向にある。その中で柴苓湯についてもよりエビデンスの高いRCTなどの治験を行うことがEBM形成につながるといえよう。

一方で, 他の漢方方剂については報告も少ないため, 症例集積をまず行うことが重要であり, その上で虚実や寒熱など処方選択時の必須事項

(entry criteria)の検討を行いながら, より投薬の対象を絞り有効な治療に結び付けていくことがこれからの検討課題である。

文 献

- 1) 上野文昭, 日比紀文: 標準治療のためのIBD診療ガイドランス: 世界のIBDガイドラインを知る. IBD research増刊号, 先端医学社, 東京, 2008
- 2) 福沢嘉孝, 各務伸一: 潰瘍性大腸炎における漢方療法の臨床経験—柴苓湯使用経験—. 漢方医学 20: 255-260, 1996
- 3) 松生恒夫, 鈴木康元ほか: 潰瘍性大腸炎における漢方療法, 第2回腸管機能研究会記録集 下痢と漢方(腸管機能研究会編), 日本医学館, 東京, pp.1-13, 1998
- 4) 林 繁和: 潰瘍性大腸炎における柴苓湯の可能性—低侵襲性の治療を目指して. Medical Q, 12月8日号, 2006
- 5) 天野国幹ほか: 白血球除去療法患者の維持療法に対する工夫—分担研究報告32, 難治性炎症性腸管障害調査研究班平成10年度研究報告書, pp.130-131, 1999
- 6) 増田英樹, 中村陽一ほか: 潰瘍性大腸炎に対する柴苓湯の効果とHLA-DR抗原との関連性について. 日本大腸肛門病会誌 46: 394-399, 1993
- 7) 高添正和, 山内 浩: Crohn病の腸閉塞症状に対する内科的治療の試み: 大建中湯の有用性, 分担研究報告, 難治性炎症性腸管障害調査研究班平成9年度研究報告書, pp.137-141, 1998
- 8) 高橋恒男: 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎, クローン病)の漢方治療. 漢方と最新治療 5: 225-229, 1996
- 9) 寺澤捷年: 陰陽, 虚実, 寒熱による病態の認識. 症例から学ぶ和漢診療学(第2版), 医学書院, 東京, pp.87-102, 1998
- 10) 矢数道明: 柴苓湯. 臨床応用漢方処方解説, 創元社, 大阪, p.294, 1966
- 11) 長谷川弥人: 勿誤薬室「方函」「口訣」釈義, 創元社, 大阪, p.549, 1985
- 12) 秋葉哲生: 柴苓湯. 活用自在の処方解説, ライフ・サイエンス, 東京, pp.232-233, 2008

※

※

※