

基礎・治療

PROGRESS IN MEDICINE

特集

漢方治療におけるEBM—その現状と展望—

序文	石橋 晃
1. 総論	秋葉 哲生
2. 代替相補医療におけるEBM	吉田 勝美
3. 各科臨床領域におけるEBMの現状と展望	
1) 小児疾患とEBM	飯倉 洋治
2) 高齢者疾患とEBM	木元 博史
3) 消化器疾患とEBM	勝野 達郎
4) 循環器疾患とEBM	
a) 高血圧, 心不全を中心に	矢久保修嗣
b) 高脂血症, 糖尿病を中心に	後藤 博三
5) 呼吸器疾患における漢方とEBM	岩崎 鋼
6) 内分泌代謝・膠原病疾患とEBM	渡辺 賢治
7) 腎・泌尿器疾患とEBM	池内 隆夫
8) 外科系疾患・疼痛性疾患とEBM	井齋 偉矢
9) 耳鼻咽喉科疾患とEBM	
—アレルギー性鼻炎に対する小青竜湯の薬効評価を中心に—	馬場 駿吉
10) 眼科疾患とEBM	竹田 眞
11) 皮膚科疾患とEBM	石井 正光
12) 精神科領域とEBM	山田 和男
13) 神経内科疾患とEBM	石川 鎮清
14) 医療経済とEBM	赤瀬 朋秀

研究報告

●連載 睡眠障害症例カンファレンス 第6回

1. 不眠を主訴とするもの	
16) 軽症うつ病による不眠	山田 宇以
17) 重症うつ病による不眠	山田 尚登

●基礎

NC/Ngaマウスのアトピー性皮膚炎に伴う搔破行動に及ぼす塩酸フェキソフェナジンの影響……………渡辺 直照

●臨床

気管支喘息患者における塩酸アンブロキシール徐放薬の臨床的効果の検討
—自他覚症状およびQOLへの影響について—……………江頭 洋祐

ゴセリン(ゾラデックス® 1.8 mgデポ)の投与による治療経験……………安達 進

ナテグリニドの糖尿病大血管障害への臨床効果
第1報 血糖コントロール・体重に対する影響……………大久保雅通

カテキン類の長期摂取によるヒトの体脂肪低減作用……………土田 隆

Webサイトによる花粉飛散情報の提供とアクセス数および患者動態(第1報)
—アクセス数と花粉飛散実測値の関係, インターネットの有用性について—……………角谷千恵子

●Case Report

ラマトロバン(バイナス®)投与により鼻閉による睡眠障害の改善を認めた
アレルギー性鼻炎の1例……………飯田 三郎

●ARB研究講演会

エビデンスに基づく高血圧治療の新時代
—期待されるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)の作用と使い方—

3. 各科臨床領域におけるEBMの現状と展望

6) 内分泌代謝・膠原病疾患とEBM

Watanabe Kenji
渡辺 賢治*

*慶應義塾大学医学部東洋医学講座

緒言

エビデンスレベルに関しては、英国Oxford大学EBMセンターのものや、米国AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) のものをはじめ、いくつかあるが¹⁾、総じていえば比較対照群のあるものの方が、ないものよりもグレードが高く、比較対照群があっても無作為割付があるものの方が、ないものよりもグレードが高い。さらにその上には、比較対照群のあるいくつかの研究を合わせて解析したメタアナリシスがあるが、漢方の論文の多くは対照群のない前後比較や症例報告であることが多い。

本稿においては、内分泌・代謝疾患と膠原病領域における漢方薬の臨床研究を取り上げる。糖尿病に関する研究は、血糖低下作用以外にも神経障害を含む合併症に対し、無作為割付を含む対照比較検討は数多くなされているが、糖尿病以外の内分泌疾患に関する臨床研究は数少なく、代謝関連では肥満に対する漢方治療の研究がある。高脂血症は他稿にあるので、ここでは触れない。膠原病領域では慢性関節リウマチにおいて前後比較の研究が散見されるが、比較対照群のある研究は少ない。

現状の分析

1. 内分泌疾患

内分泌疾患に対するEBMは、まとまった報告がほとんどないが、前後比較で検討したのものがあるののでいくつか挙げてみたい。

1) 甲状腺機能亢進症

雪村²⁾は、甲状腺機能亢進症の経過中に生じた心不全8例に対し、柴胡加竜骨牡蛎湯を投与することで心不全症状の改善をみたとの報告をしているが、抗甲状腺薬、β遮断薬が併用されており、いずれの例も甲状腺機能の改善とともに症状の改善をみている。また、エンドポイントとしては息切れ、浮腫などの臨床症状を目標としており、投与期間もまちまちで研究デザインに基づくものではないが、臨床的には柴胡加竜骨牡蛎湯により交感神経の過緊張を取り除くことで症状の改善の可能性はあり得る。内村³⁾は、32例のパセドウ病の自覚症状に対して炙甘草湯の投与を行い、自覚症状の改善を認めた、という報告をしているが、残念ながらエンドポイントの自覚症状改善は主治医の主観により得られたもので、これも明確ではない。

2) 甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症に関しては、補中益気湯⁴⁾、柴胡桂枝湯⁵⁾、加味逍遙散⁶⁾などの論文はあるが、まとまった臨床研究というよりは症例報告の蓄積の域を出ておらず、はっきりとした結論には至っていない。

2. 肥満

秋山⁷⁾は、BMI 22 kg/m²を基準として肥満度が20%以上または体脂肪率30%以上の肥満患者43例を対象として、1,200 kcalの食事療法単独、食事療法+防風通聖散、食事療法のうちの1食をモディファーストにして防風通聖散を服用した3群にて比較したところ、12週間の減量により全群において体重の減少、中性脂肪の低下をみたが、モディファーストを併用した防風通聖散投与群で体重減少が最も著明で、かつ総コレス

テロールの低下を認めた。

また、別の報告⁸⁾にて β_3 adrenergic receptor の異常のある肥満、異常のない肥満に分け、食事療法群と食事療法+防風通聖散群の比較で12週間検討している。いずれの群においても、有意な体重減少を認めた。インスリン抵抗性に対する効果をHOMA指数で検討したところ、各群とも治療によりHOMA指数の低下を認めたが、 β_3 adrenergic receptor に異常のある肥満での防風通聖散併用群の方がHOMA指数の低下が著明であり、防風通聖散の効果は β_3 adrenergic receptor の異常のある肥満患者にインスリン抵抗性の著明な改善をみた。

また、河上⁹⁾はBMI 25 kg/m²以上の肥満女性患者34例に対し、基礎代謝が-10%以下の例には葛根湯、高脂血症の例には柴苓湯、基礎代謝・脂質とも著変のない患者には大柴胡湯を8週間投与したところ、体重が前体重より5%以上減少した例は、葛根湯62.5%、大柴胡湯57.1%、柴苓湯40%であった。基礎代謝が10%以上上昇した群は葛根湯が6/8、大柴胡湯5/12、柴苓湯1/5であった。以上のことから、基礎代謝の上昇が体重低下につながった可能性が示唆された。

肥満症に用いられる漢方薬は、肥満のタイプにより幅広い漢方薬が用いられる。体力があり、便秘を伴うような肥満には防風通聖散や大柴胡湯が用いられ、筋肉のしまりがなく、むくみやすい肥満には防已黄耆湯が用いられる。そのほか瘀血のはなはだしい例には桂枝茯苓丸や桃核承気湯などが用いられる。

上に挙げた論文では、河上の論文で漢方医学的証を勘案して投与基準が決められているが、秋山らの論文では肥満一般を対象としている。しかし、現代的視点で β_3 adrenergic receptor の異常のある肥満患者で、よりインスリン抵抗性改善作用が認められた点は興味深い。また、河上の論文では体重減少の機序として、基礎代謝の上昇が示唆されている。

肥満に対しての研究はプラセボ効果も大きいいため、無作為割付による比較対照試験が望ましく、できれば偽薬を用いることが理想であろう。また、その処方にあった対象を選定することも、今後配慮に入れていい課題と考える。

3. 膠原病

この領域には、残念ながら無作為割付による比較対照試験はなく、前後比較による試験が多い。また、慢性関節リウマチの諸症状に対する効果を検討したものがほとんどで、SLEそのほかの膠原病に対する研究は

ほとんどない。

対照群のある研究としては田中¹⁰⁾の研究があるが、6カ月間の柴苓湯の投与で対照群であるCCAもしくはオーラノフィン投与とランズバリー指数の減少において遜色なく改善した。そのほか、前後比較の検討¹¹⁻¹⁴⁾において、ランズバリー指数や朝のこわばりの改善、活動関節点数の減少が示されている。多くの報告は、抗リウマチ薬との併用で抗リウマチ薬単独群と比較検討している。

一方、ランズバリー指数が悪化したとの報告もある¹⁵⁾。桂枝加朮附湯、桂枝加苓朮附湯でも症状の改善^{16,17)}、大防風湯、十全大補湯で血沈、CRPの改善、防已黄耆湯で諸症状の改善が報告されている^{18,19)}。

以上のことから、柴苓湯、桂枝加朮附湯、防已黄耆湯では慢性関節リウマチにおける諸症状の改善が示されている。以上、三方の共通するものとしては、漢方医学でいう利尿作用を有することである。慢性関節リウマチにおける腫脹・疼痛は漢方医学においては水毒ととらえることができる。柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方であり、小柴胡湯の免疫調整作用と五苓散による利尿作用により諸症状の改善がみられるものと思われる。

大防風湯は十全大補湯の痛みのバリエーションと考えることができるが、症状の改善よりは血沈、CRPの改善など炎症反応の改善に効果がある。

一般的に、慢性関節リウマチに対する治療は罹病期間、進行度により処方が異なる。初期の痛みであれば桂枝加朮附湯、防已黄耆湯などの利尿作用を有する処方か、局所の熱感を伴うようであれば、越婢加朮湯などの麻黄剤が用いられる。症状の進行に伴い、補中益気湯、大防風湯、十全大補湯などが用いられるようになる^{20,21)}。

●●● これからの展望

内分泌・代謝疾患といっても幅広いが、ホルモンの減少を伴う疾患に対しては補充療法がまず考慮されるべきであるし、過剰を伴う疾患であれば外科的手術や薬剤、放射線療法により減少させることを考えるべきである。漢方薬が適応となるのはあくまでも補助療法ということになる。

肥満に関しては、生活習慣病である以上、生活習慣の是正がまず第一に考慮されるべきである。その上で、漢方薬の基礎代謝改善作用などに期待することは理に

かなっている。

膠原病関連では、実地の臨床では慢性関節リウマチに限らず、SLEやPSSをはじめ、用いられる機会の多い疾患である。しかし、短期に症状の改善をみようという場合には、慢性関節リウマチのように短期間で関節痛、関節の腫脹を目標として研究を行うのが適しているであろう。しかし、本来膠原病における漢方治療は長期間の投与による免疫調節作用、すなわち本治療法的使用法にこそ、漢方としての本領が発揮されるものと考えられる。この目的のためには、血清学的項目を指標として長期間の研究が必要である。

この項で取り上げた臨床研究は、いずれも前後比較によるものが多く、対照群のない報告が多い。対照群をおいた比較検討の研究が望まれる。

結 語

現在全世界的に、代替医療や統合医療に対する関心が高まっている。わが国における漢方医学は全世界的にみても、医師が処方権をもって西洋医学と完全に融合した形で使用し得る、非常にユニークな存在である。漢方医学には漢方医学の得意とする疾患、適応があり、西洋医学には西洋医学が得意とする分野がある。治すべきは疾患ではなく患者である以上、これからは西洋医学の得意とする適応と漢方医学の得意とする適応をきちんと分けるべきと考える。その上で漢方の特性を生かした適応に対する研究デザインが望まれる。従来のような臨床経験の積み重ねではなく、きちんとした計画性とエンドポイントをもった研究を、今後望みたい。

文 献

- 1) 中村清吾：EBMのための文献検索。臨床業務におけるEBM(山科 章監修, 井上忠夫編集), pp.20-32, エルゼビア・サイエンスミクス, 東京, 2000
- 2) 雪村八郎：甲状腺機能亢進症の心不全に柴胡加竜骨牡蛎湯が有効であった8症例。日本東洋医学会雑誌 36: 197-204, 1986
- 3) 内村英正, 三橋知明, 久保田憲：バセドウ病の自覚症状に対するツムラ炙甘草湯の効果。漢方医学 16: 392-393, 1992
- 4) 山口愛二：高齢者の甲状腺機能低下に対する漢方医学的アプローチ。神奈川県医師会報 44-47, 1991
- 5) 多留淳文：柴胡桂枝湯による橋本病の治験。難病・難症の漢方治療 4集: 135-136, 1991
- 6) 八木俊一, 八木幸夫：慢性甲状腺炎(橋本病)に対する加味逍遥散の使用経験。漢方医学 8: 15-19, 1984
- 7) 秋山俊治, 吉川裕之, 田中弘毅ほか： β_3 -ADRENERGIC RESEPTOR遺伝子変異を伴う肥満患者に対する防風通聖散の効果。消化と吸収 21: 159-162, 1998
- 8) 秋山俊治, 吉川裕之, 大槻 眞：外来における肥満治療法間の効果の相違。消化と吸収 20: 156-159, 1997
- 9) 河上征治：特集 代謝・内分泌疾患 肥満症の漢方治療。現代東洋医学 15: 484-487, 1994
- 10) 田中大也：慢性関節リウマチに対するツムラ柴苓湯の寛解導入および免疫調節作用。Kampo Medicine in Rheumatology, pp.44-49, 1989
- 11) 大萱 稔, 四法谷弘司, 藤井一郎ほか：慢性関節リウマチ(RA)に対する柴苓湯の効果(第1報)。和漢医薬学会誌 5: 480-481, 1988
- 12) 花田昌一, 板倉宗樹, 久保雅敬ほか：微小循環と血液レオロジーからみた慢性関節リウマチにおける柴苓湯野効果。和漢医薬学会誌 10: 21-27, 1993
- 13) Borigini, M. J. et al.: "TJ-114 (Sairei-to), an Herbal Medicine in Rheumatoid Arthritis A Preliminary" Go-No Journal of Clinical Rheumatology, 309-316, 1996
- 14) 嘉森雅俊, 萩野武彦, 加田顕秀ほか：慢性関節リウマチに対する柴苓湯の効果。整形外科 48: 1506-1508, 1997
- 15) 大萱 稔, 藤井一郎, 尾池徹也ほか：慢性関節リウマチ(RA)に対する柴苓湯の効果(第3報)。和漢医薬学会誌 7: 356-357, 1990
- 16) 喜多敏明, 伊藤 隆, 今田屋章：seropositive RAに対する桂枝加苓朮附湯, 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
- 17) 谷崎勝朗, 貴谷 光, 御船尚志ほか：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。臨床と研究 70: 2285-2292, 1993
- 18) 吉野楨一：慢性関節リウマチの活動性と末梢血リンパ球サブセットに対する漢方薬(十全大補湯, 小柴胡湯, 柴苓湯)の効果。Kampo Medicine in Rheumatology, pp.40-43, 1989
- 19) 水島宜昭, 池下照彦：大防風湯のRAに対する早期服用の有用性。和漢医薬学会誌 8: 378-379, 1991
- 20) 大塚敬節：漢方治療の実際。pp.437-459, 2000
- 21) 大塚敬節, 矢数道明, 清水藤太郎：漢方診療医典。pp.163-171, 南山堂, 東京, 2001