

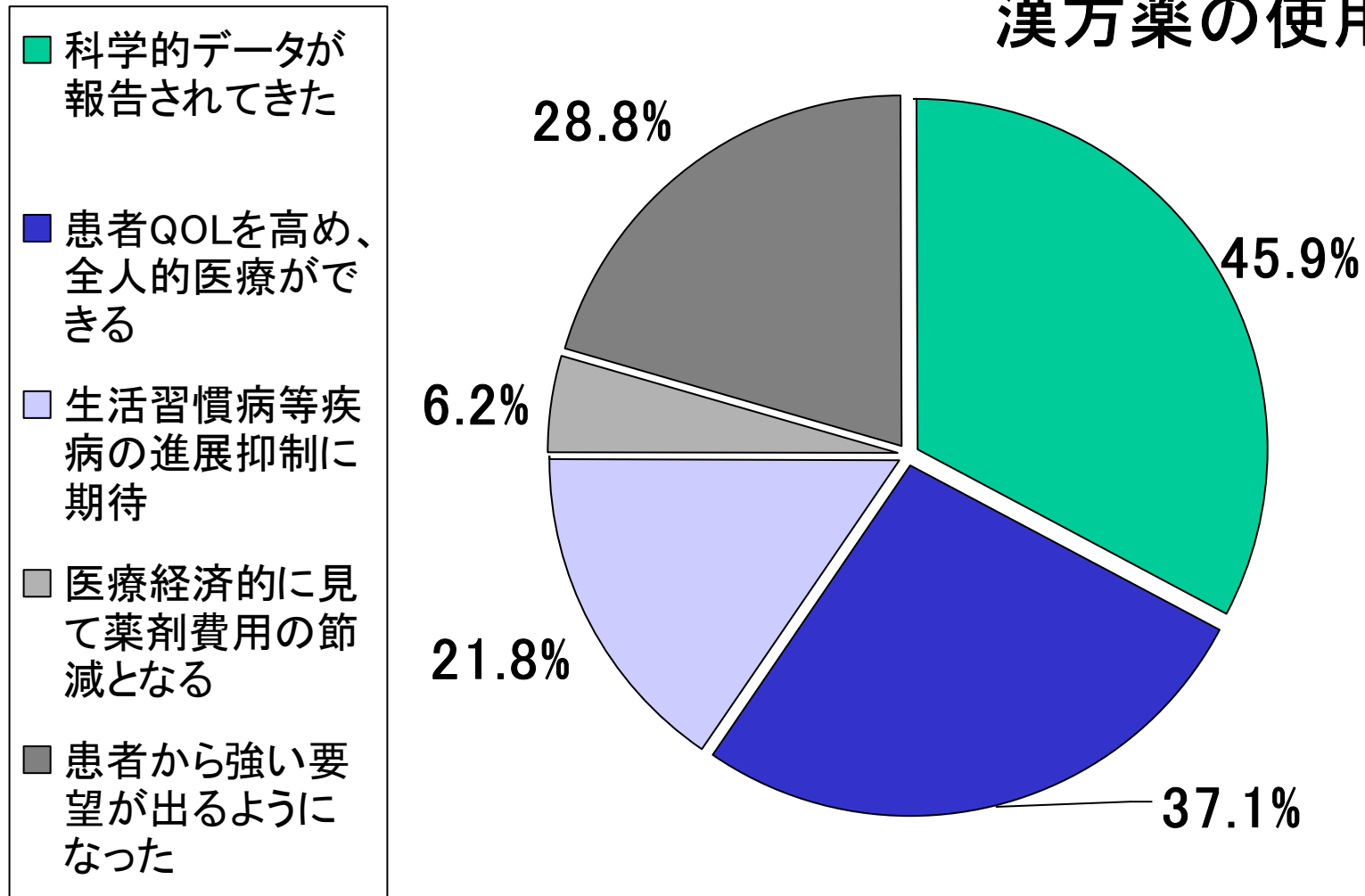
膠原病における漢方医学治療

許 志泉

順天堂大学膠原病内科

2004.7.7

漢方薬の使用動機



使用する医師の数も徐々に増え、現在の医療の中に漢方薬を取り入れている医師は70%を越えている。

日経メディカルの2000年調査より

膠原病における漢方医学の役割

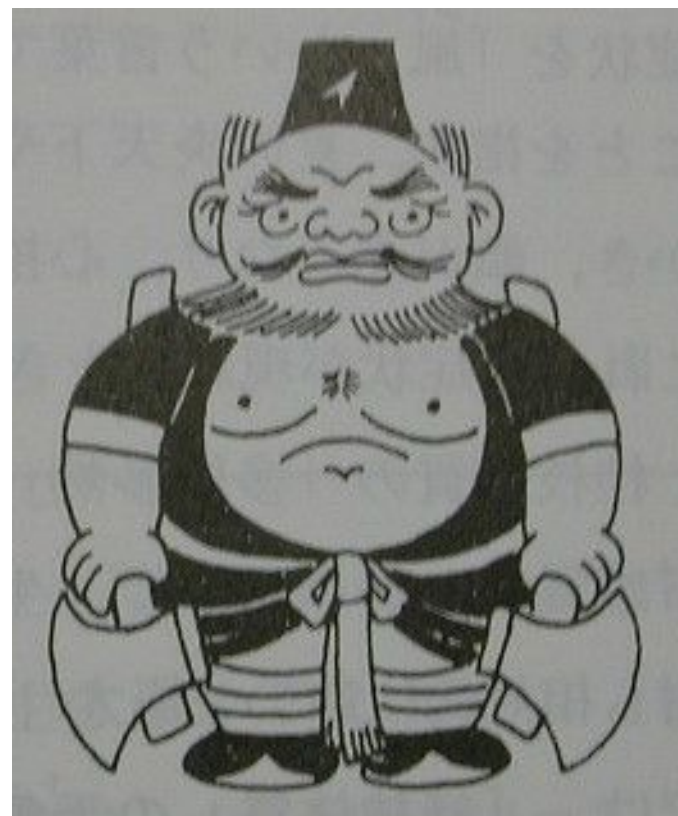
- ステロイド剤の減量
- 薬の副作用の予防と軽減
- 自覚症状の改善
- 生体内環境のホメオスタシス(恒常性)の安定
- 免疫の是正、体質の改善
- 長期管理には役に立つ

東洋医学の独特な見方？

- 対証治療（対症治療ではない、対病治療ではない）
- 証＝体質＋個体の病理反応状態＋臨床所見
- 証はどう決めるか？
- 証の証拠を探す――薬証、方証



《紅樓夢》の林黛玉



《水滸伝》の李逵

個性のある 人と病人

- 体質が異なる ——— ある体質の病人
- 環境と常に作用している ——— 反応状態がよく変わる
- 病気にかかる前の人 ——— 未病の状態

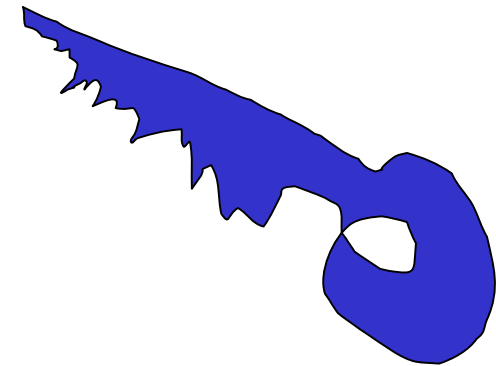
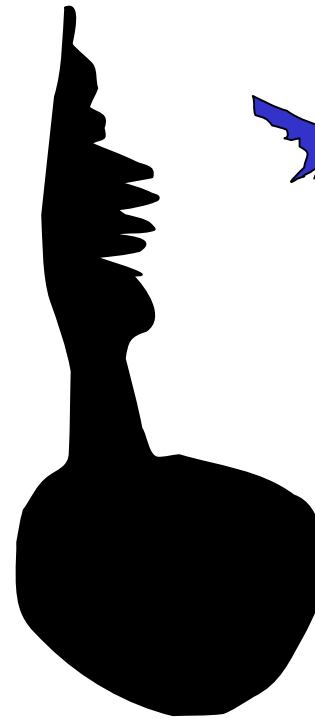
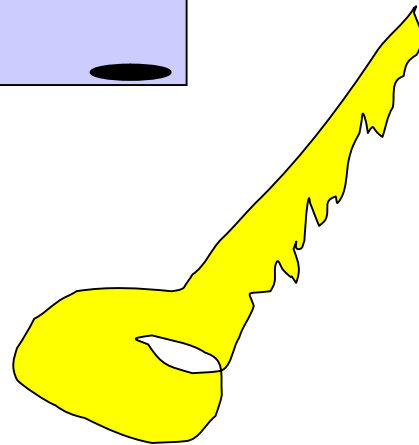
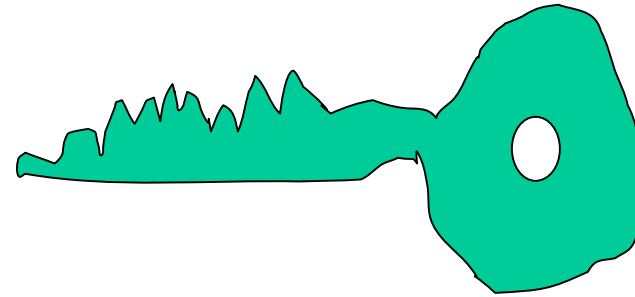
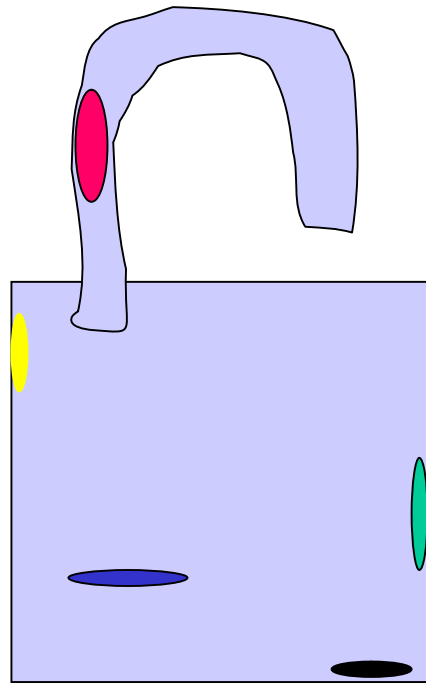


心身一如

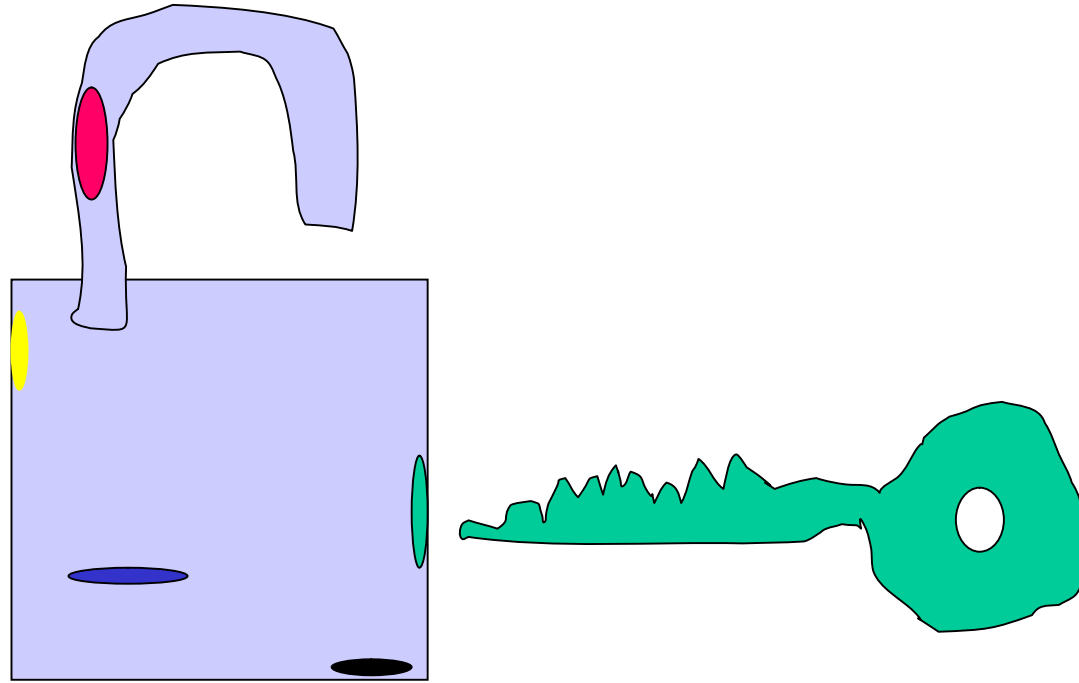
個の医療体系

流動性を認識する医療体系



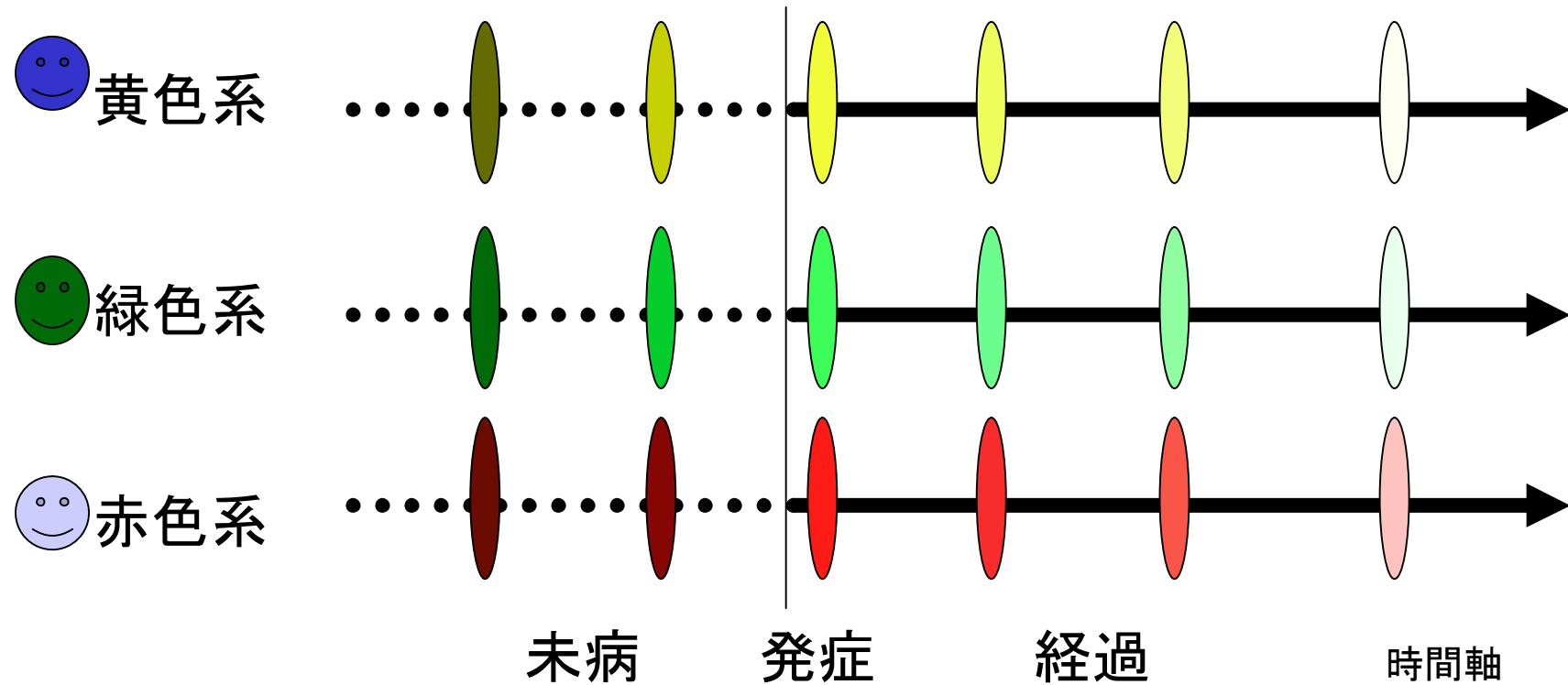


Lock and key



Lock and key

東洋医学の証： 一つ一つの時間の断面における状態



柴苓湯とステロイド剤の減量や離脱

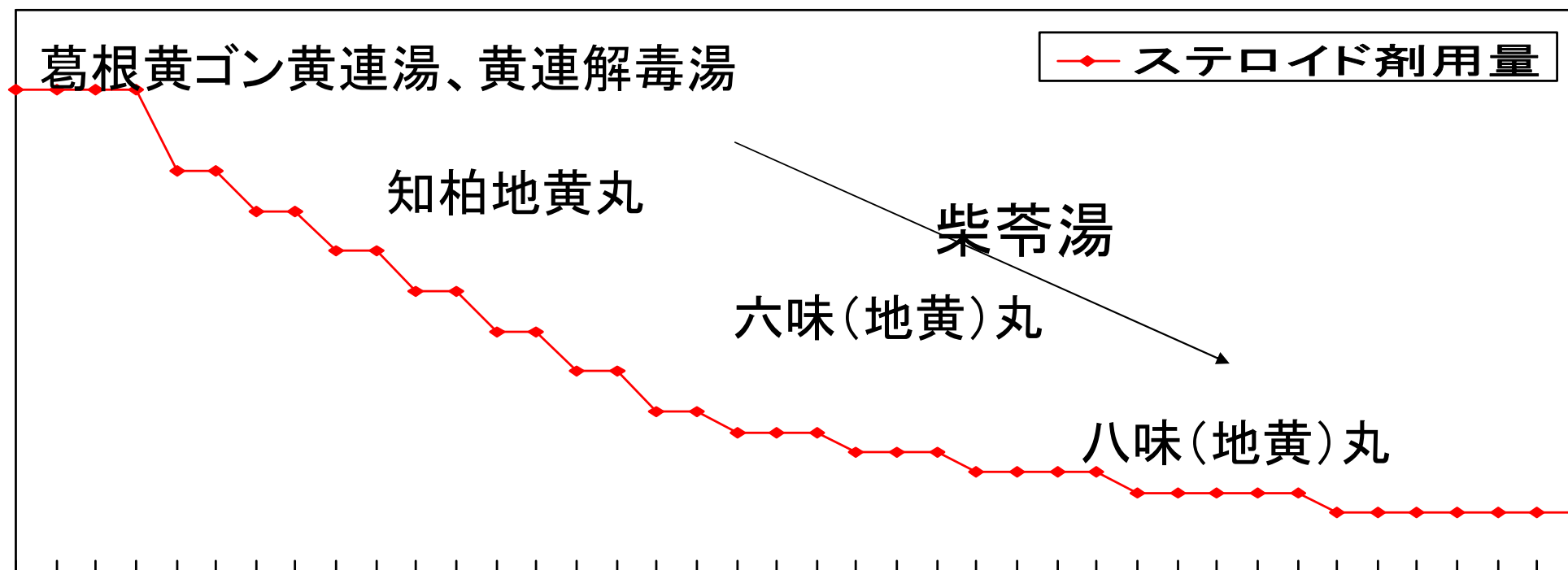
- 柴苓湯はステロイド剤や免疫抑制剤の減量や離脱に際しての補助療法として用いられ、一定の有効性が確立しつつある： ステロイド剤の効果増加と副作用の低減が明らかとなっている
- 抗炎症作用
- 免疫調節作用

現代東洋医学vol.16 No.1,1995 p35-40
漢方と最新治療vol.11 N0.1,2002 p84-87

柴苓湯と膠原病

- 柴苓湯——ネフローゼ症候群の再発防止、ステロイド剤減量に有効
- 柴苓湯——ITPのステロイド減量不能例にステロイド剤減量成功した——抗血小板抗体-血小板複合体の網内系での貪食能の改善と推定
- 実験的ネフローゼ症候群(プロマイシン-マミノヌクレオシドによる)に有効——腎糸球体への直接作用もあると推定
- 急性期の炎症では肉芽の形成を、慢性の炎症では臓器繊維化を防止する

ステロイド剤の用量と漢方の使い方



RAー一柴苓湯

DMARDsとのランダム化比較試験(RCT)

- 対象: RA38例。
- 実薬群(18, m2、f16。45~73歳、平均60.7歳): 柴苓湯エキス9.0g/d、分3、×16w
- 対照群(20, m4、f16。30~71歳、平均54.6歳): ロベンザリットニナトリウム(カルヘエニール)240mg/d、分3、×16w

評価: 全般改善度、安全性、有用性を判定

松浦美喜男: 慢性関節リウマチ(RA)診療における柴苓湯の効果(第10回臨床和漢薬研究会記録). Modern Physician, 14:403-408, 1994

RAー一柴苓湯

DMARDsとのランダム化比較試験(RCT)

- 結果:全般改善度

実薬群: 著明改善1(5.6%)、改善6(33.3%)、やや改善4(22.2%)、不変3(16.7%)、やや悪化2(11.1%)、悪化2(11.1%)。

対照群: 著明改善0、改善3(15.0%)、やや改善4(22.0%)、不変7(35.0%)、やや悪化4(20.0%)、悪化2(10.0%)。

改善以上: 実薬群38.9%(7/18)、対象群15.0%(3/20): 差がない

- 結果:

安全性: 副作用(検査値異常): 実薬群: 13.0%、対照群: 36.0%で。

実薬群が有意に優れている

有用度: 実薬群: 38.9%(7/18)、対照群: 19.1%。

実薬群の有用性が有意に高い($p < 0.05$)

- 結論: 治療効果は同等で、副作用は少なく、有用性が高いことが示された。

RA——柴苓湯 症例集積研究

- 対象：活動性RA(腫脹関節数6以上圧痛関節数9以上、MS45以上、ESR28mm/hr以上のうち2項目を満たす)30例(m3, f27)。平均49.7±11.9歳。
- 投与：柴苓湯エキス
0.065g/kg/d × 7d→
0.098g/kg/d × 7d→
0.13g/kg/d (最大12g/d)
期間は24w
- 評価方法：関節腫脹数、疼痛関節数、それらの程度に応じた指数、MS時間、医師評価、患者評価、患者機能自己評価、リウマトイド結節と血管炎の評価
- borigini, M. J., et al: TJ-114(Sairei-to), an herbal medicine in rheumatoid arthritis. A preliminary “go-no-go” clinical trial. J. Clin. Rheumatol., 2: 309-316, 1996

RA——柴苓湯 症例集積研究

- 結果:

12例脱落(無効6例、応諾撤回4例、
下痢1例、下痢と腹痛1例)

レスポonder: 16.7%(5/18) (腫
脹関節スコア、疼痛関節スコ
ア、MS時間、ESR、患者評価、
医師評価の6項目の4項目以
上で改善)

RA——防已黄ぎ湯

症例集積研究

- 対象：ARA基準RA32例 (m9, f23)。年齢22~77歳 平均53.8歳。罹患期間7ヶ月~32年, 平均74.6ヶ月
- 投与：防已黄ぎ湯7.5g/d × 6w
- 評価方法：
 - 前後のMS時間、RF、ESR、CRP、疼痛関節数、腫脹関節数、握力
 - 田中政彦, 大野修嗣, 鈴木輝彦, 他: 慢性関節リウマチに対する防已黄ぎ湯の有用性について. 日本東洋医学雑誌, 40:73-77, 1989

RA——防已黄ぎ湯

症例集積研究

- 結果:

有意に改善: MS:($p < 0.02$)、
疼痛関節数: ($p < 0.01$)、
腫脹関節数: ($p < 0.01$)、
握力: ($p < 0.05$)

改善傾向: CRP

不変: ESR、RF

- 結果:

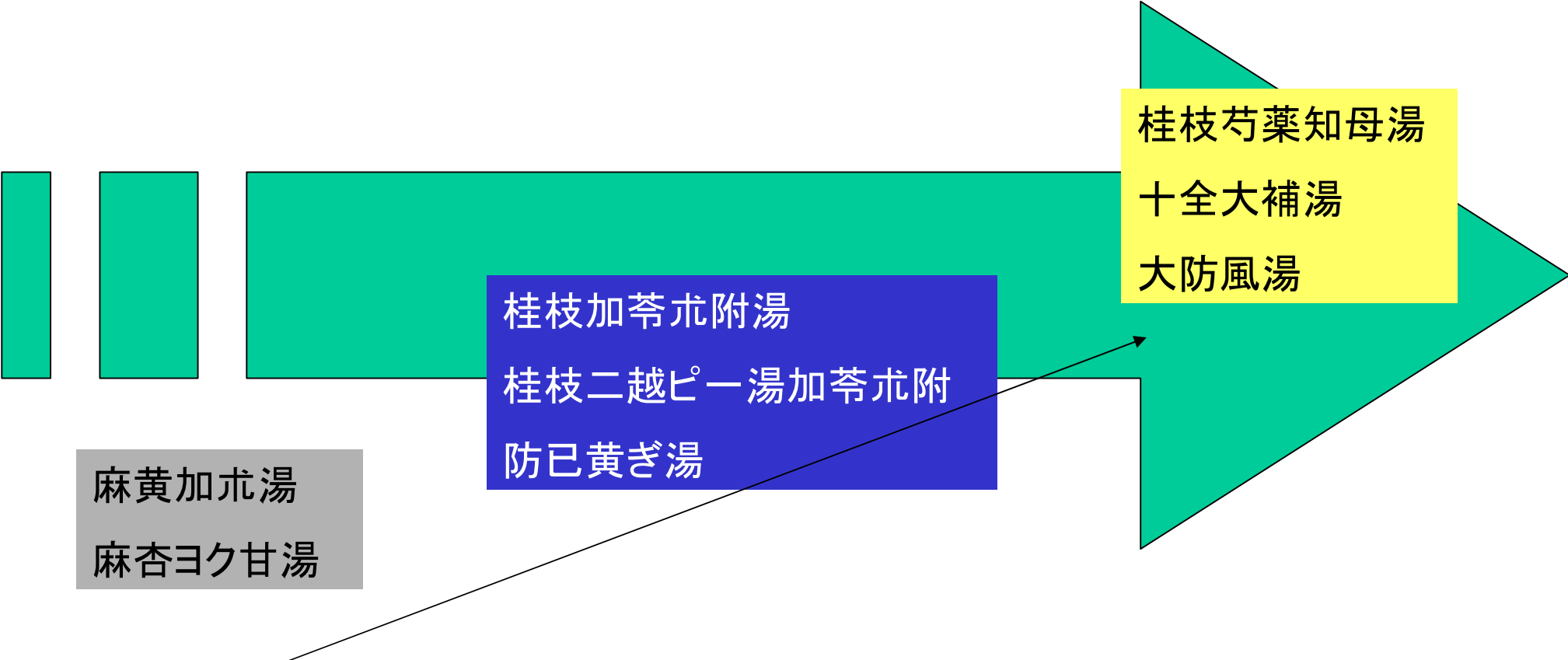
- 疼痛関節数または腫脹関節数が投与前値の1/2以下となった有効例が14例(44%)、やや有効16%(5例)、不変9(28%)、悪化4(13%)。やや有効以上19(59%)

- 結論: 疼痛関節数または腫脹関節数で有効率6割であった。

RA

- 桂枝加(苓)朮附湯
- 桂枝に越婢[°]一湯加苓朮附
- 桂芍知母湯
- よく苡仁湯
- 越婢[°]加朮湯
- 麻杏よく甘湯
- 五積散
- 麻黄湯
- 葛根湯
- 桂枝湯
- 防己黄耆湯
- 柴苓湯
- 当歸芍薬散
- 桂枝茯苓丸
- 桃核承気湯
- 疎経活血湯
- 補中益気湯
- 十全大補湯
- 大防風湯
- 芍薬甘草附子湯
- 茯苓四逆湯
- 八味地黄丸

RAの時期と漢方



関節痛(炎)

方名	証	使用頻度
麻黄湯 27	丈夫、体力充実、頭重、発熱、悪寒、腰痛、四肢の関節痛など、自然発汗のない	
越婢加朮湯 28	四肢関節の腫脹、疼痛、熱感など 比較的体力のある人で、冷え性でなく、浮腫、発汗傾向、口渴があり、尿量減少する場合に用いる	
麻黄附子細辛湯 127	痛み 体力の低下した人の、悪寒を伴う発熱に用いる。発熱は顕著でないが、全身倦怠、無気力などがあり、脈は沈んで細く力がないのが特徴。	
桂枝加朮附湯 18	冷え性で比較的体力の低下した人が、四肢関節の疼痛、腫脹、筋肉痛、四肢の運動障害などを訴える場合に用いる。寒冷により増悪、汗が出やすい	
ヨクイニン湯52	四肢の関節・筋肉の疼痛・腫脹、比較的慢性に経過するもの	
疎経活血湯 53	特に、腰部より下肢にかけての筋肉、関節などに激しい疼痛のある場合に用いる。冷えると増悪することが多い。また、一般に浮腫の傾向があり、下腹部の抵抗・圧痛を認め、多くは肌が黒みを帯びた人。	
五積散 63	体力中等度の人。寒冷や湿気に浸されて、下腹部痛、腰痛、四肢の筋肉あるいは関節の痛みなど。この場合しばしば下半身の冷えと上半身ののぼせ、頭痛、項背のこり、悪寒、悪心、嘔吐などを伴うこともある。月経不順や月経困難などを伴うことが多い。	
麻杏イ甘湯 78	比較的体力のある人、関節の腫脹・疼痛、あるいは筋肉痛のある場合用いる。一般に腫脹、疼痛共に軽度で発汗傾向、浮腫を伴うことがある。	
大防風湯 97	比較的体力の低下した人で、顔色が悪く、関節の腫脹・疼痛、運動機能障害などがあり、一般にこれらの症状が慢性に経過した場合	
独活寄生湯	慢性、特に腰、下肢の関節痛、わりに年寄り	
防イ黄耆湯 20	比較的体力が低下し、筋肉軟らかく、いわゆる水ぶとり体質の人、全身倦怠感、多汗傾向、浮腫、尿量減少、関節(特に膝関節)の腫脹・疼痛など	

MCTDにおけるレイノー現象に対する 人参養栄湯の効果

症例集積研究

- MCTD19 (M2、F17)
- 平均年齢38.3y
- 平均罹病期間: 57.6m
- 試験期間: 11月1日~3月30日
- 評価: レイノー日記 (1週間に出現回数と程度により) A. 著明改善: 消失 B. 改善: 投与前の1/2以下 C. 不変: 変化ない D. やや改善: 改善と不変の間 E. 悪化: 増えたりひどくなったり
- 人参養栄湯エキス
9.0g/d 分3×4週間
- A5例 B7例 D2例 C5例 E0
- サーモグラフィで ほぼすべての関心領域において皮膚温の上昇傾向を認め、特に左第1指の関心領域では有意な上昇 ($p < 0.05$)
- 改善以上が63%、やや改善以上が74%

田中政彦, 他: 混合性結合組織病に対する人参養栄湯の有用性について。

日本東洋医学雑誌, 45: 351-357, 1994

レイノー現象

- 人参養栄湯
- 才血：大黄牡丹皮湯、桂枝茯苓丸、加味逍遥散、当帰芍薬散
- 冷えが強い場合：当帰四逆加呉しゅゆ生姜湯、十全大補湯、茯苓四逆湯（人参湯＋真武湯）
- その他：黄連解毒湯、半夏シャ心湯、六君子湯

冷え性、レイノー症状

方名	証	使用頻度
四逆散 35	体力中等度もしくはそれ以上の人で、胸脇苦満、腹直筋の攣急がありイライラ、不眠、抑うつ感などの精神神経症状を訴える場合に用いる。腹痛、腹部膨満感、動悸などを伴う場合	
加味逍遥散 24	比較的虚弱な人で疲労しやすく、精神不安、不眠、イライラなどの精神神経症状を訴える場合に用いる 1)肩こり、頭痛、めまい、上半身の灼熱感、発作性の発汗などを伴う場合 2)心窩部・季肋部に軽度の抵抗・圧痛のある場合(胸脇苦満) 3)性周期に関連して上記精神神経症状を訴える場合	
温経湯 106	比較的体力の低下した冷え性の人で、月経不順、月経困難などがあり、手掌のほてり、口唇の乾燥感、肌あれ、下腹部の冷え・膨満感などのある場合に用いる。その他、のぼせ、腹痛、下痢、不正出血などの症状を伴うこともある。以上の症状は、一般に性周期に関連して消長することが多い。腹壁は、一般に軟弱である。	
四物湯 71	比較的体力の低下した人で、顔色が悪く、皮膚の栄養低下や乾燥傾向があり、腹部は軟弱で臍傍に腹部大動脈の拍動亢進を認めることを目標に使用する。一般に産婦人科領域の諸疾患に用いられることが多い。本方は単独で用いられることは少なく他の処方との合方(たとえば黄連解毒湯と合方した温清湯)あるいは加味方(たとえば釣藤、黄耆、黄柏を加味した七物降下湯)として用いられることが多い。	
十全大補湯 48	病後、術後あるいは慢性疾患などで、疲労衰弱している場合に用いる。 1)全身倦怠感、食欲不振、顔色不良、皮膚乾燥、貧血などを伴うことが多い。 2)盗汗、口内乾燥感などを伴う場合	
人参養栄湯 108	消耗性疾患に罹患し、あるいは外科的手術後、体力低下が著しい場合に用いられる。さらに、生来体質虚弱で種々の愁訴のある場合にも用いられる。この場合、全身倦怠感、動悸、盗汗、咳嗽、下痢、健忘などを伴うことが多い。	

SjSに対する麦門冬湯の効果

補中益気湯との比較臨床試験

- 厚生省1977年基準66例 A: $8.2 \pm 1.1\text{ml} \rightarrow 11.4 \pm 1.4\text{ml}$
 A麦門冬湯組: 38(f) ($p < 0.005$)
 53.4 \pm 11.6y 9.0g/d 唾液の増か: 28例(76.3%)
 B補中益気湯: 28(f) 2倍以上増加: 8例
 49.8 \pm 13.9 7.5g/d B: $8.7 \pm 1.3\text{ml} \rightarrow 8.8 \pm 1.3\text{ml}$
- 評価: ガムテスト(4w)

大野修嗣, シェーグレン症候群の唾液分泌障害に対する麦門冬湯の効果。 リウマチ, 30:10-16, 1990

SjSに対する麦門冬湯の効果 症例集積研究

- 厚生省1977年基準27例 (m3, f24) 平均54.7y
 - 麦門冬湯組9.0g/d×3ヶ月
 - 評価: 自覚症状、シルマテスト, ガムテストなど
- 有用性: 12例(44.4%)
- シルマ: $4.0 \pm 6.5\text{mm} \rightarrow 6.6 \pm 7.1\text{mm}$
有意差はない。2倍以上増加し5mm以上になる例: 6例
- ガムテスト:
 $2.0 \pm 1.5\text{ml} \rightarrow 2.8 \pm 2.7\text{ml}$ 有意差はない。2倍以上増加例: 6例

殿塚典彦, 他: シェーグレン症候群の乾燥症状に対する麦門冬湯の効果。 和漢医薬学会会誌, 6:436-437, 1989

SjSに対する人参養栄湯の効果

多施設症例集積研究

- 186例(m5, f181) < 40y 8例、40~49y43例、50~59y65例、60y53例、不明17例
- 人参養栄湯7.5g/d
分3 食前or食間
× 12w

全般改善度：中等度改善以上10.9%、軽度改善以上61.2%。

副作用：悪心、腹満など12例、その他9例、重篤ない。

有用度：有用以上15.9%、やや有用以上58.0%、有用でない10.2%。

ガムテスト：5.5±4.8ml→6.7±5.4ml
(n=32 p<0.01)

有効例においてはIgG>1600mg/dl群では
投与後有意に低下した (p<0.01)

横張龍一, 他: シェーグレン症候群の眼乾燥症状および口腔乾燥症状にたいする人参養栄湯の臨床効果。臨床医薬, 9:1959-1968, 1993

SjS

- 麦門冬湯

温經湯

人參養榮湯

白虎加人參湯

柴胡桂枝乾姜湯

十全大補湯

六味丸

八味地黄丸

滋陰降火湯

乾燥症状

方名	証	使用頻度
麦門冬湯 29	体力中等度もしくはそれ以下の人の激しい咳嗽で、発作性に咳が頻発して顔面紅潮する場合に用いる。 1)粘稠で切れにくい痰を伴う場合 2)咽喉の乾燥感や違和感のある場合 3)妊娠時や老人の咳嗽	
白虎加人参湯 34	比較的体力がある人で、急性症では激しい口渇や発汗、身体的灼熱感などを伴って高熱を発する場合に用いる。慢性症では、口渇、局所的灼熱感、のぼせ、発疹、皮膚そう痒感、時として尿量の増加、発汗などを呈する場合に用いる。	
小柴胡湯 9	体力中等度の人で胸脇苦満のある場合に用いる。 1)熱性疾患では食欲不振、口中不快感を伴う場合 2)胸脇苦満の認められる諸種慢性疾患 3)食欲不振、全身倦怠感などを伴う諸種慢性疾患 4)小児虚弱体質の改善	
清肺湯 90	比較的体力の低下した人で、咳嗽が遷延化し、痰が比較的多く、かつ粘稠で切れにくい場合に用いる。咳はときとして激しく血痰を伴うこともある。その他、咽・喉頭痛、嗄声、咽喉頭異常感などを伴うこともある。	
六味丸 87	比較的体力の低下した人で、漢方のいわゆる腎虚の症状に用いられる。その症状は、すなわち疲労感、下半身のしびれ感、尿量減少または多尿、夜間尿、遺尿、残尿感、陰萎、遺精、腰痛などのいくつかが複合した場合である。一般に、上腹部に比べ下腹部が軟弱である。ただしこの場合、冷えおよび浮腫は比較的軽度である。小児においては、上記のほかに喘息症状を呈することがある。	
五苓散 17	体力のいかに問わず口渇ならびに利尿減少を主目標として用いる。 1)浮腫、悪心、嘔吐、頭痛、めまいなどの症状を伴う場合 2)心窩部に振水音を認める場合	

ベーチェット——温清飲 プラセボとの比較臨床試験

- **対象**：外来BD16例(m4, f12)。完全型5, 不全型11例。平均53.8歳。罹患年数1~38年, 平均13.8年。
- **投与**：長期間投与されていた塩酸ミノサイクリン50mg, 塩酸チクロピジン200~300mgの投与を中止することなく、温清飲エキスの実薬とプラセボを二重盲検法によって7.5g/dを12w投与した。12w後のkey openによりプラセボと判明した患者にはさらに4w実薬を投与した。
- **評価方法**：①口腔内アフタ, ②外陰部潰瘍, ③結節性紅斑様発疹, ④血栓性静脈炎, ⑤ざ瘡様発疹, ⑥関節痛についての自覚症状ならびに他覚的症状の改善をみる
- 金子史男：ベーチェット病に対する温清飲. Prog. Med., 6:384-386, 1996

ベーチェット——温清飲 プラセボとの比較臨床試験

- 結果:

実薬組(9): 良好は1(11.1%)、やや良好は4(44.4%), どちらともいえないは2(22.2%), まったく改善を見ないは2(22.2%)

プラセボ組(7): やや良好2(28.6%), どちらとも言えないは4(57.1%), まったく改善をみないは1例

改善率は差がある

- プラセボ組と判明後に実薬に変えた5例中3例(どちらともいえない)はやや良好を得た

- 結論: 温清飲は明らかな臨床効果を得られた

ベーチエット——温清飲 症例集積研究

- **対象**：軽症BD30例(m15, f15)。完全型15, 不全型15例。年齢20~50, 平均44歳。罹患年数平均6.5年, 肥満度 $101.4 \pm 16.33\%$ 。
- **投与**：1ヶ月の観察期間をおいた後、温清飲エキス5.0g/d, 分2, 食後30分に飲む。1年間単独または他剤との併用(少なくとも温清飲を服用前1ヶ月から1年間の間に変更ない)で使用した。
- **評価**：
- **臨床症状**：使用前、3、6、12ヶ月の時点。評価時点からさかのぼって1ヶ月間における臨床諸症状を稲葉のBD活動性のスコアによって、-、+、++、+++の4段階に分けて評価
- **検査**：使用前、6、12ヶ月の時点で赤沈、CRP、血算、肝機能、尿検査
- 橋本 喬史, 竹内明輝, 森 伸一, 他: ベーチエット病における温清飲の治療効果. 診療と新薬, 20(10):2283-2285, 1983

ベーチエット——温清飲 症例集積研究

- **結果:**
- **口腔アフタ:** 前と比べ、3ヶ月～12ヶ月で軽快 (wikcoxonで $p < 0.01$)。
- **他の症状:** 有意な改善はなかった。ざ瘡様皮疹や結節性紅斑様皮疹の重症例では症状の改善例が多かった。
- **検査:** 変化はない
- **全般改善度:** 30例に18例 (60%) に有効 (医師、患者ともに)
- **結論:**
- **60%が全般改善度**
- **口腔内アフタに、3ヶ月より有意に改善**

ベーチエツト

- 甘草瀉心湯
- 温清飲
- 黄連解毒湯
- 半夏瀉心湯＋甘草湯
- 龍胆瀉肝湯
- 清熱補氣湯
- 清熱補血湯
- 十全大補湯

他の病態と漢方選択

- ループス膀胱炎：五苓散、桃核承気湯
- NSAIDsによる胃炎、潰瘍：葛根黄芩黄連湯
- 胃腸炎、口内炎：半夏瀉心湯、大承気湯
- ベーチット病：甘草瀉心湯、温清飲、龍胆瀉肝湯、黄連解毒湯
- 血管炎：温清飲、龍胆瀉肝湯、黄連解毒湯
- 血小板減少：加味帰脾湯、白虎湯、黄連解毒湯
- 腎炎：知柏地黄湯、温清飲、疎経活血湯
- 腹水、隆起性腹：檳榔九味湯
- 便秘：檳榔九味湯（とくに透析の患者）、潤腸湯
- 浮腫、頻尿：苓桂朮甘湯、五苓散、防己黄耆湯
- 微熱、紅斑：滋陰降火湯
- 妊娠腹痛：当帰芍薬散

漢方の副作用

- 胃腸障害
- 発疹
- 甘草配合で偽アルドステロン症による低カリウム血症およびミオパシー
- アレルギー性肝障害
- 間質性肺炎

誤治

- 証に合わない治療で症状の悪化

他の病態と漢方選択

- ループス膀胱炎：五苓散、桃核承気湯
- NSAIDsによる胃炎、潰瘍：葛根黄芩黄連湯
- 胃腸炎、口内炎：半夏瀉心湯、大承気湯
- ベーチット病：甘草瀉心湯、温清飲、龍胆瀉肝湯、黄連解毒湯
- 血管炎：温清飲、龍胆瀉肝湯、黄連解毒湯
- 血小板減少：加味帰脾湯、白虎湯、黄連解毒湯
- 腎炎：知柏地黄湯、温清飲、疎経活血湯
- 腹水、隆起性腹：檳榔九味湯
- 便秘：檳榔九味湯（とくに透析の患者）、潤腸湯
- 浮腫、頻尿：苓桂朮甘湯、五苓散、防己黄耆湯
- 微熱、紅斑：滋陰降火湯
- 妊娠腹痛：当帰芍薬散