フリーコミュニケーション

医師の漢方処方に関する経験情報のデータベース化とその有用性

～四肢の冷えに対するアンケート調査報告～

飯塚 徳男^a 内藺 明裕^b 北野 敬明^c
 佐藤 泰昌^d 千福 貞博^e 中永土師明^f
 西田 欣広^g 福元 銀竜^h 南澤 潔ⁱ
 山口孝二郎^j 劉 震永^k

- a 山口大学医学部附属病院漢方診療部, 山口, 〒755-8505 宇部市南小串1-1-1
 b せんだい耳鼻咽喉科, 鹿児島, 〒895-0211 薩摩川内市高城町1945-1
 c 大分大学医学部附属医学教育センター, 大分, 〒879-5593 由布市挾間町医大ヶ丘1-1
 d 岐阜県総合医療センター産婦人科・漢方外来, 岐阜, 〒500-8717 岐阜市野一色4-6-1
 e センブククリニック, 大阪, 〒530-0047 大阪市北区西天満4-6-14
 f 秋田大学大学院医学系研究科病態制御医学救急・集中治療学講座, 秋田, 〒010-8543 秋田市本道一丁目1の1
 g 大分大学医学部産婦人科, 大分, 〒879-5593 由布市挾間町医大ヶ丘1-1
 h 松翠会・森園病院整形外科, 鹿児島, 〒895-0076 薩摩川内市大小路町19-38
 i 亀田総合病院東洋医学診療科, 千葉, 〒296-8602 鴨川市東町929番地
 j 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科顎顔面機能再建学講座顎顔面疾患制御学分野, 鹿児島, 〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘八丁目35番1号
 k りゅう呼吸器科内科, 山口, 〒759-6611 下関市安岡本町2-1-22

Clinical Usefulness of a Database Obtained from the Experience of Physicians Prescribing Herbal Medicines : Report on a Questionnaire Regarding Treatment for Chillness of the Limbs

Norio IIZUKA^a Akihiro UCHIZONO^b Takaaki KITANO^c
 Yasumasa SATO^d Sadahiro SEMPUKU^e Hajime NAKAE^f
 Yoshihiro NISHIDA^g Ginryu FUKUMOTO^h Kiyoshi MINAMIZAWAⁱ
 Kojiro YAMAGUCHI^j Shinei RYU^k

- a Department of Kampo Medicine, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan
 b Sendai Otorhinolaryngology clinic, 1945-1 Satsumasendai city Takicho, Kagoshima 895-0211, Japan
 c Medical Education Center, Faculty of Medicine, Oita University, 1-1 Idaigaoka, Hasma-cho, Yufu-city, Oita 879-5593, Japan
 d Department of Obstetrics and Gynecology, Kampo Medicine Gifu Prefectural General Medical Center, 4-6-1 Noisiki, Gifu-city, Gifu 500-8717, Japan
 e SEMPUKU Clinic, 4-6-14 Nishitenma, Kita-ku, Osaka 530-0047, Japan
 f Department of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
 g Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Oita University, 1-1 Idaigaoka, Hasma-cho, Yufu-city, Oita 879-5593, Japan
 h Department of Orthopedic Surgery, Morizono Hospital, 19-38 Oshoji, Kagoshima 895-0076, Japan
 i Department of Oriental Medicine, Kameda Medical center, 929 Higashi-cho, Kamogawa City, Chiba 296-8602, Japan
 j Maxillofacial Diagnostic and Surgical Science, Department of Oral and Maxillofacial Rehabilitations, Course for Developmental Therapeutics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan
 k RYU Respiratory Medicine Clinic, 2-1-22 Yasuoka honmachi, Shimonoseki-city, Yamaguchi 759-6611, Japan

Abstract

Aim of the present study was to statistically evaluate the examination rule with use of a questionnaire obtained from physicians regarding treatment for chillness of the limbs, and to prove the clinical usefulness of the database. The database showed that tokishigyakukagoshuyushokyoto was the most frequently used to treat chillness of the limbs, and subsequently keishikajutsubuto, hachimijogan, and tokishakuyakusan were ranked as drugs with wide use. When physicians determined a kampo formulation suitable for each patient, they used findings specific for the kampo formulation, but not uniform findings obtained from the four traditional examination methods (i.e., inspection, listening and smelling, interviewing, palpitation). There was a statistical difference in the selection mode of drugs among physicians. In a simulation obtained from a questionnaire, there was a positive association between time (time X) to the start of becoming physically warm in the limbs, and time (time Y) to remission ($R^2 = 0.971$, $P = 0.014$). The formula ($Y = 4.379 X - 0.519$), which could predict time Y on the basis of information on time X, was able to accurately monitor the clinical courses of 7 responders to treatment for chillness of the limbs. Taken together, these results strongly suggest that the database constructed in the present study may be useful for evaluation of traditional Kampo medicine, and might allow us to perform more fittingly personalized Kampo medicine in the near future.

Key words : database, Kampo formulation, questionnaire, simulation

要旨

本研究の目的は『四肢の冷え』に対する漢方治療のアンケート調査に基づき、医師の経験則を統計学的に分析することであり、得られたデータベースとその臨床有用性を検証することである。『四肢の冷え』に対し最も汎用する方剤は、当帰四逆加呉茱萸生薑湯であり、以下、桂枝加朮附湯、八味地黄丸、当帰芍薬散と続いた。医師がこれらの方剤を処方する際に重視する所見として、四診の中で特定なものではなく、各々の方剤に特有な所見や診断基準を用いて処方する点が特徴的であった。医師間で、方剤選択における症状や所見の信頼度に違いがあった。医師の経験値としての、『四肢の冷え』に対する汎用方剤の効果発現時期と寛解時期は正に相関した ($R^2 = 0.971$, $P = 0.014$)。効果発現時期 (X) と寛解時期 (Y) の重回帰式 ($Y = 4.379 X - 0.519$) は、実際の『四肢の冷え』治療後の寛解例 (n = 7) の臨床経過と合致しており、この重回帰式の治療経過のモニターとしての有用性が示唆された。

キーワード : データベース、アンケート、漢方薬、漢方診療

緒言

現代の漢方診療は、基礎実験や臨床研究により得られたエビデンスに基づく治療と、太古から行われてきた『証』を基盤とした随証治療の2つに大別できる。前者に関しては、多施設でプラセボを用いたランダム化試験を遂行しデータを蓄積¹⁾していくことで、漢方薬の適応病態が確立されるであろう。一方、後者の随証治療においては、経験に根差した医師の五感に依存するため^{2,3)}、その診療精度が師匠や弟子の個人的力量に影響されること、また、『証』評価の標準化が行われていないこと、変方のタイミングに関するデータ (例：投薬後の効果発現までに要する期間) が不足することなどの諸問題があり、その普及を妨げる要因となっている。

いずれは随証治療の普及や発展のために、個々の患者における漢方薬の効果や有用性を検証する臨床研究が必要となるであろうが、各々の評価をいかに客観的に行うべきかという大きな課題が未解決のま

までである⁴⁾。このような現状から推し量るに、患者を対象とした従来型の研究アプローチではなく、むしろ、漢方薬を処方する医師側から得られる新しい切り口の研究デザインが必要かもしれない。そこで、我々は入門！臨床漢方ABC・作成委員会を組織し、汎用漢方製剤のランキング、『証』評価の基準や変方のタイミングに関するデータを集積してきた。

本研究の目的は、『四肢の冷え』に対する臨床医のアンケート調査を行い、その汎用方剤を調査すること、『四肢の冷え』の漢方治療において、医師がどのような所見に信頼を置くのか？所見の信頼度は医師間で相違があるのかを検証すること、『四肢の冷え』の漢方治療において、医師の経験値から得られた仮想的な重回帰式が患者を寛解へと導く治療経過モニターとして有用であるかを検証することである。

対象および方法

2011年、我々は随証治療に基づき漢方薬を処方す

図1 研究スキーム

る11名の臨床医で、『第1次・入門！臨床漢方ABC作成委員会』を組織した。11名中9名が日本東洋医学会の専門医（うち8名は指導医）であった。専門医を取得していない残りの医師は15年以上の漢方診療歴を有していた。研究基盤となるデータはこの11名の臨床医の経験に基づくアンケート情報である。

図1に研究スキームを示す。2011年8月、1回目のアンケートにて、20種類の愁訴に用いる漢方エキスを汎用順にリストし点数化した（1位5点、2位4点、3位3点、2位2点、5位1点）。本研究では、その効果判定が容易であることから、20種類の愁訴の中で『四肢の冷え』に焦点を絞って以下の検討を行った。11名中10名の医師（A～J）からのアンケート結果に基づき、汎用順に漢方エキス製剤をランキングした（表1）。次に、汎用される上位4つの漢方エキス製剤に関する2回目のアンケートを行った（図1）。このアンケート（7名から回答）では、既報²⁾³⁾に沿って、『四肢の冷え』に対する処方決定に有用な症状や所見の評価を3段階に分けて行った（おおいに参考にする項目に2点、参考にするに1点、参考にしない場合は0点とした）。効果発現時期および寛解時期に関するアンケート（6名から回答）では、投与した漢方エキス製剤のレスポンスの半数以上が、冷えの軽減（四肢の暖まり）を感じ始める効果発現時期とレスポンスの半数以上において、四肢の冷えがほぼ消失する寛解時期を

服用後5分以内～服用後1年以内の19項目の選択枝から選んでいただいた。

なお、全アンケートは、回答に際し、自分の経験範囲を超える項目には無回答で良いとのルールで行われ、汎用処方の数が上位5つに満たない場合は、汎用順に5点、4点、3点を与えるようにした。

アンケートから得られたデータを基に、効果発現時期と寛解時期の仮想的な重回帰式を算出し、四肢の冷えを寛解へと導く治療経過モニターとしての有用性を検証した。ここでは、予測研究で使われる『Supervised prediction』の研究デザイン⁵⁾を採用した（図1）。すなわち、6名の医師の4方剤の効果発現時期と寛解時期に関するアンケート情報（Training set）を基に計算された重回帰式がSupervised predictor（予測関数）となり、未知の臨床症例（Validation set）上での予測性能を検証した。Validation setの選出方法を以下に記す。本研究がスタートする以前の2010年（1月～12月）の1年間に山口大学漢方外来で四肢の冷え治療を行った52例を選択した。この52例から当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス、桂枝加朮附湯エキス、八味地黄丸エキス、当帰芍薬散エキス以外の漢方薬を用いた7例、初診時から4週間以内に2剤以上を併用した26例、効果発現時期の記載が不明確な3例を除いた16例をValidation setとした。四肢の冷えに対する効果判定は既報⁶⁾にあるように、患者の自覚症状の改善度に基づき行った。

表1 四肢の冷えに汎用する漢方エキス製剤

	参加Dr										合計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
漢方薬											
当帰四逆加呉茱萸生姜湯	5	5	4	5	5	5	2	4	5	3	43
桂枝加朮附湯	4		5	4		4				5	22
八味地黄丸	3	3			4		3	3			16
当帰芍薬散		2					4	5	1	4	16
桂枝茯苓丸						3	5		3		11
牛車腎気丸	2		2				1	2			7
十全大補湯		4			2						6
真武湯					3				2		5
柴胡桂枝湯									4		4
疎経活血湯			3								3
四逆散	1										1
柴胡桂枝乾姜湯		1									1
五積散			1								1
人參養栄湯					1						1
半夏白朮天麻湯								1			1
	15	15	15	9	15	12	15	15	15	12	136

表2A 四肢の冷えに漢方エキス製剤を用いる際に重視する所見

A: 当帰四逆加呉茱萸生姜湯		参加Dr								
ランキング	所見	A	B	C	E	G	H	J	中央値	
1	症状: 寒冷で悪化する頭痛・腰痛・腹痛・四肢の疼痛など	2	2	2	2	2	2	2	2.00	
2	症状: レイノー現象	1	2	2	1	2	1	2	1.57	
3	脈診所見: 沈・微細	1	1	1	2	1	2	2	1.43	
4	口訣: 婦人科などの下腹部手術後	2	1	1	1	1	1	2	1.29	
5	舌診所見: 舌質(淡白)	1	1	1	1	1	1	1	1.00	
6	口訣: 鼠径部の圧痛(索状物)	1	0	1	1	1	2	1	1.00	
7	口訣: 胸満による嘔気・頭痛(当帰四逆湯合呉茱萸湯と考える)	2	0	0	2	0	1	1	.80	
8	腹診所見: 腹皮拘急	2	0	0	1	1	1	1	.83	
9	舌診所見: 舌苔(白苔)	0	1	0	1	0	1	1	.57	
10	腹診所見: 腹壁薄(腹力弱)	1	0	0	1	1	0	1	.57	
中央値		1.33	.75	.75	1.30	1.00	1.22	1.40		

*各医師のアルファベットは表1の医師のアルファベットと対応

カルテの記載を基にその後2週間以上にわたって四肢の冷えを感じなくなった7例を寛解例(男性3例, 女性4例, 平均年齢50.8歳)と判定し, 冷えを感じなくなった日を寛解日と定義した。寛解に至らなかった無効9例の内訳は男性2例, 女性7例, 平均年齢51.3歳であった。この Validation set の16例中, 寛解に至った7例の実測値(実際に治療した患者の効果発現時期と寛解時期をプロットしたもの)と重回帰式のグラフとの整合性を検証した。

統計処理

統計処理は原則として, 伊藤⁷⁾らの提唱に従って行った。各医師の漢方所見の評価に対するアンケート項目(順序変数)の統計処理には, ノンパラメトリック解析である Dunett 多重比較検定を用いた。このアンケート尺度の信頼性に関しては Cronbach の α 係数を算出し, 係数が0.828であることを確認した。効果発現時期と寛解時期のアンケートに関し

ては, 分や時間を日数(連続変数)に変換した後, 2つの因子間の相関関係を検証するために Pearson の相関係数と重回帰式を算出した。4つの方剤間での効果発現時期と寛解時期の違いの検証に関しては, 群間に等分散性を認めなかったため ANOVA 検定を避け, Dunett 検定を用いて直接, 多重比較を行った。一連の統計処理は統計ソフト SPSS (IBM 社, ver20.0) を用いて行った。

結果

『四肢の冷え』に対する汎用漢方エキス製剤として15種類が汎用順にランク付けされた(表1)。10名の医師が最も汎用する漢方薬は当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキスであり, 以下, 桂枝加朮附湯エキス, 八味地黄丸エキス, 当帰芍薬散エキスと続いた。

当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキスを『四肢の冷え』に用いる際の最も重要な所見あるいは症状は, 全員が2点を与えた『寒冷で悪化する頭痛・腰痛・腹痛

表2B 四肢の冷えに漢方エキス製剤を用いる際に重視する所見

B: 桂枝加朮附湯		参加Dr								
ランキング	所見	A	B	C	E	G	H	J	中央値	
1	症状: 寒冷で悪化する四肢・関節の痛み(温めると軽減する疼痛)	2	2	2	2	2	2	2	2.00	
2	症状: 肩こり・筋肉痛	1	1	1	2	1	2	2	1.43	
3	症状: 朝の手のこわばり	2	0	2	1	1	2	2	1.50	
4	症状: 痺れを伴う四肢・関節の痛み	1	1	2	1	1	1	2	1.29	
5	舌診所見: 舌質(淡白)	1	1	1	1	1	1	1	1.00	
6	脈診所見: 脈所見(沈・遅)	0	0	1	2	1	0	1	.67	
7	腹診所見: 腹皮拘急	1	0	0	0	1	1	1	.57	
8	舌診所見: 舌苔(白苔)	1	1	0	1	0	0	1	.57	
9	腹診所見: 腹壁薄(腹力弱)	1	0	0	1	1	1	0	.57	
10	腹診所見: 臍上悸	0	0	0	1	0	0	0	.14	
中央値		1.00	.56	.86	1.22	.89	1.00	1.25		

*各医師のアルファベットは表1の医師のアルファベットと対応

表2C 四肢の冷えに漢方エキス製剤を用いる際に重視する所見

		参加Dr								
C: 八味地黄丸		A	B	C	E	G	H	J		
ランキング	所見								中央値	
1	症状: 夜間尿などの排尿障害	2	2	2	2	1	2	2	1.86	
2	腹診所見: 臍下不仁	2	2	1	2	2	2	2	1.86	
3	症状: 腰痛・膝関節痛・下肢痛	2	1	2	1	2	1	2	1.57	
4	症状: 下肢の痺れを伴う疼痛	2	1	2	1	2	1	2	1.57	
5	口訣: DM(消渴)	2	1	2	2	1	1	1	1.43	
6	症状: 耳鳴り(高音性)	2	1	1	1	1	2	1	1.29	
7	口訣: 40歳以上(藤平健先生)	2	2	0	2	1	1	1	1.33	
8	脈診所見: 脈所見(尺弱)	1	2	0	1	1	1	0	.83	
9	症状: 全身倦怠感	1	1	0	1	1	0	1	.71	
10	症状: 下肢の浮腫	1	0	1	0	1	0	1	.57	
11	症状: 胃腸は丈夫で便秘傾向	1	1	0	1	0	0	1	.57	
12	舌診所見: 舌質(淡白)	1	1	0	1	0	1	0	.57	
13	舌診所見: 舌苔(白苔)	0	1	0	1	0	1	0	.43	
中央値		1.50	1.25	.78	1.25	1.00	1.00	1.10		

*各医師のアルファベットは表1の医師のアルファベットと対応

・四肢の疼痛など』であった。次に、『レイノー現象』、『脈所見(沈・微細)』、『口訣: 婦人科などの下腹部手術後』の順であった。これらの訴えや所見は中央値で1点を越えており、大半の医師に支持されていた。一方、『舌苔(白苔)』や『腹壁薄(腹力弱)』の中央値は0.57点であり、これらの所見を大いに参考にする(2点)と回答した医師はいなかった。(表2A)。

桂枝加朮附湯エキス(表2B)を『四肢の冷え』に用いる際の最も重要な所見あるいは症状は、全員が2点を与えた『寒冷で悪化する四肢・関節の痛み(温めると軽減する疼痛)』であった。次に、『肩こり・筋肉痛』、『朝の手のこわばり』が続いた。

八味地黄丸エキス(表2C)では、『夜間尿などの排尿障害』、『臍下不仁』、『腰痛・膝関節痛・下肢痛』、『下肢の痺れを伴う疼痛』などの腎虚に関連する症状・所見が重要視されていた。前述の2剤と違って、腹診所見である『臍下不仁』を投与時の有用な指標にする医師が多く、その中央値は1.86点で

あった。

当帰芍薬散エキス(表2D)では『月経前症候群(浮腫や頭痛: 黄体期にエピソード)』や『舌質(淡紅・胖大・歯痕)』が上位にランクされた。引き続き『月経痛(月経時の腹痛・頭痛)』や『顔色不良・めまい』など、水滯や血虚に関する症状や所見が上位にランクされた。

7名の医師において(表2のA~J)、四肢の冷えに対し処方薬を決定する際の所見や症状に対する個人の信頼度を比較した(表3)。46項目全てに対する信頼度で、最低点は医師C(0.76: 0-2(中央値: 最少値-最高値))であり、最高点は医師J(1.29: 0-2(中央値: 最少値-最高値))であった。多重比較では医師Cと医師E($P=0.031$, Dunnett検定), 医師Cと医師J($P=0.048$, Dunnett検定)の所見に対する信頼度に統計学的な違いを認めた。次に46項目を症状, 腹診所見, 舌診所見, 脈診所見, 口訣に分けて, 医師間の信頼度(評価点数)の違いを検討した。医師Bと医師J($P=0.014$,

表2D 四肢の冷えに漢方エキス製剤を用いる際に重視する所見

		参加Dr						
D: 当帰芍薬散		A	B	C	E	G	H	J
ランキング	所見							中央値
1	症状: 月経前症候群(浮腫や頭痛: 黄体期にエピソード)	2	1	1	1	2	2	2
2	舌診所見: 舌質(淡紅・脾大・歯痕)	2	1	1	2	2	1	2
3	症状: 月経痛(月経時の腹痛・頭痛)	2	1	1	1	2	1	2
4	症状: 顔色不良・めまい	1	1	1	2	1	1	2
5	症状: 月経不順	1	1	1	1	2	0	2
6	脈診所見: 脈所見(沈・弱)	1	1	1	2	1	1	1
7	腹診所見: 胃内振水(停水)音	1	1	0	1	2	1	1
8	口訣: 建中湯の証に水滯を兼ねた者(浅田宗伯)	1	1	0	2	1	1	1
9	舌診所見: 舌苔(白苔)	1	1	0	2	0	1	1
10	腹診所見: 腹壁薄(腹力弱)	0	1	1	1	1	1	1
11	症状: 頭痛	1	0	1	1	1	0	1
12	症状: 腰痛	0	1	1	0	1	0	1
13	口訣: 逍遥散の証に痛みを帯ぶる者(浅田宗伯)	1	1	0	1	0	0	1
中央値		1.09	.92	.69	1.33	1.27	.75	1.38

*各医師のアルファベットの表1の医師のアルファベットに対応

表3 所見に対する信頼度の個人格差

全アンケート項目					症状			腹診所見		
医師	漢方診療年数	中央値	最小値	最大値	中央値	最小値	最大値	中央値	最小値	最大値
A	16年	1.25	0	2	1.45	0	2	1.00	0	2
B	20年	.90	0	2	1.00	0	2	.43	0	2
C	15年	.76	0	2	1.29	0	2	.25	0	1
E	28年	1.28	0	2	1.22	0	2	1.00	0	2
G	16年	1.05	0	2	1.33	0	2	1.14	0	2
H	11年	.97	0	2	1.07	0	2	.86	0	2
J	13年	1.29	0	2	1.65	1	2	.86	0	2

医師C vs 医師E: $P=0.031$ (Dunnett検定)
 医師C vs 医師J: $P=0.048$ (Dunnett検定)

医師B vs 医師J: $P=0.014$ (Dunnett検定)

舌診所見				脈診所見			口訣		
医師	中央値	最小値	最大値	中央値	最小値	最大値	中央値	最小値	最大値
A	.86	0	2	.80	0	1	1.50	1	2
B	1.00	1	1	1.00	0	2	1.00	0	2
C	.38	0	1	.75	0	1	.60	0	2
E	1.25	1	2	1.75	1	2	1.50	1	2
G	.43	0	2	1.00	1	1	.83	0	1
H	.88	0	1	1.00	0	2	1.00	0	2
J	.86	0	2	1.00	0	2	1.17	1	2

医師C vs 医師E: $P=0.054$ (Dunnett検定)

Dunnett 検定) 間で症状に対する信頼度に有意差があり, 医師Cと医師J ($P=0.054$, Dunnett 検定) 間で舌診所見に対する信頼度が違う傾向が認められた。7名中6名は日本東洋医学会の専門医であった。この7名の医師の漢方診療年数と各所見に対する信頼度との相関はなかった(未掲載データ)。

医師のアンケート結果に基づく仮想的な効果発現時期と寛解時期に関して, 4つの漢方エキス製剤間で有意差はなかったが, この中でも桂枝加朮附湯エキスのレスポンスの効果発現時期は平均1.7日, 寛解時期は平均6.5日と, 他剤と比較し想定以上に早いのが特徴的であった(表4)。また, 最も汎用

される当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキスの効果発現時期と寛解時期の標準偏差が最も大きかった。

4つの漢方エキス製剤の効果発現時期と寛解時期の平均値から重回帰曲線を算出した(重回帰式 $Y=4.379X-0.519$)。この解析結果から『四肢の冷え』に対する汎用エキス製剤の効果発現時期と寛解時期は正に相関することが判明した($R^2=0.971$, $P=0.014$) (図2)。この仮想的な重回帰式の治療経過モニターとしての有用性を Validation set で評価した。四肢の冷えに対し, 漢方治療(当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス2例: 当帰芍薬散エキス2例: 八味地黄丸エキス2例: 桂枝加朮附湯1例)により

表4 各漢方製剤の効果発現時期と寛解時期

効果発現時期 (day)

漢方エキス製剤	平均値	標準偏差
当帰四逆加呉茱萸生姜湯	5.92	10.89
桂枝加朮附湯	1.71	1.30
八味地黄丸	3.01	2.27
当帰芍薬散	6.17	4.45

寛解時期 (day)

漢方エキス製剤	平均値	標準偏差
当帰四逆加呉茱萸生姜湯	27.33	45.63
桂枝加朮附湯	6.50	4.42
八味地黄丸	13.17	8.77
当帰芍薬散	24.50	19.84

Dunnettの多重比較検定にていずれも方剤間で有意な差を認めなかった。

図2 四肢の冷え治療に用いる漢方薬による効果発現時期と寛解期との関係

6人の医師の経験則から得られた4つの漢方エキス製剤の効果発現時期と寛解時期の平均値は正に相関した ($R^2 = 0.971$ $P = 0.014$)。

寛解に至った7例全例は重回帰式 ($Y = 4.379X - 0.519$) の近隣にプロットされた (図3)。無効例は寛解日のデータがないため、図3のグラフ上にプロットできないが、無効9例中カルテ記載のあった5例における効果発現時期は 31.6 ± 8.1 日 (平均 $\pm$ 標準偏差) であり、寛解7例の効果発現時期 (14.0 ± 7.9 日) と比較し、効果発現が明ら

かに遅れていた ($P = 0.004$)。

考察

本研究では臨床医にアンケート調査を行い、『四肢の冷え』に対する汎用方剤を検討した。ここで上位にランクされた方剤の多くは既報⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾においても、『冷え』の汎用剤としてリストされたものであった。この上位4方剤に焦点をあて、『四肢の冷え』の漢

図3 四肢の冷え治療による寛解例とシミュレーションで得られた重回帰曲線 ($Y = 4.379X - 0.519$) との関係

- ★1：55歳女性 低体温症・頭痛・四肢の冷え
用いた方剤：当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス
- ★2：43歳女性 不妊治療目的・四肢の冷え
用いた方剤：当帰芍薬散エキス
- ★3：46歳女性 胃癌術後の冷え症・四肢の冷え
用いた方剤：当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス
- ★4：71歳男性 脊柱管狭窄症・下肢の痺れ・疼痛・冷え
用いた方剤：八味地黄丸エキス
- ★5：40歳女性 頭痛・身体と四肢の冷え
用いた方剤：当帰芍薬散エキス
- ★6：27歳男性 右上肢の帯状疱疹後神経痛と冷え
用いた方剤：桂枝加朮附湯エキス
- ★7：74歳男性 糖尿病・四肢の痺れと下肢の冷え
用いた方剤：八味地黄丸エキス

*全てツムラ社のエキス製剤を用いた。

方治療において、医師がどのような所見に信頼を置くのか？所見の信頼度は医師間で相違があるのかを検証した。

全アンケート項目に対する個人格差の検証では、医師Cと医師E間 ($P = 0.031$)、医師Cと医師J間 ($P = 0.048$) の所見に対する信頼度に統計学的な違いを認めた。漢方診療年数と各所見や症状の信頼度との間に相関はなかった（未掲載データ）、医師Cと医師E間の統計学的な差は、医師Cの専門が救急科であり、医師Eの専門が耳鼻咽喉科であることを考慮すると、専門領域の違い、診療対象となる患者層の違いに起因すると考えられた。このコンセプトはこの2名間で舌診に対する信頼度に差 ($P = 0.054$) があることから支持されるだろう。また、医師Cと医師Jはいずれも勤務医であり、

同程度の漢方診療年数を有しており、2人の間にある背景の差は専門領域（救急科 vs 産婦人科）の違いのみであった。症状に対する信頼度では、医師Bと医師J間 ($P = 0.014$) で有意差を認め、この2人の背景の違いは専門領域（呼吸器内科 vs 産婦人科）と勤務形態（開業医 vs 勤務医）であった。以上の結果を見る限り、『四肢の冷え』に対する漢方治療において参加医師全員が一様な診断基準を持っているわけではないこと、漢方診療年数というよりはむしろ専門分野の違い（診療対象となる患者層の違い）、あるいは診療形態（勤務医 vs 開業医）の違いなどが各人の漢方診療大系を特徴づけていることが示唆されたといえる。今後は、学生やこれから漢方を学ぶ医師に対する教育方針を個別に検討できるデータベースが可能となるように、大規模な研究が

必要であろう。

本研究で最も重視した目標は『四肢の冷え』の漢方治療において、医師の経験値から得られた仮想的な重回帰式が患者を寛解へと導く治療経過モニターとして有用かを検証することである。そこで、この重回帰式が算出される以前の『四肢の冷え』治療を行った16例を validation set として、その臨床経過と照合した。16例中寛解は7例（44%）であり、この7例は得られた重回帰式（ $Y = 4.379X - 0.519$ ）に沿うように配置しており、この重回帰式が四肢の冷え治療を行う際の患者の経過をモニターする有用なツールであることが示唆された。本研究における無効例（9例）と寛解例（7例）間に性差や年齢差はなかったが、寛解に達し得ない無効例の中で効果発現日時の記載のあった5例の効果発現は明らかに遅かった（無効例：31.6 ± 8.1日 vs 寛解例：14.0 ± 7.9日、 $P = 0.004$ ）ことから、四肢の冷え治療には、転方することにより寛解へと導ける症例が存在するというコンセプト、最初から寛解に至る症例とどのような漢方薬を使っても寛解に至らない症例が存在するというコンセプトの2つが考えられる。前者の場合は、寛解に到達するためには効果発現時期を早める工夫（転方・方剤追加）が必要であり、再診日までのインターバルを可能な限り短縮し、頻回に診察するという方策がとれるが、後者の場合は初診時に寛解に到達するか否かを見極める診断技術が必要となろう。

本研究の課題としては、NIHの研究者⁵⁾らが推奨する Training set と Validation set 間の独立性は保たれているが、効果のあった症例に対してのみ予測性能を検証するデザインとなっているため、selection bias の関与は否めないことである。従って、本研究で得られた医師の経験値に基づく仮想的重回帰式が、他施設における四肢の冷え治療の経過とどのような関係にあるのか追試が待たれるところである。また、本研究では参加医師にアンケートを依頼する際、季節に関する指定は行わなかった。夏季と冬季では身体部分と四肢の温度差の違いが報告されており¹⁰⁾、冷えに対する季節的な因子の関与を考慮することは重要である。そこで、Validation set の16例において、初診の時期と寛解率の関係を検討したところ、1-3月は2/7、4-6月は4/4、7-9月は1/3、10-12月は0/2であった。症例数が少ないため推

論の域を出ないが、この重回帰式は比較的暖かい時期に四肢の冷えを訴えた患者を寛解に導く際に有用なのかもしれない。今後、冬季で寛解が得られる患者に対して、この重回帰式が有用なのか検証する必要がある。

柴原¹¹⁾は気・血・水の異常が関与している躯幹部の冷えとは別に末梢循環障害に係る冷え症をA型（四肢末梢の冷えがメイン）とB型（下半身の冷えがメインの腎虚型）に分類している。本研究のアンケートで焦点をあてた四肢の冷えは、柴原¹¹⁾のA型とB型の両方を包括することになる。従って、得られた重回帰式が、四肢の冷え全般の治療のモニターとしての有用性を保持しているか？また、ここでリストされていない他剤による冷え治療にも応用できるのか？今後の検討が待たれるところである。興味深いことに、温経湯が冷えに著効した24歳・女性のデータを提示している後山¹²⁾の報告によれば、四肢の末梢血流の増加は温経湯服用後3日目から認められ、服用10日目以降にはかなり高い血流量で一定に保たれていた。用いた漢方薬は温経湯であるが、本研究で得られた重回帰式（ $Y = 4.379X - 0.519$ ）に合致する経過であった。

本研究では統計学的な差はなかったが、大塚敬節先生¹³⁾の口訣である当帰四逆加呉茱萸生姜湯を用いる際の『婦人科などの下腹部手術後』（中央値1.29点）、藤平健先生²⁾の口訣である八味地黄丸を用いる際の『40歳以上』（中央値1.29点）や金匱要略に記載が見られる『消渴（糖尿病）』（中央値1.43点）などを医師が重視していたことも興味深い知見のひとつであった。口訣とは、ある意味長い年月にも関わらず風化せず、伝えられてきた奥義であり秘伝であるわけだが、本研究での参加医師が少人数であることを考慮すると、さらに大きな集団での口訣の意義・有用性を検討する必要がある。

漢方を用いる医師参加型のデータベースの有用性が示された。本研究で提案した手法は、医師の経験情報に根差しているため患者主体の研究における様々な制約がないというメリットがあり、今後、多くの医師が参加することにより、安定した情報を提供でき、且つ、増殖し続けるデータベースを構築できる可能性を秘めている。さらに、今回用いた重回帰式のような単純なアルゴリズムではなく、高性能化を目指したメディカルインフォマティクスを駆使

したシステム¹⁴⁾へと発展させていく予定である。

結語

本研究では『四肢の冷え』に対する臨床医のアンケート調査を行い、『四肢の冷え』に対する汎用方剤をリストした。『四肢の冷え』治療において方剤を選択する際、所見の信頼度に医師間で違いのあることが判明した。『四肢の冷え』治療において、医師の経験値から得られた重回帰式は、患者を寛解へと導く治療経過モニターと成り得る可能性が示唆された。ただし、本研究で得られた重回帰式の有用性を確固たるものにするためには、完全に独立した評価系、すなわち他施設での追試結果が待たれるところである。

謝辞 本稿を終えるにあたり、本研究のデザイン・考察等に関し多大なご助言賜りました、熊本大学医学部・医療情報経営企画部教授・宇宿功市郎先生に深謝いたします。

本論文に関連し、開示すべき利益相反（COI）状態にある企業・組織や団体

講演料等：株式会社ツムラ

文献

- 1) 寺澤捷年, 喜多敏明, 関矢信康 編. EBM 漢方. 第2版, 医歯薬出版株式会社, 東京 2003.
- 2) 秋葉哲生. 活用自在の処方解説. (株)ライフ・サイエン

- ス, 東京 2009.
- 3) 高山宏世. 腹証図解漢方常用処方解説. 三考塾叢刊, 東京 1988.
- 4) www.jmacct.med.or.jp/pediatric/iryo/pdf/16_20_watanabe.pdf (渡辺賢治, 西村甲, 塚田信吾, 他. 主観的個別化患者情報のデータマイニングによる漢方・鍼灸の新規エビデンスの創出 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(臨床応用基盤 研究事業) 研究)
- 5) Dupuy A, Simon RM. Critical review of published microarray studies for cancer outcome and guidelines on statistical analysis and reporting. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 147-157.
- 6) 福澤素子. 冷え・のぼせの漢方外来. 漢方と最新治療 1999; 8: 339-342.
- 7) 伊藤隆, 渡辺賢治, 池内隆夫, 他. 東洋医学論文をいかに書くべきか?—日本東洋医学雑誌編集委員会の議論より— 日東医誌 2009; 60: 195-201.
- 8) 石野尚吾. 冷え・のぼせ—総論—. 漢方と最新治療 1999; 8: 293-294.
- 9) 村田高明. 冷え, のぼせ, 冷えのぼせの漢方治療. 漢方と最新治療 1999; 8: 331-338.
- 10) 川越宏文. 季節と冷え症. 漢方と最新治療 1999; 8: 349-352.
- 11) 柴原直利, 伊藤隆. 冷え症と末梢循環障害. 漢方と最新治療 1999; 8: 317-323.
- 12) 後山尚久. 冷え症の漢方治療. 産婦人科治療 2002; 84: 227-235.
- 13) 大塚敬節. 疝気症候群 A 型の提唱. 日東医誌 1974; 25: 19-23.
- 14) Ogata K, Miyamoto T, Adachi H, et al. New computer model for prediction of individual 10-year mortality on the basis of conventional atherosclerotic risk factors. Atherosclerosis 2013; 227: 159-164.