臨床報告

芎帰調血飲が奏効した流産後3年間
持続していた全般性不安障害の1例小池 宙^{abc} 堀場 裕子^a 渡辺 賢治^{ad}

a 慶應義塾大学医学部漢方医学センター, 東京, 〒160-8582 新宿区信濃町35

b 東京都済生会中央病院総合診療内科, 東京, 〒108-0073 港区三田1-4-17

c 東京都済生会向島病院内科, 東京, 〒131-0041 墨田区八広1-5-10

d 慶應義塾大学環境情報学部, 神奈川, 〒252-0882 藤沢市遠藤5322

A Case of Generalized Anxiety Disorder for Three Years After
the Postpartum Period Treated with KyukichoketsuinHiroshi KOIKE^{abc} Yuko HORIBA^a Kenji WATANABE^{ad}

a Center for Kampo Medicine, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

b General Internal Medicine, Tokyo Saiseikai Central Hospital, 1-4-17 Mita, Minato-ku, Tokyo 108-0073, Japan

c Internal Medicine, Tokyo Saiseikai Mukoujima Hospital, 1-5-10 Yahiro, Sumida-ku, Tokyo 131-0041, Japan

d Faculty of Environment and Information Studies, 5322 Endo, Fujisawa, Kanagawa 252-0882, Japan

Abstract

We report a case of a 39-year-old female who suffered from generalized anxiety disorder for 3 years after a spontaneous abortion and was successfully treated with kyukichoketsuin. She got generalized anxiety disorder and had difficulty to stay in a crowd after she had a spontaneous abortion at the age of 36. She visited our Kampo clinic because of the anxiety at her age of 39. We prescribed her yokukansankachimpihange for 6 months, but she still suffered from anxiety. After we changed yokukansankachimpihange to kyukichoketsuin, her anxiety improved. Kyukichoketsuin is a formula for various kinds of bad conditions during the postpartum period, which was described as the first therapeutic agent in “Manbyokaishun.” In this case, although the patient had suffered from mental disorder for three years after a spontaneous abortion, she showed a favorable response to kyukichoketsuin treatment. This result suggests that kyukichoketsuin may be effective for years of mental problems after parturition.

Key words : kyukichoketsuin, generalized anxiety disorder (GAD), postpartum period, spontaneous abortion, parturition

要旨

【緒言】芎帰調血飲は『万病回春』に記載された産後一切の諸病に対して有効とされる方剤である。今回、流産後に出現し3年間持続していた全般性不安障害に対して芎帰調血飲が有効だった症例を経験したので報告する。【症例】39歳女性。生来明るい性格だったが36歳流産後より全般性不安障害を発症し人混みに留まることができなくなった。その後も不安が持続していたため漢方外来を受診した。【経過】抑肝散加陳皮半夏を約半年間内服するも症状持続したため芎帰調血飲に変更した後、精神状態が安定し日常生活の苦痛が大幅に軽減した。【考察】芎帰調血飲は『万病回春』に産後の治療薬の第一の方剤として挙げられ様々な加減での使用方法が記載されている。今回は流産以降3年間持続していた精神症状であったが芎帰調血飲に良好な反応を示した。産後に出現した症状の治療には芎帰調血飲も選択肢の一つとして検討するべきと考えられた。

キーワード : 芎帰調血飲, 全般性不安障害, 産褥, 流産, 出産

緒言

芎帰調血飲は『万病回春』に記された、産後一切の諸病に対して有効とされる方剤で、その適応となる病態の頻度は高いと推測されるが現代において使

用されることは多くはない。今回、芎帰調血飲に良好な反応を示した、流産後発症し3年間持続していた全般性不安障害の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例：39歳，女性

主 訴：頭がくるくるする，人混みにいられない

現病歴：生来明るくあまり不安を感じない性格だった。8歳時にアレルギー性紫斑病を発症し，その後尿タンパク陽性と浮腫傾向が持続し運動制限を医師より指示されるもその制限を振り切り運動を楽しむことがしばしばあるほど活動的だった。28歳で第一子出産後，尿蛋白と浮腫傾向が消失した。35歳時に出産した第二子の女兒が，出生時より顔に脂腺母斑があり，子どもの将来や手術について思い悩むという強い精神的ストレスがあった。36歳時に流産した後より，さらに精神的に不安定になり人混みに留まることができなくなった。当科受診半年前に，癌ではないかと不安になり産婦人科を受診し，月経前症候群が疑われホルモン療法（ノルエチステロン1 mg・エチニルエストラジオール0.035 mg，21日内服・7日休薬）を3サイクル試された。しかし精神状態は改善せず，婦人科的には異常なかったため漢方外来を紹介受診した。

既往歴：虫垂炎（20歳頃手術）

薬剤使用：なし

家族歴：父 脳出血

社会歴：喫煙なし，飲酒なし，主婦

問診所見：小便尿もれあり・夜間1回。大便普通。眠りは浅い。夜に手足がしびれて起きることがある。昼間に眠くなる。きっかけがあると憂鬱になる。イライラする，自分の感情をそのままぶつけている感じ。疲れやすい。集中力がない。焦りやすい。人混みになかなか入れない。朝起きにくく調子が出ない。咽のつまり感はない。シミあり。目の周りに隈ができる。性欲減退あり。動悸あり。月経は28日周期で安定，出血は2日間，月経痛初日だけ鎮痛薬使用する，月経中は強い頭痛がある。

身体所見：身長156 cm，体重43 kg，BMI 17.7，血圧150/75 mmHg，脈108回/分。体格普通，顔色・皮膚に特記すべき所見なし。

漢方医学的所見：脈候：沈，虚，数。舌候：淡紅，無苔，齒痕微，舌下静脈怒張あり。腹候：やや虚，臍上動悸あり，小腹不仁あり。

検査所見：血液一般，生化学検査に異常なし（貧血なし，甲状腺ホルモン正常）。

経 過：神経過敏と腹部動悸に着目して抑肝散加陳皮半夏エキス顆粒7.5 g/日を開始した。2週間後

の再診で著効は見られず1ヵ月分処方した後に受診が途切れた。受診3ヵ月後，電車に一人で乗っていたときに突然，初めてのパニック発作が出現した。母親と合流しその付き添いで当科外来を緊急受診した。診察時に抑肝散加陳皮半夏は効果があったと感じていたとの話があり，クロチアゼパム5 mg 頓服を追加した上で抑肝散加陳皮半夏を再開した。しかし再受診後4ヵ月間抑肝散加陳皮半夏をクロチアゼパム頓服とともに内服するも著変なく，パニック発作の再発が不安で一人では地下鉄を中心とした乗り物に乘れない状態が続いたため証を再考した。

漢方医学的に所見は変化していないことを確認し，流産後に出現した症状という点に着目し「産後一切諸病」を治療目標とする芎帰調血飲エキス顆粒6 g/日に変更した。芎帰調血飲開始2週間後，ふらつきが消失しクロチアゼパム頓服が不要となった。1ヵ月後，地下鉄に乘れるようになった。2ヵ月後，子どもの学校など人混みに，家族の付き添い無しで一人で出かけることができるようになった。その後も芎帰調血飲を継続し，徐々に精神状態は安定した。

考察

流産後に出現した全般性不安障害に対して抑肝散加陳皮半夏を使用したが無効であったため芎帰調血飲に変更したところ精神状態が改善した症例である。全般性不安障害に対する芎帰調血飲を含めた漢方薬の効果を論じた文献や，芎帰調血飲に関する江戸時代以降の文献を集計し整理した文献は検索し得なかったため今回整理した。

全般不安症／全般性不安障害（generalized anxiety disorder：GAD）とは自分自身で制御することが困難な過剰な不安と心配を慢性的に抱く不安障害である¹⁾。有病率は0.4～3.6%，生涯有病率は9.0%とされている。

本症例はDSM-5での全般性不安障害の診断基準を満たした（A・B・C 1～4・D・E・F）（表1）ため全般性不安障害と診断した²⁾。また乗った地下鉄が地下に入っていくことからの不安をきっかけとして一度パニックが出現し，それ以後もパニックを起こすことに対し不安を感じ地下鉄に乘ることが困難となっていたが，パニックは一回のみだったのでパニック障害などの他の急性不安障害は否定的と判断した。なお1990年に発表され現在は改定準備中にあるICD-10で検討しても全般性不安障害の診断

表1 全般不安症／全般性不安障害 診断基準：DSM-5

- A. (仕事や学業などの)多数の出来事または活動についての過剰な不安と心配(予期憂慮)が、起こる日のほうが起こらない日より多い状態が、少なくとも6か月間にわたる。
- B. その人は、その不安を抑制することが難しいと感じている。
- C. その不安および心配は、以下の6つの症状のうち3つ(またはそれ以上)を伴っている(過去6か月間、少なくとも数個の症状が、起こる日のほうが起こらない日より多い)。
- 注: 子どもの場合は1項目だけが必要
- (1) 落ち着きのなさ、緊張感、または神経の高ぶり
 - (2) 疲労しやすいこと
 - (3) 集中困難、または心が空白となること
 - (4) 易怒性
 - (5) 筋肉の緊張
 - (6) 睡眠障害(入眠または睡眠維持の困難、または、落ち着かず熟眠感のない睡眠)
- D. その不安、心配、または身体症状が、臨時的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。
- E. その障害は、物質(例: 乱用薬物、医薬品)または他の医学的疾患(例: 甲状腺機能亢進症)の生理学的作用によるものではない。
- F. その障害は他の精神疾患ではうまく説明されない[例: パニック症におけるパニック発作が起こることの不安または心配、社交不安症(社交恐怖)における否定的評価、強迫症における汚染または、他の強迫観念、分離不安症における愛着の対象からの分離、心的外傷後ストレス障害における外傷的出来事を思い出させるもの、神経性やせ症における体重が増加すること、身体症状における身体的訴え、醜形恐怖症における想像上の外見上の欠点や知覚、病氣不安症における深刻な病氣をもつこと、または、統合失調症または妄想性障害における妄想的信念の内容、に関する不安または心配]
- (参考: 『DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引』医学書院, 2014)

表2 全般性不安障害 診断基準：ICD-10 (F41.1)

患者は、少なくとも数週、通常は数カ月、連続してほとんど毎日、不安の一次症状を示さなければならない。それらの症状は通常、以下の要素を含んでいなければならない。

- (a) 心配(将来の不幸に関する気がかり、「いらいら感」、集中困難など)。
- (b) 運動性緊張(そわそわした落ち着きのなさ、筋緊張性頭痛、振戦、身震い、くつろげないこと)。
- (c) 自律神経性過活動(頭のふらつき、発汗、頻脈あるいは呼吸促迫、心窩部不快、めまい、口渇など)。

小児では、頻回に安心させる必要があったり、繰り返し身体的訴えをすることがあるかもしれない。

他の症状で、とりわけ抑うつが一過性に(一度に付き2、3日間)出現しても、主診断として全般性不安障害を除外することにはならないが、患者はうつ病エピソード、恐怖性不安障害、パニック障害、あるいは強迫性障害の診断基準を完全に満たしてはならない。

(参考: 『ICD-10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン 新訂版』医学書院, 2005)

基準を満たした(表2)³⁾⁴⁾。

全般性不安障害の治療には選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI)が一般的には使用されるが、その有効率は30～50%程度と低く、他の向精神病薬と比較しても明らかな有効性はないとされている⁵⁾。本症例では西洋医学的向精神病薬では治療反応性の低い全般性不安障害に対して、流産後に発症した精神障害という点を根拠に芎帰調血飲を使用したところ良好な反応を示した。

芎帰調血飲は保険適応のあるエキス剤が使用可能な方剤であるが、使用されることはあまり多くはない方剤でもある。『万病回春』(1587年成書)が原典とされる⁶⁾。著者の龔廷賢の生没年は正確には伝えられていないが小曾戸は1539年～1632年と考証して

いる⁷⁾。原典では当帰、川芎、白朮、茯苓、熟地黄、陳皮、烏薬、香附、乾姜、益母草、牡丹皮、甘草、生姜、大棗の14味の構成となっているが、現在使われる一般的な処方集でもエキス剤でも生姜または乾姜のみの13味の方剤として使用され、生姜・乾姜の両方が同時に使用されることはない⁸⁾⁹⁾。『万病回春』には「産後諸疾以未治之大補氣血為主也」と産後の諸疾患の治療には氣血を大いに補う重要性が記されている。産後の治療薬として芎帰調血飲は第一に挙げられ、11ページを用いて30種類の加減法とともに使用方法が詳細に記されている。芎帰調血飲については「治産後一切諸病氣血虚損脾胃怯弱或恶露不行或去血過多或飲食失節或怒氣相沖以致發熱惡寒自汗口乾心煩喘急心腹疼痛脅肋脹滿頭暈眼花耳鳴口噤不語昏潰等症」と、産後の一切の諸症状に対して芎帰調血飲が有効であると、様々な症状の例を挙げながら記している。『万病回春』には芎帰調血飲に

表3 芎帰調血飲に関する近現代の報告

	芎帰調血飲	芎帰調血飲 第一加減
メタアナリシス	4	0
ランダム化比較試験	5	0
交互振り分け比較試験	1	0
症例集積研究	8	0
症例報告		
単剤で使用	13	6
合方で使用	10	1
経過中一時使用したのみ	4	0
計	45	7

MEDLINEで2017年7月3日に、医学中央雑誌で2017年7月4日に、ほか『漢方と漢薬』『東亜医学』『漢方の臨床』の目次でも検索した。総説、解説、会議録、ヒト以外を対象とした基礎研究、販売促進用雑誌を除いた。

続いて2つの方剤（益母丸、回生丹）が記述されるがそれらの方剤は現代において使用されることはほぼなく、医学中央雑誌にもそれらについての報告はみられなかった（2017年8月28日検索）。

なお、森道伯以来の一貫堂処方として芎帰調血飲第一加減と名付けられた方剤が現代の日本でも使われるが、これは『万病回春』に記された三番目の加減方にさらに加減したものである。『万病回春』の加減法として、「産後惡露不盡胃腹飽悶疼痛或腹中有塊惡寒發熱有惡血也」と、産後の瘀血によって腹が痛み発熱するものに対して、芎帰調血飲に桃仁・紅花・肉桂・牛膝・枳殼・木香・延胡索・童便・姜汁を加え、熟地黄を去ったものを使用すると指示がある。一貫堂の芎帰調血飲第一加減は、これに白芍と乾地黄を加え、童便・姜汁を加えないものである⁸⁾⁹⁾。

産褥期の精神不安や抑うつに対する芎帰調血飲の有効性については、後山らが前向きのオープンラベルランダム化比較試験によって示している¹⁰⁾。後山らの試験では、合併症のない正常経膣分娩産褥女性を、芎帰調血飲エキス顆粒6g/日を内服する134名と内服しない134名を比較したところ、産後3週までの精神不安や抑うつは芎帰調血飲内服群で統計学的に有意に安定し、産後4～6週になるとその両群の差はなくなっていた。後山らの試験では産後時間が経つと芎帰調血飲の気分障害への有効性は下がるという結果がでていますが、この試験では正常な産褥婦の出産直後の気分不安定への芎帰調血飲の有効性について評価しており、本症例のような出産・流産

をきっかけに発症し持続する病的な不安障害への芎帰調血飲の有効性については論じていない。産後に発症した気分障害・不安障害への芎帰調血飲の有効性については今後新たに統計学的に評価する必要性があると考えられる。

芎帰調血飲は上記のように『万病回春』で重要視され、現代でもランダム化比較試験で有効性が示されるほどの有用な方剤であるがその使用についての記述・報告は多くはない。江戸時代の芎帰調血飲に関する記述を『日本漢方名医処方解説』（オリエント出版社、1989）と『歴代漢方医書大成電子版』（西岡漢字情報工学研究所・新樹社書林、2008）を用いて検索しても、岡本玄治（1587–1645）による『衆方規矩』（1636年初版成書、以後改定）、上田三沢（生没年不詳）の編著である『切要方義』（1659年成書）、香月牛山（1656–1740）による『牛山方考』（1699年成書）、甲賀通元（生没年不詳）による『古今方彙』（1745年序、1747年初版）、加藤謙斎（1669–1724）による『医療手引草』（1763年序、1766–1777年刊）の5つに記述が認められるのみであった^{11)–15)}。

近現代の報告もデータベースを用いて検索した。MEDLINEで“kyukichoketsuin”または“Xiong-gui-tiao-xue-yin”として検索すると、後山らの3つの報告と、後山らの報告を引用したCochrane Database of Systematic Review上の報告1つの計4つの英語文献が検索されるのみだった（2017年7月3日検索）^{10, 16)–18)}。医学中央雑誌でも「きゅう帰調血飲」として検索した（2017年7月4日検索）。総説、解説、会議録、ヒト以外を対象とした基礎研究、販売

促進用雑誌, 医学中央雑誌上で確認できる題名または抄録により症例報告または臨床研究ではないと判断可能なものを除くと48の報告が確認された。その48報について本文を確認すると, 1報は医学中央雑誌上では検索されたが芎帰調血飲について本文中に記載なく, 1報は総説だった。7報は芎帰調血飲第一加減に関するものだった。芎帰調血飲についての39報の中には症例報告の他にも症例集積研究, ランダム化比較試験やメタアナリシスも存在した。また東亜医学協会ホームページ (<http://aeam.umin.ac.jp>) 上に公開されている『漢方と漢薬』『東亜医学』『漢方の臨床』の目次から「芎帰調血飲」(または「キュー帰調血飲」)を検索すると, 『漢方と漢薬』『東亜医学』には報告は存在しなかったが, 『漢方の臨床』では医学中央雑誌で検索できた論文以前に発表された, 矢数道明による2つの報告が検索し得た¹⁹⁾²⁰⁾。今回検索し得た芎帰調血飲または芎帰調血飲第一加減についての報告は表3に整理した。

矢数はその師森道伯が産婦にはほとんど芎帰調血飲を処方し産後悪露の調理を強調していたと記していた。矢数は明記していないがその記述からは, 森道伯は瘀血を処理する第一加減を頻用していたことが推測された。また矢数は芎帰調血飲について記した治験録はほとんどないと我々の今回の検索と同様の見解を記している。

医学中央雑誌で検索できる芎帰調血飲の報告の多くは出産直後の体調改善について論じたものだったが, 矢数は産後10年以上経過した体調不良や精神不安を芎帰調血飲で治した症例を報告していた¹⁹⁾。本症例も流産後3年間持続した全般性不安障害が芎帰調血飲によって改善した。産後出現した症状はその罹病期間が長くても芎帰調血飲は検討すべき方剤と考えられた。

結論

芎帰調血飲に良好な反応を示した, 流産後に発症し3年間持続していた全般性不安障害の1例を報告した。出産・流産をきっかけに発症した気分障害・不安障害への芎帰調血飲の有効性については今後症例を重ねて評価する必要があると考えられた。

附記 抑肝散加陳皮半夏エキス顆粒はツムラ, 芎帰調血飲エキス顆粒は大虎堂を用いた。

本論文の要旨は第68回日本東洋医学会学術総会

(2017年6月, 名古屋)において発表した。

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

小池宙, 堀場裕子, 渡辺賢治: 奨学 (奨励) 寄附などの総額 (株式会社ツムラ, 株式会社クラシエホールディングス)

渡辺賢治: 講演料等 (株式会社ツムラ), 原稿料 (株式会社南江堂)

文献

- 1) American Psychiatric Association. Generalized Anxiety Disorder. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5 American Psychiatric Association Publishing, Arlington 2013. 222-226.
- 2) American Psychiatric Association (編), 染矢俊幸, 他 (訳). DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引. 第1版, 医学書院, 東京 2014. 118-119.
- 3) 秋山剛, 神庭重信, Reed GM. [鼎談] ICD改訂に向けた動向を探る. 週間医学界新聞. http://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA_03144_01, (参照 2017-07-03).
- 4) World Health Organization (編), 融道男, 他 (訳). ICD-10 精神および行動の障害—臨床記述と診断ガイドライン—. 新訂版, 医学書院, 東京 2005. 152.
- 5) Stein MB, Sareen J. CLINICAL PRACTICE. Generalized Anxiety Disorder. N Engl J Med 2015; 373: 2059-2068.
- 6) 龔廷賢. 産後. 万病回春 卷之六. 和刻 漢籍医書集成 第十一輯, 小曾戸洋, 真柳誠, 医聖社, 東京 1991. 239-245.
- 7) 小曾戸洋. 『濟世全書』解題一付・『普渡慈航』および龔廷賢の生没年について. 和刻 漢籍医書集成 第十一二. 医聖社, 東京 1991. 解説1-6.
- 8) 花輪壽彦. 北里研究所東洋医学総合研究所 漢方処方集. 第5版, 北里研究所東洋医学総合研究所, 東京 2003. 74-75.
- 9) 藤平健, 山田光胤. 実用漢方処方集. 改定三版, じほう, 東京 2006. 84-85.
- 10) Ushiroyama T, Sakuma K, Ueki M. Efficacy of the kampo medicine xiong-gui-tiao-xue-yin (kyuki-chouketsu-in), a traditional herbal medicine, in the treatment of maternity blues syndrome in the postpartum period. Am J Chin Med 2005; 33: 117-126.
- 11) 岡本玄治. 五十八 芎帰調血飲. 衆方規矩 卷之下. 日本漢方名処方解説 卷5, オリオン出版社, 大阪 1989. 819-820.
- 12) 上田三沢. 芎帰調血飲. 切要方義 卷之三. 歴代漢方医書大成電子版, 西岡漢字情報工学研究所, 新樹社書林, 東京 2008. 119-00-0249A.
- 13) 香月牛山. 芎帰調血飲. 牛山方考 卷之中. 日本漢方名処方解説 卷3, オリオン出版社, 大阪 1989. 456.

- 14) 甲賀通元. 芎歸調血飲. 古今方彙 目錄 産後. 歴代漢方医書大成電子版, 西岡漢字情報工学研究所, 新樹社書林, 東京 2008. 061-00-0232A.
- 15) 加藤謙斎. 産前後. 医療手引草 上編 坤. 日本漢方名医処方解説 巻17, オリエント出版, 大阪 1989. 988-1004.
- 16) Ushiroyama T, Sakuma K, Souen H, et al. Therapeutic effects of Kyuki-chouketsu-in in restoring postpartum physical condition. *Am J Chin Med* 2003 ; 31 : 437-444.
- 17) Ushiroyama T, Sakuma K, Souen H, et al. Xiong-gui-tiao-xue-yin (Kyuki-chouketsu-in), a traditional herbal medicine, stimulates lactation with increase in secretion of prolactin but not oxytocin in the postpartum period. *Am J Chin Med* 2007 ; 35 : 195-202.
- 18) Yaju Y, Kataoka Y, Eto H, et al. Prophylactic interventions after delivery of placenta for reducing bleeding during the postnatal period. *Cochrane database Syst Rev* 2013 ; 26 : CD009328.
- 19) 矢数道明. 芎歸調血飲の運用について. 漢方の臨床 1963 ; 10 : 433-436.
- 20) 矢数道明. 温知堂経験録 (108). 漢方の臨床 1978 ; 25 : 80-83.