臨床経験 六君子湯・補中益気湯の副腎皮質機能・ 自律神経機能に及ぼす影響の検討

Studies on the Effects of Rikkunshi-to and Hochu-ekki-to
on Adrenal and Autonomic Nervous Functions

岡 孝和 小宮山博朗
中川 哲也¹⁾ 松浦 達雄²⁾ 岡 佳恵³⁾

Takakazu OKA Hiroaki KOMIYAMA
Tetsuya NAKAGAWA¹⁾ Tatsuo MATSUURA²⁾ Kae OKA³⁾

Abstract The effects of Rikkunshi-to and Hochu-ekki-to on serum cortisol as well as on the coefficient of variation of R-R intervals of ECG (CV_{R-R}) were studied.

Each drug was administered 7.5 g/day for 4 weeks to 23 patients with non-ulcer dyspepsia and 18 with psychovegetative syndrome, respectively.

1) In the Rikkunshi-to treated patients, the serum cortisol at 9 a.m. in 7 patients with a high cortisol level decreased significantly ($p < 0.05$), but increased in 2 of the low cortisol level patients and did not change in the 14 patients who were within the normal range. In the Hochu-ekki-to treated patients, it increased in both 3 patients of the low cortisol level group and 12 of the normal range group ($p < 0.05$), but decreased in 3 of the high cortisol level group. This modulatory effect of serum cortisol was considered to be due to ACTH secretion.

2) CV_{R-R} , which represents the parasympathetic nervous function, showed no change in the Rikkunshi-to-treated patients. However, in the Hochu-ekki-to treated patients, it increased significantly ($p < 0.05$) in those in whom their pretreatment levels were lower than their ages.

These results suggest that the above drugs have modulatory effects on the adrenal cortex and autonomic nervous function. This effect is thus considered to be a beneficial one for stress-related disorders.

要旨 六君子湯および補中益気湯の血清コルチゾル値および心電図R-R間隔変動係数(CV_{R-R})に及ぼす影響を検討した。両剤をそれぞれ23例の Non-ulcer dyspepsia 患者および

1) 医, 九州大学医学部附属病院, 心療内科, 福岡, 2) 医, 国立療養所南福岡病院, 臨床研究部, 福岡, 3) 医, 久留米大学医学部附属病院, 小児科, 福岡

1) M. D., Department of Psychosomatic Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka,

2) M. D., Department of Clinical Research, National Minamifukuoka Chest Hospital, Fukuoka,

3) M. D., Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kurume University, Fukuoka

18例の不定愁訴患者に、一日7.5g、4週投与した。

1) 六君子湯投与群では、午前9時血清コルチゾル値は、高値だった7例では有意に低下し($p<0.05$)、低値の2例では逆に増加したが、正常範囲内であった14例は不変であった。補中益気湯投与群では、低値の3例、正常範囲内の12例では増加した($p<0.05$)が、高値の3例では低下した。

2) 副交感神経機能を表わす CV_{R-R} は六君子湯投与群では不変であったが、補中益気湯投与群では、投与前、年齢に比して低値であったが、投与後増加した($p<0.05$)。

以上の結果は、これらの漢方薬は副腎皮質および自律神経機能に対して調整的に作用し、この作用はストレス性疾患に対しては有用な作用と考えられた。

緒言

我々は、これまで六君子湯が Non-ulcer dyspepsia (以下 NUD に略す) に対し¹⁾²⁾、補中益気湯が心因性発熱³⁾⁴⁾や起立性調節障害 (Orthostatic dysregulation, 以下 OD と略す)⁵⁾⁶⁾ に対し有用であることを報告してきたが、これらの疾患は、心身症としての色彩が強く、同疾患の発症準備状態、発症もしくは難治化、遷延化に情動ストレスが関与していることが少なくない。

情動ストレスを含め、一般にストレスによる身体症状の発現には、①視床下部-下垂体-副腎系ないし②自律神経系などが大きな役割を演じるとされており、我々は、漢方製剤が上記の系にどのような影響を与えるかに関し、検討を進めている。

今回は、脾胃気虚が本態と考えられた不定愁訴患者に、補気健脾薬である六君子湯、補中益気湯を投与し、血中コルチゾル、心電図 R-R 間隔変動係数に及ぼす影響を検討したので報告する。

対象および方法

胃部不快感、食欲不振および全身倦怠感などを主訴とし、NUD と診断された23例 (男性8例、女性15例、平均年齢 44.9 ± 17.1 歳) に六君子湯 7.5g/日を、また、全身倦怠感、特に四肢の倦怠感を主訴の1つとし、軽度の胸脇苦満を伴った、いわゆる不定愁訴症候群と診断された18例 (男性9例、女性9例、平均年齢 42.3 ± 18.2 歳) に補中益気湯 7.5g/日を、それぞれ4週間、食前投与し、その前後で次の項目を検討した。

1) 午前9時血清コルチゾル値を RIA 固相法で、また数例においては血漿 ACTH 値を RIA 2 抗体法で測定した。

2) さらに、採血の前もしくは後、午前9時に、副交感神経機能の指標とされる、安静臥位での心電図 R-R 間隔変動係数 (CV_{R-R}) を測定した。測定方法は、Autonomic R100 (ME コマーシャル) を用い、安静臥位で5分以上経過した後、呼吸数を指定せず自然呼吸下で測定した。

3) また、1ヵ月以上服薬した者においては、可能な限り定期的に上記検査の経過を観察した。

ただし、検討期間中に、患者のおかれた職場環境、対人関係などのストレス状況が変化した症例 (例えば、愁訴のために休職し、その後調子が良くなったという症例) は対象から除外した。

また、対象症例の併用薬に関しては、なるべく他剤の併用を避けることを原則としたが、やむをえず併用された薬剤は、消化酵素剤、乳酸菌製剤、胃粘膜保護剤、入眠導入剤 (Halcion®)、抗不安薬 (Cercine®, Depas®) であった。これらの薬剤は前医の処方を引き継いだものであり、入眠導入剤、抗不安薬を併用した5症例は、検討期間より1ヵ月以上前から投薬されていたため、検討に支障をきたさないと判断し、対象症例とした。他に、ステロイド剤や、 β ブロッカー、抗うつ剤、抗コリン剤など、副腎皮質機能および自律神経機能に影響を及ぼすと考えられる薬剤を服用している者は対象から除外した。

採血当日は、両日とも、朝は絶食、薬物も服用していない状態で採血した。

統計は、コルチゾル値、ACTH 値に関しては対

図1 The effects of Rikkunshi-to and Hochu-ekki-to on the serum cortisol levels.
Each drug was administered 7.5g/day for 4 weeks.

応のあるT検定を、 CV_{R-R} に関してはWilcoxon検定を用いた。ただし、症例数の少ないもの（六君子湯投与群での、コルチゾル前値が低値の3例など）に関しては、統計学的検討は行なわなかった。また、六君子湯投与群でコルチゾル高値7例は、各値の分布が正規分布を示さない可能性を考え、Wilcoxon検定もあわせて行った。

結 果

1) 血清コルチゾル値(図1): 六君子湯投与群では、投与前正常域($5.0-15.0\mu\text{g/dl}$)であった14例では、 10.5 ± 2.5 (平均±標準偏差) $\mu\text{g/dl}$ から、 $9.7\pm 2.4\mu\text{g/dl}$ へと有意な変化はみられなかったが、高値を示した7例では、 $19.2\pm 3.7\mu\text{g/dl}$ から $14.1\pm 5.5\mu\text{g/dl}$ へと有意に低下($p<0.05$; 対応のあるT検定, $p<0.05$; Wilcoxon検定)した。逆に低値を示した2例は、 $4.0\pm 0.2\mu\text{g/dl}$ から $6.3\pm 1.1\mu\text{g/dl}$ へといずれも上昇した。

補中益気湯投与群では、投与前正常域であった12例では、 $9.9\pm 3.1\mu\text{g/dl}$ から $12.0\pm 5.0\mu\text{g/dl}$ へと有意に増加した($p<0.05$)。また低値を示し

た3例も、 $3.9\pm 0.8\mu\text{g/dl}$ から $7.4\pm 3.0\mu\text{g/dl}$ へと全例増加した。しかしながら、高値を示した3例では、 $19.5\pm 0.2\mu\text{g/dl}$ から $14.1\pm 3.3\mu\text{g/dl}$ へと全例低下した($p<0.1$)。

六君子湯、補中益気湯ともに、1カ月服用することで、コルチゾル値は正常域に近づく方向に変化することが明らかとなった。

2) 血漿 ACTH 値: まず、漢方薬投与前のコルチゾル値と ACTH 値との関係について検討した。図2に、前値のコルチゾル値が低値であったものは○で、正常範囲内であったものは●で、高値であったものは□で示した。補中益気湯投与群では、コルチゾル値が低値を示した2例のACTH値は、 $14.5\pm 6.4\text{pg/ml}$ 、正常範囲内であった6例のACTH値は、 $26.3\pm 6.9\text{pg/ml}$ とコルチゾル値が低値であった群はACTH値も低値であった。補中益気湯投与後は、それぞれ $23.6\pm 6.9\text{pg/ml}$ 、 $29.3\pm 11.7\text{pg/ml}$ となった。正常範囲内であった6例では、投与前後で有意差はみられなかった。一方、六君子湯投与群では、症例数も少ないが、コルチゾル値とACTH値との間に一定の

図2 The effects of Rikkunshi-to and Hochu-ekki-to on the plasma ACTH levels. The plasma ACTH of patients whose pretreatment serum cortisol levels were lower than the normal range is denoted as ○, while that of the normal cortisol level patients is denoted as ● and that of the high cortisol level patients is denoted as □, respectively. The solid line shows that the changes of plasma ACTH were parallel to those of serum cortisol, while the dotted line shows that the changes of plasma ACTH were adverse to those of serum cortisol.

関係は見いだせなかった。

次に漢方薬投与によるコルチゾル値の変化とACTH値の変化との関係を見た。図2においてコルチゾル値の増減とACTH値の増減が同方向のものは実線で、反対方向のものは破線（つまり、コルチゾル値が増加し、ACTH値も増加したものは実線、ACTH値が低下したものは破線）で示した。六君子湯投与群では4例中3例が、補中益気湯投与群では8例中7例が増減の方向が同一方向であった。

3) 図3に六君子湯投与前、コルチゾル値が低値であったNUDの1例を示した。症例は57歳、男性で、主訴は半年以上持続する嘔気、食欲不振、全身倦怠感であった。血液生化学検査ではコルチゾル値が $3.8\mu\text{g/dl}$ と低値を示した以外に異常所見はなく、胃内視鏡検査でも、粘膜の萎縮像

以外に特記すべき所見はみられなかった。精神状態像は抑うつ状態であった。六君子湯投与1週後より嘔気が、1カ月後頃より全身倦怠感が消失した。その後、患者が「服薬すると体調がよい」と訴えたため本人の希望するまま、約4カ月間六君子湯を投与したが、この間、コルチゾル値は次第に増加した。六君子湯投与2カ月後まではコルチゾル値とACTH値はともに増加傾向を示し、この増加は全身倦怠感の改善とよく相関していた。

4) CV_{R-R} : 六君子湯投与群では、 $3.86 \pm 1.96\%$ から、 $3.56 \pm 1.48\%$ へと有意な変化がみられなかったが、補中益気湯投与群では $3.68 \pm 1.77\%$ から $4.35 \pm 2.05\%$ へと有意に増加した ($p < 0.05$) (図4)。

5) CV_{R-R} を長期間観察し得た症例を図5に示した。やはり六君子湯投与群では2ないし4カ月

図3 The clinical course of a 57-year-old man diagnosed as non-ulcer dyspepsia. The changes of serum cortisol are denoted as ●— while those of ACTH are denoted as ○—.

間の投与後も CV_{R-R} はほとんど変化しなかったが、補中益気湯を投与した症例では CV_{R-R} の増加がみられた。

考 察

今回の検討で、六君子湯は血清コルチゾル値が正常範囲内のものには影響を及ぼさないが、高値のものに対しては低下させ、低値のものに対しては増加させること、一方、補中益気湯はコルチゾル値が低値と正常範囲内のものは増加させるが、高値のものは低下させることが示された。

現在まで、漢方薬の下垂体-副腎皮質機能に及ぼす影響に関しては、柴胡剤を中心に研究が進められ、小柴胡湯は ACTH 産生を促進することを介して副腎皮質ホルモン分泌を促すことが明らかにされている^{7,8)}。小柴胡湯のこの作用は、その構成生薬の一つである柴胡、およびその主成分の一つであるサイコサポニン-d でみられ⁹⁾、柴胡

の他にも、人參に内因性副腎ホルモン分泌促進作用、甘草にグルココルチコイド代謝抑制作用¹⁰⁾が知られており、小柴胡湯の上記の作用は、これらの生薬の総合的な作用であろうと考えられている。小柴胡湯と半夏厚朴湯との合方である柴朴湯では、さらに厚朴にグルココルチコイド代謝阻害作用が存在することが報告されており¹¹⁾、柴朴湯は難治性気管支喘息患者のステロイド剤の減量、離脱目的で頻用されている^{12,13)}。

補中益気湯も柴胡剤の一つであり、その構成生薬は黄耆、蒼朮、人參、当歸、柴胡、大棗、陳皮、甘草、升麻、生姜である。したがって、今回の検討で、コルチゾル値が低値もしくは正常範囲内のものにおけるコルチゾル値の増加は、小柴胡湯と同様の機序である可能性が十分考えられる。

しかしながら、高値を示した3例はいずれも正常範囲内に低下した。我々の知識の範囲内では、柴胡剤が過剰な副腎皮質機能に対して抑制的に働

図4 The effects of Rikkunshi-to and Hochu-ekki-to on the coefficient of variation of R-R intervals of ECG (CV_{R-R}). Each drug was administered 7.5g/day for 4 weeks.

図5 The long term effects of Rikkunshi-to and Hochu-ekki-to on CV_{R-R} .

くことをヒトで示した報告は現在のところみられず、この現象は上記の機序では説明は困難であるが、

①本疾患の自覚症状の発現には情動ストレスが密接に関与していること、ストレスによりコルチゾル値は上昇すること、心身症患者でコルチゾル

値の日内リズムの異常の存在が知られていること¹⁴⁾、一方、柴胡、人參は抗ストレス的に作用すること¹⁵⁾、

②高値を示した3例は、補中益気湯によりいずれも臨床症状が改善しており、その後の観察でもコルチゾル値の低下と臨床症状の改善とは相関し

ていること、

③ラットにおいて小柴胡湯を経口投与すると、エーテルストレスにより生じる ACTH の増加が、かえって抑制されるという報告¹⁶⁾、などを考慮すると、例数は少ないが、この現象は意味のある現象と考えられた。

一方、六君子湯では、我々は、六君子湯が抑うつに伴って生じる高コルチゾル血症を改善することを報告した¹⁾。このことは田辺らにより追試された¹⁷⁾が、今回も、高コルチゾル血症患者に対しては同様の結果が得られた。ただし逆に、低値のものに対しては増加作用をもつことも示された。六君子湯の構成生薬中にも人参、甘草が含まれており、コルチゾル値の増加はこれらの生薬の作用によるものかもしれない。

有地らは、瘀血を伴った婦人心身症患者にみられる ACTH、コルチゾル値の日内リズムの消失が、桃核承気湯により正常化されることを報告している¹⁸⁾が、今回の我々の結果は東洋医学的には、補気健脾薬が脾胃気虚患者のコルチゾル値に対し調整的に作用することを明らかにしたものである。しかしながら、その機序に関しては不明であり、今後の検討を待たねばならない。

ACTH に関し、ACTH の増減とコルチゾル値の増減とが、六君子湯投与群で75%、補中益気湯投与群で87.5%で同方向であったことは、コルチゾル値の調整作用が ACTH を介したものである可能性が示唆される。しかしながら一般的に、コルチゾルと ACTH 分泌との間に相関関係は認められないことが多い¹⁹⁾。今回の検討では症例数が少ないため、この点に関しては現在更に検討中である。

次に、自律神経系に及ぼす影響を CV_{R-R} を指標として試価した。両剤に共通して含まれる人参は、糖尿病性自律神経障害患者の CV_{R-R} を増加させることが知られている²⁰⁾が、今回の検討では、補中益気湯投与群では CV_{R-R} は増加したが、六君子湯投与群では不変であった。

CV_{R-R} は年齢によって正常値が異なる。そこで進藤ら²¹⁾の各年齢の正常値を用いて、 CV_{R-R} 実測値/ CV_{R-R} 標準予測値を求めると、六君子湯

投与群の前値は112.3%であり年齢相応であった。一方、補中益気湯投与群では、前値は93.3%と、副交感神経機能は年齢に比しやや低下していたが、補中益気湯投与後111.2%に増加した。

既に我々は、気管支喘息患者において胸脇苦満が高度であるほど、 CV_{R-R} は低値をとること、そして柴胡剤を投与することで CV_{R-R} は増加することを報告している²²⁾が、不定愁訴患者においても同様な結果が得られた。

以上、六君子湯、補中益気湯ともに、コルチゾル値に対しては調整的に作用し、補中益気湯は低下した CV_{R-R} を増加させることが示された。このように両剤が、不定愁訴患者の内分泌、自律神経系の乱れに対して調整的に作用することは、漢方薬が不定愁訴患者の全身状態、全身愁訴をよく改善することを理解する上で非常に興味深い結果と考えられた。

結 語

NUD 患者に六君子湯、四肢倦怠感を主訴とした不定愁訴患者に補中益気湯を、各々7.5g 食前投与し、六君子湯および補中益気湯の上記疾患患者の下垂体-副腎機能、自律神経機能に及ぼす影響を検討し以下の結果を得た。

1) 血清コルチゾル値は、六君子湯投与群では、前値が正常範囲内のものは変化しなかったが、高値のものは低下し、低値のものは増加した。一方、補中益気湯投与群では、前値が低値もしくは正常範囲内のものは増加したが、高値のものは低下した。

2) 血漿 ACTH 値の変化はコルチゾル値の増減にほぼ一致して変化し、コルチゾル値調整作用は、ACTH を介している可能性が示唆された。

3) CV_{R-R} 値は、六君子湯投与群では投与前後で変化がみられなかったが、補中益気湯投与群では増加した。

六君子湯、補中益気湯はツムラ医療用エキス顆粒、TJ-43、TJ-41を用いた。

また、本論文の要旨の一部は、第8回和漢医薬学会(1991、大阪)、第28回日本東洋心身医学研究会(1992、東京)および第43回日本東洋医学会学術総会(1992、

横浜) で発表した。

文 献

- 1) 岡 孝和ほか：上腹部不定愁訴患者に対する TJ-43 ムラ六君子湯の効果の検討—抗うつ効果を中心—to, 臨床と研究, 67(1), 243-245, 1990
- 2) 岡 孝和ほか：上腹部不定愁訴に対する TJ-43 ムラ六君子湯の臨床評価—心因の関与の強い患者を中心に証を考慮しての検討, 心身医療, 4(2), 227-232, 1992
- 3) 岡 孝和ほか：心因性発熱に対する漢方治療の有用性に関する検討, 日本東洋心身医学研究会誌, 6(1), 32-36, 1991
- 4) 岡 孝和：心因性発熱, カレントセラピー, 9(8), 1536-1539, 1991
- 5) 小宮山博朗ほか：起立性調節障害に対する補中益気湯の効果, 和漢医薬学会誌, 8(3), 418-419, 1991
- 6) 岡 佳恵：小児起立性調節障害, カレントセラピー, 9(8), 1600-1604, 1991
- 7) 前田利男ほか：小柴胡湯の Corticosterone 分泌促進作用機序, 和漢医薬学会誌, 1(1), 136-137, 1984
- 8) 中西公王ほか：下垂体—副腎系に及ぼすサイコサポニンおよび小柴胡湯の影響, 和漢医薬学会誌, 6(3), 282-283, 1989
- 9) 加藤壽一：サイコサポニン-d のグルコルチコイド作用増強作用に関する研究, 愛媛医学, 6(2), 225-236, 1987
- 10) 谿 忠人：ステロイド剤と漢方方剤の併用療法—副作用除去のための基礎と臨床—, 東洋学術出版社, p.39, 1984
- 11) 本間真人ほか：人体投与による漢方薬有効成分の探索 (第5報) マグノロールのグルコルチコイド代謝阻害効果, 和漢医薬学会誌, 8(3), 362-363, 1991
- 12) 江頭洋祐：気管支喘息患者に対する柴朴湯エキスの長期効果とくに下垂体副腎系に及ぼす影響について, 和漢医薬学会誌, 2(3), 158-159, 1985
- 13) 江頭洋祐ほか：漢方と免疫アレルギー, 4, ファーマインターナショナル, p.128-p.144, 1990
- 14) 奥瀬 哲：心身症と血中コルチゾル・ガストリン, 心身医学, 15(1), 46-52, 1974
- 15) 前田利男ほか：ストレス負荷マウスの腹腔内マクロファージの食能に及ぼす漢方方剤および構成生薬の影響, 和漢医薬学会誌, 5(3), 412-413, 1988
- 16) 中西公王ほか：下垂体—副腎系に及ぼす小柴胡湯の影響, 和漢医薬学会誌, 8(3), 364-365, 1991
- 17) 田辺満彦：上腹部不定愁訴を有する慢性胃炎患者に及ぼす六君子湯の効果, Progress in Medicine 11(2), 454-460, 1991
- 18) 有地 滋：現代医療における漢方製剤, 東洋学術出版社, p.270-p.273, 1986
- 19) Krishna, K. R. R., et al: What is the relationship between plasma ACTH and plasma cortisol in normal humans and depressed patients? in Schatzberg, A. F., et al. (Eds) The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Raven Press, New York, pp.115-132, 1988
- 20) 加藤弘巳ほか：薬用人参 '89, 共立出版, p.104, 1989
- 21) 進藤順子ほか：心電図 R-R 間隔の変動を用いた自律神経機能検査の正常参考値および標準予測式, 糖尿病, 30(2), 167-173, 1987
- 22) 松浦達雄ほか：漢方と免疫アレルギー 5, ファーマインターナショナル, p.8-p.18, 1991

(1992年4月23日受付)