原著

消炎鎮痛剤使用下消化器症状に対する
六君子湯の有用性について

Efficacy of Oriental Traditional Prescription, Rikkunsi-To on Patients
with Anti-Inflammatory Drugs (Steroidal and Non-steroidal)-
associated Abdominal Involvement

田中 政彦 秋山 雄次 大野 修嗣
今井 隆喜 片桐 敏郎
鈴木 輝彦 土肥 豊¹⁾

Masahiko TANAKA Yuji AKIYAMA Shuji OHNO
Takaki IMAI Tosihiro KATAGIRI
Teruhiko SUZUKI Yutaka DOHI¹⁾

要旨 抗炎症剤使用中の各種リウマチ性疾患に認められる各種消化器症状に対して六君子湯エキスを併用し、従来の報告（急性胃炎および慢性胃炎の急性増悪に対する効果、慢性胃炎の上腹部不定愁訴に対する有用性）とほぼ同様の有用性が認められた。即ち、六君子湯投与2週後の各種消化器症状の消失率は平均66%と良好で、かつ最終全般改善度は86%であった。対象例中心下痞、振水音、正中芯のあるものを六君子湯証陽性群として扱ったと、この群の最終全般改善度は100%であり、六君子湯証陰性群の44%に対して有意な改善率を示した。即ち、六君子湯は六君子湯証陽性例により有効であった。

投与症例中に早期胃癌例も認められ、六君子湯投与によっても症状の改善が悪い場合は積極的検索（胃内視鏡など）が必要であると思われた。

投与期間中に問題となる副作用は認められなかった。

緒言

六君子湯は万病回春（巻の四）補益門に「脾胃虚弱、飲食思ふこと少なく、或いは久しく瘡癩を患ひ、若しくは内熱を覚え、或いは飲食化し難く、酸を作し、虚火に属するを治す、須らく炮姜を加えて其の功甚だ速やかなり、即ち前方に半夏、陳皮を加ふ……」と指示されており、既に消

化器系疾患に於ける有効性が報告されている。一方、慢性関節リウマチをはじめとするリウマチ性疾患においてはステロイド剤（以下ス剤）、あるいは非ステロイド系抗炎症剤（以下非ス剤）を使用することが常であり、各種胃腸薬を服用しているにも拘わらず食思不振をはじめとする消化器症状を伴ってることがしばしばである。今回我々はこのようなス剤あるいは非ス剤使用後に出現す

1) 医、埼玉医科大学第2内科、埼玉

1) The 2nd Internal Medicine, Saitama Medical School, Saitama

る消化器系諸症状に対し、六君子湯を用いその有用性を検討したので報告する。

対象および方法

対象は当科外来通院中の各種リウマチ性疾患患者44例で、うち4例は服薬違反などにより2週間以内に脱落したため除外した。結果的に対象は40例であった。内訳は慢性関節リウマチ (RA) 21例、悪性関節リウマチ (MRA) 3例、パーチェット病 1例、リウマチ性多発筋痛症 (PMR) 2例、シェーグレン症候群 2例、強皮症 (PSS) 2例、全身性エリテマトーデス (SLE) 5例、混合性結合組織病 (MCTD) 2例、混合性クリオグロブリン血症 2例である (表1)。男女比: 2:38, 年齢は22歳~72歳平均50.9±12.3歳, 体重は28kg~60kg 平均46.1±11.5kg であった。

方法は、TJ-43 ツムラ六君子湯エキス顆粒 (医療用) を体重28kg の1例のみ5.0g 2分服とし、他の39例には7.5g 3分服にて投与することとした。投与前後にて各種西洋医学的自他覚症状、各種証 (心下痞, 心下振水音, 正中芯, 心下痞硬など) の有無について経時的に投与後8週まで観察した。また副作用をチェックするために同時に尿, 血算, Na, K, Cl を含む生化学, 血沈, CRP, RA の検査値についても検討を加えた。各種臨床検査値の統計処理は paired t-test によった。

今回の対象症例に使用されていたス剤・非ス剤の一覧を表2に示した。六君子湯投与期間中は、既に投与されているこれらス剤, 非ス剤および各種胃腸薬の変更は行わないこととした。

有用性の判定は、対象を2群に分けて行った。即ち心下痞, 心下振水音, 正中芯の何れか一つの証をもつ症例を六君子湯証陽性群 (30例) とし¹⁰⁾, 何れも認められない症例を六君子湯証陰性群 (10例) として扱った。心下痞, 心下振水音のみならず正中芯までも六君子湯の証としたのは, 正中芯が虚証の腹証であるからである。

2週ごとの有用性の評価は、西洋医学的自他覚症状のうちの陽性項目数が投与前の項目数の1/2以下となった症例, もしくは消失した症例を有用として判定した。以上の有用性の統計処理は χ^2 検

表1 対 象

Rheumatoid arthritis (RA)	21
Malignant RA (MRA)	3
Behçet's disease (B' dis)	1
Polymyalgia rheumatica (PMR)	2
Sjögren's syndrome (SjS)	2
Scleroderma (PSS)	2
Systemic lupus erythematosus (SLE)	5
Mixed connective tissue disease (MCTD)	2
Cryoglobulinemia (CG)	2
total	40

表2 使用消炎剤一覧

	dose (mg/day)	No of case
Prednisolone	(2.5~20)	13
Sulindac	300	8
Loxoprofen Na	180	5
Acemetacin	90~120	5
Amfenac Na	150~200	5
Diclofenac Na	75~100	4
Naproxen	400	2
Indomethacin	100	1
Alminoprofen	600	1

表3 Endoscopic Evaluation of Gastroduodenal Mucosa

	No of cases
Atrophic gastritis	O-I 4 O-II 2 C-III 1
Superficial gastritis	2
Erosive gastritis	2
Gastric ulcer scar	1
Gastric cancer	II c 1
total	13

定によった。

投与後4週までに自他覚症状が1/2以下に改善しない13例に対して胃内視鏡を施行した。結果は表3に示したとおりであるが、表中糜爛性胃炎以下の4例については、内視鏡施行後それぞれに対処したため4週での無効例とした。したがって8週での評価対象は36例であった。

表4 自他覚症状消失率

Symptoms	No. of Cases	Disappearance Rate (%)			
		2W	4W	6W	8W
Upper Abdominal Pain	15	67	80	93	93
Backache	10	100	100	100	90
Nausea	17	82	88	88	94
Vomiting	4	100	100	100	100
Upper Abdominal Bloating	27	30	63	78	89
Anorexia	34	62	82	79	94
Heartburn	6	83	83	100	100
Eruclation	7	14	57	57	86
Diarrhea	13	69	69	69	77
Constipation	4	75	100	100	100
Epigastric Tenderness	20	45	75	80	85

表5 証の消失率

証	No of cases	Disappearance Rate (%)			
		2W	4W	6W	8W
心下痞	28	43	61	79	89
心下振水音	20	55	60	70	80
正中芯	8	50	63	75	75
心下痞鞭	10	60	80	80	80

結 果

1) 西洋医学的自他覚症状の推移 (表4)

西洋医学的自他覚症状については表3のように11項目について調査した。上腹部腹満感、げっぷ、上腹部圧痛を除けば、2週後のそれぞれの症状消失率はいずれも60%以上であり、六君子湯の効果発現は非常に早期であることがわかった。また背部痛、げっぷ以外の症状の消失率は、投与期間が増すに連れて上昇しているのがわかる。背部痛、嘔吐、胸やけ、便秘を呈した症例はいずれも25%以下と少なかったが、これらの症状の消失率は顕著であり、2～6週以内に完全に消失した。

2) 東洋医学的証の推移 (表5)

経時的に心下痞、心下振水音、正中芯、心下痞鞭の証の有無について調査した。結果はそれぞれ

表6 有用性判定

	六君子湯証 陽性群		六君子湯証 陰性群	
2 週後	25/30	(83%) *	4/10	(40%)
4 週後	25/30	(83%) *	4/10	(40%)
8 週後	27/27	(100%) **	4/ 9	(44%)

データは投与後2週、4週、8週におけるそれぞれの有効症例数をその週における評価対象症例(n)で除した値で表示した。

(* : $P < 0.05$ **: $P < 0.01$)

の証の消失率として表に示した。いずれの証も4週以内に50%が消失している。心下痞鞭の消失率は4週で、正中芯は6週でプラトーに達しているが、心下痞、心下振水音は8週まで消失率が増加している。

3) 内視鏡所見 (表3)

結果は萎縮性胃炎7例、表層性胃炎2例、糜爛性胃炎2例、胃潰瘍瘢痕1例、早期胃癌1例であった。

糜爛性胃炎の2例、胃潰瘍瘢痕の1例は、何れも西洋医学的自他覚症状の改善が悪く、抗潰瘍剤を追加した。このため4週での無効例とし、除外した。

早期胃癌例は心下痞、振水音を認めていた症例で、4週後にもこれら証は消失していなかった。また同例は、腹満感、食思不振をも訴えていたが、これらの症状の改善も認められなかった。投与2週目の胃集検にて胃角変形を指摘され、投与3週後の内視鏡にて早期癌疑い、生検にて確診された症例である。当院外科にて胃亜全摘術を受けたため、4週での無効例とした。

4) 有用性の評価 (表6)

西洋医学的自他覚症状を指標に2週毎に有効例、無効例の判定を行い表に示した。

データには示さなかったが40例中10例に於ては嘔気、嘔吐、食思不振、上腹部痛などの自他覚症状の完全消失が認められた。

投与2週後の評価では六君子湯証陽性群の有効例は30例中25例(83%)であったが、六君子湯証陰性群の有効例は10例中4例(40%)で、両群間に有意差($P < 0.05$)を認めた。

図 1 a

図 1 b

投与 4 週後の評価は 2 週後評価と結果的には同一であった。しかし、表 4 に明らかなように背部痛、嘔吐、胸やけ、下痢以外の自覚症状は、2 週後に比較し更に改善されていた。

投与 8 週後の評価では六君子湯証陽性群の有用率は 100 % であるのに対し、陰性群の有用率は 44

図 1 c

図 1 d

%で 1 % 以下の危険率をもって有意であった。全経過を通じて心下痞硬、げっぷ、上腹部圧痛、嘔気などが投与期間中持続する症例が六君子湯証陰性群に 5 例、六君子湯証陽性群に 1 例認められた。

また両群を合わせた全体の有効例は 36 例中 31 例 (86%) であった。

5) 臨床検査値の推移

a) 血清ナトリウム値(図1 a)

投与前に比べ投与後4週では有意に上昇しているが、投与後8週では差を認めない。

b) 血清クロール値(図1 b)

投与後4週で上昇する傾向を認めるが、投与後8週では差を認めない。

c) 血沈値(図1 c)

投与8週後に改善傾向が認められるが、症例間のデータのばらつきがあり、有意差は認めなかった。

d) CRP 値(図1 d)

投与前に比べ投与後4週では有意に低下しているが、投与後8週では差を認めない。

以上のナトリウム、クロール、血沈、CRP 以外の臨床検査値は投与前後で差を認めなかった。

考 按

六君子湯の慢性胃炎に対する有用性、安全性については多数の報告が認められる。急性胃炎および慢性胃炎の急性増悪に有用であるとするもの¹⁾、慢性胃炎の上腹部不定愁訴に有効であるとするものなどである³⁾⁻⁶⁾。また、後者の上腹部不定愁訴発現の原因の一つは食後に出現する胃排出異常によると考えられており、六君子湯の臨床効果はその胃排出異常の改善(胃排出促進作用)によると報告されている^{7,8)}。また効果発現は比較的早期で、2週後の全般改善度は65~76%(中等度以上改善)、89~91%(軽度以上改善)と報告されている^{1,3,4)}。我々の検討もほぼ同様の結果を示しており、ス剤・非ス剤投与下に於ても六君子湯の効果発現は速やかであることが確認できた。このような六君子湯の消化器症状に対する効果は、本方剤が人参を主体とした処方のため、健胃、強壯作用を有すること⁹⁾、胃腸機能の活性化・消化吸収促進作用のある蒼朮、茯苓、甘草を配合しているためと考えられる。人参に加え半夏を配することにより消化管蠕動運動をより亢進させ、さらに陳皮が加わることにより、蒼朮、茯苓と協調して胃内停水を除去することによると考えられる¹⁰⁾。

今回の検討において自覚症状の消失率には特筆すべきものがあり、嘔気、嘔吐、食思不振は、

早いものでは1週以内に消失する症例も認められた。上記薬効を考えると当然の結果かもしれない。我々のデータは、全体的にはいままでの報告¹⁾⁻⁶⁾を支持するものと考えているが、対象が異なっているため単純に比較はできないであろう。あえていえば、ス剤・非ス剤の投与によって惹起された慢性胃炎の急性増悪に対する効果を検討した結果といえるのではなからうか。つまり今回対象に用いたリウマチ性疾患は、疾病が存在することによるストレスやス剤・非ス剤の投与による負荷によって胃潰瘍、十二指腸潰瘍が誘発されやすい一群であり、同時に胃内視鏡上は萎縮性胃炎を主体とする慢性胃炎、糜爛性胃炎が多数を占める一群であった¹¹⁾。そのため通常なんらかの抗潰瘍剤が投与されるのが一般的で、半量以下のH₂受容体拮抗剤や防御因子強化剤などがこのために汎用されている。我々の施設においても同様であるが、それらの西洋薬の投与にも拘わらず消化器症状を呈する症例が今回の対象であった。

そのためにか心下痞硬、げっぷ、上腹部圧痛、嘔気などが投与期間中持続する症例も認められた。このような症例は六君子湯証陰性群に5例(50%)と多く、六君子湯以外の処方を用いるべき症例であったと思われる。

今回は対象を部分的にはあるが東洋医学的にもとらえて検討した。実際に証をとってみると、対象の3/4の症例に於て心下痞、心下振水音、正中芯の何れかが認められ、ス剤・非ス剤投与下の各種リウマチ性疾患においては六君子湯証の多いことが判明した。今回の結果が示すように、単純な胃炎に六君子湯を用いた場合と同様に本対象にも有用であったのは証が合致していたためと思われる。また腹証の消失も比較的早期に認められたのは、ス剤・非ス剤投与によって生じる消化器症状が、六君子湯証とよく合致していたためではないかと考えられる。

今回の検討では、各種リウマチ性疾患の活動性の指標である血沈、CRPの改善傾向が認められ、人参の薬理作用⁹⁾によるものかもしれないと推察される。データに示さなかったがRA症例の中にRA自体が改善傾向にある症例が散見され、今後

更に検討すべきところと考える。

従来ス剤・非ス剤投与によって生じる消化器病変は無症候性のものが多く^{11)~13)}、その意味では投与前全例に胃内視鏡を施行すべきであったのかもしれない。しかしながら、今回は消化器系の自己覚症状のある症例を対象にしたため、それによる評価が可能であり、敢て全例に胃内視鏡は施行しなかった。

対象症例中4例が4週で無効例として除外されているが、残りの36症例には8週間の投与が可能であり、ス剤・非ス剤投与下の各種リウマチ性疾患においても六君子湯は安全であると考えられた。実際に臨床検査において投与4週後にナトリウム、クロールの変動を認めたが、何れも一過性の変化であり、臨床上問題とはならなかった。

総括

1) 消炎鎮痛剤使用中の各種消化器症状に対して六君子湯を用い、従来の報告(急性胃炎および慢性胃炎の急性増悪に対する効果ならびに慢性胃炎の上腹部不定愁訴に対する有用性)とほぼ同様の有用性が認められた。即ち、六君子湯投与2週後の各種消化器症状の消失率は14~100%(平均66%)と良好で、かつ8週での全体の有用率は86%であった。

2) 対象例を心下痞、心下振水音、正中芯のあるものを六君子湯証陽性群として扱うと、この群の最終的な有用率は100%であり、六君子湯証陰性群の44%に対して有意な改善率を示した。即ち、六君子湯は六君子湯証陽性例により有効であった。

3) 投与症例中に早期胃癌例も認められ、六君子湯投与によっても症状の改善が悪い場合は積極的検索(胃内視鏡など)が必要であると思われる。

4) 投与期間中に問題となる副作用は認められなかった。

文献

- 1) 三好秋馬, 他: 胃炎(急性胃炎および慢性胃炎の急性増悪期)に対する TJ-43 ツムラ六君子湯の臨床効果, 診断と治療, **79**; 789-810, 1991
- 2) 太田康幸, 他: 胃炎(急性胃炎および慢性胃炎の急性増悪期)に対する医療用漢方製剤の多施設臨床評価, 診断と治療, **78**; 2935-2946, 1990
- 3) 三好秋馬, 他: 慢性胃炎などの不定の消化器愁訴に対する TJ-43 ツムラ六君子湯の臨床評価, *Prog. Med.*, **11**; 1605-1631, 1991
- 4) 佐藤純一: 慢性胃炎に伴う上腹部不定愁訴に対する TJ-43 ツムラ六君子湯の多施設臨床評価, *Prog. Med.*, **11**; 1633-1645, 1991
- 5) 竹本忠良, 他: 上腹部愁訴を有する胃炎に対する TJ-43 ツムラ六君子湯の臨床的有用性の検討, 消化器科, **12**; 223-234, 1990
- 6) 功刀正史: 上腹部不定愁訴患者に対する TJ-43 ツムラ六君子湯の使用経験, 診療と新薬, **27**; 95-101, 1990
- 7) 原澤 茂, 他: TJ-43 ツムラ六君子湯の胃排出能に及ぼす影響と臨床治療効果についての検討, 消化器科, **12**; 215-222, 1990
- 8) 須山哲次, 他: 六君子湯の胃排出能に及ぼす効果—ダブルサンプリング直接法を用いての検討, *Prog. Med.*, **11**; 507-513, 1991
- 9) 高木敬次郎: ニンジン(人参)の薬理作用, 現代東洋医学, **3**(3), 47-54, 1982
- 10) 矢数道明: 臨床応用漢方処方解説(増補改訂版), 創元社, 608, 1981
- 11) Larkai E N, et al: Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* **82**; 1153-58, 1987
- 12) 塩川優一, 他: 非ステロイド系抗炎症剤による上部消化管障害に関する疫学調査, リウマチ, **31**(1), 96-111, 1991
- 13) Armstrong CP, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration, *Gut*, **28**; 527-532, 1987

(1993年2月5日受理)