報告

慢性関節リウマチ患者における
漢方薬治療群の検討Analysis of Backgrounds in Patients with Rheumatoid
Arthritis treated with Kampo Medicine杜 金行 大野 修嗣 今井 隆喜
田中 政彦 鈴木 輝彦 土肥 豊¹⁾Jinhang DU Shuji OHNO Takaki IMAI
Masahiko TANAKA Teruhiko SUZUKI Yutaka DOHI¹⁾

要旨 慢性関節リウマチに対する薬物療法は非ステロイド系消炎剤、寛解導入剤、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド剤等西洋医学的にも多彩である。さらに近年、漢方薬による治療の有用性の報告が散見されるに至り、かなりの症例で、漢方薬治療がなされるまでになった。そこで今回はいかなる症例に対して、漢方薬が使用されているか、その背景因子の一部を明らかにする目的で西洋薬群、併用群及び漢方薬群につき、年齢、罹病期間、疾患の活動性について各々群間比較を試みた。その結果漢方薬群では、有意に罹病期間が短く、活動性指数も有意に低値であった。年齢及び Steinbrocker のX線上の進行度は三群間に差を認めなかった。また漢方薬と西洋薬の併用群は、他の2群に比較して有意に活動性が高値であった。

緒言

慢性関節リウマチ（以下RAと略す）に対する薬物療法としては、非ステロイド系消炎剤、寛解導入剤、免疫抑制剤等が一般的である。近年、RAの免疫異常が次第に解明され、寛解導入剤（disease modifying antirheumatic drug: DMARD）と呼ばれる一群の薬剤が注目され、初期のRAに対してかなり早い段階から用いられ始めている。さらにDMARDの二剤併用療法¹⁾が今日の話題ともなっている。これらDMARDの効果については基礎的、臨床的な検討が精力的になされている段階にあるが、腎機能、間質性肺炎、骨髄機能抑制等に及ぼす影響も挙げられてきている。

一方、RAのもう一つの薬物療法として、副作用の軽微なことから、様々な漢方薬が広く一般的に受け入れられている。

当科膠原病外来においても、西洋薬のみによって治療されている群、漢方薬のみによって治療されている群、また西洋薬と漢方薬の併用投与がなされている群がある。そこで今回我々は漢方薬が使われている群について、その背景因子の一部を検討し、いかなるRA症例に対して、漢方薬治療あるいは漢方薬の併用がなされているかを他の群と比較検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 対象

1) 医, 埼玉医科大学第二内科, 埼玉, 1) M. D., Second Department of Internal Medicine, Saitama Medical School, Saitama

表1 Sex

	Male	Female
西洋薬群	11	63
併用群	6	61
漢方薬群	1	9

N. S.

表2 Age

西洋薬群	56.7±1.43
併用群	55.1±1.36
漢方薬群	59.1±3.27

N. S.

当科膠原病外来通院中の症例で、アメリカのリウマチ協会提唱1987年改訂慢性関節リウマチ基準²⁾にて、RA と診断された151例を無行為に抽出して、検討した。

2. 方法

上記症例を西洋薬のみによって治療している群（以下西洋薬群）、西洋薬と漢方薬を同時に使用している群（以下併用群）、西洋薬を使用せず、漢方薬のみによって治療している群（以下漢方薬群）の3群に分けて、その背景因子、活動性の状況を群間比較した。背景因子としては性、年齢、発症から今回の調査時点までの罹病期間、X線上の進行度（Steinbrocker の stage 分類³⁾）を検討した。また活動性の所見として、赤沈値、CRP、朝のこわばり時間、関節点数を個別に検討し、さらにランスパリー活動性指数の算出方法に従って、赤沈値、朝のこわばり時間、関節点数から活動性指数を算出した。免疫学的異常状態を把握する目的で、リウマトイド因子、血中免疫グロブリン値、さらにRAにおいて、しばしば認められる貧血の状態を比較する目的で、ヘモグロビン値等も群間比較した。

3. 有意差検定

Student t test ($m \pm SE$) および χ^2 test を用いた。

結 果

1. 性、年齢、進行度、罹病期間の検討

表3 Stage (Steinbrocker)

	Stage			
	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
西洋薬群 n=74	17.6	31.1	20.3	33.8
併用群 n=67	16.4	28.4	16.4	38.8
漢方薬群 n=10	10	40	30	20

N. S.

表4 Disease Duration (M)

西洋薬群	87.0±5.96	N. S.	***
併用群	82.9±5.83		
漢方薬群	39.4±5.17		

*** P<0.01

表1～2に示すごとく、西洋薬群は74例、併用群67例、漢方薬群10例、いずれも性別、年齢において、有意差を認めなかった。またRA進行度について、表3に示すごとく、Steinbrocker の分類にて検討した結果、各群間に有意差を認めなかった。

罹病期間では表4に呈示するように、漢方薬群は他の2群と比較し、有意 ($P<0.01$) に短期間であった。西洋薬群と併用群の群間比較では有意差を認めず、罹病期間はほぼ同等であった。

2. 赤沈値の検討

漢方薬群の赤沈値は $30.3 \pm 10.1 \text{ mm/1時間値}$ であり、西洋薬群と併用群はそれぞれ $42.9 \pm 3.9 \text{ mm/1時間値}$ 、 $51.5 \pm 4.8 \text{ mm/1時間値}$ であった。群間比較において漢方薬群は、西洋薬群、併用群それぞれに対して低値の傾向 ($P<0.1$) が認められた (図1)。

3. CRP の検討

漢方薬群のCRP値は $0.71 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ であり、西洋薬群の $1.6 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ 、併用群の $1.7 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ に比較して、低値の傾向 ($P<0.1$) が認められた。西洋薬群と併用群の両群間には、有意差が認められなかった (図2)。

4. 関節点数の検討

漢方薬群の関節点数は 17.5 ± 7.1 であり、西洋薬群と併用群の関節点数はそれぞれ 26.9 ± 3.6 、 33.7 ± 4.9 であった。群間比較では、有意差は認

図1 ESR

図2 CRP

図3 Joint Count

めなかった (図3)。

5. 朝のこわばり時間の検討

漢方薬群の朝のこわばり時間は 26.0 ± 25.1 分であり、西洋薬群と併用群は、それぞれ 36.8 ± 27.3 分、 50.5 ± 30.5 分であり、群間比較では、いずれも有意差は認めなかった (図4)。

6. 活動性指数の検討

活動性指数はランスバリーの活動性指数に従って、朝のこわばり時間、赤沈値、関節点数から算出した。漢方薬群の活動性指数は $9.4 \pm 2.7\%$ であり、西洋薬群と併用群の $15.5 \pm 2.2\%$ と $23.1 \pm 2.1\%$ に比較して、有意 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) に低値であった。西洋薬群と併用群の群間比較では、西洋薬群に低値の傾向 ($P < 0.1$) を認めた (図5)。

図4 Morning Stiffness

図5 Activity Index Score

(朝のこわばり、赤沈値、関節点数を指数表示)

表5 Rheumatoid Factor

+		
西洋薬群	n = 74	53 (71.6%)
併用群	n = 67	48 (71.6%)
漢方薬群	n = 10	6 (60.0%)

7. リウマトイド因子の検討

漢方薬群のリウマトイド因子の出現率は10例中6例であり、西洋薬群では74例中53例 (71.6%) に陽性であり、併用群でも67例中48例 (71.6%) に陽性であった。群間比較ではいずれも有意差を認めなかった (表5)。

8. 血中免疫グロブリンの検討

漢方薬群では IgG $1901.1 \pm 155.2 \text{ mg/dl}$, IgA $384.3 \pm 35.7 \text{ mg/dl}$, IgM $219.7 \pm 22.4 \text{ mg/dl}$, 西洋薬群では IgG $1781.7 \pm 57.6 \text{ mg/dl}$, IgA $391.3 \pm 18.0 \text{ mg/dl}$, IgM $181.8 \pm 10.5 \text{ mg/dl}$, 併用群では IgG $1987.8 \pm 120.1 \text{ mg/dl}$, IgA $391.2 \pm 18.0 \text{ mg/dl}$, IgM $181.8 \pm 10.5 \text{ mg/dl}$ であった。各群の群間比較ではいずれも有意差を認めなかった (図6)。

9. ヘモグロビン値の検討

漢方薬群のヘモグロビン値は $12.9 \pm 0.6 \text{ g/dl}$ で

図6 Immunoglobulin (IgG, IgA, IgM)

あり、西洋薬群と併用群のヘモグロビン値 $11.6 \pm 0.3 \text{ g/dl}$, $11.8 \pm 0.2 \text{ g/dl}$ に比較して、高値の傾向 ($P < 0.1$) を認めた。西洋薬群と併用群の比較では、有意差を認めなかった (図7)。

考案

RA は多関節炎が主症状ではあるが、多彩な関節外症状を有している。さらに同一患者においても、各関節、各臓器の病状、進行度には大きな隔たりが存在する。そのため RA に対する薬物治療は多種多様であり、どの患者にも通用する治療法は存在しないといっても過言ではない。西洋薬にのみ限ってみても、多様な治療パターンが挙げられている⁴⁾。また西洋薬と漢方薬の併用が有用であるという報告^{5)~7)}もある。さらに中薬、漢方薬のみの治療も、中国、日本で報告が数多くなされている。中国では弁証論治にて、さまざまな生薬を組み合わされて投与されている。《痺病論治学》⁸⁾によれば、麻黄湯、麻黄附子細辛湯、黄耆桂枝五物湯、桂附八味丸、烏頭湯、木防己湯等が頻用処方であるという。そのほか近年、中華全国中医内科学会で認定された尪痺顆粉剤 (補腎壯陽、疎経化血) のすぐれた効果の報告⁹⁾もある。

翻って日本では、越婢加朮湯、防己黃耆湯、桂枝加朮附湯、大防風湯、柴苓湯、薏苡仁湯、芍薬甘草湯、桂枝二越婢一湯等¹⁰⁾が頻用処方とされている。

今回の検討において三群間に性、年齢では有意差を認めなかったが、罹病期間において漢方薬単独群が有意に短く、漢方薬はより初期の RA に使われていると言える。その理由として RA 治療に

図7 Hemoglobin

対して西洋薬、漢方薬双方の選択肢が与えられている場合、より副作用発現頻度の少ない漢方薬から投薬を開始しようとする投薬側の心理的影響が挙げられてよいかもしれない。しかし Steinbrocker の Stage 分類の検討では、各群間に有意差を認めず、漢方治療が初期の RA のみに有用性があるとも言い難い。漢方薬群の症例数が少なく、正確な判定は困難であると考えられるが、いずれの進行度 (Stage) にある RA に対しても使える漢方薬が用意されていると考えられる。

赤沈値、CRP、関節点数、朝のこわばり時間、活動性指数のすべてにおいて漢方薬群は低値傾向、また有意な低値が認められたが、これは単純に漢方治療の方が西洋薬治療、あるいは西洋薬と漢方薬の併用治療よりも優れていると判定するには早計に過ぎると思われる。活動性指数の検討において併用群が有意に他の群より高値であったことは、むしろ活動性の低い症例に漢方薬単独治療がなされていると解釈した方がよいと考えられる。ヘモグロビン値が漢方薬群に高い傾向であったことも漢方薬群が活動性の低い群であるという一つの根拠と考えられる。逆に活動性の低い RA 症例に対しては、副作用の多い DMARD、免疫抑制剤の使用を最小限とし、漢方治療を生かすことも重要であると考えられる。事実、自験例の検討¹¹⁾では、常用量の DMARD と漢方薬の併用で、DMARD の副作用を軽減する結果が得られている。

さらに免疫血清学的異常であるリウマトイド因子、血中免疫グロブリンの検討では、各群間に有意な差が認められなかった。すなわち免疫学的異常の多寡には、無関係に漢方薬は使用されている

こととなる。また DMARD, 免疫抑制剤等が投与されている西洋薬群, 併用群に比較して, 漢方薬群が免疫血清学的に軽症例に限定して使われているのではないことが示唆された。

総じて, RA 治療において, 漢方薬の期待されているものは, 比較的短い罹病期間で, しかも活動性の比較的軽度の症例に対してより安全な治療薬として使用される傾向が認められた。さらに最も活動性が高いと判定されたのは併用群であることを考慮すると, 活動性の最も高い群に対しては西洋薬に漢方薬を併用することによって重症例の治療にも, 何らかの効果を期待していると思われる結果が得られた。漢方薬の有効性, 有用性に関しては, 症例の経過を通じた観察が必要であろうと考えられ, 今後の検討課題としたい。

結 語

今回, 当科膠原病外来受診中の RA 患者 151 例の背景因子について, 西洋薬群, 併用群, 漢方薬群の三群で年齢, 罹病期間, 進行度, 活動性指数等を検討した。その結果, 年齢, 進行度は三群に有意差を認めなかったが, 漢方薬単独使用例は罹病期間が短く, 活動性のより低い群であった。

文 献

- 1) シンポジウム 3, 免疫調節剤, リウマチ, 28(6), 450-468, 1988
- 2) Arnett FC, Edworthy S, Block DA, et al: The 1987 revised ARA criteria for rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 30, S17, 1987
- 3) Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis, *JAMA*, 140(8), 659-665, 1949
- 4) 柏崎禎夫, 大迫聡美, 深沢千賀子: 慢性関節リウマチ治療法のくみたて方, *クリニカ*, 19(12), 735-739, 1992
- 5) 田中政彦, 大野修嗣, 鈴木輝彦: 慢性関節リウマチに対する防己黄耆湯の有用性について, *日本東洋医学雑誌*, 40(2), 73-78, 1989
- 6) 田中大也: 慢性関節リウマチにおける漢方治療一柴苓湯の寛解導入的効果, *Pharma Medica*, 59, 70-79, 1988
- 7) 松多邦雄: 慢性関節リウマチ, 代謝第29巻臨時増刊号, 漢方薬, 386-394, 1992
- 8) 路志正: 《痺病論治学》編, 人民衛生出版社, 1989
- 9) 焦樹徳: 診治類風湿性関節炎の体会, *中医雑誌*, 23(1), 16-20, 1982
- 10) 大野修嗣, 鈴木輝彦, 土肥 豊: 慢性関節リウマチ, 診断と治療, 77(6), 1509-1513, 1989
- 11) 大野修嗣, 秋山雄次, 片桐敏郎, 田中政彦, 今井史彦, 鈴木輝彦, 土肥 豊: 慢性関節リウマチに対する柴苓湯とブシラミンの併用療法, *アレルギー*, 41(8), 62-67, 1992

(1993年6月16日受領)