2009 年 3 月 18 日放送

領域別入門漢方医学シリーズ

心身医学領域と漢方医学

九州大学大学院　医学研究院　心身医学　准教授　　岡　　孝和

(6)ストレス性疾患に対する漢方薬・向精神薬併用療法の利点と注意点

今回は、ストレス性疾患に対する漢方薬と向精神薬の併用療法の利点と注意点についてお話しします。

生体にストレッサーが加わると、ストレスを受け止める脳に由来する抑うつ、不安、覚醒レベルの亢進と、そして末梢臓器に由来する身体症状が生じます。したがってストレス性疾患に対する理想的な薬は、(1)抗うつ、抗不安、睡眠障害改善などの中枢作用と、(2)抗炎症、抗アレルギー、鎮痙、鎮痛作用など臓器障害を改善する作用、そして(3)ストレスを脳から臓器に伝える系に対して調節作用を持つ薬と言えます。ストレス性疾患に対して用いられる漢方薬の多くは、一剤で(1)(2)(3)の作用を持つことが明らかにされつつありますが、実際には、身体疾患治療薬と向精神薬、漢方薬と向精神薬という併用療法を行っている医師も少なくありません。しかし、その実態は明らかではありませんでした。

（漢方薬、向精神薬併用療法の現状）

そこで日本東洋心身医学研究会では、2006 年、会員を対象として向精神薬と漢方薬の併用の現状についてアンケート調査しました。その結果、84%の医師が、ストレス関連疾患患者の治療のために、向精神薬と漢方薬の併用療法を行ったことがあるという結果が得られました。

併用を行う理由として最も多かったのは、向精神薬の副作用を軽減するためと、患者の quality of life,QOL の向上を期待して、というものでした。

中でも選択的セロトニン再取り込み阻害薬、SSRI やベンゾジアゼピン系抗不安薬と漢方薬の組み合わせが多く、更年期障害に対して加味逍遙散と抗不安薬、過敏性腸症候群に対して桂枝加芍薬湯と抗不安薬、うつ病、うつ状態に対して、半夏厚朴湯や加味帰脾湯と SSRI、不安障害に対して加味逍遙散と SSRI という組み合わせの併用療法を行う医師が多いことがわかりました。

（SSRI と漢方薬の併用療法）

そこで私は六君子湯が SSRI の副作用を抑え、SSRI を服用する患者の QOL を改善するか、検討しました。

この研究を行った、もう一つの背景として、現在、うつ病に対する第一選択薬として SSRI が投与されることが多くなっています。SSRI は三環系、四環系抗うつ薬に比べて重篤な副作用は少ないものの、嘔気の出現頻度は高く、嘔気のために SSRI の投与を中止せざるをえないこともあります。

一方、六君子湯は機能性ディスペプシア患者の上部消化管愁訴に対して有効であり、抑うつ状態を伴う機能性ディスペプシア患者のうつ症状と高コルチゾール血症を改善することが報告されています。そこで私は SSRI としてマレイン酸フルボキサミンを用いて、六君子湯がフルボキサミンの副作用、特に嘔気の出現を抑制するかどうか、患者の QOL に影響を与えるか、そしてフルボキサミンの抗うつ作用に影響を与えるか検討しました[1)]。

成人うつ病患者 50 名をフルボキサミン単独群とフルボキサミン，ツムラ六君子湯併用群の２群に分け、８週間治療を行ないました。　そして両群間で(1)投与期間中に副作用を訴えた者の数と、それぞれの症状の頻度を比較しました．また(2)継続治療が可能だった症例において、消化器症状に関連した QOL を、日本版 gastrointestinal symptom rating scale、GSRS を用いて治療前と２週間後で比較しました。さらに(3) self-rating depression scale (SDS)を用いてうつ状態の程度を治療前、治療開始４週後、８週後で比較しました。

その結果、(1)副作用を訴えた者の数はフルボキサミン単独群で 13 例，六君子湯併用群で 6 例と、六君子湯併用群の方が有意に少ないことがわかりました。

副作用の中では、両群ともに嘔気を訴えた者の数が最も多かったのですが、フルボキサミン単独群で 9 例、六君子湯併用群で 3 例と、六君子湯併用群の方が有意に少ないことが示されました。

(2) GSRS 得点はフルボキサミン単独群では治療前後で変化しませんでしたが、六君子湯併用群では治療後、有意に低下し、六君子湯の併用は、うつ病患者の消化器症状に関連す

るQOLを改善することが示唆されました。

(3)SDS 得点の改善度は両群で差はみられず、六君子湯の併用がフルボキサミンの抗うつ効果を増強するとは言えませんでしたが、フルボキサミンの抗うつ作用を減弱することもありませんでした。

これらの結果から、六君子湯はフルボキサミンの抗うつ効果を損ねることなく，その副作用である嘔気の発生を抑制することが示されました。

（その他の向精神薬と漢方の併用療法について）

私は、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である塩酸ミルナシプランに関しても同様な検討を行い、六君子湯の併用はミルナシプランによる嘔気の発生も抑制し、GSRS得点を改善することを報告しました。

その他の向精神薬、漢方薬の併用療法としては、三環系，四環系抗うつ薬による口渇に対しては白虎加人参湯、三環系，四環系抗うつ薬による便秘に対しては大建中湯の併用が有効であると報告されています。スルピリドによる高プロラクチン血症に対しては芍薬甘草湯を併用すると、血中プロラクチン値が100-300 ng/mlであれば、約半数の症例で正常化すると言われています。さらにベンゾジアゼピン系抗不安薬の離脱のために加味帰脾湯の併用が有効と言われています。

（漢方薬と向精神薬の注意点：相互作用）

次に、漢方薬と向精神薬の併用療法の注意点について説明します。

いくつかの漢方薬と抗不安薬を併用する時には薬物相互作用に注意が必用です。なぜなら、多くの漢方生薬がチトクロームP450 3A4 (CYP3A4)、 CYP2D6に対して阻害作用を持つことが知られているからです[2)]。女性の更年期障害に用いられる加味逍遙散や桂枝茯苓丸、男性更年期に対して用いられる八味地黄丸はCYP3A4に対して強い阻害作用を持つボタンピ、ケイヒを含んでいます。エチゾラム、アルプラゾラムなどのベンゾジアゼピン系抗不安薬はCYP3A4によって代謝されるため、これらの漢方薬とベンゾジアゼピン系抗不安薬と併用すると、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の血中濃度が上昇する可能性があり、注意が必要です。

（ストレスコーピング）

最後にストレス性疾患の治療に当たっては、薬物療法と同時に、患者のとっているストレス対処行動を評価し、よりストレス軽減的、適応的なものに修正することも必要です。患者はつらい自覚症状をコントロールしようと、本人なりの工夫をしていることが多いのですが、医学的に適切な対処が取れているとは限りません。患者が適応的なストレス対処をとれるよう指導することで、薬物療法も一層、有効なものになります。