

多施設における各種漢方製剤と 正官庄高麗紅参との併用による 不定愁訴の改善効果に関する検討

山 本 昌 弘¹⁾ 高 橋 栄 司²⁾ 小 澤 正 人^{3)*1}
 仲 田 三 平⁴⁾ 山 本 純 己⁴⁾ 平 井 愛 山^{5)*2}
 田 村 泰^{5)*3} 森 崎 信 尋^{5)*4} 篠 宮 正 樹^{5)*5}
 白 井 厚 治^{5)*6} 斎 藤 康⁵⁾ 牧 野 英 一^{5)*7}
 吉 田 尚^{5)*8} 加 藤 弘 巳^{6)*9} 矢 野 三 郎⁶⁾
 熊 谷 朗⁷⁾

はじめに

漢方医学では、患者の病状病態や体質の表現型である「証」に対応して適切な漢方方剤（処方）が存在する。近年漢方方剤や構成生薬の現代的な基礎医学・薬学的研究が進み、成績が蓄積しつつある。

薬用人参（人蔘）は代表的漢方生薬であり、古来上品薬としてまた補剤として、低下した臓器の機能を正常化に向かわせ、強壯・造血作用などを示すとされてきた。近年の研究により、同化促進作用、抗動脈硬化作用、循環改善作用、

抗ストレス作用、向神経作用などが明らかにされている^{1~4)}。

臨床的にもたとえば不定愁訴に対する正官庄高麗紅参投与の臨床効果についてすでに二重盲検法による結果が、最初金子ら⁵⁾、有地ら⁶⁾により報告された。一方、各種漢方方剤が種々の症状・疾患の改善に有効との客観的成績も二重盲検法を含め揃いつつある。

今回われわれは、不定愁訴に有効とされる3種の方剤を選び、多施設においてそれらの方剤の単独投与と正官庄高麗紅参併用の、不定愁訴に対する効果の差異につきパイロットスタ

Key words : Clinical trials, Kampo medicines, Panax ginseng, Combination, Complaints, QOL

¹⁾ 日本生命済生会付属日生病院 ²⁾ 岩手医科大学歯学部内科 ³⁾ 岩手県立一戸病院 (*¹現：岩手県立江刺病院)
⁴⁾ 松山赤十字病院リウマチセンター ⁵⁾ 千葉大学医学部第二内科 (*²現：千葉県立東金病院 *³現：佐々木研究所附属杏雲堂平塚病院 *⁴現：柏戸記念財団 *⁵現：済生会船橋病院 *⁶現：東邦大学佐倉病院臨床検査医学 *⁷現：愛媛大学医学部臨床検査医学・糖尿病内科 *⁸現：千葉大学) ⁶⁾ 富山医科薬科大学医学部第一内科 (*⁹現：富山県済生会高岡病院内科) ⁷⁾ 富山医科薬科大学

註：本研究は1989年に指定、試験開始され、部分的には薬用人参研究会（1990年3月、神戸）で発表、1991年に終了、まとめられたものである。

ディとして比較検討し、若干の結果を得たのでここに報告したい。

I 対 象

下記の診療施設外来に通院中の各種慢性疾患患者を対象とした。

A) 八味地黄丸・正官庄高麗紅参併用

岩手医科大学歯学部内科において17例（男性5例，女性12例），24～77歳，高血圧症6例，低血圧・貧血4例，脳出血3例，高脂血症1例，糖尿病1例，他。

千葉大学医学部第二内科において12例（男性3例，女性9例），30～80歳，高脂血症7例，糖尿病2例，高血圧症2例，他。

富山医科薬科大学医学部第一内科において11例（男性7例，女性4例）30～69歳，糖尿病7例，高血圧症2例，他。

小計40例（男性15例，女性25例）。

B) 当帰芍薬散・正官庄高麗紅参併用

松山赤十字病院リウマチセンターにおいて22例（女性22例），36～79歳，慢性関節リウマチ21例，他。

C) 桂枝茯苓丸・正官庄高麗紅参併用

千葉大学医学部第二内科において27例（男性13例，女性14例），29～72歳，高脂血症15例，糖尿病6例，高血圧症4例，他。

II 方 法

1 薬 剤

八味地黄丸・当帰芍薬散・桂枝茯苓丸の漢方製剤は、いずれも小太郎漢方製薬（株）製造の市販エキス顆粒剤で、日韓高麗人參（株）より提供された。1包2gずつ，1日3回（計6g/日），毎食前に投与した。

薬用人參製剤としては、正官庄高麗人參末（6年根）（韓国人參煙草公社製造）で、同じく日韓高麗人參（株）より提供を受けた。1包1gずつ，1日3回（計3g/日），毎食前に投与した。

2 薬剤投与計画

前期投与期として上記3種の漢方製剤のいず

れかを4週間にわたり投与，それに次いで後期投与期として同様の漢方製剤を重ねて上記紅参末を，いずれも4週間にわたり併用した。

精神安定剤，女性ホルモンをはじめ影響する可能性のある薬剤の投与は，4週間のウォッシュアウト期間の後，試験期間中併用を禁止した。その他の薬剤についても期間中投与量を一定にした。

3 効果判定基準

自覚症状問診・調査表（表1）は，有地ら⁵⁻⁷⁾に準拠し若干改変し，用いた。前期投与期および後期投与期ともに，投与開始前，投与開始4週間後，同8週間後の3回，問診，患者に記入してもらった。

上記調査表に記載されている21の各自覚症状群中，投与前に該当する自覚症状段階があり，かつ前期投与期および後期投与期に，当該自覚症状群内で自覚症状段階を継続観察しえた症例の和を，自覚症状群ごとに「全症例数」とした。さらに前期投与期および後期投与期において，それぞれ「改善」，「不変」，「悪化」を観察しえた症例数を集計した。（改善数－悪化数）を仮に「有用数」とした。また自覚症状群ごとに，（改善数－悪化数）の当該全症例数に対する率（%）を計算し，薬剤投与の「有用率」とした。また，その平均値を計算した。有用数・有用率を定義したのは，変化例のうち悪化例を統計処理上，改善例と対等に扱うためである。

次に治療効果の程度を知る目的で，各自覚症状ごとに，1段階，2段階，3段階以上の改善，あるいは悪化をみた症例数をそれぞれ集計し，おのおのの症例数に，+1，+2，+3，あるいは-1，-2，-3の係数を掛けて，その和，すなわち Σ （各段階係数×症例数）を「改善度」あるいは「悪化度」とした。なお（改善度－悪化度）を仮に「有用度」とした。有意差検定上の対照は不変数とし，仮に「不変度」と称した。また自覚症状群ごとに有用度を仮に当該全症例数で除した比を計算し，平均値を計算した（「有用度比」）。

各自覚症状群ごとに上記の方式で計算を行

表 1 八味地黄丸単独と正官庄高麗紅参併用との自覚症状改善の比較 (岩手医大・千葉大・富山医大・40例)
 -有用数・有用率

全症例数	八味地黄丸単独					正官庄高麗紅参併用					χ^2 検定**
	悪化	不変*	改善	有用*	率 (%)	悪化	不変*	改善	有用*	率 (%)	
全般的症状	32	0	21	11	34	0	17	15	15	47	NS
疲労感	30	0	19	11	37	0	18	12	12	40	NS
食欲不振	33	0	26	7	21	0	24	9	9	27	NS
不眠	27	2	18	7	19	2	16	9	7	26	NS
手足の冷え	28	2	16	10	29	1	17	10	9	32	NS
しびれ	26	1	20	5	15	1	16	9	8	31	$p < 0.3$
便秘	25	0	22	3	12	0	22	3	3	12	NS
心悸亢進	23	0	17	6	26	0	19	4	4	17	NS
息切れ	14	0	12	2	14	0	12	2	2	14	NS
腰痛	24	0	16	8	33	0	16	8	8	33	NS
耳鳴	12	0	9	3	25	0	8	4	4	33	NS
めまい	28	1	18	9	29	1	22	5	4	18	NS
立ちくらみ	19	0	13	6	32	0	17	2	2	11	$(p < 0.2)$
肩こり	24	1	16	7	25	0	17	7	7	29	NS
関節・筋こわばり	21	0	15	6	26	0	14	7	7	33	NS
頭痛	23	0	17	6	26	0	16	7	7	30	NS
胃痛	15	0	9	6	40	0	12	3	3	20	NS
腹部膨満感	20	2	13	5	15	2	10	8	6	30	NS
性生活	13	0	10	3	23	0	11	2	2	15	NS
平均有用率 ±SE				25.2 ±1.8					26.0 ±2.2		t NS

** : 不変 (*) と有用 (*) 間の有意差検定

い、前期投与期および後期投与期の間で、有用数・不変数ならびに有用度・不変度について χ^2 検定により群間比較した。また自覚症状群ごとの有用率平均値ならびに有用度比平均値の両期間間での有意差検定は、 t 検定によって行った。

III 結 果

1 八味地黄丸単独・正官庄高麗紅参併用による自覚症状改善効果

岩手医科大学、千葉大学、富山医科薬科大学の3施設、計40例での八味地黄丸単独投与(前期)・正官庄高麗紅参併用(後期)比較試験においては、21の自覚症状群のうち19群について改善を比較しえた。このうち(改善数-悪化数)で単独投与期・併用期を比較すると、

11群の自覚症状群(全般的症状、疲労感、耳鳴、手足の冷え、しびれ、頭痛、関節・筋こわばり、肩こり、腹部膨満感、食欲不振、不眠)では、併用期のほうが単独投与期に優っていた。一方5群(胃痛、めまい、立ちくらみ、心悸亢進、性生活)については逆に単独投与期が併用期を超えた。しかし χ^2 検定では、19の自覚症状群のいずれにおいても、単独投与・併用の両群間に有意差を認めなかった。

19の自覚症状群における有用率の高いものは、八味地黄丸単独投与期でも全般的症状、疲労感、手足の冷え、腰痛、めまい、立ちくらみ、心悸亢進、頭痛、関節・筋こわばり、肩こり、耳鳴、胃痛などであり、正官庄高麗紅参併用期で全般的症状、疲労感、耳鳴、手足の冷え、しびれ、頭痛、腰痛、関節・筋こわばり、肩こり、

表 2 八味地黄丸単独と正官庄高麗紅参併用との自覚症状改善の比較 (岩手医大・千葉大・富山医大・40例)
 -有用度・有用度比

全症例数	八味地黄丸単独								正官庄高麗紅参併用								χ^2 検定**				
	悪化段階				改善段階				有用度*・比		悪化段階				改善段階				有用度*・比		
	-3	-2	-1	不変*	+1	+2	+3			-3	-2	-1	不変*	+1	+2	+3					
全般的症状	32	0	0	0	21	10	0	1	13	41	0	0	0	17	12	2	1	19	59	$p < 0.1$	
疲労感	30	0	0	0	19	7	2	2	17	57	0	0	0	18	9	2	1	16	53	NS	
食欲不振	33	0	0	0	26	1	6	0	13	30	0	0	0	24	4	5	0	14	42	NS	
不眠	27	0	1	1	18	6	0	1	6	22	0	1	1	16	5	1	3	13	48	$p < 0.05$	
手足の冷え	28	1	0	1	16	5	3	2	16	57	1	0	0	17	6	3	1	12	43	NS	
しびれ	26	0	0	1	20	4	1	0	5	19	0	1	0	16	8	1	0	8	31	NS	
便秘	25	0	0	0	22	0	2	1	7	28	0	0	0	22	2	2	0	6	24	NS	
心悸亢進	23	0	0	0	17	3	2	1	10	43	0	0	0	19	2	0	2	8	35	NS	
息切れ	14	0	0	0	12	1	0	1	4	29	0	0	0	12	2	0	0	2	14	NS	
腰痛	24	0	0	0	16	4	1	3	15	63	0	0	0	16	7	1	0	9	38	NS	
耳鳴	12	0	0	0	9	3	0	0	3	25	0	0	0	8	2	2	0	6	50	NS	
めまい	28	0	1	0	18	8	0	1	9	32	0	0	1	22	4	0	1	6	21	NS	
立ちくらみ	19	0	0	0	13	5	1	0	7	37	0	0	0	17	1	0	1	4	21	NS	
肩こり	24	1	0	0	16	3	2	2	10	42	0	0	0	17	4	2	1	11	46	NS	
関節・筋こわばり	21	0	0	0	15	4	2	0	8	38	0	0	0	14	2	3	2	14	67	NS	
頭痛	23	0	0	0	17	6	0	0	6	26	0	0	0	16	7	0	0	7	30	NS	
胃痛	15	0	0	0	9	4	0	2	10	67	0	0	0	12	3	0	0	3	20	NS	
腹部膨満感	20	0	1	1	13	3	2	0	4	20	0	0	2	10	4	2	2	12	60	NS	
性生活	13	0	0	0	10	3	0	0	3	23	0	0	0	11	2	0	0	2	15	NS	
平均 ±SE									36.8 ±3.3										37.7 ±3.6		t NS

** : 不変 (*) と有用度 (*) 間の有意差検定

腹部膨満感, 食欲不振, 不眠であった。

19の自覚症状群での平均有用率は, 両期でそれぞれ 25.2 ± 1.8 (平均 \pm SE) %, 26.0 ± 2.2 % で NS (有意差なし) であった (表1)。

次に自覚症状改善・悪化程度を示す有用度 (改善度 - 悪化度) で単独投与期・併用期を比較すると, 9群で併用期のほうが単独投与期に優っていたが, 10群については逆に単独投与期が併用期を超えた。

19の自覚症状群における有用度の高いものは, 八味地黄丸単独投与期で疲労感, 手足の冷え, 腰痛, 全般的症状, 肩こりなどであり, 正官庄高麗紅参併用期で全般的症状, 疲労感, 食欲不振, 関節・筋こわばり, 不眠などであって,

両群に大差はなかった。両群間の χ^2 検定上, 不眠については併用は単独投与に比べ有意に有効性が優れており ($p < 0.05$), 全般的症状の改善傾向 ($p < 0.1$) をも認めた。他の自覚症状では有意差を認めなかった。

また19自覚症状群での各有用度の当該全症例数に対する比の平均値は, 両期でそれぞれ 36.8 ± 3.3 , 37.7 ± 3.6 であり, 有意差は認めなかった (表2)。

2 当帰芍薬散単独・正官庄高麗紅参併用による自覚症状改善効果

松山赤十字病院リウマチセンターにおける22例での当帰芍薬散単独投与 (前期)・正官庄高麗紅参併用 (後期) 比較試験においては,

表 3 当帰芍薬散単独と正官庄高麗紅参併用との自覚症状改善の比較 (松山赤十字病院リウマチセンター・女性 22 例) - 有用数・有用率

全症例数	当帰芍薬散単独				正官庄高麗紅参併用				χ^2 検定**			
	悪化	不変*	改善	有用*・率 (%)	悪化	不変*	改善	有用*・率 (%)				
全般的症状	14	2	6	6	4	29	3	5	6	3	21	NS
疲労感	13	4	6	3	-1	-8	5	5	3	-2	-15	NS
食欲不振	12	4	6	2	-2	-17	4	3	5	1	8	NS
不眠	13	3	8	2	-1	-8	4	5	4	0	0	NS
手足の冷え	14	3	6	5	2	14	2	4	8	6	43	$p < 0.1$
しびれ	11	2	7	2	0	0	2	5	4	2	18	NS
便秘	11	5	4	2	-3	-27	6	2	3	-3	-27	NS
心悸亢進	7	2	3	2	0	0	2	3	2	0	0	NS
息切れ	5	2	2	1	-1	-20	2	1	2	0	0	NS
腰痛	10	0	6	4	4	40	0	5	5	5	50	NS
耳鳴	10	0	6	4	4	40	1	6	3	2	20	NS
めまい	8	0	6	2	2	25	1	2	5	4	50	$p < 0.1$
立ちくらみ	8	2	5	1	-1	-13	2	2	4	2	25	NS
肩こり	13	4	7	2	-2	-15	3	4	6	3	23	$p < 0.1$
関節・筋こわばり	13	3	7	3	0	0	4	2	7	3	23	$p < 0.05$
頭痛	11	1	7	3	2	18	1	7	3	2	18	NS
胃痛	10	3	3	4	1	10	1	4	5	4	40	NS
腹部膨満感	10	2	7	1	-1	-10	2	6	2	0	0	NS
性生活	7	0	5	2	2	29	0	5	2	2	29	NS
平均有用率 ±SE					4.5 ±1.7					17.1 ±3.1		t $p < 0.001$

**：不変 (*) と有用 (*) 間の有意差検定

21の自覚症状群のうち19群について改善を比較した。このうち(改善数-悪化数)で単独投与期・併用期を比較すると、12群の自覚症状群(手足の冷え、腰痛、めまい、胃痛、関節・筋こわばり、肩こりなど)では併用期のほうが単独投与期に優っていた。一方、3群の自覚症状群(耳鳴など)については逆に単独投与期が併用期を超えた。関節リウマチの特性を考慮に入れると興味深い。 χ^2 検定では、関節・筋こわばりの改善($p < 0.05$)ならびにめまい、肩こり、手足の冷えの改善傾向($p < 0.1$)が、いずれも併用が単独に優る形で認められた。

19の自覚症状群における有用率の高いものは、当帰芍薬散単独投与期で耳鳴、腰痛、全般的症状などであり、正官庄高麗紅参併用期で腰痛、めまい、手足の冷え、胃痛などであって、

19の自覚症状群での平均有用率は、両期でそれぞれ4.5±1.7%、17.1±3.1%であり、 $p < 0.001$ の顕著な有意差を認めた(表3)。

次に自覚症状改善・悪化程度を示す有用度(改善度-悪化度)で単独投与期・併用期を比較すると、15群で併用期のほうが単独投与期に優っていたが、4群については逆に単独投与期が併用期を超えた。 χ^2 検定では、肩こり($p < 0.005$)、関節・筋こわばり($p < 0.005$)、手足の冷え($p < 0.025$)、めまい($p < 0.025$)の改善、ならびに立ちくらみの改善傾向($p < 0.1$)を、いずれも併用が単独に優る形で明らかに認めえた。

19の自覚症状群における有用度の高いものは、当帰芍薬散単独投与期で腰痛、全般的症状、胃痛などであり、正官庄高麗紅参併用期で腰痛、

表 4 当帰芍薬散単独と正官庄高麗紅参併用との自覚症状改善の比較 (松山赤十字病院リウマチセンター・女性 22例) -有用度・有用度比

全症例数	当帰芍薬散単独						正官庄高麗紅参併用						χ^2 検定**							
	悪化段階				改善段階		有用度*・比	悪化段階				改善段階		有用度*・比						
	-3	-2	-1	不変*	+1	+2		+3	-3	-2	-1	不変*	+1		+2	+3				
全般的症状	14	0	0	2	6	4	0	2	8	57	0	1	2	5	3	2	1	6	41	NS
疲労感	13	1	2	1	6	1	2	0	-3	-23	1	2	2	5	0	2	1	-2	-15	NS
食欲不振	12	2	1	1	6	1	1	0	-6	-50	2	1	1	3	2	1	1	-2	-18	NS
不眠	13	1	1	1	8	0	1	1	-1	-8	1	2	1	5	0	2	2	2	15	NS
手足の冷え	14	1	1	1	6	2	1	2	4	29	1	1	0	4	0	4	4	15	107	$p < 0.025$
しびれ	11	0	1	1	7	1	1	0	0	0	1	0	1	5	2	2	0	2	18	NS
便秘	11	1	2	2	4	0	1	1	-6	-55	0	3	3	2	1	2	0	-4	-18	NS
心悸亢進	7	1	1	0	3	1	0	1	-1	-14	1	0	1	3	1	0	1	0	0	NS
息切れ	5	0	0	2	2	1	0	0	-1	-20	1	0	1	1	2	0	0	-2	-40	NS
腰痛	10	0	0	0	6	2	0	2	8	80	0	0	0	5	1	1	3	12	120	NS
耳鳴	10	0	0	0	6	3	0	1	4	40	0	1	0	6	2	0	1	3	30	NS
めまい	8	0	0	0	6	1	1	0	3	38	0	1	0	2	3	1	1	6	75	$p < 0.025$
立ちくらみ	8	0	0	2	5	0	0	1	3	13	0	1	2	2	3	0	1	4	50	$p < 0.1$
肩こり	13	1	1	2	7	0	2	0	-3	-23	0	0	3	4	3	1	2	8	62	$p < 0.005$
関節・筋こわばり	13	0	0	3	7	3	0	0	0	0	0	1	3	2	4	1	2	7	54	$p < 0.005$
頭痛	11	0	0	1	7	2	0	1	4	36	0	1	0	7	2	0	1	3	27	NS
胃痛	10	0	1	2	3	2	1	1	5	50	0	1	0	4	3	1	1	6	60	NS
腹部膨満感	10	1	0	1	7	1	0	0	-3	-30	1	0	1	6	2	0	0	-2	-20	NS
性生活	7	0	0	0	5	2	0	0	2	29	0	0	0	5	1	0	1	4	57	NS
平均 ±SE									7.8 ±1.7									43.5 ±7.5	t $p < 0.001$	

**：不変(*)と有用度(*)間の有意差検定

手足の冷え, 肩こり, 関節・筋こわばり, 胃痛, めまい, 全般的症状などであって, 19の自覚症状群での各有用度の当該全症例数に対する比の平均値は, 両期でそれぞれ7.8±1.7 (SE), 43.5±7.5で, 顕著な有意差 ($p < 0.001$) を認めた (表4)。

3 桂枝茯苓丸単独・正官庄高麗紅参併用による自覚症状改善効果

千葉大学27例での桂枝茯苓丸単独投与 (前期)・正官庄高麗紅参併用 (後期) 比較試験においては, 21の自覚症状群のうち19群について改善を比較した。このうち (改善数-悪化数) で単独投与期・併用期を比較すると, 10群 (全般的症状, 立ちくらみ, 頭痛, めまいな

ど) では, 併用期のほうが単独投与期に優っていた。一方, 2群の自覚症状群については逆に単独投与期が併用期を超えたが, 僅差であった。 χ^2 検定では, めまい, 心悸亢進の2症状群において, 併用が単独投与を上回る改善傾向 ($p < 0.1$) を認めた。

19の自覚症状群における有用率の高いものは, 桂枝茯苓丸単独投与期で全般的症状, 疲労感などであり, 正官庄高麗紅参併用期では全般的症状, 疲労感, 立ちくらみ, めまい, 頭痛, 関節・筋こわばり, 食欲不振, 腹部膨満感, 心悸亢進などであって, 桂枝茯苓丸に加えての紅参の薬理的作用がかなり特徴的に現れていると思われる。しかし19の自覚症状群での平均

表 5 桂枝茯苓丸単独と正官庄高麗紅参併用との自覚症状改善の比較 (千葉大・27例) -有用数・有用率

全症例数	桂枝茯苓丸単独					正官庄高麗紅参併用					χ ² 検定**	
	悪化	不変*	改善	有用*・率 (%)		悪化	不変*	改善	有用*・率 (%)			
全般的症状	27	0	11	16	16	59	0	10	17	17	63	NS
疲労感	27	1	11	15	14	52	0	13	14	14	52	NS
食欲不振	27	2	21	4	2	7	2	17	8	6	22	NS
不眠	17	1	11	5	4	24	1	11	5	4	24	NS
手足の冷え	27	2	20	5	3	11	0	23	4	4	15	NS
しびれ	26	1	20	5	4	15	1	20	5	4	15	NS
便秘	26	0	25	1	1	4	0	26	0	0	0	NS
心悸亢進	15	2	12	1	-1	-7	0	12	3	3	20	p<0.1
息切れ	12	0	9	3	3	25	0	9	3	3	25	NS
腰痛	27	1	24	2	1	4	0	25	2	2	7	NS
耳鳴	12	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	NS
めまい	23	1	20	2	1	4	0	17	6	6	26	p<0.1
立ちくらみ	25	1	19	5	4	16	0	18	7	7	28	NS
肩こり	21	0	17	4	4	19	0	18	3	3	14	NS
関節・筋こわばり	21	1	16	4	3	14	0	16	5	5	24	NS
頭痛	25	0	22	3	3	12	0	18	7	7	28	NS
胃痛	16	1	14	1	0	0	2	12	2	0	0	NS
腹部膨満感	14	2	8	4	2	14	1	8	5	4	29	NS
性生活	9	0	9	0	0	0	0	9	0	0	0	NS
平均有用率 ±SE					14.4 ±3.6					20.6 ±3.7		t NS

**：不変(*)と有用(*)間の有意差検定

有用率は、両期でそれぞれ14.4±3.6%，20.6±3.7%で、有意差を認めなかった(表5)。

次に自覚症状改善・悪化程度を示す有用度(改善度-悪化度)で単独投与期・併用期を比較すると、11群で併用期のほうが単独投与期に優っていたが、5群については逆に単独投与期が併用期を超えた。χ²検定では、全体的症状(p<0.005)、心悸亢進(p<0.005)、食欲不振(p<0.025)、めまい(p<0.05)、手足の冷え(p<0.05)において併用が単独投与に推計学上明らかに有意に優り、関節・筋こわばり、腰痛でも同じく優る傾向(p<0.1)にあった。

19の自覚症状群における有用度の高いものは、桂枝茯苓丸単独投与期で全般的症状、疲労感、不眠、しびれなどであり、正官庄高麗紅参併用期で全般的症状、疲労感、めまい、食欲不振、腹部膨満感、頭痛などであった。しかし

19の自覚症状群の各有用度を当該全症例数で除した比の平均値では、両期でそれぞれ18.7±5.3, 25.5±4.2で、有意差はなかった(表6)。

以上3シリーズの臨床試験において、自覚症状群の程度(悪化)で示された以外の副作用例はなく、中止に至った例もなかった。

IV 考 察

薬用人参には、今日成分として30種に近いサポニン類、多糖類、アミノ糖、精油、アミノ酸、ペプチド、脂溶性成分などが含まれ、そのいくつかについて作用が明らかにされてきた。作用も基礎医学・薬学レベルの中枢神経興奮・抑制、疲労回復、抗ストレス、強壮、蛋白・RNA合成促進、細胞増殖・DNA合成促進、血管拡張、血小板凝集抑制、脂質代謝改善、免疫

表 6 桂枝茯苓丸単独と正官庄高麗紅参併用との自覚症状改善の比較 (千葉大・27例) -有用度・有用度比

全症例数	桂枝茯苓丸単独						正官庄高麗紅参併用						χ^2 検定**							
	悪化段階				改善段階		有用度*・比	悪化段階				改善段階		有用度*・比						
	-3	-2	-1	不変*	+1	+2		+3	-3	-2	-1	不変*	+1		+2	+3				
全般的症状	27	0	0	0	11	16	0	0	16	59	0	0	0	0	15	2	0	19	70	$p < 0.005$
疲労感	27	0	1	0	11	13	2	0	15	56	0	0	0	13	12	2	0	16	59	NS
食欲不振	27	0	2	0	21	4	0	0	0	0	2	17	6	2	0	8	30	8	30	$p < 0.025$
不眠	17	0	0	1	11	3	1	1	7	79	0	0	1	11	4	0	1	6	35	NS
手足の冷え	27	2	0	0	20	5	0	0	-1	-4	0	0	0	23	3	1	0	5	19	$p < 0.05$
しびれ	26	0	0	1	20	3	0	2	8	31	0	0	1	20	2	1	2	7	27	NS
便秘	26	0	0	0	25	1	0	0	1	4	0	0	0	26	0	0	0	0	0	NS
心悸亢進	15	0	0	2	12	1	0	0	-1	-7	0	0	0	12	3	0	0	3	20	$p < 0.005$
息切れ	12	0	0	0	7	3	0	0	3	25	0	0	0	9	3	0	0	3	25	NS
腰痛	27	1	0	0	24	1	0	1	1	4	0	0	0	25	1	0	1	4	15	$p < 0.1$
耳鳴	12	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	NS
めまい	23	0	0	1	20	2	0	0	1	4	0	0	0	17	5	0	1	8	35	$p < 0.05$
立ちくらみ	25	1	0	0	19	2	2	1	6	24	0	0	0	18	4	1	21	2	48	NS
肩こり	21	0	0	0	17	4	0	0	4	19	0	0	0	18	3	0	0	3	14	NS
関節・ 筋こわばり	21	1	0	0	16	4	0	0	1	5	0	0	0	16	5	0	0	5	24	$p < 0.1$
頭痛	25	0	0	0	22	3	0	0	3	12	0	0	0	18	7	0	0	7	28	NS
胃痛	16	1	0	0	14	1	0	0	-2	-13	1	1	0	12	1	0	1	-1	-6	NS
腹部膨満感	14	0	0	2	8	2	2	0	4	29	0	0	1	8	3	2	0	6	43	NS
性生活	9	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	NS
平均 ±SE									18.7 ±5.3									25.5 ±4.2		t NS

** : 不変 (*) と有用度 (*) 間の有意差検定

系内分泌系増強, 癌抑制等々の報告とともに, 男性不妊・貧血に始まり不定愁訴, 心血管系, 高脂血症などへの臨床効果につき, 二重盲検法を含め近年幅広い証明がされつつある^{1~7)}。

一方, 伝統的な八味地黄丸・当帰芍薬散・桂枝茯苓丸等の漢方方剤についても, 漢方製剤の昭和50年健康保険薬価収載を機に, 基礎・臨床研究が年を追って進められてきた。主としてお年寄りの体力低下に用いられる八味地黄丸, 更年期障害・生理不順などに用いられる当帰芍薬散, 血行障害などに用いられる桂枝茯苓丸に関しても, 生化学・内分泌学・生理学などの西洋医学的パラメーターについても効果が示されつつある^{8,9)}。

今回この薬用人参として正官庄高麗紅参粉を

用い, 薬用人参を含まないこれら3種の漢方製剤による各種自覚症状改善効果に対して, 薬用人参を併用することの意義につき, 5施設多数の臨床例につきパイロット的に検討し, 一定の推計学的有意な併用効果を認めえたので報告した。

八味地黄丸は, 地黄(じおう), 山薬, 山茱萸(さんしゅゆ), 沢瀉(たくしゃ), 茯苓(ぶくりょう), 牡丹皮(ぼたんぴ), 桂皮, 加工附子(かこうぶし)から構成され, 方剤・構成生薬として血行改善, 抗浮腫, ステロイドホルモン分泌促進, 中枢神経自律神経刺激などの作用が, 当帰芍薬散は, 当帰, 芍薬, 川弓(せんきゅう), 白朮(びやくじゅつ), 茯苓, 沢瀉からなり, 同じく強壯, 鎮痙, 女性ホルモン分泌

促進、抗浮腫、血行改善などの作用が、また桂枝茯苓丸は、桂皮、茯苓、桃仁（とうにん）、牡丹皮、芍薬から構成され、抗うつ血、血行改善、血腫吸収、鎮痙などの作用が、いずれも多く報告されており^{8,9)}、臨床においても効果が証明されつつある。

今回の八味地黄丸単独・紅参併用比較試験に関しては、不眠、全般的症状など一部自覚症状に推計学的有意の併用効果、傾向をみたものの、多くの自覚症状については有意差を認めえなかった。対象とした患者の原疾患、愁訴、年齢などがバラエティーに富んでいたことと無関係とはいえない。

当帰芍薬散単独・紅参併用比較試験に関しては、関節・筋こわばり、肩こり、手足の冷え、めまい、立ちくらみなどの比較的多くの自覚症状に推計学的有意に併用効果を観察した。単一施設、単一疾患、女性のみ、比較的狭い年齢の対象に限定していることも、一定の結果が現れやすいことに結びついた可能性がある。

さらに桂枝茯苓丸単独・紅参併用比較試験に関しては、全般的症状、心悸亢進、食欲不振、めまい、手足の冷え、関節・筋こわばり、腰痛などの広範囲の自覚症状に関して推計学的有意差を認めることができた。同じく単一施設、比較的狭い疾患群を対象にしたことのほか、代表的駆瘀血剤・活血化瘀剤とされる桂枝茯苓丸に、同じく末梢循環改善、血液凝固抑制作用をもつ紅参を配合したことが相互により方向に作用した可能性も否定できない。

すでに金子らが二重盲検法で八味地黄丸と正官庄高麗紅参との併用効果について検討し、上記と同様の効果を報告しており¹⁰⁾、黄連解毒湯と正官庄高麗紅参との長期併用効果についても併用の優位性を報告している¹¹⁾。また血行力学的にも証明した¹²⁾。山口武典、尾前照雄ら¹³⁾は、16多施設での脳血管障害後遺症90例における自覚症状に関して、任意振り分けによるオープン試験を行い、黄連解毒湯、正官庄高麗紅参の単独と併用の群間比較を行った。その結果、併用は冷感、しびれ感、自覚症状全般にお

いて有意の優位性を認めた。

荻田らが、更年期障害について当帰芍薬散に正官庄高麗紅参併用¹⁴⁾の優位性を、慢性肝炎(C型)についても小柴胡湯、正官庄高麗紅参単独と併用^{15,16)}について併用の優位性を報告した。

結 語

延べ4施設通院中の21の自覚症状群のいずれかを有する89症例において、漢方方剤である八味地黄丸(40例)、当帰芍薬散(22例)、桂枝茯苓丸(27例)のいずれかの単独投与期間(4週間)と正官庄高麗紅参末の併用期間(4週間)での、自覚症状の有用数(改善数-悪化数)、有用率ならびに有用の程度、すなわち有用度(改善度-悪化度)、有用度比などをパイロット的臨床試験として比較した。その結果、これらの漢方方剤、八味地黄丸(1)、当帰芍薬散(2)、桂枝茯苓丸(3)いずれかの単独投与に比し、正官庄高麗紅参末併用が、(1)では各種疾患男女患者で不眠、全般的症状について、(2)では対象の慢性関節リウマチ女性患者で関節・筋こわばり、肩こり、手足の冷え、めまい、立ちくらみについて、(3)では高脂血症、糖尿病などの男女患者で全般的症状、心悸亢進、食欲不振、めまい、手足の冷え、関節・筋こわばり、腰痛の広範囲の自覚症状に関して、推計学的に有意に優っていることを示した。また(2)における両期間で比較しえた19の自覚症状での平均有用率、平均有用度ともに、併用が単独投与に比べ顕著な有意差をもって優っていた。これらの成績を説明しうる基礎・臨床成績について言及した。

【謝 辞】 著者らは、本試験研究に指導助言を賜りました故山村雄一大阪大学総長と、試験薬剤・試験費用を提供支援された薬用人参研究会ならびに日韓高麗人参(株)社長陳崑霖氏、プロトコール作成等を担当された寒川慶一氏に心から謝意を表します。

文 献

- 1) 熊谷朗(編). 薬用人参95. 東京: 共立出版;

- 1995.
- 2) 山村雄一, 熊谷朗 (監修). 薬用人参89. 大浦彦吉, 奥田拓道, 森澤成司, 山本昌弘 (編). 東京: 共立出版; 1989.
 - 3) 熊谷朗, 大浦彦吉, 奥田拓道 (編). 薬用人参85. 東京: 共立出版; 1985.
 - 4) 大浦彦吉, 熊谷朗, 柴田承二, 高木敬次郎 (編). 薬用人参—その研究と進歩. 東京: 共立出版; 1983.
 - 5) 金子仁ほか. 臨床と研究 1979; 56: 2236.
 - 6) 有地滋ほか. 基礎と臨床 1979; 13: 2055.
 - 7) 山本昌弘, 植村泰三, 中間慧, 上宮正直ほか. 基礎と臨床 1983; 17: 1997-2014.
 - 8) 伊藤良, 山本巖 (監修). 中医処方解説. 神戸中医学研究会 (編著). 東京: 医歯薬出版; 1982.
 - 9) 山田光胤, 丁宗鉄 (監修). 生薬ハンドブック. 東京: (株) ツムラ学術部; 1984.
 - 10) 金子仁ほか. Ther Res 1989; 10: 275.
 - 11) 金子仁ほか. Ginseng Rev 1991; 12: 89-93.
 - 12) 金子仁. 薬用人参 95. 共立出版; 1995. p.111-25.
 - 13) 山口武典, 尾前照雄. 薬用人参 95. 共立出版; 1995. p.6-18.
 - 14) 寒川慶一, 荻田幸雄. 薬用人参 95. 共立出版; 1995. p.146-58.
 - 15) 溝口靖紘ほか. Ginseng Rev 1991; 11: 653.
 - 16) 山本昌弘. 第6回国際人参シンポジウム記録. ソウル: 1993. p.57-60.

Multicenter Clinical Trials on the Improving Effect of Panax Ginseng in Addition to 3 Traditional Formulae as Hachimi-jiou-gan, Touki-shakuyaku-san or Keishi-bukuryou-gan in Patients with Various Complaints

Masahiro Yamamoto¹⁾, Eiji Takahashi²⁾, Masato Ozawa³⁾, Sanpei Nakata⁴⁾, Sumiki Yamamoto⁴⁾, Aizan Hirai⁵⁾, Yasushi Tamura⁵⁾, Nobuhiro Morisaki⁵⁾, Masaki Shinomiya⁵⁾, Koji Shirai⁵⁾, Yasushi Saitoh⁵⁾, Hideichi Makino⁵⁾, Sho Yoshida⁵⁾, Hiromi Katoh⁶⁾, Saburo Yano⁶⁾ and Akira Kumagai⁷⁾

¹⁾ Nissay Life Saiseikai Foundation Nissay Hospital

²⁾ Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Dentistry

³⁾ Iwate Prefectural Ichinohe Hospital

⁴⁾ Rheumatic Center, Matsuyama Red Cross Hospital

⁵⁾ Department of Internal Medicine II, Chiba University School of Medicine

⁶⁾ Department of Internal Medicine I, Toyama Medical and Pharmaceutical University School of Medicine

⁷⁾ Toyama Medical and Pharmaceutical University

Subjects and Methods : The efficacy of administration with either of 3 Kampo formulae and those with additional administration of Korean Red Ginseng Powder (KRG), were compared in totally 89 outpatients with any of various complaints in 4 hospitals in Japan, as a pilot clinical trials. Series (1) : In 40 cases, male and female, with various diseases, single administration of Hachimi-jiou-gan for 4 weeks, were followed by the combined administration of KRG for 4 weeks. Series (2) : In 22 cases of female with chronic rheumatoid arthritis, single administration of Touki-shakuyaku-san, were followed by the combined administration of KRG for the same periods. Series (3) : In 27 cases of both sexes with hyperlipidemia, diabetes mellitus, etc., the same with single Keishi-bukuryou-gan, were followed by the combination with KRG. Useful number (improved number minus aggravated number), ratio of useful number/total number, useful degree (improved degree minus aggravated degree) was calculated according to changed steps, and ratio of useful degree/unchanged, were determined in each study.

Results : Comparing with the single administration of either of 3 Kampo formulae, the

combined administration of KRG was superior in insomnia, general condition, etc. in series (1), in joint-muscle stiffness, shoulder tension, coldness in the extremities, vertigo, postural dizziness, etc. in series (2), and general condition, palpitation, anorexia, vertigo, coldness in the extremities, joint-muscle stiffness, lumbar pain, etc. in series (3).

It was noted that in series (2), the mean ratios of useful number/total number and the mean ratios of useful degree/unchanged were strikingly high in the combined administration period, in comparison with those in the single administration period, as to 19 kinds of complaints which could be compared.

< 1999年9月20日 受稿 >