

水毒の診断補助および柴胡剤の効果予測に関する客観的指標の探索

村上, 綾

<https://hdl.handle.net/2324/1931860>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



水毒の診断補助および 柴胡剤の効果予測に関する客観的指標の探索

(分野名) 臨床育薬学分野 (学籍番号) 3PS14018E (氏名) 村上 綾

【目的】

漢方は経験的・伝統的に用いられてきた伝統医学であるため、①五感に頼る診断方法は客観性に欠けること、②経験が浅い、あるいは専門外の医師や薬剤師にとっては漢方薬の選択が難しいこと、③有効性や安全性に関する科学的根拠が不十分であることなどが指摘されている。そこで臨床薬学の観点から医師や薬剤師のための診断補助の探索を目的とし、水毒の鑑別および柴胡剤が有効である患者を予測するための指標の検討を行った。

漢方医学的病態である水毒は、水の過剰や偏在であると考えられている。水毒の診断には、振水音（腹部を軽く叩き、胃や腸の水が振水する音を確認する方法）および浮腫（指で押した後の皮膚の圧痕を確認する方法）があるが、経験が浅い場合は容易ではない。診断補助として自覚症状やレントゲン撮影の有用性が報告されているが、指標として不十分である。近年、微弱な電流を流すことで筋肉量、体脂肪率などの体成分を測定する生体電気インピーダンス法が広く臨床で用いられている。非侵襲的で測定時間が短いことから患者負担が少ない分析方法である。そこで漢方外来を受診した初診患者を対象に後ろ向き研究を行い、水毒鑑別のための予測因子の探索を目的として、医師によって水毒（振水音群および浮腫群）と診断された患者および水毒ではない患者（非水毒群）における初診時の体成分を比較した^[1]。

柴胡は抗ストレス作用、抗炎症作用などをもつ生薬であり、柴胡を含む漢方方剤群を柴胡剤とよぶ。柴胡剤は神経症や不眠症など自律神経失調が強く疑われる患者に用いられている。しかし、柴胡剤が有効である患者と有効でない患者をあらかじめ見分けることは困難である。また、心拍データを利用して自律神経機能を数値化する非侵襲的な方法として心拍変動解析が知られている。柴胡剤の服用によって自律神経機能バランスが改善することが心拍変動解析によって明らかにされているが、柴胡剤が有効な患者の自律神経機能における特徴は明らかになっていない。そこで心拍変動解析を用いて柴胡剤の効果予測となる指標を探索することを目的とし、柴胡剤が有効であった症例と無効であった症例の周波数成分を比較することで自律神経機能の違いを評価した^[2]。

【方法】

1. 水毒の診断補助のための体成分分析装置および問診表の有用性について

2010年6月から2015年8月の期間に九州大学病院漢方外来を受診した20歳以上の初診患者を対象に後ろ向き調査を行った。カルテに基づき、初診時に医師によって他覚的な振水音が認められていた患者および他覚的な圧痕を伴う下腿浮腫が認められていた患者を水毒群、どちらの所見も無かった患者を非水毒群に分類した。当院では初診患者全員に対し、体成分分析装置による体成分の測定および問診表に

よる自覚症状の確認を行っている。体成分の測定は、体脂肪率、細胞外水分率（上肢、体幹、下肢）、内臓脂肪レベル、BMI (body mass index)、および筋肉量指数（上肢、体幹、下肢）の9項目である。細胞外水分率とは細胞外水分量を体水分量で除した値であり、内臓脂肪レベルとは内臓脂肪断面積 (cm²) である。また、問診票は精神症状および身体症状に関する質問 231 問からなり、全て5段階評価で回答を得ている。対象患者の初診時における体成分値および自覚症状をカルテより抽出し、それぞれロジスティック回帰分析を用いて非水毒群との比較を行った。また、抽出された項目について ROC 解析を行い、水毒鑑別のためのカットオフ値を算出した。

2. 柴胡剤の効果予測のための心拍変動解析を用いた指標の探索

2008 年 1 月から 2013 年 6 月の期間に九州大学病院漢方外来を受診した 20 歳以上の初診患者のうち、患者の主訴から自律神経失調であると医師によって判断され、漢方治療開始前にホルター心電図を装着した 214 名を対象に後ろ向き調査を行った。カルテに基づき初診時に柴胡剤が処方された患者を抽出し、およそ 2 週間の服用後に患者の主訴から症状改善ありと医師が判断したものを有効群、改善がみられなかったものを無効群とした。対象患者の心拍データから心拍変動解析を用いて自律神経機能を数値化した。人の心拍リズムは一定ではなく、RR 間隔を時系列にプロットし周波数解析を施すと、変動が速い波（高周波数）と遅い波（低周波数）に分類することができる。高周波領域から HF (High Frequency)、LF (Low Frequency)、VLF (Very Low Frequency)、ULF-1 (Ultra Low Frequency) および ULF-2、全てを合計した総領域成分を TF (Total Frequency) として抽出した。本研究は異なる患者群同士の比較であるため、個人差を考慮して患者個人の TF に対する割合を評価対象とした。2 群間の周波数成分の比較にはウィルコクソンの順位和検定を用い、有意差が得られた項目について ROC 解析を用いてカットオフ値、感度、特異度および曲線下面積を算出した。

【結果】

1. 水毒の診断補助のための体成分分析装置および問診表の有用性について

振水音群 29 名（男性 5 名、女性 24 名）、浮腫群 20 名（男性 8 名、女性 12 名）、非水毒群 180 名（男性 80 名、女性 100 名）であった。振水音は女性で有意に多く (OR: 2.40, 95% CI: 1.02-5.63, $p < 0.05$, χ^2 検定)、浮腫は有意な男女差を認めなかった (OR: 1.92, 95% CI: 0.65-5.68, $p = 0.17$, χ^2 検定)。男性患者が少なく、体成分には性差があるため本研究では女性のみを解析の対象とした。振水音群および浮腫群の体成分パラメータをそれぞれ非水毒群と比較した結果、振水音群では体脂肪率、内臓脂肪レベル、BMI、上肢・体幹筋肉量指数がいずれも有意に低く、浮腫群では下肢筋肉量指数が有意に高かった。さらに ROC 解析より、振水音予測では内臓脂肪レベル 5.4、体脂肪率 27.8 %、BMI 19.2 kg/m²、体幹筋肉量指数 6.5 kg/m² および上肢筋肉量指数 1.1 kg/m²、浮腫予測では BMI 21.4 kg/m²、下肢筋肉量指数 4.8 kg/m² のカットオフ値が得られた（表 1）。自覚症状の検討では、振水音群では「手足が冷える」、「皮膚がかさかさになる」「冬は電気毛布、カイロなどが必要」を含む 5 項目の自覚症状が有意に高かった。浮腫群においては「朝、手や関節、体のこわばることがある」が有意に高かった。

表 1. 水毒鑑別のための体成分におけるカットオフ値

	カットオフ値	感度(%)	特異度(%)	AUC
振水音群				
体脂肪率(%)	27.8	84	35	0.78
BMI (kg/m ²)	19.2	68	24	0.78
内臓脂肪レベル	5.4	68	90	0.80
体幹筋肉量指数 (kg/m ²)	6.5	88	55	0.71
上肢筋肉量指数 (kg/m ²)	1.1	44	20	0.67
浮腫群				
下肢筋肉量指数 (kg/m ²)	4.8	62	21	0.68

筋肉量指数＝筋肉量/身長²

AUC：area under the curve, 面積下曲線

2. 柴胡剤の効果予測のための心拍変動解析を用いた指標の探索

有効群 35 名（男性 8 名、女性 27 名）および無効群 33 名（男性 6 名、女性 27 名）であった。男性患者が少なく、心拍変動には性差が認められることから女性のみを対象とした。どちらも平均年齢 50 歳、平均 BMI 21 kg/m²、柴胡剤の平均服用日数 2 週間、柴胡の平均服用量 6 g/day であり、両群で有意な差はみられなかった。心拍変動解析を比較した結果、有効群は無効群に対して有意に VLF/TF が高く、ULF-1/TF は低かった。さらに ROC 解析より得られたカットオフ値は ULF-1/TF 0.24、VLF/TF 0.35 であり、曲線下面積はともに 0.71 であった（表 2）。

表 2. 柴胡剤の有効患者鑑別のためのカットオフ値

	カットオフ値	感度(%)	特異度(%)	AUC
ULF-1/TF	0.24	78	56	0.71
VLF/TF	0.35	63	78	0.71

AUC：area under the curve, 面積下曲線

【考察】

1. 水毒の診断補助のための体成分分析装置および問診表の有用性について

振水音群においては「内臓脂肪レベル 5.4 以下」が感度、特異度から最も有用な予測因子であると考えられる。一方、上肢筋肉量指数の感度、特異度は低く、予測因子として有用でないと判断した。内臓脂肪レベルが低いことは、内臓を支持する脂肪が少ないことを意味し、下垂気味の胃であると考えられる。さらに、腹筋を含む体幹筋肉量が少ないことは軟弱で薄い腹力であると考えられる。したがって振水音は、胃下垂が認められ、低緊張性の腹力を有する痩せ気味の患者に多いと予測される。浮腫群において、下肢筋肉量指数との関連が示唆されたが、感度や特異度が低く、さらなる検討が必要である。今回、水毒の予測因子を体成分と問診表から抽出できたことは、水毒の客観的な指標の確立に貢献でき

ると考えられる。例えば「内臓脂肪レベルが 5.4 以下」で「体幹筋肉量指数が 6.5 以下」の患者は振水音を呈しやすいとの見解があれば、診断経験の浅い医師への診断補助となるだけでなく、よりの確に証をとらえることができるため、漢方薬の適正使用につながることを期待される。

2. 柴胡剤の効果予測のための心拍変動解析を用いた指標の探索

柴胡剤が有効となる患者の予測因子として「ULF-1/TF 0.24 以下」または「VLF/TF 0.35 以上」が示唆された。貝沼らは、陽証方剤が有効であった患者と陰証方剤が有効であった患者を比較し、陰証方剤の有効群は ULF-1 が有意に低いことを報告している^[3]。柴胡剤は神経過敏や炎症反応のある陽証患者に処方される方剤であり、今回、柴胡剤有効群の ULF-1 が低かったことは以前の我々の知見と一致する結果である。したがって、本研究での柴胡剤無効群は、陰証方剤が有効である症例であった可能性が考えられる。一方、安静時の VLF 増加は交感神経活動の増加を意味し、身体活動やストレス反応と関係があることが知られている。柴胡剤有効群の患者は無効群に比べてより強いストレスを感じており、自律神経バランスが乱れた状態であったと推測される。今回、柴胡剤の効果予測因子を HRV 解析から抽出できたことは、個々の手技に頼らない効果予測指標の確立という点で非常に有用であると考えられる。今後、心拍変動解析が診断経験の浅い医師への診断補助となるほか、柴胡剤の適正処方および適正使用につながることを期待される。

漢方は伝統的・経験的な先人の知恵であり、漢方の持つ良い点は理解するべきである。しかしながら西洋医学からの批判に応え、信頼を得るためには、数値化して根拠を示すなど、客観性を持たせる必要がある。したがって本研究で得られたいくつかの指標は、漢方医学的病態を西洋医学手法によって客観的に表したものである。これは、患者の病態を客観的に把握するために有用であること、漢方経験が浅い医師や薬剤師の判断を標準化でき、漢方薬を選択する際の補助的な指標になりうる可能性を示唆するものである。本研究結果が、漢方医学の一層の理解と発展の一助となることを望む。

【発表論文および引用文献】

1. BMC Complementary and Alternative Medicine (2016) 16-405, 1-9. (平成 29 年 10 月 22 日) に発表済み
2. Research & Reviews in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (2016) 5-4, 1-8.
(平成 29 年 10 月 27 日) に発表済み
3. Kainuma M et al., Circulation Journal. (2014) 78-8, 1924-1927.