

甲状腺中毒症に伴う動悸および精神症状に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の後方視的研究

医療法人社団 愛心会 なんぶ甲状腺クリニック(広島県) 楠部 潤子

甲状腺中毒症は体内に甲状腺ホルモンが増加する状態であり、患者は多汗、動悸、不眠などの症状に悩まされる。柴胡加竜骨牡蛎湯は、高血圧の随伴症状(動悸、不安、不眠)、神経症の適応をもつ漢方薬である。今回、甲状腺中毒症に伴う動悸および精神症状に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の有用性について後方視的に検討したところ、イライラをはじめとする自覚症状の改善がみられた。投与開始後比較的早期から症状を改善できる可能性があり、患者のQOL向上に寄与する治療選択肢であることが示唆された。

Keywords 柴胡加竜骨牡蛎湯、甲状腺中毒症、動悸、精神症状

はじめに

甲状腺中毒症は体内に甲状腺ホルモンが増加することで、多汗、動悸、頻脈、易疲労、手指振戦、不眠などの症状が出現する状態である。甲状腺中毒症の原因として、バセドウ病に代表される甲状腺が甲状腺ホルモンを過剰に産生する場合と、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎などによる甲状腺が破壊されて甲状腺内に貯蔵された甲状腺ホルモンが血液中に漏れ出す場合が挙げられる¹⁾。バセドウ病の治療は一般的に抗甲状腺薬による薬物療法が選択されるが、甲状腺ホルモン値の改善には数ヵ月を要することが多いため、患者が症状の改善を実感できるまでに時間がかかる場合がある。一方、亜急性甲状腺炎や無痛性甲状腺炎による甲状腺中毒症では、甲状腺ホルモン値は数ヵ月で自然に正常化することから、基本的には積極的な治療は行われず経過観察される。このため、その間患者は甲状腺中毒症の症状に悩まされる。

柴胡加竜骨牡蛎湯は、高血圧の随伴症状(動悸、不安、不眠)、神経症の適応をもつ漢方薬である。甲状腺中毒症でみられる動悸や精神症状に対しても有用と考えるが、報告はほとんどない。そこで、甲状腺中毒症に伴う動悸および精神症状に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の有用性について後方視的に検討した。

対象と方法

2020年1月～2021年2月の間、当院で甲状腺中毒症と診断され、動悸および精神症状を訴えた20歳以上の患者

のうち、クラシエ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス細粒もしくはエキス錠を投与した46例中、柴胡加竜骨牡蛎湯の服薬状況が良好かつ他の漢方薬を服薬していなかった38例を有効性解析対象とした。

調査項目は、動悸、顔のほてり、発汗、不眠、イライラ、憂うつ²⁾の自覚症状および脈拍数を投与開始日、2週後、4週後、6週後、8週後の値で検討した。自覚症状の評価にはNRS(Numeric Rating Scale)を使用した。また、治療期間中のFT4、FT3、TSHの血液検査値を調査した。

本研究は、広島県医師会臨床研究倫理審査委員会の承認(承認番号:広島倫-0009)を得て実施し、対象者にはオプトアウト³⁾を利用し研究への参加を拒否できる機会を保障した。

データは平均値±標準偏差として示した。統計解析は、EZ^R²⁾を使用し、Holm法で検定を行った。p<0.05の場合に統計的に有意であるとした。

結果

対象患者の患者背景を表に示す。原疾患は、バセドウ病35例、亜急性甲状腺炎2例、甲状腺中毒症1例(原因不明)であった。バセドウ病は全例で抗甲状腺薬を併用しており、使用薬剤はチアマゾール34例、プロピルチオウラシル1例であった。

自覚症状のNRS(図1)のうち、イライラは開始時5.2±2.9、投与2週後2.8±2.4、4週後2.7±2.3、6週後2.5±1.8、8週後1.6±1.5と経時的に有意な低下がみられた。動悸は開始時5.2±2.8、投与2週後3.5±2.6、4週後2.6±

2.3、6週後2.0±1.8、8週後1.7±1.6、発汗は開始時5.7±3.1、投与2週後3.1±2.8、4週後2.4±2.0、6週後2.3

表 患者背景

有効性解析対象	38例
年齢	40.0±12.8歳(21~77歳)
性別	男性：10例 女性：28例
BMI	20.6±3.1
1日投与量	6g：34例 18錠：3例(1例は21日目より3gに変更) 12錠：1例
投与期間	64.2±41.5日
原疾患	パセドウ病：35例 亜急性甲状腺炎：2例 甲状腺中毒症：1例(原因不明)
併用薬剤	あり：37例 なし：1例 (重複あり) チアマゾール：34例 ピソプロロールフルマ酸塩：17例 ヨウ化カリウム：7例 ピラスチン：3例 ロペラミド塩酸塩：1例 エソゾピクロン：1例 プロピルチオウラシル：1例 ウルソデオキシコール酸：1例 ロキソプロフェンナトリウム水和物：1例 レバミピド：1例 プレドニゾン：1例 エソメプラゾールマグネシウム水和物：1例 アテノロール：1例 デスロラタジン：1例

±2.3、8週後1.8±1.9であり、それぞれ4週後より有意な低下を認めた。憂うつは開始時4.0±2.8、投与2週後2.5±2.2、4週後2.5±2.3、6週後2.0±1.6、8週後1.4±1.2、顔のほてりは開始時3.3±2.9、投与2週後1.9±2.0、4週後1.5±2.0、6週後1.4±1.5、8週後1.1±1.4、不眠は開始時4.7±3.3、投与2週後3.5±3.0、4週後2.5±2.2、6週後2.6±2.6、8週後1.7±1.6であった。顔のほてりと不眠については有意差を認めなかったが、経時的な低下傾向がみられた。

脈拍数(図2：次頁参照)は、開始時105.8±25.0回/分、投与2週後91.9±20.2回/分、4週後86.0±16.3回/分、6週後85.8±14.0回/分、8週後88.1±16.3回/分であった。開始時は頻脈とされる100回/分以上であったが、投与2週以降減少し、100回/分未満となった。

甲状腺ホルモンのFT4、FT3も経時的に有意な低下がみられた(data not shown)。

柴胡加竜骨牡蛎湯を投与した46例において、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、下痢3例、肝機能障害2例、軟便1例、胃腹部膨満1例、皮疹1例(重複症例あり)を認めたが、いずれも重篤なものではなく、柴胡加竜骨牡蛎湯の投与を中止することで速やかに軽快した。

図1 自覚症状(NRS)

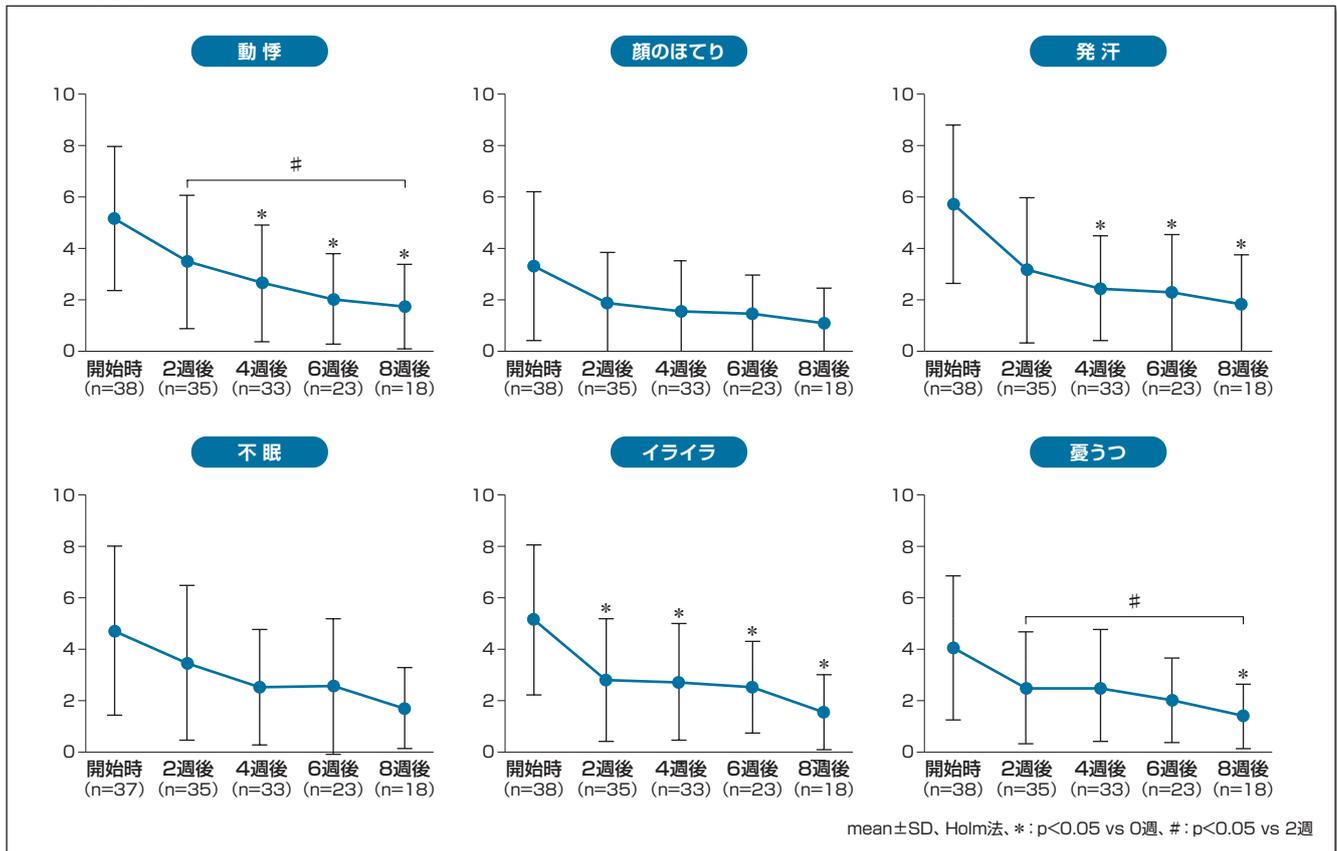
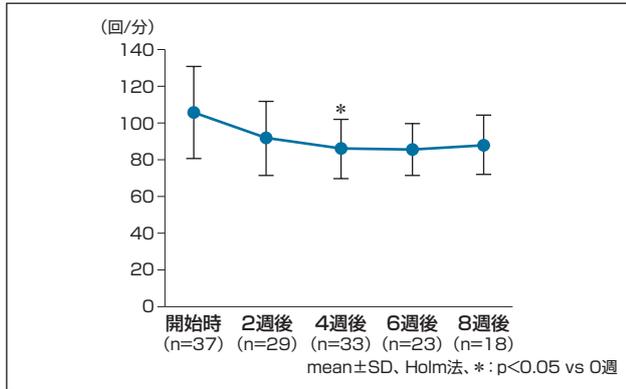


図2 脈拍数



考察

本研究では、甲状腺中毒症に伴う動悸および精神症状に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の有用性について後方視的に検討した。自覚症状のうち、投与開始時の症状が比較的強かったイライラ、動悸、発汗は2週後ないし4週後から有意な改善がみられたが、その他の症状も経時的な改善傾向が認められた。バセドウ病では抗甲状腺薬による治療が一般的に第一選択となるが、同治療により甲状腺機能が正常化するまでには数ヶ月要することが多く、患者が症状の改善を実感できるまでに時間がかかる場合がある。また、亜急性甲状腺炎や無痛性甲状腺炎では自然軽快するまで数ヶ月の間は基本的に無治療で経過観察とされるため、その間患者は甲状腺中毒症状に悩まされる。今回、投与2週後ないし4週後という比較的早期からイライラ、動悸、発汗などの症状の改善がみられたことから、従来は甲状腺中毒症が改善するまで経過観察をするしかなかったこれらの症状も、柴胡加竜骨牡蛎湯を用いることで、より早期に改善させることができるようになって考えられた。柴胡加竜骨牡蛎湯の効果発現について、治療に難渋した精神症状の強い更年期障害患者に対して投与後速やかに奏効した症例が報告されており³⁾、甲状腺中毒症においても投与開始後早期から患者のQOL向上に寄与できる可能性がある。

矢数道明は柴胡加竜骨牡蛎湯の目標として、「上衝、心気亢進、不眠、煩悶等の症状があり、驚きやすく、あるいはいらいらして怒りやすく、気分が変わりやすく、落ち着きを欠き、甚だしいときは狂乱・痙攣等の症状を呈する」と述べている⁴⁾。多彩な精神神経症状を呈する場合によく用いられ、各種精神神経系疾患に応用されているほか、婦人科系疾患にも使用されている。更年期の不定愁訴症候群13例に投与し、Kuppermanの更年期指数が正常化したという報告⁵⁾や、精神神経症状を第一主訴とした更年期障害12例に対して著効

8例であったとの報告⁶⁾があり、柴胡加竜骨牡蛎湯は内分泌系の影響による症状に対しても有効であることが窺える。

本研究において動悸の改善がみられたが、循環器系疾患でも高血圧や動悸に用いられており、交感神経の活動亢進を抑制することで症状を抑制することが基礎研究で確認されている⁷⁾。また、心悸亢進を訴える患者19例に投与し、9例で自覚症状が改善したとの報告がある⁸⁾。心悸亢進は患者の自覚症状であり、鼓動が大きく聴こえる感じや脈が速くなる感じなどを訴えるが、心電図上は異常がない場合がある。甲状腺中毒症においても、脈拍数に異常がみられない患者が動悸を訴える場合があることから、柴胡加竜骨牡蛎湯はβブロッカーなどの適応とならない動悸に対する治療選択肢の一つとなる可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。後方視的研究かつ単群での検討であり、併用薬の制限を設けていない。今回、バセドウ病のすべての患者で標準治療の抗甲状腺薬を使用し、頻脈の強い患者に対してはβブロッカーであるピソプロロールフマル酸塩を使用していた。このため、甲状腺ホルモン値や脈拍数の改善はこれらの薬剤の効果によるものと考えられ、柴胡加竜骨牡蛎湯単独での効果の程度については確認できていない。柴胡加竜骨牡蛎湯の効果をより詳細に評価する方法として、治療介入を行わない亜急性甲状腺炎や無痛性甲状腺炎での検討が望ましいと考えるが、症例自体がそれ程多くないため、症例の集積に時間がかかる難点がある。

今回、動悸および精神症状を訴える甲状腺中毒症患者に対して、柴胡加竜骨牡蛎湯の投与によりイライラをはじめとする自覚症状の改善がみられた。比較的早期から症状を改善できる可能性があり、患者のQOL向上に寄与する有用な治療選択肢であることが示唆された。

【参考文献】

- 1) 深田修司: 甲状腺疾患診療のテキスト. 日本医事新報社, 67-68, 2019
- 2) Kanda Y.: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 48: 452-458, 2013
- 3) 秋元義弘: 精神症状の強い更年期障害に柴胡加竜骨牡蛎湯が奏効し、効果の定量が可能であった2例. 漢方医学 24: 28-28, 2000
- 4) 矢数道明: 臨床応用漢方処方解説. 創元社 162-167, 1966
- 5) 玉舎輝彦 ほか: 不定愁訴症候群、特に更年期障害に対する漢方剤(柴胡桂枝乾姜湯、加味逍遙散、柴胡加竜骨牡蛎湯)の有用性の検討. 日東医誌 44: 333-343, 1994
- 6) 田中哲二: 精神神経症状を主訴とする更年期障害12例に対する柴胡加竜骨牡蛎湯著効例の内分泌学的検討. 漢方医学 27: 65-68, 2003
- 7) 横瀬友好 ほか: 情動ストレスによる血圧上昇に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の効果. 漢方と最新治療 15, 153-159, 2006
- 8) 日下美穂 ほか: ツムラ柴胡加竜骨牡蛎湯の心悸亢進に及ぼす効果とその作用機序に関する検討. 臨床と研究 68, 3881-3884, 1991