

子ども虐待に伴う PTSD 薬物療法における漢方薬の有効性に関する研究 —桂枝加芍薬湯・四物湯に関する二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験—

山村淳一、野村和代、杉山登志郎
浜松医科大学医学部児童青年期精神医学講座

<要 旨>

子ども虐待に伴ういわゆる複雑性トラウマは、単純な PTSD とは全く異なった病態であり、治療的には極めて難治性であることが知られている。また、自閉症独自の記憶の病理であるタイムスリップ現象は、広汎性発達障害における独自の意識の在り方に関連した記憶の病理現象であるが、病態としてはトラウマ性のフラッシュバックとほぼ同一の現象である。本研究では、複雑性トラウマを呈する被虐待児およびタイムスリップ現象を呈する高機能広汎性発達障害児において、漢方薬、特に桂枝加芍薬湯と四物湯の有効性を検討した。具体的には、1) 関連医療機関に入院していた高機能広汎性発達障害患児で投与群 25 名と非投与群 25 名の入院時の情緒と行動の尺度(子どもの行動チェックリスト親用:CBCL)を比較し、後方視的にその改善度を比較した。2) また、被虐待の既往を持つあるいは臨床的にタイムスリップ現象が認められる 12 歳以上 18 歳以下の被虐待児 15 例と高機能広汎性発達障害患児 15 例に、桂枝加芍薬湯と四物湯の実薬錠剤とプラセボ錠剤を用いて、ダブルブラインド・クロスオーバーの手法による薬物療法を行い、効果判定を心理学的指標によって行った。結果としては、1) 投与群では、統制群と比べて、T7: 非公的行動、T8: 攻撃的行動、T 外向得点においても、有意に改善が認められた。2) 現在、集まった治験対象者は 30 名に達しておらず、最終的な統計解析は行えていないが、いくつかの症例で有効な結果が得られた。今後は、更に治験参加者を集め、より有効なデータを得て、漢方薬のトラウマ及び発達障害臨床への効果を立証していく予定である。本研究によって漢方薬を科学的論拠により PTSD 治療に用いる事が出来るようになることを確信している。

<キーワード>

子ども虐待・心的外傷後ストレス障害 (Posttraumatic Stress Disorder: PTSD)・フラッシュバック・広汎性発達障害 (Pervasive Developmental Disorders: PDD)・タイムスリップ現象・漢方薬・桂枝加芍薬湯・四物湯

【はじめに】

子ども虐待に伴ういわゆる複雑性トラウマは、単純な PTSD とは全く異なった病態であり、解離の有無によって二型分けすることは臨床的には極めて困難で、解離反応だけでなく、同時に激しいフラッシュバックと過覚醒も認められる。また治療的には極めて難治性であること

が知られている。われわれは子ども虐待の症例 1000 例余りの治療経験の中で、成人の病態に比べ、多岐的診断が可能な複雑な臨床像を呈する事、さらにフラッシュバックが様々な精神症状及び問題行動の引き金となっており、フラッシュバックへの治療が要である事を知った¹⁾。

これまで健常児に生じたトラウマ性フラッシュバックには、薬物療法として選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: SSRI) が用いられてきた²⁾。しかし、被虐待児において気分変動を示す児童が少なからず認められるため³⁾、SSRI の使用は非常に慎重になされる必要がある。さらに、われわれは自閉症独自の記憶の病理であるタイムスリップ現象を初めて記載した⁴⁾。このタイムスリップ現象は、広汎性発達障害における独自の意識の在り方に関連した記憶の病理現象であるが、病態としてはトラウマ性のフラッシュバックとほぼ同一の現象である。またわれわれは子ども虐待臨床の中で、子ども虐待と発達障害とが複雑に絡み合うことを知った¹⁾。

一方で神田橋は PTSD への薬物療法として桂枝加芍薬湯と四物湯の有効性を見いだした⁵⁾。われわれも被虐待の既往を持つ児童青年に用い有効な印象を得た。さらにタイムスリップ現象を呈する児童青年期の広汎性発達障害に試用し、有効であると考えた。世界的には漢方薬は補助的に用いられたとき、その有効性が幾つかの科学的な検証で確かめられている⁶⁾⁷⁾。

したがって、われわれのリサーチクエストンは、複雑性トラウマを呈する被虐待児およびタイムスリップ現象を呈する高機能広汎性発達障害児において、漢方薬、特に桂枝加芍薬湯と四物湯は有効か、と言うものである。

【方 法】

1) 桂枝加芍薬湯と四物湯服用患児の後方視的検討

我々の関連医療機関である、あいち小児保健医療総合センター心療科病棟に入院した患児

のうち、桂枝加芍薬湯と四物湯を服用した 25 名と服用していない 25 名の入院時と退院時の CBCL データを比較し、統計学的検討を加えた。

2) 桂枝加芍薬湯と四物湯の実薬錠剤とプラセボ錠剤を用いたダブルブラインド・クロスオーバー試験

対象は、被虐待の既往を持つ 12 歳以上 18 歳以下の患児、および臨床的にタイムスリップ現象が認められる 12 歳以上 18 歳以下の高機能広汎性発達障害患児である。この対象に、桂枝加芍薬湯と四物湯の実薬錠剤とプラセボ錠剤を用いて、ダブルブラインド・クロスオーバーの手法による薬物療法の効果判定を心理学的指標によって行う。

i) 対象の選定

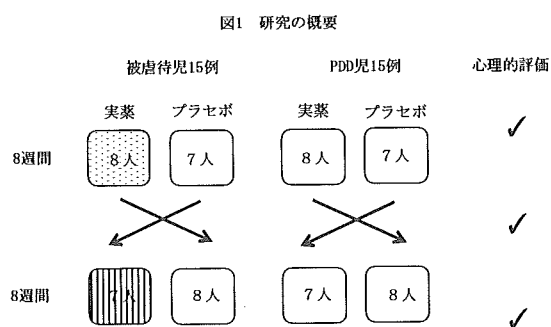
被虐待の既往を持つ児童青年：問診により、被虐待歴がある 12 歳以上 18 歳以下の受診患児に情緒と行動の尺度 (子どもの行動チェックリスト親用: CBCL)、PTSD の自己記入尺度 (出来事インパクト尺度改訂版: IES-R)、PTSD の半構造化面接 (PTSD 臨床診断面接尺度: CAPS)、および解離性尺度 (青年解離体験尺度: A-DES)、抑うつ尺度 (バールソン児童用抑うつ性尺度: DSRS-C)、知能検査 (WISC-III) を実施し、知的遅れが無く、かつフラッシュバックが日常的に認められる者を選出する。

高機能広汎性発達障害の児童青年：児童精神科医により DSM-IV-TR を用いて広汎性発達障害と診断され、上記検査を同様にを行い、知的障害が無いと判定された 12 歳から 18 歳以下の患児の中で、タイムスリップ現象が認められた患児を選定する。

ii) 漢方薬治験の実施

本人、保護者に研究の同意を得た被虐待児

15名、高機能広汎性発達障害児15名に対し、ランダムに2群分けし、ダブルブラインド・クロスオーバーの手法により、桂枝加芍薬湯と四物湯の実薬錠剤と、プラセボ錠剤の服用を8週間行う。薬剤のセットはメーカーからの提供を受ける。その後2群を交代し、さらに8週間の服用を行う。研究期間における他の薬物療法は制限無く実施する。0週目、8週目、16週目で、上記各尺度と半構造化面接を行う(図1)。



【結 果】

1) 桂枝加芍薬湯と四物湯服用患児の後方視的検討

我々の関連医療機関である、あいち小児保健医療総合センター心療科病棟に2009年4月1日から2011年3月31日までに入院した患児192名のうち、桂枝加芍薬湯と四物湯を服用した25名と服用していない25名の入院時と退院時のCBCLデータを比較した。まず、表1からも分かるように、両群に若干の男女比の違いはあるが、入院時平均年齢と入院期間に違いはない。そのような2群において、漢方薬投与群では、統制群と比べて、T7:非行的行動、T8:攻撃的行動、T外向得点においても、有意に改善が認められた(表2、表3)。これは、フラッシュバックやタイムスリップ現象が改善した結

果だと考えられる。

表1 群別の男女比、入院時平均年齢、入院期間

	投薬群(N=24)	統制群(N=25)
男性人数:女性人数	12:12	6:19
入院時平均年齢	12.04 (1.57)	10.68 (2.41)
入院期間(日数)	108.46 (54.02)	104.92 (39.45)

()内は標準偏差

表2 投薬群の入院時、退院時の平均値、標準偏差、t値

	入院時(N=24)	退院時(N=24)	t値
T1	66.46 (9.67)	59.46 (7.42)	3.04**
T2	59.54 (10.25)	55.08 (8.13)	2.03
T3	68.83 (11.20)	63.08 (7.41)	2.37*
T4	70.92 (9.35)	65.58 (7.54)	2.45*
T5	63.50 (14.15)	57.88 (10.63)	2.25*
T6	72.71 (10.52)	66.96 (9.29)	2.98**
T7	66.25 (10.14)	58.88 (9.01)	3.23**
T8	70.83 (10.44)	66.79 (8.87)	2.07*
T内向	68.42 (8.99)	63.50 (6.19)	2.49*
T外向	70.21 (8.91)	65.88 (7.97)	2.43*
T全体	76.71 (12.08)	68.58 (9.59)	3.05**

()内は標準偏差 * $p < .05$, ** $p < .01$

表3 統制群の入院時、退院時の平均値、標準偏差、t値

	入院時(N=25)	退院時(N=25)	t値
T1	63.52 (8.15)	59.52 (7.28)	3.28**
T2	55.28 (8.73)	53.44 (7.06)	0.97
T3	64.88 (8.92)	58.88 (6.96)	3.36**
T4	64.60 (8.54)	59.76 (6.93)	3.37**
T5	61.36 (11.57)	55.72 (9.41)	3.25**
T6	64.92 (7.81)	61.16 (8.52)	3.11**
T7	60.28 (10.85)	56.04 (8.50)	1.92
T8	62.60 (8.29)	60.68 (6.34)	1.12
T内向	66.20 (6.57)	61.84 (5.81)	3.39**
T外向	63.56 (7.77)	61.08 (5.43)	1.56
T全体	69.40 (10.74)	63.48 (8.56)	3.30**

()内は標準偏差 ** $p < .01$

T1: ひきこもり、T2: 身体的訴え、T3: 不安/抑うつ、T4: 社会性の問題、T5: 思考の問題、T6: 注意の問題、T7: 非行的行動、T8: 攻撃的行動

2) 桂枝加芍薬湯と四物湯の実薬錠剤とプラセボ錠剤を用いたダブルブラインド・クロスオーバー試験

現在、集まった治験対象者は30名に達しておらず、最終的な統計解析は行えていない。

現在までに治験が終了した者の代表例を以下に示す。

症例1 (表4)、17歳(高校3年生)、女兒。
 主訴：生活上の細かな困難(忘れ物が多い、スケジュール管理が出来ない、3-4ヶ月に一度自転車で転倒し怪我をするなど)、コミュニケーションの困難さ(会話の返答の内容がずれる、脈絡なく突然話し出すなど)、学業不振(家庭教師を付けても伸びない、ケアレスミスが多い、テスト中にパニックになり答案用紙が白紙)。
 現病歴：出生時以降、特に大きな問題は無く、1歳前は人見知りせず、手がかからない子だったが、音への過敏性がみられ、睡眠は不規則だった。幼児期には、親から離れたり、頻繁に迷子になる等の行動が出現した。家庭内において、虐待や不適切なしつけ等を受けることはなかったが、小学校入学後からいじめにあうようになった。両親ともに発達障害特性がある。抑うつや社会性の困難などの上記のような主訴により当科関連診療所を受診し、広汎性発達障害の診断にて治療を開始し、昔のいじめを思い出すタイムスリップ現象も認められたため、治験にも参加する事となった。ランダム割り付けにより、プラセボを8週間服用し、その後実薬を8週間服用した。

その結果は以下の通りであった。括弧内の数

値は順に0週目、8週目、16週目を表す。また、CAPS-Bは再体験症状、CAPS-Cは回避症状、CAPS-Dは覚醒亢進・過覚醒を表し、その頻度と強度を示した。いずれも数値が高い方が問題行動は大きく、抑うつが強く、PTSD症状の自己評価が高く、頻度が多く、強度が強く、解離度が高い事を示す。CBCL-T得点(66-64-57)、CBCL-内向T得点(64-57-55)、CBCL-外向T得点(51-51-44)、DSRS-C(12-13-10)、IES-R(6-12-5)、CAPS-B頻度変数(3-0-0)、CAPS-B強度変数(3-0-0)、CAPS-C頻度変数(1-1-0)、CAPS-C強度変数(1-1-0)、CAPS-D頻度変数(2-2-0)、CAPS-D強度変数(2-2-0)、A-DES(8.7-11-3)であった。ほとんどの尺度において、プラセボ服用期間の終わり、すなわち真ん中の8週目の数値で変化が無いが増悪し、実薬服用終了後の16週目、最後の時点で軽快している事が分かった。

症例2(表5)、14歳(中学3年生)、女兒。
 主訴：友人のお金を使い込んでしまう。
 現病歴：出生時以降特に大きな問題は無かったが、実母に知的障害があり、婚外子であったため、生後1週間で乳児院に預けられ、その後児童養護施設で育ち、小学2年で養子となった。児童養護施設ではひどくいじめられたようで、養子となってからは、養母に甘え、独占したが、小2-3年時は抱っこしていないとご飯が食

表4 症例1

症例1	WISC-III FIQ:123,VIQ:123,PIQ:116	CBCL-T	CBCL-内向T	CBCL-外向T	DSDS-C					
		OW	66	64	51	12				
		8W	64	57	51	13				
		16W	57	55	44	10				
		IES-R	CAPS-B頻度	CAPS-B強度	CAPS-C頻度	CAPS-C強度	CAPS-D頻度	CAPS-D強度	A-DES	
OW	6	3	3	1	1	2	2	8.7		
8W	12	0	0	1	1	2	2	11		
16W	5	0	0	0	0	0	0	3		

CAPS-B: 再体験症状 CAPS-C: 回避症状 CAPS-D: 覚醒亢進・過覚醒

表5 症例2

症例2	CBCL-T	CBCL-内向T	CBCL-外向T	DSDS-C						
	OW	72	64	75	10					
	8W	66	59	68	9					
	16W	64	57	66	10					
WISC-III	IES-R	CAPS-B頻度	CAPS-B強度	CAPS-C頻度	CAPS-C強度	CAPS-D頻度	CAPS-D強度	A-DES		
FIQ:123,VIQ:123,PIQ:116	OW	41	4	4	0	0	3	3	21	
	8W	11	1	1	0	0	3	3	2	
	16W	32	1	1	0	0	4	4	1	

CAPS-B:
再体験症状

CAPS-C:
回避症状

CAPS-D:
覚醒亢進・過覚醒

【考 察】

べられなかった。小学校時はあからさまないじめはなかったが、差別のようなものはあった。中学校に入学後、友人の文房具を借りたまま返さないことや、友人に食べ物を買ってもらうと言った問題行動が生じていた。それ以降も友人のお金を使い込んだり、万引きを繰り返し、学校から謹慎処分となったことをきっかけに当科関連診療所を受診し、反応性愛着障害、PTSD（児童養護施設でのいじめ体験から）の診断にて治療を開始し、治験にも参加する事となった。ランダム割り付けにより、プラセボを8週間服用し、その後実薬を8週間服用した。

その結果は以下の通りであった。数値やCAPSが何を表すか、また、その数値の意味は症例1と同様である。CBCL-T得点(72-66-64)、CBCL-内向T得点(64-59-57)、CBCL-外向T得点(75-68-66)、DSRS-C(10-9-10)、IES-R(41-11-32)、CAPS-B頻度変数(4-1-1)、CAPS-B強度変数(4-1-1)、CAPS-C頻度変数(0-0-0)、CAPS-C強度変数(0-0-0)、CAPS-D頻度変数(3-3-4)、CAPS-D強度変数(3-3-4)、A-DES(21-2-1)。ほぼ全ての尺度において、余り変化がないか、プラセボ服用期間の終わり、すなわち真ん中の8週目の数値で軽快し、実薬服用終了後の16週目、最後の時点でも変わらないという結果であった。これは、プラセボ効果が強い例であると思われた。

最近、漢方をはじめとした、補完代替医療の有効性が科学的にも検証され、外国語科学雑誌にも報告されるようになってきている⁷⁾⁸⁾。かつては、補完代替医療の研究において、科学的に高い水準を求められたが、米国の医療や健康面に関する研究機関(National Institute of Health: NIH)に補完代替医療部門が出来てから、実際の医療に則した、実効的な成果での評価が認められるようになり、より多くの研究結果が報告されるようになった。例えば、漢方薬の有効性を示す場合には、その構成成分である化学物質を分離同定して、その単純化合物での動物実験と臨床研究により、検証することが必要であった⁹⁾。それが、単一の化合物でなく、複数物質の集合体としての漢方薬で動物実験や臨床研究を行って、効果が見られれば、科学雑誌での報告も認められるようになった。

また、慢性疾患や精神疾患などで、有効な西洋薬が得られない場合に、補完代替医療の併用を考えることも多くなってきている。ただ、その科学的根拠が得られていないものもあり、使いづらい面も残っている。本研究に用いた、桂枝加芍薬湯と四物湯も、PTSD等への適応はなく、その根拠が無いと言うのが現状である。

このように、漢方薬をはじめとした補完代替医療の研究がしやすい環境となり、その有効性に関する科学的根拠を得なければならないと

いう状況から本研究を開始したわけである。

実際、桂枝加芍薬湯と四物湯の合剤を用いた理由は、神田橋によるエキスパートオピニオンが唯一の根拠であり⁵⁾、実際に使ってみた我々の印象からも有効であると思われたためであるが、科学的根拠に乏しかった。しかし、今回、我々の関連医療機関における後方視的検討により、オープンスタディーの結果ではあるが、初めて、本漢方薬の PTSD への有効性に関する科学的根拠が得られ、より使いやすくなったと言える。

では、なぜ、桂枝加芍薬湯と四物湯が有効なのであろうか。四物湯の効能効果は、参考症状に自律神経失調症状を伴う者という記載はあるが、月経不順、冷え性やしもやけであり、桂枝加芍薬湯の効能効果は、しぶり腹や腹痛である。これでは、PTSD に用いる根拠に乏しく、使いづらいのは明らかであろう。ただ、PTSD 患児らの交感神経は亢進しており、自律神経失調というか両者のバランスの不安定さがあると考えられ、そういう点で、四物湯が有効であることが示唆される。また、桂枝加芍薬湯の消化器系への効果が、腸でのセロトニン代謝に影響し、精神的な効果となっている可能性も考えられる。そう考えると、両合剤が PTSD に有効である可能性が示唆される。その点は、交感神経系-副交感神経系のバランス変化や腸でのセロトニン代謝等を検討することで、更なる検証を進められると考えている。

【おわりに】

発達障害臨床とトラウマ臨床との重なり合いに関して、これまで、世界レベルでも、指摘がなかった。われわれは、この両者が複雑

に絡み合うことを初めて指摘した。さらにその視点に立って見たときに、この両者の治療的手技もまた同じ手段が適応できることに気付いた。しかし病態生理学的な背景に関してはこれまで手付かずであり、その治療法はまだまだ未確立である。

子ども虐待臨床からの意義として、子ども虐待は、わが国において既に社会問題と化している。その一方で、その結果生じる特に複雑性トラウマと呼ばれる広範な病理現象に対する病態生理に関しては、主としてその研究の困難さから十分な知見の積み上げがなされていない。また治療研究は立ち遅れており、現在のところ限界があることが世界的に認められている。

一方、自閉症圏の発達障害におけるタイムスリップ現象の病態生理と治療法に関する研究は、全くと言って良いほどなされていない。この現象への治療手技の確立は大問題である。わが国においてはこの現象を基盤として生じた殺人事件（石狩市の主婦殺人事件、寝屋川市の教師殺人事件など）まで生じている。強度行動障害への治療的介入の確立の意義は論を待たないであろう。障害児施設および精神科病棟の個室を、行動障害を持つ難治性の自閉症患児者が占領しているのである。

この様に、複雑性トラウマに生じたフラッシュバックの治療の確立は、子ども虐待の二次障害である非行、精神科疾患、虐待の連鎖の予防を開き、広汎性発達障害の不登校、ひきこもり、非行や犯罪、強度行動障害の治療を確立するものとなる。

今後は、更に治験参加者を集め、より有効なデータを得て、漢方薬のトラウマ及び発達障害臨床への効果を立証していく予定である。本研

究によって漢方薬を科学的論拠により PTSD 治療に用いる事が出来るようになるものと確信している。

引用文献

1. 杉山登志郎: 子ども虐待への包括的ケア. 子どもの虐待とネグレクト, 11, 6-18, 2009
2. Strawn, J.R. et al.: Psychopharmacologic treatment of posttraumatic stress disorder in children and adolescents: a review. J Clin Psychiatry, 71, 932-941, 2010
3. Brotman, M.A. et al.: Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. Biol Psychiatry, 60, 991-997, 2006
4. 杉山登志郎: 自閉症に見られる特異な記憶想起現象—自閉症の time slip 現象. 精神神経学雑誌, 96, 281-297, 1994
5. 神田橋條治: PTSD の治療. 臨床精神医学, 36, 417-433, 2007
6. Rathbone, J. et al.: Chinese herbal medicine for schizophrenia. Bri J Psychiatry, 190, 379-384, 2007
7. Nabeshima, S. et al.: A randomized, controlled trial comparing traditional herbal medicine and neuraminidase inhibitors in the treatment of seasonal influenza. J Infect Chemother, 2012 [Epub ahead of print]
8. Crane, J.D. et al.: Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage: Sci Transl

Med, 4(119), 119-123, 2012

9. Kurokawa M, Yamamura J, Li Z, Sato H, Hitomi N, Tatsumi Y and Shiraki K: Antipyretic activity of Gingyo-san, a traditional medicine, in Influenza virus-infected mice. Chem & Pharm Bull, 46(9), 1444-1447, 1998