

■ シンポジウム 8 「呼吸器領域における私のevidenceと興味ある処方について」

S-8-1 慢性喘息に対する八味地黄丸の喘息に対する効果

伊藤 隆（鹿島労災病院メンタルヘルス・和漢診療センター）

八味地黄丸は中医学では喘息の基本治療薬として位置づけられてきた。しかしその効果を肺機能の面から評価した報告は少ない。

1) ピークフロー値に対する影響の検討¹⁾

通年性に発作をくりかえす慢性喘息患者11症例に八味地黄丸（自家製剤）を6丸分3食後服用として、12週間投与した。投与前4週間前より投与終了までの16週間、喘息日記の記載とともにピークフローメーター（ミニライト）を用いてピークフロー値（PEF, L/min）を1日4回（朝・昼・夕・就寝前）を測定した。喘息発作には適時対応したが、基本処方に大きな変更は行わなかった。

対象症例は男3例、女8例。年齢 56.7 ± 11.1 歳。罹病期間 13.9 ± 7.5 年。経口あるいは吸入ステロイド剤の投与は8例でなされていた。抗アレルギー剤投与例はなし。日本アレルギー学会重症度判定基準（1983年）による重症度は重症8例、中等症2例、軽症1例に分類された。いずれも治療抵抗性の症例であった。

11症例中9例は八味地黄丸を12週間服用できた。1例は喘鳴増悪のため8週間で、1例は胃部症状のため3日間の服薬にてそれぞれ中止した。12週服用できた9例のPFR値の4週間ごとの平均値の経過を、繰り返しのない二元配置分散分析、次いでBonferroi/Dunnの検定により解析した。

PFR値は前254、1-4週276、5-8週289、9-12週302と推移した（ $p < 0.05$ ）。前値と9-12週との間で差を認めた（ $p < 0.05$ ）。

2) 症例提示²⁾

41歳女性。初診1985年。32歳妊娠8ヶ月にて気管支喘息発症。34歳大発作をきたし以後経口ステロイド薬依存となり、プレドニゾロン（PSL）20mg/日が持続。漢方診療を開始し、またベクロメサゾン吸入（400 μ g/日）し、PSL減量し5～10mg/日にて推移したが、さらに減量すると喘息発作をくりかえした。早朝時PEFは150～250 L/minと低値で不安定。ベクロメサゾンの吸入量は咽喉部違和感のため増加は困難であった。1993年の発作を契機にそれまでの茯苓杏仁甘草湯、PSL5mg/日、テオフィリン400～600mg/日に八味地黄丸（自家製剤）6丸を分3食後として追加併用した。身長154cm。体重45kg。血圧110/74mmHg。胸部で乾性ラ音を聴取。和漢診療学的には、口渇、夜間尿1回。脈候、弦弱。舌侯、軽度乾燥した白苔。腹診、腹力2/5、心下痞満、両側胸脇苦満、小腹不仁を認めた。

赤沈24mm/h、白血球数8800/mm³（好酸球数15%）、IgE（RIST）53 IU/ml、IgE（RAST）ダニ陰性。

投与7日後、喘鳴なく、早朝時PEFが300L/min以上に上昇していたためPSLを中止したが、PEFは低下することなくほぼ同様のレベルを維持できた。PEF日内変動も20%以上より10%以下へ安定した。その後2年間、経口ステロイド薬を投与することなく経過し、同薬の依存状態より脱したものと考えられた。

考察

八味地黄丸は乾地黄、山茱萸、薯蓣、沢瀉、茯苓、牡丹皮、桂皮、附子から構成された漢方方剤であり、腎虚の患者が服用すると活力の増進を認めることができる。とくに量の多い乾地黄、山茱萸、薯蓣には栄養補助的な印象が強く、薬理作用の明らかな桂枝、附子は極々少量である。ステロイド薬投与下の重症喘息患者において気管支拡張作用、抗炎症作用が発揮されるとは想像し難い。かつて上海中医学院等で報告されてきた尿中17OHCS増加による機序は、近年のストレスの考え方からして否定的である。「八味地黄丸にはヒトDHEA系に対する賦活作用を指摘できるが、肺機能改善の機序はなお明らかでない。」³⁾

文献

- 1) 伊藤 隆他：日東医誌47（3），443-449，1996。
- 2) 伊藤 隆他：日東医誌47（3），433-441，1996。
- 3) Itoh,T.,et al: J Trad Med 15（3），155-160，1998。

略歴

1981年 千葉大学医学部卒業
1995年 富山医科薬科大学附属病院和漢診療学講座助教授
1999年 富山医科薬科大学和漢薬研究所漢方診断学部門
客員教授

2001年 茨城県 鹿島労災病院和漢診療センター長
2009年 同 副院長
現在に至る

S-8-2 誤嚥性肺炎に対する半夏厚朴湯の効果

岩崎 鋼（東北大学付属病院漢方内科）

肺炎は日本人の死因の第5位となっているが障害を持つ高齢者ではしばしば肺炎を生じる。その多くが誤嚥性肺炎であり、口内雑菌、食物残渣などを誤嚥することによって生じるものである。この中には食事中に比較的大量の食物を誤嚥して急速に起こすものもあるがこれは厳密には誤嚥性肺臓炎と呼ばれ区別されており、多くは少量の食残や雑菌を少しずつ誤嚥する（不顕性誤嚥）ことで肺炎を生じる。誤嚥の原因として圧倒的多数を占めるのが脳血管性障害であり、その他パーキンソン病その他の錐体外路系の神経疾患や認知症などでも誤嚥が生じうる。

肺炎が生じたときは絶食にして抗生物質を用いて治療するが、嚥下障害、咳反射障害のある人では食事摂取を開始すると再び誤嚥が起こる。従来はこの様なケースでは経口摂取を諦めて経管栄養にするしかないと考えられていたが、経管栄養にしても不顕性誤嚥は防ぐことが出来ず、やはり肺炎が生じる場合もある。よってどの様にしたら誤嚥を防ぐことが出来るかが重要な課題である。

誤嚥を予防するのに根拠がある重要な方策は口腔内を清潔に保つことである。適切な歯磨きは誤嚥のリスクを確実に減らすことが出来る。また食後の座位保持も有効である。

嚥下反射を改善する薬剤としてACE阻害剤、塩酸アマンタジン、シロスタゾールなどが報告されているが、半夏厚朴湯も嚥下反射、咳反射を改善し誤嚥性肺炎のリスクを軽減することがRCTによって示された。すなわち半夏厚朴湯は脳血管性障害（Phytomedicine 1999）及びパーキンソン病（Phytomedicine 2000）における嚥下反射障害を有意に改善し、同時に咳反射をも有意に改善する（J Am Geriatr Soc. 2002）。さらには厳密に行われたRCTによって半夏厚朴湯はハイリスクの高齢者集団において有意に肺炎の発生（R.R.=0.5, $P<0.01$ ）を減らし、同時に肺炎による死亡も減少させる傾向を示した（ $P=0.06$, J Am Geriatr Soc. 2007）。さらに半夏厚朴湯はこれらの患者における経口摂取量低下を有意に予防した。半夏厚朴湯に重篤な有害事象は報告されておらず誤嚥性肺炎の予防薬として有効かつ安全な薬剤といえる。

誤嚥性肺炎を繰り返す症例に対する漢方薬としては半夏厚朴湯が第一選択薬と言えるが、状況に応じて様々な方策を試みる必要がある。腸管蠕動が不全で横隔膜下に大量のガスが貯留しガスによる肺膨張不全から肺炎が生じていた症例で大建中湯投与により肺炎が減少したことが報告されている。また胃－食道逆流に伴って肺炎を起こしていた例で六君子湯が有効であったとも報告がある。この様に誤嚥性肺炎の病態は様々であり多数例によるエビデンスを有する薬剤を主体としつつ個々の病態に応じた治療を行う必要がある。

略歴

平成2年3月	東北大学医学部卒業	平成14年1月	東北大学医学部老年呼吸器病態学講座非常勤務講師（兼任）
平成9年3月	東北大学大学院医学系研究科（内科学系）修了	平成15年10月	東北大学院医学系研究科先進漢方治療医学講座助教授就任
平成2年5月	宮城厚生協会坂総合病院入職（ローテート研修）	平成19年	准教授に職名改称
平成5年3月	同退職		現在に至る
平成9年4月	東北大学医学部附属病院医員（老年内科）		
平成13年6月1日	東北大学医学部附属病院助手（老年呼吸器内科）		
平成13年6月30日	同退職		
平成13年8月	あきば病院（千葉県蓮沼村）内科医師		
平成13年9月	東京都立老人医療センター医員（兼任）		
平成13年10月	東京大学医学部附属病院老年病科診療医（兼任）		

S-8-3 薬剤性肺炎の診断における問題点と早期診断法

中島 正光（広島国際大学保健医療学部、広島大学病院漢方外来）

薬剤性肺炎は治療のために投与されたはずの薬剤により肺炎が発症し、重篤な呼吸不全を起こす可能性や投与薬剤の中止、変更を余儀なくされる重大な疾患と言える。

本症の発症機序は大きく分けて抗癌剤などで発症する細胞傷害性と免疫学的機序による非細胞障害性がある。免疫学的機序による薬剤性肺炎は抗原抗体反応による過敏性肺炎の様相が強かったが、最近では免疫反応に直接作用するものが報告なされている。例えば、IFN（Interferon）、G-CSF（Granulocyte colony-stimulating factor）などによるサイトカイン療法である。さらに、アミオダロンのような脂質の代謝に影響する薬剤や分子標的治療薬であるゲフィチニブ（Epidermal growth factor inhibitors）による薬剤性肺障害などもある。また、関節リウマチに対する薬剤として新しく開発された生物学的製剤であるTNF（Tumor necrosis factor）阻害剤によって感染症が発症しやすくなることが知られている。

漢方薬による薬剤性肺炎は、生薬に対するアレルギー反応と考えられているが、その有用な診断方法はいまだ開発されていない。漢方薬による薬剤性肺炎は、我々が小柴胡湯によって生じることを報告して以来、いくつかの漢方薬による薬剤性肺炎の報告がなされている。さらに、漢方薬に限らず、多数の西洋薬で薬剤性肺炎が発症し、急性の呼吸不全を呈することから、大きな問題となっている。しかし、本症の診断に使用されるDLST（薬剤リンパ球刺激テスト）は疑陰性、疑陽性が多く、本症の診断には、有用とはいいがたい。チャレンジテスト（誘発試験）は最も確実な原因薬剤の同定は誘発試験であるが、重篤な症状を起す危険性があり、一般的には行われない。薬剤性肺炎の診断は重要であるにも関わらず、現在においても確定診断方法はないといっても過言ではない。

そのため、報告されている本症の中には本当に漢方薬による薬剤性肺炎であるかが疑わしい症例も決して少なくない。本症は、感染症との鑑別診断が重要であるが、鑑別困難な場合も多い。そのような中で、今までに報告されている漢方薬による薬剤性肺炎の中には、感染症の否定が不十分で、感染性肺炎の可能性のある症例は多い。

例えば、漢方薬で治療中に、頻度の多いクラミジアニューモニエ、マイコプラズマ、ウイルス感染症などが起こり、これらの感染症が漢方薬を中止した時期に一致して自然に軽快する場合がある。つまり、クラミジアニューモニエ、マイコプラズマ、ウイルス感染症では、無治療でも自然に軽快することがある。そのため、感染症の診断を十分にしなければ、感染性肺炎が漢方薬による薬剤性肺炎と診断されてしまうことになる。

このような状況の中で、我々は薬剤性肺炎の補助診断方法として、血清の間質性肺炎のマーカーであるKL-6が有用であることを報告している。KL-6はMUC1に属するムチンで、肺のⅡ型肺胞上皮から産生されている。このKL-6は薬剤性肺炎発症により高値を示し、軽快時に高値が低下する。さらに、一般の細菌性感染症では高値を示すことが少ない。薬剤性肺炎の診断には、この血清KL-6の活用法と鑑別に重要な感染症診断法の進歩状況を知っておく必要がある。

略歴

1984年 川崎医科大学卒業
1994年 川崎医科大学呼吸器内科講師
1996年 米国テキサス大学感染症科
2002年 広島大学大学院分子内科学（旧 第二内科）講師
2005年 広島国際大学保健医療学部教授
2006年 広島大学病院漢方外来開設（兼任）
現在に至る

S-8-4 COPDにおける補中益気湯の有用性

巽 浩一郎（千葉大学医学部呼吸器内科）

COPDは労作時呼吸困難を主訴とし、QOLが著しく障害される病態である。経過中に体重減少を認める患者は生命予後が悪く、体重減少は呼吸機能の一指標としての気流制限の程度とは独立した予後因子とされている。体重減少に対する治療法として、食事指導や栄養補助療法が用いられているが、必ずしも十分な効果は得られていない。さらに、栄養障害は易感染性を招き、COPDの増悪発症に関与する可能性も考えられる。COPD患者では増悪の度に呼吸機能が低下していくことが想定され、増悪の頻度を減らすことが呼吸機能の維持に貢献するものと考えられる。またCOPDは全身性炎症性疾患であるという認識が高まってきており、それに対する治療も必要と考えられる。

漢方方剤である補中益気湯には、食欲改善や免疫機能改善作用があり、COPDの栄養障害や易感染性の改善、増悪の抑制により、QOLの改善、重症化移行の遅延化、呼吸機能の維持をもたらすことが予測される。補中益気湯は、黄耆、人參が主薬であり、気力快復の効果がある。黄耆、人參に、さらに白朮、甘草、生姜、大棗、陳皮を加えることで、消化機能・免疫機能を増強（食欲と元気を出させる）する薬剤であるとされている。

補中益気湯によるCOPD患者の臨床症状の改善効果、栄養・炎症指標の改善効果に関する臨床検討を、厚生労働省長寿科学総合研究事業「COPDに対する漢方治療の有用性評価」にて施行した。日本呼吸器学会COPDガイドラインの診断基準を満たす安定期COPD患者で同意書が取得でき、かつ補中益気湯の経口摂取が可能な患者を対象とした。封筒法による無作為化試験とし、補中益気湯投与の有無により下記の2群に分類した。COPDのPhenotype（気腫優位型、気道病変優位型）は考慮せず、また、漢方治療の際の「証」は考慮せずに分類した。

補中益気湯は、漢方医学的には「気虚」（気力・生命エネルギーの低下）を改善しうるとされているため、気虚に関係すると考えられる項目に関して、VASスケールで患者の病態を判定した。その結果、SGRQのsymptom scoreに関して、補中益気湯投与群では有意な改善を認めた。また、漢方医学的な気虚の概念である、「身体のだるさ」、「気力」、「疲れやすさ」、「食欲」いずれの項目においてもControl群では改善を認めなかったが、補中益気湯群で有意な症状の改善を認めた。

治療開始前のすべてのCOPD症例を対象とすると、栄養指標であるプレアルブミン値とBMI値には正の相関関係を認めた。プレアルブミン値は、補中益気湯投与群でのみ有意な増加を認めた。また、全身の炎症指標である血清の高感度CRPとCOPDの重症度を表す%FEV₁predicted（%予測一秒量）との間には、負の相関関係を認めた。補中益気湯群では、高感度CRPは有意に低下を示した。また、補中益気湯群において感冒罹患回数および増悪回数とも有意に少ないという結果が得られた。in vitroの実験において補中益気湯の気道上皮に対するライノウィルス感染抑制作用が報告されている。その作用機序として、ライノウィルス感染受容体（ICAM-1）の発現抑制や感染後の炎症性サイトカイン産生抑制が考えられている。感冒の原因となるウィルスは数多く存在するが、同様の抗ウィルス作用により罹患回数を減少せしめ、さらには感冒に引き続く場合が多い増悪回数を抑制することで、重症化移行の遅延化に寄与しうることが示唆された。

略歴

1979年 千葉大学医学部 卒業
 1979年 千葉大学医学部呼吸器内科入局
 2008年 千葉大学医学部呼吸器内科教授
 現在に至る

S-8-5 著明な予後改善をみた特発性間質性肺炎（IIP）の漢方治療

本間 行彦（北海道漢方医学センター附属北大前クリニック）

〔目的〕 特発性間質性肺炎（IIP）の生命予後は、従来、3－5年と報告されており、予後不良の疾患である。漢方治療によりそれを延長できるかどうかを検討した。

〔方法〕 対象は、1978年から2007年までの約30年間に、北海道大学第一内科および当科で、漢方治療を行ったIIP43例、および対照として検討した膠原病に伴う間質性肺炎（膠原病肺、CVD－IP）31例で、retrospective に検討した。

観察期間は27、4年—4、0年である。漢方製剤は随証的に選択された。統計処理として、SPSSのKaplan-Meier法を用いた。

〔成績〕 結果として、生命予後（50%生存）はIIP群で13、9年（発症時平均年齢は61、3歳）、CVD－IP群で24、6年（同、52、8歳）であった。単純計算として、発症年齢に生命予後を加算すると、IIP群75、2歳、CVD－IP群77、4歳となり、両者においてほぼ平均寿命に匹敵する死亡年齢が得られた。

IIP43例中、随証的に選択された主な方剤は、柴胡剤（小柴胡湯など）、補腎剤（八味地黄丸など）、駆瘀血剤（桂枝茯苓丸など）で、柴胡剤が34例（79、1%）と多くを占めた（そのうち小柴胡湯は18例、41、9%）。

漢方治療がIIPに奏功する機序について検討を加えるため、漢方治療開始後における間質性肺炎マーカーであるKL－6値の動向を追跡した。その結果、KL－6を追跡できた18例全ての症例でKL－6値の著明な低下が観察された。

〔考案・結語〕 以上の結果から、漢方治療は間質性肺炎の炎症を抑制し、生命予後を著明に延長するものと考えられた。

小柴胡湯をはじめとする柴胡剤の多くは、従来、副作用として間質性肺炎を引き起こすため、原則として禁忌とされていたが、本シリーズでは、これらは最も頼りになる方剤という結果であり、また、随証治療では、そのような副作用問題はほぼ回避されるものと推測された。

間質における炎症抑制の機序についてはさらに検討が必要である。

略歴

1961年 北海道大学医学部卒
1987年 同大医学部第一内科助手、講師を経て医学部保健診療所教授
2000年 停年退官（北海道大学名誉教授）後、北海道漢方医学センター付属北大前クリニックを開設
現在に至る