

1 呼吸器疾患

感冒・インフルエンザ

2-1

菊地章子

はじめに

「風邪は万病のもと」と昔から言われている通り、感冒は健康な人では通常数日で軽快するものですが、高齢者や基礎疾患を抱えている人には大きな合併症を引き起こす原因となりかねません。また、平素は健康な人でも強力なウイルス感染を契機に免疫応答の異常を引き起こし、慢性炎症性疾患の原因となることもあります。感冒の原因はウイルス感染が主ですが、予防接種やインフルエンザウイルスに対する抗ウイルス薬など以外には有効な対応策はなく、自己の免疫に頼らざるをえない状況です。近年の研究により、感冒に対する漢方薬には自己の免疫力を高め、炎症反応を抑えて症状を緩和する作用があることがわかってきており、感冒やインフルエンザの治療薬として有効性を示す研究も報告されています。

感冒に対する漢方治療の例

症例 27歳女性。前日から寒気と軽い熱感があり、頭痛と肩から後頸部のこりもある。食欲はあるものの軟便傾向で、発汗はしていない。葛根湯^{かっこんとう}7.5g(1回2.5g, 1日3回, 毎食前)を5日間処方し、発汗するまで数時間おきに内服するよう指導した。4回内服したところで症状が改善したため内服を中止した。

処方例 ^{かっこんとう}葛根湯7.5g(1回2.5g, 1日3回, 毎食前)5日分

(製薬会社ごとに組成・性状、用法・用量は異なります)

エビデンスの紹介

感冒に対する治療として行われたRCTでは、2014年に葛根湯かっこんとうと総合感冒薬（パブロンゴールドA®）群との比較をしたものがあります¹⁾。参加者数が両群合わせて400名を超える比較的大規模な臨床研究でした。葛根湯群かっこんとうと総合感冒薬群との間で症状悪化の割合に差は認めず、有効性の有意な違いは認めませんでした。

エビデンスの解釈と臨床応用

この研究の対象者は、18～65歳の咽頭違和感と悪寒があり発汗のない方で、症状が出現してから48時間以内に受診した方でした。中等症以上、体温37.5℃以上、重度の基礎疾患の方は対象者からは除いています。通常葛根湯かっこんとうは、悪寒と熱感では比較的悪寒のほうが強く、汗をかいておらず、後頭部から後頸部の筋肉のこりを認め、時に下痢を認める方に処方しますので、適応としては重なる部分があります。「比較的体力があり後頭部から後頸部の筋肉のこりを認め、時に下痢」の方のみを抽出して比較すれば、さらに有効性が上がった可能性があります。このエビデンスからは、風邪かっこんとうの初期で軽症の方には一般の風邪薬と葛根湯には有効性に差がなかったため、どちらを選んでも同等に効果があると考えてよいと思われます。漢方薬は独特な味がして患者さんにも好みがありますので、筆者は風邪の方には、「漢方薬がいいですか、それとも普通の風邪薬がいいですか」ときいてみて、漢方薬は嫌だ、という方には無理にお勧めしないようにしています。漢方薬で、という方には後述の使い分け（鑑別）をもとに、その方に合った漢方薬を選択して処方しています。

作用機序に関する報告

葛根湯かっこんとうは、ウイルス感染早期にインターロイキン (interleukin : IL) -12やインターフェロン γ の産生を増強してマクロファージなどによる細胞性免疫を活性化し、ウイルス増殖を抑制すると考えられています²⁾。一方、IL-1 α の過剰産生を抑制して解熱効果を示すため、サイトカインによる全身性の炎症反応を抑制し、重症化を防ぐとされています³⁾。

エビデンスの紹介

風邪症候群に対する麻黄附子細辛湯まおうぶしさいしんとうと総合感冒薬との比較試験です⁴⁾。症状の全般改善度(著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化の5段階評価)では, 中等度改善・著明改善の割合は麻黄附子細辛湯群まおうぶしさいしんとうで81.9%, 総合感冒薬群で60.3%と有意差($P < 0.01$)を認めました。

症状消失までの期間は, 発熱, 熱感, 咳・痰の項目が麻黄附子細辛湯群まおうぶしさいしんとうで有意に短縮しました(表1)。特に発熱持続日数は麻黄附子細辛湯まおうぶしさいしんとうと総合感冒薬で1.5日対2.8日と, 有意に麻黄附子細辛湯群まおうぶしさいしんとうにおいて短縮しました。

表1 ▶ 症状消失までの期間(日)(mean±SD)

	麻黄附子細辛湯(n)	総合感冒薬(n)	P<(U-test)
発熱	1.5±0.7(27)	2.8±1.5(29)	0.001
熱感	1.8±1.4(29)	2.5±1.5(36)	0.021
寒気	2.0±1.1(27)	2.8±1.4(33)	N.S
全身倦怠感	2.3±1.2(36)	2.9±1.5(22)	N.S
頭痛	2.0±1.2(24)	2.3±1.3(31)	N.S
咽頭痛・違和感	2.2±1.2(26)	2.8±1.7(22)	N.S
鼻汁・鼻閉・くしゃみ	2.6±1.2(29)	2.9±1.6(30)	N.S
咳・痰	2.5±1.2(29)	3.5±1.7(20)	0.034
関節痛・筋肉痛	1.8±1.1(14)	2.5±1.4(15)	N.S
嘔気・腹痛・下痢	2.2±1.3(11)	2.3±1.3(10)	N.S

(文献4より引用)

エビデンスの解釈と臨床応用

麻黄附子細辛湯まおうぶしさいしんとうは, 悪寒が強く, 比較的体力が低下している方の風邪に処方します。麻黄・附子・細辛まおうぶしさいしんという3つの生薬から構成され, すべて体を温める作用を持つ漢方薬です。高熱であっても寒気が強い方には適応になりますが, 熱感が強い方には適応となりません。

この研究は北海道において11月から翌年3月までと冬季に行われており, 麻黄附子細辛湯まおうぶしさいしんとうの適応症例が対象であったと考えられます。温暖な地域や夏季の気温が高い時期の風邪に対する漢方薬とは適応が異なりますので注意が必要です。

エビデンスの紹介

2012年の報告では、インフルエンザ患者に対する^{まおうとう}麻黄湯投与群はオセルタミビル投与群より患者の有熱期間が17時間短かったと報告されました(図1)⁵⁾。^{まおうとう}麻黄湯投与群とザナミビル投与群では有熱期間に有意な差は認めませんでした。つまり^{まおうとう}麻黄湯はオセルタミビルやザナミビルと比較して解熱効果としては同等もしくはそれ以上の効果がある可能性が示唆されました。

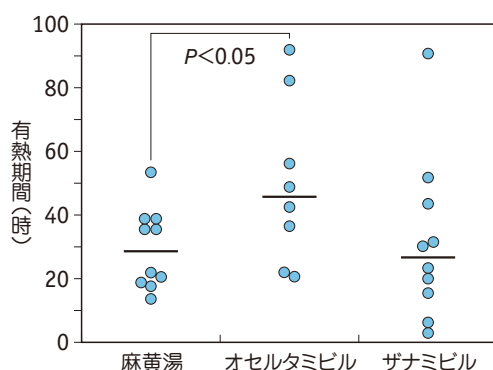


図1 ▶ 有熱期間の比較 (文献5より作成)

エビデンスの解釈と臨床応用

日本においては、インフルエンザの迅速診断キットで陽性と診断されると大抵はノイラミニダーゼ阻害薬 (neuraminidase inhibitor: NI) を処方されます。しかし、陰性と診断されても症状からインフルエンザが疑われる場合は^{まおうとう}麻黄湯を投与することでNIと同等かそれ以上の効果が期待できる可能性があります。

^{まおうとう}麻黄湯は、悪寒があり汗はかいておらず、頭痛・身体痛・咳嗽のあるものに使用しますので、同様症状のインフルエンザ以外の感冒にも使用可能です。

2014年のCochrane Database Systematic Review⁶⁾では、NIのインフルエンザに対する効果は症状緩和までの時間はオセルタミビルで16.6時間(0.7日)、ザナミビルで0.6日と軽度短縮しますが、入院やX線写真で確定された肺炎の発症は減らさなかったと報告されています。一方で吐き気や嘔吐、精神症状の有害事象のリスクが上がるとされ、NIの投与は利益と危険性のバランスを考慮する必要があると警告されています。一方、2012年の^{まおうとう}麻黄湯の研究では、有害事象は軽度のアミノトランスフェラーゼの上昇(^{まおうとう}麻黄湯1例、オセルタミビル1例)のみで2週間以内に改善したと

のことでした。インフルエンザに対する麻黄湯^{まおうとう}の論文は、NIに比較してまだまだ数が少なく研究対象症例数も少ないのでエビデンスとしては限定的です。今後、研究がさらに進めば、治療の選択肢のひとつとなる可能性があると言えます。

2-1 作用機序に関する報告

麻黄湯^{まおうとう}の構成生薬のうち、麻黄^{まおう}に含有されている成分のタンニンにはウイルスの細胞膜への融合阻害作用の可能性が指摘されています⁷⁾。また、桂皮^{けいひ}に含有されているシンナムアルデヒドにはウイルスの蛋白合成阻害作用を持つ可能性も示唆されています⁸⁾。麻黄湯^{まおうとう}はこれら以外にも複数の機序により細胞内でのウイルス増殖を抑える効果があるのではと考えられています⁹⁾。

一方、2014年のマウスの実験¹⁰⁾では、インフルエンザウイルス感染後の気道のウイルス量を測定したところ、麻黄湯^{まおうとう}を投与したマウスでは投与しなかったマウスと比較して有意にウイルス量が減少していました。インフルエンザウイルス感染後の気管支肺胞洗浄液中と血清中の抗インフルエンザウイルス抗体を調べたところ、麻黄湯^{まおうとう}を投与することにより有意に抗体価の増加を認めました。また、インフルエンザを感染させなくても、麻黄湯^{まおうとう}を投与するだけで血中のIgM、IgG1抗体が増えるというデータも示されています。つまり麻黄湯^{まおうとう}は生体内にもともと備わっている自然抗体を増加させることで免疫力を活性化し、感染初期から抗ウイルス効果を示す可能性が示唆されました。

似た漢方薬の「使い分け(鑑別)」

一般的な総合感冒薬は症状緩和のための解熱鎮痛薬や鎮咳薬、去痰薬などが含まれていますが、漢方治療ではその患者さんの様々な症状や所見をみて数ある種類の中から選択していきます。以下に風邪に対する漢方薬の選び方をご紹介します。

風邪の初期は、漢方では悪寒と熱感の両方があるときと定義されます。普段から体力のある方(基礎疾患がなく健康な方)で熱感よりも悪寒のほうが強い場合、汗をかいていなければ麻黄湯^{まおうとう}、葛根湯^{かっこんとう}、小青竜湯^{しょうせいりゅうとう}などが適応になります。

首肩こりのある方には葛根湯^{かっこんとう}、水様の鼻汁や痰の出る方には小青竜湯^{しょうせいりゅうとう}が適応です。じわりと汗が出ているような方では桂枝湯^{けいしとう}を用います。体力的にも普通で悪寒・熱感の強さや汗の有無もどちらかはっきりしない場合は桂枝湯^{けいしとう}と麻黄湯^{まおうとう}を両方組み合わせたりもします。一方、悪寒よりも熱感のほうが強い場合は銀翹散^{ぎんぎょうさん}(OTC: over the counterのみ)や清上防風湯^{せいじょうぼうふうとう}を使用する場合がありますが、麻黄湯^{まおうとう}や桂枝湯^{けいしとう}に越婢加朮湯^{えっぴかじゆつとう}を加えたりもします。咽頭痛が強い場合は桔梗湯^{ききょうとう}、桔梗石膏^{ききょうせつこう}を用います。

普段から虚弱傾向の方で寒気が強い場合は麻黄附子細辛湯まおうぶしさいしんとう、寒気に軟便や下痢を伴う場合は真武湯しんぶとうを使用します。しっかりと汗をかいている方では桂枝湯けいしとう、普段から胃腸が弱い方で軽い抑うつのある方では初期には香蘇散こうそさん、少し長引いて咳・痰のある方には参蘇飲じんそいんを用います(図2)。

風邪は何と言っても発症したその日に上記の漢方薬で一気に治してしまえたら一番よいのですが、長引いてしまった場合は以下のものを使用します。

発症して3~5日たって悪寒と熱感が交互に繰り返す、口が苦く感じて吐き気や食欲不振などの症状がある場合は小柴胡湯しょうさいこうとうを用います。桂枝湯の症状である発汗を伴う場合は柴胡桂枝湯さいこけいしとう、悪心・嘔吐・下痢・浮腫などを伴う場合は柴苓湯さいれいとう、白い痰と咳を伴う場合は柴朴湯さいぼくとうを使用します。黄色の痰・咳嗽が強く気管支炎様の場合は麻杏甘石湯まきょうかんせきとう、黄~緑の痰や咳があり気分がすっきりしない方の場合は竹筴温胆湯ちくじょうたんとうを用います(図3)。

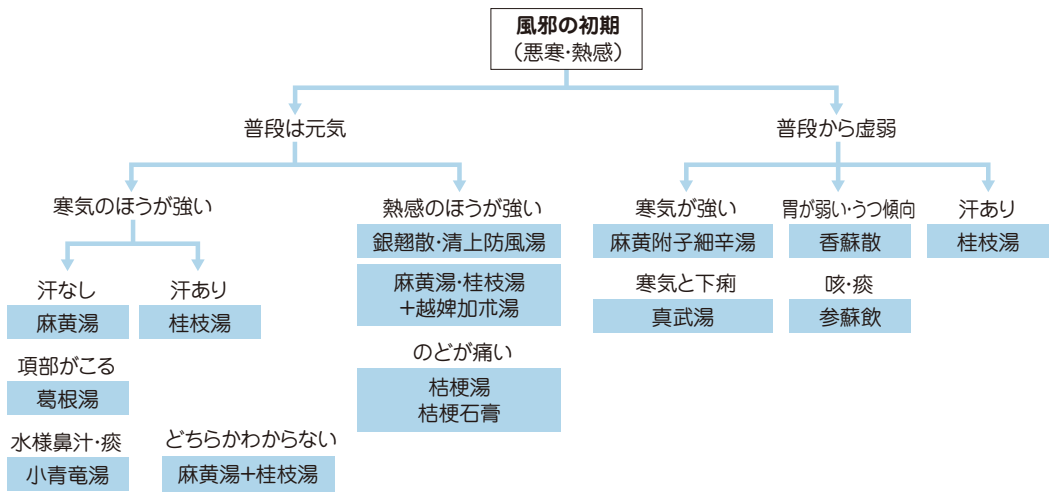


図2 ▶ 風邪の初期における漢方薬の使い分け

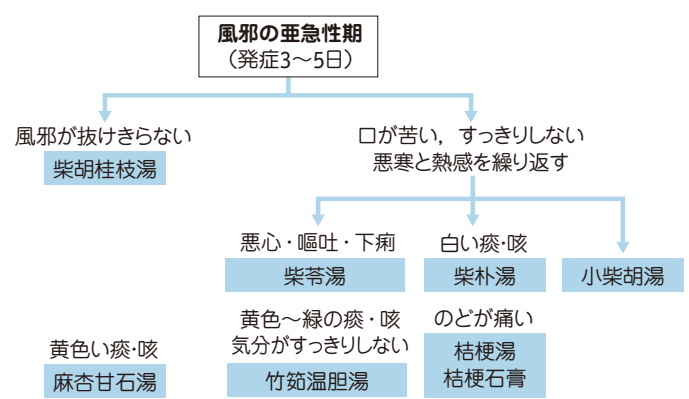


図3 ▶ 風邪の亜急性期における漢方薬の使い分け

風邪が回復してもまだ症状が残る場合は、痰が少なく空咳が続く場合は**麦門冬湯**、白い痰な**ら半夏厚朴湯**を用います。

消耗して体力が落ち、倦怠感のある場合は**補中益気湯**、やせ型で栄養不足や冷えを伴う方には**十全大補湯**、軽い咳も伴えば**人参養栄湯**を用います(図4)。

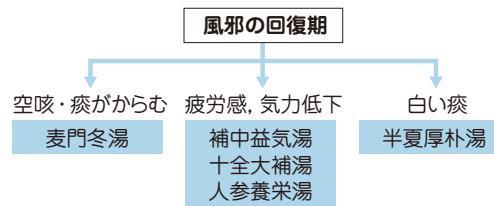


図4 ▶ 風邪の回復期における漢方薬の使い分け

以上のように感冒に関係する漢方薬は多岐にわたります。漢方は感染症による死亡が多数を占めてきた時代からの医学であり、特に呼吸器感染症の治療に使用される薬剤は種類が多く、これまで先人が感染症を治療することにかに苦心してきたかがうかがえます。特にウイルス感染に関しては、近年漢方薬の有用性が示されてきており、今後さらにその作用機序が解明されることを期待したいと思います。

もっとエビデンス

本間は、風邪症候群に対する非ステロイド性抗炎症薬と漢方薬の治療効果を比較しましたが、漢方薬群のほうが臨床症状持続時間・有熱期間が有意に短く、有熱者の割合も漢方薬群で投与後1日目から有意に少なかったと報告しました(図5)¹¹⁾。漢方薬は患者さんの症状に合わせて処方したものでした。

一方、感冒が長引いてしまった場合には主に**小柴胡湯**を使用しますが、2001年の報告では、**小柴胡湯**を投与した群ではプラセボと比較して症状改善の割合が高く、咽

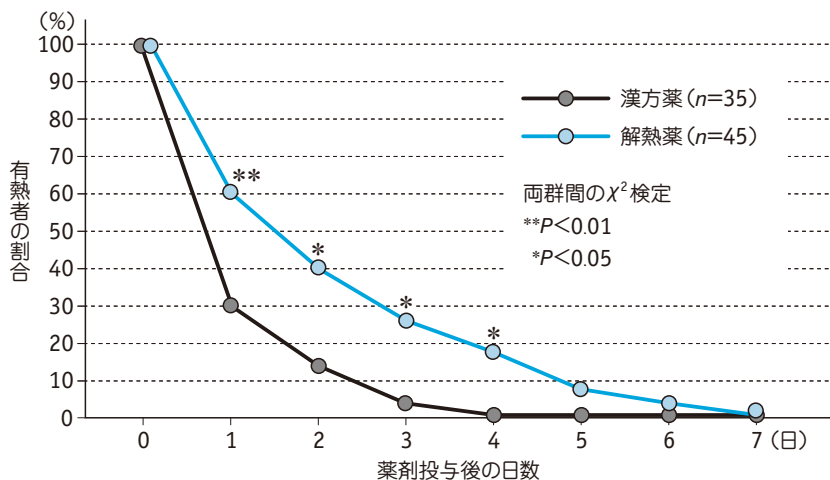


図5 ▶ 有熱者の割合の経時的変化

(文献11より引用)

頭痛・倦怠感・痰・食欲・関節痛・筋肉痛を有意に改善したという結果でした¹²⁾。

一方、小児のインフルエンザに関しては、オセルタミビル単独群よりオセルタミビルと麻黄湯併用群のほうが解熱までの時間が有意に短いという研究が報告されています¹³⁾。

参考文献

- 1) Okabayashi S, et al: Intern Med. 2014; 53(9): 949-56.
- 2) Kurokawa M, et al: Antiviral Res. 2002; 56(2): 183-8.
- 3) Kurokawa M, et al: J Tradition Med. 1996; 13: 201-9.
- 4) 本間行彦, 他: 日東洋医誌. 1996; 47(2): 245-52.
- 5) Nabeshima S, et al: J Infect Chemother. 2012; 18(4): 534-43.
- 6) Jefferson T, et al: Cochrane Database Syst Rev. 2014; (4): CD008965.
- 7) Mantani N, et al: Antiviral Res. 1999; 44(3): 193-200.
- 8) Hayashi K, et al: Antiviral Res. 2007; 74(1): 1-8.
- 9) Masui S, et al: Evid Based Complement Alternat Med. 2017; 2017: 1062065.
- 10) Nagai T, et al: Evid Based Complement Alternat Med. 2014; 2014: 187036.
- 11) 本間行彦: 日東洋医誌. 1995; 46(2): 285-91.
- 12) 加地正郎, 他: 臨と研. 2001; 78(12): 2136-9.
- 13) Kubo T, et al: Phytomedicine. 2007; 14(2-3): 96-101.