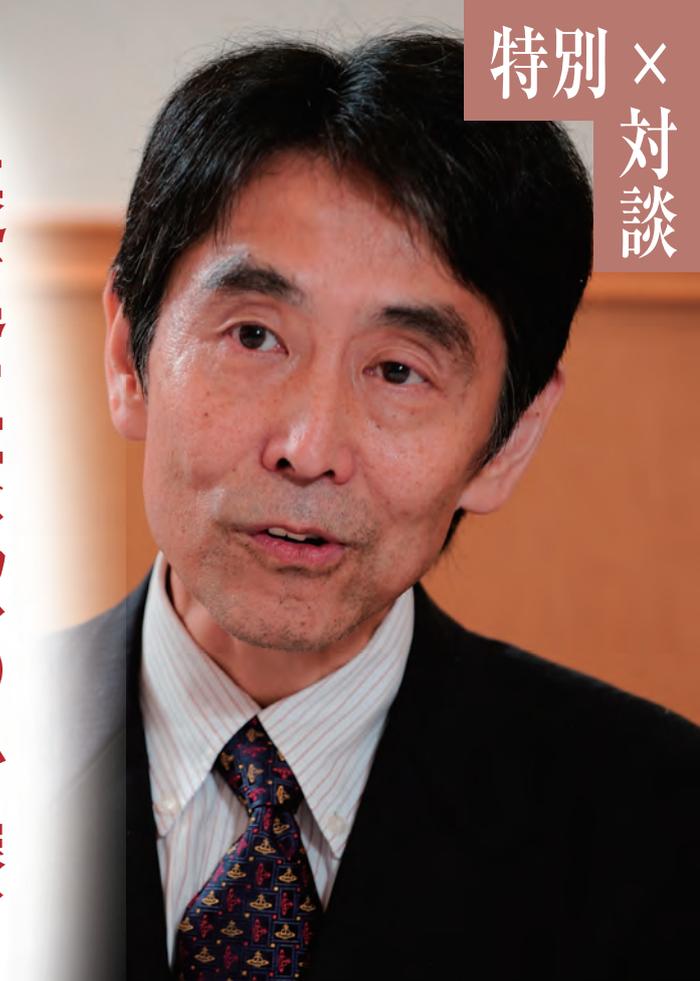




獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 教授

相良 博典 先生

— 麦門冬湯、神秘湯、柴朴湯を中心に —  
**遷延性咳嗽の治療**



鹿島労災病院 副院長  
 メンタルヘルス・和漢診療センター長

伊藤 隆 先生

咳は日常臨床で患者さんが訴える症状のなかでも頻度が高い症状である。多くはかぜ症候群を契機にして発症するが、遷延・慢性化することも少なくなく、副鼻腔炎や副鼻腔気管支症候群を除いて抗菌薬による治療は無効である。そこで今回は、咳の鑑別診断から遷延性咳嗽の治療、さらには漢方薬のエビデンスについて、獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科教授の相良先生をお迎えし、鹿島労災病院の伊藤先生と対談していただいた。

漢方薬との出会い

**伊藤** 咳は一般診療科において頻度の大変高い主訴の一つです。咳症状は多くの場合、かぜ症候群を契機として発症しますが、かぜの治療後に遷延化することも稀ではありません。そこで今回は、呼吸器内科がご専門の相良先生をお迎えし、咳の鑑別診断から治療方法について、漢方を中心として対談したいと思います。

相良先生はどのようなきっかけで漢方薬を使用さ

れるようになったのでしょうか。

**相良** 私は呼吸器内科医として、主に気管支喘息、COPDについて基礎から臨床まで一連の研究を続けています。気管支喘息の病態は解明が進み、今では気道の慢性アレルギー性炎症がその基本的病態と捉えられ、好酸球の増多および活性好酸球の過活動、またマスト細胞とTh2細胞の相互作用による気道のリモデリングが重症化の原因と考えられています。それに伴い、気管支喘息の治療は炎症とリモデリングの抑制が基本になり、多くの有用な薬剤が開発されるようになってきました。

しかし、私が研究を始めた頃は現在のように抗炎



1981年 千葉大学医学部 卒業  
 1986年 国立療養所千葉東病院 呼吸器内科  
 1993年 富山県立中央病院 和漢診療科 医長  
 1995年 富山医科薬科大学医学部 和漢診療学講座 助教授  
 1999年 同大学 和漢薬研究所 漢方診断学部門 客員教授  
 2001年 鹿島労災病院 メンタルヘルス・和漢診療センター長  
 2009年 同院 副院長

症薬の種類も多くはなく、経口ステロイド薬に頼らざるを得ない患者さんも多く、それ以外に使用するべき適切な薬剤がありませんでした。そのような時に、私の恩師である牧野荘平先生（現・獨協医科大学名誉教授）から柴朴湯の使用を勧められたのが、漢方を始めたきっかけです。勧めを受け難治性の気管支喘息患者さんに柴朴湯を投与したところ、症状の改善とステロイド薬の減量効果、また好酸球の減少を認めました。この経験から、漢方薬を西洋薬にうまく併用すれば従来コントロールがしにくかった難治性の気管支喘息でもコントロール可能になるのでは、と考え、漢方に興味を持つようになりました。

## 大切な咳の鑑別診断

**伊藤** 相良先生と漢方の出会いに牧野先生からのお勧めがあったとは知りませんでした。ところで、気管支喘息をはじめとした咳には、漢方薬では麦門冬湯がよく使用されていますが、咳の種類によってはより適切な漢方薬の選択も必要になると思います。そこでまず、咳の鑑別診断についてお話いただけますでしょうか。

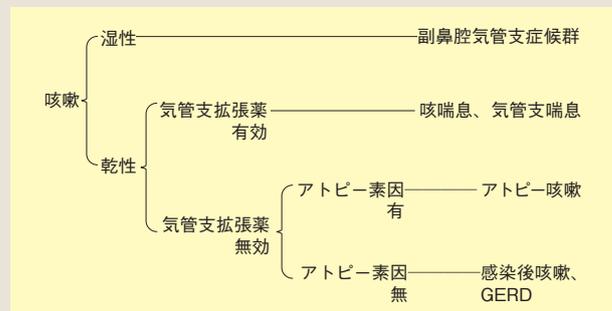
**相良** 冒頭にお話されましたように咳は大変頻繁に

みられる症状ですが、実際にはその病態は複雑で、鑑別診断も決して容易ではありません。しかしながら、わが国では咳を止める目的で中枢性の鎮咳薬が安易に使用される傾向があり、結果としてかえって咳が遷延・慢性化することが少なくありません。このようなことから咳の鑑別診断は非常に重要です。

われわれの鑑別の進め方は、まず咳が湿性か乾性かを判断します。湿性であれば、副鼻腔気管支症候群の可能性を考え、マクロライド系抗生剤による治療を行います。

一方、乾性の場合は、気管支拡張薬の効果から気道の可逆性を判断します。気管支拡張薬が効果的であれば、咳喘息を含め気道の炎症が原因である気管支喘息の可能性が高くなります。しかし、気管支拡張薬が効果的でない場合には、さらに好酸球や血中のIgEを測定しアトピー素因の有無を検討し、アトピー素因があればアトピー咳嗽を考えます。ところが実際には、気管支拡張薬が効果なくかつアトピー素因もないというケースもあり、この場合は感染後咳嗽や胃食道逆流症（GERD）などが疑われます（**図1**）。GERDの場合には当然プロトンポンプインヒビターが適応となりますが、乾性咳嗽では漢方薬が非常に効果的な病態がいくつかあります。

図1 咳嗽の鑑別診断



## 麦門冬湯の多彩な作用

**伊藤** それでは乾性咳嗽について詳しく話を進めたいと思います。乾性咳嗽には麦門冬湯がよく使用されていますが、麦門冬湯についてはどの程度エビデンスが明らかにされているのでしょうか。

**相良** 動物実験では、気道炎症の抑制作用が認められています。その機序としては、気道上皮で好酸球を呼び寄せ咳誘発作用のある神経ペプチドを代謝するニュートラルエンドペプチダーゼ（NEP）活性への麦門冬湯の関与があります。気道炎症モデル動物を用いた実験で、麦門冬湯の投与によって残存上皮でNEP活性が賦活化され神経ペプチドを相対的に

減少させることが確かめられており、このことから鎮咳作用が発揮されると考えられています。さらに麦門冬湯は、間接的な気管支拡張作用を有するほか、気道クリアランスに関する多彩な作用を通じて気管支喘息の症状改善に働いていると考えられています。

このようなことから、気管支喘息の患者さんを含め咳のコントロールが必要な場合には私も麦門冬湯をよく使用しています。臨床的なエビデンスもいくつか報告されており、たとえば咳感受性が亢進している気管支喘息患者さんを対象に麦門冬湯を投与した試験では、麦門冬湯投与によって血中好酸球、喀痰中好酸球が減少、さらに好酸球から放出されるタンパクの1つであるEosinophil Cationic Protein (ECP)も減少することが報告されています(図2)。これらの事実は、咳感受性が亢進している患者さんでは、麦門冬湯は咳感受性を抑制し、同時に気道の炎症も抑制していることを示します。

**伊藤** 麦門冬湯については多彩な作用があることが基礎的にも臨床的にも明らかにされていることがよくわかり、乾性咳嗽に麦門冬湯が多く使用されている理由が納得できました。

ところで吸入ステロイド薬を使用しますと副作用として嗄声が見られます。この嗄声にも麦門冬湯がある程度効果的であることをご存じでしょうか。

**相良** 吸入ステロイド薬による嗄声は、製剤中の乳糖も関係しているのではないかとされていますが、麦門冬湯はどのような機序で嗄声に効果的なのでしょう。

**伊藤** 麦門冬湯の潤す作用が効いていると考えています。嗄声に効果的とされている竹葉石膏湯という処方がありますが、そのベースは麦門冬湯です。

**相良** 吸入ステロイド薬による嗄声を防止するには、ステロイド吸入後だけではなく、吸入前にもうがいをするのが効果的です。その根拠はステロイ



- 1987年 獨協医科大学卒業
- 1993年 獨協医科大学大学院医学系研究科修了
- 1995年 英国サザンプトン大学・内科学免疫薬理ヘリサーチフェローとして留学
- 1997年 同上より帰国し獨協医科大学内科学(アレルギー)助手
- 2001年 獨協医科大学内科学(呼吸器・アレルギー)講師
- 2007年 獨協医科大学内科学(呼吸器・アレルギー)准教授
- 2009年 獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 教授

ド吸入前にも喉を潤しておくことで、洗浄効果がより高まるからであると考えられています。

## 乾性咳嗽には神秘湯も

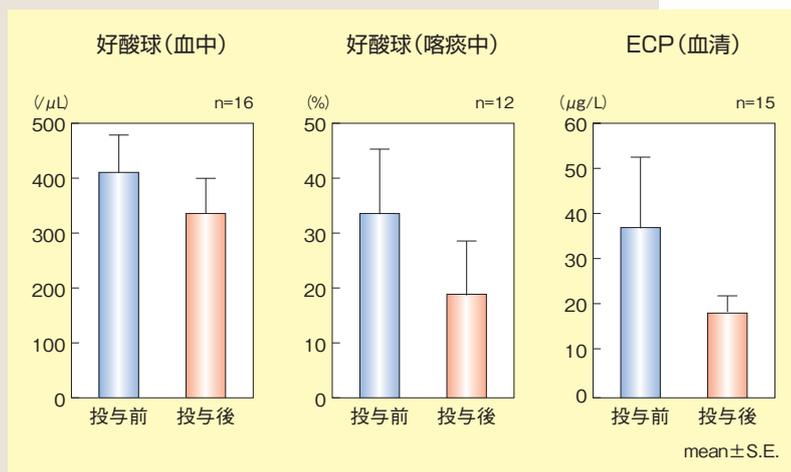
**伊藤** 乾性咳嗽では麦門冬湯以外に神秘湯も使用されていますが、先生は神秘湯をお使いになりますか。

**相良** 麻黄が含まれている神秘湯には気管支拡張作用が期待されますので、気道収縮のため咳が強い患者さんにはよく使用しており、非常に効果的な薬剤という印象を持っています。

**伊藤** 基本的な事柄となりますが、気道収縮の有無を聴診所見で判断することは可能でしょうか。

**相良** 可能です。ただし普通に呼吸をしている状態での聴診ではわかりません。強制呼気をさせると、比較的軽度でも気道収縮が起こっている場合には喘鳴を聴取することができ判断が可能です。喘鳴が気になるような症例では、気管支拡張作用のある神秘湯が効果的でしょう。

図2 麦門冬湯による気道炎症に対する作用



(出典：渡邊直人ほか：アレルギー 52：p485-491, 2003.)

**伊藤** それでは神秘湯が著効を示した症例を紹介いたします。

症例は、41歳の女性で、主訴は咳嗽です。本症例の現病歴、身体所見、漢方所見は表1に示す通りです。当院和漢診療センター受診時の所見から、神秘湯エキス製剤2包を外来で試服させたところ、胸がすっきりして、咳が楽になったと訴えましたので、改めて神秘湯1日3包(食前服用)を処方しました。

2週間後の外来で、服用1週間後から夜の咳が減少し、横になって寝られない苦しさも減ってきたと話しました。6週間には、夜には痰が出るが咳は出なくなり随分楽になった。しかし服用を怠ると咳が出るとのことでした。

この症例では当初、漢方で効果がなければ吸入ステロイド薬の使用を考えていたのですが、神秘湯だけで改善を認めました。また所見でも胸部ラ音を聴取しませんでした。この症例は、はたして気管支喘息と診断してよいのでしょうか。

表1 41歳女性の現病歴と所見

現病歴	X年暮れより咳が続く。某総合病院内科で検査の結果、アレルギー素因はなく喘息と診断され、テオフィリン、フドステイン、クロベラスチン塩酸塩の処方を受けたが、薬を服用してもしなくても症状は変わらなかったとのこと。X+1年6月の検査では白血球数5200/ $\mu$ L(好酸球10.7%)であった。その後、伯母の勧めでX+1年9月に当院和漢診療センターを受診。受診時、咳が出て、痰がつまった感じがして苦しく、夜、横になりにくいと訴えた。
身体所見	身長161cm、体重54kg、血圧120/71mmHg、聴診では胸部ラ音を認めず。
肺機能検査	気管支拡張薬の吸入により一秒率は67.0%から75.4%に上昇。
漢方所見	脈候：弦、緊張3/5、舌候：乾湿中等度白苔(+)、腹候：腹力3/5、心下部抵抗(3+)、発汗傾向なし。

**相良** 気管支喘息の診断基準からすれば、気管支拡張薬の吸入による一秒率の改善が少ないですが、既に治療中であったことを考慮すれば、ある程度気道の可逆性もあり、末梢血中の好酸球の値からも気管支喘息であったと考えてよいのではないのでしょうか。

**伊藤** ありがとうございます。気管支喘息で吸入ステロイド薬を使用してもなかなかすっきりせず喘鳴を伴うような咳に神秘湯を併用することで症状が改善する症例は、その他にも多く経験しています。

神秘湯については矢数道明先生の著書に「呼吸困難を主訴として比較的痰少なく、気うつ神経症をかねた気管支喘息に用いる」と記されていますが、この「気うつ神経症」ということについては、何か考慮されていますか。

**相良** 神秘湯エキス製剤はメーカーによって生薬の

含有量が異なります。心因性に悪化する病態という捉え方をした場合には、柴胡、蘇葉の配合の多いエキス製剤を選択するというのも理にかなっているのではないかと思います。実際はあまり気にしていませんが、結果的にはそのような傾向の患者さんへの使用が多くなっているかもしれません。

**伊藤** 神秘湯をはじめ麻杏甘石湯など麻黄配合剤を長期使用すると、一般に副作用が懸念されますが、この点についてはいかがですか。

**相良** 麻黄含有製剤を咳の治療のために使用する場合、1週間以内を原則としています。しかし、神秘湯エキス製剤の麻黄含有量はメーカーにより異なっており、私は1日量中の麻黄含有量が3グラムのエキス製剤を使用していますので、1ヵ月以上の長期投与をしている症例でも、問題となる副作用はこれまでに経験していません。

## 気管支喘息にエビデンスが豊富な柴朴湯

**伊藤** 乾性咳嗽にはこれまで話がありました漢方薬以外にもエビデンスが多く報告されているものがあります。その一つに柴朴湯があります。先生は柴朴湯についてはどのように考えておられますか。

**相良** 冒頭にもお話ししたように、私が漢方薬を使い始めたのは柴朴湯が最初で、それ以来、ステロイド依存性の難治性気管支喘息の患者さんの治療に、西洋薬と柴朴湯を併用することでうまくコントロールできることを多くの症例で経験しています。

**伊藤** 柴朴湯の気管支喘息に対する主なエビデンスをご紹介いただけるのでしょうか。

**相良** 臨床的なエビデンスとしては、既に20年以上も前に、ステロイド依存性気管支喘息患者さんを対象とした封筒法による比較試験が報告されています。それによれば、症状の改善やステロイド薬の減量効果において、柴朴湯投与群が非投与群に比べ優れていたと報告されています。このデータからも、柴朴湯はステロイド依存性気管支喘息に対して臨床症状を改善しステロイド薬の減量を可能にする薬剤と考えられます。

また基礎研究として、遅発型喘息反応(LAR)を呈するモルモット喘息モデルを用いた検討で、柴朴湯投与によってLARと肺組織への好中球浸潤が有意に抑制されるなど細胞反応型アレルギーの抑制効果が認められています。さらに、能動感作モルモットにおいて気道に対する抑制効果が報告されるなど、柴朴湯の気管支喘息に関するエビデンスは多く

あります。

**伊藤** 柴朴湯は小柴胡湯と半夏厚朴湯の合剤で、その相乗効果によって気管支喘息の病態を改善させていると考えますが、慢性的に軽度な喀痰と咳があり、咽喉頭に閉塞感を伴う例がよい適応と考えてよいのでしょうか。

**相良** 西洋医学的には、柴朴湯は気道拡張作用は比較的弱いものの、喘息治療の標的となる好酸球性炎症の抑制作用が注目されており、気道の炎症及び過敏性の改善作用には優れるとされ、リモデリングへの進展阻止として抗炎症効果を期待する場合には、吸入ステロイド薬、長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬などと併用することで有用性が高くなると考えます。

それではここで、柴朴湯を使用した症例について紹介します。

症例は、48歳の女性です。この症例の現病歴や所見を表2に示します。一般的に高用量の吸入ステロイド薬が使用されていながら気道の炎症が十分に抑えられていない患者さんは、肥満女性で多い傾向があり、本症例もそのような症例でした。

そこで、柴朴湯の抗炎症作用を期待して併用処方したところ、約1ヵ月後には呼気中の一酸化窒素(NO)濃度は31ppbから24ppbに、喀痰中の好酸球も6%から3%へと減少し、抗炎症効果を認めました。このような経験からも、ステロイド依存性でコントロール不良な難治性の気管支喘息に対しては、柴朴湯の併用が効果的です。

表2 48歳女性の現病歴と所見

身体所見	体重72kg(肥満)
現病歴	28歳の時に気管支喘息を発症したが、当初、喘息発作は季節の変わり目などに起こる程度であった。しかしその後、年齢を経るに従い、通年性の気管支喘息となった。 他院で吸入ステロイド薬をはじめ様々な薬剤を併用するが、症状の改善を認めず、炎症もおさまらなかった。当科受診時の検査で、呼気中のNOが31ppb、喀痰中の好酸球が6%、白血球中の好酸球が12%。アレルギー素因は認めなかった。

**伊藤** 吸入ステロイド薬はどちらかというと気道を乾かす作用がありますので、併用する漢方薬としては潤す作用のある麦門冬湯の方が好ましいのではないかという気もしますが、いかがでしょうか。

**相良** 確かに気道や皮膚の乾燥感が強い時は麦門冬湯を使用しますが、この症例のように咳はそれほどひどくなくとも炎症が強くと、抗炎症作用を大いに期待する場合は、柴朴湯を使用しています。

**伊藤** なるほど、先生は柴朴湯を抗炎症薬という位置づけで使用されているわけですね。それでは柴芥湯はどのような位置づけになるのでしょうか。

**相良** 柴芥湯にも柴朴湯と同様に、内分泌系の賦活作用がありステロイド薬の減量効果が期待されます。したがって、ステロイド依存性の強い気管支喘息患者さんに対して積極的にステロイドの減量を図りたいようなケースには柴芥湯を使用しています。使い分けのポイントとして、ステロイド減量効果に加え、好酸球性の炎症作用が強いためコントロール不良になっている気管支喘息には柴朴湯を選択しています。

**伊藤** 遷延性咳嗽に対する漢方薬の有用性を紹介いただきましたが、逆にマクロライド系抗生剤の使用が必要なケースもあるのではないかと思います。臨床医が見落としがちなケースがあればご紹介ください。

**相良** マイコプラズマ感染や百日咳による遷延性咳嗽がみられる場合は、まずマクロライド系抗生剤の使用を考えるべきです。もちろんマクロライド系抗生剤には咳そのものを抑える作用はありませんが、伝播抑制には必要です。ちなみに百日咳は子どもだけでなく最近では大人でも多くみられます。しかし診断基準として抗体価の値が子どもと大人では異なっていることと、確定診断までに時間を要することなどの事情があり、呼吸器内科において、注意すべき疾患の一つと言えるでしょう。

## 漢方の役割と期待

**伊藤** 本日は、咳の診断治療に関し広範かつプラクティカルなお話をいただきました。麦門冬湯や柴朴湯に限らず、最近では漢方薬の薬理作用がかなり明らかにされ、それに伴い新しい漢方の使い方も増えてきました。相良先生はそのようなアプローチを牽引されているお一人だと思います。今後とも漢方薬の貴重なエビデンスを増やし、臨床医に示していただけることを期待します。

**相良** 漢方薬はプラセボを対象としたような比較試験が難しいため、ガイドラインなどではどうしてもエビデンスレベルが低いとされがちです。しかし、漢方薬についても最近、貴重なエビデンスが報告されつつあります。今後はひとつひとつのエビデンスを大切にガイドラインなどにも正しく反映していくことがとても重要と考えます。

**伊藤** 西洋医学を基盤として呼吸器内科をリードする大学の先生からそのようなお話をうかがえることは、これまで漢方を主体にやってきた者にとって、大変心強いことです。本日は本当にありがとうございました。