Topics 1

漢方エビデンスを踏まえた新型インフルエンザ対策のベストミックス

川嶋 浩一郎 つちうら東口クリニック 院長（茨城県）

はじめに

新型インフルエンザやSARS、新型コロナウイルスなど、人類があまり遭遇したことのないウイルス感染症が、世界的に蔓延しやすい時代になっている。

これらのパンデミックに対処するためには、病原ウイルスをいち早く同定してワクチンを製造し、集団予防を図る必要があるが、対応に時間がかかるため、感染初期の重症化予防に、漢方薬を積極的に活用できる可能性が見えてきた。

感染症における漢方薬の自然免疫賦活作用や臨床症状の軽減、重症化予防作用が科学的に解明されつつある。また、インフルエンザを中心に、漢方薬と抗ウイルス剤とのランダム化比較試験などで遜色ない効果が示され[1]、副作用に至っては漢方薬の方が優れているとの報告もある[2]。

ウイルス感染症の重症化予防対策の時期

インフルエンザ脳症やウイルス肺炎は、特異免疫抗体が産生され始める4～5病日より以前に発症しやすい。今回、中国で感染が広がったH7N9鳥インフルエンザも自然免疫力の弱い高齢者が感染初期から重症化している。中国で2013年4月17日までに82例（平均年齢63歳）が確定診断され、小児1名を除き81名全例が発症から入院までの期間中央値が4.5日だった。4月17日時点で、17名が死亡し60名が重篤な状態である。発症後4.5日ということは、特異免疫応答の始まる前に重症化して入院に至ったということになる。

インフルエンザの抗ウイルス薬はウイルスの侵入や増加、体内拡散を防ぐだけ

2009年のH1N1新型インフルエンザ流行時に、日本の死亡率が世界一低かったことが注目され、世界的に抗ウイルス薬の使用が見直されるようになったが、抗ウイルス薬は、ウイルスの侵入と体内拡散を防ぐが、感染後の炎症反応を抑えるものではない。服薬のタイミングが遅れると、異常行動などの精神神経症状をきたす可能性が高まる。

重症ウイルス肺炎に対する治療法の一つであるステロイドパルス療法

インフルエンザのウイルス肺炎は高サイトカイン血症によって重症化すると考えられ、サイトカインを抑制するステロイドパルス療法が試みられている。ステロイドによってリンパ球減少をきたし、ウイルスに対する免疫力そのものを低下させる危険性がある。

ステロイドでリンパ球機能が抑制された感染動物モデルで、補中益気湯や十全大補湯を服用させた動物は感染死亡率が低下し、これらの補剤がさまざまな細菌、真菌、ウイルスの感染防御にかかわる自然免疫系を賦活することを示唆する結果が報告されている[3]。

ウイルスの臓器親和性とN5H1鳥インフルエンザの驚異

通常のインフルエンザは呼吸器親和性のみで、全身に感染することはないが、1997年に発生したH5N1高病原性鳥インフルエンザの場合は、別名「鳥ペスト」と呼ばれ、ウイルスが多臓器親和性を持つことから、感染初期から重症のウイルス肺炎だけでなく、全身の細胞に感染し、急速に進行する多臓器不全によって、極めて致死率の高いものとして恐れられており、感染初期から抗ウイルス薬を投与しても十分な効果が得られず死亡例も報告されていた。

インフルエンザに対する漢方薬のエビデンス

インフルエンザに対する漢方薬の科学的エビデンスには、感染症そのものを軽減するものと、感染リスクの高い人への予防効果があり、漢方薬単独でも治療、予防が可能な高い臨床効果を示している。

① 炎症性サイトカインストームの抑制

白木、黒川らは、マウスの感染モデルを用いた研究で、葛根湯に、炎症性サイトカインIL-1αを正常化する作用があり、それによる解熱効果はアスピリンと同等で、葛根湯の構成生薬の中では麻黄、桂枝、生姜、葛根の順にその作用があり、化学成分としては桂枝に多く含まれるシンナミ

ル化合物がもっとも強い抑制効果を示した[4, 5]。

② ウイルス肺炎の軽減

葛根湯を事前に投与したマウスの感染モデルで、感染2日目に気道上皮内でIL-12産生が増強され、血清中のIFN-γが増加し、気道上皮のウイルス増殖を抑制してウイルス肺炎を軽減し、生命予後を改善した。IL-12を事前投与しても同様の効果は認められなかった[6]。

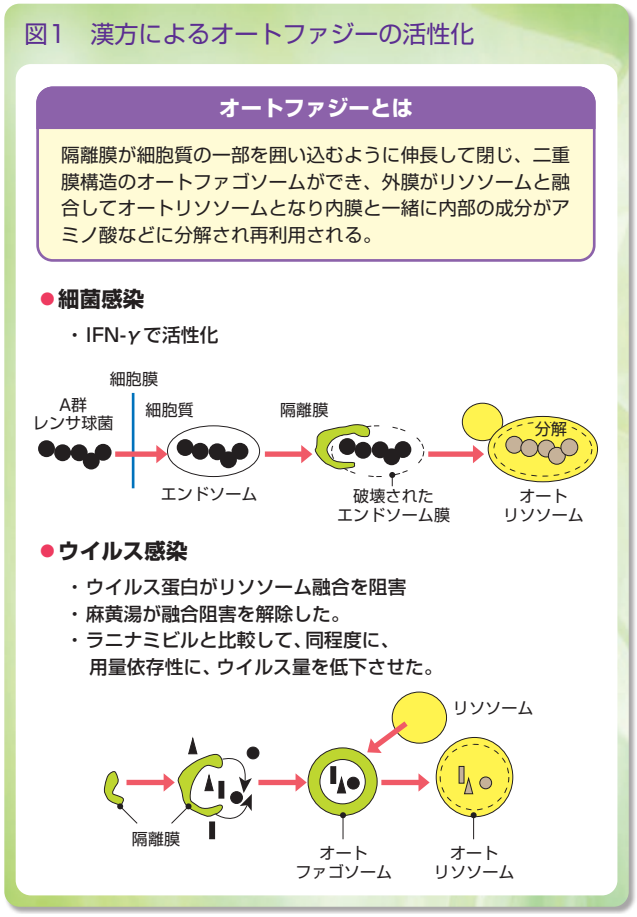
小青竜湯も、インフルエンザ感染マウスの気道上皮のウイルス増殖を抑制し、感染5日後の気道内の抗インフルエンザウイルスIgG、IgAを有意に増加させた[7]。気管支炎患者192名の二重盲検ランダム化比較試験で、小青竜湯の全般改善度と症状別改善度が有意に優れていた[8]。

③ 内因性ステロイドホルモンの作用増強

インフルエンザ発症時に強い呼吸器症状を呈した症例89例に、抗インフルエンザ薬と漢方薬と少量メチルプレドニゾロンを併用したところ、著効が5割、有効が4割、まったく効果のなかったものが1割との報告がある[9]。

麻黄湯や葛根湯に含まれる甘草には、肝臓でステロイドホルモン分解を抑制する作用があり、感染で大量に動員された内因性ステロイドホルモンの作用を維持・増強する。漢方薬を頻回に増量してよかったとする報告が散見されているが[10, 11]、甘草の増量効果も影響している可能性がある。さらに甘草には白血球幼弱化作用があり、細胞性免疫を高める効果もある[12]。

図1　漢方によるオートファジーの活性化



④ 感染細胞内のウイルス増殖抑制と排除

麻黄湯の成分である麻黄に、A型インフルエンザ感染初期のウイルス増殖抑制作用があり、エンドソームやライソゾームの酸性化を抑制し、脱殻を阻害する作用がある[13]。

麻黄湯の成分である桂皮のシンナムアルデヒドが、濃度依存性にウイルス蛋白合成を阻害して増殖抑制効果を示し、経鼻投与により感染マウスの生存率を改善した[14]。

鍋島らは、2012年の感染症学会で、麻黄湯がオートファゴソームとライソゾームの融合を促進して、ラニナミビルと同等の抗ウイルス作用があることを発表し[15]、2013年6月の日本東洋医学会総会で、オートファゴソームをさらに増加させてライソゾームとの融合促進とあわせて、オートファジー機能を強化して抗ウイルス作用を発揮していることを示した(**図1**)[16]。

⑤ TLRを増強して感染初期の自然免疫応答を高める補中益気湯

補中益気湯と十全大補湯には、自然免疫機構の活性化の引き金になるTLR(Toll like Receptor)を増やすことによって、ウイルス感染時のIFN分泌のレスポンスを早める作用、NK細胞活性化作用などが知られている[3]。

補中益気湯はインフルエンザワクチン経鼻接種の抗体産生を強化し、その効果発現に腸管免疫系の機能が不可欠であった[17]。

経験的に感染リスクの高い虚弱者は胃腸虚弱、脾虚を伴うことが多い。一般の小児でも小建中湯や柴胡桂枝湯、補中益気湯を継続していたら、周囲の流行に影響されず、上気道感染を起こしにくくなったという経験が多い(**図2**)。

漢方薬の臨床効果

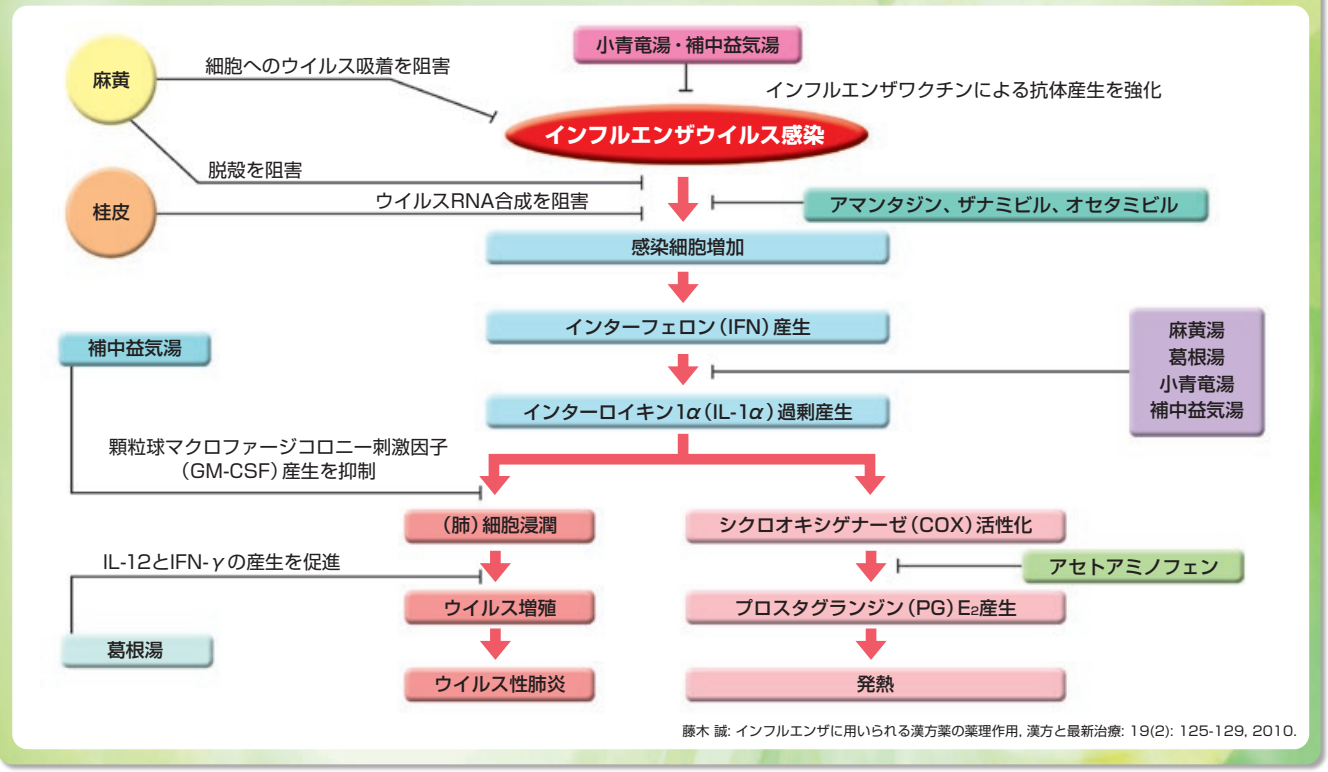
漢方薬の臨床効果を確認する多くの報告がある。解熱効果は抗ウイルス薬と変わらない。麻黄湯を発汗を認めるまで頻回で多量に投与することによって、抗ウイルス薬より早く解熱し、改善したという報告もある[10, 11]。

小児インフルエンザ治療における麻黄湯の有効性も数多く報告されている[18~24]。麻黄湯は小児インフルエンザ治療に適した治療薬と考えられる。インフルエンザ脳症や肺炎などの重症合併症に対する効果についてはまだ検討されていない。

しかし、脳症やウイルス肺炎が高サイトカイン血症によるものとされ、ステロイドパルス療法が行われていることから、炎症性サイトカインを正常レベルに下げられる麻黄や桂枝を含む漢方薬によって[4]、脳症や肺炎を軽減・予防できる可能性は充分に考えられる。

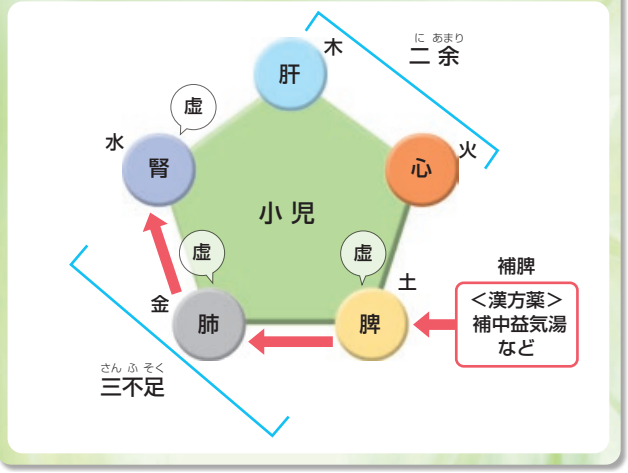
抗ウイルス薬との併用効果も認められている[10, 25~28]が、漢方医学的診断(弁証)による漢方方剤の使い分けも必要である(**図3**)[29]。

図2　インフルエンザに対する漢方薬の作用機序



藤木 誠: インフルエンザに用いられる漢方薬の薬理作用, 漢方と最新治療: 19(2): 125-129, 2010.

図3　二余三不足



インフルエンザにおける漢方薬使用上の注意と使い分け

麻黄湯などの麻黄含有方剤には強い発汗作用がある。インフルエンザの初期は傷寒論の太陽病であることが多く、発汗療法が行われる。汗が滲む程度に行うのが適切で、発汗したらその後の服用を中止するようにと傷寒論に記載されている。過剰に発汗させると脱汗というこじれた状態となる。附子を含む薬剤（桂枝加朮附湯、真武湯など）が必要となる[30]。

インフルエンザにおける漢方薬の使い分けについては、N1H1豚インフルエンザが流行したときに掲載された鼎談「インフルエンザに漢方をどう用いるか」に述べられており、示唆に富む内容である[31]。発症時から裏寒証で、人参湯や真武湯などの温補薬が必要な症例も報告されている[32]。

漢方エビデンスを踏まえた新型インフルエンザ対策のベストミックス

抗インフルエンザ薬と漢方薬の作用部位は異なっており、様々な臨床的検討からも抗インフルエンザ薬との併用効果はあるといえる。

昨年から今年にかけて、鍋島らが麻黄湯のオートファジー増強効果を報告し、ラニナミビルと同等のウイルス減少効果が示され、他のウイルスの有効性も認められていることから[15, 16]、インフルエンザを疑う以前の発病初日から、麻黄湯を投与すべきだろうと思われる。さらに翌日にインフルエンザ抗原迅速検査が陽性になった時点で、抗ウイルス薬の併用を考慮すればよい。高病原性インフルエンザの場合は躊躇なく併用すべきと考える。

白木、黒川らの葛根湯に関する研究からも、麻黄と桂枝は炎症性サイトカインストームを抑制する主要な作用が特に強いので、葛根湯より麻黄と桂枝の含有量が多い麻黄湯でよいと思われる。

麻黄湯を使用するうえでのもっとも大きな問題は、伊藤や大野らが述べているように[31]、麻黄湯の適応症（証）の見極めである。麻黄湯が強力な発汗剤であるがゆえに、発汗過多によるプレショック状態に陥ることを防がなければならない。漢方専門医であれば、傷寒論の治療原則に

従って処方を使い分ければよいが、一般臨床医にとって、漢方処方を複数用意しておくことは現実的ではない。

しかし、これだけの科学的エビデンスがある以上、広く一般にも漢方の恩恵を享受してもらうためには、やはり処方は麻黄湯として、安全に使う注意を喚起すれば良いのではないだろうか。

漢方専門医からは異論があるだろうが、桂枝湯にも桂枝＋生姜の発汗過多による津液損耗を防ぐために大棗、甘草が加えられていることを考えれば、麻黄湯による津液損耗を防ぐために、大棗の代わりにプルーンや果物を多食させる工夫があってもよいと思われる。

発汗させすぎないためには、伊藤らが述べているように[31]麻黄湯による発汗を2回確認したらその後の服用を控えたり、減量する工夫も必要である。『傷寒論』には麻黄湯を減量して合方する使い方があるので、必要に応じて麻黄湯を三分の一量まで減量しても発汗さえあれば効果が期待できる。

漢方を処方する前から、すでに発汗過多の状態であれば、漢方専門医の常識からは麻黄湯は使用できないと思う。しかし、私は麻黄湯のウイルス消失に関する鍋島らのエビデンスを知って、何とか麻黄湯を使用したいと思い、麻黄の発汗作用を止めて利水作用を高め、リウマチなどの関節痛に用いている先人の知恵を利用すればよいと考えた。つまり白朮を含有する五苓散や防已黄耆湯のエキス剤を麻黄湯と併用して麻黄の発汗作用だけを抑えれば、麻黄湯のエビデンスを残したまま、より安全に使用できるはずである。

また、インフルエンザが細胞性免疫を抑制するとされている[33]ことから、補中益気湯をはじめ細胞性免疫を活性化する補剤併用の試みも有用と考えられる。

従って、麻黄湯は、発汗過多に陥らないような服薬の工夫をすれば、新型インフルエンザに限らず、未知のウイルス感染に対しても、細胞内に侵入したウイルスをオートファジー作用を高めて除去できるので、一般臨床医にも安全に利用していただけるものと思われる（**図4**）。

図4　一般臨床における漢方併用のインフルエンザ対策

発病初日：麻黄湯（発汗過多あれば減量、他）
第２病日：迅速診断で抗ウイルス剤追加（必要に応じて抗生剤）
第２病日以降：必要に応じて補中益気湯（白朮含有）を検討

【参考文献】

1）鍋島 茂樹 ほか：季節性インフルエンザ治療における麻黄湯・オセルタミビル・ザナミビルによるランダム化比較試験，日本東洋医学雑誌61：294，2010.
2）辻 祐一郎 ほか：小児インフルエンザ治療における麻黄湯の併用効果，漢方医学，35（2）：158-160，2011.
3）嶋田 甚五郎 ほか：座談会 感染防御と補剤 －補中益気湯を中心に，漢方医学，26（3）：103-112，2007.
4）Kurokawa M, Y et al.: Antipyretic activity of cinnamyl derivatives and related compounds in influenza virus-infected mice. Eur J Pharmacol, 348（1）: 45-51, 1998.
5）Kurokawa M, et al.: Kakkon-to suppressed interleukin-1. ALPHA. production responsive to interferon and alleviated influenza infection in mice, J Trad Med 13（3）: 201-209, 1996.
6）Kurokawa M, et al.: Effect of interleukin-12 level augmented by Kakkon-to, a herbal medicine, on the early stage of influenza infection in mice. Antiviral Res 56（2）: 183-188, 2002.
7）Nagai T, et al.: In vivo anti-influenza virus activity of kampo（Japanese herbal）medicine "sho-seiryu-to" and its mode of action, Int J Immunophalmacol 16（8）: 605-613, 1994.
8）宮本 昭正 ほか：TJ19ツムラ小青竜湯の気管支炎に対するPlacebo対照二重盲検群間比較試験．臨床医薬17（8）：1189-1214，2001.
9）武田 恒弘：インフルエンザにより誘発される呼吸器症状に対する西洋薬と漢方薬の併用治療効果 －少量メチルプレドニゾロン投与との併用－，漢方と最新治療22（1）：61-70，2013.
10）森 由雄：2003年～2008年までのインフルエンザに対する漢方治療の経験，漢方と最新治療，18（4）：313-320，2009.
11）立花 秀俊：新型インフルエンザと漢方 新型インフルエンザに対する漢方薬増量頻回投与について －新しい漢方合方群－，漢方と最新治療，19（2）：97-103，2010.
12）大嶽 信弘 ほか：小柴胡湯のマウスリンパ球刺激作用 －漢方薬の薬物添加リンパ球刺激試験に関連して，肝臓44（5）：194-203，2003.
13）Mantani N, et al.: Inhibitory effect of Ephedrae herba, an oriental traditional medicine, on the growth of influenza A/PR/8 virus in MDCK cells, Antiviral Research, 44（3）: 193-200, 1999.
14）Hayashi K, et al.: Inhibitory effect of cinnamaldehyde, derived from Cinnamomi cortex, on the growth of influenza A/PR/8 virus in vitro and in vivo. Antiviral Res 74（1）: 1-8, 2007.
15）鍋島 茂樹 ほか：インフルエンザウイルスによるオートファジーの阻害と麻黄湯によるその解除，感染症学雑誌86（5）：268，2012.
16）鍋島 茂樹 ほか：麻黄湯の抗インフルエンザ作用とオートファジー，日本東洋医学雑誌，64：228，2013.
17）Kiyohara H, et al.: Stimulating effect of Japanese herbal（kampo）medicine, hochuekkito on upper respiratory mucosal immune system, Evid Based Complement Alternat Med 3（4）: 459-467, 2006.
18）Kubo T, et al.: Antipyretic effect of Mao-to, a Japanese herbal medicine, for treatment of type A influenza infection in children. Phytomedicine, 14（2-3）: 96-101, 2006.
19）河村 研一．インフルエンザ患者に対する麻黄湯の有効性の検討．小児科臨床，61（5）：1057，2008.
20）鬼頭 俊行 ほか：熱型表からみる小児インフルエンザウイルス感染症に対する麻黄湯の有効性の検討，小児科臨床，62（10）：2213-2217，2009.
21）田端 祐一 ほか：－小児インフルエンザウイルス感染症における麻黄湯とザナミビルの臨床効果の検討－ 2006/2007，2007/2008年の2シーズンでの検討－．小児科臨床，62（10）：2219-2225，2009.
22）江田 邦夫 ほか：小児を主体としたインフルエンザに対する麻黄湯の効果の検討．漢方医学，34（3）：261-264，2010.
23）鈴木 英太郎 ほか：熱型変化から見た小児A型インフルエンザに対するオセルタミビルと麻黄湯の効果比較，外来小児科．14（3）:．248-253.，2011.
24）河合 直樹 ほか：インフルエンザ治療における麻黄湯の役割，インフルエンザ12（3）：288-293，2011.
25）西 勝久：身近な疾患に対する漢方治療の実際 －インフルエンザに対するオセルタミビルと葛根湯の相乗効果.，Phil漢方28：14-15，2009.
26）宮崎 瑞明 ほか：漢方と抗ウイルス薬の併用による新型インフルエンザ治療，漢方と最新治療，19（2）：89-95，2010.
27）渡邊 善一郎：インフルエンザ75例における漢方薬と抗ウイルス剤との治療比較について，漢方の臨床，54（8）：11-14，2007.
28）盛 克己 ほか：インフルエンザに対するオセルタミビルと漢方薬併用の治療効果，漢方の臨床，53（2）：033-2042，2006.
29）武田 恒弘：H1N1ブタインフルエンザに対する漢方薬と抗インフルエンザ薬との併用治療経験，漢方と最新治療・20（1）；63-72，2011.
30）栄山 雪路 ほか：インフルエンザ治療中の脱汗状態に対して桂枝加附子湯が有効であった3症例，日本東洋医学雑誌，60：338，2009.
31）大野 修嗣，伊藤 隆 ほか：鼎談 インフルエンザに漢方をどう用いるか，漢方と診療1（1）：12-23，2010.
32）井上 淳子：現代の風邪・インフルエンザに対する漢方治療 その1，漢方の臨床，56（9）：1465-1477，2009.
33）山内 一也：ウイルス感染と免疫，日本臨床，42：675-683，1984.