

【文献レビュー】

症例報告：特発性肺線維症に対する 人參養榮湯治療の有効性

原著論文 Kushima H, et al.: Case Report: Efficacy of Ninjin'yoito Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Front Nutr. 2021 Apr 29;8:548076. doi: 10.3389/fnut.2021.548076. eCollection 2021.

福岡大学筑紫病院 呼吸器内科(福岡県) 串間 尚子

特発性肺線維症(IPF)の患者2例に、食欲不振と疲労感の改善を目的として、漢方薬のひとつである人參養榮湯を12週間投与した。症例1では食欲、疲労感、息切れが改善し、体重、血中アルブミン値、ヘモグロビン(Hb)値で増加または増加傾向を認めた。症例2では食欲や息切れの程度に変化はみられなかったが、疲労感が改善した。体重、血中アルブミン値、Hb値は増加または増加傾向を示した。両症例とも呼吸機能の改善傾向が認められた。以上のことから、人參養榮湯は肺線維症患者の疲労感や栄養状態を改善する可能性がある。

Keywords 人參養榮湯、IPF、ニンテダニブ、疲労感、KL-6

はじめに

特発性肺線維症(Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)は慢性かつ進行性の疾患であり、線維化が進行して不可逆的な蜂巣肺を形成する。IPFの治療には抗線維化薬が使用されるが、効果は限定的である。IPFの診断後の平均生存期間は3~5年、増悪後の平均生存期間は2ヵ月以下と、IPFは死亡率が非常に高い疾患である¹⁾。拘束性換気障害の進行に伴い、IPF患者は労作性呼吸困難、乾性咳嗽、体重減少、倦怠感、易疲労感などの自覚症状を訴えることがある。こういった症状は患者の生活の質(Quality of life: QOL)を著しく低下させるため、症状の改善を目的に倦怠感に保険適応のある治療薬として人參養榮湯を投与することにした。食欲不振と倦怠感を訴えたIPF患者2例に人參養榮湯を投与し、一定の治療効果が認められた症例を報告する。

症例1

患者は横紋筋融解症の既往歴のある59歳の男性であった。この患者は徐々に進行する労作時の呼吸困難のため、当院に紹介された。身長155.5cm、体重51.8kg、酸素飽和度(SpO₂)95%であった。呼吸器検査の結果を表1に示す。胸部コンピュータ断層撮影(CT)では、上下の肺野に牽引性の気管支拡張を伴う胸膜下の線維性陰影を認めた。ガイドラインに基づいて、pleuroparenchymal fibroelastosis

(PPFE)様病変を伴うIPFと診断した²⁾(図1)。抗線維化薬のニンテダニブと人參養榮湯7.5g(分2)を投与した。

食欲の評価にはSimplified Nutritional Appetite Questionnaire(SNAQ)^{3, 4)}を用いた。SNAQは食欲に関する4項目で構成されており、全ての質問は1~5点で評価

表1 人參養榮湯投与前後の呼吸機能検査とバイオマーカーの結果(症例1)

	投与前	投与12週後
肺活量(VC)(L)	2.18	2.45
%肺活量(%VC)(%)	63.2	72.5
努力性肺活量(FVC)(L)	2.14	2.42
1秒量(FEV1)(L)	1.86	2.02
1秒率(FEV1%)(%)	86.9	83.5
KL-6(U/mL)	499	481
LDH(IU/L)	162	181

図1 胸部X線写真・CT画像(症例1)



し、合計得点は4~20点になる。点数が低いほど食欲がないことを示す。疲労感の評価にはChalder Fatigue Scale (CFS)^{5, 6)}を用いた。CFSは身体的および精神的な疲労に関する11項目から構成されており、全ての質問は0~3点で採点され、合計得点は0~33点になる。点数が高いほど、疲労感が強いことを示す。息切れの評価にはModified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC)⁷⁾を用いた。mMRCは5段階評価で、グレード0は息切れがほとんどなく、グレード4は息切れにより日常生活に大きな支障があることを示す。グレードが高いほど、息切れが強いことを示す。SNAQスコアは投与前の15点から、投与4週および12週後に16点と改善がみられた。同様にCFSスコアは投与前の6点から、投与4週および12週後に4点に改善した。また、mMRCスケールは投与前の2から、投与4週および12週後には1に改善した。体重は投与前の51.8kgから、投与4週後に54.5kg、12週後には55.2kgに増加した。血中アルブミン値は投与前の3.6g/dLから投与4週および12週後に4.5g/dLに増加し、Hb値は投与前の14.9g/dLから投与4週後に15.6g/dL、12週後には15.4g/dLと投与前と比較し上昇した。一般的な栄養指標であるアルブミン値、総コレステロール値、リンパ球数値をスコア化し、3つのスコアを積算して求めたCONUTスコアは人參養榮湯の投与前および投与12週後で0と変化はみられなかった。呼吸機能検査の結果についても改善傾向が認められ、投与前の努力性肺活量(FVC)は2.14Lであったが、投与12週後には2.42Lと増加した。血清KL-6値、LDH値はそれぞれ投与前499U/mL、162IU/L、投与12週後481U/mL、181IU/Lであった(表1)。投与12週後の6分間歩行試験(6MWT)では、最低SpO₂は90%以下のままであったが、歩行距離は383mから440mへと延長し、運動耐用能の改善がみられた。

CT所見では人參養榮湯による治療前後で大きな変化はみられなかった。治療中に肝機能障害等の有害事象の発生はなかった。

症例2

患者は59歳の男性で、呼吸不全のために当院に紹介され、ガイドラインに基づいてIPFと臨床的に診断された²⁾(図2)。診断時の身長167.5cm、体重50.2kg、SpO₂90%であった。ニンテダニブと人參養榮湯7.5g(分2)を投与した。

CFSスコアは投与前の27点から、投与4週後に16点、

12週後には24点に減少し、改善がみられた。mMRCスケールは、投与前は3、投与4週後と12週後にはそれぞれ2と3となり、悪化はみられなかった。SNAQスコアは投与前と投与4週後および12週後に14点であり、変化はなかった。体重は投与前の50.2kgから、投与4週後に50.4kg、12週後には51.9kgに増加した。血中アルブミン値は投与前の4.1g/dLが、投与4週後に4.1g/dL、12週後には4.3g/dLとなり増加傾向を示した。Hb値は投与前の12.8g/dLから、投与4週後に13.7g/dL、12週後には14.3g/dLまで増加した。呼吸機能についても改善傾向がみられ、投与前のFVCは1.62Lであったが、12週後には1.83Lと増加した。血清KL-6値、LDH値はそれぞれ投与前496U/mL、201IU/L、12週後492U/mL、196IU/Lであった(表2)。投与14週後の6MWTでは、歩行距離は360mから300mに減少したが、最低SpO₂は87%から91%へと改善傾向を示した。

CT所見では人參養榮湯による治療前後で大きな変化はみられなかった。治療中に肝機能障害等の有害事象の発生はなかった。

図2 胸部X線写真・CT画像(症例2)



表2 人參養榮湯投与前後の呼吸機能検査とバイオマーカーの結果(症例2)

	投与前	投与12週後
肺活量(VC)(L)	1.65	1.90
%肺活量(%VC)(%)	42.3	48.7
努力性肺活量(FVC)(L)	1.62	1.83
1秒量(FEV1)(L)	1.19	1.43
1秒率(FEV1%)(%)	73.5	78.1
KL-6(U/mL)	496	492
LDH(IU/L)	201	196

考 察

IPF患者に食欲不振や倦怠感などの自覚症状の改善を目的として人參養榮湯を投与したところ、食欲不振、倦怠感、息切れなどの自覚症状や、体重や血中アルブミン値、Hb値などの栄養状態に関する数値が改善した。

これらの症状の改善に加えて、12週間の投与で呼吸機能についても改善傾向がみられた。人參養榮湯は12種類の生薬から構成される漢方処方であり、食欲不振を改善するメカニズムについては、視床下部弓状核のグレリン応答性および非応答性の神経ペプチドYニューロンの活性化⁸⁾、ドパミンD₂受容体を介した作用⁹⁾が報告されている。疲労感や倦怠感の改善を目的とした類似漢方処方である補中益気湯や十全大補湯とは異なり、人參養榮湯には呼吸器系に作用する五味子、遠志、陳皮が含まれている。五味子の成分である α -cubebenoateは、気管支喘息モデルの肺胞における好酸球、マクロファージ、リンパ球の蓄積を抑制し、肺組織におけるTh2サイトカインやTGF- β 1を抑制することが報告されている¹⁰⁾。また、ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおいて、人參養榮湯は摂食量や体重の減少、腓腹筋萎縮、肺における炎症性サイトカインの発現を抑制することが報告されている¹¹⁾。間質性肺炎モデルにおいて、人參養榮湯は肺の損傷や死亡を抑制するとともに、血清中の一酸化窒素の産生を抑制することを示した報告¹²⁾もある。さらに、肝線維形成モデルにおいて、人參養榮湯は総コラーゲンの指標である肝臓のヒドロキシプロリンの増加を抑制し、線維形成を誘導するサイトカイン(TGF- β 1やIL-13)の産生を抑制することが報告されており¹³⁾、IPFの治療薬であるピルフェニドンが肺線維症や肝硬変のモデルで抗線維化作用を示すこと^{14), 15)}と共通の作用機序で線維化した肺にも良い作用を及ぼすのかもしれないと推察する。今後、さらに多くの症例を調査することで、呼吸器系疾患に対する人參養榮湯の有効性が明らかになると考えられる。今回の2症例は、人參養榮湯がIPF患者の疲労を改善し、QOLの維持に貢献することを示した貴重な症例である。

〔参考文献〕

- 1) 日本呼吸器学会: 特発性肺線維症の治療ガイドライン2017. 南江堂, 2017
- 2) Raghu G, et al.: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 198: e44-e68, 2018
- 3) Nakatsu N, et al.: Reliability and validity of the Japanese version of the simplified nutritional appetite questionnaire in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 15: 1264-1269, 2015
- 4) Rolland Y, et al.: Screening Older People at Risk of Malnutrition or Malnourished Using the Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ): A Comparison With the Mini-Nutritional Assessment (MNA) Tool. *J Am Med Dir Assoc.* 13: 31-34, 2012
- 5) Tanaka M, et al.: Reliability and Validity of the Japanese Version of the Chalder Fatigue Scale among Youth in Japan. *Psychol Rep.* 103: 682-690, 2008
- 6) Chalder T, et al.: Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res.* 37: 147-153, 1993
- 7) Bestall JC, et al.: Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 54: 581-586, 1999
- 8) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. *Neuropeptides.* 75: 58-64, 2019
- 9) 山田ひろ ほか: 人參養榮湯はドパミンD₂受容体を介して新規アパシー様モデルマウスにおける食欲不振ならびに巣作り行動低下を改善する. *薬理と治療* 46: 207-216, 2018
- 10) Shin JS, et al.: Inhibitory effects of β -chamigrenal, isolated from the fruits of *Schisandra chinensis*, on lipopolysaccharide-induced nitric oxide and prostaglandin E₂ production in RAW 264.7 macrophages. *Planta Med.* 80: 655-661, 2014
- 11) 重草貴文 ほか: 人參養榮湯は呼吸器悪液質を改善する. *日本呼吸器学会誌* 第8巻増刊号: 338, 2019
- 12) Tanaka K, et al: Therapeutic effect of a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: Ninjin'yoeito) on nitric oxide-mediated lung injury in a mouse infected with murine cytomegalovirus. *Int Immunopharmacol.* 6: 678-685, 2006
- 13) Ochi T, et al.: Effects of Hochu-ekki-to and Ninjin-yoei-to, traditional Japanese medicines, on porcine serum-induced liver fibrosis in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 26: 285-298, 2004
- 14) Schelegle ES, et al.: Pirfenidone attenuates bleomycin-induced changes in pulmonary functions in hamsters. *Proc Soc Exp Biol Med.* 216: 392-397, 1997
- 15) Tada S, et al.: Pirfenidone inhibits dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 28: 522-527, 2001