

呼吸器系疾患治療における 漢方薬への期待

— 人參養栄湯の可能性を中心に —

神戸大学大学院医学研究科
内科学講座 呼吸器内科学分野 講師／
診療科長補佐
永野 達也 先生

神戸大学大学院医学研究科
外科学講座 呼吸器外科学分野
病院准教授
田中 雄悟 先生

呼吸器系疾患には気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD) といった慢性疾患、肺炎などの呼吸器感染症、さらには肺癌を中心とする腫瘍性疾患までと、その幅は広い。呼吸器系疾患治療において、内科的治療においては新たな治療薬や治療法の登場、外科的治療においてはロボット支援下胸腔鏡手術の導入による低侵襲化が進むなど、その進歩は著しい。さらに近年では呼吸器系疾患の治療において人參養栄湯が注目されており、その可能性とエビデンスの構築に期待が寄せられている。そこで、呼吸器系疾患治療における漢方薬、特に人參養栄湯への期待をテーマに、神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野の永野達也先生と同学 外科学講座 呼吸器外科学分野の田中雄悟先生に人參養栄湯の可能性についてご討論いただいた。

I 呼吸器系疾患の近年の動向

田中 呼吸器内科では扱われる疾患の幅は広く、多岐にわたると思います。患者数の推移についてはどのような傾向がありますか。

永野 われわれが扱う疾患の多くで患者数は増加傾向にあります。中でも増加が著しいのがCOPDや非結核性抗酸菌症を含めた呼吸器感染症、肺癌を中心とした腫瘍性疾患、そして気管支喘息を中心としたアレルギー性肺疾患です。

田中 近年の報告を見ると喫煙率は低下傾向にあるので、今後はCOPDなどの喫煙を原因とする疾患の患者数は減

少に転じることも考えられると思います。

永野 ご指摘のように、ある程度のところまでは増加が進んでもその後は減少に転じると思います。とはいえ、現在はまだ増加傾向にあります。その背景には様々な要因がありますが、一つには他疾患による死亡の減少によって人口の高齢化が進行し、それがCOPD患者の顕在化につながっていると思います。

呼吸器外科では、やはり肺癌の患者さんが多いですか。

田中 呼吸器外科で扱う疾患は、悪性腫瘍、縦隔腫瘍、感染症、気胸・嚢胞性肺疾患などで、呼吸器内科に比べると疾患の幅は狭いですが、ご指摘のように最も患者数が多いのは肺癌です。本邦における癌の罹患数および死亡数はい

呼吸器疾患治療における漢方薬への期待

—人參養榮湯の可能性を中心に—



田中 雄悟 先生

2002年 神戸大学医学部 卒業、
神戸大学病院 第二外科 研修医
2003年 国立病院機構大阪医療センター
研修医・レジデント
2005年 神戸大学病院 呼吸器外科 医員
2011年 Nevada Cancer Institute,
Post-doctoral fellow
2011年 University of Pittsburgh Medical Center,
Post-doctoral fellow
2013年 神戸大学病院 呼吸器外科 助教
2016年 神戸大学病院 低侵襲外科 特命准教授
2019年 神戸大学病院 呼吸器外科 病院准教授

いずれも肺癌は高く、癌種別の死亡数は1位です(図1)。しかもこの傾向はしばらく続くことが予想されており、本邦における肺癌罹患数・死亡数は2040年頃まで右肩上がりになるとの予測もあります。

永野 肺癌治療については、手術適応がなく、残念ながら進行してしまった肺癌に対して、最近では免疫チェックポイント阻害薬や分子標的治療薬による治療が予後の改善につながっています。悪液質も含めて状態が低下している

患者さんに、最期まで薬物療法を継続しながら健やかな生活を送っていただくためにも、患者さんのPerformance Statusの改善につながるような治療介入の重要性がより高まっていると思います。

田中 以前に比べると現在では治療選択肢が増え、患者さんが少しでも元気になれば次の一手となる治療法を選択できるチャンスもあるので、患者さんの元気さは非常に重要だと思います。

肺癌の手術についても、肺の切除量が多いほど患者さんの状態は低下し、約半分も切除すると日常生活を送ることも困難になります。最近では、肺の切除量を縮小して患者さんの元気を維持しようという検討が進んでいます。肺の切除量が少ないほど肺癌の再発率は高いのですが、切除量が多い患者さんの方が他病死数は多いため、5~10年のスパンで見ると生存率に差はありませんし、むしろ小さく切除した方がよかったという報告もあります。また、アプローチ方法についても胸腔鏡下手術、さらにはロボット支援下胸腔鏡手術の導入による低侵襲化が図られています(図2)。

呼吸器内科領域では治療薬に関して、たとえばCOPD治療薬などで大きく進歩しているのではないですか。

永野 経年的に呼吸機能を改善できるような薬剤が登場しました。増悪の頻度を低下させるだけでなく、心血管系イベントの発生率を低下させることによって生命予後に対しても良好な結果が散見されるようになりましたので、今後が期待されます。また、デバイスも確実に吸入できるように改良されるなどの工夫がなされています。

図1 肺癌の死亡数と罹患数

癌の死亡数が多い部位(2021年)

	1位	2位	3位	4位	5位
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
男性	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃

癌の罹患数(全国推計値)が多い部位(2019年)

	1位	2位	3位	4位	5位
男女計	大腸	肺	胃	乳房	前立腺
男性	前立腺	大腸	胃	肺	肝臓
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)より引用・作図

図2 肺癌手術

術式

1. 肺全摘術 (Pneumonectomy)
2. 肺葉切除術 (Lobectomy)
3. 肺区域切除術 (Segmentectomy)
4. 肺部分切除術 (Wedge resection)

合併症低
根治度低

切除量

合併症高
根治度高

アプローチ

1. 開胸手術 (Thoracotomy)
2. 胸腔鏡下手術 (VATS)
3. ロボット支援下胸腔鏡手術 (RATS)

合併症低
根治度低

創部

合併症高
根治度高

田中 雄悟 先生 ご提供

田中 間質性肺炎やCOPDなどの新たな治療薬も開発が進んでいるのですか。

永野 ある程度は薬剤も出そろってきましたので、最近では既存薬の適応拡大が検討されています。たとえば気管支喘息治療に用いられる生物学的製剤をCOPD治療に応用するような検討もなされており、その結果が待たれています。新たな薬剤の開発というよりも、これからは既存の治療薬をいかに使いこなすか、いわば“匙加減”が重要という時代ではないかと思っています。

II 呼吸器系疾患治療における漢方の活用 -人參養榮湯-

呼吸器内科領域における人參養榮湯の活用

永野 COPDを例に考えると、ガイドラインにはCOPDを包括的に診療することの重要性が謳われており、栄養障害やサルコペニアを含む骨格筋機能障害などの全身併存症の初期診断時における評価の重要性が強調されています(図3)¹⁾。

COPDにおけるサルコペニアの合併率は約20%と報告されていますし²⁾、さらにサルコペニアを合併すると明らかに予後不良であることが報告されています³⁾。このようなことからCOPDを全身疾患と捉えてサルコペニアなどの併存症の診断・評価・治療と発症の抑制も並行することが重要です。

サルコペニアに対する介入方法としては運動療法や栄養療法がありますが、決定的な介入方法がありません。そのような中で最近、高齢者のフレイルに対する介入方法とし



永野 達也 先生

2003年 神戸大学医学部附属病院 医員(研修医)
2004年 赤穂市民病院 循環器内科 医員
2005年 明石医療センター 内科 医員
2006年 国立がん研究センター東病院
呼吸器内科レジデント
2011年 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座
呼吸器内科学分野 医学研究員
2016年 神戸大学大学院医学研究科
内科学講座 呼吸器内科学分野 特命助教
2020年 コロンビア大学 客員研究員
2021年 神戸大学大学院医学研究科
内科学講座 呼吸器内科学分野 講師

て注目されている人參養榮湯を使用することで良好な感触が得られた患者さんを経験しましたのでご紹介いたします。

症例1はCOPD 2期で今後徐々に寝た切り状態へと進行してしまうことが懸念された76歳の男性患者さんです。従来はこのような状態を回復させる術はなかったのですが、人參養榮湯を投与することによって非常に元気にられました(図4)。

症例2は気管支拡張症の79歳の男性患者さんです。気管支肺炎の頻回の発症で肺が徐々に傷んで気管支拡張症が

図3 COPDの併存症

1. 栄養障害: 脂肪量の減少、除脂肪量の減少
2. 骨格筋機能障害: 筋力の低下、筋線維構成・酵素活性の変化、サルコペニア
3. 心血管疾患: 高血圧症、心筋梗塞、狭心症、不整脈、脳血管障害
4. 骨粗鬆症: 脊椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折
5. 精神疾患: 不安・抑うつ
6. 代謝性疾患: 糖尿病、メタボリックシンドローム
7. 消化器疾患: 胃潰瘍、GERD
8. SAS
9. 貧血

COPDガイドライン第6版では上記併存症合併症の初期診断時の評価の重要性を強調している。

一般社団法人日本呼吸器学会: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第6版より引用・改変

図4 人參養榮湯の投与症例(呼吸器内科領域)

症例1 76歳 男性、COPD

【主 訴】 全身倦怠感、下肢のだるさ、夜間の息切れ
【現病歴】 COPD 2期で当科通院中。
【身体所見】 身長 174cm、体重 61.7kg、BMI 20.2kg/m²
【治 療】 上記主訴に対して人參養榮湯を処方。
【経 過】 上記の主訴が軽快。

症例2 79歳 男性、気管支拡張症

【主 訴】 食欲不振、体重減少(4ヵ月で1kg)
【現病歴】 気管支拡張症で当科通院中。気管支肺炎を頻回発症。
【身体所見】 身長 165cm、体重 49.2kg、BMI 18.0kg/m²
【治 療】 上記主訴に対して人參養榮湯を処方。
【経 過】 上記の主訴が軽快(1ヵ月で2kgの体重増加)。服用開始後、肺炎の発症なし。

永野 達也 先生 ご提供

進行しており、慢性呼吸不全で食欲不振と体重減少があります。人參養榮湯の投与を開始したところ、体重の増加だけでなく、栄養状態の改善と全身状態の改善によって気管支肺炎を発症することもなくなり、非常に元気になりました(図4)。

COPDでもともと痩せている患者さんや全身倦怠感を有する患者さんは多いですが、中でも食欲が低下して寝た切り状態になりそうな患者さんにはほぼ全例に人參養榮湯を使用しています。

田中 人參養榮湯の服用期間はどれくらいですか。

永野 約1ヵ月です。服用量は、基本は3包/日(分3)ですが、食間に3包を服用することが難しいようなら2包/日(分2)として、飲めそうなら増やしていただいています。

田中 ということは、1ヵ月後の再診の際に“あれっ”と思うような明らかな改善効果もみられるということですね。

永野 おっしゃるように非常に効果発現が早く、驚くような効果がみられます。服用開始後約2週間で効果を実感される方も多くいらっしゃいます。しかも人參養榮湯の服用で食べる量も増えてきますし、筋力が回復して全身倦怠感も改善しています。

田中 そのような効果があった患者さんは、その後もずっと服用を継続されるのですか。

永野 再診時には顔色や身だしなみも見違えるほど劇的に変わっていらっしゃって、“これならいけるな”というような患者さんにはさらに服用を継続していただきます。実際に、大半の患者さんはずっと服用を継続されています。何よりも患者さんご本人がこの薬を気に入られて、喜んで服用を続けられます。

田中 人參養榮湯は食事が低下している方に良いという印象でしょうか。

永野 そのような患者さんには特に良いように思います。食が非常に亢進するようです。

田中 患者さんは呼吸筋疲労が起こってきて食べることができないし、さらには呼吸することもつらい、ということでどんどんと体力が低下するというような悪循環に陥りますね。

永野 人參養榮湯はその悪循環を断ち切ってくれるのだと思います。

田中 人參養榮湯が効かない、あるいは悪化したというような患者さんを経験されたことはありますか。

永野 そのような経験はありません。ただ、味が苦くて飲めないという方はいらっしゃいます。一方で、人參養榮湯の服用で元気すぎるくらい元気になってしまう方がい

らっしゃいます。そのような患者さんには服用量を減らしていただくなど調節をしていただきます。

私自身、人參養榮湯という治療選択肢を手にしたことで、より外来が楽しくなり、やりがいを感じています。

田中 われわれも術後の体力低下に補中益気湯や十全大補湯などを使用することで全身状態が改善した方も多く経験しています。先生は人參養榮湯以外の補剤も使用されましたか。

永野 私は、神秘湯や清肺湯、葛根湯など対症療法としての漢方薬の使用経験はありましたが、漢方薬で“元気にする”という発想はありませんでした。疲れやすい、食欲がない、体重が減少するというような患者さんへの介入は栄養療法が頼りでしたが、今では多くの患者さんに人參養榮湯を中心に漢方薬を使用しています。ただし、間質性肺炎の発症が懸念されるような漢方薬には抵抗感があります。

田中 人參養榮湯の添付文書には間質性肺炎に注意する記載はありませんが、人參養榮湯を使用して間質性肺炎が発症したり増悪したりというご経験はありますか。

永野 今までに約50人の患者さんに人參養榮湯を使用していますが、間質性肺炎を発症した患者さんはいらっしゃいません。

呼吸器外科領域における人參養榮湯の活用

田中 当科で人參養榮湯が著効した症例をご紹介します。いわば、私にとっては人參養榮湯の“スーパーレスポnder”の患者さんです。

後縦隔脂肪肉腫の81歳男性です。動悸と労作時の呼吸困難があり、後縦隔に食道・左下葉・心膜に浸潤する20cm大の腫瘍がありました。かなりの大手術でしたが手術そのものは成功し、その後の経過も良好で術後32日に退院しました。ところがご本人は調子が今一つ、とおっしゃられていました。検査データには何も問題はありません。

そこで、人參養榮湯の服用を開始しました。そうすると2週間後の再診時は笑顔で、食事や飲酒、農作業もできるようになったとお話されておりました。術後5年が経過した現在でも無再発でお元気に過ごされています(図5)。

永野 まさに著効例ですね。人參養榮湯は内科・外科を問わず呼吸器系疾患により幅広く応用できる漢方薬であると思っています。また、人參養榮湯は気管支拡張症にも効果があります。今後はCOVID-19の後遺症で肺組織が傷んで、早晚その方々が年齢を重ねていくと必要になってくる治療薬ではないかと思っています。現在はCOVID-19

の後遺症の咳に対して半夏厚朴湯で症状の改善が得られているという報告を目にしますが、いずれは肺組織が傷んで回復しないような方で、徐々に慢性呼吸不全などをきたしてくるようになると人参養栄湯に出番が回ってくるかもしれないと思っています。

Ⅲ 漢方のエビデンス構築に向けて

永野 人参養栄湯が呼吸器疾患の有効な治療手段の一つであることは印象として強くありますが、まだエビデンスが十分とは言えないように思います。呼吸器外科では人参養栄湯の臨床試験が進行しているとお聞きしていますので、ご紹介をお願いします。

田中 われわれは肺癌の周術期の身体症状に対する人参養栄湯の有効性を、従来治療群と従来治療に人参養栄湯を併用する群(人参養栄湯群)の並行群間比較試験を行っています。術後にどのような患者さんに有効なのか、どのタイミングで効くのか、といったことを評価しようという試験です。対象は、原発性肺癌と診断され葉切除とともにリンパ節郭清を行う患者さんです。人参養栄湯は、術後の飲水開始時から服用を開始していただきます(図6)。

既に目標症例数にはほぼ到達しているので、2024年には結果を明らかにできると思います。安全性に関しては今のところ問題はなく、人参養栄湯の著効例もあり、良好な成績が期待されます。結果を報告する際には、特に検査等の結果で目に見えて数値化ができればよいと思っています。

また、対象患者さんで人参養栄湯の3ヵ月間の投与期間が終了した後も服用を続けたいと希望されている方がいらっしゃると思います。

永野 結果のご報告を楽しみにお待ちしております。われわれも、慢性呼吸不全の患者さんを対象とした臨床試験などが計画段階にあります。また、エビデンスということについては基礎研究の報告も十分とは言えないと思います。そのような状況において、人参養栄湯の可能性に今後つながるとされる研究を理化学研究所、田中先生とも共同で実施しましたのでご紹介します。

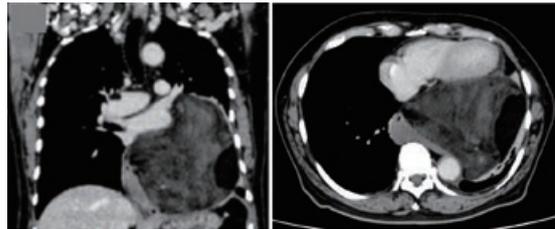
細胞にDNA損傷や酸化ストレスが加わると、最終的に細胞周期が停止して分裂を止めてしまい、そうすると細胞老化をきたして老化細胞からサイトカインが放出され周囲細胞に何らかの影響を及ぼすことはよく知られています(図7:次頁参照)。今回報告したのは肺線維症の発症機序の解明につながる研究であり、間質性肺炎の時にDNA損

図5 人参養栄湯の投与症例(呼吸器外科領域)

81歳 男性、後縦隔脂肪肉腫

動悸、労作時呼吸困難。後縦隔に食道・左下葉・心膜に浸潤する20cm大の腫瘍。

- 術式：後縦隔腫瘍摘出術、左下葉合併切除、体外循環使用
- 手術時間：512分
- 出血量：4210mL



術後経過

- 術後32日：軽快退院(体重5kg減)
- 術後3ヵ月：調子がいまひとつ…食欲が戻らない・体重が増えない。大好きなお酒も飲む気にならない。検査データは問題なし。

人参養栄湯服用開始

- 「家族で焼肉に行ってビール飲めるようになった！」
- 「畑仕事もやれるようになった！」
- 現在、術後5年(86歳)、無再発生存。

田中 雄悟 先生 提供

図6 臨床研究 肺癌の周術期を対象とした人参養栄湯の並行群間比較試験

目的

肺癌の周術期の身体症状に対する人参養栄湯の有効性を検討する。

対象

原発性肺癌と診断され葉切除とともにリンパ節郭清を行う患者。

方法

- 研究対象者を従来治療群と人参養栄湯を追加処方した人参養栄湯群のいずれかに無作為に割り付ける。
- 人参養栄湯は術後飲水開始時より服用開始。
- 調査期間は16週間。

評価

Primary endpoint:

- Cancer Fatigue Scale : CFS (癌患者の疲労感)

Secondary endpoints :

- 息苦しさ (VAS、呼吸困難の量的評価)
- Cancer Dyspnea Scale : CDS (呼吸困難の質的評価)
- MD Anderson Symptom Inventory日本語版(呼吸困難の生活への影響)
- 基本チェックリスト(フレイルのアセスメントツール)
- 肺機能検査(肺活量、努力肺活量、1秒量、1秒率、肺拡散能)
- 体重
- 血液検査

田中 雄悟 先生 提供

傷などにより細胞が老化し、そこから放出されるTGF-βによって線維芽細胞が筋線維芽細胞に変わり、それによって肺が線維化をしていくという機序を見つけました⁴⁾。ということは、細胞老化を標的とした治療によって間質性肺炎の進行を何らかの形で止めることができると考えられます。人參養榮湯は間葉系幹細胞の老化を抑制することから、間質性肺炎治療における新たな選択肢としての位置づけの可能性もあるのではないかと考えています。

田中 われわれの世代では、患者さんの診療において西洋薬が前面に出ることは当然ですが、漢方薬が前面に出ることはありませんでした。なぜなのかを考えると、漢方は最初に「？」から始まる、なぜ漢方薬が効くのかかわからない、詰まるところエビデンスが揃っていないことが背景にあると思います。一方で、このような研究を進めることでエビデンスを構築していくと、臨床現場でもより使いやすくなると思いますし、漢方治療もより前面に出てくると思います。

永野 臨床においては、肺MAC症の患者さんに対しても人參養榮湯が有効である可能性を示唆する症例を経験していますので、まずは症例を蓄積しながら適切な試験デザインの検討も進めたいと考えています。

田中 症状はないけれども画像に影があるようなNTM症

様の患者さんにも人參養榮湯の効果が期待されますか。

永野 まさにそのような患者さんが対象で、実際に患者さんも多くいらっしゃいます。女性に多く、痩せていて、なんとなく人參養榮湯が効くようなタイプの患者さんです。痩せている人が多いことも、やはり免疫と絡んで体質的な何かがあるのではないかと考えています。

田中 われわれも現在の臨床試験が終了したら、次の研究も進めようとして検討を始めています。ただ単に人參養榮湯が効いた・効かなかった、だけでなく、その背景に何らかのバイオマーカーがないかを検索したいと考えています。それが明らかになれば、臨床現場においてもより科学的な説明や議論ができるようになると思います。

Ⅳ これからの医療に期待される漢方

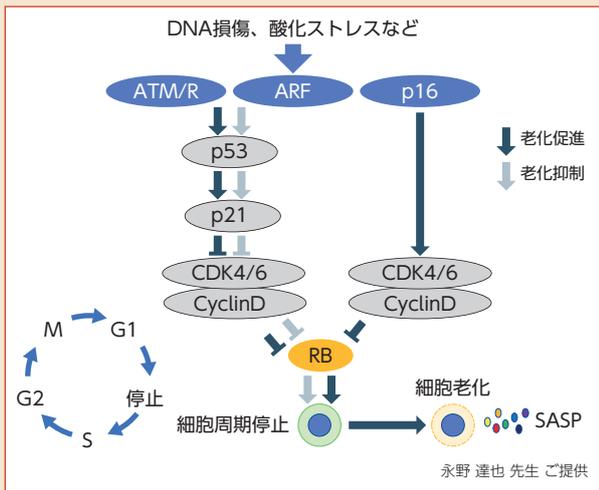
田中 漢方のエビデンスに関してはこれからもあらゆる角度からの検討が進められることが期待されます。しかも未知の部分が多くあるだけに開拓のし甲斐があると思います。

私が医師になって間もないころは、漢方のエビデンスも非常に少なく、患者さんに使用するには説得力も足りないということで躊躇していました。治療法がないときの“次の一手”でありながら、それを使っていなかったことを今になって後悔しています。

現在進行している臨床試験を中心に、エビデンスレベルの高い報告をしていきたいと思っています。

永野 患者さんの抱える愁訴の対症療法においても漢方が奏効することがあります。どのような症状にもきめ細かく、しかも全体的にアプローチできる漢方薬は呼吸器の領域に限らず、広く医療において不可欠だと思います。まだ経験の浅い若手の先生でも、ある程度の経験を積み重ねてくると、「漢方を使いこなして患者さんの満足度を上げる」というところに行きつくのではないかと考えています。そのためにも、エビデンスの構築の一助になるような研究を進めたいと思っています。

図7 細胞老化の経路



【参考文献】

- 1) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6版作成委員会: COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン2022 [第6版], メディカルレビュー社
- 2) Benz E, et al.: Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev 28: 190049, 2019
- 3) Kwan HY, et al.: The prognostic significance of weight loss in chronic obstructive pulmonary disease-related cachexia: a prospective cohort study. J Cachexia Sarcopenia Muscle 10: 1330-1338, 2019
- 4) https://www.riken.jp/press/2023/20230831_4/index.html

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 撮影：行友重治