

日本東洋心身医学研究会EBM作業チーム調査報告

心身症およびストレス関連疾患に対する
漢方治療のエビデンス

5) 気管支喘息, 過換気症候群

鈴木 順*

目 的

近年, ステロイド薬および長時間作用型 β_2 刺激薬による吸入療法の普及により, 気管支喘息の治療は革新的な変容を遂げ, 患者のQOLは著しく改善するようになった。しかし, 西洋薬による薬物療法のみでは改善しにくい難治例は未だに存在する。また, 深刻な不況に陥った現在のストレス社会では, 心理社会的要因がその臨床経過に深く影響する心身症の病態が, 気管支喘息患者にも波及してくる可能性は高い。さらに, 社会環境への不適應により過換気発作を繰り返す患者が増加してくるかもしれない。

このような心身医療的ニーズを受けて, 今回われわれは心身医学的観点を含めた漢方治療のエビデンスについて, 気管支喘息を中心に調査検討をしたので報告する。

A. 気管支喘息

1. 調査方法

Pub Medにて気管支喘息(以下, 喘息)における漢方方剤の代表薬である柴朴湯, 小青竜湯, 麦門冬湯, 麻杏甘石湯, 神秘湯, 補中益気湯, 八味地黄丸の7製剤名で検索し, 喘息またはこれに関連した文献を抽出した。例えば, 柴朴湯についてはSaibokuto, Saiboku-to, TJ-96のキーワードにより検索した。また, 医中誌Web, ツムラ漢方スクエアにて上記7種類の漢方方剤名および喘息のキーワードにて検索した。検索

期間は1986年~2007年とした。

2. 検索結果

1) 現況

1. DB-RCTプラセボ対照 3件
2. DB-RCT 2件
3. RCT 4件
4. 10症例以上の症例集積研究 166件

2) 有用性

エビデンスレベルRCT以上の文献は, そのほとんどが西澤らによる報告であった。それらの要旨を以下に記す。

(1) DB-RCTプラセボ対照

①柴朴湯によるアスピリン喘息軽減による心的苦痛改善効果¹⁾

対象: アスピリン喘息患者32例。方法: 柴朴湯または蒸留水を吸入後リジン・アスピリンを吸入し, 気道収縮抑制(1秒量), 気管支肺胞洗浄液(以下, BALF)中生理活性物質, QOLスコアを評価した。結果: 柴朴湯吸入で患者のQOL改善が得られた。柴朴湯吸入は呼吸機能を改善し有用であった。

②Treatment of asthma patients with herbal medicine TJ-96: a randomized controlled trial²⁾

対象: アトピー性喘息患者33例。方法: 柴朴湯またはプラセボを4週間投与。臨床症状, 呼吸機能検査, メサコリン誘発試験, 血中・喀痰中の好酸球数, 血中・喀痰中のECPを評価した。結果: 自覚症状スコアは有意に改善。1秒量は軽度改善したが有意ではなかった。血中・喀痰中好酸球数およびECPは有意に減少した。柴朴湯はアトピー性喘息患者に対する症状改善効果

* 岩手医科大学呼吸器・アレルギー・膠原病内科 心療内科(鈴木 順 〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19番1号)
Jun Suzuki, Division of Pulmonary Medicine, Allergy, Rheumatology, and Psychosomatic Medicine, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine, Uchimarui 19-1, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

があり、好酸球性炎症の減少効果を伴っていた。

③予期不安に基づく気管支喘息による症状悪化に対する柴朴湯の多施設無作為二重盲検試験³⁾

対象：喘息107例(心理検査スコアがCAI 20以上, STAI 男41以上, 女42以上, SDS 40以上のいずれかを満たすもの)。方法：柴朴湯7.5g/日(51例)またはclotiazepam15~30mg/日(56例)を3年間投与。臨床効果, 各種心理検査, 気道過敏性, BALF, 全般改善度を評価した。結果：柴朴湯はclotiazepamに比較し有意に気道炎症の改善効果を認め, 不安・抑うつ症状の改善も認めた。

(2)DB-RTC

①柴朴湯吸入の抗アスピリン喘息効果⁴⁾

対象：アスピリン喘息患者74例。方法：柴朴湯(35例)または生食(39例)を6カ月間吸入し, BALF中生理活性物質と喘息発作頻度を評価した。結果：柴朴湯吸入でBALF中ロイコトリエン, ECP, 好酸球, IL-3, 4, 5, 8の有意な低下を認め, 喘息発作に有効であった。

②漢方薬の抗不安作用に基づく気管支喘息患者の症状悪化の改善効果：柴朴湯と小青竜湯の無作為比較試験⁵⁾

対象：喘息139例(心理検査スコアがCAI 20以上, STAI 男41以上, 女42以上, SDS 40以上のいずれかを満たすもの)。方法：柴朴湯(71例)または小青竜湯(68例)を24週間投与。各種心理検査, 自覚症状, BALF, ホルモン(HPA-axis関連), 苦痛評価スコア, 全般的改善度を評価した。結果：柴朴湯は小青竜湯に比較していずれも有意に改善し, 不安症状を有する喘息患者の喘息症状を有意に改善した。

(3)RCT

①ベクロメタゾン吸入量半減時の柴朴湯吸入療法とクロモグリケート吸入療法の代替療法比較試験⁶⁾

対象：喘息94例(ベクロメタゾン吸入使用により6カ月間PEFが70%以上で症状が安定したもの)。方法：ベクロメタゾン吸入を4週間前に半減後, 柴朴湯(49例)またはクロモグリケート(45例)を12カ月間吸入させた。自覚症状(VAS), PEF, β_2 刺激薬使用頻度, BALF中サイトカインなどの測定, 呼気中NO濃度などで

評価した。柴朴湯ではクロモグリケートと比較し有意に自覚症状, 呼吸機能の改善があり, β_2 刺激薬使用頻度も有意に減少。呼気中のNO濃度も有意に抑制された。

②柴朴湯の抗不安効果に基づく抗気管支喘息治療効果：抗不安薬との他施設無作為前向き比較検討試験⁷⁾

対象：喘息107例(心理検査スコアがCAI 20以上, STAI 男41以上, 女42以上, SDS 40以上のいずれかを満たすもの)。方法：柴朴湯7.5g/日(51例)またはclotiazepam15~30mg/日(56例)を3年間投与。臨床効果, 各種心理検査, 気道過敏性, BALF, 全般改善度を評価した。結果：柴朴湯はclotiazepamに比較し不安症状を有する喘息患者の喘息症状を有意に改善した。

③神秘湯吸入療法とsodium cromoglicate吸入療法とのアスピリン喘息への多施設無作為効果比較検討⁸⁾

対象：アスピリン喘息114例。方法：神秘湯500 μ g/日(53例)またはクロモグリケート20mg/日(61例)を吸入させ, BALFロイコトリエン, リジン・アスピリン吸入時の1秒量, 喘息発作頻度で評価した。結果：神秘湯はクロモグリケートに比較し有意にいずれの評価でも改善が認められ, 神秘湯吸入療法はアスピリン喘息予防により有効であった。

④前向き無作為多施設検討による神秘湯吸入療法とsodium chromoglicate吸入療法による気管支喘息患者治療成績比較検討試験⁹⁾

対象：アスピリン喘息161例。方法：神秘湯500 μ g/日(81例)またはクロモグリケート20mg/日(80例)を3年間吸入させ, 喘息発作の頻度, QOLの改善度, 慢性疼痛の改善度, BALF中ロイコトリエンなどを評価した。結果：神秘湯はクロモグリケートに比較し有意にいずれの評価でも改善が認められた。神秘湯吸入療法はロイコトリエン産生を抑制し, アスピリン喘息を予防し, 慢性疼痛を抑制しQOLを改善した。

(4)症例集積研究

エビデンスレベルが症例集積研究の文献は多数認められた。報告対象となった症例数により分類した文献数の内訳を下記に示す。

症例数	文献数
10~20	55件

21~30	40件
31~40	8件
41~50	18件
51~100	28件
101~200	17件
計	166件

3) QOLに対する効果

近藤¹⁰⁾は、小児気管支喘息治療・管理ガイドラインと今後の漢方の位置づけにおいてQOL調査票による検討を行っている。また、江頭¹¹⁾は、喘息治療における漢方処方現状とQOLの新しい評価において考察している。さらに、西澤^{1,9)}は、独自の各QOL評価尺度および総合QOL尺度を作成し喘息患者のQOLを評価している。

4) 西洋薬との比較

西澤⁶⁻⁹⁾は、ベクロメタゾン吸入量半減時の柴朴湯吸入療法とクロモグリケート吸入療法の代替療法による比較試験、柴朴湯の抗不安効果に基づく抗気管支喘息治療効果：抗不安薬との他施設無作為前向き比較検討試験、神秘湯吸入療法とsodium cromoglicate吸入療法とのアスピリン喘息への多施設無作為効果比較検討、前向き無作為多施設検討による神秘湯吸入療法とsodium chromoglicate吸入療法による気管支喘息患者治療成績比較検討試験を行っている。その要旨については前述した。

5) 難治例に対する効果

喘息の難治例に対する漢方方剤の効果に関する報告は認められるが、いずれも症例集積研究レベルに留まっている。

6) 西洋薬との併用に関する検討

喘息治療における漢方方剤と西洋薬の併用について検討をしたエビデンスレベルの高い文献は認められなかった。

7) 証の検討

喘息の漢方治療における証の検討をしたエビデンスレベルの高い文献は認められなかった。

8) 心身医学的検討

気管支喘息と柴朴湯に関する心身医学的検討研究として西澤^{3,5,7)}は、予期不安に基づく気管支喘息による症状悪化に対する柴朴湯の多施設無作為二重盲検試験、漢方薬の抗不安作用に基づく気管支喘息患者の症状悪化の改善効果：柴

朴湯と小青竜湯の無作為比較試験、柴朴湯の抗不安効果に基づく抗気管支喘息治療効果：抗不安薬との他施設無作為前向き比較検討試験を行っている。その要旨については前述した。

9) 推奨度

近年の喘息ガイドラインで引用されている漢方方剤に関する文献を列挙する。

日本アレルギー学会によるアレルギー疾患治療ガイドライン1995¹²⁾、および喘息予防・管理ガイドライン2003¹³⁾では、Egashira¹⁴⁾が柴朴湯の有用性を、江頭¹⁵⁾が柴朴湯、麻杏甘石湯、小青竜湯、麦門冬湯、小柴胡湯、補中益気湯、八味地黄丸の有用性を報告している文献が引用されている。

EBMに基づいた喘息治療ガイドライン2004¹⁶⁾では、渡邊¹⁷⁾が、咳感受性の亢進している気管支喘息に対する麦門冬湯の効果を、西澤^{4,7)}が、柴朴湯吸入の抗アスピリン喘息効果、および柴朴湯の抗不安効果に基づく抗気管支喘息治療効果：抗不安薬との他施設無作為前向き比較検討試験を報告している文献が引用されている。

喘息の診断・管理NIHガイドライン第3版(米国喘息教育・予防計画委員会)2006¹⁸⁾では、Dorsch¹⁹⁾、Ziment²⁰⁾と外国人の文献が引用されているが、1990年代前半とデータがやや古い。

10) 今後の問題点、検討課題

①慢性安定期に適應される漢方処方の報告が多く、急性増悪(発作)期に用いられる漢方方剤に関する報告が望まれる。

②西洋薬との併用に関する報告や難治例に対する報告にエビデンスレベルの高いものが望まれる。

③喘息の心身医学的評価の質問紙法としてComprehensive Asthma Inventory(CAI)が用いられているが、心身症の新しいガイドライン²¹⁾による評価を含めた検討が望まれる。

B. 過換気症候群

1. 調査方法

医中誌Webにて「過換気 or 過呼吸」×「漢方 or 漢方薬」、ツムラ漢方スクエアにて「過換気症候群」×「臨床」×「治療」のキーワードにて検索

した。検索期間は1986年～2007年とした。

2. 検索結果

1) 現況

1. DB-RCT, プラセボ対照 0件
2. DB-RCT 0件
3. RCT 0件
4. 11症例以上の症例集積研究 14件

エビデンスレベルがRCT以上の報告をした文献は認められなかった。

症例報告の対象人数は10症例以下がほとんどであった。症例報告の文献について、症例数により分類した文献数の内訳を下記に示す。

症例数	文献数
1～10	55件
11～30	4件
31～50	6件
51～100	3件
101～200	1件
計	69件

2) 今後の問題点, 検討課題

今回、過換気症候群の漢方治療に関するエビデンスレベルの高い文献は認められなかった。

過換気症候群については、パニック発作と過換気発作の異同についてなど、診断自体にも問題があり、臨床現場では混乱しているのが現状である。また医療施設によりその診断、治療にかなり格差があることなどにより、今後も画一的なエビデンスを得にくい状況にあると思われる。

関連した病態としてパニック障害があるが、これは別のカテゴリーにて検討しているため、ここでは省略する。

【文 献】

- 1) 西澤芳男, 西澤恭子, 吉岡二三, 他: 柴朴湯によるアスピリン喘息軽減による心的苦痛改善効果. 痛みと漢方 11:14-21, 2001
- 2) Urata, Y., Yoshida, S., Irie, Y., et al.: Treatment of asthma patients with herbal medicine TJ-96: a randomized controlled trial. Respir. Med. 96:469-474, 2002
- 3) 西澤芳男, 西澤恭子, 吉岡二三, 他: 予期不安に基づく気管支喘息による症状悪化に対する柴朴湯の多施設無作為二重盲検試験. 日本東洋心身医学研究 19:37-41, 2004
- 4) 西澤芳男, 西澤恭子, 吉岡二三, 他: 柴朴湯吸入の抗アスピリン喘息効果 耳鼻咽喉科展望 44(補):5-13, 2001
- 5) 西澤芳男, 西澤恭子, 吉岡二三, 他: 漢方薬の抗不安作用に基づく気管支喘息患者の症状悪化の改善効果: 柴朴湯と小青竜湯の無作為比較試験. 日本東洋心身医学研究 18:11-7, 2003
- 6) 西澤芳男, 西澤恭子, 永野富美代, 他: ベクロメタゾン吸入量半減時の柴朴湯吸入療法とクロモグリセート吸入療法の代替療法比較試験. 耳鼻咽喉科展望 45:8-15, 2002
- 7) 西澤芳男, 西澤恭子, 吉岡二三, 他: 柴朴湯の抗不安効果に基づく抗気管支喘息治療効果: 抗不安薬との他施設無作為前向き比較検討試験. 日本東洋心身医学研究 17:20-27, 2002
- 8) 西澤芳男, 西澤恭子, 吉岡二三, 他: 神秘湯 (Shen-bi-tan: SBT) 吸入療法とsodium cromoglicate 吸入療法とのアスピリン喘息への多施設無作為効果比較検討. 耳鼻咽喉科展望 46(補):3-14, 2003
- 9) 西澤芳男, 西澤恭子, 後藤・グレイシー・広恵, 他: 前向き無作為多施設検討による神秘湯吸入療法とSodium Chromoglicate吸入療法による気管支喘息患者治療成績比較検討試験. 耳鼻咽喉科展望 47(補):20-7, 2004
- 10) 近藤直実: 小児気管支喘息治療・管理ガイドラインと今後の漢方の位置づけ(QOL調査票による検討). 小児疾患の身近な漢方治療(第6回日本小児漢方懇話会記録集)2005.
- 11) 江頭洋祐: 喘息治療における漢方処方現状とQOLの新しい評価 漢方と免疫・アレルギー 14:56-65, 2000
- 12) アレルギー疾患治療ガイドライン1995(日本アレルギー学会監修). ライフサイエンス・メディカ, 東京, 1995
- 13) 厚生省免疫・アレルギー研究班: 喘息予防・管理ガイドライン2003(牧野荘平ほか監修), 協和企画, 東京, 2003
- 14) Egashira, Y., Nagano, N.: A multicenter clinical trial of TJ-96 in patients with steroid dependent asthma, A comparison of groups allocated by the envelope method. Ann. N. Y. Acad. Sci. 685:580-583, 1993
- 15) 江頭洋祐: 特集・アレルギー疾患の漢方治療—気管支喘息. アレルギーの臨床 13:937-940, 1993
- 16) 一般臨床医のためのEBMに基づいた喘息治療ガイドライン2004(宮本昭正監修), 協和企画, 東京, 2004
- 17) 渡邊直人: 咳感受性の亢進している気管支喘

- 息に対する麦門冬湯の効果の検討. アレルギー
52 : 485-491, 2003
- 18) 泉 孝英監訳：喘息の診断・管理NIHガイド
ライン第3版(米国喘息教育・予防計画委員会
編), 医学書院, 東京, 2006
- 19) Dorsch, W., Wagner H. : New antiasthmatic
drugs from traditional medicine? International
archives of allergy and applied immunology
94 : 262-265, 1991
- 20) Ziment, I., Stein, M. : Inappropriate and un-
usual remedies. Bronchial Asthma (Weiss EB,
Stein M, eds.), Brown and Company, Boston,
pp. 1145-1151, 1993
- 21) 永田頌史, 十川 博, 他 : 喘息の発症と経過に
関する調査票. 心身症診断・治療ガイドライン
2006(小牧 元ほか編), 協和企画, 東京, pp.
64-87, 2006

※

※

※