

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

慢性閉塞性肺疾患に対する漢方治療の
有用性評価に関する研究

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福地 義之助

平成 18 年 (2006) 年 3 月

目 次

主任・分担研究者、研究協力者名簿

I．総括研究報告

COPD に対する補中益気湯の臨床的有用性 -----	1
福地 義之助、巽 浩一郎	

II．分担研究報告書

(1) ムチンによる Toll 様受容体機能の抑制と和漢薬の作用 -----	19
－気道粘液の新規機能と粘液正常化に向けた薬理学的基礎研究－	
宮田 健、磯濱 洋一郎	
(2) ライノウイルスの培養気道上皮感染に対する補中益気湯の影響 -----	28
中山 勝敏、山谷 睦雄、岩崎 鋼	
(3) マウス急性喫煙曝露モデルに対する補中益気湯の効果 -----	32
永井 厚志、青柴 和徹、周 方	
(4) 補中益気湯による肺障害抑制効果の検討 -----	34
杉山 幸比古、田島 俊児、坂東 政司、卯木 希代子、大野 彰二、 成田 淳一、森山 寛史、寺田 正樹、高田 俊範、長谷川 隆志、 塚田 弘樹、鈴木 栄一、下条 文武	
(5) ラット慢性低酸素モデルにおける補中益気湯の効果 -----	42
巽 浩一郎、篠塚 成順、山川 みどり、中村 晃、栗山 喬之	
(6) COPD 気道上皮におけるキサンチンオキシダーゼ活性の検討 -----	44
一ノ瀬 正和、南方 良章	
(7) COPD における MMP 遺伝子多型の検討 -----	49
三嶋 理晃、室 繁郎	
(8) わが国の COPD 急性増悪の実態に関する基礎的研究 -----	52
植木 純	

III．研究成果の刊行に関する一覧表 -----	59
--------------------------	----

主任・分担研究者、研究協力者名簿

氏名 所属（職名）

主任研究者

福地 義之助 順天堂大学（客員教授）

分担研究者

相澤 久道 久留米大学医学部第一内科（教授）

一ノ瀬 正和 和歌山県立医科大学第三内科（教授）

植木 純 順天堂大学医療看護学部（教授）

杉山 幸比古 自治医科大学呼吸器内科（教授）

巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学（助教授）

永井 厚志 東京女子医科大学第一内科（教授）

中山 勝敏 東北大学大学院医学系研究科老年・呼吸器病態学（講師）

三嶋 理晃 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学（教授）

宮田 健 熊本大学大学院医学薬学研究部薬物活性学分野（教授）

研究協力者

青柴 和徹	東京女子医科大学第一内科（講師）
磯濱 洋一郎	熊本大学大学院医学薬学研究部薬物活性学分野（助教授）
川山 智隆	久留米大学医学部第一内科（講師）
木下 正治	長田病院（院長）
小林 誠一	石巻赤十字病院呼吸器科（部長）
佐藤 公彦	財団法人豊郷病院（院長）
篠塚 成順	千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学（大学院生）
新川 光俊	公立刈田総合病院呼吸器内科（医長）
園田 浩之	社保田川病院呼吸器内科（医長）
高橋 憲一	財団法人豊郷病院内科 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学（大学院生）
田島 俊児	新潟大学医歯学総合病院 第二内科（呼吸器内科）（医員）
月野 光博	彦根市立病院呼吸器科（部長）
寺澤 捷年	千葉大学大学院医学研究院和漢診療学（教授）
富田 和宏	聖隷浜松病院呼吸器内科（主任医長）
中村 秀範	聖隷浜松病院呼吸器内科（部長）
板東 政司	自治医科大学呼吸器内科（講師）
平野 綱彦	和歌山県立医科大学第三内科（助手）
南方 良章	和歌山県立医科大学第三内科（助教授）
室 繁郎	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学（助手）
山縣 優子	和歌山県立医科大学紀北分院内科（助手）
山川 みどり	千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学（大学院生）
山田 紀広	みやぎ県南中核病院呼吸器内科（科長）

I 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

慢性閉塞性肺疾患に対する漢方治療の有用性評価に関する研究

主任研究者 福地 義之助 順天堂大学 客員教授
研究協力者 巽 浩一郎 千葉大学大学院医学研究院加齢呼吸器病態制御学

研究要旨

1. COPD に対する補中益気湯の臨床的有用性に関する研究

COPD に対する補中益気湯の臨床的有用性の評価を、多施設共同、無作為比較試験の形で進行中である。平成 18 年 1 月の時点で、6 ヶ月の経過観察治療を終了しえた、解析可能対象症例は 43 症例であった。この時点で、明確な結論は出ていないが、途中解析結果では、補中益気湯投与により、気虚の状態、臨床症状の改善が得られ、栄養状態・炎症病態の改善が得られることが示唆されている。

2. COPD の病態および漢方治療の有用性に関する研究

(1) ムチンによる Toll 様受容体機能の抑制と和漢薬の作用

—気道粘液の新規機能と粘液正常化に向けた薬理的基礎研究—

気道粘液を構成するムチンの一種である MUC1 の発現調節ならびに MUC1 の機能について新たな視点から検討した。MUC1 の発現に対する好中球エラストラーゼの作用を調べ、エラストラーゼが上皮細胞の MUC1 発現を転写レベルで促進することを見出した。また、MUC1 を Toll 様受容体-5 (TLR5) と共発現させると、TLR5 のシグナル伝達は著明に抑制された。これらの結果は、炎症性気道疾患の病態形成および自然免疫系の調節機構に粘液がある種のモジュレーターとして一部組み込まれている可能性を示唆している。また同時に気道粘液の正常化のための粘液産生制御およびクリアランス促進に、実効性の高い新たな医薬品の開発の必要性を提唱している。そこでさらに、気道粘液の正常化のための基礎研究として、気道粘液の産生抑制に対する補中益気湯およびその構成生薬である甘草の主成分グリチルリチンの粘液産生に対する作用を調べた。その結果、グリチルリチンはグルココルチコイド様の転写調節作用を示し、少なくともムチン遺伝子 MUC5AC の mRNA 発現を著明に抑制したが、補中益気湯は今回の実験条件では粘液遺伝子の発現に著明な作用を示さなかった。これらの知見は、未だ断片的ではあるが、慢性気道炎症の病態形成とその治療の原理を考える上で新たな情報である。

(2) ライノウイルスの培養気道上皮感染に対する補中益気湯の影響

ライノウイルス感染は風邪の主因であり、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪を引き起こす。そこで、ライノウイルスのヒト気道上皮への感染メカニズムに対する補中益気湯の影響を検討した。補中益気湯の処理により、RV14 感染させた培養ヒト気道上皮細胞からのウイルス放出は 100 分の 1 近くに抑制された。また、補中益気湯の処理により、ICAM-1 (RV14 感染受容体) の発現量および RV14 感染後の炎症性サイトカイン (IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF α : ICAM-1 の発現を誘導する) の発現量は有意に抑制された。さらに RV14 感染に重要な酸性エンドゾームの数も、補中益気湯の処理により時間依存的に減少した。以上から、補中益気湯は複数のメカニズムを通じて、気道上皮に対するライノウイルスの感染・伝播を抑制すると考えられた。

(3) マウス急性喫煙曝露モデルに対する補中益気湯の効果

補中益気湯の COPD に対する有用性の機序を検討するために、8 週齢雄 DBA/2 マウスに週 5 日間、2 週間継続して喫煙または空気だけの曝露を行なった。喫煙および空気曝露マウスを 2 群に分け、実験群には補中益気湯、コントロール群には蒸留水を 1 日 1 回、胃管を介して投与した。2 週間後に採

血および気管支肺胞洗浄 (BAL) を行なった。空気のみを吸入させたマウスでは、補中益気湯の投与により血中の TNF α 濃度が増加していた。喫煙曝露後には BAL 液の好中球数が増加したが、補中益気湯投与群では蒸留水群に比べて有意な増加がみられ、BAL 液中の TNF α 濃度も上昇する傾向がみられた。血中のレプチン濃度は実験群間で差がなかった。以上の結果から、補中益気湯は生体の免疫力を亢進させて COPD における易感染性を改善する可能性が考えられた。

(4) 補中益気湯による肺障害抑制効果の検討

補中益気湯による肺障害抑制効果に関して、喫煙による肺障害モデル、ブレオマイシン (BLM) 肺障害モデル、Lipopolysaccharide (LPS) 肺障害モデルを用いて検討した。補中益気湯は、喫煙による肺障害に対して、TNF α の産生を抑制した。また、BLM 肺障害モデルにおいては、Th2 に傾いた Th1/Th2 cytokine imbalance を是正しえた。さらに、LPS 肺障害モデルでは、Proinflammatory Cytokine の産生を抑制することにより急性肺障害を軽減する可能性が示唆された。

(5) ラット慢性低酸素モデルにおける補中益気湯の効果

COPD は低酸素血症、栄養障害、全身性の炎症性病態を特徴としている。慢性の低酸素血症がその要因の一部となり、栄養障害、全身性の炎症病態を招いていると考えられる。そこで、慢性低酸素曝露の栄養障害、全身性の炎症に及ぼす作用を検討し、補中益気湯投与がそれらを予防可能かどうか、ラット慢性低酸素モデルにて検討した。慢性低酸素は、栄養障害、全身性の炎症をもたらし、補中益気湯は、栄養障害、全身性の炎症に対して改善効果があることを認めた。

(6) COPD 気道上皮におけるキサンチンオキシダーゼ活性の検討

活性酸素種は COPD の炎症形成過程に関与していると報告されているが、強力な酸化能を持つスーパーオキシドアニオン (O_2^-) を調節するキサンチンオキシダーゼ (XO) の活性を、COPD 患者の気道より測定することを目的とした。13 名の COPD 患者と、10 名の健常人を登録し、マイクロサンプリング法を用いて気道上皮被覆液 (ELF) を回収し、XO 活性とその発現亢進に関与するサイトカインの測定をおこなった。健常人に比し COPD 患者では、ELF 中の XO 活性は有意に亢進しており、%FEV₁ と有意な負の相関関係を示した。また、TNF α 、IL-1 β 、IFN- γ 濃度は有意に高値で、TNF α 、IL-1 β は XO 活性と有意な相関関係を示した。これらの結果より、COPD の気道では XO 活性が亢進しており、これは、炎症性サイトカインの発現亢進によりもたらされていると考えられた。XO 活性が気流閉塞と相関することより、このサイトカイン-XO 産生系は、COPD の炎症において重要な役割を担っている可能性が考えられた。

(7) COPD における MMP 遺伝子多型の検討

Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) は結合組織構成蛋白分解酵素であり、COPD の発症・進展に関与していると考えられている。喫煙者の 15-20% にのみ COPD が発症すると考えられており、遺伝的素因が喫煙感受性・COPD 発症に関与していると考えられている。MMP-9 の遺伝子多型が COPD 発症に関与しているかどうかは議論があるところであり、日本人 COPD 患者と健常喫煙者の MMP-9 (C-1562T) の遺伝子多型を比較検討することにより、以下のことを見出した。1. 健常喫煙者と COPD 患者の間に、MMP-9 (C-1562T) の遺伝子多型に差異は検出されなかったが、2. T アレルをもつ COPD 患者では、上肺野優位の肺気腫を示す。これらの知見は COPD の発症・進展機序を考察するうえで、重要であると考えられる。

(8) わが国の COPD の急性増悪の実態に関する基礎的研究

COPD の急性増悪は予後を悪化させ、COPD の臨床事象の中で最も重要なものの 1 つであるが、大規模な疫学的検討はわが国では過去に行われていない。わが国の COPD の実態、特に本研究のアウトカムである急性増悪の実態を明らかにする目的で、平成 17 年 6 月に発行された在宅呼吸ケア白書の患者アンケート調査における COPD 患者データのサブアナリシスを行った。患者アンケート調査は全国の日本呼吸器疾患患者団体連合会所属患者会の会員 5085 人に送付され、返信数は 2237 (44%) であった。疾患名に関する有効回答は 2146 人であり、COPD 患者が 39% (844 人) を占め

た。男性 80%、女性 20%、平均年齢は 72.8 歳、平均 BMI は 20.5 である。急性増悪による入院回数は全例で 0.8 回 / 年、重症例ほど年間の入院回数は多くなった（在宅酸素療法 (HOT)・在宅人工呼吸 (HMV) 併用実施群 1.2 回 / 年、HOT のみ実施群 0.8 回 / 年、HOT・HMV 非実施群 0.8 回 / 年）。救急外来の受診は全例で 0.8 回 / 年で、同様に重症例ほど受診回数は多くなった（HOT・HMV 併用群 1.4 回 / 年、HOT のみ群 0.7 回 / 年、HOT・HMV 非実施群 0.6 回 / 年）。BMI 別では、BMI \geq 20 群に比して BMI < 20 群で有意に入院回数 (0.7 回 / 年 vs 0.9 回 / 年)、救急外来の受診 (0.6 回 / 年 vs 0.8 回 / 年) が増加した。体重減少は急性増悪と密接に関連することが示唆された。食欲不振の改善や体重の低下抑制効果を有する補中益気湯の投与により、COPD の急性増悪が抑制されることが期待される。

分担研究者

植木 純	順天堂大学医療看護学部 教授
永井 厚志	東京女子医科大学第一内科 教授
杉山 幸比古	自治医科大学呼吸器内科 教授
三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 教授
相澤 久道	久留米大学医学部第一内科 教授
一ノ瀬 正和	和歌山県立医科大学第三内科 教授
中山 勝敏	東北大学大学院医学系研究科老年・呼吸器病態学 講師
宮田 健	熊本大学大学院医学薬学研究部薬物活性学分野 教授
巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院 加齢呼吸器病態制御学 助教授

A. 研究目的

漢方補剤である補中益気湯は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養状態・免疫機能を改善して、食欲を増進させ、気力不足を改善する可能性がある。また、急性増悪の回数を減少させ、COPD 患者の QOL さらには生命予後の改善に寄与しうる。また、補中益気湯の作用機序として、免疫調節作用・抗ウイルス効果・栄養状態改善効果・粘液分泌の低下作用が考えられる。

本研究では、COPD に対する、補中益気湯の臨床的有用性をエビデンスとすることを目的とする。そのために、栄養・炎症という観点からの COPD の病態解析が必要である。さらに、臨床的有用性を裏付ける、補中益気湯の作用機序を解明することを目的とする。

B. 研究方法

臨床研究と基礎研究に分けて行う。

1. 臨床研究 (COPD に対する補中益気湯の有用性)

COPD の病態解析を多施設で行う。さらに、COPD の栄養障害に対して、補中益気湯投与に

よる多施設共同、無作為比較試験を行う。全国規模の研究であり、同じプロトコール研究を 2 年間施行し、最終年度に結論を導き出す。

2. 基礎研究

COPD の栄養病態・免疫機能・増悪に関係する病態の研究を行う。また、補中益気湯の作用機序に関する基礎的研究を行う。

C. 研究結果

1. 臨床研究に関して (COPD に対する補中益気湯の有用性)

【研究の背景、必要性】

COPD は労作時呼吸困難を愁訴とする慢性呼吸器疾患の一つであり、国内患者は約 530 万人いると推定されている。加齢により有病率が増加することが知られており、特に高齢者では生理機能や免疫機能の低下により、栄養障害や易感染性疾患の罹患頻度が高い。結果として肺炎を発症して予後不良となり、特に急性増悪時には高額医療費を要する頻度が高い。治療法として、気管支拡張薬、酸素吸入療法、呼吸リハビリテーションの有効性のエビデンスは確認され

ているが、体重減少や栄養障害の薬物治療に対するエビデンスはない。

一方、漢方薬には食欲不振の改善や体力増強に効果を示す補中益気湯という薬剤があり、体力や免疫能の改善により、体重の低下抑制や感冒罹患率を改善することが報告されている。

今回の大規模臨床研究の目的は、COPD患者に補中益気湯を投与し、患者QOLや、感染症等に起因する急性増悪の頻度について、非投与群と比較し、補中益気湯の有用性、安全性を確立することである。本研究は、日本固有の非常に独創的な研究であり、この結果は海外に広く受け入れられる研究となりうる。

【研究の目的、必要性】

慢性呼吸器疾患の一つであるCOPDは、高齢者におけるQOLを最も障害する自覚症状の一つである労作時呼吸困難を主訴とする疾患である。日本における疫学調査により、COPD症例数は、加齢により増加することが知られており、70歳代ではその17%がCOPDであることが判明している。このようなCOPDに対して、日本呼吸器学会ではCOPDガイドラインの改訂版を2004年度に出している。その中で、薬物治療では気管支拡張薬やステロイド剤の有用性を、非薬物療法として、酸素吸入療法・呼吸リハビリテーションの有効性のエビデンスを確認している。

COPD患者では、栄養障害や、体重減少は予後の悪化や急性増悪と密接に関連しており、特に生理機能や免疫機能の低下している高齢者にとっては問題となる。COPDガイドラインでは、栄養療法を指示しているが、その方法は確立されておらず、また有効な治療方法のエビデンスも低いことを認めている。

一方、漢方薬には食欲不振の改善や体力増強に効果を示す「補剤」と呼ばれる薬剤があり、体力や免疫能の改善により、体重の低下抑制や感染症の罹患率を改善することが報告されている。

本研究の研究目的は、COPD患者に漢方薬の補剤の一つである補中益気湯を投与し、患者QOLや感染症等に起因する急性増悪の頻度について、非投与群と比較し、COPD患者のQOL

に対する補中益気湯の有用性、安全性を明らかにすることである。

【期待される効果】

補中益気湯を服用することによって、食欲や栄養状態の改善が得られ、体重減少の抑制、感冒などの感染症の罹患回数が減少することが期待される。また、COPD患者のQOLの改善と共に、肺炎等の急性増悪の頻度が減少し患者の生命予後の改善が期待される。現代医学にない作用機序を有する漢方薬の有用性の確立は、高齢者が主であるCOPDに対する治療的立場から、重要と考えられる。COPDの治療上、最も医療費を要するのは、急性増悪の治療であり、また入院治療である。その急性増悪および入院治療を減少させることができ、外来・在宅治療が可能になれば、国民医療費の観点からも、高齢者医療に要する費用が減り、それにより保険医療費の低減化が期待される。

【この研究に関する国内・国外における研究状況およびこの研究の特色・独創的な点】

COPDにおいて体重減少を認める患者は、生命予後が悪く、体重減少は呼吸機能の一指標としての気流制限の程度（閉塞性換気障害）とは独立した予後因子とされている（日本呼吸器学会編：COPD診断と治療のためのガイドライン第2版；2004年）。体重減少に対する治療法は食事指導や栄養補給療法が用いられるが必ずしも十分な効果は得られていない。これまでの国内外の研究では、気流制限に対する薬物療法として、長時間作動型気管支拡張剤等の研究が積極的になされているが、体重減少や栄養状態改善に対する薬物治療の検討は不十分である。上記ガイドラインにも栄養治療の必要性は記載されているが具体的な薬剤の記載はなく、栄養補給療法のメタアナリシス結果でも十分な効果なしとされている（Ferreira IM et al.; The Cochrane Library 2004, John Wiley & Sons, UK）。COPDは高齢者に多く、特に高齢者では生理機能や免疫機能の低下により、栄養障害や易感染性疾患の罹患頻度が高く、結果として肺炎を発症して予後不良となる。

食欲改善や免疫機能作用を有する「補剤」と

分類される漢方薬である補中益気湯投与により、COPD 患者が感冒に罹患する確率が減少するという事は、少数例では既に報告されている（杉山幸比古、他；日本胸部臨床；1997）。しかし、対象症例数（n=17）は少なく、検討された栄養評価指標も不十分である。

免疫能改善作用による体重維持・減少抑制をもって、急性増悪頻度を抑制することにより QOL、重症化移行の遅延、予後を改善するという視点での大規模な臨床研究は、これまで実施されておらず、日本固有の非常に独創的な研究であり、この結果は、日本発信の独創的な研究成果として海外に広く受け入れられる研究となりうる。

【この研究に関連する過去の研究状況】

本研究の代表研究者の福地義之助（順天堂大）は、前日本呼吸器学会理事長として呼吸器疾患領域を広く指導している研究者である。また「COPD 診断と治療のためのガイドライン第 2 版」（日本呼吸器学会編；2004 年）の作成委員会の委員長であり、これまで COPD の集学的研究に多方面から参加、解析を行ってきている。さらに、COPD の診断、管理、予防基準の世界的なガイドライン GOLD（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）作成の日本代表委員として、その作成過程の中心人物の一人として関与してきた。

また、分担研究者の杉山幸比古（自治医大）等は、本研究を実施するにあたり、その効果の基本的な根拠となった「COPD 患者に補中益気湯を投与すると感冒の罹患率が有意に軽減され、体重低下も抑制される」という研究成果を報告している。さらに、分担研究者の中山勝敏（東北大）等は、本研究において主要な評価指標である感冒罹患調査方法の根拠とした、「マクロライド系抗菌薬による COPD 患者の感冒罹患率の低減効果」に関する研究結果を報告している。

この他の各分担研究者の多くは、「COPD 診断と治療のためのガイドライン」の作成に関与しており、我が国の COPD 研究の第一人者である。

また、代表研究者の福地義之助（順天堂大）は老年病学領域での研究実績が豊富で、日本老

年医学会学術集会会長の実績があり、高齢者における COPD 治療の問題点や治療方法に関して学会をリードする立場である。

本研究は、こうした日本を代表する施設、医師により、これまで明確な薬物治療法が確立されていない「栄養障害、QOL 改善の観点からの新規治療法」を確立すると共に、新規治療法の導入による QOL、予後改善を明らかにして、高齢者の医療費軽減に寄与する計画である。

【研究仮説】

漢方補剤である補中益気湯は、COPD の栄養状態・免疫機能を改善して、食欲を増進させ、気力不足を改善する。また、急性増悪の頻度を減少させ、COPD 患者の QOL さらには生命予後の改善に寄与する。

【試験対象者】

GOLD updated 2004 [NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2004)] の基準を満たす COPD 患者で、同意書が取得できた下記の選択基準の患者

選択基準：補中益気湯の経口服用が可能な患者

【試験デザイン】 封筒法による無作為比較試験

【試験方法】

1. 薬剤：

A 群：通常治療（通常治療は特に制限はしない）に、補中益気湯を併用投与

B 群：通常治療群（被験薬を投与しない群）

2. 投与期間：A 群、B 群とも、6 ヶ月（24 週間）、継続服用可能な患者は 1 年間（48 週間）

3. 評価項目

自覚症状：a) QOL 調査：① SGRQ（St. George's Respiratory Questionnaire）アンケート、② 気虚 VAS スコア（体調に関するアンケート）、③ 感冒罹患調査（患者日誌によるスコア評価）

客観的測定項目：BMI、体重減少率、呼吸機能 [1 秒率 (FEV₁/FVC)、%1 秒量 (%FEV₁)、血液ガス (PaO₂, PaCO₂, pH)、呼吸筋力]、栄養・炎症指標（プレアルブミン、レプチン、アディポネクチン、TNF- α 、IL-6、高感度 CRP）、胸部

X線、CT 所見、急性増悪の回数（Anthonisen NR (1987) の基準を使用する）、抗生物質の使用回数・使用日数、感冒回数、入院回数・日数、生存調査

4. 調査予定数：A 群、B 群とも各 80 例 計 160 例

《各年度の研究実施内容》

平成 18 年度：試験実施、登録された症例の結果収集と解析。COPD の発症機序・炎症病態の解析を行う。また、補中益気湯と栄養障害の改善、炎症病態の改善という観点からの基礎的検討を行う。

(倫理面への配慮)

(1) ヘルシンキ宣言の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言（2000 年 英国 エジンバラ改訂版）に基づく倫理的原則、本試験実施計画書を遵守して実施する。

(2) 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は、あらかじめ医療機関の臨床試験審査委員会において本試験実施計画書等の内容、試験責任医師および試験分担医師の適格性等について審査を受けている。実施時は、同意説明文書を提示説明して十分なインフォームド・コンセントを文書で得た患者に対して研究を実施する。

平成 18 年 1 月の時点で、6 ヶ月の経過観察治療を終了した、解析可能対象症例は 43 症例であった（表 1）。

表 1. 対象症例の年齢・体格・呼吸機能検査成績

	補中益気湯群 (N=21)	Control 群 (N=22)
Gender (M/F)	16 / 5	18 / 4
Age (yr)	72.3 ± 1.4	73.4 ± 1.1
BMI	19.7 ± 0.6	20.7 ± 0.8
%FVC	84.2 ± 4.5 *	71.6 ± 3.9
FEV ₁ /FVC	44.6 ± 2.3	43.4 ± 1.5
FEV ₁	1.02 ± 0.08	0.91 ± 0.07
%FEV ₁	44.0 ± 3.3	38.2 ± 2.6
pH	7.40 ± 0.01	7.41 ± 0.01
PaO ₂	73.4 ± 2.1	71.3 ± 2.8
PaCO ₂	43.8 ± 0.7	45.1 ± 1.0

SGRQ の Symptom score の変化に関して、投与前の score には個人差が大きく、幅広い重症度の COPD 症例を対象としていることがわかる。3 ヶ月、6 ヶ月と経過を追えた症例のみを解析対象としたが、補中益気湯投与群にて、3 ヶ月から Symptom score の改善がみられ、6 ヶ月まで維持されていることが認められた（図 1、図 2）。

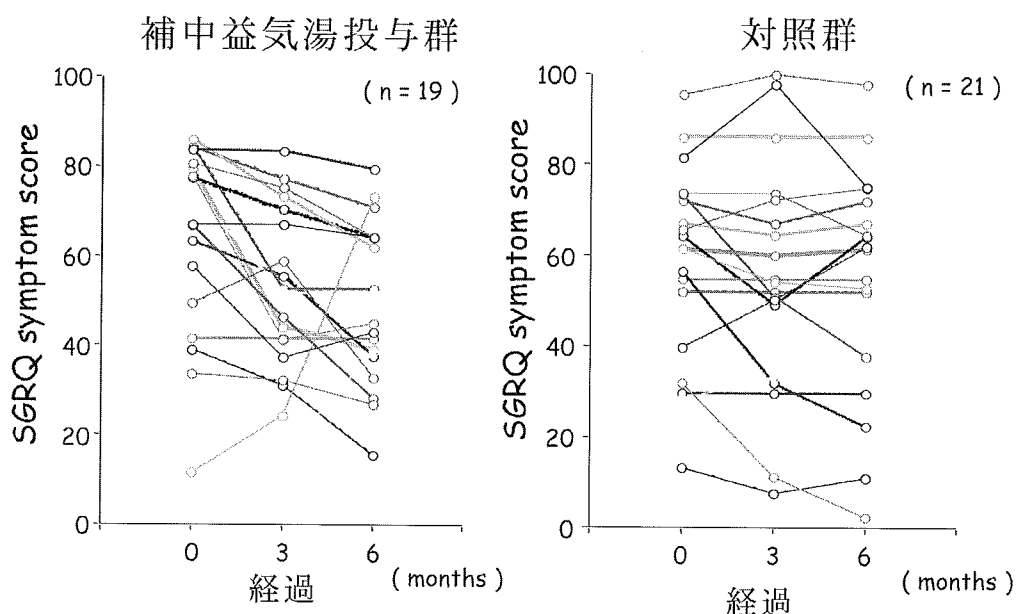


図 1. SGRQ Symptom score の変化（症例毎）

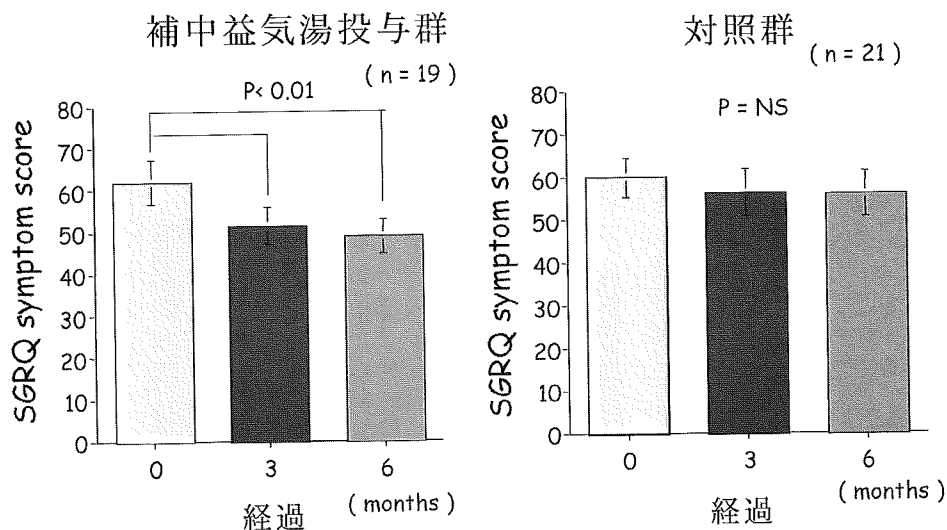


図 2. SGRQ Symptom score の変化 (平均)

本研究の特徴として、気虚スコア（漢方医学的な体調）を評価した。「身体のだるさ」をVASスケールにて評価した（図3）。投与前のscoreには個人差が大きく、さまざまな気虚状態を抱えたCOPD症例を対象としていることがわかる。3ヶ月、6ヶ月と経過を追えた症例のみを解析対象としたが、補中益気湯投与群にて、3ヶ月から「身体のだるさ」の改善がみられ（以前よりも身体のだるさの感じ方が弱くなった）、6ヶ月まで維持されていることが認められた（図4、図5）。

身体のだるさの評価

身体が非常にだるい状態を100、だるさが全く気にならない状態を0として、現在の身体のだるさの状態を下線部に×印をつけて下さい。

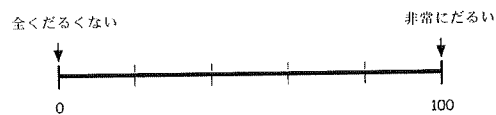


図 3. 「身体のだるさ」の評価

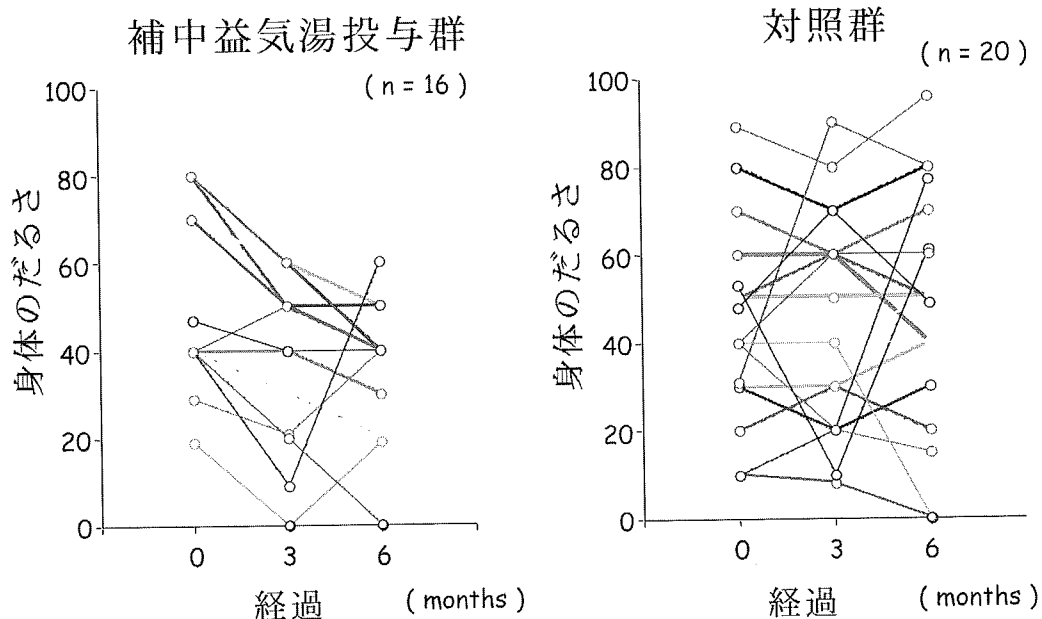


図 4. 「身体のだるさ」の変化 (症例毎)

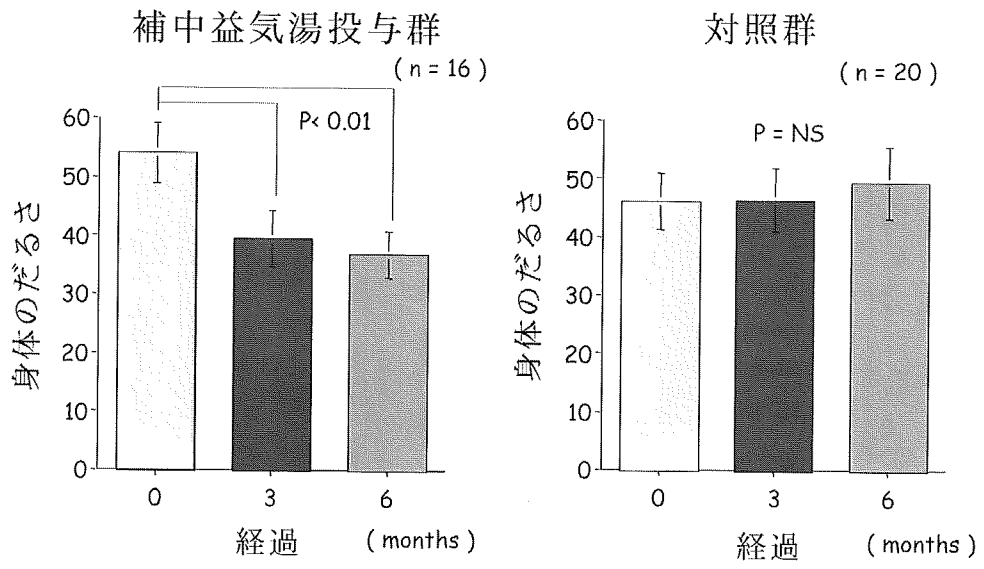


図5.「身体のだるさ」の変化 (平均)

「気力」の評価をした (図6)。「身体のだるさ」と同様に、補中益気湯投与群にて、3ヶ月から「気力」の改善がみられ (以前よりも気力が出るようになった)、6ヶ月まで維持されていることが認められた (図7)。

「気力」の評価
 気力が全くない状態を100、気力があふれている状態を0として、気力の程度に関して下線部に×印をつけて下さい。

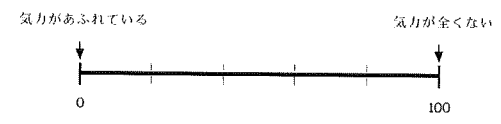


図6.「気力」の評価

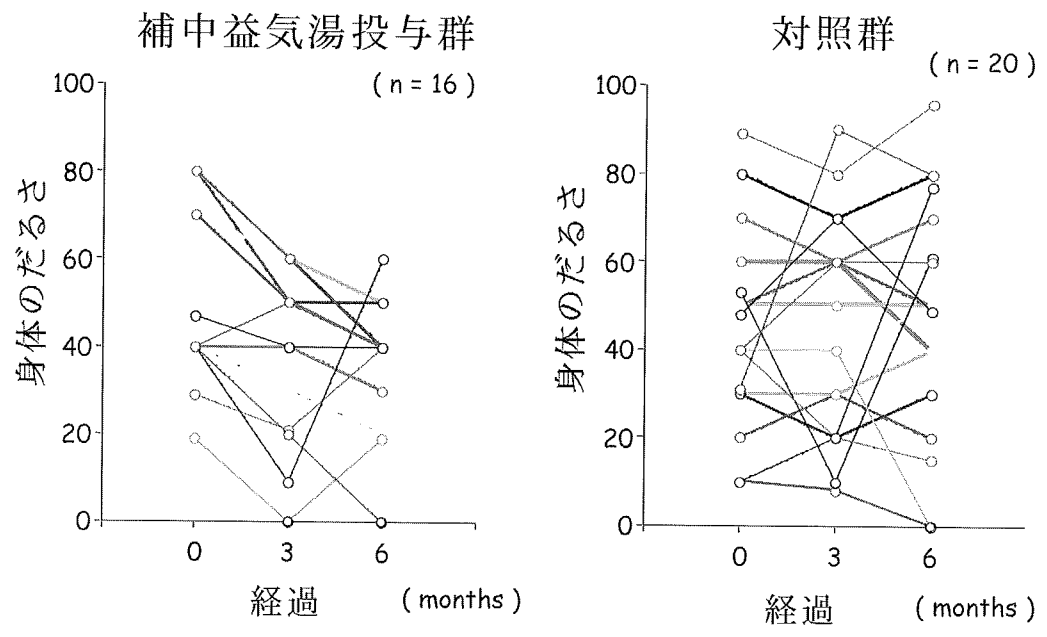


図7.「気力」の変化

「疲れやすさ」の評価をした（図8）。「身体のだるさ」「気力」と同様に、補中益気湯投与群にて、3ヶ月から「疲れやすさ」の改善がみられ（以前よりも疲れの感じ方が和らいだ）、6ヶ月まで維持されていることが認められた（図9）。

疲れやすさの評価

身体が大変疲れやすい状態を100、疲れを全く感じない状態を0として、身体の疲れやすさに関して下線部に×印をつけて下さい。



図8.「疲れやすさ」の評価

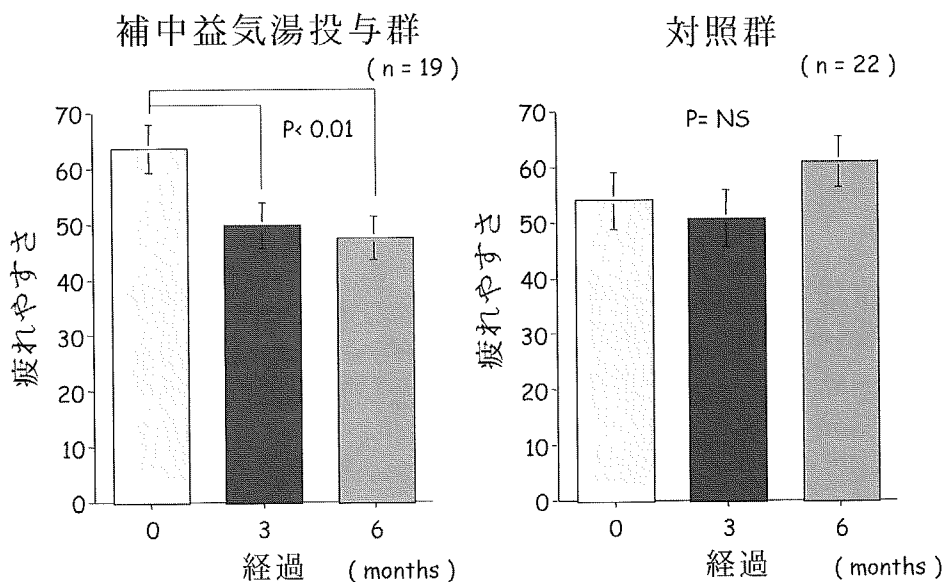


図9.「疲れやすさ」の変化

「風邪のひきやすさ」の評価をした（図10）。「身体のだるさ」「気力」「疲れやすさ」と同様に、補中益気湯投与群にて、3ヶ月から「風邪のひきやすさ」の改善がみられ（以前よりも風邪をひきにくくなったと感じた）、6ヶ月まで維持されていることが認められた（図11）。

風邪のひきやすさの評価

風邪を非常にひきやすい状態を100、風邪をひく気が全くしない状態を0として、風邪のひきやすさに関して下線部に×印をつけて下さい。

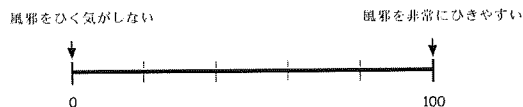


図10.「風邪のひきやすさ」の評価

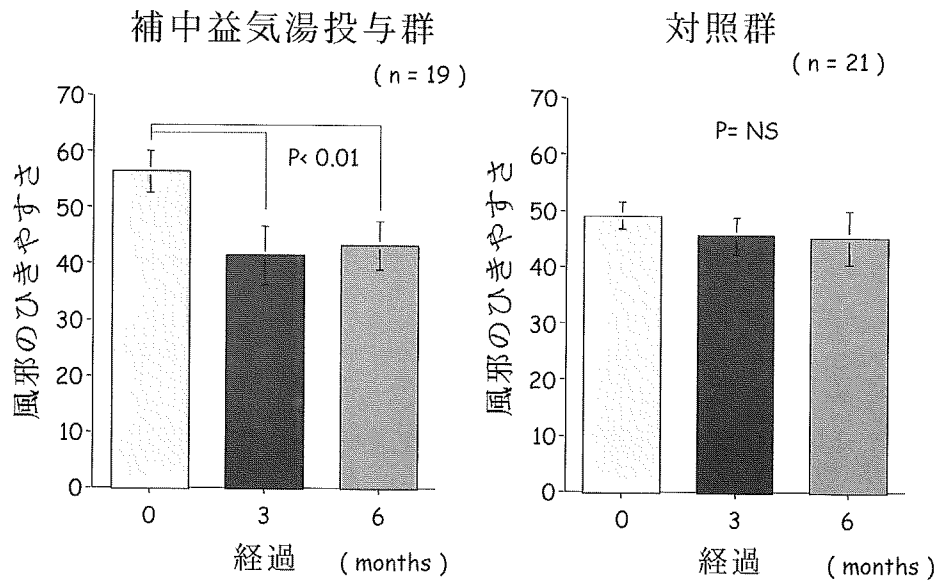


図 11.「風邪のひきやすさ」の変化

「眠気」の評価をした (図 12)。この項目に関しては、これまでに記載した項目と異なり、補中益気湯投与群にて改善はみられなかった (図 13)。

眠気の評価

日中、眠気を頻繁にもよおす状態を100、眠気を全く感じない状態を0として、日中に眠気をもよおす程度に関して下線部に×印をつけて下さい。

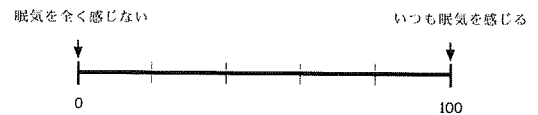


図 12.「眠気」の評価

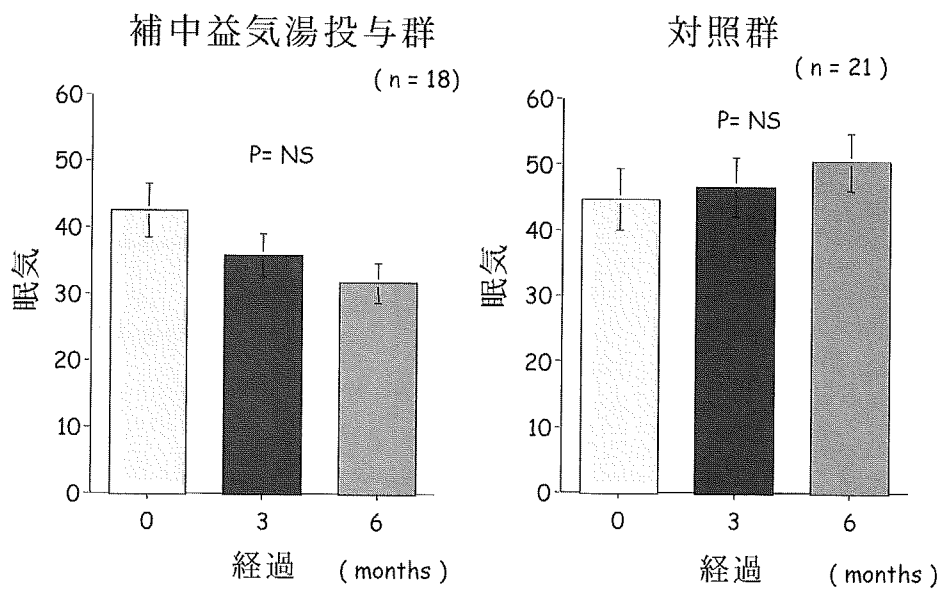


図 13.「眠気」の変化

「食欲」の評価をした(図14)。「身体のだるさ」「気力」「疲れやすさ」「風邪のひきやすさ」と同様に、補中益気湯投与群にて、3ヶ月から「食欲」の改善がみられ(以前よりも食欲がでてきた)、6ヶ月まで維持されていることが認められた(図15)。

食欲の評価

食欲が全くない状態を100、食欲がいつもある状態を0として、食欲の程度に関して、下線部に×印をつけて下さい。

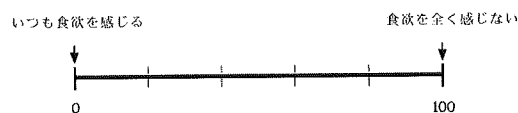


図14.「食欲」の評価

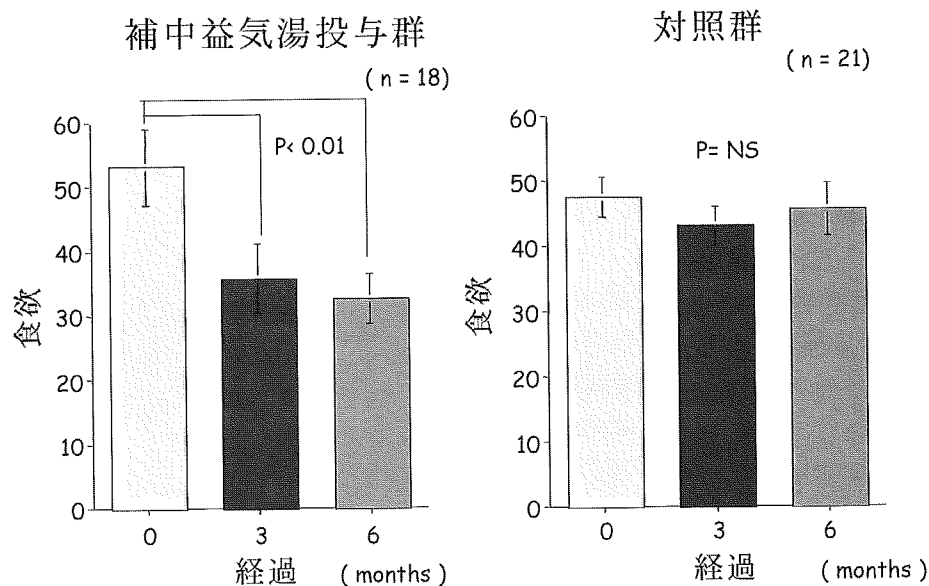


図15.「食欲」の変化

次に、補中益気湯により感冒の抑制、および急性増悪の抑制に関して検討した。補中益気湯

投与群では、感冒回数の減少がみられ(図16)、また急性増悪回数の抑制もみられた(図17)。

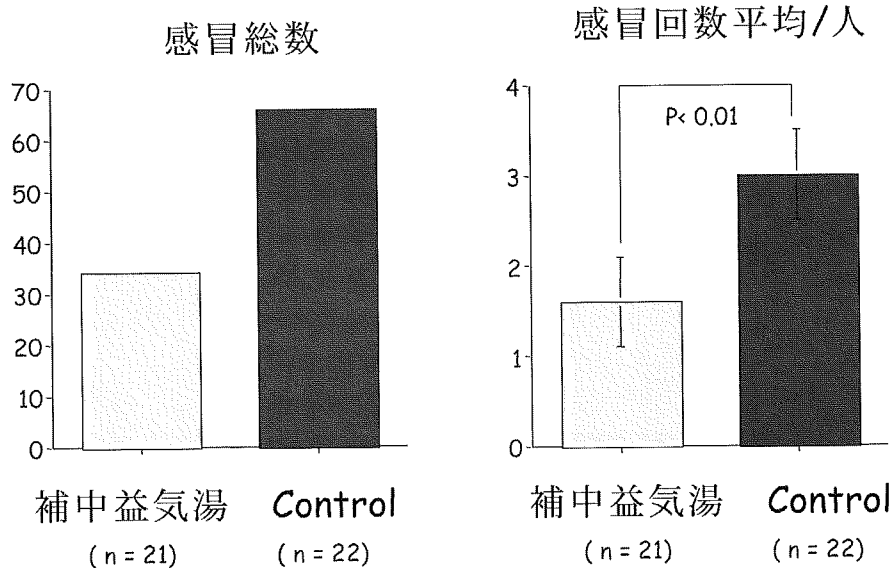


図16. 感冒の回数

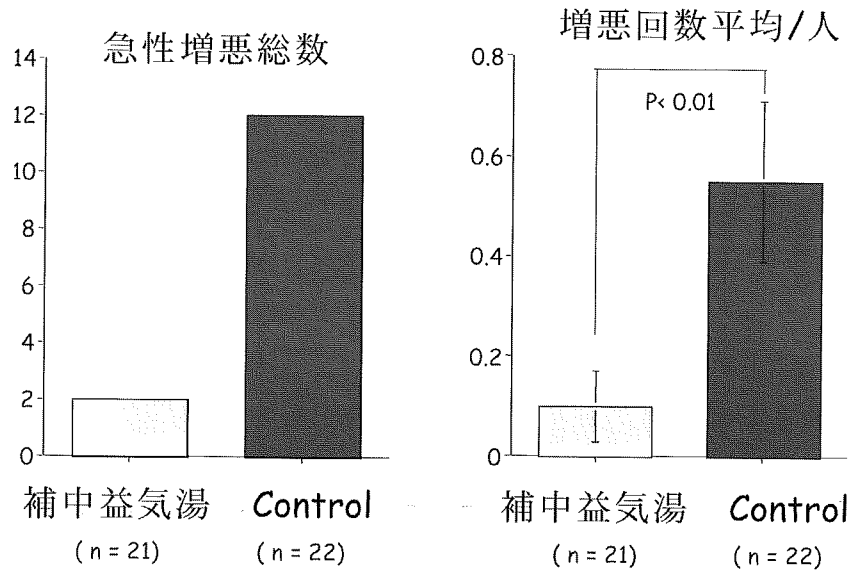


図 17. 急性増悪の回数

COPD の基礎病態を栄養および炎症の観点から評価した。栄養の指標の一つであるプレアルブミンの値と BMI の値には正の相関関係がみられ (図 18)、プレアルブミンの値は栄養指標として有用と考えられた。プレアルブミンの値は、COPD の重症度を表す %一秒量 (%FEV_{1.0} predicted) とは関係は認めなかった (図 19)。少数例の検討ではあるが、補中益気湯投与 3 ヶ月では、プレアルブミン値の増加を認めた (図 20)。

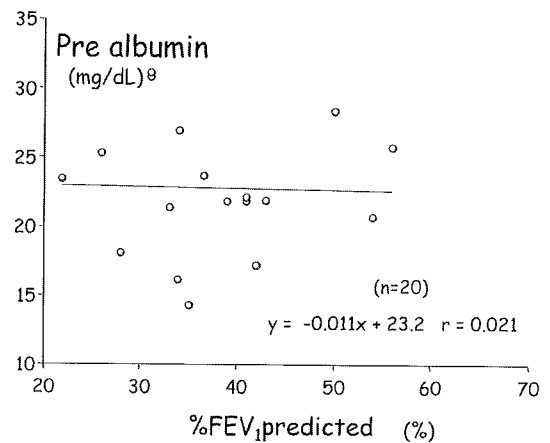


図 19. プレアルブミン値と %一秒量の関係

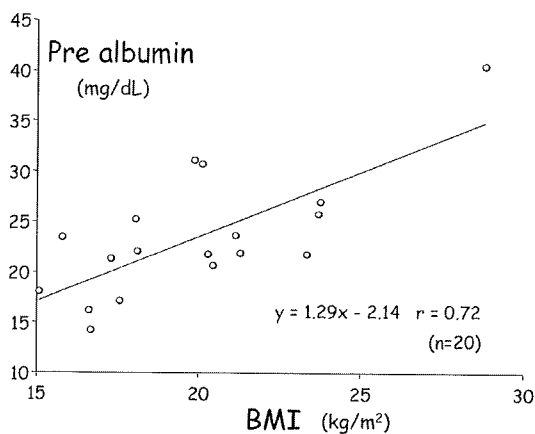


図 18. プレアルブミン値と BMI の関係

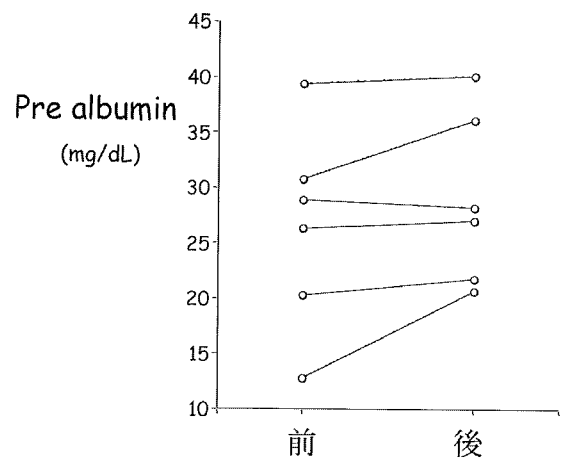


図 20. 補中益気湯投与によるプレアルブミン値の変化

脂肪細胞から分泌され、体内の脂肪量との関係があるレプチンの値と BMI の値には正の相関関係がみられた(図 21)。少数例の検討ではあるが、補中益気湯投与 3 ヶ月では、レプチン値の増加を認めた(図 22)。

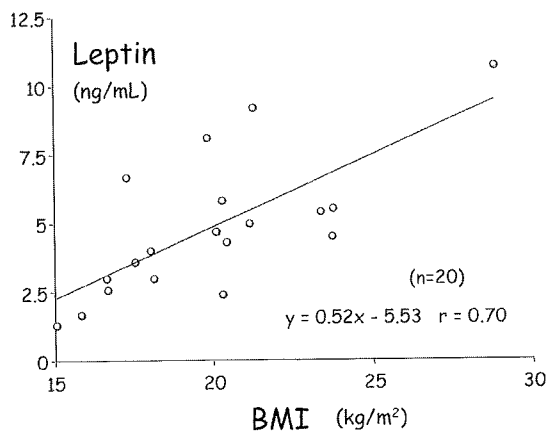


図 21. レプチン値と BMI の関係

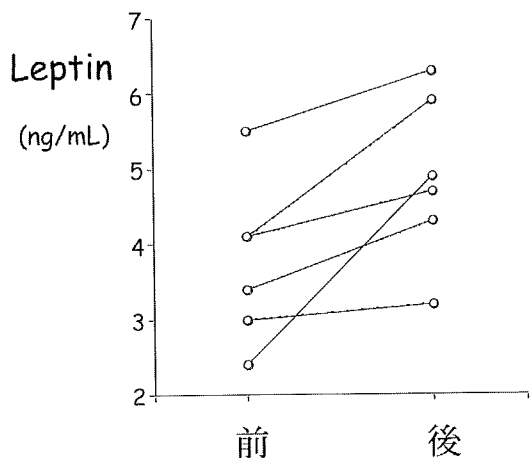


図 22. 補中益気湯投与によるレプチン値の変化

炎症の指標である高感度 CRP の値と BMI の値には負の相関関係がみられた(図 23)。少数例の検討ではあるが、補中益気湯投与 3 ヶ月では、高感度 CRP 値の低下を認めた(図 24)。

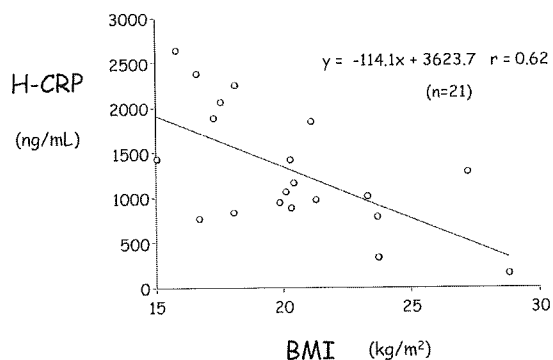


図 23. 高感度 CRP 値と BMI の関係

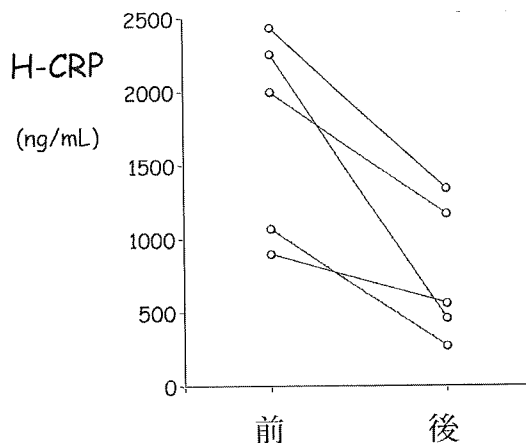


図 24. 補中益気湯投与による高感度 CRP 値の変化

炎症の指標である IL-6 の値と BMI の値には負の相関関係がみられた(図 25)。少数例の検討ではあるが、補中益気湯投与 3 ヶ月では、IL-6 値の低下を認めた(図 26)。

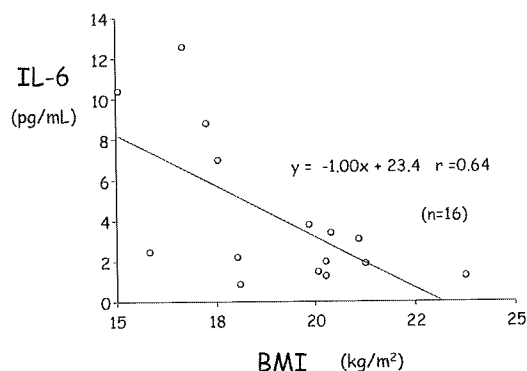


図 25. IL-6 値と BMI の関係

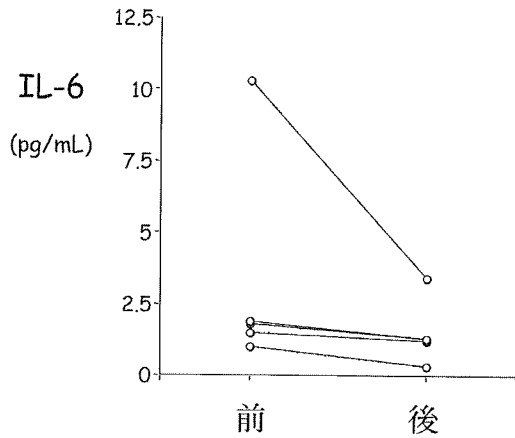


図 26. 補中益気湯投与による IL-6 値の変化

炎症の指標であるアディポネクチンの値と BMI の値には負の相関関係がみられた (図 27)。少数例の検討ではあるが、補中益気湯投与 3 ヶ月では、アディポネクチン値の増加を認めた (図 28)。

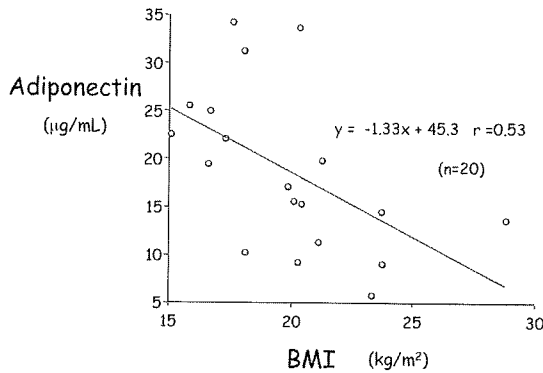


図 27. アディポネクチン値と BMI の関係

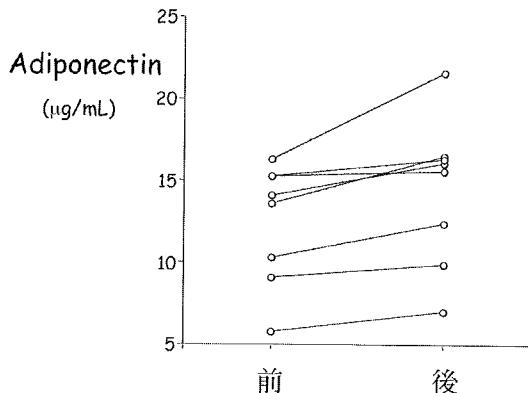


図 28. 補中益気湯投与によるアディポネクチン値の変化

同じく炎症の指標である TNF- α の値は、BMI の値との相関関係はなく、PaO₂ 値との間に負の相関関係がみられた (図 29)。

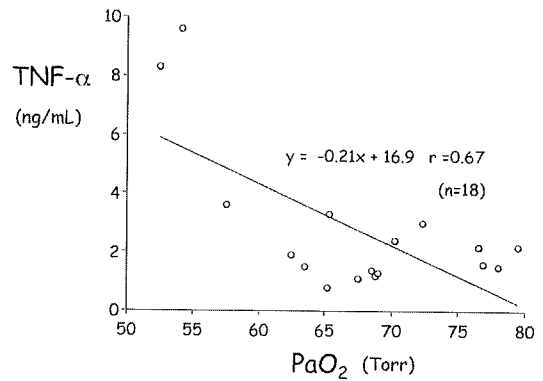


図 29. TNF- α 値と PaO₂ 値の関係

2. 基礎研究の結果

COPD の栄養病態・免疫機能・増悪に関する病態の研究を行った。また、補中益気湯の作用機序に関する基礎的研究を行った。それらの結果に関しては、各分担研究報告書の中に記載した。

D. 考察

1. 臨床研究 (COPD に対する補中益気湯の有用性) に対する考察

補中益気湯は、神経・内分泌・免疫系の機能低下による生体防御機構の乱れを、補正しうる補剤である。漢方の古典によれば、虚実と補瀉の関係に関して、「必ずまずそのかたちの肥瘦をはかり、もってその気の虚実を調う。実する時はすなわちこれを瀉し、虚する時はすなわちこれを補う。」(黄帝内経素問) とある。補剤とは、虚に対する治療手段としての処方群、すなわち、何らかの身体機能低下状態に使用して、機能回復をはかる処方群である。臨床的には、消化器機能賦活と全身の栄養状態の改善を通じて、生体防御機構を快復させ、生体が本来有する自然治癒力の促進をはかる漢方薬群である。

補中益気湯は、「万病回春」では、「形神勞役し、或いは飲食節を失し、勞倦、虚損、身熱して煩し、脈洪大にして虚し、頭痛、或いは悪寒して渴し、自汗無力、氣高くして喘するを治す」と記載されている。現在、臨床においては、病後の体力増強、食欲増進、細菌・ウイルスに対する感染

防御機構の活性化（亢進）を目標に使用されている。

感冒は、健常人にとってはそれほど重要な問題ではないかもしれないが、COPD 症例では、感冒を契機に下気道炎（気管支肺炎）が起こり、急性増悪にまで至ることがしばしば経験される。感冒を引き起こすのは、主にウイルスと考えられ、Rhinovirus、Respiratory Syncytial virus (RS virus)、Influenza virus、Parainfluenza virus が主な起炎ウイルスと考えられている。また、COPD 症例は、健常人よりも、急性気道感染症に罹患する確率が高いと報告されている。

インフルエンザウイルス感染モデルマウスにおいて、補中益気湯は、感染による肺胞洗浄液中のウイルス量の増加と肺障害を有意に抑制しうることが報告されている。その機序の一部として、IFN- α の産生誘導による、インフルエンザウイルスの増殖抑制が考慮されている。さらに *in vitro* の実験系ではあるが、補中益気湯は IL-18 と相補的に作用して、末梢血中単核球における TNF- α および IFN- γ の産生を亢進させうることが示されている。

以上の報告から考えると、補中益気湯は、COPD 症例における感冒、そして急性増悪の頻度を抑制しうることが考えられる。そこで、今回、全国規模の前向き無作為比較試験を実施した。

ウイルスにより気道感染は、その後の二次的な細菌感染症を引き起こし、強制増悪の大きな要因となりうる。それ故に、急性増悪を抑制するためには、感冒（急性上気道炎）の抑制が重要になる。

本研究の対象 COPD 症例は、平均年齢が 70 歳を超えており、BMI は 20 くらいのやせ・栄養障害を認める症例であった。また、閉塞性換気障害は、%一秒量で 40% くらいであり、中等症～重症 COPD を主に対象とした。6 ヶ月の補中益気湯投与期間において、感冒回数および急性増悪回数の減少が認められた。本年度の検討では、補中益気湯投与前後の体重、採血結果が明らかではないため、感冒回数を抑制しえたという機序は不明であるが、何らかの免疫調節作用が働いた可能性はある。一部の症例のみのデータではあるが、補中益気湯投与後のプレア

ルブミン、 $\text{I}^{\text{T}}\text{F}^{\text{T}}$ の増加は、栄養状態の改善を示唆しており、また、高感度 CRP、IL-6 の低下、アディポネクチンの増加は、炎症病態の改善を示唆している。この結果は、栄養状態と炎症病態の関連を示唆しており、栄養状態の改善は、全身性炎症の改善につながりうることを意味しているのかもしれない。

漢方医学では、「気虚」という病態を、その治療も目標の一つとしてとらえている。これは、例えば、身体がだるい、気力が低下している、疲れやすい、風邪をひきやすい、食欲がない、昼間でも眠気をもよおす、このような病態を表している。そこで、本研究では、VAS スケールを用いて、補中益気湯投与前後での、これらの指標の変化を検討した。その結果、補中益気湯投与 3 ヶ月後から、これら気虚症状の大部分の改善が認められた。そして、この効果は、補中益気湯投与 6 ヶ月後まで継続した。風邪のひきやすさの評価は、患者さんが、実際に何回風邪をひいたかではなく、風邪をひきやすいかどうかを自覚するかどうかの評価である。この評価で、補中益気湯服用後、風邪を引きにくくなったという自覚的な変化が、実際の感冒回数の減少に反映されたと考えられる。これら気虚症状が改善をすることは、免疫状態の改善を意味しているとも推測される。この症状変化を評価する際の限界は、この VAS スケールで、どのくらい変化すれば臨床的に有意な変化であるのかが明らかになっていないことである。しかし、本研究での、感冒回数の減少、急性増悪回数の減少は、今回の気虚スコアの変化が意味ある変化であることを示唆している。

SGRQ は、COPD 症例の HRQoL を評価しうる検査である。本研究では、SGRQ 中の症状スコア (Symptom score) のみの変化を検討した。その結果、補中益気湯投与群では、この Symptom score の改善を認めている。しかし、ここでも、本研究でみられた変化が、臨床的に有意な変化であるのかがどうかは明らかではない。感冒回数の減少は、臨床的安定期における自覚症状を改善させうる可能性が考えられた。

2. 基礎研究に対する考察

各分担研究報告書の中に記載した。