

## 学位論文の要約公表

平成 26 年 1 月 30 日

岡林 里枝

【背景】感冒は、最も身近な疾患であるにも関わらず、その治療法は十分に確立されていない。葛根湯は、感冒初期に最もよく用いられる日本の漢方薬のひとつであり、医師の処方だけでなく、セルフ・メディケーションにおいても用いられている。しかし、葛根湯の感冒に対する有効性を臨床的に証明した研究はない。

【目的】本研究は、感冒初期に服用する葛根湯が一般的な総合感冒薬と比較して、感冒症状の増悪抑制効果において優れているか否かを検証することを目的とした。

【方法】全国 15 の施設で無作為化対照試験を実施した。対象者の適格基準は、18 歳から 65 歳、感冒の前駆症状として咽頭違和感がある者、軽度でも悪寒の自覚がある者、明らかな発汗がない者、重篤な疾患のない者とした。対象者を無作為に、葛根湯群（葛根湯エキス顆粒 A クラシエ[クラシエ製薬株式会社]、6g/日）と総合感冒薬群（パブロンゴールド A 微粒[大正製薬株式会社]、3.6g/日）に割り付けた。対象者は、原則として 4 日間当該薬を服薬し、様々な感冒症状を Jackson 法で 7 日間記録した。主たる評価項目は、①鼻汁または鼻閉、②咽頭痛、③咳または痰(以下「3 系統の症状」とする)のうち、1 つ以上が“中等度（常に不調を感じる程度）”以上である状態が、服用開始後 5 日間に 2 日間以上出現するかどうか、とした。二次的評価項目は、5 日間および 7 日間の重症度の曲線下面積（各日の症状スコアの累積）、観察期間 7 日間に前述の 3 系統の症状のうち 1 つ以上が中等度以上である状態が 2 日間以上続くかどうか、などとした。

【結果】適格基準を満たし、研究参加の同意を得た者は 410 名であった。この中で無作為化が適切に行われたのは 407 名（葛根湯群 209 名、総合感冒薬群 198 名）、うち 7 日間の症状の記録を提出しなかった者や個別の感冒症状が 1 つ以上研究参加時に重症であった者など 67 名を除外し、解析対象者は 340 名（葛根湯群 168 名、総合感冒薬群 172 名）であった。研究参加時の両群の参加者の特性は、類似していた。主たる評価項目である 3 系統の症状の 1 つ以上が中等度以上の状態が服薬後 5 日間に 2 日間以上出現した者は、葛根湯群が 38 人（22.6%）、総合感冒薬群が 43 人（25.0%）で、統計学的に有意な差を認めなかった（多変量  $P=0.66$ ）。二次的評価項目において、5 日間および 7 日間の重症度の曲線下面積は、両群で明らかな差を認めなかった（5 日間:9.9 vs. 10.2[多変量  $P=0.52$ ]、7 日間:12.1 vs. 12.4[多変量  $P=0.57$ ])。

また、3系統の症状の1つ以上が中等度以上の状態が、服用開始後7日間に2日間以上出現した者についても、両群で明らかな差を認めなかった（葛根湯群41人[24.4%]、総合感冒薬群52人[30.2%]、多変量P=0.30）。なお、重篤な有害事象は、両群ともに発生しなかった。

【考察】葛根湯に含まれる葛根や麻黄、甘草は、動物や培養細胞を利用した実験において、インフルエンザなどウイルス感染に惹起される反応を抑制すると報告されている（1-7）。一方、総合感冒薬に含まれる各成分には、抗ウイルスや抗炎症の効果は認められていない。それにも関わらず両群に有意差を認めなかったのは、臨床的に投与された葛根湯の体内での濃度が、効果があるとされる実験で用いられた濃度（8）よりも低いことが一因と考えられた。また、葛根湯の抗ウイルス・抗炎症効果が、総合感冒薬の症状緩和効果に紛れてしまった可能性も考えられた。本研究の限界として、葛根湯の偽薬作成が困難で実薬対照の研究となったこと、評価項目が主観的な症状であること、漢方医学で用いられる証を対象者の適格基準に厳密に反映できなかったこと、などが挙げられる。その一方で、外的妥当性の面からは、日常的な健康管理に即した研究となったことから、本結果は、感冒初期患者のセルフ・メディケーションに役立つものと考えられた。

【結語】感冒早期に服用する葛根湯の総合感冒薬に対する感冒症状の増悪抑制効果の優越性は否定的であった。

#### 【参考文献】

1. Kurokawa M, Kumeda CA, Yamamura J, Kamiyama T, Shiraki K. Antipyretic activity of cinnamyl derivatives and related compounds in influenza virus-infected mice. *Eur J Pharmacol* 348: 45-51, 1998.
2. Tanabe J, Watanabe M, Kondoh S, Mue S, Ohuchi K. Possible roles of protein kinases in neutrophil chemotactic factor production by leucocytes in allergic inflammation in rats. *Br J Pharmacol* 113: 1480-1486, 1994.
3. Mantani N, Andoh T, Kawamata H, Terasawa K, Ochiai H. Inhibitory effect of Ephedrae herba, an oriental traditional medicine, on the growth of influenza A/PR/8

- virus in MDCK cells. *Antiviral Res* 44: 193-200, 1999.
4. Sekizawa T, Yanagi K, Itoyama Y. Glycyrrhizin increases survival of mice with herpes simplex encephalitis. *Acta Virol* 45: 51-54, 2001.
  5. Utsunomiya T, Kobayashi M, Pollard RB, Suzuki F. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 551-556, 1997.
  6. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, et al. Antiviral effects of glycyrrhiza species. *Phytother Res* 22: 141-148, 2008.
  7. Yamaoka Y, Kawakita T, Kaneko M, Nomoto K. A polysaccharide fraction of *Ziziphi fructus* in augmenting natural killer activity by oral administration. *Biol Pharm Bull* 19: 936-939, 1996.
  8. Kurokawa M, Tsurita M, Brown J, Fukuda Y, Shiraki K. Effect of interleukin-12 level augmented by Kakkon-to, an herbal medicine, on the early stage of influenza infection in herbal medicine, on the early stage of influenza infection in mice. *Antiviral Res* 56: 183-188, 2002.