

# 平成 21 年度研究報告書

研究代表者

島根難病研究所遺伝体質研究部門

所属 財団法人島根難病研究所

氏名 亀井 勉

## 1. 研究テーマ

小児 B 型インフルエンザ感染症に対する麻黄湯の効果の検討

## 2. 研究者氏名

島海 善貴<sup>1</sup>、村田 幸治<sup>2</sup>、亀井 勉<sup>3</sup>

## 3. 研究概要

(目的)

今日、oseltamivir や zanamivir などの neuraminidase inhibitors は、インフルエンザ感染症の治療において欠かせないものとなっており、小児においてもその有用性は揺るぎないものと思われる。しかし、小児の全てインフルエンザ感染症患者に躊躇することなく oseltamivir や zanamivir で治療を開始できればそれに越したことはないが、以下に述べるように必ずしもそうでない事情があるのも事実である。

まず、oseltamivir であるが、基本的にはその投与が1歳以上とされている。また、厚生労働省は、10 歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されたことなどを受け、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること、と 2007 年 3 月に緊急安全情報を出した。さらに 2004 年には、小児入院患者などで oseltamivir 耐性インフルエンザの報告があり(1)、その後、2007 年 11 月以降、oseltamivir 耐性ウイルスが欧州始め世界各国で報告されてきていた(2)。

また、zanamivir に関しては oseltamivir に比べ耐性の報告がほとんどないことから、躊躇せず使用したいところであるが、添付文書上は基本的には5歳以上での使用となっている。したがって、現時点では、現実的には5歳以下の小児においては、oseltamivir だけに頼らざるを得ない。

一方、麻黄湯(maoto)は古くから日本においてインフルエンザ様疾患に使用され、近年小児 A 型インフルエンザ感染症に対し、その有用性が報告され(3)、小児インフルエンザ感染症における治療の選択肢として期待されている。そこで今回我々は、小児 B 型インフルエンザ感染症に対し、maoto を投与し、その効果を検討した。

1 島根難病研究所、大村病院小児科、とりうみこどもクリニック

2 島根難病研究所、金沢大学大学院医学系研究科

3 島根難病研究所、European University Viadrina Frankfurt (Oder)

(方法)

2009年1～5月に、発熱(体温37.5以上)を呈して、大村病院小児科を受診し、インフルエンザ迅速診断キット(Statmark™ FLU stick AB, Nichirei Biosciences Inc.)で陽性が判明し、発熱後48時間以内に治療が開始された患者を対象とした。

患者(5か月～15歳)は、maoto投与群(以下Group M): TSUMURA Maoto Extract Granule for Ethical Use(TJ-27)0.06 g/kgの内服(3回/日)、oseltamivir投与群(以下Group O): oseltamivir 2 mg/kgの内服(2回/日)、maoto + oseltamivir投与群(以下Group M + O): TJ-27 0.06 g/kgの内服(3回/日)およびoseltamivir 2 mg/kgの内服(2回/日)、zanamivir投与群(以下Group Z): zanamivir 10 mgの吸入(2回/日)、maoto + zanamivir投与群(以下Group M + Z): TJ-27 0.06 g/kgの内服(3回/日)およびzanamivir 10 mgの吸入(2回/日)、に分類された。さらに、上記の～群に加え、maoto、oseltamivir、zanamivirのいずれも投与されなかった群を群(control:C)(以下Group C)として分類した(図1)。また、今回用いたmaotoのコンポーネントは表1に示した。

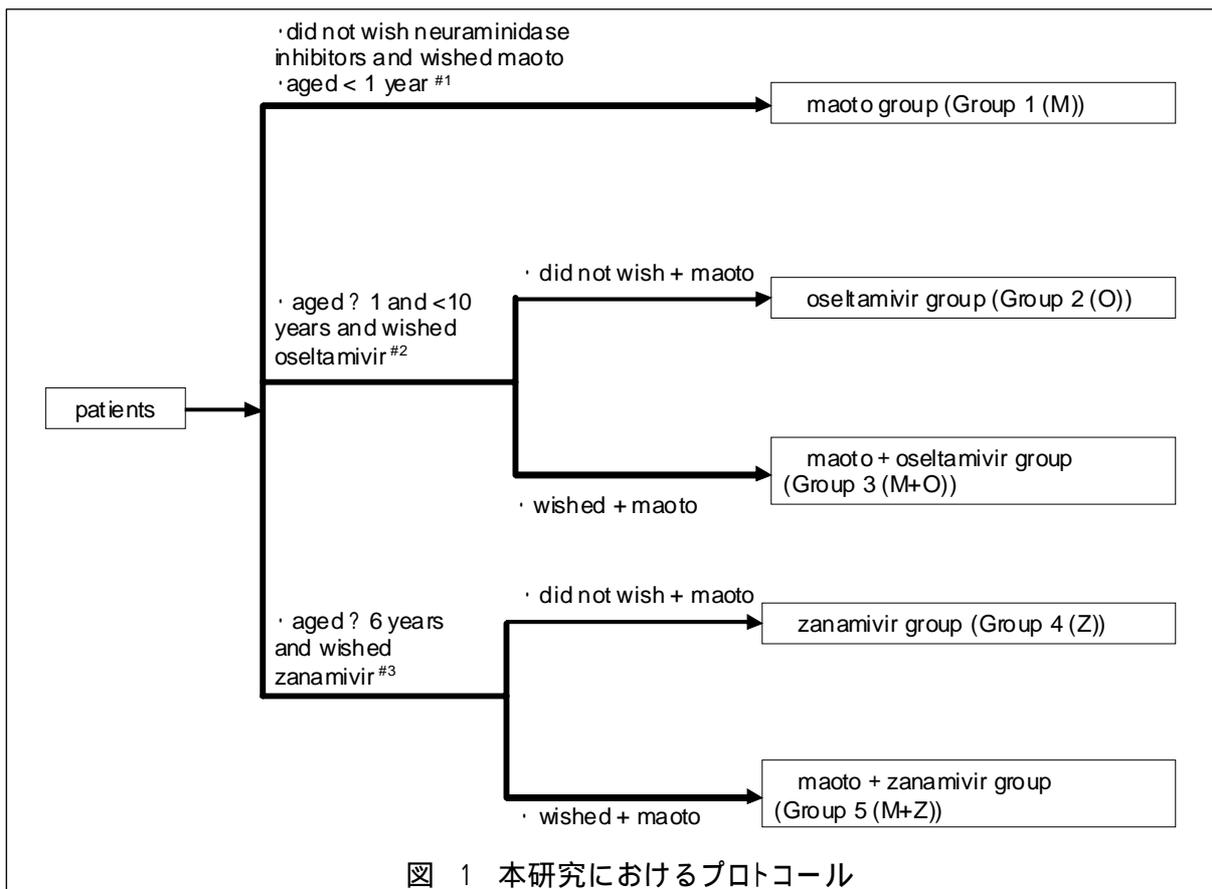


表 1 . 麻黄湯(maoto)の構成生薬

Ephedrae herba (麻黄)	5.0g
Armeniacae semen (杏仁)	5.0g
Cinnamomi cortex (桂皮)	4.0g
Glycyrrhizae radix (甘草)	1.5g

TSUMURA Maoto Extract Granule for Ethical Use(TJ-27)7.5g中、上記の割合の混合生薬の乾燥エキス 1.75gを含有する。

患者が最初に発熱(体温 37.5 以上)を報告した時間を発症時間と規定した。患者には、検温測定、内服の記録、異常行動の有無などを記載していただいた。体温が 37.5 未満に下がった時間を解熱とした。なお、二峰性発熱を示した場合は二峰目の 37.5 未満に下がった時間とし、48 時間以上の解熱を確認した。

患者背景(年齢、性別、発症から初回投与までの時間( Group C)については受診までの時間で代用した)、体温、ワクチン歴)について、二乗検定(または Fishre の直接確立検定法)、および一元配置法を用いて ~ 群における群間比較を行った。初回投薬から解熱までの時間に関して、上記 ~ 群における群間比較を、一元配置法を用いて検討した。また、発症から解熱までの時間に関して、 ~ 群が、maoto、oseltamivir、zanamivir のいずれも投与されなかった 群に対してどの程度有意差があるかについて、一元配置法を用いて検討した。p<0.05 を統計的に有意と判断した。

当院受診時に、本研究への参加については、それぞれの患者あるいはその両親からインフォームドコンセントを得た。

#### (結果)

B 型の対象者は 86 名であった。途中で処方の変更や服薬の中断、および経過観察の中断や細菌の混合感染、脱水症の合併を認めなかった 70 例を今回の解析の対象とした。最終的には Group M 16 名、 Group O 23 名、 Group M + O 9 名、 Group Z 17 名、 Group M + Z 5 名が今回の検討の対象となった。なお、 Group C に関しては、10 名が、今回の検討の対象となった。患者背景を表 2 に示した。年齢に関しては、oseltamivir と zanamivir の使用年齢の違いのため、zanamivir 使用群、すなわち Group Z と Group M + Z が、 Group O (p<0.01)、 Group M + O (p<0.01)、 Group C (p<0.05)に比べ、有意に高かった。また Group M が、 Group O (p<0.01)と Group M + O (p<0.05)に比べ有意に高かった。性差に関しては各群間で有意差を認めなかった。初回投薬から解熱までの時間に関しては、 Group C が、その多くの患者が 48 時間を超えての受診であったため、他のそれぞれ全ての群に対して いずれも p<0.01 と、有意に長かった。体温に関しては、 Group C が、 Group O (p<0.05)と Group M + O (p<0.05)に対して有意に低かった。ワクチン歴に関しては、各群で有意差は認めなかった。

表2 . 患者背景(インフルエンザB型)

	Group 1 Maoto (M) (n=16)	Group 2 Oseltamivi r (O) (n=23)	Group 3 (M+O) (n=9)	Group 4 Zanamivir (Z) (n=17)	Group 5 (M+Z) (n=5)	Group 6 (control (C)) (n=10)
Age, mean years ± SD	9.2 ± 3.8	5.6 ± 2.3	5.5 ± 2.7	10.3 ± 2.4	11.4 ± 2.1	6.8 ± 2.0
Male sex/Female sex (%)	7/9 (44%/56%)	14/9 (61%/39%)	4/5 (44%/56%)	9/8 (53%/47%)	0/5 (0%/100%)	5/5 (50%/50%)
Time to the first administration of drug after the onset, mean h ± SD	14.6 ± 10.4	17.9 ± 12.4	17.7 ± 11.1	17.6 ± 10.6	21.1 ± 9.6	64.6 ± 18.4*
Body temperature, mean ± SD	38.3 ± 0.5	38.5 ± 0.6	38.7 ± 0.5	38.4 ± 0.6	38.2 ± 0.7	37.8 ± 0.8
Vaccination status, positive/negative (%)	9/7 (56%/44%)	13/10 (57%/43%)	5/4 (56%/44%)	10/7 (59%/41%)	3/2 (60%/40%)	5/5 (50%/50%)

\* は受診までの時間で代用した。

初回投薬から解熱までの時間(mean h ± SD)は、以下の通りであった。 Group M (41.7 ± 31.4)、 Group O (41.8 ± 28.6)、 Group M + O (40.2 ± 24.0)、 Group Z (37.1 ± 30.0)、 Group M + Z (29.1 ± 24.5)。各群間で有意差は認めなかった。

発症から解熱までの時間(mean h ± SD)は以下の通りであった。 Group M (56.3 ± 33.2)、 Group O (59.7 ± 28.0)、 Group M + O (57.9 ± 26.4)、 Group Z (47.9 ± 32.1)、 Group M + Z (50.2 ± 24.3)。

~ 群の発症から解熱までの時間を Group C (97.1 ± 12.5)に対して比較したところ、以下の通りいずれも有意に短かった。 Group M (p<0.01)、 Group O (p<0.01)、 Group M + O (p<0.01)、 Group Z (Z) (p<0.01)、 Group M + Z (p<0.01)。

なお、今回の検討で、インフルエンザB型患者において、 Group O で2名、 Group Z で2名の異常行動の出現の申告があったが、脳炎/脳症、肺炎などの重篤な合併症や特別な有害事象は認めなかった。

#### (考察)

今回のわれわれの研究は、maoto は、小児 B 型インフルエンザ感染両者に対しておおむね有効であることを示した。小児 B 型インフルエンザ感染症に対して、maoto 群を、oseltamivir 群や zanamivir 群の単独投与同士のみならず、oseltamivir、zanamivir それぞれに併用した群も含めて検討を行ったこと、maoto や neuraminidase inhibitors のいずれも使用しない群も加えて検討を行ったこと、などに関しては、これまで報告はない。ただ、oseltamivir に関しても、zanamivir に関しても、maoto との併用群の数が少数であったこともあり、併用による有効性を論ずること自体、難しいと考えられた。しかしながら、年齢の偏りがあるものの、今回の結果からは、maoto 単独でも oseltamivir や zanamivir とほぼ同程度の効果が期待できるのではと考えられた。

一方、maoto 及び maoto の構成生薬を含有する漢方薬に関しては、以下のような報告がある。Kainuma ら(4)は、C 型肝炎に対する interferon 治療の副作用として発現するインフルエンザ様症状に maoto が有効であることを報告し、maoto の主成分である麻黄がサイトカイン産生に影響を与えているのではと考察している。葛根湯(Kakkonto)を インフルエンザに感染させたマウスに投与した実験では、桂皮が IL-1 の産生を抑制することで、aspirin と違った作用機序で解熱効果を示すこと(5)、また同じ実験系において、気道上皮における IL-12 産生を増強することで、肺炎の重症化を抑えその生存率を改善させることが報告されている(6)。小青龍湯(Shoseiryuto)をインフルエンザに感染させたマウスに投与した実験で、気道における抗インフルエンザウイルス IgA 抗体産生が亢進することで、気道内のウイルス量が減少したという報告がある(7)。maoto、kakkonto、shoseiryuto は、共通して 麻黄、桂皮、甘草を含有している。それゆえ、我々のインフルエンザ患者に対しても、maoto の構成生薬のいくつか、あるいは全てにより、気道上皮の抗炎症作用やサイトカイン調整作用などといった効果がもたらされたのかもしれない。

#### (結語)

一方、B 型インフルエンザに関しても oseltamivir 低感受性ウイルスの報告もあり(8)、今後は oseltamivir での治療の際には注意が必要な時がくるかもしれない。他方、今後 A(H5N1)のような強毒性インフルエンザのパンデミックへの備蓄の状況が強まってくると考えられるので、迅速キットで B 型の場合でかつ毒性が弱いタイプと分かっている場合は、現時点では、neuraminidase inhibitors、maoto と同等程度の効果が期待できると考えられ、むしろ neuraminidase inhibitors を使わずに麻黄湯の単独投与という選択肢もあり得るかもしれない。

#### (文献)

- (1) Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, Hayden FG, Sugaya N, Kawaoka Y. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;364:759-765.
- (2) Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, Meijer A, Paget WJ, Hay AJ, Zambon MC. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. *Eurosurveillance* 2008;13:1-2.

- (3) Kubo T, Nishimura H. Antipyretic effect of Mao-to, a Japanese herbal medicine, for treatment of type A influenza infection in children. *Phytomedicine* 2007;14:96-101.
- (4) Kainuma M, Sakai S, Sekiya N, Mantani N, Ogata N, Shimada Y, Terasawa K. The effects of a herbal medicine (Mao-to) in patients with chronic hepatitis C after injection of IFN-. *Phytomedicine* 2004;11:5-10.
- (5) Kurokawa M, Kumada CA, Yamamura J, Kamiyama T, Shiraki K. Antipyretic activity of cinnamyl derivatives and related compounds in influenza virus-infected mice. *Eur J Pharmacol* 1998;348:45-51.
- (6) Kurokawa M, Tsurita M, Brown J, Fukuda Y, Shiraki K. Effect of interleukin-12 level augmented by Kakkon-to, a herbal medicine, on the early stage of influenza infection in mice. *Antivir Res* 2002;56: 183-188.
- (7) Nagai T, Yamada H. In vivo anti-influenza virus activity of Kampo (Japanese herbal) medicine “ Sho-seiryu-to ” and its mode of action. *Int. J Immunopharmacol* 1994;16:605-613.
- (8) Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, Kiso M, Shimizu H, Kawakami C, Koike K, Mitamura K, Kawaoka Y. Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA* 2007;297:1435-1442.

#### 4. 学会への演題発表状況

- (1) Toriumi Y, Takahashi I, Kamei T, Murata K. The Joint Scientific Meeting of the International Epidemiological Association Western Pacific Region and the Japan Epidemiological Association. Antipyretic effect of Maoto in treatment of type B influenza infection in children. 2010, Jan. (Saitama, Japan).
- (2) Toriumi Y, Kamei T, Murata K. Effect of Mao-to in treatment of type B influenza infection in children. The 15th International Congress of Oriental Medicine. 2010, Feb. (Chiba, Japan).
- (3) Toriumi Y, Kamei T, Murata K. Maoto could be useful for treatment of type B influenza infection in children. 5th International Congress on Complementary Medicine Research. 2010, May. (Troms , Norway).