

## 第3章 治療法

## 漢方療法

## 要旨

アトピー性皮膚炎（AD）患者の増加およびステロイド忌避を訴える患者が厳然として存在していることから、漢方療法を始めとする西洋医学によらない治療法に対する患者からの需要が高まっている。それに伴い、漢方療法の効果に対する客観的評価として、科学的根拠に基づく医学（EBM）による評価が重要と考えられる。本稿では、過去の文献検索を行うことで、ADに対する漢方療法の有効性について検証した。

## はじめに

アトピー性皮膚炎（AD）は、増悪・寛解を繰り返す、痒痒のある湿疹を主病変とする疾患である<sup>1)</sup>。近年、ADの頻度は世界的に増加していることが報告されており、また成人型のADの増加も指摘されている。治療法としては、ADの炎症を速やかに、かつ確実に鎮静させる薬剤として十分に評価されているステロイド外用薬とタクロリムス軟膏を選択、あるいは組み合わせて使用することが基本であり、それに加えて、スキンケアのための保湿剤使用や抗ヒスタミン薬などの全身療法が行われる。これらの治療法はガイドラインにより標準化されたものの、本症患者の中にはステロイド恐怖のためステロイド外用を拒否し、あるいは、いったん医師の前では受け入れるも、症状の改善に伴い自己判断にて治療を中止してしまう患者や、メディアにより大きく宣伝されるさまざまな民間療法を行う患者が少なからず存在することも事実である。

## ● キーワード

アトピー性皮膚炎  
漢方療法  
EBM

そのような状況の中で、漢方方剤に対する期待値は確実に上昇してきている。ADに対する漢方療法は、皮膚の状態に応じた治療である“標治”を基本とするが、症状を皮膚のみでなく体全体でとらえて、本来生体の持つバランスを改善させる“本治”を組み合わせることで、

特に慢性化、あるいは重症化した AD に対して、効力を発揮するものと考えられている。現在の日本の医療は西洋医学に立脚したものであるため、漢方療法は補完代替医療としての側面が強い印象があるが、日常診療に際して患者からの需要が増えてきているのは明らかである。そのため、治療の選択肢が増え、医療の幅を広げることにつながることから、漢方療法に関しても科学的根拠に基づく医学 (EBM) による評価の重要性が高まりつつある。そこで、AD に対する漢方療法に関する過去の文献検索を行い、EBM による評価を行った。

## アトピー性皮膚炎 (AD) 治療における漢方薬のエビデンス

1983～2009年の期間において、PubMed、医中誌など医学文献のデータベースを利用し、国内外からの AD に対する漢方療法についての文献検索を行った。

臨床的見地からの解説が容易であることから、主な試験結果を漢方方剤別に記載する。(2002年までの試験結果に関しては、諸橋・豊田によるシステマティックレビュー<sup>2)</sup>を援用した。)

### 1. Zemaphyte (PSE101)

10種類の構成生薬から成る同一の漢方方剤の臨床試験が、1990年代に無作為化比較対照試験 (RCT) 4編、その追跡調査が2編報告された。

小児 AD 患児 47例に対し、Zemaphyte あるいは実薬と同様の外観・味・臭いのあるプラセボを8週間連日投与し、4週間の休薬後にクロスオーバーさせてさらに8週間の内服を行った二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験の報告がある<sup>3)</sup>。結果、試験を終了した37例において、実薬投与群がプラセボ群と比較して有意に臨床症状を改善させ、プラセボ投与時には悪化傾向が示された。さらに、その後1年間にわたり継続加療を行った追跡調査<sup>4)</sup>では、1年後まで継続加療を受けた患児23例全例で改善傾向がみられ、うち7例は完全寛解した。

成人型 AD 患者 40例に対し、同様のプロトコールにて二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験の報告がある<sup>5)</sup>。結果、試験を終了した31例において、実薬投与群ではプラセボ群と比較して有意に臨

床症状が改善していた。また同様に、その後1年間にわたり継続加療を行った追跡調査<sup>6)</sup>では、17例中12例で90%以上の皮疹改善率が維持され、継続加療を行わなかった群と比較して、有意な有効性が示された。

しかし、香港で行われたAD患者40例に対する同様のプロトコルでの二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験の報告<sup>7)</sup>では、結果として皮疹の改善度において、実薬投与群とプラセボ群で有意差は認められなかった。

また、AD患者18例に対し、Zemaphyte 煎薬投与群とエキス剤投与群に分け、8週間投与したオープン試験の報告がある<sup>8)</sup>。結果、煎薬投与群とエキス剤投与群で臨床症状の改善に有意差はみられなかった。

## 2. 小柴胡湯

AD患者65例に対し、小柴胡湯内服と吉草酸ベタメタゾン外用を併用した群と吉草酸ベタメタゾン外用単独使用群の2群に分け、8週間投与したランダム化同時対照比較試験の報告がある<sup>9)</sup>。結果、2群間で有用度はほぼ同程度であった。また、小柴胡湯内服併用群では、ステロイド外用薬離脱可能例2例を含め、減量可能例は83.3%であった。

ほかに、AD患者16例に対し、小柴胡湯を投与した報告がある<sup>10)</sup>。結果、著効2例、有効7例、やや有効4例と、81%の症例に効果があった。

## 3. 十味敗毒湯

AD患者38例に対し、対照薬をフマル酸クレマスチンとして十味敗毒湯を8週間投与した同時対照比較試験の報告がある<sup>11)</sup>。結果、AD患者で、8週間後のかゆみの程度および皮膚所見において、十味敗毒湯はフマル酸クレマスチンと同等の効果を示した。

## 4. 柴胡清肝湯

AD患者34例に対し、柴胡清肝湯を投与した報告がある<sup>12)</sup>。結果、有効率がステロイド外用薬併用群では84%、白色ワセリン併用群では64%であった。

その後、同一施設からAD患者92例に対し柴胡清肝湯を投与した追加報告がある<sup>13)</sup>。結果、有効率がステロイド外用薬併用群では

46%、白色ワセリン併用群では53%であった。

小児（15歳以下）AD患児25例に対し、柴胡清肝湯を12週間投与した報告がある<sup>14</sup>。結果、投与開始とともにかゆみの軽い症例が増え、投与2週以降になるとかゆみの消失した症例もみられた。皮膚症状についても、2週以降から投与開始前に比べ有意な改善傾向が認められ、投与期間が長くなるほど効果は明確であった。臨床効果は、患者の印象が「やや良くなった」を含めて80%、医師の評価は「やや改善」を含めて68%の改善度であった。

### 5. 消風散

多施設において、AD患者35例に対し消風散を4週間投与した臨床試験がある<sup>15</sup>。結果、有用以上が68.8%、やや有用以上が87.5%であり、既治療なしの群が、ありの群と比較して最終全般改善度が高い傾向であった。

青年期以降のAD患者31例に対し消風散を8週間以上投与し、その臨床効果を経時的に観察した臨床試験がある<sup>16</sup>。結果、4週後の有効率は65.5%であったが、その後の改善率の増加は認められなかった。

### 6. 柴朴湯

AD患者26例に対し、柴朴湯を8週間投与した臨床試験がある<sup>17</sup>。結果、有用性は69.2%であり、有効例の効果発現時期は比較的早く、2週以内が75.0%と最多であった。

AD患者51例に対し柴朴湯を8週間投与したオープン試験がある<sup>18</sup>。結果、最終全般改善度は中等度改善以上で51.1%、軽度改善以上で83.0%であった。有用度は、かなり有用以上で51.1%、やや有用以上で72.3%であった。罹病期間の長い症例（11～20年）でも短い症例（10年以下）と比較して同等の有効性を示した。また、74.2%の症例で4週間以内に効果発現を認めた。

### 7. 補中益気湯

AD患者18例に対し、補中益気湯を3ヵ月以上投与した臨床試験がある<sup>19</sup>。結果、かなり有用以上で55%、やや有用以上で89%の有用率であった。臨床症状では特に、かゆみ・潮紅・丘疹・掻破痕が軽減する症例が多かった。

その後2008年に小林らが、“気虚”を伴うAD患者91例に対し、

多施設二重盲検ランダム化同時対照比較試験にて、補中益気湯あるいはプラセボを24週の長期にわたり投与した報告がなされた<sup>20</sup>。“気虚”に関する評価は、アンケート調査によってなされた。評価は皮疹の状態・面積によりスコア化した重症度、外用薬の使用量に外用薬のランクにより決定した効力相当係数（ステロイド：weak×1, mild×2, strong×4, very strong×8, タクロリムス：×4）を乗じ算出した合計相当量（TEA）、およびTEAが試験開始時から24週で50%以上増加した症例の割合で定義した増悪率により成された。結果、重症度スコアでは、補中益気湯群とプラセボ群で有意差はみられなかったが、TEAおよび増悪率は有意（ $p < 0.05$ ）に減少していた。

その後、158例のAD患者に対し、上記試験を踏まえ、有効性および安全性を明らかにする目的で行われた試験の報告<sup>21</sup>がなされた。結果、基本的兆候を始め“気虚”の各症状および皮疹重症度スコアにおいて、投与前後で有意（ $p < 0.01$ ）な改善がみられ、服用期間に応じた持続的な改善もみられた。外用薬使用量については、服用期間中に顕著な変動はみられなかったが、投与前後では有意（ $p < 0.01$ ）な改善がみられた。有効率として、有効以上の評価が88.7%であった。

また、上記試験は気虚の患者を対象としたものであったが、患者の“証”によらない補中益気湯の有用性の検討を行った報告もなされた<sup>22</sup>。結果、重症度スコアおよびTEAが投与開始前 vs. 12週および24週、投与12週 vs. 投与24週で有意差を持って減少した。全般改善度として改善以上が70.6%、有用度として有用以上が64.7%という総合評価であった。

#### 8. 梔子柏皮湯

AD患者25例に対し、梔子柏皮湯を8～16週間投与した臨床試験がある<sup>23</sup>。結果、投与前と比較して皮疹スコアは約40%（ $p < 0.01$ ）、かゆみスコアは約55%（ $p < 0.001$ ）と有意に減少した。Secondary endpointとして、投与前後で血中好酸球数、好酸球陽イオンタンパク（ECP）、神経成長因子（NGF）、サブスタンスP（SP）、可溶性内皮細胞白血球接着分子-1（sELAM-1）、インターロイキン-4（IL-4）、IL-10などの有意な減少、および組織中好酸球数および肥満細胞数の有意な減少が認められた。臨床的には、顔面の紅斑に有用な例が多く、かゆみでは夜間の掻破の減少が特徴的にみられた。

### 9. 複方苦参

中国浙江省自然植物研究所にて製造された漢方方剤である。内服処方として、苦参、虎杖、大青葉、土茯苓、当帰など 10 種類の成分から成り、外用処方として患部の洗浄用に苦参、黄連、黄ごんなど 7 種類の成分の抽出液を、塗布用に苦参、虎杖、大青葉など 7 種類の成分の抽出液を白色ワセリンあるいは 30% アルコールと混合したものが使用されている。

AD 患者 94 例に対し、複方苦参を 3～12 ヶ月投与（内服および外用）した報告がある<sup>24)</sup>。結果、投与前と投与後を比較して、皮疹の重症度スコアならびにかゆみスコアが有意 ( $p < 0.001$ ) に減少しており、また secondary endpoint として、血中好酸球数および血清免疫グロブリン E (IgE) 値も有意 ( $p < 0.001$ ) に減少がみられた。全体として、著効 34%、有効 63%、やや有効 3% であった。

その後、同じグループから重症 AD 患者 65 例に対し複方苦参を 9 ヶ月以上投与（内服および外用）した報告が出された<sup>25)</sup>。同様に良好な結果が得られており、著効 76.9%、有効 20.0%、無効 3.1% であった。

### 10. 当帰飲子

AD 患者 22 例に対し、当帰飲子を投与した報告がある<sup>26)</sup>。結果、自覚症状をアンケートにより調査し、かゆみ、乾燥などの項目が有意に改善したと報告されている。特に、冷えおよび乾燥に対する自覚症状を持つ患者ほど、かゆみに対する効果がより高いことが示唆された。

### 11. 桂枝茯苓丸

AD 患者 36 例に対し、桂枝茯苓丸を 4～6 週間投与した報告がある<sup>27)</sup>。投与前の加療についてはそのまま継続されていた。結果、severity scoring of atopic dermatitis (SCORAD)、visual analogue scale (VAS) スコアがそれぞれ投与前  $48.84 \pm 3.16$ ,  $48.58 \pm 3.32$ 、投与後  $32.94 \pm 2.30$ ,  $31.96 \pm 3.36$  と有意 ( $p < 0.01$ ) に減少した。また、secondary endpoint として、血清 thymus and activation regulated chemokine (TARC) 値も有意 ( $p < 0.01$ ) な減少がみられた。

### 12. 白虎加人参湯

顔面に紅斑を有する AD 患者 14 例に対し、白虎加人参湯を 2～4 週間投与した報告がある<sup>28)</sup>。投与前の加療については、そのまま継続

されていた。結果、顔のほてりが投与2週後で有意 ( $p < 0.05$ ) に減少しており、特に顔のほてりを強く自覚する患者群においては、投与1週後ですでに顔のほてりが減少する傾向にあった。4週後においても、顔のほてりは減少したままであった。

### 13. その他

小児 AD 患児 85 例に対し5種類の生薬（金銀花 2g, 薄荷 1g, 牡丹皮 2g, 蒼朮 2g, 黄柏 2g）を12週間投与した二重盲検ランダム化同時対照比較試験の報告がある<sup>29)</sup>。結果、投与群とプラセボ群を比較して、皮疹の重症度スコア (SCORAD) は減少していたものの有意差はみられなかった。Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) においては、投与12週において有意 ( $p = 0.008$ ) に減少していた。また mometasone furoate の外用量が有意 ( $p = 0.024$ ) に減少しており、アレルギー性鼻炎の症状の中で、くしゃみについては有意 ( $p = 0.003$ ) に減少していた。

AD 患者 24 例に4剤（柴胡清肝湯、治頭瘡一方、消風散、加味逍遙散）のどれかを6ヵ月以上長期投与した報告がある<sup>30)</sup>。結果、服用前（1年前の同時期）と比較し、54.2% で皮疹の改善がみられた。

小児 AD 患児 10 例にエキス剤として桂枝加黄耆湯、黄耆解毒湯を主に用い、煎じ薬を3例に使用した報告がある<sup>31)</sup>。結果、70% に改善を認めた。

AD 患者 30 例に清皮湯（加減）、消風散（石膏増量）、黄煌経験方（加減）のいずれかの煎じ薬を第1選択として処方し、薬物効果や“証”の変化に沿って3つの方剤、3つの加減方の中から選び直し治療した報告がある<sup>32)</sup>。結果、86.7% の症例でいずれかの方剤内服により、AD スコアが6ヵ月以内に1/2以下に減少した。血清高感度C反応性タンパク (CRP) 測定を6例で行い、煎じ薬内服治療前後で、6例全例に CRP の低下を認めた。

## 考察

今回、AD に対する漢方療法の EBM による評価を行うにあたり、一般に質の高いエビデンスとされている RCT による報告数が少なかったため、前後比較による症例集積検討が多数を占める結果となった。その理由として、漢方療法の基本方針が随証治療であること、すなわ

ち患者の呈する症状を陰陽、虚实など西洋医学とは異なった観点でとらえて“証”を決定し<sup>33)</sup>、それに最も適した処方をあてはめる、というものであることが挙げられる。その結果、AD 患者を無作為に割り付けた時点でバイアスがかかってしまうという事態に陥る。そのほか、AD に対し漢方方剤を単独あるいは組み合わせて使用した場合の臨床試験では、悪化因子による症状増悪が生じた場合に試験の継続が困難となり、ほかの治療法を併用しなければならなくなるのが考えられる。また、現実的な理由として、煎じ薬については内服方法が煩雑であり、長期試験にそぐわない、あるいは漢方薬独特の味や香りといったものを保持したまま試験生薬と識別不能で薬効のないプラセボを作ることが技術的に難しい、ということが考えられる。

そのような中で、2008 年に小林ら<sup>20)</sup>によって補中益気湯を用いた RCT が報告された。この中で、アンケートにより対象患者の“証”を“気虚”に限定することでバイアスが可能な限りかからないように工夫されており、今後の漢方療法を用いた臨床試験における“証”の取り扱い方法の1つが提示されたものと考えられる。ただし、“証”の取扱いについては、個々の患者の診察を要するものであるため、必ずしもアンケートにより画一化されるものではない、ということ念頭に置いておかなければならないだろう。

また、結果に示す通り、AD に対してさまざまな漢方方剤が使用されているのが現状であるが、漢方方剤によっても有害事象が起りうるということを失念してはいけない。よく知られているところでは、重篤なもので小柴胡湯による間質性肺炎があり、そのほか、甘草を含む方剤による偽アルドステロン症や麻黄を含む方剤による血圧上昇、地黄を含む方剤による胃腸障害などがある。今回検索した報告では、重篤な症例はみられていないが、漢方方剤を临床上で使用する場合も、有害事象を踏まえた経過観察が必要と考えられる。

## おわりに

AD に対する漢方療法の EBM による評価を行った結果、その特殊性により、症例集積検討が主体であったが、エビデンスレベルの高い報告もみられた。これらの報告を踏まえ、日常診療における選択肢の1つとして活用していただきたい。

## 文 献

- 1) 古江増隆, 他: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌 119 (8): 1515-1534, 2009.
- 2) 諸橋正昭, 他: 漢方療法. アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEBMデータ集(古江増隆 編), p51-57. 中山書店, 東京, 2005.
- 3) Sheehan MP, et al: A controlled trial of traditional Chinese medical plants in widespread non-exudative atopic eczema. Br J Dermatol 126: 179-184, 1992.
- 4) Sheehan MP, et al: One-year follow up of children treated with Chinese medical herbs for atopic eczema. Br J Dermatol 130: 488-493, 1994.
- 5) Sheehan MP, et al: Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis. Lancet 340: 13-17, 1992.
- 6) Sheehan MP, et al: Follow-up of adult patients with atopic eczema treated with Chinese herbal therapy for 1 year. Clin Exp Dermatol 20: 136-140, 1995.
- 7) Fung A Y P, et al: A controlled trial of traditional Chinese herbal medicine in Chinese patients with recalcitrant atopic dermatitis. Int J Dermatol 38: 387-392, 1999.
- 8) Latchman Y, et al: Association of immunological changes with clinical efficacy in atopic eczema patients treated with traditional Chinese herbal therapy (Zemaphyte). Int Arch Allergy Immunol 109: 243-249, 1996.
- 9) 下田祥由, 他: アトピー性皮膚炎に対するツムラ小柴胡湯の効果. 皮膚科における漢方治療の現況 2 (第9回皮膚科東洋医学研究会記録), p15-24. 医学書院, 東京, 1991.
- 10) 須藤 学: 湿疹・皮膚炎群に対する小柴胡湯の使用経験. 漢方診療 6: 38-40, 1987.
- 11) 小林衣子, 他: アトピー性皮膚炎に対する十味敗毒湯の治療効果. 皮膚科における漢方治療の現況 (第12回皮膚科東洋医学研究会記録), p25-34. 医学書院, 東京, 1994.
- 12) 堀口裕治, 他: アトピー性皮膚炎に対する柴胡清肝湯の治療効果. 皮紀 78: 145-150, 1983.
- 13) 堀口裕治, 他: アトピー性皮膚炎における漢方治療—ツムラ柴胡清肝湯の使用経験. 皮膚科における漢方治療の現況 (第9回皮膚科東洋医学研究会記録), p104-109. 医学書院, 東京, 1991.
- 14) 三河春樹, 他: 小児アトピー性皮膚炎に対する柴胡清肝湯の効果. 漢方免疫アレルギー 6: 80-86, 1992.
- 15) 筒井清広, 他: アトピー性皮膚炎, 脂漏性湿疹, 貨幣状湿疹, 慢性湿疹に対する消風散の臨床効果. 漢方医 18: 17-22, 1994.
- 16) 川原 繁, 他: 成人のアトピー性皮膚炎に対する消風散の臨床効果. 臨医薬 9: 971-975, 1993.
- 17) 檜垣祐子, 他: 湿疹, 皮膚炎に対する柴朴湯の治療経験—とくにアトピー性皮膚炎に対して. 西日皮 53: 103-106, 1991.
- 18) 永江祥之介: アトピー性皮膚炎に対するツムラ柴朴湯の臨床効果. 皮膚科における漢方治療の現況 2 (第9回皮膚科東洋医学研究会記録), p25-33. 医学書院, 東京, 1991.
- 19) 小林裕美, 他: アトピー性皮膚炎の漢方治療—補中益気湯の有用性について. 西日皮 51: 1003-1013, 1989.
- 20) Kobayashi H, et al: Efficacy and safety of a traditional herbal medicine, Hochu-ekki-to in the long-term management of Kikyo (delicate constitution) patients with atopic dermatitis: a 6-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Evid Based Complement Alternat

Med 7 (3): 367-373, 2010.

- 21) 川喜多卓也, 他: 気弱体質 (気虚) を呈するアトピー性皮膚炎患者に対するカネボウ (現クラシエ) 補中益気湯エキス細粒の有効性と安全性の検討. 医と薬学 61 (5): 725-731, 2009.
- 22) 竹村 司, 他: 補中益気湯アトピー性皮膚炎に対する有用性の検討-ステロイド外用薬使用量の変化について-. Prog Med 29: 1441-1445, 2009.
- 23) 豊田雅彦, 他: EBM にもとづくアレルギー疾患の漢方治療: 皮膚科の立場から. アレルギー免疫 9: 38-44, 2002.
- 24) 李頌華, 他: アトピー性皮膚炎 94 症例における新中医薬処方「複方苦参」の治療効果. 炎症・再生 24: 55-59, 2004.
- 25) 李頌華, 他: 重症アトピー性皮膚炎 65 症例における複方苦参 (内服および外用) の治療効果. 中医臨 27: 62-68, 2006.
- 26) 田中伸明: アトピー性皮膚炎に対する当帰飲子の有用性. 応用薬理 73: 209-216, 2007.
- 27) Makino T, et al: Keishibukuryogan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan), a Kampo formula decreases the disease activity and the level of serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) in patients with atopic dermatitis. J Trad Med 24: 173-175, 2007.
- 28) 夏秋優: 白虎加人参湯のアトピー性皮膚炎患者に対する臨床効果の検討. 日東医誌 59 (3): 483-489, 2008.
- 29) Hon K L, et al: Efficacy and tolerability of a Chinese herbal medicine concoction for treatment of atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol 157 (2): 357-363 2007.
- 30) 今村貞夫: 難治性成人期アトピー性皮膚炎と長期漢方療法. 皮紀 84: 567-570, 1989.
- 31) 栄山雪路: 小児アレルギー疾患と漢方 当院で経験した小児アレルギー疾患の漢方治療について. 日小児東洋医学会誌 20: 59-62, 2004.
- 32) 玉田耕一: 成人型・最重症アトピー性皮膚炎の中医学煎じ薬治療と, その効果判定. 慶應医 80 (3): 95-103, 2003.
- 33) 夏秋優: 皮膚科における漢方療法の現状. MB Derma 74: 50-55, 2003.