

2022年11月28日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学病院

新型コロナウイルス感染症の急性期症状に漢方薬 漢方薬投与による発熱緩和、重症化抑制を確認

【研究のポイント】

- 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の軽症～中等症 I 患者を対象に、漢方薬の急性期症状緩和と重症化抑制効果について2つの研究で検討した。
- 全国23施設共同の観察研究では、漢方薬非投与群と比較し、漢方薬投与群で呼吸不全への増悪リスクは有意に低かったことが示された。
- 全国7施設共同ランダム化比較試験では、漢方薬『葛根湯^{注1}と小柴胡湯加桔梗石膏^{注2}』の投与により、発熱症状が早期に緩和されたこと、中等症 I 患者では、漢方薬投与で呼吸不全への悪化が抑制傾向にあったことが示された。
- COVID-19 急性期治療において漢方薬は安全に使用でき、発熱緩和および重症化抑制に貢献できる可能性が示された。

【研究概要】

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の急性期治療に新規薬剤が開発され使用されていますが、未だ、大多数の軽症～中等症 I 患者を対象とした汎用性のある薬剤はありません。

東北大学病院総合地域医療教育支援部および東北大学大学院医学系研究科漢方・統合医療学共同研究講座の石井 正（いしい ただし）教授、高山 真（たかやま しん）特命教授らのグループは、COVID-19 急性期症状に対して、漢方薬が発熱緩和や重症化抑制に効果がある可能性を2つの研究で明らかにしました。1つ目の観察研究では、患者の状態に合わせた漢方薬の使用による重症化抑制効果を、2つ目のランダム化比較試験では体力のない方からある方まで幅広く用いることができる漢方薬の組み合わせによる症状緩和、重症化抑制について明らかにしています。本研究によって、軽症～中等症 I の大多数の COVID-19 患者の症状緩和、重症化抑制に貢献することが期待されます。また、漢方薬は安価であり、経済的・医療的なメリットも期待されます。

本研究結果は、一つが2022年11月4日に *Internal Medicine* 誌に、もう一つが2022年11月9日に *Frontiers in Pharmacology* 誌に掲載されました。

【研究①】

軽症・中等症の COVID-19 患者(疑い含む)の感冒様症状に対する西洋薬、漢方薬治療による症状緩和、重症化抑制に関する多施設共同、後ろ向き観察研究(2022年11月4日に Internal Medicine 誌に掲載)

背景: COVID-19 急性期症状に対する一般的対症療法薬や医療用漢方薬の使用が感冒症状と重症化にどのように影響を与えるかを検討しました。

本文:本研究は、2020年1月1日から2021年10月31日まで、日本国内の病院、医療機関から COVID-19 またはその疑いのある患者のデータを登録し、多施設共同、後ろ向き観察研究として実施しました。全国 23 の医療機関より、実施された治療に関するデータ(従来の薬剤や漢方薬など)、および一般的な感冒様症状(発熱、咳、痰、呼吸困難、疲労、下痢など)の変化に関するデータをカルテから収集、登録しました。東北大学では、大学院医学系研究科漢方・統合医療学共同研究講座が研究事務局を務め、東北大学病院総合地域医療教育支援部が行った宮城県軽症者等宿泊療養施設における往診のデータを登録の一部として使用しています。主要評価項目は発熱改善までの日数(体温 37°C未満)、副次的評価項目は症状緩和と酸素投与が必要となる呼吸不全への悪化としました。転帰は、漢方薬投与の有無で治療成績を比較しました。

計 1314 例が登録され、そのうち 962 名の患者データを解析しました。解析対象者では、528 名が漢方薬を含んだ対症療法(漢方群)、434 名が漢方薬を含まない対症療法(非漢方群)を受けていました。COVID-19 の病期分類と重症化リスク因子で調整した結果、全体として発熱およびその他の症状改善までの日数に群間差は認められませんでした。

一方、対象を COVID-19 確定症例に限定し、ステロイド投与を受けず、発症から 4 日以内に治療を開始した症例で統計解析を行ったところ、呼吸不全への悪化のリスクは、非漢方群に比べ漢方群で有意に低い結果となりました(オッズ比=0.113, 95%信頼区間; 0.014-0.928, p=0.0424)。使用頻度が多かった漢方薬は葛根湯と小柴胡湯加桔梗石膏の併用でした。薬物投与に関連する重大な有害事象に有意な群間差はありませんでした。

結論:この研究から、早期の漢方薬治療により、COVID-19 の病状悪化リスクが抑制される可能性が示されました。しかしながら、ランダム化の比較試験を行わないと実際の効果は明らかとならないことから、さらなる研究を展開しました。

【研究②】

軽症・中等症の COVID-19 患者の感冒様症状に対する西洋薬、漢方薬治療による症状緩和、重症化抑制に関する多施設共同、後ろ向き観察研究：軽症・中等症 COVID-19 患者の感冒様症状に対する漢方薬追加投与に関する多施設共同ランダム化比較試験（2022 年 11 月 9 日に *Frontiers in Pharmacology* 誌に掲載）

背景:本研究では、多施設共同ランダム化比較試験により、COVID-19 急性期症状に対する漢方薬『葛根湯と小柴胡湯加桔梗石膏』の追加投与の効果と安全性を検証しました。

本文:本研究では、東北大学大学院医学系研究科漢方・統合医療学共同研究講座が研究事務局を務め、東北大学病院総合地域医療教育支援部が行った宮城県軽症者等宿泊療養施設における往診のデータが登録の一部として使用されています。軽度および中等度の COVID-19 患者を、通常治療（解熱剤や鎮咳剤投与）を行う対照群と、漢方薬の葛根湯エキス顆粒（2.5g）と小柴胡湯加桔梗石膏エキス顆粒（2.5g）を 1 日 3 回、14 日間投与するグループにランダムに割り付け、その効果を比較検討しました。主要評価項目は症状緩和までの日数、副次的評価項目は各症状が軽快するまでの日数および呼吸不全への増悪としました。

計 161 名の患者（漢方薬群；n=81。対照群；n=80）が登録されました。症状緩和に関する統計の結果、両群間に有意差はありませんでした。一方、競合リスクを考慮した共変量調整後累積発熱率では、漢方薬群の方が対照群より有意に回復が早く（ハザード比 1.76, 95%信頼区間 1.03-3.01; $p=0.0385$ ）、さらに COVID-19 中等度 1 患者における呼吸不全への増悪リスクは、対照群に比べ漢方薬群で低かった（リスク差, -0.13 ; 95%信頼区間, $-0.27-0.01$; $p=0.0752$ ）という結果が得られました。また、薬物投与に関連する有害事象に有意な群間差はありませんでした。

結論:葛根湯と小柴胡湯加桔梗石膏の併用は、解熱効果があり COVID-19 中等症 I 患者における呼吸不全への増悪抑制に貢献できる可能性が示されました。

支援元:上記二つの研究は、日本東洋医学会学会主導研究として行われました。また、(株)ツムラとの共同研究契約を締結しその支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 葛根湯:かぜの初期などの頭痛、発熱、首の後ろのこわばりなどに使用する漢方薬
- 注2. 小柴胡湯加桔梗石膏:扁桃炎、扁桃周囲炎などによるのどの腫れや痛みに対して使用する漢方薬

発熱改善までの推移

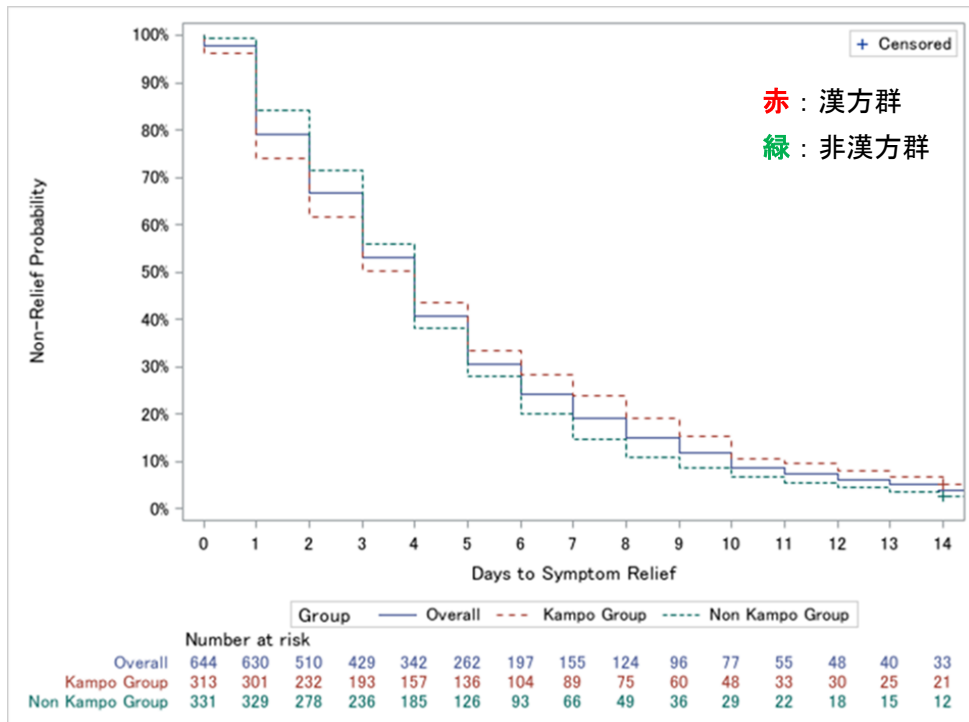


図 1 : 軽症・中等症の COVID-19 患者(疑い含む)の感冒様症状(発熱)に対する西洋薬、漢方薬治療による症状緩和までの日数
漢方薬投与の有無で群間に有意差はなかった。

重症化(確定診断のみ)

- 重症化は全体(13.4%)、漢方群(8.9%)、非漢方群(17.3%)
- 傾向スコア・マッチング解析*では、発症から4日以内に治療を開始した症例では、非漢方薬群と比較し**増悪リスクは漢方薬群で有意に低かった。**(odds ratio=0.113, 95%: confidence interval: 0.014-0.928, P=0.0424)。

* (共変量: 年齢、BMI、COVID-19発症から治療開始までの日数、糖尿病、高血圧、脂質異常症、心疾患、呼吸器疾患、腎機能障害、がん、喫煙習慣、初診時の COVID-19ステージ、WBC数、リンパ球数、CRP、LDH、ステロイド投与除外)を調整して因果効果を推定

図 2 : 軽症・中等症の COVID-19 患者(疑い含む)の西洋薬、漢方薬治療による呼吸不全への増悪

対象を COVID-19 確定症例に限定し、ステロイド投与を受けず、発症から 4 日以内に治療を開始した症例で統計解析を行ったところ、呼吸不全への悪化のリスクは、非漢方群に比べ漢方群で有意に低い結果となった。

発熱改善までの推移

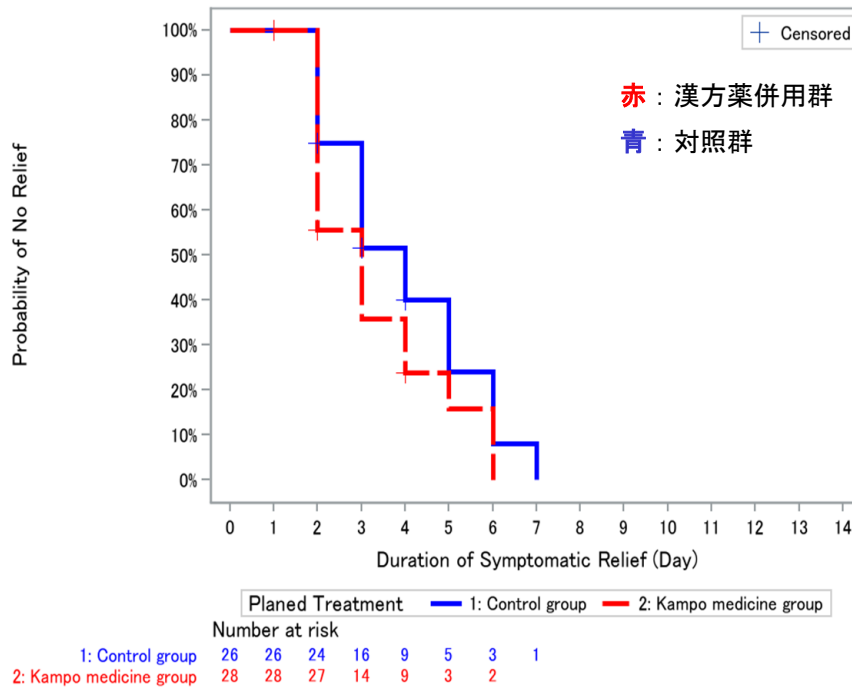


図 3 : 軽症・中等症 COVID-19 患者の感冒様症状に対する漢方薬追加投与に関する多施設共同ランダム化比較試験、発熱症状緩和までの日数
背景因子を調整した結果、発熱は対照群に比べ漢方薬群で有意に 1 日早く解熱。

呼吸不全に至る症例の割合

試験治療を行った全ての症例				中等症 I かつワクチン未接種の集団			
	呼吸不全 (N)	呼吸不全 (%)	総例数 (N)		呼吸不全 (N)	呼吸不全 (%)	総例数 (N)
漢方薬併用群	6	7.5	80	漢方薬併用群	3	6.7	45
対照群	10	12.7	79	対照群	8	19.5	41

・ Moderate I stage & No vaccination

ARM	Respiratory failure	Risk Difference	95%CI Lower	95%CI Upper	p-value
Control group	8				
Kampo medicine group	3	-0.128	-0.2700	0.0131	0.0752

図 4 : 軽症・中等症 COVID-19 患者の感冒様症状に対する漢方薬追加投与に関する多施設共同ランダム化比較試験、症状緩和までの日数と呼吸不全に至る症例の割合

漢方薬群では中等症 1 においてワクチン未接種症例の重症化を抑制する傾向あり。

【論文題目】

Title: Conventional and Kampo Medicine Treatment for Mild-to-moderate COVID-19: A Multicenter, Retrospective, Observational Study by the Integrative Management in Japan for Epidemic Disease (IMJEDI study-Observation)

Authors: Shin Takayama, Tetsuhiro Yoshino, Sayaka Koizumi, Yasuhito Irie, Tomoko Suzuki, Susumu Fujii, Rie Katori, Mosaburo Kainuma, Seiichi Kobayashi, Tatsuya Nogami, Kenichi Yokota, Mayuko Yamazaki, Satoko Minakawa, Shigeki Chiba, Norio Suda, Yoshinobu Nakada, Tatsuya Ishige, Hirofumi Maehara, Yutaka Tanaka, Mahiko Nagase, Akihiko Kashio, Kazuhisa Komatsu, Makoto Nojiri, Osamu Shimooki, Kayo Nakamoto, Ryutaro Arita, Rie Ono, Natsumi Saito, Akiko Kikuchi, Minoru Ohsawa, Hajime Nakae, Tadamichi Mitsuma, Masaru Mimura, Tadashi Ishii, Kotaro Nochioka, Shih-Wei Chiu, Takuhiro Yamaguchi, Takao Namiki, Akito Hisanaga, Kazuo Mitani, and Takashi Ito

タイトル: 軽症・中等症の COVID-19 患者(疑い含む)の感冒様症状に対する西洋薬、漢方薬治療による症状緩和、重症化抑制に関する多施設共同、後ろ向き観察研究

著者名: 高山 真, 吉野 鉄大, 小泉 さやか, 入江 康仁, 鈴木 朋子, 藤井 奨, 香取 理絵, 貝沼 茂三郎, 小林 誠一, 野上 達也, 横田 憲一, 山崎 麻由子, 皆川 智子, 千葉 茂樹, 須田 憲男, 中田 佳延, 石毛 達也, 前原 浩史, 田中 裕, 長瀬 眞彦, 櫻尾 明彦, 小松 和久, 野尻 眞, 下沖 収, 中本 かよ, 有田 龍太郎, 小野 理恵, 齊藤 奈津美, 菊地 章子, 大澤 稔, 中永 士師明, 三瀨 忠道, 三村 將, 石井 正, 後岡 広太郎, 邱 士韡, 山口 拓洋, 並木 隆雄, 久永 明人, 三谷 和男, 伊藤 隆

掲載誌名: Internal Medicine, Advance online publication

DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0027-22>

【論文題目】

Title: Multicenter, randomized controlled trial of traditional Japanese medicine, kakkonto with shosaikotokakikyosekko, for mild and moderate coronavirus disease patients

Authors: Shin Takayama, Takao Namiki, Ryutaro Arita, Rie Ono, Akiko Kikuchi, Minoru Ohsawa, Natsumi Saito, Satoko Suzuki, Hajime Nakae, Seiichi Kobayashi, Tetsuhiro Yoshino, Tomoaki Ishigami, Koichiro Tanaka, Kotaro Nochioka, Airi Takagi, Masaru Mimura, Takuhiro Yamaguchi, Tadashi Ishii, Akito Hisanaga, Kazuo Mitani and Takashi Ito

タイトル:軽症・中等症 COVID-19 患者の感冒様症状に対する漢方薬追加投与に関する多施設共同ランダム化比較試験

著者名:高山 真, 並木 隆雄, 有田 龍太郎, 小野 理恵, 菊地 章子, 大澤 稔, 齊藤 奈津美, 鈴木 聡子, 中永 士師明, 小林 誠一, 吉野 鉄大, 石上 友章, 田中 耕一郎, 後岡 広太郎, 高木 愛理, 三村 将, 山口 拓洋, 石井 正, 久永 明人, 三谷 和男, 伊藤 隆

掲載誌名:Frontiers in Pharmacology, 09 November 2022.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1008946>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科漢方・統合医療学共同研究講座

特命教授 高山 真

電話番号: 022-717-7507

Eメール: takayama@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
東北大学病院広報室

電話番号: 022-717-7149

FAX 番号: 022-717-8931

Eメール: press@pr.med.tohoku.ac.jp