

## 症 例

### COVID-19 に対して漢方薬が重症化抑制に寄与できた可能性を示す 2 例

<sup>1)</sup>熊本赤十字病院 総合内科    <sup>2)</sup>熊本市民病院 感染症科  
加島 雅之<sup>1)</sup>    早野 聡史<sup>1)</sup>    岩越 一<sup>2)</sup>

#### 序 文

COVID-19 に関しては、2020 年 4 月 26 日現在、確立した治療法はまだ存在していない。そうした中で、かぜ症候群に広く応用される漢方薬が COVID-19 の重症化抑制に寄与すれば、注目に値するものと考えられる。

今回、COVID-19 に対して、漢方薬がその経過に影響を与え、重症化抑制に効果があった可能性がある 2 症例を経験したため報告する。

#### 症 例

【症例 1】50 歳女性

【主訴】発熱

【既往歴】特記なし

【喫煙歴】なし

【現病歴】発症 5 日前に発症した COVID-19 患者の濃厚接触者。

発症当日(day1)午前中に無症状であったが、濃厚接触者のスクリーニングで保健所で PCR 検査を受け、陰性。

同日、15 時頃より発熱、自覚的な熱感、手足のほてり感を自覚。翌日（初診日：day2）は朝から 38.5℃ の発熱があり、当院へ帰国者・接触者外来対応で保健所より紹介受診。

#### 【Review of systems】

陽性所見：熱感、倦怠感、頭痛、鼻閉感、腰痛、食欲低下

陰性所見：悪寒、嗅覚障害、味覚障害、鼻汁、咳嗽、下痢、筋痛

#### 【身体所見】

身長約 155 センチ 体重 65 kg 意識清明 血圧 128/76mmHg 脈拍 98/分 呼吸回数 16 回/分 体温 38.2℃ SpO<sub>2</sub>:98%(室内気)

jolt accentuation 陰性、項部硬直なし、咽頭発赤なし、扁桃腫大なし、頸部リンパ節腫脹なし、甲状腺圧痛なし

胸部：明らかなラ音なし

腹部：平坦、軟、圧痛なし

皮疹なし、関節腫脹なし

#### 【検査および画像】

採血検査：Table 1

Table 1

WBC	4,680 / $\mu$ L	T-bil	0.5 mg/dL
Neut	2,962 / $\mu$ L	TP	7.7 g/dL
Lympho	1,240 / $\mu$ L	Alb	4.4 g/dL
Baso	18 / $\mu$ L	AST	18 U/L
Eosino	0 / $\mu$ L	ALT	12 U/L
Mono	458 / $\mu$ L	ALP	349 U/L
Hb	15.9 g/dL	LDH	175 U/L
Plt	22.3 $\times 10^3/\mu$ L	$\gamma$ -GTP	14 U/L
PT(INR)	0.98 0.98	CK	51 U/L
APTT	27.8 秒	BUN	10.2 mg/dL
D-dimer	1.1 $\mu$ g/mL	Cre	0.63 mg/dL
		Na	140 mmol/L
血糖	101 mg/dL	Cl	101 mmol/L
HbA1c	5.6 %	K	3.4 mmol/L
フェリチン	99.6 ng/mL	CRP	1.08 mg/dL

胸部単純写真：特記所見を認めない

胸部 CT：右下肺胸膜直下に淡い斑状影を認める (Fig.1-①)

Fig1-①:Day2

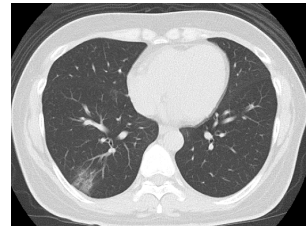


Fig1-②:Day4

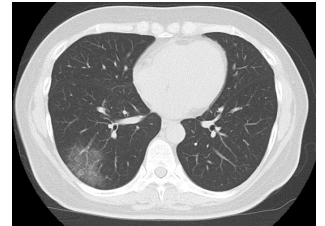
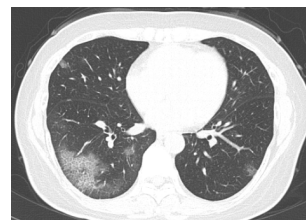


Fig1-③:Day11



【経過】 (Fig2 参照) 全身状態がよかったため、鼻咽頭ぬぐいの PCR 検体(喀痰は誘発できず)を採取。一般の“かぜ症候群”としてツムラ葛根湯 7.5g 分 3+ツムラ小柴胡湯 7.5g 分 3、アセトアミノフェン 600 mg

頓用を処方し帰宅。漢方薬およびアセトアミノフェン内服後、発汗。発熱は持続したが、倦怠感は改善し、腰痛や頭痛も軽快傾向。

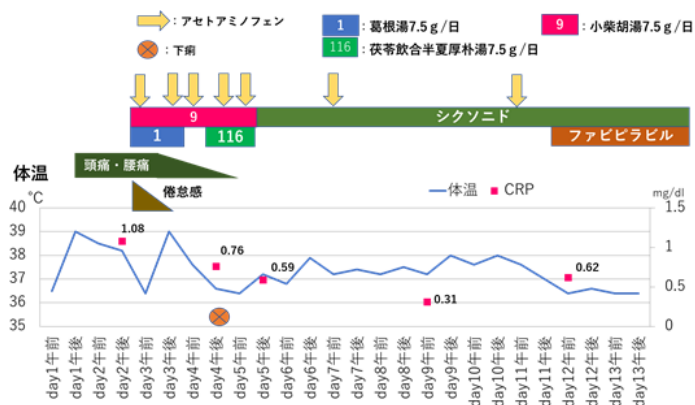
day3に電話で容態を確認。発汗していることを確認し、葛根湯の服用をday3までで終了するように指導。

第2診(day4)には、発熱と頭痛、軽度の食思不振以外の症状は消失していた。胸部CTでは、斑状影は増大傾向であったが(Fig1-②)、CRPは改善傾向であった(Fig2)。鼻咽頭ぬぐいおよび誘発喀痰のPCR検体を採取。ツムラ小柴胡湯7.5g分3+ツムラ茯苓飲合半夏厚朴湯7.5g分3を処方し帰宅。

day5に電話で症状を確認すると、頭痛もアセトアミノフェン内服で経過し、食欲もあり、解熱していた。前日の喀痰PCRが陽性であり、指定医療機関への入院となった。

指定病院入院後、漢方薬は中止。シクソニド吸入を行っていたが、再度発熱。Day11胸部CT(Fig.1-③)で陰影の拡大、新規病変の出現があり、ファビピラビルを追加。翌日より解熱し治癒している。

Fig.2:症例1の臨床経過



【症例2】53歳女性

【主訴】発熱・咳嗽

【既往歴】全身性エリテマトーデス プレドニゾロン2mg/日を内服中

【喫煙歴】なし

【現病歴】来院3日前に夕方から咽頭痛と咳嗽が出現。夜間に37.6°Cの熱が出現。来院2日前から前日までは、悪寒戦慄あり。38.9°Cの発熱があった。来院当日、近医受診し、胸部単純写真で肺炎を疑われ、当院へ緊急搬送。

【Review of systems】

陽性所見：悪寒、熱感、倦怠感、咳嗽、頭痛、腰痛、食欲低下、下痢

陰性所見：喀痰、臭覚障害、味覚障害、腹痛

【身体所見】

身長約152センチ 体重46kg 意識清明 血圧120/75mmHg 脈拍110/分 呼吸回数30回/分 体温39.3°C SpO<sub>2</sub>:97%(酸素0.5ℓ ネーザルカニューラ投与下)

jolt accentuation 陰性、項部硬直なし、咽頭発赤なし、扁桃腫大なし、頸部リンパ節腫脹なし、甲状腺圧痛なし

胸部：明らかなラ音なし

腹部：平坦、軟、圧痛なし

皮疹なし、関節腫脹なし

【検査および画像】

採血検査：Table 2-①

Table 2-① 初回入院時 (day 1)

WBC	6,110 /μL	T-bil	0.8 mg/dL
Neut	4,973 /μL	AST	57 U/L
Lympho	945 /μL	ALT	49 U/L
Baso	0 /μL	ALP	334 U/L
Eosino	12 /μL	LDH	248 U/L
Mono	250 /μL	γ-GTP	124 U/L
Hb	12.9 g/dL	BUN	11.2 mg/dL
Plt	28.1 ×10 <sup>3</sup> /μL	Cre	0.63 mg/dL
血糖	109 mg/dL	Na	137 mmol/L
		K	3.2 mmol/L
		CRP	8.12 mg/dL

Table 2-② 再入院時 (day 6)

WBC	8,170 /μL	T-bil	0.4 mg/dL
Neut	7,549 /μL	TP	6.1 g/dL
Lympho	473 /μL	Alb	2.7 g/dL
Baso	8 /μL	AST	330 U/L
Eosino	0 /μL	ALT	169 U/L
Mono	138 /μL	ALP	721 U/L
Hb	10.0 g/dL	LDH	737 U/L
Plt	28.1 ×10 <sup>3</sup> /μL	γ-GTP	368 U/L
PT(INR)	1.18 0.98	CK	40 U/L
APTT	41.4 秒	BUN	5.6 mg/dL
D-dimer	1.5 μg/mL	Cre	0.50 mg/dL
血糖	95 mg/dL	Na	134 mmol/L
フェリチン	675.4 ng/mL	Cl	98 mmol/L
		K	9 mmol/L
		CRP	21.90 mg/dL

胸部単純：右肺にすりガラス影陰影あり(Fig.3-①)

胸部CT：両側肺(右肺優位)に間質性陰影と一部浸潤影あり(Fig.3-②,③)

初回入院時(day1)

Fig.3-①



Fig.3-③

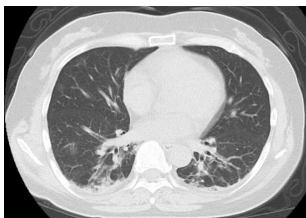


Fig.3-②



【経過】 (Fig.5 参照) 当初、肺炎として、セフトリアキソン 2g 24 時間毎+アジスロマイシン 500mg 24 時間毎の投与を開始。当初酸素投与を行っていたが、同日に投与中止となっている。画像上、COVID-19 も疑われたため、鼻咽頭・喀痰より PCR 検査を行ったところ、入院翌日 (day 2) 午後に陽性が判明。判明後、夕食前より漢方薬 A (内容は Table 3 を参照) を開始。入院当日及び day 2 日中はアセトアミノフェン投与でも解熱しなかったものが、漢方薬 2 回目の内服以降、アセトアミノフェン投与で 36℃ 台まで解熱が認められた。Day 3 に指定感染症施設に転院となった。その後も 39℃ 台の発熱あり、day 4 には酸素 1L ネーザルカニューラ投与が必要となった。Day 5 夕方よりシクソニドとファビピラビルの投与が開始となった。呼吸状態の悪化が懸念され、重症管理を目的に、day 6 に当院に再入院となった。再入院時は、SpO<sub>2</sub>:98%(酸素 1L ネーザルカニューラ投与下)呼吸回数 30 回/分、軽度努力様の浅い呼吸であった。咳嗽が誘発されるために、仰臥位を保つことができず、伏臥位をとるが、それでも咳嗽のため入眠できない状態であった。(再入院時の検査 Table 2-②、画像所見 Fig.4-①,②: 両側肺野広範囲に陰影拡大)。

再入院時: day6

Fig.4-①

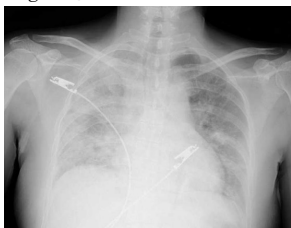
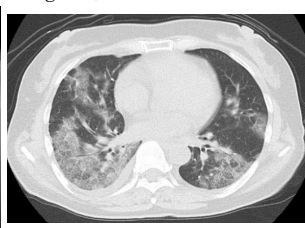


Fig.4-②



ファビピラビルは投与継続を行ったが、シクソニドは吸気で咳嗽が誘発されるため、使用困難で中断。Day 6 夕方より漢方薬 A から漢方薬 B に変更。夜間より咳嗽の程度が軽快しはじめ、day 7 には側臥位から仰臥位ができるようになった。一旦酸素需要は増大したが、day 9 には最高体温も 37℃ 前半に解熱。食欲も改善傾向。Day 10 夕方から漢方薬を変更 (B→C: 内容は Table 3 参照) に変更。Day 12 より 37 度台の微熱が出現 (CRP:7.43mg/dL)。翌 day 13 には 38 度台の発熱と CRP の再上昇 (CRP:8.79mg/dL) と酸素化の増悪を認め、酸素 0.5L ネーザルカニューラが必要となった。漢方薬を day 13 夕方から変更 (C→D: 内容は Table 3 参照) したが、解熱せず、酸素化も改善しなかったことから、1 日分の投与で終了。Day 14 の夕方から漢方薬を変更 (D→E: 内容は Table 3 参照) したところ、速やかに解熱傾向となり、酸素化も改善、炎症反応も改善が認められた (day 17 CRP:5.81mg/dL)。その後、漢方薬の微調整を行い食欲不振や倦怠感などの症状も消失した。

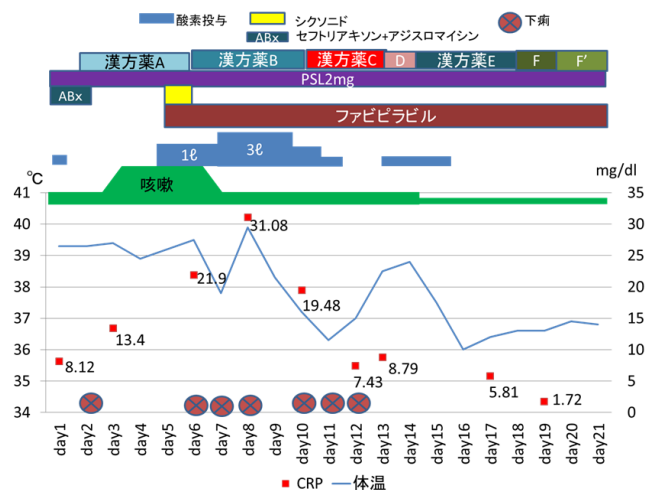
Table 3 漢方薬の組成

漢方薬	小柴胡湯	柴陷湯	竹茹温胆湯	半夏厚朴	茯苓飲合	参蘇飲	補中益気	五虎湯	桔梗石膏	桂枝茯苓	サフラン
A	7.5g				7.5g				6g		
B		15g				15g		15g			
C			15g			15g				15g	3g
D		15g					15g			15g	3g
E		15g					15g		12g		3g
F			15g				15g		6g		3g
F'			15g				15g				3g

g 数は、1 日量のエキス剤の投与量又は生薬末の投与量

桔梗石膏のみ小太郎漢方製薬製、その他のエキス剤はツムラ製

Fig.5: 症例 2 の臨床経過



## 考 察

症例 1 は、画像上の陰影の拡大は認められたが、漢方薬の投与で症状が軽快し、炎症反応も改善傾向にあった。指定医療機関に入院となり、漢方薬を中止後、シクソニド投与にも関わらず、肺炎の増悪を招いている。よって、本症例は自然治癒する例ではないと考えられる。CRP の推移をみると(Fig.2 参照)、発熱が持続後も低下し (0.59→0.31 mg/dL)、その後、ファビピラビル投与開始翌日で再上昇(day 12:0.62mg/dL) していることを考えると、day 9 (CRP:0.31mg/dL) より以前に、CRP の最低値があったことが推察される。他の臨床症状の推移も合わせて考えると、漢方薬により COVID-19 の重症化抑制の可能性が示唆される。こうした推移を踏まえると、軽症者に安易な漢方薬投与を行うことによって、症状が改善され、患者の行動制限がなくなりウイルスの拡散を招く危険性がある。従って、COVID-19 流行期においては、かぜ症候群に対して、漢方薬の安易な投与を避けるとともに、漢方薬投与後は慎重な経過観察と、診断確定に努める必要がある。

症例 2 は、50 歳以上、基礎疾患あり、頻呼吸、下痢、リンパ球減少、CRP 高値などの重症化リスクファクターが数多く当てはまる症例であった<sup>1-4)</sup>。当初、通常量の漢方薬 (A) の投与を行い、一旦は解熱傾向や酸素化の急性増悪がないなどの一定の効果がみられるように感じられたが、増悪し中等化した。その後、ファビピラビル投与ともに漢方薬の通常量の 2 倍量という大量投与を試みたところ、咳嗽は翌日、発熱は 2 日後には改善という極めて速やかに症状の改善が認められた。その後、漢方薬を段階的に変更を行っているが、途中で再度、発熱・炎症反応の再上昇、酸素需要の増大が認められた。漢方の中で、肺の炎症の概念に近い“肺の熱”をとる key drug である、石膏が含有された漢方製剤(本症例では五虎湯、桔梗石膏)の中断と時期が一致しており、再度、石膏が含まれた桔梗石膏を大量投与すると、速やかに解熱、炎症反応の改善、酸素化の改善が認められた。比較的重症の患者に対しても漢方薬の投与量などの工夫を行うことで、重症化抑制の可能性が示唆され、治療のストラテジーの確立が望まれる。中国や他の国での生薬の使用量に比較すればさして大量とは言えないが<sup>4)</sup>、常用量の 2 倍量の投与は、麻黄 (エフェドリン作用、胃腸障

害) や甘草 (偽アルドステロン症) といった用量依存的に副作用を招く生薬含有の漢方製剤の副作用リスクの増大が懸念される。本症例では副作用は認められなかったが、大量投与に際しては厳密な管理が必要である。

COVID-19 が医療上に大きなインパクトを与えているのは、爆発的な感染に伴い、患者数が多く、その中で一部であるが重症化することが<sup>5)</sup>、感染管理を厳密に行う必要性を高めるとともに、医療資源の大量投入が必要となることである。この疾患では、多くの場合、初期の症状は発熱、咳嗽といった軽症の非特異的なかぜ症候群の症状であり、経過とともに重症化する一部の患者がいる。従って、最も重要な課題は、軽症者を重症化させないことであり、そのためには早期診断と早期治療介入が望まれる。しかし、本疾患の症状が多彩であること、唯一の確立した診断方法である PCR 検査も感度が不十分であることが指摘されており<sup>6)</sup>、早期での患者の完全な捕捉が困難である。また、重症化のリスクファクターが指摘されているが、高齢、高血圧、糖尿病、喫煙などの多くの人に当てはまるものであり<sup>7)</sup>、また明らかなリスクファクターが無い者でも重症化する例が報告されている<sup>7)</sup>。よって、現段階で重症化を予測することは十分には難しい。このような状況下で早期の軽症者への治療では、副作用が懸念されるもの、高価であるもの、入手が困難な治療薬の投与は注意を要する。

一方、長い歴史の中で培われた漢方薬は、代表的なものである麻黄湯、葛根湯、小柴胡湯の出典である『傷寒論』は重症感染症の流行に対して編纂されたことが知られている<sup>8)</sup>。同様に歴史的に残った、かぜ症候群に使用する多くの漢方薬は、かつての致死性流行性ウイルス感染症を想起される疾病に対して大きな効果を上げた逸話と共に残されてきた<sup>9)</sup>。まだまだ、十分なエビデンスは構築されるに至っていないが、インフルエンザに対する有効性ととも<sup>10)</sup>、非特異的にウイルス感染症に対して有効である可能性が示唆されている<sup>11)12)</sup>。中国では、COVID-19 の診療ガイドラインでも中薬 (日本における漢方薬に相当) の使用の推奨がなされており<sup>4)</sup>、重症化予防に寄与するとの報告が出始めている<sup>13)</sup>。本学会の緊急症例報告の中でも、本症例と同様に漢方薬を用いて速やかに症状の改善が認められた症例報告がある<sup>14)</sup>。日本における

COVID-19 の漢方薬の治療効果が確認され、治療方法が確立されることが望まれる。こうした中、本学会も協力している日本東洋医学会の COVID-19 に対する漢方薬の影響を測定するレジストリー研究

([http://www.kansensho.or.jp/modules/news/index.php?content\\_id=148](http://www.kansensho.or.jp/modules/news/index.php?content_id=148)

[http://www.jsom.or.jp/medical/notice/pdf/COVID-19\\_rinsyokenkyu.pdf](http://www.jsom.or.jp/medical/notice/pdf/COVID-19_rinsyokenkyu.pdf) ) が開始されており、是非とも多くの参加がなされることが望まれる。

#### 文 献

- 1) <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- 2) 倉島ら 新型コロナウイルス肺炎患者における重症化因子の検討  
[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_200331\\_1.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200331_1.pdf)
- 3) Chen W, et al.: Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 469-73.
- 4) 中国新型コロナウイルス診療ガイドライン (第7版)  
The General Office of National Health Commission Office of State TCM Administration printed and distributed on March 3, 2020.
- 5) Wu Z, McGoogan JM, Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019(COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323:1239-1242
- 6) Ai T, et al: Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26:200642
- 7) Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 Apr 22. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- 8) 日本漢方協会学術部編: 傷寒雑病論(三訂版) 東洋学術出版社 2000年
- 9) 香蘇散 卷之二 治傷寒 重刻太平惠民和劑局方 10巻 1647年  
<https://rmda.kulib.kyoto-u.ac.jp/item/rb00002955#c=0&m=0&s=0&cv=0&r=0&xywh=-6606%2C-241%2C19691%2C4800>
- 10) Yoshino T, et al. The use of maoto (Ma-Huang-Tang), a traditional Japanese Kampo medicine, to alleviate flu symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2019; 19: 68.
- 11) Nagai T, et al. Alleviative effect of a Kampo (a Japanese herbal) medicine “Maoto (Ma-Huang-Tang)” on the early phase of influenza virus infection and its possible mode of action. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014. doi: 10.1155/2014/187036, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/187036> (cited 2020-03-18).
- 12) Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- 13) 有田ら.中国における COVID-19 に対する清肺排毒湯の報告  
[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/news/gakkai/covid19\\_kiko\\_0421.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/news/gakkai/covid19_kiko_0421.pdf)
- 14) 本間ら 酸素投与が必要だったが対症療法のみで改善した新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)肺炎の一例  
[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_200422\\_2.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200422_2.pdf)