原著

C型慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変症）難治例に対して十全大補湯は第3の肝庇護剤になりえるか

多羅尾和郎^a 坂本 康成^b 上野 誠^b
宮川 薫^b 大川 伸一^b

a たらお内科・消化器科, 神奈川, 〒241-0821 横浜市旭区二俣川2-58-6

b 神奈川県立がんセンター消化器内科, 神奈川, 〒241-0815 横浜市旭区中尾1-1-2

Juzentaihoto (TJ-48) may be An Important and Effective Anti-Inflammatory Agent for Intractable Cases of Patients with HCV-associated Chronic Liver Diseases

Kazuo TARAO^a Yasunari SAKAMOTO^b Makoto UENO^b
Kaoru MIYAKAWA^b Shinichi OKAWA^b

a Tarao's Medical Clinic for Gastroenterology, 2-58-6 Futamatagawa, Asahi-ku Yokohama-shi, Kanagawa 241-0821, Japan

b Department of Gastroenterology, Kanagawa Cancer Center, 1-1-2 Nakao, Asahi-ku Yokohama-shi, Kanagawa 241-0815, Japan

Abstract

Although glycyrrhizin (SNMC), and ursodeoxycholic acid (UDCA), alone or in combination have been administered in patients with active HCV-associated chronic hepatitis (HCV-CH) or liver cirrhosis (HCV-LC), there are many patients who do not respond well to these anti-inflammatory treatments. In this study, we examined retrospectively the possibility for juzentaihoto to alleviate inflammation in such patients. We calculated average ALT levels every 6 months for all 67 patients. If we assume an improvement in average serum ALT levels of more than 25% after juzentaihoto administration to be significantly effective, as compared with average ALT levels before juzentaihoto administration, 23 out of 40 patients (57.5%) showed significant improvement within one year. In the 32 patients with HCV-associated liver disease who were treated with combination SNMC and UDCA therapy, and whose average ALT levels did not decline to less than 80 IU/L, 18 (56.3%) showed significant improvement when juzentaihoto was added. Juzentaihoto was effective in 62.5% of patients with CH, and 54.2% of those with LC. Moreover, juzentaihoto was effective in 41.2% of male, and 69.6% of female patients.

And in about 40% of patients, average ALT levels lowered increasingly over time, out to 2 years. Juzentaihoto may be an effective anti-inflammatory agent for intractable cases of active HCV-CH, or HCV-LC.

Key words : juzentaihoto, HCV-associated chronic hepatitis (HCV-CH), HCV-associated liver cirrhosis (HCV-LC), alanine aminotransferase (ALT), anti-inflammatory agent

要旨

C型慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬変症）では、Peg-interferon (IFN) + Ribavirin 療法で治療が完結せず、強力ネオミノファーゲンC (SNMC)、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 併用療法でもALT値が十分低下せず難治性となる症例も多い。今回、漢方製剤、十全大補湯の治療効果について検討した。即ち、IFN療法で治療が完結しないC型慢性肝疾患のうち、十全大補湯の適応となる疲労倦怠感または食欲低下を訴え、しかも従来の、SNMC、UDCAさらには両者の併用療法でもALT平均値が原則として80単位未満に下降しない67症例を対象とし、十全大補湯のALT下降効果についてretrospectiveに検討した。尚、67例の内訳は、IFN療法を希望しなかった27例、IFN不適応22例、IFN無効 (non responder) 9例、IFN治療をしたが途中で副作用のため中断した9例であった。さらに、このうち十全大補湯を6カ月以上投与できた40症例を解析対象とした。投与前6カ月と比較して1年以内に6カ月ごとのALT平均値が25%以上低下したものを有効例とすると、40例中、有効例は23例 (57.5%) であった。男女別では、男性で41.2%、女性で69.6%と女性で有効率が高い傾向にあった。SNMC、UDCA併用療法でも原則として80単位以上でALT値下降を得ず、十全大補湯を加えて3剤併用とした32症例では18例 (56.3%) で、有効例

となった。十全大補湯を2年間投与し続けた23症例では9例(39.1%)で12, 18, 24カ月まで経時的にALT値が次第に下降し、効力が増強した。十全大補湯は、SNMC, UDCAに次ぐC型慢性肝疾患に対する第3の肝庇護剤となる可能性が示唆された。

キーワード：十全大補湯, C型慢性肝炎, C型肝硬変症, アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT), 肝庇護剤

緒言

Peg-interferon (IFN) + Ribavirin 療法が普及してからC型慢性肝疾患に対する治療は著しく進歩し、C型慢性肝炎では従来難治性であった genotype I b 高ウイルス量の症例においても約56%の症例が完治 (serological viral response) するようになった¹⁾²⁾。しかしながら、全体でみると約4割のC型慢性肝疾患の症例ではIFN療法で治療が完結せず強力ネオミノファーゲンC (強ミノC, Stronger-neominophagen C, SNMC), ウルソデオキシコール酸 (Ursodeoxy cholic acid, UDCA) のそれぞれ単独、または、SNMC, UDCA の併用療法に頼らざるをえない。

しかし、これら従来の肝庇護剤による抗炎症療法には限界があり、SNMC, UDCA 併用療法³⁾をもっても血清 alanine amino transaminase (ALT) 値が十分下降せず、難治例となる症例も多い。そこで第3の肝庇護剤の導入が待たれるところである。

われわれは以前に、C型慢性肝疾患難治例に対する、漢方製剤、十全大補湯の治療効果について報告したが⁴⁾⁵⁾、症例が21例と少なかったために、十全大補湯の種々の臨床効果の特色、すなわち、C型慢性肝炎とC型肝硬変症での有効率の差、男女の有効率の差、高齢者と非高齢者の有効率の差、どの位の期間持続して投与すれば有効例が増加するのか、どの位の期間投与すれば、最大の効果が得られるのか、また、副作用の種類と頻度はどうか等、様々な事項が解明されていなかった。そこで今回、漢方製剤、十全大補湯の治療効果および副作用について多数例について retrospective な解析結果を報告する。

対象および方法

IFN 療法で治療が完結しないC型慢性肝疾患のうち、十全大補湯の適応となる疲労倦怠感または食欲低下を訴え、しかも従来の、SNMC, UDCA さらには両者の併用療法でもALT平均値が原則として80単位未満に下降しない67症例を対象とし、十全大補湯のALT下降効果について retrospective に検討

した。なお、67例の内訳は、IFN 療法を希望しなかった27例 (肝硬変症例が20例をしめた)、IFN 不適応22例、IFN 無効 (non responder) 9例、IFN 治療をしたが途中で副作用のため中断した9例であった (湿疹出現3例、ALT急上昇2例、いらいら感、眩暈、KL-6上昇、味覚障害各1例)。なお、研究の倫理的配慮については、神奈川県立がんセンターでは、受診時に包括同意書を全員から得ているが、今回の retrospective study では、その上に、倫理委員会の承認のもとに対象患者 (本人が他界している場合はその家族) の全員に研究の主旨を書面で説明し、書面によるインフォームドコンセントを得ている。十全大補湯の投与方法は十全大補湯エキス (株式会社ツムラ、7.5 g/日) を食前分3で投与するのを原則とした (但し、少数の5.0 g 投与例も含んでいる)。十全大補湯を6カ月以上投与できた40症例を解析した。

40症例の投与方法の内訳は

- 1) SNMC, UDCA, 十全大補湯の3剤併用32例
- 2) UDCA, 十全大補湯の2剤併用5例
- 3) SNMC, 十全大補湯の2剤併用1例
- 4) 十全大補湯のみ単独投与2例

なお、SNMC, UDCA, 十全大補湯の3剤併用とした32例は、いずれもSNMC, UDCA の併用療法を6カ月以上行ってもALT値の平均が原則として80単位以上で持続し、十分なALT値の下降が得られないと判断した症例である。

解析対象から除外した中止・脱落症例は67例中27例であった。その内訳は、半年以内に咳嗽、胃部圧迫感、悪心、下痢、等の消化器症状、発疹、掻痒、不穏等の副作用が出現し投与を中止せざるをえなかった9例、転居、通院中断等により投与期間が6カ月未満で脱落した5例、投与半年以内に患者の意向が変わりIFN療法が開始された3例、半年以内に発癌した2例 (1例肝癌、1例はS状結腸癌)、経過中に自己免疫性肝炎の併発が発見された2例、他剤と同時に投与開始されたため判定不能であった

表 1 解析対象40症例

登録 NO.	病名	投与年齢	性別	十全大補湯 投与量	併用薬	血清ALT値											
						平均値（各投与期間における症例毎の値）											減少率（％）
						投与前	1-6ヶ月	7-12ヶ月	13-18ヶ月	19-24ヶ月	1-6ヶ月	7-12ヶ月	13-18ヶ月	19-24ヶ月			
41	LC Chlida	63	F	7.5g	SNMC (100X2) + UDCA (300)	105.8	84.8	91.2	83.3	92.7	19.8	13.9	21.3	12.4			
4	CH F ₂ A ₂	60	M	7.5g	SNMC (100X2) + UDCA (600)	113.8	62.2	78.0	66.2	68.2	45.4	31.5	41.8	40.1			
18	LC Chlida	53	M	7.5g	SNMC (100X2) + UDCA (600)	190.2	110.8	118.0			41.7	38.0					
10	CH F ₃ A ₁	63	F	7.5g	SNMC (100X3) + UDCA (600)	85.8	64.3	53.5	50.4	53.5	25.0	37.6	41.3	37.6			
44	LC Chlida	53	M	7.5g	SNMC (100X3) + UDCA (600)	107.5	97.8	105.3			9.0	2.0					
67	LC Chlida	71	M	7.5g	SNMC (100X3) + UDCA (600)	87.3	86.2	68.2	57.8	60.7	1.3	21.9	33.8	30.5			
45	LC Chlida	64	M	7.5g	SNMC (100X4) + UDCA (600)	92.4	85.8	91.7			7.1	0.8					
49	CH F ₂ A ₂	75	F	5.0g	SNMC (40X2) + UDCA (300)	96.0	47.5	35.8			50.5	62.7					
46	CH F ₃ A ₂	55	F	7.5g	SNMC (40X3) + UDCA (300)	91.7	77.0	90.2	67.2	65.2	16.0	1.6	26.7	28.9			
58	CH F ₃ A ₂	66	F	7.5g	SNMC (60X2) + UDCA (300)	117.0	84.2	100.7			28.0	14.0					
2	CH F ₃ A ₁	70	M	7.5g	SNMC (60X2) + UDCA (600)	80.8	71.0	59.8	51.2	50.3	12.1	26.0	36.6	37.7			
6	CH F ₁ A ₂	59	F	7.5g	SNMC (60X2) + UDCA (600)	129.2	48.5	63.2	73.8	64.0	62.5	51.1	42.8	50.5			
9	CH F ₂ A ₂	53	F	7.5g	SNMC (60X2) + UDCA (600)	107.0	66.0	69.3	59.7	59.5	38.3	35.2	44.2	44.4			
20	LC Chlida	59	F	5.0g	SNMC (60X2) + UDCA (600)	97.2	65.7	69.2	70.4	81.3	32.4	28.8	27.5	16.3			
21	LC Chlida	68	F	7.5g	SNMC (60X2) + UDCA (600)	117.5	84.8	77.8	63.0		27.8	33.8	46.4				
51	CH F ₁ A ₂	72	F	7.5g	SNMC (60X2) + UDCA (600)	119.8	81.8	67.8	53.2	43.3	31.7	43.4	55.6	63.8			
55	LC Chlida	74	F	5.0g	SNMC (60X2) + UDCA (600)	127.7	41.5	61.3	55.8		67.5	52.0	56.3				
56	LC Chlida	75	F	7.5g	SNMC (60X2) + UDCA (600)	148.3	115.4	94.5	85.0		22.2	36.3	42.7				
16	CH F ₃ A ₁	57	F	7.5g	SNMC (60X3) + UDCA (300)	88.7	75.2	68.0	50.5	53.5	15.2	23.3	43.0	39.7			
23	LC Chlida	59	F	7.5g	SNMC (60X3) + UDCA (300)	125.0	127.2	113.8	85.0	78.8	-1.7	8.9	32.0	36.9			
36	CH F ₃ A ₂	62	F	7.5g	SNMC (60X3) + UDCA (300)	90.3	78.2	75.2	65.3	52.2	13.5	16.8	27.7	42.3			
32	CH F ₂ A ₂	59	M	7.5g	SNMC (60X3) + UDCA (450)	108.7	90.0	100.2	92.2	99.0	17.2	7.8	15.2	8.9			
1	CH F ₃ A ₁	68	M	7.5g	SNMC (60X3) + UDCA (600)	69.7	68.3	56.5	44.2	49.3	2.0	18.9	36.6	29.2			
7	CH F ₁ A ₃	44	F	7.5g	SNMC (60X3) + UDCA (600)	214.2	126.5	147.8			40.9	31.0					
8	LC Chlida	43	M	7.5g	SNMC (60X3) + UDCA (600)	145.8	105.0	70.3	46.8	44.8	28.0	51.8	67.9	69.3			
19	LC Chlida	65	M	7.5g	SNMC (60X3) + UDCA (600)	93.8	62.8	40.3	46.0		33.0	57.0	51.0				
34	CH F ₃ A ₁	72	M	7.5g	SNMC (60X3) + UDCA (600)	73.8	82.5	73.7	61.2	59.5	-11.7	0.2	17.2	19.4			
40	LC Chlida	47	M	7.5g	SNMC (60X3) + UDCA (600)	120.8	99.8				17.4						
59	LC Chlida	82	M	5.0g	SNMC (60X3) + UDCA (600)	110.0	47.2	44.8			57.1	59.3					
35	LC Chlida	68	M	7.5g	SNMC (80X1) + UDCA (600)	79.0	59.5	60.7	68.0	66.3	24.7	23.2	13.9	16.0			
13	LC Chlida	69	F	7.5g	SNMC (80X2) + UDCA (600)	93.2	54.8	52.5	58.4		41.1	43.6	37.3				
11	LC Chlida	63	F	7.5g	SNMC (80X3) + UDCA (600)	94.0	70.2	65.8	81.8	51.2	25.4	30.0	12.9	45.6			
14	LC Chlida	70	F	7.5g	UDCA (150)	60.0	39.0	31.7	27.3	25.4	35.0	47.2	54.4	57.7			
12	LC Chlida	68	F	7.5g	UDCA (300)	85.3	41.5	27.2	22.0		51.3	68.1	74.2				
65	CH F ₁ A ₂	54	M	7.5g	UDCA (300)	106.2	118.3	60.8	23.3	17.3	-11.4	42.8	78.0	83.7			
3	CH F ₂ A ₁	59	F	7.5g	UDCA (600)	83.2	60.8	55.0			26.9	33.9					
66	LC Chlida	69	F	7.5g	UDCA (600)	86.6	86.0	67.3	111.0		0.7	22.3	-28.2				
43	LC Chlida	64	M	7.5g	SNMC (60X3)	113.3	121.5	94.0	78.4	88.3	-7.2	17.1	30.8	22.1			
17	LC Chlida	60	F	7.5g	なし	54.0	39.8	34.0	30.5	24.0	26.4	37.0	43.5	55.6			
63	LC Chlida	56	M	7.5g	なし	146.2	140.5				3.9						
平均値						106.4	79.2	72.0	61.0	58.6	24.2	30.8	37.5	38.6			
標準偏差						31.3	26.5	25.8	20.7	20.8	19.6	18.1	20.7	19.0			
例数						40	40	38	30	23	40	38	30	23			

★印: 一年以内に有効になった症例(40例中23例, 57.5%)

: 投与前平均値に比べて初めて25%以上平均値が減少した時期
 : 投与前平均値に比べて25%以上平均値が減少している期間

図1 全解析例40例中十全大補湯を2年間投与し続け観察しえた23症例

図2 十全大補湯の男女別有効率

2例、投与前のALT値が低値であった2例および、急激な肥満のため判定不能であった1例、経過中に瀉血が行われた1例であった。

有効性の判定基準はSNMCの先行研究⁶⁾も参考とし、投与前6ヵ月と比較して1年以内に、6ヵ月ごとのALT平均値が25%以上低下し、以後それが持続したものとした。

統計学的解析は、十全大補湯の有効率に対して疾患別、男女別および高齢者（60歳以上）と非高齢者（60歳未満）間でFisher's exact probability testを用いて行った。

結果

解析できた40症例のALT値の経過を表1に示す。有効例（星印）は40症例中23例（57.5%）であった。なお、慢性肝炎で肝生検のえられなかった症例の

staging, activityは血小板数およびALT値より推定した。

さらにこれら40症例のうち、SNMC、UDCA併用療法で6ヵ月以上治療してもALT値の平均が原則として80単位以上を持続し、3番目の肝庇護剤として十全大補湯を追加投与してSNMC、UDCA、十全大補湯の3剤併用療法とした32症例のALT平均値の推移を表1の上方にまとめて示す。有効例（星印）は32例中18例（56.3%）であった。

他方、UDCAと十全大補湯の2剤併用を行った5症例では4例が有効例となった。

一方、解析出来た全40症例のうち、十全大補湯を2年間連続して投与し続けてALT平均値の推移を観察しえた23例について、ALT値の推移を図1に示す。興味深いことに、23例中太線で示す9例

表2 副作用が発現した症例について (13症例)

副作用名	症例数		副作用発現時期	症状の詳細
咳嗽	3例	☆	5ヵ月 9ヵ月 13ヵ月	
消化器症状	5例	☆ ☆† ☆ ☆	2~3日 13日 1ヵ月 5ヵ月 7ヵ月	下痢 悪心 胃部圧迫感 悪心 口腔乾燥感
発疹	4例	☆ ☆† ☆ *	3~4日 13日 3ヵ月 9ヵ月	
掻痒	2例	☆ *	2~3ヵ月 9ヵ月	
不穏	1例	☆	1ヵ月	

☆:6ヵ月以内に副作用発現(13例中9例、69.2%)、†と*はそれぞれ同一症例

(39.1%)で、ALT平均値が7~12ヵ月、13~18ヵ月、19~24ヵ月と経時的に2年まで下降した。

また、疾患別に有効率をみるとC型慢性肝炎では16例中10例(62.5%)が有効であったのに対し、C型肝硬変症では24例中13例(54.2%)であり、両群間に有意差はなかった。

また、男女別有効率では、図2のごとく男性で17例中7例(41.2%)が有効であったのに対し、女性では23例中16例(69.6%)が有効で、女性で有効率が高かったが有意差はなかった($P = 0.185$)。

なお、半年までに有効となった症例の割合では、男性で17例中5例(29.4%)と低率であったのに対し女性では23例中15例(65.2%)であり女性でより有効な傾向があった($P = 0.053$, 図2参照)。

さらに、高齢者(60歳以上)と非高齢者(60歳未満)に分けて有効率をみると、高齢者では25例中15例(60.0%)、非高齢者では15例中8例(53.3%)であり、差は認めなかった。

一方、副作用は表2のごとく、全67例中13例(19.4%)に認められ、咳嗽3例、悪心・胃部圧迫感・下痢・口腔乾燥感等消化器症状5例、発疹4例、掻痒2例、不穏傾向1例等であった。また、これらの副作用は13例中9例(69.2%)で投与半年以内に出現した。

考察

PEG-IFN とリバビリン併用療法でC型慢性肝疾患の治療は著しく進歩した¹²⁾。しかしながらC型慢性肝炎症例の約4割、C型肝硬変症症例の約7割

ではウイルスが消失せずIFNで治療が完結しない。また、70歳以上の高齢者では殆どの例でIFNでの治療ができない。しかしながら、これらの症例に対しても、少なくとも市販の肝庇護薬を用いて血清ALTを下降させる抗炎症療法を行なう必要がある。なぜならC型慢性肝疾患(C型慢性肝炎、C型肝硬変症)において抗炎症療法を施行しないと、1)肝病変が進行し比較的早期に肝硬変・肝不全へと近づいていく^{7,8)}、2)肝癌(肝細胞癌)の発生率が増加する^{9)~16)}という2つの不利益が生じるからである。したがって、目標を定めて厳密に抗炎症療法を行なうことは肝硬変への進展および肝発癌の防止には非常に重要である。

われわれの研究結果では、C型肝硬変症(Child A)においては、ALT年平均値が持続して80単位以上であったALT持続高値群では年率10.5%と高率に肝癌が発生していたのに対し、ALT年平均値が持続して80単位未満であったALT持続低値群では肝癌発生率は3.0%と低率であり、持続高値群では持続低値群の3.5倍高率に肝発癌していた^{12)~15)}。また、C型慢性肝炎でも同様な結果が報告されている。すなわち、Veldtら¹⁶⁾はretrospective cohort studyで、IFNが無効であったC型慢性肝炎症例では、ALT値が高くなれば高くなるほど、肝癌発生率が増加すると述べている。

われわれは以上の結果を踏まえ、C型慢性肝炎およびC型肝硬変症の進行を極力抑え、肝癌発生を抑制する目的で1989年以来、ALT年平均値80単位

未満を目標として、市販の SNMC, UDCA, 小柴胡湯, 十全大補湯等を用いて、多剤併用療法をも含めた抗炎症療法を行ってきた¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾。この戦略の中では、漢方製剤は重要な役割を果たしてきた¹⁸⁾。なぜなら、SNMC と UDCA の併用を行なっても、なお、ALT 値の平均が80単位以上である症例が多数認められたからである。このような難治例に対して、初期には SNMC と UDCA 2 剤併用の上に第3剤として小柴胡湯を加え3剤併用としたが、小柴胡湯が間質性肺炎を惹起する可能性があると言われてからは^{19)~21)}、第3剤として十全大補湯を用いるようになった。その理由はC型慢性肝疾患では、食欲低下・易疲労感等の漢方でいう虚証を示す例が多く認められるので、虚証にしばしば用いられる十全大補湯が適切と考えたからである。なお、今までに上記肝庇護剤を用いた抗炎症療法の戦略を施行できた109例全体では小柴胡湯, 十全大補湯等の漢方製剤使用例数は63例 (57.8%) であった。

ここに十全大補湯についてその特徴を述べると、十全大補湯は虚証に対する漢方製剤でその成分は、人參, 蒼朮, 茯苓, 甘草, 地黄, 芍薬, 川芎, 当帰, 桂皮, 黄耆である。

また十全大補湯の作用としては、抗癌剤との併用による各種癌腫に対する治療効果²²⁾や抗癌剤の副作用 (白血球, 血小板減少や体重減少等) の軽減効果²²⁾²³⁾、または大手術後の体力回復効果等²⁴⁾に関しては多数の報告がある。

われわれは、SNMC, UDCA に次ぐ第3の肝庇護剤として頻用するようになった十全大補湯に関して、2003年に本誌に preliminary report を掲載したが⁵⁾¹⁵⁾、その際には症例数が21例と少なく、観察期間も短く、副作用についての言及もなかった。そこで今回は67例について解析し、長期投与による効力の増強の可能性、性別による有効率の差、高齢者と非高齢者の有効率の差、副作用の頻度と種類等についても検索した。

今回のわれわれの研究結果では、半年以上観察できた40症例のうち、有効例は23例 (57.5%) と過半数を占めていた。そのうち3例は、半年を過ぎて7~12カ月間に有効となった。この事実より、C型慢性肝疾患に対する十全大補湯投与の有効性を判定するためには、1年迄は投与を続ける必要があるものと思われた。すなわち、長期間投与により、有効と

なる症例が増加していくということである。さらに、十全大補湯を2年間継続投与した23例について ALT 値の経時的変化を観察した結果では9例 (39.1%) で、7~12カ月, 13~18カ月, 19~24カ月と経過するうちに、ALT 値が次第に下降し、経時的に十全大補湯の効力が増強していた。この結果は漢方製剤の効果に対する新知見であり、血清 ALT 値という数字で表せる指標があったからこそ発見できた。その原因としては、十全大補湯を分解して腸から吸収させる資化菌の問題があるのかもしれない。一般に多くの漢方製剤は配糖体であり、これを分解する資化菌が居てはじめて腸から吸収されるが²⁵⁾、それらの菌が漢方製剤を投与し続けると腸内に増殖して、より多くの漢方製剤を分解し、吸収されるようになるという可能性が考えられる。

次に今回新たに得られたさらなる結果は、従来一般に最も広く行なわれ、最も有効な肝庇護薬による治療とされている SNMC, UDCA 2 剤併用療法³⁾でも満足な効果が得られない難治例に対して、3剤目として十全大補湯を加えて3剤併用すると32例中、17例 (53.1%) と過半数が有効例となったことである。このことは、従来の治療法でコントロール出来なかった症例の半数を治療出来る可能性を示唆する。

また、経口肝庇護剤同志の組み合わせである UDCA と十全大補湯の2剤併用療法を行なった5例では4例で有効であったことも重要であるが、症例が未だ少ないので今後さらに検討したい。

さらに、今回明らかになった重要な事項はC型慢性肝疾患に対する十全大補湯の有効率には男女差が認められる傾向にあることである。一年以内の有効率では男性41.2%に対し、女性は69.6%であった。また、半年以内に有効となった率は、男性29.4%、女性65.2%であり十全大補湯はC型慢性肝疾患においては女性により効き易い傾向があった。IFN 治療は50歳以上の女性では有効率が著しく低下することを考えると、十全大補湯が50歳以上の女性で、68.2% (15/22) と有効率が高かったことは重要と思われるが、その原因は今だ不明である。

最後に副作用について考察する。今回の研究では副作用は67例中13例 (19.4%) と高率に出現したが、このうち約7割の患者は投与後半年以内に副作用が出現していた。

一方、咳嗽が発現した例が3例あったが、これら

については血清 KL-6 値の測定を含め、間質性肺炎の出現を危惧して十分な観察、精査をすべきである。

結論

C 型慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬変症）で従来の肝庇護薬（SNMC, UDCA, SNMC + UDCA）で十分 ALT 値が下降しない難治例に対しては十全大補湯は第 3 の肝庇護薬として大変有用な薬剤であると思われた。

文献

- 1) Hiramatsu N, Kurasige N, Dzg T, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Oshita M, Katayama K., Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kawata S, Tsubouchi H, Kumada H, Okanoue T, Kakumu S, and Hayashi N.: Early decline of hemoglobin can predict progression of Hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C, *Hepatol Res*, 38, 52-59, 2008
- 2) Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, Toyama T, Tsujii M, Tsull S, Kanto T, Takehara T, Kato M, Yoshihara H, Naito M, Katayama K, Hijioka T, Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Meren H, Masuzawa M, Haruna Y, Mita E, Suzuki K, and Hayashi N.: The significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan, *Hepatol Res* 29, 142-147, 2004
- 3) Tsubota A, Kumada H, Arase Y, Chayama K, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Suzuki Y, and Murashima N.: Combined ursodeoxy cholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection; a randomized controlled trial in 170 patients, *Eur J Gastro & Hepat.* 11, 1077-1083, 1999
- 4) 多羅尾和郎, 岡本 堯, 宮川 薫, 遠藤 修, 多羅尾範郎, 政木隆博: C 型慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変症）難治例に対する十全大補湯の治療経験, *日本東洋医学雑誌*, 54, 191-198, 2003
- 5) 多羅尾和郎: C 型慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変症）難治例に対する十全大補湯投与による血清 ALT 値および QOL の改善, *日本東洋医学雑誌*, 56, 263-274, 2005
- 6) 藤沢 洌, 飯野四郎, 日野邦彦, 熊田博光, 戸田剛太郎, 三宅和彦, 安田清美, 丹後俊郎: 慢性肝炎に対する強力ネオミノファーゲンシー 60 mL 静注の有効性と安全性の検討, *臨床と研究*, 70, 1615-1631, 1993
- 7) 小林正典, 清沢研道: 新分類からみた自然史—慢性肝炎から肝硬変への進展様式—肝・胆・膵フロンティア 1 慢性肝炎（新分類のすべて）, 診断と治療社, 58-67, 1998
- 8) 多羅尾和郎: 肝炎の活動性と肝硬変・肝癌への進展, *日本医師会雑誌*, 119, 342-348, 1999
- 9) Oka H, Kurioka N, Kim K, Kanno T, Kuroki T, Mizoguchi Y, and Kobayashi K.: Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with Cirrhosis, *Hepatology*, 12, 680-687, 1990
- 10) Ikeda K, Saito S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, Kumada M, and Kawanishi M.: A multivariate analysis of risk factor for hepatocellular carcinogenesis a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis, *Hepatology*, 18, 47-53, 1993
- 11) Kaneko S, Unoura M, Takeuchi M, Terasaki S, Ogino H, Matsushita E, and Kobayashi K.: The role of hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma in Japan, *Intervirolgy*, 37, 108-113, 1994
- 12) Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, Shimizu A, Tamai S, Miyakawa K, Aoki H, Imada T, Shindo K, Okamoto N, and Totsuka S.: Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis, *Cancer*, 86, 589-595, 1999
- 13) 多羅尾和郎: 肝細胞癌の発症・再発予防: 肝炎対症療法による肝細胞癌発症・再発予防, 最新内科学大系, プログレス, 9, 211-218, 中山書店, 東京, 1997
- 14) 多羅尾和郎: 多剤併用も含めた強力な抗炎症療法による肝発癌予防, *肝胆膵*, 38, 535-544, 1999
- 15) 多羅尾和郎, 宮川 薫, 大川伸一, 玉井拙夫: C 型肝硬変の持続炎症抑制による肝発癌の予防, *診断と治療*, 85, 104-110, 1997
- 16) Veldt BJ, Hansen BE, Ikeda K, Verhey E, Suzuki H and Schalm SW: Long-term clinical outcome and effect of glycyrrhizin in 1093 chronic hepatitis C patients with non-response or relapse to interferon, *Scand J Gastroenterol*, 41, 1087-1094, 2006
- 17) 多羅尾和郎, 玉井拙夫, 大川伸一, 宮川 薫, 坂口隆: インターフェロン難治例, 非施行例に対する抗炎症療法の実践—多剤併用療法を中心として, *内科*, 84, 279-301, 1999
- 18) 多羅尾和郎: 肝癌発癌予防における漢方製剤の役割, *漢方と最新治療*, 15, 25-31, 2006
- 19) 富岡洋海, 橋本公夫, 大西 尚, 藤山理世, 桜井稔泰, 多田公英, 坂本廣子, 岩崎博信: 小柴胡湯服用中に発症した間質性肺炎の 1 剖検例, *日本呼吸器学会雑誌*, 37, 1013-1018, 1999
- 20) 本間行彦: 小柴胡湯による間質性肺炎について, *日本東洋医学雑誌*, 47, 1-4, 1996
- 21) 鈴木 宏, 熊田博光, 佐藤篤彦, 白木公康, 本間行彦, 小暮敏明, 寺沢捷年: 小柴胡湯による副作用検討班報告: C 型ウイルス性慢性肝炎患者への小柴胡湯投与に関するガイドライン, *和漢医薬学雑誌*, 17, 95-100, 2000
- 22) 安達 勇, 渡辺 亨, 梶 錦雁, 寺澤捷年: 進行乳癌における補助療法としての十全大補湯の有用性の検討, *癌と化学療法*, 16, 1538-1543, 1989
- 23) 山田輝司, 鍋谷欣一, 李 思元: 消化器癌術後化学療

- 法と十全大補湯の併用—胃癌術後化学療法を中心に—, *Biotherapy*, 5, 1850-1855, 1991
- 24) 岡本 堯, 西連寺意勲, 本橋久彦, 武宮省治, 杉政征夫, 小林 理, 赤池 信: 消化器癌術後の QOL 改善に対する漢方製剤の使用経験, *日消外会誌*, 28, 971-975, 1995
- 25) 小橋恭一: 配糖体は天然のプロドラッグ—無菌およびヒト腸内細菌感染ラットを用いての証明, *和漢医薬学雑誌*, 15, 1-13, 1998