

氏名(本籍)	佐藤泰昌(愛知県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位授与番号	甲第438号		
学位授与日付	平成12年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	漢方薬の感染症治療への有用性に関する基礎的・臨床的検討		
審査委員	(主査) 教授 玉 舎 輝 彦		
	(副査) 教授 江 崎 孝 行 教授 渡 邊 邦 友		

論文内容の要旨

産婦人科疾患に頻用されている漢方処方はその有用性が認められているが、漢方処方は西洋医学的解釈から妥当性が見出される反面、通常頻用されている漢方処方以外に、他の漢方処方が適応となるのではないかとと思われる面もある。感染症は抗菌薬で対応するが、宿主の状態(免疫能低下など)によっては治療に難渋することもあり、このような場合に、漢方治療に有用性がみられる。こういった場合、産婦人科領域では、抗炎症作用を有する竜胆瀉肝湯、気血双補剤の十全大補湯が用いられその効果について報告されている。そこで今回、ラット子宮内膜炎、子宮留膿症モデルを用い漢方の基礎的検討や漢方薬を用いた婦人科感染症治療の臨床例から漢方薬の有用性について検討した。

研究方法

- ラット子宮留膿症モデルを用いた十全大補湯および竜胆瀉肝湯の効果
Escherichia coli, *Bacteroides fragilis* を用いてラット子宮留膿症モデルを作製し、竜胆瀉肝湯投与群、十全大補湯投与群、無治療群の3群において投与後の生菌数を測定した。
- ラット子宮内感染症モデルを用いた十全大補湯および竜胆瀉肝湯を構成する生薬の効果
E. coli を用い子宮内膜炎モデルを作製し、十全大補湯^{*}、竜胆瀉肝湯^{**}の主要構成生薬である茯苓^{*}、人參^{*}、甘草^{*/*}、黄芩^{**}、当帰^{*/*}、沢瀉^{**}、竜胆^{**}、黄耆^{*}、桂皮^{*}、地黄^{*/*}、川芎^{*}、蒼朮^{*}、芍薬^{*}の各13生薬の投与群と無治療群において投与後の子宮生菌数を測定した。
- ラット子宮内感染症モデルを用いた十全大補湯を構成する生薬から1生薬を抜いた処方による効果
E. coli を用いラット子宮内膜炎モデルを作製し、十全大補湯を構成する10種類の生薬から、黄耆抜き処方、甘草抜き処方、桂皮抜き処方、地黄抜き処方、芍薬抜き処方、川芎抜き処方、蒼朮抜き処方、当帰抜き処方、人參抜き処方、茯苓抜き処方および十全大補湯の11の投与群で投与後の子宮体部生菌数を測定した。
- ラット子宮内*E.coli* 感染症モデルを用いた十全大補湯および竜胆瀉肝湯を構成する主な生薬の、血清中の炎症性サイトカイン濃度におよぼす影響
E. coli を用いラット子宮内膜炎モデルを作製し、甘草、川芎、地黄、沢瀉、桂皮、茯苓、当帰、人參の各8生薬投与群および無治療群で投与後の血清中の炎症性サイトカインTNF- α 、IL-1 β 、IL-6を測定した。
- ヒトへの十全大補湯および茯苓投与による好中球の貪食能におよぼす影響
 健常男性2名に、十全大補湯エキス顆粒15.0 g/日、分3、14日間および茯苓エキス散3.0 g/日、分3、14日間投与し、投与前後の好中球貪食能を塗沫法により検討した。
- ヒトへの十全大補湯および茯苓投与による好中球の細胞内殺菌能におよぼす影響
 健常男性2名に、十全大補湯エキス顆粒15.0 g/日、分3、14日間および茯苓エキス散3.0 g/日、分3、14日間投与し、投与前後の好中球の細胞内殺菌能を測定した。
- 抗菌薬アレルギーを持つ子宮内膜炎患者2例と子宮頸癌が基礎疾患にあり骨盤腹膜炎をきたした患者2例に、漢方薬単独、あるいは抗菌薬との併用療法を施行した4症例で基礎的、臨床的側面から検討した。
 いずれのヒトの研究は informed consent を得た後に行った。

結果

- 竜胆瀉肝湯、十全大補湯投与後のラット子宮留膿症の子宮体部の好気性菌*E. coli* や嫌気性菌*B. fragilis*の

生菌数は、竜胆瀉肝湯投与群、十全大補湯投与群ともに、無治療群に比して、有意に生菌数の減少が認められた。

- 2) 竜胆瀉肝湯を構成する主な生薬では、地黄、甘草、沢瀉、当帰治療群において、無治療群に比して、有意に *E. coli* のラット子宮内膜炎の子宮体部の生菌数の減少が認められた。十全大補湯では、茯苓、地黄、甘草、桂皮、川芎、当帰治療群において、無治療群に比して有意に *E. coli* の生菌数の減少が認められた。
- 3) 十全大補湯を構成する主な生薬から1剤抜き処方薬剤での治療効果は、1剤抜き処方薬剤では、十全大補湯治療群に比して、*E. coli* のラット子宮内膜炎の子宮体部の治療効果の低下が認められた。特に人参抜き処方、黄耆抜き処方薬剤治療群で十全大補湯治療群に比して治療効果の低下に有意差が認められた。
- 4) 血清中炎症性サイトカイン IL-1 β 、TNF- α 値は、8生薬投与群全てにおいて、無治療群に比して有意に産生が抑制されていた。血清中炎症性サイトカインIL-6では8生薬のうち、人参投与群では無治療群に比して有意なIL-6産生抑制効果は認められなかったが、他の7生薬投与群では無治療群に比して有意に産生抑制効果が認められた。
- 5) ヒトへの十全大補湯投与後の好中球貪食率は、投与前のそれに比し有意に増強していたが、茯苓投与後の好中球貪食率は、投与前のそれに比し増強していたが、有意な差でなかった。
- 6) ヒトへの十全大補湯投与後の好中球細胞内殺菌率は、インキュベーションのどの時点でも投与前のそれに比し有意に増強していたが、茯苓投与好中球後の好中球細胞内殺菌率は、どの時点でも有意な変動を示さなかった。
- 7) 抗菌薬アレルギーを持つ軽度の子宮内膜炎患者2例で、それぞれに竜胆瀉肝湯、十全大補湯を単独投与したところ、症状の改善とともに臨床検査所見（白血球、CRP値）、細菌学的検査に改善が認められた。また、子宮内容物中の炎症性サイトカインIL-8値も治療開始に伴って産生抑制が認められた。患者の子宮内における炎症が漢方薬により改善されたのが観察された。進行期子宮頸癌が基礎疾患にあり骨盤腹膜炎をきたした患者2例では、抗菌薬を3剤併用したが効果を認めなかったため、その抗菌薬と共に十全大補湯を併用投与したところ、症状の改善とともに臨床検査所見（白血球、CRP値）、細菌学的検査に改善が認められた。ダグラス窩穿刺液中の炎症性サイトカインIL-8値も治療開始に伴って産生が抑制された。患者の骨盤腹腔内の炎症が、抗菌薬と十全大補湯投与により改善されたと考えられた。

以上より、ラット子宮留膿症モデルで十全大補湯や竜胆瀉肝湯は、*in vitro*における抗菌作用を示さないにもかかわらず、*in vivo*では *E. coli*、*B. fragilis* の子宮内生菌数を有意に減少させた。ラット子宮内感染症モデルで竜胆瀉肝湯の生菌数減少の薬効を担っている生薬成分は、地黄、甘草、沢瀉、当帰であり、十全大補湯のこの薬効を担っている生薬成分は、茯苓、地黄、甘草、桂皮、川芎、当帰であることが明らかになった。同モデルで、単味生薬では活性を示すが、それを十全大補湯より除去した時に活性が弱まったり（人参、黄耆）、単独では強い活性を示すが、それを十全大補湯より除去しても活性が低下しない場合もある（桂皮、甘草、地黄、茯苓、川芎、当帰）ことが明らかになった。このことから、漢方処方方は、複雑な相互作用からなり、相乗、相加作用により効果を発揮していると考えられた。実験感染モデルおよび臨床例において、漢方薬の投与により炎症性サイトカイン（IL-1 β 、TNF- α 、IL-6）の産生が抑制されていることや、十全大補湯の投与により、好中球の貪食能や細胞内殺菌能が亢進することが明らかになったことから、漢方薬は免疫能を賦活し、抗菌作用を発揮すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者 佐藤泰昌は、漢方薬の感染症治療の有用性について、基礎的、臨床的両側面から検討した。子宮内細菌感染症に対して、十全大補湯および竜胆瀉肝湯の漢方薬が有効であることが実験感染モデルで明らかになり、これらの作用が漢方薬の持つ免疫能賦活作用によるものであることが明らかになった。さらに臨床上でも免疫能低下患者に漢方による治療が有用であることが明らかになった。本研究により産婦人科領域における感染症治療に漢方薬の応用が可能であることが明らかになり、本研究の成果は科学的根拠に基づいた漢方薬の使用に少なからず寄与できるものと思われる。

[主論文公表誌]

漢方薬の感染症治療への有用性に関する基礎的・臨床的検討

平成12年3月発行予定 岐阜大医紀 48 (2)