難治性骨・関節感染症に対して 補剤が有効であった2症例

八代 忍 及川 哲郎 花輪 壽彦

北里大学東洋医学総合研究所, 東京, 〒108-8642 港区白金5丁目9番1号

Two Cases of Intractable Septic Arthritis and Osteomyelitis Effectively Treated with Tonifying Formulae

Shinobu YASHIRO Tetsuro OIKAWA Toshihiko HANAWA

Kitasato University Oriental Medicine Research Center, 5-9-1 Shirogane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan

Abstract

We experienced 2 cases in which Kampo (Chinese medicine) treatment was effective for septic osteoarthritis. Case 1 : a 34-year-old female. Septic coxarthrititis developed with no left hip joint abnormality being noted, while DIC (disseminated intravascular coagulation) from MRSA pneumonia was treated. Surgeries were carried out five times, but there was no wound closure, and exudate discharge continued. At first, she was treated with Hochuekkito, did not run a fever, and good granulation tissue was formed in the wound. After a change to Senkinnaitakusan, exudate quantity decreased. Moreover, after an external fixation operation and being treated with Juzentaihoto, epithelization progressed, and the wound eventually closed. Case 2 : a 79-year-old female.

One year and 6 months after osteosynthesis with compression hip screw was carried out for a femoral neck fracture, operation scar complications and large quantities of exudate were seen, so we diagnosed her with late onset septic osteomyelitis. She gained weight with Juzentaihoto treatment, while a decrease in exudates and fistula closure with Astragali Radix and Ginseng Radix were confirmed by MRI, and her nutritional state improved. Generally speaking, septic arthritis and osteomyelitis are difficult to treat, but Kampo medicines were curatively effective for these diseases, particularly when increasing Astragali Radix and Ginseng Radix quantity.

Key words : Septic arthritis and osteomyelitis, MRSA, Hochuekkito, Juzentaihoto, Senkinnaitakusan

要旨

感染症の中でも特に難治とされている骨・関節感染症に漢方治療が有効であった2症例を経験したので報告する。
[症例1] 34歳, 女性。MRSA肺炎からDICとなり治療を受けていた。この間, 左股関節の異常に気付かず, 化膿性股関節炎を発症。5回の手術が施行されたが, 創は閉鎖せず浸出液排出が続いた。補中益気湯の内服で発熱を認めなくなり, 創部に良好な肉芽が形成された。千金内托散料に転方後は浸出液量が減少し, 十全大補湯への転方と創外固定術が施行されると, 上皮化も進行し, 創は閉鎖した。[症例2] 79歳, 女性。大腿骨頸部外側骨折に対し骨接合術が施行された1年6ヵ月後, 手術痕が自壊し, 多量の浸出液が排出され, 遅発性術後感染症と診断された。十全大補湯の内服で栄養状態が改善するとともに, MRIで浸出液減少と瘻孔閉鎖が確認された。難治性の骨関節感染症には補剤が有効であり, 黄耆と人參を増量することでさらに高い治療効果が得られたと考えた。

キーワード : 骨関節感染症, MRSA, 補中益気湯, 十全大補湯, 千金内托散

緒言

整形外科領域の疾患のなかでも骨・関節感染症は治療が非常に難しい疾患である。その理由には, 病巣局所への抗菌剤移行が難しいことや, 薬剤の種類と量の選択, 投与中止の時期や, 感染が再燃した時の再投与について確固たる治療方針がないことなど

が挙げられる。さらに患者が compromised host の場合, 抗菌剤投与そのものによって全身状態の悪化を誘発し, 罹病期間が長期化することも稀ではない。特に起炎菌がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* : 以下 MRSA とする) の症例ではさらに治療が難しく,

患者の生命さえ脅かす危険性がある。

今回、そのような患者に発症した、創部から浸出液排出が持続する骨・関節感染症に対して、漢方薬による治療が有効であった2症例を経験したので報告する。

症例1 34歳、女性

主 訴：左股関節痛，歩行障害，左股関節部の閉鎖不能な開放創と浸出液排出

現病歴：X-3年4月，てんかん発作をきっかけに近医へ搬送され入院。入院4ヵ月後にMRSA肺炎を発症し，さらに敗血症からDICとなり，ステロイド大量療法が施行された。この時点で患者本人は左股関節に痛みを感じていたが気付かれず，単純レントゲン検査を受けた時はすでに左股関節および大腿骨に異常所見を認めた。関節液の細菌培養検査でMRSAが検出され，化膿性股関節炎と診断された。計5回の外科的な病巣搔爬が施行されるも感染は沈静化せず，創が閉鎖しないまま浸出液排出が続くため，X年12月に漢方治療を希望して当研究所を初診した。

既往歴：脳幹部腫瘍

家族歴：特記すべきものなし

初診時現症：身長160 cm，体重37 kg，血圧80/50 mmHg，体温39.0℃。

左大腿骨大転子部に長さ12 cm，深さ10 cmの閉鎖不能な創および瘻孔を形成，肉芽組織が露出し，黄色透明の浸出液を多量に排出していた（図1）。血液検査所見については，前医からのデータ提供が得られず詳細は不明であった。当研究所では患者の精神的負担を考え，あえて初診の時点で血液検査を施行しなかった。

漢方医学所見

脈診：沈，虚。舌診：乾，瘦，中程度の白苔を認めた。腹診：腹力虚，腹部動悸と小腹不仁を認めた。長期にわたる抗菌剤内服のため便は下痢のことが多く，平均して1日2行あった。精神的に不安定であり，母親が病状を説明するが，本人は話す気力もなく診察室で涙を流している状態であった。問診票ではそのほかに，気分が憂うつになる，頭痛，唇が乾く，口が苦いと記載されていた。

検査所見：単純レントゲンでは大腿骨が上方に転位して亜脱臼の状態を呈し，骨頭を中心部には骨吸

図1 症例1 初診時の開放創

左大腿骨大転子部に長さ12 cm，深さ10 cmの閉鎖不能な瘻孔を形成，増殖した骨および肉芽組織が露出し，黄色透明の浸出液を排出していた。

収と思われる透亮像を認め，骨頭から頸部まで骨の陰影は不鮮明で連続性が断たれていた。大転子部には著明な骨増殖を認めた（図2a）。CTでは瘻孔が関節内まで達していることが確認できた（図2b）。MRIでは，T2強調横断像で大腿骨周囲に低信号と高信号が混在した異常な組織構造を認めた。冠状断像では臼蓋に変形した大腿骨頭の一部分が残存し，上方に変位した大腿骨の周囲には内部に石灰化を有する異常組織が開放創から突出していた（図2c，d）。骨シンチでは左股関節周囲に著明な集積を認めた（図2e）。

以上から，あらためて化膿性股関節炎・大腿骨骨髄炎と診断し，それを原因とした持続的な浸出液の排出であると判断した。

治療経過：まず繰り返す発熱と気力の低下を改善する目的で，黄耆と御種人参を通常の4 gから8 gに増量した補中益気湯に靈芝5 gを加えて処方し，外来通院のまま治療を行うことにした。服用1ヵ月で37度を超える発熱がなくなるとともに，患部にも血色良好な肉芽を形成し，創および瘻孔の状態は改善傾向を認めた。この時点で，前医から再度手術を勧められたが患者の不安は強く，漢方治療継続を希望したため，経過観察を目的として北里研究所病院に入院した。初診時と比較すれば創部の状態は改善したものの浸出液排出量はまだ多く，細菌培養検査でMRSAが検出されたため，清潔操作下で生理食塩水による洗浄を連日施行した。入院後は，深部に貯留している浸出液排出を促進する目的で，黄耆と御種人参を通常の2 gから10 gに増量した千金内托

図2 初診時の単純レントゲン、CT、MRI、骨シンチグラフィー所見

a: 単純レントゲンでは、左大腿骨が上方に転位して亜脱臼の状態を呈し、骨頭の中心部に骨吸収と思われる透亮像(⇒)を認め、骨頭と頸部の連続性が断たれている。大転子の周囲には病的な骨増殖(←)を認める。b: CTでは瘻孔(↓)が関節内まで達していることが確認できる。c: MRI T2強調横断像では、大腿骨(*)周囲に低信号と高信号が混在した異常な組織構造(←)を認める。d: MRI T2強調冠状断像では、白蓋部に変形した大腿骨頭の一部分が残存し、上方に変位した大腿骨の周囲には石灰化を有する異常組織が存在し、開放創から突出(←)している。e: 骨シンチグラフィー(99mTc)では左股関節周囲に著明な集積(←)を認める。

図3 治療経過中における創部の変化

a: 漢方治療開始3ヵ月後。補中益気湯および千金内托散料(ともに黄耆・御種人參10g)服用によって浸出液の量が少なくなり、良好な肉芽が形成された。b: 治療開始1年3ヵ月後。十全大補湯(黄耆・御種人參8g)加附子2gに転方し、過去6回の手術よりも広範囲な骨搔爬と、搔爬した部分の安定性を得る目的で創外固定術が施行された。著明に肉芽組織が形成され、浸出液が激減し、上皮化も進行した。c: 治療開始1年6ヵ月後。創は完全に閉鎖した。

図4 創閉鎖後の単純レントゲンおよびMRI所見

a: 単純レントゲンでは、偽関節のような状態であるが、異常な骨増殖や骨吸収像は認めない。b: MRI STIR 冠状断像では、大腿骨近位骨幹端にわずかな高信号域を認めるのみで、瘻孔もほぼ消失し、正常信号で示される皮膚で覆われている。

散料に転方した。転方後1ヵ月で浸出液の量が少なくなり、さらに良好な肉芽形成が認められ(図3a)、細菌培養再検査でも菌は検出されなかった。この時点で自宅での創処置が可能であると判断し退院となった。

ここで再手術を受ける決心がつき、6回目の搔爬術が施行されたが結果的に創は閉鎖せず、当院を再受診したところ、退院時に比べて局所の肉芽は血行に乏しい状態であった。患者の気力は衰え、血液検査でも貧血(Hb6.4 g/dl)を認めた。この状態を漢方医学的に気血両虚と判断し、黄耆と御種人参を通常の3gから8gに増量し、附子2gを加えた十全大補湯に転方した。2ヵ月後には創および全身状態は改善し肉芽は形成されたが、このまま保存療法のみを続けても創の閉鎖は困難と判断した。他院へ相談、紹介のうえ、漢方治療を継続しながら過去6回の手術よりも広範囲な大腿骨の骨搔爬と、搔爬した部分の安定性を得る目的で創外固定術が施行された。その後は浸出液の量が激減し、著明に肉芽組織が形成され、上皮化も進行した(図3b)。十全大補湯に転方してから8ヵ月後には創が3cmまで縮小、漢方治療を開始してから1年6ヵ月で創は完全に閉鎖した(図3c)。ちなみに、創外固定術の際には皮弁形成など軟部組織の修復術は行われていない。創が閉鎖した頃の画像検査所見を示す。単純レント

ゲンでは骨頭は存在せず偽関節のような状態だが、異常な骨増殖や骨吸収像は認めない(図4a)。MRIでは大腿骨近位骨幹端にわずかな高信号域を認めるのみで、以前のような異常組織構造はなく、瘻孔もほぼ消失し、正常信号で示される皮膚で覆われた(図4b)。股関節機能に関しては、約6cmの脚長差が残存したが、可動域は屈曲110度、外転40度、外旋80度、内旋45度の範囲で自動運動が出来るまでに回復した。当研究所受診から4年半が経過した時点で、車椅子への移動さえも困難だった本症例は松葉杖で歩行が出来るまでになった。

症例2 79歳、女性

主 訴：右股関節痛、手術痕部の開放創および浸出液排出

現病歴：X-2年10月に転倒し、右大腿骨頸部外側骨折を受傷。近医で観血的骨接合術を施行された。骨癒合は得られ杖歩行が可能となったが、術後1年6ヵ月を経過したところで手術痕部が腫脹し、自壊し、多量の浸出液が排出された。主治医から抜釘、搔爬を含めた手術治療を勧められたが本人が頑なに拒否し、X年2月に漢方治療を希望して家族が来所した。

既往歴：糖尿病、原田氏病

家族歴：特記すべきものなし

図5 症例2の治療前後のMRI所見 (T2強調横断および冠状断像)

a: 治療前 右大腿外側部に瘻孔を形成し、皮下には骨周辺まで連続する液体貯留を示す高信号域 (→) を認める。b: 治療後 瘻孔は閉鎖傾向を示し、内部の浸出液量も減少している。

初診時現症：(近医での測定値) 身長150 cm, 体重45 kg, 血圧120/72 mmHg, 体温37.6℃。

家族が持参した写真や前医からの資料を用いての確認であったが、右大腿外側に15 cmの手術痕があり、その近位1/3部分に長さ3 cmの開放創を形成していた。オムツを交換するときなどの体動時に股関節痛を訴え、淡血性の浸出液を排出した。

検査所見：患者家族が持参したMRIでは、T2強調像で手術進入路から大腿骨にかけて、液体貯留を示す高信号域を認めた(図5a)。細菌培養検査では黄色ブドウ球菌、大腸菌が検出された。

これらを総合的に判断し、骨折術後の遅発性感染症および瘻孔形成と診断した。なお、患者本人が受診していないため、漢方所見は不明である。

治療経過：初診時は十全大補湯を処方した。服用後2ヵ月で訪問看護師により浸出液排出量の減少と食事摂取量の増加が確認された。しかし、それでも3日ごとにガーゼ交換が必要であった。ここで症例1の治療経験を踏まえ、処方中の黄耆と御種人参をそれぞれ8 gに増やしたところ、1ヵ月後には浸出液の排出量がさらに減少し、開放創は1 cmにまで縮小、不良だった栄養状態と貧血も改善された。漢方治療6ヵ月後のMRIを示す(図5b)。瘻孔は閉

鎖傾向を示し、内部の浸出液量も減少していることが客観的に確認された。結果として手術治療は行われずに創は閉鎖し、初診から10ヵ月で漢方薬も廃薬となった。

考察

今回のような浸出液排出を伴う瘻孔を形成した症例では、まず感染の制圧、次に排出される浸出液のコントロール、そして欠損した軟部組織の修復の3つの治療過程が必要である。

感染の制圧は骨・関節感染症の治療において最も重要で、原因菌を同定し、より狭いスペクトルの抗菌剤投与が原則である。化膿性骨髓炎の起因菌は黄色ブドウ球菌が最も多く(約51%)、そのほかには連鎖球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌などが挙げられる¹⁾。黄色ブドウ球菌による骨髓炎のうち50%以上はMRSAが起因菌であり、他の菌と比較して再発率が高いとされている。どの起因菌においても抗菌剤投与は不可欠であるが、薬剤の選択や投与期間、中止時期の判断は容易でない。また、抗菌剤が効果を発揮するには病巣への血流が保たれていることが前提であるが、最近の研究では、病原体がバイオフィルムを形成することによって抗菌剤の移行性が低下し、治療の大きな障害になることが報告されてい

る²⁾。起因菌に対して感受性が認められる抗菌剤を使用し、モニタリングで適切な血中濃度が保たれているにもかかわらず効果が得られない場合は手術の適応であり、病巣搔爬や閉鎖性持続洗浄³⁾⁴⁾、抗菌剤入りセメントビーズ⁵⁾やリン酸カルシウム骨ペースト⁶⁾などを用いた治療が行われている。感染巣に腐骨や不良肉芽が存在する場合、中途半端な病巣郭清や不十分な局所の固定はかえって抗菌剤のデリバリーに支障をきたすため、筆者もこれらの手術的治療は必須であると考えている。自験例でも、症例1では最終的に広範囲な病巣搔爬と局所の安静・安定化を目的とした創外固定術を施行し、これに漢方治療を併用することで良い結果が得られた。

補中益気湯は細胞性免疫機能賦活化⁷⁾、骨髄機能およびNK細胞の活性改善⁸⁾、貪食細胞の貪食能改善⁹⁾、マクロファージの活性化¹⁰⁾などの作用があるとされる。また松井らはMRSAを接種し感染させた免疫力低下モデルマウスを作成し、これに補中益気湯を経口投与することによって菌の増殖が抑制され、マウスの生存日数が延長したことを報告している¹¹⁾。症例1に対するわれわれの治療方針として、受診当初より創部からMRSAが検出され活動性のある感染が存在していたことに加え、長期間続く微熱と全身的な消耗状態、精神的不安を原因とした気虚が病態の中心であり、これらを改善するために補中益気湯を選択した。服用後は細菌培養検査にて菌は陰性化し、全身、局所ともに経過は良好であった。つまり、補中益気湯は活動期の感染を抑制する作用があり、全身状態が不良で抗菌剤投与が困難なcompromised hostにおいても感染の沈静化を目的として使用できることが示唆された。

次に、持続的に排出される浸出液のコントロールについて述べる。今回の2症例は創部から多量の浸出液が排出されていたことが特徴的であった。その発症と経過には細菌感染だけではなく、過剰な免疫反応が関与していたと考えている。まず、骨髄炎の発症と免疫の関係について、正地は黄色ブドウ球菌接種による実験的血行性骨髄炎の発症率の研究を報告している¹²⁾。これによると、黄色ブドウ球菌を接種する前に「前処置」として百日咳加熱死菌体を接種するか、または黄色ブドウ球菌で作成したウサギ抗血清を接種しておく、前処置をしない生菌接種群と比較して高率に骨髄炎を発症した。これは骨髄

炎の発症に病原体感染と免疫反応が深く関係することを示すものである。感染成立後は、抗原の情報が種々の細胞に伝達されて免疫応答が誘導されるが、通常それらは一過性で、病原体が排除されれば免疫応答も終息する。しかし、病原体の存在が遷延化すると不適正な反応が起こり、生体に対して自己損傷をきたす¹³⁾。自験例における多量の浸出液排出は過剰な免疫反応による一症状であり、結果として創の閉鎖を妨げるとともに、蛋白漏出による全身状態の悪化を惹起したと考える。

ここで重要な役割を担うのが制御性T細胞である。感染症におけるこの細胞の役割は、病原体の排除に必要な防御的免疫を活性化しつつ、過剰な免疫反応を抑制することで免疫病理をコントロールすることである。免疫発動と抑制の調節には病原体パターンを認識する自然免疫レセプターTLR (Toll-like receptor) が関与しており、感染、アレルギー、炎症、移植片拒絶、腫瘍免疫などにも影響している^{14)~17)}。免疫系に対する補剤の作用についてはすでに多数の文献で報告されており、全身、造血、肝、腸管の各免疫系が賦活化されることが実験でも確認されている¹⁸⁾。そのなかで近年、十全大補湯は免疫反応をコントロールする制御性Tリンパ細胞を誘導することが皮膚炎症モデルで証明されている¹⁹⁾。今回の症例においても、十全大補湯の投与により誘導された制御性Tリンパ細胞が過剰な免疫反応をコントロールすることで浸出液排出量が減少し、それに伴って全身状態が改善したと推察している。十全大補湯は四物湯と四君子湯の合方で、気血両虚を補う八珍湯に黄耆と桂皮を加味し、肺気と心血の働きを強めたものであり、古典的な考え方も前述の結果と矛盾しない。

症例1では千金内托散も使用しているが、この「内托」とは『万病回春指南』回春用薬之法製に「瘡家に用うる言なり。参茸の類の補薬を置いて気血を行らし、瘡毒を内より表へと托(お)し出すを云うなり」とあり、瘻孔を形成した化膿性疾患で、排膿を促進したい虚証の症例に用いる。当研究所では他にも慢性副鼻腔炎、滲出性中耳炎に適応している^{20)~22)}。また、この処方方は排膿を促すだけでなく肉芽形成の作用もある。矢数道明は『漢方主要処方解説』で、「方中の黄耆・人参・桂皮・川芎・防風等はよく協力して皮膚に活力をつける。当帰は新血を生じ、虚

を補い、諸瘡瘍に用いて新肉芽の発生を促し、厚朴は停滞している気と水をよくめぐらし、白芷には排膿作用がある」と解説しており、その作用は症例1の治療経過と一致している。かつては感染による瘻孔の治療に伯州散が用いられていたが、反鼻や津蟹が入手しづらくなったため最近の治療には使用例が少ない。

最後に、局所の軟部組織の修復に関して述べる。欠損した組織の修復には局所の血行が確保されることが必要である。しかし、前述の骨髓炎マウスの研究における病理組織的検討では、感染した骨髓内の血管周囲に、アレルギー反応によって生成された好中球浸潤と組織融解壊死像を認め、特に被動性免疫マウスでは血管内に抗原抗体結合物と思われる菌塊が多数存在したと報告している。つまり、感染が沈静化したとしても、組織の修復に不利な状況が残存するということである。実際、われわれの臨床経験でも軟部組織に大きな欠損が生じた場合は、病創部を被覆し、かつ局所の血流を確保する目的で皮弁形成術などの外科的治療が必要な場合が多い。自験例では組織の病理学的検討は行っていないが、前述の骨髓炎マウスの実験を参考にすれば、受診当初からすでに循環障害を来し、抗菌剤が病巣に十分到達しないことによって感染が遷延するとともに、正常な肉芽形成による瘻孔の修復を遅らせていたと推測できる。

今回の症例では、各処方中の黄耆と人参を増量しているが、これが軟部組織の修復には重要なポイントであると考えている。現代薬理学における黄耆と人参の作用として、全身に対する体液性免疫亢進、細網内皮系賦活抗体産生増強作用^{23)~25)}、骨髓組織修復作用²⁶⁾、局所（病巣）に対する抗菌作用²⁷⁾、線溶系活性作用²⁸⁾などが実験によって報告されている。特に黄耆については、神農本草経にも「久敗瘡」、すなわち膿瘍が自壊したのち癒合しない化膿症において排膿や肉芽形成を促進するために用いる、と記されている。また臨床では、褥瘡の治療に帰耆建中湯加附子が有効であったとの報告²⁹⁾もある。症例2では、治療経過中に黄耆と人参を増量した後から著明な改善を認めたことから、この方法が患者の全身状態の改善とともに、良好な肉芽形成と上皮化の進行に有効であったと判断した。

今回の検討から、慢性化した骨・関節感染症は、

単なる病原体感染という一面だけではなく、過剰な免疫反応を伴った疾患であると認識して治療すべきであるという知見を得た。従来の西洋医学的治療は、血液検査における炎症反応の改善や細菌培養検査の陰性化に終始しがちだが、免疫系、局所の血行障害、患者の全身状態を改善させる目的で漢方治療を適応することは極めて有用であると考えている。

当研究所においては骨・関節感染症に対して、炎症所見が強い感染の急性期あるいは慢性期に移行する時期で、臨床的に発熱、食欲不振があり、気虚がメインのときには補中益気湯、瘻孔を形成するも膿や浸出液が深層に貯留する傾向があり、排出を促進させたい場合は千金内托散、軟部組織の損傷または欠損が大きく、精神不安だけでなく消化器症状や貧血など全身状態の悪化が認められる場合は十全大補湯を選択していることが多い。今後も症例を集積し、漢方治療を活用していきたいと考えている。

今回使用した処方の構成生薬、分量、産地を示す。

補中益気湯

黄耆4g（甘粛省）、御種人参4g（吉林省）、白朮4g（韓国・北朝鮮）、当帰3g（奈良県）、陳皮2g（静岡県）、大棗2g（河南省）、柴胡2g（熊本県）、甘草1.5g（内蒙古）、升麻1g（河北省）、生姜0.5g（四川省）。

千金内托散

当帰3g（奈良県）、御種人参2.5g（吉林省）、黄耆2g（甘粛省）、川芎2g（北海道）、防風2g（内蒙古）、桔梗2g（韓国）、厚朴2g（新潟県・長野県）、桂皮2g（ベトナム）、白芷1g（韓国）、甘草1g（内蒙古）。

十全大補湯

当帰4g（奈良県）、地黄4g（河南省）、白朮4g（韓国・北朝鮮）、茯苓4g（北朝鮮）、川芎3g（北海道）、芍薬3g（奈良県）、御種人参3g（吉林省）、桂皮3g（ベトナム）、黄耆3g（甘粛省）、甘草2g（内蒙古）。

まとめ

浸出液排出が持続する骨・関節感染症に対し、黄耆・人参を増量した補剤が有効であった2症例を経験した。慢性化した骨・関節感染症は病原体感染という一面だけでなく、局所において繰り返される感染、炎症によって惹起される過剰な免疫反応と認識すべきであり、このような病態に対して西洋学的治

療だけでなく、漢方治療を活用することは非常に有用であると考えた。

謝辞 本研究をすすめるに当たり、北里大学東洋医学総合研究所清原寛章先生にご助言を賜りました。ここに深謝いたします。

本論文の要旨は第59回日本東洋医学会学術総会にて発表した。

文献

- 1) 松下和彦, 青木治人: MRSA 感染骨・関節メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による化膿性骨髄炎の治療, 整形外科, 55, 1085-1091, 2004
- 2) 弦本敏行: 骨・関節感染症 治療の進展 感染症成立の背景 起炎菌とバイオフィルム, 関節外科, 26, 163-165, 2007
- 3) 浜野恭之: 整形外科感染症診療マニュアル 閉鎖性持続洗浄法, Orthopaedics, 8, 61-66, 1995
- 4) 岡村一幸, 谷口良康, 牧信哉, 濱里雄次郎, 馬場口泰宏, 村山隆: 骨・関節感染症に対する持続灌流法の成績, 整形外科と災害外科, 45, 326-328, 1996
- 5) 中村光一, 浜野恭之, 吉田宏: 化膿性骨髄炎に対する抗生剤入りセメントビーズを用いた治療法の経験, 骨・関節感染症, 9, 28-31, 1995
- 6) 森田修蔵, 岸田俊一, 佐藤公治, 安藤智洋, 深谷泰士: 急性化膿性骨髄炎に対する抗生剤含有リン酸カルシウム骨ペーストによる治療経験, 中部日本整形外科災害外科学会雑誌, 54, 353-354, 2011
- 7) 久保千春, 稲垣護, 川村治子: 免疫機能に及ぼす補中益気湯の効果, Hakata Symposium 6, 50-56, 1988
- 8) 前川和也, 山口京子: 補中益気湯の生体防御機能に対する作用, 漢方と免疫・アレルギー, 3, 108-115, 1989
- 9) 丸山博文, 川村秀樹, 武元則人, 小松靖弘, 油田正樹, 細谷英吉: 漢方方剤の食細胞に及ぼす影響, 炎症, 8, 65-66, 1988
- 10) 片岡哲朗, 赤川清子, 徳永徹: 癌治療における漢方療法の役割 補中益気湯によるマクロファージの活性化, 癌と化学療法, 16, 1490-1493, 1989
- 11) 松井健一郎, 上地陽子, 堀口章子, 楊光蔭, 北田仁彦, 小野裕, 緒方祐子, 王秀霞, 李農, 小松靖弘, 清水昌寿, 山口宣夫: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染動物における補中益気湯の除菌効果, 日本東洋医学雑誌, 48, 357-367, 1997
- 12) 正地巖: 黄色ブドウ球菌前処置マウスによる実験的血行性骨髄炎における病理組織学的検討, 聖マリアンナ医科大学雑誌, 17, 744-752, 1989
- 13) 久枝一: 制御性 T 細胞と免疫恒常性のメカニズム, 実験医学, 25, 2862-2867, 2007
- 14) Suttmuller RP, den Brok MH, Kramer M, Bennink EJ, Toonen LW, Kullberg BJ, Joosten LA, Akira S, Netea MG, Adema GJ: Toll-like receptor 2 controls expansion and function of regulatory T cells. J Clin Invest. 116, 485-494, 2006
- 15) Peng G, Guo Z, Kiniwa Y, Voo KS, Peng W, Fu T, Wang DY, Li Y, Wang HY, Wang RF: Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4+regulatory cell function. Science, 309, 1380-1384, 2005
- 16) Wilson NS, Behrens GM, Lundie RJ, Smith CM, Waithman J, Young L, Forehan SP, Mount A, Steptoe RJ, Shortman KD, de Koning-Ward TF, Belz GT, Carbone FR, Crabb BS, Heath WR, Villadangos JA: Systemic activation of dendritic cells by Toll-like receptor ligands or malaria infection impairs cross-presentation and antiviral immunity. Nat Immunol, 7, 165-172, 2006
- 17) Moseman EA, Liang X, Dawson AJ, Panoskaltis-Mortari A, Krieg AM, Liu YJ, Blazar BR, Chen W: Human plasmacytoid dendritic cells activated by CpG oligodeoxynucleotides induce the generation of CD4+CD25+regulatory T cells. J Immunol. 173, 4433-4442, 2004
- 18) 清原寛章: 科学的に検証する漢方薬のエビデンス 腸管免疫調節と補中益気湯・十全大補湯, 薬局, 60, 3647-3652, 2009
- 19) 張間伸江, 能勢充彦, 水上元, 森田明理: 十全大補湯による制御性 T 細胞の誘導とアトピー性皮膚炎モデルマウスへの応用, 日本研究皮膚科学会年次学術大会・総会プログラム, 142, 2007
- 20) 福田知顕, 堀田広満, 及川哲郎, 花輪壽彦: 北里東医研診療録から千金内托散が有効であった慢性副鼻腔炎にアレルギー性鼻炎と気管支喘息を伴った一例, 漢方の臨床, 58, 1126-1132, 2011
- 21) 及川哲郎, 伊藤剛, 花輪壽彦: 北里東医研診療録から頭痛を伴った慢性副鼻腔炎の 3 症例, 漢方の臨床, 57, 746-750, 2010
- 22) 大坪真紀, 高橋裕子, 花輪壽彦: 慢性副鼻腔炎・慢性扁桃腺炎に千金内托散が有効であった 3 症例, 漢方の臨床, 51, 504-507, 2004
- 23) Jin R, Wan LL, Mitsuishi T, Kodama K, Kurashige S: Immunomodulative effects of Chinese herbs in mice treated with anti-tumor agent cyclophosphamide. Yakugaku Zasshi, 114, 533-538, 1994
- 24) Zhao KS, Mancini C, Doria G: Enhancement of the immune response in mice by Astragalus membranaceus extracts. Immunopharmacology, 20, 225-33, 1990
- 25) Kenarova B, Neychev H, Hadjiivanova C, Petkov VD: Immunomodulating activity of ginsenoside Rg1 from Panax ginseng. Jpn J Pharmacol. 54, 447-54, 1990
- 26) 米沢司郎, 加藤智雄, 武田篤彦: ニンジンによる放射線障害の回復 (4) X 線照射マウスにおける糞便潜血出現の予防と CFUs 及び巨核球回復の刺激, J. Radiation Research, 26, 436-442, 1985
- 27) SungWoo Sang, LeeDong Gun: The Combination Effect of Korean Red Ginseng Saponins with Kanamycin and Cefotaxime against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 31, 1614-1617, 2008
- 28) 高木敬次郎: ニンジン (人參) の薬理作用, 現代東洋医学, 3, 47-54, 1982

- 29) 長坂和彦, 引網宏彰, 巽武司, 土佐寛順: 婦耆建中湯加附子による褥瘡の治療経験, 漢方の臨床, 46, 236-241, 1999