基礎報告

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

松井健一郎¹⁾ 上地 陽子¹⁾ 堀口 章子¹⁾
楊 光蔭¹⁾ 北田 仁彦¹⁾ 小野 裕²⁾
緒方 祐子¹⁾ 王 秀霞¹⁾ 李 農³⁾
小松 靖弘²⁾ 清水 昌寿¹⁾ 山口 宣夫¹⁾

Antibacterial Effect of the Kampo Herbal Medicine, Hochu-ekki-to
on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Positive Mice

Kenichiro MATSUI¹⁾ Yoko UECHI¹⁾ Akiko HORIGUCHI¹⁾
Guang-yin YANG¹⁾ Yoshihiko KITADA¹⁾ Yutaka ONO²⁾
Yuko OGATA¹⁾ Xiu-xia WANG¹⁾ Nong LI³⁾
Yasuhiro KOMATSU²⁾ Shoji SHIMIZU¹⁾ Nobuo YAMAGUCHI¹⁾

- 1) M.D.s, Department of Serology, Kanazawa Medical University, 1 - 1, Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa, 920-02, Japan
2) Ph.D.s, Kampo & Pharmacognosy Laboratory, Ibaraki
3) M.D.s, Ishikawa Natural Medicinal Products Research Center, Ishikawa

Abstract A decline in the immunopotential of the host plays an essential role in the occurrence of infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or other multi-drug resistant microorganisms. In the present study, mytomicin C (MMC) - treated mice with or without the infection of MRSA were used to examine the bacteriostatic action as well as the immunopotentiating action of the promising herbal medicine, Hochu-ekki-to (HET). Basic experimental data showed the drug to be effective in the treatment of MRSA infection. Eight to ten week old male C57BL mice were injected with MMC at a dosage of 5 mg/kg/day to inhibit the bone marrow, thus creating a mouse model with reduced immunopotential. A powder extract of HET was administered orally at a dosage of 500mg/kg/day for seven consecutive days. For the infection of MRSA 1×10^9 cell were injected intraperitoneally. Peritoneal macrophages were prepared by the adherence technique. Macrophage migration, phagocytic activity, and the bactericidal activity were examined by the Boyden chamber method, by the phagocytosis for fluorescent-activated latex beads, and by the nitroblue tetra

1) 医, 金沢医科大学血清学教室, 石川, 〒920-02 石川県河北郡内灘町大学 1 - 1

2) 薬, ツムラ漢方生薬研究所, 茨城

3) 医, 石川天然薬効物質研究センター, 石川

[1997年4月28日受理]

zolium (NBT) reduction test, respectively.

After the administration of HET, the number of white blood cells in the MMC-treated mice recovered to 80% of the normal value. In addition, the phagocytic activity of macrophages increased to 50%, although that of the non-treated group was only 20%. The bactericidal activity also recovered to a level close to the normal value. The ratio of neutrophils in the HET administered MMC-treated group increased to 2.2% (normal mice, 2.6%) whereas that of the MMC-treated control group was 0.5%. Concerning the function of the immunological cells, IL-1 β and IFN γ levels were recovered by treatment with HET, as observed by IL-1 β , IL-2 and IFN γ monitoring. The bacterial count in the liver of the MRSA challenged mice, with or without HET administration peaked 6 hours after the challenge. The number of the group with HET administration was, however, much greater than that of the group without HET administration. The bacteria count in the blood showed an increase 12 and 24 hours after the challenge. Even 24 hours after the challenge, a significant number of bacterial cells existed in the blood of the group without HET administration, whereas only a small number of cells were detected 6 hours after the challenge. All of the control mice died 8 days after the MRSA challenge, whereas the survival rates were 60% for HET treatment, 40% for the vancomycin treatment, and 80% for the HET plus vancomycin treatment, respectively.

As we move towards a society with a high percentage of elderly people, the authors believe Chinese herbal medicine, which activates the immunopotential, will be very helpful in the treatment of opportunistic infections that are common among elderly patients.

Key words: chemotherapy, MRSA, immune regulation, Ho-zai, Hochu-ekki-to

Abbreviations: MRSA=methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, HET=Hochu-ekki-to, MMC=mytomicin C, NBT=nitroblue tetrazolium, CFU=colony forming unit

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), **48**(3), 357-367, 1997

(Accepted; 28 Apr, 1997)

緒言

日和見感染症では宿主の免疫力低下, 低栄養状態などが誘因となり, 治療が効を奏さない症例が度々見受けられる^{1)~7)}。また新規の抗生剤による治療は, MRSAをはじめとする多剤耐性菌に対して無効かまたは新たな耐性誘導を来す可能性がある^{8)~14)}。今回著者らは宿主感染防御能力の調節を指向した治療剤を選択し, 免疫担当細胞における器質的, 機能的影響の検討を行うことを目的とした。宿主の感染防御能力を増強する製剤は種々報告されているが, その多くは経皮的投与によって増強効果が示されている¹⁵⁾¹⁶⁾。しかし, 経皮的投与により免疫系を賦活する製剤は, 同時にアレルギー関与抗体を誘導する可能性がある。そこで, 免疫能の増強効果期待され且つ抗体誘導の可

能性が少ない経口製剤が有利であると考えた。近年, 経口的投与を指向した腸管付属リンパ組織の研究が盛んとなり, バイエル氏板や腸間膜リンパ節等の局所リンパ組織から中枢を経由して, 全身の免疫系を賦活するという報告が成されている¹⁷⁾。これまで著者らはがん化学療法剤やステロイド剤による免疫不全モデルを作成し, 補剤による調節の可能性について報告してきた^{18)~20)}。そこで, 本報告では補気, 補血作用を示す生薬製剤(補剤)の中からHETを選択し, 以下の検討を行った。補剤の免疫調節作用が感染防御能力の賦与につながるか否かを調べるため, がん化学療法剤に分類されるMMCをマウスに投与し, 末梢血球数を正常値の37%に減少させ, 補剤による大食細胞, T細胞, B細胞の量的, 質的な回復の有無, それに感染実験モデルにおける臓器内菌数の推移と生存

Dose response of HET on white blood cell recovery

図 1

日数を測定した。

材料と方法

〈動物実験〉

1. MRSA 株

金沢医科大学病院臨床検査部、早瀬満博士により分離されたMRSA単離株を用いた。菌体は分離培地にて一晚培養後、生理食塩水に浮遊させ菌体数を調整した。MRSA株の検定は耐性型により同一性の確認を行った。

2. 免疫抑制マウスの作成

SPF状況下で飼育された8~10週齢のC57BL/6Jマウス(日本クレア;東京)を使用した。造血阻害作用を有するMMC 5 mg/kgを腹腔より初回投与し、3日後MMC 3 mg/kgを追加投与した。10日後末梢白血球数は正常値の37%に減少する骨髓抑制を認め、免疫抑制マウスとして各種実験に供した¹⁸⁾¹⁹⁾。

3. HET 処方内容

HET(ツムラ;東京)は10種の生薬、当帰、黄耆、蒼朮、人參、柴胡、大棗、陳皮、甘草、升麻、生姜の生薬から構成されており、各々の混合比は6:8:8:8:4:4:4:3:2:1である。動物モデルには研究用エキス原末;Lot No 930041001PO (50mg, 166mg, 500mg, 1500mg/kg

/day)を0.5mlの蒸留水に懸濁し、ゾンデを用いて経口投与した。

4. 免疫低下宿主におけるHETの投与計画と免疫能検査

MMC 5 mg/kg及び3 mg/kgを腹腔内投与し、同時にHET 500mg/kg/dayを7日間経口投与したマウスの末梢白血球数、食細胞の遊走能、貪食能、殺菌能、各種サイトカイン産生量を、MMC初回投与10日後に調べた(各群n=5)。

白血球数;マウス眼窩静脈叢より採血し、計算版にて白血球数をカウント後、その平均値をとった。

遊走能;10%FCS添加RPMI1640培養液を充填した注射器を用いて洗浄採取した腹腔滲出細胞浮遊液を、プラスチックシャーレに分注し、5%CO₂加インキュベーター内で37℃、2時間培養した。滲出細胞中のプラスチック非付着性細胞を培養液で洗浄除去した後、シャーレ内の付着性細胞にEDTA加リン酸緩衝化食塩水(PBS, PH7.2)を添加し、30分後再び培養液にて洗浄採取した遊離細胞を腹腔大食細胞浮遊液とした。次いで、ボイデンチャンバー法に準拠して遊走陽性細胞数をカウントした¹⁸⁾。

貪食能;後述する培養液を用いて腹腔より滲出細胞を採取し、組織培養用プレートに分注した。

表1 Flow cytometry

	Normal	MMC	MMC+HET
lymphocyte	58.9	65.0	54.5
granulocyte	2.6	0.5	2.2
monocyte	4.9	6.4	5.8(%)

表2 Phagocytosis by macrophage

	Positive cell/10 ⁶ adherent cells	
	low activity (%)	high activity (%)
Normal	91±11 (100)	6 (100)
MMC	17±6 (18)	1 (16)
MMC+HET	39±8 (42)	3 (50)

上記培養条件にて2時間培養し、非付着性の細胞を洗い流した。蛍光色素結合ラテックスビーズを加え1時間反応させた後、余剰ビーズを培養液にて洗浄除去し、貪食陽性細胞数及び貪食能力の程度を付着細胞機能解析機 (ACAS, メリディアン社; USA) を用いて測定した¹⁸⁾¹⁹⁾。培養には、2 mM グルタミン、1 mM ピルビン酸ナトリウム、15 mM HEPES、 5×10^{-5} M 2-メルカプトエタノール、ペニシリン G (100U/ml)、硫酸ストレプトマイシン (100µg/ml) を含む蒸留水で溶解した10% FCS 添加 RPMI1640 培養液 (10% 炭酸水素ナトリウムにて PH 7.2 に調製) を使用した。

殺菌能；大食細胞機能の中で細胞内分解能力の検定法である nitroblue tetrazolium (以下 NBT と略す) 還元能力を殺菌能の指標とした。採血した末梢血をスライドガラス上にとり、加湿下にて 37°C 25 分保温後、生理食塩水を用いて洗浄した。次いで、ガラスに付着した顆粒球に NBT 溶液を滴下し、加湿下で 37°C 20 分放置した後、メタノールで 1 分固定、1% サフラニン O 液にて 5 分染色し、水洗、乾燥した。光学顕微鏡下にて 300 細胞をカウントし、NBT が還元され着色している細胞を陽性細胞としてその率を算出した¹⁸⁾。

ELISA 法によるサイトカイン産生量の測定；大食細胞と T 細胞の活性状態を知るために、各細胞由来のサイトカインである IL-1 β 、IL-2、IL-4 及び IFN γ 産生量を ELISA キット (Endogen

図2

社; USA) の使用方法に準拠して測定した。MMC 初回投与6日後のマウスに綿羊赤血球 2×10^8 個を腹腔内投与し、4日後脾臓より大食細胞と T 細胞を分別して取り出した。IL-1 β 値の測定時は T 細胞に、IL-2、IL-4 及び IFN γ 値の測定時には大食細胞に各々 MMC 処理を施して分裂能を阻害し、大食細胞及び T 細胞のみがそれぞれ抗原提示能を示すように設定した。IL-1 β では大食細胞の、IL-2 及び IFN γ では Th1 細胞の、そして IL-4 では Th2 細胞の能力レベルを捉えた¹⁹⁾。

5. 末梢血における有核細胞比変化

正常群、MMC 処理群及び MMC 処理+HET 投与群 (500mg/kg/day を7日間経口投与) における白血球分布率を知るために、Flow cytometry 法 (EPICS XL, 日科機; 東京) を用いてリンパ球、顆粒球、単球の比率変動を観察した (各群 n = 5)。

6. 免疫力低下マウスの生体内菌数に及ぼす

HET 作用の検討法

MMC 処理群及び MMC 処理+HET 投与群 (500 mg/kg/day を7日間経口投与) に MRSA ヒト臨床分離株 5×10^8 colony forming unit (以下 CFU と略す) を腹腔内投与し、MRSA 感染モデルの肝臓内及び血液中における菌数の推移を観察した (各群 n = 5)。

肝臓内細菌数の測定：マウスより肝臓を摘出し、重量測定後、ホモゲナイザー (大和光機工業、埼玉) にて組織を破碎した。次いで、生理食塩水を用いてこれを段階希釈し、各サンプル 100µl を普

Phagocytosis positive cell

Normal

図 3 a

Phagocytosis positive cell

M M C

図 3 b

Phagocytosis positive cell

MMC + HET

図3c

図4

通寒天培地にスプレッドした。37℃一晚培養後、出現したMRSAコロニー数をカウントし、肝組織100mg当たりの細菌数を算出した。

血液内細菌数の測定：マウス心臓より血液を採取し、前述した測定方法に準拠して血液1ml中に存在する細菌数を算出した。

7. HET投与におけるMRSA感染マウスの生存率に及ぼす影響

10mg/kgのMMC処理により免疫力を低下させた宿主に、3日後MRSA 5×10^8 CFUを腹腔内投与し感染動物モデルとした。この感染宿主に、12時間後よりHET500mg/kg/dayの経口投与及びバンコマイシン（以下VANと略す）10mg/kg/dayの腹腔内投与を単独または同時に7日間継続し、その治療効果を経過観察した（各群n=5）。

8. 統計学的処理

実験の結果についてはStudent's-t-testで検定し、5%以内の危険率で有効とみなされた成績について判定した。

結 果

1. MMC処理マウスの白血球に対するHETの作用

MMC処理により正常白血球数（8200/mm³）の37%まで骨髄抑制を受けた宿主に、HET500mg/kg/dayを7日間経口投与した群では、その値が65%まで回復した。また50mg, 166mg, 500mgそれに1500mg/kg/dayの4群を用いて投与量の検討を

IL-1 β produced by splenic adherent cells

図 5

Lymphokine production by Tcells stimulated with antigen presenting cell (APC)

図 6

行くと、166mg, 500mg/kg/day 投与群において統計学的に有意な差が認められた。中でも、500mg/kg/day 投与群が最も良好な回復率を示した(図1)。

2. HET 投与後の白血球サブセットの動態

Flow cytometry を用いて白血球サブセットの分布を調べると、正常群ではリンパ球、顆粒球、単球の比率はそれぞれ58.9%, 2.6%, 4.9%であった。一方、MMC 処理群では65.0%, 0.5%, 6.4%

と顆粒球の比率が低下していた。MMC 処理+HET 投与群ではその比率は54.5%, 2.2%, 5.8%であり、顆粒球の占有率は正常マウスのそれに近似した(表1)。

3. 食細胞諸機能に及ぼす HET 投与の影響

遊走能；正常群と MMC 処理群との間に有意な差は認められず、また MMC 処理+HET 投与群においても有意な変動は認められなかった(図2)。

貪食能；HET の最終経口投与3日後にマウス

図7a

図7b

各群の腹腔大食細胞浮遊液を調製し、蛍光色素結合ラテックスビーズを貪食させ、ACASにて貪食粒子の量をデジタル立体カラー画像として表示した(図3a~3c)。その結果、MMC処理群の腹腔大食細胞貪食能(low activity %)は正常値の18%まで低下したが、MMC処理+HET投与群ではその値が42%に回復した(表2)。

殺菌能；大食細胞機能の内、細胞内分解能力の検定法であるNBT還元能力を殺菌能の指標とし

た。正常群では63%の細胞が陽性を示し、MMC処理群ではその値が24%と低下した。しかし、MMC処理+HET投与群の陽性細胞比は43%に回復した(図4)。

IL-1 β 産生能；マウス脾臓より大食細胞を調整し、試験管内で4日間培養後、上清中に含まれるIL-1 β 産生量をELISA法により測定した。また抗原提示細胞として分裂能力を阻止されたT細胞を共存させた。その結果、正常群で24pg/ml

図 8

の IL-1 β 産生量を示すのに対し, MMC 処理群では 15pg/ml に低下していた。しかし, MMC 処理+HET 投与群では 32pg/ml とその値は回復した (図 5)。

4. T 細胞諸機能に及ぼす HET 投与の影響

IL-2, IL-4, IFN γ 産生能; マウス脾臓より T 細胞を調整し, 試験管内で 3 日間培養して各種サイトカインの分泌能力を測定した。また抗原提示細胞として分裂能力を阻止された大食細胞を共存させた。その結果, 正常群, MMC 処理群, MMC 処理+HET 投与群における IL-2, IL-4 産生量に有意な変動は認められなかった。しかし, IFN γ では MMC 処理+HET 投与群に顕著な増加が認められた (図 6)。

5. 免疫力低下マウスの生体内菌数に及ぼす HET の作用

MRSA 感染を受けた MMC 処理群のマウス生体内における菌数の動態を調べると, 肝臓内では MMC 処理群, MMC 処理+HET 投与群ともに 6 時間後に菌数のピークを示し, その数は MMC 処理群で圧倒的に増加し, 以後 12 時間, 24 時間と漸次減少した (図 7a)。一方, 血液中の菌数動態は MMC 処理群で 12 時間後にピーク値を示し, 24 時間後も検出可能な菌数が残存していた。しかし, MMC 処理+HET 投与群では菌数のピークが 6 時間後に認められたものの, その数は MMC 処理群に比べてはるかに少なく, 12 時間, 24 時間後ではほとんど検出できなかった (図 7b)。

6. MRSA 感染マウスの生存日数に及ぼす HET の投与効果

MMC 処理後, MRSA 5×10^8 CFU を感染させた対照群マウスは 8 日後全例死亡した。しかし, VAN 単独投与による治療群では 5 日後で 40%, HET 単独投与群では 6 日後で 60%, また VAN+HET 併用群では 7 日後で 80% の生存率が認められ, その後 8 日間の経過観察を行ってもマウスは全例生存していた (図 8)。

考 察

1961 年イギリスではじめて分離された MRSA は各国で拡がりを見せ, 1980 年代に入り我国にも蔓延してきた。その背景には抗生剤の頻用が深く関与していると考えられる^{4)~13)}。弱毒菌である MRSA は宿主の要因 (高年齢, 低栄養, 免疫力低下)¹¹⁾²⁾や医原的問題 (カテーテル挿入など)¹⁴⁾で重篤な感染症を引き起こし, その治療を困難なものにすることが多い。しかし, MRSA 保菌者に対する治療方法は現在でも新しい抗生剤による除菌対策が主流をしめている¹²⁾¹³⁾。新規耐性菌の誘導経緯を過去の臨床報告¹³⁾より鑑みると, 抗生剤単独治療では限界が生ずる可能性が高く, 宿主介在性の対策すなわち免疫療法の可能性を探るべきであろう。MRSA 感染症の発生が免疫力低下, 低栄養状態の宿主に起こりやすいことを考えると, 宿主の免疫力を賦活 (調節) する対策がもっとも重要と考えられる。

そこで著者らは、免疫賦活剤に関する報告の中でも注射剤は過敏症併発が指摘されているため、経口投与可能で且つ免疫薬理作用が期待される漢方方剤 HET を選択した。中国で結核症などの際に服用すべき補剤として分類されている HET は当帰・黄耆・蒼朮・人參・柴胡・大棗・陳皮・甘草・升麻・生姜の10種の生薬が混合されている。また HET を MRSA と *in vitro* 下で混合しても生薬による直接的な殺菌作用や静菌作用は認められず(データに示さず)、本報告で示された様々な治療効果は宿主介在性の間接的作用によるものと考えられた。今回、MMC 処理マウスにおける HET 投与量と白血球数回復の間に量依存的な関係が見いだされながらも、もっとも高濃度投与群において逆に回復率が低下したことは看過してはならない点と考える。この理由として著者らは、HET 投与量が域値を越えたため消化管からの排泄が増加し、結果的に他群よりも生体内への吸収量が減じたものと推測するが、この点は体液中の薬物量を測定する必要がある。

HET は多数の物質の混合物であり、含有成分が他の含有成分と複雑に複合体を形成し、はじめて薬理作用を持つ場合も考えられるので、免疫薬理学的理解を深めるためにはある程度精製した粗分画を用いての検討が必要であろう。

結 論

がん化学療法剤 (MMC) により骨髓抑制を受けた免疫不全モデルマウスに HET を経口投与することにより、以下の結論を得た。

- i) 末梢白血球数は正常値の65%に回復し、中でも顆粒球の回復が顕著に認められた。
- ii) 大食細胞の機能において貪食能、殺菌能及び IL-1 β 産生能の回復が認められた。
- iii) T 細胞の機能において IFN γ 産生能の亢進が認められた。
- iv) MRSA 感染モデルマウスで生体内における菌の増殖抑制作用が示された。
- v) MRSA 感染モデルにおいてマウス生存日数の延長が認められた。

文 献

- 1) Miyazaki, S. : Immunodeficiency by clinical origin. *Clinic. Pediatr.*, **30**, 1001-1006 (1979)
- 2) Kishida, K., Miyazaki, S., Take, H. et al. : Cranial irradiation and lymphocyte subpopulation in acute lymphocytic leukemia. *J. Pediatr.*, **29**, 785-786 (1978)
- 3) 奥田 誠, 寺本龍生, 渡辺昌彦ほか: 大腸癌治療切除後補助化学療法 (Mitomycin C, Tegafur, UFT) の検討, 日本大腸肛門病会誌, **48**, 120-128 (1995)
- 4) 金香充範, 中埜 爾, 浅利誠志ほか: 心臓血管外科における MRSA 感染症の検討—最近4年間の対策とその効果について, 日外会誌, **93**, 891-894 (1992)
- 5) Saitoh, T., Kinoshita, T., Shigematu, Y. et al. : Impaired humoral immunity is associated with development of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections after esophageal surgery. *J. Infect Dis.*, **166**, 1459-1460 (1992)
- 6) Brook, I., Elliott, T. B. : Treatment of wound sepsis in irradiated mice. *Int. J. Radiat. Biol.*, **856**, 75-82 (1989)
- 7) 大泉耕太郎: 免疫不全と化学療法—抗癌剤による免疫不全と化学療法, 化学療法の領域, **8**, 1556-1560 (1993)
- 8) Kusano, N., Nakasone, I. : Nosocomial infection with methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Jpn. J. Clin. Pathol.*, **38**, 990-997 (1990)
- 9) Sigeno, Y., Yamashiro, T., Kusano, N. : MRSA infection—Significance of MRSA in Respiratory Tract Infection. *Jpn. J. Clin. Pathol.*, **38**, 1005-1015 (1990)
- 10) 岩井重富, 佐藤 毅, 国松正彦ほか: 外科における院内感染とその対策—嫌気性菌, 緑膿菌, MRSA 感染について, 日外会誌, **93**, 906-916 (1992)
- 11) Albert, T., Arther, D., William, F. M. et al. : What's in a name? Is methicillin-resistant Staphylococcus aureus just another S.aureus. When treated with Vancomycin? *Arch. Surg.*, **124**, 1456-1459 (1989)

- 12) 川山智隆, 徳永尚登, 横山俊伸ほか: 易感染者におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染者の臨床的検討, 感染症雑誌, **67**, 615-621 (1993)
- 13) Kent, C., Barbara, L., Darwin, Z. et al.: An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. 2. Epidemiologic studies. *J. Infect. Dis.*, **139**, 280-287 (1979)
- 14) 花谷勇治, 蓮見直彦, 浅越辰男ほか: 中心静脈カテーテル感染の現状とその対策, 日外会誌, **93**, 910-913 (1992)
- 15) 東 市郎, 難波憲司, 佐藤克明: 免疫強化剤の開発—経口サイトカインインデューサーとリピドAアンタゴニストを中心に, 免疫薬理, **12**, 371-377 (1994)
- 16) Tsuru, S., Nomoto, K., Kitani, H. et al.: Depression of macrophage functions and T cell-mediated immunity in tumor-bearing mice and its prevention by PSK. *Cancer Immunol. Immunother.*, **18**, 160-163 (1984)
- 17) Takagaki, Y., Decloux, A. M., Bonneville, M. et al.: $\gamma\delta$ T cell receptors on murine intestinal intraepithelial lymphocytes are highly diverse. *Nature*, **339**, 712-714 (1989)
- 18) 清水行雄, 遠藤文雄, 清水昌寿: 免疫抑制宿主に対する当帰六黄湯単味生薬の作用, 金医大誌, **21**, 288-293 (1996)
- 19) 李 愛麗, 小松靖弘, 小野 裕ほか: がん化学療法剤によるマウス後天的免疫不全状態の生薬別回復の特徴, 感染症学誌, **70**, 717-726 (1996)
- 20) 戸田静夫: 十全大補湯, 補中益気湯による好中球誘導作用の検討, 和漢薬, **6**, 256-257 (1989)

要旨 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (以下 MRSA と略す) による感染症は複数の化学療法剤に非感受性であるという点が治療に支障を来しているばかりでなく, 宿主の免疫力低下も一因と指摘されている。新規抗生剤の適用は新たな耐性遺伝子の誘導及び発現につながり, 根本的対策とは成り難い。そこで著者らは宿主の免疫能力を調節する方向から感染防御対策を考慮した。今回, 免疫賦活作用が期待される漢方方剤として補剤を選択し, なかでも補中益気湯 (以下 HET と略す) による感染症治療の可能性をマウスを用いて基礎的に検討した。

C57BL/6J マウスにがん化学療法剤マイトマイシン C (以下 MMC と略す) を投与し, 骨髓抑制状態を誘導して免疫力低下モデルとした。この宿主を用いて末梢白血球数に対する HET エキス原末投与量の検討を行うと, 500mg/kg/day の投与量がもっとも有意にその数を回復させた。また HET は MMC 処理による顆粒球の著減を正常化し, T 細胞の IFN γ 産生能, 食細胞の貪食能, 殺菌能及び IL-1 β 産生能を回復した。一方, MMC 処理宿主に MRSA を接種後, 肝臓内及び血液中の生存菌数の推移を測定すると, MMC+HET 投与群では MMC 単独処理群に比較してその数が有意に低く, MRSA 感染後の生存率に延長傾向を認めた。

以上の結果より, 経口投与された HET は免疫不全宿主及び MRSA 感染動物において宿主介在性防御能力を活性化することが示唆された。故に, MRSA 感染に際して治療法の選択肢として有用であると思われる。

キーワード: 化学療法剤, MRSA, 免疫調節作用, 補剤, 補中益気湯