

B. 研究方法

1. 十全大補湯・補中益気湯の自然免疫ならびに獲得免疫に及ぼす影響に関する予備的研究

1) 対象は富山県の長期療養型病床 2 施設(S 病院、T 病院)に入院中の患者 S 病院 26 名、T 病院 13 名。対象者は 65 才以上で、重篤な担癌患者・感染症患者、全身状態の著しく悪化している患者は除外した。

2) 2 施設において高齢者を無作為に十全大補湯エキス投与群 (一日量 7.5g/日) と非投与群、補中益気湯エキス投与群 (一日量 7.5g/日) と非投与群の 2 群に分け、12 週間経過観察を実施した。

3) 調査項目は、年齢、身長、体重、主要疾患、主な合併症、介護度、寝たきり度、日常生活自立度の参加者の状況。多剤耐性菌・弱毒菌 (MRSA、緑膿菌等) 保菌者の保菌状況 (鼻腔、尿、糞便、褥創等) は漢方薬投与開始前、12 週後に調査し、定性により陰性化した場合を効果有と判定した。漢方薬投与開始前、内服 4、8、12 週後に採血を実施し、⁵¹Cr 遊離法により NK 細胞活性、血算・血液生化学検査 (WBC, RBC, Hb, Ht, 血小板数, 血液分画, TP, Alb, AST, ALT, LDH, ALP, γ GTP, BUN, Cr, UA, Na, K, Cl, CRP) を調査した。また、観察期間中の 37.5 度以上の発熱者数と発熱日数を調査した。

4) 調査項目は、mean \pm S. D. で表し、有意差検定は開始時と 12 週後の比較には paired t-test、

群間の比較には repeated measure ANOVA を用いておこない P<0.05 を有意と判定した。

(倫理面への配慮) 本研究は富山大学倫理委員会の承認を得て実施した。

2. 高齢者におけるインフルエンザワクチンに対する漢方薬のアジュバント作用の短期効果の検討

1) 対象は富山県の長期療養型病床 3 施設 (S 病院、T 病院、Y 病院) に入院中の患者でインフルエンザワクチン接種予定者 S 病院 26

名、T 病院 13 名、Y 病院 7 名。対象者は 65 才以上で、重篤な担癌患者・感染症患者、全身状態の著しく悪化している患者は除外した。

2) S 病院、T 病院において高齢者を無作為に十全大補湯投与群 (一日量 7.5g/日) と非投与群、補中益気湯投与群 (一日量 7.5g/日) と非投与群の 2 群に分け、Y 病院では、漢方薬非投与による対象者のみを 12 週間経過観察した。インフルエンザワクチン接種前、接種後 4 週、8 週、12 週に各調査項目を測定し、漢方薬投与群と非投与者を比較検討する。

3) 調査項目は、年齢、身長、体重、主要疾患、主な合併症、介護度、寝たきり度、日常生活自立度の参加者の状況。抗体産生の増加効果の検討のため HI 価 (A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)、A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)、B/ブリスベン/60/2008 (ビクトリア系統) の抗体価) を測定した。また、副反応に及ぼす影響の検討のため血中 IgE-RIST、血液生化学検査 (WBC, RBC, Hb, Ht, 血小板数, 血液分画, TP, Alb, AST, ALT, LDH, ALP, γ GTP, BUN, Cr, UA, Na, K, Cl, CRP) を実施した。

4) 調査項目は、mean \pm S. D. で表し、有意差検定は各週の群間の比較には paired t-test を用いておこない P<0.05 を有意と判定した。HI 価は 40 倍以上を陽性と判定し、幾何学的平均 (geometric mean titer: GMT) により表示し解析に用いた。

(倫理面への配慮) 本研究は富山大学倫理委員会の承認を得て実施した。

3. 尿路感染症患者における尿中サイトカインに及ぼす抗生剤と漢方薬の比較検討

対象は当院入院中の尿路感染を繰り返す慢性膀胱炎患者 10 名。対象者は 65 才以上で、重篤な担癌患者・感染症患者、全身状態の著しく悪化している患者は除外した。薬物の投与に関してはクロスオーバーデザインとし、対象者を無作為に 2 群に分け、

微熱や尿混濁などの膀胱炎症状の悪化を認めた時点で、各群に1日あたり猪苓湯7.5gを分3かミノマイシン100mgを分1で7日間投与した。その後1ヶ月以上間隔を開けて、再度膀胱炎症状が増悪した時点で前回猪苓湯の投与者にはミノマイシンを投与し、ミノマイシンの投与者には猪苓湯を初回と同用量投与した。調査項目は薬剤の投与前後に尿を採取し、尿中のIL-1 β 、IL-6、IL-8と尿中白血球数を測定した。尿中IL-1 β 、IL-6、IL-8はEIA法で測定しmean \pm S.D.で表し、猪苓湯投与前後とミノマイシン投与前後で比較検討した。投与前後の比較にはpaired t-testを用いておこないP<0.05を有意と判定した。群間の比較には分散分析を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は北聖病院倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. 十全大補湯・補中益気湯の自然免疫ならびに獲得免疫に及ぼす影響に関する予備的研究

1) 十全大補湯と非投与群の比較

参加者は十全大補湯エキス投与群13名と非投与群13名であった。経過中に十全大補湯エキス投与群の2名が下血と原疾患の悪化により内服を中止し、非投与群の2名が原疾患の増悪により経過観察が中止となった。各群の背景因子を表1に示した。開始時から12週間経過後の両群の比較では、期間中の発熱者と総日数は、十全大補湯エキス投与群で7名37日、非投与群で6名24日であった。MRSAや緑膿菌の保菌者は、十全大補湯エキス投与群で4名から5名、非投与群で2名から2名と経過した。群間では、血清Alb値、リンパ球数、NK細胞活性は差を認めなかったが、各群内の経過では、開始時に比べて12週後に、NK細胞活性が

非投与群で低下傾向を示した(P=0.057)(表2)。副作用は十全大補湯エキス投与群で軽度血清K値の低下を認めた。

2) 補中益気湯と非投与群の比較

参加者は補中益気湯エキス投与群6名と非投与群7名であった。経過中に両群とも脱落例は認めなかった。各群の背景因子を表3に示した。開始時から12週間経過後の両群の比較では、期間中の発熱者と総日数は、補中益気湯エキス投与群で6名36日、非投与群で5名15日であった。MRSAや緑膿菌の保菌者は、補中益気湯エキス投与群で1名から2名、非投与群で2名から3名と経過した。群間では、血清Alb値、リンパ球数、NK細胞活性は差を認めなかったが、各群内の経過では、開始時に比べて12週後に、血清Alb値が非投与群で低下傾向を示し(P=0.061)、リンパ球数が補中益気湯エキス投与群で有意に低下した(P=0.0063)(表4)。両群とも副作用は認めなかった。

3) 漢方薬(十全大補湯、補中益気湯)と非投与群の比較

上記の漢方薬(十全大補湯、補中益気湯エキス)投与群と非投与群を比較した。参加者は漢方薬投与群17名(男性6名、女性11名、平均年齢83.8 \pm 7.4才)、非投与群18名(男性6名、女性12名、平均年齢87.6 \pm 6.5才)であった。開始時から12週間経過後の両群の比較では、期間中の発熱者と総日数は、漢方薬投与群で13名73日、非投与群で11名39日であった。MRSAや緑膿菌の保菌者は、漢方薬投与群で5名から7名、非投与群で4名から5名と経過した。群間では、血清Alb値、リンパ球数、NK細胞活性は差を認めなかったが、各群内の経過では、開始時に比べて12週後に、リンパ球数が漢方薬投与群で有意に低下し(P=0.0014)、NK細胞活性が非投与群で低下傾向を示した(P=0.087)(表5)。

2. 高齢者におけるインフルエンザワクチンに対する漢方薬のアジュバント作用の短

期効果の検討

1) 十全大補湯投与群、補中益気湯投与群、漢方薬非投与群の HI 価と GMT 値の変動

参加者は十全大補湯投与群 13 名（男性 5 名、女性 8 名、平均年齢 84.6 ± 8.1 才）、補中益気湯投与群 6 名（男性 1 名、女性 5 名、平均年齢 82.3 ± 6.3 才）、漢方薬非投与群 27 名（男性 12 名、女性 15 名、平均年齢 87.0 ± 7.3 才）であった。経過中に漢方薬非投与群の 4 名が原疾患の増悪により経過観察が中止となった。各群の背景因子を表 6 に示した。

開始時から 12 週間経過後の各群の HI 価を表 7 に示す。HI 価が 40 倍以上を陽性と判定した際の各群間の比較では、有意な差を認めなかった。さらに、HI 価から算出した GMT の経過を表 8 に示す。各群間の比較では、有意な差を認めなかった。副作用として十全大補湯投与群で軽度血清 K 値の低下を認めた。

2) 十全大補湯投与群、補中益気湯投与群、漢方薬非投与群の陽転率の推移

S 病院、T 病院において十全大補湯投与群（一日量 7.5g/日）と非投与群、補中益気湯投与群（一日量 7.5g/日）と非投与群の 2 群に分けた参加者を対象に陽転率の推移を検討した。接種前抗体価 10 以下で接種後抗体価 40 以上または接種前抗体価に比べて抗体価の上昇率が 4 倍以上を陽転と定義して、各群の陽転率の経過を図 1 : A (H1N1)、図 2 : A (H3N2)、図 3 : B (ビクトリア系統) に示す。S 病院で実施した十全大補湯の無作為化比較試験において、A (H3N2) の陽転率は十全大補湯投与群 13 例中 6 例 (46%) と非投与群 13 例中 2 例 (15%) に比較して $p=0.089$ で陽転率の上昇傾向が認められた。

3. 尿路感染症患者における尿中サイトカインに及ぼす抗生剤と漢方薬の比較検討

参加者は男性 5 名、女性 5 名で平均年齢 84.6 ± 8.3 才であった。経過中 1 例が原疾患の悪化のため抗生剤の投与ができず、猪

苓湯投与群 10 名、ミノマイシン投与群 9 名が解析対象となった。

猪苓湯投与前後で、IL-1 β は 330.9 ± 578.9 pg/ml から 183.0 ± 412.6 pg/ml と減少傾向 ($p=0.073$) を示した。IL-6 は 11.75 ± 8.22 pg/ml から 7.74 ± 6.10 pg/ml、IL-8 は 1759.5 ± 2037.7 pg/ml から 1888.5 ± 2287.8 pg/ml と有意な変化を認めなかった。尿中の白血球数は、投与前に比べて減少例が 4 例、変化無しが 3 例、上昇例が 3 例であった。

ミノマイシン投与前後で IL-8 は 3615.1 ± 905.9 pg/ml から 1935.0 ± 940.3 pg/ml と有意な減少 ($p=0.0099$) を認めた。IL-1 β は 113.9 ± 93.9 pg/ml から 42.7 ± 46.5 pg/ml と減少傾向 ($p=0.097$) を示し、IL-6 は 11.8 ± 6.6 pg/ml から 8.0 ± 4.55 pg/ml と有意な変化を認めなかった。尿中の白血球数は、投与前に比べて減少例が 8 例、変化無しが 1 例であった。いずれの項目も両群間では差を認めなかった (図 4)。

D. 考察

1. 十全大補湯・補中益気湯の自然免疫ならびに獲得免疫に及ぼす影響に関する予備的研究

今回我々は、自然免疫に及ぼす影響に関する検討を長期療養型病床群に入院中の高齢者を対象に実施した。感染の指標として算出した発熱総日数は、十全大補湯、補中益気湯エキス投与群で増加していたが、非投与群と比較して統計学的な差は認められなかった。発熱症例数にほぼ差はないことから、十全大補湯、補中益気湯エキス投与以前の期間と内服後の比較が次の検討では必要であると考えられた。

耐性菌の除菌状況も、十全大補湯、補中益気湯エキス投与群と非投与群で、ほぼ差を認めなかった。保菌者が各群とも少ないことが一因と考えられる。今後、保菌者の参加者数を増加すべきであると考えられた。

栄養状態の指標として Alb 値の経過を観察した。十全大補湯、補中益気湯エキス投与群と非投与群で有意な差がなく経過し、12 週間の経過では漢方薬投与による影響は認められなかった。

リンパ球数は、各群と非投与群の比較では差を認めなかったが、各群内の経過では、開始時に比べて 12 週後に、補中益気湯エキス投与群と漢方薬投与群で有意な低下を認めた。いずれも $1500/\mu\text{l}$ 以上であり正常値内の変動であるが、これまで、倦怠感を主訴とする患者に補中益気湯を 3 ヶ月投与し、投与前に比較して有意にリンパ球数が増加した報告（大野修嗣他、漢方と免疫・アレルギー、9、78-86、1995）など、リンパ球増加に関する報告が散見されることから、補中益気湯投与時のリンパ球数の変動に関しては、症例数を追加した臨床研究の実施による検討を要すると考えられた。

NK 細胞活性は、各群と非投与群の比較では差を認めなかった。各群内の経過では、開始時に比べて 12 週後に漢方薬投与群では変化を認めなかったが、非投与群で低下傾向が認められた。今回用いた十全大補湯と補中益気湯は漢方薬の中でも補剤という位置づけで、これまでも自然免疫系の増強作用が報告されている。大野は慢性疾患患者 35 名に補中益気湯を 4 週間投与し、NK 細胞活性が 24.6%から 30.4%に有意に増加したと報告している（大野修嗣、アレルギー、37、107-114、1988）。また、増田らも NK 細胞活性低値群と正常群に補中益気湯と柴胡加竜骨牡蛎湯を 8 週間投与したところ、4 週後には両群とも NK 細胞活性が開始時に比べて有意に増加し、8 週後には、正常群のみ有意に増加したと報告している（増田彰則他、漢方診療、14、26-29、1995）。今回の検討では、漢方薬投与により NK 細胞活性は増加を認めなかったが、漢方薬非投与群で低下傾向を示したことから、NK 細胞活性低下抑制効果が示唆された。今後症例

数の追加と関連するサイトカインの測定により作用機序の検討を実施する予定である。

2. 高齢者におけるインフルエンザワクチンに対する漢方薬のアジュバント作用の短期効果の検討

今回我々は、高齢者などのインフルエンザのハイリスクグループに対する漢方薬のインフルエンザワクチンアジュバントとしての可能性を(1)抗体産生の一過的な増加効果 (2)抗体産生の持続効果 (3)副反応の軽減 (4)交差性抗体群の産生増強効果の項目を中心として多面的に解析し、多施設において漢方薬非投与症例と比較検討した。本年度は、使用する漢方薬の検討と測定項目の確認を確認するため、短期効果の検討を実施した。

これまでの若年者と高齢者を比較した臨床研究では、4 週後の抗体陽転率 (HI 価 40 倍以上) は、A (H1N1) で若年者 (平均年齢 38.2 歳) 74.7%、高齢者 (平均年齢 67.1 歳) 80.1%、A (H3N2) で若年者 91.4%、高齢者 94.3%、B (ビクトリア系統) で若年者 91.4%、高齢者 94.3% (加地正英他、感染症学雑誌 76、263-268、2002) の報告に比べて低値であった。この理由として今回の参加者の平均年齢が 82.3-87.0 歳と高齢であったことが考えられる。

十全大補湯投与群、補中益気湯投与群、漢方薬非投与群のワクチン接種前と接種後 4 週、8 週、12 週の HI 価と GMT 値を比較検討したところ、3 群間で各々差を認めなかった。しかし、接種前抗体価 10 以下で接種後抗体価 40 以上または接種前抗体価に比べて抗体価の上昇率が 4 倍以上を陽転と定義して、十全大補湯投与群、補中益気湯投与群、漢方薬非投与群の陽転率の推移を検討したところ、十全大補湯の無作為化比較試験において、A (H3N2) の陽転率は十全大補湯投与群 46%と非投与群 15%に比較して陽転率の上昇傾向が認められた。このことから、十全大補湯は、抗体価の低い高齢

者のインフルエンザワクチン接種後の抗体価上昇に好影響を及ぼしている可能性が示唆された。

3. 尿路感染症患者における尿中サイトカインに及ぼす抗生剤と漢方薬の比較検討

今回の検討では、猪苓湯投与時に尿中のIL-1 β が減少傾向を示し、IL-6、IL-8に変化を認めず、尿中白血球数の減少も10例中4例にのみ認められた。一方、ミノマイシン投与時には、尿中のIL-1 β が減少傾向を示し、IL-8は有意に減少し、尿中白血球数は9例中8例で認められた。IL-1 β は主にマクロファージ系の細胞から産生される代表的な炎症性サイトカインである。尿中のIL-1 β が低下傾向を示したことから、猪苓湯とミノマイシンともに尿路感染症に対して抗炎症的に作用した可能性が示唆される。また、これまで尿路感染症患者の尿中にはIL-6、IL-8等のサイトカインが高濃度に検出されることが報告されている。なかでも、尿中IL-8濃度と尿中白血球数とは高い相関が得られ、IL-8が尿路感染症の最も大きな防御機構の一つである白血球遊出に重要な意義を有していると考えられている。今回の検討で、ミノマイシン投与時にIL-8が有意に投与前後で低下した。その機序として、ミノマイシンの抗菌作用により炎症が改善しIL-8の誘導が減少し、尿中への白血球遊走が抑制されたことが考えられる。一方、猪苓湯ではIL-8の変化は認めなかったことから、抗生剤による抗菌作用と異なる機序で炎症を改善している可能性が示唆された。今後、作用機序の解明が必要であるが、膀胱炎に抗生剤が多用され、耐性菌の蔓延が憂慮される高齢慢性膀胱炎患者に対して、猪苓湯は有効な治療薬となりうると考えられた。

E. 結論

1. 十全大補湯・補中益気湯の自然免疫ならびに獲得免疫に及ぼす影響に関する予備

的研究

長期療養型病床群に入院中の高齢者に十全大補湯エキスと補中益気湯エキスを12週間投与し、非投与群と比較検討した。その結果、漢方薬投与群でNK細胞活性の低下抑制を認め、自然免疫系に好影響を及ぼす可能性が示唆された。

2. 高齢者におけるインフルエンザワクチンに対する漢方薬のアジュバント作用の短期効果の検討

長期療養型病床群に入院中の高齢者に対して、インフルエンザワクチンに対する十全大補湯と補中益気湯のアジュバント作用を検討した。その結果、十全大補湯は、インフルエンザA(H3N2)に対して、抗体価の低い高齢者の陽転率改善に好影響を及ぼす可能性が示唆された。

3. 尿路感染症患者における尿中サイトカインに及ぼす抗生剤と漢方薬の比較検討

高齢慢性膀胱炎患者に猪苓湯を投与したところ尿中の炎症性サイトカインの減少傾向を認めた。しかし、ミノマイシン投与時とは異なるサイトカインの変動を認め、猪苓湯の膀胱炎に対する効果は抗生物質による抗菌作用とは異なる作用機序の関与が示唆された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書を参照

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 後藤博三, 小泉桂一, 酒井伸也, 井上博喜, 山本 樹, 藤本 誠, 引網宏彰, 柴原直利, 濟木育夫, 嶋田 豊: 十全大補湯・補中益気湯の自然免疫に及ぼす影響に関する予備的検討. 第28回和漢医薬学会学術大会, 2011, 8, 27-28, 富山.

1) 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 十全大補湯エキス投与群 (J群) と非投与群 (N群) の背景因子

群	性別		平均年齢 (才)	主要原疾患			介護度	
	男	女		脳血管障害	認知症	骨関節疾患	4	5
J	5	6	84.6±8.1	7	9	3	1	10
N	2	9	89.5±6.2	5	11	5	2	9

(mean±S. D.)

表2 十全大補湯エキス投与群 (J群) と非投与群 (N群) の測定項目の比較

項目	群	0-4週	4-8週	8-12週	総計	群内比較	群間比較
発熱日数 (日)	J	12	14	11	37		
	N	7	5	12	24		
		開始時	4週	8週	12週		
Alb 値 (g/dl)	J	3.0±0.5	3.1±0.6	3.1±0.6	3.1±0.7	P=0.81	P=0.58
	N	3.2±0.4	3.2±0.4	3.2±0.5	3.2±0.5	P=0.79	
リンパ球数 (/μl)	J	1730±573	1698±616	1664±548	1671±454	P=0.33	P=0.15
	N	1916±525	1806±530	2058±694	2190±963	P=0.92	
NK細胞活性 (%)	J	39.7±15.3	54.0±17.9	51.9±21.6	54.8±15.1	P=1.00	P=0.98
	N	51.5±21.6	50.0±23.5	55.0±24.1	44.5±25.1	P=0.057	

(mean±S. D.)

表3 補中益気湯エキス投与群 (H群) と非投与群 (N群) の背景因子

群	性別		平均年齢 (才)	主要原疾患			介護度		
	男	女		脳血管障害	認知症	骨関節疾患	3	4	5
H	1	5	82.3±6.3	5	3	0	0	2	4
N	4	3	84.6±6.3	6	2	0	1	2	4

(mean±S. D.)

表4 補中益気湯エキス投与群 (H群) と非投与群 (N群) の測定項目の比較

項目	群	0-4週	4-8週	8-12週	総計	群内比較	群間比較
発熱日数 (日)	H	7	8	21	36		
	N	3	9	3	15		
		開始時	4週	8週	12週		
Alb 値 (g/dl)	H	3.5±0.5	3.6±0.6	3.4±0.4	3.4±0.5	P=0.27	P=0.38
	N	3.3±0.5	3.4±0.5	3.1±0.5	3.2±0.4	P=0.061	
リンパ球数 (/μl)	H	2296±528	2045±373	1735±502	1501±320	P=0.0063	P=0.24
	N	1720±703	1309±685	1532±688	1597±742	P=0.27	
NK細胞活性 (%)	H	35.3±18.5	36.3±17.4	42.8±17.5	41.0±20.0	P=0.93	P=0.17
	N	25.0±13.2	23.6±14.7	28.0±19.1	25.6±15.9	P=0.57	

(mean±S. D.)

表 5 漢方薬投与群 (K 群) と非投与群 (N 群) の測定項目の比較

項目	群	0-4 週	4-8 週	8-12 週	総計	群内比較	群間比較
発熱日数 (日)	K	19	22	32	73		
	N	10	14	15	39		
		開始時	4 週	8 週	12 週		
Alb 値 (g/dl)	K	3.3±0.4	3.4±0.5	3.3±0.4	3.1±0.5	P=0.47	P=0.35
	N	3.1±0.5	3.2±0.6	3.1±0.5	3.1±0.6	P=0.53	
リンパ球数 (/μl)	K	2015±603	1845±537	1620±529	1525±278	P=0.0014	P=0.74
	N	1907±622	1561±681	1777±739	1972±834	P=0.67	
NK 細胞活性 (%)	K	38.1±16.1	47.8±19.2	48.7±15.7	49.9±17.7	P=1.00	P=0.42
	N	41.2±22.1	39.7±24.0	44.5±25.6	37.2±23.5	P=0.087	

(mean±S. D.)

表6 十全大補湯投与群 (J群)、補中益気湯投与群 (H群)、漢方薬非投与群 (N群) の背景因子

群	性別		平均年齢 (才)	主要原疾患			介護度		
	男	女		脳血管障害	認知症	骨関節疾患	3	4	5
J	5	8	84.6±8.1	9	11	3	0	2	11
H	1	5	82.3±6.3	5	3	0	0	2	4
N	12	15	87.0±7.3	17	18	6	3	6	18

(mean±S. D.)

表7 十全大補湯投与群 (J群)、補中益気湯投与群 (H群)、漢方薬非投与群 (N群) のインフルエンザワクチン接種後のHI価の変動

Influenza virus strain and patients group vaccinated	% of patients with HI titers of ≥ 40 at			
	0 W	4 W	8 W	12 W
A/ California/7/2009(H1N1)				
Group J (n=13)	2 (15.4 %)	8 (61.5 %)	7 (53.9 %)	6 (46.2 %)
Group H (n=6)	2 (33.3 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	3 (50.0 %)
Group N (n=23-27)	5 (18.5 %)	17 (65.4 %)	12 (50.0 %)	11 (56.5 %)
<i>p</i> value ^a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
A/ Victoria /210/2009(H3N2)				
Group J (n=13)	3 (23.1 %)	6 (53.9 %)	8 (61.5 %)	6 (46.2 %)
Group H (n=6)	1 (16.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)
Group N (n=23-27)	7 (25.9 %)	16 (61.5 %)	11 (45.8 %)	8 (34.8 %)
<i>p</i> value ^a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
B/ Brisbane /60/2008				
Group J (n=13)	4 (30.8 %)	5 (38.5 %)	4 (30.8 %)	5 (38.5 %)
Group H (n=6)	3 (50.0 %)	3 (50.0 %)	3 (50.0 %)	3 (50.0 %)
Group N (n=23-27)	5 (18.5 %)	7 (26.9 %)	7 (29.2 %)	5 (21.7 %)
<i>p</i> value ^a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

a. The comparison among three groups.

表 8 十全大補湯投与群 (J 群)、補中益気湯投与群 (H 群)、漢方薬非投与群 (N 群) のインフルエンザワクチン接種後の GMT の変動

Influenza virus strain and patients group vaccinated	GMT at			
	0 W	4 W	8 W	12 W
A/ California/7/2009(H1N1)				
Group J (n=13)	10.0	31.8	23.9	26.1
Group H (n=6)	10.8	35.6	21.6	19.3
Group N (n=23-27)	7.3	50.8	29.1	29.6
<i>p</i> value ^a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
A/ Victoria /210/2009(H3N2)				
Group J (n=13)	9.0	25.7	21.1	17.4
Group H (n=6)	9.6	31.7	28.3	28.3
Group N (n=23-27)	6.6	33.2	27.5	20.4
<i>p</i> value ^a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
B/ Brisbane /60/2008				
Group J (n=13)	14.0	27.1	14.0	20.7
Group H (n=6)	17.2	35.6	21.6	21.6
Group N (n=23-27)	6.8	17.7	15.4	11.4
<i>p</i> value ^a	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

a. The comparison among three groups.

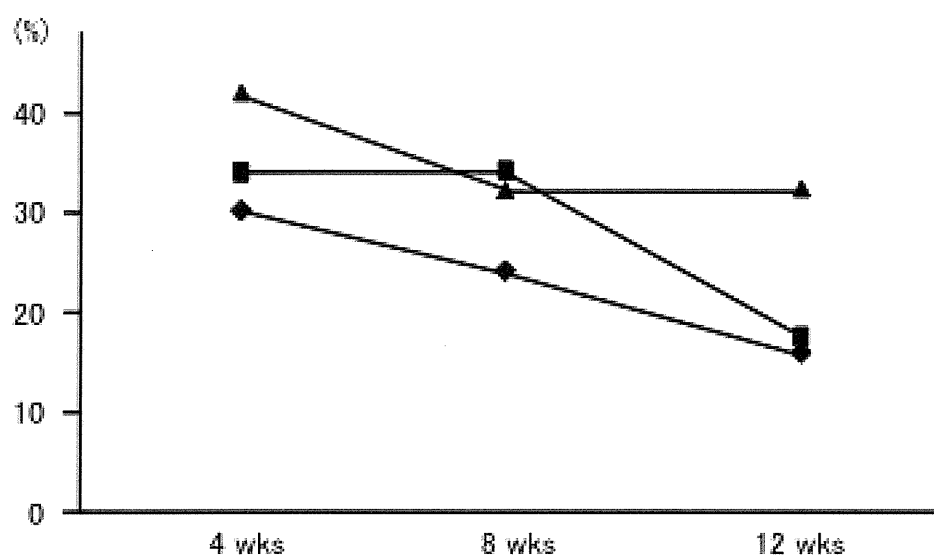


図1 十全大補湯投与群、補中益気湯投与群、漢方薬非投与群のA (H1N1) 抗体価の陽転率の推移：十全大補湯投与群（◆）、補中益気湯投与群（■）、漢方薬非投与群（▲）

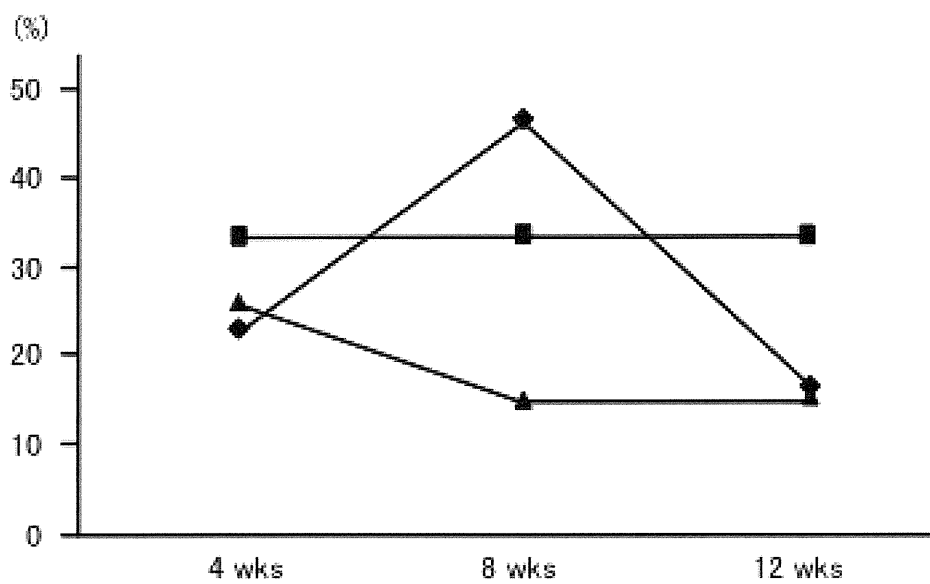


図2 十全大補湯投与群、補中益気湯投与群、漢方薬非投与群のA (H3N2) 抗体価の陽転率の推移：十全大補湯投与群 (◆)、補中益気湯投与群 (■)、漢方薬非投与群 (▲)

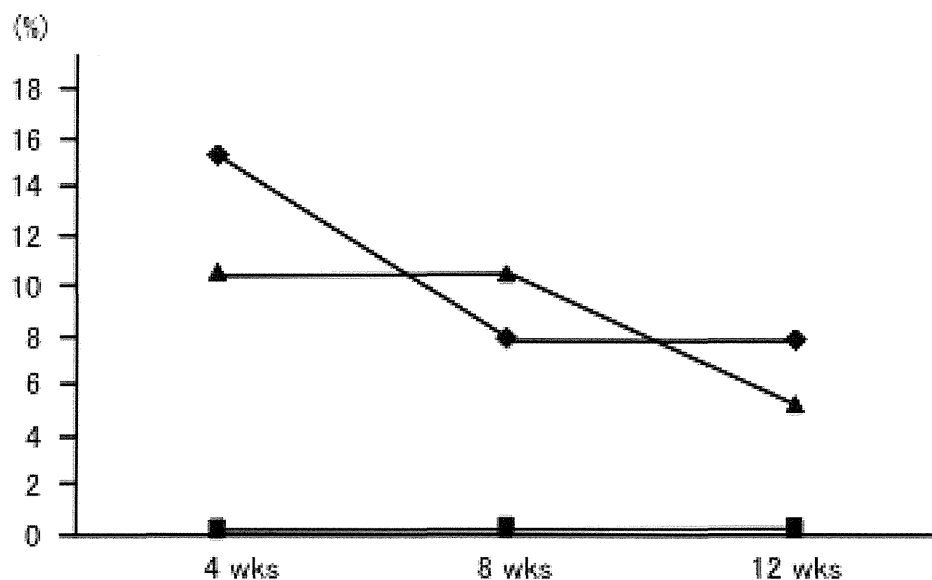


図3 十全大補湯投与群、補中益気湯投与群、漢方薬非投与群のB（ビクトリア系統）抗体価の陽転率の推移：十全大補湯投与群（◆）、補中益気湯投与群（■）、漢方薬非投与群（▲）

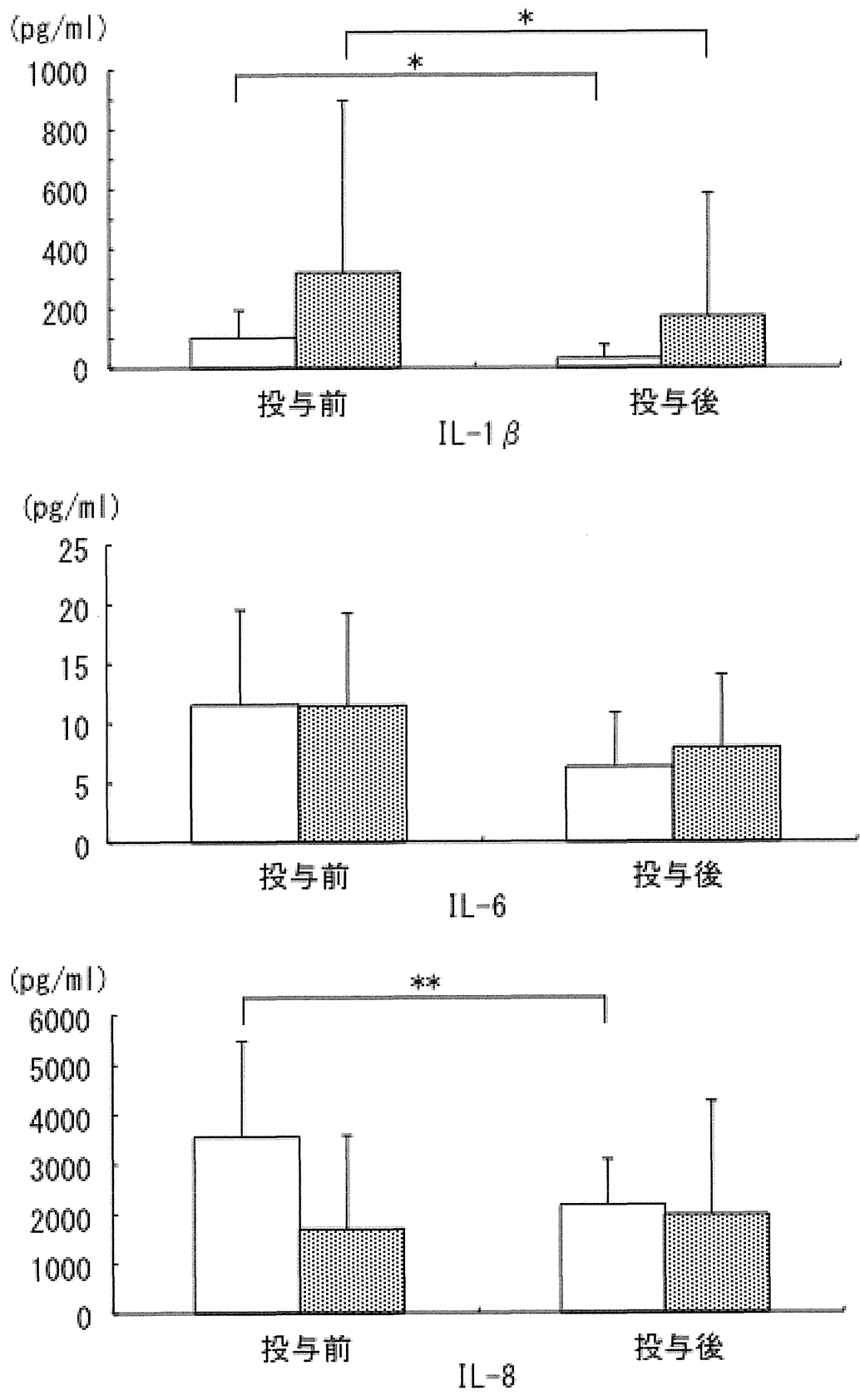


図4 各種尿中サイトカインのミノマイシンと猪苓湯投与前後の経過
 □ ミノマイシン投与群 (n=9) ▨ 猪苓湯投与群 (n=10)
 (mean±S. D. , *p<0. 1, **p<0. 01)

RA 患者におけるインフルエンザワクチン予防接種後の 免疫応答の経過観察

研究分担者 小暮 敏明 社会保険群馬中央総合病院 和漢診療科 部長

研究要旨

関節リウマチ（以下 RA）は免疫異常を背景とした滑膜関節を病変の主座とする全身性の慢性炎症性疾患である。RA のコントロールは現在でも困難であるが、近年の生物学的製剤（以下 Bio. 製剤）の臨床応用に伴いその治療戦略は大きく変化している。しかしながら RA 自体の免疫異常ならびに種々の抗リウマチ薬による易感染性は臨床上的の問題となっている。現在、RA 患者ではインフルエンザワクチン接種が推奨されているが、インフルエンザワクチン予防接種の疾患活動性に及ぼす影響ならびに感染症予防効果の意義が、なお議論されている。そこで漢方薬を服用している RA 患者においてインフルエンザワクチン免疫応答がいかなる Profile を呈しているかを明らかにすることを目的として、45 例（平成 22 年度）・56 例（平成 23 年度）・7 例（平成 24 年度）の漢方薬を投与されている RA を対象として 3 種類の Subunit について観察研究を実施した。その結果、漢方薬が投与されている RA 患者は、1) 血清変換（Seroconversion）において健常人とほぼ同様であった、2) MTX 投与群/非投与群で血清変換に差異は見られなかった、3) 臨床的に有意な抗体価以上を呈する患者（Seroprotection）が多かった、4) インフルエンザワクチン接種前後で RA の疾患活動性の増悪は見られなかった、5) Bio 製剤で加療されている RA 患者では A Strain では臨床的に有意な免疫応答が見られたが、B Strain では免疫応答が不十分であった、等の結果が得られた。以上から RA 患者において漢方薬は RA の疾患活動性の抑制が期待されている一方で、インフルエンザワクチン免疫応答に Positive に作用することが示唆された。今後は長期的な抗体価の推移ならびに Bio. 製剤が投与されている RA 患者に特化して症例数を増やし免疫応答を明らかにする必要がある。

A. 研究目的

「漢方薬によるワクチンアジュバント効果の検討と臨床応用」において、我々は、漢方薬を投与された RA 患者におけるインフルエンザワクチン接種後の免疫応答を明らかにすることを目的とした。RA は、近年の Bio. 製剤や JAK 阻害薬（2013 年に保険収

載予定）の臨床応用に伴い、その治療戦略は大きく変化している。その一方で RA 患者の易感染性は臨床上的の大きな問題となっている。この現状から RA 患者ではインフルエンザワクチン接種が推奨されているが、インフルエンザワクチン予防接種の RA 疾患活動性に及ぼす影響ならびに感染症予

防効果の臨床的意義は、なお議論されている。そこで、本院和漢診療科で加療されている RA 患者（RA に対する漢方治療が行われている）を対象としてインフルエンザワクチン接種前後の免疫応答の観察研究を行うこととした。

B. 研究方法

1) 対象は本院和漢診療科を受診中の RA 患者で RA に対する漢方治療を行っている者とした。西洋医学的な治療については特に症例の選択は行わなかった。

2) 西洋医学的な治療（メソトレキサート：MTX、タクロリムス：TAC、Bio. 製剤など）については観察期間中に特に介入に制限は加えなかった。

平成 22-23 年度は Bio. 製剤未投与の RA 患者、平成 24 年度は Bio. 製剤を投与されている RA 患者をおもな対象患者とした。

3) 調査項目は、赤沈・CRP・DAS28-CRP・インフルエンザウイルス抗体価（各 Subunit）とした。

4) 臨床研究デザイン：観察研究 インフルエンザワクチン（A/California/7/2009 (H1N1)-like strain (A/H1N1 strain), A/Victoria/210/2009 (H3N2)-like strain (A/H3N2 strain), and B/Brisbane/60/2008-like strain (B strain)) を接種前ならびに接種 4 週後に調査項目を評価した。

5) エンドポイントは、Seroconversion・Seroprotection（インフルエンザ抗体価 40 未満）とした。

（倫理面への配慮）

本研究は社会保険群馬中央総合病院治験審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1) 対象患者数は、平成 22 年度：45 例（m/f=3/42）、平成 23 年度：56 例（m/f=5/51）、

平成 24 年度：7 例（m/f=1/6）であった。平成 22-23 年度の解析では、MTX 非投与群では Bio. 製剤ならびに TAC 投与患者を除外して検討を行っており、このなかで MTX 投与群/非投与群で PSL 投与量ならびに DAS28 に有意差は見られなかった。また、平成 24 年度は Bio. 製剤投与患者のみを対象としており、MTX 等の他の薬剤については介入を加えなかった。

2) インフルエンザ抗体価の変化

平成 22-23 年度：全症例でのインフルエンザ抗体価の変化は、A/H1N1 strain: $12.1 \pm 14.0 \rightarrow 78.8 \pm 119.7$ 、A/H3N2 strain: $13.5 \pm 13.9 \rightarrow 35.7 \pm 33.6$ 、B strain: $12.8 \pm 10.3 \rightarrow 27.3 \pm 27.8$ と有意な増加が認められた。これらの結果は一般の健常人とほぼ同様の結果であった。MTX 投与群/非投与群の比較では有意差は認められなかった。また MTX 投与群に限定してみると過去の MTX 投与 RA 患者の抗体価の結果よりも高い抗体価を呈していた。

平成 24 年度：Bio 製剤投与症例でのインフルエンザ抗体価の変化は、A/H1N1 strain: $60.0 \pm 127.4 \rightarrow 81.7 \pm 119.4$ 、A/H3N2 strain: $37.5 \pm 25.2 \rightarrow 56.5 \pm 26.6$ と増加傾向を示した。これらの結果は一般の健常人とほぼ同様の結果であった。しかしながら B strain: $15.8 \pm 12.8 \rightarrow 16.7 \pm 12.1$ と変化は見られなかった（Table 1 参照）。

3) インフルエンザワクチン接種の臨床的意義について

平成 22-23 年度：インフルエンザ抗体価が 40 以上で感染防御として臨床的に有意義とされていることから抗体価が 40 未満となった症例の割合をインフルエンザワクチン接種前後で比較した。その結果、全症例では健常人とほぼ同等、MTX 投与群では過去の報告と比べて高い傾向にあった（図 1 参照）。

平成 24 年度：インフルエンザ抗体価が 40 以上で感染防御として臨床的に有意義とされていることから抗体価が 40 未満となった症例の割合をインフルエンザワクチン接種前後で比較した。その結果、Bio 製剤で加療されている RA 患者においても漢方薬を服用している患者においては、A/H1N1 strain:57.1%、A/H3N2 strain:85.7%で、H23-24 年度までの Bio 非投与 RA 患者における結果と同等であり、これは健常人で報告されている結果と比較して非劣勢と考えられた。一方、B strain:14.3%のみであり、Seroconversion と同様に十分な抗体価の上昇が得られなかった。

D. 考察

平成 22-24 年度にわたって漢方薬を投与された RA 患者におけるインフルエンザワクチン接種後の免疫応答の経過観察を本院和漢診療科で加療中の RA 患者を対象に実施した。その結果から RA 患者において漢方薬は RA の疾患活動性の抑制が期待されている一方で、インフルエンザワクチン免疫応答に Positive に作用する可能性が示唆された。特に MTX を投与されている患者においてその効果は顕著であった。一般に MTX 投与群ではインフルエンザワクチン接種による Seroconversion については、とくに影響を与えないとする論文と低下するという論文が散見されていることから、観察研究である本研究の結果から MTX 投与群において漢方薬投与はワクチン接種に際してのアジュバント効果を有すると結論するには時期尚早と考えられる。しかしながら、十分な Seroconversion / Seroprotection が見られたことから今後さらに詳細な検討を加えることは有意義と考えている。

一方、Bio 治療下で漢方薬を投与された RA 患者におけるインフルエンザワクチン接種後の免疫応答の経過観察を本院和漢診療科で加療中の RA 患者を対象に実施した。

その結果、A strain においては臨床的に有意な Seroconversion を認め、インフルエンザワクチン免疫応答に Positive に作用する可能性が示唆された。しかしながら B strain では有意義な免疫応答が観察されず、この臨床的な問題に関してはさらに多数例での臨床研究を継続する必要があると考えられた。

漢方薬の RA 患者における免疫調節作用のその詳細については明らかになっていない。抗リウマチ効果に関してはこれまでの RA 患者における臨床研究、関節炎マウス等の基礎研究から、概して T 細胞への影響が明らかになりつつあり、その結果 B 細胞の活性化が抑制されることが示唆されている。今回観察された抗リウマチ効果と広義のワクチンアジュバント効果は漢方薬の免疫調節作用を検討するうえで興味深い結果と考えられる。

E. 結論

漢方薬を投与された RA 患者におけるインフルエンザワクチン接種後の免疫応答の経過観察を本院和漢診療科で加療中の RA 患者を対象に実施した。その結果、臨床的に有意な Seroconversion を認め、インフルエンザワクチン免疫応答に Positive に作用する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書を参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kogure T, Harada N, Tatsumi T, Fujinaga H. : Persistent undifferentiated arthritis successfully treated with Japanese herbal medicine "Eppikajutsuto", European Journal of Integrative Medicine, In Press,

- 2013
- 2) Kogure T. : Immunoregulation by Kampo medicines - Clinical application to RA : Journal of Traditional medicine : 30 : 31-33 : 2013
- 3) Kogure T, Harada N, Oku Y, Tatsumi T, Niizawa A. The Observation of humoral responses after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with Japanese Oriental (Kampo) Medicine: An observational study, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012, E-pub
- 4) Kogure T. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis -recent topics on Japanese Oriental (Kampo) medicine- Journal of Traditional Medicine, 29, 97-99, 2012
- 5) Kogure T, Tatsumi T, Oku Y. : Edematous Erythema at the Hands and Feet Probably Caused By the Traditional Herb "Radix Astragali", Integrated Medicine Insights, 6, 1-6, 2011
- 6) Kogure T, Tatsumi T, Shigeta T, Fujinaga H, Sato T, Niizawa A. : Effect of kampo medicine on pain and range of motion of osteoarthritis of the hip accompanied by acetabular dysplasia: case report and literature review, Integrated Medicine Insights, 6, 13-17, 2011
- 7) Kogure T, Tatsumi T, Sato H, Oku Y, Kishi D, Ito T. : Traditional Herbal Medicines (Kampo) for Patients With Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate: A Preliminary Study
発表誌名: Alternative Therapies in Health & Medicine, 16, 46-51, 2010
- 8) Kogure T, Tatsumi T, Oku Y. : Four Cases of Dysthymic Disorder and General Malaise Successfully Treated with Traditional Herbal (Kampo) Medicines: Kamiuntanto, Integrated Medicine Insights, 5, 1-6, 2010
2. 学会発表
- 1) 小暮敏明: 特別シンポジウム1 関節リウマチでの漢方薬の著効例 -抗CCP抗体の推移- 第61回日本東洋医学会学術総会 2010 6月 名古屋
- 2) 小暮敏明: シンポジウム3 和漢薬臨床研究の最前線 関節リウマチに対する漢方治療戦略-最近の話題-. 第28回和漢医薬学会学術大会 2011 8月 富山
- 3) 小暮敏明: シンポジウム3 和漢医薬学と免疫 漢方薬による免疫調節-RAへの臨床応用-. 第29回和漢医薬学会学術大会 2012 8月 東京
- 4) 第1回群馬臨床漢方懇話会を主催 (H23.1 前橋)、基調講演: インフルエンザと漢方薬 巽 武司 二之沢病院副院長、特別講演: 呼吸器疾患への漢方薬の臨床応用-上記道炎を診る- 伊藤 隆 鹿島労災病院副院長
- 5) 第2回群馬臨床漢方懇話会を主催 (H24.3 前橋)、基調講演: インフルエンザワクチンと漢方アジュバント効果 巽 武司 二之沢病院副院長、特別講演: 吉益東洞の医論とその形成プロセス 寺澤捷年 千葉大学名誉教授
- H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Table 1:Titers of antiinfluenza antibodies for each influenza strain in the RA patients treated with biologics (n=7) group

week	A/H1N1		A/H3N2		B/H1	
	0	4	0	4	0	4
Titer	60.0+/-127	81.7+/-119	37.5+/-25	56.7+/-27	15.8+/-13	16.7+/-12

図1：各 Strain での Titer40< となった患者の Percentage (%)

