

漢方と化学療法

山 田 陽 城

北里大学北里生命科学研究所 / 大学院感染制御科学府

社団法人 北里研究所東洋医学総合研究所*

(平成 16 年 8 月 11 日受付・平成 16 年 8 月 30 日受理)

漢方薬はしばしば現代医学で治療が困難な疾病に対し一定の治療効果を示すことから、現代医療の中で重要な役割を果たしている。新薬の作用が疾病の原因に対し特異的であることが多いのに対し、漢方薬の作用は患者の全身症状の異常を正常化することを特徴としている。漢方薬は古典の「傷寒論」にあるように感染症の治療にも用いられ、感染の進行度と体の抵抗力の低下に従い異なる処方を使い分けることができる。漢方薬はウィルス性肝炎、インフルエンザウイルス、MRSA、ヘリコバクターピロリ感染など種々の感染症に有効であることが基礎および臨床研究により認められている。その作用は原因菌に対する直接的な作用と免疫調節作用を通じた生体防御作用によることが多い。以上より漢方薬は特に体力の低下した高齢者の感染症の重症化などを予防することが期待される。

Key words: Kampo medicine, Influenza virus, MRSA, adjuvant, malaria

漢方薬は現代医療において、種々の慢性疾患や体力低下の改善、多臓器疾患、骨粗鬆症、老人性痴呆、前立腺肥大などの高齢者の疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー、肝炎、癌などの難治性疾患、高血圧や糖尿病などの生活習慣病、更年期障害や冷え性などの婦人科疾患に加え、種々の感染症などの症状の改善や治療に用いられている。漢方医学は古来より感染症とも深いつながりがあることが知られており、感染症治療への漢方薬の利用は高齢化社会の今日、ますます必要となることが予測される。本稿では漢方と化学療法について筆者のグループの研究もまじえ最近の話題を紹介する。

I. 漢方医学の考え方

漢方薬と新薬（西洋薬）を比較してみると西洋薬は一般に単一の化合物であるのに対し、漢方薬は構成生薬に由来する多成分系の薬物であり、西洋薬が種々の投与方法で用いられるのに対し、漢方薬は主に経口的に服用されている。また西洋医学による診断が病名診断であるのに対し、漢方医学では「証」に従って診断治療が行われる。西洋薬の作用は一般に標的に対し特異的であることが多いのに対し、漢方薬は生体システムに働きその異常を改善するなど多くの点で異なっている。漢方医学の診療で重視される「証」は患者の種々の症状を総合的に把握し、その患者を治療する漢方薬を決定するもので、診断と治療の 2 つの要素を有している。例えば、「葛根湯の証」は適度に発熱があり、項から背中にかけて強ばり、汗がなく悪風（暖かくしていれば別に異常を感じず、着物を脱いだり風の吹く所に出た時だけ寒気を感じる場合）のあるもので、脈は浮にして力がある状態である。

この症状はインフルエンザウイルスに感染した初期の状態が当てはまり、葛根湯はこのような時に服用すれば症状が改善される。寺澤は「証」とは患者が現時点で現している症状を気血水、陰陽、虚実、寒熱、表裏、五臓、六病位などの基本概念を通して認識し、病態の特異性を示す症候をとらえた結果を総合して得られる診断であり、治療の指示であると定義している¹⁾。「証」はすなわち漢方薬に対する生体の応答能を示しており、環境因子、体質、遺伝的素因などにより影響されていることが考えられる。

漢方薬というと慢性疾患のための薬と考えられがちであるが、感染症は漢方が比較的得意とする疾患の 1 つである。3 世紀初めの後漢末期に張仲景により書かれたとされる「傷寒論」は、急性熱性病の症候と漢方による治療法を経過に従って述べたもので、病態を陰陽によって相対的に認識し、さらに病気の経過を追って生体の抗病反応を 6 つの段階（六病位）に分け、適用される漢方薬を説明している。一方、慢性疾患の概念としては生体の異常を説明する 3 つの生理的因子を気、血、水とし、生命の基本である「気」、体の微調整に関与する「血」、体液の調節に関わる「水」について、これらの偏りや足りなくなった状態を病態としてとらえ、これを元に戻す働きのある漢方薬が定められている。この他、体質が強壯な者を「実証」、虚弱な者を「虚証」としてとらえ、漢方薬が使い分けられている。病気の原因として遺伝要因に環境要因が加わり、これに気血水の概念が加わり、その表現系として「証」が現れることが漢方医学では考えら

れる。漢方医学のこのような考え方は、今日考えられているテーラーメイド医療の考えと極めて類似していることが山村により指摘されている²⁾。漢方薬は生体の恒常性の調節作用を特徴としており、特に神経系、免疫系、内分泌系等の生体システムのバランスの異常を病気としてとらえ、これらを正常に戻す働きが知られている。これらは気血水の異常の調節作用とも一部類似した作用としてとらえられるが、神経系の異常としての神経性疾患や痴呆、免疫系の異常としての免疫不全やアレルギー、内分泌系の異常としての不定愁訴や更年期障害など、これらのシステムの異常の修復に漢方薬が比較的適しているといえる。

漢方薬は複数の生薬が配合された処方として用いられることから、構成生薬に由来する複数成分を併せて1つの薬物として用いており、成分間で相乗作用や相加作用、拮抗作用などの複合作用がしばしばおこっていることが知られていることから、相互作用をうまく利用した多成分系の薬物といえる。多成分系に基づく漢方薬は多成分であるがゆえに複数の作用点に働き、生体の複雑な症状を改善していると考えられる。漢方薬の作用に関わるすべての成分を明らかにすることは極めて困難ではあり、また1つの活性成分で漢方処方の作用のすべてを語ることは不可能である。しかしながら、漢方薬の薬効機序を理解し、その品質管理のためにも、1つでも活性成分を明らかにしていくことは重要である。さらに本来の漢方薬の作用とは異なるが、活性成分が新たな創薬へのシーズとなる可能性も残されている。

II. 感染症と漢方薬

現代医療では細菌感染症の治療に抗生物質を、またウイルス疾患を中心とする予防にはワクチンが一般に用いられている。これに対し一部の漢方薬には宿主側の生体防御能を高めることによる感染防御作用が知られており、加えて一部の生薬に抗微生物作用も認められることから、漢方薬はこれらの作用を併せもつことも考えられる。しかしながら、一般に生薬の抗菌作用は抗生物質に比べるとかなり劣る。一方で風邪の漢方治療を現代医学的治療と比較すると、解熱効果は現代医学によるほうが優れているものの、体力の低下した虚証の風邪治療には漢方のほうが優れており、治療の仕方も比較的自然といえる。また風邪の後期症状の治療や予防効果も漢方のほうが優れており、薬による胃腸障害や副作用も漢方は現代医学に比べ少ない。このように漢方薬は特に高齢者や慢性疾患により、抗生物質が使いにくい患者に対し、感染症の重症化を防ぐ目的での使用に適しているように思われる。

1. 葛根湯の抗感染症作用

葛根湯は葛根、大棗、麻黄、桂枝、芍薬、甘草、生姜の7種類の生薬が配合された処方であり、比較的強壯な体質の人が感冒のような熱性病にかかり、悪寒、発熱、

Table 1. Component herbs of Hochu-ekki-to (TJ-41)

Herbs	Amount (g)
Astragali Radix	4.0
Ginseng Radix	4.0
Bupleuri Radix	2.0
Auranti Nobilis Pericarpium	2.0
Cimicifugae Rhizoma	1.0
Atractylodis Lanceae Rhizoma	4.0
Angelicae Radix	3.0
Zizyphi Fructus	2.0
Glycyrrhizae Radix	1.5
Zingiberis Rhizoma	0.5
per day	24.0

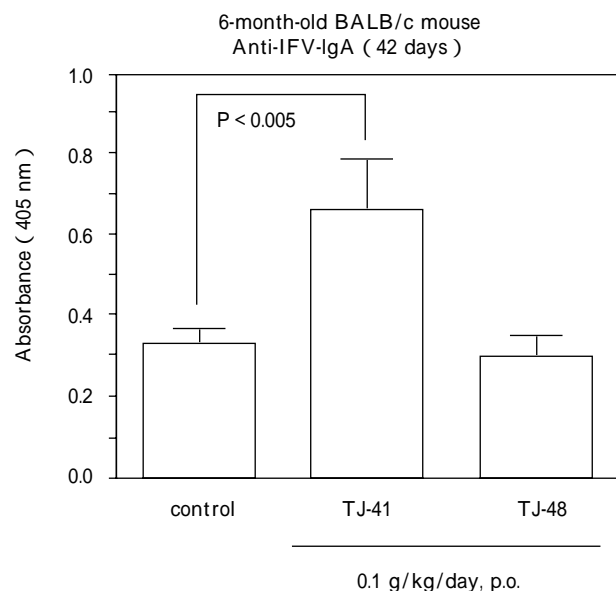


Fig. 1. Effect of Kampo medicines, Hochu-ekki-to (TJ-41) and Juzen-taiho-to (TJ-48) on production of antiinfluenza viral antibody in nasal cavity by secondary immunization of intranasally administered influenza vaccine.

頭痛、項背部のこわばりなどを訴え、自然発汗のない状態に用いられる。葛根湯にはインフルエンザウイルスに対する直接的な増殖抑制効果は認められず、またマウスのインフルエンザウイルス感染に対しても鼻腔や肺中のウイルス価を減少できない^{3,4)}。しかしながら、マウスにインフルエンザウイルスを感染後、葛根湯を経口投与すると解熱効果や肺炎の改善効果、体重減少の早期回復、死亡率の低下などの治療効果が認められる³⁾。インフルエンザウイルスをマウスに経鼻感染させると血清中のインターフェロン(IFN)が上昇し、次いでIL-1 α が上昇、脳内シクロオキシゲナーゼ活性の上昇と続き、結果としてプロスタグランジン E₂が上昇し発熱する。アスピリン

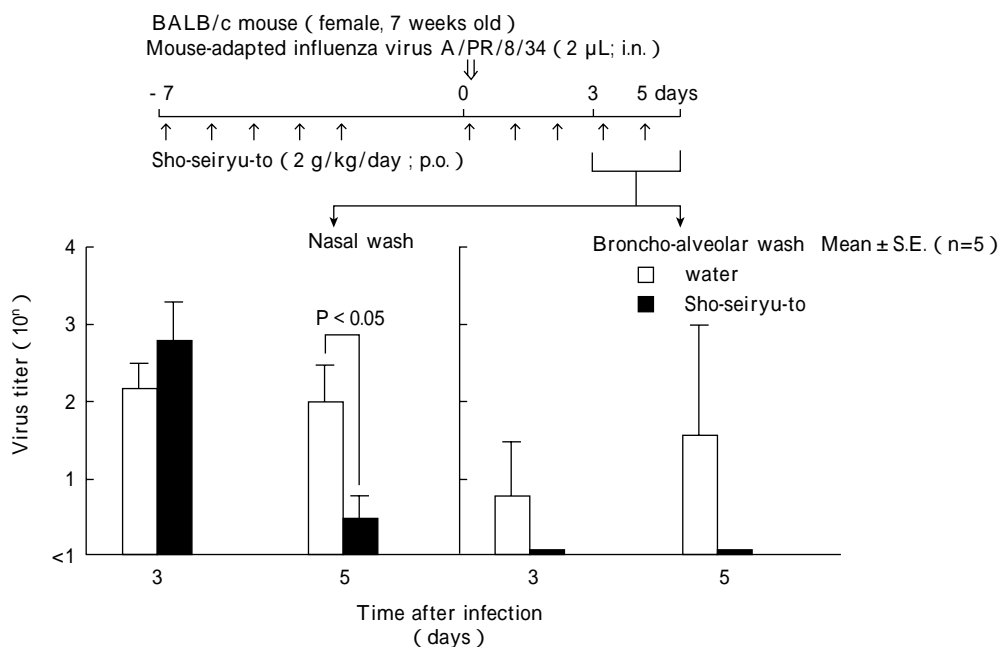


Fig. 2. Effect of Sho-seiryu-to against infection of influenza virus A/PR/8/34 (H1N1)

がシクロオキシゲナーゼを阻害するのに対し、葛根湯はIFNにより誘導されるIL-1 α の産生を抑制することにより、解熱効果を現すことを白木らは明らかにしている³⁾。すなわち葛根湯によってIL-1 α の産生が抑制されると肺内のウイルス量には影響しないが、肺炎を軽症化し解熱効果や体重減少の抑制が現れると考えられている。葛根湯の構成生薬中、桂枝にマウスに対する解熱作用が認められ、さらにIL-1 α 抑制作用を指標にacetic acid cinnamylester, cinnamic acid ethylester, 4-allylanisole, 7-hydroxycoumarinが活性物質として単離されている⁵⁾。葛根湯はマクロファージの異物排除能を亢進させるとともに、活性化マクロファージを介して細胞性免疫にも影響を及ぼすことが知られている⁶⁾。

2. 補中益気湯の抗感染症作用

十全大補湯とともに代表的な補剤の1つである補中益気湯は10種の構成生薬 (Table 1) から成っており、術後、病後、産後、慢性疾患による消耗、疲労の蓄積、夏痩せなどで衰弱した人の全身倦怠感、食欲不振の回復、体力の増強などに用いられている。十全大補湯が貧血などにも用いられるのに対し、補中益気湯は風邪が長引いた時、虚弱な人が風邪を引いた時の微熱、咳、寝汗、動悸などの症状の改善ならびにその体質の改善などに用いられている。このことから補中益気湯には気道粘膜系に対する調節作用が推定される。以下に補中益気湯の抗感染症作用を示す。

1) 気道粘膜免疫系調節作用

漢方薬に粘膜免疫系の賦活化物質が含まれていると、その経口投与により腸管免疫系が活性化され、次いで共通粘膜免疫機構を介して鼻咽頭関連リンパ組織や気管支

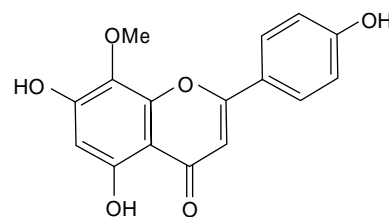


Fig. 3. Structure of 5,7,4'-Trihydroxy-8-methoxyflavone (F36)

関連リンパ組織、泌尿生殖器関連リンパ組織が活性化され、これらの粘膜局所でIgA産生などが増強されることにより、呼吸器感染症や内因性感染症などが予防・治療されることが期待される。そこで、筆者らのグループで補中益気湯の気道粘膜免疫系に対する作用について、インフルエンザワクチンのマウスへの経鼻接種による、粘膜局所での抗体産生に対する増強効果を調べることにより検討した⁷⁾。すなわち、7週齢または6カ月齢のBALB/cマウスにインフルエンザワクチン接種の7日前より補中益気湯を0.1 g/kgの用量で連日経口投与し、ワクチンの2次接種の2週間後の鼻腔洗液中の抗ウイルスIgA抗体価を比較した。その結果、6カ月齢のマウスで、補中益気湯の投与によりIgA抗体価の有意な上昇が認められたが、十全大補湯投与群ではこの効果は認められなかった (Fig. 1)。同様に経鼻接種インフルエンザワクチンの2次免疫後の血中抗インフルエンザウイルス抗体の産生は、補中益気湯の投与により、若年、加齢の両マウスでIgG抗体産生を有意に上昇していた。しかしながら、十全大補湯にはこの効果は認められなかった。次に補中

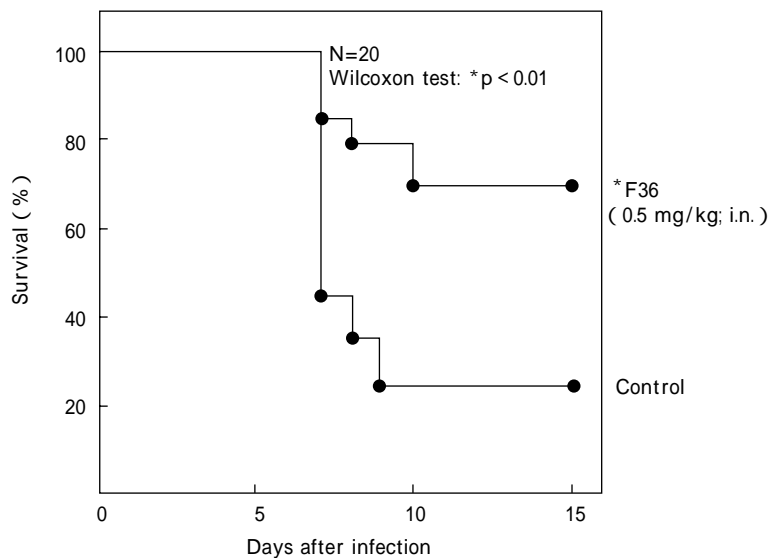


Fig. 4. Effect of F36 on the survival of mice infected with mouse-adapted influenza virus A/PR/8/34.

益気湯による抗ウイルス抗体産生上昇効果が腸管免疫系を介したものであるかを確認するために、腸管免疫系を破壊させるメトトレキセートで処理したところ、補中益気湯の抗体産生上昇効果は消失したことから、この上昇効果に腸管免疫系が関与していることが示唆された。これらの結果から補中益気湯はリンパ球のホーミングなどにより腸管免疫系を介して上気道粘膜免疫系を活性化し、鼻腔で抗ウイルス IgA 抗体産生を増強し、さらに全身免疫系に働き血中抗体の産生を増強させることが推定された。これに対し、同じ補剤の十全大補湯は腸管免疫系は活性化するものの、上気道粘膜免疫系は活性化できないことから、これらの結果は補中益気湯と十全大補湯の臨床適用の相違を説明できるものと考えられる。

2) インフルエンザウイルス感染に対する作用

Mori らもマウスのインフルエンザウイルス感染について検討し、補中益気湯の投与によりウイルス感染による死亡率が有意に改善されること、肺ウイルス価が低下し、肺の炎症の度合いが抑えられることを報告している⁸⁾。

3) MRSA 感染に対する効果

北原は意識障害例の MRSA 保菌者 48 例中 45 例 (93.8%) で補中益気湯の投与後、2~25 週の間 MRSA が陰性化したことを報告している⁹⁾。杉山と北村は強い呼吸不全状態にあるびまん性汎細気管支炎 (DPB) 患者に対し、補中益気湯を投与し有効であったことを報告している¹⁰⁾。また杉山と北村は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者に対し補助療法として冬季の感冒予防、体重減少改善を目標に補中益気湯を長期投与し、非服用群に比べ補中益気湯服用群で感冒の罹患回数が有意に減少していること、COPD 患者のみで比較しても同様の傾

向が認められ、自覚症状もほぼ改善されていることを報告している¹¹⁾。また、体重減少のみられた症例で補中益気湯投与により体重の増加が認められたことから、補中益気湯は COPD 患者の補助的治療法として QOL 改善に有効である可能性が示されている。

Ito らは脳血管障害で寝たきりの患者に対する補中益気湯の影響について検討し、vancomycin や minocycline でコントロールできない患者の MRSA 感染に対し、補中益気湯を投与することにより、5 例で 16 日から 44 日後に MRSA が陰性化したことを報告している¹²⁾。Nishida も尿路感染に対する補中益気湯の影響を検討し、コントロール群に比べ補中益気湯投与群で 8 週から 12 週後に有意に菌量が減少し、併せて予後判定栄養指数も上昇したことを報告している¹³⁾。

4) *Helicobacter pylori* 感染に対する効果

マウスへの *H. pylori* の感染実験で amoxicillin (AMPC) または clarithromycin (CAM) と併用または単独で補中益気湯を経口投与したところ、補中益気湯と CAM の併用で CAM 感受性菌の生菌数を有意に低下させた。一方、CAM 耐性 *H. pylori* 菌 CPY2052 感染に対しては補中益気湯単独または補中益気湯と AMPC の併用群で生菌数の有意な低下が観察されている¹⁴⁾。

3. 小青竜湯の抗感染症作用

小青竜湯は、半夏、麻黄、桂枝、芍薬、五味子、細辛、甘草、乾姜の 8 種類の生薬から構成される漢方処方であり、気管支炎、気管支喘息、感冒、アレルギー性鼻炎などの水毒傾向のある症状に適用されている。筆者の研究グループでは、漢方薬の抗インフルエンザウイルス活性について葛根湯や小青竜湯を対象に比較検討した⁴⁾。すなわち、漢方薬をマウスに経口投与後、A 型 (H1N1 亜型)

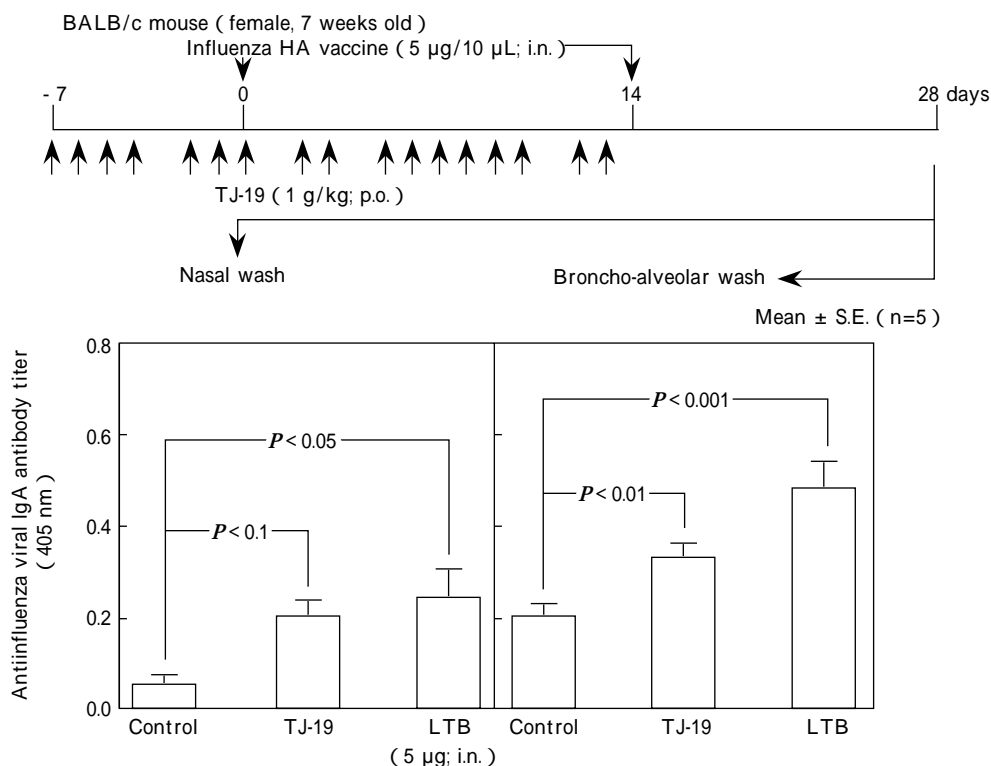


Fig. 5. Effect of Sho-seiryu-to (TJ-19) on production of antiviral antibody for secondary nasal inoculation of influenza HA vaccine in mice.

のインフルエンザウイルスを感染させ、鼻腔や肺洗液中のウイルス量を測定した結果、小青竜湯に有意な抗ウイルス活性が認められたが (Fig. 2), この作用は葛根湯では認められなかった。小青竜湯は A 型の H3N2 亜型ウイルスや B 型ウイルスの感染に対してもウイルス価を有意に減少させたことから、ウイルスの型を越えて抗インフルエンザウイルス活性を示すことが明らかとなった。さらに小青竜湯の抗インフルエンザウイルス活性は、ウイルス抗原に特異的な IgA 抗体価を上昇させることが示された。小青竜湯の抗インフルエンザウイルス活性が感染前の投与で認められ、ウイルス感染後の投与ではまったく効果がみられなかったことから、小青竜湯の効果は当初予防的なものと考えられた。しかしながら、ほとんどの患者はインフルエンザに対する感染歴や予防接種歴を有していると思われることから、ごく弱くインフルエンザウイルスを感染させ、完全な治癒後に感染力の強いウイルスを再度感染させ、その後に小青竜湯を投与したところ、鼻腔洗液や肺の洗液中のウイルス価の減少が観察された¹⁵⁾。これらの結果から、インフルエンザウイルスの感染歴があれば、小青竜湯は感染後の投与でも効果を示すことが明らかとなった。小青竜湯の抗インフルエンザウイルス活性の作用機序を解析するため、小青竜湯の経口投与後のインフルエンザウイルス感染マウスの、鼻腔領域リンパ球と腸管パイエル板由来のリンパ球について、ウイルスの HA 抗原に特異的な IgA 抗体の

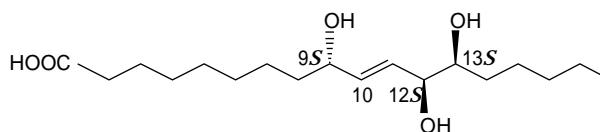


Fig. 6. Structure of Pinellic acid.

産生を ELISPOT 法を用いて検討した¹⁶⁾。その結果、小青竜湯の投与により鼻腔領域リンパ球でのみ、HA 抗原特異抗体の分泌細胞を増加させることが示された。一方、小青竜湯は腸管パイエル板由来のリンパ球の T 細胞を活性化するが、鼻腔領域リンパ球は活性化しなかった。以上より小青竜湯は、パイエル板のリンパ球の T 細胞活性化を経て鼻腔領域リンパ球の IgA 抗体産生を促進することにより、鼻腔において抗インフルエンザウイルス活性を示すことが推定された。

小青竜湯は臨床において気管支喘息の治療に用いられることが多いが、喘息の患者はインフルエンザウイルス感染におけるハイリスクグループに含まれる。そこで卵白アルブミンで感作することにより、好酸球数と IgE 値が上昇した喘息モデルマウスを作製し、小青竜湯の抗インフルエンザウイルス活性について検討した¹⁶⁾。その結果、小青竜湯は、喘息モデルマウスにおいても鼻腔洗液と肺洗液中のウイルス量を減少させることが確かめられた。小青竜湯は、このように喘息の患者のインフルエン

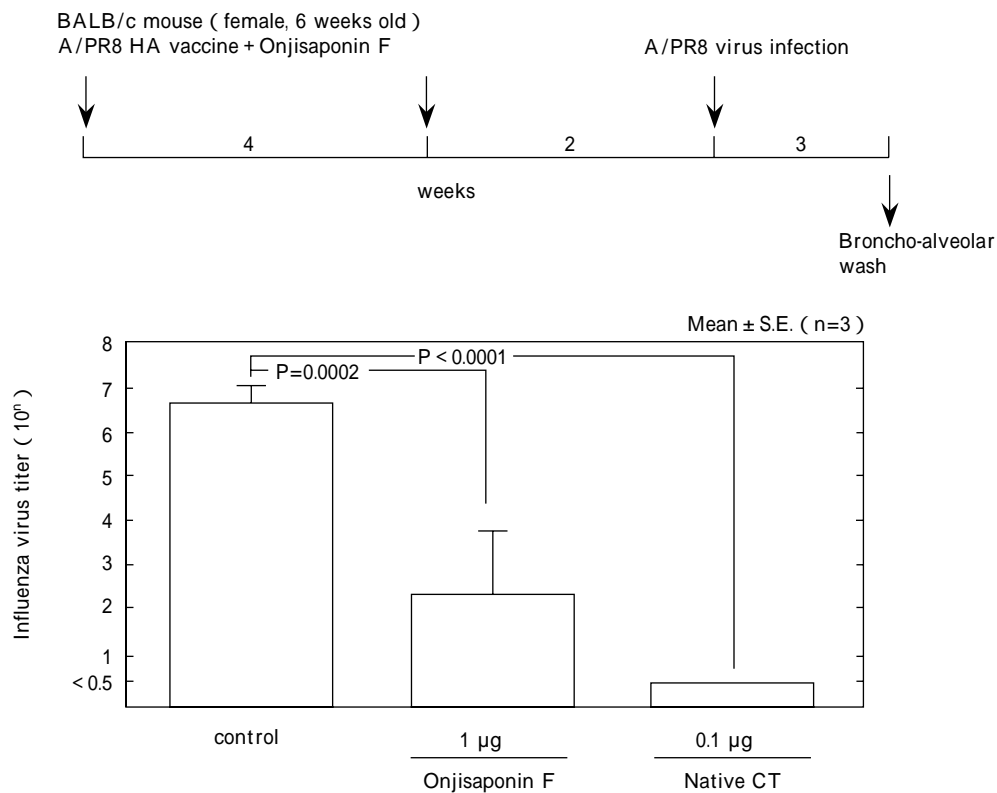


Fig. 7. Protection against influenza virus infection by intranasal administration of HA vaccine and onjisaponin F.

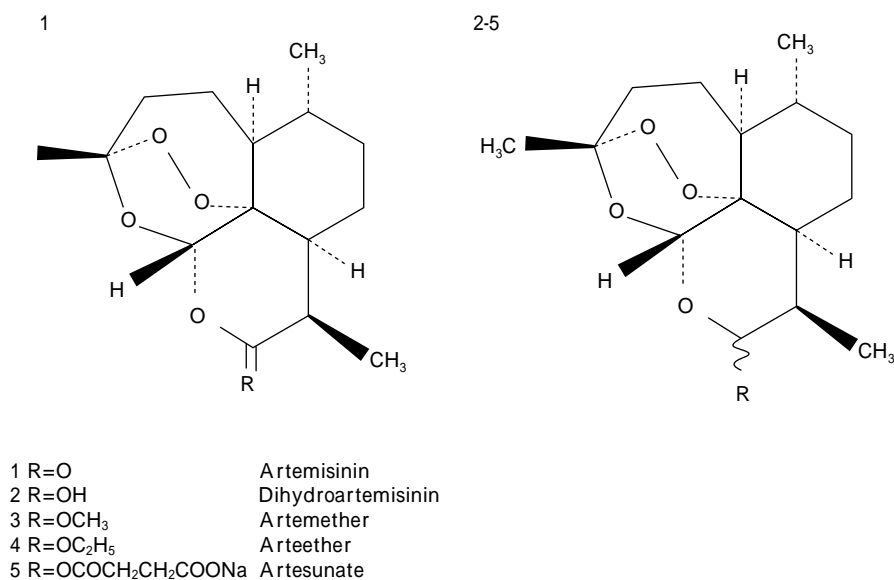


Fig. 8. Structures of Artemisinin and related substances.

ザウイルス感染に対しても有効であることが示唆された。小青竜湯は麻黄を含む処方であるため、心疾患のある患者や高齢の患者に対しては、その使用に際し注意しなければならない。小青竜湯は表証の患者に用いられるが、同様の水毒症状で裏証の患者に用いられる苓甘姜味

辛夏仁湯は、麻黄を含まない処方であるが、小青竜湯と同様、抗インフルエンザウイルス活性を有することを筆者らは見出している¹⁷⁾。このことから、心疾患のある患者や高齢者のインフルエンザウイルス感染には、苓甘姜味辛夏仁湯が予防と治療のために適していると考えられ

る。

4. 和漢薬からの抗感染症薬探索の試み

1) 抗インフルエンザウイルス物質

インフルエンザウイルス表面にはレセプターと結合するヘマグルチニンとノイラミニダーゼが存在する。インフルエンザウイルスの宿主細胞への感染は、ヘマグルチニンが細胞表面のレセプターのシアル酸を認識して結合することにより開始されるが、細胞内でウイルスの増殖・複製がおこった後、ウイルスが感染細胞から出芽により遊離することが知られている。このウイルスの出芽の際にノイラミニダーゼは、ウイルスのヘマグルチニンを介して結合したレセプターからシアル酸を切断し、ウイルスの遊離を容易にする働きをしていると考えられている。筆者らは漢方薬に配合される生薬のエキス中からインフルエンザウイルスノイラミニダーゼの阻害物質を探索し、生薬「黄芩」のフラボノイドに阻害活性を見出した。そこで黄芩の起源植物であるコガネバナを含む *Scutellaria* 属植物由来のフラボノイド、およびその誘導体 134 種についてインフルエンザウイルスノイラミニダーゼ阻害活性を検討し、黄芩由来の F36 (5,7,4-trihydroxy-8-methoxyflavone) (Fig. 3) に高い活性を認められた¹⁸⁾。F36 はマウス肝ノイラミニダーゼに対しては低い阻害活性を示し、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼを選択的に強く阻害した¹⁹⁾。F36 はマウスを用いた感染実験で、0.5 mg/kg の用量を 1 回経鼻投与した時、マウス肺中の残存ウイルス量を著しく低下させ、この作用は既存薬のアマンタジンより強いものであった²⁰⁾。マウスの生存率を指標とした感染実験では 15 日後の生存率が約 25% であったのに対し、F36 を 1 回経鼻投与 (0.5 mg/kg) することにより約 70% のマウスの生存が確認された (Fig. 4)²⁰⁾。F36 の抗ウイルス活性はウイルスのリソソーム膜との融合段階と、新たに形成されたウイルスの出芽の段階を阻害することによることも明らかとなった²¹⁾。F36 の発見よりわずかに遅れて発表された抗インフルエンザウイルス薬のザナミビルはシアル酸類縁体のウイルスノイラミニダーゼ阻害薬として開発されたものですでに実用化されている²²⁾。

5. ワクチンのアジュバント物質の探索

現行のインフルエンザワクチンは皮下接種であることから、血中に IgG 抗体が産生されるが感染防御効果は弱い。これに対し、経鼻接種が可能なワクチンは鼻粘膜や肺などの局所で IgA 抗体が誘導されることから感染防御効果が期待できる。しかしながら、経鼻接種の場合には免疫原性が低いことから、アジュバントの利用が必要となる。小青竜湯の気道免疫系に対するアジュバント作用を検討するために、マウスに抗原としてインフルエンザワクチンを経鼻接種し、抗原特異的な抗体価を測定したところ、小青竜湯の経口投与により 1 次接種後に血清中の抗インフルエンザウイルス IgG 抗体価が上昇した。さ

らにワクチンの 2 次経鼻接種から 2 週間後の鼻腔および肺洗液中で、小青竜湯の投与によりインフルエンザ抗原特異的 IgA 抗体の著しい上昇が認められた (Fig. 5)⁵⁾。経鼻接種インフルエンザワクチンに対する小青竜湯のアジュバント効果に、構成生薬のいずれが重要であるか検討したところ、半夏に強い活性を認め、さらにその活性本体がピネリン酸であることが明らかになった²³⁾。ピネリン酸の 9, 12, 13 位の不斉炭素の絶対構造については、8 種の立体異性体をすべて合成することにより半夏に含まれるピネリン酸が 9*S*, 12*S*, 13*S*-Trihydroxy-10*E*-octadecenoic acid (Fig. 6) であると決定された²⁴⁾。精製ピネリン酸の 1 μg をマウスに経口投与することで、鼻腔中に抗原特異的な IgA 抗体の産生が強く誘導されることから、経鼻ワクチンに対する経口アジュバントとして開発が期待される。経鼻接種ワクチンに対し経鼻で用いることのできるアジュバント活性物質についても常用和漢薬を中心に探索が行われ、ヒメハギ科の生薬、遠志に強い活性が認められ、その活性本体がオンジサポニンであることが明らかにされた²⁵⁾。オンジサポニン F はインフルエンザワクチンとともに 2 度経鼻接種することにより鼻腔中の抗インフルエンザ IgA 抗体を上昇させ、さらに肺中のウイルス価を低下させることが確認されたことから (Fig. 7)、ワクチンに対する経鼻アジュバントとしての開発が期待される。

6. 抗マラリア薬、抗 SARS 薬

漢方薬で用いられる青蒿から強力な抗マラリア活性を有する青蒿素 (チンハオスー) ともよばれるアルテミシニンおよび関連化合物が見出され (Fig. 8)、すでに臨床で用いられている²⁶⁾。最近、アルテミシニンの標的が、マラリア原虫の筋小胞体カルシウムポンプ ATP アーゼ (SERCA) であり、アルテミシニンが鉄により活性化された後、食胞の外側の SERCA を特異的に阻害することにより作用が現れることが明らかにされている²⁷⁾。重症急性呼吸器症候群 (SARS) ウイルスに対しても種々の抗ウイルス薬の効果が検討されており、その中で甘草のグリチルリチンがウイルスの吸着過程および吸着後に作用させた時に有効であることが報告されている²⁸⁾。

III. おわりに

古来より「漢方薬は末病を治す」といわれている。病気といえるかどうかという初期の時点で漢方薬を用いることで、癌、感染症、リウマチ、糖尿病などの難病の発病を抑えたり進行を止めるもので、予防医学への貢献が大きく期待されている。また、一般に漢方薬は副作用も低いことから、高齢者の特に全身症状の改善に適しており、感染症の重症化を防ぐうえでの役割が期待される。

文 献

- 1) 寺澤捷年：漢方における証の概念。漢方薬理学(高木敬次郎, 木村正康 編), p. 69~74, 南山堂, 東京, 1997
- 2) 山村研一：ゲノム医学および創薬における遺伝子改

- 変マウスの位置づけ。和漢医薬学雑誌 20: 34, 2003
- 3) 白木公康: インフルエンザ治療のための漢方薬の作用機構 葛根湯の作用機序。医学のあゆみ 202: 414 ~ 422, 2002
 - 4) Nagai T, Yamada H: *In vivo* anti-influenza virus activity of Kampo (Japanese herbal) medicine 'Sho-Seiryu-To' and its mode of action. *Int J Immunopharmacol* 16: 605 ~ 613, 1994
 - 5) Kurokawa M, Kumeda C A, Yamamura J, et al: Antipyretic activity of cinnamyl derivatives and related compounds in influenza virus-infected mice. *Eur J Pharmacol* 348: 45 ~ 51, 1995
 - 6) Matsuda H, Moriura T, Kubo M: Pharmacological study on kanpo-hozai. III. Effect of Kakkon-to on immune responses. *J Med Pharm Soc WAKAN-YAKU* 7: 35 ~ 45, 1990
 - 7) 清原寛章, 宗形佳織, 永井隆之, 他: 十全大補湯および補中益気湯の薬効の比較 上気道粘膜免疫系に対する作用について。和漢医薬雑誌 19: 114, 2002
 - 8) Mori K, Kido T, Daikuhara H, et al: Effect of Hochu-ekki-to (TJ-41) a Japanese herbal medicine, on the survival of mice infected with influenza virus. *Antiviral Res* 44: 103 ~ 111, 1999
 - 9) 北原正和: 漢方医学と臨床検査 MRSA と補剤 臨床の立場から。臨床検査 47: 373 ~ 377, 2003
 - 10) 杉山幸比古, 北村 諭: びまん性汎細気管支炎 (DPB) に対する補中益気湯の効果。漢方と免疫・アレルギー 6: 125 ~ 132, 1992
 - 11) 杉山幸比古, 北村 諭: COPD に対する漢方補剤・補中益気湯の効果。日本胸部臨床 56: 105 ~ 109, 1997
 - 12) Ito T, Ito H, Kikuchi T: Five cases of MRSA-infected patients with cerebrovascular disorder and in a bedridden condition, for whom Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang (Hochu-ekki-to) was useful. *Am J Chinese Med* 28: 401 ~ 408, 2000
 - 13) Nishida S: Effect of Hochu-ekki-to on asymptomatic MRSA bacteriuria. *J Infect Chemother* 9: 58 ~ 61, 2003
 - 14) Yan X, Kita M, Minami M, et al: Antibacterial effect of Kampo herbal formulation Hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang) on *Helicobacter pylori* infection in mice. *Microbiol Immunol* 46: 475 ~ 482, 2002
 - 15) Nagai T, Urata M, Yamada H: *In vivo* anti-influenza virus activity of Kampo (Japanese herbal) medicine ' Sho-seiryu-to ' Effects on aged mice, against subtypes of A viruses and B virus, and therapeutic effect. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 18: 193 ~ 208, 1996
 - 16) Nagai T, Yamada H: *In vivo* anti-influenza virus activity of Kampo (Japanese herbal) medicine ' Sho-seiryu-to ' Stimulation of mucosal immune system and effect on allergic pulmonary inflammation model mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 20: 267 ~ 281, 1998
 - 17) Nagai T, Hanawa T, Yamada H: *In vivo* anti-influenza virus activity of Kampo (Japanese herbal) medicine " Ryo-kan-kyo-mi-shin-ge-nin-to " on allergic pulmonary inflammation model mice. *J Trad Med* 15: 216 ~ 224, 1998
 - 18) Nagai T, Miyaichi Y, Tomimori T, et al: Inhibition of influenza virus sialidase and anti-influenza virus activity by plant flavonoids. *Chem Pharm Bull* 38: 1329 ~ 1332, 1990
 - 19) Nagai T, Miyaichi Y, Tomimori T, et al: Inhibition of mouse liver sialidase by plant flavonoides. *Biochem Biophys Res Commun* 163: 25 ~ 31, 1989
 - 20) Nagai T, Miyaichi Y, Tomimori T, et al: *In vivo* anti-influenza virus activity of plant flavonoids possessing inhibitory activity for influenza virus sialidase. *Antiviral Res* 19: 207 ~ 217, 1992
 - 21) Nagai T, Moriguchi R, Suzuki Y, et al: Mode of action of the anti-influenza virus activity of plant flavonoid, 5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavone, from the roots of *Scutellaria baicalensis*. *Antiviral Res* 26: 11 ~ 25, 1995
 - 22) von Itzstein M, Wu W Y, Kok G B, et al: Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* 363: 418 ~ 423, 1993
 - 23) Nagai T, Kiyohara H, Munakata K, et al: Pinellic acid from the tuber of *Pinelliae ternata* Breitenbach as an effective oral adjuvant for nasal influenza vaccine. *Int Immunopharmacol* 2: 1183 ~ 1193, 2002
 - 24) Sunazuka T, Shirahata T, Yoshida K, et al: Total synthesis of pinellic acid, a potent oral adjuvant for nasal influenza vaccine. Determination of the relative and absolute configuration. *Tetrahedron Lett* 43: 1265 ~ 1268, 2002
 - 25) Nagai T, Suzuki Y, Kiyohara H, et al: Onjisaponins, from the roots of *Polygala tenuifolia* WILLDENOW, as effective adjuvants for nasal influenza and diphtheria-pertussis-tetanus vaccines. *Vaccine* 19: 4824 ~ 4834, 2001
 - 26) 乙黒一彦: マラリア感染症と抗マラリア薬探索研究の最前線。化学と教育 50: 355 ~ 359, 2002
 - 27) Eckstein-Ludwig U, Webb R J, Van Goethem I D A, et al: Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature* 424: 957 ~ 961, 2003
 - 28) Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, et al: Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 361: 2045 ~ 2046, 2003

Kampo medicine and chemotherapy

Haruki Yamada

Kitasato Institute for Life Sciences and Graduate School of Infection Control Sciences,
Kitasato University
Oriental Medicine Research Center, The Kitasato Institute
5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan

Chinese traditional herbal medicine was introduced to Japan through the introduction of Buddhism from China in the 6th century and was established as Kampo (Japanese herbal) medicine during the Edo era after some modification, having a clinical history of more than 2000 years. Because Kampo medicine has often been used for the treatment of disease difficult to cure by orthodox medicine, it plays an important role in a medical treatment in Japan. Kampo medicine has been used as the decoction of the formula which were prescribed by several component herbs. Spray dried granule form was also developed for modern-day therapy. The action of orthodox medicine directs specifically to the nature and functions of a disease, whereas the action of Kampo medicine attempts to harmonize the disturbed pathophysiological condition of the patient (" sho, " clinically) as a whole to eventually equilibrate a normal physiological environment in the system.

Although it has been believed that Kampo medicines is suitable for the treatment of chronic disease, several Kampo medicines have also been used for the treatment of infectious diseases such as typhoid fever which was described in the classical text book, *Shanghanlun*. Kampo medicine has been used separately depending on the progress of infectious disease and the decline of resistance of the body. Kampo medicine is effective for the treatment of several infectious diseases such as viral hepatitis, influenza viral infection, and MRSA and *Helicobacter pylori* infections, proved by basic and clinical studies. Some Kampo medicines show direct action against infected microbes and defensive action through immunostimulation. Kampo medicine is expected to show preventive effects in elderly patients with decreased body action in transition to the serious stage of infectious disease.

Medicinal herbs used in Kampo medicine also have a possibility to develop new antiinfectious agents such as the potent antimalarial drug Artemisinin.