

## 抗酸菌症の抗菌化学療法への生薬・漢方薬の併用の試み

<sup>1</sup>佐野 千晶    <sup>3</sup>清水 利朗    <sup>5</sup>佐藤 勝昌    <sup>6</sup>多田納 豊  
<sup>2,4</sup>富岡 治明

**要旨：**多剤耐性結核や *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症といった難治性抗酸菌症の治療には、既存の抗菌薬の治療効果を側面から増強するような何らかの免疫補助剤を併用していくという方向性が一つの有望な方策として考えられる。ところが、こうした免疫補助剤による免疫増強は得てして過度に及び、生体の恒常性との関係で、かえって過剰なレベルの Treg 細胞の誘導や免疫抑制性サイトカインの発現増強を招いてしまうというリスクも否定できない。抗酸菌感染症の治療にあつては、免疫補助剤の投与が長期に及ぶような場合でも、こうした免疫抑制がかからないような免疫補助剤が好都合である。そのような条件にある程度かなうものとしては、生薬や漢方薬が該当するものと考えられる。本稿では、抗酸菌症治療における抗菌化学療法と生薬や漢方薬を用いる免疫補助療法の有用性について、補中益気湯、人參養榮湯、炙甘草湯、薏苡仁などの漢方薬の単独投与や抗菌薬との併用投与が有効であったとされる臨床例について紹介するとともに、実験的動物モデルを用いての Niubeixiaohe や麻黄附子細辛湯などの漢方薬の抗酸菌症に対する治療効果に関する報告例についても概説し、そうした漢方薬や生薬の薬効について免疫学的なメカニズムとの関連からの考察を試みた。

**キーワード：**抗酸菌症，結核，*Mycobacterium avium complex*，生薬，漢方薬，化学療法

### はじめに

近年、多剤耐性結核や *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症といった難治性抗酸菌症が問題になっている。こうした治療の困難な抗酸菌症の化学療法には、既存のものよりも強力な抗菌薬の開発が急務であるが、新規抗菌薬の開発は遅々としており、デラマニド、バダキリン、プレトマニドなどの新規抗結核薬が認可されているが、いずれにしても first-line drug としての位置付けはなされていない<sup>1)2)</sup>。このような状況下では、既存の抗菌薬の治療効果を側面から増強するような何らかの免疫補助剤を併用していくという方向性がより現実的であろう。こうした免疫補助剤として、近年、活性型ビタミン D<sub>3</sub>、オートファジー誘導剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) などの host-directed therapeutics (HDT) に関する研究が鋭意展開されているが<sup>3)4)</sup>、このような HDT に

よる免疫増強は得てして過度に及び、生体の恒常性との関係もあり、かえって過剰なレベルの Treg 細胞の誘導や IL-10, transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 発現の亢進を招き、ひいては感染菌の排除が未だ不十分なままで、宿主の抗酸菌に対する防御免疫を終息させてしまうというリスクも否定できない。抗酸菌感染症の治療にあつては、こうした免疫補助剤の投与は必然的に長期に及ぶものと考えられるので、長期投与を行った場合でも、このような免疫抑制がかからないような免疫補助剤が好都合である。換言すれば、宿主免疫系の過度な活性化に起因した免疫抑制が起こらない程度のマイルドな細胞性免疫系の持続的な up-regulation を可能にするような薬剤が有望であるということである。そうした宿主の細胞性免疫を長期にわたって緩やかに up-regulate できるというような条件にかなうものとしては、生薬や漢方薬が該当するものと考えられる。生薬・漢方薬は副作用が少なくかつ

<sup>1</sup> 島根大学医学部地域医療支援学講座，<sup>2</sup> 同医学科，<sup>3</sup> 安田女子大学家政学部管理栄養学科，<sup>4</sup> 同教育学部児童教育学科，<sup>5</sup> 神戸女子大学家政学部管理栄養士養成課程，<sup>6</sup> 国際医療福祉大学薬学部薬学科

連絡先：富岡治明，安田女子大学教育学部児童教育学科，〒731-0153 広島県広島市安佐南区安東6-13-1 (E-mail: tomioka@yasuda-u.ac.jp) (Received 3 Apr. 2017/Accepted 29 Aug. 2017)

比較的安価であり抗酸菌症の抗菌化学療法の補助剤として長期投与をするのに適している。本稿では、医学中央雑誌やJ-STAGE検索でヒットしたわが国の邦文での研究報告と、PubMed検索などでヒットした主に外国での研究報告例をベースにして、抗酸菌症治療における抗菌化学療法と生薬・漢方薬を用いる免疫補助療法の有用性について考察したい。

## 1. 生薬・漢方薬による抗酸菌症の免疫補助療法の臨床面での有用性

### I. 結核に対する有効性

各種の Chinese herbal medicine (CHM) の有用性については、最近 Jiangらにより、種々の生薬を免疫補助剤として用いた多剤耐性結核に対する抗菌化学療法との併用効果に関するメタアナリシスの成績が報告されている<sup>9)</sup>。計20報の文献に記載された1,823人の患者についての成績を解析したものであるが、CHM投与を併用した場合には、治療成功率の向上（オッズ比：1.33,  $P < 0.001$ ）、胸部エックス線像の改善（オッズ比：1.32,  $P < 0.001$ ）を認めるが再発率には影響を及ぼさないこと、および特に問題となる副作用はみられないことを明らかにしている。また、Wangらも、ランダム化比較試験に関する30報の文献に記載された3,374人の多剤耐性結核患者について同様な解析を行っているが、CHM投与を併用した場合には、肺病変の消失率、空洞閉鎖率および再発率を指標にしての有効性を認めている<sup>6)</sup>。こうした成績との関連で、Shi・Zhangは2型糖尿病に結核を併発した患者にインスリン投与と標準抗結核薬〔イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB)〕による抗菌化学療法に加えて、気を高め心肺の機能亢進を図るための漢方の処方 (Qi-boosting) と滋養を目的とする漢方の処方 (Yin-nourishing) を行ったところ、喀痰への排菌陰性化、肺病変の軽減化が促進される現象が認められたと報告している<sup>7)</sup>。

### II. MAC症に対する有効性

#### (1) 補中益気湯

最近 Enomotoらが、MAC感染症患者（進展症例）18人について行った準ランダム化比較試験では、急性熱性疾患に用いられる代表的な漢方薬で、特にかぜ症候群の初期症状に有効であり、病後・術後の虚弱体質の改善に有効とされる補中益気湯（人参、黄耆、蒼朮、柴胡、当帰、升麻、陳皮、生姜、大棗、甘草の10生薬より構成：虚弱体質、疲労倦怠感、食欲不振、胃腸機能低下などに有効とされる）を抗MAC抗菌化学療法に24週にわたって併用投与した場合、特に重篤な副作用なしに、非投与対照群にみられた喀痰中の排菌数の増加傾向が抑えられ

ること、エックス線像の改善例が多くみられること、栄養状態の改善も認められることが明らかにされている<sup>8)</sup>。

#### (2) 人参養栄湯、柴陥湯

稲垣により、クラリスロマイシン (CAM) とシプロフロキサシンとの抗菌化学療法と人参養栄湯（地黄、当帰、芍薬、人参、黄耆、甘草、五味子など12生薬より構成：虚弱体質、疲労倦怠感、食欲不振、貧血、精神不安、不眠に有効とされる）の併用がMAC症に有効であり排菌陰性化、胸部エックス線写真の陰影の縮小を認めた症例が報告されている<sup>9)</sup>。なお島田・寺澤は、聖剤総録処方の人参養栄湯（柴胡、桑白皮、桔梗、人参、貝母、甘草、五味子など11生薬より構成：咳嗽、胸痛、発熱盗汗、食欲不振に有効であり、慢性化した呼吸器疾患にも処方されることがある）の単独投与が *Mycobacterium xenopi* 症患者に有効であり、体重増加、喀痰や咳嗽の鎮静化、赤沈値の安定化が得られた症例を報告している<sup>10)</sup>。また引綱・寺澤は、抗菌化学療法が無効に経過していたMAC症患者に柴陥湯（柴胡、黄芩、黄連、栝楼仁、半夏、人参、甘草、生姜、大棗の9生薬より構成：咳嗽や胸痛に有効とされ、気管支炎や肺炎に処方される）を単独投与した症例について報告しているが、炎症反応の低下、赤沈値、貧血の改善が得られている<sup>11)</sup>。

野上らは、二次感染型の肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症の患者の治療で、以前から投与されていたRFP、EB、CAMの投与を中止して、気血両虚の状態の改善に有効な人参養栄湯の投与に切り替えたところ、咳嗽の軽減と全身倦怠感の軽快が得られ、10カ月後には喀痰中の排菌が塗抹・培養とも陰性化したことを報告している<sup>12)</sup>。その後は夏負けや夏痩せに有効な清暑益気湯に処方を変更しているが、全身状態は良好に推移し、排菌傾向の増悪は認められていないという。

#### (3) 炙甘草湯、薏苡仁

栗谷らの最近の報告によると、繰り返す血痰、胸痛、咳嗽を主症状とする肺MAC症患者に、補気と降気作用のある当帰湯エキスを単剤投与したところ胸痛が消失し、次いで補気と清熱作用のある滋陰至宝湯エキスの単剤投与により倦怠感の消失が得られ、その後、不整脈、心臓神経症、動悸、疲労感に有効とされる炙甘草湯（炙甘草、人参、桂皮、阿膠、麦門冬、麻子仁、生姜など9生薬で構成）と清熱排膿、略血、浮腫、化膿、発疹、除痰に有効とされる薏苡仁の併用投与を行ったところ、血痰の速やかな消失がみられたという<sup>13)</sup>。

#### (4) 竹葉石膏湯、四逆湯

柴原・寺澤の症例報告では、それぞれ呼吸器疾患と慢性消耗性疾患に有効とされる竹葉石膏湯および四逆湯をMAC症患者にINH、RFP、カナマイシン (KM) の抗菌薬と併用投与した場合、全身状態の改善、喀痰の排菌陰

性が認められたという<sup>14)</sup>。

### Ⅲ. 漢方薬の薬効発現への免疫増強以外のメカニズムの関わり

その薬効が免疫強化に基づくものではないが、結核治療中の重篤な薬物アレルギーの軽減に生薬・漢方薬を用いた症例が報告されている。例えば小野寺らは、薬剤アレルギーを発症し結核の抗菌化学療法に難渋した糖尿病患者の結核再発例に対するINH, EB, パラアミノサリチル酸, PZAによる治療で、小柴胡湯と補中益気湯の併用投与がⅣ型過敏症反応を主因とする薬剤アレルギーの発症抑制に有効であったと報告している<sup>15)</sup>。さらに諸外国の研究者により、ある種の生薬、例えば黄連<sup>16)</sup>、バンウコン(山奈)<sup>17)</sup>、*Citrullus colocynthis* (ウリ科スイカ属)<sup>18)</sup>、ブタ草の近縁のハーブ<sup>19)</sup>、アフリカで伝承薬として使われているハーブ類<sup>20)</sup>、アロエやセイヨウオトギリ<sup>21)</sup>などが、結核菌や *Mycobacterium ulcerans* に対して若干の抗菌活性を有していることが報告されている。また、キク科植物の *Leysera gnaphalodes* やフジウツギ科の *Buddleja saligna* にもMAC, *Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium scrofulaceum* などの抗酸菌に対する抗菌作用が報告されており、これらの植物のオレアノール酸(トリテルペンの一種で連鎖球菌に対する抗菌力やアンチエイジング活性を有する)やウルソール酸(トリテルペンの一種でSTAT3阻害活性を有する)が抗酸菌に対する抗菌活性の本体であると同定されている<sup>22)</sup>。従って、これらの生薬・ハーブ類には、結核菌をはじめとする抗酸菌に対する直接の抗菌作用もまたある程度期待できるかもしれない。

## 2. 生薬・漢方薬が宿主感染抵抗性を増強するメカニズム

以上のごとく、ある種の生薬・漢方薬には、抗酸菌症の治療に免疫補助剤として用いた場合、ある程度の有用性が期待できそうである。では、その薬効発現のメカニズムとはどのようなものであろうか。以下に、PubMed検索でヒットした特に基礎研究領域の文献の成績をベースに、著者らが島根大学微生物免疫学教室在任中に得た成績も加味して考察してみたい。

### I. 実験的抗酸菌感染症に対する生薬・漢方薬の治療効果と免疫増強作用

生薬・漢方薬の抗酸菌症に対する免疫補助療法についての動物モデルを用いた検討例としては、以下のごとく結核症、MAC症に対する治療効果に関する報告が散見される。供試漢方薬にはある程度の宿主感染抵抗性増強作用が認められているが、そのメカニズムとしては漢方薬による免疫強化作用の関わりが大きいとする報告例が

多い。

#### (1) Niubeixiaohe

まず、諸外国の文献を検索してみると、Liangらが、Niubeixiaoheという中国の漢方薬を実験的マウス結核症モデルに供試して治療効果を検討している<sup>23)</sup>。Niubeixiaoheは、貝母(ユリ科:効用は水分代謝障害)、十葉(ドクダミ科:利尿, 排膿)、白芨(シラン科:止血, 排膿)、桔梗根(キキョウ科:去痰, 排膿)などの7種の生薬からなるが、中国では、中医により伝統的に結核治療に用いられている<sup>23)</sup>。Niubeixiaoheの水抽出画分、エタノール抽出画分について治療効果をみてみると、感染マウスの脾臓での結核菌の増殖が軽度抑制されたが(0.4~0.7 log unitsの低下)、他方、肺での結核菌増殖については有意なレベルの抑制を認めなかったと報告している。また、病理組織像でもこの傾向が確かめられたとしている<sup>23)</sup>。従って、抗菌化学療法には遠く及ばないものの、この漢方処方にはある程度の結核治療効果が期待できそうである。

#### (2) 麻黄附子細辛湯, 薏苡仁

MAC感染症の難治性には、本菌の諸種抗菌剤に対する耐性や宿主マクロファージ内での強い生存力などの諸要因に加えて、感染宿主に誘導される免疫抑制性サイトカインカスケードの活性化も一つの要因として関わっている可能性が考えられる<sup>24)</sup>。なかでもIL-10やTGF- $\beta$ は、マクロファージの過度な活性化に伴い恒常性保持のための免疫抑制性サイトカインとして産生される傾向が強い<sup>24)</sup>。従って、感染部位における炎症反応、特に過度な遅延型過敏症反応を抑えることができれば、このようなTh2タイプのサイトカインやマクロファージ不活化サイトカインを中心とする抑制性サイトカインカスケードの活性化への流れを回避することが、ある程度可能になるものと考えられる。著者らは、このような観点から比較的温和な形で宿主免疫系を亢進させると考えられる漢方薬に注目し、麻黄附子細辛湯, 薏苡仁などの各種漢方薬を供試して、実験的マウスMAC感染症モデルでの治療効果、特に抗菌化学療法との併用効果について一連の検討を行った。その結果、新規リファマイシン系抗菌薬リファジル(RLZ)と麻黄附子細辛湯との併用投与によりRLZの治療効果が有意に増強されることを見出している<sup>25)</sup>。麻黄附子細辛湯は抗アレルギー作用または抗炎症作用などを有する麻黄, 附子, 細辛からなる漢方薬であり、その薬効成分としてはエフェドリン, アサリニン, ヒゲナミン(麻黄成分), アコニチン, コリネイン(附子成分)などが知られている。麻黄附子細辛湯の治療効果のメカニズムについて、特にマクロファージ機能への作用を中心に調べたところ、マクロファージのMACに対する抗菌活性が麻黄附子細辛湯処理によって若干増強される

が、この効果は活性酸素ラジカル (RNI) 産生能とは連動しないこと、さらに IL-10 産生能が有意に抑制されるが、TGF- $\beta$  産生能に対する影響はみられないことが明らかになっている<sup>25)</sup>。

次に、ハトムギ抽出成分からなり、抗ウイルス作用、抗炎症作用、抗腫瘍活性などが認められている薏苡仁について同様な検討を行ったところ、麻黄附子細辛湯よりかなり弱く有意とは言えないものの、MAC感染マウスに対する RLZ との併用治療効果や MAC に対する抗菌活性の増強作用が認められた<sup>26)</sup>。なお薏苡仁は、麻黄附子細辛湯と同様にマクロファージの IL-10 産生能を抑制す

るが、TGF- $\beta$  産生能には影響を及ぼさないことが明らかになっている<sup>26)</sup>。

こうした成績から、麻黄附子細辛湯や薏苡仁は、免疫抑制性サイトカインである IL-10 の宿主マクロファージからの産生を阻害することにより、弱いながらもある程度の免疫補助剤としての薬効を示しているものと考えられる。なお著者らは、上述の2種類の漢方薬以外にも補中益気湯やこれと同様な薬効を示すとされる十全大補湯など計28種類の漢方薬を供試して、宿主マクロファージの MAC に対する抗菌活性に及ぼす作用について検討しているが、これらの漢方薬にはマクロファージの抗菌活

**Table** Immunological effects of CHMs and medicinal plants

CHM (active component)	Immunological effects
1. Immuno-stimulatory effects	
(1) Maobushisaishinto (ephedrine, aconitine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potentiation of M<math>\Phi</math> antimicrobial activity against MAC</li> <li>• Down-regulation of M<math>\Phi</math> production of IL-10</li> </ul>
(2) <i>Ranunculus ternati</i> / <i>Sophora flavescens</i> / <i>Prunella vulgaris</i> / <i>Stellera chamaejasme</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Water extract from the four herbs increased serum levels of IFN-<math>\gamma</math> and IL-12 but decreased those of IL-4 and IL-10 in MTB-infected rats.</li> <li>• Induction of Th1-mediated immune response</li> </ul>
(3) Kakkonto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevation of IL-12 levels in the sera of Flu-infected mice</li> <li>• Induction of Th1-mediated immune response via the up-regulation of M<math>\Phi</math> production of TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, and IFN-<math>\gamma</math></li> </ul>
(4) <i>Astragalus</i> (saponin, flavonoid)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potentiation of M<math>\Phi</math> phagocytosis of MTB</li> <li>• Up-regulation of M<math>\Phi</math> production of IL-6, TNF-<math>\alpha</math>, and IL-1<math>\beta</math></li> </ul>
(5) <i>Astragalus</i> polysaccharide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Up-regulation of Th1 and Th17 cell differentiation</li> <li>• Down-regulation of Treg and Th2 cell differentiation</li> <li>• Down-regulation of cellular function of neutrophils, including phagocytic ability and ROS generation</li> </ul>
2. Immuno-suppressive effects	
(1) Turmeric (curcumin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Up-regulation of M2 M<math>\Phi</math> polarization</li> <li>• Suppression of M<math>\Phi</math> production of TNF-<math>\alpha</math> and IL-6 in response to TLR2 signaling</li> <li>• Induction of M<math>\Phi</math> apoptosis and autophagy causing potentiation of anti-MTB activity of M<math>\Phi</math>s*</li> </ul>
(2) <i>Andrographis paniculata</i> (andrographolide)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Down-regulation of M<math>\Phi</math> production of RNI and TNF-<math>\alpha</math></li> </ul>
(3) <i>Artemisia annua</i> (artemisinin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suppression of Th1 and Th17 cell differentiation</li> <li>• Stimulation of Treg cell generation</li> </ul>
(4) <i>Tripterygium wilfordii</i> (triptolide)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Down-regulation of T cell production of IL-2</li> <li>• Suppression of dendritic cell differentiation</li> <li>• Induction of dendritic cell apoptosis via the activation of caspase 3</li> </ul>
(5) <i>Coptis japonica</i> / <i>Phellodendron amurense</i> (berberine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Down-regulation of Th1 and Th17 cell differentiation</li> <li>• Suppression of APC functions including CD80/CD86 expression and IL-6 production</li> </ul>
(6) <i>Piper longum</i> (piperlongumine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Down-regulation of dendritic cell functions in producing proinflammatory cytokines (IL-12, IL-6, and TNF-<math>\alpha</math>)</li> <li>• Suppression of dendritic cell maturation</li> </ul>

Abbreviations CHM: Chinese herbal medicine, M $\Phi$ : macrophage, MAC: *Mycobacterium avium* complex, MTB: *Mycobacterium tuberculosis*, Flu: influenza virus, ROS: reactive oxygen species, TLR: Toll-like receptor, RNI: reactive nitrogen intermediates, APC: antigen presenting cell.

\*Curcumin exhibits immunopotentiating effects under some experimental conditions.

性を up-regulate するような薬効は認められていない<sup>27)</sup>。

### (3) 金鳳花・苦参・夏枯草・沈丁花, 葛根湯, 黄耆

上述の著者らの成績と基本的に同じ傾向の成績が, Luらによる実験的ラット結核モデルでの検討で得られている<sup>28)</sup>。すなわち, 金鳳花 (*Ranunculus ternati*: 腫脹減退作用), 苦参 (*Sophorae flavescens*: 抗炎症, 利尿, 鎮痒作用), 夏枯草 (*Prunella vulgaris*: 利尿, 消炎作用), 沈丁花 (*Stellera chamaejasme*: 抗腫瘍活性) の水抽出エキスを多剤耐性結核菌感染ラットに経口投与した場合, 血液中の IFN- $\gamma$ , IL-12 レベルと末梢血白血球の mRNA 発現の上昇と, IL-4, IL-10 の血中レベルと末梢血白血球の mRNA 発現の低下によって特徴づけられる結核菌感染宿主での Th1 型への免疫偏向, すなわち細胞性免疫への免疫偏向が認められたという<sup>28)</sup>。

付言するに, 以上のような漢方薬投与による細胞性免疫の増強作用は, 葛根湯 (葛根, 大棗, 麻黄, 甘草, 桂皮, 芍薬, 生姜よりなる: 風邪, 頭痛, 蕁麻疹, 炎症に有効とされる) についても報告されている<sup>29)30)</sup>。たとえば Kurokawaらによると, インフルエンザ感染マウスへの葛根湯の経口投与で, 気管支肺胞洗浄液中 (BALF) の IL-12 レベルの上昇に連動して, BALF 中のウイルスレベルの低下と延命効果が得られるという<sup>29)</sup>。また Ishijimaらは, 葛根湯の高分子量多糖体画分でマウスの腹腔滲出マクロファージを処理した場合, マクロファージの TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  産生能が増強するが, この葛根湯の作用発現は TLR4 のアダプター蛋白 MyD88 を介するものであることを見出している<sup>30)</sup>。興味深いことに, マウスへの葛根湯の投与により, 抗原に対する抗体応答の IgM から IgG へのクラススイッチが誘導されたという<sup>30)</sup>。以上のごとく, ある種の生薬・漢方薬には, マクロファージの活性化や Th1 細胞の誘導を介して, 宿主の細胞性免疫を増強するものがあり, そうした作用が抗酸菌感染に対する宿主の抵抗性発現に寄与しているものと考えられる。

黄耆 (マメ科 *Astragalus* 属キバナオウギの根: 主成分はサポニンやフラボノイドなどのポリフェノール成分, 正気を補う補虚薬, 気を補う補気薬で主として体表の水のうっ滞に有効, 止汗, 利尿) については, 以下のような知見が報告されている。まず Xuらの検討では, 黄耆の多糖体 (*Astragalus polysaccharide*) とサポニン (*astragaloside*) には, マウス腹腔マクロファージの結核菌貪食能の増強作用と, 結核菌感染マクロファージからの IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  産生能の増強作用が認められている<sup>31)</sup>。もともと黄耆には, マクロファージの C3b, Fc レセプターの活性化作用に起因した *Candida albicans* 貪食能に対する増強作用や, Toll 様レセプター 4 (TLR4) を介したマクロファージ活性化作用が報告されており<sup>32)</sup>, Xuらの

成績もこの線に沿ったものと考えられる。

## II. 一般細菌による感染症に対する生薬の治療効果と免疫増強作用

最近, Houらが黄耆の多糖体 (APS) の敗血症治療への適用について興味深い報告をしている<sup>33)</sup>。すなわち, 盲腸穿孔によって複数の腸内細菌による敗血症を起こしたマウスに APS (100~400 mg) を腹腔内投与した場合, 敗血症の病態 (体重減少, 腎障害など) が軽減されるが, 免疫学的にみると, こうした薬効は, APS による Th1 細胞や Th17 細胞の誘導亢進に加えて, Treg 細胞や Th2 細胞の誘導抑制に起因しており, 実際に APS 投与により脾臓 T 細胞の IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-17A 産生能の増強と IL-4 産生能の低下および Foxp3 発現の減少が認められるという<sup>33)</sup>。また, *Aeromonas* 感染マウスについての Abuelsaad の検討では, 感染マウスにみられる好中球機能 (貪食能, 活性酸素分子種 (ROS) 産生能) の亢進が, APS 投与でブロックされるとともに APS 投与により腸管組織や胸腺での CD4<sup>+</sup> T 細胞数の増加が誘導されることが明らかになっている<sup>34)</sup>。従って, APS 投与は細菌感染宿主の細胞性免疫を増強させ, Th2 型から Th1, Th17 型への免疫偏向を誘導するとともに, 一方では好中球の関与による過度な炎症反応を抑制する作用を有するものと考えられる。

## III. 免疫細胞の機能発現に及ぼす生薬の制御 (鎮静化) 作用

生薬・漢方薬の種類によっては, 上述の Th1 や Th17 型への免疫偏向を伴う事例とは相対する形の宿主免疫系への作用, すなわち Th1 型から Th2 型への免疫偏向や Treg 細胞を誘導する作用が報告されている。

### (1) 鬱金とその有効成分の免疫制御 (鎮静化) 作用

鬱金 (ショウガ科ハルウコンの根: ポリフェノールであるクルクミンやセスキテルペン, セスキテルペンノールなどを成分とし, 血行障害, 鎮痛鎮静, 健胃作用などを有する生薬) に関しては, 特にその主成分であるクルクミンについてかなり詳しい免疫学的な検討がなされている。Karuppagounderらは, 抗白血病治療薬であるダウノルビシンをラットに投与した場合, ダウノルビシンによる腎毒性の発現に連動して, M1 型マクロファージが誘導されるが, クルクミンはこのマクロファージ分極化を抑制し, 逆に M1 型から M2 型へのマクロファージ分極化を促進することを見出している<sup>35)</sup>。実際に, ダウノルビシンの腎毒性の発現に連動して, 腎組織中の M1 型マクロファージに特異的なサイトカインや蛋白 (TNF- $\alpha$ , IL-6, CD86, COX2 など) の発現増強が認められるが, この現象はクルクミンの投与でブロックされる<sup>35)</sup>。

ところで、マクロファージは状況に適応し、炎症性で殺菌性のM1型マクロファージか、あるいは抗炎症性で組織修復性のM2型マクロファージのいずれかに分極化し(マクロファージの分極化の切り替え)、その機能発現を行っている<sup>36)37)</sup>。従って、上述のKaruppagounderらの成績は<sup>35)</sup>、クルクミンがM2型の方向へのマクロファージ分極化を誘導することによって、組織傷害の改善作用を示している可能性を示唆している。

付言するに、こうしたクルクミンの薬効と同様に、他の漢方薬成分にも抗炎症作用が認められている。Liuらの報告によると、穿心蓮(*Andrographis paniculata*: 風邪や上気道感染症に有効で抗炎症作用を有するキツネノマゴ科の薬草)のジテルペンラクトン成分であるネオアンドログラフォライド(NAGL)をRAW 264.7マウスマクロファージ細胞株に作用させると、マクロファージの呼吸爆発、RNI産生、TNF- $\alpha$ 発現が抑制される<sup>38)</sup>。実際に*in vivo*でも、NAGLをマウスに経口投与した場合、ジメチルベンゼンや酢酸で誘導される炎症がブロックされるという<sup>38)</sup>。さらに、抗酸菌症に対するクルクミンの治療効果との関連では、Baiらの最近の報告が興味深い<sup>39)</sup>。すなわち彼らは、THP-1ヒトマクロファージ細胞株とヒトの肺胞マクロファージを用いた系で、クルクミンにマクロファージ内での結核菌殺菌能の増強作用を見出している。このメカニズムとして、クルクミンによるマクロファージのcaspase 3の活性化を介するアポトーシスとオートファジー誘導のup-regulationが提唱されている<sup>39)</sup>。この報告との関連で、Liらは、TLR2とその下流のJNKの活性化を介してマクロファージにアポトーシスを誘導し、TNF- $\alpha$ 、IL-6の発現増強をもたらす結核菌の19-kDaリポ蛋白の作用発現がクルクミンによって阻害されることを報告しているが<sup>40)</sup>、この結果は上記のBaiらの成績と軌を一にしている。

以上のごとく、鬱金は宿主マクロファージの結核菌に対する殺菌能をup-regulateする活性を有しているが、他方、マクロファージのM1型からM2型への分極化をup-regulateするという作用も有しており、状況によっては感染宿主における過度な細胞性免疫の発現の制御(鎮静化)に寄与しているものと考えられる。

(2) その他の生薬とその有効成分の免疫制御(鎮静化)作用

(i) 黄花蒿: アルテミシニン

アルテミシニンは、ヨモギ科のクソニンジン(*Artemisia annua*: 黄花蒿)から抽出されるセスキテルペンラクトンであり、抗マalaria活性を有することが知られ、古くから漢方薬として使われているが、このアルテミシニンには血管新生、腫瘍細胞の増殖、免疫応答に対する制御作用も知られている。Zhaoらは、アルテミシニン誘導体

であるジヒドロアルテミシニン(DHA)について興味深い成績を報告している<sup>41)</sup>。すなわち、DHAは、T細胞のTCR刺激により誘導される機能亢進には影響を及ぼさないが、増殖性応答に対しては抑制作用を示す<sup>41)</sup>。この場合、DHAによってヘルパーT細胞、特にTh17細胞の分化・活性化が阻害されるが、逆にDHAはTreg細胞の誘導に対しては促進的に働く。従って、黄花蒿の有効成分であるアルテミシニンは、Treg細胞の誘導・活性化を介した形で過剰な免疫反応に対する鎮静化作用を発揮しているものと考えられる。

(ii) 雷公藤: トリプトリド

タイワンクワズル(*Tripterygium wilfordii*)の根を加工した生薬である雷公藤は、関節リウマチ、慢性腎炎、アトピー性皮膚炎などの炎症性疾患に有効とされている。この雷公藤の有効成分であるジテルペントリエポキシド化合物「トリプトリド」は、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、ベーチェット病などの治療に東アジアなどで広く用いられている。このトリプトリドのTh1型免疫反応の鎮静化作用との関連で、トリプトリドはT細胞のIL-2産生を抑制するが、この作用はIL-2遺伝子の転写段階で発現しており、NF- $\kappa$ BとNF-ATの転写因子活性の阻害に起因したものであることが報告されている<sup>42)</sup>。他方、トリプトリドは樹状細胞の分化・成熟に対しても抑制作用を示し、caspase 3の活性化を介して樹状細胞にアポトーシスを誘導することも知られている<sup>43)44)</sup>。さらに、ヒトの単球由来樹状細胞やマウス腹腔マクロファージにトリプトリドを作用させると、C/EBP $\alpha$ 遺伝子の転写の亢進に連動してIL-12やIL-23の発現が抑制されることが報告されており、総じてトリプトリドはTh1、Th17細胞への分極化を抑制する作用が特徴的である<sup>45)</sup>。

(iii) 黄連・黄柏: ベルベリン

黄連(*Coptis japonica*)や黄柏(*Phellodendron amurense*)の主要な有効成分のベンジルイソキノリンアルカロイドの一種であるベルベリンについてのQinらの成績が興味深い<sup>46)</sup>。すなわち、マウスでのmyelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)投与による実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)のモデル系で、供試マウスにベルベリンを投与した場合、EAEの発症とその進展が抑制される。この場合、EAEマウスの脾T細胞のMOG刺激に应答してのTh17細胞やTh1細胞への分化がベルベリン投与によって抑制されるが、Treg細胞の誘導には影響はみられない<sup>46)</sup>。Qinらは別の実験で、ベルベリンはCD11b<sup>+</sup>抗原提示細胞(APC)のNF- $\kappa$ Bの活性化をブロックすることにより、APCの抗原提示補助因子(CD80, CD86)の発現とIL-6産生の低下をきたし、ひいてはナイーブT細胞のMOG抗原認識とその後のTh17細胞への分極化を間接的な形で抑制することを見出している<sup>46)</sup>。いずれに

しても、ベルベリンには、過剰な免疫反応による自己免疫疾患やアレルギーの発症に対して抑制的に作用する薬効が期待できそうである。

(iv) 畢撥：ピペロングミン

畢撥 (*Piper longum*: ナガコショウ) の免疫学的薬効に関しては、Xiaoらが、畢撥から抽出されるピペロングミン (PLM) と呼ばれるアルカロイドがリウマチの予防と治療に有用であるという成績を得ている<sup>47)</sup>。PLMにはもともと抗菌作用、血管拡張作用、動脈硬化抑制活性、散寒作用、止痛作用が知られているが、彼らの検討により、LPS刺激で誘導されるマウスの骨髄由来樹状細胞の成熟がPLMにより抑制されることが明らかにされている<sup>47)</sup>。この場合、樹状細胞の活性化に連動する炎症性サイトカイン (MCP-1, IL-12, IL-6, TNF- $\alpha$  など) の産生増強がPLMによってブロックされるが、興味深いことに、LPS刺激を受けた樹状細胞の細胞内ROSの産生能の増強もPLMによる前処理でブロックされる<sup>47)</sup>。こうした *in vitro* 系で認められたPLMの薬効は、マウスでのコラーゲン誘導関節炎 (CIA) モデル系を用いた *in vivo* 実験でも確かめられており、PLM投与によって、CIA病態の軽減、CIAマウスでの樹状細胞の成熟の抑制、PLMの抗CIA薬効発現に連動した形でのCIAマウスの樹状細胞のROS産生能やCD4<sup>+</sup>T細胞の炎症性サイトカイン産生能の抑制が起こることが確かめられている<sup>47)</sup>。

(v) 穿心蓮：アンドログラフォライド

喘息患者では、ステロイド治療に抵抗性の気道過敏性の発症が問題になることがあるが、Liaoらは、穿心蓮のジテルペンラクトン系の薬効成分であるアンドログラフォライド (AGL) が、ステロイド治療に抵抗性の気道過敏性の治療に有効であると報告している<sup>48)</sup>。彼らは、LPSとIFN- $\gamma$ による刺激に応答してのマクロファージのIL-27発現増強はデキサメタゾン (Dex) の抑制作用に対して抵抗性であるが、AGLによる処理によりDex感受性が回復することを見出している。なおこのAGLの働きは、ステロイド抵抗性の成立に関わるPI3K/Akt, NF- $\kappa$ B, p38 MAPKシグナル伝達経路の活性化に対するAGLのblocking作用に起因していることが明らかになっている<sup>48)</sup>。これは、難治性気道過敏症の生薬・漢方薬による治療の適用を考えるうえで興味深い成績といえる。

以上の知見を総論的にまとめてみると、生薬・漢方薬の抗酸菌感染宿主の免疫応答系への影響は個々の生薬・漢方薬で異なることには疑問をはさむ余地はなさそうであり、抗酸菌症に生薬・漢方薬を免疫補助剤として用いる場合には、そうした見極めが必要であろう。そのためには、種々の生薬・漢方薬に関する今後の検討、特にTh1型・Th17型とTh2型 (あるいはTfh型) への免疫偏

向、M1型とM2型マクロファージの誘導といった側面についての検討が必要になるものと考えられる。今後の研究の展開が望まれるところである。

おわりに

以上、PubMedを中心とする文献検索システムでヒットした諸外国やわが国の研究報告や著者らの成績をベースに、生薬・漢方薬の抗酸菌症の抗菌化学療法との併用投与の有効性について概説したが、抗酸菌症との関連では思いのほか入手できる文献数が少ないというのが正直な感想である。本稿で紹介したように、生薬・漢方薬の抗酸菌症に対する治療効果は、総じて限定的なものであり明瞭なものとは言えないが、ある程度の薬効は期待できるようである。漢方薬はその薬効発現が穏和であり、深刻な副作用もその分少ないという利点があるが、翻って考えてみれば、その分、感染症に対して明確な治療効果は望めないというジレンマを抱えていることは、抗酸菌症への適用の場合に十分に考慮しておく必要がある。

なお、生薬・漢方薬の副作用の一つとして、薬剤性肺障害が知られている。実際に、日本呼吸器学会の薬剤性肺障害の診断・治療の手引きには、小柴胡湯による間質性肺炎等についての詳しい記載がある<sup>49)</sup>。またEnomotoらの総説によると、小柴胡湯や柴苓湯といった黄芩や甘草を含む漢方薬の投与例では、治療開始後3カ月以内での肺炎発症の報告が多いという<sup>50)</sup>。加えて、漢方薬は複数の粗な成分から構成されており、それらの成分は主に肝臓での代謝分解を受けるため、肝障害もまた漢方薬の重要な副作用の一つと考えられる。従って、抗酸菌症患者への漢方薬の投与に際しては、漢方薬は安全性が高いといった既成概念にとらわれることなく、このようなタイプの副作用にも留意する必要がある。

こうした問題点に関連して、生薬・漢方薬も現在広く一般に使われている免疫強化食品やサプリメントと同様に、一方では自然免疫や細胞性免疫を中心とする獲得免疫の増強作用を示しつつも、他方では (状況によっては)、過度な免疫反応を抑制し鎮静化する方向に働き、抗炎症、抗アレルギー、組織傷害の軽減、組織修復の増強に働くような性質が特徴的であるように思われる。本稿では、そうした生薬・漢方薬の薬効の二面性について若干詳しく紹介したところである。ある種の生薬・漢方薬については、薬効発現の免疫学的メカニズムに関して、かなり詳しい基礎研究が進められてはいるが、全体的には基礎研究の質が十分に高いとはいいがたい。今後の研究のさらなる展開に期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

## 文 献

- 1) Tomioka H: New approaches to tuberculosis — novel drugs based on drug targets related to toll-like receptors in macrophages. *Curr Pharm Des.* 2014 ; 20 : 4404–4417.
- 2) Mdluli K, Kaneko T, Upton A: The tuberculosis drug discovery and development pipeline and emerging drug targets. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 ; 5 : pii : a021154.
- 3) Hawn TR, Shah JA, Kalman D: New tricks for old dogs: countering antibiotic resistance in tuberculosis with host-directed therapeutics. *Immunol Rev.* 2015 ; 264 : 344–362.
- 4) Wallis RS, Hafner R: Advancing host-directed therapy for tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2015 ; 15 : 255–263.
- 5) Jiang RH, Xu HB, Fu J: Outcomes of Chinese herb medicine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2015 ; 23 : 544–554.
- 6) Wang M, Guan X, Chi Y, et al.: Chinese herbal medicine as adjuvant treatment to chemotherapy for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): A systematic review of randomised clinical trials. *Tuberculosis (Edinb).* 2015 ; 95 : 364–372.
- 7) Shi G, Zhang L: Effects on type 2 diabetes complicated with pulmonary tuberculosis: regiment of insulin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol versus the regiment plus Qi-boosting and Yin-nourishing decoction of Traditional Chinese Medicine. *J Tradit Chin Med.* 2015 ; 35 : 260–265.
- 8) Enomoto Y, Hagiwara E, Komatsu S, et al.: Pilot quasi-randomized controlled study of herbal medicine Hochuek-kito as an adjunct to conventional treatment for progressed pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *PLoS One.* 2014 ; 9 : e104411.
- 9) 稲垣 譲: 人參養榮湯が有効であった肺非定型抗酸菌症の1症例. *現代東洋医学 (臨増).* 1994 ; 15 : 108–109.
- 10) 島田多佳志, 寺澤捷年: 人參養榮湯 (聖劑総録) が有効であった非定型抗酸菌症の一例. *Current Therapy.* 1997 ; 15 : 509–512.
- 11) 引綱宏彰, 寺澤捷年: 高度の炎症反応が持続する非定型抗酸菌症に柴陷湯が奏功した一例. *Current Therapy.* 1997 ; 15 : 1403–1406.
- 12) 野上達也, 関矢信康, 三瀧忠道, 他: 漢方治療が奏効したと思われる肺 *Mycobacterium fortuitum* 感染症の1例. *結核.* 2006 ; 81 : 525–529.
- 13) 榎谷圭二, 貝沼茂三郎, 久保田正樹, 他: 肺非定型抗酸菌症の繰り返す血痰に炙甘草湯と薏苡仁の併用が奏功した1例. *日東医誌.* 2013 ; 64 : 115–118.
- 14) 柴原直利, 寺澤捷年: 抗生物質と和漢薬治療の併用が有効であった非定型抗酸菌症の1症例. *富山医薬大医誌.* 1992 ; 5 : 30–33.
- 15) 小野寺秀記, 笠松美宏, 辻本庄司, 他: 重篤な薬物アレルギーを伴った肺結核症の1症例—小柴胡湯と補中益気湯の抗アレルギー作用. *結核.* 1993 ; 68 : 23–29.
- 16) Franzblau SG, Cross C: Comparative in vitro antimicrobial activity of Chinese medicinal herbs. *J Ethnopharmacol.* 1986 ; 15 : 279–288.
- 17) Lakshmanan D, Werngren J, Jose L, et al.: Ethyl p-methoxycinnamate isolated from a traditional anti-tuberculosis medicinal herb inhibits drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in vitro. *Fitoterapia.* 2011 ; 82 : 757–761.
- 18) Mehta A, Srivastva G, Kachhwaha S, et al.: Antimycobacterial activity of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. against drug sensitive and drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* and MOTT clinical isolates. *J Ethnopharmacol.* 2013 ; 149 : 195–200.
- 19) Robles-Zepeda RE, Coronado-Aceves EW, Velázquez-Contreras CA, et al.: In vitro anti-mycobacterial activity of nine medicinal plants used by ethnic groups in Sonora, Mexico. *BMC Complement Altern Med.* 2013 ; 13 : 329.
- 20) Tsouh Fokou PV, Kissi-Twum AA, Yeboah-Manu D, et al.: Antimycobacterial ingredients from plants used in traditional medicine to treat Buruli ulcer. *Int J Mycobacteriol.* 2016 ; 5 Suppl 1 : S204–S205.
- 21) Arjomandzadegan M, Emami N, Habibi G, et al.: Antimycobacterial activity assessment of three ethnobotanical plants against *Mycobacterium tuberculosis*: An in vitro study. *Int J Mycobacteriol.* 2016 ; 5 Suppl 1 : S108–S109.
- 22) Bamuamba K, Gammon DW, Meyers P, et al.: Antimycobacterial activity of five plant species used as traditional medicines in the Western Cape Province (South Africa). *J Ethnopharmacol.* 2008 ; 117 : 385–390.
- 23) Liang Y, Wang X, Song J, et al.: Therapeutic effects of traditional Chinese medicine Niubeixiaohe in mouse tuberculosis models. *J Ethnopharmacol.* 2017 ; 195 : 318–323.
- 24) 富岡治明: 抗酸菌症と免疫. *臨床と微生物.* 1997 ; 24 : 45–52.
- 25) Shimizu T, Tomioka H, Sato K, et al.: Effects of the Chinese traditional medicine mao-bushi-saishin-to on therapeutic efficacy of a new benzoxazinorifamycin, KRM-1648, against *Mycobacterium avium* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 ; 43 : 514–519.
- 26) Shimizu T, Tomioka H, Sato K, et al.: Effects of Yokuinin on the therapeutic efficacy of a new benzoxazinorifamycin KRM-1648 against *Mycobacterium avium* infection. *Int J Antimicrob Agents.* 1999 ; 11 : 69–74.
- 27) 佐藤勝昌, 清水利朗, 富岡治明, 他: 細胞内 *Mycobacterium avium* complex に対する clarithromycin と rifampicin の抗菌活性に及ぼす葛根湯, 補中益気湯および十全大補湯の影響. *日本化学療法学会雑誌.* 2004 ; 52 : 486–489.
- 28) Lu J, Ye S, Qin R, et al.: Effect of Chinese herbal medicine extracts on cell-mediated immunity in a rat model of tuberculosis induced by multiple drug-resistant bacilli. *Mol Med Rep.* 2013 ; 8 : 227–232.
- 29) Kurokawa M, Tsurita M, Brown J, et al.: Effect of interleukin-12 level augmented by Kakkon-to, a herbal medicine, on the early stage of influenza infection in



- mice. *Antiviral Res.* 2002 ; 56 : 183–188.
- 30) Ishijima Y, Kawamura T, Kimura A, et al.: Toll-like receptor 4-dependent adjuvant activity of Kakkon-to extract exists in the high molecular weight polysaccharide fraction. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 ; 24 : 43–54.
  - 31) Xu HD, You CG, Zhang RL, et al.: Effects of *Astragalus* polysaccharides and astragalosides on the phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* by macrophages. *J Int Med Res.* 2007 ; 35 : 84–90.
  - 32) Shao BM, Xu W, Dai H, et al.: A study on the immune receptors for polysaccharides from the roots of *Astragalus membranaceus*, a Chinese medicinal herb. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 ; 320 : 1103–1111.
  - 33) Hou YC, Wu JM, Wang MY, et al.: Modulatory effects of *Astragalus* polysaccharides on T-cell polarization in mice with polymicrobial sepsis. *Mediators Inflamm.* 2015 ; 2015 : 826319.
  - 34) Abuelsaad AS: Supplementation with *Astragalus* polysaccharides alters *Aeromonas*-induced tissue-specific cellular immune response. *Microb Pathog.* 2014 ; 66 : 48–56.
  - 35) Karuppagounder V, Arumugam S, Thandavarayan RA, et al.: Curcumin alleviates renal dysfunction and suppresses inflammation by shifting from M1 to M2 macrophage polarization in daunorubicin induced nephrotoxicity in rats. *Cytokine.* 2016 ; 84 : 1–9.
  - 36) Tomioka H, Tatano Y, Maw WW, et al.: Characteristics of suppressor macrophages induced by mycobacterial and protozoal infections in relation to alternatively activated M2 macrophages. *Clin Dev Immunol.* 2012 ; 2012 : 635451.
  - 37) 富岡治明, 多田納豊, 佐野千晶, 他: M1, M2マクロファージポピュレーション—抗酸菌感染で誘導・活性化されるマクロファージとの関連から. *結核.* 2016 ; 91 : 75–82.
  - 38) Liu J, Wang ZT, Ji LL: In vivo and in vitro anti-inflammatory activities of neoandrographolide. *Am J Chin Med.* 2007 ; 35 : 317–328.
  - 39) Bai X, Oberley-Deegan RE, Bai A, et al.: Curcumin enhances human macrophage control of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Respirology.* 2016 ; 21 : 951–957.
  - 40) Li M, Wu Z, Niu W, et al.: The protective effect of curcumin against the 19-kDa *Mycobacterium tuberculosis* protein-induced inflammation and apoptosis in human macrophages. *Mol Med Rep.* 2014 ; 10 : 3261–3267.
  - 41) Zhao YG, Wang Y, Guo Z, et al.: Dihydroartemisinin ameliorates inflammatory disease by its reciprocal effects on Th and regulatory T cell function via modulating the mammalian target of rapamycin pathway. *J Immunol.* 2012 ; 189 : 4417–4425.
  - 42) Qiu D, Zhao G, Aoki Y, et al.: Immunosuppressant PG490 (triptolide) inhibits T-cell interleukin-2 expression at the level of purine-box/nuclear factor of activated T-cells and NF- $\kappa$ B transcriptional activation. *J Biol Chem.* 1999 ; 274 : 13443–13450.
  - 43) Zhu KJ, Shen QY, Cheng H, et al.: Triptolide affects the differentiation, maturation and function of human dendritic cells. *Int Immunopharmacol.* 2005 ; 5 : 1415–1426.
  - 44) Liu Q, Chen T, Chen H, et al.: Triptolide (PG-490) induces apoptosis of dendritic cells through sequential p38 MAP kinase phosphorylation and caspase 3 activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 ; 319 : 980–986.
  - 45) Zhang Y, Ma X: Triptolide inhibits IL-12/IL-23 expression in APCs via CCAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$ . *J Immunol.* 2010 ; 184 : 3866–3877.
  - 46) Qin X, Guo BT, Wan B, et al.: Regulation of Th1 and Th17 cell differentiation and amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by natural product compound berberine. *J Immunol.* 2010 ; 185 : 1855–1863.
  - 47) Xiao Y, Shi M, Qiu Q, et al.: Piperlongumine suppresses dendritic cell maturation by reducing production of reactive oxygen species and has therapeutic potential for rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 2016 ; 196 : 4925–4934.
  - 48) Liao W, Tan WS, Wong WS: Andrographolide restores steroid sensitivity to block lipopolysaccharide/IFN- $\gamma$ -induced IL-27 and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol.* 2016 ; 196 : 4706–4712.
  - 49) Kubo K, Kanazawa M, Kameda H, et al.: Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Invest.* 2013 ; 51 : 260–277.
  - 50) Enomoto Y, Nakamura Y, Enomoto N, et al.: Japanese herbal medicine-induced pneumonitis: A review of 73 patients. *Respir Invest.* 2017 ; 55 : 138–144.

## Review Article

ATTEMPTS TO FIND USEFUL NATURAL PRODUCT COMPOUNDS  
FOR ADJUNCTIVE CHEMOTHERAPY AGAINST  
REFRACTORY MYCOBACTERIOSIS

<sup>1</sup>Chiaki SANO, <sup>2</sup>Toshiaki SHIMIZU, <sup>3</sup>Katsumasa SATO, <sup>4</sup>Yutaka TATANO,  
and <sup>5,6</sup>Haruaki TOMIOKA

**Abstract** Multidrug-resistant tuberculosis, or *Mycobacterium avium* complex infection, is a persistent disease characterized by the ineffectiveness of antimycobacterial drugs. The disease results in immuno-suppression and infection with dormant types of mycobacteria and, to date, available chemotherapy regimens are limited. Some natural product compounds, including Chinese herbal medicine and the extracts and derivatives of plants, have the potential to up-regulate host immunity, and are expected to have effects to complement conventional chemotherapy. The aim of this review was to investigate useful natural product compounds for adjunctive chemotherapy against refractory mycobacteriosis. We divided our discussion of the recent literature and our study into the following: first, clinical aspects of the efficacy of natural product compounds, including therapeutic values on long-term administration; second, immunological mechanisms associated with immunocompetent cells, cytokines, and transcription factors, revealing the potential biological activity of natural product compounds. Recent advances have resulted in a better understanding of refractory mycobacteriosis, promoted the investigation of modified

regimens based on host immunity, and provided insight into the best use of natural product compounds for the development of therapies.

**Key words:** Mycobacterial infection, Tuberculosis, *Mycobacterium avium* complex, Herbal medicine, Traditional Chinese medicine, Chemotherapy

<sup>1</sup>Department of Community Medicine Management, Shimane University School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Nutrition Administration, Yasuda Women's University, <sup>3</sup>Faculty of Home Economics, Kobe Women's University, <sup>4</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare, <sup>5</sup>Department of Education for Children, Yasuda Women's University, <sup>6</sup>Shimane University School of Medicine

Correspondence to: Haruaki Tomioka, Department of Education for Children, Yasuda Women's University, 6-13-1, Yasuhigashi, Asaminami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 731-0153 Japan. (E-mail: tomioka@yasuda-u.ac.jp)