

## SLE に対する長期漢方治療 (主として滋陰降火湯) の免疫応答系に与える影響

田 恩江<sup>a)</sup> 清水 和彦<sup>b)</sup> 長瀬 千秋<sup>b)</sup> 松本 克彦<sup>\*b)</sup><sup>a)</sup>中国天津医学院免疫学教研室, <sup>b)</sup>兵庫県立東洋医学研究所

## The transition of the immune response in SLE patients treated with Kampo medicine (mainly Jiin-koka-to) for a long term

Enjiang TIAN<sup>a)</sup>, Kazuhiko SHIMIZU<sup>b)</sup>, Chiaki NAGASE<sup>b)</sup>, Katsuhiko MATSUMOTO<sup>\*b)</sup><sup>a)</sup>Department of Immunology, Tianjin Medical College, <sup>b)</sup>Hyogo Institute for Oriental Medicine

(Received July 13, 1993. Accepted January 17, 1994.)

## Abstract

We studied the peripheral lymphocyte subsets in 34 SLE patients treated with Kampo medicine (mainly Jiin-koka-to) for several years and found recoveries of Leu3a<sup>+</sup>, Leu8<sup>+</sup> (T inducer, Ti) cells from lower level in number and Leu2a<sup>+</sup>, Leu15<sup>+</sup> (T cytotoxic, Tc) cells from higher level. At the same time the anti DNA antibody approached normal level, and the percentage of active index dropped in spite of decreased dosage of prednisolone. These phenomenons suggest that the immune response was gradually moderated in SLE patients by long term administration of Kampo medicine (mainly Jiin-koka-to).

**Key words** Jiin-koka-to, Systemic Lupus Erythematosus (SLE), lymphocyte T subset, anti DNA antibody.

## 緒 言

## 対象と方法

全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus; SLE) は代表的な自己免疫疾患で、多くは慢性炎症と多臓器病変を伴い、自己抗体の産生と免疫複合体の組織沈着による炎症性組織障害が見られる原因不明の難病である<sup>1)</sup>。したがって、SLE に対する治療法を確立することは、現代の医療にとって重要な課題である。

一方、自己免疫疾患の発症に T 細胞が重要な役割を演じていることは、周知の事実として注目されている<sup>2,3)</sup>。しかし、SLE に対する漢方治療の効果と免疫応答系に与える影響については、いまだ十分に明らかにされていない。そこで本稿では、SLE に対する漢方治療 (滋陰降火湯を主とする) の長期効果と免疫応答系に与える影響について、末梢血のリンパ球サブセットと抗 DNA 抗体価および SLE の活動性を指標に検討を行った。

(1) **対象**: SLE 群はアメリカ・リウマチ学会の 1982 年改訂 SLE 分類基準<sup>4)</sup> を満たすもので、34 例 (すべて女性)、年齢 16~70 歳、平均年齢 39.3 歳であった。初診時より全例に対して、滋陰降火湯を中心に東洋医学的な随証加減を行って漢方薬 (生薬製剤またはエキス製剤) を投与した。投与量は、エキス製剤では 1 日量 7.5 g を原則とし、生薬製剤では、それに準じる量とした。ステロイド製剤、NSAID 等の西洋薬は、原則として、初診時の処方継続した。健常者群は、健康な成人女性 10 名で、年齢は 28~58 歳、平均年齢は 39.6 歳で、これを対照とした。

(2) **方法**: リンパ球表面抗原の解析はフローサイトメトリー法 (FACScan System Becton Dickinson), LYSYS II ソフトにて、Leu シリーズ・モノクローナル抗体 (Leu2a, Leu3a, Leu4, Leu8, Leu11, Leu15, 抗 HLA-DR 抗体) (藤沢薬品工業株式会社) を用いて行った。検体の調製は全血法、測定方法は

\*〒660 尼崎市東大物町 1 丁目 1-1

1-1-1 Higashi daimotsu, Amagasaki, Hyogo 660, Japan

Journal of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU 10, 245-250, 1993

講習会テキスト IV (藤沢薬品工業株式会社) に従い、測定値として各サブセットの全リンパ球数に対する百分率を用いた。また、抗 DNA 抗体価は、業者 (BML) に依頼し、RIA 硫酸法 (正常基準値  $\leq 7.0$  IU/ml) にて測定した。

(3) 統計処理: 統計学的検討に関しては、一部、Mann Whitney-test を用いて、mean  $\pm$  S.D. で表示した。(本文、表中で明示)。それ以外は、Student

$t$ -test を用いて、mean  $\pm$  S.D. で表示した。

## 結 果

SLE 群 ( $n=34$ ) におけるリンパ球の測定結果は、Fig. 1 に示したように、Leu3a<sup>+</sup>, Leu8<sup>+</sup> 細胞が、健常者群と比較して低値であった ( $p < 0.01$ ) のに対し、Leu2a<sup>+</sup>, Leu15<sup>+</sup> 細胞は、健常者群に比べて高値で

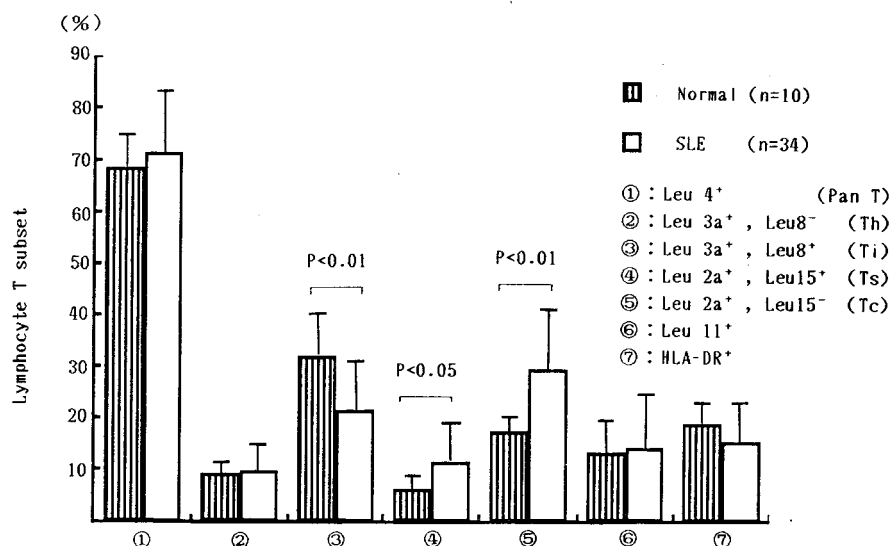


Fig. 1 Distribution of lymphocyte T subsets in normal and SLE patients.

Table I Lymphocyte T subsets in normal group and SLE group.

| Cell Subsets<br>%                            | Normal<br>n=10   | Years of treatment in SLE group |                           |                           |                    |
|----------------------------------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
|                                              |                  | Year $\leq 1$<br>n=9            | 1 < Years $\leq 3$<br>n=5 | 3 < Years $\leq 6$<br>n=7 | 6 < Years<br>n=13  |
| Leu4 <sup>+</sup> (Pan T)                    | 68.31 $\pm$ 6.72 | 73.03 $\pm$ 6.53                | 69.45 $\pm$ 15.30         | 71.70 $\pm$ 16.37         | 70.46 $\pm$ 12.09  |
| Leu3a <sup>+</sup> , Leu8 <sup>-</sup> (Th)  | 9.21 $\pm$ 2.26  | 9.11 $\pm$ 5.44                 | 9.62 $\pm$ 6.15           | 11.11 $\pm$ 3.60          | 9.39 $\pm$ 6.01    |
| Leu3a <sup>+</sup> , Leu8 <sup>+</sup> (Ti)  | 32.25 $\pm$ 8.10 | 24.25 $\pm$ 10.25               | 11.72 $\pm$ 6.93**        | 20.96 $\pm$ 9.68*         | 22.83 $\pm$ 7.90*  |
| Leu2a <sup>+</sup> , Leu15 <sup>+</sup> (Ts) | 6.22 $\pm$ 2.65  | 11.39 $\pm$ 9.21                | 14.01 $\pm$ 6.54**        | 7.89 $\pm$ 7.28           | 12.96 $\pm$ 7.92*  |
| Leu2a <sup>+</sup> , Leu15 <sup>-</sup> (Tc) | 17.46 $\pm$ 3.50 | 27.46 $\pm$ 9.68**              | 35.98 $\pm$ 17.75**       | 32.14 $\pm$ 13.64**       | 26.65 $\pm$ 10.56* |
| Leu11 <sup>+</sup>                           | 13.28 $\pm$ 6.94 | 10.47 $\pm$ 8.91                | 22.07 $\pm$ 15.16         | 11.23 $\pm$ 12.56         | 15.50 $\pm$ 8.63   |
| HLA-DR <sup>+</sup>                          | 18.76 $\pm$ 4.44 | 15.76 $\pm$ 5.45                | 12.20 $\pm$ 5.39          | 16.98 $\pm$ 10.04         | 15.44 $\pm$ 8.63   |

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  as compared with the value of normal

あり ( $p < 0.01$ ), また, Leu2a<sup>+</sup>, Leu15<sup>+</sup> 細胞も健常者群に比べて, やや高値であった ( $p < 0.05$ )。その他の細胞は健常者群と比較して有意差は認められなかった。

SLE に対する滋陰降火湯を主とした漢方薬の長期投与の効果と免疫応答系に及ぼす影響を観察するために, SLE 患者群を漢方薬治療を行った年数に応じて 4 グループに分類して Table I に示した。

リンパ球サブセットの変化については, 当科初診時から漢方薬服用 3 年目までの患者群では, Leu3a<sup>+</sup>, Leu8<sup>+</sup> 細胞は低値, Leu2a<sup>+</sup>, Leu15<sup>+</sup> 細胞

は高値と相反的な反応を呈していたが, 漢方薬の服用が 3 年目を過ぎた患者群では, Leu3a<sup>+</sup>, Leu8<sup>+</sup> 細胞は低値のレベル ( $11.72 \pm 6.93$ ) から次第に上昇し ( $22.83 \pm 7.90$ ,  $p < 0.05$ ), 反対に Leu2a<sup>+</sup>, Leu15<sup>+</sup> 細胞は高値のレベルから次第に下降する傾向が認められた。また, Leu2a<sup>+</sup>, Leu15<sup>+</sup> 細胞は全般的にやや高値のレベルを呈していた。

同時に抗 DNA 抗体価および, 初診時に比して抗核抗体の変化, prednisolone の投与量との関係について観察を行ない, Fig. 2 と Table II に示した。prednisolone の投与量は, 治療初期群では  $12.39 \pm$

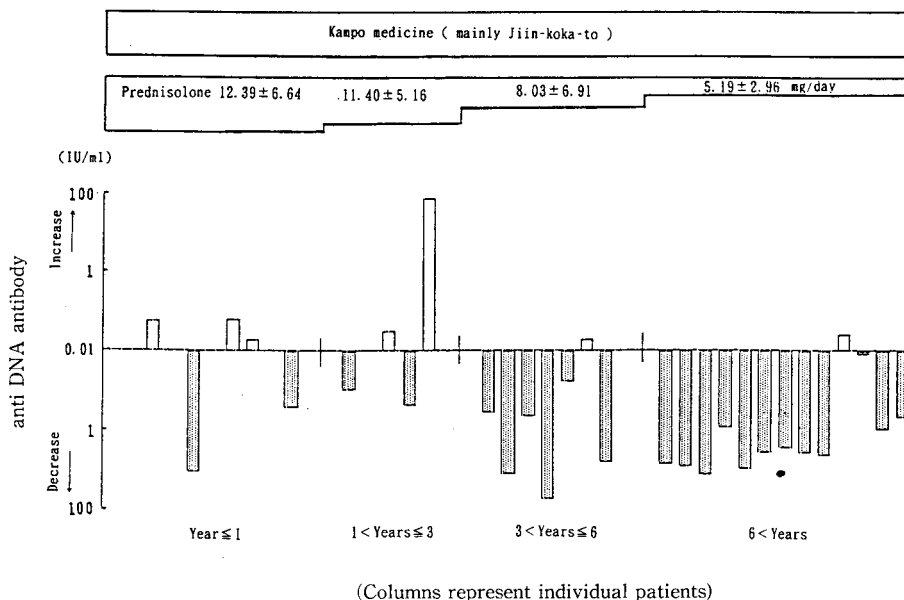


Fig. 2 Transition of anti DNA antibody in Years of treatment.

Table II Transition of anti DNA antibody in SLE group.

|                                                       | (IU/ml)         |                      |                      |                   |
|-------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| Years                                                 | Year ≤ 1<br>n=9 | 1 < Years ≤ 3<br>n=5 | 3 < Years ≤ 6<br>n=7 | 6 < Years<br>n=13 |
| Anti DNA Ab<br>(T-test)                               | 16.22 ± 13.24   | 24.58 ± 38.96        | 6.44 ± 3.54          | 6.18 ± 3.48*      |
| Variation of anti DNA<br>Ab***<br>(Mann Whitney-test) | -3.61 ± 11.55   | 16.38 ± 40.18        | -21.30 ± 27.43*      | -17.65 ± 12.06**  |

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  as compared with the data (Year ≤ 1)

\*\*\*: Variation from the data at first consultation

6.64 mg/day で、その後治療期間が長くなるとともに  $5.19 \pm 2.96$  mg/day まで次第に減量する傾向にあった。漢方は主に滋陰降火湯を投与した。抗 DNA 抗体価が治療初期 (year  $\leq 1$ ) では、 $16.22 \pm 13.24$  IU/ml であったのが、漢方薬の服用が3年を越えた患者群では次第に低下する傾向にあり、漢方薬の服用が6年を越えた患者群では  $6.18 \pm 3.48$  IU/ml まで低下し、患者の大部分は正常範囲内に回復した。さらに、上記と同様の治療年数のグループ別に、初診時と今回の測定時点での抗 DNA 抗体価の変化度を指標に比較を行ったところ、治療初期群 (year  $\leq 1$ ,  $-3.61 \pm 11.55$ ) と比較して、治療3年から6年ま

での群および治療6年以上の群では、それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  (Mann Whitney-test) で有意に低下した。なお、抗核抗体については有意差は認められなかった。

次に、漢方薬を服用している SLE 症例において、SLE 活動性の判定基準<sup>8)</sup>にしたがって、活動性を示す臨床的な指標の有無について調査し、その結果を Table III に示した。この表に示すように、漢方薬の服用が3年を越えた患者群では、SLE の活動期を示す患者数と活動性を示す陽性項目数は、治療初期 (year  $\leq 1$ ) と比較して、顕著に減少した ( $p < 0.01$ )。

Table III Transition of clinical symptoms.

| Years of treatment                                     | Year $\leq 1$<br>n=9 | 1 < Years $\leq 3$<br>n=5 | 3 < Years $\leq 6$<br>n=7 | 6 < Years<br>n=13  |
|--------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Percentage of active phase patients (%)                | 66.66                | 60.00                     | 12.50                     | 0.76               |
| Positive symptoms by SLE standard ( $\bar{X} \pm SD$ ) | $3.1 \pm 1.4$        | $2.4 \pm 1.5$             | $1.1 \pm 1.3^*$           | $0.9 \pm 1.2^{**}$ |

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  as compared with the data (Year  $\leq 1$ )

## 考 察

SLE に対する漢方薬 (主として滋陰降火湯) を長期投与した結果を見ると、1~2年目ではステロイドの影響もあり、効果は判然としないが、3年目を越えた頃から Ti 細胞 (Leu3a<sup>+</sup>, Leu8<sup>+</sup>) は上昇し、Tc 細胞 (Leu2a<sup>+</sup>, Leu15<sup>-</sup>) は下降するという一定の傾向が認められた。同時に、抗 DNA 抗体価も次第に正常値に接近し、活動性の SLE が安定期に向かったことが示唆された。

今回の測定結果では、漢方治療をはじめた初期の患者の抗 DNA 抗体価は高値を呈しているが、総 T 細胞を示す PanT (Leu4<sup>+</sup>) と HLA-DR<sup>+</sup> 細胞数の変動は認められなかった。抗 DNA 抗体価が増加することは、B 細胞が活性化し、その増殖・分化機能が亢進して、とくに多クローン性に B 細胞が活性化し、このため大量の自己抗体が出現したものと考えられる<sup>9)</sup>。ちょうどこの時期に、T inducer (Ti) 細胞数は減少し、T cytotoxic (Tc) 細胞数は増加している。ところが、このように漢方薬 (主として滋陰降火湯) を長期投与すると、prednisolone の投与

量は相対的に減少しているにもかかわらず、Ti, Tc 細胞数および抗 DNA 抗体価が次第に正常域に接近してくる傾向がある。中でもとくに Ti 細胞は  $11.72 \pm 6.93$  から  $22.83 \pm 7.90$  に増加しており、抗 DNA 抗体価の変化にかなり重要な働きをしていると推測される。Morimoto<sup>10)</sup> らは CD4<sup>+</sup> の一部の細胞 (T suppressor inducer, Tsi) が T suppressor (Ts) を誘導すること、すなわち pokeweed mytogen (PWM) によって刺激した B 細胞からの Ig 産生は、CD8<sup>+</sup> 細胞とともに Tsi 細胞を添加することによって抑制され、この抑制は Tsi の産生する因子 (suppressor induction factor) によって活性化された CD8<sup>+</sup> T 細胞、すなわち Ts によるとしている。また、花岡らは Fig. 3 に示すような抗体産生の制御機序を示すと同時に、Ts は Tsi をも抑制するというフィードバック的なサプレッサー回路を指摘している<sup>11)</sup>。滋陰降火湯はこれらの機序を修飾することによって、CD8<sup>+</sup> T 細胞を増加させ、抗 DNA 抗体価を正常レベルに下降させることが考えられ、滋陰降火湯の長期投与には免疫調節作用が有り、活動性の SLE を安定期に向かわせたことが示唆される。

SLE の経過の特徴として、緩解と増悪を繰り返す

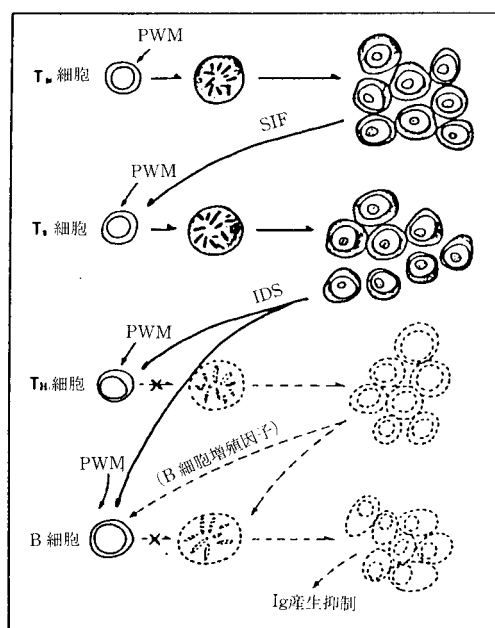


Fig. 3 抗原非特異抗体産生抑制の機序  
SIF : suppressor induction factor,  
IDS : inhibitor of DNA synthesis  
(「免疫細胞」花岡正男・玉置憲一著より引用)

ことが挙げられるが、ステロイドのみで加療中に、これを中断すれば SLE の活動性が再燃しやすいということが知られている。山口ら<sup>14)</sup>はステロイド治療を drop out した SLE 症例 14 例を検討して、中止前に疾患活動性が認められたものは、4 例 (28.57%) であったが、中止後は 9 例 (64.28%) に増加し、アメリカ・リウマチ学会が 1982 年改訂した SLE 分類基準の陽性項目数からみると、中止前は  $2.2 \pm 1.2$  であったのに、中止後は  $3.3 \pm 1.7$  となり、陽性項目数の増加は有意であった ( $p < 0.05$ ) と報告している。そして、SLE の病状を安定させるには、一般的に 10~15 mg/day の維持量としてのステロイドが必要とされている<sup>15)</sup>。一方、漢方薬は長期に渡って投与しても殆ど副作用はなく、われわれは漢方薬を prednisolone と同時に投与することによって、維持量としての prednisolone の用量を  $5.19 \pm 2.96$  mg/day に減量して、prednisolone のみの長期投与による副作用を軽減するだけでなく、同時に SLE を次第に安定期に向わせ、緩解後の再燃を予防することができると考えている<sup>16)</sup>。

近年の研究から、SLE の発症メカニズムには、少なくとも遺伝学的、免疫学的、内分泌学的要因が深

く関わっているが、特に最近、免疫学の急速な進歩によって、生体の免疫応答反応が明らかにされるにつれて、免疫学的分野から SLE のような自己免疫疾患の発症メカニズムを検討し、共同抗原説、イデオタイプネットワーク、リンホカイン、T 細胞レセプター及び血清中可溶性レセプターなどさまざまな学説が提起されている<sup>9, 17, 20)</sup>。したがって、今後 SLE に対する漢方薬の効果についても、こうした多くの方面から検討する必要があると思われる。

## 結 語

SLE は代表的な自己免疫疾患で、多彩な発症のメカニズムがあり、同じように、漢方薬の免疫に対する作用も単一ではない。免疫薬理学的研究法が漢方の分野に導入されてからまだあまり年月が経過しておらず、その研究もまだ十分ではない。しかし、本稿で報告したように、SLE に対して漢方薬 (滋陰降火湯を主とする) を長期投与することによって、生体の免疫系を調節する可能性があり、その結果、活動性の SLE を安定期に向かわせたと推測することができる。そしてこのように多くの患者が長期間漢方服用を続けた理由は主にさまざまな自覚症状の改善にあり、このことを含め、今後も SLE の発症メカニズムをさらに深く研究するとともに、漢方の有効成分の同定やそれらの免疫作用の作用機序についてより一層深く検討する必要があると思われる。

## 謝 辞

本研究に御協力いただいた兵庫県立東洋医学研究所の諸先生がたおよび兵庫県立尼崎病院検査部の鈴木雅紹先生に感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 塩川優一: IX. 全身性エリテマトーデス. リウマチ学, 同文書院, 東京, pp. 615-637, 1989.
- 2) 野口一雄他: 全身性エリテマトーデスと T 細胞レバトア. 臨床免疫 24(11), 1501-1506, 1992.
- 3) 松本克彦: ペーチェット病と SLE の漢方治療. 現代東洋医学 13(3), 112-116, 1992.
- 4) Tan, E.M. et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 25, 1271-1277, 1982.
- 5) Aotsuka, S., Okawa, M., Ikebe, K., Yokohari, R.: Measurement of anti-double-stranded DNA antibodies in major immunoglobulin classes. *J. Immunol. Methods.* 28, 149-162, 1979.

- 6) 横張龍一: SLE における抗 DNA 抗体. 日本臨床免疫学会誌 9, 1-12, 1986.
- 7) 青塚新一, 横張竜一: 酵素免疫測定法のキットによる抗 2 本鎖 DNA および抗 1 本鎖 DNA 抗体の同時測定とその臨床的意義. リウマチ 28, 96-101, 1988.
- 8) 横張竜一: SLE 活動性判定基準. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班, 昭和60年度研究業績, 50-57, 1986.
- 9) 武井正義他: 自己免疫疾患の発症メカニズム. 臨床検査学雑誌 18(7) 臨時増刊号, 540-547, 1990.
- 10) Morimoto, C. *et al.*: The Isolation and Characterization of the human Suppressor inducer T cell subset, *J. Immunol.* 134, 1508-1511, 1985.
- 11) 花岡正男他: 免疫細胞の活性化と機能分化. 免疫細胞, 文光堂, 東京, pp. 239-246, 1993.
- 12) Xin, Yin, Zhang. *et al.*: Prolonged Survival of MRL-lpr-/lpr Mice treated with Tripterygium wilfordi Hook-F. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 62 (1), 66-71, 1992.
- 13) 日笠久美: SLE マウスに対する柴苓湯の長期投与の効果. 和漢医薬学会誌 3 (3), 412-413, 1986.
- 14) 山口雅也他: ステロイド治療を drop out した SLE 症例の検討. 厚生省自己免疫疾患調査研究 平成元年度業績, 199-201, 1990.
- 15) 原 まさ子: 全身性エリテマトーデス. 診断と治療, 増刊号 80, 548-551, 1992.
- 16) 阿部博子他: 柴胡剤の薬理学的研究 (第 3 報), 糖質ステロイド剤の抗炎症作用に対する柴苓湯の影響. ステロイド剤と漢方方剤の併用療法. 東洋学術出版社, pp.133-138, 1984.
- 17) Shlomchik, M. *et al.*: Anti-DNA antibodies from autoimmune mice arise by clonal expansion and somatic mutation. *J. Exp. med.* 171, 265-297, 1990.
- 18) 田中信介他: CD25. 臨床免疫 24 (11), 1554-1561, 1992.
- 19) 佐々木毅他: 抗 DNA イデオタイプ局在部位の解析. 臨床免疫 24 (10), 1404-1410, 1992.
- 20) 岸本 進, 根来 茂他: アレルギー・膠原病. 日本医事新報, No.3386, 3-17, 1989.