

---

**薬局**別冊

November 2009  
Vol.60 No.12

---

## 特集

■「証」を科学的に把握する情報アラカルト —— ②  
**漢方薬の薬効に影響を与える  
腸内環境**

渡辺賢治

株式会社 **南山堂**

## 漢方薬の薬効に影響を与える 腸内環境

渡辺 賢治

慶應義塾大学医学部 漢方医学センター センター長

### Key Points

- 漢方薬は古来経口で服用するものがほとんどである。
- 漢方薬の服用により腸内環境が整備されるというのは古来いわれていることであり、建中湯など漢方薬の名前にも胃腸を表すものは多い。
- 漢方薬の免疫賦活作用の機序として、腸管免疫を活性化することはよく知られている。
- 経口で服用した漢方薬の成分のなかには配糖体があり、腸内細菌によって活性型になった後、はじめて吸収されるものがある。
- 人体の腸内細菌の状態によって成分の吸収が異なり、「証」を表す指標の1つと考えられている。
- さらに漢方薬そのものが腸内細菌に対して影響することにより、生体の遺伝子発現に影響を及ぼすこともわかりつつある。

### 人間の腸内環境

人間にとって消化管は日々用いる臓器であるが、人体の中にありながら外のような存在である。すなわち内蔵の一部であるので人体の内部と考えるのが一般的であろうが、口と肛門は外とつながっており、腸の中は人体からみると外、という見方もある。

しかしこの腸には驚くべき役割がある。一般的に腸は、脳や心臓ほど大事には扱われていない印象がある。それどころが、便を排泄する不浄なものと考えられている。しかし、腸は人体最大の臓器である。皮膚が人体最大

の器官といわれることもあるが、腸の絨毛、微絨毛を全部上げると、実にテニスコートの1.5倍の広さがあるといわれている。また、全リンパ球の60%を有する最大の免疫組織であるとともに、微小血管の55%が存在する最大の末梢血管組織であり、末梢神経の約半分が存在する最大の末梢神経組織でもある。

腸内には細菌が100兆個存在するとされている。人体の細胞数が約60兆個だから、それよりもはるかに多い細菌が存在する。成人1人に存在する腸内細菌の重量は約1.5kgにのぼるとされる。腸管内容物をみると、内容物1gに100～1,000億個( $10^{10}$ ～ $10^{11}$ 個)の腸内

細菌が存在しており、糞便の約半分は腸内細菌か、またはその死骸によって構成されている。

それではこれらは何のために存在しているのだろうか。マメ科の植物の根には根粒と呼ばれるものがある。これは植物に存在する細菌の産物である。この根粒菌は、宿主である植物から炭水化物を受け、逆に宿主に窒素を提供している。このようにお互いに利益を供与し合う関係にある場合、寄生ではなく、共生という。この根粒菌とマメ科植物のように、腸内細菌と人体は共生の関係にある。

すなわち、腸内細菌は摂餌する食物を栄養源として繁殖し、一方ビタミンKをはじめとするビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸など多数のビタミンを生体に供給している。

## 漢方薬の吸収と腸内細菌

漢方薬は腸内細菌を巧みに利用している。漢方薬の成分は大きく分けて3つに分類することができる(表1)。

1つは低分子成分と呼ばれるもので、そのままの形で吸収される。血中濃度のピークは1時間以内に迎え、8時間ではほぼ血液から消失してしまう。漢方薬は即効性がない、というのは大きな間違いで、小青竜湯が花粉

症の症状に対して短時間で効くのは麻黄に含まれるエフェドリンがすぐに吸収されて効果を現すからである。

2番目は配糖体といわれる成分である(表2)。これらは糖がつくことで胃酸に分解されにくくなり、腸に達してから細菌によって糖成分がはずれて吸収されるので、血中濃度のピークは6~12時間である。いわば天然のプロドラッグに当たる。代表は甘草のグリチルリチンだが、細菌のもつグルクロニダーゼによってグリチルレチン酸に代謝されて初めて吸収される。だから抗菌薬により腸内細菌が変化を受けると血中濃度も影響を受ける。

3番目は多糖体といわれる成分である。キノコ類に含まれるβ-グルカンもこの類である。分子量がときに100万にも達することがあり、どのように生体に作用するのか謎であるが、免疫を活性化するためには欠かせない成分である。

ここでは日常診療でももっとも問題となる甘草、大黃の薬理作用と腸内細菌との関係について述べる。

## 大黃の瀉下作用と腸内環境

大黃ほど作用強度に個人差のある生薬もなかろう。一般に実証向きの薬(大柴胡湯、柴胡

表1 漢方薬の成分

成分	特徴	主な成分例
低分子成分	そのままの形で吸収される成分。血中濃度のピークは1時間以内に迎え8時間でほぼ消失する。	エフェドリン(麻黄) アコニチン(附子)
配糖体成分	胃酸耐性で腸に達した後、腸内細菌によって修飾を受けて初めて吸収される。そのため血中濃度のピークは6~12時間と、低分子成分に比し長い。	グリチルリチン(甘草) センノシド(大黃) バイカリン(黄芩) ゲニポシド(山梔子)
多糖成分	漢方薬を煎じた後に沈殿物として認められる(市販の漢方ドリンク剤にも含まれる)。漢方薬の10~15%を占める。作用機序の詳細は不明であるが、免疫賦活作用が強い。	β-グルカン

表2 生薬に含まれる配糖体成分

生薬	配糖体	代謝物	酵素	細菌
大 黄	センノシド	レインアンスロン	$\beta$ -グルコシダーゼ	ビフィドバクテリウム属
甘 草	グリチルリチン	グリチルレチン酸	$\beta$ -グルクロニダーゼ	ユウバクテリウム属
黄 芩	バイカリン	バイカレイン	$\beta$ -グルクロニダーゼ	広く分布
山梔子	ゲニポシド	ゲニピン	$\beta$ -グルコシダーゼ	クレブシエラ属など
人 参	ジンセノシドRb1	コンパウンドK	$\beta$ -グルコシダーゼ	ユウバクテリウム属
柴 胡	サイコサポニン	サイコサポゲニン	フコシダーゼ	ユウバクテリウム属
地 黄	アウクビン	アウクビゲニン	$\beta$ -グルコシダーゼ	ビフィドバクテリウム属

加竜骨牡蠣湯、桃核承気湯、防風通聖散など)には大黄が含まれるが、実証の人は大黄が多少入っていてもひどい腹痛や下痢には至らない。たとえ元から普通便であったとしてもである。一方、虚証患者では少量の大黄でひどい下痢になったり、腹痛を起こす。

大黄の瀉下作用の主成分はセンノシドAである。これはセンナの主成分と同じであるが、実はセンノシドAのままでは薬効を呈さない。ビフィドバクテリウムなどがもつグルコシダーゼによってレインアンスロンにまで代謝されて初めて瀉下作用を呈する。腸内細菌叢は個人差が大きいので作用の発現も個人差が大きいのである。

逆にいうと瀉下作用を期待して大黄をいくら増やしても、代謝するに十分な腸内細菌がない場合には瀉下作用を呈さない。また、よくいわれるが、服んでいるうちに効くようになる、ということがある。これはセンノシドAを栄養分とすることのできるグルコシダーゼを有する細菌が増えることによって、センノシドの腸内代謝を盛んにし、活性成分であるレインアンスロンの量が増えるからである。うまくすればそのまま大黄に頼らず薬をやめることも可能なのが、西洋薬の下剤との大きな違いであろうか。これなども腸内細菌の変

化により、便通がスムーズにつくようになった結果と考える。

### 甘草の吸収と偽アルドステロン症

甘草は日常診療に用いられる漢方薬の7割に含まれており、しばしば漢方薬の重複により偽アルドステロン症が懸念される生薬である。単独の漢方薬でも芍薬甘草湯などには1日量として6g含まれており、それだけで偽アルドステロン症を呈する。ちなみに偽アルドステロン症は高血圧、浮腫、低カリウム血症を三大徴候とする疾患で、内分泌のアルドステロンを過剰に産生する病態と似ていることから名づけられた。実際には甘草の成分中のグリチルリチンの加水分解物であるグリチルレチン酸およびその誘導体のカルベノキソロンは、腎尿細管細胞内の酵素反応を阻害し、その結果、細胞内に入ったコルチゾールはコルチゾンへの変換を阻害され、アルドステロン様作用を起こすことで発症するもので、実際にアルドステロンが増えているわけではない<sup>1)</sup>。

このような病態を起こすのは甘草の主成分であるグリチルリチンが代謝されて生成されるグリチルレチン酸である。この代謝にはユ

ウバクテリウム属(Eubacterium)などが有するグルクロニダーゼが必要である。一般には甘草1日量2.5g以上で注意が喚起されるが、上記のように、腸内細菌での代謝には個人差があり、低カリウム血症などの副作用は、1日6gを摂取しても起こさない場合もあり、逆に2gくらいでも電解質異常をきたす場合があるので要注意である。ちなみに適正使用のための電解質チェックは定期的に必要であるが、それ以前に水毒徴候(頭重感、めまい、むくみなど)を起こすので、早期発見の役に立つ。

肝庇護作用を目的として注射剤と経口剤のグリチルリチンがあるが、注射剤の場合にはグリチルリチンそのものが肝臓に行き、経口剤は腸内細菌によってグリチルレチン酸に代謝されて吸収されるので、作用成分が異なる。しかしどちらにも肝庇護作用は同等に認められているため差し支えはない。

甘草を服用しながら抗菌薬を併用したらどうなるであろうか。われわれはこの実験を行ったところ、抗菌薬服用にてグリチルレチン酸の血中濃度は抑制された。そこにグルクロニダーゼを有する乳酸菌製剤であるビオフェルミンRを服用することで、抗菌薬によるグリチルレチン酸の血中濃度抑制は解除された<sup>2)</sup>。

このように甘草の吸収にも腸内細菌の組成が大切な役割を担っているのである。

### 漢方薬の腸内細菌に及ぼす影響

逆に漢方薬が腸内細菌叢そのものを変化させていることも知られてきた。たとえば肝障害の際にみられるアンモニア上昇は肝での処理能力の低下に起因するが、アンモニアは腸内細菌によっても産生される。日常診療でよく用いられるラクツロースは、腸内のpHを変化させ腸内細菌叢を変えると同時に瀉下作用

を有するため、アンモニア産生菌の腸内貯留時間を短縮することで高アンモニア血症の治療薬となりうる。

腸内細菌は500種類以上あるといわれ、その全容を培養法でみることは不可能である。われわれは辨野らの方法<sup>3)</sup>に従い、遺伝子的解析により腸内細菌の全容をみる手法で、漢方薬による腸内細菌叢の変化を観察した。その結果、腸内細菌は漢方薬によりかなり影響を受けることがわかり、その変化は当然のことながら漢方薬の種類によって異なっていた。

十全大補湯を用いた実験では、肝臓の部分切除によるアンモニアの上昇を抑えたが、肝機能そのものに対する影響ではなく、腸内細菌の安定化作用によるものであることがわかった<sup>4)</sup>。

漢方薬の薬効には腸内細菌が必要であることは上記に述べたが、逆に腸内細菌を介した薬効発現もあり得るのである。漢方薬を介しても生体と腸内細菌は共生しているのである。

### 腸内細菌を介した生体への影響

さらに驚くべきことに、腸内細菌を介した作用のなかには、単にアンモニアのような代謝物を介した作用だけでなく、腸内細菌が制御している生体遺伝子をも動かすことがわかった。腸内細菌の状態により、宿主の遺伝子発現が変わることと、漢方薬が腸内細菌を変えることを考えれば当然の結果ではあるが、われわれは、腸内細菌のいない無菌マウスを用いた場合、漢方薬が作用しない遺伝子のあることを見出した。そして、漢方薬が腸内細菌を変えることで、その変わった腸内細菌が生体遺伝子を制御していることを見出した。

すなわち漢方薬が吸収されないでも、腸管環境を変えることで、生体に作用していることになる<sup>5)</sup>。

## 腸内環境と証との関連

このようにみてくると、漢方の作用によって、いかに腸内環境が重要であるかがわかる。「証」との関連でいえば、腸内細菌叢の組成が「証」を規定する因子になっていることは大黃の例からも明らかであるが、漢方の証のすべてが腸内細菌だけで説明しうるかどうかは疑問である。

逆に実証の人は食する量も多く、油ものも平気であって、食事時間も短いので、当然それによって形成される腸内細菌叢と逆の虚証の人の腸内細菌叢が異なることは容易に想像できる。

そうなると腸内細菌叢と「証」との関係はニワトリと卵のような関係になり、どちらがどちらを規定しているのかは今後の課題であろう。

漢方治療において、脾胃(胃腸機能)を建て直すことは第一優先に考える治療法である。胃風湯、平胃散など胃(消化機能)を表す漢方薬や、小建中湯、大建中湯など中(胃腸機能)を建て直す薬であるとか、補中益気湯のように中を補う薬であるとか、漢方薬には胃腸の働きを改善することを第一義にしたものが数多く存在する。しかし、胃腸機能を高めることは、単に消化・吸収をよくするだけでなく、免疫にも影響する。

アトピー性皮膚炎の治療として、主に欧州でプロバイオティクスやプレバイオティクスが注目されているが、腸内環境を変化させることで免疫も変わり得るのである。こうした観点に立つと、漢方薬の薬効発現の一部は腸内細菌を変化させるプレバイオティクスの要素があるものと考えられる。

漢方でも乳幼児から小児のアトピー性皮膚炎に対してよく胃腸が弱く、冷えると下痢をするようなタイプに黄耆建中湯を用いる。そ

の名のとおり、中(胃腸機能)を建て直す建中湯の1つであるが、この薬をのんでいるうちに皮膚のバリア機能が回復し、アトピー性皮膚炎が治っていく。

胃腸機能の改善により、皮膚疾患が治っていく、という発想は西洋医学にはまずない。西洋医学では、薬物は臓器または分子特異的であり、こうしたところにも漢方薬と西洋薬との相違が出ている。

もう1つ例をあげるなら、がん患者の緩和治療目的で漢方薬が用いられる機会も多いが、漢方薬で食欲が増し、元気になったと喜ばれることが多々ある。漢方薬の胃腸機能改善効果により食欲が出てきて、それが生きる喜びをもたらしたのかと考えていたが、漢方薬そのもの、もしくは食事を摂取することにより、腸管免疫が活性化することが重要なのではないかと考えられる。

漢方薬と腸内環境との関連についての研究は、まだ緒についたばかりである。今後この分野の学問がますます発展し、漢方の薬効機序の解明の一役担うことを期待する。

### 文献

- 1) Tanahashi T et al : Glycyrrhizic acid suppresses type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 80 (4-5) : 441-447, 2002
- 2) 渡辺賢治ほか : 抗生物質併用投与による漢方薬配糖体成分の体内動態変動とその対策. *臨床薬理*, 34 (2) : 259-260, 2003
- 3) Benno Y et al : Maturation of the murine cecal microbiota as revealed by terminal restriction fragment length polymorphism and 16S rRNA gene clone libraries. *FEMS Microbiol Lett*, 235 (1) : 139-146, 2004
- 4) Watanabe K et al : Juzentaihoto reduces post-partial hepatectomy hyperammonemia by stabilizing intestinal microbiota. *J Trad Med*, 23 (6) : 208-215, 2006
- 5) Watanabe K et al : Effect of herbal medicine Juzentaihoto on hepatic and intestinal heat shock gene expression requires intestinal microflora in mouse. *World J gastroenterol*, 13 (16) : 2289-2297, 2007