

今月の主題 腸内細菌叢

話題

## 漢方薬の作用における腸内細菌叢

渡辺 賢治

臨 床 検 査

第 55 卷 第 2 号 別刷

2011 年 2 月 15 日 発行

医学書院

# 漢方薬の作用における腸内細菌叢\*

渡辺賢治<sup>1)</sup>

(((KEYWORDS))) 漢方薬, 腸内細菌, 経口内服, 配糖体, 多糖類

[臨床検査 55:188-192, 2011]

## 1. はじめに

漢方は中国の医学とよく誤解されるが、江戸時代に本邦で、「蘭方」に対して古来の自国の医学を指す言葉として命名された医学であり、「Kampo medicine」と言えば、PubMedのソーラスにおいても日本の伝統医学と説明されている。医療用漢方製剤は、1967年に4種類認められたのを皮切りに、1976年には41種類となり、徐々に増加し、現在では148種類あり、それとは別に煎じ薬用には200種類の生薬が保険でカバーされている。

2001年に文部科学省の医学教育モデルカリキュラムに漢方教育が入ったことから、80ある全国の医学部・医科大学において漢方教育がなされるようになり、漢方を日常診療で用いる医師数は83.5%にもものぼり、本邦の医療に欠かせない存在となっている。

しかしながら漢方の臨床研究は、①個別化医療である、②対象が人間全体であり、マルチターゲットであることが多い(例えば漢方の水毒という病態は頭痛、めまい、立ちくらみ、浮腫などを症状として呈し、五苓散などが処方される。水毒が改善されるとこれらの症状が同時に改善される)、③患者主観を重んじる医療である、といった理由で、無作為化対照試験(randomized

controlled trial; RCT)をはじめとした西洋医学的研究手法が適応しにくいいため、こうした複雑系を一度に解析する新しい手法が求められている。

一方、基礎研究に目を移すと、漢方薬は複数の生薬から構成され、さらに1つ1つの生薬の成分が複雑であることから、単一成分の研究のように単純でない。さらに、生薬の中の成分が経口内服により、腸内で腸内細菌によって代謝、吸収された後、門脈を通過して肝臓でさらに代謝されて、初めて薬効成分になるものもあり、複雑である。

本稿では、漢方薬の薬効と腸内細菌叢との密接な関係について述べたいと思う。

## 2. 漢方薬の成分と腸内細菌叢

漢方薬の成分は分子量から見ると、大きく分けて3つに分類することができる(表1)。

1つ目は低分子成分と言われるもので、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時間でほぼ血液中から消失してしまう。一般に、漢方薬は慢性疾患に対して、ゆっくり効くと考えられているが、それは大きな誤解である。例えば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表すからである。

2つ目は配糖体と言われる成分である(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ため、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

\*: The role of intestinal flora in effect of Kampo medicine

1) WATANABE Kenji 慶應義塾大学医学部漢方医学センター・准教授

表1 漢方薬の成分

分類	代表的な成分	吸収および作用時間
低分子成分	エフェドリン	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。
配糖体成分	グリチルリチン(甘草) センノシド(大黄)	腸内細菌によって糖がはずれてから吸収されるため、血中濃度のピークは6~12時間。
多糖体成分	$\beta$ -グルカン	分子量が100万にも達することがあり、作用機構は不明であるが、免疫賦活作用が強い。

表2 漢方薬の配糖体と腸内細菌

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	<i>Bifidobacterium</i>
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	<i>Eubacterium</i>
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	<i>Klebsiella Pneumonia</i> など
人參	ジンセノシド Rb1	コンパウンド K	$\beta$ -グルコシダーゼ	<i>Eubacterium</i>
柴胡	サイコサポニン	サイコサボゲニン	フコシダーゼ	<i>Eubacterium</i>
地黄	アウクビン	アウクビゲニン	$\beta$ -グルコシダーゼ	<i>Bifidobacterium</i>

され初めて吸収される。そのため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つ目は多糖体と言われる成分である。キノコ類に含まれる $\beta$ -グルカンもこの類である。分子量が時に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不明であるが、しばしば免疫賦活に大きく貢献していることが知られている。

### 3. 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可能性がある。その機序として、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が、腎尿細管細胞内で、11 $\beta$ ヒドロキシステロイドデヒドロキシラーゼ(11 $\beta$ -HSD)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>。

グリチルリチンが加水分解されて吸収されるためには、グルクロン酸がはずれてアグリコンの形

にならなくてははいけない。この分解には*Eubacterium*などが有するグルクロニダーゼが必要である。しかしながら腸内細菌叢は個人差が大きいので、一般には甘草1日量2.5g以上で偽アルドステロン症発症の注意が喚起されるが、1日6.0gを摂取しても起こらない場合もあり、逆に2.0gくらいでも起こる場合があるので注意が必要である。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、それ以前に漢方でいうところの水毒徴候(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。

このようにグリチルリチンが吸収されて生体に作用するためには腸内細菌叢の組成に大きく依存しているため、抗菌薬服薬にて腸内細菌が攪乱された場合、グリチルレチン酸の吸収は抑制される。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を投与することで、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>。

このように漢方薬の中でも配糖体成分の吸収には腸内細菌叢が大きく関与しているのである。

### 4. 腸内細菌の代謝を介した漢方の薬効機序

このことを腸内細菌叢の側から見た場合、漢方薬に含まれる糖を栄養源としている腸内細菌は増殖することになる。すなわち、漢方薬の成分によって腸内細菌叢の組成に変化をきたす結果にな

る。筆者らはこのことをいくつかの実験によって示してきた。

肝障害の際に見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停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。

筆者らは肝臓の部分切除後に高アンモニア血症となるモデルに、漢方薬十全大補湯を投与することで、血中アンモニアの上昇を抑制することを示した。その機序として、肝臓におけるアンモニア処理能力の向上、腸管におけるアンモニア産生菌の抑制の 2 点から機序の解明を試みたが、肝機能そのものに対する影響は少ないことが判明した。腸内細菌叢の変化については、Kibe ら<sup>3)</sup>の方法に従い、T-RFLP により解析したところ、肝切除後には腸内細菌叢が大きく変化していたが、十全大補湯の投与により、その変化があまりみられなかった<sup>4)</sup>。すなわち、十全大補湯は腸内細菌叢の安定化に働き、その結果アンモニア産生菌の増殖を抑制したものと考えられた。菌の詳細を明らかにすることは困難であるが、PCR により、少なくともアンモニア産生菌の代表であるバクテロイデスが十全大補湯により抑制されていることはわかった。このように、漢方薬が腸内細菌層を変化させて生体に影響を及ぼすことも示された。

### 5. 腸内細菌の変化を介した生体遺伝子発現制御機序

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の効果が注目されているが、腸内細菌叢を変化させることで生体遺伝子も変化し、免疫能も変化する。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<sup>5)</sup>。その名の通り、中(胃腸機能)を建て直す建中湯の 1 つであるが、この薬を飲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ある。

上記、肝部分切除後のアンモニア抑制効果で用いた十全大補湯をマウスに 2 週間投与すると、腸管の遺伝子発現が変化する。その中で、熱ショックプロテイン(HSP70 および HSP105)は、十全大補湯の投与により、小腸、大腸、肝臓において、その発現が低下する。しかしこの減少は腸内細菌のいない無菌マウスにおいては観察されなかった(図)<sup>6)</sup>。

腸内細菌の変化を辨野らの方法を用いて、T-RFLP による解析を行ったところ、1 つのピークの増加と別のピークの減少が観察された。増加するピークは *Lactobacillus johnsonii* であったが、減少するピークは不明であったため、クローニングを行った。その結果マイコプラズマ属の未同定菌であることが判明した。

本実験の結果として、十全大補湯の投与により腸内細菌叢が変化し、それにより生体遺伝子発現が変化することが証明された。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。これは漢方薬がプレバイオティクスとしての働きをすることを明らかにしたものである。

### 6. 腸内細菌叢と個体差との関連

漢方は個体差を重視する医療である。この個体差を診断するのが漢方医学的診断『証』である。大黄は、漢方の下剤の一種であるが、この生薬ほど作用強度に個人差のある生薬もなからう。一般に実証向きの薬(大柴胡湯、柴胡加竜骨牡蠣湯、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、腹痛を起こしたりする。

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。*Bifidobacterium* 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。

逆に言うと瀉下作用を期待して大黄をいくら増

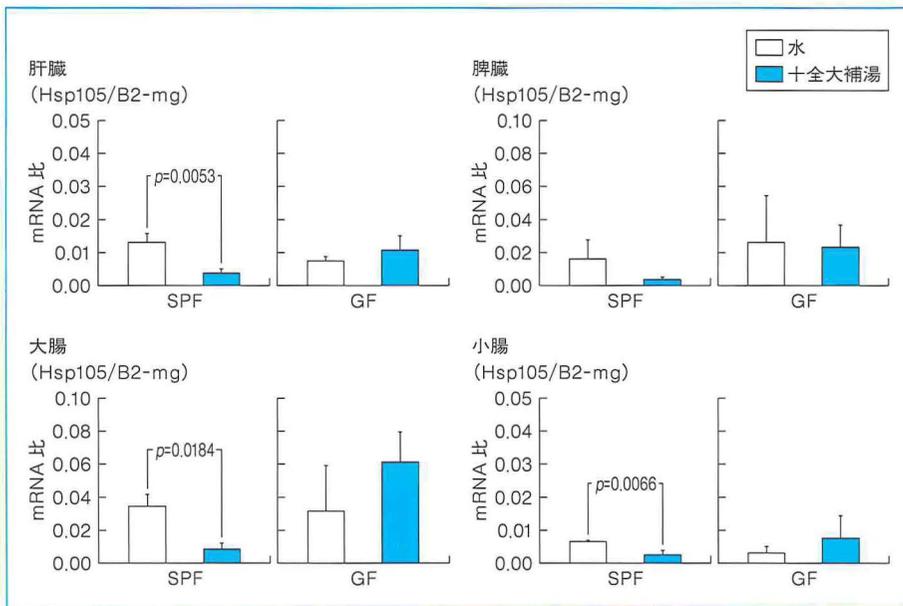


図 十全大補湯による熱ショックプロテイン 105(HSP105)の遺伝子発現変化

肝、脾臓、小腸、大腸ともに十全大補湯の2週間投与でHSPの遺伝子発現は低下する。この低下は通常環境(specific pathogen free; SPF)下では見られるが、無菌状態(germ free; GF)では認められない。

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、よく言われるが、服用して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黃に頼らず大黃を中止す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。

こうした個体差が腸内細菌叢である程度可能なのではないかと推察されるが、この領域を掘り下げた研究はこれからである。

## 7. おわりに

このように見てくると、漢方の作用に対して腸内細菌叢がいかに重要であるかがわかる。漢方では種々の異常を有する患者に対して、まず胃腸機能を高めることを最優先する。胃腸機能の改善が他の種々の症状の改善につながるからである。

癌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、体力が戻ることも考えられるが、漢方薬そのもの、もしくは食事を摂取することにより、リンパ球の6割が存在する腸管の免疫が活性化し、それが気力・体力の改善につながるのではないかと考えられる。

漢方薬と腸内細菌叢との関連についての研究はまだ緒に就いたばかりである。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を担うことを期待する。

## 文献

- 1) Tanahashi T, Mune T, Morita H, et al: Glycyrrhizic acid suppresses type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression *in vivo*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 80 : 441-447, 2002
- 2) 村松博, 森田邦彦, 渡辺賢治, 他: 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 : 259-260, 2003
- 3) Kibe R, Sakamoto M, Hayashi H, 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 : 139-146, 2004
- 4) Imazu Y, Sugiyama K, Benno Y, et al: Juzentai-

hoto reduces post-partial hepatectomy hyperammonemia by stabilizing intestinal microbiota. J Trad Med 23: 208-215, 2006

- 5) 渡辺賢治, 金成俊, 鈴木邦彦, 他: 乳児皮疹に対する経母乳的漢方治療, 日本東洋医学会雑誌 49: 851-859, 1999

- 6) Kato M, Kibe R, Benno Y, et al: Effect of herbal medicine Juzentaihoto on hepatic and intestinal heat shock gene expression requires intestinal microflora in mouse. World J Gastroenterol 13: 2289-2297, 2007

「医療崩壊」と嘆く前に

# 「医療政策」入門

医療を動かすための13講

編 東京大学医療政策人材養成講座



これまで体系的に学んだり議論する場がなかった「医療政策」というテーマを扱ってきた東京大学医療政策人材養成講座(HSP)。本書は「医療政策の基礎知識を短時間で得られる」と評判の講義内容を、わかりやすく編集しなおしたものだ。医療政策の最前線で活躍する講師陣による講義と質疑応答は、「医療を何とかしたい!」と願う人々にとって欠かせない基礎知識になるだろう。医療政策に参画する「はじめての一步」として最適な1冊。

●A5 頁288 2009年 定価2,520円(本体2,400円+税5%) [ISBN978-4-260-00858-7]  
消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

【販売部】TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804

E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら

