

日本臨床腸内微生物学会誌

Vol.14 NO.1 2012

目次

[理事長挨拶]	1
[学術集会会長挨拶] 第14回日本臨床腸内微生物学会を終えて	2
[第14回日本臨床腸内微生物学会講演要旨]	
招請講演 腸管出血性大腸菌感染症の現状と課題 渡邊 治雄	3
教育講演1 Clostridium difficile の流行株・優勢株 加藤 はる	5
教育講演2 炎症性腸疾患と腸内細菌 日比 紀文	7
教育講演3 漢方薬医学と腸内細菌叢 渡辺 賢治	17
教育講演4 齶蝕・歯周炎と口腔バイオフィルム 高橋 信博	23
シンポジウム	
1 クロストリジウム・ディフィシル腸炎 吉澤 定子	31
2 MRSA 腸炎 大毛 宏喜	39
3 輸入腸管感染症 大西 健児	43
4 ウイルス性腸管感染症 新庄 正宜	45
ランチョンセミナー Helicobacter pylori 除菌療法の再構築、 こうすれば除菌率が上がる！ 古田 隆久	49
一般演題	
1 Clostridium difficile が産生する腸管毒素 ToxinA/B 陽性患者と 抗菌薬投与などの背景因子の解析 池谷 修	57
2 当院における Clostridium difficile 関連腸炎の検討 松原 啓太	63
3 スナネズミ胃内細菌とヘリコバクター・ピロリとの 微生物生態学に関する研究 ザマン・シンシア	69
4 Clostridium perfringens による壊死性腸炎に対する Clostridium butyricum MIYAIRI588 株のプロバイオティクス効果 高橋 志達	71
[会則]	73
[各種手続きのご案内]	74
[入会申込書]	75
[会員登録事項変更届]	76
[役員名簿]	77
[会誌投稿規定]	78

教育講演 3

漢方薬医学と腸内細菌叢

渡辺 賢治

慶應義塾大学医学部漢方医学センター

要旨

わが国では医師の90%が日常診療に医療用漢方製剤を用いており、医療の中で欠かせない存在になっている。漢方薬は複数の生薬から成り、内服するのが原則である。漢方薬の薬効発現は腸内細菌を巧みに利用しており、逆に腸内細菌叢が漢方薬の薬効発現に大きな影響を及ぼす。さらに漢方薬の効果発現にはその成分のみならず、腸内細菌叢を変化させて生体遺伝子を制御するプレバイオティクスとしての役割もあることが分かってきた。このように腸内細菌叢と漢方薬の効果には密接な関連があり、腸内環境を整えることが、漢方薬の薬効を最大限に引き出すために必要である。

索引用語：漢方薬、腸内細菌、経口内服、配糖体、多糖類

はじめに

漢方は中国に医学とよく誤解されるが、江戸時代にわが国で、「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のシ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¹⁾。

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90%にも上り、わが国の医療に欠かせない存在となっている。

医療用漢方製剤が医師に幅広く使用されるようになって36年が過ぎたが、その間に漢方の基礎および臨床研究は飛躍的に発展した。臨床研究については無作為比較試験を345報集めて、構造化抄録を英文化したものがコクランライブラリーに納められている。また基礎研究に関しては医学部・薬学部を中心に漢方・生薬の作用機序が解明されてきている。

その中でも、漢方薬の代謝には腸内細菌の存在は欠かすことができず、また、腸内細菌も漢方の糖成分を利用する、という「共生関係」が漢方の薬効を理解する上では重要である。

漢方は胃腸の機能を重視する

漢方では「気」を重視する。現在でも「気が若い」「気が短い」「気を落とす」「気を失う」、「やる気がない」「気の抜けた状態」など、様々な場面で「気」という言葉を使う。紀元前2世紀の書物『淮南子』に詳しく書かれている。古代中国では高貴な人の生き死にを判定するのに、医者が直接接触れられないので、真綿や羽毛を使って呼吸があるかどうか、すなわち「気」の出入りがあるかどうかで判定した。気の出入り＝生命の維持から、「気」は生体のエネルギーとされている。

漢方では気の本質として、「先天の気」と「後天の気」に分けられる。「先天の気」とはその字のごとく、生まれつきの生命エネルギーを指す。「後天の気」とは外界から受けるエネルギーを指し、これは胃腸から得られる。すなわち消化吸収能力が重要であり、「気」が不足する「気虚」の状態は消化吸収能力が衰えてくることによって生じると考える。

漢方薬は原則内服である。故に腸内環境との関連が深い。時には吸収されなくても腸内細菌叢を変化させることで生体に影響を与えることもある。

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、大きく分けて三つに分類することができる(表1)。

一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。たと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から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、細菌の持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始めて吸収される。だから抗生剤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。

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、11β-ヒドロキシステロイド

デヒドロキシラーゼ(11β-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²⁾。

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ならない。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6gを摂取しても起こらない場合もあり、逆に2gくらいでも起こす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、抗生剤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ピオフェルミンRを投与することで、抗生剤によるグリチルレチン酸の血中濃度抑制は解除された³⁾。

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。

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来す結果になる。われわれ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。

われわれ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、辨野らの方法⁴⁾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、その変化があまり見られなかった⁵⁾。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分かった。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。

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⁶⁾。その名の通り、中(胃腸機能)を建て直す建中湯の一つであるが、この薬を飲んでいながら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。

このように腸内細菌は免疫にも関連するが、われわれは発達の段階における腸内細菌と生体遺伝子発現との関連を無菌マウスに異なる時期に腸内

細菌を植え付けることで、遺伝子発現の変化を調べた。その結果、免疫系の細胞は腸内細菌の植え付けられる時期によって遺伝子の発現形式が異なることが確認された⁷⁾。

腸内細菌は、漢方薬を代謝してその成分の吸収をよくすることから、われわれはプロバイオティクスであるヨーグルトと漢方薬との併用で、アトピー性皮膚炎の治療成績が向上するかどうかを調べた。その結果、ヨーグルト非併用群に比べるとヨーグルト併用群ではアトピー性皮膚炎の改善度合いがよかった⁸⁾。

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、熱ショック蛋白(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⁹⁾。

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 Johnsoni*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くても、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。これは漢方薬がプロ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。

このように漢方薬は腸内細菌を変化させるプロバイオティクスとしての作用があるが、その変化はそれぞれの漢方薬に特異的であることが示された。その理由は、各々の漢方薬の組成中に含まれる配糖体、多糖は固有のものであり、それらを利用して増殖する腸内細菌はそれに対応して固有の菌が増殖するためと考えられる¹⁰⁾。

十全大補湯と腸管インターフェロン産生

インフルエンザに対する防御などで主要な役割を果たすI型インターフェロンは、腸内でもわれわれは、複合成分である漢方薬が複雑系の生体に作用する全体像を理解するために、網羅的遺伝子解析をスクリーニング法として用いて解析した。

その結果、腸管においては漢方薬十全大補湯が大腸におけるI型インターフェロン関連遺伝子を活性化することを見出した¹¹⁾。腸管でのI型インターフェロンは、小腸の陰窩にあるパネート細胞から産生されることが知られているが、われわれは大腸に存在する単球系細胞から産生されることを見いだしている。

I型インターフェロンは通常の感染ではその産生までに時間を要するが、十全大補湯はI型インターフェロン関連遺伝子であり、インターフェロン産生の鍵となる遺伝子である、IRF7遺伝子発現増加を促進することによって、インターフェロン産生までの時間を短縮することを見いだした。しかしながら、遺伝子発現はIRF7までで止まっておき、その後のIFN α の産生には至らない。すなわち準備段階の状態は作られるが、最終産物であるIFN α は産生しないのである。その為、感染等のIFNが必要な状況になると十全大補湯投与群ではいち早くIFN α の産生が起きるため、感染が最小限に抑制される事が予測される¹²⁾。

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如何に重要かが分かる。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ことがよくあるからである。

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。

参考文献

- 1) 渡辺賢治: 漢方薬の作用における腸内細菌叢臨床検査 2011, 55: 188-192.
- 2) Tanahashi T, Mune T, Morita H, Tanahashi H, Isomura Y, et al: Glycyrrhizic acid suppresses type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002 80: 441-447.
- 3) Kibe R, Sakamoto M, Hayashi H, 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.* 2004 235:139-46.
- 4) Imazu Y, Sugiyama K, Benno Y, Watanabe K, et al: Juzentaihoto reduces post-partial hepatectomy hyperammonemia by stabilizing intestinal microbiota. *J Trad Med.* 2006, 23: 208-215.
- 5) 渡辺賢治、金成俊、鈴木邦彦、村主明彦他: 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 1999, 49:851-859.
- 6) Matsumoto M, Aranami A, Ishige A, Watanabe K, Benno Y. LKM512 yogurt consumption improves the intestinal environment and induces the T-helper type 1 cytokine in adult patients with intractable atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2007 37: 358-70.
- 7) Kato M, Kibe R, Benno Y, 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* 2007, 13: 2289-2297.
- 8) Yamamoto M, Yamaguchi R, Muanakata K, Takashima K, Nishiyama M, Hioki K, Ohnishi Y, Nagasaki M, Imoto S, Miyano S, Ishige A, Watanabe K: A microarray analysis of gnotobiotic

mice indicating that microbial exposure during the neonatal period plays an essential role in immune system development *BMC Genomics* (in press)

- 9) Takashima K, Munakata K, Tsuiji Kenjia, Yamamoto M, Watanabe K: Kampo medicines induce formula-dependent changes in the intestinal flora of mice. *J Trad Med* (in press).
- 10) Munakata K, Yamamoto M, Anjiki N, Nishiyama M, Imamura S, Iizuka S, Takashima K, Ishige A, Hioki K, Ohnishi Y, Watanabe K: Importance of

the interferon-alpha system in murine large intestine indicated by microarray analysis of commensal bacteria-induced immunological changes. *BMC Genomics.* 2008 9:192.

- 11) Munakata K, Takashima K, Nishiyama M, Asano N, Mase A, Hioki K, Ohnishi Y, Yamamoto M, Watanabe K: Microarray analysis on germfree mice elucidates the primary target of a traditional Japanese medicine juzentaihoto: acceleration of IFN- α response via affecting the ISGF3-IRF7 signaling cascade. *BMC Genomics.* 2012 13:30.

Summary

Nowadays, 83.5% of physicians use Kampo drugs in daily clinic in Japan. Kampo drugs are composed by multiple herbs and orally taken in principle. Ingredients of Kampo drugs are metabolized by intestinal flora then absorbed. In this meaning, intestinal flora is very important for the action mechanism of Kampo drugs. On the contrary, Kampo drugs change the intestinal flora followed by the change of host gene expressions, working as a prebiotics. Taken together, Kampo medicine and intestinal flora are closely related and it is necessary to keep intestinal flora in the best condition for Kampo action.

Kenji Watanabe, MD, PhD

Center for Kampo Medicine, Keio University School of Medicine

35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo

160-8582 Japan