

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Geriatric Medicine (2011.06) 49巻6号:643～649.

【高齢者医療における漢方・代替医療の役割】

Seminar

主な漢方製剤のエビデンス

大建中湯のエビデンスと国際化

河野 透

Seminar

5. 主な漢方製剤のエビデンス

1) 大建中湯のエビデンスと国際化

河野 透

KEY WORD

- 漢方
- 大建中湯
- カルシトニン・ファミリー・ペプチド
- エビデンス

SUMMARY

エビデンス重視の現代医療で漢方薬は異端的扱いであった。現在、米国は日本の伝統的薬剤である漢方薬が高品質で標準化されている点に注目し、積極的に臨床試験を推進するようになった。その契機となったのが大建中湯の薬効機序に関する分子レベルの研究である。大建中湯の主な使用目的である腸管運動改善、および腸管血流改善がカルシトニン・ファミリー・ペプチドを介して発現していることが明らかとなった。それを契機に日本、米国で二重盲検プラセボ比較試験が開始され、いち早く米国メイヨー・クリニックで大建中湯の有効性が実証され、大建中湯の国際化が始まっている。

はじめに

古代から世界中で植物を利用した医療が盛んに行われてきたが、いまだに代替補完医療の枠組みの中にあり、エビデンス重視の現代医療の中に組み込まれていないのが現状である¹⁾。米国では、医療費削減と合成薬剤の限界から代替補完医療に対する期待感が巻き起こり、年間1億ドル以上の巨額の研究費が毎年投資され、エビデンス構築が行われてきた²⁾。しかしながら、これまで行われてきたすべての大規模臨床試験結果はネガティブデータであった。そこでFDA(アメリカ食品医薬品局)は、植物からの抽出物をベースにした日本の伝統的薬剤である漢方薬の、ほかに類をみない品質の高さと日本の高度に発達した医療の中で、薬として標準化され西洋薬と併用されている点に注目した。FDAがターゲットにしたのが大建中湯である。同じ系統の薬としてある中国の中医に同名の薬

があるが、内容が全く異なっていることはあまり知られていない。FDAが注目する契機は、薬効機序に関する分子レベルの研究成果である³⁻⁵⁾。日本でも、最近まで漢方に対する偏見から医師も研究者も関心を示すことは少なかった。しかし、大建中湯の分子レベルの研究を契機に、全国大学病院の80%が参加する大建中湯の多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験(DKTフォーラム)が2009年から開始された。2010年にはメイヨー・クリニックで二重盲検プラセボ対照比較試験が行われ、大建中湯の有効性がいち早く証明され、驚きをもってその論文を読むこととなった⁶⁾。本稿では、漢方薬が世界進出の足がかりとなる大建中湯のエビデンスについて概説し、高齢者に多い疾患への応用にも言及した。

■このと おる(旭川医科大学外科学講座・消化器病態外科学分野)

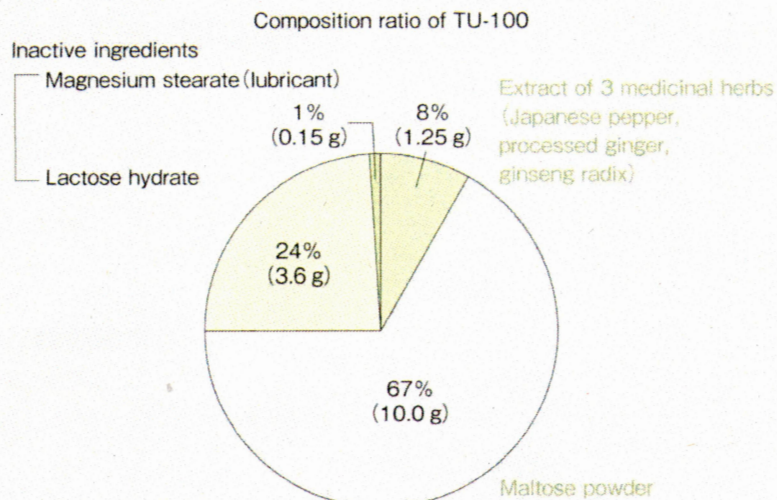
世界が日本の伝統医療である 漢方薬に注目

世界ではWHO世界保健機構がグローバル戦略として、各国の伝統医療をその地域の現代医療に取り入れることを2002年に提言したことは日本ではあまり知られていない。なぜなら日本は、薬草から製造された漢方薬が合成薬剤と同等に保険医療に組み込まれている、世界で唯一の医療先進国であるからである。漢方医学は日本独自に発展してきた伝統医療で、その多くの漢方処方処方の起源は中国であるが、中国では中医学として別途に発展してきた歴史的背景がある。アメリカで薬草が注目されるきっかけは、1992年の大統領候補にもなったTom Harkin上院議員が長年悩んでいた喘息が薬草で治ったことである。彼が中心となって議会に働きかけ、1992年NIH(アメリカ国立衛生研究所)にOffice of Alternative Medicineが誕生した。その後、組織は改組され国立補完代替医療センターNCCAMとなり、現在では毎年1億2千万ドル以上の巨額の予算で運営されている。風邪治療にエキナセア(Echinacea)が有効であると考えられていたが、大規模臨床試験で無効であると判定されてしまったなど、エビデンス獲得のための臨床試験がことごとく失敗してしまった^{2,7)}。これらの結果を受けて、創設者であり、議会の指導的立場にあるHarkin議員がNCCAMの方向性について非難し始めた。そこで困ったFDAは、安全性、信頼性が極めて高い漢方薬に注目し始めた。従来、アメリカでは中国から中医学が機能性食品として輸入されサプリメントとして販売されてきたが、時として製品に含まれる重金属、抗生物質、農薬などによる副作用が発生し安全性に関して社会問題化したため、医師たちも患者に推奨することを躊躇するようになった。FDAは、米国の医師が納得できるエビデンスレベルの高い薬理作用機序、吸収試験、さらにプラセボを用いた臨床試験による検証結果をツムラと日本の医師に強く求めてきただけでなく、FDAは米国での大建中湯による臨床治験を許可し、メイヨー・クリニック、ミ

ネソタ大学、シカゴ大学など世界でもトップレベルにある病院で二重盲検プラセボ比較試験が計画され、実施されている。その一部は終了し、大建中湯の腸管運動促進効果が認められた⁶⁾。欧州からも臨床治験を切望する声が日本に届いてきている。

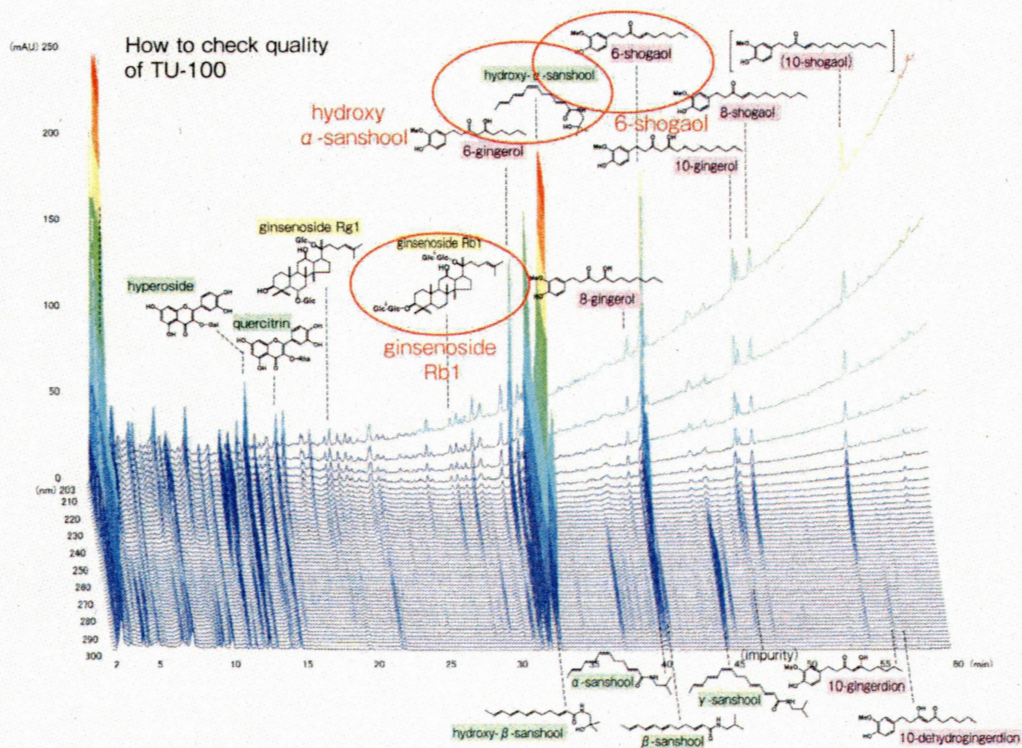
大建中湯の特色と腸管運動

大建中湯(Daikenchuto, DKT, TJ-100, TU-100)は、日本で最も多く使用されている漢方薬である。本文中で取り上げた大建中湯はすべてツムラ製品である。漢方薬の特色として抽出方法に企業努力があり、各社にバラツキがあることに留意していただきたい。大建中湯の構成生薬は山椒(2.2%)、乾姜(かんきょう)(5.6%)、人参(3.3%)の3種類が抽出されたエキス製剤である。残り90%は米から得た膠飴(こうい)、つまりマルトースなど二糖類である⁴⁾(図1)。いずれの生薬も食品として認知されているものばかりである。中国の中医学にある同名の大建中湯には山椒が入っていない。3D-HPLCで成分をみても、薬理学的作用を有する化学物質でできていることがわかる(図2)。いうまでもないが、重金属、抗生物質、農薬、細菌などの成分が含まれていないことは、このような手法で検証され製品化されている。したがって、漢方薬としてすり鉢などで原末を調合して作られたものは、安全性が担保されていない。最近、大建中湯の吸収試験が行われ、多くの成分が極めて短時間で血中に移行することが証明された⁸⁾。大建中湯の薬事法上の適応症は腹部膨満感、腹部の冷えの改善であるが、実臨床では術後の腸管運動麻痺改善目的で使用されることが多い⁹⁻¹³⁾。メイヨー・クリニックの世界的な腸管運動の権威であるCamilleri教授と日本から留学中だった眞部先生らが、放射性物質を使った健康人対象の二重盲検プラセボ対照比較試験を行った結果、便の性状を変えずに小腸の通過時間を有意に短縮することを明らかにした⁹⁾(図3)。大建中湯の腸管運動促進効果を世界で初めて最高のエビデンスレベルで証明した画期的な仕事



Clinical dose of TU-100 per a day : 15 g
 Weights in parentheses show doses per a day.

図1 大建中湯の構成生薬
 大建中湯の標準的1日投与量である15g中に含まれる生薬の割合。



Three-dimensional high-performance liquid chromatography of TU-100.

図2 大建中湯の3D-HPLC
 3-D HPLC (three-dimensional high-performance liquid chromatography).
 赤線で囲まれた3種類の成分が大建中湯の品質基準として標準化している。

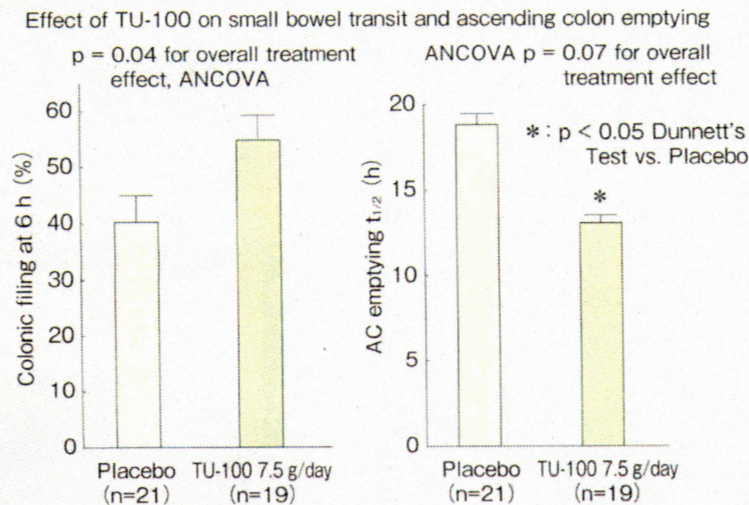


図3 大建中湯の腸管運動促進効果(川崎医科大学 眞部先生よりご提供)

である。

便秘症

日本では腸管運動促進効果が拡大解釈され、便秘薬として使用されることも多いが、すべての便秘に効果があるわけではないことを理解すべきで、大建中湯は術後の麻痺性イレウスやガスが腸内にたまった状態の便秘が対象となる。漢方薬で一般的な便秘薬である大黃甘草湯は、便秘以外に何の症状もない常習的な便秘に用いられるが、連用する場合、甘草による偽アルドステロン症を発症することがある。この点、大建中湯には副作用はほとんどなく、安全性が極めて高い薬剤である。高齢者に多い偽性腸閉塞や巨大結腸症や糖尿病などによる腸管運動機能が低下している場合にも有効であると考えられる。大建中湯で注意すべき点として、糖尿病の治療薬である α グルコシダーゼ阻害薬の副作用である腹部膨満感、腸管運動低下に対してマルチースを多く含む大建中湯は、未消化の二糖類が腸内に蓄積している状態の腸閉塞様症状には適していないと考えられるが、臨床的に効果があるとした報告もあり結論は出ていない^{14,15)}。

腸管血流増加作用

最初に注目された腸管運動亢進作用の機序解明の中で、神経ペプチドでカルシトニン・ファミリー・ペプチドの1つであるCGRP(calcitonin gene related peptide)が大建中湯によって刺激されることであった。さらにアセチルコリン、セロトニンなど神経因子やモチリン、パニロイド受容体が関与することも報告された¹⁶⁻²¹⁾。CGRPは末梢血管拡張作用が最も強いペプチドで²²⁾、われわれは機序解明が遅れていた腹部の冷えの改善に関与しているという仮説のもとに研究を進めた^{4,5)}。その結果、CGRPだけでなくCGRP受容体関連因子も大建中湯によって刺激を受けることが明らかとなった。CGRP受容体は恒常的に存在せず、未成熟な受容体であるCRLR(calcitonin receptor-like receptor)が成熟化プロセスに必要で、その成熟化にはRAMP(receptor activity-modifying membrane protein)が必須である。RAMPには3種類のタイプがあり、RAMP1が関与するとCGRP受容体になるが、RAMP2、RAMP3が関与するとCGRPと同じカルシトニン遺伝子関連ペプチドであるADM(adrenomedullin)の受容体に変化することが解明された。われわれの実験結果か

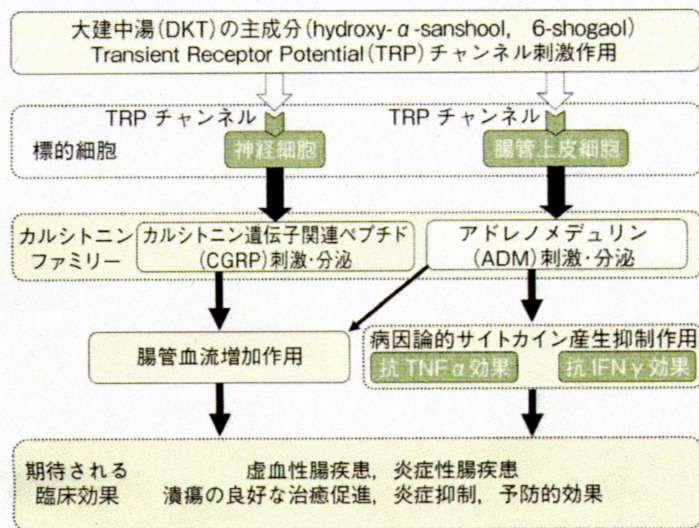


図4 大建中湯とカルシトニン・ファミリー・ペプチド

大建中湯が腸管粘膜上皮細胞と感覚神経終末を刺激することで、カルシトニン・ファミリー・ペプチドであるアドレノメデュリンとカルシトニン遺伝子関連ペプチドが動員され血流増加が起こり、血流増加と抗サイトカイン作用で虚血性腸疾患や炎症性腸疾患に有効である。

ら、大建中湯によってRAMP1~3のいずれも増加することが明らかとなり、カルシトニン・ファミリー・ペプチドの2つのペプチド、CGRPとADMおよび、その受容体関連因子が大建中湯の血流改善機序に関与していることが示唆された。両ペプチドの生理学的作用で共通しているのは、強い末梢血管拡張作用である²²⁻²⁴⁾。さらにCGRPは腸管運動亢進作用、分泌作用があり²⁵⁾、ADMには抗炎症性サイトカイン作用がある²⁶⁾。したがって、大建中湯の多彩な薬理作用を理解する上で極めて重要なペプチドである。両ペプチドの大きな違いは産生部位であり、CGRPは主に神経終末など神経組織、ADMは主に上皮細胞、平滑筋細胞など非神経組織である。大建中湯が腸管粘膜上皮細胞と感覚神経終末を刺激することで、ADMとCGRPおよび、受容体関連因子が動員され、血流増加が起こることが解明された。次に、構成成分の薬効解析を進めるため、腸管上皮培養細胞を用いた。腸管上皮細胞がADMを産生することを確認し、大建中湯によって濃度依存性にADM産生が起こった。生薬レベルでの解析では、山椒と乾

姜がADMを産生することを確認した。さらに山椒と乾姜の主成分のランダム試験を行った結果、hydroxy- α -sanshoolと6-shogaolが薬効成分であることが判明した³⁾。大建中湯の吸収試験が健常人で行われ、hydroxy- α -sanshoolと6-shogaolを含む多くの成分が血中に移行することが明らかとなった⁸⁾。この吸収試験結果は大建中湯の薬効機序を考える上で極めて重要な情報であり、さらに投与量の妥当性についても重要な指標となると考える。

虚血性腸疾患

高齢者に起こる突然の腹痛と下痢、下血で、症状や経過からある程度虚血性腸炎だと予想することができるが、この疾患は、血管側と腸管側それぞれの問題が複雑に絡み合って発症すると考えられている²⁷⁾。血管側の問題として動脈硬化や血栓・塞栓などが挙げられ、高齢者や糖尿病・脂質異常症などの動脈硬化をもつ人に発症しやすい。腸管側の問題として慢性便秘が挙げられる。大建中湯の腸管血流増加作用機序か

らみて、虚血性腸炎発症予防に有効ではないかと考えられる(図4)。

おわりに

大建中湯がカルシトニン・ファミリー・ペプチドを介して腸管運動改善、血流増加作用を示すことを概説し、その臨床応用について可能性も含めて述べてきた。大建中湯の有効成分が山椒の hydroxy- α -sanshool と乾姜の 6-shogaol であることが判明した今、ますます機序解明が進むものと考えられる。しかしながら、漢方薬は合剤であり、各生薬の組合せで効果を発揮していることは明らかで、残念ながらその点をエビデンスレベルで説明できていない。将来の漢方薬の国際化に向けて、必ず明らかにしなくてはならない点である。

文 献

- 1) Zollman C et al : What is complementary medicine? *BMJ* **319** : 693-696, 1999.
- 2) Turner RB et al : An evaluation of *Echinacea angustifolia* in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* **353** : 341-348, 2005.
- 3) Kono T et al : Anti-colitis and -adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model. *J Crohn's Colitis* **4** : 161-170, 2010.
- 4) Kono T et al : Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines : is it time yet? *Surgery* **146** : 837-840, 2009.
- 5) Kono T et al : Colonic vascular conductance increased by Daikenchuto via calcitonin gene-related peptide and receptor-activity modifying protein 1. *J Surg Res* **150** : 78-84, 2008.
- 6) Manabe N et al : Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **298** : G970-G975, 2010.
- 7) Sampson W : Studying herbal remedies. *N Engl J Med* **353** : 337-339, 2005.
- 8) Iwabu J et al : Profiling of the compounds absorbed in human plasma and urine after oral administration of a traditional Japanese (kampo) medicine, daikenchuto. *Drug Metab Dispos* **38** : 2040-2048, 2010.
- 9) Endo S et al : Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *Am J Surg* **192** : 9-13, 2006.
- 10) Suehiro T et al : The effect of the herbal medicines dai-kenchu-to and keishi-bukuryo-gan on bowel movement after colorectal surgery. *Hepatogastroenterology* **52** : 97-100, 2005.
- 11) Itoh T et al : The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J Int Med Res* **30** : 428-432, 2002.
- 12) Mochiki E et al : The effect of traditional Japanese medicine (Kampo) on gastrointestinal function. *Surg Today* **40** : 1105-1111, 2010.
- 13) Suzuki H et al : Japanese herbal medicine in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* **21** : 688-696, 2009.
- 14) Oba K et al : Repeated episodes of paralytic ileus in an elderly diabetic patient treated with voglibose. *J Am Geriatr Soc* **54** : 182-183, 2006.
- 15) Nishii Y et al : Ileus : a rare side effect of acarbose. *Diabetes Care* **19** : 1033, 1996.
- 16) Sato Y et al : Dai-kenchu-to raises levels of calcitonin gene-related peptide and substance P in human plasma. *Biol Pharm Bull* **27** : 1875-1877, 2004.
- 17) Satoh K et al : Mechanisms for contractile effect of Dai-kenchu-to in isolated guinea pig ileum. *Dig Dis Sci* **46** : 250-256, 2001.
- 18) Satoh K et al : Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. *Jpn J Pharmacol* **86** : 32-37, 2001.
- 19) Jin XL et al : Intraduodenal and intrajejunal administration of the herbal medicine, dai-kenchu-to, stimulates small intestinal motility via cholinergic receptors in conscious dogs. *Dig Dis Sci* **46** : 1171-1176, 2001.
- 20) Shibata C et al : The herbal medicine Dai-Ken-Chu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* **126** : 918-924, 1999.
- 21) Nagano T et al : Effect of Dai-kenchu-to on levels of 3 brain-gut peptides (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. *Biol Pharm Bull* **22** : 1131-1133, 1999.
- 22) Brain SD et al : Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev* **84** : 903-934, 2004.
- 23) Hinson JP et al : Adrenomedullin, a multifunc-

- tional regulatory peptide. *Endocr Rev* **21** : 138-167, 2000.
- 24) Kitamura K et al : Adrenomedullin : a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* **192** : 553-560, 1993.
- 25) Kastin AJ : Calcitonin gene-related peptides and gastrointestinal function. *Handbook of Biologically Active Peptides*, pp1005-1011, 2006.
- 26) Wu R et al : Adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1 downregulate TNF-alpha in macrophage cell line and rat Kupffer cells. *Regul Pept* **112** : 19-26, 2003.
- 27) Pepersack T : Colopathies of the old adults. *Acta Gastroenterol Belg* **69** : 287-295, 2006.

(執筆者連絡先) 河野 透 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学外科学講座・消化器病態外科学分野