

AMCoR

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

G.I.Research (2010.08) 18巻4号:268～275.

【消化器疾患と漢方】
消化管血流と漢方

河野 透

特

集

消化器疾患と漢方

Gastrointestinal
Research

消化管血流と漢方

河野 透*

Summary

漢方は日本の伝統的医学であり、西洋医学と同等に使用できる唯一の医療先進国である。消化器外科領域を中心に大建中湯は臨床で高い実績と信用を得た漢方薬でありながら、薬効発現の本質的な機序が不明であった。大建中湯の腸管血流増加作用を実験的に検証した結果、大建中湯の主要生薬である山椒の主成分 hydroxy- α -sanshool, 乾姜の主成分 6-shogaol が腸管粘膜に作用し神経終末から神経ペプチド calcitonin gene-related peptide, 腸管上皮細胞からアドレノメデュリンという2つの強力な微小血管拡張作用を有するカルシトニンファミリーペプチドを介して作用を発現し、さらに受容体関連因子をも増強させることで腸管血流を増加させることを概説した。また、血流低下が病因論的に関与しているクローン病への大建中湯の応用も、血流改善だけでなくカルシトニンファミリーペプチドによる抗 TNF- α 抑制効果からその可能性について言及した。

Key words

大建中湯 カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) アドレノメデュリン hydroxy- α -sanshool 6-shogaol

はじめに

伝統医学が世界中で汎用されていることが世界保健機関 (World Health Organization : WHO) から報告され、さらに確固たるものにするように提言までなされている。漢方 (Kampo ; Japanese herbal medicine) は日本の伝統的医学であり、西洋医学と同等に使用できる唯一の医療先進国である。しかしながら、そのハーバルメディスンは西洋医学中心である欧米では代替補完医療の域を出ていないのが現状である。わが国でも、漢方に対して懐疑的であり、その作用機序に関してまったく関心がなかった。その理由は医師が納得できる

evidence-based medicine (EBM) のある情報を得ていないこと。もう一つ大きな理由は安全性である。その突破口となったのがわが国の消化器外科医を中心に使用されてきた大建中湯 (国際名 daikenchuto, 略称 DKT) の消化管血流増加作用機序に関する分子レベルでの研究成果である¹⁾。その研究が発端となり、プラセボを使用した二重盲検多施設臨床試験が全国大学病院の 80% が参加して開始された。さらに数年前より、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) は日本の漢方の代表として大建中湯の米国での臨床試験の許可を与え、2009年6月、メイヨークリニックで大建中湯の二重盲検臨床試験が開始され

*KONO Toru/旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学分野

生薬エキスの構成

- 山椒 (Japanese pepper) 2.2%
- 乾姜 (processed ginger) 5.6%
- 人參 (ginseng radix) 3.3%
- マルトース粉末 (maltose powder) 88.9%



剤型：顆粒
薬剤の色：明るい灰白色



山椒
Japanese Pepper



乾姜
Processed Ginger



人參
Ginseng Radix



稻
Rice Plant

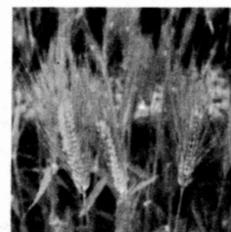


図 1. 大建中湯 Daikenchuto (DKT)

大建中湯の有効性が実証されたことは特筆すべき点である²⁾。

1 ■ 大建中湯と腸管血流

大建中湯は4種類の生薬エキスから構成されている(図1)。その90%近くはマルトースであり、甘く飲みやすい工夫がなされているが、二糖類なので低カロリーで、甘みも3分の1程度に抑えられている。大建中湯は1回2.5~5g、1日3回服用することを基本としているが、服用しやすくしているのはマルトースのおかげである。ちなみに大建中湯の^{ダイ}大は^{ケン}きわめてという意味で、^建建は^建建て直す、^中中は^{チュウ}消化管を意味し、^湯湯は^{トウ}水溶性を意味し、あわせて消化管を大々的に^建建て直すという意味で大建中湯と名づけられている¹⁾。その成分を三次元 HPLC (high performance liquid chromatography) でみると sanshool や shogaol

など多数の化学的成分で構成されていることが一目瞭然である(図2)。大建中湯は臨床で高い実績と信用を得た漢方薬であり、とくに、術後の麻痺性イレウス改善などを期待して使用されてきた^{3)~6)}。EBMは必ずしも十分とはいえないが、機序として腸管運動神経の関与が示唆され⁷⁾、腸管運動改善が期待できる機序である²⁾。ところが、大建中湯の健康保険上の適応は「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの」とある。つまり、腸管運動改善効果は腹部膨満感の改善につながると考えられるが、適応の最初にある「腹が冷えて痛む」という点についての機序にはつながらない。実際、患者さんに大建中湯服用後の様子を尋ねると、しばしばお腹が温くなるという経験談を聞くことができる。そこで、腹の冷えを改善することは消化管の血流改善と置き換えることができると考えた。しかしながら、腸管運動改善効果とは対照

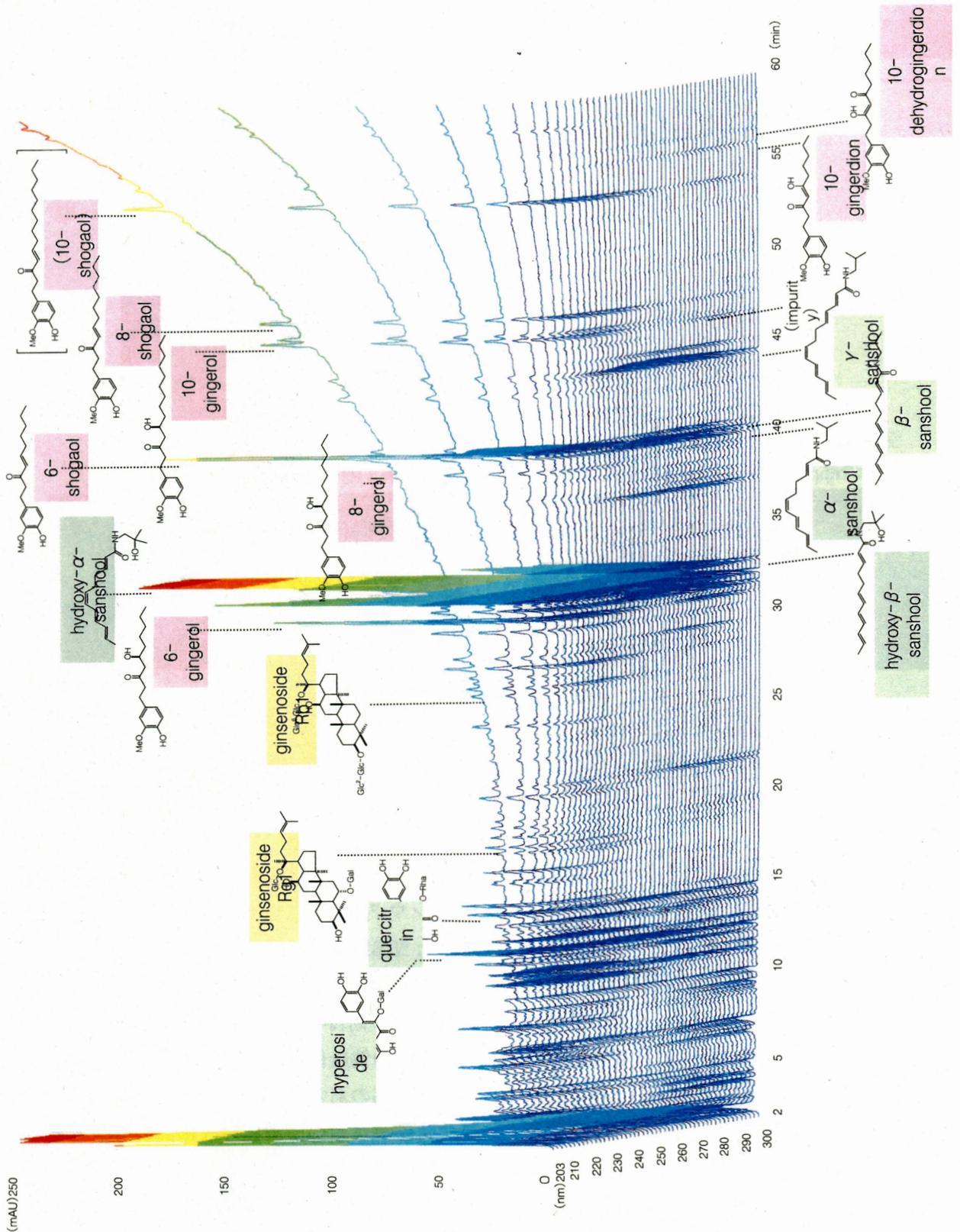


図 2. 大建中湯の 3D-HPLC による成分表示

的に大建中湯の腸管血流改善効果に関する機序はいまだに決着がつかない。そこで、われわれは最初に腸管血流増加機序解明を目的に実験をお

こない、大建中湯の腸管血流改善機序を薬理学的、分子生物学的に明らかにしたその概略と今後の展開について述べる。

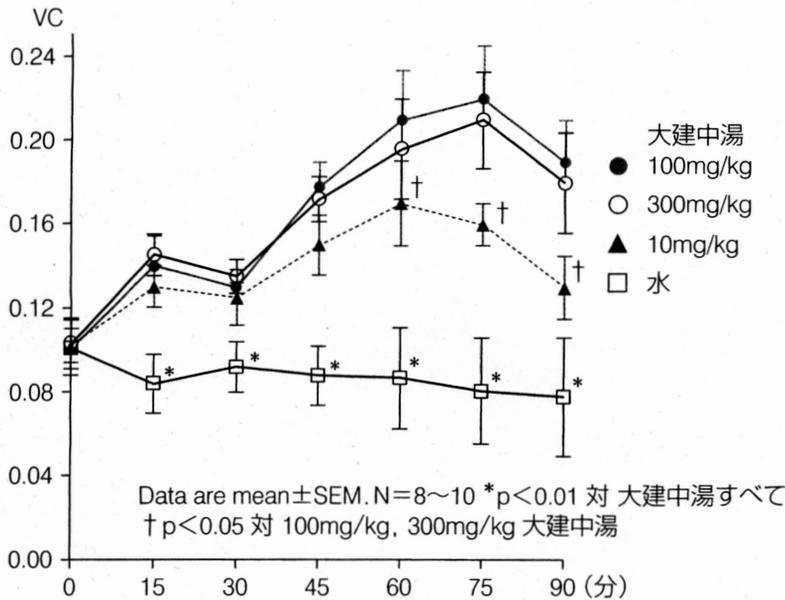


図 3. 大建中湯による腸管血流増加作用

VC: 血管コンダクタンス

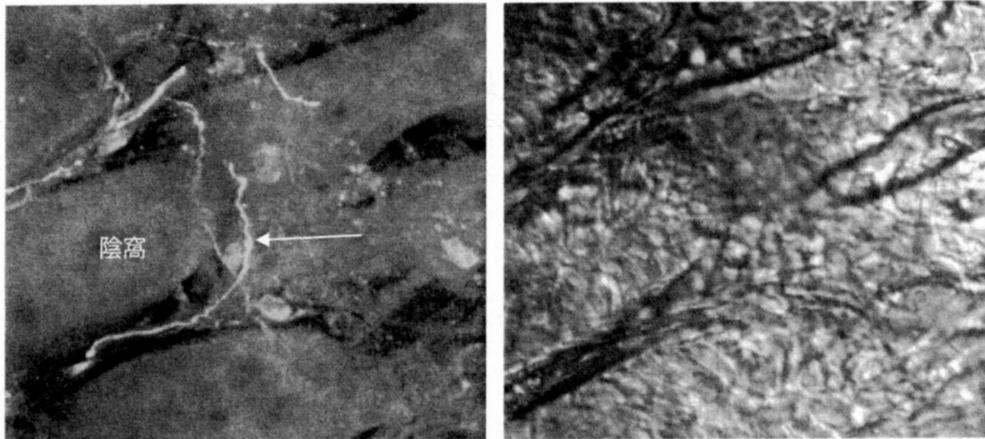
(Kono T et al, 2008⁸⁾より引用)

2 腸管血流増加機序とカルシトニンファミリーペプチド

麻酔下に人工呼吸管理されたラットを使用し、腸管壁全体の血流を非接触型レーザー組織血流計にて血流指標は血管コンダクタンス (vascular conductance: VC) を用いた腸管血流測定系で大建中湯の血流増加作用を確認し、その作用機序を実証した (図 3)⁸⁾。本作用発現には神経組織由来のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP) と非神経組織、とくに腸管上皮細胞由来のアドレノメデュリン (ADM) が深く関与することがわかった¹⁾⁸⁾⁹⁾。CGRP は大建中湯の腸管運動改善機序の重要な因子としてもその関与が示唆されている¹⁰⁾。CGRP はおもに神経組織、とくに感覚神経で生成、放出される神経ペプチドで、ヒトがもちうる最も強い微小血管拡張物質であり、その他消化管に関連した作用では分泌作用、抗炎症性作用などが知られている。一方、ADM は CGRP と同じカルシトニンファミリーペプチドであり、強い微小血管拡張

作用をもつペプチドである¹¹⁾¹²⁾。CGRP と大きく異なる点は、生成する細胞が神経組織ではなく、上皮細胞、平滑筋細胞など非神経組織である。消化管で特徴的なのは腸管上皮細胞で ADM が産生されていることである (図 4)。また、作用機序も CGRP 同様に抗炎症性作用を有するが、抗サイトカイン作用が強く、とくに腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF)- α やインターフェロン (IFN)- γ の抑制作用が知られている。さらに ADM 自身も抗菌物質としても知られている。つまり ADM と CGRP は産生部位の違いはあるものの微小血管拡張作用、抗炎症性作用、抗炎症性サイトカイン作用など多くの生理活性を有しており、大建中湯の多彩な作用機序解明において重要な手がかりとなっている。CGRP, ADM を理解するうえでもう一つの重要な要素はそれぞれの受容体の特色にある¹¹⁾。CGRP, ADM 受容体は恒久的に存在しない。リガンドをもたない 7 回膜貫通型の未成熟なカルシトニン受容体様受容体 (calcitonin receptor like receptor: CRLR) に調節性膜蛋白である RAMP (receptor activity modi-

陰窩近傍のCGRP陽性神経線維の発現



ADMの腸管粘膜上皮細胞での発現

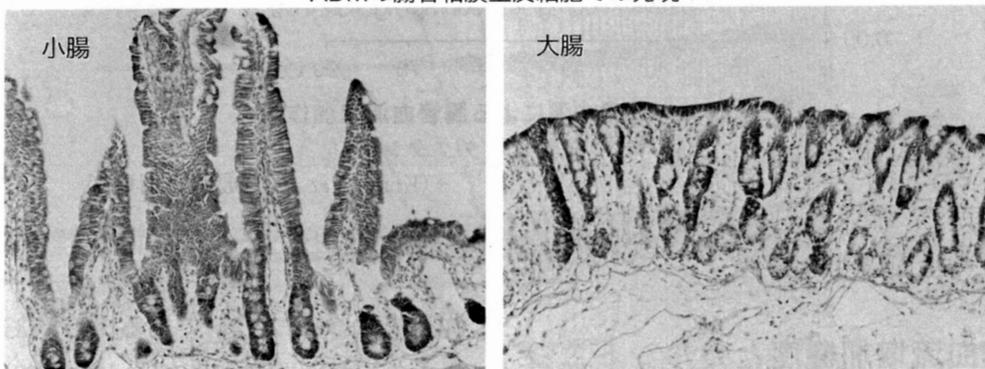


図 4. CGRP と ADM の産生部位の違い

ADM：アドレノメデュリン，CGRP：カルシトニン遺伝子関連ペプチド

fyng protein) が結合することで成熟化し受容体となることができる。複雑なのはその調節性膜蛋白の種類によって CGRP 受容体, ADM 受容体に変化してしまうことである (図 5)。大建中湯を腸管内に投与した実験でわれわれは粘膜に存在する感覚神経終末に貯蓄された CGRP を放出させるだけでなく CGRP 自身, および受容体となる CRLR と RAMP1 が強く腸管に誘導され, 腸管血流が投与直後から増加することを見出し報告した。また ADM 受容体成熟化に関与する RAMP2, RAMP3 の産生が増強されることも明らかにした。さらに大建中湯によって腸管粘膜上皮から ADM が放出されることを腸管上皮細胞株を使用した実験から明かとなり, 経口摂取された大建中湯が最初に接触する腸管粘膜に直接的に作用するのであれば, 粘膜に存在する神経終末と

腸管粘膜上皮細胞がファースト・ターゲットになり, 感覚神経終末から CGRP, 粘膜上皮細胞から ADM を放出させる機序が示唆された (図 6)。つぎに, 有効成分同定のために腸管粘膜上皮細胞培養系を使用して検討した結果, 生薬レベルで山椒シヨウと乾姜カンキョウが ADM 産生増加作用があることが判明し, それらの成分について無作為化試験をおこなったところ, 山椒の主成分である hydroxy- α -sanshool, 乾姜の主成分である 6-shogaol に ADM 産生増加作用があることが明らかとなった。腸管血流測定系でも山椒の主成分である hydroxy- α -sanshool, 乾姜の主成分である 6-shogaol が血流増加機序の主役であることが明らかとなった。また, これらの成分が大建中湯を経口摂取後に血中成分として同定されることも明らかとなりつつあり, 現在検討を進めている。

CGRPとADM受容体発現形式

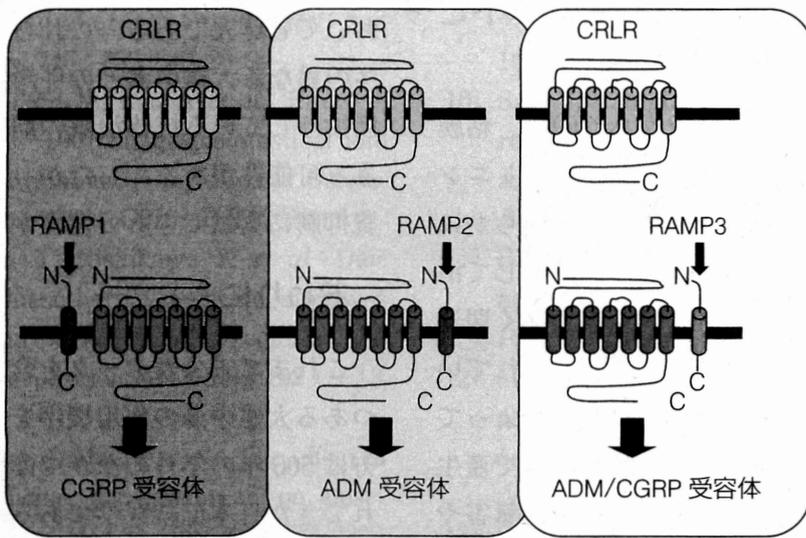


図 5. CGRP と ADM の受容体発現

ADM：アドレノメデュリン

CGRP：カルシトニン遺伝子関連ペプチド

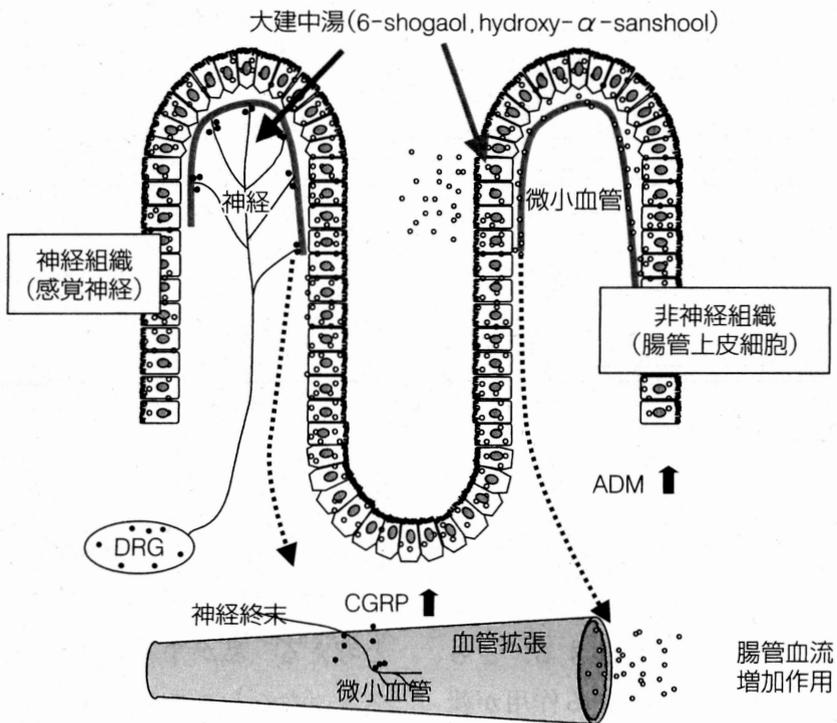


図 6. 大建中湯による腸管血流増加作用機序

ADM：アドレノメデュリン，CGRP：カルシトニン遺伝子関連ペプチド，DRG：後根神経節

3 | カルシトニンファミリーペプチドと消化器疾患

大建中湯が粘膜感覚神経終末から CGRP, 粘膜上皮細胞から ADM という 2つのカルシトニンファミリーペプチドを放出させる機序が明らかになりつつあるが, CGRP および ADM に関して消化器病態分野では以前よりクローン病と強く関連づける報告が臨床的にも実験的にもなされている^{13)~15)}. とくに, くり返す全層性の炎症によって神経組織へのダメージも大きく, 神経組織で産生される CGRP の減少がクローン病の血流障害や炎症などに関与していることが示唆され, 外来性 CGRP が動物モデルで効果があることが報告されている. また, ADM に関して, 動物モデルで外来性に投与することで効果があることが報告されており, CGRP と ADM がクローン病の治療薬としての可能性が示唆される結果ではあるが, 外来性に投与することは全身の循環動態への影響, デリバリーの問題などから不可能であることは明らかである. しかしながら, 腸管の内因性 CGRP や ADM の存在が腸管粘膜血流維持や抗炎症性作用に重要であることは疑いのないことである. したがって, 大建中湯は局所的に内因性 CGRP や ADM を増強させる作用を有していることから, 神経組織にダメージを受け CGRP がうまくはたらかない状態のクローン病腸管において腸管粘膜上皮から ADM を放出させ, CGRP 減少を補う形で血流異常や炎症性変化に対して大建中湯が有効である可能性があるという仮説が誕生する. さらに, ADM は TNF- α の産生を抑制する作用が報告されており⁹⁾¹⁶⁾, 現在のクローン病治療における最も有効かつ有力な治療薬であるインフリキシマブとまったく同じ治療ターゲットであることも注目される¹⁷⁾. われわれもクローン病動物モデルで大建中湯の効果を確認できた⁹⁾. インフリキシマブやアダリムマブは TNF- α に対する抗体であるため, 自己抗体産生など副作用も懸念され, 長

期使用も制限されることが多い. また, 費用面においても莫大である. これらの点からも, 作用機序の異なる大建中湯との併用により現在 8 週に一回投与している抗体治療の期間も使用量も軽減できる可能性がある. したがって, 大建中湯が医療費抑制に貢献できる可能性がある.

おわりに

これまで未公表データを含めて明らかとなりつつある大建中湯の作用機序を概説してきたが, 漢方は 500 年の年月のなかで臨床的経験値から培われてきた日本伝統医学である. 西洋医学と同じ医薬品として取り扱うことを国として認可してきたことは, 国から医薬品と同等の品質を求められてきた経緯があり, 漢方は品質が担保されたハーバルメディスンであるといえる. つまり, 西洋医学と漢方を同時に使用できるわれわれ日本人医師が, 基礎的にも臨床的にも EBM を構築し, 世界に向けて発信することは医師としての義務であると考え. 最近, 同じように考える研究者たちによって大建中湯以外の漢方においても EBM の高いレベルでの報告がなされつつある. これまで米国ではハーバルメディスンを単なる代替医療としてとらえ国立補完代替医療センター (National Center for Complementary and Alternative Medicine : NCCAM) などが多くの予算で EBM を得るべく活動しているが, その研究対象となるハーバルメディスンは品質が保証され, EBM が高いレベルで支持されたものに限局すべきであると考え. 私が知る限り, 日本のハーバルメディスン (ただしエキス製剤に限る)こそ第一に検討すべきものであると確信している. 黒船で日本が開国し近代国家になった始まりは西欧のおかげである. 漢方が日本から西欧への 21 世紀の黒船となることを期待する.

文献

- 1) Kono T, Kanematsu T, Kitajima M : Exodus of

- Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines : is it time yet? *Surgery* **146** : 837-840, 2009
- 2) Manabe N, Camilleri M, Rao A *et al* : Effect of Daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **298** : G970-G975, 2010
 - 3) Endo S, Nishida T, Nishikawa K *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
 - 4) Itoh T, Yamakawa J, Mai M *et al* : The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J Int Med Res* **30** : 428-432, 2002
 - 5) Iwai N, Kume Y, Kimura O *et al* : Effects of herbal medicine Dai-Kenchu-to on anorectal function in children with severe constipation. *Eur J Pediatr Surg* **17** : 115-118, 2007
 - 6) Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y *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
 - 7) Shibata C, Sasaki I, Naito H *et al* : The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* **126** : 918-924, 1999
 - 8) Kono T, Koseki T, Chiba S *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
 - 9) Kono T, Kaneko A, Hira Y *et al* : Anti-colitis and-adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model. *Journal of Crohn's and Colitis* **4** : 161-170, 2010
 - 10) Sato Y, Katagiri F, Inoue S *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
 - 11) Brain SD, Grant AD : Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev* **84** : 903-934, 2004
 - 12) Martinez V, Tache Y : Calcitonin gene-related peptide and gastrointestinal function. In : *Handbook of Biologically Active Peptides*. ed by Kastin AJ, Elsevier, London, 2006, pp. 1005-1111
 - 13) Gonzalez-Rey E, Fernandez-Martin A, Chorny A *et al* : Therapeutic effect of urocortin and adrenomedullin in a murine model of Crohn's disease. *Gut* **55** : 824-832, 2006
 - 14) Reinshagen M, Flamig G, Ernst S *et al* : Calcitonin gene-related peptide mediates the protective effect of sensory nerves in a model of colonic injury. *J Pharmacol Exp Ther* **286** : 657-661, 1998
 - 15) Talero E, Sanchez-Fidalgo S, de la Lastra CA *et al* : Acute and chronic responses associated with adrenomedullin administration in experimental colitis. *Peptides* **29** : 2001-2012, 2008
 - 16) Wu R, Zhou M, Wang P : Adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1 downregulate TNF-alpha in macrophage cell line and rat Kupffer cells. *Regul Pept* **112** : 19-26, 2003
 - 17) Sandborn WJ : Clinical perspectives in Crohn's disease. Moving forward with anti-TNF-alpha therapy : current needs and future treatments. *Rev Gastroenterol Disord* **7** (Suppl 2) : S23-S35, 2007