



2020年9月17日放送

漢方薬の薬理作用解説シリーズ⑥

大建中湯について 前編

国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長
東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座 特任教授

上園 保仁

6回目の今回は大建中湯の話です。これまで日本で独自に発展してきた伝統的薬剤である漢方薬のうち、六君子湯、半夏瀉心湯の話をしてきました。

今回お話しする漢方薬、大建中湯は、現在日本で最も多く使われている医療用漢方薬です。大建中湯は3種類の生薬とマルトース（膠飴と呼ばれます）という糖類とのミックスで構成されていて、2剤以上の生薬で構成される漢方薬の中ではかなり単純な組成の漢方薬の1つです。今回は大建中湯の科学的エビデンスについて、なぜ効くのか、そのメカニズムについて前後半の2回に分けてお話ししたいと思います。

大建中湯の効能・効果は、腹部の冷えの改善および腹部膨満感の改善です。お腹が冷えて、あるいはお腹が張って調子が悪いという状態、例えば消化吸収不良、あるいは下痢・便秘のような、主に大腸を中心とした下部消化管の機能改善に用いられる漢方薬です。

大建中湯の構成は生薬が8%、飲みやすくするために入れられている膠飴、すなわちマルトース類が67%、そして賦形剤として入れられているラクトースのようなものが25%を占める漢方

薬です。そしてその生薬成分は、山椒、蒸した生姜を乾燥させた乾姜、そして人参の3種類であり、そこに膠飴が含まれます。つまり構成生薬はすべて食用となる植物です。

大建中湯は腹部の冷えと腹部膨満感を改善し、実際の臨床現場では、術後の麻痺性イレウスの改善、腸管運動の改善による便秘や下痢の改善などに用いられます。亢進した腸管運動の改善ならびに麻痺性イレウスの改善に貢献するのは、大建中湯による腸管血流改善の結果であると考えられます。腸管血流が改善されると各部位に血流が流れるため、腹部の冷えも改善されます。大建中湯がどのようにして腸管血流を改善しているかについてのメカニズムは、大建中湯の各成分がさまざまな腸管血流を司る神経伝達物質の分泌や取り込みに関与すること、あるいはさまざまな受容体を活性化もしくは抑制することがわかってきています。

大建中湯による血流の改善効果について、これまでに関与することがわかっている神経伝達物質としては、同じファミリーに属する2つのペプチドであるカルシトニン遺伝関連ペプチドCGRP、およびアドレノメデュリンがあります。これら2つのペプチドはそれぞれ固有の受容体であるCGRP受容体そしてアドレノメデュリン受容体に結合することで作用を発揮します。また、その生理学的作用は大変似ています。これらのペプチドは血管拡張、抗炎症作用、ならびに抗菌作用など多彩な生理活性を引き起こします。これら2つのペプチドの大きな違いは産生される部位です。CGRPは主に神経組織で発現するのに対し、アドレノメデュリンは主に上皮細胞や平滑筋細胞など非神経組織に発現しています。

これまでのイヌを用いた動物実験で、大建中湯をイヌの腸管内に流し込むとその直後から腸管の血流が増加することがわかっています。またそれは大腸に限らず小腸でも血流が増加することもわかっています。

それでは、大建中湯が腸管の血流を増加させるメカニズムはどのようなものなのでしょうか。一つは、大建中湯を腸管の上皮細胞に添加すると、細胞のCGRP受容体およびアドレノメデュリン受容体の発現が増えることがわかりました。受け手の受容体の数が増えるので、反応も増えると考えられます。もう一つは、腸管粘膜上皮からアドレノメデュリンの分泌も増えることがわかりました。

次に、大建中湯を構成する3つの生薬のどれがその作用を担っているのかについて実験を行いました。そうしますと、大建中湯の3つの成分のうち乾姜成分そして山椒成分の2つにアドレノメデュリン分泌の増加作用があることがわかりました。さらに、乾姜および山椒のどの成分がアドレノメデュリンの産生を増やしているかを調べたところ、乾姜の中の[6]-ショーガオール、そして山椒中のヒドロキシ- α -サンショールにその効能があることがわかりました。

それでは、これらの成分はどのようなメカニズムでアドレノメデュリンの量を増やしているのでしょうか。

大建中湯の臨床での適用は、腹部の冷えの改善そして腹部膨満感の改善です。冷えの改善は温感や冷感を感じ取るセンサーの異常の改善、腹部膨満感の改善は機械刺激センサーによる異常の改善とも言い換えることができます。生体の中でそのような温感や冷感、機械的刺激の知覚がどのように行われているかを考えてみると、**Transient receptor potential** トリップチャンネルというチャンネルがこのような刺激のセンサーとして働いていることがわかっています。このトリップチャンネルと呼ばれるイオンチャンネルは細胞外から Ca^{2+} や Na^{+} などの陽イオンを細胞内に流入させることで細胞を興奮させますが、このチャンネルはファミリーを形成しており、多くのサブタイプが存在することがわかっています。このタイプのチャンネルは、実は自然から抽出した成分で活性化されることもわかっています。

例えば、トリップ V1 チャンネル (TRPV1 チャンネル) は唐辛子の成分であるカプサイシンにより活性化されます。また 42°C 以上の熱によっても活性化されるチャンネルでもあります。別のサブタイプであるトリップ A1 チャンネル (TRPA1 チャンネル) はマスタードやシナモンによって活性化されます。またこのチャンネルも温度に感受性のあるチャンネルです。さらにトリップ M8 (TRPM8) というチャンネルは、皮膚がすっきりする、冷(ひや)っとする感覚をつくるチャンネルであり、ミント成分であるメントールによって活性化されます。こうやって考えていくと、大建中湯を構成する乾姜および山椒の成分がこれらのチャンネルを活性化してもおかしくないと言えます。私達はこれらの成分がトリップチャンネルの異常を是正して腹部の冷えや腹部膨満感を改善するのではないかと考えました。

実際にヒドロキシ- α -サンショールと [6]-ショーガオールがトリップチャンネルのアゴニスト (刺激薬) であるという論文報告があるか検索を行うと、ヒドロキシ- α -サンショールおよび [6]-ショーガオールはトリップ V1 ならびにトリップ A1 を活性化するという論文が見つかりました。つまり、大建中湯に含まれる [6]-ショーガオールやヒドロキシ- α -サンショールがトリップチャンネルを活性化することで細胞が興奮し、その結果アドレノメデュリンが分泌されるのではないかという仮説が導き出されます。

実際にトリップ A1 アゴニストであるマスタードがアドレノメデュリンの産生を増すかどうかという実験を行ったところ、アドレノメデュリンの産生はマスタードにより増えることがわかりました。ところが、トリップ V1 のアゴニストであるカプサイシンを用いて同様のことを行ったところ、アドレノメデュリン分泌はカプサイシンでは増えませんでした。この結果、アドレノメデュリンの分泌促進にはトリップ V1 ではなくトリップ A1 のチャンネルの活性化が関与していることが考えられます。

さらにトリップ A1 チャンネルの活性阻害薬を使って、腸管血流の動きを見ました。そうしますと、大建中湯で増えた腸管血流増加はこのトリップ A1 受容体阻害薬できれいに抑制されました。つまり、大建中湯を構成する生薬である乾姜成分または山椒成分の中にトリップ A1 のアゴニスト (刺激薬) が含まれており、それがトリップ A1 チャンネルを刺激することでアドレノメデュリンの分泌を促し、腸管の血流が増えるという仮説が考えられるわけです。

以上、少なくとも乾姜の中の[6]-ショールガオール、山椒の中のヒドロキシ- α -サンショールがトリップ A1 チャンネルを活性化し、アドレノメデュリンの分泌を増やし、その結果腸管血流が増えることがわかりました。

大建中湯にはもうひとつ、腸管運動の亢進作用があります。腸管運動の亢進作用にも、乾姜の[6]-ショールガオール、山椒のヒドロキシ- α -サンショールが活躍しています。大建中湯の腸管運動亢進のメカニズムについては、次回お話しいたします。