

私と和漢薬

Akira Kumagai
熊谷 朗

略 歴

- 大正9年8月25日兵庫県生
昭和20年 岡山医科大学卒業
同年 大阪大学医学部第三内科入局
昭和24年 同 助手
// 34年 同 講師
// 38年 同 助教授
// 46年 千葉大学医学部第二内科教授
// 57年 富山医科薬科大学副学長兼病院長
// 63年 富山医科薬科大学名誉教授



I まえがき

人生の中で自分の望んだ方向に進めるのは、むしろまれで、何かのきっかけで思わぬところに行く事がある。私自身大学では心理学を専攻しようと思っていたが、戦争などの事もあって医学に転ずる事になった。また研究の方向性でもどこかで、別な評価がなされた結果、研究の底流は変らないものの周辺に流される結果、結果として専門領域が自然と変って考えられる場合も多いと思う。

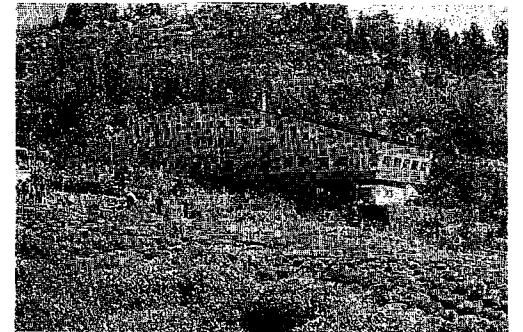
私は医学部卒業後、内科学教室での研究は一貫して代謝内分分泌学とそれによくばって臨床アレルギーを専攻をつらぬいたつもりであるが、

偶然の機会である天然薬物が研究テーマの中に入ってくる事になり、それが漢方薬の科学的研究の一つのモデルとなり、和漢薬生薬の研究が、漢方薬の研究、東洋医学の研究と一人歩きをしていたようで、私自身内科教授の時代はこの方面はまだ教室員の人たちの興味を引くところではなく、研究室の片すみで少ない同好の士と共に研究がつづけられていたが、初恋忘れがたしというか、千葉大学で最後にあつかった天然物は、漁油の中のEPAで、この研究はその後息長くつづきやっと今日EPAのエチルエステルとして世界に先がけ医薬品となって世に出るようになった。これも因縁めいているように思われる。

本命であった内分泌、免疫・アレルギーは現在年単位というより月単位で研究が進歩し、私共若い時代に苦労した研究は色あせて来るのに、和漢薬特に天然薬物の研究はこれからという期待の時代となっているのは皮肉にも思える。今回はせつかくの機会であるので、和漢薬に手を出すようになった時代的背景と、30年を通して研究の片すみであるが情熱をもやした過程を書きとめておく機会は2度とないと思って原稿依頼をお引きうけた。

II 甘草との出会いまで

昭和20年阪大第3内科に入局して、今村、堂野前、山村(雄一)教授と3人の教授に御指導をうけたが、今村荒男先生はBCGを日本で結核予防に実施された有名な先生であったが入局後しばらくして阪大総長となられ、堂野前維摩郷先生をお迎えた。先生は肺疾患だけではなく、循環器疾患の専門とされ、教室を広く chest clinic として位置づけられた。その他千葉時代よりの研究テーマとして病巣感染による心炎の研究され、先生は病巣感染の成因として免疫アレルギー機序を想定され、これを研究テーマに手伝うように申しつけられた。これは昭和36年定年退官までお手伝し、先生の内科学会会長講演のテーマとなった。これに関しては本題をはなれるので述べないが、先生は私の博士論文が終った時、他に私自身の専門分野も持つ様に申されたので、若さのいきおいで内分泌をやりたいと答えた。教室の研究方向では一見関係ない様に見える研究分野であったが、心よくゆるしていただいた。これは私にとっては理由があつて、私が内分泌をやろうと思ったのは、ある著名な雑誌の序文に内分泌で有名なアルブライト博士の論説の中で「内分泌を制するものは内科を制する」といった刺激的な論調で、内分泌学は内分泌臓器の学問だけではなく、内科全般に



立山荘

においても広く調節系を論ずるための重要性を強調されているのに私はいたく感激していたからであった。

かくして教室内で一人内分泌研究室を開いた(現在でも第1研究室として残っている)。当時内分泌といえば甲状腺と膵内分泌ぐらいで、米国よりやっとな治療用コーチゾン注射剤が闇で入手出来る時代であったので、思い切って副腎皮質ホルモンを主たる研究テーマとした。

まず副腎皮質ホルモンの血中や尿中での測定法より初めたが、当時、大学では京大の三宅儀助教授がすでに手がけられ、一方、外科領域では副腎外科は群大の波沢教授が学会等で顔を合わせる様になった。またアルドステロンがやっとな化学構造が決定され、これらの一連の副腎皮質ホルモンの研究で、後にライヒスタイン、ヘンチ、ケンダールの3博士がノーベル賞を受賞された時代であった。

堂野前教授が欧州に学会で発表される前に、スイスのチバ研究所によるが何か入手したいものはないかと聞かれたのでアルドステロンを是非もらってほしいと依頼した。当時日本ではアルドステロンの結晶を持っている教室はなく、慈恵医大の薬理の中尾健教授が「アルドステロ

ンに関する基礎的、臨床的研究」が文部省の総合研究班長をされていた時であったが原結晶を持っている研究室はなかった。幸、堂野前先生の顔でライヒシュタイン博士より1mgのアルドステロンの結晶を日本で初めて入手し、尿中のアルドステロンの測定のスラングとして班員に提供出来るようになった。その時分私の研究分野に興味を持つ卒業生が次々内分泌の研究室に入り、それぞれのテーマで仕事が初めていたある日、研究室に前述の群馬大学の内分泌外科を専門とされていた沢沢教授の紹介で、ミノファゲン製薬の学術部長平本氏がやって来て Molhuysen が発表した Lancet の論文、Groen が発表した New Eng. J. Med の論文を持って、甘草、グリチルリチンの電解質ホルモン様作用があるという報告を述べ、グリチルリチンの作用機序をしらべてほしいとたのみに来られた。

III 甘草、グリチルリチンの研究

その内容をみると欧州では甘草エキスは胃潰瘍治療に用いられ、その大量投与で胃潰瘍の治療にはきわめて効果があるが、長期間投与すると20%の人に高血圧や浮腫をとまなうという臨床報告であった。私にたのまれたのは胃潰瘍に有効な機序ではなく、電解質ホルモン様作用の機序についての依頼であった。丁度電解質ホルモンの研究であったのでお引きうけすることにした。

わが国では当時グリチルリチンは抗アレルギー作用があるものとして、皮膚科領域に広く使用されていたし、グリチルリチンには2分子のグルクロン酸がついているので肝炎などにも使用され出され、その作用機序として当時解毒剤としてグルクロン酸が使われている時代的背景もあったせいもある。甘草の水電解質作用はあとでしらべると、すでに紀元前5世紀に出版

されたと考えられている Theophrastus の薬物書の中にも、甘草の薬効の一つとして“スキタイ人が11日も12日も長い間、全々水を飲まずに走れるのは、この根と馬乳チーズのおかげである”と述べ、現在の水電解質作用についての記述がある。

その後の2~3の報告をみると甘草エキスをアジソン病に投与すると軽症では有効であるが、重症や両側の副腎摘出患者にはまったく効果がない事や、私共の臨床成績では、コーチゾールと併用すると、抗炎症効果が増強する知見などが得られたので、おそらくステロイドホルモンが非活性化する肝臓で、非活化酵素をグリチルリチンが阻害するのではないかと考え、当時内分泌研究室へ入室した矢野三郎君（現富山医科薬科大学教授）と共に、上記の仕事仮説を立て in vitro, in vivo, 人での系でグリチルリチンが Δ -steroid reductase の強力な阻害作用がある事を発見した。これは Δ -3 ketone のあるステロイド、副腎皮質ホルモンはもとより、アルドステロン、テストステロン、プロゲステロン等に対しても同様な効果がある事を証明した。私共がこの事実を英文で発表したのが1957年であるが翌年英国の Atherden が Brit. J. Biochem. にプロゲステロンを基質としてグリチルリチンの作用を私共とは別個に同じ成果を発表していた。

この発表は同時に邦文でも報告した。当時グリチルリチンとはどんなアミノ酸か、など聞かれた時代でもあり、私共の研究は医学島の研究者より、むしろ薬学島の研究者の注目をあびた。天然薬物、和漢薬の近代的研究の方向性を示したと後にいわれたし、当時阪大の栄養学の教授であられた須田正己先生には麻黄のエフェドリン以来の研究であるとほめられたが、当時私共には実感がわからなかった。

その後副腎皮質ステロイドの阻害はA環の

左から、織田、大浦、木村、山村、熊谷の各氏



昭和42年第1回和漢薬シンポジウム

環元酵素の内でも Δ -steroid 5β -reductase を特異的に阻害する事を千葉大学に移ってから田村泰講師等で実証されたし、側鎖の代謝酵素も阻害する事は当初より気づいていたが、20 β -hydroxysteroid dehydrogenase と11 hydroxy steroid dehydrogenase を水酸化する11 β -hydroxy steroid dehydrogenase も阻害し、これらステロイド非活性酵素の抑制が相まってステロイド様作用があらわれ、ひいては抗炎症、抗アレルギー、電解質作用、その他性ステロイドの増強作用の機序として、現在までこの理論がグリチルリチンの作用機序として通用している。

この研究の当初からグリチルリチンの作用の活性部位はアグリコンであるグリチルレチン酸である事を認め、二分子のグルクロン酸は薬効には関係ない事を主張して来たが、現在ヒトに投与されたグリチルリチン、あるいは甘草エキスは、血中ではグリチルリチンとして存在するのではなく、アグリコンであるグリチルレチン酸である事を矢野三郎教授らによって証明されている。天然薬物はそのままの形で血中に入ると有効性があらわれる事より、むしろ代謝された物質が有効である、今様にいえば天然物生薬はいわゆるプロドラッグとして存在すると考えられる事が、私共の和漢薬生薬の研究の中で明らかとなり in vitro の実験でのみで作用を確定

するのは危険を多く含んでいる事がわかった。

その後千葉時代山本昌弘助教授と薬用人参の有効成分と薬理作用や柴胡の有効成分と薬理作用を手がけその成果はいずれもドイツの Arzneimittel-Forschung 誌等に1970年代に発表している。

このような研究の発表の場は日本ではきわめてかぎられ、医学分野というよりむしろ薬学の生薬学会のようなところでしか発表の機会がなく、むしろ薬学会のシンポジウムによられる事が多かった。

IV 和漢薬シンポジウムより 和漢医薬学会へ

話は1950年代にもどるが、私共の甘草の有効成分の医学的研究は日本東洋医学会、生薬学会等の方々に興味を引いたようで、当時富山大学和漢薬研究施設等が発足したような時代的背景をうけ、和漢薬を中心としてお互にまったく関係を持たなかった研究者で、和漢薬に興味を持つ医学者、薬学者と漢方医等が集まり共通の討論の広場で発表討議する時代に来ていたと考え、富山大学和漢研の大浦教授らと共に、当時私の上司であった山村雄一教授等と相はかり昭和42年9月初、立山の弥陀原の立山荘で第1回和漢薬シンポジウムが開催された。出席者は100名程度であったが当時より著明な漢方医の先生、和漢薬に興味ある薬学者、山村雄一先生（当時阪大三内教授）、織田敏次先生（当時東大助教授、現日赤医療センター院長）等の諸先生が集って漢方や和漢薬研究の将来を語った。当時は研究人口も少なかつたが、この様なシンポジウムを年一回どこかの地で開き、世話人がテーマをきめるということで17回（昭和59年）まで続いたが、この前後より出席者が1000名をこえ、シンポジウムとしての集会には適さなくなったため和漢薬シンポジウムを発展的に解消して、昭和60年に和漢医薬学会として出発することと

なった。

現在は演題数だけでも150題をこえ、和漢薬の科学的解明という主流の他に、漢方方剤の薬理、臨床応用等の演題は、日本東洋医学会とは少し異った視点で進められている。

V 伝統医学と和漢薬

東洋医学は西洋医学とは医療としての目的は同じでも、発達の歴史的背景もことなるし伝統的東洋医学は自然科学の発達をみなかった時代に一応完成されたもので、現在の西洋医学の診療技術とは異質のものである。またこの方面の日本における教育研究ははなはだおこなわれているのが実状である。私もこれに関連した研究に費用を出していただいたのは東京都より「漢方の客観化にかんする研究」で5年間つづきこの折は有名な漢方医の先生方とじかに話し合う事が出来、きわめて有益であった。その後科学技術庁より「証と経穴の科学的実証と薬用資源の確保にかんする研究」で5年間研究費をいただいた。この総合研究の中で伝統的漢方診療の科学

的解明ということの困難さを十分に味わった。漢方薬の方は、生薬とはいえ物であるので科学的研究は評価をうける成果が得られた。

また漢方方剤のほうが医療用エキス剤として広く行きわたってしまい、近代医学的にこれらの方剤エキスが臨床面に一歩早く提供されたが、今後どの様な方剤が、どの様な疾患、病態に有用に使用されるかすべて今後の研究として残されてしまった。

私が現在興味をもっている薬用人参の臨床効果も、有効成分として単離された多種類の人参サポニンの構造決定とその作用が研究されるにしたがって、その総合効果として表現される多彩な薬効との関係の姿が見えて来たが、単離された特異な作用をもつサポニンの医薬品への応用ははるかかなたにある様に思われる。

甘草と出合って三十有余年が過ぎ去った。当時「仰いで遙か」と思っていた未来が、「顧りみて一瞬」の過去となってしまった。しかしその間の年月は決して短くないのに愕然としている。