

序

和漢薬は古くて新しい内容をもっている。和漢薬はその名称の示すごとく、中国からわが国に伝えられ、日本的な同化を受けた薬剤である。

和漢薬がわが国に伝来して1000年以上になるが、明治時代に西洋医学が移入されるにいたって医学の主流からはずされてしまった。東洋医学から西洋医学への驚くべき見事な切り替えが、明治の初期に行なわれたからである。

そして再び東洋医学、漢方、和漢薬が現代の医学や医療において見直されるときがきた。和漢薬の作用は緩徐であり、漢方で用いられる数々の和漢薬は、相互に相加的あるいは相乗的にはたらき、ときには競合させする。このような和漢薬のはたらきは、西洋医学には見られないすぐれた特徴をもっている。

しかし、漢方における診療は“証”と“方”とを直接に結びつけ、疾病の病因や病態について考えない。このことが漢方を特徴づけているが、和漢薬を西洋医学的にとらえるときの大きな障壁となっている。

この障壁を打ち破るようにして、和漢薬に関する薬理学的、生化学的、あるいは免疫学的研究が急速に進みだした。ことにニンジン（人参）、カンゾウ（甘草）、サイコ（柴胡）、ダイオウ（大黄）、オウゴン（黄芩）など、古くから薬効が著しかった和漢薬については、その生物学的作用も、化学構造も、近年明らかになったものが少なくない。

近代的な医学や生物科学の光りの下に照らされた和漢薬の研究は、いまや黎明期をむかえつつある。本誌がその第1ページを飾ることを期待する。

1973年3月 阪大教授 山村雄一

カンゾウの生化学

(I) カンゾウ, とくにグリチルリチンのホルモン様作用とその作用機序

はじめに

カンゾウ (甘草) は和漢薬の代表的薬剤として方剤の約 70% にも加えられているのは周知の事実であるが, ヨーロッパでも胃潰瘍の治療剤として広く使用されているし, 北アメリカ大陸では licorice candy のなかの甘味として使用されている。

licorice extract の電解質ホルモン様作用についてはじめて報告したのは 1964 年 Revers¹⁾ でかれはオランダの医師で消化性潰瘍の治療剤としてカンゾウのエキスを投与しているあいだにその約 20% に浮腫や心喘息様の発作をきたしたと報告した。その後 Molhuysen らは Lancel 誌上でカンゾウエキスは desoxycorticosterone (DOC) 様の作用があり, 健康人に服用させると Na, Cl の尿の排泄を抑制し, K の排泄を促進することを報告し, その作用はカンゾウエキス中の有効成分グリチルリチン

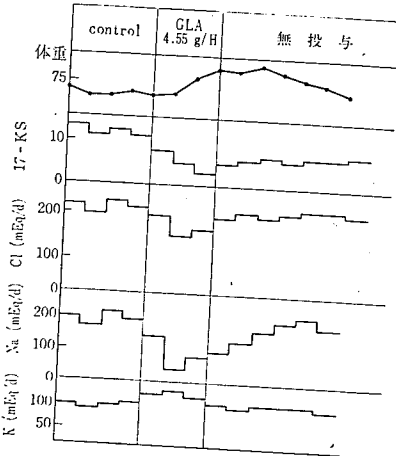


図1 グリチルリチン (GLA) 大量投与の電解質排泄に及ぼす影響

千葉大学医学部第2内科教室 (千葉市美浜町 313 千280)
The 2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiba University
Akira Kumagai: Hormone-like action of licorice and glycyrrhizin

熊谷 朗*

によるものであろうと考えた。また Louis & Conn²⁾ は 1日 2~5g のグリチルリチンを経口的に投与すると著明な NaCl の蓄積と K の利尿をきたすことを報告している。なお最近 Conn らは licorice の大量投与によって生ずるアルドステロン様病状に対して licorice-induced pseudoaldosteronism なる名称でよんでいる。

筆者らはこれらのグリチルリチンのホルモン様作用に興味をもって, その本来の作用とその作用機序につきここ数十年間研究してきたので, 筆者らの研究とその周辺の興味ある知見をのべてみたい。

1. カンゾウ, グリチルリチンの水電解質作用³⁾

カンゾウエキス, グリチルリチンを大量投与すると DOC 様の電解質作用を示すことは前述したとおりであるが, 実際例について 2, 3 のべてみる。

健康人にグリチルリチンの大量 (毎日 4.55g) 3日間投与してみると図1のごとく, 水の蓄積のための体重の増加, Na, Cl の尿中排泄の低下, K の尿中排泄の効果が認められ, ちょうど DOC を投与した場合と同様なパターンが認められる。また投与を中止するとこれが復元することが認められた。

つぎに両側の副腎摘出患者で hydrocortisone 40mg で維持療法を行なっている患者に, グリチルリチン (グリチルリチンのアグリコンで活性部と考えられている) を 1日 4g 投与すると, 併用効果では図2のごとく水電解質はバランスを保っているが, hydrocortisone の投与を中止し, グリチルリチン酸のみを投与すると Na の保持能力がまったくなくなる。またこれを続けると Addison 病に認められるようなコーマの状態におちることが観察されている。

しかし Addison 病の軽症例ではグリチルリチン, またカンゾウエキスの大量投与は水電解質作用のみならず, 低血糖など糖質ホルモン作用にもある種の強化作用があ

カンゾウの生化学 (I) カンゾウ, とくにグリチルリチンのホルモン様作用とその作用機序

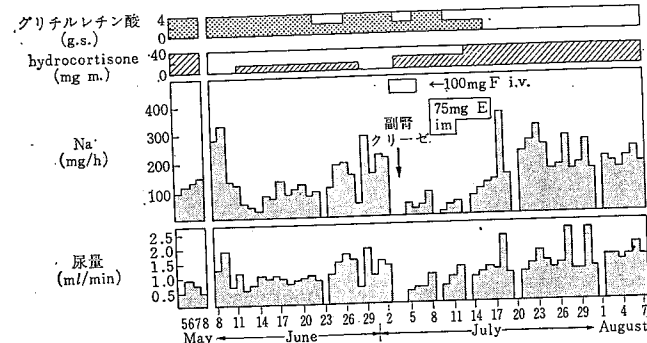


図2 両側副腎摘出患者のグリチルリチン投与の効果

るといった報告が多くでている^{5~7)}。

つぎも両側副腎摘出患者に hydrocortisone 20mg/日投与中の患者に, グリチルリチン 2g/日の併用投与でその電解質作用を尿中 K/Na 比および水排泄抑制効果で観察しているが, いずれの効果にも有効で 0.5g/日程度の併用ではあまり有効ではなかったことが示されている (図3)。

このようなことより hydrocortisone や DOC の存在下においてのみカンゾウ, グリチルリチンの作用が出現してくることは明らかである。これは軽症な Addison 病には有効であるが, 重症な Addison 病でステロイドの分泌のほとんどない症例にはいかに大量のカンゾウエキスやグリチルリチンを投与しても無効であるという臨床的事実からしても明らかである。

なお Hennenman⁸⁾ の報告では副腎正常の症例にカンゾウを大量長期投与することにより, DOC 大量投与時に認められるような急性中毒症状を呈した1例が報告されている。

以上の臨床的所見より副腎中より分泌される電解質ホルモン, また外因性電解質ホルモンの投与下においてグリチルリチンの作用の出没するところより, 肝においてこれらステロイドの非活性化をグリチルリチンが抑制することにより, すなわち電解質ステロイドの強化作用により, 電解質作用を示すのではあるまいかとその作用機序について考えたのである。

それならば電解質ステロイドのみ特異的に代謝する酵素のみに作用することは予測しがたいので, 他のステロイドに関してもそのような知見があるのではないかと考え, 臨床的研究にとりかかった。

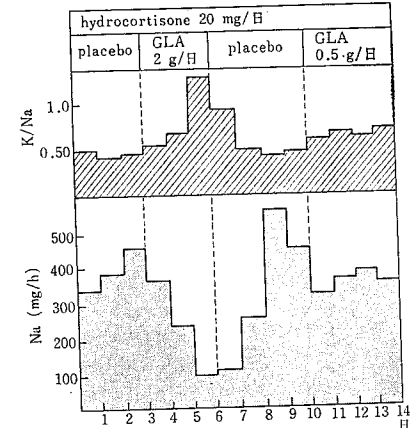


図3 両側副腎摘出患者の電解質排泄

II. グリチルリチンの抗炎症ならびに糖質ステロイド様作用について^{16, 19)}

筆者らがグリチルリチンに興味をもったのはグリチルリチン製剤である強力ミノファーゲンC (商品名) には電解質作用を示したという報告は少なく, むしろ抗炎症, 抗アレルギー作用など糖質ホルモン様作用を示すという報告⁹⁻¹⁵⁾ がある点に注目し, これは内因性の糖質ステロイドの強化作用ではなかろうかと推測したからである。

筆者らはつぎの2症例から以上の推測にはかなりの真実性があると考えた^{16, 19)}。

症例1 (図4): 15歳の女性で全身性エリテマトーデスで入院, 高熱, 紅斑, その他の臨床症状は hydrocortisone 大量投与で改善されたので減量し, 1日 20mg 投与で1カ月間観察するも微熱, 紅斑の出現をみ, 血沈も

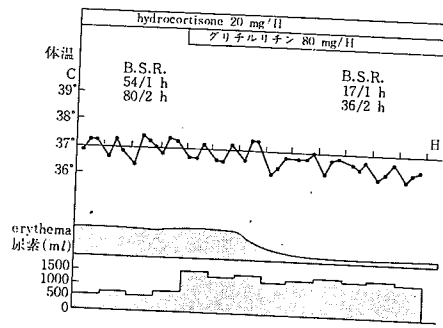


図4 全身性エリテマトーデス患者 (15歳, 女)

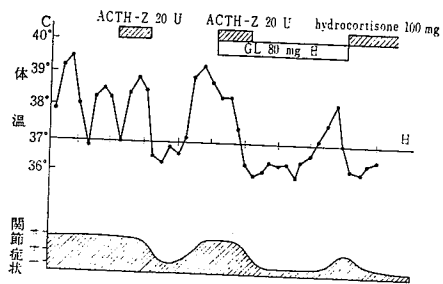


図5 リウマチ熱 (E.N. 28歳, 女)

一定の値をとっているところで、このようなステロイド量ではこれ以上の効果が期待できないことを確認したもので、これにグリチルリチンの筋注(グリチロン注...商品名) 40 mgを朝、夕に計 80 mgを投与したところ、1週以内に微熱、紅斑に対しても有効であったばかりではなく、その後の血沈値も著明に改善された。なお症例ではグリチルリチン投与日より著明な利尿効果も認められた。

症例2(図5): 28歳女性。急性リウマチ熱で入院、高熱が続いている症例で、サリチル酸剤で無効であったのといったんこれを中止し、ACTH-Z 20単位1回注射すると翌日1日間解熱効果、関節症状に対して有効であることを確認した後、症状がもとにもどった時点で今度はACTH-Z 20単位とグリチルリチン 40 mg筋注を朝、夕2回注射した。この場合の有効期日は3日間であって、明らかに ACTH 投与による内因性ステロイドの強化作用のあることが認められた。

以上の点より臨床的にみればグルココルチコイドの強化作用も存在するような結果を得たので、これに関するもう少し詳細な内分泌的研究をしてその機序を明らかに

しようと試みた。

Ⅲ. 肝におけるステロイド代謝とグリチルリチン

1) グリチルリチンの生体内副腎皮質ホルモン動態への影響^(16, 18, 30)

以上の臨床的所見より電解質ステロイド作用も、糖質ステロイド作用も強化する作用が存在すると考えられたので、グリチルリチン投与下でつぎのような検査をした。まず同一イヌを用いてつぎの実験を行なった。まず hydrocortisone hemisuccinate 10 mg 静注して血中の消失速度を Silber-Porter の方法で血中 17-OHCS 値を注射直後、20分、60分、180分において検した。またときをかえて hydrocortisone 注射前1時間にグリチルリチン 100 mg、グリチルリチン酸 50 mg—ほぼグリチルリチン酸として両者は等モル—をあらかじめ筋注して1時間後に hydrocortisone を静注した3群を比較してみると、17-OHCS の血中消失速度はグリチルリチン、またグリチルリチン酸筋注するものは著明に遅延し、いつまでも血中レベルが高値を維持することが観察された(図6)。

つぎにコーチゾン 12.5 mg 筋注毎日投与されている軽症 Addison 病についてグリチルリチンを測定3日目より 160 mg 連日併用し尿中 17-OHCS 値を遊離型 17-OHCS と結合型 17-OHCS 値と分離測定した結果は、図7のごとくグリチルリチンを併用することによって総 17-OHCS 排泄値は変化が認められないが、その内容は遊離型 17-OHCS の排泄増加、グルクロニドされた結合型 17-OHCS の排泄の低下が認められている。

同様健康人にグリチルリチン 160 mg 連日筋注(80 mg ずつ朝、夕2回)すると、図8のごとく尿中 17-OHCS

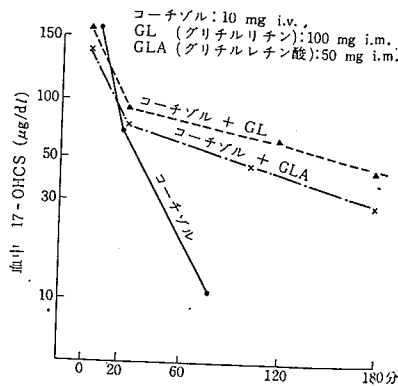


図6 コーチゾルの血中消失速度 (イヌ)

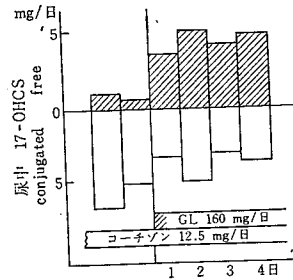


図7 コーチゾン投与 Addison 病患者の尿中遊離型、結合型 17-OHCS 排泄値に及ぼすグリチルリチンの影響

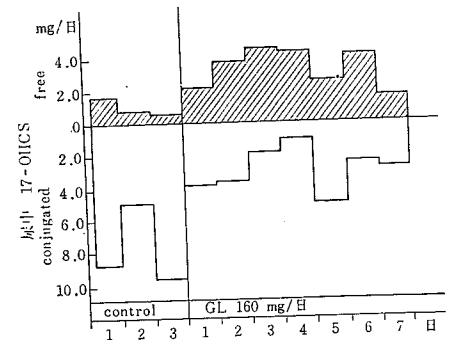


図8 グリチルリチン 160 mg 連日投与による尿中 17-OHCS 排泄値の変化

値の排泄のうち遊離型 17-OHCS 排泄量の増加が認められるが、結合型 17-OHCS 排泄量は少なく、むしろ総 17-OHCS 値の低下の傾向が認められた。

以上の成績をみるとグリチルリチン筋注によって副腎皮質よりコーチゾルの分泌増加は考えられず、したがって下垂体前葉への直接作用も、グリチルリチンが副腎皮質ホルモンに変化する可能性も否定することができる。

そこで考えられることはグリチルリチンの作用は副腎皮質ホルモンが代謝の場である肝においてコーチゾルが代謝されグルクロニドされていく過程を抑制するのではないかと推測するにいたった。

この推測が許されるならばコーチゾルはグリチルリチン投与により活性型(遊離型)のまま生体内に長期間存在するものといえるので、前述の臨床的事実をサポートするものである。

2) ステロイドの代謝とグリチルリチンの作用機序^(16-18, 30)

グリチルリチンが Addison 病に使用して有効な場合を考えるとステロイド分泌が残存している場合に限られ、両側副腎摘出時などはグリチルリチンのホルモン様作用がまったく認められない点などより、筆者らはグリチルリチンにはホルモン様作用はなく、ホルモンをなんらかの機序で増加することによりその作用が出現するのではないかと推定し、またその作用機序を解明する仕事仮説としてグリチルリチンが肝においてステロイドホルモンを代謝し、非活性化する代謝過程を抑制するのではないかと考えた。

グリチルリチンの構造は図9のごとく E 環まで有するトリテルペンの A 環の 3 の位置に 2 分子のグルクロン酸が結合しているもので、そのアグリコンたるトリテルペンはグリチルリチン酸 (glycyrrhizic acid) と称されており、特色として 11 位に酸素のある点はコーチゾンのそれとをきわめて類似している点である。

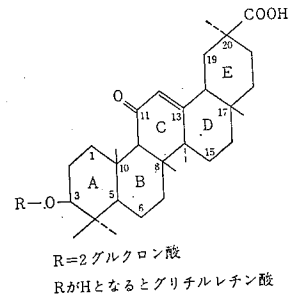


図9 グリチルリチン、グリチルリチン酸の構造

さて筆者らはグリチルリチンが DOC 作用以外にコーチゾルの作用を増強するような作用がグリチルリチンにあることを認めていたので、コーチゾルの肝における代謝に対しグリチルリチンがいかなる影響あるかをまず検討した。

ラット肝におけるコーチゾルの代謝は図10のごとく非活性は 4-3 の還元と、側鎖の代謝でいずれも非活性化される。

a) ラット肝ホモジェネートによるコーチゾルの代謝に対するグリチルリチンの影響⁽³⁰⁾
まずラット肝ホモジェネートの系においてコーチゾルの代謝をグリチルリチンの添加で抑制するか否かを検討したのが表1で、等モル程度ではコーチゾルの 4-3-ケトンの環元に対してその抑制率は 50% 以上に達することが認められた。

また側鎖の代謝に対する抑制率は表2のごとく等モル程度では 80% 以上の抑制を認めることができる。

これらのグリチルリチンによる代謝抑制は基質としてコーチゾルのみならず prednisolone によっても同程度に認められるし、いっぽうグリチルリチンの作用はそ

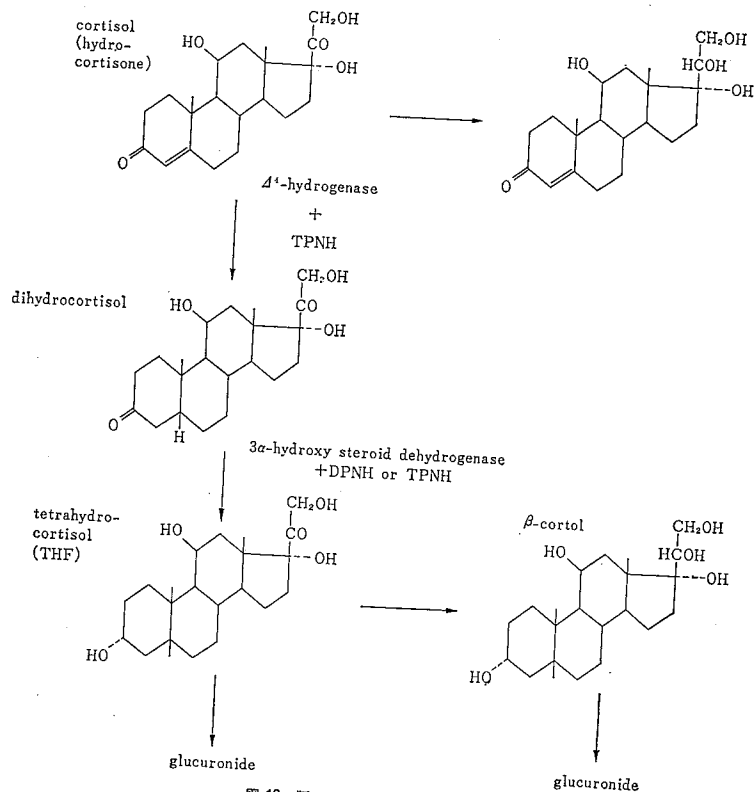


図10 肝におけるコルチゾル代謝

表1 コルチゾルの Δ^4 -3-ケトンの還元反応に及ぼすグリチルリチンの影響

コルチゾル濃度 (M)	グリチルリチン濃度 (M)	阻害率 (%)
4.5×10^{-4}	0.75×10^{-4}	0
4.5×10^{-4}	1.5×10^{-4}	33
4.5×10^{-4}	3.0×10^{-4}	62
2.25×10^{-4}	2.0×10^{-4}	59

system: ラット肝ホモジェネート
incubation time: 60min, 37°C

表2 コルチゾル側鎖代謝に及ぼすグリチルリチンの影響

コルチゾル濃度 (M)	グリチルリチン濃度 (M)	阻害率 (%)
4.5×10^{-4}	0.75×10^{-4}	74
4.5×10^{-4}	1.5×10^{-4}	83
4.5×10^{-4}	3.0×10^{-4}	88
2.25×10^{-4}	2.0×10^{-4}	54
0.45×10^{-4}	0.3×10^{-4}	23

system: ラット肝ホモジェネート
incubation time: 60 min, 37°C

アグリコンであるグリチルリチン酸も同様な効果を示すことが判明している。

b) desoxycorticosterone (DOC), progesterone^{17,19)}, アルドステロンの肝における代謝に対するグリチルリチンの影響

つきにコルチゾルと同様 Δ^4 -3-ケトンをも有する DOC

(174)

と progesterone のラット肝ホモジェネートによる代謝 (Δ^4 -3-ケトン部の還元) 速度を観察したのが表3であって、グリチルリチンを2倍量添加することにより DOC ではその代謝抑制率は 68.6%, progesterone では 100% の抑制が観察された。progesterone 代謝がグリチルリチンに抑制することは後に Atherden²⁰⁾ により

表3 DOC, progesterone代謝(Δ^4 -3-ケトン)に及ぼすグリチルリチンの影響

基質	阻害物質	還元率 (%)	阻害率 (%)
DOC 250 μ g	—	28.0	—
DOC 250 μ g	グリチルリチン 500 μ g	8.8	68.6
progesterone 250 μ g	—	44.0	—
progesterone 250 μ g	グリチルリチン 500 μ g	0	100

system: ラット肝ホモジェネート
incubation time: 60 min, 37°C

追試されている。

同様な実験をアルドステロンで行ったのが図10であり、in vitro の系においてもグリチルリチンを加えることによりアルドステロンのA環の還元は抑制されていることを観察した。

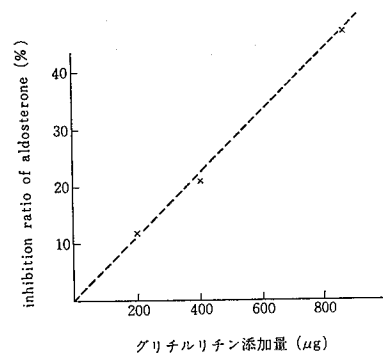
以上コルチゾル, DOC, progesterone, アルドステロンなど Δ^4 -3-ケトンをも有するステロイドのA環の代謝を有するステロイド全般を程度の差こそあれ抑制することは事実であろう。おそらくテストステロンのごとき Δ^4 -3-ケトンをも有するアンドロジェンにも同様な作用があるであろう。

さてこのような代謝抑制を介して電解質作用の増強がくことは推測にたかたないが、これを確認するため副腎摘出ラットを用い、一定の水電解質の条件下で尿中 K/Na 比を検した結果、グリチルリチン (GL) mg 投与後の尿中 K/Na 比は変化が認められない。すなわち副腎皮質を摘出された動物に対してグリチルリチンはなんら電解質作用はない。ところがアルドステロンと同時にグリチルリチンを併用するとアルドステロンの電解質作用効果を増強するという結果を得た (図11)。

以上ステロイドホルモン様作用がカンゾウにあるとすれば、その有効成分はグリチルリチンあるいはそのうちのアグリコンであるグリチルリチン酸であり、これはステロイドホルモンが肝で代謝されることを抑制されるためにその活性が増強されるということは、以上の実験で確かめられたものと考えられる。またその作用機序はコルチゾンとグリチルリチンの構造の類似性による拮抗阻害のためと考えている。

IV. 糖質ホルモン様作用に対するグリチルリチンの修飾²¹⁻²⁶⁾

II. においてはステロイドの代謝性非活性化がグリチルリチンにて抑制されることにより種々なステロイドの増強作用が現われ、とくに電解質作用が従来まで強調されてきたと考えられる。



system: ラット肝ミクロソーム上清+NADPH
incubation time: 5 min
substrate: DL-aldosterone 200 μ g

図11 in vitro におけるアルドステロン代謝 (Δ^4 -3-ケトン) に対するグリチルリチン添加の影響

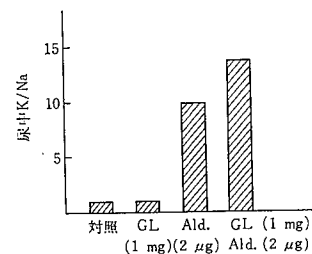


図12 副腎摘出ラットの尿中 K/Na 比に対するアルドステロンとグリチルリチン (GL) の併用効果

しかしグルココルチコイドの作用は多彩であるので、その全般的作用に同様な増強効果があるかを検討したところ、以外な事実、すなわちコルチゾンの作用面のある面に対してはたしかに増強作用があるが、他の作用面に対しては抑制作用がある。すなわちコルチゾンの作用がグリチルリチンによって解離されるという事実を見いだしたので、その結果について少々のべてみたい。

1) コルチゾンの抗浸出作用に対するグリチルリチンの影響^{22,31)}

抗浸出作用の bioassay としては Selye の granuloma pouch 法の Robert & Nezamis 変法を用い、クロトン油を注入と同時にコルチゾン、グリチルリチンを連日注射した6群 (図12) を作製し、抗浸出効果を処置6日後の浸出液の液量により測定した。

実験成績: コルチゾン 2.5 mg/ラット投与により袋内の浸出液量は対照群に比し著明に減少 ($p < 0.01$)、グリ

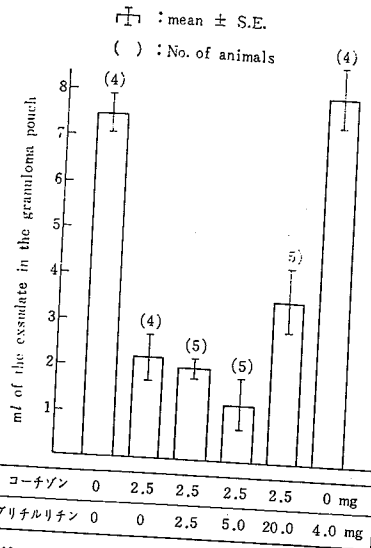


図13 コルチゾンの抗浸出作用 (granuloma pouch 法) に及ぼすグリセフルリンの併用効果

グリセフルリンを8倍量まで併用したが、抗浸出作用には有意差を認めることができなかった。また、グリセフルリン単独投与では無処置の対照と有意差は認められなかった (図12)

2) コルチゾンの抗肉芽作用に及ぼすグリセフルリンの影響^{22, 31)}

抗肉芽作用の bioassay 法としては Meyer らの cotton pellet 法の变法を用い、50 mg の綿球を Wistar 系雌ラット (体重約 150 g) の副腎摘出と同時に両側上背部皮下に1個ずつうえこみ、同時にコルチゾン、グリセフルリンなどの処置を連日行ない、6日後に肉芽をとりだし、その乾燥重量にて抗肉芽作用を検定した。

実験成績：まず、表4に示すごとくコルチゾン 1.25, 2.5 mg 連日6日投与群は無処置の対照に比し有意 ($p < 0.05$) の肉芽腫重量の減少が認められたが、これに4 mg のグリセフルリン併用群においてはコルチゾンの抗肉芽作用が著明に抑制され、肉芽腫重量は無処置の対照群のレベルにまで回復した。

そこでコルチゾン量とグリセフルリン量の両者の併用の量的関係を変えた成績は図13に示すごとく、コルチゾン 1.25, 2.5, 5 mg 投与の各量において認められた肉芽腫重量の減少はグリセフルリンの増量にもなってその重量の回復の程度が量的に平行しており、両者間にはほぼ直線関係が認められた (図13)。

以上の成績よりグリセフルリンの併用によってコルチ

表4 cotton pellet法によるコルチゾンの抗 granuloma 作用に及ぼすグリセフルリンの影響

処 理	granuloma 重量の増加	
	実験 1	実験 2
control: 食塩水 1 ml	154 ± 5.9 (12) *	188 ± 4.0 (9)
コルチゾン	1.25 mg	108 ± 5.6 (12)
	2.5 mg	144 ± 6.4 (11)
コルチゾン + グリセフルリン	1.25 mg / 4.0 mg	138 ± 4.2 (9)
	2.5 mg / 4.0 mg	152 ± 5.8 (12)
コルチゾン + グリセフルリン	2.5 mg / 4.0 mg	183 ± 11.0 (11)
	4.0 mg / 4.0 mg	184 ± 10.7 (8)
グリセフルリン	4.0 mg	152 ± 3.3 (12)
	4.0 mg	189 ± 5.5 (10)

* mean ± S.E., () 内 pellets 数
上記の数字は
 $\frac{\text{乾燥処置後綿球重量} - \text{植込前綿球重量}}{\text{植込前綿球重量}} \times 100$
の式で表わした。

ゾンの抗肉芽作用と抗浸出作用が解離する事実をつきとめることができた。

3) prednisolone の in vitro における線維芽細胞増殖抑制に及ぼすグリセフルリン添加の影響

グリセフルリンがコルチゾンの抗肉芽作用を抑制する機序としてその直接作用か間接作用かを検討するために、L株細胞を用い in vitro で組織培養し、prednisolone による増殖抑制作用が、直接添加したグリセフルリンで抑制されるか否かについて検討した。

阪大微研よりゆすり受けた L 株細胞シートを 0.25% トリプシン溶液で 37°C, 15分処置し、数回 Hank 液で洗浄後細胞浮遊液をつかった。

細胞浮遊液の液成分は 90% YLH, 10% ウシ血清アルブミンで、YLH は NaHCO₃ を除いた Hank 液 1/1 に酵母抽出液 1.0 g, ラクトアルブミン水溶液 5 g, グルコース 4.5 g, NaHCO₃ 0.8 g, ストレプトマイシン 100 mg, ペニシリン 10 万単位をふくんでいる。この細胞浮遊液を 3, 50 ml 容量角型培養瓶に移し 37°C 静置培養した。24 時間後 prednisolone, グリセフルリンをふくむ新しい培養液に変えてさらに 60 時間培養した。培養瓶底に増殖した細胞シートにクリスタルバイオレット 0.5 mg/ml をふくむ 6% クエン酸液 4 ml を加え、37°C, 30 分振盪加温し、クエン酸液中の染色された核を計算した。prednisolone は hemisuccinate の形で 50 μg/ml, グリセフルリンは 500 μg/ml の濃度に加えた。

実験成績：図14に示すごとく、培地に prednisolone

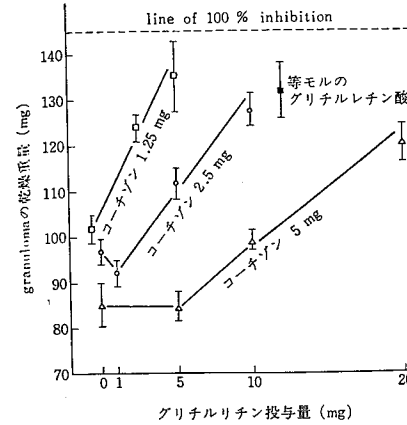


図14 コルチゾンの抗肉芽作用 (cotton pellet 法) に及ぼすグリセフルリンの併用投与の影響 (量的関係, 各点5匹の S.E. を示す)

50 μg を加えると L 細胞の増殖は抑制され、60 時間培養後の細胞数は prednisolone 添加時の細胞数よりやや減少するが、これにグリセフルリン 500 μg を同時に添加して培養すると細胞増殖はかなり回復し対照群の増殖度に近くなる。グリセフルリン添加単独の場合は無処置対照と同程度で無影響であった。

以上の実験成績によりグルココルチコイドの線維芽細胞や L 細胞の増殖抑制作用に対するグリセフルリンの抑制作用は直接作用と考えられる。

4) コルチゾンの代謝作用に及ぼすグリセフルリンの影響^{24, 31)}

a) コルチゾンの肝グリコーゲン蓄積作用に及ぼすグリセフルリンの影響

副腎摘出シロネズミ (Wistar 系雌, 体重約 150 g) に 6 日間被検薬剤を注射し、12 時間絶食後最終注射を行ない、さらに 6 時間後断頭脱血し、肝を摘出してただちに肝グリコーゲンを Carrol らの方法を用いて定量した。肝グリコーゲン含量は新鮮肝 100 g にふくまれるグリコーゲンのグラム数で表現した。

実験成績：図16のごとく副腎摘出動物の肝グリコーゲン量はきわめて微量 (0.036 g%) であるのに対し、コルチゾン 1 mg 6 日間注射群の肝グリコーゲン量は平均 2.8% にも達した。これにグリセフルリン 0.1, 1, 10 mg を併用すると、それぞれ 0.93, 0.89, 0.38 g% とグリセフルリンの併用量が増加するにしたがってコルチゾンの肝グリコーゲン蓄積作用の抑制が強く認められた。グリセフルリン単独投与では 0.048 g% で無処置の対照と差

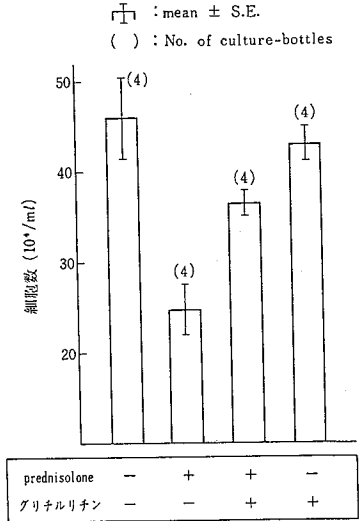


図15 HeLa 細胞 (L 株) の組織培養における細胞増殖に及ぼす prednisolone とグリセフルリンの関係

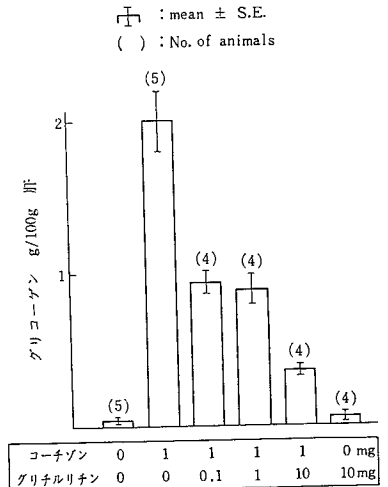


図16 コルチゾンの肝グリコーゲン蓄積作用に及ぼすグリセフルリンの影響

が認められなかった。

以上の成績によりコルチゾンの肝グリコーゲン蓄積作用がグリセフルリンの併用で抑制されることが明らかとなった。

b) コーチゾンの肝トリプトファンピロラーゼ活性誘導に及ぼすグリチルリチンの影響

Knox はすでにコーチゾン投与した場合、肝トリプトファンピロラーゼの活性誘導されることを明らかにし、これは酵素量の増加に由来していることが明らかとなっている。

ここではコーチゾンとアミノ酸代謝の1指標として本法を用いた。その理由はコーチゾン投与の量に比例して酵素活性の誘導が認められるからである。

実験方法：副腎摘出したラットに6日間被検薬剤を投与して、1晩絶食後翌朝最終の注射を行ない注射後6時間経て肝を摘出し、Knoxの方法に従って肝トリプトファンピロラーゼを測定した。肝トリプトファンピロラーゼ活性は肝乾燥重量1gあたり、1時間に産生されたキヌレニンの μmol 数で表わした。

実験成績：副腎摘出の無処置群のトリプトファンピロ

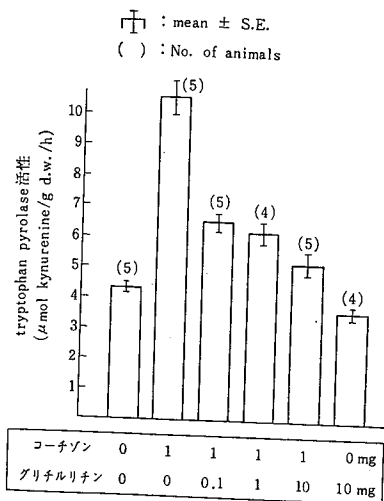


図17 コーチゾンの肝トリプトファンピロラーゼ活性化作用に及ぼすグリチルリチンの影響

表5 コーチゾンの胸腺萎縮作用に及ぼすグリチルリチンの影響

処 理	胸腺重量 (mg)/100 g B.W.
control	470 ± 13.9 (4) *
コーチゾン 1.25 mg	365 ± 8.7 (8)
コーチゾン 1.25 mg + グリチルリチン 0.1 mg	384 ± 9.3 (7)
コーチゾン 1.25 mg + グリチルリチン 10 mg	463 ± 12.6 (7)

* mean ± S.E., () : No. of animals

ラーゼ活性は $4.3 \mu\text{mol/h}\cdot\text{g}$ でありコーチゾン投与群では $10.5 \mu\text{mol/h}\cdot\text{g}$ と上昇が認められるが、グリチルリチン 0.1 mg を併用すると $6.5 \mu\text{mol/h}\cdot\text{g}$ と有意に ($p < 0.01$) 活性低下が認められ、さらに $1, 10 \text{ mg}$ とグリチルリチン量が增量するに従ってさらに活性低下の傾向が認められた。グリチルリチン単独投与ではなんら活性の変動は認められなかった (図17)。

以上の成績よりコーチゾンの代表的代謝作用として糖質代謝作用、アミノ酸代謝作用はグリチルリチン併用にて抑制されることが明らかとなった。

5) コーチゾンの胸腺退縮作用に及ぼすグリチルリチンの影響^{26, 31)}

コーチゾン投与により定量的に胸腺退縮作用の存在することがすでに明らかにされている。

副腎摘出ラットにグリチルリチン8日間単独投与した結果、無投与群では $418 \pm 19.4 \text{ mg}/100 \text{ g}$ 体重で、グリチルリチン $0.1, 10 \text{ mg}$ 群ではそれぞれ $416 \pm 7.5, 419 \pm 6.0 \text{ mg}/100 \text{ g}$ 体重とグリチルリチンの単独投与では影響がないことが判明した。同様な条件でコーチゾン 1.25 mg 8日投与した場合、表5に示すごとく胸腺重量は有意に ($p < 0.05$) 低下するが、これに対しグリチルリチン 10 mg 併用することにより胸腺重量は対照群のレベルにまで回復が認められた。

6) コーチゾンの抗体産生抑制に及ぼすグリチルリチンの影響^{25, 31)}

コーチゾンの大量は immunosuppressive action が認められているのでグリチルリチンの併用の影響を観察し

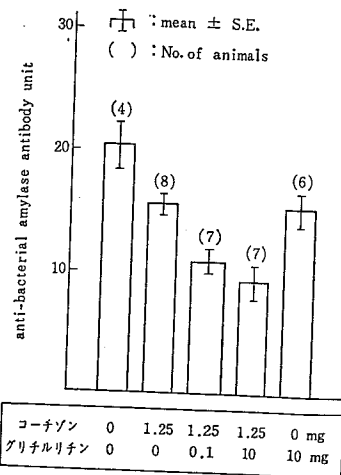


図18 コーチゾンの抗体産生抑制作用に及ぼすグリチルリチンの併用効果の影響

た。副腎摘出24時間後、抗原として bacterial amylase の結晶 1 mg を Freund incomplete adjuvant とともに腎部皮下に注射した。免疫日より8日間被検薬剤を皮下注射し、免疫後20日の血清をもって検体とした。なお、副腎摘出ラットの生命を維持する目的で免疫日および免疫後10日目にそれぞれ desoxycorticosterone $250 \mu\text{g}$ を断注した。

抗 bacterial amylase 抗体の titer は、岡田らの方法で検体により阻害された bacterial amylase 活性を求め抗血清の bacterial amylase 活性阻害能で抗体価を表わした。

実験成績：グリチルリチン 10 mg 投与群においては対照群に比し抗体価の低下傾向は認められるが有意の差はない。

いっぽう、コーチゾン 1.25 mg 投与群は無処置群に比し低下の傾向が認められる。これにグリチルリチンを併用するとコーチゾン単独投与群よりもさらに有意の抗体価の低下が認められた。すなわち、グリチルリチン 0.1 mg 併用で $p < 0.05$, 10 mg 併用で $p < 0.01$ でコーチゾン群に比し併用により抗体価の低下作用の増強が認められた (図18)。

7) コーチゾンの下垂体副腎抑制に対するグリチルリチンの影響^{23, 29)}

a) コーチゾンの ACTH 合成能抑制に対するグリチルリチンの影響

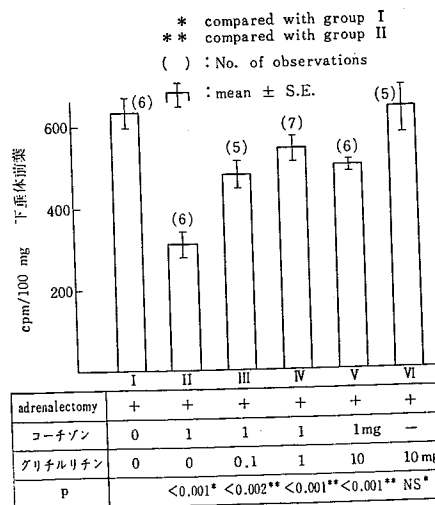


図19 ACTH 合成速度に対するコーチゾン、グリチルリチン投与の影響

下垂体の ACTH 合成能は Wool らの方法で L-phenylalanine- $U-^{14}\text{C}$ をラット下垂体とともに 37°C , 3時間 incubate する方法で、その後下垂体よりの ACTH の抽出にはオキシセルローゼ法を用い精製し、その ACTH 中にとり込まれた L-phenylalanine- $U-^{14}\text{C}$ の radioactivity をもって合成能の指標とした。すなわち cpm/100 mg 下垂体重量をもって表わした。

実験成績：副腎を摘出したラットにコーチゾン $1 \text{ mg}/\text{日}$ あるいは併用剤としてグリチルリチン $0.1, 1, 10 \text{ mg}/\text{日}$ などの注射群をつくり、7日間投与した結果、コーチゾン群では図19のごとく有意の合成低下が認められるが、これに対しグリチルリチン併用群においては $0.1 \sim 10 \text{ mg}$ の範囲においてコーチゾンの抑制を有意に解除していることが観察された。

b) ラット側副腎摘除による他側の代償性肥大作用のコーチゾンによる抑制に対するグリチルリチンの影響

ラット右側副腎摘出後コーチゾン $1 \text{ mg}/\text{日}$ を投与し、これにグリチルリチン $0.1, 1, 10 \text{ mg}$ を10日間併用処置後左側副腎の重量増加率を観察した。

$$\text{増加率は} \frac{\text{左側副腎重量} - \text{右側副腎重量}}{\text{右側副腎重量}} \times 100$$

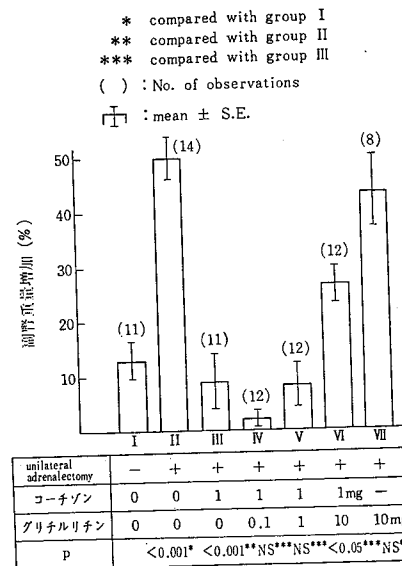


図20 片側副腎摘出後の反対側の副腎代償性肥大に対するコーチゾン、グリチルリチンの影響

で表わした。

実験成績：図 20 に示すごとく副腎片摘みの群での増加率は 50% であり、コルチゾン単独投与では代償性肥大は認められない。これに対しグリチルリチン 0.1, 1 mg 併用ではコルチゾン単独投与とは有意の変化は認められなかったが、10 mg グリチルリチン併用ではコルチゾンの作用は有意にブロックする結果を得た。

以上の 2 つの実験ではコルチゾンの大量投与による negative feedback 機構を介して下垂体副腎抑制をグリチルリチン併用によりある程度解除できるように思われる。

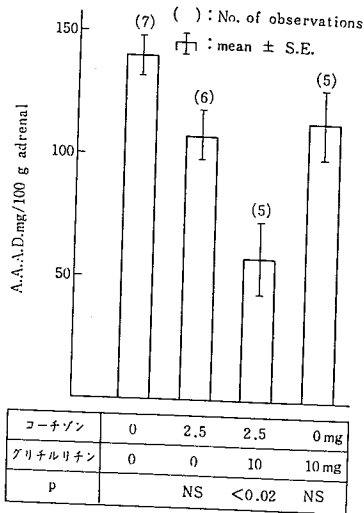


図 20 ヒスタミンストレスによる副腎内アスコルビン酸低下作用に及ぼすコルチゾン、グリチルリチンの影響

表 6 コルチゾンの諸作用に及ぼすグリチルリチン (GL) の影響

コルチゾン作用	GLの影響	最小有効量比 GL/コルチゾン
抗肉芽作用	拮抗	2
抗炎症(浸出)作用	拮抗	8
肝グリコーゲン蓄積作用	拮抗	1/10
肝トリプトファンピロラゼ活性の亢進作用	拮抗	1/10
肝コレステロール合成亢進作用	拮抗	1
胸腺萎縮作用	拮抗	1
抗体産生抑制作用	増強	1
ACTH 生合成抑制	拮抗	1/10
ACTH 分泌抑制	拮抗	10
ストレス反応抑制	増強	4

c) ヒスタミンストレスによる副腎アスコルビン酸減少に及ぼすコルチゾンとグリチルリチン併用の影響

ヒスタミンストレスにより副腎アスコルビン酸量の減少することが知られ、これをコルチゾンがある程度抑制することが知られている。

このストレス反応に対するコルチゾンの抑制がグリチルリチン併用によりいかなる影響をうけるかを検討し、実験には 120~150 g 雄ラットを用い、1日 10 mg 3日間グリチルリチンを筋注射し、最後の注射時にコルチゾン 2.5 mg を同時に注射した。対照は前処置なくコルチゾン 2.5 mg を腹腔内に注射し、1時間後に左副腎を摘出してアスコルビン酸を測定した。

実験成績：コルチゾン 2.5 mg 1回投与やグリチルリチン 10 mg 3日間投与ではヒスタミンストレスによる副腎アスコルビン酸量の減少は有意にブロックされなかった。しかし、コルチゾンとグリチルリチン併用群においてはじめて抑制が認められた。すなわち、ストレス反応に対するコルチゾンの抑制作用に対してはグリチルリチンが増強することが考えられる。

以上のことより、抗浸出作用、抗体産生抑制作用、ストレス反応抑制作用と他のコルチゾンの諸作用との解離がグリチルリチンの併用により認められたことになる(図 21)。

以上の成績の結果を表としてまとめると表 6 のごとくになり、コルチゾンの作用をグリチルリチンがある一定量の投与で作用の解離が認められたことになる。

筆者らはすでにグリチルリチンのステロイドホルモン様作用の機序に関する研究過程において、グリチルリチンのコルチコイド様作用の機序はステロイドホルモンの肝における代謝性非活性化、すなわち 4¹-3-ケトン還元過程をグリチルリチンが抑制することを in vitro, in vivo においても認められることを報告した。

ところがグリチルリチン作用はこれだけではなく、コルチゾンなどのグルココルチコイドが生体に作用する面でコルチゾンのある種の作用に対しては抑制的に働くことを見ることができた。すなわち、前者の作用を第 1 の機序とし、後者の作用を第 2 の機序とすると、コルチゾンとグリチルリチンを併用することにより、ある作用に対しては増強作用を示し、これは第 1 の作用機序で説明可能であり、反対にコルチゾンの作用を抑制する作用は第 2 の機序により理解されるものである。

この両者の作用機序の詳細は不明であるが、コルチコステロイドとグリチルリチン酸との構造の類似性よりすれば、一方ではステロイドの代謝酵素系に、他方では作

用面で治抗的阻害が考えられる。

つきにグリチルリチンによるコルチゾン作用の解離の臨床的意義について考察してみたい。

さきに prednison, prednisolone の出現によりコルチゾン、コルチゾルの電解質作用が減少し、その作用の解離により臨床的応用がきわめて容易となったことは周知の事実である。

ところでグリチルリチンの併用によるコルチゾンの作用の解離について考えてみると、コルチゾンの作用が抑制されるものは、肝グリコーゲン蓄積作用、肝トリプトファンピロラゼ活性誘導作用などの代謝作用、胸腺萎縮作用、抗肉芽作用、下垂体副腎系の抑制作用などで、抗炎症作用に関係ある作用としては抗肉芽作用のみである。その他、抗浸出作用、抗体産生抑制作用には拮抗が認められず、抗アレルギー、抗炎症を目標としてステロイドを使用する場合、併用による作用の低下はなく、現に臨床的に使用しても作用減弱は認められない。

いっぽう、抑制が認められる代謝作用や下垂体副腎抑制作用はまったく不必要というよりはむしろステロイドホルモン療法副作用に通じるものであり、抗肉芽作用も、感染症の増悪、胃・十二指腸潰瘍の発生に深い作用と考えられるからである。

筆者らの全国集計での成績でも²⁶⁾もっとも頻度の高い重篤な副作用は重篤な感染症の合併、胃・十二指腸潰瘍出血、糖尿病の合併、副腎ショックなどで占められている。ゆえにグリチルリチンのステロイドホルモン剤との併用はステロイドの副作用予防的意義があると考えられる。

ともあれ、内分泌学的にもっとも興味ある事実はグリチルリチンの併用によってコルチゾンの作用が解離されたという事実であり、従来これ以上グルココルチコイドの作用の解離が不可能ではなかろうかと考えられてきたが、以上の事実によりグルココルチコイド作用の解離がまだ可能であることを示唆するものである。

V. エストロジェン作用に及ぼすグリチルリチンの影響²⁷⁾

IV. においてコルチゾンの作用の解離がグリチルリチンの併用において認められることをのべたが、4¹-3-ケトンをもたないエストロジェンに対していかなる作用を及ぼすかに興味をもって、エストロジェンとグリチルリチンの併用実験を行なってみた。

まずエストロジェンとしてもっとも作用の強い natural steroid として estradiol-17 β を用い、方法として DD 系マウス生後 28 日目にまず卵巣を摘出し、46 日目のマウスにつき estradiol-17 β , グリチルリチンを注射

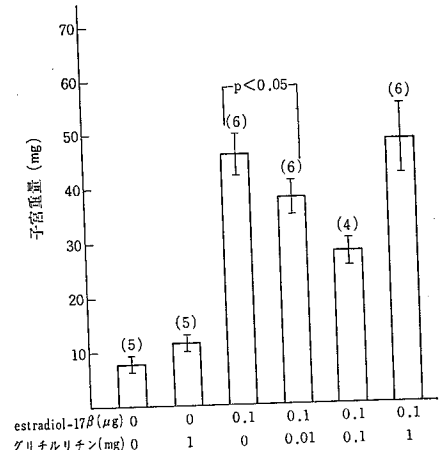


図 22 estradiol-17 β の子宮重量増加作用に及ぼすグリチルリチンの影響

し、その翌日子宮重量と子宮ホモジェネートの β -glucuronidase 活性を測定することによりエストロジェン作用の指標とした。

また別の実験では 60 g の Sprague-Dawley 系の雌マウスを用い、注射前 2 日目に卵巣を摘出し、2日間葉剤を投与した後子宮重量を測定している。

まず estradiol-17 β がこれらマウス子宮重量増加で maximam に作用する量 0.1 μ g を決定しておき、これに対するグリチルリチンの併用の影響を観察してみた結果は図 22 であり、グリチルリチンはそれ自体エストロジェン作用が認められないが、estradiol:グリチルリチンの比が 1:1000 の場合にエストロジェンの子宮重量増加作用を抑制し約半減する効果ももち、1:100 倍でも有意の抑制を示すが、かえってグリチルリチンの量を増加させることにより (1:1000) より有意差が消失する。

同様な条件下で子宮の β -glucuronidase 活性について検討したのが図 23 で、まったく同一濃度比で同様の効果が認められた。このさいにもグリチルリチンのみではエストロジェン作用はなく、併用によりエストロジェンによる β -glucuronidase 活性の induction を抑制していることは明白であり、このもっとも抑制率が高い点は子宮重量においても同様なことはいう。

つきはラットの系においてグリチルリチンの投与を 0.5 mg と一定にしておき、estradiol 0.1, 1.5 μ g と増加しての高重量を指標として観察した結果は、エストロジェン:グリチルリチンの比が 1:1000 の場合は有意の抑制、1:500 の場合はさらに抑制率が高まった。しかし

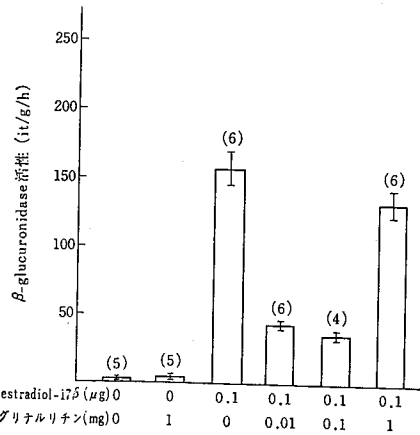


図23 estradiol-17β の投与による子宮組織内 β-glucuronidase 活性に及ぼすグリチルリチンの影響

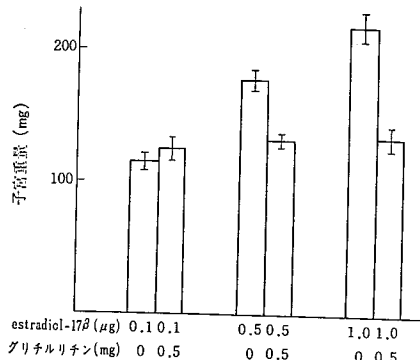


図24 estradiol-17β とグリチルリチンの投与量比の変化と子宮重量 (ラット)

1: 5000 では効果が認められていない (図24)。

以上の結果はラットでもマウスでもエストロジェン: グリチルリチンの比がある一定であればエストロジェンの作用をグリチルリチンがおさえることが明らかで、グリチルリチンが少量であればその効果はないことが明らかとなったが、グリチルリチンの量を大量にあげていくといかなる結果がでるかを検討するためにつぎの実験を行った。

ラットの系を用い estradiol を 2 μg と一定にしておきグリチルリチンの量を 1 mg より 10 mg まで大量投与する実験成績は、図25のごとくグリチルリチン 10 mg 単

おわりに

ここではカンゾウの薬理作用、とくにその有効成分と考えられているグリチルリチンの薬理作用中、とくにホルモンに関与した部分のみについてふれた。その他脂質代謝については別な作用機序で営まれている興味ある問題点が多い。

グリチルリチンのホルモン様作用についてのべたが、その機序を考えてみると、どうもグリチルリチン単独でホルモン作用を有するものではなく、内因性、外因性ステロイドホルモンとの作用の兼ねあいで、ある場合は強く、ある場合は弱めるといったもののほか、1つのホルモン作用のうちで作用の解離が認められるものまで多々存することがおわかりいただけたものと思う。

1つの薬にとりつかれて約20年、その考えかたの筆者自身の変遷を考えただけでもこの生薬の歴史とともに生きてきたような気がする。最近またカンゾウ中の別の成分に興味あるものがみつかってきてまた生きがいが増えてきたようである。

以上の研究は阪大内分泌研究室の矢野講師以下多数の研究者の手をわずらわした研究であり最後に感謝の意を表する。

文献

- 1) Revers, F. E.: *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 90, 135 (1946)
- 2) Molhuysen, J. A. et al.: *Lancet*, 2, 381 (1950)
- 3) Louis, L. H. & Conn, J. W.: *J. Lab. Clin. Med.*, 47, 20 (1956)
- 4) Conn, J. W., Rovner, D. R. & Cohen, E. L.: *J. Amer. Med. Ass.*, 205, 492 (1968)
- 5) Groen, J. et al.: *New Engl. J. Med.*, 244, 471 (1951)
- 6) Card, W. I. et al.: *Lancet*, 1, 4 (1953)
- 7) Calvert, R. J.: *Lancet*, 1, 4 (1950)
- 8) Hennemann, H. H. et al.: *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 79, 1406 (1954)
- 9) 澁沢喜守雄: 日本臨牀, 13, 722 (1955)

- 10) 徳沢邦輔: 日本臨牀, 14, 1114 (1956)
- 11) 進藤宙二: アレルギー, 2, 332 (1954)
- 13) 柴田整一: アレルギー, 3, 197 (1955)
- 14) 栗栖 明: 最近医学, 9 (9), 1260 (1954)
- 15) 尾形 稔: 治療, 36 (6), 714 (1954)
- 16) 熊谷 朗, 矢野三郎, 大友正明, 武内和之, 渡辺富久子: 日本臨牀, 15, 583 (1957)
- 17) 熊谷 朗: 第21回和漢薬シンポジウム記録, p. 69 (1968)
- 18) Kumagai, A., Yano, S., Otomo, M. & Takeuchi, K.: *Endocrinol. Jap.*, 4, 17 (1957)
- 19) 堂野前維摩郎, 熊谷 朗, 松本芳次郎, 矢野三郎, 武内三郎, 武内 望, 柴田宜彦, 西野和彦, 植田彪三: 日本臨牀, 19, 2176 (1961)
- 20) Atherden, L. M.: *Biochem. J.*, 69, 75 (1958)
- 21) 熊谷 朗, 矢野三郎, 浅沼克治, 七星正久, 森本靖彦: 日本臨牀, 3, 1049 (1971)
- 22) Kumagai, A., Yano, S., Takeuchi, K., Nishino, K., Asanuma, Y., Nanahoshi, M. & Yamamura, Y.: *Endocrinology*, 74 (1), 145~148 (1964)
- 23) Kumagai, A., Asanuma, Y., Yano, S., Takeuchi, K., Morimoto, Y., Uemura, T. & Yamamura, Y.: *Endocrinol. Jap.*, 13 (3), 234~244 (1966)
- 24) Kumagai, A., Nishino, K., Yamamoto, M., Nanahoshi, M. & Yamamura, Y.: *Endocrinol. Jap.*, 13 (4), 416~419 (1966)
- 25) Kumagai, A.: *Proc. Asia Oceania Congr. Endocrinol.*, 3rd, January 2~6, 411~413 (1967)
- 26) Kumagai, A., Nanahoshi, M., Asanuma, Y., Yagura, T., Nishino, K. & Yamamura, Y.: *Endocrinol. Jap.*, 14 (1), 39~42 (1967)
- 27) Kumagai, A., Nishino, K., Shimomura, A., Kimm, T. & Yamamura, Y.: *Endocrinol. Jap.*, 14 (1), 34~38 (1967)
- 28) Kumagai, A., Morimoto, Y. & Yamamura, Y.: *Endocrinol. Jap.*, 12 (1), 36~46 (1965)
- 29) 浅沼克次: 日内分泌会誌, 41, 623 (1965)
- 30) 矢野三郎: 日内分泌会誌, 34, 745 (1958)
- 31) 七星正久: 日内分泌会誌, 42, 1312 (1967)

カンゾウの生理化学

(2) カンゾウと脂質代謝

山本昌弘*

はじめに

カンゾウ (甘草: 根) は古来解毒, 利血気, 延年, 益精, 利尿などの作用があるとされてきた。血圧上昇, 血清ナトリウム上昇, 血清カリウム低下, コーチゾン様作用, 胃潰瘍予防, 抗炎症, 利尿作用, 白血球増加作用などを有する。

ウサギをラノリン豊富食で飼育すると, 血漿コレステロール (以下 Ch) 値が上昇し大動脈粥状腫発生を促進するが, カンゾウ成分グリテリチンの比較的少量 (1 mg/kg体重) 投与でこの Ch 上昇や大動脈粥状硬化症発生を抑制することが熊谷らによって報告され^{1,2)}, 胆汁中や糞便中への胆汁酸や中性ステロール排泄量の増加することが血漿 Ch 低下作用の機序であろうと推定されていた。

すでに前項でのべられたように, グリテリチンには肝でのコレステロイド代謝抑制によるコレステロイド様作用のあることが熊谷らによって早くから報告されていたが³⁾, いっぽうグリテリチンにはコーチゾンのもつ種々代謝作用を target 側で抑制する作用のあること

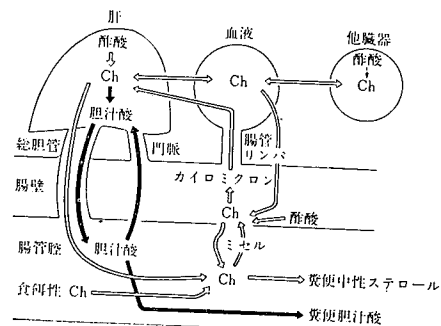


図1 コレステロール代謝の概要

* 千葉大学医学部第2内科教室 (千葉市安房町1-8 平280)
The 2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiba University
Masahiro Yamoto: Licorice and lipid metabolism

表1 血漿コレステロールおよびトリグリセリドに対するグリテリチンの影響

正常食飼育	例数	血漿コレステロールレベル(mg/dl)		
I. non-adx. control	5	72.3±3.5*		
II. adx.	5	62.5±6.8 (I vs. II: N.S.**)		
III. adx. コーチゾン 1 mg/100g/日×5日	5	68.5±11.0 (II vs. III: N.S.)		
IV. adx. コーチゾン 1 mg/100g/日×5日 グリテリチン 1 mg/100g/日×5日	5	66.0±7.1 (II vs. IV: N.S.) (VI vs. IV: N.S.)		
V. adx. コーチゾン 1 mg/100g/日×5日 グリテリチン 10 mg/100g/日×5日	5	71.0±4.9 (II vs. V: N.S.) (IV vs. V: N.S.) (VI vs. V: N.S.)		
VI. adx. グリテリチン 10 mg/100g/日×5日	5	56.3±7.5 (II vs. VI: N.S.)		
1%コレステロール+0.5%コル酸食飼育	例数	血漿コレステロール(mg/dl)	血漿トリグリセリド(mg/dl)	血漿NEFA(μEq/l)
I. non-adx. control	6	89±4*	168±10*	989±46*
II. non-adx. グリテリチン 1 mg/100g/日×2週間	6	43±4 p<0.001	90±4 p<0.001	943±34 N.S.

* 平均±標準誤差 ** N.S.: 有意差なし adx.: 副腎摘出処置

もわかっていた⁴⁾。また筆者らはグルココルチコイド自体にも肝 Ch 合成を促進, 胆汁中への中性ステロール, 胆汁酸排泄の促進, 糞便中への中性ステロール・胆汁酸排泄抑制, 腸管よりの Ch 吸収の促進, 血中 Ch 値上昇作用などをラットにおいて認め報告した⁵⁾。

したがって筆者らはカンゾウ成分グリテリチンのもつ高脂血症改善作用の作用機序を解明し, さらに脂質代謝作用におけるグリテリチンとグルココルチコイドとの関係を明らかにする必要があると考え研究に着手した。

血漿 Ch は食餌由来のものや肝などで生合成されたものからなる。食餌性 Ch は腸から吸収され胸管を経て血中にはいる。いっぽう体内で生合成された Ch もともに肝で異化され胆汁酸となり胆汁中に入る。胆汁中には胆汁酸のほか一部 Ch のままでも存在する。いずれも大部分は腸で再吸収され腸肝循環をなすが, 一部は糞便中に胆汁酸と中性ステロールとして排泄される。したがってグリテリチンなどの Ch 代謝に対する作用を検討するためには Ch 代謝の各ステップごとに影響をしらべる必要がある (図1)⁶⁾。

1. カンゾウ成分グリテリチンのコレステロール代謝に対する作用^{7,8)}

筆者らは Wistar 系雄のラットに両側副腎摘出術を行ない, グリテリチン 1~10 mg/100g 体重およびコーチゾン 1 mg/100g 体重を, それぞれ毎日1回5日間単独または併用投与 (筋注) し, Ch 代謝への影響を検討した。まず表1に示したように正常食飼育ラットにグリテリチンやコーチゾン投与を行なったが, 血漿 Ch 値に有意な変化を認めなかった。1% Ch および0.5%コル酸をふくんだ食餌で飼育すると, 血漿 Ch やトリグリセリド (TG) が上昇するが, グリテリチン投与で上昇が抑制された。

1) コレステロール生合成に対する作用

酢酸-1-¹⁴C のラット肝スライスにおける不飽和物および Ch へのとり込み⁹⁾は, 副腎摘出でやや低下しコーチゾンで軽度増加するが, グリテリチン単独で著増しコーチゾンとグリテリチン併用以上の効果を見た (表2)。Ch 生合成の中間物質であるメバロン酸-5-³H の Ch へのとり込みでもほぼ同様の効果を確認した (表3)。グリテリチンを 3.5×10⁻⁵~1×10⁻³ M に in vitro に直接添加しても肝 Ch 生合成の促進を見た (表4)。

2) コレステロール異化・排泄に対する作用

表5に示したように, Ch-4-¹⁴C を静注したあと, 総胆管カニューレションにより胆汁を集め胆汁酸-¹⁴C や Ch-¹⁴C の放射能をしらべると, グリテリチン投与群ではタウロコル酸としての排泄は4.5倍, タウロケノテオキシコル酸としての排泄は2.8倍, ステロールとしての排泄は2.7倍に増加した。

表6にみられるごとく腹腔内注射した Ch-4-¹⁴C およびその代謝産物の糞便中排泄をみると, グリテリチン投与は胆汁酸としての排泄を2.3倍に, 中性ステロールとしての排泄を1.3~1.5倍に増加させた。

また Ch-4-¹⁴C 静注後の血中よりの消失速度はコーチ

ゾン投与では不変であったが, グリテリチン投与で促進された (表7)。

以上のようにグリテリチンは肝における Ch 生合成を促進するにもかかわらず, 胆汁酸生合成, Ch および胆汁酸の胆汁中排泄, ステロールおよび胆汁酸の糞便中排泄を増加させ, 血漿 Ch の血中よりの消失を促進する結果血漿 Ch 値を低下させると考えられる。

動物で顕著に認められる血漿脂質低下作用もヒトでは動物におけるほど明白ではない。ヒトと動物では血漿 Ch の吸収・生合成依存度がちがっており, Ch による Ch 生合成の feedback control の程度も異なり, また Ch の異化・排泄能も異なると考えられる。この種特異性のために動物実験での成績をそのままヒトにあてはめることは危険をとまなうのであるが, かといってヒトと動物とは代謝やその調節機構がまったく異なるというわけではなく, 少なくとも大いに参考にしようと考えてよい。

II. ニンジン (人參) 成分およびサイコ (柴胡) サボニンの脂質代謝作用

すでにのべたごとく, グリテリチンは高脂血症改善

表2 肝スライス(250mg)による不飽和物およびコレステロールへの酢酸-1-¹⁴Cのとり込みに対する作用

	例数	non-saponifiable materials		放射活性 (dpm)	総コレステロール weight (mg)	specific activity (dpm/mg)
		放射活性 (dpm)				
I. non-adx. control	5	7830±1170*		2290±360*	0.38±0.02*	5270±430*
II. adx.	5	7430±945 (I vs. II : N.S.**)		1580±135 (I vs. II : N.S.)	0.44±0.03 (I vs. II : N.S.)	3650±270 (I vs. II : p<0.02)
III. adx. コーチゾン 1mg/100g/日×5日	5	14600±2570 (II vs. III : p<0.05)		5540±1440 (II vs. III : p<0.05)	0.32±0.05 (II vs. III : N.S.)	16700±4700 (II vs. III : p<0.05)
IV. adx. コーチゾン 1mg/100g/日×5日 グリチルリチン 1mg/100g/日×5日	5	210600±26600 (II vs. IV : p<0.001) (VI vs. IV : p<0.05)		65300±11300 (II vs. IV : p<0.001) (VI vs. IV : p<0.01)	0.45±0.06 (II vs. IV : N.S.) (VI vs. IV : N.S.)	171000±11300 (II vs. IV : p<0.001) (VI vs. IV : p<0.01)
V. adx. コーチゾン 1mg/100g/日×5日 グリチルリチン 10mg/100g/日×5日	5	109400±27000 (II vs. V : p<0.001) (IV vs. V : p<0.05) (VI vs. V : p<0.01)		31500±6300 (II vs. V : p<0.001) (IV vs. V : p<0.02) (VI vs. V : p<0.001)	0.79±0.10 (II vs. V : p<0.02) (IV vs. V : p<0.05) (VI vs. V : N.S.)	45500±14900 (II vs. V : p<0.001) (IV vs. V : p<0.001) (VI vs. V : p<0.001)
VI. adx. グリチルリチン 10mg/100g/日×5日	5	356400±37100 (II vs. VI : p<0.001)		155000±15000 (II vs. VI : p<0.001)	0.63±0.02 (II vs. VI : N.S.)	245700±16700 (II vs. VI : p<0.001)

* 平均±標準誤差 ** N.S.:有意差なし adx.:副腎摘出処置

表3 肝スライス(250mg)による不飽和物およびコレステロールへのメバロン酸-5-³Hのとり込みに対する作用

	例数	non-saponifiable materials		放射活性 (dpm)	総コレステロール weight (mg)	specific activity (dpm/mg)
		放射活性 (dpm)				
I. non-adx. control	5	19900±720*		2660±225	0.38±0.02	6530±770
II. adx.	5	14400±1395 (I vs. II : p<0.02)		1260±90 (I vs. II : p<0.01)	0.44±0.03 (I vs. II : N.S.**)	2880±320 (I vs. II : p<0.01)
III. adx. コーチゾン 1mg/100g/日×5日	5	16800±2520 (II vs. III : N.S.)		6210±1260 (II vs. III : p<0.01)	0.32±0.05 (II vs. III : N.S.)	18700±3000 (II vs. III : p<0.001)
IV. adx. コーチゾン 1mg/100g/日×5日 グリチルリチン 1mg/100g/日×5日	5	58100±5400 (II vs. IV : p<0.001) (VI vs. IV : N.S.)		38900±3200 (II vs. IV : p<0.001) (VI vs. IV : p<0.02)	0.45±0.06 (II vs. IV : N.S.) (VI vs. IV : N.S.)	89500±5900 (II vs. IV : p<0.001) (VI vs. IV : N.S.)
V. adx. コーチゾン 1mg/100g/日×5日 グリチルリチン 10mg/100g/日×5日	5	48200±5400 (II vs. V : p<0.001) (IV vs. V : N.S.) (VI vs. V : p<0.05)		36000±4100 (II vs. V : p<0.001) (IV vs. V : N.S.) (VI vs. V : p<0.05)	0.79±0.10 (II vs. V : p<0.02) (IV vs. V : p<0.05) (VI vs. V : N.S.)	47300±5400 (II vs. V : p<0.001) (IV vs. V : p<0.01) (VI vs. V : p<0.01)
VI. adx. グリチルリチン 10mg/100g/日×5日	5	81900±12150 (II vs. VI : p<0.001)		59900±4800 (II vs. VI : p<0.001)	0.63±0.02 (II vs. VI : p<0.001)	95400±7700 (II vs. VI : p<0.001)

* 平均±標準誤差 ** N.S.:有意差なし adx.:副腎摘出処置

表4 肝スライスによるコレステロール合成に及ぼすグリチルリチン直接添加の影響

グリチルリチン濃度 (mg/ml)	(M)	フラスコ数	酢酸-1- ¹⁴ Cのとり込み	
			コレステロール (dpm/g肝)	総脂質 (dpm/g肝)
control		6	5640±410*	67100±2200*
0.01	1.2×10 ⁻⁵	6	6060±430**	68000±3600**
0.03	3.5×10 ⁻⁵	6	9200±490****	101000±3500*****
0.1	1.2×10 ⁻⁴	6	12600±800****	147000±5200*****
0.8	1.0×10 ⁻³	4	10600±1300***	121000±12800****
8.0	1.0×10 ⁻²	4	5380±410**	89700±7400***

* 平均±標準誤差 ** 有意差なし *** p<0.05 **** p<0.01 ***** p<0.001

表5 コレステロール-4-¹⁴C静注後の胆汁酸および中性ステロールの胆汁中への排泄に対する作用

	ラット数	胆汁量 (ml)	静注コレステロール- ¹⁴ Cの胆汁中への排泄率			
			総 ¹⁴ C (%)†	taurocholic acid- ¹⁴ C (%)†	taurochenodeoxycholic acid- ¹⁴ C (%)†	sterols- ¹⁴ C (%)†
生食水処置 control	5	9.3±1.0*	12.37±1.19*	6.63±0.64*	0.66±0.04*	2.24±0.43*
グリチルリチン処置 2mg/100g/日×5日	5	11.8±1.6**	43.95±4.25*****	29.51±3.88****	1.85±0.16*****	5.99±0.49****
グリチルリチン処置による増加率 (control: 1)			3.7	4.5	2.8	2.7
副腎摘出生食水処置 control	5	8.1±1.1**	10.86±1.35**	5.89±0.80**	0.59±0.05**	1.82±0.39**

* 平均±標準誤差 ** 有意差なし *** p<0.05 **** p<0.005 ***** p<0.001 †排泄 dpm/静注 dpm (%)

表6 コレステロール-4-¹⁴C腹腔内注射後の胆汁酸および中性ステロールの糞便中への排泄に対する作用

	ラット数	腹腔内注射コレステロール-4- ¹⁴ Cの糞便中への排泄率			
		総 ¹⁴ C (%)†	総胆汁酸- ¹⁴ C (%)†	non-saponifiable materials- ¹⁴ C (%)†	3β-OH-sterols- ¹⁴ C (%)†
生食水処置 control	5	20.04±2.72*	8.40±1.05*	6.25±0.65*	5.10±0.19*
グリチルリチン処置 2mg/100g/日×5日	5	38.90±2.38****	19.14±1.14*****	9.35±0.65***	6.43±0.50***
グリチルリチン処置による増加率 (control: 1)		1.9	2.3	1.5	1.3

* 平均±標準誤差 ** 有意差なし *** p<0.05 **** p<0.01 ***** p<0.001 †排泄 dpm/静注 dpm (%)

表7 コレステロール-4-¹⁴Cの血中よりの消失速度に対する作用

	例数	血漿中放射活性 (dpm/ml)	血漿コレステロール (mg/ml)
I. adx.	6	9650±520*	0.84±0.04*
II. adx. コーチゾン処置 1mg/100g/日×8日	5	10600±930**	0.89±0.04**
III. adx. グリチルリチン処置 10mg/100g/日×8日	6	7290±530***	0.71±0.03***

* 平均±標準誤差 ** 有意差なし *** p<0.05 adx.:副腎摘出処置

作用を有するが、同じくサポニン成分であると考えられるニンジン成分やサイコサポニンにはその作用があるであろうか。

1) ニンジン成分の作用

図2に示したように、1% Ch, 0.5% コール酸含有食で飼育したラットは、高脂血症を呈し Ch および TG とともに高くなるが、ニンジン成分 fraction 4 投与で Ch, TG とともに低下、とくに TG 低下が顕著であった。グリチルリチンではもちろん Ch, TG とともに低下するが、とくに Ch 低下が顕著であった。

ニンジン成分の作用の機序を明らかにする目的で、まず Ch-4-¹⁴C 腹腔内注射後の血漿中よりの消失速度をみたところ、ニンジン成分投与で促進された(表8)。つぎに Ch-4-¹⁴C 腹腔内注射後の胆汁酸および中性ステロールの糞便中への排泄をみると、ニンジン成分投与で胆汁酸としては2.0倍、中性ステロールとしては2.3~2.4

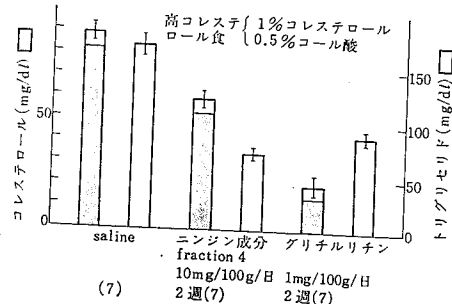


図2 グリチルリチンとニンジン(人參)成分の高脂血症に対する作用

表8 コレステロール-4-¹⁴Cの血中よりの消失速度に対するニンジン(人參)成分の作用

ラット数	¹⁴ C注射48時間後放射活性 (dpm/ml 血漿)
control	5 11200 ± 760
fraction 4 筋注 10mg/100g 体重/日 × 7日	5 7650 ± 480 p < 0.01

表9 コレステロール-4-¹⁴C 腹腔内注射後の胆汁酸および中性ステロールの糞便中への排泄に対するニンジン(人參)成分の作用

ラット数	コレステロール-4- ¹⁴ C 注射48時間後の糞便中への排泄率(%)			
	総 ¹⁴ C	胆汁酸	不飽和化物	3β-OH-ステロール
control	5 21.6 ± 2.1	10.4 ± 1.3	6.8 ± 0.6	4.9 ± 0.4
fraction 4 筋注 10mg/100g 体重/日 × 7日	3 37.7	20.3	16.0	11.5
fraction 4 処置による増加率 (control : 1)	1.7	2.0	2.4	2.3

倍の増加を示した(表9)。したがって比率においては若干の差があるとはいえ、血漿 Ch 値低下作用の機序に関してはニンジン成分 fraction 4 でもグリチルリチンとほぼ同様だと考えられるわけである。

2) サイコサポニンの作用

サイコサポニンの脂質代謝に対する作用についてはすべてサイコにゆずる。

おわりに

カンゾウ成分グリチルリチンの脂質代謝作用についてのべたが、同じくサポニン構造をもつ ginsenosides (推定) やサイコサポニンの脂質代謝に対する作用を考えると、ニンジンの生理化学作用の項ですでのべたサポニンの化学構造と作用との関係がここでも問題となり、こういう和漢薬成分の諸作用のスペクトラムに関して今後の研究成果が期待される。

文 献

- 堂野前維摩郷, 熊谷 朗, 松本芳次郎, 矢野三郎, 柴田宜彦: 日医事新報, 1843, 20 (1959)
- Shibata, N.: Med. J. Osaka Univ., 12, 297 (1962)
- 山本昌弘, 武内 望, 矢野三郎, 熊谷 朗, 山村雄一: 第43回日本内分泌学会総会 (1970)
- Yamamoto, M., Takeuchi, N., Kotani, S. & Kumagai, A.: Endocrinol. Jap., 17, 339 (1970)
- Kumagai, A., Otomo, M., Yano, S., Takeuchi, N., Nishino, K., Ueda, H. & Kitamura, M.: Endocrinol. Jap., 5, 122 (1957)
- Kumagai, A., Nishino, K., Yamamoto, M., Nana-hoshi, M. & Yamamura, Y.: Endocrinol. Jap., 13, 416 (1966)
- Kumagai, A., Yamamoto, M., Yano, S. & Yamamura, Y.: Endocrinol. Jap., 13, 46 (1966)
- 山本昌弘: 臨床科学, 8, 868 (1972)
- Yamamoto, M. & Yamamura, Y.: Atherosclerosis, 13, 365 (1971)

【カンゾウ(甘草)

カンゾウの生理化学

(3) カンゾウ成分の免疫抑制について

大浦彦吉* 中島松一* 熊谷 朗** 高田 優**

はじめに

古くから用いられる和漢薬のなかに、アレルギー性、炎症性疾患に有効とされるものがある。これらのなかには、近年その進展のいちじるしい抗体産生系のいずれかの段階に影響して、その効果を現わすものが存在するのではなからうか。この可能性を求めて、筆者らは血中抗体の産生を指標として、和漢薬抽出液について、その効果をしらべ、カンゾウ(甘草)より免疫抑制を誘導する物質を分離し、この精製を試み、その作用機作について検討したので、これを中心にその周辺の薬物の最近の知見を紹介する。

1. 関連薬物の最近の知見

代謝9巻でも特集されているように¹⁾、免疫現象の過程に果たすマクロファージ、胸腺由来細胞(T細胞)、骨髄由来細胞(B細胞)の機能、およびこれら細胞間相互の反応が急速に解明されつつある。そして既存の抗体産生に影響する種々の因子について、それぞれの細胞集団に対する効果が再検討されている。すでに北川らによって紹介されているが²⁾、コーチゾン, phytoomitin (PHA, PWM, concanavalin A) およびある種の担子菌から得られる抗重鎖性多糖体を例にとり、その後の知見と in vivo の効果について記す。

1) コーチゾン

消炎作用をもつコーチゾンは、用いる動物の種によって必ずしもその効果は一定しないが、一般的には体液性、細胞性免疫をともに抑制する。しかし、Segal らのマウスを用いた実験によると³⁾、T細胞のおもな2つの機能(helper function: ハプテン-キャリアー系、細胞性免疫: graft versus host reaction) とB細胞の機能(T細胞

非依存性抗原)を別々に測定することによって、T細胞の helper function が低下すること、GVHR は高められること⁴⁾、B細胞は影響を受けないこと、すでに1次刺激を受けた抗キャリアーT細胞の helper function は影響を受けないことなどが示されている。逆に、ヒツジ血球を抗原とした場合、B細胞が感受性、T細胞が抵抗性とする報告もある⁵⁾。

2) 植物凝集素

インゲンマメ *Phaseolus vulgaris* から得られる phytohemagglutinin (PHA) は、培養したリンパ球の増殖を促進することが示されていたが、この現象はT細胞に特異的な反応である⁶⁾。in vivo で投与した場合の体液性、細胞性免疫に対する効果は、Shaw によってまとめられているが⁷⁾、動物の種、PHAの投与量、方法、抗原の種類によって一定しない。しかし、静注すれば、体液性、細胞性ともに亢進される結果も示されている⁸⁾。

pokeweed mitogen (PWM) は、T, B 両細胞を刺激するが⁹⁾、B細胞中では、とくに IgM 産生細胞を刺激する⁹⁾。

Jack bean からの concanavalin A は、PHA にみられるほどのT細胞特異性はないが、BよりT細胞に対する活性化が大きい¹⁰⁾。このように、いろいろの植物凝集素に対する感受性の差から、リンパ球の多様性が論じられている。in vivo で concanavalin A を与えた場合、同種皮膚移植片の生着延長効果がみられる¹¹⁾。

3) 抗重鎖性多糖体

ヒラタケ、ブクリョウ(茯苓)などの担子菌類から、移植癌の発育を強力に阻害する多糖体が得られることが、福岡らによって示されている¹²⁻¹³⁾。これらの効果は、多糖体が直接癌細胞を攻撃することによるのではなく、

* 富山大学薬学部和漢薬研究施設臨床応用部門(富山市五福 3190 〒930) Department of Biochemistry, Dr.-g Research Institute, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama University

** 千葉大学医学部第2内科教室(千葉市美浜町 313 〒280) The 2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiba University Hikokichi Oura, Shoichi Nakashima, Akira Kumagai & Masaru Takata: Immunosuppressive effect of licorice root extracts

host-mediated な効果とされていたが、千原らによって、host の細胞性免疫を高めることによる可能性が示された^{18,19)}。最近高津らによって、担癌動物においては、T 細胞の helper function が低下しているが、これにこの種の多糖体を与えると、その機能が回復することが示された²⁰⁾。いっぽう西岡らにより、これら多糖体の抗腫瘍性と抗補体作用の相関性が報告されている²¹⁾。

II. カンゾウの免疫抑制成分について

筆者らは、抗原として枯草菌の産生する α -アミラーゼ (BaA) を用いる酵素-抗酵素系によって^{22,23)}、和漢薬抽出物の抗体産生に与える影響をしらべているが、この方法は IgG 抗体の産生を指標としている²⁴⁾。しかし、いろいろの免疫抑制剤の体液性抗体に対する抑制と、自己免疫疾患の治療効果や同種移植片の生着延長効果が必ずしも一致しないし、またアレルギー性疾患に関係する IgE 抗体の産生のさいに働く T 細胞は、IgG, IgM 抗体産生に関与する T 細胞と異なる細胞集団である可能性も示されている²⁵⁾。この点で、この酵素-抗酵素系を用いてスクリーニングする方法には問題がある。しかし、この系によって、コーチゾン (1mg/マウス/日) のマウスにおける免疫抑制効果を明確にとらえることができる

ので (図3)、この方法によった。

アレルギー性、炎症性疾患に用いられる多くの漢方処方の中で、葛根湯 (カコントウ)、桂枝加朮附湯 (ケイシカジュツブトウ)、柴胡清肝湯 (サイコセイカントウ) の組成を表1に示すが、7または15種の生薬からなっている。この粉末を 0.005 M Tris-HCl (pH 7.6) をふくむ生理的食塩水で 37°C, 1時間抽出、氷室に1夜放置後、遠沈し、この上清について、その抗体産生に与える影響を検討した。ここで用いた assay の方法は図1に示すごとく、マウスを BaA で免疫し、3日目から連続15日間、それぞれの抽出液を 0.2 ml 腹腔内に投与し、免疫後、18, 25, 33日目に採血し、その抗 BaA 抗体価を測定した (図2)。免疫後25日目には、対照群に比べ、葛根湯、柴胡清肝湯処理群では、それぞれ40, 30%の抗体価の低下がみられ、桂枝加朮附湯処理群は、ほとんど対照群と差を示さない。

このように、この種の漢方処方のなかには、免疫抑制効果を示す物質が存在すると考えられるが、この有効成分を単離するためには、それぞれの生薬についてしらべなければならない。そこで漢方でもっとも広く用いられ、また抗アレルギー作用²⁶⁾、移植片生着延長効果^{27,28)}、抗体産生抑制効果²⁹⁾などの活性を有するとされているグリ

表1 漢方処方の組成

	葛 根 湯 (カコントウ)	桂 枝 加 朮 附 湯 (ケイシカジュツブトウ)	柴 胡 清 肝 湯 (サイコセイカントウ)
シャクヤク(芍薬)	3.0	4.0	1.5
カンゾウ(甘草)	2.0	2.0	1.5
タイソウ(大枣)	4.0	4.0	
ショウキョウ(生姜)	1.0	1.0	
ケイシ(桂枝)	3.0	4.0	
カクコン(葛根)	8.0		
マオウ(麻黄)	4.0		
ジュツ(朮)		4.0	
ブシ(附子)		4.5	
サイコ(柴胡)			2.0
トウキ(当帰)			1.5
センキュウ(川芎)			1.5
ジオウ(地黄)			1.5
オウレン(黄連)			1.5
オウゴン(黄芩)			1.5
オウバク(黄柏)			1.5
サンシ(山梔)			1.5
レンギョウ(連翹)			1.5
キキョウ(桔梗)			1.5
テンカフン(天花粉)			1.5
ゴホウシ(牛蒡子)			1.5
ハツカヨウ(薄荷葉)			1.5

矢数道明：漢方処方解説。創元社 (1966) より

動物：ddYマウス(♀)、生後5週
抗原：結晶細菌 α -アミラーゼ(BaA)

免疫方法、処理方法：

1 vol. BaA (5mg/ml)

1 vol. Freund's incomplete

腹腔内注射 (0.2ml)

各抽出液腹腔内投与 (0.2ml)

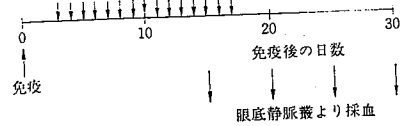
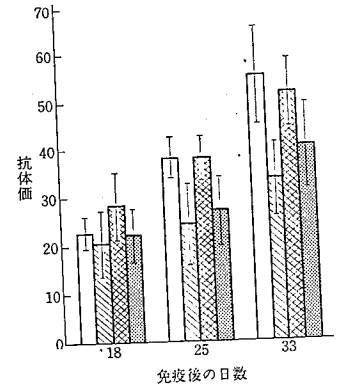


図1

チルリチンをふくむカンゾウを選び、その効果をしらべた。図3のごとく、皮付きカンゾウ末を抽出し、その粗抽出液について効果をしらべると、実験の全期間にわたって、対照群に比べ30~50%の抑制が示された (図4)。

この有効成分の性質をしらべたが、その過程で水に不溶性の物質が生じた場合は、これを除き、可溶のものについてのみその効果をしらべている。粗抽出液の硫酸80%飽和沈殿画分が免疫抑制効果を有するが、薄層クロマトでしらべると、グリチルリチンをふくんでいる。この画分を外液を変えながら5日間、氷室で透析すると、グリチルリチンが除かれるが、なお免疫抑制の効果を保持している。しかし、薄層クロマトで検出されない程度に混入するグリチルリチンによって、免疫抑制効果が示されている可能性も考えられるので、グリチルリチン単独 4mg/マウス/日で連続15日間投与し、その影響をしらべたが、ここで用いている方法では、その効果をとらえることができなかった。またこの硫酸沈殿画分を100°C, 20分熱処理しても、その活性は保持されたままである (図5)。このなかには、グリチルリチンのアグリコンであるグリチルレチン酸が、グリチルリチン以外の配糖体の型で存在する可能性もあるので、1%硫酸、100°C 5時間、加水分解し、エーテル抽出液について薄層クロマトでそのアグリコンをしらべたが、グリチルレチン酸は検出されず、これと異なる場所にスポットが現われた。以上の結果から、カンゾウは、熱に安定で、硫酸80%飽和で沈殿する、グリチルリチン以外の免疫抑制効果を有する物質をふくむことが示された³⁰⁾ (この標品 (Lx) を用いて、その免疫抑制の機構が検討された)。

さらに、この有効成分を精製する目的で、カンゾウを100°C, 30分熱抽出し、この抽出液に4倍量のアセトンを加えると (図6)、沈殿する画分が免疫抑制効果を見出し、上清画分は効果を示さない。アセトン沈殿画分を



免疫後の日数

□ 対照群
▨ 葛根湯 (カコントウ)
▩ 桂枝加朮附湯 (ケイシカジュツブトウ)
▧ 柴胡清肝湯 (サイコセイカントウ)

図2

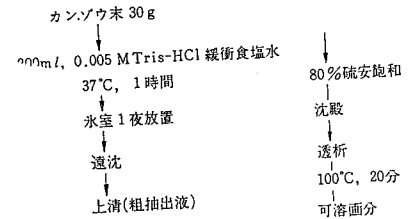


図3 カンゾウ (甘草) の抽出方法

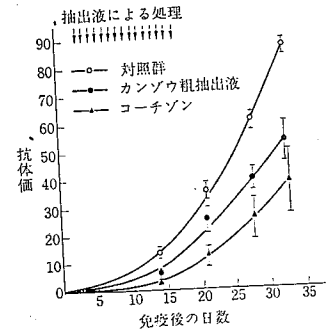


図4 カンゾウ (甘草) 抽出液、コーチゾンの抗体産生への影響

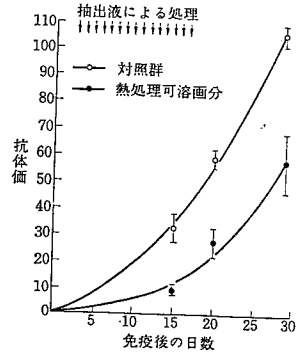


図5 熱処理可溶画分の効果

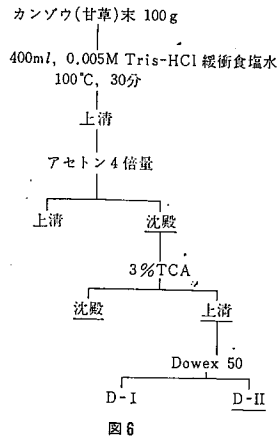


図6

水に溶かし、除蛋白する目的で TCA を 3% になるように加え、沈殿と上清に分けた。しかし活性は、いずれの画分にも認められる。そこでこの TCA 上清をさらに除蛋白するため、中和後水に対して透析し、Dowex 50 (H⁺型) のカラムにかけ、水で溶出される画分(D-I)と、0.2 M Na₂HPO₄ で溶出される画分(D-II)に分け(図7)、その影響をしらべると、D-Iには活性がなく、D-IIのみが免疫抑制効果を有する(図8)。蛋白量は Lowry 法、糖含量はフェノール-硫酸法によって測定しているが、D-Iは少量の蛋白をふくむ多糖体、D-IIは多量の蛋白と糖をふくむ画分である。TCA で沈殿する画分および D-II に免疫抑制の活性が認められること、また、D-II 画分を加水分解し、そのアグリコンについてしらべると、グリチルレチン酸以外のスポットが4個検出されることなどから、カンゾウの免疫抑制効果を示す物質は、グリチルレチン酸以外のアグリコンをふくむ糖蛋白の画分に

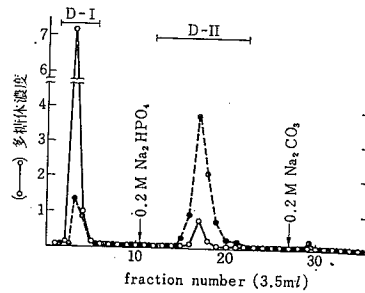


図7 Dowex 50 によるカラムクロマトグラフィ

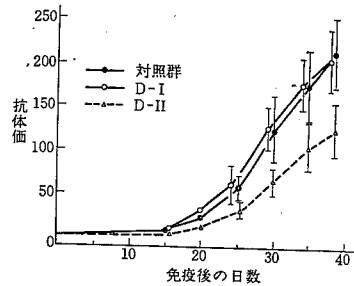


図8 D-I、D-II の効果

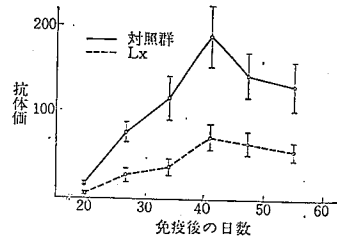


図9

存在することが示された。コーチンンをマウスに連続投与すると、体重増加の停止、毛の逆立、下痢などの副作用が現われるがカンゾウ抽出液は、そのような作用を現わさない。

III. カンゾウの免疫抑制成分 (Lx) の作用機構

一般に、抗原はマクロファージにとり込まれ、マクロファージからなんらかの形で免疫情報が virgin の免疫担当細胞に伝えられ^{31,32)}、T および B 細胞の協同作用のもとに、この細胞は免疫記憶細胞、さらに抗体産生細胞へと分裂分化し、抗体を産生すると考えられている^{33,34)}。このマクロファージから、免疫担当細胞、免疫記憶細胞、

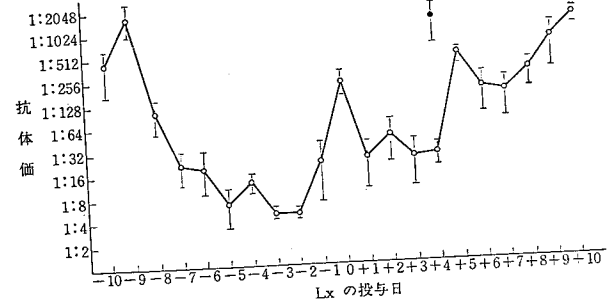


図10 免疫日に対する Lx の投与時期の影響

そして抗体産生細胞という一連の過程のなかで、このカンゾウ成分 (licorice root extract=Lx) が、どの細胞に対して作用しているかをしらべた。

1) 1次免疫反応に及ぼす影響

Lx を BaA 免疫前3日間免疫後10日間、連続計13回投与すると、図9に示すように、同量の生理食塩水を与えた対照群に比べ抗体価が60~70%抑制された。ところが、同量の Lx を免疫後7日から同様に連続投与した場合、まったく差がみられず、Lx の免疫抑制は、免疫のごく初期に作用しているものと考えられる。Lx の投与量をさきの10倍量 (2mg/マウス) に増加し、免疫日を中心として前後10日間のうちに1回だけ静脈内に注射すると、図10のごとく、免疫前2,3日が抑制効果最大で前後10日を過ぎると効果がみられないという結果を得た。これよりみて Lx は免疫の初期に関与する細胞、すなわちマクロファージないし virgin の免疫担当細胞 (X 細胞) に作用していることを推測させる。

2) 2次免疫反応に及ぼす影響

2次免疫に対する Lx の効果を浜岡ら³⁵⁾の方法に従い、細胞移入の系を用いて行なった。すなわち、BaA で免疫したマウスの脾細胞およびリンパ節細胞を免疫後3~4週目にとりだし、single cell suspension としたあと BaA と混ぜ X 線照射したマウスの静脈内に移入した。このさい recipient の腹腔内に Lx 0.4mg を細胞移入の3日前から移入後7日まで毎日、計10回投与した。表2にみられるごとくまったく差はみられなかった。また Lx の投与期間を延長しても、直接 Lx と primed cell を培養しても同様に差はみられなかった。このことは、Lx が免疫反応にすでに関与している細胞に対しては効果が無いことを示している。つまり免疫記憶細胞より抗体産生細胞へいたる過程には作用しないと考えられる。

3) 免疫記憶細胞の産生に及ぼす影響

Lx 投与により免疫記憶細胞の産生が抑制されている

表2 2次免疫反応に対するLxの影響

処 置	recipient における抗体価	
	7日	10日
1. 脾細胞(対照群)+抗原	171	581
2. 脾細胞(Lx*処理)+抗原	168	420

* Lx は移入3日前より7日後まで連続投与

表3 免疫記憶細胞の産生に対するLxの効果

脾細胞 donor	recipient ** における抗体価	
	7日	11日
Lx(-)	104±24	327±110
Lx(+)*	10±2	38±12

* Lx は免疫3日前より後10日まで donor に連続投与

** 正常または Lx 処置した donor マウスから recipient マウスに 5×10^6 個の脾細胞を静脈内移入

かどうか、細胞移入の系によりしらべた。1次免疫反応において免疫前3日間、免疫後10日間の Lx 処置により中和抗体の産生が抑制されているマウス、または対照群のマウスの脾細胞を免疫後10週くらいにとりだし、single cell suspension としたあと BaA とともに recipient に移入した。recipient における抗体価は移入される記憶細胞の数に比例することが知られている³⁶⁾。よって recipient の抗体価を測定することにより donor の免疫記憶細胞の量的変化を知ることができる。

表3にみられるように donor が Lx 処置の場合、対照群と比べ recipient における中和抗体価は約15%しかなく、1次免疫において免疫前より Lx 投与した場合には、抗体産生細胞の数とともに免疫記憶細胞の数も減少している。このように Lx は免疫記憶細胞の産生にいたるまでの過程、つまり1次免疫反応に対する効果より推測されたようにマクロファージないし virgin の免疫担当細胞に対して作用していると考えられる。

4) マクロファージおよび virgin の免疫担当細胞に対する影響

この2つの細胞のうちいずれに対して作用しているのか、生体内培養法を用いて検討した。まずこの系を用いた1次免疫反応でも Lx の効果がみられるかどうか検討した。正常マウスに Lx を10日間連続投与した後、脾細胞をとりだし、抗原-抗体複合物と混ぜX線照射したマウスに移入した。結果は図11にみられるように donor が Lx 処置の場合、recipient における抗体価は対照群に比べ約1/16であった。つまり Lx 処置により脾中の免疫担当細胞が抑制を受けていることを示している。この抑制を受けている細胞はいままでの結果よりみて上記

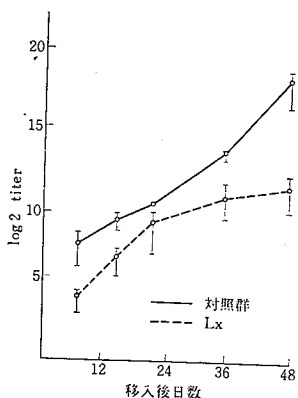


図11 生体内培養法を用いた1次免疫反応に対するLxの効果

2細胞と考えられるが、そのいずれであるのかそれぞれ分離して移入を行なった。

a) virgin の免疫担当細胞に対する Lx の効果

図12に示すように正常マウスより腹腔内マクロファージを採取し、抗原-抗体複合物と1時間、37°Cで培養した後、よく洗ってから Lx を10日間投与したマウスの脾細胞と混ぜ、X線照射したマウスに移入した。移入する細胞数はマクロファージは 10^5 , 10^6 , 10^7 の3群で、脾細胞は 10^5 に一定した。表4はその結果であるが、Lx 処置の有無にかかわらず差がみられなかった。よって virgin の免疫担当細胞がマクロファージから免疫情報を受けとった後、免疫記憶細胞へと分裂、分化していく過程には Lx は作用しないと思われる。

b) マクロファージに対する Lx の効果

さきの実験とは反対にマクロファージ donor に Lx を10日間投与し、そのマクロファージをさきと同様、抗原-抗体複合物と培養してよく洗ったものと、正常の脾細胞と混ぜ移入を行なった。表5にみられるようにマクロファージ donor が Lx 処置のものは対照群に比べ recipient における抗体価は有意に抑制を受けていた。これらより Lx はマクロファージに作用して、免疫情報をブロックしているものと考えられる。このように Lx によってマクロファージのもつ免疫情報量が減少している可能性を、免疫記憶細胞と混ぜることによって確かめてみた。

マクロファージ donor を Lx 処理し、さきほどと同様培養した後、免疫したマウスの脾細胞と混ぜ移入を行なった。脾細胞数を 5×10^7 に一定し、マクロファージ

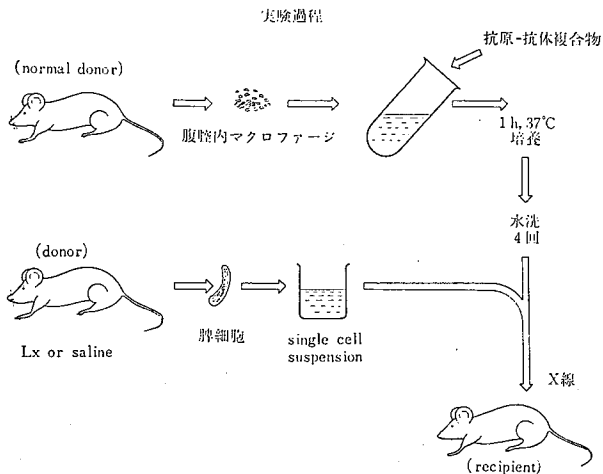


図12 virgin の免疫担当細胞に対する Lx の効果を見る実験系

表4 Lx 処置の脾細胞と正常マクロファージによる1次免疫反応

群	マクロファージ数	脾細胞数	脾細胞 donor のLx処置	抗体価			
				14日	21日	28日	35日
1	10^5	10^8	-	56±10	88±18	140±45	456±121
2	10^5	10^8	+	40±4	144±52	150±62	346±115
3	10^6	10^8	+	58±10	512±189	1040±215	1493±400
4	10^6	10^8	+	88±18	768±459	880±510	1328±546
5	10^7	10^8	-	240±80	480±160	2880±2240	15360±5120
6	10^7	10^8	+	60±20	400±140	2720±2400	20800±20160

表5 Lx 処置のマクロファージと正常脾細胞による1次免疫反応

群	マクロファージ数	脾細胞数	マクロファージ donor のLx処置	抗体価			
				14日	21日	28日	35日
1	10^5	10^8	-	592±495	664±488	1081±551	1536±910
2	10^5	10^8	+	20±8	40±14	67±13	75±28
3	10^6	10^8	-	28±8	80±60	96±57	96±32
4	10^6	10^8	+	4±4	28±6	30±10	21±5
5	10^7	10^8	-	24±15	140±15	144±124	118±98
6	10^7	10^8	+	32±12	32±12	86±32	67±48

表6 Lx 処置マクロファージと免疫記憶細胞による2次免疫反応

群	マクロファージ数	1次細胞数	マクロファージ donor のLx処置	抗体価 (13日)
1	10^5	5×10^7	-	384±74
2	10^5	5×10^7	+	64±23
3	10^6	5×10^7	-	336±109
4	10^6	5×10^7	+	352±96
5	10^6	5×10^7	-	486±154
6	10^5	5×10^7	+	704±102

数を 10^5 , 10^6 , 10^7 と変化させて移入を行なうと、 10^5 のときには約80%の抑制がみられるが、 10^6 , 10^7 では差が認められない(表6)。これは2次免疫反応であるので抗原量は1次免疫に比し、比較的少量でよいと考えられるので、 10^5 , 10^6 のマクロファージ数のときはLx処置により抗原情報量の低下をきたしても、 5×10^7 の脾細胞中にふくまれる免疫記憶細胞を刺激するに十分なだけの量は残っていたためと考えられる。

このように Lx はマクロファージに対して作用し、この細胞のもつ抗原情報量を低下させることにより免疫抑制効果を示すものと考えられるが、このような作用をもつ物質としては carbon particles²⁵⁾, polyvinyl pyrrolidone²⁶⁾, コルヒチン²⁸⁾などがあるが、Lx の活性成分は Sephadex G-25 に include されることがわかっており小分子と考えられることより、carbon particles や PVP のごとく物理的な作用により RES 系をブロックするものではなく、食食にさいして関与する酵素系に働いている可能性のほうが大だと思われる。2次免疫反応では Lx

の作用がみられなかったが、Pierce²⁹⁾らにより、1次免疫反応にマクロファージと脾細胞との接着は必須条件であるが、2次免疫反応ではリンパ細胞に抗原が直接働くということであるから、このため抑制作用がみられなかったのではないかと考えている。

IV. 末梢血中白血球数に対する Lx の効果

X線, cyclophosphamide, コーチゾン, コルヒチンなどの免疫抑制剤は lympholytic な作用により免疫抑制効果を示し、末梢血中の白血球、とくにリンパ球の数を減少させることが知られているので、マクロファージに作用すると考えられる Lx が白血球数を減少させるかどうかしらべた。Lx を10日間連続投与し、投与開始日より4, 8, 12日目に採血し白血球数を測定したが差はみられず、Lx の細胞毒性は非常に弱いと思われる(表7)。

おわりに

古くから生薬として用いられるブクリョウなどの担子

表7 末梢白血球数に対するLxの効果

処置	処置後日数					
	4日		8日		12日	
	G*	M**	G	M	G	M
未処置	1754	5406	2228	6682	2063	5577
Lx	2347	5053	2134	5226	2192	5638

* granulocyte
** monocyteおよびlymphocyte

菌類から、T細胞を活性化することにより、免疫監視機構を賦活化し、制癌剤として利用しようと考えられる多糖体が分離されている。いっぽうでは、アレルギー性疾患に用いられる多くの処方があり、これらのうちには、免疫抑制効果を有する物質がふくまれている。カンゾウはその1例にすぎないが、この種の活性を有する他の物質が多く和漢薬のなかには存在するのではなからうか。なお、本研究のⅡ.は富山大・薬・和漢研において、Ⅲ.は千葉大・医・第2内科の熊谷、高田によって行なわれたものである。

文 献

- 1) 代謝, 9 (12) (1972)
- 2) 北川正保, 浜岡利之: 代謝, 9, 1090 (1972)
- 3) Segal, S., Cohen, I. R. & Feldman, M.: *Science*, 175, 1126 (1972)
- 4) Cohen, J. J., Fishbach, M. & Claman, H. N.: *J. Immunol.*, 105, 1146 (1970)
- 5) Anderson, B. & Blomgren, H.: *Cell Immunol.*, 1, 362 (1970)
- 6) Greavas, M. F. & Bauminger, S.: *Nature New Biol.*, 235, 67 (1972)
- 7) Shaw, C.: *J. Immunol.*, 102, 63 (1969)
- 8) Jun, G. P., Janossy, G. & Alfeldy, P.: *Nature*, 221, 76 (1969)
- 9) Parkhouse, R. M. E., Janossy, G. & Greaves, M. F.: *Nature New Biol.*, 235, 21 (1972)
- 10) Stobo, J. D., Rosenthal, A. S. & Paul, W. E.: *J. Immunol.*, 108, 1 (1972)
- 11) Markowitz, H., Person, D. A., Gitnick, G. L. & Ritts, R. E. Jr.: *Science*, 163, 476 (1969)
- 12) Yoshioka, Y., Ikekawa, T., Noda, M. & Fukuoka, F.: *Chem. Pharm. Bull.*, 20, 1175 (1972)
- 13) Ikekawa, T., Uehara, N., Meada, Y., Nakanishi, M. & Fukuoka, F.: *Cancer Res.*, 29, 734 (1969)
- 14) Chihara, G., Maeda, Y., Hamuro, J., Sasaki, T. & Fukuoka, F.: *Nature*, 222, 687 (1969)
- 15) Chihara, G., Hamuro, J., Maeda, Y. Y., Arai, Y. & Fukuoka, F.: *Cancer Res.*, 30, 2776 (1970)

- 16) Chihara, G., Hamuro, J., Maeda, Y. Y., Arai, Y. & Fukuoka, F.: *Nature*, 225, 943 (1970)
- 17) Komatsu, N., Okubo, S., Kikumoto, S., Kimura, K., Saito, G. & Sakai, S.: *Gann*, 60, 137 (1969)
- 18) Maeda, Y. & Chihara, G.: *Nature*, 229, 634 (1971)
- 19) Maeda, Y., Hamuro, J. & Chihara, G.: *Intern. J. Cancer*, 8, 41 (1971)
- 20) 高津聖志, 浜岡利之, 北川正保: 第31回癌学会記事, p. 209 (1972)
- 21) Okada, T., Yoshioka, Y., Ikehara, T., Chihara, G. & Nishioka, K.: *Nature*, 238, 59 (1972)
- 22) Onoue, K., Okada, Y., Nakashima, S., Shimada, K. & Yamamura, Y.: *J. Biochem.*, 53, 472 (1963)
- 23) Okada, Y., Onoue, K., Nakashima, S. & Yamamura, Y.: *J. Biochem.*, 54, 477 (1963)
- 24) Nakashima, S. & Ono, S.: *Gann*, 63, 111 (1972)
- 25) Kishimoto, T. & Ishizaka, K.: *J. Immunol.*, 109, 612 (1972)
- 26) 柳町武雄, 斎藤昌信: アレルギー, 15, 67 (1966)
- 27) 田中早苗, 折田薫三, 国米欣明, 金田象顕, 小長英二, 大杉真樹, 三輪毅昭, 柏原肇爾, 下波徹也, 竹内義郎, 常光謙輔, 平松正勝, 中島洋一: 医学のあゆみ, 68, 33 (1969)
- 28) 藤木吉秀, 内田久則, 稲生綱政: 医学のあゆみ, 60, 127 (1967)
- 29) Kumagai, A., Nanahoshi, M., Asanuma, Y., Yagura, T., Nishino, K., Yamamura, Y.: *Endocrinol. Jap.*, 14, 39 (1967)
- 30) 中島松一, 李天培, 大浦彦吉: 第3回和漢薬シンポジウム記録, p. 98 (1969)
- 31) Fishman, N.M.: *J. Exp. Med.*, 114, 837 (1961)
- 32) Gallily, R., & Feldman, M.: *Immunology*, 12, 197 (1967)
- 33) Miller, J. F. A. & Mitchell, G. F.: *J. Exp. Med.*, 128, 801 (1968)
- 34) Sterzl, J. & Silverstein, A. M.: *Advances in Immunology*, vol. 8, p. 337, Academic Press, New York & London (1969)
- 35) Hamaoka, T., Kitagawa, M., Matsuoka, Y. & Yamamura, Y.: *Immunology*, 17, 55 (1969)
- 36) Sabet, T. et al.: *Immunology*, 16, 433 (1969)
- 37) Stern, K. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol.*, (N. Y.), 89, 126 (1955)
- 38) Spreafico, F. & Lerner, I. E. M.: *J. Immunol.*, 98, 407 (1967)
- 39) Pierce, C. W.: *J. Exp. Med.*, 130, 345 (1969)

■カンゾウ (甘草)

カンゾウの臨床的応用とその背景

矢野三郎*

はじめに

カンゾウ (甘草, liquorice, licorice) といえはわが国ではもっとも親しまれている和漢薬の1つである。カンゾウの歴史をふりかえてみると、すでに二千数百年前から薬として記載されているが、どのようにしてヒトが薬としてのカンゾウを見いだしたか明らかでない。おそらくカンゾウのもっている甘味が、まず薬として用いられる動機になったのではないかと思う。事実、東洋でも西洋でも、カンゾウは薬の配合剤、味つけ剤として使用されているし、またたんに licorice candy など嗜好品として欧米では愛用されている。このカンゾウに特別な薬理作用のあることが近代医学の立場から世界的に認識されたのは、オランダの Revers が胃潰瘍に有効であるという報告を行なったのに始まるかといってよいであろう。その後、胃潰瘍の患者にカンゾウエキスを使用する、その約1:5の症例に電解質ホルモン様の副作用のみられることが明らかになり、この方面の研究から、カンゾウエキスの有効成分グリチルリチンと副腎皮質ホルモンの関係がとくに注目されるにいたったわけである。

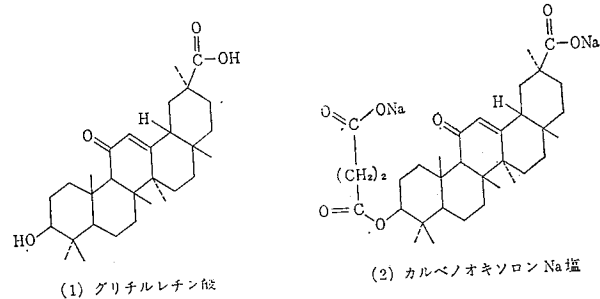
本稿では近代医学的な立場からカンゾウの臨床的応用

についてのべ、その薬理作用と歴史的背景について概説したいと思う。

1. 胃潰瘍に対する応用をめぐって

わが国ではカンゾウの胃潰瘍に対する応用についてさほど興味もたれていない。しかしイギリスを中心とし、ヨーロッパではカンゾウの臨床的応用といえはまず胃潰瘍が第1にあげられるほど重要な位置を占めている。もともとオランダではカンゾウが民間薬として胃潰瘍に用いられていたようであるが、Reversの報告以来、イギリスでその研究が大いに推進された。その結果、グリチルリチンの誘導体、カルベノオキシロン (図1) が合成され、Dollらによって2重盲検法でその胃潰瘍に対する有効性が検討された。その成績を示すと表1のごとくであり、カルベノオキシロン投与群ではplacebo投与群に比し、有意の差をもって潰瘍の消失が認められた。ただしカルベノオキシロンを使用した58例中10例 (17%) に副作用として浮腫 (主として足関節部) が認められている。なお十二指腸潰瘍に対しては無効であり、placebo群とのあいだに有意差が認められていない。

カルベノオキシロンの胃潰瘍に対する有効性は、その



* 大阪大学医学部第3内科教室 (大阪市福島区堂島浜通3丁目 〒553)
The 3rd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Osaka University
Saburo Yano: Clinical application of licorice and its historical background

表1 カルベノオキシロンの胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対する効果¹⁾

病 名	薬 剤	症例数	潰瘍消失例数
胃 潰 瘍	プラセボ	20	1
	カルベノオキシロン	30	11
十二指腸潰瘍	プラセボ	14	3
	カルベノオキシロン	28	5

カルベノオキシロン300mg/日5週間投与

後、多くの研究者によって確認されたが²²⁻²⁴⁾、副作用に関してはより詳細な観察がなされた結果、Horwichら²⁵⁾は浮腫は男性よりも女性におこりやすく、男性ではむしろ高血圧の傾向を示すこと、長期投与例ではごく軽度の低カリウム血症を示すことなどを認めている。なお、1例の男子患者ではCushing症候群様の外観を示したことも報告されている。

このカルベノオキシロンの抗潰瘍作用の機序については結論がでていないが、抗ペプシン作用²⁶⁾、あるいは局所における直接的な潰瘍治療効果²⁷⁾が考えられている。またカルベノオキシロンの副作用を予防する目的で抗アルドステロン剤を併用すると、抗潰瘍作用も認められなくなるというDollら²⁸⁾の報告は、作用機序を推察せしめる点で興味深いものと思う。

カルベノオキシロンが胃潰瘍に有効であることには異論がないけれども、本剤を使用してもカンゾウエキと同様な副作用の発現することが臨床的应用に関して問題点となっている。そこで最近ではカンゾウエキスからグリチルリチン除去した成分について検討が進められている。その結果、きわめて不思議なことには、いままでもグリチルリチンが有効成分だと考えられていたが、それ以外の成分にも抗潰瘍作用のあることが明らかになった²⁹⁻³¹⁾。わが国でも高木ら³²⁾によってカンゾウエキスの精製が進められているが、グリチルリチンをほとんどふくまない1成分に抗潰瘍作用のあることが認められ、すでに臨床的应用が試みられている³³⁾。このようにカンゾウエキスのなかには少なくとも2種類以上の抗潰瘍成分がふくまれているという事実は和漢薬の複雑さを示すものと考えられる。

カンゾウエキスあるいはその製剤が胃潰瘍には有効であるが、十二指腸潰瘍には無効であるという見解が多い。その1つの理由としてグリチルリチンあるいはカルベノオキシロンが比較的にすみやかに胃から吸収される点あげられている。そこでカルベノオキシロンをカプセルに入れ吸収を遅くした製剤について試験が試みられたが、やはり満足すべき効果が得られないという結論がでて³⁴⁾。さらにまた、deglycyrrhizinized licorice につ

いても検討されているが、この製剤もまた十二指腸潰瘍に対しては効果が確認されていない³⁵⁾。現在筆者らが用いている胃潰瘍に対する薬剤はおおむね十二指腸潰瘍にも有効であるが、カンゾウは胃潰瘍に対してのみ有効であり、これは1つの特徴というべきであろう。

1. 電解質ホルモン様作用について

Reversの臨床的観察に端を発して、カンゾウの電解質ホルモン様作用が一躍興味をひくようになった。1950年、Molhuysenら³⁶⁾はカンゾウエキスに健康人のNa、Clの尿中排泄を抑制し、K排泄を促すというデオキシコルチコステロン様作用のあることを確認し、その作用はカンゾウの主成分であるグリチルリチンによることを明らかにした。ついで1951年、Groenら³⁷⁾はカンゾウエキ스가Addison病に有効であることを報告し、その作用機序として、グリチルリチンとデオキシコルチコステロンの構造上の類似性からグリチルリチン自体に電解質ホルモン様作用があると考えた。しかし、Borstら³⁸⁾は重症のAddison病に対してグリチルリチン単独投与は無効であり、少量のコーチゾン併用を必要とすることを見だし、グリチルリチンの作用機序として以下の3つの仮説を提出した。①グリチルリチンはコルチコイドの不活性化を抑制する、②コルチコイドの電解質作用を増強する、③少量のコルチコイドの存在下においてのみ作用する。この3つの仮説のうち、かれらは③の仮説を支持したが、1955年Bayliss³⁹⁾は下垂体-副腎系に関する総説のなかでこの問題をとりあげ、グリチルリチンはコルチコイドの酵素的不活性化を抑制するのではないかと述べている。

当時筆者らはコルチコイドの肝における代謝を研究していたので、動物実験、臨床実験でグリチルリチンのコルチコイド代謝に及ぼす影響について研究を進めた結果、グリチルリチンはコルチコイドの生体内における主要な不活性化過程である4-3-ケトン部の還元を阻害することを明らかにした²⁰⁾。筆者らとは別個に、翌年、イギリスのAtherden⁴⁰⁾も同様な事実を報告した。

さて、グリチルリチンの電解質ホルモン様作用は、はじめAddison病の治療剤として注目されたが、その後、電解質ホルモンとしてデオキシコルチコステロンの100倍も強力なアルドステロンが発見され、ついで原発性アルドステロン症の存在が報告されるにいたって新しい局面を迎えた。すなわち、カンゾウエキスの乱用にもとづくアルドステロン症類似症がConnら⁴¹⁾によってlicorice-induced-pseudoaldosteronismと名づけられ、本症ではアルドステロンの排泄値および血中レニン活性がともに低下していることが明らかにされた。その後、カル

表2 カルベノオキシロンとコーチゾルの抗炎症効果の比較(cotton pellet法)²⁸⁾

処 置	肉芽腫重量 (mg)	% 対 照
対照群	11.4	
カルベノオキシロン	4 mg	80.0
	8 mg	68.5
	16 mg	51.5
コーチゾル	1 mg	79.0
	2 mg	66.5
	4 mg	49.0

た動物実験の成績をみるかぎり、弱いけれども抗炎症作用があると考えられる。しかし、このようなカンゾウエキスおよびその有効成分の抗炎症作用は欧米では経口剤として臨床的に用いられるにいたっていない。ただ、わが国ではあまり知られていない使用法として、グリチルリチン酸の軟膏剤あるいはゲル剤がある。この方面の研究を展開したのはColin-Jonesであり、かれの報告によると³¹⁾、亜急性、慢性の湿疹に有効であること、コーチゾン軟膏とは必ずしも同様な作用を示さず、両者は相補的な面をもつことなどが明らかにされている。これに対して批判的な見解も多いが³²⁾、Colin-Jonesはさらに反論しており³³⁾、またカルベノオキシロンが合成されて以来、このゲル剤がアフタ性口炎にも用いられている³⁴⁾。なお最近、非特異的な他頭炎に対して2%のカルベノオキシロンゲルが有効だという報告がある³⁵⁾。その他、漢方では古くから咽喉痛に対して甘草湯(カンゾウトウ)が用いられているようであるが、現在イギリスでトローチ剤として発売されている“Meloids”にはカンゾウエキスが主剤としてふくまれており、多くの人に愛用されているという話である³⁶⁾。

前述のごとくわが国ではカンゾウの有効成分グリチルリチンが早くから製剤化されたため、現在では内科領域でも広く用いられるようになった。その臨床試験例の報告はおびただしい数にのぼっている。ここでそれらを紹介することは省略するが、参考のために阪大第3内科外来を受診した患者のうちグリチルリチン経口剤(グリチロン錠)を投与した患者294例の疾患別分類を示すと表3のごとくである。これをみると明らかのごとく副腎皮質ホルモン剤との併用療法が圧倒的に多い。この理論的根拠は動物実験でグリチルリチンが外から投与した副腎皮質ホルモン剤の副作用を抑制することが明らかにされた点にある³⁷⁻³⁹⁾。また、経験的には少量の副腎皮質ホルモン剤とグリチルリチン剤の併用が、抗炎症効果、抗アレルギー効果において、それぞれ単独使用した場合

ベノオキシロンを使用しても同様な傾向を示すことが報告されているが²⁰⁻²²⁾、Baronら²³⁾の成績によると、血中レニン活性の低下がみられず、この点に若干の問題点を残している。いずれにしても筆者らは従来、グリチルリチンの電解質ホルモン様作用の機序としてコルチコイド不活性化阻害説を重視してきたが、はじめにGroenら³⁷⁾が指摘したごとく、再びグリチルリチン自体に電解質ホルモン様作用があるものと考えざるをえなくなった。ともかく、わが国に比し、欧米では肥満症の人が砂糖入り菓子のかわりにlicorice candyを食べるなど、カンゾウを大量に摂取する人が多いようであり、カンゾウによるpseudoaldosteronismの報告が多い。またカンゾウを大量に摂取している場合、軽症のAddison病を見のがすおそれがあるということも警告されている²⁰⁾。

III. 抗炎症作用、抗アレルギー作用など

世界に先がけてわが国ではじめてカンゾウの有効成分グリチルリチンが、近代医学的な方法で注射薬剤として使用可能になった。この事実はカンゾウの研究史において特筆に値するといえよう。すなわち1943年ころより袋内らを中心とするグループはグリチルリチンに解毒作用のあることを発見し、これが端緒となって臨床的に応用されることになった²⁷⁾。その後、Arthus現象抑制作用など、抗アレルギー作用のあることも明らかにになり、主として皮膚科領域で広く用いられてきた。ただし、その作用機序に関しては詳細が不明で、はじめはグリチルリチン分子内にふくまれているグルクロン酸が重要視されていたようである。

以上のような歴史的事情があるので、わが国では主として抗アレルギー作用が強調されてきたが、イギリスのFinneyら²⁹⁾は抗炎症作用に注目し、まずグリチルリチン酸がコーチゾルの約18%の力価を有することを明らかにした。ついで水溶性のカルベノオキシロンを合成し、本物質にはコーチゾルの約15%の抗炎症作用があることを報告した。その成績を引用すると表2のごとくである。またTangliら³⁰⁾はラットのホルマリン誘発性関節炎に対するグリチルリチン酸およびその誘導体の効果について検討し、そのなかでもglycyrrhetic acid diacetateの効果がより著明であることを認めている。イギリスの影響を受けているためか、インドにおいてもグリチルリチンの研究は比較的盛んであり、最近、Malhotraら⁴⁰⁾は副腎摘出ラットにおいてもグリチルリチンに抗炎症作用のあることをcotton pellet法で明らかにしている。カンゾウエキスあるいはグリチルリチン自体に抗炎症作用があるか否かは議論の多いところであるが、ここにあげ

* Boots社 (Nottingham, England) より発売。

表3 グリチルリチン経口剤投与患者の疾患別分類 (阪大第3内科外来)

疾患名	男	女	計
肝疾患*	32	5	37
じんま疹、薬疹	12	23	35
甲状腺機能亢進症**	9	25	34
気管支喘息*	19	11	30
リウマチ様関節炎*	3	21	24
エリテマトーデス*	3	14	17
腎疾患	7	6	13
胃腸疾患	6	5	11
慢性甲状腺炎	0	7	7
甲状腺機能低下症**	0	7	7
高コレステロール血症	3	3	6
Behcet症候群*	2	3	5
その他の膠原病*	6	7	13
その他	28	27	55
計	130	164	294

* 主として副腎皮質ホルモン剤併用
** 併用薬剤の副作用防止が目的

に比して、よりすぐれているという臨床的観察にもとづいている。

そのほか、わが国ではグリチルリチンの肝疾患に対する応用が試みられているのが最近の特徴である。その出発点となっているのはやはり抗アレルギー作用であるが、現在では急性、慢性肝炎にグリチルリチン製剤が用いられ、肝機能検査で改善の認められることがすでに定説になっているといってもよいのではないかと思う。

しかしながら、カンゾウエキスに対する一般臨床家の理解はまだ不十分な面が多く、その薬理作用をすべてよく納得したうえで臨床的応用が実施されているとはいえない。筆者らの内科における適応の実態をみても、従来から唱えられているグリチルリチン製剤の特色ともいべき抗アレルギー作用に重点がおかれすぎている傾向がみられる。すなわち、薬疹、じんま疹に対する応用が多いという事実であり、また、薬疹をおこしやすい甲状腺炎や抗甲状腺剤との併用療法もきわめて多い。こういった点については今後、厳密な検討が必要であると考えられる。

IV. その他の薬理作用と臨床的応用の可能性について

カンゾウの薬理作用に対する科学的な研究は緒についたばかりであり、まだまだ未知な面が多く残されていると思う。現在、薬理作用が明らかにされているが、なお臨床との結びつきが明確でないものをあげると、まずカンゾウエキスのエストロゲン作用³⁾と、抗エストロゲン作用^{39,40)}であろう。筆者はグリチルリチン製剤を長

表4 創傷治癒に及ぼすカンゾウエキスの影響¹⁾

処置	抗張力 (g)*
対照	355.6
カンゾウエキス	414.4
グリチルリチン	405.2
脱グリチルリチンエキス	364.3
プレドニゾン	284.0
プレドニゾン+カンゾウエキス	349.5

* ラットの皮膚に切開を加え、縫合後13日目
に張力を加えてどれだけ拮抗する力をもっているかをgで表現したものの

期使用した皮膚疾患患者で、無月経をきたした1例を経験しているが、性ホルモン系とカンゾウエキスとの関係は今後に残された課題であると思う。

つぎに Cunitz¹⁾ が非常に単純な実験でカンゾウエキスあるいはグリチルリチンに創傷治癒を促進する作用のあることを明らかにしている点も注目すべきであると思う。従来から、わが国ではグリチルリチンに組織修復作用のあることが認められているが、それはやはり抗アレルギーという立場から論じられていた。しかし Cunitz の成績はまったく物理的な外傷に対するカンゾウエキスの効果であり、この点に興味があるといえる(表4)。

臨床的にもカンゾウに創傷治癒を促進する作用のあることが実証されれば、カンゾウは外科領域でも広く応用されることになるのではないだろうか。

おわりに

カンゾウに関する薬理学的な研究がかなり進歩してきたので、臨床家としても理論的な立場から治療に応用できるようになってきた。しかし漢方薬として使用されているカンゾウの応用範囲の広さを考えると、西洋医学的観点からの臨床的応用はきわめて限られた範囲にとどまっているといえよう。西洋医学を学ぶわれわれとしては、漢方的発想にたちかえって、カンゾウのもつすぐれた薬理学的特徴を再認識することが必要であろう。

文 献

- 1) Doll, R. et al.: *Lancet*, 2, 793 (1962)
- 2) Horwich, L. & Galloway, R.: *Brit. Med. J.*, 2, 1274 (1965)
- 3) Goodier, T. E. W. et al.: *Gut*, 8, 544 (1967)
- 4) Montgomery, R. D. et al.: *Practitioner*, 202, 398 (1969)
- 5) Ottenjann, R. & Rösch, W.: *Med. Klin.*, 65, 74 (1970)
- 6) Henman, F. D.: *Gut*, 11, 344 (1970)
- 7) Jones, F. A.: *Practitioner*, 195, 698 (1965)

- 8) Doll, R. et al.: *Gut*, 9, 42 (1968)
- 9) Tewari, S. N. & Trembalowicz, F. C.: *Gut*, 9, 48 (1968)
- 10) Turpie, A. G. G. et al.: *Gut*, 10, 299 (1969)
- 11) Anderson, S. et al.: *Scand. J. Gastroenterol.* 6, 683 (1971)
- 12) Takagi, K. & Ishii, Y.: *Arzneimittelforschung*, 17, 1544 (1969)
- 13) 山崎栄龍, 鈴木 修: 診療と新薬, 9, 194 (1972)
- 14) Cliff, J. M. & Milton-Thompson, G. J.: *Gut*, 11, 167 (1970)
- 15) Misiewicz, J. J. et al.: *Brit. Med. J.*, 3, 501 (1971)
- 16) Molhuysen, J. A. et al.: *Lancet*, 2, 381 (1950)
- 17) Groen, J. et al.: *New Engl. J. Med.*, 244, 471 (1951)
- 18) Borst, J. G. G. et al.: *Lancet*, 2, 657 (1953)
- 19) Bayliss, R. I. S.: *Brit. Med. J.*, 1, 495 (1955)
- 20) Kumagai, A. et al.: *Endocrinol. Jap.*, 4, 17 (1957)
- 21) Atherden, L. M.: *Biochem. J.*, 69, 75 (1958)
- 22) Conn, J. W. et al.: *J. Amer. Med. Ass.*, 205, 492 (1968)
- 23) Baron, J. H. et al.: *Brit. Med. J.*, 2, 793 (1969)
- 24) Werning, C. et al.: *Klin. Wochenschr.*, 49, 1285 (1971)
- 25) Werning, C. et al.: *Deut. Med. Wochenschr.*, 97, 91 (1972)
- 26) Ross, E. J.: *Brit. Med. J.*, 2, 733 (1970)
- 27) 三好英夫: 日新医学, 39 (7) (1952) より引用
- 28) Finney, R. S. H. & Tárnok, A. L.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 12, 49 (1960)
- 29) Tangli, K. K. et al.: *Biochem. Pharmacol.*, 14, 1277 (1965)
- 30) Malhotra, S. C. & Ahuja, M. M. S.: *Indian J. Med. Res.*, 57, 2232 (1969)
- 31) Colin-Jones, E.: *Brit. Med. J.*, 1, 161 (1957)
- 32) *Brit. Med. J.*, 1, 914 (1959) より引用
- 33) Colin-Jones, E.: *Brit. Med. J.*, 1, 1413 (1959)
- 34) Csonka, G. W. & Murray, M.: *Brit. J. Vener. Dis.*, 47, 179 (1971)
- 35) Kumagai, A. et al.: *Endocrinology*, 74, 145 (1964)
- 36) Kumagai, A. et al.: *Endocrinol. Jap.*, 13, 234 (1966)
- 37) Kumagai, A. et al.: *Endocrinol. Jap.*, 13, 416 (1966)
- 38) Van Hulle, C.: *Pharmazie*, 25, 620 (1970)
- 39) Kumagai, A. et al.: *Endocrinol. Jap.*, 14, 31 (1967)
- 40) Kraus S D.: *Exp. Med. Surg.*, 27, 411 (1969)
- 41) Cunitz, G.: *Arzneimittelforschung*, 18, 434 (1967)

長井長義の青春とエフェドリン

■「私はスイスへ旅行し、フランクフルトまで帰ってナッサウエルホーフというホテルに泊った。私の下宿のラーガーシュトレームお婆さんは始終私と一緒に、そこへ同じ日に泊りあわせた母娘連れがある。私は食堂でその娘を一目見て立派なお嬢さんだと思った。……ラーガーシュトレームお婆さんに、何とか近づきなれぬものだろうかと思ひながら、近く日本に帰ろうとしている際にそんな恋愛沙汰は始めぬがよいといこう聞いてくれない。……翌朝、(食事に)遅れて行くとお婆さんはむこうのお母さん側に着席し、盛んに親しそうに話をかわしている。そして私はどうしてもそのお嬢さんの側に席をとらねばならぬようなふうにしてある。……さてそろそろ私もお嬢さんと話を始めてみたいと思うが声がかない。漸く思いきって、蜂蜜おいですか、と一言蜂蜜のグラスを押しやってみた。私の声が微かにふるえていた。しかし、これが私達二人が近づきになったそもそも初めである……。以上はドイツ語で書かれた長井の自伝を高野一夫が訳出したものの一節である(金尾清造著「長井長義伝」より)。時は明治16年(1883年)長井は39歳、ドイツ娘、の

ちに長井のよき伴侶となったテレゼは22歳であった。

■長井はテレゼの両親の承諾が得られぬままに明治17年5月帰国する。その後恩師ホフマン教授の尽力もあって婚約が成立し、明治19年3月再渡独し、アンダーナッハの教会で結婚し、同年7月夫人同伴で帰国した。この2年たらずの滞日中に薬学史上に名をとどめるEphedrinの発見がなされたのである。

『薬学雑誌』の明治18年7月号の東京薬学会記事には、「本月11日第2土曜日午後6時より神田区錦町大日本衛生会事務所にて例会を開く。長井長義君は麻黄を分析して一種の揮発「アルカロイド」を得た成績を発表……」と記されている。

■追って同年10月号の同誌には東京薬学会記事として、「本月10日第2土曜日午後6時より例会を開く。長井長義君はこのほど向こう6ヶ月の見込みを以てドイツ国へ渡航せらるるにつき云々」とあり、さらに、「麻黄より得たる新揮発性アルカロイド、その塩類及び分解生成物にして長井君はこの新アルカロイドにEphedrinの名を下せり」と記されている。

Ephedrin発見のみやげを持って新婦をむかえに渡独した長井の得意やまさに思うべしと言ふべきであろう。

(大塚恭男)



大観本草の「襄州柴胡」の図

サイコ(柴胡)：「神農本草経」の上品に記載され、古来から解熱、解毒、消炎、鎮痛などの目的で多くの方剤に配合されている。漢方古方の聖典である「傷寒論」にも少陽病の要薬として多くの柴胡剤が記載されている。

基源はセリ科の *Bupleurum falcatum* L. ミシマサイコの根を乾燥したものとされているが、中国産のものについては近縁植物が多く、その植物分類学的整理は今後の課題である。サイコは古くから日本産のものが潤いがあり油分に富み良質とされ、かつて静岡県三島地方に集荷されたものが市場に出廻ったため、これを「三島柴胡」または「伊豆柴胡」と称し、その原植物にもミシマサイコの名が付けられた。しかし今日では三島地方では絶滅し、もっぱら九州産のものがわずかに出廻っているにすぎず、しかも非常に高価である。そのため、品質のおとる中国産の「津柴胡」、「北柴胡」が輸入されているが、なお品不足で、韓国産のものが最近の主商品となっている。韓国産のものには野生品である「山柴胡」と栽培品である「植柴胡」があり、その他近縁植物である *B. longiradiatum* Turcz. ホタルサイコを基源とすると思われる「韓国柴胡(竹柴胡)」も輸入されている。