

甘草と副腎皮質ホルモン

国立療養所刀根山病院

矢野三郎

今回、甘草、人參サポニンの基礎的臨床的研究という題目で和漢医薬学会賞を受けることになったが、本講演では時間の都合上、甘草の有効成分グリチルリチンの研究についてのみ述べる。

甘草が薬としてこの世の中に登場したのは二千数百年前であるといわれている。なぜ人間が甘草を薬として見出したのか興味ある問題であるが、おそらく甘草（グリチルリチン）のもっている甘味によるものであると思う。日本では昔から漢方薬の配合剤として用いられてきたが、欧州でも同様であって、いろいろな薬の甘味剤として用いられていた。また licorice candy も欧米では普及している。1946年、この甘草に副腎皮質ホルモン様作用のあることが見出され、古くからの漢方生薬、甘草が現代医学の立場で注目されるようになった。昔から日本でも甘草湯などを用いると、軽い浮腫のおこることが知られていたが、2、3日で消失するということが重視されていなかったようである。その後、甘草成分の中のグリチルリチンが副腎皮質ホルモン様作用をもつ物質であることが明らかにされたが、その作用機序に関していろいろな説が唱えられた。大きく分けると、グリチルリチンそのものに副腎皮質ホルモンとしての作用があるという直接作用説とグリチルリチンは副腎皮質ホルモンを介して作用するという間接的作用説である。

1957年頃、私どもは肝臓における副腎皮質ホルモンの代謝について研究していたが、グリチルリチンは肝臓における副腎皮質ホルモンの不活性化を阻害するのではないかと考えた。そこで *in vivo*, *in vitro* の実験で検討した結果、グリチルリチンは副腎皮質ホルモンの A 環、 Δ^4 -3keton の還元を阻害することを認め、その真の有効物質はグリチルレチン酸であることも明らかにした。同時にグリチルリチンはステロイドの side chain の代謝も阻害することを認めたが、当時は酵素の精製も十分ではなく、これは A 環代謝阻害の二次的影響であると考えていた。

グリチルリチンの副腎皮質ホルモン様作用の中で、臨床的にもっとも明らかに認められるのはアルドステロン様作用であるが、1968年 Conn らによって licorice-induced pseudoaldosteronism という概念が提唱された。その臨床的特徴は高血圧、低K、低レニ

ンである。私どもは1976年グリチルリチン製剤の内服による偽アルドステロン症をわが国で初めて経験したが、やはりレニン活性の抑制が認められた。1970年代になってステロイドホルモンのレセプターに関する研究が盛んになってきたが、1975年Ulmannらはグリチルレチン酸がアルドステロンのレセプターに結合することを明らかにした。これはグリチルリチンの副腎皮質ホルモン様作用が直接的作用であることを強く示唆する成績であった。この場合、グリチルレチン酸の結合定数がアルドステロンに比してかなり高い濃度であることが問題であったけれども、その後は直接作用説が優勢になり、代謝阻害説は重視されなかった。

私どもは作用機序を解明するためにも、グリチルリチンの生体内動態を明らかにすることが必要であると考え、まずグリチルリチン、グリチルレチン酸の血中濃度測定法の開発にとりくんだ。その結果、まずグリチルレチン酸の酵素免疫測定法の確立に成功し、血中濃度の測定が可能になった。はじめグリチルリチンは加水分解によってグリチルレチン酸に変換して測定していたが、後にはグリチルリチン自体の酵素免疫測定法も可能になった。以上の方法を用いて検討したところ、グリチルリチンを静注した場合、グリチルリチンは急速に血中より消失するが、グリチルレチン酸が2～6時間後から血中に出現し、24～48時間で頂値に達すること、尿中への排泄はきわめて少量であることなどが明らかになった。また経口投与した場合、グリチルリチンは血中に証明されず、グリチルレチン酸が投与後1時間後から血中に出現した。甘草を含む漢方薬を投与した場合も同様であった。ついで偽アルドステロン症患者について検討した結果、グリチルレチン酸は必ずしも高値を示さず、健常人では認められない3-モノグルクロニル・グリチルレチン酸の存在が同定された。しかも本物質は腎の11 β -OHステロイド脱水素酵素をグリチルレチン酸と同程度の強さで阻害することも明らかになった。最近、偽アルドステロン症の発現機序として本酵素の阻害説が注目されているので、これはきわめて興味深い成績であると考えられる。甘草の副腎皮質ホルモン様作用の本態は再び代謝阻害説が有力になってきた。