

important roles in the regulation of microcirculation [32,33], angiogenesis [34,35], antifibrosis [36], antibiosis [37,38], and down-regulation of proinflammatory cytokines [39-41].

The main difference between the microvascular activities of ADM and CGRP is their comparative potencies. The potency of ADM is less than that of CGRP, 1/3- to 1/10-fold less in rat skin [42], 1/20-fold less in hamster cheek pouch [43], and approximately 1/300-fold less in mouse mesentery [44]. CGRP is the primary vasodilator in physiologic conditions and acts peripherally. The major difference between the production cells of ADM and CGRP is that the former is not produced by neuronal cells, but rather by epithelial and smooth muscle cells and other non-neuronal tissues [45].

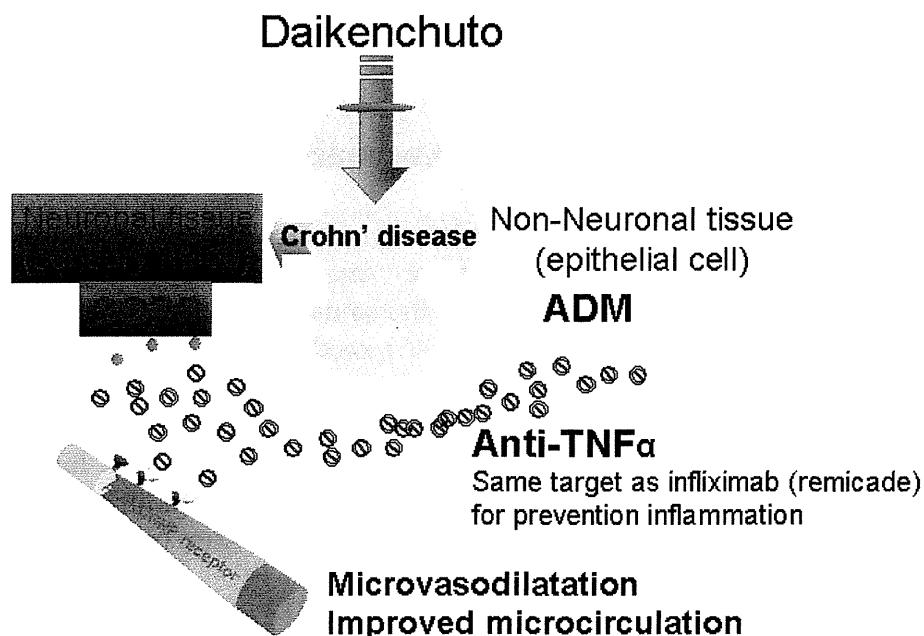


Figure 11. New possibility for Crohn's disease management. Schematic illustration of the mechanisms of action of DKT locally on sensory neurons of the gut as well as on non-neuronal tissues and DKT activates the endogenous adrenomedullin (ADM)/calcitonin gene-related peptide (CGRP) system. ADM and CGRP are peptides of the calcitonin family and are known, potent endogenous vasodilators. ADM plays important roles in the regulation of microcirculation and down-regulation of pro-inflammatory cytokines (TNF- α etc.). CGRP is expressed in sensory neurons supplying the GI tract, and plays important roles in the regulation of microcirculation. A heterodimer complex of the calcitonin receptor-like receptor (CRLR) and receptor activity-modifying protein (RAMP) 1 forms the CGRP receptor, while a complex of CRLR and RAMP2 or RAMP3 forms the ADM receptor. ADM and CGRP cross-react with each other's receptors. So these peptides share many common points of biologic action. DRG: dorsal root ganglion.

One of the characteristics of the small intestines is the production of ADM by the intestinal epithelial cells in human, rat and mouse (Fig. 10). Like CGRP, ADM has anti-inflammatory and powerful anti-cytokine effects, and is especially noted for its ability to inhibit TNF α [41].

Furthermore, results from preliminary studies in a rat-derived intestinal epithelial cell line (IEC-6 cells) indicate the ability of DKT to stimulate release of ADM from the intestinal mucosal epithelium, and to increase expressions of RAMP2 and RAMP3 to promote the maturation of ADM receptors (unpublished data). These studies provide strong evidence that DKT can activate CGRP secretion from mucosal sensory nerve endings and ADM release from mucosal epithelial cells. The vasodilating effect of DKT was abolished in normal rats by pretreatment with an antagonist or antibody of ADM (unpublished data). Therefore, both ADM and CGRP are key peptides for understanding the mechanism of actions of DKT.

New possibility for Crohn's disease management

ADM, which is a potent vasodilator in microvascular system and has having some immune-regulatory effects, may be a potential treatment approach in Crohn's disease. Indeed, the anti-colitis effect of ADM was demonstrated in mouse [40] and rat [46] models of Crohn's disease and acetic acid-induced colonic ulceration in rats [47]. In addition, several investigators have suggested that the effect of ADM might play an important role in mucosal defense as an antimicrobial peptide [37,38]. Invasion of microbes through the mucosal barrier stimulates the host immune system and intimately correlates with development of morbidity in experimental and human inflammatory bowel disease (IBD).

Interestingly, in our study, immune-reactive ADM was shown to distribute at the apical surface of the epithelial cells of intestinal mucosa. This observation may indicate that epithelial ADM contributes to the control of intestinal microflora. Invasion of microbes through the mucosal barrier stimulates the host immune system and intimately correlates with the development of morbidity in experimental and human inflammatory bowel disease [48]. Combined results of these studies support the potential treatment of Crohn's disease with ADM, as exogenous ADM administration has proven efficacy in animal models.

Other clinical and experimental studies in the field of gastrointestinal pathology support stronger associations between CGRP, ADM and Crohn's disease than previously speculated [40,46,49]. Decreases in colonic flow and augmentation of the inflammation of Crohn's disease appear to correlate with

decreased CGRP secretion from damaged neuronal cells as a result of recurrent transmural inflammation; indeed experimental support for this concept derives from studies showing the successful treatment of Crohn's disease with exogenous CGRP and ADM in experimental animal models of intestinal inflammation. Although the combined results of these studies suggest a novel approach to the treatment of Crohn's disease with CGRP and ADM, exogenous administration of these peptides is clearly not practical because of the potential systemic effects of these agents as well as the metabolic clearance which makes chronic delivery of a small peptide impractical [16,50-52]. Nevertheless, endogenous administration of CGRP and ADM in the experimental setting provides a protective effect in maintaining colonic mucosal flow and decreasing inflammation; therefore, a potential role for DKT in enhancing the local, endogenous secretion of CGRP and possibly ADM has led to the formulation of the following hypothesis: DKT may be effective in improving blood flow and reducing inflammatory changes via augmenting secretion of ADM from the intestinal mucosal epithelium, which in turn may supplement the decreased production of CGRP from damaged neuronal tissues in Crohn's disease (Fig. 11).

The inhibitory effect of ADM on TNF α production has also received considerable attention in the field of Crohn's disease similar in many respects to therapeutic use of infliximab (which targets TNF α) has advanced our treatment of Crohn's disease [53]. Infliximab, a murine chimeric monoclonal antibody against TNF α , has the disadvantage of all foreign proteins of stimulating autoantibody production, restricting its long term use as well as its exorbitant medical cost. Despite the introduction of the anti-TNF agents, 20-40% of patients fail to respond to initial induction therapy, and only 60-70% of the initial responders will maintain a sustained response at 1 year. Based on these facts, use of DKT in conjunction with infliximab-treatment (which is currently administered once every 8 weeks) may in theory lead to a decrease in the frequency and dosage of the antibody treatment.

The rapidly increasing number of patients with Crohn's disease in Japan has prompted an upsurge of clinical trials with DKT to collect high quality evidence. While the level of each ingredient are underway, the experimental studies addressing colonic vascular conductance, CGRP and ADM production in models of intestinal epithelial cell culture, and inhibition of various cytokines have identified specific mechanisms of actions of the active ingredients of *Japanese pepper* (hydroxy- α -sanshool) and *processed ginger* (6-shogaol) on endogenous release of CGRP and ADM.

Parting ways with complementary and alternative medicine

This overview of herbal medicine use in Japan was designed to provide a review of the accumulating scientific evidence of the mechanism and action of DKT. Use of traditional Japanese medicines (Kampo), including DKT, has a relatively 'short' history of 500 years of clinical use. In contrast, herbal therapies have been used for over 3,000 years in China, as well as in Greece and India for centuries. Only in the last 30 years, the Japanese government has officially recognized herbal medicine as a valid form of treatment alongside the typical western medicines. The official approval from the government signifies the quality of Kampo as being equivalent in principle to western drugs and with an aspect that distinguishes Kampo medicines from herbal medicines of other countries. Licensed Japanese physicians are the only medical practitioners able to prescribing conventional drugs and Kampo medicines; thus, they shoulder the responsibility of establishing basic and clinical evidence-based studies to support the use of Kampo worldwide. Physicians and researchers who recognize the value of Kampo are increasingly making an effort to conduct high-level studies of Kampo formulations in addition to studies of DKT [54].

Based on recent experimental studies for the mechanisms, several forms of traditional Japanese medicine may emerge as the leading candidates for the next series of clinical and further experimental researches.

References

1. Barnes, P. M., Bloom, B., and Nahin, R. L. 2009, Natl. Health Stat. Report, 1.
2. Ohya, T., Usui, Y., Arii, S., et al. 2003, Am. J. Chin. Med., 31, 129.
3. Kono, T., Koseki, T., Chiba, S., et al. 2008, J. Surg. Res., 150, 78.
4. Endo, S., Nishida, T., Nishikawa, K., et al. 2006, Am. J. Surg., 192, 9.
5. Itoh, T., Yamakawa, J., Mai, M., et al. 2002, J. Int. Med. Res., 30, 428.
6. Iwai, N., Kume, Y., Kimura, O., et al. 2007, Eur. J. Pediatr. Surg., 17, 115.
7. Suehiro, T., Matsumata, T., Shikada, Y., et al. 2005, Hepatogastroenterol., 52, 97.
8. Sato, Y., Katagiri, F., Inoue, S., et al. 2004, Biol. Pharm. Bull., 27, 1875.
9. Shibata, C., Sasaki, I., Naito, H., et al. 1999, Surgery, 126, 918.
10. Yeoh, K. G., Kang, J. Y., Yap, I., et al. 1995, Dig. Dis. Sci., 40, 580.
11. Reinshagen, M., Patel, A., Sottile, M., et al. 1994, Gastroenterol., 106, 1208.
12. Kinoshita, Y., Inui, T., and Chiba, T. 1993, J. Clin. Gastroenterol., 17(Suppl. 1), S27.
13. Holzer, P., Livingston, E. H., Saria, A., et al. 1991, Am. J. Physiol., 260, G363.
14. Holm, L., Phillipson, M., and Perry, M. A. 2002, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 283, G1090.

15. Guth, P., Leung, F., and Kauffmam, G. In Schultz, S. (Ed.), Bethesda, American Physiological Society, 1989. 1371.
16. Martinez, V., and Tache, Y. In Kastin, A.J. (Ed.), London, Elsvier, 2006. 1005.
17. Murata, P., Kase, Y., Ishige, A., et al. 2002, *Life. Sci.*, 70, 2061.
18. Miampamba, M., and Sharkey, K. A. 1998, *Neurogastroenterol. Motil.*, 10, 315.
19. Timmermans, J. P., Scheuermann, D. W., Barbiers, M., et al. 1992, *Acta Anat. (Basel)*, 143, 48.
20. Sternini, C. 1991, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 298, 39.
21. Ekblad, E., Ekman, R., Hakanson, R., et al. 1988, *Neurosci.*, 27, 655.
22. Gibbins, I. L., Furness, J. B., and Costa, M. 1987, *Cell. Tissue Res.*, 248, 417.
23. Clague, J. R., Sternini, C., and Brecha, N. C. 1985, *Neurosci. Lett.*, 56, 63.
24. Schmidt, P. T., Lordal, M., Gazelius, B., et al. 2003, *Gut*, 52, 53.
25. Goyal, R. K., Rattan, S., and Said, S. I. 1980, *Nature*, 288, 378.
26. Foord, S. M., and Marshall, F. H. 1999, *Trends Pharmacol. Sci.*, 20, 184.
27. McLatchie, L. M., Fraser, N. J., Main, M. J., et al. 1998, *Nature*, 393, 333.
28. Brain, S. D., and Grant, A. D. 2004, *Physiol. Rev.*, 84, 903.
29. Reinshagen, M., Patel, A., Sottili, M., et al. 1996, *Am. J. Physiol.*, 270, G79.
30. Mazelin, L., Theodorou, V., Fioramonti, J., et al. 1999, *Peptides*, 20, 1367.
31. Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., et al. 1993, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 192, 553.
32. Temmesfeld-Wollbruck, B., Hocke, A. C., Suttorp, N., et al. 2007, *Thromb. Haemost.*, 98, 944.
33. Brell, B., Temmesfeld-Wollbruck, B., Altzschner, I., et al. 2005, *Crit. Care Med.*, 33, 819.
34. Ribatti, D., Nico, B., Spinazzi, R., et al. 2005, *Peptides*, 26, 1670.
35. Iimuro, S., Shindo, T., Moriyama, N., et al. 2004, *Circ. Res.*, 95, 415.
36. Okumura, H., Nagaya, N., and Kangawa, K. 2003, *Hypertens. Res.*, 26 (Suppl.), S99.
37. Allaker, R. P., and Kapas, S. 2003, *Regul. Pept.*, 112, 147.
38. Marutsuka, K., Nawa, Y., Asada, Y., et al. 2001, *Exp. Physiol.*, 86, 543.
39. Miksa, M., Wu, R., Cui, X., et al. 2007, *J. Immunol.*, 179, 6263.
40. Gonzalez-Rey, E., Fernandez-Martin, A., Chorny, A., et al. 2006, *Gut*, 55, 824.
41. Wu, R., Zhou, M., and Wang, P. 2003, *Regul. Pept.*, 112, 19.
42. Chu, D. Q., Choy, M., Foster, P., et al. 2000, *Br. J. Pharmacol.*, 130, 1589.
43. Hall, J. M., Siney, L., Lippiton, H., et al. 1995, *Br. J. Pharmacol.*, 114, 592.
44. Tam, C., and Brain, S. D. 2004, *J. Mol. Neurosci.*, 22, 117.
45. Schubert, M. L. In Kastin, A. J. (Ed.), London, Elsvier, 2006. 999.
46. Talero, E., Sanchez-Fidalgo, S., de la Lastra, C. A., et al. 2008, *Peptides*, 29, 2001.
47. Ashizuka, S., Ishikawa, N., Kato, J., et al. 2005, *Peptides*, 26, 2610.
48. Clavel, T., and Haller, D. 2007, *Inflamm. Bowel. Dis.*, 13, 1153.
49. Reinshagen, M., Flamig, G., Ernst, S., et al. 1998, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 286, 657.
50. Eto, T., Kitamura, K., and Kato, J. 1999, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 26, 371.

51. Meeran, K., O'Shea, D., Upton, P. D., et al. 1997, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 95.
52. Westphal, M., Booke, M., and Dinh-Xuan, A. T. 2004, Eur. Respir. J., 24, 518.
53. Sandborn, W. J. 2007, Rev. Gastroenterol. Disord., 7(Suppl. 2), S23.
54. Kono,T., Kanematsu, T., Kitajima, M. 2009, Surgery, 146(5) :837.

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 -sanshoool、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 -sanshoool 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行ってきた大建中湯 (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

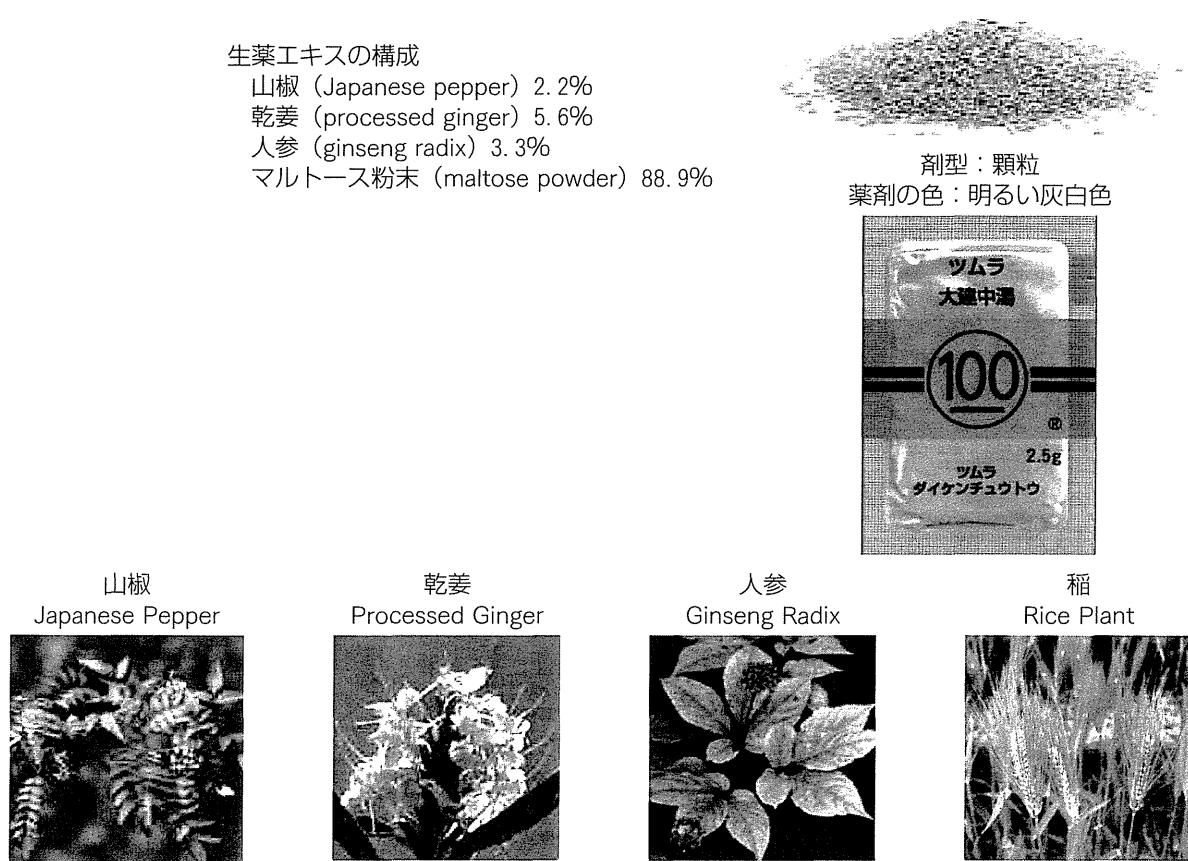


図 1. 大建中湯 Daikenchuto (DKT)

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「大」はきわめてという意味で、建は建て直す、「中」は消化管を意味し、「湯」は水溶性を意味し、あわせて消化管を大々的に建て直すという意味で大建中湯と名づけられているそうである¹⁾。その成分を三次元HPLC (high performance liquid chromatography) でみると sanshoal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」という点に関し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、しばしばお腹が温か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

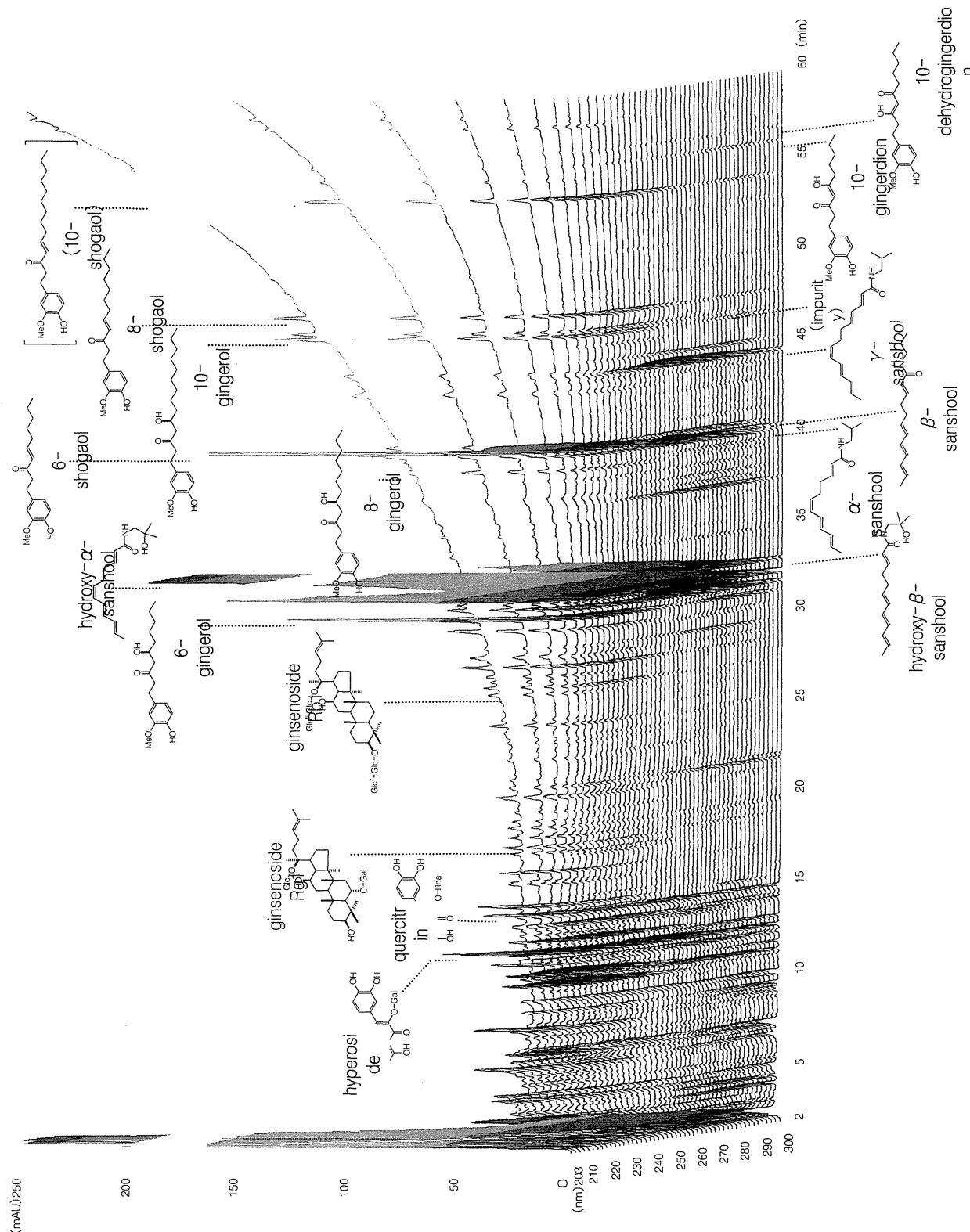


図 2. 大建中湯の 3D-HPLC による成分表示

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いていない。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。

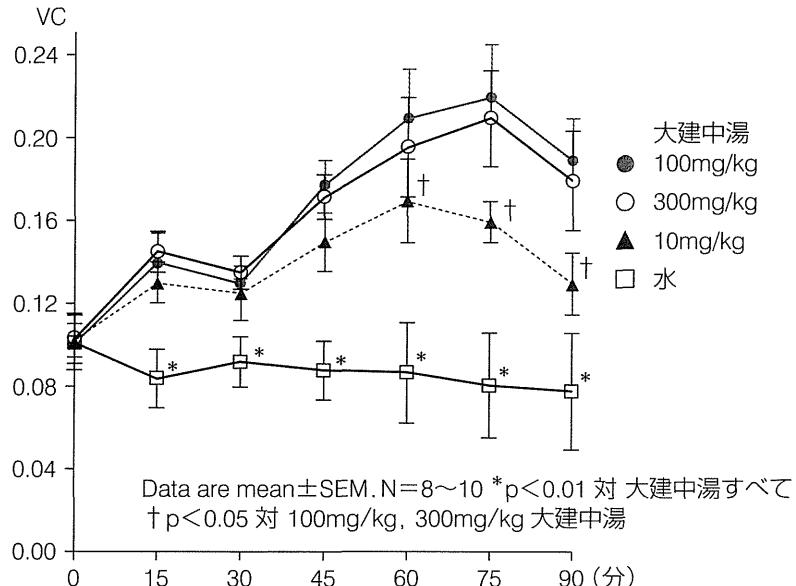


図 3. 大建中湯による腸管血流增加作用

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¹⁸⁾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-

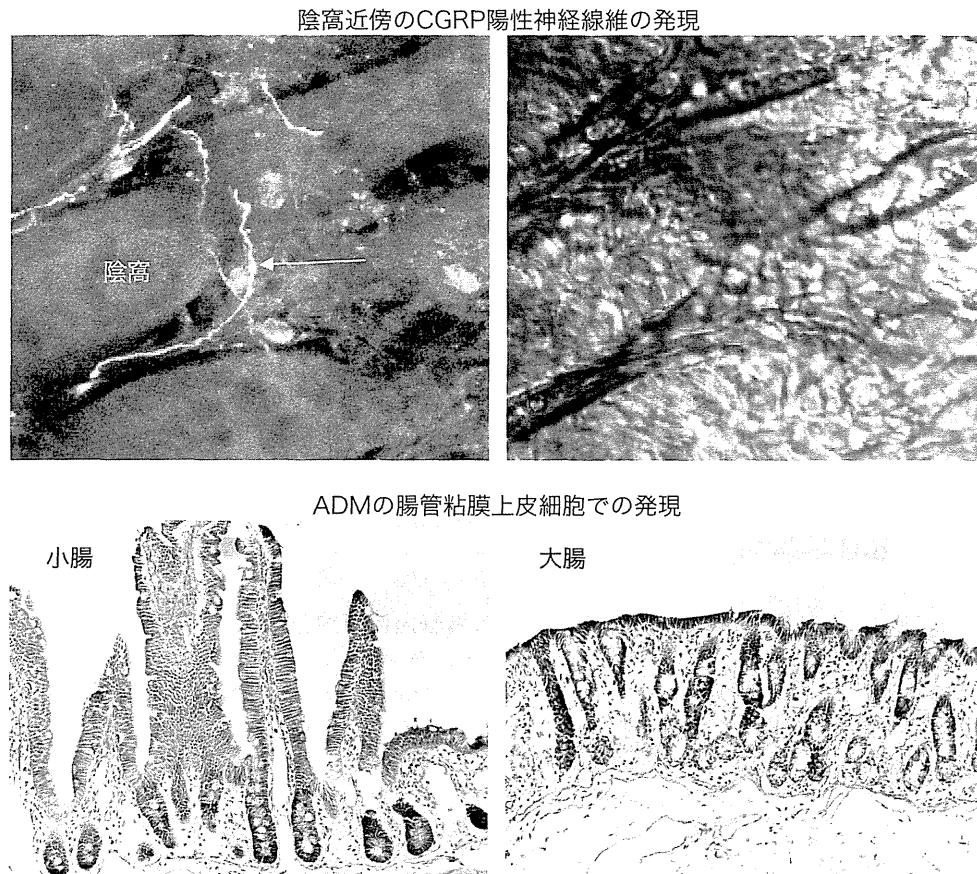


図 4. CGRP と ADM の産生部位の違い

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

fying 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 を放出させただけでなく 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粘膜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, 生薬レベルで山椒サンショウ 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。

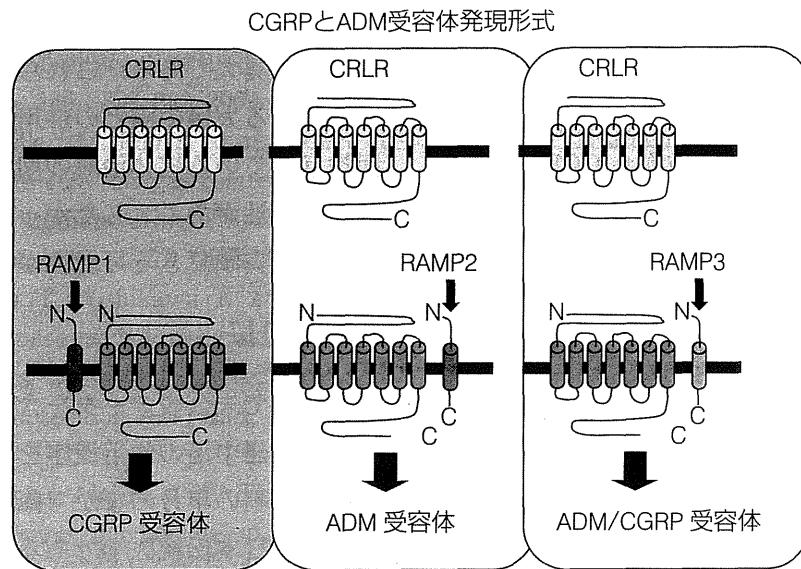


図 5. CGRP と ADM の受容体発現

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

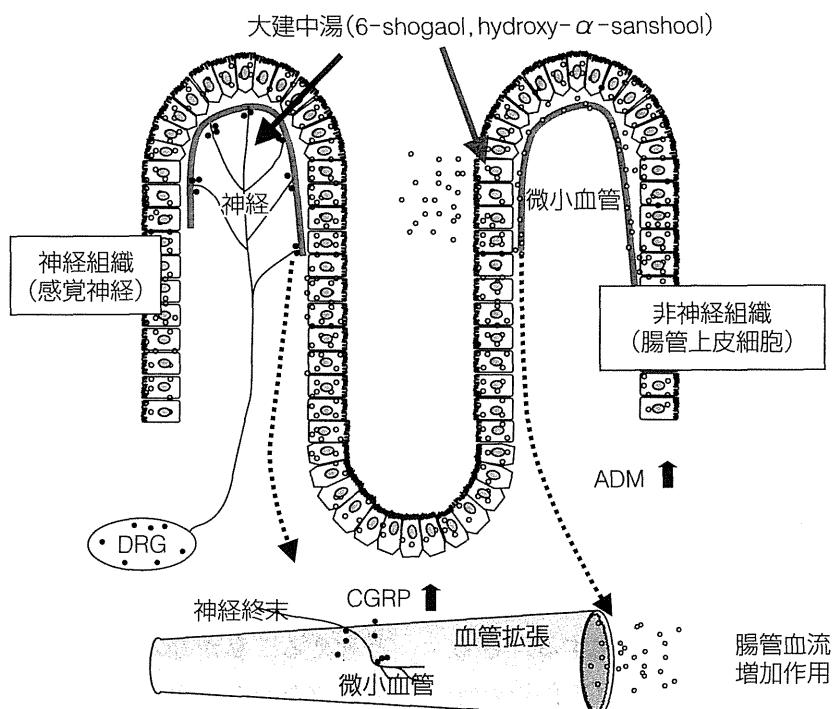


図 6. 大建中湯による腸管血流増加作用機序

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、神経組織で產生される 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 に関しても、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 の產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、自己抗体產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る。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る。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, Elsvier, 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

特集

外科臨床に必要な漢方治療の知識

外科臨床に取り入れたい漢方治療とエビデンス

*Evidence-based Kampo to take in the field of surgery*河野透
KONO Toru

エビデンス重視の現代医療で漢方は異端児扱いである。世界が日本の伝統的薬草剤である漢方の例外的な高品質および標準化されている点に注目し始めている。その契機となったのが大建中湯の薬効機序に関する分子レベルの研究である。この研究を契機に米国でプラセボ二重盲検臨床試験が行われ大建中湯の有効性がいち早く証明された。黒船来襲前に日本の外科医が今の漢方を理解し、積極的に日常の外科臨床に取り入れるべきである。

はじめに

古の時代から植物由来の抽出物を利用した医療、ハーバル・メディシンが世界各地で利用されている。世界保健機構 WHO の試算によればこのような伝統医学は100カ国以上でそれぞれの基準を持って使用されている。伝統医療の主役であるハーバル・メディシンは欧米諸国では代替補完医療の枠組みの中にあり、エビデンス重視の現代医療の中に組み込まれることを阻んできた¹⁾。しかしながら高騰する医療費と合成薬剤の限界から代替補完医療に対する期待感が巻き起こり、米国では年間1億2千万ドル以上の巨額の研究費が投資され、代替補完医療の研究が行われてきた²⁾。残念ながら、米国の食品医薬品局(FDA)で認可されるにいたった代替補完医療はなく、そのような状況下で FDA は日本の伝統的薬草剤である漢方の例外的な高品質および標準化されている点に

注目し始めた。その契機となったのが大建中湯(TJ-100, Daikenchuto)の薬効機序に関する分子レベルの研究である³⁾⁻⁵⁾。

最近まで日本でも、漢方に対する偏見から多くの医師が漢方の薬効に関心を示すことはなかった。しかし大建中湯のエビデンスレベルの高い研究を契機に全国大学病院の80%が参加する大建中湯の二重盲検プラセボ比較試験が2009年から開始された。同時に米国で臨床試験が行われ大建中湯の有効性がいち早く証明された⁶⁾。今まさに米国で矢継ぎ早に臨床試験結果が生まれつつある。漢方、とくに大建中湯を中心にしてきた日本の外科医だからこそ今の漢方を理解し、西洋医学と漢方医学の融合を始める契機となることを目的に、本稿で今の漢方の状況とそこへ至るまでの大建中湯の研究を概説する。

I. アメリカで漢方の臨床試験

2002年、世界保健機構 WHO はグローバル戦略として伝統医療を世界中の医療に組み込むように提言していた。日本では80年代から漢方が医療保険として組み込まれ、世界で唯一、西洋医学とハーバル・メディシンを同時に保険診療できる環境になった。

漢方は日本独自に発展してきた伝統医療で、起源は中国であるが、中国では中医として発展してきたものである。

米国で代替補完医療が注目される契機となったのはアイオワ州選出のある上院議員が長年悩んでいた喘息がハーバル・メディシンで軽快したことから始まる。それまで政府関係者誰もが見向きもしなかったハーバル・メディシンに対して、彼が中心となり議会に働きかけ、1992年、200万ドルという少額予算ではあるが国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)にOffice of Alternative Medicine という代替医療を専門とするオフィスが初めて誕生した。その後、組織は改組され国立補完代替医療センター NCCAM となり、予算も年々大幅に増加し、現在では1億2千万ドル以上の巨額の予算で運営されている。しかしながらエビデンス獲得のために行われた大規模臨床試験が次から次へとネガティブデータとなり、最も可能性が高かった風邪治療に対するエキナセア(Echinacea)の有効性さえ証明することができなかった²⁾⁷⁾。そこで困った FDA は安全性、信頼性がきわめて高い日本の伝統医療である漢方に注目した。

従来、米国には中国から中医が大量に健康食品として輸入されていたが重金属、抗生物質、農薬などが混入していたため副作用が多く発生し、社会問題となり多くの医師たちは患者に説明し、推奨することをためらってきた。そこで FDA は安全性第一の立場から米国の医師が納得できるエビデンスレベルの高い薬理作用機序、さらには臨床試験の結果をツムラに求めてきた。実際、米国で

大建中湯の臨床試験を行うための FDA への治療薬申請は2005年に認可されている。しかしながら、米国の外科医が臨床試験を行うに当たり、十分納得できるだけのエビデンスの高い薬理作用機序がその時点ではなかったため臨床試験は頓挫していた。しかし、最近の大建中湯の基礎研究成果が米国の外科学会の権威ある雑誌に掲載され、国際学会で発表されるようになって米国医師の理解が得られ始め、臨床試験が米国でもトップテンに入る病院で次々と計画されるようになり、すでにマイヨー・クリニックで行われた正常人による腸管運動促進作用に関して、最初のプラセーボ使用の二重盲検試験で大建中湯の有効性が証明された⁶⁾。

II. 大建中湯のエビデンスのある薬効機序

1. 大建中湯

これから述べていく大建中湯(TJ-100, TU-100)はツムラで抽出されたものである。大建中湯は日本で最も多く使用されている漢方薬である。構成生薬は3種類で山椒(サンショウ2.2%), 乾姜(カンキョウ5.6%), 人参(ニンジン3.3%)で、残りはマルトース(膠飴コウイ)でできている⁴⁾。中医にも大建中湯があるが、山椒は入っていない。またすべて抽出されたエキス製剤である。3D-HPLCで成分をみても多数の化学物質が含まれていることがわかる(図1)。適応症は腹部膨満感、腹部の冷えの改善であるが、実臨床では術後の腸管運動麻痺改善目的で使用されることが多い⁸⁾⁻¹⁰⁾。

2. 腸管血流増加

大建中湯の薬理作用機序に関して、最初に注目されたのが腸管運動亢進作用で神経ペプチドでカルシトニン・ファミリー・ペプチドの一つであるCGRP(calcitonin gene related peptide)が大建中湯によって刺激されることが報告され、さらにアセチルコリン、セロトニンなど神経因子やモチリン、バニロイド受容体が関与することが報告された¹¹⁾⁻¹⁶⁾。CGRPは末梢血管拡張作用が最も強いペプチドであることは有名であり¹⁷⁾、われわれは

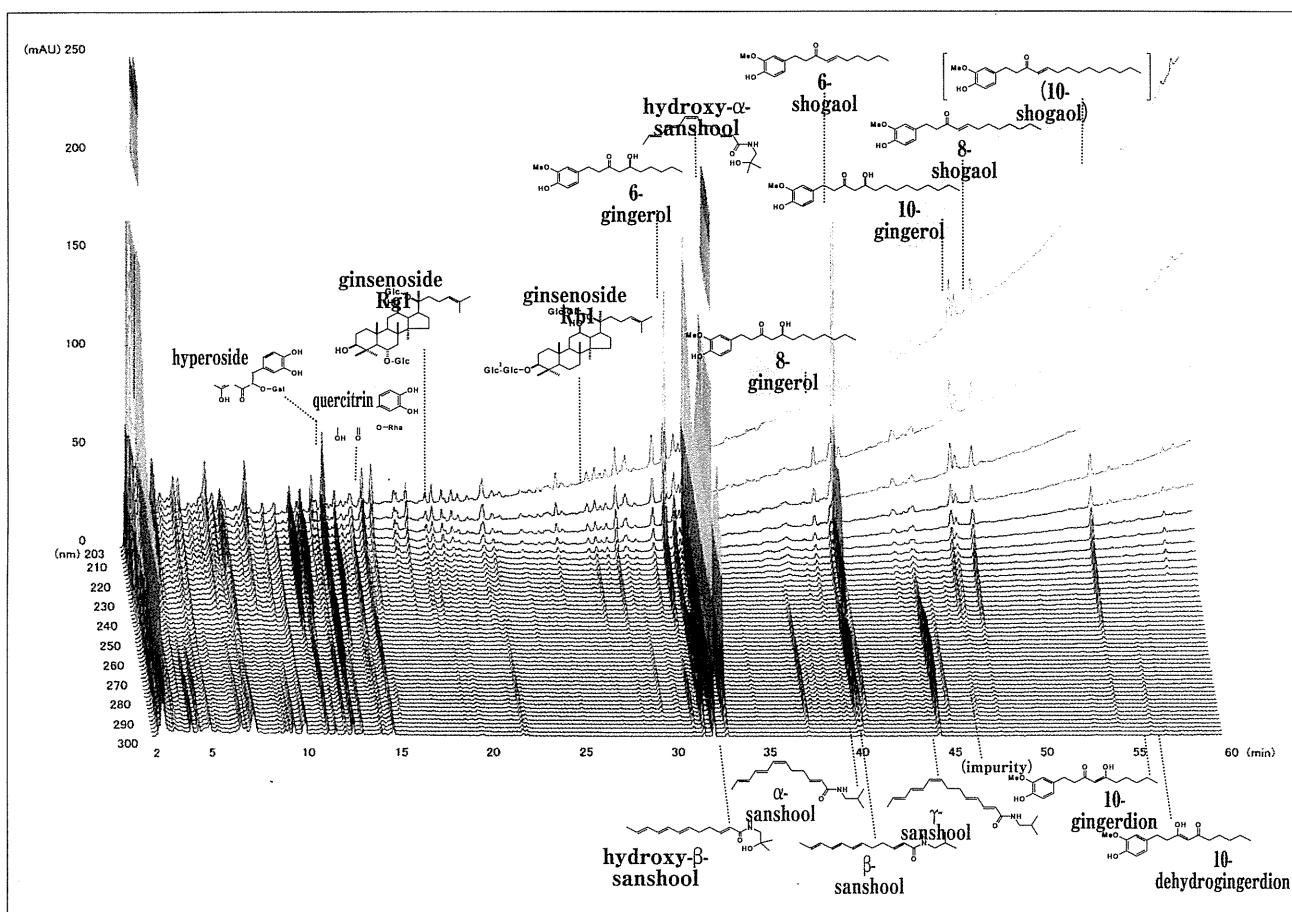


図1 大建中湯の3D-HPLC

3-D HPLC(three-dimensional high-performance liquid chromatography)によって大建中湯(TJ-100)の構成生薬に含まれる主要成分以外の農薬、重金属、抗生物質などが含まれていないことが明らかとなった。

機序解明が遅れていた腹部の冷えの改善に関与しているという仮説の元に研究を進めた^{4,5)}。その結果、CGRPだけでなくCGRP受容体関連因子も大建中湯によって刺激を受けることが明らかとなった。CGRPの受容体は恒常に存在せず、未成熟な受容体であるCRLR(calcitonin receptor-like receptor)が成熟化するプロセスが必要で、その成熟化にはRAMP(receptor activity-modifying membrane protein)が必須であり、さらに検討をすすめるとRAMPには3種類のタイプがあり、RAMP1が成熟化に関与するとCGRP受容体になるが、RAMP2, RAMP3が成熟化に関与するとCGRPと同じカルシトニン遺伝子関連ペプチドであるADM(adrenomedullin)の受容体に変化することが報告されていた¹⁷⁾。われわれ

の実験結果から大建中湯によってRAMP1, 2, 3いずれも増加することが明かとなり、カルシトニン・ファミリー・ペプチドの二つのペプチド、CGRPとADMおよびその受容体関連因子が大建中湯の血流改善機序に関与していることが示唆された。

両ペプチドの生理学的作用で共通しているのは強い末梢血管拡張作用である¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。さらにCGRPは腸管運動亢進作用、分泌作用があり²⁰⁾、ADMには抗炎症性サイトカイン作用がある²¹⁾。したがって、大建中湯の多彩な作用を理解する上できわめて重要な鍵となるペプチドである。両ペプチドの大きな違いは産生部位である。CGRPは主に神経終末など神經組織、ADMは主に上皮細胞、平滑筋細胞など非神經組織である。大建中湯が腸管

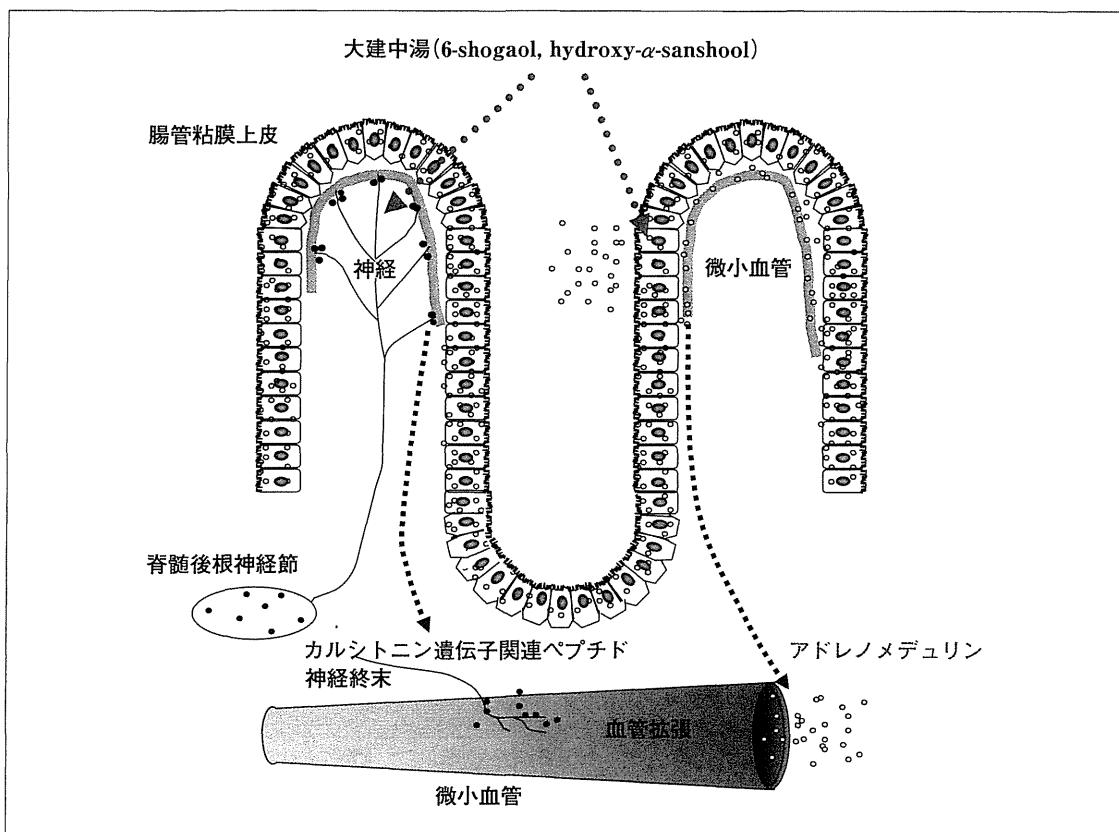


図2 大建中湯と腸管血流

大建中湯が腸管粘膜上皮細胞と感覚神経終末を刺激することでアドレノメデュリンとカルシトニン遺伝子関連ペプチドおよび受容体関連因子が動員され血流増加が起こることが推察された。

粘膜上皮細胞と感覚神経終末を刺激することでADMとCGRPおよび受容体関連因子が動員され血流増加が起こることが推察された(図2)。そこで次に成分レベルでの解析を進めるため腸管上皮培養細胞を用いた。腸管上皮細胞がADMを產生することを確認し、大建中湯によって濃度依存性にADM産生が起り、生薬レベルでは山椒と乾姜がADM産生を起こすことを確認した。さらに山椒と乾姜の主成分のランダム試験を行い、hydroxy- α -sanshoalと6-shogaolが有効成分であることが判明した。

3. クローン病

クローン病は炎症性腸疾患の代表的疾患であり原因は特定されていない。30年前には1,000人にも満たなかったが、その後患者数は急増し、現在日本全体で13,000人以上いると厚労省難病患者登

録数から推定されている。欧米では100万人以上のクローン病患者がいると推定されている。クローン病は漢方が確立した時代には存在しなかった疾病である。日本において一時期、厚労省炎症性腸疾患会議で大建中湯をクローン病に使用することが推奨されたことがあったが、臨床的効果はあるものの機序が不明ということで、現在では一部の専門医師が使用しているに過ぎない。そのクローン病において腸管血流が減少していることが動物モデルおよび臨床でも報告されている²²⁾²³⁾。その原因として繰り返す炎症で神経がダメージを受け、とくに血流に関与するCGRPが顕著に減少していることが原因と考えられている。腸管血流低下によってクローン病の主病変である潰瘍治癒が遅延し、肉芽の過剰形成それに伴う腸管狭窄に寄与していると考えられ、さらに潰瘍病変再発原因にも考えられていて血流改善が重要な治療タ

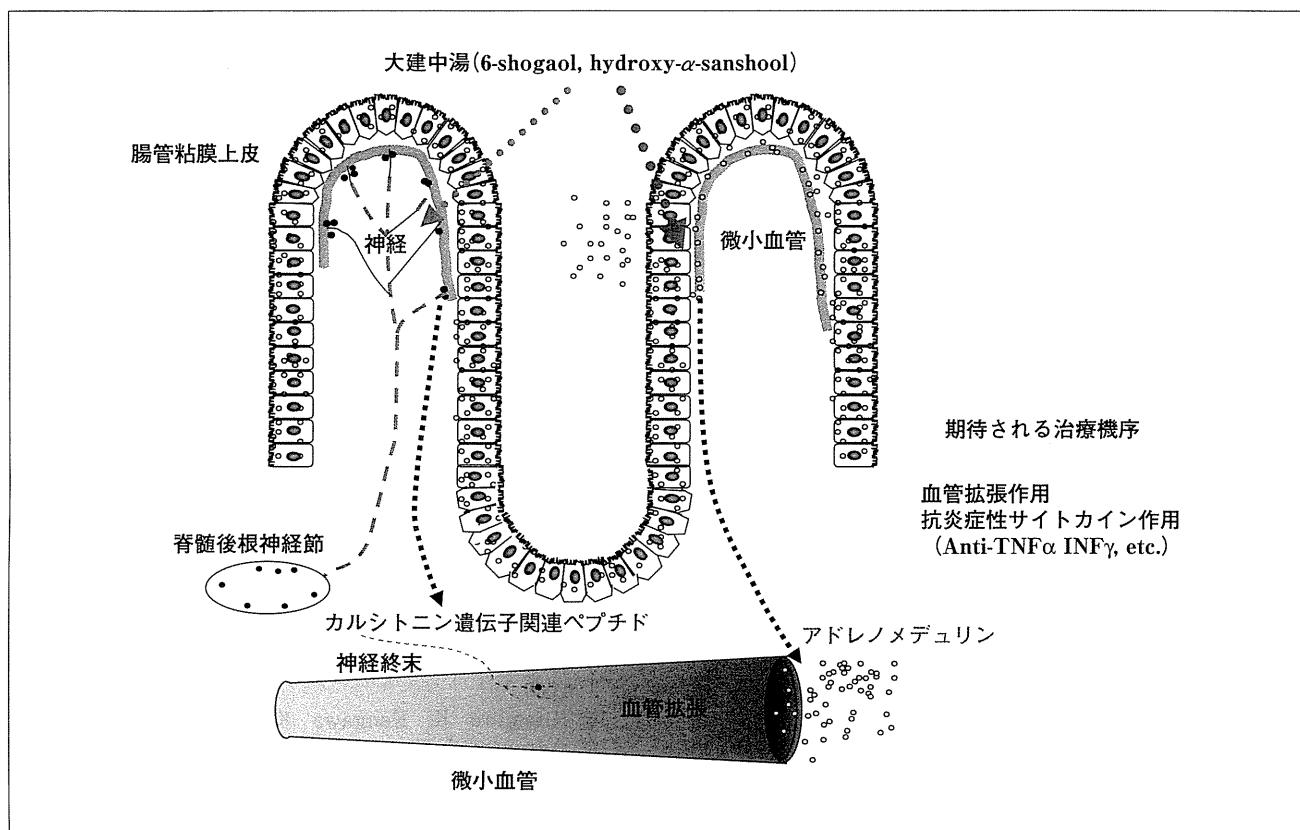


図3 大建中湯とクローン病

クローン病において繰り返す炎症でダメージを受けている神経組織から血流維持に必要なカルシトニン遺伝子関連ペプチドが減少し、血流低下が発生。大建中湯は腸管粘膜上皮細胞のアドレノメデュリンを刺激することで血流を改善する可能性とアドレノメデュリンによる抗炎症性サイトカイン、とくにクローン病治療のターゲットである TNF α や INF γ を抑制し、炎症を制御できる可能性の 2 つが考えられる。

一ゲットになりうることが指摘されているが具体的な治療法は存在しない²⁴⁾⁻²⁶⁾。

そこで、大建中湯は減少した腸管血流を増加させ、クローン病の病勢悪化を防ぐことができるのではないかと考えた⁴⁾。また、ADM には抗炎症性サイトカイン作用が報告されており、クローン病における病因論的に関与している重要な炎症性サイトカインである TNF α や INF γ に対する抑制効果も期待できると考え研究を進めた³⁾。とくに TNF α 抗体は臨床的に特効薬的に使用され劇的な効果を生んでいる²⁷⁾⁻²⁹⁾。そこで、大建中湯がクローン病動物モデルにおいて炎症性サイトカインを抑制するか検討した結果、腸管粘膜の炎症性サイトカイン TNF α と INF γ を抑制することを明らかにした。また大建中湯を投与することで粘膜障害が軽減することも観察された。血流に関してもクローン病変部の血流低下が大建中湯投与に

よって正常腸管レベルまで改善されることが観察された(投稿中)。

クローン病において大建中湯を投与する臨床的意義は、繰り返す炎症でダメージを受けたことで神経組織が破壊され血流維持に必要な CGRP が減少した腸管において腸管粘膜上皮細胞の ADM を刺激することで CGRP 減少を補い、血流を改善する可能性と ADM による抗炎症性サイトカイン、とくにクローン病治療のターゲットである TNF α や INF γ を抑制し、炎症を制御できる可能性の 2 つが考えられる(図 3)。現在、日米でプラセボ使用二重盲検試験が計画されており、その結果が期待される。

おわりに

最近の研究で大建中湯の成分が吸収され血中に増加することが明らかとなり(投稿中)、ますます

機序解明が進むものと考えられる。漢方が代替補完医療から脱出し、西洋薬と同じように使用される時代はもうそこまでできている⁴⁾。漢方のエビデンスの高い臨床試験結果がこれからどんどんと国際誌に発表され、黒船となって日本に押し寄せてくることは間違いない状況で、これまでの経緯か

ら日本において外科医が中心となってエビデンスの高い臨床試験に参加することが第一歩であるが、その前に外科臨床において実際に漢方を使用し、その効果を実感することが肝要であり、本特集がそのきっかけとなることを期待する。

文 献

- 1) Zollman C, A Vickers: What is complementary medicine? *BMJ* 319(7211) : 693-696, 1999.
- 2) Turner RB, R Bauer, K Woelkart, et al: An evaluation of Echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* 353(4) : 341-348, 2005.
- 3) 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. *J Crohn's & Colitis* 4 : 161-170, 2010.
- 4) Kono T, Kanematsu T, Kitajima M: Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines: is it time yet? *Surgery* 146(5) : 837-840, 2009.
- 5) 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(1) : 78-84, 2008.
- 6) 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(6) : G970-975, 2010.
- 7) Sampson W: Studying herbal remedies. *N Engl J Med* 353(4) : 337-339, 2005.
- 8) 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(1) : 9-13, 2006.
- 9) 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(4) : 428-432, 2002.
- 10) Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y, et al: The effect of the herbal medicines dai-kenchu-to and keishi-bukuryogan on bowel movement after colorectal surgery. *Hepatogastroenterology* 52(61) : 97-100, 2005.
- 11) Jin XL, Shibata C, Naito H, et al: Intraduodenal and intrajejunal administration of the herbal medicine, dai-kenchutou, stimulates small intestinal motility via cholinergic receptors in conscious dogs. *Dig Dis Sci* 46(6) : 1171-1176, 2001.
- 12) Nagano T, Itoh H, Takeyama M: Effect of Dai-kenchu-to on levels of 3 brain-gut peptides (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. *Biol Pharm Bull* 22(10) : 1131-1133, 1999.
- 13) 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(11) : 1875-1877, 2004.
- 14) Satoh K, Hashimoto K, Hayakawa T, et al: Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. *Jpn J Pharmacol* 86(1) : 32-37, 2001.
- 15) Satoh K, Hayakawa T, Kase Y, et al: Mechanisms for contractile effect of Dai-kenchu-to in isolated guinea pig ileum. *Dig Dis Sci* 46(2) : 250-256, 2001.
- 16) Shibata C, Sasaki I, Naito H, et al: The herbal medicine Dai-Ken-chu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* 126(5) : 918-924, 1999.
- 17) Brain SD, AD Grant: Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev* 84(3) : 903-934, 2004.
- 18) Hinson JP, Kapas S, Smith DM: Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev* 21(2) : 138-167, 2000.
- 19) Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al: Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 192(2) : 553-560, 1993.
- 20) Kastin AJ: Calcitonin gene-related peptides and gastrointestinal function. *Handbook of Biologically Active Peptides* 138 : 1005-1011, 2006.
- 21) 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(1-3) : 19-26, 2003.
- 22) Carr ND, Pullan BR, Schofield PF: Microvascular studies in non-specific inflammatory bowel disease. *Gut* 27(5) : 542-549, 1986.
- 23) Hulten L, Lindhagen J, Lundgren O, et al: Regional intestinal blood flow in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 72(3) : 388-396, 1977.
- 24) Angerson WJ, Allison MC, Baxter JN, et al: Neoterminal ileal blood flow after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Gut* 34(11) : 1531-1534, 1993.
- 25) McLeod RS, Wolff BG, Ross S, et al: Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 52(5) : 919-927, 2009.
- 26) Hatoum OA, Heidemann J, Binion DG: The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Ann NY Acad Sci* 1072 : 78-97, 2006.
- 27) Zabana Y, Domenech E, Manosa M, et al: Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 31(5) : 553-560, 2010.
- 28) Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K: Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 15(10) : 1460-1466, 2009.
- 29) Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P: Immunosuppression in inflammatory bowel disease: traditional, biological or both? *Curr Opin Gastroenterol* 25(4) : 323-328, 2009.