

玉屏風散の漢方薬物学的特性に関する研究

牧野利明

Pharmacological Properties of *Gyokuheifusan*, a Traditional Kampo Medicinal Formula

Toshiaki MAKINO

*Department of Kampo Medicinal Science, Hokkaido College of Pharmacy,
7-1 Katsuraoka, Otaru 047-0264, Japan*

(Received January 5, 2005)

Gyokuheifusan (GHS, *Jade Windscreen Powder* in English, *Yupingfengsan* in Chinese) is an herbal formula in traditional Kampo medicine which consolidates superficial resistance to protect against invasion by external pathogens. This review describes the immunopharmacologic properties of GHS as a holistic Kampo medicine, which can affect human homeostasis and constitution of human beings. Oral treatment with GHS has preventive and curative effects in allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen in guinea pigs. Since these effects do not occur with authentic antiallergic agents, GHS appears to have holistic effects on allergic rhinitis. In another study, the effects of GHS on murine antibody production against ovalbumin (OVA) were evaluated. When mice were sensitized intraperitoneally to OVA, the concentration of OVA-specific immunoglobulins in the sera significantly increased with GHS treatment. When they were sensitized intranasally to OVA, GHS significantly reduced the concentration of OVA-specific antibodies in the sera. It was suggested that GHS stimulates immune responses when the antigen had already invaded the body, and that GHS might consolidate the resistance of nasal mucosa to protect from OVA invasion, and then OVA-specific antibodies in sera might be suppressed. These results suggest that traditional medicines have own characteristics different from those of modern medicines, and that original pharmacologic experiments are important to evaluate traditional medicines scientifically.

Key words—traditional Chinese medicine; allergy; pollinosis; *Astragalus membranaceus*; *Atractylodes ovata*; *Saposhnikovia divaricata*

1. はじめに

現代医学の進歩により感染症など多くの重篤な疾患が治療できるようになり、わが国における平均余命は世界一となった。しかしその反面、疾病構造が変化した結果に伴う新たな医療上の問題が浮かび上がってきている。複雑化した現代社会を背景にしたストレス性疾患や、アレルギー疾患、生活習慣病などの遺伝的・後天的な体質要因による慢性疾患に対しては、現代医学は個々の症状を改善し対症療法的には対応できるものの、疾患を根治させることはできず、患者は長期に亘る治療行為を行わなくてはな

らない。

そのような現代医学が抱える限界を克服するべく、それを補完するための新しい医学として伝統医学が世界的に注目されている。世界保健機構 (WHO) は世界各地の伝統医学の見直しを進め、アメリカ国立補完代替医療研究センター (NCCAM) では、毎年 120 億円以上の額を伝統医学を含む補完代替医療の研究に費やしている。日本でも、わが国独自の伝統医学である漢方医学がすべての大学における医学教育に取り入れられるようになり、薬学教育においてもその重要性が問われるようになってきている。

日本の伝統医学である漢方医学は、あらゆる事象を陰陽のバランスから考える陰陽二元論を基本とする独自の世界観を持ち、生体が本来持っている自然治癒力を含む生体恒常性維持機能 (ホメオスタシス)

北海道薬科大学漢方薬物学研究室 (〒047-0264 小樽市桂岡町 7-1)

e-mail: makino@hokuyakudai.ac.jp

本総説は、平成 16 年度日本薬学会北海道支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

を補助し、精神と肉体を区別することなく、生体が持っている体質そのものを改善することにより患者を治療すると言われている。したがって漢方医学では、現代医学では病名の付けられない身体表現型障害や、ホメオスタシスの失調が原因となっている慢性疾患に対する有用性が期待でき、現代医学の限界を克服しそれを補完するための十分な経験的な理論を備えていると考えられる。

しかしながら、自然科学的基盤に立つ現代医学を中心とする臨床及び教育の場においては、そこに受け入れられる根拠、すなわちエビデンスが求められる。現在では、漢方薬を使用した臨床試験、薬理実験が数多く行われるようになり、その有用性が次第に明らかになってきているが、上述した漢方薬の特徴を証明するような研究は少ないのが現状である。筆者は、漢方薬物のエビデンスを得るためには、その現代医学的薬理実験だけではなく、その特徴が反映される新たな研究方法論を開発する必要があると考え、患者の体質が疾患の発症に関連していると考えられたアレルギー疾患、特にスギ花粉症に着目し、漢方薬物の体質改善作用を実験的に検討した。被検薬物として、アレルギー性鼻炎などに適応を持ち体質改善的に働くと考えられる玉屏風散を選択した。

2. 玉屏風散

玉屏風散は、黄耆、白朮、防風の三味の生薬からなり、衛表不固、すなわち体表部において外邪の侵入を防いでいる衛気の機能低下（衛気虚）を改善する代表的な処方である。虚弱な体質を改善することを期待して、カゼなどを引き易い患者における、カゼの予防や、上気道感染、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、慢性のじんま疹などの治療に使用されている。¹⁾ 玉屏風散の出典である医方類聚（15世紀）では、黄耆、白朮、防風の構成生薬配合比率は2:2:1となっているが、本研究においては、中華人民共和国薬典に従い、3:1:1の配合比率を採択した。すなわち、日本薬局方の黄耆:白朮:防風(3:1:1)を6倍量の水で60分間煎じることにより得られた熱水抽出エキスの原末（イスクラ産業より供与）を使用した。実験に使用した玉屏風散エキス原末のフィンガープリントをFig. 1に示す。また、この原末は、黄耆、白朮、防風の指標成分であるcalycosin, atractylenolide III, 4'-O-β-D-glucosyl-5-O-

-methylvisamminol を、それぞれ0.011, 0.00039, 0.27 (w/w) %含む。なお、本処方の成人1日用量は1.5 gであることから、動物実験では体重換算でその10倍量となる0.3 g/kg/dayを経口投与量とした。

3. 玉屏風散のモルモットスギ花粉症モデルに対する作用²⁾

モルモットスギ花粉症モデルは、Nabeらによる能動的感作方法³⁾に準拠して作成した。スギ花粉(1×10⁴個/mg, 鳥居薬品より供与)を100 mg/mlの濃度でリン酸緩衝食塩水(0.15 M, pH 7.6)で48時間、4°Cで穏やかに攪拌し、遠心上清をスギ花粉エキスとして調製した。スギ花粉エキスを水酸化アルミニウムゲル(アラム)に吸着させ(0.1 mg花粉タンパク質, 0.1 gアラム/ml)をFig. 2のようなスケジュールでモルモットの両鼻孔に5 μlずつ注入することにより感作を行った。その後、手製の吸入装置を使用して、スギ花粉(3 mg/各鼻孔)をモルモットの自然の吸気によって、5週間の間、週に1度鼻腔内に吸入させて花粉症を惹起させ、花粉症の症状の指標として吸入後のクシャミ回数及び鼻搔き行動を記録した。予防効果実験(Exp. 1)では、玉屏風散及び既知の抗アレルギー薬であるトラニラスト(キッセイ薬品より供与)を、スギ花粉を感作してモルモットがアレルギー体質へと変化する時のみに経口投与し、その後の花粉症惹起時には薬物を投与しなかった。治療効果実験(Exp. 2)では、スギ花粉による感作が済んでスギ花粉症を既に発症したモルモットに対して玉屏風散及びトラニラストを経口投与したが、薬物の対症療法的な作用を検出することを避けるために、花粉を吸入させる1日前には薬物の投与を休止した。

その結果、予防効果実験(Exp. 1)では、玉屏風散を感作時にあらかじめ投与しておくことにより、花粉吸入によるクシャミ回数の有意な($p < 0.01$)減少と鼻搔き行動の減少傾向が見られた(Fig. 3A)。この結果から、花粉感作によりモルモットが正常体質からアレルギー体質へと体質が変化する段階において、玉屏風散がそれを防ぐことにより花粉症の発症が抑制され、漢方薬の体質改善作用が見られたものと考えられた。一方、本実験においては、ケミカルメディエーター遊離抑制薬であるトラニラストは全く無効であり、玉屏風散は対症療法的な薬

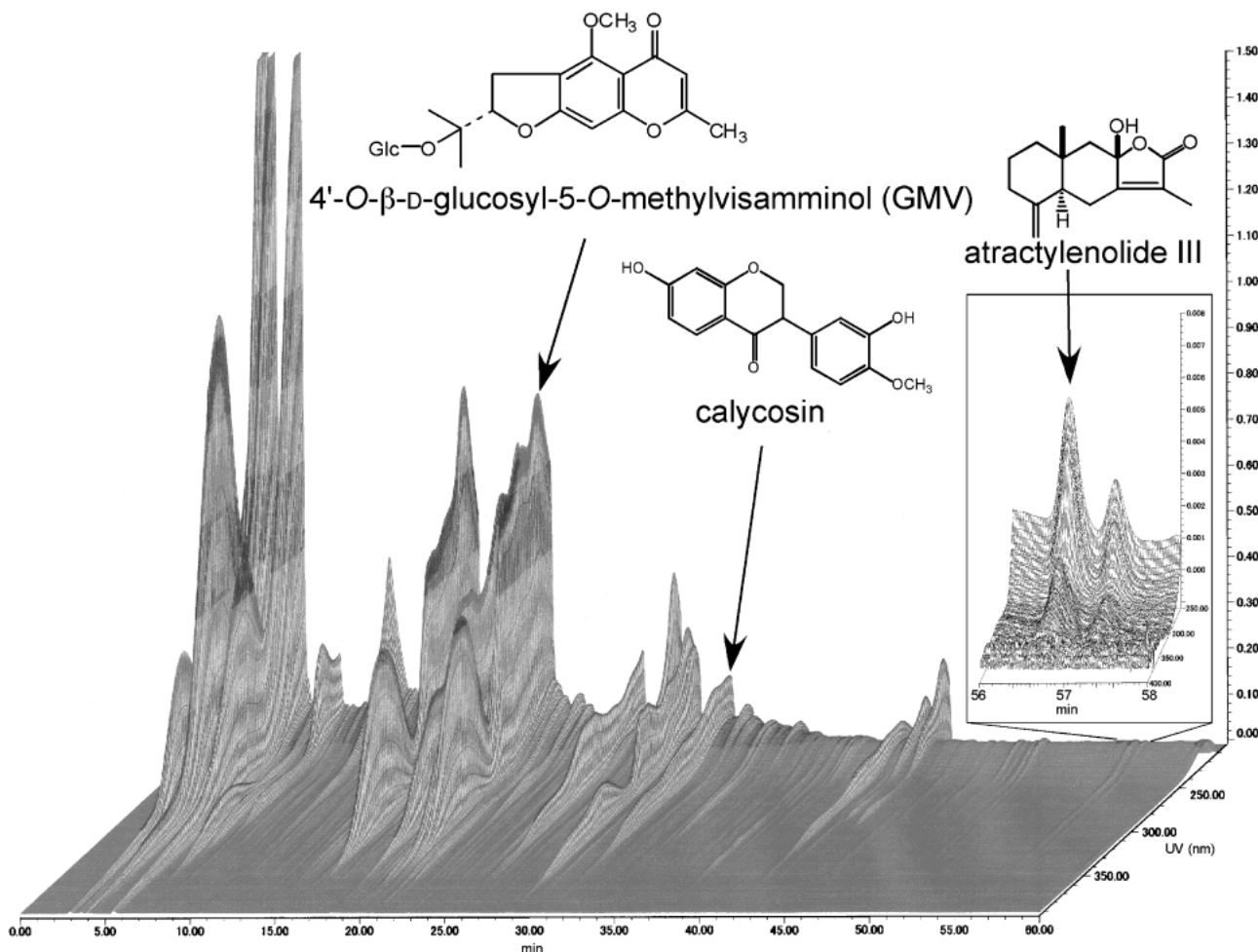


Fig. 1. 3D-HPLC Chromatogram of GHS

HPLC condition is following: Sample: GHS (2 mg), column: Inertsil ODS-3 (GL Science, Tokyo), 4.6×250 mm, mobile phase: H₂O : CH₃CN : AcOH 90 : 10 : 0.1→40 : 60 : 0.1 (0→60 min), linear gradient, flow rate: 1.0 ml/min, column-temperature: 40°C, detection: photodiode-array detector (Waters 2996, Waters, Tokyo), UV 200–400 nm.

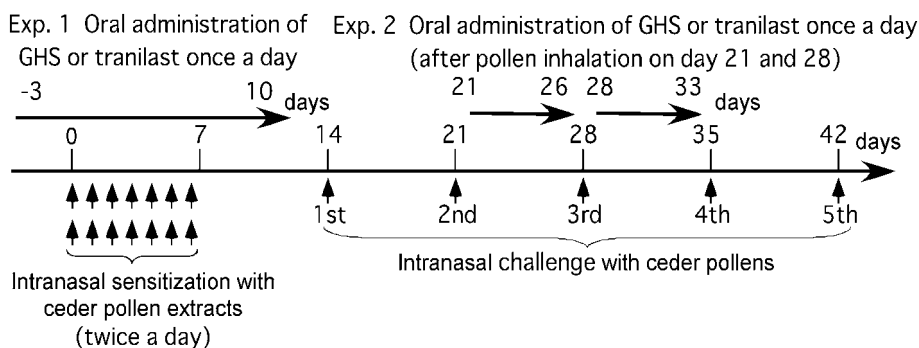


Fig. 2. Schedule for Sensitization with Cedar Pollen Extracts, Nasal Challenge by Inhalation of the Cedar Pollens and Administration of GHS and Tranilast in the Guinea Pig

物とは全く異なるメカニズムで抗アレルギー作用を示すと考えられた。

次に、既にアレルギー体質となった状態を元の正常な状態に戻す作用を玉屏風散が持つ可能性を検討

するための実験 (Exp. 2) を行った。その結果、玉屏風散は花粉症惹起の直前に投与していないにも関わらず、クシャミ回数を有意に抑えることができ ($p < 0.05$)、アレルギー体質を元に戻すような作用

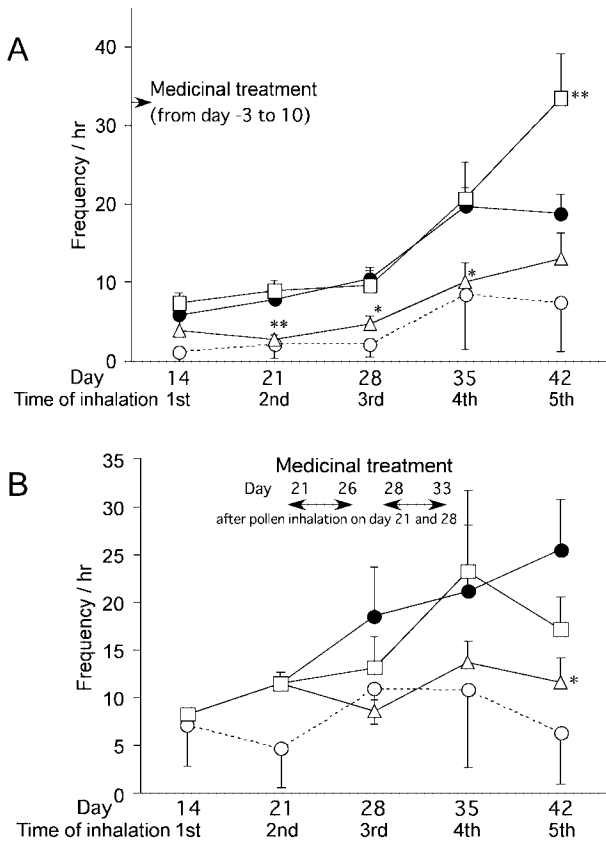


Fig. 3. Preventive and Curative Effects of GHS on Allergic Rhinitis Induced with Cedar Pollens

The results of Experiment 1 (preventive) and Experiment 2 (curative) were shown as graph A and B, respectively. Frequency of sneezing was counted for 1 h after the inhalation of pollens. Schedule of sensitization and challenge of cedar pollens and administration of GHS (0.3 g/kg, daily) or tranilast (0.05 g/kg, daily) was shown in Fig. 2. Open circle and dotted line: normal group, closed circle: control group, open triangle: GHS-treated group, open square: tranilast-treated group. Data were represented as mean \pm S.E. ($n=10-20$). * $p<0.05$ and ** $p<0.01$ vs. control group.

が見られた (Fig. 3B). 一方, 抗アレルギー薬であるトラニラストは, 本実験のような投与方法では作用を示すことはなかった.

以上のように, 玉屏風散はアレルギー体質そのものに対して体質改善的に作用することが示唆され, 既存の対症療法的な抗アレルギー薬とは異なる作用メカニズムを持ち, 花粉症やアレルギー性鼻炎の予防・治療に有用であることが示された.

4. 玉屏風散のマウス抗体産生に対する作用⁴⁾

前述した実験において, モルモットが正常体質からアレルギー体質へと変化する段階を玉屏風散が抑制したことから, 抗原が生体内に侵入してそれに対する特異的な抗体が産生される段階, 又は免疫グロブリンのうち特に IgE が産生されるようなクラススイッチが起こる段階を, 玉屏風散が抑制する可能

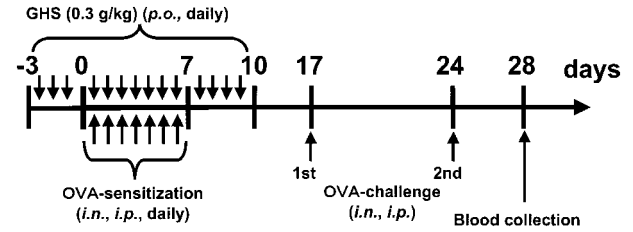


Fig. 4. Schedule for Sensitization and Challenge with OVA and Administration of GHS in Mice

性が示唆された. そこで次の実験では, 抗原として抗体産生実験に汎用される卵白アルブミン (OVA) を使用し, それをマウスの鼻腔内又は腹腔内に投与することにより産生される OVA 特異的抗体の血清中濃度に対する玉屏風散の作用を検討した.

Balb/c マウスに, OVA をアラムとともに, 鼻腔内 (OVA 200 μ g, アラム 100 mg/ml を各鼻孔 5 μ l ずつ) 又は腹腔内 (OVA 20 μ g, アラム 10 mg/ml を 100 μ l 注射) に, 1日1回7日間投与することにより感作した. その後, 10日目に再び OVA を同量ずつ同じ経路で投与し, 21日目に全身血を採取して, 血清中の OVA 選択的及び非選択的 IgG₁, IgG_{2a}, IgA, IgE 抗体価を ELISA 法により定量した. なお抗 OVA 抗体価は, あらかじめ Ingaki らの方法⁵⁾により Balb/c マウスに OVA を感作して作成した抗 OVA 抗血清に対する割合として評価した. 玉屏風散は OVA で感作する 3日前から 14日間, 1日1回経口投与した (Fig. 4).

OVA を腹腔内に投与して感作したマウスでは, 感作の過程で玉屏風散を経口投与することにより, OVA 選択的 IgG, IgG₁ 及び IgA 濃度が有意に増加し, IgG_{2a} 濃度の増加傾向が見られたが, IgE 濃度には変化がなかった (Fig. 5). また, OVA 非特異的な全 IgG, IgA, IgE 濃度は玉屏風散の投与により影響が見られなかった. このことから玉屏風散は, マウスにおける抗原特異的な抗体産生を増強するという免疫賦活作用を持つことが推測された. 玉屏風散の構成生薬の1つである黄耆には, 現代科学的にも様々な免疫賦活作用が認められており, *in vitro* ではヒト末梢単核球増殖刺激及びサイトカイン刺激作用,⁶⁾ 培養マウス脾臓細胞からの IgM 抗体産生刺激作用,⁷⁾ *in vivo* でもシクロフォスファミドで免疫力を低下させたマウスの腹腔マクロファージ活性化作用⁸⁾ や老齢マウスにおける抗体産生刺激作用⁹⁾ な

どが知られている。したがって、玉屏風散に含まれる特に黄耆により、このような作用が発現したものと考えられる。

一方、OVA を鼻腔内に投与することにより感作したマウスでは、感作の過程で玉屏風散を経口投与することにより、血清中 OVA 選択的 IgG と IgG₁ の濃度の有意な減少が認められた (Fig. 6)。また、血清中 OVA 特異的 IgG_{2a}, IgA, IgE 濃度及び OVA 非特異的各クラス抗体濃度については、玉屏風散の投与により影響は見られなかった。つまり玉屏風散

は、OVA を鼻腔内投与して感作したときの抗体産生に対して、OVA を腹腔内に投与して感作したときとは相反する作用を示した。

玉屏風散は、抗原をマウスの鼻粘膜上に投与したときにはそれに対する抗体産生を抑制させ、体内に直接投与したときでは逆に亢進させた。このことから、玉屏風散は抗原に対する IgE 産生について影響を及ぼすのではなく、体内に侵入した抗原に対しては、全般的な抗体産生能を刺激すると同時に、その免疫賦活作用により鼻腔内粘膜上に投与された

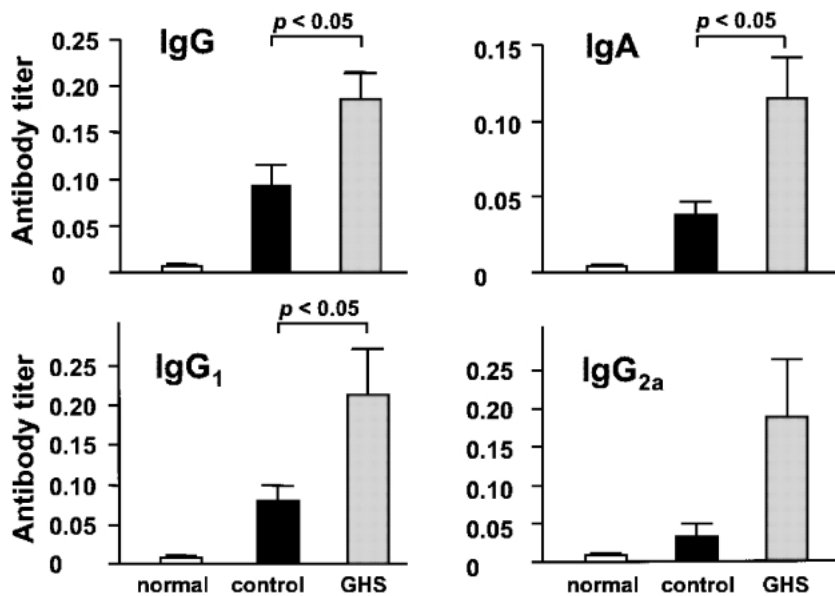


Fig. 5. Effect of GHS on the Titer of OVA-specific Immunoglobulins in the Sera of Mice Sensitized with OVA (*i.p.*)

Schedule of sensitization and challenge of OVA (*i.p.*) and administration of GHS (0.3 g/kg, *p.o.*, daily) was shown in Fig. 4. Data were represented as mean \pm S.E. ($n=7-9$).

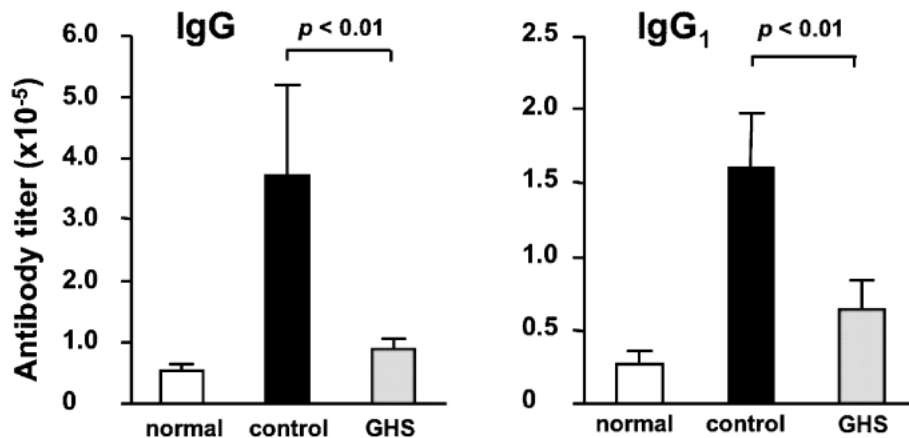


Fig. 6. Effect of GHS on the Titer of OVA-specific IgG and IgG₁ in the Sera of Mice Sensitized with OVA (*i.n.*)

Schedule of sensitization and challenge of OVA (*i.n.*) and administration of GHS (0.3 g/kg, *p.o.*, daily) was shown in Fig. 4. Data were represented as mean \pm S.E. ($n=11-14$).

OVA が体内へと侵入することを防止したと考えられ、鼻腔内に抗原を投与したときには結果的にそれに対する抗体産生が抑制されたと考えられた。このような作用機序は、玉屏風散の中医学的な薬能である益気固表作用、すなわち、脾肺における気の産生を高め、免疫力を賦活すると同時に、体表部に流れている衛気を扶正することにより、病原体や花粉などの外邪が体内に侵入することを防ぐという作用を実験的に示すものである。その詳細な作用機序は現在検討中であるが、玉屏風散により鼻腔粘膜における細胞性免疫が亢進する可能性や、鼻汁分泌を促進して抗原の排泄を促進する可能性などが推測される。

5. まとめ

玉屏風散は新薬では見られない薬理作用を示した。すなわち本研究では、玉屏風散は漢方医学理論における益気固表作用により、抗原（外邪）の体内への侵入を防ぐ免疫力を増強する一方、アレルギー体質を改善してその症状の発現を抑制することを示した。本研究は、玉屏風散の漢方薬物学的特性を実験的に明らかにし、漢方医学理論の妥当性を実験的に確認した点に価値があると考えられる。漢方薬におけるエビデンスを得るためには、新薬のような対症療法的な薬理作用を検討するだけでなく、その特性を明らかにするための新しい評価系を構築することが求められる。

謝辞 本研究は、北海道薬科大学漢方薬物学研究室、鹿野美弘教授のご指導のもとに、伊藤嘉章修士、佐々木信弥学士、藤村ゆう学士のご協力により行われたものです。ここに心からの感謝を申し上げます。

ます。また、玉屏風散エキス原末、スギ花粉原末、トラニラスト原末を御供与頂きました。イスクラ産業、鳥居薬品並びにキッセイ薬品工業に深謝致します。

REFERENCES

- 1) Koganei N., "Wakaru Tsukaeru Kampo Hozai-gaku (Jiho-hen)," Toyo Gakujutsu Shuppansha, Ichikawa, 2003, pp. 311-329.
- 2) Makino T., Ito Y., Sasaki S., Fujimura Y., Kano Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 554-558 (2004).
- 3) Nabe T., Shimizu K., Mizutani N., Saeki Y., Yamamura H., Takenaka H., Kohno S., *Jpn. J. Pharmacol.*, **75**, 243-251 (1997).
- 4) Makino T., Ito Y., Sasaki S., Kano Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 110-113 (2005).
- 5) Inagaki N., Goto S., Nagai H., Koda A., *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **74**, 91-92 (1984).
- 6) Tu W., Yang Y., Wang L., Zhang Y., Shen J., *Chin. J. Immunol.*, **11**, 34-37 (1995).
- 7) Kajimura K., Takagi Y., Mimura M., Ueba N., Sakagami Y., Yokoyama H., Yoneda K., *Nat. Med.*, **51**, 45-49 (1997).
- 8) Jin R., Wan L. L., Mitsuishi T., Kodama K., Kurashige S., *Yakugaku Zasshi*, **114**, 533-538 (1994).
- 9) Kajimura K., Takagi Y., Miyano K., Sawabe Y., Mimura M., Sakagami Y., Yokoyama H., Yoneda K., *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 1178-1182 (1997).