



名古屋市立大学大学院薬学研究科
医療分子機能薬学講座 生薬学分野 准教授

牧野 利明 先生

漢方医療を支える「臨床生薬学」



京都府立医科大学 特任教授
三谷ファミリークリニック 院長

三谷 和男 先生

天然物由来の複合成分からなる漢方薬については、その薬理作用を明らかにし臨床的有用性に結びつけることが難しいとされていた。しかし、薬学の立場から臨床に役立つ生薬学を目指した研究が始まりつつある。今回は、薬学の立場から漢方の「臨床生薬学」の確立に精力的に取り組んでいる名古屋市立大学大学院准教授 牧野利明先生をお迎えし、その意義と研究の成果さらには漢方医学への提言などについて、京都府立医科大学特任教授 三谷和男先生と対談していただいた。

漢方薬学の重要性

三谷 漢方診療では古典や先人の教え、経験などが大きなウエイトを占めており、個々の生薬の薬理学的作用に基づく処方を選択や臨床的有用性の検討などがあまり行われていません。これまで複合成分からなる漢方薬の薬理作用を明らかにし、臨床的有用性や副作用との関係を科学的に証明することは困難とされていました。しかしこのような問題に対し、名古屋市立大学大学院薬学研究科の牧野先生は新し

い取り組みを始めておられます。まず、先生が薬学のなかでも生薬学という領域に興味を持たれた理由からおたずねします。

牧野 私は大学への進路を決める際に、今から思えば全く若気の至りであったのですが、「病気を治すのは薬であって、医師は単にその薬を選択するだけだから、学問としては薬学の方が医学より重要である」と考えており、あえて薬学部に入學しました。ところが、そこでの教育は他学部でも行われているような有機化学や生化学という科目が大半で、薬学部ならではの科目が少なくいささか期待はずれでした。そのような中、薬学部にはかない科目とし

て生薬学というのがあることを知り、他学部出身者との違いを明確にするためにも、そのまま生薬学という学問を大学院での自分の専攻にしました。

三谷 なるほど。そこで生薬や漢方について基礎的なことを学ばれたのですか。

牧野 生薬学の基礎については学べましたが、漢方との接点はありませんでした。漢方については、当時、京都府立医科大学で田代眞一先生や日置智津子先生が「臨床漢方薬理研究会」という会を主催されており、そこに参加することで知りました。

その後、大学院を修了して博士号を得た後、北海道薬科大学漢方薬物学研究室に助手として勤務するようになりました。当時、この研究室は鹿野美弘先生が教授を務めておられ、先生は独自のテキストで学部の学生に年間45コマもの漢方教育を実施されていました。ここで私も漢方について本格的に学ぶことが出来ました。

三谷 鹿野先生は全国各地で漢方の勉強会の講師をされており、私も関西で開催された折、出席させていただいた記憶があります。先生の「寒熱」の考え方は理論的にも理解しやすく、今でも引用させていただくことがあります。牧野先生にとって大変意義深い出会いであった訳ですね。

牧野 そうですね。今でも私は鹿野先生が作られた膨大なオリジナルテキストを自分のiPadに保存して、折にふれ参考にしています。



1983年 鳥取大学医学部 卒業
1984年 大阪大学医学部医学研究科大学院 入学
1986年 和歌山県立医科大学神経病研究部 研究生
1992年 木津川厚生会加賀屋病院 勤務
1998年 同病院 院長
2003年 京都府立医科大学東洋医学講座 准教授
2007年 三谷ファミリークリニック 開設
2009年 京都府立医科大学 特任教授

三谷 その後、名古屋市立大学に移られて、生薬学の立場から漢方を科学的に究明する研究を精力的に始められたのですね。

牧野 漢方薬は生体が本来持つ自然治癒力(生体恒常性維持機能、ホメオスタシス)を補助することにより治療効果を発揮すると言われており、鎮痛作用や抗炎症作用など、西洋薬の薬理試験法が適応できないケースが多くあります。従って、漢方薬の薬理作用を明らかにするためには、漢方ならではの実験系を組むところから始まります。これは、研究成果を出すことがなかなか難しいのですが、何とかアイディアを出して取り組んでいきたいと思っています。

薬学生に対する「漢方薬学」教育

三谷 わが国では9割以上の医師が漢方薬について何らかの使用経験があると言われています。しかしそれに伴い副作用や予期せぬ相互作用など、多くの問題点も生じるようになりました。そのようなことを予知したり軽減したりするには医師のみならず薬剤師の力が不可欠です。薬学生に対する生薬や漢方教育の実状について少しご紹介いただけるでしょうか。

牧野 薬学教育が6年制になったことで、漢方に関する講義を充実させる大学が増えてきています。当大学でも薬剤師の専門性を高めるためにフィールドワークを含め漢方に関する教育の充実を図っています。

その中で、生薬学の立場から漢方薬を取り扱う時に問題となるのは、個々の生薬の薬理作用と漢方処方への配合目的がかみ合わないことがよくあることです。特に日本漢方では「方証相対」という考えで、例えば葛根湯証には葛根湯のように、診断(証)と処方(方)とが対応します。つまり漢方処方を1つの薬物として扱い、その処方に配合されている個々の生薬の働きについてはブラックボックスで、あまり深く考えないという傾向があります。このような考え方は臨床医が処方を決定する場合には、大変都合がよいのですが、生薬というモノから薬物の効果と患者さんの病態を把握していく薬剤師にとっては思考が困難になることがあります。それに対し中医学の理論では、生薬の分類と処方の分類がほぼ一致するため、生薬をある程度グループ分けして漢方薬学教育を行うと理解しやすいという利点があります。中医学も一部、論理の飛躍やこじつけが多いという問題点もありますが、薬学部で漢方薬の教育をする上では日本漢方の考え方よりも理解しやすいと思います。

このようなことから当大学では6年制教育課程の4年次に「漢方薬物治療学」として表1に示すよ

うなシラバスのように、中医学と日本漢方を同時に学べるような漢方教育を行っています。

表1 名古屋市立大学薬学部における「漢方薬物治療学」のシラバス

1	現代医療における漢方薬の役割1
2	現代医療における漢方薬の役割2
3	解表薬と解表剤(麻黄湯類・桂枝湯類)
4	＞と和解剤(柴胡剤・瀉心湯類)
5	清熱薬と清熱剤(芩連剤・白虎湯類)
6	瀉下薬と瀉下剤(承氣湯類)
7	温裏薬と温裏剤(建中湯類・附子剤)
8	理気薬と理気剤
9	活血化瘀薬と活血化瘀剤(駆瘀血剤)
10	祛湿薬と祛湿剤(利水剤)
11	補気薬と補気剤(参耆剤)
12	補血薬と補血剤(四物湯類)
13	補陰薬と補陰剤・滋陰剤(補腎剤)
14	漢方薬の調剤、服薬指導、医薬品情報の実際
15	補完代替医療について

三谷 充実した教育計画ですね。ご紹介いただいたような形で漢方教育をしたり、さらには生薬の立場から漢方薬の意味を考えるというスタンスは、全国的にみても珍しいのではないのでしょうか。

牧野 そうかもしれません。でも本当は日本漢方も中医学もきちんと議論を尽し、お互いのよい面を積極的に取り入れる姿勢を持つことが大切だと思います。

新たな研究アプローチとしての「臨床生薬学」

三谷 牧野先生は薬学教育だけではなく、生薬学をベースにした臨床薬理学に関し先駆的なアプローチをされています。その実際についてご紹介ください。

牧野 もともと生薬学というのは、品質管理学とか鑑定学とでもいうべき内容から発展してきたものでした。つまり確かな生薬を市場に供給することが第一の目的でした。例えば、麻黄なら地上部にエフェドリンがどの程度含有するのかということを科学的に明らかにし、その品質を保証してきました。しかし麻黄がなぜ葛根湯や麻黄湯に含まれているのか、さらには麻黄がその処方の中でどのような働きをしているのかということについては殆ど論じられることはありませんでした。つまり生薬の生産から漢方薬の製造までの段階で生薬学の役割が終わっており、患者さんに処方されてからの先の問題については関心外だったのです。

そのような生薬学の姿勢に疑問を抱くようになったのは、私が大学院生の時に起こった漢方薬によるアリストロキア腎症という薬害の問題でした。これは、日本薬局方に適合しない生薬を原料としていた漢方エキス製剤による健康被害であり、本来の生薬の品質が確保されていれば、起こらなかったはずのものです。この問題からは、その後の私の研究スタンスを決定づけるほどの影響を受けました。といいますのも、この問題に対して、当時の生薬学会も和漢医薬学会も何も具体的な対応が出来ず、臨床医に必要な情報を提供できなかったのです。日本では、生薬は漢方薬の原料として臨床で使用されているのに、それに関する医薬品情報学が機能していないことを痛感した事例です。

三谷 ご指摘の通りですね。薬学の立場からの生薬の副作用や、西洋薬との薬物相互作用のような臨床応用研究は、臨床医にとってはとても重要です。

牧野 実際には、生薬の薬理作用の解明のほうはまだまだ不十分な段階なので、副作用や相互作用の研究が後手に回っていると思います。

三谷 確かに個々の生薬の薬理作用についても、大事ですよ。それを十分に理解しないと、新しい漢方処方を作り出すようなことも不可能です。

牧野 中医学で表現する生薬の薬能は、日本で使用される漢方薬の作用を説明するのにもわかりやすい



1995年 京都大学薬学部 卒業
 2000年 京都大学大学院薬学研究科 修了
 同 年 北海道薬科大学漢方薬物学研究室 助手
 2002年 ミシシッピ大学薬学部天然薬物研究センター 訪問博士研究員
 2004年 北海道薬科大学 薬理学分野 講師
 2005年 名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野 講師
 2007年 同大学院同研究科同分野 准教授

ですが、おそらく大塚敬節先生のような大家は、日本漢方で生薬の薬能の表現方法が弱くても、個々の生薬の作用を十分に理解されていたので、七物降下湯のような新しい処方を考え出すことが出来たのだと思います。しかし、現在では生薬と処方をつなぐ考え方はあまり聞かないですね。

三谷 では実際の研究はどのような方針のもとで行っておられるのでしょうか。

牧野 研究にあたっては、大きく2つのポリシーを掲げています。1つは「漢方の理論を反映させる薬理実験」を心がけることです。もう1つは「臨床の現場で役立つ生薬学」を目指すということです。とくに後者についてはこれまで生薬学の立場からは殆ど行われていないことでしたが、薬学部6年制教育がはじまり、臨床系の薬学分野が重視されるようになってきていることから、これからは生薬学の知見を踏まえた臨床系の薬学である「臨床生薬学」として発展させていきたいと考えています。

三谷 「臨床生薬学」というのはあまり聞きなれないのですが、これまでに使われていたのでしょうか。

牧野 わが国では、1966年に長崎大学薬学部で「臨床生薬学」という科目が開講され、手作りの冊子での教科書が作られています。これは当時としては先駆的な試みであったと思いますが、講師の先生の引退により1981年に終わっております。

一方、海外では2007年の第48回アメリカ生薬学会で“Clinical Pharmacognosy”というタイトルのワークショップが企画されており、それは日本語に直訳すれば「臨床生薬学」です。また、中国では『臨床中薬学』という教科書が何冊か販売されています。日本で上梓された書籍は、私と入江祥史先生とで2009年に出版した本が最初になると思います。

三谷 なるほど、よくわかりました。

甘草の副作用～偽アルドステロン症 発症予防に向けた「臨床生薬学」

三谷 広範な研究を通じ、学会活動や論文投稿も精力的に行っておられますが、臨床の現場に役立つ「臨床生薬学」研究の一端をご紹介します。

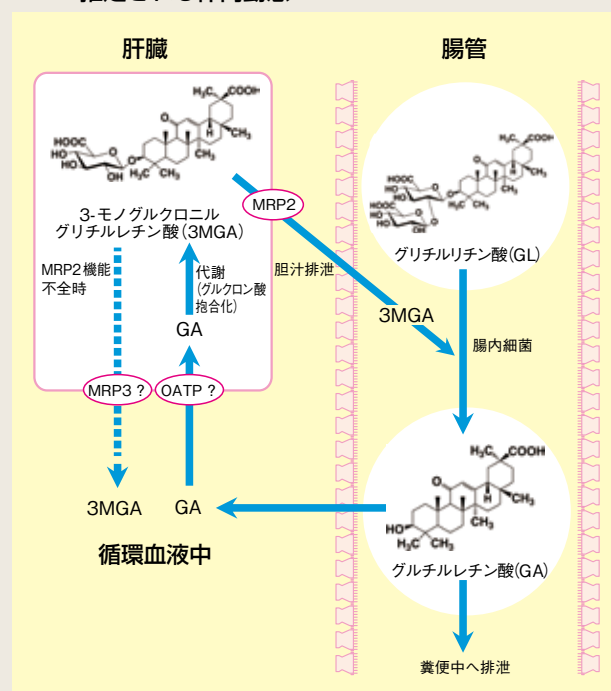
牧野 例えば多くの漢方薬に含まれている甘草の副作用、偽アルドステロン症は、胃腸障害に次いで最も発症頻度の多い漢方薬の副作用です。この問題について、生薬学の立場で基礎研究を行い、得られた知見を基に、広く臨床へフィードバックしようとしています。

甘草による偽アルドステロン症の原因となる成分は、一般的には甘草に含まれるグリチルリチン酸(GL)の腸内細菌による代謝物で、血液中に多く存在するグリチルレチン酸(GA)と考えられています。GLは、GAにグルクロン酸が2分子結合した化学構造を有しています(図1)。ところで、1995年に富山医科薬科大学の加藤弘巳先生は、グリチルレチン酸にグルクロン酸が1分子残っている3-モノグルクロニルグリチルレチン酸(3MGA)を偽アルドステロン症発症患者の血液中のみから検出し、同じように甘草を使っても偽アルドステロン症を発症しなかった患者の血液中からは検出できなかったと報告されています。このことから、3MGAのほうが副作用発症の原因であることも示唆されてきました。

私たちのグループでは、血液中の3MGA濃度はある種の肝疾患で上昇すること(図1)、GAは血液中の濃度が高いのにもかかわらず尿中へはほとんど排泄されないが3MGAは尿中に排泄されること、偽アルドステロン症の原因となる2型11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素(11β-HSD2)は尿細管細胞の内側に存在することから、副作用の発症には細胞膜上に発現して物質を細胞内外へ輸送するタンパク質であるトランスポーターが関与していることを明らかにし、3MGAが真の原因物質である可能性の高いことを報告しています(図2)。

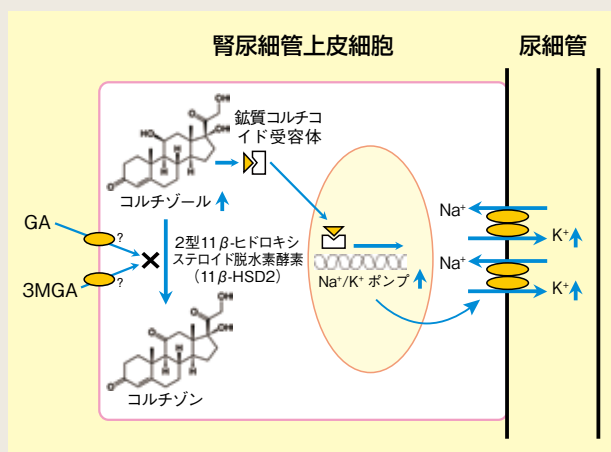
現在では、血漿あるいは尿中の3MGAの濃度をモニターすることで、偽アルドステロン症の発症が予防できる可能性を考え、臨床医と共同研究を始め

図1 グリチルリチン酸(GL)およびその代謝物の構造式と推定される体内動態



MRP(多剤耐性関連タンパク質, multidrug resistance-associated protein), OATP(有機アニオン輸送ペプチド, organic anion-transporting polypeptide). (牧野利明 ファルマシア 47(5) 403, 2011. から一部改変)

図2 偽アルドステロン症の発症メカニズム



(牧野利明 ファルマシア 47(5) 403, 2011. から転載)

る段階に至っています。

三谷 これまで漠然としか明らかにされていなかった生薬による副作用を薬理学の手法で明らかにされ、さらにその事実を臨床との共同研究にまで持っていかれていることに敬服します。

漢方薬には有効性だけではなく副作用などについても、まだまだあやふやなことが多くあります。例えば、今、お話のありました甘草についても、中国では20グラム前後の大量投与が行われているが特に副作用が問題にもなっていないようですが、日本では6グラム程度の投与でも副作用が大きく取り上げられています。このような問題についても、GLの代謝物の血中濃度を測定することで明らかになる可能性があります。それ以外にも例えば、黄芩の自生品と栽培品に関する品質の違いの有無など、臨床医にとって解明が望まれる課題が多くあります。これらの課題に対しても「臨床生薬学」への期待は大きいものがあると思います。

「薬能」から「薬理」に

三谷 漢方の専門医と呼ばれる医師の中では、いわゆる「古典」と言われるものを金科玉条のように考える向きが少なくありません。牧野先生はこのような「古典」についてはどのように考えておられますか。

牧野 『傷寒論』にしろ、個々の生薬の薬能が記載されている『神農本草経』や『本草綱目』にせよ、そのままの記載を絶対視することは避けています。現代科学の薬理学ですら、科学の発展とともに誤りが見つかって内容が正されていくのですから、古典に書かれていることが現代においても全く正しいとは断定できず、時代とともに発展させていくべきです。

三谷 ということは「古典」でよく用いられている

「薬能」と言うような概念ではなく、あくまで「薬理」ということですか。

牧野 「薬能」は漢方薬の構成生薬を解釈するためには有用なので、それを学ぶことは必要だと思います。ただ、「薬能」の概念は漠然としすぎているので、将来的にはサイエンスである「薬理」に翻訳することが求められます(表2)。しかし、実験薬理ではできることが限られていますので、現時点では臨床薬理の立場で、漢方薬の作用を何らかの指標をもとに定量的に把握し、多くの症例を積み重ねてメタアナリシスなどの統計学的手法に耐える手法を用いて普遍性の高いものにしていくことが重要ではないでしょうか。そのような中で、臨床薬理的な裏付けがとれた作用については、実験薬理学により作用機序や活性成分を明らかにして、臨床へフィードバックすることが出来ますし、インパクトファクターの高いジャーナルにも投稿が可能になって、世界に向けて漢方薬に関する情報を発信することが出来るようになると思います。

表2 薬能と薬理の違い

薬能	漢方医学でクスリの作用を示す言葉で、実験で再現することが困難。	解表、利水、平肝、補腎など
薬理	西洋医学でクスリの作用を示す言葉で、実験的に再現が可能。	鎮痛作用、解熱作用、利尿作用など
漢方薬物学の究極的な目的は、「薬能」の「薬理」への翻訳		

三谷 永年、漢方診療を行ってきた医師にとって、いくつか苦言を呈されたという感じを抱かれるかもしれませんが、これからの漢方が普遍的な医学として評価されるためには必要な提言であったと思います。それ以上に、漢方薬という複合体が持つ問題点を生薬学と言う立場から解明されようとしている先生の研究は、漢方医にとっても大変心強いものでした。

牧野 まだまだ課題は多いのですが、漢方の世界でよく用いられている五臓や気・血・津液などという考え方もあくまで架空の理論で定量化が困難です。しかし、生薬という物質はたとえ複合体であってもその成分は科学的に解明可能です。したがって漢方を科学的に解明するための1つのツールとして生薬を利用できれば、東洋医学の世界観を生薬で表現することも可能ではないかという想いから、「臨床生薬学」を私の大切な研究テーマとして続けていきたいと考えています。

三谷 今後とも漢方の「臨床生薬学」を益々発展させていただき、漢方の診療に役立つ情報を大いに発信していただくことを期待します。本日はありがとうございました。