

六君子湯 1

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 准教授 牧野 利明

はじめに

六君子湯は、脾胃気虚の痰湿、すなわち、疲れやすい、食欲がない、胃がもたれるなどの胃腸の不具合に、悪心、嘔吐、上腹部のつかえ、胸苦しさ、咳嗽などを伴う症状に使用される処方である。この胃もたれや上腹部のつかえをとるところから、現在では胃食道逆流症 (GERD) や機能性ディスペプシア (FD) などの疾患に多用されている。

六君子湯の「方剤薬理シリーズ」¹⁾は、1996年であることから、本稿ではそれ以降に出版された薬理試験に関する論文を紹介する。

正常動物モデル

大橋ら²⁾は、正常ラットでの小腸運動に対する六君子湯の作用を検討している。イソフルラン麻酔下の絶食ラットに医療用六君子湯エキス原末 (RKT) 0.7g/kg (ヒト1日量の約9倍) と色素を胃内に注入し、15分後に胃幽門部から回腸末端までの全小腸を摘出し、色素の移送距離を測定したところ、RKTにより距離は有意に短縮していた。絶食ラットにRKT 0.7g/kgを胃内注入すると、30分後の門脈血清中NO代謝物濃度とガストリン濃度は投与前に比べて有意な増加が認められた。ラットの消化管に歪圧力計を縫着する手術を行い、7~28日後にイソフルラン麻酔下でRKT 0.5g/kg (ヒト1日量の約6倍) を胃内注入し、麻酔覚醒後に小腸運動能 (強収縮波群: MMC) を測定したところ、十二指腸、空腸におけるMMC発現は、一定時間有意に抑制された。このことから、六君子湯は空腹時の小腸運動を抑制し、その機序としてNOを介した平滑筋弛緩作用が関与することが示唆された。

Matsumuraら³⁾は、正常マウスでの六君子湯の作用を報告している。正常マウスにRKT 0.7%を含む飲水 (ヒト1日量の約15倍) を投与し2週間飼育した。1日の休業期間後に採血し、胃組織を摘出した。胃などから分泌され視床下部に作用して食欲を促進するホルモンであるグレリンの活性型、アシルグレリンの血漿中濃度は、RKTの投与量に依存して有意に上昇し、また胃組織におけるグレリンmRNAの発現量も有意に増加していた。このことから、六君子湯の作用に胃組織におけるグレリン産生亢進が関与することが推測された。

Furukawaら⁴⁾は、正常ビーグル犬に胃瘻手術を施し、胃前庭部にフォーストランスデューサーと、近位胃部にバロスタットバッグ (プラスチックバッグ) を設置し、空気を注入して最小膨張圧を測定することにより六君子湯の作用を評価し

た。摂食後、RKT 2.0g (ヒト1日量の約5倍) を20mLの温水に懸濁して胃内に注入すると、2~5分後に近位胃容積が有意に増加し、十二指腸の収縮力が増加した。このことから、六君子湯は胃内容物の胃から十二指腸への移送を促進させる作用があることが示唆された。

老齢動物モデル

唐ら⁵⁾は老齢マウスに対する六君子湯の作用を検討している。36週齢のマウスにRKT 0.8g/kg/日 (ヒト1日量の約10倍) を経口投与しながら飼育し、4週間後にマウスの空腸を摘出して粘膜組織を観察したところ、対照群で見られた絨毛の配列の不整が、RKT投与により有意に改善されていた。50または70週齢のマウスにRKTを1.2g/kg/日 (ヒト1日量の約15倍) で、4週間続けて経口投与したところ、対照群では平滑な小腸粘膜表面と微絨毛の不均一な太さや配列が認められ、本数も減少していたが、RKT投与により微絨毛の太さと本数の改善が認められた。

Takedaら⁶⁾は、老齢マウスで見られる食欲不振に対する六君子湯の作用を検討している。6週齢マウスと比較して75週齢マウスでは24時間食餌摂取量の有意な減少が見られたが、老齢マウスにRKT 1.0g/kg (ヒト1日量の約13倍) を経口投与した24時間後には食餌摂取量が増加し、6週齢マウスと同等となった。

以上のことから、六君子湯には加齢に伴う食欲不振に対しても改善作用を示す可能性が推測された。

胃潰瘍モデル

Gosoら⁷⁾は、エタノールによって誘発したラットでの胃潰瘍に対する六君子湯の効果を報告している。ラットにRKT 1.0g/kg (ヒト1日量の約13倍) を経口投与し、30分後に70%エタノールを5.0mL/kg経口投与した。その1時間後に胃を摘出し、潰瘍係数を評価したところ、有意な粘膜障害スコアや粘膜におけるムチン量の回復が認められた。六君子湯を構成する8生薬のエキス各0.5g/kgを投与したときでは、茯苓、半夏、甘草、生姜、蒼朮の各エキスで有意な改善が認められた。

村上⁸⁾は、インドメタシンによって誘発したラット



での胃潰瘍に対する六君子湯の効果を報告している。ラットにRKT 0.25g/kg(ヒト1日量の約3倍)を経口投与し、その30分後にインドメタシンを経口投与、そのさらに3時間後に胃を摘出して、胃粘膜病変を評価したところ、RKT投与により有意な潰瘍形成の抑制が認められた。胃粘膜の組織学的検討では、インドメタシン投与により胃底腺下部への白血球の浸潤が顕著に認められたが、RKT投与により有意な抑制が認められた。胃をホモジネートし、ミエロペルオキシダーゼ活性を測定したところ、インドメタシン投与により増加した活性が、RKT投与により有意に改善していた。

Arakawaら⁹⁾もエタノールによって誘発したラットでの胃潰瘍に対する六君子湯の効果を報告している。ラットにRKTを経口投与した1時間後に2.0mLのエタノールを経口投与し、

その5分後に胃を摘出して粘膜障害を評価したところ、RKT 0.5g/kg(ヒト1日量の約6倍)で有意な粘膜保護作用が認められた。この作用は、NO合成酵素(NOS)阻害剤の前投与により減弱した。

以上のことから、六君子湯はエタノールやインドメタシンによる胃粘膜障害に対する保護作用を示し、その機序として抗炎症作用と胃におけるNO産生亢進による胃平滑筋の弛緩作用が関与することが推測された。



表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

		著者	使用動物	投与量 (有意差のあった 最少用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
正常動物モデル	大橋ら ²⁾		Wistar系ラット(♂) (8週齢, n = 3×3群)	RKT 0.7g/kg 単回胃内注入	門脈血清中NOx濃度増加とMMC発現抑制 →NOを介した平滑筋弛緩作用により空腹時の小腸運動を抑制
	Matsumuraら ³⁾		C57BL6/Jマウス(♂) (8~10週齢, n = 4×4群)	RKT 0.7% 飲水投与(2週間)	血漿中アシルグレリン濃度上昇 胃組織におけるグレリンmRNA発現量の増加 →胃組織におけるグレリンの産生亢進
	Furukawaら ⁴⁾		正常ビーグル犬 (1~1.5歳, n = 7~14)	RKT 2.0g 単回胃内注入	近位胃容積の増加と十二指腸の運動能亢進 →胃内容物の十二指腸への移送促進
老齢動物モデル	唐ら ⁵⁾		ICR系マウス(♀) (36週齢, n = 8~10×9群)	RKT 0.8g/kg/日 連続経口投与(4週間)	小腸絨毛の配列の不整を改善
			ICR系マウス(♀) (50, 70週齢, n = 6×6群)	RKT 1.2g/kg/日 連続経口投与(4週間)	小腸微絨毛の太さと本数の改善
	Takedaら ⁶⁾		C57BL6/Jマウス(♂) (75週齢, n = 4×4群)	RKT 1.0g/kg 単回経口投与	食餌摂取量の減少を改善
胃潰瘍モデル	エタノール誘発	Gosoら ⁷⁾	Wistar系ラット(♂) (7週齢, n = 7~24)	RKT 1.0g/kg 構成生薬エキス 各 0.5g/kg 単回経口投与	胃粘膜障害を改善 胃粘膜におけるムチン量を改善
	インドメタシン誘発	村上 ⁸⁾	Wistar系ラット(♂) (220~250g, n = 6×5~6群)	RKT 0.25g/kg 単回経口投与	潰瘍形成の抑制 胃底腺下部への白血球の浸潤を抑制
	エタノール誘発	Arakawaら ⁹⁾	Wistar系ラット(♂) (220g, n = 10×3~4群)	RKT 0.5g/kg 単回経口投与	胃粘膜障害改善

【参考文献】

- 1) 丁宗鑑: 方剤薬理シリーズ 六君子湯, 漢方医学, 20(9): 295-301, 1996
- 2) 大橋祐介 ほか: 上部消化管運動に対する六君子湯の効果, 日小外会誌, 45(1): 27-33, 2009
- 3) Matsumura T, et al.: The traditional Japanese medicine Rikkunshito increases the plasma level of ghrelin in humans and mice, J Gastroenterol, 45(3): 300-307, 2010
- 4) Furukawa N, et al.: Intragastric infusion of rikkunshito(kampo) induces proximal stomach relaxation in conscious dogs, Auton Neurosci, 179(1-2): 14-22, 2013
- 5) 唐方 ほか: 加齢に伴うマウスの小腸粘膜の変化に対する漢方薬の作用: 六君子湯, 補中益気湯, 人參養榮湯, 半夏瀉心湯エキス剤の作用, 日東医誌, 48(1): 7-15, 1997
- 6) Takeda H, et al.: Rikkunshito ameliorates the aging-associated decrease in ghrelin receptor reactivity via phosphodiesterase III inhibition, Endocrinology, 151(1): 244-252, 2010
- 7) Goso Y, et al.: Effects of traditional herbal medicine on gastric mucin against ethanol-induced gastric injury in rats, Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol, 113(1): 17-21, 1996
- 8) 村上和憲: インドメタシン潰瘍形成における活性化白血球の関与と漢方薬による制御, 日東医誌, 48(1): 1-6, 1997
- 9) Arakawa T, et al.: Gastroprotection by Liu-Jun-Zi-Tang(TJ-43): possible mediation of nitric oxide but not prostaglandins or sulfhydryls, Drugs Exp Clin Res, 25(5): 207-210, 1999