

抑肝散加陳皮半夏の痒みに対する基礎的検討

中村 元一¹⁾、村山 千明²⁾、範本 文哲²⁾

1) 中村皮膚科クリニック(新潟県) 2) クラシエ製薬(株)漢方研究所

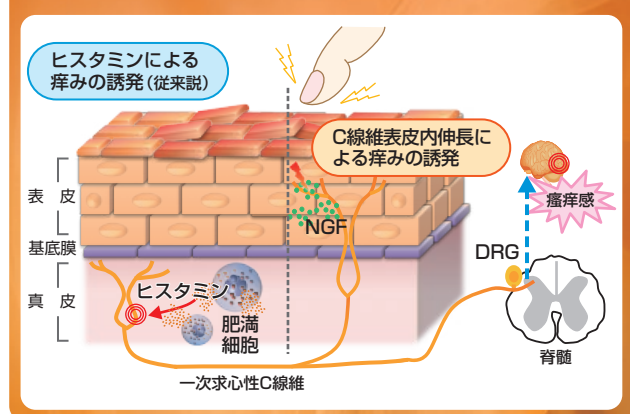
はじめに

アトピー性皮膚炎をはじめとする多くの皮膚疾患において痒みは非常に重要な愁訴であり搔破が皮膚病変を悪化させる。皮膚疾患の治療において痒みを止めることは臨床上重要である。痒みは、表皮・真皮境界部に分布する一次求心性ニューロンであるC線維の自由神経終末が、肥満細胞から放出されるヒスタミンをはじめとするメディエーターによって刺激されることにより脊髄→脊髄視床路→視床を経由して大脳皮質に伝達されて認識される。(図1) (一次求心性ニューロンの細胞体は脊髄の後根神経節(DRG)に存在する。)

皮膚科領域の痒みにおいては抗ヒスタミン薬が使用されるが、本剤が奏効しにくい難治性の痒みも存在し、睡眠障害などを引き起し、臨床に苦慮することが多い。神経症や不眠症に対し効能・効果を有する抑肝散加陳皮半夏(YKH)が、アトピー性皮膚炎患者の痒みおよび精神症状の改善に有効であることが報告されている^{1, 2)}。我々も、ステロイド外用薬や抗アレルギー薬などの西洋薬では改善が認められない患者の痒みに対し、YKHを使用することで良好な治療効果を得たことを報告している³⁾。

健常人では、C線維は表皮・真皮境界部に神経終末ネットワークを形成して分布している。しかし、アトピー性皮膚炎、乾皮症、尋常性乾癬などの患者では、多数のC線維が表皮の角層直下まで侵入していることが示されており、神経成長因子(NGF)が関与していることが報告されている⁴⁾。

図1 痒みのメカニズム



そこで今回我々は、YKHのDRGニューロンの突起伸長に対する抑制活性(NGF誘発培養ラット) (*in vitro*) および皮膚痒痒動物モデルを用いた抑制作用(*in vivo*)を検討した。

実験方法と結果

SD系5~8週齢のラットから採取したDRGニューロンを播種し、培養24時間後に10ng/mLのNGFを含む各種濃度に調製した処方・生薬エキスまたは生薬成分を添加処理し、48時間培養した。

(培養終了後にC線維のニューロンマーカーであるperipherinを用いて蛍光免疫染色を行った。)

蛍光顕微鏡下で染色画像を取得し、画像解析ソフト(Neuron J)を用いてDRGニューロン突起の長さを測定した。

(同様の培養条件下で細胞生存率をMTT法により測定した。) 培養DRGニューロンにNGFを添加処理することによってDRGニューロンの突起伸長が顕著に増加した(図2-①)。YKHエキス(1.0, 10, 100 μ g/mL)は濃度依存的にNGF誘発培養ラットDRGニューロンの突起伸長に対し抑制を示した(図2-②)。

(いずれの濃度においても細胞生存率への影響は認められなかった(図2-③)。)

(NGF無添加での培養ラットDRGニューロン突起伸長に対するYKHエキスの抑制作用は統計的に認められなかった⁵⁾。)

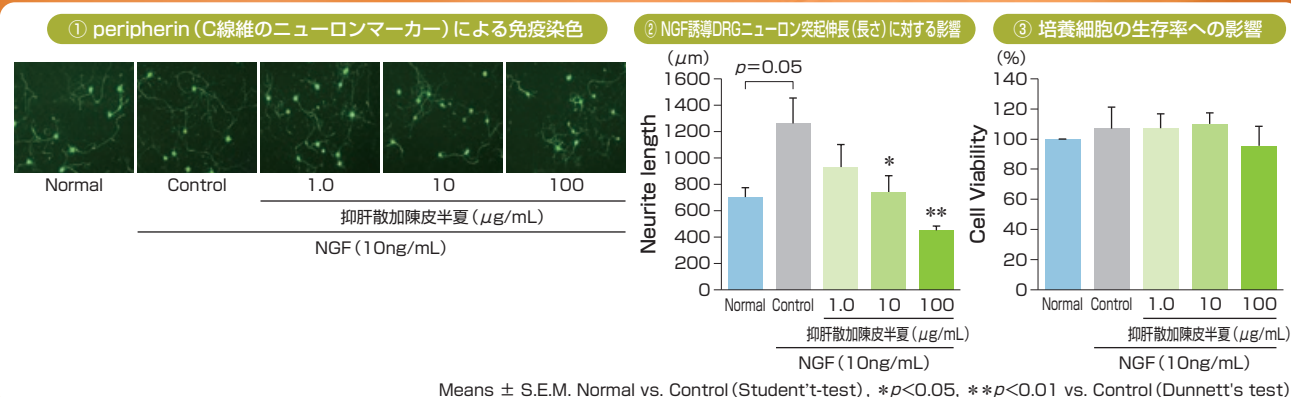
次に、YKHの構成生薬(当帰、川芎、茯苓、柴胡、釣藤鈎、白朮、甘草、陳皮、半夏)の抑制活性を検討した。柴胡および釣藤鈎が最も強い抑制活性を示した。それぞれの生薬に含まれる主成分(saikosaponin a, dおよびhirsutine、rhynchophylline)にも抑制活性が認められた。

(いずれの培養においてもこれらの生薬または主成分による細胞生存率への影響は認められなかった。)

考察とまとめ

YKHエキスは、NGF無添加の培養ラットDRGニューロンの突起伸長に抑制活性を示さなかったが、NGFにより誘発した神経突起伸長に対して濃度依存的に抑制活性を

図2 NGF誘導によるDRGニューロン突起伸長に対する抑肝散加陳皮半夏の抑制活性

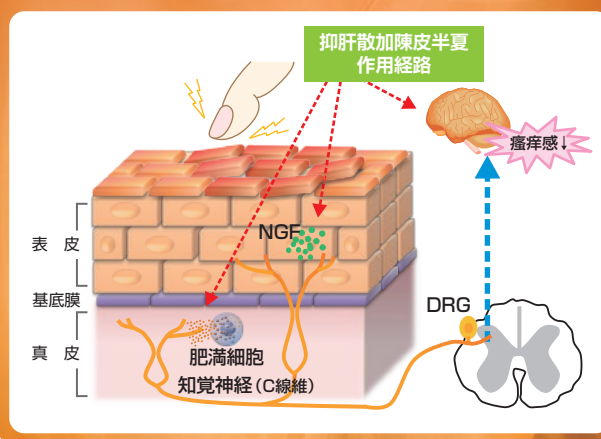


示した。現在のところ、YKHは実験動物の搔破行動を抑制するとともに表皮内への神経侵入数も減少させるとの結果が得られている(投稿準備中)。YKHはC線維の表皮内への伸長を抑制することによって抗瘙痒作用を示すことが示唆された。

構成生薬の中で強い抑制活性が認められた柴胡および釣藤鈎の主成分(saikosaponin a, dおよびhirsutine、rhynchophylline)を用いて検討を行った。抑制活性はそれぞれの主成分に由来することが明らかとなった。YKHのDRGニューロン突起伸長抑制活性は、主に柴胡および釣藤鈎に由来するものであることが示唆された。最近の研究において、saikosaponin aおよび釣藤鈎は、それぞれのpicryl chloride誘発接触皮膚炎モデルおよび2, 4-dinitrofluorobenzene誘導性アトピー性皮膚炎様モデルにおける抗炎症作用が報告されている^{6, 7)}。

これらの生薬または化合物がNGFによって誘発された神経突起伸長を抑制するのは今後検討すべき課題である。NGFは細胞膜上にあるTrkA受容体に結合し、細胞内シグナル伝達経路のリン酸化を経て神経細胞の分化誘導、生存維持、さらにシナプスの形成に働いている。実際にわれわれも、TrkAのリン酸化阻害剤であるK252a(土壤菌Nocardia sp.から単離されたアルカロイド)によるNGF誘発ラットDRGニューロンの突起伸長に対する抑制活性を確認している。このことから、上述した抑制活性のある生薬または化合物は神経細胞内シグナル伝達経路の

図3 末梢および中枢神経系の両方に働く複数の薬理学的作用による抑肝散加陳皮半夏の抗瘙痒に関する推定作用機序



リン酸化を阻害する可能性が考えられる。

近年、痒みの認識機構および搔破行動の誘発には皮膚局部の感覚に加え、認知および感情的側面が影響する可能性が注目されている。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)のような抗不安薬、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬および三環系抗うつ薬には有効な鎮痒作用があると報告されている⁸⁾。YKHはSSRIのフルオキセチンと同様の抗不安作用を示している⁹⁾。YKHの止痒作用は、末梢および中枢神経系の両方に働くことが示唆される(図3)。難治な瘙痒性皮膚疾患に対してYKHは有効な薬剤の一つであると考えられる。

【参考文献】

- 1) 黄 昌弘 ほか: アトピー性皮膚炎患者の痒みおよび精神症状の改善に着目した抑肝散加陳皮半夏の効果, 皮膚の科学, 8(2): 244-248, 2009.
- 2) 弓立達夫: アトピー性皮膚炎患者における抑肝散加陳皮半夏の効果 - イライラ感や不眠など精神神経症状の改善に着目して -, 皮膚の科学, 9増刊(15): 48-53, 2010
- 3) 中村元一: 難治性の皮膚瘙痒症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果 - 睡眠障害と瘙痒の関連性に着目して -, 医学と薬学, 69(1): 131-135, 2013
- 4) Tominaga M, et al.: Sensitization of Itch Signaling: Itch Sensitization-Nerve Growth Factor, Semaphorins., In: Carstens E, Akiyama T, editors. Itch: Mechanisms and Treatment. Chapter 17, Boca Raton (FL): CRC Press, 2014
- 5) Murayama C, et al.: Inhibitory Activity of Yokukansankachimpihange Against Nerve Growth Factor-Induced Neurite Growth in Cultured Rat Dorsal Root Ganglion Neurons, Molecules, 20(8): 14959-14969, 2015
- 6) Zhang L, et al.: Role of four major components in the effect of Si-Ni-San, a traditional Chinese prescription, against contact sensitivity in mice. J Pharm Pharmacol, 58: 1257-1264, 2006
- 7) Kim DY, et al.: Oral administration of Uncariae rhynchophylla inhibits the development of DNFB-induced atopic dermatitis-like skin lesions via IFN-gamma down-regulation in Nc/Nga mice, J Ethnopharmacol 122(3): 567-572, 2009
- 8) Tey H.L., et al.: Psychosomatic factors in pruritus. Clin Dermatol, 31(1): 31-40, 2013
- 9) Ito A, et al.: Antianxiety-like effects of chimpi (dried citrus peels) in the elevated open-platform test. Molecules 18(8): 10014-10023, 2013