

紫外線誘発性皮膚炎症に対する柴苓湯の有用性

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 尾山 真菜実、村田 健太、藤田 日奈



はじめに

紫外線への適度な曝露はビタミンDの合成を促進し、骨形成などにおいて重要な役割を果たしている。しかし、過剰な紫外線、特にUVBの曝露は直接あるいは間接的にDNAにダメージを与え、紅斑や表皮の肥厚、真皮層の浮腫形成といった急性反応を引き起こす。ダメージを受けたDNAは速やかに修復され、炎症反応も収束に向かうが、度重なる紫外線曝露による皮膚内ダメージの蓄積は光老化、さらには皮膚ガンリスクを高める。また、日本における紫外線量は、気象庁による1990年代はじめの観測開始以降、増加傾向を示しており、消費者の紫外線対策に対する意識の高まりはさらに続くものと考えられる。

現在、紫外線対策としては、外用剤のサンスクリーン剤が主流となっている。しかし、サンスクリーン剤は、SPFの性能評価試験に用いられる用量(2mg/cm²)よりも実際には少量で使用されたり、塗り直しの頻度が不十分であるといった事例が多く、十分な保護効果が得られない場合がある。また、サンスクリーン剤の過剰な塗布は、添加物による皮膚障害やビタミンDの合成量の低下といった弊害を招く。こういったサンスクリーン剤の欠点を受け、近年、飲む日焼け止めというコンセプトのサプリメントが海外を中心に注目を集めている。日本においても、添加物による皮膚への負担の軽減や、全身的な紫外線対策が可能であるということ、さらに肌の露出が増える夏においても汗で

流されないなどのメリットから、今後内服による紫外線対策への関心の高まりが予想される。

柴苓湯は水瀉性下痢、急性胃腸炎、暑気あたり、むくみの治療に使用される漢方薬である。小柴胡湯と五苓散の処方合わせた12の生薬から成り、小柴胡湯の抗炎症作用と五苓散の水分代謝改善作用の特徴を併せ持つとされる。また、柴苓湯は臨床試験において、放射線治療に伴い誘発されるリンパ浮腫や炎症の改善に有効であることが報告されている¹⁾。

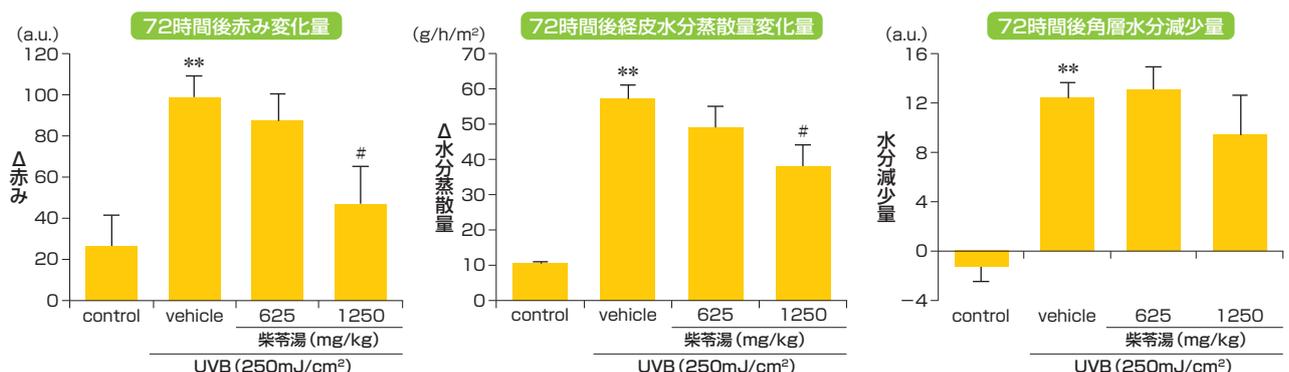
本稿では、モデルマウスを用い、UVB照射により誘発される紅斑や浮腫に対して柴苓湯が改善効果を有するかを検証した。

試験方法と結果

予備検討としてヘアレスマウスへのUVB照射試験を行ったところ、UVB照射72時間後に皮膚の赤みと経皮水分蒸散量の増加、および角層水分量の減少が認められた。このことから、モデルマウスにおいてUVB照射72時間後に皮膚バリア機能が大きく破綻していると考え、UVB照射72時間後の皮膚を用いて、柴苓湯による炎症抑制効果を検証することとした。

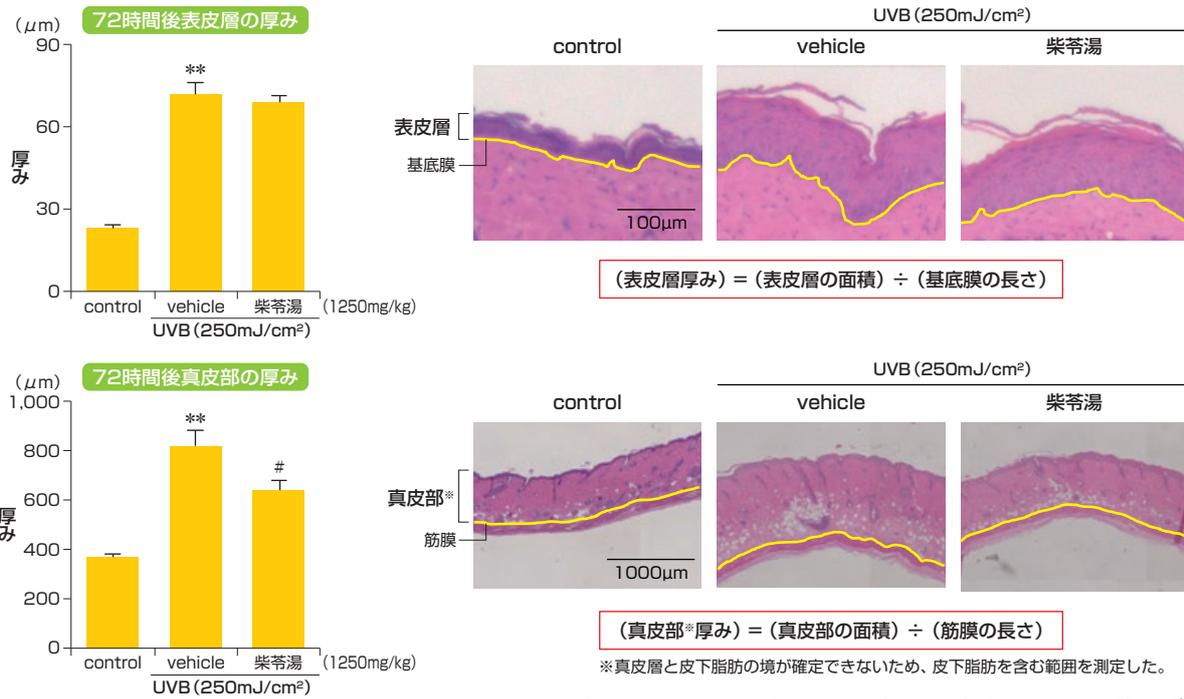
【方法】 1週間飼育環境に馴化した5週齢のヘアレスマウスをcontrol群、vehicle群、柴苓湯投与群(以下、柴苓湯群)に分け、柴苓湯群にクラシエ柴苓湯エキス細粒(EK-

図1 皮膚の赤み・経皮水分蒸散量・角層水分量に対する柴苓湯の効果



Value are mean ± S.E.M, n=4~5, ** : p<0.01 vs. control, # : p<0.05 vs. vehicle, Student's t-test.

図2 表皮層・真皮部の肥厚に対する柴苓湯の効果



Value are mean ± S.E.M, n=4~5, ** : p<0.01 vs. control, # : p<0.05 vs. vehicle, Student's t-test.

114)をヒト1日分相当量または半量(1250、625mg/kg)を週5回で3週間経口投与した。最終投与1時間後、後背部にUVB(250mJ/cm²)を照射し、UVB照射前と照射72時間後の皮膚の赤み、経皮水分蒸散量および角層水分量を測定した。皮膚所見の測定には、Multi Display Devices MDD4(Courage+Khazaka社製)を用いた。また、UVB照射72時間後の皮膚組織を回収し、ヘマトキシリン-エオジン染色またはマッソントリクローム染色を行い、それぞれ皮膚の厚みおよびコラーゲン量を測定した。皮膚の厚みは、表皮層およびその下部に位置する真皮層と皮下脂肪を合わせた部分(以下、真皮部)のそれぞれについて算出した(図2)。

【結果】

1. 皮膚所見

UVB照射による72時間後の皮膚の赤み、経皮水分蒸散量、角層水分量の変化を図1に示す。UVB照射によりvehicle群で赤みと経皮水分蒸散量の増加、角層水分量の減少が認められ、UVBの照射により皮膚炎症および皮膚バリア機能の低下が惹起された。ヒト1日分相当量を投与した柴苓湯群では、角層水分量の減少には影響が認められなかったものの、赤みと経皮水分蒸散量について有意な増加抑制が認められた。

2. 皮膚組織化学的分析

UVB照射72時間後に採取した皮膚組織について、表皮層および真皮部の厚みを測定した結果を図2に、また、

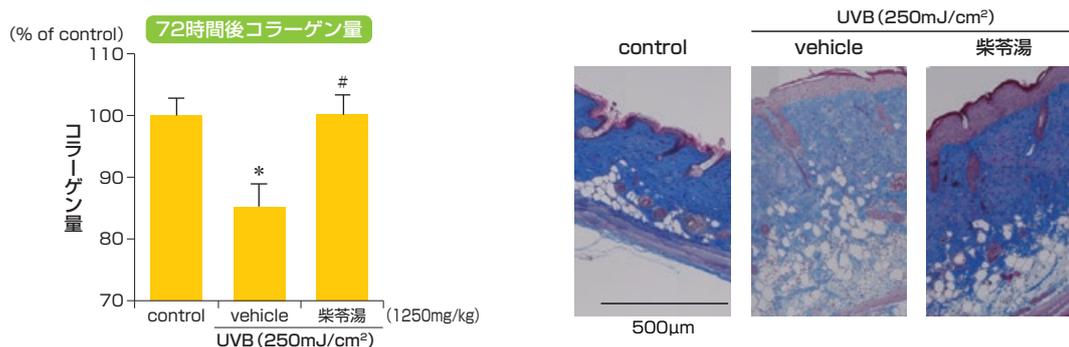
コラーゲン量の測定結果を図3(次頁参照)に示す。UVB照射により表皮層と真皮部の両方において厚みの増加が認められた。柴苓湯群において、表皮層の肥厚には影響が認められなかったが、真皮部においては厚みの増加抑制が認められ、浮腫の改善が示唆された。また、コラーゲン量に関しても、UVB照射によりコラーゲン量の減少が認められたが、柴苓湯投与によりこの減少が有意に抑制された。

考察とまとめ

柴苓湯は柴胡、沢瀉、半夏など12種類の生薬から構成され、過去の報告において、ヒト表皮ケラチノサイトを用いた細胞試験で、紫外線による障害を抑制することが報告されている²⁾。本試験においても、柴苓湯は紫外線照射による紅斑および経皮水分蒸散量の増加と、真皮部における肥厚、コラーゲンの減少を有意に抑制した。

過剰な紫外線の曝露は、細胞に直接的あるいは活性酸素を介したダメージを与えることで、炎症反応を惹起する。皮膚における炎症時には、炎症性メディエーターである一酸化窒素(NO)やプロスタグランジンE₂(PGE₂)を介した血管弛緩作用により血管が拡張し、紅斑の症状が現れる。柴苓湯は炎症経路の上流において中心的な役割を果たしているNF-κBの活性を阻害し、NOやPGE₂の生成を抑制することが報告されていることから³⁻⁵⁾、本試験で認められた紅斑の抑制は、柴苓湯によるNF-κBの活性阻害に起

図3 コラーゲン量の減少に対する柴苓湯の効果



Value are mean ± S.E.M, n=4~5, *: p<0.05 vs. control, #: p<0.05 vs. vehicle, Student's t-test.

因する可能性が示唆された。さらに、血管拡張に伴う血管透過性の亢進による血漿成分の漏出は、浮腫の形成にも寄与することから、本試験で認められた真皮部の肥厚抑制においても、柴苓湯による炎症反応の抑制が一因と考えられる。

浮腫形成における他の要因としては、リンパ管機能の関連が考えられる。本来、炎症時にはリンパ管新生が誘導され、血管から漏れ出した炎症性細胞や水分などが回収され、炎症および浮腫は収束に向かう。しかし、過去の研究で、UVB照射はリンパ管新生を抑制し、リンパ管の機能を低下させることで、浮腫形成や炎症の収束遅延を引き起こすことが明らかにされている⁶⁾。柴苓湯は臨床において、放射線治療や手術により生じるリンパ浮腫の改善効果を有することも報告されており^{1, 7)}、今後リンパ管機能に対する柴苓湯の効果についても検証を進めていく予定である。

また、本試験では柴苓湯投与により、紫外線照射による真皮層中コラーゲン量の減少抑制が認められた。コラーゲンの分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は、紫外線照射により生成される活性酸素種が引き金となり発現が促進される⁸⁾。過去の報告において柴苓湯の投与により、酸化ストレスが抑制されることが報告されており⁹⁾、本試験のコラーゲン減少抑制に酸化ストレスの抑制が関与している可能性が示唆された。

本稿の研究結果により、柴苓湯がUVB照射により誘発される、紅斑や浮腫などの急性反応の抑制に効果的であることが示唆された。加えて、皮膚真皮層の70~80% (乾燥重量) を占めるとされるコラーゲンの減少は、しわやたるみなどの光老化現象に繋がることから、本試験で示されたコラーゲンの減少抑制は、長期にわたる紫外線曝露による光老化現象の予防に対しても、柴苓湯が有効となりうる可能性を示した。これから夏本番を迎え、屋外での活動や肌の露出が増える中で、柴苓湯が暑気あたりの治療に加え、紫外線対策として全身的な皮膚の保護に有効であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Nagai A, et al.: Therapeutic effects of saireito (chai-ling-tang), a traditional Japanese herbal medicine, on lymphedema caused by radiotherapy: a case series study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 24:1629, 2013
- 2) Kato T, et al.: Anti-UV activity of Kampo medicines and constituent plant extracts: re-evaluation with skin keratinocyte system. *In Vivo* 28: 571-578, 2014
- 3) Miki H, et al.: Japanese Kampo Saireito Has a Liver-Protective Effect Through the Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase Induction in Primary Cultured Rat Hepatocytes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 40: 1033-1041, 2016
- 4) Kaneko T, et al.: Effect of Sairei-to and its ingredients on prostaglandin E2 production by mouse macrophage-like cells. *In Vivo* 22: 571-575, 2008
- 5) Kaneko T, et al.: Effect of two different groups of Chinese medicines on nitric oxide production by mouse macrophage-like cells. *In Vivo* 18: 771-778, 2004
- 6) 加治屋健太郎 ほか: リンパ管の機能低下を引き起こすしわ形成メカニズムの解明とその薬剤開発. *日本化粧品技術者会誌* 43(3): 192-196, 2009.
- 7) Kishida Y, et al.: Therapeutic effects of Saireito (TJ-114), a traditional Japanese herbal medicine, on postoperative edema and inflammation after total hip arthroplasty. *Phytomedicine* 14: 581-586, 2007
- 8) Brenneisen P, et al.: Ultraviolet-B irradiation and matrix metalloproteinases: from induction via signaling to initial events. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 973: 31-43, 2002
- 9) Kitamoto M, et al.: Sairei-to ameliorates rat peritoneal fibrosis partly through suppression of oxidative stress. *Nephron Exp. Nephrol* 117: 71-81, 2011

