

II-A-12 人体投与による漢方薬有効成分の探索（第12報） グルココルチコイド代謝酵素に及ぼす柴胡剤成分の影響

1) 東京医大第3内科、 2) 東京薬大臨床薬理

○福田俊明¹⁾、新妻知行¹⁾、伊藤久雄¹⁾、本間真人²⁾、岡 希太郎²⁾

【目的】我々は、柴朴湯併用でプレドニゾロン(PSL)血中濃度は上昇し、小柴胡湯併用では逆に低下と、同じ柴胡剤でもPSLの血中濃度への影響は異なることを報告した。これは柴胡剤のグルココルチコイド代謝酵素11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11-HSD)に対する効果の違い（阻害または促進）によると考えられた。両者は既知の11-HSD阻害成分グリチルリチン(GL)を含有しているが、小柴胡湯の効果はGLの効果と相反する。従って、11-HSDに影響を及ぼす未知成分の存在が示唆される。そこで今回、柴胡剤のPSL代謝に及ぼす影響を更に検討するため、上記2種の柴胡剤、構成生薬エキス、柴胡剤服用後尿中に検出される成分の11-HSDの酸化、還元活性に及ぼす影響をin vitroで調べた。

【方法】柴胡剤はツムラエキス顆粒TJ-9（小柴胡湯）、TJ-96（柴朴湯）をエタノールに溶解して用いた。構成生薬エキスは35%エタノールで煮沸して得た。尿中排泄成分は標品入手が可能であったマグノロール(MA)、オウゴン(WO)、バイカレイン(BL)、オロキシリンA(OR)、リクイリチゲニン(LG)をエタノールに溶解して用い、既知の阻害剤であるGLと比較した。11-HSD活性（コルチゾンとコルチゾールの相互変換）測定にはWister系雄性ラット肝より常法に従って調製したホモジネートを用いた。反応基質として、還元活性ではコルチゾンを、酸化活性ではコルチゾールを用い、それぞれpH7.0、pH8.5の緩衝液中で試料及びホモジネートとインキュベーションした。反応停止後、基質と対応する生成物をエキストラショットを用いたHPLCで定量した。

【結果】2種の柴胡剤及び甘草とその主成分GLは11-HSDの酸化、還元活性共に強く阻害し、他の生薬（黄芩、生姜、厚朴、蘇葉）も弱いながら阻害した。一方、尿中排泄成分のうちWO、BL、MAは酸化活性を阻害し、還元活性にはむしろ促進的に作用した。

【考察】in vitroにおける柴胡剤の11-HSDに対する作用は、甘草のGLを主とする数種の構成生薬の活性によると考えられた。尿中排泄成分の中には酸化阻害と還元促進の両方の作用のあるものを認めたが、これらの成分を含む生薬では同様な作用は認められなかった。このことよりin vivoでの現象を検討するには、漢方薬のいかなる成分が体内に吸収され、その作用を発現するかを調べる必要があると考えられた。