

実験的糖尿病よりみた虚証病態とその漢方治療

丁 宗鐵

東京大学 生体防御機能学

Concept of asthenia condition on diabetes mellitus and its interpretation from Kampo herbal treatment

Jong-Chol CYONG

Depat. Bioregulatory Function, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

(Accepted January 21, 2000.)

Abstract

We have attempted bridge building by the common understanding of the pathogenesis of diabetes in Kampo medicine and modern medicine. We clinically investigated outpatients with diabetes who received the therapy of Kampo medicines. Zokumei-to (続命湯), which can be regarded as the combined formulae of Ninjin-to (人參湯) and Mao-to (麻黄湯) could significantly decrease HbA1c in the patient with diabetes.

We administered Kampo medicines including Ninjin-to and Mao-to to three different types of experimental mice affected by type 1 diabetes. 1) Model for robust (hyper-functioning) condition (short term model); BALB/C diabetic mice with destruction of pancreatic islet induced by single high doses of streptozotocin (STZ), 2) Model for asthenia (hypo-functioning) condition (long term model); C57BL/Ks mice with T cell mediated autoimmune diabetes induced by multiple low doses of STZ (MLDSTZ) and NOD/Shi spontaneously diabetic mice.

The destroyed islet cells in STZ-induced diabetic mice were observed to be regenerated in an extremely short time after the administration of Mao-to. Ninjin-to significantly inhibit the development of diabetes. We found that the incidence of diabetes could be prevented in NOD mice by the administration of the Ninjin-to for 24 weeks. We also observed a significant improvement in glucose tolerance and the suppression inflammation of islets. The Ninjin-to treatment could reduce the increase of INF γ -producing cells. Type 1 diabetes causes an augment in the Th1 helper function, and the Ninjin-to may control the balance of Th1 and Th2 by suppressing of Th1 function.

We found that simple Kampo formulae such as Ninjin-to, which has been applied to asthenia condition may have potent preventive effects against diabetes, and may restore the pancreatic islets via control the balance of Th1 and Th2.

Key words hypofunction, hypoactivity, asthenia, diabetes mellitus, Th1/Th2, β -cells, Langerhans islet.

・はじめに

虚証・実証の病態を考えると、漢方の治療法とその治療に用いられる方剤・生薬から考えていく事が近道である。また虚と実という2つの対応する概念を合わせて

初めて説明することができる。なぜなら虚証・実証というのは漢方治療のための概念であり、治療を理論づけするために生まれたからである。そのため虚実だけを抽象的に論じて結論はでないであろう。

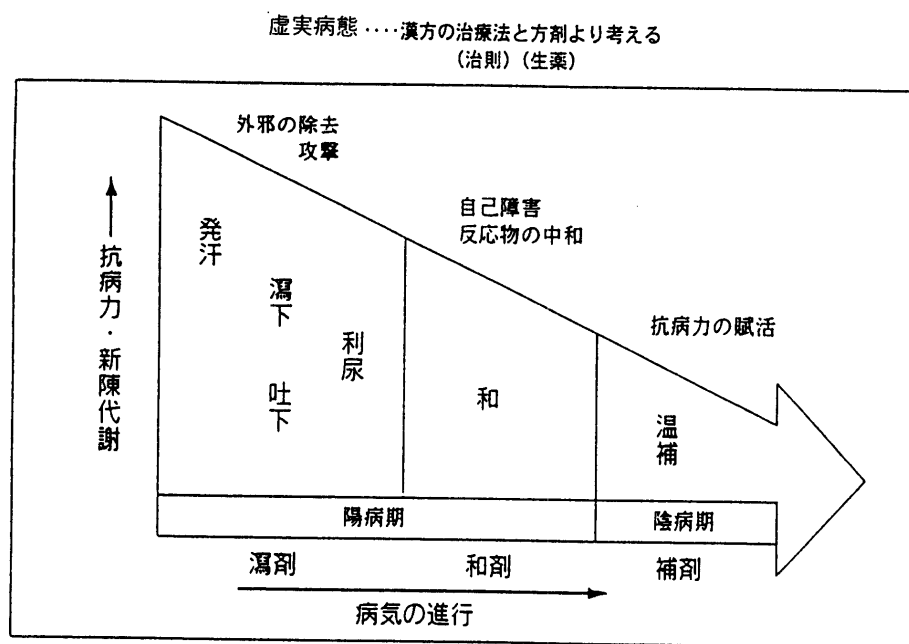


図1 急性熱性疾患の治療原則

・治則と方剤

まず急性熱性疾患の治療原則をみてみる。病気の始めには発汗、瀉下、吐下、利尿といった瀉剤を対応して治療する。瀉剤は新陳代謝が盛んにて抗病力の充分な実証に用いられる薬剤とすることが一般的である。一方病気がある程度経過し体力の消耗が著しい状態に応用されるのが補剤・温補の薬である。温補剤の適応状態を虚証という。(図1)

麻黄・大黄が配合された方剤を高齢者に使用すると体力を消耗し、症状が悪化したりするなど治療効果が上がらない。また人参・附子が配合された方剤を若年者に使用するとおぼせ、動悸、血圧上昇など良くない反応が出る。こういった臨床経験の歴史的な積み重ねから薬の応用目標が整理され、虚実という概念に集約されてきたと考えられる。特に虚証は高齢者や病気が長引いた場合、

反応力が低下した病態である、という考え方が生まれた。このように薬の適応、指示から虚実の概念が出てきたのである。(表I)

・消渴と糖尿病

漢方では古来、多飲・多食・多尿を呈する消耗状態を消渴(しょうかつ、しょうかち)と呼んでいる。これは今日概念では明らかに糖尿病のことである。このように東西両医学に共通の疾患概念をinterfaceとして、虚実病態やそれに用いられる漢方薬の薬理作用を考えることで、漢方医学をより科学化することが可能である。消渴には八味地黄丸や五苓散、白虎加人参湯など多くの方剤が応用されてきた。

まだ耐糖能が低下しているだけで症状の出ていない糖尿病患者は一般的に肥満、過食、hyperactiveである。この初期は実証を呈する人が多い。高血糖が発症してくると虚実が錯綜し、終末像になると明らかに虚証を呈してくる。西洋医学的には同一病名でも虚実でみると異なり、治療も異なる(同病異治)。

・糖尿病の臨床から基礎研究

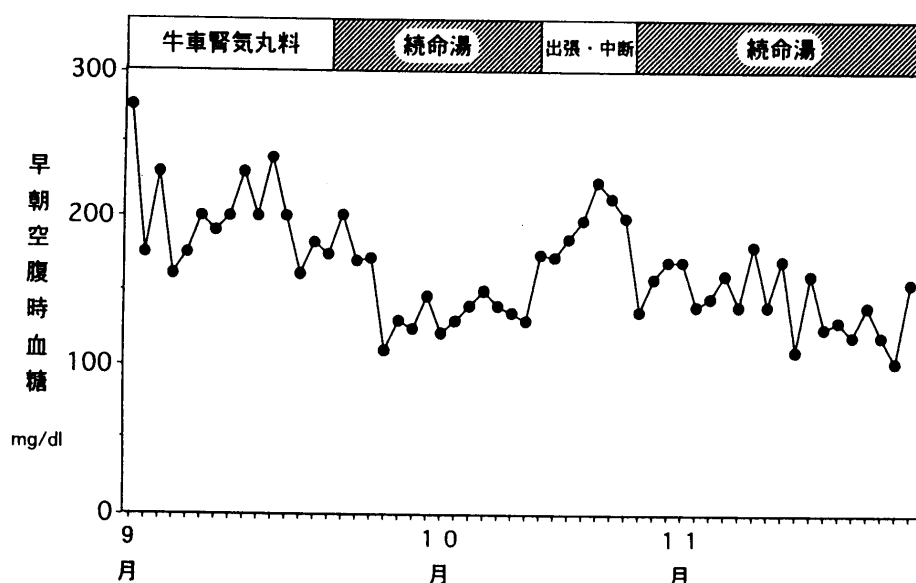
糖尿病に本当に漢方は効くのか、効くというend pointは何か、といった疑問がある。しぶれや口渇など、糖尿病に随伴する諸症状に漢方は確かに効果がある。しかし西洋医学の医師には西洋薬と同じend pointで漢方の効果を示さなければ納得してもらえない。

30年にわたる著者の漢方の臨床経験から、糖尿病に明

表I 虚実病態と治則、方剤

	抗病力 新陳代謝	予備力 反応力	年齢 病期	治則 (治法)	生薬 方剤
虚	低下 遅滞	枯渴 貧弱	高齢者 (終末)	補 (温補)	人参 附子 人参剤
中					
実	旺盛 順調	充実 過剰	青壮年 (未病~初期)	瀉 (汗吐下)	麻黄 大黄 麻黄剤

図 2 早朝空腹時血糖値の経過 (自己測定値)



らかに手応えのある漢方薬をいくつかあげることができる。その1つとして「続命湯」(麻黄、杏仁、甘草、桂枝、人参、乾姜、当帰、石膏、川芎)という処方がある。続命湯を60日間糖尿病患者に投与し、西洋薬と同じend pointでHbA1c、血糖値などの結果を検討した。明らかに続命湯はHbA1cと血糖値を改善する作用が認められた。さらに服用中の患者の自覚症状も著しく改善された。¹⁾(図2)

続命湯は頻用処方ではない。しかも日本でも中国、韓国でも伝統的な応用の中には消渴、糖尿病は入っていない。脳卒中、気管支喘息などに応用されてきた。その構成生薬を検討すると、麻黄湯(麻黄、杏仁、甘草、桂枝)や人参湯(人参、乾姜、甘草、蒼朮)を合わせたような内容となっている。麻黄湯は実証、人参湯は虚証に用いられる代表的な処方である。従って続命湯の使用目標は、虚実がある程度錯綜した状態と考えられる。続命湯を因数分解し、これを基本的な最小単位に分けてそれぞれの薬効を検討するというアプローチの仕方をとった。

・糖尿病モデル動物

次に糖尿病の病態をもう少し整理する。まず糖尿病の各種の動物モデルを、それぞれ漢方の適応病態に対応させ位置づけてみる。急速に糖尿病が発症するのは、ストレプトゾトシン(STZ)の毒性による膵島の β 細胞の壊死モデルである。マウスの系統を問わず、STZ投与後1~3日で糖尿病が成立する。全体的な体力は残っており、これは実証型の糖尿病モデルとみなすことができる。虚証型に対応する慢性モデルとして、少量のSTZを

C57BL/ksマウスに頻回投与することによって2~3週間かけて起こる自己免疫性の糖尿病マウス、さらには遺伝的背景によって、長いもので35週かけて起こる自己免疫性のNOD糖尿マウスを選んだ。3つのモデルに漢方薬を投与して効果を比較した。

麻黄湯と人参湯を合わせたような処方が続命湯であるが、麻黄湯と人参湯だけでは比較対照となる薬が不十分である。虚証に用いる真武湯、桂枝湯、中間証から実証に用いる四逆散、中間証から虚証に用いる四物湯をさらに追加した。これらの方剤はすべて(株)ツムラより供与されたエキスを原末を用いた。麻黄湯、人参湯、他の追加した方剤は多くの漢方処方の根幹となる処方、つまり因数処方に相当する。これらの方剤の臨床使用頻度は決して多くないが、きわめて重要な方剤である。

・STZ糖尿病(単回)と麻黄湯

因数6方剤を用いて急性のSTZ誘発高血糖マウスに対する影響を検討した。漢方薬はすべて飲料水に混ぜ、経口投与した。投与量はヒトの約10倍に相当した。投与はマウスが250~450 mg/dlの高血糖を発症した後に開始した。すなわち治療実験である。その結果、7日目に麻黄湯にのみ非常に強い血糖降下活性がみられた。^{2,3)}(図3)

麻黄湯は麻黄、桂枝、杏仁、甘草から構成されている。これらの熱水抽出液を各々単独でSTZ高血糖マウスに投与した。すると血糖降下活性は特に麻黄に強く認められた。^{3,4)}

麻黄湯の中の麻黄エキス、麻黄のアルカロイド画分、

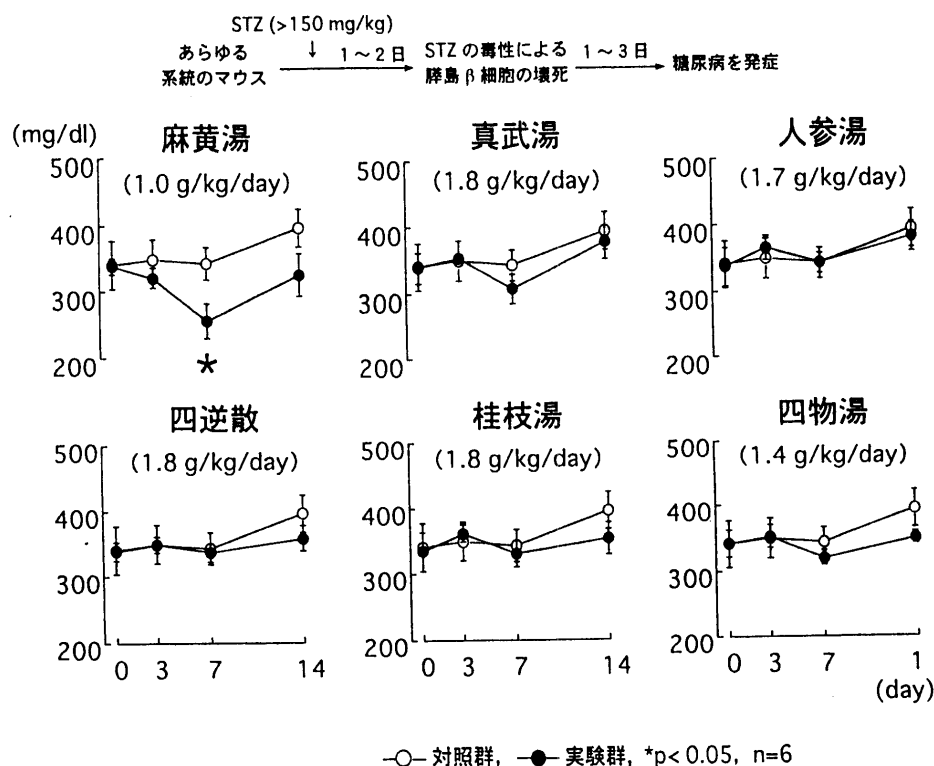


図 3 STZ 高血糖マウスに対する漢方方剤の影響

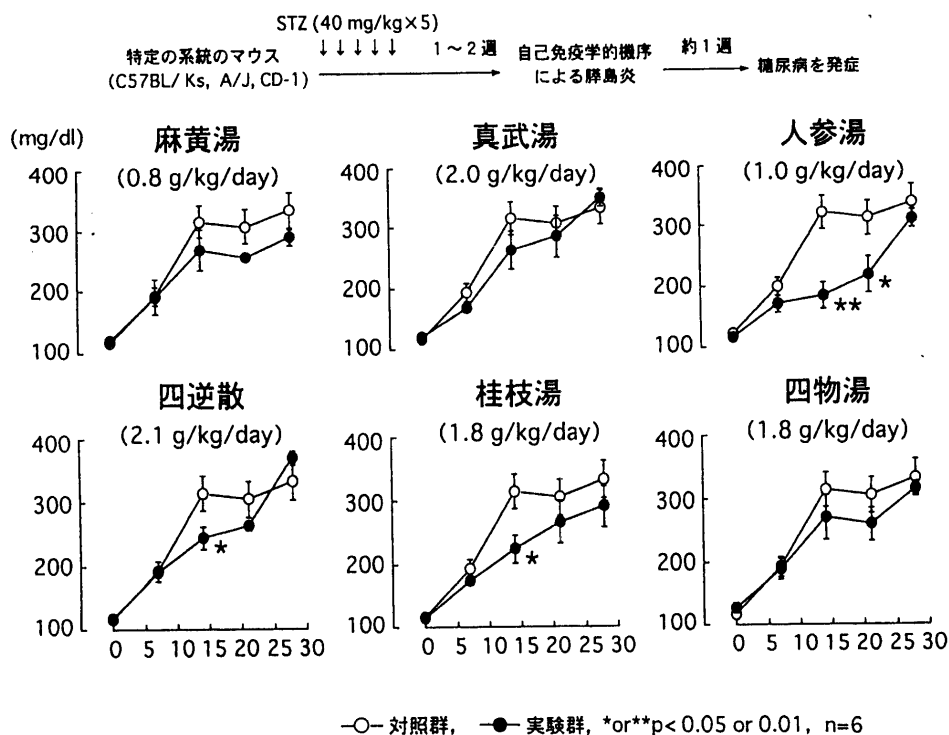


図 4 MLDSTZ 誘発マウスの血糖値の変化

濃度の違う1-エフェドリンで膵臓の組織に対する影響の検討を行った。対照群では膵島はきわめて萎縮するが、萎縮後に麻黄湯、麻黄エキス、アルカロイド画分、エフェドリンを経口投与するだけで、いったん萎縮した膵臓の膵島が再生する現象が見られた。^{4,5)}

さらに組織像をアルデヒドフクシン染色でみている。一旦萎縮していた膵臓の膵島が、麻黄エキス、1-エフェドリン投与で再生するだけでなく、アルデヒドフクシン染色に染まる内分泌機能を持った膵島細胞が再生していた。実証に用いられる麻黄湯には、膵島の器質的障害に対応できるような活性があることが判明した。西洋医学でも膵島細胞を再生させる活性は報告されていない。⁴⁾

・自己免疫糖尿病と人参湯

次に、虚証の病態モデルである STZ 少量頻回投与した自己免疫性の慢性糖尿病マウスに、各漢方薬を STZ 投与と同時に経口投与した。治療と予防を兼ねた投与である。すると人参湯にのみに 2~3 週間にわたる強力な高血糖の発症予防作用があることが判明した。⁶⁾ (図 4) 次に、糖尿病の遺伝的背景を持つ NOD マウスに人参湯を 6 週齢から経口投与した。対照群の NOD マウス群は 14

週から高血糖を発症し、30 週で 10 匹中 7 匹が糖尿病になった。一方、人参湯群は 30 週齢でも 10 匹中 2 匹しか発症しなかった。人参湯は 16 週目頃から明らかに NOD マウスの糖尿病発症を阻止する活性がみられた。⁸⁾ このように経口投与で I 型糖尿病発症を予防するような活性は、西洋医学でも今までごくわずかな報告例しかない。非常にユニークな活性であり、安全で確実であることからすぐに臨床応用も可能と思われる。

糖尿病を発症していない NOD マウスの血糖値を比べてみると、対照群は 150 mg/dl と境界型であるのに対し、人参湯経口投与マウスの血糖値は 100 mg/dl と明らかに上昇が抑えられていた。さらにブドウ糖の負荷テストを行ってみても、人参湯投与群の耐糖能は正常マウスに準じている。つまり人参湯によって、血糖値も耐糖能そのものも非常に改善されていることが明らかになった。

次に組織学的に検討した。NOD マウスは 10 週から 30 週にかけて徐々に糖尿病を発症してくる。対照群の NOD マウスの膵島には高度なリンパ球の浸潤と膵島の破壊がみられ、30 週で浸潤は 100 % に達する。人参湯群では 30 週目でも 48 % に抑えられている。実際に組織所

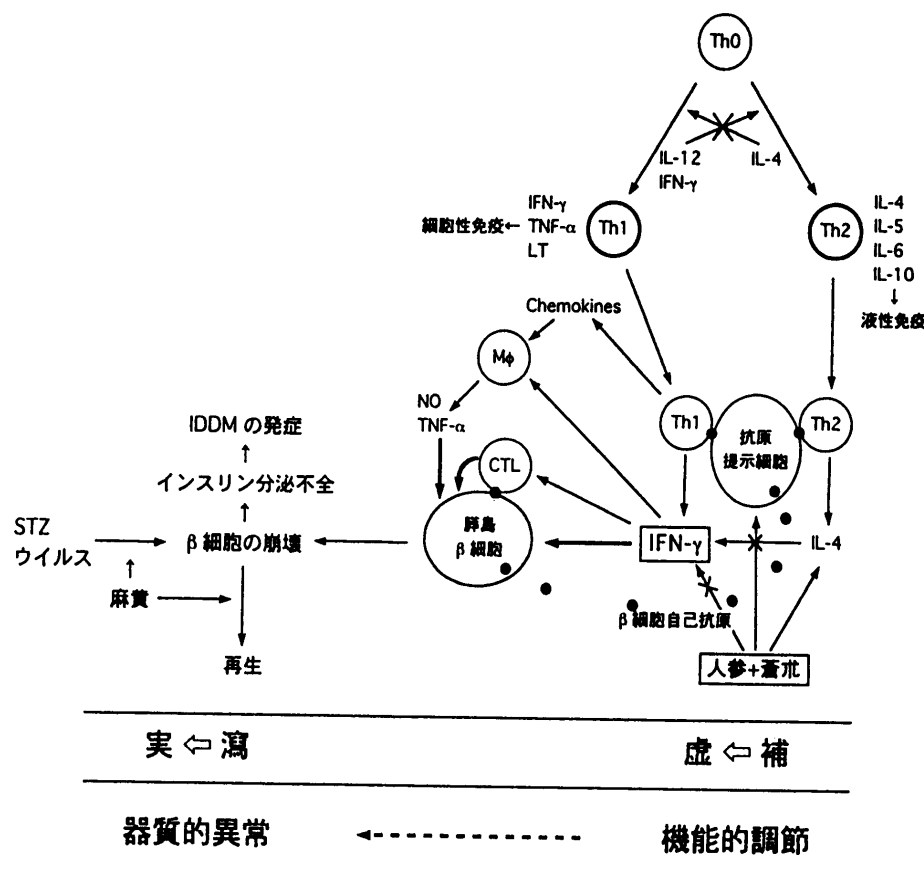


図 5 Th1/Th2 と自己免疫糖尿病の発症機序

見をみると、対照群では脾臓の脾島は浸潤してきたリンパ球にほとんど占領されている状態だが、人參湯を服用した群ではわずかな浸潤に抑えられているにすぎない。⁸⁾

・虚証糖尿病発症抑制のメカニズム

さらに NOD マウスの脾臓リンパ球を培養し、抗 CD3 抗体で刺激したときの 48 時間後の培養上清に出てくる IFN- γ と IL-4 の量を測定した。人參湯投与群では IFN- γ の産生量は抑えられ、IL-4 の産生量は増加していた。IFN- γ と IL-4 の比は対照群に比べて人參湯群では抑えられ、正常マウスにより近い値を示している。^{8,9)}

これを Th1 と Th2 のバランス、すなわち細胞性免疫と液性免疫という観点からみると、人參湯は Th1 に傾いた NOD マウスの免疫状態を Th2 にバランスを改善させる作用を示すことがわかってきた。(図 5)

更に人參湯は人參、蒼朮、乾姜、甘草の 4 つの生薬から構成されており、このうちの生薬に活性があるのか検討した。各々の生薬の熱水抽出エキスを経口投与すると、自己免疫性糖尿病に対しては人參と蒼朮に高血糖発症抑制活性があることが判明した。蒼朮の活性が人參より明らかに強かった。⁹⁾ 人參が糖尿病に有効とする報告は多いが、蒼朮に糖尿を予防する活性があることを我々は初めて明らかにしたのである。

そこで人參湯及びその構成生薬熱水抽出エキスと NOD マウスの脾臓リンパ球を 24 時間共に培養し、さらに抗 CD3 抗体で刺激し、48 時間後にその培養上清中の IFN- γ を測定した。その結果、人參と蒼朮で共に IFN- γ の産生を抑制することがわかった。乾姜では逆に増加させた。しかし人參湯より人參、蒼朮単独の活性は弱かった。⁸⁾

そこで同様の NOD マウス脾臓細胞の培養系に人參と蒼朮を合わせて作用させると、更に IFN- γ 産生抑制の活性が強まった。つまり作用点の異なる場所に 2 つの生薬が働いて相乗効果が発現されたことが想定された。

Th1 と Th2 のバランスからみると、NOD マウスは最初から β 細胞障害性の T 細胞を産生、すなわち Th1 に傾きやすい性質を持っている。Th1 に傾きすぎると、一時的に実証を示すことがあっても最終的には虚証の方に病態がシフトしてしまう。これを調整する作用が人參湯にあることが証明された。

・おわりに

以上をまとめると、人參湯は IL-4 の産生を増加し、IFN- γ の産生を抑制し、Th1 に傾きかけた免疫状態を Th2 に戻し、脾島の破壊を阻止し糖尿の発症を抑える。

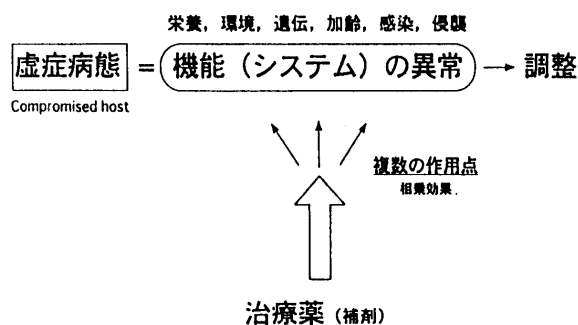


図 6

この活性生薬としては人參と蒼朮があげられる。Th1 を介した細胞障害性の T cell の発現を抑制し、脾島の β 細胞の破壊を免れるように機能的調節をするのが人參湯である。人參湯の免疫調節機能は自己免疫疾患モデルマウスの系でもすでに我々は証明している。¹⁰⁾ また Th1 にシフトした免疫状態を Th2 に戻す作用が認められている旋覆花にも自己免疫性糖尿病の発症予防作用があることを報告している。¹¹⁾ 一方実証に使用される麻黄は、毒物、ウイルス、外傷などによる脾の器質的な障害に対しても対応できる活性を示すことが明らかとなった。(図 6)

栄養、環境、遺伝、加齢、感染、侵襲によって、機能すなわち体の中の免疫システムに異常をきたした状態が虚証といえる。それに対応する補剤を代表とする治療薬は、単独ではなく複数の作用点で相乗効果を発揮しながらシステム全体の調整をしている。そのためには単独の作用点ではシステムの調整ができない。虚証病態こそ漢方薬のように複数の作用点に働く多成分薬剤が最適の病態であることが明らかとなった。

謝 辞

本総説の基となった成果は以下の教室員及び共同研究者との研究によるものである。小林崇雄、飯島宏治、宋清華、洪鉄、修麗梅、富井明望、森由雄、北村創、山本一彦、三浦亮。また研究にご援助いただいた (株) ツムラに感謝する。

References

- 1) Cyong, J.-C., Tomii, M., Mori, Y.: Therapeutic value of Zokumei-to on diabetes. *Jpn J. Orient Med*, **49**, 107, 1999.
- 2) Kobayashi, T., Song, Q.-H., Hong, T., Kitamura, H., Cyong, J.-C.: The effects of Ephedra herb on the histology of pancreas in diabetic mice. *J. Trad. Med.*, **15**, 406-407, 1998.
- 3) Kobayashi, T., Song, Q.-H., Hong, T., Kitamura, H., Cyong, J.-C.: Antihyperglycemic effects of Mao-to, a Kampo herbal formulation in streptozotocin-induced diabetic mice. *J. Trad. Med.*, **16**, 183-189, 1999.

- 4) Xiu, LM., Miura, A., Yamamoto, K., Kobayashi, T., Song, Q., Kitamura, H., Cyong, J.-C.: Pancreatic islet hyperplasia by Ephedrine on streptozotocin-induced diabetic mice. *Jpn J. Orient Med*, **49**, 109, 1999.
- 5) Xiu, LM., Miura, A., Yamamoto, K., Kobayashi, T., Song, Q., Kitamura, H., Cyong, J.-C.: Effect of ephedrine and caffeine on STZ induced diabetic mice. 16th General Meeting of Med. and Pharma. Soc. for Wakan-Yaku Chiba, 37, 1999.
- 6) Kobayashi, T., Song, Q-H., Hong, T., Cyong, J.-C.: Effect of Kampo formulae on a mouse model for human autoimmune diabetes. *J. Trad. Med.*, **15**, 272-273, 1998.
- 7) Kobayashi, T., Song, Q-H., Hong, T., Kitamura, H. and Cyong, J.-C.: Preventive effect of Ninjin-to, a Kampo formula on autoimmune diabetic in mice induced by multiple low doses of streptozotocin. *J. Trad. Med.* **16**, 72-78, 1999.
- 8) Kobayashi, T., Song, Q-H., Hong, T. and Cyong, J.-C.: Preventive effect of Kampo formulae on a mouse model for human autoimmune diabetes. *J. Jpn Mibyo System Assoc* **5**, 49-51, 1999.
- 9) Kobayashi, T., Song, Q-H., Hong, T., Kitamura, H., Cyong, J.-C.: Preventive effect of Ninjin-to, a Kampo formula on spontaneous autoimmune diabetes in non-obese. *Microbiol. Immunol.* **44**, 299-305, 2000.
- 10) Kobayashi, T., Iijima, K., Song, Q-H., Toriizuka, K., Cyong, J.-C.: Effects of essential Kampo formulae on the differentiation of intrahymic T lymphocytes in autoimmune mice. *J. Trad. Med.* **15**, 89-96, 1998.
- 11) Song, Q-H., Kobayashi, T., Hong, T., Kitamura, H. and Cyong, J.-C.: Cytokine-mediated preventive effect of *Inula Buritannica* on multiple low doses of streptozotocin-induced autoimmune diabetes in mice. *Pr. Congr. Phytamed.* in press 2000.