

## 皮膚疾患に使用される漢方製剤中のビオチン濃度

福井 徹<sup>1)</sup>, 渡辺 敏明<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>病体生理研究所, <sup>2)</sup>山形大学医学部衛生学教室

### Biotin Content in Kampo Medicines for Skin Disease

Toru FUKUI<sup>1)</sup> and Toshiaki WATANABE<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Clinical Laboratory, Byotai-Seiri Laboratory, Tokyo, <sup>2)</sup>Department of Hygien and Preventive Medicine,  
Yamagata University School of Medicine, Yamagata

We studied the relation between biotin and Kampo medicines (traditional Chinese herbal medicines) for skin disease. The subjects consisted 14 Kampo medicines and their 24 crude powder materials. Kampo medicines were classified into three categories: Group I — 3 medicines which are generally prescribed for atopic dermatitis, eczema and pruritus, Group II — 8 medicines for eczema, urticaria, pruritus, and allergy, Group III — 3 control medicines for non-skin disease. Biotin assay was performed by the agar plate method using *Lactobacillus plantarum* ATCC 8014. The average content of free biotin in Group I, II and III was  $118.0 \pm 4.6$ ,  $97.8 \pm 48.6$  and  $30.3 \pm 19.6$  ng/g, respectively. Also total biotin content in each group was  $313.3 \pm 116.0$ ,  $222.0 \pm 132.5$  and  $47.7 \pm 28.3$  ng/g on average, respectively. On the other hand, the free biotin in 11 crude powder materials was higher than 100 ng/g, and these materials were frequently used for making Kampo medicines for skin disease. It is known that these Kampo medicines have been effective against skin disease from ancient time. In this study, it is obvious that Kampo medicines contain a large amount of free biotin, which can be easily absorbed by the small intestine.

ビオチンはヒトにおいてはカルボキシラーゼの補酵素として、糖新生、脂質代謝、脂肪酸合成、アミノ酸代謝に重要な役割を果たしている。近年、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症とビオチン欠乏欠損症という、ビオチン酵素、およびビオチン再利用における先天性代謝異常症が見いだされ、先天性なビオチン欠乏では重篤な症状がみられている。一方、後天的なビオチン欠乏では、皮疹、脱毛、真菌感染、てんかん発作、神経症状などを引き起こすことが知られており、初期症状として皮膚炎が現れることが特徴である。最近、アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬および掌蹠膿疱症などの皮膚疾患にビオチン投与が有効であることが報告されている<sup>1,2,3)</sup>。これらの疾患の中には潜在的なビオチン欠乏状態に起因するものがあると考えられている<sup>4)</sup>。

現在、アトピー性皮膚炎をはじめ、各種の皮膚疾患の治療に漢方製剤を併用することが多い。漢方製剤は単一の物質ではなく多種多様な生薬が配合されているため、一処方でも効能は多様である。また、漢方製剤を構成する生薬についてはほとんどの場合、主成分しか表示されておらず、微量成分の存在とその役割についての報告はほとんど知られていないのが現状である。著者の知る限りでは、フラボノイドなどのヒト生体外の微量成分の記載があるだけである。

そこで、著者らは生体内の微量成分であるビオチンと、皮膚疾患に対して頻繁に使用される漢方製剤との関連を検討した。

## 方 法

本研究では、わが国において医薬品として収載されている漢方製剤エキス顆粒14種、およびその原料である生薬粉末24種を対象とした。まず、前処理として各被検物質に100倍量の蒸留水を加え、30分間超音波（40kHz）により溶解し、難溶性のものはさらに90℃で加温溶解した。室温にて冷却後3,000rpmで10分間遠心し、その上清を測定試料とした。ビオチンの測定は、乳酸菌（*Lactobacillus plantarum* ATCC 8014）を用いた寒天プレートによる微生物的定量法<sup>5)</sup>により実施した。漢方製剤エキス顆粒については、皮膚疾患に対する効能・効果（Table 1）に従い分類した。I群はアトピー性皮膚炎をはじめ、各種の皮膚疾患に効果があるとされている製剤で、十味敗毒湯（Jumi-haidoku-to）、清風

Table 1. Medical virtues of Kampo medicines for skin disease

Groups		Atopic dermatitis	Eczema	Urticaria	Pruritus	Psoriasis	Allergy
I	Jumi-haidoku-to	●	●	●			
	Seifu-san	●	●	●	●	●	
	Un-sei-in	●	●	●	●	●	
II	Kakkon-to		●	●			
	Un-kei-to		●				
	Eppi-kajutsu-to		●				
	Sho-Saiko-to			●			
	Dai-saiko-to			●			
	Oren-gedoku-to				●		
	Toki-inshi				●		
	Saiboku-to						●
III	Gosha-jinki-gan				●*		
	Boi-ougi-to						
	Shimbu-to						

\* : For elderly people only

散 (Seifu-san), および温清飲 (Unsei-in) の3銘柄である。Ⅱ群はアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患に効果が限定されている製剤で, 葛根湯 (Kakkon-to), 温経湯 (Unkei-to), 越婢加朮湯 (Eppi-kajutsu-to), 小柴胡湯 (Sho-saiko-to), 大柴胡湯 (Dai-saiko-to), 黄連解毒湯 (Oren-ge-doku-to), 当帰飲子 (Toki-inshi), および柴朴湯 (Saiboku-to) の8銘柄である。Ⅲ群は, 対照として, 皮膚疾患にはほとんど効果がないとされている製剤で, 牛車腎気丸 (Gosha-jinki-gan), 真武湯 (Shinbu-to), および防己黄耆湯 (Boi-ogi-to) の3銘柄である。

一方, 今回対象とした漢方製剤に含まれる代表的な生薬としては, カンゾウ (甘草) やシャクヤク (芍薬) などが知られている。そこで, これらについても, 製剤と同様の方法でビオチン濃度を分析した。

各群のビオチン濃度は平均値と標準偏差で表した。また, ビオチン濃度の比較は Mann-Whitney U 検定を用いて行った。

### 結果および考察

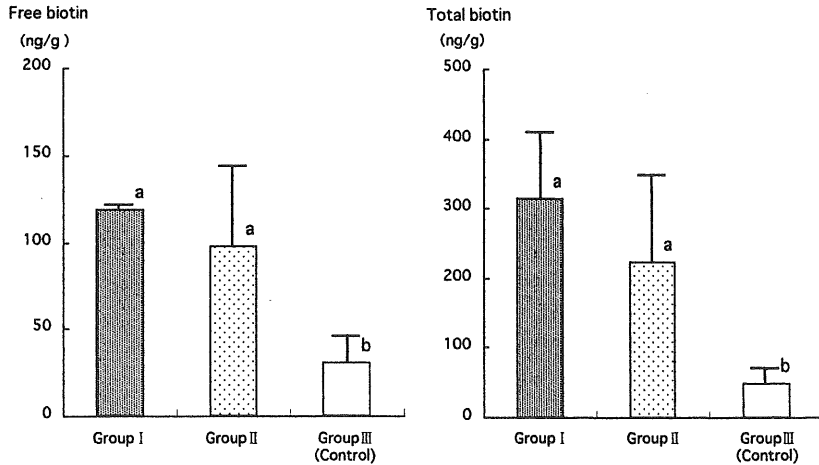
Table 2 は14銘柄の漢方製剤エキス顆粒中に含まれるビオチン濃度をまとめたものである。Ⅰ群のアトピー性皮膚炎によく使用される3銘柄では遊離型ビオチン 113~122ng/g ( $118.0 \pm 4.6$ ng/g), 総ビオチン 187~415ng/g ( $313.3 \pm 116.0$ ng/g) と多量に含まれていた。Ⅱ群の8銘柄のビオチン濃度は遊離型 38~142ng/g ( $97.8 \pm 48.6$ ng/g), 総量 61~440ng/g ( $222.0 \pm 132.5$ ng/g) であった。分析数は限られて

**Table 2.** Biotin content in 14 Kampo medicines

Groups	BIOTIN		
	Free (ng/g)	Total (ng/g)	
Ⅰ	Jumi-haidoku-to	119	187
	Seifu-san	113	338
	Un-sei-in	122	415
Ⅱ	Kakkon-to	38	110
	Un-kei-to	44	61
	Eppi-kajutsu-to	41	120
	Sho-saiko-to	138	440
	Dai-saiko-to	138	291
	Oren-gedoku-to	103	166
	Toki-inshi	138	230
	Saiboku-to	142	358
	Ⅲ	Gosha-jinki-gan	52
Boi-ougi-to		25	40
Shinbu-to		14	24

いるが、I群と比較するとビオチン濃度にはバラツキがあり、遊離型ビオチン濃度では最少値の葛根湯は最大値の柴朴湯の約1/4、総ビオチンでは最少値の温経湯は最大値の柴朴湯の約1/6であった。一方、対照であるIII群の遊離型ビオチン濃度は14~52ng/g ( $30.3 \pm 19.6$ ng/g)、総ビオチン濃度は24~79ng/g ( $47.7 \pm 28.3$ ng/g)と低値であった。

このように、漢方製剤のビオチン濃度は、遊離型および総量ともに皮膚疾患治療に使用されるI群とII群の間では有意な差は認められなかった。しかし、皮膚疾患治療としてほとんど使用されないIII群(対照)と比べると、I群、II群ともに有意に高値であった (Fig. 1)。



**Fig. 1** The average content of free and total biotin in 14 Kampo medicines which were classified into 3 categories according to medical virtues for skin disease. Values without a common letter differ significantly ( $p < 0.05$ ). Values are means  $\pm$  S.D.,  $n = 3$  in Groups I and II,  $n = 8$  in Group III.

Table 3は生薬原末中の遊離ビオチン濃度の高値から低値の順に並べ、同時に各製剤処方中の生薬の割合を表したものである。原末中で最もビオチン濃度が高値であったものはケイガイ(荆芥)で、遊離型833ng/g、総量1567ng/gであり、一方、ビオチンがほとんど含まれていなかった生薬原末は5種類であった。

アトピー性皮膚炎に使用されるI群の製剤には、ビオチン濃度の高い生薬が主に配合されていた。II群の皮膚疾患用製剤では、配合されている生薬の種類が多岐にわたっていた。このうち、ビオチン濃度が低値であった葛根湯、温経湯、越婢加朮湯では、高濃度ビオチンの生薬の割合が低く、ビオチンが高濃度であった小柴胡湯など5銘柄では、ビオチン濃度が高い生薬を高率に、あるいは多種類配合していた。また、III群の対照製剤では、高濃度ビオチンの生薬はほとんど配合されていなかった。

今回分析した漢方製剤の中には、その他の生薬が6割近く含まれているものがあるが、これらは今回入手できなかったものである。現在、医薬品としては228種類の調剤用の生薬が収載されているが、今

Table 3. Biotin content in crude powder materials and their percentage in Kampo medicines

Free Biotin (ng/g)	Group I			Group II					Group III (Control)								
	Jumi-haidoku-to (%)	Seifu-san (%)	Unsei-in (%)	Kakkon-to (%)	Unkei-to (%)	Eppi-kajutsu-to (%)	Sho-saiko-to (%)	Dai-saiko-to (%)	Toki-inshi (%)	Oren-gedoku-to (%)	Saiboku-to jinki-gan (%)	Shinbu-to ogi-to (%)	Bou-ogi-to (%)				
Keigai	838	1567	4.8	4.2													
Kanzo	389	795	4.8	4.2	8.0	7.4	8.3	8.3	8.3	3.7	5.9		8.1				
Oren	335	541			8.3					18.8							
Saiko	250	369	14.3				29.2	24.5			20.6						
Ogon	209	921			8.3		12.5	12.2		37.5	8.8						
Obaku	203	380			8.3					18.8							
Senkyu	203	195	14.3		16.7	7.4			11.1								
Daio	156	481						8.2									
Sanyaku	142	223											10.7				
Jio	138	318			12.5	16.7			14.8				17.9				
Kujin	109	795			4.2												
Shokyo	94	104	4.8		4.0	3.7	4.2	4.2	6.1		2.9		8.7				
Kikyo	94	101											5.4				
Sojutsu	74	192			8.3		16.7						26.1				
Toki	68	236			12.5	16.7	11.1		18.5								
Taiso	30	63			16.0		12.5	12.5	12.2		8.8		16.2				
Botanpi	29	66					7.4						10.7				
Ukon	28	51															
Hange	23	19					14.8	20.8	16.3		14.7						
Goshitsu	5	5>											10.7				
Takusha	3	5>											10.7				
Ogi	3	5>							5.6				27.0				
Shakuyaku	3	16			16.7	12.0	7.4		12.2	11.1			26.1				
Keihi	3	8			12.0	7.4							3.6				
others			57.1		54.2	8.3	48.0	9.0	58.3	12.5	8.2	29.6	25.0	38.2	35.7	39.1	43.2

回対象とした生薬原末はそこごく一部にすぎない。

しかしながら、全般的に、皮膚疾患治療に使用される漢方製剤には、遊離型ビオチンを100ng/g以上含む11種類の生薬原末が高い割合で用いられている傾向が判明した。

ビオチンはヒトに必須のビタミンとして、乳酸菌を用いた寒天平板法による測定では健常人において血液中に遊離型0.4~1.1ng/ml, 総ビオチン1.6~3.0ng/ml存在している<sup>6)</sup>。生体内ではビオチンサイクルとよばれる再利用の機構があり<sup>7)</sup>, 通常の食事摂取ではビオチン欠乏は生じないとされている。しかし、われわれは血液中のビオチン量は正常に存在していながら、ビオチン投与によって症状が改善する症例を報告した<sup>8)</sup>。これは細胞内のビオチンが低下していることによる潜在的なビオチン欠乏であると考えられる。このため、ビオチンを補給すると、受動的にビオチンが細胞内に取り込まれ、症状の消失がみられる。

今回の結果から、古来より経験的に皮膚疾患に有効であるとされる漢方製剤には、他の疾患用製剤と比べビオチンが多量に含まれており、かつ、腸管吸収が容易な遊離型ビオチンが多いことが明らかになった。これは、漢方製剤による皮膚疾患治療においてもビオチンが重要な役割を担っていることを示唆している。

## 文 献

1. Iikura, Y., Odajima, Y., Nagakura, T. (1988) Acta. Paediatr. Scand. 77 : 762.
2. 加藤直子, 山口昭弘 (1991) 皮膚臨床 33 : 1373.
3. 牧野好夫, 前橋 賢, 古川勇次 (1985) 皮膚科 MOOK No.2, 金原出版, 東京 : pp.237.
4. 福井 徹, 大泉 純 (1993) マス・スクリーニング学会誌 3 : 125.
5. Fukui, T., Iinuma, K., Oizumi, J., Izumi, Y. (1994) J. Nutr. Sci. Vitaminol. 40 : 491.
6. 福井 徹 (1994) ビタミン 68 : 313.
7. 渡辺敏明 (1991) ビタミン 65 : 355.
8. 福井 徹, 矢島昭彦 (1995) 臨床病理 (1995) 43 補冊 : 198.