

[原著]

腎移植後における血清蛋白分画の変動

鈴木 伸 典

(千葉大学医学部第一外科学教室 主任: 綿貫重雄教授)

(昭和45年6月12日受付)

ま と め

雑種成犬を使用して、自家ならびに同種移植免疫抑制剤非投与、同投与の3群にわけて腎移植をおこない、血清蛋白分画の変動を追跡して次の結果を得た。

1) 移植後3群共に alb の減少, α_2 -glob の増加があり、同種移植免疫抑制剤非投与群では、 γ -glob の増加も認めた。 α_1 - および β -glob にはまったく変化がみられなかった。

2) alb の減少は、手術侵襲および拒否反応による腎不全にもとづく、一般状態の悪化によると考えられる。拒否反応に伴ってみられた α_2 -glob の増加は、移植免疫反応に特異的なものではなく、拒否反応に由来する移植臓器の炎症または壊死によるものである。

3) 同種移植免疫抑制剤非投与群における γ -glob の増加は、移植免疫反応と γ -glob との間に密接な関係のあることを示唆するものであろう。

Keywords: 腎移植, 血清蛋白分画, α_2 -globulin, γ -globulin

略語一覧: alb: albumin, α_1 -glob: α_1 -globulin, α_2 -glob: α_2 -globulin, β -glob: β -globulin, γ -glob: γ -globulin, BUN: 血清尿素窒素

は じ め に

同種臓器移植にともなう拒否反応において、免疫が重要な役割を果たすことが明らかにされてから、いわゆる移植免疫反応について多くの研究がされてきた。特に移植臓器自身に生ずる変化については多数の報告がある。

しかし宿主の側における系統的な変化、なかでも拒否反応における液性因子と密接な関係にあると考えられる血清蛋白の変動については、未だその報告は少なく、しかも諸家の報告が必ずしも一致しているとはいえない。そこで現在最も頻繁におこなわれている腎移植に際して、血清蛋白の変化と拒否反応との関連性を調べるため、成犬を用いて自家腎移植および同種腎移植をおこない、血清蛋白分画の変動を経時的に追跡して検討した。

実 験 方 法

1. 腎移植の方法

体重8~12 kg の雑種成犬19頭を使用し、A)自家移植、B)同種移植免疫抑制剤非投与、C)同種移植免疫抑制剤投与の3群にわけ腎移植をおこなった。麻酔はラボナール導入、エーテル維持による全身麻酔を使用した。同種移植、自家移植ともに左腎を移植腎として用い、摘出腎を40 mg/l ヘパリン加生理食塩水を使用して室温で120 cmH₂O 圧5 min 間灌流をおこなった。ついでRecipientの外腸骨動脈、下大静脈を露出して、それぞれ移植腎動静脈と端々吻合および端側吻合をおこない、輸尿管を膀胱と吻合してから、移植腎を右腰部後腹膜腔に腹膜をもって被覆固定した。A群およびC群では腎移植と同時に自家残腎、または宿主両側腎の摘出をおこな

い、B群は自家腎はそのままとし、腎移植7日後に移植腎の摘出をおこなった。

移植当日より3群共に化学療法として、ペニシリン、ストレプトマイシンまたはクロラムフェニコールを7日間連日投与したが、その後感染の懸念される場合には症状に応じて再度投与した。

C群には免疫抑制剤として、イムラン 5 mg/kg、または 6 MP 3~5 mg/kg を移植当日より連日投与し、白血球増多、蛋白尿、BUN の上昇などのみられた時には、薬剤の増量と共にデキサメサゾン 2~4 mg を与え、上記症状の消退と共に漸減するようにした。

2. 電気泳動法

膜長 6 cm のセバラックスを使用して、0.8 μ l/cm の割合で被検血清を塗布し、つぎの条件で泳動をおこなった。

緩衝液 ペロナール・ペロナールソーダ溶液, pH 8.6,
イオン強度 0.07 M

通電 0.6 mA/cm の定電流で 45~60 min

染色 ポンソー 3 R を 6% の 3 塩化酢酸溶液に 0.8% の割合で溶解したもので 1 分 30 秒

脱色 1% 酢酸溶液で 2 min 間ずつ 5 回

脱色を終った標本は乾燥したのち、分画別抽出法によって定量した。すなわち各分画を透過光のもとで切りわけ、それぞれ 3.5 ml の 0.01 N 苛性ソーダ溶液で約 10 min 間抽出し、日立 EPU-2A 型光電比色計を使用して 500 m μ の波長で比色定量した。また参考としてアタゴ AG 4 型デンストメーターを用いてデンストメトリーをおこなった。血清総蛋白量は屈折法により測定した。

3. 検査事項

移植前 1 回、移植後 7 日までは隔日に、その後は 10 日、14 日、21 日に採血し、白血球数、血清 Na, K, BUN, 総蛋白量、血清蛋白分画を測定した。また採血と同時に採尿し、蛋白、糖、沈渣を調べた。屠殺あるいは死亡時には移植腎を摘出し、組織学的検索をおこなった。

実験成績

1. 自家移植群

血清蛋白分画中移植後著しい増減を示したのは、alb と α_2 -glob で、 α_1 - および β -glob は変化がなく、 γ -glob も統計学的に有意の変化を認めなかった。alb は

移植後 7 日まで著減するが、その後回復して 21 日後にはすべて移植前値にもどった。 α_2 -glob は 5 日または 7 日まで増加するが、大部分は 14 日に、21 日にはすべて術前値にもどり、その後は変化がなかった。白血球は好中球による著しい増多があるが、10 日にはもとの値にもどった。BUN, 血清 K も一過性に増えるが、ともに 7 日までには術前値にもどり、Na には変化がなかった。尿は肉眼的には 5 日に正常になり、7 日には蛋白、沈渣もすべて移植前の状態にもどった。剖検時移植腎の肥大がみられたが、組織学的には正常腎と同じであった。(図 1, 表 1 および図 2)

2. 同種移植免疫抑制剤非投与群

alb および α_2 -glob に移植後著しい変化がみられた。alb は 7 日と 10 日に減少するが、その後は徐々に移植前値に回復した。 α_2 -glob は増加して、5 日および 10 日にピークのある 2 峰性の変化をみせるが、これも 21 日には移植前値に近くなった。 γ -glob は 6 例に早いものは 5 日から増加が認められ、14 日、21 日と γ -glob/総蛋白量では有意の増加をみたが、血清中濃度は増加の傾向を示すにとどまった。 α_1 - および β -glob には変化を認めなかった。白血球は移植直後から著増し 10 日まで

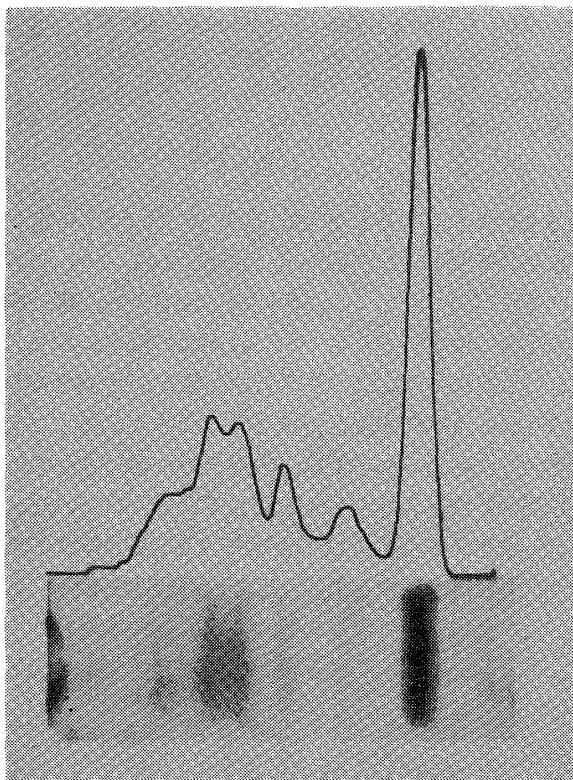


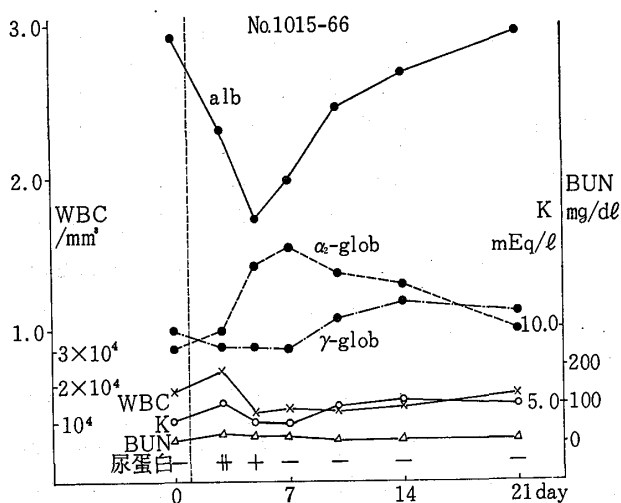
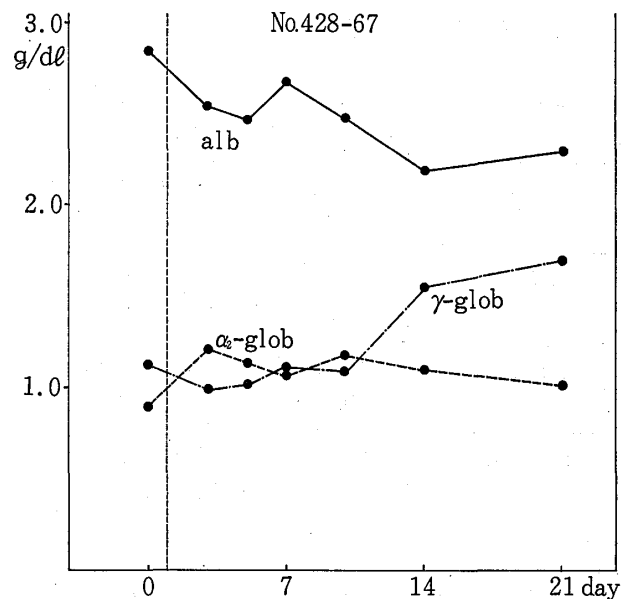
図 1. セバラックスによる犬血清蛋白の電気泳動像、各分画は右から、alb, α_1 -, α_2 -, β -, γ -glob をあらわす

表 I 血清蛋白分画の変化 (自家移植群)

	術 前	術後 3 日	5 日	7 日	10 日	14 日	21 日
T. P.	6.2±0.6	5.6±0.7	5.6±0.5	5.9±1.0	6.1±0.8	6.3±0.7	6.5±0.7
alb	48.2±1.1 3.0±0.2	*43.8±2.9 ** 2.5±0.2	**39.8±3.5 ** 2.2±0.3	**38.9±4.0 × 2.3±0.3	**39.9±3.4 × 2.5±0.3	*42.8±4.3 2.7±0.4	44.3±3.7 2.8±0.2
α ₁ -glob	9.5±1.2 0.6±0.1	10.7±0.7 0.6±0.1	10.4±1.0 0.6±0.1	10.2±1.3 0.6±0.1	9.8±1.4 0.6±0.1	10.0±1.4 0.6±0.0	10.2±1.4 0.6±0.1
α ₂ -glob	12.7±1.6 0.8±0.1	*16.4±1.7 0.9±0.1	**20.9±3.7 ** 1.2±0.2	**21.2±4.3 ** 1.2±0.2	*18.3±3.6 × 1.1±0.2	14.8±3.0 1.0±0.2	13.6±1.6 0.9±0.1
β-glob	12.1±0.7 0.8±0.1	12.2±2.2 0.7±0.1	12.6±1.3 0.7±0.1	12.8±1.5 0.8±0.3	13.4±1.5 0.8±0.1	13.2±1.2 0.8±0.1	12.8±1.0 0.8±0.1
γ-glob	17.6±1.0 1.1±0.1	16.9±1.2 1.0±0.1	17.4±1.4 1.0±0.1	17.1±1.3 1.0±0.1	18.2±1.5 1.1±0.1	19.7±3.9 1.3±0.3	19.1±2.5 1.2±0.2

T. P.: g/dl, alb~γ-alob: 上段 %, 下段 g/dl

*: P<0.1, **: P<0.05 で術前値に対して有意の変化を示す (以下表IIIまで同様)

図 2. 自家移植犬 (No. 1015-66) の alb, α₁- および α₂-glob の変動と検査成績, 従軸の数値は左より血清蛋白 (g/dl), 白血球数 (/mm³), K (mEq/l), BUN (mg/dl) をあらわす図 3. 同種移植免疫抑制剤非投与犬 (No. 428-67) の alb, α₂-glob および γ-glob の変動, 従軸の数値は血清蛋白分画 (g/dl) をあらわす

続くが, その後減少した。移植腎は, 組織学的に間質の細胞浸潤, 尿細管の変性壊死, 閉塞性動脈炎など拒否反応像を呈した。(表 2, 図 3)

3. 同種移植免疫抑制剤投与群

前 2 群と同様 alb および α₂-glob に著しい変化があった。alb は 7 日まで減少したあとと死亡するまで同じであった。α₂-glob は, 移植後早期に増加し 7 日前後に一時減少するが, 移植前値にまでもどることはなく, 4 例は死亡時再び著増した。γ-glob は 7 日まで変化しない

が, その後は増加するもの, 減少するもの, 変化のないものなど不定で, 全体としては有意の変化がみられなかった。α₁- および β-glob には変化を認めなかった。白血球は移植後一過性に増加し, 7 日にはやや減少するが, 死亡時 3 例に増多がみられた。BUN, 血清 K とともに一時増加したあと, 7 日前後に正常値に近くなるが, 死亡時には著しく増加した。Na は不変であった。尿は 4 日後には肉眼的にも, また検査成績も正常になるが, 死亡時には蛋白陽性, 沈渣で尿円柱, 赤血球, 白血球,

表II 血清蛋白分画の変化 (同種移植免疫抑制剤非投与群)

	術 前	術後 3 日	5 日	7 日	10 日	14 日	21 日
T. P.	6.2±0.7	5.9±0.6	5.9±0.5	5.9±0.6	5.8±0.5	6.0±0.6	6.0±0.5
alb	46.6±3.6 2.9±0.2	×41.9±3.3 ×× 2.5±0.1	××39.1±3.5 × 2.3±0.5	××39.3±3.9 ×× 2.3±0.2	××36.9±4.1 ×× 2.1±0.2	××37.6±3.9 ×× 2.2±0.2	×40.4±4.2 ×× 2.4±0.2
α ₁ -glob	9.8±0.9 0.6±0.2	9.1±3.5 0.5±0.1	9.5±3.8 0.6±0.2	9.2±1.3 0.5±0.2	9.3±1.3 0.5±0.3	9.1±1.3 0.5±0.3	9.1±1.3 0.5±0.4
α ₂ -glob	13.6±1.7 0.8±0.1	××18.1±2.4 ×× 1.1±0.1	××19.6±2.2 ×× 1.2±0.2	××18.5±1.4 ×× 1.1±0.1	××19.9±2.2 ×× 1.2±0.1	×18.3±3.9 × 1.1±0.3	14.5±3.6 0.9±0.2
β-glob	11.7±1.0 0.7±0.1	12.3±1.5 0.7±0.1	12.8±0.7 0.8±0.1	12.9±0.7 0.8±0.1	12.7±1.0 0.7±0.1	12.5±0.8 0.8±0.1	12.3±1.1 0.7±0.1
γ-glob	18.3±3.3 1.1±0.2	18.7±3.4 1.1±0.3	19.3±3.7 1.1±0.2	20.5±3.1 1.2±0.2	21.1±2.4 1.2±0.2	×22.5±2.6 1.3±0.2	×23.9±4.5 1.4±0.3

表III 血清蛋白分画の変化 (同種移植免疫抑制剤投与群)

	術 前	術後 3 日	5 日	7 日	10 日	14 日	21 日
T. P.	6.6±0.3	6.4±0.5	6.5±0.2	6.0±0.8	5.9±1.1	5.7±0.9	6.3±0.8
alb	45.3±6.7 3.0±0.3	40.8±4.9 × 2.6±0.3	×37.8±5.0 ×× 2.4±0.3	×38.7±4.4 × 2.2±0.6	××36.4±1.9 ×× 2.1±0.3	×36.0±4.5 ×× 2.1±0.4	36.6±2.8 × 2.3±0.1
α ₁ -glob	9.3±1.4 0.6±0.1	10.1±1.3 0.6±0.1	8.9±1.4 0.6±0.1	9.2±1.8 0.6±0.2	9.7±2.1 0.6±0.1	10.7±2.1 0.6±0.1	8.3±1.8 0.6±0.2
α ₂ -glob	10.1±1.9 0.7±0.2	××14.8±1.7 1.0±0.3	××17.8±4.3 ×× 1.1±0.3	××16.3±4.1 × 1.0±0.3	××16.7±3.2 × 1.0±0.2	××17.7±4.2 × 1.0±0.2	×17.0±4.9 ×× 1.1±0.2
β-glob	13.4±2.7 0.9±0.2	13.9±3.1 0.9±0.3	14.2±4.6 1.0±0.3	14.9±2.7 0.9±0.1	15.1±2.5 0.9±0.3	14.6±2.4 0.8±0.1	14.1±1.5 0.9±0.1
γ-glob	21.3±4.3 1.4±0.4	20.2±4.1 1.3±0.4	20.0±4.8 1.3±0.4	20.7±3.6 1.3±0.3	21.8±5.3 1.3±0.4	20.8±6.2 1.2±0.4	23.8±6.9 1.4±0.3

上皮細胞等の出現があった。組織学的には、細胞浸潤、閉塞性血管炎、壊死性変化などがみられたが、屠殺例は正常腎組織をよく保っていた。(表3, 図4)

考 案

1902年 Ullman¹⁾によって始めて犬の自家腎の頸部への移植が試みられて以来、腎の実験的移植方法について多くの報告があるが、著者は教室の野口²⁾がすでに報告したごとく、腎固定の容易さ、良好な腎血流および生存成績が得られるなどの理由から既述の方法で腎移植をおこなった。

セルローズアセテート電気泳動法は、日本電気泳動学

会によって作製された「セルローズアセテート電気泳動法による血清蛋白分画の標準操作法」³⁾にもとづいておこなった。

その結果得られた成犬の血清蛋白電気泳動像は、図1に示したとおりである。

血清蛋白分画中最も著明な変動があったのは、alb および α₂-glob である。γ-glob にもわずかな変化があったが、α₁- および β-glob はまったく変化を認めなかった。

alb はすべてに移植後早期に減少があり、いずれも5～7日後に最も低く、A群はその後徐々に増加して21日には術前値にもどり、B群では更に減少したあと回復の傾向がみられたが、C群は減少したままであった。

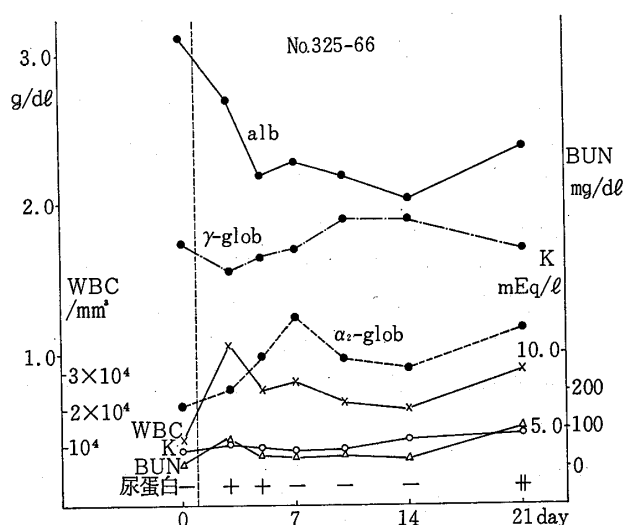


図4. 同種移植免疫抑制剤投与犬 (No. 325-66) の alb, α_2 -glob および γ -glob の変動と検査成績, 従軸の数値は図2に同じ

alb は一般に肝疾患, 低栄養, 消耗性疾患などで減少するといわれている^{4)~7)}。使用した各種の薬剤は, その使用量, 使用期間から考えて肝に障害を与えるとは思われず^{8)~10)}, 組織学的にも肝に異常がなかったこと, いずれも術後早期に減少していて, B群では移植腎摘出術後に再び減少したことなどから, この減少は手術侵襲によるものと考えられる。C群では早い例では9日から, 遅くても18日頃には拒否反応の徴候が認められ, また拒否反応のない例でも薬剤の副作用によって, 共に食欲不振, 嘔吐, 蛋白尿などによる低栄養状態が出現しそのため低 alb 状態が続いたものと思われる。

α_2 -glob は, 移植直後から増加し3群ともに5~7日に最高になるが, A群はそのまま減少し, B群は10日に再び増加するもののその後減少して, 21日にはともに術前値に復した。C群は死亡するまで増加したままであった。

しかしながらC群について, 移植後拒否反応を示したものとそうでないものとにわけて検討してみると両者の間に明らかな相違のあることがわかった。すなわち, 手術の直接の影響を脱したと考えられる14日後に, 排尿良好で血液および尿に異常を認めないものと, すでにBUN 100 mg/dl 以上, 白血球増多著明で尿所見陽性のものとにわけて, 移植前, 移植後7日および14日の α_2 -glob 値を調べると, その平均値は前者が各0.7 g/dl; 9.7%, 1.1; 16.3, 0.9; 14.8, 後者が0.7; 10.9, 1.1; 18.5, 1.2; 21.7で, 14日目には後者に有意の増加が認められた ($P < 0.1$)。さらに14日以後に拒否反応のあらわれたものも加えて, 拒否反応の出現したものについて

その出現直前および直後の値を比較すると, 前者が平均0.9 g/dl; 16.5%, 後者が1.1 g/dl; 20.3% でやはり増加が認められた ($P < 0.1$)。すなわち拒否反応と α_2 -glob の増加とは極めて密接な関係にあることがわかった。

α_2 -glob と免疫との関連性については, Zlotnick¹¹⁾ および Peacock¹²⁾ がその可能性を指摘している。特に Peacock は同種皮膚移植実験で, α_2 -glob の増加を抗体産生によって生じた変化であると考えた。しかし α_2 -glob が移植抗体に関係しているという証拠は示されていない。本実験では, α_2 -glob の増加が拒否反応に際してだけみられたものではなく, 必ずしも免疫課程を必要としないことから, α_2 -glob が特異的に移植免疫反応に関与しているとはいえない。拒否された移植腎には, いずれも間質の細胞浸潤, 細小血管の閉塞性病変, 様々の程度の壊死性変化を認めた。

α_2 -glob が急性および慢性の炎症, 壊死などで増加することはすでによく知られているところである^{4), 5), 13), 14)}。いかなる刺激によって α_2 -glob の増加が生じたかは不明であるが, 拒否反応にもとづく組織の炎症ないしは壊死が誘因として働いたことが考えられる。B群において移植腎摘出後すみやかに減少したことはこれを裏付けるものであり, 逆に免疫課程の存在を否定するものであろう。移植臓器除去後の減少は抗原刺激の消失によるものとする考えは, 推測の域を出るものではない。すなわち拒否反応に伴ってみられた α_2 -glob の増加は移植免疫反応に特有なものではなく, 拒否反応に由来する移植臓器の炎症または壊死によるものであると考える。

同種移植免疫反応における γ -glob の変化についても, いくつかの報告がある。West ら¹⁵⁾ は, first set transplant 除去後10~12日に γ -glob の増加をみた。Coppola ら¹⁶⁾, Prout ら¹⁷⁾, Hume ら¹⁸⁾ は, 拒否反応に伴う γ -glob の増加と, 免疫抑制手段による拒否反応の消退とともにその減少を認めている。また Zühlke ら¹⁹⁾ も拒否反応と γ -glob の間に密接な関係のあることを報告している。

本実験では, B群で移植後14日から有意の増加がみられた。C群で拒否反応が認められた例で前後を比較すると, 1例を除きむしろ減少しており, その1例もやがては減少した。これらはいずれも免疫抑制剤使用中で, 拒否反応の際には増量していることから, むしろ薬剤の影響を強く考えるべきであろうが, この限りでは拒否反応と γ -glob との間にははっきりした関係は認められない。B群の増加は, 移植腎除去後7日以上経ってからで, 宿主側の反応として増加してきたことは明らかである。もしこれらの γ -glob が免疫反応に関与するものな

らば、一般の抗体産生曲線から考えても、移植臓器が宿主の産生する抗体を吸収したのではなく、14日を過ぎてから増加してきたと考えるのが自然であろう。

これらの γ -glob が、免疫反応にあずかる抗体であるという考えは本実験からは推測の域を出ないが、極めて興味のある問題といえよう。

稿を終わるに臨み、終始御懇篤な御指導校閲を賜わった綿貫重雄教授に心からなる謝意を表するとともに、教室員各位の御協力に深く感謝します。

なお本稿の要旨は、第2回日本移植学会総会および第17回電気泳動学会春季大会において発表した。

SUMMARY

Serum protein patterns in adult mongrel dogs after renal transplantation were studied using electrophoretic technique. These animals were divided into three groups; 1) autotransplanted, 2) allotransplanted without immunosuppressive drugs, 3) allotransplanted with immunosuppressive drugs.

1) No change were observed in α_1 - and β -globulin in all groups.

2) In the auto-transplanted group, albumin decreased and α_2 -globulin increased postoperatively, but these returned to preoperative levels gradually. γ -globulin revealed no change.

3) Albumin and α_2 -globulin revealed the same change in the allotransplanted groups. But α_2 -globulin increased again with the rejection significantly in the third group. In the second group the increase of γ -globulin were observed two weeks after transplantation.

4) Being not specific for allotransplanted rejection, the increase of α_2 -globulin is not responsible for transplant rejection but represents the inflammatory reaction accompanied with the rejected organ.

5) It might be concluded that γ -globulin increased as a result of host reaction to the transplanted organ.

文 献

- 1) Ullman, E.: Experimentelle Nierentransplantation, Wien. Klin. Wschr., 15, 281-282, 1902.
- 2) 野口照義: 腎移植の実験的研究, 千葉医会誌, 43, 962-984, 1968,
- 3) 電気泳動学会標準操作法小委員: 電気泳動法による血清蛋白質分画定量法の標準操作法集, 生物物理化学, 11, 267-269, 1966.
- 4) 平山千里: 血漿蛋白質, 内科, 15, 1004-1015 1965.
- 5) 平山千里: 血漿蛋白質の臨床的意義, 日医師会誌, 51, 671-695, 1964.
- 6) Peterman, M. L.: The plasma proteins., 2-130. Putnum F. W., Academic press, N. Y. 1960.
- 7) 右田俊介: 免疫電気泳動法その後の進歩, 日臨, 21, 2428-2440, 1963.
- 8) 島本暉朗, 山本 巖, 森田雅夫, 高木博司: 薬理学, 1008, 東京, 医学書院, 1964.
- 9) 住木諭介: 抗生物質 上, 323-419, 東京, 東京大学出版会, 1961.
- 10) 梅原干治: 副腎皮質ステロイド剤とその使い方, 209, 東京, 中外医学社, 1968.
- 11) Zlotnik, A. & Rodnan, G. P.: Immunoelectrophoresis of serum in progressive systemic sclerosis., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 107, 112-115, 1961.
- 12) Peacock, E. E, Biggers, W. P.: Changes in plasma proteins of mice during rejection of skin homografts and heterografts., Pro. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 131-133, 1962.
- 13) Marki, H. H. & Wuhrman, F.: Abgrenzungen und Pathogenese der klinisch bedeutsamen Dysproteiaemien., Schweiz. Med. Wschr., 91, 167-174, 1961.
- 14) 谷内 昭: 免疫電気泳動法と臨床, 最新医学, 19, 792-804, 1964.
- 15) West, C. D., Fowler, R. & Nathan, P.: The relationship of serum globulins to transplant rejection in the dog studied by paper and immunoelectrophoretic techniques., Ann. N. Y. Acad. Sci., 87, 522-538, 1961.
- 16) Coppola, E. D. & Thomas, W. H.: Plasma protein electrophoresis in dogs bearing renal homotransplantation., Surg. Forum, 16, 265-267,

- 1965.
- 17) Prout, G. R., Macalalay, E. V., Denis, L. J. & Hume, D. M.: Renal homotransplant: Serum protein patterns, Invest. Urol., 1, 457-465, 1964.
- 18) Hume, D. M., Magee, J. H., Kauffman, H. M., Pittenbury, M. S. & Prout, G. R.: Renal homotransplantation in man in modified recipients., Ann. Surg., 158, 608-641, 1963.
- 19) Zühlke, V., Deodhar, S. D., Nakamoto, S. & Kolff, W. J.: Serum immunoglobulin levels following human renal transplantation., Transplantation, 5, 135-141, 1967.



合成Cephalosporin C系薬剤 広範囲有効抗生物質

ケフロジン

■ 特 長

注射用セファロリジン

1. 広範囲の病原菌に強い殺菌作用を示す Broad Spectrum Bactericidal Antibiotic である。
2. 他の抗生物質との交叉耐性がなく、P C 耐性菌にも P C 感受性菌と同様に有効である。
3. 筋肉内注射により、急速に高い血中濃度が得られかつ長時間持続する。
4. 尿中に高濃度に有効型で排泄される。
5. 局所疼痛が少ないので筋肉注射に適する。

■ 健保採用

シオノギ製薬