

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

はじめに

柴苓湯は、『傷寒雑病論』に記載されている小柴胡湯と五苓散の合方であるが、合方として用いられるのは宋代以降で、元の時代にまとめられた『世医得効方』が初出とされている。エキス製剤の適応は、水瀉性下痢、急性胃腸炎、暑気あたり、むくみであるが、小柴胡湯と五苓散が適応する幅広い病態への応用が可能と考えられ、近年では不育症に対する臨床応用例も報告されている。

柴苓湯の「方剤薬理シリーズ」^{1, 2)}は1995年であることから、本稿ではそれ以降に出版された基礎薬理試験に関する論文を紹介する。柴苓湯の医療用エキス製剤には蒼朮または白朮が配合された異なる処方があるため、両者を区別できるように解説する。

5/6腎摘による腎不全モデル

Satohら³⁾は、5/6腎摘によるラット腎不全モデルにおける柴苓湯の作用を検討している。ラットに5/6腎摘手術を施し、医療用柴苓湯エキス製剤(蒼朮配合、エキス原末が顆粒剤かは不明)を2.5%含む食餌を用いて飼育した(エキス原末ならヒト1日量の約30倍、顆粒剤なら約20倍)。14週後の体重は、柴苓湯投与群で有意に増加していたが、腎病理組織学的な評価、尿タンパク、クレアチニンクリアランスには有意な作用は認められなかった。このことから、柴苓湯は炎症を伴わない腎不全に対しては有用性を示さないことが推測された。

ピューロマイシンアミノヌクレオシド(PAN)によるネフローゼ症候群モデル

Suzukiら^{4, 5)}は、PANによって惹起したラットにおけるネフローゼ症候群に対する柴苓湯の作用を検討している。ラットにPANを腹腔内投与した。柴苓湯(蒼朮配合であること以外の記載なし)は、病態惹起の前日から14日後まで連日経口投与した。一日の尿タンパク量、尿中プロスタグランジン(PG)E₂、PGI₂の代謝産物である6-ケトPGF₁、トロンボキサン(TX)A₂の代謝産物であるTXB₂の各排泄量は、柴苓湯投与群において有意に減少し、尿中6-ケトPGF₁/TXB₂比は有意に増加していた。14日後の腎臓から単離した糸球体におけるイノシトールリン脂質代謝回転系の速度は、病態惹起群において増加していたが、柴苓湯投与群では有意に回復していた。以上のことから、柴苓湯はネフローゼ症候群において、腎臓内のPGI₂とTXA₂産生のバランスをPGI₂優位にし、イノシトール

リン脂質代謝回転系の異常を改善することにより、尿タンパク排泄を改善することが推測された。

Fujitsukaら⁶⁾は、PANによって惹起したラットにおけるネフローゼ症候群に対してシクロスポリンを作用させたときに、柴苓湯がその作用を増強するかについて評価している。ラットにPAN静脈内投与後、医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合)を1.0g/kg/日(ヒト1日量の約10倍)を1日1回経口投与して15日間飼育した。シクロスポリンは、PAN静注の6日後に経口投与した。PAN静注11日後および15日後の尿タンパク量は、柴苓湯、シクロスポリンそれぞれの単独投与群で有意に減少し、両者併用群ではさらに有意に減少していた。15日後の血清コレステロール濃度とアルブミン濃度は、シクロスポリン単独群では対照群との差が認められなかったが、柴苓湯単独群ではコレステロール濃度は有意に減少し、アルブミン濃度は有意に増加し、柴苓湯単独群とシクロスポリン併用群の間に差はなかった。血清トリグリセリド濃度については、柴苓湯、シクロスポリンそれぞれ単独で有意に低下し、両者の併用によりさらに低下していた。15日目の体重は、両者併用群でシクロスポリン単独群と比較して有意に体重は増加していた。以上のことから、ネフローゼ症候群の治療におけるシクロスポリンの投与量を、柴苓湯との併用により減量できる可能性が示された。

抗糸球体基底膜(GBM)腎炎モデル

Tadaら⁷⁾は、GBM腎炎マウスに対する柴苓湯の抗浮腫作用を検討している。マウスにヤギγグロブリンを皮内投与し、続けてヤギで作成した抗マウスGBM血清を5日間連続静脈内投与することにより、糸球体腎炎を惹起した。医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合、0.38g/kg/日、ヒト1日量の約3.8倍)は、血清投与後6日目から9日目まで1日1回経口投与した。血清投与後10日目に細胞外液容量と組織間液容量を算出したところ、それらは腎炎惹起により有意に増加していたが、柴苓湯投与により有意に回復していた。尿中タンパク排泄量、Na排泄量には、柴苓湯は影響しなかった。以上のことから、柴苓湯はネフローゼ浮腫に対して有用性を示すことが示唆された。

服部ら⁸⁻¹⁰⁾も、同じく抗GBM血清を用いた糸球体腎炎モデルに対する柴苓湯の作用を検討している。ウサギで作成した抗ラットGBM血清を、ラットに静脈内投与し、その翌日にウサギγグロブリンを皮内投与



した。医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合、1.5g/kg/日、ヒト1日量の約15倍)は、抗GBM血清投与の翌日から1日1回経口投与した。10日後にラットを屠殺し、腎組織標本を作製したところ、柴苓湯投与群において糸球体における半月体形成と、糸球体内へのマクロファージ、顆粒球の浸潤数、接着分子であるICAM-1、VCAM-1、ELAM-1の糸球体内での発現量と、細胞接着分子インテグリンであるLFA-1、VLA-4陽性細胞数の有意な抑制が認められた。また、柴苓湯エキス原末を抗GBM血清投与後20日目から40日目まで1日1回経口投与したところ、柴苓湯投与群において40日目の1日尿タンパク量と血圧の有意な改善が認められた。その後ラットを屠殺し腎組織標本を作製したところ、糸球体内半月体の形成、糸球体のポウマン囊への癒着、糸球体内細胞数と増殖細胞核抗原(PCNA)陽性細胞数、メサングウム領域へのマトリクス沈着量、エンドセリン(ET)-1発現量の有意な抑制が認められた。ET-1産生抑制作用を指標に沢瀉の含有成分であるアリソールBを投与しても同様の作用が認められた。以上のことから、柴苓湯の腎炎改善作用には、糸球体における接着分子とET-1発現の抑制が関与し、有効成分の1つは沢瀉に含まれるアリソールBであることが明らかになった。

Hattoriら¹¹⁾は、同じく抗GBM血清を用いた糸球体腎炎モデルに対する柴苓湯の作用を検討している。ヤギで作成した抗ラットGBM血清を、ラットに静脈内投与し、翌日にヤギγグロブリンを皮内投与した。医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合、1.5g/kg/日、ヒト1日量の約15倍)は、抗GBM血清静注直後から、1日1回4日間強制経口投与した。5日目の病態モデル群では、24時間尿量の減少、尿中タンパク量と腹水塩類量の増加が認められたが、それらは柴苓湯投与により有意に回復していた。病態モデルでは、尿中Na排泄量の低下とK排泄量の増加が見られたが、柴苓湯投与群ではNa排泄量のみ有意に回復していた。別に、マウスに1日1回3日間投与し、アルドステロン負荷と5mLの生理食塩水を腹腔内投与したところ、その後4時間の尿量は、アルドステロン投与により有意に減少したが、柴苓湯投与群において有意に回復していた。その作用は、柴胡の含有成分であるサイコサポニンHの経口投与(0.4mg/kg)でも有意に見られた。以上のことから、柴苓湯の利尿作用の一部は、アルドステロンに対する拮抗作用によることが推測された。

Hattoriら¹²⁾は、さらに同じモデルを用いて柴苓湯の作用を解析している。ラットに副腎摘出術を施し、抗ラットGBM血清を静脈に投与した。医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合、1.5g/kg/日、ヒト1日量の約15倍)またはサイコサポニンD(10mg/kg/日)およびグルコルチコイド受容体(GR)アンタゴニストであるRU-38486は、抗GBM血清静注直後から1日1回4日間強制経口投与した。5日目の病態モデル群では、24時間尿中タンパク量、腎組織標本における糸球体内細胞数、PCNA陽性細胞数、ED-1陽性細胞数の有意な増加が認められたが、それらは柴苓湯投与またはサイコサポニンD投与によりいずれも有意に回復していた。柴苓湯およびサイコサポニンDの以上の作用は、RU-38486との同時投与により有意に失われた。腎皮質中のIL-10およびIL-2発現量は、病態モデ

ル群で有意に増加していたが、柴苓湯投与またはサイコサポニンD投与によりいずれも有意に回復していた。以上のことから、柴苓湯の腎保護作用の一部には、サイコサポニンDによるGRアゴニスト様作用が関与することが推測された。



自然発症IgA腎症モデル

Hattoriら¹³⁾は、自然発症IgA腎症モデルマウスである高IgA血症(HIGA)マウスを用いた柴苓湯の作用を検討している。HIGAマウスを10週齢から45週齢まで、医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合)を0.26%、1.3%含む餌(それぞれヒト1日量の約3、15倍)で飼育した。45週齢時の血清IgA、IgG₁濃度、腎組織標本における糸球体へのIgAとIgG₁沈着については、対照群、柴苓湯投与群間で差は認められなかったが、糸球体における細胞数と糸球体硬化スコアは柴苓湯投与群において有意な改善が認められた。以上のことから、柴苓湯はIgA産生には影響を与えずに腎保護作用を示すことが推測された。

自然発症ループス腎炎モデル

Itoら¹⁴⁾は、自然発症ループス腎炎マウスにおける柴苓湯の治療効果を報告している。MRL/lprマウスに、医療用柴苓湯エキス製剤(蒼朮配合、エキス原末が顆粒剤かは不明)を1.2g/kg/日(エキスならばヒト1日量の約12倍、顆粒剤なら約9倍)の投与量となるように餌に混ぜて4ヵ月間飼育し、その後屠殺した。柴苓湯投与群では、皮膚の損傷、タンパク尿、BUN、血清中IgG₁濃度、腎組織学的評価による糸球体内細胞数の有意な減少が認められた。摘出した脾臓の重量は、柴苓湯投与群で有意に増加し、CD4/CD8陽性細胞数比、CD19陽性細胞数が有意に減少していた。脾臓細胞を培養した培地中のIL-4濃度は、柴苓湯投与群から調製した細胞において有意に増加していた。脾臓におけるCD4陽性細胞のIFN- γ mRNA発現量は、柴苓湯投与群から調製した細胞において有意に減少していた。以上のことから、柴苓湯は自己免疫性疾患において免疫調節剤として働き、Th1/Th2バランスでTh1優位に偏った状態を正常に戻す作用を持つことが示唆された。

メサングウム増殖性腎炎モデル

Liuら¹⁵⁾、Onoら¹⁶⁾は、ラットのメサングウム増殖性腎炎モデルを用いて、柴苓湯の作用を検討している。ラット胸腺細胞抗原をウサギに接種することで得た血清をラットに静脈内投与し、医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合)を0.5g/kg/日(ヒト1日量の約5倍)となるように懸濁した飲水を用いて、8日間飼育し、腎病理組織標本を作製した。7日目の1日尿タンパク排泄量、腎組織標本における糸球体内細胞数、糸

球体内PCNA陽性細胞数、マクロファージ浸潤数、糸球体内
 膠原線維蓄積量、糸球体内フィブロネクチンの蓄積量、糸球
 体内トランスフォーミング増殖因子(TGF)- β と結合組織増
 殖因子(CTGF)発現量において、柴苓湯投与群において有意
 な減少が認められた。腎皮質中のスーパーオキシドジスム

ターゼ(SOD)活性は、柴苓湯投与群において有意な増加が認
 められた。以上のことから、柴苓湯は抗酸化作用により糸球体
 におけるメサングウム細胞増殖と細胞外マトリックス領域拡
 大を抑制すると考えられた。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

		著者	使用動物	投与量 (有意差のあった最小用量、 薬剤調整法は本文参照)	結果 (一部抜粋)
腎 障 害 モ デ ル	5/6腎摘	Sato ³⁾	Wistarラット(♂) (220~250g、n = 6~8)	柴苓湯 2.5% 混合餌投与 (22週間)	体重増加以外の改善なし
	PAN惹起 ネフローゼ症候群	Suzuki ⁴⁾	Wistarラット(♂) (220~250g、n = 8)	柴苓湯 0.6g/kg/日 連続経口投与 (14日間)	尿タンパク改善 イノシトールリン脂質代謝回転改善
		鈴木 ⁵⁾	Wistarラット(♂) (8週齢、n = 4)	柴苓湯 0.9g/kg/日 連続経口投与 (14日間)	尿タンパク改善 PGI ₂ /TXA ₂ 産生バランス改善
		Fujitsuka ⁶⁾	SDラット(♂) (180~200g、n = 9~10)	柴苓湯 1.0g/kg/日 連続経口投与 (15日間) シクロスポリン併用	尿タンパク改善 血清TG改善 体重回復
	抗GBM腎炎	Tada ⁷⁾	ddYマウス(♂) (5週齢、n = 6)	柴苓湯 0.38g/kg/日 連続経口投与 (4日間)	細胞外液・組織間液容量改善
		服部 ⁸⁻¹⁰⁾	SDラット(♂) (170~180g、n = 5)	柴苓湯 1.5g/kg/日または アリゾールB 連続経口投与 (10日間)	尿タンパク改善 血圧改善 糸球体接着分子発現抑制 ET-1産生抑制
		Hattori ¹¹⁾	Wistarラット(♂) (6週齢、n = 5)	柴苓湯 1.5g/kg/日 連続経口投与 (4日間)	尿量、尿タンパク、腹水塩分量回復
			ddYマウス(♂) (5週齢、n = 8~9)	柴苓湯 1.5g/kg/日 またはサイコサポニンH 連続経口投与 (3日間) アルドステロン負荷	尿量回復
		Hattori ¹²⁾	Wistarラット(♂) (6週齢、n = 5)	柴苓湯 1.5g/kg/日または サイコサポニンD 連続経口投与 (4日間)	尿タンパク改善 GRアゴニスト様の腎保護作用
	IgA腎症	Hattori ¹³⁾	HIGAマウス(♀) (10週齢、n = 12)	柴苓湯 1.3% 混合餌投与 (35週間)	糸球体細胞数改善 糸球体硬化スコア改善
	ループス腎炎	Ito ¹⁴⁾	MRL/lprマウス(♀) (8週齢、n = 6)	柴苓湯 1.2g/kg/日 混合餌投与 (4ヵ月間)	尿タンパク改善 脾臓重量回復 Th1/Th2バランス改善
	メサングウム増殖性腎炎	Liu ¹⁵⁾ 、Ono ¹⁶⁾	Wistarラット(♂) (6週齢、n = 6)	柴苓湯 0.5g/kg/日 連続飲水投与 (8日間)	尿タンパク改善 腎皮質中SOD活性増加

【参考文献】

- 1) 丁宗鑑: 方劑薬理シリーズ(7) 柴苓湯(1), 漢方医学, 19(7): 225-229, 1995
- 2) 丁宗鑑: 方劑薬理シリーズ(8) 柴苓湯(2), 漢方医学, 19(8): 259-263, 1995
- 3) Sato S, et al.: The effect of enalapril and sairei-to on survival-time for the rat with subtotal nephrectomy, Jpn. J. Nephrol., 37(2): 112-118, 1995
- 4) Suzuki J, et al.: Effect of sairei-to on prostaglandin E2-induced phosphatidylinositol breakdown in aminonucleoside nephrotic rat, Nephron., 75(2): 208-212, 1997
- 5) 鈴木順造 ほか: 腎疾患と漢方 実験ネフローゼットに対する漢方薬 柴苓湯および防己黄耆湯の効果, 日小児東洋医学会誌, 19: 69-74, 2003
- 6) Fujitsuka N, et al.: Sairei-to enhances the antinephrotic effect of cyclosporine A in puromycin aminonucleoside-treated rats, J. Trad. Med., 19(4): 137-141, 2002
- 7) Tada K, et al.: Effect of the traditional Japanese medicine Sairei-to on edema in mouse anti-GBM nephritis, J. Trad. Med., 21(3): 125-129, 2004
- 8) 服部智久 ほか: 抗GBM腎炎ラットの糸球体における接着分子発現に対する柴苓湯(TJ-114)の効果, 日腎会誌, 37(7): 373-383, 1995
- 9) 服部智久 ほか: 柴苓湯は腎炎糸球体におけるエンドセリン-1の産生を阻害する, 日腎会誌, 39(2): 121-128, 1997
- 10) 服部智久 ほか: 柴苓湯は腎炎糸球体におけるエンドセリン-1産生を阻害する(2) 沢瀉成分のalisolによるエンドセリン-1産生阻害, 日腎会誌, 40(2): 33-41, 1998
- 11) Hattori T, et al.: Effects of Saireito, a Japanese herbal medicine, on edema via antagonistic actions against aldosterone in anti-GBM nephritic rats, Clin. Exp. Nephrol., 10(1): 13-18, 2006
- 12) Hattori T, et al.: Saireito and saikosaponin D prevent urinary protein excretion via glucocorticoid receptor in adrenalectomized WKY rats with heterologous-phase anti-GBM nephritis, Nephron Physiol., 109(2): 19-27, 2008
- 13) Hattori T, et al.: Saireito probably prevents mesangial cell proliferation in HIGA mice via PDGF-BB tyrosine kinase inhibition, Clin. Exp. Nephrol., 11(4): 275-282, 2007
- 14) Ito T, et al.: Unique therapeutic effects of the Japanese-Chinese herbal medicine, Sairei-to, on Th1/Th2 cytokines balance of the autoimmunity of MRL/lpr mice, J. Dermatol. Sci., 28(3): 198-210, 2002
- 15) Liu N, et al.: Suppressive effects of Sairei-to on mesangial proliferation in a rat model of glomerulonephritis, Clin. Exp. Nephrol., 8(3): 216-222, 2004
- 16) Ono T, et al.: Suppressive mechanisms of Sairei-to on mesangial matrix expansion in rat mesangioproliferative glomerulonephritis, Nephron Exp. Nephrol., 100(3): e132-142, 2005