

五苓散

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

五苓散は、『傷寒雑病論』に記載されている利水剤(祛湿剤)の代表的な処方であり、全身的な水滯や湿邪の存在、すなわち、全身的には津液の流れが悪くなった結果の口渴や乏尿、頭痛、めまい、むくみ、消化管に津液が停滞した結果による吐き気、嘔吐、二日酔い、腹痛、下痢などの症状に対して使用される処方である。特に低気圧と関連のある頭痛には五苓散が著効することが多く、また、ノロウイルスなど小児における感染性の嘔吐・下痢などにも応用されている。

本レビューでは、2002年の五苓散の「方剤薬理シリーズ」^{1, 2)}以降に発表された五苓散に関する基礎薬理試験に関する論文を紹介する。なお、五苓散は猪苓、沢瀉、朮、茯苓、桂皮の五味からなる処方であるが、朮には蒼朮か白朮かの異なる処方があり、海外では桂皮ではなく桂枝を使用することもある。また、五苓散は本来は散剤であり、生薬末を試料として使用した論文もあるため、それぞれを区別して説明する。

正常動物

Ahnら³⁾は、ラットに五苓散を投与した時の利尿作用について検討している。ラットに五苓散(白朮配合、桂皮か桂枝かは不明)の熱水抽出エキス(生薬から調製)10mg/kg/日(ヒト1日量の約0.3倍)を1日1回7日間強制経口投与し、その間の24時間尿を採取した。五苓散投与群では、2日目以降の24時間尿量の増加、4日目以降の尿浸透圧の低下、1日目からの尿中Na⁺およびクレアチニン排泄量の増加が有意に認められた。また、7日目の血漿中のレニン活性とアルドステロン濃度については有意な低下が認められた。以上のことから、五苓散はレニン-アンジオテンシン系を阻害してNa⁺再吸収を抑制することにより、利尿作用を示すことが推測された。

下痢モデル

岡村ら⁴⁾は、マウスに塩類下剤を投与して誘発される下痢に対する五苓散の作用を検討している。マウスに硫酸マグネシウムを経口投与し、その1時間後に、医療用五苓散エキス製剤(蒼朮配合の顆粒剤)133mg/kg(ヒト1日量に相当)を経口投与したところ、有意な止瀉効果が認められた。一方、大腸刺激性下剤のセンノシドAによる下痢に対しては、五苓

散は無効であった。また、五苓散の1日量に相当する生薬末(白朮配合)の混合物を37℃で30分間(温水抽出エキス)または沸騰水で40分間(熱水抽出エキス)抽出して調製し、同様に試験したところ、五苓散熱水抽出エキスの止瀉作用は温水抽出エキスと比較して有意に低下していた。さらに五苓散温水抽出エキスの止瀉作用に対する用量依存性を検討したところ、ヒト1日量相当までは用量依存的に作用は増強したが、それ以上の投与量では減弱し、U字型の用量反応曲線が得られた。また、五苓散温水抽出エキスを白朮配合と蒼朮配合のそれぞれで調製して止瀉作用を比較したところ、両者に差は認められなかった。五苓散の構成生薬のうち一つの生薬を除いて調製した一抜き処方の温水抽出エキスでの止瀉作用については、いずれの場合も有意差は認められなかったことから、5種類すべての生薬が止瀉作用の発現に寄与していることが示唆された。また、個々の構成生薬単独での温水抽出エキスを5種類合わせたものでは有意な止瀉作用を示さなかったことから、5種類の生薬を同時に抽出したときに起こる生薬間の何らかの相互作用が薬効に寄与していると推測された。

脳卒中易発性高血圧自然発症モデル

Kigaら⁵⁾は、脳卒中易発性高血圧自然発症ラット(SHRSP)における五苓散の作用を検討している。SHRSPに医療用五苓散エキス原末(蒼朮配合)を0.3%含む飲水(ヒト1日量の約10倍)で9週齢から20週齢まで飼育したところ、対照群と比較して有意な生存率の回復が認められた。12週時の収縮期血圧は、五苓散投与群で有意に低下していたが、14週時には有意差は認められなかった。1週毎に採血した血清に対してプロテインチップを用いて測定したところ、タンパク質の同定はなされていないものの、対照群と比較して五苓散投与群の血清ではいくつかのタンパク質において変化が認められていた。以上のことから、五苓散には血圧上昇抑制作用が一定時認められるものの、降圧以外の作用機序により脳卒中を予防することが明らかになった。

糖尿病モデル

板井ら⁶⁾は、ストレプトゾトシン(STZ)で誘発したI型糖尿病モデルマウスにおける唾液分泌に対する五苓散の作用を検討している。マウスにSTZを腹腔内投与した日を1日目

とし、実験開始8日目から医療用五苓散エキス原末(蒼朮配合)100mg/kg/日(ヒト1日量の約2.5倍)を1日1回経口投与しながら実験開始21日目まで飼育した。STZ投与群では21日目の血糖値は有意に増加し、唾液分泌速度、唾液総タンパク質濃度、唾液アミラーゼ活性は有意に低下していたが、STZ+五苓散投与群ではこれらを有意に改善し、正常群と同程度まで回復していた。以上のことから、五苓散には血糖値降下作用とそれに伴う間接的な唾液分泌促進作用があり、糖尿病性口腔乾燥症の改善に有効であることが示唆された(図1)。

腎障害モデル

Joら⁷⁾は、5/6腎摘による腎不全モデルラットに対する五苓散の作用を検討している。ラットに5/6腎摘手術を施し、その2週間後から医療用五苓散エキス製剤原末(蒼朮配合)を1%含む餌(ヒト1日量の約10倍)で4週または8週間飼育した。4週および8週後の血清尿素窒素濃度、血清クレアチニン濃度は、腎摘によりそれぞれ有意に増加したが、五苓散投与による有意な影響は認められなかった。尿中タンパク量は、腎摘により有意に増加したが、五苓散投与群では4週後は一旦有意に増加し、8週後では有意に減少していた。8週後の尿浸透圧は、腎摘により有意に低下したが、五苓散投

図1 唾液分泌能の改善(仮説)

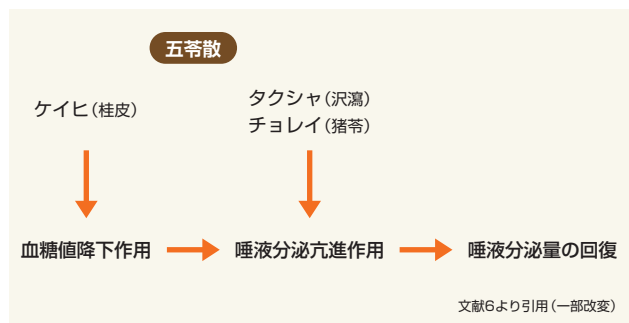
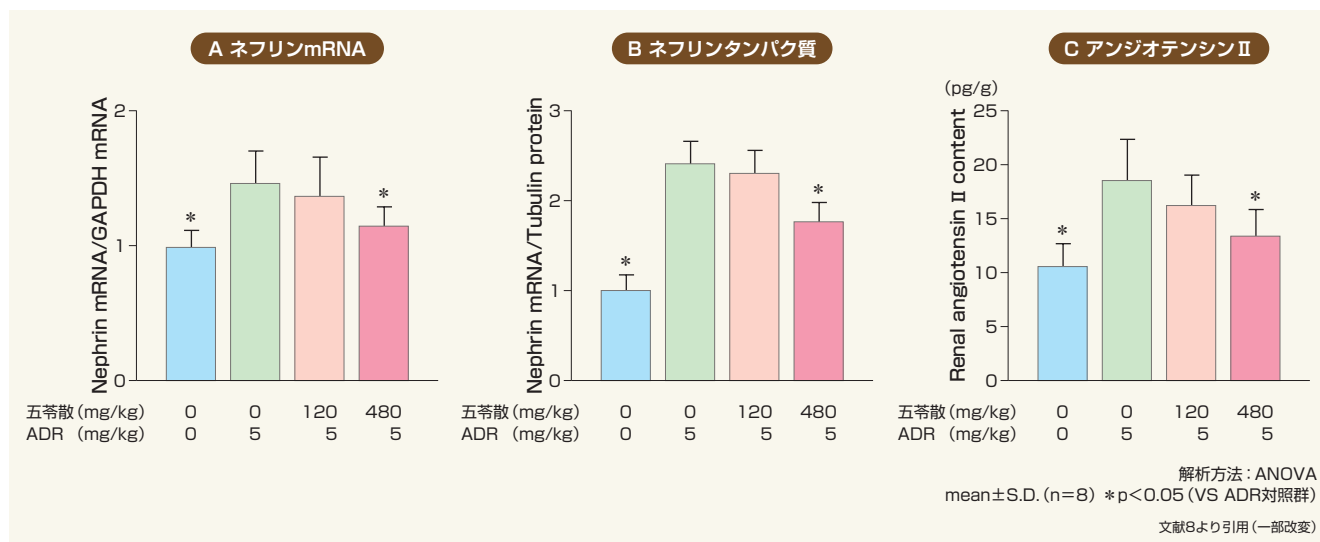


図2 腎障害モデルにおける五苓散の効果



与により有意に回復していた。4週後の腎髄質内層、腎皮質のそれぞれから抽出したタンパク質中のアクアポリン(AQP)1の発現量は、腎摘により変化は認められなかったが、五苓散投与群で有意に減少していた。8週後の腎髄質内層、外層におけるAQP2発現量は、腎摘により変化は認められなかったが、五苓散投与群で有意に減少していた。腎皮質中のAQP2発現量は、腎摘4週後に有意に増加し、五苓散投与により有意に回復していた。また、腎摘8週後の腎髄質内層、外層のAQP3発現量は、腎摘により変化は認められなかったが、五苓散投与により腎髄質内層では有意に増加、腎髄質外層では有意に減少していた。以上のことから、五苓散は5/6腎摘によるラット腎不全モデルにおいて、腎機能障害を起こすことなく、AQPの発現を修飾することにより尿の浸透圧を回復させることが示唆された。

Heら⁸⁾は、アドリアマイシン(ADR)誘発腎障害モデルラットに対する五苓散の作用を検討している。ラットにADRを静脈内投与し、その後、五苓散(白朮、桂枝配合)熱水抽出エキス480mg/kg(ヒト1日量の約12倍)を1日1回28日間、連続経口投与した。29日目にはADR投与により体重の減少、血漿中の総蛋白とアルブミン濃度の低下、血漿中総コレステロールとトリグリセリド濃度の増加、尿量の減少と尿中タンパク量の増加を示したが、五苓散投与群では、いずれも有意な改善が認められた。腎組織学的評価では、ADR投与によって誘発された糸球体上皮細胞の足突起幅と、高電子密度沈着物の増加が、五苓散投与群では有意に改善されていた。また腎皮質から抽出したネフリンmRNAとタンパク質の発現量や、腎皮質中のアンジオテンシンII濃度は、ADR投与により有意に増加していたが、五苓散投与群ではそれらは有意に改善していた(図2)。以上のことから、五苓散は少なくとも腎臓におけるレニン-アンジオテンシン系の亢進を抑制して、ネフリンの発現を抑制することにより、ネフローゼ症候群を改善することが推測された。

Liuら⁹⁾は、糖尿病腎症に対する五苓散の有用性を検討し

ている。ラットにSTZを静脈内投与し、その2週間後から五苓散(白朮、桂枝を使用)の熱水抽出エキス(生薬から調製)2.5g/kg/日(ヒト1日量の約10倍)を1日1回10週間、強制経口投与した。五苓散投与群では、血糖値、クレアチニンクリアランス、腎臓における終末糖化産物(AGEs)とチオバルビツール酸反応物質の含量、腎病理組織における糸球体メサンギウム領域、NF- κ B、トランスフォーミング増殖因子(TGF)- β 1、フィブロネクチンの発現量、さらに腎皮質における、糖化タンパク質カルボキシメチルリジン(N ϵ -(carboxymethyl) lysine: CML)とAGEs受容体(RAGE)の発現量、これらすべてにおいて有意な減少が認められた。以上のことから、五苓散は糖尿病に対する拮抗作用があり、血漿中のグルコース濃度を低下させることにより、糖尿病腎症を改善することが示唆された。

腎結石モデル

Tsaiら¹⁰⁾は、エチレングリコール(EG)で誘発した腎結石モデルラットに対する五苓散の予防作用を検討している。ラットにEGを含む飲水を与え、五苓散(白朮、桂枝を使用)の熱水抽出エキス(生薬から調製)357mg/kg(ヒト1日量の約10倍)を自由摂餌させて4週間飼育し、その後、採血、採尿と腎組織切片の作成を行った。プラセボ群ではEGにより尿細管内におけるシュウ酸カルシウム結晶の沈着が認められたが、五苓散投与群では有意に減少していた。また血清中の遊離型Ca濃度と血清のpHは、プラセボ群では正常ラットと比較して有意な変化は認められなかったが、五苓散投与群ではプラセボ群に対し有意に低下していた。以上のことから、五苓散は腎結石に対する有用性を示すことが推測された。

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 (有意差のあった最少用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
正常動物		Ahnら ³⁾	SDラット(♂) (270~300g, n = 8×4群)	五苓散エキス(白朮) 10mg/kg/日 連続経口投与(7日間)	尿量増加、尿中Na ⁺ 排泄量の増加、 レニン-アンジオテンシン系の阻害
下痢モデル		岡村ら ⁴⁾	ddy系マウス(♂) (4週齢, n = 4~10×3~7群)	五苓散製剤(蒼朮)133mg/kg 五苓散エキス(白朮)140mg/kg 単回経口投与	止瀉作用 (構成生薬を同時に抽出した場合に有意)
脳卒中易発性高血圧 自然発症モデル		Kigaら ⁵⁾	SHRSPラット(♂) (7週齢, n = 8×4群)	医療用五苓散エキス(蒼朮) 0.3%飲水投与(12週間)	生存率の回復、血清における脳卒中発症 関連タンパクの発現変化
糖尿病モデル		板井ら ⁶⁾	Balb/cマウス(♂) (13週齢, n = 5×3群)	医療用五苓散エキス(蒼朮) 100mg/kg/日 連続経口投与(14日間)	血糖値の改善、唾液分泌促進
腎障害モデル	5/6腎摘	Joら ⁷⁾	Wistarラット(♂) (7週齢, n = 7~8×4群)	医療用五苓散エキス(蒼朮) 1%混合餌投与(4or8週間)	尿中タンパク量の低下、腎組織でのAQP 発現関与による尿浸透圧の回復
	ADR誘発	Heら ⁸⁾	SDラット(♂) (240±15g, n = 8×4群)	五苓散エキス(白朮) 480mg/kg/日 連続経口投与(28日間)	レニン-アンジオテンシン系の亢進抑制、 腎組織ネフリンの発現抑制
	STZ誘発糖尿病	Liuら ⁹⁾	Wistarラット(♂) (8~10週齢, n = 4~8×5群)	五苓散エキス(白朮) 2.5g/kg/日 連続経口投与(10週間)	AGEs-RAGE系の抑制、 血漿中グルコース濃度低下
腎結石モデル	EG誘発	Tsaiら ¹⁰⁾	SDラット(♂) (4週齢, n = 8~11×4群)	五苓散エキス(白朮) 375mg/kg/日 連続経口投与(4週間)	尿細管内シュウ酸カルシウム結晶沈着の 低下、血清遊離型Caと血清pHの低下

【参考文献】

- 1) 丁宗鑑. 方劑薬理シリーズ 五苓散(1). 漢方医学, 25(6): 293-297, 2002
- 2) 丁宗鑑. 方劑薬理シリーズ 五苓散(2). 漢方医学, 26(1): 42-46, 2002
- 3) Ahn Y.M., et al. Oryeongsan (Wulingsan), a traditional Chinese herbal medicine, induces natriuresis and diuresis along with an inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system in rats. J. Ethnopharmacol., 141(3): 780-785, 2012
- 4) 岡村信幸. ほか: 塩類下剤誘発下痢モデルマウスに対する五苓散の効果. 日東医誌, 60(5): 493-501, 2009
- 5) Kiga C., et al. Effects of traditional Japanese (Kampo) medicines (orengedokuto, goreisan and shichimotsukokato) on the onset of stroke and expression patterns of plasma proteins in spontaneously hypertensive stroke-prone rats. J. Trad. Med., 25(5-6): 125-132, 2008
- 6) 板井文治. ほか: 糖尿病性口腔乾燥症モデル動物に対する漢方薬の唾液分泌改善作用の検討. 日本歯科東洋医学会誌, 27(1-2): 9-14, 2008
- 7) Jo M., et al. Effect of goreisan on urinary concentrating ability and expression of aquaporin-2 in 5/6 nephrectomized rats. J. Trad. Med., 30(4): 145-157, 2013
- 8) He L., et al. Amelioration of anti-cancer agent adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats by Wulingsan (Gorei-San), a blended traditional Chinese herbal medicine. Food. Chem. Toxicol., 46(5): 1452-1460, 2008
- 9) Liu I.M., et al. The amelioration of streptozotocin diabetes-induced renal damage by Wu-Ling-San (Hoelen Five Herb Formula), a traditional Chinese prescription. J. Ethnopharmacol., 124(2): 211-218, 2009
- 10) Tsai C.H., et al. A traditional Chinese herbal antilithic formula, Wulingsan, effectively prevents the renal deposition of calcium oxalate crystal in ethylene glycol-fed rats. Urol. Res., 36(1): 17-24, 2008