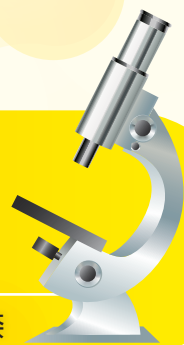


加味逍遙散の冷えに対する有用性検討

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 青木 やよい、道原 成和、韓 立坤、藤田 日奈



はじめに

現在、冷え症状に悩む人は多く存在する。3,124例の女性に対する後山らの疫学調査では、冷えの自覚は全体の52.0%に認められた。年代別に行われた調査では、女性の閉経年齢付近である45歳頃から冷え症の自覚者の割合が増加傾向にあることも報告されている¹⁾。このように、冷え症は多くの女性に見られる症状で、女性にとって大変身近な問題であるが、冷えの種類や程度など客観的な診断が困難であり、主に漢方薬を用いた治療が行われている。

婦人科三大処方の一つである加味逍遙散は、自律神経・内分泌系の機能失調に用いられる処方であり²⁾、臨床において加味逍遙散が冷えに効果的であることが示されている^{3, 4)}、薬理学的検討の報告は少ない。

そこで今回、更年期モデルである卵巣摘出マウスを用いて冷水負荷実験を行うことで、冷えに対する加味逍遙散の有用性を検討した。

試験方法と結果

【試験 1】

冷え症の薬理学的検討を行うに当たり、“冷え症は身体の末梢部が異常に冷たく感じそのために不眠などの不快な症状を訴えるもので、交感神経の緊張亢進により末梢の血管が収縮し、血流量が低下している状態”との定義⁵⁾に

着目した。マウスに冷水負荷を行うことで交感神経を緊張させ、血管の収縮、血流量の低下を起こして冷えを再現し、これに対する加味逍遙散の検討を行った。

【方 法】 6週齢のICR系雌性マウスを用いて卵巣摘出手術および偽手術を施した。手術2週間後にマウスの腰部を除毛して実験に用いた。コントロール群(OVX)および偽手術群(Sham)には蒸留水を、加味逍遙散投与群(OVX+加味逍遙散)には加味逍遙散エキス(600mg/kg、ヒト1日相当量)を単回経口投与した。投与1時間後に麻酔下で冷水負荷(12℃の冷水に3分間頸部まで浸水)を行った後、5分毎に40分間血流量(レーザードップラー血流計(ALF-21RD))、また同時に10分毎に体表面温度(サーモレーサ(TH9100MV/WV))を測定した。

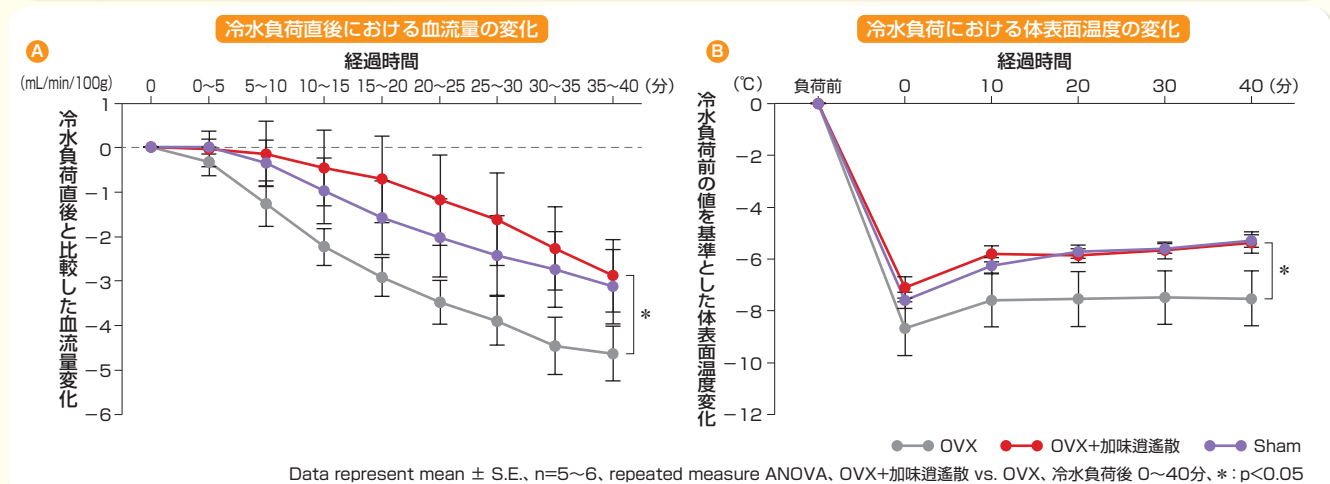
なお、試験には発情休止期のマウスを用いた。

【結 果】 図1-A、図1-Bに示したように、卵巣摘出マウスに冷水負荷を行うことで、血流量および体表面温度の低下が確認された。加味逍遙散600mg/kg投与群ではコントロール群と比較して血流量の低下が有意に抑制され、体表面温度においては、コントロール群と比較して加味逍遙散投与群では、冷水負荷直後の体表面温度の回復が有意に促進される結果となった。

【試験 2】

卵巣摘出マウスにおける冷水負荷実験により、加味逍遙散が冷えによる血流量の低下を抑制することが明らかになった。そこで、加味逍遙散の血流量改善メカニズムにつ

図1 冷水負荷による血流量および体表面温度の低下に対する加味逍遙散の効果



いて検討するために、冷えによる交感神経優位な血管収縮に対する作用を、ラットの胸部大動脈を用いてイージー・マグヌス装置にて検討した。

【方 法】 7週齢のWistar系雄性ラットの胸部大動脈を摘出し、従来の方法に準じて測定した⁶⁾。なお試験には、0.1μMフェニレフリンおよび1μMアセチルコリンにて正常な血管収縮反応を認めた血管を用いた。

【結 果】 図2-Aで示したように、0.1μMフェニレフリンを添加し収縮させた血管に100μg/mL加味逍遙散エキスを添加することにより、43.5%の血管収縮の緩和が認められた。この結果から、加味逍遙散は交感神経優位な血管収縮を弛緩する可能性が示唆された。また、エタノール抽出を行った加味逍遙散(エタノール可溶部)の添加でも血管収縮の緩和が確認された(図2-B)。通常の加味逍遙散エキスと比較し、10%程度弛緩率が上昇したことから、エタノール可溶部に血管の弛緩に関与する物質が多く含まれている可能性がある。さらに、加味逍遙散にはエストロゲン様作用があることが知られているため、エストラジオールでも同様の実験を行った結果、同様の血管収縮の緩和が確認された(図2-C)。

【試験 3】

加味逍遙散のエストロゲン様作用を確認するため、エストロゲン(E2)依存的に増殖する細胞であるMCF-7細胞(ヒト由来乳がん細胞)を用いて評価した。

【方 法】 培養培地で24時間培養後、各試薬を溶解した実験培地に交換した。その後、72時間後に試薬添加培地を交換し計7日間培養した後、MTT法⁷⁾にて細胞生存率(%)を測定した。なお、陽性対照にはエストラジオール(E2)を使用した。

【結 果】 図3に示したように、加味逍遙散エキスは濃度依存的な細胞増殖を示し、ICI182,780(エストロゲン受容体阻害薬)によりその増殖が抑制されたことから、エストロゲンレセプター依存的なエストロゲン様作用が確認された。

考察とまとめ

本検討では、冷水負荷させることにより交感神経を緊張させ、血管収縮によって血流量低下を引き起こすことで、冷えの状態を再現した。卵巣摘出マウスを用いた結果、加味逍遙散投与群において冷水負荷による血流量低下の抑制、体表面温度の回復を促進した。したがって、加味逍遙散は血流量低下による冷えに効果があると考えられる。加味逍遙散の血流改善メカニズム検討のために、ラットの胸部大動脈を用いて血管収縮を評価した結果、交感神経刺激物質で収縮状態にある血管に対し、加味逍遙散の添加で収縮緩和が認められた。この結果から、加味逍遙散は交感神

図2 フェニレフリンによる血管収縮に対する加味逍遙散あるいはエストラジオールの影響の效果

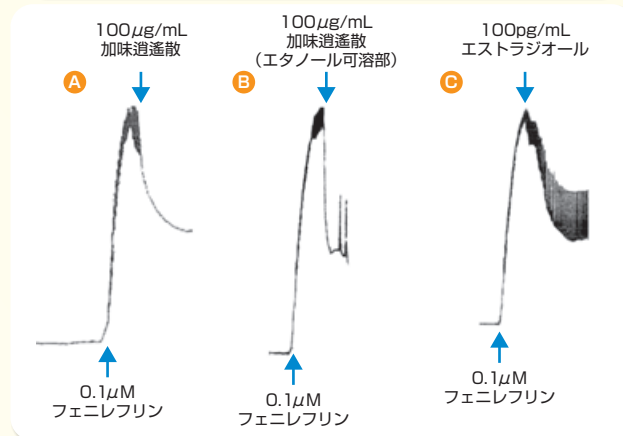
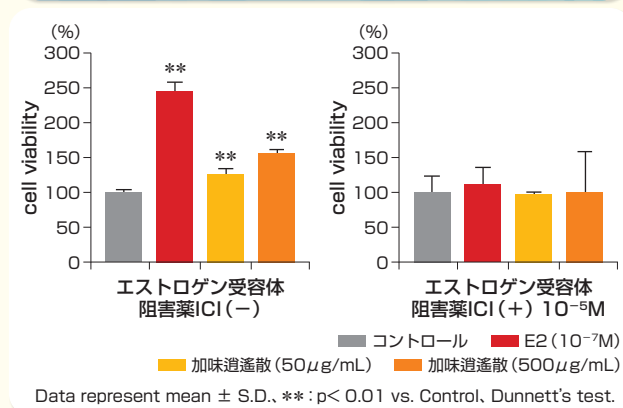


図3 MCF-7細胞に対する加味逍遙散の效果



経優位な血管収縮を緩和することで血流量を改善し、冷えを改善している可能性が示唆された。また、女性ホルモンであるエストロゲンは血管拡張作用があることが報告されている。今回、エストロゲンを添加した際も血管拡張作用が認められており、加味逍遙散がエストロゲン様作用を持つことが考えられた。

さらに、MCF-7細胞を用いた試験で、加味逍遙散のエストロゲン様作用を確認できた。

以上の結果より、加味逍遙散がエストロゲン様作用により自律神経の調節や血管収縮を緩和し、血流量を改善している可能性がある。

【参考文献】

- 1) 後山尚久: 冷え症の病態の臨床的解析と対応—冷え症はいかなる病態か、そして治療できるのか。医学のあゆみ 215: 925-929, 2005.
- 2) 丁宗鑑 ほか: モノグラフ 漢方方剤の薬効・薬理, 医歯薬出版株式会社。東京: 104-114, 2009
- 3) 横本 深 ほか: 冷えなどを主訴とする症例に対するTJ-23, TJ-24の治療効果。診療と新薬 18: 473-481, 1981
- 4) 深谷孝夫 ほか: 更年期不定愁訴に対するTofisopam (Grandaxin®) と加味逍遙散併用の併用療法。産婦人科の世界 44: 443-447, 1992
- 5) 西川桃子 ほか: 冷え症の定義, 測定, 特徴および妊婦の冷え症に関する文献レビューと今後の研究の方向性。京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻紀要: 健康科学: health science 6: 57-65, 2009
- 6) 利美賢子 ほか: 老化血管に対するポリフェノール含有赤ワイン凍結乾燥物の内皮依存的弛緩作用とその機序: 若齢血管との比較。山形医学 23: 33-41, 2005
- 7) MIYAKODA, M: Determination of preservatives in foods by direct Extraction. Tokyoto Kenkou Anzen Kenkyu Center Nenpo (Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P. H.) 55: 101-106, 2004