

富山オリジナルブランド配置薬の生活習慣病モデル動物に対する効果

後藤 博三,^{a)} 嶋田 豊,^{b,d)} 谿 忠人,^{c,d)} 関矢 信康,^{b)} 引網 宏彰,^{b)} 酒井 伸也,^{a)}
柴原 直利,^{a)} 寺澤 捷年^{d)}

^{a)}富山医科薬科大学和漢薬研究所漢方診断学部門, ^{b)}富山医科薬科大学医学部和漢診療学講座

^{c)}富山医科薬科大学和漢薬研究所和漢薬製剤開発部門, ^{d)}富山医科薬科大学21世紀COEプログラム

Effects of a new original formulation containing crude drugs used for self-medication on model animals with life-style related disease

Hirozo GOTO,^{a)} Yutaka SHIMADA,^{b,d)} Tadato TANI,^{c,d)} Nobuyasu SEKIYA,^{b)} Hiroaki HIKIAMI,^{b)}
Shinya SAKAI,^{a)} Naotoshi SHIBAHARA,^{a)} Katsutoshi TERASAWA^{d)}

^{a)}Department of Kampo Diagnostics Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Sugitani 2630, Toyama, 930-0194, Japan. ^{b)}Department of Japanese Oriental medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Sugitani 2630, Toyama, 930-0194, Japan. ^{c)}Department of Kampo-pharmaceutics Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Sugitani 2630, Toyama, 930-0194, Japan. ^{d)}21st Century COE Program, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Sugitani 2630, Toyama, 930-0194, Japan. (Received May 10, 2004. Accepted June 14, 2004.)

A new original formulation containing crude drugs used for self-medication was developed by a joint project of the Federation of Pharmaceutical Industries Association in Toyama, Toyama Prefecture (Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research) and Toyama Medical and Pharmaceutical University. This formulation consists of 11 crude drugs. In this study, the effect of this formulation on model animals with a life-style related disease was studied. Spontaneously hypertensive rats added to hypercholesterol diet were given this formulation in chow for 8 weeks. The results indicated that this formulation caused a decrease in vasoconstriction induced by phospholipase A2. Plasma triglyceride and lipid peroxide were significantly decreased, but blood pressure was not changed. Furthermore spontaneously diabetic rats were given this formulation in chow for 4 weeks. The results indicated that this formulation caused a decrease in plasma triglyceride, lipid peroxide and fibrinogen significantly, but blood glucose was not changed. From these results, it was supposed that this formulation exerted the suppression effect of vasoconstriction, improvement effect of fatty metabolism and decrease effect of fibrinogen. This formulation is thought to be a useful drug to prevent the vasocompensation based on life-style related disease.

Key words a new original formulation containing crude drugs used for self-medication, life-style related disease, spontaneously hypertensive rats, spontaneously diabetic rats.

緒 言

高血圧症、高脂血症、糖尿病などの生活習慣病は、動脈硬化の進展因子で、脳血管障害や虚血性心疾患の基礎疾患である。高齢化社会を迎えた本邦において、これら疾患の適切なコントロールは、合併症や後遺症による社会的損失を考慮すると重要なことである。しかし、食生活の欧米化や運動不足により、生活習慣病の罹患率は増加しているのが現状である。糖尿病を例にとると「糖尿病が強く疑われる人」は厚生労働省の調査で平成9年に約690万人であったが、平成14年には約740万人と増加し、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約1620万人と推計されている¹⁾。また、「糖尿病が強く疑われる人」の約45%しか医療機関を受診していないという報告²⁾もあり、生活習慣病の進展予防の重要性は指摘されながら、国民には浸透していない状況である。

その一因として、境界域の生活習慣病を有する人々に対して、西洋医学的には食事や運動療法の指導しか方法がなく、長期的な経過観察や管理が十分なされていない点があげられる。そこで、配置薬(置き薬)など一般用生薬製剤による予防的な治療(self-medication)に期待が寄せられている。我々は生活習慣病や動脈硬化症の進展予防とストレスなどの増悪因子の改善を目的として富山県薬業連合会と富山県と共同で富山オリジナルブランド配置薬の開発を進めてきた。本処方では、滋養強壯の基本薬である薬用人参³⁾と動悸息切れに用いられる牛黄⁴⁾を主薬にして以下の生薬から創案された。免疫賦活化作用を有する黄耆⁵⁾などの生活習慣病に対する抵抗力を高める生薬；血小板凝集作用を有する当帰⁶⁾、血管拡張作用を有する芍薬⁷⁾など動脈硬化の進展予防効果が期待される生薬；さらに、抗不安作用を有する厚朴⁸⁾、鎮静作用を有する川芎⁹⁾などのストレスをはじめとする生活習慣病の増悪因子を改善する生薬などである。これらの生薬は、十全大補

*To whom correspondence should be addressed. e-mail: hiro510@ms.toyama-mpu.ac.jp

湯, 補中益気湯, 当帰湯, 八味地黄丸などの構成生薬と薬理作用に関する研究報告を考慮して選抜した。

今回, 本処方の動脈硬化症に伴う血管機能障害ならびに血液性状に及ぼす影響について生活習慣病モデル動物として, 高コレステロール食負荷自然発症高血圧ラットと自然発症糖尿病ラットを用い検討した。

材料と方法

1. 実験材料

富山オリジナルブランド配置薬処方 A (処方 A) は以下の 11 種類の生薬末およびエキスを含む。人参 (*Panax ginseng* C.A.MEYER の根, 中国産, 30% EtOH 抽出エキス 545.5 mg), 牛黄 (*Bos taurus* L. var. *domesticus* GMELIN の胆石, ブラジル産, 日本薬局方 JPXIV 規格, 生薬末 5 mg), 延胡索 (*Corydalis turtschaninovii* Besser forma *yanhuso* Y. H. CHOU et C.C.HSU の塊茎, 中国産, 30% EtOH 抽出エキス 60 mg), 蛇床子 (*Cnidium monnieri* CUSS. の果実, 中国産, 30% EtOH 抽出エキス 30 mg), オキソアミチン末 (日本産 ニンニク *Allium sativum* L. 抽出成分 100 mg), 厚朴 (*Magnolia obovata* THUNBERG の樹皮, 日本産, JPXIV 規格, 生薬末 90 mg), 当帰 (*Angelica acutiloba* KITAGAWA の種子を中国で栽培した根, JPXIV 規格, 生薬末 200 mg), 芍薬 (*Paeonia lactiflora* PALLAS の根, 中国産, JPXIV 規格, 生薬末, 200 mg), 川芎 (*Cnidium officinale* MAKINO の根茎, 日本北海道産, JPXIV 規格, 生薬末, 200 mg), 桂皮 (*Cinnamomum cassia* BLUME の樹皮, 中国産, JPXIV 規格, 生薬末, 200 mg), 黄耆 (*Astragalus membranaceus* BUNGE の根, 中国産, 生薬末, 200 mg) の総量 1830.5 mg

がヒト 1 日量である。この 11 味の処方 A から厚朴と延胡索を除いた処方を B とした。処方 A に含まれる厚朴 (magnolol) と延胡索 (dehydrocorydaline) を指標として HPLC-profile を分析し規格評価した (Fig.1)。

試薬には, L-Norepinephrine-bitartrate (NE), xanthine, xanthine oxidase (XOD), N^{G} -nitro-L-arginine methylester (L-NAME), phospholipase A_2 (PLA $_2$), sodium nitropruside (SNP), acetylcholine chloride (Ach) (和光純薬工業, 大阪) を用いた。

2. 実験動物

1) 高コレステロール負荷自然発症高血圧ラットに対する処方 A・B の効果

実験動物には自然発症高血圧ラット (SHR) (雄 8 週令: 日本 SLC 株式会社, 浜松) を用いた。飼育環境は恒温恒湿, 明暗サイクル 12 時間の実験飼育室で水を自由摂取させ, 1 週間予備飼育後実験を開始した。飼料は市販飼料 (ラボ MR スタンダード, 日本農産工業, 横浜) に 4% コレステロールと 1% コール酸を混合し高コレステロール食を作成した。12 匹のラットを本飼料のみを投与した対照群 4 匹, 本飼料に処方 A 10 g を混ぜて 1000 g とし投与した処方 A 群 4 匹, 本飼料に処方 B 10 g を混ぜて 1000 g とし投与した処方 B 群 4 匹の 3 群に分け, 8 週間飼育後, ネブタールを 50 mg/kg 腹腔内注射し, 実験を施行した。これら処方の投与量はヒト投与量の約 30 倍に当たる。

2) 自然発症糖尿病ラットに対する処方 A・B の効果

実験動物には自然発症糖尿病ラット (WBN/kob) (雄 30 週令: 日本 SLC 株式会社, 浜松) を用いた。飼育環境は SHR 同様で, 1 週間予備飼育した。18 匹のラットを糖尿病発症促進飼料 (ラボ MR-DBT, 日本農産工業, 横浜) のみ

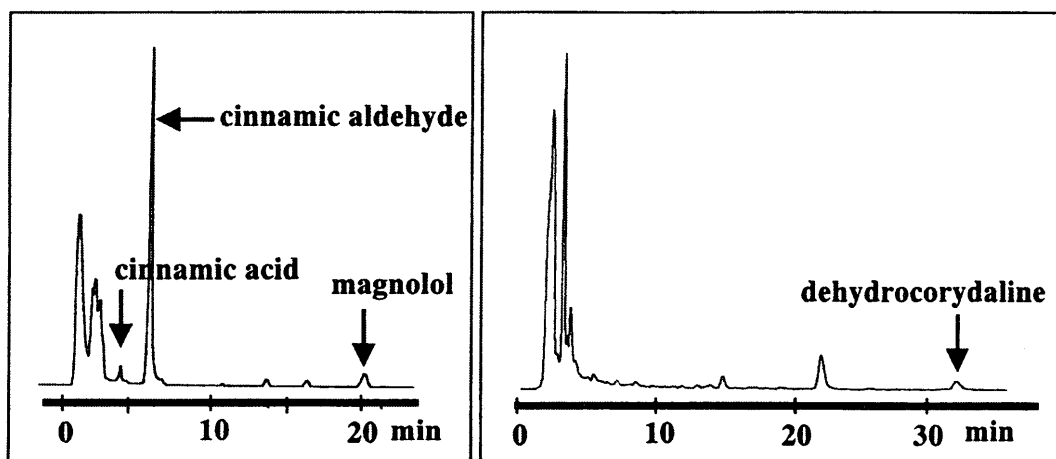


Fig. 1. HPLC-profiles of MeOH soluble portion of the new formulation A used in these experiments.

Left panel: conditions detectable magnolol from *Magnoliae Cortex*.

HPLC analysis: ODS-303 column (YMC-Co., 5 mm x 250 mm) and UV spectrometer (detection at 289 nm) using a mobile phase of 0.1% H_3PO_4 - CH_3CN (45-55). Flow rate 1.0 ml/min

Right panel: conditions detectable dehydrocorydaline from *Corydalis Rhisoma*.

HPLC conditions: ODS-A (YMC, 4.6 mm x 250 mm) and UV spectrometer (detection at 250 nm) using a mobile phase of [$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (17.9 g) / H_2O (970 ml) / H_3PO_4 (pH2.2) + NaClO_4 (14.1 g) / H_2O (1000 ml) + CH_3CN (425 ml). Flow rate 0.8 ml/min

を投与した対照群6匹, 本飼料に処方 A 10 g を混ぜて 1000 g とし投与した処方 A 群6匹, 本飼料に処方 B 10 g を混ぜて 1000 g とし投与した処方 B 群6匹の3群に分け, 4週間飼育後, ネブタールを 50 mg/kg 腹腔内注射し, 実験を施行した。

3) 体重, 血圧, 血糖値の測定

体重, 血圧, 血糖は2週間毎に測定した。血圧測定はラット非観血自動血圧計(ニューロサイエンス, 東京)を用いた。血糖はラット尾静脈より採血し, 酵素法により測定した。

4) オルガンバス法による血管作動性の検討

i) 弛緩実験

ラットを麻酔後心臓から採血しと殺した。その後, 胸部大動脈を摘出し3mmのリング標本作製した。その標本をマグヌスチャンパー(UC-5TD, 岸本製作所, 京都)のフックにかけ, 対側を等尺性トランスデューサー(UM-203, 岸本製作所, 京都)に接続し, 張力を記録計(T-634, Niko Bioscience, 東京)を用いて記録した。マグヌスチャンパーのバス内を Krebs 溶液((mM): NaCl 120, KCl 4.7, NaHCO₃ 25.0, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ · H₂O 1.2, CaCl₂ 2.5, glucose 10.0)で満たし, 37°C · pH7.4 で 95% O₂-5% CO₂ の混合ガスを通気し用いた。その標本を60分間, 1gの張力で保ち安定した時点で, 5 × 10⁻⁷ M NE で収縮させ, 収縮が定常状態に達した時点で, 内皮依存性血管弛緩作用の検討として, 10⁻⁹ から 10⁻⁴ M の Ach を累積投与した。同様に内皮非依存性血管弛緩作用の検討として, 10⁻⁹ から 10⁻⁴ M の SNP を累積投与した。弛緩率は最大収縮を 100% とし, それに対する弛緩率で現した。

ii) 収縮実験

ラジカル由来の内皮依存性血管収縮作用を検討するため, 10⁻⁴ M L-NAME により前処置したリング標本を用い, 10⁻⁴ M xanthine を投与後, 10 mU/ml XOD を投与した。生じた収縮反応を 60 mM KCl による最大収縮を 100% として測定した。同様に, thromboxane A₂ (TXA₂) に対する収縮作用を検討するため, 10⁻⁴ M L-NAME により前処置したリング標本を用い, 1 U/ml PLA₂ をオルガンバス内に投与し, 生じた収縮反応を 60 mM KCl による最大収縮を 100% として測定した。

5) 血液粘度の測定

全血粘度は Ht を 45% に補正し, 回転式血液粘度計(東京計器, 東京)を用いて, 5点(19.2, 38.4, 76.4, 192.0, 384.0 sec⁻¹)のずり応力(γ)を5回ずつ測定し, 平均値を算出した。この操作を2回施行し, その平均値を測定値とした。血漿粘度は 384.0 sec⁻¹ のずり応力で5回測定し平均値を測定値とした。すべての操作は 37 °C で施行した。

6) 血漿総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール, 過酸化脂質, フィブリノーゲン値の測定

血漿総コレステロールは酵素法, 中性脂肪は遊離グリセロール消去法, HDL コレステロール値は酵素法, 過酸化脂質はヘモグロビンメチレンブルー法, フィブリノーゲンは光散乱

法によりエスアールエル社(東京)において測定した。

なお, 動物の取り扱いに関しては, 動物の愛護及び管理に関する法律(昭和48年10月1日, 法律第105号, 一部改正平成11年12月22日), 実験動物の飼養および保管等に関する基準(昭和55年3月27日, 総理府告示第6号)に基づいて施行した。

7) 統計学的処理

測定値は平均値 ± 標準誤差であらわした。統計方法として Fisher's PLSD テストと repeated measured ANOVA を用い, *p* < 0.05 をもって有意差ありとした。

結 果

1. 高コレステロール負荷自然発症高血圧ラットに対する処方 A・B の効果

1) 8週間経過後の各群の体重ならびに収縮期血圧は各々, 対照群 371.8 ± 4.2 g, 173.5 ± 11.2 mmHg, 処方 A 群 361.5 ± 9.6 g, 186.0 ± 5.4 mmHg, 処方 B 群 357.0 ± 4.8 g, 190.0 ± 7.1 mmHg で 3 群間において有意差を認めなかった。

2) 摘出血管の血管作動性

i) Ach 投与による内皮依存性血管弛緩作用の最大弛緩率は, Ach 10⁻⁴ M の際で, 対照群 52.8 ± 7.3%, 処方 A 群 57.6 ± 4.3%, 処方 B 群 56.5 ± 4.7% で 3 群間に差を認めなかった。SNP 投与による内皮非依存性血管弛緩作用の最大弛緩率は, SNP 10⁻⁴ M の際で, 対照群 94.7 ± 1.6%, 処方 A 群 92.1 ± 1.7%, 処方 B 群 93.1 ± 0.5% で 3 群間に差を認めなかった。また, Ach, SNP とも他の濃度においても 3 群間に差を認めなかった。

ii) Xanthine/XOD 投与による血管収縮作用は 60 mM KCl 収縮に対して対照群 57.6 ± 11.6%, 処方 A 群 62.7 ± 12.3%, 処方 B 群 46.1 ± 12.4% で 3 群間に差を認めなかった。PLA₂

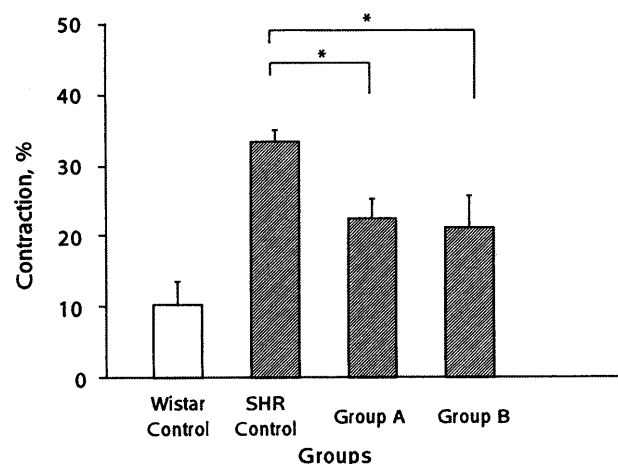


Fig. 2. Vasoconstriction treatment on PLA₂ (1 U/ml) in aorta of SHR treated for 8 weeks. All aortas had intact endothelium, and had been treated with L-NAME. Contraction was expressed a percentage of 60 mM KCl maximum contraction. Asterisks indicate significant differences from SHR control group (**p* < 0.05, mean ± S.E., n=4). The data of Wistar rats were shown as the normal control.

Table 1. Changes in Total cholesterol, Triglyceride, HDL cholesterol and Lipid peroxidase levels.

	Control	Group A	Group B	Wistar rat
Total cholesterol (mg/dl)	99.8±7.4	93.8±1.1	95.5±8.3	121.3±9.9
Triglyceride (mg/dl)	66.8±10.1	45.3±2.7*	40.8±4.9*	58.8±6.3
HDL cholesterol (mg/dl)	33.3±1.2	32.3±1.2	34.0±1.8	—
Lipid peroxidase (nmol/ml)	2.60±0.15	2.15±0.10*	2.13±0.09*	2.09±0.11

The results were expressed as mean ± S.E., n=4. Asterisks indicate significant differences from control ($p<0.05$). The date of same aged Wistar rats were shown.

Table 2. Changes in Total cholesterol, Triglyceride, Lipid peroxidase and Fibrinogen levels.

	Control	Group A	Group B	Wistar rat
Total cholesterol (mg/dl)	110.3±6.2	111.8±4.6	102.7±7.7	105.6±10.3
Triglyceride (mg/dl)	323.5±11.7	255.5±47.2	200.7±36.3*	24.0±4.5
Lipid peroxidase (nmol/ml)	2.93±0.10	2.57±0.12*	2.60±0.12	2.20±0.17
Fibrinogen (mg/dl)	309.5±5.3	255.8±26.6*	291.7±9.0	250.8±24.1

The results were expressed as mean ± S.E., n=6. Asterisks indicate significant differences from control ($p<0.05$). The date of same aged Wistar rats were shown.

投与による血管収縮作用は、60 mM KCl 収縮に対して、対照群 37.4±1.8%，処方 A 群 22.3±3.0%，処方 B 群 21.4±4.1% と処方 A・B 群において有意に収縮率の低下が認められた ($p<0.01$) (Fig.2)。

3) 血液粘度は血漿粘度，低ずり全血粘度，高ずり全血粘度の各々で対照群 1.69±0.05 cp, 8.33±0.50 cp, 4.58±0.90 cp, 処方 A 群 1.77±0.06 cp, 9.21±0.39 cp, 4.63±0.26 cp, 処方 B 群 1.67±0.02 cp, 8.77±0.12 cp, 4.67±0.26 cp でいずれも 3 群間に差を認めなかった。

4) 血漿総コレステロール値，HDL コレステロール値は 3 群間に差を認めなかった。中性脂肪値は対照群 66.8±10.1 mg/dl, 処方 A 群 45.3±2.7 mg/dl, 処方 B 群 40.8±4.9 mg/dl と処方 A・B 群において有意に低下した ($p<0.05$)。過酸化脂質値は対照群 2.60±0.15 nmol/ml, 処方 A 群 2.15±0.10 nmol/ml, 処方 B 群 2.13±0.09 nmol/ml と処方 A・B 群において有意に低下した ($p<0.05$)。(Table 1)

2. 自然発症糖尿病 (WBN/kob) ラットに対する処方 A・B の効果

1) 4 週間経過後の各群の体重ならびに血糖値は各々，対照群 363.0±18.9 g, 708.8±47.9 mg/dl, 処方 A 群 353.8±15.2 g, 636.2±37.8 mg/dl, 処方 B 群 374.0±26.2 g, 608.3±88.7 mg/dl で 3 群間に有意差を認めなかった。

2) 摘出血管の血管作動性

i) Ach 投与による内皮依存性血管弛緩作用の最大弛緩率は，Ach 10^{-6} M の際に，対照群 49.0±3.9%，処方 A 群 56.1±2.8%，処方 B 群 53.7±3.5% で 3 群間に差を認めなかった。SNP 投与による内皮非依存性血管弛緩作用の最大弛緩率は，SNP 10^{-4} M の際に，対照群 95.8±0.4%，処方 A 群 96.1±0.8%，処方 B 群 96.0±0.4% で 3 群間に差を認めなかった。また，Ach, SNP と他濃度においても 3 群間に差を認めなかった。

ii) Xanthine/XOD 投与による血管収縮作用は 60 mM KCl 収縮に対して対照群 53.3±5.3%，処方 A 群 43.8±4.9%，処方 B 群 47.1±4.2% で 3 群間に差を認めなかった。PLA₂ 投与による血管収縮作用は，60 mM KCl 収縮に対して，対照群 31.3±3.3%，処方 A 群 30.9±4.8%，処方 B 群 23.2±3.9% で 3 群間に差を認めなかった。

3) 血漿総コレステロール値は 3 群間に差を認めなかった。中性脂肪値は対照群 323.5±11.7 mg/dl, 処方 A 群 255.5±47.2 mg/dl, 処方 B 群 200.7±36.3 mg/dl と処方 B 群は対照群に比べて有意に低下した ($p<0.05$)。過酸化脂質値は対照群 2.93±0.10 nmol/ml, 処方 A 群 2.57±0.12 nmol/ml, 処方 B 群 2.60±0.12 nmol/ml と対照群に比べて処方 A 群は有意に低下し ($p<0.05$)，B 群は低下傾向 ($p<0.1$) を認めた。血漿フィブリノーゲン値は，対照群 309.5±5.3 mg/dl, 処方 A 群 255.8±26.6 mg/dl, 処方 B 群 291.7±9.0 mg/dl と処方 A 群は対照群に比べて有意に低下した ($p<0.05$)。(Table 2)

考 察

高コレステロール負荷自然発症高血圧ラットにおける処方 A・B の 8 週間投与による検討において対照群，処方 A 群，処方 B 群の 3 群間に体重の差を認めなかったことから，処方 A・B の投与は発育に影響しなかったと考えられる。また，処方 A・B とともに SHR の収縮期血圧には影響を与えなかった。

摘出血管の血管作動性に関する検討において血管内皮機能の一つの指標である Ach に対する内皮依存性血管弛緩作用に差を認めず，ラジカル産生の指標である Xanthine/XOD による収縮反応にも差を認めなかった。このことから，本実験において処方 A・B は障害血管に認められる内皮機能の低下やラジカルの産生亢進に対して影響を及ぼさなかったと

考えられる。一方、PLA₂ 投与による血管収縮作用は対照群で処方 A・B に比べて有意に高値を示した。障害血管において血管内皮での TXA₂ などの血管収縮因子の産生亢進が報告されている¹⁰⁾ ことから、処方 A・B が SHR における TXA₂ 合成などに影響し、血管収縮亢進を抑制した可能性が示唆される。構成生薬の桂皮は TXA₂ 合成に影響を及ぼす報告がされており¹¹⁾、その関与も考えられる。また、TXA₂ は血管収縮作用のみならず血小板凝集や平滑筋細胞の増殖作用を有し、動脈硬化病変との関与が報告されている¹²⁾。このことから、より長期間の検討で、処方 A・B が血管機能に好影響を及ぼす可能性がある。

血液検体の検討では、処方 A・B は血液粘度、血漿総コレステロール、HDL コレステロール値に影響を与えなかったが、中性脂肪値の有意な低下を認めた。また、血中の過酸化脂質値においても処方 A・B において有意な低下を認めた。これまで、総コレステロール値と虚血性心疾患などの関連に関する報告¹³⁾ は多く認められる。近年、中性脂肪値の低下と血流改善に関する報告¹⁴⁾ も認められ、血中の中性脂肪の低下は動脈硬化の進展予防上も重要な因子¹⁵⁾ である。血漿の過酸化脂質に関して、高血圧患者¹⁶⁾ や糖尿病患者¹⁷⁾ において上昇するという報告がある。構成生薬の桂皮¹⁸⁾、黄耆¹⁹⁾ に抗酸化作用に関する報告があり、これら生薬の影響により、血中の過酸化脂質量に影響を及ぼした可能性がある。過酸化脂質は血中のフリーラジカル産生の指標となることを考慮すると、過酸化脂質の低下はフリーラジカルによって失活する内皮由来の Nitric oxide の作用を増強し²⁰⁾、血管内皮保護作用を有する可能性も示唆される。

WBN/kob ラットは自然発症糖尿病モデルで長期間生存することからヒトの糖尿病合併症のモデル動物として頻用されている。今回の 4 週間の検討では、体重に差を認めなかったことから発育に影響はなかったと考えられる。また、処方 A・B とも WBN/kob ラットの血糖値には影響を与えなかった。また、摘出血管における検討でも、対照群との間で差を認めなかった。これらのことから、処方 A・B の 4 週間の投与では本モデルにおける血糖降下作用ならびに血管機能に及ぼす影響は明らかでなかった。

一方、血液成分の検討で、中性脂肪値は処方 B で、対照群に比べて有意に低下した。前述したコレステロール負荷自然発症高血圧モデルにおいて処方 A・B 双方に同様の結果を得たことから、モデル動物による差はあるが、処方 A・B が脂質代謝改善作用を有する可能性が示唆された。さらに、処方 A において血漿フィブリノーゲン値の低下を認めた。血漿フィブリノーゲン値の上昇は、血栓傾向を生じ脳梗塞や心筋梗塞との関連も報告²¹⁾ されていることから臨床上重要である。構成する生薬において当帰⁶⁾、芍薬²²⁾、桂皮²³⁾、延胡索²⁴⁾ は凝固線溶系に及ぼす影響が報告されており、処方 A においてフィブリノーゲン値の低下を認めた可能性がある。この点から、血液レオロジー学的観点からは血流改善に処方 A がより関与していると考えられた。

処方 A は処方 B に厚朴と延胡索という代表的な理気剤を加えた処方である。ヒトの生活習慣病という病態を考慮するとこのような性格の生薬を構成生薬に加えることは、抗ストレス作用の点からも重要であると考えられた。さらに、今回の検討から血流改善の点からも有効性が期待される。

以上の結果から、処方 A・B の高コレステロール負荷自然発症高血圧ラットならびに自然発症糖尿病ラットにおける血圧、血糖に及ぼす影響は明らかでなく、血管機能に及ぼす影響も SHR での PLA₂ 投与で差が認められたのみであった。しかし、中性脂肪などの血液性状の変化を考慮すると、より長期的な観察により処方 A・B がモデル動物の血管機能の改善や病態の進行を抑制する可能性が示唆された。

今回検討した富山オリジナルブランド配置薬処方 A は、「Pana-wang (人參王)」という商品名で配置薬として販売される予定である。今後、本処方の生活習慣病全般に対する進展予防薬としての作用が期待されるが、同時に臨床の場での長期的効果の検討を要すると考えられた。

結 論

富山オリジナルブランド配置薬処方 A・B は、高脂血・高血圧合併モデルラットの血管収縮作用を抑制し、中性脂肪を低下させたことから、動脈硬化症の発症進展抑制に有用な薬物である可能性が示唆された。また、自然発症糖尿病モデルラットにおいても脂質代謝を改善し、フィブリノーゲン低下作用を認めた。このことから処方 A・B は血流改善作用を有し、高脂血症、高血圧、糖尿病などの生活習慣病にともなう血管合併症の進展抑制に有用な薬剤である可能性が示唆された。

謝 辞

本研究は、富山県薬業連合会による研究助成金によるものであり、ここに深謝する。

References

- 1) 厚生統計協会：糖尿病が強く疑われる人および糖尿病の可能性を否定できない人の推計。厚生指針 50 (11), 52, 2003.
- 2) 西村理明, 田嶋尚子：糖尿病の頻度とその変遷。日本医師会雑誌 130 (8), 30-31, 2004.
- 3) Huang, K.C. (ed.), "The Pharmacology of Chinese Herbs" 2nd ed., CRC Press, Washington, DC., pp.17-44, 1999.
- 4) Kimura, M.: Pharmacological approach to Oriental preparations for combined therapy. *Proc. Sym. for WAKAN-YAKU*, 6, 106-116, 1972. (in Japanese)
- 5) Sugiura, H., Nishida, H., Inaba, R. and Iwata, H.: Effects of exercise in the growing stage in mice and of Astragalus membranaceus on immune functions. *Nippon Eiseigaku Zasshi*, 47, 1021-1031, 1993. (in Japanese)
- 6) Toriizuka, K., Nishiyama, P., Adachi, I., Kawashiri, N., Ueno, M., Terasawa, K. and Horikoshi, I.: Isolation of a platelet aggregation inhibitor from Angelicae Radix. *Chem. Pharm. Bull.* 34, 5011-5015, 1986.

- 7) Goto, H., Shimada, Y., Akechi, Y., Kohta, K., Hattori, M., and Terasawa, K.: Endothelium-dependent vasodilator effect of extract prepared from the roots of *Paenia lactiflora* on isolated rat aorta. *Planta Medica* **62**, 436-439, 1996.
- 8) Kuribara, H., Kishi, E., Hattori, N., Yuzurihara, M. and Maruyama, Y.: Application of the elevated plus-maze test in mice for evaluation of the content of honokiol in water extracts of magnolia. *Phytother Res*, **13**, 593-596, 1999.
- 9) Kohno, S., Murakami, Y., Tohda, M., Matsumoto, K and Watanabe, H.: Effects of Shimotsu-to and Shimotsu-to components on social isolation-induced decrease in pentobarbital sleep and aggressive behavior in mice. *J. Trad. Med.* **13**, 428-429, 1996. (in Japanese)
- 10) Matz, RL., Schott, C., Stoclet, JC. and Andriantsitohaina, R.: Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclooxygenase products. *Physiological Research*. **49**, 11-18, 2000.
- 11) Kasahara, Y., Goto, H., Shimada, Y., Sekiya, N., Yang, Q. and Terasawa, K.: Inhibitory effects of Cinnamomi Cortex and cinnamaldehyde on oxygen-derived free radical-induced vasocontraction in isolated aorta of spontaneously hypertensive rats. *J.Trad. Med.* **19**, 51-57, 2002.
- 12) Azakami, S: Effect of thromboxane A2 in human atherosclerotic lesion. *Kurume Igakukai Zasshi* **57**, 1261-1270, 1994. (in Japanese)
- 13) Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med.* **335**, 1001-1009, 1996.
- 14) Capell, WH., DeSouza, CA., Poirier, P., Bell, ML., Stauffer, BL., Weil, KM., Hernandez, TL. and Eckel, RH. : Short-term triglyceride lowering with fenofibrate improves vasodilator function in subjects with hypertriglyceridemia. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol.* **23**, 307-313, 2003.
- 15) Haynes, WG.: Triglyceride-rich lipoproteins and vascular function. *Arterioscler Thromb Vsc Biol.* **23**, 153-155,2003.
- 16) Russo, C., Olivieri, O., Girelli, D., Faccini, G., Zenari, ML., Lombardi, S. and Corrocher, R.: Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension.* **16**, 1267-1271, 1998.
- 17) Sato, Y., Hotta, N. and Sakamoto, N.: Lipid peroxide levels in plasma of diabetic patients. *Biochem Med* **21**, 104-107, 1979.
- 18) Toda, S., Ohnishi, M. and Kimura, M.: Inhibitory effects of aromatic herbs on generation of active oxygen. *J. Trad. Med.* **8**, 55-58, 1991. (in Japanese)
- 19) Toda, S., Ohnishi, M., Yase, Y. and Shirataki, Y.: Inhibitory effects of isoflavone on lipid peroxidation. *J. Trad. Med.* **13**, 470-471, 1996. (in Japanese)
- 20) Degnim, AC., Morrow, SE., Ku, J., Zar, HA. and Nakayama, DK.: Nitric oxide inhibits peroxide-mediated endothelial toxicity. *Journal of Surgical Research.* **75**, 127-134, 1998.
- 21) Bots, ML., Elwood, PC., Salonen, JT., Freire de Concalves, A., Sivenius, J., Di Carlo, A., Nikitin, Y., Benetou, V., Tuomilehto, J., Koudstaal, PJ. and Grobbee, DE.: Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *Journal of Epidemiology & Community Health.* **56**, 14-18, 2002.
- 22) Ishida, H., Takamatsu, M., Tsuji, K., and Kosuge, T.: Studies on active substances in herbs used for Oketsu in Chinese medicine. VI. On the anticoagulative principle in *Paeoniae Radix*. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 849-852, 1987.
- 23) Matsuda, H., Matsuda, R., Fukuda, S., Shiimoto, H. and Kubo, M.: Anti-thrombic actions of 70 % methanolic extract and Cinnamic aldehyde from Cinnamomi Cortex. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 1275-1280, 1987.
- 24) Matsuda, H., Shiimoto, H., Namba, K. and Kubo, M.: Effects of Protopine on blood platelet aggregation; 1. *Planta Med.* **54**, 498-501, 1988.

* 〒930-0194 富山市杉谷 2630

富山医科薬科大学和漢薬研究所漢方診断学部門 後藤博三