

自然発症高血圧ラットにおける釣藤散の抗高血圧作用： 釣藤鈎及び石膏の役割について

趙 琦, 渡辺 裕司,* 村上 孝寿, 東田 道久, 松本 欣三

富山医科薬科大学 和漢薬研究所 生物試験部門

Anti-hypertensive effect of Choto-san (Diao-Teng-San) in SHR: Role of Chotoko (Uncaria sp.) and gypsum

Zhao Qi, Hiroshi WATANABE,* Yukihiisa MURAKAMI, Michihisa TOHDA, Kinzo MATSUMOTO

*Department of Pharmacology, Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and
Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan.*

(Received April 16, 2002. Accepted May 28, 2002.)

Abstract

To clarify a role of Chotoko (*Uncaria* sp.) and gypsum in the anti-hypertensive effect of a Kampo prescription Choto-san (Diao-Teng-San), we investigated effects of Choto-san except Chotoko or gypsum, Chotoko alone and gypsum alone on the blood pressure and the heart rate in spontaneously hypertensive rats (SHR). Choto-san (0.5, 1.0 and 2.0 g/kg, p.o.) produced a dose-dependent hypotensive effect, but did not affect the heart rate in SHR. It affected neither blood pressure nor heart rate in normotensive Wistar-Kyoto (WKY) rats. When Chotoko was removed from the Choto-san prescription, the hypotensive effect of Choto-san disappeared. When gypsum was taken away from the prescription, the hypotensive effect was prominently reduced as compared with the parent prescription. The extract of Chotoko alone, which was boiled for 15 min, showed hypotensive action at a dose of 200 mg/kg, p.o., while the action disappeared after boiling for 60 min. The results corresponded with a traditional hypothesis that anti-hypertensive components in Choto-san may be destroyed after boiling for over 60 min. A single administration of the extract of gypsum alone at a dose of 1 g/kg, p.o. produced a significant hypotensive effect. These results suggest that both Chotoko and gypsum exerts an important role in the anti-hypertensive effect of Choto-san.

Key words Choto-san, Chotoko, gypsum, *Uncaria* sp. spontaneously hypertensive rats, hypertension.

緒 言

高血圧は脳血管性疾患や冠疾患等の重要な危険因子である。そのため、高血圧の治療の目標は、単に血圧を下げるだけではなく、脳、心臓、腎臓等における合併症を抑制することにある。理想的な降圧薬としての条件は副作用が出来るだけ少なく、血圧の降下と共に全身機能の調和を図り、合併症を予防することである。近年、臨床では全身機能の調和を図るために漢方薬を投与する例が多くなっている。特に、釣藤散は高血圧及びそれに伴う

症状を改善する目的で使用される。

釣藤散は中国の宋代の「普濟本事方（眩暈）」に収載されている処方であり、釣藤鈎を主要な構成生薬とし、石膏や菊花など合計11種の生薬が組み合わせられたものであり¹⁾、薬効は「肝厥、頭暈を治し、頭目を清す」とある。我が国でも、体力中等度あるいはやや低下した中年以降の人で、慢性的な頭痛、肩凝り、めまいなどを訴える場合に、また、高血圧の傾向のある者に用いられている^{2,3)}。これまで、釣藤散の降圧作用に関連した研究報告は多く、自然発症高血圧ラット (SHR) を用いた実験研究も数多くなされている⁴⁻¹³⁾。最近、釣藤散が脳血管

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

性痴呆患者の症状改善に有用であることが報告された^{14, 15)}。

我々はそのような臨床報告を実験薬理学的に裏付けるとともに、その処方構成する生薬の役割を明らかにするため、釣藤散の降圧作用を指標とした検討を行った。その結果、釣藤鈎及び石膏が重要な役割を担っていると考えられる結果を得たので、その相互の関連性についての考察を含めて以下に報告する。

材料と方法

1. 実験材料

(1) 釣藤散及び生薬エキス等の調製：本研究に使用した生薬類は全て栃本天海堂より購入した。釣藤散エキス(A)は、釣藤鈎(Lot No. 190500)、麦門冬(Lot No. 210599)、陳皮(Lot No. 220894)、茯苓(Lot No. 230288)、及び半夏(Lot No. 170339)を各3g、石膏(Lot No. 181201) 5g、人參(Lot No. 300190)、菊花(Lot No. 260499)及び防風(Lot No. 080499) 2g、生姜(Lot No. 060700)及び甘草(Lot No. 033116)各1gを混合してフラスコに入れ、蒸留水300mlを加えて加熱した。沸騰状態に達して45分後に釣藤鈎3gを加え、さらに15分間還流しながら抽出し、温時ろ過した後そのまま凍結乾燥した。また、釣藤散の構成生薬全てを合せ、1時間還流抽出したエキス(B)を調製した。A及びB両エキスの平均収率は28%であった。

釣藤散の構成生薬から釣藤鈎のみを除いた釣藤鈎抜きエキス、および釣藤散の構成生薬から石膏を除いたエキスをそれぞれ調製した(収率は共に24%)。単味の生薬エキスとして、釣藤鈎90gに10倍量の蒸留水を加え、沸騰状態で15分あるいは60分間抽出した2種類のエキスを調製し、温時ろ過した後そのまま凍結乾燥した(収率12.6%)。石膏は5gに蒸留水300mlを加え、沸騰状態で1時間抽出した後、温時ろ過した後そのまま凍結乾燥した(収率9%)。調製した乾燥エキスは用時蒸留水に溶解し、経口投与した。

Nifedipine(Lot 88H0095, U.S.A; Sigma Chemical Co.)は用時0.5% CMC-salineに懸濁した後、経口投与した。

(2) 実験動物：自然発症高血圧ラット(SHR)及び対照群としてWistar-Kyoto系(WKY)ラット(生後8週齢、日本エスエルシー・株、浜松)を購入し、恒温(22±1°C)、恒湿(55±5%)、12時間昼夜サイクル照明の実験動物飼育室で1週間飼育した後、実験に供した。水及び飼料は自由に摂取させた。実験では対照および薬物投与の各群とも1群6匹を使用した。

2. ラットの尾動脈血圧及び心拍数の測定

血圧(最高、最低、及び平均血圧)及び心拍数は、ラットを無麻酔下に軽度に拘束し、尾動脈に赤外線センサーを内蔵するカフを当て、容積脈波振動法により測定した(THC-1; ソフトロン社製)。測定は薬物、エキスあるいは生理食塩水の投与30分前、および投与直後から30分毎に180分後まで行った。

3. 統計処理

対照群及びエキス投与群の血圧は分散分析の後、Student-Newman-Keuls post hoc testにより有意差検定を行った。

結 果

1. 釣藤散エキスの作用

釣藤散エキス(A) 0.5, 1.0及び2.0g/kgを経口投与すると、SHRの平均動脈血圧は用量依存的に下降した。最高用量の2g/kgでは投与30分後から血圧が下降し、90分で最低値となり、180分後に投与前のレベルに回復した。心拍数には顕著な変化は認められなかった。また、釣藤散エキス(A)の同用量は対照群のWistar-Kyoto系ラットに投与しても正常レベルの血圧及び心拍数に対して影響しなかった(Fig. 1)。

釣藤散エキス(B)は0.5, 1.0及び2.0g/kgの経口投与ではSHRの血圧及び心拍数に影響はなかった(Fig. 2)。

対照薬として用いたCa²⁺拮抗薬nifedipineは5および10mg/kgを経口投与するとSHRの血圧は有意に下降した。しかし、WKYラットの血圧には変化は見られなかった(Fig. 3)。

2. 釣藤鈎抜き釣藤散及び釣藤鈎単味の作用

釣藤散から釣藤鈎一味を抜いて調製したエキスは0.5g/kgから最高4.0g/kgまでの用量を経口投与したが、SHRの血圧及び心拍数に影響は認められなかった(Fig. 4)。

釣藤鈎単味エキスの場合、15分間煎じたエキス60mg/kgを投与すると血圧は下降傾向を示し、200mg/kgの投与では60及び90分後に有意な下降を生じた(Fig. 5)。しかし、心拍数には変化は見られなかった。一方、60分間煎じたエキスは同量を投与しても血圧及び心拍数に影響しなかった。

3. 石膏抜き釣藤散及び石膏単味の作用

釣藤散から石膏を抜いたエキスの場合、0.5及び1.0g/kgを投与しても血圧に全く変化は認められず、2.0g/kgの投与により120分後にのみ有意な血圧の低下が認められた。いずれの投与量も心拍数には影響しなかった(Fig. 6)。

石膏単味のエキスは0.1-3.0g/kgの用量を投与したが、1.0g/kgの場合のみ、投与60および90分後に有意な血圧の下降が観察された。しかし、それ以下あるいは以上の用量を投与しても血圧の下降は観察されず (Fig. 7),

心拍数にも変化は認められなかった。また、WKYラットの血圧および心拍数には石膏単味エキスの作用は見られなかった。

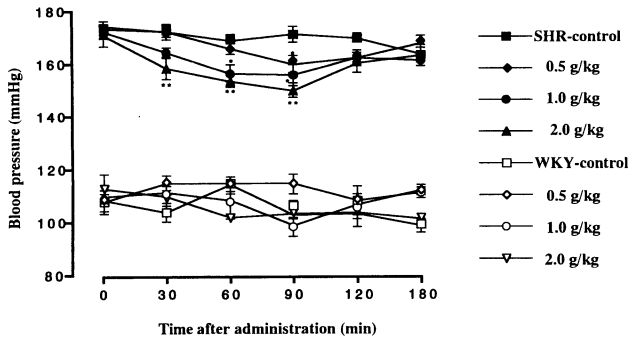


Fig. 1 Effect of Choto-san extract (A) on the mean blood pressure in SHR (upper graph) and WKY rats (lower graph). Doses represent oral administration of the extract. Vertical bars show the standard error of the mean (n=6). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. each control group.

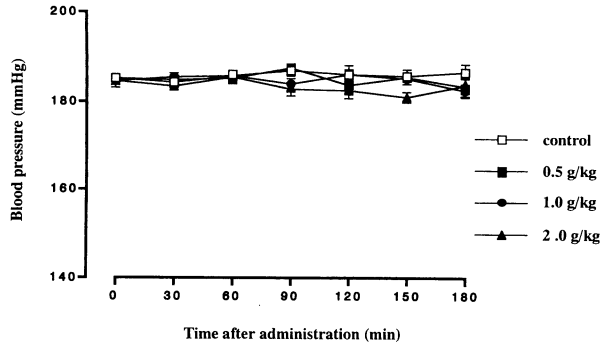


Fig. 2 Effect of Choto-san extract (B) on the mean blood pressure in SHR. Doses represent oral administration of the extract. Vertical bars show the standard error of the mean (n=6).

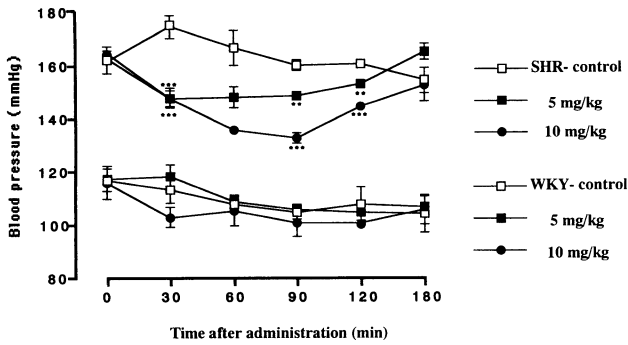


Fig. 3 Effect of nifedipine on the mean blood pressure in SHR (upper graph) and WKY rats (lower graph). Vertical bars show the standard error of the mean (n=6). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. the control group.

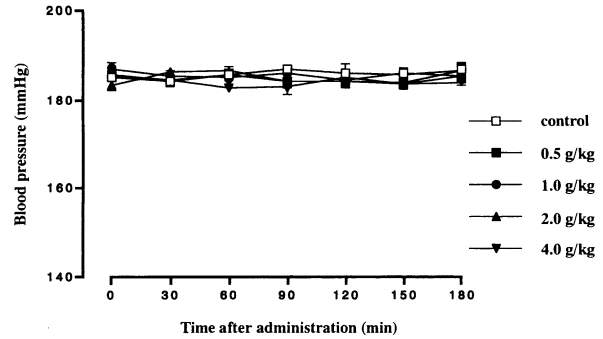


Fig. 4 Effect of (Choto-san except Chotoko) extract on the mean blood pressure in SHR. Doses represent oral administration of the extract. Vertical bars show the standard error of the mean (n=6).

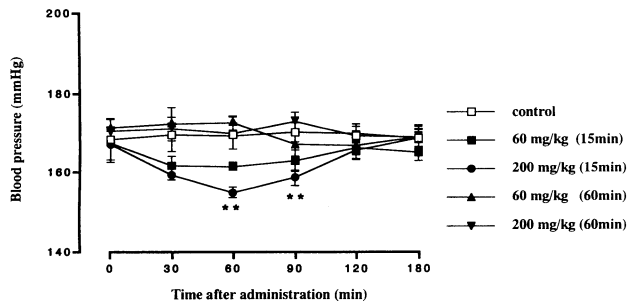


Fig. 5 Effect of Chotoko extract boiled for 15 min or for 60 min on the mean blood pressure in SHR. Doses represent oral administration of the extract. Vertical bars show the standard error of the mean (n=6). ** $p < 0.01$ vs. the control group.

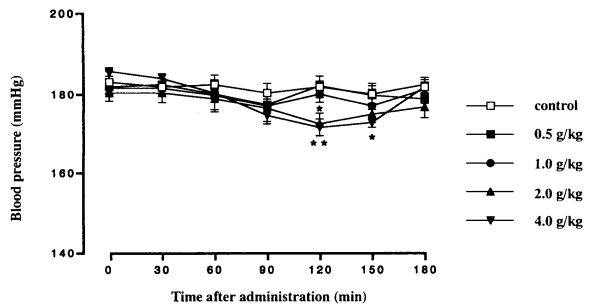


Fig. 6 Effect of (Choto-san except gypsum) extract on the mean blood pressure in SHR. Doses represent oral administration of the extract. Vertical bars show the standard error of the mean (n=6). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. the control group.

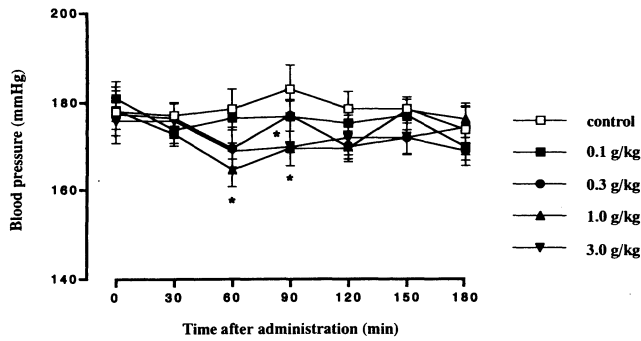


Fig. 7 Effect of gypsum on the mean blood pressure in SHR. Doses represent oral administration of the extract. Vertical bars show the standard error of the mean (n=6). ** $p < 0.05$ vs. the control group.

考 察

今回の研究では、先ず釣藤散エキスを単回投与するとSHRの高い血圧が下降することを確認した。これまで、ヒトの常用量の1/10量から10倍量までの釣藤散エキスをそれぞれ連続投与して降圧作用を明らかにした報告のみであり⁴⁻¹⁰⁾、単回投与により降圧作用を認めた研究報告はない。今回経口投与した釣藤散の最高用量は2g/kgであり、抽出収率から生薬重量に換算すると、ヒトの一日量の約13倍であった。この用量ではWKYラットの健常血圧には変化がなかったことから、釣藤散は高血圧状態にのみ影響したと考えられる。対照薬として用いたCa²⁺拮抗薬nifedipineもヒトの常用量の12.5および25倍量を単回経口投与したところ、SHRの血圧のみを下降させ、WKYラットの血圧には影響せず、釣藤散の作用態度と類似していた。

釣藤散を調製する際に釣藤鈎を加えて煎じる時間が長くなると、釣藤散の血圧下降作用が減弱することは良く知られた事実である¹⁶⁾が、今回の実験結果もそれに一致するものであった。作用が減弱する原因は、釣藤散を煎じる際に、釣藤鈎に含まれる血圧を下降させるインドールアルカロイド成分が化学構造の変化をおこして不活性化されるためであると推定されている¹⁷⁾。

次に、釣藤散の構成生薬のうち釣藤鈎および石膏の役割を明らかにするため、釣藤散から釣藤鈎あるいは石膏一味を除いたエキスを別個に調製して高血圧に対する作用を検討した。釣藤散から釣藤鈎一味を除いたエキスでは、釣藤散の最高用量よりも高い用量を単回投与しても血圧下降作用が消失したことから、釣藤鈎は主要な降圧作用の役目を担っていると考えられた。ヒト常用量の約10倍量の釣藤鈎単味エキス(200mg/kg)を投与した場合も、顕著な降圧作用が認められたことからその考え

は支持された。また、釣藤散の場合と同様に、釣藤鈎単味でも煎じる時間を長くすると降圧効果は消失した。釣藤鈎単味の熱水抽出エキスを用いた研究は、唯一、SHR-SPにおいて血圧の下降は明確ではなかったが脳卒中の発生が抑制されたと報告¹⁸⁾されている。他方、釣藤鈎の有機溶媒分画を投与した実験では血圧が著明に下降したことが示されている¹⁹⁾。今回の結果も合わせて考えると、釣藤鈎が釣藤散の降圧作用の発現に重要な役割を担っていることは明らかである。

石膏は釣藤散を煎じる際に煎液のpHを中性側へ傾け、釣藤鈎中のインドールアルカロイドを安定的に溶出させる役目を果たしていると考えられている²⁰⁾。しかし、今回、釣藤散から石膏一味を除いたエキスの降圧作用は著しく減弱すること、また、石膏単味エキスにも降圧作用が認められたことから、石膏自体が循環器系に対して作用を発揮すると考えられた。しかし、今回の石膏の降圧作用は用量依存的ではなく、1g/kgで最も作用が強かったことや、用量が釣藤散に含まれる石膏の量の100倍量に相当することなどから、真に意味の有る作用かどうかはもう少し研究しなければならない。健常な実験動物においても石膏の血圧下降作用を示した報告がある¹⁹⁾。麻酔下の家兎あるいはネコの静脈内に4%石膏水1.0ml/kg(ヒトの常用量)以上の用量を投与すると呼吸抑制と血圧低下が起こり、家兎の耳介、腸間膜および後肢の各血管灌流量が増大したことから、石膏による血圧低下は末梢血管の拡張によるとされた。このように釣藤散に含まれる石膏はそれ自体で循環器系に対して重要な作用を発揮すると考えられるが、今後、ヒトの常用量でその作用機序を明らかにする必要がある。

謝 辞

本研究は文部科学省の科学技術振興調整費(平成12-14年度)によった。

*〒930-0194 富山市杉谷 2630

富山医科薬科大学和漢薬研究所生物試験部門 渡辺裕司

References

- 1) Yakazu, D.: Kampo Sho-hou Kaisetsu. pp. 427-429, So-Gen Sha, Osaka, 1988 (in Japanese).
- 2) Sakaguchi, H.: Guideline for the treatment of hypertension with Kampo medicine. *Gendai Toyo Igaku* 2, 5-9, 1981 (in Japanese).
- 3) Terasawa, K.: Kampo; Japanese-Oriental medicine, insights from clinical cases. Igaku Shoin, Tokyo, 1990 (in Japanese).
- 4) Murata, M., and Takahashi, S.: The Effects of Choto-san on

- blood pressure and narrowing of the retinal arterioles in SHR and SHRSP. *J. Oriental Med.* **47**, 13-16, 1996 (in Japanese).
- 5) Watanabe, K., Shibata, A., Wakabayashi, H., Shimada, K., Kinami, J. and Nagatomo, T.: Effects of Chinese herb medicines (Dai-saiko-to, Choto-san and Sairei-to) on ³H-prazosin, ¹²⁵I-CYP and ³H-nitrendipine binding to alpha1-and beta-adrenergic receptors and Ca²⁺ binding sites in the myocardium of spontaneously hypertensive rats. *J. Med. Pharmaceut. Soc. WAKAN-YAKU* **7**, 149-152, 1990 (in Japanese).
 - 6) Ishii, K., Kano, T. and Ando, J.: Pharmacological effect of Diaoteng-San, a blended traditional Chinese herb medicine, in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive Wistar-Kyoto (WKY) rats. *J. Med. Pharmaceut. Soc. WAKAN-YAKU* **4**, 107-115, 1987 (in Japanese).
 - 7) Watanabe, K., Hirokawa, Y., Shibata, A., Wakabayashi, H. and Shimada, K.: Effects of Daisaiko-to, Choto-san and Sairei-to in Spontaneously Hypertensive Rats. *J. Med. Pharmaceut. Soc. WAKAN-YAKU* **4**, 356-357, 1987 (in Japanese).
 - 8) Yokose, T., Okubo, H., Sakurai, Y., Yoshizawa, T., Oka, T., Akamine, Y., Kurida, K., Hino, T. and Kamimatsuse, K.: Effects of Choto-san on hemodynamics, the sympathetic Nervous system and the renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. *Japanese J. Clin. Physiol.* **30**, 125-131, 2000 (in Japanese).
 - 9) Ohta, H., Tamba, M., Shimomura, T. and Ozaki, M.: Effects of Oren-gedoku-to and Choto-san on plasma catecholamine concentration in SHR. *J. Med. Pharmaceut. Soc. WAKAN-YAKU* **3**, 336-337, 1986 (in Japanese).
 - 10) Shimizu, H., Ohtsuka, M., Takaishi, Y., Tsuchiya, K., Toyoda, K., Mizuguchi, K. and Takasugi, M.: The changes of tissue calcium and magnesium levels by oral administration of Kampo medicines (Choto-san, Bofu-tsusho-san and Zokumei-to) in male spontaneously hypertensive rats (1). *J. Trad. Med.* **14**, 149-156, 1997 (in Japanese).
 - 11) Ozaki, M., Ohta, H. and Sekine, I.: Effects of Choto-san and Oren-gedoku-to on hypertensive lesions of stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP). *J. Med. and Pharmaceutical Soc. WAKAN-YAKU* **2**, 560-561, 1985 (in Japanese).
 - 12) Sekine, I., Shichijo, K., Nishimori, K., Ohta, H. and Ozaki, M.: Effects of Oren-gedoku-to and Choto-san on hypertensive lesions of stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP). *J. Med. Pharmaceut. Soc. WAKAN-YAKU* **3**, 71-76, 1986 (in Japanese).
 - 13) Ueno, M., Yokota, Y., Matsubara, T. and Saito, H.: Preventive effects of Choto-san on cerebral apoplexy in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHR-SP) (Part 1). *J. Med. Pharmaceut. Soc. WAKAN-YAKU* **8**, 242-243, 1991 (in Japanese).
 - 14) Shimada, Y., Terasawa, K., Yamamoto, T., Maruyama, I., Saito, Y., Kanaki, E., Takaori, S.: A well-controlled study of Choto-san and placebo in the treatment of vascular dementia. *J. Trad. Med.* **11**, 246-255, 1994.
 - 15) Terawsawa, K., Shimada, Y., Kita, T., Yamamoto, T., Tosa, H., Tanaka, N., Saito, Y., Kanaki, E., Goto, S., Mizushima, N., Fujioka, M., Takase, S., Seki, H., Kimura, I., Ogawa, T., Nakamura, S., Arakai, G., Maruyama, I., Maruyama, Y. and Takaori, S.: Choto-san in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* **4**, 15-22, 1997.
 - 16) Sho Gaku Kan ed.: Dictionary for Chinese medicines, vol. 2, p. 737, Shanghai Science and Technology Pub. Co., 1983 (in Japanese).
 - 17) Sakakibara, I.: Study on the origin and quality of Choto-ko (*Uncaria* sp.), pp. 60-65, Ph.D. Thesis, 1999 (in Japanese).
 - 18) Kuwaki, T.: Effect of Oren-gedoku-to and 2 or 3 herbs on SHR-SP. *J. Orient. Med.* **29**, 105-113, 1979 (in Japanese).
 - 19) Sakakibara, I., Terabayashi, S., Kubo, M., Higuchi, M., Sasako, H. and Okada, M.: Evaluation of Gou-teng (hooks and stems of *Uncaria rhychophylla*) III. Hypotensive principle from *Uncaria rhychophylla* and alteration of its content during extraction process. *Natural Medicines* **53**, 308-312, 1999 (in Japanese).
 - 20) Ito, T.: Pharmacological studies on the crystalline gypsum of natural origin being used in the oriental medicine. Part 3. General pharmacological action of the gypsum. *J. Orient. Med.* **23**, 215-224, 1985 (in Japanese).