補腎剤による血管弛緩作用の 加齢変化と病態依存性

佐藤 廣康¹⁾, 西田清一郎²⁾, 土田 勝晴³⁾

要約：東洋医学的概念，五臓の「腎」は先天の生命力を表し，老化予防・抗病力の賦活を意味する．更年期症状，冷え，全身倦怠，水分代謝の機能低下，頻尿，夜間頻尿，尿失禁，浮腫，前立腺肥大，性欲減退，勃起障害などの臨床症状を腎虚という．腎虚に対して処方される補腎剤には六味丸・八味地黄丸・牛車腎気丸があり，六味丸に2生薬ずつ添加した生薬構成をしている．補腎剤は若年ラット（10～15 週齢）と高齢ラット（35 週齢以上）で血管弛緩作用に違いを示した．単一フィトケミカル（植物由来機能物質）では薬理効果の加齢的減衰が著明であるが，多成分複合薬（漢方薬を含む）は抗加齢効果を表す．六味丸は，高齢ラットでは血管内皮依存性弛緩作用が弱くなった．高齢ラットで，八味地黄丸は六味丸より強い弛緩作用を表すが，内皮依存性弛緩作用はみられず，平滑筋作用が強い．牛車腎気丸は高齢ラットで弛緩作用は増強し，血管内皮依存性弛緩作用は保たれた．含有生薬の違い（種類，含有数）から，薬理作用に加齢的差異が表れたと考えられた．一方，糖尿病ラットでは，血管弛緩作用の加

齢変化は著明に見られなかった．臨床適用では，長期投与によって主訴症状を改善した．同時に圧脈波解析では動脈スティフネス（CAVI）も著明に低下させた．病態下では急性投与での効果発現は表れにくく，長期投与の必要性が示唆された．

1. はじめに

漢方医学は「気・血・水」^{はちこう}「八綱弁証」「六病位」「五臓」などの弁証法から「証」が決定される(1)．この「証」の中に，病位，病因，病性，邪気と正気との盛衰などが包括されている．「八綱」とは，陰・陽・表・裏・寒・熱・虚・実を表し，弁証論治の基礎となる．図1に示すように，陰陽五行説とは「肝・心・脾・肺・腎」で個々の臓器機能だけを示すのではなく，たとえば「腎」は先天の生命力，生まれながらの寿命を決める生命バッテリーのことを意味する．排尿機能，生殖，発育成長，知能，知覚，運動，耳，老化，寿命を含んでいる．加齢とは，東洋医学では「五臓」の衰退を意味し(2)，とくに「腎」が重要な症を表す．

陰陽五行説

森羅万象を5つの基本的概念に分類

肝：瘀血、情動、運動神経、目、爪

心：血脈、理性、舌、顔面

脾：消化吸収、血管壁、筋肉、食欲、味覚

肺：体液、汗腺、体温、嗅覚、免疫

腎：生命力、生殖、発育成長、知能、知覚、運動、耳、老化

図1 陰陽五行説

キーワード：補腎剤，六味丸，八味地黄丸，牛車腎気丸，糖尿病ラット

¹⁾ 四天王寺大学 保健教育（〒583-8501 大阪府羽曳野市学園前3丁目2-1）

²⁾ 郡山青藍病院 内科（〒639-1136 奈良県大和郡山市本庄町1-1）

³⁾ 同志社女子大学 薬学部 創薬理論科学（〒610-0395 京都府京田辺市興戸）

E-mail: hysat@shitennoji.ac.jp 原稿受領日：2015年12月11日，依頼原稿

Title: Kampo pharmacology: modulation by Hojin formulations of age-dependent vasodilatation and the dependence of diseases

Author: Hiroyasu Satoh, Seichiro Nishida, Katsuharu Tsuchida

この「腎」の機能低下や障害を「腎虚」といい、加齢に伴う症状で、更年期症状、冷え、全身倦怠、水分代謝の機能低下、頻尿、夜間頻尿、尿失禁、浮腫、前立腺肥大、性欲減退、勃起障害などの症状がある。腎虚に対して処方されるのが補腎剤であり、六味丸、八味地黄丸、牛車腎気丸が挙げられる。六味丸は6種の生薬（地黄、山茱萸、山薬、沢瀉、茯苓、牡丹皮）から構成され、これに2生薬（桂皮と附子）を添加したのが八味地黄丸である。牛車腎気丸はさらに2生薬（牛膝、車前子）を添加したもの（10種生薬）である。したがって、よく類似しており、補腎剤3処方の作用を比較するには判りやすい。

六味丸は腎陽虚の方剤で、湿熱に対する清熱作用、八味地黄丸は腎陰虚（一般的に高齢者）に適用される(3)。八味地黄丸は、加齢による頻尿や腰痛、冷え、口渇等の治療に、また糖尿病性神経症(4,5)、前立腺肥大(6)の治療にも適用される。牛車腎気丸は神経性しびれ、疼痛を併発する症例に適用される(4)。2種ずつ含有生薬が添加され、その違いが薬理効果の差異を生んでいると推測される。

2. ラット大動脈の加齢依存性弛緩作用

我々は補腎剤である六味丸、八味地黄丸、牛車腎気丸の血管弛緩作用について既に報告している(7)。強力な血管弛緩作用は末梢循環改善により、腎虚による腰痛、冷えやしびれの改善に効果を示すと考えられる。

若年ラット(10~15週齢)と高齢ラット(35週齢以上)の大動脈リング切片(3mm)をマグヌス管(クレブス液)内に固定し、血管緊張を比較した。NE(5μM)で血管収縮させ、六味丸(TJ-67、ツムラ)、八味地黄丸(TJ-7)、牛車腎気丸(TJ-107)エキスを投与後、血管弛緩作用の加齢変化を調べた。血管内皮の有無による差異も検討した。

3方剤全て、用量依存性の血管弛緩作用を示した。六味丸は、1mg/mlで若年ラットは $28.7 \pm 2.7\%$ (n=8, $P<0.01$)、高齢ラットで $18.9 \pm 4.4\%$ (n=8, $P<0.05$)と加齢により弛緩作用の減弱を認めた。血管内皮を除去すると、若年ラットの血管弛緩作用は減弱したが、高齢ラットでは影響は受けず、 $18.0 \pm 4.8\%$ (n=4, $P<0.01$)であった。八味地黄丸(1mg/ml)は、若年ラットでは $33.9 \pm 4.5\%$ (n=8)であったが、高齢ラットでは $31.9 \pm 5.7\%$ (n=8, $P<0.001$)と、六味丸よりも強い弛緩作用を示した。内皮除去後でも影響はなかった。牛車腎気丸(1mg/ml)は若年ラットで、 $24.7 \pm 2.5\%$ (n=8, $P<0.01$)であったが、高齢ラットでは $42 \pm 7.0\%$ (n=8, $P<0.001$)とさらに強い弛緩作用を

図2 補腎剤の血管弛緩作用の加齢性変化と糖尿病ラットとの比較
若年ラット・高齢ラット、糖尿病ラットの大動脈切片に、各漢方薬3mg/ml投与での作用比較。値は平均値±S.E.D.

示した。内皮除去では $34.3 \pm 7.0\%$ (n=4, $P<0.001$)に減弱したが、強い作用を示した(図2)。

高齢ラットでは六味丸の弛緩作用は弱くなり、内皮依存性作用も認めなくなった。一般的に加齢依存性内皮機能の低下が推測される。しかし、高齢ラットで八味地黄丸の弛緩作用は、六味丸よりも強くなるものの、内皮依存性作用は見られなかったため、平滑筋への作用が強くなっていると思われた。牛車腎気丸は、高齢ラットでは弛緩作用は強くなり、血管内皮依存性の弛緩作用は変わらなかった。これら3方剤はよく似た生薬構成をしているが、含有生薬の違いから薬理作用の差異を発生していると考えられる。しかし、添加生薬が引き起こす可能性だけでなく、存在する生薬、フィトケミカルと添加された生薬間の相互作用による可能性も考えられる(8-10)。また、糖尿病ラットは血管内皮機能に組織的障害があると考えられるが、血管内皮性弛緩作用の加齢変化は明瞭ではなく、内皮障害による加齢的減衰はなかった。病態ラット(摘出血管)に対して、急性投与では漢方薬の効果発現は現れにくいのかも知れない。

このような結果より、3種漢方補腎剤の弛緩作用の違いは、血管内皮細胞に対する作用は弱く、平滑筋への作用(Ca^{2+} チャネル、 β 受容体、PK-C依存性など)による感受性の差によると考えられる(表1)。

3. 動脈脈波解析

血管病態変化の臨床評価法として、昨今圧脈波解析が実施されている。上腕-足首間の脈波伝播速度(brachial to ankle pulse wave velocity: baPWV)(11)、もしくはCAVI(cardio-ankle vascular index)で臨床検査されている(12)。さらに、足関節・上腕血圧比(ankle brachial pressure index: ABI)では、下肢動脈

表1 血管弛緩作用の機序

	薬理学的機序	六味丸	八味地黄丸	牛車腎気丸
内皮細胞	NO 合成	+	+	+
	PGL ₂ 合成	-	-	-
血管平滑筋細胞	Ca ²⁺ チャネル阻害作用	+	+	+
	PK-C 阻害作用	+	+	+
	β 受容体刺激作用	-	+	+

狭窄の有無を予測することができる(13)。高齢者の冷えやしびれを訴えるケースで、動脈硬化による著しい血流低下の有無を PWV や CAVI, ABI の測定によって診断している。

我々は、最近開発されたデジタル自動血圧計を用い、圧脈波形状から臨床評価もしている(14)。圧脈波は左心室からの駆出波と末梢血管抵抗により反射して戻る逆行性の圧波（反射波）との合体した形状で表わされる。加齢変化、動脈硬化が進行するほど、血管壁のトーンスは増加し、反射波の波高が高くなり、またより速く反射して脈波形状に変化を与える。駆出波と反射波の波高比率を動脈硬化度 augmentation index (AI) として指標にしている。AI は血管側の特性単独で決まるのではなく、心臓側との相互作用、および脈波の反射に関わる多くの因子が関与している。健常者ボランティア (n=24) への八味地黄丸 (TJ-7) 頓服 (2.5 g) では、AI 変化は +0.6±0.2% であり著明な効果は見られなかった。中心血圧は 0.7±0.5% 低下した。収縮期・弛緩期血圧もあまり変化 (1.4~0.8% 増加) せず、心拍数は 5.6±0.9% 減少した。健常者に対する急性効果は弱く、明らかな変化は見られなかった。

4. 臨床効果

臨床的に、高齢者に八味地黄丸、牛車腎気丸が多用されている。頻尿や口の渇き、下肢のしびれなどに治療効果を示す (表 2)。また、図 3 に示すように、両側

図3 動脈硬化指標 CAVI の改善

値は、左右両側の平均値±S.E.D. を示す。全体の平均 75.6±6.2 歳。

CAVI を低下させ、末梢循環の血流改善効果を示した (9, 15)。

症例 1: 79 歳女性 (身長 150 cm, 体重 51 kg)。血圧 118/60 mmHg, 心拍数 69 回 / 分。主訴は舌の痛みと、口腔の乾燥症、全身倦怠感であった。高血圧治療を受けており、benidipine 4 mg および、doxazosin 2 mg, rosuvastatin 2.5 mg を内服。八味地黄丸 (TJ-7) 5 g 分 2 朝夕食間に変更した。下肢のだるさはすみやかに消失した。血流障害の有無の検査をすると、右側 ABI 1.22, 左側 ABI 1.21 と動脈の閉塞を疑わせる所見はなかったが、CAVI は右側 9.8, 左側 9.7 と高値で動脈硬化の疑いがあった。八味地黄丸投与後、口腔乾燥は軽減し、舌の痛みも半減した。4 ヶ月後、CAVI は、右側 9.1, 左側 8.9 まで低下した。その後、舌の痛みは消失しなかったが、日常生活で痛みが気にならなくなった。

表2 補腎剤の EBM 漢方薬理学

薬理学的エビデンス 科学知 薬理作用・作用機序	臨床的エビデンス 経験知
①血管弛緩作用 ・Ca ²⁺ チャネル阻害 ・β 受容体刺激 ・PK-C 阻害 ②血液凝固阻止作用, 抗血栓作用 ③ SOD 様活性 ④脂質改善代謝改善作用 ⑤糖代謝改善作用 ⑥利尿作用 ⑦腎障害改善作用	①動脈硬化改善 ②排尿障害 (頻尿, 多量の残尿) の改善 ③下肢の冷え (左下肢), しびれ改善

症例 2: 65 歳女性 (身長 152 cm, 体重 51 kg). 高脂血症と高血圧で内科外来を通院中. 下肢の冷えとしびれと頻尿を主訴に受診した. 4 年間, cardesartan 2 mg, atorvastatin 10 mg を服用していた. この 4 年間の血圧とコレステロールは安定した数値を維持していた. 八味地黄丸 (TJ-7) 7.5 g/日を投与開始. 半年間服用で冷えは消失し, しびれは軽減した. また, 夜間頻尿も改善した. 動脈硬化指標となる CAVI は八味地黄丸投与前, 右側 10.2, 左側 10.4 であったが, 1 年後, 右側 10.1, 左側 9.6 まで改善した. さらに, 2 年後, 右側 9.9, 左側 9.2 まで低下した. 左側に関しては, 治療前の数値より改善し, ほぼ正常値まで回復した. 同時に, サーモグラフィー検査による足先, 指先の体表面温度に明らかな改善が認められた.

症例 3: 84 歳女性 (身長 141 cm, 体重 35 kg). 主訴は頻尿. 八味地黄丸 TJ-7 (7.5 g/日) 投与後 1 ヶ月, エコー画像で膀胱径が著明に減少し, 残尿が 335.7 ml から平均 177 ml に減少した.

5. 動脈硬化

CAVI や PWV は動脈硬化の指標であるが, これらは年齢とともに一定の相関関係をもって動脈硬化が進行する. PWV を改善させる薬剤として, アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB), valsartan, telmisartan (16, 17) の報告がある. CAVI に関しては cardesartan と olmesartan (18, 19) が改善することが分かっている. スタチン剤は脳梗塞や心循環器疾患の発生頻度を低下させるが (20), PWV の改善については分からない.

降圧剤やスタチン剤の影響を否定できないが, 八味地黄丸が CAVI 改善に中心的な役割を果たしていたものと考えてもよい. また, 血行動態の改善によって利尿効果が奏功し, 膀胱径と残尿が減少した. ARB による PWV や CAVI 改善には, ARB がもつ抗酸化作用 (19) や PPAR- γ (peroxisome proliferative-activated receptor- γ) を介した血管壁における抗炎症作用 (15) などが, 動脈硬化の進展を抑制しているものと考えられている. 我々の基礎研究で, 六味丸と比較して, 八味地黄丸は高齢ラットにも, より強い弛緩作用を表した. 八味地黄丸にも抗酸化作用があり (16), このような薬理作用が CAVI の改善に貢献していると推測される.

漢方薬は多成分複合薬であるので, 個々の生薬やその中に含有する多種の有効成分フィトケミカルの多種多様な作用点・機序を有している (2, 10, 21). それぞれの受容体, イオンチャネル, 細胞内情報伝達系への

多彩な作用は複雑な薬理的相互作用によって, 総括的に生体内・外で効果を表す. 高齢者 (老人症候群) の慢性疾患では, 例えば利尿剤などの投与量の調節 (減量) を強いられるケースでも, 利尿剤 (漢方薬) が相補・代替医療として重要な役割を果たせる (2, 20). 慢性疾患の治療で複数の西洋治療薬での効果が不十分である場合や副作用の問題などの場合に, 本症例のように漢方薬の併用療法や代替療法で治療効果が十分に期待される場合も多い.

6. おわりに

「腎」は生体エネルギーを表す. 補腎剤は血管内皮性と平滑筋作用による強力な血管弛緩作用を示す. しかし, 血管内皮に関連する機能は加齢とともに減弱する. 八味地黄丸は加齢依存性弛緩作用を維持した. 添加された含有生薬による複雑な相互作用によると考えられる. しかし, 糖尿病病態ラットでは血管弛緩作用の加齢変化は著明でなかった. まとめると, ①多種構成生薬からなる漢方薬 (複合多成分) の効果は加齢変化を受けにくい. ②老年症候群 (多臓器疾患) に高い有効性がある. ③高齢者の恒常性維持に貢献できる. ④補腎剤は抗加齢効果が期待できる. 動脈硬化指標 (CAVI) を改善した. ⑤慢性疾患には, 補腎剤の臨床的効果発現は急性投与では難しく, 長期投与が必要である.

著者の利益相反: 開示すべき利益相反はない.

文 献

- 1) 水野修一. 漢方薬理学. メディカルユーコン; 2007.
- 2) 佐藤廣康. 日薬理誌. 2008;132:260-264.
- 3) 寺澤捷年. EBM 漢方. 医歯薬出版; 2003.
- 4) 吉田途男. 日東医誌. 1979;29:175-182.
- 5) 城石平一, 他. 和漢医薬学会. 1985;2:144-145.
- 6) 吉田宏二郎, 他. 基礎と臨床. 1991;9:2861-2870.
- 7) Nishida S, et al. J Integrative Med Ther. 2015;2:6-11.
- 8) Satoh H, et al. Chap 1. Res Signpost. Kerala; 2010.
- 9) Satoh H. J Integr Med. 2013;11:11-16.
- 10) 西田清一郎, 他. 日東医誌. 2012;63:109-115.
- 11) Hayashi G, et al. Med Electr Biol Enfin. 1975;13:293-297.
- 12) Shirai L, et al. J Atheroscler Thromb. 2006;13:101-107.
- 13) Halperin JL. Thromb Res. 2002;106:303-311.
- 14) Satoh H. J Acupunct Meridian Stud. 2009;2:130-134.
- 15) 佐藤廣康. 日薬理誌. 2014;143:56-60.
- 16) Jung AD. Kor Circ J. 2009;39:180-184.
- 17) Karalliedde J, et al. Hypertension. 2008;51:1617-1623.
- 18) Miyashita Y, et al. J Atheroscler Thromb. 2009;16:621-626.
- 19) Bokuda K, et al. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:571-578.
- 20) Paciaroni M, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009;7:1231-1243.
- 21) Satoh H. J Intercult Ethnopharmacol. 2014;3:196-200.