自律神経失調症モデル (SART ストレス) マウス に対する加味帰脾湯の作用

松田 理英*, 西沢 幸二*, 井上 治*, 齋藤 雄二*
鈴木 章*, 秦 多恵子**

鐘紡(株)漢方研究所*, 近畿大学薬学部薬理学教室**
(1992年4月28日)

要約: 自律神経失調症モデルである SART (反復寒冷) ストレスマウスに対する加味帰脾湯 (KMK) の効果を痛覚過敏, 摘出腸管の ACh 反応性低下, 心機能異常および血液系異常の4項目について検討した。KMK は, ストレス負荷前日から負荷期間中, 0.5および1.0 g/kg/day の用量で連日8日間経口投与した。圧刺激による痛覚過敏症状に対して KMK は, 用量依存的に改善効果を示し, 1.0 g/kg 投与群では非ストレス群のレベルまで改善した。また, 同用量の KMK は, 摘出腸管の ACh 反応性低下をも有意に改善した。しかし, 非ストレス群に KMK を投与した場合, これらの指標は何ら影響を受けなかった。心機能および血液系の異常に関して, KMK の影響はみられなかった。以上の結果から, KMK は正常状態の動物に影響しない用量で自律神経系のバランスの崩れた状態にある SART ストレスマウスの示す諸症状のうち痛覚過敏及び摘出腸管の ACh 反応性低下を改善することが明らかとなった。

緒 言

加味帰脾湯 (KMK) は臨床上, 貧血, 不眠症, 精神不安, 神経症および自律神経失調症に用いられる漢方処方である¹⁾。これまでに老化促進モデルマウス (SAM)²⁾ およびエタノールや電撃ショックによる記憶障害マウス³⁾ における学習実験で改善作用を示すことや, 老齢ラットの脳内ムスカリン性アセチルコリン (mACh) 受容体の数を増加させること⁴⁾ が報告されている。これらのことから KMK が中枢または自律神経系に対して何らかの作用を持つことが期待された。そこで, 喜多ら⁵⁾ によって開発された自律神経失調症モデル (SART ストレス) マウスの痛覚閾値, 摘出腸管の薬物反応性, 心機能および血液系の変化に対する KMK の作用を調べることで, 自律神経失調症に及ぼす KMK の影響を検討したので報告する。

実 験 方 法

1. 実験動物および SART ストレスの負荷方法

体重 20~25 g の ddY 系雄性マウス (日本 SLC) を用いた。SART ストレスの負荷は Hata ら⁶⁾ の方法に準じて行った。すなわち, マウスを毎日午前9時から午後4時までの間は1時間毎に24℃と4℃の飼育環境温度に交替させ, 午後4時から翌朝9時の間は4℃の環境において, 7日間飼育することにより行った。

2. 使用薬物

被検薬の加味帰脾湯 (KMK) は, 13種の生薬を表1に示す割合に混合し, 重量比で10倍量の水を加え, 100℃で1時間抽出した後, 乾燥エキスを粉末としたものを用いた (収率約19%)。このエキスを粉末を生理食塩水に懸濁し, 1日1回, 0.5および1.0 g/kg/10 ml の用量で, ストレス負荷前日よりストレス負荷期間中連続して8日間経口投与した。

3. 体重の測定

ストレス負荷前日より負荷期間中の体重を午前中室温 (24℃) 下で測定し, ストレス負荷開始日の体重を100%として表した。

*〒534 大阪市都島区友渕町1-5-90

**〒577 東大阪市小若江3-4-1

Table 1 Components of *Kamikihi-To* (KMK)

Crude drugs	Ratio
<i>Ginseng Radix</i> (人参)	3.0
<i>Atractylodis Rhizoma</i> (白朮)	3.0
<i>Hoelen</i> (茯苓)	3.0
<i>Zizyphi Fructus</i> (大棗)	1.5
<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡)	3.0
<i>Astragali Radix</i> (黄耆)	2.0
<i>Gardeniae Fructus</i> (山梔子)	2.0
<i>Polygalae Radix</i> (遠志)	1.5
<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)	1.0
<i>Saussureae Radix</i> (木香)	1.0
<i>Zingiberis Rhizoma</i> (生姜)	0.5
<i>Ziziphi Spinosi Semen</i> (酸棗仁)	3.0
<i>Longanae Arillus</i> (竜眼肉)	3.0
<i>Angelicae Radix</i> (当帰)	2.0

Kamikihi-To (KMK) is a powder of a hot water extract prepared from a mixture of the 14 crude drugs shown above.

4. 痛覚閾値の測定 (尾圧法)

加圧装置として Randall-Sellito 式圧刺激鎮痛効果測定装置 (Ugo-Basile 社製) を用いた。圧力子には先端に厚さ 0.5 mm, 幅 1.5 cm のプラスチック製板を付けたものを使用した。マウス尾根部より, 1~1.5 cm 先の部位に圧刺激を徐々に加え, マウスが逃避反応を示すに要した圧を痛覚閾値とした。また, ストレス負荷 6 および 7 日後のストレス対照群 (SC), 非ストレス対照群 (NC) およびストレス負荷 KMK 投与群 (SK) の平均値を次式に代入して, KMK の閾値低下阻止率を求めた。

$$\text{KMK の閾値低下阻止率} = \frac{\text{SK} - \text{SC}}{\text{NC} - \text{SC}} \times 100$$

Fig. 1 Influence of *Kamikihi-To* (KMK) on changes of body weights in SART-stressed mice. ○-○: Non-stress control; △-△: Non-stress, KMK, 1.0 g/kg/day; ●-●: SART-stress control; ■-■: SART stress, KMK 0.5 g/kg/day; ▲-▲: SART stress, KMK 1.0 g/kg/day. Each value represents the mean $\pm$ S.E. from 9 mice per group. a) $P < 0.05$, b) $P < 0.01$, between the non-stress control and the SART-stress control (Duncan's multiple range test)

5. 摘出十二指腸の ACh 反応性の測定

摘出十二指腸の ACh 反応性は, マグヌス氏法によりその等張性収縮について検討した。すなわち, 胃幽門部より約 5 mm のところから下方へ約 20 mm の十二指腸部を実験に供した。摘出した十二指腸部を 32℃ の Tyrode 氏液 20 ml を満たしたマグヌス管に懸垂し, 空気泡を通じながら ACh の等張性反応をアイソトニックトランスデューサー (日本光電, TDS-112S) を介し記録した。ACh 濃度は既報⁷⁻⁹⁾ に準じて, ほぼ 50% 収縮高を示す 3×10^{-7} M および最大収縮高を示す 10^{-4} M を使用した。反応性は非ストレスマウスの摘出小腸における平均収縮高を 100 として, それに対するそれぞれの収縮高の割合を % で示した。

6. ECG の測定

ECG の誘導は既報¹⁰⁾ の方法に従い, 四肢第 II 誘導法により行った。多用途監視記録装置 (日本光電, RM-45) を用いて ECG 波形を記録し, 得られた波形の R-R, PQ および QRS 間隔, および R 電位の高さを 7 倍のスケールルーペを用いて測定した。心拍数は R-R 値より算出した。

7. 血液検査

マウスの心臓より直接採血した。1 匹あたりの採血量は約 0.7 ml とし, ヘパリン処理した容器に採取した。赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン (Hb) 量およびヘマトクリット値は常法に従い, 自動解析した。血小板数は Brecher and Cronkite¹¹⁾ の方法により位相差顕微鏡を用いて計測した。

8. 統計処理

結果の統計解析は Duncan の多範囲検定法により行い, $P < 0.05$ をもって, 有意差ありと判定した。

実験結果

1. 体重の変化

SART ストレス負荷前日よりストレス負荷期間中のマウスの体重変化を図1に示した。SART ストレスを負荷すると負荷開始翌日に一時的な体重減少がみられ、その後、体重は再び増加していったが非ストレス群に比べて増加率は低かった($P < 0.05 \sim 0.01$)。KMK をストレス負荷前日よりストレス負荷期間中0.5および1.0 g/kg の用量で、連日投与してもストレスによる体重増加抑制には何ら影響しなかった。

2. 痛覚閾値の変化

SART ストレス負荷に伴う痛覚閾値の変化を図2に示した。痛覚閾値はストレス負荷後、徐々に低下し、負荷開始4日後以降ほぼ一定になった。KMK は0.5および1.0 g/kg 投与により用量依存的な閾値低下抑制効果を示した。特に1.0 g/kg/day 投与群ではストレスによる痛覚閾値の低下はほとんどみられなかった。6および7日後の値より算出したKMK 0.5および1.0 g/kg/day 投与の閾値低下阻止率はそれぞれ68.5, 85.3%であった。

3. 摘出腸管のACh反応性

図3に見られるように、SART ストレス負荷マウスの摘出腸管のAChに対する反応性は、ACh 3×10^{-7} M, 10^{-4} M のいずれの濃度においても非ストレス群の約70%であった。KMK 0.5および1.0 g/kg をストレス負荷前日より投与した群では、この反応性低下は有意に阻止された。非ストレス群にKMK 1.0 g/kg/day を投与しても、摘出腸管のACh反応性には何ら影響しなかった。

4. ECG

SART ストレス負荷後の心拍数、PQ 間隔、QRS 間隔およびR電位を表2に示した。ストレス対照群において、心拍数の増加およびPQ 間隔の短縮がみられた。しかし、これらのいずれの変化に対しても、KMK 0.5および1.0 g/kg 連日投与による影響はみられなかった。

5. 血液検査値

表3に血液検査の結果を示した。SART ストレス負荷によって有意な赤血球数の増加、血小板数の減少およびHb量の増加がみられた。KMK 0.5および1.0 g/kg をストレス負荷前日より連日投与してもこれらの変化には影響を与えなかった。

考 察

SART ストレスは飼育環境温度を昼間は1時間毎に室温と低温とに繰り返し変更し、夜間は低温下で、数日間、飼育することによって生じる慢性ストレスである。このSART ストレス負荷動物には、体重増加の抑制⁵⁾、心機能(ECG)異常¹⁰⁾、情動(GSR)異常⁵⁾、痛覚過敏¹²⁾、免疫異常¹³⁾、血液検査値の異常¹⁴⁾、摘出腸管の薬物に対する反応性の変化⁷⁾など種々の異常がみられることが報告されている。またSART ストレス動物はmecholyly test や Aschner's test などの自律神経機能検査の結果より、副交感神経緊張型の自律神経失調状態にあること¹⁵⁾が示され、自律神経失調症モデル動物として使用されている。

KMK は帰脾湯に柴胡および山梔子を加わった処方である。帰脾湯は、精神的ストレスにより消化吸収機能が

Fig. 2 Effect of Kamikihito (KMK) on the nociceptive threshold in SART-stressed mice. ○-○: Non-stress control; △-△: Non-stress, KMK, 1.0 g/kg/day; ●-●: SART-stress control; ■-■: SART stress, KMK, 0.5 g/kg/day; ▲-▲: SART stress, KMK 1.0 g/kg/day. Each value represents the mean from 9 mice per group. a) $P < 0.01$ between the non-stress control and the SART-stress control; b) $P < 0.01$ vs. SART-stress control (Duncan's multiple range test).

Fig. 3 Effect of *Kamikihito* (KMK) on the decreased ACh response in isolated duodenum from SART-stressed mice. Each value represents the mean $\pm$ S.E. from 12~29 mice per group. a) $P < 0.01$ vs. non-stress control; b) $P < 0.05$; c) $P < 0.01$ vs. SART-stress control (Duncan's multiple range test). ⁽¹⁾: the concentration nearly equal to that inducing 50% contraction. ⁽²⁾: the concentration nearly equal to that inducing the max. contraction.

障害され、全身の機能低下を惹起したり、逆に消化器系の機能低下から精神、神経系の失調を生じるもので全身の機能状態、栄養状態の衰弱症状、特に脳の興奮性の失調、すなわち、脳の興奮性過程の低下と抑制性過程の低下が同時に発生している場合に用いられる。KMKの構成生薬のうち補気薬である黄耆や人參は脳の興奮性を亢める作用を持ち、安神薬である茯苓、竜眼肉、遠志および酸棗仁は鎮静、催眠作用を、また、白朮は鎮静作用を有している。これらの構成生薬が相互に働いて脳の機能

を調整することが考えられる。また柴胡や山梔子は自律神経系の亢進によるのぼせ、ほてりを鎮める作用があるといわれている¹⁶⁾。

これらのことから KMK が自律神経失調症に有効である可能性が考えられたので、今回、自律神経失調症モデル動物である SART ストレスマウスを用い、諸種の異常に対する KMK の効果を検討した。

KMK は非ストレス群に対して作用を示すことなく、SART ストレスによる痛覚過敏に対して改善作用を示

Table 2 Effect of *Kamikihito* (KMK) on the abnormalities in the ECG of SART-stressed mice

Condition and Drugs (g/kg/day)	N	Heart Rate (beats/min)	PQ Interval (msec)	QRS Interval (msec)	R Voltage (mV)
Non-stress					
Control	6	708.3 $\pm$ 21.9	30.1 $\pm$ 0.6	8.2 $\pm$ 0.2	0.65 $\pm$ 0.04
KMK, 1.0	8	726.4 $\pm$ 10.7	29.1 $\pm$ 1.0	8.3 $\pm$ 0.3	0.70 $\pm$ 0.03
SART stress					
Control	7	776.9 $\pm$ 10.7 ^{a)}	26.9 $\pm$ 0.7 ^{a)}	8.3 $\pm$ 0.3	0.76 $\pm$ 0.05
KMK, 0.5	8	782.9 $\pm$ 14.0 ^{b)}	27.2 $\pm$ 0.7 ^{a)}	7.6 $\pm$ 0.3	0.69 $\pm$ 0.03
KMK, 1.0	9	794.3 $\pm$ 19.3 ^{b)}	26.8 $\pm$ 1.0 ^{a)}	8.0 $\pm$ 0.1	0.71 $\pm$ 0.04

Kamikihito (KMK) was administered p.o. once daily during SART stressing. Each value represents the mean $\pm$ S.E. a), b): $P < 0.05$, $P < 0.01$: significantly different from the non-stress control, respectively (Duncan's multiple range test).

Table 3 Effect of *Kamikihi-To* (KMK) on altered hemostatic parameters in SART-stressed mice

Condition and drug (g/kg/day)	N	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	Platelet ($\times 10^4 \mu\text{l}$)	Hb (g/dl)	
Non-stress						
Control	10	4.2 $\pm$ 0.4	7.85 $\pm$ 0.05	79.7 $\pm$ 4.0	12.5 $\pm$ 0.1	
SART stress						
Control	13	4.3 $\pm$ 0.5	8.24 $\pm$ 0.14 ^{a)}	65.2 $\pm$ 2.6 ^{b)}	13.0 $\pm$ 0.2 ^{a)}	
KMK, 0.5	13	4.4 $\pm$ 0.3	8.44 $\pm$ 0.15 ^{b)}	65.3 $\pm$ 2.7 ^{b)}	13.2 $\pm$ 0.3 ^{a)}	
KMK, 1.0	11	5.1 $\pm$ 0.4	8.36 $\pm$ 0.10 ^{b)}	65.7 $\pm$ 3.7 ^{a)}	13.4 $\pm$ 0.2 ^{b)}	
		Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	
Non-stress						
Control	10	44.9 $\pm$ 0.6	56.8 $\pm$ 0.6	15.9 $\pm$ 0.2	27.9 $\pm$ 0.3	
SART stress						
Control	13	46.5 $\pm$ 0.6	56.2 $\pm$ 0.4	15.7 $\pm$ 0.1	27.9 $\pm$ 0.1	
KMK, 0.5	13	48.4 $\pm$ 0.8 ^{b)}	56.8 $\pm$ 0.3	15.6 $\pm$ 0.3	27.2 $\pm$ 0.5	
KMK, 1.0	11	48.3 $\pm$ 0.5 ^{c)}	57.0 $\pm$ 0.6	15.9 $\pm$ 0.2	27.8 $\pm$ 0.2	
		Neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Lymphocyte (%)	Monocyte (%)
Non-stress						
Control	10	4.4 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.3	0.10 $\pm$ 0.03	90.2 $\pm$ 0.9	4.3 $\pm$ 0.4
SART stress						
Control	13	4.8 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.2	0.06 $\pm$ 0.03	90.3 $\pm$ 0.7	3.7 $\pm$ 0.4
KMK, 0.5	13	4.7 $\pm$ 0.5	1.4 $\pm$ 0.5	0.04 $\pm$ 0.02	90.3 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.5
KMK, 1.0	11	4.6 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.2	0.04 $\pm$ 0.02	90.5 $\pm$ 0.9	3.7 $\pm$ 0.5

WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration. Each value represents the mean $\pm$ S.E. ^{a)} $P < 0.05$, ^{b)} $P < 0.01$, ^{c)} $P < 0.001$: significantly different from the non-stress control, respectively (Duncan's multiple range test).

した。すなわち KMK は今回用いた用量では正常動物には何ら影響を与えなかったことより、自律神経系のバランスが崩れた等の病態時により大きく作用すると思われる。ところで、痛みに関して、ノルアドレナリン系、エンケファリン系あるいはセロトニン系などの下行性抑制性神経系の機能低下が痛覚過敏の一因と考えられている¹⁷⁾。一方、SART ストレスは副交感神経緊張亢進または交感神経緊張低下型の病態であり¹⁵⁾、SART ストレスによる痛覚過敏には交感神経緊張低下¹⁸⁾やセロトニン神経系の活性低下¹⁹⁾などが関与していると考えられている。これらのことを併せ考えると、KMK が SART ストレスマウスにおける痛覚閾値低下を抑制したのは、低下したノルアドレナリン神経系等を賦活し、正常化したことによるのかもしれない。

次に KMK は SART ストレスマウスの摘出腸管における ACh 反応性の低下をも阻止した。SART ストレスマウスの摘出小腸にみられる ACh 反応性の変化につい

ては、これまでの研究結果より、筋の収縮機構そのものの変化によるものではなく⁷⁾、自律神経系のアンバランス、すなわち、副交感神経の緊張亢進、ACh 放出過剰、さらに、その結果によると考えられる mACh 受容体の数の減少²⁰⁾等によると報告されている。一方、KMK は老齢ラットにおいて加齢によって減少した脳内の mACh 受容体数を増加させる⁴⁾ことが報告されている。これらのことを併せ考えると、KMK の摘出腸管 ACh 反応性低下改善作用は、中枢と末梢という部位の相違はあるがストレスによって減少した mACh 受容体数を増加させ、摘出腸管の ACh 反応性を回復させたことが考えられる。また KMK は非ストレス群の ACh 反応性に影響を及ぼさなかったことから、今回用いた用量では、痛覚の場合と同様に病態時に対してのみ何らかの調節作用があると考えられる。

SART ストレスマウスでは心拍数の増加や PQ 間隔の短縮などの ECG 波形上の変化¹⁰⁾や血液検査におけ

る赤血球数の増加, 血小板数の減少など心臓・血液系にも異常を来していることが報告されている²¹⁾。今回の実験においても SART ストレスによりこれらの変化が認められた。しかし, KMK はストレス負荷期間中連日投与しても, これらの心臓・血液系に関する変化には何ら影響を及ぼさなかった。ところで, SART ストレスマウスの心機能異常は β 遮断剤が有効なことより交感神経機能亢進によるものであるとされている²²⁾。従って, 今回の結果は SART ストレス以外の多くの原因による心異常に対する KMK の作用を否定するものではない。また, KMK は中医学でいう血の病症を改善する方剤であり, 循環障害, 血液レオロジー異常への作用が期待される¹⁶⁾。今後, 今回の血液検査以外の血液パラメーターについても検討したい。

以上のように, KMK は SART ストレスマウスの示す諸症状のうち, 交感神経優位状態にある心機能異常には無効であったが, 副交感神経優位状態^{7, 18)}にある痛覚過敏および摘出腸管の ACh 反応性低下に対しては, 顕著な改善作用をもつことが明らかとなった。このことは, KMK が急性時に働く交感神経側よりもむしろ, 慢性時に作用する副交感神経側の異常時, 特に副交感神経側優位状態にある自律神経失調症状に対して改善作用を有することが推察される。

文 献

- 1) 加味帰脾湯。一般用漢方処方の手引き, 日薬連漢方専門委員会編, p 39~41, 薬業時報社, 東京(1976)
- 2) Nishizawa, K., Saito, H. and Nishiyama, N.: Effects of Kamikih-To, a traditional Chinese medicine, on passive and conditioned avoidance performance impairment in senescence accelerated mouse (SAM). *Japan. J. Pharmacol.* **54**, 375~382 (1990)
- 3) Nishizawa, K., Saito, H. and Nishiyama, N.: Effects of Kamikih-To, a traditional Chinese medicine, on learning and memory performance in mice. *Phytother. Res.* **5**, 97~102 (1991)
- 4) 江頭 亨, 須藤慎治, 村山文枝, 河野俊郎, 工藤欣邦, 後藤信一郎, 高山房子, 山中康光: 老齡ラット中樞コリン作動性神経系のムスカリン受容体, Acetylcholinesterase 活性, Choline acetyltransferase 活性およびコリン取り込みに対する加味帰脾湯の影響。日薬理誌 **98**, 273~281 (1991)
- 5) 喜多富太郎, 秦多恵子, 米田良三, 尾陰多津子: 環境温度リズムの変更によるストレス (SART ストレス) とマウス・ラットの生体機能変化。日薬理誌 **71**, 195~210 (1975)
- 6) Hata, T., Kita, T., Itoh, E. and Harada, N.: Experimental studies on optimal conditions of loading SART stress (repeated cold stress) upon animals. *Japan. J. Psychosom. Med.* **24**, 257~266 (1984)
- 7) 喜多富太郎, 秦多恵子, 飯田順子, 石田定廣: SART stress (repeated cold stress) マウスの摘出小腸における ACh 反応性減弱についての一考察。日薬理誌 **75**, 33~44 (1979)
- 8) Kita, T., Hata, T., Itoh, E. and Yoneda, R.: Analgesic and other pharmacologic actions of saikosaponin in repeated cold stressed (SART stressed) animals. *J. Pharmacobiodyn.* **3**, 269~280 (1980)
- 9) Kita, T., Hata, T., Kawashima, Y., Kaku, T. and Itoh, E.: Pharmacological actions of ginseng saponin in stress mice. *J. Pharmacobiodyn.* **4**, 381~393 (1981)
- 10) 秦多恵子, 喜多富太郎, 伊藤栄次, 浪松昭夫: SART stress (repeated cold stress) マウスの ECG 変化とそれに対する Neurotropin などの作用。日薬理誌 **79**, 487~492 (1982)
- 11) Brecher, G. and Cronkite, E.P.: Morphology and enumeration of human blood platelets. *J. Appl. Physiol.* **3**, 365~385 (1950)
- 12) Kita, T., Hata, T., Iida, J., Yoneda, R. and Ishida, S.: Decrease in pain threshold in SART stressed mice. *Japan. J. Pharmacol.* **29**, 479~482 (1979)
- 13) 秦多恵子, 西田升三, 喜多富太郎, 伊藤栄次, 原田典子: SART ストレス動物の免疫応答とそれに及ぼす数種薬物の影響。心身医学 **24**, 301~308 (1984)
- 14) Hata, T., Kawabata, A., Kita, T., Itoh, E. and Nishimura, Y.: Changes in platelet count and related parameters in SART stressed mice and the action of administered neurotropin. *Japan. J. Pharmacol.* **47**, 349~356 (1988)
- 15) Kita, T., Hata, T., Itoh, E. and Namimatsu, A.: Testing methods for vegetative syndrome in the rat and effects of neurotropin and other drugs. *Japan. J. Psychosom. Med.* **23**, 61~68 (1983)
- 16) 帰脾湯。中医処方解説, 神戸中医学研究会編, p. 3~4, p. 33~34, 医歯薬出版, 東京 (1982)
- 17) 加納龍彦, 下地恒毅: 痛みの生理学的メカニズムと治療への応用。治療学 **24**, 896~902 (1990)
- 18) Hata, T., Kita, T., Itoh, E. and Kawabata, A.: The relationship of hyperalgesia in SART (repeated cold)-stressed animals to the autonomic nervous system. *J. Auton. Pharmacol.* **8**, 45~52 (1988)
- 19) Hata, T., Itoh, E. and Kawabata, A.: Changes in CNS levels of serotonin and its metabolite in SART-stressed (repeatedly cold-stressed) rats. *Japan. J. Pharmacol.* **56**, 101~104 (1991)
- 20) Uchida, S., Takeyasu, K., Noguchi, Y., Yoshida, H., Hata, T. and Kita, T.: Decrease in muscarinic acetylcholine receptors in the small intestine of mice subjected to repeated cold stress. *Life Sci.* **22**, 2197~2204 (1978)
- 21) Hata, T., Kawabata, A. and Itoh, E.: Blood coagula-

tion and fibrinolysis in SART-stressed (repeated cold-stressed) rats and drug effects on the altered hemostatic parameters. *Japan. J. Pharmacol.* **56**, 403~412 (1991)

22) 秦多恵子, 喜多富太郎, 伊藤栄次, 原田典子: SART ストレスマウスにおける異常心電図と Methacholine 不整脈の発現ならびに Oxprenolol など β 遮断薬の作用. *日薬理誌* **83**, 413~424 (1984)

Abstract—Effects of *Kamikihi-To* on autonomic imbalances in SART-stressed (repeated cold-stressed) mice. Rie MATSUDA, Koji NISHIZAWA, Osamu INOUE, Yuji SAITO, Akira SUZUKI and Taeko HATA* (Traditional Chinese Medicine Research Laboratories, Kanebo, Ltd., 5-90, Tomobuchi-cho 1-chome, Miyakojima-ku, Osaka 534, Japan; *Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Kinki University, 4-1, Kowakae 3-chome, Higashi-Osaka 577, Japan).

Folia pharmacol. japon. **100**, 157~163 (1992)

The effects of *Kamikihi-To* (KMK), a traditional Chinese medicine, on autonomic imbalances were evaluated in SART-stressed (repeated cold-stressed) mice. These animals exhibited decreases in pain threshold and contraction of duodenum by acetylcholine, and they showed changes in their electrocardiogram and hematological parameters. All symptoms are thought to be caused by dysautonomia. KMK in dosages of 0.5 and 1.0 g/kg were administered to mice once a day for 8 consecutive days. SART stress was induced from the second day. KMK prevented the decrease in the pain threshold and contraction of the duodenum, although it had no effect on the electrocardiographic or hematological changes. KMK had no similar effect on unstressed mice. This data suggests that KMK might be useful for the treatment of clinical autonomic imbalances.