

脳血管障害治療漢方方剤投与による自然発症高血圧ラットの体内カルシウム・マグネシウム動態と臨床検査値の検討 (1)

清水 寛^{a)} 大塚 昌哉^{a)} 高石 喜久^{a)} 土屋浩一郎^{*b)} 豊田佳代子^{b)} 水口 和生^{b)} 高杉 益充^{b)}

^{a)}徳島大学薬学部生薬学教室, ^{b)}徳島大学医学部附属病院薬剤部

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)

Hiroshi SHIMIZU^{a)} Masaya OTSUKA^{a)} Yoshihisa TAKAISHI^{a)} Koichiro TSUCHIYA^{*b)}
Kayoko TOYOTA^{b)} Kazuo MINAKUCHI^{b)} and Masumitsu TAKASUGI^{b)}

^{a)}Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University, ^{b)}Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital

(Received January 6, 1997. Accepted April 23, 1997.)

Abstract

Kampo medicines are experientially applied to many chronic diseases, such as cerebro vascular diseases and hypertension. However, the mechanism of their therapeutic actions has been poorly understood, and the pharmacological principle of their clinical application still remains to be established.

Recently, an imbalanced intake of magnesium and calcium, both divalent alkaline metals, has been shown to cause hypertension. It was thought that partly through modification of pharmacokinetics of these elements, Kampo medicines, which mainly consist of medicinal herbs, might cause the attenuation of hypertension. To test this possibility, we analyzed 1) the elements of water extracts of Kampo medicines, and 2) changes in blood pressure levels and tissue element concentrations. For the latter, we used male spontaneously hypertensive rats (SHR) for the hypertensive group and Wistar Kyoto rats (WKY) for the normotensive group. Both groups were given by oral administration, three types of Kampo medicines (Choto-san, Bofu-tsusho-san and Zokumei-to) for three weeks.

These investigations showed that the extracts contained about 200 mg of calcium and 100 mg of magnesium in the usual adult dosage, which were just one third of the recommended daily allowances in Japan.

In the control SHR, the calcium content of heart and brain tissue significantly increased compared to that of the WKY, resulting in a high calcium/magnesium ratio. However, this imbalanced, high calcium/magnesium ratio was normalized in SHR treated with the Kampo medicines. Furthermore, the elevated urine calcium extraction level of the control SHR significantly decreased nearly to that of WKY by administration of the Kampo medicines.

These findings suggest that the anti-hypertensive activities of the Kampo medicines tested seem to be at least partly due to normalization of the calcium/magnesium ratio.

Key words hypertension, SHR, WKY, cholesterol, Choto-san (Daio-Teng-San), 釣藤散, Bofu-tsusho-san (Fang-Feng-Tong-Sheng-San), 防風通聖散, Zokumei-to (Xu-Ming-Tang), 続命湯.

Abbreviations HDL, high density lipoprotein ; ICP, inductively coupled plasma ; LDL, low density lipoprotein ; SHR, spontaneous hypertensive rat ; WKY, Wistar Kyoto rat.

緒 言

マグネシウム (Mg) は細胞外液では 4 番目に多く、細胞内ではカリウムに次いで多い。¹⁾ 300 以上の酵素の cofactor として働き、糖・蛋白・脂質代謝や細胞構造の維持を行うと共に分泌・収縮・神経機能等の細胞機能を維持・調節している。²⁾ Mg²⁺ の欠乏症は慢性アルコール中毒³⁾ や血液透析、糖尿病、腎炎、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬投与⁴⁾、アルドステロン症、下痢や脂便症により誘発され、カルシウムイオン (Ca²⁺) の代謝にも影響を及ぼすことが知られている。⁵⁾ Ca²⁺ は細胞外液では 3 番目に多いイオンであり、筋の弛緩-収縮をはじめとして種々の生理作用を持つことが知られている。⁶⁾

自然発症高血圧ラット (SHR) や本態性高血圧患者における Ca・Mg 動態に関する最近の知見によると、SHR や本態性高血圧患者では尿中 Ca²⁺ 排泄が亢進したり、^{7,8)} 副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌亢進傾向や 1,25 (OH)₂ D₃ の増加傾向、^{8,9)} 細胞内の Ca²⁺ の増加傾向¹⁰⁻¹²⁾ が見られることが報告されている。また、軽中等症の本態性高血圧患者に Ca を 1 日 1 g, 8 週間投与したところ、立位の収縮期血圧が有意に低下したとの報告¹³⁾ がなされている。

一方、Mg²⁺ は疫学的研究において本態性高血圧患者の赤血球内 Mg²⁺ と血圧の間には負の関係が指摘されており、^{14,15)} 本態性高血圧患者に対し Mg²⁺ を経口あるいは静脈内投与することで降圧効果が生じることが知られている。^{16,18)} さらに、in vitro の実験系で Mg²⁺ は冠血管・脳血管を含む血管単離標本において、細胞外液の Mg²⁺ 濃度の減少に伴って basal tone の上昇と血管収縮物質に対する反応性の亢進ならびに血管弛緩物質による拡張反応の減弱が見られること、^{19,20)} in vivo の系では SHR を Mg²⁺ 欠乏食で飼育すると高血圧の進行が促進されるが Mg²⁺ の補給により軽減されるとの報告がある。²¹⁾ また、Mg は平滑筋細胞内での細胞膜や細胞内筋小胞体からの Ca²⁺ 遊離を抑制し、細胞内の Ca²⁺ 貯蔵部位への Ca²⁺ 取り込みを促進し、その結果筋弛緩を起こすことから、^{22,23)} Mg は生体内での Ca²⁺ 拮抗薬と言われている。²⁴⁾

Ca/Mg 比の点からの考察では、Ca/Mg 比が上昇すると冠血管収縮が増強されることや、²⁵⁾ 加齢に伴い SHR と正常血圧ラット (Wistar Kyoto rat, WKY) 共に心臓・大脳・腎臓・肝臓中の Ca/Mg 比が上昇すること、系統間で比較すると WKY と比較して SHR は大脳内 Ca/

Mg 比が有意に上昇していることが報告されている。²⁶⁾

これらの報告から、Ca²⁺ 及び Mg²⁺ の代謝異常が SHR やヒトの本態性高血圧の成因及び進展に深く関与していることが示唆される。

ところで、漢方方剤の構成生薬は一般に植物由来であり、その煎液中には植物由来の元素が豊富に含まれることが推定される。そこで我々は SHR に高血圧や脳血管障害に経験的に用いられる 3 種類の漢方方剤 (釣藤散²⁷⁾・続命湯^{28,29)}・防風通聖散³⁰⁾) を 3 週間経口投与し、脳・心臓の Ca/Mg 比、血圧、臨床検査値を検討し、これら 3 方剤の体内元素動態に対する影響について検討を行った。

材 料

釣藤散、防風通聖散、続命湯の 3 方剤は、釣藤 *Uncaria rhynchophylla* MIQUEL (中国広西自治区産)、半夏 *Pinellia ternata* BREITENBACH (中国四川省産)、茯苓 *Poria cocos* WOLF (朝鮮民主主義人民共和国産)、菊花 *Chrysanthemum morifolium* RAMAT (中国東北諸省産)、石膏 *Sericolite* (中国青海省産)、生姜 *Zingiber officinale* ROSCOE (中国貴州省産)、芍薬 *Paeonia lactiflora* PALLAS (日本奈良県産)、山梔子 *Gardenia jasminoides* ELLIS (韓国産)、薄荷 *Mentha arvensis* LINNAEUS var. *piperascens* HOLMES (中国江蘇省産)、麻黄 *Ephedra distachya* LINNAEUS (モンゴル内蒙古産)、芒硝 *Natrium sulfureum* (日本産)、黄芩 *Scutellaria baicalensis* GEORGI (モンゴル内蒙古産)、杏仁 *Prunus armeniaca* LINNAEUS var. *ansu* MAXIMOWICZ (中国河北省産)、桂皮 *Cinnamomum cassia* BLUME (ベトナム産)、橘皮 *Citrus tangerina* HORT. ex TANAKA (中国広東省産)、麦門冬 *Ophiopogon japonicus* KER-GAWLER var. *japonicus* (中国四川省産)、人参 *Panax ginseng* C. A. MEYER (日本長野県産)、防風 *Ledebouriella seseroides* WOLFF (中国河北省産)、甘草 *Glycyrrhiza glabra* LINNE var. *glabridifera* REGEL et HERDER (モンゴル内蒙古産)、当帰 *Ligusticum acutifolium* SIEBOLD et ZUCCARINI (日本奈良県産)、川芎 *Cnidium officinale* MAKINO (日本北海道産)、連翹 *Forsythia suspensa* VAHL (中国河南省産)、荊芥 *Nepeta japonica* MAXIM (中国河北省産)、大黃 *Rheum palmatum* LINNAEUS (中国四川省産)、桔梗 *Platycodon glaucum* NAKAI (中国湖北省産)、滑石 *Talcum* (中国福建省産)、乾姜 *Zingiber officinale* ROSCOE

Table I Components of three kinds of Kampo formulations.

Formulation	Components (g/usual adult dosage)
Choto-san	<i>Uncariae rhynchophylla</i> MIQUEL (3), <i>Citrus tangerina</i> HORT. ex TANAKA (3), <i>Pinelliae ternata</i> BREITENBACH (3), <i>Ophiopogon japonicus</i> KER-GAWLER var. <i>japonicus</i> (3), <i>Poria cocos</i> WOLF (3), <i>Panax ginseng</i> C.A. MEYER (2), <i>Chrysanthemum morifolium</i> RAMAT (2), <i>Ledebouriella seseroides</i> WOLFF (2), <i>Sericolite</i> (5), <i>Glycyrrhiza glabra</i> LINNE var. <i>glandulifera</i> REGEL et HERDER (1), <i>Zingiber officinale</i> ROSCOE (1)
Bofu-tsusho-san	<i>Ligusticum acutifolium</i> SIEBOLD et ZUCCARINI (1.2), <i>Paeonia lactiflora</i> PALLAS (1.2), <i>Cnidium officinale</i> MAKINO (1.2), <i>Gardenia jasminoides</i> ELLIS (1.2), <i>Forsythia suspensa</i> VAHL (1.2), <i>Mentha arvensis</i> LINNAEUS var. <i>piperasceus</i> HOLMES (1.2), <i>Zingiber officinale</i> ROSCOE (1.2), <i>Nepeta japonica</i> MAXIM (1.2), <i>Ledebouriella seseroides</i> WOLFF (1.2), <i>Ephedra distachya</i> LINNAEUS (1.2), <i>Rheum palmatum</i> LINNAEUS (1.5), <i>Natrium sulfuricum</i> (1.5), <i>Platycodon glaucum</i> NAKAI (2), <i>Scutellaria baicalensis</i> GEORGI (2), <i>Sericolite</i> (2), <i>Glycyrrhiza glabra</i> LINNE var. <i>glandulifera</i> REGEL et HERDER (2), <i>TALCUM</i> (3)
Zokumei-to	<i>Cinnamomum cassia</i> BLUME (3), <i>Ligusticum acutifolium</i> SIEBOLD et ZUCCARINI (3), <i>Panax ginseng</i> C.A. MEYER (3), <i>Sericolite</i> (3), <i>Zingiber officinale</i> ROSCOE (3), <i>Glycyrrhiza glabra</i> LINNE var. <i>glandulifera</i> REGEL et HERDER (3), <i>Cnidium officinale</i> MAKINO (3), <i>Prunus armeniaca</i> LINNAEUS var. <i>ansu</i> MAXIMOWICZ (2.5), <i>Ephedra distachya</i> LINNAEUS (3)

(中国四川省産) (以上, 株式会社ウチダ和漢薬より恵与) を用い, 1 日量として Table I の割合で調合した。煎液は, 各方剤の 1 日量を 340 ml の蒸留水に加え, 500 W の電熱器で 1 時間煎じた後, 熱時濾過して実験に用いた。なお, 各煎液の一部は凍結乾燥し, 投与量の計算に用いた。

7 週令の雄性自然発症高血圧ラット (SHR/NCrj), 及び対照として同週令の雄性正常血圧ラット (Wistar Kyoto rat, WKY/NCrj) は日本チャールズリバーより購入し, 1 週間温度 25 度, 湿度 60 % の動物室で蒸留水と動物実験用飼料 (MF, オリエンタル酵母株式会社) を自由摂取させた後で実験に供した。

湿式灰化には, 有害金属測定用硝酸, 有害金属測定用過塩素酸, 原子吸光測定用過酸化水素 (和光純薬) を使用した。

方 法

(1) 漢方方剤の投与: 8 週令の SHR (1 群 5 匹) に 1 日 1 回 3 週間, 1 日当たりヒトの 3 倍量にあたる方剤の煎液 (釣藤散: 240 mg 凍結乾燥重量/kg 体重, 続命湯: 230 mg/kg, 防風通聖散: 330 mg/kg) を 10 ml/kg の割合で経口投与した。SHR コントロール群及び WKY 群には蒸留水を同様に投与した。

(2) 血圧の測定: 血圧の測定は, 38 度の恒温槽 (Isuzu

incubator, Isuzu seisakusho Co. LTD) でラット尾部を加温し, 直ちに圧トランスデューサー (Pneumatic pulse transducer, Marco biosystems Inc.) を装着して, 血圧測定器 (Programmed electro sphygmomanometer, PE-300, Narco biosystems Inc.) で尾部動脈の収縮期圧を, 方剤投与開始前と投与期間終了後に測定した。

(3) 生体試料の採取: 投与期間終了後, エーテル麻酔下において血液を頸動脈より臨床検査値測定用に採血した。脱血致死させた後, 直ちに心臓及び脳を摘出し, 氷冷生理食塩水で洗浄して実験に供した。

(4) Ca/Mg 比の測定及び漢方方剤煎液中に含有する元素濃度の測定: Ca/Mg 比の測定及び漢方方剤煎液中に含有する元素濃度を測定するために, 今回の実験に供した 3 種類の漢方方剤の一定量の煎液に硝酸, 過塩素酸, そして過酸化水素を加え, 湿式灰化を行った。得られた試料に 0.1M 硝酸を 10 ml 加え溶解し, 日本ジャーレルアッシュ社製の ICP 発光分析器 (ICAP-750 N) で 29 種類 (Be, Mg, Ca, Mn, Fe, Cu, Zn, P, Pb, Cd, Al, B, Tl, V, Cr, Co, Ni, Sn, As, Se, Ba, Mo, Sb, Ge, Si, Ti, Ga, Bi, Sc) の元素濃度の同時定量を行った。漢方方剤投与マウスの臓器中の Ca/Mg 比の測定は, 正確に秤量した各群の心臓及び脳を同様に湿式灰化し, ICP 発光分析法で Ca と Mg を定量し, Ca/Mg 比を求めた。なお, 標準物質として, 原子吸光測定用標準物質 (和光純薬) を用いた。

(5) 血液の臨床検査値の検討：採取した血液について、HDL-コレステロールを直接法³¹⁾、総コレステロールを酵素法³²⁾、血糖値を HK-G-6-PDH 法³³⁾、血清ナトリウムと血清カリウムとクロールを電極法³⁴⁾で測定を行った。LDL-コレステロールは、トリグリセリドを酵素法³⁵⁾で求め、総コレステロール-HDL-0.2×トリグリセリドによって算出した。

(6) 尿中の Ca, Mg 値の検討：漢方方剤投与3週間目に各群5匹分の1日尿を採取し、尿中の Ca は OCPC 法³⁶⁾、Mg はキシリジルブルー法³⁷⁾で測定を行った。

(7) 統計処理：得られたデータは、student's *t*-test で検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 体重の変化

今回の実験期間の体重の変化を Fig. 1 に示した。方剤投与開始から終了までの3週間で、方剤投与群と SHR コントロール群間で有意な体重の変化は見出されなかった。

2. 漢方方剤中に含有する元素濃度

今回検討を行った3種類の漢方方剤煎液中の元素含有量を方剤1日量当たりで比較した結果を Table II に示した。上位5元素として3方剤共に Ca・Mg・P・Al・Mn が含有されており、特に今回検討を行った方剤は全て Ca が最も高い値を示した。また、続命湯と釣藤散では方剤の煎液1日量に含有する Ca 量は約 200 mg と、ヒトの1

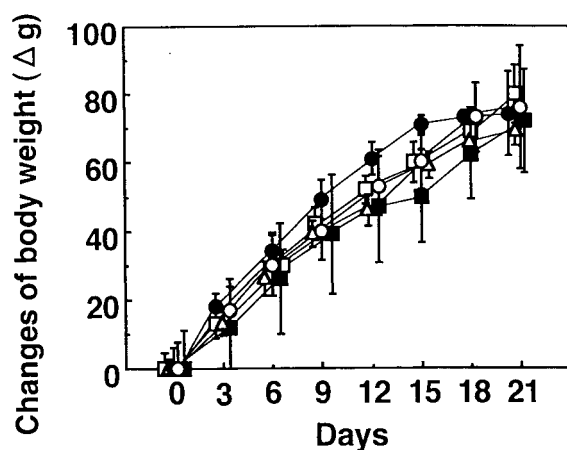


Fig. 1 Changes of body weight of rats after 3 weeks of Kampo administration.

(—○—; untreated SHR, —●—; Choto-san treated SHR, —□—; Bofu-tsusho-san treated SHR, —■—; Zokumei-to treated SHR, and —△—; WKY)

Values are expressed as means±S.D. for five rats.

Table II The major elements in water extract in daily allowances of Kampo medicines.

Choto-san		Bofu-tsusho-san		Zokumei-to	
elements	mg/day	elements	mg/day	elements	mg/day
Ca	203.93	Ca	167.61	Ca	205.33
Mg	74.43	Mg	138.45	Mg	93.43
P	11.15	P	15.98	P	17.36
Al	2.48	Al	1.70	Al	2.05
Mn	1.45	Mn	1.25	Mn	1.77

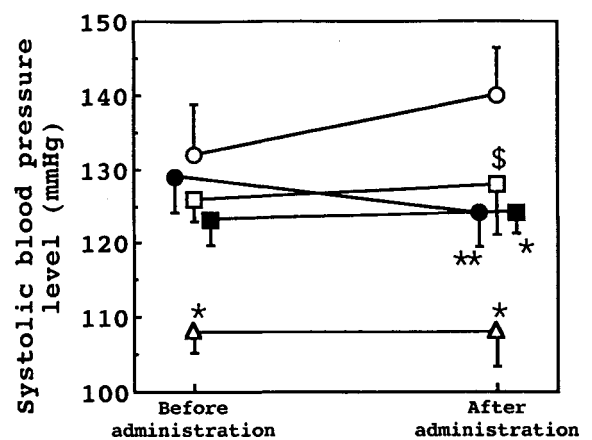


Fig. 2 Changes of systolic blood pressure in rats before and after 3 weeks of Kampo administration.

(—○—; untreated SHR, —●—; Choto-san treated SHR, —□—; Bofu-tsusho-san treated SHR, —■—; Zokumei-to treated SHR, and —△—; WKY)

Values are expressed as means±S.D. for five rats. *, **, and \$: Significantly different from the untreated SHR group value at $p < 0.001$, $p < 0.002$, and $p < 0.05$, respectively. (Student's *t*-test)

日必要摂取量の1/3に相当するCaを含有していた。

3. 漢方方剤投与による血圧上昇の抑制効果

SHRは飼育期間に応じて血圧が漸増することが知られているが、方剤投与前と投与期間終了時の収縮期血圧の変化を検討したところ、Fig. 2に示したように、WKY群と比較すると依然高値であるが、SHRコントロール群と比較して各方剤投与群は有意に血圧の上昇が抑制されていることが見出された。

4. 心臓及び脳のCa, Mg濃度とCa/Mg比

心臓及び脳のCa, Mg濃度及びCa/Mg比をTable IIIに示した。

方剤投与による心臓及び脳におけるMg濃度の変動はほとんど観察されなかったが、Ca濃度はSHRコントロール群と比較して方剤を投与することにより低下し、

Table III Calcium, magnesium and calcium/magnesium ratio of the organs in untreated-SHR, Kampo administrated-SHR and WKY ($\mu\text{g/g}$ wet weight).

Organ	Group		Ca	Mg	Ca/Mg
Brain	SHR	water (Control)	40.6±13.8	64.0±1.3	0.63±0.20
		Choto-san	24.3±5.5	62.7±3.2	0.39±0.07
		Bofu-tsusho-san	16.4±2.3*	65.3±1.6	0.25±0.03*
		Zokumei-to	19.2±2.7	65.7±1.2	0.29±0.04*
	WKY	water	17.7±1.6*	61.0±7.0	0.29±0.02*
Heart	SHR	Water (Control)	215.3±83.0	775.4±32.2	0.28±0.09
		Choto-san	181.0±106.4	892.7±197.9	0.20±0.11
		Bofu-tsusho-san	64.0±18.5*	772.7±38.5	0.08±0.02*
		Zokumei-to	83.6±38.9	708.2±25.6*	0.12±0.05
	WKY	Water	102.0±37.3	712.8±46.4	0.14±0.04

Values are expressed as means $\pm$ S.D. for five rats.* $p < 0.05$ as compared with the SHR-control group. (Student's t -test)

Table IV Clinical characteristics of untreated-SHR, Kampo treated-SHR and WKY.

	SHR				WKY
	Water (Control)	Choto-san	Bofu-tsusho-san	Zokumei-to	Water
LDL-cholesterol (mg/dl)	13.5 $\pm$ 0.3	17.5 $\pm$ 4.5	14.5 $\pm$ 2.3	15.3 $\pm$ 0.1*	12.9 $\pm$ 2.0
HDL-cholesterol (mg/dl)	33.7 $\pm$ 2.9	34.3 $\pm$ 2.3	40.0 $\pm$ 3.0	40.0 $\pm$ 1.0*	48.3 $\pm$ 0.6*
Total cholesterol (mg/dl)	68.0 $\pm$ 1.0	58.7 $\pm$ 7.6	73.0 $\pm$ 3.6	74.0 $\pm$ 4.4	81.3 $\pm$ 2.1*
Blood glucose level (mg/dl)	180.0 $\pm$ 3.5	186.7 $\pm$ 15.7	167.3 $\pm$ 3.2*	164.3 $\pm$ 2.5*	149.7 $\pm$ 7.2*
Serum Na (mEq/dl)	146.0 $\pm$ 1.0	143.3 $\pm$ 0.6	144.7 $\pm$ 1.5	146.0 $\pm$ 1.0	142.3 $\pm$ 1.5
Serum K (mEq/dl)	6.6 $\pm$ 0.3	6.4 $\pm$ 1.0	5.3 $\pm$ 0.4	6.5 $\pm$ 0.9	5.1 $\pm$ 0.1

Values are expressed as means $\pm$ S.D. for five rats.* $p < 0.05$ as compared with the SHR-control group. (Student's t -test)

その結果, 脳・心臓の Ca/Mg 比は有意な低下が見出された。

5. 血液の臨床検査値の検討

血液の臨床検査値の結果を Table IV に示す。WKY 群と比較して, SHR コントロール群では LDL の上昇, HDL の低下, 総コレステロールの低下が見出されたが, 方剤を投与することにより, HDL 及び総コレステロールが上昇する結果が得られた。なお, 血清 Na 値と K 値の有意な変動は見られなかった。

6. 尿中の Ca, Mg 値の検討

方剤を投与して3週間目の各群の尿の臨床検査値の検討結果を Fig. 3 に示した。方剤投与により尿中 Ca は SHR コントロール群と比較して低下する傾向が見出された。

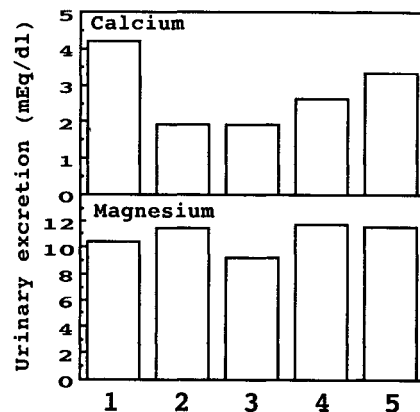


Fig. 3 Effects of Kampo formulations on urinary calcium and magnesium excretion.

1: untreated SHR, 2: Choto-san treated SHR, 3: Bofu-tsusho-san treated SHR, 4: Zokumei-to treated SHR and 5: untreated WKY. These values are average of each of the 5 groups of rats.

考 察

現在多くの漢方方剤が高血圧症³⁸⁾及びそれに起因する疾患³⁹⁾に対し広く用いられている。これら漢方方剤は西洋薬の降圧剤のような即効的な降圧作用は期待できないが、高血圧に伴う自覚・他覚症状の軽減には有効であり、軽度の高血圧症では血圧の正常化作用を示すことも報告されている。⁴⁰⁾しかしその使用法や臨床効果に関しては昔からの経験や伝承によることが多く、さらに客観的な資料や検査成績などが乏しいため、作用機序に関する解明も十分とは言えない。

そこで今回我々は、これら疾患に用いられる3種類の漢方方剤(釣藤散、続命湯、防風通聖散)に注目し、高血圧症のモデル動物として SHR、対象として WKY を用い、3週間にわたりこれら漢方方剤をヒトの常用量の3倍量を経口投与したところ、SHR コントロール群と比較して、有意な収縮期血圧の上昇抑制効果(釣藤散 ($P=0.0019$)；続命湯 ($P=0.0009$)；防風通聖散 ($P=0.021$))が見出された。そこでこの血圧上昇抑制効果を体内元素濃度変動、血液生化学的検討、尿生化学的検討を行い、これらの方剤の作用機序の解明を試みた。

血液生化学的な検討では、HDL コレステロールが脳梗塞や心・脳虚血性疾患の発症率と負の相関があることが知られている。⁴¹⁾そこでこれらの方剤を投与し、SHR コントロール群と WKY 群に有意差がある検査項目である HDL コレステロールと総コレステロールについて検討したところ、SHR コントロール群と比較して、漢方方剤投与群では HDL コレステロールが上昇し、WKY 群の値に近づく傾向が見出された。特に続命湯は有意($P=0.023$)な上昇が見られた。また、SHR コントロール群において WKY 群と比較して低下していた総コレステロールは、防風通聖散及び続命湯投与群で正常化する傾向が見られた。

一般に高脂血症は動脈硬化症の原因となることが知られている。今回の実験の結果は、同様の方剤を高コレステロール食飼育ラットに対して投与した場合⁴²⁾のような著明な HDL 上昇・LDL 低下・総コレステロール正常化作用は見出されなかったが、循環器疾患の予防につながる脂質代謝改善作用を有することが示されたと言える。

ところで、LDL コレステロールが全ての方剤投与群で高値となったが、最近の報告によると LDL コレステロールよりも、酸化を受けて変性した酸化変性 LDL が動脈硬化の発症には重要であること⁴³⁾また、コレステロールと血管の弛緩の関係では、血管の弛緩反応の抑制は

LDL で抑制されず酸化変性 LDL で抑制されることが知られている。⁴³⁾そこで、今後の課題としては、方剤投与動物の血中の酸化変性 LDL の比率を検討する必要があると思われる。

血糖値異常も高血圧やそれに付随する疾患のリスクファクターになることが知られているが、⁴⁴⁾血糖値も SHR コントロール群 (180.0 ± 3.5 mg/dl) は WKY 群 (149.7 ± 7.2) と比較して有意 ($P=0.0028$) に高かったが、釣藤散以外の方剤投与によって低下する傾向を見出し、これらの方剤の投与で高血圧の危険因子の一つである耐糖能異常の改善への関与が示唆された。

Ca・Mg の点からの考察では、SHR や本態性高血圧患者では Ca, Mg の不均衡が生じていることが報告されているが、^{7, 26)}今回の実験からも SHR コントロール群の脳内及び心臓内 Ca は WKY 群と比較して有意に増加していた。更に、このような Ca の増加は、今回検討した方剤の投与によって抑制されることが見出された。一方、脳内及び心臓内 Mg は SHR コントロール群と WKY 群及び方剤投与群の間に明らかな変化は見出されなかったため、結果的に SHR コントロール群で見られた脳及び心臓における高 Ca/Mg 比²⁶⁾の是正は方剤投与による Ca 低下のためであると思われる。

また、SHR や本態性高血圧患者では尿中 Ca 排泄が亢進することや、^{7, 8)}尿中 Ca 排泄量は血圧と正相関することが報告されているが、⁴⁵⁾今回我々の実験結果からも、WKY 群と比較して SHR コントロール群で Ca の尿中排泄量が増加していた。そして各漢方方剤の投与により尿中の高 Ca 値が是正され、WKY 群とほぼ同程度まで尿中 Ca 排泄を抑制するという結果を得た。このことは、今回の実験に用いた3種類の漢方方剤には Ca 及び Mg の代謝異常を是正する作用があることが考えられたが、今後さらに細胞内 Ca, Mg 動態に与える影響についても検討する必要があると思われる。

漢方方剤の構成生薬は一般に植物由来であるために、必然的に Ca や Mg が多く含まれることになる。ヒトにおける Ca 及び Mg の1日の必要摂取量はそれぞれ 600 mg, 300 mg と報告されているが、⁴⁶⁾個々の摂取量に注目するだけでなく、Ca と Mg の摂取比 ($\text{Ca}:\text{Mg}=2:1$) も重要であることが知られるようになってきた。⁴⁷⁾この点からも、今回の実験に用いた、高血圧やそれに随伴する症状に汎用される方剤である釣藤散や続命湯、そして防風通聖散は、煎液1日分に含有する Ca・Mg 量が1日の必要摂取量の約 1/3 であり、かつ Ca:Mg 比が 2:1 であることから、理想的な Ca・Mg の供給源としての一面を有していると思われる。

ところで、防風通聖散や続命湯を投与した SHR の

Ca, Mg 動態や臨床検査値に対する影響と比較して、釣藤散の効果が非常に弱いにもかかわらず血圧に対する作用は3方剤で同程度の降圧効果を示したが、これは釣藤散の降圧の機序がCa, Mg 動態の正常化よりも、有効成分 hirsutine による中枢鎮静作用・自律神経節遮断作用・カルシウム拮抗作用が上回るため⁴⁸⁾と推定された。

結 論

今回実験に用いた3種類の漢方方剤をSHRに投与したところ、Ca及びMgの代謝異常の改善、耐糖能異常、脂質代謝異常の改善作用を見出した。その結果として本態性高血圧の成因及び進展、さらに付随して発症する脳卒中、心虚血性疾患などの危険因子である血圧の上昇を抑制したことから、これら方剤の薬理作用の一つとして、これまで知られている薬効の他に、脂質代謝異常やCa・Mgの代謝異常の改善作用にも寄与している可能性が示唆された。

References

- 1) Inoue, T., Morimoto, S., Ogihara, T.: Magunesiumu no kekkan-kakuchousayou. (井上卓夫, 森本茂人, 萩原俊男: マグネシウムの血管拡張作用.) *Clinical Calcium* 2, 232-234, 1992.
- 2) Matsuura, H.: Ketsuatsu chousetsu to karusiumu oyobi magunesiumu tono kankei. (松浦秀夫: 血圧調節とカルシウムおよびマグネシウムとの関係.) *Clinical Calcium* 2, 229-231, 1992.
- 3) Altura, B.M. and Altura, B.T.: Role of magnesium and calcium in alcohol-induced hypertension and strokes as probed by in vivo television microscopy, digital image microscopy, optical spectroscopy, ³¹P-NMR, spectroscopy and a unique magnesium ion-selective electrode. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 18, 1057-1068, 1994.
- 4) Yoshida, M.: Karusiumu oyobi magunesiumu to yakuzai. (吉田政彦: カルシウム・マグネシウムと薬剤.) *Clinical Calcium* 4, 672-675, 1994.
- 5) Mudge, G.H. and Weiner, I.M.: Agents affecting volume and composition of body fluids. In "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed." (Ed. by A. Goodman Gilman, T.W.Rall, A.S.Nies and P.Taylor), Pergamon Press, New York, pp.704-707, 1990.
- 6) Haynes, R.C.Jr.: Agents affecting calcification: calcium, parathyroid hormone, calcitonin, vitamin D, and other compounds. In "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed." (Ed. by A. Goodman Gilman, T.W.Rall, A.S.Nies and P. Taylor), Pergamon Press, New York, pp.1496-1522, 1990.
- 7) McCarron, D.A., Yung, N.N., Ugoretz, B.A., and Krutzik, S.: Disturbances of calcium metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 3, 1162-1167, 1981.
- 8) McCarron, D.A., et al.: Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension* 2, 162-168, 1980.
- 9) Resnick, L.M.: Calcitropic hormones in human and experimental hypertension. *Am. J. Hypertens.* 3, 171S-178S, 1990.
- 10) Lenz, T., et al.: Free intracellular calcium in essential hypertension. Effects of nifedipine and captopril. *J. Hypertens. Suppl.* 3, S13-S15, 1985.
- 11) Le Quan Sang, K.H., Devynck, M.A.: Increased platelet cytosolic free calcium concentration in essential hypertension. *J. Hypertens.* 4, 567-574, 1986.
- 12) David Dufiho, M., et al.: Control of the erythrocyte free Ca²⁺ concentration in essential hypertension. *Hypertension* 19, 167-174, 1992.
- 13) McCarron D.A., Morris, C.D.: Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension - a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial-. *Ann Intern. Med.* 103, 825-831, 1985.
- 14) Petersen, B., Schroll, M., Christiansen, C. and Transbol, I.: Serum and erythrocyte magnesium in normal elderly Danish people. Relationship to blood pressure and serum lipids. *Acta Med. Scand.* 201, 31-34, 1977.
- 15) Resnick, L.M., Gupta, R.K. and Laragh, J.H.: Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertension: relation to blood pressure and serum divalent cations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 6511-6515, 1984.
- 16) Dyckner, T. and Wester, P.O.: Effect of magnesium on blood pressure. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 286, 1847-1849, 1983.
- 17) Motoyama, T., Sano, H. and Fukuzaki, H.: Oral magnesium supplementation in patients with essential hypertension. *Hypertension* 13, 227-232, 1989.
- 18) Nadler, J.L., Goodson, S. and Rude, R.K.: Evidence that prostacyclin mediates the vascular action of magnesium in humans. *Hypertension* 9, 379-383, 1987.
- 19) Altura, B.M. and Altura, B.T.: Biochemistry and pathophysiology of congestive heart failure: is there a role for magnesium? *Magnesium* 5, 134-143, 1986.
- 20) Altura, B.M. and Altura, B.T.: Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscles: relationship to some vascular diseases. *Fed. Proc.* 40, 2672-2679, 1981.
- 21) Berthelot, A. and Esposito, J.: Effect of dietary magnesium on the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *J. Am. Coll. Nutr.* 2, 343-353, 1983.
- 22) Fujita, T., Ito, Y., Ando, K., Noda, H. And Ogata, E.: Attenuated vasodilator responses to Mg²⁺ in young patients with borderline hypertension. *Circulation* 82, 384-393, 1990.
- 23) Stephenson, E.W.: Magnesium effects on activation of skinned fibers from striated muscle. *Fed. Proc.* 40, 2662-2666, 1981.
- 24) Shimozaawa, T., Fujita, T.: Karusiumu kikkouzai toshitenom magunesiumu. (下沢達雄, 藤田敏郎: カルシウム拮抗剤としてのマグネシウム.) *Clinical Calcium* 4, 682-685, 1994.
- 25) Fleckenstein, A., Janke, J., Frey, M. and Hein, B.: Mechanisms of the cardioprotective effect of triamteren in the rat heart. Myocardial protection via elevation of extra cellular K⁺ and Mg⁺⁺ Concentration. *Arzneimittelforschung* 27, 382-389, 1977.
- 26) Saito, N., Abbu, G.C., Konishi, Y. and Nishiyama, S.: The changes of tissue calcium and magnesium by aging in female spontaneously hypertensive rats. *JJSMGR* 12, 175-181, 1993.
- 27) Koga, T., et al.: Kouketsuatsushoukanja no jikakushojou ni taisuru tsumura cyoutousan no kouka. (古賀 攝, 織田為男, 宮本哲哉, 一木和也, 安東英弘, 堀 秀史: 高血圧患者の自覚症状に対するツムラ釣藤散の効果.) *Kampoigaku* 15, 95-99, 1991.
- 28) Yamada, M.: Kamposhohou-ouyou no jissai. (山田光胤: 漢方処方応用の実際.) Nanzandou, Tokyo, pp.231-232, 1987.
- 29) Kawamura, K., Yamamura, H., Nunoura, Y., Yokozawa, T., Hattori, M.: Effect on the proliferation of smooth muscle cells of

- Oriental medical prescriptions used for treatment of arteriosclerosis. *Journal of Traditional Medicines* **12**, 296-297, 1995.
- 30) Yamada, M. : Kamposhohou ouyou no jissai. (山田光胤 : 漢方処方応用の実際.) Nanzandou, Tokyo, pp.324-325, 1987.
 - 31) Sugiuti, H., Uji, Y., Okabe, H., Irie, T. and Uekama, K. : Differential effects of modified cyclodextrins on serum lipoproteins : Application to direct measurement of high-density lipoprotein in serum. Proceedings of the 7th International Symposium on Cyclodextrins, Tokyo, Komiyama Print Co, Ltd. Tokyo, pp.532-535, 1994.
 - 32) Allain, C.C., Poon, L.S., Chan, C.S., Richmond, W. and Fu, P.C. : Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.* **20**, 470-475, 1974.
 - 33) Bergmeyer, H.U. : Methods of Enzymic Analysis. Academic Press, New York and London, pp.117-123, 1963.
 - 34) Kanai, I., Kanai, M. : Rinshoukensahouteiyou. (金井 泉, 金井正光 : 臨床検査法提要改定第 19 版.) Kaneharashuppan, Tokyo, pp. 553-555, 1983.
 - 35) Kanai, I., Kanai, M. : Rinshoukensahouteiyou. (金井 泉, 金井正光 : 臨床検査法提要改定第 19 版.) Kaneharashuppan, Tokyo, pp. 458-463, 1983.
 - 36) Connerty, H.V. and Briggs, A.S. : Determination of serum calcium by means of orthocresolphthalein complexone. *Am. J. Clin. Pathol.* **45**, 290-296, 1966.
 - 37) Mann, C.K. and Yoe, J.H. : Spectrophotometric determination of Mg with Na-1-azo-2-hydroxy-3-(2,4-dimethylcarboxanilido)-naphtalene-1'-(2-hydroxy benzen-5-sulfonate). *Anal.Chem.* **28**, 202-210, 1956.
 - 38) Tukamoto, Y., Nasu, M., Yoneda, M. : Kampo manual. (塚本祐壮, 那須正夫, 米田該典 : 漢方マニュアル.) Nankodo, Tokyo, pp. 57-58, 1986.
 - 39) Araki, G. : Koureisha no noukekkanshougai kouishou to kampo. (荒木五郎編 : 高齢者の脳血管障害後遺症と漢方.) *Iyaku Journal*, Tokyo, 1991.
 - 40) Hagiwara, T., Higaki, J., Kumahara, Y. : Kakukaryouiki ni okeru kampo houzai no tukaikata. (萩原俊男, 檜垣実雄, 熊原雄一 : 各科領域における漢方方剤の使い方.) *Rinshouiyakujouho-rinji zoukan*, 46-48, 1983.
 - 41) Miller, N.E. : Association of high density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. *Am. Heart J.* **113**, 589-597, 1987.
 - 42) Yamamoto, M. : Effect of hyperlipidemia and other metabolic actions. *Metabolism and Disease* **29** (Special Supplement) 212-219, 1992.
 - 43) Liu, S.Y., et al. : Alteration of lysophosphatidylcholine content in low density lipoprotein after oxidative modification : relationship to endothelium dependent repaxation. *Cardiovascular Res.* **28**, 1476-1481, 1994.
 - 44) Tanaka, A. : Tounyoubyou, sisitsuijou wo tomonau kouketsuatsu. (田中 明 : 糖尿病, 脂質異常を伴う高血圧.) *Gendaiiryou* **27**, 1751-1755, 1995.
 - 45) Kesteloot, H. and Geboers, J. : Calcium and blood pressure. *Lancet* **1**, 813-815, 1982.
 - 46) Daiyoyikaitei Nihonjin no eiyoushoyouryou. Kousei shou hoken-iryokyoku kenkouzoushin-eiyouka kanshu (第 4 次改定日本人の栄養所要量, 厚生省保健医療局健康増進栄養課監修.) Daiichi shuppan, Tokyo, pp.74-91, 1989.
 - 47) Itokawa, Y. and Goto, S. : Seitainai kinzokugenso. (糸川嘉則, 五島孜郎 : 生体内金属元素.) Kouseikan, Tokyo, pp.13-42, 1994.
 - 48) Yano, S. : Hypertension. *Metabolism and Disease* **29** (Special Supplement), 198-205, 1992.