

ラット hot flush モデルに対する加味帰脾湯, 加味逍遙散 および桂枝茯苓丸の効果

島村美智枝*, 西沢 幸二, 山下 明, 小坂 昇

鐘紡株式会社漢方研究所

Effects of Kami-kihi-to, Kami-shoyo-san and Keishi-bukuryo-gan on the hot flush model in the female rats

Michie SHIMAMURA*, Koji NISHIZAWA, Akira YAMASHITA and Noboru KOSAKA

Kampo Research Laboratories, Kanebo, Ltd.,

(Received March 26, 1997. Accepted June 20, 1997.)

Abstract

In women, the most characteristic and common symptom of the climacteric is an episodic temperature disturbance accompanied by flushing of the face and perspiration, commonly to as the "hot flush". Kampo medicines would be useful in addition to the existing therapy for these symptoms of the menopause.

Intracerebroventricular administration of LHRH agonist to ovariectomized rats induced a sudden elevation in tail skin temperature (TST) with a subsequent fall in rectal temperature (RT). These physiological changes in our rat model are similar to the changes observed in women undergoing the menopausal hot flush in terms of duration, magnitude and temporal association. The effects of Kami-kihi-to (KMK), Kami-shoyo-san (KAM) and Keishi-bukuryo-gan (KEI), treated for menopausal syndrome, were evaluated in this model. After ovariectomy, KMK, KAM and KEI were orally administered for 7 days. KMK (250-2000 mg/kg) significantly recovered the sudden elevation in TST in a dose-dependent manner. KAM (2000 mg/kg) recovered the rise in TST. KEI (500-2000 mg/kg) showed no effect on the change of TST. Furthermore, the maximum dose of KMK, KAM and KEI restored the fall in RT. KMK, KAM and KEI did not affect TST and RT in the rats administered saline instead of LHRH agonist. Clonidine (300 µg/kg) completely prevented the changes of TST and RT, though aspirin (200 mg/kg) had no influence.

These data suggest that this animal model is referred to hot flush. It is also considered that KMK, KAM and KEI ameliorated physiological changes, which are remarkably similar to hot flush, and might have an effect on the hypothalamic thermoregulation system in a different way.

Key words hot flush, Kami-kihi-to, Kami-shoyo-san, Keishi-bukuryo-gan, LHRH agonist.

Abbreviations ASA, aspirin ; Clo, clonidine ; i.c.v., intracerebroventricular ; KMK, Kami-kihi-to (Jia-Wei-Gui-Pi-Tang), 加味帰脾湯 ; KAM, Kami-shoyo-san (Jia-Wei-Xiao-Yao-San), 加味逍遙散; KEI, Keishi-bukuryo-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan), 桂枝茯苓丸 ; LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone ; OVX, ovariectomized ; RT, rectal temperature ; TST, tail skin temperature.

*〒534 大阪市都島区友淵町1-5-90
1-5-90 Tomobuchi-cho, Miyakojima-ku, Osaka 534,
Japan

緒 言

更年期は、成熟期から閉経にいたる移行期間で、視床下部・下垂体・卵巢を中心とする性機能の低下とそれに伴う器質的・機能的な変化などが急速に進行する時期である。この時期における卵巢ホルモンの分泌低下、消失は、子宮、膣などに変化を及ぼすのみならず、骨粗鬆症、脂質代謝の変化、動脈硬化症、肥満などと深くかかわってくる¹⁾。更年期に見られる多種多様の症状は、更年期症候群あるいは更年期障害と言われ、不眠、興奮しやすい、いらいらするといった精神神経障害症状、肩こり、腰痛などの運動器障害症状、さらにのぼせ、めまい、ふらつき、発汗などの血管運動神経障害症状などが発症すると報告されている^{2,4)}。このうち顔面から首、前胸部にかけて発症する突然の熱感や発汗は hot flush と総称され、しばしば動悸や不安感を伴うこともある。頻回に起こる hot flush は日常生活にも支障を来し、特に夜間に発症した場合には寝汗、不眠など深刻な問題となり、治療の対象になっている。

我々はこれまでに卵巢摘出ラットを用いて、種々の更年期様症状に対する加味帰脾湯の作用を検討してきた⁵⁾。本報では特に対象とする症状を hot flush に限定し検討を行った。

Katovich ら⁶⁾ は、卵巢摘出ラットに luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist を脳室内投与すると尾皮膚温度 (tail skin temperature: TST) が上昇、同時に直腸温 (rectal temperature: RT) は低下し、ヒトでの hot flush 発症時にみられる末梢の皮膚温上昇、直腸温低下と類似した状態を示すと報告しており、有用な実験モデルになりうると考えられた。そこで、この知見をもとに hot flush モデル作製を検討し、更に臨床において更年期症候群に汎用され、その効能から hot flush を改善することが期待されている加味帰脾湯、加味逍遙散および桂枝茯苓丸の作用を検討した。

材料と方法

(1) 実験動物：7～8 週齢の雌性 Crj；CD (SD) ラットを日本チャールズ・リバー (株) より購入した。温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 2\%$ 、午前 8 時点灯午後 8 時消灯の条件下で、約 1 週間予備飼育後実験に用いた。これらの動物は飼育期間中、自由に摂食摂水させた。

(2) 薬物：加味帰脾湯 (KMK)、加味逍遙散 (KAM) および桂枝茯苓丸 (KEI) は鐘紡 (株) 社製エキス末を用いた。すなわち、1 日当たりの原生薬量として、加味帰

脾湯 (単位 (g)；人参 3、黄耆 2、白朮 3、甘草 1、遠志 1.5、酸棗仁 3、竜眼肉 3、木香 1、生姜 0.5、茯苓 3、当帰 2、大棗 1.5、柴胡 3、山梔子 2)、加味逍遙散 (単位 (g)；柴胡 3、当帰 3、芍薬 3、白朮 3、茯苓 3、薄荷 1、生姜 0.5、甘草 1.5、牡丹皮 2、山梔子 2)、桂枝茯苓丸 (単位 (g)；桂皮 4、茯苓 4、桃仁 4、牡丹皮 4、芍薬 4) を量り取り、重量比で 10 倍量の水を加え 100°C で 1 時間抽出した後、乾燥エキス粉末とした。このようにして、KMK 5.6 g, KAM 4.1 g, KEI 2.3 g を得た。いずれのエキス粉末も蒸留水に懸濁し、投与容量が 5 ml/kg となるようにそれぞれの用量に調製して用いた。また、対照薬としてアスピリン (ASA；Sigma) および塩酸クロニジン (Clo；Sigma) を、前者は 5% アラビアゴム液に懸濁し、後者は蒸留水に溶解して用いた。また、des-Gly¹⁰ [D-His (Bzl)⁶]-LHRH Ethylamide (LHRH agonist；Sigma) は生理食塩液 (saline；大塚) に溶解し、投与容量が 10 $\mu\text{l}/\text{head}$ となるようにそれぞれの用量に調製した。

(3) 外科的処置：エーテル (和光純薬) 麻酔下にて背部を切開し、両側の卵巢を結紮後摘出した。偽手術は背部筋層切開のみ行った。さらに TST 測定実施の 2 日前、ケタラール (三共)：セラクタル (バイエルジャパン) (14：3) 混合液による麻酔下において脳室ガイドカニューレ埋込手術を行った。すなわち、ラットを脳定位固定装置 (夏目製作所) に固定し、Paxinos and Watson Atlas 脳地図⁷⁾ に従い片側脳室内へガイドカニューレ (外径 0.70 mm×内径 0.40 mm) を埋め込んだ⁸⁾ (coordinates from bregma：AP -0.8 mm, L 1.4 mm, V 4.0 mm) 後、歯科用セメントで固定した。

(4) TST および RT の測定方法：ラットをボールマニケージに固定し、尾の基部より 2～3 cm のところに TST 測定用プローブをテープで固定した。MICRO PROBE THERMOMETER BAT-12 (Physitemp, U. S.A.) を用いて TST の測定を行った。また RT は、MGAI 型温度計 (芝浦電子) を用い、RT 測定用プローブを都度肛門より約 5 cm 挿入し測定した。TST および RT の測定は温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 2\%$ の環境下で行った。

(5) hot flush モデルの作製：薬効評価可能な測定条件設定のため、TST 指標として LHRH agonist の用量設定および投与スケジュールの検討を行った。すなわち、卵巢摘出または偽手術後 7 日目に LHRH agonist (10, 20, 40 $\mu\text{g}/\text{head}$) を各々脳室内投与し、投与前 20 分、10 分および投与直後より 5 分毎に 60 分まで TST を測定した。また投与スケジュールの検討では、卵巢摘出または偽手術後 7, 14 および 28 日目に LHRH agonist (10 $\mu\text{g}/\text{head}$) を脳室内投与し、同様に TST の測定を行っ

た。

(6) **hot flush モデルに対する各被験薬の作用**：卵巣摘出手術翌日から KMK (250-2000 mg/kg), KAM (500-2000 mg/kg) および KEI (500-2000 mg/kg) を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。7 日目の最終投与 1 時間後に LHRH agonist (10 μ g/head) を脳室内投与し、TST および RT を測定した。なお、RT の測定は各方剤とも最高用量の 2000 mg/kg 投与群のみで実施した。また対照実験として、7 日目に LHRH agonist の代わりに saline (10 μ l/head) を脳室内投与し、各方剤の TST および RT に与える影響を検討した。対照薬 ASA (200 mg/kg) および Clo (300 μ g/kg) は、卵巣摘出後 7 日目の LHRH agonist 脳室内投与 1 時間前に 1 回経口投与した。脳室内投与 40 分前から 10 分毎および投与後 5 分毎に 60 分まで TST および RT を測定した。いずれの場合も実験終了後に、10 % エバンス・ブルーをカニューレより注入し、脳摘出により脳室内投与の成否を確認した。

(7) **統計学的処理**：それぞれの測定結果は、LHRH agonist 脳室内投与時 (0 分) の TST 値、RT 値を 0°C として Δ TST, Δ RT を求め、その平均値 $\pm$ 標準誤差 (S.E.) で表した。二群間の比較は *t* 検定を行い、多群間の比較は一元配置分散分析後、Dunnett 法により検定を行った。

実験結果

1. hot flush モデルの作製

卵巣摘出または偽手術後 7 日目に、LHRH agonist の

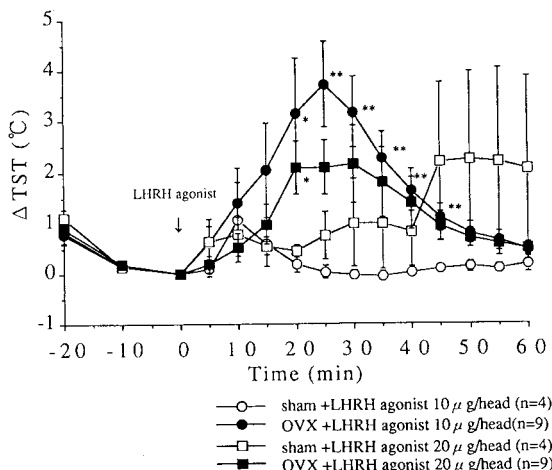


Fig. 1 Effects of LHRH agonist (10 or 20 μ g/head, i.c.v.) on the tail skin temperature (TST) in female rats. These rats were ovariectomized or given a sham operation 7 days before the experiment. Each value represents mean $\pm$ S.E., * p < 0.05, ** p < 0.01 significantly different from sham group, (*t*-test).

用量を 10, 20, 40 μ g/head と変えて脳室内投与した。その結果 LHRH agonist 10 μ g/head 投与群では、脳室内投与直後より TST は上昇し、25 分後に Δ TST の最高値 3.73°C を示した。その後減少し、60 分後には投与前値まで回復した (Fig. 1)。20 μ g/head 投与群は、投与 20~30 分後にはほぼ一定の Δ TST を示し最高値は 2.09°C であった。偽手術群の 10 μ g/head 投与群では TST の上昇は認められず、20 μ g/head 投与群では数例に TST 上昇が認められた。40 μ g/head 投与では、卵巣摘出群および偽手術群とも 15 分以内に全例死亡した。この結果から、LHRH agonist の用量は 10 μ g/head とした。

次に、卵巣摘出または偽手術後 LHRH agonist 脳室内投与までの期間を 7, 14, 28 日目に設定し TST の測定を行った結果、いずれの日程においても Δ TST は LHRH agonist (10 μ g/head) 投与 20~30 分後にピークを示し、偽手術群と比較して有意に上昇した (Fig. 2)。以後の実験は、値のばらつきおよび実験効率を考慮し、手術後 7 日目に測定することとした。

設定した実験条件に従って作製した hot flush モデルは、データには示していないが、paired *t*-test の結果に

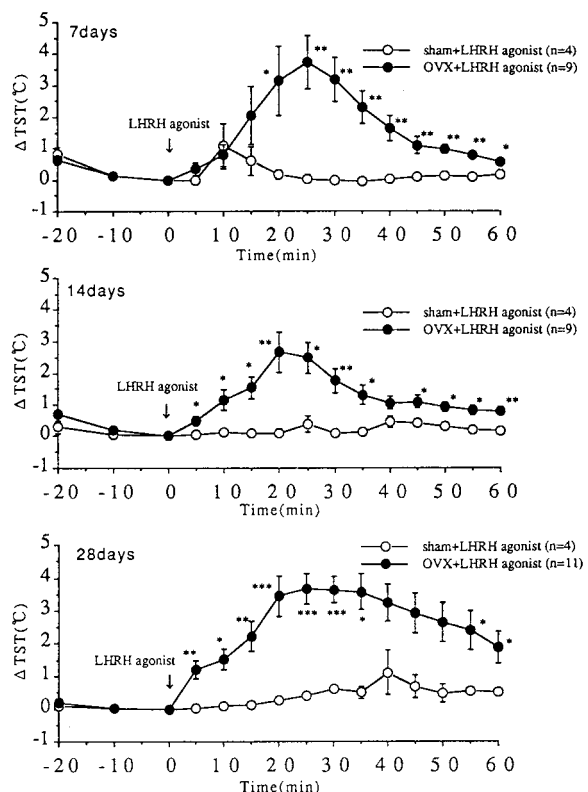


Fig. 2 Effects of LHRH agonist (10 μ g/head, i.c.v.) on the tail skin temperature (TST) in female rats. Each value represents mean $\pm$ S.E., * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 significantly different from sham group, (*t*-test).

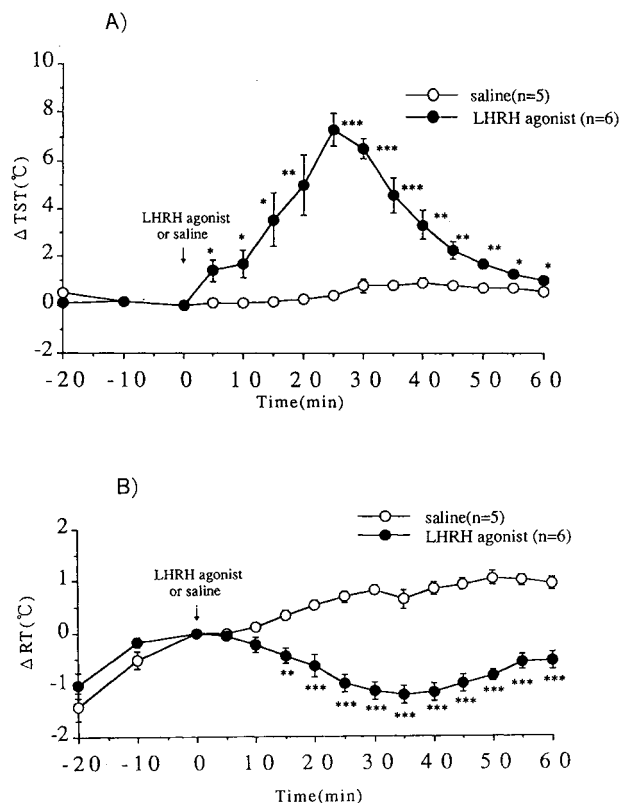


Fig. 3 Effects of LHRH agonist ($10\mu\text{g}/\text{head}$, i.c.v.) on the tail skin temperature (TST) A) and the rectal temperature (RT) B) in the OVX rats. Each value represents mean $\pm$ S.E., * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ significantly different from saline group, (t -test).

よれば、LHRH agonist 脳室内投与時の TST と比較して投与後 5 分以降有意な上昇を示し、RT は投与後 15 分以降有意な低下を示した。また、saline 群と比較して hot flush モデルは、LHRH agonist 脳室内投与 5 分以降有意な TST 上昇を示し、投与 25 分後の ΔTST は 7.28°C であった (Fig. 3-A)。その後 TST は低下し、60 分後には脳室内投与時とほぼ同程度の値に戻った。また同時に RT を測定した結果、saline 群と比較して脳室内投与後 15 分以降有意な低下が認められた (Fig. 3-B)。

2. hot flush モデルの TST 変化に対する各被験薬の作用

KMK は、250 mg/kg 投与群では対照群と同様の TST 変化を示したが、500-2000 mg/kg で TST の上昇を抑制し、LHRH agonist 投与後 25~35 分において有意であった (Fig. 4)。KAM は、500, 1000 mg/kg 投与群では TST 上昇に対して作用を示さなかったが、LHRH agonist 投与 25~30 分後において、2000 mg/kg の用量で有意な抑制を示した (Fig. 5)。KEI は 500-2000 mg/

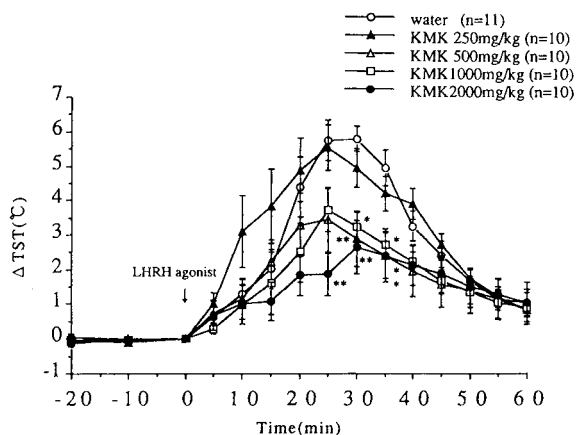


Fig. 4 Effects of Kami-kihi-to (KMK) on the tail skin temperature (TST) in the OVX rats after an administration of LHRH agonist ($10\mu\text{g}/\text{head}$, i.c.v.). Each value represents mean $\pm$ S.E., * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, significantly different from water-treated group, (Dunnett's test).

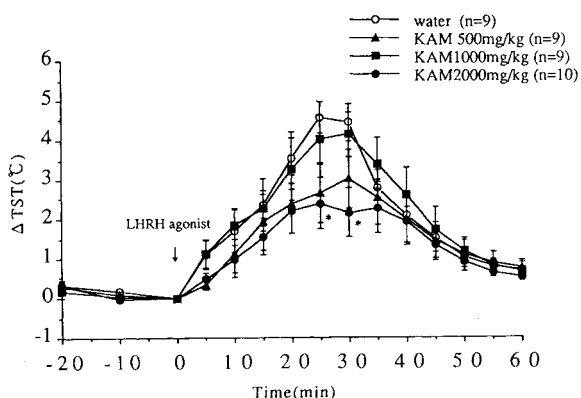


Fig. 5 Effects of Kami-shoyo-san (KAM) on the tail skin temperature (TST) in the OVX rats after an administration of LHRH agonist ($10\mu\text{g}/\text{head}$, i.c.v.). Each value represents mean $\pm$ S.E., * $p < 0.05$, significantly different from water-treated group, (Dunnett's test).

kg の用量で、TST 上昇に対して作用を示さなかった (Fig. 6)。また、LHRH agonist の代わりに saline を脳室内投与したラットの TST に対して、KMK, KAM および KEI はいずれも有意な作用を示さなかった (Fig. 7)。

ASA (200 mg/kg) 投与群の TST は、LHRH agonist 脳室内投与後上昇を示したが、30 分以降対照群の TST が低下したのに対し、ほぼ一定の値を保った (Fig. 8)。Clo (300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与群は TST 上昇に対して有意な抑制を示した。

なお、LHRH agonist 脳室内投与時 (0 分) の各群の

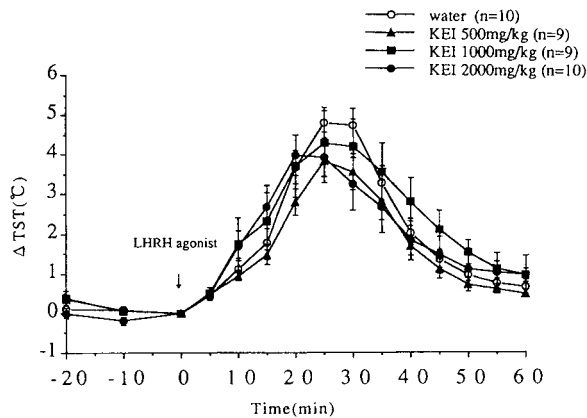


Fig. 6 Effects of Keishi-bukuryo-gan (KEI) on the tail skin temperature (TST) in the OVX rats after an administration of LHRH agonist ($10\mu\text{g}/\text{head}$, i.c.v.). Each value represents mean $\pm$ S.E., Not significant compared with the water-treated group, (Dunnett's test).

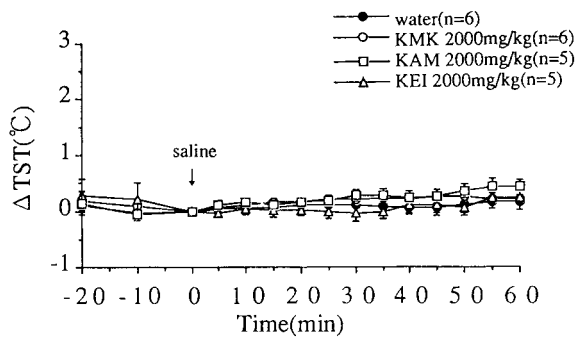


Fig. 7 Effects of KMK, KAM and KEI on the tail skin temperature (TST) in the OVX rats after an administration of saline. Each value represents mean $\pm$ S.E., Not significant compared with the water-treated group, (t -test).

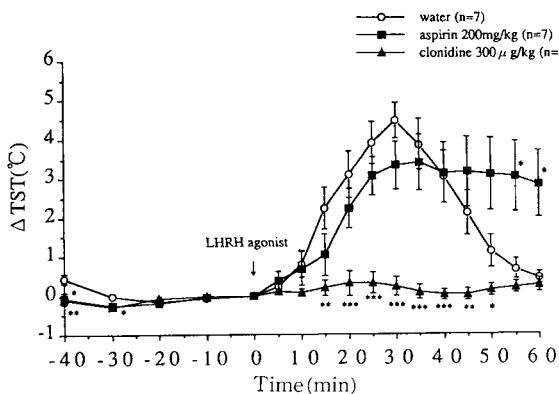


Fig. 8 Effects of aspirin and clonidine on the tail skin temperature (TST) in the OVX rats after an administration of LHRH agonist ($10\mu\text{g}/\text{head}$, i.c.v.). Each value represents mean $\pm$ S.E., * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, significantly different from water-treated group, (t -test).

TST 平均値は $23.7 \sim 25.4^\circ\text{C}$ であった。

3. hot flush モデルの RT 変化に対する各被験薬の作用

KMK は、対照群で認められた LHRH agonist 脳室内投与直後からの RT 低下に対して、ほぼ一定の値を示し脳室内投与後 30 分以降、RT の低下を有意に抑制した (Fig. 9)。KAM も同様に LHRH agonist 脳室内投与 20 分以降、RT の低下を有意に抑制した (Fig. 10)。KEI は、脳室内投与 25 分以降対照群と比較して RT の低下を有意に抑制した (Fig. 11)。LHRH agonist の代わりに saline を脳室内投与すると、対照群の RT はほとんど変化を示さなかった。KAM は saline 投与 10 分後に有意な低下を示したが、その他の測定時点では変化は認め

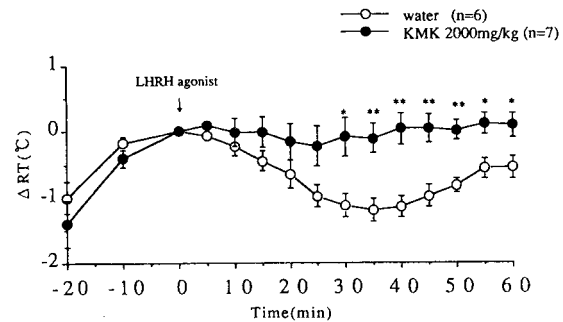


Fig. 9 Effects of Kami-kihi-to (KMK) on the rectal temperature (RT) in the OVX rats after an administration of LHRH agonist ($10\mu\text{g}/\text{head}$, i.c.v.). Each value represents mean $\pm$ S.E., * p < 0.05, ** p < 0.01, significantly different from water-treated group, (t -test).

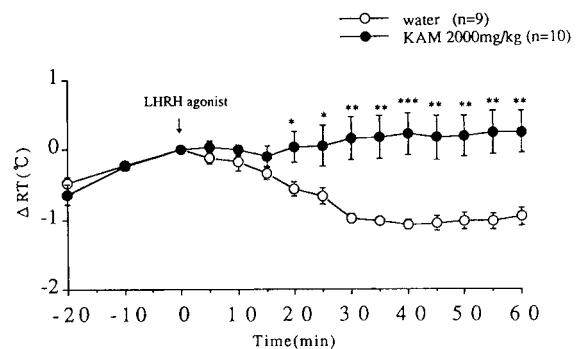


Fig. 10 Effects of Kami-shoyo-san (KAM) on the rectal temperature (RT) in the OVX rats after an administration of LHRH agonist ($10\mu\text{g}/\text{head}$, i.c.v.). Each value represents mean $\pm$ S.E., * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 significantly different from water-treated group, (t -test).

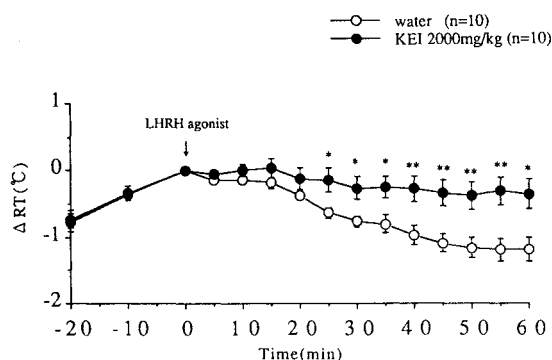


Fig. 11 Effects of Keishi-bukuryo-gan (KEI) on the rectal temperature (RT) in the OVX rats after an administration of LHRH agonist ($10\mu\text{g}/\text{head}$, i.c.v.). Each value represents mean $\pm$ S.E., * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, significantly different from water-treated group, (t -test).

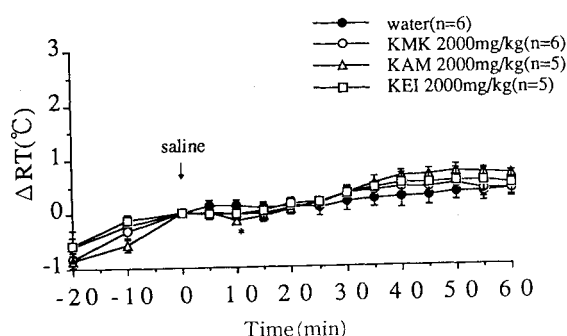


Fig. 12 Effects of KMK, KAM and KEI on the rectal temperature (RT) in the OVX rats after an administration of saline. Each value represents mean $\pm$ S.E., * $p < 0.05$, significantly different from water-treated group, (t -test).

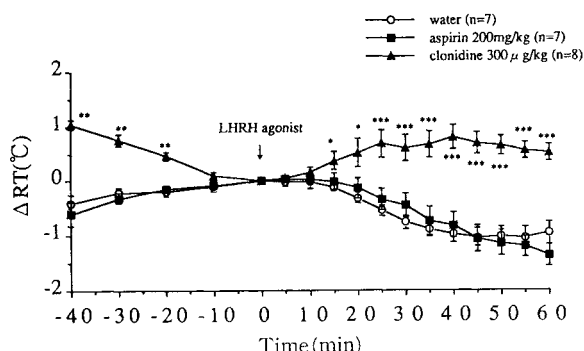


Fig. 13 Effects of aspirin and clonidine on the rectal temperature (RT) in the OVX rats after an administration of LHRH agonist ($10\mu\text{g}/\text{head}$, i.c.v.). Each value represents mean $\pm$ S.E., * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, significantly different from water-treated group, (t -test).

られなかった (Fig. 12)。KMK, KEI ではいずれの時点でも、対照群と比較して変化は認められなかった。

対照薬の Clo 投与群は、LHRH agonist 脳室内投与時 (0 分) の RT 値が、対照群 $37.4 \pm 0.3^\circ\text{C}$ に対して $34.9 \pm 0.2^\circ\text{C}$ と有意に低下した。しかし、LHRH agonist 投与以後 RT は低下せず、対照群と比較して有意な抑制を示した (Fig. 13)。ASA 投与群には変化がみられなかった。

なお、LHRH agonist 脳室内投与時 (0 分) における各群の RT 平均値は、Clo 投与群を除いて $37.2 \sim 38.1^\circ\text{C}$ であった。

考 察

更年期には、諸器官の加齢、老化が進行するとともに、卵巣機能の低下に伴いエストロゲン産生が減少し、フィードバック機構が障害され、ゴナドトロピン分泌が亢進するなどの生体反応が起こる。^{1, 4)} このような身体的変化に環境因子、個々の心理学的因子などが組み合わさって、多彩な症状が発現する。hot flush は更年期症候群の主症状であり、顔面紅潮、熱感、動悸や発汗などの血管運動神経障害に基づくものである。

hot flush に対する薬物療法としては、直接的にエストロゲンを補う治療や非ホルモン剤で血管拡張作用のあるカリジノゲナーゼ⁹⁾ や α -アドレナリン作動薬であるクロニジン^{10, 11)} による対症的な治療が行われている。しかし、これらの薬剤で無効な場合や、長期連用に伴う副作用への懸念などから、漢方療法に期待がもたれている。

更年期症状の漢方医学的な病態は、生理機能の低下を意味する「虚証」と病理産物の停滞を意味する「実証」が基礎となり、さらに「気血水」の考え方から「気滞」「瘀血」「腎虚」「気虚」「血虚」「水滞」など病理の「虚実」の錯雑した状態が誘発された状態であると考えられている。^{12, 13)} そのため更年期症候群の治療は、病態生理上、全身的な観点より考えることが必要であり、また身体面だけでなく精神面も考慮した上で、治療を行わなくてはならない。

加味帰脾湯は帰脾湯に柴胡、山梔子を加えた処方で、消化吸收・代謝促進作用、精神的ストレスを解消する作用等を持ち、このような作用から虚弱で血色の悪い人の自律神経失調症や更年期症候群などに適用されている。^{14, 15)} また、加味逍遙散は精神的ストレスを緩解する柴胡、芍薬、牡丹皮、山梔子を含み、体力が中等度またはそれ以下の婦人の月経異常や更年期症候群などに適用されている。^{16, 17)} 桂枝茯苓丸は、血液循環を改善する桃仁、牡丹皮、芍薬、血管拡張作用を持つ桂皮を含み、比較的体力がある人の月経異常や冷えのぼせ、肩こりなどに適

用されている。^{17,18)} この3方剤は hot flush に対して効果が期待できると考えられるが、精神-身体間の症状の組合せ、いわゆる「証」によって作用効果が異なるというような漢方医学的には別の性質を持つと思われる。

ヒトにおいて hot flush が起こったとき、つま先や指の皮膚温は急激に上昇し、その後ゆっくり下降する。¹⁹⁾ 前頭部の皮膚温は発汗による熱放散によって一時的に下降してその後上昇する。さらに直腸温は徐々に下降するという変化を示す。また、hot flush 発生時にはこのような温度変化ばかりでなく、心拍数の増加や ECG の変動、luteinizing hormone (LH) 増加などの生理学的変化が起こることが報告^{20,21)} されている。

一方、hot flush の実験モデルとしては、老齢雌性ラットに自発的な TST の上昇がみられるという報告²²⁾ があるが、卵巣摘出により反応が消失してしまうなど臨床的な hot flush とは異なる面があった。また、モルヒネ依存雌性ラットにナロキサンを投与すると一過性の TST 上昇と RT 低下を示し、hot flush モデルとして有用であるという報告^{23,24)} もあるが、このモデルは卵巣摘出の有無に関わらず変化が起こり、モルヒネ依存という特殊な状態であるため、臨床的な hot flush とは若干異なると考えられた。さらに、モルヒネ依存雌性ラットに LHRH agonist を脳室内投与することによっても同様の変化が起こり、モルヒネ依存ではない卵巣摘出ラットにおいても、LHRH agonist を多量に投与すると同様の変化が起こることも報告されている⁶⁾。これらの事に注目し、ヒトでの hot flush により近いモデルの作製を検討したところ、卵巣摘出ラットに対する低用量の LHRH agonist 脳室内投与によって、急激で一過性の TST 上昇と RT の緩やかな下降が認められ、ヒトでの hot flush の反応と類似した反応を示した。本実験モデルは卵巣摘出のみを行っており、モルヒネ依存ラットよりも簡便で、hot flush のモデルとして有用であると考えられた。TST 上昇中のラットには、挙尾姿勢をとる、歯を鳴らす、鳴き声を上げるなどの行動や、眼球が動く、糞尿の回数が多くなるなどの状態が観察された。

hot flush の発現機序は未だ不明であるが、体温調節中枢の温度コントロール機能が何らかの不調を表している²⁵⁾ と考えられている。更年期の hot flush 発生時には、LH 量自体よりも LH のパルスの分泌が関与することが報告されており、^{26,27)} エストロゲン低下による gonadotropin releasing hormone (GnRH) 分泌の増加が更年期における体温調節機構に大きな影響を与えていると考えられている。²⁸⁾ さらに、GnRH や LH のパルスの分泌はノルアドレナリンによって刺激され、hot flush の原因の一つであると考えられている。^{28,29)} 今回、視床下部の体温

調節中枢に直接作用し、末梢血管の血流を増加させ、熱放散を促進するアスピリンに作用が認められなかったのに対し、クロニジンが LHRH agonist 脳室内投与によって起こる TST 上昇に対して有意な抑制を示した。これは、体温調節中枢に対する直接作用よりも、その中枢に影響を与える周辺の諸々の因子を含めた作用、つまりクロニジンの持つ α_2 受容体を介したノルアドレナリンの放出抑制による血管系への作用と LHRH 放出抑制による作用である^{30,31)} と思われた。

加味帰脾湯や加味逍遙散は、特に自律神経系機能を調整する作用を持つ気剤であり、精神的ストレスを解消する作用を持つ。これらの方剤を投与したラットは、LHRH agonist 投与後も比較的小となし、歯を鳴らす、鳴き声を上げるなどの行動や頻回に認められた糞尿は見られなかった。加味帰脾湯は、老齢ラット脳内の神経伝達物質受容体結合に影響を与えるという報告³²⁾ から自律神経系に何らかの影響を与えていると考えられる。また、加味帰脾湯と加味逍遙散は、マウスにおける自発運動量への影響からノルアドレナリン系には関与しないことが報告³³⁾ されている。さらに加味逍遙散は、LH 分泌への作用が臨床研究、基礎研究から示されている。³⁴⁾ このようなことから、hot flush モデルの TST や RT 変化の回復には、方剤のノルアドレナリン系ではないその他の自律神経系に対する作用が関与していると推測された。一方、桂枝茯苓丸は血液の流動性を改善し、末梢循環を改善する作用をもつ³⁴⁾ ことから、恐らく末梢血流促進により TST 上昇が抑制されなかったと考えられる。RT 低下を回復させた作用に関してその機序は不明であり、桂枝茯苓丸の血液系に与える作用によるものかもしれない。

今回検討を行った加味帰脾湯、加味逍遙散および桂枝茯苓丸は、臨床において hot flush を始めとする更年期症候群などに用いられ、その有効性が期待されている方剤である。これらが、hot flush の動物モデルに対して、それぞれ作用様式が異なるものの改善作用を有することが明らかとなった。このような動物レベルでの効果の確認は、未知の部分が多いとされる漢方薬の作用解明の一部分を担うと考えられ、今後さらに検討を重ねる必要がある。

References

- 1) Terashima, Y., Ochiai, K., Yasue, I. and Kitahara, Y.: Kounenkishougai (更年期障害). *The World of Obstetrics and Gynecology*. '90 an extra edition (産婦人科の世界 '90 増刊号), 53-62, 1990.
- 2) Murata, T.: Kounenkishougai to sono taisaku (更年期障害とその対策). *The World of Obstetrics and Gynecology* (産婦人科の世界)

- 42, 807-815, 1990.
- 3) Kimura, T., Akamatsu, T. and Hirose, K.: Kounenkishougai ni yoru nobose-hie (更年期障害によるのぼせ・冷え). *J. Pr. Ph.* (薬局) **44**, 1091-1096, 1993.
- 4) Ochiai, K. and Kitahara, Y.: Kounenkishougai no syuuso (更年期障害の愁訴). *The Journal of Therapy* (治療) **74**, 1209-1214, 1992.
- 5) Shimamura, M., Nishizawa, K. and Yamashita, A.: Effects of Kamikihito on ovariectomy-induced changes in behavior and circulation in rats. *Folia Pharmacol. Jpn.* **108**, 65-75, 1996.
- 6) Katovich, M. J., Simpkins, J. W. and O'Meara, J.: Effects of acute central LH-RH administration of the skin temperature response in morphine dependent rats. *Brain Res.* **494**, 85-94, 1989.
- 7) Paxinos, G. and Watson, C.: *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, New York, 1982.
- 8) Maysinger, D., Herrera-Marschitz, M., Ungerstedt, U. and Cuello, A. C.: Acetylcholine release in vivo: Effects of chronic treatment with monosialoganglioside GM1. *Neuropharmacology* **29**, 151-159, 1990.
- 9) Chimura, T., et al.: Clinical effects of carnaculin in climacteric disturbance. *The Clinical Report* (基礎と臨床) **24**(9), 377-382, 1990.
- 10) Laufer, L. R., Erlik, Y., Meldrum, D. R. and Judd, H. L.: Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal woman. *Obst. Gynecol.* **60**(5), 583-586, 1982.
- 11) Clayden, J. R., Bell, J. W. and Pollard, P.: Menopausal flushing: Double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br. Med. J.* **9**, 409-412, 1974.
- 12) Murata, T.: The treatment of oriental traditional medicine for menopausal symptoms. *The Journal of Traditional Sino-Japanese Medicine* (現代東洋医学) **6**(3), 20-29, 1985.
- 13) Tani, T.: Kounenkishougai wo kanri suru shouyaku (更年期障害を管理する生薬). *Medicine and Drug Journal* (医薬ジャーナル) **23**(10), 235-240, 1987.
- 14) Kudo, Y., et al.: Clinical evaluation of KAMIKIHITO (EK-49) in the treatment of Psychoneurosis. *Journal of Clinical Therapeutics & Medicines* (臨床医薬) **8**(12), 203-221, 1992.
- 15) Sengoku, K., et al.: Fujinka futei syuuso ni taisuru kamikihito-to no rinshouteki yuuyousei (婦人科不定愁訴に対する加味帰脾湯の臨床的有用性). *The World of Obstetrics and Gynecology* (産婦人科の世界) **46**, 67-72, 1994.
- 16) Koh, K. and Niwa, M.: Clinical effect of Kamishoyo-san on climacteric disturbance and vegetative neurosis. *Jpn. Pharmacol. Ther.* (薬理と治療) **12**(6), 347-358, 1984.
- 17) An, X. F., et al.: Kounenki futeisyuuso shoukougun ni okeru kanpouyaku ryouhou no yuuyousei (更年期不定愁訴症候群における漢方薬療法の有用性). *The World of Obstetrics and Gynecology* (産婦人科の世界) **41**, 1019-1023, 1989.
- 18) Maruo, T. and Mochizuki, M.: Kounenkishougai ni taisuru tsumura keishi-bukuryou-gan no kouka (更年期障害に対するツムラ桂枝茯苓丸の効果). *Nihon iji shinbou* (日本医事新報) **3574**, 24, Oct. 1992.
- 19) Molnar, G. W.: Body temperatures during menopausal hot flashes. *J. Appl. Physiol.* **38**(3), 499-503, 1975.
- 20) Sturdee, D. W., Wilson, K. A., Pipili, E. and Crocker, A. D.: Physiological aspects of menopausal hot flush. *Br. Med. J.* **8**, 79-80, 1978.
- 21) Kronenberg, F., Cote, L. J., Linkie, D. M., Dyrenfurth, I. and Downey, J. A.: Menopausal hot flushes: thermoregulatory, cardiovascular, and circulating catecholamine and LH changes. *Maturitas* **6**, 31-43, 1984.
- 22) Simpkins, J. W.: Spontaneous skin flushing episodes in the aging female rat. *Maturitas* **6**, 269-278, 1984.
- 23) Simpkins, J. W., Katovich, M. J. and I-Cheng Song.: Similarities between morphine withdrawal in the rat and the menopausal hot flush. *Life sci.* **32**, 1957-1966, 1983.
- 24) Katovich, M. J., Simpkins, J. W., Berglund, L. A. and O'Meara, J.: Regional skin temperature changes in a rat model for the menopausal hot flush. *Maturitas* **8**, 67-76, 1986.
- 25) Cabanac, M.: Temperature regulation. *All rights reserved.* 415-439, 1975.
- 26) Meldrum, D. R., et al.: Gonadotropins, estrogens, and adrenal steroids during the menopausal hot flush. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **50**(4), 685-689, 1980.
- 27) Tataryn, I. V., Meldrum, D. R., Lu, K. H., Frumar, A. M. and Judd, H. L.: LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flush. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **49**(1), 152-154, 1979.
- 28) Casper, R. F. and Yen, S. S. C.: Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin. Endocrinol.* **22**, 293-312, 1985.
- 29) Casper, R. F., Yen, S. S. C. and Wilkes, M. M.: Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* **205**, 823-825, 1979.
- 30) Freedman, R. R., Woodward, S. and Sabharwal, S. C.: α_2 -adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. *Obstet. Gynecol.* **76**(4), 573-578, 1990.
- 31) Kalra, S. P. and Simpkins, J. W.: Evidence for noradrenergic mediation of opioid effects on luteinizing hormone secretion. *Endocrinology* **109**(3), 776-782, 1981.
- 32) Yamada, K., et al.: Effects of Kamikihito, a traditional Chinese medicine, on neurotransmitter receptor binding in the aged rat brain determined by in vitro autoradiography (2): changes in GABA_A and benzodiazepine receptor binding. *Jpn. J. Pharmacol.* **66**, 53-58, 1994.
- 33) Itoh, T., Jin, X. X., Funakoshi, M. and Saigou, K.: Mausui ni okeru kamishoyo-san oyobi kamikihito no Wheel-Running Activity ni oyobosu kouka (マウスにおける加味逍遙散および加味帰脾湯のWheel-Running Activityに及ぼす効果). *The Clinical Report* (基礎と臨床) **19**(3), 191-195, 1985.
- 34) Furuya, M. and Toriizuka, K.: Kami-shoyo-san (Jia-Wei-Xiao-Yao-San) from the point of pharmacology. *The Journal of Traditional Sino-Japanese Medicine* (現代東洋医学) **17**(1), 16-20, 1996.
- 35) Terasawa, K., Toriizuka, K., Bandou, M., Imadaya, A. and Tosa, H.: Effects of medical plants on the metabolism of platelet arachidonic acid. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **2**, 310-316, 1985.