

釣藤散と本態性高血圧症
(臨床研究第1報：血圧と血中脂質および電解質に及ぼす影響について)

假野 隆司,^{a),b)} 石井 権二,^{b)} 黒部 佳子,^{b)} 芥川 公昭,^{c)} 安藤 囊一^{b)}

^{a)}假野クリニック, ^{b)}大阪医科大学薬理学教室, ^{c)}芥川病院

Tyôtô-san in essential hypertension
(Clinical studies, Report 1 : Effects on blood pressure,
and on serum lipids and electrolytes)

Takashi KANO,^{a),b)} Kenji ISHII,^{b)} Yoshiko KUROBE,^{b)} Kosho AKUTAGAWA^{c)} and Joichi ANDO^{b)}

^{a)}Kano Clinic, ^{b)}Department of Pharmacology, Osaka Medical College, ^{c)}Akutagawa Hospital

(Received June 4, 1986. Accepted August 20, 1986.)

Abstract

Tyôtô-san (Diao-Teng-San) prepared by Tsumura Juntendo was administrated 14 patients with essential hypertension who had never received modern antihypertensive agents. They were treated in accordance with "zheng" (symptomatic profile in English) in a dosage of 5.0 to 7.5 g daily for 20 to 22 weeks. After administration of the drug, both systolic and diastolic blood pressures were significantly decreased in all cases. The total serum cholesterol was significantly decreased in the group of patients with the high pre-remedy levels. The serum triglyceride was significantly decreased in the both groups of patients with normal and high pre-remedy levels. Significant increase in serum HDL-cholesterol was shown in all cases. No significant changes in serum Na⁺ and K⁺ levels were observed. In women, Kupperman Index significantly decreased after treatment. These results suggested that Tyôtô-san is effective for the treatments of the patients with not only essential hypertension but also hyperlipemia who had never received modern antihypertensive agents and who had "zheng" of Tyôtô-san.

Key words Tyôtô-san extract, essential hypertension, cholesterol, triglyceride, Kupperman Index, sodium, potassium

Abbreviations DBP, diastolic blood ; SBP, systolic blood pressure ; Tyôtô-san (Diao-Teng-San), 釣藤散

緒 言

我々は、基礎的、臨床的研究を進めるなかで、釣藤散が¹⁾ヒト、²⁻⁴⁾SHR (高血圧自然発症ラット) で降圧作用を示すことを報告した。そこで、釣藤散

が如何なる本態性高血圧症に有効かを検討する一環として、過去に西洋医学的高血圧治療薬の投与を受けたことがなく、かつ釣藤散の「証」が存在する症例に対する降圧効果を調べた。また併せて、血中脂質および電解質に対する作用を検討した。

*〒542 大阪市南区日本橋2-5-2 丸若ビル2 F
2-5-2 Nippombashi, Minami-ku, Osaka City,
Osaka 542, Japan

対象と方法

假野クリニック婦人科内科を受診し、本態性高血圧症と診断され、体格が中等度以下で、舌に白苔を有し、腹診で心下痞鞭を認め、不眠、頭痛、めまい、肩こり、耳鳴り、動悸、手足のはてりあるいは冷え、易興奮性、神経質、夜間尿の愁訴のうち3つ以上を訴える過去に一度も西洋医学的高血圧治療薬の投与を受けたことのない35才から75才の14例（男4例、女10例）の外來患者を対象とした。脂質に対する影響を検討する目的のため、対象患者には過度のNa摂取制限以外は特に食餌制限の指導はしていない。

血圧の測定は日本コーリン製BP-103Nオシロメトリック血圧連続監視装置により、食事後2時間前後に排尿させ、5分間の安静後、座位右腕で5分間隔で3回行い、最低値を測定値とした。

釣藤散としては、津村順天堂社製エキス顆粒の1日量5.0gあるいは7.5gを、2回あるいは3回に分けて、食事30分前に1985年3月から5月より20週あるいは22週間連続投与した。この間、投与前および投与後適宜に、血中total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, β -lipoprotein, uric acid, Na, Kを測定するとともに、女性の患者にはKuperman menopausal complaints⁵⁾に基づいたアンケートを渡し、直接記入させた。

結果は平均値(M)±標準偏差(SD)で示し、有意性の検定はStudent's-t testで行った。

結 果

1. 血圧に対する作用

すべての症例で、収縮期血圧(SBR)、拡張期血圧(DBS)ともに低下傾向を示し(Fig. 1)、全例の収縮期血圧および拡張期血圧の平均値はともに投与後すべての週で、投与前値と比較して有意に低下した。また、各症例の最低値、最終値の平均値は収縮期血圧、拡張期血圧ともに投与前値と比較して有意($p<0.001$, $p<0.001$)に低下した(Fig. 2)。

2. 心拍数に対する作用

心拍数は、投与後一定の変化は認められなかった。各週数別の平均値も投与前値と比較して有意な変化は認められなかった。最終値にも有意な変化は認められなかったが、最低値の平均値は投与前値と比較して有意($p<0.05$)に低下していた(Fig. 3)。

3. Total cholesterol に対する作用

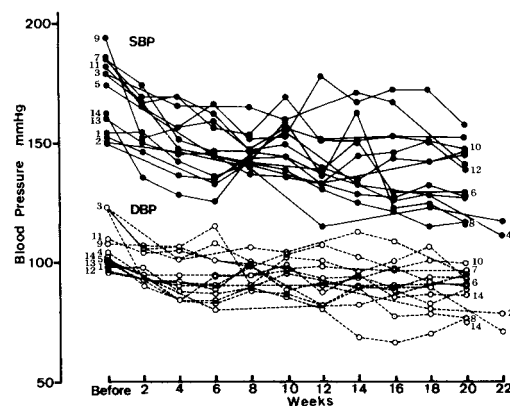


Fig. 1 Effect of Tyotō-san on blood pressure. Abbreviations are as follows: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

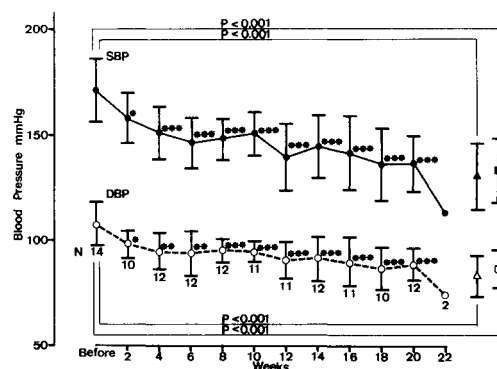


Fig. 2 Effect of Tyotō-san on blood pressure. Abbreviations are as follows: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. Data are presented as mean±S.D. (n=14). ▲△: Minimum blood pressure (systolic or diastolic) after administration of Tyotō-san. ■□: Final blood pressure (systolic or diastolic) after administration of Tyotō-san. (*: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$)

血清 total cholesterol は、全例の平均値で検討すると、投与後最低値、最終値ともに、投与前値と比較して有意の差は認められなかったが、異常高値群(230 mg/dl 以上) 4 例ではすべて明らかに低下し、投与後最低値と最終値は投与前値と比較して有意($p<0.001$, $p<0.001$)に低下した。スクリーンで示す正常値群では投与前後に有意な変化は認められなかった(Fig. 4)。

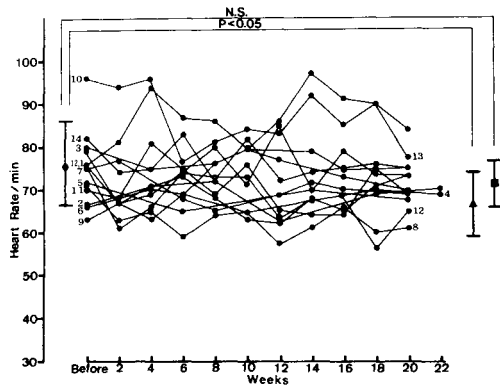


Fig. 3 Effect of Työtō-san on heart rate.

Data are presented as mean±S.D. (n=14).

▲ : Minimum heart rate after administration of Työtō-san, ■ : Final heart rate after administration of Työtō-san.

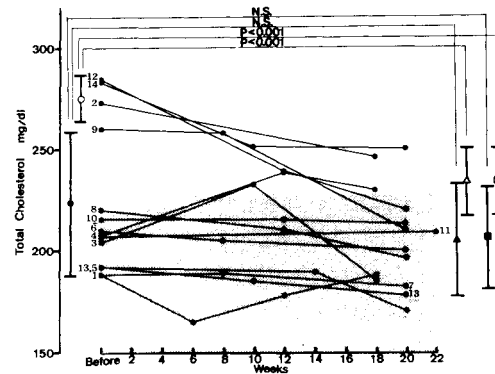


Fig. 4 Effect of Työtō-san on serum total cholesterol.

Data are presented as mean±S.D. Screen tone : normal levels of serum total cholesterol, ○ □ △ : patients with the high levels of serum total cholesterol (n=4), ▲ : Minimum serum total cholesterol after administration of Työtō-san (n=14), ■ : Final serum total cholesterol after administration of Työtō-san (n=14).

4. HDL-cholesterol に対する作用

HDL-cholesterol は、投与後最高値、最終値ともに、投与前値と比較して有意 ($p < 0.01$, $p < 0.01$) に増加した。前値が低いほど増加率が高い傾向が認められた (Fig. 5)。

5. Triglyceride に対する作用

Triglyceride は、釣藤散投与で低下傾向が著明

であり、投与後最低値、最終値は投与前値と比較して有意 ($p < 0.05$, $p < 0.05$) に低下した。異常高値群 (150 mg/ml 以上) 9 例では低下の有意性 ($p < 0.01$, $p < 0.01$) が全例の場合より高まった。スクリーントーンで示す正常値群では、投与後最低値、最終値に有意な変化は認められなかった (Fig. 6)。

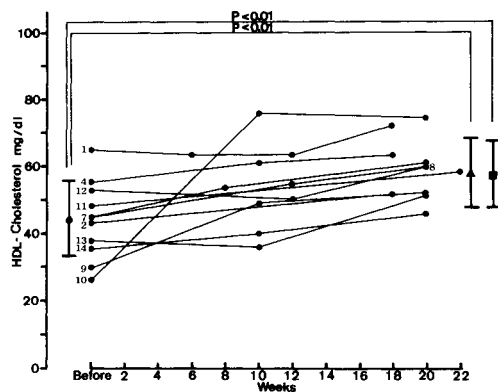


Fig. 5 Effect of Työtō-san on serum HDL-cholesterol.

Data are presented as mean±S.D. (n=10). ▲ : Maximum serum HDL-cholesterol after administration of Työtō-san, ■ : Final serum HDL-cholesterol after administration of Työtō-san.

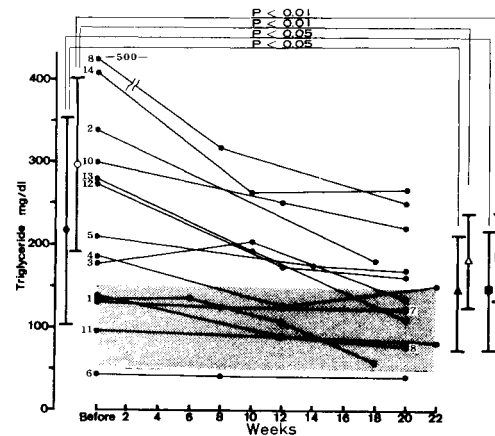


Fig. 6 Effect of Työtō-san on serum triglyceride.

Data are presented as mean±S.D. Screen tone : normal levels of serum triglyceride, ○ □ △ : patients with the high pre-remedy levels of serum triglyceride (n=9), ▲ : Minimum serum triglyceride after administration of Työtō-san (n=14), ■ : Final serum triglyceride after administration of Työtō-san (n=14).

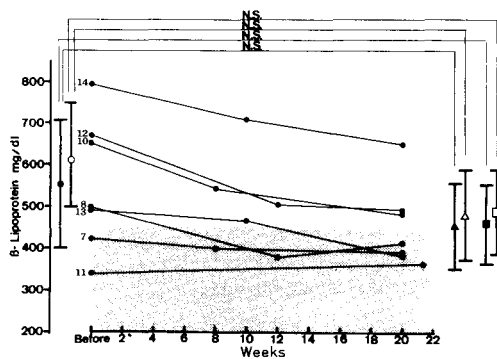


Fig. 7 Effect of Työtō-san on serum β -lipoprotein.

Data are presented as mean $\pm$ S.D. Screen tone : normal levels of serum - lipoprotein, $\circ$ $\square$ $\triangle$: patients with the high pre-remedy levels of serum - lipoprotein (n=5), $\blacktriangle$: Minimum serum - lipoprotein after administration of Työtō-san (n=7), $\blacksquare$: Final serum - lipoprotein after administration of Työtō-san (n=7).

6. β -lipoprotein に対する作用

β -lipoprotein は、7 例で測定可能であり、異常高値群 (450 mg/dl 以上) で低下傾向が認められたが、投与後最低値、最終値とともに、投与前値と比較して有意な差は認められなかった (Fig. 7)。

7. Uric acid に対する作用

Uric acid レベルは、釣藤散投与によって一定の傾向を示さず、投与後最高値、最低値、最終値のいずれも投与前値と比較して、有意な差は認められな

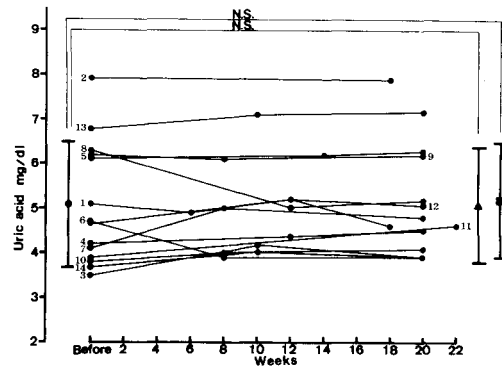


Fig. 8 Effect of Työtō-san on serum uric acid. Data are presented as mean $\pm$ S.D. (n=14).

$\blacktriangle$: Minimum serum uric acid after administration of Työtō-san, $\blacksquare$: Final serum uric acid after administration of Työtō-san.

かった (Fig. 8)。

8. Na および K に対する作用

Na, K レベルは、釣藤散投与によっても、一定の傾向を示さず、投与後最高値、最低値、最終値のいずれも投与前値と比較して有意な差は認められなかった (Fig. 9, 10)。

9. Kupperman Index に対する影響

Kupperman Index は10例全例で低下し、投与最終時の Index の平均値は、投与前値と比較して有

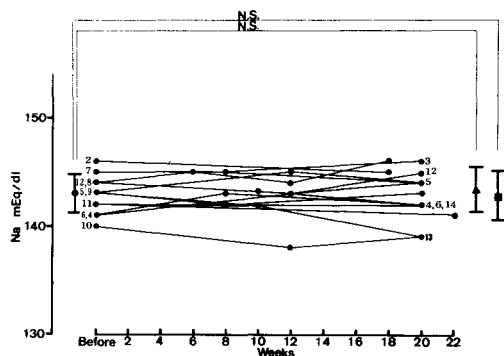


Fig. 9 Effect of Työtō-san on serum sodium.

Data are presented as mean $\pm$ S.D. (n=14). $\blacktriangle$: Maximum serum sodium after administration of Työtō-san, $\blacksquare$: Final serum sodium after administration of Työtō-san.

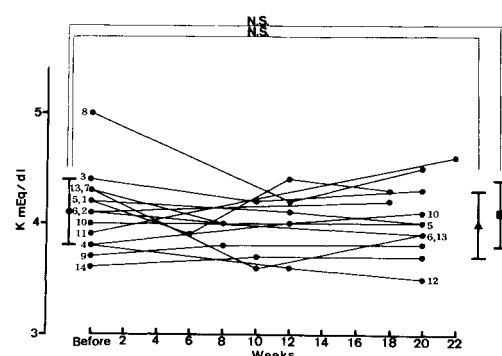


Fig. 10 Effect of Työtō-san on serum potassium.

Data are presented as mean $\pm$ S.D. (n=14). $\blacktriangle$: Minimum serum potassium after administration of Työtō-san, $\blacksquare$: Final serum potassium after administration of Työtō-san.

意 ($p < 0.05$) に低下した (Fig. 11)。愁訴別では男性の症例を含めて頭痛、肩こり、耳鳴り、動悸での改善が著明であった。

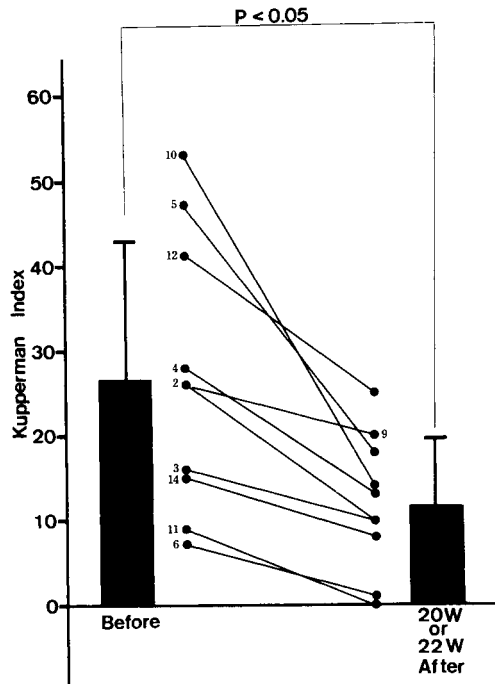


Fig. 11 Effect of Tyôtô-san on Kupperman Index in women cases.
Data are presented as mean $\pm$ S.D. (n=10).

10. 副作用

今回研究対象とした14例においては特記すべき副作用は認められなかった。

考 察

今回の研究期間には、生理的に血圧低下が認められる温暖な季節が含まれているが、まだ温暖とは云えない3月中旬から5月中旬にかけての、投与後2週目よりすでに収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意に低下している事実より、過去に西洋医学的高血圧治療薬の投与を受けたことのない、舌診、腹診、自覚症状から判断した釣藤散の「証」が存在する本態性高血圧症に対して釣藤散が降圧作用を示すことが明らかとなった。

釣藤散の構成生薬の薬理作用¹⁾を検討すると、現在考えられる西洋医学的高血圧治療薬の薬理作用を網羅しているが、漢方薬の場合、構成生薬の薬理作

用の総合が必ずしも方剤の薬理作用とはならない。方剤としての釣藤散の薬理作用の研究はまだ充分とはいえない現状ではあるが、我々の基礎的研究によれば、SHRで、静注、経口急性および慢性投与により、血圧の低下を確認²⁻⁴⁾しており、降圧作用は間違いないと思われる。我々は、SHRの高血圧の発症とその持続に、脳の線条体、視床、海馬でのCa-チャンネル、あるいはその構成成分の増加が関与していること⁵⁾、ならびにCa-ブロッカーであるnifedipineがそれらの増加を抑制することを報告した。更に、釣藤散がこのnifedipineの中樞作用と同じ作用を有していることをnitrendipineのbinding実験を通じて報告した。⁶⁻⁸⁾

今回の臨床研究で、投与前と比較して、最低心拍数の平均値が有意に低下したが、投与中の経過が、投与2週目から有意に低下した収縮期血圧ならびに拡張期血圧とパラレルに推移していないことから、釣藤散には β -ブロッカー的作用はないか、あっても僅かと考えられ、釣藤散の降圧作用の本態は、中樞性あるいは末梢性の血管拡張作用と推測された。しかし尿量を測定はしていないが今回の症例の半数以上(8例)が尿量の増加を訴えたことより、利尿(利水)作用も降圧作用に関与しているものと推察された。

日常臨床で、本態性高血圧症のファーストチョイスの薬物として使用される利尿剤や β -ブロッカーには高脂血症を惹起し、脳血管障害や虚血性心疾患のrisk factorを増加させる、高血圧症の治療目的に反する副作用^{9,10)}が知られている。また、糖尿病、痛風、喘息、腎疾患合併の患者には使用できないといった制約が多い。

今回の臨床研究で、釣藤散に高脂血症改善作用が存在することも明らかとなった。西洋医学的高血圧治療薬のなかではprazosinに僅かに高脂血症改善作用¹¹⁾が認められるにすぎない。また、西洋医学的抗高脂血症薬と比較すると、釣藤散の抗高脂血症作用で特筆すべきは異常高値あるいは低値を改善するが、正常範囲内のものには影響を与えないと云う点である。更に、現在最も有効性が高いと考えられている抗高脂血症薬probucol¹²⁾にみられるように、HDL-cholesterolまでも低下¹³⁾させることなく、むしろ増加作用があることが明らかとなった、すなわち、釣藤散には、血中脂質レベルを個体にとって生理的に最も好ましい状態にコントロールする作用があると言えよう。

今回の研究では釣藤散には特記すべき副作用は認められなかった。また釣藤散投与前後の血中Na, K

レベルに有意な変化が認められなかった事実から、しばしば問題にされる構成生薬の甘草の主成分である glycyrrhizin の偽 aldosterone 作用¹⁴⁾ による高 Na, 低 K 血症は、今回使用した量 (7.5 g/day) および投与期間 (22週) では問題ないと考えた。

結 論

釣藤散の「証」があり、過去に西洋医学的高血圧治療薬の投与を受けたことのない14例に、ツムラ釣藤散エキス顆粒の1日量5.0-7.5 gを20週から22週間連続投与したところ、全例で収縮期血圧、拡張期血圧ともに低下した。この低下は統計的に有意であった。血清 total cholesterol (異常高値群), triglyceride (全例, 異常高値群) は有意に低下し, HDL-cholesterol は有意に増加した。また血清 Na および K には有意な変化は認められなかった。また女性の症例では Kupperman Index が有意に低下した。以上の結果より、釣藤散は、その「証」が存在する過去に西洋医学的高血圧治療薬の投与を受けたことのない本態性高血圧症に有効なばかりではなく、釣藤散の「証」を呈する高脂血症にも有効であることが明らかとなった。

文 献

- 1) 假野隆司, 西川 潔, 石井権二: 釣藤散による本態性高血圧症の漢方療法, 漢方医学 9, 21-25, 1985
- 2) 石井権二: 釣藤散の高血圧自然発症ラット (SHR) の血圧および [³H] nitrendipine 結合に及ぼす影響, 漢方医学 10, 11-18, 1986
- 3) 石井権二, 假野隆司, 安藤襄一: 釣藤散の薬理作用: SHR における血圧と心臓および脳での [³H] nitrendipine 結合に対する影響, Pharma Medica 4 新春増刊号, 181-186, 1986
- 4) 石井権二, 假野隆司, 安藤襄一: 釣藤散の薬理作用 (第一報): SHR における血圧と心臓及び脳での [³H]-nitrendipine 結合に対する影響, 和漢医薬学会誌 2, 556-557, 1986
- 5) Kupperman, H. S., Blatt, M. H. G., Wiesbader, H. and Filler, S.: Comparative clinical evaluation of estrogenic preparation by the menopausal and amenorrheal indicies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 13, 688-703, 1953
- 6) Ishii, K., Kano, T., Kurobe, Y. and Ando, J.: Binding of [³H] nitrendipine to heart and brain membrane from normotensive and spontaneously hypertensive rat. *Eur. J. Pharmacol.* 88, 277-279, 1983
- 7) Ishii, K., Kano, T., Kurobe, Y. and Ando, J.: Effect of [³H] nitrendipine binding on heart and brain membranes from normotensive and spontaneously hypertensive rats (Part 2). *Jpn. J. Pharmacol.* 39 (suppl.), 125, 1985
- 8) Ishii, K., Kano, T., Ando, J. and Yoshida, H.: Binding of [³H] nitrendipine to cardiac and cerebral membranes from normotensive and renal, deoxycorticosterone/NaCl and spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 123, 271-278, 1986
- 9) Ames, R. P. and Hill, P.: Antihypertensive therapy and the risk of coronary heart disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 13, 688-702, 1953
- 10) Leren, P., Foss, P. O., Helgeland, A., Hjermann, I., Holme, I. and Lund-Larsen.: Effect of propranolol and prazosin on blood lipids. *Lancet* 2/8184, 4-8, 1980
- 11) Saruta, T.: Studies on the effect of prazosin on blood pressure and serum lipids in japanes hypertensive patients. *Am. J. Med.* 27, 117-124, 1984
- 12) Yamamoto, A., Matsuzawa, Y., Kishino, B., Hayashi, R., Hirobe, K. and Kikkawa, T.: Effect of probucol on homozygous cases of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 48, 157-166, 1983
- 13) 近藤和男, 加々美明彦, 宮島恵美子, 多田紀夫, 石川俊次, 中村治雄, 立沢晴男, 鈴木智義: Probuco の臨床薬理学的研究 (その1) — Probuco 投与による血漿内薬物濃度と脂質の変動 —, 動脈硬化 10, 1103-1106, 1983
- 14) Atherden, L. M.: Studies with glycyrrhetic acid: Inhibition of metabolism of steroid in vitro. *J. Biochem.* 69, 75-78, 1958