

ラット大腿骨格筋血流量に対する独活葛根湯の作用

綿野 智一,*^{a)} 原 英彰,^{b)} 山下 明,^{a)} 洲加本孝幸^{b)}

^{a)}鐘紡株式会社漢方研究所, ^{b)}同・薬品創薬研究所

Effects of Dokkatsu-kakkon-to on the blood flow in the femoral skeletal muscle in anesthetized rats

Tomokazu WATANO,*^{a)} Hideaki HARA,^{b)} Akira YAMASHITA^{a)} and Takayuki SUKAMOTO^{b)}

^{a)}Kampo Laboratories and ^{b)}New Drug Research Laboratories, Kanebo Ltd.

(Received November 21, 1994. Accepted April 25, 1995.)

Abstract

We investigated the effects of Dokkatsu-kakkon-to (DKT), a Chinese medicine for shoulder stiffness, on the blood flow in the femoral skeletal muscle in anesthetized rats, using laser doppler flowmetry. DKT at doses of 100 and 1000 mg/kg, *i.d.* increased the blood flow in the femoral skeletal muscle in a dose-dependent manner. The effect showed a significant difference from the control at 5 to 30 min after administration. DKT is composed of the components of Kakkon-to, Dokkatsu and Jio. Kakkon-to at a dose of 1000 mg/kg, *i.d.* increased the blood flow in the femoral skeletal muscle, but Dokkatsu at a dose of 100 mg/kg, *i.d.* and Jio at a dose of 300 mg/kg, *i.d.* did not affect the blood flow. The blood flow in the femoral skeletal muscle decreased with the drop in body temperature and increased with the rise in body temperature. There was a good correlation between blood flow in the femoral skeletal muscle and body temperature. DKT increased the blood flow in the femoral skeletal muscle at a low body temperature of 34.0°C, and inhibited the decrease of blood flow with the drop in body temperature from 37.0 to 34.0°C. However, DKT did not affect the normal body temperature in rats. These findings suggest that DKT improves the circulation of the blood in the femoral skeletal muscle.

Key words Dokkatsu-kakkon-to, blood flow in the femoral skeletal muscle, shoulder stiffness.

Abbreviations Dokkatsu-kakkon-to, (Du-Huo-Ge-Gen-Tang), 独活葛根湯; DKT, Dokkatsu-kakkon-to; Kakkon-to, (Ge-Gen-Tang), 葛根湯; KKT, Kakkon-to.

緒 言

肩こりとは筋肉内組織血流量が減少することにより、肩、首、腕に痛みやこりを訴える疼痛症候群である。その原因としては筋肉疲労や精神的ストレス等特定の疾患とは関係のない一次性的のものと、脊椎症や内臓疾患等疾患の一症状として認められる二次性的のものとがある。¹⁾ 二次性的の場合はその原因を取り除けば症状は改善することが多いが、一次性的の場合は筋肉内組織血流量の減少→筋

肉内の酸素不足→発痛物質の産生・蓄積→末梢神経の刺激→筋肉の痛み→筋肉内組織血流量の減少と慢性化のサイクルに入り治癒しにくいとされている。²⁾ 肩こりの治療法としては、薬物療法、注射療法、理学療法、肩こり体操等様々なものがあるが、どれもこのサイクルの一部をブロックすることによって肩こりを改善すると考えられている。

独活葛根湯は、唐の時代に刊行された「外台秘要」に記載されている処方である。「外台秘要」に以下の説明がある。「柔中風、身体疼痛、四肢緩弱、不随せんと欲する

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

を癒す。産後の柔中風、またこの方を用いる^{3,4)}柔中風とは「病源候論」に以下のような解説がある。「血気ともに虚し風邪並に入り、四肢取ることあたわず、裏急して仰ぐこと能わざるなり^{3,4)}」すなわち外から寒さや湿気が侵入したために、気・血の流れが悪くなり部分的（首、筋、肩等）に血の不足が生じることによって起きる肩こりに効くとされている。構成生薬は葛根、桂皮、芍薬、麻黄、独活、生姜、地黄、大棗および甘草の9種である（Table I）。すなわち、葛根湯に独活および地黄を加えた方剤である。独活葛根湯は臨床において肩こりを軽減させ^{5,7)}また肩こり患者の肩部体表温度を上昇させる⁷⁾ことが報告されている。しかし、その詳細な薬理作用については明らかにされていない。そこで、今回ラットの大腿骨格筋の血流量に対する独活葛根湯の作用を、正常体温時（37.0℃）と低体温時（34.0℃）においてレーザードップラー血流計を用いて検討した。

Table I Components and their contents in daily dose of Dokkatsu-kakkon-to (DKT).

		(g)
Puerariae Radix	葛根	2.5
Cinnamomi Cortex	桂皮	1.5
Paeoniae Radix	芍薬	1.5
Ephedrae Herba	麻黄	1.0
Araliae Cordatae Rhizoma	独活	1.0
Zingiberis Rhizoma	生姜	0.5
Rehmanniae Radix	地黄	2.0
Zizyphi Fructus	大棗	0.5
Glycyrrhizae Radix	甘草	0.5
Total		11.0

材料と方法

(1) 実験動物：Wistar 系雄性ラット（体重 180～300 g, 日本エスエルシー）を使用した。ラットは実験前日より一夜絶食した。

(2) 使用薬物：被検薬として独活葛根湯エキス末、葛根湯エキス末、独活エキス末および乾地黄エキス末（すべて鐘紡にて調整）を用いた。被検薬は蒸留水に溶解し、0.5 ml/100 g 体重宛十二指腸内投与した。ただし、正常体温測定時には経口投与した。

(3) 体温の制御：ラットの体温はラット直腸温とし、体温制御装置（ATB-1100, 日本光電）のサーミスタ温度ピックアップ（精度±0.1℃, 分解能±0.1℃）により測定し、ヒーター入りブランケットおよび赤外線ランプにより分解能±0.1℃で加温し実験中 37.0℃または 34.0℃に

保った。ただし、体温低下による血流量の変化を測定する場合はスイッチで体温の制御を 37.0℃から 34.0℃に切り替え体温の自然低下を行い 2 時間記録した。また正常体温測定時には加温せず体温測定のみとした。

(4) 骨格筋血流量の測定：ウレタン（1.2 g/kg *i.p.*, キンダ化学）にて麻酔したラットの腹部を切開し、十二指腸内に薬物投与用のカニューレ（SP-45, 夏目製作所）を刺入し、胃への薬物の逆流を防ぐためカニューレの上から十二指腸を結紮した後、腹部を縫合した。つぎに左側大腿内側部の皮膚を一部切開剥離し、レーザードップラー血流計（ALF-21, アドバンス）のプロープを大腿骨格筋表面に装着した。血流が少なくとも 30 分間安定した後、被検薬を十二指腸内に投与し、記録計（U-228, 日本電子科学）により 1 時間記録した。

(5) 正常体温の測定：無麻酔下におけるラット直腸温を体温制御装置（ATB-1100, 日本光電）を用いて、被検薬投与前、投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間に測定した。なお本試験は室温 22℃, 湿度 60 % に制御されている室内で行なった。

(6) 血圧および心拍数の測定：ウレタン（1.2 g/kg *i.p.*）にて麻酔したラットの胸部を切開し、左側総頸動脈内に血圧および心拍数測定用のカニューレ（SP-45, 夏目製作所）を刺入し、血圧計（PA-011, スターメディカル）および心拍数計（HR-011, スターメディカル）に接続した。十二指腸内に薬物投与用のカニューレを上記と同様に刺入した。血圧および心拍数が少なくとも 30 分間安定した後、被検薬を十二指腸内に投与し、記録計（RECTI-HORIZ-8 K, 日本電気三栄）により 2 時間記録した。

(7) 統計処理：実験結果は平均値±標準誤差で表し、一元配置分散分析後 Dunnett 検定を用いて統計学的検討を行なった。

結 果

1. 正常体温時（37.0℃）および低体温時（34.0℃）におけるラット大腿骨格筋血流量に対する独活葛根湯の作用

体温を 37.0℃に制御したラットの大腿骨格筋血流量に対する独活葛根湯の作用を検討した。溶媒（蒸留水）投与群、独活葛根湯エキス末 100 および 1000 mg/kg 投与群の十二指腸内投与前の血流量は、それぞれ 15.2±2.2 ml/min/100 g（平均±標準誤差, n=5）, 19.0±2.7 ml/min/100g（n=6）および 18.9±3.6 ml/min/100 g（n=6）であり、投与前の血流量には各群間で有意な差は認められなかった。溶媒（蒸留水）投与群、独活葛根湯エキス末 100 および 1000 mg/kg 投与群の十二指腸内投与によ

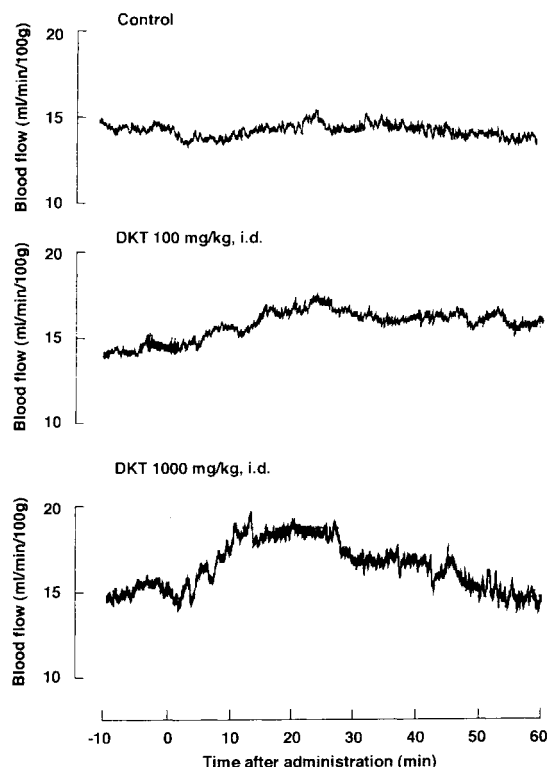


Fig. 1 Effects of Dokkatsu-kakkon to (DKT) on the blood flow in the femoral skeletal muscle in anesthetized rats with a normal body temperature of 37°C.

る血流量の変化の典型的な例を Fig. 1 に示した。独活葛根湯は正常体温時 (37.0°C) において用量依存的な大腿骨格筋血流量増加作用を示し、エキス末 100 mg/kg, *i.d.* 投与で投与後 5, 10, 15 および 30 分に、1000 mg/kg, *i.d.* 投与で投与後 10~35 分に有意であった (Fig. 2A)。つぎに低体温時 (34.0°C) におけるラット大腿骨格筋血流量に対する独活葛根湯の作用を検討した。溶媒 (蒸留水) 投与群、独活葛根湯エキス末 100 および 1000 mg/kg 投与群の十二指腸内投与前の血流量は、それぞれ 16.2 ± 2.1 ml/min/100 g (n=6), 15.5 ± 2.3 ml/min/100 g (n=6) および 17.6 ± 1.7 ml/min/100 g (n=6) であり、各群間に有意差は認められなかった。独活葛根湯エキス末 100 mg/kg, *i.d.* は低体温時 (34.0°C) において大腿骨格筋血流量を投与後 20 分に、1000 mg/kg, *i.d.* は投与後 15~25 分に有意に増加させた (Fig. 2B)。

2. 正常体温時 (37.0°C) におけるラット大腿骨格筋血流量に対する葛根湯、独活および地黄の作用

独活葛根湯の構成成分である葛根湯、独活および地黄についても同様に、正常体温時 (37.0°C) におけるラット大腿骨格筋血流量に対する作用を検討した。結果はま

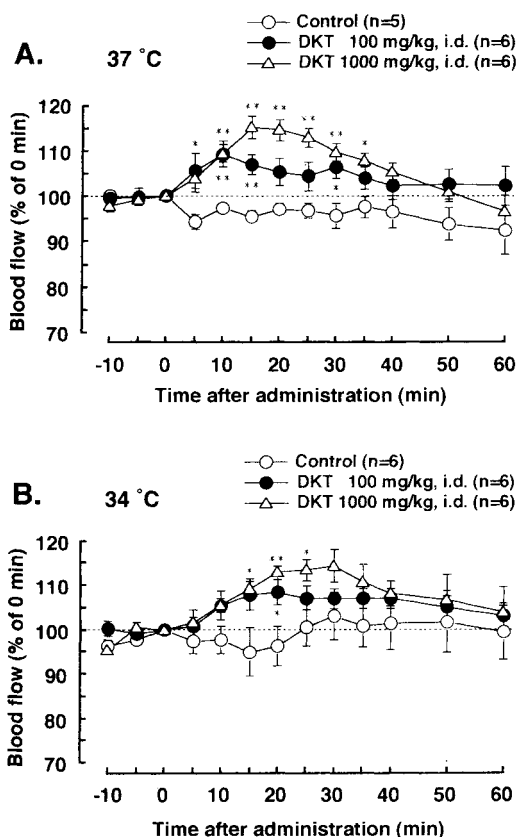


Fig. 2 Effects of Dokkatsu-kakkon to (DKT) on the blood flow in the femoral skeletal muscle in anesthetized rats with a normal body temperature of 37°C (A) and low body temperature of 34°C (B). Each value shows the mean $\pm$ S.E.M. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs. Control (Dunnett's test).

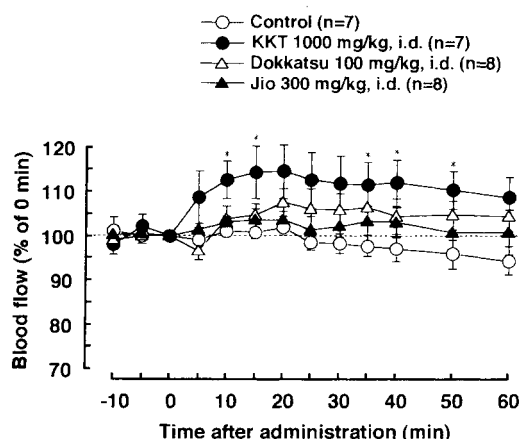


Fig. 3 Effects of Kakkon to (KKT), Dokkatsu and Jio on the blood flow in the femoral skeletal muscle in anesthetized rats with a normal body temperature of 37°C. Each value shows the mean $\pm$ S.E.M. *: $p < 0.05$ vs. Control (Dunnett's test).

めて Fig. 3 に示した。葛根湯エキス末 1000 mg/kg, *i.d.* は投与後 10~50 分に血流量を 10~15 % 増加させ、投与後 10, 15, 35, 40 および 50 分に有意であった。一方、独活エキス末 100 mg/kg, *i.d.* および地黄エキス末 300 mg/kg, *i.d.* はラット骨格筋血流量に対して明らかな作用を示さなかった。

3. 体温低下に伴うラット大腿骨格筋血流量の変化に対する独活葛根湯の作用

体温低下に伴うラット大腿骨格筋血流量に対する独活葛根湯の作用を検討した。溶媒(蒸留水)投与群、独活葛根湯エキス末 10, 100 および 1000 mg/kg 投与群の十二指腸内投与前の血流量は、それぞれ 19.4 ± 3.6 ml/min/100 g ($n=7$), 13.3 ± 2.1 ml/min/100 g ($n=7$), 23.4 ± 3.0 ml/min/100 g ($n=6$) および 16.2 ± 2.6 ml/min/100 g ($n=6$) であり、各群間には有意差は認められなかった。体温制御の切り替えスイッチを 37.0°C から 34.0°C に変更すると、体温は次第に低下して約 100 分後に 34.0°C になった。それに伴って、大腿骨格筋血流量も約 100 分後に 80 % に低下した (Fig. 4)。体温が 34.0°C に安定した後、体温制御を 37.0°C に戻すと、約 30 分後にラットの体温は 37.0°C に上昇し、骨格筋血流量も体温の上昇とともに増加した(データ未公表)。これらのことより体温と大腿骨格筋血流量には相関性が認められた。独活葛根湯エキス末 10, 100 および 1000 mg/kg の十二指腸内投与は、体

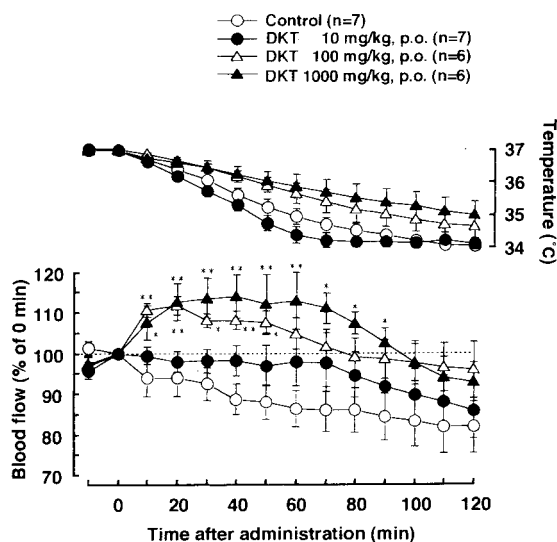


Fig. 4 Effects of Dokkatsu-kakkon to (DKT) on the blood flow in the femoral skeletal muscle with the drop of body temperature from 37 to 34°C in anesthetized rats. Each value shows the mean $\pm$ S.E.M. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs. Control (Dunnett's test).

温低下によるラット大腿骨格筋血流量の減少を用量依存的に抑制し、100 mg/kg で投与後 10~50 分に、1000 mg/kg で投与後 10~90 分に有意であった (Fig. 4)。10 mg/kg では大腿骨格筋血流量の減少に対して抑制傾向を示したが有意ではなかった。また独活葛根湯エキス末 100 および 1000 mg/kg, *i.d.* は体温低下に対しても抑制傾向を示したが有意ではなかった。

4. ラット正常体温に対する独活葛根湯の作用

ラット正常体温に対する独活葛根湯の作用を検討した。溶媒(蒸留水)投与群、独活葛根湯エキス末 10, 100 および 1000 mg/kg 投与群の経口投与前の体温は、それぞれ $36.9 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ($n=6$), $36.9 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ($n=5$), $36.8 \pm 0.2^\circ\text{C}$ ($n=6$), $37.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$ ($n=6$) であり、各群間には有意差は認められなかった。独活葛根湯エキス末は 10, 100 および 1000 mg/kg *p.o.* の用量において、投与後 30 分および 1 時間に体温の上昇傾向を示したが明らかな作用ではなかった (Fig. 5)。

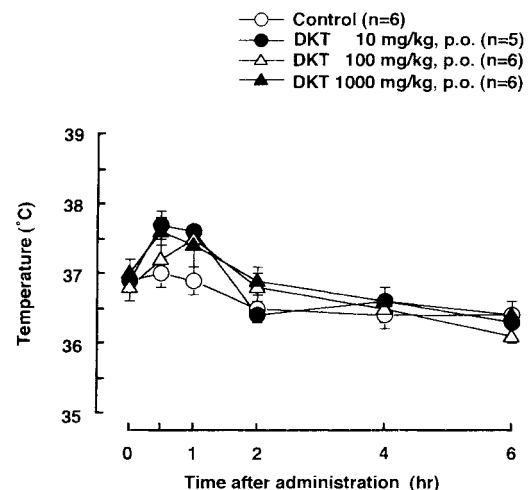


Fig. 5 Effects of Dokkatsu-kakkon to (DKT) on the normal body temperature in conscious rats. Each value shows the mean $\pm$ S.E.M.

5. 血圧および心拍数の測定

体温を 37.0°C に制御したラットの血圧および心拍数に対する独活葛根湯の作用を検討した。溶媒(蒸留水)投与群、独活葛根湯エキス末 100 および 1000 mg/kg 投与群の十二指腸内投与前の血圧および心拍数には、各群間で有意な差は認められなかった (Table II)。

Table II Effects of Dokkatsu-kakkon-to (DKT) on the mean blood pressure (A) and the heart rate (B) in anesthetized rats.

A. Mean blood pressure (mmHg)			
Time (min)	Control (n=5) (%)	DKT 100 (n=5) (%)	DKT 1000 (n=4) (%)
-10	70.0± 7.7 (95)	71.3± 9.4 (99)	73.4± 6.0 (102)
0	73.4± 5.7 (100)	71.5± 7.8 (100)	71.6± 5.4 (100)
30	72.9± 9.6 (98)	70.2± 6.6 (99)	73.8± 4.0 (104)
60	75.1±10.0 (101)	71.0± 4.7 (101)	70.0± 3.5 (99)
120	72.8±15.0 (95)	68.9± 5.6 (98)	69.9± 3.7 (98)

B. Heart rate (beats/min)			
Time (min)	Control (n=5) (%)	DKT 100 (n=5) (%)	DKT 1000 (n=4) (%)
-10	366.0±14.6 (98)	356.4± 7.2 (98)	396.5±32.8 (98)
0	374.4± 9.8 (100)	362.0± 5.5 (100)	404.5±33.4 (100)
30	404.0±24.4 (108)	417.2± 9.5 (115)	468.5±25.1 (117)
60	404.0±13.0 (108)	424.8± 4.5 (117)	468.0±26.2 (117)
120	442.0±13.5 (118)	421.6±20.2 (117)	470.5±22.4 (117)

Data are presented as mean±S.E.M.

考 察

独活葛根湯エキス末の100および1000 mg/kg, *i.d.* は、正常体温時 (37.0°C) のラット大腿骨格筋血流量を増加させたことより、独活葛根湯の肩こりの軽減作用には骨格筋血流量の増大による血行促進の関与が示唆された。また独活葛根湯の構成成分である葛根湯、独活および地黄について同様に、正常体温時 (37.0°C) におけるラット骨格筋血流量に対する作用を検討した結果、葛根湯エキス末1000 mg/kg, *i.d.* は血流量を増加させ、その作用は独活葛根湯エキス末1000 mg/kg, *i.d.* とほぼ同等であった。一方、独活葛根湯エキス末1000 mg/kgに含まれている相当量である、独活エキス末100 mg/kg, *i.d.* および地黄エキス末300 mg/kg, *i.d.* は単独投与では明らかな作用を示さなかった。葛根湯は麻黄、桂皮、葛根、甘草、芍薬、生姜、大棗からなる漢方方剤である。効能または効果は、感冒、鼻かぜ、頭痛、肩こり、筋肉痛、手や肩の痛みで、用法は体表が実して汗ばむことがなく、悪寒、発熱、頭痛がして、くびすじや背中のこわばるもの、また体表部の限局性のこわばりを感じるもの、発熱悪寒がなくても前記症状のあるものに広く用いとされている³⁾。葛根湯の骨格筋血流量増大作用は、葛根湯の肩こりや体表部のこわばりに対する作用に関与してい

るのかもしれない。実際、葛根湯は項背部のこわばりにも用いられている。また独活は鎮痛作用を示し⁸⁾、地黄は滋養強壮作用によって筋肉・神経を栄養する⁹⁾とされている。これらのことより、独活葛根湯は葛根湯の骨格筋血流量増大作用、独活の鎮痛作用および地黄の滋養強壮作用により肩こりを軽減することが考えられる。

独活葛根湯は外から寒さや湿気が侵入したために、気・血の流れが悪くなり部分的（頸、筋、肩等）に血の不足が生じることによって起きる肩こりに使われることより、体温低下時においても骨格筋の血流量を増大させる可能性が考えられた。したがって、低体温時 (34.0°C) および体温低下 (37.0→34.0°C) に伴う血流量の変化に対する独活葛根湯の作用を検討した。ラットの体温を37.0°Cから34.0°Cに低下させると、それに伴ってラット大腿骨格筋血流量は減少し、体温を37.0°Cに戻すと、大腿骨格筋血流量は体温の上昇と共に増加した。独活葛根湯エキス末の100および1000 mg/kg, *i.d.* は、正常体温 (37.0°C) のラットに対してと同様に低体温 (34.0°C) に制御したラットに対しても大腿骨格筋血流量を増加させた。また体温低下 (37.0→34.0°C) による大腿骨格筋血流量の減少も抑制した。これらのことより、独活葛根湯は筋血流量の増大により血行を促進し、寒さによる肩こりの軽減に寄与する可能性が示唆された。また独活葛根湯エキス末100および1000 mg/kgは麻酔下のラット体温

低下に対して抑制傾向を示し、また覚醒下のラット体温に対しても上昇傾向を示した。これらの作用は明らかでなかったが、独活葛根湯は臨床において肩こり患者の肩部体表温度を上昇させることが報告されている。⁷⁾ また、今回の実験によって体温と大腿骨格筋血流量は相関していることが明らかになった。したがって、独活葛根湯の体温上昇に対する傾向も独活葛根湯の大腿骨格筋血流量増加作用に起因しているのかもしれない。その詳細な機序は不明であるが、独活葛根湯は体温上昇に対して何らかの作用を及ぼしている可能性が示唆された。さらに独活葛根湯エキスを末 100 および 1000 mg/kg はラットの血圧および心拍数に対して影響を及ぼさなかったことより、独活葛根湯の骨格筋血流量増大作用は、血圧あるいは心拍数の変化によるものではなく骨格筋部位に特有の作用であると考えられた。

独活葛根湯および葛根湯には麻黄および芍薬が含まれており、その主要成分はそれぞれ ephedrine および paeoniflorin である。ephedrine は交感神経興奮様作用および骨格筋に対する興奮作用を有することが知られている。¹⁰⁾ また paeoniflorin は血管拡張作用および平滑筋運動抑制作用を有することが知られている。¹¹⁾ したがって、これらの作用が独活葛根湯の骨格筋血流量増大作用に関与していることが考えられる。

以上のことから、独活葛根湯の肩こりの軽減作用の機序の一部には大腿骨格筋血流量増大作用の関与が示唆された。

References

- 1) Yamamoto, R.: Katakori (肩こり), Clinician **31** (335), 35-37, 1984.
- 2) Ueno, M.: Katakori youtsu kousureba rakuninaru (肩こり・腰痛こうすればラクになる), Nihon jitsugyou syuppansha, Tokyo (日本実業出版社, 東京), pp.43-47, 1992.
- 3) Kouseishou-yakumukyoku (厚生省薬務局監修): Ippanyou kampo shohou no tebiki (一般用漢方処方の手引き), Yakugyou jihousha, Tokyo (薬業時報社, 東京), pp.199-200, 1975.
- 4) Yakazu, D.: Kampo kousei youhou kaisetsu (漢方後世要方解説) Idou no nihonsha, Yokosuka (医道の日本社, 横須賀), p.470, 1962.
- 5) Nagakura, Y., Hattori, M., Shishido, T., Fukawa, H., Kawagoe, M., Yamabe, K.: Clinical evaluation of Dokkatsu-kakkon to on stiff shoulder. *Clinical report* (Basic and clinical report) **28** (8), 161-169, 1994.
- 6) Arichi, S., Imanishi, Y., Ohtani, S., Kawai, H., Kiyohara, R., Kiyohara, Y., Sakaguchi, T., Nakajima, H., Hashimoto, M., Hattori, M., Hayashi, C., Fukawa, M., Yamaguchi, T., Akamaru, T.: Pip kampo katakori yaku no katakori ni taisuru kouka (ビップ漢方肩こり薬の肩こりに対する効果). *The Journal of Medicine and Pharmaceutical Science*, **15** (2), 653-659, 1986.
- 7) Arichi, S., Imanishi, Y., Ohtani, S., Kawai, H., Kiyohara, R., Kiyohara, Y., Sakaguchi, T., Nakajima, H., Hashimoto, M., Hattori, M., Hayashi, C., Fukawa, M., Yamaguchi, T., Akamaru, T.: Pip kampo katakori yaku no katakori ni taisuru kouka supplement (ビップ漢方肩こり薬の肩こりに対する効果—補遺). *The Journal of Medicine and Pharmaceutical Science* **15** (2), 660-661, 1986.
- 8) Kosuge, T., Yokota, M.: Pharmacology of *Radix Angelicae Pubescentis*. *The Journal of Traditional Sino-Japanese Medicine* **8** (2), 64-68, 1987.
- 9) Kobe chuugaku kenkyukai (神戸中医学研究会編): Chuui shohou kaisetsu (中医処方解説), Ishiyaku shuppansha, Tokyo (医薬出版社, 東京), p.364, 1982.
- 10) Harada, M.: Pharmacological studies on *Ephedra*. *The Journal of Traditional Sino-Japanese Medicine*, **1** (2), 34-39, 1980.
- 11) Harada, M.: Pharmacological studies of *Shakuyaku* (*Paeonia Radix*). *The Journal of Traditional Sino-Japanese Medicine* **6** (1), 45-50, 1985.