

ウシ毛様体筋に対する漢方製剤の作用

上川床総一郎¹⁾, 所 敬¹⁾, 東 洋²⁾, 濱寄 秀久²⁾, 石田 明允³⁾¹⁾東京医科歯科大学医学部眼科教室, ²⁾東京医科歯科大学医用器材研究所化学部門,³⁾東京医科歯科大学医用器材研究所電気機器部門

要 約

ウシ毛様体筋を用いて, 漢方製剤 (五苓散・柴胡桂枝湯・苓桂朮甘湯・小建中湯) の毛様体筋の発生張力に及ぼす効果について調べ, その作用特性について検討した。ウシ毛様体筋標本 (幅4 mm×長さ6 mm) にコリン作動薬カルバコール (10^{-5} M) を用いて筋を収縮させた。その後, 一日成人内服量の 10^{-3} ~ 10^{-6} 倍に希釈した漢方製剤を投与すると, 4 剤ともに濃度依存性の弛緩反応を生じた。カルバコールでの収縮量 (A) と 10^{-3} 倍希釈の漢方製剤での弛緩量 (B) との比 ($B/A \times 100$ (%)) は, 各6標本の平均値±標準偏差で, 五苓散 (I): $41 \pm 14\%$, 柴胡桂枝湯 (II): $37 \pm 18\%$, 苓桂朮甘湯 (III): $26 \pm 16\%$, 小

建中湯 (IV): $10 \pm 5\%$ であった。漢方製剤を投与しない対照群: $6 \pm 4\%$ に対し, 小建中湯を除く3剤で弛緩量に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。これらの3剤の弛緩量はコリン作動阻害剤シクロペントレート (10^{-5} M) による最大弛緩量の $1/3 \sim 1/4$ であった。このことから, 漢方製剤 (I~III) は毛様体筋に対して臨床的に穏やかな弛緩作用があることが示唆された。(日眼会誌 98: 1061—1066, 1994)

キーワード: 毛様体筋, 漢方製剤, カルバコール, シクロペントレート, ウシ眼

Effects of Chinese Medicine on Bovine Ciliary Muscles

Soichiro Kamikawatoko¹⁾, Takashi Tokoro¹⁾, Hiroshi Azuma²⁾,
Hidehisa Hamasaki²⁾ and Akimasa Ishida³⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine²⁾Division of Medicinal Chemistry, ³⁾Division of Electronic Engineering, Institute for Medical and Dental Engineering, Tokyo Medical and Dental University

Abstract

We studied the effects and characteristics of Chinese medicines (Gorei-san (I), Saiko-keishi-to (II), Ryokei-jutsu-kan-to (III), Shokenchu-to (IV)), on the contractions (A) of bovine ciliary muscles. Ciliary muscle strips (width 4 mm×length 6 mm) were prepared and were contracted by a cholinergic agent, carbachol (10^{-5} M). The 4 Chinese medicines were diluted to the concentrations of 10^{-3} ~ 10^{-6} of each adult dosage per day. When these diluted medicines were added, all caused relaxations in a concentration-dependent manner. The percentages of ($\max B/\max A$)×100 were: Gorei-san, 41 ± 14 (%) ($n=6$, mean±SD); Saiko-keishi-to, $37 \pm 18\%$ ($n=6$); Ryokei-jutsukan-to, $26 \pm 16\%$ ($n=6$); and Sho-

kenchu-to, $10 \pm 5\%$ ($n=6$). Compared to the control group which did not receive Chinese medicines, drugs I, II and III showed statistically significant relaxation effects ($p < 0.05$). The amount of relaxation caused by these medicines (I~III) was $1/3 \sim 1/4$ of the relaxation caused by a cholinergic antagonist, cyclopentlate (10^{-5} M). The results suggest that Chinese medicines (I~III) produce moderate relaxation of ciliary muscles. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 1061—1066, 1994)

Key words: Ciliary muscle, Chinese medicine, Carbachol, Cyclopentlate, Bovine eye

別刷請求先: 113 東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学医学部眼科学教室 上川床総一郎
(平成6年5月13日受付, 平成6年7月22日改訂受理)

Reprint requests to: Soichiro Kamikawatoko, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine. 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan
(Received May 13, 1994 and accepted in revised form July 22, 1994)

I 緒 言

調節緊張は、毛様体筋のトームスの亢進と考えられており、その治療にはコリン作動阻害薬の点眼などが行われている。一方、従来から漢方医学の立場からは、数種類の漢方製剤が調節緊張に有効であるとの臨床報告がなされており、五苓散、柴胡桂枝湯、苓桂朮甘湯、小建中湯についての報告^{1)~9)}が多い。これらの4つの漢方製剤については、調節緊張に対する効果の他に様々な薬理作用が報告されている。各漢方製剤の構成生薬および主な薬理作用を表5にまとめた。

五苓散は東洋医学の古典である傷寒論に既にその記載があり、古来、浮腫、めまい、頭痛などの治療に用いられてきた。沢瀉はオモダカ科のサジオモダカの塊茎であり、その成分は alisol A, alisol B, alisol C monoacetate などのトリテルペノイドである。蒼朮はキク科ホソバオケラの根茎であり、猪苓はサルノコシカケ科チョレイマイタケの菌核である。茯苓もサルノコシカケ科のマツホドの菌核であり、その成分は主に多糖類 pachyman などである。そして、桂皮はクスノキ科ケイヒおよびその同属植物の樹皮である。成分は、ケイヒ油 (1.0~3.4%)、cinnamic aldehyde, cinnamic alcohol acetate などである¹⁰⁾¹¹⁾。柴胡桂枝湯は、感冒、肺炎などの熱性疾患や神経痛に用いられる。柴胡は、セリ科ミシマサイコの根である。成分は、saikosaponin, stigmasterol, spinasterol, adonitol, 脂肪油などである。眼科領域ではぶどう膜炎の治療にステロイド治療の補助として柴苓湯が用いられているが、その構成生薬の成分には共通するものが多い¹²⁾。苓桂朮甘湯は、動悸、めまい、神経症などに効果があるとされる¹⁰⁾¹¹⁾。小建中湯は、従来から小児科領域で用いられており、小児虚弱体質、疲労倦怠、神経質などに効果があるとされる¹⁰⁾¹¹⁾。

しかし、これらの漢方製剤の毛様体筋に対する直接的作用については、ほとんど知られていない。今回、我々はウシ毛様体を用いて、漢方製剤の毛様体筋の発生張力に及ぼす効果を調べ、その作用をコリン作動阻害薬シクロペントレート的作用特性と比較検討した。

II 実験方法

1. 標 本

屠殺直後に眼球を摘出し、摘出後3時間以内の新鮮なウシ眼27眼を用いて標本を作成した。顕微鏡下にマイクロ剪刀を用いて、摘出眼球の赤道部を360°切開し、無鉤鑷子で水晶体を損傷しないように慎重に除去した。さらに、チン小帯および前部硝子体膜も毛様体から剥離した。ここで毛様体の耳側において、標本の長軸が眼軸の前後方向にある縦走標本を64例作成した。標本の大きさは、毛様体の縦走方向の全長に近い幅4mm×長さ6mmとした。

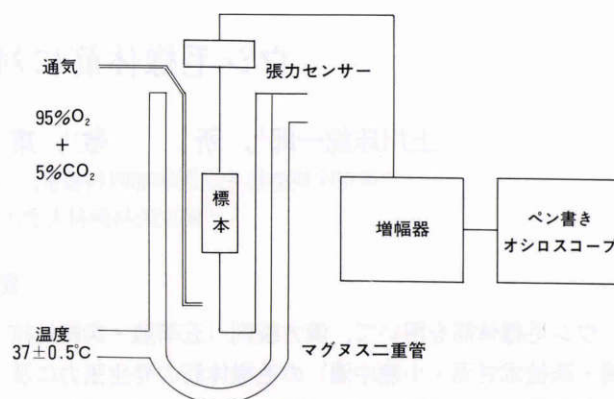


図1 実験装置の概略図。

マグナス二重管および計測装置を示す。

2. 実験装置

これらの標本を95% O₂+5% CO₂の通気下に、37±0.5°Cのクレス液(成分；(mM) NaCl 115.0, KCl 4.7, MgSO₄·7H₂O 1.2, CaCl₂·H₂O 2.5, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 25.0, glucose 10.0)を20ml満たしたマグナス二重管内に懸垂し、試薬を添加した際に生じる等尺性変化を張力センサー(TB-612 T, 日本光電製)、増幅器(AP-620 G, 日本光電製)を介して、ペン書きオシロスコープ(R-64, 理科電気製)の上に記録した(図1)。マグナス管へ標本を装着して、約60~80分の安定時間の後、初期張力が400mgに安定した時点で試薬を投与した。ウシ毛様体筋の発生張力には試薬投与前の初期張力が影響し、400mgでほぼ最大に近い発生張力が得られることを前回報告した¹⁵⁾。

3. 試 薬

毛様体筋の収縮を惹起するために、コリン作動薬であるカルバコール(carbamylcholine chloride, Sigma社製)を用いた。その濃度は前回報告¹⁵⁾した通り、ウシ毛様体筋の最大張力を得ることが可能な10⁻⁵M(mol/l)とした。漢方製剤は、先に示したように、五苓散、柴胡桂枝湯、苓桂朮甘湯、小建中湯の4剤を用いた。医療用漢方エキス製剤の製法に準じて、各製剤の構成生薬(ツムラ製)を適切な粒度に切裁し、定められた配合割合に調合した。これに沸騰状態の熱水とした精製水を加えて抽出し、熱時間液分離により抽出液を得た。そしてこれを濃縮し、乾燥させた粉末を準備した。この粉末の成人一日内服量(2gに相当する量)をKrebs液に溶解して、漢方試薬の原液を作成した。さらに、この原液をKrebs液で段階的に希釈した試薬を準備した。それぞれの漢方試薬の希釈倍率は、マグナス管内での濃度が1日成人内服量の10⁻³、10⁻⁴、10⁻⁵、10⁻⁶倍希釈量に相当するようにして投与した。また、漢方製剤の毛様体筋に対する弛緩効果と比較するために、毛様体筋を弛緩させるコリン作動阻害薬シクロペントレート(cyclopentolate, 参天製薬製)を用いた。シクロペントレートの濃度は10⁻⁸~10⁻⁵Mま

での4段階の濃度とした。

4. 検討項目

以上のような標本, 実験装置, 試薬を用いて実験し, 以下の3つの検討を行った。

1) 10^{-5} M カルバコールで収縮した毛様体筋に対して漢方製剤 (10^{-6} ~ 10^{-3} 倍希釈) を投与した場合 (各標本数; $n=6$)

1-1) 各漢方製剤の濃度と張力弛緩量との関係

1-2) 各漢方製剤の最大弛緩量の大きさ

2) 10^{-5} M カルバコールで収縮した毛様体筋に対して, コリン作動阻害薬シクロペントレート (10^{-8} ~ 10^{-5} M) を投与した場合の最大弛緩量の大きさ (標本数; $n=4$)

3) 漢方製剤 (10^{-3} 倍希釈) のみを単独で投与した場合の各漢方製剤の最大弛緩量の大きさ (各標本数; $n=6$)

III 結 果

1-1. 各漢方製剤の濃度と張力弛緩量との関係 (10^{-5} M カルバコールで収縮した毛様体筋に対して漢方製剤を投与した場合)

カルバコールで毛様体筋を収縮させると, その収縮は安定しており, 長時間持続した (図2上段)。これに対し,

成人一日投与量の 10^{-6} ~ 10^{-3} 倍までの4段階の濃度の漢方製剤 (苓桂朮甘湯) をマグヌス管内に添加すると, 毛様体筋は濃度に依存した弛緩反応を示した (図2下段)。これは他の3剤についても同様であり, 各製剤の弛緩作用の大きさは, 添加した漢方製剤の濃度に依存していた (図3)。

1-2. 各漢方製剤の最大弛緩量の大きさの比較 (10^{-5} M カルバコールで収縮した毛様体筋に対して漢方製剤を投与した場合)

漢方製剤の希釈濃度が 10^{-6} ~ 10^{-3} 倍の場合, カルバコールで筋収縮後に漢方製剤を投与した時の最大弛緩量は 10^{-3} 倍希釈液で得られた。苓桂朮甘湯の場合は 2×10^{-3} 倍希釈液を添加しても, その大きさについて変化はみられなかった。図2のように, カルバコールで得られた安定収縮量 (A) と各漢方製剤の 10^{-3} 倍希釈液で得られた弛緩作用 (B) とを比較した。その割合 $(B/A) \times 100(\%)$ は, 小建中湯では, その平均値 (6%) は漢方製剤を投与していない対照群 (10%) と有意な差がなかった。しかし, 苓桂朮甘湯, 柴胡桂枝湯, 五苓散の3剤については, およそ26~41% となり, 対照群に対して独立2群t検定において, 5% の有意水準で弛緩効果に差が認められた (表1)。

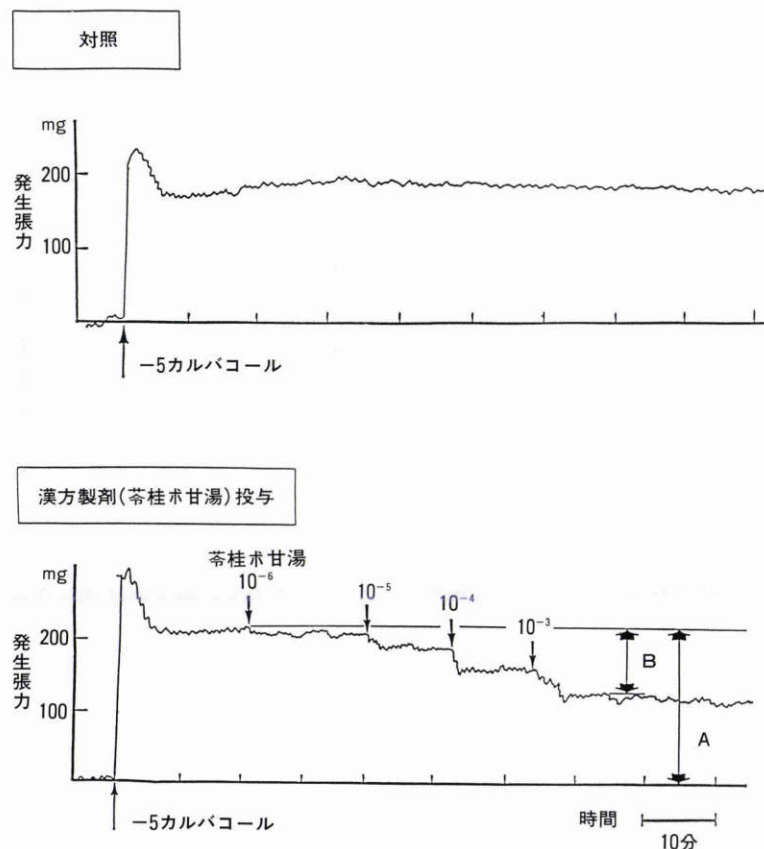


図2 コリン作動薬がカルバコールで得た毛様体筋収縮に対する漢方製剤の弛緩作用の例。

横軸は時間 (分), 縦軸は発生張力 (mg) を表す。図上段は漢方製剤を投与しない対照の例。図下段は漢方製剤 (苓桂朮甘湯) を, 成人一日投与量の 10^{-6} ~ 10^{-3} 倍希釈の量を投与した例。濃度依存性の弛緩反応を示している。A はカルバコール (10^{-5} M) で得られた収縮量, B は 10^{-3} 倍希釈の漢方製剤による弛緩量を示す。

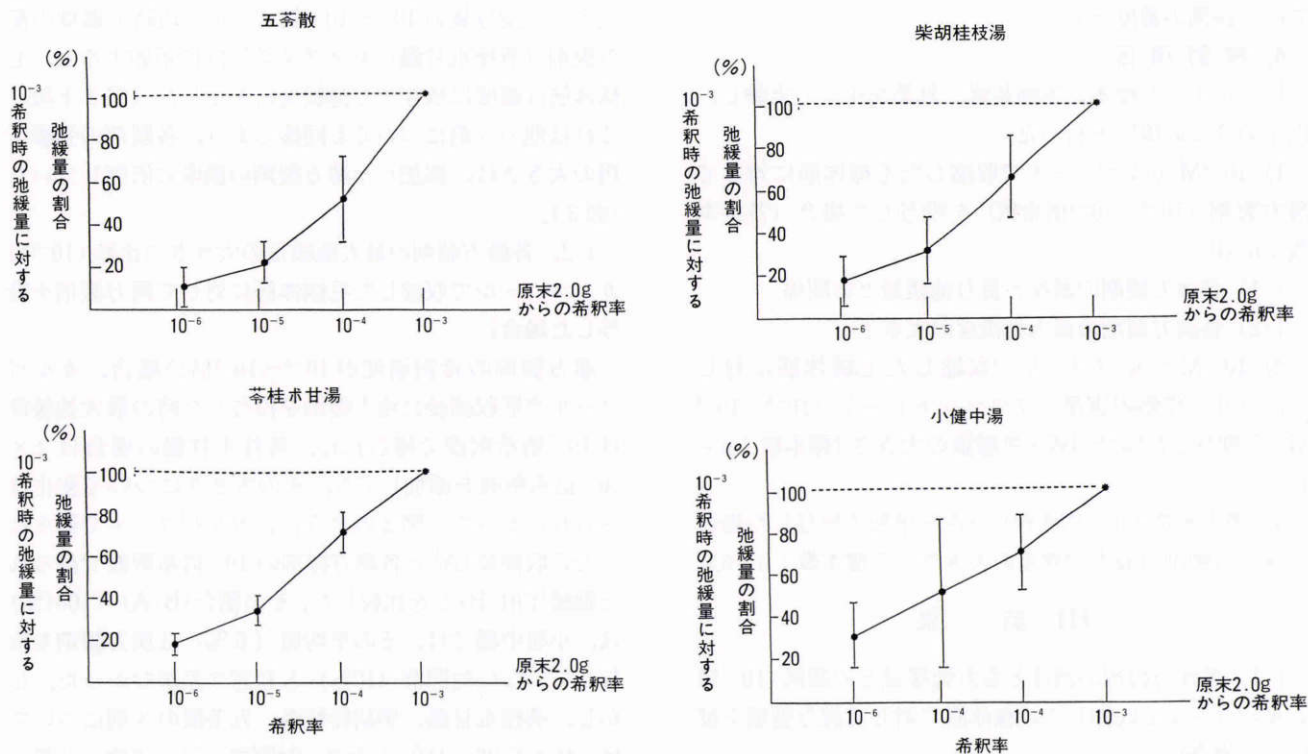


図3 漢方製剤の濃度と張力弛緩量との関係 (各標本数; n=6).

各図の横軸は漢方製剤の成人一日投与量 (原末 2.0 g) からの希釈倍率, 縦軸は 10^{-3} 倍希釈量投与時の弛緩量に対する各希釈倍率での弛緩量の割合 (%) を示す. それぞれ濃度に依存した弛緩反応を示している. 標本数は各 n=6.

表1 漢方製剤の最大弛緩量の比較
(コリン作動薬で筋収縮後に投与)

漢方処方名	収縮量 A (mg)	弛緩量 B (mg)	弛緩量/収縮量 (B/A) × 100 (%)
対照	262	16	6 ± 4
小建中湯	260	21	10 ± 5
苓桂朮甘湯	323	76	26 ± 16*
柴胡桂枝湯	320	96	37 ± 18*
五苓散	263	100	41 ± 14*

各標本数; n=6

*: 対照群に対して独立2群 t-検定で $p < 0.05$

2. コリン作動阻害薬シクロペントレート投与した場合の最大弛緩量の大きさ (10^{-5} M カルバコールで収縮した毛様体筋に対して投与した場合)

シクロペントレートを, 反応が安定する約 15 分おきに 10^{-8} ~ 10^{-5} M まで段階的に投与すると, 濃度に依存する弛緩作用が認められた (図 4). また, 最大弛緩量は 10^{-5} M で得られ, カルバコールによる収縮量 (A) を上回る弛緩量 (B) が得られた ($(B/A) \times 100 = 127 (\%)$) (表 2).

3. 漢方製剤のみを単独で投与した場合の各漢方製剤の最大弛緩量の大きさ

カルバコールを用いずに, 漢方製剤を単独で投与した場合の弛緩量の大きさの比較では, 10^{-3} 倍希釈の場合, 弛

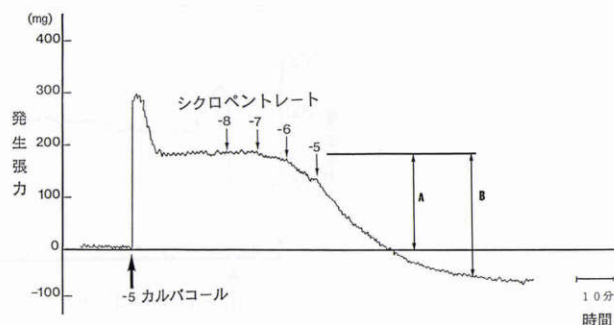


図4 コリン作動薬カルバコールで得た毛様体筋収縮に対するカルバコールの弛緩作用の例.

横軸は時間 (分), 縦軸は発生張力 (mg) を表す. 10^{-5} M カルバコールで得られた収縮に対して, シクロペントレートを 10^{-8} M から段階的に 10^{-5} M まで投与すると, 濃度依存性に弛緩が起きる. 最大弛緩は 10^{-5} M シクロペントレートで得られる. A は収縮量, B は最大弛緩量を示す.

緩量に多少の大きさの差はあるものの, 対照群に対して各漢方処方方は独立2群 t-検定で有意差は認められなかった (表 3).

IV 考 按

漢方製剤が, 調節緊張あるいは偽近視の治療に有効であるとの報告は, 1951 年の藤平³⁾の報告以来, 数多くの報

表 2 漢方製剤とシクロペントレートとの最大弛緩量の比較

漢方処方名	弛緩量/収縮量×100 (%)
苓桂朮甘湯	26±16
五苓散	37±18
柴胡桂枝湯	41±14
各標本数；n=6	
シクロペイトレート	144±32
各標本数；n=4	

表 3 漢方製剤の最大弛緩量の比較
(漢方製剤の単剤投与)

漢方処方名	弛緩量 (mg)
対照	8.4±3.5
小建中湯	7.9±3.2
苓桂朮甘湯	9.4±3.6
五苓散	15.6±6.3
柴胡桂枝湯	17.3±9.4
各標本数；n=6	
対照群に対して各漢方処方方は独立 2 群 t-検定 で有意差なし。	

告がなされている^{4)~9)}。調節緊張に対して治療効果があるとする臨床報告では、苓桂朮甘湯を用いたケースが多くみられた(表 4)。山本⁴⁾は、点眼療法あるいは調節訓練法だけでは改善がみられなかった-1.0~-2.5 D 程度の偽近視に、苓桂朮甘湯を投与し、2 週間~3 か月で、視力 1.0 以上に回復した 18 症例について報告している。

漢方製剤の調節緊張に対する効果には、末梢および中枢に対する様々な作用の相乗効果の関与が考えられているが、これまで、漢方製剤の毛様体筋に対する作用の実験的証明はなされていなかった。今回の実験により、漢方製剤には、毛様体筋に対して濃度依存性の直接的な筋弛緩作用があることが確認された。今回の実験の結果では、五苓散、柴胡桂枝湯、苓桂朮甘湯の 3 剤は、 10^{-3} 倍希釈液によって、 10^{-5} M カルパコール誘発収縮量に対して、その約 30~40% の弛緩効果があることがわかった。この効果を表 3 のように、既存のコリン作動薬であるシクロペントレートの効果と比較した場合、シクロペントレートの最大弛緩量が得られる 10^{-5} M では、収縮量を上回る弛緩量が得られる ($(B/A) \times 100 = 127$ (%))。このことから、これらの漢方製剤の弛緩作用は、今回の *in vitro* の実験からは、 10^{-5} M シクロペントレートのおよそ 1/3~1/5 であると推定された。

これらの弛緩作用は何に由来するのであろうか。今回の実験の対象とした 4 つの漢方製剤は、緒言の通り、それぞれ数種類の生薬から構成されており、漢方の各構成生薬は単独でも独自の薬理作用を示す。しかし、漢方で

表 4 調節緊張に有効な漢方製剤

報告例	五苓散	苓桂朮甘湯	柴胡桂枝湯	小建中湯
藤平 ³⁾ (1951)	0	0	0	0
大塚 ⁷⁾ (1963)		0		
矢数 (1969)	0	0		
山本 ⁴⁾ (1981)		0		
辻 ²⁾ (1983)		0		

表 5 漢方製剤の構成生薬

1) 五苓散(ラテン名；Pulvis quinque-hoelen)		
生薬	配合割合	主な薬理作用
タクシャ	4.0	利尿作用・血中コレステロール低下
ソウジュツ	3.0	中枢抑制・抗ヒスタミン作用
チョレイ	3.0	解熱消炎作用
ブクリョ	3.0	利尿作用
ケイヒ	1.5	解熱・抗アレルギー・中枢抑制作用
2) 柴胡桂枝湯(Formula cinnamomi et bupleuri)		
サイコ	5.0	鎮痛・解熱・抗アレルギー作用
ハンゲ	4.0	抑吐作用
オウゴン	2.0	解熱・消炎作用
カンゾウ	2.0	鎮痙・鎮咳・抗胃潰瘍作用
ケイヒ	2.0	上記に同じ
シャクヤク	2.0	鎮痛・消炎・平滑筋弛緩作用
タイソウ	2.0	利尿・強壮作用
ニンジン	2.0	中枢興奮・抗ストレス作用
ショウキョウ	1.0	鎮痛・鎮痙作用
3) 苓桂朮甘湯(Formula glycyrrhizae atractylodis cinnamomi hoelen)		
ブクリョ	6.0	上記に同じ
ケイヒ	4.0	
ソウジュツ	3.0	
カンゾウ	2.9	
4) 小建中湯(Formula salubritatis abdominis monor)		
シャクヤク	6.0	上記に同じ
ケイヒ	4.0	
タイソウ	4.0	
カンゾウ	2.0	
ショウキョウ	1.0	(以上は文献 10)~14) による)

は生薬を一定の組成に配合して用いる合剤を重視する。これらの生薬を一定の組成に配合して合剤として用いた場合には、それぞれの作用効果の増強、好ましくない副作用の相互抑制、あるいは配合してはじめてその効果が発現することも多い。この例として、五苓散の場合には、利尿作用¹⁶⁾¹⁷⁾、アルコール代謝作用¹⁸⁾¹⁹⁾などがある。今回の実験の場合では、まず合剤としての作用について検討した。今後は有効成分や合剤によって発現する薬効の検討のために、各構成生薬単独、あるいは、その組み合わせや混合比率などを組み込んだ方法での研究が重要であると思われる。

また、漢方製剤として内服した場合、生体内では製剤は消化管での吸収、肝臓での代謝、脳一血管柵の透過を経て、毛様体筋に至る。この際に作用の発現が増強あるいは減弱される可能性があり、今回のような *in vitro* の

実験において弛緩作用が確認されない場合も、実際の生体内での弛緩作用が発現する可能性は否定できない。今回の実験では、小建中湯の平滑筋弛緩効果は他の3剤に比べて小さく、漢方製剤を投与しなかった対照群と有意差を認めなかったが、小建中湯が調節緊張に対して有効であるとの漢方医学の立場からの報告もあり、その有効性については多角的な検討が必要であると思われる。

弛緩作用の機序についても、①シナプス後膜受容体に対する拮抗作用、②平滑筋細胞内シグナル伝達系に対する抑制作用、または③収縮タンパクに対する直接抑制作用などが考えられるが、詳細については今後の検討を要する。

OA機器の普及とともに、成人小児を問わず調節緊張の症例が増加しており、調節緊張の発生機序の根本的解明とともに、有効な治療法の確立が望まれる。そのため、漢方製剤の眼に対する薬理作用について、今後一層の研究が必要であると考えらる。

稿を終えるにあたり、漢方製剤の抽出精製に御協力をいただいた(株)ツムラ中央研究所に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 藤平 健：五苓散による近視治療。日本東洋医学会誌 15：27, 1965.
- 2) 辻 静夫：苓桂述甘湯による近視治療。漢方診療 2：72, 1983.
- 3) 藤平 健：仮性近視兼軽度慢性軸性視神経炎の全身背景。日眼会誌 55：249-254, 1951.
- 4) 山本昇吾：眼科領域における東洋医学の応用、苓桂述甘湯の使用経験。眼臨 75：826-828, 1981.
- 5) 山本昇吾：眼科の漢方治療概論。現代東洋医学 14：354-363, 1993.
- 6) 菊谷豊彦：保健適用製剤による眼科の漢方治療。現代東洋医学 14：364-370, 1993.
- 7) 大塚敬節：症候による漢方治療の実際。南山堂、東京、117-132, 1986.
- 8) 藤平 健, 小倉重成：漢方概論。創元社、東京、388, 1984.
- 9) 渥美一成：テクノストレス眼症の漢方治療。日本の眼科 64：67-74, 1993.
- 10) 野呂征男, 萩原幸夫, 木村孟淳：新訂生薬学 改訂3版。南江堂、東京、254-280, 1992.
- 11) Terasawa K: Kampo; Japanese-Oriental medicine. Insights from clinical cases KK Standard McIntyre, Tokyo, 184-258, 1993.
- 12) 萩原幸夫：和漢生薬と副腎皮質ステロイド。治療学 10：118-128, 1983.
- 13) 鎌田悌輪, 小林旬三：和漢薬の胃粘膜防御能に対する効果。漢方医学 9：26-28, 1985.
- 14) 橋崎義一, 藤井 謙：柴胡桂枝湯の十二指腸潰瘍に対する効果並びにその作用機序に関する実験的研究。診断と治療 72：2344-2348, 1984.
- 15) 上川床総一郎, 所 敬, 東 洋, 濱寄秀久, 石田明允：ウシ毛様体筋の発生張力の特性。日眼会誌 98：727-732, 1994.
- 16) 原中瑠璃子：利尿剤の作用機序(五苓散, 猪苓散, 柴苓湯)；成長, 水分代謝, 利尿効果, 腎機能に及ぼす影響について。Proc. Symp. WAKAN-YAKU 14：105-110, 1981.
- 17) 渡辺幸恵：利尿剤の作用機序(五苓散, 猪苓散, 柴苓湯)；電解質代謝に及ぼす影響について。Proc. Symp. WAKAN-YAKU 14：111-116, 1981.
- 18) 原中瑠璃子：五苓散とアルコール代謝；電解質・脂質代謝に及ぼす影響。和漢医薬学会誌 1：38-39, 1984.
- 19) 岡田奈緒子：五苓散とアルコール代謝；肝におけるglutathioneに及ぼす影響。和漢医薬学会誌 1：170-171, 1984.