

・トウキは、中国名の「当帰」を音読みにしたもの。この読み方を変えると「まさに帰る」となる。中国の昔話に、妻が婦人病をわずらったために、夫が家に寄りつかなくなった。思いあまった妻は、人に教えられた薬草の根を煎じて飲んだところ、病気がなおった。そこで妻は、「恋しい夫よ、当に家に帰るべし」といったことから、この薬草を当帰と呼ぶようになったと伝えられている。【7】

・語源 *ligusticum* <古代イタリア Liguria 地方の。

angelica <angel 天使, *acutiloba* 鋭形浅裂葉の。

当帰は当(まさ)に帰るべしの意。【20】

・①学名 *Angelica acutiloba* Kitagawa

Angelica:angel(天使)に由来

acutiloba:*acutilobum* 鋭形浅裂葉の

②和名トウキ

③漢名当帰:子供ができず家を出された夫人が、この草を飲んで子供を授かり復縁したことから。

④中国名東当帰

⑤別名および方言オオブカトウキ, ヤマトトウキ:大深, 大和などで栽培が盛んだったことに由来。【31】

・中国にこのような話があります。妻が婦人病になったため、夫が家に帰らなくなり妻から離れていきました。妻は早く病気を治さねばとこの薬草を飲んだところ、たちまち全快しました。そこで、妻は「夫よ、まさにわがもとに帰るべし」といったということです。ここからこの名前がついたといわれます。【32】

・中国で当帰とするのは、日本のものとは違った別の種類とされており、これは日本では栽培されていない。日本のものをトウキと呼ぶのは誤りで、ニホントウキと言うのが正しいとするのはほんとうだが、いままでどおりトウキとして、中国のものを唐当帰と呼んで区別すればよい。【33-

①,34,45】

・トウキは筑波山, 伊吹山その他に野生があつて, 栽培種と葉形その他に多少の違いがある。これらは栽培種の種子が逃げて環境によって変形したものかあるいは元来の天産種であつて, 栽培種はこれから出たものか疑問である。近年, 北海道にトウキの変種が出現し北海トウキと呼ばれているが, 抽薹(ちゅうとう)すること少なく根の収量がよいので昔から当帰の本場である奈良県までに侵入し在来種と置き代わっている。これが同属他種と自然交配によってできたものか, 突然変異であるかいまだ確証がない。【41】

資料 ②

生薬モノグラフを基にしたデータベース(抜粋)

- ・目次
- ・トウキ(当帰)の項

目 次

延胡索
黄耆
黄耆
黄柏
黄连
葛根
甘草
桔梗
杏仁
桂皮
红花
厚朴
吴茱萸
五味子
柴胡
细辛
山梔子
山茱萸
山椒
山藥
地黄
紫根
芍藥
朮 (蒼朮 · 白朮)
生姜 · 乾姜
升麻
石膏
川弓
蘇葉 (紫蘇) · 紫蘇子
大黃
大棗
沢瀉
知母
陳皮
当帰
桃仁

人參
麥門冬
薄荷
半夏
茯苓
附子・烏頭
防己
防風
牡丹皮
麻黃
木通
薏苡仁
龍胆
連翹

生藥名・方劑名索引
植物學名索引
植物和名索引

◆当 婦 トウキ *Angelicae Radix*

当婦の名前の由来として成書によれば陳承は「当婦は妊婦，産後の悪血上衝を治して，卒刻効をあげ，気血昏乱にはこれを服すれば直ちに安定する．よく気血をしておのおの婦するところあらしめるものだ．おそらく当婦の名はこれによったのだろう．」といい，また李時珍は「古人が妻を娶るは胤を嗣ぐためとした．当婦は血を調え，婦人の要薬である．そこに夫を思う気持ちがあるところから当婦の名があるのだ．」と述べているという．このようにその名前の由来からしても当婦は婦人科的疾患と縁が深いことを示している．事実，冷え症，貧血，血行障害などの婦人科疾患に頻用される漢方方剤に多く処方されていることは周知のとおりである．

当婦は「日本薬局方」(JPXIV)によればセリ科のトウキ *Angelica acutiloba* Kitagawa またはホッカイトウキ *A. acutiloba* Kitagawa var. *sugiyamae* Hikino の根をあてており，この根を通例湯通ししたものであると規定されている．大深当婦，大和当婦があり近縁植物として北海当婦 (*A. acutiloba* Kitagawa var. *sugiyamae* Hikino) がある．韓国産として大和当婦を移入した甜当婦 (日当婦) (*A. acutiloba* Kitagawa) がある．韓当婦 (辛当婦) といわれるオニノダケ (*A. gigas* Nakai) もあるが「日本薬局方」には該当しない．また，中国産の唐当婦は *A. sinensis* Diels を起原としている．当婦の薬理作用についてはすでに優れた総説 [1]-[3] があるので，本稿ではそれらのうち重要な点を概説するにとどめ，近年の研究と薬能や漢方方剤の構成生薬としての役割について述べる．

化 学

当婦の含有成分については広範囲の研究がなされ，多くの化合物が知られている．代表的な物として，精油成分のフタライド類では *ligustilide*, *n-butylidene-phthalide*, *n-butylphthalide*, *senkyunolide E, F, H, I*, *angeloyl senkyunolide F*, *levistolide A*, *tokinolide A, B* などがある．脂肪酸としては，*9Z,11E-13-hydroxy-octadecadienoic acid*, *10E,12Z-9-hydroxyoctadecadienoic acid*, *9Z-12,13-dihydroxy-octadecenoic acid*, *10E-S,12S,13S-trihydroxyoctadecenoic acid*, *10E-9,13-dihydroxy-12-methoxyoctadecenoic acid*, *10E-9,12-dihydroxy-13-methoxyoctadecenoic acid*, *palmitic acid*, *linolic acid* などが知られる．クマリン誘導体では *bergaptene*, *scopoletin*, *umbelliferone*, *imperatorin*, *phellopterin*, *xanthotoxin*, *decrusin*, *acutilobin* など，ポリアセチレン化合物では *falcarinol*, *falcarindiol*, *falcarinolone* などがある．その他，多糖類や *vitamin B12*, *nicotic acid* などの研究がなされている．

薬 能

当婦は「神農本草経」の中品にある．「神農本草経」には「一名は乾婦，味は甘温．川谷に生ず．B 逆・上気・温瘧・寒熱・洗洗・皮膚の中にあるもの・婦人の漏下・絶子・諸々の悪瘡瘍・金瘡を治す．煮て之を飲む．」と記載され，婦人科的疾患ばかりでなく咳嗽，熱性疾患，皮膚疾患に対する薬能が示されている．「薬徴」においては当婦は川・と同じ項目にあり「血を治し，産後の要薬となす．為則按ずるに仲景氏の治血の方中この二薬なきもの多し．しかして多証を治すの方中，亦此の二薬あり．奔豚湯，当婦羊肉湯，酸棗仁湯の類の如き是れなり．是れに餘つて之を観るに，概して治血

の薬となすべからざるなり。」と述べている。

確かに冷え症、貧血、低血圧など、婦人科的疾患に用いられる当帰芍薬散、四物湯、・帰膠艾湯、温経湯、女神散などに多く配剤されている。また一方ではf 苡仁湯、疎経活血湯、大防風湯などの関節痛に用いられるものや、当帰建中湯、当帰湯、当帰四逆加呉茱萸生姜湯などの腹痛に用いられるものなどに配剤されている。さらに当帰飲子、防風通聖散、消風散など抗炎症作用、抗アレルギー作用を期待するもの、清肺湯、滋陰降火湯などの鎮咳作用を期待するものに配剤されている場合もある。

ともすれば当帰は川・とともに駆 C 血薬あるいは婦人用薬としての薬能をのみ強調してとらえる場合があるが、当帰の配剤されている方剤の臨床応用からみると、婦人科的疾患にかぎらず鎮痛や炎症性の疾患、皮膚疾患、咳嗽に対する薬能も期待されていると考えられる。

薬理

薬理学的研究では薬能を明確にすることを旨としたものばかりではないが、以下のような事項が知られている。

凝固線溶作用

当帰の駆 C 血作用から血液凝固線溶系に対する作用が検討されている。寺澤らは当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、桃核承気湯などは駆 C 血剤およびその構成生薬について標準フィブリン平板法、トロンボプラスチン時間などにより血液凝固線溶系に対する影響を検討を加え、当帰に標準フィブリン平板法試験で線溶を亢進する作用があることを報告している[4]。小菅らは生薬の抗凝血作用を検討し当帰の熱水エキスより得た酢酸エチル可溶部に血液凝固時間の延長作用があることを見いだした[5]。血小板凝集を指標とした試験では当帰熱水エキスがコラーゲンを凝集惹起剤としたときの凝集を阻害することを見だし、活性物質としてアデノシンであることが示されている[6]。また、*ligustilide* や *butylidenephthalide* も血小板凝集阻害活性をもつことが報告されている[7][8]。

子宮に対する作用

当帰は婦人科疾患に対して頻用される漢方方剤の構成生薬になっていることをふまえ、子宮運動に対する作用が検討されている。Harada らは当帰エキスをウサギの十二指腸に投与すると子宮運動を亢進することを示した。さらに水溶性画分を得て静脈内投与すると子宮は収縮し血圧は下降した。この反応はアトロピンで拮抗することから、活性成分はコリン作動性活性をもつものと推定された[9]。尾崎らは当帰成分 *ferulic acid* が経口投与では 300~1,000mg/kg、静脈内投与では 30~100mg/kg の用量で子宮運動を抑制することを観察している。川・の *tetramethyl-pyrazine* にも同様の阻害活性が認められるが、両者には相乗的に働くという[10]。

鎮痛、抗炎症作用

当帰の熱水エキスはマウス酢酸 *writhing* 法で鎮痛作用を認めている。鎮痛作用物質は *falcarindiol*、*falcarinolone* などのポリアセチレン化合物であった。当帰の水溶性エキスにはマウス *whittle* 法による色素等価抑制作用が認められ、抗炎症成分として β -*sitosterol-D-glucoside* が得られている[11]。また、長らは慢性関節リウマチに多く用いられる方剤に高頻度で出現する生薬についてアジュバント関節炎に対する効果を検討している。すなわち、芍薬、麻黄、桂枝、蒼朮、防己、当帰、白朮、牡丹皮、防風の熱水抽出エキスについて検討した。その結果、アジュバント関節炎に対しては芍薬、

麻黄, 白朮, 当帰が著明に抑制し, 防風, 牡丹皮では中等度であったことを報告している[13]. また, Kojima らはマウスを用いアジュバント関節炎に対する四物湯 (当帰, 川・, 芍薬, 地黄) およびその構成生薬の効果を検討した. 四物湯の (30, 100, 300mg/kg, 腹腔内) 投与で顆粒球重量, 肉芽腫囊浸出液量などが抑制され抗炎症作用が示された. また, この作用は川・を除いた四物湯では消失し, 芍薬, 当帰を除いたものでも弱くなった. 生薬単独では川・に作用が確認され, 四物湯の抗炎症作用は川・の作用が主として寄与しているが, 芍薬, 当帰は相加的に作用してブレンド効果を示すことが認められた[14].

中枢作用

当帰の精油成分は, 呼吸運動, 自発運動量の抑制などの中枢抑制作用, 鎮静催眠状態に伴う体温低下, 血圧下降を起こすことなどが古くから報告されている[15]. 近年では別の角度から高次中枢機能との関連で検討がなされている. 渡邊らは低温, 振盪ストレス負荷により短縮したペントバルビタール誘発睡眠を四物湯 (当帰, 川・, 芍薬, 地黄) が改善することを報告している. 四物湯去当帰では四物湯と比較して改善作用は弱く, 当帰の薬効発現への寄与が推定された. また, 長期隔離飼育マウスでの闘争行動の抑制作用には当帰, 川・が重要な働きをしていることが示唆されている[16]. ラットによる8方向迷路課題で四物湯はスコポラミンによる空間認知障害に対し改善作用を示した. 生薬単独では芍薬エキスが最も強い改善作用を示したが, 日本産当帰 (生薬 1.0g 相当) はそれに次ぐ作用を示した. 地黄ではそのような作用は認められなかった[17]. 劉らは共存するグリア細胞数の異なる培養小脳神経細胞を用いグルタミン酸合成酵素活性 (GS) を指標とした検討を行い, 中国製の市販注射剤 (当帰注射剤, 川・注射剤, 丹参注射剤) の GS 活性の賦活作用および GS 阻害薬に対する拮抗作用を検討している. その結果, 当帰製剤がグリア細胞数の多少にかかわらず GS 活性を亢進し, 賦活作用が認められた. GS 阻害薬として methionine sulfoximine (MSO) を用い拮抗作用を調べたところ, 当帰 > 川・ > 丹参の順であり, グリア細胞の豊かな群で効果が明らかであった[18].

免疫賦活作用

当帰建中湯, 帰耆建中湯, 十全大補湯のように当帰は慢性化した化膿性疾患に対し応用され抵抗力を増すと考えられ, 免疫系に対する作用が数多く検討されている. 熊沢らは当帰の熱水エキスから得られた粗多糖画分 (AIP) にマウス, ヒトの脾細胞マイトジェン活性, インターフェロン誘発活性など免疫賦活作用があることを示し, また AIP は熱に安定で蛋白質分解酵素に抵抗する蛋白であることを報告している[19]-[22]. また, 山田らは当帰の粗多糖画分 (AR-4) にマイトジェン活性, 抗補体活性, インターフェロン誘発活性, 抗腫瘍活性を報告している. 腫瘍に対する延命効果の活性本体としては AR-4E-2 と名づけたペクチン様多糖であることを明らかにした. 当帰の多糖に関する一連の研究として Yamada らの報告がある[23]. さらに, 当帰の抗補体活性多糖としてはアラビノガラクトサンやペクチンなどを見だし, 構造と活性相関について検討している[24].

江田らはエバンスブルー静注法の色素漏出試験で当帰エキスに抗アレルギー作用があることを示している[25]. また, 原中らは当帰水エキスをマウスに経口投与するとマクロファージを活性化し, LPS の刺激を加えることで腫瘍壊死因子 (TNF) の産生が誘導されることを報告し, 当帰の抗腫瘍活性の発現機構を推定している[26]. 奥山らは HeLa 細胞を用いて抗腫瘍促進活性物質を検索し当帰からクマリン類の acutilobin および decursin を単離している[27][28]. 唐当帰からも Ehrlich 癌に

対し, *in vitro*, *in vivo* で強い抗癌作用を有する分子量約 3,000 の多糖体が得られている[29].
この他に, 当帰エキスの毒性に関する研究[30]や polymerase chain reaction (PCR) を利用した DNA レベルでの当帰の鑑別を検討した報告がある[31].

方剤の薬理

四物湯

当帰含有方剤の研究例として, 四物湯の抗炎症作用[14], 中枢作用[16][17]などについては上述したが, 他に四物湯の放射線防御効果が報告されている[32].

当帰芍薬散

当帰芍薬散については循環系, 血液凝固線溶系, 中枢神経系への作用などが知られているが[4][33][34], 他に免疫複合体に対する作用を例として生薬の寄与が知られている. 免疫複合体は全身性エリテマトーデス (SLE) や慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患と関連している. SLE 様病態を自然発生することで知られる MRL/l Maus を用いた *in vivo* の検討で, 当帰芍薬散は血中からの免疫複合体除去能を高め, この作用は当帰と芍が関係していることが明らかになった[35][36]. また, マクロファージが人工免疫複合体に結合することに対する影響を *in vitro* の系で検討したところ, 当帰芍薬散は用量依存的に結合能を高めることが判明した. これは, *in vivo* での免疫複合体除去能を亢進する作用はマクロファージを含む網内系細胞が関与していることを示している. 当構成生薬で検討したところ, *in vivo* のにおいても当帰が作用に寄与していることが示された. さらに, 方剤として構成生薬を同時に煎じることで協力作用があることが示された[37][38].

紫雲膏

当帰は華岡青洲創製の紫雲膏に含有される. 紫雲膏の薬効を考えると以下のような研究例は興味深い. 大和当帰エーテルエキスは軟膏としての局所適応でヒスタミンによる毛細血管透過性の亢進を軽度に抑制することが報告されている[39]. また, 木島らは強力な発癌プロモーターである TPA に対する紫雲膏とその構成生薬の作用を検討している. 紫根においては 10 mg/ml の濃度でプロモーター発現抑制が認められた. 一方, 当帰と紫根の混合エキスでは紫根単独に比べ細胞生存率が高く, 当帰自体には発現抑制効果は認められないが, 紫根エキスの抑制効果を増強させた. このことからマウス皮膚発癌において紫雲膏に抗発癌プロモーター作用があることを明らかにした[40].

大和当帰と唐当帰

寺澤らは, 日本産当帰と中国産当帰について精油成分の比較と深部体温に対する臨床効果を指標とした比較検討を行っている. その結果, 中国産当帰は精油成分の ligustilide を日本産当帰のほぼ 10 倍以上含有していた. 深部体温による検討では手掌, 足蹠の抹消温度を測定したが, 日本産当帰のほうが温度低下抑制効果が強いことが示された. また, 服用後両者ともに血液粘度の低下を認めたが, 日本産当帰のほうが持続することが示された[41]-[43]. 山田らは産地, 起原の異なる当帰の多糖成分の免疫調節活性を比較したところ, マイトジェン活性や抗補体活性において中国産当帰は大和当帰, 北海当帰に比べ低い値であった[44].

まとめ

薬理学的研究においての成果をそのまま当帰の薬能と結びつけて解釈するのは現時点では若干の抵抗があるが、血液凝固線溶系に対する作用などは血液循環をよくする働き、いわゆる駆 C 血作用の一部とも考えられる。しかしながら当帰には駆 C 血作用ばかりではなく、むしろ免疫賦活作用や抗炎症作用、鎮痛作用など顕著な作用をもつことが薬理学的研究からも理解できる。薬能の面で当帰は婦人科的疾患にかぎらず咳嗽、熱性疾患、皮膚疾患に対する薬能があることを述べたが、これらの薬理的研究は当帰の多彩な作用を示しているように思われる。

当帰は川・とともに駆 C 血薬、冷え症の薬としてのみとらえられがちだが、頭痛や鎮痛、鎮静作用が主となる場合も見受けられる。吉益東洞は「薬徴」の中で当帰、川・の項目は設けたものの薬能を明言せず、治血だけの薬という考え方には疑問を投げかけている。組み合わせられる生薬により適応が変化したり、新しい適応が広がることがあるためかとも受け取れる。今後の研究が進むことでそれらの側面や新たな薬効がますます明らかになり、臨床への応用が拓がることが期待される。

●文献

- [1] 鹿野美弘：現代東洋医学, 2 (4) : 43-54, 1981.
- [2] 森田直賢：治療学, 15 (3) : 435-441, 1985.
- [3] 山田陽城：現代東洋医学, 13 (2) : 250-257, 1992.
- [4] 寺澤捷年ほか：薬誌, 103 : 313-318, 1983.
- [5] 小菅卓夫ほか：薬誌, 104 : 1050-1053, 1984.
- [6] Toriizuka K, et al : Chem Pharm Bull, 34 : 5011-5015, 1986.
- [7] Teng CM, et al : Biochim Biophys Acta, 924 : 375-382, 1987.
- [8] Shimizu M, et al : Chem Pharm Bull, 39 : 2046-2048, 1991.
- [9] Harada M, et al : J Pharmacobio Dyn, 7 : 304-311, 1984.
- [10] Ozaki Y, et al : Chem Pharm Bull, 38 : 1620-1623, 1990.
- [11] 田中重雄ほか：薬誌, 91 : 1098-1104, 1971.
- [12] Tanaka S, et al : Arzneim Forsch, 27 : 2039-2045, 1977.
- [13] 長 紹元ほか：生薬誌, 36 : 78-81, 1982.
- [14] Kojima S, et al : Biol Pharm Bull, 19 : 47-52, 1996.
- [15] 酒井和太郎：日東洋医学会誌, 30 : 1493-1525, 1916.
- [16] 渡邊裕司ほか：和漢医薬学会誌, 8 : 102-107, 1991.
- [17] Ohta H, et al : Pharmacol Biochem Behav, 45 : 719-723, 1993.
- [18] 劉 紀莎ほか：和漢医薬学会誌, 12 : 220-228, 1995.
- [19] Kumazawa Y, et al : Immunology, 47 : 75-83, 1982.
- [20] Kumazawa Y, et al : J Pharmacobio Dyn, 8 : 417, 1985.
- [21] Kumazawa Y, et al : Planta Med, 8 : 417-424, 1985.
- [22] Ohno N, et al : J Pharmacobio Dyn, 6 : 903-912, 1983.
- [23] Yamada H, et al : Planta Med, 50 : 163-167, 1984 ; ibid, 56 : 182-186, 1990 ; 60 : 425-429, 450-454, 1994.

- [24] 山田陽城 : 現代東洋医学, 7 : 89-95, 1986 ; 同, 11 : 91-101, 1990.
- [25] 江田昭英ほか : 日薬理誌, 69 : 88, 1973.
- [26] 原中瑠璃子ほか : 和漢医薬学会誌, 1 (2) : 279-283, 1984.
- [27] Okuyama T, et al : 生薬誌, 44 : 346-348, 1990.
- [28] Okuyama T, et al : Chem Pharm Bull, 38 : 1084-1086, 1990.
- [29] Choy YM, et al : Ame J Chin Med, 22 : 137-145, 1994.
- [30] 田中 悟ほか : 薬誌, 103 : 937-955, 1983.
- [31] Mizukami H : Biol Pharm Bull, 18 : 1299-1301, 1995.
- [32] 太田節子ほか : 薬誌, 105 : 874-877, 1985.
- [33] 鳥居塚和生 : 神経治療学, 12 (6) : 515-517, 1995.
- [34] 鳥居塚和生 : 和漢薬, 525 : 1-4, 1997.
- [35] Iijima K, et al : J Med Pharm Soc WAKAN-YAKU, 10 : 61-67, 1993.
- [36] Iijima K, et al : J Ethnopharmacol, 41 : 77-83, 1994.
- [37] Iijima K, et al : J Med Pharm Soc WAKAN-YAKU, 10 : 28-33, 1993.
- [38] 飯島宏治ほか : 日東洋医誌, 44 : 509-516, 1994.
- [39] 林 元英 : 日薬理誌, 73 : 205-214, 1977.
- [40] 木島孝夫ほか : 薬誌, 109 : 843-846, 1989.
- [41] 寺澤捷年ほか : Proc Symp WAKAN-YAKU, 16 : 225, 1983.
- [42] Terasawa K, et al : FITOTERAPIA, 56 (4) : 475-490, 1987.
- [43] 鳥居塚和生ほか : Therapeutic Research, 6 (2) : 664-668, 1987.
- [44] 山田陽城ほか : 生薬誌, 38 : 111-117, 1984.

資料 ③

漢方方剤モノグラフを基にしたデータベース(抜粋)

・目次

・トウキシャクヤクサン(当帰芍薬散)の項

目次

茵陳蒿湯
茵陳五苓散
溫經湯
溫清飲
黃連解毒湯
黃連湯
乙字湯
葛根湯
加味歸脾湯
加味逍遙散
荊芥連翹湯
桂枝加芍藥湯
桂枝加朮附湯
桂枝茯苓丸
牛車腎氣丸
吳茱萸湯
五苓散
柴胡加竜骨牡蛎湯
柴胡桂枝乾姜湯
柴胡桂枝湯
柴胡清肝湯
柴朴湯
柴苓湯
四逆散
四物湯
芍藥甘草湯
十全大補湯
十味敗毒湯
小建中湯
小柴胡湯
小青竜湯
消風散
辛夷清肺湯
真武湯
清暑益氣湯
清肺湯

大黃甘草湯
大建中湯
大柴胡湯
竹?溫胆湯
釣藤散
豬苓湯
桃核承氣湯
當歸飲子
當歸四逆加吳茱萸生姜湯
當歸芍藥散
女神散
人參湯
人參養榮湯
麥門冬湯
八味地黃丸
半夏厚朴湯
半夏瀉心湯
半夏白朮天麻湯
白虎加人參湯
防己黃耆湯
防風通聖散
補中益氣湯
麻黃附子細辛湯
抑肝散·抑肝散加陳皮半夏
六君子湯
苓桂朮甘湯

当帰芍薬散（トウキシヤクヤクサン）

当帰芍薬散は古来より安胎薬として知られ『金匱要略』（後漢末期）の「婦人妊娠病脉証并治第二十」では「婦人懐妊，腹中?痛，当帰芍薬散主之」と記載されている方剤である。セリ科の当帰，川?，キンポウゲ科の芍薬，キク科の朮，オモダカ科の沢瀉，サルノコシカケ科の茯苓の 6 種の生薬から構成されている。臨床的には妊娠貧血，妊娠中毒の改善，卵巣機能不全，不妊症，更年期障害など婦人科領域において広く用いられている。また漢方医学的には，このような疾病は血の滞りにより起こるものと考えられていることから，?血を駆逐する処方，すなわち駆?血剤として用いられている。

当帰芍薬散に関する薬理学的研究は，これらの点に着目して行われてきた。すなわち，不妊症，卵巣機能不全などから卵巣機能に対する作用であり，?血を改善することから血液流動性，血液凝固線溶系に対する作用である。また血の概念は現代医学的な血液を指し示すばかりでなく，それ以上にホルモンや神経伝達物質など生体の恒常性を維持している機能をもつものを含むと解釈できることから内分泌系に対する作用も検討されてきている。また伝統的な用いられ方とは異なる新たな側面が見出されてきている。本稿では広範囲にわたる当帰芍薬散にかかわる近年の研究から，主要なものを取り上げ概説する。

卵巣・排卵に対する作用

1) 卵巣機能不全，不妊症

(1) 臨床薬理

不妊症や更年期障害などに使用し有効であったとの症例報告[1-6]は数多くみられる。比較的まとまった症例については検査データからも有用性が示されている。

山崎ら[7]は，挙子希望で受診した 1,818 例に対し各種治療を行い妊娠した 522 例のうち，53 例は当帰芍薬散を中心とした処方（桂枝茯苓丸，加味逍遙散を一部使用）の投与で妊娠が成立したことを報告している。これらの患者では他の療法では効果を認めず，機能性不妊症に属する症例が主であった。

Koyama ら[8]および福島[9]は，卵巣機能不全症患者に当帰芍薬散を投与し，黄体期のエストロゲン，プロゲステロン量を増加させる傾向があることを報告している。また第 II 度無月経患者の LH-RH の増量や妊娠例の報告[10,11]がある。

安井ら[12]は，稀発月経，無排卵周期症，第 I 度無月経などの排卵障害に対して，クロミフェン単独療法（52 例）とクロミフェン・当帰芍薬散併用療法（41 例）を行い，成績を比較検討した。排卵率は単独群，併用群で有意差は認めなかった。妊娠率についても差は認められなかったものの，併用群で高い傾向が観察された。排卵および妊娠した時期については，併用群において有意に早期に妊娠が成立していた。排卵前期のプロゲステロン値およびプロゲステロン/エストラジオール比は併用群で有意に低下した。これらのことからクロミフェン単独では排卵はするが，妊娠に至らない症例に対して当帰芍薬散の併用は有用であると考えられた。クロミフェンの増強作用については武井ら[13]の報告もある。

假野ら[14]は，不妊期間が 5 年以上で更年期様不定愁訴を有する卵巣機能不全婦人 82 例に対して，当帰芍薬散，加味逍遙散，桂枝茯苓丸，通導散を 1~3 ヶ月投与し，前後の Kupperman 指数（K 指

数) および血中エストラジオール, プロゲステロン, 卵胞刺激ホルモン (FSH), 黄体形成ホルモン (LH) 値を調べた. また各漢方方剤の卵巣機能改善作用を判定するために卵巣機能不全を黄体機能不全症, 卵巣黄体機能不全症, 無排卵月経周期症, 第 I 度無月経, 第 II 度無月経に分け, これに正常月経周期, 妊娠を加えた 7 段階に分類した. 不定愁訴に対する著効群 (K 指数が 1/2 以下になった場合) および非著効群別に卵巣機能の改善率を求めた. その結果, 不定愁訴著効群ではいずれの漢方方剤投与群でも改善率は高かった. またエストラジオール, プロゲステロン値は著効群で漢方方剤投与により有意に増加した. しかしながら FSH, LH レベルには有意な変化はなかった. 漢方方剤は卵巣のゴナドトロピン感受性を高めることで黄体機能を改善するものと推察された.

432 例の卵巣機能不全不妊症について加味逍遙散, 当帰芍薬散, 桂枝茯苓丸などの効果を検討した報告[15]がある. 妊娠率は当帰芍薬散 (27.0%) で最も高かった. また高プロラクチン (PRL) 血性卵巣機能不全不妊症の患者 77 例に対して当帰芍薬散, 加味逍遙散, 桂枝茯苓丸を投与し作用を比較検討した例では, 当帰芍薬散は PRL が 15ng/ml 以上の群で有意に低下させた. PRL が低下した群ではエストラジオール, プロゲステロンは有意に増加した[16,17].

(2) 病態モデル動物

このような排卵に対する作用が, 卵巣に直接作用するものか, あるいは視床下部・脳下垂体・卵巣系を介して作用するものかを調べるため, 未熟ラットを用いて検討した報告がある. ゴナドトロピンを投与すると 24 時間後に排卵が観察されるが, 当帰芍薬散投与と組み合わせると, 24 時間と 72 時間の 2 回排卵することが観察され, 当帰芍薬散は視床下部・脳下垂体-卵巣系を介して排卵に関与していることが推定された[18,19].

スルピリドを投与し高 PRL 血症モデルとした雌ラットを用いた検討では, 当帰芍薬散は LH を上昇させ, プロゲステロン分泌を刺激することが示された[20]. 排卵の作用機序としては間脳に作用して LH-RH 分泌を促進, 下垂体から LH 分泌を亢進させることや[21], 脳下垂体ドーパミンレセプターを刺激して血中 PRL 値を低下させるとの報告[22]がなされている.

ラット卵巣の灌流実験ではゴナドトロピンで前処理された未成熟卵巣において当帰芍薬散単独ではエストロゲンの合成を刺激しないが, LH の存在下でエストロゲン合成を刺激することが報告[23]されている.

排卵前卵胞では当帰芍薬散でエストロゲン濃度は減少し, プロゲステロン濃度は増加し, 黄体においてはプロゲステロン濃度は有意に増加させることが報告されている. 排卵前卵胞では排卵や黄体化を促進し, 黄体ではプロゲステロン産生と分泌促進作用を示すと報告[24-27]されている. またこの作用には当帰芍薬散の構成生薬のうち茯苓, 芍薬, 沢瀉, 当帰が関与していることが示されている[28]. さらに細胞内の cAMP 量を増加させることや, 排卵前卵胞では DNA ポリメラーゼ活性を促進することが明らかにされ, cAMP-adenylatecyclase 系を活性化させることでプロゲステロン産生分泌を促進すると予想されている. DNA ポリメラーゼの活性量は DNA 合成活性を反映しており, 排卵前卵胞では DNA 合成を高めることが推定された[29-31].

脳下垂体前葉細胞を用いた検討では当帰芍薬散では LH 放出, 濃度に影響は与えないが, FSH 濃度を上昇させ, PRL の分泌を抑制させることが報告[32,33]されている.

田中ら[34]は、ブタおよびヒトの培養顆粒膜細胞を用いて、当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、温経湯の影響を検討した。当帰芍薬散はヒト、ブタいずれにおいてもプロゲステロン分泌を促進した。またエストラジオール分泌はブタでは抑制し、ヒトでは促進した。

足立ら[35]は、培養ヒト子宮筋細胞を用い isoproterenol (ISP) による cAMP 産生能に関して当帰芍薬散の作用を検討している。培養細胞に当帰芍薬散を 48 時間 1.0 および 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 作用させたときは有意差は認められなかったが、100 $\mu\text{g/ml}$ で作用させたとき、cAMP 産生量は有意な減少を示した。エストラジオール (10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9}M) 添加時にも cAMP の減少を認めた。当帰芍薬散は 100 $\mu\text{g/ml}$ という高濃度であるため細胞への障害のためと思われ、当帰芍薬散が β -レセプターおよび子宮筋細胞に直接作用している可能性は低く、エストラジオール産生抑制を介し、子宮筋収縮に抑制的に作用する可能性を有すると考えられた。

一方、太田ら[36-38]は、卵胞培養系に 4-OHA (アロマトラーゼ阻害剤: 4-hydroxy-4-androstene-3,17-dione) を添加するとエストラジオール分泌量は対照群の 38% に低下するが、同時に当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、温経湯を 100 μg , 500 μg 添加すると、エストラジオール分泌を有意に増加させ正常レベルに回復させることを報告している。芍薬、川?, 当帰, 牡丹皮, 桂皮について検討したところ、芍薬にエストラジオール分泌刺激作用が認められた。

また太田ら[39]は、体外受精治療周期より得られた顆粒膜細胞を培養し、当帰芍薬散、温経湯、芍薬甘草湯あるいは生薬単独、4-OHA を添加し培養液中の IL-6 分泌量の変動を測定した。4-OHA 添加の有無にかかわらず、各漢方薬は 10~1,000 μg の濃度で IL-6 分泌を有意に増加させた。生薬では当帰、芍薬、甘草が IL-6 を生薬非添加時より有意に増加させた。桂皮、朮、茯苓では IL-6 分泌量の減少傾向をみた。漢方薬には中枢への内分泌作用と共に、ヒト顆粒膜細胞で IL-6 分泌促進作用を有することが示された。

オスに対する検討も報告されている。雄ラットに 10 週間投与した例では睾丸中のテストステロン濃度には変化がみられなかった[40]。また野田ら[41]は、ハムスター精巣上体管由来細胞の培養系に 17 種の漢方薬を加え効果を検討したところ、当帰芍薬散には形態や蛋白合成のうえで効果は認められなかったと報告している。

2) 更年期障害

(1) 臨床薬理

植村ら[42]は、当帰芍薬散を更年期障害患者 24 例あるいは卵巣摘出患者 13 例に投与し、更年期指数 (menopausal index : MI) で評価した成績を報告している。更年期障害患者では著効 2 例、有効 16 例で有効率は 75% であった。卵巣摘出による卵巣欠落症 13 例中著効 4 例、有効 5 例で有効率は 70% であった。症状別では血管運動神経症状、精神神経症状、消化器症状などの有効率が高く、知覚および運動器系症状は有効率が低かった。

榎本ら[43]は、冷えをはじめとする自律神経系機能障害症状を主訴とする患者 27 例に対し当帰芍薬散、加味逍遙散を用い症状の好転を認め、治療効果はそれぞれ 78.76%, 9.62% であった。また当帰芍薬散は日常生活に支障を及ぼしうる精神神経障害様症状、血管運動神経障害様症状、知覚~運動器系障害症状などに対して 70% 以上の有効率を認めた。

また榊沼ら[44]は、更年期症状を有する 13 例の婦人に対して漢方薬を投与したところ、「のぼせ」

(hot flash) と「発汗」に対してはそれぞれ 89%、100%の患者に改善が認められたが「冷え感」に対しての改善は 50%にとどまった。閉経後の婦人の場合には漢方薬は血中の FSH および LH レベルには影響を与えなかった。

磯西ら[45]は、不定愁訴症候群、更年期障害と診断された 74 例を対象とし、当帰芍薬散および桂枝茯苓丸について K 指数、Y-G 性格検査、CMI 健康調査表などを用いて効果を検討した。臨床症状は漢方薬投与により改善し、K 指数による有効率は当帰芍薬散、桂枝茯苓丸それぞれ 45%、65%であった。

假野ら[46]は、自律神経失調型更年期障害と診断され 1 年以上結合型エストロゲン療法を行ったにもかかわらず改善しない愁訴を有する 132 例に対し、当帰芍薬散 (26 例)、加味逍遙散 (28 例)、桂枝茯苓丸 (28 例)、通導散 (28 例)、清心蓮子飲 (12 例) による漢方療法とエストロゲンの併用療法を行っている。この結果、K 指数は清心蓮子飲以外の漢方方剤で投与後低下した。しかしながら血中 FSH, LH, エストロゲンなどの値には投与前後で有意な変化はみられなかった。当帰芍薬散は冷え症、神経質、眩暈、易疲労、肩こりに有効であった。

婦人科疾患により子宮摘出術および付属器摘出術を受けた患者に対する効果の報告[47]がみられる。

松村[48]は、子宮単純全摘出術+両側付属器摘出術 (ATH+BSO)、子宮単純全摘出術+片側付属器摘出術 (ATH+USO)、子宮単純全摘出術 (ATH+BS) を受けた 25~52 歳の女性で、術前には K 指数で更年期障害のないことを認めた 76 例の術前術後の内分泌動態と腫細胞診 (maturation index : MI) の変化を検討した。卵巣欠落症状 (K 指数) の発現は術後で ATH+BSO で 70.8%、ATH+USO で 35.0%、ATH+BS で 28.1%であった。血中ホルモン動態は ATH+BSO で FSH, LH は術後 4 週目に有意に上昇し、エストラジオールは 15%程度に低下した。MI は細胞の萎縮傾向がみられた。ATH+USO では卵巣欠落症状を有する患者では FSH, LH は術後 4 週目に上昇したが、無症状の患者では変化はなかった。卵巣欠落症状を有する患者ではエストラジオールは低下し、MI は細胞の萎縮傾向がみられた。ATH+BS でのこれらの値には著明な変化は認められなかった。

K 指数検査で 15 点以上の卵巣欠落症状を発現した患者に当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、当帰芍薬散+結合型エストロゲン、桂枝茯苓丸+結合型エストロゲンの治療を行い効果を検討した。ATH+BSO 後および ATH+BS 後の漢方薬単独投与後は血中ホルモン値に有意な変化はみられなかったが、ATH+USO 後の漢方薬単独投与群に、血中 FSH, LH の低下とエストラジオールの上昇が認められた。残存する片側卵巣に作用してエストロゲンの分泌を促し、フィードバック作用で FSH, LH が低下したと推測できる。ATH+BSO 後の結合型エストロゲン併用群では血中エストラジオールは上昇し、血中 FSH, LH は有意に低下した。両側卵巣摘出後も視床下部-下垂体-卵巣系のフィードバック機構が働いていることが示唆された。また MI についても萎縮像を示すものの漢方薬投与群では萎縮の程度は軽微なことから、腫上皮に対しても漢方薬が作用をもつと考えられた。

矢内原ら[49]は、更年期障害に対する漢方療法の文献をまとめたところ、使用される頻度の高い処方では当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸の 3 処方であり、有効率の平均はそれぞれ 72.5%、72.7%、72.5%であったと述べている。Koyama [50]は、更年期障害を訴える婦人において当帰芍薬散、加味逍遙散、八味地黄丸、女神散、桂枝茯苓丸、桃核承気湯を投与し更年期指数により検討した結果、いずれの処方においても明らかな症状の改善が認められ、閉経後婦人の長期的管理に漢方薬は重要

な役割を果たしていくものと述べている。更年期に関してはこの他、不定愁訴症候群 769 例の患者について retrospective に検索している報告[51,52]や、当帰芍薬散は血中 FSH, LH が高値の更年期症状に有効であることなどの報告[53,54]がある。

3) 月経前疼痛

(1) 臨床薬理

木村ら[55]は、過多月経に対して約 3 ヶ月間当帰芍薬散を投与したところ、約 80%に月経量の減少がみられたとしている。また過多月経患者の月経痛に対しても効果があったと報告している。

小谷ら[56]は、月経前疼痛（腰痛、頭痛）を認める患者 34 例を 2 群に分け、ジクロフェナクまたは当帰芍薬散を性周期初めから 2 性周期間投与した。疼痛の程度を 10cm-visual analogue scale で評価したところ、いずれの治療によっても有意な疼痛の軽減を認めた。経過観察期間では当帰芍薬散投与群でより優れた鎮痛効果を認めた。

4) 貧血

(1) 臨床薬理

田川ら[57-59]は、妊娠 23 週以降で血色素量 10.4g/dl 以下の貧血妊婦を対象として、鉄剤との効果を比較検討している。当帰芍薬散単独投与群では血清鉄、鉄飽和率、容積指数の減少にもかかわらず血色素量、赤血球数、Ht 値に増加傾向を認めた。当帰芍薬散と鉄剤との併用群では血色素量、赤血球数、Ht 値、血清鉄ともに単独投与に比べて、より高い効率が得られた。

5) 妊娠中毒症

(1) 臨床薬理

妊娠中毒症に用いた報告[60,61]がある。野口[62]は、昭和 48 年 7 月より 58 年 12 月までの妊産婦約 5,000 例を対象とし、当帰芍薬散の影響を検討した。妊娠中毒症に対し、昭和 48 年より 52 年までは (A 群) 降圧利尿剤を使用した。この群の分娩総数は 1,778 例であった。昭和 53 年より 55 年までは当帰芍薬散および五苓散を投与した (B 群、総数 1,710 例)。昭和 56 年より 58 年 (C 群) はさらに母親学級を実施した (総数 1,461 例)。各群を比較すると、A 群では重症妊娠中毒症の発現率は 2.2%であったが、B 群、C 群では 1.3%、1.4%と有意に低下した。また重症妊娠中毒症患者の出産時に蘇生術を必要としたアプガール指数 6 以下の児は A 群で 4 例、B、C 群では 1 例ずつと有意に減少した。同じく胎内死亡、死産の件数も 4 例に対し、1 例ずつと減少した。

(2) 病態モデル動物

貝原ら[63,64]は、妊娠中毒症においては特有の血液レオロジー（流動学的性状）の異常が認められることをふまえて、当帰芍薬散の血液性状に対する影響を動物実験ならびに臨床成績から検討している。妊娠高血圧自然発症ラット (SHR) を用い当帰芍薬散投与を行ったところ、血圧には差は認められなかったが、血液粘度は投与群では有意に低値を示した。母獣あたりの仔数は両群間で差はなかったが、仔体重の平均値は薬剤投与群が有意に高かった。当帰芍薬散は妊娠ラットの血液粘度を低下させ、子宮・胎盤血流状態を改善させることで胎仔の発育を促進させるものと考えられた。臨床的には妊娠中毒症の妊婦 8 例に対して検討を行ったが、改善し有効と判断したのは 2 例であった。

さらに妊娠中期以降に **malnutrition type** の胎児発育遅延と診断された 24 例を対象とし、12 例には当帰芍薬散を投与した。出生時の平均体重は投与群が対照群に比べ有意に重く、**malnutrition type** の胎児発育遅延例の発育促進に有効であると考えられた。

早川ら[65-68]は、漢方薬（当帰芍薬散、黄連解毒湯、小柴胡湯）の免疫薬理作用について、血管内皮細胞の **cyclooxygenase (COX)** の発現に及ぼす影響、リンパ球混合培養に及ぼす影響、**lupus anticoagulant (LAC)** 陽性患者における漢方薬の臨床効果につき検討している。正常分娩によって得られた臍帯5例より血管内皮細胞を培養し、**IL-1 β** の刺激で **COX** を誘導し当帰芍薬散を添加した。その結果 **PGE2** 量は当帰芍薬散により抑制され、また **COX-1, COX-2 mRNA** は発現が抑制された。当帰芍薬散の安胎作用は **cytokine-COX** カスケードと **PG** 産生の抑制によることが示唆された。リンパ球混合培養では **T** 細胞の初期活性化のマーカーとして **protooncogene** である **c-myc**、中後期のマーカーとして **IL-2** および **TSP (T cell specific serine protease) mRNA** 発現を検討したところ、漢方薬はこれらの発現を抑制した。**LAC** 陽性患者は凝固時間を延長する免疫グロブリンとして定義される。**LAC** と β 血と共通するところが考えられ、**LAC** 陽性患者 18 例に駆 β 血剤である当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、加味逍遙散を投与したところ、寺澤の β 血スコアの改善と 13 例に **LAC titer** の低下、7 例に抗リン脂質抗体陽性の陰性化を認めた。

6) 切迫早産

(1) 臨床薬理

切迫早産の治療における第 1 目標は子宮収縮の抑制にあり、一般に β 2-刺激剤として広くリトドリンが用いられている。しかしながらリトドリンは β 1-作用として頻脈を誘発することが知られる。このリトドリンの頻脈を抑制する方法として鎌田ら[69]は、当帰芍薬散との併用を報告した。

千村ら[70-72]は、当帰芍薬散を切迫早産の治療に試み、ヒト妊娠子宮収縮への抑制作用を明らかにしている。またリトドリン経静脈投与時に当帰芍薬散を併用し、母体心拍増加に対する抑制効果を報告している。

(2) 病態モデル動物

さらに千村ら[73,74]は、上記の効果について妊娠ラット子宮収縮 (**in vitro**) を用いた検討をしている。当帰、芍薬、川 β の各生薬の水溶性エキスはラット子宮収縮に対し明らかな作用を示さなかったが、当帰芍薬散は明確な抑制作用を示した。当帰芍薬散と比較し β 帰膠艾湯は 80% 程度の抑制効果を示した。リトドリンで誘導される頻脈に対しては当帰芍薬散は心拍減少効果を認め、 β 2-刺激剤投与時の頻脈抑制作用を示したことを報告している。

7) 子宮筋腫

(1) 臨床薬理

稲葉ら[75]は、子宮筋腫と診断された 40 例を対象として漢方方剤（桂枝茯苓丸 31 例、当帰芍薬散 7 例、桃核承気湯 1 例、温清飲 1 例）の効果を検討した。その結果、子宮筋腫の縮小などに関しては対照群と差はなかったものの、過多月経、凝血、月経困難症などの随伴症状に対しては高い有効率を示した。

Tamaya [76]は、子宮筋腫の内分泌療法に用いられる薬物についての総論で、筋腫の増殖および症

状を調節する長期間療法として、漢方薬（当帰芍薬散、桂枝茯苓丸）は軽症例の貧血および月経困難の治療に有効であることを指摘している。

8) 骨粗鬆症

(1) 臨床薬理

太田[77]は、卵巣摘出術によるエストラジオールの低下を主因とした骨塩量減少例に活性型ビタミンD3の単独投与と、桂枝茯苓丸、当帰芍薬散との併用療法との効果について検討している。中手骨骨皮質幅については活性型ビタミンD3単独投与群では3.1%の減少を認めたが、桂枝茯苓丸、当帰芍薬散との併用群では7.9%および6.3%増加することを報告している。

(2) 病態モデル動物

倉林ら[78]は、当帰芍薬散、桂枝茯苓丸が骨代謝に及ぼす影響について、閉経後婦人と卵巣摘出ラットモデルを用いて検討した。当帰芍薬散12例、桂枝茯苓丸12例に6ヵ月以上投与し、薬剤非投与群36例と比較した。第2～4腰椎骨密度変化率には群間で有意差はなかった。性ホルモン、骨代謝パラメータにおいても治療前後で差はなかったが、腰痛の自覚症状の有意な改善を認めた。卵巣摘出ラットモデルを用いた検討でも腰椎骨密度、腰椎骨形態計測では卵巣摘出群と漢方方剤投与群での差は認められなかった。一方、末梢血中リンパ球サブセットではCD8(%)について偽手術群>漢方方剤投与群>卵巣摘出群の傾向を示し、免疫能に変化をもたらすと考えられた。このように、当帰芍薬散は卵巣に対して直接、また脳下垂体を介した神経内分泌的にも作用し、卵巣機能不全を改善することが示されてきた。

血液学的検討

?血という観点から血液学的あるいは血液流動学的検討が報告されている。

(1) 臨床薬理

健常な研究協力者12例を対象として当帰芍薬散7.5g/日を1週間投与したところ、Ht値に変化は認められなかったが、血液粘度は有意に低下傾向を示した。また血小板数、血小板凝集能の変化はみられないが、マロングアルデヒド(MDA)産生能が抑制された。MDA産生能はトロンボキサンA2(TXA2)生成の指標であることから、当帰芍薬散投与はプロスタグランジン合成酵素系の活性を抑制する方向に作用し血液循環の改善を促すことが推定された[79]。

(2) 病態モデル動物

寺澤ら[80]は、駆?血薬の凝固線溶系に対する作用を検討している。線溶系に対する作用をフィブリン平板法により検討したところ、当帰芍薬散の線溶阻害活性は弱かった。一方、凝固系に対する作用を活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)で検討したところ、強い凝固阻害活性が認められた。構成生薬では当帰、川?, 沢瀉、芍薬にそれぞれ凝固阻害活性が認められた。

妊婦の胎盤絨毛上皮刷子縁膜のもつ血小板凝集阻止活性は、胎盤内の血液循環の維持に重要な役割を果たしている。飯岡ら[81,82]は、当帰芍薬散の存在下でこの活性が著明に増強されることを報告している。妊婦血小板凝集に対しては、当帰芍薬散に血小板凝集阻止活性が認められ、アスピリンの凝集阻害作用を増強した。