五苓散料の薬理活性に基づく処方解析

田中重雄,* 晶 利明, 田端 守

京都大学薬学部

Pharmacological Analysis of the Traditional Chinese Prescription "Goreisan-ryo"

SHIGEO TANAKA,* TOSHIAKI AKIRA and MAMORU TABATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,
Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan

(Received November 16, 1983)

Pharmacological activities of "Goreisan", a traditional Chinese prescription, which has been used for nephrosis, nephritis, heart disease and acute disorder of the stomach, were compared with those of the component crude drugs, *i.e.* Alismatis Rhizoma (I), Polyporus (II), Hoelen (III), Atractylodis Rhizoma (IV) and Cinnamomi Cortex (V). The decoction of each crude drug was administered orally to mice either singly or in combination with other components.

As regards diuretic activity, a significant increase in the urine volume was observed only when the decoction was prepared from a mixture of 5 component drugs or that of I and IV. As for an improvement of experimental uremia, only I which was administered singly showed a positive effect, suggesting that the effect of I is diminished in the presence of another drug. Formation of stress gastric ulcer was prevented by the decoction of V, whereas it was promoted by either of I, II, and IV.

In view of these results, the significance of the original prescription Goreisan was discussed.

Keywords—Goreisan; Alismatis Rhizoma; Polyporus; Hoelen; Atractylodis Rhizoma; Cinnamomi Cortex; diuretic activity; experimental uremia; stress gastric ulcer

五苓散は、沢瀉、猪苓、茯苓、白朮、桂皮の五味からなる傷寒論・金匱要略収載の処方で、口渇、小便不利を目標にネフローゼ、腎炎、心臓病、急性胃腸炎などに繁用されている。

これまで、五苓散の構成生薬の薬理作用については数多く報告されているが、五苓散の処方としての意義、すなわち五苓散と構成生薬との薬効面での関連性を考察した報告は見当たらない。そこで、各生薬が五苓散の薬効にどの程度寄与しているかを明らかにする目的で、五苓散、構成生薬および五苓散から構成生薬1つを除いた四味の組合せの各熱水抽出エキスをを用い、尿量、実験的尿毒症ならびにストレス性潰瘍に対する作用を比較検討した。さらに、五苓散エキスの調製法の相異が、薬理活性に及ぼす影響を調べる目的で、五種の生薬を同時に熱水抽出して得たエキスと、個々の生薬の熱水抽出エキスを合して五苓散を再構成したエキスとの薬理活性比較を行った。

実 験 の 部

エキスの調製法 五苓散の一日処方量に準じ、沢瀉 6.0 g, 猪苓, 茯苓, 白朮各 4.5 g, 桂皮 2.5 g の各粉末を、単味あるいはいくつかを組合せて、熱水 220 ml で 1 時間ずつ 2 回抽出した。熱時吸引濾過 (東洋濾紙 No. 2) し、40°C 以下で減圧濃縮後、11 ml にし動物実験に供した。なお、用いた生薬の中、白朮は朝鮮産、他の生薬は中国産であった。

五苓散および沢瀉、猪苓、茯苓、白朮、桂皮の乾重量当りの凍結乾燥エキス収量は、それぞれ 18.4, 21.4, 4.1, 2.7, 42.1, 10.7% で、五苓散から沢瀉、猪苓、茯苓、白朮、桂皮各一味をそれぞれ除いた四味の組合せのエキス収

量は、11.9, 23.6, 18.3, 10.9, 17.1% であった。また、他の組合せのエキス収量は、沢瀉・白朮で 28.6%, 沢瀉・白朮・猪苓で 24.7%, 沢瀉・白朮・茯苓で 26.4%, 沢瀉・白朮・桂皮で 23.8%, 猪苓・茯苓で 3.4% であった。

尿量測定法 鈴木らの方法¹⁾に準じて行った。24 時間絶水させた ddY 系雄性マウス (体重 17 ± 1 g) に常水あるいはエキスを 0.2 ml 経口投与し、30 分後に 37°C の生理食塩水 2.0 ml を腹腔内に負荷した。ただちに体重を測定し、5 時間後の体重との差をもって尿量とした。一群約 30 匹用い、常水を与えた対照群の尿量に対するエキス投与群の尿量の増加を百分率であらわし、利尿活性の指標とした。実験室の温度は $24 \pm 1^\circ\text{C}$ の条件で行った。

なお、常水投与後 5 時間までの一匹あたりの平均尿量は 1.28 ± 0.05 g であった。また、糞便の量は 0.01 g 以下で、体重減少率に及ぼす影響は非常に小さいと考えられた。

実験的尿毒症 田村らの方法²⁾にそって行った。常水あるいはエキスを 0.2 ml を ddY 系雄性マウス (体重 17 ± 1 g) に経口投与 30 分後に、濃縮人尿 (対照群の平均致死時間が 25—35 分となるように健康男子の早朝尿を 1/6—1/10 量まで減圧濃縮したもの) を背部皮下に 1 ml 投与し、致死時間を測定した。一群 15 匹を用い、対照群に対するエキス投与群の致死時間の延長を尿毒症改善作用とし、百分率であらわした。

ストレス性潰瘍 Yano らの方法³⁾に準じて行った。48 時間絶食させた ddY 系雄性マウス (体重 17 ± 1 g) に常水あるいはエキスを 0.2 ml を経口投与し、ただちに拘束管 (径 3.2 cm, 長さ 7.6 cm) に入れ、 4°C で 4 時間放置した。次いで胃を摘出し、1% ホリマリン中に 5 分間浸漬後大彎に沿って切開した。腺胃部のエロージョンの長径を測定し、その総和を潰瘍指数とした。一群 18 匹を用い、対照群に対する薬物群の潰瘍指数の抑制率を求め、効果判定を行った。

結果および考察

エキス収量の比較

抽出に用いた生薬量、得られた抽出エキス量および 3 種の生物試験法において共通に用いられた経口投与量を

TABLE I. Yields of Aqueous Extracts of "Goreisan" (五苓散) and Its Component Drugs and Their Doses Administered Orally to Mice

	Dry weight of component drugs (g)	Yield of extracts (g)	Dose (g/kg b.w.)
I • II • III • IV • V ^{a, b)}	22.0	4.06	4.34
I + II + III + IV + V ^{c)}	22.0	3.76	4.02
I	6.0	1.28	1.37
II • III • IV • V	16.0	1.91	2.04
II	4.5	0.186	0.199
I • III • IV • V	17.5	4.13	4.41
III	4.5	0.123	0.132
I • II • IV • V	17.5	3.21	3.43
IV	4.5	1.90	2.03
I • II • III • V	17.5	1.91	2.04
V	2.5	0.267	0.286
I • II • III • IV	19.5	3.33	3.56
I • IV	10.5	3.01	3.21
I • IV • II	15.0	3.70	3.96
I • IV • III	15.0	3.96	4.23
I • IV • V	13.0	3.09	3.30
II • III	9.0	0.303	0.309

a) I: Alismatis Rhizoma (沢瀉), II: Polyporus (猪苓), III: Hoelen (茯苓), IV: Atractylodis Rhizoma (白朮), V: Cinnamomi Cortex (桂皮).

b) (•) indicates a mixture of component drugs which were extracted together.

c) (+) indicates a combination of component drugs, each of which was extracted separately.

Table I に示した. 五苓散を構成する沢瀉 6.0 g, 猪苓, 茯苓, 白朮各 4.5 g, 桂皮 2.5 g (計 22.0 g) を同時に熱水抽出して得られる五苓散料のエキス量は, 単味抽出した時のエキス量の総和よりも約 8% 多い. また, 沢瀉のエキス量と沢瀉をぬいた四味 (猪苓・茯苓・白朮・桂皮) の同時抽出エキス量との和は, 五苓散の同時抽出エキス量よりも約 21% 少ない. 同様に, 茯苓と茯苓ぬきの四味, および桂皮と桂皮ぬきの四味の場合も, エキス量の和は, 五苓散料よりそれぞれ 18, 11% 低い. さらに, 沢瀉と白朮より成る沢瀉湯の加方の場合も, 沢瀉・白朮・猪苓, 沢瀉・白朮・茯苓の組合せの時, 同時抽出エキス量の方が個別抽出エキス量の和よりも, それぞれ 10, 20% 多い. 逆に沢瀉・白朮・桂皮の場合のように, 同時抽出エキス量の方が約 10% 少ない例もあるが, 概して同時抽出時のエキス量は, 個別抽出エキス量の和と同等か, 多い傾向にある. このことは, 生薬間の相互作用によって抽出効率が高まり, 生薬成分が抽出されやすくなることを示唆している. 特に茯苓の場合, 沢瀉・猪苓・白朮・桂皮, あるいは沢瀉・白朮との同時抽出によりそれぞれ 18 または 20% エキス量が増加している. 茯苓が他の生薬成分の抽出効率を高めているのか, あるいは難水溶性の茯苓の成分が, 他の生薬の共存下でより多く抽出されるのかは不明である.

利尿作用について

利尿生薬といわれる沢瀉, 猪苓, 茯苓, 白朮の利尿作用は, 鶴見ら⁴⁾により検討されている. すなわち, 白朮あるいは茯苓の水性エキスのマウス皮下投与および白朮あるいは沢瀉のアルコールエキスの腹腔内投与は, わずかに尿量を増加したが, 猪苓の水性またはアルコールエキスは, いずれの投与方法でも利尿作用を示さなかったと報告している. 一方, 王ら⁵⁾は, 猪苓の水性エキスを犬に静脈内投与し, 著明な利尿作用を示したとしている. また, ヒキノら⁶⁾は, 沢瀉のメタノールエキスに利尿傾向を認め, その成分 alisol B がラット経口投与で尿量の増加傾向を示し, alisol B および alisol A monoacetate がナトリウム排泄に対し有意な増加作用を示したと報告している.

今回の実験では, Table II に示したように, 沢瀉, 猪苓, 茯苓, 白朮, 桂皮の各水性エキスをマウスに経口投与し, 利尿作用を検討したが, 茯苓のみに約 9% の弱い尿量増加傾向を認めた. 他のエキスはいずれも活性を示さなかった. また, 五種の生薬エキスを合せて五苓散を再構成したエキスでも, -4% と利尿活性を示さず, 1 時間毎の尿量の変化も対照群と比べて差は認められなかった. しかし, 同時抽出の五苓散料では尿量が 12% 増加

TABLE II. Effect of "Goreisan" (五苓散) and Its Component Drugs on the Urine Volume in Mice

I • II • III • IV • V ^{a, b)}
I + II + III + IV + V ^{c)}
III
I • II • IV • V
II
I • III • IV • V
V
I • II • III • IV
IV
I • II • III • V
I
II • III • IV • V
I • IV
I • IV • II
I • IV • III
I • IV • V
II • III

a) I: Alismatis Rhizoma (沢瀉), II: Polyporus (猪苓), III: Hoelen (茯苓), IV: Atractylodis Rhizoma (白朮), V: Cinnamomi Cortex (桂皮).

b) (•) indicates a mixture of component drugs which were extracted together.

c) (+) indicates a combination of component drugs, each of which was extracted separately.

d) Statistically significant at 1% level.

し、危険率 1% で統計的に有意であった。この利尿活性は投与 1 時間後から観察され、3, 4 時間目で単位時間当たり最大になり、7—8 時間後まで持続した。なお対照薬として用いた acetazolamide (100 mg/kg, 皮下投与) は、3 時間後に最大活性が認められ、5 時間までの総尿量比較では 45% の利尿活性を示した。

この結果は、五種の生薬のすべてあるいはいくつかは、同時に熱水抽出されることが利尿作用発現に重要であることを示唆する。さらに五苓散料の利尿作用は、五苓散から茯苓をぬいた四味のエキスでも 11% の増加を示し、さらに桂皮を除いた沢瀉・白朮・猪苓の同時抽出エキスも 16% の尿量増加を示した。同様に沢瀉・白朮の組合せもほぼ同等の利尿活性 (15% 増) を示した。しかし、沢瀉、白朮の単独エキスではそれぞれ -4, -2% と利尿活性を示さず、沢瀉・白朮の同時抽出、すなわち沢瀉湯となつてはじめて尿量増加傾向をもたらすことが判明した。

一方、沢瀉・白朮の利尿活性は、桂皮あるいは茯苓が加わると失われた。しかし、茯苓と桂皮が同時に加わった場合、すなわち沢瀉・白朮・茯苓・桂皮の同時抽出エキスは、統計的に有意な 31% の尿量増加をもたらした。沢瀉湯、五苓散料よりも強い利尿作用を示した。

五苓散料の利尿作用の発現に沢瀉、白朮の併合効果に関与しているとの推論は、五苓散から白朮あるいは沢瀉を除いた四味の同時抽出水性エキスが、それぞれ -9, -5% と尿量増加を示さないことも符合する。

他方、尿量増加傾向を示した茯苓の活性は、猪苓と同時に抽出しても 9% の尿量増加を示して失われないが、沢瀉、白朮を加えた茯苓・猪苓・沢瀉・白朮の同時抽出エキスは、-6% と全く利尿活性を示さなかった。沢瀉・白朮に桂皮あるいは茯苓を加えた場合も同様に、利尿活性の消失が認められた。

以上のことから、五苓散料の利尿作用は、基本的に沢瀉・白朮すなわち沢瀉湯の利尿活性に帰することができる。また、五苓散および沢瀉湯が同時抽出時でないと利尿作用を発現しないことは、利尿、抗利尿成分の抽出効率の変化などの量的要因、および熱水中での反応、分解などの質的要因を含む製剤的原因によるものと考えられる。

実験的尿毒症改善作用について

Uremic toxins として guanidinosuccinic acid, methylguanidine, middle molecular substance (MW 300—5000) などが注目されているが、尿毒症の成因については未だ十分に解明されていない。そのため、濃縮人尿を用いた尿毒症に対する生薬エキスの延命効果を検討した (Table III)。

沢瀉の水性エキスは、統計的に有意な尿毒症改善効果を示した。しかし、沢瀉を含む五苓散料および他の四味

TABLE III. Effect of "Goreisan" (五苓散) and Its Component Drugs on Experimental Uremia in Mice

I • II • III • IV • V ^{a, b)}		
I + II + III + IV + V ^{c)}		
I		d)
II • III • IV • V		
V		
I • II • III • IV		
IV		
I • II • III • V		
II		
I • III • IV • V		
III		
I • II • IV • V		
	-40 -20 0 20 40 %	

a) I: Alismatis Rhizoma (沢瀉), II: Polyporus (猪苓), III: Hoelen (茯苓), IV: Atractylodis Rhizoma (白朮), V: Cinnamomi Cortex (桂皮).

b) (•) indicates a mixture of component drugs which were extracted together.

c) (+) indicates a combination of component drugs, each of which was extracted separately.

d) Statistically significant at 5% level.

TABLE IV. Effect of "Goreisan" (五苓散) and Its Component Drugs on Gastric Ulcer Induced by Stress under Restraint of Mice at 4°C

I • II • III • IV • V ^{a, b)}		
I + II + III + IV + V ^{c)}		
V		
I • II • III • IV		
III		
I • II • IV • V		
IV		
I • II • III • V		
II		
I • III • IV • V		
I		
II • III • IV • V		

- a) I: Alismatis Rhizoma (沢瀉), II: Polyporus (猪苓), III: Hoelen (茯苓), IV: Atractylodis Rhizoma (白朮), V: Cinnamomi Cortex (桂皮).
 b) (•) indicates a mixture of component drugs which were extracted together.
 c) (+) indicates a combination of component drugs, each of which was extracted separately.
 d) Statistically significant at 5% level.

合方の水性エキスにおいては、尿毒症改善作用は認められなかった。逆に、茯苓水性エキスならびに五苓散から白朮あるいは猪苓を除いた四味の水性エキスは、18—22% 致死時間を短縮した。さらに、各生薬エキスを合して再構成した五苓散料にも効果が認められなかったことから、沢瀉の尿毒症改善効果は、他の構成生薬の1つあるいは組合せにより相殺されたものと考えられる。また、茯苓の尿毒症を悪化させる作用も、白朮あるいは猪苓の共存時には消失するものと推量される。

ストレス性潰瘍予防作用について

単味抽出エキスでは、桂皮がストレス性潰瘍の生成を 33% と有意に抑制した (Table IV)。茯苓には効果が認められず、白朮、猪苓、沢瀉は逆にそれぞれ 12, 14, 32% 潰瘍形成を促進した。一方、五苓散から一味をぬいた四味の同時抽出エキスはすべて、潰瘍生成を抑制する傾向を示した。とりわけ、茯苓、白朮、桂皮を共通に有する猪苓・茯苓・白朮・桂皮および沢瀉・茯苓・白朮・桂皮の両エキスは、強い抗潰瘍作用を示した。これら、沢瀉と猪苓を共に含まない2つのエキスの潰瘍予防効果に比し、五苓散料をはじめ沢瀉、猪苓を共通に有するエキスではすべて抗潰瘍作用の低下が認められた。すなわち、茯苓、白朮、桂皮の三種の生薬のすべてあるいはいずれかが共存することにより潰瘍予防効果を示し、一方残りの構成生薬沢瀉、猪苓の単独あるいは同時抽出エキスは、潰瘍予防効果に対し拮抗していると推量され、構成生薬間の併合効果が抗潰瘍作用の強さに大きな比重を占めていることを示唆する。

結 論

- 1) 同時抽出時のエキス収量は個別抽出エキスの総和に等しいか多い傾向にあった。
- 2) 五苓散料の利尿作用は、同時熱水抽出時のみ認められ、熱水処理により製剤的变化を受けたと推量される。また、五苓散の構成生薬沢瀉、白朮から成る沢瀉湯も、同程度の利尿活性を示した。
- 3) 沢瀉の実験的尿毒症改善作用は、他の配合生薬によって相殺された。
- 4) 5つの構成生薬のうち、桂皮エキスのみが統計的有意なストレス潰瘍予防効果を示した。一方、四味の同時抽出エキスはすべて潰瘍生成を抑制した。
- 5) 以上、漢方処方の薬効を解析する場合、単味生薬の薬効からのみでは推量し難く、漢方処方中の構成生薬の組合せいかんにより、独自の薬効を有する可能性が考えられる。

引 用 文 献

- 1) 鈴木良雄, 伊藤幹雄, 伊奈圭子, 山上一香, 応用薬理, 4, 415 (1970).

- 2) 田村豊幸, 浅野明介, 歯科月報, **30**, 76 (1956).
- 3) S. Yano, M. Harada, *Jpn. J. Pharmacol.*, **23**, 57 (1973).
- 4) 鶴見介登, 滝 公一, 市岡 弘, 江崎俊治, 酒井三郎, 沢崎 茂, 岐阜医科大学紀要, **11**, 129, 138 (1963).
- 5) 王 珣文 苏 成業, 刘 国雄, 張 毅, 葯学学报, **11**, 815 (1964).
- 6) ヒキノヒロシ, 岩川恒男, 大島吉輝, 西川浩平, 村田忠一, 生薬学, **36**, 150 (1982).