薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
105 (9) 874-877 (1985)

放射線障害防護薬剤に関する研究 (第 24 報¹⁾) 四物湯の放射線障害防護効力²⁾

太田節子,^{*,a} 桜井信子,^a 井上隆夫,^a 高橋邦夫,^b 篠田雅人^a

星薬科大学,^a 剂盛堂薬品株式会社^b

Studies on Chemical Protectors against Radiation. XXIV.¹⁾ Radioprotective Activities of Shimotsu-toh²⁾

SETSUO OHTA,^{*,a} NOBUKO SAKURAI,^a TAKAO INOUE,^a
KUNIO TAKAHASHI,^b and MASATO SHINODA^a

Hoshi College of Pharmacy,^a 2-4-41, Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo, 142, Japan
and Zaiseido Pharmaceutical Co., Ltd.,^b 6, Nakanotana,
Wakayama, 640, Japan

(Received March 1, 1985)

Survival effects of Shimotsu-toh and its four kinds of constituents (Tohki; Angelicae Radix, Senkyu; Cnidii Rhizoma, Shakuyaku; Paeoniae Radix, Jioh; Rehmanniae Radix) on mice irradiated with a lethal dose of soft X-ray were investigated. It was observed that significant protective effects exist in both MeOH and H₂O extracts of Shimotsu-toh and that most of these effects were dependent on Senkyu.

Keywords—radioprotector; radiation protection; soft X-ray; survival effect; Shimotsu-toh; Angelicae Radix; Cnidii Rhizoma; Paeoniae Radix; Rehmanniae Radix

生体が放射線を被曝した場合に起こる致死の様相は被曝線量の程度によって異なるが、被曝後約 10 日で死亡する場合は造血機能障害が主因と考えられている。³⁾ したがって抗貧血性薬物による放射線障害防護効果が期待されている。他方、四物湯は当帰、川芎、芍薬、地黄の 4 種の生薬が等量配合されている漢方方剤であり、古来より貧血性疾患に有効とされている。⁴⁾ そこで、致死量の放射線を照射したマウスに対する四物湯及びその構成生薬の延命効果を検討した。

実 験 の 部

実験材料及びエキスの調製法 当帰 (Angelicae Radix), 川芎 (Cnidii Rhizoma), 芍薬 (Paeoniae Radix), 地黄 (Rehmanniae Radix) の 4 種の生薬を用いた。これらの生薬はいずれも「日局 10」の規格に合格する市販品を粉末としたものである。

試料は次のように調製し、MeOH あるいは H₂O 300 ml で 2 h ずつ 3 回、還流下で温浸した。抽出液は減圧乾燥し、エキスとした。

1. 四味 (四物湯)——当帰、川芎、芍薬、地黄各 30 g を混合。MeOH エキスの収量: 27.9 g, H₂O エキスの収量: 27.3 g。

2. 三味 (四味より一味を除いた組合せ)——A: 当帰、芍薬、地黄各 30 g を混合。B: 川芎、芍薬、地黄各 30 g を混合。C: 川芎、当帰、地黄各 30 g を混合。D: 川芎、当帰、芍薬各 30 g を混合。

MeOH エキスの収量: A 25.2 g, B 20.7 g, C 21.0 g, D 20.0 g。

3. 一味——当帰、川芎、芍薬、地黄各 30 g。MeOH エキスの収量: 当帰 8.6 g, 川芎 4.2 g, 芍薬 1.1 g, 地黄 11.5 g。

実験動物 日本生物材料センターから購入した生後 5 週齢の ICR 系雄性マウスを 7 日間予備飼育したのち、体重が 30±2 g のものを選んで実験に使用した。マウスは 5 匹を 1 ケージに入れ、繁殖用固型飼料を与え、また飲料水は給水ビンから自由に与え、飼育した。

X 線照射方法 ソフテックス製 CMBW 特型軟 X 線発生装置を用い、第 18 報⁵⁾に準じて、70 kVp, 10 mA, 10 mm のアクリル板のフィルターを使用し、照射距離 40 cm, 線量率 70 R/min (ビクトリン 550 型線量計で測定) の条件でマウスを 1 群 10 匹 ずつ、照射面をステンレス線の 1 cm 間隔の網状の蓋をしたスチロール樹脂製

円形ケージに入れ、回転照射台上で背部より 2000 R 全身照射した。この照射条件により、照射のみの対照群は 2 週間以内に全例が死亡した。

試料の投与方法 四物湯及び各生薬のエキスを熱水に溶解させた後、0.4 N NaOH を加えて pH を 7 に補正し、投与液量がマウス体重 30 g 当り、0.3 ml になるように精製水を加えて全量とした。投与は腹腔内注射又はゾンデによる経口投与とし、照射前又は照射後の種々の時間に 1 回投与した。

毒性試験 2 倍々数希釈した試料の 3—5 用量を 1 群 10 匹の正常マウスに腹腔内注射し、1 週間後の死亡率から測定した。

放射線防護効力試験 マウスを 1 群 10 匹とし、照射後 30 日間観察し、薬物投与群と照射のみの対照群の平均生存日数を測定し、第 5 報⁶⁾に準じ、生存防護効力 (survival effect) を求めた。

$$\text{生存防護効力} = \frac{\text{薬物投与群の 30 日間の平均生存日数}}{\text{対照群の 30 日間の平均生存日数}}$$

結 果

1. 四物湯の毒性及び放射線障害防護効力

効力試験の投与量を設定するために、正常マウスに対する四物湯の毒性 (致死量) を測定した。四物湯 MeOH エキスは腹腔内投与、経口投与ともに 2000 mg/kg まで死亡を認めなかった。H₂O エキスは経口投与では MeOH エキスと同様に 2000 mg/kg まで死亡を認めなかったが、腹腔内投与では 500 mg/kg までは死亡を認めなかったが、1000 mg/kg で 60% が死亡した。

毒性試験の結果から、放射線障害防護効力試験の用量として、MeOH エキスは腹腔内投与、経口投与ともに 2000 mg/kg とし、H₂O エキスは腹腔内投与が 250 mg/kg、経口投与が 2000 mg/kg とした。

四物湯の放射線障害防護効力試験の結果を Table I に示した。腹腔内投与では MeOH エキスが全般的に良い傾向を示し、特に照射前 5 min 投与が著しい防護効果を現し、照射前 120 min でも防護効果に有意性が認められた。H₂O エキスも照射前 60 min と 30 min の腹腔内投与では有意な効力が認められた。しかし、両エキスとも照射後の投与では防護効力が見られなかった。経口投与の場合には MeOH エキスが延命傾向を示したものの有

TABLE I. Protective Effects of Shimotsu-toh Extracts on 2000 R Soft X-Irradiated Mice

Sample	Administration dose (mg/kg)	Time at injection ^{a)} (min)	Survival time ^{b)} (d) mean±S.E.	Survival effect ^{c)}
MeOH ext. <i>i.p.</i>	2000	—	11.4±0.4	—
		b. 120	19.3±3.0 ^{e)}	1.69
		b. 60	16.1±3.6	1.41
		b. 30	15.9±3.7	1.39
		b. 5	23.2±2.2 ^{d)}	2.04
		a. 5	14.1±2.2	1.24
<i>p.o.</i>	2000	—	11.2±0.7	—
		b. 60	14.9±2.1	1.33
		b. 5	16.3±2.8	1.46
H ₂ O ext. <i>i.p.</i>	250	—	11.7±1.0	—
		b. 120	10.3±0.4	0.88
		b. 60	18.6±2.6 ^{e)}	1.59
		b. 30	18.7±2.5 ^{e)}	1.60
		b. 5	16.4±2.9	1.40
		a. 5	12.2±1.7	1.04
		—	11.2±0.7	—
		b. 60	9.4±0.7	0.84
<i>p.o.</i>	2000	—	11.2±0.7	—
		b. 5	13.7±1.6	1.22

a) b: before irradiation, a: after irradiation. b) Mean survival time in 30 d after irradiation. c) $p < 0.05$. d) $p < 0.01$ ($n=10$). e) Survival effect is the ratio of mean survival time in a treated group to that of the control.

意性を認めるまでには至らなかった。

2. 四物湯構成生薬の放射線障害防護効力

四物湯を構成する当帰、川芎、芍薬、地黄の4種の MeOH エキスについて腹腔内投与により毒性試験を行ったところ、当帰、川芎、地黄の3種は 1000 mg/kg まで死亡を認めなかった。芍薬は 200 mg/kg までは死亡を認めなかったが、1000 mg/kg では 80% が死亡した。この結果から、放射線障害防護効力試験の用量として、当帰、川芎、地黄は 1000 mg/kg、芍薬は 100 mg/kg とした。各生薬の MeOH エキスの腹腔内投与による放射線障害防護効力を比較した結果を Fig. 1 に示した。川芎の照射前 60—5 min 投与により、強い防護効力が認められた。これに反して当帰と芍薬には弱い延命傾向しか認められず、地黄は無効であった。

Fig. 1. Protective Effects of the Component Crude Drugs of Shimotsu-toh on 2000R Soft X-Irradiated Mice

MeOH ext. of each herb was injected intraperitoneally. Dose: Angelicae Radix, Cnidii Rhizoma, Rehmanniae Radix: 1000 mg/kg, Paeoniae Radix: 100 mg/kg.

Survival effect is the ratio of mean survival time in a treated group to that of the control in 30 d after irradiation. a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$ ($n = 10$).

四物湯及び四物湯を構成している生薬4種のうち、1種ずつを除いた3種の生薬を組合わせた混合物 A, B, C, D の MeOH エキスについて防護効力を比較した (Fig. 2). 四物湯 MeOH エキスの投与量の 2000 mg/kg に対して3種の生薬の混合物の MeOH エキスの投与量は 1500 mg/kg とした。Fig. 2 に示したごとく当帰、芍薬、地黄をそれぞれ除いた B, C, D の組合わせは四物湯 (S) に比べ、やや低い効力ではあるが、いずれも有意な防護効力が認められたのに対して、川芎を除いた A の組合わせでは防護効力の著しい低下が見られた。

考 察

四物湯は貧血、出血、血行障害などによって起こる諸症に頻用され、漢方処方の中でも基本的な方剤の1つである。^{4,7,8)} 漢方の適用法としては煎剤として長期間の服用が一般的であるが、動物実験の第1

Fig. 2. Protective Effects of Various Combinations of the Component Crude Drugs of Shimotsu-toh on 2000R Soft X-Irradiated Mice

MeOH ext. of each combination was injected intraperitoneally. Survival effect is the ratio of mean survival time in a treated group to that of the control.

a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$ ($n = 10$).

S: Shimotsu-toh (四物湯), 2000 mg/kg.

A: Angelicae Radix (当帰)+Paeoniae Radix (芍薬)

+Rehmanniae Radix (地黄), 1500 mg/kg.

B: Cnidii Rhizoma (川芎)+Paeoniae Radix (芍薬)

+Rehmanniae Radix (地黄), 1500 mg/kg.

C: Cnidii Rhizoma (川芎)+Angelicae Radix (当帰)

+Rehmanniae Radix (地黄), 1500 mg/kg.

D: Cnidii Rhizoma (川芎)+Angelicae Radix (当帰)

+Paeoniae Radix (芍薬), 1500 mg/kg.

□, i.p. at 120 min before X-irradiation; ■, i.p. at 5 min before X-irradiation.

段階として MeOH エキス又は H₂O エキスとし、X線照射前又は照射後に1回の腹腔内投与又は経口投与によった。

四物湯の一般薬理学的効果に関する報告は見られないが、鹿野⁹⁾は当帰及び川芎の生物活性が Et₂O エキスと H₂O エキスにより異なる場合のあることを報告している。本報において四物湯の毒性が H₂O エキスに比べて MeOH エキスの方が少なかったことは恐らく H₂O エキス中には MeOH エキスに比較してより極性の高い物質が多く含まれることが予想されるので、そのために毒性が発現したものと考えられる。生薬単味では芍薬以外は比較的毒性が少ないことを認めたが、田中ら¹⁰⁾も芍薬、当帰、川芎の MeOH エキスのマウスに対する毒性学的性状を比較し、腹腔内1回投与による毒性の強さは芍薬>川芎>当帰の順である結果を示しており、本報の結果もこれに準じたものであった。

Table I の結果から、四物湯に致死量の放射線に対する延命効果が認められ、H₂O エキスも有効であるが、MeOH エキスの腹腔内投与がもっとも強い防護効力を示すことから、毒性の発現も考慮して、以後の測定は MeOH エキスについて行った。その結果、Fig. 1 及び 2 の結果から明らかなように、四物湯の示す防護効力の大部分は川芎に依存していることを確かめた。しかし四物湯と川芎単味の有効投与時期を比較すると、四物湯の方が広いことから、当帰、芍薬も補助的に有効であり、漢方方剤としての特性が示されたものと考えられる。四物湯の放射線に対する延命効果の発現機構については、造血機能障害に対する防護作用が期待されるが、まだ明らかでなく、実験方法を含めて検討中である。

引用文献及び注

- 1) 第23報：太田節子，古川真知子，篠田雅人，薬誌，**104**, 793 (1984).
- 2) 1部は日本生薬学会第30回年会で発表，徳島，1983年10月.
- 3) 松島美一，色田幹雄，飯尾正宏，“バイオスクレオニクス”，南江堂，東京，1977, p. 144.
- 4) 大塚敬節，矢数道明，清水藤太郎，“漢方診療の実際”，南山堂，東京，1963, p. 310.
- 5) 篠田雅人，太田節子，早瀬幸俊，薬誌，**98**, 397 (1978).
- 6) 篠田雅人，清水節子，玉置文一，赤星三彌，薬誌，**88**, 1031 (1968).
- 7) 勝田正泰，現代東洋医学，**2**, (4号), 6 (1981).
- 3) 高橋邦夫，“実践漢方薬ハンドブック・薬方解説編(中)”，薬局新聞社，東京，1983, p. 93.
- 9) 鹿野美弘，現代東洋医学，**2** (4号), 43 (1981).
- 10) 田中 悟，高橋 惇，小野田欽一，川島邦夫，中浦慎介，長尾重之，遠藤任彦，大野泰雄，川西 徹，高仲 正，粕谷 豊，義平邦利，福岡正道，関田節子，鈴木幸子，内藤克司，内田雄幸，安原加寿雄，斉藤実，石井美民，戸部満寿夫，庄司順三，薬誌，**103**, 937 (1983).