薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
109 (6) 424-431 (1989)

葛花の薬理学的研究 (第1報) 葛花のアルコール代謝並び
にマウス自発運動に対する影響

新甫勇次郎,^{*,a} 山崎 律,^a 中島嘉次郎,^a 伊東 宏,^a
竹下 尚,^b 金城順英,^b 野原稔弘^b
(株)太田胃散研究部,^a 熊本大学薬学部生薬学教室^b

Pharmacological Studies on Puerariae Flos. I. The Effects of
Puerariae Flos on Alcoholic Metabolism and
Spontaneous Movement in Mice

Yujiro NIIHO,^{*,a} Takashi YAMAZAKI,^a Yoshijiro NAKAJIMA,^a
Hiroschi ITOH,^a Takashi TAKESHITA,^b Jun-ei KINJO,^b
and Toshihiro NOHARA^b

Ohta's Isan Co. Ltd., Pharmaceutical Research Laboratory,^a 2-3-2 Sengoku,
Bunkyo-ku, Tokyo 112, Japan and Kumamoto University, Faculty
of Pharmaceutical Sciences,^b 5-1 Oe-honmachi,
Kumamoto 862, Japan

(Received December 15, 1988)

In the general rule, Puerariae Flos or its combination drugs are used in traditional medicinal system for counteraction to drinking among Japanese and Chinese therapy. One of such drugs is Kakkakaiseito.

Here we report the results of investigation on some pharmacological actions including alcoholic metabolism. The experiments were carried out to confirm its actual effect on alcohol, acetaldehyde and ketone body metabolism in the blood and the alteration of behaviour pattern of mice. Drugs used in this study were methanolic extract (PF-ME), isoflavonoid fraction (PF-IF) and triterpenoid saponin fraction (PF-SP) isolated from Puerariae Flos. Each drug was orally administrated to mice. These results were shown as follows: the concentrations of blood alcohol and acetaldehyde decreased more after the treatment with PF-IF (800 mg/kg) than those of the control group. This fact was evidenced remarkable effects with area under the blood concentration-time curve, mean residence time, and variance residence time and values on the moment analysis. However, a reduction effect was not recognized by the treatment with PF-SP (1000 mg/kg). Moreover, PF-ME and PF-IF suppressed the increment of spontaneous movement induced by alcohol administration, whereas PF-SP did not prevent the decrease in the increment caused by alcohol administration. These results support the basis that Puerariae Flos or its combination drugs is used in a traditional medicinal system for counteraction to drinking. However, further investigation is necessary.

Keywords—Puerariae Flos; counteraction; drinking; alcoholic metabolism; behaviour pattern; isoflavonoid; triterpenoid saponin; moment analysis; spontaneous movement

緒

言

葛花 (Puerariae Flos) はマメ科 (Leguminosae) のクズ *Pueraria lobata* OHWI (*P. thumbergiana* BENTH, *P. hirsuta* BENTH) の花部を乾燥した生薬である。

葛は蔓性の多年生草木で、その根、葛根は“神農本草経”中品に収載され、漢方方剤としては葛根湯に代表されるごとく、発汗、解熱、鎮痙作用を主目的とした感冒への治療に適用されている要薬である。

一方、葛花は葛花解醒湯に処方され、漢方¹⁾では“胃を醒し渴きを止め、酒毒を解す”とされ二日酔時への適

用, すなわち消酒効果を期待した用いられかたがなされている。

これら葛の成分としてはダイジン, プエラリン, ゲニスチン, フォルモノネチン, カッカチン, カッカライド等のイソフラボン類²⁻⁶⁾を始め最近ではサポニン類⁷⁾を含む多くの成分が確認⁸⁾されている。

一方, その生理活性としてはその根, 葛根に関する報告が主流で, 解熱,^{9,10)} 鎮痙作用,¹¹⁾ 血圧降下作用,^{12,13)} アドレナリン β 受容器遮断作用,¹⁴⁾ 更に摘出臓器ではムスカリン様作用,^{15,16)} パパベリン様作用^{11,17)} という相反する成分の共存まで報告されている。しかし, 葛花については塚本,¹⁸⁾ 福田ら¹⁹⁾ がアルコール代謝に及ぼす影響として, この成分中でもイソフラボン類のカッカライドに血中アルコール, アセトアルデヒドの消失を促進するという示唆がなされている他は国内外を含め目立った報告はされていない。

そこで, 今回, 我々はこの消酒効果に着目しアルコール投与後の血中アルコール, アセトアルデヒド値の変動に加え, 飲酒に伴う諸種症状, 例えば, 嘔吐, 頭痛等々の発現時期に増加する因子として, これら両成分の代謝過程で産生されるケトン体の変動も含め, これらに薬物速度論的考察, すなわちモーメント解析の手法²⁰⁾を基に解析すると共に行動薬理学的側面からも葛花の生理活性を検討し若干の知見を得たので報告する。

実 験 の 部

被検薬物の調製 葛花 (昭和 60 年 9 月, 茨城・牛久周辺で採集) の乾燥品を粗切り, その 1.85 kg をメタノールで還流抽出し, この抽出液を減圧濃縮しメタノールエキス (PF-ME) 562 g を得た。更に PF-ME は *n*-ブタノールと水で溶媒間分配を行い, その *n*-ブタノール層を濃縮乾固し, エキス物 294 g を得, このエキスを水に懸濁し, MCI gel HP-20 (三菱化成) カラムクロマトに付し, 水-メタノール混液 (1:0→1:1) で流下させ, 先に溶出する画分から黄白色-褐色の無晶形粉末トリテルペノイドサポニン (PF-SP) 50 g を, 後から溶出してくる画分から褐白色の無晶形粉末イソフラボノイド (PF-IF) 67 g を得た (Chart 1)。これら両画分中 PF-SP はジアゾメタンでメチル化後, 酸加水分解でソファラジオール並びに数種の糖のスポットを与えたこと, また, 赤外吸収 (IR) スペクトルにおいて水酸基とカルボニル基の吸収を示すことに基づきトリテルペノイドサポニンであることを確認した。

また, PF-IF については紫外吸収 (UV) スペクトルでイソフラボン特有の 251 nm 付近及び 263–310 nm にショルダーが観察されたのを始め, IR スペクトル等の物理恒数の検討で, イソフラボノイドであることを確認した。これら試料を以下の実験に供した。

実験動物 動物は ddy-系雄性マウス (静岡県実験動物共同組合) 5 週齢を購入し, 標準固形飼料 (船橋農場; F-5) で 2 週間, 動物室 (温度 $22.0 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 $55 \pm 10\%$) で飼育し, 実験には体重 30–35 g の健康なマウスを用いた, また, この期間水は自由に摂取させた。尚, 実験に際し, 被検薬物は 1% アラビアゴムに懸濁し動物 10 g 当たり 0.1 ml になるように調製し与えた。

実験方法 1) アルコール代謝に及ぼす影響——被検薬物 PF-ME 4500 mg/kg, PF-IF 800 mg/kg, PF-SP 1000 mg/kg をマウスに経口的に投与し, 60 分後に 50% アルコール 3.0 g/kg を同様に投与し, その後, 10 分以降 480 分間に 7 点, 経時的に頸椎脱臼にてマウスを殺し, 直ちに, 胸部切開後心臓より 0.2 ml を採血した。この血液に 0.6 N 過塩素酸 0.2 ml を加え除蛋白後, 4000 rpm で 10 分間遠心分離の後, この上清 0.1 ml に内部標準としてプロパノールを最終濃度で 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ になるように加え測定試料とし, この試料について, 血中アルコール, アセトアルデヒド, ケトン体濃度を血中ガス分析装置 (BG-1A 島津製作所製) に連結したガスクロマトグラフィー (GC-7A 島津製作所製; Column: PEG-6000 Shimalite) にて測定した。尚, 測定にあたり血中ガス分析装置の試料気化室の温度は 120°C , ガスクロマトグラフィーのカラム温度は 70°C , ディテクターは 120°C に設定し行った。これらの測定値

Chart 1. Fractionation of Puerariae Flos Extracts

Puerariae Flos: Collection on Sep. 1985; in and around Ushiku city at Ibaraki.

からモーメント解析の手法に従い血中濃度曲線を作成し、0—480 分間に至る *AUC* (曲線下面積), *MRT* (平均滞留時間), *VRT* (平均滞留時間の分散) を算出し対照群のそれと比較検討した。また、ケトン体については通常生体内においてはアセトアセテート、 β -ヒドロキシブチレート、アセトンの 3 種ケトン体が認められており、これら成分は本法のガスクロ条件下では同一保持時間上に出現することが確認された為このピーク面積を基にアセトン含量に換算し算出した。

2) 急性アルコール摂取によるマウス自発運動に及ぼす影響——ここでは急性アルコール摂取後の平面的なマウスの自発運動に及ぼす被検薬物, PF-ME, PF-IF, PF-SP の影響について検討した。

実験は 1 群 5 匹としてマウスに予め被検薬物を経口的に投与し (この際、各被検薬物の用量は上記 1) の実験と同様に行った), 60 分後に 50% アルコール 3.0 g/kg を同様に投与し、直ちに、プラスチックゲージ (24×16.5×12 cm) に入れ運動量測定装置 (Actomonitor, エムティ技研製) 上に設置し、10 分間隔で 480 分間マウスの自発運動を測定し溶媒のみを投与した正常群と比較検討した。尚、データの集計にあたり、0—10 分: step I, 11—30 分: step II, 31—60 分: step III, 61—120 分: step IV, 121—240 分: step V, 241—360 分: step VI, 361—480 分: step VII として表した。

結 果

1) アルコール代謝に及ぼす影響

マウスの血中アルコール濃度はアルコール投与後、10 分目で 3.00 mg/ml を示し、更に、30 分目 3.61 mg/ml をピークとし、以降 60, 120, 240, 360, 480 分目では各々、3.54 mg, 2.87 mg, 1.50 mg, 0.08 mg, 0.01 mg/ml として推移する血中濃度曲線であった。これに対し、PF-ME 4500 mg/kg の処置では 30, 120 分目で若干増加の兆しは認められたが有意な差を認めるには至らなかった。また、240 分目では 0.87 mg/ml を示し対照群の 1.50 mg/ml に比較し、血中濃度は有意に低下していた。更に、この PF-ME から分離精製された PF-IF 800 mg/kg の処置群では 10, 60, 240 分目で各々、1.89 mg, 2.56 mg, 1.07 mg/ml を示すと共に、対照群と比較し、これら値はすべて有意な低下が認められた。しかし、PF-SP 1000 mg/kg の処置では何らの変化も認めることはできなかった (Fig. 1)。

次に、血中アセトアルデヒド濃度はアルコール投与後、10 分目で 4.24 μ g/ml, 30 分目で 4.18 μ g/ml を示し、更に、60 分目の 4.86 μ g/ml をピークとし、以降 120, 240, 360, 480 分目では各々、4.46 μ g, 2.28 μ g, 0.21 μ g,

Fig. 1. Changes in Blood Alcohol (EtOH) Level in Mice Following Administration of 3.0 g/kg Ethanol

—○—, control (treated vehicle) ($n=18-34$); —●—, treated PF-ME at 4500 mg/kg ($n=7-13$); —△—, treated PF-IF at 800 mg/kg ($n=6-8$); —×—, treated PF-SP at 1000 mg/kg ($n=7-17$). Each point represents the mean $\pm$ S.E.

a) $p < 0.05$ significantly different from control.

Fig. 2. Changes in Blood Acetaldehyde Level in Mice Following Administration of 3.0 g/kg Ethanol

—○—, control (treated vehicle) ($n=18-34$); —●—, treated PF-ME at 4500 mg/kg ($n=7-13$); —△—, treated PF-IF at 800 mg/kg ($n=6-8$); —×—, treated PF-SP at 1000 mg/kg ($n=7-17$). Each point represents the mean $\pm$ S.E.

a) $p < 0.05$ significantly different from control.

0.23 $\mu\text{g/ml}$ として推移する血中濃度曲線であった。これに比し, PF-ME, PF-IF の処置群ではピーク値が 30 分目に現れ, 各々, 5.2 μg , 4.66 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 且, これ以降減少する血中濃度曲線の中で対照群と比較する時, 60 分目以降その値はより抑制される傾向を認めた。すなわち前者では, 60 分以降各々, 3.3 μg , 0.60 μg , 0.22 μg , 0.07 $\mu\text{g/ml}$ 値で, 後者では各々, 2.94 μg , 0.88 μg , 0.16 μg , 0 $\mu\text{g/ml}$ 値であった。しかしながら PF-SP 1000 mg/kg の処置群については前記血中アルコール処置時同様に何らの変化も認めることはできなかった (Fig. 2).

また, 血中ケトン体濃度はアルコール投与後, 10–240 分目迄は 0.56 μg , 0.60 μg , 0.52 μg , 0.68 μg , 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示したものの, これ以降 360, 480 分目では 2.02 μg , 2.55 $\mu\text{g/ml}$ と速やかに上昇する濃度曲線を示し, 先の血中アルコール, アセトアルデヒドとは異なった動態を示した。このような動態下に PF-ME 処置では何らの変化も認められなかったが, PF-IF 800 mg/kg の処置ではアルコール投与後 480 分目で 1.31 $\mu\text{g/ml}$ と対照群の値 2.55 $\mu\text{g/ml}$ に比較し血中濃度の有意な低下が認められた。しかし, PF-SP 1000 mg/kg の処置群では 360 分目で 2.91 $\mu\text{g/ml}$ と逆に血中濃度の有意な増加傾向が認められた (Fig. 3)。一方, これら値を基にモーメント解析を行い, 血中アルコール, アセトアルデヒド, ケトン体の濃度曲線から得られる *AUC*, *MRT*, *VRT* を算出した。

まず, 血中アルコール濃度では, その *AUC* は対照群の 741.7 mg/ml·min に比し, PF-IF 処置群では 613.6 mg/ml·min と低値を示した。また, この時の *MRT*, *VRT* は対照群では各々, 121.7 min, 6768.1 min² であったのに比し, PF-ME 処置群では各々, 103.3 min, 5051.3 min² と両者ともやや低値を示した。

次に, 血中アセトアルデヒド濃度では, その *AUC*, *MRT*, *VRT* は対照群で各々, 1122.1 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$, 139.7 min, 10650.1 min² であったのに比し, PF-ME 処置群では各々 755.1 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$, 105.9 min, 6836.8 min², PF-IF 処置群では各々, 737.1 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$, 108.3 min, 6192.5 min² と共に低値を示した。また, PF-SP 処置群では *VRT* のみが 8639.7 min とやや低値であった。

最後に, 血中ケトン体濃度では, その *AUC* は対照群の 598.2 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$ に比し, PF-IF 処置群で 485.6 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$ と低値を示していたのに反し, PF-SP 処置群では 674.6 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$ と逆に高値を示した。更に, *MRT* については何らの変化も認められなかったが *VRT* については対照群の 18443.5 min² に比し, PF-ME 処置群では 22937.7 min² と高値を示したが PF-SP 処置群では 15207.6 min² と逆に低値を示していた (Table I)。

2) 急性アルコール摂取によるマウス自発運動に及ぼす影響

アルコール 3.0 g/kg をマウスに経口投与すると, 投与後 10 分以降その動物の自発運動は増加する傾向が認められた。この自発運動の増加は正常群と比較し, 運動量計測帯 0–480 分間でも, 特に 0–240 分間ではその累計

Fig. 3. Changes in Blood Ketone Body Level in Mice Following Administration of 3.0 g/kg Ethanol

—○—, control (treated vehicle) ($n=18-34$); —●—, treated PF-ME at 4500 mg/kg ($n=7-13$); —△—, treated PF-IF at 800 mg/kg ($n=6-8$); —×—, treated PF-SP at 1000 mg/kg ($n=7-17$). Each point represents the mean $\pm$ S.E.

a) $p < 0.05$ significantly different from control.

TABLE I. Application of Moments Analysis

	<i>AUC</i> (mg/ml·min)	<i>MRT</i> (min)	<i>VRT</i> (min ²)
Ethanol			
Control	741.7	121.7	6768.1
PF-ME	778.8	103.3	5051.3
PF-IF	613.6	119.6	6574.7
PF-SP	705.1	113.3	6235.6
Acetaldehyde			
Control	1122.1	139.7	10650.1
PF-ME	755.1	105.9	6836.8
PF-IF	737.1	108.3	6192.5
PF-SP	1027.5	145.4	8639.7
Ketone body			
Control	598.2	322.0	18443.5
PF-ME	634.3	301.3	22937.7
PF-IF	485.6	302.2	17444.7
PF-SP	674.6	324.8	15207.6

AUC, (mg or $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$); *MRT*, (min); *VRT*, (min²).

Fig. 4. Effects of Puerariae Flos Extracts on Ethanol-Induced Spontaneous Movements Alteration in Mice

A) spontaneous movements alteration for 0-480 min., step-I, 0-10 min.; -II, 11-30 min.; -III, 31-60 min.; -IV, 61-120 min.; -V, 121-240 min.; -VI, 241-360 min.; -VII, 361-480 min. B) spontaneous movements alteration for 0-60 min. Each column represents the mean or mean $\pm$ S.E. a) $p < 0.05$ significantly different from control.

で有意な増加が認められ、この傾向は 0-60 分間でより顕著であった。また、step ごとの比較では step II, III で、正常群と対照群で、各々、II: 421.5 count $\rightarrow$ 1337.6 count へ、III: 284.0 count $\rightarrow$ 1432.5 count へ、と顕著な増加が認められた (Fig. 4 left)。しかし、これ以降 step V-VII では両者に変化は認められなかった。

これらの点に加え、アルコール投与後の血中アルコール、アセトアルデヒド濃度が投与後 30-60 分でピークとなっている事実とを考慮し、Fig. 4 の右に示したごとく、0-60 分間での累計を算出することで、正常群に対する対照群の増加傾向をより顕著に示すことができた。すなわち正常群で 1442.9 count に対し、対照群では 3616.2 count と有意な自発運動の増加が認められた。

このような状況下で PF-ME 4500 mg/kg, PF-IF 800 mg/kg を処置するとアルコールで誘発される自発運動の増加現象は顕著に抑制された。つまり、0-60 分間での累計で、PF-ME 処置群ではカウント数で 3616.2 count $\rightarrow$ 1405.5 count へ、PF-IF 処置群では 3616.2 count $\rightarrow$ 2110.0 count へと有意に抑制されていた。しかし、PF-SP 処置群では何らの変化も認めることはできなかった。更に step ごとにおける比較でも、対照群に生じる step II, III, IV での自発運動の増加現象を PF-ME 処置で step II, III, IV を、PF-IF 処置で step II を有意に抑制していた。

結 論 及 び 考 察

漢薬には消酒効果が期待される方剤が多く中薬大辞典には約 80 種類が記載されている。

今回、我々は葛花解醒湯 (蓮花青皮: 木香: 橘皮: 人参: 猪苓: 白茯苓: 神曲: 沢瀉: 干生姜: 白朮: 白豆蔻仁: 葛花: 砂仁=3 分: 5 分: 1 分 5 銭: 1 分 5 銭: 1 分 5 銭: 1 分 5 銭: 2 分: 2 分: 2 分: 2 分: 5 分: 5 分: 5 分)¹⁾ 並びに葛花清熱丸等に処方されている漢薬、葛花の消酒効果に着目し、この生薬より得られる抽出、精製物、PF-ME, PF-IF, PF-SP に関しアルコール代謝並びにアルコールによって誘発される行動の変化等の薬理学的試験を行うことで消酒効果に対する解明の一環とした。

アルコール代謝では、PF-ME, PF-IF の両者に血中アルコール、アセトアルデヒド濃度を低下させる作用が認められた。

この結果は先の塚本ら¹⁸⁾の報告に一致していた。しかし、PF-SP では何らの変化も認められず、このような作用にサポニン類が関与していないことが示唆された。また、今回は、モーメント解析を導入 AUC, MRT, VRT

の値を算出したが、元来この解析方法²⁰⁾は薬剤の薬物速度論的解析の一種に用いられ、その利点として特に、モデルに依存しない解析方法として知られている。ここで *AUC* は薬物が血中に存在する総量を、*MRT* は薬物分子が生体を通過する平均時間を、また、*VRT* は *MRT* の分散を意味している。尚、今回の実験で得られた 8 時間に至る血中濃度曲線は各々のマウスの個々の値を群間比較したものであり、一個体について一連の経時的変動を示したデータではない為に標準誤差が算出できず、薬物間における統計処理を行うことができなかったため、各群の平均値を算出し、対照群との間で 10% 以上、おおむね 20% 以上の変動のあるものについて変動ありとし表示した。

そこで、今回 PF-IF 処置群で 30 分後における血中アルコール濃度では何ら対照群のそれと差異は認められないにも拘わらず *AUC* 値が低下した点は消失過程において、その消失をより促進していることがこれからも裏付けられる。また、先の血中濃度曲線上でのデータによれば PF-ME 処置群で血中濃度の抑制が認められたにも拘わらず *AUC* 値が上昇していたが *VRT* が低下している点を考慮すると PF-ME 処置群では血中濃度の時間的変動が大きいことを意味しており、これは濃度曲線上で、アルコールの値が対照群に比較しやや増加の兆しが見られた点が計算値に反映して来たものと思われる。また、アセトアルデヒド代謝については PF-ME、PF-IF 処置群で *AUC*、*MRT* 並びに *VRT* 値が低下していたことから、この作用発現の詳細な機構は不明ではあるが、何らかの機構により、これら薬剤が血中アセトアルデヒドの消失を促進している事実を示唆するものであり、この作用は PF-IF の方でより強く認められるようであった。これらのデータは先に示した各々の血中濃度曲線での抑制効果を更に支持するものであった。しかしながら、PF-SP 処置群では血中アルコール、アセトアルデヒドの濃度曲線より得られる、これら 3 種パラメータについて何らの変動も認めることはできず、これら両成分の血中濃度曲線上でサボニンがほとんど関与していないことを示すものであった。

一方、血中ケトン体の動態はアルコール投与後 4 時間までは比較的 low 値を示したが、これ以降は速やかに上昇傾向を示した。このような遅延現象はアルコール摂取後、肝臓におけるグリコーゲンの枯渇に時間が費やされる為であるとする Lieber ら²¹⁾の報告に一致した動態であった。このような状況下に PF-IF 処置群では濃度曲線上並びにモーメント解析におけるパラメーターでも low 値を示し、ケトン体の血中からの速やかな消失の傾向が認められた。しかし、PF-SP 処置群ではアルコール投与後 6 時間目に有意な増加が、モーメント解析においては *AUC*、*VRT* の高値と低値が認められたことにより PF-SP にその機構は不明であるが血中ケトン体を増加させる作用が示唆される。尚、PF-ME 処置群の *AUC*、*VRT* で若干の高値が認められた点はこれまでの PF-IF、PF-SP での挙動より、PF-ME がこれら両成分を含有している事により発現したものと考えられる。

今回はケトン体についても検討を行ったがこの成分に関しては先の血中アルコール、アセトアルデヒドに比較して、その報告は極めて少ない、その理由としては、この成分の測定方法の確立不備並びに臨床データとの不一致等が上げられる。しかし、Lefevre ら²²⁾が健常人にアルコールを摂取させ実験的にケトosis を作成し、その本体が β -ヒドロキシブチレート並びにアセトアセテートであると報告して以来、アルコールの代謝を論じるに際しケトン体がより重要視されるに至っている。また β -ヒドロキシブチレート並びにアセトアセテートの代謝産物であるアセトンも飲酒時を始めとし、糖尿病や自家中毒時に血中に多量に発生し悪心、嘔吐、倦怠感等の原因と考えられている。更に、飲酒に伴うケトアシドーシスの原因に関してはいまだその解明は不十分であるが肝臓での脂肪酸動員の増加並びに糖代謝で生じる中間代謝産物の相対的欠如によることが推論される。²¹⁾

このように血中アルコール、アセトアルデヒド、ケトン体の動態について濃度曲線並びにモーメント解析の両者で比較検討することで PF-ME、PF-IF にアルコール、アセトアルデヒドの血中からの消失促進作用と PF-SP に血中ケトン体の増加現象が認められた。

これまで、消酒効果を考慮したアルコール代謝に関する実験では血中のアルコール、アセトアルデヒドの濃度のみを指標としたものが殆どであるが、我々は飲酒に伴う諸種症状、嘔吐、頭痛、所謂、悪酔い、二日酔い症状の発現する時間等を考慮しアルコールが代謝される過程で生じる上記 2 成分に加え、更に、この時間帯に比較的高値を示すと云われているケトン体も含めて、その指標とし、より良好な結果を得ることができたことから、今後、この種の実験に際してはその代謝過程全体の中でその効果を評価する必要性が痛感される。

また、従来からアルコールの代謝モデルとして、Widmark 係数²³⁾を用いた評価法が繁用されているが、この評価法は投与するアルコールの量が少ない場合ではアルコールの消失が直線性を示さない点から正確に Widmark

の提唱したモデルが適さず、最近では別のモデルが提唱されている。²⁴⁾ そこで我々はモデルに依存しない評価法として知られているモーメント解析法を、これらの解析に導入することで濃度曲線上でのアルコール、アセトアルデヒド並びにケトン体の動態を更に明確にすると共に、血中の濃度推移のみでの評価を更に支持するデータを得ることができた。

一方、急性アルコール摂取によるマウス自発運動に及ぼす影響で、アルコール投与後その自発運動は正常群に比較し増加する傾向が認められ、特にアルコール投与後 240 分迄では有意な増加が認められ、中でも投与後 60 分迄の値で最も顕著であった。この結果は栗原ら²⁵⁾によりいわれているようにアルコール投与直後よりマウスに運動失調を伴う一過性の自発運動の促進が認められたとする報告に一致しており、このことはアルコールそのものによる何らかの中枢作用により発現しているものと考えられる。つまり、アルコールは初期の段階では解放現象により網様体賦活系並びに大脳半球等の上位中枢が抑制され下位中枢に対する制御機構が遮断された為に中枢の抑制が生じているにも拘わらず、みかけ上自発運動の興奮として反応したものと解釈される。今回、step II, III, IV を中心に発現した自発運動の増加現象もこのような機構によりその増大が観察されたものと思われる。

この状況下で PF-ME, PF-IF を処置することで自発運動の増加が有意に抑制されたことはこれら薬物に中枢抑制作用あるいはアルコールに対する拮抗作用のいずれかを示唆しているものと考えられる。更に、これら薬物の単独投与では正常値に比較し何ら変化は認められなかったことから、これら薬物にアルコールで誘発される中枢の抑制作用を抑制する、すなわち解除する作用があることを示唆しており、この為解放現象が解除されたものと推察される。また、この作用強度が PF-ME > PF-IF であった点より、PF-ME 中には PF-IF 以外にも、このような作用を示す物質の存在も考えられる。しなしながら、PF-SP の処置群では何ら変化を認めることができず、サポニン類の関連性のなさが確認された。

また、これら自発運動の変化に関し、鳥居ら²⁶⁾はラットにアルコール 4.2 g/kg を腹腔内に投与し 24 時間に渡る実験の中でその抑制作用のみを報告し、ここでいう解放現象については一切認めていないようであるが、この差異はまず実験に用いている動物の種の違い、個別行動と集団行動での違い、投与経路並びに投与するアルコールの量的差、更に、観察の時間的差異等を含む微妙な実験条件の違いが関与しこのような差を生じたものと考えられる。

今回、葛花からの抽出・精製物、メタノールエキス (PF-ME)、イソフラボノイド (PF-IF)、トリテルペノイドサポニン (PF-SP) の 3 種薬物について消酒効果を目的としアルコール代謝並びに行動薬理学的見地から検討を行い PF-IF を中心に血中のアルコール、アセトアルデヒド代謝促進作用並びにアルコールによる自発運動促進に対する抑制作用が認められたことは古くから漢方方剤において葛花が“消酒”を目的とした処方に組み込まれている意味の幾らかを科学的に裏付けるものである。更に、血中ケトン体の上昇に対しイソフラボノイド類が低下作用を示した点は例えば糖尿病、自家中毒等で血中ケトン体が増加することを考える時、非常に興味ある知見と思われる。

最後に、消酒効果の一層の解明については今後の研究に期待したい。

引用文献

- 1) 江蘇新医学院 (編), “中薬大辞典 (下冊)”, 上海人民出版社, 上海, 1977, p. 2307.
- 2) 柴田承二, 木村孝夫, 西川嘉廣, 薬誌, **79**, 757 (1959).
- 3) 栗原藤三郎, 菊池正雄, 薬誌, **95**, 1283 (1975).
- 4) 栗原藤三郎, 菊池正雄, 薬誌, **96**, 1486 (1976).
- 5) M. Kubo, M. Sasaki, K. Namba, S. Naruto, H. Nishimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2449 (1975).
- 6) Y. Ohshima, T. Okuyama, K. Takahashi, T. Takizawa, S. Shibata, *Planta Medica*, **54**, 250 (1988).
- 7) J. Kinjou, I. Miyamoto, K. Murakami, K. Kido, T. Tomimatsu, M. Yamasaki, T. Nohara, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1293 (1985).
- 8) 栗原藤三郎, 菊池正雄, 薬誌, **93**, 1201 (1973).
- 9) 丹野与三太, 日薬理, **33**, 263 (1941).
- 10) 野口 衛, 生薬, **21**, 17 (1967).
- 11) 柴田承二, 原田正敏, 村上孝夫, 薬誌, **79**, 863 (1959).

- 12) 曾 貴雲, 周 遠鵬, 張 麗英, 範 礼理, 中華医誌, **54**, 265 (1974).
- 13) 曾 貴雲, 周 遠鵬, 張 麗英, 範 礼理, 中華医誌, **59**, 1479 (1979).
- 14) 呂 欣然, 陳 淑梅, 孫 塘, 葯学学報, **15**, 218 (1980).
- 15) 三浦孝次, 竹田隆昌, 中本泰正, 斎藤晴生, 応用薬理, **5**, 247 (1971).
- 16) 中本泰正, 斎藤晴生, 岩崎有紀, 薬誌, **95**, 1128 (1975).
- 17) 中本泰正, 岩崎有紀, 木津治久, 薬誌, **97**, 103 (1977).
- 18) 塚本昭次郎, 梶原正弘, 福田幸男, 西村 正, 先名 淳, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU.*, **15**, 123 (1982).
- 19) 福田幸男, 日大医誌, **42**, 887 (1983).
- 20) 山岡 清, 谷川原祐介, “マイコンによる薬物速度論入門,” 第 1 版, 南江堂, 東京, 1983 pp. 113—129.
- 21) C. S. Lieber, “Medical Disorder of Alcoholism Pathogenesis and Treatment,” Vol. XXII 医歯薬出版, 東京, 1982 pp. 70—71.
- 22) A. Lefevre, H. Adler, C. S. Lieber, *J. Clin. Invest.*, **49**, 1775 (1970).
- 23) P. K. Wilkinson, *Clin. Wxp. Res.*, **4**, 6 (1980).
- 24) E. M. P. Widmark, *Biochem. Z.*, **267**, 135 (1935).
- 25) 栗原 久, 原口裕文, 田所作太郎, アルコール研究と薬物依存, **20**, 276 (1985).
- 26) 鳥居邦夫, 馬渡一徳, 河田てるみ, 森 将人, 今野生良, 弓狩康三, “アルコール代謝と肝 (「アルコール代謝と肝」研究会編)” 第 7 版, 東洋書店, 東京, 1987 pp. 8—17.