薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
111 (6) 322-328 (1991)

放射線障害防護薬剤に関する研究 (第 34 報¹⁾) 放射線障害に対する
各種漢方方剤水エキスの延命効果²⁾

王 誠明, 太田節子, 篠田雅人*

星薬科大学

Studies on Chemical Protectors against Radiation. XXXIV.¹⁾
Survival Effects of Aqueous Extracts of Various Chinese
Traditional Medicines on Radiation Injury²⁾

Cheng-Ming WANG, Setsuko OHTA, and Masato SHINODA*

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University, 2-4-41,
Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo, 142, Japan

(Received January 31, 1991)

In order to develop a nontoxic radioprotector, 60 kinds of Chinese traditional medicines were chosen, and their aqueous extracts tested for their survival effects against the lethal effect of X-irradiation in mice. Radiation factors used were as follows: soft X-rays, 2100R (5.418×10^{-1} Ckg⁻¹), 70 kVp, 10 mA, 10 mm acrylic filter, 70R (1.806×10^{-2} Ckg⁻¹)/min.

Among 60 medicines tested by intraperitoneal injection immediately before the irradiation, 15 are shown to have the significant survival effect. These 15 effective medicines were also tested by intraperitoneal injection after the irradiation, and the survival effect was recognized in Keisi-syakuyaku-chimo-to, Keigai-rengyo-to, Simotu-to, Syakuyaku-kanzo-to and Hange-syasin-to.

On the other hand, the survival effects of 25 medicines including the above-mentioned 15 medicines were investigated by the oral administration at various times before or after the irradiation. As the result of these studies, only Keigai-rengyo-to and Bukuryo-in are shown to have the significant survival effect when administered 2 h before the irradiation.

Keywords—radiation protection; radioprotector; X-irradiation; radiation injury; survival effect; Chinese traditional medicine; soft X-ray

医療上で悪性腫瘍の局所放射線療法や白血病の全身照射によって、ときに骨髓機能の低下を招来することがあり、放射線治療を一時休止する最大の原因の1つとなっている。最近、著者らは毒性の少ない放射線防護剤を開発するため、比較的汎用されている漢方方剤 60 種のメタノールエキスについて、骨髓死と考えられる致死線量の X 線を照射したマウスに対する延命効果を検討し、数種の漢方方剤に有意な効力を認めた。³⁾ 一方、四物湯⁴⁾ 及び安中散、十全大補湯、補中益気湯、小柴胡湯⁵⁾ の水エキスを延命効果が認められていることから、今回、著者らはメタノールエキスで検討された漢方方剤 60 種を水で抽出した後、これらの水エキスについて延命効果を検討した。

実 験 の 部

実験材料及び水エキスの調製法 漢方方剤は処方^{6,7)}に従って混合したウチダ和漢薬製のものを使用した。細切した原料方剤 30 g につき水 750 ml を加えて弱火にかけ、1/3 に煮詰め、4 回繰り返したのち、集めた抽出液を減圧で濃縮、凍結乾燥し、粉末とした。

実験動物 日本生物材料センターより購入した生後 5 週齢の ICR 系雄マウスを 1 週間予備飼育したのち、体重が 30 ± 2 g のものを実験に使用した。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、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 70R (1.806×10^{-2} Ckg⁻¹)/min (線量計: ビクトリン 500 型, プローブ: 550-6A 型で測定) の条件で, マウスを 1 群 10 匹ずつ, 照射面を極細ステンレス線の 1 cm 間隔の網状の蓋をした直径 15 cm の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 2100R (5.418×10^{-1} Ckg⁻¹) を全身照射した. この実験条件で照射のみの対照群は照射後 1 週間で死に始め, 2 週間で全例死亡した. 本実験を通して行った全対照群の平均生存日数は 10.1 ± 0.6 であった.

試料の投与方法 漢方方剤の水エキスの凍結乾燥粉末は精製水に溶解させ, 超音波処理を行ったのち, 必要に応じて 0.4 N NaOH を加えて pH 7—8 に調製し, 投与液量がマウスの体重 30 g あたり 0.4 ml になるように精製水を加えて調製した. 投与方法は腹腔内注射又は経口投与とし, 照射前又は照射後に 1 回投与した. 投与量は, 毒性試験の結果から, 死亡の発現しない用量を選択した.

毒性試験 2 倍々数希釈した試料の 2—4 用量を 1 群 5 匹の正常 (非照射) マウスに腹腔内注射又は経口投与し, 1 週間の死亡を観察した.

放射線生存防護効力試験 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 18 報⁹⁾に準じ, 生存防護効力 (survival effect) を求めた.

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

なお, 30 日以上生存した場合は 30 日として計算した. また, 対照群と薬物投与群の平均生存日数を比較し, Student's *t*-test により防護効力の有意性を判定した.

結 果

2100R の軟 X 線を全身照射したマウスに対して, 60 種の漢方方剤の水エキスを照射前 5 min に腹腔内投与した場合の生存防護効力を検討し, Table I に示す結果を得た. なお, Table 中の漢方方剤名の表示は和漢医薬学会の表示法⁹⁾に従った.

60 種の漢方方剤のうち, 照射前 5 min 投与の条件で葛根黄連黄芩湯, 加味逍遙散, 九味枳榔湯, 桂枝芍薬知母湯, 荊芥連翹湯, 香蘇散, 四物湯, 芍薬甘草湯, 十味敗毒湯, 大柴胡湯, 半夏瀉心湯, 茯苓飲, 防風通聖散, 麻黄湯, 龍胆瀉肝湯の 15 種に有意な延命効果が認められた. これら 15 種の漢方方剤について, さらに照射後 5 min 投与の条件で延命効果を検討し, Table II に示す結果を得た. 15 種のうち, 桂枝芍薬知母湯, 荊芥連翹湯, 四物湯, 芍薬甘草湯, 半夏瀉心湯の 5 種に有意な延命効果が認められた.

一方, 上記の 15 種に黄耆建中湯, 折衝飲, 続命湯, 防己黄耆湯, 安中散, 十全大補湯, 小柴胡湯, 補中益気湯, 人参湯, 人参養栄湯の 10 種を加え, 合計 25 種の漢方方剤を照射前 30 min と 120 min 経口投与の条件で

TABLE I. Survival Effects of Aqueous Extracts of Various Chinese Traditional Medicines on Intraperitoneal Injected Mice at 5 min before Whole-body Irradiation with 2100 R (70 kVp) Soft X-Ray

No. Chinese traditional medicine	Yield of extract ^{a)} (%)	Administration dose (mg/kg)	Survival effect ^{b)}
1 Antyu-san (安中散)	8.6	500	1.37
2 Intin-ko-to (茵陳蒿湯)	34.5	1000	0.98
3 Unkei-to (溫經湯)	47.1	1000	0.68
4 Unsei-in (溫清飲)	53.0	1000	1.24
5 Ogon-to (黃芩湯)	53.6	1000	0.76
6 Ogi-kentyu-to (黃耆建中湯)	15.4	2500	1.29
7 Oren-to (黃連湯)	21.4	1300	1.31
8 Oren-gedoku-to (黃連解毒湯)	30.5	100	1.29
9 Otuzi-to (乙字湯)	34.0	400	1.32
10 Kakkon-to (葛根湯)	23.9	1500	1.29
11 Kakkon-oren-ogon-to (葛根黄連黄芩湯)	23.7	250	1.58 ^{c)}
12 Kanbaku-taiso-to (甘麦大棗湯)	30.0	1000	0.83

TABLE I. (continued)

No.	Chinese traditional medicine	Yield of extract ^{a)} (%)	Administra- tion dose (mg/kg)	Survival effect ^{b)}
13	Kami-syoyo-san (加味逍遙散)	26.1	1000	1.82 ^{d)}
14	Kihi-to (帰脾湯)	42.5	250	1.34
15	Kumi-binro-to (九味枳榔湯)	25.7	1000	2.04 ^{d)}
16	Keisi-to (桂枝湯)	40.0	1000	1.20
17	Keisi-ka-ogi-to (桂枝加黄耆湯)	29.7	2000	1.11
18	Keisi-ka-bushi-to (桂枝加附子湯)	50.0	1000	1.00
19	Keisi-syakuyaku-chimo-to (桂枝芍薬知母湯)	32.6	1000	1.50 ^{d)}
20	Keisi-bukuryo-gan (桂枝茯苓丸)	16.7	500	1.41
21	Keigai-rengyo-to (荊芥連翹湯)	36.7	1000	1.83 ^{d)}
22	Gosyuyu-to (呉茱萸湯)	41.7	1000	0.90
23	Koso-san (香蘇散)	32.6	1000	1.79 ^{d)}
24	Gosyaku-san (五積散)	39.0	1000	1.46
25	Saiko-keisi-kankyo-to (柴胡桂枝乾姜湯)	20.3	400	1.28
26	Saiko-seikan-to (柴胡清肝湯)	37.6	250	1.26
27	San'o-syasin-to (三黄瀉心湯)	34.9	120	1.16
28	Sansonin-to (酸棗仁湯)	18.3	1000	0.95
29	Sigyaku-to (四逆湯)	32.2	100	1.14
30	Shikon-borei-to (紫根牡蠣湯)	35.4	1000	0.91
31	Shishi-hakuhi-to (梔子柏皮湯)	29.0	60	1.16
32	Simotu-to (四物湯)	45.0	2300	1.68 ^{c)}
33	Syakuyaku-kanzo-to (芍薬甘草湯)	37.8	1000	1.48 ^{c)}
34	Zyuzen-taiho-to (十全大補湯)	28.3	240	1.09
35	Zyumi-haidoku-to (十味敗毒湯)	38.8	100	1.42 ^{c)}
36	Syo-kankyo-to (小陷胸湯)	9.1	100	1.36
37	Syo-saiko-to (小柴胡湯)	36.0	1000	1.01
38	Syoma-kakkon-to (升麻葛根湯)	29.7	1000	0.91
39	Sinpi-to (神秘湯)	24.3	1000	1.03
40	Sessyo-in (折衝飲)	33.2	1000	0.97
41	Sen-kan-meimoku-to (洗肝明目湯)	37.2	1000	1.25
42	Zokumei-to (續命湯)	32.5	1000	1.24
43	Sokei-kakketu-to (疎経活血湯)	39.1	1000	1.33
44	Dai-saiko-to (大柴胡湯)	35.0	750	2.00 ^{d)}
45	Toki-kentyu-to (当帰建中湯)	37.7	1000	1.43
46	Ninjin-to (人參湯)	29.7	1000	1.27
47	Ninjin-yoei-to (人參養榮湯)	34.0	100	1.06
48	Hatimi-gan (八味丸)	37.3	1000	1.39
49	Hange-koboku-to (半夏厚朴湯)	20.5	1000	1.18
50	Hange-syasin-to (半夏瀉心湯)	38.2	1000	1.95 ^{d)}
51	Bukuryo-in (茯苓飲)	26.7	1000	1.43 ^{c)}
52	Heii-san (平胃散)	41.2	1000	0.91
53	Boi-ogi-to (防己黄耆湯)	34.0	1000	0.85
54	Bohu-tusyo-san (防風通聖散)	41.8	1000	1.68 ^{c)}
55	Hotyu-ekki-to (補中益気湯)	43.7	1000	1.08
56	Mao-to (麻黄湯)	23.8	400	1.46 ^{d)}
57	Yoku-kan-san-ka-tinpi-hange-to (抑肝散加陳皮半夏湯)	30.9	1000	1.33
58	Rikkunsi-to (六君子湯)	28.9	1000	1.40
59	Ryutan-syakan-to (龍胆瀉肝湯)	32.2	1000	1.67 ^{c)}
60	Ryo-kyo-zyutu-kan-to (苓姜朮甘湯)	5.8	700	1.48

a) Percentage of the weight of extracts to the weight of materials of Chinese traditional medicines. b) Survival effect is the ratio of mean survival time in a treated group to that of the control in 30 d after irradiation. c, d) Significant difference between control and treated groups at $p < 0.05$ and $p < 0.01$ ($n = 10$).

TABLE II. Survival Effects of Aqueous Extracts of Various Chinese Traditional Medicines on Intraperitoneal Injected Mice at 5 min after Whole-body Irradiation with 2100 R (70 kVp) Soft X-Ray

No.	Chinese traditional medicine	Administration dose (mg/kg)	Survival effect ^{a)}
11	Kakkon-oren-ogon-to (葛根黃連黃芩湯)	250	0.55
13	Kami-syoyo-san (加味逍遙散)	1000	0.56
15	Kumi-binro-to (九味枳榔湯)	1000	1.02
19	Keisi-syakuyaku-chimo-to (桂枝芍藥知母湯)	1000	1.52 ^{b)}
21	Keigai-rengyo-to (荊芥連翹湯)	1000	1.58 ^{c)}
23	Koso-san (香蘇散)	1000	0.93
32	Simotu-to (四物湯)	2300	1.67 ^{c)}
33	Syakuyaku-kanzo-to (芍藥甘草湯)	1000	1.70 ^{b)}
35	Zyumi-haidoku-to (十味敗毒湯)	100	0.82
44	Dai-saiko-to (大柴胡湯)	750	0.77
50	Hange-syasin-to (半夏瀉心湯)	1000	1.98 ^{c)}
51	Bukuryo-in (茯苓飲)	1000	0.72
54	Bohu-tusyo-san (防風通聖散)	1000	0.93
56	Mao-to (麻黃湯)	400	0.93
59	Ryutan-syakan-to (龍胆瀉肝湯)	1000	0.72

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

TABLE III. Survival Effects of Aqueous Extracts of Various Chinese Traditional Medicines on Oral Administrated Mice at 30 min or 2 h before Whole-body Irradiation with 2100 R (70 kVp) Soft X-Ray

No.	Chinese traditional medicine	Administration dose (mg/kg)	Administration time	Survival effect ^{a)}
1	Antyu-san (安中散)	1500	30 min	1.19
			2 h	1.33
6	Ogi-kentyu-to (黃耆建中湯)	2000	30 min	1.05
			2 h	1.17
11	Kakkon-oren-ogon-to (葛根黃連黃芩湯)	750	30 min	1.13
			2 h	1.13
13	Kami-syoyo-san (加味逍遙散)	2000	30 min	1.24
			2 h	1.28
15	Kumi-binro-to (九味枳榔湯)	2000	30 min	1.28
			2 h	1.25
19	Keisi-syakuyaku-chimo-to (桂枝芍藥知母湯)	2000	30 min	1.14
			2 h	1.32
21	Keigai-rengyo-to (荊芥連翹湯)	2000	30 min	1.06
			2 h	1.55 ^{b)}
23	Koso-san (香蘇散)	2000	30 min	1.17
			2 h	1.15
32	Simotu-to (四物湯)	2000	30 min	1.11
			2 h	1.11
33	Syakuyaku-kanzo-to (芍藥甘草湯)	2000	30 min	1.17
			2 h	1.09
34	Zyuzen-taiho-to (十全大補湯)	750	30 min	1.01
			2 h	1.33
35	Zyumi-haidoku-to (十味敗毒湯)	300	30 min	1.40
			2 h	0.98

TABLE III. (continued)

No.	Chinese traditional medicine	Administra- tion dose (mg/kg)	Administra- tion time	Survival effect ^{a)}
37	Syo-saiko-to (小柴胡湯)	2000	30 min	0.88
			2 h	0.91
40	Sessyo-in (折衝飲)	2000	30 min	0.88
			2 h	0.99
42	Zokumei-to (続命湯)	2000	30 min	0.70
			2 h	0.76
44	Dai-saiko-to (大柴胡湯)	1500	30 min	1.10
			2 h	0.94
46	Ninjin-to (人參湯)	2000	30 min	0.85
			2 h	0.71
47	Ninjin-yoei-to (人參養榮湯)	300	30 min	1.01
			2 h	0.81
50	Hange-syasin-to (半夏瀉心湯)	2000	30 min	0.90
			2 h	0.98
51	Bukuryo-in (茯苓飲)	2000	30 min	1.21
			2 h	1.60 ^{c)}
53	Boi-ogi-to (防己黃耆湯)	2000	30 min	0.89
			2 h	0.89
54	Bohu-tusyo-san (防風通聖散)	2000	30 min	1.24
			2 h	1.33
55	Hotyu-ekki-to (補中益氣湯)	2000	30 min	1.18
			2 h	0.91
56	Mao-to (麻黃湯)	1200	30 min	1.06
			2 h	1.40
59	Ryutan-syakan-to (龍胆瀉肝湯)	2000	30 min	1.10
			2 h	1.09

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

TABLE IV. Survival Effects of Aqueous Extracts of Various Chinese Traditional Medicines on Oral Administrated Mice at 5 min after Whole-body Irradiation with 2100 R (70 kVp) Soft X-Ray

No.	Chinese traditional medicine	Administra- tion dose (mg/kg)	Survival effect ^{a)}
11	Kakkon-oren-ogon-to (葛根黃連黃芩湯)	750	0.87
13	Kami-syoyo-san (加味逍遙散)	2000	0.89
15	Kumi-binro-to (九味枳榔湯)	2000	0.97
19	Keisi-syakuyaku-chimo-to (桂枝芍藥知母湯)	2000	0.98
21	Keigai-rengyo-to (荊芥連翹湯)	2000	0.95
23	Koso-san (香蘇散)	2000	0.87
32	Simotu-to (四物湯)	2000	0.92
33	Syakuyaku-kanzo-to (芍藥甘草湯)	2000	0.87
35	Zyumi-haidoku-to (十味敗毒湯)	300	0.87
44	Dai-saiko-to (大柴胡湯)	1500	0.92
50	Hange-syasin-to (半夏瀉心湯)	2000	0.88
51	Bukuryo-in (茯苓飲)	2000	0.92
54	Bohu-tusyo-san (防風通聖散)	2000	0.89
56	Mao-to (麻黃湯)	1200	0.90
59	Ryutan-syakan-to (龍胆瀉肝湯)	2000	0.95

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

検討した結果、照射前 120 min 経口投与した場合、荊芥連翹湯、茯苓飲の 2 種は有意な延命効果を示した。しかし、照射前 30 min 経口投与の場合、延命効果を示す漢方方剤は認められなかった (Table III)。

照射前腹腔内投与で延命効果が認められた 15 種の漢方方剤を照射後 5 min 経口投与の条件で検討した結果、延命効果を有する漢方方剤は見いだされなかった (Table IV)。

考 察

第 27 報³⁾で著者らは本報と同様な 60 種の漢方方剤のメタノールエキスについて延命効果を検討し、照射前腹腔内投与の条件では黄耆建中湯、四物湯、折衝飲、続命湯、防己黃耆湯の 5 種、照射後腹腔内投与の場合では続命湯の 1 種に効力を認めている。本報で検討した 60 種の漢方方剤の水エキスのうち、照射前腹腔内投与の場合では 15 種、照射後腹腔内投与の場合ではこのうちの 5 種に延命効果が認められた (Table I, II)。両報の結果を比較すると、四物湯を除き、水エキスとメタノールエキスに延命効果を示す漢方方剤がそれぞれ異なることから、有効成分は疎水性のものと親水性のものとが異なる方剤に含まれており、四物湯はおそらく疎水性と親水性の成分によってそれぞれ防護効力を発揮したと考えられる。

腹腔内投与で照射前と照射後とともに延命効果を示す桂枝芍薬知母湯、荊芥連翹湯、四物湯、芍薬甘草湯、半夏瀉心湯の 5 種は障害の予防のみではなく、障害からの回復促進にも関与することが考えられる。

一方、経口投与では照射前 30 min と 120 min の異なる投与時間を比較すると、有効であった方剤はすべて 120 min 前の投与に現れたことから、照射前 30 min に投与した場合では方剤の有効成分はまだ十分に体内に吸収、分布されていないと考えられる。

本研究で腹腔内投与において、多くの有効方剤が見いだされたが、経口投与の場合、荊芥連翹湯、茯苓飲の 2 種のみには延命効果が認められなかったことは、多くの有効成分が胃腸の消化、吸収及び肝臓の代謝により変化したと思われる。また、異なる投与方法とともに延命効果を示す荊芥連翹湯、茯苓飲の 2 種について、効力の発現には同じ成分によるものか、それとも違う成分によるものかはまだ明らかでない。

細川ら⁹⁾は、安中散、十全大補湯、補中益気湯、小柴胡湯の煎剤エキスを凍結乾燥粉末を低用量で飲料水に溶解させたのち、マウスに長時間自由摂取させると、 γ 線又は X 線の骨髄死線量を照射した後、生存率が高められたと報告している。本報で経口投与した場合に小柴胡湯と補中益気湯には全く延命効果が認められなかった。十全大補湯はある程度の延命効果を示したが、有意性はなかった。本報と異なった結果を得たのは投与方法、投与量、照射条件に差異があるためと考えられる。また、米澤¹⁰⁾は骨髄死線量の X 線を照射したマウスに対し、0.05 M Tris-HCl buffer で抽出した人参の画分を照射前又は照射後に 1 回腹腔内投与で生存率が増加されたと報告している。しかし、我々は人参の含量が多く含まれている人参湯と人参養栄湯の水エキスについて 1 回腹腔内又は経口投与の条件で検討したが、いずれの投与方法においても延命効果が認められなかった。この結果の違いは上述した実験方法の差異のみではなく、抽出溶媒にも差異があるためではないかと思われる。

今回、延命効果を有する多くの漢方方剤が見いだされたが、これらの方剤の水エキスはすでに効果が報告されている cysteamine 又は cystamine のような含 S 化合物^{11,12)}に比べ、毒性が低く、今後臨床に应用可能な放射線防護薬剤として期待される。各有効方剤の有効成分並びに防護機序については検討中である。

謝辞 研究原料の漢方方剤を提供して頂いた株式会社ウチダ和漢薬に感謝いたします。

引用文献及び注

- 1) 第 33 報: 佐藤祐之, 熊沢紀子, 鈴木 真, 王 誠明, 太田節子, 篠田雅人, 薬誌, **111**, 51 (1991).
- 2) 一部は日本薬学会第 109 年会で発表, 名古屋, 1989 年 4 月.
- 3) 王 誠明, 太田節子, 篠田雅人, 薬誌, **109**, 949 (1989).
- 4) 太田節子, 桜井信子, 井上隆夫, 篠田雅人, 薬誌, **107**, 70 (1987).
- 5) Y. Hosokawa, T. Megumi, S. Kinoshita, *Annual Report of the Radiation Center of Osaka Prefecture*, **25**, 59 (1984); 細川 康, 漢方医学, **9** (4), 13 (1985); Y. Hosokawa, *Wakan Iyaku Gakkaishi*, **3**, 164 (1986).
- 6) 大塚敬節, 矢数道明, 清水藤太郎, “漢方診療医典,” 南山堂, 東京, 1969.

- 7) 大塚敬節, 矢数道明, “経験漢方処方分量集,” 医道の日本社, 東京, 1973.
- 8) 篠田雅人, 太田節子, 早瀬幸俊, 薬誌, **98**, 397 (1978).
- 9) 和漢医薬学会, 和漢医薬学会誌, **7** (1), I-8 (1990).
- 10) 米澤司郎, 放射線科学, **30**, 205 (1987).
- 11) 篠田雅人, 太田節子, 高木良成, 赤星三弥, 薬誌, **94**, 1419 (1974).
- 12) 篠田雅人, 太田節子, 日野 亨, 千葉百子, 赤星三弥, 薬誌, **93**, 25 (1973).