薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
114 (6) 431-434 (1994)

マウスにおける Chlorpromazine 投与時の Hexobarbital
睡眠持続時間に対する黄連解毒湯の影響

佐々木健郎, 吉崎文彦,* 長末道明, 安藤利夫
東北薬科大学

Effect of Oren-gedoku-to on Change of the Hexobarbital-Induced
Sleeping Time in Chlorpromazine-Treated Mice

Kenroh SASAKI, Fumihiko YOSHIZAKI,* Michiaki NAGASUE,
and Toshio ANDO

Tohoku College of Pharmacy, 4-4-1 Komatsushima,
Aoba-ku, Sendai 981, Japan

(Received January 17, 1994)

The effects of Oren-gedoku-to on the hypnotic duration induced by hexobarbital, and on the change of this duration in chlorpromazine-treated mice were investigated. Single dose of Oren-gedoku-to (1.0 or 2.0 g/kg, *p.o.*) or chlorpromazine (10 mg/kg, *p.o.*) prolonged the hexobarbital hypnosis time. And the simultaneous dose of chlorpromazine (6.0 mg/kg, *p.o.*) and Oren-gedoku-to (1.0 g/kg, *p.o.*) indicated the equal effect for the administration of chlorpromazine (10.0 mg/kg, *p.o.*) alone. Although the mechanism of the action remains to be unknown, administration of Oren-gedoku-to in combination with chlorpromazine seems to be useful from the standpoint of alleviation of the side-effects caused by less dose.

Keywords—Oren-gedoku-to; chlorpromazine; hexobarbital; hypnosis; mouse

黄連解毒湯は現在、消化性潰瘍、頭痛、不眠、動悸息切れ及び自律神経失調症などストレス負荷による精神活動の異常により発症していると考えられる病態にしばしば適用されている。このことから、本方剤には中枢系への作用が存在することが推察される。

実際、黄連解毒湯の薬理作用として、胃酸分泌抑制作用及び抗潰瘍作用¹⁾についてが詳細に検討されており、本方剤は末梢性胃酸分泌刺激薬に対してはほとんど拮抗作用を示さないが、中枢性の胃酸分泌刺激薬である 2-deoxy-D-glucose による胃酸分泌には抑制作用を示すこと、²⁾ さらにその作用機序として dopamine 受容体及び α_2 -受容体が関与していることなどが報告されている。³⁾ これらのことから、黄連解毒湯は、中枢作用を有し、とくに中枢モノアミン作動性神経系に対して作用して、向精神作用を発現することが推察される。また、現在臨床的に使用されている抗精神病薬は強い自律神経遮断作用を有していることから、錐体外路障害、起立性低血圧及び連用することにより生じる閉塞性黄疸、血液疾患などが重篤な有害反応として問題視されている。したがって黄連解毒湯のような漢方方剤を、これらの薬物と併用することによって薬理効果を維持したまま、その使用量を減少させ、ひいては有害反応の発現を抑制することが可能であることが示唆される。

ここでは、1つのモデル系として、黄連解毒湯と代表的な抗精神病薬である chlorpromazine を

併用した場合の hexobarbital 睡眠持続時間の延長作用に対する影響について検討した。

実 験 方 法

使用動物 5—6 週齢の ddY 系雄性マウス (日本 SLC, 浜松) を用いた。マウスは恒温恒湿 ($25 \pm 1^\circ\text{C}$, $55 \pm 5\%$) で明期 (7:00—19:00), 暗期 (19:00—7:00) の環境下, 固形飼料 (日本クレア, CE-2) と水道水を自由に摂取させて飼育した。

生薬材料 生薬はすべて中井廣進堂 (神戸) より刻みのものを購入して使用した。

被験薬物の調製 黄連解毒湯⁴⁾ 1 日分, すなわち黄芩 3.0 g, 黄連, 山梔子各 2.0 g, 黄柏 1.5 g を 600 ml の水でビーカー中 30 分間煎出し, 綿栓濾過後, 濾液を凍結乾燥してエキスとした。なお, 熱源には 600 W の電器コンロを用いた。

投与方法 各薬物は, マウス体重 10 g あたり 0.2 ml となるように精製水に溶解し, 黄連解毒湯は 0.1, 0.6, 1.0 あるいは 2.0 g/kg を, chlorpromazine hydrochloride (半井化学製) は 0.6, 1.0, 3.0, 6.0 あるいは 10.0 mg/kg をそれぞれ経口投与した。対照群には精製水のみを投与した。

Hexobarbital 睡眠持続時間の測定 黄連解毒湯及び chlorpromazine 単独, あるいは両薬物の同時投与 30 min 後に hexobarbital (東京化成工業製) 70 mg/kg を腹腔内に投与し, 投与後に認められる正向反射の消失から回復までの時間を睡眠持続時間として測定した。

統計処理 実験結果の統計処理は Student の *t* 検定により行い, 危険率 5% において有意であると判定した。

結 果

Hexobarbital 睡眠持続時間に対する黄連解毒湯の影響

黄連解毒湯の 0.1, 0.6, 1.0 あるいは 2.0 g/kg 各経口投与後の hexobarbital 投与における睡眠持続時間の測定を行った結果を Fig. 1 に示す。黄連解毒湯投与群では対照群に比較し用量依存的な hexobarbital 睡眠持続時間の延長作用が認められ, 1.0 あるいは 2.0 g/kg の各投与量において有意であった。

黄連解毒湯及び Chlorpromazine 併用時における Hexobarbital 睡眠持続時間に対する影響

黄連解毒湯と chlorpromazine を併用した場合における hexobarbital 睡眠持続時間に対する影響を検討した結果を Fig. 2 に示す。Chlorpromazine 投与群において hexobarbital 睡眠持続時間は, 対照群に比較し用量依存的な延長が認められ, 3.0, 6.0 あるいは 10.0 mg/kg の投与量で有意であった。一方, 黄連解毒湯 (1.0 g/kg, *p.o.*) と chlorpromazine の併用群では, chlorpromazine 単独投与群に比較しいずれの投与量においても hexobarbital 睡眠持続時間がさらに延長される傾向が認められた。特に 6.0 mg/kg の投与量においては 10.0 mg/kg の chlorpromazine 単独投与群と同程度の睡眠持続時間の延長作用が認められた。

Fig. 1. Effect of Various Dosages of Oren-ge-doku-to on Duration of Hexobarbital-Induced Sleep in Mice

Mice received various dosages of Oren-ge-doku-to (0.1, 0.6, 1.0 and 2.0 g/kg, *p.o.*, dotted columns), and the duration of sleep induced by hexobarbital (70 mg/kg, *i.p.*) was measured 30 min later. Each value represents the mean of 6 mice per group, and horizontal lines show the standard error of the mean. *a)* Significantly different from control value, $p < 0.05$.

Fig. 2. Effect of Oren-gedoku-to on Change of Hexobarbital Hypnosis Time under Treatment with Various Dosages of Chlorpromazine in Mice

Mice administered either chlorpromazine (0.6, 1.0, 3.0, 6.0 and 10.0 mg/kg, *p.o.*, dotted columns) or chlorpromazine (0.6, 1.0, 3.0 and 6.0 mg/kg, *p.o.*) and Oren-gedoku-to (1.0 g/kg, *p.o.*) (shaded columns) simultaneously, then 30 min later, the duration of hexobarbital-induced sleep (70 mg/kg, *i.p.*) was measured. Abbreviations: OGT, Oren-gedoku-to; CPZ, chlorpromazine. Each value represents the mean of 8 mice per group, and horizontal lines show the standard error of the mean. a) Significantly different from control value, $p < 0.05$.

考 察

Chlorpromazine のような抗精神病薬は強い自律神経遮断作用を有し、特に線条体における dopamine 作動性神経系の遮断作用による錐体外路障害が重篤な有害作用として知られている。このような副作用を軽減させる手段として漢方薬のような薬物との併用が有効であることが期待される。薬物併用による副作用の軽減効果としては、第一にその副作用の発現機序を明らかにし、その発現機構を抑制させるような薬物の選択が考えられる。次に有害反応を引き起こす薬物の薬効を減弱させることなく、副作用の少ない同効の薬物を併用し、使用量を減少させる試みが考えられる。後者の観点から、有害反応の発現が比較的少ないと思われる漢方薬との併用は、その臨床効果を考えるうえで興味深い。

本実験における黄連解毒湯は、chlorpromazine と同様の hexobarbital 睡眠持続時間の延長作用を有し、その作用は用量依存的であることが明らかになった。さらに chlorpromazine と黄連解毒湯を併用することによって chlorpromazine の使用量を減少させながら、同程度の薬効を得ることが可能であることが示唆され、臨床面での有用性が期待される。

黄連解毒湯の hexobarbital 睡眠持続時間延長作用の作用機序については現在のところ不明であるが、睡眠は上行性脳幹網様体賦活系の抑制により発現し、その作用モノアミン作動性神経系が関与していることが知られており、5-HT 作動性神経系と norepinephrine 作動性神経系の協調作用により睡眠と覚醒が支配されていると考えられている。⁵⁾ しかし、この仮説に対してはいくつかの反論⁶⁾があり、その機構について明確な知見は得られていない。また、hexobarbital のような催眠薬は REM 睡眠及び non-REM 睡眠を共に抑制するために、⁷⁾ 自然睡眠に近い睡眠を得ることは不可能であることが知られている。このような観点から、漢方方剤の hexobarbital の睡眠持続時間に対する作用が臨床における適用に対してパラレルには考え難い面もある。いずれにせよ、今後さらにその作用機序などについての検討が必要であろう。

引用文献

- 1) 高瀬英樹, 今西勝江, 三浦 治, 弓岡栄三郎, 渡辺裕司, 日薬理誌, **91**, 319 (1988).
- 2) 高瀬英樹, 今西勝江, 三浦 治, 弓岡栄三郎, 渡辺裕司, 日薬理誌, **91**, 309 (1988).
- 3) 高瀬英樹, 巽 義男, 三浦 治, 弓岡栄三郎, 鈴木 章, 日薬理誌, **97**, 97 (1991).
- 4) 気賀林一編, 大塚敬節, 矢数道明監修, “経験・漢方処方分量集,” 医道の日本社, 横須賀, 1966, p. 23.
- 5) M. Jouvét, *Science*, **163**, 32 (1969).
- 6) a) B. E. Jones, S. T. Harper, A. E. Halaris, *Brain Res.*, **124**, 473 (1977); b) D. J. McGinty, R. H. Harper, *ibid.*, **101**, 569 (1976); c) J. Adrien, *ibid.*, **103**, 579 (1976); d) J. A. Hobson, R. W. McCarley, P. W. Wyzinski, *Science*, **189**, 55 (1975); e) K. Sakai, “Experimental Brain Research Supplementum,” Vol. 8, ed. by A. Borbély, J. L. Valatx, Springer-Verlag, Berlin, 1984, p. 3.
- 7) D. Kathy, G. Alain, L. Pierre, *Physiol. Behav.*, **47**, 271 (1990).