〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
86 (3) 231 ~ 235 (1966)

UDC 615.739—092.25 : 615.89

41. 萩庭丈寿, 原田正敏: 生薬の薬物学的研究 (第9報^{*1})
“強壯生薬”の薬物学的研究

Joju Haginiwa and Masatoshi Harada: Pharmacological Studies on
Crude Drugs. X. Pharmacological Studies
on the Tonic Crude Drugs.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Chiba^{*2})

Pharmacological tests were carried out on 10 kinds of commonly used tonic crude drugs (rehmannia radix, lycium cortex, bupleurum radix, ligusticum radix, cnidium rhizome, ginseng radix, panax rhizome, longana fruit, cassia cortex, and dioscorea radix) on following points using mice. (1) Action on forced swimming time, (2) action on acute liver injury caused by carbon tetrachloride, (3) growth of the animals in long-term administration of the crude drug, (4) effect on sexual cycle by long-term administration of the crude drug and repeated administration of carbon tetrachloride, and (5) variation in death rate from repeated administration of carbon tetrachloride under a long-term administration of the crude drug.

Good results, with little inhibition of a growth curve, were obtained with ginseng, rehmania, cnidium, followed by panax and cassia, poor result was obtained with ligusticum and dioscorea. However, some of the crude drugs showed a good result, without side effects, if given in a certain form and in a certain dose.

(Received June 19, 1965)

古来より頻用される生薬中で“強壯”ないし“強精”の効果を唱えているものは数多く知られ、主に単味の民間薬として、あるいは複合された処方で服用され、さらに健康時またはそれに準ずる場合にもしばしば用いられている。しかしとくに平常の健康時にあってはどういう効果、作用を強壯または強精とするかということになると明確な定義づけはもちろなく、ただ漠然とした概念で考えられ、その程度で使用される現状である。この定義づけは体力、気力、年齢、環境など種々の因子の影響下にある生体に関することであるから客観性に乏しいのは当然で、事実それらの効果と思われる面では、その判断の具体的方法や客観的立証が多いとはいえない。この種の生薬に関する研究は最近では柴田等による東洋薬物の化学ならびに薬理学的研究¹⁾の中で人参、菟糸子、当帰、川芎、附子などがとりあげられ、さらに人参、枸杞については山田²⁾、北川³⁾、Petkov⁴⁾、溝淵⁵⁾等の研究がある。

今回はいわゆる強壯生薬から10種を選び、強壯に関係すると思われ、専門文献にみられる実験方法に基づきつぎの一連の試験を施行し、“強壯”という名の下に一応統一されている生薬類に共通する薬理作用の存否の吟味から、その特徴性的一端を知を試み、その概念に対して若干の考察を行なった。動物の正常状態におよぼす作用に速効面ととくにこの種の薬物では長期投与下の作用面とが考えられるが、前者では強制遊泳試験を、後者では生長におよぼす作用とそれに伴う副作用面、さらに性週期におよぼす作用の観察を行なった。なお急性毒性試験に関しては、技術的に可能な範囲での経口投与でほとんど毒性が認められず、したがって割愛した。ついで駆虫剤に使用され得る四塩化炭素により肝障害を主とする病的状態を惹起させた動物につき、上記同様二面にわたる試験として、速効面では急性肝障害の改善におよぼす作用を、薬物長期投与下では毒物反覆投与による性週期や死亡率の被影響の程度を調べた。

*1 第8報: 生薬, 17, 6 (1963).

*2 Yahagi-cho, Chiba.

1) 柴田, 他: 昭和39年度文部省研究報告集録(医学および薬学), 213 (1964).

2) 山田: 日薬理誌, 51, 390 (1955).

3) 北川, 他: Ibid., 59, 348 (1963).

4) W. Petkov, et al.: Arzneimittelforschung, 13, 1078 (1963).

5) 溝淵, 他: 生薬, 17, 14 (1963).

実 験 の 部

実験材料

地黄 *Rehmanniae Radix*, 地骨皮 *Lycii Cortex*, 柴胡 (宮崎県産) *Bupleuri Radix*, 当帰 (奈良県産) *Ligustici Radix*, 川芎 (北海道産) *Cnidii Rhizoma*, 人參 (長野県丸子地方栽培生根) *Ginseng Radix*, 竹節人參 (鳥取県産) *Panacis Rhizoma*, 竜眼肉 *Longanae Fructus*, 桂皮 *Cinnamomi Cortex*, 山藥 (長野県産) *Dioscoreae Radix* 以上 10 種, 人參以外は市販品。

煎出によるエキス収得量 生薬を 25 倍量の水で 1/2 まで煎出濃縮し, 粕を濾して後乾燥エキスを得る。地黄 61%, 地骨皮 9.9%, 柴胡 9.1%, 当帰 41%, 川芎 28%, 人參 43%, 竹節人參 39%, 竜眼肉 51%, 桂皮 6.9%, 山藥 23%。

実験方法と結果^{*3}

ハツカネズミの強制遊泳時間におよぼす作用 体重 15~20 g. の雄を使用し, 絶食絶水後 1 hr. で煎液 2 g. 生薬/20 ml./kg. を経口投与し, さらに 1 hr. 後に体重 3% の錘を尾根に付加し, 22° の水中で遊泳させてその耐久時間を調べた。なお対照群には同じ割合の水を経口投与した。遊泳時間は個体により特性が認められるので, 2, 3 日後に交差試験を行なった。その結果は Table I に示す。

TABLE I. Effect of Materials on the Swimming Time of Mouse

Material	Dose (p.o.)	Decocta	Control
Rehman.	2 g./kg./20 ml.	129 ± 14.6 (23) ^{a)}	130 ± 14.2 (23)
Lyc. Cort.	"	198 ± 22.9 (16)	194 ± 21.6 (16)
Bupl.	"	227 ± 20.4 (15)	211 ± 17.4 (15)
Ligust.	"	139 ± 14.2 (24)	140 ± 13.9 (24)
Cnid.	"	132 ± 13.2 (26)	135 ± 13.9 (26)
Gins.	"	296 ± 22.9 (19)	268 ± 24.2 (19)
Gins. (powder)	0.5 g./kg./20 ml.	208 ± 14.0 (39)	188 ± 10.3 (39)
Gins. (powder) (♀)	"	161 ± 10.2 (20)	136 ± 7.6 (20)
Panac.	2 g./kg./20 ml.	166 ± 14.1 (14)	156 ± 16.3 (14)
Long.	"	134 ± 10.7 (24)	118 ± 8.4 (24)
Cinnam.	"	106 ± 6.0 (26)	93 ± 6.4 (26)
Diosc.	"	164 ± 16.3 (16)	166 ± 16.2 (16)
Glucose	0.5 g./kg./20 ml.	157 ± 13.4 (25)	144 ± 9.5 (25)
K, Mg-Aspartate	0.125 g./kg./10 ml. (i.p.)	191 ± 9.8 (14)	181 ± 13.2 (14)

Swimming was carried out 1 hr. after administration.

a) mean value (sec.) ± standard error (number of animals)

ハツカネズミの四塩化炭素による急性肝障害におよぼす作用 肝機能試験としてブロムサルファレイン (BSP) 色素排泄試験を選んだ。正常時 BSP は 50 mg./10 ml./kg. の尾静脈注射後 15 min. でその血中濃度は約 1.7 mg.% を示すが, 30 min. 後ではほとんどが排泄される (0.3 mg.%). この排泄は CCl_4 投与下では抑制され, この 0.5 g./kg. (s.c.) 投与後 5, 20, 50 hr. の 3 段階での 30 min. 値は 20 hr. が最高を示し 60 min. 値はきわめて低くなり, また CCl_4 0.5~5 g./kg. の投与範囲ではあまり差がなかった。これらの結果より CCl_4 0.5 g./kg. を皮下注射し, 20 hr. 後に BSP を尾静脈注射し, 30 min. 後に股静脈より採血する方法をとり, 以後生理食塩水で 10 倍に希釈し遠心分離し, 575 m μ で NaOH アルカリ性と HCl 酸性とによる発色の差より色素を定量した。試験薬物は採血前 2, 26, 50 hr. の 3 回, 2 g./kg./20 ml. を経口投与した。その結果は Table II に示す。

TABLE II. Effect of Materials on the Acute Liver Damage of Mouse by Carbon Tetrachloride

Material	Decocta	Control
Rehman.	8.7 ± 0.75 (11) ^{a)}	9.4 ± 0.93 (11)
Lyc. Cort.	4.7 ± 0.73 (11)	5.4 ± 0.61 (21)
Bupl.	5.1 ± 0.73 (11)	5.4 ± 0.61 (21)

*3 動物試験は 22°, 60% 湿度の環境で行なった。

Ligust.	9.0±1.42 (11)	9.4±0.93 (11)
Cnid.	10.1±1.39 (10)	9.4±0.93 (11)
Gins.	6.1±0.86 (21)	6.4±0.54 (31)
Panac.	5.5±0.78 (12)	5.4±0.61 (21)
Long.	10.8±1.59 (7)	10.5±1.05 (9)
Cinnam.	10.2±1.16 (8)	10.5±1.05 (9)
Diosc.	12.0±1.06 (6)	11.0±1.58 (7)

Blood was taken 20 hr. after CCl_4 -administration (0.5 g./kg., s.c.) and 30 min. after bromsulphalein injection (50 mg./kg., i.v.).

Animals were administered decocta (2 g./kg., p.o.) 2, 26 and 50 hr. before, bromsulphalein injection.

o) mean value (mg. % B.S.P./blood)±standard error (number of animals)

生薬長期投与下のハツカネズミの生長状態 まず地骨皮, 柴胡, 人參, 竹節人參につき生日を同じくする同腹仔群を雌雄ともにそれぞれ試験群と対照群に分け(1群 5~7 匹), 生後 28 日目より前者に生薬量 1% の煎液だけを飲料源として週に 6 日投与し体重増加と外見状態を観察した。摂取量より換算すると 2~3 g./kg./day の生薬量になり, 人の常用量をはるかに越える投与になるが, 12 日後で両群間に差異なく, ここで煎液量を 1.5% にして続け後 14 日目にさらに 2% に増量し以後 64 日間合計 90 日間飼育したが, 4 種とも体重増加, 外見症候に対照と比してなんらの差異を認めなかった。最終体重は雄で 31 g., 雌で 27 g. 前後であった(1963年 9 月~1964年 3 月)。ついでほかの 6 種の生薬を今回は 1 群の数を多くするため生日を同じくする雌群を無作為に分け(1群 10 匹), 生後 24 日より 2% 煎液で飼育した。その様子を Fig. 1 に示す。すなわちすべての生薬にあって対照より生長曲線が抑制される傾向を示し 72 日後に煎液を除去したときに幾分増加率が増し, 以後おおむね該水準の維持傾向を示した。地黄, 川芎の 2 群では煎液除去をしなくとも, やがては対照の水準にほぼ達すると考えられた。最低体重群は桂皮であった。

Fig. 1. Growth Curve of Mouse under the Administration of Decocta

— control ○—○ rehman. ○—○ cinnam.
○—○ diosc.
○ non-significant * significant (α : 5%)
** significant (α : 1%)

Fig. 2. Examples of the Estrus Cycle

C: control

生薬の長期投与下および四塩化炭素反覆投与併用下のハツカネズミ性週期におよぼす作用

ハツカネズミの性週期はラットに比してより不定で, 発情期の長さや発情頻度との両者を考えてここでは発情日数の全試験日数に対する比率で表示することにした。上記生長試験中の一定時期と, その後の CCl_4 投与下(次項記載)の一定時期について観察したが, その例を Fig. 2 に示す。地骨皮, 柴胡, 人參, 竹節人參の 4 種では対照が同腹仔群であるので, 正常下と CCl_4 投与下との 2 期につき, ほかの 6 種は対照と比較する以外に各群についての状態を知るために, 薬液投与期, 薬液除去期, さらにその後の薬液再投与期(今回は竜眼, 桂皮, 山薬の煎液は 1% 濃度に減量), CCl_4 投与期の 4 期について調べた。その方法と結果は Table III に示す。正常下では地黄, 川芎, 人參, 桂皮などに発情が少しく促進される傾向がみられ, 当帰, 竜眼肉, 山薬に逆に抑制傾向がみられた。続く CCl_4 投与下では死亡が出ることとそれが発情率の低い個体が多

TABLE III. Effect of Materials on the Estrus Cycle of Female Mouse under the Normal Condition and the Repeated Administration of Carbon Tetrachloride

	Term I	Term II		Term III	Term IV	Term V	Term VI
Lyc. Cort. ^{a)}	39% (6) ^{b)}	23% (4)	Rehman.	28% (9)	36% (9)	39% (9)	28% (8)
Cont. ^{a)}	38 (6)	17 (5)	Ligust.	11 (9)	8 (9)	14 (9)	33 (2)
Bupl.	36 (5)	32 (4)	Cnid.	28 (9)	24 (9)	27 (9)	24 (8)
Cont.	34 (5)	38 (4)	Long.	14 (9)	21 (9)	19 (9)	18 (7)
Gins.	43 (5)	22 (4)	Cinnam.	23 (9)	33 (9)	35 (9)	35 (5)
Cont.	30 (6)	20 (3)	Diosc.	20 (9)	21 (9)	27 (9)	14 (8)
Panac.	41 (7)	31 (7)	Cont.	21 (9)	30 (9)	25 (9)	25 (5)
Cont.	40 (6)	18 (6)					

a) group of same litters

b) estrus days ratio to total days and number of animals

Term I: 105~124 age (day)

Term II: 190~211 CCl₄ 5 g./kg. s.c., 2 times a week, from 8th to 13th injection

Term III: 77~96 age (day)

Term IV: 97~123, 143~151 decocta removed

Term V: 152~165 decocta re-administrated

Term VI: 166~183 CCl₄ 5 g./kg. s.c., 2 times a week, from 1st to 5th injection

い傾向であるので解析がむづかしいが、おおむね正常時の結果に比例して発情が抑制されているとみなされる。

生薬長期投与下におけるハツカネズミの四塩化炭素反復投与による死亡率の推移 同腹仔群の4種生薬では生後190日目より、他6種では生後166日目よりCCl₄ 5 g./5 ml. (ad. olive oil)/kg. を1週2回背部皮下注射し、肝障害をはじめとする毒性による死亡率の推移を調べた。薬液は前項記載。その結果はTable IVに示す。人參、地黄、川芎に死亡率増加の抑制、当帰に促進傾向がみられた。

考察および結論

遊泳試験にあっては有意差は各例ともないが、とくに人參、竜眼肉、桂皮などに、また他例にも多少の時間延長傾向が認められ、逆に短縮例は皆無であった。

四塩化炭素による急性肝障害の改善判定のBSP色素排泄試験では、個体差がかなりあるが各生薬とも促進または悪化作用は示さず対照との差異はないと考えられる。

TABLE IV. Effect of Materials on the Mortality of Mouse under the Repeated Administration of Carbon Tetrachloride

	Day of CCl ₄ inject.													Survival ratio (%)
	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31	35	38	42	
Lyc. Cort.	6			5					4					67
Cont.	6									5				83
Bupl.	5											4	3	60
Cont.	5							4					3	60
Gins.	5													100
Cont.	6			5								4	2	33
Panac.	7													100
Cont.	6													100
Rehman.	10		8					7						70
Ligust.	10		6	5	4	3	1				0			0
Cnid.	10		8				7							70
Long.	9					8	7	5			4	3		33
Cinnam.	9		7	5			3							33
Diosc.	10		9	8			5				2	1		10
Cont.	9		6			5	3					2		22

period: 164~206 age (day), CCl₄ 5 g./kg. s.c.

正常状態での生長試験では体重増加速度の抑制と生長完了時の体重レベルの抑制がみられる例があり, 促進的作用はまったく認められなかった. 一般に幼少時より濃い煎液で飼育すると生長は抑制に傾き, その程度は生薬の種類にも関係する. この原因として生薬成分自身の直接的影響と, 味嗅覚の被影響による摂取水分と餌量との減量が考えられる. 煎液を除去するとその際体重増加率は増している. 摂餌量は不明であったが水分摂取量は初期に多く, 生長につれて少なくなるがほぼ 200~300 ml./kg./day であり, 対照に比して多量摂取群に川芎, 人參があり, 少量摂取群に竜眼肉, 桂皮があった. 一方ラットに当帰, 川芎, 山藥, 地黃の煎液や粉末を与えてその生長状態を予試験的に調べたところ, 当帰の煎液に抑制傾向を認めたが, 当帰, 川芎, 山藥の粉末は餌料に 10% 混合されても 55 日間の飼育中対照とまったく同様であった. さらに上記方法による四塩化炭素肝障害にも BSP 値は対照と同値以下であった.

ハツカネズミの性週期は前述のようにあまり一定せず, したがって発情日数の率であらわしたがほぼ 30% 前後になる. ラットは規則正しく同様ほぼ 30% を示し, 比較すると興味ある結果であった. 生長試験では対照より促進された例はなかったが, 性週期では増加傾向がみられた例があり, これらは生長試験で抑制影響の少ない生薬群であったのは当然であろう. 一方比較的生長抑制傾向の強い生薬の中で桂皮だけが好結果を与えたのが目立ち, ほかは多少とも発情率減少を認めとくに当帰に顕著であった. 四塩化炭素反覆投与下では一般に発情率は減少し, それに対する生薬の作用は正常下に比較すると概して認められなかった. 前述の当帰, 川芎粉末混合餌料下のラットの性週期は両者および対照とも差異なく発情回数 4~5 日に 1 回, 持続日数 1~2 日という規則的な結果を与えた.

四塩化炭素反覆投与下の死亡率推移では各生薬は対照と差異がないかまたは多少とも死亡抑制に働くような好結果が認められたが, 当帰に関してのみは悪い結果を得た.

以上ハツカネズミを主として使用した本実験の範囲でいい得る生薬の薬効の方向性や興味ある事象はつぎのようであろう. 比較的好影響を与えほとんど抑制作用が認められない生薬では人參, 地黃, 川芎があげられ, 竹節, 人參, 桂皮などがつぎ, 逆に当帰はきわめて悪く山藥もその傾向を示した. 当帰と川芎両者は薬効と使用法がほぼ同一にみなされ, エキス全体としては取得量などから多少の成分面の差異は考えられるが, 既知成分面では大差はない. それにもかかわらずハツカネズミの薬理結果においては相反するような顕著な差異を与えた. しかしラットでの粉末投与試験ではその現象はみられず, 結局生薬自体の本質的な差と同時に投与量と剤型との因子が重要である. 当帰は体重増加に関しては桂皮, 山藥より有意ではないが優位であったが, 発情率や死亡率の点で最も悪く, 逆に最低の体重レベルの桂皮では発情率は比較的良好で対照を凌ぐほどであり, また好傾向を示す生薬群でもとくに体重が対照に比して増加している例はないという事実などは, たとえば体重という一因子だけを取りあげてその高低から個体の強弱, それに関与すると思われる薬物の特性を評価することは当然ではあるが十分考慮せねばならないことを示している. これらのことより経験的な用法での長期服用下で, 副作用が認められず顕著ではないが種々の好ましい薬効を与え得る生薬類を“強壯生薬”と唱えてきたものと考えられる.

本研究にあたり総合研究費を贈られた文部省当局および実験に協力された酒井絢子, 佐藤敏子, 関野祥子三君に厚く感謝する.

千葉大学薬学部