生薬製剤の薬物学的特性 (第 1 報) ロートエキス中の *l*-Hyoscyamine の腸管吸収

鹿野美弘, 木島正夫

京都大学薬学部¹⁾

Pharmacological Properties of Galenic Preparations. I. Intestinal Absorption of *l*-Hyoscyamine in Extractum Scopoliae

YOSHIHIRO KANO and MASAO KONOSHIMA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University¹⁾

(Received September 14, 1973)

Scopolia extract in the Japanese Pharmacopeia Ed. VIII, is prepared from the rhizomes of *Scopolia* spp. Pharmacological properties of scopolia extract was examined and following results were obtained.

1) In testing the permeation of alkaloids through the isolated small intestine of a mouse, it was found that the permeation rate of *l*-hyoscyamine in the scopolia extract was much slower than that of scopolamine present in the *Datura* root extract on that of pure alkaloid dissolved in the Tyrode solution.

2) The amount of *l*-hyoscyamine remaining in the intestinal lumen 40 min after application was similar in either case of scopolia extract or the pure alkaloid.

3) Application of *l*-hyoscyamine at a dose of 8 mg/10 g body weight killed all the mice within 11 min after oral administration, whereas a sample of *l*-hyoscyamine added with scopolia extract containing 8 mg of *l*-hyoscyamine per 10 g body weight, extended the lethal time and decreased the mortality.

These results suggest that the pharmacologically unique properties of scopolia extract should be attributed to the decreased permeation of *l*-hyoscyamine through the intestine. In this sense the *Datura* root extract cannot be substituted for scopolia extract.

生薬製剤は、生薬単味で用いられる場合においても、含有成分相互に物理的、化学的さらに薬理学的に複雑な相関をもった多成分系を形成している。そのため生薬製剤の薬効も個々の活性成分の単純な総和に帰納し得ない複雑な動態を示すことは良く知られた事実である。さらに、生薬の複合剤である漢方処方においては「七情」²⁾とともに、漢方用薬に特徴的な現象として、個々の生薬の組合せの違いによる作用の方向転換、³⁾ 遷移現象⁴⁾が広く認められている。これらに関しては処方を構成する生薬間、あるいはそれらの成分間の相互作用が薬理的^{4,5)}製剤的⁶⁾に検討されてきた。しかしながら、生薬製剤中の主有効成分の消化管吸収におよぼす共存成分の影響の点から生薬の特異性を考察した例はほとんどない。日本薬局方に第二改正以来収載され、繁用されている「ロートエキス」⁷⁾についても、エキス中のコロイド性共存物により作用が、純物質のアトロピンに比べ緩慢で持続的で内服に適すると一般に認められている⁸⁾がその実験的解析はない。わずかに羽栗⁹⁾が犬の胃運動の観察から *l*-hyoscyamine 純物質とロートエキスは類似した作用を示すが、エキスの場合、作用が持続延長することを明らかに

1) Location: Yoshida-Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

2) 単行, 相殺, 相使, 相惡, 相畏, 相反, 相須.

3) 長浜善夫, “東洋医学概説,” 創元社, 大阪, 1961, p. 301.

4) 木村正康, “和漢薬シンポジウム第一回集録,” 富山, 1967, p. 14.

5) 高木敬次郎, 原田正敏, 薬誌, 89, 879, 887, 893 (1969).

6) a) 山内和子, 井村新蔵, 生薬, 22, 147 (1968); b) 高石清和, 渡辺芳子, 薬誌, 91, 1092 (1971).

7) *Scopolia* 属植物の根および根茎の水または 35% エタノールエキス.

8) a) 小沢 光, “常用新薬の薬理,” 南山堂, 東京, 1962, p. 227; b) 日本公定書協会編 “第八改正日本薬局方解説書,” 広川書店, 東京, 1971, C-1899.

9) 羽栗純夫, 日薬理, 51, 63 § (1955).

しているにとどまる。関連生薬については、List ら¹⁰⁾ が抽出腸管を用いた *in vitro* の実験で、ベラドンナエキス投与時のアルカロイド腸管吸収に影響する成分として、タンニン、フラボノイドを証明した例がある。

著者ら¹¹⁾ はこの生薬製剤の特性を検討する目的で、ロートエキスについて、まず、アルカロイド組成、含量、エキス収量、鎮痙活性、急性毒性、共存成分の分析などの点から考察したが、これらの点に顕著な薬物学的特性として説明しうるほどの現象は認められなかった。今回、ロートエキス中の *l*-hyoscyamine の腸管吸収の動態を純物質 *l*-hyoscyamine 投与時と比較したところ、純物質 *l*-hyoscyamine よりもロートエキスの方が、消化管に作用する薬物として、より合目的であることが明らかとなった。すなわち、ロートエキス中の *l*-hyoscyamine の腸管吸収の動態は、消化管組織への迅速な取り込みにもかかわらず、循環系への移行は抑制され、結果として吸収部位であり同時に標的器官である消化管組織内に留まり、作用の持続延長をひき起こし、また副作用の発現を抑制しているものである。

一方、*Scopolia* 属植物資源の枯渇により、広くその代用生薬の開発が求められている。著者ら^{11b)} は *Datura meteloides* DC 根（以下 *Datura* 根とする）の化学的、薬理学的検討から、今後「ロートエキス」原料の代用生薬として *Datura* 根を利用しうる可能性を示唆した。そこで、この *Datura* 根より製したエキスにおいても「ロートエキス」と同様の特性をもつか否かを、アルカロイド分析にもとづき^{11b)} scopolamine を標準に検討した。*Datura* 根エキスでは、「ロートエキス」に認められた現象がまったく認められなかった。このことは *Datura* 根エキスが、作用の緩和、持続延長を特性とする「ロートエキス」の代用にならないことを示している。本現象は「ロートエキス」の品質評価の上で重要な要因と考えられる。

実験の部

[I] 実験材料とその物性 *Scopolia parviflora* NAKAI¹²⁾ の根茎の粗末を日本薬局方「ロートエキス」製法にしたがい、35% エタノールにて抽出、減圧下濃縮する。この粘稠エキスに約 10 倍量の乾燥メタノールを加え、かくはんし抽出する。本操作をくり返し、メタノール可溶部と微粒砂状のメタノール不溶部に分け、メタノール可溶部は減圧下濃縮して完全にメタノールを除去したのち、水を加えて定容として冷暗所に保存した (Chart 1)。

本分画を *Scopolia* エキス F1 とし、*Datura* 根についても同様処理し、*Datura* エキスとする。これらエキスの物性は次のとおりである。

1) 乾燥生薬 1 g より得られるエキスは凍結乾燥重量で *Scopolia* エキス F1 では 232 mg, *Datura* エキスでは 239 mg とほぼ同量である。

2) 乾燥生薬 1 g から得たエキスを全量 10 ml になるよう希釈した場合の溶液の pH は *Scopolia* エキス F1 が 4.40, *Datura* エキスで 4.50 とほぼ等しい。またともに緩衝機能をもつ。

3) 生薬乾燥重量換算のエキス中のアルカロイド含量は *Scopolia* エキス F1 は主として *l*-hyoscyamine で 0.38%, *Datura* エキスは主として Scopolamine で 0.69% と後者がかなり高い含量を示す。

4) 乾燥生薬 1 g から得たエキスの浸透圧は *Scopolia* エキス F1 が塩化ナトリウム 0.02 g に相当し、*Datura* エキスの場合も差がない。

[II] 試料の調製 検体試料はすべて Tyrode 溶液 (carbonate free)¹³⁾ にて希釈したがそれにともない、つぎの処理を行なった。検体エキス希釈にともない pH の変動は $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 添加により pH 7.1 に調整し、 $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 添加量に応じて基準の Tyrode 溶液から KH_2PO_4 および、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 量を減じて総リン酸濃度を一定にした。エキス分画の浸透圧は Osmometer¹⁴⁾ にて測定し、Tyrode 溶液から相当する NaCl 量を減じ等張化した。特に表示したもの以外、*l*-hyoscyamine, scopolamine は基準 Tyrode 溶液に溶解した。

[III] アルカロイド腸管透過量の測定 マウス (dd 系, 雄性, 体重 18.5—19.5 g) を開腹、小腸を摘出し、

Chart 1. Preparation of Materials

10) P.H. List, W. Schmid, E. Weil, *Arzneim.-Forsch.*, **19**, 181 (1969).

11) a) 木島正夫, 田端 守, 鹿野美弘, 田中重雄, 生薬, **23**, 89 (1969); b) *Idem, ibid.*, **24**, 105 (1970).

12) 木島正夫, 上裕和輔, 野淵 紘, 嶋田玄弥, 久田陽一, 生薬, **23**, 1 (1969).

13) 基準 Tyrode 溶液の組成; NaCl, 8.0; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.15; $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0.1; KCl, 0.2; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.95; KH_2PO_4 , 0.18; glucose, 3.0 (単位, gram. 全 1000 ml 中).

14) Mechrolab 製 VAPOR PRESSURE Osmometer Model 301A.

Fig. 1. Experimental Apparatus on Intestinal Permeation of Alkaloids

腸管内を Tyrode 溶液にて洗浄，腸管壁を傷付けないようにしてできるだけ腸間膜を除去する。摘出した消化管の定部位 6 cm (幽門部から下部へ 5—11 cm) の小腸管を得，反転さすことなく¹⁵⁾ 一端を縫合糸にて結紮する。

他端より被検液 300 μ l (アルカロイド量として 8 mg/10 ml に調製) を注入，同様に結紮する。この両端を封じた腸管をすみやかに Tyrode 溶液中 (15 ml, 37.5°, 振盪，空気通気) に放し，単位時間毎に新鮮な Tyrode 溶液に順次移していく (Fig. 1)。

単位時間毎に得られた Tyrode 溶液をアンモニアアルカリ性とし，クロロホルムにて分配抽出，クロロホルム層全量を小ビーカーに移し水浴上蒸発乾固後 Freeman 法¹⁶⁾ に準じ¹²⁾ *l*-hyoscyamine, scopolamine 量を定量する。

[IV] *l*-Hyoscyamine の腸管腔内残量と腸管片への取り込みの測定 1) III で示したアルカロイドの腸管透過性の測定中 40 分経過後腸管を取り出し切開，管内を洗浄，洗液を合せ洗液中の *l*-hyoscyamine 量を定量した。ただし，腸管の長さは 10 cm, *l*-hyoscyamine 量は 600 μ l (4.80×10^{-4} g) とした。

2) III の実験と同じ部位の腸管を 1 cm の長さに切断，管を切開し腸管片をうる。この腸管片の凍結乾燥重量は約 11 mg である。この腸管片を，*l*-hyoscyamine として 3.4×10^{-6} g/ml となるよう調製した *l*-hyoscyamine または Scopolia エキスを含む Tyrode 溶液 (10 ml, 37.5°, 空気通気) 中に，各 20, 40, 60 分間放置し，一定時間後の溶液中の *l*-hyoscyamine 量を III に準じ定量，原溶液中の *l*-hyoscyamine 量との差を腸管片への取り込み量とした。

[V] 抗アセチルコリン作用の測定 ラット (Wistar 系，雄性，体重 180—220 g) の回盲部を摘出し，腸管内部を Tyrode 溶液にて洗浄後，両端をガラス管 (ϕ 4 mm) に接続，Tyrode 溶液中に装置する (37°, 空気通気)。腸管のほぼ中央にヘーベルに接続したセルフィンを装着，キモグラフ上にその腸管運動を描記させる (Fig. 2)。

正常な規則的な腸管運動が継続するのを確認後，acetylcholine chloride (以下 Ach とする) を外液が次極大濃度 (約 10^{-7} g/ml) になるように加え，腸管の攣縮を起こさせる。Ach 投与後 5 分後にあらかじめガラス管内を経て腸管に装置したポリビニール管を通じ被検液 (*l*-hyoscyamine として 10^{-3} g/ml に調製) 500 μ l を注入しキモグラフ上に描記された腸管運動の変化を観察した。

[VI] *l*-Hyoscyamine 致死作用に対するロートエキス成分の延命効果の測定 *l*-Hyoscyamine 純物質を Tyrode 溶液に溶解させ 12 mg/ml, 16 mg/ml としたものを標準とし，一方 Scopolia エキス F1 の生薬重量換算 2 g, および 4 g 相当分を希釈用 Tyrode 溶液で全量 10 ml となるよう希釈し，さらに *l*-hyoscyamine を追加して，*l*-hyoscyamine 量 16 mg/ml となるよう調製した。以上のごとく調製した検体をマウス (dd 系，雄性，体重 17—19 g) に体重 10 g 当り 0.5 ml ずつ経口的に胃内注入した。投与後死亡するまでの時間および死亡個体数を比較した。死亡は，正向反射の消失した被検個体を背位に放置し，呼吸による胸部の運動が停止する時をもって判定した。

Fig. 2. Experimental Apparatus on Antispasmodic Activity of *l*-Hyoscyamine or Scopolia Rhizome Extract through the Intestinal Wall

15) C.S. Tidball, T.R. Liebross, S. Thomas, M.M. Cassidy, *Physiologist*, **10**, 325 (1967).

16) F.M. Freeman, *Analyst*, **80**, 520 (1955).

結 果

[I] Scopolia エキス F1 中の *l*-Hyoscyamine の腸管透過

Scopolia エキス F1 および *l*-hyoscyamine 純物質おのこの Tyrode 溶液からの *l*-hyoscyamine 透過量を、棒グラフ、累積曲線で示した (Fig. 3).

Scopolia エキス F1 からの *l*-hyoscyamine 腸管透過量は、純物質溶液からの透過性に比べ著しく抑制されていることが観察される。*l*-hyoscyamine 純物質の場合、その腸管透過量は注入後 50 分に最大値に達するが、40—90 分ではほぼその量が等しく、その間では、累積曲線は直線となる。直線の勾配から求めた透過速度は約 15.4×10^{-7} g/min である。全測定時間中の総透過量は 12.61×10^{-5} g が、これは総注入量 (24.0×10^{-5} g) の 52.5% に相当する。一方 Scopolia エキス F1 中の *l*-hyoscyamine の透過は、全測定時間中はほぼ等しい透過速度でわずかに漸増する。したがって累積曲線は全測定時間を通じてほぼ直線になり透過速度 2.2×10^{-7} g/min で、*l*-hyoscyamine 純物質の場合に比べ 1/7 にしかならない。また全測定時間中の総透過量は 1.91×10^{-5} g でこれは注入量の 8%, *l*-hyoscyamine 純物質注入時の 15% で、著しい抑制を受けていることが明らかである。

[II] *l*-Hyoscyamine の腸管腔内残量と腸管片への取り込み

1) *l*-Hyoscyamine として 4.80×10^{-4} g (600 μ l 中) 注入し、40 分経過後、腸管腔内に残存した *l*-hyoscyamine 量は Scopolia エキス F1 の場合、 $1.42 \pm 0.37 \times 10^{-4}$ g, *l*-hyoscyamine 純物質の場合、 $2.21 \pm 0.76 \times 10^{-4}$ g となった (Fig. 4).

この差は t-test では有意でない ($p < 0.05$) がエキスを注入時には、純物質溶液注入時に比べむしろ *l*-hyoscyamine の取り込みが促進されている傾向にある。

2) *l*-Hyoscyamine として 3.4×10^{-6} g/ml の濃度の溶液 10 ml 中に放置された腸管片の *l*-hyoscyamine 取り込み量は、純物質溶液の場合、その総量の 2—3% にとどまるのに対し、Scopolia エキス F1 の溶液からの場合、その総量の 13—15% に達する (Fig. 5).

以上のことから腸管腔から腸管組織内への *l*-hyoscyamine の移行が、Scopolia エキス F1 中の共存成分によって促進されていることが明らかである。

Fig. 4. The Amount of *l*-Hyoscyamine remaining in the Mouse Small Intestinal Lumen after 40 min

incubation (initial *l*-hyoscyamine amount; 4.80×10^{-4} g in 600 μ l)

a) non significant (t-test, $p < 0.05$)

Fig. 3. The Permeation of *l*-Hyoscyamine in Scopolia Extract through the Isolated Mouse Small Intestine

initial *l*-hyoscyamine amount; 24.0×10^{-5} g in 300 μ l:

□, ●: Mean $\pm$ SD
 □: hyoscyamine sulfate: ●—
 ▨: scopolia Ext. F1: ○---

Fig. 5. *l*-Hyoscyamine Uptake of Mouse Small Intestinal Tissue

intestinal *l*-hyoscyamine concentration; 3.4×10^{-6} g/ml

Fig. 6. Kymographic Recordings of Pharmacological Effect of Scopolia Extract on Rat Ileum by Magnus Method

bath temp.; 37.0°
final *l*-hyoscyamine concentration; 10^{-7} g/ml

Fig. 7. The Lethal Time and the Mortality on the Mouse after Administration of *l*-Hyoscyamine and Oral Extract

□: mean ± SD
a) per 10 g body weight (*p.o.*)

[III] 粘膜側より作用させた Scopolia エキス F1 の抗アセチルコリン作用

腸管運動を描記したキモグラフを Fig. 6 に示す。Ach による腸管の攣縮は、*l*-hyoscyamine 純物質の場合にも、Scopolia エキス F1 の場合にも、検体を注入後、ともに 5 分以内にほぼ完全に抑制され、作用発現時間の遅速、反応の多寡などに大幅な質的、量的な違いが認められない。

[IV] *l*-Hyoscyamine 致死作用に対する Scopolia エキス F1 の延命効果

マウス体重 10 g 当り *l*-hyoscyamine 8 mg (液量 0.5 ml 中) を経口的に投与した場合、すべての被検個体は 9—11 分で死亡した。しかしながら、少量の Scopolia エキス F1 の共存により、その死亡時間は延長され、致死率は低下した。すなわち、マウス体重 10 g 当りの *l*-hyoscyamine 量は同じく 8 mg であるが、そこに Scopolia エキス F1 が生薬重量換算 0.1 g 分共存している場合、全個体とも死亡するがその致死時間は約 1.7 倍延長されて 16.5 ± 2.41 分となる。この致死時間の延長は *t*-test ($p > 0.05$) で有意となり、その 2 倍量の Scopolia エキス F1 を共存させた場合には、被検個体の 40% は死の転帰をとらず (48 時間後判定)、死亡個体の致死時間も著しく延長され投与後 31.2 ± 9.3 分となる。この延長した致死時間は *l*-hyoscyamine 6 mg (マウス体重 10 g 当り) の場合のそれに近似し、致死率の低下は、むしろ大きいことから、Scopolia エキス F1 の共存は *l*-hyoscyamine の毒性を著しく抑制していることが明らかである (Fig. 7)。

Fig. 8. The Permeation of Scopolamine in Datura Extract through the Isolated Mouse Small Intestine

initial scopolamine amount; 24.0×10^{-5} g in 300 μ l:

□, ○: mean ± SD
▨: scopolamine: ○—○
□: Datura Ext.: △—△

[V] Datura エキスからの Scopolamine の腸管透過

Scopolamine 純物質の腸管透過量は *l*-hyoscyamine 純物質の場合とほぼ同質、同程度の腸管透過性動態を示している。その累積曲線は 40—90 分の間ではほぼ直線状になる。この間の透過速度は 16.0×10^{-7} g/min, 総透過量は 10.7×10^{-5} g で総注入量 (24.0×10^{-5} g) の 44.5% に相当する。Datura エキス中の scopolamine については scopolamine 純物質とほとんど変わらず、むしろ透過性の亢進が認められる (Fig. 8)。すなわち、透過速度 17.3×10^{-7} g/min, 総透過量 12.2×10^{-5} g となり scopolamine 純物質の場合に比べ 14% 高い値になる。

考 察

「ロートエキス」は作用が緩和で持続性があり内服

に適するとされ、すでに作用の持続性が実験的にも観察されているが、その詳細は、まだ明らかでない。一般的には、これらの作用はエキス中のコロイド性共存物による *l*-hyoscyamine 腸管吸収の遅延にもとづくものと推定されていた。

今回、著者らのマウス小腸を用いた *in vitro* の実験から *l*-hyoscyamine の腸管透過性が、Scopolia エキス F1 (「ロートエキス」分画) 投与時には、純物質の *l*-hyoscyamine 投与時に比べ、約 1/7 という著しい抑制を受けていることが確認された。一方、*l*-hyoscyamine の腸管内残量は、Scopolia F1 の場合の方が少なく、腸管組織内への取り込みは促進していることが推察され、さらにマウス小腸片を用いた *l*-hyoscyamine の取り込み実験からもこの推察を支持する結果が得られた。すなわち、Scopolia エキス F1 中で *l*-hyoscyamine と共存する成分が、*l*-hyoscyamine の組織内取り込みの段階では促進的に作用しているが、腸管全体としての *l*-hyoscyamine 透過性には抑制的に作用していると推察される。このことは、Scopolia エキス F1 と *l*-hyoscyamine 純物質の抗 Ach 作用の比較において、前者の場合に作用発現の遅延が認められないことを説明しうる。と同時に、両者の間にはほとんど質的、量的な変化が認められなかったことは、前者の場合、取り込み後、腸管平滑筋に至る過程で *l*-hyoscyamine がなんらかの影響を受けているものと考えられる。

以上のような腸管組織内における *l*-hyoscyamine の挙動について、つぎのような可能性が考えられる。

- 1) *l*-Hyoscyamine の分解 (Fig. 9, B→C+D) を共存成分が促進する。
- 2) *l*-Hyoscyamine の腸管組織内への貯留¹⁷⁾ を共存成分が促進する。

1) の場合の B→C+D の分解過程は、けっ歯類の肝、消化管などにある tropane alkaloid esterase¹⁸⁾ の活性の亢進によって起こされるが、分解物である tropine, tropic acid には鎮痙活性がなく、羽栗の実験結果⁹⁾ 臨床的知見とも矛盾し、1) の可能性はないと考えられる。2) については、著者らにより、ロートエキス中の *l*-hyoscyamine の腸管透過性抑制に種々の作用形態で関与する成分または分画が、若干検索されている¹⁹⁾ ことから考え、エキス全体の効果を単一の作用動態に帰納しない方が妥当であると思われる。ただ、Scopolia エキス F1 中の共存成分の影響によって、*l*-hyoscyamine が主として、可逆的な一定の化学的变化によって貯留型の *l*-hyoscyamine となった B' の段階 (Fig. 9, B→B') で腸管内に留まっていることは推察しうる。

一方、マウス経口投与による *l*-hyoscyamine 急性毒性作用が Scopolia エキス F1 の場合には減弱されている。これは生体内においても、前述の、Scopolia エキス F1 中の共存成分による *l*-hyoscyamine の腸管内貯留が起こり、循環系への移行が抑制された結果と考えられる。

以上のことから、作用が緩和で持続性があり、内服に適したすぐれた製剤であるとされる「ロートエキス」の薬物学的特性は、「ロートエキス」中の *l*-hyoscyamine が、その共存成分によって、target organ である消化管組織内での貯留を増加し、循環系への移行が抑制されることに帰因するものと考えられる。

さらに、著者らはアルカロイド含量、鎮痙力価、急性毒性作用などの点から、*Datura meteloides* DC の根が、「ロート根」の代用生薬になりうる可能性を示唆した¹¹⁾。しかしながら、*Datura* エキスには scopolamine 腸管透過性抑制作用が認められず、「ロートエキス」の薬物学的特性を期待するという点からは、*Datura meteloides* 根を「ロート根」の代用生薬として利用しえないことが明らかとなった。従来、「ロート根、ペラドンナ根」などのトロパンアルカロイド含有生薬については、鎮痙力価、毒性試験に基いた含有アルカロイド量で評価されてきた²⁰⁾ が、これらの検討だけでは不十分であり、今後、薬物学的特性からの検討も重要であると考えられる。

Fig. 9. Diffusional Model for the Permeation of Alkaloids

17) R.G. Stehle, W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1367 (1967); J.T. Doluisio, W.G. Crouthamel, G.H. Tan, J.V. Swintosky, L.W. Dittert, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 72 (1970); 野上 寿, 津田恭介 (編), “医薬品開発基礎講座, IX, (15), 製剤設計法 (1),” 地人書館, 東京, 1971, p. 92.

18) 大島居健, 日薬理, **51**, 139 (1955); *idem, ibid*, **61**, 407 (1965).

19) 鹿野美弘, 木島正夫, 日本生薬学会長崎大会, 長崎, 1972 年 11 月発表.

20) 柴田承二, 木島正夫, 東 丈夫, 下村 孟, “生薬学総論,” 広川書店, 東京, 1963, p. 71.

結 論

- 1) マウス摘出腸管における *l*-hyoscyamine および scopolamine の各純物質の腸管透過性には、ほとんど差がない。
- 2) マウス摘出腸管における「ロートエキス」中の *l*-hyoscyamine の腸管透過量には、*l*-hyoscyamine 純物質の場合に比べ、著しい抑制が認められた。
- 3) マウス摘出腸管における *l*-hyoscyamine 腸管内残量は、純物質あるいは「ロートエキス」注入時に有意な差はなく、むしろ後者の方が少ない傾向が認められる。
- 4) マウス腸管片への *l*-hyoscyamine の取り込み量は、「ロートエキス」の場合が、純物質の場合に比べ数倍多い。3) の結果と総合して、エキス中の共存物による *l*-hyoscyamine の腸管への移行阻害は考えられない。
- 5) 腸粘膜側から作用させた「ロートエキス」または *l*-hyoscyamine 純物質において、それらの抗 Ach 作用の力価、腸管運動能などに著しい差は認められない。
- 6) *l*-Hyoscyamine 単独および「ロートエキス」を共存させた *l*-hyoscyamine の急性毒性作用（マウス、経口）は、後者に致死時間の延長、致死率の低下が認められた。
- 7) 「ロートエキス」の薬物学的特性は、*l*-hyoscyamine の腸管透過性時の動態に帰因すると考えられる。
- 8) マウス摘出腸管における *Datura meteloides* DC の根の中の scopolamine 腸管透過量は scopolamine 純物質の場合に比べ、むしろ亢進する。この点で *Datura meteloides* DC の根は「ロート根」の代用生薬にならない。
- 9) 「ロートエキス」の品質の評価法については、従来より行われていた鎮痙力価、急性毒性試験、総アルカロイド量の定量などでは不十分であり、今後、その持続性の面からも検討する必要があると考える。