

黄連解毒湯のラット体温調節に及ぼす影響

荒川 和男*, 丁 宗鉄, 大塚 恭男

北里研究所附属東洋医学総合研究所

Effect of Ôren-gedoku-tô on the thermoregulation of rats

Kazuo ARAKAWA*, Jong-chol CYONG and Yasuo OTSUKA

Oriental Medicine Research Center of the Kitasato Institute

(Received February 19, 1985)

Abstract

The effect of the Chinese prescription "Ôren-gedoku-tô (Huang-Lian-Jie-Du-Tang)" on the rectal temperature of rats was investigated physiologically and pharmacologically. This formula frequently applied to the fever symptoms in both hypertensive and skin diseases.

Ôren-gedoku-tô caused hypothermia when orally administered over a long-term period of 24 days, and inhibited hyperthermia induced by the environmental temperature but not inhibited hyperthermia by 2,4-dinitrophenol, a peripherally-caused hyperthermia agent. The rats which showed hypothermia following Ôren-gedoku-tô treatment, responded poorly to carrageenin induced edema or to β -agonist on the cardiovascular system. Scutellariae Radix (*Scutellaria baicalensis* Georgi), a herb contained in Ôren-gedoku-tô, showed the reduction of body temperature dose-dependently, and the active fraction was isolated, which did not contain a major principle, baicalin.

It was concluded that hypothermia induced by the long-term administration of Ôren-gedoku-tô will be related with the facilitation of the heat loss from the body surface.

Key words Ôren-gedoku tô (Huang-Lian-Jie-Du-Tang), thermoregulation, hypothermia, heat loss-heat production relationship, β -adrenoceptor, OG rat, Scutellariae Radix

Abbreviations OG rat; 黄連解毒湯長期投与による体温変化ラット, Ôren-gedoku-tô (Huang-Lian-Jie-Du-Tang); 黄連解毒湯

緒 言

黄連解毒湯は外台秘要方に初めて記載された方剤で、現在も高血圧や皮膚疾患等の治療^{1,2)}に用いられている。このとき目標となるのは顔色赤く上衝し、不安焦躁、心悸亢進、不眠あるいは出血しやすいなどの症状であり熱的傾向を示すのが特徴であ

る。故に黄連解毒湯には抗高血圧作用、抗炎症作用、中枢抑制作用及び体温下降作用などが期待される。構成生薬は、berberineを主成分とする黄連、黄柏、baicalin, baicaleinを主成分とする黄芩、及び geniposide等を含む梔子の4種の清熱薬³⁾である。そして抗高血圧作用は黄柏⁴⁾や梔子⁵⁾に関して報告があり、抗炎症作用は黄連・黄柏⁶⁾や黄芩⁷⁾に関しての報告、体温下降作用は黄芩⁸⁾に関しての報

*〒108 東京都港区白金5-9-1
5-9-1, Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

告及び中枢抑制作用は berberine については否定されている⁹⁾。しかしながらこれらの生薬の複合された方剤としての黄連解毒湯について薬理作用を直接的に検討した例は^{10,11)} 数少なく、作用機構に言及した例¹⁰⁾ は更に少ない。

そこで黄連解毒湯の薬理学的特徴を明らかにする目的で、黄連解毒湯を長期投与したときのラットの体温調節機能に及ぼす影響を薬理学的並びに生理学的に検討したところ興味ある知見が得られた。また作用成分に関する若干の新知見が得られたので併せて報告する。

材料と方法

1. 動物

Wistar 系雄性ラット (SLC, SPF) を使用した。7 週齢で購入し、恒温恒湿 (25℃, 50%) の動物室で 1 週間予備飼育の後 8 週齢から実験に用いた。飼料 (日本クレア, CE-2) 及び自動給水による水道水を自由に摂取させた。なお、生薬エキスは経口投与あるいは給水瓶による投与を行った。

2. 生薬エキスとその溶液の調製法ならびに投与方法

黄連解毒湯 10 日分を 1 単位として煎出した。すなわち黄連 15g, 黄芩 30g, 黄柏 15g, 梔子 20g, 計 80g¹²⁾ を 2 l の水で 3 回煎出し、100 mesh の篩で濾過した後凍結乾燥し、エキス約 24g を得た。給水瓶で与える場合はエキス 10mg/ml の水溶液を作成した。摂取量は約 100ml/kg/day であったのでエキス投与量は約 1g/kg/day となった。単味生薬は 100g を同様に煎出してエキスを作成した。

3. 体温測定法

円筒状の金網製ケージ (6 cm×19cm) にラットを 1 匹ずつ腹位に固定し、直腸用サーミスタ (宝工業) を用いて直腸温を約 90 分間測定した。室温 25℃ において対照ラットの直腸温はこの間に約 0.5℃ 下降した。測定値の安定性をはかるため、測定 10 分値 (初期体温値) 以後の値を測定値として採用した。

4. 水浴によるラット加熱法

方法 3 の金網ケージにラットを固定し、ヒータ (平山製作所, サーモライト TR-900) をとりつけ水温を一定に保ったプラスチック製水槽 (27cm×37cm×25cm) にケージごとラットを浸漬し、直腸温を約 90 分間測定した。水位はラットの頸の位置とした。

5. 放熱量及び産熱量の測定

Fig. 1 の測定装置を用いた。すなわち一定流量の空気 (8 l/min) が障壁板 (Fig. 1 参照) に衝突して攪拌されつつ流れるように作成した測定箱 (26 cm×26 cm×33 cm) 内の一定位置に方法 3 の金網ケージに固定したラットを置いたとき、測定箱から排出される空気中の炭酸ガス量の増加をラットの呼吸による炭酸ガス量とし、測定箱内の水蒸気量の増加をラットの呼吸による水蒸気量として定量し各々を産熱量及び放熱量の相対的指標とした。炭酸ガスの定量には赤外線炭酸ガス測定器 (富士電機, ZFD) を使用した。水蒸気の定量には精密湿度プローブ (Vaisala 社, HMP-23U) を使用して相対湿度を測定し、湿り空気線図 (下式を線図としたもの、内田秀雄による) から絶対湿度に換算し変化量を水蒸気量として求めた。測定に際してはラット直

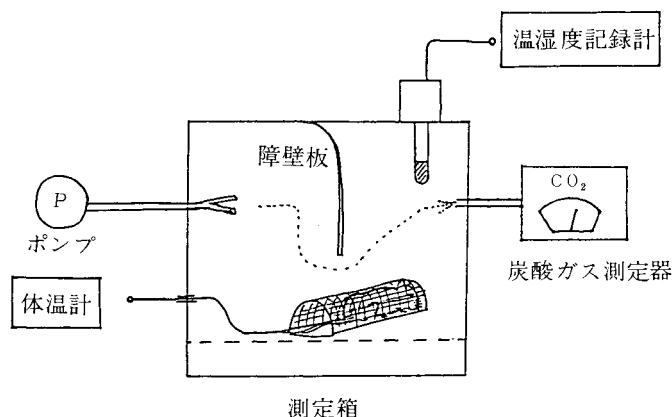


Fig. 1 Schematic diagram of an analytical system for CO₂ and H₂O gas content in the respiratory air of rat.

腸温を同時に測定し、直腸温が平衡に達してからの値を採用した。1回の測定に約90分を要した。

$$D = \frac{H}{100} \cdot \frac{804}{1 + 0.00366 t} \cdot \frac{e_s}{P_o}$$

D: 絶対湿度 (g/m³)

H: 相対湿度 (%) 飽和水蒸気圧に対する測定時の水蒸気圧

t: 温度 (°C)

e_s: 飽和水蒸気圧 (mmHg)

P_o: 標準気圧 (mmHg)

6. カラゲニン浮腫に対する作用¹³⁾

前日調製して4°Cの冷蔵庫に19時間保存した1%カラゲニン・saline懸濁液をラット足趾に0.1ml皮下注射し、30分間隔で9回足容積を測定し次式を用いて浮腫率を算出した。

$$\text{浮腫率 (\%)} = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100$$

V_o: カラゲニン投与前の容積 (ml)

V_t: カラゲニン投与一定時間後の容積 (ml)

7. カテコラミンに対する感受性試験

ラットをネプタール (50mg/kg i.p.) 麻酔下背位に固定し、頸動脈にカニューレを挿入して血圧を測定した (日本光電, 圧トランスデューサMPU-0.5A)。このとき麻酔は血圧が100mmHg付近となるように保持した。心拍数は心電計 (日本光電, AB-620 G) による心電図 (第I誘導) を瞬時心拍計 (日本光電, AT-600 G) に導き、1拍ごとの変

化を多用途監視記録装置 (日本光電, RM-6000) に記録した。薬液はラットの股静脈に挿入したカニューレを介し、マイクロチューブポンプを用いて (流速0.2ml/min) 注入した。

使用薬物: 黄連, *Coptis japonica* (Thumb.) Makino var. *dissecta* (和産新濁), 黄芩, *Scutellaria baicalensis* Georgi (中国河北省産尖芩), 梔子, *Gardenia Jasminoides* (台湾産水梔子) は内田和漢薬, 黄柏, *Phellodendron amurense* Ruprecht (九州産) は枳本天海堂, berberine HCl (半井化学), Nembutal[®] (大日本製薬), reserpine (第一製薬), norepinephrine HCl, epinephrine, indomethacin (以上Sigma), isoproterenol HCl (科研化学), aspirin, 2,4-dinitrophenol (以上和光純薬), γ -carrageenin (Picnin-A[®], 逗子化学) を用いた。indomethacin 及び aspirin は0.5% CMC-Naに, γ -carrageeninは生理食塩液に懸濁して使用した。また2,4-dinitrophenolは2% NaHCO₃水溶液に用時溶解して用いた。

結 果

1. 黄連解毒湯長期投与のラット体温調節に及ぼす影響

経口投与あるいは給水瓶により黄連解毒湯エキス1g/kg/dayをラットに長期間与え、連日室温 (25±1°C) において約90分間の体温測定 (方法参

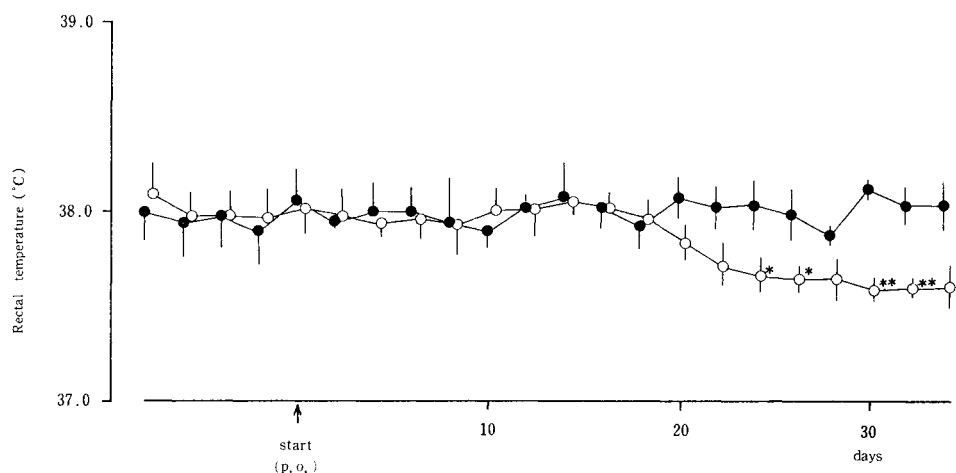


Fig. 2 The effect of the long term oral administration of Ôren gedoku tô on the rectal temperature of rats at room temperature (25±1°C).

The initial rectal temperature (adopted the value after 10 min measurement) was indicated.

●: water, ○: Ôren gedoku tô extract 1g/kg/day,

*: p<0.05, **: p<0.01 as compared with control animals (water intake).

照)を行ったところ、投与開始の24日目以降から体温(初期体温値)に著しい下降を生じた(Fig. 2)。このとき体重に大きな影響はなく、実験後期には体重にむしろ増加傾向が観察された。

2. 黄連解毒湯長期投与ラットの体温調節

黄連解毒湯長期投与により室温(25±1℃)での体温に著しい下降を生じたラットの体温調節機能を検討した。

(1)環境温の及ぼす影響：室温(25±1℃)では初期体温値(測定10分値)は下降し、水を投与した対照ラットに比べ有意差が認められたが、約90分間の固定のうちに対照の体温はより大きく下降し差異は認められなくなった。高環境温(35±1℃)ではラットに体温上昇を生じたが、これは黄連解毒湯投与により抑制され、測定60分値において対照に比べ有意差が認められた。このとき対照群は体温の急激な上昇のため6例中4例死亡したが、黄連解毒湯投与群では6例中1例の死亡が見られたのみであった。低環境温(15±2℃)ではラットの体温下降は促進され、これは黄連解毒湯投与によりむしろ弱められた(Fig. 3)。

(2)温浴の及ぼす影響：次に皮膚の幅射放熱機能に影響を及ぼす¹⁴⁾温浴浸漬による影響を調べた。35±1℃においては初期体温値は上昇(38.8～39.1℃)し、時間経過とともに平常体温に復帰したが、この傾向は黄連解毒湯投与により強められた。39±1℃においてはラット体温に上昇を生じ対照との間に差異は見られなかった。40.5±1℃においてはラット体温に急激な上昇を生じ対照との間に差異は見られず、両群の動物は測定中に全例死亡した(Fig. 4)。

(3)2,4-dinitrophenolによる発熱の影響：2,4-dinitrophenol 25mg/kgを腹腔内投与したときの発熱曲線に対する効果を調べた。黄連解毒湯投与ラットの発熱曲線は対照よりもやや低い値で変化した但对照との間に有意差は見られなかった(Fig. 5)。このとき生じた個々の動物の最高到達体温は対照が42.08±0.51℃であったのに比べ、黄連解毒湯投与ラットは40.85±0.47℃となり抑制傾向が認められたが有意差はなかった。一方、死亡率においては対照は6例中5例であり、黄連解毒湯投与では6例中2例となり差異が認められた。動物の死亡は体温の

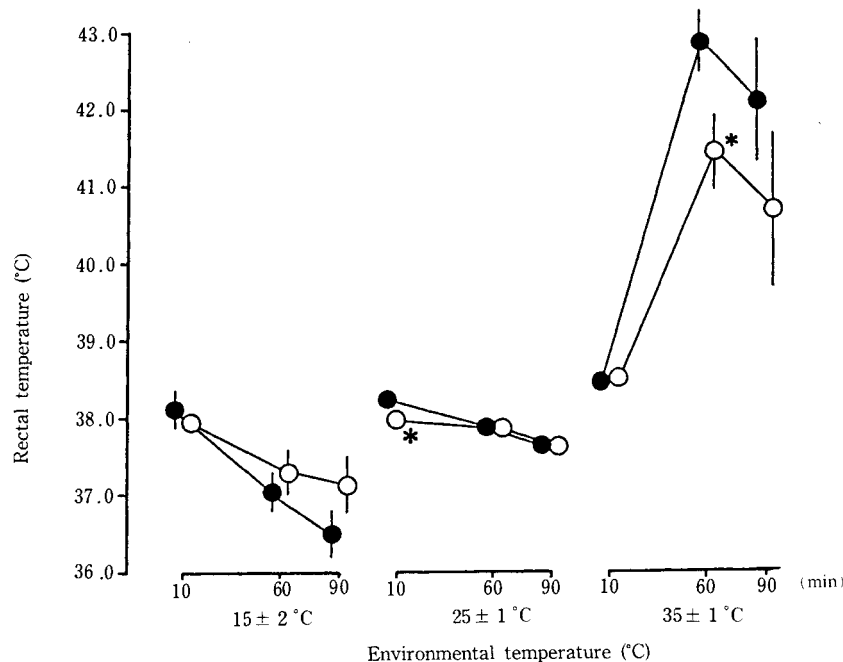


Fig. 3 Effects of environmental temperature on the thermoregulation of the Ôren-gedoku-tô treated rats.

Rectal temperature of rats were measured at different environmental temperatures.

●: water, ○: Ôren-gedoku-tô, *: p<0.05 as compared with control animals (water intake).

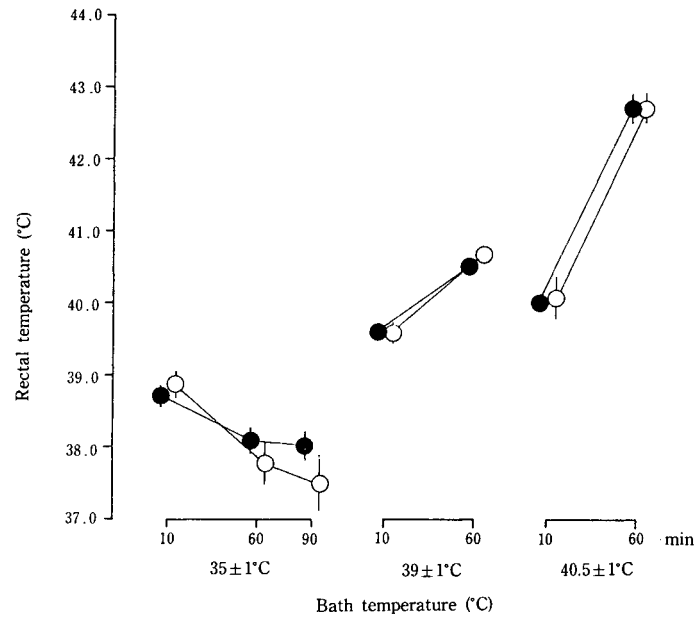


Fig. 4 Effects of bath temperature on the thermoregulation of the Ôren-gedoku-tô treated rats. Rectal temperature of rats were measured in water bath at different temperature.
 ● : water, ○ : Ôren-gedoku-tô.

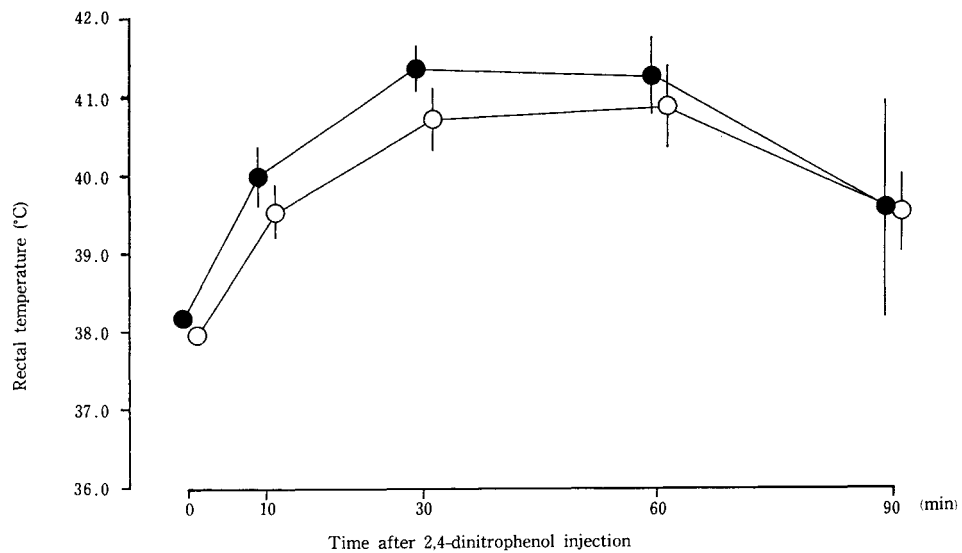


Fig. 5 The hyperthermic response of the Ôren-gedoku-tô treated rats by 2,4-dinitrophenol. Rectal temperature of rats were measured after 2,4-dinitrophenol 25mg/kg i.p. injection at room temperature.
 ● : water, ○ : Ôren-gedoku-tô.

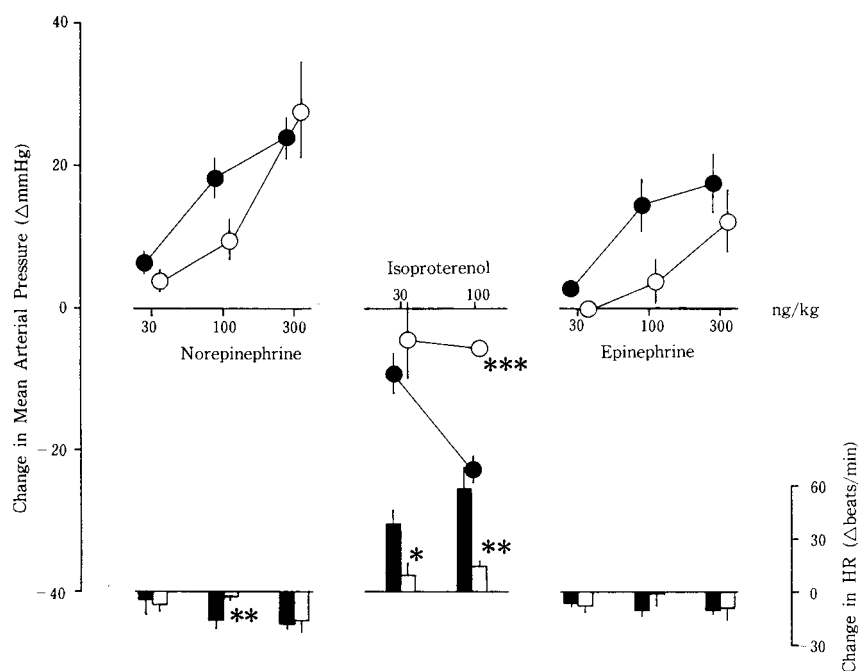


Fig. 6 The cardiovascular responses of the Ören-gedoku-tô treated rats by catecholamines. Changes in mean arterial blood pressure and heart rate (HR) by catecholamines were measured on water or Ören-gedoku-tô treated rats. ●, ■: water, ○, □: Ören-gedoku-tô, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ as compared with control animals (water intake).

上昇時に観察された。

3. 心血管系のカテコラミン感受性

黄連解毒湯投与ラットの心血管系のカテコラミン (CA) に対する感受性を調べた。すなわちラットを麻酔下、股静脈からCAを投与し観血的に血圧を測定したところ、norepinephrine (NE) や epinephrine (Epi) による血圧上昇は対照に比べ弱まっている傾向にあり、isoproterenol (Isp) による血圧下降は対照に比べ著しく抑制されており有意差が認められた (Fig. 6)。このときの心拍数の最大変化は Fig. 6 の下段に棒グラフで示したが、NE による心拍数の減少及び Isp による心拍数の増加は対照に比べ抑制された。Isp においてはことに顕著であった。

4. カラゲニン浮腫に及ぼす影響

黄連解毒湯エキス1.5g/kg/day あるいは berberine 150mg/kg/day を25日間投与したラットの足趾

にカラゲニンを皮下注射し、浮腫率を測定したところ、水を投与した対照ラットに比べ抑制傾向が見られ、皮下注射後1時間までのカラゲニン浮腫の第1相において有意差が認められた。この抑制は berberine 投与群でより著明であった (Fig. 7)。なお黄連解毒湯エキス1g中に berberine は約15mg 含まれていた。¹⁰⁾

5. 黄連解毒湯構成生薬の長期投与によるラット体温に及ぼす影響

黄連解毒湯エキス1g/kgに相当する構成生薬のエキス量すなわち体重kg当り1日当り黄連エキス130mg, 黄芩エキス430mg, 黄柏130mg, 梔子190mgを各々長期間経口投与し、連日室温 (25±1℃) において、約90分間の体温測定を行ったところ、投与開始の30日目以降から黄芩エキス投与群のみにおいて弱い体温下降を生じた (Fig. 8)。このとき体重に大きな影響はなかった。

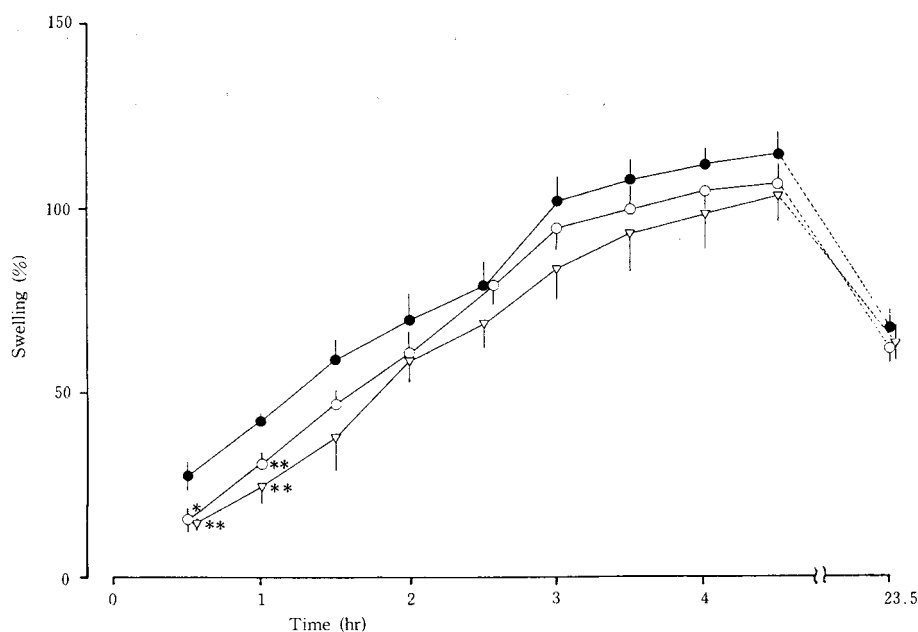


Fig. 7 Effects of the long-term oral administration of Ôren-gedoku tδ or berberine on carrageenin-induced edema.

The swelling of the hindpaws was measured after carrageenin treatment.

● : water, ○ : Ôren-gedoku-tδ 1.5 g/kg/day, ▽ : berberine 150 mg/kg/day,

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.02$ as compared with control animals (water intake).

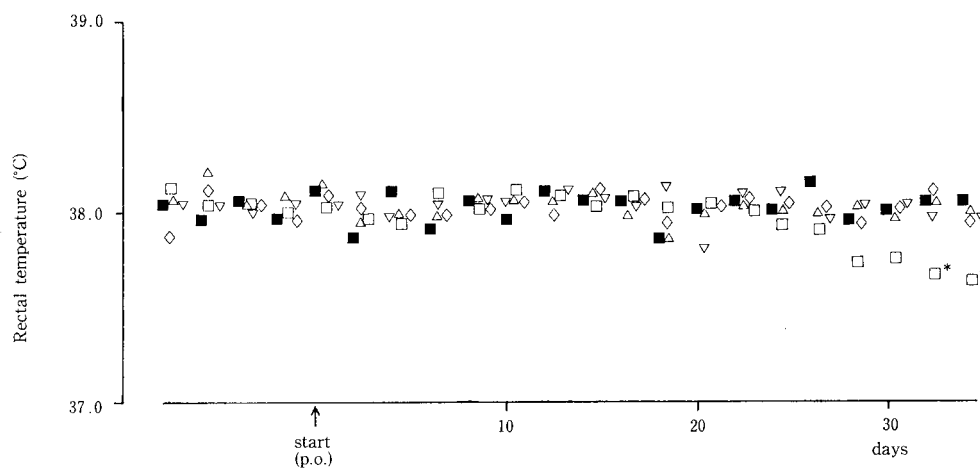


Fig. 8 Effects of long-term administration of herbs contained in Ôren-gedoku tδ on the rectal temperature of rats.

The initial rectal temperature was measured at room temperature.

■ : water, △ : Coptidis Rhizoma extract 130mg/kg, ◇ : Scutellariae Radix extract 430 mg/kg, ◇ : Phellodendri Cortex extract 130 mg/kg, ▽ : Gardeniae Fructus extract 190 mg/kg, * : $p < 0.05$ as compared with control animals (water intake).

6. 黄芩エキスのラット体温下降作用

そこで黄芩エキスをラットに皮下注射したところ、測定時間（すなわちラットの固定時間）に依存して dose-dependent な体温下降を生じた (Fig.

9A)。この体温下降作用には強い持続性があり、黄芩エキス100あるいは300mg/kg の1回皮下投与で生じた体温下降（測定60分値）は3日間にわたり観察された (Fig. 9B)。

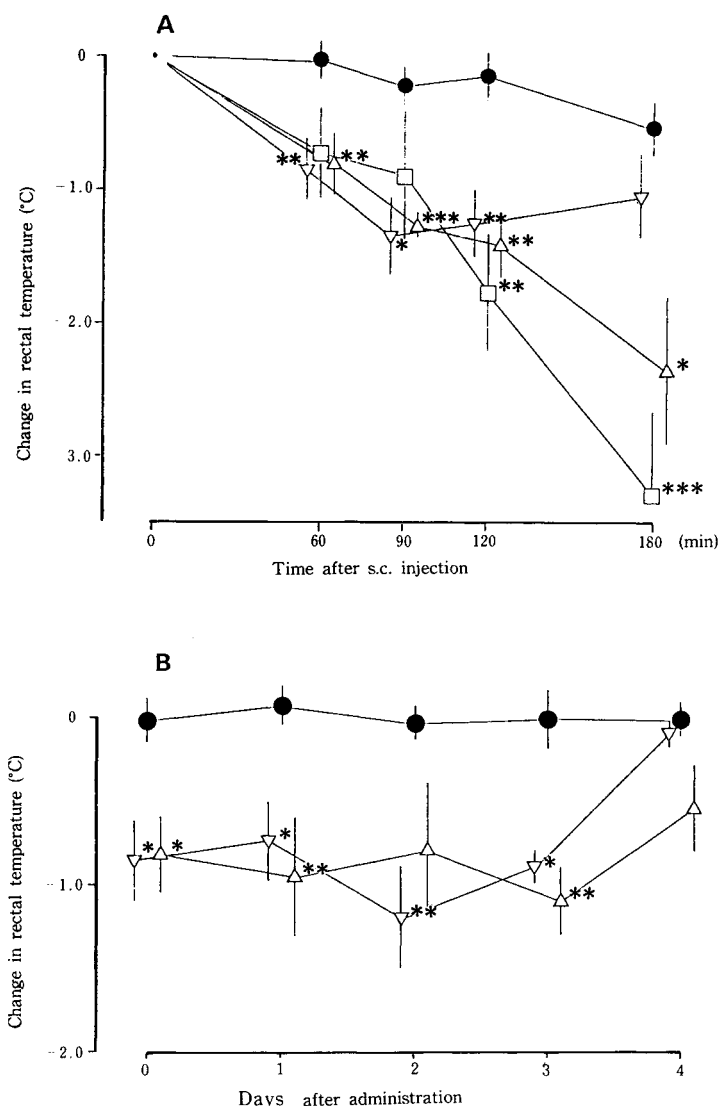


Fig. 9 Acute and continuous hypothermic effect of the Scutellariae Radix extract on rats.

A) Rectal temperature was measured at room temperature after a single subcutaneous injection of the Scutellariae Radix extract.

B) On a few days following a single injection of the Scutellariae Radix extract, the fall of rectal temperature of rats during 60 min at room temperature were measured.

▽ : 30 mg/kg, △ : 100 mg/kg and □ : 300 mg/kg of the Scutellariae Radix extract, ● : saline, * : $p < 0.02$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ as compared with saline treatment.

7. reserpine の低体温に及ぼす黄芩エキスの影響

黄芩エキス300mg/kg を皮下投与して2時間後 reserpine 3 mg/kg を腹腔内投与したとき, reser-

pine による低体温は著しく抑制され, 対照に比べ12及び24時間目の値に有意差が認められた (Fig. 10)。

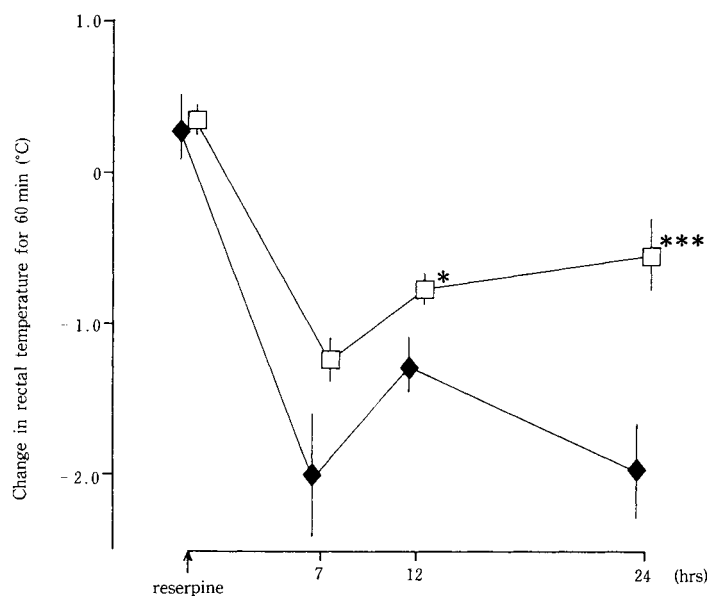


Fig. 10 The antagonistic action of the *Scutellariae Radix* extract to reserpine induced hypothermia.

After the reserpine treatment the fall of rectal temperature of rats during 60 min was measured at room temperature. The *Scutellariae Radix* extract (300 mg/kg) was injected subcutaneously 2 hr before the reserpine treatment.

◆ : reserpine alone, □ : *Scutellariae Radix* pretreatment before reserpine,
* : $p < 0.05$, *** : $p < 0.001$ as compared with reserpine alone.

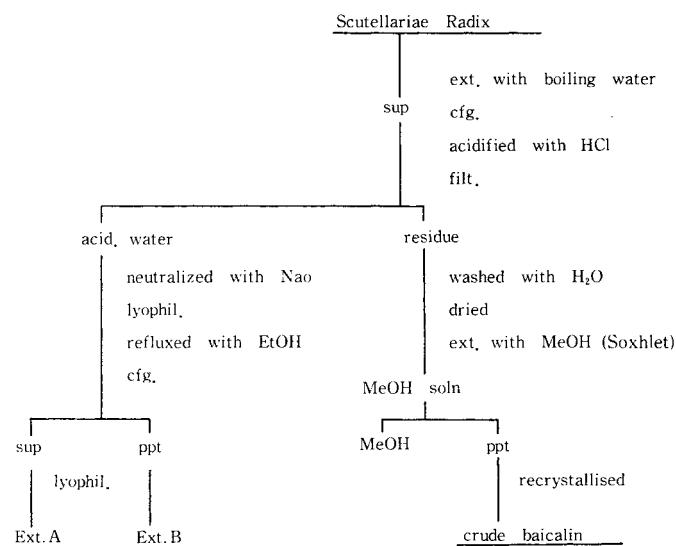


Fig. 11 Separation procedure of hypothermic activity from *Scutellariae Radix*.

8. 黄芩の体温下降成分の分離とその作用機構

baicalin を分離する方法¹⁵⁾ に準じた。すなわち黄芩の熱水抽出液を8000rpm, 15min 遠心分離し, その上清を1%塩酸溶液として1昼夜室温に静置し生じた沈殿 (baicalin 分画) を濾取し母液と分離した。母液は中和して凍結乾燥後 EtOH で還流し, EtOH 可溶物 (Ext.A) と不溶物 (Ext.B) に分けた。一方沈殿は水洗の後 Soxhlet 抽出器を用いて

MeOH 可溶性物質を抽出し, 再結晶により薄層クロマトグラフィー上で main の spot が1つの baicalin の粗結晶 (mp222.5°) を作成した (Fig. 11)。このうち体温下降作用を示した Ext.B の作用機序について調べたところ, Ext.B によるラットの体温下降は aspirin の前処置で拮抗されたが, indomethacin の前処置で拮抗されなかった (Fig. 12)。

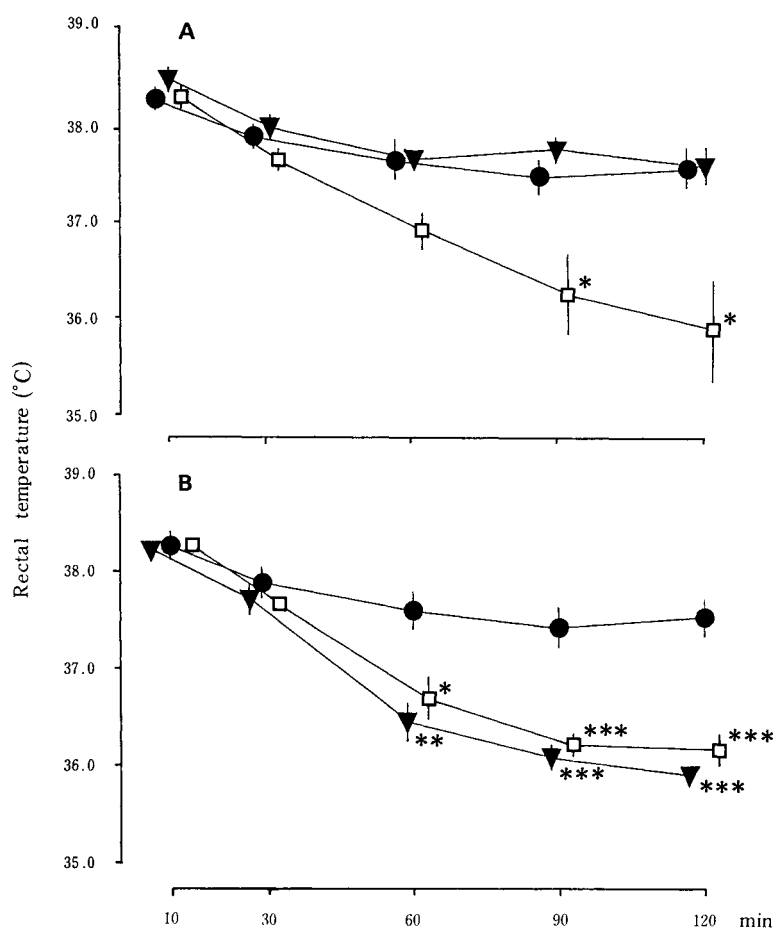


Fig. 12 The influence of aspirin or indomethacin pretreatment on the hypothermic effect of *Scutellariae Radix*.

Aspirin 60 mg/kg(A) or indomethacin 15 mg/kg (B) was administered intraperitoneally 30 min before the *Scutellariae Radix* s.c. treatment.

● : control, □ : Ext.B (*Scutellariae Radix*) 1 g/kg alone, ▼ : antagonist + Ext.B,

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.02$, *** : $p < 0.01$ as compared with control.

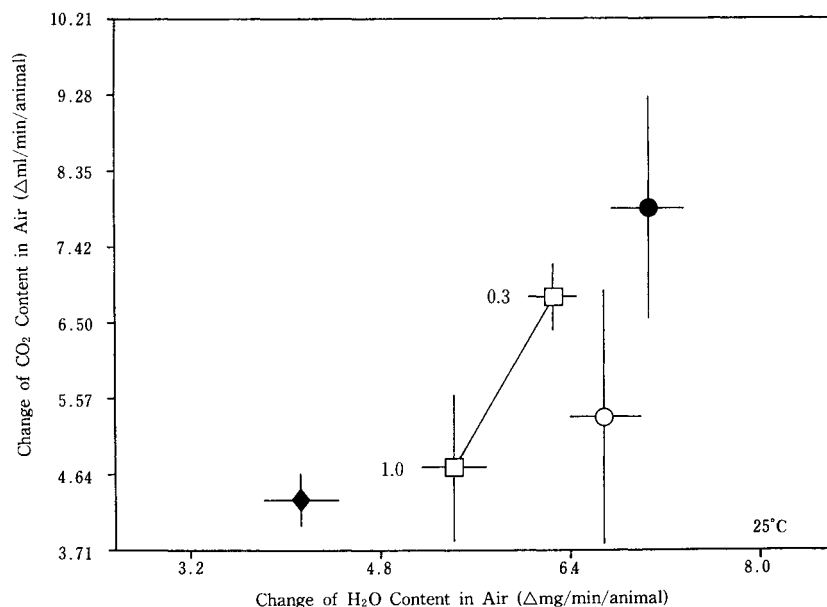


Fig. 13 CO₂ or H₂O gas content in respiratory air of rats with drug induced hypothermia.
 ● : saline, □ : Ext.B (Scutellariae Radix) 0.3 or 1.0 g/kg,
 ○ : Ören-gedoku-tô 1 g/kg/day, ◆ : reserpine 3 mg/kg. (See legend in Fig. 1)

9. ラットの呼気成分分析

黄連解毒湯を長期投与したラット、黄芩 Ext.B を投与したラット及び reserpine を投与して低体温を生じたラットの呼気ガスを正常ラットと比較した。すなわち方法 5 に述べた測定箱内 (25±1℃) にラットを固定し、測定箱から排出される一定流量の空気中の CO₂ 量と H₂O 量 (各々近似的に産熱量と放熱量に相当) を定量したところ、reserpine 低体温のラットは CO₂ 量、H₂O 量ともに著しく減少していた。また黄芩 Ext.B により体温下降を生じたラットの CO₂ と H₂O 量は図中 (Fig. 13) 正常ラットと reserpine 低体温ラットを結ぶ線上に用量依存性に低下した。一方黄連解毒湯投与ラットはこれらと異なり CO₂ 量に低下が見られず、H₂O 量に減少の傾向が見られた。

考 察

漢方方剤黄連解毒湯の長期間の経口投与によりラットの平常体温が持続的に下降したので、その生理学的及び薬理学的機構を検討した。

体温の恒常性は熱放散と熱産生の平衡をとることにより保たれているが、生体は体温調節に固有な器官をほとんど有していないということが体温調節系の 1 つの特徴である¹⁾。体温調節は温度に関する入

力信号を中枢神経系において統合し、出力信号を各効果器官 (循環器、骨格筋、呼吸器等) に伝達することにより行われ、そこでは負帰還系が働いている。効果器が多岐にわたるので中枢機構には大がかりで巧緻なくみのあることが想像されている。一方中枢神経系の神経伝達物質やブロッカグランジンなどが体温に影響を及ぼすことが知られているが、自律神経系の関与する器官の多くが体温調節に影響を及ぼすものである以上、当然のこととも考えられる。

中枢神経には体温の設定温度 (set point) のあることが想定されている。体温の維持機構を熱放散と熱産生という収支でみた場合、ラットの正常体温が持続的に下降したことは set point の移行が考えられ、その機序としては、①熱放散の亢進、②熱産生の減少、及び③熱の収支平衡は保たれているが基礎代謝の抑制されている場合の 3 つが考えられる。そこで黄連解毒湯による機序にはどれが相当するかを検討した。また黄連解毒湯にはアドレナリン作動性物質が含まれている¹⁰⁾ ので、生体アミンに関する若干の検討を行った。

今回使用した体温の測定方法は動物を円筒型の金網の中に腹位に固定して自発運動を制限した状態で直腸温を測定するというものであり、これを毎日施行した。このとき 90 分の固定により約 0.5℃ の体温

下降を生じた。ラットを寒冷環境に馴化させたとき、CAの産熱効果は増強されることが知られている¹⁷⁾。そこで今回用いた方法は動物に産熱亢進を強要する一種の緩和な寒冷馴化モデルであるとも考えられる。その結果対照の水を与えたラットでは、室温での初期体温値（測定10分値）に変化は見られなかったが、黄連解毒湯エキスを1g/kg/dayの用量で与えたラット（以下これをOGラットという）では、実験開始の24日目以降に初期体温値に著しい下降を生じた。この下降した体温は90分間の測定のうちには、回復することが毎回観察されたので産熱機能に不全のあることは考えられない。また黄連解毒湯投与によりラットの体重に大きな影響はなく、実験後期には体重にむしろ増加傾向が見られたので、活動力衰退による低体温とも考えられない。

動物を高環境温に固定したとき体温上昇を生じたが、OGラットはこれを著しく抑制し、低環境温で生じた体温下降もOGラットは抑制する傾向を示したので、OGラットの体温調節反応は必ずしも体温減少の方向のみに働くのではないことがわかった。動物に体温上昇を抑制する状態と体温下降を抑制する状態が同時に成立している機構を、従来の解熱薬の作用機序から考察することは困難であるが、こうした反応は高環境温で高体温、低環境温で低体温を生じさせるトランキライザーに見られる作用¹⁸⁾（体温調節機能麻痺か）とはちょうど逆の関係にあると考えられるので、OGラットは体温調節機能が亢進したモデルであるといえるかもしれない。

動物を低温あるいは高温の温浴に浸漬して皮膚からの放熱量に影響を及ぼしたとき、体温よりも低い水温（ $35 \pm 1^\circ\text{C}$ ）で生じた体温下降はOGラットで強められる傾向を示したが、体温よりも高い水温（ $39 \pm 1^\circ\text{C}$ 及び $40.5 \pm 1^\circ\text{C}$ ）で生じた体温上昇では対照との差異が全く認められず、 $40.5 \pm 1^\circ\text{C}$ では体温の急激な上昇により測定中に動物は全例死亡した。このことは放熱器官としての呼吸器（wet heat loss）や皮膚（dry heat loss）の、OGラットにおける役割を示唆する考えられる。すなわちOGラットの体温下降には皮膚による熱放散が大きく関与し、呼吸器による熱放散には対照ラットと差異がないと推定された。OGラットの室温における呼吸成分分析からは、放熱量（wet heat loss）の相対的な指標となる H_2O 量にはむしろ低下が観察され、産熱量の相対的な指標となる CO_2 量には低下は認められなかったことから、OGラットの体温下降は H_2O に関与のない皮膚からのdry heat lossに依存していることがここでも支持された。

一方中枢神経系やCAを介することなく末梢性に発熱をおこす¹⁹⁾といわれている2,4-dinitrophenolの効果に対しOGラットは影響を及ぼさなかったことから、逆にOGラットの体温下降にはCAの関与していることが示唆された。そこでOGラットのCAに対する反応性を心血管系を用いて調べたところ、OGラットは対照に比べて一般に反応性が低下しており、特にアドレナリンの β 作用に対する反応性は著しく低下していた。アドレナリンの β 作用は熱産生に関係するので興味深く考えられる。

またOGラットはカラゲニン浮腫の第1相を抑制したのでhistamineやserotoninの遊離が抑制されていること¹³⁾が示唆された。故に黄連解毒湯は生体アミンの代謝に広く影響を及ぼしていると考えられた。なお黄連解毒湯エキスを含まれる10倍量のberberineを対照に経口投与したとき、黄連解毒湯と同様にカラゲニン浮腫の第1相のみを著しく抑制したので、黄連解毒湯の抗炎症作用にはberberineの関与の大きいことがわかった。

次に黄連解毒湯の体温下降成分について検討した。黄連解毒湯エキス1gに相当する構成生薬エキスを各々単味で与えたところ、体温下降を生じたのは黄芩のみであり、この作用は黄連解毒湯よりも弱い作用であった。そこで黄芩エキスの皮下投与を行ったところ、動物の固定時間に依存してdose-dependentな体温下降を生じた。この作用は持続的でreserpineによる低体温を抑制したことから、黄芩エキスはreserpineの作用が発現するに必要なCAを消費した可能性がある。このことは呼吸成分の分析結果から CO_2 の発生量が黄芩エキスによりdose-dependentに抑制された点からもreserpineの作用との類似性が指摘され、黄芩エキスの作用は基礎代謝の抑制された結果生じた体温下降であったと考えられた。黄芩エキスの活性は黄芩の主成分baicalinを含まない画分に見られ、baicalinに体温下降作用は認められなかった。またこの作用は黄芩エキスの大量（12g/kg）を直接胃内投与したとき生じた体温下降が代謝変化を伴わなかったとする報告⁸⁾と異なっていた。また黄芩の作用はアスピリンで拮抗されたが、この点は今後更に検討される必要がある。

我々は黄連解毒湯の構成生薬の黄連には中枢神経系機能や脳内serotoninの動態に影響を及ぼす作用のあること²⁰⁾を既に報告し、黄柏及び黄連にはアドレナリンの β 作用物質の含まれていること^{10,21)}を明らかにしてきた。これらの作用はOGラットの体温調節機能及びアドレナリンの β 作用に対する反応

性の低下に関与していると考えられたが、黄柏や黄連の長期投与はラットの体温に影響を及ぼさなかった。そして体温下降を示した黄芩は黄連解毒湯よりも作用が弱く、皮下投与によって reserpine の作用との類似性が認められ CA との関与が示唆されたものの、基礎代謝の低下のあった点で黄連解毒湯の皮膚からの熱放散による体温下降作用とは異なっていた。したがって黄連解毒湯という方剤の作用は、その構成する生薬の各々の作用に一部共通する点が観察されたが、それによって全体は十分に説明することはできなかった。こうしたことは漢方薬を対象とする研究は生薬単位あるいは成分単位で行うほかに、方剤単位の研究をすることが不可欠であることを示すように思われる。

文 献

- 1) 菊谷豊彦：高血圧症と漢方治療，漢方の臨床 **25**，940-949，1978
- 2) 大塚敬節，矢数道明，清水藤太郎：漢方診療医典，南山堂，東京，p 358，1972
- 3) 中山医学院編，神戸中医学研究会訳・編：“漢薬の臨床応用，”医歯薬出版，東京，p 71-136，1979
- 4) Arakawa, K., Otsuka, Y. and Cyong, J.C.: Inhibition of hypertensive responses induced by the heat-stress and metyrapone through the oral administration of Phellodendri Cortex. *Jap. J. Pharmacognosy* **39**, 162-164 1985
- 5) 山原條二，村上秀樹，国友敬子，沢田徳之助，藤村一：高血圧症に有効な生薬および漢方方剤 (II) 黄連解毒湯および山梔子の Angiotensin I 変換酵素阻害作用成分。日本生薬学会第31回年会講演要旨集，p 22，1984
- 6) 藤村 一，沢田徳之助，後藤 実：生薬ならびに植物成分の抗炎症スクリーニング。薬誌 **90**，782-783，1970
- 7) 江田昭英，渡辺茂勝，永井博之：黄芩エキスの抗アレルギー作用。日薬理誌 **69**，71-72，1973
- 8) Lin, M., Liu, G., Wu, W. and Chern, Y.: Effects of Chinese herb, huang chin (*Scutellaria baicalensis* GEORGE) on thermoregulation in rats. *Jap. J. Pharmacol.* **30**, 59-64, 1980
- 9) 山原條二：Berberine 型アルカロイドの行動薬理学的研究 (第1報) —黄連ならびにその含有成分の中枢抑制作用—。日薬理誌 **72**，899-908，1976
- 10) 荒川和男，藤生るり子，大塚恭男：黄連解毒湯の血圧下降作用。Proc. Symp. WAKAN-YAKU **14**，67-75，1981
- 11) 桑木崇秀：高血圧ラットに対する黄連解毒湯並に二，三生薬の効果について。日本東洋医学会誌 **29**，105-113，1978
- 12) 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，p 23，1966
- 13) 山村雄一，林 秀男：“炎症学叢書4 炎症動物実験法，”医学書院，東京，p 48，1975
- 14) Ingram, D.L.: The effect of humidity on temperature regulation and cutaneous water loss in the young pig. *Res. Vet. Sci.* **6**，9-17，1965
- 15) 久保木憲人，斎藤和子：黄芩から Baicalin の抽出並びにその解毒の効果について。薬局 **13**，1011-1013，1962
- 16) 中山昭雄編：“温熱生理学，”理工学社，東京，p 217，1981
- 17) Hsieh, A.C.L. and Wang, J.C.C.: Calorigenic responses to cold of rats after prolonged infusion of norepinephrine. *Am. J. Physiol.* **221**，335-337，1971
- 18) Dandiya, P.C., Johnson, G. and Sellers, E.A.: Influence of variation in environmental temperature on the acute toxicity of reserpine and chlorpromazine in mice. *Can. J. Biochem. Physiol.* **38**，591-596，1960
- 19) Bianchetti, A., Pigliatti, C. and Jori, A.: On the hyperthermia induced by 2,4-dinitrophenol. *Med. Pharmacol. Exp.* **17**，401-408，1967
- 20) 荒川和男，丁 宗鉄，大塚恭男：黄連解毒湯の薬理作用成分—黄柏と黄連の心血管系作用について—。Proc. Symp. WAKAN-YAKU **16**，230-234，1983
- 21) 荒川和男，丁 宗鉄：黄柏の薬理活性物質 (第1報) β 作用物質の分離とその心血管系への作用。生薬学雑誌 **36**，211-215，1982