

実験的腎不全ラットに対する温脾湯構成和漢薬の効果

大浦 彦吉*, 鄭 海泳, 横澤 隆子

富山医科薬科大学和漢薬研究所臨床利用部門

Effect of each component crude drug of the traditional Chinese prescription "Onpi-tô" on rats with chronic renal failure

Hikokichi OURA*, Hae Young CHUNG
and Takako YOKOZAWA*Department of Applied Biochemistry, Research Institute for Wakan-Yaku,
Toyama Medical and Pharmaceutical University*

(Received March 15, 1985)

Abstract

The biological activities of each component crude drug of the prescription "Onpi-tô (Wen-Pi-Tang)" were investigated in rats with chronic renal failure induced by an adenine diet. The results obtained were as follows. (1) The level of urea nitrogen in the serum was decreased remarkably by the administration of Rhei Rhizoma. (2) A significant decrease of the creatinine in the serum was observed in the Rhei Rhizoma- or Ginseng Radix-treated group. (3) As regards urea concentration, administration of extract from the Rhei Rhizoma or Aconiti Tuber to rats exhibited a significant decrease of urea in the liver and kidney. (4) The group administered the Rhei Rhizoma or Ginseng Radix exhibited a decrease in the serum methylguanidine. A significant decrease of guanidinosuccinic acid was observed in the Rhei Rhizoma, Ginseng Radix, or Aconiti Tuber-treated group. (5) The group administered the Rhei Rhizoma or Ginseng Radix produced an increase in the serum calcium level, indicating an improvement of hypocalcemia. Improvement of hyperphosphatemia was also observed in the Rhei Rhizoma- or Ginseng Radix-treated group. In view of these results, the pharmacological effects of the prescription "Onpi-tô" were discussed.

Key words experimental chronic renal failure rat, Onpi-tô, Rhei Rhizoma, Ginseng Radix, Aconiti Tuber, hyperazotemia, guanidino compounds

Abbreviations BUN ; blood urea nitrogen, GAA ; guanidinoacetic acid, GBA ; guanidinobutyric acid, GPA ; guanidinopropionic acid, GSA ; guanidinosuccinic acid, MG ; methylguanidine, TAU ; taurocyamine, Onpi-tô (Wen-Pi-Tang) ; 温脾湯

結 言

先に著者らはアデニン誘発慢性腎不全ラットに対し、温脾湯は大黄と同様に高窒素血症の改善、肝・腎における尿素産生の抑制、血中メチルグアニジ

ン、グアニジノコハク酸の著明な低下あるいは消失作用及び高リン酸血症の改善作用を示すことを報告した¹⁾。その際温脾湯による血清尿素窒素、クレアチニン、肝尿素量、血中グアニジノ化合物の低下作用は大黃単独投与量の約2/5の大黃量で同程度の低下を示すことから、大黃と大黃以外の温脾湯構成和漢

*〒 930-01 富山市杉谷 2630
2630, Sugitani, Toyama 930-01, Japan

薬による複合効果が示唆された。

以上の知見に基づき、温脾湯の方剤としての意義を明らかにする目的で、各生薬が温脾湯の薬効にどの程度寄与しているかについて検討したので以下報告する。

材料と方法

動物：Wistar 系雄ラット（5 週齢，日本クレアより購入）を 12 時間毎の明暗サイクル（午前 6 時—午後 6 時点燈）調節下の恒温恒湿動物飼育室にて，前報²⁾ 同様 0.75 % アデニン含有飼料（アデニン摂取量約 350~400 mg/kg 体重/日）で 24 日間飼育した。

各和漢生薬エキスの調製法：前報¹⁾ で用いた各和漢生薬を前報¹⁾ 記載の温脾湯煎出法に準じ，大黃（中国産四川雅黄，*Rheum* sp., *Rhei Rhizoma*），人參（韓国産錦山，*Panax ginseng* C.A.MEYER, *Ginseng Radix*），甘草（中国産西北西正，*Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* REG. et HERD., *Glycyrrhizae Radix*），乾姜（中国産，*Zingiber officinale*

ROSC., *Zingiberis Rhizoma*），附子（日本産白河附子，*Aconitum japonicum* THUND., *Aconiti Japonici Tuber*）の各和漢生薬 100 g を熱水 1 ℓ でそれぞれ 5 分，35 分，35 分，35 分，65 分間抽出し，濾液を凍結乾燥した。それぞれの乾燥重量当たりのエキス収率は大黃 21 %，人參 23 %，甘草 20 %，乾姜 8 %，附子 26 % であった。

試料の投与方法：各和漢生薬エキスをそれぞれ水に溶解し，1.0 mg/ml の濃度に調整してアデニン投与と同時に最初から自由に飲水させた。投与量は飲水量の平均値から算出したが，25~30 mg/rat/day であった。コントロール群には水を与えた。

分析方法：前報¹⁾ 同様，末梢血を氷冷試験管に採取，冷却遠心分離により血清を得，尿素窒素（BUN），Ca，無機リン酸の定量に用いた。肝・腎組織中の尿素量は 5 倍量の蒸留水を加え，ガラスホモジナイザーでホモジネートし，除蛋白した上清を比色法で定量した。血清クレアチニンとグアニジノ化合物は前報¹⁾ 同様，高速液体クロマト装置（島津 LC-5 A 型）を用い，ニンヒドリン発色による蛍光分析法で測定した。

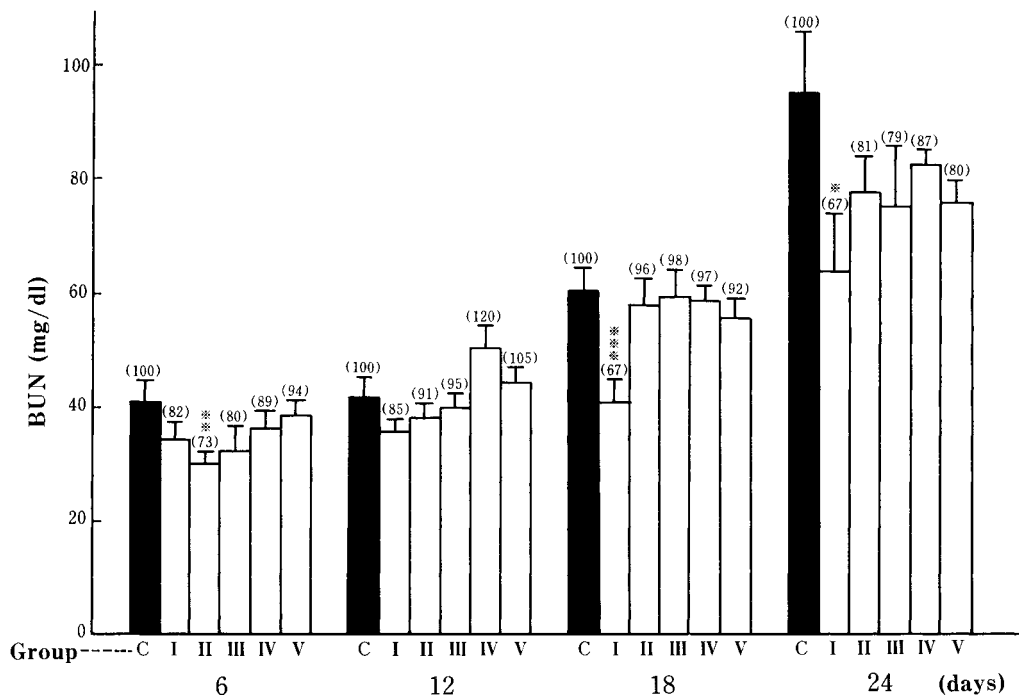


Fig. 1 Effect of each component crude drug of prescription "Onpi-tô" on urea nitrogen level in the serum.

C, Control; I, *Rhei Rhizoma*; II, *Ginseng Radix*; III, *Glycyrrhizae Radix*; IV, *Zingiberis Rhizoma*; V, *Aconiti Tuber*.

Values are means $\pm$ S.E. of 6 rats. Figures in parentheses are percentages of the control value. *Significantly different from the control value, $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

結 果

血清尿素窒素及びクレアチニン値に対する和漢生薬の効果

大黄投与群では Fig. 1 に示したように、前報³⁾同様、18 日及び 24 日目で尿素窒素の有意な低下を示し、いずれも対照群より 33 % 低い値を示した。人参投与群では 6 日目で有意な低下を認めたが、12

日、18 日、24 日目では有意な変動を認めなかった。しかし低下傾向が認められた。大黄、人参以外の和漢生薬でも 24 日目でわずかに尿素窒素値の減少傾向が観察されたが、有意差は認められなかった。なお大黄、人参、甘草、乾姜、附子投与群の体重変化における差異は認められず、また実験期間中、死亡する例も認めなかった。

血清クレアチニン値は Table I に示したように、大黄及び人参投与 24 日目でそれぞれ 41 %, 44 %

Table I Effect of each component crude drug of prescription "Onpi-tô" on creatinine level in the serum.

	Creatinine (mg/dl)
Normal rat	0.62±0.02
CRF rat	
Control	1.20±0.22 (100)
Rhei Rhizoma	0.71±0.03* (59)
Ginseng Radix	0.67±0.05** (56)
Glycyrrhizae Radix	0.85±0.08 (71)
Zingiberis Rhizoma	0.85±0.10 (71)
Aconiti Tuber	0.84±0.07 (70)

Values are means ± S.E. of 6 rats. Figures in parentheses are percentages of the control value. *Significantly different from the control value, $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table II Effect of each component crude drug of prescription "Onpi-tô" on urea concentration in the liver and kidney.

	Liver urea (mg/g tissue)	Kidney urea (mg/g tissue)
Normal rat	0.25±0.01	1.20±0.07
CRF rat		
Control	1.22±0.14 (100)	2.13±0.17 (100)
Rhei Rhizoma	0.77±0.09* (63)	1.53±0.19* (72)
Ginseng Radix	0.95±0.07 (78)	1.76±0.13 (83)
Glycyrrhizae Radix	1.01±0.13 (83)	1.70±0.12 (80)
Zingiberis Rhizoma	0.96±0.06 (79)	1.73±0.08 (81)
Aconiti Tuber	0.89±0.05* (73)	1.33±0.06** (62)

Values are means ± S.E. of 6 rats. Figures in parentheses are percentages of the control value. *Significantly different from the control value, $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

と著明な低下を認め、ほぼ正常値に近い値にまで回復していた。甘草、乾姜、附子投与群でも約30%の低下作用を示したが、対照群の間には有意差を認めなかった。

肝・腎組織中の尿素量に対する和漢生薬の効果

Table IIは肝、腎組織中の尿素量に対する各種和漢生薬24日間投与後の効果を示したものである。肝では対照群に比し大黄投与群で37%、附子投与群で27%、腎では大黄投与群で28%、附子投与群で38%とそれぞれ著明な減少効果が観察された。人参、甘草、乾姜投与群でも肝、腎組織中の尿素量に対し減少傾向を示したが、有意差は認められなかった。

血清中のグアニジノ化合物に対する和漢生薬の効果

グアニジノ化合物の測定結果をFig 2に示したが、大黄投与群では前報³⁾同様メチルグアニジン(MG)、グアニジノコハク酸(GSA)がそれぞれ85%、40%低下し、さらに今回の実験ではグアニジノプロピオン酸(GPA)も低下し、血清中の腎毒性物質の著しい低下作用が観察された。人参投与群でもMG、GSAの顕著な減少、グアニジノ酢酸(GAA)の増加が見られ、腎毒性物質の除去とともに腎機能の亢進を示唆する結果を得た。乾姜投与群ではタウロシアミン(TAU)、附子投与群ではGSA、TAUの有意な低下作用が観察された。しかし甘草投与群ではMG、グアニジノ酪酸(GBA)、GPAが低下傾向を示したにすぎなかった。

血清Ca及びリン酸に対する和漢生薬の効果

Table IIIは血清中のCaとリン酸値の測定結果を

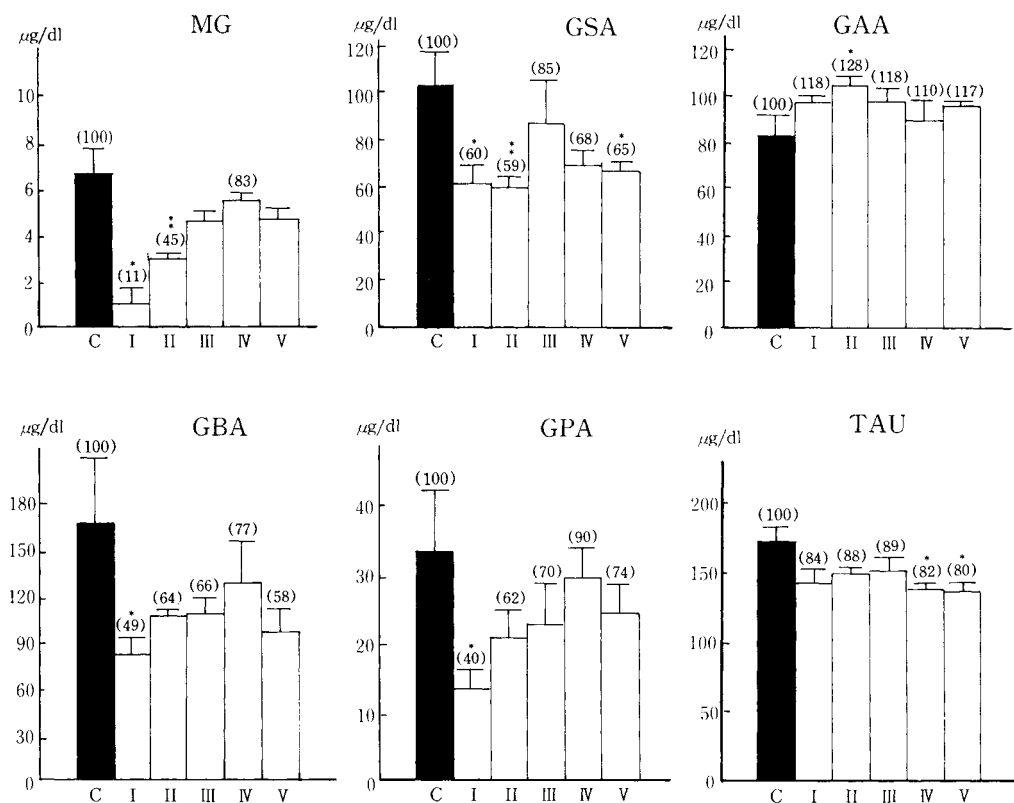


Fig. 2 Effect of each component crude drug of prescription "Onpi-tō" on guanidino compounds level in the serum.

C, Control; I, Rhei Rhizoma; II, Ginseng Radix; III, Glycyrrhizae Radix; IV, Zingiberis Rhizoma; V, Aconiti Tuber. MG, Methylguanidine; GSA, Guanidosuccinic acid; GAA, Guanidinoacetic acid; GBA, Guanidinobutyric acid; GPA, Guanidinopropionic acid; TAU, Taurocyamine.

Values are means ± S.E. of 6 rats. Figures in parentheses are percentages of the control value.

*Significantly different from the control value, $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table III Effect of each component crude drug of prescription "Onpi-tō" on calcium and phosphate levels in the serum.

	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)
Normal rat	9.4±0.1	9.9±0.2
CRF rat		
Control	5.5±0.3 (100)	15.3±0.6 (100)
Rhei Rhizoma	6.4±0.3* (116)	12.1±0.8* (79)
Ginseng Radix	6.7±0.3* (122)	13.9±0.4* (91)
Glycyrrhizae Radix	6.1±0.1 (111)	13.7±0.9 (90)
Zingiberis Rhizoma	5.5±0.2 (100)	14.9±0.3 (97)
Aconiti Tuber	5.9±0.2 (107)	14.1±0.3 (92)

Values are means ± S.E. of 6 rats. Figures in parentheses are percentages of the control value. *Significantly different from the control value, $p < 0.05$.

示したものである。大黃、人參投与群ではCa値の有意な上昇、リン酸値の有意な低下を認め、低Ca、高リン酸血症の改善作用を認めた。甘草、附子投与群でもCa値の上昇、リン酸値の低下傾向を示したが、乾姜投与群ではこれら電解質に対する改善作用を認めなかった。

考 察

温脾湯は“備急千金要方”に記載され⁴⁾、大黃を主剤とし、人參、甘草、乾姜、附子からなる方剤で、中国医学では現在、中程度の腎不全患者に経験的に用いられている^{5,6)}。大黃(雅黄)は前報³⁾で報告したごとく、血清尿素窒素、クレアチニンの低下、肝・腎における尿素量の低下、MG、GSAの著明な低下あるいは消失、血清アミノ酸パターンの改善、低Ca、高リン酸血症の改善等が明らかとなった。

一方、温脾湯も実験的腎不全ラットに対し大黃とはほぼ同様の作用を示し、腎不全状態の代謝改善効果を有することを報告するとともに¹⁾、腎不全患者に対する治療効果についても併せて報告してきた⁷⁾。

前報で大黃エキスの単独経口投与実験³⁾と大黃を約43%含有する温脾湯の実験結果¹⁾を比較し、血清尿素窒素、クレアチニン、肝尿素量の低下率は、いずれも大黃単独投与量の約2/5量で同程度の低下作用を示すことを指摘した。またMG、GSAは投与量の少ない域値では、温脾湯投与群の低下率が大黃単独投与群の低下率より顕著であったことから、

温脾湯の効果は大黃単独の効果とは考えられず、温脾湯の構成和漢生薬の複合効果が推定された。

今回、温脾湯構成和漢生薬の複合効果を検討するため、まず各生薬エキスをほぼ一定の25~30 mg/rat/dayで実験を行ない、その作用動態を検討した。その結果

(1)温脾湯の血清尿素窒素低下作用¹⁾は大黃のみに著しく、他の和漢生薬は低下傾向のみであることから(Fig.1)、温脾湯の血清尿素窒素低下作用には大黃が中心的役割を演じていることが推定された。

(2)血清クレアチニン値は大黃、人參をそれぞれ単独に投与した場合に低下が認められ、他の和漢生薬は低下傾向を示した(Table I)。このことから温脾湯のクレアチニン低下作用¹⁾は、大黃と人參の複合効果による可能性が示された。

(3)肝、腎組織中の尿素量の有意な低下は大黃、附子にのみ認められ、他の和漢生薬は低下傾向を示したことから(Table II)、温脾湯による尿素量の低下作用¹⁾は主として大黃、附子の複合作用によることが推定された。

(4)MGの低下作用は大黃、人參に認められ、GSAの低下作用は大黃、人參、附子に認められたことから(Fig. 2)、温脾湯のMG、GSA低下作用¹⁾はこれらの複合効果によるものと考えられた。

(5)低Ca、高リン酸血症改善効果は大黃、人參に認められ(Table III)、温脾湯による高リン酸血症の改善作用や低Ca血症の改善傾向¹⁾は大黃及び人參による複合効果と考えられた。

しかし今回の実験で投与した温脾湯構成和漢薬は25~30 mg/rat/day とほぼ一定で、前報¹⁾で最も活性の強かった温脾湯エキス 50 mg/rat/day に含まれる量と比較して大黄約1.2倍、人參約6.7倍、甘草約4.3倍、乾姜約5.6倍、附子約2.3倍と著しく大量に投与されたものであり、今後さらに詳細に検討しなければならない。

結 論

温脾湯の方剤としての意義を明らかにするため、各構成生薬エキスの作用動態を検討した結果、(1) 血清尿素窒素の低下作用は大黄のみが著しく低下し、他の和漢生薬は低下傾向にあった。(2) 血清クレアチニン値は大黄、人參に低下作用が認められ、他の和漢生薬は低下傾向にあった。(3) 肝、腎組織中の尿素量の有意な低下は大黄、附子にのみ認められた。(4) メチルグアニジン (MG) の低下作用は大黄、人參に認められ、グアニジノコハク酸 (GSA) の低下作用は大黄、人參、附子に認められた。(5) 低Ca、高リン酸血症の改善作用は大黄、人參に認められた。以上より、温脾湯による腎不全状態

の代謝改善作用は構成和漢薬による複合効果が示唆された。

文 献

- 1) 大浦彦吉, 鄭 平東, 横澤隆子: アデニン誘発慢性腎不全ラットに対する漢方方剤温脾湯の効果について, 和漢医薬学会誌 **1**, 209-217, 1984
- 2) 大浦彦吉, 横澤隆子, 鄭 平東, 小泉富美朝: アデニン誘発慢性腎不全モデルラットの作製, 医学のあゆみ **130**, 729-730, 1984
- 3) Yokozawa, T., Suzuki, N., Zheng, P.D., Oura, H. and Nishioka, I.: Effect of orally administered rhubarb extract in rats with chronic renal failure. *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 4506-4513, 1984
- 4) 孫 思邈: "備急千金要方," 人民衛生出版社, p 281, 1955
- 5) 時 振声, 鼎 莉芳, 房 定臣: 慢性腎不全の中医治療進展, 中医雜誌 1983 年第 4 期, 総 315-317
- 6) 刘 恒志: 大黄による尿毒症の治療経験及び知見, 浙江中医雜誌 1982 年第 17 卷第 5 期, 総 212-213
- 7) 三瀧忠道, 寺澤捷年, 横澤隆子, 大浦彦吉: 大黄並びに大黄含有漢方方剤による慢性腎不全の治療に関する研究 (第 1 報), 和漢医薬学会誌 **1**, 266-278, 1984