

マウスのパラコート急性中毒に対する六神丸の延命効果

松原 利行*, 三村 泰彦, 堀越 勇

富山医科薬科大学附属病院薬剤部

Prolongation of life span of mice poisoned with paraquat by Rokusin-gan

Toshiyuki MATSUBARA,* Yasuhiko MIMURA and Isamu HORIKOSHI

Department of Hospital Pharmacy, Toyama Medical and Pharmaceutical University

(Received October 7, 1986. Accepted November 10, 1986.)

Abstract

We investigated the antidotal actions of Rokusin-gan (Liu-Shen-Wan) in acute toxicity of paraquat in mice. Four dosages of paraquat were administered to mice, in which oral pretreatments with Rokusin-gan were repeatedly carried out during 1 week. Antidotal actions were evaluated by the increase of the survival ratio and the prolongation of the life span of mice.

Rokusin-gan showed remarkable prolongation of the life span in severe poisoning by the high dosage of paraquat, although the survival ratio was not increased. Furthermore, it was found that the antidotal action against paraquat poisoning was obtained only in mice pretreated with Rokusin-gan, and that the repeated pretreatments for 1 week before poisoning induced more distinct antidotal action than single pretreatment.

Key words Rokusin-gan, acute toxicity, antidotal action, paraquat, poisoning

Abbreviations CMC, carboxymethyl cellulose sodium; RSG (Rokusin-gan, Liu-Shen-Wan), 六神丸

緒 言

六神丸は動物性生薬を主体とする民間漢方薬である。その効能としては、心臓病、気付け、吐き気、寝汗、下痢、腹痛、めまい、かぜ、動悸、息切れ、食欲不振等があげられている。六神丸の構成生薬であるセンソ、ゴオウ、ジャコウ、ユウタン、ニンジン、ジンコウの薬理作用については、過去に多数の研究により検討され、センソの強心作用、呼吸興奮作用、局所麻酔作用、抗炎症作用、ゴオウの造血作用、鎮痙作用、抗炎症作用などの他に多数の薬理

作用があることがわかっている¹⁾

一方、中国では六神丸は消炎、鎮痛以外に解毒の目的に用いられているので²⁾、今回六神丸の解毒作用の有無について、現在有効な解毒剤がないといわれている除草剤のパラコートの急性毒性の軽減を指標として検討した。

材料と方法

1. 被験薬の調製

(1) 六神丸の組成：六神丸は広貫堂(株)より供与され、その4粒中の生薬組成は次の通りである。日局

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

センソ 5 mg；日局ユウタン 3 mg；日局ニンジン 3 mg；日局ゴオウ 2 mg；ジンコウ 2 mg；ヒツジ精巢エキス 2.5 mg；賦形剤 8.1 mg，以上合計 25.6 mg（1粒 6.4 mg）。

(2) 六神丸懸濁液の調製：生理食塩液にカルボキシメチルセルロースナトリウム（和光純薬，以下 CMC と略）を溶解し，0.5% CMC 生食液を調製した。この溶剤に乳鉢で十分磨砕した六神丸を懸濁し，20秒間超音波装置（トミー精工，UR-200P）にかけ，1粒/ml の懸濁液を作製した。

(3) パラコート溶液の調製：パラコートは和光純薬より残留農薬分析用標準品を購入し，蒸留水に溶解した。投与用量については，予備試験にてその急性毒性を調べ，LD₅₀ 値前後の 4 用量を設定した。

2. 実験動物

体重 20~25 g の ddY 系雄性マウスを三協ラボサービス(株)より購入し，1週間の予備飼育後に健康な動物を試験に供した。

3. 六神丸の連続投与スケジュール

六神丸の経口 LD₅₀ 値を Litchfield - Wilcoxon 法³⁾ で求めたところ 100 粒/kg (95%信頼限界：75-133粒/kg) であった。この LD₅₀ 値の 1/10 量を連続投与したところ，体重増加への影響及び中毒症状の発現のいずれも生じなかったのでこの用量を 1 群 4 匹のマウスに 1 日 1 回の割合で 1 週間連続経口投与した。8 日目にさらに六神丸を投与した後 30 分してパラコートを胃ゾンデを用いて経口投与し，その急性毒性を動物の死亡するまでの時間と死亡率で調べた。対照群には溶剤の 0.5% CMC 生食液を六神丸と同様のスケジュールで投与した。さらに，パラコート投与後も中毒症状が消失するまで 1 日 1 回六神丸の投与を継続した。

4. 統計処理

得られた結果については Mann-Whitney の U 検

定⁴⁾を用いて統計処理した。

結 果

1. パラコート急性中毒に対する六神丸の連続投与の影響

100%致死量である 675 mg/kg のパラコートによる中毒において，六神丸処理により生存率の上昇は認められなかったが，著明な延命効果が認められた ($p < 0.05$)。すなわち，パラコート投与後 8 時間までに対照群では全例死亡したにもかかわらず，六神丸前処置群では 1 例の死亡例も認められなかった (Table I)。

2. 六神丸のパラコート中毒に対する解毒作用と六神丸の投与時期の関連

六神丸の解毒作用の発現に関して，六神丸の連続投与の前処置が必要か，または単回投与の前処置でよいのか，さらに中毒後の治療的投与の方がよいのかを検討した。その結果を Fig. 1 に示す。パラコートの 675 mg/kg による中毒に対する六神丸の解毒作用は，連続投与により最も延命効果が大きく ($p < 0.05$)，単回前処置でも若干延命効果を示したが，後処置はかえって死亡発現時間を早めただけで解毒作用は認められなかった (Fig. 1-A)。また，パラコートの 450 mg/kg による中毒に対しては，解毒作用は認められず，逆に死亡発現時間を早める傾向を示した (Fig. 1-B)。このように，パラコートの高用量と低用量による中毒に対して六神丸の効果は異なっていた。

3. 各種毒物による急性中毒に対する六神丸の解毒作用

六神丸の連続投与による解毒作用を，パラコート以外の毒物による中毒においてもパラコートと同様の方法で検討した。有機リン剤のフェニトロチオン

Table I Antidotal effects of Rokusin-gan (RSG) on poisoning of paraquat in mice.

| Dose (mg/kg) | No. of mice | Treatment with RSG ^{a)} | No. of dead animals | | | | | | | | | |
|--------------|-------------|----------------------------------|---------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | -4hr | -8hr | -24hr | -48hr | -72hr | -96hr | -5day | -6day | -7day | Total |
| 200 | 4 | - | | | | | | | | | | |
| 200 | 4 | + | | | | | | | | | | 0 |
| 300 | 4 | - | | | | | | | | | | 0 |
| 300 | 4 | + | | | | | | | | | | 0 |
| 450 | 4 | - | | | | 1 | 3 | | | 1 | | 2 |
| 450 | 4 | + | | | | 1 | 2 | 1 | | | | 4 |
| 675 | 4 | - | 1 | 3 | | | | | | | | 4 |
| 675 | 4 | + | | | | 3 | 1 | | | | | 4 |

a) Rokusin-gan was repeatedly administered once a day from 1 week before poisoning to disappearance of all toxic signs. +; Treatment with RSG. -; Treatment with 0.5% CMC (vehicle).

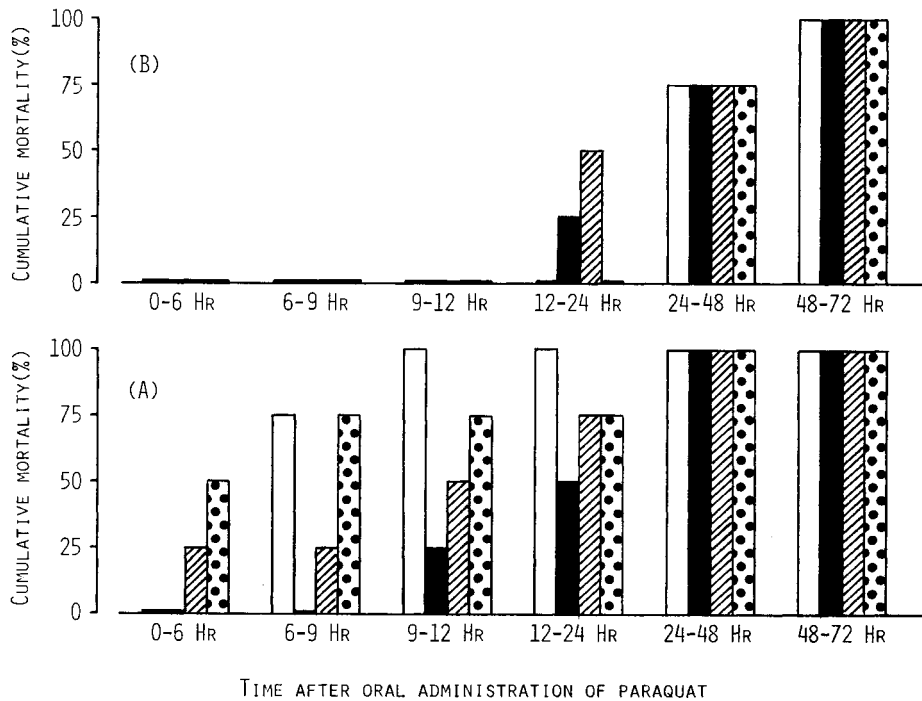


Fig. 1 Effect of Rokusin-gan (RSG) on cumulative mortality of mice poisoned with paraquat.

- (A) : 675 mg/kg of paraquat (B) : 450 mg/kg of paraquat
 □ : Successive treatment with 0.5% CMC (vehicle)
 ■ : Successive treatment with RSG for 1 week
 ▨ : Single treatment with RSG 30 min before poisoning
 ▩ : Single treatment with RSG 30 min after poisoning

(住友化学), 抗ガン剤のシスプラチン (ブリストル・マイヤーズ), フェノバルビタールナトリウム (和光純薬) または四塩化炭素 (和光純薬) の経口投与による急性中毒に対して六神丸は生存率および延命効果のいずれにおいても解毒作用をほとんど示さなかった。

考 察

パラコート中毒では激烈な中毒症状が認められるわけではなく, 外見的には衰弱死を呈するものであった。Smithら⁵⁾の報告によれば, パラコートの大量投与の場合, 投与後24~48時間で大部分の動物が死亡し, 肺線維症の発現には1週間程度はかかることから, 急性期の死亡原因は線維化の前段階である肺浮腫および炎症等に起因する呼吸不全であると述べている。本実験でもパラコート投与後24時間以降の死亡動物の剖検例に, 肺の充血, 浮腫を認めたものが多く, 肺機能障害による呼吸停止が主な死因

と思われる。六神丸がパラコート中毒に対して延命効果のみで生存率の上昇を示さないのは, パラコートによる肺障害を抑制しないためと思われる。しかし, 675 mg/kg という大量投与の場合, 死亡時間が2相性を示すものと思われ, 投与後数時間で見られる最初の相 (第1相) に対して六神丸は著明な解毒作用を示す。この解毒作用については次のように推測できる。田勢は17例のパラコート中毒症例を報告し, 肺線維症による死亡以外に服用早期に循環不全による死亡が見られたことを報告している⁶⁾。このことから, 本実験での第1相の死亡は循環不全によるものと思われ, 六神丸のもつ強心作用⁷⁾が解毒効果を示したものと推測される。また, パラコートの450 mg/kg の中毒では第1相の循環不全による死亡が認められず, 24時間目以降の肺機能障害により死亡するものと思われるので, 六神丸が解毒作用を示さなかったものと推測される。一方, 中毒後の六神丸の治療的投与では解毒作用が認められず, 長期前投与により解毒作用が生じやすい理由については

今後の研究課題であり現時点では不明である。

結 論

パラコートの急性毒性に対する六神丸の解毒作用を検討し、次の結果を得た。

1. 重度のパラコート中毒において、六神丸の1週間連続経口前処置により著明な延命効果が認められた。但し、生存率の上昇は得られなかった。

2. この延命効果は六神丸の前処置のみで認められ、中毒後の投与では認められなかった。

文 献

1) “和漢薬物学” (高木敬次郎, 木村正康, 原田正敏, 大

塚恭男編), 南山堂, 東京, 1982

- 2) “全国中薬成薬処方集” (中医研編), 人民衛生出版社, p. 546, 1962
- 3) Litchfield, J. T. and Wilcoxon, F.: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **96**, 99-113, 1949
- 4) 木村正康, 渡辺和夫, 木村郁子: “生物検定法入門,” 南江堂, 東京, pp. 44-46, 1976
- 5) Smith, P., Heath, D. and Kay, J. M.: The pathogenesis and structure of paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats. *J. Pathol.* **114**, 57-67, 1974
- 6) 田勢長一郎: パラコート中毒に関する研究. 麻酔 **32**, 1245-1253, 1983
- 7) 木村正康, 長田永三朗, 脇 功巳: 和漢薬作用に関する薬学的基礎研究 (第7報), 民間薬方剤“六神丸”構成生薬の心臓機能における複合作用について, 薬学雑誌 **88**, 125-129, 1968