

漢方方剤の薬理活性研究 (第1報) 実験的腎炎の尿蛋白排泄に対する猪苓湯の効果

久保 道德*, 吉川 正人, 森浦 俊次, 松田 秀秋

近畿大学薬学部薬用植物学研究室

Pharmacological study on Chinese medicinal prescription (1). Inhibitory effects of Chorei-to on urinary protein excretion of experimental nephritis

Michinori KUBO*, Masato YOSHIKAWA, Toshitsugu MORIURA and Hideaki MATSUDA

Department of Medicinal Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University

(Received June 26, 1989. Accepted October 17, 1989.)

Abstract

The inhibitory effects of Chorei-to (Zhu-Ling-Tang) on the urinary protein excretion in anti-glomerular basement membrane (GBM) nephritic and immune complex (IC) nephritic rats were investigated. In the pretreatment with 100 or 500 mg/kg of Chorei-to, urinary protein excretion, serum cholesterol and blood urea nitrogen (BUN) content significantly reduced in anti-GBM and IC nephritis. These activities of Chorei-to was stronger than those of Sho-saiko-to or Sairei-to. These results suggested that Chorei-to have the inhibitory effect on urinary protein excretion in the chronic nephritic rats.

Key words Chorei-to (Tyorei-tō), Zhu-Ling-Tang, anti-glomerular basement membrane nephritis, immune complex nephritis, urinary protein.

Abbreviations BUN: blood urea nitrogen, IC: immune complex, GBM: glomerular basement membrane; Chorei-to (Zhu-Ling-Tang), 猪苓湯.

緒 言

猪苓湯は猪苓、茯苓、澤瀉、滑石、阿膠のそれぞれ等量から構成され、膀胱炎、尿路疾患、尿路結石などに利尿効果、排石効果を期待して用いられる漢方方剤である。これらの薬能に対応する薬理研究¹⁻³⁾及び臨床⁴⁻⁵⁾報告は多くみられるが、腎炎に及ぼす影響については全く報告がない。腎炎は複雑な病態で、その治療薬の主役はステロイド剤であり、最近ではまた、抗凝血、血管拡張、腎血流増加、利尿作用などを有する薬物が発見され、現存する薬物より優れた腎炎治療薬が見い出されつつあるが、未だ決定的な治療薬はないといえる。

そこで、本報では猪苓湯の実験的慢性腎炎（抗糸球体基底膜抗体腎炎（抗GBM抗体腎炎）、免疫複合体腎炎（IC腎炎））ラットの尿蛋白排泄に及ぼす

影響を検討し、さらに、その効果を各種漢方方剤と比較検討した。

材料と方法

(1) **被験薬物及び被験薬液の調整**: 被験薬物として猪苓湯 (Lot. No.32159700), 五苓散 (32011500), 小柴胡湯 (620070), 当帰芍薬散 (41031200), 越婢加朮湯 (41007000) 及び柴苓湯 (42003400) を用いた。これらの熱水抽出エキス剤は株式会社ツムラから提供されたもので、実験動物に投与する際には、これらのエキス剤100あるいは500 mg/kgをラット体重100 g当たり0.5 mlの容量の水に溶解あるいは懸濁して経口投与した。

(2) **実験動物**: 実験動物は市販（清水実験材料株式会社）のSlc: Donryu系雄性ラット（150-170 g）、Slc: SD系雄性ラット（150-170 g）、Slc:

*〒577 東大阪市小若江3-4-1
3-4-1, Kowakae, Higashiosaka, Osaka 577, Japan

Journal of Medical and Pharmaceutical Society for
WAKAN-YAKU 6, 115-121, 1989

Wistar 系雄性ラット (180–200 g) 及び Slc: JW 系雄性ウサギ (3–4 kg) を用いた。飼育環境は温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 50–60%、12 時間明/12 時間暗のサイクルの飼育室で、市販の固型飼料 (CE-2, 日本クレア) を用い、自由に水を摂取させ、購入後実験に供するまで 1 週間予備飼育した。

(3) 抗 GBM 抗体腎炎の誘導ならびに被験薬物の投与: SD 系雄性ラットをエーテル麻酔下で開腹し、両腎臓を生理食塩水で灌流後摘出した。被膜を剝離し、腎皮質部を 0.1 M Tris 緩衝液 (pH 8.0) でホモジネート後、遠心分離 (700 rpm, 2 分間, 5 回) して沈渣を得た。この沈渣に結晶トリプシン (Type III, Sigma, 50 mg/10 g 沈渣) を加え、 37°C 、3 時間インキュベート後、加温 (60°C , 30 分間) 不活性化した。さらに、25,000 rpm, 35 分間超遠心分離し、得た上清を蒸留水に対して 4°C 、72 時間透析 (size 36/32, VISKASE SALES CORP) し、凍結乾燥して GBM 粉末を得た⁶⁾。GBM 粉末 1 mg と 1 ml の Freund's complete adjuvant (Difco) でエマルジョンを作成し、JW 系ウサギに 1 週間に 1 回、6 週間腎部筋肉内注射した。最終注射 2 週間後に麻酔下で頸動脈にカニューレを挿入して採血し、血清をラット血球で吸収処理して得た抗ラット腎 GBM 家兔血清を凍結保存した。この抗ラット腎 GBM 家兔血清 (25 mg/0.5 ml 生理食塩溶液) を SD 系雄性ラットの静脈内に 1 日 1 回、3 日間注射して抗 GBM 抗体腎炎を誘導した。

被験薬物の投与は抗 GBM 抗体腎炎に対する予防効果 (実験 1) を評価するときは、抗 GBM 抗体腎炎誘発の 10 日前から 1 日 1 回 20 日間経口投与した。また、被験薬物の治療効果 (実験 2) を評価するときは誘発 5 日後に、後述の 24 時間当たりの尿中蛋白排泄量を測定し、各群の平均尿中蛋白排泄量がほぼ等しくなるように動物を分配後、被験薬物を 1 日 1 回 20 日間経口投与した。

(4) IC 腎炎の誘導ならびに被験薬物の投与: Donryu 系雄性ラットに予備免疫として、生理食塩水に溶解したウサギ血清アルブミン (RSA, Sigma) 3 mg と 1 ml の Freund's complete adjuvant でエマルジョンとし、ラット背部皮下に 4 等分して注射した。予備感作 2 週間後から隔日に 8 週間 RSA 生理食塩水溶液 (1 g/ml) を尾静脈に注射し、IC 腎炎を誘導した⁷⁾。

被験薬物の投与は IC 腎炎に対する予防効果 (実験 3) を評価するときは、予備免疫後、6 週間後から被験薬物を 4 週間連日経口投与した。また、被験薬物の治療効果 (実験 4) を評価するときは誘発後

(予備感作日から 10 週間後) に、後述の方法で測定した尿中蛋白排泄量が 100 mg/day 以上を示すラットで再群構成し (平均尿中蛋白排泄量は約 350 mg/day)、被験薬物を 1 日 1 回 30 日間経口投与した。

(5) 尿中蛋白排泄量の測定: 実験 1 では、誘発 29 日後まで経日的に尿中蛋白排泄量を測定した。実験 2 では、誘発 5 日後から誘発 37 日後まで経日的に尿中蛋白排泄量を測定した。実験 3 では、誘発 8 週間後に 1 回、実験 4 では、誘発 8 週間後から 30 日後まで経日的に測定した。なお、採尿はラットに生理食塩水 5 ml を強制経口投与し、絶食絶水でステレンス製代謝ケージに入れ、さらに 12 時間後に再度生理食塩水 5 ml を強制経口投与し、24 時間尿を採取し、尿中蛋白排泄量を測定した。尿中蛋白量は Kingsbury ら⁸⁾の方法で測定し、24 時間尿当たりの mg として示した。

(6) 血中の生化学的パラメーターの測定: 実験 1, 2, 3 及び 4 は、実験最終日にペントバルビタール (45 mg/kg, *i.p.*, ビットマン・ムーマ) 麻酔 3 分後に開腹し、心臓から採血し、血清中総コレステロール、尿素窒素 (BUN) 量を多項目自動分析装置 (SMAC, 東芝 60 S オートアナライザー) で測定した。

(7) 腎組織血流量の測定: 実験 1 の最終日にペントバルビタール (45 mg/kg, *i.p.*) 麻酔 5 分後に、水素クリアランス法で腎組織血流量を測定した⁹⁾。すなわち、ラットを固定し、背側より腎臓直近部を切開して腎臓を引き出し、腎皮質部に白金電極を刺入した。一方、不関電極を皮膚に固定し、両者とも amplifier (MT 技研) を介して記録計へ接続した。基準線が安定後、水素ガスを吸入させ、水素ガス濃度半減期 ($T_{1/2}$) を算出した。 $T_{1/2}$ は下記の式に代入して血流量を求めた。

また、正常 Wistar 系ラットの血流に及ぼす被験薬物の影響は 3 日間経口投与し、その 1 時間後の腎組織血流量を測定した。さらに、serotonin 処置ラットの腎組織血流量に及ぼす影響については、前値測定後に被験薬物を胃内投与し、その 30 分後に serotonin 10 mg/kg 生理食塩水溶液を皮下注射し、その 15, 30 分後の血流量を測定し、変化率を求めた。なお、水素クリアランス法によるペントバルビタール麻酔 (45 mg/kg, *i.p.*) 下の正常ラット腎組織血流量は $331.9 \pm 17.5 \text{ ml/min/100 g}$ ($n=6$) であった。

$$\text{血流量 (mg/min/100 g tissue)} = 0.693/T_{1/2} (\text{min}) \times 100$$

(8) 総頸動脈血圧の測定：実験1の最終日にペントバルビタール麻酔 (45 mg/kg, *i.p.*) 下でラットの右側総頸動脈を露出してポリエチレン製カニューレを挿入固定し、延長チューブを介して、血圧トランスデューサー (P_{231d}, 日本光電), 歪み圧力アンプ (AP_{601G}, 日本光電), ポリグラフシステム (RM₆₀₀₀, 日本光電) 血圧測定ユニットを用いて収縮期血圧及び拡張期血圧を測定した。

(9) 統計学的処理：実験結果は平均値±標準誤差であらわし、有意性は Student's *t*-test あるいは Cochran Cox-test を適用した。

結 果

1. 抗 GBM 抗体腎炎に及ぼす影響

1) 尿中蛋白排泄量

予防実験：Fig. 1 に示したごとく、抗 GBM 抗体腎炎ラットの尿中蛋白排泄量は正常群のそれに比して著しく増加した。猪苓湯を 100, 500 mg/kg の用量で予防的に投与すると、尿中蛋白排泄量は有意に減少した。また、五苓散 500 mg/kg 投与群にも尿中蛋白排泄量を減少させる作用が認められたが、猪苓湯 500 mg/kg 投与群の効果と比較すると弱かった。

治療実験：抗 GBM 抗体腎炎誘発 9 日後から被験薬物を投与したが、猪苓湯及び五苓散 500 mg/kg 投与群には尿中蛋白排泄量を低下させる作用が認められなかった (成績は省略)。

2) 総コレステロール及び尿素窒素量

予防実験：Table I に示したごとく、抗 GBM 抗体腎炎ラットの総コレステロール及び尿素窒素量は正常群の値に比して増加した。猪苓湯 500 mg/

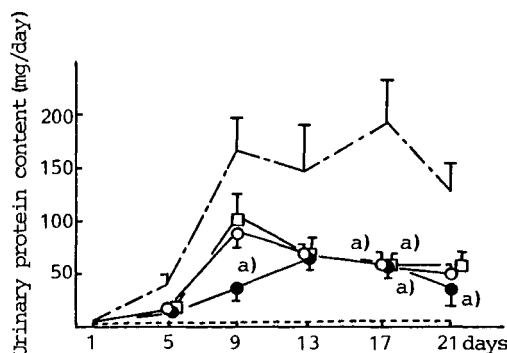


Fig. 1 Effects of Chorei-to and Gorei-san on urinary protein content in anti-GBM nephritis in rats.

Drugs were given daily *p.o.* from 10 days before injection of the anti-GBM serum to the 10th days. Normal and Control animals were given *p.o.* water;: Normal, —○—: Control, ○—○: Chorei-to 100 mg/kg, ●—●: Chorei-to 500 mg/kg, □—□: Gorei-san 500 mg/kg. Each point represents the mean±S.E. of 5 rats. a): Significantly different from the control group. $p < 0.01$.

kg 投与群には抗 GBM 抗体腎炎で増加した総コレステロール及び尿素窒素値を有意に低下させる作用が認められた。五苓散 500 mg/kg 投与群にはこれらの値を低下させる傾向が認められた。

治療実験：抗 GBM 抗体腎炎誘発後に被験薬物を投与し、その治療効果を検討したが、猪苓湯及び五苓散 500 mg/kg 投与群には総コレステロール及び尿素窒素値を低下させる作用が認められなかった (成績は省略)。

3) 腎組織血流量

予防実験：Fig. 2 に示したごとく、抗 GBM 抗体

Table I Effects of Chorei-to and Gorei-san on serum cholesterol and blood urea nitrogen content in anti-GBM nephritis in rats.

Drugs	Dose (mg/kg)	Cholesterol (mg/dl) ^{b)}	Blood urea nitrogen (mg/dl) ^{b)}
Normal ^{a)}		56.2±4.0	10.2±0.8
Control ^{a)}		171.5±22.0 ^{c)}	22.6±0.9 ^{c)}
Chorei-to	100	107.4±35.2	21.0±1.4
	500	66.4±5.1 ^{d)}	11.5±2.5 ^{e)}
Gorei-san	500	108.9±39.0	19.6±1.3

Drugs were given daily *p.o.* 10 days before injection of the anti-GBM serum to the 10th day.

a): Normal and control animals were given daily *p.o.* water.

b): Each value represents the mean±S.E. of 5 rats.

c): Significantly different from the normal group, $p < 0.01$.

d): Significantly different from the control group, $p < 0.05$.

e): Significantly different from the control group, $p < 0.01$.

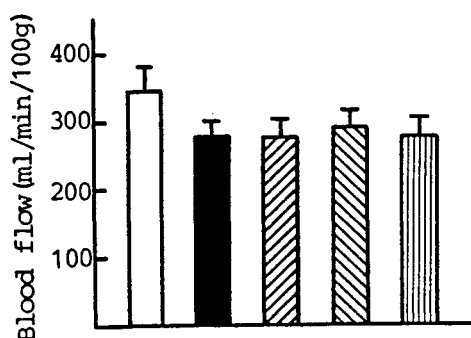


Fig. 2 Effects of Chorei-to and Gorei-san on blood flow of kidney in anti-GBM nephritis in rats.

Drugs were given daily *p.o.* from 10 days before injection of the anti-GBM serum to the 10th day and blood flow of kidney was measured. Normal and Control animals were given *p.o.* water. □ : Normal, ■ : Control, ▨ : Chorei-to 100 mg/kg, ▩ : Chorei-to 500 mg/kg, ▤ : Gorei-san 500 mg/kg. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 5-6 rats.

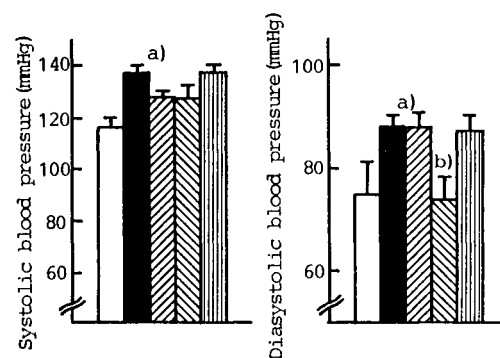


Fig. 3 Effects of Chorei-to and Gorei-san on blood pressure in anti-GBM nephritis in rats.

Drugs were given daily *p.o.* from 10 days before injection of the anti-GBM serum to the 10th day and blood pressure was measured. Normal and Control animals were given *p.o.* water. □ : Normal, ■ : Control, ▨ : Chorei-to 100 mg/kg, ▩ : Chorei-to 500 mg/kg, ▤ : Gorei-san 500 mg/kg. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 5-6 rats. a) : Significantly different from the normal group, $p < 0.01$. b) : Significantly different from the control group, $p < 0.05$.

Table II Effects of Chorei-to, Gorei-san, Sho-saiko-to, Toki-shakuyaku-san, Eppi-ka-jutsu-to and Sairei-to on urinary protein content in IC nephritis in rats.

Drugs	Dose (mg/kg)	Urinary protein content ^{b)}	
		Before	30 day (mg/day)
Control ^{a)}		89.7 $\pm$ 13.5	230.3 $\pm$ 26.0
Chorei-to	500	81.6 $\pm$ 11.4	32.3 $\pm$ 10.6 ^{c)}
Gorei-san	500	92.3 $\pm$ 14.2	196.4 $\pm$ 39.2
Sho-saiko-to	500	77.9 $\pm$ 9.3	19.8 $\pm$ 9.8 ^{c)}
Toki-shakuyaku-san	500	83.4 $\pm$ 12.4	241.3 $\pm$ 24.4
Eppi-ka-jutsu-to	500	80.1 $\pm$ 9.4	21.8 $\pm$ 11.8 ^{c)}
Sairei-to	500	90.0 $\pm$ 14.5	199.3 $\pm$ 44.4

Drugs were given daily *p.o.* from 6 weeks after injection of RSA to the 30th day.

a) : Control animals were given daily *p.o.* water.

b) : Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 8 rats.

c) : Significantly different from the control group, $p < 0.01$.

腎炎ラットの腎組織血流量は、正常群の値に比して減少した。猪苓湯 500 mg/kg 投与群は、腎組織血流量の減少を抑制する傾向があった。五苓散 500 mg/kg 投与群にはその作用が認められなかった。

4) 総頸動脈血圧

予防実験：抗 GBM 抗体腎炎ラットの総頸動脈血圧は Fig. 3 に示したごとく、収縮期血圧及び拡張期血圧とも正常群の値に比して上昇した。猪苓湯 500 mg/kg 投与は抗 GBM 抗体腎炎ラットの拡張期血圧を有意に低下させ、収縮期血圧に対しても低下させる傾向を示した。五苓散 500 mg/kg 投与群にはその作用が認められなかった。

2. IC 腎炎に及ぼす影響

1) 尿中蛋白排泄量

予防実験：Table II に示したごとく、IC 腎炎ラット (n=8) の尿中蛋白排泄量は 230.3 $\pm$ 26.0 mg/day に対して猪苓湯 500 mg/kg 投与群 (n=8) のそれは 32.3 $\pm$ 10.6 mg/day、小柴胡湯 500 mg/kg 投与群 (n=8) のそれは 19.8 $\pm$ 9.8 mg/day でともに有意 ($p < 0.01$) に尿中蛋白排泄量を抑制した。

治療実験：IC 腎炎誘発 (総コレステロール値：123.0 $\pm$ 25.2 mg/dl, 尿素窒素量：20.2 $\pm$ 1.5 mg/dl, n=8) 4 週間後から 6 種の漢方方剤エキスを

(500 mg/kg) を経口投与し、経日的に尿中蛋白排泄量を測定し、その結果は Fig. 4 に示した。6 種の漢方方剤エキスの中で最も強く尿中蛋白排泄量を抑制したのが猪苓湯で、次いで小柴胡湯が IC 腎炎ラットの尿中蛋白排泄量を有意に抑制した。柴苓湯、五苓散投与群も尿中蛋白排泄量を抑制する傾向が認められたが、越婢加朮湯、当帰芍薬散投与群にはその作用が認められなかった。

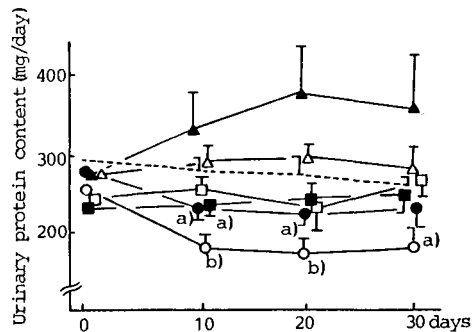


Fig. 4 Effects of Chorei-to and Gorei-san, Sho-saiko-to, Toki-shakuyaku-san, Eppi-ka-jutsu-to and Sairei-to on urinary protein content in IC nephritis in rats.

Drugs were given daily *p.o.* from 10 weeks after injection of RSA to the 30th day. Control animals were given *p.o.* water. ----; Control, ○—○; Chorei-to 500 mg/kg, □—□; Gorei-san 500 mg/kg, △—△; Eppi-ka-jutsu-to 500 mg/kg, ●—●; Sho-saiko-to 500 mg/kg, ■—■; Sairei-to 500 mg/kg, ▲—▲; Toki-shakuyaku-san 500 mg/kg. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 5 rats. a) : Significantly different from the control group, $p < 0.05$. b) : Significantly different from the control group, $p < 0.01$.

2) 総コレステロール及び尿素窒素量

予防実験：IC 腎炎ラット ($n=8$) の総コレステロール及び尿素窒素量が 123.0 ± 25.2 mg/dl, 20.2 ± 1.5 mg/dl に対して、猪苓湯 500 mg/kg 投与群 ($n=8$) のそれらは 81.3 ± 9.7 mg/dl, 21.3 ± 1.0 mg/dl で、猪苓湯 500 mg/kg は IC 腎炎ラットにおける総コレステロール値の上昇を有意に抑制した (図表は省略)。

治療実験：IC 腎炎誘発後に被験薬物を投与し、総コレステロール、尿素窒素量に及ぼす治療効果を検討し、その結果は Table III に示した。猪苓湯 500 mg/kg 投与群には総コレステロール、尿素窒素値を有意に低下させる作用が認められた。小柴胡湯及び柴苓湯投与群にもその作用が認められたが、有意ではなかった。

3. 正常及びセロトニン処置動物の腎組織血流量に及ぼす影響

漢方方剤エキスを 3 日間連日経口投与し、腎組織血流量を測定し、その結果は Fig. 5 に示した。正常群の腎組織血流量が約 330 ml/min/100 g に対して、猪苓湯、当帰芍薬散、越婢加朮湯 500 mg/kg は腎組織血流量を有意に増加させた。

また、被験薬物を経口投与後、serotonin 10 mg/kg を皮下注射、その 15、30 分後に腎組織血流量を測定し、その減少率を Table IV に示した。Serotonin 10 mg/kg をラットに皮下注射すると、腎組織血流量は 15、30 分後で約 25% 減少した。猪苓湯 500 mg/kg は serotonin 処置 15 分後の腎組織血流量の減少を有意に抑制し、その傾向は serotonin 処置 30 分後においても認められた。

Table III Effects of Chorei-to, Gorei-san, Sho-saiko-to, Toki-shakuyaku-san, Eppi-ka-jutsu-to and Sairei-to on serum cholesterol and blood urea nitrogen content in IC nephritis in rats.

Drugs	Dose (mg/kg)	Cholesterol ^{b)} (mg/dl)	Blood urea nitrogen ^{b)} (mg/dl)
Normal ^{a)}		131.0 ± 56.2	27.2 ± 3.7
Control ^{a)}		252.0 ± 92.4 ^{c)}	35.0 ± 9.5
Chorei-to	500	140.7 ± 33.8 ^{d)}	23.0 ± 2.0 ^{d)}
Gorei-san	500	216.3 ± 68.2	28.7 ± 3.4
Sho-saiko-to	500	196.3 ± 48.9	26.0 ± 1.0
Toki-shakuyaku-san	500	256.3 ± 85.0	28.0 ± 6.0
Eppi-ka-jutsu-to	500	243.0 ± 69.3	28.3 ± 4.4
Sairei-to	500	180.7 ± 41.3	27.0 ± 3.5

Drugs were given daily *p.o.* from 10 weeks after injection of RSA to the 30th day.

a) : Normal and control animals were given daily *p.o.* water.

b) : Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 6 rats.

c) : Significantly different from the normal group, $p < 0.01$.

d) : Significantly different from the control group, $p < 0.05$.

Table IV Effects of Chorei-to, Gorei-san, Sho-saiko-to, Toki-shakuyaku-san, Eppi-ka-jutsu-to and Sairei-to on blood flow of kidney in serotonin-treated rats.

Drugs	Dose (mg/kg)	Decreasing percentage ^{b)}	
		15	30 (min)
Control ^{a)}		24.0±4.4	25.4±5.6
Chorei-to	500	6.5±4.2 ^{c)}	11.8±8.9
Gorei-san	500	25.1±1.9	30.5±1.8
Sho-saiko-to	500	15.7±9.0	23.8±12.6
Toki-shakuyaku-san	500	22.4±4.0	23.7±2.3
Eppi-ka-jutsu-to	500	25.5±4.1	36.8±7.2
Sairei-to	500	19.3±6.1	25.6±5.7

Drugs were given *p.o.* 30 min before injection of serotonin.

a) : Control animals were given *p.o.* water.

b) : Each value represents the mean±S.E. of 6 rats.

c) : Significantly different from the control group, $p < 0.05$.

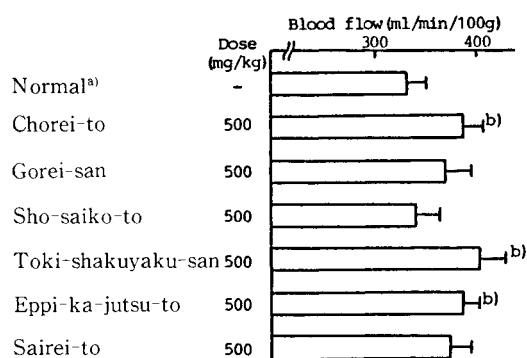


Fig. 5 Effects of Chorei-to, Gorei-san, Sho-saiko-to, Toki-shakuyaku-san, Eppi-ka-jutsu-to and Sairei-to on blood flow of kidney in normal rats.

Drugs were given daily *p.o.* for 3 days. Each point represents the mean±S.E. of 6 rats. a) : Normal animals were given *p.o.* water. b) : Significantly different from normal group, $p < 0.05$.

考 察

腎臓の機能は複雑であるために、腎炎の発症メカニズムは不明な点が多く、また決定的な治療薬はないといえる。しかし、ヒトの多くの腎炎は免疫学的機序を介して発症するといわれている。これらのことから、腎炎治療薬はグルココルチコイド、免疫抑制作用を有するものが多用され、さらには抗凝血、血管拡張、腎血流増加、利尿作用などを有する薬物が腎炎治療薬として応用されている。慢性腎炎の治療には漢方薬¹⁰⁻¹¹⁾もみなおされ、腎炎治療に漢方薬を単独あるいはステロイドと併用投与されることもあり、漢方薬の免疫調整あるいはステロイド剤の

副作用軽減効果に期待が持たれている。そこで、本報では漢方で古くから腎臓病に応用されてきた猪苓湯、五苓散、小柴胡湯、当帰芍薬散、越婢加朮湯、柴苓湯について実験的腎炎ラットの尿蛋白排泄に及ぼす影響を検討し、とくに猪苓湯に注目した。

腎炎モデルは多数報告されているが、その発症機序からは大きく2つに大別される。ひとつは糸球体構成要素として糸球体毛細血管基底膜とそれに特異的に結合する抗体との反応によるモデル（抗GBM抗体腎炎）で⁶⁾一方のモデル（IC腎炎）⁷⁾は血中で形成された免疫複合体の糸球体での沈着によるものである。猪苓湯は抗GBM抗体腎炎に対して予防的に投与すると、尿中蛋白排泄、総コレステロール及び尿素窒素量の増加を抑制した。しかし、誘発後の投与で、その効果は見い出せなかった。IC腎炎に対して猪苓湯は、尿蛋白排泄を予防的及び治療的に投与しても有効性が認められた。

さらに、腎炎ラットに誘発された腎組織血流量の低下、血圧の上昇に対して、予防的に投与された猪苓湯は抑制する傾向を示した。腎組織血流に及ぼす猪苓湯の影響は、正常及びセロトニン処置ラットにおいても検討したが、猪苓湯は正常ラットの腎組織血流量を増加させ、予防的に投与すると、セロトニンによる腎組織血流量の減少を抑制した。

また、抗腎炎効果¹⁰⁻¹²⁾があるといわれている小柴胡湯、柴苓湯や、血流促進効果¹³⁾のある当帰芍薬散、利尿効果¹⁻²⁾があるといわれている五苓湯、越婢加朮湯についても比較検討した。その結果、これらの漢方方剤の中で猪苓湯が最も強い尿蛋白排泄抑制作用を示した。猪苓湯に次いで尿蛋白排泄抑制作用が認められたのは小柴胡湯、柴苓湯であった。しかし、五苓散、越婢加朮湯、当帰芍薬散には腎炎

ラットの尿中蛋白排泄量を抑制する効果が見い出せなかった。これらのことから、猪苓湯の尿蛋白排泄抑制作用は薬理学的に証明されている利尿効果のみの作用ではなく、免疫学的機序を介した作用の関与が推察される。しかし、猪苓湯及びその配剤生薬には未だ免疫機構に及ぼす影響についての報告はなく、今後検討すべき課題であろう。

以上の結果から、臨床的に利尿、排石効果を期待して用いられる猪苓湯¹⁻³⁾に小柴胡湯、五苓散及びその合方である柴苓湯よりも強い尿蛋白排泄抑制作用を認めたことは興味ある結果といえる。その作用機序については、免疫調整、腎血流促進、利尿作用等が総合的に効果を発揮するものと思われる。

謝 辞

本研究を行うにあたり、ご援助頂いた㈱ツムラに深謝いたします。

文 献

- 1) 原中瑠璃子, 渡部幸恵, 小橋隆一郎, 平川 香, 牧山泉, 岡田真人, 高橋 元, 小林茂三郎: 利尿剤の作用機序 (五苓散, 猪苓湯, 柴苓湯) 第1報: 成長, 水分代謝, 利尿効果, 腎機能に及ぼす影響について, 和漢薬シンポジウム **14**, 105-110, 1981.
- 2) 渡部幸恵, 原中瑠璃子, 小橋隆一郎, 上野和彦, 丸田潤, 岡田真人, 小林茂三郎: 利尿剤の作用機序 (五苓散, 柴苓湯, 猪苓湯) 第2報: 電解質代謝に及ぼす影響について, 和漢薬シンポジウム **14**, 111-116, 1981.
- 3) 油田正樹, 湯浅和典, 石毛 敦, 新保真澄: 猪苓湯の薬理学的研究(1)ラットにおける利尿作用について, 泌尿紀要 **27**, 677-682, 1981.
- 4) 百瀬俊郎, 井口厚司: 泌尿器科領域における漢方療法, 西日泌尿 **45**, 709-712, 1983.
- 5) 八竹 直, 南 光二, 秋山隆弘, 栗田 孝: 尿路結石の自然排出について—とくにツムラ猪苓湯の影響についての検討—, 泌尿紀要 **26**, 89-95, 1980.
- 6) Shibata, S., Miyakawa, Y., Nagasawa, T. and Takuma, T.: A glycoprotein that induces nephrotoxic antibody. Its isolation and purification from rat GBM. *J. Immunol.* **102**, 593-601, 1969.
- 7) 永松 正, 鈴木良雄: Immune complex 型腎炎に関する研究(1)ラットの慢性血清病腎炎モデルの追試と新しい作成法, 日薬理誌 **78**, 491-499, 1981.
- 8) Kingsbury, F.B., Clark, C.P., Williams, G. and Post, A. L.: The rapid determination of albumin in urine. *J. Lab. Clin. Med.* **11**, 981-989, 1926.
- 9) Aukland, K., Bower, B.F. and Berliner, R.W.: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circulation Research*. **14**, 164-187, 1964.
- 10) 服部智久, 永松 正, 鈴木良雄: 和漢薬方剤の抗腎炎効果に関する研究(1)ラットの抗 GBM 抗体腎炎に対する柴苓湯の効果, 和漢医薬学会誌 **5**, 27-33, 1988.
- 11) 服部智久, 永松 正, 鈴木良雄: 和漢薬方剤の抗腎炎効果に関する研究(2)ラットの半月体タイプ抗 GBM 抗体腎炎に対する小柴胡湯の効果, 和漢医薬学会誌 **5**, 34-40, 1988.
- 12) 広瀬滋之: 小児ネフローゼ症候群 (初発例) の漢方治療に関する検討, 和漢医薬学会誌 **2**, 210-211, 1985.
- 13) 鹿野美弘: 当帰・川芎の生理活性, 現代東洋医学 **2**, 43-48, 1981.