

慢性腎不全ラットに対する温脾湯構成和漢生薬の相互作用に関する研究

吴 小琦, 藤岡 幸司, 横澤 隆子, 大浦 彦吉*

富山医科薬科大学和漢薬研究所臨床利用部門

Studies on the reciprocal action of component crude drug extract of
Ompi-to in rats with renal failure

Xiao Qi WU, Koji FUJIOKA, Takako YOKOZAWA and Hikokichi OURA*

*Department of Applied Biochemistry, Research Institute for Wakan-Yaku,
Toyama Medical and Pharmaceutical University**(Received December 9, 1989. Accepted February 22, 1990.)*

Abstract

Ompi-to extract, Rhubarb-Aconite-Ginseng extract, Rhubarb-Aconite extract, Rhubarb-Ginseng extract or Aconite-Ginseng extract was administered to rats with renal failure induced by an adenine diet, and its effects on renal function and serum constituents were investigated. The following results were obtained: (1) The renal plasma flow, renal blood flow and glomerular filtration rate were all markedly increased by administration of Ompi-to extract. Rhubarb-Aconite-Ginseng extract showed a variation pattern similar to that of Ompi-to. A significant increase was also found in rats given a Rhubarb-Aconite extract. However, unlike the former three crude drugs, administration of Rhubarb-Ginseng extract caused only a tendency toward an increase in renal function parameters. There were no significant differences between the control and Aconite-Ginseng extract-treated groups. (2) The blood urea nitrogen, creatinine, methylguanidine and guanidinosuccinic acid in the serum showed a significant decrease by administration of Rhubarb-Aconite-Ginseng extract and these results indicated variations similar to Ompi-to. Rhubarb-Aconite extract showed a minor effect rather than Ompi-to. Rhubarb-Ginseng extract showed a lower tendency of serum constituents. On the contrary, a considerable increase in both creatinine and methylguanidine was observed in rats given an Aconite-Ginseng extract.

Key words Ompi-to (Onpi-tô), reciprocal action, renal failure, renal function, serum constituent, rat.

Abbreviations BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; GSA, guanidinosuccinic acid; MG, methylguanidine; Ompi-to (Wen-Pi-Tang), 温脾湯.

緒 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が著明な腎機能改善作用を有することを報告した¹⁾。また温脾湯投与により(1)高窒素血症の改善, (2)グアニジノ化合物, 特にメチルグアニジン(MG), グアニジノコハク酸(GSA)の低下あるいは消失, (3)高リン酸血症の改善等が観察され, 腎不

全状態の代謝改善並びに腎機能亢進によって尿中クレアチニン(Cr), GSAの排泄促進を示唆する知見が得られた^{2,3)}。さらに, 温脾湯を構成する5種類の和漢生薬のうち, 大黃, 附子, 人參が有意な腎機能改善作用を示すことを明らかにした⁴⁾。その際, 大黃がBUN, 血中Cr, MG, GSA, 人參がCr, MG, GSA及び附子はGSAの降下作用を示すことが認められた。そのほか, 大黃と人參に低Ca高リン酸血症改善効果も認められた⁵⁾。しかし, 大黃, 附

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

子及び人參をそれぞれ単独投与した場合、いずれも温脾湯の腎機能亢進作用より弱い結果を示し、これらの和漢生薬の複合効果によるものではないかと考えられた。

これらの知見に基づき、温脾湯の方剤としての意義を明らかにする目的で、大黃、附子、人參が温脾湯の薬効発現にどの程度反映しているかについて検討した。

材料と方法

1. 動物

Wistar 系雄性ラット（体重 200–210 g, 三協ラボより購入）を用い、前報⁶⁾同様、0.75 % アデニン含有飼料（アデニン投与量約 350–400 mg/kg B.W./day）で24日間飼育した。

2. エキスの調製法

(1) 温脾湯エキス：大黃（中国産四川雅黄，*Rheum officinale* BAILLON, Rhei Rhizoma），炮附子（中国産，*Aconitum japonicum* THUNBERG, Aconiti Tuber），薬用人參（韓国産錦山，*Panax ginseng* C.A. MEYER, Ginseng Radix），乾姜（中国産，*Zingiber officinale* ROSCOE, Zingiberis Rhizoma），甘草（中国産西北西正，*Glycyrrhiza glabra* LINN. var. *glandulifera* REGEL et HERDER, *Glycyrrhizae Radix*）を用い、前報²⁾同様中国伝統煎出法に従い調製した。

(2) 大黃附子人參エキス：温脾湯調製法に従い、1 l の水に附子 9 g を加えて100℃30分間加熱し、次いで薬用人參 3 g を加えてさらに30分間加熱し、最後に大黃 15 g を加えて5分間加熱後、濾過し、濾液を減圧濃縮、凍結乾燥し、褐色粉末を21.0%の収率で得た。

(3) 大黃附子エキス：1 l の水に附子 9 g を加えて1時間加熱し、次いで大黃 15 g を加えて5分間加熱した。濾液を前述の方法で処理し、褐色粉末を20.3%の収率で得た。

(4) 大黃人參エキス：1 l の水に薬用人參 3 g を加えて30分間加熱し、次いで大黃 15 g を加えて5分間加熱後、濾過し、濾液を前述の方法で処理した。褐色粉末の収率は24.4%であった。

(5) 附子人參エキス：1 l の水に附子 9 g を加えて30分間加熱し、次いで薬用人參 3 g を加えてさらに30分間加熱した。濾液を前述の方法で処理し、淡黄色粉末を22.2%の収率で得た。

3. 試料の投与法

温脾湯は水で1.0 mg/ml、大黃附子人參エキス

は0.8 mg/ml、大黃附子エキスは0.7 mg/ml、大黃人參エキスは0.55 mg/ml、附子人參エキスは0.33 mg/ml の濃度に調製し、アデニン投与と同時に最初から自由に飲水として24日間投与した。投与量は飲水量の平均値から算出し、温脾湯は40 mg（大黃 17 mg, 附子 10 mg, 人參 3.4 mg, 乾姜 3.4 mg, 甘草 5.7 mg 含有）、大黃附子人參エキスは30 mg（大黃 17 mg, 附子 10 mg, 人參 3.4 mg 含有）、大黃附子エキスは27 mg（大黃 17 mg, 附子 10 mg 含有）、大黃人參エキスは20.4 mg（大黃 17 mg, 人參 3.4 mg 含有）、附子人參エキスは13.4 mg（附子 10 mg, 人參 3.4 mg 含有）/rat/day であった。なお、対照群には水を与えた。

4. 分析方法

腎血漿流量（RPF）、糸球体濾過率（GFR）は前報¹⁾同様クリアランス法で測定し、腎血流量（RBF）はRPFとHt値に基づいて算出した。

血中尿素窒素（BUN）は市販キットを用い、比色法で定量した。Cr, MG, GSA は日本分光（株）製の高速液体クロマトグラフィー（Jasco U-P 200 型）で分離後、9,10-フェナントレンキノンと反応させ蛍光光度計で測定した。

5. 統計

群間の検定は Student's *t*-test を用い検定した。

結 果

1. 腎機能に対する作用

(1) 大黃附子人參エキスと温脾湯エキスの効果の比較

アデニン食投与後24日目の対照群のRPF値は 1.12 ± 0.20 ml/min/kg B.W. であるのに対し、大黃附子人參エキス30 mg 投与群では258%有意に増加し、RBF値も275%著しく有意に増加していた。GFR値も対照群（ 0.32 ± 0.03 ml/min/kg B.W.）より160%有意に増加していた。一方、温脾湯40 mg 投与群では対照群よりRPF値が233%、RBF値が254%、GFR値が153%著しく増加していた（Fig. 1）。したがって温脾湯と大黃附子人參エキスは腎機能に対して同程度の促進効果が得られた。

(2) 大黃附子エキス、大黃人參エキスと附子人參エキスの効果の比較

Fig. 2 に示すごとく、大黃附子エキス27 mg/rat/day 投与群で24日間投与したRPF値は対照群より140%有意に増加したが、大黃人參エキス20.4 mg 投与群で30%増加傾向を示した。RBF値は大黃附子エキス投与群では対照群より127%有意に増

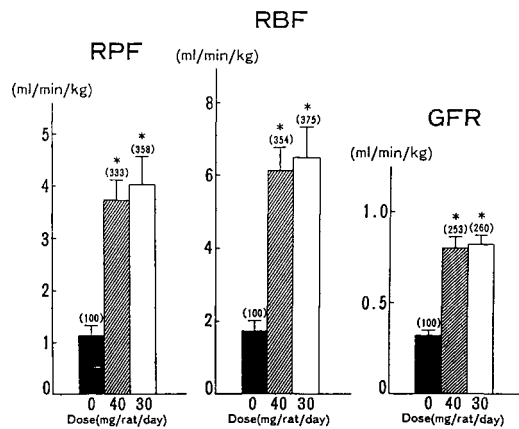


Fig. 1 Effect of Opi-to and Rhubarb-Aconite-Ginseng extracts on renal function parameters. RPF, renal plasma flow; RBF, renal blood flow; GFR, glomerular filtration rate. ■, Control group; ▨, Opi-to extract-treated group; □, Rhubarb-Aconite-Ginseng extract-treated group. Figures in parentheses are percentages of the control value. *Significantly different from the control value, $p < 0.001$.

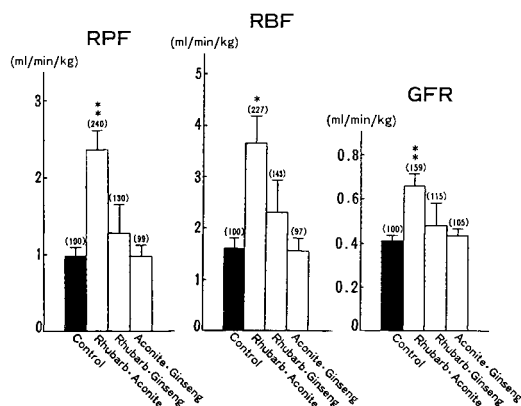


Fig. 2 Effect of Rhubarb-Aconite, Rhubarb-Ginseng and Aconite-Ginseng extracts on renal function parameters.

RPF, renal plasma flow; RBF, renal blood flow; GFR, glomerular filtration rate. Figures in parentheses are percentages of the control value. *Significantly different from the control value, $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

加し、大黃人參エキス投与群では RPF 値と類似し 43% 増加傾向を示した。GFR 値は大黃附子エキス投与群では対照群より 59% 有意に増加したが、大黃人參 20.4 mg 投与群で 15% 増加傾向を示した。しかし、附子人參エキス投与群では RPF, RBF, GFR ともに、いずれも増加が認められなかった。

2. 血清成分に対する作用

(1) 大黃附子人參エキスと温脾湯エキスの効果の比較

Fig. 3 に示すごとく、30 mg/rat/day の大黃附子人參エキスを 24 日間投与したラットの BUN, Cr, MG, GSA はそれぞれ対照群より 32%, 37%, 71%, 83% 著明に低下した。一方、温脾湯 40 mg/rat/day 投与群では、対照群より BUN が 31%, Cr が 42%, MG が 73%, GSA が 78% 著明に低下した。温脾湯のこれらの値は先に報告した値と同様の結果が得られ、温脾湯の尿毒症改善作用を再確認した。²⁾

(2) 大黃附子エキス、大黃人參エキスと附子人參エキスの効果の比較

Fig. 4 に示すごとく、大黃附子エキスを 24 日間投与したラットの BUN, MG はそれぞれ 18% と 24% 有意に低下し、Cr と GSA は低下傾向を示した。大黃人參エキス投与群では BUN, MG, GSA はそれぞれ低下傾向を示したが、Cr はほとんど変化なく、附子人參エキス投与群では逆に Cr, MG の有意な増加を示し、尿毒症の改善作用は全く認められなかった。

考 察

すでに著者らは温脾湯が実験的慢性腎不全ラットに対し、尿毒症症状を改善し、BUN, Cr, MG, GSA 並びに P を低下させることを見いだした。²⁾ さらに著明な腎機能 (RPF, RBF, GFR) の増加作用により、尿中 Cr 及び GSA の排泄を促進することも報告した。^{1,3)} また血中、尿中 MG の低下から生体内での MG 産生の抑制も認められ、^{2,7-9)} これらの作用が延命効果に反映するものと考えている。

さらに温脾湯を構成する大黃、附子、人參、乾姜、甘草の 5 種類の和漢生薬について、腎機能に対する影響を検討し、大黃、附子、人參に RPF, RBF, GFR の促進作用を見いだしたが、乾姜、甘草には著しい腎機能亢進作用は認められなかった。⁴⁾

そこで今回、大黃、附子、人參の相互効果について検討するため、大黃附子人參エキス、大黃附子エキス、大黃人參エキス並びに附子人參エキスをそれぞれ温脾湯と同じ含有量に調製し、それらの腎機

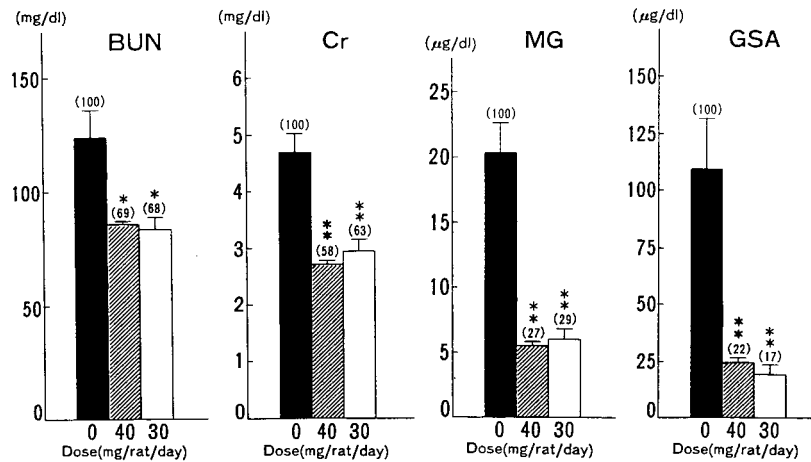


Fig. 3 Effect of Opi-to and Rhubarb-Aconite-Ginseng extracts on serum constituents. BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; MG, methylguanidine; GSA, guanidinosuccinic acid. ■, Control group; ▨, Opi-to extract-treated group; □, Rhubarb-Aconite-Ginseng extract-treated group. Figures in parentheses are percentages of the control value. *Significantly different from the control value, $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

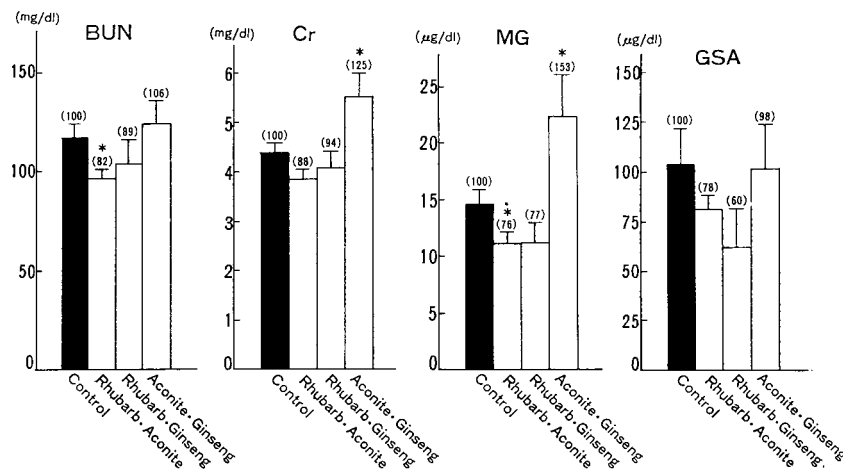


Fig. 4 Effect of Rhubarb-Aconite, Rhubarb-Ginseng and Aconite-Ginseng extracts on serum constituents. BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; MG, methylguanidine; GSA, guanidinosuccinic acid. Figures in parentheses are percentages of the control value. *Significantly different from the control value, $p < 0.05$.

能、血清成分に及ぼす効果について検討した。

その結果、温脾湯エキス 40 mg (大黃 17 mg, 附子 10 mg, 人參 3.4 mg 含有) 投与群と大黃附子人參 30 mg (大黃 17 mg, 附子 10 mg, 人參 3.4 mg 含有) 投与群の RPF, RBF, GFR 値は同程度あるいはわずかの増加作用を示し、温脾湯から乾姜と甘草を除去した場合でも腎機能亢進作用が認められた

(Fig. 1)。

次いで、大黃附子、大黃人參、附子人參エキスの 2 剤による腎機能に対する効果を比較検討した結果、Fig. 2 の如く、大黃附子エキスのみに有意な腎機能 (RPF, RBF, GFR) 改善作用が認められたが、その効果は 3 剤の大黃附子人參エキス並びに 5 剤の温脾湯に比し弱かった。また大黃人參エキスは

大黃附子エキスよりさらに弱い作用を示し、対照群より増加傾向を示すのみであった。他方、附子人參エキスでは腎機能亢進作用は全く認められず、人參 3.4 mg を含む大黃人參、附子人參エキスの作用は先に認められた大黃 (20 mg)、附子 (10 mg) 単独投与での腎機能亢進作用⁴⁾を著しく減弱させる結果が得られた。

したがって、これらの成績から大黃、附子、人參の3剤による効果は温脾湯に匹敵する効果が得られたが、2剤の場合、大黃附子エキス以外は単独で認められた効果より弱かった。特に、附子人參エキスの場合は全く作用は認められず、それぞれ単独で認められた作用に拮抗することが判明した。これらの理由については不明であるが、大黃、附子、人參は中医学ではいずれも代表的な寒薬、熱薬、温薬であり、大黃附子湯はしばしば臨床に用いられるけれども、大黃人參湯、附子人參湯の使用頻度は極めて少ない現状である。しかし、この問題は科学的に今後検討されるべき課題である。

次に血清成分に対する作用を比較検討した。その結果、腎機能に対する効果と同様に大黃附子人參エキスは温脾湯と同程度の尿毒症改善作用が認められた (Fig. 3)。しかし、大黃附子エキス、大黃人參エキス、附子人參エキスはいずれも腎機能に対する場合と同様、尿毒症改善作用は極めて弱く、わずかに大黃附子エキスにおいて BUN, MG の有意な低下作用が認められるのみであった。大黃人參エキスでは BUN, MG, GSA の低下傾向を示し、Cr は変化しなかった。他方、附子人參エキスは逆に Cr, MG の上昇が認められ、尿毒症症状の悪化を示し (Fig. 4)、先に報告した大黃、附子、人參単独で認められた尿毒症改善作用⁵⁾は減弱あるいは消失する結果が得られた。

以上より、温脾湯エキスの腎機能並びに血清成分に対する効果は大黃、附子、人參の3剤により発現することが示され、2剤の組み合わせのうち大黃附子エキスのみわずかの作用が認められるのみであった。

結 論

温脾湯の方剤としての組み合わせの意義を明らかにするため、大黃、附子、薬用人參の作用を検討した。その結果、以下の点が明らかとなった。(1)腎血漿流量、腎血流量、糸球体濾過率は3剤の大黃附子人參エキスにおいて温脾湯と同程度あるいはわずかの増加作用を示し、腎機能改善作用が明らかとなっ

た。一方、2剤の大黃附子エキスにも腎機能亢進作用が認められたが、その作用は温脾湯より弱く、大黃人參エキスでは増加傾向、附子人參エキスでは腎機能亢進作用はほとんど認められなかった。(2)血中尿素窒素、クレアチニン、メチルグアニジン、グアニジノコハク酸の低下作用は大黃附子人參エキスと温脾湯は同程度の効果を示した。大黃附子エキスも血中尿素窒素、メチルグアニジンで有意な低下作用を示したが、その作用は温脾湯より弱く、大黃人參エキスではさらに弱い作用を示し、附子人參エキスでは逆にクレアチニン、メチルグアニジンが増加した。

謝 辞

終わりに臨み、本研究に御協力戴いた李 太雄、藤塚直樹両氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Yokozawa, T., Wu, X.Q., Lee, T.W. and Oura, H.: Onpi-tô administration increases renal function in rats with renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* 5, 179-183, 1988.
- 2) 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.
- 3) 吳 小琦, 藤岡幸司, 横澤隆子, 大浦彦吉: 腎不全ラットの腎機能に対する漢方方剤温脾湯の改善作用, 日本薬学会第109年会講演要旨集 V, p. 42, 1989.
- 4) Yokozawa, T., Wu, X.Q., Fujioka, K. and Oura, H.: Effects of crude drug extract of Onpi-to on renal function in rats with renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* 6, 64-69, 1989.
- 5) 大浦彦吉, 鄭 海泳, 横澤隆子: 実験的腎不全ラットに対する温脾湯構成和漢薬の効果, 和漢医薬学会誌 2, 351-356, 1985.
- 6) Yokozawa, T., Zheng, P.D., Oura, H. and Koizumi, F.: Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats. *Nephron* 44, 230-234, 1986.
- 7) 大浦彦吉, 鄭 海泳, 鄭 平東, 横澤隆子, 若木邦彦, 小泉富美朝: 実験的腎不全ラットに対する温脾湯の長期投与による効果, 和漢医薬学会誌 2, 365-371, 1985.
- 8) 鄭 平東, 横澤隆子, 大浦彦吉: 慢性腎不全ラットに対する温脾湯の効果—腎不全惹起後の影響について—, 和漢医薬学会誌 3, 83-88, 1986.
- 9) Yokozawa, T., Zheng, P.D., Mo, Z.L. and Oura, H.: The effect of Onpi-tô on urinary excretion of methylguanidine in rats with chronic renal failure. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* 3, 198-201, 1986.