

大黃甘草湯の瀉下作用—甘草による増強作用について

宮脇 良恵, 陳 美華, 八木 照世, 山内 和子, 桑野 重昭*

武庫川女子大学薬学部生薬学研究室

Purgative activity of Daio-kanzo-to (Da-Huang-Gan-Cao-Tang) in rats
—Potentiating effect of glycyrrhiza on the purgative action of rhubarb

Yoshie MIYAWAKI, Mika CHIN, Teruyo YAGI, Kazuko YAMAUCHI and Shigeaki KUWANO*

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University

(Received March 8, 1993. Accepted June 18, 1993.)

Abstract

Glycyrrhiza showed a significant potentiating effect on the purgative action of rhubarb in rats when the prescription Daio-kanzo-to (Da-Huang-Gan-Cao-Tang) was prepared in the proportion of rhubarb 4 to glycyrrhiza 1. This potentiating effect is mainly due to enhanced secretion of water in the colon, and not to accelerated transit through the large intestine or stimulated colonic mucus secretion.

This enhanced purgative activity with glycyrrhiza may result from a synergistic action of rhubarb or sennoside A and glycyrrhiza or from increased elution of the rhubarb constituents.

Key words Daio-kanzo-to, glycyrrhiza, purgative activity, rat, rhubarb, potentiating effect.

緒 言

大黃甘草湯は大黃と甘草のわずか2種の生薬から構成されており, 原典の「金匱要略」には“(胃腸に実熱があるため) 食後直ちに嘔吐する”ような症状に用いるとされているが, 現在では製剤化されて緩下剤として市販されている。

大黃は「神農本草経」にも記述されているように, 古くから緩下作用があることが知られていたが, その作用発現時にしばしば腹痛を伴うことが難点とされている。一方甘草は腹痛, 筋肉の痙攣, 咳嗽などに用いて, これらを緩和する効果があり, また, 他薬の作用を調節し, 更に飲みにくい薬剤の矯味薬ともなっている。大黃甘草湯においては甘草の鎮痙・緩和効果で服用後急激な下痢をひきおこしたり, あるいは激しい腹痛などを伴うことがないとされているが, 反面大黃の瀉下作用が抑制されるのではないかと懸念もある。

著者らは先に大黃の主瀉下成分の sennoside A を

マウスに胃内投与した場合, その活性代謝物である rhein anthrone¹⁾ の主として prostaglandin E₂ を介する大腸蠕動促進あるいは結腸における粘液分泌促進作用によって粘液便を排泄することを明らかにした²⁾。一方, ラットの場合, sennoside 類あるいは sennoside A, B の活性代謝物 rhein anthrone³⁾ の作用機序については諸説があり,⁴⁻⁹⁾ いまだに確定していないが, これらの胃内又は盲腸内投与で水様便を排泄し,⁹⁾ sennoside 類やそれらの活性代謝物による下痢便排泄の状態において, マウスとの間に明白な種差が認められている。

本研究は甘草の配合により大黃の瀉下作用がどのような影響を受けるのか, 水様便を排泄するラットを用いて追究したものである。

材料と方法

(1) 実験動物: Jcl: Wistar 系雌性ラット(日本クレア) 体重 100~180 g を用いた。固型飼料 MF (オリエンタル酵母) で飼育し, 飼育及び実験は温度 22

*〒663 兵庫県西宮市甲子園九番町11-68
11-68 Koshien Kyuban-cho, Nishinomiya, Hyogo, 663

～25°C, 湿度 60～65 % の環境下で行った。なお, 実験前 15 時間絶食させたが水は自由に与えた。

(2) 飼料及び試薬

a) 飼料: 大黃 (Shinshū-Daiō), *Rheum palmatum* LINNÉ × *Rheum coreanum* NAKAI C.V. (日本北海道産, 信州大黃) 及び甘草 (Kanzo) *Glycyrrhiza uralensis* FISHER (中国産, 東北甘草) は福知山武田株式会社から供与された。sennoside A は佐々木らの方法¹⁾を用い, 単離, 精製した。glycyrrhizic acid はナカライテスクより購入した。

b) 試薬: カルミンレッド (Merck), オルシノール (ナカライテスク)。その他の試薬, 試液はすべて特級品を用いた。

c) 試料液及び試液の調製

①大黃甘草湯, 大黃及び甘草各試料液: 大黃甘草湯試料液の場合は, 大黃 500 mg 及び甘草 125 mg に 13 ml の水を加え, 沸騰水浴中で 30 分間加熱抽出し, ろ過後, 6.5 ml の水で残留物を洗い, 洗液を前のろ液に合わせ, 40°C の水浴中で減圧濃縮した後 10 ml に調整した。他の場合も生薬の 20 倍量の水を加え, 同様に抽出した後, 減圧濃縮し, 投与容量をラット体重 kg 当り 10 ml になるように調整した。ラット体重 kg あたりの生薬の投与量は mg/kg で表した。

②sennoside A 及び glycyrrhizic acid 各試料液: sennoside A 又は glycyrrhizic acid を 2 % 炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解し, 投与容量をラット体重 kg 当り 10 ml になるように調製した。なお, 2 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml/kg は, 胃内投与で瀉下作用を全く示さない。

③カルミンレッド試液: カルミンレッドを精製水に溶解し, 1 匹当り 5 mg/0.2 ml になるように調製した。

(3) 瀉下実験: ステンレス製バットにろ紙を敷き, その上にステンレス金網製の個別ケージをのせ, ラットを 1 匹ずつ入れた。実験中水及び飼料は自由に与えた。試料液を胃内投与後, 8 時間にわたって 1 時間ごとに排泄された便の状態を観察し, 八木らの方法⁹⁾を改良して以下のように 5 段階にスコア化し, 2 以上を下痢便と判定した。

- 1: 正常便 (通常の硬い便)
- 2: ろ紙の裏からみてしみが認められる膨潤便
- 3: 周囲のろ紙にしみがつくような軟便
- 4: 泥状便
- 5: 粘液便

瀉下作用の強さは排泄されたそれぞれの便の個数, 各スコアに個数を乗じ累積計算した総スコア及

び瀉下率 (下痢陽性動物数/実験動物数) で表した。50 % 瀉下作用有効量 (ED₅₀) は Probit 法¹⁰⁾を用いて算出した。

(4) 大腸内移送速度の測定: ラットに盲腸内ポリエチレン細管挿入手術¹¹⁾を施し, その細管を通して試料液を投与し, その直後にマーカーとして赤色のカルミンレッド試液を同様に注入後, マーカーを含む赤色便が排泄されるまでの時間を測定した。

(5) 結腸内腔液貯留の測定: 試料液をラットに胃内投与し, 5 又は 6 時間後にウレタン麻酔後, 開腹し, 結腸内を約 37°C に温めた生理食塩液約 20 ml で洗浄し, 30 分後結腸下端を結紮して上端から約 37°C に温めたタイロッド液 2 ml を注入した後, 上端を結紮する。1 時間後ラットをクロロホルムで殺し, 結腸を摘出し, その重量 A を量る。結腸内腔液を注射筒を用いて取り出し, 組織重量 B を量る。結腸内腔液は 2°C で 40000 r.p.m., 30 分間遠心分離し, 上清と沈澱した粘液様画分に分け, 粘液様画分の重量 C を量る。

a) 水輸送の測定

Beubler らの方法⁵⁾に従って貯留した水量を次式を用いて算出し, 組織 g 当りの g で表わした。

$$\frac{A - B - C - 2^*}{B}$$

*最初に注入したタイロッド液 2 ml に相当

b) Na⁺, K⁺ 輸送の測定

前記の上清について, 偏光ゼーマン原子吸光度計 180-60 形 (日立製作所) を用い, 原子吸光度法で Na⁺ 及び K⁺ の濃度を定量した。次式を用いて Na⁺ 又は K⁺ 輸送を算出し, 組織 g 当りの μ mol 数で表した。

D: 電解質の μ mol 数

E: 最初に注入したタイロッド液に含まれる電解質の μ mol 数

$$\frac{D - E}{B}$$

a), b) いずれの場合においても一値は吸収を, + 値は分泌を意味する。

c) 粘液分泌の測定

粘液分泌量は前記の沈澱した粘液様画分を Winzler の方法¹²⁾に従い, 総たん白結合ヘキソース (TPBH) として定量した。粘液様画分に 1 ml の精製水を加え, 超音波発生装置 (45kHz, 60 W) を用いて 5 分間粘液様物質を破碎し, 10 % トリクロロ酢酸水溶液 5 ml を加え, 3300 r.p.m. で 15 分間遠心分離

し、上清を除去した後、95 % エタノールを加え、かき混ぜた後、再び同じ条件で遠心分離する。上清を除き、0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加えて沈澱を溶解する。1.6 % オルシノール水溶液 1 ml 及び 60 % 硫酸 7.5 ml を加え、80°C の水浴中で 15 分間加温する。流水中で冷却した後、ガラクトースを標準品として 540 nm における吸光度を測定した。粘液分泌量は組織 g 当りの mg TPBH で表した。

(6) 高速液体クロマトグラフ法による試料液中の sennoside A 及び glycyrrhizic acid の定量

a) 大黃及び大黃甘草湯試料液中の sennoside A の定量

装置は紫外可視分光光度計検出器 (SPD-1) を付けた高速液体クロマトグラフ LC-3A (島津製作所)、カラムは Wakosil 5C18-200T (150 mm×4 mm I. D.), データ処理装置はクロマトパック C-R1A (島津製作所) を用い、Sagara らの方法¹³⁾に従って定量した。

b) 甘草試料液中の glycyrrhizic acid の定量

装置及びデータ処理装置は a) と同様、カラムは Wakosil 5C18-200N (150 mm×4 mm I.D.) を用い、Okada らの方法¹⁴⁾に従って定量した。

(7) 統計学的処理：実験結果は平均値±標準誤差で表し、有意差の検定は Student の t- 検定を用い、危険率 5 % 以下を有意とした。なお、水を投与した control 群に対し、大黃、大黃甘草湯及び sennoside A 試料液投与群の値はすべて有意差が認められた。

結 果

1. 瀉下作用に及ぼす甘草配合の影響

大黃の瀉下作用に対する甘草配合の影響を調べるために以下の実験を行った。

ラット体重 kg 当りの大黃の投与量を 250 mg,

500 mg 及び 1000 mg に変えて調製した試料液を 15 時間絶食させたラットに胃内投与すると、250 mg/kg 及び 500 mg/kg では投与後 6 時間で、1000 mg/kg では投与後 3 時間で全実験動物に下痢が認められた。250 mg/kg では瀉下活性にばらつきが見られ、1000 mg/kg では作用が過度に強く現れるので、以下の実験では特に記載しない限り、大黃の投与量として 500 mg/kg を採用した。

大黃試料液又は「金匱要略」に従って大黃と甘草とを 4:1 の比率で配合し調製した大黃甘草湯試料液をラットの胃内に投与し、8 時間にわたって排便を観察した結果は Table I に示すとおりで、大黃甘草湯試料液投与群では大黃試料液投与群と比べて、下痢便数、排便総数、総スコアにおいて有意な増加が認められた。また、ED₅₀ (大黃 mg/kg) (95 % 信頼限界) については大黃試料液投与群では 328.1 (221~512)、大黃甘草湯試料液投与群では 263.0 (197~348) のように、大黃甘草湯試料液投与群では大黃試料液投与群に比べて瀉下活性が増強される傾向がみられた。一方、甘草の増強作用を確認するために「備急千金要方」及び「外台秘要方」に従って甘草を 2 倍に増量して配合したところ、甘草の増強作用は認められなくなった (Table II)。

2. 大腸内移送に及ぼす甘草配合の影響

試料液を盲腸内投与直後に赤色マーカー試液を盲腸内に注入し、マーカー排泄までの時間を測定した。対照の水投与群では投与後赤色便排泄までに 6~7 時間を要するが、大黃試料液投与群では約 45 分と大幅に短縮された。しかしながら甘草配合により排泄時間の有意な短縮は認められなかった (Table III)。

3. 結腸内腔液貯留に及ぼす甘草配合の影響

試料液をラットに胃内投与し、5.5 時間後に下端を結紮した結腸内にタイロッド液を注入した後上端を結紮し、1 時間にわたる結腸内腔液の変化を調べた。

Table I Purgative activities of rhubarb and Daio-kanzo-to (rhubarb 4: glycyrrhiza 1) within 8h after administration in rats.

Administration (p.o.)	Number of faeces			Total score
	Normal	Diarrhoeal	Total	
Control	0.8±0.3	—	0.8±0.3	0.8±0.3
Rhubarb ¹⁾	2.5±0.4	11.0±0.7	13.5±0.8	51.5±3.3
Daio-kanzo-to ²⁾	3.0±0.3	13.1±0.7 ⁺	15.9±0.8 ⁺	60.7±3.1 ⁺

Each value is the mean±s.e.m. of 47 experiments.

1) Rhubarb 500 mg/kg

2) Rhubarb 500 mg/kg and glycyrrhiza 125 mg/kg

⁺p<0.05 compared with the respective rhubarb groups.

Table II Purgative activities of rhubarb and Daio-kanzo-to (rhubarb 2 : glycyrrhiza 1) within 8h after administration in rats.

Administration (p.o.)	Number of faeces			Total score
	Normal	Diarrhoeal	Total	
Control	0.7±0.3	—	0.7±0.3	0.7±0.3
Rhubarb ¹⁾	2.4±0.8	12.2±1.1	14.6±1.3	56.4±5.2
Daio-kanzo-to ²⁾	3.1±0.6	10.2±0.9 ⁺	13.5±1.0	51.2±4.0 ⁺

Each value is the mean±s.e.m. of 18 experiments.

1) Rhubarb 500 mg/kg

2) Rhubarb 500 mg/kg and glycyrrhiza 250 mg/kg

⁺p<0.05 compared with the respective rhubarb groups.

Table III Effects of rhubarb and Daio-kanzo-to on the large intestinal transit in rats.

Administration	Time to onset of excretion of the marker(min) mean± s.e.m.
Control	428.8±76.0
Rhubarb ¹⁾	45.8± 4.7
Daio-kanzo-to ²⁾	40.4± 3.6

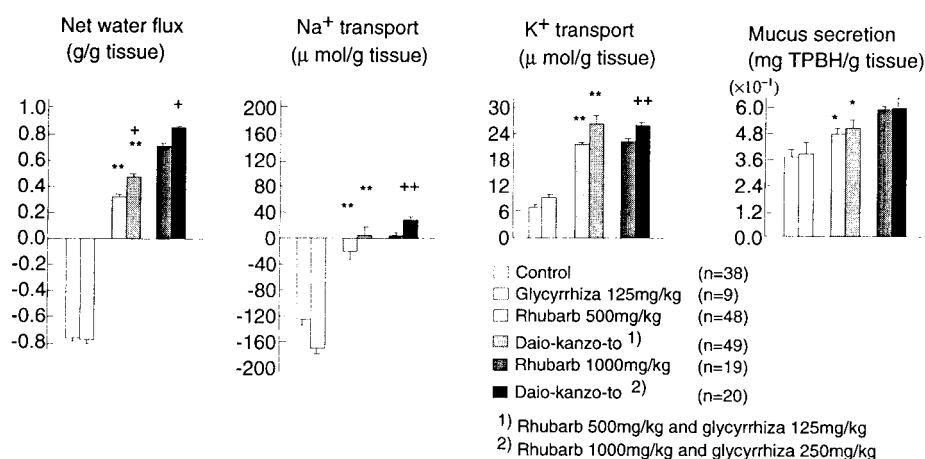
Each value is the mean±s.e.m. of 21 experiments.

Sample solution was administered intracaecally.

A marker solution was injected into the caecum immediately after administration of the sample solution.

1) Rhubarb 500 mg/kg

2) Rhubarb 500 mg/kg and glycyrrhiza 125 mg/kg



A sample solution was administered orally.

Each value is the mean ± s.e.m.

A negative value denotes net absorption and a positive value net secretion.

* p<0.05, ** p<0.01 compared with the respective control groups.

+ p<0.05, ++ p<0.01 compared with the respective rhubarb groups.

Fig. 1 Effects of glycyrrhiza, rhubarb and Daio-kanzo-to on net water flux, electrolyte transport and mucus secretion in rat ligated colon.

Table IV Synergism of rhubarb or sennoside A and glycyrrhiza in rats.

Administration (mg/kg) (p.o.)	Observing time	Total score (mean±s.e.m.)		
		5h	8h	n
Control		0.5±0.2	0.8±0.3	20
Rhubarb (500)		17.6±2.7	48.2±3.7	20
Rhubarb (500)+glycyrrhiza (125)		28.1±3.7*	52.8±5.3	20
Sennoside A (10)		18.3±2.3	40.5±2.2	40
Sennoside A (10)+glycyrrhiza (125)		26.9±2.9*	41.9±2.7	40

* $p < 0.05$ compared with the rhubarb group (5h).* $p < 0.05$ compared with the sennoside A group (5h).

水の吸収又は分泌については、対照の水投与群と比べて甘草試料液投与群では有意差はなく、大黃試料液及び大黃甘草湯試料液投与群では吸収から有意に分泌の方向へ転じ、更に大黃試料液投与群と比べて大黃甘草湯試料液投与群では有意な分泌増加がみられた。また、 Na^+ 、 K^+ の吸収又は分泌については、水投与群と比べて甘草試料液投与群では有意差はなく、大黃試料液及び大黃甘草湯試料液投与群では有意な変化がみられた。更に大黃試料液投与群と比べて大黃甘草湯試料液投与群では、 Na^+ は吸収抑制から分泌へ転じ、 K^+ は分泌増加の傾向がみられたものの、それぞれ、有意差は認められなかった。そこで大黃 1000 mg/kg、甘草 250 mg/kg のようにそれぞれ増量して試料液を調製して投与し、6.5 時間後に結腸の両端を結紮して同様に 1 時間の変化を調べたところ、大黃試料液投与群と比べて大黃甘草湯試料液投与群では水及び Na^+ 、 K^+ のいずれも有意な分泌増加がみられた (Fig. 1)。

一方、粘液分泌については、水投与群と比べて甘草試料液投与群では有意差はなく、大黃試料液投与群及び大黃甘草湯試料液投与群では有意な分泌増加がみられたが、大黃試料液投与群と比べて大黃甘草湯試料液投与群では大黃の投与量が 500 mg/kg の場合も 1000 mg/kg の場合も有意差はなかった (Fig. 1)。

4. 甘草による増強作用

大黃 (500 mg/kg) 及び甘草 (125 mg/kg) それぞれの試料液を合わせたもの (投与容量は 10 ml/kg に調整) について瀉下実験を行った結果、大黃単独投与群に比べて総スコアが 5 時間後には有意に増加し、8 時間後には増加傾向がみられた (Table IV)。なお、結腸内腔液貯留実験においては、水、 Na^+ 及び K^+ はそれぞれ大黃単独投与群と比べて有意差がなかった。

大黃試料液中の主瀉下成分とされる sennoside 類の中で最も含量の高い sennoside A を高速液体クロマトグラフ法 (HPLC) で定量したところ、大黃 500 mg 中の含量は 6.15 mg であったが、大黃 500 mg/kg とほぼ等しい瀉下力価を示す sennoside A 10 mg/kg を甘草試料液 (甘草 125 mg/kg) に加えた場合、sennoside A 投与群と比べて瀉下実験の総スコアが 5 時間後には有意に増加し、8 時間後には増加傾向が認められた (Table IV)。なお、結腸内腔液貯留実験においては、水、 Na^+ 及び K^+ はそれぞれ sennoside A 投与群と比べて有意差がなかった。

5. 大黃の瀉下成分の溶出に及ぼす甘草配合の影響

大黃試料液及び大黃甘草湯試料液中の sennoside A 含量を HPLC で定量したところ、大黃甘草湯試料液では大黃試料液と比べて、sennoside A 含量が約 1.1 倍になっていることがわかった (Table V)。

Table V Sennoside content in sample solution.

Content of sennoside A (mg/ml)	Ratio
Rhubarb ¹⁾	0.52±0.02
Daio-kanzo-to ²⁾	0.58±0.01

Each value is the mean±s.e.m. of 14 experiments.

1) Rhubarb 50 mg/ml

2) Rhubarb 50 mg/ml and glycyrrhiza 12.5 mg/ml

考 察

瀉下作用の検定に用いられる実験動物は、多くの場合マウス若しくはラットであるが、sennoside A・B の活性代謝物である rhein anthrone の作用発現のメカニズムにおいて、マウスとラットの間に種差

が認められることを著者らはすでに指摘してきた。⁹⁾ 本研究においてラットを用いたのは、sennoside 類の胃内投与によって主として粘液便を排泄するマウスよりも、水様便の排泄が主であるラットのほうが、よりヒトに近いのではないかと考えたからである。

「金匱要略」では大黃と甘草とを 4:1 で配合し、水を加えて煎出し、加えた水の 1/3 量まで煮詰めると記載されているが、大黃は煎出方法や煎出時間によって瀉下活性が低下することが知られている。¹⁵⁾ すなわち、煎出のように水を用いて空气中直火で大黃を加熱抽出するときは、その状態によっては瀉下成分の本体である sennoside 類が加水分解、酸化的変化などを受け、瀉下力価が様々の程度に低下することが考えられるので、煎出液の瀉下活性の再現性という観点からは、直火で加熱抽出する方法は不適当である。したがって、比較的安定した条件と思われる沸騰水浴中で 30 分間加熱抽出する方法を採用した。

大黃の瀉下作用発現時にしばしば腹痛を伴うことは周知の事実であるが、鎮痙・緩和作用を有する甘草を配合することによってその防止が期待される一方で、大黃の作用自体が抑制される可能性も懸念されたのである。そこで大黃単独投与群と大黃甘草湯投与群との瀉下作用を比べてみると、下痢便数、排泄便総数、総スコアにおいて後者では有意な増加が認められ、ED₅₀ においても低くなる傾向、つまり瀉下活性が増強される傾向がみられた。したがって、大黃の瀉下作用は甘草を配合することによって抑制されるところか、逆に増強されることが明らかになった。しかし、「備急千金要方」や「外台秘要方」に記載されているように、甘草を増量して大黃と甘草の配合比率を 2:1 にすると、このような増強作用は認められなくなった。この理由については現在のところ不明であるが、今後の検討課題である。

一般に sennoside 類含有生薬のような大腸性下剤による下痢発現は、大腸内移送促進あるいは結腸内の水、電解質、粘液の吸収若しくは分泌の変化に基づくと考えられているので、このような観点で甘草による大黃の瀉下作用増強のメカニズムを追究した。

大黃の瀉下成分である sennoside 類は本来の配糖体の形では不活性であり、かつ小腸からほとんど吸収されないで大腸に到達して、活性代謝物を生成して作用を発現することが実証されている¹⁾ ので、小腸内通過時間のばらつきによる影響を避けるために、試料液を直接盲腸内に投与して大腸内移送に及ぼす影響を調べた。この場合大腸内で活性代謝物が生成して作用が発現するまでに一定時間を要するこ

とはもちろんである。結果として大黃は大腸内移送を著しく促進したが、甘草を配合して大黃甘草湯としても大黃による移送促進作用は有意に増強されなかったもので、甘草配合による瀉下作用の増強は大腸内移送促進に基づくものではないことは明らかである。

次に結腸内における水、Na⁺、K⁺ 及び粘液の吸収又は分泌について甘草の効果を調べた。甘草の配合は大黃による結腸内水分分泌促進作用を有意に増強した。なお、甘草自体は結腸における水及び電解質輸送に有意な影響を及ぼさなかった。一方、粘液分泌については甘草配合による有意な影響は認められなかった。したがって、甘草配合による大黃の瀉下作用増強は主として結腸内における水の分泌亢進に基づくものと推定される。

このような甘草による増強作用が大黃又はその瀉下成分と甘草との協力作用に基づくものかどうかを明らかにするために、まず大黃試料液と甘草試料液とを別々に調製した後両者を合した場合及び大黃試料液の力価とほぼ同等の力価を有する瀉下成分 sennoside A 試料液に甘草試料液を加えた場合についてそれぞれ瀉下効果を調べてみた。その結果、甘草試料液を合わせた群では瀉下実験の総スコア及び結腸内腔液の貯留が、それぞれ大黃単独投与群又は sennoside A 投与群と比べて増強される傾向が認められた。一方、予備実験として sennoside A に甘草の主成分である glycyrrhizic acid の HPLC による定量に基づく相当量を 2% 炭酸水素ナトリウム水溶液として、加えて投与してみたが、全く影響が認められなかったもので、それ以上の検討を行わなかった。

前記のように、大黃試料液又は sennoside A 試料液と甘草試料液とを合せて投与した群では、前者それぞれ単独投与群と比べて増強傾向は認められたが、大黃甘草湯の瀉下作用における甘草の有意な増強効果を説明するには十分でないと思われる。そこで glycyrrhizic acid のようなサポニン類を含有する甘草は、大黃とともに加熱抽出したときに、大黃中の瀉下成分の溶出率を高めるのではないかと想定して¹⁶⁾、大黃試料液中及び大黃甘草湯試料液中の sennoside A 量をそれぞれ HPLC により定量してみると、大黃甘草湯試料液では sennoside A 含量が大黃試料液のそれと比べて有意差はないが、約 1.1 倍になっていることが明らかになった。当然他の副瀉下成分についてもほぼ同様のことが考えられる。

以上を総合すると、大黃甘草湯の瀉下作用における甘草の有意な増強効果は、大黃又はその瀉下成分

と甘草との有意でない相乗効果, 並びに同じく有意でない甘草による大黃の瀉下成分の溶出率の増大が相まってもたらされたものであると推論できる。

結 論

大黃甘草湯では, 大黃と甘草を 4 : 1 の比率に配合することによって, ラットを用いた実験で大黃の瀉下作用が有意に増強されることが明らかになった。この増強効果は主として, 結腸内における水の分泌促進に基づくもので, 大腸内移送促進や結腸内粘液分泌促進によるものではない。

大黃又は瀉下成分 sennoside A と甘草との相乗作用及び甘草による大黃の瀉下成分の溶出率の増大傾向も前記の増強効果の一因と考えられる。

謝 辞

信州大黃並びに東北甘草をご供与下さいました福知山武田株式会社に深謝致します。

文 献

- 1) Sasaki, K., Yamauchi, K. and Kuwano, S.: Metabolic activation of sennoside A in mice. *Planta Med.*, **37**, 370-378, 1979.
- 2) Yagi, T., Miyawaki, Y., Nishikawa, A., Horiyama, S., Yamauchi, K. and Kuwano, S.: Prostaglandin E₂-mediated stimulation of mucus synthesis and secretion by rhein anthrone, the active metabolite of sennosides A and B, in the mouse colon. *J. Pharm. Pharmacol.*, **42**, 542-545, 1990.
- 3) Dreessen, M., Eyssen, H. and Lemli, J.: The metabolism of sennosides A and B by the intestinal microflora: in vitro and in vivo studies on the rat and the mouse. *Ibid.*, **33**, 679-681, 1981.
- 4) Lemmens, L.: De laxerende werking van antrachinon-derivaten. I. De invloed van de antracene-derivaten, aanwezig in Sennae Folium en Sennae Fructus, op de water-en elektrolytbeweging in het colon van de rat. *Pharm. Weekbl.* **111**, 113-118, 1976.
- 5) Beubler, E. and Juan, H.: Effect of ricinoleic acid and other laxatives on net water flux and prostaglandin E release by the rat colon. *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 681-685, 1979.
- 6) Donowitz, M., Wicks, J., Battisti, L., Pike, G. and DeLellis, R.: Effect of Senokot on rat intestinal electrolyte transport. Evidence of Ca⁺⁺ dependence. *Gastroenterology*, **87**, 503-512, 1984.
- 7) Leng-Peschlow, E.: Dual effect of orally administered sennosides on large intestine transit and fluid absorption in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, **38**, 606-610, 1986.
- 8) Mascolo, N., Meli, R., Autore, G. and Capasso, F.: Senna still causes laxation in rats maintained on a diet deficient in essential fatty acids. *Ibid.* **40**, 882-884, 1988.
- 9) Yagi, T., Miyawaki, Y., Nishikawa, A., Yamauchi, K. and Kuwano, S.: Suppression of the purgative action of rhein anthrone, the active metabolite of sennosides A and B, by indomethacin in rats. *Ibid.*, **43**, 307-310, 1991.
- 10) 佐久間昭, 生物検定法 初版, 東京大学出版会, pp251-260, 1964.
- 11) Yagi, T., Miyawaki, Y., Nishikawa, T., Yamauchi, K. and Kuwano, S.: Involvement of prostaglandin E-like material in the purgative action of rhein anthrone, the intraluminal active metabolite of sennosides A and B in mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 27-30, 1988.
- 12) Winzler, R. J.: Determination of serum glycoproteins. In "Methods of Biochemical Analysis vol. 2" (Ed. by D. Glick), Interscience Publishers, Inc., New York, pp 279-311. 1955.
- 13) Sagara, K., Oshima, T. and Yoshida, T.: Rapid and simple determination of sennoside A and B in rhei rhizoma by ion-pair high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, **403**, 253-261, 1987.
- 14) Okada, K., Tanaka, J., Miyashita, A. and Imoto, K.: High-Speed liquid chromatographic analysis of constituents in licorice root. I. Determination of glycyrrhizin. *Yakugaku zasshi*, **101**, 822-828, 1981.
- 15) Yamauchi, K., Imura, S., Amano, R. and Kuwano, S.: Studies on the manufacture of Kampo-extracts. I. Decocting and concentrating procedure. *Syoyakugaku zasshi*, **22** 147-150, 1968.
- 16) Sasaki, Y., Mizutani, K., Kasai, R. and Tanaka, O.: Solubilizing properties of glycyrrhizin and its derivatives: solubilization of saikosaponin-a, the saponin of Bupleuri Radix. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3491-3495, 1988.