

柴苓湯の利水作用

松田 宗人*, 蟹田 理英, 高瀬 英樹, 山下 明, 伊藤 敬三

鐘紡(株)漢方研究所

Effects of Sairei-to on body fluid regulation

Muneto MATSUTA*, Rie KANITA, Hideki TAKASE, Akira YAMASHITA and Keizo ITO

Kampo Research Laboratories, Kanebo Ltd.

(Received September 6, 1993. Accepted December 3, 1993.)

Abstract

The regulatory effect of Sairei-to (Chai-Ling-Tang) on body fluid was examined, in rats given various amounts of water, by determining the urinary volume and the excretion of electrolytes in urine.

1) In normal rats, the urinary volume tended to decrease dose-dependently for 2 hours after the oral administration of Sairei-to (1 and 2 g/kg). The urinary excretion of Na and K was significantly increased 2-4 hours after Sairei-to administration.

2) In rats loaded with 15 ml of water 2 hours after Sairei-to administration, the urinary volume was significantly increased dose-dependently for 2 hours after water administration. Cumulative urinary excretion of Na and Cl for 24 hours was significantly increased dose-dependently, and that of K tended to increase.

3) In water-deprived rats, the urinary volume was significantly decreased in a dose-dependent manner, until 3 hours after Sairei-to administration. Urinary excretion of Na and K, 3 to 5 hours after Sairei-to administration, was significantly increased.

4) On the other hand, furosemide increased the urinary volume and the electrolyte excretion markedly in all three models of rats.

These findings indicated that Sairei-to acts to eliminate excessive fluid in water-loaded rats, and to retain body fluid in water-deprived rats, and that Sairei-to, different from diuretics such as furosemide, regulates body fluid to maintain a normal condition.

Key words Sairei-to, body fluid regulation, urinary volume, electrolyte excretion, normal rats, water-loaded rats, water-deprived rats.

緒 言

柴苓湯は、小柴胡湯と五苓散の合方剤である。小柴胡湯には抗炎症作用や、ステロイド様作用があるとされ、また五苓散には、利水作用があるとされている。^{1, 3)} 柴苓湯は、この両処方作用が期待でき、臨床ではネフローゼ症候群や腎炎を中心とする腎疾患、^{4, 6)} 妊娠中毒症(主として浮腫)⁷⁾ に頻用されている。また、ステロイド減量効果も期待できる。^{4, 8)} 動物

実験においても、柴苓湯は腎炎モデルに対して改善作用を示すことが報告されている。^{9, 11)}

漢方という利水作用とは、西洋薬の利尿作用と異なり、尿量のみならず水分吸収および分布、電解質バランスをも調整することと考えられている。¹²⁾ これを動物実験に応用して考えると、浮腫が生じた場合には尿量を増加させてこれを改善し、絶水状態では尿量を減らすことと考えられる。尿量および尿中電解質に対する柴苓湯の作用に関する報告¹¹⁾ もあるが、連続投与での正常状態に対する作用であり、浮

*〒534 大阪市都島区友洲町1-5-90
1-5-90, Tomobuchi-cho Miyakojima-ku, Osaka 534,
Japan

腫あるいは脱水状態に対する作用については報告が無い。

今回、柴苓湯の水負荷状態と絶水状態における尿量および尿中電解質排泄に及ぼす影響を調べると共に、利尿薬 furosemide の作用と比較したので報告する。

材料と方法

(1) 薬物：実験に使用した主な薬物は、柴苓湯エキス粉末（大峰堂薬品）、furosemide（和光純薬）である。これらの薬物は、蒸留水に溶解または懸濁し、投与容量が 10 ml/kg となるよう調製して経口投与した。

(2) 実験動物：Wistar 系雄性ラット（240～322 g、日本エスエルシー（株））を購入後、恒温（24±1°C）、恒湿（55～60%）の条件下で1週間以上飼育して使用した。

(3) 柴苓湯投与のラット尿量および尿中電解質に及ぼす影響

1) 正常状態ラットの場合：一夜絶食したラットに被検薬を投与して代謝ケージに入れ、24時間後までの尿を採取した。対照群には同量の蒸留水を経口投与した。尚、実験中は水を自由に摂取させたが、絶食とした。

2) 水負荷状態ラットの場合：1) と同様に被検薬を投与して2時間後、蒸留水 15 ml/head を経口投与し、被検薬投与24時間後までの尿を採取した。対照群には、被検薬の代わりに同量の蒸留水を投与した。尚、実験中は水を自由に摂取させたが、絶食

とした。

3) 絶水状態ラットの場合：被検薬投与5時間前から絶水し、投与24時間後までの尿を採取した。対照群には、同量の蒸留水を投与した。実験中は、絶食・絶水とした。

4) 尿量および尿中電解質量の測定：尿は、尿量を測定した後、Na および K をデジタル炎光光度計（日立、205 D 型）で、Cl をデジタルクロライドメーター（Buchler instruments, 4-2500）で測定した。

尚、尿中電解質の24時間累積排泄量は、投与した柴苓湯エキス中の含量（Na: 1.52 mg/g エキス、K: 8.83 mg/g エキス、Cl: 1.26 mg/g エキス）を差し引いた補正值で示した。

(4) 統計処理：実験結果はすべて平均値±標準誤差で表し、対照群との有意差検定は Student's *t*-test を用いて行った。

結 果

1. 正常状態ラットに及ぼす影響

柴苓湯 1 および 2 g/kg 経口投与によって、0～2 時間の尿量は用量依存的な減少傾向を示した。その後24時間までの尿量には対照群と差がなかった。一方、furosemide 100 mg/kg 経口投与群は、投与6時間後まで、対照群に比較して有意な尿量増加を示し、24時間の累積尿量でも著明な増加がみられた（Fig. 1）。

尿中 Na, K 量に対して柴苓湯は、2～4 時間に軽度ではあるが用量依存的で有意な増加作用を示し

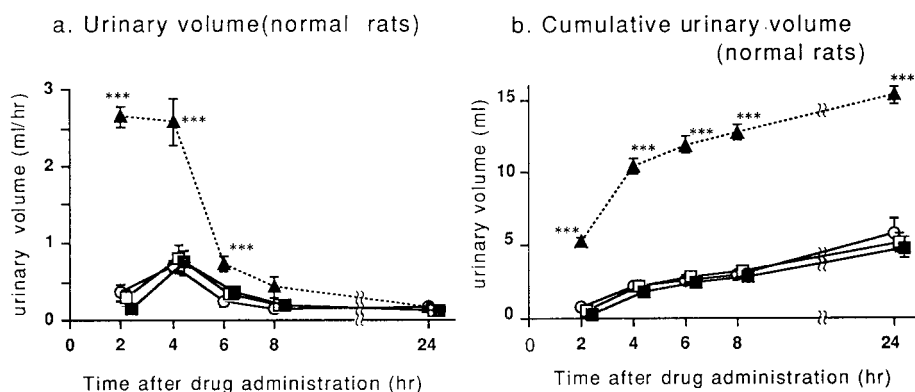


Fig. 1 Effect of Sairei-to on the urinary volume in normal rats. Rats were allowed free access to water for 24 hours. —○—, control; —▲—, furosemide 100 mg/kg, *p.o.*; —□—, Sairei-to 1 g/kg, *p.o.*; —■—, Sairei-to 2 g/kg, *p.o.*. Each value represents the mean±S.E. of seven or eight animals. Significantly different from the control (Student's *t*-test): **p* < 0.05; ***p* < 0.01; ****p* < 0.001.

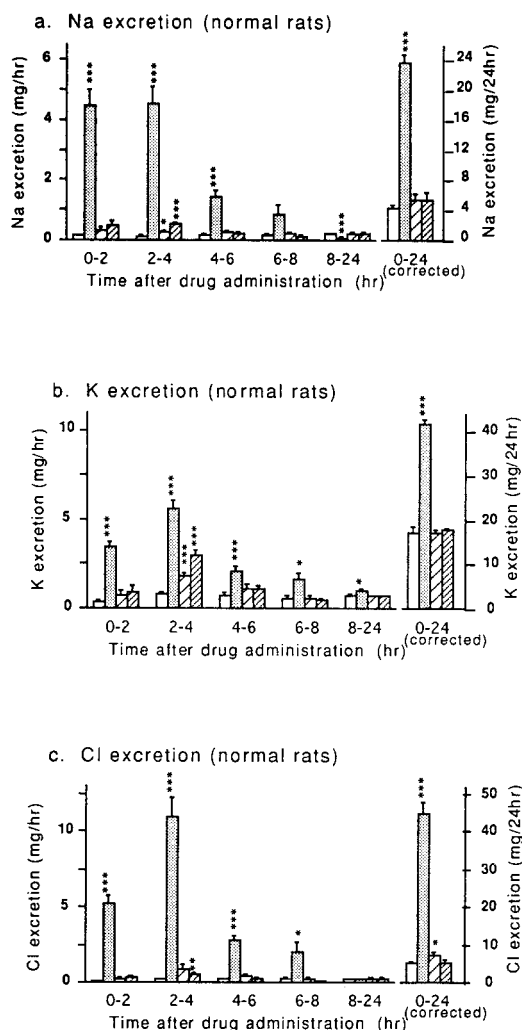


Fig. 2 Effect of Sairei-to on the urinary excretion of the electrolytes in normal rats. Cumulative electrolyte excretion was corrected by subtraction of electrolytes administered with Sairei-to. □, control; ▨, furosemide 100 mg/kg, *p.o.*; ▤, Sairei-to 1 g/kg, *p.o.*; ▦, Sairei-to 2 g/kg, *p.o.*. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of seven or eight animals. Significantly different from the control (Student's *t*-test): **p* < 0.05; ***p* < 0.01; ****p* < 0.001.

た。一方, furosemide は, Na, K, Cl のいずれも 0~8 時間に著明な増加を示した (Fig. 2)。

2. 水負荷状態ラットに及ぼす影響

柴苓湯 1 および 2 g/kg 経口投与によって, 薬物投与 2~4 時間 (水負荷 0~2 時間) の尿量は, 対照群と比べて用量依存的で有意な増加作用を示した。しかも, 対照群の尿量ピークが 4~6 時間であるのに

対し, 柴苓湯 2g/kg 投与群は 2~4 時間であった。24 時間累積尿量は, 対照群と変わらなかった。Furosemide 100 mg/kg 経口投与群は, 投与直後から尿量増加を示し, 24 時間累積尿量も有意な増加を示した (Fig. 3)。

尿中電解質量に対して柴苓湯は, 投与直後の 0~2 時間に軽度ではあるが用量依存的で有意な増加作用

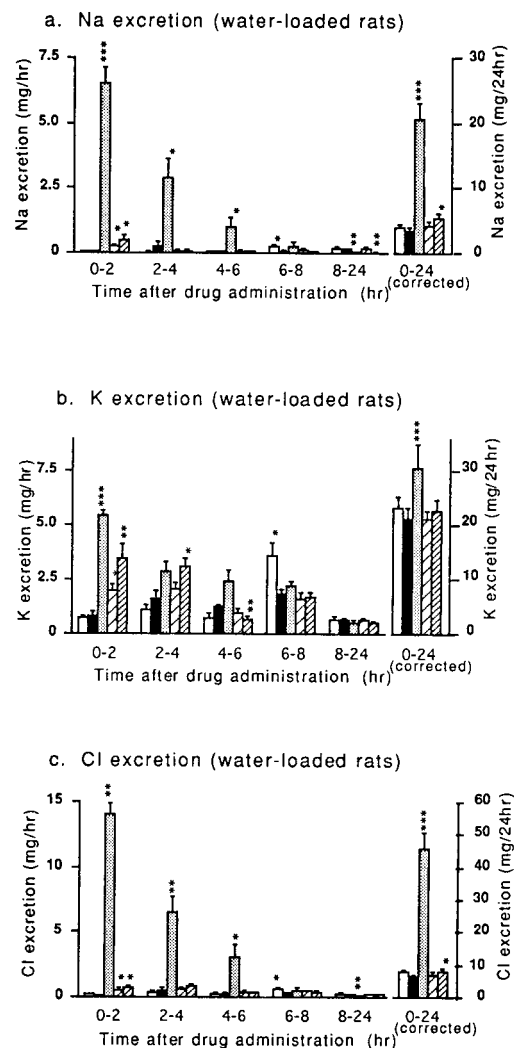


Fig. 4 Effect of Sairei-to on the urinary excretion of the electrolytes in water-loaded rats. Cumulative electrolyte excretion was corrected by subtraction of electrolytes administered with Sairei-to. □, normal; ▨, control; ▤, furosemide 100 mg/kg, *p.o.*; ▦, Sairei-to 1 g/kg, *p.o.*; ▧, Sairei-to 2 g/kg, *p.o.*. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of six animals. Significantly different from the control (Student's *t*-test): **p* < 0.05; ***p* < 0.01; ****p* < 0.001.

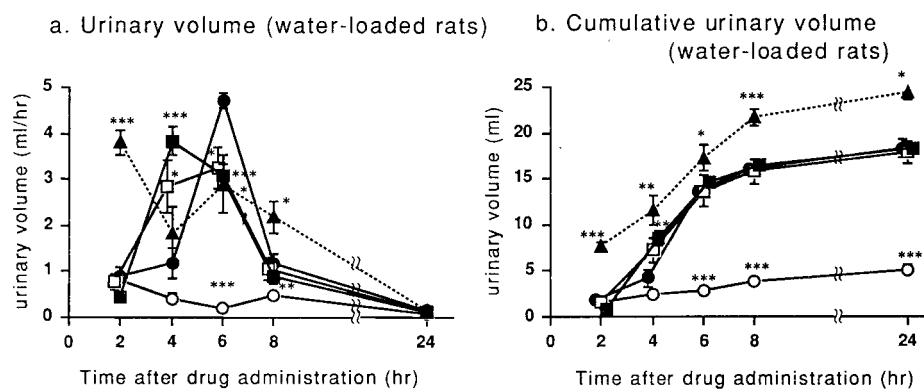


Fig. 3 Effect of Sairei-to on the urinary volume in water-loaded rats. Sairei-to was orally administered 2 hours before administration of 15 ml of distilled water. —○—, normal; —●—, control; ---▲---, furosemide 100 mg/kg, *p.o.*; —□—, Sairei-to 1 g/kg, *p.o.*; —■—, Sairei-to 2 g/kg, *p.o.*. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of six animals. Significantly different from the control (Student's *t*-test): * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

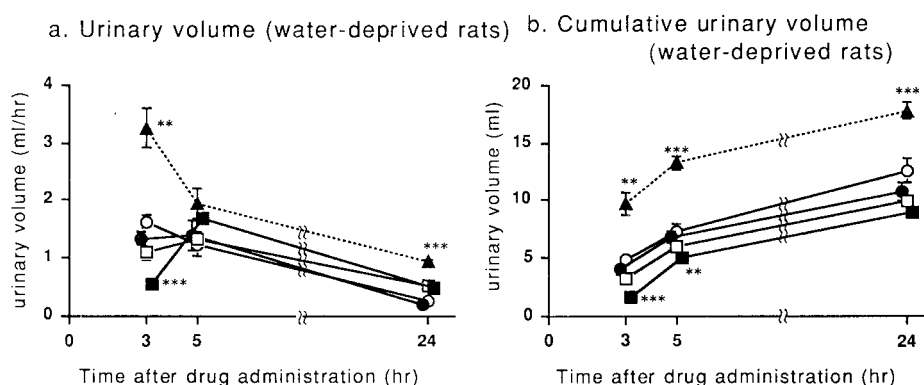


Fig. 5 Effect of Sairei-to on the urinary volume in water-deprived rats. Rats were deprived of water from 5 hours before drug administration. —○—, normal; —●—, control; ---▲---, furosemide 100 mg/kg, *p.o.*; —□—, Sairei-to 1 g/kg, *p.o.*; —■—, Sairei-to 2 g/kg, *p.o.*. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of six animals. Significantly different from the control (Student's *t*-test): * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

を示した。Na および Cl の 24 時間累積排泄量は、2 g/kg 投与群で対照群に比べて有意な増加がみられた。Furosemide 群は投与直後から、いずれの電解質量に対しても著明な増加作用を示し、24 時間累積排泄量も有意な増加であった (Fig. 4)。

3. 絶水状態ラットに及ぼす影響

柴苓湯 1 および 2 g/kg 経口投与によって、0～3 時間の尿量は用量依存的に減少し、2 g/kg 投与では対照群に比較して有意であった。24 時間累積尿量も用量依存的な減少傾向がみられた。Furosemide 100

mg/kg 経口投与では、0～3 時間に有意な尿量増加を示し、24 時間累積尿量も有意な増加を示した (Fig. 5)。

尿中電解質量は、柴苓湯投与 3～5 時間で Na, K が有意な増加を示した。24 時間累積排泄量は、Na および Cl については減少傾向、K については増加傾向を示した。Furosemide は投与直後から、いずれの電解質量に対しても著明な増加作用を示した (Fig. 6)。

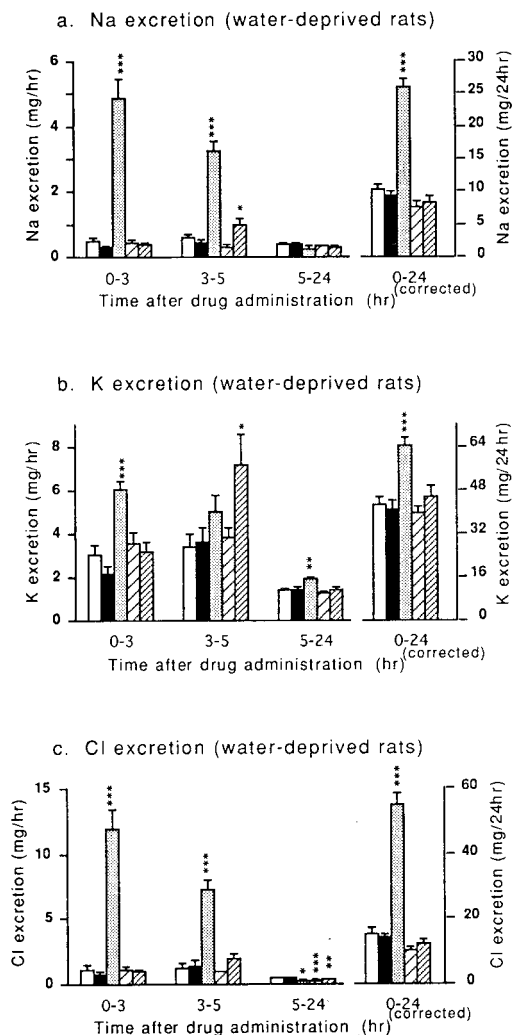


Fig. 6 Effect of Sairei-to on the urinary excretion of the electrolytes in water-deprived rats. Cumulative electrolyte excretion was corrected by subtraction of electrolytes administered with Sairei-to. □, normal; ■, control; ▨, furosemide 100 mg/kg, *p.o.*; ▩, Sairei-to 1g/kg, *p.o.*; ▪, Sairei-to 2g/kg, *p.o.*. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of six animals. Significantly different from the control (Student's *t*-test): **p* < 0.05; ***p* < 0.01; ****p* < 0.001.

考 察

原中ら¹²⁾は、柴苓湯 1.25 g/kg を 30 日間連続経口投与した場合に、24 時間尿量は増加傾向を示し、Na, K 排泄量も増加したと報告している。しかし、

漢方利尿剤の作用を西洋薬の利尿薬と同様に、正常状態のみのラットの尿量や尿中電解質量測定を行い比較することは疑問である。五苓散については、浮腫の生じた状態では尿量を増加させるが、水分不足の状態では尿量を減少させること（利尿作用）がヒトで報告されている³⁾。柴苓湯に同様の利尿作用があるかどうかを確かめるため、水分負荷したラットを浮腫状態、絶水したラットを脱水状態と考えて実験を開始した。

まず、正常状態のラットにおいて、柴苓湯 1 あるいは 2 g/kg の経口投与で、24 時間尿量は変化しなかったが、投与後 0~2 時間の尿量は用量依存的に減少傾向を示すことを見出した。

被検薬投与後 2 時間目に蒸留水 15 ml を経口投与した水負荷ラットにおいて、対照群は水負荷 2~4 時間で尿量のピークを示したが、柴苓湯投与群は水負荷直後から尿量増加がみられ、水排泄促進作用が認められた。24 時間尿中電解質排泄は、Na, K, Cl 共に増加を示し、特に水分と並行して移動するといわれている Na, Cl に関しては有意な増加であった。水負荷ラットにおいては、柴苓湯は尿量を早期に増加し、過剰な水分を速やかに排泄する効果があると考えられる。

絶水ラットにおいて、柴苓湯投与群の尿量は、対照群に比べて用量依存的で有意に減少した。また、尿中電解質量も Na, Cl が減少傾向を示し、K は若干増加を示したが有意ではなかった。この結果から、柴苓湯は体内の水分が不足している状態では、利尿薬のように利尿作用を現さず、逆に排泄を抑制することが判った。

Furosemide は正常ラット、水負荷ラット、絶水状態のラットの区別無く、投与直後から尿量および尿中電解質排泄量を著しく増加させた。

以上の結果より柴苓湯は、今回対照薬として用いた利尿薬 furosemide とは異なり、体内に水が過剰に存在する場合はその排泄を促進し、水が欠乏している場合はその排泄を抑制する、いわゆる利尿作用を有していることが判った。

浮腫状態での柴苓湯の尿量増加の機序は、尿中 Na および Cl 量は増加させるが furosemide に比較して K 喪失傾向が少ないことより、尿細管での Na 再吸収抑制機構が考えられる。しかしながら、柴苓湯の利尿作用はこの腎への直接的な作用だけでは説明できず、アルドステロンとの関連性や、強心、血管拡張、血行および代謝亢進作用等の全身の水分代謝調整の結果と考えられる。¹²⁾

結 論

水摂取状態の異なるラットを用いて尿量および尿中電解質排泄量を指標とし、柴苓湯の利尿作用を検討した。

1) 正常ラットに柴苓湯 (1 および 2 g/kg) を経口投与すると、投与後 2 時間までは用量依存的な尿量減少傾向を示し、2~4 時間後の尿中 Na, K 量が有意に増加した。

2) 柴苓湯を投与して 2 時間後に蒸留水を経口投与したラットでは水負荷直後 2 時間までの尿量が用量依存的に有意に増加し、24 時間累積尿中電解質量は、Na, Cl については用量依存的で有意な増加を示し、K については有意ではなかったが増加傾向がみられた。

3) 絶水状態のラットに柴苓湯を投与すると、3 時間後までの尿量が用量依存的に有意に減少し、3~5 時間後の尿中、Na, K 量が有意に増加した。

4) 柴苓湯の作用は、いずれのラットにおいても著明な尿量増加と尿中電解質増加を示した furosemide とは明らかに異なっていた。

以上のことから、柴苓湯は furosemide のような利尿薬とは異なり水負荷状態においては尿量および尿中電解質排泄量を増加させ、絶水状態においては尿量を減少させる二面性の作用を有することが判った。

文 献

- 1) 瀬長良三郎：証の現代医学的解釈に則った柴苓湯の使用についての考え方. *Jap. J. Pediatr. Med.* **16** (Special issue), 75-82, 1984.
- 2) Tashiro, S.: 柴胡剤の抗炎症作用とステロイド様作用. *Kidney and Dialysis* **26** (Special issue), 30-33, 1989.
- 3) Tashiro, S.: 五苓散の利尿作用. *Kidney and Dialysis* **26** (Special issue), 34-37, 1989.
- 4) 渡辺有三, 吉田 太, 湯沢由起夫, 尾崎郁夫, 関山聡史, 深津敦司, 松尾清一, 坂本信夫, 多和田英夫: 微小変化型ネフローゼ症候群に対する柴苓湯治療の臨床的検討. *Kidney and Dialysis* **24** (5), 851-855, 1988.
- 5) Yamamoto, S., Tsuchida, H., Kurayama, H. and Izumi, Y.: 慢性糸球体腎炎に対する柴苓湯の臨床的有用性の検討. *Prog. Med.* **9** (1), 213-218, 1989.
- 6) Yoshikawa, N. and Ito, H.: Traditional Chinese Medicine for childhood nephrotic syndrome. *J. Trad. Sino-Jap. Med.* **12**(3), 24-27, 1991.
- 7) 千村哲朗, 松尾正城, 鈴木利明, 林 淑子: 妊娠中毒症に対する柴苓湯の投与効果. *The World of Obstetrics and Gynecology* **37** (8), 821-824, 1985.
- 8) 長岡章平, 千馬 純: 慢性関節リウマチに対する漢方薬「柴苓湯」による治療. *Jap. J. Clin. Exp. Med.* **67** (4), 1299-1304, 1990.
- 9) Aoyagi, K. and Narita, M.: Role of Active Oxygen on Puromycin Aminonucleoside Nephrosis and Effect of Kampo Medicine. *Prog. Med.* **11** (7), 1933-1939, 1991.
- 10) 伊藤克己, 長田, 小松, 甲能, 他: 実験的ネフローゼ症候群に対する柴苓湯の作用. *Kidney and Dialysis* **26** (Special issue), 60-66, 1989.
- 11) Joarder, Z.H., Ogawa, T., Yorioka, N. and Yamakido, M.: Studies on the Effectiveness of Sairei-to on Puromycin Aminonucleoside Nephrosis in Rats. *Hiroshima J. Med. Sci.*, **40** (4), 127-135, 1991.
- 12) Haranaka, R., Watanabe, S., Kohashi, R., Hiraide, K., Makiyama, I., Okada, M., Takahashi, G. and Kobayashi, M.: The Effect of Chinese Herb Diuretics (Goreisan, Choreito, Saireito) in Growing Rats: Part I *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **14**, 105-110, 1981.

1) 瀬長良三郎：証の現代医学的解釈に則った柴苓湯の使用