

漢方方剤の薬理学的研究 (第4報) 猪苓湯における阿膠の配剤意義について

松田 秀秋*, 友廣 教道, 森浦 俊次, 久保 道德

近畿大学薬学部薬用資源学研究室

Pharmacological study on Kampo-hozai. IV. About prescription of Gelatinum in Chorei-to

Hideaki MATSUDA*, Norimichi TOMOHIRO, Toshitsugu MORIURA and Michinori KUBO

Department of Natural Drug Resources, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University

(Received October 21, 1994. Accepted January 11, 1995.)

Abstract

Hot water extract (C5-ext) from Chorei-to composed of the mixture of five crude drugs (Polyporus, Hoelen, Alismatis Rhizoma, Talcum and Gelatinum) increased the volume of flowing blood in the kidney tissue of the intact rats and inhibited the decrease of that in the kidney tissue of rats treated by serotonin. C5-ext also inhibited the increase of urine protein content and the decrease of tissue blood flow of kidney in nephritis rats induced by immune complex (IC). However, hot water extract from Gelatinum alone (A-ext) and from the mixture of four crude drugs (C4-ext) except Gelatinum did not show the effects on the experimental model mentioned above. The mixture (C4+1-ext) of C4-ext and A-ext also was ineffective. These results suggest that Gelatinum consisting of gelatinous substance plays some important role on the occurrence of efficacy of Chorei-to.

Key words Chorei-to (Tyorei-to), Zhu-Ling-Tang, immune complex nephritis, Gelatinum, blood flow of kidney.

Abbreviations A-ext, hot water extract from Gelatinum; C4-ext, hot water extract from four crude drugs composed Chorei-to except Gelatinum; C4+1-ext, mixture of hot water extract from four crude drugs composed Chorei-to except Gelatinum and same extract from Gelatinum; C5-ext, hot water extract from Chorei-to composed of the mixture of five crude drugs composed Chorei-to; IC, immune complex.

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、腎臓、膀胱、尿路疾患に利尿、排石効果を期待して用いられる漢方方剤である。著者ら¹⁾は配剤生薬の5味を合わせて熱水抽出したエキ스가腎炎モデル動物において尿中蛋白の排泄を抑制することを見出した。しかし、『傷寒論²⁾』によればその煎じ方は阿膠以外の

4味を先に煎じ、その煎液に阿膠を溶かし込むように指示されている。漢方原典は長年の臨床体験を基に記述されたものであり、原典に記された方法に従って抽出した方がより活性が高まると考えるのが自然といえよう。また、前報¹⁾において猪苓湯と良く似た処方構成である五苓散の熱水抽出エキスには尿中蛋白排泄抑制作用が認められなかったことから、猪苓湯の尿中蛋白排泄抑制作用に阿膠が何らかの影響を及ぼしていると考えられる。

そこで本報では、猪苓湯去阿膠熱水抽出エキスと5味

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

を合わせて抽出した猪苓湯エキスのIC腎炎ラットの尿中蛋白排泄抑制作用及び腎炎の発症、治癒と密接な関係がある腎臓組織血流促進作用を比較検討し、さらに原典²⁾の抽出方法に従って抽出した猪苓湯エキス及び阿膠熱水抽出エキスについても腎臓組織血流に及ぼす影響を検討し、猪苓湯における阿膠の配剤意義の解明を試みた。

材料と方法

(1) 被検体の調製：韓国産茯苓(*Poria cocos* WOLFF)、中国雲南省産猪苓(*Polyporus umbellatus* FRIES)、日本産玉阿膠(Gelatinum)、中国四川省産滑石(Talcum)、中国福建省産澤瀉(*Alismatis orientale* JUZEPCZUK)を用い、以下のエキスを作成した。① C5-ext；猪苓湯構成生薬5味(等量)を合わせて10倍量の水で2時間加熱抽出し、ろ過した残渣は再度この条件で抽出し、得られたろ液を合わせて凍結乾燥したエキス(収率：18.9%)、② C4+1-ext；阿膠以外の4味を先に10倍量の水で2時間2回加熱抽出し、そのろ液に阿膠の熱水抽出エキスを溶かし込んで凍結乾燥したエキス(20.0%)、③ C4-ext；阿膠以外の4味を10倍量の水で加熱抽出し、凍結乾燥したエキス(4.4%)及び④ A-ext；阿膠を10倍量の水で加熱抽出し、凍結乾燥したエキス(85.7%)を被検体に供した。なお、抽出には還流装置を付け、揮発性成分の揮散を可能な限り防止した。また、被検体はラット体重100g当り0.5mlの水に溶解あるいは懸濁し終日投与した。

(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(150–170g)、Slc：Wistar系雄性ラット(180–200g)を用いた。飼育環境は温度23±2℃、湿度50–60%、12時間明/12時間暗のサイクルの飼育室で、市販の固形飼料(ラボMR、日本農産)を用い、水を自由に摂取させ、購入後実験に供するまで1週間予備飼育した。

(3) 腎臓組織血流の測定：IntactなWistar系雄性ラットの腎臓組織血流に及ぼす影響については、水に懸濁したC5-ext、C4+1-ext、C4-extあるいはA-extを1日1回3日間連日終日投与し、最終終日投与1時間後の血流量を水素クリアランス法にて測定した。さらに、serotonin処置ラットについては、前値測定後にC5-ext、C4+1-extあるいはC4-extを胃内投与し、その30分後にserotonin 10mg/kg/ml生理食塩水溶液を皮下注射し、その30分後の血流量を水素クリアランス法にて測定し、前値とserotonin投与後の値から減少率を求めた。なお、水素クリアランス法はAuklandらの方法³⁾に準ずる方法¹⁾にて測定した。

(4) IC腎炎ラットの誘導：Donryu系雄性ラットを用い、鈴木らの方法⁴⁾に準じて¹⁾ IC腎炎を誘導した。誘発6週後(尿中蛋白排泄量が100mg/day/匹以上のラットで再群構成した)から水に懸濁したC5-ext及びC4-extを1日1回4週間連日終日投与し、実験最終日に尿中蛋白排泄量⁵⁾、総頸動脈血圧¹⁾、腎臓組織血流¹⁾、腎臓湿重量を測定した。

結 果

1. Intact及びSerotonin処置ラットの腎臓組織血流に及ぼす影響

Intactラットの腎臓組織血流に及ぼす影響を検討し、その結果はFig.1aに示した。C5-ext 500mg/kgにはintactラットの腎臓組織血流量を有意に増加させる作用が認められたが、C4+1-ext 500mg/kg、C4-ext 250mg/kg及びA-ext 200mg/kgにはその作用が認められなかった。

血管収縮剤のserotoninをラットに皮下注射すると、腎臓組織血流は約1/2量まで減少した(Fig.1-b)。C5-ext 500mg/kgはその減少を有意に抑制した。C4+1-ext 500mg/kgにも抑制傾向が認められたが、C4-ext 250mg/kgには抑制作用が認められなかった。

2. IC腎炎ラットにおける尿中蛋白排泄量、総頸動脈血圧、腎臓湿重量及び腎臓組織血流に及ぼす影響

IC腎炎を誘導すると10週後には尿中蛋白排泄量及び腎臓湿重量の増加、血圧の上昇、腎臓組織血流量の低下が認められた(Fig.2)。C5-ext 500mg/kgはIC腎炎の誘導によって惹起された尿中蛋白排泄量の増加及び腎臓湿重量の増加、血圧の上昇、腎臓組織血流量の低下を有意に抑制したが、C4-ext 250mg/kgにはそれらの変動を抑制する作用が認められなかった(Fig.2)。

考 察

猪苓湯中の阿膠の配剤意義を解明する目的で、まず、腎炎の発症と治癒とに密接に関連している腎臓組織血流量に及ぼす各種猪苓湯あるいは阿膠単独エキスの影響を検討した。各被検体の投与量は前報¹⁾においてC5-ext 500mg/kgが有意な尿中蛋白排泄抑制作用を示したことから、本報においても500mg/kgの投与量を用い、他の被検体についてはエキス収率から換算した投与量を設定した。

まず、腎臓組織血流に及ぼす各被検エキスの影響を検討したところ、猪苓湯に配剤される5味を合わせて抽出したC5-extはintactラットの腎臓組織血流を有意に増

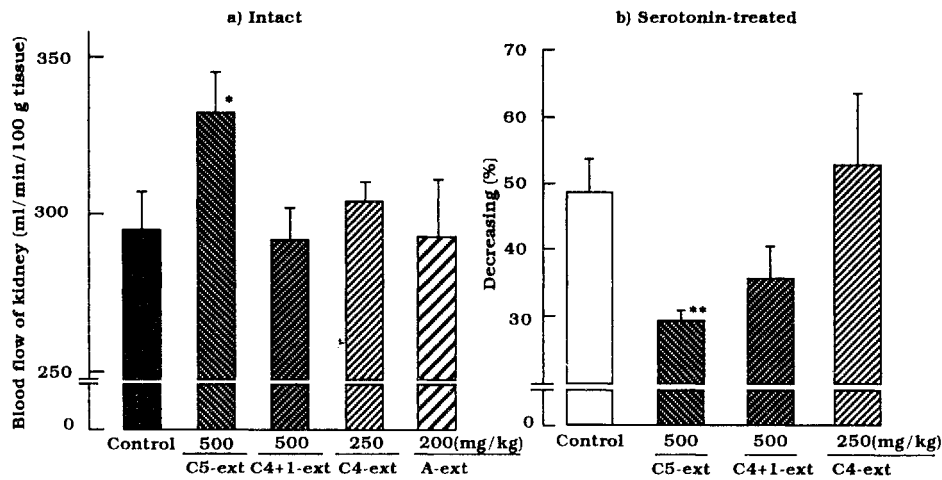


Fig. 1 Effects of C5-ext, C4+1-ext, C4-ext and A-ext on blood flow of kidney in intact and serotonin treated rats.

Control animals were given *p.o.* water. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 8 rats. Significantly different from the control group, *; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$.

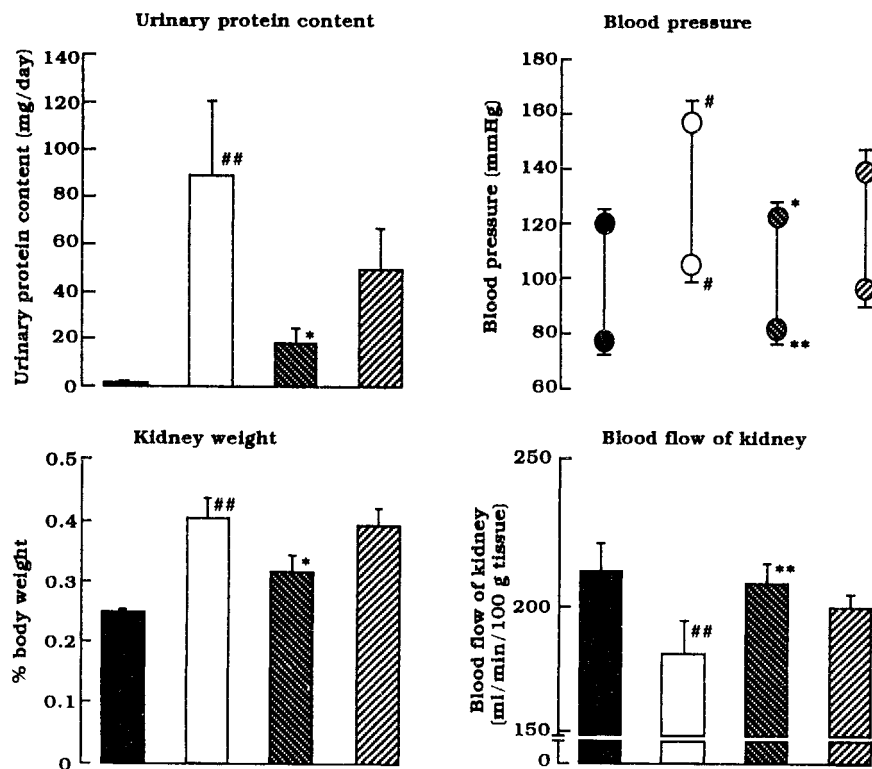


Fig. 2 Effects of C5-ext and C4-ext on urinary protein content, blood pressure, kidney weight and blood flow of kidney in immune complex (IC) nephritis of rats.

Normal and control animals were given *p.o.* water. ■; normal, □; control, ▨; C5-ext 500 mg/kg, ▩; C4-ext 250 mg/kg. Each point represents the mean $\pm$ S.E. of 8 rats. Significantly different from the normal group, #; $p < 0.05$, ##; $p < 0.01$. Significantly different from the control group, *; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$.

加させたが、猪苓湯から阿膠を除くとその活性は消失し、阿膠単独エキスにも増加作用が認められなかった。また、抽出方法においては阿膠以外の4味を先に抽出し、その抽出エキスに阿膠抽出エキスを加えても組織血流増加作用が認められなかった。阿膠エキス以外の3エキスの作用動態はserotonin処置動物においても同様であった。

次に、猪苓湯エキス(C5-ext)と猪苓湯去阿膠エキス(C4-ext)についてはIC腎炎に及ぼす影響についても比較検討したところ、猪苓湯エキスには腎炎の重症度を反映する尿中蛋白排泄量の増加、腎臓組織血流量の低下、血圧の上昇及び腎臓湿重量の増加を有意に抑制したが、猪苓湯去阿膠エキスには抑制作用が認められなかった。

これらのことから、阿膠は猪苓湯エキスを作成する過程で阿膠以外の4味中の有効成分の抽出効率を高めているか、あるいは熱水抽出時における有効成分の熱分解を抑制していると考えられる。また、長年の臨床体験によって考案された方法で抽出されたエキスを活性がなく、著者らの方法によって抽出されたエキスを活性が認められたことは極めて興味ある結果といえ、現在化学的側面

からその詳細を探索中である。

References

- 1) Kubo, M., Yoshikawa, M., Moriura, T. and Matsuda, H.: Pharmacological study on Chinese medicinal prescription (1). Inhibitory effects of Chorei to on urinary protein excretion of experimental nephritis (漢方方剤の薬理学的研究 (第1報) 実験的腎炎の尿中蛋白排泄に対する猪苓湯の効果). *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN YAKU*, **6**, 115-121, 1989.
- 2) Zhang Zhong Jing (張 仲景): "Shang Han Lun (傷寒論)" Zhao Kai Nei Ben (趙開美本), Juan (卷) 6, 12.
- 3) Aukland, K., Bower, B.F. and Berliner, R.W.: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circulation Research*, **14**, 164-187, 1964.
- 4) Nagamatsu, T. and Suzuki, Y.: Studies on immune complex nephritis (1). Re examination and improvement of the method to induce chronic serum sickness nephritis in rats. (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). *Folia pharmacol. japon.*, **78**, 491-499, 1981.
- 5) 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.