

和漢薬の生化学的作用とその臨床応用に関する研究

山本 昌弘

日本生命済生会附属日生病院

Biochemical actions of Wakan-yaku and their clinical applications

Masahiro YAMAMOTO

Nissei Hospital

(Accepted February 27, 1996.)

Abstract

Studies of the biochemical, pharmacological and endocrinological actions of active principles from panax ginseng, bupleurum falcatum and liquorice, along with various traditional Chinese formulae and their clinical applications, were presented as serial works throughout Osaka University, Chiba University and Nissei Hospital for 30 years. Over 30 presentations were done from us to this Society and its predecessor.

In the earlier period, we reported that panax ginseng principles, which we later proved to be ginsenosides found by Shibata, stimulated cell proliferation with increased DNA synthesis in rat bone marrow cells, which was later showed to be effective, as comparable to cytokines. In testes, liver cells, fibroblasts, *etc.*, stimulatory actions were become obvious.

Experimental hyperlipidemia-improving effects of saikosaponins a and d, as well as panax ginseng saponins, were first reported from us. Elimination of radioactive cholesterol and fecal excretion were accelerated by saikosaponins and ginsenosides. Blood lipoproteins and prostanoids were also improved by saikosaponins and ginsenosides, as well as 12 traditional Chinese formulas. Fatty liver were improved with ginsenosides, saikosaponins and glycyrrhizin. Improvements of blood lipids, lipoproteins, lipoperoxide, were observed with long term administration of red ginseng in patients with hyperlipidemia. Plasma prostanoids with fibrinogen were improved with Dai-saiko-to administration.

ANIT-induced hepatobiliary damage in rats, was reduced by saikosaponins, ginsenosides, glycyrrhizin, along with 5 traditional Chinese formulas and their composing medicinal plants. Restoration of DNA synthesis depressed by ANIT was seen with ginsenosides, saikosaponins and Sho-saiko-to. One year controlled study and 5 year follow up study of Sho-saiko-to administration revealed the favorable effects in patients with chronic hepatitis.

Though much more studies are necessary, possible contribution in the coming elderly society are to be expected.

Key words ginsenosides, saikosaponins, Wakan-yaku (Kampo medicine), bone marrow suppression, hyperlipidemia, fatty liver, hepatitis, cirrhosis, diabetes.

I 緒 言

このたび伝統ある本学会の学会賞を授与されこの上なき名誉と存じます。吉田尚大会長、矢野三郎理事長はじ

め、長年にわたり御指導御助言賜りました熊谷朗名誉教授、故山村雄一前総長らの諸先生方に心より御礼申し上げます。

この約 30 年間の和漢薬の現代医薬学からみた再評価、

再発見の歴史の中でその揺籃から現在の発展上昇期までの過程を、その中に身を置き基礎医学から臨床医学にわたって自らかいま見せていただいたことへの評価をいただいたものと考えております。

私は本学会の前身和漢薬シンポジウムに1969年の第3回以来本大会に至るまで26年間30回有余にわたり発表させていただきました。アメリカ留学を終え帰国した頃の骨髓代謝の研究に、大浦彦吉名誉教授らの薬用人参成分を使わせていただいたのが和漢薬研究に近づくきっかけでした。それ以前には熊谷朗名誉教授の一連の甘草成分グリチルリチンに関する研究に参加させていただき脂質代謝作用を通じて生薬成分の面白さは理解しておりました。ともかく和漢薬の実験動物での作用を眼のあたりに見て驚嘆しつつ、かつ結果を疑いつつ、用いる生薬の範囲を広げ、漢方方剤の実験動物での作用、更にはその臨床応用や伝統的な用い方の理論的裏付けなど種々検討を重ねて参りました。今回ここにその概略を振り返り最近の成績についても触れたいと存じます。

II 骨髓細胞増殖作用と薬用人参

薬用人参成分の肝RNA・蛋白合成促進作用につきましては大浦彦吉名誉教授ら(富山)が1967年頃より報告されておりました¹⁾。1968年より私ども(山本・武内・熊谷・山村)はラット骨髓細胞を用いて大浦らの抽出精製した薬用人参成分が骨髓細胞DNA・RNA・脂質合成促進作用を有することををはじめて見出しました²⁾。これは当時としては予想を超える結果でした。骨髓細胞の細胞分裂率も白血球系と赤血球系とのいずれにも上昇が認められ、薬用人参成分が今日云う細胞増殖作用を有することが判明いたしました(Fig. 1)。この骨髓細胞増殖作用はin vivoでもin vitroでも存在しました。細胞分裂が白・赤の2系統で促進されることから幹細胞レベルでの作用であると推定しました。骨髓細胞数や末梢網状赤血球も増加しました。

この細胞増殖作用はヒト骨髓細胞でも同様でした。さて骨髓細胞増殖作用を有する薬用人参成分の本体は何でしょうか。私ども(山本・熊谷)は千葉大学時代、薬用人参サポニン類の化学構造決定をされた東京大学柴田承二名誉教授並びにその御一門³⁾よりサポニン成分ジンセノサイドRb₁, Rb₂, Rc, Rg₁などを少量いただき、1972年はじめて私どもの骨髓細胞DNA生合成の系に使用しました。その結果何種かのジンセノサイドがin vitro, in vivoでの骨髓細胞生合成増加・細胞増殖作用を有することを見出しました(Table 1, 2)。これが薬用人参サポニ

(脚注:本文中の「年」は、本学会への発表年次にはほぼ一致させた。)

ン、ジンセノサイドの生化学的作用を証明した世界で最初の実験であったと思います。尚サイクロヘキサマイドは実験的に骨髓細胞DNA生合成を抑制し、末梢白血球などを減少させます。ジンセノサイド投与はそれを緩和します(Table 3)。1969年当時故山村雄一先生を中心に

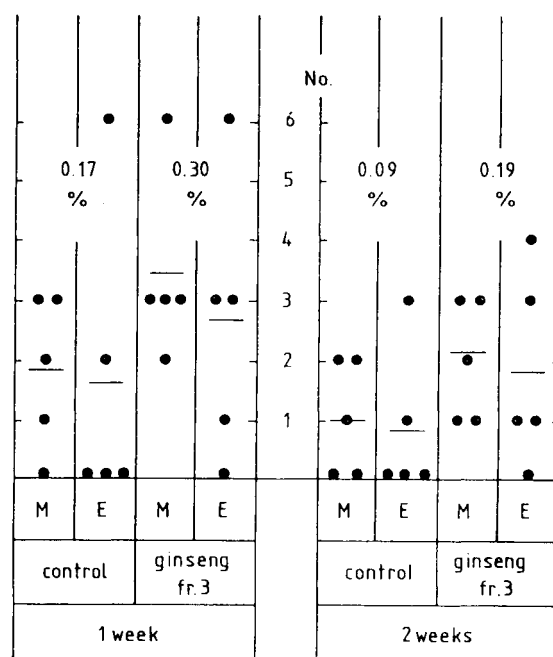


Fig. 1 Effect of oral administration of ginseng extract fraction 3 (1 mg/100 g b.w./day) on numbers of mitosis in bone marrow.²⁾ Numbers of mitosis among 2000 nucleated cells 5 h after colchicin injection (0.1 mg/100 g i.p.)

Table 1 Effect of a single i.p. injection of several kinds of ginsenoside on DNA synthesis in rat bone marrow cells. 0.5 mg of each ginsenoside/100 g b.w. was injected i.p. 4h before ³H-thymidine-methyl (5 μCi, 40 nmol). *Non-significant; **p<0.02; ***p<0.01.

	(No.)	Thymidine incorporated into DNA (pmol/h/1×10 ⁷ cells) mean±S.E.
Control	(5)	17.8±2.1
Ginsenoside		
Rb ₁	(5)	18.0±2.0*
Rb ₃	(5)	28.3±2.8**
Rc	(5)	31.0±3.0***
Rd	(5)	21.2±2.4*
Re	(5)	33.6±4.9**
Rf	(5)	19.2±1.4*
Rg ₁	(5)	25.6±1.9**

Table 2 Effect of direct addition of ginsenosides b₁, b₂ and c mixture (GNS) *in vitro* on DNA synthesis in rat bone marrow.²⁾ *Non-significant ; ***p* < 0.01.

	(No.)	Thymidine incorporated into DNA (pmol thymidine incorporated/h/ 1.4 × 10 ⁷ cells) mean ± S.E.
Control	(5)	35.8 ± 5.5
Ginsenoside mixture (GNS)		
0.01 μg/ml	(5)	67.1 ± 12.2**
0.1	(5)	86.3 ± 12.0**
1	(5)	77.9 ± 8.8**
10	(5)	38.2 ± 7.0*

Table 3 Effect of Korean red ginseng on periferal cell counts in normal and cyclophosphamide - induced hematopoietic damage⁷⁾ *N.S. ; ***p* < 0.001

Granulocytes	count/cmm (mean ± S.E.)
Non-treated	
Saline	1450 ± 130
Ginseng	1735 ± 175*
G-CSF	8750 ± 660**
Cyclophosphamide-treated	
Saline	275 ± 30**
Ginseng	1395 ± 120**
Hochu-ekki-to	1575 ± 165**
G-CSF	2115 ± 195**

鉄欠乏以外の原因による貧血患者に対する大浦名誉教授らの薬用人参成分の臨床効果の検討が多施設二重盲検法で行われ結果的にはネガティブでしたが、抗癌剤・放射線療法などで起こされた白血球、血小板減少に有効ではないかと推定しておりました。近年十全大補湯などが抗癌剤、放射線療法時の白血球、血小板減少に抑制的に作用すること、再生不良性貧血の一部に有効であることが血液学専門家によって記載されるに及び、当時を思い出し至極残念に存しております。

更に私ども（真坂・山本・熊谷ら）はジンセノサイドの骨髓細胞DNA合成促進作用が、サイクリックGMP増加とサイクリックANP減少とを伴う興味ある事実を見出しました⁴⁾ (Table 4, 5)。核酸御専門の三浦義彰名誉教授にも興味を持っていただきました（米国へ紹介）。

骨髓増殖作用の他にも辜丸DNA・RNA合成促進作用はじめ (Table 6)⁵⁾ 10年来肝細胞⁶⁾ 繊維芽細胞・血管内皮細胞等での増殖促進作用、血管平滑筋細胞での作用も検討しました。FGF・EGF・PDGF・TGF-β等との相互

Table 4 Effect of a single *i.p.* injection of several kinds of ginsenosides on cyclic GMP content in rat bone marrow cells.⁴⁾ 0.5 mg of each ginsenoside/100 g *b.w.* were injected 20 min prior to sacrifice. *Non-significant ; ***p* < 0.02 ; ****p* < 0.01.

	(No.)	Cyclic GMP (pmol/10 ⁷ cells) mean ± S.E.
Control	(5)	1.46 ± 0.15
Ginsenoside		
Rb ₁	(5)	1.61 ± 0.16*
Rb ₂	(5)	2.52 ± 0.30**
Rd	(5)	1.30 ± 0.15*
Re	(5)	2.32 ± 0.26**
Rf	(5)	1.94 ± 0.21*
Rg ₁	(5)	2.41 ± 0.23***

Table 5 Effect of direct addition of ginsenosides Rb₁, b₂, c and g₁ on cyclic AMP levels of rat bone marrow cells.⁴⁾ *Non-significant ; ***p* < 0.05 ; ****p* < 0.01.

	Concentration (mol/l)	(No.)	Cyclic AMP level (nmol/1.5 × 10 ⁷ cells) mean ± S.E.
Control		(5)	3.18 ± 0.28
Ginsenoside			
Rb ₁	10 ⁻⁸	(5)	2.72 ± 0.18*
Rb ₂	10 ⁻⁸	(5)	1.77 ± 0.22***
Rc	10 ⁻¹⁰	(5)	2.45 ± 0.17**
	10 ⁻⁹	(5)	2.39 ± 0.19**
	10 ⁻⁸	(5)	1.96 ± 0.21**
	10 ⁻⁷	(5)	1.21 ± 0.09***
	10 ⁻⁶	(5)	0.62 ± 0.08***
Rg ₁	10 ⁻⁸	(5)	1.95 ± 0.24**

Table 6 Effect of cycloheximide pretreatment on stimulatory action of ginseng extract fraction 4 *in vitro* on DNA and protein synthesis in rat testes.⁵⁾ N=6. Fraction 4 was added to the incubation medium up to the concentration of 50 μg/ml. Cycloheximide was injected *i.p.* 3 h prior to sacrifice (0.3 mg / 100 g body weight). *non-significant ; ***p* < 0.05.

	DNA incorporated/h/100 mg tissue (mμmoles of each precursor)	Protein (× 10 ⁻¹)
	Mean ± S.E.	Mean ± S.E.
Non-treated		
Control	0.47 ± 0.06	2.15 ± 0.18
Fraction 4	0.98 ± 0.15**	2.99 ± 0.26**
Cycloheximide-treated		
Control	0.13 ± 0.01	1.09 ± 0.17
Fraction 4	0.16 ± 0.04*	1.12 ± 0.09*

Table 7 Additive effect of ginsenoside on DNA-synthesis-stimulating action of GM-CSF, IL-3 and IL-6 in rat bone marrow cells.⁷⁾ Mean±S.E. *N.S. ** $p < 0.05$ *** $p < 0.001$

	NO.	³ H-thymidine incorporated $\times 10^{-4}$ % Ginsenoside Rc μ g	
		—	+
Control	(5)	543±25	1067± 68***
GM-CSF 5ng	(5)	777±31***	876± 42**
IL-3 50ng	(5)	1257±95***	1251±114*
IL-6	(5)	690±29***	1059± 46***

0.5 μ Ci ³H-methyl-thymidine, 2×10^4 cells in DMEM for 36hrs

作用も一部明らかにしつつあります。

数年前骨髓細胞培養系を用いて、IL-3・IL-6 更にGM-CSF 並の作用をジンセノサイドが in vitro で示すことを見出しております⁷⁾ (Table 7)。臨床応用の可能性があるかも知れません。

III 動脈硬化と和漢薬

1960 年以来私ども（山本・矢野・熊谷・山村ら）は蛋白同化ステロイド・糖質コルチコイド・女性ホルモン等の血中コレステロール値低下作用とその機序につき研究しておりました⁸⁾。1966 年甘草成分グリチルリチンの脂質代謝に対する作用機序を検討し、肝におけるコレステ

ロール代謝促進・糞便中ステロール代謝物排泄促進作用等を認めておりました。⁹⁾

1969 年和漢薬の雄の一つである柴胡中のサイコサポニン a, c, d 等について、その化学構造を決定されたシオノギ製薬研究所武田健一所長¹⁰⁾に供与を依頼し、後に述べます抗炎症作用と並んで、その化学構造におけるグリチルリチンとの類似性から脂質代謝に対する作用の検討をはじめました。¹¹⁾ 平行して前章で述べた薬用人参成分（当時は化学構造不明）の同様の作用も調べました。¹²⁾ 和漢薬と高脂血症との殆ど最初の研究でした。

まず、サイコサポニン・薬用人参成分（大浦）はグリチルリチン同様高脂血症中コレステロール・TG 値を低下しました。サイコサポニンでは a, d に血中コレステロール低下作用を認め、c には作用を認めませんでした（1969-70 年）(Table 8)。

更にサイコサポニン a, d のゲニン部分すなわちサイコゲニン G, F に血中コレステロール値低下、¹⁴C-4-コレステロール注射後の血中よりの消失促進作用を認めました (Fig. 2) (サイコゲニン E には作用なし)。サイコサポニン a, d には胆汁、糞便中へのコレステロール代謝物排泄促進や血中 TG 低下作用もみとめました（1970 乃至 1971 年の研究）(Table 9)。尚、¹⁴C-サイコサポニンは注射後約 1 週間をかけて糞便中に排泄するのですが、これは腸肝循環のあることを示しております。（林・山本・熊谷, 1972 年）(Fig. 3)。^{13, 14)}

Table 8 Effect of saikosaponins on plasma lipid levels of rats fed a cholesterol diet. ¹¹⁾

^{a)}Mean±standard error. ^{b)}Non-significant. ^{c)} $p < 0.05$, ^{d)} $p < 0.01$, ^{e)} $p < 0.001$.

A) Fed a diet containing 1 % cholesterol and 0.5 % cholic acid for 16 days	No. of rats	Cholesterol mg/dl	Triglycerides mg/dl	Body weight g
Control	7	89± 4 ^{a)}	168±10 ^{a)}	210± 6 ^{a)}
Saikosaponins injected 1 mg/100 g body weight/d.×12 d	7	69± 4 ^{d)}	70± 5 ^{c)}	206± 5 ^{b)}
Glycyrrhizin injected 1 mg/100 g/d.×12 d.	7	43± 4 ^{e)}	90± 4 ^{c)}	209± 5 ^{b)}
B) Fed a diet containing 2 % cholesterol and 1 % cholic acid for 9 days	No. of rats	Cholesterol mg/dl	Triglycerides mg/dl	Phospholipids mg/dl
Control	5	160± 6 ^{a)}	85± 5 ^{a)}	142± 5 ^{a)}
Saikosaponins injected 1 mg/100 g/d.×6 d.	5	133± 6 ^{d)}	65± 5 ^{c)}	122± 4 ^{c)}
Saikosaponins a injected 0.3 mg/100 g/d.×6 d.	5	141± 2 ^{c)}	55± 4 ^{d)}	123± 4 ^{c)}
Saikosaponins c 0.3 mg/100 g/d.×6 d.	5	152± 5 ^{b)}	76± 8 ^{b)}	132± 5 ^{b)}
Saikosaponins d 0.3 mg/100 g/d.×6 d.	5	131± 7 ^{c)}	56± 4 ^{b)}	123± 4 ^{c)}

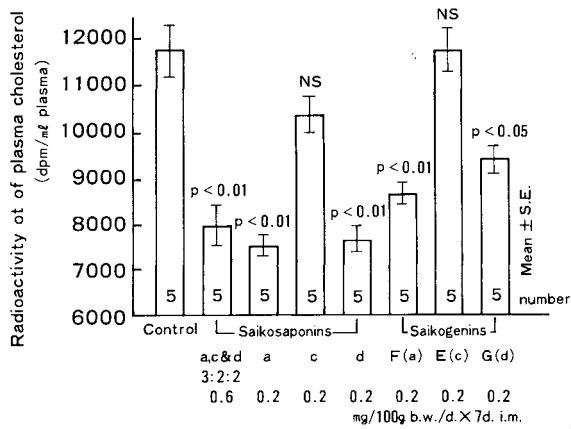


Fig. 2 Effect of saikosaponins and saikogenins on extinction from plasma of rats *i.p.* injected with [^{14}C] 4-cholesterol ¹⁴⁾¹³⁾

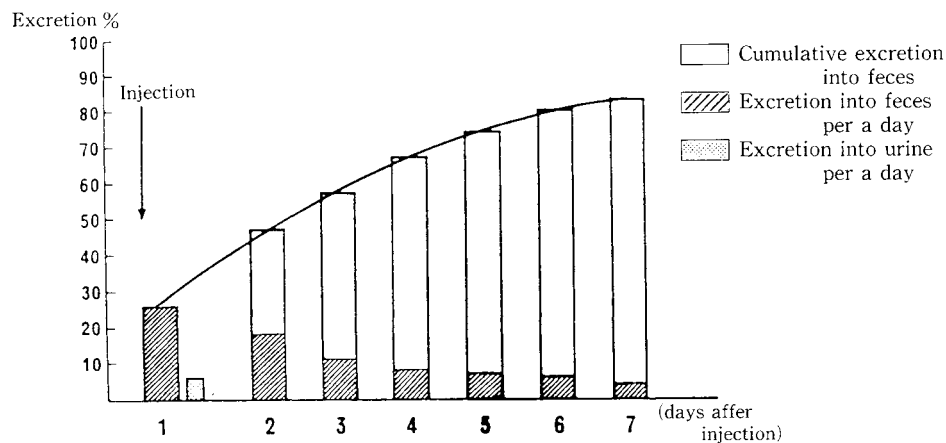


Fig. 3 Cumulative excretion of saikosaponins a & d into feces & urine ¹⁴⁾¹³⁾
Saikosaponins a & d (66 : 34) (0.45 $\mu\text{Ci}/10\text{ mg}$) was injected intramuscularly

Table 9 Effect of saikosaponins on fecal excretion *i.p.* administered cholesterol-4- ^{14}C and its metabolites. ¹¹⁾
*)Mean $\pm$ standard error **)0.5 $\mu\text{Ci}/100\text{ g}$ body weight.

Group	No. of rats	Excretory rate of injected cholesterol-4- ^{14}C **) into feces collected for 48 h as : (%)			
		Total ^{14}C	Bile acids- ^{14}C	Non-saponifiable materials- ^{14}C	3 β -OH-sterols- ^{14}C
Control (A)	5	21.6 $\pm$ 2.1*)	10.4 $\pm$ 1.3*)	6.8 $\pm$ 0.6*)	4.9 $\pm$ 0.4*)
Saikosaponins injected (B) 1 mg/100 g b.w./d. $\times$ 7 d.	5	32.8 $\pm$ 3.5 p < 0.05	16.8 $\pm$ 1.1 p < 0.05	11.6 $\pm$ 0.9 p < 0.01	8.8 $\pm$ 0.6 p < 0.01
B/A		1.5	1.6	1.7	1.8

薬用人参サポニンについては1972年サイコサポニン a, d 同様肝でのコレステロール代謝促進, 糞便中コレステロール代謝物排泄促進, ^{14}C -コレステロールの血中よりの消失速度促進を認めました。¹⁵⁾

すでに日生病院へ参りまして1980年に正官庄コウジンによる血中コレステロール値, TG 値低下のほか HDL-コレステロール上昇, 更に血小板粘着能低下をはじめて認めました^{16, 17)} (ヒト血小板 *in vitro* でのジenseノサイド Rg₁ による桑島先生らの成績と同時期の発見)。日生病院での次の仕事として合成食にコレステロールを混じ高脂血症ラットをつくり各種ジenseノサイド・サイコサポニン・柴胡抽出物・小柴胡湯・桂枝茯苓湯等の経口投与の効果を血中脂質・肝臓脂質, 更には血中プロスタノイド値すなわちトロンボキサン A₂ の安定代謝物トロンボキサン B₂ (TXB₂) とプロスタサイクリンの安定代謝物 6 ケトプロスタグランディン F₁ α (6 ケト PGF₁ α) に

Table 10 Effect of saikosaponin, bupleurum extract and some prescriptions in hepatic lipids of high cholesterol diet-fed rats.¹⁸⁾

	Total cholesterol	TG mg/dl	Phospholipid [C/P]	FFA μ Eq	Lipoperoxide nmol/g
Normal diet	(5) $2.6 \pm 0.03^*$	5.9 ± 0.1	5.7 ± 0.1 [0.5]	16 ± 0.1	2.7 ± 0.2
High cholesterol diet					
Saline	(6) 8.4 ± 0.3	8.6 ± 0.2	3.0 ± 0.1 [2.8]	46 ± 0.1	6.0 ± 0.1
Saikosaponin a	(5) $6.6 \pm 0.1^{3)}$	$6.8 \pm 0.1^{2)}$	$3.9 \pm 0.1^{3)}$ [1.7]	$31 \pm 0.1^{3)}$	$2.9 \pm 0.1^{3)}$
Bupleurum water extracts	(5) $6.5 \pm 0.1^{3)}$	$6.3 \pm 0.1^{3)}$	$4.3 \pm 0.1^{3)}$ [1.5]	$36 \pm 0.2^{2)}$	$1.8 \pm 0.1^{3)}$
Sho-saiko-to	(5) $6.9 \pm 0.1^{3)}$	$7.6 \pm 0.1^{1)}$	$3.8 \pm 0.1^{3)}$ [1.8]	$33 \pm 0.6^{1)}$	$2.6 \pm 0.2^{3)}$
Keishi-bukuryo-gan	(5) $6.4 \pm 0.1^{3)}$	$7.3 \pm 0.1^{1)}$	$3.6 \pm 0.1^{2)}$ [1.8]	$38 \pm 0.4^{1)}$	$3.0 \pm 0.1^{3)}$

*Mean $\pm$ S.E. † N.S.¹⁾ $p < 0.05$ ²⁾ $p < 0.01$ ³⁾ $p < 0.001$ Table 11 Effect of saikosaponin, bupleurum extract and some prescriptions on serum lipoproteins of high cholesterol diet-fed rats.¹⁸⁾

	VLDL	LDL	HDL mg/dl	$\frac{\text{VLDL} + \text{LDL}}{\text{HDL}}$
Normal diet	(6) $24 \pm 5^*$	80 ± 26	237 ± 21	0.44
High cholesterol diet				
Saline	(6) 127 ± 9	298 ± 18	114 ± 8	3.73
Saikosaponin a	(5) $16 \pm 2^{3)}$	$205 \pm 17^{2)}$	$122 \pm 12^\dagger$	1.81
Bupleurum water extract	(6) $50 \pm 12^{3)}$	$204 \pm 22^{2)}$	$209 \pm 17^{3)}$	1.22
Sho-saiko-to	(5) $96 \pm 8^{1)}$	$251 \pm 6^{1)}$	$177 \pm 16^{2)}$	1.96
Keishi-bukuryo-gan	(5) $44 \pm 9^{3)}$	$258 \pm 18^\dagger$	$134 \pm 9^\dagger$	2.25

*Mean $\pm$ S.E. † N.S.¹⁾ $p < 0.05$ ²⁾ $p < 0.01$ ³⁾ $p < 0.001$ Table 12 Effect of red ginseng extract and ginsenosides on hepatic lipids of high cholesterol diet-fed rats.¹⁸⁾

	Total cholesterol	TG	Phospholipid mg/g [C/P]	FFA μ Eq/g	Lipoperoxide nmol/g
Normal diet	(5) $2.6 \pm 0.03^*$	5.9 ± 0.1	5.7 ± 0.1 [0.5]	16 ± 0.1	2.7 ± 0.2
High cholesterol diet					
Saline	(6) 8.4 ± 0.3	8.6 ± 0.2	3.0 ± 0.1 [2.8]	46 ± 0.1	6.0 ± 0.1
Ginsenoside Rb ₁	(5) $7.2 \pm 0.1^{2)}$	$7.5 \pm 0.1^{3)}$	$3.8 \pm 0.1^{3)}$ [1.9]	$38 \pm 1^{3)}$	$2.5 \pm 0.1^{3)}$
Rb ₂	(5) $6.5 \pm 0.2^{3)}$	$5.9 \pm 0.2^{3)}$	$4.0 \pm 0.2^{3)}$ [1.6]	$29 \pm 1^{3)}$	$1.9 \pm 0.1^{3)}$
Rc	(5) $6.8 \pm 0.1^{3)}$	$6.0 \pm 0.1^{3)}$	$3.4 \pm 0.1^{1)}$ [2.0]	$32 \pm 1^{3)}$	$3.3 \pm 0.1^{3)}$
Rg ₁	(5) $6.7 \pm 0.1^{3)}$	$6.9 \pm 0.2^{3)}$	$3.8 \pm 0.1^{3)}$ [1.8]	$42 \pm 1^{1)}$	$3.1 \pm 0.1^{3)}$
Red ginseng water extract	(5) $6.7 \pm 0.1^{3)}$	$6.8 \pm 0.1^{3)}$	$3.7 \pm 0.1^{3)}$ [1.8]	$26 \pm 1^{3)}$	$2.2 \pm 0.1^{3)}$

* Mean $\pm$ S.E. ¹⁾ $p < 0.05$ ²⁾ $p < 0.01$ ³⁾ $p < 0.001$

Table 13 Effect of red ginseng extract and ginsenosides on serum lipoproteins of high cholesterol diet-fed rats ¹⁸⁾

	VLDL	LDL	HDL mg/dl	VLDL+LDL HDL
Normal diet	(6) 24 ± 5 *	80 ± 26	237 ± 21	0.44
High cholesterol diet				
Saline	(6) 127 ± 9	298 ± 18	114 ± 8	3.73
Ginsenoside Rb ₁	(5) 94 ± 14†	236 ± 9 ¹⁾	156 ± 10 ²⁾	2.12
Rb ₂	(5) 70 ± 4 ³⁾	196 ± 7 ³⁾	232 ± 17 ¹⁾	1.15
Rc	(5) 74 ± 7 ²⁾	210 ± 10 ³⁾	196 ± 16 ¹⁾	1.45
Rg ₁	(5) 130 ± 11†	220 ± 9 ³⁾	216 ± 22 ¹⁾	1.62
Red ginseng Water extract	(5) 83 ± 11 ¹⁾	261 ± 17†	178 ± 14 ²⁾	1.93

*Mean ± S.E. †: N.S.

¹⁾p < 0.05 ²⁾p < 0.01 ³⁾p < 0.001Table 14 Effect of red ginseng extract and ginsenosides on plasma prostanoids of high cholesterol diet-fed rats. ¹⁸⁾

	Thromboxane B ₂ (TXB ₂)	6-Keto-prostaglandin F _{1α} (6-Keto-PG) pg/ml	TXB ₂ /6-Keto-PG
Normal diet	(4) 186 ± 18*	(5) 233 ± 10	0.8
High cholesterol diet			
Saline	(6) 714 ± 78	(6) 112 ± 13	6.4
Ginsenoside Rb ₁	(4) 197 ± 20 ³⁾	(5) 89 ± 11	2.2
Rb ₂	(4) 262 ± 14 ³⁾	(4) 233 ± 19 ³⁾	1.1
Rc	(5) 465 ± 78 ¹⁾	(4) 320 ± 98 ³⁾	1.5
Rg ₁	(4) 297 ± 27 ³⁾	(4) 229 ± 74 ³⁾	1.3
Red ginseng water extract	(4) 307 ± 33 ³⁾	(4) 190 ± 28 ¹⁾	1.6

*Mean ± S.E. ¹⁾p < 0.05 ²⁾p < 0.01 ³⁾p < 0.001

ついて検討しました¹⁸⁾ (Table 10, 11, 12, 13)。その結果血中脂質改善のほか、VLDL-LDL 低下・HDL 上昇作用、更にはアポ B・アポ C II の低下・アポ AI の上昇作用を認めました。

血小板凝集関連では、血中 TXB₂ 低下・6 ケト PGF_{1α} 上昇を認め、血小板凝集阻止を裏付ける成績を得ました。桑島院長や後の平井愛山講師らの in vitro の成績と異なり私どもの in vivo ではジンセノサイド Rb₁, b₂, c, g のいずれも有効であることが注目されました (Table 14)。血中脂質・リポ蛋白の成績ではサイコサポニンよりジンセノサイドの方が HDL やアポ AI 上昇作用の顕著である傾向を得ました。サイコサポニン・各種ジンセノサイドに加えて小柴胡湯や桂枝茯苓丸にもほぼ同様傾向の効果を認めました。

肝臓は組織的にはコレステロール負荷により脂肪肝を認めましたが、肝臓中コレステロールや中性脂肪の上記薬剤による低下とリン脂質の上昇（恢復）とを見出しました (Table 15)。以前グリチルリチンによってもほぼ同様の効果を認めており、いずれも肝内過酸化脂質の減少を伴っていることを観察しました。

グリチルリチン・ジンセノサイドの動脈壁脂質代謝に対する作用やジンセノサイドのプロスタノイドに対する作用の詳細はかつての共同研究者である千葉大第二内科斉藤康教授らが明らかにしております。

さて漢方方剤も最近は広く用いられるようになり、またその西洋医学的検討も近年強力に進められるようになりました。私どもは1986年臨床に高血圧患者によく用いられる12種の漢方方剤を選び、実験的高脂血症ラット

Table 15 Effect of saikosaponins, ginseng saponins and glycyrrhizin administration on hepatic lipids and lipoperoxide in rats fed a high cholesterol diet ¹⁶⁾

	Control	Saiko. a	Saiko. d	Ginseng saponins	Glycyrrhizin
Cholesterol mg/g	6.10 ± 0.25*	5.73 ± 0.18**	5.77 ± 0.30**	5.57 ± 0.21**	6.07 ± 0.17**
Triglyceride mg/g	7.6 ± 0.5	3.5 ± 0.4↓*****	4.4 ± 0.3↓*****	6.0 ± 0.4↓*****	7.9 ± 0.5**
Phospholipid mg/g	19.7 ± 0.9	25.7 ± 1.5↑*****	24.7 ± 1.3↓*****	23.6 ± 0.9↑*****	26.7 ± 1.4↑*****
FFA nEq/g	225 ± 21	78 ± 6↓*****	113 ± 14↓*****	48 ± 11↓*****	48 ± 3↓*****
Lipoperoxide nmol/g	163 ± 15	18 ± 3↓*****	42 ± 8↓*****	69 ± 1↓*****	49 ± 4↓*****

1 % cholesterol and 0.5 % cholic acid diet feeding for 21 days. One mg/100 g b.w./d. × 12 d.

*Mean ± S.E. **N.S. ***p < 0.05 ****p < 0.02 *****p < 0.01 *****p < 0.001

Table 16 Effects of 12 traditional Chinese formulae on serum lipid levels from a high cholesterol diet fed rats ¹⁹⁾

	(No.)	Total Chol. mg/dl	HDL-Chol. mg/dl	Athero- genic index	TG mg/dl	NEFA uEq/l	Lipoperoxide nmol/mg
CONTROL	(7)	360 ± 11	29 ± 1	11.4 (100)	158 ± 13	1.21 ± 0.07	5.7 ± 0.2
1 Hatimi-zio-gan	(7)	313 ± 17*	26 ± 2+	11.0 (96)	157 ± 10+	1.24 ± 0.08+	4.7 ± 0.4**
2 Dai-saiko-to	(7)	297 ± 25*	29 ± 1+	9.6 (84)	120 ± 12*	1.23 ± 0.06+	4.9 ± 0.3*
3 Sho-saiko-to	(6)	257 ± 30***	30 ± 3+	7.6 (67)	122 ± 11*	1.25 ± 0.05+	4.6 ± 0.4**
4 Saiko-ka ryukotu-borei-to	(7)	356 ± 21+	29 ± 2+	11.4 (100)	173 ± 17+	1.31 ± 0.09+	4.9 ± 0.3*
5 Oren-gedoku-to	(7)	392 ± 33+	25 ± 4+	14.7 (129)	151 ± 11+	1.41 ± 0.10+	5.5 ± 0.5†
6 Hange-koboku-to	(7)	353 ± 19+	28 ± 1+	11.6 (102)	147 ± 9+	1.18 ± 0.05+	5.3 ± 0.3†
7 Keisi-bukuryo-gan	(7)	322 ± 13*	34 ± 1**	8.5 (75)	143 ± 13†	1.17 ± 0.04†	5.3 ± 0.4†
8 Byakko-ka ninzin-to	(7)	346 ± 21+	25 ± 3+	12.8 (112)	163 ± 16+	1.30 ± 0.08+	5.4 ± 0.2†
9 Tyorei-to	(7)	249 ± 32***	31 ± 2+	6.1 (54)	128 ± 7*	0.94 ± 0.10*	5.3 ± 0.3g
10 Hotyu-ekki-to	(7)	314 ± 20*	35 ± 2**	8.0 (70)	112 ± 14**	1.38 ± 0.12+	5.3 ± 0.2†
11 Bohu-tusyo-san	(7)	257 ± 27****	28 ± 1+	8.2 (72)	98 ± 17***	1.48 ± 0.10*	5.3 ± 0.3†
12 San'o-syasin-to	(7)	167 ± 36****	31 ± 1*	4.4 (39)	128 ± 6*	0.96 ± 0.07***	4.7 ± 0.4**

† : Mean ± S.E. + : Non-significant

* : p < 0.001 ** : p < 0.02 *** : p < 0.01 **** : p < 0.001

Table 17 Effects of 12 traditional Chinese formulae on serum lipoprotein levels from a high cholesterol diet fed rats ¹⁹⁾

	(No.)	LDL mg/dl	HDL mg/dl	LDL/HDL	VLDL mg/dl	Chylomicron mg/dl
CONTROL	(7)	430 ± 23°	149 ± 12	2.9 (100%)	636 ± 33	146 ± 16
1 Hatimi-zio-gan	(7)	319 ± 40**	179 ± 11†	1.8 (62)	484 ± 58**	82 ± 21**
2 Dai-saiko-to	(7)	294 ± 46***	167 ± 10†	1.8 (62)	496 ± 58*	62 ± 25***
3 Sho-saiko-to	(6)	321 ± 39**	160 ± 9†	2.0 (69)	453 ± 55***	79 ± 23**
4 Saiko-ka ryukotu-borei-to	(7)	330 ± 37**	193 ± 15*	1.7 (59)	608 ± 41+	132 ± 18†
5 Oren-gedoku-to	(7)	365 ± 28+	190 ± 15*	1.9 (66)	661 ± 47+	175 ± 25†
6 Hange-koboku-to	(7)	420 ± 22†	158 ± 11†	2.7 (93)	526 ± 40*	102 ± 17†
7 Keisi-bukuryo-gan	(7)	335 ± 25*	188 ± 13*	1.9 (66)	463 ± 64**	67 ± 31*
8 Byakko-ka ninzin-to	(7)	356 ± 24*	172 ± 12†	2.1 (72)	535 ± 35*	120 ± 15†
9 Tyorei-to	(7)	386 ± 27†	171 ± 11†	2.3 (79)	343 ± 106***	66 ± 27**
10 Hotyu-ekki-to	(7)	344 ± 32*	225 ± 26**	1.5 (52)	411 ± 76***	75 ± 25**
11 Bohu-tusyo-san	(7)	294 ± 47***	133 ± 9†	2.2 (76)	350 ± 77****	54 ± 29***
12 San'o-syasin-to	(7)	312 ± 46**	158 ± 10†	2.0 (69)	253 ± 56****	66 ± 30**

° : Mean ± S.E. + : Non-significant

* : p < 0.05 ** : p < 0.02 *** : p < 0.01 **** : p < 0.001

の飼料にまぜ投与しました。その結果、12 種とも血中脂質とくにリポ蛋白質に何らかの改善作用を認めました。¹⁹⁾とくに防風通聖散、柴胡剤、三黄瀉心湯、補中益気湯、桂枝茯苓丸等に高い有効性を観察しました (Table 16, 17)。同様に血中プロスタノイドについても TXB₂・6 ケト PGF_{1α} とも相当の広範囲の生薬に改善作用を認めました (Table 18)。

ヒトの高脂血症に関しては 67 例の糖尿病を中心とす

る高脂血症患者を選び、正官庄紅参末 2.7 g/日を経口投与し、2 年間にわたり追跡しました。²⁰⁾その結果投与開始ほぼ 2 ヶ月以後血中コレステロール・トリグリセライド・HDL-コレステロール・動脈硬化指数、過酸化脂質等に有意の改善を認めました (1982) (Table 19)。これが多数例における漢方生薬の高脂血症での臨床効果を観察した最初の発表であると考えます。

WHO の高脂血症タイプ別にみても IIa, IIb, IV 型と

Tble 18 Effects of 12 traditional Chinese formulae on plasma prostanoid levels from a high cholesterol diet fed rats ¹⁹⁾

	(No.)	TXB ₂ (A) pg/ml	6-keto-PGF _{1α} (B) pg/ml	A/B
CONTROL	(5)	631±9 [*]	57±8	11.1
1 Hatimi zio-gan	(4)	464±40****	103±7*	4.5
2 Dai-saiko-to	(4)	445±35****	121±18*	3.7
3 Sho-saiko-to	(4)	589±51 ⁺	105±20*	5.6
4 Saiko-ka-ryukotu-borei-to	(4)	499±23****	92±4*	5.4
5 Oren-gedoku-to	(4)	—	106±13*	—
6 Hange-koboku-to	(4)	—	85±21 ⁺	—
7 Keisi-bukuryo-gan	(4)	303±27****	163±12*	1.9
8 Byakko-ka-ninjin-to	(4)	—	81±3*	—
9 Tyorei-to	(4)	—	87±8*	—
10 Hotyu-ekki-to	(4)	416±29****	114±8*	3.6
11 Bohu-tusyo-san	(4)	—	130±20*	—
12 San'o-syasin-to	(4)	355±45****	43±2 ⁺	8.3
Red ginseng extract	(4)	351±16****	132±24****	2.7
Ginsenoside Rd ₂	(4)	265±26****	104±15***	2.5

^{*}: Mean±S.E. ⁺: Non-significant

^{*}: $p < 0.05$ ^{**}: $p < 0.01$ ^{***}: $p < 0.01$ ^{****}: $p < 0.001$

TXB₂: thromboxane B₂ 6-keto-PGF_{1α}: 6-keto-prostaglandin-F_{1α}

Table 19 Effect of Korean red ginseng powder on serum lipid levels in patients with hyperlipidemia (67 cases) ²⁰⁾

	Before	1	2	6	12	18	24 Months
Total cholesterol (mg/dl)	256±8 (67)	240±9 (39)****	227±9 (46)****	212±7 (36)****	211±11 (17)***	241±25 (7)***	215±9 (5)****
HDL-cholesterol (mg/dl)	42±2 (56)	44±3 (24)****	43±2 (35)****	48±2 (30)****	47±3 (13)****	42±3 (5)****	50±5 (7)**
Atherogenic index	5.7±0.4 (56)	5.0±0.5 (22)****	4.7±0.5 (31)****	3.6±0.3 (30)****	3.9±0.3 (13)***	5.2±1.1 (5)**	3.6±0.6 (3)**
Triglyceride (mg/dl)	160±9 (67)	134±9 (40)****	141±11 (47)****	119±7 (37)****	116±10 (17)****	129±18 (6)****	143±18 (5)**
NEFA (μEq/l)	685±45 (67)	593±81 (37)****	514±42 (46)****	440±38 (36)****	423±40 (16)****	481±52 (6)***	434±86 (4)****
Liperoxide (nmol/ml)	4.4±0.2 (50)	3.8±0.2 (20) $p < 0.1$	4.1±0.2 (26)****	3.6±0.2 (23)****	4.0±0.2 (9)**	3.7±0.5 (3)*	3.8±0.4 (5) $p < 0.1$

Korean red ginseng powder: 2.7 g/day, *p.o.*, ^{*}Mean±S.E., * N.S., ** $p < 0.05$,

*** $p < 0.02$, **** $p < 0.01$, ***** $p < 0.001$

Table 20

a) Effect of Da-Chai-Hu-Tang administration on plasma thromboxane B₂ level in patients with hyperlipidemia ²⁴⁾ Normal level of TXB₂ : —61pg/ml

Cases of TXB ₂ higher than 90 pg/ml				
	BEFORE		3	5 Months
(No.)	(6)	(5)	(4)	(2)
Thromboxane B ₂	250 ± 66 [*]	45 ± 7	60 ± 9	110 ⁺
	(100%)	(18%)	(24%)	(44%)
		p < 0.001	p < 0.001	
Cases of TXB ₂ lower than 90 pg/ml				
	BEFORE	1	3	5 Months
(No.)	(5)	(4)	(3)	(2)
Thromboxane B ₂	30 ± 4 [*]	58 ± 11	55 ± 13	55 ⁺
	(100%)	(193%)	(183%)	(183%)
		p < 0.01	p < 0.05	

* : Mean ± S.E.

+ : Non-significant

b) Effect of Da-Chai-Hu-Tang administration on plasma 6-keto-prostaglandin-F_{1α} level in patients with hyperlipidemia ²⁴⁾

	BEFORE	1	3	5 Months
(No.)	(11)	(9)	(7)	(3)
6-keto-PG-F _{1α}	23 ± 2 [*]	28 ± 2	43 ± 4	38 ⁺
	(100%)	(122%)	(187%)	(165%)
		p < 0.05	p < 0.001	

Normal level of 6 keto-PG-F_{1α} : —24 pg/ml

* : Mean ± S.E.

+ : Non-significant

も異常を示したパラメーターが紅参末投与で改善されるという成績でした。

漢方方剤に関しては1983年頃より高脂血症改善作用が小柴胡湯・桂枝茯苓丸(板倉博士)、大柴胡湯(石山博士)²¹⁾、八味地黄丸(吉田教授)²²⁾等につき報告されております。

私どもは11例の高脂血症患者を選び、大柴胡湯を1乃至5ヶ月間投与しました。²³⁾血中脂質・リポ蛋白・アポ蛋白・止血試験・プロスタノイド等を測定しました結果、血中脂質・リポ蛋白・アポ蛋白の改善傾向の他、興味深いことに血中フィブリノゲン値低下と同時に、血中TXB₂値低下・6ケトPGF_{1α}値の上昇を有意に認めました(Table 20)。大柴胡湯による血小板抑制・血管拡張並びに血液凝固阻止作用を示すものと考えます。更に三木との共同研究として31例の糖尿病患者における血中フィブリノゲン値低下の観察があり、²⁴⁾大柴胡湯とIL-6との関連にも及ぶ実験成績の発表がシンポジウムIIで行われます。²⁵⁾

IV 糖尿病と和漢薬

実験的糖尿病動物(ストレプトゾドシン投与)における薬用人参成分ジンセノサイドRb₁の効果は横澤助教授らによると極めて顕著ですが(1985年)、ヒトの糖尿病

Table 21 Effect of administration of Red Ginseng Powder in patients with diabetic neuropathy ²⁶⁾

Ratio of Improvement (%)		
6 Months		
Pain on extremities	15/44 (34.8%)	
Numbness on extremities	28/44 (63.6%)	
Abnormalities of tendon reflexes	7/28 (25.0%)	
Vibration sensation (mean of 4 limbs)	28 cases	
Before	6.4 ± 0.4 [*]	sec.
After	7.9 ± 0.5 ^{**}	

* Mean ± S.E. ** p < 0.05

Diet + insulin or S.U. at least for 6 months before ginseng administration.

ではあまり明らかな血糖降下作用を認めずただ血糖の安全化がみられるとの報告が散見されます。(加藤元助教授ら)。

しかし、糖尿病合併症となると効果は期待されており、私どもも44例の糖尿病性神経障害の患者で紅参投与によりしびれ、痛み、腱反射異常、振動覚異常等について一定の改善を認めております²⁶⁾(Table 21)。腎症のアルブミン尿に対する柴苓湯の臨床効果についても私どものところでも追試いたしました。

V 肝障害と和漢薬

すでに触れましたサイコサポニンの抗炎症作用²⁷⁾ (Fig. 4) 大浦名誉教授らの肝 RNA・蛋白合成促進作用などからみて肝炎に対する効果は以前より予想されておりました。1980~1982 年阿部助教授らは CCl₄ 並びに D-ガラクトサミンによる肝障害をサイコサポニンが抑制することを発表しました。^{28, 29)}

私どもは α ナフチルイソチオシアネート (ANIT) 経口投与により惹起した肝胆道系障害 (ラット) において、サイコサポニンが著明に障害を抑制することを見出した (1983 年)³⁰⁾ (Table 22)。

更に慢性肝炎患者に繁用される漢方方剤 5 種とその構成生薬の ANIT 投与肝胆道系障害ラットにおける作用

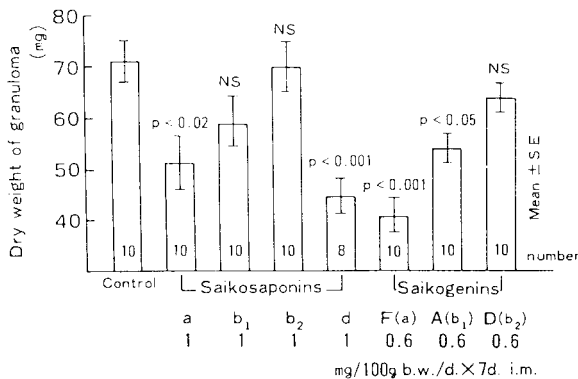


Fig. 4 Antigranulomatous action of saikosaponins and saikogenins²⁷⁾

を検討しました。³¹⁾ 柴胡剤では小柴胡湯が柴胡桂枝湯や大柴胡湯よりもやや強力に他に茵陳蒿湯が胆道系のみでなく肝細胞にも強力な作用を示しました (Table 23)。構成生薬は方剤に含まれる比率で投与しましたが、小量しか用いない生姜以外すべての生薬に肝細胞あるいは胆道系障害改善作用を認めましたことは驚きでした。

ANIT 投与ラットでは肝細胞での DNA 生合成が低下しますが、ジンセノサイドやサイコサポニン更には小柴胡湯等がそれを修復させました (1989 年)³²⁾ (Table 24)。小柴胡湯に紅参を補強すると更に好成績の出ることも明らかとなりました。障害肝修復作用と関係づけ得ると思います。

肝細胞培養系においても、ジンセノサイド Rb₂, c, g₁ 等は細胞増殖や DNA 生合成を促進しました (1988 年)⁶⁾

Table 24 Effect of various ginseng and bupleurum saponins *p.o.* on DNA synthesis in ANIT-ingested rat liver³²⁾

DIET	DNA DPM
NORMAL	6793 (177%)
ANIT	
Control	3841 (100%)
Ginsenoside	
Rb ₁	5575 (145%)
Rb ₂	13576 (353%)
Re	7437 (194%)
Rg ₁	8035 (209%)
Saikosapsnin d	7779 (202%)

50mg slices were incubated in 1.5 ml MEM containing I μ Ci thymidine-methyl-³H for 12hr.

Table 22 Effect of saikosaponin a administration on α -naphthyl-isothiocyanate (ANIT) ingested rats³⁰⁾

	GOT	GPT	ALP	T.Bil.	D.Bil.
NORMAL DIET					
Control (7)	270 $\pm$ 12*	24 $\pm$ 5	45 $\pm$ 5	0.10 $\pm$ 0	0.10 $\pm$ 0
Saikosap. a (6)	229 $\pm$ 7 ***	41 $\pm$ 2 **	51 $\pm$ 5 *	0.10 $\pm$ 0 *	0.10 $\pm$ 0 *
ANIT diet 2d.					
Control (7)	1449 $\pm$ 166	1489 $\pm$ 188	168 $\pm$ 8	5.22 $\pm$ 0.60	4.07 $\pm$ 0.62
Saikosap. a (7)	1014 $\pm$ 193*	594 $\pm$ 148***	98 $\pm$ 15***	0.71 $\pm$ 0.30****	0.61 $\pm$ 0.33****
ANIT-diet 4d.					
normal diet 1d.					
Control (6)	478 $\pm$ 65	86 $\pm$ 27	77 $\pm$ 12	0.20 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.02
Saikosap. a (6)	369 $\pm$ 39*	52 $\pm$ 10*	98 $\pm$ 3*	0.18 $\pm$ 0.02*	0.10 $\pm$ 0*
ANIT-diet 4d.					
normal diet 4d.					
Control (6)	290 $\pm$ 13	25 $\pm$ 5	53 $\pm$ 2	0.17 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.01
Saikosap. a (6)	300 $\pm$ 36*	22 $\pm$ 3 *	123 $\pm$ 17**	0.20 $\pm$ 0.03*	0.12 $\pm$ 0.02*

*Mean $\pm$ S.E. ANIT 45mg/kg Saikosap. a 0.5 mg/100 g

*N.S. **p < 0.05 ***p < 0.01 ****p < 0.001

Table 23 Improvement of ANIT-induced hepatobiliary damage with various medicinal plants and their combinations³³⁾

Plant	Relative dose of each plant		% Improvement			Formula	% Improvement		
			Hepatocell.	Biliary	Whole		H.	B.	W.
Bupleuri	7	柴 胡	43	39	41	Xiao-Chai-Hu-Tang	48	40	44
Ginseng	3	人 参	46	44	45	(小柴胡湯)			
Glycyrrhizae	2	甘 草	38	40	39	Xiao-Chai-Hu-Tang without bupleuri	19<33	26	
Scutellariae	3	黄 芩	37	37	37	(小柴胡湯去柴胡)			
Zizyphi	3	大 棗	26	36	31	Chai-Hu-Gui-Zhi-Tang	29	41	35
Pinelliae	5	半 夏	20	28	24	(柴胡桂枝湯)			
Zingiberis	1	生 姜	11*	<47	29	Da-Chai-Hu-Tang	29	34	32
						(大柴胡湯)			
Paeoniae	3	芍 薬	47	51	49				
Cinnamomi	3	桂 皮	26	28	27	Gui-Zhi-Fu-Ling-Wam	25<39	32	
Aurantii	2	枳 実	38	<70	54	(桂枝茯苓丸)			
Rhei	1	大 黄	47	51	49	Yin-Chen-Hao-Tang	51<64	58	
Persicae	3	桃 仁	55	<71	63	(茵陳蒿湯)			
Moutan	3	牡丹皮	61	<77	69				
Hoelen	3	茯 苓	35	33	34				
Artemisiae	4	茵陳蒿	50	<76	63				
Gardeniae	3	山梔子	52	<71	62				

+N.S.

Table 25 Effect of ginsenosides on proliferation of cultured liver cells⁶⁾

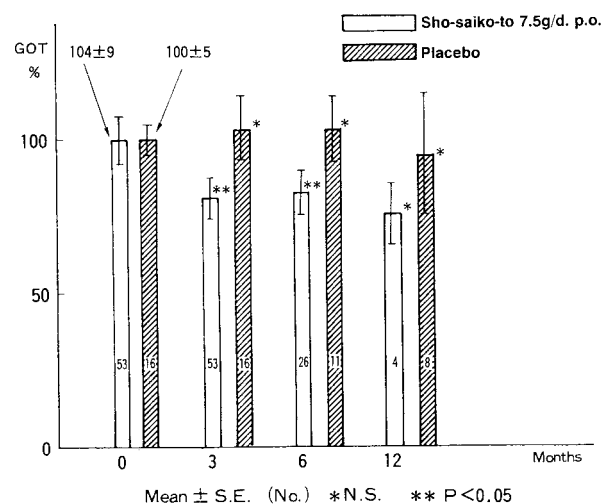
Ginsenosides	Cell count ($\times 10^5$ /well)	
No addition	$1.1 \pm 0.1^*$	
Ro	1.3 ± 0.2	N.S.
Rb ₁	1.6 ± 0.2	$p < 0.05$
Rb ₂	1.7 ± 0.2	$p < 0.05$
Rc	1.6 ± 0.2	$p < 0.05$
Rd	1.3 ± 0.2	N.S.
Re	1.4 ± 0.2	N.S.
Rg ₁	1.6 ± 0.2	$p < 0.05$

37°C, 48 hours, viable cells

* Mean $\pm$ S.E., n=6

Newborn calf serum, 10%

EGF, 1 ng/ml

Fig. 5 Effect of Sho-saiko-to administration on serum GOT level³³⁾

(既述) (Table 25)。

ヒトの慢性肝炎に小柴胡湯を投与し、最初1年間非投与群を対照において観察しました。明らかに非投与群に比べて投与群では血清GOT値が有意に低値でした(1983年)^{30), 33)} (Fig. 5)。そこで98例について5年間観察しました。^{34), 35)} 血清GOT・GPT・γ-GPT・ALP等は有意に低下しました (Fig. 6)。B型の方が非AB型よりやや効果大でした(1985年)。セロコンバージョンも自然経

過の率より大でした。肝障害における免疫と漢方との関係については免疫学的肝障害における小柴胡湯の抑制効果以来細胞性免疫調節・抗体産生増強といった溝口元助教教授らの一連の研究があります。^{36), 37)} これとさきにお話

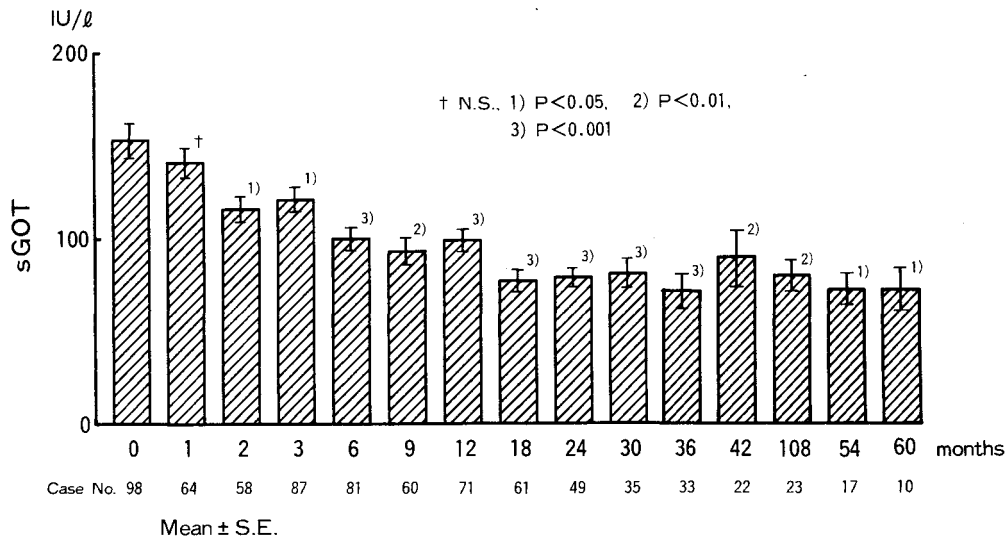


Fig. 6 Effect of long term administration of Xiao-Chai-Hu-Tang on serum GOT levels in patients with chronic hepatitis ³⁵⁾³⁴⁾

Table 26 Comparison of the effect of Sho-saiko-to, Red Ginseng and their combination on serum GPT in patients with chronic hepatitis ³⁸⁾

		Serum GPT			
Shosaiko-to		(No.)	Mean $\pm$ S.E.		
Before	(29)	100			
2 months	(24)	82.7 $\pm$ 5.0		3	
3	(27)	79.3 $\pm$ 5.3		3	
6	(23)	65.6 $\pm$ 4.3		3	
Shosaiko-to plus Red Ginseng					
Before	(23)	100			
2 months	(15)	66.7 $\pm$ 4.5		3	
3	(21)	67.2 $\pm$ 4.3		3	
6	(20)	61.1 $\pm$ 4.7		3	
Red Ginseng					
Before	(10)	100			
2 months	(9)	83.9 $\pm$ 5.5		3	
3	(9)	78.1 $\pm$ 2.5		3	
6	(8)	77.8 $\pm$ 2.6		3	

-) N.S. 0) $p < 0.1$; 1) $p < 0.05$; 2) $p < 0.01$; 3) $p < 0.001$

した抗炎症、細胞修復作用、保護作用等が複合的に働いて肝障害を抑制するものと考えております。

最近慢性肝炎主としてC型において小柴胡湯に紅参を補強すると、実験成績と同様に血清GPT低下が比較的早期に出現することが6カ月投与の成績で判明しました (1993年)³⁸⁾ (Table 26)。

さてC型肝炎が肝硬変、更に肝癌へと進展するのを阻止する有効な手段はないものでしょうか。勿論インターフェロン療法によるウィルス抑制、一連経過の抑制は可能ですが、残念ながらすべての例で有効というわけではありません。

今回私はチオアセタマイドをラットに10週間経口投

Table 27 Effects of some traditional Oriental formulae and their combinations on thioacetamide induced liver cirrhosis in rats ³⁹⁾

Feeding	(No.)	Serum γ -globulin	Serum albumin	Albumin/ γ -globulin
		%	%	
A) Normal diet	(6)	17.4 ±1.2	58.3 ±0.4	3.35
B) Thioacetamide diet				
1) Control	(7)	↑ 27.5 ±2.0 (vs.B-1)	57.0 ±1.1	2.07
2) Red ginseng (RG)	(6)	↓ 21.9 *** ±0.2	↑ 62.1 **** ±0.4	2.84
3) Sho-saiko-to	(7)	↓ 20.9 *** ±1.0	↑ 59.4 * ±0.4	2.84
4) Sho-saiko-to plus RG	(7)	↓ 17.8 *** ±1.0	↑ 60.1 ** ±0.7	3.38
5) Keishi-bukuryo-gan	(7)	↓ 21.8 *** ±1.0	59.4 + ±1.1	2.72
6) Keishi-bukuryo-gan plus Sho-saiko-to	(6)	↓ 18.6 *** ±1.3	↑ 62.1 *** ±0.5	3.34
7) Hochu-ekki-to	(5)	↓ 21.2 *** ±1.6	59.8 + ±1.0	2.82

*Mean±S.E. + Non-significant * p <0.05 ** p <0.02 *** p <0.01 **** p <0.001

与し肝硬変を生じさせる実験をしました。³⁹⁾小柴胡湯、紅参、両者の併用、更に小柴胡湯、桂枝茯苓丸、両者の併用、補中益気湯について発症抑制効果を検討しました。その結果血清 GOT は紅参や小柴胡湯プラス紅参、あるいは小柴胡湯プラス桂枝茯苓丸併用による抑制、更にはアルカリフォスファターゼは小柴胡湯、紅参、両者の併用によって抑制されることがわかりました。このことは肝・胆道系障害抑制を示すものであります。

大変興味あることは血清蛋白質分画に対する効果であります。 γ -グロブリンはチオアセタミド食で著増しますが、紅参・小柴胡湯・両者の併用で最も抑制され、また桂枝茯苓丸・小柴胡湯・両者の併用で著明に抑制されました。補中益気湯も効果がありました (Table 27)。

一方血清アルブミンは紅参や小柴胡湯との併用、あるいは小柴胡湯と桂枝茯苓丸との併用で増加しました。A/G 比は紅参と小柴胡湯との併用並びに小柴胡湯と桂枝茯苓丸との併用で最も正常食飼育に近くなりました。

繊維化の指標である血清 4 型コラーゲン (7s) でもこれら二者併用による低下作用が認められました (Table 28)。

組織学的にも生化学的所見にほぼ一致した顕著な結果が得られました。

以上の結果は和漢薬のインターフェロン上昇作用がインターフェロン療法そのものに及ばないにしても、肝障

Table 28 Effects of some traditional Oriental formulae and their combinations on thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats ³⁹⁾

Feeding	(No.)	Serum collagen type IV, 7s	ng/m
A) Normal diet	(6)	4.70 ±0.11	
B) Thioacetamide diet			
1. Control	(6)	↑ 5.13 ±0.16	
2. Red ginseng (RG)	(7)	4.72 ±0.21	+ (vs.B-1)
3. Sho-saiko-to	(7)	4.81 ±0.11	+
4. Sho-saiko-to plus RG	(6)	↓ 4.48 ±0.10	***
5. Keishi-bukuryo-gan	(5)	4.82 ±0.14	+
6. Keishi-bukuryo-gan plus Sho-saiko-to	(6)	↓ 4.72 ±0.17	*
7. Hochu-ekki-to	(5)	5.02 ±0.10	+

*Mean±S.E. + Non-significant * p <0.05 ** p <0.02 *** p <0.01 **** p <0.001

害抑制・繊維化抑制・細胞修復増殖作用等を通じて、肝炎から先に進展するのを抑制する可能性を示しております。事実、山本祐夫名誉教授らの小柴胡湯によるヒト肝硬変から肝癌発症抑制の長期追跡成績もあります。

Table 29 Effect of single administration of ginseng powder on plasma hormonal levels ⁴⁰⁾

	Before	30	60	90	120	150 min
Glucose	100	94	88	91	89	86
Immuno-reactive insulin	100	99	99	94	97	92
Glucagon	100	92	100	96	100	
Cortisol						
Normals	100	120	160	139	112	109
Diabetics	100	88	75	85	80	97
ACTH	100	105	112	106	97	
GII	100		97	83		
Prolactin	100		79	83		
Adrenaline						
Increasing case	100	150	142	293	190	
Decreasing case	100	40	38	27	38	
Noradrenaline	100	83	93	79	95	
Gastrin	100	119	143	123	100	

* Ginseng powder : 4.5-6 g *p.o.*

VI 内分泌と和漢薬その他

和漢薬が代謝調節・免疫調節作用を有する可能性のあることから、当然ホルモン分泌への作用が予想されました。薬用人参1回投与による各種ホルモンの変動をみました (Table 29)。更には更年期における女性ホルモン分泌に及ぼす和漢薬の効果を検討して来ました。⁴⁰⁾ 後者については荻田教授らの多数例の報告があります。それらの成績をみるにつけ、1972年頃千葉大第二内科時代当時学生だった平井愛山現講師と当婦・芍薬等の女性ホルモン増強作用を卵巣剔除ラットで見出したことをなつかしく思い出します。

古くは胆癌動物での高脂血症を、薬用人参成分が癌細胞の代謝そのものに影響することなしに改善すること (Table 30) を明らかにしましたが、⁴¹⁾ 後の奥田拓道教授らのトキソホルモンLの存在を考えると興味深いことです。

その他ヒトにおいて薬用人参の脳血管拡張作用をも認めました (1979年, 上嶋らと)。

VII おわりに

本日は名誉ある学会賞を頂戴いたしましたことにちなみ、私のささやかな研究の一端を振り返り御披露申し上げます。

Table 30 Effect of oral administration of ginseng saponin fraction on plasma lipid levels in the tumor-bearing rats. ⁴²⁾

	Number	Cholesterol mg/dl	Triglyceride mg/dl	Phospholipid mg/dl	NEFA μEq/l
Non tumor-bearing					
Normal diet	12	59.9±3.5*	84.1± 5.0	92.5±6.7	631± 66
Ginseng diet**	12	64.8±5.8	87.6± 4.7	103.8±9.4	640± 47
		+	+	+	+
AH 130 hepatoma-bearing***					
Normal diet	12	145.2±6.9	184.4±13.6	126.2±7.5	1389±103
Ginseng diet	12	119.3±8.8	130.2± 7.1	117.9±8.5	999±130
		++	++++	+	+++
AH 41C hepatoma-bearing (I)***					
Normal diet	12	98.9±7.2	95.0± 7.5	109.6±5.2	971±118
Ginseng diet	12	77.4±8.1	71.3± 5.9	94.0±3.7	813± 89
		++	+++	++	+
AH 41C hepatoma-bearing (II)***					
Normal diet	12	116.1±7.4	129.4± 8.5	117.4±5.3	1123± 63
Ginseng diet	12	97.4±6.1	86.8± 6.3	107.2±6.2	837± 52
		++	++++	++	++++

* Mean±standard error

** 1 mg/100 g body weight/day of ginseng saponin fraction (fraction 3) orally administered.

*** Volume of ascites evoked by hepatoma was as follows : AH 130, 20-50 ml ;

AH 41C (I), 4-6 ml ; AH 41C (II), 20-40 ml.

+ Non-significant ++ $p < 0.05$ +++ $p < 0.02$ ++++ $p < 0.01$ +++++ $p < 0.001$

げました。数々の機会を与えて下さった先輩の諸先生方、御協力下さった同僚の方々に心より厚く御礼申し上げます。国内外の多くの先生方との接触が研究の糧となりました。

和漢薬の将来に関して2, 3触れてみたいと存じます。

- 1) 医学が進歩して生体や疾病のメカニズムが明らかになればそれにつれて和漢薬の新たな局面が展開されうる可能性があること、すなわち先端医学方法論にも対応し得る潜在的な奥行の深さを和漢薬が有しているかもしれないということです。和漢薬の作用はマイルドと云われますが、実験動物レベルでは決して西洋薬に比して一概に作用が弱いとも云えず、また作用が多岐にわたるところが特徴ですから。
- 2) 今後は予防医学や老年医学に対する需要が高まると予想されますが、和漢薬には西洋薬の不得意な部分である「生活の質」に対する効果、低下した生体機能の補充作用、調節作用を有する可能性があること、漢方方剤は種々の複合作用を有していること等、老年社会到来をむかえ期待される面が多く、同時に医療費節減にも資すると考えられます。
- 3) 最後に東西医学の補完・融合を旨とすることは勿論、現在の日本の漢方方剤に満足せず豊富な種類の生薬を有する中国が今も新たな複合生薬を創製していることに注目し習び、真の日常中協力をなしとげる努力を惜しんではないと思います。

ちなみに私が発表の機会を与えられた印象に残る学会は国内では血液・動脈硬化・臨床代謝・消化器・肝臓等ですが、海外では第1回国際人参シンポジウム(1974, ソウル)・国際老年病学シンポジウム(WHO)(1975, スイス・ルガノ)・ミュンヘン大シンポジウム(1975)・国際中医薬会議(1987, 上海)・国際薬理学会サテライト(1988, プラハ)・第1回中西医結合動脈硬化一次予防国際会議(1993, 北京)でいずれも歴史の節目に当たる時ばかりでありました。めまぐるしく動く歴史に比して和漢薬の歴史は悠久にして今後の発展を心から期待する次第です。

謝 辞

御指導いただいた故山村雄一先生それに熊谷朗名誉教授はじめ研究を支えて下さったすべての方々、大阪大・千葉大・日生病院の先生方・コメディカルの方々、大浦彦吉名誉教授・柴田承二名誉教授・田中治名誉教授・庄司順三教授・武田健一博士ら、文部省科学研究班・東京都衛生局研究班・シオノギ研究所・薬用人参研究会・韓国人参煙草公社研究所・ツムラ研究所・テイカ研究所・

日生病院はじめ内外の多くの方々に深甚の謝意を表します。

References

- 1) Oura, H., Hiai, S., Nakajima, S. and Tsukada, K.: Stimulatory effect of panax ginseng principles on incorporation of labeled precursors into rat liver RNA. *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 453-459, 1971.
- 2) Yamamoto, M., Takeuchi, N., Kumagai, A. and Yamamura, Y.: Stimulatory effect of panax ginseng principles on DNA, RNA, protein and lipid synthesis in rat bone marrow. *Arzneimittel-forschung* **27**, 1169-1173, 1977.
- 3) Shibata, S., Tanaka, O., Shoji, J. and Saito, H.: Chemistry and pharmacology of panax. In economic and medicinal plant research (ed. by Wagner, H., Iikino, H. and Farnthworth, N.R.) Academic Press, New York, pp. 218-284, 1985.
- 4) Yamamoto, M., Masaka, M., Yamada, K., Hayashi, Y., Hirai, A. and Kumagai, A.: Stimulatory effect of ginsenosides on DNA, protein and lipid synthesis in bone marrow and participation of cyclic nucleotides. *Arzneimittel-forschung* **28**, 2238-2241, 1978.
- 5) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y.: Stimulatory effect of panax ginseng principles on DNA and protein synthesis in testes. *Ibid.* **27**, 1404-1405, 1977.
- 6) Yamamoto, M., Miki, S., Deguchi, H., Ogawa, T., Uemiyama, M., Nakama, S. and Uemura, T.: Effect of ginsenosides on liver cell proliferation in relation to its clinical applicability. Proc. 5th International Ginseng Symposium, Seoul, pp. 36-38, 1988.
- 7) Yamamoto, M., Miki, S., Deguchi, H., Uemiyama, M., Uemura, T. and Kumagai, A.: Stimulating action of ginsenosides on proliferation of vascular endothelial cells, fibroblasts and bone marrow cells. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN YAKU* **8**, 454-455, 1991 (in Japanese).
- 8) Kumagai, A., Yamamoto, M., Yano, S. and Yamamura, Y.: Mechanism of serum cholesterol lowering action of anabolic steroid in relation to glucocorticoid. *Endocrinol. Japon.* **13**, 46-55, 1966.
- 9) Yamamoto, M., Takeuchi, N., Kotani, S., Kumagai, A. and Yamamura, Y.: Effects of glycyrrhizin and cortisone on cholesterol metabolism in the rat. *Ibid.* **17**, 339-348, 1970.
- 10) Kubota, T., Tonami, F. and Hinoh, H.: Isolation and identification of saponins from *bupleurum falcatum* L. *Tetrahedron Letters* 303-305, 1968.
- 11) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y.: Structure and action of saikosaponins isolated from *bupleurum falcatum* L. II. Metabolic actions, esp. a plasma cholesterol lowering action. *Arzneimittel-forschung* **25**, 1240-1243, 1975.
- 12) Yamamoto, M., Hayashi, Y., Oshima, H., Makino, E., Itaya, T., Suzuki, Y. and Kumagai, A.: Effects of ginsenosides on DNA, protein, and lipid synthesis in bone marrow with plasma lipid-lowering action. Proc. 6th Symp. WAKAN YAKU, Osaka, pp. 49-54, 1972 (in Japanese).
- 13) Hayashi, Y., Yamamoto, M., Makino, E., Itaya, T., Suzuki, U., Oshima, H. and Kumagai, A.: Structure of saikosaponins and its anti-inflammatory and metabolic actions. *Ibid.* **72**, 76, 1972 (in Japanese).
- 14) Yamamoto, M., Hayashi, Y. and Kumagai, A.: Further studies of anti-inflammatory and lipid metabolism improving actions of saikosaponins and their aglycons, and excretion of sai-

- kosaponins. *J. of Nissei Hospital* **22**, 9-12, 1994.
- 15) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y. : Plasma lipid-lowering action of ginseng saponins and mechanism of the action. *Am. J. Chin. Med.* **11**, 84-87, 1983.
 - 16) Yamamoto, M., Uemura, T., Nakama, S., Uemiya, M. and Kumagai, A. : Serum HDL-cholesterol increasing and fatty liver improving actions of panax ginseng in rats with clinical effect on hyperlipidemia in man. *Ibid.* **11**, 96-101, 1983.
 - 17) Yamamoto, M., Uemura, T. and Kumagai, A. : Endocrinological and metabolic actions of ginseng principles. Proc. 3rd International Ginseng Symp., Seoul, pp. 115-120, 1980.
 - 18) Yamamoto, M., Uemura, T., Nakama, S., Uemiya, M., Tanaka, T. and Minamoto, G. : Effects of saponins from ginseng and bupleurum, extracts from Xiao Chai-Hu Tang and Gui Zhi Fu-Ling-Wan, on blood lipoproteins, apoproteins and prostanoids and on hepatic lipids in experimental hyperlipidemia. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN YAKU* **2**, 377-385, 1985 (in Japanese).
 - 19) Yamamoto, M., Miki, S., Nakagawa, M., Deguchi, H., Uemiya, M. and Sato, B. : Effects of 12 traditional Oriental formulae on experimental hyperlipidemia in rats. *J. Nissei Hospital* **23**, 7-11, 1995.
 - 20) Yamamoto, M., Uemura, T., Nakama, S., Uemiya, M., Tamura, T., Saito, Y., Makino, E. and Kumagai, A. : Effect of long term administration of red ginseng powder on blood lipids and lipoproteins in hyperlipidemic patients. *Proc. Japanese Soc. Clin. Metabol.* **19**, 46-48, 1982 (in Japanese).
 - 21) Ishiyama, T., Shimomura, J., Asayama and Hasagawa, H. : Effect of Dai-saiko-to in patients with hyperlipidemia, *Igakuto Yakagaku* **16**, 177-180, 1986 (in Japanese).
 - 22) Yoshida, H., Kusukawa, R., Watanabe, N., Ohtsuki, T., Sakamoto, T. and Haranaka, R. : Effects of Hachimi jio-gan on plasma levels of HDL-cholesterol and lipoperoxide in aged individuals. *Am. J. Chin. Med.* **13**, 71-76, 1985.
 - 23) Yamamoto, M., Miki, S., Nakagawa, M., Deguchi, H., Uemiya, M. and Sato, B. : Effect of Da Chai Hu Tang on plasma prostanoid levels in patients with hyperlipidemia. *J. Nissei Hospital* **23**, 12-15, 1995.
 - 24) Miki, S., Yasojima, A., Wada, M., Deguchi, H., Uemiya, M., Nakama, S., Uemura, T. and Yamamoto, M. : Effect of Dai-saiko to on the plasma lipids and coagulation factors in diabetics. *Ibid.* **7**, 292-293, 1990 (in Japanese).
 - 25) Miki, S. and Yamamoto, M. : Effect of Dai-saiko to on atherosclerosis—Regulatory action of Dai-saiko to on IL-6 production. Abstract of 12th General meeting of Med. Pharm. Soc. WAKAN YAKU, pp.13, 1995 (in Japanese).
 - 26) Yamamoto, M. : Metabolic actions of panax ginseng and its clinical application to diabetic patients. *Pharma Medica, Suppl.* pp.27-36, 1986 (in Japanese).
 - 27) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y. : Structure and actions of saikosaponins I Anti-inflammatory action. *Arzneimittel-forschung* **25**, 1021-1023, 1975.
 - 28) Abe, H., Sakaguchi, M., Yamada, M., Arichi, S. and Odashima, S. : Effect of saikosaponins on liver function. *Planta Med.* **40**, 366-372, 1980.
 - 29) Abe, H., Sakaguchi, M., Odashima, S. and Arichi, S. : Protective effect of saikosapoin d on CCl₄-induced liver damage. *Naunyn-Schm. Arch. Pharmacol.* **32**, 266-271, 1982.
 - 30) Yamamoto, M., Uemura, T., Nakama, S., Uemiya, M., Kasayama, S., Kishida, Y., Yamauchi, K., Komuta, K. and Kumagai, A. : Experimental and clinical studies of treatment of chronic hepatitis with bupleurum falcatum L. Proc. Symp. WAKAN YAKU **16**, 245-248 1983 (in Japanese).
 - 31) Yamamoto, M., Uemura, T., Nakama, S., Uemiya, M., Tanaka, T. and Minamoto, S. : Effects of various Chinese traditional medicinal plants on experimental hepatobiliary damage and longterm clinical effects of bupleurum containing prescriptions in patients with chronic hepatitis. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN YAKU* **2**, 386-397, 1985. (in Japanese).
 - 32) Yamamoto, M., Uemura, T., Nakama, S., Uemiya, M. and Deguchi, H. : ANIT induced liver damage and ginsenosides. *Ibid.* **6**, 336-337, 1989 (in Japanese).
 - 33) Yamamoto, M. and Kumagai, A. : Bupleuri radix and chronic hepatitis : experimental and clinical studies. Proc. Symp., 17th International Congress of Internal Med., Kyoto, Excerpta Med. International Congr. series No. 693, pp.238-247, 1981.
 - 34) Yamamoto, M., Uemura, T., Nakama, S., Uemiya, M. and Kumagai, A. : Effect of long term administration of Sho-saiko-to up to 5 years in patients with chronic hepatitis. 20th Western Meeting of Japanese Soc. of Hepatology. Osaka, 1985 (in Japanese).
 - 35) Yamamoto, M., Miki, S., Deguchi, H., Uemiya, M., Nakagawa, M., Deguchi, K., Yoshida, A., Matsuda, M., Inada, M. and Sato, B. : Five year follow up study of Sho-saiko-to administration in patients with chronic hepatitis. *J. Nissei Hospital* **23**, 144-149, 1995.
 - 36) Mizoguchi, Y. : Sawai, H., Tsustui, H., Miyajima, K., Sakagami, Y., Higashimori, T., Kadono, D., Yamamoto, S. and Morisawa, S. : Inhibitory action of Sho saiko to on immunologically induced hepatic cell damage. *Kan-tan-sui* **6**, 947-951, 1983 (in Japanese).
 - 37) Mizoguchi, Y., Hasegawa, I. and Ichikawa, Y. : Effects of Sho-saiko-to in patients with HB antigen-positive chronic hepatitis and on immune responses. In Progress of Oriental medicine—Proc. 6th International Congress of Oriental Medicine. Tokyo, pp. 113-119, 1990.
 - 38) Yamamoto, M., Miki, S., Deguchi, H., Uemiya, M., Uemura, T. and Kumagai, A. : Combined effect of red ginseng with Xiao Chai-Hu Tang in patients with chronic hepatitis. Proc. 6th International Ginseng Symposium, Seoul, pp. 57-60, 1993.
 - 39) Yamamoto, M., Miki, S., Deguchi, H., Nakagawa, M., Deguchi, K., Yoshida, A., Uemiya, M. and Sato, B. : The preventive actions of single and combined administration of Sho saiko to, Red Ginseng, Keishi-bukuryo-gan and Hochu-ekki-to on thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats.(under submission for publication).
 - 40) Yamamoto, M., Uemura, T., Uemiya, M., Hara, H., Yagyū, N., Deguchi, H., Miki, Y. and Koyama, Y. : Effects of panax ginseng on various plasma hormones and lipids. Proc. Symp. WAKAN YAKU **14**, 117-120, 1981 (in Japanese).
 - 41) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y. : Plasma lipid-lowering and lipogenesis stimulating actions of ginseng saponins in tumor-bearing rats. *Am. J. Chin. Med.* **11**, 88-95, 1983.