

麻黄および麻黄配合漢方方剤のラット 体温上昇作用およびその作用成分

山原 條二,*^{a)} 高木 昭,^{a)} 木全 基樹,^{a)} 沢田徳之助,^{a)} 宮川 秀樹,^{b)}
神田 博史,^{b)} 山崎 和男,^{b)} 平松 正己,^{c)} 徳岡 康雄^{c)}

^{a)}京都薬科大学生薬学教室, ^{b)}広島大学医学部総合薬学科薬品資源学講座

^{c)}小太郎漢方製薬株式会社

Hyperthermic effect and its active constituent of Ephedrae Herba and Kanpo-formula containing Ephedrae Herba

Johji YAMAHARA,*^{a)} Akira TAKAGI,^{a)} Motoki KIMATA,^{a)} Tokunosuke SAWADA,^{a)}
Hideki MIYAGAWA,^{b)} Hiroshi KODA,^{b)} Kazuo YAMASAKI,^{b)}
Masami HIRAMATSU^{c)} and Yasuo TOKUDA

^{a)}Department of Pharmacognosy, Kyoto Pharmaceutical University

^{b)}Medicinal Chemistry of Natural Products, Institute of Pharmaceutical
Science, Hiroshima University School of Medicine

^{c)}Kotaro-Kanpo Seiyaku Co., Ltd.

(Received July 10, 1984)

Abstract

Based on their reported medicinal properties, Ephedrae Herba and containing Ephedrae Herba were examined in the present experimental for their antipyretic effect on fever induced by endotoxin in rats. It was observed, however, that Ephedrae Herba and herbal medicines containing Ephedrae Herba aggravated pyrexia induced by endotoxin. It may be that the mechanism that induced temporary pyrexia by these natural medicines could be related to their reported antipyretic effect.

In addition, (–)-ephedrine was found to possess the pyrogenic effects of Ephedrae Herba and herbal medicines containing Ephedrae Herba on body temperature in rats.

Key words Ephedrae Herba, herbal medicines containing Ephedrae Herba, pyrogenic effect, (–)-ephedrine

Abbreviations GABA: γ -aminobutyric acid, HPLC: high-performance liquid chromatography, TLC: thin-layer chromatography, Maô-tô (Ma-Huang-Tang); 麻黄湯, Maô-busi-saisin-tô (Ma-Huang-Fu-Zi-Xi-Xin-Tang); 麻黄附子細辛湯, Syô-seiryû-tô (Xiao-Qing-Long-Tang); 小青竜湯

緒 言

麻黄湯をはじめ麻黄配合漢方方剤は、発汗、解

熱、鎮咳作用などを期待して使用される。しかし、
いまだ薬理的にその有効性が他の大多数の漢方方
剤と同様に十分解明されたとはいえない。著者ら
は、生薬及び漢方方剤の薬理作用について検討を加

*〒 607 京都市山科区御陵中内町 5
Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607, Japan

えているが、今回、麻黄および麻黄配合漢方方剤に関し、その効能から考察して体温調節に関与しているのではないかと考えてラット及びマウス体温への影響を検討した。その結果、endotoxin 発熱に対しては、麻黄及び麻黄配合漢方方剤には解熱作用が認められず、かえって発熱作用を有することがわかった。この作用は正常動物に麻黄及び麻黄配合漢方方剤を投与した場合も観察され、その作用成分が、(−)-ephedrine であることを明らかにした。

材料と方法

I. 材料

麻黄湯、麻黄附子細辛湯及び小青竜湯水抽出乾燥エキス末（以下、エキス末と略す）は、以下の方法にて作成した。

(1)麻黄湯エキス末：麻黄, *Ephedra distachya* Linne, *Ephedrae Herba* (大連産) 1000 g, 甘草, *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* Reg. et Herd., *Glycyrrhizae Radix* (中国産西北西正) 300 g, 桂皮, *Cinnamomum cassia* Blume, *Cinnamomi Cortex* (広南産) 800 g, 杏仁, *Prunus armeniaca* L. var. *ansu* Maxim., *Armeniaca Semen* (日本産) 800 g を細切混合し、約 10 倍量の水を加え、約 100℃で 2 時間煎出した後、フィルタープレスで濾過を行なう。濾液を 50℃以下で減圧濃縮し、更に凍結乾燥を行ない麻黄湯エキス末とする。収率 13.8 %。

(2)小青竜湯エキス末：麻黄 300 g, 芍薬, *Paeonia lactiflora* Pall., *Paeoniae Radix* (日本産) 300 g, 生姜, *Zingiber officinale* Roscoe, *Zingiberis Rhizoma* (中国雲南産) 300 g, 細辛, *Asiasarum sieboldi* F. Maekawa, *Asiasari Radix* (中国東北部産) 300 g, 五味子, *Schisandra chinensis* Baill., *Schisandrae Fructus* (中国東北部産) 300 g, 半夏, *Pinellia ternata* Breitenbach, *Pinelliae Tuber* (中国湖北産) 600 g を以下(1)と同様の操作を行ない小青竜湯エキス末とする。収率 18.5 %。

(3)麻黄附子細辛湯エキス末：麻黄 2000 g, 細辛 1500 g を(1)と同様の操作を行ないエキス末(A)とする。収率 7.1 %。また別に炮附子末, *Aconitum japonicum* Thunb., *Aconitum Japonici Tuber* (日本産) 650 g を上記と同様の操作を行ないエキス末(B)とする。収率 30.8 %。エキス末(A)とエキス末(B)とを 5 : 4 の比で混合し、これを麻黄附子細辛湯エキス末とする。

(4)麻黄湯去麻黄エキス末：甘草 300 g, 桂皮 800 g, 杏仁 800 g を細切混合し、約 5 倍量の水を

加え、約 1 時間かけて半量となるまで煎じる。以下(1)と同様の操作を行ない麻黄湯去麻黄エキス末とする。収率 8.4 %。

これらのエキス末をデシケーター中に保存して使用した。

麻黄の作用成分の解明のために、麻黄水抽出乾燥エキスをシリカゲルカラムクロマトグラフィ（溶媒：CHCl₃-MeOH-H₂O = 6 : 4 : 1）により 4 分画し、正常体温上昇試験の試料とした。

なお、実験に使用した麻黄湯、小青竜湯、及び麻黄附子細辛湯のそれぞれのエキス末中の ephedrine 型アルカロイド含有量は、相楽¹⁾らの高速液体クロマトグラフィ（HPLC）に準じて定量した。また、(−)-ephedrine と (+)-pseudoephedrine 含量を合し、総 ephedrine 型アルカロイド量とした。

II. 方法

(1)解熱作用：体重約 100 g の Wistar 系雄性ラットの直腸温を測定（OMRON, MC-III型）し、ほぼ 36.5℃のもののみを選択後、1 群 10 匹とし、endotoxin (Difco, Lipopolysaccharide B) 150 μg/kg を皮下注射し、その 5 時間後に 5 %アラビアゴム末と懸濁させた被検薬物を経口投与する。薬物投与直後から投与後 1, 2, 3 及び 4 時間目の直腸温を測定した。比較対照薬として aminopyrine (Aldrich) を用い、また、untreated control 群にはアラビアゴム末を蒸留水で懸濁し経口投与した。

(2)体温上昇作用：体重約 20 g の ddY 系雄性マウスおよび体重約 100 g の Wistar 系雄性ラットの直腸温を測定し、ほぼ 36.5℃のもののみを選択後、1 群 10 匹とした。被検薬物経口投与直前及び投与後 1, 2, 3 及び 4 時間目の直腸温を測定した。control 群にはアラビアゴム末を蒸留水で懸濁し経口投与した。

測定環境は室温 22 ± 1℃、湿度約 60 % の恒温恒湿飼育室で行なった。

III. 麻黄含有漢方方剤エキス末の ephedrine 型アルカロイド定量法¹⁾

検出器は日立 LC Detector 635M を使用した。カラムは TSK-GEL for HLC（東洋曹達工業株式会社、固定相は TSK-GEL LS-410AK）を使用した。移動相は H₂O : CH₃CN : H₃PO₄ : SDS (sodium dodecyl sulfate) = 60 : 40 : 0.1 : 0.5 を使用し、流出速度は 1 ml/min で行ない、検出は 210 nm で行なった。

試料の調製は 30 ml の移動相にエキス末 1.0 g を正確に測り加える。15 分間 85℃ の水浴で還流し、遠心分離を行なう。残渣を 2 回 10 ml の移動相で洗浄し、先の上清と合する。抽出液に移動相を加えて 50 ml としその 10 μ l を HPLC に付す。

IV. 統計処理

得られた結果は平均値±標準誤差で表示し、有意差検定には Student の *t*-検定を用いて検討した。

結 果

1. 麻黄含有漢方方剤の解熱作用 (ラット)

Table I に示したように、endotoxin によりラット正常体温は約 1℃ 無処置群よりも上昇した。また、比較対照薬 aminopyrine 投与群には、有意な解熱効果が認められた。しかし、麻黄湯エキス末、小青竜湯エキス末および麻黄附子細辛湯エキス末投与群には、endotoxin によるものよりもさらに有意な体温の上昇が認められた。また、麻黄の主アルカ

ロイドである (−)-ephedrine および (+)-pseudoephedrine についても検討したところ、両者とも有意な体温の上昇をひき起こすことが認められた。

2. 麻黄湯エキス末の正常体温上昇作用 (ラット)

Table II に示したように、麻黄湯エキス末にはラット正常体温を有意に上昇させる効果が認められた。しかし、麻黄湯の処方構成生薬中麻黄のみを除去した麻黄湯去麻黄エキス末には有意な体温上昇作用は認められなかった。

3. 麻黄湯エキス末の正常体温上昇作用 (マウス)

Table III に示したように、ラットの場合と同様、麻黄湯エキス末はマウス正常体温を有意に上昇させた。しかし、正常体温上昇の程度はラットに比較して弱いものであった。また、(+)-pseudoephedrine は、体温上昇には影響を与えなかった。

Table I Influence on endotoxin-induced hyperthermia of Maδ-tō, Syδ-seiryū-tō and Maδ-busi-saisin-tō in rats.

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Change of Body Temperature (°C)				
		0	1	2	3	4 (hr)
Untreated control	—	36.71 ±0.08	0.06 ±0.16	0.08 ±0.12	0.01 ±0.08	−0.06 ±0.15
Treated control	—	36.50 ±0.07	0.84 ±0.09 ^{b)}	1.19 ±0.14 ^{b)}	1.00 ±0.14 ^{b)}	0.65 0.12 ^{b)}
Aminopyrine	100	36.83 ±0.11	−0.88 ±0.13 ^{b)}	−0.26 ±0.13	−0.36 ±0.18	−0.28 ±0.17
Maδ-tō	3000	36.48 ±0.14	1.33 ±0.09 ^{b)}	1.96 ±0.31 ^{b)}	2.01 ±0.19 ^{b)}	1.55 ±0.18 ^{b)}
Untreated control	—	36.48 ±0.12	−0.04 ±0.10	0.05 ±0.08	0.15 ±0.15	0.11 ±0.15
Treated control	—	36.39 ±0.06	0.53 ±0.09 ^{b)}	0.79 ±0.07 ^{b)}	0.59 ±0.07 ^{a)}	0.57 ±0.07 ^{a)}
Syδ-seiryū-tō	3000	36.46 ±0.08	0.66 ±0.13 ^{b)}	0.64 ±0.16 ^{b)}	0.91 ±0.12 ^{b)}	0.76 ±0.12 ^{b)}
(−)-Ephedrine	100	36.61 ±0.09	0.50 ±0.10 ^{b)}	1.40 ±0.18 ^{b)}	2.09 ±0.18 ^{b)}	1.70 ±0.19 ^{b)}
(+)-Pseudoephedrine	100	36.54 ±0.17	0.60 ±0.15 ^{b)}	0.54 ±0.18 ^{a)}	0.73 ±0.16 ^{a)}	0.59 ±0.10
Maδ-busi-saisin-tō	1500	36.63 ±0.09	0.90 ±0.11 ^{b)}	1.09 ±0.11 ^{b)}	0.69 ±0.14 ^{b)}	0.03 ±0.10
Maδ-busi-saisin-tō	3000	36.57 ±0.04	1.29 ±0.15 ^{b)}	1.49 ±0.11 ^{b)}	1.03 ±0.18 ^{b)}	0.78 ±0.16 ^{b)}

Each value represents mean±s.e. from 10 rats.

Treated control : endotoxin was administrated *s.c.* (150 μ g/kg).

Significantly different from untreated control at ^{a)} *p*<0.05, ^{b)} *p*<0.01.

Table II Influence on normal body temperature of Maδ-tδ in rats.

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Change of Body Temperature (°C)				
		0	1	2	3	4 (hr)
Control	—	36.75 ±0.08	0.12 ±0.09	0.02 ±0.12	–0.08 ±0.10	–0.33 ±0.08
Maδ-tδ	500	36.83 ±0.08	0.65 0.13 ^{b)}	0.29 ±0.13	0.16 ±0.10	–0.08 0.13
Maδ-tδ	1500	36.79 ±0.07	2.00 ±0.12 ^{b)}	1.93 ±0.12 ^{b)}	1.76 ±0.13 ^{b)}	0.94 ±0.21 ^{b)}
Maδ-tδ ^A	3000	36.80 ±0.10	–0.01 ±0.05	–0.33 ±0.10	–0.29 ±0.14	–0.07 ±0.07

Each value represents mean±s.e. from 10 rats.

Significantly different from control at ^{a)}p<0.05, ^{b)}p<0.01.

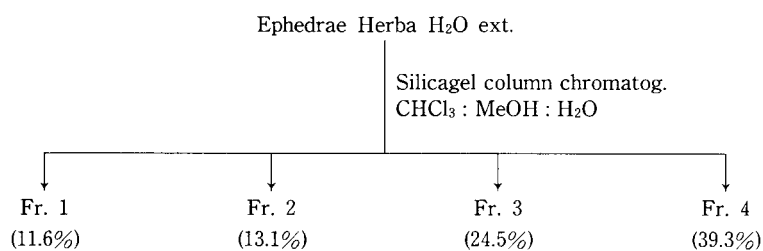
A : Ephedrae Herba was taken off from the prescription.

Table III Influence on normal body temperature of Maδ-tδ in mice.

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Change of Body Temperature (°C)				
		0	1	2	3	4 (hr)
Control	—	36.85 ±0.09	–0.25 ±0.09	–0.47 ±0.09	–0.43 ±0.11	–0.48 ±0.10
Maδ-tδ	3000	36.73 ±0.08	0.45 ±0.09 ^{b)}	0.51 ±0.10 ^{b)}	0.23 ±0.12 ^{b)}	–0.16 ±0.34
(–)-Ephedrine	250	36.68 ±0.07	0.69 ±0.10 ^{b)}	1.02 ±0.12 ^{b)}	0.98 ±0.22 ^{b)}	0.86 ±0.22 ^{b)}
(+)-Pseudoephedrine	250	36.72 ±0.06	–0.36 ±0.13	–0.11 ±0.12	–0.11 ±0.13	–0.44 ±0.11

Each value represents mean±s.e. from 10 mice.

Significantly different from control at ^{a)}p<0.05, ^{b)}p<0.01.

Fig. 1 Fractionation of Ephedrae Herba H₂O ext.

4. 麻黄の正常体温上昇作用成分

麻黄の水抽出乾燥エキスは Fig. 1 に示したように Fr. 1 (収率 11.6%), Fr. 2 (収率 13.1%), Fr. 3 (収率 24.5%) 及び Fr. 4 (収率 39.3%) の 4 分画を得た。なお各分画の薄層クロマトグラフィ小青竜湯エキス末および麻黄附子細辛湯エキス末投与群には、endotoxin によるものよりもさらに有意な体

温の上昇が認められた。また、麻黄の主アルカロイドである(–)-ephedrine 及び(+)-pseudoephedrine についても検討したところ、両者(TLC)patternは Fig. 2 に示した。

この 4 分画は Table IV で示したように、ephedrine 型アルカロイド分画である Fr. 2 にのみが正常体温を有意に上昇させた。

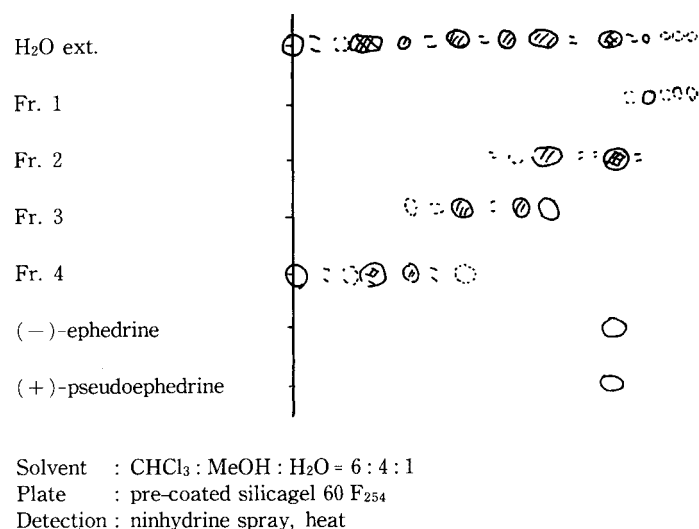


Fig. 2 Thin-layer chromatograms of fractions 1-4.

Table IV Influence on normal body temperature of Ephedrae Herba H₂O ext. in rats.

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Change of Body Temperature (°C)				
		0	1	2	3	4 (hr)
Control	—	36.60 ±0.10	-0.07 ±0.13	-0.02 ±0.11	-0.03 ±0.10	-0.03 ±0.02
Fr. 1	1000	36.58 ±0.08	-0.33 ±0.08	0.04 ±0.07	0.00 ±0.08	-0.05 ±0.12
Fr. 2	1000	36.47 ±0.06	2.20 ±0.13 ^{b)}	2.50 ±0.10 ^{b)}	2.24 ±0.11 ^{b)}	1.83 ±0.18 ^{b)}
Control	—	36.67 ±0.08	-0.12 ±0.07	-0.07 ±0.07	0.13 ±0.09	0.25 ±0.14
Fr. 3	1000	36.60 ±0.06	0.01 ±0.10	0.01 ±0.06	0.09 ±0.07	0.23 ±0.07
Fr. 4	1000	36.63 ±0.04	0.05 ±0.09	-0.02 ±0.05	0.27 ±0.05	0.24 ±0.07

Each value represents mean ± s.e. from 10 rats.

Significantly different from control at ^{b)}p < 0.01.

Table V Content (%) of ephedrine-type alkaloids in the Kanpo-formula.

Compound	(-)-Ephedrine	(+)-Pseudoephedrine	Total (%)
Maō-tō	1.35	0.51	1.86
Maō-busi-saisin-tō	0.86	0.42	1.28
Syō-seiryū-tō	0.25	0.17	0.42

Detector : Hitachi LC Detector 635 M at 210 nm

Column : TSK-GEL for HLC (TSK-GEL LS-410AK)

Mobile phase : H₂O : CH₃CN : H₃PO₄ : SDS = 60 : 40 : 0.1 : 0.5

Eluant flow rate : 1ml/min

Table VI Influence of (–)-ephedrine on normal body temperature in rats.

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Change of Body Temperature (°C)				
		0	1	2	3	4 (hr)
Control	–	36.78 ±0.11	–0.13 ±0.05	–0.11 ±0.09	–0.15 ±0.07	0.00 ±0.09
(–)-Ephedrine	2.5	36.74 ±0.11	0.67 ±0.15 ^{b)}	0.33 ±0.09 ^{b)}	0.12 ±0.13	0.06 ±0.14
(–)-Ephedrine	5.0	36.76 ±0.09	0.97 ±0.07 ^{b)}	0.51 ±0.10 ^{b)}	0.07 ±0.10	0.06 ±0.03
(–)-Ephedrine	10.0	36.80 ±0.10	1.25 ±0.15 ^{b)}	0.78 ±0.15 ^{b)}	0.33 ±0.13 ^{a)}	0.08 ±0.11
(–)-Ephedrine	25.0	36.73 ±0.11	1.82 ±0.13 ^{b)}	1.64 ±0.24 ^{b)}	1.40 ±0.15 ^{b)}	0.67 ±0.08 ^{b)}

Each value represents mean±s.e. from 10 rats.

Significantly different from control at ^{a)}p<0.05, ^{b)}p<0.01.

5. 麻黄配合漢方方剤中の ephedrine 型アルカロイド含有量

麻黄配合漢方方剤エキス末の (–)-ephedrine 量及び (+)-pseudoephedrine 量の含有量は Table V に示す通りである。

6. (–)-ephedrine の正常体温上昇作用 (ラット)

(–)-ephedrine の各用量を経口投与した場合の正常体温上昇作用の結果を Table VI に示した。測定した時間の範囲内では最も体温上昇の著明な投与 1 時間後についてみると、2.5~10 mg/kg までは用量依存的に体温上昇が認められた。

考察と結論

他の多くの漢方方剤と同様、麻黄含有漢方方剤の臨床報告は多く見られるが、基礎的研究は非常に少ない。麻黄に関しては、麻黄の主アルカロイドである (–)-ephedrine 及び (+)-pseudoephedrine に代表される薬理学的研究²⁾の他に、麻黄エキスに関しても種々報告され、鎮咳作用³⁾、抗アレルギー作用⁴⁾、発汗作用⁵⁾、中枢興奮作用⁶⁾、抗炎症作用⁷⁾ 及び血圧下降成分に関する報告⁸⁾ も知られているが、体温上昇作用に関する報告は見られない。著者らは、麻黄配合漢方方剤の効能、効果として解熱作用が知られていることから、まず、endotoxin 発熱に対するこれら漢方エキス末の作用をラットとマウスを用いて検討した。その結果、解熱効果は全く認められず、むしろ更に体温が上昇することが明らかとなった。そこで、正常体温への影響をみるために、数種の麻黄配合漢方方剤エキス末について検討したとこ

ろ、いずれにも有意な正常体温上昇作用が認められた。このことは、麻黄および麻黄配合漢方方剤の薬効の 1 つである解熱作用は、うつ熱を一度に発熱させることによって取り去り、それに続く解熱作用を期待していると考えているが、更に検討を加えた。あるいは、ヒトとラット及びマウスでは麻黄配合漢方方剤の体温への影響は逆かもしれない。この点も検討を要する。

麻黄湯去麻黄エキス末及び麻黄中の ephedrine 型アルカロイド分画以外には正常体温上昇作用が認められなかったことから、麻黄中の (–)-ephedrine が正常体温上昇に重要に関与していると考えられる。しかし、麻黄配合漢方方剤エキス末では、他の生薬成分の影響も考えられ、単純に方剤中の (–)-ephedrine 量と正常体温上昇作用との相関性は述べられない。

現在更に、発熱に関与しているといわれている体温調節中枢への諸種 monoamines⁹⁾、プロスタグランジン (PG)¹⁰⁾、 γ -aminobutyric acid (GABA)¹¹⁾、陽イオン¹²⁾ 及び adrenoceptors¹³⁾ に対する作用などから (–)-ephedrine の正常体温上昇作用機序について検討中である¹⁴⁾。

文 献

- 1) Sagara, K., Oshima, T. and Misaki T.: A simultaneous determination of norephedrine, pseudoephedrine, ephedrine and methylephedrine in *Ephedrae Herba* and Oriental pharmaceutical preparations by ion-pair high-performance liquid chromatography. *Chem. Pharm. Bull.* 31, 2359, 1983
- 2) “第 10 改正日本薬局方解説書,” 広川書店, 東京, p 854 1981

- 3) 東海林徹, 木辺憲佐: 鎮咳・去痰効果を有する生薬の薬理学的研究 (第1報) 鎮咳と毒性における数種生薬の配合効果について, 応用薬理 **10**, 407, 1975
- 4) 江田昭英, 勝田栄二, 渡辺茂勝, 水野端夫: 生薬の抗アレルギー作用についての吟味, 日薬理誌 **66**, 366, 1970
- 5) 渡辺和夫, 後藤義明, 坂本利文: ラット足底部発汗に対する和漢薬の作用, 日本薬学会第94年会講演要旨集, p 175, 1974
- 6) 原田正敏, 加瀬義夫: 日本生薬学会第27年会講演要旨集, p 41, 1980
- 7) Hikino, H., Konno, C., Takata, H. and Tamada, M.: Antiinflammatory principle of Ephedra Herbs. *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 2900, 1980
- 8) Hikino, H., Ogata, M. and Konno, C.: Structure of feruloylhistamine, a hypotensive principle of Ephedra roots. *Planta Medica* **47**, 108, 1983
- 9) Hortto, A. and Hamilton, A.E.: Protention of the central actions of 5-hydroxytryptophan in rabbits by DL- α -hydrazino- α -methyldopa. *J. Pharm. Pharmacol.* **22**, 389, 1970
- 10) Ziel, R. and Krupp, P.: Influence of endogenous pyrogen on the cerebral prostaglandin-synthetase system. *Experientia* **32**, 1451, 1976
- 11) Dhumal, V. R., Gulali, O. D. and Shah, N. S.: Effects on rectal temperature in rabbits of γ -aminobutyric acid: Possible mediation through putative transmitters. *Euro. J. Pharmacol.* **35**, 341, 1976
- 12) Saxen, P. N.: Sodium and calcium ions in the control of temperature set-point in the pigeon. *Brit. J. Pharmacol.* **56**, 187, 1976
- 13) Zacny, E.: The role of α_2 -adrenoceptors in the hypothermic effect of clonidine in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* **34**, 455, 1982
- 14) Johji, Y., Motoki, K., Tokunosuke, S. and Hajime, F.: Possible involvement of β_2 -adrenoceptors in hyperthermic effect of *l*-ephedrine in rats. *J. Pharmacobiodyn.* **8**, 591, 1985