

柴胡桂枝乾姜湯の中樞機能調節に対する作用

— マウスの自発運動ならびに痙攣に及ぼす影響 —

伊藤 忠信*, 道尻 誠助, 小川 俊子, 村井 繁夫

岩手医科大学歯学部薬理学教室

Regulatory effects of Saiko-keishi-kankyo-to on the reduction of spontaneous locomotor activity and electroshock-induced convulsion in mice

Tadanobu ITOH*, Seisuke MICHIJIRI, Toshiko OGAWA and Shigeo MURAI

Department of Pharmacology, School of Dentistry, Iwate Medical University

(Received December 26, 1994. Accepted June 9, 1995.)

Abstract

With the aim of clarifying the action of the extract powder of Saiko-keishi-kankyo-to (SKT) on the central nervous system, effects of the agent on the vertical and horizontal locomotor activities and electroshock-induced convulsion in mice were examined. The results obtained were as follows :

1) SKT showed no influence on the vertical and horizontal locomotor activities in naive mice. However, SKT inhibited a decrease in the locomotor activities of mice treated with pentobarbital sodium and an enhancement in the locomotor activities of mice treated with methamphetamine hydrochloride.

2) SKT shortened slightly the duration time of extensive and clonic period in electroshock-induced convulsion in mice.

These results suggest the possibility that SKT has influence on function of the central nervous system in mice, and induces changes in the behavioral activity.

Key words Saiko-keishi-kankyo-to, vertical and horizontal locomotion, convulsion, mouse.

Abbreviations CL, clonic convulsion ; CMC, carboxy-methylcellulose ; SKT, Saiko-keishi-kankyo-to (Chai-Hu-Gui-Zhi-Gan-Jiang-Tang) 柴胡桂枝乾姜湯 ; TE, tonic extension ; TF, tonic flexion.

緒 言

柴胡桂枝乾姜湯は、臨床において、虚弱な体質の上に、不安、不眠などの精神・神経症状を訴え、さらに腹症として腹壁の弛緩、臍上部の動悸、軽度の胸脇苦満などが認められるものに用いられている。^{1, 5)} また、柴胡桂枝乾姜湯は柴胡加龍骨牡蠣湯の証に共通する症状を有し、しかも虚証を示し、肝気鬱血による精神・神経症状に有効で

あると言われている。^{4, 6, 7)} 最近、柴胡桂枝乾姜湯は抑うつ状態⁸⁾、自律神経失調症⁹⁾、不定愁訴¹⁰⁾などに共通したある種の症状に対して有効であることが報告されている。しかしながら、柴胡桂枝乾姜湯の基礎的研究は少なく、特に、その中枢作用機構については全く不明である。

それ故に、本研究では、柴胡桂枝乾姜湯の中枢神経系に対する作用の一端を明らかにする目的で、自発運動ならびに電気刺激誘導痙攣に及ぼす影響について、マウスを用いて検討した。

材料と方法

(1) **実験動物**：動物は船橋農場（静岡）から購入した6週齢のddY雄性マウス（体重23–26 g）で、425匹が実験に用いられた。マウスは温度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の12時間明暗サイクル（明期7:00–19:00、暗期19:00–7:00）の動物飼育室で1週間飼育した後、1群10匹（なお、pentobarbital処置マウスの一部の実験においては1群15匹とした）ずつとして42群に分けて実験に用いられた。水と餌（オリエンタル酵母社製の固形飼料MF）は自由に摂取させた。

(2) **薬物**：本研究で用いた被験薬は、(株)ツムラ（東京）より提供された柴胡桂枝乾姜湯のエキス原末（SKT）である。SKTの投与量は通常ヒトで用いられる1日当たりの用量を基準にして算出し、マウスへの1回当たりの投与量を75 mg/kg（体重）、ならびにその10倍の750 mg/kgとした。SKTは0.5% carboxymethylcellulose溶液（CMC）に懸濁し、経口的に単回または反復（1日1回、14日間）投与した。対照群にはCMCを等量投与した。

その他pentobarbital sodium（ネブタール注射液）、methamphetamine hydrochloride（ヒロポン注射液）ならびにphenytoin sodium（アレビアチン注射液）は大日本製薬から購入した。また、柴胡加龍骨牡蠣湯（SKTの使用目標の中で、虚証以外の証が類似している）のエキス原末は(株)ツムラから提供され、その投与はSKTに準じて行った。

(3) **自発運動量の測定**：運動量の測定は、教室の伊藤ら^{11,12)}が開発した垂直運動量および水平運動量同時測定装置を用いて行い、60分間測定した。

なお、自発運動の実験においては測定日の前日にマウスを120分間測定装置内に置き、その環境を経験させたマウスを用いた。また、測定は静寂な薄暗い同一環境の部屋で行った。

(1) pentobarbital処置マウスでは、運動量測定の前20分前にpentobarbital sodium 30 mg/kgを皮下注射した。

(2) methamphetamine処置マウスでは、運動量測定の直前にmethamphetamine hydrochloride 1 mg/kgを皮下注射した。

(4) **電気刺激条件と痙攣の評価**：電気刺激はSKT（75, 750 mg/kg）およびCMCの投与120分後に、国際電業社製のElectric Shockerを用い、マウスの耳介をペースト付き電極で固定し、7 mA、10 mA および15 mAの0.2 sec.の条件にて通電して行った。

なお、抗痙攣薬phenytoin（20 mg/kg、皮下投与）については20 mA、0.2 sec.の条件にて、また柴胡加龍骨牡蠣湯（50, 400 mg/kg）については10 mA、0.2 sec.の条件にて検討した。

電気刺激誘導痙攣の評価は、誘発された痙攣の症状やその持続時間から強直性屈曲期（TF）、強直性伸展期（TE）ならびに間代期（CL）に分けて行い、それぞれの持続時間（秒）を測定して判定した。

(5) **統計学的処理**：得られた結果は平均値±標準誤差で表した。自発運動量および痙攣に関する結果の統計学的有意性はDunn-Sidak multiple range testにより判定した。

結 果

1. SKTの自発運動量に及ぼす影響

1) 正常（無処置）マウスにおけるSKTの自発運動量に及ぼす影響

(1) SKT単回投与の場合

SKT（75, 750 mg/kg）およびCMCの単回投与の120分後から、自発運動量を60分間測定した。SKTの単回投与は垂直運動量および水平運動量には影響を及ぼさなく、いずれも対照群との間に統計学的有意性は認められなかった。

(2) SKT反復投与の場合

SKT（75, 750 mg/kg）およびCMCを1日1回、14日間投与し、最終投与の120分後から自発運動量を60分間測定した。SKTの反復投与は垂直運動量および水平運動量には影響を及ぼさなく、いずれも対照群との間に統計学的有意性は認められなかった。

2) pentobarbital処置マウスにおけるSKTの自発運動量に及ぼす影響

(1) SKT単回投与の場合

SKT（75, 750 mg/kg）およびCMCの単回投与の60分後にpentobarbitalを投与し、その20分後から自発運動量を60分間測定した。

pentobarbital処置マウスの垂直運動量は対照群のそれよりも有意な減少を示したが、SKT 750 mg/kgはこのpentobarbital処置マウスの減少した垂直運動量を有意に増大した。これに対して、pentobarbital処置マウスの水平運動量は対照群のそれと同程度のレベルを示し、その上、SKT（75, 750 mg/kg）はこのpentobarbital処置マウスの水平運動量には影響を及ぼさなかった（Fig. 1）。

(2) SKT反復投与の場合

SKT（75, 750 mg/kg）およびCMCを1日1回、14日

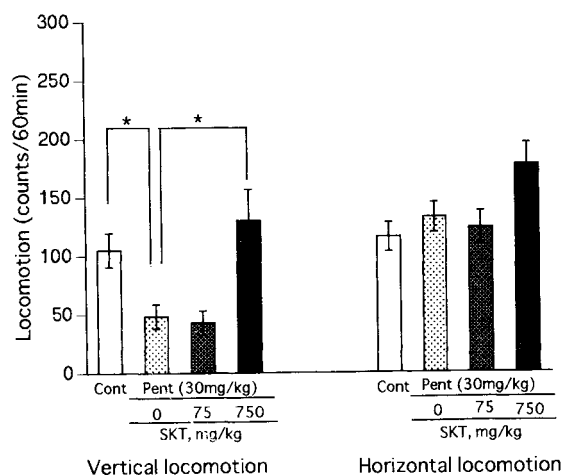


Fig. 1 Effects of single administration of SKT on the vertical and horizontal locomotor activities in mice treated with pentobarbital. Each column (mean $\pm$ S.E., counts/60 min) expresses the value of locomotor activities. Pentobarbital sodium (30 mg/kg, *s.c.*) and saline solution (10 ml/kg, *s.c.*) were injected 60 min after single administration of SKT (75, 750 mg/kg, *p.o.*) and CMC (10 ml/kg, *p.o.*), and from 20 min after pentobarbital administration, locomotor activities were measured for 60 min. SKT : Saiko keishi kankyo to, CMC : 5 % carboxymethylcellulose solution, Pent : pentobarbital sodium, 75 : 75 mg/kg SKT, 750 : 750 mg/kg SKT, * p < 0.05.

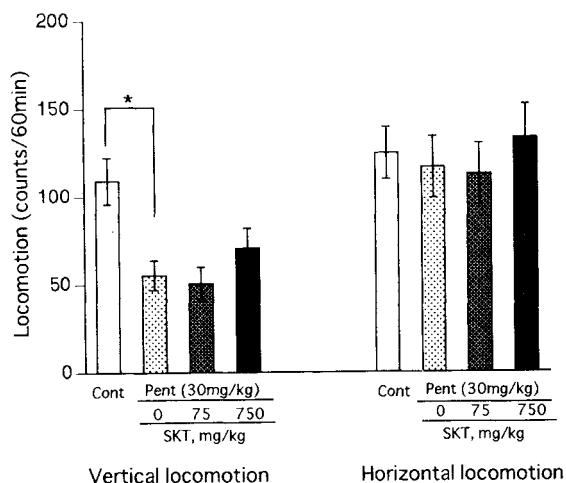


Fig. 2 Effects of repeated administration of SKT on the vertical and horizontal locomotor activities in mice treated with pentobarbital. Each column (mean $\pm$ S.E., counts/60 min) expresses the value of locomotor activities. Pentobarbital sodium (30 mg/kg, *s.c.*) and saline solution (10 ml/kg, *s.c.*) were injected 120 min after final administration (once a day, for 14 days) of SKT (75, 750 mg/kg, *p.o.*) and CMC (10 ml/kg, *p.o.*), and from 20 min after pentobarbital administration, locomotor activities were measured for 60 min. SKT : Saiko-keishi kankyo-to, CMC : 5 % carboxymethylcellulose solution, Pent : pentobarbital sodium, 75 : 75 mg/kg SKT, 750 : 750 mg/kg SKT, * p < 0.05.

間投与し、最終投与の120分後に pentobarbital を投与し、その20分後から自発運動量を60分間測定した。

pentobarbital 処置マウスにおいて、Fig. 2に示すように、垂直運動量は対照群のそれよりも有意な減少を示したが、SKTの75および750 mg/kgはこの垂直運動量の減少に対して影響を及ぼさなかった。なお、SKTは単回投与の場合と同様に水平運動量にも影響を及ぼさなかった。

3) methamphetamine 処置マウスにおける SKT の自発運動量に及ぼす影響

(1) SKT 単回投与の場合

SKT (75, 750 mg/kg) および CMC の単回投与の60分後に methamphetamine を投与し、その直後から自発運動量を60分間測定した。

methamphetamine 処置マウスにおいて、Fig. 3に示すように、垂直運動量および水平運動量はいずれも対照群のそれよりも有意な増大を示したが、SKTの75および750 mg/kgはこの運動量の増大に対して影響を及ぼさなかった。

(2) SKT 反復投与の場合

SKT (75, 750 mg/kg) および CMC を1日1回、14日間投与し、最終投与の120分後に methamphetamine を投与し、その直後から自発運動量を60分間測定した。

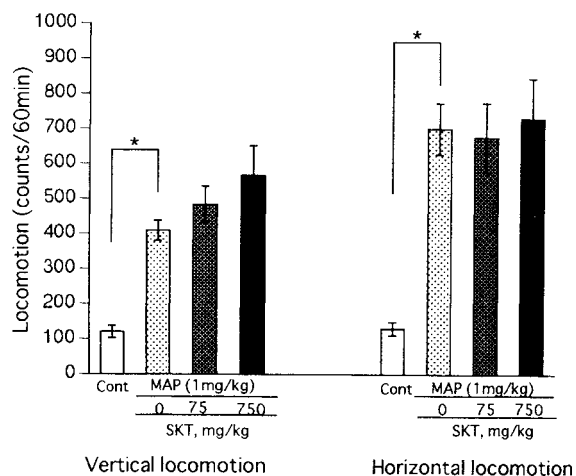


Fig. 3 Effects of single administration of SKT on the vertical and horizontal locomotor activities in mice treated with methamphetamine. Each column (mean $\pm$ S.E., counts/60 min) expresses the value of locomotor activities. Methamphetamine hydrochloride (1 mg/kg, *s.c.*) and saline solution (10 ml/kg, *s.c.*) were injected 60 min after single administration of SKT (75, 750 mg/kg, *p.o.*) and CMC (10 ml/kg, *p.o.*), and from immediately after methamphetamine administration, locomotor activities were measured for 60 min. SKT : Saiko-keishi kankyo-to, CMC : 5 % carboxymethylcellulose solution, MAP : methamphetamine hydrochloride, 75 : 75 mg/kg SKT, 750 : 750 mg/kg SKT, * p < 0.05.

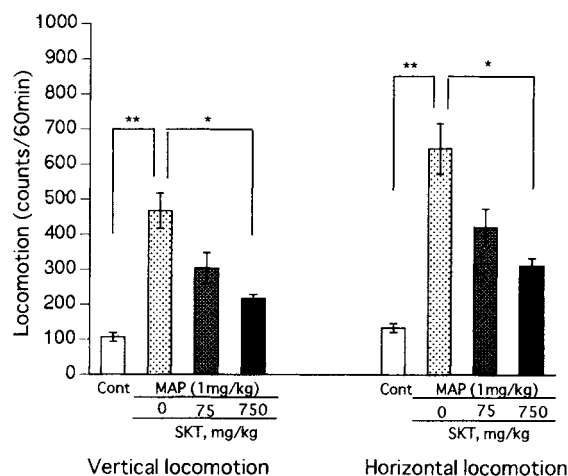


Fig. 4 Effects of repeated administration of SKT on the vertical and horizontal locomotor activities in mice treated with methamphetamine. Each column (mean $\pm$ S.E., counts/60 min) expresses the value of locomotor activities. Methamphetamine hydrochloride (1 mg/kg, s.c.) and saline solution (10 ml/kg, s.c.) were injected 120 min after final administration (once a day, for 14 days) of SKT (75, 750 mg/kg, p.o.) and CMC (10 ml/kg, p.o.), and from immediately after methamphetamine administration, locomotor activities were measured for 60 min. SKT: Saiko-keishi kankyo-to, CMC: 5% carboxymethylcellulose solution. Pent: pentobarbital sodium, 75: 75 mg/kg SKT, 750: 750 mg/kg SKT, *and ** $p < 0.05$ and 0.01.

methamphetamine 処置マウスにおいて、Fig. 4 に示すように、垂直運動量および水平運動量はいずれも対照群よりも有意な増大を示したが、SKT の 750 mg/kg はこの両者の運動量の増大をいずれも有意に抑制した。

2. SKT およびその他薬物の電気刺激誘導痙攣に及ぼす影響

1) SKT 単回投与の場合

SKT は弱い電気刺激条件下 (7 mA, 0.2 sec.) では用量依存的に TE の持続時間を短縮したが、刺激強度の上昇につれて、この短縮の程度は減弱した。また、CL の持続時間に対して、SKT は電気刺激 10 mA, 0.2 sec. の条件において用量依存的な短縮を示したが、7 mA および 15 mA, 0.2 sec. の条件においては SKT の影響は認められなかった。なお、SKT はどの強度の電気刺激条件下の TE の持続時間に対しても影響を及ぼさなく、その上、15 mA, 0.2 sec. の条件での TE および CL の持続時間に対しても影響は認められなかった (Table I)。

2) SKT 反復投与の場合

電気刺激 7 mA, 0.2 sec. の条件において、SKT の 750 mg/kg は TE および CL の持続時間を短縮した。また、電気刺激 10 mA, 0.2 sec. の条件においては SKT の 75

Table I Effect of single administration of SKT on the electroshock induced convulsion (ECS) in mice.

(a) ECS 7 mA, 0.2 sec.

Dose mg/kg	TF	TE	CL
CMC	1.0 $\pm$ 0.0	13.4 $\pm$ 0.5	58.6 $\pm$ 8.6
75	1.0 $\pm$ 0.0	11.7 $\pm$ 0.3*	48.7 $\pm$ 9.8
750	1.0 $\pm$ 0.0	10.9 $\pm$ 0.3**	69.1 $\pm$ 11.7

(b) ECS 10 mA, 0.2 sec.

Dose mg/kg	TF	TE	CL
CMC	1.0 $\pm$ 0.0	12.4 $\pm$ 0.3	90.4 $\pm$ 11.8
75	1.0 $\pm$ 0.0	11.5 $\pm$ 0.3	59.1 $\pm$ 7.5*
750	1.0 $\pm$ 0.0	10.2 $\pm$ 0.1*	33.1 $\pm$ 5.6**

(c) ECS 15 mA, 0.2 sec.

Dose mg/kg	TF	TE	CL
CMC	1.0 $\pm$ 0.0	12.1 $\pm$ 0.3	78.2 $\pm$ 4.1
75	1.0 $\pm$ 0.0	11.8 $\pm$ 0.3	63.7 $\pm$ 8.5
750	1.0 $\pm$ 0.0	12.2 $\pm$ 0.5	66.6 $\pm$ 8.2

Each value represents the mean $\pm$ S.E. (sec.) in the duration time of convulsion induced by the electroshock under the condition of 7 mA, 10 mA and 15 mA with each 0.2 sec. in mice administered singly SKT at 75 and 750 mg/kg, p.o. SKT: Saiko-keishi kankyo-to, CMC: 5% carboxymethylcellulose solution, 75: 75 mg/kg SKT, 750: 750 mg/kg SKT, TE: tonic flexion, TE: tonic extension, CL: clonic convulsion, *and ** $p < 0.05$ and 0.01.

Table II Effect of repeated administration of SKT on the electroshock-induced convulsion (ECS) in mice.

(a) ECS 7 mA, 0.2 sec.

Dose mg/kg	TF	TE	CL
CMC	1.0 $\pm$ 0.0	12.3 $\pm$ 0.4	103.8 $\pm$ 14.7
75	1.0 $\pm$ 0.0	12.1 $\pm$ 0.3	72.9 $\pm$ 12.0
750	1.0 $\pm$ 0.0	11.1 $\pm$ 0.2*	56.4 $\pm$ 11.6*

(b) ECS 10 mA, 0.2 sec.

Dose mg/kg	TF	TE	CL
CMC	1.0 $\pm$ 0.0	13.2 $\pm$ 0.6	77.6 $\pm$ 6.7
75	1.0 $\pm$ 0.0	11.4 $\pm$ 0.3*	73.3 $\pm$ 9.6
750	1.0 $\pm$ 0.0	11.0 $\pm$ 0.4*	69.0 $\pm$ 10.1

(c) ECS 15 mA, 0.2 sec.

Dose mg/kg	TF	TE	CL
CMC	1.0 $\pm$ 0.0	12.7 $\pm$ 0.3	79.0 $\pm$ 5.1
75	1.0 $\pm$ 0.0	12.3 $\pm$ 0.4	55.1 $\pm$ 7.6*
750	1.0 $\pm$ 0.0	11.7 $\pm$ 0.3	76.0 $\pm$ 3.2

Each value represents the mean $\pm$ S.E. (sec.) in the duration time of convulsion induced by the electroshock under the condition of 7 mA, 10 mA and 15 mA with each 0.2 sec. in mice administered, once a day for 14 days, SKT at 75 and 750 mg/kg, p.o.

SKT: Saiko-keishi kankyo-to, CMC: 5% carboxymethylcellulose solution, 75: 75 mg/kg SKT, 750: 750 mg/kg SKT, TF: tonic flexion, TE: tonic extension, CL: clonic convulsion, * $p < 0.05$.

および 750 mg/kg は TE の持続時間を ; 15 mA, 0.2 sec. の条件においては SKT 75 mg/kg は CL の持続時間を短縮した。本研究において, SKT は TE や CL の持続時間に対して, 用量依存性や電気刺激強度の上昇による影響は認められなかった。また, SKT はどの強度の電気刺激条件下の TF の持続時間に対しても影響を及ぼさなかった (Table II)。

3) その他の薬物の場合

柴胡加竜骨牡蠣湯 50 および 400 mg/kg の単回投与は, Table III に示すように, 電気刺激 10 mA, 0.2 sec. の条件において, TF, TE, CL の持続時間には影響を及ぼさなかった。これに対して, 反復投与では CL の持続時間を有意に短縮した。

抗痙攣薬の phenytoin 20 mg/kg は電気刺激 20 mA, 0.2 sec. の条件において, TF, TE の持続時間を完全に抑制し, CL の持続時間をも有意に短縮した (Table III)。

Table III Effect of Saiko-ka-ryukotsu-borei-to and phenytoin on the electroshock-induced convulsion (ECS) in mice.

(a) Single administration of Saiko-ka ryukotsu-borei-to (ECS 10 mA, 0.2 sec.)

Dose mg/kg	TF	TE	CL
CMC	1.0±0.0	14.8±0.4	71.0±4.8
50	1.0±0.0	13.4±0.4	67.1±4.8
400	1.0±0.0	14.4±0.1	67.6±6.2

(b) Repeated administration of Saiko-ka-ryukotsu-borei-to (ECS 10 mA, 0.2 sec.)

Dose mg/kg	TF	TE	CL
CMC	1.0±0.0	13.4±0.5	69.3±5.1
50	1.0±0.0	13.1±0.6	43.5±7.8*
400	1.0±0.0	12.6±0.9	40.1±8.7*

(c) Single administration of phenytoin (ECS 20 mA, 0.2 sec.)

Dose mg/kg	TF	TE	CL
CMC	1.0±0.0	12.8±0.1	73.0±4.8
20	(0.0±0.0)	(0.0±0.0)	32.5±5.0**

Each value represents the mean±S.E.(sec.) in the duration time of convulsion induced by the electroshock under the condition of 10 mA with 0.2 sec. in mice administered singly or repeatedly (once a day for 14 days) of Saiko-ka-ryukotsu-borei-to at 50 and 400 mg/kg, *p.o.*, and the condition of 20 mA with 0.2 sec. in mice administered singly phenytoin at 20 mg/kg, *s.c.*

CMC : 5 % carboxymethylcellulose solution, 50 : 50 mg/kg Saiko-ka-ryukotsu-borei-to, 400 : 400 mg/kg Saiko-ka-ryukotsu-borei-to, 20 : 20 mg/kg phenytoin, TF : tonic flexion, TE : tonic extension, CL : clonic convulsion, *and ** $p < 0.05$ and 0.01 .

考 察

動物の自発運動は基本的な行動の一つの現れであり, 外界から特別な刺激を受けないで引き起こされる行動である。¹³⁾従って, マウスの自発運動には, 情動性, 感覚性, 意識状態など総合的な中枢神経系の影響が反映されているものと思われる。本研究において, 正常 (無処置) マウスへの SKT の単回あるいは反復投与は垂直運動量および水平運動量には影響を及ぼさなかった。我々は先に, 柴胡加竜骨牡蠣湯, 抑肝散, 加味逍遥散, 加味帰脾湯のマウスにおける Wheel running activity の時間薬理学的研究において, これら方剤は SKT と同様に投与後 2 ~ 3 時間位の間の自発運動量には影響を及ぼさないが, 概日性変動に影響を与えることを報告した。^{14) 15)}興味あることに, SKT やこれら方剤の構成生薬はそれぞれ異なっているけれども, 臨床においてある種の精神・神経症状 (不安, イライラ, 不眠など) の使用目標が共通していることである。この様なことから, SKT にも投与時刻により運動活性に影響を及ぼす可能性があるかも知れないことが推測される。

漢方薬には, 経験的に, 生体の内部環境の変化を是正する働きがあると言われていることから, 本研究においては, このような事を想定して抑制作用または興奮作用を引き起こす薬物によるマウスの運動活性の変化に対する SKT の影響について検討した。

まず, 生体の内部環境の抑制状態を想定して催眠・麻酔薬である pentobarbital を用い, 催眠作用を引き起こさない用量で実験を行った。バルビツール酸誘導体の薬理作用には鎮静, 麻酔, 催眠, 抗痙攣などの作用¹⁶⁾が知られている。今回の pentobarbital 処置マウスでは垂直運動量は減少したが, 水平運動量には影響は認められなかった。この垂直運動量の減少は, SKT 750 mg/kg の単回投与で有意に抑制され, 運動量は逆に増大した。これに対して, SKT の反復投与ではその様な効果は認められなかった。

バルビツール酸誘導体は中枢神経細胞ばかりでなく, その他の細胞の膜において Na^+ や K^+ の輸送を妨害して, 膜安定化作用を示す¹⁷⁾ことや神経シナプス前膜において ACh の遊離を抑制し, シナプス後膜において ACh の感受性を低下させて抑制作用を示すと言われている。¹⁸⁾ また最近では, バルビツール酸誘導体は GABA_A 受容体-Cl チャンネル複合体において Cl チャンネルを開口して, 細胞内に Cl^- を流入し, 抑制性神経系を亢進させ, 興奮性神経系を抑制することが知られている。^{16, 19)} 今回の pentobarbital (30 mg/kg) 処置マウスでは, 水平運

動量には影響は認められなかったが、垂直運動量は減少した(本論文には示さなかったが、pentobarbitalの高用量(50 mg/kg)ではマウスは睡眠状態となり、垂直・水平の両運動は消失し、SKTの作用効果は認められなかった)。今回の研究において、SKTがこの垂直運動量の減少を抑制し、運動量の増大を示したことは、SKTが上述のようなpentobarbitalの作用機構に何らかの影響を及ぼしたために引き起こされた結果かも知れない。しかしながら、このような効果は、SKTの単回投与において認められ、反復投与では認められなかったことから、SKTの作用効果には、投与回数による量的な影響が関係しているのかも知れないが、今回の研究からは明らかでない。

次に、生体の内部環境の興奮状態を想定して覚醒剤であるmethamphetamineを用いて実験を行った。methamphetamineは中枢カテコールアミン神経系の終末に働いてノルエピネフリンやドパミンの遊離促進ならびに再取り込み抑制、さらにモノアミンオキシダーゼ阻害作用を示し、交感神経興奮作用と中枢興奮作用を引き起こすことが知られている。²⁰⁾ 今回のmethamphetamineの処置マウスでは垂直運動量および水平運動量の両者が著明な増大を示した。この増大した両者の運動量はSKTの反復投与(750 mg/kg)で有意に抑制されたが、単回投与(75, 750 mg/kg)では抑制されなかった。

要するに、SKTはマウスの運動活性の変化に対してある条件下において二面性の作用を示すことが明らかになった。すなわち、SKTは1)運動活性が抑制状態にあるときは運動亢進の方向に、2)運動活性が亢進状態にあるときには運動抑制の方向に作用すると考えられる。このようなことは、SKTが生体の内部環境の変化の是正に関与することを示している。

SKTと臨床使用目標が類似している柴胡加龍骨牡蠣湯が抗痙攣作用を示すことが知られていることから、²¹⁾ SKTにも抗痙攣作用が認められるかどうかについて検討した。臨床において、SKTの抗てんかん作用を示した報告は見あたらないが、今回のマウスの実験において、SKTは7 mAおよび10 mA、0.2 sec.の条件下の電気刺激誘導痙攣のTEおよびCLの持続時間を有意に短縮した。従って、SKTはある条件下での強直性屈曲性痙攣と間代性痙攣を軽度ではあるが抑制することが認められた。

抗痙攣薬のphenytoinは神経細胞膜に対して膜安定化作用を有し、K⁺の細胞内取り込み、Na⁺の排出促進、Ca²⁺の膜透過性の低下などによりインパルスの拡散を抑制して痙攣を抑制することが知られている。²²⁾ phenytoinは強度の電気刺激誘導痙攣(20 mA、0.2 sec.)のTFやTEの持続時間を完全に抑制し、CLの持続時

間をも有意に短縮した。このようなことは、phenytoinは強直性伸展性痙攣および強直性屈曲性痙攣を強く抑制するが、間代性痙攣はあまり抑制しないことを示唆し、SKTの抗痙攣作用とは異なることを示している。また、柴胡加龍骨牡蠣湯は臨床使用目標がSKTと虚証以外は類似しているが、CLの持続時間のみを短縮したことから、SKTの抑制と異なるパターンを示した。

要するに、今回のマウスを用いた研究において、SKTは正常(無処置)マウスの自発運動量には影響を及ぼさないが、運動活性の変化に応じてそれを是正する作用を示した。また、SKTは電気刺激誘導痙攣のTEおよびCLの持続時間を軽度短縮したが、それらの程度は電気刺激強度や用量にはほとんど依存しない効果であった。

結 論

柴胡桂枝乾姜湯エキス原末(SKTE)の中枢神経系に対する作用を明らかにする目的で、自発運動量ならびに電気刺激誘導痙攣に及ぼす影響について、マウスを用いて検討した。

1) SKTEは正常(無処置)マウスの垂直運動量および水平運動量には影響を及ぼさなかった。しかしながら、SKTEはpentobarbital処置マウスの運動活性の減少を抑制し、methamphetamine処置マウスの運動活性の増大を抑制した。

2) SKTEは電気刺激誘導痙攣の伸展期および間代期の持続時間を軽度短縮した。

以上のことから、SKTEはマウスの中枢神経系に影響を及ぼして、活動活性に影響を与えることが示唆される。

謝 辞

本研究に御協力頂いた宮田まゆみ氏に感謝します。また、貴重な薬物の提供ならびに御援助頂きました(株)ツムラに深謝いたします。

References

- 1) Masuda, Y., Masuda, S.: CP-ji no kakotsu-sei-kinen, jōmyakuen ni yori jizokusuru kōnetsu ni tsumura kampōhōzai no chokōshita ichirei. *Kampōshinryō* **10** (6), 27-30, 1991.
益田嘉朗, 益田秀治: CP児の化骨性筋炎, 静脈炎により持続する高熱にツムラ漢方剤の著効した1例. *漢方診療* **10** (6), 27-30, 1991.
- 2) Kikutani, T.: Kokyukishikkan (II). *Kampōshinryō* **11** (3), 12-13, 1992.
菊谷豊彦: 呼吸器疾患 (II). *漢方診療* **11** (3), 12-13, 1992.
- 3) Kikutani, T.: Kanshikkan (II). *Kampōshinryō* **11** (5), 16-17, 1992.
菊谷豊彦: 肝疾患 (II). *漢方診療* **11** (5), 16-17, 1992.

- 4) Inaki, K. : Saiko keishi kankyo to. *Kamposhinryo* **12**(3), 15-19, 1993.
稲本 一元：柴胡桂枝乾姜湯。漢方診療 **12**(3), 15-19, 1993.
- 5) Yokoyama, S., Kawana, A., Kurosaki, M. : Saiko-keishi kankyo to no suimin ni oyobosu eikyo. *Kampoigaku* **6** (7), 13-14, 1982.
横山誠之, 川名明徳, 黒崎元之：柴胡桂枝乾姜湯の睡眠に及ぼす影響。漢方医学 **6** (7), 13-14, 1982.
- 6) Nihonkampōigaku Kenkyujo, Henshu : Shinhan, Kampoigaku. Kyokuyōsha, Tokyo, pp.262-263. 1990.
日本漢方医学研究所編集：新版，漢方医学。旭洋社，東京，pp.262-263, 1990.
- 7) Takayama, H. : Fukushōzukai, Kampō jōyōshohōkaisetsu. Nihon-kampō sinkōkai Sankōjyuku, Tokyo, pp.30-31, 1988.
高山宏世：腹証図解，漢方常用処方解説。日本漢方振興会 三考塾，東京，pp.30-31, 1988.
- 8) Toru, M., Asami, T., Senjo, M., Mori, S., Yamawaki, N. : Rōnenki-shinkeishō, utsuyō, utsujōtai. *Kampoigaku* **16** (12), 438-448, 1992.
融 道男, 浅見隆康, 千丈雅徳, 森 莊祐, 山脇成人：老年期神経症，うつ病，うつ状態。漢方医学 **16** (12), 438-448, 1992.
- 9) Goto, S. : Nōkōsoku o tomonatta jiritsu shinkei-shicchōshō ni taisuru Ōren gedoku to no kōka. *Kamposhinryo* **11** (8), 31-34, 1992.
後藤莊一郎：脳梗塞を作った自律神経失調症に対する黄連解毒湯の効果。漢方診療 **11** (8), 31-34, 1992.
- 10) Kano, T. : Kampoyaku no [Sho] kara kōsatsushita funinshō (ransōkinōfuzen) no byōin. *Kampoigaku* **11** (1), 32-35, 1987.
假野隆司：漢方薬の「証」から考察した不妊症（卵巣機能不全症）の病因。漢方医学 **11** (1), 32-35, 1987.
- 11) Itoh, T., Murai, S., Yoshida, H., Masuda, Y., Saito, H., and Chen C. H. : Effects of methamphetamine and morphine on the vertical and horizontal motor activities in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **27**, 193-197, 1987.
- 12) Itoh, T. : Sekigaisen hiumuhō. *Seitai no Kagaku* **45** (5), 470-471, 1994.
伊藤忠信：赤外線ヒーミング法。生体の科学 **45** (5), 470-471, 1994.
- 13) Tadokoro, S., Kuribara, H. and O'hara, K. : Practice of behavioral pharmacology —Behavioral changes by drugs— (Ed. by S. Tadokoro) Seiwa Shoten, Tokyo, pp.18-44, 1991.
- 14) Itoh, T. : Maus no wheel-running activity ni oyobosu Saiko-ka-ryukotsu borei to, Yokkan san, oyobi Kami-shoyo-san no jikanyakurigakuteki kentō. *Kampoigaku* **9** (10), 67-69, 1985.
伊藤忠信：マウスの wheel running activity に及ぼす柴胡加龍骨牡蠣湯，抑肝散および加味逍遙散の時間薬理学的検討。漢方医学 **9**(10), 67-69, 1985.
- 15) Itoh, T., Kim, E.H., Mural, S., Hirai, T., Murakami, H. and Kohri, I. : Effects of Saiko-ka-ryukotsu borei to and Yokkan san on circadian variation in wheel running activity in mice. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **2**, 357-364, 1985.
- 16) Katzung, B.G. : Basic and clinical pharmacology, 6th ed. (Ed. by B.G. Katzung), Appleton & Lange, USA, pp.335-341, 1995.
- 17) Harvey, R.A., Champe, P.C., Mycek, M.J., Gertner, S.B. and Perper M.M. : Lippincott's illustrated reviews : Pharmacology, Ed. by R.A. Harvey and P.C.Champe, J.B.Lippincott Co., New York, pp.96-98, 1992.
- 18) Ogura, H. and Ogura Y. : Mordan Dental Pharmacology, 2th ed. Ishiyaku-Shuppan Co. Tokyo, pp.374-379, 1995.
- 19) Tanaka, C. and Kato R. : New pharmacology, Nankodo, Tokyo, pp.328-331, 1989.
- 20) Goodman Gilman, A., Rall, T.W., Nies, A.S. and Taylor, P. : Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 8th ed., Pergamon Press, New York, pp.210-213, 1990.
- 21) Itoh, T., Michijiri, S., Kuwahara, H., Iwai, K. and Kikuchi, T. : Jikkenteki-yōhatsu-keiren ni taisuru Saiko-ka-ryukotsu borei to no kōka. *Kampo to Saishinigaku* **1** (3), 274-278, 1992.
伊藤忠信, 道尻誠助, 桑腹弘行, 岩井寛二, 菊池敏昭：実験的誘発痙攣に対する柴胡加龍骨牡蠣湯の効果。漢方と最新医学 **1** (3), 274-278, 1992.
- 22) Katzung, B.G. : Basic and clinical pharmacology, 6th ed. (Ed. by B.G.Katzung), Appleton & Lange, USA, pp.363-365, 1995.