

マウスの酢酸 Writhing 反応に対する桂枝

ニ越婢一湯加苓朮附の影響^{*1}松原利行, 今村 恵, 安田晶子, 加野軒作, 堀越 勇^{*2}, 今田屋 章^{*3}富山医科薬科大学附属病院薬剤部^{*2}富山医科薬科大学附属病院和漢診療部^{*3}**Analgesic Effect of a Herbal Medicine on Acetic Acid-induced Writhing Reaction in Mice^{*1}**TOSHIYUKI MATSUBARA, MEGUMI IMAMURA, AKIKO YASUTA,
KENSAKU KANO, ISAMU HORIKOSHI,^{*2} and AKIRA IMADAYA^{*3}Department of Hospital Pharmacy^{*2} and Wakan-Shinryo-Bu,^{*3} Toyama Medical
and Pharmaceutical University

(Received July 13, 1983)

Analgesic effect of Keishi-Ni-Eppi-Itto-ka-Ryo-Jutsu-Bu (KNE), a traditional herbal medicine against rheumatoid arthritis, on writhing reaction induced by acetic acid was investigated in mice. KNE, composed of gypsum, Zizyphi fructus, Cinnamomum cortex, Ephedrae herba, Paeoniae radix, Glycyrrhiza, ginger, Atractylodis rhizoma and hoelen, significantly depressed the writhing reaction, while Aconiti tuber, widely used for analgesic purpose, did not affect the reaction. The depressive action of each KNE component was examined. It was found that only Ephedrae herba showed significant dose-dependent depression of the writhing reaction. When the decocted liquid of Ephedrae herba was separated to aqueous layer and benzene layer at low pH, followed by high pH, the aqueous layer showed remarkable dose-dependent depression of the writhing reaction.

Keywords—traditional herbal medicine; Keishi-Ni-Eppi-Itto-ka-Ryo-Jutsu-Bu; writhing reaction by acetic acid; mice; Ephedrae herba; Aconiti tuber; anti-rheumatoid arthritis

緒 言

慢性関節リウマチの治療は近年急速に進歩しつつあり、症状の程度に応じて非ステロイド性抗炎症剤、金剤、ステロイド剤、免疫抑制剤などが用いられている。

また和漢薬による治療も最近注目をあびつつあり、多数の処方の有効性についての報告がある。¹⁾ 今田屋らは臨床的に、桂枝ニ越婢一湯、桂枝芍薬知母湯、桂枝加朮附湯が慢性関節リウマチに有効であることを報告している。²⁾

今回著者らはこれら和漢処方のうち桂枝ニ越婢一湯

(以下「桂ニ越一湯」と略)に茯苓、白朮、附子を加えた桂ニ越一湯加苓朮附の抗リウマチ作用に関する研究の第一歩として、酢酸 writhing 反応を指標とした鎮痛効果を検討した。

実 験 方 法

1. 使用動物

ddY 系雄性マウス(体重25~35 g)を静岡県実験動物農業協同組合より購入し、1週間の子備飼育ののち実験に供した。

2. 使用生薬および試薬

石膏、大棗、桂枝、麻黄、芍薬、甘草、生姜、白朮、茯苓は栃本天海堂より購入し、白河附子はウチダ和漢薬より購入したものを使用した。酢酸(和光純薬、特級)

^{*1} 日本薬学会第103年会(東京, 1983年)で発表。

^{*2,3} 富山市杉谷 2630; 2630, Sugitani, Toyama, 930-01 Japan

は生食で希釈使用した。

3. 被験煎液の調整

表1に示す本院約束処方の構成生薬1日量に蒸留水400 mlを加え、600Wの電熱器で30分加熱煮沸後、ろ液に蒸留水を加え正確に120 mlに調整して被験煎液とした。

4. 酢酸 writhing 反応に対する抑制効果の評価

常法に従い酢酸 writhing 反応に対する煎液の効果を調べた。まずマウスに被験煎液を0.1ml/10g body weightの割合で胃ゾンデを用いて経口投与し、30分後0.6%酢酸(0.1ml/10g body weight)を腹腔内注射した。酢酸投与後20分間に生ずる writhing 反応の回数を測定し、下記の式により writhing 反応率(WR)を求めた。

$$WR(\%) = (\text{被験煎液経口投与時の writhing 反応数}) / (\text{蒸留水経口投与時の writhing 反応数}) \times 100$$

5. 統計処理

得られたデータの対照群と処置群との有意差の有無は、t-検定により調べた。

表1. 桂枝二越婢一湯加苓朮附の構成生薬の1日分の組成(富山医薬大病院・約束処方)

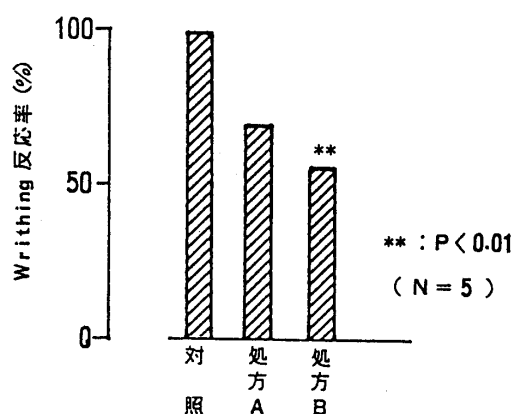
1日あたり構成生薬組成			
石膏	5.0 g	白朮	6.0 g
大棗	4.0 g	茯苓	5.0 g
桂枝	3.0 g	附子	適量
麻黄	3.0 g		
芍薬	3.0 g		
甘草	3.0 g		
生姜	1.0 g		

結果および考察

1. 桂二越一湯加苓朮附および附子の writhing 反応に対する影響

附子は鎮痛効果を期待して処方に加えられることがあるため、³⁻⁵⁾白河附子5 gを加えた桂二越一湯加苓朮附(処方A)と附子を加えない桂二越一湯加苓朮(処方B)の効果を比較した。結果を図1に示す。処方Bに有意な writhing 反応抑制効果がみられ、処方Aでも抑制傾向が認められたが、附子による鎮痛効果の増強は認められなかった。そこで附子単独での writhing 反応に対する効果を投与量を増して検討した。結果を図2に示す。白河附子の量を臨床使用量の数十倍にしても writhing 反応に対する抑制効果は認められなかった。

したがって附子の鎮痛効果³⁻⁵⁾は酢酸 writhing 反応ではスクリーニングされない何か別の機序、たとえば血



処方A: 桂枝二越婢一湯加苓朮附
処方B: 桂枝二越婢一湯加苓朮

図1. 桂枝二越婢一湯加苓朮附のマウスの酢酸 writhing 反応に対する影響

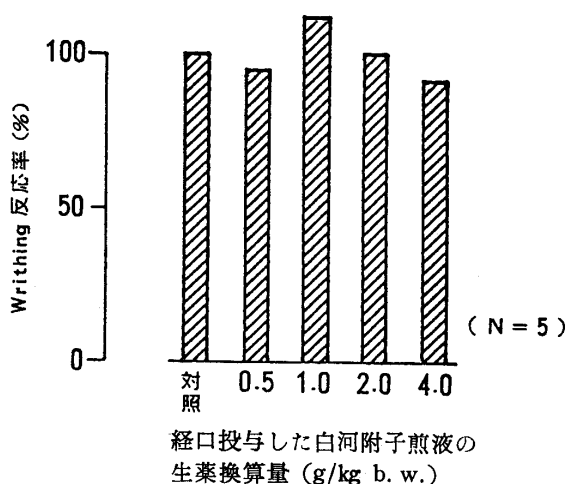


図2. 白河附子煎液のマウスの酢酸 writhing 反応に対する影響

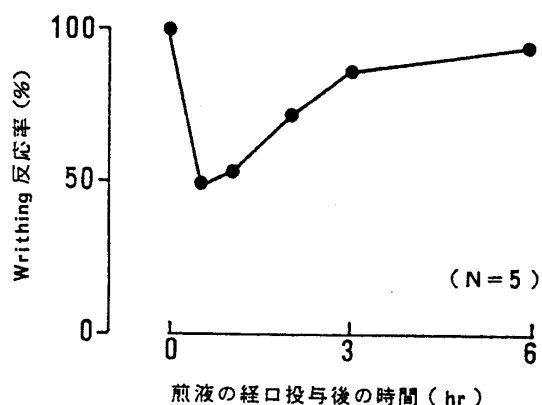


図3. 桂枝二越婢一湯加苓朮によるマウスの酢酸 writhing 反応抑制作用の持続時間

液循環促進作用⁶⁾などによるものと考えられる。

2. 桂二越一湯加苓朮の writhing 反応に対する影響

白河附子による writhing 反応抑制効果が認められな

かったので、以下附子を除いた桂二越一湯加苓朮で検討を行った。

桂二越一湯加苓朮による抑制作用の持続時間を調べるために、被験煎液投与後0.5, 1, 2, 3, 6時間に writhing 反応に対する抑制挙動を調べた。結果を図3に示す。煎液投与後0.5時間で writhing 反応の抑制がみられ、その効果は2時間近く持続した。

3. 桂二越一湯加苓朮構成生薬の酢酸 writhing 反応に対する影響

桂二越一湯加苓朮の構成生薬について、writhing反応に対する効果を検討した。被験煎液の調製には表1の生薬量の2倍量を用いた。結果を図4に示す。麻黄のみに有意な writhing 反応抑制が認められ、他の生薬による抑制効果は認められなかった。そこで麻黄についてさらに検討を加えた。

4. Writhing 反応における麻黄煎液の用量-反応曲線

麻黄煎液の濃度を変え writhing 反応抑制効果を調べた結果を図5に示す。0.25g/kg, 0.5g/kg, 1.5g/kgにおいて有意な writhing 反応抑制効果が用量依存的に認められた。

5. 麻黄煎液の各分画層の酢酸 writhing 反応に対する影響

図6の分画法⁷⁾により麻黄煎液を分画し、水層は凍結乾燥、ベンゼン層は減圧濃縮して乾燥エキスとし、各分画の writhing 反応に対する抑制効果を検討した。

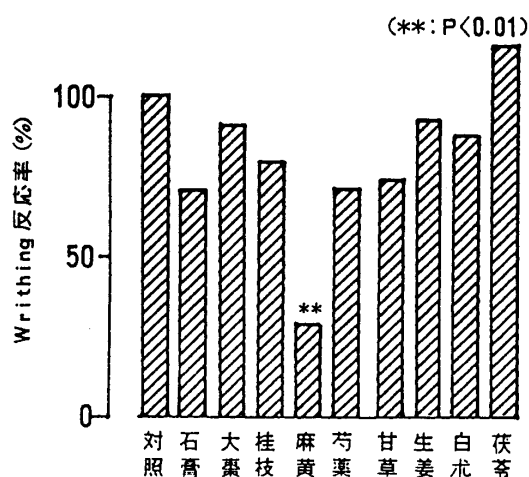


図4. 桂枝二越一湯加苓朮の構成生薬のマウスの酢酸 writhing 反応に対する影響

まず麻黄煎液を希塩酸で pH 3.0 に調整し、ベンゼンを加えて振とうし、ベンゼン層(A層)および水層(B層)を得た。図7のごとく writhing 反応抑制効果はB層が顕著であったので、B層を 0.1N 苛性ソーダで pH 12.0 に調整し、ベンゼンを加えて振とうし、ベンゼン層(C層)と水層(D層)の writhing 反応に対する効果を検討した。その結果D層に著明な writhing 反応抑制効果が認められた。

次にD層の用量依存性について検討した。結果を図8に示す。D層の乾燥エキス量の増加にともない、用量依

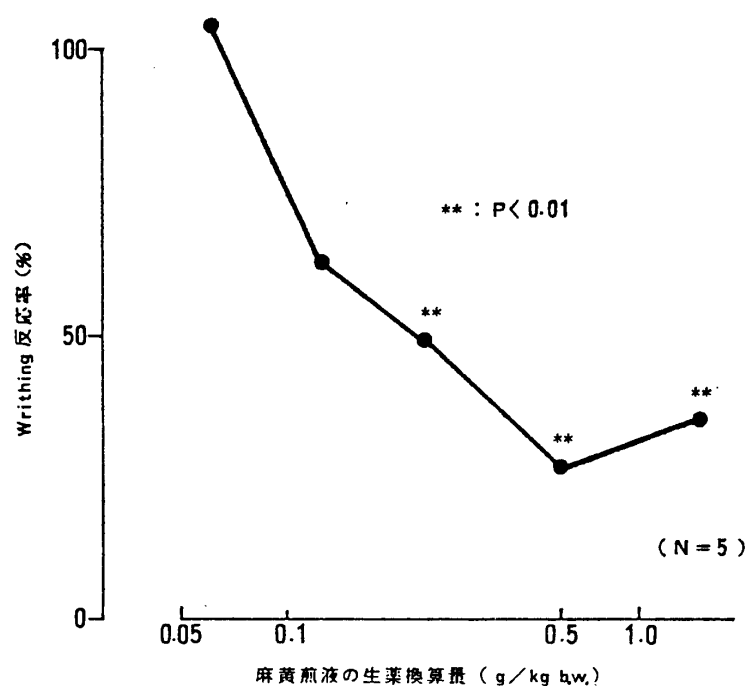


図5. マウスの酢酸 writhing 反応における麻黄煎液の用量-反応曲線

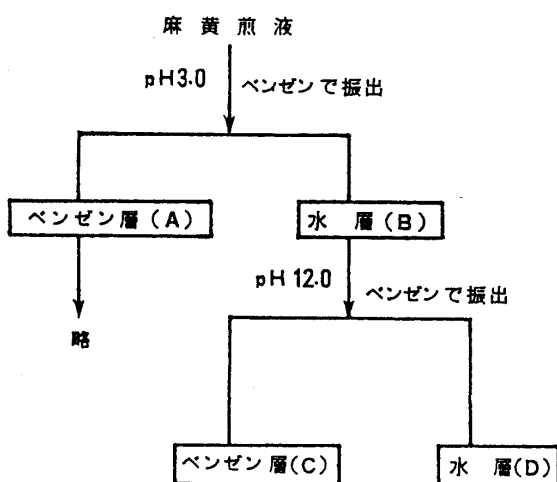


図 6. 麻黄煎液の分画法

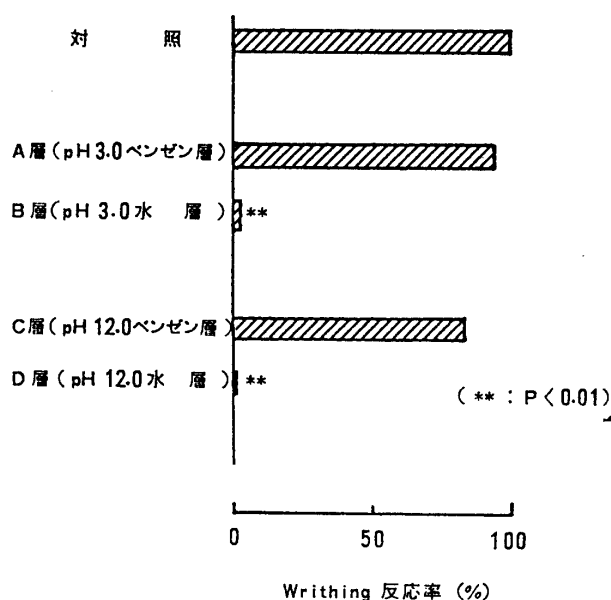


図 7. 麻黄煎液の各分画のマウスの酢酸 writhing 反応に対する影響

存的に writhing 反応の抑制が増強した。

結 語

桂枝二越婢一湯加苓朮附の煎液は マウスの酢酸 writhing 反応を抑制する効果を示すことが見出された。そ

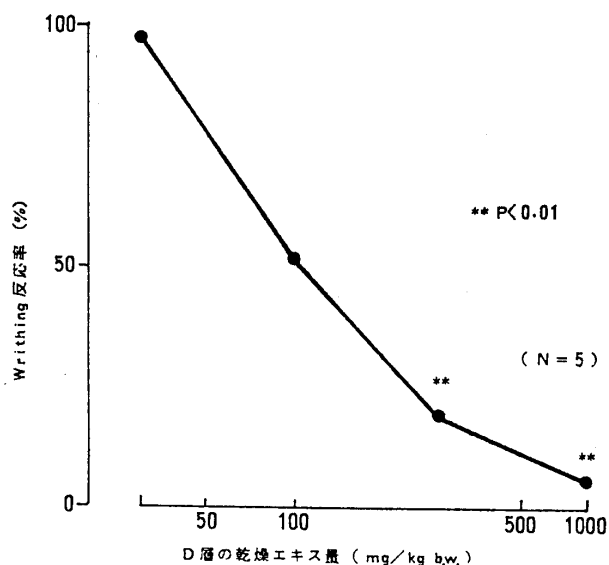


図 8. マウスの酢酸 writhing 反応における麻黄煎液の分画D層の用量-反応曲線

の効果について構成生薬の寄与の程度を調べたところ、附子ではなく麻黄に抑制作用のあることがわかった。

また麻黄煎液の分画の結果、麻黄の酢酸 writhing 反応抑制作用はD層中の成分によると思われる。なおこの有効成分についてはさらに検討中である。

文 献

- 1) 菊谷豊彦：慢性関節リウマチの漢方療法，毎日ライフ，1979（12月），p.80.
- 2) 今田屋章，寺沢捷年，土佐寛順，伊藤 隆，桜川信男，高橋 薫：Proc. Symp. WAKAN-YAKU, 15, 207 (1982).
- 3) 桑本崇秀：薬局と調剤，No. 20, 43 (1983).
- 4) ヒキノヒロシ：漢方医学—附子の薬理，6(10)，1 (1982).
- 5) 伊沢凡人：“原色版日本薬用植物事典”，誠文堂新光社，東京，1980，p.77.
- 6) 中山医学院編：“漢薬の臨床応用”，医歯薬出版，東京，1979，p.187.
- 7) 稻垣 勲：“植物化学”，医歯薬出版，東京，1975，p. 15.