

生薬製剤の薬物学的特性 (第 IV 報)¹⁾

黄色ブドウ球菌 226 株によるマウスの膿瘍に対する排膿湯および排膿散の作用

鹿野美弘, 斉藤謙一, 木島正夫

北海道薬科大学²⁾Pharmacological Properties of Galenical Preparation (IV)¹⁾Effect of Chinese Medicinal Prescriptions “Haino-to” and “Haino-san”
on Mouse Carbuncle Induced by *Staphylococcus aureus* 226

YOSHIHIRO, KANO KEN-ICHI SAITO and MASAO KONOSHIMA

Hokkaido Institute of Pharmaceutical Sciences²⁾

(Received June 4, 1979)

Both “Haino-to” and “Haino-san” are used in Chinese medicine for the treatment of pyogenic infections. The present paper discusses the effects of these prescriptions on the size of carbuncle produced in mouse skin by *Staphylococcus* infection (*St. aureus* 226). The following results were obtained.

1) Administration of “Haino-to” decoction showed positive effect in the early stage of carbuncle formation.

2) Administration of “Haino-san” decoction apparently showed no effect on reducing the size in early stage of carbuncle formation, however it alleviated the conditions in the zenithal stage of carbuncle, considerably.

排膿湯, 排膿散はともに金匱要略第十八瘡癰腸癰浸淫篇に収載され, 化膿性疾患の治療に用いられてきた漢方処方である。また排膿湯と排膿散の合方は, 排膿散及湯として吉益東洞³⁾以来多用されてきた。その処方構成生薬は, TABLE I に示すごとくである。これら両処方の主薬は桔梗とする説⁴⁾と, そうでないとする説⁵⁾がある。

これら両処方の適応に関する記載は, TABLE II のごとくであり, 用法上の相異に関して明確さを欠き統一されていない。

しかし近年わが国では, 排膿湯は化膿性疾患の初期または緩期の腫脹や緊張の少ない時期に用い, 排膿散は化膿性炎症の浸潤が強くて堅硬状態の時期に用いる⁶⁾のが, 一般的な用法とされている。この構成生薬の組み合わせの相異と, 疾患の症状推移との関連は, 漢方処方の特性を考察する上でも, 非常に興味あるものである。今日, 排膿湯, 排膿散の薬効に関する研究は, 臨床的知見にとどまり, 実験薬理学的研究は構成生薬個々に限定されている。構成生薬の薬理学的研究を化膿性疾患, すなわち膿瘍に対する治療効果に関連するものを中心に検討すれば以下のごとくである。

桔梗については, 東海林ら⁷⁾が鎮咳効果, 江田ら⁸⁾が血糖下降作用, 山原ら⁹⁾が抗潰瘍作用について, サポニン成

1) 第Ⅲ報: 鹿野美弘, 木島正夫, 生薬, **32**, 53(1978).

2) Location: 7-1, Katuraoka-cho, Otaru.

3) 西山英雄, “和訓類聚方広義・方義・方極・重校薬徴”, 池中商事, 奈良県榛原町, 1969, p. 97.

4) 湯本求真, “臨床応用漢方医学解説”, 燎原書店, 東京, 1976, p. 81.

5) 龍野一雄, “漢方入門講座, 上巻”, 中国漢方医学書刊行会, 東京, 1974, p. 762.

6) 大塚敬節, “漢方治療の実際”, 南山堂, 東京, 1977, p. 510.

7) 東海林徹, 木皿憲佐, 応用薬理, **10**, 407(1975).

8) 江田昭英, 吉田宏之, 永井博式, 水野瑞夫, 日薬理誌, **67**, 223(1971).

9) 山原條二, 金真理子, 沢田徳之助, 藤村 一, 生薬, **28**, 33(1974).

TABLE I. 排膿散と排膿湯の処方構成生薬と各生薬用量 (g/day)

文 献 名	処 方 名						
	排 膿 散 ^{a)}			排 膿 湯 ^{b)}			
	構 成			生 薬			
	桔 梗 ^{c)}	芍 薬 ^{d)}	枳 実 ^{e)}	桔 梗 ^{c)}	甘 草 ^{f)}	生 姜 ^{g)}	大 棗 ^{h)}
処方分量集	1.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	6.0
治療の実際	1.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	6.0
処 方 解 説	2.0	5.0	5.0	5.0	3.0	1.0	6.0
金匱要略入門	2.0	6.0	8.0	3.0	2.0	1.0	3.0
診療医典	1.0	3.0	3.0	4.0	3.0	3.0	6.0
応用の実際	1.5	3.0	3.0	1.5	1.5	1.5	6.0
処 方 集	2.0	6.0	10.0	3.0	2.0	1.0	2.5
漢方と漢薬				7.5	5.0	2.5	6.0
明解漢方処方	(排膿散及湯として) 桔梗4.0, 甘草3.0, 芍薬3.0, 大棗3.0, 生姜2.0, 枳実2.0						

a) Haino-san (dosage form; powder of crude drugs).

b) Haino-to (dosage form; hot water extract of crude drugs).

c) Root of *Platycodon grandiflorum* A. DE CANDOLLEd) Root of *Paeonia albiflora* PALLAS var. *trichocarpa* BUNGEe) Immature Fruit of *Citrus* spp.f) Root of *Glycyrrhiza glabra* LINNE var. *glandulifera* REGEL et HERDERg) Rhizome of *Zingiber offi cinale* ROSCOEh) Fruit of *Zizyphus vulgaris* LAMAK var. *inermis* BUNGE

TABLE II. 漢方文献による排膿散と排膿湯の薬能比較

	排 膿 散	排 膿 湯
金 匱 要 略 本 義	瘡癰將に成らんとして未だ成らず、之を治理するの法なり。	尤も緩治と為す。蓋し上部胸喉の間に瘡癰と成らんと欲するの機有り。
張 氏 医 通	内癰膿便より出づるを治す。	内癰膿便に従って出づるを治す。
方 極	瘡家、胸腹拘満し、若しくは粘痰を吐し、或は便膿血の者を治す。	膿血及び粘痰、急迫する者を治す。
雑 病 翼 方	実熱膿、未だ成らざる者を外消す。	膿潰し、精気虚する者を治す。
方 輿 輓	腸癰の膿に成りし内托の者、重症の者には効うすし、すべての腫物のおし出し薬に用ゆ。	膿に成りてから用ゆ、痛の強き方に効あり、痛を能く和ける。
古 方 薬 囊	堅く凝りて膿を持ち痛む者、腫れ物ありて熱を発し悪寒する者。	諸種の化膿を治す。其の場所は一定せず、何れも痛みが急迫症状の証をとる。
漢 方 処 方 解 説	疼痛をとまう化膿性の腫物で気血凝滞し患部が緊張し炎症浸潤強く、堅硬の状態。	大体において虚証で、熱性の化膿症の初期または緩期の症状。
漢 方 診 療 医 典	疼痛をとまう化膿性の腫物、患部の緊張、堅硬の状態を示すもの、癰、疔、癰、リンパ線炎、癰疽。	排膿散を用いる前（腫れ物の極めて初期）またわ排膿散を用いて大勢のくじけたのち。
漢方処方応用の実際	諸種の化膿性の炎症、腫物で患部が痛み発赤して腫れたり、硬くなって緊張している。	化膿性炎症のごく初期で局所の腫脹や緊張が少ない時期。
漢 方 医 学 解 説	凡ての化膿性疾患及膿血を排する諸疾患並に粘痰咯出し難くして咳嗽する疾病。	排膿散に同じ。
漢 方 治 療 の 実 際	患部が半球状に隆起して硬くなっている。	まだ著しく隆起が起らない初期。
漢 方 入 門 講 座	排膿湯は排膿湯だけを単方で用い、排膿散を合して用いたことはない。	
	1. 患部及び性質が閉鎖性である。	1. 患部及び性質が開放性である。
	2. 浸潤熱感が強く排膿し難い。	2. 周囲の浸潤熱感は強くなく、排膿している。
	3. 皮下や奥深い隠れた所に膿がたまっている。	3. 気道や体表など外気に触れる外へ膿が出ている。
	4. 大実痛。	4. 膿成らんとして痛むもの。

分の粗 platycodin については高木ら¹⁰⁾が溶血、局所刺激作用、中枢抑制（鎮痛、鎮静、下熱）、抗炎症、抗アレルギー、鎮咳去たん作用などについて、川島ら¹¹⁾が胃液分泌抑制、抗潰瘍作用、加藤ら¹²⁾が末梢血管拡張作用について報告している。

甘草については、Reveys¹³⁾が消化器性潰瘍に対する効果について Desmarez¹⁴⁾、野村¹⁵⁾、高木¹⁶⁾が実験的消化器性潰瘍に対する効果について、石井¹⁷⁾が有効画分 FM 100 の胃液分泌抑制作用について、高木¹⁸⁾が潰瘍修復促進作用について、Molhuysen ら¹⁹⁾がカンゾウエキスのデオキシコルチコステロン様作用、van Hulle²⁰⁾がエストロゲン様作用、Cunitz²¹⁾が実験的皮膚障害治癒作用について、グリチルリチンおよびグリチルレチン酸に関しては、Kraus²²⁾、Atherden²³⁾、Groen ら²⁴⁾が副腎皮質の水電解質ホルモン様作用、熊谷ら²⁵⁾が糖質ホルモン様作用、エストロゲン様作用などについて、Anderson²⁶⁾らが鎮咳作用、Finney ら²⁷⁾が抗炎症作用、三宅²⁸⁾が抗アレルギー作用、三好²⁹⁾が解毒作用、堂野前ら³⁰⁾が高脂血症改善作用、Segal ら³¹⁾が溶血作用について報告している。

生姜については、鐵本³²⁾が抗菌作用、平田³³⁾が diastase 促進作用、山田³⁴⁾が嘔吐の抑制作用、菅谷ら³⁵⁾が抗けいれん作用について報告している。

大棗については、江田ら³⁶⁾が皮膚過敏性抗体の産生を抑制する作用を報告している。

芍薬については、細野ら³⁷⁾がウサギ胃運動と摘出腸管への作用、菅谷ら³⁵⁾が抗けいれん作用、赤羽ら³⁸⁾がウサギ腸管運動亢進、モルモット摘出腸管運動抑制、マウス摘出子宮運動への作用、モルモット気管支拡張作用などについて、paeoniflorin については、高木、原田³⁹⁾が中枢作用、抗炎症作用、胃液分泌抑制作用、ストレス潰瘍予防作用、抗利尿作用、および甘草画分 FM 100 との併用効果、循環呼吸器系と摘出臓器におよぼす作用について報告している。

枳実については、細野ら⁴⁰⁾がウサギ摘出腸管運動抑制、江田ら⁴¹⁾が抗アレルギー作用について報告している。

これら構成生薬の個々の生理活性から、排膿湯、排膿散の効果、とりわけ両処方の用法上の違いにまで論ずること

10) 高木敬次郎, 李殷芳, 薬誌, **92**, 951, 961, 969(1972).

11) K. Kawashima, E. B. Lee, T. Hirai, K. Takeuchi and K. Takagi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **20**, 755 (1972).

12) H. Kato, S. Suzuki, K. Nakao, E. B. Lee and K. Takagi, *Jpn. J. Pharmacol.*, **23**, 709(1973).

13) F.E. Reveys, *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, **90**, 135(1946).

14) J.J. Desmarez, *C.R. Soc. Biol.*, **150**, 1022(1953).

15) 野村 博, 福岡医誌, **50**, 354(1959).

16) K. Takagi and Y. Ishii, *Arzneim. Forsch.*, **17**, 1544(1967).

17) Y. Ishii, *Arzneim. Forsch.*, **18**, 53(1968).

18) K. Takagi, S. Okabe, K. Kawashima and T. Hirai, *Jpn. J. Pharmacol.*, **21**, 832(1971).

19) J.A. Molhuysen, J. Gerbrandy and L.A. de Vries, *Lancet*, 381(1950).

20) C. van Hulle, *Pharmazie*, **25**, 620(1970).

21) G. Cunitz, *Arzneim. Forsch.*, **18**, 434(1968).

22) S.D. Kraus, *J. Exp. Med.*, **106**, 415(1957).

23) L.M. Atherden, *Biochem. J.*, **69**, 75(1958).

24) J. Groen, H. Pelser, M. Frenkel, C.E. Kamminga and A.F. Willebrands, *J. Clin. Invest.*, **31**, 87(1952).

25) 熊谷 朗, 矢野三郎, 大友正明, 武内和之, 渡辺富久子, 日本臨床, **15**, 583(1957).

26) D.M. Anderson and W.G. Smith, *J. Pharm. Pharmacol.*, **13**, 396(1961).

27) R.S.H. Finney and G.F. Somers, *J. Pharm. Pharmacol.*, **10**, 613(1958).

28) 三宅健夫, アレルギー, **10**, 131(1961).

29) 三好英夫, 日新医学, **39**, 358(1952).

30) 堂野前維摩郷, 熊谷 朗, 松本芳次郎, 矢野三郎, 武内 望, 柴田宣彦, 西野和彦, 植山 彪, 日本臨床, **19**, 2176(1961).

31) R. Segal, M. Mansour and D.V. Zaitschek, *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 1411(1966).

32) 鐵本總吾, 農化, **10**, 123(1934).

33) 平田吾一, 岡山医学会雑誌, **265**, 131(1912).

34) 山田 有, 岐阜医科大学紀要, **1**, 301(1954).

35) 菅谷愛子, 津田 整, 高頭迪明, 高村圭一, 菅谷英一, 生薬, **29**, 160(1975).

36) 江田昭英, 柳原行義, 永井博式, 坂本憲市, 日薬理誌, **69**, 88(1973).

37) 細野史郎, 坂口 弘, 内炭精一, 日東洋医誌, **3**, 1(1953).

38) 赤羽治郎, 猿橋 泰, 河村敏郎, 信州医学雑誌, **8**, 780(1959).

39) 高木敬次郎, 原田正敏, 薬誌, **89**, 879, 887, 893(1969).

40) 細野史郎, 坂口 弘, 内炭精一, 日東洋医誌, **3**, 16(1953).

41) 江田昭英, 勝田栄二, 渡辺茂勝, 水野瑞夫, 日薬理誌, **66**, 366(1970).

ができないのは当然である。しかし、これら生薬の抗菌性、抗炎症作用、潰瘍修復作用などから排膿湯および排膿散に膿瘍治癒効果が期待されることも否定できない。

今回、著者らは、これら処方薬の薬物効果の検討を試みた。また処方における個々の生薬の役割りと相互作用、その薬効成分の検索を行なう目的で研究を行なった。まず第一に、マウスにおける実験的膿瘍^{42,43)}に対する治癒効果を指標に、これら処方を検討し若干の知見を得たので報告する。

実験の部

1. 実験材料

桔梗、甘草、芍薬、枳実、生姜、大棗は、いずれも局方市場品を用いた⁴⁴⁾。

1) 排膿湯の調製 桔梗 7.5、甘草 5.0、生姜 2.5、大棗 6.0 の重量比で混合した。6 倍量の水を加え 1.5 時間加熱（沸騰）抽出し、のち熱時多重ガーゼにて濾過、残渣を同様に再度抽出し、抽出液を合わせ減圧濃縮、生薬乾燥重量 50% 濃度に調製、冷凍保存した。

2) 排膿散の調製 桔梗 1.0、芍薬 3.0、枳実 3.0 の重量比で混合した。散としての用法を考慮し混合生薬を 50% エタノールで抽出、以下排膿湯調製に準じて行ない、完全に水に置換して保存した。本実験においては、卵黄は除外した。

2. 実験方法

1) 病原菌種と接種液 マウス皮内接種により、安定な膿瘍を形成する *Staphylococcus aureus* 226 株をセレクトしたのち大量培養し、分散媒としてスキムミルク 10%、グルタミン酸ナトリウム 1% の溶液に浮遊させ、アンプルに分配し凍結乾燥保存した。用時、アンプルより乾燥保存菌体を N.B. 培地 (BBL) 5 ml に懸濁させ、さらにその 1 白金耳を N.B. 培地 10 ml にて約 18 時間静置培養した。培養後、その全量を 50 ml の N.B. 培地に注ぎ、引き続き振盪培養 (37°, 3 時間 30 分) したのち、遠心分離 (3,000 rpm, 20 分) により生理食塩水に置換した。菌濃度は比色計⁴⁵⁾により測定、調製したのちただちに接種した。

2) 実験動物 DDY 系、雄性、5 週齢マウス (20~25 g) の背部皮内に菌液 0.1 ml ずつ接種した。

3) 投与方法 冷凍保存中の検体エキスをとり、用時、投与濃度に希釈したのち加熱、熱時濾過 (Toyo, No.2) し、放冷して飲料水として投与した。投与量は飲水量の計測から 24 時間における被検動物の体重当りに換算した。薬物混入飲料水は、24 時間ごとに再調製した。検体を 5 日間投与したのち菌液を接種し、さらに 42 時間検体を与えたものを、42 時間判定のものとした。検体を 2 日間与えたのち菌液を接種し、さらに 120 時間検体を与えたものを、120 時間判定のものとした。

4) 薬効の判定 松浦ら⁴³⁾の方法に準拠し、撲殺後、ただちに患部を含む皮膚を剝離し、患部の膿量、周辺部の充血、炎症状況を主として観察したが組織染色による判定法は、行っていない。また“限局した膿瘍形成は、コアグラゼ活性と相関しており、接種菌数と膿瘍径との間には直線関係が認められる”⁴⁶⁾ことから、一定菌数投与下における膿瘍径の変化を検定した。膿瘍径 (面積) の縮小は治療効果と判定するが、この場合、薬物が複合しているため、作用機作について単一のものに確定することは困難である。そのため、既知薬物との効果の比較は今後の分析的検索にとれない作用機作が明らかとなってから行なう予定である。

結 果

1. 接種菌量と経過時間の膿瘍形成におよぼす影響

投与菌量と経過時間と膿瘍面積の関係を、Fig. 1 に示す。

菌数 10^7 個/0.1 ml の接種では、24~120 時間で膿瘍面積はきわめて小さく、自然治癒効果が著しい。 10^8 個/0.1 ml の接種では、膿瘍面積が安定であり、かつ 42 時間目では初期的症状、120 時間目では硬結、炎症浸潤が強く盛期の様相を示している。 10^9 個/0.1 ml の接種では、54 時間目以後も膿瘍は生長をつづけ、膿瘍は皮内に留まらず背部筋肉層にまで広がる。本実験により、以下の実験はすべて 10^8 個/0.1 ml の接種量で、42 時間目と 120 時間目を判定期

42) 秋山武久, 日本臨床, 特集疾患モデル, **30**, 369(1972).

43) 松浦 寛, 築谷茂夫, 松尾梅雄, 森沢英夫, 平石 茂, 神医大紀要, **10**, 26(1957).

44) 三国株式会社 (大阪) より購入 (1977).

45) Shimadzu Baush & Lomb Spectronic 20 A.

46) 横浜市立大学医学部, 田所一郎氏私信.

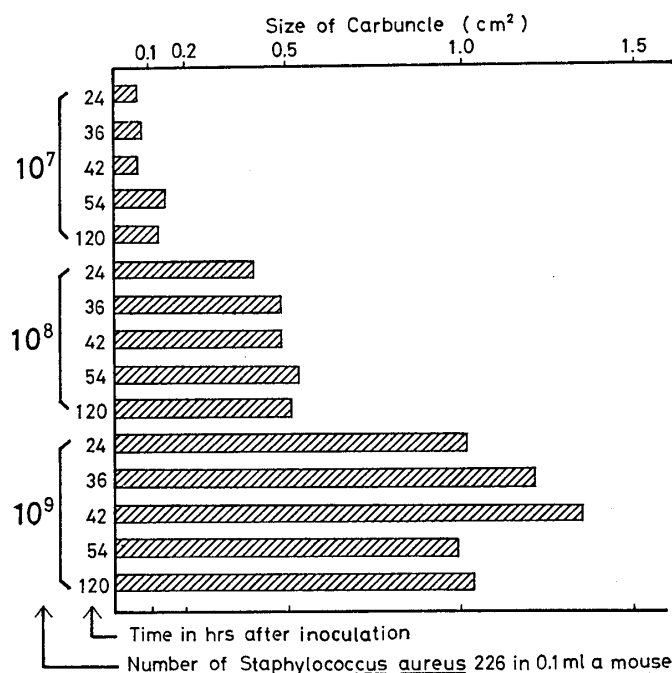


Fig. 1. Relationship between Inoculus Number of *Staphylococcus aureus* 226 and Size of Carbuncle in Mouse Skin

とした。

2. 飲水量と摂取生薬エキスの量、および生育におよぼす影響

検体混入飲料水の濃度と摂取水量および摂取生薬エキスの量を TABLE III に示す。

濃度と飲水量の関係は、生薬重量換算 5% の濃度になるまで検体混入飲料水に対して、第 1 日目以後拒否は示さず、0.1%~5.0%まで差がない。また、外観、体重変化にも著しい差があらわれない。この傾向は排膿湯においても排膿散においても同様であるが、若干排膿湯の飲水量の方が多い傾向にある。20%以上になると明らかに飲水量の減少が認められ、当然、体重は減少し毛並み等外観にも標準動物と著しい差が認められる。20%濃度では明らかに膿瘍と薬物の関係以外に強い要因が、はたらくものと考えられる。

3. 排膿湯の膿瘍治癒効果

1) 接種後42時間目における膿瘍面積の変化 接種後42時間目の膿瘍面積を Fig. 2 に示す。

0.55 g/kg/day, 1.15 g/kg/day の投与群の膿瘍面積が、標準病態群に比べ有意に縮小している。

TABLE III. The Relationship between the Dose and the Ingestive Volume about Haino-to and Haino-san

Dose (%) ^{a)}	Haino-to		Haino-san	
	Ingestive volume (ml/mouse/day)	Ingestive weight (g/kg/day)	Ingestive volume (ml/mouse/day)	Ingestive weight (g/kg/day)
0.1	5.06	0.22	4.14	0.18
0.3	4.22	0.55	3.83	0.50
0.5	5.29	1.15	3.68	0.80
1.0	4.95	2.15	3.68	1.60
3.0	4.60	6.00	3.34	4.35
5.0	5.20	11.30	3.34	7.25
10.0	4.72	20.50	2.42	10.50
20.0	3.45	30.00	2.30	20.00

Diseased control: tap water 3.6 ml/mouse/day.

Results are mean obtained from seven days administration. Mouse weight: 23 g.

^{a)} Calculated on the dry weight basis of crude drugs.

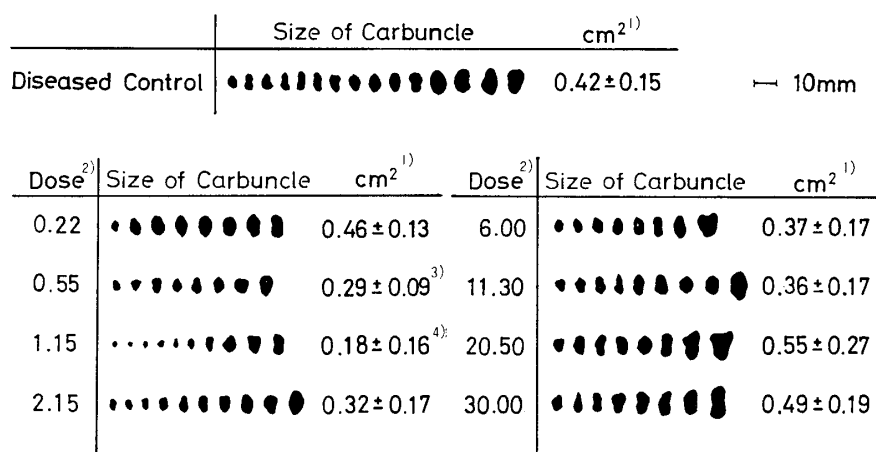


Fig. 2. Effect of "Haino-to" to Carbuncle in Mouse Skin at 42 hr after Infection with *Staphylococcus aureus* 226

¹⁾ Size of carbuncle is indicated as following: mean ± S.D. (cm²).

²⁾ Calculated on the dry weight basis of crude drugs: g/kg/day.

³⁾ Significantly different from diseased control, $p < 0.05$.

⁴⁾ Significantly different from diseased control, $p < 0.01$.

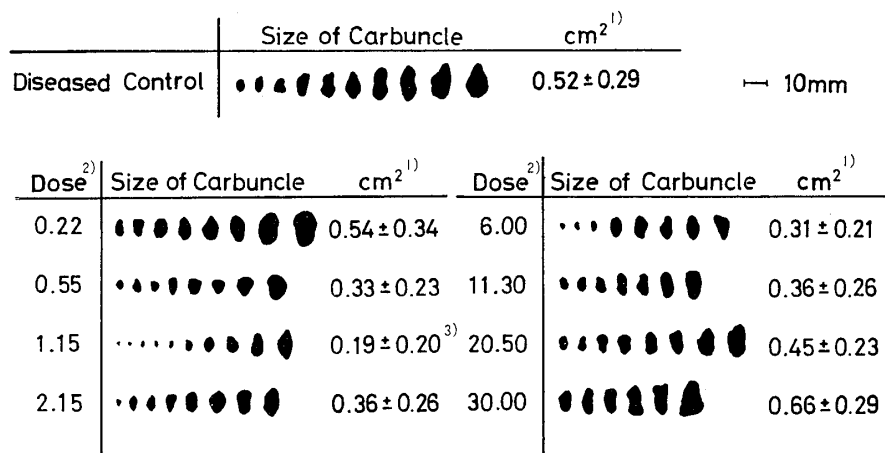


Fig. 3. Effect of "Haino-to" to Carbuncle in Mouse Skin at 120 hr after Infection with *Staphylococcus aureus* 226

¹⁾ Size of carbuncle is indicated as following: mean ± S.D. (cm²).

²⁾ Calculated on the dry weight basis of crude drugs: g/kg/day.

³⁾ Significantly different from diseased control, $p < 0.01$.

2) 接種後120時間目における膿瘍面積の変化 接種後120時間目の膿瘍面積を Fig. 3 に示す。

治癒傾向が0.55 g/kg/day から11.30 g/kg/day の範囲に認められるが、膿瘍面積の縮小が統計的有意性をもつものは、1.15 g/kg/day に限られている。この群において、42時間目からの治癒効果の進展は少なく、完全に膿瘍が消失したものは認められなかった。

3) 病状観察 排膿湯は菌接種後、菌の増殖、生体防御反応の開始期にあたる42時間目までに、膿瘍面積の拡大を有意に抑制している。しかし、排膿湯は120時間経過しても完全な治癒にはいたらず、膿瘍面積は42時間目と差はない。しかしながら、患部症状は異なっており、42時間目では膿瘍境界が明らかで周辺部の血管拡張、浸潤が見られる。120時間目になると、小膿瘍に分かれて浸潤状態の患部に分散している。患部周辺部の充血も著しい。接種後、120時間が経過しても患部の皮膚は弾力性をもち、壊死は起こしていないため体表の被毛を除去しても、患部の所在を外部から識別することが困難である。全経過において症状は極めて軽く、炎症浸潤は起こすが症状の悪化はなく、膿瘍は次第に吸収されて治癒するものと推定された。

4. 排膿散の膿瘍治癒効果

1) 接種後42時間目における膿瘍面積の変化 接種後42時間目の膿瘍面積を Fig. 4 に示す。

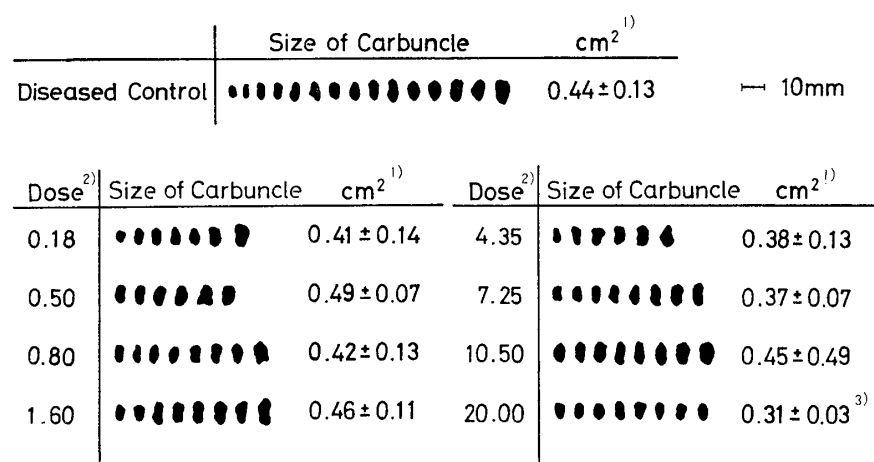


Fig. 4. Effect of "Haino-san" to Carbuncle in Mouse Skin at 42 hr after Infection with *Staphylococcus aureus* 226

¹⁾ Size of carbuncle is indicated as following: Mean ± S.D. (cm²).

²⁾ Calculated on the dry weight basis of crude drugs: g/kg/day.

³⁾ Significantly different from diseased control, $p < 0.02$.

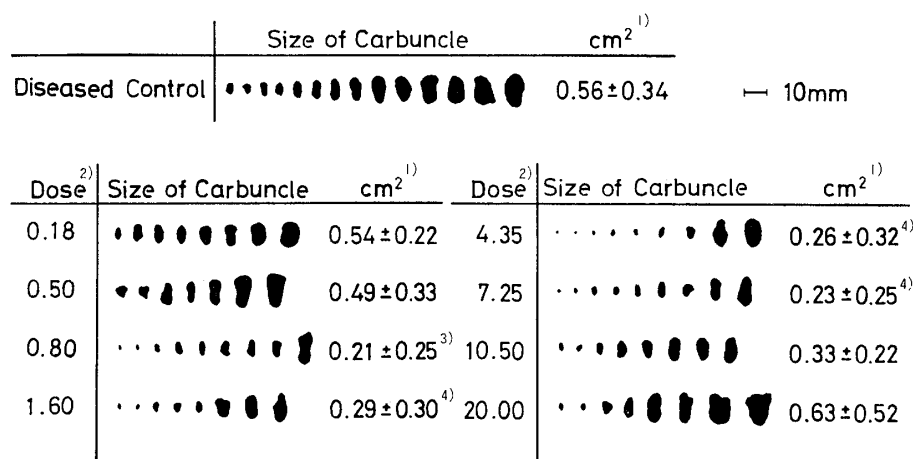


Fig. 5. Effect of "Haino-san" to Carbuncle in Mouse Skin at 120 hr after Infection with *Staphylococcus aureus* 226

¹⁾ Size of carbuncle is indicated as following: mean ± S.D. (cm²).

²⁾ Calculated on the dry weight basis of crude drugs: g/kg/day.

³⁾ Significantly different from diseased control, $p < 0.02$.

⁴⁾ Significantly different from diseased control, $p < 0.05$.

各投与群で標準病態群と膿瘍面積において有意な差が認められない。

2) 接種後120時間目における膿瘍面積の変化 接種後120時間目の膿瘍面積を Fig. 5 に示す。

生薬重量換算 0.8, 1.6, 4.35, 7.25 g/kg/day の投与群において、膿瘍面積に有意な縮小が認められ、一部においては、ほぼ治癒状態に近いものも認められた。

3) 病状観察 排膿散は菌体接種後42時間目では、患部の症状の上でもまったく効果を示していないが、120時間目では膿瘍面積は著しく縮小して、治癒傾向が強く表われている。排膿散の場合、排膿湯と異なり面積的に縮小が認められないものでも、膿瘍は明確に局限され正常状態に回復した周辺部との境界は明らかとなり、膿瘍は平面的に広がるよりも球状を呈するものが多い。また患部皮膚は壊死を起こし弾力性を失って、かさぶた状に硬化している。そのため排膿散投与動物の被毛を除去すれば、外部より容易に患部が識別できる。

考 察

漢方方剤、生薬エキスにおいては、可溶性デンプン、糖類など生理活性に強い影響をもたらさないと考えられる水溶性成分を多量に含んでいる。そのため、強制経口投与において高用量では濃縮によるエキスの粘度増加により物理

的に投与操作が困難になる。また薬効成分によっては、非活性共存成分による物理化学的影響による作用発現の抑制を受けたり、拮抗成分による作用の減弱が推定され、数回投与による作用力価の蓄積がなければ、その作用を検出することが困難な場合がある。薬物の長期投与の必要のある病態においては、純物質と異なり高濃度エキスの強制経口投与を長期間くり返すことは、摂食量や生態環境に好ましくない結果をもたらさざるをえず、薬効の判定が困難となるものもある。

生薬エキスの薬効成分を目標とした場合、原エキスでの作用を確定することが望ましい。そこで精製された分画や純物質の場合と異った条件をもつ生薬原エキスを適用される投与方法について考えねばならない。

そこで著者らは、すでに萩庭ら⁴⁷⁾が試みた飲料水混入法に準拠し、さらに検討を加えて今回の実験に用いた。今回試みた漢方処方では被検動物に生理的に著しい影響をおよぼさない最高濃度は約 20 g/kg/day になるが、この場合 50 kg 体重に換算すると 1,000 g に相当する。排膿湯の場合に人間の 1 日量が 21 g であるから人間の体重に換算した場合の 50 倍量の投与が可能になり、人間とマウスの比較薬理学的な要因を考慮しても、有効量と推定される量の数倍量まで投与観察が可能となる。実際に投与操作による影響のない範囲での濃縮エキスの長期強制経口投与で、これだけの投与量を維持することはきわめて困難である。生体の代謝調節系に緩和に効力を示す漢方処方の場合には、この飲料水混入法は非常に有利な点がある。

一方、飲料水混入法は低濃度のエキスでは極端な飲水拒否反応は示さないけれども、若干飲水量の変化があり、その結果投与量間に完全な等比級数関係が成立しないことは当然である。さらに薬効上から考えれば、飲料水による自然投与の場合には、薬物の血中濃度の上昇と維持が、薬物代謝との速度関係によって、当然強制経口投与より劣ることが考えられる。飲料水混入法は対象となる作用によっては、効力検出、定量化に困難をきたすものと考えられ、その適用には一定の限界がある。以上の問題点はあるが今回の排膿湯、排膿散の場合には、本投与方法によって一定の効果の確認ができたことは本法が極めて有用な例であったと考えられる。しかしながら、エキス成分の精製の過程のなかで、強制投与による用量反応関係を確定する必要がある、この点については順次検討する予定である。

排膿湯および排膿散は金匱要略に記載されているが証の記載がなく、後世になって証が確定してきている。過去の適応症については混乱があったが、近年、排膿湯は化膿症のきわめて初期または盛りをすぎた緩期のもの、さらには局所症状だけで全身症状が少なく、しかも局所の浸潤があまり強くなく緊張も強くないものに用いられる。一方、排膿散は疼痛を伴う化膿性腫物で患部が緊張し炎症浸潤強く堅硬状態を示している諸疾患に用いている。また浸潤が強くなかなか排膿せず、あるいは排膿後潰瘍になっても周囲の浸潤が強く緊張し堅硬のものに用いており、炎症浸潤の強いものが適応症の特徴である。

今回の実験において、排膿湯は接種された菌体の増殖を抑え膿瘍の形成を抑制している。また慢性的経過を示したもので膿瘍は漸次分散し吸収されて、膿瘍の限局化はすすんでいない。このことは膿瘍周辺部の結合組織の生成が抑制されているものと考えられ、処方構成生薬である甘草のステロイドホルモン様作用²⁵⁾との関連が推察される。生体防御反応としての膿瘍の限局化が抑制されていることは、適用症が“局所症状に限り全身症状の少ないもの”⁴⁸⁾に限定される用法上の規制と一致する。しかしながら膿瘍の分散、吸収に示される接種菌の減少が、“化膿を防止する”⁴⁹⁾と言われる桔梗の作用か、あるいは、被検動物自体の抵抗力によるものかは明らかでない。いずれにしても、排膿湯は化膿性疾患の初期の浸潤期から膿瘍形成期への移行を抑え、浸潤期から治癒させる薬物と考えられる。また抗炎症作用が極めて重要な要因であることも推察される。

排膿散の実験的な結果は、主薬ともされている桔梗の共通性にもかかわらず、その作用は排膿湯と異なっている。排膿散は菌接種から浸潤期までにはなんら著しい効果を示さない。しかし、膿瘍形成期においては標準病態群での膿瘍形成に比べ、排膿散投与群は著しく患部の限局化を引き起こす。また膿瘍周辺部皮膚は膿瘍による生理的な反応を示さずに正常状態に復していることから、本剤の抗炎症作用を推察させる。接種後 120 時間目で排膿湯投与の場合の患部が浸潤状態のまま皮膚の生体活動が維持されているのに対し、標準病態群では皮膚患部は壊死を起している。排膿散投与の場合には、この壊死化が著しく進展している。膿瘍が標準病態に比べ限局され球状を呈していることは、この皮膚の壊死と合わせ自潰排膿の発現を促進するものと考えられる。しかしながら、本実験例では化膿の促進による排膿現象は確認していない。排膿散には卵黄を合わせ用いるとされており、この卵黄は病状が進展もせず、治癒傾

47) 萩庭丈寿, 原田正敏, 薬誌, **86**, 231 (1966).

48) 矢数道明, “漢方処方解説”, 創元社, 大阪, 1966, p. 442.

49) 矢数道明, 同上, p. 440.

向もなく安定した時、化膿を促進させ病状の進展を促し、その結果排膿させるもの⁴⁹⁾とされている。今回、排膿散には卵黄を用いていないが、排膿散による膿瘍の限局、患部皮膚の壊死が排膿散に加えられる卵黄によってさらに一時的な膿瘍の内圧の上昇を引き起こし、自潰を助けるものになる可能性があり、“化膿を促進する”卵黄を用いることは本実験と矛盾しない。排膿散の場合には緊張の緩解、炎症浸潤の抑制作用のあるものと、化膿を促進して排膿させるものが共存していると考えられる。

構成生薬の抗菌性については引き続き検討するが、現在においても“化膿の防止”⁴⁹⁾から桔梗の割合が多い排膿湯の場合、桔梗の抗菌作用を推察することは妥当である。しかし、排膿散の場合には“化膿を促す”卵黄と“抗菌作用のある(仮定)”桔梗が共存することとなり、この相反する作用の説明が困難である。確かに大黃のごとく瀉下成分である dianthrone 系化合物と止瀉作用を示す tannin 系物質の共存があり、その作用発現は用法と用量で区別される。このような例は生薬製剤の場合に多くみられ、またこれが生薬の特徴ともされている。しかし排膿散は“排膿をもっぱらとし、その効迅速である”とされ開放性になることを第一目的としている点と、桔梗は“排膿を促す”とされている点、および桔梗が量的に少ないことから考え、排膿散の場合には桔梗の抗菌作用を主たる作用とすることに疑問がもたれる。むしろ、排膿湯の場合には仮に桔梗が抗菌作用をもつとしても、排膿散では芍薬、枳実に協同し患部皮膚の壊死の促進等に強く関与すると考えられる。この場合、排膿散の主薬を桔梗としない説を支持することになる。

今回は、自然経口投与による薬物の長期投与を行なったが、特に排膿散の頓服の用法から考え膿瘍最盛期における1, 2回投与による効果の検討は今後行なう予定である。

今回の実験から、排膿湯は初期感染症に対して化膿を防止し、症状の進展を抑制して吸収消滅させる傾向が認められ、排膿散は患部の限局化と患部皮膚の壊死化による膿瘍の開放化を目的とする事が推定される。いずれも漢方用法上の使用法とよく一致した。

このように排膿湯と排膿散に作用点の違いがある事より、排膿散及湯として合方で用いるよりも単方としてのみ用いる方が良いとされる⁶⁾説が妥当である。

なお排膿湯、排膿散いずれの場合も生薬製剤の実験結果にしばしば認められている高用量での治癒効果が逆に減少する例が本実験でも認められた。

結 論

- 1) 排膿湯は感染化膿菌の増殖による生体防御反応期において膿瘍の形成を抑制した。
- 2) 排膿湯投与時の膿瘍周辺部は充血し浸潤が強く表われて、膿瘍は漸次吸収され治癒する傾向がある。
- 3) 排膿散は初期症状に対して効果が認められなかった。
- 4) 排膿散は感染後120時間目において膿瘍面積の有意な縮小が認められた。
- 5) 排膿散投与において面積的な縮小が認められない場合でも、皮膚は壊死を起し排膿作用が考えられる。
- 6) 排膿湯と排膿散は漢方医学における文献の記載に一致し、作用点が異なると考えられる。

謝 辞: 本研究に際し、*Staphylococcus aureus* 226株を選択、分与下さいました横浜市立大学医学部細菌学教室 田所一郎教授、ならびに菌株の培養、保存に関し種々ご教示いただきました本学 中島良徳助教授に深謝いたします。