

和漢薬の血小板凝集に及ぼす影響 (第4報)¹⁾
胸痺・心痛・短気の病に用いられる漢方方剤奥山 徹^{*,a}, 高田光正^a, 柴田承二^a, 保尊正幸^b川田忠典^b, 正木久朗^b, 野口輝彦^b^a明治薬科大学, ^b聖マリアンナ医科大学第3外科Effect of Sino-Japanese Medicine on Platelet Aggregation (IV)¹⁾
Chinese Medical Prescriptions Employed for Angina Pectoris Like SymptomTORU OKUYAMA,^{*,a} MITSUMASA TAKATA,^a SHOJI SHIBATA,^a MASAYUKI HOSON,^b
TADANORI KAWADA,^b HISARO MASAKI^b and TERUHIKO NOGUCHI^b^aDepartment of Pharmacognosy and Phytochemistry, Meiji College of
Pharmacy, Nozawa, Setagaya-ku, Tokyo^bThe Third Department of Surgery, St. Marianna University,
School of Medicine, Takatsu-ku, Kawasaki

(Received September 20, 1986)

Some Chinese herbal prescriptions employed for a syndrome expressed in oriental medical concept as chest paralysis (Kyohi) and heartache (Shintsu) are thought to be effective for angina pectoris.

We investigated the effects of 5 Chinese medicinal prescriptions, Kuolon-Xiebai-Banxia Tang (Karo-gaihaku-hange-to), Guizhi-Shenjiang-Zhishi Tang (Keishi-shokyo-kijitsu-to), Jupi-Zhishi-Shenjiang Tang (Kippi-kijitsu-shokyo-to), Renshen Tang (Ninjin-to) and Guizhi-Renshen Tang (Keishi-ninjin-to) and 6 individual herbs contained in these prescriptions on a human platelet aggregation induced by 2 μ M ADP. All the prescriptions mentioned above showed a strong inhibitory effect in the secondary wave aggregation, while Jupi-Zhishi-Shenjiang Tang and Guizhi-Renshen Tang gave less effect in the primary wave aggregation. Of these herbs, Shenjiang (*Zingiberis Rhizoma*), Ganjiang (*Zingiberis Siccatum Rhizoma*) and Renshen (*Ginseng Radix*) showed a strong inhibitory effect, while Jupi (*Aurantii Nobilis Pericarpium*) promoted the primary wave aggregation. Gancao (*Glycyrrhizae Radix*) and Baizhu (*Atractylodes Rhizoma*) showed no activity.

Keywords—Chinese medical prescriptions; Kuolon-Xiebai-Banxia Tang; Guizhi-Shenjiang-Zhishi Tang; Jupi-Zhishi-Shenjiang Tang; Renshen Tang; Guizhi-Renshen Tang; paralysis; human platelet aggregation; 2 μ M ADP

最近よく問題になっている狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患は血小板凝集によって引き起こされる血栓形成に起因しており、西洋医学においては、その治療並びに予防薬として aspirin, ticlopidine などの血小板凝集抑制剤が用いられている。しかし、漢方ではこの両者をとくに区別することなく、胸痛や心痛の種類、状態、程度などに応じて共通の薬方を適宜使い分けている²⁾。すなわち、漢方医学の古典「金匱要略」の“胸痺、心痛、短気の病脉証治”と題する項に、胸痺は胸郭内が閉塞して痺痛すること、心痛は心臓部の疼痛、短気は呼吸が短小なことでありその治療法が述べられている。いわゆる、胸痺は現在の狭心症で、心痛は急性腹症による疼痛、短気は呼吸困難である³⁾。

そこで、金匱要略のなかから6種および傷寒論⁴⁾に記載されている漢方方剤のなかから1種の方剤を選び、計7種の方剤について、括楼仁、薤白を主剤とした括楼薤白白酒湯 (a)、括楼薤白半夏湯 (b)、枳実薤白桂枝湯 (c) をA群、枳実、生姜を主剤とした桂枝生姜枳実湯 (d)、橘皮枳実生姜湯 (e) をB群、および人参、乾姜を主剤とした人参湯 (f)、桂枝人参湯 (g) をC群と三つに分類し (表I)、それぞれの漢方方剤ならびに方剤に処方されてい

表 I. 実験に供した漢方方剤および構成単味生薬

漢方方剤名	構成単味生薬					
A 群：括楼薤白白酒湯 ^a	括楼実（括楼仁） ^c 一個（4.0）	薤白 8.0				
括楼薤白半夏湯 ^a	括楼実（括楼仁） ^c 一個（3.0）	薤白 3.0	半夏 6.0			
枳実薤白桂枝湯 ^a	括楼実（括楼仁） ^c 一個（4.0）	薤白 4.0	枳実 3.0	桂皮 1.0	厚朴 3.0	
B 群：桂枝生姜枳実湯 ^a			枳実 5.0	桂皮 3.0	生姜 3.0	
橘皮枳実生姜湯 ^a			枳実 3.0		生姜 4.0	橘皮 4.0
C 群：人参湯 ^a				乾姜 3.0	人参 3.0	甘草 3.0
桂枝人参湯 ^b				桂皮 3.0	乾姜 1.0	人参 2.0
					甘草 2.0	白朮 2.0

^a 金匱要略, ^b 傷寒論, ^c 症候による漢方治療の実際.

る構成単味生薬のヒト血小板凝集に及ぼす影響について検討した.

一方, 著者とはほときを同じくして駆瘀血生薬を素材とした血液学的研究, および血小板凝集・血液凝固・線溶系に対する種々の研究報告¹⁰⁻¹⁷⁾, また括楼薤白半夏湯のラットにおける亜急性毒性試験において, これと言った影響がなかったとの報告もある¹⁸⁾.

A 群の 3 種の方剤およびこの方剤の構成単味生薬のヒト血小板凝集に及ぼす影響は, すでに述べたように¹⁹⁾, 3 方剤はいずれも一次, 二次凝集能をともに有意に抑制し, その強さは **b>a>c** の順であり, 構成単味生薬のうち, 薤白と枳実是一次および二次凝集能をともに有意に抑制し, 括楼仁, 半夏は二次凝集能を抑制する傾向が見られたが, 統計学的有意差は認められなかった. 一方, 桂枝は一次凝集能に対する作用は一定せず, 二次凝集能に対しては促進的に働く傾向が見られ, また厚朴はいずれに対する効果も認められなかった. 次に, 薤白のヒト血小板凝集抑制作用物質として 2 種の酸アミド, *N-p-coumaroyl tyramine* と *N-trans-feruloyl tyramine* を単離し, これら酸アミドおよび関連化合物の血小板凝集作用について報告した¹⁾.

今回は, A 群の **b**, B 群の **d, e** ならびに C 群の **f, g** の 5 種の漢方方剤およびその構成単味生薬 (6 種) の最終濃度 2 μ M ADP によるヒト血小板凝集に及ぼす影響について試験を行った. ところで, 漢方方剤はしばしば成書により構成処方に違いがあり, **a** および **b** の方剤は構成単味生薬である括楼仁, 薤白, 半夏の構成比に種々の違いが見られ, 白酒あるいは食酢を用いるとされている^{3,5-9)}. そこで, 括楼薤白半夏湯 (**b**) を例に, 表 I に示した構成比の **b**, およびその他の構成比の **b^{3,5-9)}**, ならびに白酒に相当するものとして 20% エタノール, 食酢に相当するものとして 4% 酢酸, あるいはエタノールで抽出して得たそれぞれの試料液のヒト血小板凝集に及ぼす影響について検討した.

実験材料および方法

1. 漢方方剤の試料液の調製

i) 漢方方剤の 20% EtOH 抽出試料液の調製

いずれも香港経由で佛三国から購入した生薬を用い, 表 I に示した 5 種の漢方方剤—括楼薤白半夏湯 (**b**: Kuolon-Xiebai-Banxia Tang), 桂枝生姜枳実湯 (**d**: Guizhi-Shenjiang-Zhishi Tang), 橘皮枳実生姜湯 (**e**: Jupi-Zhishi-Shenjiang Tang), 人参湯 (**f**: Renshen Tang), 桂枝人参湯 (**g**: Guizhi-Renshen Tang)—の処方の 10 倍量を, 20% EtOH (500 ml) で 6 hr 温時抽出後, 約 3 分の 1 まで減圧濃縮し, 析出した沈殿物を遠心分離にて除去し, 自動 pH 測定器を用いて pH を測定後 (**b**: 4.1, **d**: 4.24, **e**: 4.16, **f**: 5.15, **g**: 4.76), 凍結乾燥を行い乾燥粉末 (**g**) (**b**: 10.2, **d**: 12.66, **e**: 10.89, **f**: 18.61, **g**: 14.02) を得る. 得られたそれぞれの乾燥粉末 (5 mg) に生理食塩水 (1 ml) を加え溶解し, 20% EtOH 試料液とする.

ii) 括楼薤白半夏湯 (**b**) の 4% 酢酸抽出試料液の調製

上記同様に処方した **b** の方剤を 4% 酢酸で 6 hr 温時抽出し 4% 酢酸エキス (8.5 g) を得, i) 同様に処理し 4%

酢酸試料液とする。

iii) 括楼薤白半夏湯 (b) の EtOH 抽出試料液の調製

上記同様に処方した b の方剤を EtOH で 6 hr 温時抽出し、溶媒を減圧乾燥することにより EtOH エキスを (4.4 g), i) 同様に処理し EtOH 試料液とする。

2. 構成単味生薬の試料液の調製

いずれも香港経由で(株)三国から購入した構成単味生薬—橘皮 (Aurantii Nobilis Pericarpium), 生姜 (Zingiberis Rhizoma), 乾姜 (Zingiberis Siccatum Rhizoma), 人参 (Ginseng Radix), 甘草 (Glycyrrhizae Radix), 白朮 (Atractylodis Rhizoma)—20 g ずつを 20% EtOH (200 ml) で 6 hr 温時抽出後, 1. 同様に処理し, それぞれの試料液とする。

エキス量 (g): 橘皮 (2.42), 生姜 (2.94), 乾姜 (3.84), 人参 (3.67), 甘草 (4.59), 白朮 (6.78)。

3. 血小板凝集能測定

既報で述べたと同様に^{1,19-22)}, ボランティアの学生・職員および聖マリアンナ医科大学に入院し, 血小板機能検査を施行しえた患者の新鮮全血を既法に従い処理し^{23,24)}, 多血小板血漿 (PRP) および乏血小板血漿 (PPP) を作成, 自動血小板凝集計を用い, PRP 180 μ l に試料液 20 μ l (100 μ g 相当) を加え, 最終濃度 2 μ M ADP による凝集能を最大凝集率 (%) で表した。対照の凝集パターンにより一次凝集能と二次凝集能に分け, 対象漢方方剤および構成単味生薬の影響について検討した。

実験結果

1. 漢方方剤の血小板凝集に及ぼす影響

i) 5 種の漢方方剤の血小板凝集に及ぼす影響

5 種の漢方方剤, b, d, e, f, g の一次と二次凝集能に対するそれぞれの実測値 (図 1) ならびに表 II から明らかなように, 5 種の方剤は二次凝集能に対しいずれも有意に強い抑制効果を示した。一次凝集能に対しては同じく凝集抑制作用が見られたものの, B 群の e および C 群の g には統計学的有意差は認められなかった。

ii) 括楼薤白半夏湯 (b) の試料液調製法の違いによる影響

一次凝集能に及ぼす影響は図 3 から明らかなように, EtOH で抽出した試料液が最も抑制作用が強く, 20% EtOH と食酢抽出による試料液にはほとんど差が認められなかった。

2. 構成単味生薬の血小板凝集に及ぼす影響

構成単味生薬の一次と二次凝集能に対するそれぞれの実測値 (図 2) および表 II から明らかなように, 生姜, 乾姜,

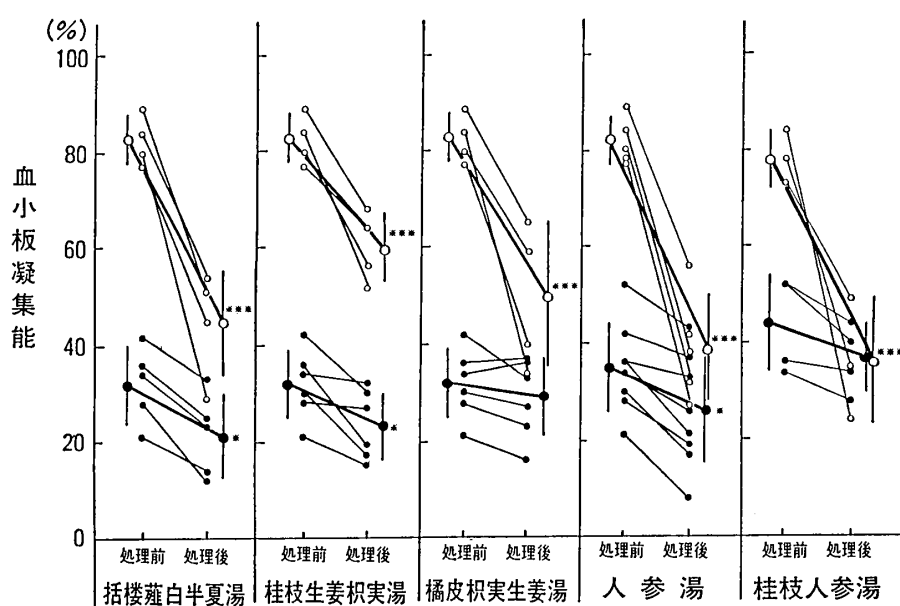


図 1. 漢方方剤の血小板凝集に及ぼす影響

●: 処理前が 1 次凝集能, ○: 処理前が 2 次凝集能. *: $p < 0.10$, **: $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

表Ⅱ. 漢方方剤および構成単味生薬のヒト血小板凝集に及ぼす影響

試料	血小板凝集能—1次(%)			血小板凝集能—2次(%)		
	例数	処理前	処理後	例数	処理前	処理後
漢方方剤						
A群: 括楼薤白半夏湯 (b)	5	32.2±8.0	21.4±8.6*	4	82.5±5.2	44.8±11.1***
B群: 桂枝生姜枳実湯 (d)	6	31.8±7.2	23.3±7.2*	4	82.5±5.2	60.0±7.3***
橘皮枳実生姜湯 (e)	6	31.8±7.2	28.7±8.2 ^{NS}	4	82.5±5.2	49.5±14.8***
C群: 人参湯 (f)	9	34.8±8.7	25.6±10.8*	5	81.6±4.9	38.8±11.1***
桂枝人参湯 (g)	4	43.5±9.8	36.5±7.0 ^{NS}	3	78.3±5.5	35.7±12.6***
単味生薬						
橘皮	5	41.6±7.1	49.0±9.4 ^{NS}	5	80.6±5.7	77.8±2.3 ^{NS}
生姜	5	41.6±7.1	33.8±5.1*	5	80.3±5.7	58.6±8.3***
乾姜	5	41.6±7.1	28.4±4.9***	5	80.6±5.7	41.6±11.6***
人参	5	41.6±7.1	25.8±7.5***	5	80.6±5.7	39.8±16.3***
甘草	5	41.6±7.1	37.2±6.5 ^{NS}	5	80.6±5.7	76.8±2.4 ^{NS}
白朮	5	41.6±7.1	35.8±7.7 ^{NS}	5	80.6±5.7	78.6±3.8 ^{NS}

t検定, ***: $p < 0.01$, **: $p < 0.05$, *: $p < 0.10$, ^{NS}: $p > 0.10$ (not significant).

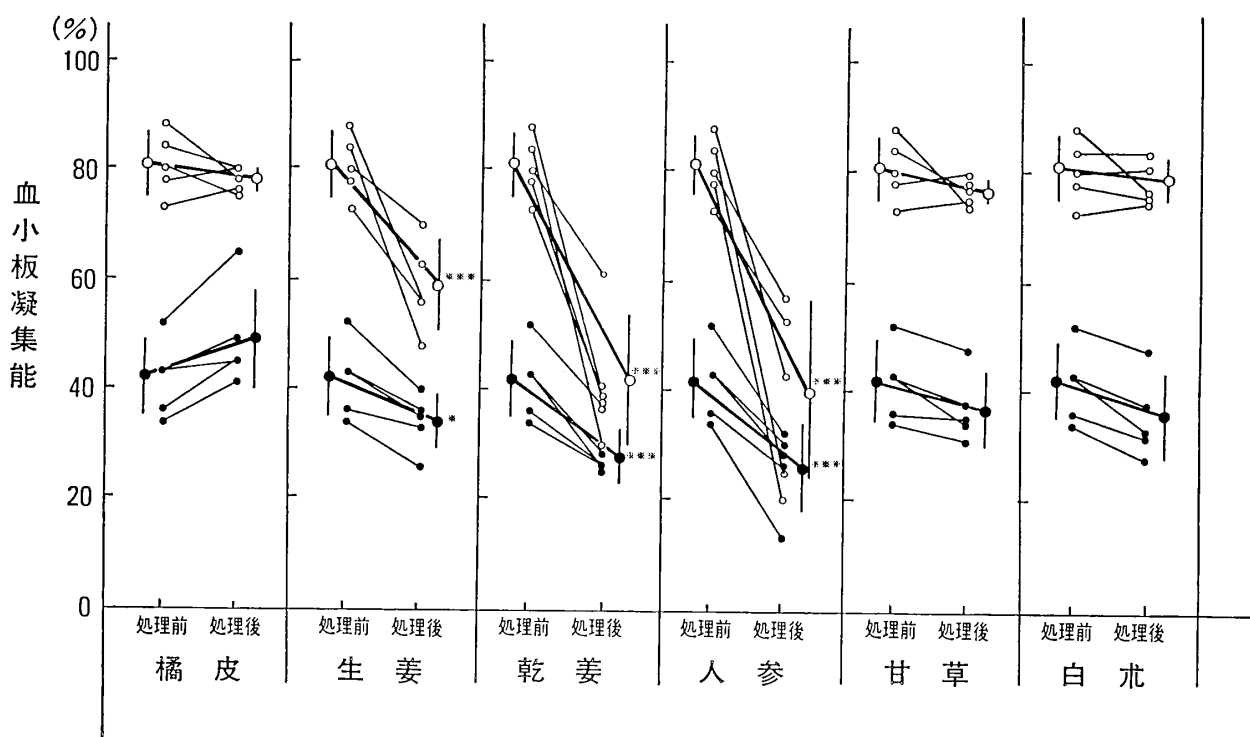


図 2. 単味生薬の血小板凝集に及ぼす影響

●: 処理前が1次凝集能, ○: 処理前が2次凝集能. * $p < 0.10$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

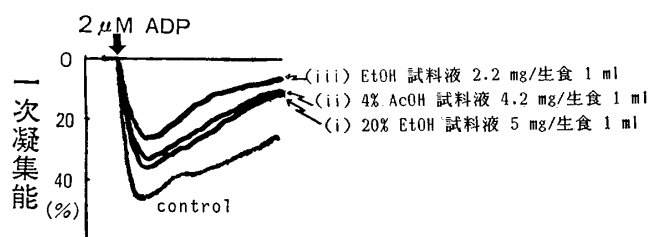


図 3. 括楼薤白半夏湯の試料液の違いによる血小板凝集に及ぼす影響

人参にいずれも凝集抑制作用が見られ、生姜には二次凝集能に対して、乾姜と人参には一次と二次凝集能にともに強い抑制効果が認められた。一方、橘皮は一次凝集能に対して促進傾向が見られ、甘草と白朮にはいずれに対する効果も認められなかった。

考 察

「金匱要略」の“胸痺、心痛、短気の病脉証治”の項に記載されている10種の漢方方剤中、今回実験に供した **b, d, e, f** および金匱要略に記載されている **g** の計 5 種の方剤の $2\mu\text{M}$ ADP によるヒト血小板凝集に及ぼす影響は二次凝集能に対していずれも有意に強い凝集抑制効果を示した。しかし、一次凝集能に対しては抑制作用が見られたものの、二次凝集能に対するほどの顕著な効果を示さず、なかでも **e** と **g** には統計学的有意差は認められなかった。この事実はいずれの単味生薬は凝集を抑制する効果、あるいは逆に促進効果と相反する作用をもつ生薬で構成されているにもかかわらず、同じように凝集抑制作用が認められたことは興味もたれる。

方剤に処方されている構成単味生薬のうち、生姜、乾姜、人参にいずれも凝集抑制作用が見られ、生姜は二次凝集能を、乾姜と人参は一次と二次凝集能をともに有意に抑制した。ここで、ショウガ *Zingiber officinale* を漢方では用途に応じて生姜と乾姜で使い分けている。今回用いた市場品生薬から調製した試料の物性の一つとして pH 値を調べたところ、生姜が 3.46、乾姜が 5.44 と両者にかなりの差が見られた。しかし pH 値の差だけが、生姜と乾姜およびこれらの生薬を含む漢方方剤のヒト血小板凝集能に及ぼす影響の差とは考えにくく、他の要因とあわせ今後さらに検討を加える必要がある。

一方、橘皮は一次凝集能に対して促進傾向が見られ、方剤のうち、**e** と **g** が一次凝集能に対してさほど抑制作用を示さなかったということは **e** は橘皮に、**g** では桂皮（前報で述べたように桂皮は凝集促進作用を有する）¹⁹⁾ に寄与しているとも考えられる。しかし、桂皮の低極性分画部は凝集抑制作用を、高極性分画部は凝集促進作用を有する²²⁾ ことから考えれば、方剤の及ぼす影響は総合的な寄与と考えたほうが妥当であろう。

次に、**b** の処方の構成比の違いによるヒト血小板凝集能に及ぼす影響はほとんど認められなかったが、方剤の抽出法による違いに差がみられた。すなわち、漢方で使用される白酒に相当すると思われる 20% エタノール、食酢に相当するものとして 4% 酢酸、あるいはエタノールで抽出した各試料液を比較してみると、エタノール抽出由来の試料液が最も凝集抑制作用が強く、20% エタノールと 4% 酢酸試料液との間にはほとんど差が認められなかった。

以上のように、今回は漢方方剤ならびにそれら方剤の構成単味生薬のヒト血小板凝集能に及ぼす *in vitro* における成績について述べたが、今後は *in vivo* での実験をあわせて検討することにより、これら漢方方剤の有効性がさらに確立されるものと思われる。

引用文献および注

- 1) 第 3 報 : T. Okuyama, S. Shibata, M. Hoson, T. Kawada, H. Osada, T. Noguchi, *Planta Med.*, No. 3, 171 (1986).
- 2) 藤平 健, “漢方処方類方鑑別便覧”, 藤平漢方研究所編, 東京, 1982, p. 26.
- 3) 森田幸門, “金匱要略入門”, 森田漢方治療研究所, 大阪, 1978, p. 329-344.
- 4) 奥田健蔵, “傷寒論講義”, 医道の日本社, 東京, 1965, p. 201.
- 5) 大塚敬節, “症候による漢方治療の実際”, 南山堂, 東京, 1963, p. 704.
- 6) 山田光胤, “漢方処方応用の実際”, 南山堂, 東京, 1967, p. 83.
- 7) 大塚敬節, 矢数道明, 清水藤太郎, “漢方診療医典”, 南山堂, 東京, 1969, p. 490.
- 8) 藤平 健, 小倉重成, “漢方概論”, 創元社, 大阪, 1979, p. 438.
- 9) 荒木性次, “新古方薬囊”, 方術信和会, 千葉, 1972, p. 604.
- 10) 有地 滋, 久保道德, 松田秀秋, 谿 忠人, 津永佳世子, 吉川雅之, 北川 勲, 生薬, **33**, 178 (1979).
- 11) 桜川信男, 高橋 薫, 小林 収, 堀越 勇, 上野雅晴, 内山祐子, 寺澤捷年, 山本美智子, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU*, **15**, 51 (1982).
- 12) 桜川信男, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU*, **16**, 126 (1983).
- 13) 寺澤捷年, 生薬, **103**, 313 (1983).
- 14) 平井愛山, 寺野 隆, 浜崎智仁, 田原和夫, 斎藤博幸, 田村 泰, 熊谷 朗, 吉田 尚, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU*, **16**, 114 (1983).

- 15) 谿 忠人, 岩永正子, 大野智子, 東野正行, 久保道德, 有地 滋, 生薬, **38**, 166 (1984).
- 16) 鳥居塚和生, 寺澤捷年, 川尻ゆかり, 今田屋章, 三瀨忠道, 和漢医薬学会誌, **2**, 236 (1985).
- 17) 谿 忠人, 大野智子, 井上一美, 有地 滋, 生薬, **40**, 65 (1986).
- 18) 油田正樹, 市尾義晶, 酒井 博, 細谷英吉, 井上博之, 小島健一, 榎本 真, 応用薬理, **26**, 499 (1983).
- 19) 保尊正幸, 川田忠典, 長田博昭, 野口輝彦, 奥山 徹, 柴田承二, 医学のあゆみ, **132**(8), 584 (1984).
- 20) T. Okuyama, C. Kawasaki, S. Shibata, M. Hoson, H. Osada, T. Noguchi, *Planta Med.*, No. 2, 132 (1986).
- 21) Y. Matano, T. Okuyama, S. Shibata, M. Hoson, T. Kawada, H. Osada, T. Noguchi, *Planta Med.*, No. 2, 135 (1986).
- 22) 奥山 徹, 高田光正, 柴田承二, 保尊正幸, 川田忠典, 長田博昭, 田中佳世子, 野口輝彦, 第6回天然薬物の開発と応用シンポジウム講演要旨集, 1986, p. 16.
- 23) 保尊正幸, 川田忠典, 長田博昭, 舟木成樹, 荒瀬一巳, 正木久朗, 下條岳美, 稗方富蔵, 野口輝彦, 医学と薬学, **8**(4), 1330 (1982).
- 24) 川田忠典, 舟木成樹, 荒瀬一巳, 保尊正幸, 正木久朗, 野口輝彦, 臨床胸部外科, **4**, 455 (1984).