

## 竜骨および牡蛎の薬理作用

津田 整<sup>a</sup>, 菅谷愛子<sup>\*,a</sup>, 金子栄一<sup>a</sup>, 大口広美<sup>a</sup>,  
加藤和美<sup>a</sup>, 金 文<sup>a</sup>, 菅谷英一<sup>b</sup>

<sup>a</sup> 城西大学薬学部, <sup>b</sup> 東海大学医学部・東京病院・漢方部門

## Pharmacological Studies on Longgu and Oyster Shell

TADASHI TSUDA,<sup>a</sup> AIKO SUGAYA,<sup>\*,a</sup> EIICHI KANEKO,<sup>a</sup> HIROMI OHGUCHI,<sup>a</sup> KAZUMI KATOH,<sup>a</sup>  
WEN JIN<sup>a</sup> and EIICHI SUGAYA<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University, 1-1 Keyakidai Sakado Saitama 350-0295, Japan

<sup>b</sup> Department of Oriental Medicine, School of Medicine, Tokai University, 1-2-5 Yoyogi, Shibuya-ku,  
Tokyo 151-0053, Japan

(Received December 8, 1997)

We examined the effects of Longgu and Oyster Shell on the nervous system, which have long been considered as sedative drugs in the Kampo medicine.

1) By continuous oral administration, Longgu elevated the body temperature of mice, inhibited the locomotion activity of rats and decreased the frequency of convulsions in EI mice by tossing-up procedures. It also showed a local anesthetic action in excised ischiadicus nerve of frogs. The effect was 0.37 when the effect of 0.5% procaine was taken as 1.

2) By continuous oral administration, Oyster Shell showed inhibition of locomotion activity, prolongation of latency time for tonic convulsions induced by pentylenetetrazol in mice, and a decrease in frequency of convulsions by tossing-up procedures in EI mice. It also showed local anesthetic action in excised ischiadicus nerve of the frog. The effect was 0.92 when the effect of 0.5% procaine was taken as 1.

3) The mixed prescription, Saiko-ka-ryukotsu-borei-to, from which both Longgu and Oyster Shell had been removed had weakly effects on the nervous system such as prolongation of sleeping time, lowering action of body temperature and anticonvulsive effect.

**Keywords** Longgu; Oyster Shell; Neuropharmacology

動物を基原としカルシウムを主成分とする竜骨、牡蛎、文蛤、海蛤などの生薬の多くに心臓の働きや精神を安定させる作用があり、特に竜骨、牡蛎は精神錯乱、精神不安に煎剤又は粉末を散剤、丸剤として用いる<sup>1)</sup>。

竜骨と牡蛎は第十三改正日本薬局方にも収載されており<sup>2 a, b)</sup>、共に神経作用薬とみなされる漢方処方に配合され、単独で配合されることはほとんどな

い<sup>3)</sup>。その処方の一つである柴胡加竜骨牡蛎湯の主薬は柴胡、竜骨、茯苓であり、竜骨は気の動揺を収斂鎮静させ、竜骨と牡蛎は協力して鎮静的に作用し、胸腹の動悸を静め、心悸亢進、不眠、驚狂などの神経症状を治すとされている<sup>4)</sup>。柴胡加竜骨牡蛎湯の薬理作用はいずれもエキス剤を用い、行動および神経系に対する作用について栗原ら<sup>5)</sup>、伊藤ら<sup>6, 7)</sup>、平松ら<sup>8)</sup>、石毛ら<sup>9)</sup>の詳細な報告がある。しかし、竜骨

または牡蛎の薬理的検討は未だ不十分である。そこで今回は竜骨と牡蛎の神経系に対する作用を検討した。

## 実験の部

### 実験材料

#### 1. 被検薬物

実験に用いた柴胡、半夏、茯苓、桂皮、黄芩、大棗、生姜、人参、大黄、竜骨及び牡蛎はそれぞれ局方適品をウチダ和漢薬より購入した。

竜骨末 (RP) 及び牡蛎末 (BP) は、薬研で碎き、100メッシュ以下の粉末として用いた。竜骨エキス (RE) 及び牡蛎エキス (BE) は、生薬 50 g に蒸留水 1000ml を加えて還流冷却器をつけて沸騰後 1 時間抽出し、冷後ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固してエキスとした。柴胡加竜骨牡蛎湯エキス (SRB) は、柴胡 5g、半夏 4g、茯苓 3g、桂皮 3g、黄芩 2.5g、大棗 2.5g、生姜 1g、人参 2.5g、大黄 1g、竜骨 2.5g、牡蛎 2.5g<sup>3)</sup> に蒸留水 500ml を加えて、還流冷却器をつけて沸騰後 1 時間抽出し、冷後ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固した。柴胡加竜骨牡蛎湯去竜骨・牡蛎湯エキス (SRB-RB) は柴胡加竜骨牡蛎湯の処方から竜骨 および牡蛎を除いて SRB と同様に調製した。

#### 2. 実験動物

雄性の ddY 系マウス、雄性の Fischer 系ラットおよび食用ガエルは埼玉実験動物供給所より購入した。EI マウスは実験動物中央研究所より供与された。

### 実験方法

#### 1. Barbiturate 睡眠時間に及ぼす影響

単回投与実験では、体重約 20 g の ddY 系雄性マウスを RP では 1 群 15 匹として 4 群を、BP では 1 群 12 匹として 4 群を用いた。対照群は蒸留水を、被検薬は蒸留水に懸濁し、それぞれ 1g/kg、2g/kg、4g/kg を経口投与して 1 時間後に hexobarbital Na 80mg/kg を腹腔内投与し、正向反射の消失時間を指標にして睡眠時間を測定した<sup>10)</sup>。

連続投与実験においては、RP は 1 群 12 匹、BP は 1 群 15 匹を用い、対照群には蒸留水を、各被検薬は 0.5g/kg、1g/kg、2g/kg をそれぞれ 1 日 1 回 7 日間経口投与した。7 日目の投与 1 時間後に睡眠時間の測定

を行い、各被検薬の作用を調べた。

#### 2. 正常体温に及ぼす影響

体重約 20g の ddY 系雄性マウスを用い、RP は 1 群 15 匹、BP は 1 群 14 匹を用いた。

直腸温をサーミスター温度計 (芝浦エレクトロニクス) で測定し、各群の平均体温が等しくなるように群分けしたのち、対照群には蒸留水を、また実験群には各被検薬 1g/kg、2g/kg、4g/kg をそれぞれ経口投与し、投与 30 分前ならびに投与後 30、60、90、120、150 分における直腸温を測定した。

#### 3. Rotarodtest による筋弛緩作用

体重約 20 g の ddY 系雄性マウス 1 群 15 匹を用い、1 分間に 10 回転する直径 22 mm の木製棒上にマウスを乗せ、2 分間以上回転棒上に留まることのできたマウスを選び出した後、対照群には蒸留水を、実験群には各被検薬 1g/kg、2g/kg、4g/kg をそれぞれ経口投与した。投与 45 分後に再び回転棒上に乗せ、2 分間以内に落下するマウスの数を数えた<sup>10)</sup>。

#### 4. 懸垂に対する作用

体重 20g 前後の ddY 系雄性マウス 1 群 10 匹を用い、水平に張った針金に前肢だけで懸垂させ、5 秒以上懸垂したものを効果があると判定した。被検薬を投与する前に懸垂を持続しないマウスを選び、対照群には蒸留水を、実験群には各被検薬 0.5g/kg、1g/kg、2g/kg をそれぞれ実験の 90 分前に経口投与した。また chlorpromazine (CPZ) 5mg/kg を比較薬物として実験の 60 分前に腹腔内投与した。連続投与による実験では、1 日 1 回 6 日間連続投与し、6 日目に被検薬を実験の 90 分前に経口投与し、CPZ を実験の 60 分前に腹腔内投与した。

#### 5. ラット自発運動に及ぼす影響

体重 150 g の Fischer 系雄性ラットそれぞれ 3 匹を用い、自発運動量は Sugaya ら<sup>11)</sup> の方法に準じて測定した。動物の位置移動を四隅のマイクロスイッチを通して移動回数を数量的に表示し、10 分毎に記録させることができる装置を用い、測定中は飼料と飲料水を自由に摂取させ、照明は 6 時に点灯、18 時に消灯した。被検薬の投与前に少なくとも 7 日間運動量を測定し、個々の動物個有の運動パターンを観察した後、各被検薬 1g/kg、2g/kg を 1 日 1 回 17 時に経口投与し、投与期間中の 7 日間と更に投与中止後少なくとも 7 日間の運動量を測定した。また、対照に

は蒸留水を投与した。

## 6. けいれんに及ぼす作用<sup>10)</sup>

### 1) 電撃けいれんに及ぼす作用

体重約20gのddY系雄性マウス1群20匹を用いた。被検薬投与1時間後に、電気刺激装置(シナノ製作所, SN-470)を用いて角膜に30mA, 0.2 secの電気刺激を与え、強直性けいれんの発現数及び死亡数を求めた。対照群には蒸留水を、実験群には各被検薬1g/kg, 2g/kg, 4g/kgをそれぞれ経口投与した。比較薬物はphenobarbital 60mg/kgを腹腔内投与した。

### 2) Strychnineけいれんに及ぼす作用

体重約20gのddY系雄性マウスを用い、RPは1群30匹を、BPは1群20匹を用いた。被検薬の投与1時間後にstrychnine 1.6mg/kgを腹腔内投与し、強直性けいれんの発現数及び死亡数を求めた。対照群には蒸留水を、実験群には各被検薬1g/kg, 2g/kg, 4g/kgをそれぞれ経口投与した。比較薬物はphenobarbital 60 mg/kgを腹腔内投与した。

### 3) Pentylentetrazol (PTZ) けいれんに及ぼす作用

体重約20gのddY系雄性マウスを用いRPは1群19匹を、BPは1群15匹を用いた。被検薬の投与1時間後にPTZ 150mg/kgを腹腔内投与し、間代性けいれんの発現時間、強直性けいれんの発現時間および死亡までの時間を測定した。対照群には蒸留水を、実験群には各被検薬1g/kg, 2g/kg, 4g/kgを経口投与した。

### 4) EIマウスの放り上げ誘発によるけいれんに及ぼす作用

EIマウスは生後3週令から放り上げ訓練を行うことにより、生後8週令前後にけいれんを誘発する素質を備えたマウスである<sup>12, 13)</sup>。このEIマウスに生後4週令から被検薬を連続経口投与し、週1回10cmの高さに60回を限度に放り上げ、けいれん発現の有無を観察した。EIマウスはRPでは1群11匹を、BPでは一群9匹を用い、対照群には蒸留水を、実験群にはそれぞれ被検薬1g/kgを1日1回連続経口投与した。

### 7. カエル坐骨神経線維に対する局所麻酔作用

局所麻酔作用の実験はSugayaら<sup>14)</sup>の方法に準じて検討した。すなわち食用ガエルの摘出坐骨神経線維をカエルRinger液を満したnerve chamberにおき、

複合活動電位の消長を指標として局所麻酔作用を検討した。Nerve chamberのカエルRinger溶液を0.5% procaine Ringer溶液でおきかえた時の活動電位の消失時間を測定した後、線維をRinger溶液で十分に洗浄して再び活動電位が正常に現われるようになってから、被検薬について同様に活動電位の変化を観察した。効果は0.5%procaine カエルRinger溶液での消失時間を1とした時の効力比として判定した。被検薬はRE, BEを用い、2, 3, 4%濃度になるようにカエルRinger溶液で溶解して実験に用いた。またカルシウムイオンの影響を検討するために、CaCO<sub>3</sub>, CaHPO<sub>3</sub>, Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>の各4%カエルRinger溶液についても同様に実験した。

### 8. 酢酸writhing法による鎮痛作用

Whittleらの方法<sup>15)</sup>に準じ、体重20gのddY系雄性マウスを用い1群10匹を用いた。被検薬の投与45分後に1%酢酸を腹腔内投与し、5分後からwrithingの回数を15分間測定した。対照群には蒸留水を、実験群には被検薬1g/kg, 2g/kg, 4g/kgをそれぞれ経口投与した。また、対照薬物としてaminopyrine 0.1g/kgを経口投与し同様に測定した。

### 9. 柴胡加竜骨牡蛎湯および柴胡加竜骨牡蛎湯去竜骨・牡蛎の神経系に対する作用

竜骨および牡蛎の配合された方剤として柴胡加竜骨牡蛎湯を選び、竜骨および牡蛎を除いて製したエキスとの比較を、竜骨および牡蛎の作用と同様の方法で検討した。

#### 1) Barbiturate睡眠時間に及ぼす影響

単回投与では、体重約20gのddY系雄性マウスを1群それぞれ9匹とし対照群は蒸留水を、SRBおよびSRB-RB投与群は1g/kg, 2g/kgをそれぞれ1回投与し、連続投与では、一群8匹を用い1g/kg, 2g/kgを、対照群には蒸留水を投与した。

#### 2) 正常体温に及ぼす影響

体重約20gのddY系雄性マウスを1群10匹としSRBおよびSRB-RB1g/kg, 2g/kg, 4g/kgをそれぞれ経口投与した。

#### 3) Rotarod testによる筋弛緩作用

体重20g前後のddY系雄性マウス1群10匹を用い対照群には蒸留水を、実験群にはSRB及びSRB-RBをそれぞれ0.5g/kg, 1g/kg, 2g/kg投与した。

#### 4) ラット自発運動に及ぼす影響

体重150 gのFischer系雄性ラット1群3匹を用いてSRBおよびSRB-RB投与について検討した。

#### 5) けいれんに及ぼす作用

##### a. 電撃けいれんに及ぼす作用

体重約20 gのddY系雄性マウス1群20匹を用い、SRB又はSRB-RBをそれぞれ1g/kg, 2g/kg, 4g/kg経口投与した。

##### b. Strychnineけいれんに及ぼす作用

体重約20 gのddY系雄性マウス1群30匹を用い、SRB又はSRB-RBをそれぞれ1g/kg, 2g/kg, 4g/kg経口投与した。

##### c. PTZけいれんに及ぼす作用

体重約20 gのddY系雄性マウス1群30匹を用い、SRB又はSRB-RBをそれぞれ1g/kg, 2g/kg, 4g/kg経口投与した。

##### d. Elマウスの放り上げ誘発によるけいれんに及ぼす作用

SRBおよびSRB-RBは各一群4匹としてそれぞれ2.5g/kgを、対照群は蒸留水をそれぞれ一日一回連続経口投与し、けいれん発現の有無を観察した。

### 10. 統計処理

結果は平均値±標準誤差、または比率(%)で表記した。統計的有意差の検定は平均値においてはStudent's *t*-test、比率においてはFisherの直接確率計算法により行った。

## 結 果

#### 1. Barbiturate睡眠時間に及ぼす影響

RPおよびBPの単回投与では、0.5g/kg, 1g/kg, 2g/kgのいずれの投与量においても著明な効果は認められなかった。また連続投与群においても、著明な効果が認められなかった。

#### 2. 正常体温に及ぼす影響

対照群の各時間における平均体温と被検薬投与群の各平均体温との差を比較したところ、RP投与群では、1g/kg, 2g/kg, 4g/kg投与群のすべてにおいて、約1℃の体温上昇が認められた(Fig. 1)。BP投与群については、対照群との差は認められなかった。

#### 3. Rotarodtestによる筋弛緩作用

RP及びBP各投与群は、いずれも効果が認めら

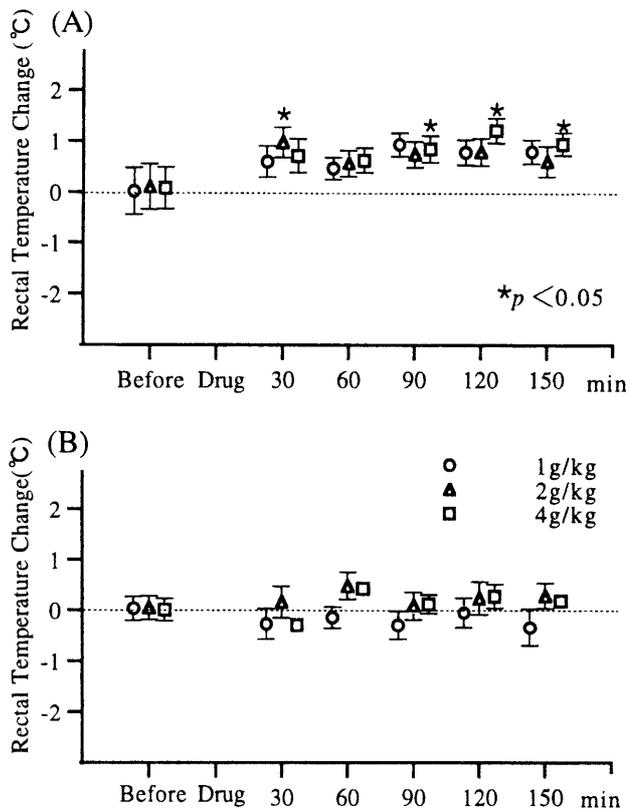


Fig. 1. Effects of RP(A) and BP(B) on the Rectal Temperature in Mice

れなかった。

#### 4. 懸垂に対する作用

RPおよびBPの1回投与群と連続投与群は、いずれも著明な効果が認められなかった。

#### 5. ラット自発運動に及ぼす影響

RP投与群では1g/kg, 2g/kgともに投与した日から明らかな運動量の減少が認められ、さらに投与終了後も運動量の減少が持続し、5日後に運動量は正常な状態に回復した。典型的なパターンをFig. 2に示した。BP投与群では、2g/kgでわずかな運動量の抑制傾向が認められた。

#### 6. けいれんに及ぼす作用

##### 1) 電撃けいれんに及ぼす作用

角膜への電気刺激によりほとんどのマウスが下肢の強直性けいれんを示し、まれに死亡した。RPおよびBPはけいれん発現数、死亡数に有意な影響を与えなかった。

##### 2) Strychnineけいれんに及ぼす作用

RP, BPのいずれの投与量においても強直性けいれんおよび死亡数に対して著明な効果を認めなかった。

### 3) PTZ けいれんに及ぼす作用

PTZ投与によりマウスは間代性けいれんから強直性けいれんに至り死亡した。RP2g/kg投与群で強直性けいれんに至る時間の延長傾向を認めたが、BP投与群では著明な効果は認められなかった(TABLE I)。

### 4) Elマウスの放り上げ誘発によるけいれんに対する作用

生後4週令からRPおよびBPをそれぞれ1g/kg経口

投与すると共に、放り上げのトレーニングを行ったElマウスは、対照群のマウスに比べて有意にけいれん発現率の低下が認められた(Fig. 3)。

### 7. カエル坐骨神経線維の局所麻酔作用

摘出したカエル坐骨神経線維は0.5%procaine Ringer溶液により、刺激によっても活動電位を生じなくなる。この線維をカエルRinger液で洗浄して再び活動電位が現れるまで回復させた後、各被検薬のRinger溶液をそれぞれchamberに入れて刺激による活動電位が消失するまでの時間を測定した。0.5%

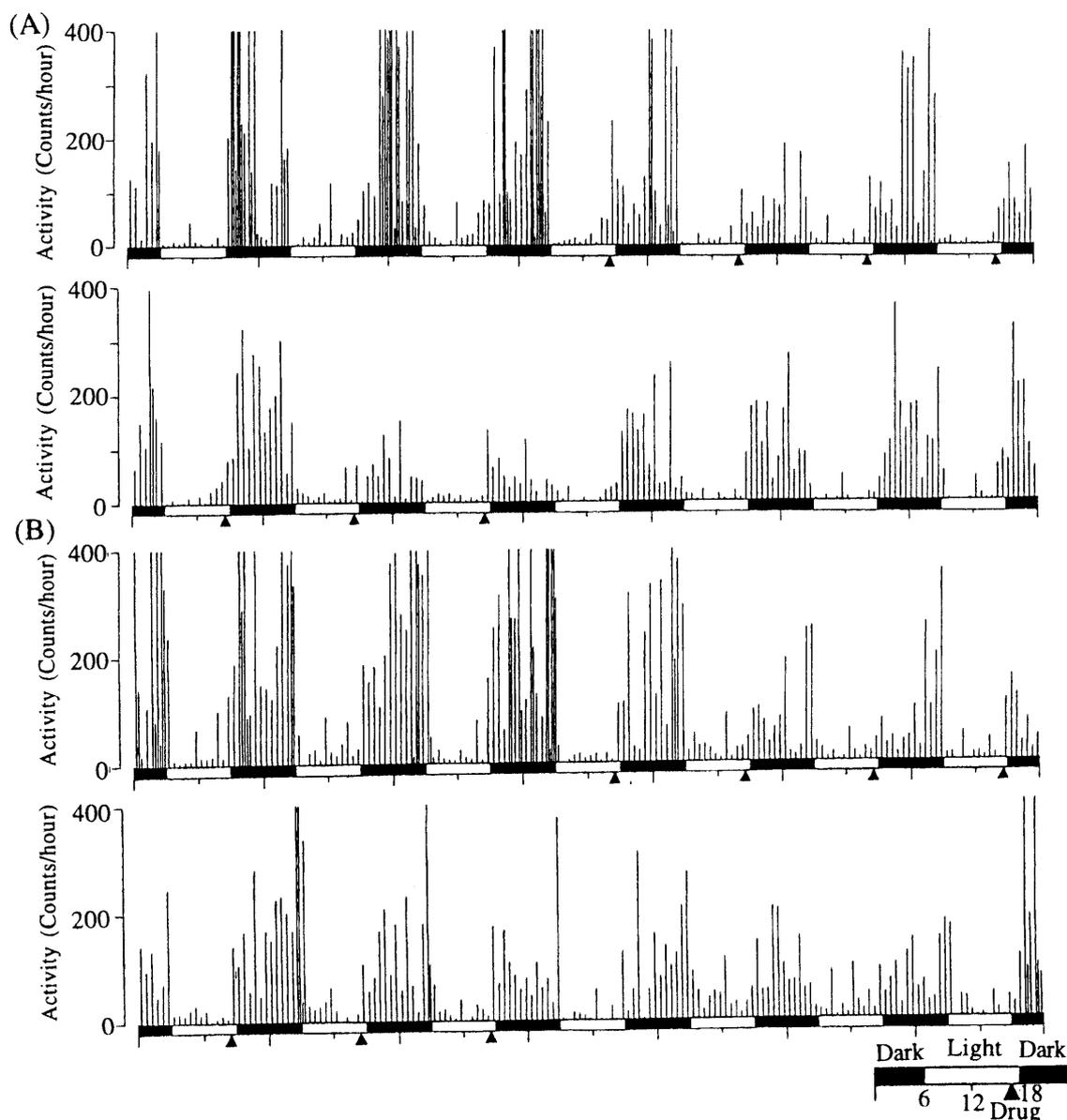


Fig. 2. Effects of Continuous Administration of RP at 1g/kg p.o. (A) and RP at 2g/kg p.o. (B) on the Locomotion Activity in Rats

TABLE I. Effects of RP(A) and BP(B) on PTZ-induced Convulsions in Mice

(A)	Dose g/kg p.o.	No. of animals	Time to PT (min, mean $\pm$ S.E.)	Time to T (min, mean $\pm$ S.E.)	Time to Death (min, mean $\pm$ S.E.)
Control	—	19	0.8 $\pm$ 0.06	3.2 $\pm$ 0.47	6.8 $\pm$ 1.60
RP	1.0	19	0.7 $\pm$ 0.05	2.8 $\pm$ 0.39	5.6 $\pm$ 1.19
	2.0	19	0.7 $\pm$ 0.04	4.1 $\pm$ 0.67	6.7 $\pm$ 1.20
	4.0	19	0.7 $\pm$ 0.03	2.4 $\pm$ 0.30	6.4 $\pm$ 0.98
(B)	Dose g/kg p.o.	No. of Animals	Time to PT (min, mean $\pm$ S.E.)	Time to T (min, mean $\pm$ S.E.)	Time to Death (min, mean $\pm$ S.E.)
Control	—	15	0.6 $\pm$ 0.04	2.3 $\pm$ 0.35	4.1 $\pm$ 0.79
BP	1.0	15	0.7 $\pm$ 0.04	2.3 $\pm$ 0.25	3.9 $\pm$ 0.61
	2.0	15	0.7 $\pm$ 0.05	2.7 $\pm$ 0.46	3.7 $\pm$ 0.99
	4.0	15	0.7 $\pm$ 0.04	2.7 $\pm$ 0.32	3.7 $\pm$ 0.54

PTZ was administered i.p. at a dose of 150 mg/kg and sample drugs were administered p.o. 1 h before injection of PTZ. PT:PTZ threshold. T:Tonic convulsions.

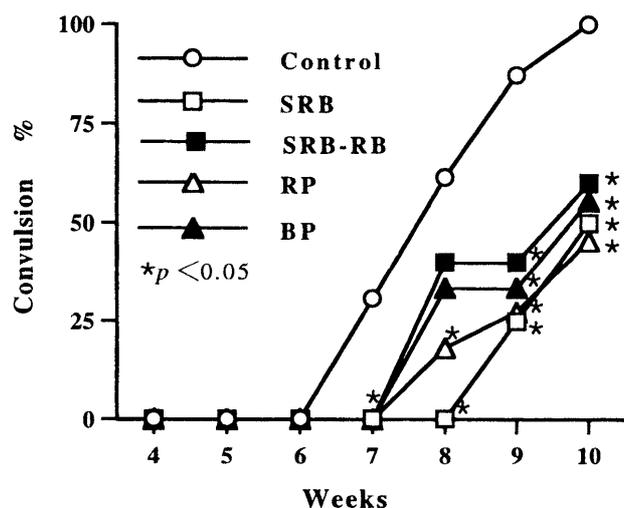


Fig. 3. Effects of Continuous Administration of RP, BP, SRB and SRB-RB on Convulsions Induced by Tossing-up Procedures in El Mice

procaine Ringer 液での消失時間を 1 としたときの効力比は、REは4%で0.37、3%で0.06と弱い局所麻酔作用が認められた。BEは4%で0.92、3%で0.40の効力比を示し、強い局所麻酔作用が認められた。また、SRBについても検討した結果4%で0.40の効力比で局所麻酔作用が認められた(TABLE II)。

#### 8. 酢酸writhing法による鎮痛作用

RPはいずれの濃度においても writhing 数の減少が認められなかったが、BP1g/kg、2g/kg投与群で

TABLE II. Local Anesthetic Action of Sample Drugs on the Action Potential of Frog Nerve Fiber

	Dose %	No. of Experiment	Local Anesthetic Action (mean $\pm$ S.E.)
RE	2	2	—
	3	2	0.06 $\pm$ 0.0
	4	11	0.37 $\pm$ 0.08
BE	2	8	—
	3	10	0.40 $\pm$ 0.06
	4	27	0.92 $\pm$ 0.09
(RB)E	2	3	0.13 $\pm$ 0.03
	4	21	0.64 $\pm$ 0.08
SRB	4	5	0.40 $\pm$ 0.13
CaCO <sub>3</sub>	4	5	—
CaHPO <sub>4</sub>	4	3	—
Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	4	2	—

Values are values of time until disappearance of action potential when that with procaine (0.5%) is 1.

RE:Extract of Longgu. BE:Extract of Oyster Shell.

(RB)E:Extract of combination of Longgu and Oyster Shell.

writhing 数の減少が認められた(TABLE III)。

#### 9. 柴胡加竜骨牡蛎湯および柴胡加竜骨牡蛎湯去竜骨・牡蛎の神経系に対する作用

TABLE III. Effects of RP(A) and BP(B) on acetic Acid-induced Writhing in Mice

(A)	Dose g/kg, p.o.	Writhing	
		Graded response $\pm$ S.E.	Inhibitory (%)
Control	—	43.7 $\pm$ 1.71	0.0
RP	1.0	46.2 $\pm$ 4.34	-5.7
	2.0	37.0 $\pm$ 4.34	15.3
	4.0	37.2 $\pm$ 4.34	14.9
Aminopyrin	0.1	8.4 $\pm$ 2.77**	80.8

(B)	Dose g/kg, p.o.	Writhing	
		Graded response $\pm$ S.E.	Inhibitory (%)
Control	—	32.2 $\pm$ 4.11	0.0
BP	0.5	26.1 $\pm$ 4.23	18.9
	1.0	18.6 $\pm$ 3.48*	42.2
	2.0	22.8 $\pm$ 3.85	29.2
	4.0	24.5 $\pm$ 3.57	23.9
Aminopyrin	0.1	12.5 $\pm$ 2.76**	61.2

Ten mice were used for each sample drug in A(RP), and B(BP).

Asterisks indicate significant values using Student's *t*-test. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.001$ ,

### 1) Barbiturate睡眠時間に及ぼす影響

単回投与実験では、SRBおよびSRB-RB共に睡眠時間に対して顕著な効果は認められなかった。連続投与実験では、共に有意に睡眠時間を延長し、SRB投与群と比較してSRB-RB投与群の作用は弱かった(Fig. 4)。

### 2) 正常体温に及ぼす影響

SRB投与群では投与後30分から90分に有意な体温の下降が認められた(Fig. 5A)。SRB-RB投与群では対照群との間に差が認められなかった(Fig. 5B)。

### 3) Rotarodtestによる筋弛緩作用

SRBおよびSRB-RBの各投与群は、いずれも作用が認められなかった。

### 4) ラット自発運動量に及ぼす影響

SRBおよびSRB-RBの各投与群で、共に自発運動量の抑制が認められたが、SRBとSRB-RB投与群の間に明かな差は認められなかった。典型的なパターンを例を図に示した。(Fig. 6A,B)。

### 5) けいれんに及ぼす作用

#### a. 電撃けいれんに及ぼす作用

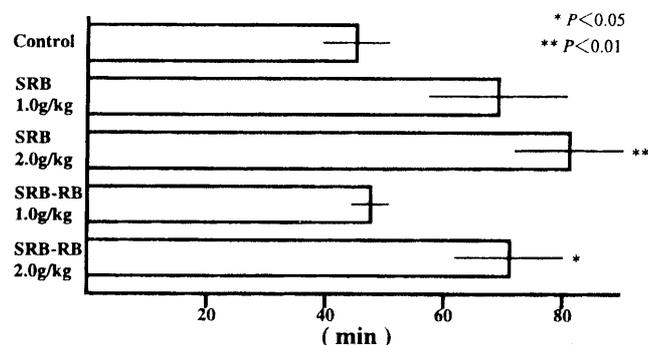


Fig. 4. Effects of Continuous Administration of SRB and SRB-RB on Hexobarbital-induced Sleeping Time in Mice

SRB投与群およびSRB-RB投与群では、強直性けいれんの発現数および死亡数共に統計的に有意な影響を与えなかった。

#### b. Strychnineけいれんに及ぼす作用

SRB, SRB-RB 1g/kg, 2g/kg, 4g/kg投与群のいずれにも、強直性けいれん及び死亡数に顕著な差は認められなかった。

#### c. PTZけいれんに及ぼす作用

SRB, SRB-RB 1g/kg, 2g/kg, 4g/kg投与群のいずれ

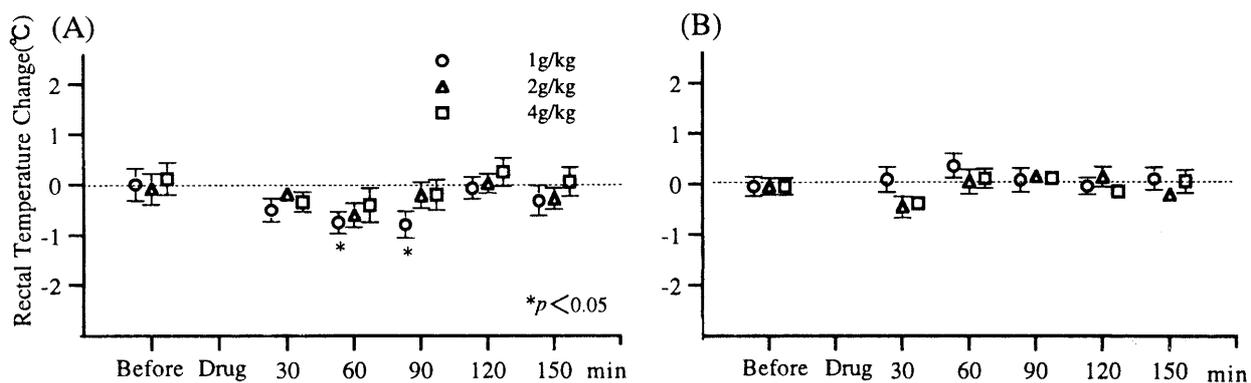


Fig. 5. Effect of SRB (A) and SRB-RB (B) on Rectal Temperature in Mice

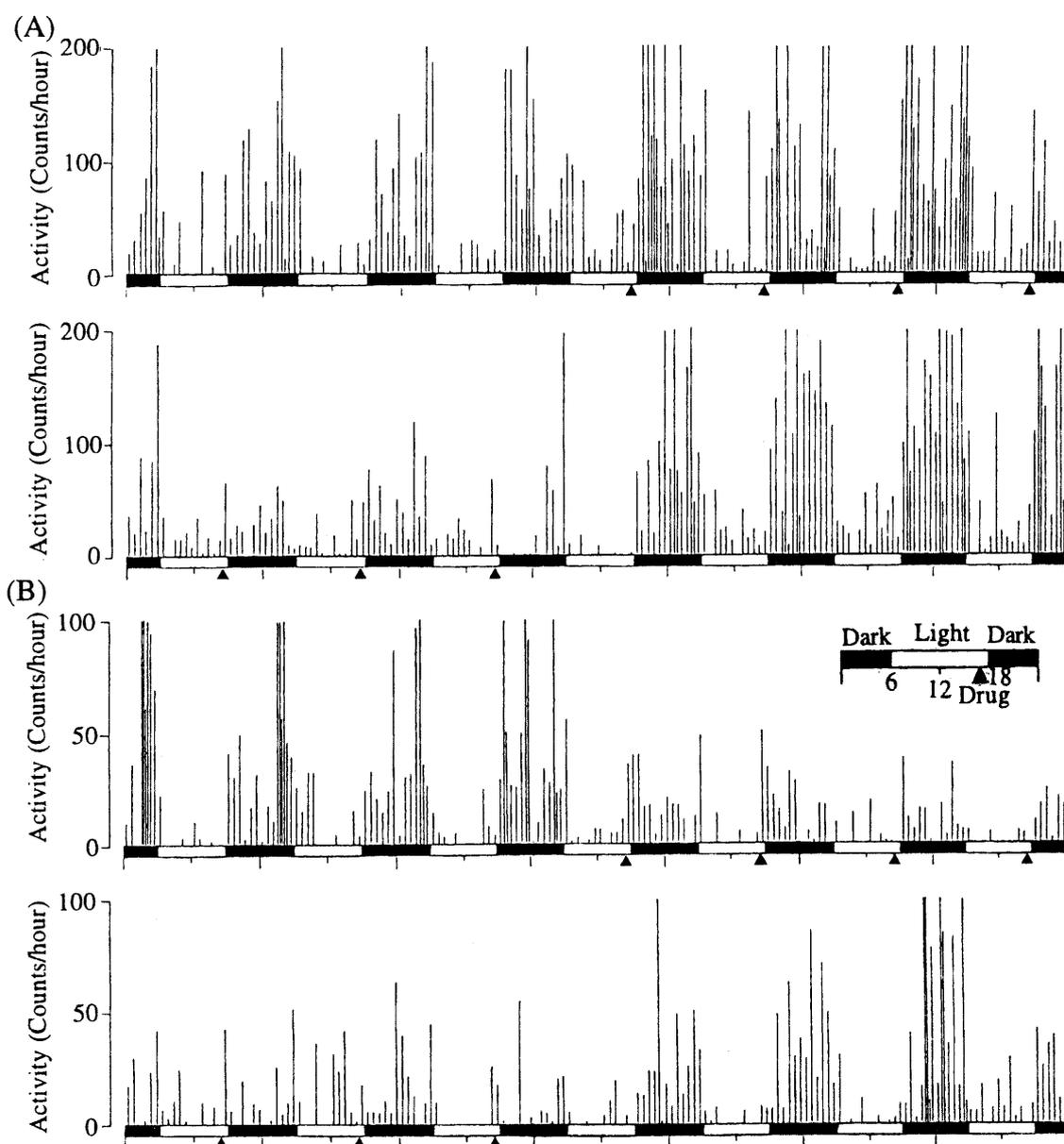


Fig. 6. Effects of Continuous Administration of SRB at 2g/kg p.o. (A) and SRB-RB at 2g/kg p.o. (B) on the Locomotion Activity in Rat

TABLE V. Effects of SRB and SRB-RB on PTZ-induced Convulsions in Mice

	Dose g/kg p.o.	No. of animals	Time to PT (min, mean $\pm$ S.E.)	Time to T (min, mean $\pm$ S.E.)	Time to Death (min, mean $\pm$ S.E.)
Control	—	9	0.5 $\pm$ 0.05	2.5 $\pm$ 0.50	3.0 $\pm$ 0.46
SRB	1.0	9	0.5 $\pm$ 0.02	2.3 $\pm$ 0.31	2.8 $\pm$ 0.34
	2.0	9	0.6 $\pm$ 0.07	2.8 $\pm$ 1.01	5.2 $\pm$ 1.83
	4.0	9	0.5 $\pm$ 0.03	3.1 $\pm$ 0.44	4.1 $\pm$ 0.84
SRB-RB	1.0	9	0.5 $\pm$ 0.03	2.9 $\pm$ 0.58	3.7 $\pm$ 0.54
	2.0	9	0.8 $\pm$ 0.15	3.1 $\pm$ 0.76	4.2 $\pm$ 1.50
	4.0	9	0.7 $\pm$ 0.10	3.3 $\pm$ 0.47	3.9 $\pm$ 0.49

PTZ was administered i.p. at a dose of 150 mg/kg and sample drugs were administered p.o. 1 h before injection of PTZ. PT:PTZ threshold. T:Tonic convulsions.

にも、強直性けいれん及び死亡に至る時間に顕著な効果が認められなかった(Table V).

#### d. EIマウスの放り上げ誘発によるけいれんに対する作用

生後4週令からSRB 2.5g/kgを一日一回連続経口投与した群は対照群と比較してけいれん発現率は低下した。またSRB-RB投与群のけいれん発現率は対照群より減少しているが、けいれん発現はSRB投与群より早期に認められた(Fig.3).

## 考 察

日本薬局方に収載される竜骨と牡蛎は、古典によれば、竜骨はノイローゼ、ヒステリー、てんかん、ひきつけ、心悸亢進に、牡蛎は鎮静、精神不安、不眠に用いられ、この2つの生薬は一緒に配合され精神神経用薬に用いられるものが多い。特に柴胡加竜骨牡蛎湯は不眠、多夢、イライラ、不安、抑鬱などの症状に用い、てんかんや分裂病に用いて著効を示している。薬理作用については伊藤らによる詳細な報告がある<sup>6,7)</sup>。方剤の薬理的検討に比較して、竜骨および牡蛎については臨床的に神経系に対する作用が予測されながら、その生理活性については鉍物生薬配合処方に対して実施されたcAMP phosphodiesterase 阻害活性を指標とした一連の実験で、柴胡加竜骨牡蛎湯から竜骨を除いて作成したエキスでは阻害活性が減少するという報告があるのみである<sup>16)</sup>。

我々は、まず竜骨末及び牡蛎末について検討した結果、竜骨に正常体温の上昇作用、自発運動の抑制作用を認め、けいれんに対する実験ではPTZけいれんに対して強直性けいれんに至る時間の延長傾向を認めた。更にけいれんモデル動物のEIマウスについてはより顕著なけいれん発現の抑制を認めた。また、竜骨エキスではカエル坐骨神経に対して弱い局所麻酔作用を示した。従って竜骨には鎮静・抗けいれん作用など中枢抑制作用のあることが明らかになった。

牡蛎には自発運動の抑制作用、EIマウスに対する抗けいれん作用を認め、酢酸writhingによる鎮痛作用が認められた。またカエル坐骨神経に対しても局所麻酔作用を認めた。従って、牡蛎にも弱い鎮静作用、抗けいれん作用などの中枢抑制作用があること、竜骨と異なり、牡蛎には鎮痛作用のあることが明らかになった。

次に竜骨および牡蛎は、配合された漢方方剤のなかで、どのような作用を示すかを間接的に検討する目的で、柴胡加竜骨牡蛎湯から竜骨・牡蛎の両者を除去した試料と比較した。SRBに認められたbarbiturate睡眠延長作用が2つの生薬を除くことにより減少し、正常体温の下降作用も竜骨および牡蛎を除くことにより弱くなった。しかし竜骨単独の実験において、竜骨には体温上昇作用が認められており、竜骨・牡蛎が方剤の体温下降作用にどのように関与しているかは今後の検討課題である。

竜骨および牡蛎に認められた自発運動の抑制作

用はSRBにも認められ、SRB-RBの場合でもほぼ同様な抑制作用を認めたが、明らかな相違は認められなかった。次に抗けいれん作用についてはEIマウスの放り上げ誘発けいれんに対しては、平松ら<sup>8)</sup>が報告しているのと同様に明らかな抗けいれん作用を示した。この抗けいれん作用は竜骨と牡蛎を除くことによりわずかではあるが弱くなった。竜骨または牡蛎の連続経口投与によってそれぞれ放り上げ誘発けいれん発現数の減少が認められており、煎剤エキスと粉末による実験で薬剤形態が異り厳密な比較はできないが、方剤のEIマウスに対する抗けいれん作用には竜骨と牡蛎が作用していると考えられる。

以上の結果から、竜骨と牡蛎には、神経系に作用し鎮静作用、抗けいれん作用が、また牡蛎には鎮痛作用があることが明らかとなり、それらが配合される方剤においても神経系に対する作用を増強することが示唆された。しかし方剤中の竜骨・牡蛎の薬理作用については、SRBと竜骨・牡蛎またはその一方を除いて製したエキスを比較した結果、ケイヒ成分のcinnamalcohol, cinnamaldehydeが竜骨・牡蛎を除くことにより減少する結果を得ており<sup>17)</sup>、方剤と一抜き処方薬理作用を比較するだけでなく成分溶出量の変化などを含めて、総合的に検討する必要があると考える。

## 引用文献

- 1) 小学館編, “中薬大辞典” 第四巻, 上海科学技術出版社, 小学館, 東京, 1985, pp.2435,2684.
- 2) 日本公定書協会編, “第十三改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 東京, 1997, a); pp. D1124-1126 : b); pp. D1014-1015.
- 3) 大塚敬節, 矢数道明, 経験・漢方処方分量集, 医道の日本社, 鎌倉, 1988.
- 4) 矢数道明, 臨床応用漢方処方解説, 創元社, 大阪, 1976, pp.162-167.
- 5) 栗原 久, 田所作太郎, 漢方医学, **11**, 12(1987).
- 6) 伊藤忠信, 日本東洋医学誌, **44**, 307,(1994).
- 7) 伊藤忠信, 村井繁夫, 斉藤弘子, 大久保 昇, 斉藤裕志, 道尻誠助, 日本東洋医学誌, **47**, 593(1997).
- 8) 平松 翠, 平田敏子, 森 昭胤, 基礎と臨床, **17**, 1269(1983).
- 9) 石毛 敦, 飯塚 進, 小松靖弘, *Prog. Med.*, **17**, 861(1997).
- 10) M. Takato, K. Takamura, A. Sugaya, T. Tsuda and E. Sugaya, *IRCS Med. Sci.*, **10**, 86 (1982).
- 11) A. Sugaya, T. Tsuda, T. Obuchi and E. Sugaya, *Planta Medica* **47**, 59(1983).
- 12) K. Imaizumi and T. Nakano, *News Lett.* **31**, 57(1964).
- 13) 鈴木二郎, 生体の科学 **27**, 359(1976).
- 14) A. Sugaya, T. Tsuda, E. Sugaya, M. Usami and K. Takamura, *Planta Medica* **37**, 274 (1979).
- 15) B.A. Whittle, *Br. J. Pharmacol.*, **22**, 249 (1964).
- 16) 二階堂 保, 久家隆司, 木村輝代, 松本幸子, 大本太一, 薬誌, **110**, 969 (1990).
- 17) 未発表データ