

芍薬エキスの薬理学的研究

昭和34年3月20日受付

信州大学医学部薬理学教室

赤羽治郎 猿橋泰 河村敏郎

Pharmacological Studies on the Extract of *Paeonia Albiflora*

Jiro Akabane, Yutaka Saruhashi and Toshiro Kawamura

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University

緒言

漢方医学において芍薬甘草湯は重要な処方の一つであり、これは芍薬・甘草の二味より構成せられるものである。傷寒論にはこの処方に多くの部分をさいており、浅田宗伯口訳傷寒論に「この処方は脚攣急を治すのが主であり、而足あるいは膝頭が痛んで屈伸すること不能なる場合、ひいては脚氣などで歩行不能の場合に用い、又腹痛の場合卓効あり、なお尿道の排尿時疼痛はなほだしく昼夜号泣するような場合にも著効あり」と述べ、又漢陰氏は淋痛を治せる一例を記載しておる。稲葉文礼は芍薬は拘攣を治し、甘草は急迫を治すといつておる。

以上のように先輩諸氏の臨床上的経験を総合するに、すなわち骨格筋または平滑筋の種類をとはず、身体筋肉の攣急のために起こる症状部に、それが中枢性であろうと、末梢性であろうとよく鎮静作用をあらわす。さらに詳述すれば、身体の筋肉の攣急はたんに軀幹や四肢のような表在性のものにとまらず、体内に深在する平滑筋臓器とくに胃・気管・胆のう・輸尿管・尿道などの臓器の攣急にもちいて卓効があるといつておる。

また芍薬（しやくやく、*Paeonia albiflora*）の成分については古く朝比奈博士らは安息香酸を含むことを発見したが、この他に特別な物質はいまだ抽出されておらぬようである。芍薬の実験的研究はきわめて少く、ただ胃の研究があるのみにて、氏は家兎腸腸管における実験で、芍薬の濃度小なるときは抑制的に、大なるときは初め促進的のち抑制的に作用するといつておる。

最近三沢（橋生薬品化学工業）は日本産芍薬根部より Glycoside 反応を呈する一物質を抽出した。すなわち芍薬根部の粗末をメタノールにて三回温浸、浸液を合してメタノールを除去し、得られたエキスを少量の水を加え、これに1%鉛糖溶液をやゝ過剰に加えて生ずる沈澱物を除去せる溶液に、10%硫酸を加えて Glycoside の鉛塩を脱鉛濾過し、この濾液に炭酸バリ

ウムを加えて残存せる硫酸分を硫酸バリウムとして沈澱除去する。最後にこれを減圧濃縮して生ずる飴状物質を数回醋酸エーテルにて温浸して醋酸エーテルを除去して抽出した。このものは淡黄色・無晶形・吸湿性の物質である（以下薬物と記す）。私たちは本薬物についてその薬理作用の二・三を検索したのでここに発表する。

実験方法及び成績

I) 毒性

A) マウスにおける中毒症状

体重20g前後のマウスに薬物10~20mg/10gを生理的食塩水に溶解して皮下注射した。注射後3~4^mころより自発運動減少し、陰裂は縮少し、失調性の歩行をする。ついで腹部を床につけてうずくまり、外部より刺激するとわずかに歩行する。呼吸は注射後一時的に大となり、のち小となる場合が多い。この量の皮下注射では4~7^hで回復にむかい、翌日は注射前の状態となる。100mg/10gの皮下注射では3~4^mにて自発運動減少し、うずくまり、外部刺激によりわずかに失調性歩行をする。呼吸は大かつ不整となり、10^m前後より呼吸はきわめて大となり、うずくまり、自発運動はほとんど消失する。15~20^m後より外部刺激によつても運動性なく、四肢の位置が左右不対称となる。この量の皮下注射では3~4^m後に死亡するものが多い。10mg/10gを静脈内に注射すると、直後に四肢軀幹に攣縮様の痙攣を生ずるもこれは4~5^h持続し、その後2~3^mはうずくまり、陰裂は縮少し、呼吸は大となるも、まもなく回復し、30^m後にはほぼ注射前の状態にもどる。20mg/10gの静注では注射終末時より攣縮を生じ、これが終了と同時に死亡する。

B) マウス致死量

薬物を生理的食塩水に溶解して腹腔内に注射した。動物は20g前後の雄マウスを使用し、一群四匹として四群に分け、その一群あてに40mg, 50mg, 60mg, 70mg, 10gを投与した。LD₅₀の計算はBärens-Kärberの法によつた。マウス腹腔内注射によるLD₅₀は57.5

mg/10g である。

	70mg	60mg	50mg	40mg
生存数	0	1	4	4
死亡数	4	3	4	0

II) 心臓にたいする作用

A) カエル生体内心臓にたいする作用

体重30~40gのトノサマガエルを使用し、Urethane 麻酔のもとに Engelmann 法により実験した。薬物は Ringer液に溶解して腹部静脈内に注射し、注射量はなるべく 0.2cc をこえぬ様調製した。0.5mg/10g の投与では振幅搏動数緊張にほとんど影響をみなかつた。1.25mg/10g の投与にては振幅の縮少・搏動数の減少、緊張の低下をみる場合が多い。しかし振幅縮少しても搏動数緊張には影響のない場合、また緊張低下のため搏動数に影響なく、かえつて振幅の大になる場合もある。この変化は3~4^mで回復する。2.5mg/10g の投与にては 1.25mg のときとほとんど同じ変化をきたす。50mg/10g の投与では搏動数は減少し、緊張は下降するが搏動数減少のためかえつて振幅は大となる。この変化はかなり持続する。

B) カエル摘出心臓にたいする作用

トノサマガエルを使用し Straub 法により実験した。0.1% ではまれに振幅の縮少があるがその他には変化はない。0.5% では投与後 1~2^mにして振幅は縮少するが搏動数・緊張にはほとんど変化ない。3~4^m後に急に搏動数が減少し、反対に振幅は大となる場合が多い。1% では投与直後に著明に搏動数は減少する。振幅も著明に縮少するが緊張には変化ない。まれには緊張がいくぶん上昇する場合もある。

III) ウサギ呼吸・血圧・心動にたいする作用

体重 2kg 前後のウサギを使用し、Urethane 麻酔のもとに実験を行つた。薬物は Ringer 液に溶解して外耳静脈内へ注射した。10mg/kg では著明な変化はみられない。25~30mg/kg では注射直後に呼吸は大となり、呼吸数も増加する。呼吸数の増加は3~5^mで注射前の状態にもどるが、呼吸の大きさは回復するのに時間がかかる。血圧・心動には変化ない。50~100 mg/kg では注射直後に呼吸深度大となり、数も増加するが、この数の増加は5^m後には回復するが、深度の回復には時間がかかる。血圧は多くの場合下降し、4~5^mで回復する。心搏動は一過性に大となる場合もあるが、これは著明ではない(第一図参照)。

IV) 腸管にたいする作用

A) ウサギ生体内腸管にたいする作用

Trendelenburg 法により Urethane 麻酔のもとに実験した。50mg/kg を耳静脈に注射すると、ごく軽度の緊張上昇振幅増大をみたが確実なものではない。10mg/kg ではあきらかに緊張上昇・振幅増大を認め、収縮数はわずかに減少した。5^m後にはほとんど回復した(第二図参照)。

B) モルモット摘出腸管にたいする作用

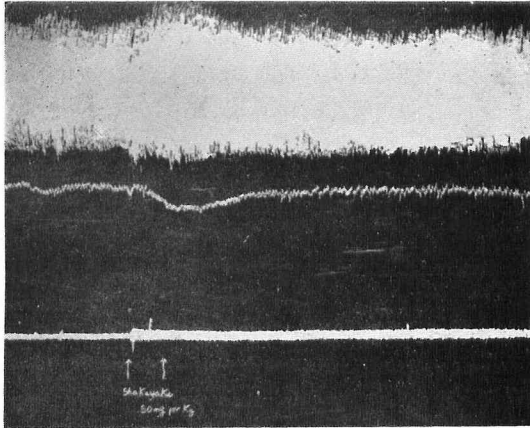
撲殺後たぐちに小腸を摘出して Magnus 法により実験した。摘出した腸管はただちに Ringer 液中に入れ、冷蔵庫に保存し、用のにのぞんで使用した。恒温槽温度は 38°C で実験した。

1) 薬物溶液 5,000 倍稀釈使用のときは緊張低下することもあるが、その他腸管運動には著明な変化はない。2,500 倍では多くの場合著明に緊張下降をきたす。振幅は投与直後に縮少する場合もあるが、のち回復し、投与前より増大する場合がある。この緊張下降は2~3^mで投与前の状態にもどる場合が多い。1,000 倍ではさらに著明に緊張下降をきたす。振幅は薬物投与直後縮少することがあるがまもなく回復する。収縮数には著変なく、緊張下降も2~3^mにて回復する。

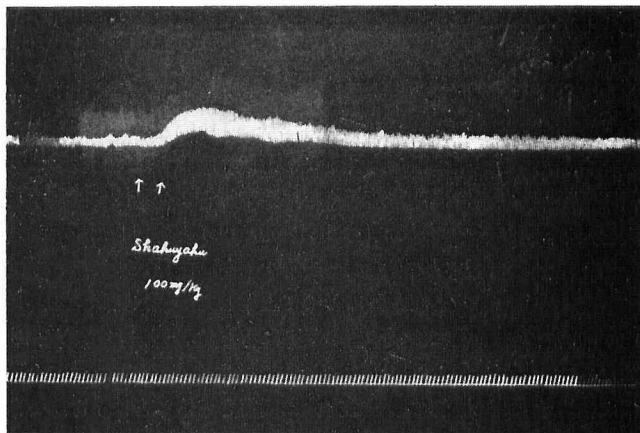
2) Acetylcholine (Ach) と併用した場合に、Ach 1×10^{-7} 溶液へ薬物を 5,000 倍稀釈になるよう添加すると、Ach によつて上昇した緊張は下降するが2~3^m後には投与前の状態にもどる。振幅にはほとんど影響はない。この量の薬物では Ach によつて上昇した腸管の緊張を充分に回復させることは不可能である。薬物 2,500 倍稀釈となるよう Ach 液へ添加した場合は上昇した緊張を下降せしめた。

3) Histamine と併用した場合に、Histamine 1×10^{-7} 液へ薬物を 5,000 倍稀釈となるよう添加すると、Histamine にて上昇した緊張は多くの場合下降してくるが、1~2^mにして薬物投与前の状態にもどる。そのまゝ下降を持続する場合もある。Histamine にて緊張上昇した場合には多く振幅は縮少するが、薬物添加によつて縮少した振幅は増大する場合がある。薬物を 2,500 倍となるよう添加した場合はによつて上昇した緊張は著明に下降する。この場合緊張はほぼ Histamine 投与前の状態近くまで下降し、そのまゝ上昇しない場合が多い。Histamine 1×10^{-7} と薬物 2,500 倍を同時に投与すると直後に緊張上昇を示すが、すみやかに緊張下降し、振幅も著明に小さくなる(第三図参照)。

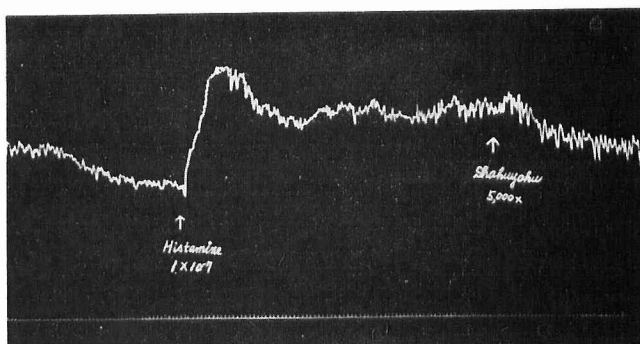
4) BaCl₂ と併用した場合に、BaCl₂ 5×10^{-4} 溶液へ薬物を 5,000 倍稀釈となるよう添加すると、BaCl₂ によつて上昇した緊張は下降するが、1^m前後にて回



第一図
芍薬エキスのウサギ呼吸・血圧・心
動に及ぼす影響
(50mg/kg 静注)



第二図
芍薬エキスのウサギ生体内腸管運動
に及ぼす影響
(100mg/kg 静注)



第三図
芍薬エキスの摘出モルモット腸管に
及ぼす影響
(Histamine 1×10^{-7} 適用後)
(芍薬エキス 2×10^{-4} 適用)

復するし、振幅にはほとんど変化はない。薬物 2,500 倍稀釈を添加した場合には BaCl_2 により上昇した緊張を著明に下降する。この場合振幅も縮少するが 1~2m 後には投与前の状態にもどる。薬物 2,500 倍溶液により緊張を下降せしめ、それに BaCl_2 5×10^{-4} と

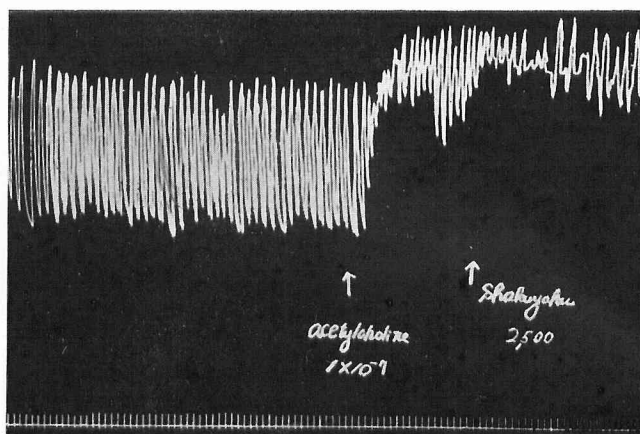
るよう添加すると緊張は回復して薬物投与前よりも上昇し、振幅も大となる。

5) Adrenaline と併用した場合には、Adrenaline 5×10^{-7} 溶液で腸管運動に著明な変化はないが、それに薬物を 5,000 倍稀釈となるよう添加すると緊張は下

第四図

芍薬エキスのウサギ摘出腸管に及ぼす影響

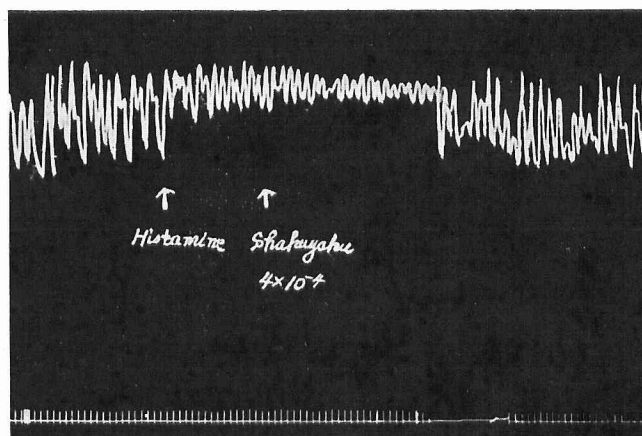
(ACh 1×10^{-7} 適用後)
(芍薬エキス 4×10^{-4} 適用)



第五図

芍薬エキスのウサギ摘出腸管に及ぼす影響

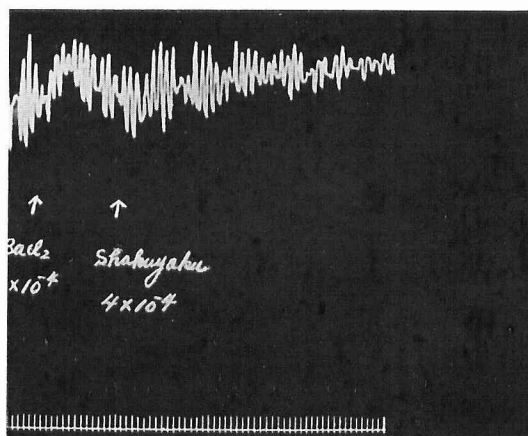
(Histamine 1×10^{-5} 適用後)
(芍薬エキス 4×10^{-4} 適用)



第六図

芍薬エキスのウサギ摘出腸管に及ぼす影響

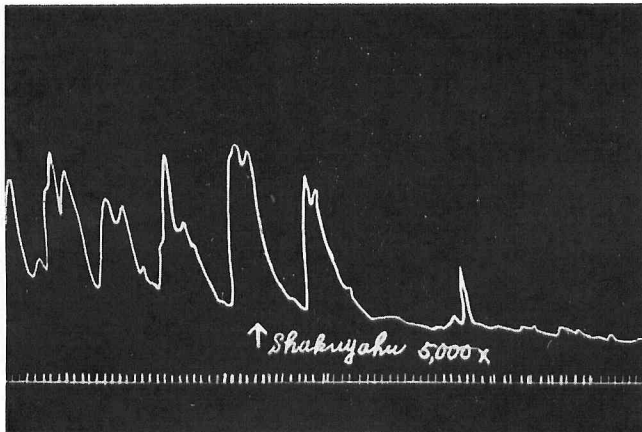
(BaCl₂ 1×10^{-4} 適用後)
(芍薬エキス 4×10^{-4} 適用)



降する。Adrenaline 2.5×10^{-7} 溶液で緊張下降した場合に、薬物を2,500倍となるよう添加するとさらに

緊張下降する。

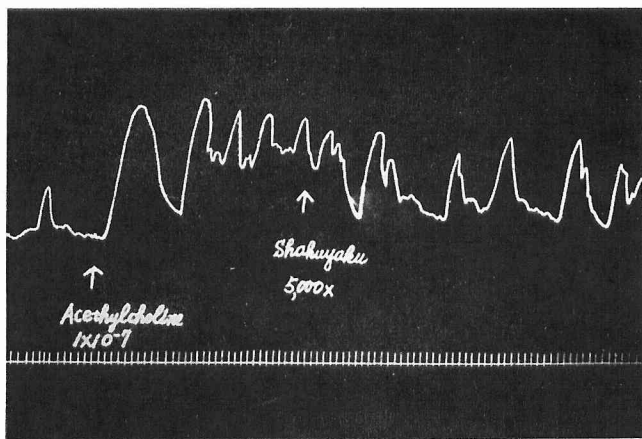
C) ウサギ摘出腸管にたいする作用



第七図

芍薬エキスのマウス摘出子宮に及ぼす影響

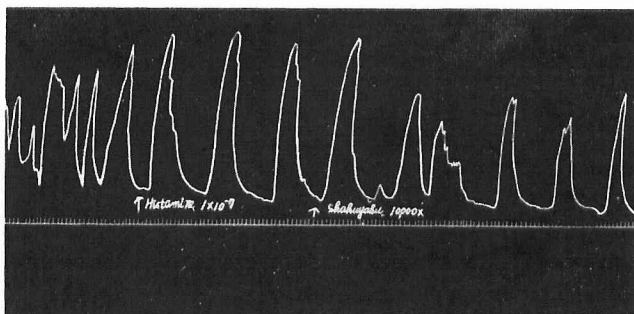
(芍薬エキス 2×10^{-4})



第八図

芍薬エキスのマウス摘出子宮に及ぼす影響

(Ach 1×10^{-7} 適用後
芍薬エキス 2×10^{-4} 適用)



第九図

芍薬エキスのマウス摘出子宮に及ぼす影響

(Histamine 1×10^{-7} 適用後
芍薬エキス 1×10^{-4} 適用)

ウサギ廻腸を使用し、これに5,000~2,500倍稀釈の薬物を作用させたがたいした変化はみられなかった。Ach 1×10^{-7} にて緊張上昇せしめ、これに2,500倍薬物を作用せしめても弛緩作用はみとめられなかった。Histamine 1×10^{-5} , BaCl₂ 1×10^{-4} の場合も同様

に薬物の弛緩作用はみられなかった(第四図, 第五図, 第六図参照)。

V) マウス子宮運動にたいする作用

20g 前後の非妊マウスを撲殺し、ただちに子宮を摘出してその運動を描記した。恒温槽温度は38°Cにて

実験した。

1) 薬物 10,000 倍稀釈にては、緊張上昇・振幅増大・収縮数増加をみた。また以上の変化のうちただ一つのみをしめす場合もある。薬物 5,000 倍稀釈では緊張下降振幅縮少収縮数の減少をみる場合が多い。投与後一時興奮的に作用する場合もあるがのちほとんど麻痺的に作用しておる。この変化は多くは長く抑制されたまゝであり、Ringer 液に交換すると薬物投与前の状態にもどる場合もある（第七図参照）。

2) Acetylcholine と併用した場合には、 $Ach 1 \times 10^{-7}$ 溶液へ薬物を 10,000 倍濃度となるよう添加すると、Ach によつて上昇した緊張・収縮数の増加・振幅の増大は、薬物によつて抑制される場合が多い。薬物 5,000 倍では Ach によつて興奮した子宮は薬物 10,000 倍のときよりもさらに著明に抑制される（第八図参照）。

3) Histamine と併用した場合には、Histamine 1×10^{-7} 溶液へ薬物を 10,000 倍濃度となるよう添加すると、Histamine にて生じた緊張上昇・振幅増大は薬物により抑制されて緊張下降振幅縮少をきたす（第九図参照）。

4) Atropine と併用した場合には、薬物 10,000 倍稀釈の溶液へ Atropine 2.5×10^{-4} または 5×10^{-5} を添加すると、薬物によつて生じた緊張上昇・振幅増大は Atropine によつて抑制される。しかし緊張下降はつねにみられるが、振幅縮少はみられない場合もある。

VI) 気管枝にたいする作用

動物としてモルモットを使用し、摘出した気管枝肺標本を Ringer 液で灌流して、肺の尖端より滴下する滴数によつて気管枝の拡張・収縮を測定した。薬物は Ringer 液に溶解して灌流 Ringer 液中に注射した。注射量は 1.0cc である。1% 1cc の注射では著変なく 4~5% 1cc の注射では拡張がみられ、注射後 5~10 分でもとの値にもどることが多い。

VII) 末梢血管にたいする作用

ヒキガエルおよびトノサマガエルを使用して後肢血管灌流法により実験した。1,000 倍溶液にて灌流した場合全く変化はみられなかった。

VIII) 溶血作用について

ウサギの頸動脈又は心臓より採血し、0.9% NaCl 溶液にて 3% 血球浮遊液を調製し 500 倍より倍数稀釈にて 16,000 倍までの薬物溶液をつくり、その 1.0cc に血球浮遊液 1.0cc を加えて静かに攪拌し、24h 室温放置、又は 3h 38°C にたもつたのち上澄液より肉眼的溶血の有無を判定した。以上の方法によるも溶血現象はみられなかった。

結 語

私たちは生薬芍薬根部より抽出した Glycoside 反応を呈する一新物質について、その毒性を研究し、さらに漢方処方における芍薬の主治効果は鎮痙作用ではあるまいかとの想定のもとに、ウサギ・モルモット・マウス・カエルを使用して主として腸管・子宮などに及ぼす薬理作用を研究したが、期待せることき強い鎮痙的作用はみられなかったが、ある程度の効果を認めた。

1) マウスにたいする毒性は 100mg/10g の皮下注射では 3~4h で死亡し、20mg/10g の静注では痙縮様の痙攣をきたして死亡する。マウス腹腔内注射による LD_{50} は 57.5mg/10g である。

2) カエル生体内心には、1 25mg/10g では麻痺作用あり、5mg/10g では振幅大となる。カエル摘出心には、1% 液灌流にて搏動数減少・振幅縮少する。

3) ウサギ呼吸・血圧・心動については 50~100 kg/kg で呼吸は大かつ数も増加し、血圧は一過性に低下し、心動も一過性に大となる。

4) ウサギ生体内腸管運動では 100mg/kg の静注で興奮的に作用し、Magnus 法によるモルモット摘出腸管では、薬物濃度 1,000 倍稀釈で著明に緊張低下し、Ach, Histamine, $BaCl_2$ にて上昇した緊張も 5,000~2,500 倍稀釈の薬物にて下降する。ウサギ摘出腸管運動では 5,000~2,500 倍稀釈薬物では変化なく、Ach, Histamine, $BaCl_2$ などにて上昇した緊張も、2,500 倍稀釈の薬物により弛緩作用はなかった。

5) マウス子宮運動には、薬物濃度 10,000 倍稀釈で興奮的に、5,000 倍では反対に作用する、Ach, Histamine により興奮した腸管運動は薬物 5,000 倍濃度にて抑制され、また薬物によつて興奮した運動は Atropine により抑制される。

6) モルモット気管枝には 4~5% 液にて拡張がみられる。

7) カエル末梢血管には影響を認めない。

8) 溶血作用はない。

本論文の要旨は第 13 回日本薬理学会関東部会に発表した。

引用文献

- ① 宋版傷寒論。 ② 腹証奇覧。 ③ 肥後 勇：日本薬理学会雑誌 46, 191 (1950)。 ④ 羽野 寿・前田 龍夫・高田 章子：日本薬理学会雑誌 38, 20 (1943), 40, 43 (1944)。 ⑤ 曹圭瓚：日本薬理学会雑誌 29, 58 (1939)。