

ニホンムラサキ (Lithospermum Erythrorhizon) エキスの毒性ならびに一般薬理作用

昭和36年1月5日 受付

信州大学医学部薬理学教室 (主任: 赤羽治郎教授)

猿 橋 泰

Studies on Toxicity and Some Pharmacological Actions of Extracts of Lithospermum Erythrorhizon

Yutaka Saruhashi

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. J. Akabane)

緒 言

経口避妊薬にかんする研究は比較的すくなく、また経口避妊薬として実用化されている薬物はほとんど皆無ともいえるが、わずかに磷酸 Hesperidine や黄体 Hormon が実験されているにすぎない。

Pincus^①により磷酸 Hesperidine は Hyaluronic acid 分解酵素にたいし、強力な阻止作用を有することが報告されて以来、Sieve^②はこれを臨床的に応用し、300組の夫婦に30ヶ月にわたって、1日5mg/kgを服用せしめたところ、ほとんど完全に避妊効果がえられ、またこの間副作用とおもわれる障害はまったくみられなかつたと報告しているが、実際には期待されたほどの効果はなく、現在では磷酸 Hesperidine はほとんど使用されていない。

一方、黄体 Hormon にかんしては Haberlandt^③らがウサギ、モルモットで排卵抑制がみられると述べ、そののち Rübmmer が臨床的に3ヶ月にわたり婦人に投与して不妊がみられたという報告があり、たとえそれが確実であるにしても、経済上わがくにでの一般化は困難であるとされている。また Haberlandt^③は Trophoblast Hormon をラットおよびモルモットに投与して不妊をきたしたと報告し、わがくにおいても飯田^{④⑤}は本 Hormon をもちいてウサギを人工的に不妊化し、さらに20例の婦人にもこれをこころみ、14例で不妊の効果がえられたと述べている。1955年 Sanger 夫人が来朝して、経口避妊薬にかんする講演をおこなつていらい、わがくにおいても経口避妊薬への関心がたかまり、その現われの一つとしてムラサキの価値が注目されるようになった。

ムラサキはわがくにおいては、古くから観賞用植物として親しまれ、万葉集や古今和歌集に詠まれているが、また染料としても使用されてきた重要な植物である。また漢方においては、ふるく本草綱目^⑥にも記

載され、軟膏として火傷・凍傷・湿疹などの皮膚疾患に応用され、現在においても重要な生薬の一つになっている。

1941年 Train^⑦はアメリカインディアンが、避妊の目的でムラサキ根部の浸剤を内服しているのに注目していらい、Cranston and Robinson^⑧はマウスの食餌にムラサキ根部の粉末を混ぜると、発情周期が抑制されることをみいだした。その後 Plunkett^⑨はラットでも同様な事実を観察し、さらにムラサキエキスを皮下に注射すると子宮の縮小、卵巣の発育停止がおこると述べている。また Drasher^⑩も同様の結果を発表している。

かかる発情周期抑制の作用機序については、Cranston, Drasher^⑩は甲状腺は関与しないと述べ、Plunkett^⑨は Estrogen 作用の阻止もみられないといっているが、前記 Cranston は脳下垂体にはたらい Gonadotropin の作用を阻止すると発表しており、Noble^⑪も同様のことを報告している。

近年わがくにおいても経口避妊薬としてのムラサキの作用が注目されるようになり、すでに数人の研究者によつて研究がおこなわれている。すなわち岩井ら^⑫はニホンムラサキ根部の浸出液はシナホリン、アンテロンあるいは妊婦尿中の Gonadotropin によるヒキガエルの排精を抑制することをみとめ、その有効物質は水溶性、耐熱性であると発表している。また田原^⑬はラットにムラサキの抽出液を注射すると、発情を抑制することをみとめ、この作用は Estrogen および Gonadotropin に直接拮抗するためではなく、主として性上位部に作用して機能的に Gonadotropin 産生を抑制するためであろうとし、またその作用はムラサキの成分中の Fumaric acid に密接な関係があるらしいと述べている。さらに田原^⑬はその作用について考察し、ムラサキの有効因子は間脳、下垂体を介して

作用を発揮するであろうと発表している。さいぎん福沢^⑦はムラサキエキスを *in vitro* で Gonadotropin を不活性化作用を有することをみとめ、さらにムラサキにふくまれている有効物質についても検索をすすめたが、Fumaric acid および無水 Succinic acid では Gonadotropin 不活性化作用はなく、また別に有効成分として抽出した Quinone 体と関係を有する物質 (C 物質) についてもラット発情周期の抑制はみとめられなかつたと報告している。伊藤^⑧はムラサキの有効成分についてさらに研究をすすめ、*in vitro* の Gonadotropin 不活性化作用をもつ C 物質の毒性ならびに化学的性質をしらべ、本物質は構造中に Keton 基を有し、Shikonin の誘導体または分解産物、すなわち Naphtoquinone 誘導体と推定している。三浦^⑨も C 物質について研究をおこない、本物質は *in vitro* でかなり強力な Gonadotropin 不活性化作用を有するが、ウサギで銅塩排卵抑制作用はみとめられなかつたと述べ、さらにムラサキの性周期抑制作用は少なくとも C 物質、Fumaric acid 等が主要な要因をなすものではなく、これら物質以外の未知の成分が関係しているであろうと考えている。しかしムラサキの臨床実験についてはあまりおこなわれておらず、前記インディアン使用のほかは Wiesner ら^⑩の人体実験があるにすぎない。すなわち彼等は Lithospermum Officinale の水浸液をヒトに投与したが、何ら中毒作用はなく、また未産婦に投与しても Estrogen 作用には影響はなかつたが、Progesteron 作用は低下するようであると報告している。

今回著者が研究にもちいたのはニホンムラサキ (Lithospermum Erythrorhizon, Sieb. et Zucc.) であり、Cranston, Wiesner and Yudkin^⑪らのもちいたセイヨウムラサキ (Lithospermum Officinale) とは植物学的には多少差異のあるものであるが、ともに前記田原らによれば、動物において発情周期抑制作用を有するものである。しかしこのニホンムラサキについて、系統的に毒性ならびに一般薬理作用を研究した報告はほとんどない。

著者はニホンムラサキの乾燥根を Alcohol 抽出してえたエキスについて、毒性ならびに一般薬理作用をしらべ、さらに性周期にたいする作用についても研究した。またニホンムラサキの有効成分を追求するための諸学者の努力のうちで、田原は融点の上から Fumarate, Succinate 様物質がふくまれているらしいと述べており、著者はムラサキエキスのほかに Fumarate, Succinate および小林^⑫によりムラサキエキスより抽出された2種の結晶性物質についても性周期にた

いする作用をしらべたのでここに報告する。

被 験 薬 物

信州産の栽培されたニホンムラサキ (Lithospermum Erythrorhizon, Sieb. et Zucc.) (以下ムラサキと記す) の乾燥根の Alcohol 抽出エキスをもちいた。なお抽出は橋生薬品工業会社研究課の協力をえておこなつた。その化学的性状は茶褐色、濃い偽状を呈し、いくぶん甘味および渋味があり、吸湿性で水、Ether 可溶である。さらにこのエキスから結晶性物質を抽出し、これについても性周期におよぼす影響をあわせしらべた。結晶性物質の抽出は長野県衛生部薬務課小林技師によつておこなわれた。

エキスの抽出：ムラサキ根部をよく水洗し、生乾きのときに細切し、約1週間日かげで完全に乾燥させたのち、70% Methanol を3倍量加えて、3回温浸する。ついでこの Alcohol 抽出エキスを Ether で処理して、黒紫色の特有な臭気のある部を除去し、残りのエキスを濃縮すると上記のようなエキスがえられる。得量は未乾燥根 1kg につき約 150g であつた。

結晶性物質の抽出^⑬：上記ムラサキエキスを稀硫酸にて配糖体分解作用をおこない、これを Ether で処理してえられる黄色の結晶性物質をさらに Ether にて洗滌し、昇華法にて精製すると白色針状結晶がえられる。これは融点 187~190°C と 280~300°C の2種の結晶で、いづれも Ether, Alcohol に易溶、水にはわずかに溶け、PH 3.2~3.4 であつた。なおこの結晶性物質は Succinic acid, Fumaric acid にきわめて類似した性質をもっている。

エキスの抽出のさいにえられる色素性物質について：前記エキスの抽出過程においてえられる Alcohol 抽出エキスより、黒紫色を呈する色素性物質を Ether 処理により分離した。かくしてえた色素エキスは Acetylshikonin を主成分とし、暗紫色で一種特有の刺激臭があり、水には全く溶解せず、無水 Alcohol には可溶であるが、80% Alcohol にはわずかに溶け、50% Alcohol にはほとんど不溶である。

実験方法ならびに成績

1 カエルおよびマウスにたいする毒性ならびに中毒症状

a) カエルについて：体重 20g 前後の雌雄のトノサマガエルを使用し、薬物は生理食塩水で稀釈して 10~50% 溶液として、胸部リンパ腔内へ注射した。50mg/10g~100mg/10g ではほとんど変化はみられず、250mg/10g~500mg/10g の大量注射ではじめて、注

射後まもなく自発運動は減弱して運動不活潑となり、数分後には自発運動はまったく消失して麻痺状態におちいり、頤部、腹部を床につけてうづくまり、反転反射もみとめられなくなる。また注射後まもなく注射部位の胸部を中心として、大腿部にかけて皮膚が紫色に変化し、時間の経過とともに紫色は側腹部にもおよぶが、30～40^m後にはかかる着色もしだいに減退の傾向を示すとともに、麻痺状態も徐々に回復し、約1^h後には反射は再びみられるようになり、自発運動もおこってくる。このように250mg/10g～500mg/10gというかなり大量の注射でも致死例はみられず、また麻痺のごとき中毒症状も比較的一過性で、エキスの毒性はきわめて小であることがわかった。

b) マウスについて：体重20～30gの雌雄の健常マウスを使用し、薬物は生理食塩水で稀釈して0.1～50%溶液として、皮下、腹腔内あるいは尾部の静脈内に注射した。50mg/10gの皮下注射ではまったく中毒症状はみとめられず、100mg/10gにいたると注射後約30^mころから軽度の呼吸促進、立毛などがみられるが、約1^h後にはほとんど回復する。100mg/10gの腹腔内注射でも10^mころに同様な軽度の呼吸促進がみられるが、回復はすみやかで約20^mころには正常にもどる。25mg/10g～50mg/10gの静脈内注射では、注射直後より運動は停止して麻痺状態におちいり、頭部を下げ腹部を床につけてうづくまり、呼吸も促進状を呈して、いくぶん不穏状となるが、回復はすみやかで5～10^m後には自発運動も普通となり食餌もとるようになる。250mg/10g～500mg/10gの大量静注でも、同様の麻痺状態がやや高度かつ長時間つづくが、致死をきたした例は1例もなく、約30^mころには回復がみられた。

このようにマウスにおいても、本エキスの毒性は極めて小で、致死量は少くとも500mg/10g以上と推定された。

2 カエル生体内心臓にたいする作用：

体重20～50gのトノサマガエルに、Engelmann法に従ってUrethane麻酔をほどこして呼吸運動を静止させたのち、開胸して心臓を露出し懸吊法によって、心運動を煤煙紙上に描記させた。なお薬物は生理食塩水で稀釈して0.1～5%溶液とし、注射全量が1.0ccをこえぬように調製し、大腿リンパ腔に注射した。0.3mg/10g～30mg/10gの注射では心臓にたいしてはまったく作用はみられなかった。40mg/10gでは軽度の心動振幅の増大がみられたが、搏動数には著変をみとめなかった。100mg/10gでは注射後まもなく心収縮は減弱して振幅は小となるが、搏動数には著変はな

い。500mg/10gの大量注射にても、100mg/10gの場合とほとんど同様な変化がみられるにすぎず、ブロックないしは心動の停止をみることはなかった（第1図）。

3 カエル摘出心臓にたいする作用：

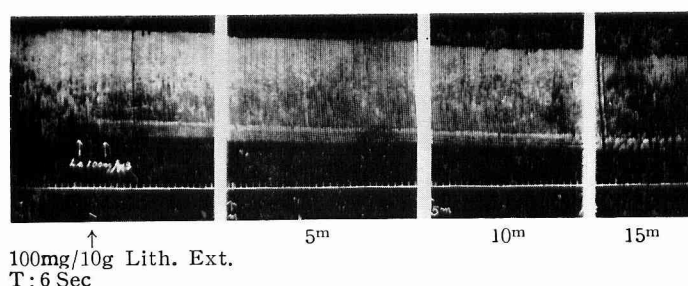
体重40～50gのトノサマガエルをもちい、Straub法に従って心臓を摘出し、大動脈よりカニユーレを挿入してRinger液を灌流させた。薬液は0.1～10%の割合にRinger液に溶解して、カニユーレ内のRinger液と交換した。このさいカニユーレ内の灌流量はつねに一定となるよう留意した。0.1～1%液の灌流では心動振幅がやや小となり、ときには薬液注入直後から約3^mころにかけてブロックの出現した例もあるが、これも一過性でまもなく心動の調律は正常にもどり、振幅の軽度縮小をのこすのみとなる。かかる振幅縮小もRinger液に交換すると再びもとの振幅に回復する例が多かった。2.5%液の灌流では、直後より振幅は著明に小となり、Ringer液灌流時の約 $\frac{1}{3}$ 以下に低下し、約3^m後には搏動数が減じてブロックをおこすようになるとともに振幅はますます小となる。しかしRinger液に交換すると回復する。5%液では交換直後に心臓は拡張性に停止するが、Ringer液にもどすとふたたび搏動をはじめる。10%液以上の高濃度では心動は完全に停止して、Ringer液に交換しても、回復はまったくみられなかった（第2図）。

4 ヒキガエル摘出心臓にたいする作用：

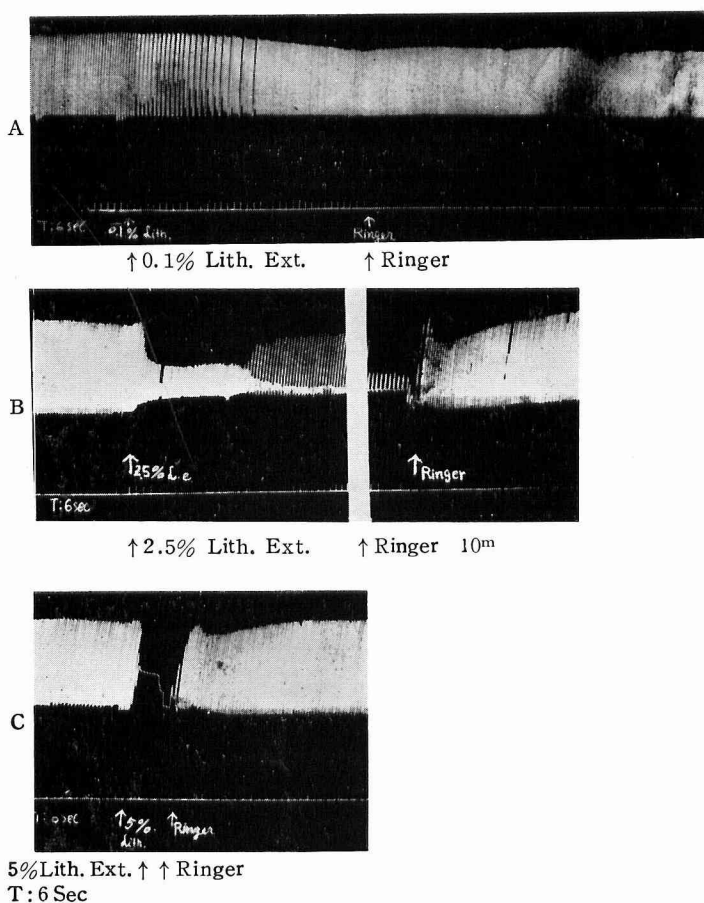
250g前後のヒキガエルの心臓を摘出し、八木式灌流法により実験した。薬物は0.1%、1%、2.5%および5%の各濃度のRinger溶液として灌流にもちいた。0.1%液の灌流ではごく軽度の振幅の縮小がみられるのみで、搏動数にはまったく変化はなかった。1～2.5%液では交換直後に一過性に心動振幅は小となるが、その後しだいに増大して、薬液灌流前のそれよりかえつて大となる。かかる振幅増大は数分つづくが、Ringer液灌流にかえると徐々にもとの振幅にもどる。このさい搏動数には著変はみとめられなかった。5%液では灌流直後に心臓は拡張性停止をきたすが、Ringer液に交換すると、まもなくもとの搏動にもどる。またいづれの濃度においてもブロックをきたした例はなかった（第3図）。

5 ウサギの呼吸、血圧ならびに心臓にたいする作用：

体重2～3kgのウサギをUrethane麻酔下に、観血的に操作をおこなつて実験した。すなわち呼吸は直接気管にカニユーレを挿入して、これをゴム管でMareyのタンブールにつなぎ、タンブール上にとり



第1図 カエル生体内心臓にたいするムラサキエキスの作用



第2図 カエル摘出心臓にたいするムラサキエキスの作用
A: 0.1% エキス B: 2.5% エキス C: 5% エキス

つけたヘーベルの動きを煤煙紙上に描記させた。血圧は一侧頸動脈にカニユーレを挿入し、Citrate 液をみたしたゴム管で水銀マンオメーターにつないで、その動きをヘーベルでみちびき、また心臓は開胸露出して、直接心尖部に糸をかけるか、あるいは Cushny のミオカルドグラフをもちいて、心動をヘーベルにみちびき、同時に描記させた。なお薬物は Ringer 液に溶解

して、耳介静脈よりゆつくり注射した。

呼吸にたいしては、80mg/kg の注射では、注射終了ところから呼吸振幅は小となるが、呼吸数には著変はみられない。しかしかかる変化も比較的一過性で、2～3m 後には注射前の状態にもどつた。400mg/kg～800mg/kgの大量注射の場合は、注射開始後まもなく呼吸の振幅は一過性に大となるが、ついでだんだん小となり、注射後5～6m 後にはふたたび注射前より増大する傾向をしめし、約15m ころ最大となるが、その後は徐々に縮小して、約30m ころには注射前の振幅にもどつた。

血圧にたいしては、80mg/kg, 400mg/kg, 800mg/kgの注射のさいは、いずれも注射後5～20mmHg におよぶ血圧の下降がみられるが、比較的一過性で5～6m 後にはほぼ注射前の血圧にもどる。かかる血圧の下降も注射量が多いほど著明で持続時間も長い傾向がみとめられた。また前述の大量投与時の呼吸の変化のうちで第2回めの呼吸振幅増大の時期には、5～10mmHg 前後の血圧の動揺がみとめられたものもあつた。

心動はいずれの例においても、注射中に軽度の振幅の縮小がみられたが、注射終了後はすみやかに回復し、その後はかえつて振幅は注射前より増大し、1～3m 後にはふたたび注射前の振幅にもどる。このさい心搏動数には著変はみられず、また心動の調律にも変化はみとめられなかつた(第4図)。

6 末梢血管にたいする作用

i) ウサギ摘出耳介の血管にたい

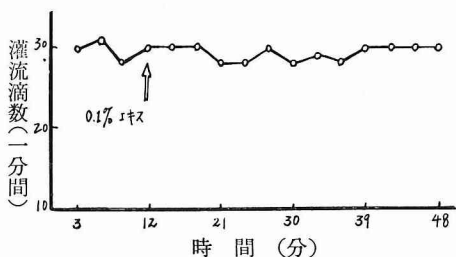
する作用: Krawkow-P.ssemiski 法に従つておこなつた、すなわち撲殺直後のウサギ耳介を根部より切断してえた標本について実験をした。なお耳介標本は新鮮標本ならびに、氷室内で24h 冷 Ringer 液にひたしておいた保存標本を使用した。薬物は0.1～5%の Ringer 溶液として、動脈カニユーレの直上部のゴム管に注射器をもちいて注入した。

0.1%液の注入では灌流にはまったく変化はみられないが(第5図), 1%液では注入直後より灌流量は減少し, 約20^m後は最小となり, ついで徐々に増加しはじめ, 約40^mころにはもとの灌流量にもどつた(第6図)。5%液では灌流量の減少はさらに高度となり, 40^mころに最小となり, その後徐々に回復の傾向をしめしたが, 薬液灌流前の状態に回復することはなかつた(第7図)。なお対照として注入した Ringer 液にてはなんら灌流量に変化をきたさなかつた。

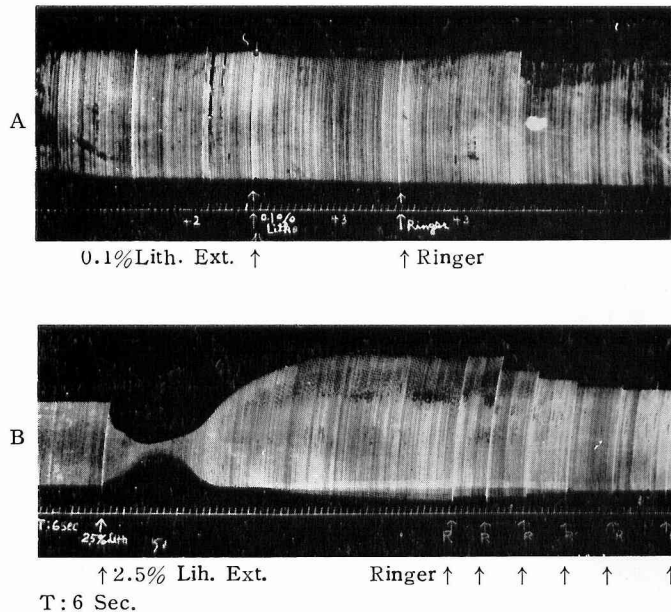
ii) ヒキガエル後肢血管にたいする作用:

Läwen-Trendelenburg 法に従つてヒキガエル後肢血管標本をつくり, 薬物は Ringer 液にて稀釈溶解して, 腹部大動脈に挿入したカニューレの直上部のゴム管に注入した。

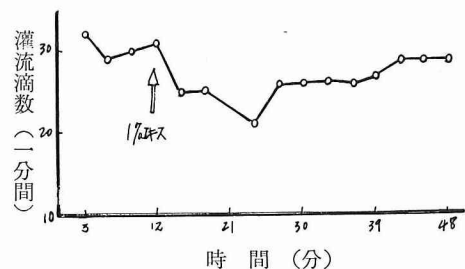
0.01%液ではほとんど変化はなく(第8図), 0.1%液では, 約3^mころより灌流量は減少し, この状態は約20^m持続して, 30^mころからふたたびゆつくり回復しはじめるが, 注射前の灌流量にはもどらなかつた(第9図)。0.5%液の場合も, ほゞ同様な傾向をたどるが 約30^mころにもなお著明な灌流量の減少がつづいた(第10図)。1%液の注入では減少が高度で, 10^mころは薬液注入前の灌流量の約 $\frac{1}{n}$ となり, この状態は回復の傾向がなく, かなり長時間つづき 50^mころにてもごく軽度の回復の傾向がみられるにすぎなかつた。なお対照としておこなつた Ringer 液の注入では灌流量になんら変化はみられなかつた(第11図)。



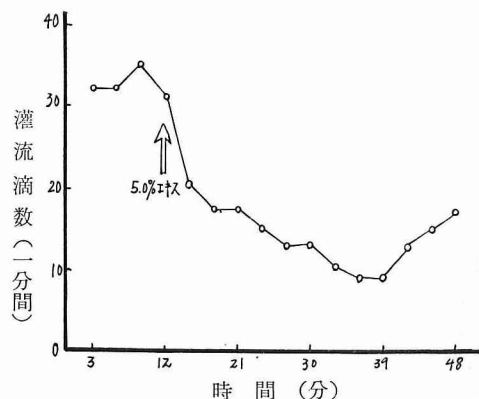
第5図 ウサギ耳介血管にたいするムラサキエキス(0.1%)の作用(灌流法)



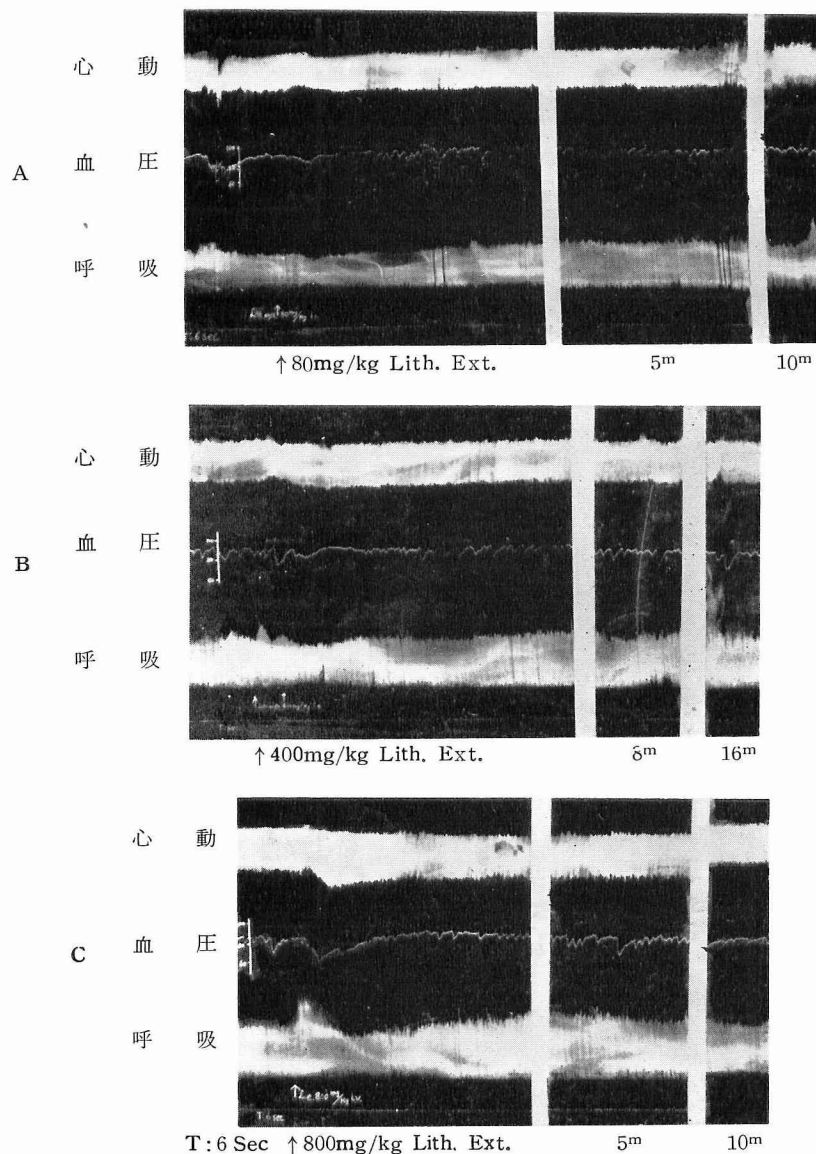
第3図 ヒキガエル摘出心臓にたいするムラサキエキスの作用
A: 0.1%エキス B: 2.5%エキス



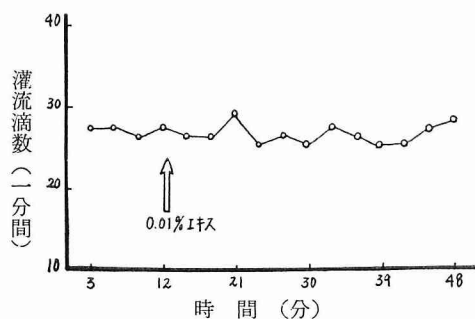
第6図 ウサギ耳介血管にたいするムラサキエキス(1%)の作用(灌流法)



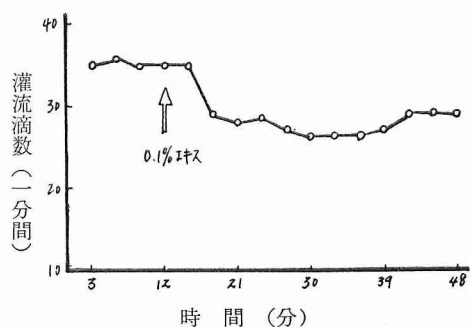
第7図 ウサギ耳介血管にたいするムラサキエキス(5%)の作用(灌流法)



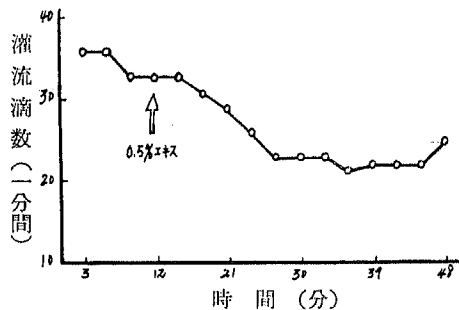
第4図 ウサギ呼吸, 血圧, 心動にたいするムラサキエキスの作用
A: 80mg/kg B: 400mg/kg C: 800mg/kg



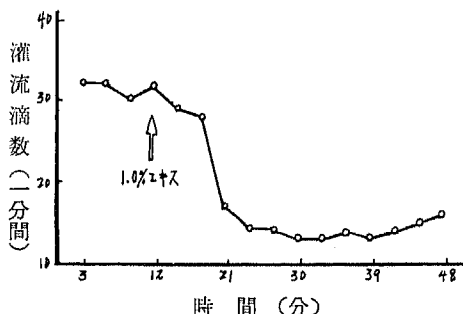
第8図 ヒキガエル後肢血管にたいするムラサキエキスの作用 (灌流法)



第9図 ヒキガエル後肢血管にたいするムラサキエキスの作用 (灌流法)



第10図 ヒキガエル後肢血管にたいするムラサキエキス (0.5%) の作用 (灌流法)

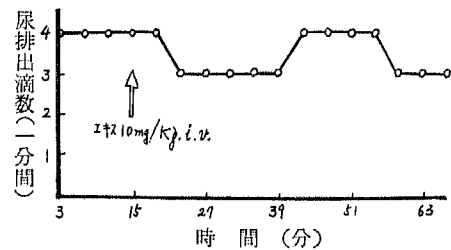


第11図 ヒキガエル後肢血管にたいするムラサキエキス (1%) の作用 (灌流法)

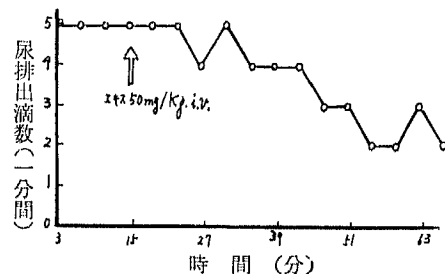
7 ウサギにたいする利尿作用について：

体重 3kg 前後の成熟ウサギに、実験開始 30m にあらかじめ胃管で常水 100cc を投与し、ついで Nembutal 30mg/kg の静注による麻酔のもとで開腹して両側輸尿管を露出、それぞれに細いガラスカニューレを挿入して、直接排泄される尿量を測定した。薬物は Ringer 液で稀釈溶解して 1～10% 液として耳介の静脈に注射した。

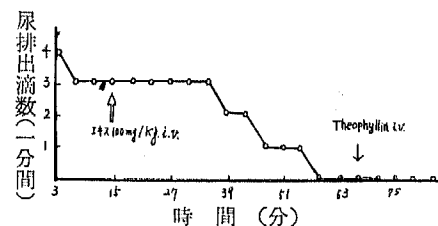
10mg/kg の注射では、ほとんどの例で尿排出量に変化はみられなかったが、一部の例で一過性の尿量の減少がみられ、十数分後にはもとの状態にもどつた (第 12 図)。50mg/kg では注射後、十数分へて尿量は軽度減少しはじめ約 20m つづいてから、さらに急速に減少し、50m ころは注射前の尿量の約 $\frac{1}{3}$ となり、その後は回復することなくこの状態がつづいた (第 13 図)。100mg/kg では 20m ころから減少しはじめ、約 70m にいたると尿量は著明に減少してほとんど尿の排出は停止した。かゝる状態は時間を経過するもまったく回復せず、また Dihydroxypropyltheophylline のごとき利尿剤をもちいても回復しなかつた (第 14 図)。



第 12 図 ムラサキエキス (10mg/kg) のウサギの利尿にたいする作用 (輸尿管法)



第 13 図 ムラサキエキス (50mg/kg) のウサギの利尿にたいする作用 (輸尿管法)

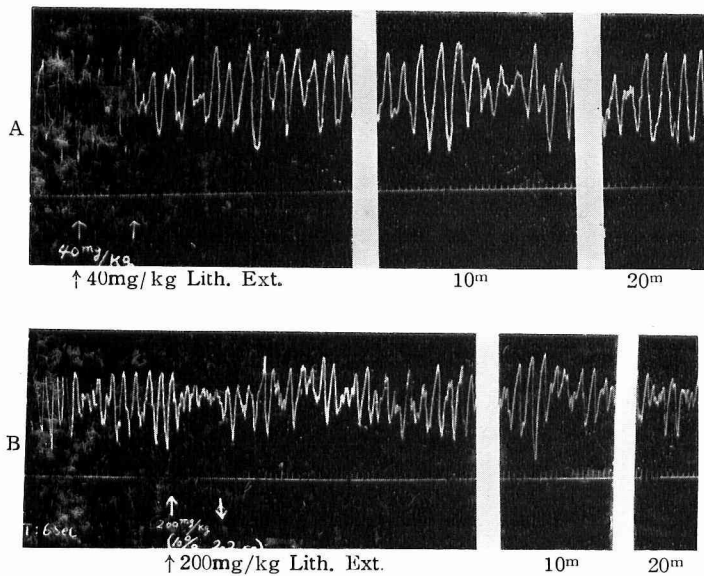


第 14 図 ムラサキエキス (100mg/kg) のウサギの利尿にたいする作用 (輸尿管法)

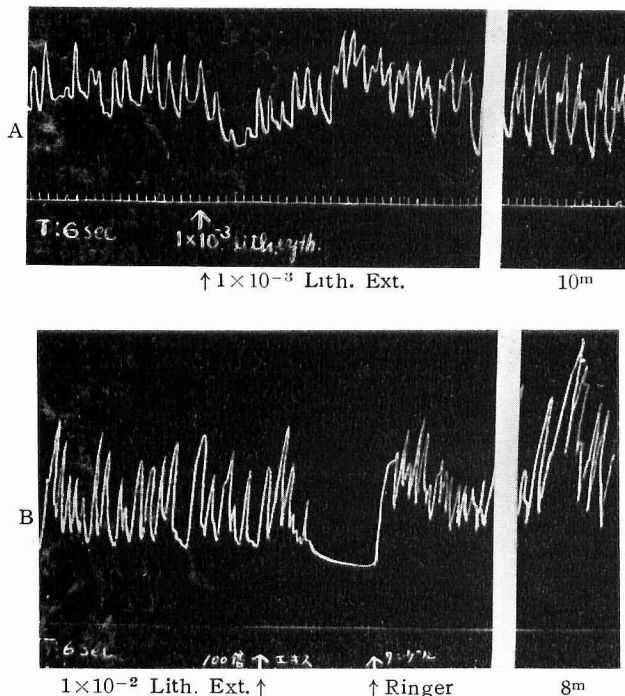
8 ウサギの生体内腸管にたいする作用：

成熟ウサギを Urethane 麻酔下に、Trendelenburg 法に従つて開腹して回腸下部を露出し、特殊の円筒器を挿入して回腸の一部を固定し、腸運動を阻害することなく、できるだけ呼吸運動が介入しないように操作してから、円筒内の回腸部の運動を、セルフインをつけた糸でヘーベルにみちびいて煤煙紙上に描記させた。このさい露出による腸管ならびに腹腔の乾燥および冷却をさけるため、ときどき加温 Ringer 液を滴下するなどの注意をはらつた。薬物は Ringer 液で 5～50% 溶液として耳介静脈に注射した。

10mg/kg～40mg/kg では注射後まもなく腸運動の振幅は小となり、かつ不規則となるが、その後比較的すみやかにもとの状態に回復する。緊張には著変はみられなかつた。200mg/kg では注射開始後ただちに腸運動は不規則かつ振幅は小となるが、緊張はかえつて上



T: 6 Sec
第15図 ウサギ生体内腸管にたいするムラサキエキスの作用
A: 40mg/kg B: 200mg/kg



T: 6 Sec
第16図 ウサギ摘出腸管にたいするムラサキエキスの作用
A: 1×10^{-3} エキス B: 1×10^{-2} エキス

昇の傾向をしめす、かゝる変化もごく一過性であり、数秒後にはもとの振幅にもどるが、トーマスの上昇は軽度ながらも持続した（第15図）。

9 ウサギの摘出腸管にたいする作用：

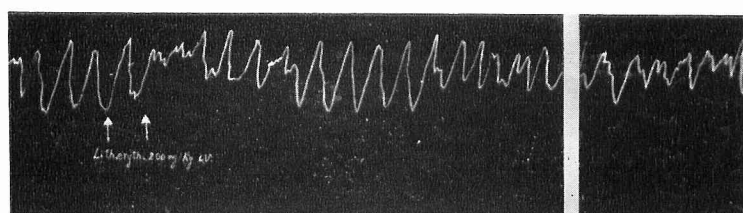
Magnus 法にしたがつて実験した。すなわち撲殺直後のウサギ回腸下部を摘出し、ただちに冷 Ringer 液につけて氷室に保存し、使用のつど約 2cm の長さに切断してもちいた。薬物は Ringer 液にて溶解し、ピペットにて腸標本をつけた Magnus 管中の Ringer 液中に滴下した。なお恒温槽の温度は 38°C とし、薬液濃度は Magnus 管中での最終濃度でしめした。

10^{-4} 以下の濃度では、まったく変化はみられないが、 10^{-3} では緊張は低下するとともに、腸運動の振幅も軽度に縮小する。その後まもなく振幅は回復するが、緊張はかえつて上昇の傾向をしめした。かゝる緊張上昇も数分後には薬液注入前の状態にもどつた。 10^{-2} という高濃度にては、ただちに緊張は低下して弛緩状態となり腸運動は完全に停止した。このさい Ringer 液と交換するとふたたび腸運動は回復した（第16図）。

10 ウサギの生体内子宮にたいする作用：

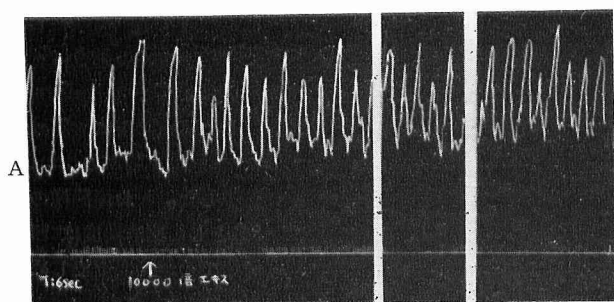
成熟非妊、非発情期のウサギをもちいて Trendelenburg 法にしたがい、前記の生体内腸管にかけると同様の操作により、子宮の運動を煤煙紙上に描記させた。薬物は Ringer 液に溶解して耳介の静脈に注射した。

10mg/kg \sim 40mg/kg の注射では、直後に軽度の運動振幅の増大がみられたが、比較的一過性で2 \sim 3m後には注射前の状態にもどつた。このさい緊張には変化はない。200

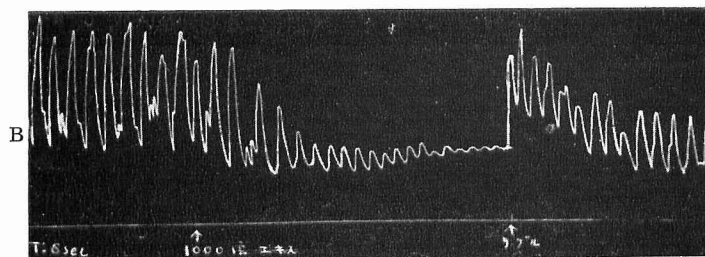


↑ 200mg/kg Lith. Ext.
T: 6 Sec.

図 17 第 ウサギ生体内子宮にたいするムラサキエキスの作用



↑ 1×10^{-4} Lith. Ext. 5m 10m



↑ 1×10^{-3} Lith. Ext. ↑ Ringer
T: 6 Sec.

第 18 図 ウサギ摘出子宮にたいするムラサキエキスの作用

A: 1×10^{-4} エキス B: 1×10^{-3} エキス

mg/kg では注射直後から緊張は上昇するが、運動は減弱して振幅は小さくかつ不規則となる。この状態は 5m ころまでつづいて回復の傾向をしめすが、その後ふたたび振幅はいくぶん小となり、緊張は軽度ながら上昇をしめしつつ持続した 第 17 図)。

11 ウサギ摘出子宮にたいする作用：

前記ウサギ摘出腸管における実験と同様に、成熟非妊、非発情期の子宮の摘出標本について Magnus 法により実験した。薬物も摘出腸管におけると同様に Ringer 液にて稀釈溶解せるものを、ピペットにて Magnus 管中に注入した。

10^{-4} 液中では、子宮運動の振幅はしだいに小となるが、緊張は上昇の傾向をしめす。その後振幅はもとの状態に回復するが、緊張の上昇は軽度ながらつづい

た。 10^{-3} 液中では、ただちに子宮の緊張は低下するとともに振幅も小となる。かゝる変化は時間とともにますます高度となり、約 20m ころには子宮運動はほとんど停止し、緊張は低下して子宮は弛緩状態となった。このさい Ringer 液と交換するとふたたび子宮運動はあらわれるが、薬液注入前の状態には回復せず、いぜん振幅は小なるままにとどまつた (第 18 図)。

12 ラットの性周期にたいするムラサキエキスおよび結晶性物質の作用：

体重 200g 前後の、Wister 系成熟雌処女ラットを各個室に飼育し、食餌は毎日少量の小麦、水を与え、かつ数日ごとに野菜、魚粉を投与した。体重は 5～7 日めごとに測定して、栄養状態にとくに気をつけ、室内はなるべくうす暗くし、かつ静かなところで飼育し

た。実験にあたっては、約 2 週間前より規則正しい性周期像をしめすものをえらんでもちいた。

薬物は生理食塩水溶液として、20mg/100g～100mg/100g を毎日、ほぼ一定時間に背部皮下に注射した。性周期の実験には小山・中尾の方法に従い、毎日ほぼ一定時間に、とくに作製したガラス製スポイトに、あらかじめ 0.1～0.2cc の生理食塩水を取り、これをラットの腔内に挿入し、生理食塩水にて腔内を洗滌するがごとく、2～3 回パンピングし、ふたたびこれを吸引して、スライドガラス上に塗抹、Ether-Alcohol 液にて固定、Giemsa 染色または Methylene-blue 単染色にて鏡検し、間期 Diestrus (白血球、上皮様細胞)、上皮期 Proestrus (上皮様細胞)、上角期 Estrus I (上皮様細胞、角化細胞)、角化期 Estrus II (角化

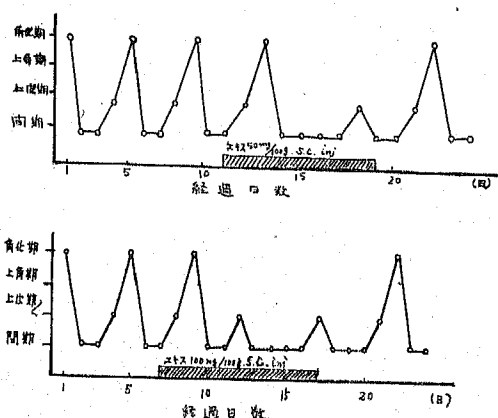
細胞)の四期に分類した。

a) ムラサキエキスのみ注射した場合：

20mg/100g の皮下注射では、注射期間中一回くらいの角化期の欠除がみられるのみで、ほぼ正常にちかい性周期像がみられた。30mg/100g では、連続して2回の角化期の欠除があり、また注射中止後も、はじめのうちは不規則な性周期像が数日間持続した。50mg/100g では、はじめの第1回めには角化期がみられたが、その後は注射期間中まったく角化期は消失してみられず、注射を中止すると数日にて正常の性周期があらわれるようになった。100mg/100g の場合も、50mg/100g の場合と同様な状態をしめすが、注射中止後第1回めの角化期があらわれるまでにやや長時日を要した(第19図)。

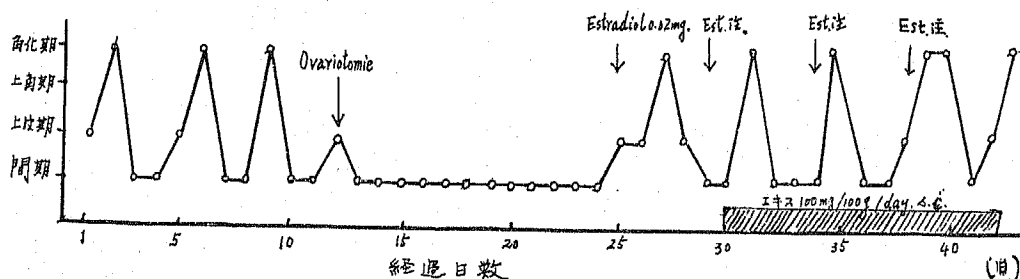
b) 卵巣を摘出し、Estradiol を投与せるラットの性周期にたいするムラサキエキスの作用：

正常性周期をしめすラットを、Urethane 麻酔のもとに両側卵巣を切除し、以後性周期が完全に欠除せるをたしかめ、切除十数日目に Estradiol をそれぞれ 0.002mg, 0.004mg, 0.01mg, 0.02mg の各量を5



第19図 ラットの性周期にたいするムラサキエキスの作用

A: エキス50mg/100gs.c. B: エキス100mg/100gs.c.



第20図 卵巣を摘出し Estradiol を投与せる、ラットの性周期にたいするムラサキエキスの作用

目めごとに皮下注射して、ふたたび性周期があらわれたのをたしかめてのち、薬物をそれぞれ 30mg/100g, 50mg/100g, 100mg/100g を背部皮下に注射して、ムラサキエキスの Estradiol にたいする作用を検討した。

Estradiol 0.002mg 注射後4日めに急に角化期があらわれ、その後薬物 30mg/100g の皮下注射を13日間連続しても、不規則ながら性周期像があらわれた。Estradiol 0.004mg にたいして薬物 50mg/100g を注射した場合も、1~3日めごとに不規則ながら角化期がみられた。

Estradiol 0.02mg にたいして、薬物 100mg/100g を注射した場合も、同様に不規則ながら角化期があらわれ、いづれもムラサキによる角化期欠除はみられなかった(第20図)。

c) ムラサキエキスより精製した融点 187~190°

C と、280~300°C の2種の結晶性物質を生理食塩水溶液として皮下注射した場合：

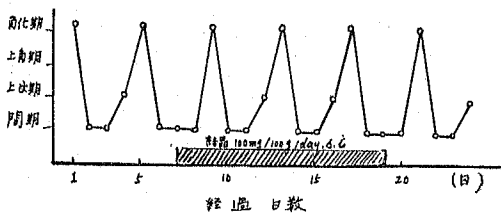
10mg/100g, 20mg/100g, 50mg/100g, 100mg/100g の各量を毎日皮下注射して、性周期像への影響をみたが、2種の各量とも多少の不規則な性周期像をしめすことはあつても、だいたい正常な性周期像がみられた(第21, 22図)。

13 ラット性周期にたいする Fumarate および Succinate の作用：

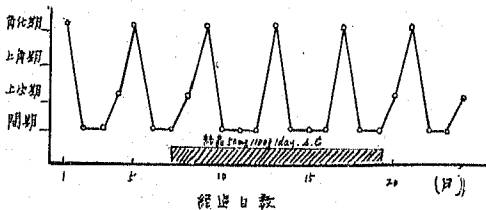
Sodium Fumarate および Sodium succinate の 10mg/100g, 20mg/100g, 30mg/100g, 50mg/100g, 100mg/100g の各量を生理食塩水溶液として、10~13日間連続して皮下注射をおこない、性周期像にたいする影響をみたが、各量ともほとんど変化をしめさず、だいたい正常な性周期像をしめした(第23, 24図)。

14 色素性物質の毒性その他：

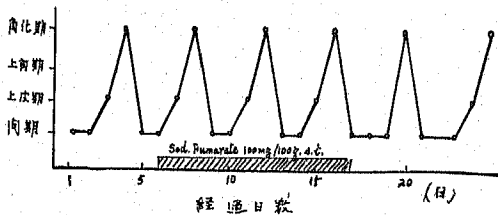
マウスをもちいて色素性物質の毒性をしらべたところ、5mg/10g ~ 10mg/10g の腹腔内注射で麻痺症状があらわれ、3h 前後で死亡することが多く、前記の



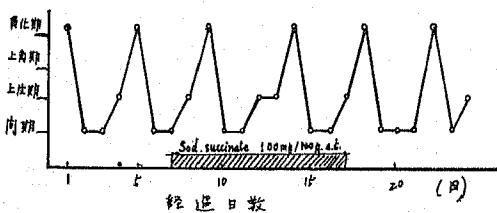
第21図 ムラサキエキシより得られた結晶性物質
(融点 187~190°C) のラット性周期たい
する作用



第22図 ムラサキエキシより得られた結晶性物質
(融点 280~300°C) のラット性周期たい
する作用



第23図 ラット性周期にたいする Sodium Fum-
urate の作用



第24図 ラット性周期にたいする Sodium Succ-
inate の作用

比してかなり高度の毒性を有することがわかった。さらに本色素について、in vitro で白癬菌、Candida にたいする抗菌作用を研究した。すなわち静菌力試験では両者にたいして作用がみとめられ、殺菌力試験では、とくに白癬菌に完全な殺菌がみられたが、Candida では殺菌作用は不確実であつた。またラットの性

周期にたいする影響では、0.8mg/100g の腹腔内注射でも性周期像には変化がみられなかつた。

考 察

今回の実験から、ニホンムラサキエキシの毒性は極めて低く、マウス、カエルのごとき小動物では致死量を測定することは困難であつて、その確実致死量は500mg/10g をこえる大量であると推定された。また中毒性状としても、250mg/10g ~ 500mg/10g という大量投与時に、比較的一過性の鎮静、自発運動の減弱などの麻痺症状がみられるにすぎず、これら中毒症状も数時間後はまったく投与前の状態に回復した。さらにラットの性周期にたいする実験において、ムラサキエキシを 100mg/100g という比較的大量を十数日にわたって連日皮下注射をつづけたが、ほとんど中毒症状はおこらず、食欲も良好で、体重の減少などもみられなかつた。このことから、ムラサキエキシの長期投与による慢性中毒の可能性にまで言及することはできないが、とくに投与量が大量にならないかぎり、慢性中毒をきたす危険はかなり少ないものとかがえられる。さらに一般薬理作用についても、ムラサキエキシは生体にたいする作用は、はなはだ少いことがわかつたが、性周期などの性器系にたいしては特異な作用を有し、この点まことに興味深いものがある。

一般薬理作用のうちで、心臓にたいする作用をみて、生体内心臓ならびに摘出心臓のいずれにおいても、かなりの大量投与あるいは高濃度の灌流において、はじめて抑制作用がみられた。すなわち 500mg/10g という大量あるいは2.5%という高濃度液の灌流で、はじめて抑制作用がみられるということは、他の一般の薬物では考えられない量ないし濃度であり、ムラサキエキシそのものの作用というよりは、その粘稠度あるいは滲透圧などの物理的な影響が少なからず関係すると思えねばならぬであらう。

ウサギの呼吸にたいしても 800mg/kg の大量静脈注射により、一過性の呼吸興奮につづく軽度の呼吸抑制がみられ、マウスにても同様の呼吸興奮がみられた。ウサギにおける血圧の変化も、たいたい呼吸興奮の時期に一致して下降がみられたが、この下降の程度および持続は投与量に関係し、投与量が多いほど下降の度は大きく、また持続時間も長くなる。ウサギの心臓にも、ごく大量投与時のみ一過性の心運動振幅の減少がみられるが、心搏動数には著変はなかつた。このように心臓ならびに呼吸にたいしては、冷血動物、温血動物のいずれにおいても、きわめて軽度の作用を有するにすぎないことがわかつた。

ウサギ、ヒキガエルでおこなった末梢血管の灌流実験でも、1~5%という高濃度ではじめて灌流量の減少がみられたが、これも薬液による血管収縮作用と解するよりは薬液自身の滲透圧あるいは粘稠度による灌流量の減少も関与していることが考えられる。

しかるに輸尿管カニューレ法により実験したウサギの利尿作用においては、10mg/kg という比較的少量の静注で、すでに尿排出の減少がみられ、100mg/kg では利尿は著明に抑制され、注射1h 後にはほとんど尿排出は停止して無尿状態におちいつた。このようにムラサキエキスによる利尿抑制作用はかなり著明であり、かつ作用の持続時間も長く、投与量を増すとほとんど無尿に近い状態になるが、このさい Theophylline 系の利尿促進剤をもちいてもまったく影響はみられなかった。

前述のようにムラサキエキスは循環系にはごく軽度の作用をしめすにすぎず、大量投与時にても軽度かつ一過性の血圧下降作用がみられるのみであるのに、腎における利尿にたいしては、高度かつ持続的な抑制作用をしめした。このことから、ムラサキエキスによる利尿抑制作用は、腎血流量の減少にもとづく尿分泌の減少というよりは、腎細尿管における水分の再吸収の異常亢進にもとづくと考えるのが妥当であろう。しかもこれは性周期などにたいする影響とあわせ考えると、おそらく脳下垂体系を介するホルモン性作用とおもわれ、この点ムラサキの作用機序を解明する手がかりの一つとなろうと考えられる。田原^⑩もムラサキが Oxytocin, Vasopressin 様作用を有するか否かを雌ラットをもちい、稻生・大関変法により検したところ、利尿抑制がみられたと報告してをり、かゝる利尿抑制作用は、諸学者の考察するように間脳-下垂体系を介しておくと推定することにより説明づけられる。

つぎに平滑筋臓器にたいする作用をみると、生体内腸管ならびに子宮には 200mg/kg の大量静注時にはじめて運動の抑制がみられるが、比較的一過性であり、放置しても短時間で回復する。摘出腸管ならびに子宮にたいしても、生体内のそれと同様な傾向がみられ、かなり高濃度にいたると運動抑制、緊張低下がみられるにすぎなかった。

ラットの性周期にたいする作用は、20mg/100g~30mg/100g の皮下注射では性周期像が不正確となり、発情期の欠除がみられるが、100mg/100g では著明な発情期の抑制がみられ、注射を継続している期間は完全に発情期はみられなくなつた。しかし注射を中止すると、数日をへてふたたび発情期が出現した。

すでに述べたごとく、ムラサキによる発情期の抑制

ないし避妊作用については、Train によるインディアンの内服による避妊についての報告にはじまり、Crannston, Zahl, Plunkett とも動物実験により発情期の抑制を観察している。

かゝるムラサキによる発情期抑制の作用機序をしらべるために、去勢雌ラットに Estradiol を皮下注射して、正常の性周期を出現させておいてから、これにムラサキエキスを 30mg/100g~100mg/100g を皮下に注射してみたが、発情期の欠除のごとき性周期の変化はまったくみられなかった。このことは Plunkett も観察しており、さらに田原^⑩も去勢ラットの陰の Estrogen 感受性はムラサキの投与によつても影響されないことを報告している。このことから、ラットの発情期にたいするムラサキの抑制作用は直接 Estrogen の作用の阻止によるものではないことは明らかで、さきにも述べたように上位にある下垂体にはたらいて Gonadotropin の分泌を抑制し、それによつておこる二次的の変化であらうと思われる。

この点について実験をおこなつた福沢^⑪は、ムラサキは Gonadotropin (ヒキガエルの排精作用) 不活性化作用があること、またムラサキエキスよりえられた結晶性物質には Fumaric acid, Succinic acid が比較的多量にふくまれていると述べている。著者はムラサキエキスと併行して、Fumarate, Succinate についても性周期にたいする作用を検索したが、この両者にはまったく発情期抑制のごとき作用はみられなかった。

前記田原もムラサキの有効成分として、Fumaric acid が関係するらしいと述べている。しかし今回の著者の実験からは、ムラサキの発情期抑制作用には直接 Fumarate あるいは Succinate が関係するとはいえず、なお検討を要する点が多い。

さいぎん伊藤^⑫三浦^⑬はムラサキエキスより結晶性物質を精製するさいに残るC物質について、著明な Gonadotropin 不活性化作用を証明し、さらにこのC物質は Quinone 体と関係があり、C物質の in vitro の Gonadotropin 不活性化成分は Quinone 体であると述べている。上述のごとくムラサキの作用にかんする研究は、かなりすすんできつつある現状とはいえ、まだ解明されない点も少なくない。今回の著者の研究からみてもムラサキの毒性はきわめて低く、かなり大量にわたらないかぎりには循環器、呼吸器その他の主要臓器にたいしてもほとんど作用はみとめられなかった。しかも大量投与時にみられる麻痺、血圧下降、呼吸興奮も比較的一過性であり、また数日ないし十数日にわたる連続投与でもなんら障害はみられなかった。これ

らのことから、ムラサキは単回投与時にはもちろんのこと、連用によつても蓄積による慢性中毒のおそれは少いと考えられる。この点、今後の臨床実験にあつて、きわめて好都合のことである。

総 括

著者はニホンムラサキ (*Lithospermum Erythrorhizon*, Sieb. et Zucc.) の根部より、Alcohol 抽出によりえたエキスの毒性、一般薬理作用ならびに性周期にたいする影響について研究した。

1 カエルおよびマウスにたいする毒性は非常に小で、致死量はいずれも 500mg/10g 以上と推定される。なお大量投与時の中毒症状は麻痺症状が主であつた。

2 カエルの生体内心臓にたいしては、500mg/10g の注射にてもほとんど作用なく、摘出心臓には 2.5% の濃度ではじめて抑制的に作用した。

3 ウサギの呼吸にたいしては、800mg/kg の大量静脈注射にて一過性の呼吸興奮がみられるにすぎないが、血圧には 80mg/kg 以上で一過性の下降がみられた。また心動にたいしても、一過性の抑制傾向をみるにすぎなかつた。

4 ウサギの摘出耳介血管灌流ならびにヒキガエル後肢血管灌流による実験においては、いずれも 1~5% の濃度液の注入により血管収縮作用がみられた。

5 ウサギの利尿にたいしては 50mg/kg の静脈注射で尿排出量の低下がみられた。

6 ウサギの生体内腸管ならびに子宮にたいして、10mg/kg ~ 40mg/kg 以上の静脈注射で運動の振幅の減少がみられた。摘出腸管ならびに子宮にたいして 10⁻⁴ 以上の高濃度で振幅縮小、緊張の低下がみられた。

7 ラットの性周期には、50mg/100g の皮下注射にて明らかな発情期の抑制がみとめられた。しかし去勢雌ラットに Estradiol を注射してあらわれる発情期を抑制しなかつた。

8 エキスよりえられた結晶性物質 (融点 187~190°C および 280~300°C の 2 種) ならびに Fumarate, Succinate には発情期抑制作用はみられなかつた。

9 ムラサキ根よりえられた色素性物質には、0.8 mg/100g の腹腔内注射で発情期抑制作用はみられなかつた。

本論文の要旨は第 18 回 日本薬理学会関東部会 (昭和 33 年) において発表した。

稿を終るにあたりご指導、校閲をたまつた赤羽治郎教授ならびにご助力下さつた伊古美講師に感謝します。また薬物の抽出に種々ご援助下さつた橋生薬品工業 (株) 研究課三沢薬学士ほか、県衛生部薬務課小林技師、信大薬局浅川技官、種々ご助言をいただいた信大婦人科石井講師、福沢博士、さらに生薬材料を提供された一志末義の諸氏に感謝します。

文 献

- ①Pincus, G. : Arch. Bioch., 19, 1948 (日本医事新報, 1694号, 昭31年より引用)
- ②Sieve, B. F. : Science, 116 ; 373, 1952
- ③Haberlandt, : 古賀康八郎, グレンツゲビート 8, 1934 (日本医事新報, 1694号, 昭31年より引用)
- ④飯田無二 : 日産婦誌, 7 ; 187, 1955
- ⑤飯田無二 : 産婦世界, 7 ; 548, 1955
- ⑥李時 珍 : 本草綱目, 自井光太郎校註, 春陽堂版, 第4冊, 213, 昭5年
- ⑦Train, P., Henricks, J. R. and Archer, W. A. : Contrib. towards a Flora of Nevada, No.33 (Washington 1941)
- ⑧Cranston, E. M. and Robinson, G. A. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 70 ; 66, 1949
- ⑨Plunkett, E. R. and Noble, R. L. : Endocrinology, 59 ; 1, 1951
- ⑩Dr-asher, M. L. : Endocrinology, 45 ; 120, 1949
- ⑪Drasher, M. L. and Zahl, P. A. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 63 ; 66, 1946
- ⑫Plunkett, E. R., Colpitts, R. V. and Noble, R. L. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 73 ; 311, 1950
- ⑬Noble, R. L., Plunkett, E. R. : Rev. Can. de Biol., 9 ; 85, 1950
- ⑭岩井正二, 石井次男 : 日本医事新報, 第1691号, 34, 1956
- ⑮田原 靖 : 日産婦誌, 8 ; 1179, 1956
- ⑯田原 靖 : 産婦世界, 10 ; 71, 1958
- ⑰福沢芳章 : 日産婦誌, 10 ; 1183, 1959
- ⑱伊藤寛治 : 信州医誌, 8 ; 2284, 1959
- ⑲三浦良治 : 信州医誌, 8 ; 2305, 1959
- ⑳Wiesner, B. P. and Judkin, J. : Nature, 170 ; 274, 1952
- ㉑長野県衛生部薬務課編集により「抗受孕作用成分研究」(プリント, 昭31年)より引用
- ㉒Zahl, P. A. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 67 ; 405, 1948