

Table 2. Synergistic effect of Sho-saiko-to and interferon- α on the monocrotaline-induced lung injury in ICR mice.

Finding	Group		Animals on Study	Animals Examined	1	2	3	4
	10	8						
Neutrophil infiltration, alveolar walls	(Total)	0	5	6	3	3	3	16
	(\pm)	0	2	4	0	0	0	16
	(+)	0	2	0	1	1	1	16
	(++)	0	1	1	1	1	1	16
	(+++)	0	0	1	1	1	1	16
Lymphocyte infiltration, alveolar walls	(Total)	0	8	8	8	13*	13*	16
	(\pm)	0	5	3	3	4	4	16
	(+)	0	3	2	2	2	2	16
	(++)	0	0	3	3	5	5	16
	(+++)	0	0	0	0	2	2	16
Megakaryosis, type II pneumocytes	(Total)	0	16	14	14	16	16	16
	(\pm)	0	8	9	9	8	8	16
	(+)	0	5	2	2	6	6	16
	(++)	0	3	3	3	2	2	16
	(Total)	0	16	14	14	16	16	16
Reduction of alveolar epithelial cells	(\pm)	0	3	5	5	5	5	16
	(+)	0	8	5	5	6	6	16
	(++)	0	4	2	2	5	5	16
	(+++)	0	1	2	2	0	0	16
	(Total)	0	11	11	11	12	12	16
Fibrinous thickening, alveolar walls	(\pm)	0	5	3	3	5	5	16
	(+)	0	1	2	2	2	2	16
	(++)	0	4	3	3	4	4	16
	(+++)	0	1	3	3	1	1	16
	(Total)	0	11	11	11	12	12	16

Table 2. (continued)

Finding	Group		1	2	3	4
	Animals on Study	Animals Examined				
Fibrinous exudation, alveolar space	(Total)	0	11	12	12	12
	(±)	0	4	5	6	6
	(+)	0	4	3	3	3
	(++)	0	3	2	3	3
Neutrophil infiltration, alveolar space	(+++)	0	0	2	0	0
	(Total)	0	0	0	0	0
	(Total)	0	0	2	2	0
Lymphocyte infiltration, alveolar space	(±)	0	0	2	2	0
	(Total)	0	0	2	2	0
	(Total)	1	13	13	13	13
Macrophage infiltration, alveolar space	(±)	1	4	4	4	6
	(+)	0	4	3	2	2
	(++)	0	3	4	3	3
	(+++)	0	2	2	2	2
Perivascularitis	(Total)	1	15	14	16	16
	(±)	1	4	5	4	4
	(+)	0	5	3	5	5
	(++)	0	4	3	5	5
	(+++)	0	2	3	2	2

Table 2. (continued)

Finding	Group			
	1	2	3	4
Vasculitis	10	16	15	16
	8	16	14	16
	(Total)	8	9	9
	(±)	0	2	4
	(+)	0	4	3
	(++)	0	3	2
Interstitial pneumonia	0	12	13	13
	(±)	0	6	6
	(+)	0	1	2
	(++)	0	2	3
	(+++)	0	4	2

*: Statistically different from group 2 ($p < 0.05$)

厚生科学研究費補助金（医薬安全局総合研究事業）

分担研究報告書

薬効成分を有する天然物-生薬、漢方製剤-の安全性に関する研究

分担研究者 渡辺賢治 北里研究所東洋医学総合研究所

A 研究目的

漢方薬は各種疾患に対する有効性が報告され、比較的副作用が少なく、安全な薬剤と考えられてきたが、近年副作用の報告が散見されるようになってきた¹⁾。特に間質性肺炎は1989年の築山の報告以来報告例が重ねられ²⁾、現在は副作用報告が100例を超えている³⁾。頻度としては当初2万5千例に1例といわれたが、正確な頻度を把握することは困難である。また間質性肺炎の他、肝障害も重篤な副作用として挙げられる。

その背景として、急速に普及した漢方エキス製剤に対し、漢方の十分な使い方の知識が普及していないことが指摘されている。漢方には伝統に、独特の「証」という診断法があり、この証に合っていれば副作用が起こらないかどうか、という議論がある。

そこで本年度は北里研究所東洋医学総合研究所にてこうした副作用の頻度がどの程度あるかを検討した。北里研究所は1972年創立以来、初代所長大塚敬節以下日本伝統漢方を継承し、証に基づき煎じ薬にて患者治療をしている施設であり、基本的に漢方薬の選択は証に基づいて行われている。

B. 研究方法

1997年から2001年までの5年間に北里研究所受診患者で肝機能障害、間質性肺炎他の重篤な副作用を起こした例を把握できる範囲で検討し、その起因漢方薬との関係

につき調べた。北里研究所東洋医学総合研究所を受診する初診患者数は年間2500～3000人、延べ受診者数は35,000人～40,000人である。

C. 研究結果

1995年から2001年までの間に重篤な副作用を呈した症例は15例で男性4例、女性11例であった。年齢は42歳から69歳（55±8.8歳）であった。

その内訳は間質性肺炎が3例、うち2例は肝機能障害を合併していた。肝機能障害のみの症例が12例うち2例は間質性肺炎を合併していた。1例は偽アルドステロン症を合併していた。その他1例は汎血球減少症と脱毛をきたし、もう1例は65%にもおよぶ好酸球増多症を来した。

間質性肺炎の原因として考えられた漢方薬は半夏瀉心湯1例、大柴胡湯合半夏厚朴湯1例、黄連解毒湯1例であった。肝障害をきたした起因薬剤としては、12例中柴胡剤が4例あったが一定の処方傾向はなかった。黄₂を含む処方では間質性肺炎をきたした3例はいずれも黄₂を含む処方が原因である可能性が高かった。肝障害をきたした12例中8例は黄₂を含む処方であった。症例⑩の乙字湯で肝障害を来した例は黄₂を去ることにより、肝障害の改善を認めた。起因薬剤服用から間質性肺炎、肝障害の発症に至る日数は平均59日であった。血小板減少症と脱毛は茵₁ 蒿湯合桂枝茯苓丸服用

開始後 50 日で発症した。好酸球増多症は味
麦益気湯服用開始後 30 日で発症した。い
ずれの症例も漢方薬服用中止により症状の
改善を見たが、間質性肺炎の 3 例中 2 例は
ステロイド治療をした。

D. 考察

漢方薬による副作用が証にしたがってい
れば起こらないと言う議論もあるが今回の
調査では証にしたがって治療をしている施
設である、北里研究所東洋医学総合研究所
においても間質性肺炎、肝機能障害などの
重篤な副作用が散見された。その他、好酸急
増多症及び汎血球減少症などの重篤な副作
用も見られた。

これらは臨床経過から漢方薬によるとい
う可能性が強く示唆されたものの DLST な
どの手法を用いても確信を得られたもので
はなく、その因果関係を明らかに証明する
事は不可能である。

小柴胡湯による間質性肺炎の発症のまと
めによると、高齢者に多く肝障害を背景に
持つものが多い⁴⁾。平均服薬期間は 50 日と
言う報告であった。今回の検討でも平均年
齢は 55 歳 (42 歳～69 歳) と高齢者に多く
平均服薬期間も 59 日と従来の報告にほぼ
一致する。男女比では従来の報告では男性
が多いという報告であったが、今回の調査
では女性の方が多かった。これは北里研究
所東洋医学総合研究所を受診する患者は女
性の方が多いという背景があるものと推定
される。原疾患としては SLEMCTD などの
自己免疫疾患や気管支喘息などのアレルギー
疾患を持つものが多かったが、これに関
しても明らかな傾向は見られなかった。

発症の機序として、アレルギーの関与が
示唆され、特に黄₂を含む漢方薬に多い事が
指摘されている。今回の禁薬物の中でも黄
₂を含む漢方薬は多く 1 例は黄₂を除くこと
によって肝障害の改善を見ている。

しかし黄₂を含まない漢方薬でも、肝機能
障害は見られており、明らかな因果関係は
認められなかった。

E. 結論

漢方薬による副作用は証にしたがって事
業をしていても稀ではあるが、起こりうる
事は示唆された。いずれの症例も漢方薬の
中止により症状の改善を見ており、早期に
発見して対処する事が重要である。

こうした症例から定期的な検査の必要性
が示唆され、漢方薬の適正使用が推進され
るべきと考えられた。

- 1) 岡田裕美、渡辺賢治、鈴木幸男他：半夏
瀉心湯、小柴胡湯により薬剤性肝障害なら
びに間質性肺炎を来した一例。日本東洋医
学雑誌、50、57-65(1999)
- 2) 築山邦規、田坂佳千、中島正光他：小柴
胡湯による薬剤誘起性肺炎の 1 例。日胸疾
会誌、27、1556-1561(1989)
- 3) 医薬品等安全性情報、厚生省医薬安全局、
No.146(1998)
- 4) 佐藤篤彦、豊嶋幹生、近藤有好他：小柴
胡湯による薬剤性肺炎の臨床検討—副作用
報告書からの全国調査、日胸疾会誌、35、391-
394(1997)

F. 研究発表

1. 論文発表
1. Suzuki Y, T Aoki, Nishio K,

Takeuchi O, Toda K, Watanabe K, Suzuki K, Miyata A, Sato N, Naoki K, Takeshita K, Kudo H and Yamaguchi K: Effect of steroid on hyperoxia-induced ICAM-1 expression in pulmonary endothelial cells. Am. J. Physiol. 278: L245-252, 2000.

2. 著書

1. 大塚敬節、大塚恭男、渡辺賢治：症候による 漢方治療の実際 2000 年 11 月 南山堂

2. 分担執筆：シリーズ 看護の基礎科学 第 7 巻 薬とのかかわり：臨床薬理学 2001 年 1 月

3. 学会報告

1. Watanabe K, Nakada T, Santa K and Hanawa T: Effects of Kampo Medicines on Th1/Th2 balance. 25TH World Congress of Internal Medicine, Mexico, 2000/6/4-8

2. 渡辺賢治、中田勉、松本司、花輪壽彦：急性及び慢性皮膚炎モデルに対する補中益気湯の効果、第 30 回日本免疫学会総会、仙台、2000/6/14-16

G. 知的所有権の取得情報

なし

症例	年齢(歳)	性別	病名	処方	服用期間(日)	原疾患
①	60	男	間質性肺炎・肝機能障害	半夏瀉心湯	60	慢性胃炎
②	51	女	間質性肺炎・肝機能障害	黄连解毒湯	50	高血圧
③	69	男	間質性肺炎	大柴胡湯合半夏厚朴湯	37	掌趾膿胞症
④	42	女	肝機能障害	小柴胡湯・桂枝茯苓丸	120	SLE
⑤	52	女	肝機能障害	桂枝茯苓丸料合梔子柏皮湯	75	アレルギー性結膜炎
⑥	63	女	肝機能障害	補中治湿湯	30	MCTD
⑦	56	女	肝機能障害	温清飲	20	めまい
⑧	54	女	肝機能障害	苓甘姜味辛夏湯	21	気管支喘息
⑨	35	男	肝機能障害	温清飲	30	湿疹
⑩	51	女	肝機能障害	乙字湯	120	痔
⑪	60	女	肝機能障害	柴胡桂枝乾姜湯合半夏厚朴湯	120	高コレステロール血症
⑫	54	女	肝機能障害	柴胡桂枝乾姜湯	75	気管支喘息
⑬	62	女	肝機能障害・偽アルブドロン症	清心蓮子飲	14	糖尿病
⑭	63	男	汎血球減少症・脱毛	茵蒿湯・桂枝茯苓丸	50	乾癬
⑮	48	女	好酸球増多症	味麦益気湯	30	気管支喘息

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

薬効成分を有する天然物—生薬、漢方製剤—の安全性に関する研究

東京薬科大学教授 岡 希太郎

小柴胡湯を服用した後にヒトの体内に移行する主たる成分であるグリチルレチン酸をマウスに投与したときの胸腺細胞の変化が、末梢の免疫系に及ぼす影響を疾患モデル動物を用いて検証した。

A. 研究目的

前年度までの研究で、小柴胡湯を服用した後にヒトの体内に移行する成分として、最も大きな AUC を示す化合物はグリチルレチン酸であることがわかった。さらに、このようなグリチルレチン酸をマウスに 1 回投与すると、その 24 時間後に胸腺及び秘蔵細胞に免疫学的変化が起こることも判明した。このような薬理作用は、グリチルレチン酸のステロイド代謝酵素（ 11β -HSD）阻害によってもたらされるコルチゾール血中濃度の上昇に起因することも明らかになった。以上の結果を踏まえて、今年度は、グリチルレチン酸をマウスに投与したときの胸腺細胞の変化が、末梢の免疫系に及ぼす影響を疾患モデル動物を用いて検証した。

B. 研究方法

実験に用いたマウスは、ヒトの SLE

様症状を呈する MDR lpr/lpr である。臨床投与量とほぼ等しくなるような濃度に調整した飲料水を与えながら、MDR マウスの飼育を約半年間にわたって試みた。対照群には無添加飲料水を与えた。

次に、小柴胡湯を服用したときに体内に吸収される成分について、ヒト肺繊維芽細胞に及ぼす影響を *in vitro* の実験で調べた。

C. 研究結果

実験の結果、グリチルレチン酸投与群において尿タンパクの減少と IgG 値の低下が認められた。その他の生化学的検査値や、体重を含む生理学的検査値に群間の差は見られなかった。

小柴胡湯を服用したときに体内に吸収される成分については、バイカレインとメデイカルピンにやや強いアポトーシス誘導作用が確認された

(日本薬学会第121年会、2001、札幌)。

D. 考察

このような結果はグリチルレチン酸投与による血中コルチゾールの利用率の向上が、SLE 症状の改善に寄与したことを示している。即ち、小柴胡湯から吸収されるグリチルレチン酸には、全身の免疫系に作用する薬理学的効果が観察されることがわかった。この効果がヒトにおいてどの程度発現しているかは不明であるが、小柴胡湯などの甘草含有製剤に低カリウム血症が発症する事実から推察すると、免疫系に及ぼす薬理作用の発現は可能性が高いといえる(論文投稿中)。

次に、小柴胡湯を服用したときに体内に吸収される成分について、特にバイカレインに作用が認められたことと、小柴胡湯による間質性肺炎発症機序との関係については強い因果関係が疑われるものの、確たる証拠は未だ見出されない。

G. 研究成果の公表

1. H. Horigome, M. Homma, T. Hirano, and K. Oka.

Glycyrrhetic acid-induced apoptosis in murine splenocytes.

Biol. Pharm. Bull. 24(1) 54-58 (2001).

柴胡剤の肝薬物代謝酵素に与える影響
に関する基礎的検討

荻原 幸夫

名古屋市立大学薬学部生薬学教室

序論

薬物間相互作用は、14,000を超える薬物を作り上げた結果問題になってきたものであり、保険上も10剤を超える処方に対しては調剤手数料を減額するなどの手段を用いて薬の乱用を防ごうとしている。しかしながら、多剤併用は複数の病気を抱える患者にとって避けられない選択であり、この危険性は慢性疾患に悩まされる高齢者ほど増大するといつてよい。薬物間相互作用に関する論文は、*in vitro*、*in vivo*、および臨床でのケースレポートなど様々であり、それぞれの報告の中からこれまで多くのことが判明してきている。その相互作用を機構別に分類してみると、薬物の代謝過程における相互作用が全体の40%であり、その大部分が cytochrome P-450 を介したものであることが報告されている。¹⁾ cytochrome P-450 により触媒される代謝過程は、多くの場合、医薬品の極性化の第一段階の反応であり、また医薬品の生体からの消失における律速段階となっている。また、この酵素は基質特異性の低いことが一つの特徴であり、異なる医薬品が同一のP-450分子種によって代謝される起因となっている。したがって、このような医薬品が併用された場合に、薬物間相互作用が起こることになる。そのため、薬物の代謝に関与する cytochrome P-450 分子種を明らかにすることが、医薬品を安全に使用するために必要であると認識されている。

これまでの薬物間相互作用に関する報告のほとんどは西洋医薬品に関するものであり、漢方方剤に関する報告は少ない。漢方方剤は長期間にわたって投与される場合が多いため、その投与期間内に他の医薬品と併用される場合もあり、薬物間相互作用に関する検討は重要な課題であると思われる。

一方、小柴胡湯をはじめとする「柴胡剤」は本邦で最も汎用されている漢方処方群であり、臨床において、B型慢性肝炎に有効であると報告されて以来、肝機能障害の改善に用いられている。これまでに当研究室において、四塩化炭素肝障害ラットに対する小柴胡湯および大柴胡湯の影響が検討され、これらの処方には肝保護作用があることが明らかとなっているが、薬物代謝酵素に与える影響はあまり検討されていない。²⁾ 金本らは、ウサギに柴胡桂枝湯を前投与し、その後フェニトインとアンチピリンを静脈内投与した際の血中濃度推移を測定し、柴胡桂枝湯の前処置により肝薬物代謝酵素系の誘導が生じ、フェニトインとアンチピリンの代謝速度が増加したことを報告している。³⁾ しかし、これらの検討は漢方方剤の投与期間が短く、長期にわたる投与を反映していないと思われた。さらに、小柴胡湯がてんかん患者に有効だとする報告をふまえ、フェニトインなどの既存の抗てんかん薬との併用について検討した例や⁴⁾、小柴胡湯投与後、血しょう中の glycyrrhetic acid (甘草の成分) や baicalin (黄芩の成分) の体内動態について検討した例もあるが⁵⁾、この場合、吸収速度に変化を与えたので、薬物代謝酵素への影響は明確でないとされる。そこで本研究では、小柴胡湯をはじめとする「柴胡剤」の肝疾患に対する広範な作用を考慮して、薬

物代謝酵素の代表的酵素である、cytochrome P450 に及ぼす柴胡剤の影響を、長期間投与も考慮に入れて検討した。

使用漢方方剤の概要

◆柴胡剤について

大柴胡湯、四逆散、小柴胡湯、柴胡桂枝湯は漢方古典「傷寒論」に記されていた漢方処方であり、これらの処方はいずれも「柴胡剤」に属する処方である。これらの「柴胡剤」は、急性熱病において病期がやや内部に侵入し、表と裏にまたがって存在する半表半裏の「少陽病」の時期に用いられる漢方方剤である。この少陽病期は悪心、口苦、食欲不振などの胃障害が出る時期で、自覚的には胸や脇腹の閉塞感を覚える。漢方ではこの症状を「胸脇苦満を呈している」とし、これこそが「柴胡剤の証」である。

【大柴胡湯】（だいさいこうとう） 出典：傷寒論

柴胡剤の中で最も「実証」の患者に適する処方で、比較的体力があり、便秘がちで胸脇苦満を呈し、耳鳴り、肩こりなどを伴うものの肝機能障害、胆石症、高血圧症、脳出血、じんましん、胃腸カタル、糖尿病、痔疾、ノイローゼ、不眠症等に現在用いられている。また、動物実験では、ラットでの利胆作用、血圧降下作用、マウス、ラット、ウサギでの脂質代謝改善作用等が報告されている。⁶⁾

構成生薬：柴胡 6g、半夏 4g、黄芩 3g、大棗 3g、生姜 1g、芍薬 3g、枳実 2g、大黃 1g

【四逆散】（しぎゃくさん） 出典：傷寒論

「柴胡剤」の中で大柴胡湯証と小柴胡湯証の中間証の患者に適する処方で、胸脇苦満を呈し、かつ腹直筋が季肋下で甚だしく緊張し、不眠等の精神神経症状を呈している患者に最も適する。現在は胆嚢炎、胆石症、胃炎、胃酸過多、胃潰瘍、鼻カタル、気管支炎、神経質、ヒステリー等に用いられている。

構成生薬：柴胡 5g、芍薬 4g、枳実 2g、甘草 1.5g

【小柴胡湯】（しょうさいこうとう） 出典：傷寒論

現在日本で最も繁用されている漢方処方であり、古来より虚実程度の体力の患者で胸脇苦満・往来寒熱に呈する雑病諸症に用いられてきた。小柴胡湯は大変適応の広い処方で、現在用いられている効能だけでも慢性肝炎の肝機能障害改善、諸種の急性熱性病、肺炎、気管支炎、感冒、結核、リンパ腺炎、慢性胃腸障害、産後回復不全等がある。また大変応用の広い処方でもあり、他の漢方方剤との合方としても多用される。動物実験では実験的肝障害抑制作用、肝血流量低下抑制作用、肝再生促進作用、肝線維化抑制作用、免疫調節作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用等が報告されている。^{2), 7) -12)}

構成生薬：柴胡 7g、半夏 5g、人參 3g、黄芩 3g、大棗 3g、甘草 2g、生姜 1g

【柴胡桂枝湯】（さいこけいしとう） 出典：傷寒論

小柴胡湯と桂枝湯の合方であり、小柴胡湯証より虚した患者で胸脇苦満・往来発熱に呈する者の熱性疾患、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胆嚢炎、胆石症、肝機能障害、脾臓炎等に用いられている。また、実験動物では抗潰瘍作用、肝再生促進作用、実験的肺炎抑制作用、胆汁分泌促進作用、免疫調節作用、抗炎症作用等が報告されている。

構成生薬：柴胡 7g、半夏 5g、人參 2g、黄芩 2g、大棗 2g、甘草 2g、桂皮 2g、芍薬 2g、生姜 1g

◆補劑（補益劑）について

補劑とは補薬を主体にして正気の不足である虚症を改善する方劑である。人体の生理機能の平衡状態が崩れ、陰陽調和が破れたとき、不足した陰陽を補う目的で使われ、元気が乏しい状態の滋養強壯劑として役目を果たす。

【補中益氣湯】（ほちゆうえつきとう） 出典：弁惑論

比較的体力の低下した人が、全身倦怠感、食欲不振などを訴える場合に用いる。消化機能が衰え、四肢倦怠感の著しい虚弱体質者の夏痩せ、病後の体力増強、結核症、胃下垂、感冒、痔、子宮下垂、陰萎、半身不随、多汗症に用いられている。実験動物ではラットにおいてNK活性を増強し、抗腫瘍免疫増強作用を示したという報告がある。¹³⁾

構成生薬：黄耆 4g、蒼朮 4g、人參 4g、当帰 3g、柴胡 2g、大棗 2g、陳皮 2g、甘草 1.5g、
升麻 1g、生姜 0.5g

【十全大補湯】（じゅうぜんだいほうとう） 出典：和劑局方

四物湯、四君子湯に黄耆、桂枝を加えた10種の生薬から構成される。病後、術後、あるいは慢性疾患などで疲労衰弱している者の食欲不振、盗汗、手足の冷え、貧血、蕁麻疹、急性湿疹、水虫に用いられている。生体防御機能を賦活する漢方薬として注目されており、抗癌剤投与や放射線照射による白血球減少防止効果や血小板減少防止効果がマウスにおいて報告されている。¹⁴⁾

構成生薬：黄耆 3g、桂皮 3g、地黄 3g、芍薬 3g、川芎 3g、蒼朮 3g、当帰 3g、人參 3g、茯苓 3g、
甘草 1.5g

【人參養榮湯】（にんじんようえいとう） 出典：和劑局方

十全大補湯から川芎を除き、遠志、五味子、陳皮を加えたもので、十全大補湯と同様に気血両虚と虚寒を改善し、さらに追加された生薬の薬能により、精神安定、鎮咳、健胃の作用を兼ねる方剤であるといわれている。不眠、動悸、不安などの心身不寧の症候や、呼吸困難、息切れなど肺気不降の症候をともなう者に用いられている。臨床において、化学療法に伴う血球減少の防止効果や、悪心、嘔吐、疲労倦怠感の改善に効果が見られたとの報告がある。^{15)、16)}

構成生薬：地黄 4 g、当帰 4 g、白朮 4 g、茯苓 4 g、人參 3 g、桂皮 2.5 g、遠志 2 g、芍薬 2 g、

陳皮 2 g、黄耆 1.5 g、甘草 1 g、五味子 1 g

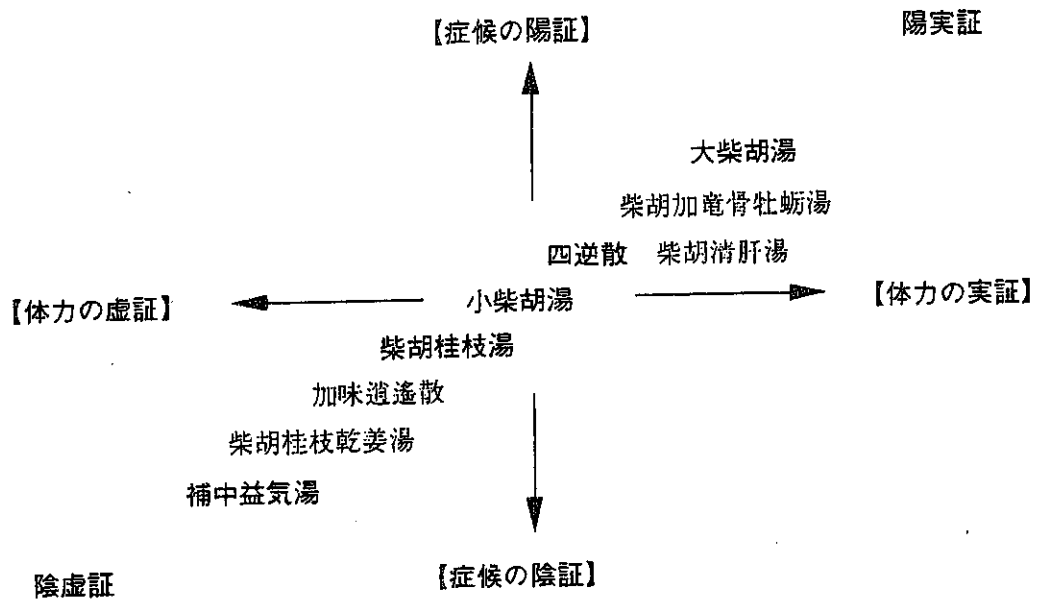


Fig. 1 日本漢方における「柴胡剂」の分類

第1章 柴胡剤の Pentobarbital 誘発睡眠時間に及ぼす影響

Pentobarbital は 1930 年、Volwiser らにより鎮静・鎮痛作用のあることが報告されて以来、臨床で用いられるようになった短時間型のバルビツール酸誘導体であるが、実験的に薬物代謝の誘導や阻害作用をみるために用いられることでよく知られている。¹⁷⁾ Pentobarbital の代謝は主に肝ミクロソームの Cytochrome P450 (CYP) によって行われるため (Chart. 1)、その薬理作用時間、すなわち睡眠時間は、CYP など薬物代謝酵素の誘導物質や阻害物質によって変動する。柴胡剤が薬物代謝酵素を誘導、もしくは阻害する作用があるならば、Pentobarbital の睡眠時間に影響を及ぼすであろう。

そこでまず、柴胡剤の酵素活性に与える影響を個体レベルで測定するために、柴胡剤投与後の Pentobarbital 誘発睡眠時間を検討した。

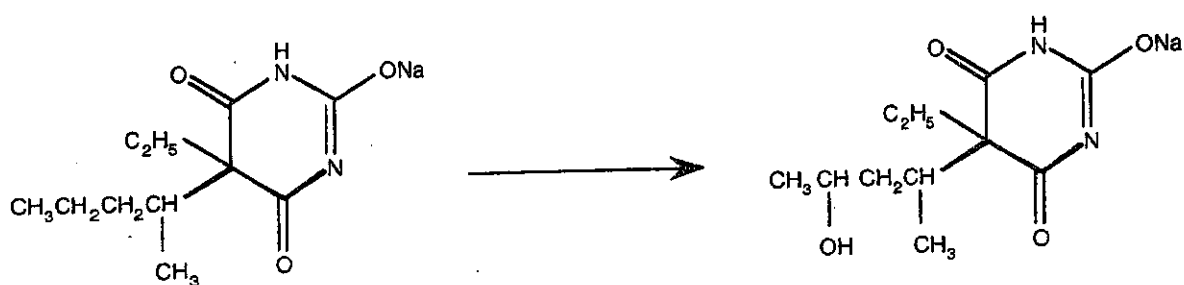


Chart .1 チトクロームによる Pentobarbital の水酸化

第一節 マウス Pentobarbital 誘発睡眠時間

柴胡剤として、大柴胡湯、四逆散、小柴胡湯、柴胡桂枝湯の4種を、それぞれヒト常用量の5倍量の投与量で、雌性ICRマウス6週齢に1週間、4週間飲水投与した。その後、睡眠時間測定まで48時間通常の給水に戻し(wash out期間)、Pentobarbitalを60 mg/kg腹腔内投与し、正向反射の消失から回復までの時間を睡眠時間とした。ここで48時間のwash out期間をおいたのは、投与した方剤による中枢神経系への影響を排除するためである。

グラフは、縦軸に睡眠時間、横軸に各投与群を示した結果である。個体差によるデータのばらつきを同時に示すため、グラフには各群の平均睡眠時間のほかに各個体の睡眠時間をドットで表した。

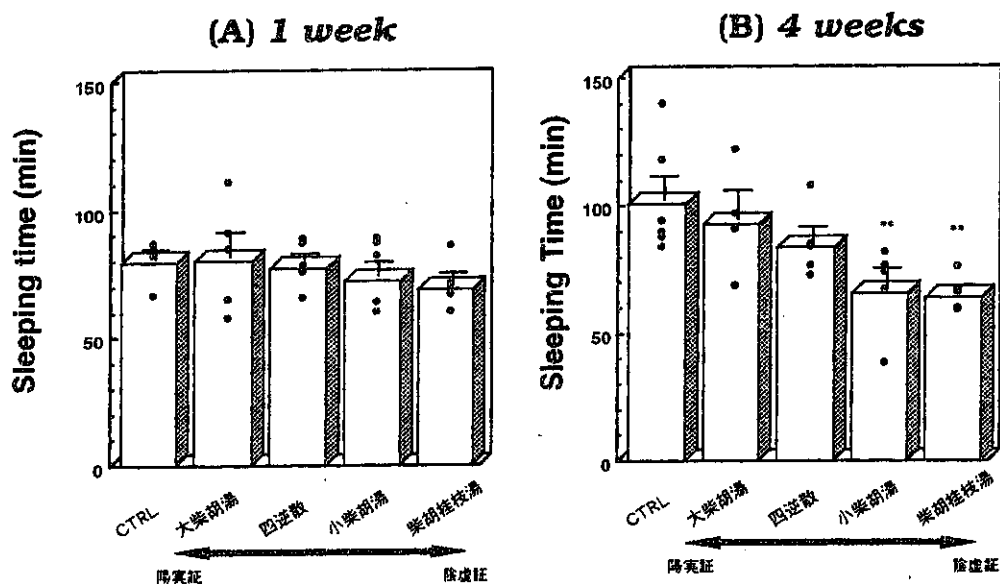


Fig. 2 Effects of "Saiko-zai" administered orally on Pentobarbital-Na induced Sleeping Time in female ICR mice

Each column represents the mean \pm S.E.M. of 5-6 mice. ** $p < 0.01$ vs CTRL

1週間の投与期間ではいずれの投与群においても睡眠時間は70分から80分であり、有意な変化は認められなかった。(Fig. 2 (A)) しかし、4週間にわたる長期投与では小柴胡湯、柴胡桂枝湯に投与群にそれぞれ有意な睡眠時間の短縮が認められた。(Fig. 2 (B)) 小柴胡湯は対照群に対し65.6%、柴胡桂枝湯は63.6%の睡眠時間を示した。また、これらの漢方方剤の投与は各群の体重増加率に影響を及ぼさなかった。これらの結果から、雌性マウスに対して投与4週間で小柴胡湯、柴胡桂枝湯に有意な睡眠時間の短縮が認められ、薬物代謝酵素が誘導されていることが推測された。

第二節 ラット Pentobarbital 誘発睡眠時間

薬物代謝酵素活性には、種差、性差、年齢差などあることが報告されている。¹⁸⁾ そこで種のちがいに関わらず柴胡剤の効果がみられるかどうかを、マウスと同様に薬物代謝の実験によく用いられているラットについて検討した。柴胡剤として、大柴胡湯、小柴胡湯、柴胡桂枝湯の3種、それぞれヒト常用量の5倍量の投与量で、雌性SDラット6週齢に2週間、4週間のそれぞれについて経口投与し、睡眠時間の測定に際し、Pentobarbitalは30 mg/kgを腹腔内投与した。

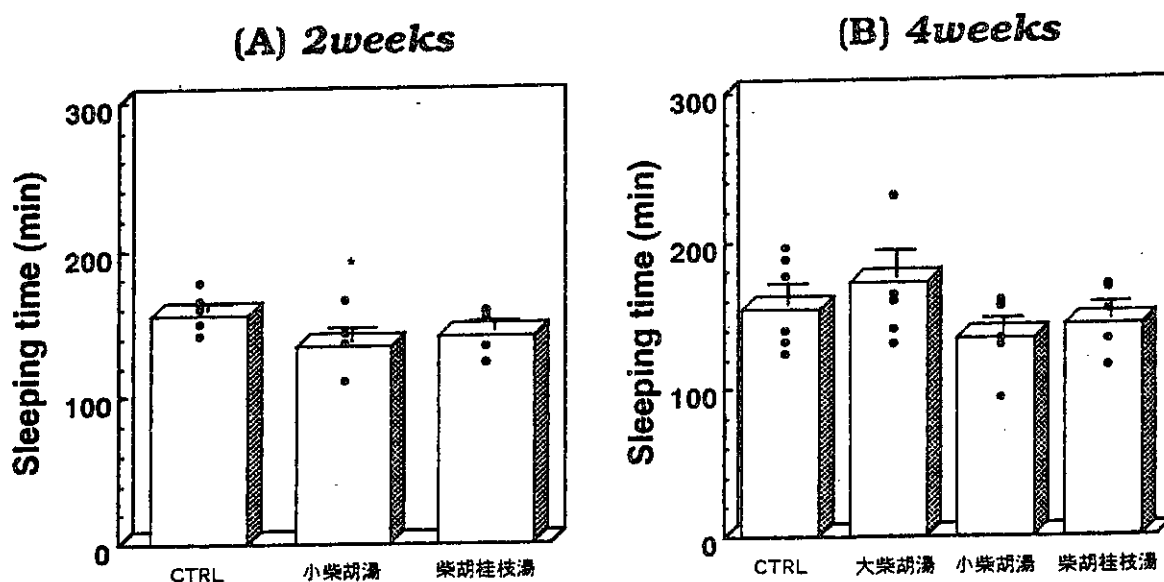


Fig.3 Effects of "Saiko-zai" administered orally on Pentobarbital-Na induced Sleeping Time in female SD rats

Each column represents the mean \pm S.E.M. of 5-6 rats. * $p < 0.05$ vs CTRL

雌性SDラットについては投与2週間で小柴胡湯投与群に有意な睡眠時間の短縮が認められた。柴胡桂枝湯についてはやや、睡眠時間の短縮がみられたが有意な変化ではなかった。(Fig.3(A))マウスに比べ、ラットでは睡眠時間の短縮が小さく、小柴胡湯などの薬物代謝酵素への作用に種差があることを示唆している。一方、投与4週間ではいずれの漢方方剤においても有意な変化は認められなかった。(Fig.3(B))しかし、大柴胡湯にはまったく変化が認められず、小柴胡湯、柴胡桂枝湯にやや短縮作用が認められており、この傾向はマウスと同様であった。以上のことから、柴胡剤の薬物代謝酵素に対する作用は、マウスでは4週間以上、ラットでは2週間で最も顕著な変化がみられると予測された。

第三節 性差について

薬物代謝酵素の種類やその含量には、性差が存在することが知られており、特に性差はげっ歯類についてよく知られている。¹⁹⁾ そこで小柴胡湯が雄性マウス、ラットに対しても、同様に睡眠時間を短縮させるかどうか、検討した。

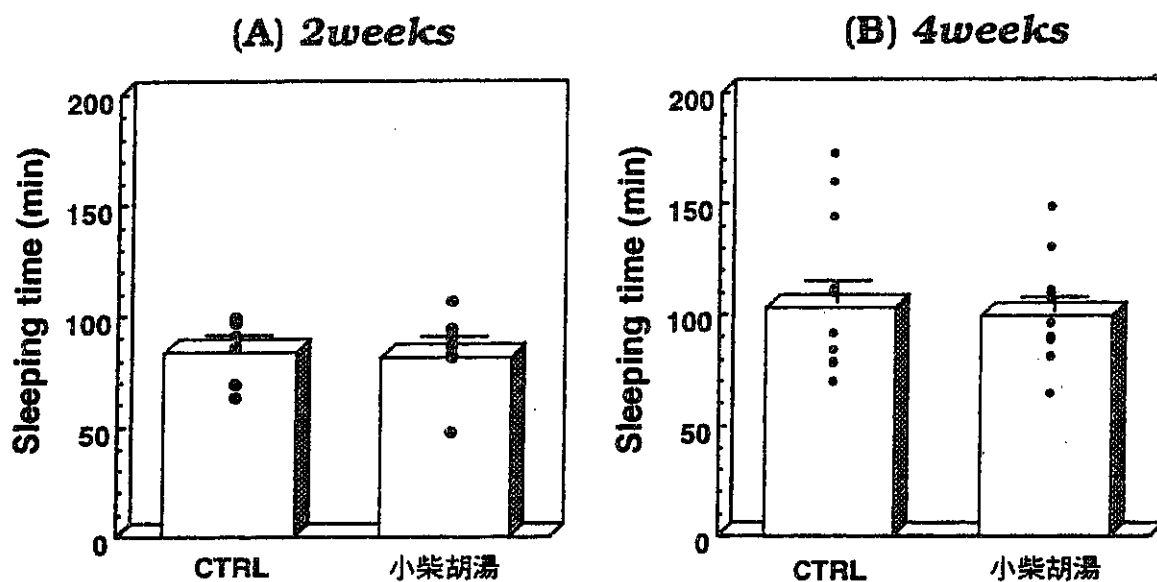


Fig.4 Effects of "Saiko-zai" administered orally on Pentobarbital-Na induced Sleeping Time in male ICR mice

雄性 ICR マウスについては小柴胡湯のみについて検討した。投与 2 週間でも (Fig. 4 (A))、投与 4 週間でも (Fig. 4 (B))、小柴胡湯投与による睡眠時間の変化は認められなかった。また、雌雄の対照群の平均睡眠時間は 4 週間投与を行った 10 週齢で比較すると、雌性マウスで 100 分、雄性マウスで 103 分であった。すなわち、先の結果と考え合わせると、ICR マウスにおいては Pentobarbital の代謝に関わる酵素活性に性差はないが、小柴胡湯の投与により雌にのみ薬物代謝酵素が誘導されると示唆された。

また、雄性SDラットにおける Pentobarbital 誘発睡眠時間への影響を検討した。ラットでの睡眠時間の変動は2週間の方が大きかったため、雄では2週間のみで検討した。(Fig. 5)先に述べた雌性ラットと異なり、有意ではないがすべての群で対照群に比較して若干短くなっていた。

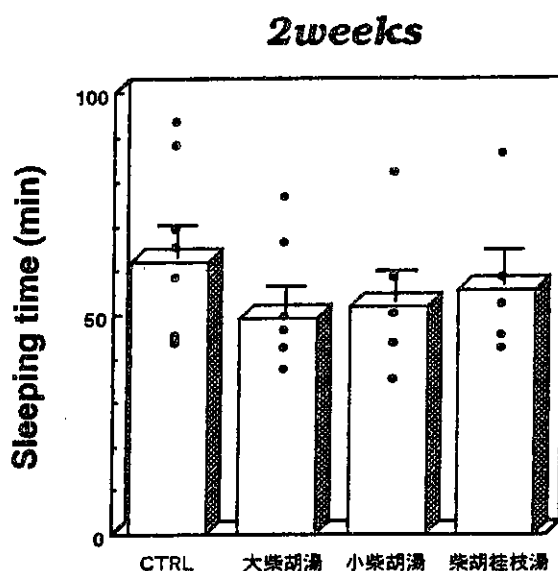


Fig.5 Effects of "Saiko-zai" administered orally on Pentobarbital-Na induced Sleeping Time in male SD rats

これらの結果から、柴胡剤投与によりラットでは雌雄にかかわらず薬物代謝酵素が誘導される可能性が示唆された。また、投与2週間の雌雄の対照群の平均睡眠時間は2週間投与を行った8週齢で比較した場合、雌性ラットで158分、雄性ラットで79分であった。すなわち、SDラットにおいてペントバルビタールの代謝に関わる酵素活性には性差が存在し、雄は雌よりも多くの酵素を有していることが確認された。

実際に雄ラットは雌ラットよりも多くの代謝酵素を有することが知られている。特に cytochrome P-450 の全量については雄ラットは雌ラットよりもおよそ30%多く含むことが明らかとなっており¹⁸⁾、本実験による結果はこれを裏付けたといえる。