

猪苓湯の薬理学的研究（1）ラットにおける
利尿作用について

ツムラ薬理研究所

油 田 正 樹
湯 浅 和 典
石 毛 敦
新 保 真 澄PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CHOREITO. I
DIURETIC ACTION IN RATS

Masaki ABURADA, Kazunori YUASA, Atsushi ISHIGE and Masumi SHINBO

From Tsumura Research Institute for Pharmacology

Extract and decocta of choreito showed a somewhat similar pattern of urinary excretion in rats loaded with water (10 ml/100g b.w., p.o.). In the doses used in the present study, they showed a diuretic action at low dosage and an anti-diuretic action at high dosage. Polyporus and gelatinum among the compositional crude drugs of choreito affected on urinary excretion. Polyporus promoted it at the used dose, and gelatinum showed a facilitatory effect at low dose and an inhibitory effect at high dose. The decrease of urinary volume by high dose observed in the choreito treated group may be at least partly due to the effect of gelatinum. In the repeated administration of choreito extract, a diuretic action was also found. As seen in the present study, a part of diuretic action of choreito is considered to contribute to passage of ureteral stone as reported by T. Kurita.

緒 言

猪苓湯は猪苓、沢瀉、滑石、茯苓、阿膠のそれぞれ等量より構成される漢方方剤で、漢方においては、おもに「小便不利」がある場合に用い、膀胱炎、尿道炎、尿路結石、腎出血などによく用いられる。またこの方剤は近年現代医学の泌尿器科領域にも用いられ、最近栗田ら¹⁾は臨床において尿路結石の排石に有効であることを認めている。

猪苓湯に関する薬理研究は非常に少なく、最近原中ら²⁾、佐野ら³⁾が、ラットに猪苓湯を長期間にわたり経口投与し、この方剤に利尿活性を認めているほか特に目立つ関係のある報告を見ない。また、構成生薬の薬理研究を含め、猪苓湯の薬効を明らかにするデータも非常に少ない。

著者は、猪苓湯の薬理学的研究の一環として、本報に

おいて、まず、大量水負荷ラットを用いる急性尿排泄実験で、方剤とその構成生薬の利尿作用と、臨床上用いられるエキス剤と古来からの煎剤との薬効の比較とをそれぞれ検討し、さらに猪苓湯をラットに反復投与した際の尿排泄量に対する作用を検討した。

実 験 材 料

猪苓、滑石、茯苓、沢瀉、阿膠の等量より抽出され製したツムラ猪苓湯エキス末(以下猪苓湯エキス)、同様に処方したものを約3時間水で煎じ製した猪苓湯煎液、および同様に煎じ製した各構成生薬の煎液を用いた。猪苓湯エキスは用時水に溶解し用いた。

実 験 動 物

実験にはすべて市販の Wistar 系雄性ラットをあらかじめ1週間以上予備飼育したものをを用いた。

実験方法

実験はすべて温度 $25\pm 1^{\circ}$ 、湿度50%の条件下で行なった。

1. 水負荷ラットの尿排泄量に対する作用

18時間絶食後、実験時の体重140g前後のラットに、水負荷量が体重100g宛10mlになるように蒸留水で調製した被検薬を経口ゾンデを用い慎重に強制経口投与(p.o.)し、ただちに2匹ずつ代謝ケージに入れ、1時間ごとに5時間まで尿量を測定した。対照群には同量の蒸留水のみを経口投与した。標準物質としてテオフィリンを皮下投与(s.c.)したが、この際、同時に、

同様に経口水負荷を行なった。

2. 猪苓湯エキス反復投与におけるラット尿排泄量に対する作用

体重150g前後のラットに猪苓湯エキスを毎日1回経口ゾンデを用いて強制経口投与(100g/2.5ml)し、投与開始後2, 6, 11, 15日目に1匹ずつ代謝ケージに入れ、24時間尿を採取し尿量を測定した。この間、水は自由に与えた。

実験結果

猪苓湯エキスはエキス重量で、各煎液は生薬重量でそれぞれ投与量を表示した。

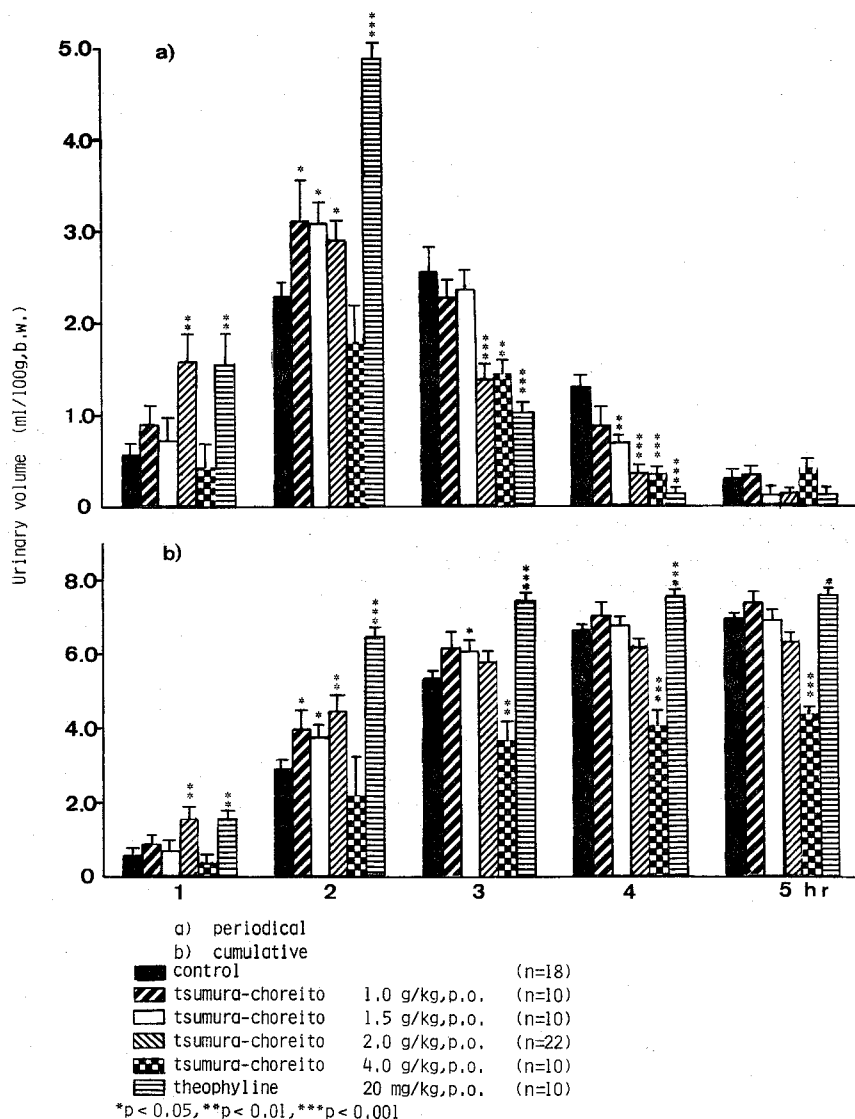


Fig. 1. Effect of Tsumura-Choreito Extract (ツムラ猪苓湯エキス) on urinary excretion in water loaded rats.

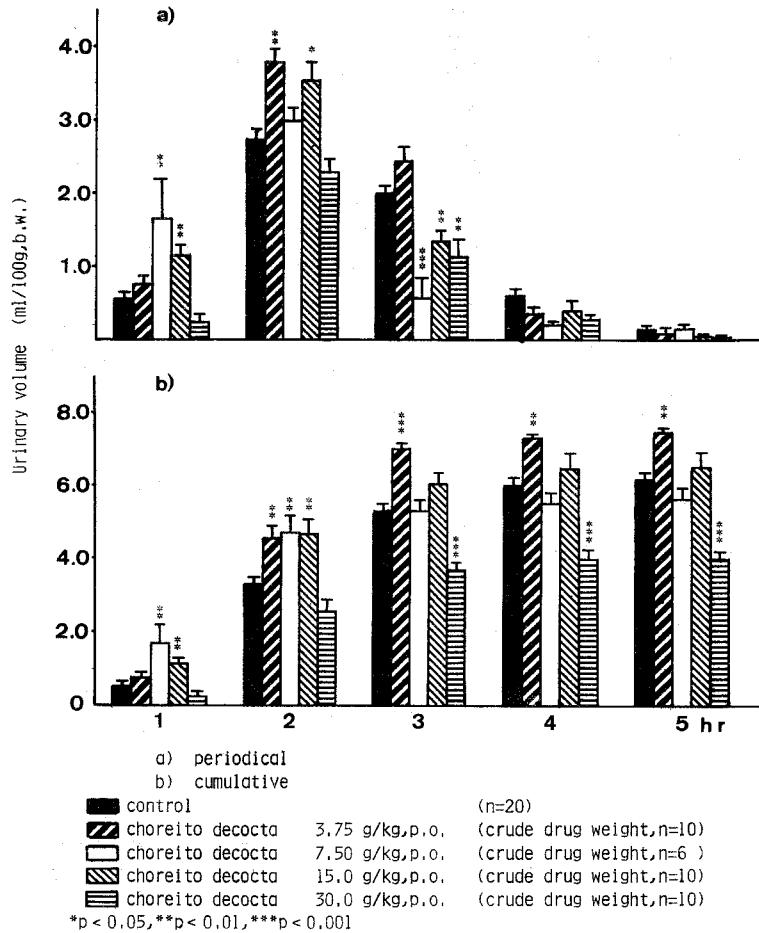


Fig. 2. Effect of Choreito Decocta (猪苓湯煎液) on urinary excretion in water loaded rats

1. 水負荷ラット尿排泄量に対する作用

対照群において、水負荷後2時間に尿排泄量は最大になり、その後漸次減少して5時間後にはほとんど水負荷前のレベルにもどった。また、この際同時に水負荷後の尿排泄量を累積してみると、4～5時間後に負荷した水分のほとんどすべてが排泄される計算となった。

各時間ごとに排泄される尿量を対照群と比較してみると、猪苓湯エキスは1 g/kgでは投与後2時間に有意の増加を与え、1.5 g/kgでは同様に投与後2時間に1 g/kg投与群とほぼ同程度の増加作用がみられたが、投与後4時間では有意の減少作用がみられた。2 g/kgでは投与後初期(1時間)から2時間まで有意の増加作用がみられたが、3～4時間後には有意の減少作用がみられた。しかし4 g/kg以上の投与では全く増加作用はみられず、投与後3時間以降に有意の減

少を与えた。テオフィリンは20 mg/kg (s.c.)で投与後ただちに尿量を著しく増加し、2時間値に有意な作用がみられた。3時間以降は逆に有意の減少作用を示した (Fig. 1,a)。猪苓湯煎液においてはほぼ猪苓湯エキスと同様のパターンが得られ、生薬換算量3.75 g/kgでは投与後2時間に有意の尿量増加を与え、7.5 g/kgでは投与後1時間に有意の増加、3時間に有意の減少を与えた。また30 g/kgまで増量すると増尿作用はみられず、むしろ減少作用がみられた (Fig. 2,a)。

各構成生薬煎液では、猪苓煎液が1.5 g/kgで投与後2時間に尿量の増加を与え、3 g/kgになるとさらにその作用は著しくなったが、3時間後には逆に減少作用がみられた (Fig. 3,a)。さらに阿膠煎液においては、0.75 g/kgでは投与後1時間に、1.5 g/kgでは投与後2時間にそれぞれ尿量増加がみられたが、その後前者では投与後4時間に、後者では投与後3時間に減

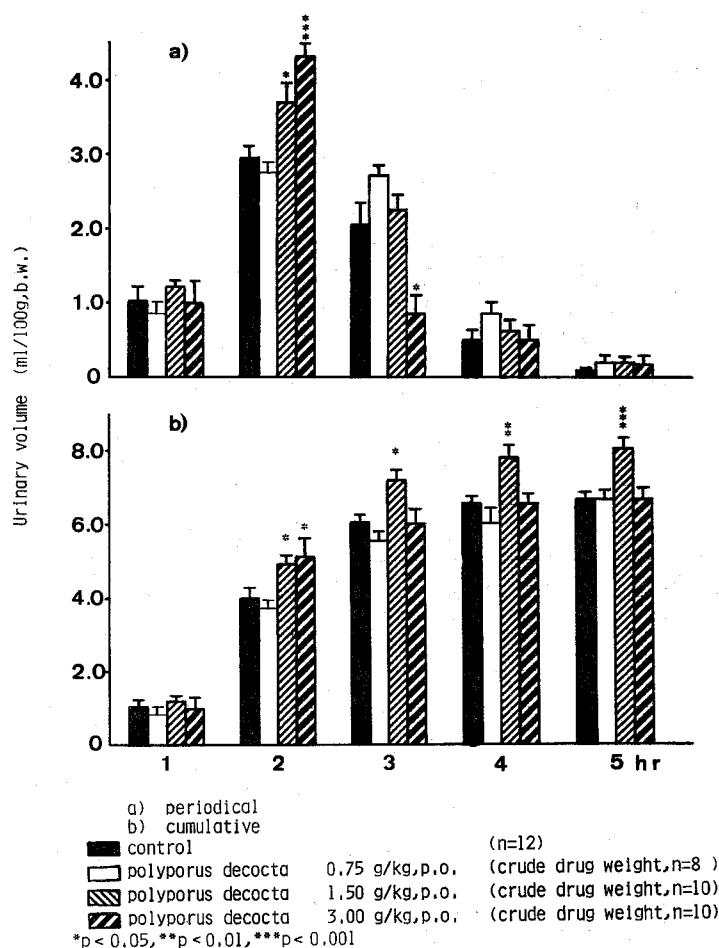


Fig. 3. Effect of Polyporus Decocta (猪苓煎液) on urinary excretion in water loaded rats.

少作用が認められた。さらに増量して 3~6 g/kg では尿量増加作用はみられず、投与後 3 時間には減少作用がみられた (Fig. 4,a)。その他の猪苓湯構成生薬 (滑石、茯苓、沢瀉) 煎液は尿排泄量に著変を与えなかった。

一方、被検薬投与後の排尿量を累積してみると、猪苓湯エキスの 1~2 g/kg では投与後 2 時間まではほぼ用量依存的に尿量を増加、4 g/kg 以上では全く増加はみられず、3 時間以降では著しい減少がみられた。また実験後半において用量依存的な尿量減少がみられた (Fig. 1,b)。猪苓湯煎液でもほぼ同様な作用がみられ、3.75~15 g/kg では尿量の増加がみられたが、30 g/kg では著しい減少作用が認められた (Fig. 2,b)。また構成生薬煎液において、猪苓は 1.5 g/kg では投与後 2 時間以降に有意な尿量増加作用がみられ、3 g/kg では投与後 2 時間にも尿量増加作用がみられたが、投与後

5 時間には対照群と全く同レベルになった (Fig. 3,b)。阿膠は 0.75~1.5 g/kg で、投与後 2 時間までに増加作用を示した。また投与後後半に用量依存的な尿量の減少がみられた (Fig. 4,b)。

2. 猪苓湯エキス反復投与におけるラット尿排泄量に対する作用

実験期間を通じて、対照群の尿量はほぼ同レベルを保ったが、猪苓湯エキス投与群では比較的バラツキが大きかった。本結果を Fig. 5 に示す。対照群に比較し、猪苓湯エキスは、1 g/kg ではいずれの採尿時期においても尿量の増加がみられ、6 日以降の値はいずれも有意差があった。また、2 g/kg では投与後 6 日目に、4 g/kg では 2 日目と 15 日目にそれぞれ有意の尿量増加を与えたが、その他の時期においては多少尿量を増加させる傾向にとどまった。

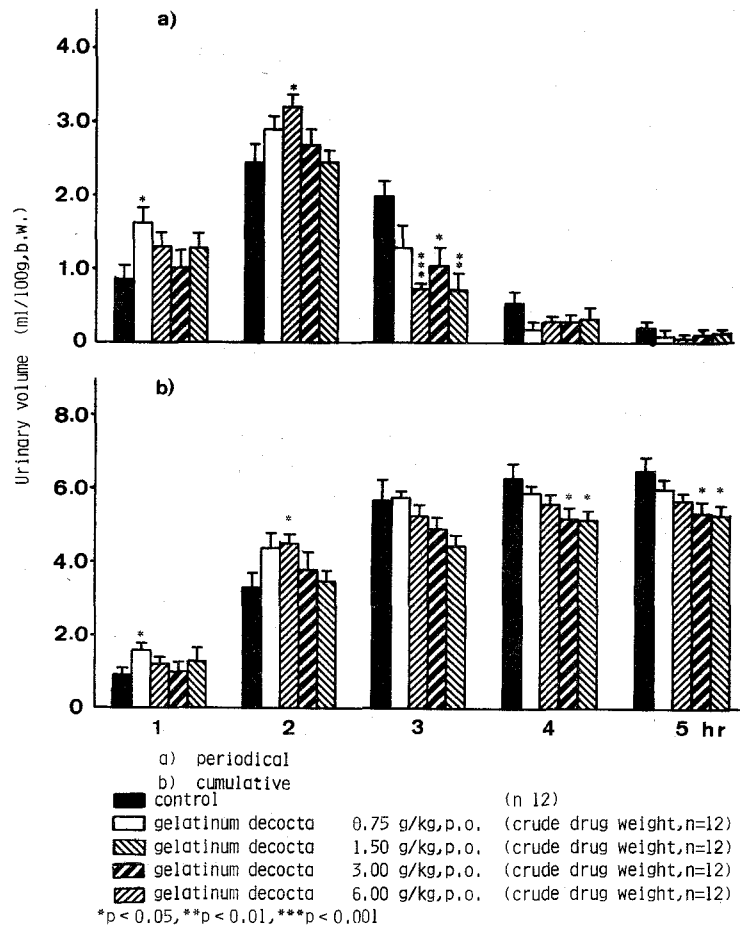


Fig. 4. Effect of Gelatinum Decocta (阿膠煎液) on urinary excretion in water loaded rats.

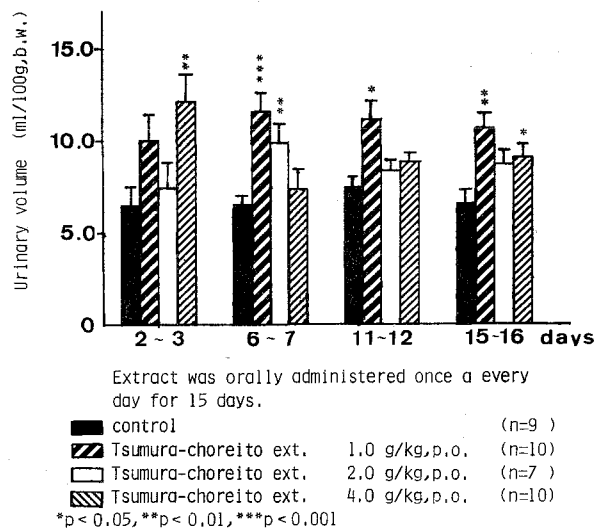


Fig. 5. Effect of Tsumura-Choreito Extract (ツムラ猪苓湯エキス) on urinary excretion in rats.

考 察

大量水負荷ラットを用いた急性実験において、対照群は水負荷後2時間に最大値の尿排泄量を示し、その後急速に減少するパターンを示し、尿量の水負荷後より累積した場合、5時間後に負荷した水量のほとんどが尿として排泄される結果となった。猪苓湯のエキス剤と煎剤とはたがいにほぼ同様の作用パターンを示した。すなわち両者とも用いた用量のうち低用量側（エキス剤：1～2 g/kg，煎剤：3.75～15 g/kg）では経口投与後初期に利尿作用を示し、投与後4～5時間にはいずれも負荷した水とほぼ同量の尿の排泄がみられた。しかし高用量側（エキス剤は4 g/kg以上，煎剤は30 g/kg以上）での尿量は投与後初期より対照群に比べ少なく、投与後5時間でも負荷水量に匹敵する尿量の排泄はみられなかった。これらのことから、猪苓湯はエキス剤でも煎剤でもほぼ同様の利尿作用を有し、その薬効には有効投与量域が存在することが示唆された。

猪苓湯の構成生薬（猪苓、沢瀉、滑石、茯苓、阿膠）のうち、本実験方法で利尿作用のみられたものは猪苓と阿膠だけであった。猪苓は用いた範囲内ではほぼ用量依存的に利尿作用を示したが、阿膠はちょうど猪苓湯のように低用量では利尿を、高用量では逆に尿量減少を与えた。用いた構成生薬の煎液の用量は、すべて猪苓湯煎液の用いた用量と平行して設定してあるので、本実験範囲から、猪苓湯の利尿作用には猪苓が第1に関与し、高用量側でみられた、いわゆる抗利尿的作用には阿膠がその一因を担っていると考えられる。しかしながら、いままでに行なわれた猪苓湯構成生薬に関する利尿作用の研究において、猪苓、沢瀉、茯苓の水性エキスを体重の3%水負荷したラットに経口投与しても尿量増加を認めない⁴⁾が、ウサギの耳静脈に沢瀉水性エキスを、皮下に茯苓水性エキスをそれぞれ投与して尿量の増加を認めており⁵⁾、さらに猪苓、茯苓についていくつかの利尿作用を有するという報告⁶⁾があるなど、種々の異なった結果がえられているので、本実験結果だけで猪苓湯の薬効への構成生薬の関与を限定することは早計であり、さらに検討の余地がある。

猪苓湯エキスの反復投与実験において、各採尿時に投与量によりバラツキはあるが、利尿作用が認められ

た。このことは、大量水負荷という非生理的条件下で行なわれた急性実験で得られた結果が、完全とは言えないが薬物による薬理作用によるものであることを示唆する。ただし、反復投与実験において、採尿時に飲水量を調べてないので、実験中体重に著変はみられなかったことから、尿量増加に伴い飲水量が増加している可能性も考えられる。したがって猪苓湯による利尿の結果として飲水量が増加すると考えたいが、逆に飲水量増加の結果として尿量増加がおこることも否定できない。

以上、猪苓湯は急性実験および反復投与実験の両者において利尿作用を発現した。緒言で述べたように、猪苓湯は尿管結石の排石に有効であるとの報告⁷⁾があり、排石機序は明らかではないが、猪苓湯の利尿作用が、その排石作用に一部関係しているのではないかと考えられる。ただし、本研究においては尿中の電解質、pH およびその他については検討を行なわなかったため、これらの利尿作用や排石作用に関しては現象面のみでそれ以上の機序的なことは言及できない。

本研究にあたり御指導、御鞭撻を賜りました千葉大学薬学部、原田正敏教授に、貴重な御助言を賜りました近畿大学医学部、八竹直助教授に厚く感謝致します。また、実験に協力を頂いたツムラ薬理研究所、竹田茂文氏ならびに関係諸氏に深謝致します。

文 献

- 1) 栗田 孝・八竹 直・郡 健二郎：ツムラ猪苓湯の尿管結石排出に及ぼす効果の検討。泌尿紀要，投稿中。
- 2) 原中瑠璃子・佐野幸恵・小林茂三郎：利尿剤の作用機序（猪苓湯，五苓散，柴苓湯）。第14回和漢薬シンポジウム講演要旨集，p. 23，1980。
- 3) 佐野幸恵・原中瑠璃子・小林茂三郎：利尿剤の作用機序（猪苓湯，五苓散，柴苓湯）。第14回和漢薬シンポジウム講演要旨集，p. 24，1980。
- 4) 萩庭丈寿・原田正敏：生薬の薬物学的研究（第8報）利尿生薬についての一考察。生薬誌，17：6，1963。
- 5) 第9改正日本薬局方，D-p.543，1976。
- 6) 第9改正日本薬局方，D-p.590，D-p.759，1976。

（1981年1月19日受付）