

漢方方劑構成生薬の実験的肝胆障害に対する作用と 慢性肝炎患者における柴胡劑長期投与の効果

山本 昌弘*, 植村 泰三, 中間 慧, 上宮 正直, 田中 敏郎, 源 誠二郎

大阪・日生病院第三内科

Effects of various Chinese traditional medicinal plants on
experimental hepatobiliary damage and long term clinical
effects of bupleurum-containing prescriptions
in patients with chronic hepatitis

Masahiro YAMAMOTO, Taizo UEMURA, Satoshi NAKAMA, Masanao UEMIYA,
Toshio TANAKA and Seijiro MINAMOTO

The 3rd Department of Internal Medicine, Nissei Hospital

(Received July 4, 1985)

Abstract

- 1) As the experimental study, effects of hot water extracts from various medicinal plants which constitute Chinese traditional prescriptions including Xiao-Chai-Hu-Tang, Da-Chai-Hu-Tang, Chai-Hu-Gui-Zhi-Tang, Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan and Yin-Chen-Hao-Tang, as well as saikosaponin a and ginsenoside Rb₂, were investigated as to oral α -naphthyl-isothiocyanate (ANIT)-induced hepatobiliary damage in rats.
- 2) Serum GPT, GOT, total and direct bilirubins and alkaline phosphatase which were much elevated in ANIT (45 mg/kg body weight, 2 days) diet-fed rats, were significantly reduced by these prescriptions and their constituents as well as saikosaponin a and ginsenoside Rb₂. Histological examinations also revealed improvements with these drugs.
- 3) As the clinical study, long term administration of Xiao-Chai-Hu-Tang, Tsumnra, 7.5 g/day was continued up to 4 years in 90 patients with chronic hepatitis. Statistically significant improvements were observed in serum GOT, GPT and γ -GTP along with ALP, TTT, ZTT, etc. after 2 or 3 months. In placebo group, no effect was observed up to 1 year.

Key words Chinese traditional medicinal plants, ANIT, hepatobiliary damage, bupleurum, Xiao Chai Hu Tang, chronic hepatitis

Abbreviations ADCC ; antibody dependent cellular cytotoxicity, ALP ; alkaline phosphatases, ANIT ; α naphthyl isothiocyanate, LPO ; lipoperoxide, DB(il) ; direct bilirubin, PCA ; passive cutaneous anaphylaxis, TB(il) ; total bilirubin, Dai-saiko-tô (Da-Chai-Hu-Tang) ; 大柴胡湯, Intin-kô-tô (Yin-Chen-Hao-Tang) ; 茵陳蒿湯, Keisi-bukuryô-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan) ; 桂枝茯苓丸, Saiko-keisi-tô (Chai-Hu-Gui-Zhi-Tang) ; 柴胡桂枝湯, Syô saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang) ; 小柴胡湯

緒 言

柴胡剤は、古来胸脇苦満（季肋部・心窩部苦満感・疼痛等）に対して用いられてきた。柴胡剤には小柴胡湯等があるが、小柴胡湯は柴胡を主薬に、甘草・薬用人参・黄芩・大棗・半夏・生姜といった植物性生薬が含まれる。

私どもは十数年前より柴胡の有効成分サイコサポニン、薬用人参の有効成分ジンセノサイド、更に甘草の有効成分グリチルリチン等の生化学的、薬理学的作用について検討を重ねてきた。その結果、柴胡¹⁻⁴⁾や甘草成分⁵⁾等の抗炎症作用、三者の代謝作用^{1-4,6-10)}とくに肝蛋白・グリコゲン合成促進作用、高脂質血症改善作用等々を認め得た（Table I）。

Table I Actions of saikosaponins.

抗炎症作用、抗アレルギー作用*

- 抗滲出、血管透過性抑制（山本，1970）
- 白血球遊走阻止（青木，1970）
- 抗肉芽（山本，1970）
- PCA 抑制（富岡，1972；片桐，1972）
- I、III、VI型アレルギー抑制（有地，1977；江田，1981）

代謝作用

- 肝蛋白合成促進（山本，1970）
- 肝グリコゲン生成促進（山本，1970）
- 高脂質血症改善（山本，1973）
- 脂肪肝改善、肝過酸化物質抑制（山本，1981）

肝障害改善作用

- CCl₄（阿部，1980）
- D-ガラクトサミン（阿部，1978）
- ANIT（山本，1981）
- ADCC 及び活性化マクロファージ肝障害（溝口，1983）

内分泌作用

- 下垂体・副腎皮質賦活（日合，1980）

膜面に対する作用（作用機序）

- 肝、小胞体（阿部，1978）
- 赤血球（阿部，1978）

サイコサポニンの代謝（林，1973；萩原，1982）

*粗サポニンにより鎮痛、鎮静、抗炎症作用、抗潰瘍作用等（柴田丸・高木，1969）

D-ガラクトサミンや CCl₄ による肝障害に対するサイコサポニンの効果については阿部ら¹¹⁻¹⁴⁾が、また、 α -naphthyl-isothiocyanate (ANIT) による肝・胆道障害に対するサイコサポニンの効果は私ども¹⁵⁾が発表し、また最近免疫学的に起した肝障害にも小柴胡湯やサイコサポニンが有効であることが

溝口ら^{16,17)}により明らかにされた。

私どもはすでにサイコサポニン a-d のヒト慢性肝炎に対する効果について報告した。^{18,19)}

本論文において私どもはすでに報告している小柴胡湯エキス顆粒の慢性肝炎患者における効果の長期追跡^{15,20)}のその後の結果を示すとともに、基礎的に ANIT 肝・胆道障害に対する各種方劑構成生薬の効果を報告する。

材料と方法

1. 動物実験

1) ANIT による肝・胆道障害：ウイスター系オスラット，実験開始時 7 週齢，体重 190±5 (S.E.) g を用いた。チャールスリバー粉末飼料（オリエンタル酵母製，ラット用 CRF-1）あるいはこれに後述の ANIT を混じたものを，それぞれ正常食あるいは ANIT 食とした。すべてのラットは実験開始前 1 週間にわたり正常食を与えた。1 日の平均摂食量は正常食群で 26±3 (S.E.) g，ANIT 食群で 25±3 g であった。ANIT は 45 mg/kg 体重/日になるように上記飼料にあらかじめ混和調整した。

2) 生薬と生薬成分：サイコサポニン a は塩野義製薬研究所より，ジンセノサイド Rb₂ は山之内製薬研究所より，方劑並びに構成生薬は榎本天海堂より，更に正官庄高麗紅参（細切）は日韓高麗人参より提供を受けた。

3) 薬剤投与方法：小柴胡湯，小柴胡湯去柴胡，柴胡桂枝湯，大柴胡湯，桂枝茯苓丸，茵陳蒿湯のヒト成人標準 1 日投与量，あるいはそれら方劑の構成生薬の同じく標準 1 日投与量に，それぞれ 300 g あるいは 100 g の割合に水を加え 20 分間 100°C にて半量になるまで加温抽出した。残渣を更にさきの半量の水にて抽出，両者を混じて改めて 50 ml に濃縮した。

動物への 1 日投与量は，サイコサポニンやジンセノサイドとして 2.5 mg/100 g 体重，方劑構成生薬の場合は柴胡 100 mg/100 g 体重を標準に各処方中生薬配合割合に従って原材料の量を加減した（Table II 参照，柴胡を 7 の割合で）。また方劑は小柴胡湯 300 mg/100 g 体重を基準に各方劑総重量の小柴胡湯総重量との比に従って原材料の量を加減した。

上記薬剤はすべて既述の ANIT 食に混和した。薬剤による摂食量の有意差は認めなかった。

4) ANIT 投与ラットにおける薬剤投与と実験：ラットを正常食投与群，ANIT 食投与群，ANIT 食に各種薬剤を混じたものを投与する群に分け，それぞれ 1 群，6～9 匹とした。投与期間は屠殺前 48

Table II Traditional Chinese prescriptions.

Xiao-Chai-Hu-Tang			Chai-Hu-Gui-Zhi-Tang			Da-Chai-Hu-Tang		
Syô-saiko-tô			Saiko-keisi-tô			Dai-saiko-tô		
Bupleurum	Saiko	7 g/day	Bupleurum	Saiko	5	Bupleurum	Saiko	6
Ginseng	Ninjin	3	Ginseng	Ninjin	2	Pinellia	Hange	4
Glycyrrhiza	Kanzo	2	Glycyrrhiza	Kanzo	2	Scutellaria	Ogon	3
Pinellia	Mange	5	Pinellia	Hange	4	Zizyphus	Taiso	3
Scutellaria	Ogon	3	Scutellaria	Ogon	2	Zingiber	Syokyo	1
Zizyphus	Taiso	3	Zizyphus	Taiso	2	Paeonia	Syakuyaku	3
Zingiber	Syokyo	1	Zingiber	Syokyo	1	Citrus	Kizitu	2
			Paeonia	Syakuyaku	2	Rheum	Daio	1
			Cinnamomum	Keisi	2			

Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan		Yin-Chen-Hao-Tang			
Keisi-bukuryô-gan		Intin-kô-tô			
Cinnamomum	Keisi	3	Artemisia	Intinko	4
Paeonia	Syakuyaku	3	Gardenia	Sansisi	3
Persica	Tonin	3	Rheum	Daio	1
Hoelen	Bukuryo	3			
Moutan	Botampi	3			

時間とした。

飼料投与のまま、エーテル麻酔、心穿刺採血、断頭屠殺、肝などの臓器を生理食塩水にて灌流し別出した。

5) 血清諸酵素、ビリルビン等測定：血清を分離し、定法に従って諸酵素・ビリルビン並びに過酸化脂質 (LPO) を測定、肝細胞系酵素の代表として GOT・GPT、胆道系酵素の代表としてアルカリフォスファターゼ (ALP) を選び、GOT・GPTの薬剤による改善率の平均を仮に肝細胞障害改善度 (H)、ALPと直接ビリルビン改善率の平均を仮に胆道系障害改善度 (B) とした。

6) 肝組織像：肝組織切片より H.E. 染色にて組織像を検討した。

2. 臨床研究

1) 対象：日生病院第三内科外来通院中の慢性肝炎の患者を対象にした。慢性肝炎の診断は、東京都特定疾患診断基準に準拠し、発病あるいは発見後少なくとも1年以上を経過したもので、原則的に生検による病理組織学的診断を行い、血液化学検査、補助的に超音波検査、肝シンチグラム、腹部 CT 等を行った。

2) 薬剤投与：経過観察、効果追跡は肝機能検査を中心に行った。1ヵ月の間隔で3回測定した平均値を投与前値とした。肝機能検査の安定し、落ち着いた時期に方剤投与を開始した。方剤は小柴胡湯エキス顆粒「ツムラ」（津村順天堂製造）7.5g/日、分

3 毎食前経口投与とした。当然「証」を参考にすべきであるが、大きい「証」のずれがない限り対象とした。投与開始後1ヵ月に1回肝機能検査等を施行した。一時増悪をみた場合も統計処理の中を含めた。今回は対照患者は90名であった。男性63名、女性27名、平均年齢52.4±1.2(S.E.)歳、平均罹患年数5.2±0.6年であった。有意差検定はいずれも投与前平均値と各月平均値との群間比較で行った。

結 果

1. ANITによる肝・胆道障害に対する方剤構成生薬、生薬成分の作用

ANITを2日間経口投与すれば肝・胆道障害が起り、血清 GOT, GPT, ALP, γ -GTP, ALP, 総ビリルビン、間接ビリルビン等がいずれも著明に上昇した。¹⁵⁾すでにサイコサポニン注射の効果については報告したが、今回は各種方剤、方剤構成生薬、ジンセノサイドについて、対照にサイコサポニン a をおきいずれも経口投与して効果を判定した。

方剤については小柴胡湯・小柴胡湯去柴胡・大柴胡湯・柴胡桂枝湯・桂枝茯苓丸・茵陳蒿湯を、構成生薬については柴胡・人參(白參)・甘草・半夏・黄芩・大棗・紅參・五加參・芍薬・枳実・大黃・桂枝・桃仁・茯苓・牡丹皮・山梔木・茵陳蒿並びに生姜を、更に成分としてはサイコサポニン a・ジンセノサイド Rb₂ 及びグリチルリチンを用いた。生薬

の投与割合は Table II の如き方剤配合割合に準じ、それぞれ 7:3:2:5:3:3:3:3:3:2:1:3:3:3:3:4:1 の比とした。その結果、ANIT による血清 GOT・GPT・ALP・総ビリルビン (TB)・直接ビリルビン (DB)・LPO のいずれもが、生姜の GOT・GPT 並びに大黃の LPO 等を除き改善傾向を認めた (Table III, IV)。

更に仮に肝細胞障害改善率 (H) と肝道系障害改善率 (B) とを計算すると、生姜の H が有意でなかった以外はすべての被検薬剤について推計学的有意の改善を認め、改善程度については茵陳蒿湯・小柴胡湯等の改善度が相対的に高く、茵陳蒿湯・桂枝茯苓丸については B が H を越えた (Table V)、各生薬については牡丹皮・茵陳蒿・桃仁・山梔木・枳実等では B が H を越えた。ジンセノサイド・サイコサポニン並びにグリチルリチンによっても同様の有意の改善を認めた。

組織学的にも上記結果に相当して ANIT による障害を各薬剤が改善させる所見を認めた。

2. 柴胡剤の慢性肝炎改善作用に関する長期追跡結果

慢性肝炎患者にサイコサポニン a-d (3:2) 6 mg/日を年余にわたり投与した際の血清 GOT, GPT 等の肝機能検査の有効性についてはすでに報

告した^{18,19)}とくに 3, 6, 12 カ月について推計学的有意の改善をみた。またその際、同一患者で投与期間と非投与期間とを比較し、前者に推計学的有意な改善をみたものは約半数例に達した。

また原則的に病理組織学的診断を行った慢性肝炎の患者に柴胡剤の代表として小柴胡湯エキス顆粒製剤を長期投与しその効果を推計学的に検討し、一部はプラセボとの比較を 1 年にわたり行い有意差を認め、結果を報告してきた²⁰⁾

今回、更に 4 年にわたる小柴胡湯の長期投与の効果につき各種肝機能検査の結果を中心に検討し、有効性を認めたので報告したい。

1) 血清 GOT・GPT に対する効果 (Fig 1, 2): 小柴胡湯エキス顆粒 7.5 g/日投与開始後 GOT は 2-3 ヶ月で 5% の危険率、6 ヶ月以降は 1% の危険率で投与前に比して有意の低下を認め、36 ヶ月に及んだ。42 ヶ月も減少傾向を示した。6 ヶ月以後 1 年までは投与前の 1/2, それ以後はほぼ 1/4 の値を示した。推計学上各症例の前後比較の平均では 1 ヶ月で 5% の危険率、2 ヶ月以降 1% 以下の危険率で有意低下であった。

GPT もほぼ同様の傾向で 6 ヶ月以後 1 年までは投与前の 1/2, それ以後はほぼ 1/4 に減少した。2 ヶ月以後有意の低下であった。

Table III Effect of various Chinese herbs on ANIT-induced hepatobiliary damage (No. 1).

	No.	GOT U/I	GPT U/I	ALP KAU	T.BIL. mg/dl	LPO nmol/ml
SALINE	(6)	1133±44 ^o	710±12	96±5	4.1±0.2	6.0±0.2
Bupleurum 柴胡	(5)	693±72 ³⁾	408±35 ³⁾	73±7 ¹⁾	1.9±0.2 ³⁾	4.2±0.2 ³⁾
Ginseng(white) 人參	(5)	660±70 ³⁾	359±21 ³⁾	60±2 ³⁾	2.1±0.2 ³⁾	4.0±0.1 ³⁾
Glycyrrhiza 甘草	(5)	737±58 ³⁾	431±47 ³⁾	74±6 ¹⁾	1.8±0.1 ³⁾	4.1±0.2 ³⁾
Pinellia 半夏	(5)	962±85 ³⁾	539±37 ³⁾	82±4 ¹⁾	2.4±0.2 ³⁾	4.1±0.2 ³⁾
Scutellaria 黄芩	(5)	684±53 ³⁾	455±22 ³⁾	74±3 ²⁾	2.0±0.2 ³⁾	4.0±0.2 ³⁾
Zizyphus 大棗	(5)	810±68 ²⁾	558±32 ³⁾	70±3 ²⁾	2.2±0.2 ³⁾	3.9±0.2 ³⁾
Ginseng(red) 紅參	(5)	645±45 ³⁾	446±20 ³⁾	59±3 ³⁾	2.0±0.4 ³⁾	3.7±0.1 ³⁾
Eleutherococcus 五加參	(5)	711±36 ³⁾	429±41 ³⁾	71±6 ¹⁾	2.6±0.2 ³⁾	4.0±0.3 ³⁾
Syō-saiko-tō 小柴胡湯	(5)	610±51 ³⁾	347±25 ³⁾	63±8 ³⁾	2.2±0.2 ³⁾	3.9±0.2 ³⁾
Syō-saikō-tō minus bupleur. 小柴胡湯去柴胡	(5)	790±71 ²⁾	662±44 ¹⁾	75±8 ¹⁾	2.3±0.2 ³⁾	4.1±0.2 ³⁾
Dai-saiko-tō 大柴胡湯	(5)	823±68 ²⁾	507±43 ³⁾	70±8 ¹⁾	2.4±0.2 ³⁾	4.2±0.1 ³⁾
Saikō-keisi-tō 柴胡桂枝湯	(5)	785±60 ²⁾	509±48 ³⁾	67±2 ³⁾	2.0±0.2 ³⁾	3.9±0.2 ³⁾
Keisi-bukuryō-gan 桂枝茯苓丸	(5)	862±95 ³⁾	533±39 ²⁾	65±5 ³⁾	2.2±0.2 ³⁾	4.4±0.3 ³⁾

○ Mean ± S.E † N.S. 1) P<0.05 2) P<0.01 3) P<0.001

Table IV Effect of various Chinese herbs on ANIT-induced hepatobiliary damage (No. 2).

	No.	GOT U/I	GPT U/I	ALP KAU	T.BIL. mg/dl	LPO nmol/ml
SALINE	(6)	793±63 ^o	669±80	102±4	2.9±0.3	8.0±0.2
Paeonia	芍薬 (5)	420±75 ³⁾	362±103 ³⁾	46±8 ³⁾	1.5±0.6 ¹⁾	6.9±0.4 ¹⁾
Citrus	枳実	527±68 ¹⁾	389±77 ³⁾	32±4 ³⁾	0.8±0.4 ³⁾	5.5±0.3 ³⁾
Rheum	大黄 (5)	451±6 ³⁾	328±25 ³⁾	43±8 ³⁾	1.6±0.4 ¹⁾	7.9±0.4 ⁺
Cinnamomum	柱皮 (5)	639±52 ⁺	450±73 ¹⁾	65±1 ³⁾	2.3±0.5 ⁺	7.4±0.4 ⁺
Persica	桃仁 (5)	414±52 ³⁾	257±49 ³⁾	35±5 ³⁾	0.7±0.4 ³⁾	5.9±0.4 ³⁾
Poria	茯苓 (5)	524±54 ¹⁾	429±54 ¹⁾	62±17 ¹⁾	2.1±0.7 ⁺	7.4±0.4 ⁺
Moutan	牡丹皮 (5)	358±61 ³⁾	224±57 ³⁾	29±2 ³⁾	0.5±0.3 ³⁾	5.4±0.2 ³⁾
Gardenia	山梔子 (5)	429±16 ³⁾	280±74 ³⁾	34±4 ³⁾	0.7±0.4 ³⁾	6.5±0.3 ²⁾
Artemisia	茵陈蒿 (5)	437±95 ³⁾	298±89 ³⁾	33±4 ³⁾	0.4±0.1 ³⁾	6.5±0.4 ²⁾
Zingiber	生姜 (5)	712±91 ⁺	538±114 ⁺	56±7 ³⁾	1.5±0.5 ¹⁾	7.1±0.6 ⁺
Intinkô-tô	茵陈蒿湯 (5)	459±83 ³⁾	256±85 ³⁾	42±5 ³⁾	1.2±0.5 ³⁾	6.1±0.6 ¹⁾
Saikosaponin a	(5)	548±56 ¹⁾	400±48 ¹⁾	74±8 ¹⁾	2.3±0.4 ⁺	7.4±0.4 ⁺
Ginsenoside Rb ₂	(5)	448±56 ³⁾	288±84 ³⁾	53±7 ³⁾	1.9±0.5 ⁺	7.0±0.5 ⁺
Glycyrrhizin	(5)	525±51 ¹⁾	438±86 ¹⁾	45±12 ²⁾	1.0±0.4 ³⁾	7.3±0.5 ⁺

o Mean ± S.E. + N.S. 1)P<0.05 2)P<0.01 3)P<0.001

Table V Improving ratios of ANIT-induced hepatobiliary damage by various Chinese herbs.

Herb	Relative dose of each herb	% Improvement			Prescription	%Improvement		
		Hepatocell.	Biliary	Whole		H.	B.	W.
Bupleurum	7 柴胡	43	39	41	Syô-saiko-tô (小柴胡湯)	48	40	44
Ginseng	3 人参	46	44	45	Syô-saiko-tô without bupleurum (小柴胡湯去柴胡)	19<	33	26
Glycyrrhiza	2 甘草	38	40	39	Saiko-keisi-tô (柴胡桂枝湯)	29	41	35
Scutellaria	3 黄芩	37	37	37	Dai-saiko-tô (大柴胡湯)	29	34	32
Zizyphus	3 大枣	26	36	31	Keisi-bukuryô-gan (桂枝茯苓丸)	25<	39	32
Pinellia	5 半夏	20	28	24	Intin-kô-tô (茵陈蒿湯)	51<	64	58
Zingiber	1 生姜	11 ⁺	<47	29				
Paeonia	3 芍药	47	51	49				
Cinnamomum	3 柱皮	26	28	27				
Citrus	2 枳实	38	<70	54				
Rheum	1 大黄	47	51	49				
Persica	3 桃仁	55	<71	63				
Moutan	3 牡丹皮	61	<77	69				
Hoelen	3 茯苓	35	33	34				
Artemisia	4 茵陈蒿	50	<76	63				
Gardenia	3 山梔子	52	<71	62				

+ N.S.

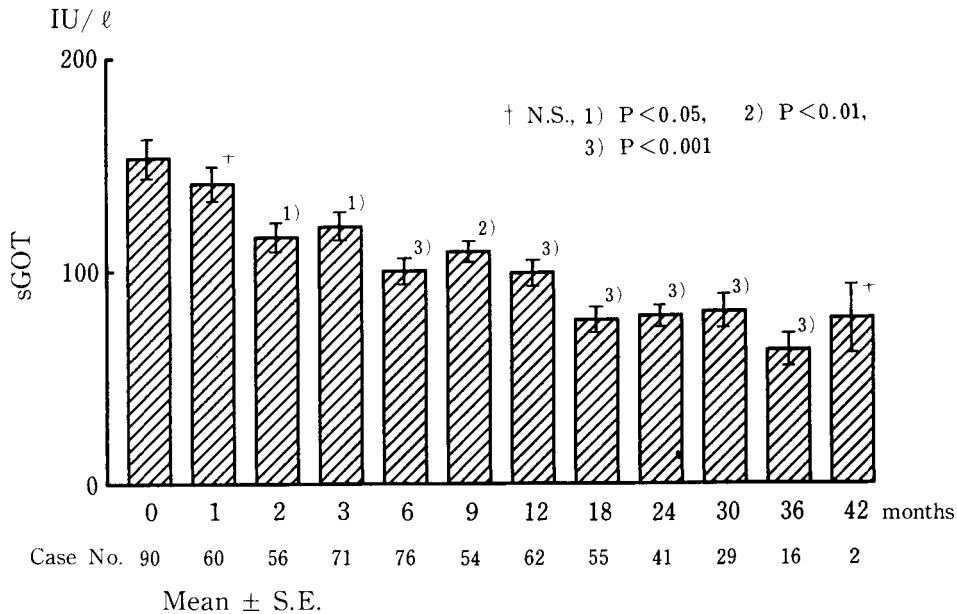


Fig. 1 Effect of long term administration of Xiao-Chai-Hu-Tang on serum GOT levels in patients with chronic hepatitis.

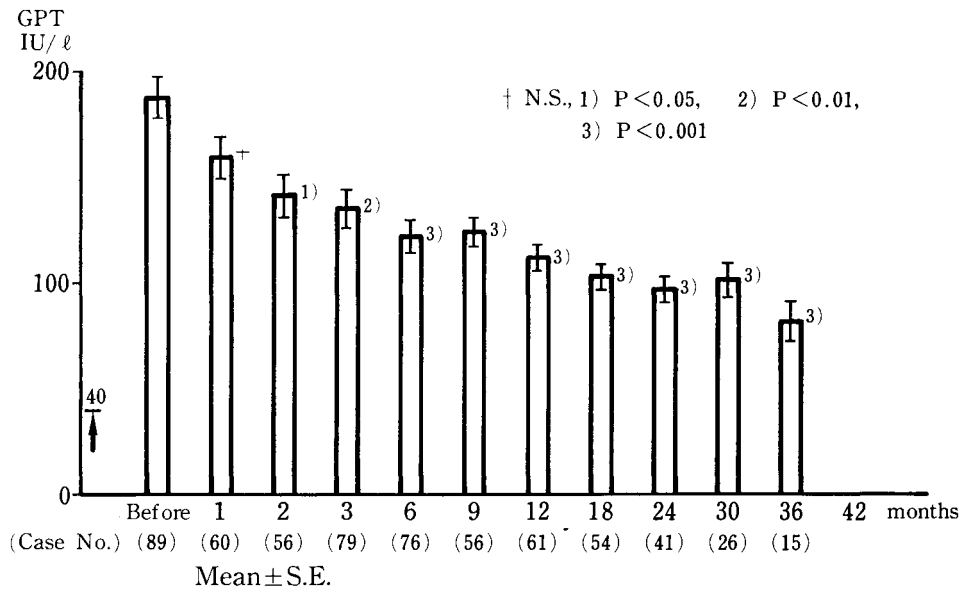


Fig. 2 Effect of long term administration of Xiao-Chai-Hu-Tang on serum GPT levels in patients with chronic hepatitis.

2) 血清 γ -GTP に対する効果 (Fig.3) : 小柴胡湯投与で 2~12 ヶ月で投与前の%, それ以後に $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ にまで減少した (2 ヶ月以後有意低下)。

3) 血清 ALP に対する効果 (Fig.4) : 血清 ALP に対する小柴胡湯投与の影響は, GOT・GPT・ γ -GTP におけるほどではなかったが, それ

でも 3 ヶ月以後有意に低下し, とくに 1 年を過ぎると投与前の 70% 以下に減少した。

4) 血清 TTT・ZTT に対する効果 (Fig.5, 6) : 血清 TTT も程度は少ないが, やはり 2 ヶ月以後有意に低下, 1 年で投与前の約 80%, 2 年で約 70% にまで低下した。血清 ZTT の低下の程度

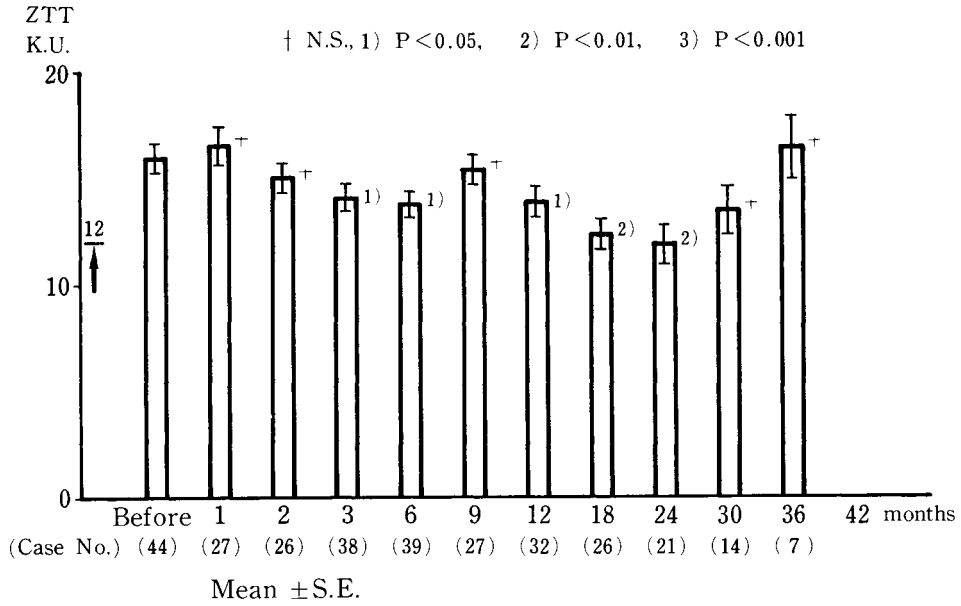


Fig. 3 Effect of long term administration of Xiao-Chai-Hu-Tang on serum γ -GTP levels in patients with chronic hepatitis.

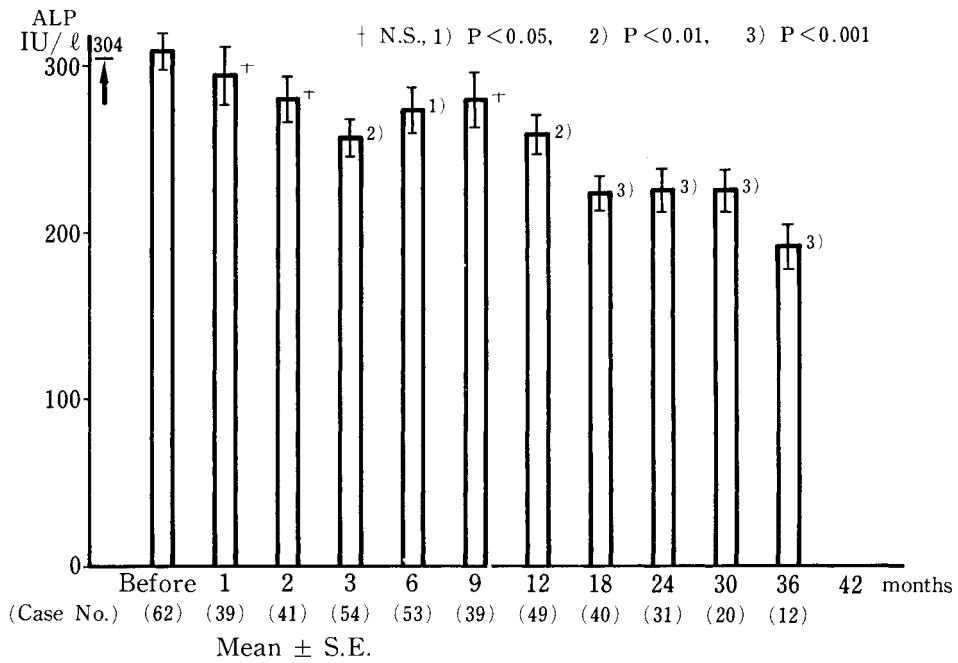


Fig. 4 Effect of long term administration of Xiao-Chai-Hu-Tang on serum alkaline phosphatase levels in patients with chronic hepatitis.

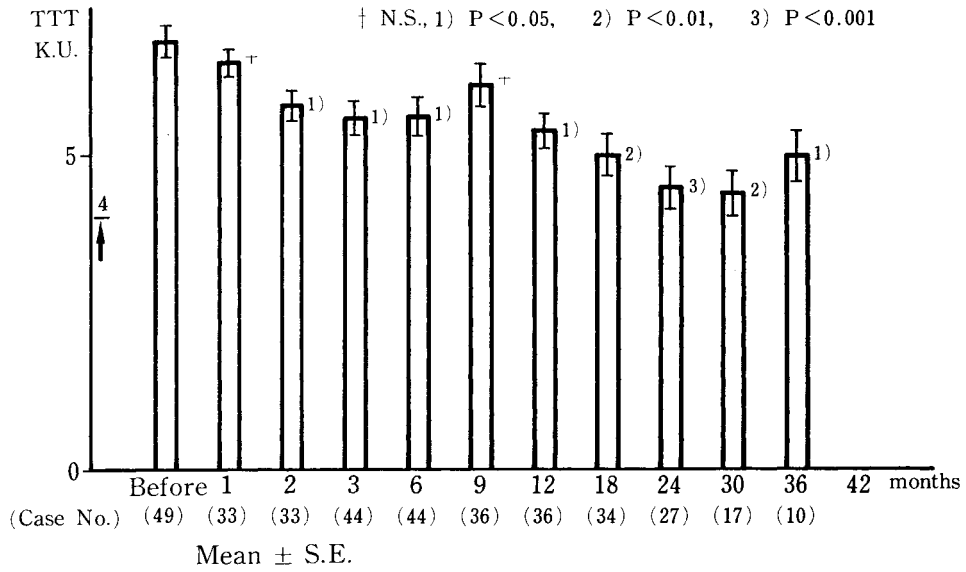


Fig. 5 Effect of long term administration of Xiao-Chai-Hu-Tang on serum TTT in patients with chronic hepatitis.

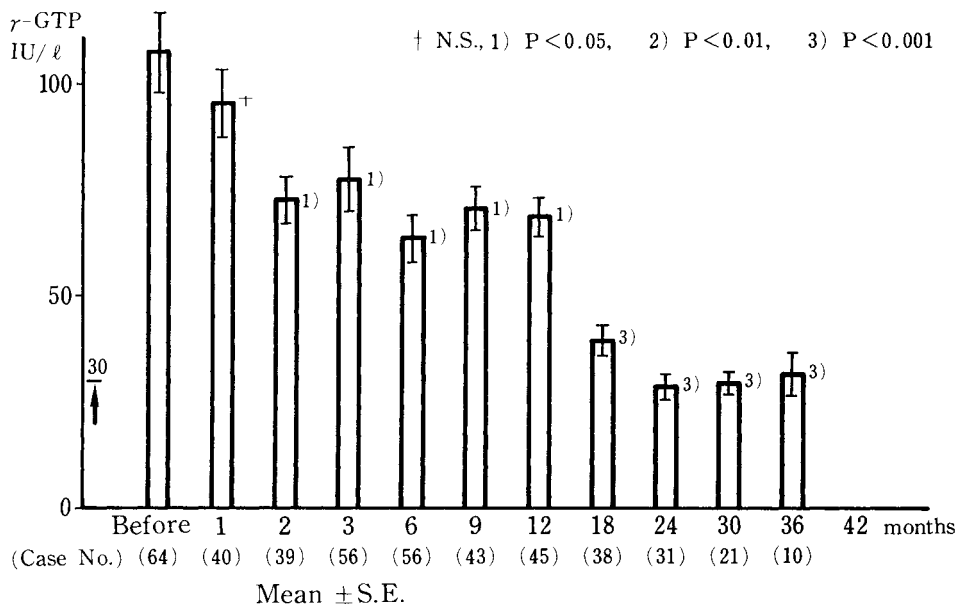


Fig. 6 Effect of long term administration of Xiao-Chai-Hu-Tang on serum ZTT in patients with chronic hepatitis.

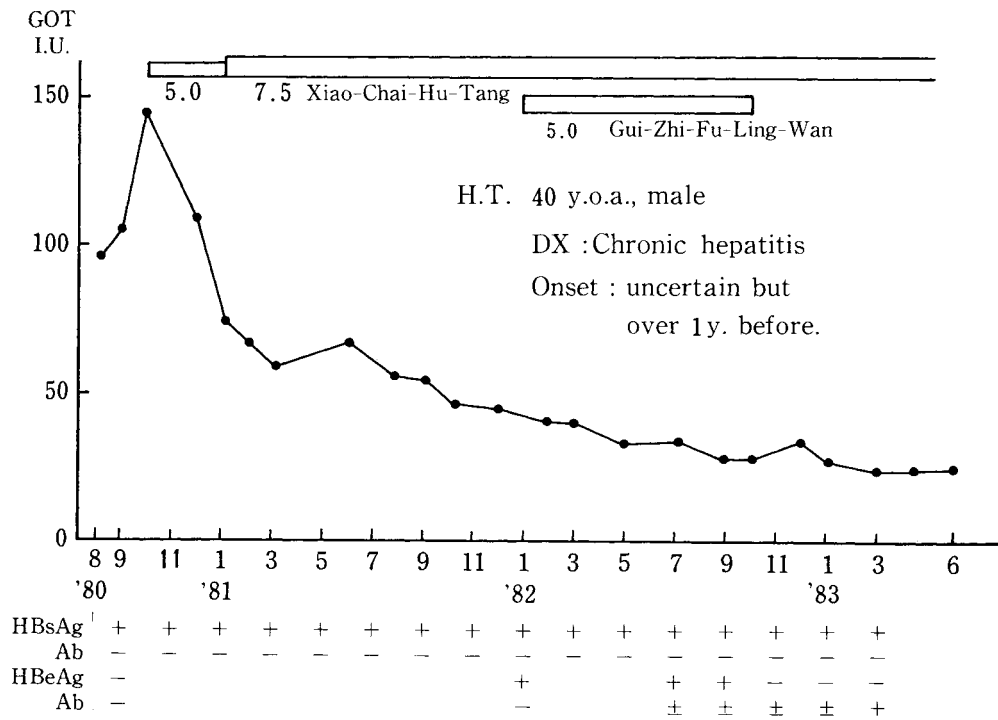


Fig. 7 Clinical course of case No. 1.

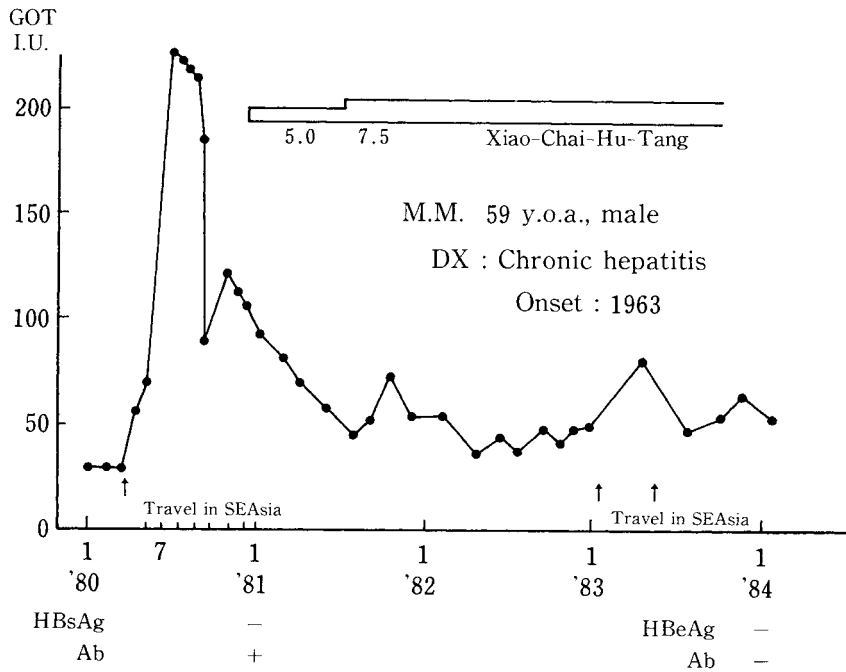


Fig. 8 Clinical course of case No. 2.

は TTT に比して更に少ないが、傾向としてはやはり低下傾向を示した。膠質反応もある程度は酵素改善に伴って低下し蛋白合成改善を示唆するが、当然ながら酵素遊出に比べて改善の程度は軽いことが示された。

5) 症例例示

症例 1: 慢性肝炎, 40 才, 男性 (Fig. 7). 発病は不明。しかし少なくとも 1 年以上前, 恐らくかなり以前であろう。小柴胡湯エキス顆粒 5.0 g/日, その後 7.5 g/日の投与で肝機能検査の緩徐な改善をみていたが, 2 年余りの小柴胡湯投与のあと HBe 抗原陰性化, ついで HBe 抗体陽性化, いわゆる seroconversion を認めた。

症例 2: 慢性肝炎, 59 才, 男性 (Fig. 8). 発病は 17 年前, 約 6 ヶ月前後の間隔で増悪をくり返していた。小柴胡湯使用にて血清 GOT 等の次第の安定化をみた上, 増悪も当初は 6 ヶ月ごとであったので次第に間隔もあき, また悪化の程度もやや軽減してきたようである。なお, 観察を要する。

考 察

私どもは, 基礎的には ANIT による肝・胆道障害に小柴胡湯・柴胡桂枝湯・大柴胡湯・桂枝茯苓丸・茵陳蒿湯抽出物が有効であり, しかもそれぞれの構成生薬が程度の差あるいは肝・胆道障害改善の相対的差異はあるにしても有効, 更に柴胡・人参・甘草のサポニン成分が有効であること等を報告した。

従来より慢性肝炎に漢方方剤が試みられ, 基礎的には D-ガラクトサミンや CCl₄ による肝障害にサイコサポニンが有効である¹¹⁻¹⁴⁾とか, 私どもの ANIT 肝・胆道障害にサイコサポニンが有効である¹⁵⁾更に免疫学的に作製した肝障害に小柴胡湯やサイコサポニン等が有効である⁹⁾またガラクトサミン肝障害に茵陳蒿湯・黄芩・山梔木が有効²⁴⁾とか, CCl₄ 肝障害 (兎) にジンセノサイド Rb₁・Rg₁ 等が有効²⁵⁾とか, 更にグリチルリチンによる肝細胞からのトランスアミナーゼ遊出抑制はフォスホリパーゼ A₂ に抑制する²⁶⁾とか, ごく最近の ANIT 肝・胆道障害に茵陳蒿湯が有効²³⁾等々の成績等がある。私どもは多くの方剤・生薬・成分につき同一条件の肝・胆道障害に対して共通のスケールで効果を比較しようと試み, かなり広範囲の天然物及び成分に有効性を認め得た。

その作用機序は生薬・成分ごとに多少異なると考えられるが, 柴胡を抜いた小柴胡湯が小柴胡湯より効果が劣り, また人参・甘草が入らない大柴胡湯の

効果が小柴胡湯よりやや劣ること, さらに茵陳蒿湯が胆道系のみならず肝細胞障害にもかなり有効であること等を見出した。これだけのデータであり多くを推論することは危険を伴うが一応参考になる成績であろうと考えている。

また生薬のサポニン成分の吸収率は悪いと考えられ^{21, 22)}私どももサイコサポニンについて注射と経口の比較をかつて行った¹⁻⁴⁾しかし, 今回生薬中の含有量に近いサポニン成分単独でもかなり効果のあることは, 高脂質血症に対する場合と同様³⁰⁾に認められ興味深い。

これらの生薬は, 詳細に検討すれば作用のスペクトラムが異なると推定されるが, 方剤としては, 抗炎症作用, 蛋白・核酸・脂質・グリコゲン増加作用 (同化作用), 脂質代謝改善作用, ステロイド様作用, 過酸化脂質低下作用等々 (一部サイコサポニンやジンセノサイド, グリチルリチン等につき, すでに発表した^{1-10)他)}がミックスされ肝・胆道障害に力を発揮すると考えられる。

また, 私どもは臨床的に柴胡剤等の慢性肝炎に対する長期投与の効果を検討し, 小柴胡湯について前回の 2 年追跡¹⁵⁾に引続き, 今回 4 年に至る追跡結果を報告した。1 年にわたるプラセボと小柴胡湯の効果比較はすでに行い, 後者に有効性を認めている¹⁵⁾今回は倫理的観点からもプラセボの長期投与は行わず, 小柴胡湯のみの長期投与を行い, 推計学的有意の効果も認めた。特に当然のこととは云え GOT, GPT, γ -GTP 等に相対的に大きい有効性を認め得た。最近, 2 年にわたる長期追跡の結果²⁹⁾や, 小柴胡湯 3 ヶ月投与での自覚症状改善の成績²⁷⁾複数の肝臓専門家の参加した小柴胡湯 3 ないし 6 ヶ月の投与による肝機能検査改善の成績²⁸⁾等が相次いで発表された。

Seroconversion については本論文 Fig. 7 に 1 例を示した。本例を含め約 90 名の慢性肝炎患者中 HBe 抗原陽性者 7 例の中, 経過中 HBe 抗体の出現をみた例が 3 例あるが, natural conversion をどの程度上回るものか判定しがたい。明らかに促進するとの報告もある。Seroconversion を含め今後更に多くの臨床例での追試と二重盲検法を含めて客観的評価が必要であろうし, 組織学的に改善効果を証明することもまた必要であろう。

結 論

1) ラットにおける ANIT 肝・胆道障害に対して小柴胡湯・柴胡桂枝湯・大柴胡湯・桂枝茯苓丸・茵陳

蒿湯及びその構成生薬水抽出物, 更にサイコサポニン a・ジンセノサイド Rb₂・グリチルリチンの経口投与による改善作用を認めた。

2) 慢性肝炎患者 90 名に小柴胡湯エキス顆粒「ツムラ」7.5 g/日を長期投与し, 2 ないし 3 カ月以後前値に比し推計学的有意な血清 GOT・GPT・γ-GTP の改善, 更に ALP・TTT・ZTT の改善傾向を認めた。

謝 辞

絶えざる御指導をたまわりました大阪大学総長山村雄一先生, 並びに富山医科薬科大学副学長 熊谷朗先生に深甚の謝辞を表します。

本論文の要旨は第 1 回和漢医薬学会, シンポジウム II にて発表した (昭和 59 年 9 月)。

文 献

- 1) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y.: Structures and actions of saikosaponins I. Anti-inflammatory action. *Arzneimittelforschung* **25**, 1021-1023, 1975
- 2) II, Metabolic actions. *Ibid.* **25**, 1040-1043, 1975
- 3) 山本昌弘, 熊谷 朗, 山村雄一: 柴胡サポニンの抗炎症作用及び代謝作用. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **4**, 41-47, 1970
- 4) 林 良明, 山本昌弘, 牧野英一, 板谷喬起, 鈴木 豊, 大島仁士, 熊谷 朗: 柴胡サポニンの構造と抗炎症及び代謝作用. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **6**, 72-76, 1972
- 5) Kumagai, A., Yano, S., Takeuchi, N., Nishino, K., Asanuma, Y., Nanaboshi, M. and Yamamura, Y.: Inhibitory effect of glycyrrhizin on antigranulomatous action of cortisone. *Endocrinology* **74**, 145-148, 1964
- 6) Yamamoto, M., Takeuchi, N., Kotani, S. and Kumagai, A.: Effects of glycyrrhizin and cortisone on cholesterol metabolism. *Endocrinol Japan* **17**, 339-348, 1970
- 7) Yamamoto, M., Takeuchi, N., Kumagai, A. and Yamamura, Y.: Stimulatory actions of panax ginseng principles on DNA, protein, and lipid synthesis in bone marrow. *Arzneimittelforschung* **27**, 1169-1173, 1977
- 8) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y.: Panax ginseng principles on DNA and protein synthesis in tests. *Arzneimittelforschung* **27**, 1404-1405, 1977
- 9) Yamamoto, M., Masaka, M., Yamada, K., Hayashi, Y., Hirai, A. and Kumagai, A.: Stimulatory effect of ginsenosides on DNA, protein and lipid synthesis in bone marrow and participation of cyclic nucleotides. *Arzneimittelforschung* **28**, 2238-2241, 1978
- 10) Yamamoto, M., Kumagai, A., Yamamura, Y.: Plasma lipid-lowering actions of ginseng saponins. *Amer. J. Chin. Med.* **XI**, 84-87, 88-95, 96-101, 1983
- 11) 阿部博子, 戸田静男, 大井久代, 久保道徳, 有地 滋: D-galactosamine に対するサイコサポニンの作用. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **11**, 7-10, 1978
- 12) Abe, H., Sakaguchi, M., Yamada, M., Arichi, S. and Odashima, S.: Effect of saikosaponins on liver function. *Planta Med.* **40**, 366-372, 1980
- 13) 阿部博子, 阪口真智子, 山田昌代, 有地 滋: サイコサポニンの作用機作の研究. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **13**, 28-32, 1980
- 14) Abe H., Sakaguchi, M., Odashima, S. and Arichi, S.: Protective effect of saikosaponin d on CCl₄-induced liver damage. *Naunyn-Schm. Arch. Pharmacol.* **32**, 266-271, 1982
- 15) 山本昌弘, 植村泰三, 中間 慧, 上宮正直, 笠山宗正, 岸田泰弘, 熊谷 朗: 柴胡剤による慢性肝炎治療の基礎と臨床. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **16**, 245-248, 1983
- 16) 溝口靖紘, 沢井寛子, 筒井ひろ子, 宮島慶治, 阪上吉秀, 東森俊博, 門奈大之, 山本祐夫, 森沢成司: 免疫学的肝細胞障害に対する小柴胡湯の障害抑制作用. *肝胆臓* **6**, 947-951, 1983
- 17) 溝口靖紘, 沢井寛子, 筒井ひろ子, 池本吉博, 新井孝之, 宮島慶治, 阪上吉秀, 東森俊博, 門奈大之, 山本祐夫, 森沢成司: 免疫学的肝細胞障害に対するサイコサポニンの防御作用. *肝臓* **25**, 40-46, 1984
- 18) 山本昌弘, 林 良明, 今田屋章, 土佐寛順, 平井愛山, 熊谷 朗: サイコサポニンの臨床. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **9**, 141-146, 1975
- 19) 山本昌弘, 植村泰三, 中間 慧, 上宮正直, 原 秀樹, 林 良明, 土佐寛順, 今田屋章, 増田善昭, 熊谷 朗: サイコサポニン及び柴胡剤の慢性肝炎に対する効果 (2 報). *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **14**, 56-59, 1981
- 20) Yamamoto, M., Kumagai, A.: Treatment of chronic hepatitis with bupleurum falcatum and its expt'l basis. I. *Gesamtkongress der pharmazeutischen Wissenschaften, Munich, Germany*, 1983
- 21) 谷沢久之, 小谷 功, 滝野吉雄: Ginsenoside Rg₁ 及び Rb₁ のラットにおける吸収, 分布, 排泄に関する研究. *和漢医薬学会誌* **1**, 172-173, 1984
- 22) 荻原幸夫: 和漢生薬と副腎皮質ステロイド. *治療学* **10** (臨増), 118-128, 1983
- 23) 竹田茂文, 飯塚 晃, 布野秀二, 須藤和彦, 木内典子, 吉田千鶴, 油田正樹, 細谷英吉: ANIT による実験的肝臓管障害に及ぼす茵陳蒿湯の影響. *和漢医薬学会誌* **1**, 230-234, 1984
- 24) 伊原信夫, 有地 滋: ガラクトサミン肝炎に対する山槭木, 黄芩, 茵陳蒿湯の予防効果. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **14**, 45-55, 1981
- 25) Hahn, D.R.: Pharmacological, biological action of ginsenosides Rb₁, Rg₁ and Re. *Proc. II. Int'l Ginseng Symp.*, Seoul, p 135-140, 1978
- 26) 志気保子, 白井厚治, 斉藤 康, 吉田 尚, 若新政史, 熊谷 朗: 分離細胞からのトランスアミナーゼ遊出に及

- はす glycyrrhizin の影響, 和漢医薬学会誌 **1**, 11-14, 1984
- 27) 市田文弘, 大貫啓三, 小島秀男ら: 慢性肝炎に対するツムラ小柴胡湯の治療経験. 漢方医学 **7**(8), 12-20, 1983
- 28) Oka, H., Fujiwara, K. and Oda, T.: Xiao-Chai-Hu-Tang and Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan for treatment of chronic hepatitis. Abstracts. Satellite Symp. 8, Traditional Medicine, XVIIIth Int'l Congr. of Internal Med., Kyoto, p 56-57, 1984
- 29) 牧坂泰治, 岡 富子, 松原竜男, 浜田義之, 青山 栄, 小田原満, 坂田香代子, 酒岡幹夫, 竹本忠良: 慢性肝炎に対する小柴胡湯, 桂枝茯苓丸の長期投与に関する臨床的検討. *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* **14**, 37-55, 1981
- 30) 山本昌弘, 植村泰三, 中間 慧, 上宮正直, 田中敏郎, 源誠二郎: 薬用人参・柴胡サポニン・小柴胡湯・桂枝茯苓丸の実験的高脂質血症リポ蛋白・アポ蛋白・プロスタノイド・肝脂質に対する作用. 和漢医薬学会誌 **2**, 377-385, 1985