

## 東洋藥物の 藥理學的研究

高木敬次郎\*

(Received December 21, 1972)

Keijiro Takagi: Pharmacological Studies of Some Oriental Medicinals.

**Abstract**—The pharmacological activities of paeoniflorin obtained from peony roots, F<sub>M</sub> 100 from glycyrrhiza roots, crude saikosides from bupleurum roots, crude platycodin from platycodon roots, and both of ginsenoside Rb and ginsenoside Rg series from ginseng roots were investigated. Paeoniflorin, F<sub>M</sub> 100, crude saikosides, and crude platycodin exhibited sedative, antipyretic, analgesic and anti-ulcerative actions. In addition, crude saikosides and crude platycodin showed antitussive and the potent anti-inflammatory action. An expectorant action was also observed with crude platycodin. These results coincided with the clinical applications of the aforementioned oriental medicinals. It also should be noted that crude saikosides and crude platycodin are preferable to the other steroidal and nonsteroidal drugs as an anti-inflammatory agent, because the drugs aggravate the digestive ulcer. In ginseng, G No. 3 and GNS fractions out of ginsenoside Rb series showed CNS-depressant actions, whereas G No. 4 and ginsenoside Rg series showed stimulant and antifatigue actions. The synergistic effects identified between paeoniflorin and F<sub>M</sub> 100 on the various pharmacological activities, have verified the reasonability of combined uses of two oriental drugs as *Jakyak Gamcho-Tang*.

漢方藥으로써 사용되고 있는 生藥은 반드시 中國에서만 사용이 限定되어 있지 않으며, 다른 東洋의 여러 나라에 있어서는 漢方生藥以外的 生藥도 醫療에 사용되고 있는 것을 考慮하여 東洋藥物이라는 名稱이 쓰여지고 있다. 그러나, 여기에서는 漢方藥의 藥理作用과 그의 傳統的臨床應用과의 對應에 대한 우리의 研究에 局限하기로 한다. 漢方藥은 現在 조용한 “침”을 일으키고 있으나 그의 有効性에 대하여는 漢方醫師의 적은 數의 發表와 患者의 體驗으로부터 評價받는 이외에 다른 方法이 없다. 이것으로써 漢方藥을 現代醫療에 參加시키기는 무리한 점도 있다. 現代는 西洋醫學에서 사용되고 있는 化學적으로 純粹한 藥物의 有効性에 對하여 까지 疑問을 가지, 藥效의 再評價라고 하는 作業이 進行되고 있는 때이다.

\*Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

漢方藥의 評價에 對하여도 主觀을 排除한 客觀的인 方法을 쓰지 않으면 안된다. 그러므로 確認된 臨床上的 藥效에 對應하는 藥理試驗을 試圖하는 것이 가장 正統的인 研究方法이지만 現時點에서는 不可能에 가깝다. 여기서 우리는 漢方生藥의 研究를 始作함에 있어서 漢方의 臨床과는 관계없이 폭 넓게 藥理作用의 檢索을 실시하고, 따로 文獻으로부터 漢方藥의 臨床 效果를 解析하여 兩者의 對應을 考慮하기로 하였다. 여기에 問題로 되는 것은 漢方生藥의 藥理作用이 매우 緩和하여, 우리들이 실시하는 藥理學的手段으로는 充分히 檢出되지 않는 것이 아닌가하는 疑問과 漢方의 藥物療法이 전부 生藥의 混合에 의한 併用으로 행하여지고 있다는 點이다. 이러한 疑問點은 研究의 進展과 함께 解決되어 왔고, 우리들이 얻은 藥力學의 效果와 漢方에서 傳承된 藥效가 매우 一致하는 것을 밝혔다.

**生藥成分**—우리는 먼저 個個의 有用生藥의 研究에서 出發하였고, 계속하여 이들의 併用에 의한 漢方處方의 有効性에 대하여 檢討하였다. 다만, 個個의 生藥에도 多數의 成分이 混在하고, 각각의 成分에도 다른 藥理作用이 附隨하고, 개중에는 相反하는 藥效를 나타내는 것까지 있다. 이에 總액스에서부터 單一成分에 이르기까지의 어느 段階에서 試驗할 것인가를 생각하지 않으면 안된다. 우리의 初期의 經驗에는 原料生藥의 水엑스가 作用이 弱하고 또한 一過性이므로 藥理試驗에는 不適當한 것으로 생각하였다. 또한 試料를 東京大學의 柴田承二教授로부터 供給받은 關係도 있어서 어느정도 精製된 粗製사포닌을 取하였다. 이 段階는 比較的多量으로 入手되지만 사포닌이외의 成分이 夾雜되고 또한 사포닌도 다시 數種類로 分割되어 각각 다른 藥理作用을 나타낼 수 있으므로 注意가 필요한 것이다. 最終的으로는 單一 사포닌으로 試驗해야겠지만 一般的으로 그의 收量이 나쁘고, 多量의 入手를 기대하기 곤란하다. 따라서 粗사포닌으로 藥理作用을 본 다음에, 單一사포닌이나 사포제닌의 研究를 重點的으로 行함이 유리한 것이다.

**藥理스크리닝**—우리의 研究手段은 藥力學的作用에 국한되어 있다. 研究의 初期는 甘草와 藥用人蔘을 取扱하였고, 後에 芍藥, 柴胡, 桔梗의 사포닌의 藥理作用을 研究하였다. 이에 對應하여 研究方針은 두 種類로 나누어진다.

#### (1) 特別한 藥理作用을 追求하는 方法

甘草에 있어서는 抗消化性潰瘍活性的의 研究를 行하였다<sup>1)</sup>. 이 作用은 漢方과는 關係없이 오히려 西歐에서 發見된 것이다. 이것을 追求하여 副交感神經活性的에 影響없이 胃液分泌를 억제하고, 또한 潰瘍修復促進作用이 있는  $F_M 100$ 이라 칭하는 粗分割을 얻었다<sup>2)</sup>.  $F_M 100$ 은 胃運動을 抑制하지 않고 글리씨리진樣의 浮腫을 誘起치 않는 特長이 있다. 글리씨리진은 幽門結紮 疝氣의 胃潰瘍을 豫防하지만 胃液分泌를 低下치 않고 스트레스潰瘍의 修復을 促進한다<sup>4)</sup>. 藥用人蔘에는 中樞興奮, 鎮靜, 抗疲勞, 強壯, 健胃 등의 作用이 豫想되지만 우리는 中樞神經系에 대한 作用과 抗疲勞作用이라는 特定の 目的에 重點을 두어 研究하고<sup>5,6)</sup> 現在에도 續行하고 있다. 그러나 이들의 限定된 目標에 대한 檢索에는 漢方生藥이 갖는 폭넓은 適應症에 비하여 국한된 극히 좁은 一面밖에 보지 않는 감이 있다.

#### (2) 特定の 目標을 정하지 않고 blind screening을 行하는 方法.

漢方의 適應症과는 관계없이 個個의 生藥抽出物의 藥理的-profile을 求하고, 漢方書籍으로부터 求한 適應症과 照合하는 操作을 한다. 實施하는 藥理試驗의 項目은 될수 있는 限 폭넓고 標準化되고 微量화된 方法을 取할 일이다.

現在 우리가 行하고 있는 藥理的檢索方法은 Irwin<sup>7)</sup> 및 Smith<sup>8)</sup>의 報告를 統合 修正한

것이다. 이 一次試驗은 a) 마우스의 症狀과 行動의 觀察, b) 흰쥐의 呼吸과 血壓, c) 기니피크의 摘出小腸에 대한 作用 등 3種의 實驗으로 되어 있고 比較的少量的의 藥物로 족하다. 이 簡單한 試驗으로 61項目의 藥劑를 豫測할 수 있다. 이것으로 찾아낼 수 없는 項目은 鎮咳藥, 氣管支擴張藥, 抗細動藥, 抗浮腫藥, 尿酸排泄促進藥, 抗關節炎藥, 抗아나필락시藥, 抗속크藥, 抗消化性潰瘍藥, 制酸藥, 祛痰藥等이다. 이 實驗의 具體的인 例는 우리가 報告한 바 있다<sup>9)</sup>. 一次스크리닝에 의한 推定의 確實性에 대하여는 同藥物의 大量을 사용하여 詳細한 二次스크리닝을 行하여 確認하지 않으면 안된다. 우리는 天然物이나 合成品에 대하여 數회에 걸쳐 比較를 해 본 結果 매우 確實한 豫知性을 갖고 있음이 밝혀졌다<sup>9)</sup>. 柴胡에서 얻은 crude saikosides<sup>10)</sup>에 대하여 43項目의 스크리닝을 實施한 結果<sup>11)</sup> LD<sub>50</sub>의 1/5 以下로써 5%의 有意性을 나타내는 藥理作用을 列擧하면 鎮靜作用, 鎮痛, 體溫降下, 下熱, 鎮咳, 抗炎症, 毛細血管透過性減少, 스트레스潰瘍豫防, 尿量의 變化, 瞳孔에 대한 作用, 小腸內容의 推進, 血壓下降, 徐脈 등이다. 기타로써 副作用이 되는 溶血作用과 局所刺戟作用이 있다. 그의 抗炎症作用으로써는 흰쥐 後肢의 dextran 浮腫과 흰쥐의 granuloma pouch 法에서 著명한 抑制效果가 나타났다.

**漢方生藥의 臨床適應症의 解析**—漢方藥物療法에 있어서는 多數의 生藥을 配合하여 사용하고 單獨으로의 治療는 극히 稀少하다. 일반적으로 複雜한 漢方處方의 適應症에 대하여는 漢方藥에 關한 書籍에 의해 알 수 있으나 그 適應症의 어느것이 어떤 生藥에 由來하는지를 알 手段은 없었다. 書籍에 一部는 記載되어 있고, 漢方醫師로부터 斷片의인 藥效를 듣는 길이 있으나 그것이 바로 그 生藥應用의 眞實을 網羅하고 있다고는 생각되지 않았다. 또한 漢方特有의 用語가 많아서 그것을 現代醫學의 用語로 翻譯할 必要도 있었다. 이에 千葉大學의 原田正敏教授가 苦心하여 芍藥의 適應症의 解析을 行하였다<sup>12)</sup>. 우선 芍藥을 含有하는 處方을 모아 含有量의 順으로 列擧한다. 芍藥含有量이 20% 以上の 處方 10種에 대하여 각각의 適應症을 빼내고, 그 處方의 각 適應症에 대하여 配點의 和가 10點이 되도록 點數를 붙인다. 다음에 각각의 適應症에 대하여 10處方 全體의 和를 求한다. 芍藥에서는 腹部의 疼痛과 腹筋의 拘攣이 合計하여 26點이 되어 다음의 適應症에 比하여 현저한 差가 있다. 계속하여 排膿 10點, 下痢 9.5點, 神經·筋의 疼痛과 拘攣이 8.5點, 浮腫이 5點 등이나 이들의 比較的 높은 配點을 갖는 適應症이 芍藥에 由來하는 것으로 생각된다. 比較하기 위하여 甘草含有處方의 解析을 行하였으나 특히 높은 配點을 갖는 適應症은 없었다.

그 理由로써 甘草含有處方의 數가 많고 平等히 配合되고 있는 것을 들 수 있다. 좀 무리해 말하면 疼痛, 咳嗽, 便秘, 興奮症狀이 있으나 이들은 오히려 芍藥, 麻黃, 大棗 등의 併用된 他生藥에 의한 것으로써, 甘草는 補助的役割이외에 작용하지 않는 것 같다. 同時에 麻黃의 解析도 行하였으나 喘咳가 29.3로써 매우 높고 다음이 關節炎의 18.6이다. 이와같이 3種類의 生藥의 藥效解析의 結果가 각각 달라서 서로 혼란되지 않으므로 이 解析法은 正當한 것으로 믿어도 좋다.

다음 星藥大의 柴田丸教授는 柴胡에 있어서<sup>13)</sup> 약간 다른 解析法을 사용하였다. 主藥含有處方을 選擇한 後, 各處方의 適應症을 빼내서 全處方에 대하여 適應症의 出現頻度を 求한다. 다시 適應症을 정리하여 共通의 症狀에 一括하였다. 肺炎, 胸膜炎, 肝炎 등의 疾患을 炎症으로 하면, 42例로써 1位, 發熱이 40例, 疼痛이 21例, 筋拘攣이 21例, 神經症이 7例이다. 이 解析의 結果는 上記의 crude saikosides의 藥理分析의 結果와 잘 一致하고 있다.

또 낮은 出現率이지만 咳嗽와 便秘가 適應으로 되어 있고, crude saikosides 에 鎮咳, 局所刺戟, 腸內容의 推進等の 藥理作用이 있어서 對應되고 있다.

芍藥·甘草·柴胡·桔梗에 關한 研究의 考察—芍藥에서 얻은 paeoniflorin, 甘草의 F<sub>M</sub>100, 柴胡의 crude saikosides, 桔梗의 crude platycodin 等 4種의 粗製分割에 대하여 檢索한 藥理作用中 LD<sub>50</sub>의 1/5 以下에서 有効한 項目을 選擇하여 一覽表를 作成하였드니 興味있는 結論이 얻어진다(Table I). 急性毒性은 paeoniflorin 이 弱하고 platycodin 이 약간 强하다. 4種의 全部가 鎮靜·鎮痛·體温下降·下熱作用을 갖고 있으며 특히 saikosides 가 强하다.

Table I—Comparison of main pharmacological properties of ingredients of four crude drugs.

	Paeoniflorin	F <sub>M</sub> 100	Crude saikosides	Crude platycodin
LD <sub>50</sub> i.p. (g/kg)	9.53	0.76	0.1	22.3mg/kg
LD <sub>50</sub> p.o.	No lethality	No lethality	4.7	420
Acute symptoms	Sedation	Sedation	Sedation & analgesia	Sedation
Hemolysis (H.I.)			51729	36970
Sedation				
Climbing test			4	2
Hypnotic potentiation	3	0	0.5	0.5
Conditioned avoidance			4	
analgesic				
Writhing	3	4	4	3
Pressure pain			4	2
Hypothermia	3	2	3	2
Antipyretic	0	2	3	3
Antitussive			3	3
Anti-inflammatory				
Dextran edema	2	3		
Carrageenin edema	4	0.5	4	3
Acetic acid edema			0.5	2
Granuloma			4	4
Adjuvant arthritis			0.5	4
Antianaphylactic			0.5	3
Inhibition of gastric secretion	0	3		3
Prevention of shay ulcer		3		4
Prevention of stress ulcer	4		3	4
Healing of acetic acid ulcer		4		4
Expectorant				3
Blood pressure fall	4		4	4
Heart rate decrease	0		4	4

抗炎症作用은 柴胡와 桔梗이 强하고, 非스테로이드型과 스테로이드型的 抗炎症作用을 나타내는 것이 特長이다. platycodin 에는 抗아나필락시作用도 있다. 消化性潰瘍에 對해서는 4

種 全部가 有用하다. 血壓下降과 徐脈도 共通이다. 鎮咳作用은 saikosides 와 platycodin 에서 나타나지만 後者에는 去痰作用도 있다. 이와 같이 사포닌類는 매우 共通的인 藥理作用을 갖을 뿐만 아니라 多面的이다.

다음에 上記의 4 種의 生藥에 대하여 解析하여 얻은 適應症中 上位의 5 項目을 택하여 比較하였다(Table II). 甘草가 제일 많이 配合되고 있는 事實에 對應하여 특별한 適應症이 나

Table II-Possible main five thearpeutic uses of each crude drug.

<i>Paeony</i>		<i>Licorice</i>	
Abdominal pain, stiffness of abdominal muscle	26%	Cough	13.1%
Suppurative swelling with pain	10	Excitement, convulsion	11.2
Diarrhea	9.5	Abdominal pain, Stiffness of abdominal muscle	11.2
Neuralgia, myalgia, muscle stiffness	8.5	Neuralgia, myalgia, muscle stiffness	8.8
Extremity cool feeling	6	Throat pain	8.1
<i>Bupleurum falcatum</i> L.		<i>Patycodon gradiflorum</i> A. DC.	
Inflammation	42 cases	Inflammation and suppuration	63 cases
Pyrexia	40	Cough (expectorant, antitussive)	16
Pain	21	Pain	11
Muscle stiffness	21	Pyrexia	9
Neurosis	7	Anxiety	6

타나지 않는다. 漢方醫가 말하는 「緩和・鎮痛・矯味」라는 効用에 一致한다고 생각한다. 芍藥은 腹部痛과 腹筋拘攣에 主가 된다. 柴胡는 특히 發熱・炎症・疼痛・筋의 拘攣에 사용되고 桔梗은 炎症과 化膿症, 기침과 疼痛이 主된 適應症이다. 이와같이 炎症과 疼痛等 4 種의 生藥은 共通의 適應症이외에 芍藥은 腹部의 痛症과 腹筋拘攣에, 柴胡는 炎症과 發熱에, 桔梗은 기침과 炎症에 特別한 適應을 갖고 있음이 밝혀졌다.

以上の 藥理스크리닝의 結果와 適應症 解析의 結果를 比較하여 보면 兩者가 매우 잘 一致한다. 이 事實은 사포닌類가 각 生藥의 藥理作用을 代表하는 것으로서 생각하여도 좋을 것 같다. 그러나 이 結果는 어디까지나 藥力學的作用에 限한 것이어서 對症療法的인 治療法으로써 이것만이 漢方藥의 藥効全部는 아니라고 생각한다. 틀림없이 上記의 藥力學的인 作用에 의하여 患者의 苦痛이 除去되면 惡循環이 없어지고 生體가 갖는 自然의 恢復力에 의하여 治療의 方向으로 향하는 것도 생각할수 있다. 同時에 漢方藥이 갖는 特異的인 原因治療作用에 의하여 疾病이 治療되어 가는 것도 豫想되지만 이에 대한 學問的인 回答은 거의 없는 現狀이다.

同一生藥中에 나타나는 相互拮抗하는 藥理作用—漢方生藥의 藥理作用은 매우 多樣性임과 同時에 相反하는 作用이 共存할 때도 많다. 서로 拮抗하는 作用이 同一物質에 由來하는 것인지, 다른 物質에 歸屬하는 지는 純物質을 빼내어 試驗하지 않는 한 最終的인 結論은 얻을 수 없다.

藥用人蔘(Chart 1)에서는 ginsenoside Rb系를 含有하는 G No. 3, GNS 等의 分劃은 中樞抑制的이고 G No. 4 및 ginsenoside Rg系의 分劃은 中樞에 대하여 오히려 興奮的이고 抗疲勞

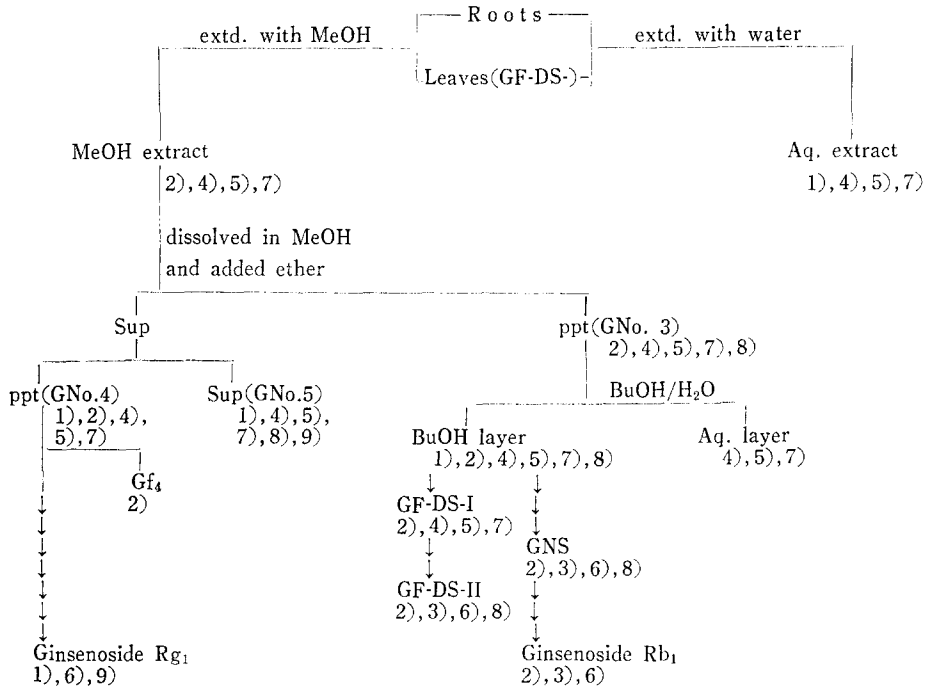


Chart 1—Separation of *Panax Ginseng* roots and leaves.

- |  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1) Slight CNS stimulant action         | 6) Blood pressure fall      |
| 2) CNS depressant action               | 7) Blood pressure elevation |
| 3) Neuroleptic (tranquillizing) action | 8) Papaverine-like action   |
| 4) Cholinergic action                  | 9) Anti-fatigue action      |
| 5) Histamine-like action               |                             |

작용을 나타낸다. 이와 같이相反되는藥理作用이 사람에게應用될 경우 어떻게發現하고,拮抗하여消失되고,病狀에 따라서一方의作用만이強하게 나타나는지는今後의研究에 돌리지 않으면 안된다.

**併用效果**—漢方의藥物療法에는多數의生藥을併用한다. 여기에 가장簡單한 두成分系가配合된芍藥甘草湯에 있어서 paeoniflorin 과 F<sub>M</sub> 100의併用に 의한實驗을行하였다.急性毒性은 약간增強되지만鎮靜・鎮痛・體溫降下・下熱・抗痙攣・胃液分泌低下作用이極增強되었다(Table III).芍藥甘草湯의適應은骨格筋의痙攣,筋痛,神經痛,平滑筋의痙攣에 의한內臟痛이라고하여,上記의併用效果와 잘一致한다.

## 結 論

1. 4種의主要生藥에 있어서漢方의適應症을解析하고 이結果를 각각의藥理스크리닝結果와比較하여 매우 잘一致하고 있음을 확인하였다.

2. 여기에서 試驗한 사포닌은 모두 抗炎症作用이 있으면서도, 抗消化性潰瘍作用을 나타낸다. 스테로이드性 및 非스테로이드性抗炎症藥은 만드시 消化性潰瘍을 惡化시키는 바, 上記物質은 그와 比較하여 우수한 점인 것이다.

Table III—Synergistic effects between Paeoniflorin and F<sub>M</sub>100.

Pharmacological activity.	Synergism
LD <sub>50</sub>	+
Prolongation of hexobarbital anesthesia	+
Analgesic activity	
Tail pressure pain	+
AcOH writhing	+
Hypothermic activity	+
Antipyretic activity	+
Anticonvulsant activity	
MES	±
Pentylene-tetrazol	+
Anti-inflammatory activity	
Carrageenin edema	--
Dextran edema	--
α-Chymotrypsin edema	--
Vascular permeability inhibition	--
Inhibition of gastric secretion	+
Prevention of stress ulcer	--
Antidiuretic activity	--

3. saikosides 와 platycodin 은 鎮咳作用이 있다. 後者は 다시 去痰作用이 있는 바, 기침에 適用된다.

4. paeoniflorin 과 F<sub>M</sub> 100 의 協力作用이 藥理學的으로 確認되어 芍藥甘草湯의 合理性이 立證되었다.

## 文 獻

1. K. Takagi, K. Watanabe, and Y. Ishii, *Pharmacology of Oriental Plants*, 2nd International Pharmacological Meeting (Pergamon Press), p.1(1965)
2. K. Takagi, and Y. Ishii, *Arzneim.-Forsch.*, **17**, 1544(1967)
3. Y. Ishii, *Arzneim.-Forsch.*, **18**, 53(1968)
4. K. Takagi, S. Okabe, K. Kawashima and T. Hirai, *Japan. J. Pharmacol.*, **21**, 832(1971)
5. K. Takagi, H. Saito and H. Nabata, *Japan. J. Pharmacol.*, **22**, 245(1972)
6. K. Takagi, H. Saito and M. Tuchiya, *Japan. J. Pharmacol.*, **22**, 339(1972)
7. S. Irwin, *Science*, **136**, 123(1962)
8. W.G. Smith, *Progress in Medicinal Chemistry*, Vol. 1, 1 Butterworths (1961)

- 
9. 高木敬次郎, 齊藤 洋, 樋口洋一郎, 山口 東, 應用藥理, 5, 5(1971)
  10. 柴田承二他, 藥誌, 86, 1132(1966)
  11. 柴田 丸, 藥誌, 90, 398(1970)
  12. 原田正敏, 藥誌, 89, 899(1969)