

氏名	松田 宗人
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第4144号
学位授与の日付	平成18年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	小柴胡湯および柴苓湯の薬理学的研究 －胃炎・胃潰瘍，肝線維化に対する作用，ならびに利尿作用－
論文審査委員	教授 波多野 力 教授 亀井千晃 教授 合田榮一

学位論文内容の要旨

小柴胡湯は柴胡・黄芩・半夏・人参・生姜・甘草・大棗の七種の生薬よりなる。傷寒論を出展とし、胸脇苦満、嘔吐、食欲不振あるいは腹痛等胃炎・胃潰瘍を示唆する記述がある。臨床的には肝炎、皮膚疾患、胃炎等に用いられている。動物実験においては、免疫系に対する作用の報告は多いが、消化管障害に関しては報告が見あたらない。一方、柴苓湯は小柴胡湯と沢瀉・白朮・猪苓・桂皮・茯苓からなる五苓散の合方であり、小柴胡湯の抗炎症作用、ステロイド様作用と五苓散の利尿作用の両方の作用が期待できる。臨床においてはネフローゼ症候群や腎炎など腎疾患、妊娠中毒症（主として浮腫）に頻用されている。また、ステロイド減量効果も期待できる。これまで五苓散については利尿作用の報告があり、柴苓湯に関しては正常状態における連続投与で、尿量及び尿中電解質に対する報告はあるが、浮腫あるいは脱水状態に対する作用については報告がない。今回、小柴胡湯の胃炎・胃潰瘍に対する作用、肝線維化抑制作用、柴苓湯の利尿作用について検討した。漢方方剤についてはそのエキス粉末を研究に供した。

エタノール、アスピリン、インドメタシン及び水浸拘束ストレス誘発ラット胃粘膜損傷モデル、ペントガストリン及び2-deoxy-D-glucose 刺激ラット胃酸分泌およびエタノール誘発ラット胃粘膜電位差低下に対して小柴胡湯は、用量依存的で有意な抑制作用を示した。小柴胡湯は胃粘膜保護作用と胃酸分泌抑制作用の両作用を併せ持つ薬物であることが判った。

ラットにブタ血清を週2回8週間投与することにより肝線維化モデルを作製した。小柴胡湯4.5%混餌投与で、肝細胞障害の指標である血中 GOT, GPT 値の上昇抑制、肝臓中の hydroxyproline 含量の増加抑制、肝の線維化領域の減少が認められた。

水摂取状態の異なるラットを用いて尿量および尿中電解質排泄量を指標とし、柴苓湯の利尿作用を検証した。柴苓湯は、水負荷状態においては尿量および尿中電解質排泄量を増加させ、絶水状態においては尿量を減少させる二面性の作用を有することが判った。

小柴胡湯および柴苓湯について臨床効果の裏付けとすべく、その薬理作用を検討した。小柴胡湯は、ラット胃炎・胃潰瘍モデル、ラット肝線維化モデルに対して抑制作用を示した。柴苓湯には利尿作用が認められた。以上のように、小柴胡湯関連処方に関しその薬理作用を見出し、臨床効果の科学的解明の一助となったと考える。

論文審査結果の要旨

本研究は、漢方で最も頻繁に使用される処方の一つである小柴胡湯およびその関連処方である柴苓湯について、その多様な作用の一部を動物実験における数種の実験系によって検証し、臨床での使用の基礎付けとしようとするものである。漢方処方は独特の伝統医学体系を基礎として使用され、現代医学的には多様な病態に対応するため、その作用の科学的基礎付けは困難を伴うものであるが、近年、臨床面での作用の検証や構成生薬およびその成分についての解明が積極的に進められているところである。

本研究ではまず小柴胡湯について各種のラット胃粘膜損傷モデル等を使用し、スクラルファートやシメチジン、アトロピンと比較しながらその効果の検討を進めている。その結果、エタノール、アスピリン、インドメタシンおよび水浸拘束ストレス誘発ラット胃粘膜損傷モデルに対して、小柴胡湯は経口での一回投与でいずれも粘膜損傷の抑制を示すことを明らかにしている。さらに小柴胡湯は、ペントガストリンおよび2-デオキシグルコースによる胃酸分泌をも抑制した。また、エタノールで誘発される胃粘膜電位低下に対して小柴胡湯はこれを抑制した。これらの結果によって、小柴胡湯は胃粘膜保護作用および胃酸分泌抑制作用を有しており、また胃酸分泌抑制作用の検討結果から末梢のみならず神経系をも介して作用している可能性が示された。次にブタ血清投与によって作成したラット肝線維化モデルに対し、小柴胡湯を混餌投与した結果、肝細胞障害の指標である血中GOT、GPT値上昇、肝臓中のヒドロキシプロリン含量増加をいずれも抑制し、また肝の線維化領域を減少させることを明らかにしている。一方、小柴胡湯と五苓散の合方である柴苓湯については水摂取状態の異なるラットを使用して利尿作用（体内の水分の偏在を調整する作用）の検討を行ない、フロセミドのような利尿薬とは異なり、水負荷状態では尿量および尿中電解質排泄量を増加させ、絶水状態では尿量を減少させる作用を明らかにしている。

以上のように、本研究は小柴胡湯および柴苓湯の漢方医学における作用を動物実験モデルを使用して多面的に裏付けるものであり、博士の学位にふさわしいものとする。