

“百毒下し”の連続投与による下痢発現効果および 血中コレステロール低下効果

平成 17 年 9 月 9 日

翠松堂製薬㈱ 伊藤万理 高木啓二 篠沢一也

1 緒言

ストレスの多い現代社会において便秘に悩む人は増加しており、便秘は現代病の一つであると考えられ始めている。しかし、便秘で悩む人の多くが便秘薬に対して『服用しているうちに効かなくなっていくのではないか=耐性』、『一度飲み始めたら薬を飲まないとなんか出せなくなるのではないか=依存性』といった不安を抱いており、便秘薬が便秘解消の第一手段に用いられない傾向がある。このため、便秘薬を連続使用することにより、耐性や依存性の発現の有無を実験的に検証することは、からだに優しく効果のある便秘薬を創薬するうえで重要であると考えられる。

以上のことから今回、大黄、甘草、アロエ、山帰来、営実および牽牛子の6種の生薬からなり、便秘薬として約100年の歴史をもつ“百毒下し”の連続使用による耐性及び依存性発現の有無を検討するために本研究を行った。

また、同時に血液検査および組織検査をすることにより、“百毒下し”の未知の薬理効果を探索検証することも目的とした。

2 材料と方法

1) 試料の投与日数及び投与量

0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液を対照とし、対照に“百毒下し”を所定量懸濁したものを試料とした。

投与期間 1 日目から 119 日目は 429mg/kg/day (ED50) (初期投与量)、投与期間 120 日目から 142 日目は 345.3mg/kg/day (ED25) (減量後投与量)、投与期間 143 日目から 150 日目までは薬剤の投与を中止した。

※補足) ED50 とは、薬理作用 (本試験においては下痢発現) が 50%の個体に出現するときの用量。同様に ED25 とは、25%の個体に薬理作用が発現する用量。

2) 被験動物

6 週齢の Wistar 系雄性ラットを対照群および試料投与群に分け、各群 7 匹ずつ用いた。

3) 投与方法

ラット用経口ゾンデを用いて 1 日 1 回、午前 9 時 30 分～10 時 30 分の間に強制的に投与した。また、試験期間中は飼料、水ともに自由摂取とした。

4) 便の判定方法

飼育ゲージの底に敷いた検査用ろ紙に染みがつく固形便や懸濁状の便を下痢と判定した。

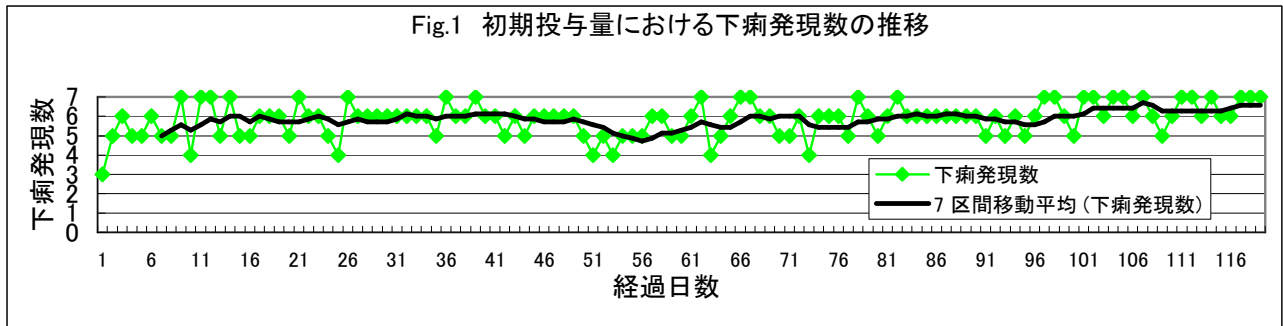
5) 血液検査及び組織検査

投与期間終了後に対照群と試料投与群の血液検査及び組織検査を行った。

3 結果

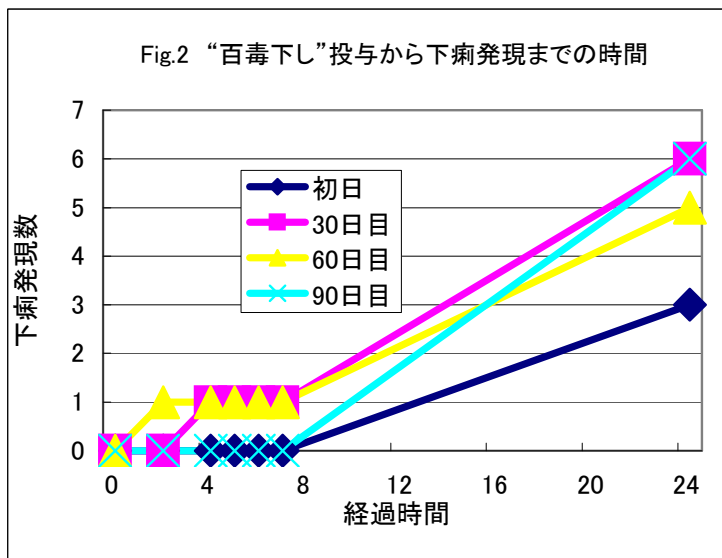
1) 初期投与量における効果について

初期投与量における下痢発現を Fig.1 に示した。投与初日は設定量 (ED50) 通り、7 匹中 3 匹に効果を示したが、2 日目以降から設定量以上の効果を示し、服用開始から約 2 週間で平均 6 匹程度に下痢発現効果を示した。それ以降は 7 日間移動平均で示されるように安定して高い効果を示し続けた。



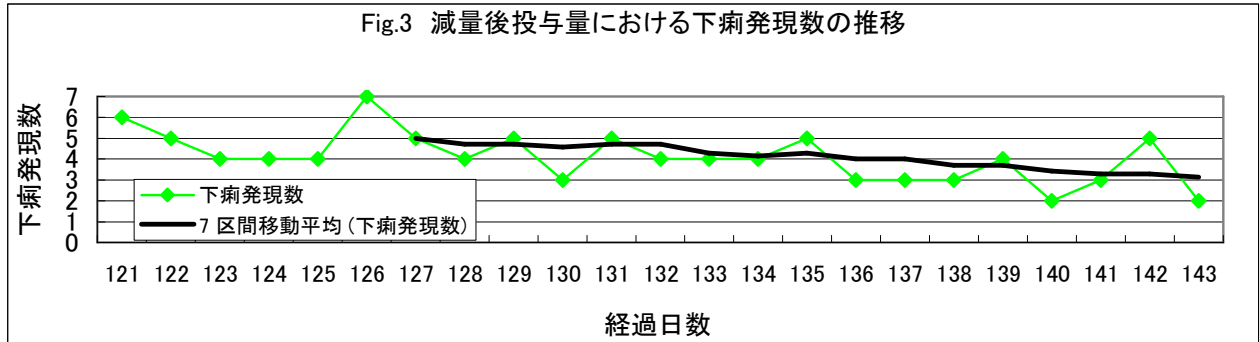
2) 下痢発現数の経時変化

投与初日、30 日、60 日、90 日目における投与から下痢発現までの経過時間を Fig.2 に示した。投与回数が増えるに従い、8~24 時間以内に下痢を発現したラットの数は増える傾向が観察された。ただし、服用後 8~24 時間は、いつ排便が行われたか観察されていないので、この間の排便状況の検討は今後の課題である。



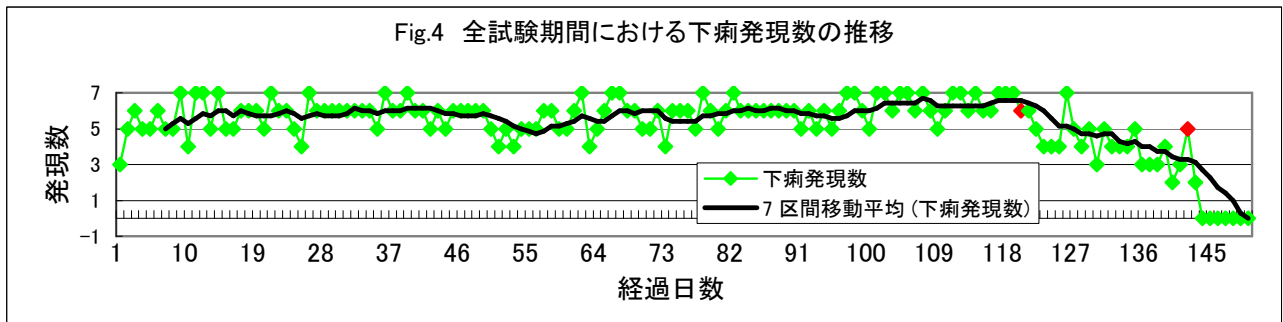
3) 投与量減量後における効果について

投与量を ED25 に減量した期間（120 日～142 日目）における下痢発現を Fig.3 に示した。この期間においては、7 日間移動平均でなだらかな下痢発現数の減少を観察したが、143 日目においても設定量（ED25）よりも高い効果を示した。



4) 投与中止後（143 日目以降）における効果について

全試験期間における下痢発現を Fig.4 に示した。投与中止後 2 日目に正常便に戻り、且つ、便秘症状を発現するラットは観察されなかった。



5) 血液検査及び組織検査

血液検査の結果を Table1 に示した。検査結果から“百毒下し”は総コレステロールと LDL（悪玉コレステロール）を低下させる傾向があることが観察された。また、組織検査の結果、対象群、“百毒下し”群共に、異常所見は見られなかった。

Table1 投与期間終了後における血液検査結果

項目	群・ラット No.	対照群				“百毒下し”群			
		1	2	3	平均	8	9	10	平均
総コレステロール		85	84	81	83	61	61	70	64
LDL(悪玉コレステロール)		13	14	12	13	8	9	8	8
中性脂肪		106	72	180	119	94	88	126	103
尿素窒素		25	21	21	22	24	20	21	22
クレアチニン		0.33	0.34	0.28	0	0.32	0.28	0.26	0
尿酸		1.7	2.2	1.4	2	1.5	1.9	2.3	2
血清総蛋白		6.3	6.1	6.4	6	6.1	6.1	6.3	6
アルブミン		2.8	2.8	2.9	3	2.9	2.8	2.9	3
A/G 比		0.8	0.8	0.8	1	0.9	0.8	0.9	1
血糖		154	184	169	169	181	172	149	167
クロール		101	102	100	101	102	100	103	102
ナトリウム		142	142	142	142	143	143	141	142
カリウム		4.8	5.3	4.7	5	4.8	4.7	5.6	5
ALP		522	586	284	464	447	642	382	490
GOT		155	154	116	142	135	112	163	137
GPT		54	41	39	45	36	42	35	38
LDH		2475	3065	2145	2562	2720	1795	3555	2690
γ-GTP		1	1	1	1	1	1	1	1
総ビリルビン		0.2	0.2	0.2	0	0.2	0.2	0.2	0
CRP 定性		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
血色素量		14.8	14.2	15	15	14.8	14.6	15.5	15
サラー%		93	89	94	92	93	91	97	94
ヘマトクリット		44.8	43.4	47.1	45	44.7	45.8	46.1	46
赤血球数		848	851	908	869	841	863	916	873
MCV		53	51	52	52	53	53	50	52
MCH		17.5	16.7	16.5	17	17.6	16.9	16.9	17
MCHC		33	32.7	31.8	33	33.1	31.9	33.6	33
白血球数		6700	5800	7600	6700	6500	3900	8900	6433
血小板数		122.9	119.1	102.4	115	85.3	98.7	112.8	99
コルチコステロン		272	175	22.4	156	169	222	156	182

4 まとめ

“百毒下し”は、その連続投与において徐々に便通効果を高めることが観察された。その効果は、設定された単回投与による効果以上の効果を発現しており、連続投与1～2週間の間に最大の効果に達し、その後も効果を減じることなく、高い便通効果を維持している。少なくとも120日間のED50量の連続投与期間においては、薬物耐性の発現は認められず、「飲み続けるとだんだん効かなくなってくるのではないか」という便秘薬への一般的な不安を解消する上では一助になる実験結果であった。但し、120日間という限られた期間であることと、ヒトを対照にした実験の結果ではないことを申し添えたい。

一般に便秘薬における薬物耐性は、服薬後効果が発現するまでの時間が長くなることでも、服薬者によって体感されるが、今回の実験では、連続投与の効果発現時間に対する影響を明かにすることができなかった。この点については、追加実験を行うことでさらなる検証を行う必要がある。

一方、「便秘薬を飲まないで排便ができなくなる」という薬物依存性に対する不安については、投与終了後の143日目以降において、便秘症状を発生する個体がなかったことは、本製剤の薬物依存性を否定する一材料であった。

今回の実験によって、総コレステロール、LDL（悪玉コレステロール）の低下効果を示唆する結果が得られたことは、我々にとって新たな発見である。しかし、本実験はあくまでも正常ラットにおける結果であるため、今後ヒトでの試験を行うことによって、その効果の有無を追加確認していく必要がある。

注記： 本実験は動物を対象に行った実験であり、本実験結果は、ヒトに対する“百毒下し”の効果特性を必ずしも示すものではありません。