[薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
105 (10) 978-982 (1985)]

生薬の起源, 修治, 品質に関する研究 (第4報¹⁾) 漢薬, 朮の実験的胃潰瘍に対する
予防効果の薬理学的評価 その4 西北蒼朮の胃粘膜保護作用について

野上真里,* 森浦俊次, 久保道徳

近畿大学薬学部

Studies on the Origin, Processing and Quality of Crude Drugs. IV.¹⁾
Pharmacological Evaluation of the Chinese Drug "Zhu" in
Experimental Stomach Ulcer (4) The Cytoprotective
Effect of Extract of *Atractylodes lancea* var. *chinensis*

MARI NOGAMI,* TOSHITSUGU MORIURA, and MICHINORI KUBO

Faculty of Pharmacological Sciences, Kinki University,
3-4-1, Kowakae, Higashiosaka, Osaka, 577, Japan

(Received March 4, 1985)

In the previous paper, we suggested that anti-ulcerogenic activity of 50% methanolic extract of *Atractylodes lancea* var. *chinensis* (AC) was due to an action through the function of adrenal gland.

In the present study, the effect of AC on a protective factors of gastric mucosa was investigated in experimental animals.

As a result, AC increases a content of hexosamine in gastric mucosa and gastric mucosal blood flow in acetic acid-induced ulceration in rats.

It was proved that strong anti-ulcerogenic activity of AC was exhibited by increasing the protective function of gastric mucosa.

Keywords—*Atractylodes lancea* var. *chinensis*; gastric mucosal blood flow; hexosamine; acetic acid-induced ulcer; PAS dyeing; serotonin-induced stomach circulatory disorder

著者らはすでに実験的抗胃潰瘍作用を指標に, 蒼朮類と白朮類の間に作用の相異を見い出しており,²⁾ また, *Atractylodes lancea* を基源とする古立蒼朮は, その中に含まれている β -eudesmol の H_2 -レセプター拮抗作用により胃液分泌抑制作用を示し, 抗胃潰瘍効果を発揮することを報告した.³⁾ 一方, *Atractylodes lancea* var. *chinensis* を基源とする西北蒼朮は, 胃酸の過剰による潰瘍のみならず, セロトニンのもたらす虚血による潰瘍に対しても強い有効性を示し,²⁾ 抗胃潰瘍作用を有する朮類生薬の中で, 最も幅広い効果を有していた. 前報¹⁾ において胃液分泌抑制活性に関して, その活性は副腎の機能の介在下にあり, 血中のステロイドホルモン動態と強い関連性をもつことを報告した. 今回, 西北蒼朮の抗胃潰瘍作用の機転の他の方向性として, 防御因子に対する増強効果について検討した. すなわち, 酢酸潰瘍に対する有効性, その治癒過程における胃粘膜血流量, 胃粘膜構成成分を中心に, 循環器系の関与も含め, 経日的な検討を加えた.

実 験 の 部

実験材料 香港市場品の西北蒼朮 (*Atractylodes lancea* var. *chinensis*) の細片を 50% メタノールで 80°C, 3時間2回抽出して減圧濃縮し, 乾燥エキスを得た. 以下 AC と略す.

以下の動物実験に際し AC を水にけん濁して, 実験的抗胃潰瘍作用の強く認められた 200 mg/kg 及び 50 mg/kg の用量で用いた.

実験動物 Wistar 系雄性ラットを用いた. 飼育環境は温度 23±1°C, 湿度 60% の恒温恒湿の飼育室とし, 固形飼料 (日本クレア) 及び水道水をもって飼育した.

実験方法 a) 酢酸潰瘍に対する効果の検定——体重 200 g 前後のラットを用い, Takagi らの方法⁴⁾ に従

い、エーテル麻酔下に正中切開を行い、胃をひき出し、10% 酢酸 0.05 ml を胃体部前壁の漿膜下に注入した。術後、ラットを正常飼育し、2 日目より 10 日間 1 日 1 回検体を経口投与した。12 日目にラットを断頭瀉血し、胃を摘出して 1% ホルマリン溶液で 10 分間固定し、腺胃部に生じた潰瘍の長径×短径 (mm²) を潰瘍指数とした。

b) 胃粘膜血流量の測定 (水素クリアランス法)——ラットをソムノペンチル麻酔下に開腹し、岡部らの術式⁵⁾に従って手術を行った。すなわち、正中切開により胃を引き出し、前壁の幽門前庭部と胃体部の境界部粘膜下に漿膜側より白金電極を刺入し、固定した。一方、不関電極を皮膚に固定し、両者とも amplifier (MT 技研) を介して記録計へ接続した。検体は、予め前胃部より挿入、固定したカニューレより注入した。基準線の安定化ののち、水素ガス (0.5 kg/cm²) を吸入させ、水素ガス濃度半減期 ($T_{1/2}$) を算出した、 $T_{1/2}$ を Fick の原理を応用した Kety の組織クリアランス式に代入して血流量を求めた。

$$\text{血流量 (ml/min/100 g)} = \frac{0.693}{T_{1/2}(\text{min})} \times 100$$

c) 血圧の測定——体重 250 g 前後のラットを 24 時間絶食したのち (ただし水は自由摂取)、2.5 g/kg のウレタン麻酔下に総頸動脈を露出し、polyethylene 製のカニューレを挿入固定した。カニューレは延長チューブを介して血圧トランスデューサー (P281d, 日本光電)、ひずみ圧力アンプ (AP601G, 日本光電) に接続し、ポリグラフィシステム (RM6000, 日本光電) を用いてモニターした。さらに血圧測定ユニット (AP611G, 日本光電) に入力して、最高、最低血圧の計測を行った。なお、計測中には体温保持の為、動物を保温マット (夏目製作所) であたため、直腸センサーで 37°C に保持した。また検体投与のため、予め胃内にカニューレを挿入し、検体注入後、経時的に計測を行った。

d) 酢酸潰瘍治癒過程における胃粘膜血流量の変化——a) と同様の方法を用いてラットに酢酸潰瘍を作成したのち、検体投与を行いつつ、2 日目より隔日に、酢酸潰瘍発生部位の肝ゆ着部の両側もしくは上下部の粘膜下に 1 匹 2 本刺入して b) に記したと同様に組織血流量を測定した。

e) 酢酸潰瘍治癒過程における胃粘膜ヘキソサミン量の定量——酢酸潰瘍作成後、検体投与を行いつつ、2 日目より隔日に胃を摘出し、胃粘膜中ヘキソサミン含有量を Hiroi らの方法⁶⁾に従って定量した。すなわち、摘出した胃の潰瘍発生部位を含む幽門前庭部と胃体部下 (腺胃部全体の約 1/4 にあたる) よりかきとった胃粘膜を、一日デシケーターで乾燥したのちパバイン消化を施し、6 N HCl にて 14 時間加水分解した。アセチル化したのち Ehrlich 試薬により比色定量した。

f) 酢酸潰瘍治癒過程における胃粘膜の組織化学的検討——酢酸潰瘍作成後、検体投与を行いつつ 2 日目より隔日にラットを断頭瀉血し、胃を摘出して常法に従ってホルマリン固定し、パラフィン包埋を施し、薄切して PAS 染色を行い鏡検した。

結 果

a) 酢酸潰瘍に対する抗潰瘍効果

Table I に AC の酢酸潰瘍に対する抗潰瘍作用を示した。手術後 2 日目より 10 日間、1 日 1 回 AC を 200, 50 mg/kg の用量で経口投与すると、潰瘍指数は対照群の 20.8 に比べ 6.8, 7.2 とそれぞれ有意に減少した。

b) 正常ラットの胃粘膜下組織血流量に及ぼす AC の影響

正常ラットに AC 200, 50 mg/kg の用量で胃内投与したのち 15, 30 分, 1, 2, 3, 4 時間後の胃粘膜下組織血流量の測定結果を Fig. 1 に示した。対照群では、組織血流量は、ほとんど変動しなかったのに対して、AC 投与群では投与後 1 時間目から組織血流量は増加しはじめ、200 mg/kg の用量においては、2 時間後から 4 時間後まで有意な増加が認められた。

TABLE I. Effect of AC on Acetic Acid-Induced Ulcer

Treatment (p.o.)	Dose (mg/kg)	No. of rats	Ulcer index (mean±S.E.)	Curative ratio (%)
Control ^{a)}	—	10	20.8±3.7	—
AC	200	10	6.8±1.6 ^{b)}	67.3
	50	10	7.2±3.5 ^{b)}	65.4

a) Water. b) Significantly different from the control group, $p < 0.01$. AC was given p.o. once daily for 10 d.

Fig. 1. Effect of AC on the Gastric Mucosal Blood Flow in Normal Rats

a) Significantly different from the control group, $p < 0.05$. All values represent mean $\pm$ s.e. of 8 rats.
●, AC 200 mg/kg; ▲, AC 50 mg/kg; ○, control.

Fig. 2. Effect of AC on the Gastric Mucosal Blood Flow in Acetic Acid-Induced Ulceration

Significantly different from the control group, a) $p < 0.05$; b) $p < 0.01$. All values represent mean $\pm$ s.e. of 10 rats. Subject was given *p.o.* once a day.
●, AC 200 mg/kg; ○, control.

TABLE II. Effect of AC on the Blood Pressure in Normal Rats

Treatment (<i>p.o.</i>)	Dose (mg/kg)	No. of rats	Time after administration (h)	Blood pressure	
				High (mmHg)	Low (mmHg)
Control	—	10	1.0	128.3 $\pm$ 7.9	83.0 $\pm$ 5.1
		10	1.5	132.5 $\pm$ 3.9	90.9 $\pm$ 5.0
		10	2.0	130.7 $\pm$ 4.3	79.3 $\pm$ 4.9
AC	200	10	1.0	121.3 $\pm$ 7.9	73.6 $\pm$ 6.3
		10	1.5	122.7 $\pm$ 3.9 ^{a)}	71.3 $\pm$ 2.9 ^{a)}
		10	2.0	120.9 $\pm$ 6.1 ^{a)}	67.5 $\pm$ 5.0 ^{b)}
	50	10	1.0	130.8 $\pm$ 3.9	79.2 $\pm$ 6.3
		10	1.5	128.3 $\pm$ 5.9	80.5 $\pm$ 5.1
		10	2.0	127.5 $\pm$ 6.9	78.5 $\pm$ 7.9

Significantly different from the control group a) $p < 0.05$; b) $p < 0.01$. All values represent mean $\pm$ s.e.

c) 正常ラット血圧に及ぼす AC の効果

AC 投与後, 1 時間, 1 時間 30 分, 2 時間後における総頸動脈圧の観血式測定結果を Table II に示した. AC 200 mg/kg の投与により, 1 時間 30 分, 2 時間後において有意な血圧の低下がみられた.

d) 酢酸潰瘍治癒過程における胃粘膜血流量の変化と AC の効果

酢酸潰瘍作成手術の 2 日後より隔日に, 潰瘍部位における血流量を測定した結果を Fig. 2 に示した. 対照群では 2 日後に血流量は最低の 42.8 ml/min/100 g まで低下し, 10 日後にようやく 120 ml/min/100 g 付近まで回復したのに対して, AC 200 mg/kg 投与群では, 2 日後から 10 日後まで, すべて有意に血流量の増大が認められ, 特に 4 日後にすでに 133.8 ml/min/100 g まで血流量の回復が認められた.

e) 酢酸潰瘍治癒過程における胃粘膜ヘキソサミン量の測定

酢酸潰瘍手術後 2 日目より隔日に胃粘膜のヘキソサミン含有量の定量を行った. その結果, Table III に示したように対照群に比べ AC 200 mg/kg 投与群では, 4 日後, 6 日後に有意な増加が認められた.

f) 酢酸潰瘍治癒過程におけるラット胃粘膜の組織化学的検討

酢酸潰瘍作成手術の 2 日後より隔日に胃粘膜の薄切標本を作成し, PAS 染色を施し, 観察した結果 Fig. 3—5 に示したように, 対照群に比べ AC 200 mg/kg 投与群では PAS 陽性部位が著しく増大しており, 特に 6 日後において顕著な差がみられた.

TABLE III. Effect of AC on Hexosamine Contents in Rat Stomach with Acetic Acid-Induced Ulcer

Day after ulcer induced (d)	μg hexosamine/mg tissue	
	Control	AC 200 mg/kg
Before	93.44 ± 6.05	
2	75.11 ± 3.61	82.35 ± 3.98
4	78.83 ± 6.23	$99.10 \pm 5.03^a)$
6	81.95 ± 8.45	$108.61 \pm 4.95^a)$
8	88.02 ± 4.15	97.99 ± 2.92
10	99.17 ± 8.35	95.59 ± 6.63

All values represent mean $\pm$ s.e. of 10 animals.

a) Significantly different from the control group, $p < 0.05$. Subject was given *p.o.* once a day.

control AC 200 mg/kg (PAS)

Fig. 3. Acetic Acid-Induced Ulcer on the 2nd Day after Ulcer Induction

control AC 200 mg/kg (PAS)

Fig. 4. Acetic Acid-Induced Ulcer on the 6th Day after Ulcer Induction

control AC 200 mg/kg (PAS)

Fig. 5. Acetic Acid-Induced Ulcer on the 10th Day after Ulcer Induction

総括及び考察

実験的胃潰瘍モデルに対し、最も幅広く、強い抗胃潰瘍作用を示した *Atractylodes lancea* var. *chinensis* を基源とする西北蒼朮の 50% メタノールエキス (AC) の作用機作を知るべく、今回は、胃粘膜防御因子に対する影響を中心に検討した。

まず、慢性潰瘍のモデルである酢酸潰瘍に対する治癒促進作用について検討し、AC 200, 50 mg/kg の用量で著明な治癒促進作用を示し、文献的に比較すると、⁷⁾ FM100 と同程度あるいはそれを上回る強さであると考えられる。

次に、この治癒促進効果が、AC の胃粘膜部位の循環血流増大作用の反映ではないかと考え、水素クリアランス法を用いて、胃粘膜組織血流量に与える影響を検討した。その結果 AC は 200, 50 mg/kg で用量依存的な、持続性の胃粘膜血流量増大作用を示した。そこで、この増大効果が、血管拡張性の作用か否かを知る目的で、総頸動脈圧を観血的に測定し、AC の血圧に与える影響を検討した。その結果、AC 200 mg/kg の投与により、1 時間 30 分後より持続性の血圧降下作用が認められ、特に最低血圧に対する作用が著明に現われた。このことから AC の効果が末梢においても血管拡張性に現われていることが考えられる。

そこで酢酸潰瘍の治癒過程における AC の役割を明らかにする目的で、潰瘍発生時より経日的に胃粘膜血流量、PAS 陽性部分の組織化学的観察、胃粘膜ヘキソサミン量の測定を行った。その結果、AC は、潰瘍発生後の

胃粘膜血流量の著しい低下を抑制するとともに、早い時期から正常ラット胃粘膜の血流量と同程度にまで血流量を増大させることが明らかとなった。また、血流量の増大作用により、胃粘膜組織へのエネルギーの供給が増し、粘膜修復成分であるヘキソサミン量、及び PAS 陽性部分の著しい増大が観察された。AC のこれらの作用は、血流量の増大作用より遅れて発現し、投与後 6 日目付近で peak を迎えていた。

以上のことから AC は、胃潰瘍の発生機転を抑制する（胃液分泌の抑制）^{1,2)} と同時に治癒機転の促進（胃粘膜血流量、ヘキソサミン含有量の増大）を行い、潰瘍存在状態をいち早く治癒方向へ向ける作用を示すものと考えられる。今後、活性成分の究明を急ぐ予定であるが、現在求められる抗胃潰瘍薬は、再発、再燃の防止作用を主流となすものであると思われ、その点においても AC の効果は期待しうるものと考えられる。

引用文献

- 1) 第 3 報：野上真里，森浦俊次，西村まゆみ，久保道德，薬誌，**105**，973 (1985)。
- 2) 久保道德，野上真里，西村まゆみ，森浦俊次，有地 滋，薬誌，**103**，442 (1983)。
- 3) M. Nogami, M. Nishimura, T. Moriura, M. Kubo. *Chem. Pharm. Bull.*, 投稿中。
- 4) K. Takagi, S. Okabe, R. Saziki, *Jap. J. Pharmacol.*, **19**, 418 (1969)。
- 5) 岡部 進，国見春代，山岡尚志，竹下 寛，川上雅之，基礎と臨床，**15**，65 (1981)。
- 6) J. Hiroi, *Jpn. J. Pharmacol.*, **31**，1144 (1981)。
- 7) K. Kawashima, E. B. Lee, T. Hirai, K. Takeuchi, K. Takagi, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**，755 (1972)。