薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
106 (10) 947-950 (1986)

生薬の薬剤学的研究 (第1報) スルファグアニジンのラット小腸吸収に及ぼす
ショウガ科生薬エキスの影響¹⁾

酒井 清, 大島直文, 忽那多美子(旧姓松浦), 宮崎葉子(旧姓藤原),
中嶋仁嗣, 村岡崇光, 大熊京子, 西野隆雄*
大阪薬科大学

Pharmaceutical Studies on Crude Drugs. I. Effect of the Zingiberaceae Crude
Drug Extracts on Sulfaguanidine Absorption from Rat Small Intestine¹⁾

KIYOSHI SAKAI, NAOFUMI OSHIMA, TAMIKO KITSUNA (née MATSUURA),
YOKO MIYAZAKI (née FUJIHARA), HITOSHI NAKAJIMA,
TAKATERU MURAOKA, KYOKO OKUMA,
and TAKAO NISHINO*

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 2-10-65,
Kawai, Matsubara, Osaka, 580, Japan

(Received December 19, 1985)

The effect of Zingiberaceae crude drug extracts on the small intestinal absorption of sulfaguanidine was investigated in the rat by the *in situ* recirculating perfusing method. The extracts of Zingiberaceae crude drugs such as *Alpiniae officinarum* Rhizoma (良姜), *Alpiniae oxyphyllae* Fructus (益智), *Zingiberis* Rhizoma (生姜), *Curcumae* Rhizoma (鬱金), *Amomi Semen* (縮砂), *Amomi rotundi* Fructus (白豆蔻), *Cardamomi* Fructus (小豆蔻) and *Zeodriae* Rhizoma (菰薹) (from China and Yaku-shima), were prepared by use of H₂O and/or MeOH.

The absorption of sulfaguanidine was affected in various ways by these extracts. The H₂O extract of *Alpiniae officinarum* Rhizoma enhanced the absorption of sulfaguanidine most effectively. This extract was more effective than sodium deoxycholate which increased sulfaguanidine absorption from the rat small intestine.

These results showed that Zingiberaceae crude drugs might affect the small intestinal absorption of any other drugs.

Keywords—Zingiberaceae crude drug extract; small intestinal absorption; sulfaguanidine; *in situ* recirculating perfusing method; *Alpiniae officinarum* Rhizoma; rat

漢方処方中における処方生薬個々の役割について、従来薬理学的な観点からのアプローチが、数多くなされて来た。²⁾ しかし、その処方生薬の生物薬剤学的な役割の解明は、矢田らのサポニン成分による吸収促進に関する研究、³⁾ 盧らの麻黄と辛夷の併用に関する研究⁴⁾ などが行われたに過ぎず、未だ十分には行われていない。

ショウガ科生薬は、種々の漢方処方中広汎に使用され、また健胃剤として数多くの市販製剤中に配合されている。⁵⁾ ショウガ科生薬の薬理作用について、各種消化機能に関する作用が、報告されている。²⁾ したがって、ショウガ科生薬が、他の配合薬品の吸収に影響を及ぼすことは、十分に推察できる。今回著者らは、難吸収性薬物で、受動輸送により吸収されるスルファグアニジン (SG) を指標薬物とし、⁶⁾ ラット *in situ* 小腸還流法により、その小腸吸収に及ぼす、ショウガ科生薬エキスの影響を検討した。

実 験 の 部

1. 使用薬物 良姜, 益智, 生姜, 鬱金, 縮砂, 白豆蔻, 小豆蔻, 菰薹, 以上8種類のショウガ科生薬を使用した。菰薹は、中国産と本邦屋久島産の2種類を使用した。1982年に採取された屋久島産菰薹を除いて、他はすべて1982年大阪市場輸入品を使用した。SGは、田辺製薬(株)より供与されたものを使用した。またトラガント末は局方品を、他の試薬は特級市販品を用いた。

TABLE I. Yield and Water Content of Zingiberaceae Crude Drug Extracts

Crude drug	Yield [water content] (%)			
	Extract			
	H ₂ O	MeOH→H ₂ O	MeOH	H ₂ O→MeOH
Alpiniae officinarum Rhizoma	15.1 [2.10]	4.5 [6.14]	14.1 [6.22]	5.3 [1.71]
Alpiniae oxyphyllae Fructus	20.7 [4.90]	10.0 [4.85]	8.5 [0.46]	5.2 [1.80]
Zingiberis Rhizoma	16.9 [6.64]	7.3 [3.66]	11.4 [0.96]	4.5 [2.68]
Curcumae Rhizoma	13.2 [4.11]	4.7 [3.41]	15.5 [1.68]	10.6 [0.91]
Amomi Semen	12.9 [2.36]	6.8 [4.38]	7.2 [4.56]	2.6 [4.74]
Amomi rotundi Fructus	16.7 [2.48]	7.4 [3.65]	8.0 [5.62]	2.2 [8.16]
Cardamomi Fructus	12.6 [5.69]	4.6 [3.95]	10.9 [4.75]	2.0 [2.37]
Zedoariae Rhizoma (China)	18.0 [5.27]	13.6 [3.86]	3.2 [1.68]	3.0 [4.32]
Zedoariae Rhizoma (Yaku-shima)	8.0 [6.00]	8.8 [4.81]	8.2 [1.87]	3.2 [3.09]

2. 使用動物 体重 170—240 g の雄性 Wistar 系ラットを一夜絶食させて使用した。

3. 生薬エキスの調製 各生薬を粉碎し、生薬の3倍量の溶媒を用い3時間5回の加熱還流抽出を行い、減圧濃縮後、減圧デシケーター (CaCl₂) 中で恒量とし、各試料エキスとした。エキスは、水エキス (H₂O ext.) の他に、ショウガ科生薬が精油成分を多く含有することを考慮し、メタノールエキス (MeOH ext.) と MeOH ext. 調製残渣を水で抽出して得たエキス (MeOH→H₂O ext.)、及び H₂O ext. 調製残渣を MeOH で抽出したエキス (H₂O→MeOH ext.) の4種のエキスを各生薬について調製した。それぞれのエキスの収率及びカルフィシャー法で測定した含水率を Table I に示した。なお、各 MeOH ext. 及び H₂O→MeOH ext. 中の MeOH 含量は、ガスクロマトグラフィーで測定した結果、その検出限界である 0.01% 以下であった。⁷⁾

4. *In Situ* 小腸還流実験 ラットを、胆管結紮後、常法⁸⁾に従って、37°C の試料液 30 ml を流速約 3 ml/min で 90 分間還流した。還流液を全量回収し、SG の定量に供した。

試料液——SG 濃度は 0.1 mm とし、エキス及びデオキシコール酸ナトリウム (SDC) の濃度は、1, 0.1, 0.01, 0.001% (w/v) とした。水溶性エキス (H₂O ext., MeOH→H₂O ext.) は、pH 6.5 リン酸緩衝液に懸濁させ、SDC は同緩衝液に溶解させて実験を行った。一方水難溶性エキス (MeOH ext., H₂O→MeOH ext.) は、エキス濃度と同一濃度のトラガント末を加え、上記緩衝液に懸濁させて試料液とした。なお、コントロールには、各試料液からエキス及び SDC を除いた液を使用した。

5. 良姜 H₂O ext. の十二指腸内投与実験 ラットを、ベントバルビタール麻酔下開腹、幽門及び胆管を結紮後、幽門から約 1 cm の十二指腸に、薬液を投与した。SG 及び良姜 H₂O ext. は、1% トラガント生理食塩水溶液に懸濁させ、投与量は、SG 150 mg/kg, エキス 750 mg/kg とし、投与容量は 10 ml/kg とした。薬物投与後、0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 時間後に、頸静脈から採血し、血中 SG 量を測定した。

6. 良姜 H₂O ext. の経口投与実験 ラットに、ベントバルビタール麻酔下、ストマックチューブを使用し薬液を投与した。薬物及びその投与量、並びに採血は、十二指腸内投与実験に準じた。

7. SG の定量 SG の定量は、小泉らの方法に従って行った。⁹⁾ 試料に、試料と同量の 12% トリクロロ酢酸溶液を加え、遠心分離 (3000 rpm, 10 分間) 後、上澄液を常法に従って定量した。なお、還流液中 SG 定量においては、SG にそれぞれの生薬エキスを加え、試料液と同様の処理を行い検量線を作成した。

結 果 と 考 察

各試料中、SG の有意な ($p < 0.05$) 吸収促進及び吸収抑制を示したものの結果を、コントロール値¹⁰⁾を 100% として、各々 Fig. 1 及び Fig. 2 に示した。各ショウガ科生薬エキ스가、SG の小腸からの吸収に、何らかの影響を及ぼすことが、明らかである。生薬の種類、また同一生薬でもエキスの種類、濃度により、SG の小腸吸収に著しく異なった影響を、個々の生薬は与えている。

吸収促進作用は、Fig. 1 に示すように、小豆蔻及び菝葜以外の生薬に認められた。その作用は、生薬によって、水溶性エキス群に認められるもの (良姜、益智、生姜、鬱金、縮砂) と、水難溶性エキス群に認められるもの (縮砂、白豆蔻) とがあった。吸収促進を示すエキスの中には、鬱金 MeOH→H₂O ext. のように、1% で反対に吸収抑制を示すものもあり、また 0.1% で強い吸収促進作用を示す縮砂 H₂O→MeOH ext. でも 1% では抑制の傾向

Fig. 1. Enhanced Effect of Zingiberaceae Crude Drug Extracts on Absorption of Sulfaguanidine

a) Concentration of ext. (%) were given in the column. Each value represents the mean of 4 to 12 rats.

□ SDC; ▨ H₂O ext.; ▩ MeOH→H₂O ext.; ▧ MeOH ext.; ▦ H₂O→MeOH ext.

が認められ、その吸収促進作用に至適濃度の存在を窺わせるものもあった。

良姜 H₂O ext. は、0.001—1% の各濃度で濃度依存的な吸収促進作用を示した。実験に供した生薬エキス中、最も強い吸収促進作用が、1% 良姜 H₂O ext. に認められた。その吸収率は、35.8% で、コントロール (14.9%) に比べ2倍以上の有意な吸収促進作用 ($p < 0.01$) を示した。これは、SG の強い吸収促進物質として知られる SDC^{6,11)} よりも有意に強いものであった ($p < 0.05$)。SDC の SG 吸収促進は、吸収部位への直接作用による透過性の増大によるとされている。^{6,11)} 生薬エキス中には、様々な成分が含有されており、その吸収促進作用には種々の要因が考えられる。良姜 H₂O ext. は、1% 濃度で、SG の CHCl₃ と pH 6.5 リン酸緩衝液との間の分配係数には変化を与えず、また Wilhelmy 法による表面張力測定の結果、ミセル形成には至っていなかった。更に良姜 H₂O ext. 10 mg/body を静脈内投与後、SG の還流実験を行い、良姜 H₂O ext. 静脈内非投与群と比較した結果、両者に差を認めなかった。したがって良姜 H₂O ext. の SG 吸収促進作用は、脂溶性の変化等の物理化学的要因や、良姜 H₂O ext. による全身性の作用によるものではなく、吸収部位での良姜 H₂O ext. による組織透過性の増加等

Fig. 2. Depressed Effect of Zingiberaceae Crude Drug Extracts on Absorption of Sulfaguanidine

Refer to Fig. 1 for remarks.

Fig. 3. Effects of Alpiniae Officinarum Rhizoma H₂O Extract on the Plasma Concentrations of Sulfaguanidine Following Intraduodenal and Oral Administrations

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 3 to 5 rats.

a) ($p < 0.05$) significantly different from control.

Dose, 150 mg/kg of sulfaguanidine.

—○—, control for intraduodenal administration;

—●—, 750 mg/kg of Alpiniae officinarum Rhizoma H₂O extract following intraduodenal administration;

—△—, control for oral administration; —▲—, 750

mg/kg of Alpiniae officinarum Rhizoma H₂O extract following oral administration.

によると考えられるが、その詳細については、今回の実験だけでは明らかに出来なかった。また Fig. 3 の十二指腸内投与の結果に示すように、良姜 $\text{H}_2\text{O ext.}$ の存在で、小腸から血中への SG 移行速度も高められている。しかし、経口投与後の血中濃度は、Fig. 3 に示すように、投与後 3 時間まではコントロールと比べて変化なく、4 時間後に有意な増加が認められた。この投与経路による差は、エキスの粘性による胃内排泄速度の遅れ等が関与していると考えられる。このように全消化管からの吸収を考慮した場合、エキスの物理的性状も影響を与える因子と考えられる。更に、ショウガ科生薬が、胃液分泌にも影響を与えること、²⁾ また利胆作用を有するものも多いこと^{2a)}などを考慮すると、今後消化管全体のシステムとして、これらの事項を加味した検討の必要性があると思われる。

一方、吸収抑制作用は、Fig. 2 に示すように各生薬に認められ、主として水難溶性エキス群の高濃度において顕著であり、生薬中の脂溶性成分の関与が推察される。吸収促進作用を示さなかった我述は、中国産、屋久島産共に、高濃度の多くのエキスを抑制を示した。両我述間に、その成分含量等で相違の認められることが、報告されている。¹²⁾ 今回の SG 小腸吸収に関する結果では、中国産我述の水溶性エキス群において、屋久島産のものよりも低濃度で作用を示した。しかし、両我述間には、SG の吸収抑制という点で、大きな相違は認められなかった。

本実験により、配合薬品として使用頻度の高いショウガ科生薬エキスが、他の配合剤の小腸からの吸収に、影響を与える可能性を示した。良姜のような強い吸収促進作用を示す生薬の存在は、新規吸収促進剤等の開発に関連して、今後の研究が期待される。また、このような小腸吸収に大きな影響を与える生薬の存在は、今後これらの生薬と併用される医薬品の、併用時におけるバイオアベイラビリティを考慮した投与の必要性が考えられる。更に、漢方方剤中においても、これらショウガ科生薬が、有効成分の吸収に関与していることが考えられ、個々の漢方処方での検討も、今後行ってゆきたい。

謝辞 本研究に際し、屋久島産我述を御供与いただき、生薬の抽出に御便宜を賜りました大阪大学薬学部北川 勲教授に深謝いたします。また SG を御恵与していただいた田辺製薬(株)に御礼を申し上げます。更に、生薬エキスの水分含量測定に御便宜を賜りました近畿大学医学部東洋医学研究所 谿 忠人助教授に深謝いたします。

引用文献及び注

- 1) 第 33 回日本薬学会近畿支部大会で一部発表，神戸，1983 年 11 月。
- 2) a) 高木敬次郎，木村正康，原田正敏，大塚恭男(編)，“和漢薬物学，”第 1 版，南山堂，東京，1982; b) 酒井 清，藤原葉子，西野隆雄，山根敏子，中嶋仁嗣，日本薬学会第 104 年会，仙台，1984 年 3 月，p. 705.
- 3) a) N. Yata, N. Sugihara, R. Yamajo, T. Murakami, Y. Higashi, H. Kimata, K. Nakayama, T. Kuzuki, O. Tanaka, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 1041 (1985); b) 矢田 登，山尤良子，鴻海さゆり，藤井泉，水谷健二，木全裕子，大谷和弘，藤本真子，田中 治，日本薬学会第 105 年会，金沢，1985 年 4 月，p. 458.
- 4) 盧 焯，足立伊佐雄，金本郁男，上野雅晴，堀越 勇，日本薬学会第 105 年会，金沢，1985 年 4 月，p. 458.
- 5) a) “医療薬日本医薬品集，”第 9 版，日本医薬情報センター編，薬業時報社，東京，1985; b) “一般薬日本医薬品集，”第 5 版，日本医薬情報センター編，薬業時報社，東京，1985.
- 6) K. Kakemi, H. Sezaki, R. Konishi, T. Kimura, A. Okita, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1034 (1970).
- 7) GLC 条件: column, 15% NPGS 3 mm $\times$ 2 m; column temp., 65°C; N_2 flow rate, 30 ml/min; t_R , 4.5'.
- 8) 後藤 茂(編)，“生物薬剤学実験マニュアル，”清至書院，東京，1985，p. 12.
- 9) T. Koizumi, T. Arita, K. Kakemi, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 413 (1964).
- 10) 水溶性エキス群及び SDC のコントロールにおける吸収率は，14.9% であった。水難溶性エキス群 1, 0.1, 0.01, 0.001% の各濃度のコントロールの吸収率は，各々 10.8%, 15.3%, 15.2%, 15.8% であった。
- 11) 中西邦夫，宮崎正三，政田幹夫，灘井種一，薬誌，**102**, 1133 (1982).
- 12) 渋谷博孝，吉原 実，北野栄作，永澤正和，北川 勲，薬誌，**106**, 212 (1986).