275. 萩庭丈寿, 原田正敏 : 生薬の薬物学的研究 (第4報^{*1}) リンドウ科苦
味生薬のラットの胃液分泌ならびに成長におよぼす影響

**Joju Haginiwa and Masatoshi Harada : Pharmacological Studies
on Crude Drugs. IV. Effect of Bitter Crude Drugs of Gentianaceae
on Gastric Secretion and Growth of Rats.**

(Pharmaceutical Faculty, Chiba University^{*2})

Three kinds of bitter crude drugs of the Gentianaceae family (*Swertia japonica* MAKINO, *Swertia pseudochinensis* HARA, and *Gentiana scabra* BUNGE var. *Buergeri* MAXIM.) were examined for promotion of gastric functions and increase in appetite, which are said to be the effect of these crude drugs. Changes in gastric juice secretion was examined by collecting a definite amount of gastric juice from a Shay rat at definite intervals by lavage. Other rats were bred on a low-protein diet and difference in body weight between treated and control rats was examined. Throughout these tests, there was no difference in the treated and control groups, and no evidence was found to endorse the foregoing effects. On the other hand, a parasympathetic nerve stimulant, prostigmine, markedly accelerated gastric juice secretion in Shay rats.

(Received January 30, 1961)

苦味を有する生薬で猛毒性でないものは、その苦味の理化学的性質の本態を深く追及することなしにいわずの“苦味健胃剤”として取り扱うことが甚だ多く、半ば常識化している。併し苦味が直ちに胃機能を亢進させ胃液の分泌を盛んにするという事実を、種々の苦味生薬について純客観的なデータをもつて証明した例は少ない。苦味物質と胃機能に関する従来の研究として、内田¹⁾は単純胃瘻管手術をした犬を用い gentiopicrin について試験し、口腔内適用では胃液量、胃酸に対して作用を示さず、直接胃内適用では亢進作用ありとしている。佐伯²⁾は同様な方法で、直接胃内適用でセンブリエキスは作用なく、リンドウエキスは産地、種類により作用の有無を認めたとしている。江崎³⁾は同じく口腔内適用でゲンチアナは作用なくセンブリは酸度のみを上昇させ、直接胃内適用ではゲンチアナは胃液量のみ、センブリは酸度のみを上昇させたことを認め、また両者とも胃運動に対しては作用なしとしている。Wolf⁴⁾は人について試験し、ヒドラスチスは胃機能を亢進させるが苦味という味自身としての作用は認められないとしている。またゲンチアナについて Goetzl⁵⁾は作用を認めず、Aladashvili⁶⁾は作用を認めている。実験者によつて相反する結果を得、苦味的作用を目標とした口腔内適用試験ではほとんど否定的な上記報告から察すると、従來說かれてきた苦味が反射的に胃液の分泌を促すという考え方に対しては、少なくとも動物実験の範囲では疑問的でむしろ否定的因子が濃い。このことは体験的に民間薬より進歩したと見做される漢方体系の諸薬方では、苦味生薬すなわち健胃剤といった用法が見当たらないのと思ひ合わせて興味深いことである。

苦味剤の研究にラットを用いた例はほとんどないが、山西⁷⁾、横山⁸⁾などの報告および後述の実験結果より、ラットは臭味をかなり明瞭に区別する性質が認められるので、苦味感覚と胃液分泌の相関関係の試験にも人における高度の精神面の影響を除外視すれば一応使用し得ると考えた。

*1 第3報 : 本誌 80, 1231(1960).

*2 Yahagi-cho, Chiba.

1) 内田 : 日薬理誌 25, 116(1929).

2) 佐伯 : Ibid. 38, 21 § (1942).

3) 江崎 : Ibid. 50, 103 § (1954), 51, 62 § (1955).

4) S. Wolf, et al. : Drug standard 24, 98(1956) (C. A. 50, 14099(1956)).

5) F. R. Goetzl : Ibid. 24, 101(1956) (C. A. 50, 14099(1956)).

6) V. A. Aladashvili : Terapeut. Arkh. 24, 58(1952) (C. A. 47, 1847(1953)).

7) 山西 : 実験動物彙報 3, 4(1954).

8) 横山 : 福島医誌 10, 1(1960).

著者は苦味健胃剤として現在最も重きをなしているセンブリを中心とし、リンドウ、ムラサキセンブリを取り上げ、ラットを用いて若干の薬理試験を行なつた。先ず通常の Shay ラットを用いて苦味剤の口腔内適用による胃液量と酸度に及ぼす影響を調べた。しかし本法では個体差が多く、同一動物において対照値が得られないことと、幽門部結索時に既存していた胃液が結果に加味されてしまうことなどが大きな欠点として現われたので、本法に胃洗浄を応用して胃液を一定時間毎に採取して検査する方法を主とした。次いで Shay ラット法に不可避な手術という異常状態を避け、全く動物に外的影響を与えることなしに苦味剤の作用を調べるために、動物の餌消費量増加と体重増加とをその薬効に期待してラットの生長実験を行ない、餌消費量の差が体重の差に一層顕著に現われる工夫として餌を低蛋白質餌とした。これらの結果について報告する。

実 験 の 部

実験材料^{*3}

センブリ *Swertia japonica* MAKINO, ムラサキセンブリ *Swertia pseudochinensis* HARA, リンドウ *Gentiana scabra* BUNGE var. *Buergeri* MAXIM. 1959 年秋千葉県下採取品。乾燥粉末として使用。

実験方法

Shay ラット法に準ずる試験 絶食後 (48 hrs) の体重 100~140 g のラットを用いエーテル麻酔下に幽門部を結索する。同時に試験群 (7~14 匹, 以下同様) には苦味剤 (3 種, 5, 20, 50 mg) を極少量の CMC に混和、ベースト状にして口の中に入れる。対照群には CMC のみを投与する。投与された薬物は吐き出す事なく、すべて胃中に飲みこまれていた。1.5 hrs 後胃を摘出し、蓄積せる胃液の容量、遊離塩酸、総酸度を定量した (0.02N NaOH, 指示薬: メチルイエロー, フェノールフタレイン)。

胃洗浄を応用した試験 手術、薬物投与は上記に従う。先ず結索直後ゴムカテーテルを胃中に挿入し水 3 cc にて胃洗浄を行ない、3~4 回繰り返し胃を空虚にする。後 1.5 hrs 経て再び胃洗浄を行ない、蓄積した胃液を洗い出し、この総酸の絶対量を定量する。(0.01N NaOH)。この値を各個体の基準値とする。ここで試験群には苦味剤 (3 種, 5 mg) を投与する。後 1.5 hrs 経て胃洗浄を行ない、上記と同じ操作を繰り返し最後に薬物を再度投与する。得られた定量値は薬物投与後第 1 回目の 1.5 hrs 値であり、基準値との差を比較する。更に 1.5 hrs 経過後、同様操作をし薬物投与後第 2 回目の 1.5 hrs 値を得、基準値との差を比較する。なお比較としてプロスタグミン (200 γ /kg) を使用した。

軽度低蛋白質餌下での生長 50 g 前後の幼弱ラットを 1 群 4~6 匹に分け、下記飼料で飼育し、毎日餌、飲料水の消費量をはかり、体重は 2~3 日毎に計量した。苦味剤 (3 種類) は飲料水に浮遊振盪して与え (0.5 mg/cc) 自由摂取させた。飼料組成: 小麦粉 83, カゼイン 3, 大豆油 5, 乾燥酵母 4, 肝油 1, 混合塩 4。(蛋白質量約 15%) この混合物を水 40 で団子ようにねり固めて与える。

高度低蛋白質餌下での生長 前試験と同様、苦味剤はセンブリを使用し、1 群は飲料水に浮遊振盪して与え (4 mg/cc), 1 群は経口投与した (10 mg/50 g)。飼料組成: 馬鈴薯澱粉 83.5, カゼイン 2.5, 大豆油 5, 乾燥酵母 4, 肝油 1, 混合塩 4。(蛋白質量約 4.2%) この混合物を水 40 で団子様にねり固め蒸して与える。

実験結果

Shay ラット法に準ずる試験 1 例としてセンブリ群の胃液分泌量についての結果を Fig. 1 に示す。この

Fig. 1.
Volume of Gastric Juice
(1.5 hr. value after oral
administration of *Swertia japonica*)

*3 植物学名は大井著: 日本植物誌による。

例では雌ラットにおいて対照に比して薬物投与群が或る程度分泌量の増加を来したかのような感も抱かせるが、雄ラットでは両群の間に何の差異も認められない。更に他2種苦味剤では雌雄共に対照との差は全然認められず、また投与量による差もなかつた。従つて雌センブリ群の結果は個体差が強く現われた為と思われる。なお遊離塩酸、総酸度およびそれらの絶対量共胃液分泌量に於て得た傾向と同様な結果を得た。一般に胃液量の多い個体は遊離塩酸、総酸度共に高い値を示し、また酸の両者の関係も同様な比例関係を示した。参考までに各項目の平均値を示す(72匹平均, 1.5 hrs 値)。胃液量 1.1 cc, 遊離塩酸 44 mEq, 同絶対量 1.9 mg, 総酸度 66 mEq, 同絶対量 (HCl として換算) 2.8 mg.

胃洗浄を応用した試験 結果を Fig. 2 に示す。前試験の結果よりして、各群の比較の場合総酸の絶対量のみに

Fig. 2. Difference in Amount of Total Acid between the Standard value and each 1.5 hrs. value after Bitter Administration

S. j. : *Swertia japonica*, S. p. : *Swertia pseudochinensis*

G. s. : *Gentiana scabra* var. *Buergeri*

でも一応目的は達せられるので、今回は誤差の多い他の項目は省略した。苦味剤群と対照群との間には全然差異は認められず、プロスタグミンのみが高度の分泌増加を来した(危険率 1% で有意)。これは2回目の投与を行なわなかつたが、その影響は第2回目の 1.5 hrs 値にも少し及んでいる。プロスタグミン以外の平均総酸分泌量は 1.8 mg (HCl) である。

軽度低蛋白質餌下での生長 リンドウ群を例にとつて、体重増加曲線を Fig. 3 に示す。すなわち苦味剤群と対照群との差異は全然認められなかつた。他2種の苦味剤でも同様であつた。餌消費量も特に目立つ差異はな

Fig. 3.

Growth Curve of Rat Under Low Protein Diet (Protein : Ca 15%)

Bitter : *Gentiana scabra* var. *Buergeri* (4~6 mg./day), given in drinking water.

く 12~18 g/day/1 rat であった。飲料水摂取量はリンドウ群では対照との差異は認められなかったが、他 2 種群では低い値を示し^{*4}、センブリ群が最低であった、これは我々に感ずる苦味感覚の強弱と平行している。試験中期の摂取量概算：センブリ 4.5 mg、ムラサキセンブリ 4.8 mg、リンドウ 5.5 mg。

高度低蛋白質餌下での生長 雌雄の対照群、苦味剤群共に試験開始時体重 38~40 g が 16 日後終了時に 39~46 g に生長したのみで、中でも対照群が雌雄にわたり最も体重増加を来したという結果を得、苦味剤の量を多く与えても対照に比して全然有効な結果を得られない事を知った。

考 察

Shay ラットで胃液分泌状態を調べる場合、結索時既存胃液、蓄積時間および薬物による胃液分泌の生理的胃液分泌による陰蔽などが問題として考えられようが、著者は胃洗浄により既存胃液を除き、蓄積時間を 1.5 hrs とした。第 1 に結索時に胃中に存在する胃液は総酸絶対量を例にとると、最高 1.46 mg (塩酸換算、以下同様) から最低 0.13 mg の範囲で平均 0.35 mg であった (66 匹平均)。この差異は薬物による胃液分泌が少量の場合には結果にかなり大きな影響を与える訳で、試験開始時には胃中を空虚にすることが望ましいと思われる。第 2 に蓄積時間であるが、1 hr 値あるいは 4 hrs 値をとっている報告⁹⁾もある。著者は先ず 30 分値を調べたが非常に胃液が少なく (0.11 mg)、誤差が大きいためとあまり長時間にわたる薬物の影響は考えにくいので、定量でき、しかもなるべく短時間という条件の下で一応 1.5 hrs 値を選んだ。さらに薬物による胃液分泌が生理的胃液分泌に蔽われてしまう懸念について、著者の得た結果より考察してみる。ただこの問題を云々するためには、さらに厳密な実験計画の下で行なわれる必要があり一応の傾向を示すに止まる。30 分値では洗浄で胃を空虚にした群では上述の 0.11 mg (4 匹、数回反覆平均) であったが、洗浄後水 3 cc を胃内に注入した群では 0.30 mg (9 匹、数回反覆平均) 以上であった。また本文の 1.5 hrs 値では、洗浄操作を施さない群は 2.8 mg (72 匹平均)、洗浄した群は既存量 0.35 mg、蓄積量 1.8 mg、合計 2.15 mg (66 匹平均) であった。これらの結果よりして、一応 1.5 hrs 位の範囲では、当初胃中に胃液あるいは水などが存在する方がより多量の総酸の分泌を促す傾向にある、したがって当初に定量できるだけの胃液分泌があれば、その傾向は少くとも生理的胃液分泌によつて縮少または隠蔽されないで済むと推定しても大過ないと思われる。この事は苦味が極めて短時間でもある程度の胃液分泌を亢進させるとすれば、これが誘因となつて一定時間 (例えば 1.5 hrs) 後にはしからざるものより多少とも高い蓄積量を与える傾向を示すであろうことを物語るものである。しかし事実としては苦味剤を与えたものも与えないものも同様な蓄積量を示した。

結 論

苦味生薬 3 種について、先ず Shay ラットを用い胃洗浄を応用して胃液分泌状態を調べ、次いで間接的方法として薬物投与下の生長試験を行なった。全試験にわたり苦味剤群と対照群との間に差異は認められず、その薬効と見做されている胃液、胃酸分泌の亢進、食餌摂取量増加による体重増加の作用を積極的に肯定する結果は全然得られなかった。本結果および既述の報告例などから直ちに高度な精神活動を有する人間に関して、苦味剤の結論を急ぐのは正鵠を得てはいないが、また生薬更に一般物質何に限らず苦味即ち健胃剤という考え方も再考する必要があると思われる。却つて苦味成分自身としての薬効の方が重要であろう。

本研究にあたり研究費の一部を贈られた蓬庵社に深謝致します。

千葉大学薬学部

^{*4} 苦味を感ずる浮遊液と対照水とを同時に与えると、ラットは明らかに好嫌の態度を示し前者の摂取量は甚だ低い。

9) 菊池：日薬理誌 54, 872(1958); 小柳 Ibid. 54, 1108(1958).