

漢薬・炮附子の薬理活性研究 (第3報¹⁾) 炮附子水抽出
エキスのラット胃機能障害活性

松田 秀秋*, 森浦 俊次, 久保 道德

近畿大学薬学部薬用植物学研究室

Pharmacological study on *Aconiti* tuber. III¹⁾. Gastric function-damaging
effect of water extract from *Aconiti* tuber in rats

Hideaki MATSUDA*, Toshitsugu MORIURA and Michinori KUBO

Department of Medicinal Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University

(Received July 14, 1992. Accepted October 29, 1992.)

Abstract

The gastric function-damaging effect of a water extract (A-ext) from *Aconiti* tuber (*Aconitum calmicalei* DEBX.) was investigated in rats. A-ext at 300 and 500 mg/kg *p.o.* increased gastric volume, total acid output and total pepsin activity in pylorus-ligated rats. In addition, A-ext increased capillary vascular permeability in mice, decreased gastric mucosal blood flow in rats and increased serum 11-hydroxycorticosteroids (11-OHCS) level in rats. These effects of A-ext decreased under treatment with 50 % methanolic extract obtained from "Zhu", rhizomes of *Atractylodes* species which have been used for the treatment of stomachaches as a gastric agent in the traditional Chinese system of medicine.

Key words *Aconitum calmicalei*, ulcerogenic activity, stomach, *Atractylodes lancea*, *Atractylodes lancea* var. *chinensis*.

Abbreviations A-ext, water extract from *Aconiti* tuber; 11-OHCS, 11-hydroxycorticosteroids; AL-ext, 50 % methanol extract from the rhizome of *Atractylodes lancea*; AC-ext, 50 % methanol extract from the rhizome of *Atractylodes lancea* var. *chinensis*; AM-ext, 50 % methanol extract from the rhizome of *Atractylodes macrocephala*; AJ-ext, 50 % methanol extract from the rhizome of *Atractylodes japonica*.

緒 言

炮附子 (*Aconitum calmicalei* DEBX. の肥大根を炮製加工したもの) は鎮痛、抗炎症、利尿及び衰えた新陳代謝機能の賦活作用を目的に、多くの漢方処方に配剤されている重要な漢薬である。著者らは、前報¹⁻²⁾において炮附子水抽出エキス (A-ext) の薬理活性を検討したところ、A-ext がラットアジュバント関節炎及び肉芽腫形成モデルにおいて抑制作用を示し、さらに A-ext は新陳代謝機能の低下が示唆される reserpine 投与によるラットモデルで、血圧、心拍数および腎血流量を改善した。

一方、常用されている炮附子の漢方用法として、八味地黄丸、桂枝加朮附湯などが挙げられるが、胃機能が低下しているときに八味地黄丸を服用すると、嘔吐、食欲不振など胃障害によると思われる副作用が誘発されることがある。著者らも前報²⁾において、炮附子水抽出エキスのラット胃液分泌亢進作用を示唆する結果を得ている。そこで、本報では炮附子水抽出エキスのラット胃機能障害作用を検討した。

さらに、桂枝加朮附湯のごとく、附子配剤漢方処方に朮が配剤されることが多い。著者らは朮類エキスに抗胃潰瘍作用^{3,7)}を見い出していることから、本報では附子による胃機能障害作用に及ぼす4種の朮

*〒577 東大阪市小若江3-4-1
3-4-1 Kowakae, Higashiosaka, Osaka 577, Japan

類エキスの影響についても検討した。

材料と方法

(1) 炮附子熱水抽出エキスの調製：中国産炮附子 (*Aconitum calmicalei* DEBX. の肥大根を炮製加工したもの) は細切後、10倍量の水で100℃、3時間2回抽出し、減圧下で濃縮後、さらに凍結乾燥して得た熱水抽出エキス (A-ext, 45.0%) を被検体に供した。朮類には中国産古立蒼朮 (*Atractylodes lancea* の根茎)、中国産西北蒼朮 (*A. lancea* var. *chinensis* の根茎)、中国産浙江白朮 (*A. macrocephala* の根茎) 及び北朝鮮産白朮 (*A. japonica* の周皮を除いた根茎) をそれぞれ細切後、熱時50% MeOH抽出、ろ過、凍結乾燥し、それぞれ50% MeOH抽出エキス (AL-ext, AC-ext, AM-ext 及び AJ-ext, 収率; 19.4, 19.2, 19.2, 19.2%) を調製し被検体に供した。

(2) 実験動物：Slc; Wistar 系雄性ラット (180-200 g) 及び Slc; ddY 系雄性マウス (18-20 g) を用いた。飼育環境は恒温恒湿、12時間明/12時間暗のサイクルの飼育室で市販の固形飼料を用い、自由に水道水を摂取させ、購入後実験に供するまで1週間予備飼育した。

(3) 実験方法

a) 胃障害試験——Wistar 系雄性ラットを24時間絶食後、被検体 (水に懸濁) を経口投与し、4時間後にエーテル麻酔下で胃を摘出し、腺胃部に発生した損傷部の長さを求め潰瘍指数として求めた。

b) 胃液分泌の測定——Shay ら⁸⁾ の方法に準じて測定した。すなわち、24時間絶食した Wistar 系雄性ラットに被検体 (水に懸濁) を経口投与し、その1時間後に幽門部を結紮し、4時間後の貯留液について、その液量、総酸度及び総ペプシン活性を測定した。総酸度はフェノールフタレインを指示薬として0.02 N NaOH で滴定して求めた。また、総ペプシン活性はカゼインを基質として Anson 法⁹⁾ に準じて求めた。また、常法に従って副腎を摘出したラットについても胃液分泌活性を測定した。また、朮類エキスを A-ext と混合して経口投与した群についても同様に胃液量、総酸度、ペプシン活性を測定した。

c) 毛細血管透過性試験——毛細血管透過性試験は Whittle¹⁰⁾ の方法に準じた。ddY 系雄性マウスに4% pontamine sky blue 生理食塩水溶液 10 ml/kg を静脈内注射し、5分後に A-ext 生理食塩水溶液 10 ml/kg を腹腔内注射した。さらに20分後、マウスを断頭致死させ、腹腔内に浸出した色素を生理食塩水で洗い集め、全量 10 ml とした後、1 N NaOH 0.1 ml

を加え、590 nm で吸光度を測定し、あらかじめ作成した検量線から色素量を求めた。被検体の活性は生理食塩水 (10 ml/kg) を適用した時の色素量を毛細血管透過率0%とし、被検体処置時の透過率を求めた。なお、朮類エキス (水に懸濁) を被検体投与30分前に経口投与した群についても同様に検討した。なお、A-ext そのものが色素量測定に及ぼす影響を検討したが、マウスに適用した量ではほとんど影響が認められなかった。

d) 血清中 11-OHCS の測定——Wistar 系雄性ラットに被検体を経口投与15分あるいは60分後に採血し、臼井ら¹¹⁾ の方法により血清中 11-OHCS 量を測定した。すなわち、常法に従って得た血清から、塩化メチレンにて 11-OHCS を抽出し、アルカリ・中性洗浄液で洗浄後、蛍光試薬 (EtOH : H₂SO₄ = 3 : 7) を加え、15℃、45分間 incubate し、下層を励起波長 468 nm、蛍光波長 520 nm にて蛍光を測定し、下記の式から血清中 11-OHCS 量を求めた。標準液として cortisol (300 µg/dl, 東京化成) EtOH 溶液を用いた。

$$\begin{aligned} \text{血清中 11-OHCS 量 (}\mu\text{g/dl)} \\ = (F - B) / (S - B) \times 30 \end{aligned}$$

F = 血清試料の蛍光強度, S = 標準液の蛍光強度,
B = 盲検の蛍光強度

なお、朮類エキスを A-ext と混合して経口投与した群についても同様に検討した。

e) 胃粘膜血流量の測定——Wistar 系雄性ラットを24時間絶食後、ソムノペンチル麻酔下に開腹し、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、漿膜側から白金電極を胃粘膜に刺入し、固定した。また、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 (東海医理科) へ接続した。基準線が安定後、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。

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

なお、被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。

f) 統計学的処理——実験結果は平均値±標準誤差であらわし、有意差検定には Student's *t*-test あるいは Dunnett test を適用した。

結 果

1. 胃機能に及ぼす A-ext の影響

Table I Ulcerogenic activity of water extract from *Aconiti* tuber (A-ext) in rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	No. of rats	Ulcer index
Control		<i>p.o.</i>	7	0.0±0.0
A-ext	100	<i>p.o.</i>	7	2.0±1.1
	300	<i>p.o.</i>	7	1.9±1.2
	500	<i>p.o.</i>	7	16.6±4.8

Ulcer index was measured 4 h after the administration of A-ext. Control was administered water alone. Each value represents the mean±S.E.

Fig. 1 Ulcerogenic activity of water extract from *Aconiti* tuber (A-ext) in Rats.

Stomach was removed 4 h after the oral administration of A-ext at a dose of 500 mg/kg. Control was orally administered water alone.

1) A-ext の胃障害効果：A-ext をラットに経口投与し、4 時間後に胃を摘出すると、Fig. 1 に示したごとく、腺胃部に出血、エロジオン、潰瘍の形成が認められた。これらの所見を潰瘍指数で表現すると、Table I に示したごとく、A-ext 500 mg/kg 投与群には明らかなラット胃障害作用が認められた。

2) A-ext の胃液分泌亢進効果

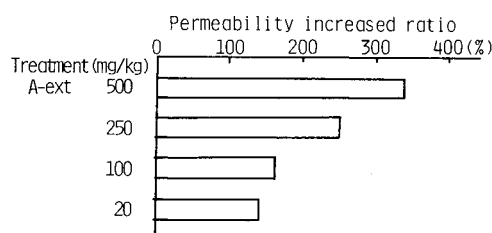
a) 幽門結紮ラットにおける効果：Table II に示

したごとく、A-ext 100, 300, 500 mg/kg 投与群には幽門結紮ラットにおいて用量依存的に胃液量、総酸度及びペプシン活性を増加させる作用が認められた。

b) 副腎摘出ラットにおける効果：Table III に示したごとく、A-ext 500 mg/kg 投与群には副腎摘出ラットにおいても胃液量及びペプシン活性を有意に増加させる作用が認められ、総酸度を増加させる傾向が認められた。

2. A-ext の毛細血管透過性亢進に及ぼす影響

Fig. 2 に示したごとく、A-ext は用量依存的に毛

Fig. 2 Effect of water extract from *Aconiti* tuber (A-ext) on capillary vascular permeability in mice.

All subjects were intraperitoneally administered 20 min before the sacrifice of mice. Control was intraperitoneally administered saline alone. Each value represents the mean of 10 mice.

Table II Effect of water extract from *Aconiti* tuber (A-ext) on gastric secretion in pylorus-ligated rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	No. of rats	G.V. ^{a)}	T.A.O. ^{b)}	T.P.A. ^{c)}
Control		<i>p.o.</i>	10	2.15±0.38	363.4±77.0	125.3±28.2
A-ext	100	<i>p.o.</i>	10	2.47±0.46	451.0±88.7	147.6±21.2
	300	<i>p.o.</i>	10	2.92±0.41 ^{d)}	623.4±65.2 ^{e)}	186.4±19.8 ^{d)}
	500	<i>p.o.</i>	10	3.98±0.38 ^{e)}	714.1±82.7 ^{e)}	212.5±32.0 ^{e)}

All subjects were administered 1 h before pylorus-ligation. Control was administered water alone. Gastric volume, total acid output and total pepsin activity were measured 4 h after pylorus-ligation. ^{a)}Gastric volume, ml/100 g b.w. ^{b)}Total acid output, μ Eq/100 g b.w. ^{c)}Total pepsin activity, mg as tyrosine/100 g b.w. Each value represents the mean ±S.E. Significantly different from the control group, ^{d)} $p < 0.05$, ^{e)} $p < 0.01$.

Table III Effect of water extract from *Aconiti* tuber (A-ext) on gastric secretion in adrenalectomised rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	No. of rats	G.V. ^{a)}	T.A.O. ^{b)}	T.P.A. ^{c)}
Control		<i>p.o.</i>	10	2.12±0.55	250.8±41.4	114.3±15.3
A-ext	500	<i>p.o.</i>	10	3.63±0.46 ^{d)}	317.7±67.5	194.1±21.5 ^{d)}

All adrenalectomised subjects were administered 1 h before pylorus-ligation. Control was administered water alone. Gastric volume, total acid output and total pepsin activity were measured 4 h after pylorus-ligation. ^{a)}Gastric volume, ml/100 g b.w. ^{b)}Total acid output, μ Eq/100 g b.w. ^{c)}Total pepsin activity, mg as tyrosine/100 g b.w. Each value represents the mean±S.E. Significantly different from the control group, ^{d)} $p < 0.05$.

Table IV Effect of water extract from *Aconiti* tuber (A-ext) on gastric mucosal blood flow in rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	No. of rats	Blood flow (ml/min/100 g)
Control		<i>p.o.</i>	10	142.9±30.9
A-ext	300	<i>p.o.</i>	10	124.9±17.2
	500	<i>p.o.</i>	10	119.1±18.9 ^{a)}

Gastric mucosal blood flow was measured 1 h after the administration of test substance. Each value represents the mean±S.E. Significantly different from control, ^{a)} $p < 0.05$.

Table V Effect of water extract from *Aconiti* tuber (A-ext) on serum 11-OHCS level in rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	No. of rats	11-OHCS (μ g/dl)	
				1	2 (h)
Control		<i>p.o.</i>	10	42.9±14.3	28.6±10.5
A-ext	500	<i>p.o.</i>	10	109.0±26.7 ^{a)}	49.0±25.7

Serum 11-OHCS levels were measured 1, 2 h after the administration of test substance. Each value represents the mean±S.E. Significantly different from the control, ^{a)} $p < 0.05$.

細血管の透過性を亢進させた。

3. A-extの胃粘膜血流量に及ぼす影響

Table IV に示したごとく、A-ext 500 mg/kg は胃内投与1時間後において、用量依存的に胃粘膜血流量を低下させた。

4. A-extの血清中11-OHCS量に及ぼす影響

Table V に示したごとく、A-ext 500 mg/kg は経口投与1時間後において血清中11-OHCS量を有意に増加させた。

5. A-extの胃液分泌亢進効果に及ぼす赤類の影響

Table VI に示したごとく、A-ext 500 mg/kg 投与群には幽門結紮ラットにおいて胃液量、総酸度及びペプシン活性を増加させる作用が認められた。赤類

エキスはいずれもA-extの胃液分泌亢進作用を減弱させたが、AC-ext 200 mg/kg 投与群の拮抗効果が最も強く、次いでAL-ext, AM-ext, AJ-extの順であった。

6. A-extの毛細血管透過性亢進に及ぼす赤類の影響

Fig. 3 に示したごとく、A-ext 500 mg/kg 投与による毛細血管透過性亢進はAC-ext 200 mg/kgによって有意に抑制されたが、他の赤類エキスにはその抑制作用は認められなかった。

7. A-extの胃粘膜血流量低下効果に及ぼすAC-extの影響

Fig. 4 に示したごとく、A-ext 500 mg/kg は経時的に胃粘膜血流量を低下させた。A-ext 500 mg/kg

Table VI Effects of 50 % methanolic extracts from rhizomes of *Atractylodes* species on gastric secretion induced by water extract from *Aconiti* tuber (A-ext) in pylorus-ligated rats.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	No. of rats	G.V. ^{a)}	T.A.O. ^{b)}	T.P.A. ^{c)}
Control		<i>p.o.</i>	10	2.94±0.31 ^{e)}	394.0±53.5 ^{d)}	110.7±16.7 ^{d)}
A-ext	500	<i>p.o.</i>	10	4.65±0.28	591.7±61.3	161.3±13.0
A-ext+AL-ext	500+200	<i>p.o.</i>	10	3.75±0.19 ^{e)}	470.5±34.7 ^{d)}	142.9±15.2
A-ext+AC-ext	500+200	<i>p.o.</i>	10	3.31±0.24 ^{e)}	407.2±39.1 ^{c)}	112.9±12.6 ^{e)}
A-ext+AM-ext	500+200	<i>p.o.</i>	10	3.85±0.21 ^{d)}	477.9±29.7 ^{d)}	138.1±13.3
A-ext+AJ-ext	500+200	<i>p.o.</i>	10	3.99±0.20 ^{d)}	510.3±35.0	134.6±11.9

All subjects were administered 1 h before pylorus-ligation. Control was administered water alone. Gastric volume, total acid output and total pepsin activity were measured 4 h after pylorus-ligation. ^{a)}Gastric volume, ml/100 g b.w. ^{b)}Total acid output, μ Eq/100 g b.w. ^{c)}Total pepsin activity, mg as tyrosine/100 g b.w. AL-ext; *Atractylodes lancea*, AC-ext; *A. lancea* var. *chinensis*, AM-ext; *A. macrocephala*, AJ-ext; *A. japonica*. Each value represents the mean±S.E. Significantly different from the A-ext group, ^{d)} $p < 0.05$, ^{e)} $p < 0.01$.

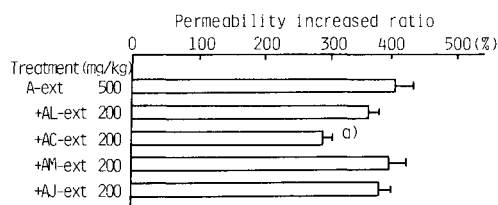


Fig. 3 Effects of 50 % methanolic extracts from rhizomes of *Atractylodes* species on capillary vascular permeability induced by water extract from *Aconiti* tuber (A-ext) in mice.

A-ext was intraperitoneally administered 20 min before the sacrifice of mice. Fifty % methanolic extracts from rhizomes of *Atractylodes* species were orally administered 30 min before the administration of A-ext. Control was intraperitoneally administered saline and orally administered water. AL-ext; *Atractylodes lancea*, AC-ext; *A. lancea* var. *chinensis*, AM-ext; *A. macrocephala*, AJ-ext; *A. japonica*. Each value represents the mean±S.E. of 10 mice. Significantly different from A-ext group, ^{a)} $p < 0.05$.

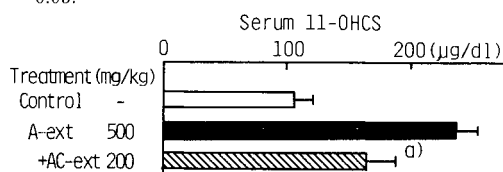


Fig. 5 Effect of 50 % methanolic extract from rhizome of *Atractylodes lancea* var. *chinensis*(AC-ext) on the increasing of serum 11-OHCS levels induced by water extract from *Aconiti* tuber(A-ext) in rats.

Serum 11-OHCS levels were measured 1 h after the administration of test substances. Control was orally administered water alone. Each value represent the mean±S.E. of 10 rats. Significantly different from the A-ext group, ^{a)} $p < 0.05$.

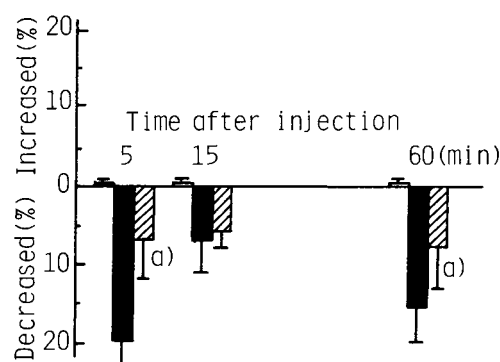


Fig. 4 Effects of 50 % methanolic extract from rhizome of *Atractylodes lancea* var. *chinensis*(AC-ext) on the decreasing of gastric mucosal blood flow induced by water extract from *Aconiti* tuber (A-ext) in rats.

Gastric mucosal blood flow was measured 5, 15 or 60 min after the administration of test substances. □; Control (water), ■; A ext 500 mg/kg, ▨; A-ext 500 mg/kg+AC-ext 200 mg/kg. Each value represent the mean±S.E. of 10 rats. Significantly different from the A-ext group, ^{a)} $p < 0.05$.

と AC-ext 200 mg/kg を併用的に投与すると、投与 1 時間後において、A-ext 単独による胃粘膜血流量の低下が有意に抑制された。

8. A-ext の 11-OHCS 分泌亢進効果に及ぼす AC-ext の影響

Fig. 5 に示したごとく、AC-ext 200 mg/kg 投与群には A-ext 500 mg/kg 投与による 11-OHCS 分泌亢進を有意に抑制する作用が認められた。

考 察

本報では炮附子水抽出エキス (A-ext) の胃障害作用を検討し、さらに A-ext による胃障害に対する朮類エキスの抑制作用を検討した。

炮附子のヒト常用量は 1 H 1-2 g で 2 g の炮附子から 900 mg のエキスが得られ、エキスにおけるヒト (体重 60 kg とする) 常用量は 15 mg/kg となる。しかし、ヒトと実験動物との感受性及びより明確な薬理活性を得るために本報では、100, 300, 500 mg/kg の投与量を設定した。なお、300 mg/kg の投与量をラットに 30 日間連日経口投与してもラットの成長を阻害する作用は前報²⁾において認められなかった。

A-ext 500 mg/kg を正常ラットに経口投与すると、4 時間後には腺胃部に出血やエロジオンが多数観察され、また、幽門結紮ラットにおいては胃液量、総酸度、総ペプシン活性が増加した。さらに、A-ext による胃液分泌亢進をより明確なものにするために、胃液分泌に関連すると思われる実験を行ったところ、A-ext は毛細血管の透過性を亢進させ、胃粘膜の組織血流量を低下させ、血清 11-OHCS 量を増加させ、これらの活性も A-ext による胃液分泌亢進作用に寄与しているものと思われる。

一方、附子配剤漢方処方には朮が配剤されたものが多い。朮は古来、消化不良、胃内停水、腹痛などの健胃、炎症性疾患などの治療薬として漢方方剤に配剤されている重要な漢方薬で、現在蒼朮と白朮の 2 種の名称で用いられている。著者ら³⁻⁷⁾は朮類の抗胃潰瘍作用を検討したところ、*Atractylodes lancea* を起源とする古立蒼朮 (AL-ext)、*A. lancea* var. *chinensis* を起源とする西北蒼朮 (AC-ext) に histamine, aspirin, serotonin 及び水浸拘束ストレス誘発潰瘍に対して幅広い抗潰瘍作用が認められ、その有効成分として β -eudesmol を明らかにした。*A. macrocephala* (AM-ext)、*A. japonica* (AJ-ext) を起源とする白朮類には水浸拘束ストレス潰瘍に対してのみ抑制作用が認められた。これら朮類エキ스가 A-ext による胃液分泌亢進、毛細血管透過性の亢進、胃粘膜の組織血流量の低下及び血清 11-OHCS 量の増加を抑制するかを検討した。その結果、*A. lancea* 及び *A. lancea* var. *chinensis* を起源とする蒼朮エキスを A-ext による胃液分泌亢進などを抑制する作用が認められたが、*A. macrocephala* 及び *A. japonica* を起源とする白朮エキスの作用は弱かった。

以上のことから、炮附子には胃障害作用があり、その作用は *A. lancea* あるいは *A. lancea* var. *chinensis* を起源とする蒼朮によって拮抗されることが明らかになった。しかし、この拮抗作用によって炮附子の薬効そのものが消失しているのかは興味あるところである。また、炮附子による胃機能障害活性は炮附子の薬効的な作用か、あるいは副作用なのかは、今後、炮附子が適用される陰虚証 (漢方医語で生体機能が衰退している状態と解釈されている) の動物を作成して、再度検討すべき重大な問題である。

謝 辞

本研究にご協力下さいました (株) ツムラに深謝致します。

文 献

- 1) 松田秀秋, 森浦俊次, 久保道徳: 漢薬・炮附子の薬理活性研究 (第2報) Reserpine 処置ラットにおける炮附子水抽出エキスの新陳代謝機能亢進活性. 和漢医薬学会誌 8, 68-75, 1991.
- 2) 久保道徳, 森浦俊次, 松田秀秋: 漢薬・炮附子の薬理活性研究 (第1報) アジュバント関節炎に及ぼす炮附子水抽出エキスの影響. 薬誌 110, 16-26, 1990.
- 3) 久保道徳, 野上真里, 西村まゆみ, 森浦俊次, 有地滋: 生薬の起源・修治・品質に関する研究 (第1報) 漢薬・朮の実験的胃潰瘍に対する予防効果とその薬理学的評価 その1. 薬誌 103, 442-448, 1983.
- 4) Nogami, M., Moriura, T., Kubo, M., Tani, T.: Studies on the Origin, Processing and Quality of Crude Drugs. II. Pharmacological Evaluation of the Chinese Crude Drug "Zhu" in Experimental Stomach Ulcer. (2). Inhibitory Effect of Extract of *Atractylodes lancea* on Gastric Secretion. *Chem. Pharm. Bull.* 34, 3854-3860, 1986.
- 5) 野上真里, 森浦俊次, 西村まゆみ, 久保道徳: 生薬の起源・修治・品質に関する研究 (第3報) 漢薬・朮の実験的胃潰瘍に対する予防効果とその薬理学的評価 その3 西北蒼朮 (*Atractylodes lancea* var. *chinensis*) の胃液分泌に及ぼす影響について. 薬誌 105, 973-977, 1985.
- 6) 野上真里, 森浦俊次, 久保道徳: 生薬の起源・修治・品質に関する研究 (第4報) 漢薬・朮の実験的胃潰瘍に対する予防効果とその薬理学的評価 その4 西北蒼朮の胃粘膜保護作用について. 薬誌 105, 978-982, 1985.
- 7) 野上真里, 岩永美恵子, 森浦俊次, 久保道徳: 生薬の起源・修治・品質に関する研究 (第5報) 漢薬・朮の実験的胃潰瘍に対する予防効果とその薬理学的評価 その5 白朮の抗ストレス潰瘍作用について. 薬誌 106, 498-503, 1986.
- 8) Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.S., Meranze, D., Gruetein, M., Siplet, M.: A Simple Method for the Uniform Production of Gastric Ulceration in Rats.

- Gastroenterology* 5, 43-61, 1945.
- 9) Anson, M.L.: The Estimation of Pepsin, Trypsin and Cathepsin with Hemoglobin. *J. Gen. Physiol.* **22**, 79-89, 1938.
- 10) Wittle, B.A.: The Use of Changes in Capillary Permeability in Mice to Distinguish between Narcotic and Nonnarcotic Analgesics. *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246-253, 1964.
- 11) 臼井敏明, 河本裕子, 島雄周平, 桜井克彦: 臨床検査室における血清 11-Hydroxycorticosteroids (11-OHCS) 測定. *ホルモンと臨床* **18**, 151-156, 1970.