

ナンパオの薬理学的研究 (第2報¹⁾) 実験的胃潰瘍に及ぼす影響

久保 道德*, 井戸 康子, 森浦 俊次, 松田 秀秋

近畿大学薬学部薬用植物学研究室

Pharmacological study of NANPAO II.¹⁾

Effect on experimental gastric ulceration

Michinori KUBO*, Yasuko IDO, Toshitsugu MORIURA and Hideaki MATSUDA

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

(Received October 5, 1993. Accepted January 17, 1994.)

Abstract

Anti-ulcerogenic activities of Kampo medicine, "Nan-Bao" (男宝, TY-01) were investigated in rats. TY-01 showed prophylactic effects on ethanol- and indomethacin-induced ulcers and a remedial effect on acetic acid-induced ulcer. But, TY-01 did not inhibit Shay-ulcer in pylorus-ligated rats and water-immersion stress-induced ulcer. TY-01 slightly inhibited the decrease in content of hexosamine of gastric mucosa in rats treated with acetic acid. These results suggest that TY-01 have anti-ulcerogenic activities, but further investigations are required to understand the mechanism involved.

Key words Kampo medicine, Nan-Bao, gastric ulceration, gastric mucosal, hexosamine.

Abbreviations Nan-Pao (Nan-Bao), 男宝; TY-01, Nan-Bao; CMC·Na, sodium carboxymethylcellulose; $T_{1/2}$, half time of hydrogen gas concentration; PG, prostaglandin.

緒 言

男宝は中国で考案された生薬製剤で、現在中国天津市力生製薬廠で製造され、わが国へも輸入され、漢方医薬品・ナンパオとして市販されている。男宝は中国で古くから伝承されている医学の中で「腎虚」という疾患に補腎薬として用いられてきたもので、唐代の『千金翼方²⁾』に収載されている「腎気丸」などが基本処方となっている。処方内容¹⁾は31種の生薬からなり、しかもそれぞれの用量が薬効を発現しないほど少量であるにもかかわらず臨床的³⁾に強壯、強精的な作用のあることが報告されている。しかし、薬理学的にその薬効を論じた研究報告¹⁾は少ない。中医学理論に基づいて構成された31種の生薬の配合による薬能ハーモニーは興味深い点であり、今回ナンパオの薬効解明を目的とする研究の一環として各種実験的胃潰瘍モデルに及ぼす影響を検討した。

材料と方法

(1) 被検体と試薬：被検体には中国天津市力生製薬廠製造の漢方医薬品・ナンパオ (TY-01, 田辺製薬) を用いた。TY-01は31種の生薬から成るもので、その構成生薬、配合比を Table I に示した。31種の中で10種の生薬は粉末で他の21種は水性エキスで、ヒト常用量は3361 mgである。実験に際してはTY-01を用時0.5% sodium carboxymethylcellulose (CMC·Na, キシダ化学) に懸濁し、ラット体重100 g 当たり0.4 ml の用量で経口投与あるいは十二指腸内投与した。

また、試薬には atropine-sulfate (atropine, 東京化成工業), ethanol, formaldehyde solution, indomethacin, sodium hydroxide (NaOH, ナカライテスク), sucralfate (中外製薬), serotonin kresinate-sulfate (serotonin, MERCK) を用いた。

(2) 実験動物：実験動物にはSlc-Wistar 系雄性

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

Table I Components and their contents in daily dose of Nan-Bao (TY-01).

						(mg)		
Cervi Parvum Cornu*	鹿茸	67	Curculiginis Rhizoma	仙茅	67	Ophiopogonis Tuber	麦門冬	67
Canis Penis et Testis*	広狗腎	53	Trigonellae Semen	胡蘆巴	67	Lycil Fructus	枸杞子	133
Donkey Penis et Testis*	黑驢腎	235	Ginseng Radix*	人參	133	Rhemanniae Radix	熟地黄	133
Hippocampus*	海馬	67	Astragalli Radix	黃耆	133	Angelicae Radix*	当帰	133
Cuscutae Semen	菟絲子	67	Atractylodis Rhizoma	白朮	67	Asini Gelatinum*	阿膠	67
Psoraliae Semen	補骨脂	67	Glycyrrhizae Radix	甘草	33	Scrophulariae Radix	玄参	67
Cistanches Herba	肉蓯蓉	67	Cinnamomi Cortex*	桂皮	53	Moutan Cortex*	牡丹皮	33
Cynomorii Herba	鎖陽	67	Aconiti Tuber	炮附子	67	Achyranthis Radix	牛膝	33
Eucommiae Cortex*	杜仲	67	Corni Fructus	山茱萸	67	Hoelen	茯苓	133
Dipsaci Radix	川続断	33	Rubi Fructus	覆盆子	67	Epimedii Herba	淫羊藿	133
Morindae Radix	巴戟天	67						

*: Powdered crude drug.

ラット (180-200 g) を用いた。飼育環境は温度 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 5\%$ の恒温恒湿、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 (ラボ MR ストック、日本農産) 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) 胃液分泌の測定: Shay ら⁴⁾ の方法に準じて測定した。すなわち、24 時間絶食したラットに被検体を経口投与し、その 1 時間後にエーテル麻酔下に幽門部を結紮し、4 時間後の貯留液についてその胃液量及び総酸度を測定した。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。なお、対照薬として atropine (0.5% CMC-Na に溶解) を用いた。

b) 幽門結紮潰瘍: a) の方法⁴⁾ で幽門部を結紮したラットを 12 時間後に断頭、胃を摘出し、前胃部に発生した潰瘍の程度を Narumi ら⁵⁾ の方法に従い、0 から 5 までの潰瘍指数 [0: 正常, 1: エロジオンまたは出血, 2: 10 個未満の小潰瘍 (直径 2 mm 未満), 3: 10 個以上の小潰瘍または 10 個未満の中潰瘍 (直径 2 mm 以上-4 mm 未満), 4: 10 個以上の中潰瘍または大潰瘍 (直径 4 mm 以上), 5: 穿孔] により評価した。被検体は幽門結紮 1 時間前に経口投与した。なお、対照薬として atropine を用いた。

c) 水浸拘束ストレス潰瘍: Takagi & Okabe⁶⁾ の方法に準じて行った。24 時間絶食したラットをストレスケージに入れ、 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ の水槽中に胸部まで浸し、20 時間水浸拘束ストレスを負荷した。胃を摘出し、幽門部及び噴門部を結紮して、 1% ホルマ

リン溶液 10 ml を胃内に注入し 10 分間固定した後、腺胃部に生じた損傷部の長さを求め潰瘍指数とした。被検体はストレス負荷の 1 時間前に経口投与した。なお、対照薬として atropine を用いた。

d) エタノール潰瘍: Robert ら⁷⁾ の方法に準じて行った。24 時間絶食したラットに 99.5% ethanol 1 ml を経口投与した。1 時間後エーテル麻酔下に胃を摘出し、 1% ホルマリン溶液で固定後、腺胃部に発生した損傷部の長さを求め潰瘍指数とした。被検体は ethanol 投与 1 時間前に経口投与、あるいは 1.5 時間前にエーテル麻酔下で開腹し十二指腸内投与した後、開腹部を縫合した。なお、対照薬として atropine を用いた。

e) インドメタシン潰瘍: 24 時間絶食したラットに indomethacin 25 mg/kg (10% Tween 80 を加えて生理食塩水で懸濁) を皮下投与した。7 時間後エーテル麻酔下に胃を摘出し、 1% ホルマリン溶液で固定後、腺胃部に発生した損傷部の長さを求め潰瘍指数とした。被検体は indomethacin 投与 1 時間前に経口投与した。なお、対照薬として sucralfate を用いた。

f) 酢酸潰瘍: Takagi ら⁸⁾ の方法に準じ、エーテル麻酔下にラットを正中切開し、胃を引き出し、 10% 酢酸生理食塩水溶液 0.05 ml を胃体部前壁の漿膜下に注入した。術後正常飼育し、2 日後から 1 日 1 回 10 日間、被検体を経口投与した。最終投与の翌日、胃を摘出し、 1% ホルマリン溶液で固定後、腺胃部に発生した潰瘍の長径×短径 (mm^2) を潰瘍指数とした。

g) 胃粘膜ヘキソサミン含量の測定: f) に記した方法⁸⁾でラット酢酸潰瘍を作成し、被検体を酢酸投与2日後から1日1回10日間連続経口投与した。被検体投与前あるいは最終投与の翌日に胃を摘出し、胃粘膜ヘキソサミン含量をHiroiら⁹⁾の方法に従って測定した。すなわち、摘出した胃の潰瘍の発生部位を含む腺胃部の約1/2からかきとった胃粘膜をデシケーターで1日間乾燥した後、0.01% papain 2 ml (0.2 M 酢酸緩衝液に溶解) で37°C, 20時間incubateした。この消化液を5°C, 3000 rpm, 10分間遠心分離し、その上清を6 N HCl, 110°Cにて14時間加水分解した。中和後、2% acetyl acetone でアセチル化後、Ehrlich 試薬で比色定量(530 nm)した。

h) 胃粘膜組織血流量の測定: 24時間絶食したラットにurethane (1 g/kg, *i.p.*) 麻酔下に開腹し、岡部ら¹⁰⁾の方法に準じて胃粘膜組織血流量を測定した。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から白金電極を刺入した。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。基準線が安定後、水素ガスを吸入させ、水素ガス濃度半減期($T_{1/2}$)を算出した。 $T_{1/2}$ をFickの原理を応用した下記のKetyの組織クリアランス式に代入して血流量を求めた。

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

被検体は前値測定直後に胃内投与し、その30, 60分後の血流量を測定し、変化率を求めた。また、serotonin 処置ラットの胃粘膜組織血流量に及ぼす影響については被検体の胃内投与20分後に前値を測定し、その10分後にserotonin 10 mg/kg 生理食塩水溶液を皮下注射し、serotonin 投与30, 60分後の血流量を測定し変化率を求めた。また、被検体を7日間連続経口投与し、その最終投与の1時間後、pentobarbiturate (44.2 mg/kg, *i.p.*) 麻酔下で血流量を測定した。

i) 統計学的処理: 実験結果は平均値±標準誤差で表し、有意差検定にはDunnettの多量比較検定(Multiple range test)を用いた。

結 果

1. 胃液分泌に及ぼす影響

幽門結紮ラットの胃液量及び総酸度に及ぼすTY-01の影響を検討した。TY-01 200, 500, 1000 mg/kg 投与群には幽門結紮4時間の胃液分泌を抑制す

る作用が認められなかった。対照薬として用いたatropine 10 mg/kg 投与は胃液分泌を有意に抑制した。(成績は省略)

2. 幽門結紮潰瘍に及ぼす影響

幽門結紮潰瘍に及ぼすTY-01の影響を検討し、その結果をFig. 1に示した。TY-01は500, 1000 mg/kgの用量で幽門結紮潰瘍の形成を抑制する傾向が認められたが、有意差は認められなかった。対照薬として用いたatropine 10 mg/kg 投与は幽門結紮潰瘍の形成を有意に抑制した。

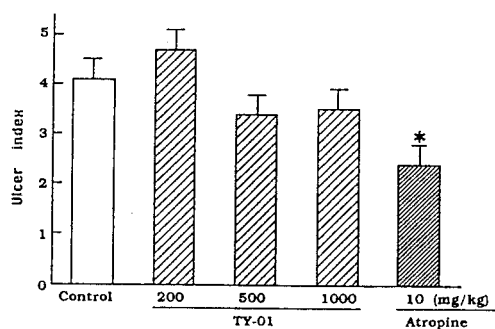


Fig. 1 Effects of Nan-Bao (TY-01) and atropine on gastric ulceration in pylorus-ligated rats.

Gastric ulcers were induced by pylorus ligation. Each drug was given orally 1 hr before pylorus ligation. Animals were sacrificed 12 hr after pylorus ligation. Control was administered 0.5% CMC-Na alone. Each value represents the mean ± S.E. (n=6~8). Significantly different from control group at *: $p < 0.05$.

3. 水浸拘束ストレス潰瘍に及ぼす影響

水浸拘束ストレス潰瘍に及ぼすTY-01の影響を検討したが、TY-01 200, 500, 1000 mg/kg 投与群には水浸拘束ストレス潰瘍の形成を抑制する作用は認められなかった。Atropine 10 mg/kg 投与は水浸拘束ストレス潰瘍の形成を有意に抑制した。(成績は省略)

4. エタノール潰瘍に及ぼす影響

エタノール潰瘍に及ぼすTY-01の影響を検討し、その結果をFig. 2に示した。TY-01をエタノール潰瘍誘発前に経口投与すると、TY-01は用量依存的にエタノール潰瘍の形成を抑制する作用を示し、1000 mg/kgの用量で有意差が認められた。Atropineは10 mg/kgの用量で潰瘍の形成を有意に抑制した。

また、被検体の十二指腸投与によるエタノール潰瘍に及ぼす影響を検討し、その結果をFig. 3に示した。TY-01は500, 1000 mg/kgの用量でエタノール

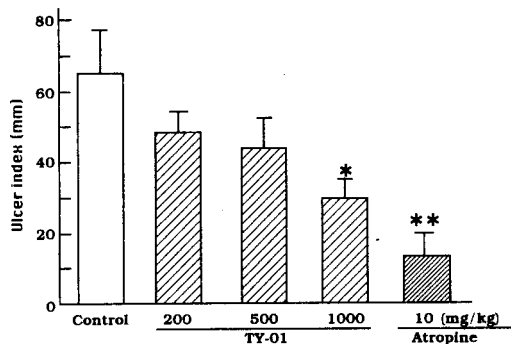


Fig. 2 Effects of Nan-Bao (TY-01) and atropine by oral administration on ethanol-induced ulceration in rats.

Gastric ulcers were induced by oral administration of 1 ml of 99.5 % ethanol. Each drug was given orally 1 hr before the ethanol administration. Animals were sacrificed 1 hr after the ethanol administration. Control group was administered 0.5 % CMC·Na alone. Each value represents the mean $\pm$ S.E. ($n=10\sim12$). Significantly different from control group at *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

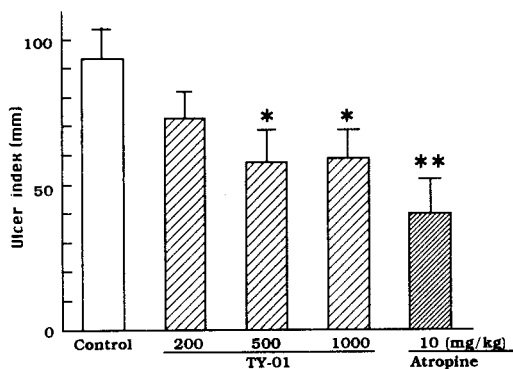


Fig. 3 Effects of Nan-Bao (TY-01) and atropine by intraduodenal administration on ethanol-induced ulceration in rats.

Gastric ulcers were induced by oral administration of 1 ml of 99.5 % ethanol. Each drug was given intraduodenally 1.5 hr before the ethanol administration. Animals were sacrificed 1 hr after the ethanol administration. Control group was administered 0.5 % CMC·Na alone. Each value represents the mean $\pm$ S.E. ($n=10\sim12$). Significantly different from control group at *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

潰瘍の形成を有意に抑制した。Atropine もエタノール潰瘍の形成を有意に抑制した。

5. インドメタシン潰瘍に及ぼす影響

インドメタシン潰瘍に及ぼす TY-01 の影響を検

討し、その結果を Fig. 4 に示した。TY-01 は 1000 mg/kg の用量で有意にインドメタシン潰瘍の形成を抑制した。対照薬として用いた sucralfate 500 mg/kg もインドメタシン潰瘍の形成を有意に抑制した。

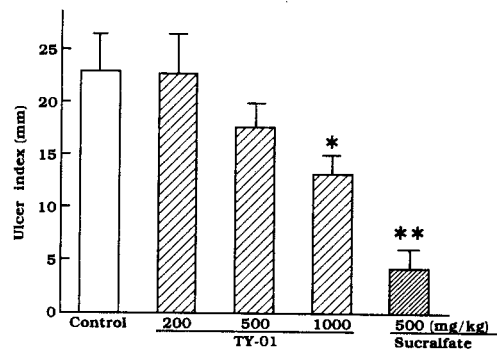


Fig. 4 Effects of Nan-Bao (TY-01) and sucralfate on indomethacin-induced ulceration in rats.

Gastric ulcers were induced by subcutaneous injection of indomethacin (25 mg/kg) suspended in 10 % Tween 80/saline. Each drug was given orally 1 hr before subcutaneous injection of indomethacin. Animals were sacrificed 7 hr after subcutaneous injection of indomethacin. Control group was administered 0.5 % CMC·Na alone. Each value represents the mean $\pm$ S.E. ($n=10\sim12$). Significantly different from control group at *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

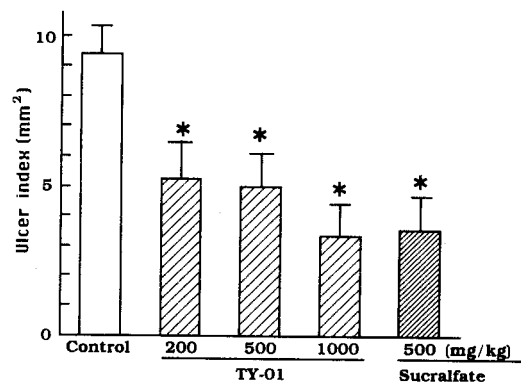


Fig. 5 Effects of Nan-Bao (TY-01) and sucralfate on acetic acid-induced ulceration in rats.

Gastric ulcers were induced by injection of 0.05 ml of 10 % acetic acid solution. Each drug was given orally from 2 d after the injection of acetic acid, one time/d, for 10 d. Animals were sacrificed the next d after the final administration of each drug. Control group was administered 0.5 % CMC·Na alone. Each value represents the mean $\pm$ S.E. ($n=13\sim14$). Significantly different from control group at *: $p < 0.01$.

6. 酢酸潰瘍に及ぼす影響

酢酸潰瘍に及ぼす TY-01 の治癒効果を検討し、その結果を Fig. 5 に示した。TY-01 は 200, 500, 1000 mg/kg の用量で酢酸潰瘍を有意に治癒させる作用を示した。対照薬として用いた sucralfate 500 mg/kg も酢酸潰瘍に対して有意な治癒作用を示した。

7. 酢酸潰瘍ラットの胃粘膜ヘキソサミン含量に及ぼす影響

酢酸潰瘍ラットの胃粘膜ヘキソサミン含量に及ぼす TY-01 の影響を検討し、その結果を Table II に示した。ラット胃粘膜に酢酸を投与すると、胃粘膜ヘキソサミン量はその 2 日後において急激な減少を示した。その含量は 10 日後においても若干の回復

であった。酢酸投与の 2 日後から TY-01 の投与を開始すると、1000 mg/kg 投与群においてその含量を増加させる傾向が認められた。

8. 胃粘膜組織血流量に及ぼす影響

ラット胃粘膜組織血流量に及ぼす TY-01 の影響を検討したが、TY-01 には胃粘膜組織血流量を増加させる作用が認められなかった。(成績は省略)

また、ラットに serotonin 10 mg/kg を皮下投与すると、胃粘膜組織血流は 30 分後に 45.5 %, 60 分後に 44.8 % 低下した。TY-01 を serotonin 投与の 10 分前に経口投与したが、serotonin による胃粘膜組織血流の低下を抑制する作用が認められなかった。(成績は省略)

Table II Effects of Nan-Bao (TY-01) and sucralfate on content of hexosamine of gastric mucosa in rats treated with acetic acid.

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	Hexosamine ($\mu\text{g}/\text{mg}$ tissue)	
			0	10 (d)
Normal			271.87 $\pm$ 33.58	301.20 $\pm$ 21.06
Control	—	<i>p.o.</i>	141.96 $\pm$ 14.32	162.68 $\pm$ 10.93
TY-01	200	<i>p.o.</i>	—	165.59 $\pm$ 10.23
	500	<i>p.o.</i>	—	166.67 $\pm$ 21.47
	1000	<i>p.o.</i>	—	193.48 $\pm$ 32.44
Sucralfate	500	<i>p.o.</i>	—	170.41 $\pm$ 11.69

Gastric ulcers were induced by injection of 0.05 ml of 10 % acetic acid solution. Each drug was given orally from 2 d after the injection of acetic acid, one time/d, for 10 d. Animals were sacrificed the next d after the final administration of each drug. Control group was administered 0.5 % CMC-Na alone. Each value represents the mean $\pm$ S.E. (n=11~12).

考 察

今回、漢方医薬品・ナンバオ (TY-01) の各種実験的胃潰瘍に及ぼす影響を薬理学的に検討した。なお、TY-01 の投与量についてはヒトに対する TY-01 の常用量が 3361 mg/日/50 kg 体重より換算し、その 10 倍量である 670 mg/kg を基本に 200, 500, 1000 mg/kg を設定した。まず、胃潰瘍の成因として最も多い胃液の過剰な分泌に対する TY-01 の作用を検討した。その結果、TY-01 は幽門結紮ラットにおいて胃液分泌、総酸度にまったく影響を及ぼさなかった。しかし、TY-01 は胃内に貯留した胃液の作用により誘発されるといわれている幽門結紮潰瘍¹¹⁾ に対して抑制傾向を示し、TY-01 に胃液分泌

抑制作用を介さない抗胃潰瘍作用が示唆された。そこで、ホルモン性¹²⁾、神経性¹³⁾、循環障害¹⁴⁾、胃運動亢進^{15, 16)}、酸分泌の亢進¹⁷⁾などの作用機序により誘発されるストレス潰瘍に及ぼす TY-01 の影響を検討した。今回は特に胃運動亢進及び酸分泌の亢進を作用機序¹⁷⁾とする水浸拘束ストレス潰瘍を用いて検討したが、TY-01 に水浸拘束ストレス潰瘍を抑制する作用が見出せず、TY-01 に酸分泌を抑制する作用がないことを確認した。

そこで、酸分泌を介さない潰瘍モデルとして、まず、エタノール潰瘍に対する作用を検討した。エタノール潰瘍は酸の存在に関係なく、エタノールによる直接的な胃粘膜の細胞壊死¹⁸⁾と血管の破壊¹⁹⁾及び胃運動の亢進²⁰⁾によって発生するといわれている。TY-01 1000 mg/kg の経口投与はエタノール潰瘍に

対して有意な抑制作用を示した。

一方、胃潰瘍の発生原因のひとつに胃粘膜内 prostaglandins (PGs) 含量の欠乏が上げられ^{7, 21)}この潰瘍モデルの誘発剤として非ステロイド系抗炎症剤である indomethacin が用いられている。Indomethacin は cyclooxygenase [prostaglandin (PG) 合成酵素] を抑制し、胃粘膜の PGs 含量を低下させ²¹⁾胃粘膜を脆弱化し、同時に存在する胃酸により、胃粘膜損傷を引き起こす²²⁾。TY-01 1000 mg/kg はインドメタシン潰瘍の形成を有意に抑制した。

以上、TY-01 は胃粘膜を直接傷つけるモデルや、胃粘膜を脆弱化するモデルに有効性を示し、TY-01 の抗潰瘍作用は胃粘膜の細胞を保護する作用、いわゆる cytoprotection 作用であると考えられる。しかし、この作用には比較的軽度な刺激物(0.25 N 以下の HCl や 20-30 % の ethanol など) で直接胃粘膜を刺激した時の生体の防御反応(いわゆる mild irritant 作用²³⁾) も含まれる。そこで、TY-01 が比較的高い有効性を示したエタノール潰瘍について、TY-01 を十二指腸内に投与し、直接胃粘膜を刺激することのない投与経路で抗胃潰瘍作用を検討した。その結果、TY-01 は十二指腸内投与した場合でもエタノール潰瘍の形成を有意に抑制し、TY-01 が単なる mild irritant である可能性は否定された。

次に、TY-01 の潰瘍治癒作用を酢酸潰瘍モデルにて検討した。酢酸潰瘍は難治性の慢性潰瘍で臨床所見に最も近い潰瘍モデルといわれている。TY-01 を潰瘍作成後に連日投与したところ、酢酸潰瘍は有意に治癒された。その作用機序を明らかにする目的で、潰瘍部位の胃粘膜へキシサミン量を測定したところ、TY-01 は 1000 mg/kg の高用量でへキシサミン量を増加させる傾向を示した。高木、阿部²⁴⁾は酢酸潰瘍の大きさ(治癒の進行)とへキシサミン量に高い相関性があることを報告している。さらに、潰瘍の治癒に関与する胃粘膜血流^{14, 25)}に及ぼす TY-01 の影響を検討した。その結果、TY-01 は正常ラット及び血管収縮作用を持つ serotonin を処置したラットにおいて検討したが、TY-01 に血流を増加させる作用が認められなかった。

以上の結果から、TY-01 にインドメタシン潰瘍、エタノール潰瘍を予防する作用が認められ、これらのモデルに対する TY-01 の作用は cytoprotection 作用によると思われる。また、慢性潰瘍モデル酢酸潰瘍に対しては治癒作用を示した。しかし、作用機序については現在不明で、今後胃粘膜内 PGs 含量、潰瘍部位における血流量などの観点から再検討する必要がある。

謝 辞

本研究に際し、実験材料を御提供下さいました田辺製薬(株)に深謝致します。

文 献

- 1) 山村道雄, 木下 潔, 片山泰一, 松岡雄三, 藤塚達也, 野口通重: ナンバオの薬理学的研究, 重量負荷強制遊泳マウスに対する抗疲労効果. 応用薬理「印刷中」
- 2) 孫思邈: “千金翼方”, 国立中国醫藥研究所, 台北, p. 176, 1965.
- 3) 熊原雄一, 矢野三郎, 萩原俊男, 山本昌弘, 波多 丈, 平山亮夫, 内山 樹, 齊藤忠徳, 関谷正雄, 伊藤慶夫, 榊原敏正, 原敬二郎: 中成薬 TY-01 の疲労倦怠感, 腰痛等に対する効果. 薬理と治療 17, 3633-3641, 1989.
- 4) Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.S., Meranze, D., Gruetein, M. and Siplét, M.: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 5, 43-61, 1945.
- 5) Narumi, S., Hirota, T., Gomaibashi, K. and Kanno, M.: Inhibitory effects on gastric secretion and ulcer formation of proglumid in rats. *J. Takeda. Res. Lab.* 29, 85-92, 1970.
- 6) Takagi, K. and Okabe, S.: The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Jpn. J. Pharmacol.* 18, 9-18, 1968.
- 7) Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C. and Hanchar, A. J.: Cytoprotection by Prostaglandins in Rats. *Gastroenterology* 77, 433-443, 1979.
- 8) Takagi, K., Okabe, S. and Saziki, R.: A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jpn. J. Pharmacol.* 19, 418-426, 1969.
- 9) Hiroi, J., Seki, J., Ohtsuka, M., Katsuki, S. and Honda, F.: Effect of cimetidine on gastric tissue mucous contents in rats subjected to stress. *Jpn. J. Pharmacol.* 31, 144-146, 1981.
- 10) 岡部進, 国見春代, 山国尚志, 竹下 寛, 川上雅之: 新しい Histamine H₂-受容体拮抗薬, Ranitidine のラットおよびイヌの胃粘膜下血流および胃粘膜 Hexosamine 含量に対する作用. 基礎と臨床 15, 65-70, 1981.
- 11) 小林雅文: “ストレスと情動の薬理”, 医学図書出版, 東京, p. 244, 1983.
- 12) Brodie, D.A. and Hanson, H.M.: A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology* 38, 353-360, 1960.
- 13) Brodie, D.A.: Ulceration of the stomach produced by restraint in rats. *Gastroenterology* 43, 107-109, 1962.
- 14) Matsumoto, T. and Fischer, C.R.: Pathophysiology and management of acute gastric mucosal hemorrhage. *International Surgery* 63, 65-71, 1978.
- 15) Watanabe, K.: Some pharmacological factors

- involved in formation and prevention of stress ulcer in rats. *Chem. Pharm. Bull.* **14**, 101-107, 1966.
- 16) Yano, S., Akahane, M. and Harada, M.: Role of gastric motility in development of stress-induced gastric lesion of rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **28**, 607-615, 1978.
- 17) Kitagawa, H., Fujiwara, M. and Osumi, M.: Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. *Gastroenterology* **77**, 298-302, 1979.
- 18) Hollander, D., Tarnawski, A., Gergely, H. and Zipser, R.D.: Sucralfate protection of the gastric mucosa against ethanol-induced injury: A prostaglandin-mediated process? *Scand. J. Gastroenterol.* **19** (Suppl. 101), 97-102, 1984.
- 19) Oates, P.J. and Hakkinen, J.P.: Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. *Gastroenterology* **94**, 10-21, 1981.
- 20) Takeuchi, K., Nobuhara, Y. and Okabe, S.: Enhancement by necrotizing agents of gastric motility and the inhibition by 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂ in rats. *Gastroenterology* **86**, 1275, 1984.
- 21) 荒川哲男, 中村 肇, 蝶野慎治, 山田博明, 小林絢三: ラット胃粘膜 prostaglandin E₂ に関する研究 (第1報) - 測定法の確立と非ステロイド系抗炎症剤による影響について - . 日本消化器病学会雑誌 **77**, 1052-1058, 1980.
- 22) 小林絢三, 荒川哲男 (編): "胃粘膜とアラキドン酸カスケード". ライフ・サイエンス, 東京, p. 38, 1989.
- 23) 小林絢三 (編): "胃粘膜とプロスタグランディン". ライフ・サイエンス, 東京, pp. 2-3, 1987.
- 24) 高木敬次郎, 阿部泰夫: 実験潰瘍の治癒に関する研究 (第1報) - 酢酸潰瘍の治癒にともなう胃組織構成成分の変化 - . 日薬理誌 **68**, 504-513, 1972.
- 25) Murakami, M., Lam, S.K., Inada, M. and Miyake, T.: Pathophysiology and pathogenesis of acute gastric mucosal lesions after hypothermic restraint in rats. *Gastroenterology* **88**, 660-665, 1985.