

## 三黄瀉心湯，茯苓飲・胃疾患に繁用される漢方方剤のH,K-ATPase活性に対する影響

佐藤 かな子<sup>\*</sup>，長井 二三子<sup>\*</sup>，瀬戸 隆子<sup>\*\*</sup>

### The Effects of San-o-shashin-to and Bukuryo-in, Prescribed for the Treatment of Peptic Ulcer on H,K-ATPase Activity

KANAKO SATOH<sup>\*</sup>, FUMIKO NAGAI<sup>\*</sup>, TAKAKO SETO<sup>\*\*</sup>

**Keywords** : H,K-ATPアーゼ H,K-ATPase, 阻害 inhibition, 漢方方剤 kampo-hozai, 三黄瀉心湯 San-o-shashin-to, 茯苓飲 Bukuryo-in, ダイオウ Rhei Rhizoma, ブクリヨウ Poria

#### 緒言

最近，消化性潰瘍の治療薬としてH,K-ATPase（プロトンポンプ）阻害剤が注目されているが，これらの薬剤と漢方方剤との併用による治癒促進や，再発予防効果を示す臨床成績が得られている<sup>1)</sup>。H,K-ATPaseは，胃粘膜の壁細胞に存在し，プロトンポンプの役割を担う酵素である。そこで，慢性胃炎や潰瘍の治療，潰瘍再発防止及び上腹部不定愁訴，食欲不振等を訴える患者に処方し，治療効果があったと考えられる漢方方剤，及び胃疾患に繁用される漢方方剤17種類について，H,K-ATPase活性に対する影響を調べた。更に，強い活性阻害作用を示した漢方方剤，三黄瀉心湯，茯苓飲の構成生薬について詳しい検討を加えたので報告する。

#### 材料及び方法

##### 1. 材料

生薬はウチダ和漢薬(株)より調剤用を購入した。漢方方剤は日本薬局方外生薬規格（厚生省薬務局，1989）に従って配合した。漢方方剤，去方剤（漢方方剤の処方から生薬を1種類ずつ除いたもの）及び生薬のエキスは，重量に対して15倍量の精製水を加え，40分間加熱還流し，その後その抽出液を凍結乾燥して得た。H,K-ATPase酵素標品は，ブタ胃粘膜より調製した<sup>2)</sup>。酵素活性は，18~30  $\mu\text{mol Pi/mgタンパク/h}$ であった。

##### 2. H,K-ATPase活性測定方法

種々の量のエキスを1  $\mu\text{l}$ のジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し，0.1mlの酵素反応液（50  $\mu\text{g}$ 酵素タンパク/ml，1mM ATP，10mM KCl，2mM  $\text{MgCl}_2$ ，

20mM トリス塩酸緩衝液，pH6.8）に加え，37℃，15分間反応した<sup>2)</sup>。反応液中に含まれる濃度1%DMSOは，酵素活性に影響しなかった。

#### 結果及び考察

##### 1. 漢方方剤のH,K-ATPase活性に対する影響

17種類の漢方方剤エキスのH,K-ATPase活性に対する影響を調べ，阻害曲線より酵素活性を50%阻害するエキス量（ $I_{50}$ 値）を求めた（図1，表1）。三黄瀉心湯，

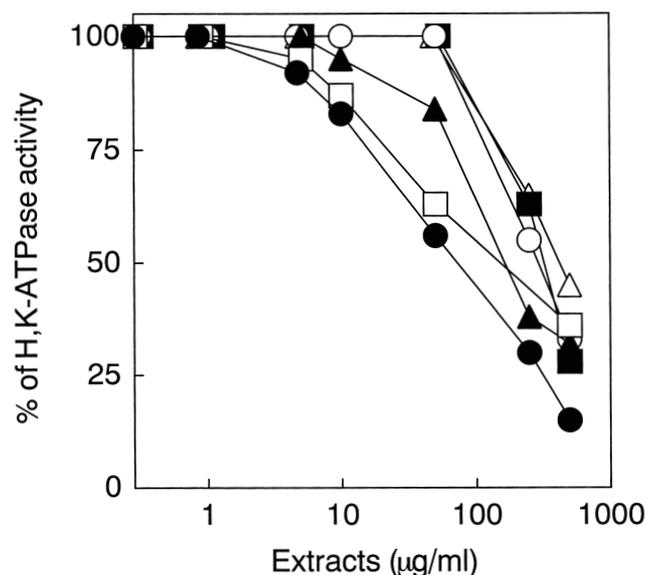


図1. 漢方方剤のH,K-ATPase活性に及ぼす影響  
反応液中にエキスを含まない時の酵素活性値を100% (2.11  $\mu\text{mol Pi/mgタンパク/分}$ )とした。●：三黄瀉心湯，■：茯苓飲，▲：芍薬甘草湯，○：半夏厚朴湯，□：大柴胡湯，△：胃苓散。

<sup>\*</sup> 東京都立衛生研究所毒性部薬理研究科 169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

<sup>\*</sup> The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health  
3-24-1, Hyakunin-cho Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

<sup>\*\*</sup> 理化学部医薬品研究科

表 1 . H,K-ATPase活性に及ぼす漢方方剤の影響

漢方方剤	エキス抽出率 (w/w%) <sup>a)</sup>	I <sub>50</sub> 値 (μg/ml) <sup>b)</sup>
三黄瀉心湯	23	82
茯苓飲	32	110
芍薬甘草湯	33	170
半夏厚朴湯	14	290
大柴胡湯	34	340
胃苓湯	23	380
半夏瀉心湯	32	>500
黄連解毒湯	28	>500
平胃散	40	>500
四逆散	33	>500
六君子湯	48	N.D. <sup>c)</sup>
人參湯	35	N.D. <sup>c)</sup>
補中益気湯	42	N.D. <sup>c)</sup>
柴胡桂枝湯	34	N.D. <sup>c)</sup>
呉茱萸湯	37	N.D. <sup>c)</sup>
安中散	14	N.D. <sup>c)</sup>
小建中湯	59	N.D. <sup>c)</sup>

a) エキス抽出率, エキス/生薬 (w/w%) .

b) 1.0 ~ 500 μg/ml のエキス存在下で酵素活性を測定し, 阻害曲線より求めた活性を50%阻害するエキス量である .

c) 500 μg/ml で阻害が認められなかった .

茯苓飲, 芍薬甘草湯, 半夏厚朴湯, 大柴胡湯, 胃苓散の阻害作用は比較的強く, I<sub>50</sub> 値は, 各々82, 110, 170, 290, 340, 380 μg/ml だった . 一方, 半夏瀉心湯, 黄連解毒湯, 平胃散, 四逆散の阻害作用は弱く, I<sub>50</sub> 値は >500 μg/ml だった . 六君子湯, 人參湯, 補中益気湯, 柴胡桂枝湯, 呉茱萸湯, 安中散, 小建中湯は500 μg/ml まで調べたが, 活性に影響しなかった .

## 2 . 三黄瀉心湯のH,K-ATPase活性阻害作用

酵素活性を最も強く阻害した三黄瀉心湯 ( I<sub>50</sub> = 82 μg/ml ) の構成生薬, 及び去方剤エキスのH,K-ATPase活性に対する作用について検討した ( 表 2 ) . 三黄瀉心湯はダイオウ, オウレン, オウゴンを 2 : 1 : 1 の割合で含む処方であり, 急性の胃潰瘍, 胃出血, 吐血の治療等に用いられる . 構成生薬エキス中では, 緩下, 消炎, 解毒を目的として配合されているダイオウが最も強く酵素活性を阻害し, I<sub>50</sub> 値は19 μg/ml であった . 次いでオウレンの作用が強く ( I<sub>50</sub> = 25 μg/ml ), オウゴン ( I<sub>50</sub> = 180 μg/ml ) の作用は弱かった .

去方剤については, オウゴン除去エキス ( ダイオウ + オウレン ) の I<sub>50</sub> 値が20 μg/ml であり, オウレン除去エキス ( ダイオウ + オウゴン ) は30 μg/ml だった . この

表 2 . H,K-ATPase活性に及ぼす三黄瀉心湯の影響

		エキス抽出率 (w/w%) <sup>a)</sup>	I <sub>50</sub> 値 (μg/ml) <sup>b)</sup>
三黄瀉心湯		23	82
構成生薬	ダイオウ	19	19
	オウレン	22	25
	オウゴン	33	180
去方剤 <sup>c)</sup>	(-)オウゴン	20	20
	(-)オウレン	24	30
	(-)ダイオウ	23	135

a) エキス抽出率, エキス/生薬 (w/w%) .

b) 1.0 ~ 500 μg/ml のエキス存在下で酵素活性を測定し, 阻害曲線より求めた活性を50%阻害するエキス量である .

c) 三黄瀉心湯から構成生薬を 1 種類ずつ除いたエキス .

結果は, それぞれ構成生薬エキスの作用を反映した値であると考えられた . しかし, ダイオウ除去エキス ( オウレン + オウゴン ) の I<sub>50</sub> 値は135 μg/ml であり, オウレンとオウゴンそれぞれ両エキスの I<sub>50</sub> 値から推測される値より低くなる傾向にあった . このことは, オウレンとオウゴンの相互作用によるのではないかと考えられた . これらの結果から, 三黄瀉心湯によるH,K-ATPase活性阻害作用には, 処方中のダイオウが必須であることが示唆された .

病態モデル実験において, 三黄瀉心湯及び構成生薬のオウレンに抗潰瘍作用があると報告<sup>3)</sup>されている . 今回の結果は, H,K-ATPaseの活性阻害作用が, 三黄瀉心湯の抗潰瘍作用の原因である可能性を示唆していると考えられた .

## 3 . 茯苓飲のH,K-ATPase活性阻害作用

三黄瀉心湯に次いで強い阻害作用を示した茯苓飲 ( I<sub>50</sub> = 110 μg/ml ) の構成生薬, 及び去方剤エキスのH,K-ATPase活性に対する作用について検討した ( 表 3 ) . 茯苓飲はブクリョウ, キジツ, ショウキョウ, ビャクジュツ, ニンジン, チンピが, 5 : 2 : 3 : 4 : 3 : 3 で処方されている . 「ブクリョウ, ビャクジュツが胃内の水分の吸収を強め, キジツは幽門痙攣を緩解し逆蠕動を正常化して胃内容の通過を順調にする . チンピ, ショウキョウ, ニンジンが蠕動を促進しキジツを補助する . 」といわれている<sup>4)</sup> . これら構成生薬の中では, ブクリョウが最も強い阻害作用を示し, I<sub>50</sub> 値は57 μg/ml であった . その他の生薬の I<sub>50</sub> 値はキジツ320, ショウキョウ>500 μg/ml であり, ビャクジュツ, ニンジン, チンピは500 μg/ml まで調べた限り阻害作用はなかった .

茯苓飲よりブクリョウを除いた去方剤エキスの阻害作用は非常に弱く, I<sub>50</sub> 値は500 μg/ml 以上になった . 一

表3. H,K-ATPase活性に及ぼす茯苓飲の影響

		エキス抽出率 (w/w%) <sup>a)</sup>	I <sub>50</sub> 値 (μg/ml) <sup>b)</sup>
茯苓飲		32	110
構成生薬	ブクリョウ	1.0	57
	キジツ	36	320
	ショウキョウ	16	>500
	ビャクジュツ	37	N.D. <sup>c)</sup>
	ニンジン	28	N.D. <sup>c)</sup>
	チンピ	34	N.D. <sup>c)</sup>
去方剤 <sup>d)</sup>	(-)ブクリョウ	30	>500
	(-)キジツ	28	210
	(-)ショウキョウ	25	210
	(-)ビャクジュツ	28	120
	(-)ニンジン	28	120
	(-)チンピ	26	120

a) エキス抽出率, エキス/生薬 (w/w%) .

b) 1.0 ~ 500 μg/mlのエキス存在下で酵素活性を測定し, 阻害曲線より求めた活性を50%阻害するエキス量である .

c) 500 μg/mlで酵素活性阻害が認められなかった .

d) 茯苓飲から構成生薬を1種類ずつ除いたエキス .

方, キジツ, ショウキョウをそれぞれ除いた去方剤エキスのI<sub>50</sub>値は, 共に210 μg/mlであり, ビャクジュツ, ニンジン, チンピをそれぞれ除いた場合は, いずれも120 μg/mlだった. ブクリョウを除くと酵素活性阻害作用は弱くなるが, その他の生薬を除いた場合には, いずれも茯苓飲の作用と変わらないことが明らかになった.

これらの結果より, 茯苓飲のH,K-ATPase活性阻害のためには, ブクリョウの存在が重要であると考えられた. 茯苓飲には胃術後合併症に対する予防ならびに治療効果のあることが報告されている<sup>5)</sup>. また, 動物実験により

ブクリョウの坑潰瘍作用<sup>6)</sup>が証明されている. これらの効果, 作用の原因としてH,K-ATPase活性阻害の可能性も考えられる.

### ま と め

17種類の漢方方剤エキスのH,K-ATPase活性に対する作用を調べた. 三黄瀉心湯, 茯苓飲, 芍薬甘草湯, 半夏厚朴湯, 大柴胡湯, 胃苓散が活性を比較的強く阻害することを明らかにし, これらはH,K-ATPase活性を阻害することにより胃に作用している可能性を示唆した. 活性に影響を示さなかった漢方方剤は, その他の機構で胃に作用していると考えられる. 三黄瀉心湯と茯苓飲の各構成生薬および去方剤エキスによる阻害作用の検討により, 酵素活性阻害作用には, 三黄瀉心湯ではダイオウ, 茯苓飲ではブクリョウの寄与が大きいことが推測された.

ダイオウ及びブクリョウ等に含まれる活性阻害物質を同定するとともに胃疾患に対する治療効果との関係について検討する必要がある.

### 文 献

- 1) 山内浩, 石井裕正: 別冊医学のあゆみ, 202-209, 1993, 医歯薬出版, 東京.
- 2) Satoh, K., Nagai, F., Kano, I.: *Biochem. Pharmacol.*, **59**, 881-886, 2000.
- 3) 渡辺和夫: 代謝, **29**, 236-244, 1992.
- 4) 伊藤良一: 中医処方解説, 医歯薬出版, 東京, 1982, pp148-152.
- 5) 白水俱弘, 古賀敏朗, 岡直剛, 他: 外科診療, **6**, 883-836, 1962.
- 6) 富沢撰男: 日東洋医誌, **13**, 5-12, 1962.