

セループカプセル 50mg およびセループ細粒 10% の薬理作用

大洋薬品工業(株) 社内報, 5, 1992

緒言

セループカプセル 50mg およびセループ細粒 10% の主薬であるテブレノンの急性胃損傷, 酢酸潰瘍および胃粘膜ヘキソサミン量に対する作用について検討したので, その結果を報告する。

実験方法

1. 急性胃損傷に対する作用

(1) 幽門結紮アスピリン胃損傷に対する作用

9週齢の Wistar 系雄性ラットを 1 群 40 例使用し, 岡部ら 1) の方法に準じて行った。すなわち, 24 時間絶食した動物をエーテル麻酔下で開腹し, 幽門部を結紮した後, 開腹部を縫合した。その直後に被験薬を経口投与し, さらに 10 分後にアスピリンを経口投与して絶食絶水下に放置した。アスピリン投与 5 時間後に動物をエーテル麻酔死させ, 胃を摘出して 2% ホルマリン溶液 10mL を胃内に注入し, さらに, 同液中に浸して固定後, 大弯に沿って切開し, 腺胃部に発生した損傷の個々の長さ (mm) をノギスを用いて測定し, 1 匹当たりの総和を損傷係数として求めた。

(2) インドメタシン胃損傷に対する作用

9週齢の Wistar 系雄性ラットを 1 群 40 例使用し, Urushidani ら 2) の方法に準じて行った。すなわち, 24 時間絶食した動物に被験薬を経口投与し, さらに 10 分後にインドメタシンを皮下投与して絶食絶水下に放置した。インドメタシン投与 5 時間後に動物をエーテル麻酔死させ, 胃を摘出して 2% ホルマリン溶液 10mL を胃内に注入し, さらに, 同液中に浸して固定後, 大弯に沿って切開し, 腺胃部に発生した損傷の個々の長さ (mm) をノギスを用いて測定し, 1 匹当たりの総和を損傷係数として求めた。

2. 酢酸潰瘍に対する作用

9週齢の Wistar 系雄性ラットを 1 群 10 例とし, エーテル麻酔下に開腹して胃体部と幽門部の境界部の漿膜下に 20% 酢酸を 15 μ l 注入し, 開腹部を縫合した (0 日目)。2 日目から 15 日目まで 14 日間被験薬を 1 日 2 回経口投与し, 15 日目に動物をエーテル麻酔死させて胃を摘出した。2% ホルマリン 10mL を胃内に注入し, さらに同液中に浸して固定後, 大弯に沿って切開し, 腺胃部に発生した潰瘍の長径および短径 (mm) を測定し, その積を潰瘍係数として求めた。なお, 15 日目の薬物最終投与後, 翌日致死時まで動物を絶食させた。

3. 胃粘膜ヘキソサミン量に対する作用

24 時間絶食した 8 ~ 9 週齢の Wistar 系雄性ラットを 1 群 8 例とし, エーテル麻酔下に開腹して幽門部を結紮後, 被験薬を十二指腸内投与した。閉腹後, 動物を金網拘束ケージに入れ, 4 に温度調節した低温恒温恒湿槽内で 2 時間放置した。その後直ちに動物をエーテル麻酔死させ, 胃を摘出し, 大弯に沿って切開して腺胃部粘膜を採取した。また, この時幽門結紮後 2 時間室温に放置した非ストレス (正常) 群の動物の粘膜も採取した。採取した粘膜にエタノール - アセトン (1 : 1) 混液 1 mL を加え, テフロン製ホモゲナイザーを用いてホモゲナイズし, エタノ

ール - アセトン混液 4 mL で別の容器に洗い移してその上清を廃棄した。5 mL のエタノール - アセトン混液を新たに加え、1 昼夜放置した後、エタノール - アセトン混液を取り替え、さらに1 昼夜浸漬して脱脂し、その後、エタノール - アセトン混液を廃棄して真空デシケーター中で2 昼夜乾燥した。脱脂乾燥した胃粘膜サンプル約 5 mg を正確に秤取りし、密封可能な目盛り付スクリーキャップ式試験管に入れ、4N 塩酸 1 mL を加えて密栓した。これを 110 °C の乾熱滅菌器に入れ、16 時間加水分解した後、3 mL の精製水を加え、0.5% フェノールフタレイン - エタノール溶液 1 滴を滴下した。これに 4N 水酸化ナトリウム 0.9 mL を加え、さらにこの液が微桃色になるまで 0.5N 水酸化ナトリウムを滴下した。加水分解液が微桃色になった後、0.3N 塩酸 1 滴を加えて微酸性とし、精製水で全量 10 mL とした。この液を濾過して濾液 1 mL をスクリーキャップ式試験管に取り、アセチルアセトン試薬 a) 2 mL を加え、沸騰水浴中で 20 分間加熱した。加熱後流水中で室温まで冷却し、エタノール 6 mL、次いで Ehrlich 試薬 b) 1 mL を加えた。これをよく混和して 65 °C の湯浴中で 10 分間加温した後、流水中で室温まで冷却し、530nm における吸光度を測定 (日立 320 形自記分光光度計) した。結果は、別に塩酸 D-グルコサミンを用いて同様に操作して作成した検量線から、粘膜ヘキソサミン量を D-グルコサミン量 ($\mu\text{g}/\text{mg}$ 乾燥組織 = $\langle \text{OD} \ 5 \ 3 \ 0 \times A + B \rangle \times \langle 10/1 \ \text{mL} \rangle \times \langle 1/x \ \text{mg} \rangle$; A, B は検量線の係数, x は胃粘膜サンプル秤取量) として求めた。

a) アセチルアセトン試薬: アセチルアセトン 1 mL に 1N 炭酸ナトリウム 25 mL を加えて使用直前に調製した。

b) Ehrlich 試薬: N-ジメチルアミノベンズアルデヒド 0.8g にエタノール 15 mL を加えて溶解した。

実験結果および考察

1. 急性胃損傷に対する作用

(1) 幽門結紮アスピリン胃損傷に対する作用

テブレノン 150 mg/kg の幽門結紮アスピリン胃損傷に対する抑制率は 72.0% であり、コントロール群と比較して有意な抑制作用を示した。

表 1 テブレノンのラット幽門結紮アスピリン胃損傷に対する作用

薬物	用量 (mg/kg, p.o.)	N	損傷係数 (mm) (平均±標準誤差)	抑制率 (%)
コントロール	—	40	30.11±1.90	—
テブレノン	150	40	8.44 ± 0.56 ^{***}	72.0

*** : P<0.001 (対コントロール)

(2) インドメタシン胃損傷に対する作用

テブレノン 50 mg/kg のインドメタシン胃損傷に対する抑制率は 68.5% であり、コントロール群と比較して有意な抑制作用を示した。

表2 テプレノンのラットインドメタシン胃損傷に対する作用

薬物	用量 (mg/kg,p.o.)	N	損傷係数 (mm) (平均±標準誤差)	抑制率 (%)
コントロール	—	40	23.30±1.43	—
テプレノン	50	40	7.34±0.51***	68.5

*** : P<0.001 (対コントロール)

2. 酢酸潰瘍に対する作用

テプレノン, スクラルファートおよび塩酸シメチジンの酢酸潰瘍に対する治癒促進作用を表3~5に示した.

テプレノン, スクラルファートおよび塩酸シメチジンはいずれも14日間投与により, 酢酸潰瘍の治癒を用量依存的に促進し, 各々25, 500および200mg/kg×2/day以上の用量で有意な促進作用を示した.

表3 テプレノンのラット酢酸潰瘍に対する作用

薬物	用量 (mg/kg,p.o.)	N	損傷係数 (mm ²) (平均±標準誤差)	治癒促進率 (%)
コントロール	—	10	10.85±0.82	—
テプレノン	25	10	7.96±0.88*	26.6
	50	10	6.58±1.04**	39.4
	100	10	5.70±0.63***	47.5

* ** : P<0.05, *** : P<0.01, **** : P<0.001 (対コントロール)

表4 スクラルファートのラット酢酸潰瘍に対する作用

薬物	用量 (mg/kg,p.o.)	N	損傷係数 (mm ²) (平均±標準誤差)	治癒促進率 (%)
コントロール	—	10	13.47±0.99	—
スクラルファート	250	10	10.22±1.50	24.1
	500	10	9.35±1.25*	30.6
	1000	10	7.83±1.08**	41.9

* : P<0.05, *** : P<0.01 (対コントロール)

表5 塩酸シメチジンのラット酢酸潰瘍に対する作用

薬物	用量 (mg/kg,p.o.)	N	損傷係数 (mm ²) (平均±標準誤差)	治癒促進率 (%)
コントロール	—	10	10.73±0.90	—
塩酸シメチジン	50	10	10.06±1.32	6.2
	100	10	8.23±1.35	23.3
	200	10	6.76±0.86**	37.0

** : P<0.01 (対コントロール)

3. 胃粘膜ヘキソサミン量に対する作用

ストレスを負荷しなかった正常群に比し，コントロール群では粘膜ヘキソサミン量は約 26% の減少を示した．テプレノンはこのヘキソサミンの減少を有意に抑制した．

表6 テプレノンの胃粘膜ヘキソサミン量に対する作用

薬物	用量 (mg/kg,i.d.)	N	ヘキソサミン量 (µg/mg 乾燥組織) (平均±標準誤差)
正常	—	8	34.9±2.6*
コントロール	—	8	26.0±1.9
テプレノン	200	8	38.3±3.8*

* : P<0.05 (対コントロール)

テプレノンは消化性潰瘍の直接型防御因子増強剤に分類され，胃表層上皮細胞の粘液分泌促進，糖タンパク質およびリン脂質合成促進作用を有し，胃潰瘍に対し優れた治療促進作用を有することが知られている．

今回の試験結果より，テプレノンはサトプロテクション関連の急性胃損傷モデルに対して明らかな抗潰瘍作用を示した．また，ヒトの潰瘍病態と類似している慢性胃潰瘍モデルである酢酸潰瘍に対してもスクラルファートおよび塩酸シメチジンよりも低用量から有意な治癒促進作用を示した．さらに，寒冷拘束ストレスラットの胃粘膜ヘキソサミン量の減少を有意に抑制した．

以上

参考文献

- 1) 岡部 進ら：応用薬理, 9, 31 (1975).
- 2) Urushidani, T. et al. : Jap. J. Pharmacol., 27, 316 (1977).