

タイムック配合内用液の薬理作用

緒言

タイムック配合内用液の酸中和能、急性胃潰瘍および酢酸潰瘍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. 酸中和能

山形ら¹⁾の方法に準じて行った。すなわち、50 mL のビーカーにいれた 0.05 N および 0.2 N の塩酸 30 mL を水中浴で 37°C に保ち、被検薬を添加した際の中和反応の経時的な推移を pH メーター並びに自動記録計を用いて計測した。なお、被検薬を入れた時点を 0 分とし 60 分後までに測定した。

2. 急性胃潰瘍に対する作用

(1) 幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用

9 週齢の Wistar 系雄性ラットを 1 群 50 例使用し、岡部ら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。その直後に被検薬を経口投与し、さらに 10 分後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 10 mL を胃内に注入し、さらに、同液中に浸して固定後大湾に沿って切開し、腺胃部に発生した潰瘍の個々の長さ(mm)をノギスを用いて測定し、1 匹当たりの総和を潰瘍係数として求めた。

(2) 水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用

9 週齢の Wistar 系雄性ラットを 1 群 50 例使用し、Takagi et al.³⁾ら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検薬を経口投与し、ラットを拘束ゲージにいれて 23°C の水槽内に剣状突起の深さまで浸して 5 時間ストレスを負荷した。その後、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 10 mL を胃内に注入し、さらに、同液中に浸して固定後大湾に沿って切開し、腺胃部に発生した潰瘍の個々の長さ(mm)をノギスを用いて測定し、1 匹当たりの総和を潰瘍係数として求めた。

3. 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 日間被検薬を 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 10 mL を胃内に注入し、さらに同液中に浸して固定後胃を大湾に沿って切開し、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。

実験結果および考察

1. 酸中和能

タイムック配合内用液 10 mL の酸中和挙動は、0.05 N 塩酸 (pH1.5) 中では 1~15 分で緩やかに中和反応が進み、60 分後に pH 約 6.0 で平衡に達したのに対し、0.2 N 塩酸 (pH1.0) 中では比較的速やかに中和反応が進み、3 分後に pH 約 6.5 と逆に pH の高いところで中和反応が成立した。

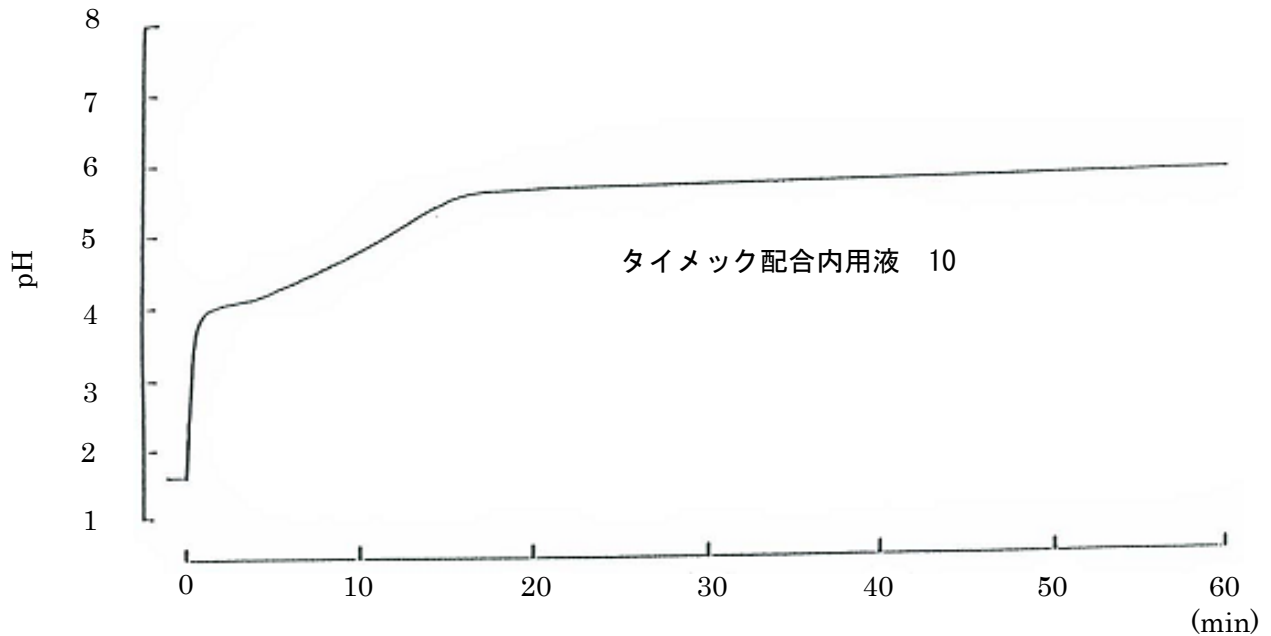


図1 タイメック配合内用液の0.05 N 塩酸中和挙

動

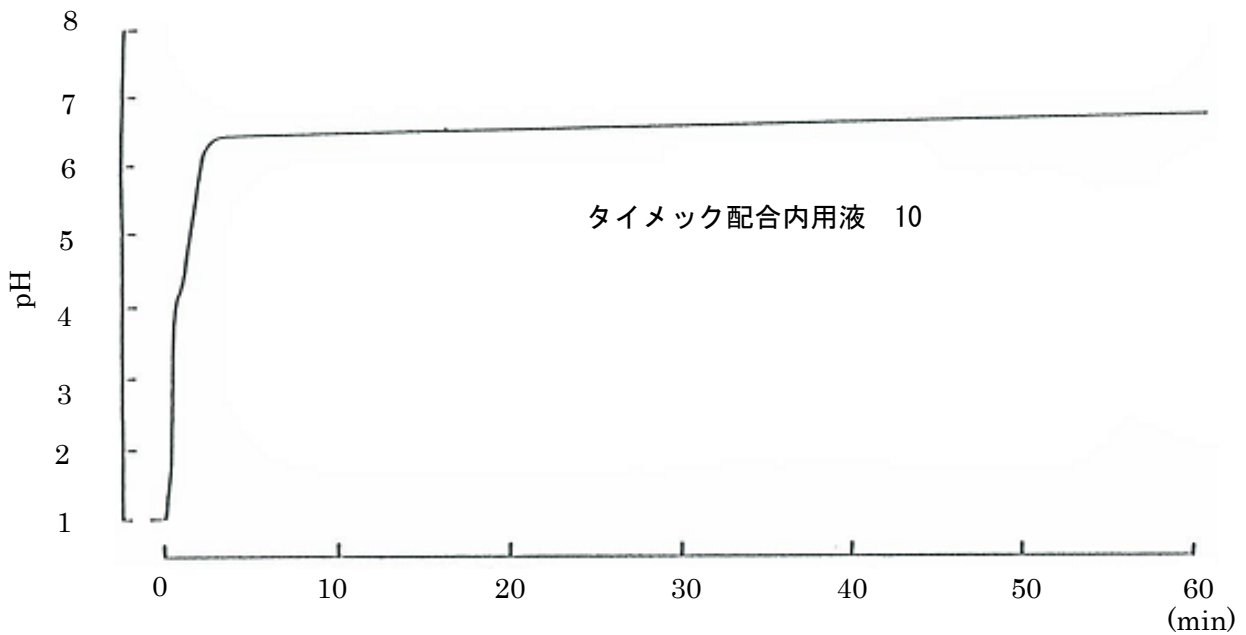


図2 タイメック配合内用液の0.2 N 塩酸中和挙

動

2. 急性胃潰瘍に対する作用

(1) 幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用

タイムック配合内用液 1 mL/kg の幽門結紮アスピリン潰瘍に対する抑制率は 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 タイメック配合内用液のラット幽門結紮アスピリン潰瘍に対する作用

薬物	用量 (mL/kg, p. o.)	N	潰瘍係数(mm) 平均±標準誤差	抑制率%
コントロール	—	50	27.14±1.94	—
タイムック配合内用液	1	50	7.59±0.51***	72.0

***P<0.001 (対コントロール)

(2) 水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用

タイムック配合内用液 10 mL/kg の水浸拘束ストレス潰瘍に対する抑制率は 67.4%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 タイメック配合内用液のラット水浸拘束ストレス潰瘍に対する作用

薬物	用量 (mL/kg, p. o.)	N	潰瘍係数(mm) 平均±標準誤差	抑制率%
コントロール	—	50	19.38±1.36	—
タイムック配合内用液	10	50	6.32±0.40***	67.4

***P<0.001 (対コントロール)

3. 酢酸潰瘍に対する作用

タイムック配合内用液、スクラルファート水和物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。

タイムック配合内用液、スクラルファート水和物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 5.0 mL/kg×2/day、500 mg/kg×2/day および 200 mg/kg×2/day 以上の用量で有意な促進作用を示した。

表 3 タイメック配合内用液のラット酢酸潰瘍に対する作用

薬物	用量 (mL/kg×2/day, p. o.)	N	潰瘍係数(mm ²) 平均±標準誤差	抑制率%
コントロール	—	10	11.33±0.79	—
タイムック配合内用液	2.5	10	8.72±1.22	23.0
	5.0	10	7.39±0.87**	34.8
	10.0	10	6.53±0.76***	42.4

P<0.01、*P<0.001 (対コントロール)

表4 スクラルファート水和物のラット酢酸潰瘍に対する作用

薬物	用量 (mL/kg×2/day, p. o.)	N	潰瘍係数(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 水和物	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 (mL/kg×2/day, p. o.)	N	潰瘍係数(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)

タイムック配合内用液は、臨床上胃潰瘍、十二指腸潰瘍および胃炎等に有用とされている水酸化アルミニウムゲルおよび水酸化マグネシウムの配合製剤で、化学的中和力により制酸作用を、また、直接作用により胃粘膜保護作用を発現する。

今回の試験結果より、タイムック配合内用液の酸中和反応における酸濃度と平衡に達するpH域の間には逆説的な関係が認められ、制酸剤自体が酸濃度に応じて中和速度を調節するという機能体としての特徴が存在していることが明らかとなった。また、胃酸の関与する急性潰瘍モデルに対して明らかな抗潰瘍作用を示し、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と同様に有意な治癒促進作用を示した。

以上、タイムック配合内用液はその酸中和能により各種胃粘膜病変に対して優れた予防および治癒促進作用を有することが期待される。

文献

- 1) 山形 迪ら：基礎と臨床, **24**, 5643(1990)
- 2) 岡部 進ら：応用薬理, **9**, 31(1975)
- 3) Takagi, K. et al. : Jap. J. Pharmacol., **18**, 9(1968)