

ピレンゼピン塩酸塩水和物の薬効薬理

緒言

ピレンゼピン塩酸塩水和物は、三環系抗精神薬と類似した化学構造を有しており、やや弱い抗ムスカリン作用及び抗ガストリン作用に交感神経系の作用も関与して、胃液分泌を抑制する他、胃粘膜血流の改善作用も有する。

今回、ピレンゼピン塩酸塩水和物の薬効薬理試験の一環として、ラットにおける基礎分泌並びに胃液分泌刺激に対する作用及びイヌにおける抗ガストリン作用について検討したので、その結果を報告する。

実験材料および実験方法

1. 薬物

被験薬として、ピレンゼピン塩酸塩水和物を使用した。ラットの基礎分泌並びに胃液分泌刺激に対する作用の実験では、所要用量となるように0.5%アラビアゴム溶液に用時溶解し、5mL/kgを十二指腸内に投与した。また、イヌにおける抗ガストリン作用の実験では、所要用量となるように生理食塩液に用時溶解・調製し、0.5mL/kgを静脈内投与した。

その他、胃液分泌刺激薬として二塩酸ヒスタミン(10mg/kg)またはテトラガストリン(0.5mg/kg)を生理食塩液に溶解して使用した。

2. 動物

ラットの基礎分泌並びに胃液分泌刺激に対する作用の実験では、Wistar系雄性ラットを購入後、一定環境下の飼育室内で、固形飼料及び水道水を自由に摂取させ、3日間以上の予備飼育を行って環境に馴化させた後、7週齢（基礎分泌に対する作用）または10週齢（刺激分泌に対する作用）で実験に使用した。また、イヌにおける抗ガストリン作用の実験では、体重10kg前後の成犬を使用した。

3. 実験方法

(1) 基礎分泌に対する作用

1群8匹のラットを約24時間絶食し、エーテル麻酔下で開腹して幽門部を結紮した。その4時間後に動物をエーテル麻酔致死させ、胃を摘出し胃内に貯留する胃液を採取した。これを3000rpmで10分間遠心分離し、胃液量、酸度及びペプシン活性を測定し、各々液量との積で1時間当たりの酸排出量(μ Eq/hr)またはペプシン排出量(mg tyrosine/hr)を算出した。薬物は幽門結紮直後に十二指腸内に投与した。

(2) 刺激分泌に対する作用

1群5匹のラットを約24時間絶食し、エーテル麻酔下で開腹し幽門部を結紮した。前胃部に小孔を開け、ポリエチレン製のカニューレを挿入し、前胃部に固定して、薬物を十二指腸内に投与した後、カニューレの先を腹腔外に出して開腹部を閉じた。手術終了直後、胃液刺激分泌薬として二塩酸ヒスタミン溶液またはテトラガストリン溶液を皮下投与し、最初の1時間は胃液を採取せず、2時間目より2時間カニューレから胃液を採取した。胃液は3000rpmで10分間遠心分離し、胃液量及び酸度を測定し、液量との積で1時間当たりの酸排出量(μ Eq/hr)を算出した。

(3) イヌにおける抗ガストリン作用（肉エキスによる血中ガストリン上昇に対する作用）

1群3頭のイヌを約24時間絶食し、25%肉エキスを50mL経口投与し、その0、15、30、60、90及び120分後に肘静脈より採血し、血中ガストリン濃度を測定した。次にピレンゼピン塩酸塩水和物の効果をみるために最終採血の約1時間後にピレンゼピン塩酸塩水和物を静脈内投与し、投与15分後に肉エキスを経口投与し、同様に採血を行い、血中ガストリン濃度の変動を比較検討した。

4. 統計処理

胃液量, 酸排出量, ペプシン排出量及び血中ガストリン濃度について, $P < 0.05$ で F 検定後, 等分散の場合は Student- t 検定を用い, また, 不等分散の場合は Cochran-Cox 検定により有意差検定を行った.

実験結果

1. 基礎分泌に対する作用

コントロール群の胃液量, 酸排泄量及びペプシン排泄量は, 各々 5.0 ± 0.5 mL, $89.6 \pm 13.3 \mu$ Eq/hr 及び 19.6 ± 2.2 mg tyrosine/hr であった. 一方, ピレンゼピン投与群の胃液量, 酸排出量及びペプシン排出量は, いずれも用量に依存した抑制を示し, ED_{50} 値は各々 28.9 mg/kg, 18.7 mg/kg 及び 35.7 mg/kg であった (表 1).

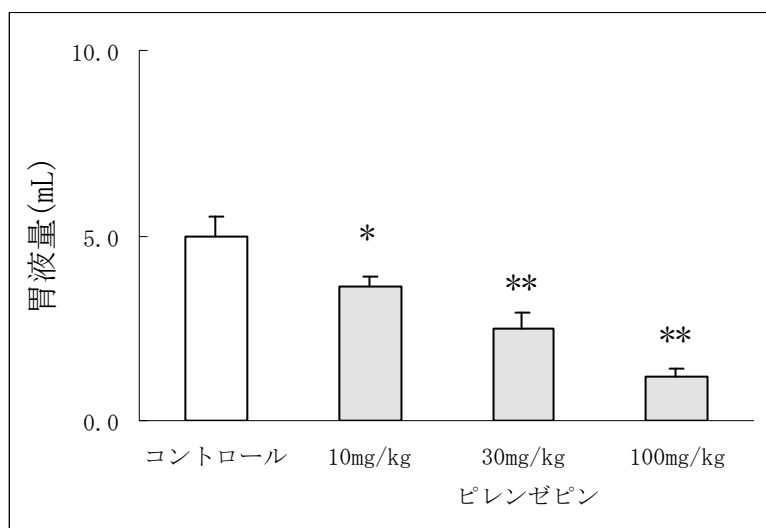
表 1 基礎分泌に対する作用

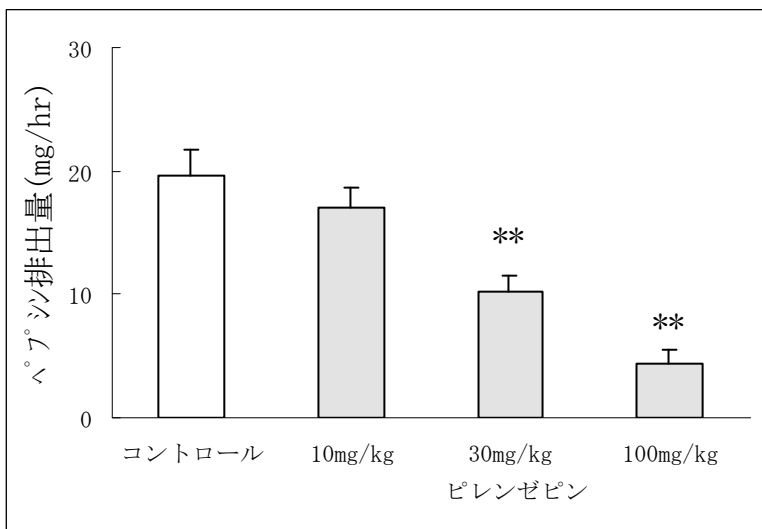
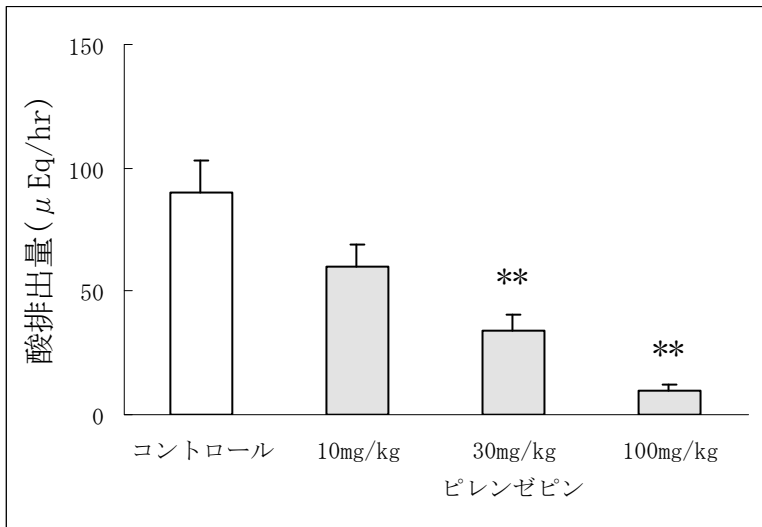
薬物	用量 (mg/kg, i. d.)	例数	胃液量 (mL)	酸排出量 (μ Eq/hr)	ペプシン排出量 (mg tyrosine/hr)
コントロール	—	8	5.0 ± 0.5	89.6 ± 13.3	19.6 ± 2.2
ピレンゼピン	10	8	$3.6 \pm 0.3^*$ (28.0)	60.1 ± 9.0 (32.9)	17.1 ± 1.6 (12.7)
	30	8	$2.5 \pm 0.4^{**}$ (50.0)	$33.8 \pm 6.5^{**}$ (62.2)	$10.2 \pm 1.3^{**}$ (48.5)
	100	8	$1.2 \pm 0.2^{**}$ (76.0)	$9.9 \pm 2.1^{**}$ (89.0)	$4.4 \pm 1.1^{**}$ (78.1)
	ED_{50} (95% C.L.)		28.9 (10.9-76.6)	18.7 (8.5-41.2)	35.7 (17.4-73.1)

数値は平均±標準誤差で表した.

() : コントロール群に対する抑制率 (%)

*, ** : $P < 0.05, 0.01$ vs コントロール (Student- t 又は Cochran-Cox 検定)





2. 刺激分泌に対する作用

(1) ヒスタミン刺激胃液分泌に対する作用

コントロール群のヒスタミン刺激による胃液量及び酸排泄量は、各々 6.1 ± 0.7 mL、及び $160.0 \pm 14.1 \mu\text{Eq/hr}$ であった。一方、ピレンゼピン投与群の胃液量及び酸排泄量は、いずれも用量に依存した抑制を示し、 ED_{50} 値は各々 121.3mg/kg 及び 80.7mg/kg であった（表2）。

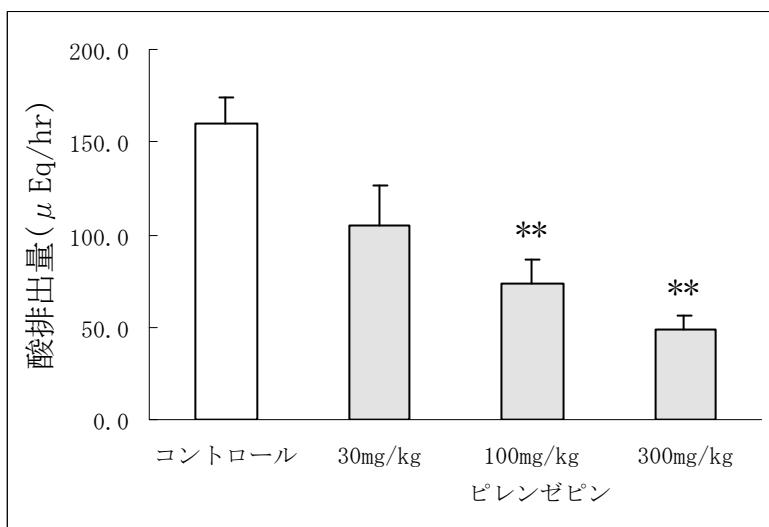
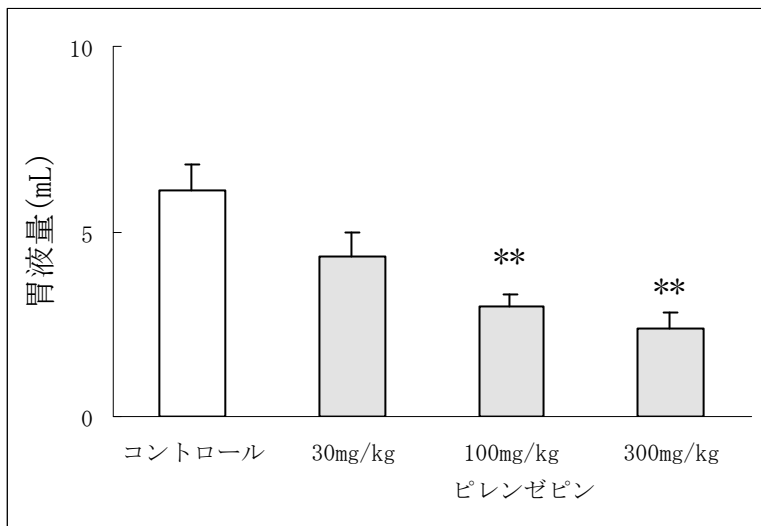
表2 ヒスタミン刺激胃液分泌に対する作用

薬物	用量(mg/kg, i. d.)	例数	胃液量 (mL)	酸排出量 ($\mu\text{Eq/hr}$)
コントロール	—	5	6.1 ± 0.7	160.0 ± 14.1
ピレンゼピン	30	5	4.3 ± 0.7 (29.5)	105.0 ± 21.7 (34.4)
	100	5	$3.0 \pm 0.3^{**}$ (50.8)	$73.9 \pm 13.0^{**}$ (53.8)
	300	5	$2.4 \pm 0.4^{**}$ (60.7)	$48.4 \pm 8.1^{**}$ (69.8)
	ED_{50} (95% C.L.)		121.3 (18.2-806.4)	80.7 (15.1-431.2)

数値は平均±標準誤差で表した。

() : コントロール群に対する抑制率 (%)

** : $P < 0.01$ vs コントロール (Student- t 又は Cochran-Cox 検定)



(2) ガストリン刺激胃液分泌に対する作用

コントロール群のガストリン刺激による胃液量及び酸排出量は、各々 5.5 ± 0.6 mL及び $139.4 \pm 15.8 \mu\text{Eq/hr}$ であった。一方、ピレンゼピン投与群の胃液量及び酸排出量は、いずれも用量に依存した抑制を示し、 ED_{50} 値は各々 54.7 mg及び 39.5 mgであった (表3)。

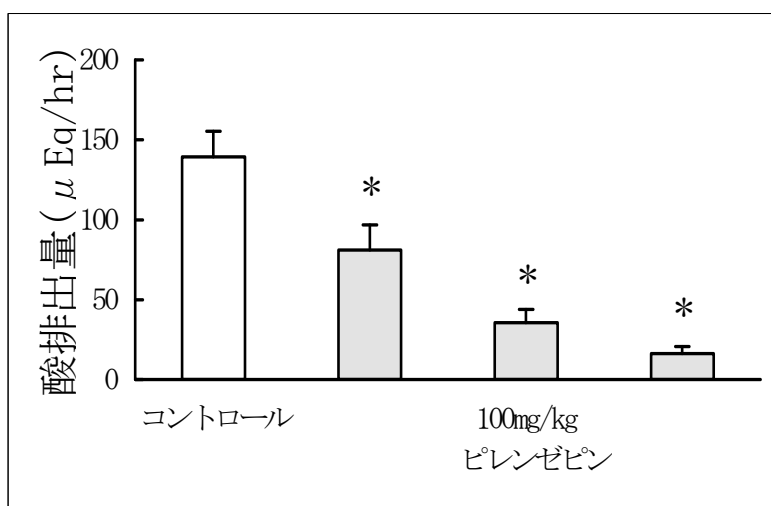
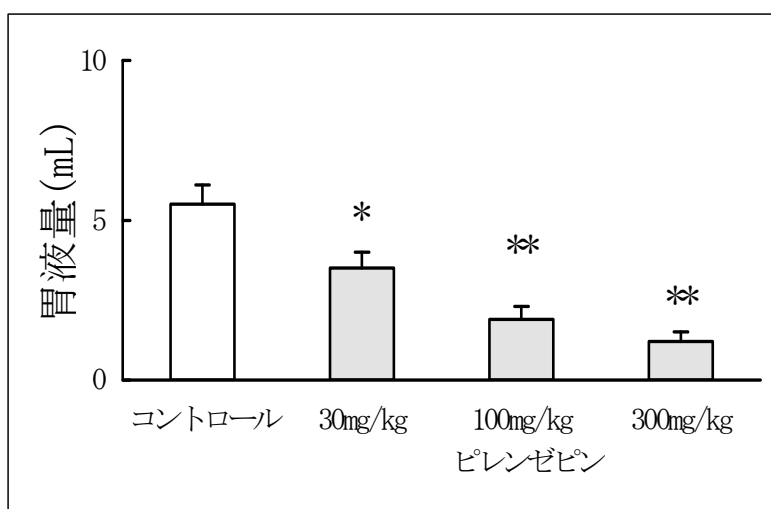
表3 ガストリン刺激胃液分泌に対する作用

薬物	用量 (mg/kg)	例数	胃液量 (mL)	酸排出量 ($\mu\text{Eq/hr}$)
コントロール	—	5	5.5 ± 0.6	139.4 ± 15.8
ピレンゼピン	30	5	$3.5 \pm 0.5^*$ (36.4)	$81.0 \pm 15.8^*$ (41.9)
	100	5	$1.9 \pm 0.4^{**}$ (65.5)	$35.5 \pm 8.4^{**}$ (74.5)
	300	5	$1.2 \pm 0.3^{**}$ (78.2)	$16.3 \pm 4.3^{**}$ (88.3)
	ED_{50} (95% C.L.)		54.7 (13.7-218.8)	39.5 (12.4-126.4)

数値は平均±標準誤差で表した。

() : コントロール群に対する抑制率 (%)

*, ** : $P < 0.05, 0.01$ vs コントロール (Student- t 又は Cochran-Cox 検定)



3. イヌにおける抗ガストリン作用 (肉エキス経口投与による血中ガストリン上昇に対する作用)

コントロール群の血中ガストリン濃度は、投与15分後で最大値を示し、以降経時的に減少して、90分以降では投与前の値までに回復した。一方、ピレンゼピン投与群は、0.03mg/kgの用量で15分後に、0.1mg/kgでは60分後まで血中ガストリン濃度の有意な上昇抑制作用を示した (表4)。

表4 血中ガストリン上昇に対する作用

薬物	用量 (mg/kg, i. v.)	例数	血中ガストリン濃度 (pg/mL)					
			肉エキス投与後の時間 (分)					
			0	15	30	60	90	120
コントロール	—	3	74±6	153±6	121±9	90±4	72±4	75±3
ピレンゼピン	0.03	3	75±4 (-1.4)	127±4* (17.0)	100±7 (17.4)	82±6 (8.9)	73±6 (-1.4)	73±6 (2.7)
	0.10	3	72±5 (2.7)	90±5** (41.5)	83±5* (31.4)	75±2* (16.7)	69±5 (4.2)	70±4 (6.7)

数値は平均±標準誤差で表した。

() : 各時間のコントロール群に対する抑制率 %

*, ** : P<0.05, 0.01 vs コントロール (Student-t又はCochran-Cox検定)

