

塩酸ロペラミドのモルモット生体位小腸の アセチルコリンおよび PGE₁ による反応に対する作用

1. 実験方法

体重 600~800 g の Hartley 系雄性モルモットを用い、ウレタン麻酔下に開腹して中央部小腸約 20 cm を環状とした。環状腸管内 1%ゼラチン加タイロド液 1 mL を注入し、環状腸管に連結したカニューレに接続した低圧トランスデューサーを介して、圧変化をレコーダー上に記録した。アセチルコリン 3 μ g あるいは PGE₁ 0.1 μ g を腸間膜動脈から 10 分毎に近接動注して、環状腸管の運動による一過性の圧上昇を惹起した。アセチルコリンあるいは PGE₁ 近接動注により安定した反応が得られることを確認した後、薬物 0.1 mg/kg を頸静脈に留置したカニューレから投与した。その 10 分後から 10 分毎に 60 分後までアセチルコリンあるいは PGE₁ の近接動注を繰り返し、薬物投与前の圧変化に対する薬物投与後各時間における圧変化の抑制率を求めた。

2. 実験結果

1) アセチルコリンによる腸運動に対する作用 (Table 1)

塩酸ロペラミド：投与 30~40 分後まで明らかな抑制作用を示し、その後作用は減弱したが 50 あるいは 60 分後においても抑制傾向がみられた。

モルヒネ：抑制作用はほとんど認められなかった。

アトロピン：強力な抑制作用を示し、その効果は 60 分以上持続した。

Table 1. 麻酔下モルモットにおいてアセチルコリン処置した環状小腸管の運動に対する塩酸ロペラミド、モルヒネ、アトロピンの作用

| 薬物 | 投与量 | 抑制率% | | | | | |
|---------|------------------|-------------|----|----|----|----|----|
| | | 薬物投与後時間 (分) | | | | | |
| | | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| 塩酸ロペラミド | 0.1 mg/kg, i. v. | 66 | 63 | 56 | 37 | 18 | 18 |
| モルヒネ | 0.1 mg/kg, i. v. | 5 | 4 | 0 | 3 | 4 | 4 |
| アトロピン | 0.1 mg/kg, i. v. | 84 | 88 | 92 | 90 | 92 | 80 |

2) PGE₁による腸運動に対する作用 (Table 2)

塩酸ロペラミド：投与 10 分後には著明な抑制作用を示し、以後経時的に作用は減弱したが 60 分後においても明らかな抑制作用が見られた。

モルヒネ：投与 10 分後に抑制作用がみられたが、作用の消失は早いものであった。

アトロピン：塩酸ロペラミドとほぼ同様の抑制作用が認められた。

Table 2. 麻酔下モルモットにおいて PGE₁ 処置した環状小腸管の運動に対する塩酸ロペラミド、モルヒネ、アトロピンの作用

| 薬物 | 投与量 | 抑制率% | | | | | |
|---------|------------------|-------------|----|----|----|----|----|
| | | 薬物投与後時間 (分) | | | | | |
| | | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| 塩酸ロペラミド | 0.1 mg/kg, i. v. | 96 | 64 | 49 | 47 | 44 | 41 |
| モルヒネ | 0.1 mg/kg, i. v. | 78 | 21 | 8 | 7 | 1 | 4 |
| アトロピン | 0.1 mg/kg, i. v. | 92 | 78 | 55 | 46 | 43 | 38 |

塩酸ロペラミドのモルモット摘出回腸の 各種アゴニストによる収縮に対する作用

1. 実験方法

体重 300~500 g の Hratley 系雄性モルモットから回腸を摘出して長さ 1.5~2 cm の標本とし、95% O₂+5% CO₂ 混合ガス通気、31℃のタイロード液中に 0.5 g の負荷を与えて懸垂した。標本の緊張を等張性トランスデューサーを介してレコーダー上に記録し、アセチルコリン 10⁻⁷M、ヒスタミン 3×10⁻⁷ M、セロトニン 10⁻⁵M、ニコチン 3×10⁻⁵あるいは BaCl₂ 10⁻³M による回腸収縮に対する各薬物の作用を、2 分前処置により検討して薬物処置前の収縮に対する抑制率を求め、3~5 濃度 (1 濃度 4~6 例) の抑制率から IC₅₀ 値を算出した。

2. 実験結果

各アゴニストによる回腸収縮に対する各薬物の IC₅₀ 値を Table に示した。

Table. 塩酸ロペラミド、モルヒネ、アトロピンのモルモット摘出回腸の各種アゴニストによる収縮に対する作用

| アゴニスト | IC ₅₀ (M) | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 塩酸ロペラミド | モルヒネ | アトロピン |
| アセチルコリン (10 ⁻⁷ M) | 2.9×10 ⁻⁶ | >10 ⁻⁴ | 1.8×10 ⁻⁸ |
| ヒスタミン (3×10 ⁻⁷ M) | 4.2×10 ⁻⁶ | >10 ⁻⁴ | 5.7×10 ⁻⁵ |
| セロトニン (10 ⁻⁵ M) | 1.0×10 ⁻⁶ | 9.7×10 ⁻⁵ | 3.4×10 ⁻⁵ |
| ニコチン (3×10 ⁻⁵ M) | 2.3×10 ⁻⁷ | 1.5×10 ⁻⁵ | 3.0×10 ⁻⁶ |
| BaCl ₂ (10 ⁻³ M) | 1.3×10 ⁻⁷ | 1.3×10 ⁻⁶ | 1.7×10 ⁻⁶ |

塩酸ロペラミドの一般薬理作用 — 酢酸苦悶に対する作用 —

1. 実験方法

体重 25 g 前後の ddY 系雄性マウスを 1 群 6 匹とし、薬物経口投与 1 時間後に 0.6% 酢酸溶液 10 mL/kg を腹腔内投与した。酢酸投与 5 分後から 15 分間の苦悶回数を測定し、対照群に対する抑制率から ED₅₀ 値を求めた。

2. 実験結果

結果を Table に示した。

Table 塩酸ロペラミドとモルヒネの酢酸苦悶に対する作用 (マウス)

| 薬物 | 投与量 (mg/kg, p. o.) | 苦悶回数 (平均±標準誤差) | 抑制率% | ED ₅₀ [95% C. L.] (mg/kg, p. o.) |
|---------|-----------------------|-------------------|------|--|
| コントロール | — | 33.2±2.8 | — | — |
| 塩酸ロペラミド | 12.5 | 28.5±4.3 | 14.2 | 27.5 [16.4~46.3] |
| | 25 | 17.3±2.8** | 47.9 | |
| | 50 | 7.8±1.9*** | 76.5 | |
| 塩酸モルヒネ | 1.25 | 30.7±3.6 | 7.5 | 3.9 [2.3~6.8] |
| | 2.5 | 23.0±3.6 | 30.7 | |
| | 5 | 13.0±2.5*** | 60.8 | |

各グループにつき 1 群 6 匹

P<0.01、*P<0.001 (対コントロール)

消化管作用の選択性 (止瀉作用・小腸輸送能抑制作用と中枢作用の分離)

| 薬物 | ED ₅₀ 苦悶 | ED ₅₀ 苦悶 | ED ₅₀ 苦悶 |
|---------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| | ED ₅₀ ヒマシ油下痢 | ED ₅₀ PGE ₁ 下痢 | ED ₅₀ 小腸輸送能 |
| 塩酸ロペラミド | 27.5/0.50=55.0 | 27.5/2.4=11.5 | 27.5/4.9=5.6 |
| モルヒネ | 3.9/2.5=1.56 | 3.9/6.1=0.64 | 3.9/19.9=0.20 |

塩酸ロペラミドの一般薬理 —瞳孔径に対する作用—

1. 実験方法

体重 25 g 前後の ddY 系雄性マウスを 1 群 5 匹とし、薬物経口投与 1 時間後に実体顕微鏡下で右眼瞳孔径を測定し、対照群の瞳孔径を 2 倍まで増大させるのに要する用量(ED₂₀₀)を求めた。

2. 実験結果

結果を Table に示した。

Table 塩酸ロペラミドとモルヒネの瞳孔径に対する作用 (マウス)

| 薬物 | 投与量 (mg/kg, p. o.) | 瞳孔径(mm) (平均±標準誤差) | 増加率% | ED ₂₀₀ (mg/kg, p. o.) |
|-----------|-----------------------|----------------------|-------|-------------------------------------|
| コントロール | — | 0.33±0.01 | (100) | — |
| 塩酸ロペラミド | 12.5 | 0.49±0.03** | 148.5 | 25.5 |
| | 25 | 0.61±0.05** | 184.8 | |
| | 50 | 0.88±0.09** | 266.7 | |
| 硫酸アトロピン | 0.5 | 0.52±0.07 | 157.6 | 0.68 |
| | 1 | 0.82±0.07** | 248.5 | |
| | 2 | 1.23±0.12** | 372.7 | |
| 臭化メペンゾラート | 0.5 | 0.41±0.02* | 124.2 | 0.96 |
| | 1 | 0.67±0.09* | 203.0 | |
| | 2 | 0.96±0.10** | 290.9 | |

各グループにつき 1 群 5 匹

*P<0.05, **P<0.01 (対コントロール)

消化管作用の選択性 (止瀉作用・小腸輸送能抑制作用と抗コリン作用との分離)

| 薬物 | ED ₂₀₀ 散瞳作用 | ED ₂₀₀ 散瞳作用 | ED ₂₀₀ 散瞳作用 |
|---------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| | ED ₅₀ ヒマシ油下痢 | ED ₅₀ PGE ₁ 下痢 | ED ₅₀ 小腸輸送能 |
| ロペラミド | 25.5/0.50=51.0 | 25.5/2.4=10.6 | 25.5/4.9=5.2 |
| モルヒネ | 0.68/9.0=0.08 | 0.68/7.7=0.09 | 0.68/>100=<0.01 |
| メペンゾラート | 0.96/50.0=0.02 | 0.96/50.2=0.02 | 0.96/>100=<0.01 |

塩酸ロペラミドの急性毒性試験

1. 実験方法

約 18 時間絶食した ICR 系雄性(体重 30 g 前後)および雌性(体重 25 g 前後)マウスならびに SD 系雄性(体重 200 g 前後)および雌性(体重 160 g 前後)ラットを 1 群 10 匹として用いた。0.5%メチルセルロース溶液に懸濁した塩酸ロペラミドの各用量を経口投与して、マウスの場合は 7 日後、ラットの場合は 14 日後の死亡状況からそれぞれ LD₅₀ 値を求めた。

2. 実験結果

結果を Table 1(マウス)および Table 2(ラット)に示した。

Table 1. 塩酸ロペラミドの急性毒性 (マウス)

| 性別 | 投与量 (mg/kg, p. o.) | 検体数 | 致死率% | LD ₅₀ [95%C. L.] (mg/kg, p. o.) |
|----|-----------------------|-----|------|---|
| 雄性 | 100 | 10 | 10 | |
| | 200 | 10 | 60 | 186 |
| | 300 | 10 | 80 | [141~246] |
| | 400 | 10 | 100 | |
| 雌性 | 100 | 10 | 0 | |
| | 200 | 10 | 50 | 201 |
| | 300 | 10 | 80 | [151~266] |
| | 400 | 10 | 100 | |

Table 2. 塩酸ロペラミドの急性毒性 (ラット)

| 性別 | 投与量 (mg/kg, p. o.) | 検体数 | 致死率% | ED ₅₀ [95%C. L.] (mg/kg, p. o.) |
|----|-----------------------|-----|------|---|
| 雄性 | 400 | 10 | 10 | |
| | 600 | 10 | 40 | 652 |
| | 800 | 10 | 70 | [550~774] |
| | 1000 | 10 | 90 | |
| 雌性 | 400 | 10 | 20 | |
| | 600 | 10 | 50 | 615 |
| | 800 | 10 | 70 | [486~778] |
| | 1000 | 10 | 80 | |