

リーダイMM配合散の薬効薬理

緒言

消化酵素、制酸剤及び苦みと芳香のある各種生薬を配合した健胃消化剤は、食欲不振、胃部不快感、胃もたれ、嘔気・嘔吐などの消化器症状の改善に临床上使用される。上記製剤は、消化酵素成分により胃腸の消化を助け、健胃生薬成分により胃液分泌や胃運動を亢進し、制酸剤成分により胃粘膜保護や胃酸の中和を促す作用を有する。

今回、消化酵素、制酸剤及び健胃生薬を配合した健胃消化剤であるリーダイMM配合散の薬効薬理試験の一環として、消化作用（でんぷん糊精化力試験）、健胃作用（マウス胃排出能に対する作用、ラット胃液量に対する作用）及び制酸作用（ラット胃液 pH に対する作用、制酸力試験）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

被験薬としてリーダイMM配合散を使用した。マウス胃排出能の実験においては、6g/15mL/kgを、また、ラット胃液量及び胃液 pH の実験においては 3g/5mL/kg を強制経口投与した。

2. 動物

5週齢の ddy 系雄性マウス及び8週齢 Wistar 系雄性ラット（いずれも日本エスエルシー）を購入後、一定環境下の飼育室で、固形飼料及び水道水を自由に摂取させて飼育した。動物は約1週間の予備飼育の後、実験に使用した。

3. 実験方法

(1) 消化作用

でんぷん糊精化力試験

昭和55年4月22日薬審第522号厚生省薬務局審査課長通知「胃腸薬製造（輸入）承認基準の別表1のⅢ欄1項に掲げる消化酵素の消化力を測定する試験法」に準じて試験を行った。すなわち、1%バレイショデンプン溶液 10.0mL を量り、 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で10分間放置した。その後、検体 500mg に精製水 50mL を加え懸濁し、更に精製水で 200mL とした試料調整液から 1mL を正確に量って加え、直ちに振り混ぜた。この液を $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ で正確に10分間放置した後、1mL を正確に量り、別に用意した 0.1mol/L 塩酸試液 10.0mL 中に注入し、直ちに振り混ぜた。次いで、この液 0.5mL を正確に量り、0.0004mol/L ヨウ素試液 10.0mL を加え振り混ぜた後、この反応液につき波長 660nm における吸光度 A_T を測定した。

別に、試料溶液の代わりに精製水を加え、以下、同様に操作して吸光度 A_B を測定し、アミラーゼがバレイショデンプン 100mg に 37°C で作用するとき、反応初期の1分間にバレイショデンプンのヨウ素による青色を 10% 減少させる酵素量を1でんぷん糊精化力単位として、①式よりでんぷん糊精化力を算出した。

$$\text{でんぷん糊精化力 (単位/g)} = \frac{A_B - A_T}{A_B} \times \frac{100}{10 \times 10} \times \frac{1}{W} \dots \text{①}$$

W：試料溶液 1mL 中の試料の量 (g)

(2) 健胃作用

1) マウス胃排出能に対する作用

渡辺ら¹⁾の方法に準拠して、胃重量を測定することによって胃排出能に対する作用を検討した。すなわち、18時間絶食した1群10匹のマウスを用い、薬物 15mL/kg を強制経口投与した。30分後に、味覚を刺激するために再び薬物1滴を口腔内に滴下し、直ちにEvans blue-food mixtureの 20mL/kg を経口投与した。その20分後に頸椎脱臼により致死せしめ、胃を摘出してその重量を測定した。

2) ラット胃液量に対する作用

24時間絶食した1群10匹のラットを用いた。エーテル麻酔下で動物の腹部を切開した後、十二指腸部を縫合糸で結紮した。皮膚及び腹膜を縫合し麻酔から完全に覚醒した後、薬物 5mL/kg を強制経口投与し、味覚を刺激するために更に薬物1滴を口腔内に滴下した。幽門結紮後、絶食・絶水下で4時間経過した後、動物をエーテル麻酔死させて胃を摘出した。摘出した胃内容物をロートを介して遠沈管に採取し、0 0 0rpm, 10分間, 25°C で遠心した後、上清量(胃液量)を測定した。

(3) 制酸作用

1) ラット胃液 pH に対する作用

ラットの胃液 pH は、上記(2)の2)で採取した胃液について、ガラス電極式水素イオン濃度計(pH METER F・8E, 堀場製作所)を用いて測定した。

2) 制酸力試験

昭和55年4月22日薬審第523号厚生省薬務局審査課長通知「胃腸薬の制酸力及び pH の試験法並びに消化酵素の消化力を測定する試験法について」に準じて試験を行った。すなわち、検体約 500mg を精密に量り、200mL の共栓フラスコに入れ、0.1mol/L 塩酸 100mL を正確に加え、密栓して 37±2°C で1時間振り混ぜた後、ろ過した。冷後、ろ液 50mL を正確に量り、過量の塩酸を 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定(終点は pH3.5)した。同様の方法で空試験を行い、②式より1日服用量に対応する 0.1mol/L 塩酸消費量を算出し、制酸力とした。

$$\text{制酸力 (mL, 0.1mol/L 塩酸消費量/1日服用量)} = (b - a) f \times 2 \times \frac{t}{s} \cdots \textcircled{2}$$

f : 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液の規定度係数 (f = 1.001)

a : 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液消費量 (mL)

b : 空試験時の 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液消費量 (mL)

t : 製剤の1日服用量 (t = 1,300mg x 3回)

s : 試料採取量 (mg)

4. 統計処理

各実験結果について、コントロール群との有意差検定は、F検定 ($p < 0.05$) 後、等分散の場合は Student の t 検定により、不等分散の場合は Cochran-Cox 検定により行った。

実験結果

1. 消化作用

リーダイMM配合散のでんぷん糊精化力は 105.0±2.2 単位/g であった。

2. 健胃作用

(1) マウス胃排出能に対する作用

コントロール群の胃重量は 555.6±22.8mg であった。一方、リーダイM末投与群の胃重量は 377.7±21.1mg であり、コントロール群に対して 32.0% の有意な減少を示し、胃排出能の亢進が認められた(表1)。

表1 マウス胃排出能に対する作用

薬物	用量	例数	胃重量 (mg)	減少率
	(g/kg)		平均±標準誤差	(%)
コントロール	—	10	555.6 ± 22.8	—
リーダイMM配合散	6	10	377.7 ± 21.1 **	32.0

** : $p < 0.01$ vs コントロール (Student- t 検定)

(2) ラット胃液量に対する作用

コントロール群の胃液量は $4.74 \pm 0.51 \text{ mL/4hr}$ であった。一方、リーダイMM配合散投与群の胃液量は $8.57 \pm 0.37 \text{ mL/4hr}$ であり、コントロール群に対して 80.8% の有意な増加を示した (表2)。

表2 ラット胃液量に対する作用

薬物	用量	例数	胃液量 (mL/4hr)	増加率
	(g/kg)		平均±標準誤差	(%)
コントロール	—	10	4.74 ± 0.51	—
リーダイMM配合散	3	10	8.57 ± 0.37 **	80.8

** : $p < 0.01$ vs コントロール (Student- t 検定)

3. 制酸作用

(1) ラット胃液 pH に対する作用

コントロール群の胃液 pH は 2.60 ± 0.07 であった。一方、リーダイMM配合散投与群の胃液 pH は 6.39 ± 0.22 であり、コントロール群に対して 3.79 の有意な上昇を示した (表3)。

表3 ラット胃液 pH に対する作用

薬物	用量 (g/kg)	例数	胃液 pH	pH 上昇度
			平均±標準誤差	
コントロール	—	10	2.60 ± 0.07	—
リーダイMM配合散	3	10	6.39 ± 0.22 **	3.79

** : $p < 0.01$ vs コントロール (Cochran-Cox 検定)

(2) 制酸力試験

リーダイMM配合散の制酸力は $363.0 \pm 2.2 \text{ mL}$ であった。

文献

- 1) 渡辺 寛ら, 応用薬理, 27, 1175 (1984)