薬理と臨床　　H10　　別刷

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY　　●1998/VOL.8/NO.3/MAY

パプラールのラット胃障害モデルに対する効果

株式会社　実生研　筑波研究所
曲　　暁非

医　薬　出　版

パプラールのラット胃障害モデルに対する効果

株式会社　実生研　筑波研究所
曲　暁非

要　旨

パプラールの急性胃炎・胃粘膜損傷に対する効果を明らかにするため，水浸拘束ストレス，インドメタシンおよび塩酸・エタノールによる胃障害モデルを用いて検討した。その結果，パプラールは塩酸・エタノール誘発胃障害の発生に対しては抑制傾向を示したのみであったが，水浸拘束ストレスおよびインドメタシン誘発胃障害の発生のいずれに対しても有意な抑制作用を示した。特にインドメタシン胃障害の発生に対する抑制作用が強く，6および12 ml/kg投与群の効果は陽性対照薬とほぼ同等であった。さらに，水浸拘束ストレス胃障害発生に対する作用については，陽性対照薬が抑制作用を示さなかったことに対し，パプラールは有意な抑制作用を示した。これらの結果から，パプラールは水浸拘束ストレスおよびインドメタシン誘発急性胃炎・胃粘膜障害の発生に有意な抑制作用を有することが認められ，臨床上の有用性が期待される。

試　験　目　的

パプラールの急性胃炎・胃粘膜損傷に対する効果を明らかにするため，水浸拘束ストレス，インドメタシンおよび塩酸・エタノールによる胃障害モデルを用いて検討した。

試験材料および方法

1．実験動物

5週齢の雄性SD系ラットを日本チャールス・リバー株式会社より購入し，1週間予備飼育を行った。予備飼育期間中に一般状態（栄養状態，被毛，口腔，鼻孔，眼，肛門，便尿性状および活動性など）を観察し，異常がみられなかった動物を健常な動物として試験に使用した。

KYOKU Gyouhi (Jisseiken Co., Ltd.)

動物は温度24±2℃，湿度55±10％，照明時間8：00～20：00，換気回数10～15回/時間および収容匹数2匹/ケージの条件下で飼育した。また，CRF-1固型飼料（オリエンタル酵母工業株式会社）および水（自家揚水，平成4年厚生省令第69号，水道法水質基準適合）を自由摂取させた。

2．被験薬物

パプラール内服液（Lot番号：50407）は株式会社　東洋厚生製薬所より提供され，試験期間中は室温，遮光の条件下で保管した。陽性対照薬物である塩酸セトラキサート（ノイエル，Lot番号：KS 541）は第一製薬株式会社より購入し，0.5％カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁して投与容量を5 ml/kgとした。

3．試　　薬

インドメタシン（Sigma），塩酸およびエタノール（特級，和光純薬工業株式会社），カルボキシメチルセルロースナトリウム（国産化学株式会社），蒸留水（注射用水，株式会社大塚製薬工場），Tween 80（東京化成工業株式会社）。

4．試験方法

1）群分け

実験直前に24時間（前日9：30～翌日9：30）絶食させたラットの体重を測定し，体重を指標とした階層別無作為抽出法により各群の体重平均値がほぼ均一となるように群分けを行った。

2）用量および群の構成（**Table 1**）

3）水浸拘束ストレス誘発胃障害

被験薬物を経口投与し，10分後にTakagiら[1]の方法に準じ，ラットを東大薬作型ストレスケージ（夏目製作所）に入れ，21～23℃の水槽内に剣状突起の高さまで水浸した。7時間後にラットをエーテルで致死させた後胃を摘出し，幽門部を結紮して噴門側より2％ホルマリン液10 mlを胃内に注入した。さらに噴門部を結紮して10分間固定した。

4）インドメタシン誘発胃障害

被験薬物を経口投与した30分後にKasuyaら[2]の方法に準じ，インドメタシン30 mg/kg（2～3滴のTween 80を加えて研和後，生理食塩液に懸濁し，6 mg/mlの濃度に調製する）を経口投与した。7時間後に3）と同様に胃を摘出し，2％ホルマリン液で固定した。

Table 1

薬物名	用量	例数
対照群（蒸留水）	12.0 ml/kg	10
パプラール	3.0 ml/kg	10
パプラール	6.0 ml/kg	10
パプラール	12.0 ml/kg	10
塩酸セトラキサート	300 mg/kg	10

パプラールの溶媒は蒸留水であるため，対照群に蒸留水を投与した。

5）塩酸・エタノール誘発胃障害

被験薬物を経口投与し，30分後にMizuiら[3]の方法に準じ，150 mM塩酸を含む60％エタノール溶液を1 ml/ラットの用量で経口投与した。1時間後に3）と同様に胃を摘出し，2％ホルマリン液で固定した。

6）胃障害係数の測定および薬効評価

2％ホルマリン液で固定後大弯に沿って胃を開き，流水で粘膜面を軽く洗い，腺胃部の前壁および後壁に発生した出血性損傷の長さをデジマチックノギス（CD-20，Mitutoyo Corporation）にて測定し，その総和を胃障害係数としてパプラールの薬効を評価した。

7）統計解析

各試験群の結果は平均値±標準誤差で示し，有意差検定にはDunnettの多重比較検定を行った。

5．資料の保管

種　　類：試験計画書，試験関連記録，最終報告書

保管場所：茨城県稲敷郡阿見町中央8-5-1
株式会社　実生研　筑波研究所

保管場所：最終報告書提出後10年間とし，その後の保管については試験委託者と協議の上別途定める。

Table 2　Effect of papuraru on gastric mucosal lesions induced by water-immersion stress in rats

Group	Dose	No. of rats	Lesion index (mm)	Inhibition (%)
Control (Distilled water)	12 ml/kg	10	59.30 ± 2.32	—
Papuraru	3 ml/kg	10	50.18 ± 4.06	15.38
Papuraru	6 ml/kg	10	48.36 ± 4.06	18.45
Papuraru	12 ml/kg	10	38.90 ± 3.60 **	34.40
Cetraxate	300 mg/kg	10	50.24 ± 3.67	15.28

Papuraru was administered orally 30 min before water-immersion stress, and the animals were sacrificed 7 hr after the stress.
Each value represents the mean ± S. E.
**：Significant difference from the control at $p < 0.01$ (Dunnett's test).

Table 3　Effect of papuraru on indomethacin-induced gastric mucosal lesions in rats

Group	Dose	No. of rats	Lesion index (mm)	Inhibition (%)
Control (Distilled water)	12 ml/kg	10	42.99 ± 2.36	—
Papuraru	3 ml/kg	10	28.77 ± 2.95 **	33.08
Papuraru	6 ml/kg	10	17.46 ± 2.24 **	59.39
Papuraru	12 ml/kg	10	16.84 ± 1.41 **	60.83
Cetraxate	300 mg/kg	10	14.18 ± 1.60 **	67.02

Papuraru was administered orally 30 min before oral administration of indomethacin, and the animals were sacrified 7 hr after indomethacin treatment.
Each value represents the mean ± S. E.
**：Significant difference from the control at $p < 0.01$ (Dunnett's test).

試　験　結　果

1　水浸拘束ストレス誘発胃障害に対する作用

パプラールおよび塩酸セトラキサートの水浸拘束ストレス（21.5～22.5℃）誘発胃障害に対する作用を検討し，その結果を**Table 2**に示した。パプラールは胃障害の発生を用量依存的に抑制し，特に12 ml/kg投与群の効果は有意なものであった。一方，陽性対照薬である塩酸セトラキサートは抑制経口を示したのみであった。

2　インドメタシン誘発胃障害に対する作用

パプラールおよび塩酸セトラキサートのインドメタシン誘発胃障害に対する作用を検討し，結果を**Table 3**に示した。パプラールは用量依存的かつ低用量3 ml/kgから有意な胃障害発生抑制作用を示し，陽性対照薬である塩酸セトラキサートも有意な胃障害発生抑制作用を示した。

3　塩酸・エタノール誘発胃障害に対する作用

パプラールおよび塩酸セトラキサートの塩酸・エタノール誘発胃障害に対する作用を検討し，その結果を**Table 4**に示した。パプラールは胃障害の発生に抑制傾向を示したのみであったが，陽性対照薬である塩酸セトラキサートは有意な抑制作用を示した。

考　　察

パプラールは白金およびパラジウムのコロイド製剤であり，急性胃腸炎・慢性胃腸カタルの治療

Table 4 Effects of papuraru and cetraxate on HCl·ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats

Group	Dose	No. of rats	Lesion index (mm)	Inhibition (%)
Control (Distilled water)	12 ml/kg	10	101.72 ± 7.81	—
Papuraru	3 ml/kg	10	84.73 ± 5.77	16.70
Papuraru	6 ml/kg	10	95.41 ± 10.32	6.20
Papuraru	12 ml/kg	10	78.51 ± 5.32	22.82
Cetraxate	300 mg/kg	10	33.00 ± 5.92 **	67.56

Drugs were given orally 30 min before oral administration of HCl·ethanol, and the animals were sacrificed 1 hr after HCl·ethanol treatment.
Each value represents the mean ± S. E.
**: Significant difference from the control at $p < 0.01$ (Dunnett's test).

薬として使われていたが，その薬理作用および臨床上の有用性に関する検討はほとんど行われていない。今回，水浸拘束ストレス，インドメタシンおよび塩酸・エタノール誘発胃障害モデルを用いて，パプラールの急性胃炎・胃粘膜損傷に対する作用を検討し，陽性対照薬である塩酸セトラキサートと比較した。

パプラールは，水浸拘束ストレスおよびインドメタシン誘発胃障害モデルのいずれに対しても有意な胃障害発生抑制作用を示し，特にインドメタシン胃障害に対する抑制作用が強く，6および12 ml/kg投与群の効果は陽性対照薬とほぼ同等であった。さらに，水浸拘束ストレス胃障害抑制作用については，陽性対照薬がほとんど作用を示さなかったことに対し，パプラールは12 ml/kg投与群において有意な抑制作用を示したことは特筆すべきである。水浸拘束ストレスおよびインドメタシン誘発胃障害の発生に胃酸分泌の関与が大きく[1,2,4]，パプラールは胃酸分泌抑制を介して薬効を発現するものと予測される。

一方，パプラールは塩酸・エタノール誘発胃障害の発生に対して，抑制傾向を示したのみであった。塩酸・エタノール誘発胃障害モデルは薬物の胃粘膜保護作用の有無を調べるためによく繁用されているものであるため[3]，パプラールは，単回投与では胃粘膜保護作用が弱いことが示唆された。

以上のことから，パプラールは水浸拘束ストレスおよびインドメタシン誘発急性胃炎・胃粘膜障害の発生に有意な抑制作用を有することが認められ，臨床上の有用性が期待される。

文　献

1) Takagi, K. & Okabe, S.：The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Japan. J. Pharmacol.*, **18**：9～18, 1968
2) Kasuya, Y., Urushidani, T. & Okabe, S.：Effects of various drugs and vagotomy on indomethacin-induced gastric ulcer in rat. *Japan. J. Pharmacol.*, **29**：670～673, 1979
3) Mizui, T. & Doteuchi, M.：Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. *Japan. J. Pharmacol.*, **33**：939～945, 1983
4) Takeuchi, K. et al.：Importance of gastric motility in the pathogenesis of indomethacin induced gastric lesions in rats. *Dig. Dis. Sci.*, **31**：1114～1121, 1986