— 原 著 —

Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) の 胃運動に及ぼす影響

成田 淳夫

日本医科大学第3内科学教室 (主任: 野村武夫教授)
指導: 常岡健二名誉教授

Effect of thyrotropin-releasing hormone (TRH) on the gastric motility in man

Atsuo Narita

The Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

The effect of TRH on gastric antral motor activity was examined in human subjects. Antral motor activity was assessed by balloon-kymography and electromyography (EMG). A balloon and an electrode were introduced into the gastric antrum through 2 channel fiberscope. When TRH was administered iv bolus at a dose of 250 or 500 μ g, gastric peristalsis was completely inhibited for 5~10 min. Time of occurrence of rhythmic contraction during recovery was not modulated by previous TRH injection. When TRH was infused iv at a rate of 4 μ g/min, gastric peristalsis was inhibited completely for as long as the subjects were receiving TRH. Reinfusion of TRH after a short period of cessation similarly inhibited gastric peristalsis. The inhibitory effect of TRH on gastric motor activity was also confirmed by endoscopy and polysogram of the stomach.

These results demonstrate that TRH administered iv exerts a potent inhibitory effect on gastric motor activity in human subjects and that the phenomenon of desentization and/or tachylaxis were not observed. Thus, TRH can be considered a useful adjunct to endoscopic and roentgenographic examinations of the stomach.

Key words: TRH, gastric motility, balloon-kymography, electromyography, polysography

緒 言

Thyrotropin-releasing hormone (以下 TRH と略す) は, 1969 年 Schally と Guillemin によって, 下垂体から TSH とプロラクチンの分泌を促進する視床下部ホルモンとして各々ブタ, ヒツジの視床下部組織より抽出同定されたトリペプチドである^{1,2)}. その後, TRH は視床下部だけでなく中枢神経系に広く分布し, 系統発生学的に古い下垂体を持たない下等動物の

中枢神経系にも存在することが明らかにされた³⁾. これらの事実から TRH は本来中枢神経系において, 神経伝達物質 (neurotransmitter) または神経調節物質 (neuromodulator) として作用し, 進化に伴ってその一部に視床下部ホルモン作用を獲得した神経ペプチドと考えられるに至っている. 加えて TRH 様免疫活性がラット, ヒトの消化管, 脾臓のランゲルハンス島に存在することが明らかにされている⁴⁻⁷⁾. したがって TRH は, 消化管と中枢神経系に同定された多数の生物活性ペプチド——“脳-腸管ペプチド”, 神経ペプチドの一つであり, その中枢神経系および消化管における生理学的意義が注目されるようになってい

Present address: The Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

る。TRH の中枢作用としては、血糖、体温の上昇作用、抗抑鬱作用、摂食行動の修飾作用など多数報告されている⁹⁾。しかし TRH の消化管における意義については知見に乏しい。TRH を全身的に投与すると悪心または嘔吐などの症状が頻回に出現し⁹⁾、消化管運動を修飾する可能性が示唆される。著者は胃運動に対する TRH の効果を検討する目的で、ヒトで内視鏡下に胃幽門洞運動と筋電図を記録し、さらに胃 X 線重複撮影を併用して、TRH が胃の収縮運動を抑制する作用を持ち、併せて臨床検査上に応用しうる有用なペプチドであることを明らかにした。

研究対象および方法

(1) 胃幽門洞運動

1) 対象

胃潰瘍 13 例（潰瘍治癒期 4 例、癒痕期 9 例）、十二指腸潰瘍 3 例（潰瘍治癒期 1 例、癒痕期 2 例）、胃ポリープ 2 例、萎縮性胃炎 8 例の計 26 例、平均年齢 49 歳、男性 20 名、女性 6 名であった。

早朝空腹時に被検者をキシロカインゼリーによる咽頭部麻酔後、幽門洞運動収縮圧、胃筋電図測定を以下に述べる方法によって測定した。

2) 幽門洞運動収縮圧 (Fig. 1)

Fig. 1 Schematic illustration of apparatuses used : balloon-kymography and electromyography

A balloon, a volume of 25 ml was introduced into the gastric antrum and pressure was recorded by kymography. Gastric action potential was taken through a monopolar electrode inserted into the antrum. A photograph inserted into the right lower corner is a endoscopic picture.

内視鏡用洗浄チューブ（内径 1.1 mm、長さ 150 cm）の先端に 3×5 cm、容量 25 ml のゴム球を取り付け、2 チャンネルファイバースコープ（PFS-FW、町田製作所）を介して胃幽門洞部に挿入し、他端を Gould-Statham 社製低圧力用トランスジューサー（P 50 型）に接続した。収縮圧は、バルーン内に 25 ml 空気を挿入し低圧力用増幅器（AP-600 G、日本光電社）を用い、紙送り速度毎秒 1 mm で測定記録した。なお観察期間中胃内圧恒常装置（P 101 型、町田製作所）を用い、胃内圧を 15 cm H₂O に維持した⁹⁾。

3) 胃筋電図 (Fig. 2)

胃筋電図は、内視鏡用局注針（町田製作所）を介して先端 10 mm を除き絶縁した直径 80 μm、長さ 155 cm のコンスタンタン線単芯電極を 2 チャンネルファイバースコープを用いて胃内に挿入した。胃筋電図は、電極を幽門洞大弯に刺入し、他端を筋電図用増幅器（AB-600 G、日本光電社）に接続し、紙送り速度毎秒 1 mm で測定記録した。なお胃筋電図測定は、電極を胃粘膜に刺入し、5 分後から測定した¹⁰⁾。

4) TRH の投与方法

前述の方法に従って幽門洞運動収縮圧測定用バルーンの挿入と筋電図測定用電極を刺入した患者について、あらかじめ肘静脈に挿入固定したカテーテルを介

Fig. 2 A monopolar electrode and a balloon introduced into the gastric antrum through 2 channel fiberscope

し胃の律動的収縮運動出現時に、TRH (Protilelin, 田辺製薬) を投与した。TRH の投与量は 250 μ g, 500 μ g の静注もしくは、生理食塩水で溶解し輸液ポンプ (TFV-1100, 日本光電社) を用い種々の量の TRH を持続点滴静注した。対照には、生理食塩水を投与した。

(2) 胃X線重複撮影 (polysography)

対象は、胃潰瘍瘢痕 2 例、萎縮性胃炎 5 例の計 7 例、平均年齢 47 歳、男性 5 例、女性 2 例であった。胃X線重複撮影は早朝空腹時に施行した。100% 硫酸バリウム 300 ml を経口服用させ、対照時の胃の充盈像を 7 秒間隔で 3 回撮影した。引き続き 3 例は TRH 500 μ g 静注、他の症例は各々毎分 4, 10, 14, 15 μ g の TRH を持続点滴静注し同様に胃X線重複撮影を行った。体位は背臥位での半立位で行った。

(3) 結果の統計処理

結果は、平均値±標準誤差で表し、有意差検定には

paired t test, student's t test を用いた。

成 績

1. 胃幽門洞運動に対する TRH の効果

(1) TRH 静注による効果

空腹時出現する律動的幽門洞収縮運動は、TRH 500 μ g を静注したところ速やかに消失し、約 4 分後には弱い収縮運動が出現し次第に規則正しい収縮運動へと回復した (Fig. 3)。運動回復期に出現する弱い律動的収縮運動の間隔は TRH 静注前と同様に 2 分間に 6 回であった。TRH の幽門洞運動抑制効果は、内視鏡下にも明瞭に観察できた。幽門洞収縮圧に対する TRH 250 μ g と 500 μ g 静注の効果を比較した結果が Fig. 4 である。TRH 250 μ g の静注では、収縮圧は投与直後より速やかに抑制され静注前値の 3.7% に達した後、徐々に上昇し抑制効果は 5 分間持続した。TRH 500 μ g 静注では 250 μ g 投与時に比較して幽門

Fig. 3 A representative gastric antral peristaltic recording after iv administration of TRH (500 µg)

Peristaltic waves were inhibited completely following iv administration of TRH. When the rhythmic contraction resumed, the time of occurrence of contraction was not influenced by previous TRH administration.

Fig. 4 The effect of TRH on gastric antral pressure measured by balloon-kymography

* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$: as compared to the values obtained before TRH administration. Number of observation was indicated in parentheses.

洞運動収縮圧に対する抑制効果は、持続時間が有意に延長した (Fig. 4).

(2) TRH 持続点滴静注による効果

TRH を毎分 4 µg 持続点滴静注下では、律動的幽門洞収縮運動は、静注開始後 30 秒から速やかに抑制され、TRH の持続点滴静注を中止した約 4 分後より弱い収縮運動が出現し、その収縮波高は約 9 分後に静注前に回復した。律動的収縮運動の間隔は TRH 投与前と同様であった。その後再び同量の TRH を持続点

滴静注したところ、前回と同様に幽門洞運動の抑制効果が再現された (Fig. 5). Fig. 6 は TRH 投与量と胃幽門洞収縮圧抑制効果を検討した成績である。TRH の幽門洞収縮圧抑制効果は、TRH 毎分 2 µg 投与群と 4 µg 投与群との間で有意の差が認められた。しかし TRH の投与量をさらに増加させても効果には差がなかった。

2. 胃筋電図に対する TRH の効果

(1) TRH 500 µg 静注による効果

幽門洞の律動的収縮運動に同期して出現する筋電図上の spike burst は TRH 500 µg 静注後速やかに消失した。約 6 分後から散発する spike が起こりこれに同期して弱い収縮運動が観察され、約 9 分後 TRH 静注前と同様の spike burst に回復した。筋電図上の spike burst の間隔は TRH 静注前と同様に 2 分間に 5 回であった (Fig. 7).

(2) TRH 持続点滴静注による効果

TRH 毎分 4 µg の持続点滴静注は、TRH 投与後 30 秒より律動的収縮運動に同期して出現する spike burst を抑制した。TRH 持続点滴静注を中止すると約 4 分後より散発する spike が出現し、約 10 分後に TRH 投与前と同様の spike burst とこれに同期し

Fig. 5 A representative gastric antral peristaltic recording during constant iv administration of TRH (4 $\mu\text{g}/\text{min}$)

Fig. 6 The effect of different doses of TRH on gastric antral pressure measured by balloon-kymography. Each point represents the mean (percent decrease in pressure) and a vertical bar indicates s.e.m.

た律動的収縮運動へと回復した。回復期に出現する spike burst の間隔も TRH 投与前と同様であった。その後再び同量の TRH を持続点滴静注すると前回と同様に筋電図上の spike burst の抑制効果が再現された (Fig. 8)。

3. 胃 X 線重複撮影による胃運動に対する TRH の効果

(1) TRH 500 μg 静注による効果

Photo 1 a は, TRH 500 μg 静注前の胃 X 線重複

撮影像であり, 強い胃の収縮運動が重なりあって見られた。TRH 500 μg 静注直後から 3 分に胃 X 線重複撮影を施行したところ胃は低緊張状態となり, 胃の収縮運動による重なりは認められなかった (Photo 1 b)。TRH 静注後 8 分では胃の収縮運動は, TRH 投与前の強い収縮運動へと回復した (Photo 1 c)。

(2) TRH 持続点滴静注による効果

TRH 毎分 4 μg 持続点滴静注下に胃 X 線重複撮影を施行した結果が Photo 2 である。静注前重なりあって見られた強い胃の収縮運動は (Photo 2 a), TRH

Fig. 7 A representative EMG taken from the gastric antrum following TRH administration (500 µg)

Fig. 8 A representative balloon-kymogram and EMG of the gastric antrum during constant iv administration of TRH (4 µg/min)

投与開始約5分後にはほぼ完全に消失し (Photo 2b), その効果は TRH 持続点滴静注の間, 抑制効果が持続した (Photo 2c). TRH の濃度を毎分 10, 14, 15 µg と増量しても同様の胃運動抑制効果が認められた。

考 察

胃の蠕動運動は, 1886 年 Hofmeister と Schütz¹¹⁾

により, 摘出したイヌの胃においてはじめて観察され, その後この運動を客観的に記録・測定することが諸家により試みられてきた。この方法として亜硝酸着鉛を食餌にまぜて実験動物に投与し, 胃の食物の移動速度を X 線照射によって追求する X 線法¹²⁾, 胃内にゴム球を挿入し, ゴム管を介して圧力計に連結することによって胃の内圧変化を描記するゴム球法¹³⁾, さらに胃内に先端の開いた内径 1.5~2.0 mm の細い管を挿入し,

Photo 1 A representative polysogram of the stomach taken before (a) and after iv administration of TRH (500 µg) (b, c)

Photo 2 A representative polysogram of the stomach taken before (a) and during constant iv administration of TRH (4 µg/ml) (b, c)

他端を圧受容器に連結し、胃内圧変動を電氣的に増幅記録する open-tipped 法¹⁴⁾、小型の圧受容器(カプセル)を胃内に挿入し、無線圧記録器 (pressure sensitive radiotelemetry capsule) により胃内圧を測定するカプセル法¹⁵⁾などが開発された。しかし open-tipped 法は、食道の嚥下圧のように急激に高圧が発生するような場合には有効であるが、カテーテル内に絶えず微量な水を流し、管の先端が閉塞しないようにしなければならず、胃や腸では期待したほどの成績が得られていないのが現状である。一方、カプセル法はカプセルが絶えず移動すること、およびカプセルの位置を常に透視下に追求しなければならない欠点がある。これらの経過から現時点では、胃の蠕動運動はゴム球法によって胃の容積変動を描記することが優れていると考えられている¹⁶⁾。しかし、透視下に幽門洞部にゴ

ム球を挿入し、その運動曲線を記録する従来の方法は、幽門洞の収縮運動とともに十二指腸へゴム球が進んだり、逆に胃体部へ押し戻されたりすることがあり、幽門洞部にゴム球を固定できない欠点がある。

近年、内視鏡機器の改良、進歩に伴い内視鏡検査が安全かつ容易に施行できるようになり、内視鏡下の胃運動機能検査が可能となった。内視鏡下でのゴム球法による運動機能検査は、ファイバースコープ挿入による機械的刺激と送気による胃壁の伸展および前投薬などにより生理的な胃の運動に修飾が加わる可能性がある。しかし、ゴム球の位置の確認、固定が容易にできる利点がある。著者はこれらの点に留意し、幽門洞運動に影響を与える重要な因子である胃壁の伸展度を、胃内圧を収縮運動観察に至適な 15 cm H₂O に保ち観察を行った⁹⁾。加えて内視鏡検査時に、前投薬として

しばしば用いられる抗コリン剤、グルカゴンの使用は避け、できるだけ生理的に近い胃幽門洞運動に対する TRH の効果を観察記録した試みが本研究の特徴である。

著者が今回胃筋電図測定に使用した内視鏡用局注針を応用した電極は、従来の針電極と異なりファイバースコープを胃内に挿入後、電極を外套針とともに鉗子孔より挿入できるため、ファイバースコープに対する損傷は少なく、大弯粘膜内に刺入直前に内套針を胃内に露出するため胃壁に対する傷害も少なく安全であり、従来の方法に比べ有用であると考えられる。

著者が今回ヒトについて観察した条件下では、TRH の全身投与は例外なく胃幽門洞運動を抑制した。この TRH の作用の特徴は、毎分 $4\mu\text{g}$ の持続点滴静注投与ではほぼ最大抑制効果が得られ、投与期間中作用が持続し、繰り返し投与してもその効果が初回投与と同様に再現されることであった。胃の運動は、交感神経、副交感神経である迷走神経とさらにこれらを統御する中枢神経、胃の壁内神経叢、消化管ホルモンの複雑な相互作用により調節されている。TRH は自律神経の中枢統御に重要な役割を演じる視床下部神経諸核に広範に分布するほかに胃・消化管粘膜、脾臓に存在する。全身的に投与した TRH の中枢神経への移行する割合は少ない。しかし TRH 250 ないし $500\mu\text{g}$ の静注投与により、TRH が一部中枢神経系に移行し一過性の催尿作用を惹起することが知られている¹⁷⁾。したがって TRH が中枢神経系を介して胃運動を抑制した可能性は否定できない。しかし TRH の血中半減期は著しく短く¹⁸⁾、 $2\mu\text{g}$ の少量投与でも効果が認められた。加えて TRH の胃幽門洞運動抑制作用には古典的神経伝達物質 (neurotransmitter) に認められる脱感作現象 (desensitization)、過耐性現象 (tachylaxis) は生じなかった。これらの事実は、TRH の作用は中枢神経系よりもむしろ胃の壁内神経叢ないし平滑筋に直接作用する可能性を示唆する。これを支持する成績として、近位迷走神経切除を施行しても、TRH は胃運動を抑制したとする Dolva ら¹⁹⁾ の報告がある。また TRH の胃運動に対する効果はヒトとラットでは異なるものの、TRH は *in vitro* の条件下で胃平滑筋の収縮を促進するとのラットでの成績がある²⁰⁾。胃の律動的収縮運動を統御している機構はまだ明確ではない。しかし pace maker が胃体上部に存在すると推測されている²¹⁾。TRH 投与によって胃の運動が消失し、運動回復期に出現した収縮の間隔が変わらなかった事実

は、TRH は pace maker 近傍に作用する可能性も考えられる。いずれにしろ TRH の胃蠕動運動に対する作用機構の解明は今後の研究をまたなければならない。

胃内視鏡検査を容易にする目的で、従来より抗コリン剤、グルカゴンなどが使用されている。抗コリン剤を投与すると被検者に対して、しばしば視調節障害、心悸亢進、排尿障害など副作用が多く、その作用時間は長い。グルカゴンは高価であり時に軽度の嘔気、眩暈、前胸部灼熱感、血糖上昇作用などの副作用がある²²⁾。TRH は、 $250, 500\mu\text{g}$ 静注時にしばしば一過性の嘔気、催尿作用が認められる。しかし TRH 毎分 $4\mu\text{g}$ 持続点滴静注時には、なんら留意すべき副作用が認められず、持続点滴静注の間、胃幽門洞運動は完全に抑制された。加えて TRH は、グルカゴンに比べ安価である。したがって胃内視鏡検査や胃 X 線検査に際し、TRH は有用な補助剤であると考えられる。

結 論

胃幽門洞運動に対する TRH の効果について、内視鏡下に胃幽門洞にバルーンを挿入・固定して幽門洞運動収縮圧、筋電図を描記し、さらに胃運動を X 線重複撮影を用い検討して以下の結果を得た。

1) 空腹時に出現する胃幽門洞運動は、TRH 250, $500\mu\text{g}$ 静注により速やかに抑制され、その持続時間は、各々 5 分、10 分であった。

2) TRH を持続点滴静注したところ、TRH 毎分 $4\mu\text{g}$ 投与で成人では胃幽門洞運動は完全に抑制され、投与期間中その作用が持続した。繰り返し TRH を投与しても、その作用は初回投与と同様に再現された。TRH の胃幽門洞運動抑制作用は、筋電図、胃 X 線重複撮影でも確認された。

以上の成績から、TRH は胃内視鏡検査や胃 X 線検査に際し、有用な補助剤となることが示唆された。

なお、本研究の要旨は第 23 回日本消化器病学会秋季大会 (1981 年)、第 24 回日本消化器病学会秋季大会 (1982 年)、第 7 回世界消化器病学会 (1982 年) において発表した。

文 献

- 1) Folker, K., Enzman, F., Boler, J., Bowers, C.Y. and Schally, A.V.: Discovery of modification of the synthetic tripeptide-sequence of the thyrotropin releasing hormone having activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **37**, 123~126, 1969.
- 2) Burgus, R., Dunn, T.F., Desiderio, D. et Guil-

- lemin, R. : Structure moléculaire du facteur hypothalamique hypophysiotrope TRF d'origine ovine; Mise en évidence par spectrométrie de masse de la séquence PCA-His-Pro-NH₂. Note (*) de MM. : C.R. Acad. Sci. Paris, t, **269**, 1870~1873, 1969.
- 3) Jackson, I. and Reichlin, S. : Thyrotropin-releasing hormone (TRH); Distribution in hypothalamic and extrahypothalamic brain tissues of mammalian and submammalian chordates. *Endocrinology*, **95**, 854~862, 1974.
 - 4) Morley, J.E. : Extrahypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH)-It's distribution and it's functions. *Life Sci.*, **25**, 1539~1550, 1979.
 - 5) Morley, J.E., Gravin, T.J., Pekary, A.E. and Hershman, J.M. : Thyrotropin-releasing hormone in the gastrointestinal tract. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **79**, 314~318, 1977.
 - 6) Dolva, L.O., Hanssen, K.F., Aadland, E. and Sand, T. : Thyrotropin-releasing hormone immunoreactivity in the gastrointestinal tract in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **56**, 524~529, 1983.
 - 7) Martino, E., Lernmark, A., Seo, H., Steiner, D.F. and Refetoff, S. : High concentration of thyrotropin-releasing hormone in pancreatic islets. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **75**, 4265~4267, 1978.
 - 8) Almqvist, S. : Clinical side effects of TRH. *Front. Hormone Res.*, **1**, 38~44, 1972.
 - 9) 齊藤靖, 荻野貢成, 岡部悠, 小野正浩, 伊藤武之, 常岡健二 : 幽門近傍病変と幽門の機能; 内視鏡的検討による. *Gastroenterological Endoscopy*, **15**, 332~340, 1973.
 - 10) 尾崎忠弘, 福本四郎, 高見博, 山下元秀, 及川俊彦 : ヒト胃筋電図の臨床成績; 内視鏡直視下誘導法による. *日平滑筋会誌*, **14**, 223~226, 1978.
 - 11) Hofmeister, F. und Schütz, E. : Ueber die automatischen Bewegungen des Magens. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exep. Path. Pharmac.*, **20**, 1~33, 1886.
 - 12) Cannon, W.B. : The movements of the stomach studied by means of the Röntgen rays. *Am. J. Physiol.*, **1**, 359~382, 1898.
 - 13) Carlson, A.J. : Contributions to the physiology of the stomach. III. The contractions of the empty stomach inhibited reflexly from the mouth. *Am. J. Physiol.*, **31**, 212~222, 1912.
 - 14) Brody, D.A. and Quigley, J.P. : Registration of digestive tract intralumen pressures. "Method in medical research" (Visscher, M.B. ed.), **4**, p. 109~123, Year Book Publishers, Chicago, 1951.
 - 15) Farrer, J.T. and Bernstein, J.S. : Recording of intraluminal gastrointestinal pressures by a radio-telemetering capsule. *Gastroenterology*, **35**, 603~612, 1973.
 - 16) 福原武 : 消化管運動のメカニズム. p. 124~133, 文光堂, 東京, 1973.
 - 17) Rosenthal, M.B. : TRH and urinary urgency. *N. Engl. J. Med.*, **291**, 1308~1309, 1974.
 - 18) Bassiri, R.M. and Utiger, R.D. : Metabolism and excretion of exogenous thyrotropin-releasing hormone in humans. *J. Clinical Invest.*, **52**, 1616~1619, 1974.
 - 19) Dolva, L.O. and Stadaas, J.O. : Action of thyrotropin-releasing hormone on gastrointestinal functions in man. III. Inhibition of gastric motility in response to distention. *Scand. J. Gastroenterol.*, **14**, 419~423, 1979.
 - 20) Smith, J.R., La Hann, T.R., Chesnut, R.M., Carino, M.A. and Horita, A. : Thyrotropin-releasing hormone; Stimulation of colonic activity following intracerebroventricular administration. *Science*, **196**, 660~662, 1977.
 - 21) Hinder, R.A. and Kelly, K.A. : Human gastric pacesetter potential, site of origin, spread, and response to gastric transection and proximal gastric vagotomy. *Am. J. Surg.*, **133**, 29~33, 1977.
 - 22) Chernish, S.M., Miller, R.E., Rosenak, B.D. and Scholz, N.E. : Hypotonic duodenography with the use of glucagon. *Gastroenterology*, **63**, 392~398, 1972.

(受付 : 1985 年 9 月 14 日)