モルモット, ラット, イヌの摘出腸運動に 対する Loperamide の効果

岡山大学医学部 第二生理学教室

(主任: 中山 沃教授)

中山 沃, 山里 晃弘, 水谷 雅年

EFFECTS OF LOPERAMIDE ON THE MOTILITY OF THE ISOLATED INTESTINE IN GUINEA PIGS, RATS AND DOGS.

Sosogu NAKAYAMA, Teruhiro YAMASATO and Masatoshi MIZUTANI

Department of Physiology, Okayama University Medical School, Okayama
(Director: Prof. S. Nakayama)

Effects of Loperamide on the motility of the isolated intestine in guinea-pigs, puppies and rats were examined.

The spontaneous contractions of the small intestine and colon in puppies were inhibited at relatively high concentration of the agent (10^{-5} g/ml). The peristaltic reflex in the guinea-pig ileum was slightly inhibited at concentrations of 10^{-8} to 10^{-7} g/ml, and was completely abolished at 10^{-6} g/ml. The agent (2×10^{-7} g/ml) inhibited the longitudinal contraction of the guinea-pig ileum elicited by transmural electric stimulation. The agent (10^{-5} g/ml) inhibited the acetylcholine-induced contraction of the colon and small intestine in puppies, and induced the hyperpolarization of the membrane potential and the abolition of spike potentials of the intestinal muscle in rats.

緒 言

Loperamide は強い止瀉作用があることが報告されている (Domi ら, 1974; Galambos ら, 1976; Pelemans ら, 1976). 前報 (中山ら, 1977) においてこの薬物をイヌおよびモルモットに静注すると, 麻酔イヌでは胃, 小腸, 結腸の緊張上昇を伴う収縮運動の亢進をひき起こすが, 麻酔モルモッ

トの静脈注射では小腸の律動性収縮を抑制したことを報告した.

そこで, この薬物のモルモット, 子イヌおよびラットの摘出小腸および結腸運動に対する作用を検討したので報告する.

実 験 方 法

実験動物として, モルモット, 子イヌ, ラットを使用し, pentobarbital sodium 35 mg/kg の腹腔内注射で麻酔した. モルモット (テンジクネズミ) では, 空腸および末端回腸を用い, 2~3 cm の長

さの標本を摘出し, Trendelenburg 法に従い内腔を加圧できるようにし, 収縮による内腔容積変動および縦走筋方向の収縮をそれぞれ strain gauge transducer で記録した. 加圧により蠕動反射を誘

発した場合、時には腸片の2ヶ所で銀ガラス電極によってスパイク電位を記録した。経壁刺激を行う場合には内腔および外壁にそれぞれ刺激電極を置き、単発電気刺激 (0.1 msec, 0.1 Hz, 80 V) を行った。

子イヌの末端回腸および近側結腸は長さ2~

3 cm の標本を用い、Magnus 法で縦走筋方向の収縮を strain gauge transducer で記録した。

また 3 MKCl で満したガラス超微小電極でラットの空腸の細胞内電位を記録し、これに対する Loperamide の効果を検討した。

実験結果

1. 自発運動に対する効果

モルモットの加圧しない小腸片 (内圧 0 cmH₂O) で Loperamide を 10^{-8} ~ 5×10^{-7} g/ml を投与すると 20~30 秒続く一過性の縦走筋方向の収縮を

図1. モルモットの回腸における蠕動反射に対する Loperamide の効果

L: 縦走筋方向の収縮曲線, V: 容積曲線, Lop_{1,2,3}: それぞれ Loperamide 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} g/ml の投与, C₁, C₂, C₃: 曲線 B から 10 分毎の蠕動反射の回復過程, 加圧はすべて 3 cm H₂O.

図2. モルモットの回腸における蠕動反射に対する Loperamide の効果. Lop_{1,2}: Loperamide (5×10^{-7} g/ml). すべて 3 cm H₂O で加圧.

ひき起こすことがある (図1A および図2).

この場合わずかに内腔の縮小が起こることもある (図2).

イヌの回腸および近側結腸の自発性収縮に対しては Loperamide の 10^{-6} g/ml の濃度まではほとんど効果なく, 10^{-5} g/ml で縦走筋方向の収縮振幅は減少し, 緊張の低下が起こった (図3A). 時には収縮頻数の減少が起こり 2×10^{-5} g/ml で収

図3. 子イヌの摘出回腸および近側結腸の自発性収縮におよぼす Loperamide および morphine の効果. I: 回腸, PC: 近側結腸, Lop: Loperamide の 10^{-5} g/ml, Mo_{1,2}: morphine のそれぞれ 10^{-6} g/ml と 10^{-5} g/ml.

縮の停止を起こす. morphine は $10^{-6} \sim 10^{-5} \text{ g/ml}$ の投与では自発性律動収縮にはほとんど変化はなかった (図 3B).

2. 蠕動運動に対する効果

モルモットの回腸片で内腔を $3 \text{ cmH}_2\text{O}$ に加圧すると, いわゆる蠕動反射が起こり, 口側端から蠕動が起こり, 他端に伝播する. Loperamide の $10^{-8} \sim 10^{-7} \text{ g/ml}$ の投与で, この反射は軽度抑制されるが (図 1A と B), 10^{-6} g/ml で微弱な蠕動あるいは局所的に随所に収縮が現われるのみであり, 口側端に発生し伝播する整然とした蠕動は消失した (図 1B). 図 4 は, 収縮曲線の他にスパイク電位を記録した例で, Loperamide $5 \times 10^{-8} \text{ g/ml}$ 投与後わずかに蠕動反射は抑制された (B).

そして $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ を投与すると蠕動反射は完全に抑制され, 蠕動に一致する大きなスパイク電位は消失し, 縦走筋方向の収縮のみが残った (C), 10^{-6} g/ml 投与して後, 洗滌すると約 30 分で投与前に近い蠕動反射に回復した (図 1, C₁, C₂, C₃).

3. acetylcholine (ACh) による収縮に対する効果

子イヌの末端回腸および近側結腸に対する ACh $5 \times 10^{-8} \text{ g/ml}$ の収縮効果が Loperamide の投与でどのように変化するかを観察した. Loperamide 10^{-6} g/ml の濃度では, ACh による収縮をやや増強する傾向を示した (図 5, L₁). Loperamide 10^{-5} g/ml (L₂) の投与で ACh 収縮が抑制され, 特に plateau 相の減弱が起こった. $2 \times 10^{-5} \text{ g/ml}$ (L₃) で収縮高は半分以下に減少した.

図 4. モルモット回腸の蠕動反射に対する Loperamide の効果.

A : Loperamide 投与前, B : Loperamide $5 \times 10^{-8} \text{ g/ml}$ 投与後 7 分, C : Loperamide $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ 投与後 4 分, L : 縦走筋方向の収縮曲線, V : 内圧容積曲線, E₁, E₂ : 口側および尾側のスパイク電位, 両電極間距離 5 mm, up : 昇圧中, down : 降圧中, up と down の間は $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ 加圧中.

図 5. 子イヌの摘出回腸および近側結腸の acetylcholine による収縮に対する Loperamide の効果. A : acetylcholine $5 \times 10^{-8} \text{ g/ml}$ 投与. L₁₋₃ : 左からそれぞれ 10^{-6} , 10^{-5} , $2 \times 10^{-5} \text{ g/ml}$ の Loperamide 投与. acetylcholine 投与後洗滌して 10 分間休止.

4. モルモットの回腸の経壁刺激効果に対する効果

経壁電気刺激による収縮反応は Loperamide $2 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ を投与すると、わずかの潜時後、振幅は次第に減少し、投与後5分では約1/2まで減少した。また緊張も次第に低下した(図6A)。

5. ラットの空腸の細胞内電位に対する効果

Loperamide の 10^{-7} g/ml を投与すると、膜電位は -35 mV から -43.8 mV へと過分極となり、spike potential は消失したが、slow potential のリズムは変化しなかった。

6. methadone の作用との比較

モルモットの回腸片で内腔を $4 \text{ cm H}_2\text{O}$ に加圧し、いわゆる蠕動反射を観察したのち(図8A), methadone $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ を投与し、再び $4 \text{ cm H}_2\text{O}$ まで加圧すると、発生する蠕動の頻数はやや増加する(図8B)。この効果は methadone による亢進効果と必ずしも判定できない。しかし更に $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ を追加すると(総量で 10^{-6} g/ml)、蠕動の発生はほとんど抑制された(図8C)。経壁刺激による収縮反応は、methadone 10^{-7} g/ml の

図6. モルモットの回腸に対する経壁電気刺激効果におよぼす Loperamide および methadone の影響。

Lop : Loperamide $2 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ の投与.
Me_{1,2,3} : それぞれ methadone $5 \times 10^{-7}, 10^{-7}, 10^{-7} \text{ g/ml}$, 経壁電気刺激は 0.1 msec , 0.1 Hz , 80 V .

図7. ラットの空腸の細胞内電位におよぼす Loperamide の効果.
Lop : Loperamide 10^{-7} g/ml の投与。

図8. モルモットの回腸における蠕動反射におよぼす methadone の影響.
A : methadone 投与前, B : methadone $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ 投与後約1.5分で $4 \text{ cm H}_2\text{O}$ 加圧, C : methadone $5 \times 10^{-7} \text{ g/ml}$ を更に追加後7分で $4 \text{ cm H}_2\text{O}$ 加圧。

投与ではほとんど効果はなく，更に 10^{-7} g/ml 追加投与（総量で 2×10^{-7} g/ml）すると経壁刺激による収縮反応では次第にその振幅が減少し，投与後約5分では1/2まで減少した（図6C）. methadone

5×10^{-7} g/ml 投与でも同様に収縮振幅が次第に減少し，投与5分後には約1/2まで減少する．またトヌースも著しく減少した（図6B）.

考

モルモットの摘出小腸において，Loperamide の投与によって蠕動反射および経壁電気刺激による収縮効果が減弱あるいは消失した．この両者の収縮はいずれも，壁内神経を介してひき起こされる反応である．これは Van Nueten ら（1974）の実験結果と同様であった．彼らの言うように Loperamide はこの壁内神経の作用を遮断する可能性が考えられる．しかしもう一つ考えられることは筋へ直接作用して収縮を抑制するという事である．

Loperamide の投与によって蠕動反射がかなり抑制された場合でも，加圧による縦走筋の反応はあまり変化しない．また子イヌの縦走筋の自発性収縮は Loperamide の比較的高濃度（ 10^{-5} g/ml）でようやく抑制が明らかになることは，高濃度では筋そのものへ作用し，筋収縮を抑制する作用があることを示唆している．また acetylcholine による子イヌの小腸および結腸の収縮を Loperamide の比較的高濃度で抑制することは，上述の筋への直接抑制作用のあることを裏付けている．

このように摘出モルモットの小腸において，Loperamide は比較的低濃度で腸壁内の神経要素の活動を遮断する作用があり，高濃度になると筋そのものに作用して，収縮を減弱する作用を持っているものと考えられる．前報（中山ら，1977）において，この薬物をイヌで静注すると，小腸および結腸の運動を著しく亢進させた．しかし，子イヌの摘出小腸ではこの亢進効果を認めることはできなかった．このことはイヌの小腸筋の場合は摘出し，人工栄養液中におくことが，亢進をひき

察

おこすメカニズムを遮断してしまうということができよう．morphine の作用もイヌにおいては Loperamide の作用と全く類似している．Loperamide はマウスにおける炭末輸送を遅延し（Niemegeers ら，1974b），ラットで castor oil による下痢を緩和し（Niemegeers ら，1974a），またヒトの急性下痢患者によく奏効すること（Dom ら，1974；Galambos ら，1976；Pelemans ら，1976）が報告されている．

前報のモルモットの生体内投与実験（中山ら，1977）およびこのモルモットの摘出小腸実験からのみ上述の報告を推論するならば，少量の Loperamide の投与は，小腸運動を調節する神経活動を遮断することによってこの運動を抑制すると考えられる．そのために腸内容の急速な下方への移動が抑制されて，下痢に奏効することが推察される．しかし動物によって（例えばイヌ）は蠕動運動は抑制するが，筋の緊張を高め，内腔を狭小にし，その結果腸内容の下方への輸送が妨げられることも起こるであろう．そしてこのため下痢の治療に効することも考えられる．

ヒトにおいてこの薬物の経口投与によって，バリウムの肛門側への輸送が遅延することが X 線によって確認されている（為近ら，1976）．この場合小腸索巾の最大巾が対照群よりやや増加している所見が得られている．このことは Loperamide に対してヒトの腸はモルモットの場合と同じように反応するのではないかと推察される．ヒトにおいてはなお詳細な研究が必要と考えられる．

結

1) イヌの摘出小腸 および 結腸の自発性収縮は比較的高濃度の 10^{-5} g/ml で抑制された．

2) モルモットの摘出小腸で Loperamide 10^{-8} ~ 10^{-7} g/ml は蠕動反射を軽度抑制し， 10^{-6} g/ml

語

でこの反射の誘起をほとんど抑制した．しかし比較的小量 10^{-8} ~ 5×10^{-7} g/ml で自発性縦走筋収縮を増強させた場合があった．

3) イヌの摘出小腸および結腸で acetylcholine

による痙縮を Loperamide 10^{-5}g/ml は抑制した。

4) モルモット回腸の経壁刺激に対して、 $2 \times 10^{-7}\text{g/ml}$ の濃度で、投与後5分で約1/2まで減少した。

5) Loperamide (10^{-7}g/ml) はラットの小腸の膜電位を過分極とし、スパイク電位を消失させた。

6) methadone の作用と比較し、Loperamide はこれと類似の作用のあることが判明した。

文 献

- Dom, J., Leyman, R., Schuermans, V. and Brugmans, J. (1974). Loperamide (R 18553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 8: Clinical investigation. Use of a flexible dosage schedule in a double blind comparison of Loperamide with diphenoxylate in 614 patients suffering from acute diarrhea. *Arzneim. Forsch.* **24**: 1660-1665.
- Galambos, J.T., Hersh, T., Schroder, S. and Wenger, J. (1976). Loperamide: A new antidiarrheal agent in the treatment of the chronic diarrhea. *Gastroenterology* **70**: 1026-1029.
- 中山 沃, 山里晃弘, 水谷雅年 (1977) モルモットおよびイヌの生体内胃腸運動に及ぼす Loperamide の効果. 日平滑筋誌 **13**: 45-53.
- Niemegeers, C.J.E., Lenaerts, F.M. and Janssen, P.A.J. (1974a). Loperamide (R18553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 1: In vivo oral pharmacology and acute toxicity. Comparison with morphine, codeine, diphenoxylate and difenoxine. *Arzneim. Forsch.* **24**: 1633-1635.
- Niemegeers, C.J.E., Lenaerts, F.M. and Janssen, P.A.J. (1974b). Loperamide (R18553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 2: In vivo parenteral pharmacology and acute toxicity in mice comparison with morphine, codeine and diphenoxylate. *Arzneim. Forsch.* **24**: 1636-1641.
- Pelemans, W. and Vantrappen, G. (1976). A double blind crossover comparison of Loperamide with diphenoxylate in the symptomatic treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology* **70**: 1030-1034.
- 為近義夫, 岡部治弥 (1976) Loperamide の胃腸管に及ぼす影響についての X 線の検討. 臨床薬理 **7**: 309-314.
- Van Nueten, J.M., Janssen, P.A.J. and Fontaine, J. (1974). Loperamide (R18553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 3: In vitro studies on the peristaltic reflex and other experiments on isolated tissues. *Arzneim. Forsch.* **24**: 1641-1645.

(1976 年 12 月 16 日受付)