ドンペリドンの胃腸・胆嚢運動および 胃内容排出に対する効果

岡山大学医学部 第二生理学教室

(主任: 中山 沃教授)

中山 沃, 祢屋 俊昭, 山里 晃弘
高木 都, 水谷 雅年

EFFECTS OF DOMPERIDONE ON GASTROINTESTINAL AND GALLBLADDER MOTILITY AND GASTRIC EMPTYING

Sosogu NAKAYAMA, Toshiaki NEYA, Teruhiro YAMASATO,
Miyako TAKAKI and Masatoshi MIZUTANI

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

Effects of domperidone on gastric emptying and gastric, duodenal and gallbladder motility were investigated.

Intravenous injection of domperidone 2 mg/kg produced an acceleration of gastric motility without increase in the tone while a marked increase in the amplitude of peristaltic waves with a slight decrease in frequency was observed. Domperidone also produced an acceleration of duodenal and gallbladder motility.

Domperidone produced an acceleration of transit of stomach contents in some cases, while in others gastric emptying was inhibited. This difference of the effect may be due to the previous tone of the pylorus.

The excitatory action of domperidone on gastrointestinal motility was suppressed to some degree after cervical vagotomy or vagus cooling and markedly inhibited by atropine. Tetrodotoxin reduced the excitatory effect of domperidone but did not abolish. Therefore, it is presumed that domperidone stimulates, at least in part, the gastrointestinal muscle itself as well as cholinergic neurons in the gastrointestinal wall or cholinergic receptors of the gastrointestinal muscle and that domperidone may also have a central nervous system stimulant action. On the other hand, domperidone appears to act directly on the gallbladder muscle.

ドンペリドンはヒトの胃腸運動を高進させ、造影剤の十二指腸への排出を促進することが知られているが (Baeyans ら, 1978), その効果および作用機序について、なお充分に明らかでない点があ

る。この度、イヌを用いてこの薬物の胃・小腸運動、胃内容排出ならびに胆嚢の運動に対する効果とその作用機序について検討したので報告する。

I. 実 験 方 法

ベントバルビタール・ナトリウム (25mg/kg) の静注により麻酔したイヌ、あるいはクロラロー

ゼ (80mg/kg) を静注した後に視床下部以上を除脳したイヌを用いた。後者の場合は追加麻酔をす

Fig. 1. Diagrammatic representation of the recording apparatus for gastric motility and gastric emptying rate. E: Esophagus, S: Stomach, M: Mariotte bottle, R: Glass cylinder, T_1 , T_2 , T_3 : Transducer.

る必要がない。ガラミンは使用しなかったが、多くの場合人工呼吸を行いながら実験を行った。

胃、十二指腸、空腸および胆嚢の運動はゴム球一圧トランスジューサ法で記録するか、胃腸壁に縫着した歪ゲージトランスジューサ（図1の T_1 , T_2 ）によって記録した。各図で校正を g で表示した曲線は縫着型歪ゲージトランスジューサによって記録したものであり、 cmH_2O で表示した曲線はゴム球法で記録したものである。

胃から十二指腸への排出量を測定するためには図1に示すような装置を用いた。頸部食道を切開し、ここから胃内にマリョット瓶(M)に連結したカテーテルを挿入した。排出管は幽門の直肛門側に装置し、ガラス円筒(R)に排出液を受け、この水柱圧を圧トランスジューサ(T_3)で記録した。一定の高さに達したときアスピレータで一定量(30ml)を吸引し、零レベルにもどした。灌流液

は0.9%食塩水で、体温近くに暖め、灌流圧は3~5 cmH_2O とした。

胃の電気的活動は胃前庭部に刺入縫着した双極電極を用い、時定数0.03秒のRC-増幅器を介して、ペン書きオシログラフで記録した。

ドンペリドンの胃腸運動高進効果が支配神経を介しておこるかどうかを検討するために迷走神経を頸部で両側性に切断するか、迷走神経の興奮伝導を頸部で一時的に冷却遮断した。この冷却遮断は、両側の頸部迷走神経に装置したサーモード（銀製）に2~3°Cの冷却水を灌流して行った。この方法によって冷却水灌流開始2分後には迷走神経の興奮伝導はほぼ完全に遮断された。また灌流停止2分後には興奮伝導は回復した。

ドンペリドンは0.1M酒石酸溶液、あるいは0.01M乳酸溶液にしたものを用いた。静脈注射では両者の効果に差異はなかった。

II. 実験結果

A. ドンペリドンの静注効果

ドンペリドン2mg/kg(0.1M酒石酸溶液)を静注すると胃運動のリズムは緩徐になったが、収縮振幅は2倍以上になり、30分以上にわたって持続した(図2, A)。十二指腸運動も同様に高進したが、空腸運動の高進ははっきりしなかった。特徴的なことは胆嚢の律動性収縮が活発となったことである。セルレインやコレシストキニン-パンクレオザミンを投与したときのような緊張性の収縮はひきおこさなかった。ドンペリドン溶液の溶媒として用いたドンペリドン静注量と等量の

0.1M酒石酸溶液あるいは0.01M乳酸溶液を静注したが、胃、十二指腸、胆嚢運動には何らの変化を認めなかった(図2, Cおよび図7, C)。

B. アトロピンあるいはテロドトキシン投与後のドンペリドンの効果

アトロピン0.2mg/kgを静注した後にドンペリドン2mg/kgを静注すると、注射直後の胃の高進効果は減弱したが、時間の経過とともに高進効果が顕著になり長時間持続した(図2, B)。しかし十二指腸の高進効果は消失した。胆嚢運動への高進効果はほとんど変わらなかった(図2, B)。

Fig. 2. Effects of domperidone and tartaric acid on motility of gallbladder (G), stomach (S), duodenum (D) and jejunum (J) in the dog. A: Control, B: Effect of domperidone after treatment with atropine, C: Effect of tartaric acid used as solvent of domperidone solution.

両側の迷走神経を頸部で切断し、ついでアトロピン 0.1mg/kg を静注した後胃の自発運動が消失した例で、ドンペリドン 3mg/kg を静注すると、一過性のわずかの高進効果が認められた (図 3, C). しかし、いずれの例でもドンペリドンの胃運動高進効果はアトロピン投与後には著しく減弱した。

ドンペリドン 3mg/kg を静注し、胃運動が高進することを確かめた後に、テトロドトキシン $10\text{ }\mu\text{g/kg}$ を静注し約 1 時間後、再びドンペリドン 3mg/kg を静注すると高進効果は減弱はするが再び現われた (図 4, A, B). 十二指腸の運動高進効果もテトロドトキシン投与後にも消失しなかった。この時迷走神経刺激による高進効果は消失していたので、神経要素による効果は除外されていると考えられる。

C. 迷走神経切断後のドンペリドンの効果

非除脳犬で、まずドンペリドン 3mg/kg の静注によって胃運動高進効果を確認し (図 3, A), 1 時間後に両側の頸部迷走神経を切断し、再びドンペリドン 3mg/kg を静注した。注射直後の著しい高進効果は相変わらず認められたが (図 3, B), 高進効果の持続時間は対照に比較すると短縮した。この例では十二指腸の自発運動は記録できなかったが、迷走神経を切断してもドンペリドンの静注直後にわずかに緊張が高まった (図 3, B). 十二指腸に自発運動がある場合に、ドンペリドン 2

Fig. 3. Effects of domperidone on motility of stomach (S) and duodenum (D). A: Control, a: The time of administration of domperidone, b: 30 minutes after, c: 60 minutes after, B: After vagotomy, C: After administration of atropine (0.1mg/kg).

Fig. 4. Effect of domperidone on motility of stomach. A: Control, B: After administration of tetrodotoxin ($10 \mu\text{g/kg}$).

mg/kg を静注すると著明な高進効果が認められた例で、迷走神経を切断しても、なお著しい高進効果が認められた。しかし、神経切断前と比較すると効果は弱かった。

D. 迷走神経冷却後のドンペリドンの効果

ドンペリドン 2mg/kg の静注によって、胃の収縮振幅の増大と頻度の軽度な減少がおこっているときに、迷走神経を冷却すると高進効果は著明に減弱したが、冷却を停止すると再び高進効果が現われた (図 5, A)。また、あらかじめ迷走神経を

冷却しておいて、ドンペリドン 2mg/kg を静注すると軽度の高進効果しかみられなかったが、冷却を停止すると高進効果が著明になった (図 5, B)。

ドンペリドンの十二指腸運動高進効果に対する迷走神経の冷却作用は胃運動に対する場合と同様であった。例えば図 6, A に示したように、ドンペリドンを静注して高進効果の出現すると思われる直前に冷却を開始すると、冷却期間中運動には変化がみられなかったが、冷却を停止するとまもなく運動がたかまってきた。そこで再び冷却を行

Fig. 5. Effect of cooling of bilateral cervical vagus nerves on the excitation of gastric motility elicited by intravenous administration of domperidone. A: The excitatory effect of domperidone 2 mg/kg was reduced markedly during vagus cooling. B: When the domperidone was administered during vagus cooling a slight excitation was produced, and then the excitation was enhanced after recovery from cooling. C: Excitatory effect on gastric motility induced by stimulation of cervical vagus (20 Hz, 2 msec, 5 V) was largely reduced after vagus cooling. Black bar shows the cooling period of bilateral vagus nerves.

Fig. 6. Effect of vagus cooling on the excitation of the motility of duodenum and gallbladder. A: Excitatory effect of domperidone on the duodenal motility did not occur by vagus cooling. B: Cooling of vagus nerves did not affect on the excitatory effect of domperidone on the gallbladder motility.

うと運動高進が消失した。

胃腸運動とは対照的に、ドンペリドンの胆嚢運動高進効果は迷走神経の冷却によってほとんど影響をうけなかった (図 6, B)。

図 5, C に示したように、迷走神経の電気刺激による胃運動高進効果は迷走神経の冷却によって著明に減弱している (振幅は約 72% 減) ので、冷却中は迷走神経の興奮伝導はかなり抑制されていると言える。

E. 胃活動電位に対するドンペリドンの効果

胃前庭部の電気活動を記録すると、通常先行する slow potential とこれにつづく spike potential が記録される。前者は直接収縮の強弱の指標とはならず、後者の電位変動が収縮の強弱と関連している。

ドンペリドン 2mg/kg を静注すると、spike potential の放電数が著しく増加するが、slow potential のリズムは若干減少した (図 7, A)。す

Fig. 7. Effects of domperidone and 0.1 M tartaric acid on gastric motility (S) and electromyogram of the gastric antrum (E) in the dog. A: Control, B: Effect of domperidone after treatment with atropine, C: Effect of tartaric acid used as solvent of domperidone solution.

Fig. 8. Effects of domperidone on gastric and duodenal motility and gastric emptying in the bilaterally vagotomized dog. a and b: Gastric motility 5 cm and 1.5 cm oral to the pylorus, c: Duodenal motility 1.5 cm anal to the pylorus, d: Gastric emptying trace, e: Gastric emptying rate per minute.

Fig. 9. Effects of domperidone on gastric and duodenal motility and gastric emptying in the dog. a and b: Gastric motility 5 cm and 1.5 cm oral to the pylorus, c: Duodenal motility 1.5 cm anal to the pylorus, d: Gastric emptying trace, e: Gastric emptying rate per minute.

なわち注射前 4.1c/min であったものが、投与後 30 分では 3.6c/min に減少した。約 1 時間後、アトロピン 0.2mg/kg 静注後、再びドンペリドンを注射すると、spike potential の放電頻数が増加した (B)。しかし slow potential の放電間隔はわずかに延長した。溶媒の 0.1M 酒石酸溶液の静注は何ら影響がなかった (C)。

F. 胃内容排出に対するドンペリドンの効果

胃内容排出に対するドンペリドンの効果の 1 例を図 8 に示した。この例では 3cmH₂O の圧で胃を灌流したが、何ら液の排出が見られなかった。両側の頸部迷走神経を切断すると、1 分間に約 3.5ml の液が排出されるようになった。そこでドンペリドン 2mg/kg を静注すると約 10 分後に 2 倍量が排出されるようになった。ついで、次第に排出量は減少し、約 30 分後には薬物投与前の状態にもどった。

ドンペリドンは十二指腸内腔へ注入しても効果を示した。図 9 に示したように、ドンペリドン 1 mg/kg (9ml) を十二指腸内腔に注入すると、注入直後幽門近傍の胃運動が一時抑制され胃からの排出量が減少したが、注入後 15 分位から胃からの排出量が増加し 30 分以上にわたってこの状態が持続した。胃、十二指腸運動の変化ははっきりしなかった。

以上はドンペリドンの投与によって胃内容排出の促進をきたした例であるが、時には排出の遅滞がおきる例もあった。すなわち、すべて神経が無傷である例で、ドンペリドン 2mg/kg を静注すると胃運動や十二指腸運動が高進したにもかかわらず、胃からの排出量が減少した (図 10)。

G. 胃内容排出に対するドンペリドンとメトクロプラミドの効果の比較

同一犬でドンペリドンとメトクロプラミドの効

Fig. 10. Effects of domperidone on gastric and duodenal motility and gastric emptying in the dog. a and b: Gastric motility 5 cm and 2 cm oral to the pylorus, c: Duodenal motility 2 cm anal to the pylorus, d: Gastric emptying trace.

果を検討した。ドンペリドン 3mg/kg の静注によって幽門に近い部位の運動が高進したが、胃からの排出量は減少した (図 11, A)。メトクロプラミド (プリンペラン) 3mg/kg を静注すると、この場合にもドンペリドン同様、胃運動は高進したに

もかわらず排出量は減少した (図 11, B)。他の 1 例でもドンペリドン 2mg/kg およびメトクロプラミド 2mg/kg の静注後胃運動は高進したが、胃内容排出量は減少した。

Fig. 11. Effects of domperidone (A) and metoclopramide (B) on gastric motility and gastric emptying in the dog. a and b: Gastric motility 10 cm and 2 cm oral to the pylorus, c: Electromyogram just anal to the point b, d: Gastric emptying rate per minute.

III. 考

ドンペリドンを静注すると胃運動が高進した。この高進効果で特徴的なのは、胃の緊張の上昇がおこらず、ある場合には、むしろ緊張が低下して、収縮振幅が著明に増大し、収縮の頻数は若干減少することである。この点は一般に運動高進をおこす薬物が緊張の上昇を伴うのと比較して異なる点である。この傾向は十二指腸でも認められる場合もあったが、胆嚢では一層顕著であった。例えば、図2, Aのように、ドンペリドンによって緊張はほとんど変わらず、リズムのゆっくりとした振幅の大きな律動性収縮がひきおこされた。この効果の様相はコレシストキニン—パンクレオザミンあるいはセルレインが緊張性の収縮をひきおこすのと比較して特徴的である。

ドンペリドンの胃、十二指腸運動高進効果は、頸部迷走神経を両側性に切断しているにもかかわらず、アトロピンを投与すると著しく減弱した。テトロドトキシン投与ではドンペリドンの高進効果は減弱はするが消失しなかった。それ故、ドンペリドンは壁内のコリン性ニューロンあるいは胃腸筋のコリン性受容器を介して胃腸運動を亢進させるとともに、一部は直接胃腸筋を刺激すると想像される。しかし、迷走神経切断後あるいは迷走神経の冷却により興奮伝導を遮断した後には高進効果が減弱したので、中枢性に迷走神経を興奮させ、運動高進をおこす作用もあると考えられる。

IV. 要

ドンペリドンの胃運動および内容排出への効果および十二指腸、胆嚢運動に対する効果を検討した。

1. ドンペリドン 2mg/kg の静注によって、胃運動高進効果がひきおこされた。この特徴は、緊張は上昇せず、振幅の著明な増大とそれに伴う頻数の若干の減少がおこることであった。
2. 胃内容の排出はドンペリドンによって促進することもあり、抑制されることもあった。これには薬物投与前の幽門の緊張状態がドンペリドンの効果に強く関与していることが推察される。
3. 十二指腸、胆嚢の運動もドンペリドンによって高進した。
4. ドンペリドンの胃腸運動高進効果はアトロ

察

胃内容の排出に対してはドンペリドンはこれを促進する場合と抑制する場合とがあった。一般には胃前庭部の運動が著明に増強した場合には排出抑制がおこり、高進効果がそれほど顕著でないときに排出促進がおこる傾向がみられ、運動と排出との一般的考え方からすると一見矛盾する。しかし、これはおそらく幽門の緊張の程度が大きく関係し、前庭部の運動高進が強い場合には幽門の緊張も過度に高まり、かえって排出が停滞するのではないかと考えられる。

胃運動ならびに内容排出を促進する薬物であるメトロプロラミドもドンペリドンと同様に排出遅滞をひきおこした。このようにメトロプロラミドの場合によっては胃内容排出を遅滞させるので、胃前庭部や幽門の緊張が低い場合にはドンペリドンの高進作用によって胃前庭部の運動を高め胃内容排出を促進すると考えられる。薬物投与前の胃の緊張の高低や運動の強弱が、あらわれる効果に反映することは迷走神経の刺激効果などによく見られる現象である。

ドンペリドンの胆嚢運動高進効果は迷走神経の冷却により興奮伝導を遮断した後にも、アトロピン投与後にも、ほとんど変わらずに認められたので、ドンペリドンは胆嚢筋に直接作用して高進をおこすと考えられる。

約

ピン投与によって著しく減弱した。またテトロドトキシン投与後にも高進効果は消失しなかった。したがってドンペリドンは壁内のコリン性ニューロンあるいは胃腸筋のコリン性受容器を刺激するとともに、一部は胃腸筋そのものを刺激すると想像される。しかし胆嚢に対しては筋への直接作用が強いと考えられる。

5. ドンペリドンの胃腸運動高進効果は、迷走神経支配を断つと著しく抑制されるので、ドンペリドンは末梢性だけでなく中枢性にも運動高進作用を及ぼすと考えられる。

この研究にあたり、ドンペリドンを提供していただいた協和醗酵株式会社に感謝いたします。

文 献

- Baeyans, R., Reyntjens, A. and Van de Valde, E. (1978). Effects of Domperidone (R 33812) on the motor function of the stomach and small intestine. A double-blind evaluation. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **28**: 682-686.

(1979 年 11 月 26 日受付)