下部食道括約筋及び胃の収縮運動における dopamine 及びその拮抗剤の作用

群馬大学医学部 第一外科学教室

伊 藤 漸, 相 沢 勇, 中 村 卓 次

EFFECT OF DOPAMINE AND ITS ANTAGONISTS ON CONTRACTILE ACTIVITY OF THE LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER AND THE STOMACH

Zen ITOH, Isamu AIZAWA and Takuji NAKAMURA

Department of Surgery, Gunma University School of Medicine, Maebashi.

Effect of dopamine and its antagonists, domperidone and metoclopramide (MCP), on contractile activity of the lower esophageal sphincter (LES) and the stomach was studied in 5 healthy conscious dogs. Contractile activity was measured by means of chronically implanted force transducers. Contractile activity of the LES and the stomach was completely inhibited by an intravenous infusion of dopamine (10, 20 and 40 $\mu\text{g/kg-min}$) during the digestive and interdigestive state. Domperidone, when administered alone (0.5, 1.0 and 2.0 mg/kg), had no effect on contractile activity of the LES and the stomach during the both periods. Though deprived of any noticeable effect on the digestive contractions, MCP (0.25, 0.5 and 1.0 mg/kg) abolished the interdigestive contractions and produced characteristic contractions. Domperidone restored postprandial and interdigestive contractions to their initial stage before dopamine administration in a dose-related fashion. Dopamine-induced inhibition was antagonized by MCP during the digestive state, however, MCP had no effect on the interdigestive contractions that had been inhibited by dopamine.

Since domperidone has no activity upon normal contractions of the gastrointestinal tract, it may be assumed that if domperidone alone has some influence upon gut motor activity or any improvement in clinical symptoms is seen after domperidone, a disorder of the dopaminergic system could be strongly suggested.

I. は じ め に

中枢神経における dopamine の neurotransmitter としての役割は広く知られている。dopaminergic neuron は中枢神経のいろいろな場所で確認されてきた。例えば basal ganglia, medulla oblongata, hypothalamus などである。parkinsonism はこれら核における dopamine 異常に基づくことがわかり、その治療には dopamine の前駆体である levodopa が用いられている。と

ころが、最近 dopamine は末梢神経においても neurotransmitter として作用のある事実が数多く知られるようになった。身体各部の交感神経節や神経には多量の dopamine がふくまれていることがわかって来ている (Thorner ら 1975)。特に血管系における dopaminergic receptor の存在は詳しく研究され、腎、上腸間膜、冠状動脈などにおける証拠は臨床的にも多い (Goldberg

1974).

消化器における dopamine が注目されるようになったのは比較的新しい. Hakanson ら (1970) は消化器粘膜, 特に胃における dopamine の存在を組織学的に示している. わが国においては Hashimoto ら (1971) の脾における dopaminergic receptor の研究は有名である. dopamine は消化管の収縮運動にも重要な役割をもつことが報告されている. 即ち, 食道, 胃における平滑筋においても dopamine 特有の receptor を想定しう

る観察が報告されている (Valensuela 1976, Rattan ら 1976).

本研究においては意識下のイヌの下部食道括約筋及び胃の収縮運動が dopamine によってどのように抑制されるかを検討し, dopamine の antagonist として知られている metoclopramide 及び最近ベルギーの Janssen 研究所で新しく開発された dopamine の specific antagonist である domperidone (Van Neuten ら 1978) の作用について検討したので報告する.

II. 材 料 と 方 法

A. 実験犬の作製

健康な雑種成犬 (体重 8~13 kg) 5 頭を用いた. pentobarbital sodium (30 mg/kg) の静脈内投与で麻酔し, 開腹した. われわれの研究室で開発した force transducer (伊藤 1977) を下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter, LES) 及び脾門対側の胃体部大彎側, 幽門輪から 3 cm 口側の胃前庭部の漿膜面にそれぞれの輪状筋収縮がとれるように縫着した. transducer の導線は左側腹壁を通して体外に引出し, そこから左側胸部皮下を通して両肩甲骨間の皮膚切開口から再び体外に引出し, その近傍皮膚に絹糸で固定した. 一方, 右前頸部に約 5 cm の皮切開を加え, 右外頸静脈の一分枝を通し Silastic tube (French size; 6.5, Dow Corning Corp., Midland, Mich., U.S.A.) を上大静脈内に留置し, 他端は皮切部近くの皮膚に固定し, 術後の輸液や試料の投与ルートとした. イヌには術後キャンバス地製の胴巻きを着用せしめ, transducer の導線や Silastic tube の保護に用いた. イヌは手術後 3 日間は絶食させ経静脈的に補液を行った. 実験中イヌは 1 日 1 回定期的に Gaines meal (Ajinomoto-General Foods Corp., 東京) を乾燥重量で体重 kg 当り 20 g を与えて飼育した. 水は自由に与えた.

B. 消化管運動の測定

イヌは術後 3~4 週間たってから実験に用いた. 増巾器からの連絡線はイヌの cage の直上からゴム紐で吊り下げた後, 先ずイヌの胴巻きに固定し胴巻き内で transducer からの導線と結線した. 増巾器 (RP-5, (株)日本光電工業, 東京) は 4

チャンネルのペン書きレクチコーダー (RM-45, (株)日本光電工業) に接続し, LES, 胃体部, 胃前庭部の収縮運動を同時に連続して記録した.

C. 使用薬剤

実験には dopamine (イノバン, (株)協和醸酵工業), metoclopramide (MCP, プリンペラン, (株)藤沢薬品工業) 及び domperidone (Janssen Pharmaceutical Research Labs., Beerse, Belgium) の各薬剤を用いた. dopamine は必要濃度に生理食塩水で溶かし, Harvard infusion pump (Harvard Apparatus, Mills, Mass., U.S.A.) を用いて上大静脈内に留置した tube を介して持続注入した. MCP 及び domperidone は必要量を 10 ml の生理食塩水に稀釈したのち約 30 秒間かけて静脈内に注入した.

D. 実験方法

イヌの消化管運動は食後期と空腹期とに分類されるので (Itoh ら 1977) dopamine の効果もこの 2 つの時期について検討した. dopamine の作用は各用量共 1 頭につき 5 回行い, control とした. その後, dopamine による作用が MCP や domperidone によってどのように変化するかを検討した. MCP は 0.25~1.0 mg/kg, domperidone は 0.5~2.0 mg/kg の各用量について夫々 3~5 回投与して検討した. 実験は 1 日 1 回とし, 最低 4 日の間隔をあけて行った. 得られた結果は推計学的処理を行い P の値が 0.05 以下の場合比較値間に有意差ありと判定した.

III. 結

A. dopamine の LES 及び胃の収縮運動に対する作用

dopamine (10, 20, 40 $\mu\text{g/kg-min}$) の投与により LES 及び胃の収縮運動は食後期, 空腹期共に著明に抑制された. 食後期では LES の収縮力が dopamine により用量反応性に低下した. 即ち dopamine 10 $\mu\text{g/kg-min}$ では $15.6 \pm 4.4 \text{ g}$ ($p < 0.05$), 20 $\mu\text{g/kg-min}$ では $23.4 \pm 7.6 \text{ g}$ ($p < 0.01$), 40 $\mu\text{g/kg-min}$ では $29.8 \pm 5.3 \text{ g}$ ($p < 0.01$) の低下がみとめられた. これに対し, 胃前庭部の収縮運動は 5 頭のイヌにおいて全ての用量で完全に停止した. 一方, 空腹期の LES, 胃の収縮運動は図 1 の上段に示す通りである. 即ち空腹期には表 1 に示す通り一定の間隔で一定時間持続する一連の強い収縮波群が認められた. これは一般に interdigestive migrating contractions (IMC) と呼ばれるものである (Itoh ら, 1977). 実験では LES, 胃に IMC が発現したことを確認した上で dopamine の投与を 30 分間行った. その結果, 図 1 の

果

下段に示す通り, LES, 胃の IMC は dopamine の投与開始 1 分以内に停止し, dopamine の投与期間中は収縮運動は認められなかった. この事実は dopamine の 10, 20, 40 $\mu\text{g/kg-min}$ の各用量で 5 頭のイヌ全てに観察された. LES において食後みとめられたような用量反応性の収縮力の低下は空腹期には認められなかった. dopamine の投与を中止すると, LES や胃には IMC がふたたび再現した.

表 1. 各イヌにおける空腹期の収縮時間と休止時間の比較

イヌの番号	IMC の時間 (分)	休止期の時間 (分)
1	$18.6 \pm 2.5^*$	$90.5 \pm 7.7^*$
2	22.3 ± 4.0	82.2 ± 6.4
3	20.1 ± 1.8	74.5 ± 3.6
4	26.4 ± 3.3	70.7 ± 4.9
5	25.3 ± 2.7	83.6 ± 7.2
平均	22.5 ± 1.48	80.3 ± 3.49

* 各数値は 1 週間の連続記録の平均値 $\pm$ S.E.

図 1. イヌの LES 及び胃の IMC と dopamine による抑制作用を示す. IMC の control を上段に示し, 下段には dopamine による LES 及び胃の収縮運動の停止を示す. dopamine 投与中止後 IMC が直ちに再開された.

図 2. イヌの LES 及び胃の収縮運動に対する dopamine 拮抗剤の作用
domperidone (1 mg/kg) 及び MCP (0.5 mg/kg) の投与により LES, 胃の収縮運動には有意な変化は認められない。

B. MCP 及び domperidone の作用

図 2 は domperidone (1.0 mg/kg) 及び MCP (0.5 mg/kg) の投与による食後期の変化を示している。この図から判るように domperidone, MCP 共に何等認むべき作用のないことがわかる。domperidone 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg 及び MCP 0.25, 0.5, 1.0 mg/kg の食後期の作用はいずれの用量においても 5 頭のすべてのイヌでその作用は認められなかった。

他方、これら二つの薬剤を空腹期に投与したところ、domperidone には食後期同様 5 頭のイヌで各用量共何等その作用は認められなかったが、MCP には極めて著しい収縮運動の亢進がみとめられた。それは、胃や LES における IMC の抑制とそれに引続く、IMC より収縮力の小さい連続した収縮運動であり、かつその後 3 時間以上にわたり典型的な IMC の出現が完全に妨げられた。

C. 食後期の dopamine に対する domperidone 及び MCP の作用

図 3 は食後期における dopamine の作用が

domperidone (1.0 mg/kg) 及び MCP (0.5 mg/kg) の投与によってどのように変化するかをみたものである。dopamine (20 μ g/kg-min) の投与により、LES 及び胃の収縮運動は著明に抑制されることはすでに述べた通りである。先ず、domperidone の 1 mg/kg の投与により、LES 及び胃には dopamine 投与前の収縮運動がふたたびあらわれている。特に、LES においてはその反応は常に顕著であった。胃前庭に対する domperidone の作用はその収縮力で比較してみると表 2 の通りであって、特記すべき点は dopamine 投与中止後に認められる rebound の現象であった。これは表 2 から明らかな通り、domperidone の投与量とは無関係であった。MCP の作用は図 3 の下段に示す通りである。MCP の投与によって dopamine による抑制がとり除かれることがわかる。その作用も MCP の用量によって増大することが判明した。又、dopamine 投与中止による rebound も domperidone の場合同様認められた。

図 3. dopamine の抑制作用に対するその拮抗剤の作用—食後期の変化
dopamine による LES, 胃の収縮運動は完全におさえられている. domperidone 及び MCP の投与によって, この抑制がとり除かれているところが見られる。

表 2. dopamine によって抑制された LES 及び胃の収縮力に対する拮抗剤の作用—食後期の変化

拮抗剤と量	10 分間の収縮力 (g)		P
	dopamine 投与前	拮抗剤 投与後	
Domperidone (mg/kg)			
0.5	125±36*	62±8*	>0.01
1.0	140±33	103±11	>0.01
2.0	118±26	129±9	>0.01
Metoclopramide (mg/kg)			
0.25	110±18	83±9	>0.01
0.5	105±31	111±8	>0.01
1.0	126±28	120±13	>NS

* 各数値は, 1 頭につき 3 回実験の 5 頭の平均値±S.E.

D. 空腹期の dopamine に対する domperidone 及び MCP の作用

空腹期 dopamine によって抑制された LES 及び胃の収縮運動は domperidone の投与によって復元したが (表 3), dopamine 投与後に認められた IMC の再現は control に比し 6.3 ± 0.2 分と有意 ($p < 0.01$) に延長した. 図 4 にこの実際を示す. domperidone 投与による効果は胃前庭

部の運動量によって計測したが, 用量反応性 ($p < 0.01$) 増大することがわかった. こうした domperidone の作用に反し, MCP は空腹期においては $0.25 \sim 1.0$ mg/kg の投与によって何等変化がみとめられなかったことは図 4 の下段に示した通りであるが, dopamine 投与中止に伴う IMC の復活に到る時間は control より 7.2 ± 0.9 分と有意 ($p < 0.01$) に延長した.

表 3. dopamine によって抑制された胃の収縮運動に対する domperidone の拮抗作用

domperidone (mg/kg)	復元運動量の比較	P
0	0	
0.5	63±2.4*	>0.01
1.0	100**	
2.0	133±4.5*	>0.01

* 1頭につき3回実験の5頭の平均値±S.E.

** domperidone 1.0 mg/kg 投与時の運動量を100とした。

図 4. dopamine の抑制作用に対するその拮抗剤の作用—空腹期の変化
dopamine 投与によって完全に停止した LES 及び胃の収縮運動は domperidone の投与によって復元するが, MCP の投与では何等変化はみられない。

IV. 考 察

dopamine が LES や胃に対して強力な抑制作用を有することは多くの研究者により報告されている。Rattan and Goyal (1976) は, opossum を麻酔下で研究し, 食道体部, LES, 胃体部の収縮運動を perfused catheter assembly による manometric technique で測定し, dopamine は dose-dependent に LES 圧を低下せしめたと報告している。本研究においては動物は意識下であり, イヌを用いた点で彼等の実験とは種差も考慮すべきであろうが, LES や胃体部に対する dopa-

mine の作用は基本的には一致している。しかし, 意識下動物における結果では dopamine の作用が食後期と空腹期とではやや異ったことは興味深い。即ち, 食後期では収縮力の低下ばかりでなく, 基線の低下が有意に認められたことは食後の LES 収縮力が食前即ち, 空腹期の基線より相当上昇していたことを物語っている。Mukhopadhyay and Weisbrodt (1977) もやはり opossum における LES 圧に対する dopamine の作用を検討し, dopamine が dose-dependent にその収

縮圧を低下させることを報告している。このような dopamine のもつ LES 圧低下作用は phenolamine, propranolol, vagotomy (Rattan ら 1976), atropine (Mukhopadhyay ら 1977) によって拮抗されなかったとしている。しかし, haloperidol や bulbo-capnine は dopamine に強力に拮抗したという (Jacoby ら 1967)。本研究に用いた domperidone は P. Janssen らによって発見された haloperidol の誘導体であり, domperidone が LES 収縮力に対し dopamine のもつ抑制作用と拮抗したことは haloperidol との関係上当然とは云え, こうした現象が中枢以外の dopaminergic receptor の存在を一層確固なものとしていると云える。これに反し, 抗 dopamine 作用をもつという MCP が食後にのみその拮抗作用をもつという事実も又極めて興味深い。このような事実は dopamine 拮抗剤の中にもその作用基盤によって効果が一定しないことを示している。しかし, それが中枢性のものなのか末梢性のものなのかは区別はつかない。

胃に対する dopamine の効果についても幾つかの報告がみられる。Hakanson らは, 1970 年 histochemical な見地から胃粘膜には多量の dopamine の存在を報告している。一方, Valenzuela (1976) は胃瘻犬を用いて実験し, dopamine が用量反応性に胃内圧を低下させることを報告して, この作用は pimozone や metoclopramide で抑制されるが, phenoxybenzamine, propranolol, guanethidine では抑制されないことを指摘している。Valenzuela の用いた方法は胃瘻から balloon を挿入して胃内圧を測定するという方法であるが, 本研究に用いたのと同量の dopamine 20 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ の投与で胃内圧は半分に低下したと報告している。本研究において MCP の作用が空腹期と食後期では異ったことは注目に値する。MCP は dopamine の拮抗剤であるが, その単独投与では domperidone と異り, 空腹期には顕著な作用を示した。食後期の胃の収縮運動に対しては MCP はその副作用があらわれる量 (1.5~2.0 mg/kg) でも胃に対して作用が認められなかった。ところが, イヌを dopamine で前処理すると作用の時期が逆転したことは MCP が単に末梢での dopaminergic antagonist ではないことを物語っている。或は dopamine 投与により, 空

腹期とか食後期という区別に一定の変化がおきているのかもしれない。MCP が空腹時の胃運動を亢進せしめることは, われわれと同様に force transducer を用いて行った Merck 研究所の Jacoby and Brodie (1976) の研究にもみられる点である。最近ではその作用がますます空腹期に集中している。例えばヒトにおいて, 小腸内への生検鉗子の移送に MCP の前投与が著効を示したこと (Apvanitakis ら 1976, Christie ら 1976) はその好例である。

これに反し, domperidone の作用は極めて特異な性質を示した。即ち, 無処理のイヌでは domperidone 投与は LES や胃の収縮運動に何等作用がないにもかかわらず, dopamine 処理の LES や胃の収縮運動に対しては食後期, 空腹期共に抗 dopamine 作用を発揮する点である。しかも, 抗 dopamine 作用は胃前庭部における収縮力で測定する限り用量反応性に変化していることで胃における dopaminergic receptor の存在を一層強く示唆するものと云えよう。Janssen 研究所の Van Nueten ら (1978) はラットの胃で研究し ^3H -domperidone による displacement study で胃における dopaminergic receptor の存在を示している。それ故, 万一臨床的に domperidone の単独投与で何等かの症状改善がみられる時には, その対象疾患の病態の一つに dopaminergic receptor の異常が指摘されよう。domperidone が悪心, 嘔吐に対して著効を示すことはこうした事実とよく一致している。本研究においては domperidone 単独投与では LES や胃の収縮運動に何等の作用を認めなかったことはすでに述べた通りであるが, Van Nueten ら (1978) は isolated stomach における研究で domperidone の単独投与が isolated stomach の自動運動を正常化すると述べている。これは摘出胃を灌流するという特殊環境での実験による結果と考えられるが, 意識下のイヌ胃の収縮運動では観察されなかった。一方, 麻酔下の動物で実験した結果では興味ある事実が認められている。即ち中山ら (1980) は pentobarbital sodium で麻酔しかつ hypothalamus 以上の除脳したイヌを用い, domperidone (2 mg/kg) を投与したところ収縮力は約 2 倍に増強し 30 分以上にわたりその作用が持続したという。又 Fujii

(1980) らもイヌを pentobarbital sodium で麻酔し, さらに gallamine triethiodide で不動化した上で domperidone (0.2~5.0 mg/kg) を投与した結果, 6 分後には収縮力において約 60% の増強が認められたという. こうした結果は勿論 pentobarbital による中枢抑制の影響が dopaminergic neuron に対しどのような作用をもつかを検討した上でなくては判断出来ぬが, domperidone の作用が意識下の動物と極めて異っていることを示す一例といえよう.

domperidone は dopamine の拮抗剤として開発された haloperidol の誘導体の中から発見され, しかも中枢作用を欠くという特殊性をもっている. haloperidol と同様本研究に用いた metoclopramide にもいくつかの中枢作用が認められる. 例えば無処置, 正常のイヌに metoclopramide を投与すると, 情動不安や錐体外路障害 (catalepsy) が顕著に認められる. 一般に dopamine の拮抗剤は中枢作用をもつものであるが, domperidone にはこうした中枢作用は全く認められないという特長がある. 事実, domperidone は blood brain barrier をこえて直接脳の dopamine receptor には到達しないといわれている (Laduron ら 1979).

V. ま と め (図 5 参照)

1. イヌの LES 及び胃の収縮運動を食後期と空腹期の二つの時期に分けて dopamine 及びその拮抗剤の作用を検討した.
2. dopamine (10, 20, 40 μ g/kg-min) は食後期, 空腹期の LES 及び胃の収縮運動に対し強力な抑制作用を示した.
3. 食後期 dopamine により抑制された LES 及び胃の収縮運動は dopamine の拮抗剤である metoclopramide (0.25, 0.5, 1.0 mg/kg) 及び

図 5. dopamine 及びその拮抗剤の LES 及び胃の収縮運動に対する作用の模式的説明. 矢印は拮抗剤の投与を示し, カッコは dopamine を投与した期間を示す. 空腹期収縮は縦長の棒で, 食後期の連続的収縮は平らな横棒で示した.

domperidone (0.5, 1.0, 2.0 mg/kg) の投与により dopamine 投与前の状態に復帰した.

4. 空腹期 dopamine により抑制された LES 及び胃の収縮運動は domperidone によってのみ dopamine による抑制作用がとりのぞかれた.

5. domperidone は中枢作用を全くもたない dopamine の末梢での拮抗剤であり, 従来の抗 dopamine 剤とは全く異っている.

文 献

- Arvanitakis, C., Gonzalez, G., and Rhodes, J.B. (1976): The role of metoclopramide in peroral jejunal biopsy. A controlled randomized trial. *Am. J. Dig. Dis.* **21**: 880-884.
- Christie, D.L., and Ament, M.E. (1976): A double blind crossover study of metoclopramide versus placebo for facilitating passage of multipurpose biopsy tube. *Gastroenterology* **71**: 726-728.
- Fujii, K., Takasugi, S., and Toki, N., (1980): Excitatory response of gastric movement by domperidone and the mechanism involved. *Arzneim-Forsch./Drug Res.* **30** (I). No. 4 640-644.
- Goldberg, L.I. (1974): Dopamine-clinical uses of an endogenous catecholamine. *New Eng. J. Med.* **291**: 707-710.

- Hakanson, R., Owman, C., Sjöberg, N., and Spörng, B. (1970): Amine mechanisms in enterochromaffin and enterochromaffin-like cells of gastric mucosa in various mammals, *Histochemie* **21**: 189-220.
- Hashimoto, K., Satoh, S., and Takeuchi, O. (1971): Effect of dopamine on pancreatic secretion in the dog. *Brit. J. Pharmacol.* **43**: 739-746.
- 伊藤 漸 (1977): Extraluminal strain gauge force transducer の作製と慢性植込. 日平滑筋誌, **13**: 33-43.
- Itoh, Z., Aizawa, I., Takeuchi, S., and Takayanagi, R. (1977): Diurnal changes in gastric motor activity in conscious dogs. *Am. J. Dig. Dis.* **22**: 117-124.
- Jacoby, H.I., and Brodie, D.A. (1967): Gastrointestinal actions of metoclopramide. An experimental study. *Gastroenterology* **52**: 676-684.
- Laduron, P.M. and Leysen, J.E. (1979): Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity. *Biochem. pharmacol.* **28**: 2161-2165.
- Mukhopadhyay, A.K., and Weisbrodt, N. (1977): Effect of dopamine on esophageal motor function. *Am. J. Physiol.* **232**: E19-E24.
- 中山 沃, 禰屋俊昭, 山里晃弘, 高木 都, 水谷雅年 (1980): ドンペリドンの胃腸・胆のう運動および胃内容排出に対する効果, 日平滑筋誌, **15**: 327-335.
- Rattan, S., and Goyal, R.K. (1976): Effect of dopamine on the esophageal smooth muscle in vivo. *Gastroenterology* **70**: 377-381.
- Thorner, M.O. (1975): Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system. *Lancet* II: 662-665.
- Valensuela, J.E. (1976): Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. *Gastroenterology* **71**: 1019-1022.
- Van Nueten, J.M., Ennis, C., Helsen, L., Laduron, P.M., and Janssen P.A.J. (1978): Inhibition of dopamine receptors in the stomach: An explanation of the gastrokinetic properties of domperidone. *Life Sci.* **23**: 453-458.
- Van Nueten, J.M., and Janssen, P.A. (1978): Is dopamine an endogenous inhibitor of gastric emptying? In: *Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. Edited by H.L. Duthie, MTP Press Ltd., Lancaster, England pp 173-180.

(1980年8月25日受付)