日平滑筋誌 (Jap. J. Smooth Muscle Res.) 2, 15-21, 1966.

N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorobenzamide dihydrochloride の胃および小腸運動におよぼす効果

岡山大学医学部 第二生理学教室
(主任 福原 武教授)

福原 武, 中山 沃, 福田博之, 椎名 宏, 禰屋俊昭

EFFECTS OF N-(DIETHYLAMINOETHYL)-2-METHOXY-4-AMINO-5-CHLOROBENZAMIDE DIHYDROCHLORIDE (MÉTOCLOPRAMIDE) UPON THE MOVEMENTS OF THE STOMACH AND SMALL INTESTINE OF DOGS

Takesi HUKUHARA, Sosogu NAKAYAMA, Hiroyuki FUKUDA,
Hiroshi SHINA and Toshiaki NEYA

Department of Physiology, Okayama University Medical School, Okayama
(Director: Prof. T. Hukuhara)

1. The effects of N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorobenzamide dihydrochloride (métoclopramide) upon the motility of the stomach as well as of the small intestine of dogs were studied.

2. In the stomach, when 0.2-10 mg/kg of métoclopramide was administered intravenously, there was produced a slight to moderate rise of tone superimposed with the gastric peristalses with increased amplitude. The emptying of the gastric content was accelerated when the rise of tone is of a slight degree, whereas it was retarded when the tone considerably rose.

3. In the small intestine, when 0.2-20 mg/kg métoclopramide was administered intravenously, the excitatory effect was most frequently produced, occasionally an inhibitory effect or a transitory inhibition followed by an excitation was also observed.

4. It is presumed that the drug acts upon the intramural nervous elements and/or the intestinal muscle, since the effects of the drug seen after the severance of extraintestinal autonomic nerves were the same as those observed before the severance of the nerves.

N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorobenzamide dihydrochloride (Métoclopramide) ¹⁾

は顕著な中枢性制吐作用のほかに、人において胃内容の小腸への排出を促進させることが知られている²⁾。しかしながらこの胃内容排出促進の機序についてはなお明らかにされていない。この度この薬物の胃および小腸運動に及ぼす作用を検討したのでその成績をここに報告する。

実 験 方 法

Pentobarbital sodium (20mg/kg) の静脈内注射, あるいは urethane (1.5g/kg) の皮下注射によって麻酔した

イヌを用いた。

(1) 胃の運動は胃体部の略中央の小切開口から胃幽

門部に径長さ約5cmのバルーンを挿入した。容積の変動がビニール管から水圧力計を介して Marey の描記盃で塗煤紙上に記録されるようにした。ゴム球内の圧は $10 \sim 15\text{cm H}_2\text{O}$ の一定の値に保つようにした(図1)。

図1. 胃および小腸運動描記装置

B₁: 胃運動描記用ゴム球, B₂: 小腸運動描記用ゴム球, K: キモグラフィオン, S: 胃, T: Marey の描記盃, W: 水圧力計。

(2) 胃内容の排出に及ぼす効果を検討するため、胃幽門部の灌流実験を行なった。その方法は次のようである。

イヌを背位に固定した後、上腹部を正中切開にて開腹し、胃を露出した。ついで胃幽門部を胃体部から横断分離し、その幽門側断端に灌流液流入用ガラス管(C₁)と運動描記用ゴム球(B)を装置した(図2)。他方十二指腸内腔には灌流液排出用カニューレ(C₂)を挿入した。水温 38°C に保った恒温槽(Th)の中の Mariotte 瓶(M)には 0.9% NaCl 溶液の灌流液が満されており、これが流入用カニューレ(C₁)を介して胃内に流入し、ついで排出用カニューレ(C₂)を介してU字型容積描記器(V)の太い脚内に流入するようになっている。そして流入量に比例して描記器の細い脚内の浮き(F)が浮上する。浮きの移動はキモグラフィオン(K)上に記録される。Vの液面が脚の上端に達するとサイフォン(S)によって外部に排出され、液面は原点にかえる。流出口は胃よりも $10\text{cm H}_2\text{O}$ だけ高くし、Mariotte 瓶の高さは流出口より

図2. 胃幽門部灌流ならびに胃幽門部の運動描記装置

M: Mariotte 瓶, Th: 恒温槽, C₁, C₂: 灌流液流入用および排出用ガラス管, V: 容積描記器, S: サイフォン, F: 浮き, K: キモグラフィオン, B: 胃幽門部の運動描記用ゴム球, W: 水圧力計, T: Marey の描記盃。

も $5\text{cm H}_2\text{O}$ だけ高くした。したがって流入口圧と流出口圧との差は $5\text{cm H}_2\text{O}$ となる。排出量の描記と同時に、胃幽門部の収縮は、この部に挿入された運動描記用ゴム球(B)より水圧力計(W)を介して Mariotte の描記盃(T)に連結され記録される。なおこのゴム球の内圧は $15\text{cm H}_2\text{O}$ とした。

なお必要に応じて両側の迷走神経を頸部で、大、小内臓神経を背部から腹膜外で露出し切断した。

(3) 小腸運動は十二指腸および上部空腸に挿入した長さ約4cmのゴム球によって、前述の胃の場合と同様の方法で描記した(図1)。正常腸管のほか、中枢神経からの影響を除外するため、約20cmの空腸を他の腸管から横断分離し、その腸管に分布する腸間膜動脈神経をすべて切断した腸管(神経切断腸管)も用いた。

(4) また小腸の運動に及ぼす効果を観察するためには二種類の Thiry-Vella 腸痿、すなわち神経が全く健全な正常腸痿および腸間膜動脈神経がすべて切断された腸痿をそなえたイヌを無麻酔あるいは pentobarbital sodium で麻酔して行なった。

これらの腸痿の運動は次のようにして描記した。すなわち各腸痿に長さ約3cmのゴム球を挿入し、予めその内圧は $15\text{cm H}_2\text{O}$ に保ち、その内腔は温水を満した厚ゴム管を介して圧受容器(三栄測器製 strain gauge pressure transducer)に連結した。これはさらに万能増巾器を介してインク書きオシログラフに接続した。かくして小腸の収縮によるゴム球内圧の変動はインク書きオシログラフによって記録された。

実験結果

1. 胃の運動に及ぼす効果

胃の運動を描記しながら $0.2 \sim 10\text{mg/kg}$ の métoclo-

pramide を静脈内に注射した後、約20~30秒経過すると胃の運動が亢進しはじめた(図3A, B)。すなわち各収

図 3. Métoclopramide の胃および小腸運動に及ぼす効果

A: 上の曲線(S)は胃, 下の曲線(J)は空腸の運動. MCP で 0.2mg/kg の métoclopramide を静注.
 B: 上の曲線(S)は胃, 下の曲線(D)は十二指腸の運動. MCP で 10mg/kg の métoclopramide を静注.
 A, B において迷走神経および内臓神経は健在.

縮波の振幅は著しく増大した. 緊張は振幅の増大と共に高まる場合が多いが(図 3 A の S), ときには不変(図 4 B の S), ときにはやや低下することがあった(図 3 B の S). 収縮の頻度は増加することもあり, また減少することもあった. 減少するのは収縮が著しく増大するため

に胃筋の不応期が延長し次の収縮波の発生が遅れるか, あるいは前に発生した収縮波が著しく大きいために次の収縮波の発生が筋内反射^{3,4)} あるいは外反射⁵⁾ によって抑えられるためかも知れない. この亢進効果は注射量に比例するが, 十数分から数十分間にわたって持続する.

図 4. 胃運動および胃内容排出に及ぼす métoclopramide の効果

AおよびBにおいて上の曲線(S)は胃の幽門部の運動, 下の曲線(V)は排出曲線.
 A: 一侧の迷走神経および両側の大, 小内臓神経は切断してある. MCP で 5mg/kg の métoclopramide を静注. a では緊張上昇が著明なため排出は遅滞する. b では緊張上昇軽度のため排出は促進する.
 B: すべての神経は健在. MCP で 0.4mg/kg métoclopramide を静注. 収縮の頻度の増加および排出量の著明な増大が認められた. 緊張の上昇はほとんど認められない.

注射して効果が現われるまでの時間は一般に注射量が多ければ短く、少なければ長くなる。第1回目の注射後数十分して同量の métoclopramide を静注するとさらにまた著しい亢進効果が認められる。

両側の迷走神経および大、小内臓神経を切断した胃に対しても同様に亢進効果が認められた。それ故亢進効果は中枢性のものではなく末梢性のもので胃そのものへの効果によると考えられる。

2. 胃内容の排出に及ぼす効果

イヌの胃蠕動波は規則正しく平均 13 秒の周期をもって幽門に向って伝播する。この蠕動波の収縮期に一致して灌流液が排出される。métoclopramide を 5mg/kg 静注して、約 20 秒経過すると胃の蠕動は著しくたかめられる。すなわち胃運動の筋緊張はたかまり、振幅は増大する(図 4 A)。この際の灌流液の排出は複雑である。

もともと排出に関係するもっとも大切な因子は蠕動の

図 5. Métoclopramide の小腸運動に及ぼす効果

上の曲線 (J) は腸間膜動脈神経切断空腸の運動、下の曲線 (D) は正常十二指腸の運動。MCP で 5mg/kg の métoclopramide を静注。抑制ついで亢進。

図 6. Métoclopramide の小腸運動に及ぼす効果

上の曲線 (J) は腸間膜動脈神経を切断した空腸の運動。下の曲線 (D) は正常の十二指腸の運動。MCP で 20mg/kg の métoclopramide を静注。抑制効果が著明である。

振幅と筋緊張である。この薬物が両効果すなわち (a) 蠕動の振幅増大と (b) 筋緊張上昇をひきおこすことは、すでに前項 (1) で述べたが、この両効果は排出に対しては相反する結果をひきおこす。すなわち蠕動に対する効果は排出を促進し、緊張に対する効果は排出を遅滞させるのである。したがって蠕動の振幅増大が非常に著明で緊張上昇がさほどでない場合には排出が促進され (図 4 A V の b, および図 4 B V), 緊張が非常に著明なときは排出が遅滞することになる (図 4 A V の a)。

3. 小腸の運動に及ぼす効果

0.2~20mg/kg の métoclopramide を静脈内注射した場合の小腸に及ぼす効果は胃に対する効果に比べると複雑で一定しない。しかし、この効果は3つに大別できる。すなわち (1) 亢進効果のみをひきおこす例 (図 3 B の D), (2) 先ず最初に抑制効果をひきおこし、これが約 1 分 30 秒位続き、ついで亢進効果が現れ、これが長時間にわたって続く例 (図 3 A の J および 図 5 の J および D) と (3) ほとんど亢進効果は認められず、抑制効果のみがひきおこされる例 (図 6) とである。

亢進効果の認められる場合、特徴的なのは (a) 緊張上昇が総じて軽微で、ときには僅かであるが低下してることであり、他方 (b) 収縮振幅の増大が非常に著明なことであり、また (c) この効果が長時間 (数十分間) 持続することであった。以上の効果は迷走神経および大、小内臓神経、あるいは腸間膜動脈神経の存否に無関係に認め

られるので、その作用は胃の場合と同様に末梢性であって小腸そのものに対する作用と考えられる。

4. Thiry-Vella 腸瘻についての実験

この場合にも前述の急性実験の場合と同様に効果が一定しない。正常腸瘻および神経切断腸瘻をそなえた無麻酔のイヌで 3mg/kg を静脈内に注射して約 30 秒経過すると収縮期圧および弛緩期圧が共に増大、すなわち亢進効果がひきおこされ、約 10 数分続いた (図 7 の A)。このイヌでは 0.3 ~ 15mg/kg の静脈内注射で亢進効果が認められ、抑制効果は認められなかった。

他のイヌでは無麻酔の場合には、10mg/kg の注射によって正常腸瘻に数 10 分にわたる運動亢進が認められるのに、神経切断腸瘻では運動の抑制がひきおこされた (図 8 の A)。このイヌを pentobarbital sodium で麻酔した後に、この薬物 5mg/kg を注射したところ、いずれの腸瘻の運動にも約 15 秒の潜伏期をもって緊張の低下 (弛緩期圧の減少) および振幅の減少 (収縮期圧の低下) が認められ、この効果が約 17 分間持続した (図 8 の B)。第 2 回目 3mg/kg、第 3 回目 1mg/kg の注射でも抑制効果が認められた。

この項の最初に述べたイヌでは常に亢進作用のみが認められた。このイヌに神経節遮断剤である hexamethonium bromide (C_6) を 2mg/kg の割合に静注し、約 2 分 30 秒を経た時に 3mg/kg の métoclopramide を静注すると、正常腸瘻および神経切断腸瘻殊に後者の運動が

図 7. Métoclopramide の Thiry-Vella 腸瘻の運動に及ぼす効果
 無麻酔イヌ。A 及び B において上の曲線 (a) は正常腸瘻の運動、下の曲線 (b) は腸間膜動脈神経切断腸瘻の運動。

A: MCP で 3mg/kg の métoclopramide を静注。下の曲線では注射後腸運動の亢進が著しくなったため、ペグが腸の収縮時に動作不能となったため平坦になった。上の曲線でも多少その傾向がみられる。

B: あらかじめ 2mg/kg の C_6 が静注され、2 分 30 秒後 MCP で métoclopramide 3mg/kg が静注されると運動が亢進した。

図 8. Métoclopramide の Thiry-Vella 腸瘻に及ぼす効果

A, B 各図で上の曲線 (a) は腸間膜動脈神経切断腸瘻の運動. 下の曲線 (b) は正常腸瘻の運動.

A: 無麻酔イヌ. MCP で métoclopramide を 10mg/kg 静注.

B: pentobarbital sodium (20mg/kg) 麻酔. MCP で métoclopramide を 5mg/kg 静注.

著しく亢進した (図 7 の B). この事実はこの薬物の作用点が小腸の壁内神経細胞の連接部ではなく、これよりも

末梢、すなわちこれら細胞の軸索あるいは筋にあることを示している。

考 按

Métoclopramide の投与によって胃の緊張が上昇し、蠕動振幅が増大する。胃の亢進神経である迷走神経、抑制神経である内臓神経を切断しても同様に認められる。この場合胃内容の排出は必ずしも促進されるとは限らない。この薬物投与により亢進した時、緊張上昇が軽度で蠕動波の振幅が著しい場合には排出の増大がひきおこされる。しかし緊張上昇が著しくなると幽門部の内腔および幽門括約部が狭くなり、灌流液の流入量の減少および排出の遅滞が起ってくる。Grivaux, Cornet および Wattez²⁾ は造影剤を投与した人の胃では、この薬物を 10mg 静注すると蠕動の振幅の増大、頻度の増加、伝播速度の促進がおこり胃内の造影剤が速かに十二指腸内に送りこまれることをレントゲンによって確認している。これはわれわれがえた実験結果とほぼ一致している。

生体内小腸に対する métoclopramide の作用は上述の

実験で示したように複雑である。その作用は (a) 亢進作用のみを示す場合、(b) まず抑制、ついで亢進作用を示す場合、および (c) 抑制作用のみを示す場合、に大別することができる。このような複雑な効果が現われる理由については今のところ答えることができない。

上述の胃ならびに小腸運動におよぼす métoclopramide の効果はこれら器官の外來神経を切除した後にも認められる。故にこの薬物は胃腸そのものに作用して上述のような効果をひきおこすものと考えられる。さらに小腸で C_6 投与後にも亢進効果が得られることはこの薬物が壁内神経細胞連接部ではなく、それよりも末梢すなわち軸索あるいは筋に作用することを示唆している。

なおこの薬物の作用機序に関しては剔出小腸について研究を行っているので、その成績は別個の論文にまとめて報告するつもりである。

総 括

Métoclopramide のイヌの生体内の胃運動および小腸運動に及ぼす効果を検討した。

1. 胃では 0.2~10mg/kg の métoclopramide の静脈内注射によって筋緊張が僅かに上昇することもあるが、

時には不変あるいは僅かに低下する。他方蠕動波の振幅は非常に著明に増大する。胃内容の排出は緊張上昇の度合によって左右される。上昇が軽度のさいには促進され、過度のさいには遅滞する。なおこの効果は数十分間続く。

2. 小腸では 0.2~20mg/kg の薬物の静注によって多くの場合亢進効果がひきおこされるが、少数例において初期に抑制効果、ついで亢進効果、あるいは抑制効果の

みが見られる。亢進効果については胃と同様の特徴が認められる。

3. 胃小腸の支配神経切断後においても前述と同様の効果がひきおこされるから、この薬物は胃腸そのものに作用すると推測される。

この研究にあたり métoclopramide (商品名プリンペラン) を提供していただいた藤沢薬品工業株式会社に感謝いたします。

文

- 1) Justin-Besançon, L., Laville, C. & Thominet, M.: Chimie thérapeutique.-Le métoclopramide et ses homologues. Introduction à leur étude biologique. C. R. Acad. Sci., Paris, **258**, 4384, 1964.
- 2) Grivaux, M.: Le métoclopramide en radiologie digestive. Recherches de physio-pathologie digestive sur le métoclopramide. Langres, Champagne, 1964.

献

- 3) 足立 勲: 幽門に近接する胃・十二指腸における内反射. 日生理誌, **21**, 1099, 1959.
- 4) Hukuhara, T., Yamagami, M. & Nakayama, S.: On the intestinal intrinsic reflexes. Jap. J. Physiol., **8**, 9, 1958.
- 5) Hukuhara, T., Nakayama, S., Yamagami, M. & Miyake, T.: On the intestinal extrinsic reflexes elicited from the small intestine. Acta Med. Okayama, **13**, 113, 1959.

(1966年1月11日 受付)