腸管運動に対する N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorobenzamide dihydrochloride (Métoclopramide) の作用機序

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, 禰屋俊昭

MECHANISM OF THE ACTION OF N-(DIETHYLAMINOETHYL)-2-METHOXY-4-AMINO-5-CHLOROBENZAMIDE DIHYDROCHLORIDE (MÉTOCLOPRAMIDE) UPON THE INTESTINAL MOTILITY

Takesi HUKUHARA, Sosogu NAKAYAMA, Hiroyuki FUKUDA and Toshiaki NEYA

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

1. The effect as well as the site of action of N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorobenzamide dihydrochloride (métoclopramide) upon the motility of the isolated small intestine of various mammals, especially of rats were studied.
2. (a) The drug usually produced an augmentation of the intestinal motility. (b) After applying the ganglion blocking agents such as nicotine or hexamethonium as well as atropine, the drug produced an excitatory effect not inferior to that observed before the application of the agents described above. On the other hand, (c) after applying the drug to the intestine, the ganglion stimulating agent, DMPP, became ineffective and, moreover, the excitatory action of nicotine could not be observed. And (d) soon after the application of the large dose of the drug the stimulation of the mesenteric nerves proved to be ineffective.
3. After the intestinal tone was extremely raised by applying the large dose of the drug to the intestine, further application of the drug produced a remarkable decrease of the tone.
4. From the results described above it may be concluded that (a) métoclopramide exerts a paralytic action on the intramural nervous elements, (b) while it exerts an excitatory action on the intestinal muscle, which can, however, be inhibited under some circumstances, e.g., when the tone is extremely high.

生体内胃腸についての実験では, métoclopramide は胃に対しては常に亢進効果のみをひきおこしたが, 小腸では亢進効果のほかに抑制効果が認められた¹⁾. この二

様の効果をひきおこす原因を明らかにするため, 主として剔出小腸で本実験を行なった.

実 験 方 法

イヌ, ネコ, ウサギの剔出小腸片も用いたが, 満足すべき実験結果はネズミで得られたので, ネズミについての実験法についてのみ述べる. 腹腔内に pentobarbital

sodium 液を 50mg/kg の割合に注入することによって動物を麻酔した後, 長さ約 2cm の十二指腸片および空腸片を剔出し, それぞれ Tyrode 液中で内容を押し出

し、軽くふり動かし洗滌した後、木綿糸で両端をしぼり、これらの腸片を図1に示すように、100mlのTyrode液で満たされた浴槽中に吊るし、その収縮を郷原のヘーベル²⁾によって回転塗煤円筒面上に描記するようにした。Tyrode液は竹政³⁾の提案にしたがって調製した。浴槽は二重壁からなり、この壁中に他の恒温槽内の温水(約38°C)を絶えず灌流させることによって浴槽内液の温度を37°Cに保った。またTyrode液中には微小な酸素気泡を送った。

ときには実験の必要上、小腸片を腸間膜動脈神経をつけたまま剔出し、これを前と同じ方法で浴槽中につるし、血管神経束に特殊の刺激電極(図1)を装着し、電子管刺激装置に接続した。

使用した薬物は métoclopramide (藤沢薬品工業), nicotine bitartrate (片山化学), hexamethonium bromide (C_6) (山之内製薬), atropine sulfate (Merck), morphine hydrochloride (日本薬局方), 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium iodide (DMPP), noradrenaline (三共)である。

図1. 剔出小腸片の更生法、運動描記法および刺激電極

K: Kymograph, R: 支持棒, I: 小腸片, L: 横桿, T: Tyrode液槽, C: 温水灌流槽, A: Air stone, 刺激電極(E)は合成樹脂製のholder中に白金線(Pt)が埋めこまれており, holderの先端屈曲部においてのみ露出されておる。露出部に血管・神経束(B)をおき slider(S)をすべらせてこれを固定する。

実験成績

A. Métoclopramide によつてひきおこされる小腸運動の亢進について

1) ネズミの十二指腸あるいは空腸片をTyrode浴槽中につるして10数分経過すると運動状態が安定した。Métoclopramideをいろいろな濃度で投与するに、まず 10^{-5} g/mlでははっきり亢進効果が現われた(図2A)。これよりも僅かに高い濃度 2.5×10^{-5} g/mlでは緊張はわずかに高まるにすぎないが律動収縮の振巾は著明に増大し、しかもきわめて規則的であり、この状態が数10分間持続した(図2B)。なお周期はほぼ一定であった(1.6~1.8sec)。さらにたかい濃度(5×10^{-5} g/ml)では、はじめは律動収縮の振幅がいちじるしく増大するが、しばらくすると緊張の上昇がきわめて著明となり、これに伴って収縮振幅は小さくなり、ついには腸は持続的に短縮した状態におちいった(図2C)。これよりもさらにたかい濃度(10^{-4} g/ml)では薬物適用直後に持続的短縮の状態におちいった(図2D)。

2) 神経節遮断剤であるnicotineを、 5×10^{-5} g/mlの濃度になるように加えた後にも、 2.5×10^{-5} g/mlの濃度のmétoclopramideはnicotineを加えないときと同様に著明な亢進効果をひきおこした(図3)。

また hexamethonium (C_6) を 5×10^{-4} g/mlの濃度になるように加えた後にも、 5×10^{-5} g/mlの濃度のmétoclopramideは著明な亢進効果を示した(図4)。

3) 上述の結果から métoclopramideは壁内神経細胞の連接部よりも末梢、すなわち、これら神経細胞の軸索

図2. Métoclopramideのネズミの十二指腸片の運動におよぼす影響

薬物の濃度を増すにしたがって亢進効果が増大する。

図 3. Métoclopramide のネズミの小腸片の運動におよぼす影響
nicotine (Nic) 投与後にもこの薬物 (MCP) は投与前と同様に運動亢進をひきおこす。
Wは標本の洗滌されたことを示す。他の図でも同様。

図 4. Métoclopramide のネズミの十二指腸片の運動におよぼす影響
C₆ 投与後にも métoclopramide は投与前同様に運動亢進をひきおこす。

図 5. Métoclopramide のネズミの十二指腸片の運動におよぼす影響
atropine (At) 適用後にも métoclopramide (MCP) は著明な運動亢進をひきおこす。

か、あるいは筋自身に亢進作用をおよぼすものと推測される。壁内神経細胞には二種のノイロン⁴⁾すなわち亢進および抑制ノイロンが区別されるが、問題の亢進効果は、亢進ノイロン(おそらくはコリン性ノイロン)がこの薬物によって刺激されるためにひきおこされるのかも知れない。これを確かめるために、まず atropine を加えた後にこの薬物を投与したところ、図 5 に示すように、atropine 投与前と同様あるいはそれ以上に著明な亢進効果が得られた。このことから métoclopramide は亢進ノイロンに作用せず、筋自身を刺激して、その運動の亢進をひきおこすと結論することができる。

B. Métoclopramide によってひきおこされる小腸運動の抑制について

前項 (A) に述べたように métoclopramide は通常は小腸運動の亢進をひきおこすが、ある条件が与えられたときには抑制をひきおこすことを認めた。そしてこの抑制はあらかじめ C₆ (5×10^{-4} g/ml) を投与した後も認

められるから、その原因は壁内神経細胞の軸索あるいは筋自身に求めなければならない。図 6B に示すように、この薬物の大量 (5×10^{-5} g/ml) を投与した結果として腸が持続的短縮の状態におちいったさいに、再び同量の薬物を投与すると直ちに著明な緊張低下がひきおこされた。このような運動経過中に他の腸片 (図 6A) についてその腸間膜動脈神経を強く電気刺激すると (頻数 50/sec, 持続 2msec, 8V の矩形波)、第 1 回の薬物投与後しばらくは神経の抑制作用が認められたけれども、緊張が極度にたかまった時期、および第 2 回注射後においては抑制作用は完全に消失した。上述の結果は métoclopramide によって腸外抑制神経の末端が麻痺されることを示している。したがってこの薬物によってひきおこされる抑制効果は、この薬物が壁内抑制神経細胞や外来の抑制神経を刺激し興奮させた結果ではなく、筋自身に内包される機序によってひきおこされるものと考えなければならない。この機序の詳細は将来の研究によって

図 6. Métoclopramide のネズミの十二指腸片の運動におよぼす影響

薬物の適用によって緊張が上昇し、ついに持続的短縮におちいったときに、さらにこの薬物を適用すると直ちに著明な抑制がおこる (B)。緊張上昇の極期ならびに抑制期においては腸間膜動脈神経刺激 (S) (頻数 50/sec, 持続 2msec, 8V の矩形波) による抑制効果は消失する (A)。W は標本の洗滌されたことを示す。洗滌後、神経刺激効果が再び出現することに注意。

図 7. Métoclopramide のネズミの十二指腸片の運動におよぼす影響

薬物 (MCP) によって緊張が低下した後、収縮の振幅が増大し、しかも比較的整一なことに注意。

 図 8. Métoclopramide は壁内神経細胞接続部に対して麻痺的に作用する
Métoclopramide 適用後には DMPP は無効果である。

解明されなければならない。

なお métoclopramide によって緊張が著明に低められたときに、律動収縮は必ずしも停止するものではなく、しばしば図 7 に示すように、収縮振幅が増大し、しかもかなり規則的であった。

また métoclopramide による緊張低下作用は他の薬物たとえば morphine, DMPP で緊張を極度にたかめた場合にも認められた。

C. Métoclopramide の神経細胞接続部に対する効果

前項において métoclopramide が神経末梢を麻痺することを述べたが、このものは神経細胞融合部をも麻痺することを認めた。図 8 はその証明実験の 1 例である。

Métoclopramide を比較的大量 (5×10^{-5} g/ml) に投与すると既述のように運動亢進がひきおこされる。適用後 3 分 48 秒を経過したときに神経節刺激剤 DMPP を適用しても何らの亢進効果も認められなかった。またウ

図 9. Métoclopramide のヒトの膵出下行結腸片におよぼす影響

この薬物 (MCP) 投与によって緊張上昇とこれに重畳する収縮の頻数の増大が認められる。

サギの小腸片で nicotine は一過性に節接合部を刺激して強い収縮をひきおこすが、 $5 \times 10^{-5} \sim 10^{-4}$ g/ml の métoclopramide 適用後においては 10^{-4} g/ml の nicotine

を適用してももはやその特有の亢進効果は認められなかった。このことは métoclopramide の大量が小腸の壁内神経細胞の接合部に麻痺作用をおよぼすことを示している。なおこの薬物の少量では神経細胞を完全に麻痺させることができない。

D. 各種動物における métoclopramide の効果

ネズミの場合と異なり、イヌ、ウサギでは常に運動抑制がひきおこされ、亢進効果はついに認めることができなかった。ただ nicotine (10^{-4} g/ml) 投与後あるいは

noradrenaline (10^{-6} g/ml) による抑制から回復した場合に、métoclopramide (5×10^{-6} g/ml) 投与によって収縮振幅の僅かに増大するのを見たにすぎない。またネコでは時々亢進効果らしきものを見たが確認することができなかった。動物の種類によってこの薬物の作用が異なる理由は解明することができなかった。

なおただ1例ではあるが、ヒトの下行結腸からとった腸片において métoclopramide (10^{-4} g/ml) が著明な運動亢進をひきおこした(図9)。

考 按

この度の研究結果によれば、métoclopramide は本来筋そのものにはたらくて、その運動をたかめるが、筋の緊張が異常に上昇しているさいには、抑制的に作用し、他方大量では壁内の神経性要素を麻痺すると結論することができる。別の論文で発表したように、生体内胃腸運動でも亢進作用のほかには抑制作用がみられる。しかしそのさいには、見かけ上緊張がさほど高いとも思われない場合に

も抑制がひきおこされ、結局抑制条件を確定することができなかった。これは生体内胃腸のように血液循環のある場合には、剔出腸における緊張上昇に似かよった条件が、時々あるいはむしろ常にある程度に作り出されているためかもしれない。また他方このような条件があるとすれば、それは緊張の異常な上昇をおさえるとともに、収縮弛緩の円滑な遂行に寄与するものと想像される。

摘 要

1) 各種動物特にネズミの剔出小腸片の運動におよぼす métoclopramide の影響ならびにこの薬物の作用点を研究した。

2) (a) この薬物は一般に小腸運動の亢進をひきおこした。そして (b) 神経節遮断剤、nicotine あるいは hexamethonium 適用後においても、また atropine 適用後においても、これら薬物の適用前に匹敵する亢進効果をひきおこした。(c) 他方この薬物適用後間もなく神経節刺激剤 DMPP は無効となり、nicotine 適用によって現われるべき一過性亢進効果も認められなくなった。(d) またこの薬物の大量適用後においては腸間膜動脈神経刺激は全く無効であった。

3) この薬物の大量適用によって小腸の緊張が極度にたかめられた後に、さらにこの薬物を適用すると著明な緊張低下がおこった。

4) これを要するに métoclopramide は、(a) 腸壁内神経要素に対して麻痺的に作用し、(b) 筋自身に対しては、一般に運動亢進的に作用するが、筋が特殊な状態、たとえば、異常な緊張上昇状態におかれた場合には、逆に抑制的に作用すると結論することができよう。

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 献

- 1) 福原武, 中山沃, 福田博之, 椎名宏, 禰屋俊昭: Métoclopramide の胃および小腸の運動におよぼす効果. 日平滑筋誌, **2**, 15, 1966.
- 2) 福原武: 生理学実験法, **7**, 南山堂, 東京, 昭31.
- 3) 竹政健次郎: 剔出腸管保生液の無機組成成分につ

- いて, 日生理誌, **19**, 1217, 1957.
- 4) Hukuhara, T., Yamagami, M. & Nakayama, S.: On the intestinal intrinsic reflexes. Jap. J. Physiol., **8**, 9, 1958.

(1966年1月11日 受付)