

Cisapride の消化管運動に対する効果

岡山大学医学部 第二生理学教室

中山 沃, 祢屋 俊昭, 山里 晃弘
高木 都, 板野 哲明

EFFECTS OF CISAPRIDE ON THE MOTILITY OF DIGESTIVE TRACT IN DOGS AND GUINEA PIGS

Sosogu NAKAYAMA, Toshiaki NEYA, Teruhiro YAMASATO,
Miyako TAKAKI and Noriaki ITANO

Department of Physiology, Okayama University Medical School, Okayama, Japan

Effects of cisapride on the motility of the digestive tract *in vivo* in dogs and the guinea-pig intestine *in vitro* were studied.

1. Cisapride (0.05-2.0 mg/kg, i.v.) produced an increase in amplitude of spontaneous contractions and basal tone in the stomach, duodenum, jejunum and proximal and distal colon in dogs. In some animals, however, it induced an inhibition with decrease in amplitude and tone. It also induced an increase in amplitude of contractions in the gallbladder and the sphincter of Oddi in dogs. The tone of the gallbladder was elevated by the same dose of cisapride, but the tone of the sphincter of Oddi was decreased. The drug produced a reverse response in some animals. These excitatory responses to cisapride were abolished by atropine (0.2 mg/kg, i.v.).

2. Motility of the guinea-pig isolated ileum and colon was enhanced with an increase in their amplitude of contractions and basal tone at low concentrations of cisapride (10^{-9} - 10^{-6} M) but it was inhibited at higher concentrations (10^{-5} - 10^{-4} M). Atropine abolished the excitatory response of the ileum to cisapride in all cases. It abolished the excitation of the colon in some preparations but reduced only in some degree in the other. The inhibitory effect of cisapride on isolated preparations was unaffected by tetrodotoxin.

3. From these results, it is concluded that cisapride enhances motility of the gastrointestinal tract and biliary tract by acting on myenteric cholinergic neurons and inhibits it by acting on the smooth muscle itself.

I. 緒

言

cisapride (cis-4-amino-5-chloro-N-[1-[3-(4-fluorophenoxy)-propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamide monohydrate) は胃腸の壁内神経系からの acetyl-

choline の遊離を促進し、胃と十二指腸の協調性収縮の出現率を増し、胃内容の排出を促進すること (Schuurkes, 1984 a, b), 5-hydroxy-tryptamine の腸運動促進効果に拮抗すること

などが報告されつつある (Pfeuffer-Friederichら, 1984) が, 他の消化管部位の運動への効果は明らかでない。そこで, 胃, 小腸, 大腸およ

び胆道系に対する cisapride の効果を検討した。

II. 実験方法

生体内実験にはイヌ 21 匹 (体重 6~14.5 kg), 摘出実験にはモルモット 40 匹 (体重 250~760 g) を用いた。イヌの麻酔は pentobarbital sodium (25 mg/kg) あるいは chloralose (80 mg/kg) の静注によって行ったが, 麻酔条件の違いによる差異は認められなかった。胃前庭部, 十二指腸, 空腸, 近位結腸, 遠位結腸および胆嚢の運動は輪走筋方向に縫着したトランスジューサあるいはゴム球一圧トランスジューサを用いて記録した。オッジ括約筋の運動は馬蹄型トランスジューサ (中山, 1969) を十二指腸側から挿入するか, 紡錘型トランスジューサ (巾 2 mm×高さ 2 mm×長さ 6 mm) を総胆管あるいは肝管より挿入し, この先端部をオッジ括約筋部に固定して記録した。血圧は大腿動脈あるいは総頸動脈にカニューレを挿入し, 電気血圧計に連結して記録した。

摘出実験は撲殺, 瀉血したモルモットから摘出した長さ 3~5 cm の十二指腸, 回腸, 近位結

腸および遠位結腸を 95% O₂ と 5% CO₂ の混合ガスを供給した 37℃ のタイロッド液槽 (容量 15 ml) に吊し, トランスジューサを用いて, 長軸方向の等張力性運動を記録した。

cisapride は乳酸溶液に溶解し, 10⁻² M および 10⁻² g/ml の溶液を作製した。ついで生理的食塩水で 10 倍希釈し, 実験に用いた。投与した溶液量は摘出実験では 0.15 ml をこえなかった。静脈注射は伏在静脈から行い, 全量を 3 ml 以下とし, 1 分間で注射した。cisapride をくり返し静注する場合には, 最低 1 時間は間隔をあげた。対照として, 乳酸単独液の効果も検討した。この場合には cisapride 溶液と同濃度, 同量の乳酸液を用いた。その他に用いた薬物は 5-hydroxytryptamine creatine sulphate, histamine hydrochloride, BaCl₂, atropine sulphate, guanethidine sulphate, tetrodotoxin である。

III. 実験成績

A. 生体内胃腸および胆道系運動に対する効果
cisapride 0.05, 0.1, 0.5, 1 および 2 mg/kg の静脈内注射の胃, 小腸, 大腸, 胆嚢およびオッジ括約筋部の運動に対する効果を検討した。

1. 胃運動に対する効果

イヌの胃運動は cisapride 0.05~2.0 mg/kg の範囲で高進した。すなわち, cisapride を静注すると, 胃前庭部の緊張が軽度上昇し, 収縮振幅は著明に増大する場合 (図 1 の A と B) と, 緊張は低下するが, 収縮振幅は著明に増大する場合 (図 2 の S) とがあった。一般には収縮振幅の増大に伴って頻度が減少したが, ほとんど変化しない場合もあった。促進効果の持続時間は cisapride の用量依存性に延長する傾向を示した。例えば, ある動物では 0.1 mg/kg では 7 分間, 0.5 mg/kg では 90 分間持続した。しかし,

充分な時間間隔をおかずに 15~30 分間隔でくり返し, この薬物を投与すると, 投与量を増しても用量依存性の反応を示さなかった。この傾向は小腸, 大腸でも認められた。

cisapride 4 mg/kg を十二指腸腔内に適用した場合も, 静注と同様に胃運動に著明な高進効果がひきおこされた (図 3)。

2. 小腸運動に対する効果

十二指腸および空腸運動に対して cisapride は胃と同様に 0.05~2.0 mg/kg の範囲で促進効果を示した。図 4 に示すように, 収縮振幅の増大, 緊張の上昇ともに著明であった。しかし, 収縮振幅は増大するが, 緊張は変わらないか, 少し低下する場合もあった。

3. 結腸運動に対する効果

cisapride (0.05~2.0 mg/kg, i.v.) で近側結腸

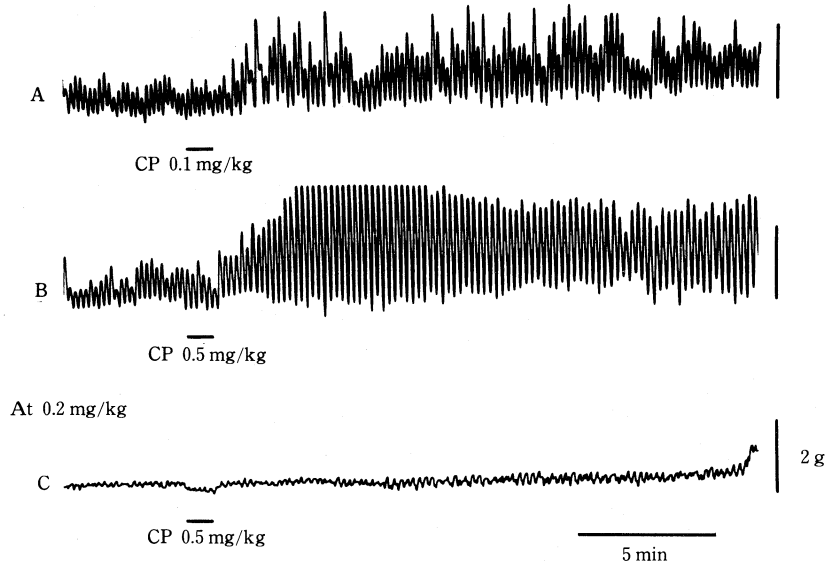


Fig. 1. Effect of cisapride (CP) on the gastric motility in the dog. Cisapride enhanced gastric motility (A and B). The excitatory effect was abolished after intravenous injection of atropine (C). The motility was recorded by means of strain gauge transducer method in all figures except for Fig. 7 *in vivo* study.



Fig. 2. Effect of cisapride (CP) on the motility of the stomach (S) and distal colon (DC) in the dog.

および遠側結腸の運動は促進した。図5に示すように、少量の cisapride は収縮振幅を軽度 to 増大させるにすぎなかったが、用量を増して 1 mg/kg あるいは 2 mg/kg を静注すると、大収縮が周期的に出現し、排便のおこることもあった。しかし、緊張はほとんど変わらないか、少し低下することが多く、上昇しても軽度であった。

4. 抑制効果について

胃、小腸、大腸いずれの部位でも、cisapride は運動を抑制する場合があった。抑制効果の出現と cisapride の投与量の間には一定の関係は認められなかった。すなわち少量 (0.1 mg/kg) で抑制のみられた場合もあるし、大量 (2 mg/

kg) で抑制のみられた場合もあった。図2の DC に cisapride による遠位結腸運動抑制の例を示した。このように結腸では自発運動が活発なときに抑制がみられる傾向にあった。

5. 胆道系運動に対する効果

cisapride (0.05~2.0 mg/kg, i.v.) で胆嚢およびオジ括約筋の律動性収縮の振幅の増大がひきおこされた (図5)。しかし、ときには振幅の減少がひきおこされることもあった。緊張は両部位ともに上昇する場合と低下する場合があった。

6. atropine 投与後の効果

cisapride の胃腸および胆道系に対する運動

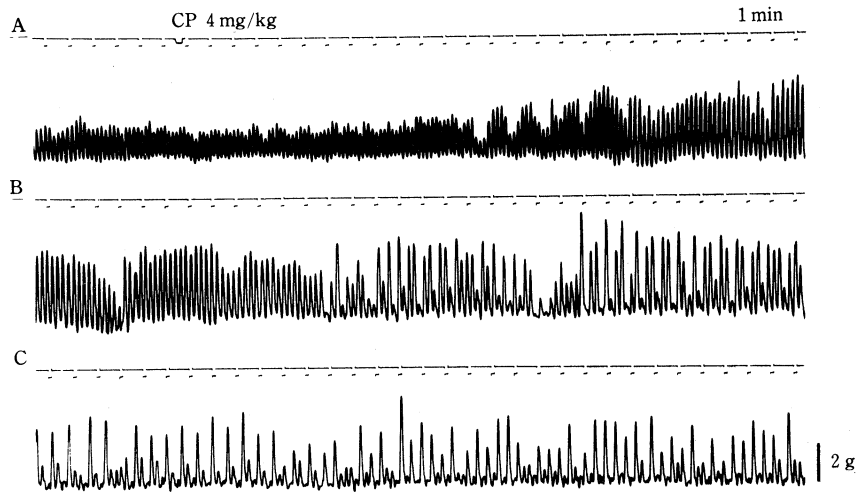


Fig. 3. Effect of cisapride (CP) infused into the lumen of ascending duodenum on the gastric motility in the dog. Volume of the agent infused was 4 ml. A and B: continuous recording, C: 60 min after the end of B.



Fig. 4. Effect of cisapride (CP) on the duodenal motility in the dog.

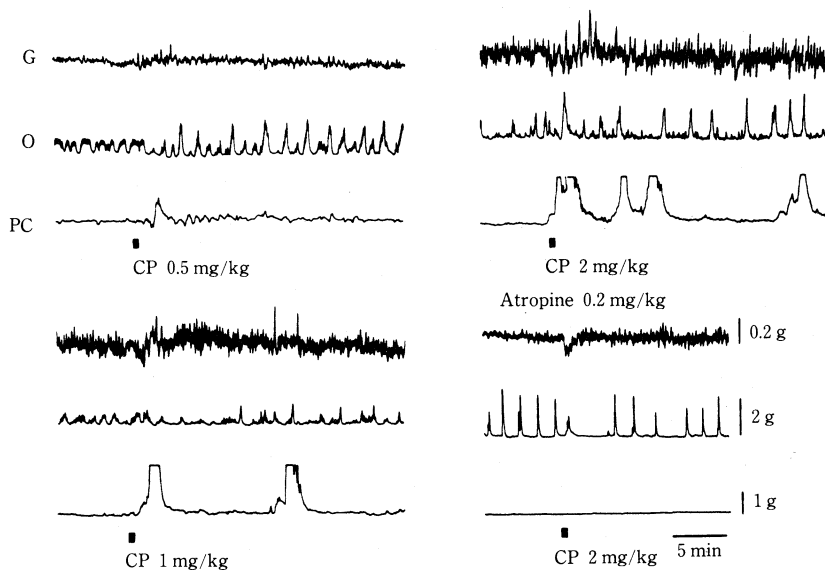


Fig. 5. Effects of cisapride (CP, 0.5-2 mg/kg) on the motility of the gallbladder (G), sphincter of Oddi (O) and proximal colon (PC) and the effect of atropine on the responses to cisapride in the dog.

高進効果は atropine (0.2 mg/kg i.v.) によって遮断された (図 1, 5). ときには, 高進効果が atropine 投与後には抑制効果にかわることもあった.

7. cisapride の効果の小括

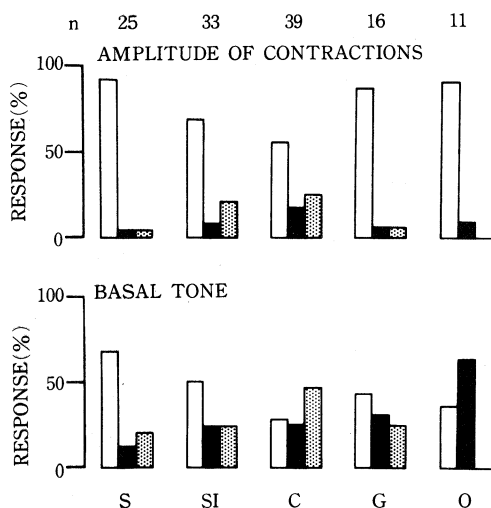


Fig. 6. Responses of the stomach (S), small intestine (SI), proximal and distal colon (C), gallbladder (G) and sphincter of Oddi (O) produced by intravenous injection of cisapride (0.05–2.0 mg/kg). White, black and dotted columns show, respectively, an increase, decrease and no change in amplitude of spontaneous contractions (upper) and basal tone (lower).

図 6 は cisapride 0.1–2 mg/kg を静注したときに生じた収縮振幅および緊張の変化を各部位毎に, 生じた反応 (促進, 抑制, 無反応) 例数を百分率で示したものである. この場合, 各投与量において, いずれかの部位に反応が現われた例のみを集計した. 記録しているすべての部位に何ら反応の見られなかった例は除外した. この図から, cisapride の収縮力増強作用, 緊張上昇作用は胃 (S) でもっとも強く, 小腸 (SI), 大腸 (C) と下部消化管にいくにしたがって弱い傾向にあることが明らかである. また胆嚢 (G), オッジ括約筋部 (O) に対しては収縮振幅増強と緊張低下作用が強いことがわかる.

8. 迷走神経の刺激効果に対する効果

一側の頸部迷走神経の遠心性刺激 (30 Hz, 2 msec, 10 V) による十二指腸および結腸運動促進効果は, cisapride 0.05 mg/kg の静脈内投与後ではほとんど変わらないが, 0.1 mg/kg 投与後には著明に増強した (図 7).

B. 摘出腸管の運動に対する cisapride の効果

1. 空腸, 回腸, 結腸に対する効果

cisapride はモルモットの摘出空腸, 回腸, 近位および遠位結腸の運動に対して低濃度では高進効果を, 高濃度では抑制効果をひきおこした. 空腸および近位結腸に対する効果を図 8 と 9 に示した. 高進効果をひきおこす cisapride の閾

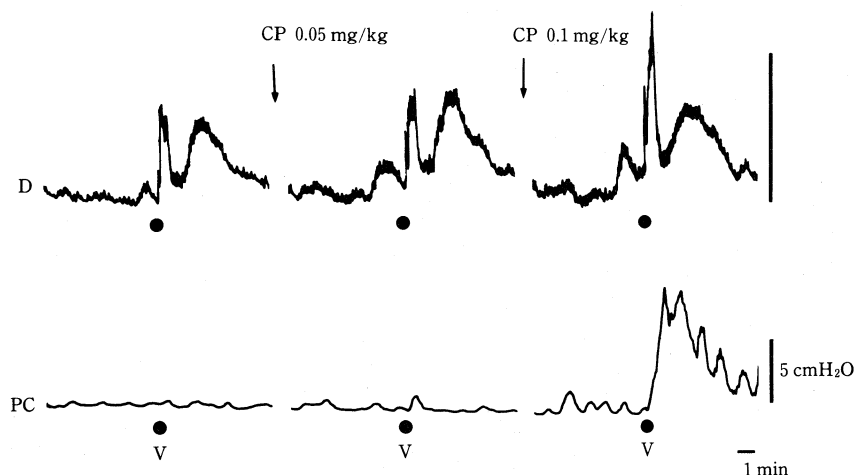


Fig. 7. Effect of cisapride (CP) on the contractile response of the duodenum (D) and proximal colon (PC) evoked by vagus stimulation (V, 30 Hz, 2 msec, 10 V) in the dog. The motility was recorded by means of the balloon-pressure transducer method.

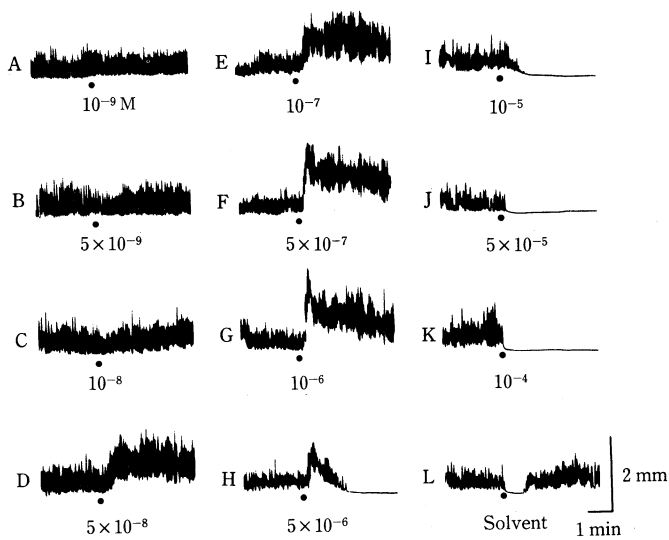


Fig. 8. Effects of cisapride and its solvent for preparing 10^{-4} M cisapride solution on the motility of the guinea-pig isolated jejunum. A-L: the same preparation.

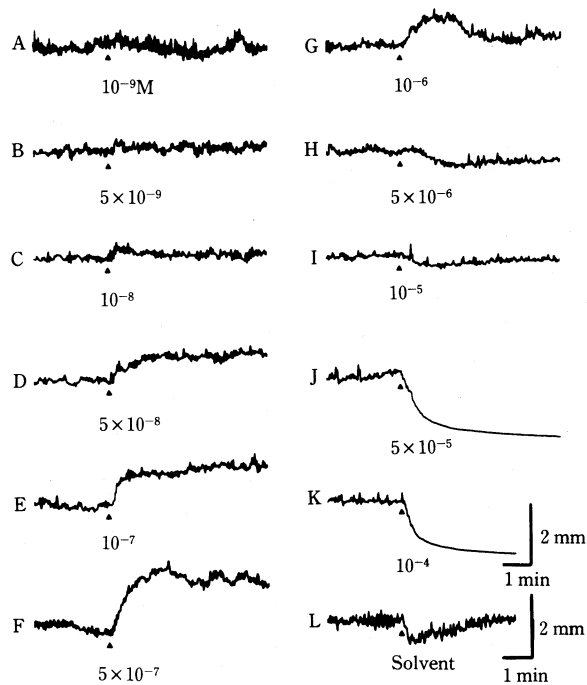


Fig. 9. Effects of cisapride and its solvent for preparing 10^{-4} M cisapride solution on the motility of the guinea-pig isolated proximal colon. A-K: the same preparation.

濃度は小腸では $10^{-9} \sim 5 \times 10^{-8}$ M, 近位結腸では $10^{-9} \sim 10^{-8}$ M, 遠位結腸では $10^{-9} \sim 10^{-7}$ M であった。そして高進効果は小腸では 5×10^{-7}

$\sim 10^{-6}$ M で, 近位および遠位結腸では $10^{-7} \sim 5 \times 10^{-7}$ M で最大になり, さらに cisapride の濃度を上げると高進効果が小さくなり, これ

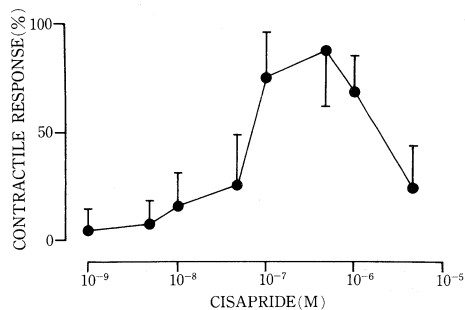


Fig. 10. Dose-response relationship to the excitatory effect of cisapride on motility of the guinea-pig isolated proximal colon.

につづいて抑制効果が現われた. cisapride 10^{-5} ~ 10^{-4} M では, いずれの標本においても抑制効果のみが現われた (図 8, 9 の I-K). 運動高進効果は小腸では緊張の上昇によって特徴づけられ, 持続時間は標本によって異なり, 短いときは数分, 長いときには観察中 (20 分間) つづき, 洗滌することによって, 元の状態にもどった. 抑制効果は緊張の低下と自発収縮の消失を特徴とし, 20 数分つづいた後に, しだいに薬物投与前の緊張に回復するとともに, 律動収縮も出現する. なお, cisapride 溶液に溶剤として含まれる乳酸そのものは, 10^{-5} ~ 10^{-4} M cisapride 中に含まれる濃度では, 小腸および結腸運動を抑制したが, この抑制効果は一過性であった (図 8 および 9 の L). cisapride が高進効果をひきおこした濃度範囲では, 乳酸単独では自発運動に変化がみられなかった. したがって, cisapride が腸運動高進と抑制の両様の効果をもつことが明らかである. cisapride の結腸運動高進効果における用量-反応関係を図 10 に示した.

2. atropine 投与後の効果

cisapride (10^{-7} ~ 10^{-6} M) による回腸の収縮は atropine (10^{-7} g/ml) 投与後には消失した (図 11, I). しかし, 結腸にひきおこされた収縮は atropine (10^{-7} g/ml) で完全に消失する例 (4/8), 著明に減弱する例 (2/8) およびほとんど影響されない例 (2/8) があつた.

高濃度の cisapride でひきおこされる回腸運動抑制効果は tetrodotoxin (10^{-7} ~ 10^{-6} g/ml) 投与後にも出現した.

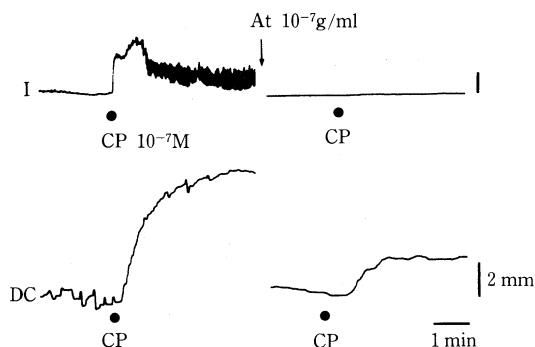


Fig. 11. Effect of atropine (At) on cisapride (CP)-induced contraction of the guinea-pig isolated guinea-pig ileum (I) and distal colon (DC).

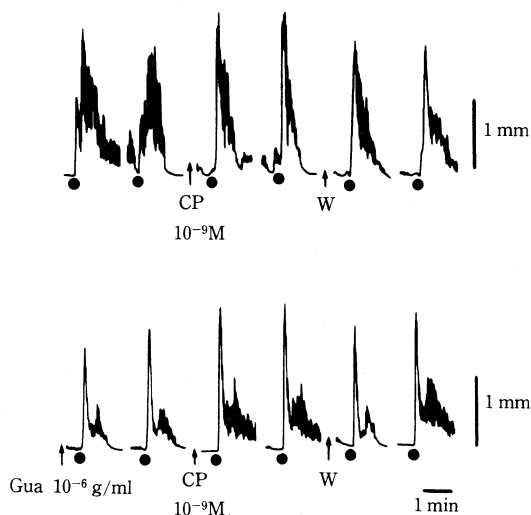


Fig. 12. Effect of cisapride on the contractile response of the guinea-pig isolated ileum induced by mesenteric nerve stimulation (solid circle: 10 Hz, 1 msec, 5 mA) for 10 sec. The responses were enhanced in the absence or presence of guanethidine (Gua) in the bath solution.

3. 経壁刺激効果に対する作用

経壁刺激 (20 Hz, 0.3 msec, 10 V, 5 秒間) によって誘起されるモルモットの摘出回腸の収縮は, cisapride 5×10^{-9} ~ 5×10^{-8} M で増強された. また結腸でも経壁刺激 (20 Hz, 0.5 msec, 7 V, 4 秒間) による収縮が cisapride 10^{-7} M で増強することが認められた. 経壁刺激による収縮は atropine で消失した.

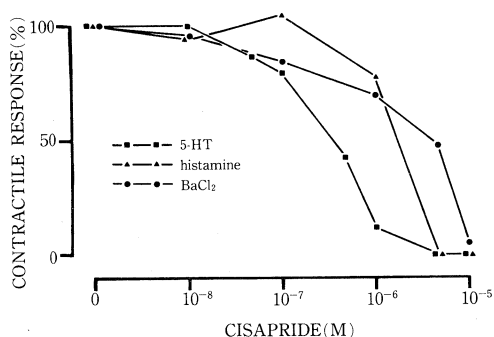


Fig. 13. Antagonistic effect of cisapride on contractile response in the guinea-pig isolated ileum to 5-hydroxytryptamine (5-HT: 10^{-7} g/ml, $n=6$), histamine (10^{-8} g/ml, $n=3$) and BaCl_2 (10^{-5} g/ml, $n=5$).

4. 腸間膜動脈神経刺激による収縮への作用

図 12 に示すように、腸間膜動脈神経刺激 (10 Hz, 1 msec, 5 mA, 10 秒間) によって誘起されるモルモット摘出回腸の収縮は cisapride 10^{-9} M の適用後増強し (約 17%), 洗滌すると元にもどった。guanethidine 10^{-6} g/ml で処理した標本でも同様の結果 (約 23%) が得られた。腸間膜動脈神経刺激による収縮も atropine 10^{-6} g/ml で消失した。

5. 5-HT, histamine および BaCl_2 による

IV. 考

本実験の結果から、cisapride は胃・十二指腸の運動を高進させる (Schuurkes ら, 1984 a, b) だけでなく、それより下部の空腸、結腸運動も高進させ、その作用は口側部から尾側部へ弱くなる傾向をもっていることが明らかになった。したがって cisapride は胃内容排出促進だけでなく、小腸、結腸での内容輸送も促進すると考えられる。特に結腸で、cisapride 投与後強い収縮が周期的に出現し緊張はあまり上昇しない例が多かったことは、cisapride が排便を促進する作用をもつことを示唆している。事実実験中排便を起こした例もあった。また胆嚢では、収縮振幅と緊張の増大を、オッジ括約筋部では収縮振幅の増大と緊張の低下が優勢であった。この効果は胆汁排出を cisapride は促進することを示唆している。

収縮に対する cisapride の効果

5-HT (10^{-7} g/ml), histamine (10^{-7} g/ml) および BaCl_2 (10^{-5} g/ml) によって引き起こされるモルモット摘出空腸の縦走筋方向の収縮効果に対する cisapride (10^{-8} ~ 10^{-5} M) の作用を図 13 に示した。5-HT による収縮は cisapride 5×10^{-7} M で 43%, 10^{-6} M では 12% に減じた。一方、histamine 収縮, BaCl_2 収縮は cisapride 10^{-6} M では、それぞれ 78% および 70% に減じるにすぎなかった。

C. 血圧

cisapride 0.05~0.2 mg/kg の静注では血圧に変化はみられなかったが、0.5 mg/kg を静注すると、静注開始 30~60 秒後に収縮期圧の上昇と弛緩期圧の下降 (脈圧の増大) が起こり、ついで徐々に薬物投与前のレベルに回復した。平均血圧は 0.5 mg/kg 静注では変化はみとめられず、2 mg/kg 静注では、注射開始 1 分後には、対照に比べて 22 mmHg 下降し、ついで上昇して、もとのレベルに回復した。しかし、この変化には有意差は認められなかった。このように cisapride による血圧変動は一過性で、胃腸運動に対する効果とは直接相関関係は認められなかった。

察

消化管各部位にみられたこの薬物の運動促進効果は、摘出標本でも低濃度領域で認められた。生体内および摘出実験ともに atropine によって高進効果が消失したこと、経壁刺激、腸間膜動脈神経刺激によって生じる摘出回腸のコリン性収縮が cisapride によって増強されたことから、Pfeuffer-Friederich ら (1984) が報告しているように、cisapride は壁内のコリン性ニューロンからの acetylcholine の放出を促進することによって消化管運動を促進すると考えられる。しかし摘出結腸では cisapride による運動高進効果が、atropine の投与で多少残存する例もあるので、壁内に存在すると考えられている atropine 耐性高進ニューロンを興奮させることも考えられる。

本実験において、消化管各部位に対して、

cisapride は上述の運動高進効果のほかに、運動を抑制することも明らかになった。摘出実験では、比較的高濃度の領域では、運動促進効果は消失し、抑制効果のみとなった。すなわち、効果の逆転は用量依存性を示した。抑制効果は tetrodotoxin 投与後にも出現したので、cisapride の腸平滑筋への直接作用と考えられる。生体内では、抑制効果と高進効果の間に用量依

存性は認められなかった。しかし、atropine を投与した後に cisapride (2 mg/kg) の運動高進効果が抑制効果に逆転した例 (図 5) があるので、生体内でも運動促進神経刺激作用と平滑筋への直接的抑制作用とのバランスによって腸運動への効果が決ってくると考えるべきである。そのために、運動高進、抑制あるいは無効果と様々な効果が出現したのであろう。

V. ま と め

cisapride のイヌの生体内消化管運動への効果およびモルモットの摘出腸管への効果を検討した。

1. cisapride (0.05~2 mg/kg i.v.) は生体内の胃・十二指腸・空腸・近位結腸・遠位結腸の収縮を増強し、緊張の上昇をひきおこした。しかし、抑制効果(収縮振幅の減少、緊張の低下)をひきおこす例もあった。また胆嚢の収縮力の増加と緊張の上昇を、オッジ括約筋部の収縮力増加と緊張の低下をひきおこした。しかし、逆の効果をひきおこすこともあった。

これらの高進効果は atropine (0.2 mg/kg, i.v.) によって消失した。

2. 摘出回腸、結腸運動は cisapride の低濃度 (10^{-9} ~ 10^{-6} M) で高進し、高濃度 (10^{-5} ~ 10^{-4} M) で抑制された。回腸への高進効果は atropine (10^{-7} g/ml) で完全に抑えられたが、結腸への高進効果は atropine で完全に抑えられる例、減弱する例およびほとんど影響されない例とがあった。抑制効果は tetrodotoxin (10^{-7} ~ 10^{-6} g/ml) によって抑えられなかった。

3. 経壁刺激および腸間膜動脈神経刺激によってひきおこされる摘出回腸のコリン性収縮は cisapride 5×10^{-9} ~ 5×10^{-8} M および 10^{-9} M で増強した。

4. 5-HT による摘出回腸の収縮 (コリン性神経を介する) は cisapride によって抑制または遮断された。

5. cisapride (0.5 mg/kg, i.v.) は、イヌの生体内で、一過性に収縮期血圧の上昇、弛緩期血圧の低下をおこしたが、平均血圧に有意な変動をおこさなかった。

6. 以上の結果から、cisapride は壁内のコリン性神経を刺激して、胃腸運動の高進を、胃腸平滑筋に直接作用して運動抑制をひきおこすと考えられる。しかし、結腸においては atropine 耐性高進ニューロンを刺激して運動を高進させる可能性もある。

この研究にあたり、cisapride を提供していただいたヤンセン協和 (株) ならびに 吉富製薬 (株) に感謝いたします。

文 献

- 中山 沃 (1969). 胆道系運動の神経性および化学的調節. 岡山医学会雑誌 81: 1-11
- Pfeuffer-Friederich, I. and Kilblinger, H. (1984). Facilitation and inhibition by 5-hydroxytryptamine and R51 619 of acetylcholine release from guinea-pig myenteric neurones. In: *Proc. 9th Int. Symp. on gastrointestinal motility*. Ed. by C. Roman, p. 527-534. MTP Press, Lancaster.
- Schuurkes, J.A.J. and Van Nueten, J.M. (1984a). Control of gastroduodenal coordination: dopaminergic and cholinergic pathways. *Scand. J. Gastroenterol.* 19 (Suppl. 92): 8-12.
- Schuurkes, J.A.J. and Van Nueten, J.M. (1984b). Motor stimulating properties of cisapride. *2nd European symp. on gastrointestinal motility*, p. 96, Oxford, England.

(1984年12月11日受付)