

## シサプライドの消化管運動への影響

——IMC 発現機序への手がかり——

群馬大学医学部 第一外科学教室

鈴木 知 明, 中 屋 光 雄, 中 村 卓 次

群馬大学医療短期大学部生理

伊 藤 漸

### EFFECT OF CISAPRIDE ON CONTRACTILE ACTIVITY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Tomoaki SUZUKI, Mitsuo NAKAYA, Takuji NAKAMURA  
and Zen ITOH\*

Department of Surgery School of Medicine and

\*College of Medical Technology, Gunma University, Maebashi.

Cisapride strongly stimulates gastrointestinal motor activity simultaneously from stomach to jejunum in the interdigestive state. The contractile pattern in the stomach was quite similar to that of the natural interdigestive migrating contractions (IMC) in all respects, frequency, contractile force, and coordination between the gastric body and antrum. However, the cisapride-induced IMC-like contractions in the stomach did not migrate along the small intestine, nor were accompanied by an increase of plasma motilin concentration. Furthermore, both motilin and cisapride, given during the period of phase III, did not affect the phase III activity, but carbachol abruptly stopped phase III activity if it was given during phase III activity.

On the contrary, cisapride-induced contractions in the stomach are completely inhibited by atropine, pentagastrin, CCK-octapeptide, but not by secretin. These findings provide additional evidence to indicate that the cisapride-induced contractions in the stomach are identical with the natural IMC in the respect of reactions to hormonal substances. No noticeable side effects were observed.

In conclusion, cisapride is a unique compound to initiate IMC-like contractions in the stomach, but the contractions were not accompanied by an increase in plasma motilin concentration and did not migrate the small intestine.

#### I. 結

#### 言

Szurszewski (1969) により報告された消化管における interdigestive migrating contractions (IMC) は、伊藤ら (1975) により、モチリンの静脈内持続投与によって再現されること

が発見された。その後、血清モチリン値が空腹期に増減し、モチリン値の頂値が胃の IMC と同期することがわかった (伊藤ら, 1978; Lee *et al.*, 1978)。一方 Janssen らは、ハロペリドール

やメトクロプラマイドと部分的に類似した化学構造をもつシサプライドを合成し、その作用は *in vitro* において、内因性アセチルコリンの遊離を介して、消化管運動を昂進すると報告して

いる。今回、われわれは、シサプライドの空腹期における消化管への強い収縮作用を認めえたので、IMC と比較検討することにより、そのメカニズムについて考察した。

## II. 実験方法

雑種成犬 5 頭を用い、麻酔下（ペントバルビタール、30 mg/kg, i.v.）にて、胃体部、胃前庭部（幽門輪より 3 cm 口側）、十二指腸（膵管開口部の対側）、空腸 1, 2（Treitz 靱帯より 20 cm および 70 cm 遠位側）に、輪状筋収縮がとれる方向に、force transducer を縫着した。右外頸静脈より、シリコンチューブを上大静脈に留置し、内腔をヘパリン生食水で満たし、プラスチック栓をしたのち、近傍の皮膚に固定した。このチューブは、術後の輸液、試料の投与、採血に用いた。同様に左外頸静脈よりシリコンチューブを挿入し、アトロビン、CCK-OP、ペンタガストリン、セクレチンの投与に用いた。

食餌は 1 日 1 回、定刻に与え、水は自由に与えた。

実験は、空腹期すなわち、最初の IMC の発現以後に行った。シサプライドは 0.06–1.0 mg/kg を、10 秒間で静脈内投与した。血清モチリン測定のための採血は、シサプライド投与前および投与後 10 分毎に 60 分間行った。アトロビン前処置する場合は、0.05 mg/kg を bolus で投与し、つづいて 0.05 mg/kg-hr を持続投与した。

ペンタガストリン、CCK-OP、セクレチンはシサプライドによ惹起された強収縮運動のほぼ中間に bolus で投与した。

IMC とシサプライドによる強収縮運動の収縮力、収縮頻度、および胃体部と胃前庭部の協調運動を測定し、比較した。収縮力については、シサプライドによる収縮力を IMC のパーセントで表した。また、増幅器からの信号を積分計にいて、前庭部における両者の運動量を測定した。

実験は各イヌで 2 回ずつ行い、統計処理は、student's *t* test を用い、 $P < 0.05$  を有意とした。使用した試料は、シサプライド（ヤンセン製薬）、モチリン（カロリンスカ研究所）、カルバコール（シグマ化学）、ペンタガストリン（ICI）、セクレチン（エーザイ）、アトロビン（扶桑製薬）である。これらは、生理食塩水に溶解し、持続注入装置（ハーバード社）を用いて投与した。

また、血清モチリン値は、既に報告した RIA 法（伊藤ら、1978）により測定し、IMC 時の値と比較してパーセントで表した。

## III. 成績

### A. シサプライド、モチリン、カルバコールの運動作用の比較

図 1 は、胃の IMC 終了 10 分後に、シサプライド 0.5 mg/kg を投与した時の消化管運動への変化を示した。その特徴は、胃体部から空腸までのすべての部位で、同時に強収縮が惹起され、胃に起きた収縮運動は遠位へ伝播しないことである。しかし、次の IMC の発現は、図の右上の如く正常に起ることが観察されている。

一方、十二指腸、空腸に起きた強収縮運動は、胃とはほぼ同期間つづいているが、最初の反応の後には、不規則に弱い運動がつづき、次の IMC

### 績

へ移行している。すなわち、自然にみられる強収縮後の静止期が欠如している。

これに対し、胃における強収縮は、突然中止して静止期に移行する。このことは、IMC の運動パターンと同一である。

図 2 は、抽出モチリンを投与した時の消化管運動である。胃に惹起された強収縮が、遠位側へ伝播している。

シサプライドは *in vitro* にて、内因性アセチルコリンの遊離をさせる報告があるので、カルバコールとの比較をした。カルバコールは、わずかに十二指腸、空腸に収縮運動を起すが、胃

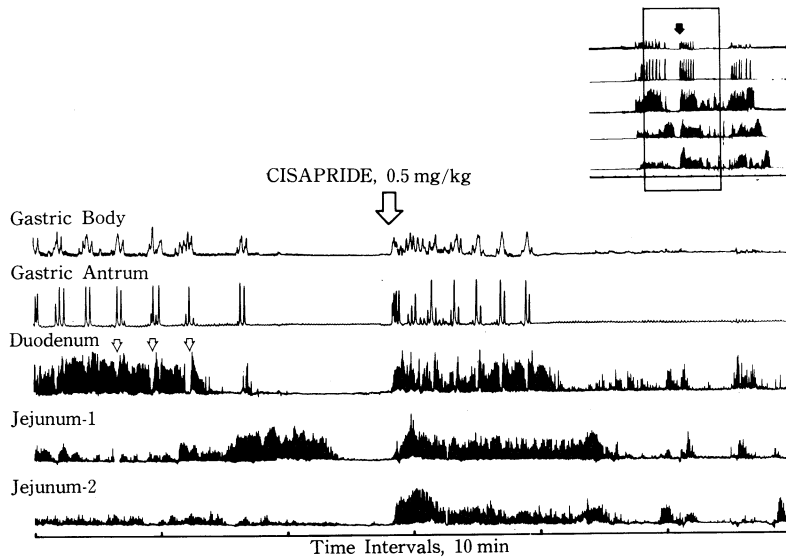


図1. シサプライド (0.5 mg/kg) の胃小腸収縮運動に対する作用。  
シサプライドの投与により強収縮波群が胃体部から空腸にかけて同時に惹起されるがこれら収縮群は肛門側へは伝播しない。

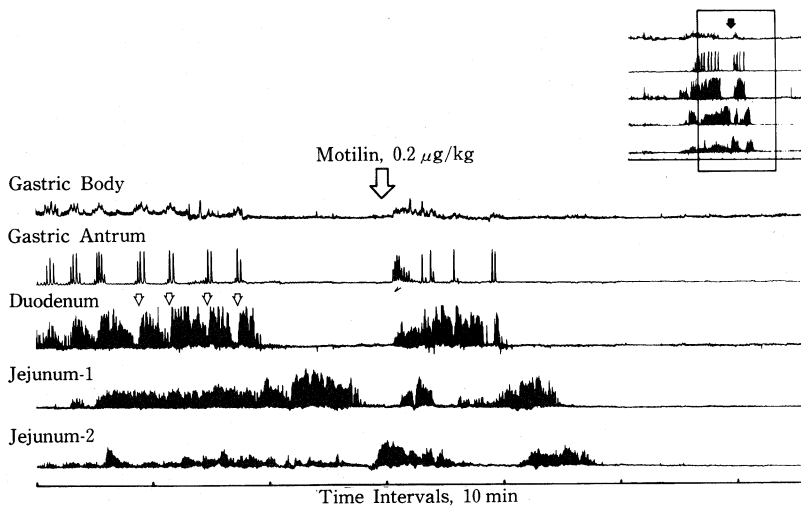


図2. モチリン (0.2 µg/kg) の胃小腸収縮運動に対する作用。  
モチリンの投与により胃体部、胃前庭部、十二指腸に収縮波群がひきおこされ、これらは肛門側へ伝播する。

には明らかな収縮運動は起きなかった (図3)。

更に、IMCの phase III にこれらの試料を投与すると、シサプライド (図4) およびモチリン (図5) は、IMCを抑制しなかったが、カルバコール (図6) は、投与後ただちに IMC を抑制した。

以上のことから、意識下では、シサプライドはいくつかの点でモチリンに類似した作用を持つことがわかった。

#### B. 胃におけるシサプライドによる強収縮運動と IMC との比較

図7は、胃体部および胃前庭部における IMC

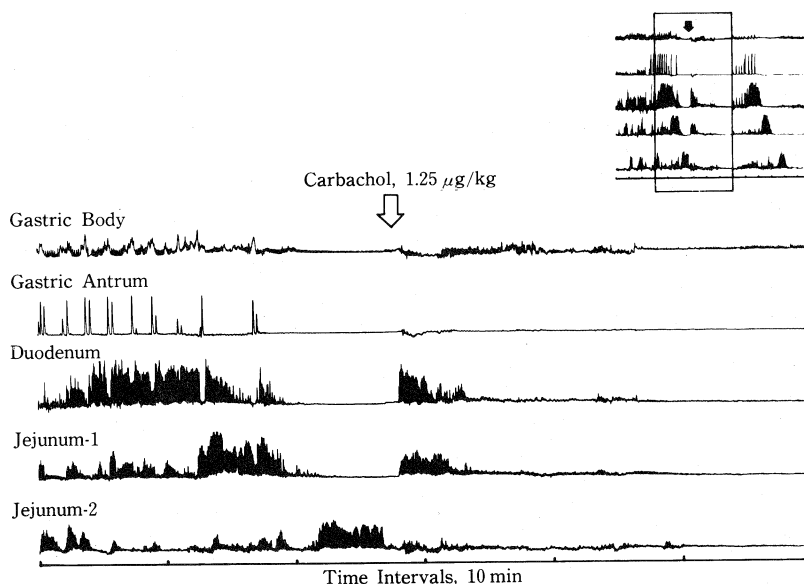


図3. カルバコール (1.25  $\mu\text{g/kg}$ ) の胃小腸収縮運動に対する作用。  
カルバコールの投与により収縮運動が惹起されるのは十二指腸及び空腸上部であり、胃には何ら収縮運動はひき起こされない。

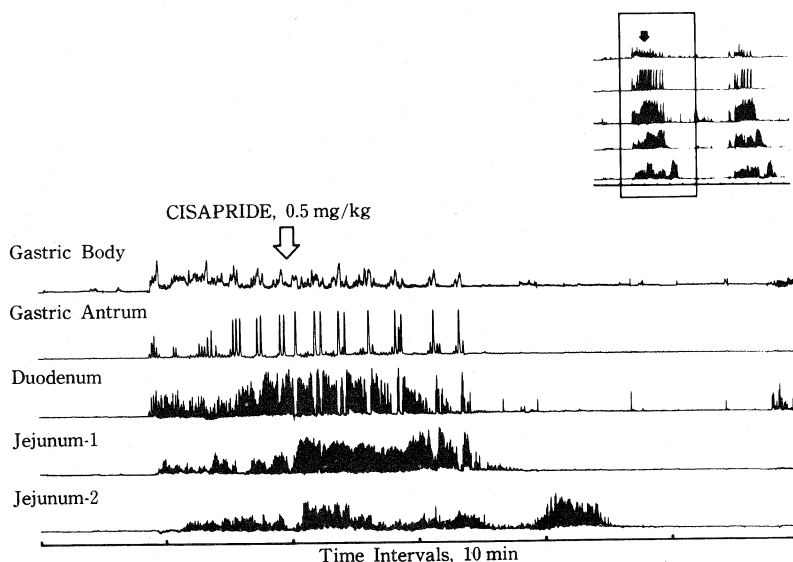


図4. シサプライド (0.5 mg/kg) の空腹期収縮に対する作用。  
シサプライドは自然におきている空腹期収縮に対して何ら作用が認められない。

の収縮運動とシサプライドによる収縮運動を示している。両者の収縮パターンがたいへん類似しているのがわかるが、更に詳しく調べてみると表1に示すように、シサプライドによる収縮力がやや小さい傾向があるが、有意差はなかつ

た。一方、空腹期における収縮運動は不規則なため、収縮頻度は測定が難しい。そこで今回われわれは、1つの収縮曲線の基線から基線に戻るまでの時間を10収縮について測定した。各イヌについて2回のIMCの平均を表2に示した

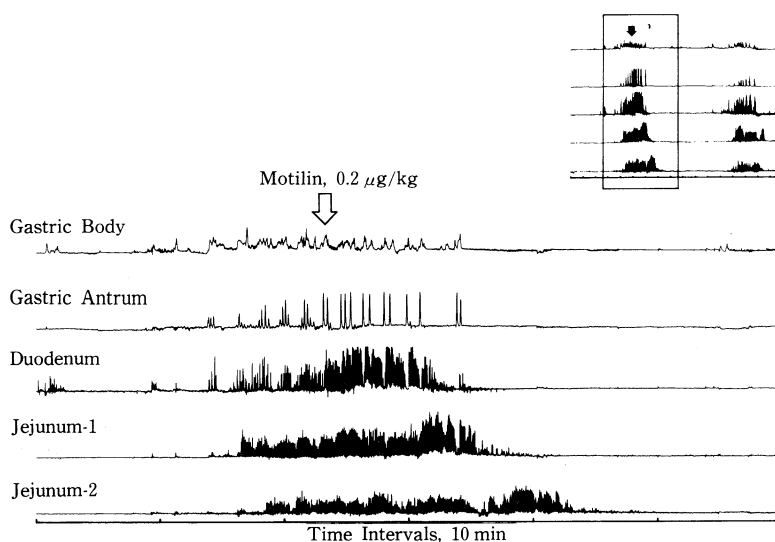


図5. モチリン ( $0.2 \mu\text{g/kg}$ ) の空腹期収縮に対する作用.  
モチリンは自然におきている空腹期収縮に対して何ら作用を認めない。

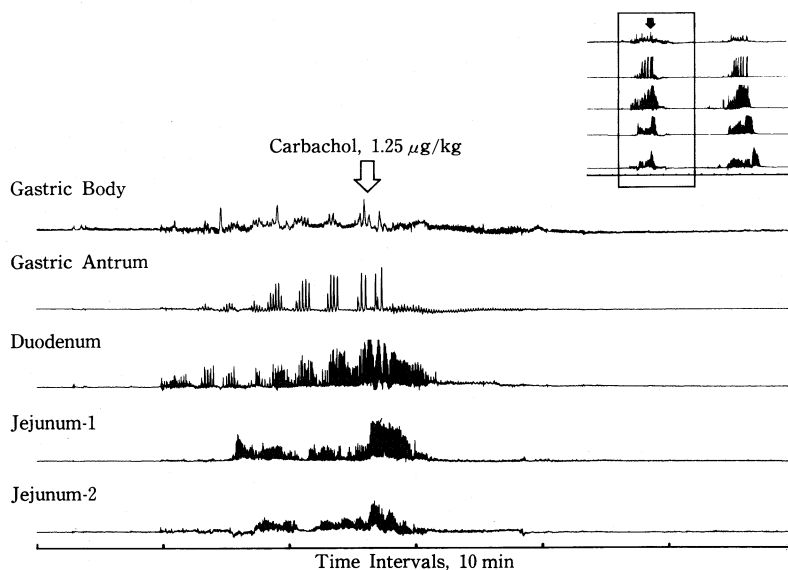


図6. カルバコール ( $1.25 \mu\text{g/kg}$ ) の空腹期収縮に対する作用.  
カルバコールは自然におきている空腹期収縮を胃及び小腸において完全に抑制する。

が両者に有意差はなかった。

また、シサプライドによる強収縮には、胃体部と胃前庭部の協調性が認められるが、この点も IMC と極めて酷似していた。

シサプライドの用量と、収縮運動量との間には、相関関係は認められなかった (図8)。

### C. 血清モチリン値の変化

図9は、シサプライド投与時の収縮運動量と血清モチリン値の変化を示している。モチリン値は、IMC時を100としてパーセントで表した。シサプライドによりIMC様の強収縮が胃に惹起されても、血清モチリン値は上昇をみな

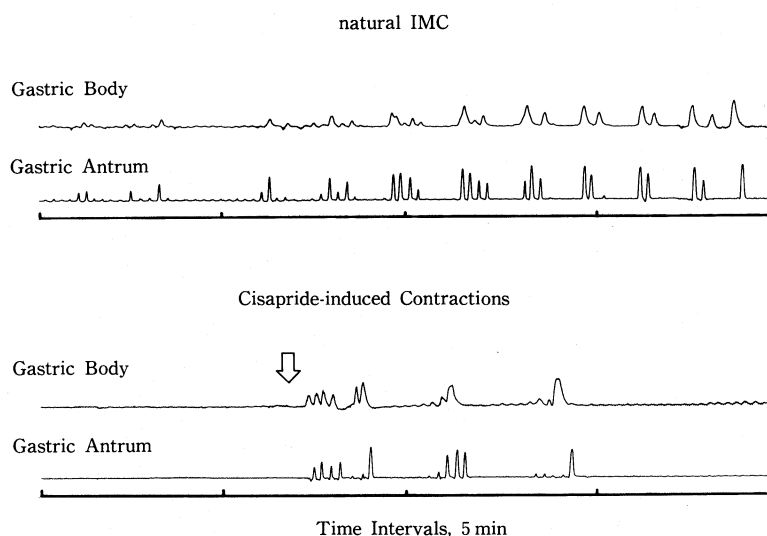


図7. 胃におけるシサプライドの収縮反応と自然の空腹期収縮の類似性.  
シサプライドで惹起される収縮反応は肛側への伝播がない点などで自然の空腹期収縮と異なるが、  
胃における収縮波は両者よく類似している。

表1. 自然におきている空腹期収縮とシサプライドで惹起された  
胃運動の収縮力の比較  
自然の空腹期収縮に対する%で示した。

Dog No.	natural IMC	cisapride-contraction
A	100	78.2±4.8
B	100	85.9±5.4
C	100	77.8±6.7
D	100	105.9±5.2
E	100	109.8±3.1
mean	100	91.5±6.8

表2. 自然におきている空腹期収縮とシサプライドで惹起された  
胃収縮運動の頻度の比較. 数値は1収縮波の持続時間(秒).

Dog No.	natural IMC	cisapride-contraction
A	8.64±0.30	7.92±0.48
B	9.39±0.49	11.01±0.25
C	8.94±0.45	8.89±0.51
D	11.06±0.20	11.20±0.70
E	9.90±0.91	10.92±0.60
mean	9.59±0.95	9.99±0.67

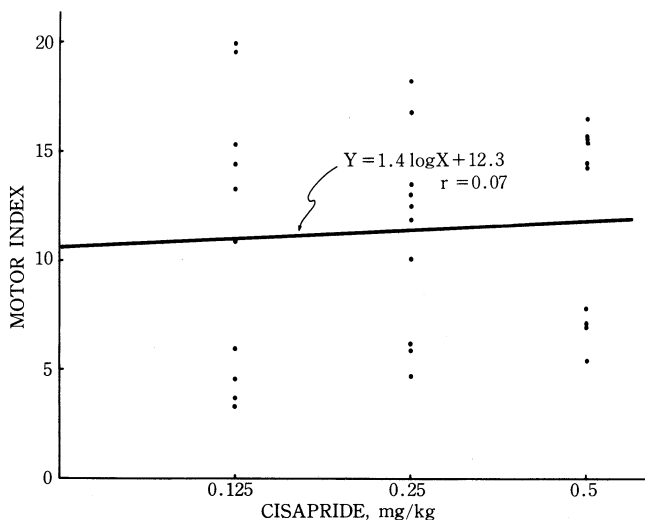


図 8. シサプライド (0.125~0.5  $\mu\text{g/kg}$ ) 投与時の用量反応関係.  
シサプライドによる胃における収縮反応は用量依存性が認められない。

い。すなわち、モチリン値上昇によって引起された現象ではないと考えられる。

#### D. アトロピンおよびその他の消化管ホルモンの影響

図 10 は、アトロピンのシサプライドへの作用の影響をみたものである。アトロピン (0.05 mg/kg + 0.05 mg/kg-hr) は、シサプライドの消化管への収縮作用を抑制している。しかし十二指腸には、時折シサプライドの作用が観察される。

また、ペンタガストリン (図 11) や CCK-OP (図 12) は、シサプライドによる収縮運動を抑制するが、セクレチン (25 単位/kg) は、影響を及ぼさなかった。

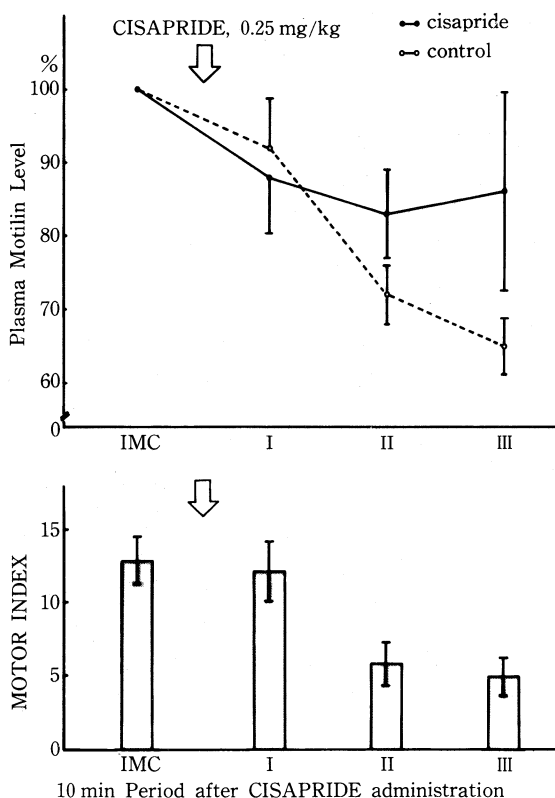


図 9. シサプライド投与による血中モチリン濃度への作用.  
シサプライド (0.25 mg/kg) の投与で少くとも胃には空腹期収縮様の反応がみられるが血中モチリン濃度は有意な上昇を伴わなかった。

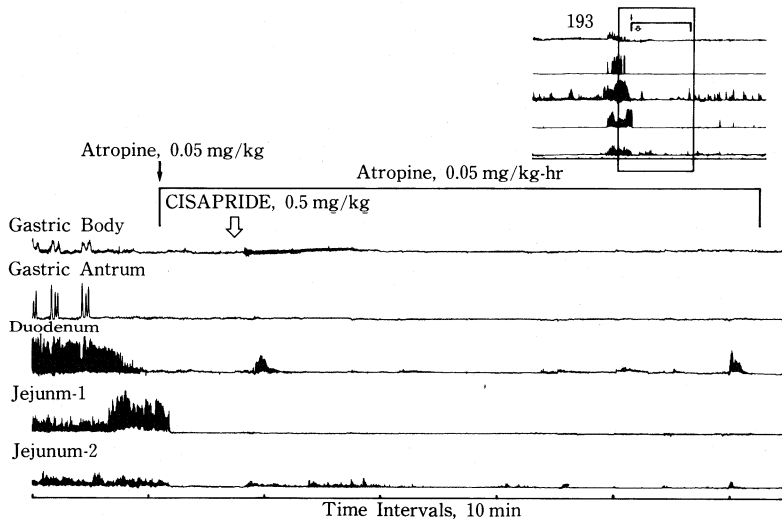


図 10. シサプライドの収縮反応に対するアトロピンの影響  
アトロピン (0.05 mg/kg+0.05 mg/kg-hr) 前処置によりシサプライド (0.5 mg/kg) の作用はほぼ完全に抑制された。

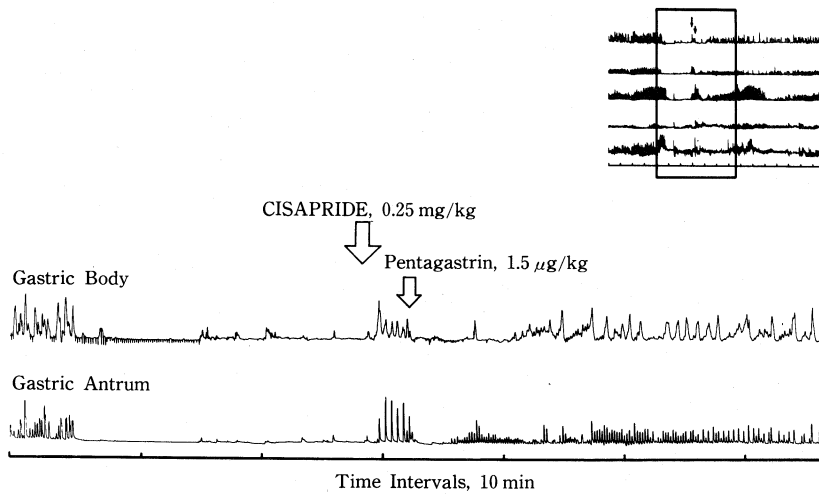


図 11. シサプライドによる収縮反応に対するペンタガストリンの作用  
シサプライド (0.25 mg/kg) により惹起された胃の収縮運動はペンタガストリン (1.5 µg/kg) により完全に抑制され、以後ペンタガストリンによる収縮運動に変化した。

#### IV. 考 案

本研究は、消化管運動について2つの大きな問題を提示している。1つはシサプライドの特徴的な運動昂進作用であり、もう1つは胃におけるIMC発現の機序に対する新しい概念である。

Szurszewski (1969) が、消化管のIMCの存在を報告して以来、多数の報告がなされており (Grivekl *et al.*, 1972; Code *et al.*, 1975), モチリンがIMCを調節しているホルモンであることもわかった (伊藤ら, 1975, 1976; Wingate



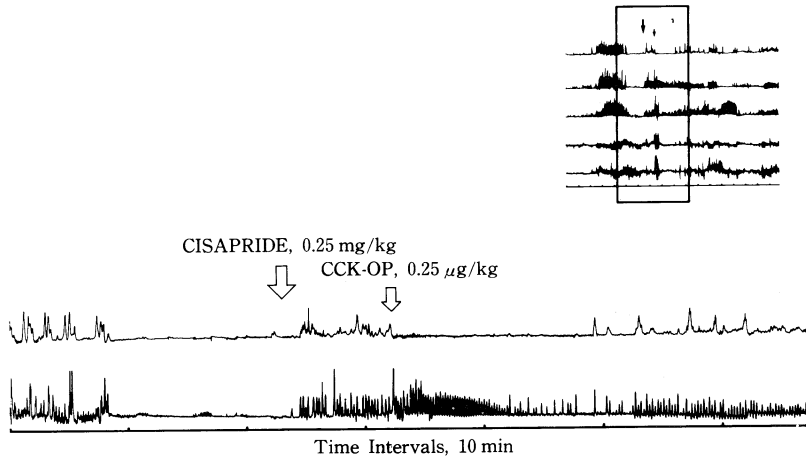


図 12. シサプライドによる収縮反応に対する CCK-OP の作用  
シサプライド (0.25 mg/kg) により惹起された胃の収縮運動は CCK-OP (0.25  $\mu$ g/kg) で完全に抑制された。

*et al.*, 1976; Peeters *et al.*, 1976). そして、モチリンは胃に IMC を惹起する唯一の物質であった (Thomas *et al.*, 1979; You *et al.*, 1980). 最近、伊藤ら (1984) がエリスロマイシンにより、IMC を起したと報告しているが、これは内因性モチリンの遊離を介している。この点、シサプライドにより起される強収縮運動は、胃に関するかぎり、収縮力、収縮頻度ともに、IMC の収縮運動と極めて酷似しているにもかかわらず、血中モチリンの上昇を伴わない。

また、自然の IMC では、胃排出を促進すると思われる胃と十二指腸の協調運動がみられるが (図 1.2 の矢印)、シサプライドにより強収縮運動にも、同様の協調関係をみることができ、シサプライドは胃に IMC 様運動を起す物質ということができる。

次に、IMC の発現機序を考える上で大切な点は、シサプライドにより惹起された胃の IMC 様強収縮運動は、血清モチリン値の上昇を伴っていないことである。すなわち、外因性モチリンを投与しなくとも、また内因性モチリンを遊離しなくとも、胃に IMC 様運動が起りうることを示唆している。しかし、このことはモチリンが IMC の調節に関与していることに何ら矛盾するものではない。胃における IMC の発現に、モチリンの上昇は必ずしも必要でないとい

うことである。

Adachi ら (1981) は、*in vitro* において、モチリンは平滑筋に直接作用するものであり、薬理的リセプターや内因性アセチルコリンの遊離によるものではないと報告している。一方、シサプライドは内因性アセチルコリンの遊離を行うという報告もある。しかし、意識下イヌに関するかぎり、コリン作動物質(カルバコール、メサコリン、ニコチン)は、胃に IMC 様収縮運動を起こさないし、また、自然の IMC 同様、シサプライドによる IMC 様収縮運動も、アトロピンによって抑制されるのも事実である。すなわち、IMC 様収縮運動には、コリン作動系の関与が必要条件ということになる。

もう 1 つ重要な点は、シサプライドにより起きた胃の IMC 様運動は、遠位に伝播しないということである。言い換えれば、IMC の発現と伝播は異なった現象と思われる。IMC が小腸に沿って遠位に伝播する報告は多数みられるが (Grivel *et al.*, 1972; Code *et al.*, 1975; Bueno *et al.*, 1979; Sarna *et al.*, 1983; Hall *et al.*, 1982)、胃から始まる伝播の報告はたいへん少ない。今回、シサプライドによる収縮運動が、小腸へ伝播したように見える観察も少数あったが、これは、胃の収縮運動が伝播するというより、むしろ次の自然の IMC が重

なったと思われる。しかし、シサプライドによる収縮運動がなぜ伝播しないのかは、今後の研究を待たねばならない。

シサプライドによる反応が、用量依存性でないというも、モチリンの場合と似ている（伊藤ら, 1976）。

また、シサプライドによる IMC 様収縮運動の消化管ホルモンに対する反応も、自然の IMC およびモチリンによる IMC の反応と酷似している（Lee *et al.*, 1980; Schang *et al.*, 1981;

Itoh *et al.*, 1977）。これらの事実は、胃におけるシサプライドによる収縮運動と、自然およびモチリンによる IMC の運動が、共通のメカニズムを介していることを示している。

シサプライドは、胃に、IMC 様収縮運動を起す物質であり、その運動は血清モチリン値の上昇を伴わず、また、遠位消化管へ伝播することもしなかった。これらのことは、IMC のメカニズムを解く一つの手がかりといえる。

## V. 結

## 語

シサプライドは血清モチリンの上昇を伴わずに空腹期の胃に IMC 様の強収縮波群を惹起せしめた。このことは自然に起きている IMC の

発現は血清モチリン値の上昇、胃における強収縮波群、遠位消化管への伝播という三つの要素の総合された現象であることを示唆している。

## 文

## 献

- Adachi, H. *et al.* (1981). Mechanism of the excitatory action of motilin on isolated rabbit intestine. *Gastroenterology* **80**: 783-788.
- Bueno, L., Pradadaude, F., and Ruckebusch, Y. (1979). Propagation of electrical spike activity along small intestine: Intrinsic versus extrinsic neural influences. *J. Physiol.* **292**: 15-26.
- Code, C.F. and Marlett, J.A. (1975). The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J. Physiol.* **246**: 289-309.
- Grivel, M.L. and Ruckebusch, Y. (1972). The propagation of segmental contractions along the small intestine. *J. Physiol.* **227**: 611-625.
- Hall, K.E., Er-Sharkawy, T.Y. and Diamant, N.E. (1982). Vagal control of migrating motor complex in the dog. *Am. J. Physiol.* **243**: G276-G284.
- Itoh, Z. *et al.* (1975). Hunger contractions and motilin. : *Proceedings of the 5th international symposium on gastrointestinal motility*, edited by G. Vantrappen. pp. 48-55, Herentals, Belgium Typoff Press.
- Itoh, Z. *et al.* (1976). Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scand. J. Gastroent.* **11** (Suppl. 39): 93-110.
- Itoh, Z. *et al.* (1984). Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointesinal contractile activity in the dog. *Am. J. Physiol.* **247**: G688-G694.
- Itoh, Z. *et al.* (1977). Inhibitory effect of pentagastrin and feeding on natural and motilin-induced interdigestive contractions in the stomach of conscious dog. *Gastroent. Jpn.* **12**: 284-288.
- Itoh, Z. *et al.* (1978). Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Am. J. Dig. Dis.* **23**: 929-935.
- Itoh, Z. *et al.* (1978). Characteristic motor activity of the gastrointestinal tract in fasted conscious dogs measured by implanted force transducers. *Am. J. Dig. Dis.* **23**: 229-238.
- Lee, K.Y. *et al.* (1978). Radioimmunoassay of motilin. Validation and studies on the relationship between motilin and interdigestive myoelectric activity of the duodenum of dog. *Am. J. Dig. Dis.* **24**: 497-500.
- Lee, K.Y., Kim, M.S. and Chey, W.Y. (1980). Effects of a meal and gut hormones on plasma motilin and duodenal motility in dog. *Am. J. Physiol.* **238**: G280-G283.
- Peeters, T.L., Vantrappen G., and Janssens, J. (1980). Fasting plasma motilin levels are related to

- the interdigestive motility complex. *Gastroenterology* **79**: 716-719.
- Sarna, S., Condon, R.E. and Cowles, V. (1983). Morphine versus motilin in the initiation of migrating myoelectric complexes. *Am. J. Physiol.* **245**: G217-G220.
- Schang, J-C, and Kelly K.A. (1981). Inhibition of canine interdigestive proximal gastric motility by cholecystokinin octapeptide. *Am. J. Physiol.* **240**: G217-G220.
- Szurszewski, J.H. (1969). A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am. J. Physiol.* **217**: 1757-1763.
- Thomas, P.A., Kelly, K.A. and Go, V.L.W. (1979). Does motilin regulate canine interdigestive gastric motility? *Dig. Dis. Sci.* **24**: 577-582.
- Wingate, D.L. (1976). Motilin-induced electrical activity in the canine gastrointestinal tract. *Scand. J. Gastroent.* **11** (Suppl. 39): 110-118.
- You, C.H., Chey, W.Y. and Lee, K.Y. (1980). Studies on plasma motilin concentration and interdigestive motility in the duodenum in humans. *Gastroenterology* **79**: 62-66.

(1985年4月23日受付)