

意識下におけるプログルミドの消化管運動 および胃酸分泌に対する作用

群馬大学医学部 第一外科

鈴木 知 明, 中 屋 光 雄, 中 村 卓 次

群馬大学医療短期大学部

伊 藤 漸

EFFECT OF PROGLUMIDE ON GASTROINTESTINAL MOTILITY AND GASTRIC SECRETION IN THE CONSCIOUS STATE

Tomoaki SUZUKI, Mitsuo NAKAYA, Takuji NAKAMURA.

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

Zen ITOH

College of Medical Technology
Gunma University, Maebashi.

Proglumide suppressed neither phase III activity nor propagation of interdigestive migrating contractions (IMC) in the gastrointestinal tract.

Furthermore, proglumide did not inhibit the gastric motor activity stimulated by pentagastrin, however, it suppressed the pH in Pavlov pouch stimulated by pentagastrin in the interdigestive state.

On the contrary, in the digestive state, proglumide did not suppress the pH. That might be due to not only various gut hormones including gastrin, but also neural stimulation, mechanical stimulation and so on.

In conclusion, antagastrin effect of proglumide is rather remarkable on the acid secretion not on the gastrointestinal motor activity. Proglumide may be an antacid without suppression of motor activity.

I. 緒

言

ガストリンは、消化管運動の亢進という mechanical な作用と、胃酸分泌という chemical な作用により、消化吸收の面で重要な働きをしているホルモンである。

しかし、“no acid no ulcer”と言われるように、胃酸の過剰な分泌は、むしろ病態を招くこ

とも周知の事実である。今回われわれは、抗ガストリン剤といわれるプログルミドの作用を、消化管運動と胃酸分泌の両面から検討したので報告する。

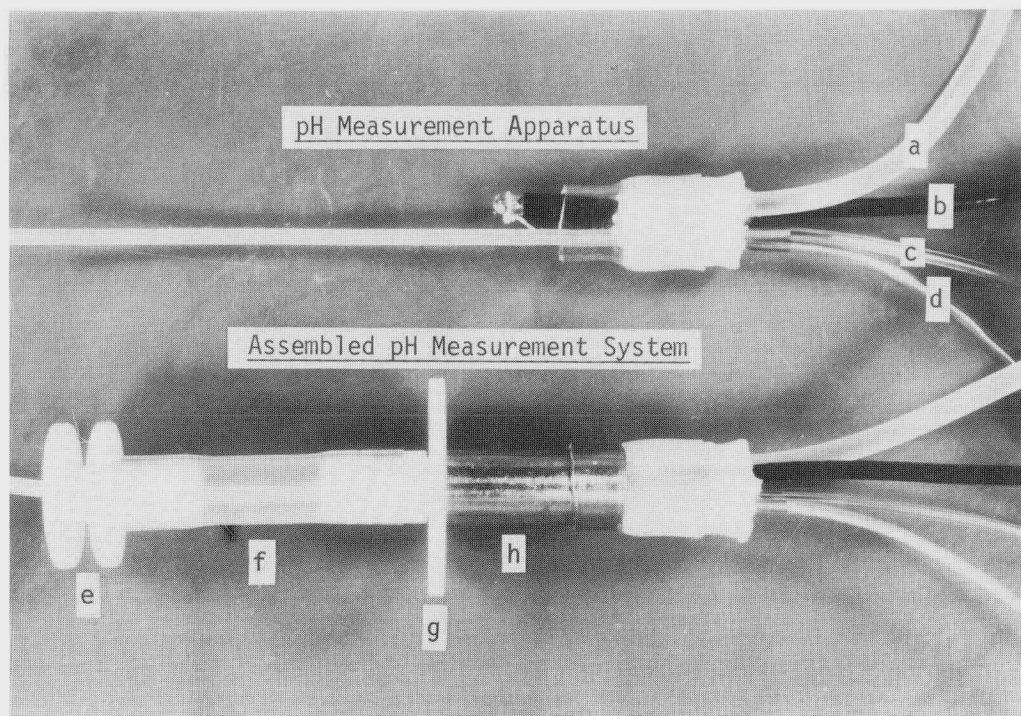


図1. pouch内灌流pH測定装置。

a: ドレーナージューブ, b: pH電極, c: 注入チューブ, d: 比較電極, e-h: カニューレ, pH測定時には上段の装置をカニューレに挿入し(下段), カニューレ内で灌流液のpHを測定した。

II. 実験方法

雑種成犬6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(Treitz 靱帯より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(伊藤, 1977)。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, ペンタガストリンの投与に用いた。

食餌は1日1回, 定刻に与え, 水は自由に与えた。

更に, そのうち3頭は, 迷走神経を温存したPavlov pouchを作製し, pouch内を生理食塩水(0.9 ml/min)で灌流して, その還流液のpHを連続的に測定した(図1)。

実験は, 胃に interdigestive migrating contractions (IMC) が起きている時期と, 胃の IMC 終了後の10分の時期に行った。前者の場合は, プログルミド 400 mg/kg-hr を30分間投与した。後者の場合は, プログルミド 400 mg/kg-hr を40分間投与し, 投与開始後20分間目よりペンタガストリン $4 \mu\text{g/kg-hr}$ の20分間の刺激もしくは肉汁刺激を行い, プログルミド開始より10分毎のpouch内のpH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, プログルミド(科研化学), ペンタガストリン(ICI)で, 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, 肉汁刺激の場合は, 同時に血清ガストリン値をRIA法により測定した。

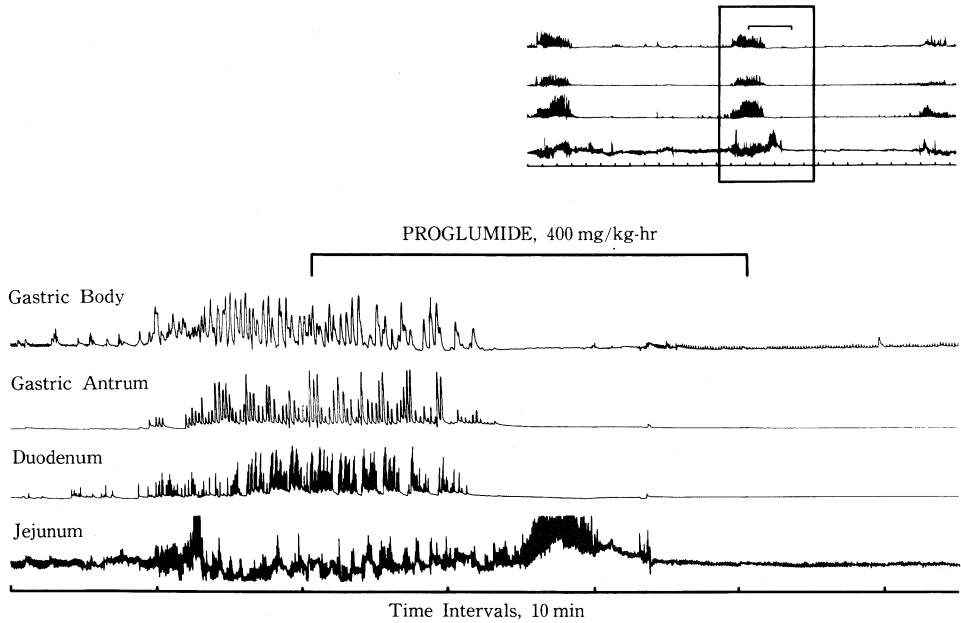


図2. IMCのphase IIIの時期にプログルミド(400 mg/kg-hr)を投与した。phase IIIは抑制されず、空腸へ伝播した。

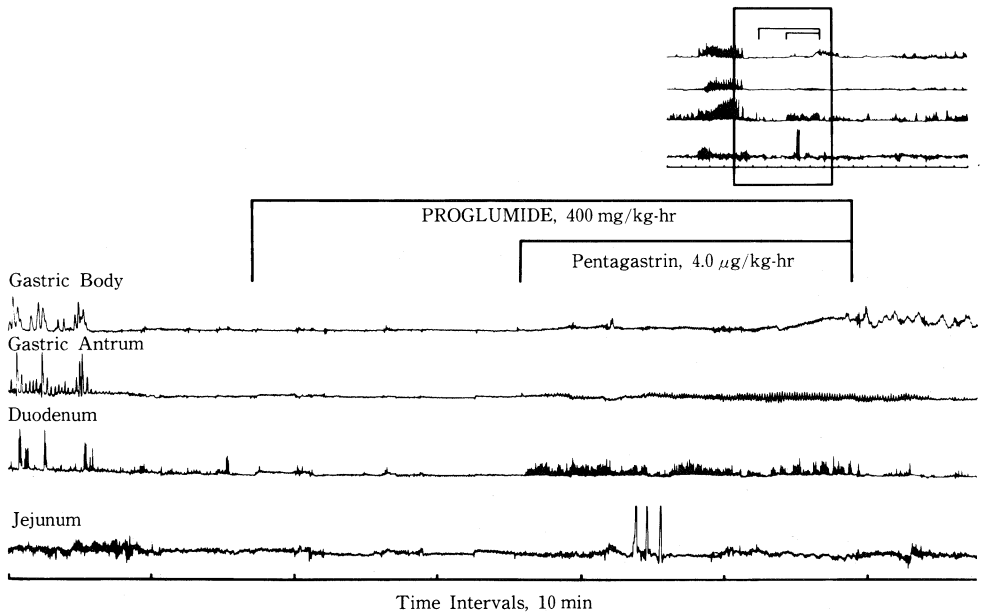


図3. プログルミド(400 mg/kg-hr)は、ペンタガストリン(4 µg/kg-hr)による運動を抑制しない。

III. 成 績

A. プログルミドのIMCへの影響

図2は、自然のIMCのphase IIIの時期に、プログルミド(400 mg/kg-hr)を投与したもの

である。胃、十二指腸に起きた強収縮(phase III)は抑制されず、また、空腸への伝播も影響を受けていない。更に、次のIMCの出現までの

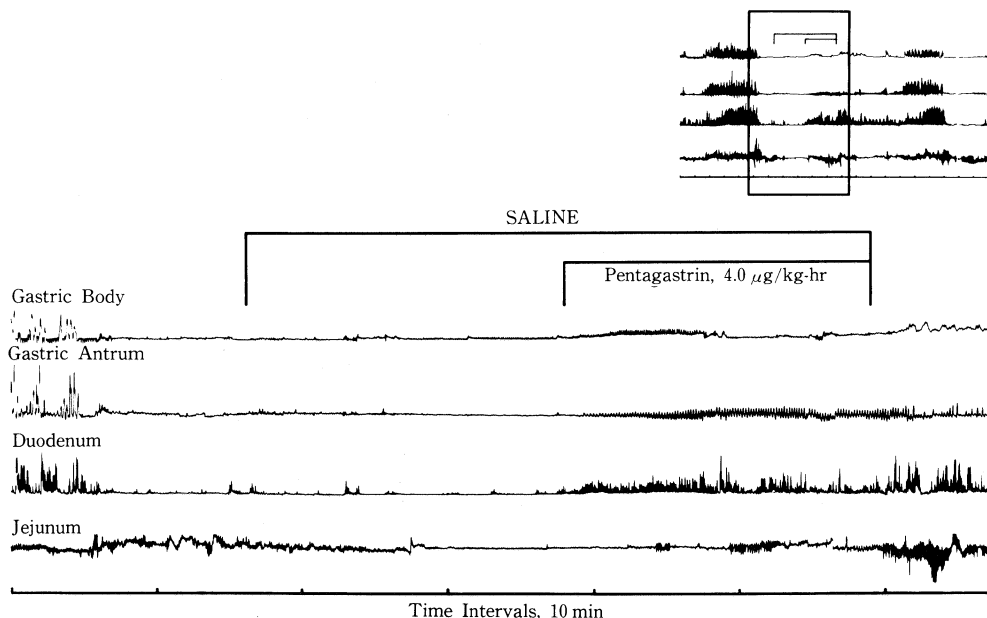


図4. コントロールにおけるペンタガストリンによる運動.

TABLE 1. Mean \pm S.E. (n=6). プログルミド (又は生食) 投与開始後30分, 40分目の胃前庭部の収縮頻度. 両者に有意差は認めなかった.

	frequencies of contractions (c/min) stimulated by pentagastrin	
	30 min	40 min
proglumide	5.4 ± 0.2	5.6 ± 0.6
control	5.6 ± 0.3	5.7 ± 0.1

cycleを検討してみると, 自然の場合が 112 ± 12 分, プログルミド投与の場合が 122 ± 5 分で有意差がなかった.

B. プログルミドのペンタガストリン作用への影響

図3は, プログルミドの投与下に, ペンタガストリンを投与したものである. 胃, 十二指腸には, ペンタガストリンによる運動がみられる. 特に前庭部では, コントロール(図4)と同様に収縮頻度が増加していくのがわかる. 更に, プログルミド投与開始30分目, 40分目の収縮頻度をコントロールと比べてみても, Table 1のように, 両者には有意差は認められなかった.

しかし, pouch内のpHの変化は, 図5のように, プログルミド投与開始後40分, 50分, 60分の値が, 2.4 ± 0.2 , 2.3 ± 0.2 , 2.5 ± 0.2 で, コントロール(1.6 ± 0.4 , 1.7 ± 0.2 , 2.1 ± 0.2 各々)に比べて, 有意に高値を示した.

C. プログルミドの肉汁刺激への影響

図6は, プログルミド投与後20分目に, 肉汁刺激を行ったものである. 胃, 十二指腸は, 食後のパターンに移行しており, プログルミドの運動への影響は認められない.

また, この時のpouch内のpHも, 低値を示し, コントロールと比べても有意差は認められなかった(図7).

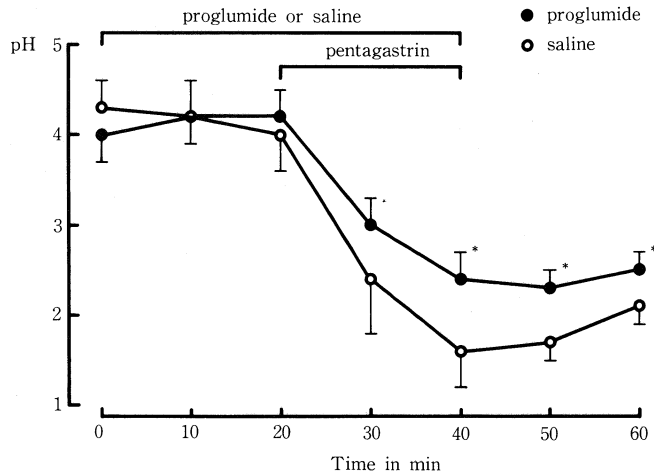


図5. ペンタガストリン刺激下の pouch 内の pH の変化. プログルミド投与開始後 40, 50, 60 分の値はコントロールに比べて有意差が認められた.

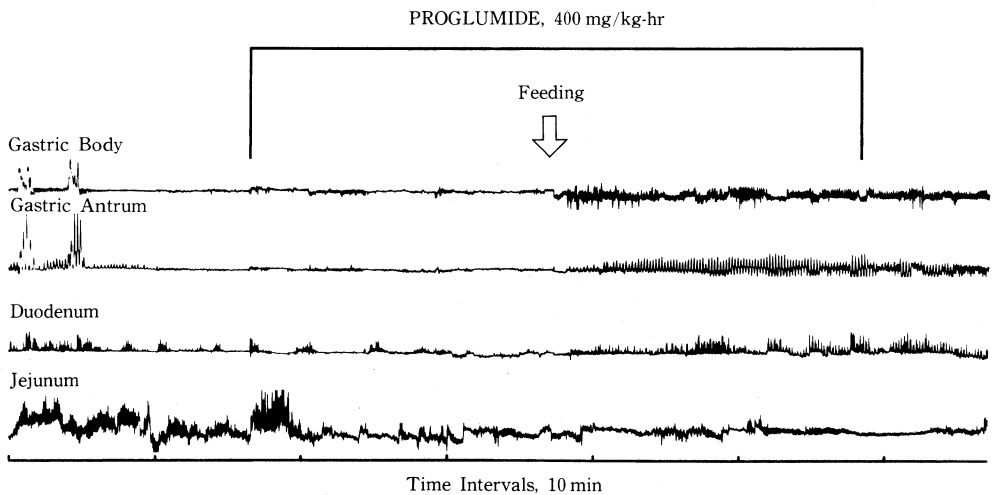


図6. プログルミド投与下における肉汁刺激. 消化管は食後のパターンに移している.

更に, 肉汁刺激後 10 分毎の血清ガストリンの変化は, プログルミド投与時は, 1.2 ± 96.4 , 209 ± 83.0 , 174 ± 65.9 で, コントロール (32.8 ,

106 ± 39.5 , 104 ± 31.0 , 各々) に比べて, やや高い傾向はあったが, 有意差はなかった (図 8).

IV. 考

察

IMC (Szurszewski, 1969) が, 消化管内の清浄化と共に, 次の摂食の準備という点で, 空腹期消化管の運動機能上極めて重要な働きをしているのは周知の事実である (伊藤, 1978). ペンタガストリンは, その IMC を抑制すると報告されている. (伊藤, 1977; Lee, 1980). 今回使

用したプログルミドは, ガストリンや CCK の拮抗剤と言われているが (Bali, 1979; Hahne, 1981), IMC を抑制せず, また次の IMC の出現にも影響を及ぼすこともなかった. これは, 自然の空腹期のリズムを変化させないという点で, 胃酸分泌抑制剤として, 有利な点である.

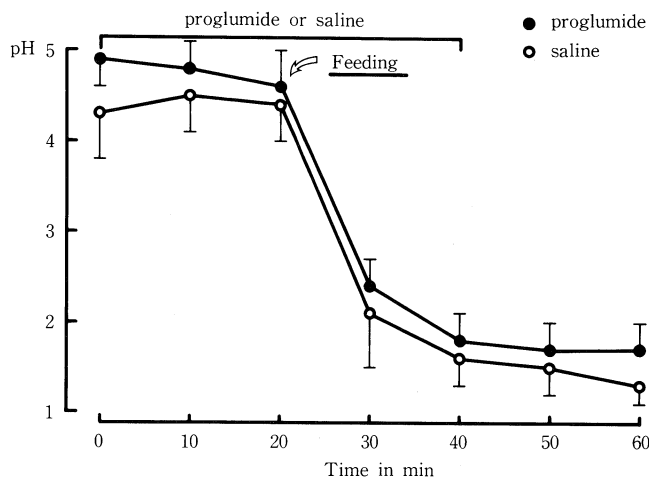


図7. 肉汁刺激下の pouch 内の pH の変化. プログルミド, コントロールの両者には有意差は認めなかった.

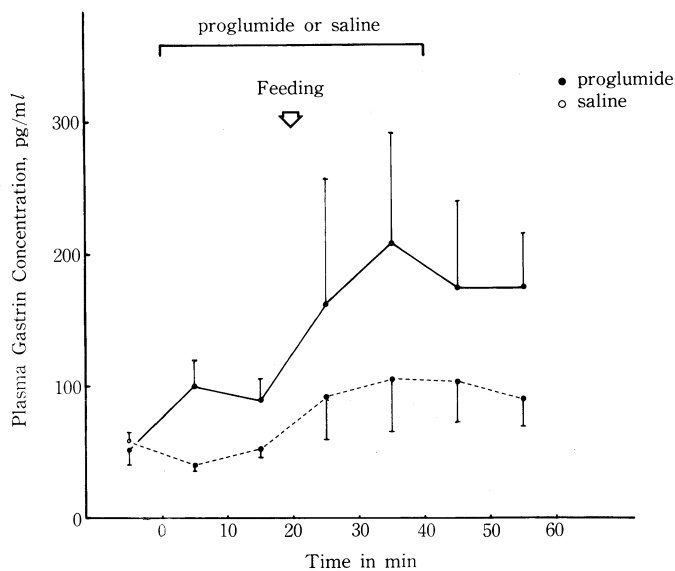


図8. 肉汁刺激後10分毎の血清ガストリン値の変化. プログルミド投与時にやや高い傾向はあったが, コントロールに比べて有意差は認めなかった.

IMC の静止期におけるペンタガストリンによる胃酸分泌は, プログルミドによって抑制されたが, これは, 他の報告と一致する (Danhof, 1969; Mantovani, 1971; Magous, 1980).

しかし, その際に消化管運動を観察している報告はすくない. 今回のわれわれの結果では, ペンタガストリンによる運動は抑制されなかった. このペンタガストリンによる運動が, 自然の IMC を阻害するかは, 今回は短時間の投与

なので定かではないが, Erckenbrecht ら (1982) によれば, 4 時間にわたるプログルミドとペンタガストリンの投与下で, IMC が観察されている. また, ガストリン投与によっても, 血清モチリンの分泌には影響しないとも言われている (Lee, 1980). すると, ペンタガストリンによる IMC の抑制は, 主に酸分泌昂進のためであり, ペンタガストリン特有の運動は, 自然の IMC 継続には, 大きな影響は及ぼさないと考え

られる。

一方、消化性潰瘍の患者は、空腹時の血清ガストリンが高値 (Stadil, 1983) であり、酸分泌反応も過剰である。このことのみに病因を帰することはできないが、一因であることは確かである。してみると、ガストリンによる胃酸分泌を抑え、しかも消化管運動抑制をもたないプログルミドは、消化性潰瘍の治療には、有用であると思われる。

また、肉汁刺激による胃酸分泌は、プログルミドのみでは抑制されなかった。これは、食後にはガストリン以外にも、他の多くのホルモン

が分泌されるし (Schang, 1981, Thomas, 1978), また、神経性刺激や、機械的刺激等、多くの factor が加わるものと考えられる。しかし、食後に酸が分泌されることは、病態でなく、むしろ、正常機能を果すには必要なことである。問題は、過剰に分泌されることにあり (Hirschowitz, 1983), ガストリン分泌の高い消化性潰瘍患者 (Walsh, 1983) には、ガストリンの酸分泌を抑えることも重要であると思われる。そういう意味では、食後にプログルミドを投与することも、消化管運動抑制をもたない特性があるので、症例を選べば適切であると思われる。

V. 結 語

プログルミドの抗ガストリン作用は、胃酸分泌にのみ有効であり、消化管運動抑制をもたない

制酸剤といえる。

文 献

- Bali, J.P. *et al.* (1979). The inhibition effect of proglumide on gastric acid secretion: experimental study in the rat. In: *Proglumide and other gastrin receptor antagonists*, edited by J. Weiss and S.E. Miederer, pp. 15-25, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford.
- Danhof, I.E. (1969). Attività della xylamide, CR242, nella secrezione gastrica del cane dopo stimoli ipersecretivi (translation). *Mimerva Medica* **58**: 3670-3677.
- Erckenbrecht, J. *et al.* (1982). The inhibiting effect of pentagastrin on inter-digestive small bowel motility is antagonized by proglumide. In: *Proceedings of 5th international symposium on proglumide, gastrin receptor antagonist*, edited by A.L. Rovati, Stockholm June 14.
- Hahne, W.F. *et al.* (1981). Proglumide and bezotript: Members of a different class of cholecystokinin receptor antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**: 6304-6308.
- Hirschowitz, B.I. (1983). The vagus, gasrin, acetylcholine and bombesin in duodenal ulcer. In: *Gut peptides and ulcer*, edited by A. Miyoshi, pp. 254-268, Biomedical Research Foundation, Tokyo.
- Itoh, Z. *et al.* (1977). An extraluminal force transducer for recording contractile activity of the gastrointestinal smooth muscle in the conscious dogs: Its construction and implantation. *Gasroent. Jpn.* **12**: 257-283.
- 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). 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., 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.
- Magous, R. and Bali, J.P. (1980). Influence of proglumide on I-gastrin binding to isolated cells from rat gastric mucosa. In: *Proglumide gastrin receptor antagonist*, edited by J. Weiss and S.E. Miederer, pp. 1-11, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton.
- Mantovani, P. *et al.* (1971). Effetto della xylamide su alcune azioni della caeruleina (translation). *Arch. int. pharmacodyn.* **189**: 319-327.
- Stadil, F. and Steen, J. (1983). Gastrins and duodenal ulcer disease. In: *Gut peptides and ulcer*,

- edited by A. Miyoshi, pp. 275-279, Biomedical Research Foundation, Tokyo.
- Szurszewski, J.H. (1969). A migrating electric complex of canine small intestine. *Am. J. physiol.* **217**: 1757-1763.
- Thomas, P.A. *et al.* (1979). Hormonal control of gastrointestinal motility. *World J. Surg.* **3**: 545-552.
- Walsh, J.H., Lam, S.K. and Isenberg, J.I. Autoregulation of gastrin release in duodenal ulcer disease. In: *Gut peptides and ulcer*, edited by A. Miyoshi, pp. 280-283, Biomedical Research Foundation, Tokyo.

(1985年10月12日受付)