シサプライドのヒト上部消化管運動に 及ぼす影響

群馬大学医学部 第一内科学教室

西岡 利夫, 関口 利和, 町田 守也
草野 元康, 小暮 道夫, 松崎 勉
加藤 良一, 堀越 勤, 深川 博淳
田島 弘久, 大嶋 寛, 土岐 宗利
菊地 一真, 河村 修, 茂木 文孝
杉山 雅, 大和田 恒夫, 飯塚 明男
小林 節雄

EFFECTS OF CISAPRIDE ON LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER PRESSURE AND GASTRODUODENAL MOTOR ACTIVITY IN MAN

Toshio NISHIOKA, Toshikazu SEKIGUCHI, Moriya MACHIDA,
Motoyasu KUSANO, Michio KOGURE, Tsutomu MATSUZAKI,
Ryoichi KATOH, Tsutomu HORIKOSHI, Hiroatsu FUKAGAWA,
Hirohisa TAJIMA, Hiroshi OHSHIMA, Munetoshi TOKI,
Kazumasa KIKUCHI, Osamu KAWAMURA, Fumitaka MOGI,
Tadashi SUGIYAMA, Tsuneo OHWADA, Akio IIZUKA
and Setsuo KOBAYASHI

*First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Gunma University, Maebashi*

Manometric study was performed to investigate the effects of cisapride, a new non-antidopaminergic gastrointestinal prokinetic compound, on interdigestive lower esophageal sphincter pressure (LESP) and gastroduodenal motility using infused catheter technique. The subjects consisted of 9 healthy volunteers and 29 patients with progressive systemic sclerosis (19), reflux esophagitis (8) and others (2). 4 mg of cisapride was given by bolus injection, continuous infusion or oral administration.

The following results were obtained:

1) Intravenous and oral cisapride increased LESP compared with basal pressure. Especially, bolus injection of cisapride caused a significant elevation of LESP during 30 minutes after administration.

2) After administration of cisapride, gastroduodenal motility was accelerated gradually, then inducing IMC-like contractions. By bolus injection, IMC-like contractions were induced in healthy subjects more frequently than in patients group. On the other hand, motility index of stomach and duodenum showed persistent increase in patients group compared with healthy subjects.

3) Cisapride-induced IMC-like contractions initiated from LES and upper part of stomach and mediated to duodenum, though aboral migration was not confirmed in the present study.

I. 緒

生理的な状態において各種哺乳動物の消化管に空腹期強収縮とよばれる一連の収縮運動が周期的に発現することはよく知られている。空腹期強収縮は *interdigestive migrating contraction* (IMC) あるいは *migrating motor complex* (MMC) ともよばれ Szurzewski (1969) により初めて報告されたが、下部食道括約筋を起始部として胃から回腸末端部に至る特徴的な運動である (Itoh *et al.*, 1978)。

しかしこの運動は病的な状態つまり胃十二指腸潰瘍や、進行性全身性硬化症などの疾患においては発現の頻度が減少し、空腹期運動の周期性が障害されていることは筆者らがすでに報告した (Sekiguchi *et al.*, 1983; 小暮ら, 1983)。一方最近、消化管運動改善を目的とした薬剤

言

が各種開発されているが、今回われわれが検討したシサプライド (R51619, Janssen Pharmaceutica, Belgium) はドーパミン拮抗作用を有さず、消化管の壁内神経末端部からのアセチルコリン放出を促進することにより消化管運動を賦活する (Schuurkes *et al.*, 1984; Van Nueten *et al.*, 1984) とされる新しい薬剤である。

動物実験ではシサプライドは IMC 様運動の誘発 (鈴木ら, 1985) や胃・小腸・結腸の収縮力の増強 (中山ら, 1985) などの作用を有することが報告されている。本稿ではヒト空腹期におけるシサプライドの下部食道括約筋 (LES) 圧、胃・十二指腸運動に及ぼす影響を健常人および各種疾患群で検討した。

II. 対象および方法

検査の対象は若年健常人 9 例と群馬大学第一内科を受診した疾患群 29 例からなる。疾患群の内訳は進行性全身性強皮症 (PSS) とその類縁疾患 (皮膚筋炎など) 19 例、逆流性食道炎 8 例、その他 2 例であった。平均年齢は健常群 21.7 歳 (range, 18~24 歳)、疾患群 53.5 歳 (range, 30~81 歳) であった。

食道・胃・十二指腸運動は *infused catheter system* による内圧測定法で観察記録した。内圧測定用の *sensor catheter* は 2 種類用意した。一方は食道・胃運動を同時に測定し、とくに LES 圧測定部に *sleeve sensor* を有するもので、咽頭部・食道体部 3 カ所・LES 部・胃体部・胃前庭部の計 7 部位を測定可能である。他方は胃・十二指腸運動測定用で胃体部・胃前庭部 2 カ所・十二指腸 3 カ所の計 6 部位を測定可能とした。食道・胃運動測定時には pH 測定用の微小ガラス電極を LES の口側 5 cm に設置し、胃・十二指腸運動測定時には胃前庭部と十二指腸球部内に各 1 本同じ pH 電極を設置した。Fig. 1 に食道・胃運動測定時、Fig. 2 に胃・十二指腸運動測定時の *sensor* の *side orifice* の位置を示す。

Fig. 1. Schematic presentation of recording system and measuring sites in esophagus and stomach.

Fig. 2. Schematic presentation of measuring sites of pressure activity and pH in stomach and duodenum.

Infusion pump は pneumo-hydraulic capillary infusion system (Arndorfer medical specialties, Wis, USA) を用いて毎分 0.4 ml の infusion rate で蒸留水を注入した。運動および pH は 8 channel と 4 channel のポリグラフを用いて、それぞれ毎秒 1 mm と毎分 2.5 mm の速度で監視記録した。

検査の手順は朝食摂取後 6 時間以上経過した対象に、鼻腔より一束とした sensor catheter と pH 電極を挿入し、レ線透視下で Fig. 1, Fig. 2 に示すごとく誘導した。検査中の対象の体位は背臥位とした。

シサプライドの投与方法について

すべての対象において 1 時間以上の基礎運動を測定した後シサプライドを投与した。とくに健常人においては 4~5 時間の基礎運動を測定し、自発性の IMC 運動が 1~2 回発現した後投与した。

シサプライドは one shot 静注、点滴静注

(DIV), 経口(胃内注入)の 3 つの方法で投与したが、すべて注射用シサプライド (1 ampule, 4 mg 含有) を用いた。各投与方法における実施例数は以下のごとくである。

- 1) one shot 静注 (投与量 4 mg + マンニトール 20 ml) 24 例 (健常群 5 例, 疾患群 19 例)
- 2) 点滴静注 (注入速度, 生食水 100 ml に希釈して毎分 0.08 mg で 50 分間かけて総量 4 mg 投与) 7 例 (健常群 3 例, 疾患群 4 例)
- 3) 経口投与 (4 mg + 生食水 20 ml 胃内注入) 7 例 (健常群 1 例, 疾患群 6 例)

シサプライドの投与時期は phase I (静止期) あるいは phase II (不規則な収縮期) の初期として、投与後は最低 1 時間以上の運動を観察した。

記録の解析法

シサプライド投与前 10 分間と投与後 60~75 分間の運動を比較検討した。

LES 圧は 5 分間ごとの平均値を算出した。胃運動は前庭部における各収縮の Motility Index (MI) を、十二指腸運動は下行脚部における MI をそれぞれ 5 分間ごとに算出した。MI はすでに報告したが (西岡ら, 1984), 個々の収縮の振幅 (mmHg) に持続時間 (秒) を乗じて加算したものである。

推計学的処理は投与前 5 分間の数値を投与後の各 5 分間ごとの数値と paired あるいは non-paired t-test により検定し $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。平均値はすべて $\text{mean} \pm \text{SE}$ で示した。

III. 成績

A. シサプライド投与後の食道・胃・十二指腸運動パターン

Fig. 3 はシサプライドを健常例に one shot 静注した際の運動の高速記録を示す。投与直後より LES 圧は上昇を示している。LES 圧上昇よりやや遅れて胃・十二指腸運動も亢進し、徐々に前庭部 (antrum) の収縮の間隔が短縮し規則的となるが、突然運動は停止し LES 圧も低下

績

する。胃運動が停止するのとほぼ同時に十二指腸から連続性の規則的な収縮が始まり約 5 分間続いた後に停止する。この胃・十二指腸における運動パターンはヒトの IMC 運動に類似している。Fig. 4 はやはり健常例における低速記録である。自発性の IMC 運動発現後にシサプライドを One shot 静注したが、投与後の運動パターンが IMC 運動に類似していることが理解

Fig. 3. High-speed recording showing the effect of bolus cisapride injection on LESP and gastroduodenal motility. Soon after administration, LESP rose and IMC-like contraction initiated from the upper part of stomach then mediated to duodenum.

Fig. 4. Low-speed recording showing the effect of bolus cisapride injection. After the onset of spontaneous IMC, cisapride induced the elevation of LESP and a band of gastroduodenal contractions resembling spontaneous IMC.

される。

Fig. 5は胃・十二指腸運動測定用 sensor catheter によって記録した同一例の低速記録(上段)と高速記録(下段)である。下段は上段の点線部の高速記録を示す。シサプライド投与後十二指腸上部で発現した IMC 様運動が徐々に肛門側に伝達 migrate していることがわかる。

Fig. 6はシサプライド点滴静注時の記録を示す。点滴開始後幽門部近傍と十二指腸の運動は徐々に亢進し点滴終了と同時に IMC 様運動が開始している。

Fig. 7はシサプライドを経口投与(胃内注入)時の低速記録である。上段では投与後約1時間

に胃・十二指腸運動は亢進を示し IMC 様運動の発現が見られたが、下段のごとくアトロピン持続投与下でシサプライドを投与しても運動は抑制され、不規則な弱い収縮が続き IMC 様運動の発現は見られなかった。

B. LES 圧に対するシサプライドの作用

one shot 静注(16例)、点滴静注(DIV)(4例)、経口投与(per os)(5例)による LES 圧の変動を Fig. 8に示す。

上段は one shot 静注時の LES 圧の変化である。投与前5分間の LES 圧は 19.5 ± 2.9 mmHg で投与直後より上昇を示し投与後5~10分間で最高値 25.6 ± 3.2 mmHg となり、投与後60分間のすべての時間で前値より上昇を示した。有意

Fig. 5. High-speed recording of dotted area shown in low-speed recording. Aborad migration was observed in duodenum.

Fig. 6. Effect of continuous infusion of cisapride. IMC-like contractions were induced in duodenum after infusion.

の上昇は投与後 0~30 分間で認められた。

中段は点滴静注の場合を示す。投与前値は 12.8 ± 5.2 mmHg で投与開始後徐々に上昇を示し、点滴中の 50 分間は投与前値より高値を示した。最高値は開始後 40~45 分間の 20.0 ± 5.9 mmHg であった。しかし投与例数が 4 例と少ないためか有意の差は認められなかった。

下段は経口投与の場合であるが、投与前値は 21.4 ± 10.3 mmHg で、投与後 0~60 分間で前値

より高値を示し、45~50 分間で最高値 30.0 ± 16.6 mmHg を示した。しかしばらつきが多く 15~20 分間でのみ有意の上昇を認めた。

C. 胃・十二指腸 Motility Index (MI) に対するシサプライドの作用

1. one shot 静注の及ぼす作用 (Fig. 9)

one shot 静注例(22 例)に関しては健常例(5 例)と疾患例(17 例)とに分けて検討を行った。Fig. 9 上段は胃 MI を、下段は十二指腸 MI の

Fig. 7. Effect of peroral administration of cisapride. About 1 hour after administration, IMC-like contractions occurred (upper). During atropine infusion, the stimulating effect of cisapride was inhibited (lower).

Fig. 8. Effect of cisapride on LESP by means of bolus injection (upper), continuous infusion (middle) and peroral administration (lower).

Fig. 9. Changes in motility index in stomach (upper) and duodenum (lower). Stimulating effect of cisapride was moderate and persistent in patients group compared with normal subjects.

変化を示す。

健常群では投与前5分間の胃MIは 510 ± 330 で、投与後0～35分間は前値より増加を示し最高値は10～15分間の $4,731 \pm 1,727$ であったが、35～60分間では著明に減少した。推計学的には10～15分間で有意の増加を認めた。十二指腸MIの投与前値は 338 ± 297 であったが投与後0～35分間で投与前値より上昇を示し、最高値は15～20分間の $3,649 \pm 1,973$ であった。推計学的に0～5分間で前値と比べて有意の上昇を認めた。

疾患群では投与前5分間の胃MIは 193 ± 96 で投与直後より増加し投与後0～60分間を通して前値より上昇を示したが、最高値は40～45分間の $2,123 \pm 912$ で、推計学的には5～55分間で有意の上昇を認めた。十二指腸MIに関しては投与前値は 524 ± 164 で投与直後より増加し、投与後0～60分間はすべて前値より上昇を示し、最高値は40～45分間の $2,330 \pm 760$ で、推計学的には5～15分間、20～30分間、35～55分間でそれぞれ有意の上昇を認めた。

2. 点滴静注の及ぼす作用 (Fig. 10)

点滴静注による検討例は6例(健常群3例, 疾患群3例)であった。

投与開始前5分間の胃MIは 82 ± 57 で投与開始後0～70分間のすべての間隔で前値より上昇を示したが、最高値は50～55分間の $2,788 \pm 1,146$ で、40～55分間で有意の上昇を認めた。

十二指腸MIに関しては投与開始前値は 262 ± 126 で開始後5～65分間は前値より上昇を示し最高値は50～55分間の $2,543 \pm 1,256$ で、20～60分間で有意の上昇を認めた。

3. 経口投与の及ぼす作用 (Fig. 11)

経口投与による検討例は7例(健常群1例, 疾患群6例)であった。

投与前5分間の胃MIは 119 ± 83 で投与後10～70分間で前値より上昇を示し、最高値は35～40分間の $1,564 \pm 1,113$ であったが、推計学的に有意の上昇は認めなかった。

十二指腸MIに関しては投与前値は 703 ± 214 で投与後15～25分間、40～70分間で前値より上昇を示し、最高値は65～70分間の $2,543 \pm$

Fig. 10. Effect of continuous infusion of cisapride on gastroduodenal motility index.

Fig. 11. Effect of peroral administration of cisapride on gastroduodenal motility index.

1,256で、推計学的には5～10分間で有意の低下、65～70分間で有意の上昇を認めた。

D. シサプライド投与後のIMC様運動の発現

シサプライドの投与後の胃・十二指腸運動測定中にIMC様運動の発現が観察された割合は

one shot 静注群では22例中8例(健常群5例中5例, 疾患群17例中3例), 点滴静注群では6例中4例(健常群3例中2例, 疾患群3例中2例), 経口投与群では7例中7例(健常群1例中1例, 疾患群6例中6例)で one shot 静注の疾患群において発現率が低かった。

シサプライド投与後に発現した IMC 様運動を cisapride-induced IMC と名づけてその十二指腸における持続時間, 収縮頻度, 振幅, 投与してから発現開始までの時間を投与法ごと

に, すでに筆者らが報告した(西岡ら, 1982)自発性の IMC 運動と比較した (Table 1)。

one shot 静注, 点滴静注においては, 持続時間, 収縮頻度, 振幅のすべてが自発性 IMC と有意の差はなかったが, 経口投与において持続時間と振幅が有意に低値を示した。

また投与開始から発現までの時間を投与法ごとに比較すると, one shot 静注は点滴静注, 経口投与より有意に短かった (ともに $p < 0.01$)。

Table 1 Comparison of characteristics of spontaneous IMC and cisapride-induced IMC-like contractions in duodenum.

In peroral administration, mean duration and amplitude were significantly decreased. In bolus injection, time interval between administration of cisapride and initiation of IMC-like contractions (Initiation time) was significantly shorter than in continuous infusion and peroral administration ($p < 0.01$).

		Duration (min)	Frequency (/min)	Amplitude (mmHg)	Initiation time (min)
Cisapride-induced IMC	① 4 mg, bolus inj. (n=8)	5.25 ± 0.21	11.16 ± 0.10	35.94 ± 2.76	26.96 ± 5.19
	② 0.08 mg/min, DIV (n=4)	4.25 ± 1.03	11.29 ± 0.46	41.06 ± 6.34	60.63 ± 6.29
	③ 4 mg, per os (n=7)	4.21 ± 0.68*	10.99 ± 0.30	26.05 ± 4.14*	58.93 ± 9.25
Spontaneous IMC (n=16)		5.86 ± 0.42	11.21 ± 0.12	35.28 ± 7.22	

mean ± SE, * $p < 0.05$

IV. 考

案

今回の実験成績よりシサプライドはヒトの空腹期において, LES 圧上昇作用, 胃・十二指腸運動亢進作用を有することが判明した。シサプライドは benzamide 系の構造を有し, 構造の一部はメトクロプラミドと共通するが, ドーパミン拮抗作用をもたず, 従来使用されているメトクロプラミドやドンペリドンと作用機序が異なる。つまりシサプライドは神経筋末端部に作用してアセチルコリンの放出を促進することにより消化管運動を亢進するとされている (Schuurkes *et al.*, 1984; Van Nueten *et al.*, 1984)。

まず食道運動に関しては Corazzari ら (1983) は逆流性食道炎患者にシサプライドを投

与して食道蠕動運動の増強と LES 圧の上昇を認めたとのべている。また彼らはシサプライドが胃排出時間を短縮させることも同時に確かめている。一方 Smout ら (1985) は健常人に投与して LES 圧の上昇を認めたが, 食道体部運動には影響を及ぼさず, 特に食後早期には LES 圧も上昇させないと報告している。今回の実験では食道体部運動は検討していないが, LES 圧に関しては, one shot 静注, 点滴静注, 経口投与のいずれの投与法においても, 程度の差はあるが上昇を認めた。上昇の程度は one shot 静注で早期に有意の上昇をみとめたが, 点滴静注, 経口投与では例数が少ないためほとんど有意の上

昇をみとめるには至らなかった。

シサプライドの以上のような食道蠕動波増強作用, LES 圧上昇作用, 胃排出促進作用などから胃・食道逆流現象に起因すると考えられている逆流性食道炎の治療への応用が今後期待される。

次に胃・十二指腸運動に関してはやはり one shot 静注, 点滴静注, 経口投与の各投与法でシサプライドの作用を検討したが, 運動亢進のパターンはそれぞれ異なっていた。とくに one shot 静注においては健常群と疾患群にわけて比較したが, シサプライドに対する反応には大きな差異を認めた。すなわち健常群では投与後すみやかに motility index は著明に増加し, IMC 様運動が発現してそれが終了すると, phase I つまりほとんど収縮のない静止期となるため, 運動亢進の見られる時間は胃では投与後の約 35 分間, 十二指腸でも約 35 分間であった。一方, 疾患群では IMC 様運動は起こりにくい, phase II 様運動が持続するため胃・十二指腸ともに 60 分間以上の運動亢進が見られた。健常群と疾患群におけるシサプライドに対する反応パターンの差の原因は不明であるが, すでに筆者らが報告したように, PSS や消化性潰瘍では健常人と比較して自発性の IMC とくに胃から発現する GI-IMC の発現頻度が減少しているのでシサプライドによる IMC 様運動の誘発率が疾患群で低下しているものと推測される。Janssens ら (1985) もシサプライドの LES 圧に及ぼす影響を健常群と逆流患者群とで検討して, LES 上昇時間が患者群で延長していたと述べている。

シサプライド以外の薬剤ではセクレチン, トリメブチン, メトクロプラミドなどに IMC 様運動誘発作用があることを筆者らは確認している (西岡ら, 1982) が, メトクロプラミドは胃からの, またトリメブチン, セクレチンは十二指腸からの IMC 様運動を誘発させるので, シサプライドの作用はメトクロプラミドに類似する。しかし前述したごとくシサプライドとメトクロプラミドの薬理的な作用機序は全く異なり, 実際われわれの投与例でもシサプライドに

よる副作用は錐体外路症状などの中枢作用を含めて全く認めなかった。

シサプライドが IMC 様運動を惹起せしめることを鈴木ら (1985) はイヌを用いてすでに確認しているが, その運動はモチリンの上昇を伴わず, しかも十二指腸以下には伝播しないとのべている。つまりシサプライドにより誘発された収縮運動は胃から空腸までのすべての部位で同時に起きて, 胃運動が静止しても十二指腸以下では静止期が見られなかったと報告している。今回のヒトにおける実験では運動観察部位は十二指腸までであり, シサプライドにより誘発された IMC 様運動が肛門側に伝達するか否かを論ずるには不十分であるが, 胃運動が終了するのとほぼ同時に十二指腸から IMC 様運動が発現しており, 胃・十二指腸とも完全な静止期に移行しているため, ヒトではイヌの場合と反応が異なるものと考えられる。さらに Fig. 5 に示したごとく十二指腸口側から肛門側へ 'migrate' していると思われる疾例もあったので, 伝達性に関してはさらに検討が必要と思われる。

シサプライドの運動亢進作用はアトロピン前処置により抑制されることが LES 圧 (Corazziari *et al.*, 1985), 胃・小腸運動 (鈴木ら, 1985; 中山ら, 1985) に関して報告されているが, 筆者らも少数例ではあるがアトロピン投与下にシサプライドを投与し運動亢進が抑制されることを確かめた (Fig. 7)。

IMC 運動発現のメカニズムに関しては従来モチリンを代表とする体液性因子と, 中枢性および末梢性の神経因子の協働作用により調節されているとの考えが一般的であるが, 現状では推測の域を脱していないようである (Sarna, 1985)。今回の成績およびシサプライドの作用機序から, IMC 運動の発現には消化管壁内に存在するコリン性ニューロンの関与が示唆された。

V. 結 語

シサプライドは one shot 静注, 点滴静注, 経口投与のいずれの投与方法においても LES 圧の上昇作用, 胃・十二指腸運動の亢進作用を有することが判明した。また IMC 様運動を高率に胃から誘発したが, 疾患群より健常群において誘発率は高かった。ただし作用持続時間は疾患

群のほうが健常群より長かった。

本論文の要旨は, 第 27 回日本消化器病学会大会(1985 年 11 月, 松山)および第 28 回日本平滑筋学会総会(1986 年 6 月, 東京)において発表した。

文 献

- Corazziari, E. *et al.* (1983). Effect of R51619 on distal esophageal motor activity and gastric emptying. *Ital. J. Gastroenterol.* **15**: 185-186.
- Corazziari, E. *et al.* (1985). Effect of cisapride on esophageal motor activity before and after atropine administration. (abstr.). *1st international investigators meeting: Cisapride*, Brussels, Belgium.
- Itoh, Z. *et al.* (1978). Interdigestive motor activity of the lower esophageal sphincter in the conscious dog. *Am. J. Dig. Dis.* **23**: 239-247.
- Janssens, J., Ceccatelli, P. and Vantrappen, G. (1985). Cisapride restores the decreased lower esophageal sphincter pressure in reflux patients. (abstr.). *1st international investigators meeting: Cisapride*, Brussels, Belgium.
- 小暮道夫, 関口利和, 西岡利夫 (1983). 進行性全身性硬化症の十二指腸運動機能障害に関する研究. 日消誌 **80**: 1590-1598.
- 中山 沃ら (1985). Cisapride の消化管運動に対する効果. 日本平滑筋誌 **20**: 493-499.
- 西岡利夫ら (1982). Trimebutine および Metoclopramide のヒト胃十二指腸運動に及ぼす影響—Secretin-induced migrating motor complex と比較して—. 日本平滑筋誌 **18**: 105-113.
- 西岡利夫ら (1984). ヒト胃十二指腸運動に及ぼす Glucagon と Secretin の作用に関する比較的検討. 日本平滑筋誌 **20**: 493-499.
- Sarna, S.K. (1985). Cyclic motor activity; Migrating motor complex: 1985. *Gastroenterology* **89**: 894-913.
- Schuurkes, J.A.J. and Van Nueten, J.M. (1984). Control of gastroduodenal coordination: dopaminergic and cholinergic pathways. *Scand. J. Gastroenterol.* **19** (supple. 92): 8-12.
- Sekiguchi, T. *et al.* (1984). Interdigestive gastroduodenal phasic contraction and intraduodenal pH in gastric and duodenal ulcer patients. In: *Gastrointestinal function. Vol. 2*, edited by Y. Kasuya *et al.* pp. 93-108, Excerpta Medica, Amsterdam.
- Smout, A.J.P.M. *et al.* (1985). Effects of cisapride, a new gastrointestinal prokinetic substance, on interdigestive and postprandial motor activity of the distal esophagus in man. *Gut* **26**: 246-251.
- 鈴木知明ら (1985). 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—. 日本平滑筋誌 **21**: 139-149.
- Szurzewski, J.H. (1969). A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am. J. Physiol.* **217**: 1757-1763.
- Van Nueten, J.M. *et al.* (1984). Gastrointestinal motility stimulating properties of cisapride, a non-antidopaminergic non-cholinergic compound. In: *Gastrointestinal motility*, edited by C. Roman, pp. 513-520, MTP press Ltd. Lancaster.

(1986 年 7 月 29 日受付)