モチリンの胃運動に及ぼす影響に ついで筋電図学的研究

奈良県立医科大学 第一外科学教室
(主任: 白鳥常男教授)

村 田 省 吾

AN ELECTROMYOGRAPHIC STUDY OF THE EFFECT OF
SYNTHETIC MOTILIN ON GASTRIC MOTILITY IN DOGS

Shogo MURATA

*The First Department of Surgery,
Nara Medical University, Kashihara
(Director: Prof. T. Shiratori)*

To clarify the effect of synthetic motilin on gastric motility, the electromyograms after the bolus injection of synthetic motilin in dogs were investigated.

The results were summarized as follows:

1. After the bolus injection of synthetic motilin, the discharge interval was shortened and the propagation velocity was accelerated.

Therefore, synthetic motilin stimulated gastric muscle in dogs.

2. The dose-response effect of synthetic motilin on discharge interval was observed. On propagation velocity, the dose-response effect was observed, too.

3. Between motilin and secretin, competitive antagonistic action was observed on electromyographic study.

4. On the occasion of the combined use of motilin and tetragastrin, additive effect was observed.

5. After atropine injection, synthetic motilin stimulated gastric muscle.

6. After vagotomy, synthetic motilin also stimulated gastric muscle.

7. After feeding, it was appeared that synthetic motilin did not stimulated gastric muscle.

I. は じ め に

モチリンは、胃運動を亢進させる物質として、Brownら(1966, 1967, 1971)により発見された消化管ホルモンで、発見以来すでに10年以上経過し、その合成(Yajimaら, 1975; Shimizuら, 1976)や、radioimmunoassay(Dryboroughら, 1975)も確立されている。そして、モチリンと消化管運動に関する報告も、数多く発表されているが、その生理学的作用や薬理学的的作用に関しては、なお不明瞭な点や意見の一致をみてい

ない点があるように思われる。

そこで、著者は、モチリンの胃運動に及ぼす影響を確認し、臨床応用への道を探る目的で、臨床に比較的近いという点で、無麻酔無拘束のイヌを用いた慢性実験を採用し、かつ、モチリンの胃平滑筋に対する基本的な作用を知るという点で、筋電図法を用いて、モチリンのイヌ胃平滑筋に対する作用を観察した。さらに、他の消化管ホルモン(セクレチンやガストリン)との

相互作用や、自律神経遮断剤との関係、迷走神経切離後のモチリンの影響などについても観察

し、興味ある知見を得たので報告する。

II. 実 験 方 法

A. 実験動物

実験には体重 10~15 kg の雑種成犬を用いた。これらのイヌは 24 時間の絶食後にチオペンタールナトリウムの静脈麻酔下に無菌的に開腹し、胃の前壁大弯に沿って、4 個の自家製双極銀針電極を縫着固定した。

B. 電極と縫着部位

電極は直径 0.3 mm の銀針を用い極間距離を 2 mm とした双極針電極を作成し、胃前壁の漿膜下に刺入し、4-0 絹糸にて縫着固定した。各イヌには 4 個の電極を図 1 のごとく、それぞれの電極間の距離が 3 cm、また、最も幽門側の電極と幽門輪との距離は 2 cm となるように縫着固定した。電極の導線は腹腔より皮下を通して頸部背側に誘導して、その部の皮膚の小切開口より体外へ出し、首輪に固定した 8 ピンコネクターにハンダ付にて接続し、速硬化エポキシ系接着剤にて絶縁防水した。

C. 筋電図の観察

筋電図の観察は手術操作の影響が消失したと思われる術後 2 週目より開始し、無麻酔無拘束にて行った。また、同一イヌでの観察は、48 時間以上の間隔をあけて行った。導出はイヌの頸部コネクターより多目的ポリグラフィ（三栄測器社：142-8）に連結することにより行い、記録にはペン書式記録器（三栄測器社：レクトグ

ラフ 8-S）を用いた。

筋電図の分析は放電間隔と伝播速度について検討を加えた。

D. 使用薬剤

1. モチリン

矢内原ら（Shimizu ら、1976）による合成モチリン（NY-FS-III-58）を使用した。

2. ガストリン

帝国臓器社製テトラガストリンを使用した。

3. セクレチン

エーザイ社製セクレパンを使用した。

4. アトロピン

日本ベーリンガー社製硫酸アトロピンを使用した。

E. 薬剤の投与方法

24 時間絶食後のイヌの空腹時の筋電図を 1 時間導出した後、つぎの方法で薬剤を投与した。

1. 消化管ホルモンの単独投与

a. モチリンの投与

0.1, 0.2, 0.4, 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の各量のモチリンをそれぞれ 3 頭のイヌに静脈注射した。

b. ガストリンの投与

テトラガストリン 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 3 頭のイヌに静脈注射した。

c. セクレチンの投与

セクレチン 5 U/kg を 3 頭のイヌに静脈注射した。

2. 消化管ホルモンの重複投与

a. モチリン投与後にセクレチンを投与

モチリン 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注し、その 10 分後にセクレチン 5 U/kg を静注した。

b. セクレチン投与後にモチリンを投与

セクレチン 5 U/kg を静注し、その 10 分後にモチリン 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した。

c. モチリン投与後にガストリンを投与

モチリン 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注し、その 10 分後にテトラガストリン 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した。

図 1. 電極縫着部位

- d. ガストリン投与後にモチリンを投与
テトラガストリン $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注し、その 10 分後にモチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した。
3. モチリンと自律神経遮断剤の重複投与
 - a. アトロピン投与後にモチリンを投与
硫酸アトロピン $0.05 \text{ mg}/\text{kg}$ を静注し、その 10 分後にモチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した。
 - b. モチリン投与後にアトロピンを投与
モチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注し、その 10 分後に硫酸アトロピン $0.05 \text{ mg}/\text{kg}$ を静注した。
4. 迷走神経切離時にモチリンを投与
 - a. 迷走神経切離前にモチリンを投与（コントロール）
迷走神経切離予定のイヌにモチリン $0.4 \mu\text{g}/$

kg を静注し、コントロールとした。

- b. 幹迷走神経切離後にモチリンを投与
幹迷走神経切離後 2 週目のイヌにモチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した。
5. 食事の前・後にモチリンを投与
 - a. 空腹時にモチリンを投与（コントロール）
次項の実験予定のイヌにモチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した。
 - b. 食後にモチリンを投与
ウシ肝 200 g を摂食させ、30 分後にモチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した。
 - c. モチリン投与後に摂食
モチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注し、その 10 分後にウシ肝 200 g を摂食させた。

III. 実 験 成 績

A. 消化管ホルモンの単独投与時

1. モチリン投与時
 - a. $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注時

観察した 3 頭中の代表例 1 頭について、モチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注前と静注後 10 分の筋電図を図 2 に示した。モチリン投与前後ともに電極①から電極④へ規則正しい蠕動放電がみられた。放電間隔を比較すると、投与前 12.0 ± 0.2 秒であったのが、投与後 10 分には 10.5 ± 0.1 秒と短縮した。伝播速度を比較すると、電極①-②間では投与前 $3.6 \pm 0.1 \text{ mm}/\text{sec}$ であったのが投与後 10 分には $4.0 \pm 0.1 \text{ mm}/\text{sec}$ となり、また、電極③-④間では投与前 $9.1 \pm 0.1 \text{ mm}/\text{sec}$ であったのが投与後 10 分には $9.8 \pm 0.3 \text{ mm}/\text{sec}$ となり、胃体部でも幽門洞部でも、ともに伝播速度の促進がみられた。

3 頭のイヌのモチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注時の放電間隔と伝播速度の経時的变化は図 3 に示すごとく、各イヌとも、放電間隔は静注後 10 分には短縮し、以後漸次延長して静注後 50 分には、ほぼ静注前値に戻った。一方、伝播速度は、静注後 10 分には静注前値に比し促進を示し、静注後 20 分では、ほぼ静注前値に戻った。この変化の傾向は、胃体部においても幽門洞部においても同様であった。

- b. $0.1 \sim 0.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注時
モチリンの $0.1, 0.2, 0.4, 0.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ の各濃度

図 2. モチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注前後のイヌ胃筋電図

図3. モチリン $0.4 \mu\text{g/kg}$ 静注時のイヌ胃筋電図の放電間隔と伝播速度の経時的変化。横軸は投与後の時間(分)
左: 放電間隔 右: 伝播速度……上が幽門洞部(電極③—④間), 下が胃体部(電極①—②間)

表1. モチリン静注後のイヌ胃筋電図の放電間隔(a)と伝播速度(b)の経時的変化

a) 放電間隔(秒)

投与量	投与前	10分後	20分後	30分後	40分後	50分後	60分後
$0.1 \mu\text{g/kg}$	11.7 ± 0.1	10.9 ± 0.1	11.1 ± 0.3	11.3 ± 0.2	11.3 ± 0.1	11.8 ± 0.2	11.8 ± 0.1
$0.2 \mu\text{g/kg}$	12.0 ± 0.2	10.6 ± 0.1	10.7 ± 0.1	11.3 ± 0.4	11.7 ± 0.1	11.8 ± 0.3	12.0 ± 0.1
$0.4 \mu\text{g/kg}$	12.0 ± 0.2	10.5 ± 0.1	10.5 ± 0.2	11.0 ± 0.3	11.8 ± 0.1	12.2 ± 0.4	12.2 ± 0.3
$0.8 \mu\text{g/kg}$	11.6 ± 0.3	10.1 ± 0.2	10.0 ± 0.3	10.4 ± 0.1	11.2 ± 0.2	11.9 ± 0.4	11.8 ± 0.3

b) 伝播速度; 電極③—④間(mm/sec)

投与量	投与前	10分後	20分後	30分後	40分後	50分後	60分後
$0.1 \mu\text{g/kg}$	8.8 ± 0.1	9.2 ± 0.3	8.9 ± 0.1	8.9 ± 0.3	8.9 ± 0.1	8.8 ± 0.1	8.7 ± 0.3
$0.2 \mu\text{g/kg}$	9.3 ± 0.1	9.9 ± 0.1	9.3 ± 0.1	9.2 ± 0.1	9.1 ± 0.1	9.2 ± 0.1	9.3 ± 0.1
$0.4 \mu\text{g/kg}$	9.1 ± 0.1	9.8 ± 0.3	9.1 ± 0.1	9.1 ± 0.2	9.2 ± 0.2	9.3 ± 0.1	9.2 ± 0.2
$0.8 \mu\text{g/kg}$	9.7 ± 0.1	11.3 ± 0.4	9.6 ± 0.1	9.4 ± 0.1	9.6 ± 0.2	9.8 ± 0.1	9.9 ± 0.1

を同一イヌに静注したときの放電間隔と伝播速度の経時的変化を表1に示す。放電間隔は各濃度とも静注後10分には短縮し、この短縮は静注後20分まで持続し、以後漸次回復し、静注後50分には、ほぼ静注前値にもどる傾向を示した。一方、伝播速度は、各濃度とも静注後10分には、静注前に比し促進を示し、静注後20分には、ほぼ静注前値に戻った。これは、胃体部においても幽門洞部においても同様であった。

ここで、各濃度による変化を比較するために、

それぞれの値を投与前値を1とする指数で表わすと図4のようになり、放電間隔はモチリン静注後30分まで用量依存性がみられ、伝播速度はモチリン静注後10分までは用量依存性を示した。

2. ガストリン投与時

観察した3頭中の代表例1頭について、テトラガストリン $4 \mu\text{g/kg}$ 静注前と静注後10分の筋電図を図5に示した。ガストリン投与前後ともに電極①から電極④へ規則正しい蠕動放電

図4. モチリン静注後のイヌ胃筋電図の放電間隔(左)と伝播速度(右)の経時的変化。投与前値を1とする指数で表わした (Dog No. 236)。

図5. テトラガストリン $4 \mu\text{g/kg}$ 静注前後のイヌ胃筋電図

がみられた。放電間隔を比較すると、投与前 12.3 ± 0.2 秒であったのが、投与後10分には 9.8 ± 0.4 秒と短縮した。伝播速度を比較すると、電極①-②間では投与前 $3.6 \pm 0.1 \text{ mm/sec}$ であったのが投与後10分には $4.4 \pm 0.1 \text{ mm/sec}$ となり、また電極③-④間では投与前 $8.1 \pm 0.1 \text{ mm/sec}$ であったのが投与後10分には $10.0 \pm 0.3 \text{ mm/sec}$ となり、胃体部でも幽門洞部でも

ともに伝播速度の促進がみられた。

3頭のイヌのテトラガストリン $4 \mu\text{g/kg}$ 静注時の放電間隔と伝播速度の経時的変化は図6に示すごとく、各イヌとも、放電間隔は静注後10分には最も短縮し、以後40分頃までに漸次回復した。一方、伝播速度は、静注後10分には静注前値に比し促進を示し、静注後30分には、ほぼ静注前値に戻った。この変化の傾向は、胃体部においても幽門洞部においても同様であった。

3. セクレチン投与時

観察した3頭中の代表例1頭について、セクレチン 5 U/kg 静注前と静注後10分の筋電図を図7に示した。セクレチン投与前後ともに電極①から電極④へ規則正しい蠕動放電がみられた。放電間隔を比較すると、投与前 11.8 ± 0.2 秒であったのが、投与後10分には 14.3 ± 0.2 秒と延長した。伝播速度を比較すると、電極①-②間では投与前 $3.2 \pm 0.1 \text{ mm/sec}$ であったのが投与後10分には $3.0 \pm 0.2 \text{ mm/sec}$ となり、また、電極③-④間では投与前 $8.6 \pm 0.1 \text{ mm/sec}$ であったのが投与後10分には $8.0 \pm 0.3 \text{ mm/sec}$ となり、胃体部でも幽門洞部でもともに伝播速度の遅延がみられた。

3頭のイヌのセクレチン 5 U/kg 静注時の放電間隔と伝播速度の経時的変化は図8に示すごとく、各イヌとも、放電間隔は静注後10分には延長し、以後漸次回復して静注後30分には、ほぼ静注前値に戻った。一方、伝播速度は、静注後10分には静注前値に比し遅延し、静注後30分には、ほぼ静注前値に戻った。この変化の傾

図6. ラトラカストリン $4 \mu\text{g/kg}$ 静注後のイヌ胃筋電図の放電間隔と伝播速度の経時的変化
 左：放電間隔
 右：伝播速度……上が幽門洞部（電極③—④間），下が胃体部（電極①—②間）

図7. セクレチン 5 U/kg 静注前後のイヌ胃筋電図

向は、胃体部においても幽門洞部においても同様であった。

B. 消化管ホルモンの重複投与時

- モチリン投与後にセクレチンを投与した時
モチリン $0.4 \mu\text{g/kg}$ 静注 10 分後には、放電間

隔は投与前の 13.5 ± 0.3 秒に比し 12.1 ± 0.2 秒に短縮し、伝播速度は投与前の $8.6 \pm 0.1 \text{ mm/sec}$ に比し $9.2 \pm 0.3 \text{ mm/sec}$ に促進した。この時セクレチン 5 U/kg を静注すると、その 10 分後には、放電間隔は 13.6 ± 0.5 秒となり、伝播速度は $8.0 \pm 0.1 \text{ mm/sec}$ となった。この変化を投与前

図8. セクレチン 5 U/kg 静注後のイヌ胃筋電図の放電間隔と伝播速度の経時的変化
左: 放電間隔
右: 伝播速度……上が幽門洞部 (電極 ③—④ 間), 下が胃体部 (電極 ①—② 間)

図9. モチリン 0.4 μ g/kg 静注 10 分後にセクレチン 5 U/kg を静注した時のイヌ胃筋電図の放電間隔と伝播速度の経時的変化。
投与前値を 1 とする指数で表わした。また、同一イヌのモチリン 0.4 μ g/kg 単独静注時の変化を点線で示した (Dog No. 275)。

値を 1 とする指数で表わすと図 9 のようになった。同一イヌでのモチリン単独投与時の経時変化も同様に投与前値を 1 とする指数で表わし対照とし図 9 に示した。

モチリン投与 10 分後にセクレチンを投与すると、セクレチン投与 10 分後にはモチリン単独投与 20 分後に比して放電間隔の延長と伝播速度の遅延がみられた。

2. セクレチン投与後にモチリンを投与した時

セクレチン 5 U/kg 静注 10 分後には、放電間隔は投与前の 11.5 ± 0.3 秒に比し 12.5 ± 0.5 秒に延長し、伝播速度は投与前の 7.8 ± 0.2 mm/sec に比し 6.9 ± 0.1 mm/sec に遅延した。この時モチリン 0.4 μ g/kg を静注すると、その 10 分後には、放電間隔は 11.6 ± 0.3 秒となり、伝播速度は

7.7±0.2 mm/sec となった。この変化を投与前値を1とする指数で表わすと図10のようになった。同一イヌでのセクレチン単独投与時の経時の変化も同様に投与前値を1とする指数で表わし対照とし図10に示した。

セクレチン投与10分後にモチリンを投与すると、モチリン投与10分後にはセクレチン単独投与20分後に比して放電間隔の短縮と伝播速度の促進がみられた。

3. モチリン投与後にガストリンを投与した時

モチリン0.4 µg/kg 静注10分後には、放電間隔は投与前の12.8±0.1秒に比し11.5±0.2秒に短縮し、伝播速度は投与前の9.0±0.1 mm/sec に比し9.6±0.3 mm/sec に促進した。この時テトラガストリン4 µg/kg を静注すると、その10分後には、放電間隔は10.4±0.2秒となり、伝播速度は9.8±0.1 mm/sec となった。この変化を投与前値を1とする指数で表わすと図11のようになった。同一イヌでのモチリン単独投与時の経時の変化も同様に投与前値を1とする指数で表わし対照とし図11に示した。

モチリン投与10分後にガストリンを投与すると、ガストリン投与10分後にはモチリン単独投与20分後に比して放電間隔の短縮と伝播速

度の促進がみられた。

4. ガストリン投与後にモチリンを投与した時

テトラガストリン4 µg/kg 静注10分後には、放電間隔は投与前の12.5±0.2秒に比し10.4±0.2秒に短縮し、伝播速度は投与前の7.1±0.1 mm/sec に比し8.4±0.1 mm/sec に促進した。この時モチリン0.4 µg/kg を静注すると、その10分後には、放電間隔は10.6±0.2秒となり、伝播速度は8.0±0.1 mm/sec となった。この変化を投与前値を1とする指数で表わすと図12のようになった。同一イヌでのガストリン単独投与時の経時の変化も同様に投与前値を1とする指数で表わし対照とし図12に示した。

ガストリン投与10分後にモチリンを投与すると、モチリン投与10分後にはガストリン単独投与20分後に比して放電間隔の短縮と伝播速度の促進がみられた。

C. モチリンと自律神経遮断剤の重複投与時

1. アトロピン投与後にモチリンを投与した時

硫酸アトロピン0.05 mg/kg 静注10分後には、放電間隔は投与前の14.1±0.5秒に比し12.8±0.2秒に短縮し、伝播速度は投与前8.0±0.1 mm/sec に比し7.3±0.1 mm/sec に遅延し

図10. セクレチン5 U/kg 静注10分後にモチリン0.4 µg/kg を静注した時のイヌ胃筋電図の放電間隔(左)と伝播速度(右)の経時の変化。投与前値を1とする指数で表わした。また、同一イヌのセクレチン5 U/kg 単独静注の場合の変化を点線で示した (Dog No. 275)。

図 11. モチリン 0.4 $\mu\text{g/kg}$ 静注 10 分後にテトラガストリン 4 $\mu\text{g/kg}$ を静注した時のイヌ胃筋電図の放電間隔 (左) と伝播速度 (右) の経時変化。投与前値を 1 とする指数で表わした。また、同一イヌのモチリン 0.4 $\mu\text{g/kg}$ 単独静注の場合の変化を点線で示した (Dog No. 275)。

図 12. テトラガストリン 4 $\mu\text{g/kg}$ 静注 10 分後にモチリン 0.4 $\mu\text{g/kg}$ を静注した時のイヌ胃筋電図の放電間隔 (左) と伝播速度 (右) の経時変化。投与前値を 1 とする指数で表わした。また、同一イヌのテトラガストリン 4 $\mu\text{g/kg}$ 単独静注の場合の変化を点線で示した (Dog No. 308)。

た。この時モチリン 0.4 $\mu\text{g/kg}$ を静注すると、その 10 分後には放電間隔は 11.1 ± 0.2 秒となり、伝播速度は 8.0 ± 0.1 mm/sec となった。この変化を投与前値を 1 とする指数で表わすと図 13 のようになった。同一イヌでのアトロピン単独投与時の経時変化も同様に投与前値を 1 とする指数で表わし対照とし図 13 に示した。

アトロピン投与 10 分後にモチリンを投与すると、モチリン投与 10 分後にはアトロピン単独投与 20 分後に比して放電間隔の短縮と伝播速度の促進がみられた。

2. モチリン投与後にアトロピンを投与した時

モチリン 0.4 $\mu\text{g/kg}$ 静注 10 分後には、放電間

図 13. 硫酸アトロピン 0.05 mg/kg 静注 10 分後にモチリン 0.4 μ g/kg を静注した時のイヌ胃筋電図の放電間隔 (左) と伝播速度 (右) の経時的変化。投与前値を 1 とする指数で表わした。また、同一イヌの硫酸アトロピン 0.05 mg/kg 単独静注の場合の変化を点線で示した (Dog No. 308)。

図 14. モチリン 0.4 μ g/kg 静注 10 分後に硫酸アトロピン 0.05 mg/kg 静注した時のイヌ胃筋電図の放電間隔 (左) と伝播速度 (右) の経時的変化。投与前値を 1 とする指数で表わした。また、同一イヌのモチリン 0.4 μ g/kg 単独静注の場合の変化を点線で示した (Dog No. 308)。

隔は投与前の 12.7 ± 0.1 秒に比し 11.2 ± 0.2 秒に短縮し、伝播速度は投与前の 7.6 ± 0.1 mm/sec に比し 8.0 ± 0.1 mm/sec に促進した。この時硫酸アトロピン 0.05 mg/kg を静注すると、その 10 分後には、放電間隔は 11.1 ± 0.1 秒となり、伝播速度は 6.9 ± 0.3 mm/sec となった。この変化を投与前値を 1 とする指数で表わすと図 14 の

ようになった。同一イヌでのモチリン単独投与時の経時的変化も同様に投与前値を 1 とする指数で表わし対照とし図 14 に示した。

モチリン投与 10 分後にアトロピンを投与すると、アトロピン投与 10 分後にはモチリン単独投与 20 分後に比して放電間隔の軽度短縮と伝播速度の遅延がみられた。

D. 迷走神経の切離前・後にモチリンを投与した時

1. 迷走神経切離前にモチリンを投与した時 (コントロール)

迷走神経切離予定のイヌにモチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した時の筋電図の放電間隔と伝播速度の経時的变化を図 15 に示した。モチリン静注後、放電間隔は短縮し伝播速度は促進した。

2. 幹迷走神経切離後にモチリンを投与した時

幹迷走神経切離後 2 週目のイヌにモチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した時の筋電図の放電間隔と

伝播速度の経時的变化を図 15 に示した。モチリン静注後、放電間隔は短縮し伝播速度は促進した。迷走神経切離前と切離後の筋電図の放電間隔と伝播速度をそれぞれ比較すると、迷走神経切離後は切離前に比し、放電間隔は短縮し伝播速度は遅延していた。しかし、迷走神経切離前も切離後も、ともにモチリン静注前後の放電間隔の長短、伝播速度の遅速の変化のパターンは同様の傾向を示した。すなわち、迷走神経切離後でもモチリン投与の影響は認められた。

図 15. 同一イヌの幹迷走神経切離前・後にそれぞれモチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した時の胃筋電図の放電間隔 (左) と伝播速度 (右) の経時的变化 (Dog No. 304).

図 16. 同一イヌの空腹時と食後にそれぞれモチリン $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した時の胃筋電図の放電間隔 (左) と伝播速度 (右) の経時的变化。投与前値を 1 とする指数で表わした (Dog No. 275)。

図 17. モチリン $0.4 \mu\text{g/kg}$ 静注 10 分後にウシ肝 200 g 摂食させた時のイヌ胃筋電図の放電間隔 (左) と伝播速度 (右) の経時変化。
投与前値を 1 とする指数で表わした。また、同一イヌのモチリン $0.4 \mu\text{g/kg}$ 単独静注時の変化を点線で示した (Dog No. 236)。

E. 食事の前・後にモチリンを投与した時

1. 空腹時にモチリンを投与した時 (コントロール)

次項の実験予定のイヌにモチリン $0.4 \mu\text{g/kg}$ を静注した。そのイヌ胃筋電図の放電間隔と伝播速度の経時変化を図 16 に示した。モチリン静注後、放電間隔は短縮し伝播速度は促進した。

2. 食後にモチリンを投与した時

イヌにウシ肝 200 g を摂食させ、その 30 分後にモチリン $0.4 \mu\text{g/kg}$ を静注すると、図 16 に示すように、放電間隔はモチリン静注前 15.5 ± 0.2 秒、静注 10 分後 15.5 ± 0.1 秒、20 分後 15.3 ± 0.2 秒と、60 分後までモチリン静注前とほぼ同様の値を示した。伝播速度もモチリン静注前 9.2 ± 0.1 秒、静注 10 分後 $9.1 \pm 0.1 \text{ mm/sec}$ 、20 分後

$9.1 \pm 0.2 \text{ mm/sec}$ と、60 分後までモチリン静注前とほぼ同様の値を示した。

このように、食後にモチリン $0.4 \mu\text{g/kg}$ を静注した時には、空腹時にモチリン $0.4 \mu\text{g/kg}$ を静注した時にみられたような放電間隔の短縮や伝播速度の促進がみられなかった。

3. モチリン投与後に摂食させた時

モチリン $0.4 \mu\text{g/kg}$ を静注し、その 10 分後にウシ肝 200 g を摂食させた時のイヌ胃筋電図の放電間隔と伝播速度の経時変化を図 17 に示した。モチリンの静注により短縮した放電間隔は、摂食 10 分後には著明に延長し、摂食 30 分後までは更に延長を示した。モチリンの静注により促進した伝播速度は、摂食 10 分後には更に促進した。

IV. 考

1966 年 Brown らは、イヌの十二指腸内のアルカリ化により胃運動が亢進することを fundic pouch の内圧変化により認め、motilin の発見に至った。Brown ら (1971) はまた、ブタ抽出モチリンの静脈内投与により、イヌの胃運動が亢進することを fundic pouch および antral pouch の内圧変化により認めている。その後、モチリンの合成 (Wunsch ら, 1973; Yajima ら,

察

1975; Shimizu ら, 1976) や radioimmunoassay の確立 (Dryburgh ら, 1975) によりモチリンと消化管運動に関する研究は急速に進歩した。

in vitro の研究では、ウサギとヒトの胃腸筋条片で、モチリンによる筋収縮が認められている (Strunz ら, 1975; Domschke ら, 1976; Segawa ら, 1976)。しかし、イヌ、ブタ、モルモット、ラットの胃腸筋条片では、モチリンに

よる筋収縮は認められていない (Segawa ら, 1976; Jennewein ら, 1975). ところが, Green ら (1976) による摘出イヌ胃十二指腸を用いた実験では, モチリンの動脈内注入にて幽門と十二指腸の内圧上昇が, 用量依存性に認められている.

in vivo の研究では, 外因性モチリンによるイヌ胃内圧の上昇がバルーン法により認められている (Brown ら, 1971; Jennewein ら, 1976; 谷ら, 1978). extra luminal strain gauge force transducer を用いイヌの胃腸の空腹期収縮について研究していた Itoh ら (1975) はモチリンの投与により空腹期収縮と同様の収縮が起こることを知り, その後の研究で空腹期収縮の調節はモチリンによると報告している (伊藤ら, 1977). Ormsbee ら (1978) も extraluminal strain gauge force transducer による観察で, イヌの胃腸の筋収縮を認めている.

筋電図法を用いた研究は, Wingate ら (1975, 1976), Castresana ら (1978), Poitras ら (1980), Sarr ら (1983) などがあり, モチリンによるイヌ胃腸筋の運動を観察しているが, その方法や成績の分析に差違がある.

また, 胃排出に関する報告では, ヒトではモチリンによる排出遅延 (Ruppin ら, 1975) が, イヌでは排出促進 (Debas ら, 1977; 原沢ら, 1979) が認められている. ラットではモチリンによる胃排出と腸管輸送の促進が報告されている (塚本, 1978).

このように, モチリンと消化管運動の観察は, 種々行われてきたが, 動物の種差による違いが現われたり, 実験方法の違いによる差が現われたりして, 未だ意見の一致をみるに至っていない. 著者は, イヌを用いた慢性実験で, 無麻酔無拘束で, 胃筋電図を導出記録した.

モチリンの単独投与によるイヌ胃筋電図では, Wingate ら (1976) は放電頻度の減少を認め, Castresana ら (1978) は放電頻度に変化はなく, slow wave に spike potential の重畳する割合が増すと報告している. 著者の実験では, モチリンの投与により放電間隔は短縮し, 伝播速度は促進した. これは, 外因性モチリンにより

胃平滑筋が興奮したことを示している.

さらに, 0.1~0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の濃度において, 放電間隔についてみると静注後 30 分まで, 伝播速度については静注後 10 分まで, モチリンの投与量と筋電図の変化に用量依存性があった. 用量依存性については, Green ら (1976) が摘出したイヌ胃十二指腸の筋電図と内圧変化において認めているが, in vivo では認めていない. なお, 原沢ら (1979) はイヌの胃排出機能をモチリンが用量依存性に亢進させることを認めている.

モチリンとセクレチンの相互作用については, Castresana ら (1978) は合成ブタモチリンにより誘発されたイヌ胃幽門洞部の spike potential は天然ブタセクレチンにより抑制されることを報告している. 著者の実験においても, モチリンにより短縮した放電間隔はセクレチンにより延長し, モチリンにより促進した伝播速度はセクレチンにより遅延した. また逆に, セクレチンによる筋電図の変化はモチリンにより抑制された. このように, モチリンとセクレチンは拮抗作用を示した.

モチリンとガストリンの相互作用について, Wingate ら (1975) はペンタガストリンの投与下ではモチリンは無効であるとしている. Itoh ら (1977) はモチリンによる空腹期収縮の発生はペンタガストリンで阻害されることを報告している. 著者の筋電図による観察では, モチリンとガストリンは拮抗することなく, むしろ相乗作用を示した. Wingate らや Itoh らはモチリンの効果を空腹期収縮の発生という観点で見えており, ガストリンの投与は血中ガストリン値を上昇させ, 食後と同様の状態となり, 空腹期収縮は消失すると説明している. 著者の実験では, 胃平滑筋自体はモチリンによっても, ガストリンによっても電気的興奮を示し, 両者の重複投与においても興奮を示したと考えられる. 自律神経遮断剤とモチリンの相互作用について, Wingate ら (1976) は in vitro の実験でアトロピン投与中はモチリンは無効であるとしている. Chey ら (1978) はイヌ in vivo でアトロピン投与中は空腹期収縮は抑制されていると報告している. 著者はイヌ胃筋電図による観察で,

アトロピン投与後にモチリンを投与した場合でも、放電間隔の短縮と伝播速度の促進というモチリンの効果を認めた。逆にモチリン投与後にアトロピンを投与した時、放電間隔の短縮と伝播速度の遅延というアトロピンの効果を認めた。

迷走神経を切離した場合、イヌ胃筋電図の放電間隔は迷走神経切離前に比べ短縮し、伝播速度は迷走神経切離前に比べ遅延するという迷走神経切離の影響が現われた。迷走神経切離後にモチリンを投与すると、放電間隔の変化も伝播速度の変化も、ともに迷走神経を切離していない時にモチリンを投与した場合とそれぞれ同様の变化のパターンを示した。すなわち、迷走神経切離後でもモチリンの胃平滑筋に対する効果が

が現われていたことになる。

食後にモチリンを投与した時には、モチリンは無効であるとの Itoh ら(1976)の force transducer による研究がある。著者も食後にモチリンを投与し、筋電図学的に検討した。食後にモチリンを投与した場合、放電間隔は短縮することなくモチリン投与前とはほぼ同様の値を示した。また、伝播速度は促進することなくモチリン投与前後ともほとんど変わらなかった。一方、モチリン投与後に摂食させた時の筋電図は、摂食を機に放電間隔が著明に延長し、伝播速度はさらに促進し、食後のイヌ胃筋電図の特長を表わした。これらは食事摂取の胃に与える影響が大きいために、モチリンの影響が、筋電図上に現われなかったものと考えられた。

V. 結

論

モチリンのイヌ胃平滑筋に対する作用を筋電図法にて観察した。また、セクレチンやガストリンとの相互作用や、自律神経遮断剤との関係、迷走神経切離後のモチリンの影響などについても検討し、以下の知見を得た。

1. モチリンの投与により、空腹時のイヌ胃筋電図は、放電間隔が短縮し、伝播速度が促進した。すなわち、外因性モチリンにより胃平滑筋が興奮した。
2. モチリンの投与量とイヌ胃筋電図の放電間隔の短縮や伝播速度の促進の度合には、用量依存性があった。
3. モチリン投与後にセクレチンを投与した時、逆にセクレチン投与後にモチリンを投与した時の、いずれの空腹時イヌ胃筋電図にも、拮抗作用がみられた。
4. モチリン投与後にテトラガストリンを投与した時、逆にテトラガストリン投与後にモチリンを投与した時の、いずれの空腹時イヌ胃筋電図にも、相乗作用がみられた。

5. アトロピン投与後にモチリンを投与した時、空腹時イヌ胃筋電図の放電間隔の短縮と伝播速度の促進というモチリンによる興奮作用がみられた。

6. 幹迷走神経切離後にモチリンを投与した時、空腹時イヌ胃筋電図の放電間隔の短縮と伝播速度の促進が認められた。すなわち、迷走神経切離後でもモチリンの胃平滑筋に対する興奮作用がみられた。

7. 食後にモチリンを投与した時、イヌ胃筋電図の放電間隔の短縮は認められず、伝播速度の促進も認められなかった。すなわち、筋電図上、食後には空腹時のようなモチリンによる興奮作用は認められなかった。

稿を終るにあたり、本研究のために貴重なる合成モチリンを御提供下さいました静岡薬科大学 矢内原昇教授に感謝の意を表します。また、御指導ならびに御校閲を賜った白鳥常男教授に深甚なる謝意を捧げます。

文

献

- Brown, J.C., Johnson, L.P. and Magee, D.F. (1966). Effect of duodenal alkalization on gastric motility. *Gastroenterology* 50: 333-339.
- Brown, J.C. (1967). Presence of a gastric motor-stimulating property in duodenal extracts.

- Gastroenterology* **52**: 225-229.
- Brown, J.C., Mutt, V. and Dryburgh, J.R. (1971). The further purification of motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide from the mucosa of the small intestine of hogs. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* **49**: 399-405.
- Castresana, M. *et al.* (1978). Effects of motilin and octapeptide of cholecystokinin on antral and duodenal myoelectric activity in the interdigestive state and during inhibition by secretin and gastric inhibitory polypeptide. *Digestion* **17**: 300-308.
- Chey, W.Y., Lee, K.Y. and Tai, H.H. (1978). Endogenous plasma motilin concentration and interdigestive myoelectric activity of the canine duodenum. In: *Gut hormones*, edited by S.R. Bloom, pp. 335-358. Churchill Livingstone. Edinburgh, London and New York.
- Debas, H.T., Yamagishi, T. and Dryburgh, J.R. (1977). Motilin enhances gastric emptying of liquids in dogs. *Gastroenterology* **73**: 777-780.
- Domschke, W. *et al.* (1976). Motilin and motilin analogues: mode of action. *Scand. J. Gastroent.* **11**: suppl. 39, 25-28.
- Dryburgh, J.R. and Brown, J.C. (1975). Radioimmunoassay for motilin. *Gastroenterology* **68**: 1169-1176.
- Green, W.E.R. *et al.* (1976). Effects of 13-nle-motilin on the electrical and mechanical activity of the isolated perfused canine stomach and duodenum. *Gut* **17**: 362-370.
- 原沢 茂ほか (1979). 合成 motilin の覚醒犬胃排出機能に及ぼす影響. ホルモンと臨床 **27**: 175-178.
- Itoh, Z. *et al.* (1976). Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scand. J. Gastroent.* **11**: suppl. 39, 93-110.
- 伊藤 漸ほか (1977). 合成 motilin の胃運動に対する作用—意識下のイヌにおける研究—. 日消病会誌 **74**: 155-163.
- Itoh, Z. *et al.* (1977). Inhibitory effect of pentagastrin and feeding on natural and motilin-induced interdigestive contractions in the stomach of conscious dogs. *Gastroenterol. Jpn.* **12**: 284-288.
- Jennewein, H.M. *et al.* (1975). The motor-stimulating effect of natural motilin on the lower esophageal sphincter, fundus, antrum and duodenum in dogs. *Digestion* **13**: 246-250.
- Jennewein, H.M. *et al.* (1976). Motilin effects on gastrointestinal motility and lower esophageal sphincter (LES) pressure in dogs. *Scand. J. Gastroent.* **11**: suppl. 39, 63-65.
- Nakayama, S. *et al.* (1981). Effect of motilin on gallbladder and gastroduodenal motility in dogs. *Ital. J. Gastroenterol.* **13**: 6-9.
- Ormsbee, H.S.III. and Mir, S.S. (1978). The role of the cholinergic nervous system in the gastrointestinal response to motilin in vivo. In: *Gastrointestinal motility in health and disease*, edited by H.L. Duthie, pp. 113-122, MTP press Ltd. Lancaster.
- Poitras, P. *et al.* (1980). Motilin-independent ectopic fronts of the interdigestive myoelectric complex in dogs. *Am. J. Physiol.* **239**: G215-G220.
- Ruppin, H. *et al.* (1975). Effects of 13-nle-motilin in man—inhibition of gastric evacuation and stimulation of pepsin secretion. *Scand. J. Gastroent.* **10**: 199-202.
- Sarr, M.G., Kelly, K.A. and Go, V.L.W. (1983). Motilin regulation of canine interdigestive intestinal motility. *Dig. Dis. Sci.* **28**: 249-256.
- Segawa, T. *et al.* (1976). Effect of synthetic motilin and related polypeptides on contraction of gastrointestinal smooth muscle. *Commun. J. Pharm. Pharmacol.* **28**: 650-651.
- Shimizu, F. *et al.* (1976). Synthesis of porcine motilin by fragment condensation using three protected peptide fragments. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **49**: 3594-3596.
- Strunz, U. *et al.* (1975). Analysis of the motor effects of 13-norleucine motilin on the rabbit, guinea pig, rat, and human alimentary tract in vitro. *Gastroenterology* **68**: 1485-1491.
- 谷 充ほか (1978). 合成モチリンの胃運動作用について. 日本平滑筋誌 **14**: 55-65.
- 塚本純久 (1978). 覚醒下ラットにおける胃腸内容物輸送機能に関する実験的研究. 日消病会誌 **75**: 1707-1718.

- Wingate, D.L. *et al.* (1975). 13-norleucine motilin versus pentagastrin: Contrasting and competitive effects on gastrointestinal myoelectrical activity in the conscious dog. *Acta Hepato-gastroenterol.* **22**: 409-410.
- Wingate, D.L. *et al.* (1976). Motilin-induced electrical activity in the canine gastrointestinal tract. *Scand. J. Gastroent.* **11**: suppl. 39, 111-118.
- Wunsch, E. *et al.* (1973). Zur Synthese von Norleucine-13-Motilin. *Z. Naturforsch.* **28c**: 235-240.
- Yajima, H., Kai, Y. and Kawatani, H. (1975). Synthesis of the docosaepptide corresponding to the entire amino-acid sequence of porcine motilin. *J.C.S. Chem. Commun.* 159-160.

(1986年10月22日受付)