

ドパミン D₂ 受容体拮抗剤の抗コリンエステラーゼ活性： その臨床的意義

群馬大学医療技術短期大学部

水 本 明 良, 伊 藤 漸

ANTI-CHOLINESTERASE ACTIVITY OF DOPAMINE D₂ RECEPTOR ANTAGONIST:
ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Akiyoshi, MIZUMOTO and Zen ITOH

GI laboratories, College of Medical Technology, Gunma University, Maebashi 371.

Anti-cholinesterase activity of dopamine D₂ receptor antagonist, domperidone was studied by means of chronically implanted force transducers in the gastrointestinal (GI) tract in five conscious dogs. Cisapride was used as a drug to stimulate endogenous release of acetylcholine. In the digestive state, cisapride (0.25 mg/kg) stimulated $18.6 \pm 5.6\%$ increase in the motor index of the gastric antrum alone, however, combined administration with domperidone (1.0 mg/kg-hr) significantly enhanced the motor index in the gastric antrum and duodenum. In the gastric antrum, the increase was $68.1 \pm 7.2\%$. During the interdigestive state, cisapride did not always induce the interdigestive migrating contractions (IMC)-like contractions in the GI tract, but the background infusion of domperidone significantly increased the incidence of the occurrence of IMC-like contractions by cisapride. In *in vitro* study, weak but significant anti-cholinesterase activity was found in domperidone, the activity being about 1/1,000 of that of neostigmine. In dog experiment, similar enhancement of motor stimulating activity of cisapride was observed when neostigmine was given at 1.0 $\mu\text{g/kg-hr}$. In conclusion, domperidone has anti-cholinesterase activity and acts to enhance motor stimulating activity of cisapride through inhibition of cholinesterase activity in the upper digestive tract.

緒 言

ドパミン D₂ 受容体拮抗剤は一般に副交感神経節後線維の D₂ 受容体に作用してアセチルコリンの放出を亢進することが証明されており, (Kusunoki, 1985), 臨床的にも胃収縮運動の亢進や胃排出の促進が認められている (Schuurkes, 1981). D₂ 受容体拮抗剤としては domperidone が最も知られている (Brogden, 1982). domperidone は apomorphine 誘発による嘔吐を強力に抑制すると共にヒトや実験動物において胃十二指腸運動を協調・促進するといわれている (Brogden, 1982). しかるに, その後

domperidone の収縮運動亢進活性については異論がないわけではない. 特に電気刺激によってコリン作動性神経により伝達される *in vitro* での収縮運動では, モルモットの回腸 (Gorich, 1982), ラット (McClelland, 1982), モルモット (Costall, 1984), ヒト (Sanger, 1985) での胃では, その増強が観察されないとも言われている. そこで domperidone の消化管運動, 特に上部の消化管への作用をさらに検討した結果, ドパミン D₂ 受容体拮抗剤には, 消化管運動亢進のメカニズムとして, 本来の D₂ 受容体拮抗

作用の他に、抗コリンエステラーゼ活性を有するものが見つかり、特に内因性にアセチルコリン

ンの放出が起こっている場合はその作用が顕著に発現することが判明したので報告する。

実 験 方 法

A. 意識下犬における実験

実験犬の作製と消化管収縮運動の測定：

雑種成犬 5 頭を用い、pentobarbital sodium (Nembutal, 30 mg/kg, Abbott 社) の静脈内投与による全身麻酔で開腹し、すでに報告した方法により、force transducer (Itoh, 1977a) を消化管漿膜面に夫々の輪状筋収縮が測定できる方向に慢性的に縫着した。その各部位は、胃体部、胃前庭部、十二指腸、空腸上部、小腸中部、回腸下部、上部結腸、下部結腸の 8 カ所である。transducer の導線は体外に引き出し、側胸部皮下を通して両肩甲骨間の皮切部から取り出し、近傍皮膚に固定した。一方、外頸静脈から Silastic tube (602-205, Dow Corning 社) を上大静脈内に留置し、他端は頸部皮膚に固定した。このチューブは内部をヘパリン生食水で満たし、プラスチック製の栓をして、薬剤投与用ルートとした。手術後、ジャケット型プロテクターを着用させ、transducer とチューブを保護した。術後 3 日間は補液を行い、約 2 週間後から実験に供した。

イヌは一日一回 5:00 pm に一定の食餌 (Gaines meal, 味の素ゼネラルフード (株)) を 20 g/kg の割合で与え、水は自由に与えた。実験期間中は実験用ケージで飼育した。

消化管収縮運動の測定は、増幅器 (UG-6, 日本光電 (株)) からの導線を transducer からの導線と保護ジャケット内で小型コネクター (JAEPS-50 SC & PT-A 日本航空電子 (株)) で接続し、増幅器からの信号を多チャンネル記録計 (MS-544, 日本光電工業 (株)) に記録すると同時にデータコーダー (RD-110T, (株) TEAK) に収録した。

収縮運動の記録の解析：

記録の解析は収縮波形の目測による質的検討と、コンピューターによる量的解析法を用いた。質的解析は従来の記録紙の波形の観察を主とした。量的解析はデータレコーダーに記録した信

号をわれわれが独自に開発した解析プログラムによりパソコン (PC-9801 RX, NEC) を用いて運動量を算出した。この運動量は一定時間内の収縮波と基線で囲まれた面積を示し、motor index に相当した。

実験方法：

ドパミン D₂ 受容体拮抗剤としては domperidone を 1.0 mg/kg-hr の割合で投与した。一方、内因性アセチルコリンの放出促進剤として cisapride を 0.25 mg/kg の静注で、外因性アセチルコリン剤としては市販臨床用アセチルコリン注射薬を 0.05 mg/kg-min の持続投与で用いた。実験は食後期、空腹期の両時期に行い、domperidone の持続注射 10 分後に cisapride 或はアセチルコリンを投与した。

これらの測定は一頭のイヌで 2 回繰り返えし、5 頭について行い、結果は平均値±標準誤差で示し、Student's t-test を用いて統計的に処理し P 値が 0.05 より小なる場合を比較する両者間で有意差ありと判定した。

B. 試験管内でのアセチルコリンエステラーゼの阻害実験

domperidone と neostigmine のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用は、Ellman ら (1961) の方法にしたがって測定した。反応液は 0.1 M Tris-HCl buffer (pH 8.5) 中に、基質として 5×10^{-4} M acetylthiocholine iodine、発色試薬として 5,5'-dithio-bis (2-nitrobenzoic acid)、酵素として acetylcholinesterase 1.67×10^{-2} U/ml を含むものを用いた。これに domperidone または neostigmine のそれぞれ必要な濃度を添加した。実験手順は、domperidone の場合、反応液を 30°C で 3 分間ブレインキュベートし、その後 acetylcholinesterase を添加することで反応を開始させ、neostigmine の場合、反応液を 30°C で 10 分間ブレインキュベートした後、acetylthiocholine iodine を添加して反応を開始させた。反応は spectro-

photometer (Double beam spectrophotometer 200-20, 日立製作所, 東京) 内の 30°C に保温したセル中にて行い, 412 nm での吸光度変化として記録した。被検薬物の有無に関わらず, 反応は 5 分間直線的に進行した。酵素活性は 1 分間当りの吸光度増加量として算出した。被検薬物の阻害活性はコントロールの酵素活性に対する薬物存在下の酵素活性の減少率として現した。酵素活性は 3 回の実験の平均値を用いた。

使用薬剤：

pentobarbital sodium (Nembutal, Abbott

Labs, Chicago, USA), domperidone (動物注射用 domperidone) 及び, cisapride (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium), neostigmine (Vagostigmin 注射薬, シオノギ製薬, 大阪), acetylcholine (Obisot, 第一製薬, 東京), acetylthiocholine iodine (Sigma Chemical Co., St Louis, USA), acetylcholinesterase (Sigma Chemical Co., St Louis, USA), 5, 5'-dithio-bis (2-nitrobenzoic acid) (Sigma Chemical Co., St Louis, USA)。

結 果

A. 意識下犬における観察

1. domperidone の作用

a) 食後期における内因性アセチルコリンに対する作用

図 1 は食後期に cisapride (0.25 mg/kg) を投与した場合の消化管収縮運動に対する作用で

ある。この図から明らかな通り, この用量での cisapride の作用は主として胃前庭部に現れた。その他, 小腸や大腸にも作用を認めたが, cisapride 投与前後 10 分間の運動量を比較したところ両者間には有意な差は認められなかった。胃前庭部では $18.6 \pm 5.6\%$ ($p < 0.05$) の増加が認

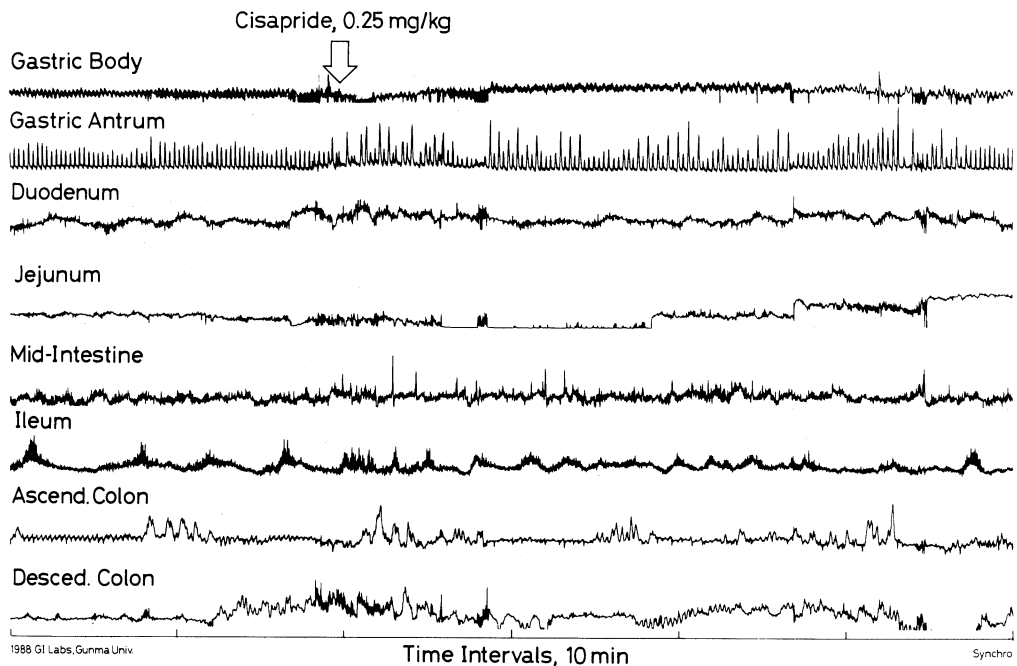


図 1. cisapride (0.25 mg/kg) の食後期運動に対する作用。

この量の cisapride の投与では, 胃前庭部のみにわずかな収縮運動の亢進が認められるのみであった。

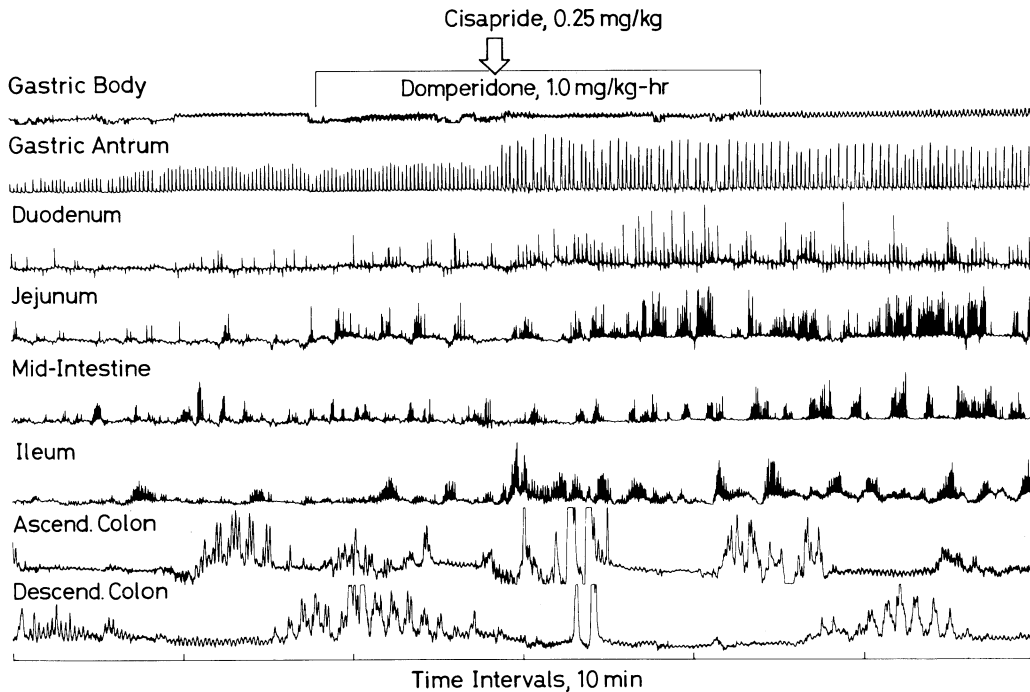


図 2. domperidone (1.0 mg/kg-hr) 併用による cisapride (0.25 mg/kg) の作用 (食後期).
domperidone 併用により cisapride の作用は, 特に胃前庭部において著明に増強された.

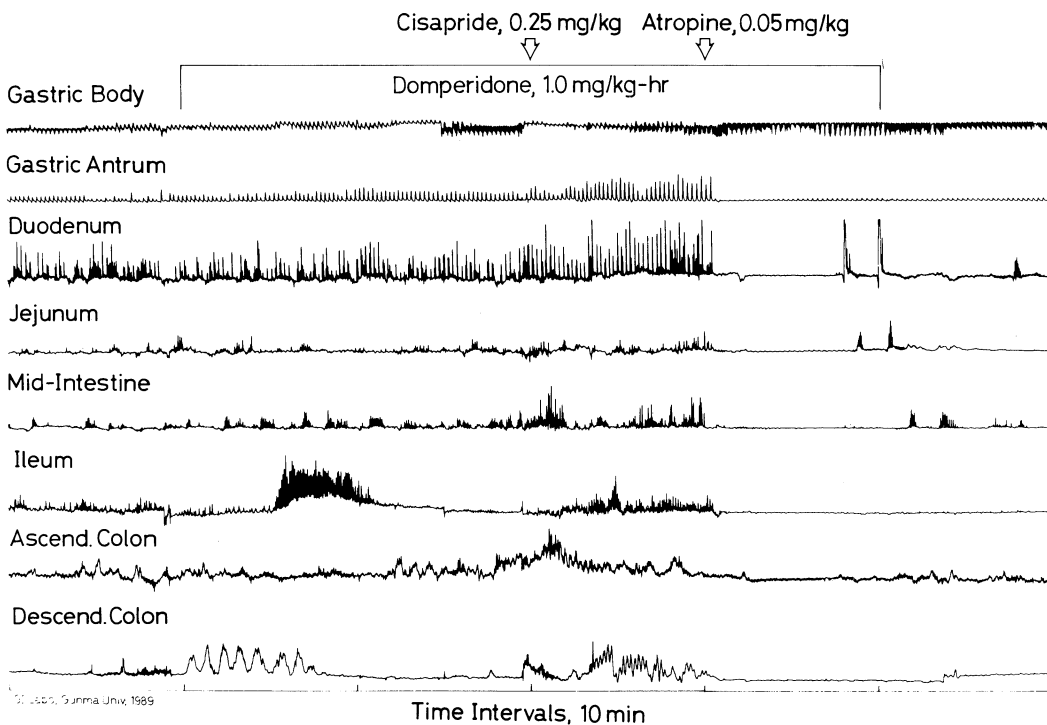


図 3. cisapride, domperidone による収縮反応に対する atropine の作用.
cisapride, domperidone による収縮反応は atropine (0.05 mg/kg) により完全に抑制された.

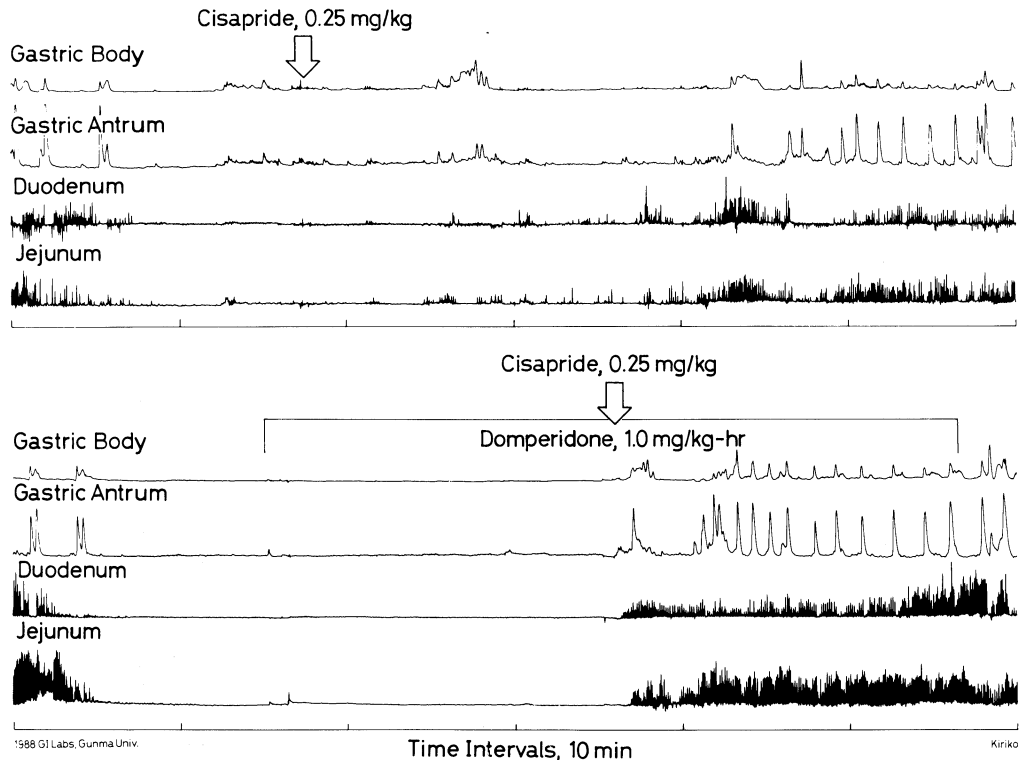


図4. 空腹期運動に対する cisapride (0.25 mg/kg) 単独の作用 (上段) と domperidone (1.0 mg/kg-hr) 併用による cisapride の作用 (下段). cisapride 単独投与では直ちに収縮運動が起こらない場合があったが, domperidone 併用により cisapride の IMC 様運動が直ちに出現し, その反応も著名に増強された.

められた.

図2はあらかじめドパミン D₂ 受容体拮抗剤の domperidone を 1.0 mg/kg-hr の割合で持続的に静脈内投与を行っており, 10 分後に cisapride を 0.25 mg/kg 静脈内に投与した場合の消化管収縮運動の反応である. cisapride に対する胃前庭部の収縮反応が明らかに増強されたことが分かる. 運動量で比較すると, その増加は $68.1 \pm 7.2\%$ となり, cisapride 単独投与時の増加率と比較して, 有意 ($p < 0.01$) に増強されたことが分かる.

図3は同様の条件下で cisapride による収縮運動の増加が確認された後, atropine 0.05 mg/kg を投与したものである. atropine 投与により, 増加した収縮運動が完全に抑制された.

b) 空腹期における内因性アセチルコリンに対する作用

図4及び図5は同一の実験を同一犬で行った結果を示す. 図4 (上段) では空腹期の phase I の時期に cisapride 0.25 mg/kg を投与した. その結果, 約 30 分後から空腹期伝播性強収縮波群 (interdigestive migrating contractions, IMC) 類似の収縮波群が惹起された. 図5の場合も同様で, その上段に示す通り, cisapride 投与と同時に IMC 様収縮運動が惹起されている. このように cisapride 0.25 mg/kg の投与は必ずしも同一の反応を示さなかったが, あらかじめ domperidone を 1.0 mg/kg-hr の割合で静脈内投与を行っておいてから cisapride 0.25 mg/kg を投与すると, 図4及び図5の下段に示す通り, その反応はほぼ一定し, IMC 様収縮運動が上部消化管に惹起された. 空腹時の実験では収縮反

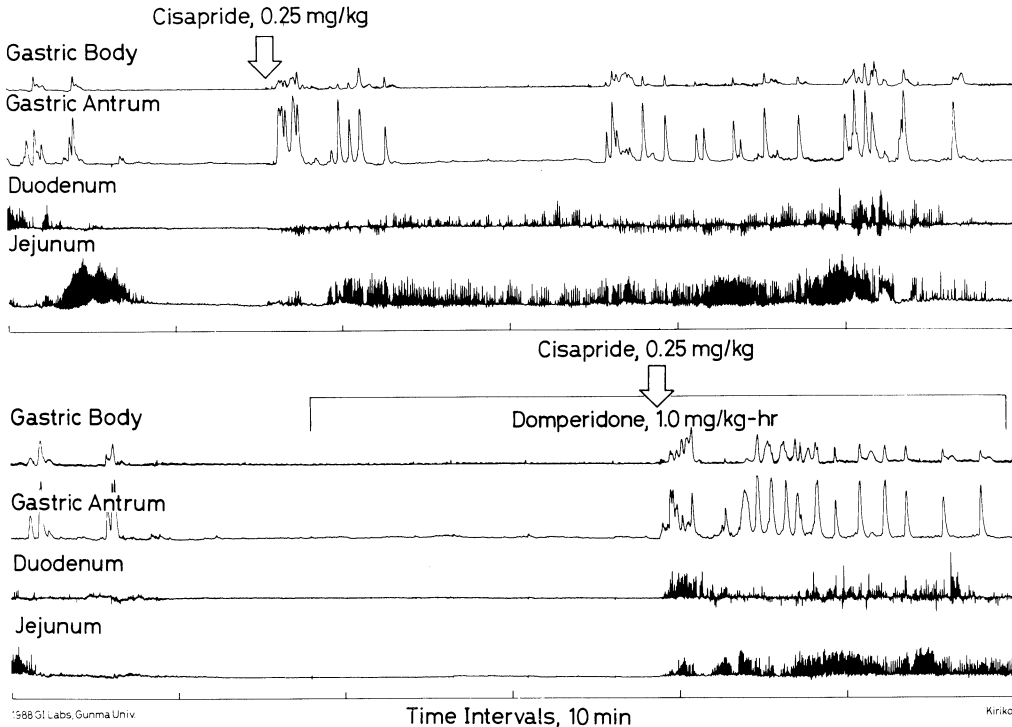


図5. 空腹期における cisapride 単独（上段）と domperidone 併用による作用（下段）。
図4と比較すると，cisapride 単独による効果はこの図に示す通りさまざまであるが，domperidone 併用によりその作用はほぼ一定となり，図4の下段の反応とはほぼ一致した。

応は明白であったので，量的解析は行われなかった。また，domperidone や cisapride により引き起こされた収縮運動は atropine 0.05 mg/kg で完全に抑制された。

C) 空腹期における外因性アセチルコリンに対する作用

空腹期 phase I の時期に，アセチルコリンを 0.05 mg/kg-min で5分間投与し，domperidone 1.0 mg/kg-hr 併用によりアセチルコリンの反応が増強されるかどうかを検討した。空腹期においてはアセチルコリン投与により全例律動性の収縮運動を認めた。食後期のアセチルコリンの作用は一定しなかったので食後期の実験は行わなかった。その結果，図6に示すように domperidone 併用により，特に胃前庭部において著明な外因性アセチルコリンの反応増強がみられ，domperidone の抗コリンエステラーゼ活性の存在が疑われた。

2. neostigmine の作用

上記のごとく，domperidone の抗コリンエステラーゼ活性が疑われたので，抗コリンエステラーゼ剤である neostigmine の投与により，cisapride の作用がどの様に変化するかを検討した。neostigmine の量としては，その単独投与で何等作用のない 1.0 μ g/kg-hr を用いた。

図7は食後期に neostigmine (1.0 μ g/kg-hr) を静脈内に投与し，投与開始10分後に cisapride を 0.25 mg/kg 静脈内に投与したときの消化管運動の反応である。この図からわかる通り，neostigmine 1.0 μ g/kg-hr は消化管運動に対し何等作用を示さなかった。このときに cisapride を投与すると胃を中心に主として上部消化管の収縮運動が亢進し，特に胃前庭部では，投与前に比し $51.3 \pm 9.8\%$ 増となった。これは cisapride 単独投与時の増加率 ($18.6 \pm 5.6\%$) に比し有意に ($p < 0.05$) 大であった。

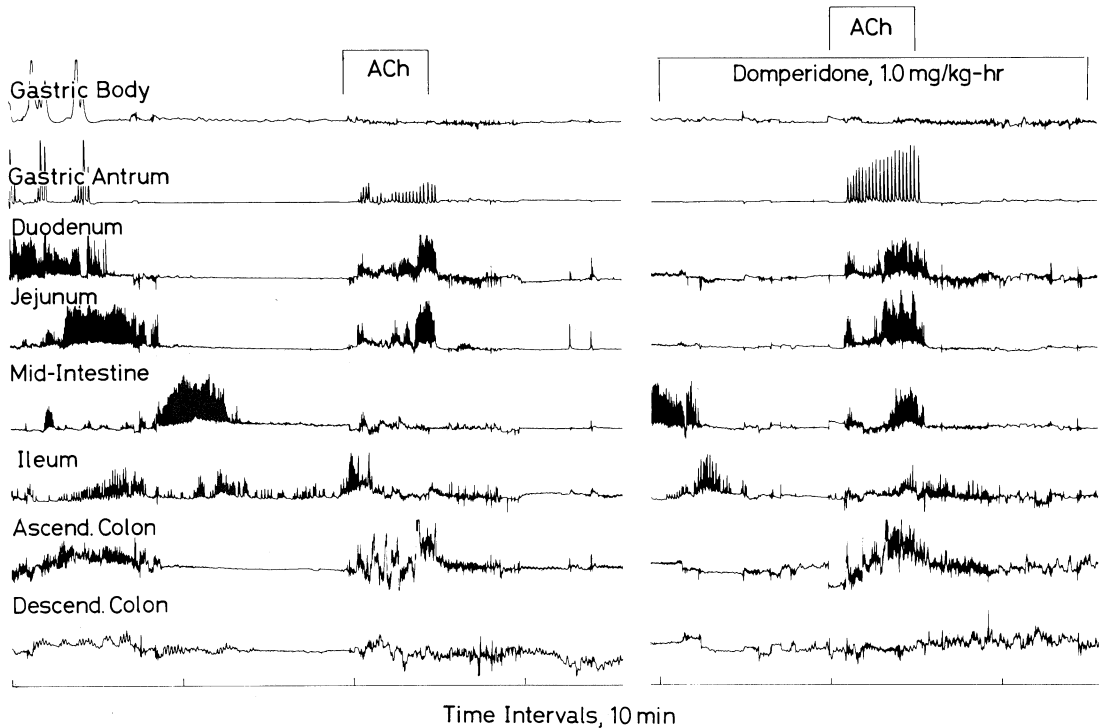


図6. domperidone (1.0 mg/kg-hr) 併用による acetylcholine (ACh, 0.05 mg/kg-min) による収縮反応の変化。
domperidone 併用により ACh の反応は、特に胃前庭部において著明に増強された。

一方、空腹期、胃の phase III 終了後 10 分たったところから neostigmine の投与を開始し、同様に実験したところ、cisapride 0.25 mg/kg の静脈内投与により 95% の信頼度で IMC 様の cisapride 特有の強い律動性収縮を全消化管で惹起した。

B. domperidone の抗コリンエステラーゼ活性の試験管内測定

in vitro で domperidone のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用の結果は図 8 に示す通り

である。neostigmine に比べその活性は低いが、domperidone は用量反応性にアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害し、その dose-response curve は neostigmine のそれとほぼ平行になった。IC₅₀ で比較すると、neostigmine が 2×10^{-8} M であるのに比し、domperidone では 2×10^{-5} M で両者の間には約 1,000 倍の活性比が認められた。なお、cisapride には抗コリンエステラーゼ活性は存在しなかった。

考

ドパミン D₂ 受容体拮抗剤である domperidone をイヌに投与しても、健康なイヌである限りその消化管運動亢進作用はほとんどみられない(伊藤, 1980)。これは、図 2 や図 3 での食後期における作用及び図 4 と図 5 での空腹期における作用からも明らかである。このことは、これらのイヌにおいて実験を行った時、ドパミン

察

によるコリン作動性神経からのアセチルコリン放出抑制がほとんど認められなかったためと解釈される。こうした domperidone 投与下での cisapride の作用の増大が如何なる機序によるものであるかが当面の課題となった。

元来、cisapride はその作用機序に不明な点はあるとしても、少なくとも上部消化管では壁内

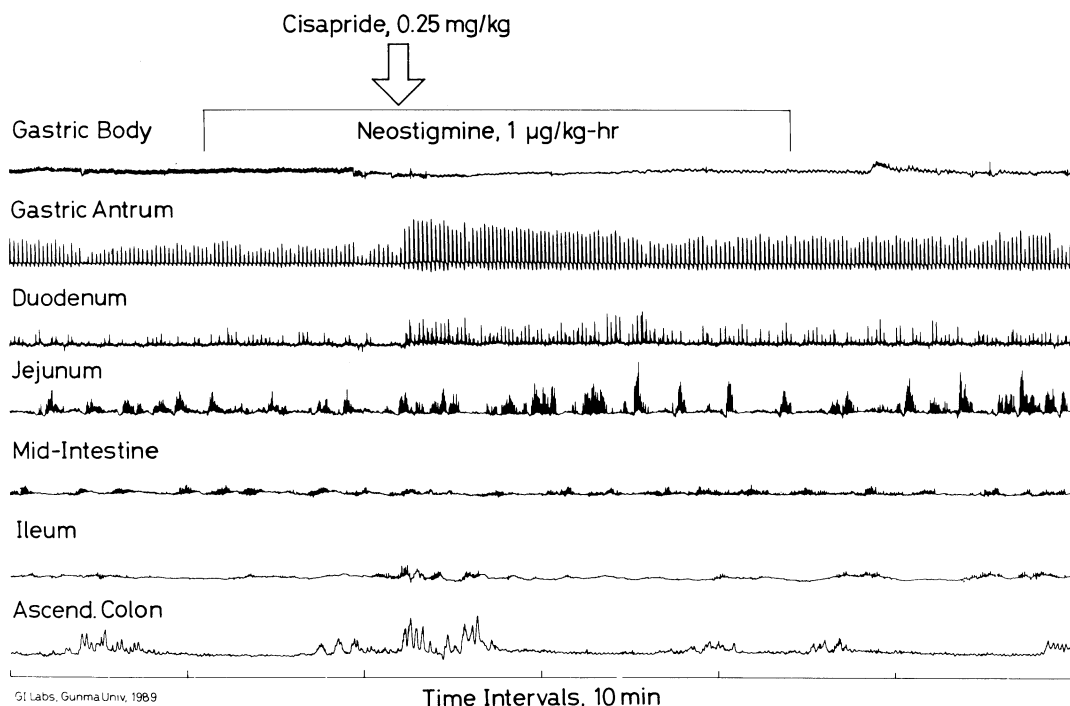


図 7. neostigmine (1.0 µg/kg-hr) 併用による cisapride (0.25 mg/kg) の作用。
neostigmine 併用により cisapride の反応は、図 2 同様著名に増強された。

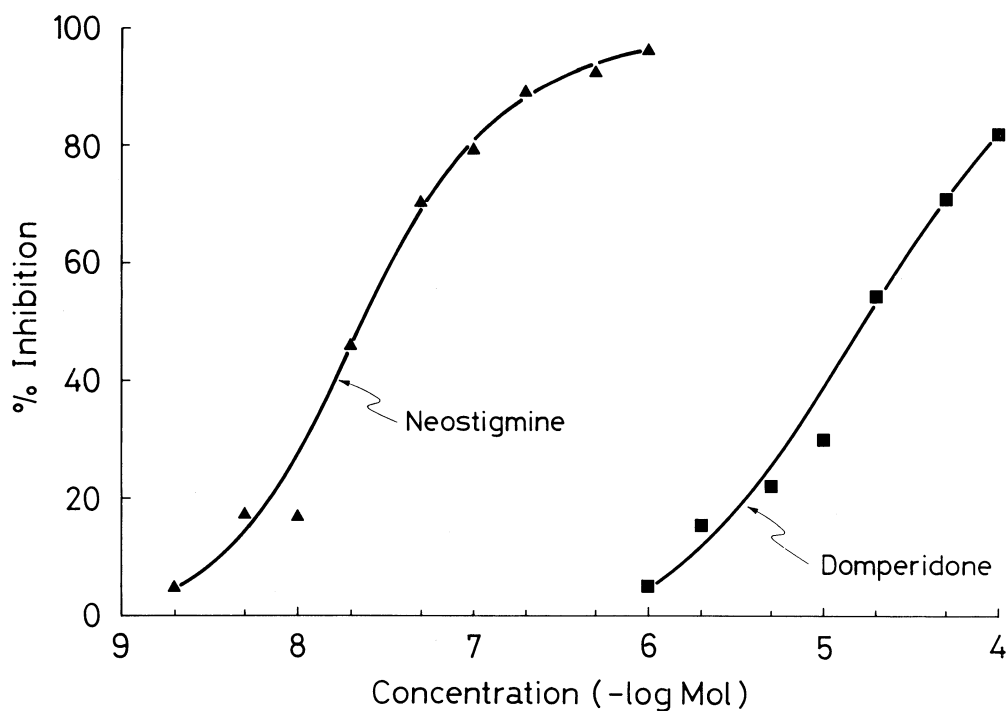


図 8. neostigmine, domperidone による acetylcholinesterase 抑制作用。
neostigmine, domperidone 共に acetylcholinesterase 活性を dose-dependent に抑制した。

神経に作用して cholinergic neuron からのアセチルコリン放出を促進することが証明されている (Schuurkes, 1985). cisapride には D₂-receptor との affinity が認められるが, その活性は metoclopramide に比べてもその 1/3 に過ぎないので (Schuurkes, 1987), domperidone の D₂ 拮抗作用 (metoclopramide の 10 倍以上) に比べれば問題になる活性ではない. また, domperidone と cisapride を併用した場合の収縮反応は atropine ですべて抑制されるので, 最終伝達物質はアセチルコリンであると考えられる. それ故, 前述のごとく domperidone 単独投与によるアセチルコリン放出増大が考えにくい状況下 (Sanger, 1985) で, cisapride 投与による内因性アセチルコリンの作用を増大せしめる機構として考えられるものとして, われわれは抗コリンエステラーゼ活性に注目した.

そこで, domperidone にはたして抗コリンエステラーゼ活性があるか否かを in vivo, in vitro で検討した結果, in vivo においては外因性アセチルコリンの作用を著明に増強し, in vitro においては, neostigmine に比べてその活性は約 1000 分の 1 程度であるが, 確かに存在することが確認された. また, cisapride の作用を約 50% 以上増加させるのに用いた domperidone, neostigmine の各用量が, それぞれ 1 mg/kg-hr, 1 μ g/kg-hr であることは in vitro の結果ともよく一致している.

事実, Yoshida ら (1988) は, metoclopramide や ranitidine にはコリンエステラーゼを抑制する活性が存在し, 消化管運動を亢進することを報告している. また, われわれも H₂ 受容体拮抗剤の抗コリンエステラーゼ活性と胃前庭部収縮運動を意識下犬において比較検討し, ranitidine 及び cimetidine には外因性アセチルコリンによる胃前庭部収縮運動を増大せしめる活性のあることを証明した (水本, 1989). このような事実は他にも報告がある (Hansen, 1983; Aono, 1986) が, ドパミン D₂ 受容体拮抗剤や H₂ 受容体拮抗剤の全てに共通して存在するのではなく, domperidone, ranitidine 及び cimetidine に見いだされたもので, 同じ H₂ 受容体拮抗剤

の famotidine には全く認められなかった. それ故, 抗コリンエステラーゼ活性と薬剤の化学構造との相関は不明である.

domperidone あるいは neostigmine との併用投与で, cisapride による収縮運動の増大は主として上部消化管に限定されていた. このことは, コリンエステラーゼそのものに部位特異性があるためか (Inestroas, 1989), あるいは cisapride の作用点が上部と下部消化管では異なるためかも知れない. 事実, Janssen 社での結果からも明らかな通り, guinea-pig の結腸を用いた in vitro の実験では cisapride は non-neural mechanism を通して収縮を引き起こすとされている (Schuurkes, 1985; Hertag, 1986; Schuurkes, 1987). また, ヒトの摘出結腸標本でも cisapride による内因性アセチルコリン放出は証明されていない (Burleigh, 1985), cholinergic 以外のメカニズムを含む可能性がある (Altaparmakov, 1985). 以上の事実を考え合わせると cisapride の特徴が抗コリンエステラーゼ剤との併用により, その作用部位が一層鮮明となったのかも知れない.

こうした二剤併用に伴っておきる相乗作用が, 臨床的に如何なる意味を持つかについては, 実際の臨床効果をみた上で判断すべきと思われるが, この二剤併用が収縮運動の亢進という点では利点として発揮されることが期待できる. 特に空腹期における cisapride の作用は domperidone の添加によって発現率そのものも向上したことは特筆に値する. 空腹期収縮のその収縮力は外因性諸因子によって変化しないが (Itoh, 1977b), 食後期の収縮運動はおそらく放出される内因性アセチルコリンの量やムスカリン受容体の状態によって変化し得るものと考えられるので, 二剤併用による収縮力の増大は胃排出などにとって有利に働くことが期待される.

こうしたイヌにおける知見がヒトにおいて, はたして臨床用量において併用効果が認められるかどうか興味ある点である.

結

ドパミン D₂ 受容体拮抗剤である domperidone の抗コリンエステラーゼ活性を force transducer を慢性的に縫着した意識下犬 5 頭を用いて検討した。

内因性アセチルコリン放出刺激剤として cisapride を用い、その作用が domperidone の併用により増強されるかどうかを食後期・空腹期で検討した。食後期では cisapride 単独で胃前庭部運動を $18.6 \pm 5.6\%$ 亢進し、domperidone (1.0 mg/kg-hr) 併用にて胃前庭部の収縮運動は有意に増強された ($68.1 \pm 7.2\%$)。空腹期では cisapride 単独で IMC 様収縮運動が惹起された

語

が、その発現率は一定せず、domperidone 併用により cisapride の IMC 様運動発現率は増加した。

さらに、外因性に投与したアセチルコリンの収縮反応も domperidone 併用により著明に増強し、in vitro においては、neostigmine の $1/1,000$ と弱いながらも domperidone の抗コリンエステラーゼ活性が証明された。

以上の結果より、domperidone は抗コリンエステラーゼ活性を有し、D₂ 受容体拮抗作用と合わせ、cisapride の消化管運動亢進作用を増強するものと考えられた。

文

献

- Altaparmakov, I. (1985). Non-cholinergic stimulation of contractile activity of human colon by a novel gastrointestinal prokinetic cisapride. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac.* **330** (Suppl): R77.
- Aono, M., Moriga, M., Mizuta, K. and Narusawa, H. (1986). Cholinergic effects of histamine-H₂ receptor antagonists partly through inhibition of acetylcholinesterase. *Gastroenterol. Jpn.* **21**: 213-219.
- Brogden, R.N., Carmine, A.A., Heel, R.C., Speight, T.M. and Avery, G.S. (1982). Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an anti-emetic. *Drugs* **24**: 360-400.
- Buriegh, D.E. and Trout, S.J. (1985). Evidence against an acetylcholine releasing action of cisapride in the human colon. *Br. J. Clin. Pharmac.* **20**: 475-478.
- Costal, B., Naylor, R.J. and Tan, C.C.W. (1984). Neuronally mediated contraction responses of guinea-pig stomach smooth muscle preparations: Modification by benzamide derivatives dose not reflect a dopamine antagonists action. *Eur. J. Pharmac.* **102**: 79-89.
- Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherston, R.M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmac.* **7**: 88-95.
- Gorich, R., Weihrauch, T.R. and Kilbinger, H. (1982). The inhibition of dopamine of cholinergic transmission in the isolated guinea-pig ileum: Mediation through α -adrenoreceptor. *Arch. Pharmacol.* **318**: 308-312.
- Hansen, W.E. and Bertl, S. (1983). The inhibition of acetylcholinesterase and pseudocholinesterase by cimetidine. *Arzneim. Forsch. /Drug Res.* **33**: 161-163.
- Den Hertag, A. and Van Den Akker, J. (1986). The effect of cisapride on smooth muscle cells of guinea-pig taenia caeci. *Eur. J. Pharmacol.* **126**: 31-35.
- Inestrosa, N.C. and Perelman, A. (1989). Distribution and anchoring of molecular forms of acetylcholinesterase. *Trends. Pharmac. Sci.* **10**: 325-329.
- Itoh, Z., Honda, R., Takeuchi, S., Aizawa, I. and Takayanagi, R. (1977a). An extraluminal force transducer for recording contractile activity of the gastrointestinal smooth muscle in the conscious dog: Its construction and implication. *Gastroent. Jpn.* **12**: 275-283.
- Itoh, Z., Takeuchi, S., Aizawa, I. and Takayanagi, R. (1977b). Effect of synthetic motilin on gastric motor activity in conscious dogs. *Am. J. Dig. Dis.* **22**: 813-819.

- 伊藤 漸, 相沢 勇, 中村卓次 (1980). 下部食道括約筋及び胃の収縮運動における dopamine 及びその拮抗剤の作用. 日本平滑筋誌 **16**: 99-107.
- Kusunoki, M., Taniyama, K. and Tanaka, C. (1985). Dopamine regulation of [³H]acetylcholine release from guinea-pig stomach. *J. Pharmac. Exp. Ther.* **234**: 713-719.
- McClelland, C.M. and Sanger, G.J. (1982). Effects of metoclopramide and domperidone on cholinergic responses in rat isolated stomach. *Br. J. Pharmac.* **77**: 539.
- 水本明良, 藤村昌樹, 岩永裕氏, 宮下直志, 伊藤 漸 (1989). 意識下犬における H₂ 受容体拮抗剤の抗コリンエステラーゼ活性に及ぼす作用. 胃分泌研究会誌 **21**: 125-128.
- Sanger, G.J. (1985). Effects of metoclopramide and domperidone on cholinergically mediated contractions of human isolated stomach muscle. *J. Pharm. Pharmacol.* **37**: 661-664.
- Schuurkes, J.A.J. and Van Nueten, J.M. (1981). Is dopamine an inhibitory modulator of gastrointestinal motility? *Scand. J. Gastroent.* **16**, Suppl. **67**: 33-36.
- Schuurkes, J.A.J., Van Nueten, J.M., Van Daele, P.G.H., Reyntjens, A.J. and Janssen, P.A.J. (1985). Motor-stimulating properties of cisapride on isolated gastrointestinal preparations of the guinea-pig. *J. Pharmac. Exp. Ther.* **234**: 775-783.
- Schuurkes, J.A.J., Megens, A.A.H.P., Niemegeers, C.J.E., Leysen, J.E. and Van Nueten, J.M. (1987). A comparative study of the cholinergic vs the anti-dopaminergic properties of benzamides with gastrointestinal prokinetic activity. In: *Cellular Physiology and Clinical Studies of Gastrointestinal Smooth Muscle*, edited by J.H. Szurszewski, pp. 231-247, Elsevier.
- Yoshida, N., Karasawa, T. and Kadokawa, T. (1988). Effect of metoclopramide and ranitidine on acetylcholine release from isolated rat stomach. *Arch. int. Pharmacodyn.* **295**: 245-256.

(平成元年 9 月 11 日 受付)