N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorobenzamide dihydrochloride (Métoclopramide)

の腸管運動におよぼす効果

岡山大学医学部 第2生理学教室

(主任 福原 武教授)

福原 武, 中山 沃, 福田博之, 瀬屋俊昭

THE EFFECTS OF N-(DIETHYLAMINOETHYL)-2-METHOXY-4-AMINO-5-CHLOROBENZAMIDE DIHYDROCHLORIDE (MÉTOCLOPRAMIDE) UPON THE INTESTINAL MOTILITY

Takesi HUKUHARA, Sosogu NAKAYAMA, Hiroyuki FUKUDA and Toshiaki NEYA

Department of Physiology, Okayama University Medical School, Okayama
(Director: Prof. T. HUKUHARA)

In dogs Métoclopramide administered intravenously or intramuscularly in the amounts ranging from 0.2 to 0.6 mg/kg. had no influence upon the effects of the mucosal intrinsic reflex, vagal stimulation and the intestino-intestinal extrinsic reflex.

It may be concluded that the drug, when given in its therapeutic doses, has no paralytic action upon the intramural as well as spinal nervous elements.

福原ら¹⁾はネズミの摘出小腸片についての実験から, Métoclopramide は腸壁内神経要素に対して麻痺的に作用し, 筋自身に対しては一般に運動亢進的に作用するが, 筋が特殊な状態, たとえば異常な緊張上昇状態におかれた場合には, 逆に抑制的に作用すると結論した. これよりさき福原ら²⁾は生体内胃腸について, この薬物の作用

を研究し, 多くの場合運動が亢進し, 少数例で運動の抑制のおこることを確認した.

ここで問題となるのは, 生体内胃腸においてヒトの治療量 10~30 mg で神経性要素の麻痺が招来されるかどうかということである. この度の実験はこの疑問を解決するために行なわれた.

実験方法

実験動物としてはイヌを用いた. 生体内胃腸の運動を研究する場合には, Pentobarbital sodium (20mg/kg) の静注によって麻酔したもの, ときには除脳, 無麻酔のもの, ときには胸髄を I-II 節の中間で切断したものを用いた. なお生体内胃腸および摘出小腸の運動描記法は前論文^{1,2)}に述べたとおりである.

壁内神経性要素の健否判断の指標としては粘膜内反射効果および迷走神経刺激効果をえらんだ. 前者を指標とする場合には, まず腸間膜動脈神経をあらかじめ切断した長さ約 30 cm の空腸片に運動描記用の 2 つのバルーンを挿入し, その中間に粘膜刺激器を装置した. このものは図 1 に示すように軸心 (電気ギター の G 線, 鋼線に

図 1. 小腸粘膜を機械的に刺激するために考案された刺激器

B : バルーン, C : 軸心, M : 血管神経束,
P : ポリエチレン管, T : ふさ, V : ビニール管.

銅線を巻きつけたもの)を polyethylene 管で被覆し、その軸心の先端に木綿糸のふさをつけたものであり、軸心を小型モーターで毎秒数回の割合で回転させると、ふさが粘膜を摩擦刺激するのである。このさい軸心が鋼板で螺旋状に巻かれているので回転は軸心にだけに限ら

れ、polyethylene 管がねじれることがない。

脊髄内腸反射中枢健否の指標としては小腸—小腸反射あるいは小腸—胃反射を用いた。

使用した薬物、Métoclopramide は藤沢薬品工業から提供されたものである。

実験 結果

1. すでに報告³⁾したように、粘膜の一点を刺激するならば、腸運動はその口側において著明にたかまり、その尾側において抑制される。この度の実験では前述の刺激装置で8秒間粘膜を局所的に刺激した。図2Aはその反応の状態を示す。

つぎに Métoclopramide 0.25–3.5mg/kg を静注した後3~9分後に前述同様の機械的刺激を加えるに、図2Bに示すように常に薬物投与前に少しも劣らない亢進効果が認められた。この結果によって、Métoclopramide のこの程度の量では壁内神経性要素は麻痺されないということができよう。

2. 頸部迷走神経の切断末梢端刺激は一般に図3Aに示すように、著明な小腸運動亢進をひきおこす。ついで Métoclopramide の大量 3.5 mg/kg 静注後においても前と同程度の迷走神経刺激によって前とほとんど同様の効果がひきおこされた(図3B)。このことは、この量では Métoclopramide は壁内に存在する迷走神経の接続部に何んらの麻痺作用をおよぼさないということができよう。

3. 小腸の一部を他部から分離し、その内腔を生理的食塩水で膨らますと、小腸の他部の運動が抑制されるこ

図3. 迷走神経刺激効果におよぼす MCP の効果
Pentobarbital sodium 麻酔

A: 左頸部迷走神経の切断末梢端を刺激 (VS: 頻数 5/sec, 持続 2 msec, 7 V の矩形波) すると、十二指腸運動が著明に亢進する。B: Métoclopramide 3.5mg/kg 静注後 3 分における同様の刺激は静注前とほとんど同様な結果をひきおこす。

とは周知のことである。この腸—腸抑制反射を指標として、Métoclopramide の治療量が脊髄内腸反射中枢にどの程度の作用をおよぼすかを検討した。

長さ約 10 cm の空腸片の内圧を温水注入によって 20 mmHg にまでたかめると、十二指腸に図4Aに示すように、顕著な運動抑制がひきおこされる。ついで Métoclopramide 1mg/kg を静注した後、再び同様の圧上昇を試みるに、図4Bに示すように、前とほとんど同様な効果が得られる。この結果は腸—腸抑制反射に関係する脊髄反射中枢が Métoclopramide の治療量によっては麻痺されないことを示している。

1, 2, 3 に述べた実験結果によれば、生体内小腸に関しては、Métoclopramide の治療量 (0.5 mg/kg 以下) では壁内神経要素ならびに脊髄中枢にはまったく何んらの麻痺作用もおよぼさないといわなければならない。

4. すでに述べたようにネズミの摘出腸管では Métoclopramide が壁内神経要素に麻痺作用をおよぼすという結果が得られている。この度はさらに生後1週の子イヌの空腸片について同種の実験を行なった。

まず、腸間膜動脈神経刺激 (頻数 50/sec, 持続 2 msec, 8 V の矩形波) が著明な運動抑制をひきおこすことを確かめた後、Métoclopramide (MCP) 10^{-4} g/ml を加えた

図2. 粘膜内反射におよぼす MCP の効果

Pentobarbital sodium 麻酔。上部曲線は十二指腸運動。シグナル MS は粘膜の局所を8秒間刺激したことを示す。時標は6秒。A, Bはそれぞれ Métoclopramide 1.5 mg/kg 静注前および9分後における刺激部位の口側における運動亢進効果を示す。Bにおいて効果減弱の認められないことに注意。

MCP 1mg/kg

図 4. 小腸—胃小腸反射におよぼす MCP の効果
 電気ショックの下で腹腔 I-II の中間で横断、人工呼吸
 施行。上部曲線は胃、下部曲線は空腸の運動を示す。
 曲線に見られる最小の動揺は呼吸によるものである。
 A : 10 cm の空腸の内腔の圧を 20 mmHg にたかめ
 ることによって、胃および空腸に腸—胃・腸抑制反射
 効果が得られる。B : この効果は Métoclopramide
 1mg/kg 静注後 3 分 30 秒においても減弱せず、小腸で
 はかえって顕著である。

後 2 分を経て、前述の神経に前と同様の刺激を適用する
 に、もはや何んらの効果も得られなかった (図 5 A)。な
 お標本を洗った 後には再びはっきり刺激効果が現われ
 た (図 5 B)。

上述の実験は、ネズミの場合とまったく同様にイヌで
 も摘出腸では Métoclopramide が神経要素を麻痺するこ

要

ヒトの治療量 10-30mg、体重 50kg として 0.2-0.6
 mg/kg に相当する量の Métoclopramide をイヌに静注
 するとき、胃腸の壁内神経性要素および脊髄中枢の麻痺
 が招来されるかどうかを研究した。

壁内神経性要素の健否の指標としては粘膜内反射効果
 および迷走神経刺激効果を、脊髄反射中枢の健否の指標

文

- 1) 福原武ら : 腸管運動に対する N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorobenzamide dihydrochloride (Métoclopramide) の作用機序。日平滑筋誌, 2, 22-26, 1966.
- 2) 福原武ら : N-(diethylaminoethyl)-2-methoxy-4-amino-5-chlorobenzamide dihydrochloride

図 5. 摘出空腸片に対する MCP の効果
 (イヌ、生後 1 週)

A : 腸間膜動脈神経刺激 S (50/sec, 2 msec, 8 V) は
 著明な抑制を示すことをみた後、Métoclopramide を
 10^{-4} g/ml の濃度に浴槽中に加えるとその後の神経刺激
 はまったく無効となる。B : 標本を洗った後では神経
 刺激が再び抑制をひきおこす。

とを示している。in vivo と in vitro における実験結果
 が異なるのは何故であろうか。この差異をひきおこすも
 っとも大切な因子は血液循環の有無ではないであろう
 か。血液で養われている場合には、そうでない場合にく
 らべ、一般に神経要素のこの薬物に対する抵抗力が非常
 に大きいのかもしれない。

約

としては小腸—小腸反射あるいは小腸—胃反射を用い
 た。

これら実験の結果によれば、Métoclopramide のヒトの
 治療量に相当する量はイヌの壁内神経性要素ならびに脊
 髄反射中枢に対して認むべき麻痺作用をおよぼさないと
 結論することができる。

献

- の胃および小腸運動におよぼす効果。日平滑筋誌,
 2, 15-21, 1966.
- 3) Hukuhara, T., Yamagami, M. & Nakayama, S.: On the intestinal intrinsic reflexes. Jap. J. Physiol., 8, 9-20, 1958.

(1966 年 12 月 19 日 受付)