N-METHYL-HYOSCINE METHYL SULFATE

(略名 DD-234 あるいは 1290 CERM) の

胃運動および唾液分泌におよぼす影響

岡山大学医学部 第二生理学教室

福原 武¹⁾・中山 沃・福田 博之²⁾

禰屋 俊昭・土屋 勝彦

THE EFFECTS OF N-METHYL-HYOSCINE METHYL SULFATE (DD-234 or 1290 CERM) UPON THE GASTROINTESTINAL MOTILITY AND SALIVATION

Takesi HUKUHARA, Sosogu NAKAYAMA, Hiroyuki FUKUDA,
Toshiaki NEYA and Katsuhiko TSUCHIYA

Department of Physiology, Okayama University
Medical School, Okayama

(Director : Prof. S. Nakayama)

1) The intravenous administration of DD-234 (5-10 μ g/kg) inhibited the motilities of the stomach and small intestine of dogs, and the drug (20 μ g/kg) abolished the excitatory effect of vagal stimulation upon the gastric motility. The administration of the drug into the duodenal lumen inhibited also the vagal excitatory effect.

2) In the isolated rectum and small intestine of dogs, the drug depressed the excitatory effect produced by applying acetylcholine, while that caused by administration of histamine or BaCl₂ was never inhibited.

3) The salivation from the submandibular gland produced by stimulation of chorda tympani was abolished by administration of the drug.

4) It may be concluded from the results described above that the drug has an anticholinergic activity.

N-METHYL-HYOSCINE METHYL SULFATE (略名 DD-234 あるいは 1290 CERM) は 1966 年にフランスの Centre Europeen De Recherches Mauvernay Co. Ltd. (略称 CERM 社) で開発, 合成された薬物で, 次のよう

な構造式であり, 分子量 429.28 で, 水によく溶ける。

CERM 社の動物における薬物試験結果によると, アトロピンのような抗コリン作用を持っていることが示唆されている。そこで, この薬物の胃腸運動および唾液分泌におよぼす作用を検討したので, その成績をここに報告する。

実 験 方 法

A. 生体内での実験

実験にはすべてイヌを用い, pentobarbital sodium 25 mg/kg, あるいは chloralose 80 mg/kg を静注して麻酔した。また chloralose で麻酔した後除脳したイヌも用

いた。

胃および小腸の運動はゴム球によって描記した。すなわち図 1 に示すように, 胃では胃幽門部に長さ約 5cm のゴム球を, 他の小腸から切斷分離した上部空腸には長さ約 4cm のゴム球を挿入し, 各ゴム球を水圧力計を介して Marey の描記釜に連結した。ゴム球の弛緩期内圧

1) 現在, 川崎医科大学生理学教室

2) 現在, 岡山大学理学部生物学教室

は10~15cm H₂Oに保った。迷走神経は頸部で、大内臓神経は腹膜外で露出切断し、その末梢端を電氣的に刺激した。

十二指腸腔内へ薬物を注入する場合には、胃幽門の直尾側の十二指腸壁に小切開を施し、ここから十二指腸腔内に細いビニール管を挿入しておき、この管を通じて薬物を注入した。

図1. 胃および小腸運動描記装置
B₁: 胃運動描記用ゴム球, B₂: 小腸運動描記用ゴム球, K: キモグラフィオン, S: 胃, T: Mareyの描記盤, W: 水圧力計

B. 剔出腸での実験

生後4~7日の仔イヌの回腸あるいは直腸を剔出し、

図2. 剔出腸片の運動描記法
K: キモグラフィオン, R: 支持棒, I: 腸片, L: 横杆, T: Tyrode液槽, C: 温水灌流槽, A: Air stone

これを縦に切開した後、37°CのTyrode液中に吊りし、その収縮を郷原の横杆によって塗煤紙上に描記した(図2)。

C. 唾液分泌の実験

chloralose (80mg/kg)を静脈内に注射して麻酔したイヌを用いた。顎下腺管に細いガラス管を挿入し、これを水を満したビニール管を介して電気滴数計に連結した。この腺の支配神経である鼓索神経の切断末梢端を電気刺激することによって分泌される唾液の滴数を塗煤紙上に記録した。

実 験 結 果

1. DD-234 (1290 CERM) の生体内胃腸運動におよぼす影響

イヌの胃および空腸の運動を描記しながらDD-234 (1290 CERM)を静脈内に注射した。まず5μg/kgでは運動は一過性(約1分間)に抑制される(図3, A)。10μg/kgでは、胃の運動は不完全に(図3, B)、小腸の運動は著明に抑制され、このような運動減弱状態が1~1.5時間続き、もはやもとかえられない。さらに大量20μg/kgでは胃も小腸もその運動が完全に停止し、5時間以上経過しても運動は依然として弱く、もとはにかえられない(図3, C)。

2. DD-234 (1290 CERM) の胃腸支配神経の刺激効果におよぼす影響

私どもの研究によると¹⁻³⁾、腸壁内には亢進と抑制2種のノイロンが存在し、迷走神経はこの両方を刺激興奮させる。我々のみる効果というのは、実はこの両ノイロ

ン作用の競合の結果なのである。このような機構下においてatropineを投与した場合には、亢進ノイロンの作用は遮断されるけれども、抑制ノイロンの作用はもとどおりに保たれる。それで迷走神経刺激によって抑制効果のみが生ずることになる(図4, A)。このことはatropine様作用をもつ薬物、たとえばBuscopan投与のさいにも同様に認められる(図4, B)。

DD-234 (1290 CERM)の場合はどうかというに、少量、すなわち5μg/kgですでに迷走神経刺激による亢進効果は減弱し(図5, A)、20μg/kgの静注によってはまず胃腸運動が停止し、迷走神経刺激による亢進効果はまったく消失する(図5, B, b)。かなりの時間が経過して弱いながらも運動が現われた場合に神経刺激を試みると薬物適用前とは逆に抑制効果が得られる(図5, B, c)。

他方、大内臓神経中に含まれる抑制繊維は腹腔神経節および上腸間膜動脈神経節においてノイロンを交代し、

図 3. DD-234 (1290 CERM) の胃腸運動におよぼす影響

- A : DD-234 (1290 CERM) 5 μ g/kg 静注によって胃 (S) および小腸 (J) の運動が一過性に抑制される。
 B : DD-234 (1290 CERM) 10 μ g/kg 静注によって胃運動は著明に抑制される。a, b, c はそれぞれ注射後 0, 5, 35 分
 C : DD-234 (1290 CERM) 20 μ g/kg 静注によって胃および小腸の運動はほとんど完全に抑制される。a, b, c はそれぞれ注射後 0, 1, 5 時間。時標 6sec.

図 4. 迷走神経刺激効果におよぼす atropine および Buscopan の作用。atropine 0.1mg/kg (A), Buscopan 0.5mg/kg 静注 (B) : によって胃運動に対する頸部迷走神経刺激 (V) 頻数 10/sec, 持続 2 msec, 3volts の亢進効果は抑制効果に逆転する

図 5. 迷走神経刺激効果におよぼす DD-234 (1290 CERM) の作用

- A : DD-234 (1290 CERM) 5 μ g/kg 静注によって胃運動に対する頸部迷走神経刺激 (V, 頻数 10/sec, 持続 3msec, 5volts) の亢進効果 (a) は減弱する (b)
 B : DD-234 (1290 CERM) 20 μ g/kg 静注によって神経刺激の亢進効果 (a) は静注約 7 分後の運動完全抑制期には消失し (b), 約 1 時間後迷走神経の抑制作用がみとめられる (c)。時標 6sec.

その節後線維が腸に達している。そしてこの神経 (節前線維) を刺激すれば一般に胃, 小腸運動が抑制される。DD-234 (1290 CERM) 10 μ g/kg を静注し, 5 分, 35 分, 経過後にこの神経の刺激を試みるに, いずれの場合にも, はっきり運動抑制が認められた (図 6, B と C)

上のいずれの実験においても, もし DD-234 (1290 CERM) が節遮断作用を有するものならば, この薬物適用後においては何らの刺激効果も認められないはずである。実際には上述のような抑制効果が認められるのであるから DD-234 (1290 CERM) には節遮断作用がないと結論することができよう。

図 6. 大内臓神経刺激の胃運動抑制効果におよぼす DD-234 (1290 CERM) の作用

大内臓神経刺激 (Spl: 頻数 20/sec, 持続 3msec, 8 volts) によってひき起こされる運動抑制効果 (A) は DD-234 (1290 CERM) 10 μ g/kg 静注 5 分 (B), 35 分 (C) 後においても消失しない。

生体内胃腸の運動を抑制する最少量を DD-234 (1290 CERM) とその他の類似薬物についてくらべるとつきのようなであった。すなわち, DD-234 (1290 CERM) は Buscopan の 50 倍, atropine の 10 倍の効力を有すると

いうことができる。

	最少有効量 (静注, $\mu\text{g/kg}$)
Buscopan	500
atropine	100
DD-234(1290 CERM)	10

3. 胃腸運動および迷走神経刺激効果におよぼす DD-234 (1290 CERM) の腸内腔投与の効果

DD-234 (1290 CERM) を腸内腔に注入する場合には、胃、小腸運動の弱화가静脈内注射の場合のように著明でない。これは薬物の吸収が緩慢なためであろう。それゆえ、この場合には主として、迷走神経刺激効果におよぼす効果によってこの薬物の作用の程度を判断した。

0.1% DD-234 (1290 CERM) (0.5mg/kg) を十二指腸腔内に注入すると、約30分後には胃運動が弱化した。この際、迷走神経刺激効果はかなりの減弱しており (図7, B), この状態が1時間続いた後、徐々に回復に向い、注入してから2時間経過するとほぼもとにかえった (図7, C)。運動はしかし弱化したままもとにもどらなかった。

図7. DD-234 (1290 CERM) 0.5mg/kg の十二指腸腔内注入の胃に対する迷走神経刺激効果におよぼす影響

頸部迷走神経刺激 (V: 頻数 5/sec, 持続2msec, 2volts) の亢進効果 (A) は DD-234 (1290 CERM) 0.5mg/kg の十二指腸腔内注入後30分で減弱し (B), 2時間後にもとにもどった (C)。時標 6sec。

2% DD-234 (1290 CERM) (2mg/kg) 注入の際には、5~10分後には胃に対する神経刺激効果が減弱しはじめ (図8, B, C), 30分後にはほとんど完全に消失する。その後5時間経過しても回復しなかった。小腸の亢進効果は減弱するが完全には消失しなかった。

なお、この薬物の作用出現の最少量は 0.2mg/kg であった。

Buscopan について前述と同様の実験を行なってみた。

この薬物の2% 溶液を 20mg/kg の割合で十二指腸腔内に注入すると、胃小腸の運動が約10分経過すると減弱するが、DD-234 (1290 CERM) の場合と同様に顕著でない。約30分後に迷走神経刺激効果が消失し、この状態が2時間続いた後次第に回復し、2時間半後では対照の約1/2の収縮効果を示した (図9)。

上述の実験結果は DD-234 (1290 CERM) の 2mg/kg 適用時に認められる効果にはほぼ匹敵する。

図8. DD-234 (1290 CERM) 2mg/kg の十二指腸腔内注入の胃腸に対する迷走神経刺激効果におよぼす影響

頸部迷走神経 (V: 頻数 5/sec, 持続 3m sec, 2 volts) の亢進効果 (A) は DD-234 (1290 CERM) 2mg/kg の十二指腸腔内注入後10分で減弱し (B), 30分でほとんど消失する (F)。B, C, D, E, F はそれぞれ薬物注入 10, 15, 20, 25, 30 分後。

図9. Buscopan 20mg/kg の十二指腸腔内注入の胃運動におよぼす影響

頸部迷走神経刺激 (V: 頻数 10/sec, 持続 3msec, 7 volts) の亢進効果 (A) は Buscopan 20mg/kg の十二指腸腔内注入後、約10分で著明に減弱し (B), 約30分で消失し (C), 2時間半後にも半ば回復したにすぎない (D)。時標 6sec。

4. 別出直腸および小腸におよぼす DD-234 (1290 CERM) の影響

アセチルコリン (ACh) $5 \times 10^{-6} \text{g/ml}$ は生後4日の仔イヌの別出直腸標本に顕著な収縮をひき起した (図10, A)。DD-234 (1290 CERM) $5 \times 10^{-8} \text{g/ml}$ を適用しても腸の律動収縮はごくわずかに弱められるにすぎないが、もはや前と同濃度の ACh $5 \times 10^{-6} \text{g/ml}$ はまったく

無効果となった(図10, B). ACh の濃度を増し 5×10^{-5} g/ml にすると, 軽度ではあるが律動収縮がたかめられた(図10, B).

図 10. 剔出直腸片の ACh 痙縮に及ぼす DD-234 (1290 CERM) の効果

DD-234 (1290 CERM) 5×10^{-8} g/ml は ACh 5×10^{-6} g/ml によってひき起こされる痙縮を完全に抑制する。

図 11. 剔出直腸片の ACh 痙縮におよぼす Buscopan の効果

Buscopan 5×10^{-7} g/ml は ACh 5×10^{-6} g/ml によってひき起こされる痙縮を抑えることができない(B). A は対照。

上述の成績は DD-234 (1290 CERM) が抗コリン作用を有することを示している。

比較のために Buscopan を用いて類似の実験を行なった。前述と同様に ACh 5×10^{-6} g/ml を適用して痙縮を見た後(図 11, A), Buscopan 5×10^{-7} g/ml を適用しても ACh 5×10^{-6} g/ml の効果を遮断することはできず(図 11, B), 10 倍量 5×10^{-6} g/ml を適用することによってようやく ACh 5×10^{-6} g/ml の効果を半ば遮断することができた(図 12)。

上述の実験結果から DD-234 (1290 CERM) は Buscopan の 100 倍以上強力な抗コリン作用をもっているといえることができる。

図 12. 剔出直腸片の ACh 痙縮におよぼす Buscopan の効果

Buscopan 5×10^{-7} g/ml によって ACh 5×10^{-6} g/ml の効果は半ば抑えられる(B). A は対照。

Histamine と BaCl_2 は直接筋にはたらいて痙縮をひき起こす薬物である(図 13, A, 図 14, A). DD-234 (1290 CERM) は histamine 10^{-5} g/ml あるいは BaCl_2 2×10^{-5} g/ml によってひき起こされた痙縮には無効である(図 13, B, 図 14, B). Buscopan 10^{-4} g/ml も DD-234 と同様に BaCl_2 痙縮には無効であった(図 14, C)。

図 13. 剔出直腸片の histamine 痙縮におよぼす DD-234 (1290 CERM) の影響。Histamine 10^{-5} g/ml によってひき起こされる直腸の痙縮(A)は CERM 5×10^{-6} g/ml によって抑えられない(B)。

図 14. 剔出回腸片の BaCl_2 痙縮におよぼす DD-234 (1290 CERM) および Buscopan の影響
 BaCl_2 $2 \times 10^{-5} \text{g/ml}$ (Ba) によってひき起こされる回腸の痙縮 (A) は DD-234 (1290 CERM) $2 \times 10^{-5} \text{g/ml}$ (B) および Buscopan 10^{-4}g/ml (C) によって抑えられない。時標 6 sec. W: Tyrode 液の交換。

5. 唾液分泌におよぼす DD-234 (1290 CERM) の効果

顎下腺の支配神経である鼓索神経を刺激すると直ちに著明な唾液分泌がひき起こされることを確かめた後 (図 15, A), DD-234 (1290 CERM) $10 \mu\text{g/kg}$ を静注した。注射後 1 分では、まだ神経刺激効果は認められるが (図 15, B), 4 分後にはまったく消失した (図 15, C)。この状態が約 40 分続いた後、次第に回復に向い、約 1 時間半後にはほとんど完全に回復した (図 15, F)。

すでに述べたように (胃腸運動の項 1), この適用量は胃、小腸運動を明瞭に弱化させる量である。

一方、DD-234 (1290 CERM) 0.5mg/kg の十二指腸腔内注入では、20~30 分後には鼓索神経刺激効果の減弱が認められるが、軽度であった。

2mg/kg の十二指腸腔内注入では 15 分後には刺激効果が消失し、そのまま 5 時間経過しても回復しなかった (図 16)。

DD-234 (1290 CERM) との比較のために Buscopan 20mg/kg を十二指腸腔内に注入すると、注入後約 10 分

図 15. 唾液分泌におよぼす DD-234 (1290 CERM) の影響
 鼓索神経刺激 (T: 頻数 20/sec, 持続 2msec, 3volts) によってひき起こされる唾液分泌は DD-234 (1290 CERM) $10 \mu\text{g/kg}$ の静注によって完全に消失する (C)。薬物静注 1 時間半後にはほとんど元の状態に回復する (F)。B, C, D, E および F はそれぞれ静注後 1, 4, 40, 50 および 90 分後。

で鼓索神経刺激効果が消失した。しかし、DD-234 (1290 CERM) 2mg/kg の場合と異なり、1 時間後には再び刺激効果が回復しはじめ、注入後 2 時間でほとんど完全に回復した (図 17)。

図 17. 唾液分泌におよぼす Buscopan の十二指腸腔内注入の効果

鼓索神経刺激 (T: 頻数 10/sec, 持続 2msec, 4volts) によってひき起こされる唾液分泌は Buscopan 20mg/kg の十二指腸腔内注入によって、注入 10 分後に消失する (B)。2 時間後にはもとに復する (C)。時標 6sec。

図 16. 唾液分泌におよぼす DD-234 (1290 CERM) の十二指腸腔内注入の効果。
 鼓索神経刺激 (T: 頻数 5/sec, 持続 1msec, 0.3volts) によってひき起こされる唾液分泌は DD-234 (1290 CERM) 2mg/kg の十二指腸腔内注入 15 分後に完全に消失する (C)。B は注入 10 分後、時標 6sec。

総 括

1. N-methyl-hysocine methyl sulfate (DD-234, あるいは 1290 CERM) の胃腸運動および唾液分泌におよぼす作用を, イヌを用いて検討し次の結果をえた.

2. この薬物のごく少量 ($5\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}$) の静注は生体内胃・小腸運動に対してかなり抑制的に作用した. $20\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注すると数時間を経過しても, もとにかえらないほどに強い運動抑制をひき起こす.

3. 迷走神経刺激による胃腸運動亢進作用は, $5\mu\text{g}/\text{kg}$ の静注で減弱し, $20\mu\text{g}/\text{kg}$ の静注によって完全に遮断される. この作用は十二指腸腔内に $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 注入して

も軽度にあられわれ, $2\text{mg}/\text{kg}$ の適用では数時間後においても迷走神経刺激により亢進作用は現われなかった.

4. 剔出腸管において ACh による痙縮は完全に抑制したが, BaCl_2 および histamine による痙縮はまったく抑えなかった.

5. 鼓索神経刺激による顎下腺分泌も, この薬物の静注および十二指腸内投与によって抑制された.

6. 以上の実験結果から, この薬物は atropine 様抗コリン作用を有する薬物であると結論できよう.

文 献

1. Hukuhara, T., Yamagami, M. & Nakayama, S.: On the intestinal intrinsic reflexes. Jap. J. Physiol., **8**, 9-20, 1958.
2. Nakayama, S.: Effects of stimulation of the vagus nerve on the movements of the small

intestine. Jap. J. Physiol., **15**, 243-352, 1965.

3. 福田博之: 腸内反射の腸運動抑制 neuron と迷走神経との関係について. 日本生理誌, **30**, 702-709, 1968.

(1970 年 10 月 21 日 受付)