Prostaglandin E₁ の消化管平滑筋運動に およぼす影響について

大阪大学医学部 第一外科学教室

(主任：曲直部寿夫教授)

大橋 秀一, 大室 備, 菅原 一郎, 桑田 圭司, 岡本 英三

EFFECTS OF PROSTAGLANDIN E₁ ON CANINE GASTROINTESTINAL MOTILITY IN VIVO AND HUMAN ISOLATED SMOOTH MUSCLE IN VITRO.

Shuichi OHASHI, Suguru OHMURO, Ichiro SUGAWARA,
Keiji KUWATA and Eizo OKAMOTO

The First Department of Surgery, Osaka University School of Medicine, Osaka
(Director: Prof. H. Manabe)

The present study was undertaken to investigate some of the effects of prostaglandin E₁ on gastrointestinal motility in dogs and human isolated smooth muscle strips. Electromyography and intraluminal manometry were used in the former and kymography in the latter. The results obtained were as follows:

1. In dogs, the intravenous injection of 0.25 to 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of PGE₁ caused the potentiation of peristaltic movement and the increase in electrical activity of small intestine.

2. At higher doses (more than 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) of PGE₁, the generation of action potential was rather depressed and peristaltic movement was also abolished. However, the intraluminal pressures recorded from the various portions of gastrointestinal tract always showed the patterns of contraction.

3. Discrepancies in results between EMG and manometry have been attributed by Bennett and his colleagues to the constrictive response of longitudinal muscle which is greater than the relaxing response of circular muscle.

4. Circular muscle strips of human stomach and colon usually showed the inhibition of activity by PGE₁ in the concentration of 10^{-8} to 10^{-5} g/ml. On the other hand, longitudinal muscle strips showed the contraction patterns in the same concentration range of PGE₁, but, in most cases, slight relaxations were observed before the contraction.

は じ め に

Prostaglandin は、生化学的には一定の基本構造すなわち prostanoic acid を有する多くの物質群をいう¹⁾。Prostaglandin (以下 PG と略す) という名称は、1930 年代 Goldblatt²⁾ 及び von Euler³⁾ により別個に記載され、以来今日までこの

物質に関して多くの報告がみられる。

PG はそれのもつ化学構造式の差異により、A, B, E₁, E₂, F 群などに区別され各々のもつ薬理学的作用が若干異なる^{4,5)}。PG はヒトを含めて種々の生物内臓器に存在することがすでに確認されて

おり、その薬理作用としては子宮筋の収縮弛緩、血圧降下作用、末梢血管拡張作用、胃液分泌の抑制、消化管平滑筋の収縮・弛緩などがいわれている^{1,2,6,7}。

PGのうち特に消化管運動に影響を与えるのはPGE群及びPGF群であり、PGE₁においてもそれが著しい⁵。しかしながらその作用機序等に

ついてまだはっきりしない点も少なくない。我々は今回、PGE₁について(1)消化管筋電図(イス, in vivo)、(2)消化管内圧曲線(同)、(3)剔出筋条片運動曲線(ヒト, in vitro)の各面より検討を加え、各々につき若干の知見を得たので報告すると共に考察を加えてみた。

実 験 方 法

1. 消化管筋電図について

対象として平均10kgの雑種成犬を用い、ネブタール麻酔下に開腹手術を施行した。開腹創の直下に目的とする腸管を固定し、肉眼的観察を行ないつつ筋電図の記録をした。

記録には双極釣針電極(シンエイ K. K. 製: 極間距離1mm)を用いて消化管漿膜面より刺入し、多目的ポリグラフ(日本光電製: 熱ペンライター)にて行なった。記録部位は空腸、回腸、大腸である。PGE₁投与法は、0.25~10 μ g/kg. one shot 股静脈注入及び0.2~0.8 μ g/kg/min 点滴注入とした。

2. 消化管内圧曲線について

対象としては、1の場合と同様に雑種成犬を用いた。消化管内圧の測定にはゴムバルーンを使い、その水柱圧をキモグラフにて記録した。記録部位は胃、十二指腸、空腸、回腸及び大腸であ

る。なお、動脈圧測定用カテーテルを股動脈より挿入し、血圧変化も同時記録した。PGE₁投与法は2~10 μ g/kg one shot 股静脈注入及び1~2 μ g/kg/min 点滴注入とした。

3. 剔出筋運動曲線について

手術的に剔出されたヒト消化管各部のうち、病変部より5cm以上離れた肉眼的正常部位を選び、筋条片標本を作成しキモグラフにより運動曲線を記録すると共に、PGE₁による影響をみた。

剔出消化管の保存には4°Cのタイロード液を用い、筋条片の作成は幅0.5cm長さ2cmで、粘膜除去を基準とした。また運動記録時の条件としては、タイロード液温度38°C、筋条片加重1~2g、95% O₂添加とした。今回はヒト胃及び大腸各々の縦走筋、輪走筋標本について、PGE₁を10⁻⁸~10⁻⁵g/mlの濃度で投与し筋条片に与える影響について調べた。

実 験 成 績

1. 筋電図よりみたPGE₁の影響について

図1はPGE₁1 μ g/kgを股静脈よりone shot 注入した時のイス回腸筋電図である。注入后約30秒で300~600 μ Vのスパイク群が頻発しはじめ、これは約1.5分間持続しその後、元に復した。この時の肉眼的観察では筋電図に一致して、腸管ループの蠕動運動に明らかな増強がみられた。0.5及び0.25 μ g/kgのPGE₁投与群においても同様のパターンの筋電図が得られた。

2.5 μ g/kgのPGE₁one shot 投与群では、スパイク群の出現はわずかに増加する場合もあったが多くは減少の傾向を示した。

5 μ g/kg PGE₁one shot 投与群においては、図

2にみられるごとく注入前にみられたスパイク群の減少がみられ、これに伴って肉眼的にも腸管の蠕動運動が減少し抑制的に作用することが分った。

10 μ g/kg以上の投与では、血圧の降下が著るしく、in vivoでの筋電図記録は実際上困難となった。

つぎにPGE₁静脈内点滴注入群については、図3に示す如く、2 μ g/kg/5min投与でスパイク群の軽度の増加がみられた。しかしその他の量(1及び4 μ g/kg/5min)では著明な変化はみられなかった。

以上の成績をまとめたものが表1に示される。

図 1. PGE₁ 図投与によるイヌ回腸筋電図の変化。
上は投与前, 下は 1.0 µg/kg one shot 静脈内投与 (矢印)
後の変化。

図 2. PGE₁ 投与によるイヌ回腸筋電図の変化。
上は投与前, 下は 5.0 µg/kg one shot 静脈内投与 (矢印)
後の変化。

図 3. PGE₁ 点滴注入法によるイヌ回腸筋電図の変化。
上は投与前, 下は点滴中 (2.0 µg/kg/5min) の変化。

空腸における PGE₁ の影響も大体回腸の結果と一致していたが、大腸では多くの場合 PGE₁ 投与の量的なちがいによる反応効果の逆転はみられたが、その量的な境界は対象により一定ではなかった。

2. 内圧曲線よりみた PGE₁ の影響について

図 4 は PGE₁ one shot 静脈内投与によるイヌ十二指腸及び回腸の内圧曲線並びに血圧の変動を示している。回腸では 2 µg/kg で 4~5 mmH₂O 程度の内圧上昇を示したが、血圧降下にみられる

表 1. PGE₁ のイヌ小腸に与える影響について
 卍 強い亢進, + やゝ亢進,
 ± 不定, - 抑制
 one shot i. v. inj. (μg/kg)

0.25	0.5	1.0	2.0	2.5	5.0
卍	卍	卍	+	±	-
drip infusion (μg/kg/5min.)					
1.0	2.0	4.0			
±	+	±			

如き dose response はみられなかった。

十二指腸の場合も同じ様なパターンを示し, 2, 4, 8 μg/kg PGE₁ の投与により 5~7 mmH₂O の内在上昇をみた。

図 5 は空腸及び大腸の内圧変化である。PGE₁ 4~8 μg/kg の投与で空腸では十二指腸, 回腸と同様軽度の内圧上昇をみたが, 収縮の強さに殆んど変動はみられなかった。一方大腸では PGE₁ 投与量に応じて, 次第に強い収縮を示すことがわかった (dose response)。

イヌ胃内圧曲線ではおおむね図 6 のごとく, PGE₁ 注入により収縮を示し, 投与量の増加と共に内圧上昇も強くなる場合が多かった。時には図

7 の様に収縮后弛緩を示す例もあったが, この場合には必ず血圧の著明な下降がみられた。

つぎに十二指腸及び回腸に於ける PGE₁ 点滴注入時の変化をみたが, 図 8 にみられる様に PGE₁ 1~2 μg/kg/min の注入により両者共注入開始后 10~20 秒で内圧の上昇を示し, 注入中及び注入終了后数分間それが持続した。

以上の各成績をまとめて表 2 に示した。

3. ヒト消化管腸出筋条片に対する PGE₁ の影響

ヒト胃輪走筋標本では, PGE₁ 10⁻⁸g/ml にてその自動運動の抑制がみられ, 順次濃度を高くするに従い抑制効果は強くなった。(図 9)

一方胃縦走筋標本では PGE₁ の投与により収縮を示すが (図 10), 収縮に先行する軽度の弛緩が観察された。

ヒト大腸 (S 字状結腸部) に対する PGE₁ の影響も胃のそれとよく似たパターンを示した。

すなわち図 11 のごとく輪走筋に対しては PGE₁ は弛緩的作用を示し, 縦走筋標本に対しては各濃度の PGE₁ 共収縮を示した。しかしよく観察すると収縮前弛緩のみられることが多かった (図 12)。

図 4. イヌ内圧曲線に与える PGE₁ の影響。

上 : 血圧の変動
 中 : 回腸内圧の変化
 下 : 十二指腸内圧の変化

図 5. イヌ内圧曲線に与える PGE₁ の影響.

上 : 血圧の変動.

中 : 空腸内圧の変化.

下 : 大腸内圧の変化.

図 6. イヌ内圧曲線(胃)に与える PGE₁ の影響.

考 案

PG のもつ特徴的な性質として、その持つ多岐にわたる薬理効果があげられる^{1,2,6-11)}。

反面このことが PG の生体への応用という点に関して、少なからぬ困難さを伴うとも云える。

PG の中で PGE₁ に限ってみても、大きく分けて消化管運動に対する影響及び循環器系に対する影響という両面があり、前者に対する後者の side effect は無視出来ない様に思われる。

図 7. イヌ内圧曲線(胃)に与える PGE₁ の影響。
上： 血圧の変動 下： 胃内圧の変動

図 8. イヌ内圧曲線 (PGE₁ 点滴注入法)
上： 血圧の変動 中： 回腸内圧の変動
下： 十二指腸内圧の変動

我々は今回, in vivo (イヌ消化管筋電図及び内圧曲線), in vitro (ヒト腸管条片運動曲線) の両面から PGE₁ の消化管に与える影響について調べてみた。

まず筋電図からみた PGE₁ の態度であるが, 静脈内 one shot 投与における消化管運動の変化については, 少量投与 (0.25~2.0 µg/kg) に於いては明らかに亢進的であり, それ以上に増量するに従いむしろ抑制的作用を示していた。(肉眼的にも一致した蠕動運動の亢進抑制がみられた)

また同時に血圧の変化もみたが少量投与群における血圧降下がわずか (10 mmHg 以下) であるのに比し, それ以上投与群では血圧降下も著しかった。故に多量の PGE₁ one shot 注入では, 血圧降下→カテコールアミン分泌→消化管運動の抑制という変化も無視出来ないのではないかと考えられる。いずれにしても 2.0 µg/kg 以下の PGE₁ one shot 投与においては, 消化管運動に対して機能的亢進作用をもつことは明らかである。

表 2. イヌ消化管内圧曲線に与える PGE_1 の影響.
各部位共収縮を示し特に大腸及び胃で著明で
あり, 小腸では軽度の圧上昇であった。

		Doses of PGE_1 (i.v. $\mu g/kg$)					
		2	4	5	6	8	10
Stomach	↑	4mmH ₂ O					9
Duodenum	↑	5	7	6		5~7	
Jejunum	↑	1~3	2		2	3~4	
Ileum	↑	4	2		2	2	
Colon	↑	1	2		10	15(scale out)

図 9. ヒト胃輪走筋条片運動曲線.
 PGE_1 投与によりその濃度に応じて, 次第に強い抑制を示す。

図 10. ヒト胃縦走筋条片運動曲線.
 PGE_1 各濃度に対し収縮を示す. 多くの場合軽度の収縮前弛緩がみられた。

点滴注入法による効果が一定ではなく, またその変化も少ないのは, 量的に one shot 投与よりも少量であり (単位時間当り), PGE_1 の代謝が

肺や肝臓を通してすみやかに行なわれる為¹²⁾, 点滴注入された PGE_1 の多くが, 効果を示すまでに体内で不活化されたり糞尿中に排泄されること

図 11. ヒト大腸輪走筋条片運動曲線.

PGE₁ に対しては常に弛緩を示し、その濃度を高くするに従い弛緩も著明となる。

図 12. ヒト大腸縦走筋条片運動曲線.

PGE₁ 各濃度に応じ収縮を示し、収縮前弛緩のみられる場合もあった。

によるとも考えられる。

つぎに内圧曲線からみた PGE₁ の効果であるが、消化管各部共内圧上昇を示し、特に胃及び大腸に於いて著明であった。また投与量及び投与方法のちがいによる効果の大小はあったが、いずれの場合にも内圧の上昇のみがみられた。ここで問題となるのは、すでに前述のごとく筋電図上 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の one shot 投与群では腸管蠕動運動のがみられるのに比し、内圧曲線においては同量の PGE₁ 投与により常に内圧の上昇がみられるという点である。この点に関しては Bennett⁵⁾ らのいうごとく、PGE₁ が輪走筋を弛緩、縦走筋を収縮させしかも後者の方が優位である為に、腸管全体としては内圧の上昇を示すのではないかと考えられる。

一方ヒト胃、大腸における縦走筋及び輪走筋標

本に対する PGE₁ の影響については、前者がおおむね収縮的に作用し後者は常に弛緩を示していた。Bennett らもヒト小腸を用いて同様の成績を報告しており^{13,14)}、さらにこの中で PGE₁ が平滑筋自身に対する作用をもつと共に、縦走筋に対しては神経性の作用も持っているということを種々の薬剤を用いて調べている。

PGE₁ が in vitro で上述のごとく縦走筋を収縮せしめ、輪走筋を弛緩せしめるという一見非合目的な作用をもっており、他方 in vivo では消化管内圧を上昇させるという点に関しては、前述のごとき縦走筋収縮優位説⁵⁾ で理解され得る。しかし乍ら輪走筋標本の弛緩ということと、筋電図及び肉眼上 PGE₁ 少量投与にみられる腸管蠕動運動の亢進（これには必ず輪走筋の収縮を伴う）とは一致しない。このことから、PGE₁ は in

vivo に於いて腸管壁内神経節に対して亢進的作用を持つことが推測されるが今後の検討が必要である。この点に関して今一つ考えなくてはならないのは腸管壁内神経節の刺激伝達の方向性である。

口側から順次下部へ伝わっていくことは肉眼的にも節電図上からも明らかであるが、縦走筋方向と輪走筋方向における壁内神経節の伝達の差異の有無については今後追求していきたい。

結

語

PGE₁の消化管平滑筋におよぼす影響について、in vivo (イヌ)及び in vitro (ヒト)の両面から検討を加えた。その結果はつぎに示す如くである。

1) イヌ in vivo では PGE₁の少量投与 (0.25 ~ 2.0 µg/kg one shot 静脈内投与)で、筋電図上及び肉眼的に腸管運動の亢進がみられた。一方 PGE₁大量投与 (5 µg/kg one shot)ではむしろ抑制的であった。又点滴注入では腸管運動への影響はあまりみられなかった。

2) イヌ消化管内圧曲線では、各部位共収縮傾

向を示したが特に胃及び大腸で著明であった。

3) ヒト消化管筋標本では、縦走筋は収縮を示し、輪走筋では弛緩がみられた (胃, 大腸)。しかし縦走筋の場合、軽度の収縮前弛緩のみられることが多かった。

本論文の要旨は第14回日本平滑筋学会総会において発表した。

稿を終るに当り、御校閲を賜った恩師曲直部寿夫教授に対し深く謝意を表するとともに、薬剤その他につき御協力預った小野薬品工業株式会社及び同中央研究所・無量林堯氏に対して厚く感謝致します。

文

献

- 1) Bergström, S. *et al.*: The structures of prostaglandin E₁, F_{1α} and F_{1β}. *J. Biol. Chem.*, **238**, 3555-3564, 1963.
- 2) Goldblatt, M.W.: A depressor substance in human seminal plasma. *J. Soc. Chem. Ind.*, **52**, 1056-1057, 1933.
- 3) von Euler, U.S.: Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata- und Samenblasensekretes. *Klin. Wochenschr.*, **14**, 1182-1183, 1935.
- 4) 早石 修, 山本尚三: プロスタグランジン. *薬物療法*, **4**, 5-7, 1971.
- 5) Bennett, A. and Fleschler, B.: Prostaglandin and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, **59**, 790-800, 1970.
- 6) Coceani, F. *et al.*: Effect of nerve stimulation on prostaglandin formation and release from the rat stomach. *Amer. J. Physiol.* **213**, 1056-1064, 1967.
- 7) Bennett, A. *et al.*: Release of prostaglandin E₁ from the rat stomach. *Nature (London)*, **216**, 873-876, 1967.
- 8) Horton, E.W. *et al.*: Effect of orally administered prostaglandin E₁ on gastric secretion and gastrointestinal motility in man. *Gut*, **9**, 655-658, 1968.
- 9) 岡田文郎: 生体内降圧物質 (Prostaglandin E₁) の作用機序に関する研究. *大阪医誌*, **23**, 21-34, 1971.
- 10) Robert, A. *et al.*: Effect of PGE₁ on gastric secretion and ulcer formation in the rat. *Gastroenterology*, **55**, 481-487, 1968.
- 11) Robert, A. *et al.*: Inhibition of gastric secretion by PGs. *Amer. J. Digest. Dis.*, **12**, 1073-1076, 1967.
- 12) Ferreira, S.H. and Vane, J.R.: PGs: their disappearance from and release into the circulation. *Nature (London)*, **216**, 868-873, 1967.
- 13) Bennett, A., Eley, K.G. and Scholes, G.B.: Effects of PGs E₁ and E₂ on human, guinea pig and rat isolated small intestine. *Br. J. Pharmacol.*, **34**, 630-638, 1968.
- 14) Bennett, A., Eley, K.G. and Scholes, G.B.: Effect of PGE₁ and E₂ on intestinal motility in the guinea pig and rat. *Br. J. Pharmacol.*, **34**, 639-647, 1968.