正常犬および胃切除犬の胆嚢, オッジ括約筋, 十二指腸に対する gabexate mesilate (FOY®) の効果

岡山大学医学部第二生理学教室*, 第一外科学教室

山 里 晃 弘*, 森 雅 信, 三 村 久
浜 崎 啓 介, 柏 野 博 正, 合 地 明
岡 林 孝 弘, 津 下 宏, 三 宅 純
菅 弘 之*, 折 田 薫 三, 中 山 沃*

EFFECTS OF GABEXATE MESILATE (FOY®) ON THE GALLBLADDER,
SPHINCTER OF ODDI AND DUODENUM OF THE
NORMAL AND GASTRECTOMIZED DOGS

Teruhiro YAMASATO*, Masanobu MORI, Hisashi MIMURA,
Keisuke HAMAZAKI, Hiromasa KASHINO, Akira GOUCHI,
Takahiro OKABAYASHI, Hiroshi TSUGE, Jun MIYAKE,
Hiroyuki SUGA*, Kunzo ORITA and Sosogu NAKAYAMA*

Second Department of Physiology and First Department of Surgery Okayama University
Medical School, 2-5-1 Shikatacho, Okayama 700, Japan.*

FOY induced a dose-dependent inhibitory response on the gallbladder, sphincter of Oddi and duodenum of normal and gastrectomized dogs, although it induced an excitatory response in some dogs. The inhibitory response was not reduced or terminated by pretreatment with atropine, guanethidine, hexamethonium or/and proglumide. The FOY-induced inhibitory response reversed to the excitatory response in the sphincter of Oddi and duodenum by pretreatment with tetrodotoxin, but not in the gallbladder. These results suggested that the FOY-induced inhibitory response of the sphincter of Oddi and duodenum was caused by stimulation of nonadrenergic noncholinergic inhibitory neurons, not by FOY-induced chole cystokinin secretion. The excitatory response was induced by direct stimulation of their smooth muscles. The inhibitory response of the gallbladder to FOY was induced by direct stimulation of the smooth muscles.

緒 言

メシル酸ガベキサート [ethyl-4-(6-guani-
dino hexanoyloxy)benzoate] methane sul-
fonate (FOY) は trypsin inhibitor として知ら
れ, trypsin の合成を阻害し (Mares-Guia *et al.*
1967, Tamura *et al.* 1977, 藤井ら 1977), 一方
で膵液の分泌量を増加させることが知られてい
る (Yonezawa 1984, Adler *et al.* 1987). 臨床

的には FOY は術後の急性膵炎に対して改善効
果があると報告されている (石井ら 1974). ラッ
トの摘出小腸の実験で, 十二指腸腔内への FOY
の投与は灌流液中への cholestykinin (CCK)
の分泌を増加させる (Yonezawa 1984). Syn-
thetic protease inhibitor である camostat
[(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl-p-(p-

guanidino-benzoyloxy) phenylacetate] も FOY と同様にマウスの血中の CCK 濃度を増加させると報告されているが (Niederau *et al.* 1987), ヒトでは camostat が血中の CCK 濃度を上昇させないという報告もある (Adler *et al.* 1988, 1989). 大谷ら (1988) は FOY のウサギとイヌの Oddi 括約筋への抑制効果を, また桶川ら (1988) は輸精管の経壁刺激による収縮, 腸管と子宮筋の運動に対する抑制効果について報告しているが, FOY のイヌの胆嚢, Oddi 括約筋および十二指腸運動に対する作用機序についての詳しい報告はされていない.

またイヌの生体内実験において, 胃切除がセルレインの Oddi 括約筋抑制効果を亢進効果に変える (山里ら 1988, 小林ら 1989, 森ら 1990) という報告があるが, FOY の Oddi 括約筋抑制効果に対しても, 胃切除でセルレインによる抑制効果が亢進効果に変わるのと同様の事が起こるのかどうか検討されていない. そこでこの実験では, FOY がイヌの胆嚢, Oddi 括約筋および十二指腸運動にどのような作用機序で抑制効果を誘起するのか, また FOY の抑制効果が胃切除後に亢進効果に変わるのかどうかについて検討し, 興味ある結果を得たので報告する.

実験材料と方法

実験には雌雄の雑種成犬 18 頭を用い, pento-barbital sodium 25 mg/kg, i.v. で麻酔した後, 開腹した. 胆嚢運動は, 胆嚢胆汁を吸引除去した後, 長さ 3 cm, 容量 25 ml の balloon を挿入し, この balloon に接続したビニール管を胆嚢底部に結紮, 固定した. このビニール管を水圧力計, 圧トランスジューサに接続し, 胆嚢運動

に伴う胆嚢内圧の変化を歪アンプで増幅し, ペンレコーダに記録した (Fig. 1). Oddi 括約筋の運動は, 総胆管に外径 2 mm のカニューレを Oddi 括約筋方向に挿入し, これを総胆管に結紮, 固定し, このカニューレより定流量灌流法を用い, Tyrode 液を 0.12 ml/min の割合で Oddi 括約筋を灌流し, 運動に伴う圧変化を, 圧

Fig. 1. Schematic diagrams for experimental procedure and area of gastrectomy. The stomach was sectioned along a line from the left gastric artery on the lesser curvature to the gastroepiploic artery on the greater curvature while the upper duodenum was transected 1-2 cm distal from the pylorus, and then Billroth I anastomosis was then completed.

トランスジューサ、歪アンプを介してペンレコーダに記録した。また肝臓側にも同様のカニューレを挿入し、肝胆汁の排出をした (Fig. 1)。十二指腸の運動は、総胆管開口部と同じ高さの反対側に strain gauge transducer を縫着し、歪アンプを介して増幅してペンレコーダに記録した (Fig. 1)。この実験では正常犬と胃切除犬の Oddi 括約筋への FOY の効果を比較検討するために、左胃動脈 (L.gastric a.) 下行枝と左胃大網動脈 (L.gastroepiploic a.) を結ぶ線から、十二指腸上部 (幽門から 1-2 cm 肛門側) の間で胃切除を行い、Billroth 第 I 法で両端を吻合した (Fig. 1)。FOY の投与は 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg の割合になるように FOY を 6 ml の生理食塩水に溶解し、これを約 1 分間で外頸静脈に挿入したカニューレより投与した。また、その他の遮断剤も生理食塩水で溶解し、外頸静脈より投与した。胃切除後の FOY 投与は切除後、1.5 から 2 時間後におこなった。

血圧は大動脈に挿入したカニューレを圧トランスジューサに接続し、モニターをおこない、血圧を 100 mmHg 以上に保った。また呼吸中の P_{CO_2} はカプノメータを用いてモニターを行い、30-45 mmHg の間を人工呼吸によって保った。実験は総て pentobarbital sodium 25 mg/kg, i.v. での追加麻酔, gallamine 2 mg/kg/hr, i.v. の不動化の元で行った。

血圧、胆嚢内圧、Oddi 括約筋の灌流圧および十二指腸の緊張の測定は FOY 投与前の値を対照値として、投与後の値を測定して、その平均

Fig. 2. Effects of FOY on the blood pressure. ●, control; ▲, after atropine 0.2 mg/kg, i.v. with guanethidine 5 mg/kg, i.v.; ■, after tetrodotoxin 10 μ g/kg, i.v. Vertical bars indicate the standard deviation of each mean value.

値およびその標準偏差を出し、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

用いた薬物は、メシル酸ガベキサート (FOY) (小野薬品), atropine sulfate (Merck Co.), guanethidine hydrochloride (Sigma Chem. Co.), proglumide (Sigma), tetrodotoxin (TTX) (三共製薬), hexamethonium bromide (C_6) (Sigma) である。

実験 結果

1. 正常犬における FOY の効果

a. 血圧への効果

1, 3, 5 mg/kg, i.v. の FOY を投与すると、血圧は濃度依存性に一過性に低下したが (Fig. 2), 血圧は約 4-5 分以内に元の血圧に回復した。この一過性の血圧低下は 1 mg/kg で 2.6 ± 6.4 mmHg ($n=6$), 3 mg/kg で 24.7 ± 15.1 mmHg ($n=6$), 5 mg/kg で 46.8 ± 21.9 mmHg ($n=6$) であった (Fig. 2)。この一過性の血圧の低下は guanethidine 5 mg/kg, C_6 5 mg/kg あるいは

TTX 10 μ g/kg 投与後も観察され、TTX 後の FOY による血圧の低下は 3 mg/kg で 8.4 ± 6.2 ($n=6$), 5 mg/kg では 17.0 ± 9.8 mmHg ($n=6$) で、1 mg/kg では血圧の低下は観察されなかった (Fig. 2)。しかしながら FOY によるこの血圧低下の減少は TTX 投与で 182.9 ± 7.8 mmHg あった血圧が 103.6 ± 17.8 mmHg ($n=6$) にまで下降したために起こったと考えられる。

Fig. 3. Effects of FOY on the motility of the gallbladder, sphincter of Oddi and duodenum. GB, gallbladder; SO, sphincter of Oddi; D, duodenum; FOY, 5 mg/kg, i.v.; a, control; b, after atropine 0.2 mg/kg, i.v.; c, after proglumide 500 μ g/kg, i.v.; d, after guanethidine 5 mg/kg, i.v.; e, after hexamethonium bromide 5 mg/kg, i.v.; f, after tetrodotoxin 10 μ g/kg, i.v.

Fig. 4. Effects of FOY on the intraluminal pressure of the gallbladder.

●, control; ▲, after atropine 0.2 mg/kg, i.v. with guanethidine 5 mg/kg, i.v.; ■, after tetrodotoxin 10 μ g/kg, i.v. Vertical bars indicate the standard deviation of each mean value.

b. 胆嚢, Oddi 括約筋, 十二指腸運動に対する効果

① 胆嚢運動に対する効果

FOY 1, 3, 5 mg/kg, i.v. は胆嚢に主として濃度依存性に抑制効果 (Figs. 3, GB and 4) を誘

Fig. 5. Effects of FOY on the infusion pressure of the sphincter of Oddi.

●, control; ▲, after atropine 0.2 mg/kg, i.v. with guanethidine 5 mg/kg, i.v.; ■, after tetrodotoxin 10 μ g/kg, i.v. Vertical bars indicate the standard deviation of each mean value. *, $p < 0.05$.

起したが、少数例で亢進効果を誘起した。FOY 1 mg/kg, i.v. の投与は胆嚢に抑制効果誘起する例が16例中8例、無効果が16例中7例、残りの1例が亢進効果であった。抑制例で胆嚢内圧は基礎圧(140 mmH₂O)よりも 7.9 ± 4.9 mmH₂O下がった(n=8)(Fig. 4)。3 mg/kgと5 mg/kgの投与では、抑制効果が16例中12例、亢進効果が16例中4例であった。このときの胆嚢内圧は基礎圧よりも3 mg/kgで 11.9 ± 5.3 mmH₂O (n=8)、5 mg/kgで 15.7 ± 4.7 mmH₂O (n=8)低下した(Fig. 4)。

胆嚢のFOY 1, 3, 5 mg/kgの抑制効果に対して atropine 0.2 mg/kg, proglumide 300, 500 μ g/kg, guanethidine 5 mg/kg, C₆ 500 mg/kgあるいはTTX 10, 20 μ g/kg, i.v.は無効果であった(Figs. 3, GB and 4)。Atropine 0.2 mg/kg投与後、胆嚢内圧は 5.8 ± 1.4 mmH₂O (n=5)低下したが、atropine投与後に用いた他の遮断薬の投与では胆嚢内圧は低下しなかった(Fig. 3, GB)。Atropineとguanethidine投与後においてもFOYは各々の濃度で胆嚢内圧を 2.0 ± 1.8 , 6.0 ± 2.5 , 9.5 ± 3.7 mmH₂O下降させた(n=5)(Fig. 4)。またTTX 10, 20 μ g/kg投与後ではFOYによる胆嚢内圧の低下は各々の濃度で 3.1 ± 2.1 , 7.2 ± 1.4 , 10.6 ± 1.1 mmH₂Oであった(n=4)(Fig. 4)。亢進効果の誘起された例では、atropine 0.2 mg/kgあるいはproglumide 300, 500 μ g/kg投与後、抑制効果となった。

② Oddi括約筋運動に対する効果

FOY 1, 3, 5 mg/kg投与はOddi括約筋に濃度依存性に抑制効果を誘起したが、少数例で亢進効果を誘起した(Figs. 3, SO and 5)。1 mg/kgと3 mg/kgの投与は、16例中13例(内灌流圧低下8例)と16例中14例(内灌流圧低下8例)で抑制効果を誘起し、無効果が1 mg/kgで1例あった。Oddi括約筋での灌流圧の低下は基礎灌流圧よりFOY 1 mg/kgで 6.9 ± 4.4 mmH₂O, 3 mg/kgで 10.6 ± 4.7 mmH₂Oであった(n=8)(Fig. 5)。亢進効果はそれぞれ16例中2例で見られた。5 mg/kgの投与では16例中12例(内灌流圧低下8例)で抑制効果が、16

例中4例に亢進効果が現れた(Fig. 3, SO)。この抑制例での灌流圧の低下は 15.0 ± 6.1 mmH₂Oであった(n=8)(Fig. 5)。この抑制効果は投与後、一過性の弱い亢進効果の後現れるものが多く、その抑制は、灌流圧の低下または自発運動の減弱あるいは消失として現れた(Fig. 3, SO)。亢進効果は、FOY投与後に起こる一過性の亢進効果のみが現れ、それに引き続いて起こる抑制効果が誘起されず亢進効果のみが現れたと考えられる。

FOYのOddi括約筋抑制効果はatropine 0.2 mg/kg, proglumide 300, 500 μ g/kg, guanethidine 5 mg/kg, C₆ 5 mg/kg, i.v.の単独投与あるいはatropineと上記遮断薬との同時投与後においても誘起された(Figs. 3, SO and 5)。Atropine 0.2 mg/kg投与後、Oddi括約筋の灌流圧は 3.7 ± 3.2 mmH₂O (n=5)下降したが、C₆あるいはTTXの投与後は灌流圧が上昇した(Fig. 3, SO-f)。Atropineとguanethidine同時

Fig. 6. Effects of FOY on the duodenal motility. ●, control; ▲, after atropine 0.2 mg/kg, i.v. with guanethidine 5 mg/kg, i.v.; ■, after tetrodotoxin 10 μ g/kg, i.v. Vertical bars indicate the standard deviation of each mean value. *, $p < 0.05$.

投与後, FOY はその灌流圧を 1 mg/kg で 4.3 ± 2.5 , 3 mg/kg で 8.7 ± 3.4 , 5 mg/kg で 13.3 ± 3.7 mmH₂O 下降した (n=5) (Fig. 5). TTX 10, 20 μ g/kg, i.v. 投与後, FOY の Oddi 括約筋抑制効果は 4 例で亢進効果 (Figs. 3, SO and 5) に逆転したが, 1 例で弱い抑制効果が残った. TTX 投与後, 亢進効果を誘起した例での灌流圧の上昇は 1 mg/kg で 20.4 ± 7.7 , 3 mg/kg で 32.5 ± 6.7 , 5 mg/kg で 50.0 ± 13.2 mmH₂O (n=4) (Fig. 5)であったが, その亢進効果は持続せず, 長く続くもので約 5 分で元の灌流圧に回復した. 対照投与後 FOY で亢進効果が誘起された例では atropine 0.2 mg/kg, proglumide 300, 500 μ g/kg, guanethidine 5 mg/kg, C₆ 5 mg/kg 投与後においても亢進効果が現れた.

③ 十二指腸運動に対する効果

FOY 1, 3, 5 mg/kg, i.v. は十二指腸に濃度依存性に抑制効果を誘起した (Figs. 3, d and 6). 1 mg/kg と 3 mg/kg では 16 例中 10 例と 11 例 (緊張の減少それぞれ 7 例) で抑制効果が観察され, 無効果が 5 例と 4 例で, 亢進効果がそれぞれの濃度で 1 例観察された. 十二指腸の緊

張の減少は 1 mg/kg で 0.3 ± 0.2 g, 3 mg/kg で 0.7 ± 0.3 g であった (n=7) (Fig. 6). 5 mg/kg では 16 例中 15 例で抑制効果が観察され, 無効果のものはなく, 亢進効果が 1 例で観察された. 5 mg/kg での緊張の低下は 1.0 ± 0.5 g であった (n=7) (Figs. 3, d and 6). 十二指腸の抑制効果は, Oddi 括約筋と同様に筋の緊張の減少あるいは周期性収縮の頻度の減少として現れた (Fig. 3, d). また亢進効果は十二指腸筋の緊張の上昇あるいは周期性収縮の振幅の増大として現れた.

FOY 1, 3, 5 mg/kg, i.v. の十二指腸運動抑制効果は atropine 0.2 mg/kg, proglumide 300, 500 μ g/kg, guanethidine 5 mg/kg, C₆ 5 mg/kg の単独投与あるいは atropine と上記遮断薬との同時投与後においても誘起された (Fig. 3, d and 6). Atropine 投与後, 十二指腸の緊張は 0.2 ± 0.2 g 減少したが, atropine 投与後に用いた他の遮断薬は十二指腸の緊張に無効果であった. FOY による緊張の減少は 1 mg/kg で 0.2 ± 0.1 , 3 mg/kg で 0.4 ± 0.2 , 5 mg/kg で 0.5 ± 0.2 g であった (n=5) (Fig. 6). TTX 10, 20 μ g/

Fig. 7. Effects of gastrectomy on the FOY-induced inhibitory response of the gallbladder, sphincter of Oddi and duodenum.

GB, gallbladder; SO, sphincter of Oddi; D, duodenum; FOY, 5 mg/kg, i.v.; a, 1.5 hr after gastrectomy; b, after proglumide 500 μ g/kg, i.v.; c, after guanethidine 5 mg/kg, i.v.; d, after atropine 0.2 mg/kg, i.v.; e, after hexamethonium bromide 5 mg/kg, i.v.; f, after terodotoxin 10 μ g/kg, i.v.

Fig. 8. Effects of FOY on the intraluminal pressure of the gallbladder after gastrectomy. ●, control; ▲, after atropine 0.2 mg/kg, i.v. with guanethidine 5 mg/kg, i.v.; ■, after tetrodotoxin 10 μ g/kg, i.v. Vertical bars indicate the standard deviation of each mean value. *

Fig. 9. Effects of FOY on the infusion resistance of the sphincter of Oddi after gastrectomy. ●, control; ▲, after atropine 0.2 mg/kg, i.v. with guanethidine 5 mg/kg, i.v.; ■, after tetrodotoxin 10 μ g/kg, i.v. Vertical bars indicate the standard deviation of each mean value. *, $p < 0.05$.

Fig. 10. Effects of FOY on the duodenal motility after gastrectomy. ●, control; ▲, after atropine 0.2 mg/kg, i.v. with guanethidine 5 mg/kg, i.v.; ■, after tetrodotoxin 10 μ g/kg, i.v. Vertical bars indicate the standard deviation of each mean value. *

kg, i.v. の投与後の FOY 1, 3, 5 mg/kg は Oddi 括約筋と同様に十二指腸に亢進効果を誘起した。TTX 投与後の FOY による十二指腸の緊張の上昇は 1 mg/kg で 2.5 ± 0.4 , 3 mg/kg で 3.2 ± 0.5 , 5 mg/kg で 4.3 ± 0.8 g ($n=4$) (Figs. 3, d and 6) であったが、この亢進効果も持続せず、約 5 分後には元の緊張に回復した。対照での FOY による亢進効果は上記の薬物の投与後も変わらなかった。

2. FOY の胆嚢、Oddi 括約筋および十二指腸運動抑制効果に対する胃切除の効果

胃切除前に胆嚢、Oddi 括約筋および十二指腸に FOY 5 mg/kg, i.v. によって抑制効果が誘起された例で ($n=4$)、胃体部から十二指腸上部の切除をおこなっても、FOY の抑制効果は変わらず、胃切除前と同様に胆嚢、Oddi 括約筋と十二指腸に抑制効果が誘起された (Fig. 7, GB, SO and D)。また、胃切除後の FOY 5 mg/kg の胆

嚢, Oddi 括約筋および十二指腸抑制効果に対して proglumide 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, guanethidine 5 mg/kg , atropine 0.2 mg/kg , C_6 5 mg/kg , i.v. の単独投与は無効果であったが, TTX 投与後では Oddi 括約筋および十二指腸で亢進効果に変わった (Fig. 7, GB, SO and D).

胃切除後の胆嚢内圧は FOY 1 mg/kg 投与で 5.0 ± 2.0 , 3 mg/kg で 8.3 ± 3.1 , 5 mg/kg で 11.3 ± 4.4 mmH_2O ($n=4$) (Fig. 8), atropine 0.2 mg/kg と guanethidine 5 mg/kg 投与後, FOY は胆嚢内圧を 1 mg/kg で 0.6 ± 1.1 , 3 mg/kg で 3.5 ± 1.0 , 5 mg/kg で 6.9 ± 1.1 mmH_2O 低下させた ($n=4$). TTX 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v. 後においても, FOY の効果は変わらず, 胆嚢内圧は各々の濃度で 1.9 ± 0.6 , 4.4 ± 1.9 , 9.4 ± 0.6 mmH_2O 減少した ($n=3$) (Figs. 7, GB and 8).

胃切除後の Oddi 括約筋の灌流圧は FOY 1, 3, 5 mg/kg の各々の濃度で 9.2 ± 5.3 , 13.8 ± 5.6 , 17.8 ± 6 , 1 mmH_2O の低下が認められた ($n=4$)

考

大谷ら (1988) はウサギ Oddi 括約筋に FOY が直接作用をして抑制効果を誘起すると報告している. 本実験では FOY の静脈内投与によって, Oddi 括約筋に一過性の亢進効果が現れた後, 抑制効果が観察されたが, 胆嚢および十二指腸では一過性の亢進効果は観察されず抑制効果が観察された. またこの一過性の亢進効果は, 抑制効果と同様に濃度依存性に増大する傾向があった. またこの一過性の亢進効果は atropine あるいは TTX の投与後においても現れた. これらの結果は, FOY による一過性の亢進効果は Oddi 括約筋に対する FOY の直接効果で誘起されたと考えられる.

CCK あるいは caerulein の Oddi 括約筋抑制効果は nicotinic receptor を持った非アドレナリン非コリン作動性抑制ニューロンを介して誘起されると報告されている (水谷ら 1978, Behar *et al.* 1980, 1987). Oddi 括約筋に現れた FOY の抑制効果は, guanethidine でのアドレナリン作動性神経の遮断, atropine による muscarinic receptor および C_6 による

(Fig. 9). Atropine と guanethidine の同時投与後の FOY は Oddi 括約筋の灌流圧を各濃度で 3.3 ± 3.1 , 9.0 ± 3.6 , 12.9 ± 5.6 mmH_2O 低下させた ($n=4$) (Fig. 9). TTX 10 あるいは 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後, FOY は Oddi 括約筋の灌流圧を各濃度で 24.5 ± 0.9 , 36.7 ± 3.4 , 63.4 ± 1.7 mmH_2O 増加した ($n=3$) (Figs. 7, SO and 9)

胃切除後, 十二指腸の緊張は FOY 1, 3, 5 mg/kg , i.v. の投与で 0.3 ± 0.3 , 0.9 ± 0.5 , 1.3 ± 0.6 g 減少した ($n=4$) (Fig. 10). Atropine 0.2 mg/kg と guanethidine 5 mg/kg の同時投与後, FOY は十二指腸の緊張を 0.3 ± 0.2 , 0.5 ± 0.3 , 0.8 ± 0.4 g 減少させた ($n=4$) (Fig. 10).

TTX 10 あるいは 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後, Oddi 括約筋と同様に十二指腸も亢進効果に変わり, FOY 1, 3, 5 mg/kg の投与で 0.6 ± 0.6 , 1.2 ± 0.6 , 1.9 ± 1.0 g の緊張の上昇が認められた ($n=3$) (Figs. 7, D and 10).

察

nicotinic receptor の遮断後にも現れ, 神経遮断剤である TTX 投与後にこの Oddi 括約筋の抑制効果が遮断され, 亢進効果あるいは無効果に変わった. このことは, FOY は大谷ら (1988) が指摘しているように胆道平滑筋への直接作用あるいはコリン作動性およびアドレナリン作動性神経を介して作用しているのではなく, おそらく非アドレナリン非コリン作動性抑制神経を刺激して, 抑制効果を誘起していると考えられる. この Oddi 括約筋抑制効果は血圧下降時にはほぼ一致して起きるが, guanethidine, TTX, C_6 投与後の血圧下降時には Oddi 括約筋の抑制効果は起こらず, Oddi 括約筋では運動の亢進が多くの場合起こった. このことはこの抑制効果は血圧の下降によって二次的に起きたものではないことを示唆している.

ラット, マウスでの実験では, FOY が CCK の分泌を高めるという報告があるが (Niederau *et al.* 1987, Adler *et al.* 1988), ヒトにおいて, FOY とほぼ同様の構造をもっている camostat は血液中の CCK の増加を起こさないとい

う報告もある (Adler *et al.* 1988), 本実験において, CCK の antagonist である proglumide (Niederau *et al.* 1987, Behar *et al.* 1987, Lluís *et al.* 1988, Adler *et al.* 1989) の投与後の FOY の投与は, 対照と同様に Oddi 括約筋へ抑制効果を誘起した. 内因性あるいは外因性の CCK は胆嚢の平滑筋に直接作用して胆嚢に収縮を誘起すると言われている (Behar *et al.* 1980, 1987). 本実験において FOY の作用で CCK の分泌が高まったことにより, Oddi 括約筋が抑制されるのであるならば, FOY を投与した時に胆嚢に亢進効果が現れるはずであるが, FOY 投与によって胆嚢に亢進効果が現れず抑制効果が現れた. このことは, FOY の胆嚢への抑制効果は CCK を介する効果でなく胆嚢筋への直接作用によって誘起された事を示唆している. また, Oddi 括約筋に対する抑制効果は FOY の投与によって CCK の分泌が高まった結果誘起されるのではなく, FOY が CCK を介さずに, 前述の非アドレナリン非コリン作動神経あるいは筋へ作用して抑制効果あるいは亢進効果が誘起されていると考えられる.

正常犬では caerulein による Oddi 括約筋抑制効果が胃切除によって亢進効果に変わるが (山里ら 1988, 小林ら 1989, 森ら 1990), FOY の Oddi 括約筋運動抑制効果に対して胃切除は無効果であった. また, この抑制効果は atropine, guanethidine, C₆ の投与後も変わらず, TTX 投与後に亢進効果に変わった. この結果は FOY と caerulein の作用部位が異なる事を示唆して

いる. つまり caerulein は幽門近傍の壁内神経に作用して反射性に Oddi 括約筋運動を抑制するが (山里ら 1988, 小林ら 1989, 森ら 1990), FOY は幽門近傍の壁内神経に作用して反射性に抑制効果を誘起するのではなく, 直接 Oddi 括約筋近傍の抑制ニューロンに作用して Oddi 括約筋に抑制効果を誘起していると考えられる. 正常犬および胃切除犬での FOY の胆嚢抑制効果に対して atropine, guanethidine, C₆, proglumide, TTX は無効果であった. このことは FOY の胆嚢抑制効果は, 抑制性ニューロンを介さず, 胆嚢筋に対して直接作用して抑制効果を誘起していると考えられるが, その作用機序は明らかにすることはできなかった. FOY の十二指腸抑制効果は, 正常犬および胃切除犬においても観察された. この十二指腸抑制効果に対して atropine, guanethidine, proglumide, C₆ は無効果であったが, TTX 投与後, この抑制効果は亢進効果に逆転した. イヌの十二指腸に対する抑制効果は caerulein による胆嚢収縮によって反射的に誘起され, この効果は C₆, TTX あるいは胆嚢の切除によって消失する (Yamasato *et al.* 1985). この FOY の抑制効果に対して atropine, guanethidine, C₆ が無効果であることから, この抑制効果はアドレナリン作動性神経, コリン作動性神経を介さず, 非アドレナリン非コリン作動性神経を介して誘起されていると考えられる. また, TTX 投与後に現れた十二指腸の亢進効果は十二指腸筋への直接作用によって誘起されたと考えられる.

総括

1. FOY は正常犬と胃切除犬において, 胆嚢, Oddi 括約筋および十二指腸に主に抑制効果を誘起したが, 少数例では亢進効果を誘起した.
2. FOY の Oddi 括約筋と十二指腸への抑制効果は, 正常犬, 胃切除犬ともに, atropine, guanethidine, C₆ あるいは proglumide による前処置は無効果であったが, TTX 投与後では抑制効果が亢進効果に変わった. 胆嚢ではこのような効果は観察されなかった.
3. これらの結果は, FOY は胆嚢筋に対して

括

は直接作用で抑制効果を誘起し, Oddi 括約筋および十二指腸筋に対しては直接作用で亢進効果を, 非アドレナリン非コリン作動性抑制神経に直接作用して抑制効果を誘起していると考えられた.

文 献

1. Adler G, Müllenhof A, Koop I, Bozkurt T, Göke B, Beglinger C, and Arnold R. (1988): Stimulation of pancreatic secretion in man by protease inhibitor (camostat). *Europ. J. clin. Invest.*, **18**, 98-104.
2. Adler G, Reinshagen M, Koop I, Göke B, Schafmayer A, Rovati LC, and Arnold R. (1989): Differential effects of atropine and a cholecystokinin receptor antagonist on pancreatic secretion. *Gastroenterology*, **96**, 1158-1164.
3. Behar J. and Biancani P. (1980): Effect of cholecystokinin and the octapeptide of cholecystokinin on the feline sphincter of Oddi and gallbladder, Mechanism of action. *J. Clin. Invest.*, **66**, 1231-1239.
4. Behar J. and Biancani P (1987): Pharmacologic characterization of excitatory and inhibitory cholecystokinin receptors of the cat gallbladder and sphincter of Oddi. *Gastroenterology*, **92**, 764-770.
5. 藤井節郎, 平戸政行 (1977): 蛋白分解酵素阻害剤. 代謝, **14**, 1087-1098.
6. 石井兼史, 並木正義, 平山亮夫, 野崎成典, 玉沢佳弘, 建部高明, 齊藤洋一, 田代成元, 小田正幸, 内藤聖二, 内村正幸, 戸田安士, 宮崎逸夫, 村田 勇, 細田四郎, 森 克巳, 築山義雄, 升島朋治, 坂下英明, 安部宗顕, 若杉英之, 土谷涼一, 島田紘一(1974): 膵炎の急性症状に対する FOY の臨床効果について, 現代医療, **6**, 1234-1262.
7. 小林達則, 細羽俊男, 山里晃弘, 森 雅信, 三村 久, 中山 沃, 折田薫三 (1989): Oddi 括約筋運動調節機構に及ぼす胃の役割. 胆膵の生理機能, **5**, 109-113.
8. Lluís F, Fujimura M, Lonovics J, Guo Y-S, Cowez G, Greely GH Jr, Townsend CM Jr, and Thompson JG. (1988): Peptide YY and gallbladder contraction. Studies in vivo and in vitro. *Gastroenterology*, **94**, 1441-1446.
9. Mares-Guia M, and Show E. (1967): The specific inactivation of trypsin by ethyl p-guanidinobenzoate. *J. Biol. Chem.*, **242**, 5782-5788.
10. 水谷雅年, 山里晃弘, 中山 沃(1978): Oddi 括約筋に対する caerulein の効果. 日本平滑筋誌, **14**, 265-266.
11. 森 雅信, 山里晃弘, 三村 久, 森 隆, 小林達則, 細羽俊男, 三宅 純, 中山 沃, 折田薫三(1990): セルレインによる Oddi 括約筋運動の抑制機構. 胆膵の生理機能, **6**, 89-95.
12. Niederau C, Liddle RA, Williams JA, and Grendell JH. (1987): Pancreatic growth: interaction of exogenous cholecystokinin, a protease inhibitor, and a cholecystokinin receptor antagonist in mice. *Gut*, **28**, 63-69.
13. 桶川忠夫, 愛下秀毅, 梶本 晃, 槇田敏雄, 中井秀明, 川崎晃義, 太田克美, 柴田邦治, 中尾恵哉 (1975): [Ethyl p-(guanidinohexanoyloxy) benzoate] methanesulfonate (FOY) の一般薬理作用. 日薬理誌, **71**, 71-87.
14. 大谷弘一, 嶋 典子, 堤内正美(1988): メシル酸ガベキサートの Oddi 筋に対する作用. 基礎と臨床, **22**, 113(1007)-116(1010).
15. Tamura Y, Hirado H, Okumura K, Minato Y, and Fujii S. (1977): Synthetic inhibitors of trypsin, plasmin, kallikrein, thrombin, Clr and Cl esterase. *Biochem. Biophys. Acta.*, **484**, 417-422.
16. Yamasato T, Mizutani M, and Nakayama S. (1985): The inhibitory reflex response in the descending duodenum in dogs caused by caerulein-induced gallbladder contraction. *Ital. J. Gastroenterol.*, **17**, 306-310.
17. 山里晃弘, 中山 沃, 細羽俊男, 小林達則, 岡林孝弘, 高倉範尚, 坂田龍彦, 森 隆, 三村 久, 折田薫三 (1988): 胃切除の Oddi 括約筋および胆嚢運動への効果. 日本平滑筋誌, **26**, 402-404.
18. Yonezawa H. (1984): Discrepancy between the potency of various trypsin inhibitors to inhibit trypsin activity and the potency to release biologically active cholecystokinin-pancreozimin. *Jap. J. Physiol.*, **34**, 849-856.