抗コリン薬微量筋注の影響

東海大学医学部内科

原沢 茂[◇] 谷 礼夫 柴田 晴通 菊地 一博 牧野 孝史
瀬上 一誠 野見山 哲 三輪 正彦 鈴木 荘太郎 三輪 剛

GASTRIC EMPTYING IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL DISEASE
THE THIRD REPORT: EFFECTS OF SMALL DOSES OF INTRAMUSCULAR
ADMINISTRATION OF ANTICHOLINERGIC DRUG ON GASTRIC EMPTYING

Shigeru HARASAWA, MD, Norio TANI, MD, Harumichi SHIBATA, MD, Kazuhiro KIKUCHI, MD,
Takashi MAKINO, MD, Issei SENOUE, MD, Tetsu NOMIYAMA, MD, Masahiko MIWA, MD,
Shotaro SUZUKI, MD and Takeshi MIWA, MD

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tokai University, Isehara

概要 本誌の第1報および第2報にて、著者らは胃、十二指腸潰瘍の病態を胃排出能の面から検討した。又病態と治療の関係において、腸管吸収の低い抗コリン薬（四級アンモニウム塩）を経口投与することにより胃排出遅延を有する潰瘍例で、胃排出能の促進作用のあることを報告した。本来の胃運動抑制作用という抗コリン薬の薬理作用とは、異なる効果を証明した。今回はこれらの経口投与の成績をもとに、潰瘍患者に抗コリン薬を微量筋注することによりどのような作用がみられるか、又その用量との関係はどうかなど胃排出能の面から検討した。対象は胃潰瘍患者で入院中の症例を対象とした。胃排出能測定はacetaminophen法で行ない服用後45分の血中acetaminophen濃度（mcg/ml）で表示した。使用した抗コリン薬はbutropium bromide（以下BB）で試験食服用と同時に投与で行ない、placebo投与との比較で検討した。胃排出能遅延（ 7.0 ± 2.2 mcg/ml）を示している胃潰瘍症例において、BB 0.25mg筋注では胃排出能は 10.8 ± 5.0 mcg/ml、BB 0.5mg筋注では 10.1 ± 3.7 mcg/mlとそれぞれ有意な胃排出能の改善がみられた（ $P < 0.05$ ）。BB 1.0mg筋注では 7.8 ± 5.0 mcg/mlと胃排出能は不変であり、BB 2.0mg筋注では 4.3 ± 2.3 mcg/mlと胃排出能の有意な抑制が認められた（ $P < 0.05$ ）。このように胃排出能遅延症例におけるBB微量筋注の効果は、高い用量依存性が認められた（ $r = 0.999$ ）。胃排出能亢進状態（ 15.3 ± 3.5 mcg/ml）にある症例におけるBB 0.25mg筋注では、 13.2 ± 4.5 mcg/mlと胃排出能には有意の差がみられなかったが、BB 0.5mg筋注では 11.1 ± 3.9 mcg/ml、BB 1.0mg筋注では 10.4 ± 5.0 mcg/ml、BB 2.0mg筋注では 7.1 ± 4.3 mcg/mlと有意に、しかも用量依存性に胃排出能の抑制効果が認められた（ $P < 0.05$ ）。

結 言

消化性潰瘍の病態は胃の内外分泌能および胃運動の面から検討されてきている。

著者らは第1報¹⁾および第2報²⁾において、消化性潰瘍の病態生理を胃排出能の面から検討した。それによると胃潰瘍では胃内容の停滞が証明され、かつ再発の因果関係に密接であることが判明した。一方十二指腸潰瘍では過酸状態と同時に胃

[昭和56年9月14日受稿]

排出能の亢進を見出し、迷走神経緊張状態と軌を一にする成績を得た。又再発の病態はこの悪循環の結果であることを裏づけた。このように消化性潰瘍は、酸分泌能と同時に胃運動とくに胃排出能の病態とも密接な関係にあることは異論のないところである。

治療に関しての臨床的検討は、主に潰瘍それ自体の縮小・消滅を中心とした治癒効果についての報告が多く、薬物・薬剤の病態生理に関する検討は、酸分泌・ペプシン分泌などの外分泌能とガストリンなどの内分泌能についての影響の検討が主で³⁾⁴⁾、胃運動についてはほとんど検討されていないのが現状である⁵⁾。

著者らは胃排出能の面から、各種の抗潰瘍薬の生理学的影響について報告してきた²⁾⁶⁾。その際問題とされたいくつかの点のうち、抗コリン薬がはたして薬理作用とは異なつた胃排出能促進作用がありうるかどうか、又抗コリン薬微量投与の意味としての経口投与がはたして微量投与になりうるかどうかなどが問題となつた。すなわち用いた四級アンモニウム塩は腸管吸収は低く、常用量が抗コリン薬としての効果を期待できるかが問題である。

そこで今回は各種の用量の抗コリン薬を筋注することで、消化性潰瘍患者の胃排出能におよぼす影響を検討し、加えて抗コリン薬の薬効について文献的考察を行なつた。

対 象

胃潰瘍患者65例、男55例、女10例、平均年齢48.5才。十二指腸潰瘍合併例は除外し、又重篤な肝・腎・心疾患の合併患者も除外した。

検討は対象患者の入院中におこない、潰瘍は活動期の時期で行なつた。

方 法

胃排出能の測定はacetaminophen(以下APAP)法⁷⁾にて行ない、試験食には流動自然食200ml(OKUNOS-A, 200Cal)を用いた。方法の詳細は省略するとして、胃では吸収されず腸管吸収のすみやかなAPAPをマーカーとして試験食に混入し、経時的に静脈採血をおこない血中のAPAPの

濃度を求め、間接的に胃排出能を測定する方法である。試験食服用後45分の血中APAP濃度(mcg/ml)をもつて胃排出能とし、濃度が高い事は胃排出能亢進を意味し、低値の場合は胃排出能遅延を意味する。

著者らの検討⁷⁾で、健常者の胃排出能は 9.4 ± 2.6 mcg/mlであつた。

検討に用いた抗コリン薬は前回の検討²⁾と同様butropium bromide(以下BB)を使用し、投与用量は対象あたり0.25mg, 0.5mg, 1.0mg, 2.0mgをそれぞれ試験食服用と同時に筋注にて行なつた。なお同一対象患者にplaceboとして生食1.0mlを筋注し、同様に胃排出能を測定した。できるだけplaceboとBB投与の検査は日時をあい前後させ、1週間以内に行なうようにした。

推計学的検討として、胃排出能をplacebo群とBB投与群とに分け平均±標準偏差(M±SD)で示し、placebo投与群とBB投与群との有意差検定はpaired Student's "t" testにて検定し $P < 0.05$ をもつて有意差とした。

成 績

1. 胃排出能遅延症例における抗コリン薬の影響

健常者における胃排出能は 9.4 ± 2.6 mcg/mlであることを考え、胃排出能遅延状態を10mcg/ml以下、胃排出能亢進状態を10mcg/ml以上と考えた。placebo投与での胃排出能は胃潰瘍症例とはいえ、胃排出能遅延状態から亢進状態と広く分布していた。

1) BB 0.25mg筋注(図1)

Placebo投与で、10mcg/ml以下を示した胃排出能遅延症例11例におけるBB 0.25mg筋注での成績である。placebo投与の胃排出能は 7.0 ± 2.2 mcg/ml(M±SD)で当然低値ではあるが、BB 0.25mg筋注での胃排出能は 10.8 ± 5.0 mcg/mlでほぼ正常域にまで胃排出能は改善されていた($P < 0.05$)。

2) BB 0.5mg筋注(図2)

胃排出能遅延症例11例におけるBB 0.5mg筋注での成績は図2のごとくである。placebo投与に

図 1. Effects of anticholinergics (butropium bromide 0.25mg i.m. administration) on gastric emptying in gastric ulcers with delayed gastric emptying.

図 2. Effects of anticholinergics (butropium bromide 0.5mg i.m. administration) on gastric emptying in gastric ulcers with delayed gastric emptying.

比べて、BB 0.5mg筋注は 10.1 ± 3.7 mcg/mlで有意な胃排出能の促進が認められた ($P < 0.05$).

3) BB 1.0mg筋注 (図 3)

Placebo投与での胃排出能 7.0 ± 2.2 mcg/mlに対し、BB 1.0mg筋注の胃排出能は 7.8 ± 5.0 mcg/mlで胃排出能において有意な変化がみられなかった。

4) BB 2.0mg筋注 (図 4)

BB 2.0mg筋注での成績は図 4 に示すごとくである。placebo投与での胃排出能遅延例での胃排出能は 6.4 ± 2.0 mcg/mlであるのに対し、BB 2.0mg筋注での胃排出能は 4.3 ± 2.3 mcg/mlで有意な抑制が認められた ($P < 0.05$).

2. 胃排出能亢進症例における抗コリン薬の影響

Placebo投与で10mcg/ml以上を示した胃排出能亢進症例についての成績を述べる。

1) BB 0.25mg筋注 (図 5)

Placebo投与での胃排出能は 15.3 ± 3.5 mcg/mlであるのに対し、BB 0.25mg筋注での胃排出能は 13.2 ± 4.5 mcg/mlで胃排出能において有意な変化がみられなかった。

2) BB 0.5mg筋注 (図 6)

Placebo投与で胃排出能亢進状態を示した17例におけるBB 0.5mg筋注での成績を図 6 に示した。placebo投与に比し、BB 0.5mg筋注では 11.1 ± 3.9 mcg/mlと有意な胃排出能の抑制が認められた ($P < 0.005$).

3) BB 1.0mg筋注 (図 7)

同様にBB 1.0mg筋注による胃排出能は 10.4 ± 5.0 mcg/mlであり、placebo投与に比し有意な胃排出能の抑制が認められた ($P < 0.005$).

4) BB 2.0mg筋注 (図 8)

Placebo投与での胃排出能亢進例 7 症例におい

図3. Effects of anticholinergics (butropium bromide 1.0mg i.m. administration) on gastric emptying in gastric ulcers with delayed gastric emptying.

て、BB 2.0mg筋注での成績を図8に示した。placebo投与では 13.4 ± 1.9 mcg/mlと胃排出能亢進は当然であるが、BB 2.0mg筋注における胃排出能は 7.1 ± 4.3 mcg/mlと有意な胃排出能の抑制が認められた ($P < 0.005$)。

3. 抗コリン薬の用量依存性の検討

1) 胃排出能遅延症例

図9は胃排出能遅延症例でのBBの経口投与、および筋注投与における胃排出能に及ぼす影響を用量依存性で検討した成績である。図中左半分には既報での結果をまとめたもので、BB経口投与(5, 10および15mg)による胃排出能はBB 10mg, 15mg経口投与において有意に胃排出能は促進され、図でもみられるごとく高い用量反応性が認められた($r = 0.978$)。一方、BB筋注による用量依存性については同図右半分に示した。各用量におけるplacebo投与とBB筋注での比較は前述したごと

図4. Effects of anticholinergics (butropium bromide 2.0mg i.m. administration) on gastric emptying in gastric ulcers with delayed gastric emptying.

く、BB 0.25mgと0.5mg筋注で有意に促進的、BB 1.0mg筋注で不変、BB 2.0mg筋注で抑制的に作用していた。なおBB 0.25mg, BB 0.5mg, BB 1.0mg筋注による検討は同一対象で行ない、placeboを含め4回連続で行なつたものであり、BB 2.0mg筋注は別の対象で行なつたため、placebo投与での胃排出能が異なつていた。図で示されたごとく、BB 4種の筋注による胃排出能は $r = -0.999$ と高い用量反応性の効果がみられた。

2) 胃排出能亢進症例

Placebo投与で胃排出能亢進を示した症例のBB筋注による用量依存性の検討は図10に示した。前述したごとくBB 0.25mg, 0.5mg, 1.0mgの3種については同一対象、BB 2.0mg筋注例は対象が異なるが、BB筋注の胃排出能への影響は $r = -0.977$ と高い用量反応性がみられ、その効果は抑制的であつた。

胃排出能遅延例で認められたBB経口投与での

図5. Effects of anticholinergics (butropium bromide 0.25mg i.m. administration) on gastric emptying in gastric ulcers with rapid gastric emptying.

図6. Effects of anticholinergics (butropium bromide 0.5mg i.m. administration) on gastric emptying in gastric ulcers with rapid gastric emptying.

用量反応性の促進効果に比較し、胃排出能亢進症例の経口投与の用量反応性は推計学的に明らかな傾向がみられなかった。

考 案

消化性潰瘍治療薬としての抗コリン薬の意義は問題がないのであるが、胃潰瘍と十二指腸潰瘍で若干異なつた意見があることも事実である。

一般的には胃潰瘍の治療はその成因、病態を考慮して、制酸剤・粘膜保護剤が中心となっており、最近では胃粘膜血流改善作用のある特異な薬物の登場で胃潰瘍治療は一段と進歩している⁷⁾。又十二指腸潰瘍治療の中心は抗コリン薬、制酸剤、抗ペプシン剤であり、最近では強力な酸分泌抑制剤として登場したヒスタミンH₂-受容体阻害薬でさらに進歩してきている⁸⁾。

抗コリン薬はその薬理作用である胃液分泌抑制

作用^{9)~11)}、胃運動抑制作用^{9)~12)}の点から、胃内容物の排出遅延を招くということで、消化性潰瘍とくに胃潰瘍の適応には異論をとる立場の人も多い⁴⁾。薬理効果出現に必要な十分な用量が投与されたならば、胃液分泌抑制作用および胃運動抑制作用がみられ、著者らも既に述べたごとく投与対象の胃排出能の亢進・遅延にかかわらず有意な抑制が認められている²⁾。しかし同報告の中で抗コリン薬の経口投与が、必ずしも胃排出能に対し抑制的に作用していないことをもみいだした。

Herxheimer¹⁴⁾、水野¹⁵⁾らは抗コリン薬の経口投与が遮断効果としての薬理作用がみられないことを常用量の数倍、数十倍の投与で証明している。

Brodie¹⁵⁾は、ratを用いて抗コリン薬の作用を経口投与と非経口投与(皮下注射)で比較している。胃液分泌抑制の主作用と副作用である胃排出能

図7. Effects of anticholinergics (butropium bromide 1.0mg i.m. administration) on gastric emptying in gastric ulcers with rapid gastric emptying.

抑制，散腫についての作用を概括すると，四級アンモニウム塩である propantheline bromide は主の作用において，経口投与は皮下注射の約30倍の用量と同等であり，経口投与での胃排出能抑制効果は経口投与で得られる酸分泌抑制効果に必要な用量の約5倍量であるとされ，経口投与での胃排出能の抑制は注射量の約150倍に値すると考えられる。

事実抗コリン薬の経口投与での血中濃度については正確な報告はみられていない。今回使用した四級アンモニウム塩のBBは腸管吸収が低く，血中濃度は投与量の0.3～8%といわれている¹⁷⁾。

著者らの胃排出能測定方法が試験食を用いた acetaminophen 法であるから，試験食同時経口投与で薬物を投与していることで，胃排出能遅延症例は一層薬物の血中濃度は低く，その作用は弱い

図8. Effects of anticholinergics (butropium bromide 2.0mg i.m. administration) on gastric emptying in gastric ulcers with rapid gastric emptying.

と考えられ，逆に胃排出能亢進例では早期にその作用が出現すると思われる。

今回の著者らの検討で明らかになったことは，抗コリン薬の微量筋注(0.25mg, 0.5mg)により，胃排出能遅延症例において薬理効果とは異なつて促進的に作用していたことであり，前回の検討²⁾で明らかになった抗コリン薬の経口投与での成績を裏づける結果となつた。又抗コリン薬の微量筋注においても全体的には用量反応性に抑制作用がみられ，1.0mg筋注を境にしてその効果が逆転していることも興味深い。

ここで抗コリン薬の胃排出能促進作用の機序をどのように考えるかという疑問が残る。この点，胃潰瘍の成因の一つである胃内容物停滞の病態を改善する薬物としての意味があるように思われる。

胃排出能の遅延の病態はいかなる状態であるか

図9. Effects of anticholinergics (butropium bromide p.o. and i. m. administration) on gastric emptying in gastric ulcers with delayed gastric emptying.

図10. Effects of anticholinergics (butropium bromide i.m. administration) on gastric emptying in gastric ulcers with rapid gastric emptying.

は明らかでない。胃内容の十二指腸への移送は諸々の要因によつて決定される、食事内容、胃内pH、迷走神経を中心とした自律神経、各種の消化管ホルモンの作用によつて生理的に制御されている。

正常にコントロールされているこの胃排出能が何らかの原因で機能障害が生じ、胃内容物の停滞がその結果としておこってくる。この病態の説明としては次の二、三が考えられる。第1としては、胃運動のなかでも蠕動運動の直接的な動きとなる幽門前庭部の収縮運動と幽門輪の開閉運動の協調性が失われるために、胃内容物の停滞が生じてくる。第2としては流動物である限り、胃内容は胃と十二指腸の相互の内圧差により、その移動がおこると思われる¹⁶⁾。何らかの原因で十二指腸内の収縮力が胃内のそれを上まわることから、胃内容物の排出が抑制され、場合によっては一旦排出

された内容物が十二指腸内容とともに胃内へ逆流することもおこる。

このような病態に対し抗コリン薬の微量筋注投与が、第1には幽門前庭部の収縮運動を正常化し、幽門の開閉運動との協調性が回復してくるであろうし、第2としては胃内と十二指腸の内圧差のunbalanceを改善し、胃内容の十二指腸への移送が速やかになると思われる。

前述したBrodie¹⁵⁾の成績にもみられているのであるが、抗コリン薬の皮下注射では用量依存性に酸分泌抑制、胃排出能抑制、散腫がみられており、著者らが今回得た胃排出能促進効果を検討していないことは、測定法が異なることと、対象が正常ラットであつたことなどによるものと考えられる。

今後の問題としては、胃排出能遅延の病態の解明と抗コリン薬微量投与の作用機序の解明を目的

に、ストレス潰瘍又はアスピリン潰瘍などの実験潰瘍を作製し各種の薬物の作用を検討する必要があると思う。

結 論

胃潰瘍患者を対象に抗コリン薬の微量筋注を行ない、胃排出能におよぼす影響を検討し次に述べる成績を得た。

1) 胃排出能遅延症例において使用した抗コリン薬 (butropium bromide=BB) BB 0.25, 0.5 mg筋注で有意な胃排出能促進作用がみられ、BB 2.0mg筋注では有意な胃排出能の抑制がみられた。抗コリン薬微量筋注の効果はBB 1.0mgを境に全く反対の作用を示しており、高い用量反応性を示した ($r=-0.999$)。

2) 胃排出能亢進症例においては、抗コリン薬の微量筋注による胃排出能の影響は高い用量反応性の抑制が認められた ($r=-0.977$)。

3) 抗コリン薬の経口投与による胃排出能への影響についてはすでに述べたが、胃排出能促進作用を今回の微量筋注においてそれを裏づけ、胃潰瘍例への抗コリン薬の適応の妥当性があることを強く示唆した。

謝辞 本研究にあたり、貴重な御助言、御指導をいただきました北里大学医学部内科教授 岡部治弥先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 原沢 茂, 他: 消化器疾患と胃排出能, 第1報 消化性潰瘍とその再発. 日内会誌 68: 733, 1979.
- 2) 原沢 茂, 他: 消化器疾患と胃排出能, 第2報 抗コリン薬およびコリン作動薬の影響. 日内会誌 68: 1424, 1979.
- 3) 石森 章: 消化性潰瘍の薬物療法. 新宿書房, 東京, 1973, p25.
- 4) 名尾良憲: 消化性潰瘍の動向—成因と薬物療法.

治療 59: 1995, 1977.

- 5) Sun DCH and Shay H: Optimal effective dose of anticholinergic drug in peptic ulcer therapy. Arch Int Med 94: 442, 1956.
- 6) 原沢 茂, 他: 胃潰瘍胃の胃排出促進の試み—Pirenzepine dihydrochlorideの影響—. 臨床と研究 57: 143, 1980.
- 7) 橋爪武司, 他: 新抗潰瘍薬Cetraxateの抗Serotonin潰瘍作用および作用様式. 臨床と研究 57: 282, 1980.
- 8) 原沢 茂, 他: 胃・十二指腸潰瘍に対するH₂受容体阻害剤. 臨床成人病 9: 1473, 1979.
- 9) 近藤台五郎, 他: 新合成鎮痙剤Butoxybenzyl hyoscyamine bromideの基礎的ならびに臨床的検討. 薬物治療 5: 1751, 1972.
- 10) 植松寿樹, 他: Butoxy Benzyl Hyoscyamine Bromideの胃運動および胃液分泌に及ぼす影響—臨床的鎮痙剤としての評価—. 京府医大誌 81: 319, 1972.
- 11) 若林庸夫, 他: 消化管運動ならびに分泌能に対するButoxybenzyl hyoscyamine bromideの薬理学的効果. 日薬理誌 69: 269, 1973.
- 12) 松尾 裕, 他: Butoxybenzyl hyoscyamine bromideの胃・胆のう運動および実験的潰瘍に対する効果. 基礎と臨床 7: 1199, 1973.
- 13) 水野修一: 試験飲料法による胃排出および胃分泌の研究. 日消誌 66: 847, 1969.
- 14) Herxheimer A, et al: Human pharmacology of hyoscine butylbromide. Lancet 2: 418, 1966.
- 15) Brodie DA: A comparison of anticholinergic drug on gastric secretion, gastric emptying and pupil diameter in the rat. Gastroenterology 50: 45, 1966.
- 16) Weisbrodt NW, et al: A relation between gastroduodenal muscle contraction and gastric emptying. Gut 10: 543, 1969.
- 17) 提 淳三, 他: ラット及びモルモットにおけるI-(n-cp-n-Butoxy Benzyl-I'-³H(hyoscyaminium bromide))の代謝. 日本薬学会第92年会. 1972, 大阪, 講演.