

意識下のラットにおける胃内容排出と胃液分泌に 及ぼすメトクロプラミドの影響

下地秀作*・尾崎充彦*・竹野 一*・吉田 勝*
斎藤俊之*・林 隆俊**

The Effect of Metoclopramide on Gastric Emptying and Secretion in Conscious Gastric Fistula Rats.

Shusaka SHIMOJI*・Mitsuhiko OSAKI*・Kazu TAKENO*・Masaru YOSHIDA*
Toshiyuki SAITO* and Takatoshi HAYASHI**

Gastric emptying and secretion were measured with test-meals of 30% sucrose solution added 0.3 to 3 μ g/ml of metoclopramide in rats implanted chronically with a gastric fistula according to the double sampling method described by Conover et al. (1987).

Metoclopramide accelerated both the gastric emptying and secretion, but the gastric emptying was rather suppressed at more than 3 μ g/ml in conscious rats under unrestrained conditions. the accelerating effect of metoclopramide on secretion did not develop in rats restrained in a Bollman-type cage, suggesting that it was affected by some psychic stress.

緒 言

摂取された食物は、一旦胃に溜められ、その間に胃液などの作用により消化が進行する。しかし、胃では吸収は殆んど行われず、胃内容は少しずつ十二指腸へ排出される。その排出速度は、胃内容の酸度や滲透圧などの物理化学的性質や、糖、脂肪、蛋白質と言った栄養学的性質等に応じて迷走-迷走神経性の反射により調節されて

いると考えられている^{8,10,13,14})。一方、胃内容排出は幽門括約筋の弛緩と胃体部、幽門洞から十二指腸への強力な蠕動運動によって遂行される¹⁰)。鎮吐薬として知られているメトクロプラミドは、胃内容排出促進作用を持つことが報告されているが^{6,11})、その正確な作用機序については未だ明らかではない。

また、メトクロプラミドの胃液分泌に対しては、正常人や迷走神経切除後の胃潰瘍患者について検討したとこ

*鳥取大学農学部家畜薬理学研究室

*Laboratory of Veterinary Pharmacology, Faculty of Agriculture, Tottori University.

**鳥取大学農学部附属家畜病院

**Animal Hospital, Faculty of Agriculture, Tottori University.

ろでは本来は胃酸分泌や血中ガストリン濃度には影響を及ぼさないことが報告されている^{2,11)}。さらに、ラットやイヌについての動物実験においてもメトクロプラミドは胃酸分泌作用はないと報告されている^{9,12)}。しかし、全身麻酔は消化管運動を強く抑制することが知られているのでこの種の実験は非麻酔下で行う必要があるだろう。この場合、動物の運動を制限する目的で保定が行われるが、その心理的ストレスの消化管機能への影響も重要視すべきであろう。

このような観点から、本研究は意識下の胃ろう管装着ラットについてテストミールとしての高張しょ糖溶液の胃内容排出と胃液分泌に及ぼすメトクロプラミドの影響をボールマン型ラットケージに保定した場合とそうでない場合とで比較検討した。

材 料 と 方 法

1. 実験動物

ウィスター系ラット、体重250~400g、雌雄の別なく用いた。動物は糞食を避けるため床が金網のケージに個別に収容し、固形飼料（日本クレア[®]製、CE2）と水を自由摂取とした。

2. 胃ろう管装着手術

前報¹⁵⁾に準じて行った。その大要は次の通りである。前夜より絶食させたラットに、硫酸アトロピン（0.05%溶液、1.0ml/kg体重）を皮下注射し、つづいてペントバルビタール（注）（50mg/ml 水溶液を40mg/kg体重）を腹腔内へ注射して全身麻酔を施した。そして左側腹部を開腹し、近位胃底部にプラスチック製胃ろう管（夏目製作所製KN-365, R-2C）を装着し、胃ろう管開口部を左側腹壁に巾着縫合により固定した。術後管理としては、1日目は水のみを自由摂取とし、その後はコンデンスミルクを与え、次いで徐々に固形飼料に切り換えた。そして2~3週後に実験に供した。

3. 胃内容排出実験

前報¹⁵⁾に準じて行った。動物は前夜より絶食させた。ただし、水は自由摂取とした。本実験におけるテストミールとしては30%しょ糖溶液を用いた。テストミールには体積測定の指標として0.02% (w/v) フェノールレッド溶液を5%の割合で加えた。実験には、テストミール10mlを胃ろう管を介して直接に胃内へ注入した。

胃内容検体の採取は、2分およびその後は10分毎に、40~60間に互に行った。各時点で胃内容を0.5ml採取し（C_g検体）、引きつづいてプローブ色素原液の1%溶液1mlを胃ろう管を介して胃内へ注入し、その内容と十分

に混和したのち0.5mlの検体を採取した（C_g検体）。

各検体には20%トリクロル酢酸処理により除蛋白したのち、0.5N NaOHによるアルカリ性下で、C_gおよびC_g検体の色素濃度を比色定量した。

得られる色素濃度によりCONOVER et al. (1987)³⁾の計算式により、胃内容排出量（V_e）と胃液分泌量（V_s）を算出した。

なお、本実験においては非麻酔下で、すなわち意識下で、胃ろう管には長さ約30cmのチューブが接続されており、そのため運動の範囲はある程度制限されている以外は特に保定しない条件下と、ラットをボールマン型ラットケージ（夏目製作所製）に保定して実験した。

4. 使用試薬

メトクロプラミド（プリンペラン注射液、藤沢薬品[®]）、フェノールレッド、トリクロル酢酸、水酸化ナトリウム等は和光純業工業[®]。

成 績

1. ラットを保定した状態での実験

意識下の、胃ろう管装着ラットをボールマン型ラットケージに保定した状態で、10mlの30%しょ糖溶液を胃ろう管を介して直接に胃内に注入し、その胃排出に及ぼすメトクロプラミドの影響をFig.1に示した。薬物は0.3~3 μg/mlの濃度をテストミールに加えた。この濃度は使用した動物の体重から計算すると、0.8~7.8 μg/kg体重となる。メトクロプラミドは0.3~1.0 μg/mlの範囲で、胃内容排出を速かに、また用量依存性に促進した。3 μg/mlの高濃度ではその効果は頭打ちで、むしろ抑制の傾向がみとめられる。一方、本実験下での胃液分泌は、Fig.3(A)に示すように、いずれの濃度のメトクロプラミドによっても増加せず、むしろ抑制の傾向が認められた。

2. 非保定下での実験

前項の実験では、意識下のラットの正常体位である腹位に保定したが、身動きが出来ないことから動物は保定に際して激しく抵抗し、動物に対するかなりの心理的ストレスがうかがわれた。本実験ではそのような影響を除くために非保定下で行った以外は、前実験条件と同じであって、その成績をFig.2に示した。まず非保定下で変化したところは、対照の胃内容排出曲線で2分の時点で有意ではないが、30%の排出量の増加がみとめられた。しかし、10分以降は対照の胃内容排出曲線は保定による差はなかった。1 μg/mlのメトクロプラミドは2分の時点での胃内容排出量を有意に増加したが、その値は前

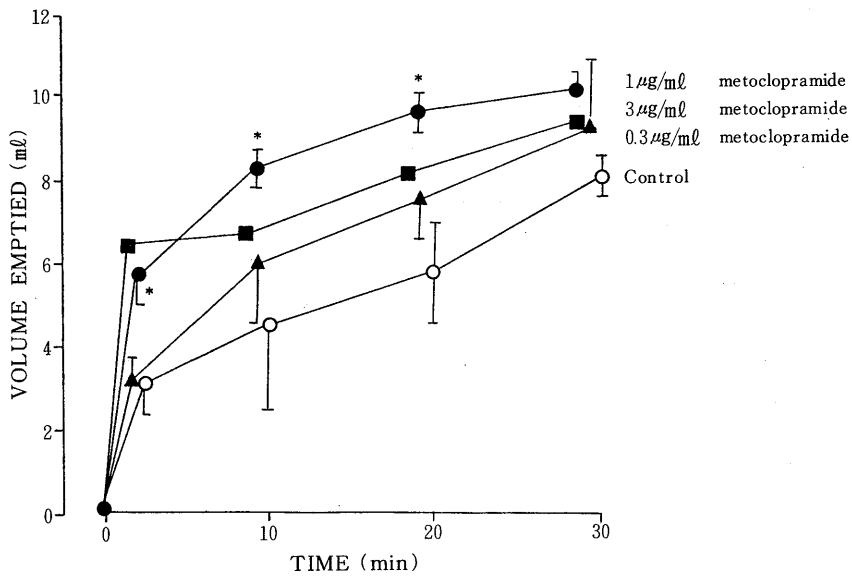


Fig.1 Effect of metoclopramide on gastric emptying in conscious gastric fistula rats under restrained conditions in a Bollman-type cage. Ten ml of 30% sucrose solution containing 2.5% (v/v) of 0.02% phenol red as a probe dye, were infused directly into stomach through gastric fistula at 0 time. Drug was added to the test meals. Each point and bar represent the mean \pm SE (n=3) except 3 μ g/ml metoclopramide. *, P<0.05 vs Control.

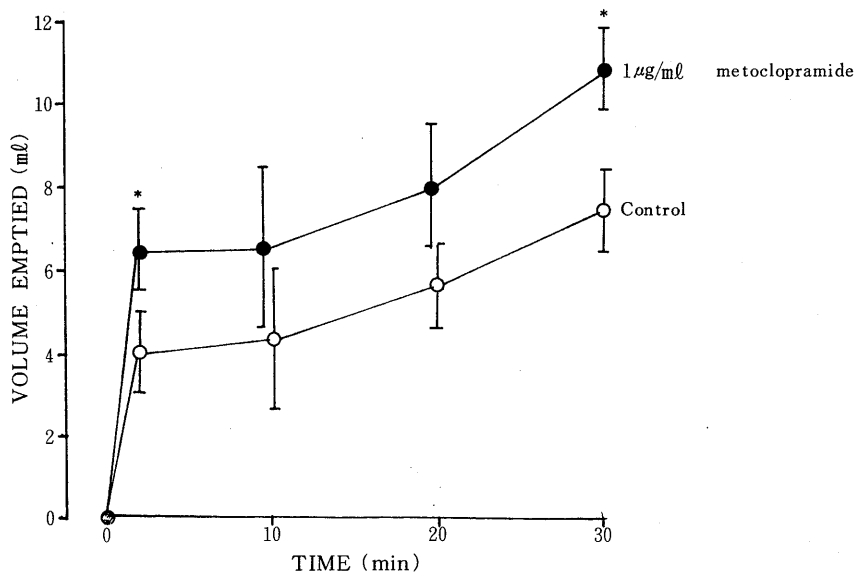


Fig.2 Effect of metoclopramide on gastric emptying in conscious gastric fistula rats under unrestrained conditions. Explanations as in Fig.1.

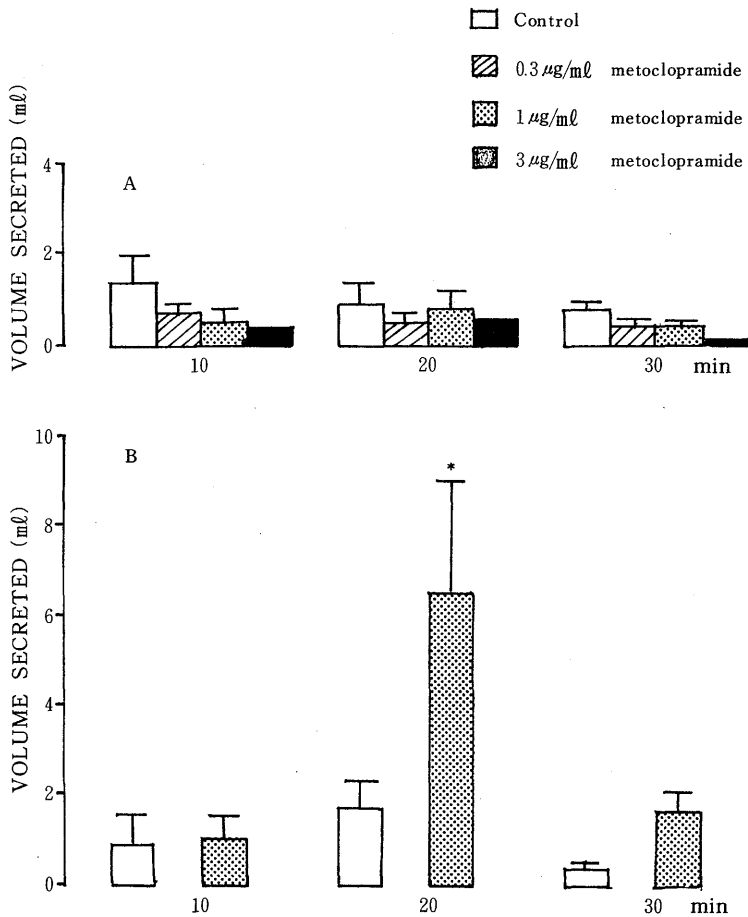


Fig. 3 Effect of metoclopramide on gastric secretion in conscious gastric fistula rats under restrained(A) or unrestrained conditions(B). Explanations as in Fig.1.

実験での保定下の成績と殆んど同じであった。そして、10分以降20分に互り、バラツキも大きくなり対照との差も有意でなくなった。しかし30分の時点では胃内容排出量は再び有意に増加した。一方、この時期に先行して胃酸分泌が、Fig.3(B)に示すように、10分から20分に互る時期に増加した。

考 察

前報¹⁵⁾において30%しょ糖溶液をテストミールとして用いると、その胃内容排出が生理食塩水のそれに比してかなり遅延することを示した。この遅延は、十二指腸粘膜へのテストミールの糖と滲透圧刺激に対する迷走-迷走神経性の反射性制御によることが示唆されてい

る^{3,5,14)}。

本研究成績においては、比較的低用量のメトクロプラミドが高張しょ糖溶液の胃内容排出の遅延に拮抗した。

メトクロプラミドの作用機序については現在でもなお明らかにされていないが、この薬物が持つドーパミン拮抗作用による壁内神経叢の活性化が示唆されている^{1,6,7,12)}。

しかし、メトクロプラミドは胃液分泌に対しては刺激作用を持たないことが多くの研究で報告されている^{2,9,11,12)}。

本研究においても意識下ではあるが、ラットをボールマン型ケージに身動きも出来ない状態に保定した条件下では従来成績と一致してメトクロプラミドによる胃液

分泌の増加はみとめられなかった。しかし、運動はある程度制限されるが、動物が不安を覚えない程度の非保定下の条件下では、Fig.4(B)に示す様にメトクロプラミドをテストミールに加えることにより胃液分泌の一峯性の増加がみられた。しかし、その時間経過に関しては、胃内容排出への効果が比較的に速かに発現しているのに対して、胃液分泌の増加が10~20分間の時期に発現した。両者のこのような時間的ずれは、メトクロプラミドによる胃液分泌の増加は胃内容排出促進とは異なる機序によることを示唆している。しかも、本研究は、従来の研究とは異なり、メトクロプラミドは胃内容排出促進作用と共に胃液分泌に対しても刺激作用を持っており、その作用は心理的ストレスによっても容易に抑制されることを示唆している。

謝辞：本研究に対して実験器具および実験動物の一部の提供を頂いたビオフェルミン製薬㈱に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Clark, W.G., Brater, D.C. and Johnson, A.R. : *Goth's Medical Pharmacology*. Mosby, St Louis (1992) p.513
- 2) Connel, A.M. and George, J.D. : Effect of metoclopramide on gastric function in man. *Gut*, **10**, 678-680 (1969)
- 3) Conover, K.L., Weingarten, H.P. and Collins, S.M. : A procedure for within-trial repeated measurement of gastric emptying in the rat. *Physiol. Behav.*, **39**, 303-308 (1987)
- 4) Eisner, M. : Gastro-intestinal effects of metoclopramide in man. In vitro experiments with human smooth muscle preparation. *Brit. Med. J.*, **4**, 679-681 (1968)
- 5) Forster, E.R., Green, T. and Dockrey, G.J. : Efferent pathways in the reflex control of gastric emptying in rats. *Am. J. Physiol.*, **260**, G499-G504 (1991)
- 6) Harrington, R.A., Hamilton, C.W., Brogden, R.N., Linkewich, J.A., Romankiwicz, J.A. and Heel, R.C. : Metoclopramide an updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs*, **25** 451-494 (1983)
- 7) Hay, A.M. : The mechanism of action of metoclopramide. *Gut*, **16**, 403 (1975)
- 8) Hunt, J.N. and Stubbs, D.E. : The volume and energy content of meals as determinant of gastric emptying. *J. Physiol.*, **245**, 209-225 (1975)
- 9) Jacoby, H.I. and Brodie, D.A. : Gastro-intestinal actions of metoclopramide. An experimental study. *Gastroenterol.*, **52**, 676-684 (1967)
- 10) Kelly, K.A. : Gastric emptying of liquids and solids ; roles of proximal and distal stomach. *Am. J. Physiol.*, **239**, G71-G76 (1980)
- 11) McCallum, R.W., Kline, M.M., Curry, N. and Sturdevant, R.A.L. : Comparative effects of metoclopramide and betanechol on lower oesophageal sphincter pressure in reflux patients. *Gastroenterol.*, **68**, 1114-1118 (1975)
- 12) Pinder, R.M., Brogden, R.N., Sawyer, P.R., Speight, T.M. and Avery, G.S. : Metoclopramide ; A review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs*, **12**, 81-131 (1976)
- 13) 真嶋英信 ; 生理学, 文光堂 東京 (1974) pp.292-299
- 14) Mei, N. : Intestinal chemosensitivity. *Physiol. rev.*, **65**, 211-237 (1985)
- 15) 薬師院はるみ, 籠戸美佳, 下地秀作, 吉田 勝, 林隆俊, 竹野 一, 斎藤俊之 : 胃ろう管ラットにおけるテストミールの胃内容排出測定法. 鳥犬農研報, **46**, 141-145 (1993)