

Domperidone と各種薬物の相互作用に関する薬理的検討

鳥取大学医学部薬理学教室 (主任 君島健次郎教授)

木下 ゆか子・徳吉 公 司・祝部 大 輔
 田辺 恭 子・松本 秀 憲・君島 健次郎

domperidone は benzimidazolinone 系の薬物で 図 1 に示すような化学構造式を持ち, 消化不良, 悪心, 嘔吐などの消化機能障害の改善作用 (Baeyens ら, 1978) や, 制癌剤やパーキンソン病治療のための L-DOPA 投与による悪心, 嘔吐の抑制作用 (Nogardède ら, 1978; Reyntjens ら, 1978) などが報告されている.

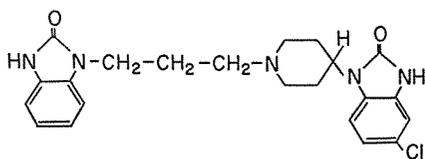


図 1. domperidone の化学構造式

本薬の薬理学的特徴としては dopamine receptor と強い結合力を持つ dopamine-antagonist であると考えられているが (Niemegeers ら, 1978; Nueten ら, 1978), 本薬物が血液脳関門を通過し難い性質を持つことから, 強い制吐作用を含む本薬の作用はむしろ胃のレベルでの末梢作用であるとする考え方 (Laduron ら, 1979) がある一方, 嘔吐に関係の深い chemoreceptor trigger zone には血液脳関門を欠くか, あるいはその機能が極めて弱いため, 本薬が十分な濃度で到達する可能性があるとする考え方 (周藤 ら, 未発表) もある.

今回われわれは domperidone 入手の機会を得たので, 臨床的に本薬としばしば併用される可能性のある各種薬物との併用実験を行ない, それらの併用効果, 相互作用について薬理的検討を加えた.

実験方法

実験動物としては dd 系 マウスおよび成熟ウサギをいずれも無麻酔のまま用いた.

実験方法については実験成績の各項で記す.

domperidone は 0.2% CMC 懸濁液とし主として経口投与で用いたが, 静注の際は乳酸水溶液 (0.11 v/v%) に 0.2% になるよう溶解して使用した. また diazepam, aspirin は 0.2% CMC に懸濁して経口投与, α -methyl-DOPA は精製水に懸濁して腹腔内に投与し, chlorpromazine および reserpine は注射液を腹腔内に投与した.

実験成績

1. 中枢神経作用薬との相互作用

マウスを用い, 自発運動量, 懸垂試験, 回転棒試験, 抗けいれん作用, 体温, 鎮痛作用, 眼瞼下垂, カタレプシー惹起作用などを指標として併用効果を検討した.

1) diazepam

a) 自発運動量

1 群 6 匹のマウスの自発運動量を Animex activity

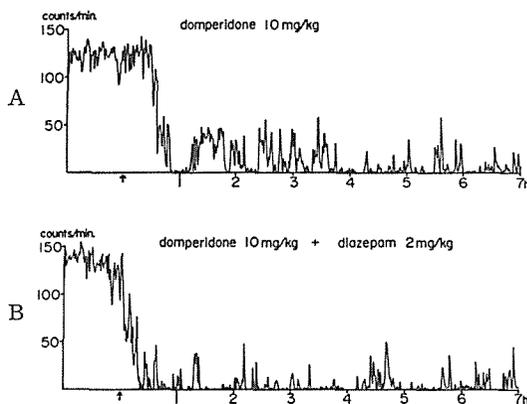


図 2. マウスの自発運動量に及ぼす diazepam と domperidone との併用効果

A : domperidone 10 mg/kg 経口投与,

B : diazepam との併用.

縦軸はカウント数, 横軸は時間.

meter により連続記録し、これに diazepam 2, 5 mg/kg を経口投与すると 1~6 時間に至るまで自発運動量の減少が認められる。また domperidone 10 および 100 mg/kg の経口投与でも同様に軽度の自発運動量の減少を示すが、この両薬の併用では図 2 に示すようにそれぞれの単独投与の場合よりわずかに強い運動量の減少がみられた (図 2)。

b) 懸垂試験 (traction test)

Courvoisier らの方法に従い、水平に張つた針金をマウスを前肢だけで懸垂させ、10 秒以内に少なくとも 1 側の後肢を針金にかけた場合を正常とし、それ以外は後肢をかけないがぶら下つたままの状態と、把握がしきれなくて落下するものに分けて観察記録した。

1 群 10 匹のマウスを用い、domperidone と dia-

表 1. マウスの懸垂試験に及ぼす影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	落下例数
対 照	10	0
domperidone 10	10	0
100	10	0
1000	10	0
diazepam 2	10	0
diazepam + domperidone 10	10	0
100	10	0

表 2. マウスの回転試験に及ぼす影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	落下例数
対 照	10	0
domperidone 10	10	0
100	10	0
1000	10	3
diazepam 2	10	0
diazepam + domperidone 10	10	1
100	10	6

zepam は同時に経口投与し 2 時間後に懸垂試験を行なつた。

結果は表 1 に示すごとく、domperidone の 10, 100, 1000 mg/kg 投与では落下例は全く認められず、これに diazepam 2 mg/kg を併用した際にも全例影響は認められなかつた。

c) 回転棒試験 (rotarod test)

直径 3 cm, 毎分 16 回転する回転棒 (rotarod) を用い、実験前日の 3 回の試行で毎回 1 分以上落下しなかつたマウスだけを選んでおく。このマウスを 1 群 10 匹とし、domperidone と diazepam を同時に経口投与し 2 時間後に試験した。

結果は表 2 に示すごとく、domperidone の 10, 100 mg/kg および diazepam 2 mg/kg の単独投与では落下例は全く認められなかつたが、両者併用の際には domperidone 10 mg/kg 投与群で 1 例、100 mg/kg 投与群で 6 例の落下がみられた。

d) pentetrazol けいれん

マウスの pentetrazol けいれんに対する diazepam の抗けいれん効果はすでに君島ら (1976) により明らかにされているが (ED₅₀=0.48 mg/kg), この diazepam と domperidone 併用の際の抗けいれん効果について検討を加えた。

1 群 20 匹以上のマウスに diazepam 0.48 mg/kg を経口投与し、5 分後に domperidone 10, 100 mg/kg を経口投与し、2 時間後に pentetrazol 90 mg/kg を皮下注射しておこるけいれんの状態を調べた。

結果は表 3 に示すごとく、diazepam 単独の場合も、domperidone 10 および 100 mg/kg 併用の際もけいれんの発現はいずれもほぼ 50% 前後で、全く影

表 3. pentetrazol けいれんに対する diazepam との併用効果

薬物と用量 (mg/kg)	例 数	けいれん発現例			計 (%)	死 亡 例
		MF	TF	TE		
対照 (diazepam 0.48)	20	10	0	0	10 (50)	0
diazepam + domperidone 10	22	10	0	0	10 (45)	0
100	22	12	0	0	12 (54)	0

MF: 最小けいれん

TF: 強直性屈曲けいれん

TE: 強直性伸展けいれん

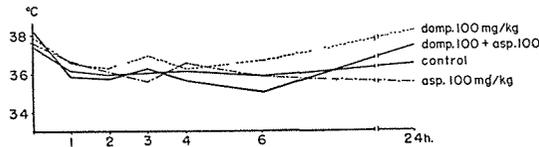


図 3. マウスの体温に及ぼす aspirin と domperidone の併用効果
control : 0.9%食塩水経口投与,
縦軸は体温 (°C), 横軸は時間.

響は認められなかった。

2) aspirin

a) 体温

1群 10 匹のマウスの直腸温をサーミスター温度計で経時的に測定した。

結果は図 3 に示すとおり、0.2% CMC の対照、domperidone および aspirin の単独投与の際にみられる体温変化に比べて、domperidone と aspirin の併用時にはわずかに体温下降増強の傾向を示したものの有意の差ではなかった。

b) 鎮痛効果

Haffner 法および stretching 法を用い、aspirin と domperidone の併用効果を検討した。

Haffner 法では 1 群 10 匹のマウスを用い、実中研型鎮痛効果測定装置を用いて尾根部に圧刺激を加えた際の仮性疼痛反射 (biting, vocalization, head turning) の閾値を決定し、それに対する薬物投与の影響を検討し、stretching 法では phenylquinone 0.02% 液 0.2 ml/10 g をマウス腹腔内に注射し、直後から 15 分後までの stretching 姿勢の発現率および発現回数を指標として鎮痛効果を調べた。

結果は表 4 および表 5 に示すように、Haffner 法による検定では aspirin 単独投与群のみが軽度の閾値低下を示し、domperidone 単独および両者併用で軽度の閾値上昇を示したが、いずれも有意の差は認められ

表 4. Haffner 法によるマウスの鎮痛効果

薬物と用量 (mg/kg)	例数	閾値上昇率 (%)
domperidone 100	10	126
aspirin 100	10	91
domperidone 100 + aspirin 100	10	132

表 5. stretching 法によるマウスの鎮痛効果

薬物と用量 (mg/kg)	例数	st. 出現率 (%)	1 匹当たり st. 回数 (平均±標準誤差)
対 照	10	100	9.4±1.6
domperidone 100	13	70	18.6±4.5
aspirin 100	10	70	12.1±4.7
aspirin + domperidone 100	10	70	6.7±2.4
	10	70	5.2±2.1

なかつた。また stretching 法でも domperidone, aspirin の単独および併用いずれの場合も stretching の出現率は同じように軽度抑制され、1 匹当たりの stretching 回数ではそれぞれ単独投与時には軽度増加、併用時には軽度減少という結果を得たが、いずれの場合も有意の差ではなかった。

3) reserpine

a) 自発運動量

前項と同様な方法で 1 群 6 匹のマウスを用い Animex activity meter により自発運動量の測定を行なった。

結果は図 4 に示すとおりで、reserpine 0.5, 1 mg/kg 投与により自発運動量は 7 時間以上の減少を示すが、domperidone との併用でもとくにそれ以上の目立つた変化は認められなかった (図 4)。

b) 体温

1 群 10 匹のマウスを用い、サーミスター温度計により直腸温の経時的測定を行なった。

結果は図 5 にみられるごとく、reserpine 1 mg/kg 投与による体温下降はそれほど著明なものではなく、domperidone 100 mg/kg との併用により 3~6 時間後にかけての体温下降がやや目立つた (図 5)。

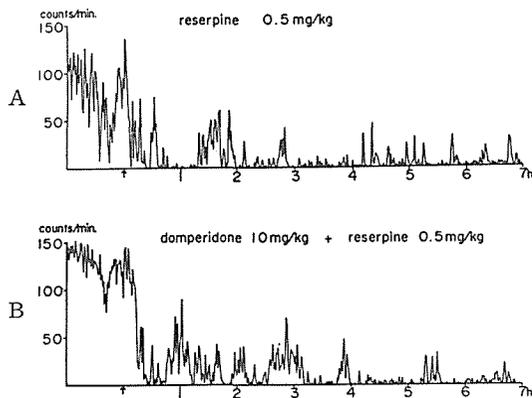


図 4. マウスの自発運動量に及ぼす reserpine と domperidone との併用効果
A : reserpine 0.5 mg/kg,
B : domperidone 10 mg/kg との併用.
縦軸はカウント数, 横軸は時間.

表 6. 眼瞼下垂に及ぼす reserpine 併用の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	眼瞼下垂 (平均 score)
domperidone 1	7	0
10	10	0
100	10	0.1
reserpine 0.1	10	0.1
0.5	13	2.7
1	10	2.3
2	10	3.7
reserpine + domperidone 0.5		
1	10	2.9
10	10	2.7
100	10	3.0

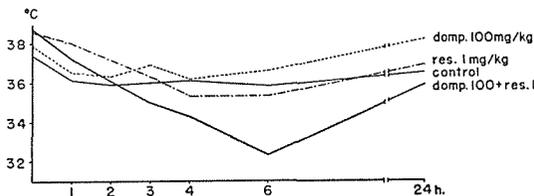


図 5. マウスの体温に及ぼす reserpine と domperidone の併用効果
control : 0.9%食塩水経口投与.
縦軸は体温 (°C), 横軸は時間.

c) 眼瞼下垂

1群7匹以上のマウスを用い, マウスの尾をつまみ上げ手のひらにのせた状態で眼瞼下垂の状態を正常マウスと比較し, 全開:0点, 1/4閉じた状態:1点, 1/2閉じ:2点, 3/4閉じ:3点, 全部閉じた状態:4点の5段階にわけて採点した.

表6に結果を示すが, domperidone 1~100 mg/kg投与ではほとんど眼瞼下垂は認められず, reserpine 0.5 mg/kg以上で2点以上の眼瞼下垂がみられるが, 両者併用によりわずかに眼瞼下垂の増強傾向がみられた.

d) カタレプシー

1群7匹以上のマウスを用い, Kofferら(1978)の方法に従い高さ6cmの水平棒に前肢を強制的にかけさせ, そのままの姿勢を30秒以上保持するものを

陽性と判定した.

結果は表7に示すように, domperidone 100 mg/kgでわずかにカタレプシー陽性を示し, reserpineでは1 mg/kg以上でカタレプシーの発現がみられたが, reserpine 0.5 mg/kgと domperidone 100 mg/kgの併用でカタレプシー惹起作用がやや強く現われた.

4) chlorpromazine

a) 眼瞼下垂

前項と同様マウスを用い眼瞼下垂の程度による採点を行なった.

domperidone 1~100 mg/kgの単独応用では眼瞼下垂はほとんどみられず, chlorpromazine 1~5 mg/kgでは軽度の下垂が認められたが, 両者の併用では眼瞼下垂の程度がやや増強された(表8).

表 7. カタレプシー惹起作用に及ぼす reserpine 併用効果

薬物と用量 (mg/kg)	例数	カタレプシー陽性率 (%)
domperidone 1	7	0
10	10	0
100	10	10
reserpine 0.1	10	0
0.5	13	0
1	10	10
2	10	100
reserpine + domperidone 0.5		
1	10	0
10	10	0
100	10	40

表 8. 眼瞼下垂に及ぼす chlorpromazine 併用の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	眼瞼下垂 (平均 score)
domperidone 1	7	0
10	10	0
100	10	0.1
chlorpromazine 1	10	0.1
2	14	0.4
5	10	1.7
chlorpromazine 2 + domperidone 10	10	0.7
100	10	1.3
chlorpromazine 5 + domperidone 10	10	2.2
100	10	2.1

b) カタレプシー

前項と同様な方法でマウスを用いてカタレプシーテストを行なった。

結果は表 9 に示すごとく、domperidone 100 mg/kg, chlorpromazine 5 mg/kg の単独応用でそれぞ

表 9. カタレプシー惹起作用に及ぼす chlorpromazine 併用効果

薬物と用量 (mg/kg)	例数	カタレプシー陽性率 (%)
domperidone 1	7	0
10	10	0
100	10	10
chlorpromazine 1	10	0
2	14	0
5	10	10
chlorpromazine 2 + domperidone 10	10	0
100	10	0
chlorpromazine 5 + domperidone 10	10	0
100	10	0

れ 1 例ずつのカタレプシー陽性例がみられたが、両者併用ではカタレプシー陽性を示したものは全く認められなかった。

2. 血圧に影響を与える薬物

ウサギを用い、呼吸血圧に対する降圧剤 α -methyl DOPA および昇圧剤 ethylphenylephrine と domperidone との併用効果について検討を加えた。

1) α -methyl DOPA

3 例のウサギを用い、domperidone 2 および 5 mg/kg を静注すると、血圧は直ちに下降を示しそれぞれ最大 - 8 mmHg, - 15 mmHg の下降をきたすが、2 ~ 3 分後から回復に向い 6 ~ 10 分後に元に回復する。

次に α -methyl DOPA 200 および 400 mg/kg を腹腔内に注射すると、血圧は徐々に下降に向い 3 時間後には - 20 mmHg の下降を示し、その後もわずかに下降傾向を続ける。

この状態で domperidone 2, 5 mg/kg を静注すると、血圧は直ちに下降に向い、対照よりも - 5 ~ 10 mmHg 強い - 15 ~ 25 mmHg の血圧下降を示し、その後 6 ~ 10 分頃から回復に向い、30 ~ 60 分後に元のレベルまで戻った。

図 6 は α -methyl DOPA と domperidone 2 mg/kg の併用効果を示したものである。

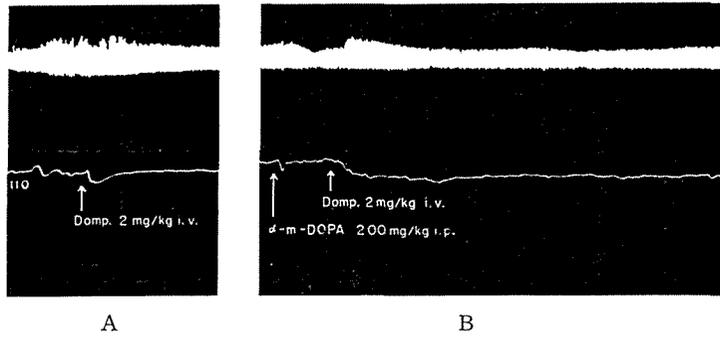


図 6. α -methyl DOPA の血圧反応と domperidone の併用
 A : domperidone 2 mg/kg 静注,
 B : α -methyl DOPA 200 mg/kg 腹腔内注射と直後の domperidone 同量静注.
 上は呼吸, 下は血圧曲線.

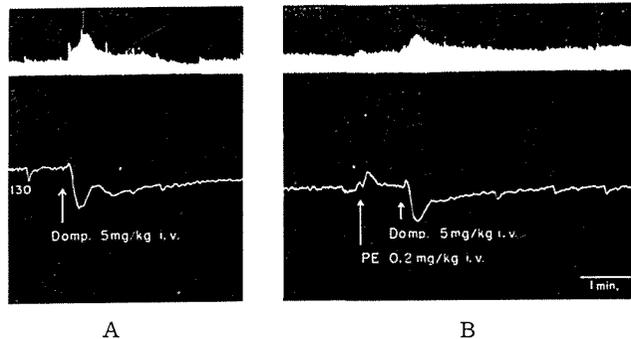


図 7. ethylphenylephrine の血圧反応と domperidone の併用
 A : domperidone 5 mg/kg 静注,
 B : ethylphenylephrine 0.2 mg/kg 静注後直ちに domperidone の同量静注.
 上段は呼吸, 下段は血圧曲線, 時標 1 分.

2) ethylphenylephrine (Effortil)

3 例のウサギを用い, domperidone 2, 5 mg/kg を静注すると, 血圧は $-10 \sim 40$ mmHg の下降を示すが, 5~6 分後までにはほぼ回復する.

次に ethylphenylephrine 200 μ g/kg の静注により血圧は $+20 \sim 40$ mmHg の上昇を示すが, その後直ちに domperidone の同量を応用しても, 対照と同様な血圧下降が出現し, ethylphenylephrine の影響は全く認められなかった (図 7).

3. metoclopramide (Prinperan)

化学的には抗ヒスタミン剤, 局所麻酔薬に近く, 制吐薬として用いられる metoclopramide と domperidone の併用効果を検討した.

1 群 6 匹のマウスを用いて Animex activity meter による自発運動量の測定を行なったが, metoc-

lopramide 5 mg/kg 水溶液の単独投与では生理食塩水応用群の自発運動量と差がなく, domperidone 10 mg/kg との併用でも domperidone 単独で示した軽度の自発運動量減少と差が認められなかった.

考 察

domperidone は消化機能障害に有用といわれ (Baeyens ら, 1978), とくに制癌剤や L-DOPA, 放射線照射により誘発される悪心, 嘔吐に対する抑制作用 (Nogarède ら, 1978; Reyntjens ら, 1978) が優れていると報告されているが, 本薬と他の薬物, とくに中枢作用薬との相互作用についての検討はほとんど行なわれていない現状である.

本実験においては中枢作用薬, 血圧に変化を与える薬物, 類似の薬効が認められる metoclopramide (制

吐薬) など各種の薬物との併用効果, 相互作用について検討を加えたが, それらのうち diazepam との併用による懸垂試験および抗けいれん作用, aspirin との併用による体温作用と鎮痛作用, reserpine との併用時の自発運動量, chlorpromazine との併用の際のカタレプシー惹起作用, ethylphenylephrine との併用による血圧変化, metoclopramide と併用した際の自発運動量などには全く影響を与えなかつた。

これに対して今回の実験のうち domperidone との併用が何らかの影響を及ぼしたものとしては, diazepam との併用による自発運動量抑制の軽度増強や回転棒試験における落下例の増加, reserpine との併用による体温下降の増強, カタレプシー惹起作用の増強, chlorpromazine による眼瞼下垂の増強, α -methyl DOPA との併用による domperidone の血圧反応の回復遅延などがあるが, これらの相互作用はいずれも軽度であり, しかもその効果はそれぞれの薬物の作用に対して本質的な影響を与えるものではなかつた。しかもこれらの相互作用の認められた場合の domperidone の用量はほとんどが 100 mg/kg という大量応用であること, そして血液脳関門を極めて通り難いといわれている本薬物 (Laduron ら, 1979) でも, 100~1000 mg/kg という大量応用時には自発運動の抑制, カタレプシー惹起, 眼瞼下垂などの作用を有すること (周藤ら, 未発表) などを考え合わせると, 上記の相互作用は domperidone それ自体が持つ軽度の中樞抑制作用による作用増強と考えられる。

結 論

各種薬物, とくに中樞作用薬を中心として domperidone との併用効果, 相互作用を検討したが, いずれの薬物との併用でも各薬物の作用に対する本質的な影響は認められず, また重篤な副作用を思わせる協力作用や拮抗作用も認められなかつた。

文 献

- 1) Baeyens, R., Reyntjens, A. and Van de Velde, E. : Effects of domperidone on the motor function of the stomach and small intestine. A double-blind evaluation. *Arzneim. Forsch.* 28, 682-686, 1978.
- 2) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, I. : Psychotropic drugs. Garattini, S. and Ghetti, V. Ed. pp. 373-391, Elsevier, Amsterdam, 1957.
- 3) Haffner, F. : Experimentelle Prüfung schmerzstellender Mittel. *Deut. med. Woch.* 55, 731-733, 1929.
- 4) 君島健次郎, 田辺恭子, 木下ゆか子, 玉木久子, 河村 学, 栗原 彰 : 新 benzodiazepine 誘導体 triazolam の中枢作用. *米子医学雑誌* 27, 314-323, 1976.
- 5) Koffer, K. B., Berney, S. and Hornykiewicz, O. : The role of the corpus striatum in neuroleptic-and narcotic-induced catalepsy. *Europ. J. Pharmacol.* 47, 81-86, 1978.
- 6) Laduron, P. M. and Leysen, J. E. : Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity. *Bioch. Pharmacol.* 28, 2161-2165, 1979.
- 7) Niemegeers, C. J. E., McGuire, J. L. and Janssen, P. A. J. : Domperidone, a novel gastrokinetic drug. *Pharmacologist* 20, 209, 1978.
- 8) Nogarède, J., Closon, M. T., Clarysse, A., Longueville, J., Derouaux, M., Ferrant, A. and Drochmans, A. : Domperidone in the prophylactic treatment of chemotherapy-induced emesis. A multicentre evaluation. *Arzneim. Forsch.* 28, 686-688, 1978.
- 9) Van Nueten, J. M., Ennis, C., Helsen, L., Laduron, P. M. and Janssen, P. A. : Inhibition of dopamine receptors in the stomach: An explanation of the gastrokinetic properties of domperidone. *Life Sciences* 23, 453-458, 1978.
- 10) Reyntjens, A. J., Niemegeers, C. J. E., Van Nueten, J. M., Laduron, P., Heykants, J., Schellekens, K. H. L., Marsboom, R., Jageneau, A., Broekaert, A. and Janssen, P. A. J. : Domperidone, a novel and safe gastrokinetic antinauseant for the treatment of dyspepsia and vomiting. A survey of pharmacological and clinical results. *Arzneim. Forsch.* 28, 1194-1196, 1978.
- 11) 周藤勝一, 塩崎静男, 山次貞義, 小島哲夫, 田中正夫 : domperidone の中枢神経系におぼす影響. (未発表)

ABSTRACT

Combined effects of domperidone, a new anti-emetic, and other several drugs

Yukako KINOSHITA, Kooji TOKUYOSHI,
Daisuke HOURI, Kyoko TANABE,
Hidenori MATSUMOTO and Kenjiro KIMISHIMA

Department of Pharmacology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan

The actions of several drugs have been studied in the presence of domperidone, a new anti-emetic.

1) Domperidone did not affect hypothermia induced by aspirin, suppression of locomotor activity induced by reserpine, anti-convulsive effects of diazepam and hypertensive effects of ethylphenylephrine.

2) Domperidone slightly enhanced sedation induced by diazepam, hypothermia and catalepsy induced by reserpine and ptosis produced by chlorpromazine.

Based on the results obtained, it was considered that domperidone did not change the essential action of the several drug.

受付 (1980—8—29)