Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-08-12

Prostaglandin E1誘導体の固形食胃排出能、胆嚢収縮能に及ぼす作用の解析

岡野, 裕行

(Degree)
博士（医学）

(Date of Degree)
1993-10-13

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
乙1765

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001765

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

氏名・（本籍）	岡野裕行（兵庫県）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	博ろ第1369号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与の日付	平成5年10月13日
学位論文題目	Prostaglandin E誘導体の固形食胃排出能、胆嚢収縮能に及ぼす作用の解析
審査委員	主査 教授 春日雅人 教授 千葉勉 教授 斎藤洋一

論文内容の要旨

［緒　言］

prostaglandin（以下ＰＧ）は、胃粘膜以外に消化管や胆嚢の平滑筋細胞においても生成され、その運動機能をコントロールしているが、機序については明らかではない。近年、ＰＧＥ誘導体であるornoprostil（17 s，20－dimethy 1 － 6 －oxo－prostaglandin E methy 1 ester）が抗潰瘍剤として臨床応用されている。本研究は、このornoprostilが健常人の固形食胃排出能、胆嚢収縮能に及ぼす影響を血清ＰＰ、及び、gastrin分泌反応から検討することを目的とした。

［方　法］

同意を得た23才から28才の健常成人男子8名（平均年齢25.0才）を対象とした。前例、上部消化管内視鏡検査、腹部超音波検査、一般採血検査にて異常は認められなかった。

1）投薬

ornoprostil（小野薬品）1錠（5 μg）、またはplacedo（乳糖）1錠をmineral waterで服用させた。

2）固形試験食の作成

固形試験食は、136ｇの攪拌した鶏卵に0.5ｍＣｉの^{99m}Ｔｃ－ＤＴＰＡを混和後、ボイルして作成した（組成：蛋白質33.6％、脂肪64.1％、糖質2.3％；総エネルギー：200Ｋcal）。試験食内のＲＩの分布は均等で固形相へのＲＩの結合率も90％異常であることを確認した。本研究ではこの固形試験食を投薬後30分に摂取させた。

3）胃排出能の測定とその分析

前例、座位のまま試験食摂取直後より、ガンマカメラで経時的に1分間ずつ120分間、腹部前面を撮像した。関心領域に設定した胃全域内の放射活性を^{99m}Ｔｃの崩壊係数で補正後、最高カウントを100％として他のカウントをpercent activityに換算、胃内残存率とした。この胃内残存率の

経時的変化から抽出した胃排出曲線の分析には以下の指標を用いた。1)ＳＩ：胃排出開始時間、K値：胃排出速度、3)Ｔ１／２：50％胃排出時間、4)120 min ＲＲ：120分後胃内残存率。

4) 胆嚢収縮能の測定とその分析

胆嚢収縮能は超音波断層装置にて評価した。胆嚢容積は、新しく考案した積分法を使用し、４ＳＡ／３（長軸方向の最大断面積：Ｓ、短軸方向の最大断面の左右径：２Ａ）で求めた。経時的に測定した胆嚢の最大容積を100％として他の測定値を収縮率に換算、その経時的変化から胆嚢収縮曲線を抽出した。分析には1)ＧＢmax％：胆嚢最大収縮率、2)ＧＢmaxtime：胆嚢が最大収縮を示す時間を用いた。

5) 血清ＰＰ、Gastrin の測定とその分析

経時的に各５cc ずつ採血し、遠心分離をした後、血清を測定まで－20℃に保存した。血清ＰＰは２抗体法のＲＩＡで測定し、胃排出が開始するまでの食後期の分泌量を迷走神経活動のマーカーとした（ＩＰＰR_{SI}：ＳＩまでの積算分泌量）。また、gastrin の測定にはダイナボット社製のＲＩＡキットを用いた。

［統計処理］

結果はすべて mean ±ＳＥＭで示した。胃排出曲線、胆嚢収縮曲線、ＰＰ、gastrin 分泌反応曲線の比較は analysis of variance（ＡＮＯＶＡ）で施行し、各指標の比較は Student's t test（paired）で施行した。いずれも$P<0.05$を有意とした。

［結　果］

胃排出能

ornoprostil 投与時の平均胃内残存率は、placebo 投与時に比べ30分、60分（$P<0.05$）、75分（$P<0.01$）、90分（$P<0.001$）、105、120分（$P<0.01$）で有意に高値を示した。また、ＳＩとK値には有意差はみられなかったが、Ｔ１／２と120 min ＲＲ（$P<0.05$）には有意差がみられた。

胆嚢収縮能

ornoprostil または、placebo 投与前の胆嚢容積（GB_{-30}）は、投薬後30分の胆嚢容積と差をみなかった。摂食後は両群とも有意な収縮を示したが、ornoprostil 投与時は placebo 投与時と比較して30分（$P<0.05$）、40分（$P<0.01$）、75分（$P<0.05$）で有意な収縮率の低下がみられた。しかし、ＧＢmax％やＧＢmaxtime は両群間で有意差を認めなかった。

ＰＰ分泌

両群ともその基礎値と投薬後30分の値の間に有意差は認められなかった。摂食後は両群とも有意な上昇を示したが、両群間に有意差はみられなかった。また、ＩＰＰR_{SI}やＩＰＰR_{120}にも有意差はなかった。

gastrin 分泌

両群ともその基礎値と投薬後30分の値の間に有意差はなかった。摂食後は両群とも有意な上昇を示し、60分まで ornoprostil 投与時の方が placebo 投与時に比べ高い傾向を示したが有意差は認めなかった。

［考　察］

胃排出能に対する外因性ＰＧの作用については、未だに意見の一致をみていない。その原因のひと

つに、統一された胃排出測定法がないことが挙げられる。現在、最も客観的な方法はＲＩ法であるが、用いる固形試験食は各施設ごとにばらばらである。今回、我々が使用した試験食は、ＲＩの分布も均等でその固形相への結合率も充分であり、胃排出動態を観察するのに適していると考えられる。また撮像法については、腹側と背側を同時に撮像し、そのカウントの相乗平均をとる方法が最も正確であるとされている。しかし、我々が用いた腹側撮像による胃排出曲線分析の各指標は、相乗平均法による曲線から求めた値と非常によく近似し、薬物の使用前後を比較するには適した方法と考えられる。

本研究では、ornoprostil の胃排出能抑制作用が明らかにされた。ＰＧＥ群は in vitro で縦走筋には収縮、輪状筋には弛緩作用をもつとされていること、また固形食の排出は主に胃前庭部の粉砕作用により規定されることから、ornoprostil の固形食排出抑制作用には前庭部の輪状筋弛緩作用が関与しているものと考えられる。

一方、胆道系に対する。ＰＧＥ群の作用としては、静注されたＰＧE_2が cat の胆嚢を収縮させ、かつ Oddi 筋を弛緩させるとの報告があり、そのメカニズムとして、胆嚢平滑筋に対する直接作用の他に、intraluminal な神経活動をあげる作用が想定されている。

ornoprostil は経時的な胆嚢収縮率を有意に低下させ、ＧＢmaxtime を延長させる傾向を示した。しかし、空腹期胆嚢収縮やＧＢmax％には影響を与えず、経時的胆嚢収縮率の低下は胃排出低下による結果であると考えられた。

ＰＰ分泌に対するＰＧの影響はほとんど検討されていない。ＰＰ分泌は、主に迷走神経コリン作動性神経を介し、脳相のＰＰ分泌は迷走神経活動の指標とされているが、胃壁伸展による胃相のＰＰ分泌(数分で終わる)も迷走神経反射を介するものであり、胃相を含めた脳相のＰＰ分泌（$IPPR_{SI}$）は迷走神経活動の指標にできると考えられる。

本研究においては、ornoprostil はＰＰの基礎値、$IPPR_{SI}$、$IPPR_{120}$いずれにも影響を与えなかった。従って、ornoprostil は直接、迷走神経活動に関与しないと考えられる。

次に、生理的に胃排出抑制作用をもつとされる gastrin に対する影響をみた。ＰＧＥ群の血清 gastrin 反応に対する影響は、未だ確定していない。一般にコリン作動性神経は主にソマトスタチン分泌細胞への抑制作用により gastrin の分泌を促し、ＧＲＦ作動性神経は主に食物による gastrin 分泌刺激作用を介在するとされる。本研究で ornoprostil は、gastrin の基礎値や食後の分泌に増大傾向をもたらした。

この原因としては、前述の胆嚢収縮やＰＰ分泌の結果からコリン作動性神経への作用は考えられず、胃排出能の低下によるＧ細胞への化学的刺激の増大やＰＧＥ群にみられる軽度の胃酸抑制作用に対するフィードバック機構が関与している可能性があろう。

［結　語］

経口投与された17Ｓ，20－dimethy 1 － 6 －oxo－ＰＧＥ methy 1 ester（ornoprostil）は、抗コリン作用及び、gastrin 分泌反応を介することなく胃排出能を抑制し、二次的な胆嚢収縮遅延を生じる。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

消化器系における prostaglandig（以下ＰＧ）は、粘膜以外に平滑筋細胞においても生成され各

器官の運動機能に関与しているが、その生理作用は多様である。本研究では、固形食摂取後の胃排出能、胆嚢収縮能に対するＰＧE_1誘導体（ornoprostil）の作用を、迷走神経活動のマーカーであるpancreatic polypeptide（以下ＰＰ）、及び胃排出抑制作用を有するgastrin分泌反応から検討した。

胃排出能の測定には、現在最も客観性、再現性に優れたＲＩ法を採用した。ＲＩが均等に分布し、かつ固形相へ充分結合する試験食を作成し、腹部全面をシンチカメラで撮像した後、胃内のカウントの変化から胃排出曲線を抽出した。そして、1)ＳＩ：胃排出開始時間、2)Ｋ値：胃排出速度、3)Ｔ１／２：50％胃排出時間、4)120 min ＲＲ：120分後胃内残存率を指標にこの曲線を分析し、胃内で食物が前方へ移動するために生ずる誤差を是正した。一方、胆嚢収縮能は超音波法にて測定した。胆嚢容積は新しく考案した積分法で求め、その変化から胆嚢収縮曲線を抽出、1)ＧＢmax％：胆嚢最大収縮率、及び2)ＧＢmaxtime：ＧＢmax％を示す時間を指標に分析した。また、ＰＰとgastrinはＲＩＡにて測定し、ＰＰについては、迷走神経コリン作動性神経のみを介する脳相、胃相の分泌をＳＩまでの積算分泌量：$IPPR_{SI}$で求め、迷走神経活動のマーカーとした。

ornoprostil 5 μｇを経口投与すると、胃内残存率は30、60、75、90、105、120分で有意に高値を示し、Ｔ１／２、120 min ＲＲでも有意な排出遅延を示した。すなわち、ornoprostilには明らかな胃排出抑制作用が認められた。また、胆嚢収縮はornoprostil投与で、30、40、75分に有意な低下を示したが、ＧＢmax％やＧＢmaxtimeには有意差を認めず、ornoprostilの胆嚢収縮に対する作用は、胃排出抑制に伴う二次的な結果であることが明らかにされた。一方、ornoprostilはＰＰの基礎値、及び$IPPR_{SI}$に有意な影響を与えず、迷走神経活動には影響しないことが示された。また、gastrinの基礎値と胃排出前半の反応は、ornoprostilで増大傾向を示した。gastrinの分泌は、コリン作動性神経（Ｇ細胞刺激、ＳＳ細胞抑制）とＧＲＦ作動性神経（Ｇ細胞刺激）が担当しているが、ＰＰに対する結果からコリン作動神経に対する作用は考えられない。そのため、ornoprostilのgastrinに対する影響には、胃排出抑制作用に伴うＧ細胞への化学的刺激の増大や、ＰＧＥ群にみられる軽度の胃酸分泌抑制作用に対するfeedback機構が関与している可能性がある。

以上、本研究は胃及び胆嚢の運動機能を研究したものであるが、従来ほとんど行われていなかったプロスタグランディンの作用について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。