

原 著

Domperidone の gastroesophageal reflux に及ぼす影響

岩手医科大学第1外科

渡辺 正敏 旭 博史 石田 薫 阿部 正
近藤 宗廉 小川 将 天野 一之 斉藤 功
金 直樹 中村 隆二 西成 尚人 森 昌造

EFFECT OF DOMPERIDONE ON GASTROESOPHAGEAL REFLUX

Masatoshi WATANABE, Hiroshi ASahi, Kaoru ISHIDA,
Tadashi ABE, Munekiyo KONDO, Susumu OGAWA,
Kazuyuki AMANO, Isao SAITO, Naoki KON,
Ryuji NAKAMURA, Naoto NISHINARI and Shozo MORI

Department of Surgery I, Iwate Medical University School of Medicine

domperidone の gastroesophageal reflux (GER) に対する治療薬剤としての評価について、健常人18名を対象に、食道内圧測定(5名)、テレメタリングによる24時間食道 pH 測定(13名)を行い検討した。lower esophageal sphincter (LES) の圧と長さは domperidone 0.2mg/kg 静注にて15分後から有意の増加を示し、60分後は最大で対照の約2倍に達した。GER に関しては、逆流回数では domperidone 投与後に著変を認めなかった。一方、逆流時間では24時間中、日中、夜間のいずれの1時間当りの逆流時間においても対照と大差はなかったが、投与後1時間の値では対照群に比べ著明な短縮を示した。以上より、本剤は LES 機能、食道自浄作用を高めることに寄与することが示唆された。

索引用語: domperidone, 食道内圧測定, 24時間食道 pH 測定, lower esophageal sphincter, gastroesophageal reflux

はじめに

逆流性食道炎は GER (gastroesophageal reflux) に よって発生し、それに関与するものとしては、噴門の逆流防止機構の主体である LES (lower esophageal sphincter) を始め、食道の自浄作用、酸・ペプシンなどの種々の因子が挙げられ、その病態には複雑な点が多い。そのため、GER に対して著効を示す薬剤がみられないのが現状である。ところで、dopamine 拮抗剤である domperidone は LES 圧を高める作用^{1)~3)}や胃内容排出促進作用のあること⁴⁾⁵⁾が報告されている。そこで今回は、domperidone の GER に対する治療薬剤としての評価を検討する目的で、食道内圧測定、テレメタリングを用いた24時間食道 pH 測定で検討したので

報告する。

対 象

日常から逆流愁訴のない18歳から39歳までの健常男子18名を対象とした。その内訳は、5名は domperidone の LES に対する影響をみるために食道内圧測定を、残りの13名については、その GER に及ぼす効果を検討するために24時間食道 pH 測定を行った。また、後者においては、domperidone 投与を行った domperidone 投与群8名と非投与の対照群5名とに分け、検討を行った。なお、両検査共、被検者は検査前12時間の絶食を原則とした。

方 法

1) domperidone 投与の方法

食道内圧測定においてはすべて0.2mg/kg の one-shot 静注を末梢静脈から行った。24時間食道 pH 測定では、1回投与量をすべて10mg とし、経口と one-shot

静注を4名ずつとしたが、食事摂取を午前8時と午後5時の2回とし、その30分前の午前7時30分と午後4時30分の2回のほか、就寝前の午後9時の計3回 domperidone を投与した。

2) 食道内圧測定による検討の方法

被検者は背臥位とし、先端から5cm 手前に120°間隔で3つの側孔を有するシャーウッド社製の塩化ビニール内圧チューブ(内径1.6mm)を経鼻的に胃内に挿入、そのあと、60mm/min の速度で食道へと引き抜き、open-tip 法で胃から食道にかけての内圧変化を記録した。この間、水注入は Harvard 社製 infusion pump (Model 975) を用いて0.82ml/min とし、記録装置の paper speed は60mm/min とした。

内圧測定は domperidone 投与前のほか、投与の直後、15分後、30分後、45分後、60分後の6回行った。得られた内圧変化はこれまでのわれわれの分析⁶⁾と同様にして、3方向からの平均値としての LES の圧、長さ、さらに胃食道内圧較差を求め、それぞれの経時点な値について比較・検討を行った。

3) 24時間食道 pH 測定による検討の方法

微小カテーテル型 pH 電極 (マイクロエレクトロード社, MI-506) を経鼻的に胃内に挿入したあと、LES の口側5cm の食道に固定、午後1時から翌日の午後1時までその pH 変動を連続して記録した。pH 電極は前胸部に固定した比較電極 (MI-402) と共に pH 用入力箱を介した小型 pH メーター(日立堀場製, H-7SD) へ接続、この pH メーターの出力を pH 用送信機(ZB-671G) で送信し、遠隔の受信ユニット (ZR-670G) 内蔵のポリグラフ (RM-6100) で受信記録した。このテレメタリングシステムによって被検者の行動は約30m の範囲内で自由であった。

GER の判定は pH が一旦5以下となり再びそれ以上となるまでを1回の GER と定めた。分析は24時間での1時間当りの逆流回数と逆流時間を求め、さらに、その双方を午前6時から午後9時までの日中と午後9時から翌日の午前6時までの夜間とに分け、それぞれを両群で比較・検討した。また、3回の domperidone 投与の前後1時間での逆流回数、逆流時間をも算出し、対照群ではそれに該当する同一時間での逆流回数、逆流時間を求め、比較検討を行った。

なお、データの分析においてはそれぞれの群の平均値を求め、比較の際は t 検定を行い、危険率0.05以下を有意差ありとした。

結果

1) domperidone の LES に及ぼす影響

図1は39歳、男性の domperidone 12mg 静注前の LES と直後からの LES の経時変化の実例を示した。投与前の LES の圧と長さは17mmHg と19mm であったが、投与後では経時的に漸増がみられ、圧、長さ共に投与60分後で最大となり、それぞれ34mmHg、37mm であった。

図2は5名の domperidone 投与前と投与後の経時的な LES の圧と長さ、さらに胃食道内圧較差の変化をそれぞれの平均値と標準偏差値で示した。LES 圧では投与前の20.0±6.3mmHg に対し、投与直後に22.3±4.9mmHg で差はみられなかったが、15分後の27.7±6.2mmHg から有意の差を示し、60分後では33.2±4.4 mmHg と最大であった。LES の長さにおいても、投与前は25.2±4.5mm であったが、15分後から有意に大きな値を示し、60分後では44.0±6.2mm と最長を示した。胃食道内圧較差では、投与前は6.7±1.8mmHg で

図1 Domperidone 投与による LES の経時的変動

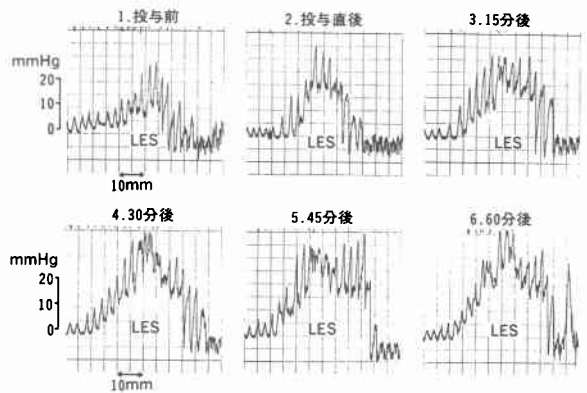
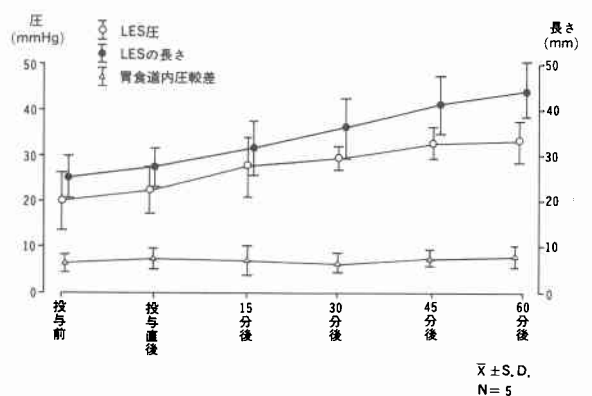


図2 Domperidone 投与による LES の経時的変動



̄ ± S. D. N = 5

あり、投与後の各時点でもほとんど変化がみられなかった。

2) domperidone の GER に及ぼす影響

対照群と domperidone 投与群の24時間食道 pH 測定の実例を日中と夜間とに分け、それぞれ図 3、4 に示した。日中の午後 4 時から 6 時までの変化では、対照群は食事摂取により頻回の GER がみられたが、domperidone 投与群ではそれと同様の変化をとる例と食事開始後に GER の減少を示す例が観察された。夜間では、対照群は日中に比べ GER の回数、時間共減少、短縮がみられたが、domperidone 投与群の中には、投与後に対照よりもさらに逆流の回数、時間の減少、短縮を示す例がみられた。

24時間の GER から得られた 1 時間当りの逆流時間

と逆流回数について、対照群と domperidone 投与群とを比較検討した(図 5)。逆流回数、逆流時間とも、対照群の1.9回、4.2分に対して domperidone 投与群は 1.7回、3.6分と若干の低値を示したが、有意差はみられなかった。これをさらに日中と夜間とに分けて検討すると、まず、1 時間当りの逆流回数では対照群、domperidone 投与群とも、日中の2.8回、2.3回に対し、夜間は0.5回、0.6回の有意の減少がみられたが、両群間の日中と夜間の値には差は認められなかった(図 6)。同様に、逆流回数においても、両群の日中と夜間の値にはそれぞれ有意の差がみられたが、日中、夜間ともに両群間の値に差異は得られなかった。

次に、domperidone のより直接的な効果を見るために 3 回の投与前後 1 時間の GER を比較検討した。対

図 3 日中の対照群と domperidone 投与群の実例

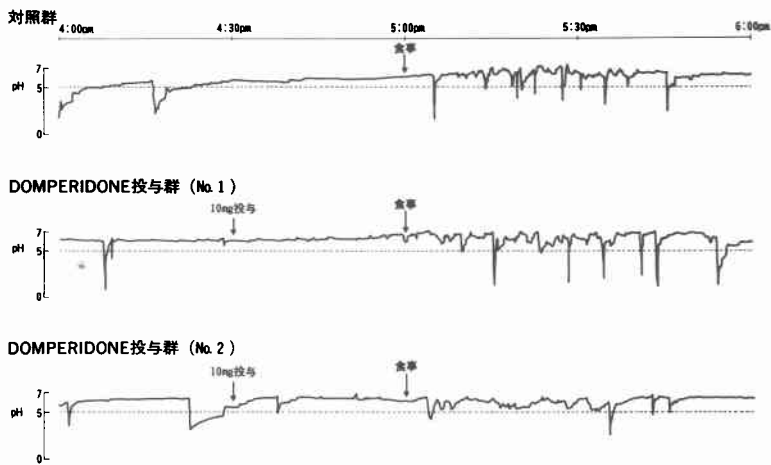


図 4 夜間の対照群と domperidone 投与群の実例

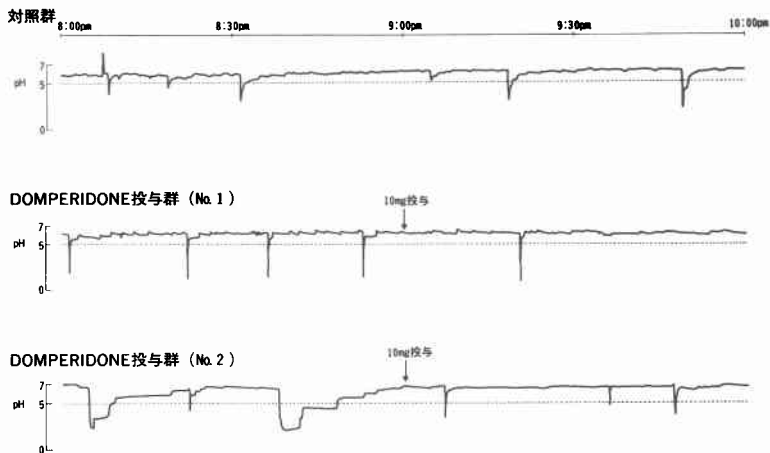


図5 対照群と domperidone 投与群の1時間当りの逆流回数と逆流時間

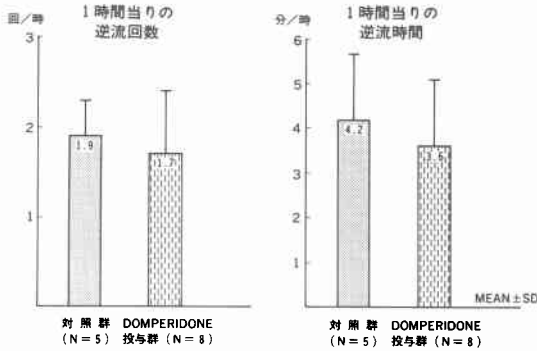


図6 対照群と domperidone 投与群と日中と夜間の1時間当りの逆流回数と逆流時間

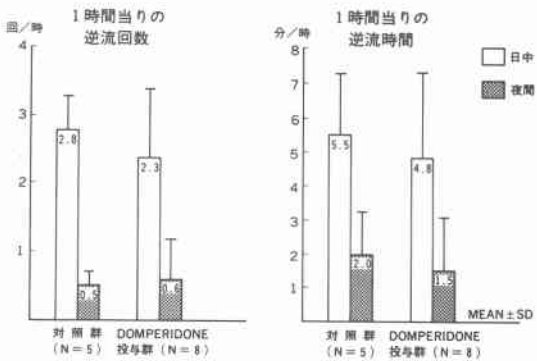


図7 投与前後1時間での domperidone の効果とその対照群との比較

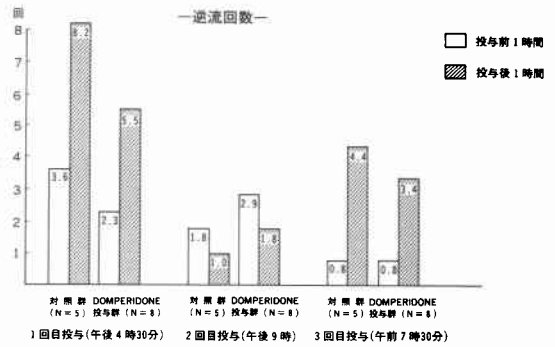
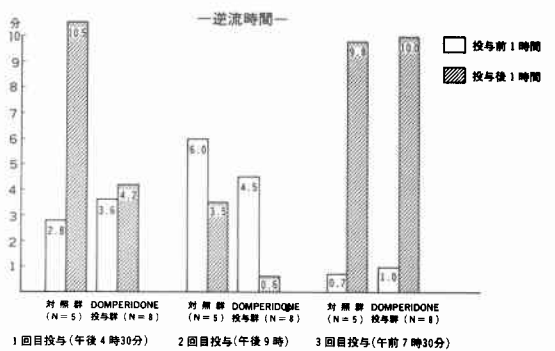


図8 投与前後1時間での domperidone の効果とその対照群との比較



照群は投与を行わなかったが、同一時間を仮に投与前1時間、投与後1時間と表現した。逆流回数(図7)では、1回目投与と3回目投与では投与後に両群とも食事摂取の影響により投与前と比べその増加がみられたが、対照群の増加率に対し domperidone 投与群のそれは大差のない値を示した。2回目では両群共投与後に減少したが、その減少率は同等であった。さらに、逆流時間(図8)でみると1回目から3回目までの投与前後での値の大小関係は両群共逆流回数と同様の傾向を示したが、1回目投与では対照の投与前に対する投与後の延長率370%に比し、domperidone 投与群のそれは120%と明らかな低値であった。また、2回目投与では、対照の投与後の短縮率58%と比べ、domperidone 投与群は13%と著明な低値を示した。第3回目投与後の両群の延長の程度には大差は認められなかった。

考 察

dopamine 受容体が下部食道括約筋(LES)あるいは

胃に存在し、dopamine によって LES 圧低下や胃体部、底部の運動が抑制されることから、dopamine は LES と胃の弛緩をコントロールする神経伝達物質である⁷⁾といわれている。一方、その拮抗剤としての domperidone は逆に LES 圧の上昇¹⁾⁻³⁾、胃運動亢進、胃内容排出促進⁴⁾⁵⁾などの作用のあることが報告されてきた。ところで、GER は逆流性食道炎と密接な関連があり、われわれはこれまでもその原因を攻撃因子と防御因子とに分け、前者は胃酸・ペプシンの分泌能、腹圧、後者は LES 機能、食道自浄作用、胃内容排出時間などが関与すること⁶⁾を述べてきた。そこで今回は、以上の因子のうち幾つかは domperidone によって GER を抑制するように働くと考えられたため、24時間食道 pH 測定を通じて検討を行ったものである。

GER の barrier としての LES の検討では、domperidone 0.2mg/kg の one-shot 静注を行い60分後まで測定したが、LES 圧は15分後から有意の上昇がみられ、60分後でピークとなり、約2倍の圧に達した。以前の

報告では10mg, 20mg, 0.1~0.2mg/kgとさまざまだが, dose-dependentの傾向をとり, かつ, いずれも10~15分後から有意に上昇し, 60分後までは有意の値がみられている¹¹⁻¹³⁾. 経口投与においては, その効果は静注の場合より若干下回るが同様のことがいわれている⁹⁾. 今回は新たにLESの長さについても検討を加えたが, 圧同様に本剤の効果による明らかな延長を認め

た. domperidoneのGERに対する効果についての検討はこれまで臨床症状の改善が得られたとの報告¹⁰⁾がみられるにすぎない. GERをより客観的に評価する手段としては24時間食道pH測定が最適と考えられる. 今回の結果を要約すると, 本剤はGERの回数には影響を与えないが, その時間を短縮することが判った. 24時間食道pH測定からの結果は種々のパラメーターに分けられるが, 今回の逆流回数はLES機能を最も反映する指標と考えられる. しかし, LESの圧と長さの増大にもかかわらず, GERの回数にはほとんど変化はみられなかった. これは, GERはLES機能より他の因子に左右されたためか, または今回のLESの増強の程度がGER防止に不十分なためか, この点については今後共検討が必要と思われる.

GERの時間に関しては, domperidone投与前後1時間の検討でその明らかな短縮がみられた. 逆流時間は前述したGERの諸因子を反映すると思われるが, 直接的には食道の自浄作用が最も関係が深いと考えられる. dopamine自体は食道体部を収縮させる作用を有する. しかし, その拮抗剤である本剤は嚥下による食道蠕動を亢進させ, その圧は投与20分後から有意の上昇を示すとの報告⁹⁾がみられる. このことは, 本剤と類似のmetoclopramideも同様に食道自浄作用を高めること¹¹⁾や, 今回の結果から十分に考えられることである.

したがって, 今回の検討からdomperidoneはLESの圧と長を増すことと逆流時間を短縮させることが分ったが, これまでの報告からの事実を含め総合的に検討すると, GERに対する本剤は, 1) LES機能を高めること, 2) 食道自浄作用の亢進, 3) 胃内容排出促進により, その効果が期待されることが示唆された.

まとめ

1) LESに対するdomperidoneは, その圧と長さをそれぞれ上昇, 延長させることが分った.

2) domperidoneのGERに及ぼす影響は, 逆流回数では認められなかったが, 逆流時間では投与後1時間での短縮がみられた.

3) 以上より, 今回の検討からは, domperidoneはGERに対しLES機能, 食道自浄作用の双方を高める作用により寄与する可能性のあることが示唆された.

稿を終えるにあたり, 御指導賜った故郷福哲彦助教授に深甚なる謝辞を表します. さらに, 本研究を通じて御協力頂いた協和発酵工業株式会社故小田倉義博氏に心から感謝いたします.

文 献

- 1) Pozzessere C, Materia E, Corazziari E et al: Effects of domperidone on oesophageal motor activity and gastro-oesophageal reflux. *Gastroenterol* 14: 159-161, 1982
- 2) 本郷道夫, 石森 章: Domperidoneのイヌ食道下端括約圧におよぼす影響. *医と薬学* 4: 665-668, 1980
- 3) 白羽 誠, 松本博城: Domperidoneの下部食道括約筋におよぼす影響. *医と薬学* 4: 533-537, 1980
- 4) Broekaert A: Effect of domperidone on gastric emptying and secretion. *Postgrad Med J* 55: 11-14, 1979
- 5) 須山啓次, 三好秋馬: Domperidoneの胃排出時間に及ぼす効果についての臨床的並びに実験的研究. *内科宝函* 27: 367-376, 1980
- 6) 渡辺正敏: 食道胃端側吻合改良法の逆流防止効果に関する実験的, 臨床的研究. *日平滑筋会誌* 14: 67-91, 1978
- 7) Thorner MO: Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system. *Lancet* I: 662-664, 1975
- 8) 森 昌造, 渡辺正敏: 逆流性食道炎. *Medicina* 20: 2314-2315, 1983
- 9) Weihrauch TR, Förster CF, Krieglstein J: Evaluation of the effect of domperidone on human oesophageal and gastroduodenal motility by intraluminal manometry. *Postgrad Med J* 55: 7-10, 1979
- 10) Goethals C: Domperidone in the treatment of post-prandial symptoms suggestive of gastroesophageal reflux. *Curr Ther Res* 26: 874-880, 1979
- 11) Stanciu C, Bennett JR: Metoclopramide in gastroesophageal reflux. *Gut* 14: 275-279, 1973