



経口エリスロマイシンは EMRにより低下した胃運動を亢進させる

Oral erythromycin accelerates impaired gastrointestinal motility after endoscopic mucosal resection

河村 修^{*1}・下山 康之^{*2}・前田 正毅^{*1}・堀越 勤^{*1}
(Osamu Kawamura) (Yasuyuki Shimoyama) (Masaki Maeda) (Tsutomu Horikoshi)
草野 元康^{*2}・森 昌朋^{*1}
(Motoyasu Kusano) (Masatomo Mori)

群馬大学医学部附属病院病態制御内科^{*1}
群馬大学医学部附属病院光学医療診療部^{*2}



背景

動物実験では、胃潰瘍により空腹期胃運動が障害されることが知られているが、ヒトでは倫理上の問題もありそのような検討は行われていない。一方、エリスロマイシンはモチリン受容体のアゴニストであり、糖尿病性胃麻痺患者などで胃排出口および空腹期胃運動を改善することが報告されている。われわれは今回、内視鏡的胃粘膜切除術(endoscopic mucosal resection; EMR)前後でヒト空腹期胃・十二指腸運動を測定し、EMR後に空腹期胃運動が障害されているかどうかを検討するとともに、EMR後にエリスロマイシンを投与してその空腹期胃運動に対する作用も検討した¹⁾。



対象と方法

早期胃癌または胃腺腫患者20名(男性17名、女性3名、平均年齢65歳、46~78歳)を無作為に2群に分け、一方はオメプラゾールのみ(non-EM群、68.0±2.0歳)、他方はオメプラゾールとエリスロマイシン(EM群、61.4±3.2歳)を投与した。EMR後の酸分泌抑制薬の投与は倫理上中止できないこ

とから、オメプラゾール20mg/日の投与をあらかじめ開始し、投与開始後3日目に第1回目の胃・十二指腸運動測定を行い、その3日後にEMRを施行し、EMR4日後に第2回目の胃・十二指腸運動測定を行った。EM群ではEMR翌日よりエリスロマイシン200mg毎食後3回/日の投与を開始した。胃・十二指腸運動測定には、3 channel microtransducer motility probe (Model P31-322D, Synectics Medical Co.)を装着したデータ記録装置 μ Digitrapper 2Mb (Synectics Medical Co.)を用いた。夕食前に測定プローブを経鼻的に挿入し、18時の試験食摂取開始時から翌朝8時まで胃・十二指腸運動を測定し解析した。オメプラゾールの投与を胃・十二指腸運動測定の3日前から開始したのは、同薬剤の血中濃度が上昇し安定するのが投与開始後3日目とされているからである。同薬剤は上部消化管運動に対する作用をもつとする報告もあるため、健常者6名(男性6名、平均年齢31歳、24~35歳)を対象に、患者群と同じタイミングであるオメプラゾール投与開始後3日目と10日目に、2回の空腹期胃・十二指腸運動を測定し、両者に差がないかどうかを検討した。

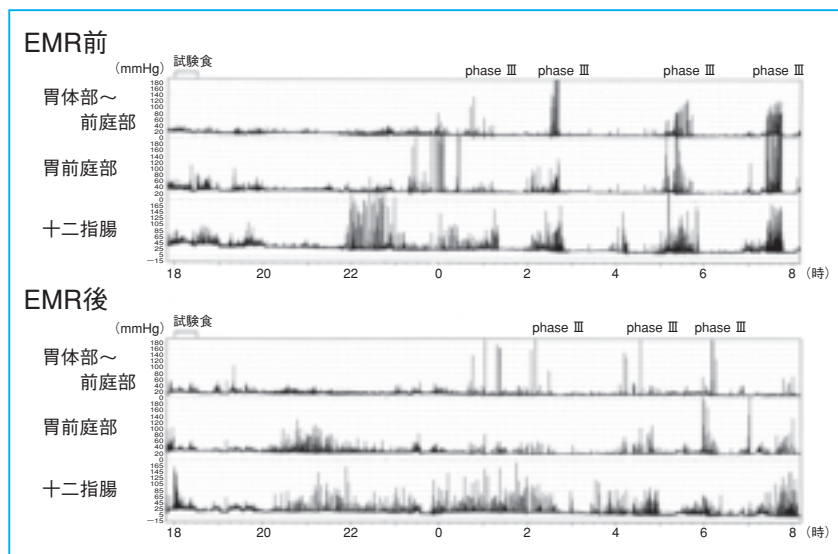


図1. エリスロマイシン非投与患者におけるEMR前後の胃・十二指腸運動測定記録(上段:EMR前, 下段:EMR後)

夕食後初回の胃phase III運動が発現するまでの時間は, EMR前後で約8時間から9時間に延長している。夜間空腹期胃phase III運動の発現回数は, EMR前後で4回から3回に減少している。Phase III運動中の収縮も明らかに減少している。

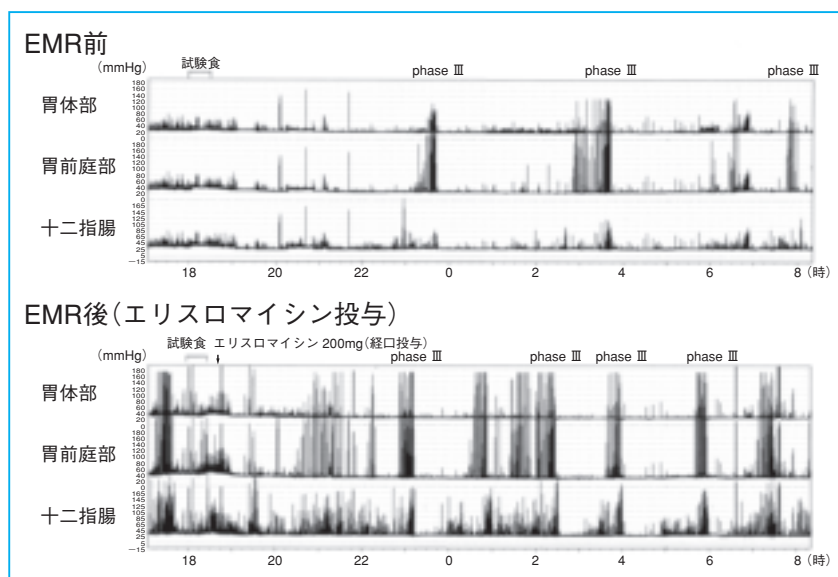


図2. エリスロマイシン投与患者におけるEMR前後の胃・十二指腸運動測定記録(上段:EMR前, 下段:EMR後)

エリスロマイシンはEMR翌日から投与を開始した。夕食後初回の胃phase III運動が発現するまでの時間は, EMR前後で約6.5時間から5.5時間に短縮している。夜間空腹期胃phase III運動の発現回数は, EMR前後で3回から4回に増加している。Phase III運動中の収縮も明らかに増加している。



結果

2群間でEMR切除標本の平均径に有意差はなかった。実際の胃・十二指腸運動測定記録を図1, 2に示す。Non-EM群では、夜間空腹期胃phase III運動の発現回数がEMR前に比しEMR後有意に減少していたが(4.7 ± 0.4 vs 3.5 ± 0.5 回, $p < 0.01$), EM群ではEMR前に比しEMR後有意に増加していた(3.1 ± 0.2 vs 4.9 ± 0.4 回, $p < 0.01$)。EMR後の夜間空腹期胃phase III運動の発現回数は、non-EM群に比しEM群で有意に増加していた($p < 0.05$)。夕食後初回の胃phase III運動が発現するまでの時間は、non-EM群ではEMR前に比しEMR後有意に延長していたが(259.2 ± 30.1 vs 350.1 ± 31.9 分, $p < 0.01$), EM群ではEMR前に比しEMR後有意に短縮していた(376.3 ± 28.1 vs 297.4 ± 28.2 分, $p < 0.05$)。胃phase III運動の持続時間, 最大収縮圧, 収縮頻度, 運動係数は、non-EM群ではEMR前に比しEMR後有意に低下していたが($p < 0.05$), EM群ではEMR前に比しEMR後でも有意な低下はなく、non-EM群に比し統計学的に有意差を認めなかった($p < 0.05$)。EM群において、胃phase III運動の周期はEMR前に比しEMR後有意に短縮していた(160.4 ± 15.4 vs 121.2 ± 16.5 分, $p < 0.05$)。

健常者におけるオメプラゾール投与開始後3日目と10日目に測定した2回の空腹期胃・十二指腸運動間には有意差を認めなかった。



考察

空腹期胃phase III運動の発現回数はEMRにより有意に減少したが、エリスロマイシンの投与により回復した。夕食後初回の胃phase III運動が発現するまでの時間は食後期の長さを意味することか

ら、エリスロマイシン投与によるその時間の有意な短縮は、エリスロマイシンが空腹期胃運動だけでなく食後期胃運動も亢進させたことを示唆した。空腹期胃phase III運動の発現回数がエリスロマイシン投与により増えたのは、夕食後初回の胃phase III運動が発現するまでの時間が短縮したために空腹期の時間が延長したためであるとも推定される。しかし、空腹期胃phase III運動の周期がエリスロマイシン投与により有意に短縮していたことから、空腹期胃運動自体がエリスロマイシンにより亢進したと考えられる。

EMR後胃運動が障害される機序としては、①急性胃粘膜傷害によって胃壁内に放出された炎症性サイトカイン(IL-1, TNF- α)や一酸化窒素(NO)による胃運動低下作用, ②胃の知覚神経を介した α_2 -adrenergic inhibitory pathwayによる胃運動抑制の2つが推測されたが詳細は不明である。エリスロマイシンの作用機序としては、モチリンと同様、平滑筋上の受容体に対する直接作用あるいはcholinergic pathwayを介した作用が考えられるが、これらの作用部位または経路はEMR後も保たれていると推測された。



結語

EMRにより食後期・空腹期胃運動ともに障害されていた。また、毎食後のエリスロマイシン経口投与は食後期のみならず空腹期の胃運動も亢進させた。

文献

- 1) Kawamura O, Kusano M, Shimoyama Y, et al : Oral erythromycin accelerates impaired gastrointestinal motility after endoscopic mucosal resection. Dig Dis Sci(in press)