

第 26 回日本平滑筋学会総会講演抄録 (II)

会 長 岡山大学医学部教授 中 山 沃

昭和 59 年 7 月 15, 16 日 岡山プラザホテル

一 般 講 演

環形動物貧毛類エラミミズの消化管における筋の微細構造

島根大学理学部 生物学教室

内 藤 富 夫, 松 野 煒

貧毛類の消化管運動は、基本的にはある一定の部位に発した収縮が口側または尾側に向って移動する運動である (Gardy, 1957; Naitoh, 1983). 私どもはこの運動をもたらす消化管壁内の筋がどのような構造を呈するかを知りたいと考え、電子顕微鏡を用いて筋の微細構造を観察した。

方 法

約 4.5-5.0 cm のエラミミズ *Branchiura sowerbyi* を、まずメントールで麻酔した後、1.5% グルタルアルデヒドと 1% オスミウムで固定し、アルコールで脱水した後エポキシ樹脂で包埋して切片にした。これを酢酸ウラニルとクエン酸鉛で二重染色し、JEM-100C 電子顕微鏡で観察した。

結 果

エラミミズの消化管は咽頭、食道、腸に大別されるが、いずれの部位も内腔側の上皮細胞とそれにつづく各々細胞一層の内輪走筋層・外縦走筋層とでできている。上皮細胞にはさまれて神経叢が観察されるが、筋層の間には神経叢は認められなかった。食道の後半から腸尾側にかけては、筋層の外側が黄細胞でおおわれている。また、上皮細胞と筋層の間には血洞が発達している。

筋細胞は、すべて細長い紡錘形の筋原繊維の

なかほどに外方に向けて突出部をそなえた形をしており、この突出部に 1 個の核を含んでいる。筋の横断面でみると、筋原繊維は、縦走筋、輪走筋ともに少しはなれて点在している。しかし、縦走筋細胞どうしおよび輪走筋細胞どうしは細胞端部で、縦走筋細胞と輪走筋細胞とは細胞の途中いくつかの部位で、脊椎動物心筋の境界板および tight junction に類似の細胞接着構造で結合されている。数の上では前者が後者より多い。筋原繊維の内部には太いフィラメントと細いフィラメントが認められ、太いフィラメントの周囲を細いフィラメントが無秩序にとりまいている。輪走筋では A 帯、I 帯、dense body が観察され、ゆるやかな斜紋構造が認められるとともに、筋節が比較的是っきりしている。また筋原繊維はサブ・ユニットで構成されており、サブ・ユニットの間には T 管に類似の構造が認められた。他方縦走筋では、dense body はまれであり、A 帯、I 帯の区分が困難でかつ斜紋構造も認められなかった。さらにフィラメントは配列上サブ・ユニットを形成せず、T 管に類する構造もまれであった。

考 察

エラミミズの消化管では、収縮の伝播が TTX で止められない (Naitoh, 1983)。この点は脊椎動物の消化管に似ており、運動の伝播が神経要素を介さないことを予想させる。縦走筋

細胞と輪走筋細胞とが格子状に配列していることを考えあわせると、収縮がもし細胞から細胞へ電気的な手段により直接伝播するのであれば、細胞接着部位が直接興奮の伝播する部位であろうと考えられる。これはまた、1点に発した興奮が消化管の円周方向と同時に長軸方向へも伝播することを意味している。なお、哺乳類で Gabella (1972) が縦走筋と輪走筋の間の直接の結合を観察しており、他方で Taylor ら (1977) は縦走筋と輪走筋の間の興奮伝播に結合組織が介在していると述べている。比較的簡単な構造のエラミミズの消化管における直接的な興奮伝播が、構造の複雑な哺乳類では結合組織の介在に移行しているのかもしれない。

フィラメントの配列のしかた、T管に類する構造の発達程度からみると、縦走筋はよく発達した平滑筋に属し、輪走筋は発達の劣る斜紋筋であるといえる。この両筋層の構造上のちがいは、異なる性質を有し異なる機能をはたす2つの筋組織がエラミミズの消化管にくみこまれていることを示唆している。Moriya and Miyazaki (1980) はテンジクネズミの胃の縦走筋と輪走筋の間に構造上のちがいを認めている。脊椎動物の消化管の場合も本質的に異なる2種の筋がくみこまれていると考えることができるかもしれない。エラミミズの消化管の縦走筋と輪走筋とでは、収縮速度や張力発生の上で異なると考えられる。おそらくは、収縮は円周方向にはやく長軸方向にゆるやかであり、さらには縦走筋は運動の伝播速度に、輪走筋は内容移動のための力の発生に大きく関与していると考えられる。

ま と め

エラミミズの消化管壁には内輪走、外縦走の二層の筋層がある。これらの筋層の細胞はすべてたがいに関有の細胞接着構造で結合されており、この細胞接着部位を介して興奮が直接伝播するものと考えられる。また、構造上縦走筋は平滑筋であり、輪走筋は斜紋筋である。このことは、本質的に異なる二層の筋組織がエラミミズの消化管にくみこまれていることを示唆しており、収縮の伝播速度や張力発生の上で両者は異なる役割をはたしていると考えられる。

文 献

- Gabella, G. (1972). Intercellular junctions between circular and longitudinal intestinal muscle layers. *Z. Zellforsch.* **125**: 191-199.
- Gardy, M. (1957). Studies on the digestive tract of *Lumbricus terrestris*. *Biol. Rev. City Coll. New York* **19**: 2-7.
- Moriya, M. and Miyazaki, E. (1980). Ultrastructural differences between longitudinal and circular muscle cells of the guinea pig stomach. *Sapporo Med. J.* **49**: 391-401.
- Naitoh, T. (1983). Movements in the alimentary canal of an intact *Oligochaeta*, *Eramimizu*, *Branchiura sowerbyi* Beddard. *Zool. Mag.* **92**: 282-289.
- Taylor, A.B., Kreulen, D. and Prosser, C.L. (1977). Electron microscopy of the connective tissues between longitudinal and circular muscle of small intestine of cat. *Amer. J. Anat.* **150**: 427-442.

Interaction of Cooling Treatment and Vanadate in depolarized Smooth Muscles

Research Institute of Hypertension, Kinki University
S. Sunano, T. Shimada and K. Shimamura

Lowering of temperature causes an increase in tension of K-depolarized prepara-

tions of guinea-pig ureter and vas deferens (Sunano, 1982; Sunano, 1984). The tension

development was sensitive to extracellular Ca and has been explained by a decrease in the extrusion of influxed Ca.

Vanadate has been known to have an inhibitory action on Ca^{2+} -ATPase of cardiac and skeletal sarcoplasmic reticulum (Wang *et al.*, 1979) and the membrane of red cell (Bond and Hudgins, 1980). The drug also causes a tension development in depolarized preparation of the ureter and vas deferens. In the present experiments, the effects of sodium vanadate on cooling-induced tension development of the ureter and vas deferens were studied and compared with those on taenia coli and portal vein which showed relaxing responses to cooling treatment.

Material and Method

Ureters, vas deferens, taenia coli and portal veins were removed from guinea-pigs weighing 400 to 600 g. Longitudinal preparations were made and incubated in modified Tyrode's solution. Cooling treatments were applied during the course of the tonic contraction induced by K-Tyrode's solution. Changes in tension were measured

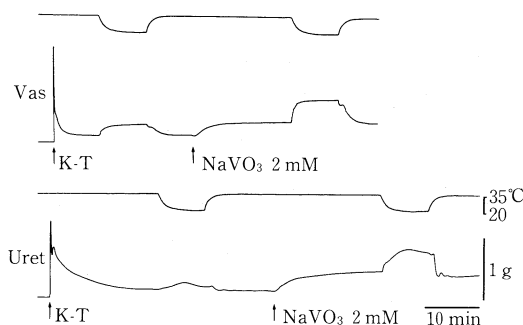


Fig. 1. Effects of sodium vanadate on cooling-induced tension development. The temperature of the organ bath was lowered from 35°C to 20°C during the course of the tonic contraction, in the absence and presence of 2 mM sodium vanadate (NaVO_3). Vas: vas deferens. Uret: ureter, K-T: K-Tyrode's solution.

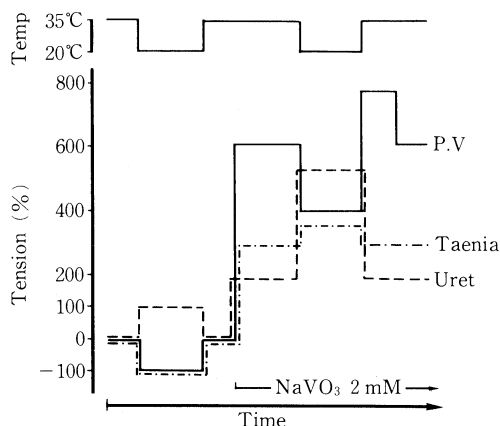


Fig. 2. Changes in tension by cooling of portal vein, taenia coli and ureter in the absence and presence of sodium vanadate. Cooling treatment was applied during the course of the K-induced tonic contraction. P.V: portal vein. Taenia: taenia coli. Uret: ureter. Cooling-induced tension changes (contraction and relaxation) in the absence of sodium vanadate (NaVO_3) were taken as 100% or -100%. Note the reversal of cooling-induced relaxation by sodium vanadate in taenia coli.

isometrically with mechano-electronic transducer.

Results

Cooling treatment applied during the course of the tonic contraction caused a tension development in the ureter and vas deferens. Sodium vanadate (2 mM) also induced a tension development and potentiated the cooling-induced contracture (Fig. 1). The heights of cooling-induced contracture of the ureter and vas deferens in the presence of 2 mM sodium vanadate respectively were $355 \pm 30.5\%$ (mean \pm SE, $n=10$) and $140 \pm 6.6\%$ (mean \pm SE, $n=12$) of the control observed in the absence of the drug. Treatment with ouabain (10^{-6} M) potentiated the cooling-induced contracture only slightly in the ureter and depressed slightly in the vas deferens. These effects were not observed in polarized

preparations and in the absence of extracellular Ca.

In taenia coli and portal veins, cooling treatment caused a reduction in the tonic tension contrary to the ureter and vas deferens. Sodium vanadate of the same concentration caused tension development in both tissues (Fig. 2). Cooling treatment in the presence of sodium vanadate caused a tension development instead of relaxation in the taenia coli. However, in the portal vein, sodium vanadate did not reverse the cooling-induced relaxation (Fig. 2). Treatment with ouabain and increasing Ca concentration did not alter the cooling-induced tension changes both in the taenia coli and portal vein.

Discussion

Since the tension development by cooling in the ureter and vas deferens were sensitive to extracellular Ca, they may be induced by the inhibition of the extrusion of influxed Ca. Sodium vanadate might enhance the cooling-induced tension development by inhibiting Ca^{2+} -ATPase of plasma membrane and/or of sarcoplasmic reticulum. The Inhibition of the both Ca^{2+} -ATPase may cause the increase in intracellular free Ca concentra-

tion. The relaxation by cooling in the taenia coli and portal vein may be explained by the decrease in Ca influx (Krejci and Daniel, 1970). The inhibition by sodium vanadate of extrusion or uptake by sarcoplasmic reticulum may overcome the decrease of influx of Ca in the taenia coli while it is insufficient in the portal vein.

References

- Bond, G.H. and Hudgins, P.M. (1980). Inhibition of red cell Ca^{2+} -ATPase by vanadate. *Biochim, Biophys. Acta* **600**: 781-790.
- Krejci, I. and Daniel, E.E. (1970). Effects of altered external calcium concentrations on fluxes of calcium 45 in rat myometrium. *Am. J. Physiol.* **219**: 263-269.
- Sunano, S. (1982). Effects of low temperature, sodium vanadate and ouabain on excitation and contraction of guinea-pig ureter. *Jap. J. Smooth Muscle Res.* **18**: 122-124.
- Sunano, S. (1984). The effects of Ca antagonists, manganese and lanthanum on cooling-induced contracture of depolarized vas deferens. *Japan. J. Pharmacol.* **34**: 51-56.
- Wang, T., Tsai, L.-I., Solaro, R.J., Grassi de Gende, A.O. and Schwartz, A. (1979). Effects of potassium on vanadate inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase from dog cardiac and rabbit skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **91**: 356-361.

イヌ腸管における高カリウム液中での フィールド刺激収縮について

福島県立医科大学 薬理学教室
中 畑 則 道, 中 西 弘 則

腸管の縦走筋と輪状筋は収縮様式や膜電位変化が相異するといわれている (Suzuki & Kuriyama, 1975). 我々はイヌ腸管のコリン作働性神経化学伝達について検討を加え, プロスタグランジンにより輪状筋でのみ伝達抑制のみられることを報告してきた (Nakahata, et al.,

1980; 1982 a). また, KCl 収縮反応についても, 両筋層でそのパターンが相違することを報告してきた (Nakahata, et al., 1982 b). 一方, KCl 添加時にフィールド刺激を行なうと, 縦走筋・輪状筋ともに著明な収縮抑制が認められた. そこで, この KCl によるフィールド刺激収縮抑制

効果について検討を加えた。

実験方法

雌雄雑犬 (7-15 kg) を pentobarbital Na (30 mg/kg, i.v.) で麻酔後放血し、空腸を摘出した。腸管より粘膜を取り除き筋層を縦走筋と輪状筋に分離した。各筋層 (約 0.2×1.5 cm) を 20 ml の Tyrode's 液 (95% O_2 + 5% CO_2 で飽和, $37^\circ C$) 中に懸垂し、等尺性に発生する張力を記録した。フィールド刺激は二個の白金リング間に電子管刺激装置 (Nihon Kohden, MSE-3R) より発生する矩形波 (20 Hz frequency, 1 msec duration, supramaximal voltage, 100 pulses) を加えることにより行なった。カリウム濃度は栄養液中の濃度 (2.7 mM) に更に加えた濃度を表示した。

結果 および 考察

KCl を 40 mM 添加すると、縦走筋では phasic contraction の後長く続く tonic contraction が見られるのに対し、輪状筋では phasic contraction のみで tonic contraction は極めて小さいかほとんど認められなかった。この tonic contraction 時 (40 mM KCl 添加 30 秒以降) にフィールド刺激を行なうと、縦走筋

では弱い弛緩反応が認められ、また輪状筋ではフィールド刺激収縮が極めて強く抑制された。KCl 濃度を 20 mM にすると縦走筋・輪状筋ともに tonic contraction は見られなくなるが、このときのフィールド刺激収縮は強く抑制された。更に KCl 濃度を 5 mM, 10 mM, 15 mM について検討すると KCl 濃度に依存してフィールド刺激収縮の抑制が両筋層で認められた (図 1)。この抑制の程度は輪状筋の方が縦走筋に比べ大であった。フィールド刺激収縮はアトロピンで消失し、主にアセチルコリン (ACh) の遊離を介していると考えられるので、ACh の収縮反応に対する KCl の影響を検討した。ACh 収縮 (10^{-8} – 10^{-4} M) に対して 10 mM KCl は両筋層ともにほとんど影響を与えなかった。従って、フィールド刺激収縮反応の KCl による抑制は presynaptic に ACh 遊離を抑制しておこるものと考えられる。KCl は一般的に化学伝達物質の遊離を促進すると考えられているので、ACh 遊離抑制を行なう物質の遊離を KCl が促進する可能性を考え検討した。我々は、本標本においてカテコールアミンが α_2 -レセプターを介して ACh 遊離抑制をおこすことを報告しているので (Nakahata *et al.*, 1982 c), 最初にカテコールアミンについて検討した。カテコールア

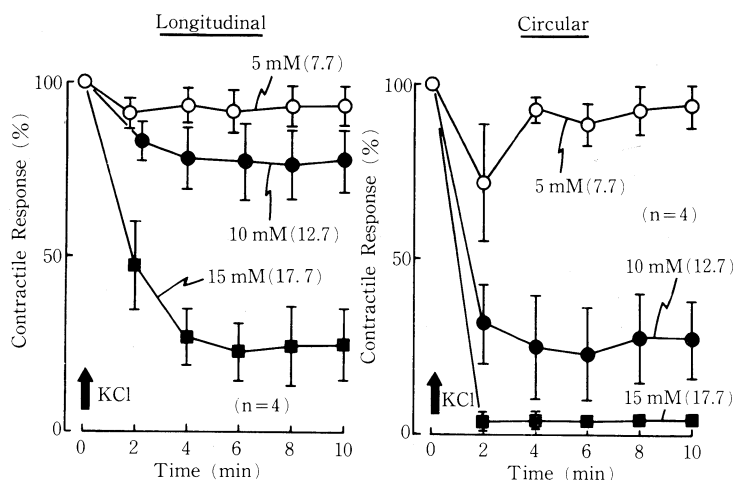


図 1. KCl 添加によるフィールド刺激収縮の抑制。フィールド刺激: 20 Hz, 1 msec, supramaximal voltage, 5 sec/2 min. ○—○: 5 mM KCl. ●—●: 10 mM KCl. ■—■: 15 mM KCl. 縦軸: KCl 添加前のフィールド刺激収縮に対するパーセント。横軸: 時間 (分)。4 例の平均および標準誤差を表示した。

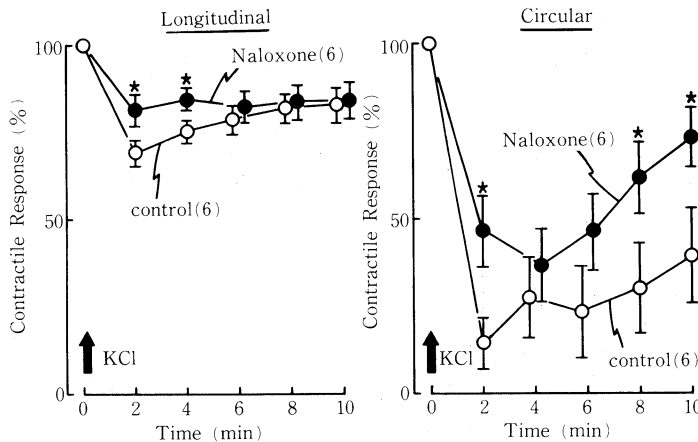


図2. KCl (10 mM) のフィールド刺激収縮抑制に対するナロキソン (1 μ M) の影響。
 ○—○: コントロール, ●—●: ナロキソン添加 (KCl 添加 5 分前) 群。縦軸: KCl 添加前のフィールド刺激収縮に対するパーセント。横軸: 時間 (分)。6 例の平均および標準誤差を表示した。

ミン α_2 -レセプター遮断薬であるヨヒンビン (1 μ M) および β -レセプター遮断薬であるプロプラノロール (1 μ M) は, KCl (10 mM) 添加によるフィールド刺激収縮抑制効果を減弱せず, 抑制物質はカテコールアミンではないと考えられる。一方, プロスタグランジンの合成阻害薬のインドメサシン (5 μ M) も, KCl (10 mM) 添加によるフィールド刺激収縮抑制効果に影響を与えず, 介在物質はプロスタグランジンでもないと考えられる。ところが, モルヒネ拮抗薬であるナロキソン (1 μ M) は, KCl (10 mM) 添加によるフィールド刺激収縮抑制効果を有意に減弱させた (図2)。従って, エンケファリン等内因性モルヒネ様物質が KCl 添加により遊離するか, あるいは遊離しやすい状態になり, フィールド刺激によってそれが遊離し ACh の遊離を抑えている可能性が考えられた。ロイシン-エンケファリン (0.18 μ M-1.8 μ M) は, 両筋層でのフィールド刺激収縮を用量依存的に抑制し, その作用強度は, 縦走筋に対するよりも輪状筋に対する方が強かった。従って, KCl によるフィールド刺激収縮抑制効果の一部は, エンケファリン等の内因性モルヒネ様物質の遊離を介して ACh 遊離抑制を行なうことが考えられる。また, KCl によるフィールド刺激収縮抑制効果が, 縦走筋に比べ輪状筋で強く見られる

理由のひとつは, エンケファリン等内因性モルヒネ様物質の抑制が輪状筋で強いためと考えられる。

ま と め

イヌ腸管分離縦走筋および輪状筋は KCl 添加時にフィールド刺激収縮の抑制が見られ, この抑制の一部は内因性モルヒネ様物質を介した作用であろうと考えられる。

文 献

- Suzuki, H. & Kuriyama, H. (1975). Electrical and mechanical properties of longitudinal and circular muscles of guinea-pig ileum. *Japan. J. Physiol.* **25**: 759-773.
- Nakahata, N., Nakanishi, H. & Suzuki, T. (1980). A possible negative feedback control of excitatory transmission via prostaglandins in canine small intestine. *Brit. J. Pharmacol.* **68**: 393-398.
- Nakahata, N., Nakanishi, H. & Suzuki, T. (1982 a). Effects of prostaglandin (PG) E_2 , D_2 , I_2 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ and arachidonic acid on excitatory transmission of canine small intestine. *J. Auton. Pharmacol.* **2**: 267-276.
- Nakahata, N., Nakanishi, H. & Suzuki, T. (1982 b). Difference in high K-induced contractile patterns between longitudinal and circular

muscles of canine small intestine. *Japan. J. Pharmacol.* **32**: Suppl. 111 P.
Nakahata, N., Nakanishi, H. & Suzuki, T. (1982c).
Prejunctional inhibition mediated via

α_2 -adrenoceptors in excitatory transmission of
canine small intestine. *J. Pharm. Pharmacol.*
34: 510-513.

各種動物の回腸縦走筋標本における 高K収縮とウバインの抑制作用

日本獣医畜産大学 獣医薬理学教室

中 條 眞二郎, 清 水 一 政

東京大学農学部 家畜薬理学教室

浦 川 紀 元

はじめに

モルモット盲腸紐の高濃度K液による持続性収縮(高K収縮)を強心配糖体の1つであるウバインが抑制し(Pfaffman *et al.*, 1965), この抑制作用がNaポンプの抑制に伴う細胞内のNaの蓄積によるものであらうと示唆された(Bose, 1975). その後, ウバインによる高K収縮の抑制と細胞内Na量の増加には密接な相関関係があることが明らかにされ, この高K収縮の抑制は細胞内のNaの蓄積が脱分極によるCa流入を抑制することによって生ずると考えられている(Kishimoto *et al.*, 1980; Kishimoto *et al.*, 1982).

他方, 腸管平滑筋においてウバインは電位発生性Naポンプ(Na, K-ATPase)の抑制による脱分極により収縮を生ずるが, これには動物種差が認められ, Na, K-ATPaseの抑制における動物種差とよく相関している(Shimizu *et al.*, 1979).

本研究は各種動物(サル, イヌ, ネコ, ウサギ, モルモットおよびラット)の回腸縦走筋標本を用いて高K収縮に対するウバインの張力の変化および細胞内Na量の測定をなし, これらの成績を比較検討した.

実験方法

各種動物の回腸縦走筋条片は常法に従って作

成し, 修正タイロッド液(Ca, 2.5 mM)中に懸垂してその張力変化を等尺性に記録した. 高濃度K液は高浸透圧性に加えた65.4 mM KCl液を用い, また一部の実験に供したCa除去液は正常栄養液中よりCaCl₂を除いて調製した. 細胞内Na量の測定は筋組織を低温の1 mM LaCl₃を含む蔗糖液で洗浄する方法により行った.

実験結果

各動物の筋は高K液の適用により一過性の収縮とそれに続く持続性の収縮が現われ, 2時間以上持続した. この収縮はペラパミル(3×10^{-7} M)によって完全に抑制され, 動物種差はほとんど認められなかった.

高K液適用後30分におけるウバイン($10^{-6} \sim 10^{-4}$ M)の適用はサル, イヌ, ウサギおよびモルモットの筋の高K収縮を濃度に依存して弛緩したが, ラットの筋は 10^{-4} Mのウバインではじめて弛緩が認められた. さらにネコの筋においては他の筋と異なり $10^{-6} \sim 10^{-5}$ Mのウバインは高K収縮をかえって増強させるかあるいは抑制せず, 10^{-4} Mのウバインの適用例で添加後60分より筋は徐々に弛緩した. このようにウバインの高K収縮の抑制は動物により差異が認められた(Table 1).

高K液中の各種動物の筋の細胞内Na量はウバイン($10^{-6} \sim 10^{-4}$ M)を適用することにより

Table 1. Changes by ouabain in tension and cellular Na content of ileal longitudinal smooth muscle isolated from various animals. The magnitude of the tonic contraction in response to the hyper-65K solution was expressed as a reference response (100 %). Values of tension and cellular Na content were obtained at 120min after an application of 10^{-5} M ouabain. Mean \pm S.E.M. are shown and numbers in parenthesis indicate number of experiments.

	Tension (%)	Cellular Na content (mM/kg wet wt.)
Monkey	27.0 \pm 4.8 (4)	27.3 \pm 2.7 (6)
Dog	60.2 \pm 11.9 (9)	57.2 \pm 2.4 (6)
Cat	101.8 \pm 5.7 (7)	52.9 \pm 2.8 (6)
Rabbit	49.3 \pm 4.1 (8)	75.3 \pm 2.4 (6)
Guinea-pig	56.2 \pm 7.2 (7)	54.7 \pm 1.7 (6)
Rat	96.7 \pm 3.2 (9)	14.6 \pm 1.0 (6)

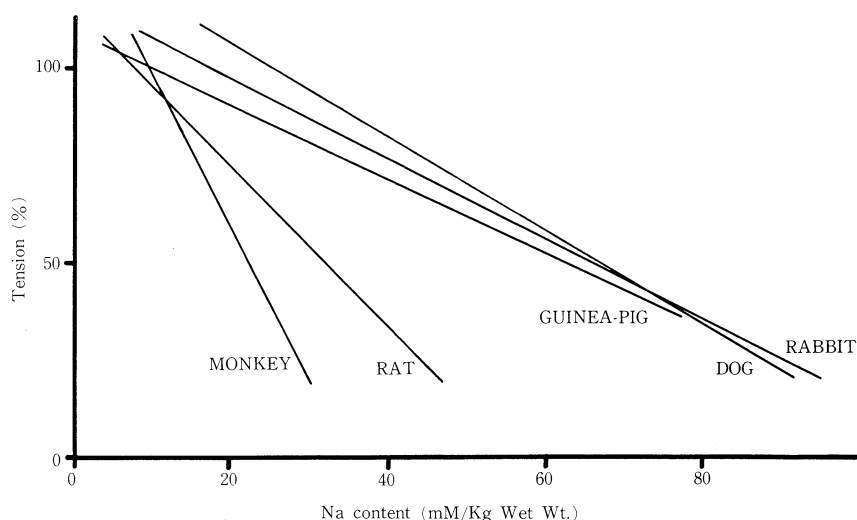


Fig. 1. Relationship between tension and cellular Na content of ileal longitudinal smooth muscle isolated from various animals.

Correlation index (γ) was 0.95, 0.94, 0.82, 0.89 and 0.90 in the ileal muscle of monkey, dog, rabbit, guinea-pig and rat, respectively.

時間の経過に伴って増加した。この増加はウバインの濃度に依存する例が多かった。ウバインによる細胞内 Na の蓄積の速さと量はウサギ、モルモット、イヌおよびネコの筋で大きく、サルおよびラットの筋で小さく、動物によって異なった成績を示した (Table 1)。ネコを除く各種動物の筋において高 K 液による収縮率と細胞内 Na 量との間には密接な負の相関関係が認められた。この回帰係数はイヌ、ウサギおよびモ

ルモットの筋の例では約 1.3, 1.0 および 1.0 の値をそれぞれ示したが、サルおよびラットのそれは約 4.1 ならびに 2.2 でこれより大きかった (Fig 1)。モルモットの盲腸紐は 2.0 で回腸縦走筋の 1.0 より大きい。

外液 Ca の流入の実験モデルと考えられている脱分極筋の Ca 収縮において、栄養液中の Ca 濃度 (0.25~10.0 mM) を増加させると各動物の筋は濃度に依存した収縮を発生し、この収縮は

ペラバミル ($10^{-8} \sim 10^{-7}$ M) およびウバイン ($10^{-5} \sim 10^{-4}$ M) (ラットの筋を除く) の適用によって抑制された。

さらに細胞内の Na 量の増加による Na 勾配の減少がブドウ糖のとりこみを抑制し、高 K 収縮を抑制する可能性の有無を検討するため、外液の Na に依存せずに細胞内に取り込まれ、利用されるエネルギー源としてピルビン酸およびオキサザル酢酸 (5.5 および 11 mM) を添加したが、ウバインによる高 K 収縮の抑制作用に拮抗しなかった。すなわち、収縮の抑制が Na 蓄積によるブドウ糖利用の抑制に起因する可能性は少ない。

考 察

各種動物の回腸縦走筋における高 K 収縮はモルモット盲腸紐と同様にウバインによって抑制された。それらの収縮の抑制と細胞内に蓄積された Na 量との間に高い相関関係が認められるので、盲腸紐と同じくウバインの Na, K-ATPase の抑制によるものと考えられる。前報 (Shimizu *et al.*, 1979) においては、正常液中における各種動物の回腸縦走筋のウバイン収縮の大きさの序列は心筋の Na, K-ATPase の活性のウバインによる抑制の序列とよく相関することを報告した。しかし本実験の K 収縮の抑制の動物種差においては上記の序列と一部異なる関係を示した。この一つの要因として高 K による収縮率と細胞内 Na 量の相関における各種動物標本の回帰係数の差違があげられる。すなわち各種動物の腸管平滑筋においてウバインにより細胞内に蓄積された Na イオンの収縮への抑制効果が同一でないことを示している。

また収縮の抑制に対する外液 Ca の拮抗性や、ピルビン酸添加の実験成績などは回腸縦走筋の高 K 収縮のウバインによる抑制機序が盲

腸紐 (Kishimoto *et al.*, 1980; Kishimoto and Urakawa, 1982) と同様、高 K 液による脱分極時の Ca 流入を細胞内に蓄積した Na が抑制することに起因する可能性を示しているものと思われる。

ま と め

以上を要約すると各種動物の回腸縦走筋において高 K 液による収縮は外液 Ca の流入の増加によって発生すると思われるが、ウバインにより抑制された。これらの抑制には動物種差がみられた。収縮の抑制と細胞内の蓄積 Na 量との間に高い相関がみられたが、その回帰係数は動物によって異なる数値を示した。これらの動物種差の序列はウバインの Na, K-ATPase の抑制の動物種差の序列と一部異なった。

文 献

- Bose, D. (1975). Mechanism of mechanical inhibition of smooth muscle by ouabain. *Brit. J. Pharmacol.* **55**: 111-116.
- Kishimoto, T., Ozaki, H. and Urakawa, N. (1980). A quantitative relationship between cellular Na accumulation and relaxation produced by ouabain in the depolarized smooth muscle of guinea-pig taenia coli. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **312**: 199-207.
- Kishimoto, T. and Urakawa, N. (1982). Effects of ouabain on high-K induced contractions of various smooth muscle tissues in the guinea-pig. *Japan. J. Pharmacol.* **32**: 551-561.
- Pfaffman, M., Urakawa, N. and Holland, W.C. (1965). Role of metabolism in K-induced tension changes in guinea-pig taenia coli. *Amer. J. Physiol.* **208**: 1203-1205.
- Shimizu, K., Kurosu, Y., Nakajyo, S. and Urakawa, N. (1979). Species differences in the ouabain sensitivity of the small intestine in contractile response. *Japan. J. Vet. Sci.* **41**: 139-149.

モルモット結腸紐におけるイオン能動輸送とエネルギー消費

名古屋大学医学部 第一生理学教室

高井 章, 富田 忠雄

緒 言

最近, 血管平滑筋において Na ポンプの働きには解糖系の関与が非常に大きいことが強調されてきている (Paul, 1983). 一方, モルモットの結腸紐ではグルコーゲンを涸渇させたあとでも, 酸素の存在下であれば Na ポンプは充分働き得ることが示されていて (Casteels & Wuytack, 1975), 血管平滑筋とは違った性質をもつと考えられる. 本研究では結腸紐における Na ポンプとエネルギー代謝との関係をさらに明らかにするため, グリコーゲンを涸渇させたあと, エネルギー基質としてグルコースまたは β ヒドロキシ酪酸 (β -HB) を用い, Na ポンプを活性化させたときの代謝系と膜電位との関係を調べた.

方 法

モルモット結腸紐の摘出標本において, 細胞内グリコーゲンを涸渇させるため, グルコースを除いた状態で, 緊張性の収縮がほぼ消失するまで K 拘縮を繰り返した. この前処理のあと, 標本槽の酸素濃度を Clark 型電極で測定し, その減少速度から標本の酸素消費率 (QO_2) を求め, 一方, 同様に処置した小さい標本を用いて微小電極によって細胞内電位を記録した.

結 果

収縮によるエネルギー消費を無視するため, Ca を含まない液で β -HC を再投与すると, 20 mM Na (112 mM K) 液中では QO_2 に変化はみられないが, 92 mM Na (40 mM K) 液中では 0.3 から 0.4 μ moles O_2 /g/min に増加し, ウワバイン (10~100 μ M) を与えると, 逆に 0.25 μ moles O_2 /g/min に減少する. ウワバインの存在下では β -HB による QO_2 の増加はみられな

い. 126 mM Na (5.9 mM K) でも 92 mM Na とほぼ同じ結果が得られた.

エネルギー基質を含まない Krebs 液 (5.9 mM K) では K を除いても QO_2 は影響を受けない. また, 20 分後に K を再投与しても, 一過性の非常に弱い QO_2 の増加がみられるのみである.

しかし, β -HB の存在下で K を再投与すると, QO_2 は 0.15 から 0.35 μ moles へと 0.2 μ moles/g/min だけ増加する. この QO_2 は次第に減少し, 約 10 分後には K 除去前の値に近づく. K 再投与効果はウワバインで完全に消失する.

グリコーゲン涸渇標本はグルコースを含まない Krebs 液中で正常に近い膜電位 (-55~-60 mV) を維持するが, ほとんど自発性活動電位を示さない. グルコースや β -HB を加えると自発性の活動電位が現われるが, 以下の実験では活動電位を抑えるためペラパミール (0.1 μ M) の存在下で行なった.

エネルギー基質がない状態で K を除くと, ゆるやかに 5 mV 程度脱分極し, K の再投与によって元の電位に再分極するが, 過分極はみられない. しかし, 基質の存在下では K の再投与によって 10 mV 以上の一過性の過分極が現われ, 徐々に元のレベルに回復する. 1 μ M のウワバイン存在下で同様の実験を行なうと, K の除去で過分極, K 再投与で脱分極がみられた. グルコースを用いたときと β -HB を用いたときとは有意な差はみられなかった.

K の再投与後に基質を与えても過分極がみられるが, その大きさは基質を与えるまでの時間を遅らせると次第に小さくなり, 15 分以上の時間間隔でほぼ消失する.

考 察

Casteels & Wuytack (1975) は主に無酸素状態における解糖系の働き(乳酸の産生)と Na ポンプとの関係を調べ、両者の間に密接な相関があることをみているが、本実験では主に β -HB を基質としたときの酸化的磷酸化過程と Na ポンプとの関係について調べ、同様に両者の間に強い相関があることを明らかにした。しかし、この場合グルコースを用いても何ら有意義な差を認め得なかったため、血管平滑筋で強調されているような、Na ポンプの活動には解糖系が重要であるという説(Paul, 1983)は、モルモットの結腸紐では必ずしも成り立たないと考えられる。

Na ポンプの活性化に対応する $0.2 \mu\text{moles/g/min}$ の酸素消費は、約 $1.2 \mu\text{moles/g/min}$ の ATP 産生を伴うと考えられ、Na ポンプにおい

て Na:ATP 比が 3:1 と仮定すると、 $3.6 \mu\text{moles/g/min}$ (細胞外空間を 40% とすれば、約 $6 \mu\text{moles/g/min}$) の Na が輸送されるという値が得られる。なお、体積/面積比を $0.5 \mu\text{m}$ とすれば、この値は約 $5 \times 10^{-12} \text{ moles/sec/cm}^2$ に相当し、この電荷の動きの 2/3 が K の動きで相殺されるとすると $1.7 \times 10^{-7} \text{ A}$ の電流が流れることになる。膜抵抗を $50 \times 10^3 \Omega$ とすれば、8.5 mV の過分極が発生することになり、一応実験値に近い値が得られる。

Na ポンプは外液に基質がなくても、ある程度働いて細胞内 Na 濃度を低く保ち得る。しかし、基質がない場合には K の再投与によってほとんど過分極が発生しない。大きい過分極を生ずるには多量の Na が輸送される必要があり、それには充分なエネルギー源の補給が前提になる。

グリコーゲンを枯渇させたモルモット結腸紐における膜電位とエネルギー代謝との関係

名古屋大学医学部 第一生理学教室

徳 納 博 幸, 高 井 章, 富 田 忠 雄

緒 言

外液からグルコースを除いて K 拘縮を繰り返すと、モルモット結腸紐はグリコーゲンを失い、高エネルギー磷酸の濃度が減少するとともに、張力の発生が弱まってしまう。このようなグリコーゲン枯渇標本におけるエネルギー基質再投与時の膜電位の変化を調べ、Ca ポンプの膜電位への関与の可能性、および代謝と Ca コンダクタンスとの関係を検討した。

方 法

モルモットから摘出した結腸紐 ($200 \times 200 \mu\text{m}$) で、高 K、無グルコース液中で拘縮を繰り返す、グリコーゲンを枯渇させた。基質を与えたり、イオン組成を変えるときは常に浸透圧を

NaCl 濃度で一定に調節した。Ca を除くときは膜電位の変化を少なくするため Mg 濃度を 12 mM に増し、0.5 mM EGTA を加えた。膜電位は細胞内微小電極によって記録した。

結 果

グリコーゲン枯渇標本の膜電位は $-55 \sim -60 \text{ mV}$ で、正常の標本における値と大きい差はなかったが、多くの場合、自発性の活動電位はみられなかった。K の濃度が正常 (5.9 mM) のときにグルコースや β ヒドロキシ酪酸などのエネルギー基質を投与すると、非常にゆるやかな過分極が現われ、この大きさは 5 mV 以下であり、徐々に膜電位が元に回復するにつれて、約 5 分後に自発性の活動電位が発生するようになる。

外液のK濃度を5.9 mM から20 mM に増すと、約20 mV の脱分極がみられるが、活動電位の発生は脱分極の初期に約2分間みられるだけである。この脱分極が一定に達したあとでグルコース、あるいは β ヒドロキシ酪酸を与えると、急速な大きい再分極(10~15 mV)が現われるが、この再分極は一過性であって、約1分後には基質を与える前よりも約5 mV だけ大きい脱分極に移行し、同時に自発性の活動電位が持続して現われるようになる。これらの膜電位の変化は収縮反応と良く対応し、20 mM のKで生じた弱い緊張性の収縮は基質の投与によって、まず弛緩が一過性に現われ、続いて張力の増大がみられる。

エネルギー基質の投与による再分極はNaポンプの活性化、Kコンダクタンスの増加、またはNaコンダクタンスの減少などで発生している可能性が考えられる。しかし、再分極相も脱分極相もウバイン(10 μ M)で処理したり、外液のNaを完全にコリンで置換しても影響を受けず、また、20 mM Kのかわりにカルバコール(1 μ M)で脱分極を起こした状態で基質を再投与したときみられる同様の再分極はKを除いても変化ない。これらの結果から、上に述べた可能性は否定できると考えられる。

Ca拮抗剤であるベラパミール(0.1 μ M)の存在下で同様の実験を行なうと、エネルギー基質を与える前の20 mM Kによる脱分極はほぼ同じであるが、基質投与後の脱分極相の増大および活動電位の発生は抑えられ、持続した再分極相のみが現われる。また、外液のCaを除去しても、静止電位および20 mM Kによる脱分極はほとんど変わらないが、基質投与後の活動電位と脱分極相は消失した。しかし、Ca除去液中では再分極も次第に減弱した。

考 察

グリコーゲンを枯渇したモルモットの結腸紐において、20 mM Kまたはカルバコール(1 μ M)で脱分極した状態でエネルギー基質を再投与すると、一過性の再分極に続いて、脱分極の増大および活動電位の発生がみられる。再分極相はウバイン、NaおよびKの除去で何ら影響を受けず、Ca除去で次第に消失し、再分極相に一致して弛緩がみられるので、起電性のCaポンプの活性化によって細胞内Caが減少する過程ではないかと考えられる。また、脱分極相はNaあるいはKの除去で変化しないが、ベラパミールやCa除去で容易に消失し、さらに、収縮の増強を伴っているため、Caコンダクタンスが増加し、細胞内へCaが流入する結果生ずると推測される。なお、これらの変化は用いる基質がグルコースであっても、 β ヒドロキシ酪酸であっても全く同じであったので、単に産生されるATPの量が重要であって、解糖系の過程に特別な役割があるとは考えられない。

結 論

モルモット結腸紐ではグリコーゲンが枯渇し、細胞内ATPが減少してくると、Caコンダクタンスが減少し、ATPの過剰の消費を自働的に抑制していると考えられる。エネルギー基質を再投与して、ATPと産生が増すと、まずCaポンプの活動が盛んになり、一過性に細胞内Caポンプの濃度を下げ、つぎに細胞膜のCaコンダクタンスを増して(不活性化を除いて)、Caの流入を増加させる。すなわち、K拘縮を維持するには、ATPの持続的な供給が収縮蛋白系のみでなく、細胞膜にも必要であると考えられる。

平滑筋におけるパストール効果

三菱化成生命科学研究所 薬理

石田 行知, 高木 恵子

一般に細胞の乳酸生成量は好気の状態では少なく、嫌気の状態では多い（パストール効果）。好気的と嫌気の状態とで、乳酸生成量は肝細胞などでは10倍以上異なる。一方、血管平滑筋ではその差が少なく、好気の状態でも比較的多量の乳酸生成がおこっていることが報告されている（Paul, 1980; Lundholm *et al.*, 1983）。最近、我々はバクテリアのルシフェラーゼを用いる乳酸の微量定量法を確立したので、モルモット、ラット、ウサギおよびイヌから摘出した血管と腸管平滑筋のパストール効果について検討した。

方 法

摘出血管平滑筋標本として、モルモット、ラット、ウサギの胸大動脈およびイヌの冠血管を用いた。腸管平滑筋として、モルモット盲腸紐、ラット結腸およびウサギ結腸紐を用いた。ウサギ胸大動脈の外膜を除去した標本（Karaki & Urakawa, 1977）も一部の実験で用いた。平滑筋の乳酸生成は、組織から栄養液に遊離する乳酸量を指標とした。好気の状態（95% O₂, 5% CO₂）または嫌気の状態（95% N₂, 5% CO₂）で組織を15分毎に2 mlの栄養液（glucose 5.5, Ca 2.5 mMを含む; 37℃）に順に浸した。組織を取り除いた後の栄養液を速かに乳酸デヒドロゲナーゼと反応させ、NADHを生成させた。このNADHをバクテリアのルシフェラーゼ系（Lumac/3M社）と反応させ、生じた光をフォトンカウンターで測定し、湿重量当りの乳酸生成量を求めた（Ishida *et al.*, 1984）。

結 果

モルモット胸大動脈および盲腸紐を嫌気状態におくと、それらの乳酸遊離量は速やかに直線的に増加した（Fig. 1）。両標本の乳酸遊離速度

は好気的および嫌気の状態で少なくとも60分間は一定であった。嫌気状態での速やかな乳酸遊離の増加は本実験で用いた全ての平滑筋標本において観察された。

嫌気の状態から再び好気の状態に戻すと、モルモット胸大動脈および盲腸紐の乳酸遊離量は漸次減少し30分後には元の好気の状態の遊離速度になった（Fig. 1）。このような乳酸遊離反応の可逆性はウサギ胸大動脈でも観察された。

Table 1に本実験で用いた平滑筋標本の好気的および嫌気の状態における1分間当りの乳酸遊離量を示した。モルモット大動脈および盲腸紐の乳酸遊離量はそれぞれ好気の状態では0.039, 0.086, また嫌気の状態では0.493, 0.835 $\mu\text{mol/g}\cdot\text{min}$ であり、嫌気の状態の好気の状態に対する比はそれぞれ12.8および9.8であった。乳酸遊離量の好気の状態に対する嫌気の状態の比は血管と腸管平滑筋とではほぼ等しく、3.5~4.2であり、イヌ冠動脈では2.6であっ

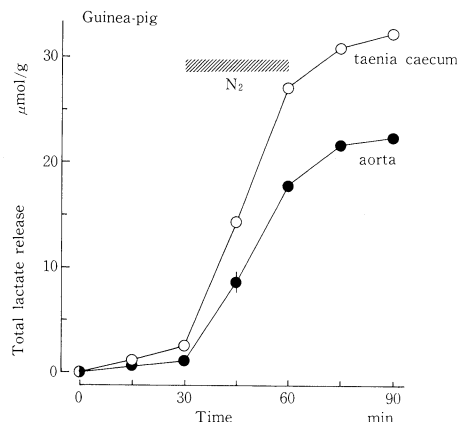


Fig. 1. Lactate release of the guinea-pig aorta (●) and taenia caecum (○) under aerobic and anaerobic (N₂) conditions. Anaerobic conditions were performed by bubbling 95% N₂, 5% CO₂ gas from 30 to 60 min in the abscissa. Ordinate represents the amount of total lactate release in $\mu\text{mol/g}$ wet weight.

Table 1. Pasteur effect of smooth muscles. Lactate production of muscles was determined in the aerobic (95 % O₂; 5 % CO₂) and anaerobic conditions (95 % N₂; 5 % CO₂). Values express means \pm s.e.m. (n=3).

Preparations		Lactate production (μ mol/g·min)		Ratio (B/A)
		aerobic (A)	anaerobic (B)	
Guinea-pig	thoracic aorta	0.039 \pm 0.004	0.493 \pm 0.068	12.8 \pm 1.14
	taenia caecum	0.086 \pm 0.001	0.835 \pm 0.022	9.8 \pm 0.16
Rat	thoracic aorta	0.136 \pm 0.011	0.505 \pm 0.025	3.7 \pm 0.14
	colon	0.168 \pm 0.012	0.695 \pm 0.042	4.2 \pm 0.05
Dog	coronary artery			
	left circumflex	0.149 \pm 0.020	0.380 \pm 0.026	2.6 \pm 0.17
	2nd branch	0.200 \pm 0.026	0.500 \pm 0.024	2.6 \pm 0.23
Babbit	thoracic aorta			
	intact	0.056 \pm 0.007	0.188 \pm 0.007	3.6 \pm 0.32
	adventitia removed	0.092 \pm 0.003	0.328 \pm 0.004	3.5 \pm 0.12
	taenia coli	0.082 \pm 0.003	0.342 \pm 0.013	4.2 \pm 0.15

た。

モルモット、ラットおよびウサギにおいて乳酸遊離量は好気的および嫌気的のいずれの状態においても血管の方が腸管平滑筋よりも少なかった (Table 1)。イヌ冠動脈においては径の太い左回旋枝の乳酸遊離量は細い分枝より少なかった (Table 1)。ウサギ胸大動脈において、結合組織が多い外膜を除去すると、湿重量当りの乳酸遊離量は増加し、好気的および嫌気的いずれの状態でも結腸紐の遊離量とほぼ等しくなった (Table 1)。

考 察

用いた全ての血管および腸管平滑筋の乳酸生成において、好気的と嫌気的状态の間でパスツール効果が観察された。パスツール効果の程度は同一種の血管と腸管平滑筋では差が認められなかった。モルモットの平滑筋における乳酸生成量の好気的状态に対する嫌気的状态の比は約 10 以上と非常に大きな値を示した。モルモット平滑筋の炭水化物代謝を調節する機構は他種の平滑筋のそれとは異なることが示唆されるが、詳細は明らかではない。

好気的状态から嫌気的状态にしたとき、平滑筋の乳酸生成速度は速やかに一定の値に増加した。平滑筋の炭水化物代謝の嫌気的状态への移

行は速やかに完了することを示唆する。

血管平滑筋の湿重量当りの乳酸生成量は腸管平滑筋のそれに比べて少なかった。また冠血管において太い血管の乳酸生成量は細い血管に比べて少なかった。一方、ウサギ胸大動脈の外膜を除去した標本の湿重量当りの乳酸生成量は結腸紐の値と等しくなった。このことから、結合組織の存在が湿重量に関係し、湿重量当りのみかけの乳酸生成量が平滑筋の種類や部位により異なることが示唆される。

文 献

- Ishida, Y. *et al.* (1984). Tension maintenance, calcium content and energy production of the taenia of the guinea-pig caecum under hypoxia. *J. Physiol.* **347**: 149-159.
- Karaki, H. & Urakawa, N. (1977). Possible role of endogenous catecholamines in the contractions induced in the rabbit aorta by ouabain, sodium depletion and potassium depletion. *Eur. J. Pharmacol.* **43**: 65-72.
- Lundholm, L. *et al.* (1983). Regulation of the carbohydrate metabolism of smooth muscle; some current problems. In: *Biochemistry of Smooth Muscle*, vol. II, ed. N.L. Stephens. pp. 85-108. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida.
- Paul, R.J. (1980). Chemical energetics of vascular smooth muscles. In: *Handbook of Physiology*

—The Cardiovascular System. II. Vascular Smooth Muscle, ed. D.F. Bohr, A.P. Somlyo &

H.V. Sparks, pp.201-235, American Physiological Society, Bethesda.

平滑筋から分離した細胞分画の性質と pH 増減による Ca^{2+} 動態

昭和大学医学部 第二生理学教室

五十部 章 代, 坂 井 泰, 市 河 三 太

緒 言

平滑筋の収縮—弛緩現象には、古くからマグヌス法を用いた薬理学的手法が行われてきたが、この方法では種々の因子が関与し、複雑な収縮—弛緩現象を示すため、最近では, skinned fiber (Endo *et al.*, 1982), 単離細胞 (Collins and Gardner, 1982), 分離形質膜 (Sakai *et al.*, 1983) 等を用いた研究がなされている。これら一連の研究では、実験系の pH が問題となり、種々の buffer 剤が使用されている。今回、我々は、主に酵素系の研究や形質膜分離時に用いられる imidazole-buffer を使って、モルモット結腸紐の筋条片及び分離した microsome 分画 (以下 MIC と略す), mitochondria 分画 (以下 MIT と略す) を用いて、pH 増減による Ca^{2+} 動態への影響を検討した。

実験方法

300–350 g の雄性モルモットを用い、頭部打撲後、脱血死させ、結腸紐を摘出した。作製した筋条片は 100% O_2 を通じた imidazole-buffer solution (組成 mM: NaCl 136.0, KCl 2.7, CaCl_2 2.5, MgCl_2 1.2, glucose 11.5, imidazole 7.8) $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 中に懸垂し、ACh 並びに KCl の収縮を等尺性に記録した。組織中の ATP 含量は、Luciferin-luciferase 法 (Strehler and McElroy, 1957) により測定した。MIC 及び MIT は、4–5 匹のモルモットを一群として結腸紐を摘出し、氷冷下で sucrose-imidazole buffer (250 mM sucrose + 40 mM imidazole pH 7.0) 15 倍容量でホモジナイズした後、遠心

分離により postnuclear supernatant 分画 (以下 PNS と略す) から得た。酵素活性の測定並びに Ca^{2+} の取り込み・放出の測定は、Sakai ら (1983) に準じた。

実験結果

1. ACh 収縮に対する pH 増減の影響

pH 6.6, 7.4 及び 8.2 における imidazole-buffer 中での ACh (10^{-3} M) 収縮を観察すると、pH 増減による tonic component (以下 T.C. と略す) の著明な変化がみられた。pH 7.4 に比べ、pH 6.6 では T.C. が抑制し、pH 8.2 では T.C. が増大した。Phasic component との比 (P/T) をとってみると、pH 6.6 では pH 7.4 の約 1.7 倍、pH 8.2 では 0.9 倍であった。60 mM KCl による収縮についても、pH の増減は T.C. に同様の影響を与えた。

2. KCl 収縮の T.C. に対する pH 増減の影響

60 mM KCl での収縮は、 10^{-3} M ACh による収縮に比べ、高い持続的な T.C. が得られる。pH 7.4 で 60 mM KCl により収縮を惹起し、10 分後、T.C. が維持されているところで、イオン環境を変えずに pH を 6.6 及び 8.2 に変化させた。pH 6.6 に変化させると T.C. は下降し、8.2 に変えるとわずかに上昇した。pH を広範囲に変動させると、より明確に、この現象をとらえることができた (図 1)。

3. 組織内 ATP 含量に対する pH 増減の影響

T.C. への代謝系の関与を検討するため、組織内の ATP 含量を測定した。正常 buffer 中で

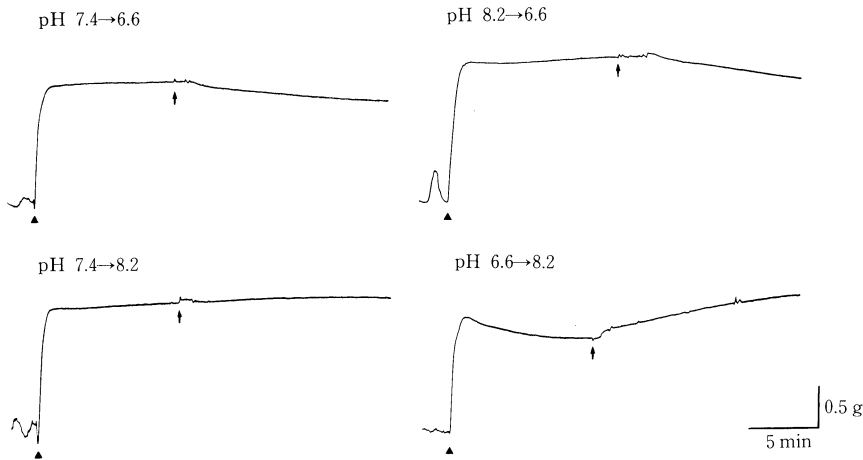


図1. 60 mM KCl 収縮の tonic component に及ぼす pH 変化の影響

▲: 60 mM KCl

↑: 環境液の pH 交換

pH の減少に従って、収縮高は抑制され、pH の増加に従って、増大した。

も、60 mM KCl を含む場合でも、ATP 含量に対し、pH 増減による優位な差を認めることができなかった。

4. 分離した細胞分画 (PNS, MIT, MIC) の性質

すでに、Sakai ら(1981)は、犬胃輪走筋より形質膜に富んだ分画を得ており、この分離形質膜が、 Ca^{2+} transport を検討する上で適した標本であることを報告している。この分離方法に基づいて、PNS, MIT 及び MIC を得た。分離した MIC において、形質膜の指標酵素である 5'-nucleotidase 及び Mg-ATPase 活性は、PNS の 4-6 倍であった。また、 Ca^{2+} の取り込みを測定すると、PNS, MIT, MIC の各分画で、ATP 非存在下においても Ca^{2+} の取り込みがみられ、5 mM ATP 存在下では、各々 ATP 依存性の Ca^{2+} 取り込みがみられた。Mitochondria の代謝阻害剤である NaN_3 を用いて、各分画における ATP 依存性の Ca^{2+} 取り込みに対する影響をみてみると、PNS 及び MIT で、その 80% が阻害されたが、MIC では阻害がみられず、ほとんど変化がなかった。

5. 膜透過性に対する細胞内 pH 増減の影響

Ca^{2+} を ATP 依存性に vesicle 内に取り込ませ、dilution 後、15 秒、2 分、5 分に pH 6.2, 6.6,

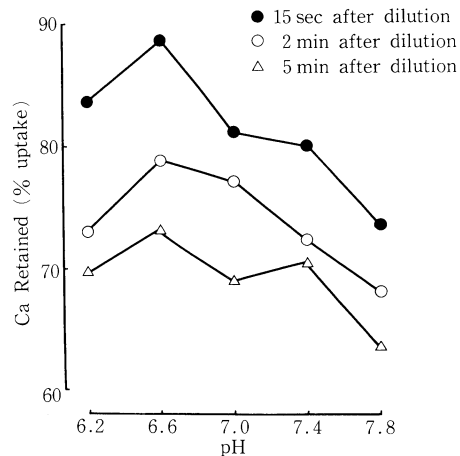


図2. ATP 存在下で vesicle 内に取り込ませた Ca^{2+} の放出に及ぼす pH 変化の影響
ATP 存在下で vesicle 内に pH 7.0 で Ca^{2+} を取り込ませ、各 pH の isotonic sucrose-imidazole buffer で、10 倍容量に希釈し、各時間において残存する Ca^{2+} 量を測定した。pH の減少により、 Ca^{2+} 残存量は増加し、pH の増加により、減少した。

7.0, 7.4 及び 7.8 において、vesicle に残存する Ca^{2+} 量を測定すると、pH が酸性側でその量は増加し、アルカリ性側で減少した (図2)。

結 論

T.C. の pH 増減による変化には、Ca-influx

の関与と代謝系の関与が考えられているが、今回、我々が imidazole-buffer を用いて実験を行ったところ、pH を増加することにより、筋条片では T.C. の著明な上昇がみられた。また、組織内 ATP 含量は pH 増減により変化を認めなかったため、T.C. の pH による変化は、代謝系の関与が少ないと思われた。分離した MIC は、 NaN_3 の影響を受けないことから、MIT の混入が少なく Ca^{2+} 動態を検討する上で適した標本であると思われる。この MIC を用いた実験においても、pH 増加により vesicle 内に残存する Ca^{2+} 量が少なくなったことから、膜透過性が増大したと言える。即ち、T.C. に対する pH 増減の影響は、主に、膜の透過性の変化によることが示唆された。

文 献

Collins, S.M. and Gardner, J.D. (1982).

Cholecystokinin-induced contraction of dispersed smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.* **243**: G497-504.

Endo, M., Yagi, S. and Iino, M. (1982). Tension-pCa relation and sarcoplasmic reticulum responses in chemically skinned smooth muscle fibers. *Federation Proc.* **41**: 2245-2250.

Sakai, Y., et al. (1981). Isolation and characterization of subcellular membrane from canine stomach smooth muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **59**: 1260-1267.

Sakai, Y., et al. (1983). Uptake and release of calcium by canine gastric corpus smooth muscle plasma membrane enriched fraction. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **61**: 699-704.

Strehler, B. and McElroy, W.D. (1957). Assay of adenosine triphosphate. In: *Methods in enzymology*, edited by Colowick, S.P. and Kaplan, N.O., Vol. 3., p. 871-873, Academic Press, New York.

サポニン処理単離平滑筋細胞における Ca^{2+} induced Ca^{2+} release 機構

札幌医科大学 第一生理学教室

小 原 一 男, 山 田 毅, 伊 藤 寧
国 本 正 雄, 薮 英 世

はじめに

我々はモルモット盲腸紐単離平滑筋細胞をサポニン処理することにより、サポニン処理単離平滑筋細胞 (skinned cells) を調製した。そして、その収縮性を検討することにより、単離平滑筋細胞にも細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位が存在し、その貯蔵部位からの Ca^{2+} 遊離に一部 Ca^{2+} induced Ca^{2+} release 機構が関与している可能性を報告した(小原ら, 1983)。今回は ^{45}Ca を用いて skinned cells におけるこの機構の存在を短縮性との対応のもとに精査することを目的とする。

材料 および 方法

モルモット (300~600 g) から摘出した盲腸紐を Ca^{2+} free 修正 Tyrode 液中 0.3% コラゲナーゼおよび 0.6% トリプシンインヒビターで処理して得られた単離平滑筋細胞群を relaxing solution (130 mM KCl, 4 mM MgCl_2 , 4 mM ATP, 6.7 mM EGTA, 20 mM Tris-maleate, pH 6.8) 中 $2 \mu\text{g/ml}$ ノルエピネフリン存在下, $7 \mu\text{g/ml}$ サポニンで 35°C 10 分間処理した。その後, 1,000 rmp で 5 分間遠心してサポニンを除去することにより skinned cells を調製した。

Ca^{2+} 取り込みおよび遊離についての一連の観察はミリボア濾過法により、なお、 Ca^{2+} 遊離

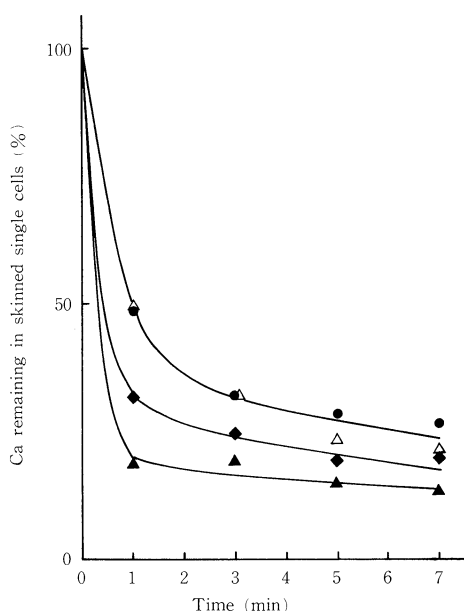


Fig. 1 Release of Ca^{2+} in skinned cells in the presence of various concentrations of free Ca^{2+} .

●, pCa 8; ◆, pCa 7; ▲, pCa 6; △, pCa 8 plus 10 mM Mg^{2+} .

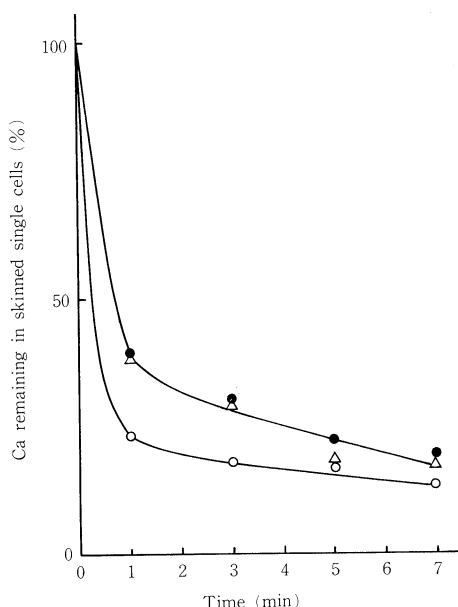


Fig. 2 Effect of caffeine on the release of Ca^{2+} in skinned cells.

●, pCa 8; ○, pCa 8 plus 25 mM caffeine; △, pCa 8 plus 25 mM caffeine and 1 mM procaine.

は希釈法 (Hirata *et al.*, 1983) により行った。すなわち、 $1 \mu\text{Ci/ml}$ ^{45}Ca を含む pCa 8 溶液中で 10 分間 Ca^{2+} を取り込ませた後、 ^{45}Ca および ATP を除いた種々条件の pCa 溶液で 10 倍希釈し、skinned cells 内に残存している Ca^{2+} を経時的に追跡した。

Ca-EGTA の結合定数は Harafuji and Ogawa (1980) に準じた。

結果 および 考察

Skinned cells において、細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位の Ca^{2+} 貯蔵能を 25 mM カフェインによる短縮の程度から推定したところ、浸漬時間 3 分間まで、pCa 8 溶液中の浸漬時間が長いほど貯蔵 Ca^{2+} 量は増加した。また、同一浸漬時間における貯蔵 Ca^{2+} 量は浸漬液の Ca^{2+} 濃度を増加させると減少した。この貯蔵 Ca^{2+} 量の減少は 1 mM プロカイン存在下に抑制された。これらの結果より、細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位の存在およびその貯蔵部位からの Ca^{2+} 遊離に Ca^{2+} induced Ca^{2+} release 機構が関与する可能性が示唆され

る。

^{45}Ca を用いて、skinned cells における Ca^{2+} 取り込みを検討した。Skinned cells を 5 mM NaN_3 存在下、pCa 8 溶液に浸漬すると、 Ca^{2+} 取り込み量はその浸漬時間とともに増加し、約 5 分で最大に達した。このときの Ca^{2+} 取り込み量は約 $0.2 \text{ nmol/mg protein}$ で、この値は上野ら (1984) がサポニン処理単離ブタ冠状動脈平滑筋細胞群で示した Ca^{2+} 取り込み量とほぼ一致すると考えられる。また、 Ca^{2+} 取り込みの時間経過はカフェインによる短縮の程度から推定した Ca^{2+} 貯蔵量の増加のそれとほぼ一致すると考えられる。この結果は前述の細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位の存在を強く支持すると考えられる。

Fig. 1 に skinned cells からの Ca^{2+} 遊離に対する外液 Ca^{2+} の影響を示す。Skinned cells からの Ca^{2+} 遊離は外液の Ca^{2+} 濃度が高いほど促進された。この遊離の促進は 1 分以内で顕著であった。また、pCa 6 による Ca^{2+} 遊離は 10 mM Mg^{2+} で抑制された。これらの結果は上述の Ca^{2+} 貯蔵部位からの Ca^{2+} 遊離に Ca^{2+} in-

duced Ca^{2+} release 機構が関与する可能性を強く支持すると考えられる。

Fig. 2 に skinned cells からの Ca^{2+} 遊離に対するカフェインの影響を示す。Skinned cells からの Ca^{2+} 遊離は 25 mM カフェインにより促進され、この遊離の促進は 1 分以内で顕著であった。また、このカフェインによる Ca^{2+} 遊離は 1 mM プロカインにより抑制された。

以上より、サポニン処理単離平滑筋細胞において、細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位が存在し、その貯蔵部位に取り込まれた Ca^{2+} が外液中の μM 以下の Ca^{2+} により遊離されることから、細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位からの Ca^{2+} 遊離に Ca^{2+} induced Ca^{2+} release 機構が関与していると考えられる。そして、外液 Ca^{2+} およびカフェインによる Ca^{2+} 遊離は速く、収縮の時間経過（小原ら、1983）と対応すると考えられることから、遊離された Ca^{2+} は収縮を惹起すると考えられる。得られた結果より、外液 Ca^{2+} による Ca^{2+} 遊離が Ca^{2+} - Ca^{2+} exchange による可能性を完全には除外できないが、 Mg^{2+} により Ca^{2+} 遊離が抑制されること、また、カフェインにより Ca^{2+} 遊離が促進され、この遊離がプロカインにより抑制されるという事実が骨格筋の SR にお

ける Ca^{2+} induced Ca^{2+} release 機構に対する影響と同様であること（Endo, 1977）から、我々の結果は Ca^{2+} - Ca^{2+} exchange というよりは、 Ca^{2+} induced Ca^{2+} release 機構の関与を強く示唆するものと考えられる。

文 献

- Endo, M. (1977). Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. *Physiol. Rev.* **57**: 71-108.
- Hara-fuji, H. and Ogawa, Y. (1980). Re-examination of the apparent binding constant of ethylene glycol bis(β -aminoethyl ether)-N, N, N', N'-tetraacetic acid with calcium around neutral pH. *J. Biochem.* **87**: 1305-1312.
- Hirata, M., Hamachi, T., Hashimoto, T., Suematsu, E., and Koga, T. (1983). Ca^{2+} release in the endoplasmic reticulum of guinea pig peritoneal macrophages. *J. Biochem.* **94**: 1155-1163.
- 小原一男, 山田 毅, 藪 英世, 戸塚守夫, 早坂 滉 (1983). サポニン処理単離平滑筋細胞の収縮性について. 日本平滑筋誌 **19**: 200-202.
- 上野 光, 平田雅人, 栗山 照 (1984). 単離ブタ冠状動脈平滑筋細胞群における Ca 動態. 第 57 回日本薬理学会総会 要旨集, 271 頁.

モルモット盲腸紐単離平滑筋細胞収縮時の細胞内環状 AMP および環状 GMP の役割

札幌医科大学 第一生理学教室 および *第一外科学教室

山 田 毅, 小 原 一 男, 藪 英 世

*戸 塚 守 夫, *早 坂 滉

はじめに

従来、各種内臓および血管平滑筋の組織条片を用い、その収縮性における c-AMP, c-GMP の調節作用について広範な研索がなされてきたが、両者の直接的相関については依然として不明の部分が多い。この原因の一つに組織片を試料としたことがあげられる。この点を解決するために、我々は酵素的分散法により単離平滑筋

細胞を調製し、その短縮時の c-AMP および c-GMP の動態を検討した。

実験方法

モルモット (300~600 g) から摘出した盲腸紐を Ca^{2+} free 修正 Tyrode 液中 0.3% コラゼナーゼおよび 0.6% トリプシンインヒビターで処理することにより単離平滑筋細胞群を調製した。

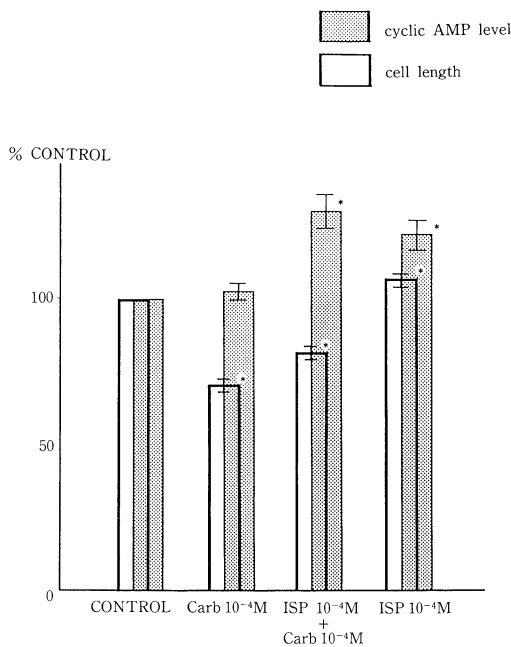


Fig. 1 Effects of isoproterenol on cyclic AMP level and contractility.

単離平滑筋細胞の収縮性は、自由短縮を 16 mm シネカメラによる撮影記録と 1% アクロレインで諸条件下の細胞を固定し micrometry により測定した。単離細胞の c-AMP と c-GMP はラジオイムノアッセイキット (Yamasa Co Ltd) を用いて測定した。

結果 および 考察

単離平滑筋細胞は 10^{-4} M カルバコールおよび 4 mM カフェインにより短縮し、共にほぼ 15 秒以内に最大に短縮した。最大短縮率は 10^{-4} M カルバコールでは 60%, 4 mM カフェインでは 50% であった。また両者による短縮は、その最大に達した後、1 分以内に原長のほぼ 80% まで自発性に弛緩した。

かような収縮性を有する単離平滑筋細胞について、その収縮時の c-AMP と c-GMP の変動を測定した。Fig. 1 は単離平滑筋細胞の収縮性および細胞内 c-AMP の変動をそれぞれ静止時に対する百分率で同時に示したものである。Fig. 1 に示すように単離平滑筋細胞は 10^{-4} M カルバコールで有意に短縮するが、細胞内 c-

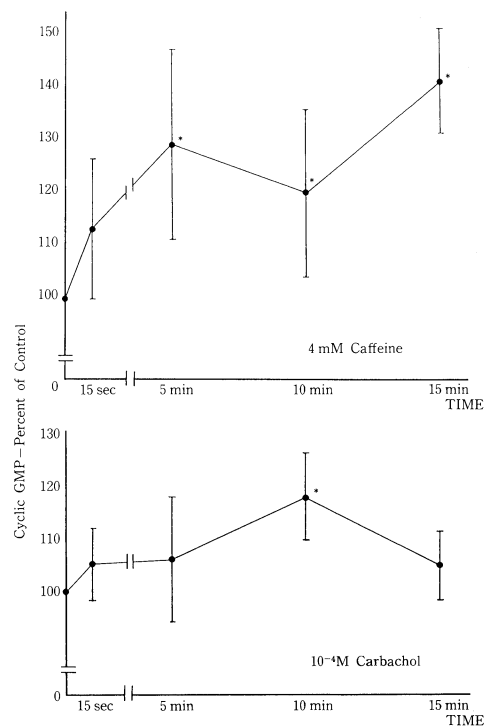


Fig. 2

AMP は変化しない。一方、同一試料から調製した細胞を 10^{-4} M イソプロテレノールで前処理した場合は、細胞の短縮は有意に抑制されており、同時に細胞内 c-AMP は有意に増加していた。さらにこの細胞に 10^{-4} M イソプロテレノールを単独投与した場合は平滑筋細胞は、わずかではあるが有意に弛緩し、この時細胞内 c-AMP は有意に増加していた。

さらに我々は β 効果としての収縮性の抑制および c-AMP の変動の相関を明らかにするため β ブロッカーを用いてイソプロテレノールの上述の作用を精査した。この結果 10^{-4} M プロプラノロールはイソプロテレノールの短縮抑制効果も細胞内 c-AMP 増量作用も抑制した。以上よりイソプロテレノールの β アドレナリン作用は単離平滑筋細胞の短縮の抑制であり、この β 作用は細胞内 c-AMP の増加を介して生じる可能性が示された。最近、両生類の胃平滑筋の単離細胞を用いて細胞内 c-AMP の収縮性に対する役割が報告されている (Honeyman *et al.*, 1977) が、我々の結果は、温血動物を用

いて、この報告と同じ傾向を示した。しかし増加した c-AMP の弛緩における具体的な作用部位については現在のところ、なお議論の多いところである。(Scheid *et al.*, 1979) の指摘するように細胞膜の Na-K ポンプを促進して最終的に細胞内 Ca を減少させる可能性がある一方でミオシン軽鎖キナーゼのリン酸化による直接的な収縮抑制とも考えられ、また両者の共同作用の可能性も考えられる。成績には示していないがカフェインは c-AMP を増加させ、収縮性と c-AMP のレベルはカルバコールについての成績と異なり、必ずしも平行しないことが示された。

ここで本標本で c-GMP が収縮性に関与する可能性を検討してみた。Fig. 2 は 10^{-4} M カルバコールと 4 mM カフェインによる短縮の時間経過と同じ条件で細胞内 c-GMP を測定し、その経時の変化を示したものである。Bär (1974) の指摘するようにコリン作動性薬物のカルバコールによって、またカフェインでも c-GMP は増加した。 10^{-4} M カルバコールは 10 分で、4 mM カフェインは 5 分以降で増加した。c-GMP はコリン作動性作用の発動に関与している可能性が、また c-GMP は牛の冠状動脈の平滑筋組織条片に投与すると弛緩するという報告 (Napoli *et al.*, 1979) がある一方で、何ら収縮性に関連がないという報告もある。我々の結果では c-GMP の増加の時間経過と短縮の時

間経過を比較すると c-GMP は短縮過程よりも自発性弛緩の経過で増加しており、この弛緩の過程に何らかに関与していると思われる。

以上、c-AMP レベルと弛緩—収縮抑制—との相関について、また c-GMP の動態についても示したが、いずれにしても、これら c-AMP, c-GMP の生理作用については、今後、さらに詳細に Ca 動態との密接な平行観察の結果にもとづいて検討する必要があると思われる。

文 献

- Bär, H.P. (1974). Cyclic nucleotide and smooth muscle. *Advances in cyclic nucleotide research* 4: 195-237.
- Hazeki, O. and Ui, M. (1979). β_1 - and β_2 -adrenergic receptors responsible for cyclic AMP accumulation in isolated heart and lung cells. *Mol. Pharmacol.* 17: 8-13.
- Honeyman, T., Merriam, P. and Fay, F.S. (1977). The effect of isoproterenol on adenosine cyclic 3',5'-monophosphate and contractility in isolated smooth muscle cells. *Mol. Pharmacol.* 14: 86-98.
- Napoli, S.A. *et al.* (1979). Relaxation of bovine coronary arterial smooth muscle by cyclic GMP, cyclic AMP and analogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 212: 469-473.
- Scheid, C.R., Honeyman, T.W. and Fay, F.S. (1979). Mechanism of β -adrenergic relaxation of smooth muscle. *Nature* 277: 32-36.

モルモット食道粘膜筋板のコリン作動薬による収縮反応

獨協医科大学 薬理学教室

上 川 雄一郎, 内 田 幸 介, 下 康 郎

モルモット食道の粘膜筋板は縦走平滑筋のみからなり、大部分粘膜下神経叢の興奮性コリン作動性神経によって支配され、アドレナリン作動性、および非アドレナリン作動性神経による直接の支配がほとんどない (Kamikawa & Shimo, 1979)。我々はこれまでこの粘膜筋板に

対する種々の内因性物質の薬理作用を検討し、これが消化管外層の縦走平滑筋に対するそれとは質的に異なることを明らかにしてきた (Kamikawa *et al.*, 1982; Kamikawa & Shimo, 1983 a; Kamikawa & Shimo, 1983 b; Kamikawa & Shimo, 1984)。今回はこの標本

Esophageal Muscularis Mucosae

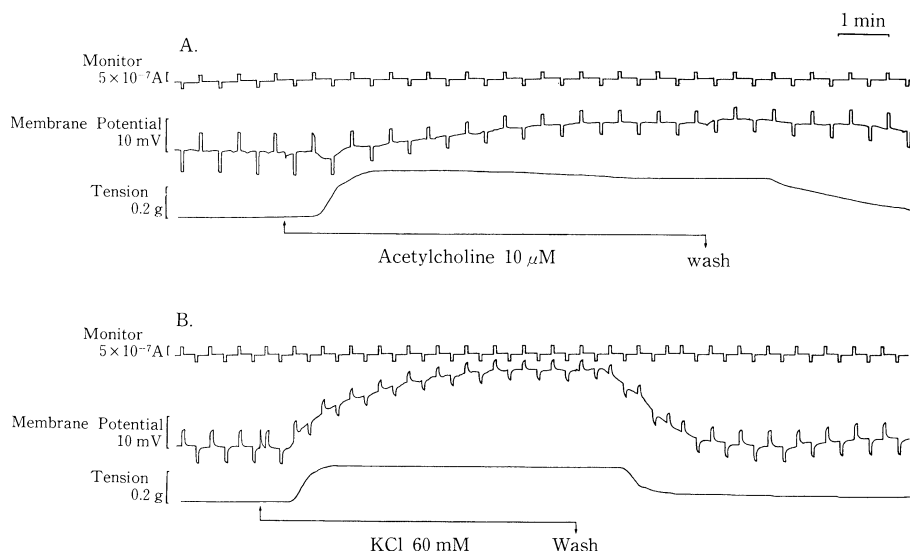


図1. 二重シヨ糖隔絶法によって観察した摘出モルモット食道粘膜筋板の膜電位、膜抵抗および張力におよぼす acetylcholine ($10 \mu\text{M}$, A) と KCl (60 mM , B) の効果.

に存在するムスカリン様受容体の特徴を明らかにするため、コリン作動薬による収縮反応のメカニズムと抗コリン薬による拮抗作用について回腸縦走筋におけるそれと比較検討した.

実験方法

体重 300–500 g の雄性モルモットから食道体部と回腸を摘出した. 食道は外層の横紋筋を切開除去して粘膜筋板の strip 標本を作製した. 回腸は反転後, 粘膜筋板以下の粘膜層を切開除去して再反転させた筋層 strip 標本を作製した. 標本は 37°C Tyrode 液で満たした 10 ml organ bath 内に懸垂し, その縦走平滑筋の反応を等張性にポリグラフ上に記録した. なお栄養液には常に tetrodotoxin ($0.2 \mu\text{M}$) と physostigmine (20 nM) を加えておいた. 食道粘膜筋板の膜電位および膜抵抗の変化は二重シヨ糖隔絶法によって観察した.

実験結果

Acetylcholine (ACh) は 1 nM – $3 \mu\text{M}$ の濃度範囲で食道粘膜筋板を用量依存的に収縮させた. この収縮は持続的な筋の緊張上昇のみから

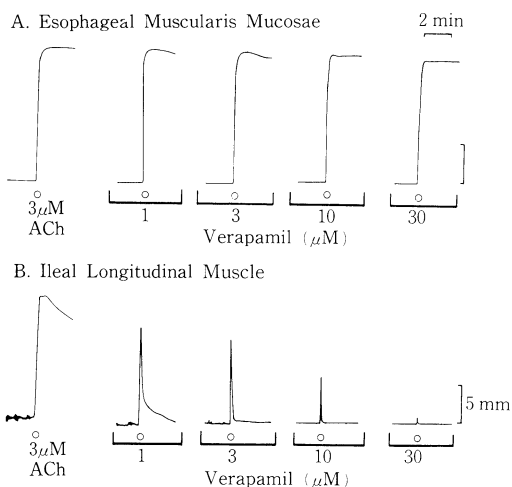


図2. 摘出モルモット食道粘膜筋板 (A) と回腸縦走筋 (B) における acetylcholine (ACh, $3 \mu\text{M}$) の収縮反応に対する verapamil (1 – $30 \mu\text{M}$) の抑制作用.

なり, 自動運動を誘発することはなかった. 粘膜筋板の膜電位は ACh (0.1 – $10 \mu\text{M}$) によって初期に過分極した後脱分極するという二相性変化を示したが, その大きさは $10 \mu\text{M}$ でもそれぞれ約 2 mV および 9 mV と小さなものであった (図1). また膜抵抗は脱分極時にわずかに減少

したにすぎなかった。高濃度の KCl (20-60 mM) は粘膜筋板に対して張力上昇を起すと共に膜を強く脱分極 (15-30 mV) させた。他のコリン作動薬によっても類似した収縮反応や膜電位変化が観察されたが、その相対的効力は ACh > oxotremorine \approx methacholine > carbachol > arecoline > pilocarpine > bethanechol の順であった。ACh の収縮反応の用量-作用曲線は外液 Ca^{2+} 濃度を 3.6, 1.8, 0.9 mM と変化させると右へ平行移動したが、 Ca^{2+} -free 液中ではほとんど消失した。一方 Ca^{2+} 拮抗薬の verapamil は 30 μM の高濃度でも ACh の最大収縮を約 5-10% しか抑制しなかったが、 MnCl_2 (30 mM) は約 50% 抑制し、 LaCl_3 (10 mM) は完全に消失させた (図 2)。コリン作動薬の収縮反応は抗コリン薬 atropine や pirenzepine によって競合的に拮抗され、その pA_2 値はそれぞれ 9.4, 7.4 であったが、これは回腸縦走筋におけるそれより有意に高い値であった。

考 察

モルモット食道の粘膜筋板におけるコリン作動薬の収縮反応はおもにムスカリン様受容体と連動した外液 Ca^{2+} の流入や、膜結合性 Ca^{2+} の遊離によって引き起されるが、膜電位に依存した外液 Ca^{2+} の流入や細胞内貯蔵部位からの Ca^{2+} 遊離はほとんど関与していないものと考えられる。またこの標本に存在するムスカリン

様受容体はコリン作動薬間の相対的効力序列や抗コリン薬の pA_2 値の違いから、回腸縦走筋に存在するものとは質的に異なるサブタイプからなることが示唆された。

文 献

- Kamikawa, Y. & Shimo, Y. (1979). Cholinergic and adrenergic innervations of the muscularis mucosae in guinea-pig esophagus. *Arch. int. Pharmacodyn.* **238**: 220-231.
- Kamikawa, Y., Shimo, Y. & Uchida, K. (1982). Inhibitory actions of catecholamines on electrically induced contractions of the submucous plexus-longitudinal muscularis mucosae preparation of the guinea-pig oesophagus. *Br. J. Pharmacol.* **76**: 271-277.
- Kamikawa, Y. & Shimo, Y. (1983a). Indirect action of 5-hydroxytryptamine on the isolated muscularis mucosae of the guinea-pig oesophagus. *Br. J. Pharmacol.* **78**: 103-110.
- Kamikawa, Y. & Shimo, Y. (1983b). Pharmacological characterization of the opioid receptor in the submucous plexus of the guinea-pig oesophagus. *Br. J. Pharmacol.* **78**: 693-699.
- Kamikawa, Y. & Shimo, Y. (1984). Contractile responses to substance P and related peptides of the isolated muscularis mucosae of the guinea-pig oesophagus. *Br. J. Pharmacol.* **81**: 143-149.

N-heptyl alcohol の腸管平滑筋に対する影響

東北大学医学部 応用生理学教室

丸 山 武 夫, 福 士 靖 江

はじめに

神経細胞の軸索や、化学的・電気的シナプスの興奮伝導系の生理機序に n-heptyl alcohol (heptanol) は抑制的に作用する (Johnston ら, 1980) ばかりか、心筋組織においては、心筋細胞の細胞機序に働いて細胞間の細胞連結を阻止

していることが知られている (Déléze and Hervé, 1983)。しかしながら、その作用機序の詳細に関してはいまだ充分であるとはいえない。本実験は、摘出腸管平滑筋組織の収縮平滑筋細胞の膜電気特性および培養平滑筋細胞の細胞連結に対して、heptanol がどのように作用するのかに注目して観察をおこなった。

方 法

雄モルモットから約1 cmの結腸紐標本を摘出し、その張力反応を等尺的に記録した。交流フィールド刺激は最大張力を示す50 Hz, 2 V/cmを用いた。高 K^+ Ringer液は Na^+ と置換して等張液とした。また、雄モルモット結腸紐由来の培養平滑筋細胞(丸山, 1982)も用いた。培養平滑筋細胞は培養液(75% Ham's F10+15% CS+10% FCS)を含んだ培養皿(Falcon, No. 3002)で5% CO_2 , 5% O_2 , 90% 空気のもとで湿度100%, 37°C, pH 7.4に保ちながら培養をおこなった。培養液は3日に1度交換をおこないsubculture 5日の培養平滑筋細胞を実験に用いた。細胞膜電位、膜電位変化はRinger液(145 mM NaCl, 3.0 mM KCl, 2.0 mM $CaCl_2$, 0.5 mM $MgCl_2$, 11.0 mM glucose, 10.0 mM Hepes buffer, pH 7.4), 低 Na^+ Ringer液(25 mM NaClになるようにNaClをマンニトールで置換して等張液とした)を用いた。培養平滑筋細胞間の物質移動には蛍光物質の6-carboxyfluoresceinをpH 7.4に調節し、ガラス

微小電極に充填し、電気泳動的に細胞内に注入し、経時的に蛍光物質の細胞間の移動を観察した。heptanolはdimethylsulphoxide (DMSO)に貯蔵して最終濃度を0.2%以下として使用した。

結 果

摘出腸管平滑筋組織の収縮

Fig. 1aは K^+ 拘縮に対するheptanolの効果を観察したものである。heptanol投与によって、摘出結腸紐の収縮作用は著しく抑制された。この K^+ 拘縮に対する抑制作用は 10^{-6} M/l heptanolで効果をあらわし、 2×10^{-3} M/l heptanolで完全に抑制された。さらに摘出結腸紐の収縮作用を確認するため、交流刺激に対するheptanolの効果を観察した。Fig. 1bは交流刺激に対するheptanolの効果を観察したものである。 2×10^{-6} M/l heptanol投与によって、摘出結腸紐の交流刺激による収縮作用は、heptanolの除去によってただちにもとのレベルに回復する傾向を示した。これらのことから、heptanolは腸管平滑筋組織において、その収縮機序に抑制的に作用していることが明らかとなった。

培養平滑筋細胞の形態的観察

コンフルエント形成の培養平滑筋細胞に6-carboxyfluoresceinを電気泳動的に注入すると蛍光物質は隣接した平滑筋細胞に経時的に拡がる。しかしながら、 2×10^{-4} M/l heptanolを投与し、10分間培養した平滑筋細胞に6-carboxyfluoresceinを電気泳動的に注入しても蛍光物質の拡がりには観察できなかった。これらの結果から、heptanolは培養平滑筋細胞の細胞連結形成に関与し、細胞間連結機序に抑制的に働いていることが明らかとなった。

培養平滑筋細胞の膜電気特性

培養平滑筋細胞は培養中も興奮、収縮という平滑筋細胞の基本的な生理特性を保有する。培養平滑筋細胞の自発性の活動電位は、heptanol投与によって、次第にその放電間隔は延長し、膜電位は徐々に過分極となり、活動電位の自発性放電は停止した。heptanol投与によって生ずる

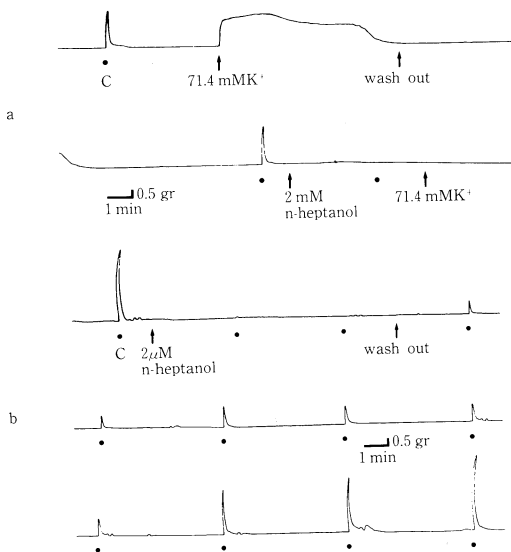


Fig. 1 摘出結腸紐の収縮に対するheptanolの効果。
a; K^+ 拘縮に対するheptanolの効果, b; 交流フィールド刺激に対するheptanolの効果, ●交流フィールド刺激, c; 対照

膜電位の過分極反応は, heptanol 濃度を増すに従って大きくなり, 0.5×10^{-5} M/l で最大となり, -80 mV から -85 mV の値を示した. heptanol 投与によって生じた過分極はひきつづき膜電位が脱分極変化した. この膜電位の脱分極反応に伴って input resistance の著しい増加がみられた. この脱分極変化とそれに伴って増大する input resistance の値は heptanol の濃度に従って大きくなる傾向を示した. 0.5×10^{-5} M/l heptanol 投与によって膜電位の脱分極と input resistance の増大は最大となった. heptanol のこれら膜特性変化のイオン依存性を確かめるため, 低 Na^+ Ringer 液での heptanol の効果を観察した. heptanol 投与による膜電位の過分極変化, 脱分極変化また脱分極変化に伴って増大する input resistance は低 Na^+ Ringer 液でも同様に観察された.

考 察

以上の結果から, heptanol は摘出腸管平滑筋

組織の収縮抑制, 培養平滑筋細胞の自発性活動位の抑制, 培養平滑筋細胞間の細胞連結機序の抑制効果のあることが明らかとなった. heptanol による平滑筋細胞へのそれぞれの作用機序については明らかでないが, heptanol は Ca^{2+} の細胞内の流入を阻止するばかりか, 細胞内の収縮機構や Ca^{2+} 依存性の細胞機序に関与することが示唆された.

文 献

- Déléze, J. and Hervé, J.C. (1983). Effect of several uncouplers of cell-to-cell communication on gap junction morphology in mammalian heart. *J. Membrane Biol.* **74**: 203-215.
 Johnston, H.F., Simon, S.A. and Romon, F. (1980). Interaction of anaesthetics with electrical synapses. *Nature* **286**: 498-499.
 丸山武夫 (1982). 培養平滑筋細胞の電気特性. 日本平滑筋誌 **17**: 297-298.

ホモバントテン酸のモルモット腸管 平滑筋に対する作用

東北大学医学部 応用生理学教室
福 士 靖 江・泉 井 亮

ホモバントテン酸 (HOPA) はバントテン酸の β -アラニン部が γ -アミノ醋酸 (GABA) と置換している物質である. 婦人尿中で見出され, 又ある種の植物中に存在している. HOPA は GABA とは異なる独自の強力な脳興奮抑制また賦活の両面作用をもつといわれ, 臨床的にも現在広く利用されている. しかしながら, その作用機構については未解決の部分が多い. 演者らは第 24 回日本平滑筋学会に於いて, 次のことを報告した (福士ら, 1982). 即ち, (1) HOPA はモルモット回腸および結腸紐を弛緩させ, ひきつづいて収縮させる. 又ラット回腸を収縮させる. (2) HOPA の作用機序は GABA とは異なる. そこで今回は HOPA 及び GABA の作用

の違いを確認するとともに HOPA の平滑筋組織における作用機序を解明するため, 種々のイオン環境下での反応の違いを検討し double sucrose-gap method により HOPA による膜電位および膜抵抗の変化を記録した.

方 法

摘出標本 (結腸紐または回腸の縦走筋) の一端を固定し, 他端を等尺性張力トランスデューサに接続して測定を行った. low Na (17 mM) 液は sucrose で等張にし, Ca free EGTA 液は 1 mM EGTA を加えた. 膜電位および膜抵抗の変化は double sucrose-gap method (Anderson, 1969) を用いて測定した. このときの結腸

紐標本は長さ約 8 mm, 直径約 0.3 mm で node 幅は約 0.3 mm であった。

結 果

HOPA の一般的作用

大抵の場合, HOPA (0.1 nM-10 nM) は, 濃度依存的にモルモット回腸の縦走筋を最初弛緩(約 1 min 位続く)続いて収縮(約 1 min 位で終る)させる。しかし, 二, 三の標本では効果が著しく少ないか殆んど効果がみられないこともある。薬物の接触を高濃度で 10 分以上行くと脱感作がみられる。HOPA の作用は TTX, atropine, diphenhydramine, metiamide, propranolol, phentramine の影響を殆んど受けなかった。

HOPA と GABA の比較

GABA はモルモット腸管平滑筋でその存在が確認されているが, GABA のモルモット回腸に対する効果は HOPA と全く同じで, 弛緩とそれに続く収縮である。GABA による反応は TTX, picrotoxin, bicuculline で消失するが, HOPA による反応は影響をうけなかった。HOPA は GABA のように神経を刺激することによって反応を起させるものではなく, さらに GABA の receptor と結合することによって作用をもたらすものではないことがわかった。

種々のイオン環境下における HOPA の作用

(1) 弛緩成分について: K free (Na と置換) 液では HOPA の作用は消失せず 4-aminopyridine 下でも同様に弛緩は消失しなかった。TEA は HOPA による弛緩は消失させず, むしろ増大させた。

(2) 収縮成分について: HOPA による収縮は, Ca free EGTA 液で, 著しく抑制された(図 1)。verapamil も HOPA による収縮を抑制した。low Na (17 mM) 液でも HOPA による収縮は完全に抑制された。

HOPA の膜電位および膜抵抗に及ぼす効果

図 2 で示されるように, HOPA (1 μ M) は結腸紐平滑筋細胞膜の脱分極を生じさせた。このとき電気緊張電位の増大があり, 膜抵抗が増大していることを示唆している。なおこの脱分極は収縮の発生を伴わず, 活動電位の発生によりはじめて収縮がみられることが single sucrose-gap method で確認されている。

考 察

(1) 弛緩成分について: 弛緩を細胞内 Ca^{2+} の減少と考えれば HOPA による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の減少が過分極に由来しないことは電位記録から推測出来る。このことは K free, TEA, 4-aminopyridine 下でも依然として弛緩が起ることと一致

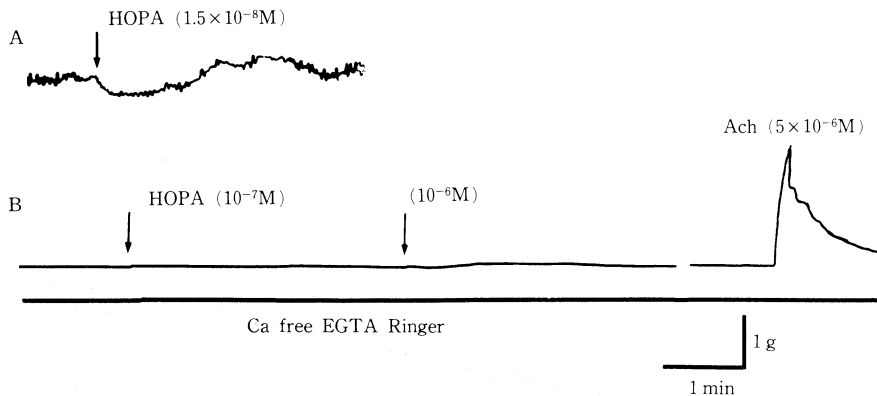


Fig. 1. Effects of removal of external Ca ions on the contractile responses induced by HOPA in the longitudinal muscles of the guinea-pig terminal ileum. (A) and (B) were recorded from the same preparation but in normal solution containing 2.5 mM CaCl_2 and 1.2 mM MgCl_2 (A), 60 min after exposure to a Ca-free, 1 mM EGTA and 3.7 mM MgCl_2 containing solution (B). HOPA was added at the arrow.

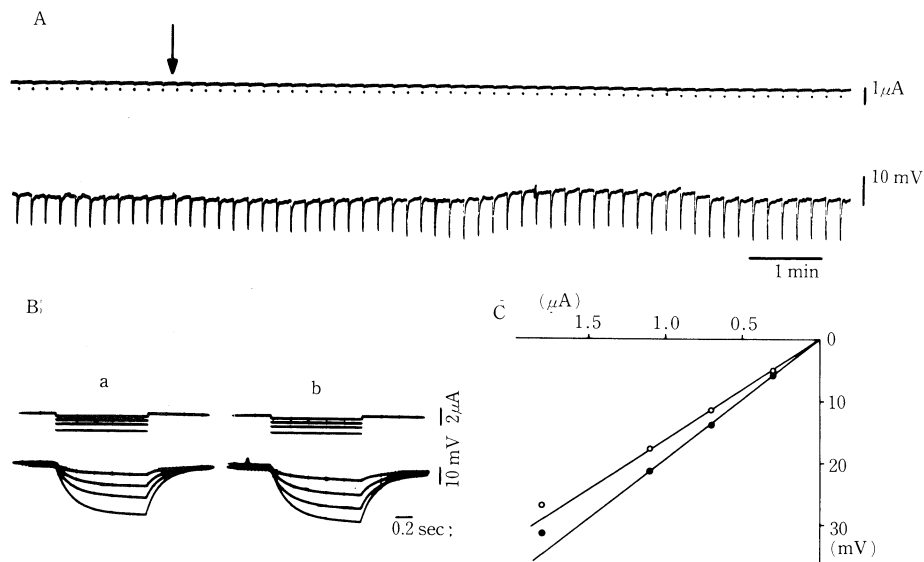


Fig. 2. Effects of HOPA (10^{-6} M) on membrane potential, electrotonic potential and current-voltage relation in the smooth muscle of guinea-pig taenia coli observed with a double sucrose-gap method. A, a continuous tracing. The upper tracing shows current intensity passed across the tissue, and the lower tracing shows the change in membrane potential. The solution was changed to a solution containing HOPA at the arrow. Hyperpolarizing current pulses (1.0 sec in duration) were applied every 10 sec. B, superimposed tracings of electrotonic potentials. Panel a, before application of HOPA and panel b, 4 min after exposure to HOPA. C, plots of the current-voltage relation obtained from B, but open circles from a and closed circles from b.

する。したがって HOPA は細胞内 Ca^{2+} の細胞外へのくみ出し、又は細胞内 store へのとり込みを増大させていることが考えられる。

(2) 収縮成分について：弛緩にひきつづいて起る収縮の誘発機序は、膜の電気的变化から推察できる。即ち、収縮に先行して膜は脱分極するが、このとき膜抵抗は増大するので g_K の減少が生じていると考えることが出来る。 g_K の減少により膜は脱分極しそして電位が閾値に達すると voltage-sensitive Ca channel がひらき、Ca の influx を起すと考えられる。Ca free, verapamil 下で HOPA の効果が著しく抑制されることは、この考えを支持する。low Na (17 mM) 液で HOPA の効果が消失することは、膜抵抗が増大している結果とあわせて考えれば g_{Na} 増大による脱分極が抑えられたとは考えにくいので、低 Na による過分極のため、活動電位の発生に必要な、充分な脱分極が得られない

めと考えられる。弛緩と収縮の関連性については最初の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の減少が g_K の減少を誘発する (North *et al.*, 1983) とも考えられるが、今の段階では、不明である。

文 献

- Anderson, N.C. (1969). Voltage clamp studies on uterine smooth muscle. *J. Gen. Physiol.* **54**: 145-165.
- 福土靖江, 岩月矩之, 鈴木恒彦 (1982). ホモパンソテン酸 (HOPA) の腸管平滑筋に対する影響. 日本平滑筋誌 **18**: 170-172.
- Fukushi, Y. & Suzuki, T.S. (1983). Effects of homopanthotenic acid on intestinal smooth muscles. *Tohoku J. exp. Med.* **140**: 45-51.
- North, R.A. & Tokimasa, T. (1983). Depression of calcium-dependent potassium conductance of guinea-pig myenteric neurons by muscarinic agonists. *J. Physiol.* **342**: 253-266.

新しいサブスタンス P 様ペプチド, サブスタンス K の薬理作用

塩野義製薬研究所

堤 内 正 美, 井 上 健

はじめに

Substance P (SP) は哺乳動物の中樞および末梢神経系における neurotransmitter または modulator のひとつといわれている。最近 Nawa ら (1983) はウシ脳・線条体の SP 前駆体の全構造を明らかにし、その中に SP とともに kassinin (Kas) と類似したペプチドの存在を認め、これを substance K (SK) と命名した。そこで我々は SK を化学的に合成し、既知の関連ペプチドと薬理学的特性を比較した結果、Lee ら (1982) によって提唱されている SP レセプターの subtype (SP-P および SP-E type) の存在を支持する結果を得、SK が SP-E レセプターに対応する内因性 ligand であることを示唆した (Nawa ら 1984)。本研究ではラット輪精管の電気刺激による収縮反応に対する SK と noradrenaline (NA) の作用およびそれに対する NA-blocker の影響について検討した。

実験材料 および 方法

SD 系ラットの輪精管を摘出し、睪丸から最も離れた部位 1 cm を切り出し、Krebs-bicarbonate 液 (37°C) 中に縦走方向に懸垂した。双極白金電極を介して電気刺激 (field stimulation: FS) (0.1 Hz, 1 msec, supramax. volt) を加え、発生した張力を等尺性に記録した。使用したペプチド (構造式は図 1 に示す) は 10^{-4} M に蒸留水に溶解し、生理食塩水で希釈し、薬物のうち prazosin・HCl は 10^{-3} M に、yohimbine・HCl と guanethidine・1/2 sulfate は 10^{-2} M に蒸留水に溶かし、生理食塩水で希釈したのち浴槽に投入した。薬物の前処置時間は 10 分とした。

実験結果

図 1 に示すようにラット輪精管の FS による収縮反応は SK および Kas により濃度依存的に増大された。それぞれの EC_{50} は 2.8×10^{-8} M および 7.5×10^{-8} M であった。SP も収縮反応を

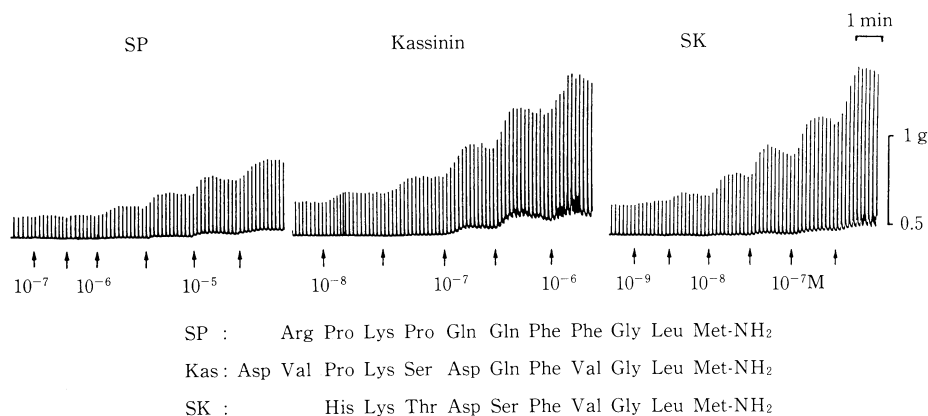


図 1. ラット輪精管の電気刺激による収縮反応に対する substance P (SP), kassinin (Kas) および substance K (SK) の増強作用と各ペプチドの構造式。

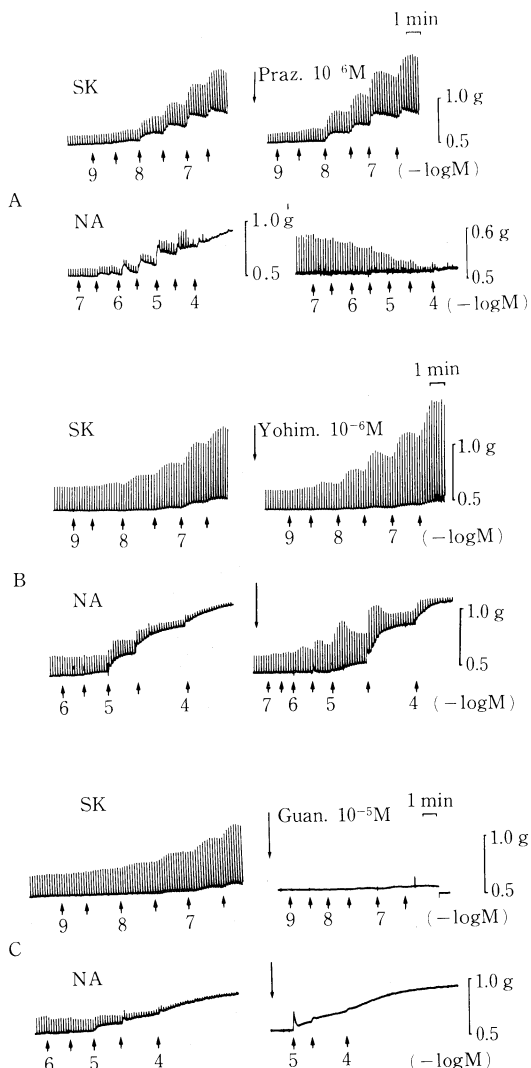


図2. ラット輸精管の電気刺激収縮反応に対する substance K (SK) および noradrenaline (NA) の作用とそれに及ぼす 10^{-6} M prazosin (A), 10^{-6} M yohimbine (B) および 10^{-5} M guanethidine (C) の影響。↑はSK または NA, ↓は各薬物の適用を示す(薬物の前処置時間はいずれも 10 分とした)。A の下段右図のみ記録感度を変えた。

増大させたが、その作用は弱く、 EC_{50} は 9.8×10^{-6} M で Kas のほぼ 1/130 であった。またこの FS に対する反応は 3×10^{-7} M tetrodotoxin で完全に消失した。

つぎに輸精管の FS による反応に対する SK と NA の作用を比較した(図2)。SK により収縮反応は増大するが resting tone はわずかに上

昇するのみであった。一方 NA は収縮反応を濃度依存的に抑制、tone を上昇させた。選択的な α_1 -blocker である prazosin 10^{-6} M の前処置により FS 収縮反応はほとんど変化せず、それに対する SK の増強作用はむしろ僅かに増大した。一方 NA による tone の上昇は完全に消失したが、FS 反応に対する NA の抑制作用は影響されなかった。 α_2 -blocker である yohimbine 10^{-6} M の処置によって、SK の FS 反応増強作用はさらに増大したが、tone には変化がなかった。NA による tone の上昇は yohimbine により影響されなかったが、FS による収縮反応に対する NA の抑制作用は減弱され、反応はやや増大した。神経終末からの NA 遊離を阻害するといわれる guanethidine 10^{-5} M を処置したとき、FS による収縮反応は速やかに消失した。このとき SK を与えても収縮反応はまったく認められなかった。NA を与えると tone の上昇は認められ、処置前よりやや増大していた。

考 察

輸精管の FS による収縮が、交感神経終末から遊離された NA の α_1 -レセプターとの結合によって惹起される反応であることは周知である。本実験の結果から、SK は FS-NA 遊離機構に対して促進的に作用していることが示唆される。またその作用が prazosin, yohimbine によって抑制されなかったことから、SK に対するレセプターは α_1 -または α_2 -レセプターとは異なるものであると考えられる。Yohimbine によって SK の作用が増強されるのは、遊離された NA が α_2 -レセプターを介して NA の遊離を抑制する作用を阻止した結果であろう。SK によって tone の上昇する場合もあったが、むしろ tone の上昇は顕著でない場合の方が多かった。SK の平滑筋細胞に対する直接作用はあまり重要なものではないと考えられる。

外因性の NA により、FS による収縮反応が減少したことが、 α_2 -レセプターを介した反応であることは、yohimbine の作用からも支持される。NA による tone の上昇が、prazosin により阻止されたことは、それが α_1 -レセプターに

よる反応であることを示している。しかしながら FS による収縮反応が pazosin により影響されなかったことから、外因性 NA と神経終末から遊離された NA が必ずしも共通のレセプターと反応していない可能性 (Hirst and Neild, 1980) を示唆する。

文 献

Hirst, G.D.S. & Neild, T.O. (1980). Evidence for two populations of excitatory receptors for noradrenaline on an arteriolar smooth muscle.

Nature 283: 767-768.

Lee, C.M. *et al.* (1982). The possible existence of multiple receptors for substance P. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* 318: 281-287.

Nawa, H. *et al.* (1983). Nucleotide sequences of cloned cDNAs for two types of bovine brain substance P precursor. *Nature* 306: 32-36.

Nawa, H. *et al.* (1984). Substance K: A novel mammalian tachykinin that differs from substance P in its pharmacological profile. *Life Sci.* 34: 1153-1160.

早期乳児の胃十二指腸運動に対する 内圧測定法の検討

群馬大学医学部 小児科学教室

友 政 剛, 黒 梅 恭 芳

群馬大学 医療技術短期大学部

伊 藤 漸

群馬県立小児医療センター

小 泉 武 宣

緒 言

現在小児の胃小腸運動を長時間客観的に記録する方法は確立されていない。その理由の一つは従来成人で用いられている内圧測定法では catheter の灌流量が小児にとって多すぎるためと思われる。そこで我々は Arndorfer らによる low-compliance pneumohydraulic pump の一部を syringe 型の持続注入ポンプに置き換えた装置を用いて極めて少量の灌流量で早期乳児の胃十二指腸運動の記録を試みてきた (友政ら, 1984)。今回はこの測定装置の有用性を検討するため、これによって得られる記録を従来用いられている Arndorfer の system のものと比較した。またこの装置によって記録された早期乳児の胃十二指腸運動の特徴についても報告した。

方 法

(1) Arndorfer の system との比較。原理は open-tip infused catheter 法である。catheter は外径 1 mm のプラスチック製 tube を 2 本接着し、それぞれ先端に side hole を設けた。2 つの side hole 中心間の距離は 1 mm である。一方の tube は transducer を介して syringe 型の持続注入ポンプ (アトム輪注ポンプ 201) に接続し 0-24 ml/h の各速度で灌流した。transducer (P23ID, Statham Instruments, USA) と注入ポンプの間には stainless steel 製の毛細管 (内径 0.2 mm, 長さ 610 mm) を抵抗として接続した。他方の tube は Arndorfer の pump (Arndorfer Medical Specialities Inc.) を用いて 24 ml/h の速度で灌流した。

モデル実験: Stef ら (1974) の方法に若干の変更を加えて行なった。すなわち切離した鶏の

空腸(約 20 cm)の両端をガラス管に接続し、円柱形の chamber 内に封じ、腸管内腔がガラス管を通じて chamber の外と交通するように固定した。この腸管内腔に一方のガラス管を通して catheter を挿入して chamber の内圧(腸管にとっては外圧)をすばやく 2 秒間、各段階で 10 回ずつ上昇させ、2つの測定装置で得られる peak amplitude を比較した。

生体内での記録: 5名の健康新生児の十二指腸内に catheter を挿入し、各灌流量につき 100 回の収縮波について 2つの装置で得られる peak amplitude を比較した。

(2) 早期乳児の胃十二指腸運動。3本の tube を side hole が 5 cm 間隔となるように接着した catheter を stainless steel 管を通して 3つの注入ポンプに接続し 1.5 ml/h で灌流した。この catheter を経鼻的に挿入して、18名の健康乳児(日齢 0-60)の胃および十二指腸の内圧

の変化を授乳後 3 時間にわたって記録した。

結 果

(1) モデル実験では 0-24 ml/h の各灌流量において 10-100 mmHg の圧変化を Arndorfer の system とほぼ同様に記録しえた。生体内の記録では灌流量を減少させると記録される peak amplitude は低下した。1.5 ml/h 以上では 10% 以下の低下であったが、1.0 ml/h では 21%, 0.5 ml/h では 49% 低下した(図 1A, B)。

(2) 新生児では成人における phase III activity と同様な 3-5 回/分(胃)または 11-13 回/分(十二指腸)のリズミカルな収縮波が頻繁に認められた。このうちの一部は肛門側への伝播が認められ、授乳後ある程度の時間(mean \pm SD = 129.1 \pm 13.4 分)において出現し、持続時間(胃: 3.5 \pm 0.9 分, 十二指腸: 4.2 \pm 1.6 分)も成人の phase III activity とほぼ同様であり、

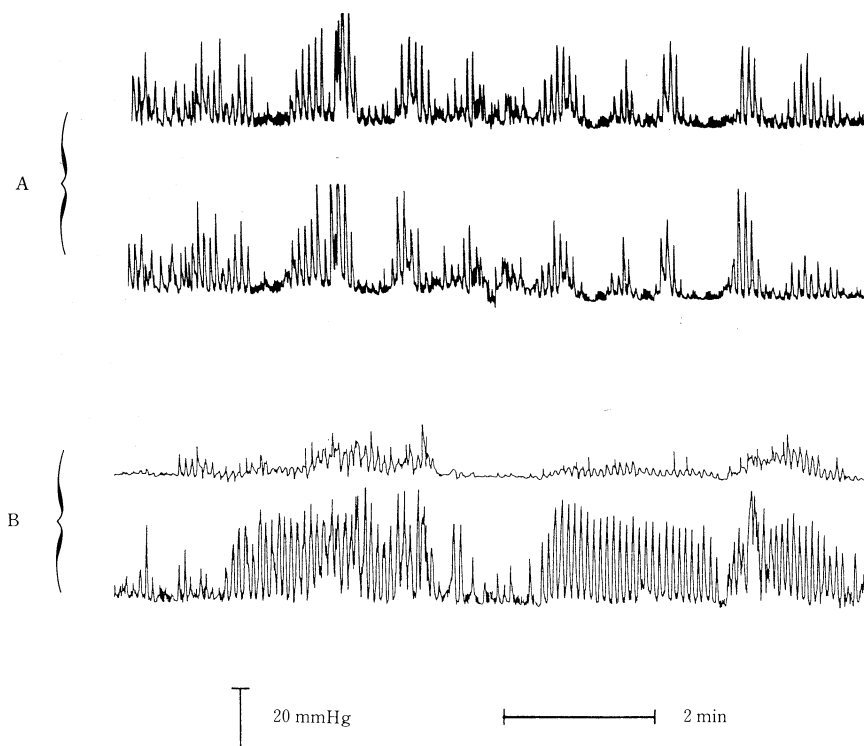


図 1. Arndorfer の system との比較。

A: 上=我々の system を 1.5 ml/h で灌流して得られた記録。下=Arndorfer の system を 24 ml/h で灌流して得られた記録。

B: 上=我々の system を 0 ml/h で灌流。下=Arndorfer の system を 24 ml/h で灌流。

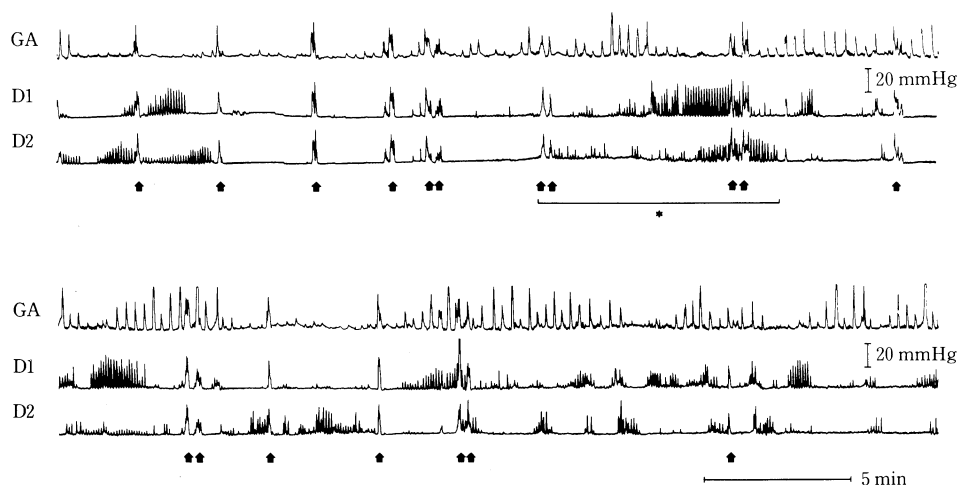


図2. 日齢5の新生児の胃十二指腸運動。

上=授乳後2時間の記録。IMC様の収縮波群が認められる(星印)。下=授乳後5分の記録。GA=gastric antrum, D₁D₂=duodenum. 矢印は体動に伴う圧変化で消化管運動ではない。

interdigestive migrating complex (IMC) であると考えられた。他の肛門側へ伝播しなかったものは、授乳後即ちに(8.5±13.6分)から認められ、持続時間(胃: 5.3±7.5分, 十二指腸: 1.7±1.3分)も異なっており、収縮頻度は全く同じではあるが、IMCと別個に存在するものと考えられた。この様な収縮波群が頻繁に認められることが新生児の胃十二指腸運動の特徴と思われた(図2)。

考 察

近年 Arndorfer ら(1977)は、高圧のガスボンベと細径のステンレス管を使用した infusion system を改発し、消化管の内圧測定におけるその有用性を報告した。この system では比較的少量の蒸留水の灌流(0.4-0.6 ml/min)で良好な記録が得られ現在広く使用されている。しかし乳児特に新生児に長時間用いるためには更に灌流量が少量である必要があるが、この system では更に灌流量を減ずると各側定部位の流量がかなりばらついてしまう。そこで我々は Arndorfer らの使用した細径の stainless steel 管を各々独立した syringe 型のポンプに接続し極め

て少量の灌流量で消化管の収縮運動を評価しうるかどうかを検討した。その結果 1.5 ml/h 程度の流量でも、収縮の有無や収縮圧について Arndorfer の system とほぼ同様の記録を得ることができた。

現在、小児においてもいくつかの疾患において消化管の運動異常が考えられている。また今回の検討で我々は新生児期の消化管運動が生理的に成人と異なる可能性を示した。したがって小児の消化管運動を評価する方法は今後更に検討される必要があると考えられる。

文 献

- Arndorfer, R.C. *et al.* (1977). Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 73: 23-27.
- Stef, J.J. *et al.* (1974). Intraluminal esophageal manometry: an analysis of variables affecting recording fidelity of peristaltic pressures. *Gastroenterology* 67: 221-30.
- 友政 剛ら(1984). 内圧測定法による早期乳児の胃十二指腸運動の記録. 医学のあゆみ 130: 269-270.

新しい解析法を用いた胃シンチグラムによる胃運動の観察

奈良県立医科大学 第一外科学教室

金 泉 年 郁, 村 田 省 吾, 森 本 洋 一
酒 井 一 雄, 桑 原 和 一, 白 鳥 常 男

はじめに

選択的近位迷切術 (SPV) や分節的胃切除術 (分節) に幽門ドレナージ術を付加する必要があるか否かは議論の多い所である。

そこで従来の検査方法 (白鳥ら, 1977) に新しく関心領域の設定方法を工夫し, 正常胃とこれら術後胃との排出曲線を比較検討したところ, 興味ある知見を得たので報告する。

対象 と 方法

対象は正常例 50 例, SPV 8 例, 分節 12 例とした。

方法は金泉ら (1982) の報告のごとく, ^{99m}Tc -DTPA を混入した流動食を摂取した後, 背臥位にて, 腹側からシンチレーションカウントを開始した。ブラウン管に描出した胃のイメージをもとに, 胃全体あるいは残胃全体, および幽門

洞部と近側胃部の 3 カ所を関心領域とした。各関心領域の RI の最高計数値を各々 100% とし, 各領域ごとの放射能計数値の percent activity を排出曲線として得た。

成 績

正常胃は胃型ごとに排出曲線を求め, 図 1 に示した。同一胃型では略類似の曲線を示した。鉤状胃は胃全体, 近側胃部では計測後約 30 分間の減少が大きく, その後減少がやや緩慢となる曲線であった。

牛角胃は胃全体, 近側胃部では計測後数分間の減少が緩慢で, その後 30 分まで減少が大きくなった後, 緩慢となる曲線であった。

下垂胃は, 主に, 胃全体は計測後数分間の減少が緩慢で, その後減少が大きくなり, 近側胃部は逆に計測後数分間の減少が大きく, その後緩慢となる曲線であった。

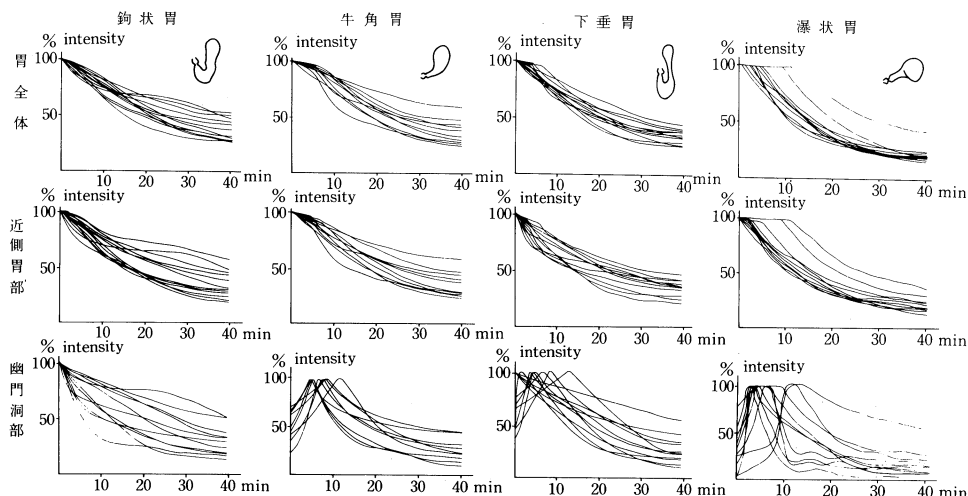
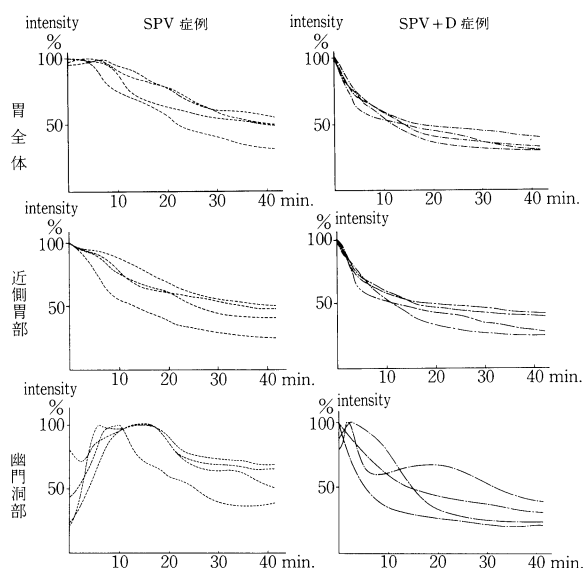


図 1. 正常胃の胃型別排出曲線 (背臥位)

排出曲線のパターンは胃型ごとにほぼ分類が可能であった。瀑状胃を除いて, 胃全体の曲線は計測開始直後から減少が開始した。幽門洞部の曲線は減少曲線あるいは増加—減少曲線を描き, 増加後ピークを持続しない曲線であった。

A



B

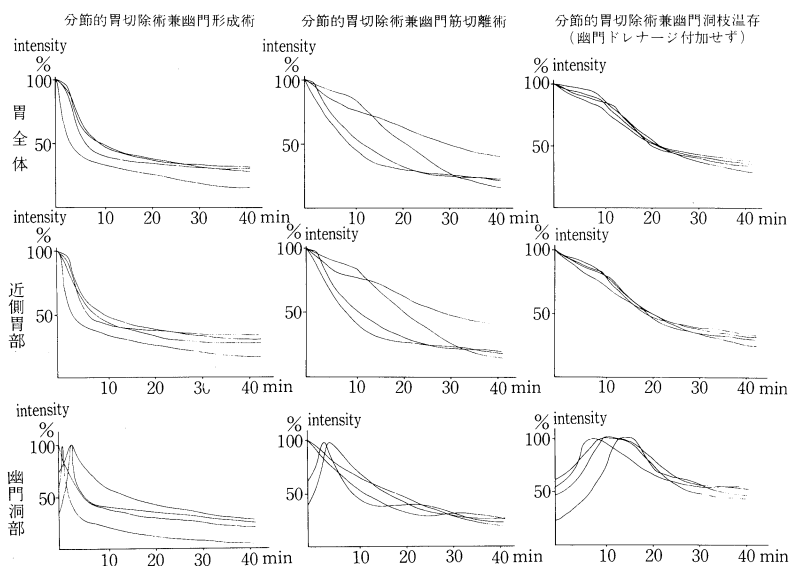


図2. SPV および分節術後の排出曲線（背臥位）

A: SPV 症例

B: 分節の胃切除術症例

SPV では排出開始が遅延する傾向にあり，幽門洞部は胃内容で充満した後もしばらく充満状態が持続する。

SPV に幽門ドレナージを付加すれば，幽門洞部での充満持続状態が解消した。

分節に幽門形成術を付加すれば早期急速排出がおこると考えられた。

分節に幽門ドレナージを付加せず，迷走神経幽門洞枝を温存した場合は，早期急速排出はおこらないが，幽門洞部は胃内容で充満した状態がしばらく持続した。

分節に幽門筋切離術を付加すれば，早期急速排出がおこらず，幽門洞部では充満が持続しない。

瀑状胃は、胃全体は計測後数分間減少を示さない曲線であった。

一方、幽門洞部は、鉤状胃でみられた減少曲線と、牛角胃、下垂胃、瀑状胃でみられた増加・減少曲線が認められ、両者共、増加のピークを維持しなかった。

SPV では図 2-A 左側に示すごとく、胃全体は計測開始後 10 分程度減少を示さず、幽門洞部は増加曲線がピークに達した後も、しばらくピークを維持した。

SPV に幽門形成術を付加した症例では、胃全体の曲線の減少の度合は、正常例に比べてやや大きく、また幽門洞部は増加がピークに達した後減少し、ピークを持続しない曲線であった。

分節例は図 2-B に示した。

幽門形成術付加症例では、各領域の曲線で早期の減少の度合が正常に比し著しく大きかった。

幽門ドレナージを付加せず迷走神経幽門洞枝を温存した症例では、胃全体は早期の減少の度合が幽門形成付加例に比べ緩慢な曲線であったが、幽門洞部は増加がピークに達した後、しばらくピークを持続した。

幽門筋切離術付加症例では、胃全体は早期の減少の度合が幽門形成付加症例に比べ緩慢な曲線で、また、幽門洞部は増加がピークに達した後減少し、ピークを持続しなかった。

考 察

正常胃の胃全体の排出曲線のパターンは、胃型ごとにほぼ分類可能なパターンであると考えられた。そして正常胃の排出動態の特徴としては、瀑状胃という特殊な胃型を除いて、計測開始直後から排出が開始すること、幽門洞部が胃内容で充満した後は、充満した状態が持続しないこと等が考えられた。

このような観点から、SPV の排出動態を比較すると、SPV では排出開始が遅延する傾向にあ

り、また幽門洞部が胃内容で充満した状態で持続するなど、正常胃とは異なった排出動態であると考えられた。

一方、SPV に幽門ドレナージを付加すれば、幽門洞部での排出動態が正常胃に類似することが示唆された。

分節に幽門形成術を付加する Wangenstein (1952) の術式では、早期急速排出がおこることが示唆された。また Ferguson ら (1960) の幽門ドレナージを付加せず迷走神経幽門洞枝を温存した術式では、早期急速排出はおこらないが、幽門洞部に胃内容が充満する状態が持続すると考えられた。そして白鳥ら (1963) の幽門筋切離術を付加した術式では、早期急速排出がおこらず、幽門洞部に胃内容が充満して持続することもないと考えられた。

ま と め

胃内での胃内容の動態を観察し、SPV には幽門ドレナージを、また分節には幽門筋切離術を付加した方が、正常に類似した排出動態になると考えられた。

文 献

- Ferguson, D.J., *et al.* (1960). Segmental gastrectomy with innervated antrum for duodenal ulcer. *Surgery* 47: 548-556.
- 金泉年郁ら (1982). 選択的近位迷走神経切離術後の胃内容排出動態の変化. 日本平滑筋誌 18: 331-338.
- 白鳥常男 (1966). 外科的見地からみた胃の病態生理. 日本平滑筋誌 2: 1-14.
- 白鳥常男ら (1977). われわれの行っている ^{99m}Tc による胃内容排出検査法の実際. 外科治療 36: 393-399.
- Wangenstein, O.H. (1952). Segmental gastric resection for peptic ulcer-method permitting resection of anatomic continuity. *J.A.M.A.* 149: 18-23.

ネコの胃 BER 時系列に関する周期分析

鳥取大学医学部 第二生理学教室 および *第二内科学教室

細 貝 正 江, 藤 谷 嘉 子, 及 川 俊 彦

*斧 山 英 二

はじめに

正常イヌにおける胃収縮の日内リズムは、1日1回の食餌では15~17時間の食後期と、それに続く強収縮相と無収縮相が交互に出現する空腹期から構成されていることが知られている(Itoh ら, 1978). 胃 BER(basic electric rhythm)から云えば、空腹期には胃 BER 間隔の群発延長が周期的に出現する(Kamihogi, 1977). しかし、ネコにおいては、食後期と空腹期の別はあるものの強収縮相と無収縮相の交代あるいは BER 間隔延長の周期的発現は不明瞭であることを、著者らは既に発表した(藤谷, 細貝, 1983). このネコにおける空腹期の特徴を確認するため、まずイヌの BER 間隔につき、次いでネコの BER 間隔につき、自己相関図法とパワー・スペクトル法による周期分析を試みた。

方 法

ネコにおいては、17時から1時間 60 g/kg の煮魚を与え、イヌには16時間から30分間 20 g/kg の固形飼料を与え、時間がきたら残りの餌をとりあげる摂食スケジュールに慣らした。それぞれペント・バルビタール・ソジウム麻酔下で、幽門前庭部漿膜面に極間 2 mm の双極電極を 2 cm 間隔に 2 コ埋めこんだ。その近くに輪状筋収縮方向に防水型ストレーン・ゲージを 1 コ縫着した。術後1週間以上を経て、電極から CR 増幅器へ、トランスジューサーからはホイートストン橋—歪直流増幅器を経て、共にポリグラフに導き終日記録を行った。分析し得るデータを得たイヌは2匹、ネコは3匹であった。記録から胃 BER 間隔そのもの、それらの毎分平均値と標準偏差(S.D.)または変異係数(S.D./平均 $\times 100\%$)を求め、パソコン(TEAC-80)に

より自己相関函数およびパワー・スペクトルを計算し、X-Y プロッターにより作図した。パワー・スペクトルの作成は古賀(1981)にならった。

結 果

1. イヌ2匹における胃 BER 間隔の連続記録につき周期分析を行った。BER 間隔の1つずつの時間経過図においても、また図 1A に示す毎分平均値の時間経過図においても、午前5時半頃からの空腹期において数十分の周期で BER 間隔の群発延長が生じていることが認められた。更にその周期を確定するため胃 BER 間隔の毎分平均値について自己相関図(図 1D)を作成すると、図 D に示すように第1の峯が約40分で、80分近辺にも第2の峯が生じ、40分の周期性の存在は明らかである。更に図 E に示すパワー・スペクトルにおいても40分周期のピークが歴然としている。このイヌにおいて日を変えた測定では約100分、また他の1イヌでも約100分の周期性が空腹期において認められた。

これらに反し、16時30分から翌朝5時30分にいたる食後期における自己相関図(図 1B)およびパワー・スペクトル(図 1C)において周期性は検出されない。

2. ネコにおいては、空腹期の開始はまちまちであったが(4時-No. 2, 9時10分-No. 3, 5時-No. 6), それぞれ摂食前3時間につき、周期分析を行った結果、胃 BER 間隔の毎分平均値の時系列において全く周期性は見出されなかった。空腹期全体についても同様の結果であったが、図 2 に示す No. 2 および No. 3 における自己相関図(上)およびパワー・スペクトル(下)において全く周期性の所見はない。しかし、No. 6 における自己相関図(上)には60-70分に第1

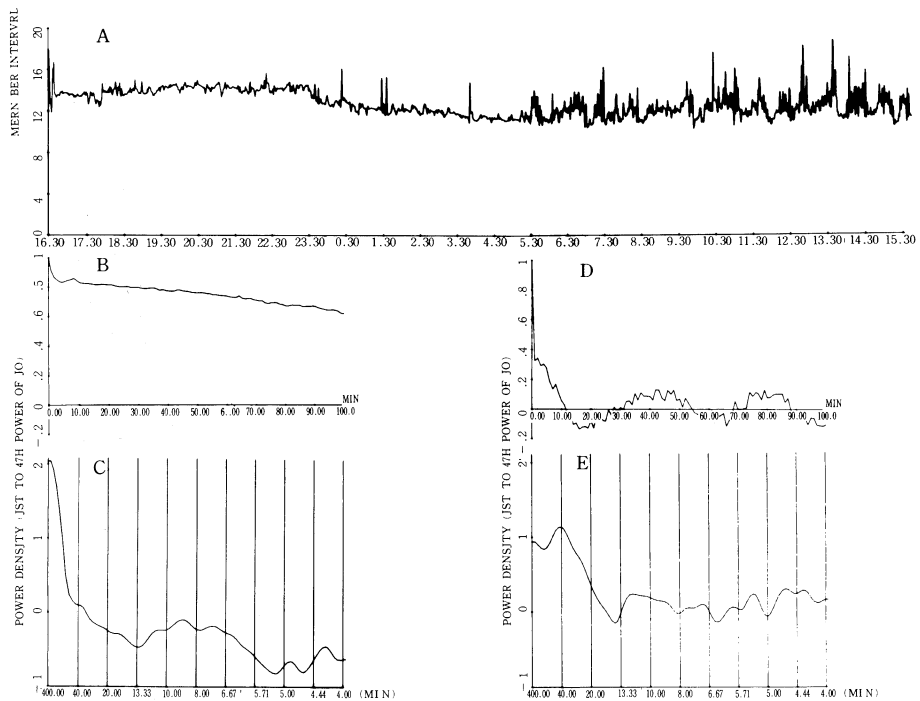


図1. 1匹のイヌにおける胃 BER 間隔の周期分析

A: 胃 BER 間隔の毎分平均値を時間に対してプロットした経過図, B: 5時30分までの食後期における胃 BER 間隔の毎分平均値の自己相関図, 遅延時間は0から100分まで, 標本時間は1分, C: 同じく食後期におけるパワー・スペクトル, 横軸の周期は400分から4分, 縦軸はスペクトル密度の対数表示, D: 空腹期における自己相関図, E: 同じく空腹期におけるパワー・スペクトル.

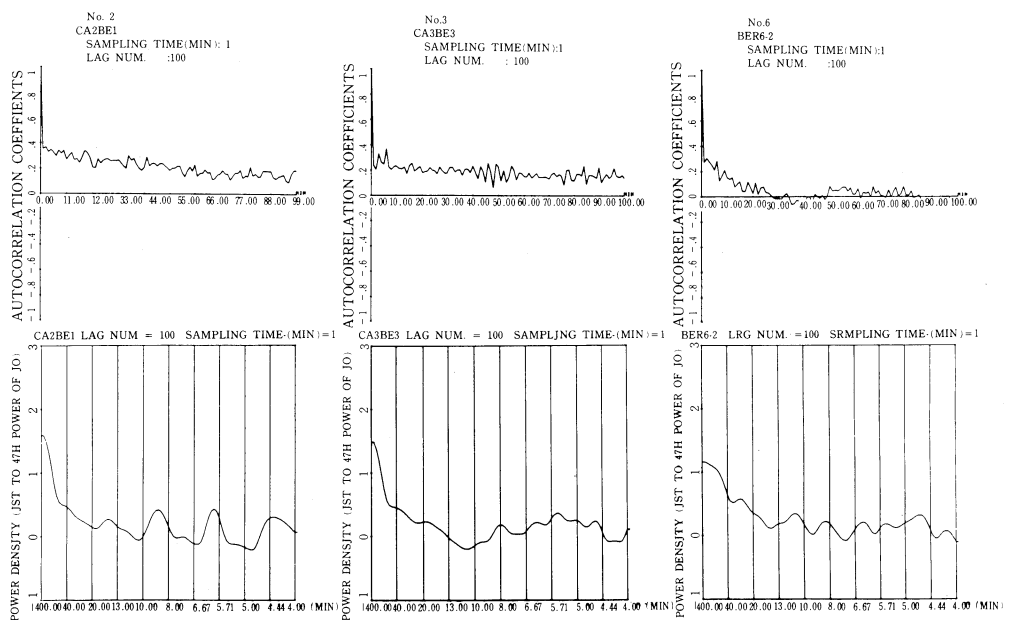


図2. ネコ3匹における胃 BER 間隔の周期分析

上段は自己相関図で図1B, Dと同様, 下段はパワー・スペクトルで図1C, Eと同様.

の峯があるように見えるが、それが有意でないことは下図のパワー・スペクトルにおける60-70分のところに何らピークが無いことからもうかがわれる。

更に空腹期における毎分BER平均値のS.D.についての周期分析では、パワー・スペクトルにいくつかのピークがみられたが、3匹それぞれに共通するものではなかった。

3. ネコにおける食後期についても胃BER間隔の周期分析を行った。食後期のはじめの3時間については、57分(No.2)および133分(No.3)のピークが認められ、これらのS.D.にも80分(No.2), 67分(No.3), 60分(No.6)のピークが生じたが、いずれも共通所見ではない。食後期全体については、BER間隔毎分平均値およびそれらの変異係数に周期性は全く検出されなかった。

考察 および まとめ

イヌ、ネコ両方において、空腹期では胃の強収縮はBER発現を抑制することが既に観察さ

れたが、このことが胃BER間隔の延長をひきおこすと考えられる。本研究は、ネコにおいては空腹期の胃BER間隔の周期的延長のないことを周期分析により更に明らかにしたものである。

文 献

- Fujitani, Y. & Hosogai, M. (1983). Circadian rhythm of electrical activity and motility of the stomach in cats and their relation to sleep-wakefulness stages. *Tohoku J. exp. Med.* **141**: 275-286.
- Itoh, Z. *et al.* (1978). Characteristic motor activity of the gastrointestinal tract in fasted conscious dogs measured by implanted force transducers. *Amer. J. Dig. Dis.* **23**: 229-238.
- Koga, E. (1981). Long span variations in the delta component of human sleep electroencephalogram. In: *Recent advances in EEG and EMG data processing*, ed. by N. Yamaguchi and K. Fujinawa, pp. 195-207, Elsevier/North Holland Biomedical Press, New York.

モルモット胃前庭部の収縮運動におよぼす Bombesin の影響

兵庫医科大学 第二外科学教室

神 頭 勝, 高 橋 徳, 山 村 武 平
太 田 昌 資, 石 川 羊 男, 宇都宮 讓 二

はじめに

Bombesinはカエル皮膚から単離されたtetradecapeptideであり、種々の消化管平滑筋に作用し、その収縮運動を増強させることが知られている(Erspamer *et al.*, 1972)。また近年、哺乳動物の脳や消化管にbombesin-like immunoreactivityが認められ(Brown *et al.*, 1978), neurotransmitter または neuromodulator としての作用が注目されているが、その作用が平滑筋に対する直接作用か、神経系を介する間接作用かについては未だ統一を

みていない。今回モルモット胃前庭部を用いてbombesinによる平滑筋収縮運動増強作用におよぼすatropine, phentolamine, propranolol, hexamethonium, tetrodotoxinの影響を検討すると共に表面灌流法によりコリン作動性神経との関係を検討した。

方 法

1. モルモットを断頭し、直ちに胃前庭部を摘出し、粘膜を除去した20×3mmの縦軸方向の筋条片を作製した。これを20mlのKrebs液を含む液槽内に下端を固定懸垂し、上端には1

gの張力を負荷し等尺性に筋条片運動を記録した。Krebs液の組成は、NaCl 118; KCl 4.8; CaCl_2 2.5; NaHCO_3 25; KH_2PO_4 1.2; MgSO_4 1.2; glucose 11 (mM) であり、液温 37°C , pH 7.4 に維持し、95% O_2 + 5% CO_2 の混合ガスを通じた。実験開始前、標本を1~1.5時間放置し、自動収縮の大きさが一定になった後実験を行なった。bombesin 投与においては tachyphylaxis に注意し、遮断剤の前処置は10分間とした。薬物濃度は液槽中の最終モル濃度で表わした。

2. bombesin の acetylcholine (以下 ACh) 遊離におよぼす影響をみる目的で、 ^3H -choline (5×10^{-8} M) を負荷した筋条片を下端固定懸垂し、hemicholinium-3 を含む Krebs 液で 1 ml/分の速度で表面を灌流した。灌流液を 30 秒ごとに採取し、液体シンチレーションカウンターにて測定した。実験は遊離した ^3H 量を組織の ^3H 量で割った値、すなわち fractional rate が比較

的一定となる 30 分以後で行なった。

結 果

1. bombesin ($10^{-10} \sim 10^{-7}$ M) の投与により筋条片収縮運動の増強が認められ、その作用は収縮力と収縮回数の両面から検討した。収縮力は用量依存性に増強し、最大効果は 5×10^{-8} M で認められ、carbachol 10^{-6} M による収縮力を 100% とすると $33.7 \pm 3.3\%$ であった。この収縮は、carbachol 10^{-6} M の収縮作用を完全に消失させた atropine (10^{-6} M) の前処置により $15.5 \pm 2.1\%$ と有意に抑制され (図1), 用量反応曲線の右方移動が認められた。しかし phentolamine (10^{-6} M), propranolol (10^{-6} M), hexamethonium (10^{-6} M), tetrodotoxin (10^{-6} M) の前処置では影響されなかった。収縮回数においても bombesin 投与により用量依存性に増加がみられ、最大効果は 5×10^{-8} M であり、投与前 6.2 ± 0.1 回/分に対し投与後 $9.7 \pm$

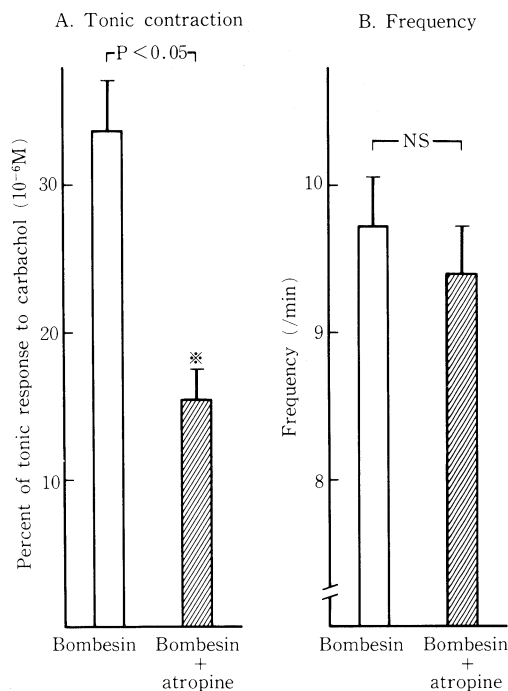


図1. bombesin (5×10^{-8} M) の収縮運動増強作用におよぼす atropine (10^{-6} M) の影響. (n=6, M ± SE)

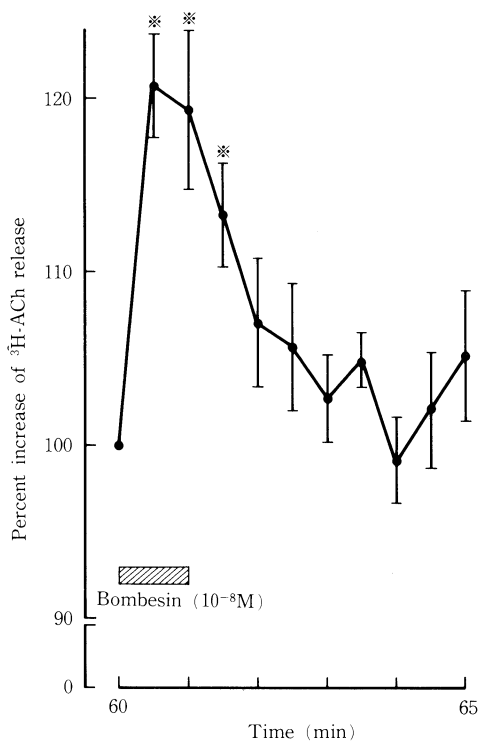


図2. bombesin (10^{-8} M) 表面灌流の ^3H -ACh 遊離におよぼす影響. (n=8, M ± SE, P<0.05)

0.3回/分と有意に増加したが, atropine を含む上記遮断剤ではすべて影響をうけなかった。

2. bombesin (10^{-8} M) 1分間の表面灌流により, 投与前の fractional rate を100% とすると, 頂値は $120.8 \pm 2.9\%$ と有意な $^3\text{H-ACh}$ 遊離増加を認め, bombesin の表面灌流中止によりすみやかに減少していった(図2)。この作用は1 mM EDTA を含むCa除去液により有意に抑制されたが tetrodotoxin では影響をうけなかった。

考 察

bombesin の消化管平滑筋収縮作用は筋に対する直接作用 (Bertaccini *et al.*, 1974) 以外にもコリン作動性神経を介する可能性が示唆されている (Bartho *et al.*, 1982; Mayer *et al.*, 1982)。今回の実験結果からモルモット胃前庭部縦走筋に対し bombesin は収縮力増強作用と収縮回数増加作用を示した。atropine その他遮断剤に対する反応態度から, この収縮回数増加は筋に対する直接作用であるが, 一方収縮力においては筋直接作用に加え一部コリン作動性神経を介して作用するものと考えられた。また bombesin の表面灌流により $^3\text{H-ACh}$ の遊離増加が認められた事実はコリン作動性神経の関与をより強く推察させる。さらに tetrodotoxin で

その作用が影響をうけないことより, bombesin は tetrodotoxin resistant cholinergic pathway に作用し ACh 遊離を促している可能性が示唆された。

文 献

- Bartho, L. *et al.* (1982). Effects of substance-P, cholecystokinin octapeptide, bombesin and neurotensin on the peristaltic reflex of the guinea-pig ileum in the absence and in the presence of atropine. *Naunyn-schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **321**: 321-328.
- Bertaccini, G. *et al.* (1974). Action of bombesin on human gastrointestinal motility. *Randic. Gastroenterol.* **6**: 45-51.
- Brown, M. *et al.* (1978). Bombesin-like activity: Radioimmunologic assesment in biological tissues. *Life Sciences* **23**: 2721-2728.
- Erspamer, V. *et al.* (1972). Occurrence of bombesin and alytensin in extracts of the skin of three European discoglossid frog and pharmacological actions of bombesin on extravascular smooth muscle. *Br. J. Pharmac.* **45**: 333-348.
- Mayer, E.A., Elashoff, J. and Walsh, J.H. (1982). Characterization of bombesin effects on canine gastric muscle. *Am. J. Physiol.* **243**: 141-147.

幽門括約筋機能からみた糖液排出能の検討

東京大学医学部 第三外科学教室

伊 原 治, 山 本 修, 金 子 幸 二
倉 本 秋, 安 田 秀 光, 大 原 毅
近 藤 芳 夫

東京都立広尾病院 外科

横 路 洋

はじめに

胃内容の排出は, 内容物のカロリー濃度の差により異なることが Hunt ら (1975) によって見出された。これは胃から送られてきた内容物が

十二指腸又は空腸上部に存在するカロリーリセプターによって感知され, 何らかの機序により排出を調節しているとされているが, その制御機構は不明である。著者らはカロリーリセプターからの刺激が液性又は神経性因子を介在

し、胃幽門括約筋を調節することによって排出を規制していると仮定し、以下の実験を行った。

方 法

雑種成犬 5 頭を使用。胃体部にステンレス製胃瘻管を造設し、一週間後に胃排出試験を行った。胃内容はブドウ糖 (25%, 12.5%, 5%) 及び水の 4 種類、各 400 ml とし、各々にマーカーとして PSP 試薬 1 ml を添加した。24 時間絶食の後、胃内を洗滌し、2 時間胃瘻を開放して洗滌液を十分排液させた後、排出試験を行った。最初に胃内容物 400 ml を胃瘻より約 30 秒で注入し、ついで 15 分後に胃内残存量を胃瘻より立位で自然排液させた。容量を測定の上、うち 3 ml をサンプルとして採取し、残りは直ちに再注入した。同様の操作を 15 分間隔で 120 分まで繰り返し 8 回行った。得られたサンプルで PSP 濃度を測定した。以上の排出試験を 4 種類の内容物について行った後、幽門括約筋閉鎖不全を作製した。方法は、十二指腸を切開し、長さ 25 mm 直径 12 mm のダクロン製人工血管 (両面シリ

コンコーディング) を幽門輪直下に挿入し両端を胃及び十二指腸壁に固定することにより作製した。手術後 7 日目より前述の排出試験を同様に行った。

PSP 濃度の測定は、最初に胆汁色素を酢酸亜鉛メタノール法により遠沈除去した後、上清を 0.22 μ フィルターで濾過した濾液について 10% NaOH で発色させ、日立分光光度計にて比色定量した。胃排出率はすでに得られている胃内残存量に、PSP 濃度を乗じて計算した。平均値間の推計学的有無は Student's t-test による危険率 P が 0.05 以下の場合とした。

結 果

1. 胃排出率：各種ブドウ糖液及び水の術前、術後の胃排出率を図 1 に示す。いずれの内容物も排出率では術前、術後の間に有意差を認めなかった。25% G ではほぼ直線的に減少し、120 分では約 50% の排出率を示した。水ではほぼ指数函数的に減少し、60 分で 100% の排出率であった。またカロリー濃度の低下とともに排

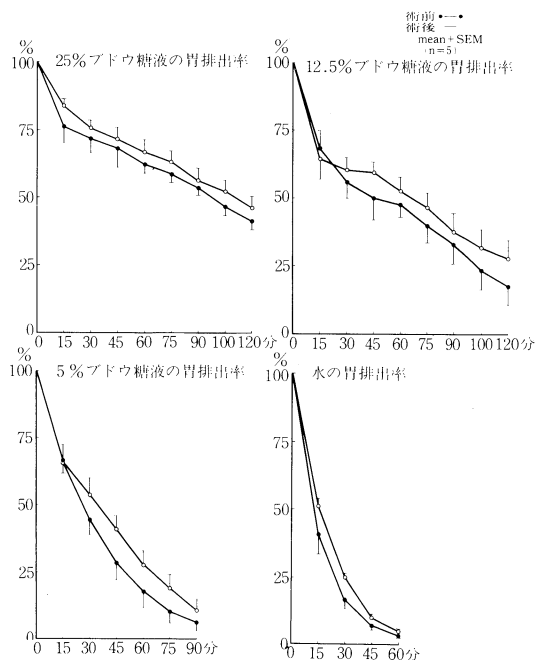


図 1. 各種ブドウ糖液負荷後の胃排出率

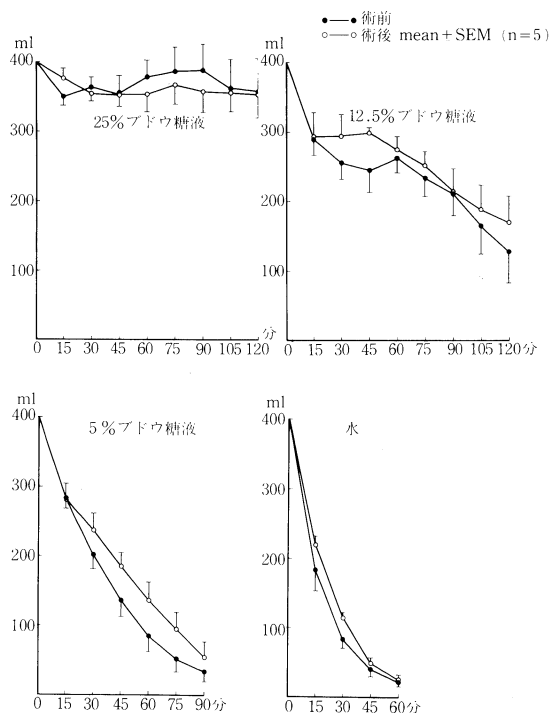


図 2. 各種ブドウ糖液負荷後の胃内残存量

出率は明らかに促進された。各内容物の半減期 ($t_{1/2}$) を術前(分)/術後(分)で比較すると、水； $13.4 \pm 1.8/15.9 \pm 1.2$, 5% G； $30.7 \pm 4.3/33.0 \pm 6.0$, 12.5% G； $62.5 \pm 6.6/69.4 \pm 6.6$, 25% G； $89.9 \pm 6.3/96.9 \pm 10.8$, で術前、術後の間に有意差はなかった。

2. 胃内残存量：各種ブドウ糖液及び水の術前、術後の胃内残存量を図2に示す。いずれの内容物も残存量においても術前、術後の間に有意差を認めなかった。25% Gでは120分経過しても殆んど減少しなかったが12.5%, 5% G, 水では胃排出率とほぼ同様の減少傾向を示した。

考 按

胃内容の排出は、内容物の性質により異なることが知られている。例えば浸透圧、粘稠度、酸度、固型性、などがあげられるが Hunt らは、カロリー濃度の差によっても排出が規定されると主張した。著者らが術前に行った各種のカロリー濃度の異なる糖液排出率をみても、この説を支持する結果を得た。カロリーリセプターの調節機構は未だ明らかにされていないが、この効果が浸透圧差によるものではないことはすでに証明されている (Brener ら, 1983)。浸透圧効果については、十二指腸内に存在する浸透圧リセプターが感知することにより、胃・十二指腸括約部の収縮を規制するといわれている (Hunt, 1963)。著者らはカロリーリセプターにも同様の機序を想定して実験を行った。即ち、幽門洞～幽門管に到る一連のポンプ機構のうち最も強い収縮を行い内圧上昇をきたす幽門管の調

節障害を作製した。この結果は胃排出率、胃内残存量のいずれも、術前、術後の間に差はみられず幽門括約筋の調節によるものではないことが判明した。胃内残存量は25% Gでは120分経過後も両者ともに減少しないが、一方排出率にはかなりの低下を認めることから、刺激による分泌液で希釈されながら胃内に残存していると考えられる。この希釈は胃液分泌、胆汁、膵液の逆流の他に高浸透圧による十二指腸内への血漿成分の浸透などが考えられるが、今回の実験ではそのいずれとも判定し難い。

結 論

1. ブドウ糖液の胃排出時間は高濃度となるに従い遅延する。
2. この調節機構は幽門括約筋の閉鎖不全状態でも維持される
3. 高濃度ブドウ糖液は排出率の低下に比べ排出量は殆んど変化しない。これは胃液分泌及び腸液の逆流による希釈に起因するものと推測される。

文 献

- Hunt, J.N. and Stubbs, D.F. (1975). The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *J. Physiol.* **245**: 209-225.
- Brener, W., Hendrix, T.R. and McHugh, P.R. (1983). Regulation of the gastric emptying of glucose. *Gastroenterology* **85**: 76-82.
- Hunt, J.N. (1963). The duodenal regulation of gastric emptying. *Gastroenterology* **45**: 149-156.

脳相胃運動促進機構における神経性機構と 神経一体液性機構との協同について

広島大学医学部 第二生理学教室

藤 井 一 元

広島大学医学部 第二外科学教室

向 井 勝 紀

緒 言

先きに著者らは、迷走神経-胃平滑筋標本、麻醉イス、無麻醉イスの主胃および denervated pouch の運動を指標にして、コリン作動性神経を介する脳相胃運動促進反応は、胃平滑筋に対するコリン作動性神経の直接的刺激機構と、コリン作動性神経によって放出されたガストリン (Grossman, 1967; Uvnäs-Wallensten, 1976; 藤井他, 1983) の刺激で胃壁中のヒスタミン分泌細胞から遊離するヒスタミン (Code, 1965; Fujii *et al.*, 1981) を final chemomediator とする神経一体液性機構との協同によって生ずる

ことを報告した (Fujii *et al.*, 1981).

本実験では、これらの両機構が脳相胃運動促進機構にどのような割合で関与しているかを conscious dog について量的に検討した。

実験方法

実験には 10~15 kg の雑種成犬を用い、胃運動は、幽門前庭部前壁の漿膜面に strain gauge force transducer を縫着して記録した。また、空腹期運動の静止期のレベルを基線として胃運動曲線を積分し、そのリセットパルス数/15 min を motility index として胃運動の量的検討を行った。コリン作動性神経の刺激はインシュリ

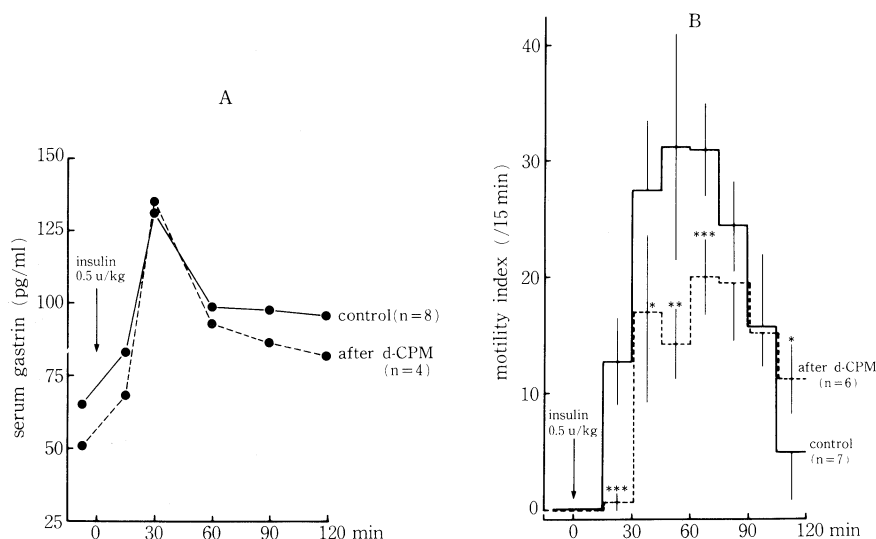


図1. インシュリン静注による血中ガストリン値上昇反応および胃運動促進反応に対する d-chlorpheniramine maleate (d-CPM) 静注の影響。

Conscious dog.

A: 血中ガストリン値上昇反応に対する d-CPM 静注の影響。

B: 胃運動促進反応に対する d-CPM 静注の影響。

*; $p < 0.05$ **; $p < 0.01$ ***; $p < 0.001$

ン静注（レギュラーインシュリン，0.5 u/kg 体重）によった。血中ガストリンは，インシュリン静注前および静注後に経時的に cephalic vein から採血し，その血清についてラジオイムノアッセイ法で測定した。実験はすべて無麻酔，無拘束下に行った。

実験結果

(1) インシュリン静注によるコリン作動性神経の刺激によって，血中ガストリン値上昇反応（図 1A，黒丸実線）と，これと平行して，潜時

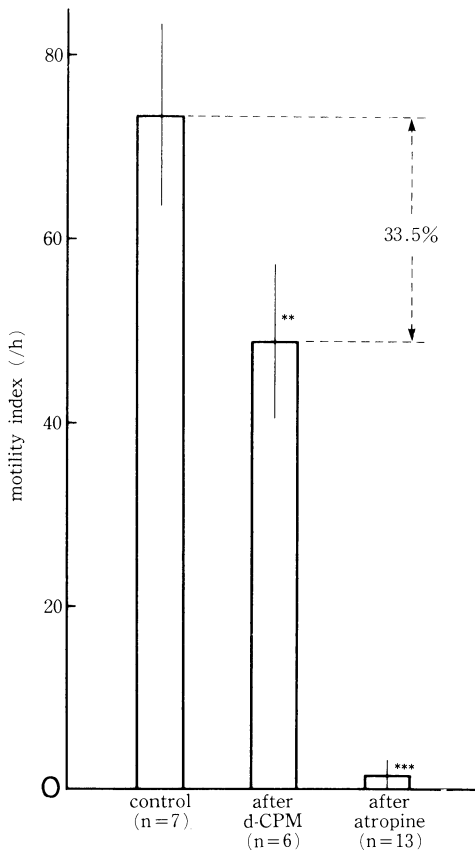


図 2. インシュリン静注による胃運動促進反応に対する d-CPM および atropine 静注の影響。Conscious dog.

control: インシュリン単独静注による反応
after d-CPM: d-CPM 静注 30 分後におけるインシュリン刺激による反応

after atropine: d-CPM および atropine 静注 30 分後におけるインシュリン刺激による反応。

** : $p < 0.01$ *** : $p < 0.001$

18.3 \pm 3.4 min (n=15) で，1.8 \pm 0.5 h (n=5) 持続する胃運動促進反応を生じた。

(2) ヒスタミン H_1 -receptor antagonist である d-chlorpheniramine maleate (d-CPM, 2 mg/kg 体重, i.v.) は，インシュリン刺激によって生じた血中ガストリン値上昇反応（図 1A，黒丸実線）に対しては影響をおよぼさなかった（図 1A，黒丸点線）。しかし，インシュリン刺激による胃運動促進反応（図 1B，実線）に対してはこれを有意に抑制した（図 1B，点線）。胃壁中のヒスタミン分泌細胞からのヒスタミン遊離阻害剤である cepharanthine (2 mg/kg 体重, i.v.) も，インシュリン刺激による血中ガストリン値上昇反応に対し，d-CPM と同様の作用を示した。

(3) 図 2 はインシュリン静注後 2 時間の胃運動を 1 時間当たりの motility index で示し，これに対する d-CPM の効果を量的に検討したものである。すなわち，インシュリン刺激による胃運動促進反応は d-CPM によって約 33.5% 抑制された。一方，d-CPM によって抑制されない反応（約 66.5%）はアトロピン (0.05 mg/kg 体重, i.v.) によって消失した。

考 察

先きに著者らは，胃壁中のヒスタミン分泌細胞からのヒスタミン遊離阻害剤である CR (Fujii *et al.*, 1981)，ヒスタミン H_1 -receptor antagonist である d-CPM がコリン作動性神経の刺激によって生じた血中ガストリン値上昇反応には影響をおよぼさないが，denervated pouch 運動の促進反応を消失させることを認め (Fujii *et al.*, 1981)，このコリン作動性神経による denervated pouch の運動亢進は，コリン作動性神経によって放出されるガストリン (Grossman, 1967; Uvnäs-Wallensten, 1976) の刺激で遊離したヒスタミン (Code, 1965; Fujii *et al.*, 1981) を final chemomediator とする神経一体液性機構によって生じた反応であることを明らかにした。本実験においても d-CPM は，インシュリン刺激による血中ガストリン上昇反応には影響をおよぼさず（図 1A），幽門前庭部運動の促進反応のみを有意に抑制し

た(図 1B, 図 2)。したがって, この d-CPM によって抑制された反応は, コリン作動性神経によって放出されるガストリンを介し, ヒスタミンを final chemomediator とする神経一体液性機構による反応と考えられる。一方, d-CPM によって抑制されない胃運動促進反応はアトロピンによって消失し(図 2), この反応は, コリン作動性神経が直接胃平滑筋を刺激することによって生じた反応と考えられる。これらの結果から, インシュリン刺激による脳相胃運動促進機構は, 胃平滑筋に対する直接的神経性促進機構 2 に対し, 神経一体液性促進機構 1 の割合で構成されていることがわかった。

結 語

Conscious dog の胃運動の神経支配について追求し, インシュリン静注によって生ずる胃運動促進反応が, 胃平滑筋に対するコリン作動性神経の直接的刺激による神経性機構と, ガストリンを介し, ヒスタミンを final chemo-mediator とする神経一体液性刺激機構との協同によって生ずること, および直接的神経性促

進機構と神経一体液性機構とは 2:1 の割合で脳相胃運動促進機構に関与していることを示した。

文 献

- Code, C.F. (1965). Histamine and gastric secretion: A later look, 1955-1965. *Fed. Proc.* **24**: 1311-1321.
- Fujii, K., Takasugi, S. and Toki, N. (1981). Effect of cepharanthine on neuro-humoral excitatory response of gastric movement in dog. *Jpn. J. Physiol.* **31**: 613-623.
- 藤井一元, 上田敏明, 高杉純好, 向井勝紀(1983). 胃機能の神経一体液性調節機構. 日本平滑筋誌 **19**: 153-158.
- Grossman, M.I. (1967). Neural and humoral stimulation of gastric secretion of acid. In: *Handbook of Physiology*, Vol. II, Secretion, ed. by Code, C.F. and Heidel, W., Am. Physiol. Soc., Washington, D.C., pp. 835-863.
- Uvnäs-Wallensten, K. (1976). Gastrin release and HCl secretion induced by electrical vagal stimulation in the cat. *Acta Physiol. Scand. (Suppl.)* **438**: 1-39.

近位胃切除における残胃幽門前庭部の運動機能

鳥取大学医学部 第一外科学教室 および *第二生理学教室

西 村 興 亜, 河 村 良 寛, 水 本 清
古 賀 成 昌, *白 石 義 光, *及 川 俊 彦

幹迷切を伴う近位胃切除後には胃内容の排出障害をきたすことが指摘されているが, この際の残胃前庭部の運動機能については未だ不明確な点が少なくない。そこで, われわれは残胃前庭部のぜん動に伴う放電と収縮の動態について実験的検討を加えた。

実 験 方 法

雑種成犬 3 頭を用い, 静脈麻酔下に開腹, 伊藤の方法(伊藤, 1976)に準じて作製した防水型 strain gauge 2 個を幽門輪の 3 cm と 6 cm 口側の前庭部前壁に縫着, また, これに対応す

る大弯側と幽門輪肛側 3 cm の十二指腸壁の 3 か所に双極電極(極間距離 2 mm)を縫着, 各電極を腹壁皮下に通して頸部に引き出し, 頸輪のソケットに接続した。電極植込みより 2 週以上経過後, 無麻酔, 無拘束下に胃切除前における筋電図と収縮波をポリグラフにて誘導記録した。ついで, 再開腹により両側幹迷切を伴う近位胃切除(2/3)を施行, 電極を含めて温存された幽門側残胃(前庭部)をわれわれの interposition 法(古賀ら, 1977)により再建した。なお, 1 頭には残胃排出能を促す目的で幽門形成を付加した。胃切除後 3 週以上経過したのち, 胃切

除前と同様、無麻酔、無拘束下に測定実験を繰り返した。測定は一定時刻とし、24 時間絶食後の空腹時 60 分（食前）とかんずめ肉 200 g（日本ペットフード社）投与による食後期 120 分間を記録した。

結 果

1. 筋電図

近位胃切除前後における basic electric rhythm (BER) 動態について、試験食投与前後 60 分間の BER 間隔を検討した。胃切除前、食前における 3 頭の平均 BER 間隔は 12.7 ± 0.7 秒、食後のそれは 12.8 ± 0.7 秒で、食前後でほとんど変化はなかった。一方、胃切除後には、食前の 3 頭の平均 BER 間隔は 21.4 ± 4.3 秒、食後のそれは 16.3 ± 3.0 秒であり、食前後とも胃切除前に比べて有意 ($P < 0.001$) に BER の延

長、すなわち、BER 頻度の減少がみられた。また、BER のリズムは胃切除後 dysrhythmia が出現し、動揺性となった。胃切除後の食前後で約 5 秒の差がみられ、食後の BER 頻度は食前に比べて相対的に増加した。

ついで、食後の BER 動態について、15 分ごとの BER 間隔の平均値を求め、推移を検討した（図 1）。胃切除前では 3 頭とも同様のパターンで推移し、食直後 15 分で一過性に BER 間隔の延長がみられたが、これはこの時期での胃の受容性弛緩を示唆する所見と考えられた。しかし、胃切除後には食直後のこのような BER 間隔の延長はなく、逆に短縮傾向がみられた。3 頭中 2 頭では BER 間隔は 120 分まで同様のパターンで推移したが、幽門形成を加えた 1 頭では、60 分以降で食前の BER 間隔に復し、幽門形成による胃内容排出の促進効果を示唆する所見と考

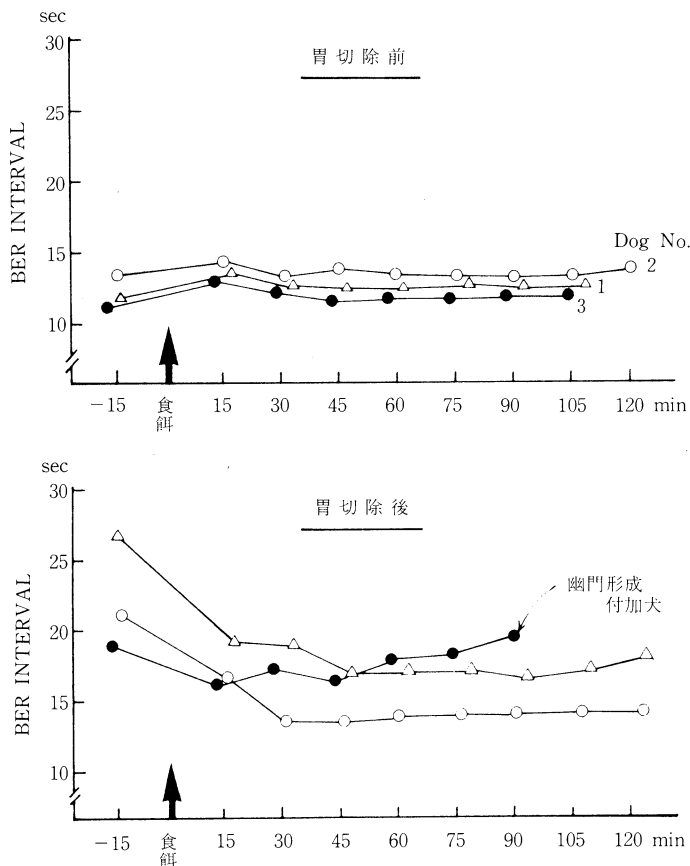
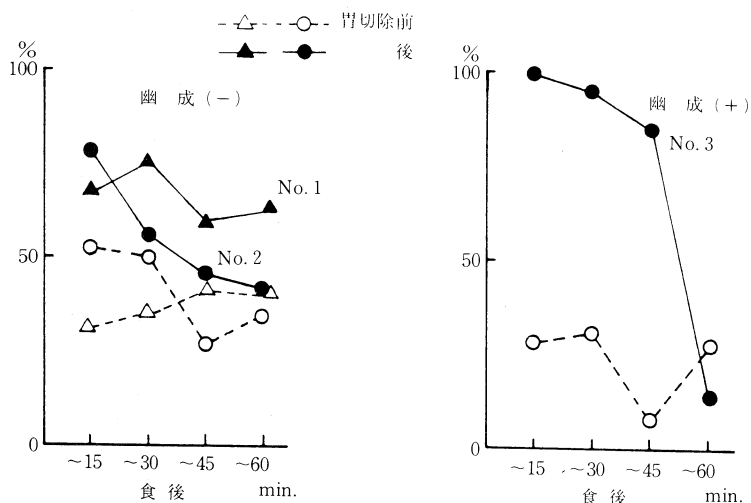


図 1. 近位胃切除前後の前庭部の BER の推移——15 分ごとの平均 BER 間隔

a. 収縮力50 g以上の出現頻度



b. 幽門形成付加犬の前庭部収縮波と筋電図所見

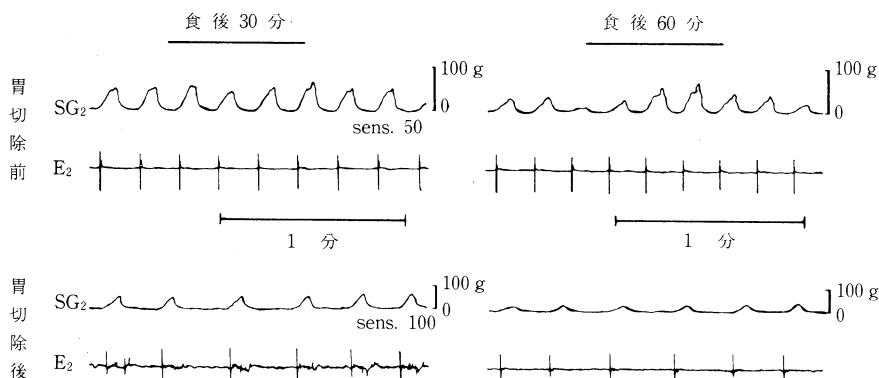


図2. 近位胃切除前後の前庭部収縮能

a: 胃切除後には50 g以上の収縮波の出現頻度が胃切除前より増加している。幽門形成付加犬 (No. 3) ではこの傾向が著しいが、60分では胃切除前の頻度に復している。

b: 幽門形成付加犬 (No. 3) の前庭部収縮波とBER所見。胃切除前には食後60分で収縮波はやや低下しているが、50 g以上の収縮が保たれている (上段)。胃切除後には食後60分時の収縮波は30分より弱くなり50 g以下である (下段)。

えられた。

2. 収縮波

前庭部2か所の収縮波を比べると幽門輪に近い方でより強い収縮がみられた。食後のぜん動性収縮波はBER放電に同期して出現し、その頻度はbarium mealによるX線TV下の観察時にみられたぜん動収縮の頻度ときわめて近似していることが確認された。

幽門輪に近いstrain gaugeによる収縮波で、

50 g以上の収縮の出現頻度を食後60分まで15分ごとに検討した (図2)。幽門形成を加えない2頭では、胃切除前に比べて胃切除後にはより強い収縮の出現頻度が増し、食後早期により高頻度であった。幽門形成付加犬でこの傾向はより顕著であったが、60分では胃切除前と同様の収縮動態に復した。このように、近位胃切除後の食後の前庭部収縮能は胃切除前よりむしろ増大することが示された。また、幽門形成を加え

た場合には、60分で急な収縮低下がみられたが、これは幽門形成による胃内容排出促進効果による影響と考えられた。

考察 および 結語

幹迷切を伴い、また、pace-makerが存在するといわれる胃体、底部が切除される近位胃切除においては、残胃前庭部のBER動態は大きく変化し、放電間隔の有意な延長、すなわち、放電頻度の減少が認められた。しかし、前庭部のぜん動性収縮は術後むしろ増強することが示された。

従来、近位胃切除後には、前庭部の atony (Tanner, 1951)あるいは spasmus (Nissen, 1952)が生じ、胃内容の停滞、さらには食道内逆流などの排出障害をきたすことが指摘されている。このため、本手術では幽門形成の付加が必要とされ、今回の検討でもその排出促進効果が示唆された。しかし、空腸脚挿入による inter-

position 法再建においては、幽門形成の有無で術後残胃の排出能に明らかな差を認めない事実もあり(西村ら, 1984), その適応を含めて本手術後残胃の運動機能に関してはさらに詳細な検討が必要である。

文 献

- 伊藤 漸 (1976). Extraluminal strain gage force transducer の作製と慢性植込. 日本平滑筋誌 13: 33-43.
- 古賀成昌ら (1977). 噴門側胃切除; 腸間膜を切離しない空腸挿入による再建. 手術 31: 1339-1349.
- 西村興亜ら (1984). 噴門側胃切除における幽門形成の有無と残胃の排出能. 日外会誌 85 臨時増刊: 217.
- Nissen R. (1952). Funktionelle und organische Störungen nach gastro-ösophagealen Anastomosen. *Helv. Chir. Acta* 19: 314-323.
- Tanner N.C. (1951). Neue Problem der Magen-chirurgie. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 267: 369-373.

幽門狭窄時の胃運動パターン

東京慈恵会医科大学 第二外科学教室

古 川 良 幸, 羽 生 信 義, 青 木 照 明
間 中 正 章, 長 尾 房 大

はじめに

幽門狭窄を伴った十二指腸潰瘍症例の胃排出能および胃運動パターンを解明するため、幽門輪の運動様式を詳細に観察したのち、幽門狭窄犬を作成して、ストレンゲージトランスデューサー(以下S.T.)による収縮パターンを検討した。またシメチジンの胃運動に及ぼす影響について興味ある知見を得たので報告する。

実験方法

雑種成犬の胃前庭部、幽門輪、十二指腸球部にS.T.を縫着し、意識下における胃収縮運動を昼夜連続記録した。さらに胃体部前壁に金属カニューレを縫着し、左側腹部より体外に誘導し

て胃液を10分間隔で採取した。

引き続き、絹糸で十二指腸球部が変形する程度に結紮した幽門狭窄犬を作成し、ST.を前庭部、十二指腸球部の漿膜面に縫着後記録した。また幽門狭窄犬にバリウム食400gを投与したのち、胃レントゲン写真にて正常犬と胃排出能を比較した。さらにシメチジン200mgを幽門狭窄犬、正常犬に投与して空腹期胃運動に及ぼす影響を検討した。

結 果

正常犬の幽門輪の運動は、digestive pattern(以下D.P.)とinterdigestive pattern(以下I.P.)が認められ、D.P.においては胃の他の部位とは異なり収縮波高が高くしかも盛衰の著明な

運動パターンを示し、時に空腹期に出現する強収縮波より高いことが認められた。I.P.においては、胃前庭部、十二指腸球部では強収縮期終了直後の休止期にはまったく収縮がみられないのに対し、幽門輪には小収縮波が認められた。

前庭部、幽門輪、十二指腸球部の D.P. を速い速度で記録してみると、前庭部の収縮に引き続き幽門輪は収縮するが、波高は必ずしも一致せず、これらの収縮とほぼ同時に十二指腸球部にも収縮波を認めた。また I.P. における前庭部の強収縮波は、盛衰の著明な 3~4 の収縮波が 1 つのグループを作るのに対し、幽門輪の強収縮波は、むしろ盛衰が少なく前庭部の最強収縮波の時に一致して、十二指腸運動は休止することが認められた。

胃体部に挿入した金属カニューレより 10 分間隔で胃液量を採取してみると、胃液量は強収縮前に高値を示し、強収縮終了直後には減少した。

そこで図 1 のごとく、meat meal 400 g を幽門狭窄犬に投与して前庭部、十二指腸球部の運動を記録すると、正常犬と同様 D.P. と I.P. が

認められ D.P. は著明に延長した。

バリウム食 400 g を投与して胃レントゲン写真を正常犬と比べてみると著明な胃の拡張を示し、食後 7 時間では明らかな胃内容停滞、排出遅延を認めた。

D.P. を正常犬と比べてみると、図 1 のごとく幽門狭窄では盛衰の著明な高収縮波が前庭部ばかりでなく十二指腸球部にも認められた。I.P. においては、典型的な空腹期強収縮が、周期的にほぼ一定間隔で出現した正常犬に対して、幽門狭窄では、強収縮前の微細な収縮運動すなわち phase II activity が長時間続き、空腹期全体としては、強収縮出現回数の著明な減少を認めた。

図 2 のごとく、幽門狭窄犬、正常犬にシメチジン 200 mg を I.P. の休止期に投与すると、幽門狭窄では phase II activity が著明に短縮し、phase III activity が早期に出現したのに対し、正常犬では収縮パターンに何ら影響も認められなかった。

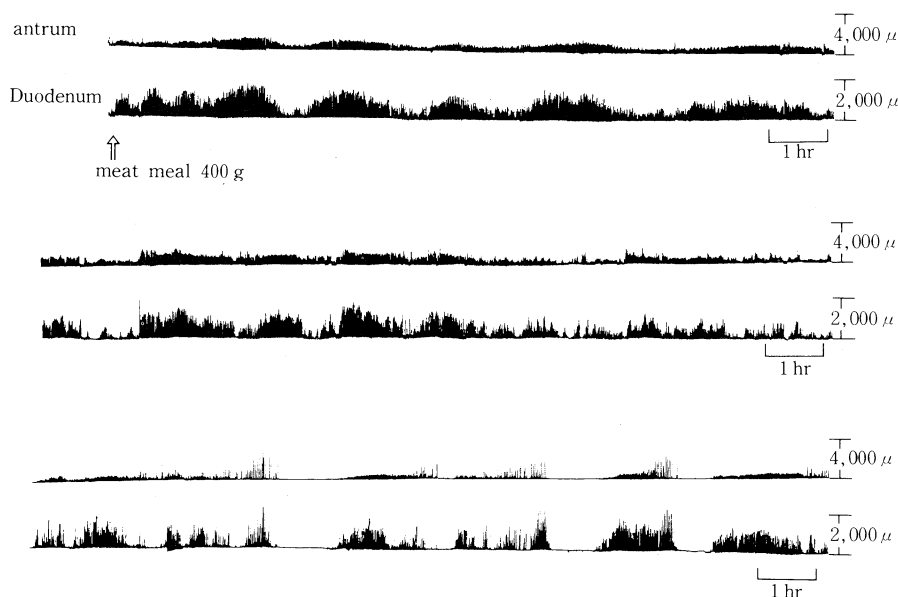


図 1. 幽門狭窄犬の胃収縮パターン。
波高の高い、盛衰の著明な収縮パターンが延々と続く digestive pattern と phase II activity の延長した interdigestive pattern が認められる。

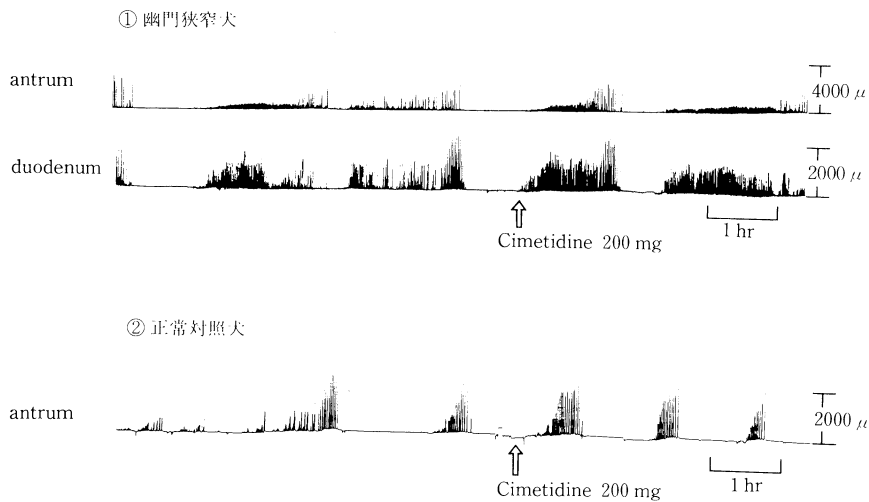


図2. interdigestive pattern における幽門狭窄犬と正常犬との比較およびシメチジンの影響。
幽門狭窄犬にシメチジン投与すると phase II activity は著明に短縮する。

ま と め

幽門輪の D.P. における波高の高い盛衰の著明な胃運動パターンは、胃内容排出を規制しているものと推察された。

幽門狭窄時の D.P. における収縮波高の増加、収縮波の著明な盛衰も胃内容排出と密接な関連を持つものと考えられ、I.P. における phase II activity の延長は、狭窄による胃液の胃内停滞、排出遅延に強い影響をうけているものと推察された。

シメチジンは正常胃の収縮パターンには影響を与えず、幽門狭窄などの病的状態が存在する時にかぎり胃運動に変化を及ぼしたが、それはシメチジン自体の薬理作用によるものではな

く、胃酸分泌抑制効果を介するものと考えられた。

文 献

- Carlson, H.C. *et al.* (1966). Motor action of the canine gastroduodenal junction, a cinegraphic, pressure and electric study, *Am. J. Dig. Dis.* **11**: 155-172.
- 古川良幸ら(1983). phototransducer で記録した幽門輪の運動. 日本平滑筋誌 **19**: 237-239.
- 高橋逸夫ら(1979). 不規則な空腹期収縮と十二指腸内 pH および血中モチリン濃度の変化, 消化管ホルモンの進歩, モチリンおよび他のペプチド, 消化管ホルモン研究会編, 110-120.
- 豊原一字(1973). 胃と十二指腸運動の関連についての筋電図学的研究. 日本平滑筋誌 **9**: 123-136.

選胃迷切兼幽門洞切除術における右胃大網枝の役割について

新潟大学医学部 第一外科学教室

吉田正弘, 高桑一喜, 松尾仁之
加藤知邦, 三浦宏二, 武藤輝一

はじめに

十二指腸潰瘍に対する選択的胃迷走神経切離術兼幽門洞切除術は、再発率、遠隔成績などの点で、秀れた術式であるが(堺ら 1963, 武藤ら 1974), 術後早期の胃内容停滯が難点であり, 番場らは 61.4% (番場 1966), Jordan は 54.6% (Jordan 1979) に, 術直後の胃内容停滯が認められたと報告している. このため教室では昭和 56 年より, 選択的胃迷走神経切離術兼幽門洞切除術を施行する際に, 右胃大網動静脈とこれに沿う神経枝を温存する術式を採用することによって, 術後の減酸率には変化なく胃内容停滯を軽減(武藤, 1982)している. 今回イヌを用いて実験し, 選択的胃迷走神経切離術兼幽門洞切除術における, 右胃大網枝の役割について検討したので報告する.

実験方法

雑種成犬 10 頭を使用した. まず, すべてのイヌ(イヌ番号 1~10)を全麻下に開腹し, 銀針双極電極と胃体部に 2 個, 十二指腸, 空腸に 3 個縫着し, 術後 2 週間以上たってから, 意識下に筋電図を導出記録し, 対照群とした. 次いで, イヌ 1~4 に対しては, 右胃大網枝を温存して選胃迷切兼幽門洞切除術を施行し, 温存群とした. イヌ 5~8 に対しては, 右胃大網枝を切離して選胃迷切兼幽門洞切除術を施行し切離群とした. さらにイヌ 9, 10 に対しては, 幽門洞切除術のみ施行して, 幽切群とした. 再建は, 3 群とも Billroth I 法で行なった. 術後 2 週間以上たってから, 対照群と同様に, 意識下に筋電図を導出記録した. 記録の条件は, (1) 24 時間絶食後, (2) 缶詰肉 200 g 投与後, (3) インスリン $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注後(血糖も採取)とした. 尚記録器の用紙

運搬速度は $1 \text{ mm}/\text{秒}$ とし増幅器の時定数は 0.3 秒 を用いた.

結 果

(1) 24 時間絶食後; 全群とも, 筋電図上 90 分~120 分間隔で, migrating myo-electric complex (MMC) が観察された. 対照群, 幽切群では, その大部分が胃より発生し, 下部腸管へ伝播するが, 温存群や切離群では, 大部分が十二指腸以下に発生し, 胃にはほとんど MMC が認められなかった.

十二指腸における MMC 1 周期あたりに, 胃で spike potentials (SP) の重積する, basic electric rhythm (BER) の頻度, すなわち, SP

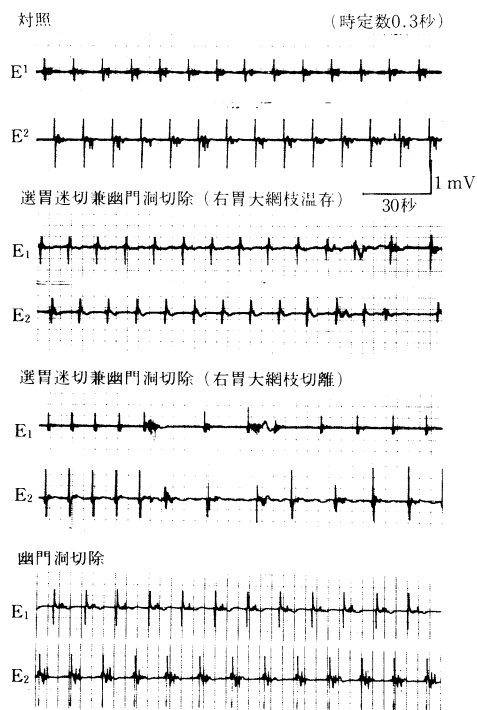


図 1. 缶詰肉 200 g 投与後 30 分の胃筋電図

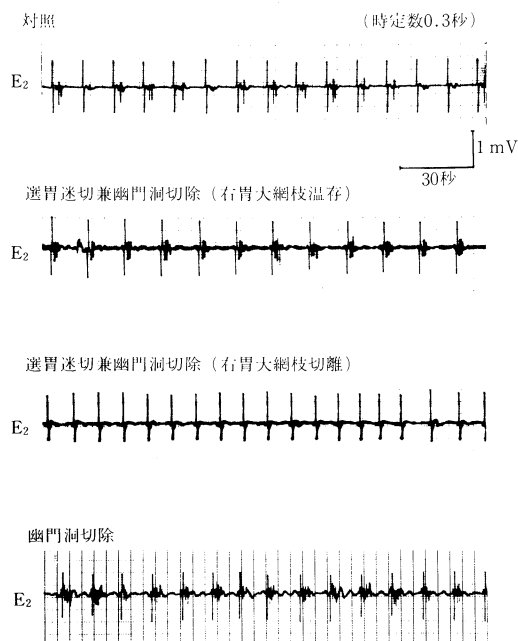


図2. インスリン投与後30分の胃筋電図

をとまう BER 数÷全 BER 数 (%) は、対照群 $11.7 \pm 2.9\%$ 温存群 $11.7 \pm 3.0\%$ 切離群 $7.8 \pm 2.9\%$ 幽切群 $12.5 \pm 3.4\%$ で、切離群は他の3群と比べ、有意 ($P < 0.01$) に減少していた。

(2) 食餌投与後; 缶詰肉 200 g 投与後30分の胃筋電図所見を比較すると、対照群と幽切群では口側より発生した SP をともなう BER が規則的に肛門側へ伝播するが、温存群と切離群では異所性興奮が頻発する (図1)。

食餌投与後の異所性興奮発生頻度は、温存群 $26.4 \pm 22.5\%$ 、切離群 $46.4 \pm 14.8\%$ で、切離群で有意 ($P < 0.05$) に頻発していた。また、BER の伝播速度は、対照群を 100% として、3群間で比較すると、温存群 $110.8 \pm 9.1\%$ 、切離群 $125.0 \pm 6.8\%$ 、幽切群 $108.0 \pm 11.6\%$ で、切離群の BER 伝播速度は、有意 ($P < 0.05$) に遅延していた。

(3) インスリン投与後; インスリン $0.3 \mu\text{g}$ 静注後30分では、血糖は前値平均 86 mg/I

から平均 32 mg/I まで低下する。血糖低下にともなう、対照群、温存群、幽切群では、胃 BER に連続的に SP 重積が認められるようになるが、切離群では、血糖の低下にもかかわらず、胃 BER に SP 重積が認められなかった (図2)。

さらに、温存群では、インスリン投与直後連続的に SP が重積する現象は、アトロピン投与により抑制されるが、このことは、右胃大網動静脈に沿う神経枝には、ユリン作動性神経が存在することを示唆する所見と思われた。

ま と め

1. 選択的胃迷走神経切離術兼幽門洞切除術を施行する際に、右胃大網動静脈とこれに沿う神経枝を温存することによって、空腹時での spike potentials の増加、食餌投与後の異所性興奮発生頻度の減少、および正蠕動伝播速度の改善が認められた。

2. 右胃大網動静脈に沿う神経枝にはコリン作動性神経の存在することが示唆された。

文 献

- 番場道夫 (1966). 消化性潰瘍に対する“保存的”胃切除に関する臨床的、実験的研究, 第1編, 臨床的観察. 日外会誌 67: 108~158.
- Jordan P.H. (1979). An interim report on parietal cell vagotomy versus selective vagotomy and antrectomy for treatment of peptic ulcer. *Ann. Surg.* 189, 643.
- 武藤輝一, 他 (1974). 迷切の遠隔成績一主として幽門洞切除十迷切について. 外科診療 16: 644~648.
- 武藤輝一 (1982). 消化性潰瘍の外科一外科術式の選択とその成績. 日外会誌 83: 837~841.
- 堺 哲郎, 他 (1963). 消化性潰瘍に対する迷走神経切断術の価値判断. 外科治療 9: 167~177.

小腸大量切除後の胃平滑筋筋電図の変化

徳島大学医学部 第一外科学教室

森 本 博 文, 安 藤 道 夫, 和 田 大 助

斉 藤 恒 雄, 古 味 信 彦

はじめに

小腸大量切除後に発生する short bowel syndrome については実験研究によって検討が加えられているが、未だ多くの不明な点が残されている。特に胃および腸管の運動についての研究は少ない。今回、我々は小腸大量切除後の、犬胃の平滑筋筋電図を観察し、興味ある知見を得たので報告する。

実験方法

体重 10~15 kg の雑種成犬 12 頭を用い、胃前壁大弯側寄りに、胃体部から幽門洞部にかけて教室考案の銀針双極電極 4 個を縫着した。縫着後 2~3 週目に再開腹し、肛門側小腸の大量切除(約 55~65%)と口側小腸の大量切除(55~65%)を、それぞれ 5 頭ずつ行った。2 頭はコントロールの意味で Treiz より約 10 cm の部位で空腸を横切後吻合した。吻合はすべて端々吻合で、Albert-Lembert 2 層縫合を行った。筋電図の観察は各手術前後にわたって、空腹時と、食後とに分けて行った。

実験成績

図 1-a は切除前後の BER 放電頻度の変化をグラフで示したものである。それぞれ 5 頭の術前術後数日間の値を平均して示した。空腹時と食後の BER 放電頻度を比較すると空腹時よりも食後に低下する傾向がみられ、3~10% の低下率であった。切除前後での放電頻度はほとんど変化はないが、やや減少傾向にある。横切犬で 10~15% の低下が見られるが、2 頭のうちの 1 頭が例外的に低下したためであり、その原因は不明である。図 1-b は伝播速度の変化を示したものである。食後低下傾向にあり 3~15% の低下率である。切除前後で比較すると、肛門側切除が口側切除より減少率が高かった。空腹時にはほとんど差はないが、食後 30 分では肛門側 17% に対して口側では 6.7%、食後 60 分では肛門側 15.1%、口側 5.8%、食後 120 分では、12.9% と 6% と、いずれも有意差 ($P < 0.05$) を認めた。横切のみを行った犬(2 頭)では 1~4% と減少率は軽度であった。図 1-c には肛門側小腸大量切除を行った犬の、筋電図を示した。本実験例の場合は電極 E_1 と E_2 の間つまり体部

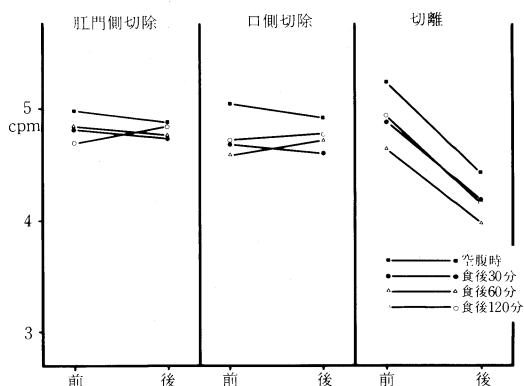


図 1-a 小腸切除前後での BER 放電頻度の変動

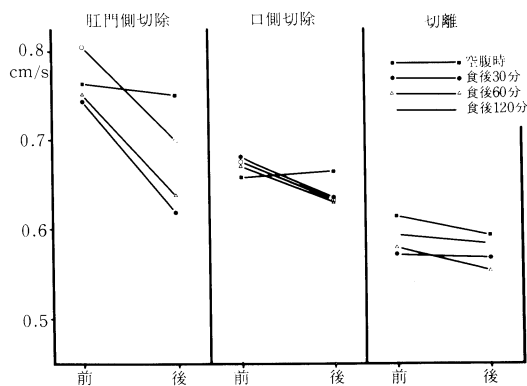


図 1-b 小腸切除前後での BER 伝播速度の変動

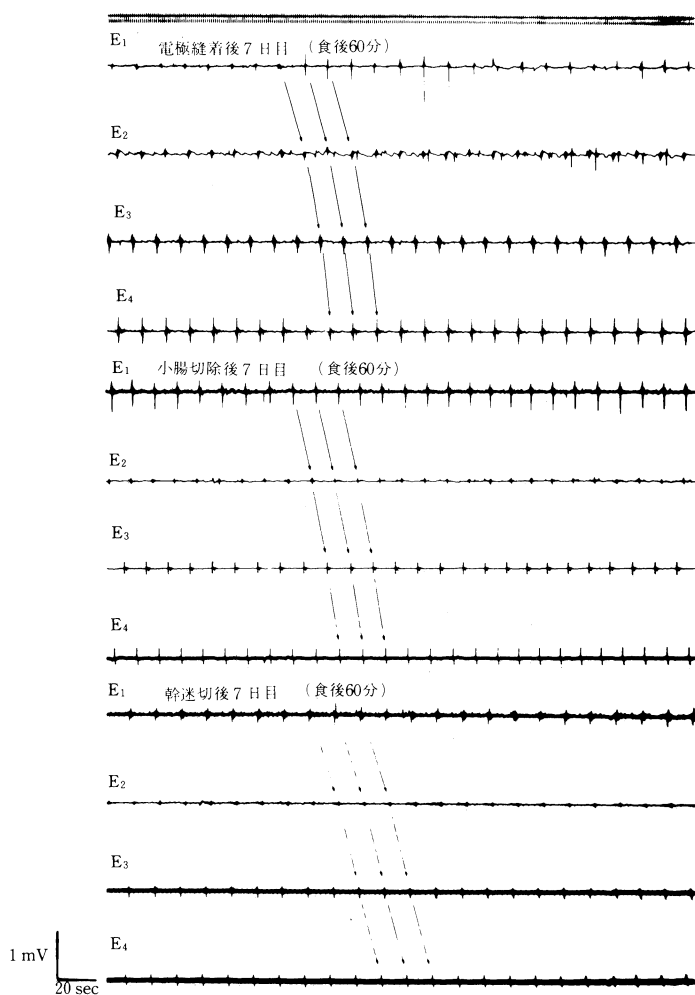


図 1-c

で最も伝播速度が低下しているが、別の実験例では上昇しているものもあり、体部では不安定な速度変化を示している。これに対し幽門洞部では常に低下傾向にある。図2のa, b, cは小腸切除後2週間目で, truncal vagotomyを行った犬の筋電図およびグラフである。伝播速度は小腸切除で約9~15%の低下, truncal vagotomyではさらに約22~35%の低下を示している。放電頻度は逆に上昇傾向にある。

ま と め

今回の実験成績を要約すると次のようになる。

1. 小腸大量切除によって犬胃の平滑筋筋電

図のBERの伝播速度は低下する。

2. 減少率は肛門側小腸大量切除で13~17%に対して口側では6~7%と肛門側が小腸切除の影響が有意に大きかった。

3. 小腸切除後の伝播速度低下が最も著明なのは食後30~60分でその後は徐々に空腹時の値にもどった。空腹時では伝播速度の変化はほとんど見られない。

4. 放電頻度については、切除前後で有意差はなかった。

実験例数が未だ少なく結論は差し控えたいが、肛門側小腸大量切除と口側小腸大量切除とは異なる筋電図が観察された理由は、神経的な因子による影響ではなく、体液性因子としての

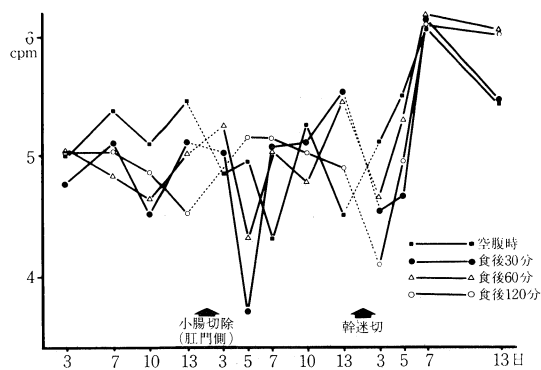


図 2-a BER 放電頻度の経日的変動

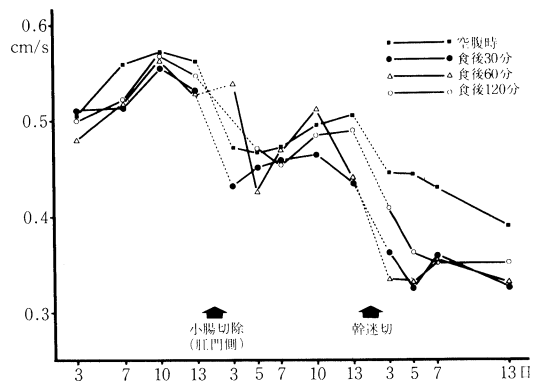


図 2-b BER 伝播速度の経日的変動

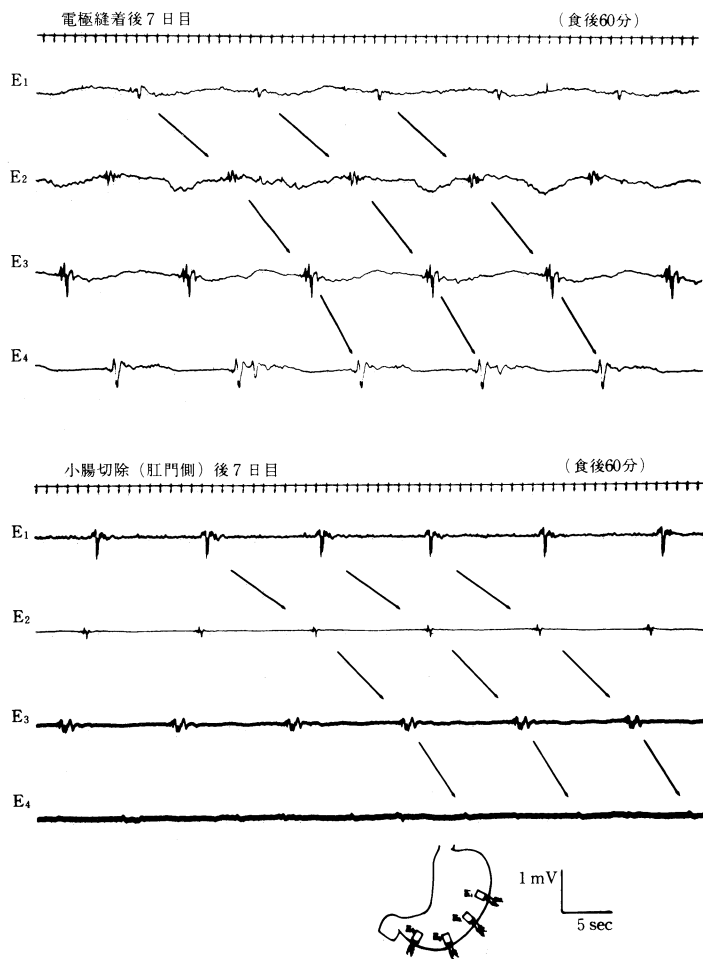


図 2-c

secretin, cholecystokinin-pancreozymin, gastrin, motilin などが関与している可能性を考え、更に検討を続行している。truncal vagotomy の効果については、未だ実験例数が少ないので同じく結論はできないが、BER の伝播速度は著明に低下する傾向がみられる。

文 献

蔵本守雄 (1971). 広範囲腸切除後の機能障害と対

策, 日本平滑筋誌 7: 118-133.

桑島輝夫ら (1975). 植込み双極電極導出法による消化管筋電図及び電極作製方法と埋没方法, 日本平滑筋誌 11: 21-27.

大柳治正, 斎藤洋一 (1982). 小腸広範囲切除後の問題点, 外科治療 47: 142-148.

竹村克二 (1982). 小腸大量切除に関する基礎的研究, お茶の水医学雑誌 30: 229-242.

エリスロマイシンの消化管収縮運動に対する作用 ——抗生物質の消化器に対する副作用の検討——

群馬大学 医療技術短期大学部 および *医学部第一外科学教室

伊 藤 漸, *鈴木 知 明, *中 屋 光 雄

抗生物質は現代医療にとって欠くべからざるものであるが、種々の副作用のあることも知られている。その副作用の中で消化器に対するものは比較的多く、そのため抗生物質の投与に際しては胃腸薬を併用することも多い。しかし、抗生物質のもつ消化器の副作用が如何なる機序によって惹起される異常な状態なのかは殆んど解明されていない。

本研究ではエリスロマイシン (EM) のもつ消化管に対する作用を検討し、従来報告されたヒトにおける副作用を理解するのに好都合な結果が得られたので報告する。

実 験 方 法

雑種成犬5頭に1カ月以上前にわれわれが開発作製した force transducer を消化管漿膜面に慢性縫着した。縫着部位は胃体部、幽門輪より3 cm 口側の胃前庭部、十二指腸中部、Treitz 靱帯より20 cm 及び70 cm 肛側の上部空腸で、夫々の輪状筋収縮がとれる方向に transducer を縫着した。これら消化管の収縮運動は増巾器を介しペン書きレコーダーに記録した。実験は空腹期収縮が胃に出現してからの空腹期で、胃の収縮運動休止期に生理食塩水 10 ml に稀釈溶解した EM (注射用エリスロシン, (株)日本ア

ポット)を約10秒間かけて、あらかじめ上大静脈内に慢性留置してあるシリコンチューブを介して投与した。EM 投与後から胃前庭部の収縮運動を量的に測定するために、収縮曲線下の面積を積分計にて測定し、運動量に変換し、これに基いて用量反応曲線を作製した。イヌのアトロピン処理は先づ0.05 mg/kg を静注し、つづいて0.05 mg/kg-hr の割合で実験期間中維持した。

結 果

1. 健康な成犬では摂食後平均15時間後から胃に空腹期収縮 (IMC) が発現し、平均120±8.6分の間隔で規則正しく IMC が胃に発現した。IMC と IMC の間では胃は殆んど収縮運動を示さなかった。

2. EM 10 mg/kg を胃の IMC が終了し10分後に静脈内に投与すると図1に示す通り、先づ胃体部には極めて強い tonic な収縮運動がおこり、2~3分後からは phasic な収縮を混えた収縮運動がひきおこされ次第に減衰した。一方、胃前庭部にも強い収縮力をもつ phasic な収縮運動がひきおこされ、やがて胃体部の tonic な収縮運動と呼応した。十二指腸や小腸上部の収縮運動も、EM 投与と同時に起こり3-4分後に

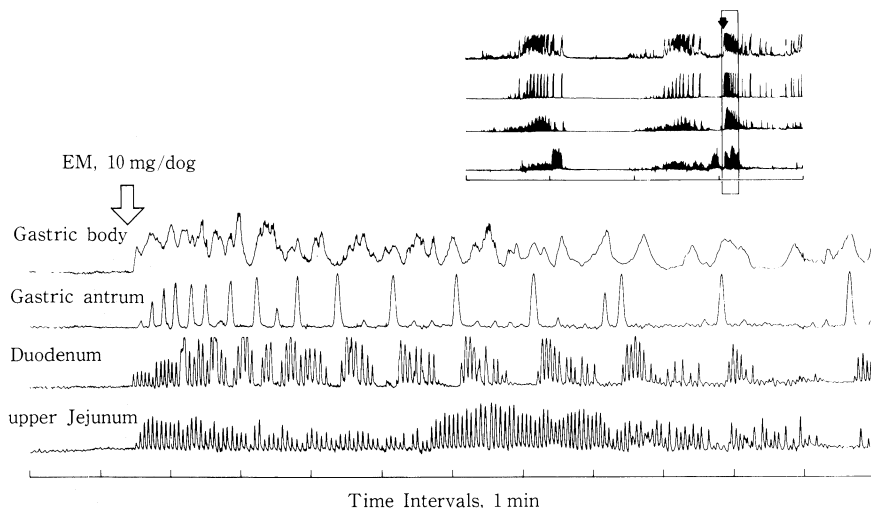


図1. エリスロマイシン (EM) 10 mg/dog の静脈内投与による胃, 十二指腸, 空腸上部の収縮運動に対する作用, 上部挿図はその前後4時間に亘る低速記録で, 四角で囲んだ部分の詳細が本図全体に示されている。

は胃前庭部と十二指腸の間には収縮・弛緩の関係が現われた。こうした収縮運動の収縮力是一日の収縮波の中で最も強力なIMCの収縮力に匹敵した。一方, 胃前庭部における運動量(Y)は用量(X)反応性に増大し, $Y = 39.7 \log X + 36$, $r = 0.973$ であった。

3. EMの投与量が10 mg/kg以上になると空腸から胃前庭部に向う強力な逆蠕動波を伴う嘔気, 嘔吐がみとめられた。

4. アトロピン処理犬ではEMの消化管に対する収縮刺激作用は殆んど抑えられた。

考 察

EMを静脈内投与した際に認められる副作用はEMのもつ強力な胃, 十二指腸, 小腸上部に対する収縮運動刺激作用によるものであることが示唆された。又, この刺激作用がコリン作働性神経を介することも想定された。

EMが消化管平滑筋に作用することは報告されているが(American Hospital Formulary Service, 1984), その詳細は明らかにされていない。一方, 臨床的には最近, 静脈内投与による消化管に対する副作用が報告され(Austin, 1980; Blenk, 1980; Marlin, 1983), 注目されているが, 経口投与では副作用の発現は約6%と

低率である(Kuder 1960)。このことは投与法の違いにもとづく血中EM濃度の差に起因するものと考えられるが, EMがどのような機序で平滑筋収縮を亢進させるかは不明である。

しかし, 本研究に用いた方法は, これからの医薬品開発に当り, その初期の段階において, 将来, 消化器に対する副作用の有無を予測する上で, 有効な方法であるとも云える。

文 献

- Austin, K.L., Mather, L.E., Philpot, C.R., and McDonald, P.J. (1980). Intersubject and dose-related variability after intravenous administration of erythromycin. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **10**: 273-279.
- Blenk, H., Blenk, B., Jahneke, G., Simm, K., Lucke, B. v. and LaFranier, D.A.J. (1980). Erythromycin infusions for treatment of infections in the ear, nose and throat region. *J. Int. Med. Res.* **8**, (Suppl. 2): 41-46.
- Kuder, H.V. (1960). Propionyl erythromycin: A review of 20,525 case reports for side effect data. *Clin. Pharmacol. Therap.* **1**: 604-609.
- Marlin, G.E., Thompson, P.J., Jenkins, C.R., Burgess, K.R. and LaFranier, D.A.J. (1983). Study of serum levels, venous irritation and gastrointestinal side-effects with intravenous

erythromycin lactobionate in patients with
bronchopulmonary infection. *Human Toxicol.*

2: 593-605.

Cisapride のモチリン様作用

群馬大学医学部 第一外科学教室 および *医療短期大学部 生理

鈴木 知 明, 中 屋 光 雄, 中 村 卓 次

*伊 藤 漸

結 言

外科領域において、イレウスの改善あるいは、術後の消化管運動の回復などは重要な問題である。Szurszewski (1969)により報告された消化管における interdigestive migrating contractions (IMC) の出現は、消化管の正常な機能を司どるうえで、大きな役割を果していると思われる。

一方、cisapride は、胃、十二指腸の運動を昂進する substance として最近報告された (Schuurkes *et al.* 1984)。

今回、われわれは、cisapride の空腹期におけ

る消化管運動への作用を検討し、更に IMC のメカニズムについての考察を加え、報告する。

実 験 方 法

雑種成犬 5 頭を用い、麻酔下 (ペントバルビタール, 30 mg/kg) にて、胃体部、胃前庭部(幽門輪より 3 cm 口側)、十二指腸 (すい管開口部対側)、空腸 1, 2 (Treitz 靱帯より 20 cm および 70 cm 遠位側) に、輪状筋収縮がとれる方向に force transducer を縫着した。右外頸静脈より、Silastic tube を留置し、術後輸液、採血、試料の投与に用いた。実験は、胃に IMC が起きている時と、胃の IMC 終了後 10 分の時期に、cisa-

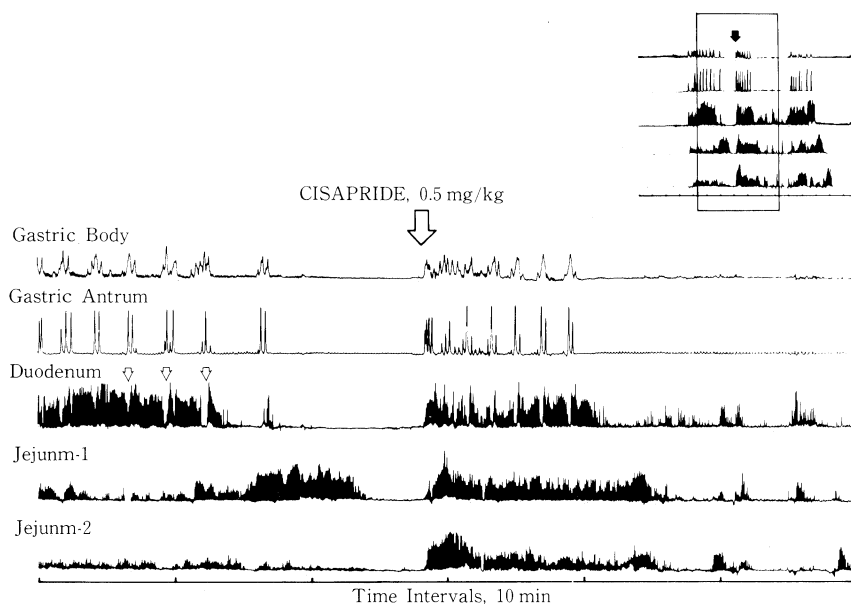


図 1. cisapride を投与すると、胃体部～空腸に至るまで強収縮運動が認められるが、遠位側への伝播は認められない。

pride を bolus injection にて投与した。後者の場合には、同時に 10 分毎に採血を行い、RIA 法にて血清モチリン値を測定し、IMC の時期の値と比較し、パーセントで表した。

成 績

自然に起きた胃の IMC 中に、cisapride (0.125-0.5 mg/kg) を投与しても、IMC は作用を受ず、遠位消化管への伝播も影響されなかった。

一方、IMC 終了後 10 分に cisapride を投与すると、胃、十二指腸、空腸には、同時に強収縮運動が起された (図 1)。しかし、これらの強収縮運動は、遠位消化管へ伝播しなかった。

また、cisapride を投与してから 10 分間の胃前庭部の収縮運動量 (Y) と cisapride の投与量 (X) との間には、用量依存の関係は認められなかった ($Y=1.4 \log X+12.3$, $r=0.07$)。

更に、強収縮運動が、cisapride により起された時の 10 分毎の血清モチリンは、IMC 時のモチリンを 100% とすると、 $88 \pm 7.7\%$, $83 \pm 6.1\%$,

$86 \pm 13.5\%$ であり、control ($92 \pm 6.7\%$, $72 \pm 4.0\%$, $65 \pm 3.8\%$ 各各) に比べ、有意差は認めなかった (図 2)。

cisapride により IMC 様運動は、atropine ($0.05 \text{ mg/kg} + 0.05 \text{ mg/kg-hr}$) により抑制された。また、pentagastrin ($1.5 \mu\text{g/kg}$) および、CCK-op ($0.25 \mu\text{g/kg}$) によっても抑制された。

考 察

消化管の IMC (Szurszewski, 1969) が、モチリンにより体液性調節を受けていることが報告されて以来 (Itoh *et al.*, 1967), 空腹期の胃に IMC 様運動を再現できる substance はモチリンが唯一のものと思われてきた (Wingate *et al.*, 1976)。しかし、今回、cisapride が血清モチリンの上昇を伴わず、胃に IMC 様運動をひき起したことは、モチリンが IMC 発現に必ずしも必要でないことを示唆している。

また、cisapride によって起された胃の強収縮運動が、遠位消化管に伝播しないことから、強収縮運動と伝播はそれぞれ異なった現象であると思われる。

すなわち、IMC という消化管運動は、血清モチリン値の上昇、胃における強収縮運動、遠位消化管への伝播という 3 つの factor が、統合されて形造られる一連の現象であるといえる。

文 献

- Itoh, Z. *et al.* (1976). Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scand. J. Gastroent.* **11**, Suppl. **39**: 93-110.
- Schuurkes *et al.* (1984). Stimulating effects of cisapride on antroduodenal motility in the conscious dog. In: *Proceedings of 9th international symposium on gastrointestinal motility*, ed. by Roman, C., MTP Press, Lancaster.
- Szurszewski, J.H. (1969). A migrating electric complex of canine small intestine. *Am. J. Physiol.* **217**: 1757-1763.
- Wingate *et al.* (1976). Motilin-induced electrical activity in the canine gastrointestinal tract. *Scand. J. Gastroent.* **11**, Suppl. **39**: 110-118.

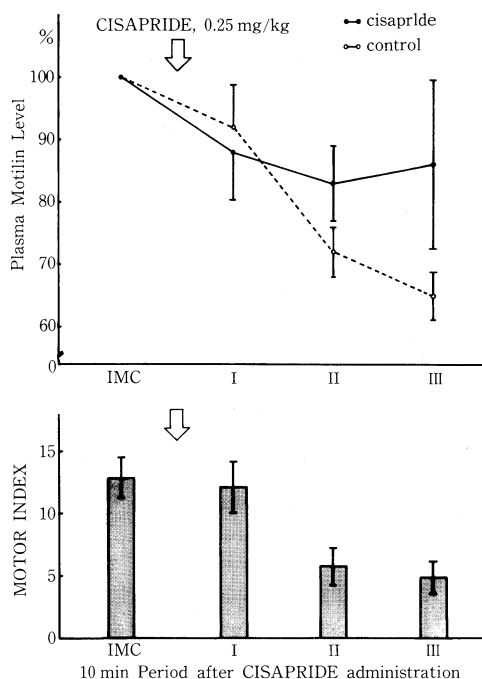


図 2. cisapride 投与後の血清モチリン値は、control に比べ有意差は認めなかった。

暑熱の胃腸運動に及ぼす影響

長崎大学熱帯医学研究所 環境生理

土 屋 勝 彦, Soeliadi, HW, 范 育 仁

植 木 健, 小 坂 光 男

はじめに

暑熱又は発熱による高温時の胃腸機能の低下は熱帯地住民にとって重要な問題である。Cannon (1906) が、イヌが発熱した場合の胃腸運動の減退について報告して以来、多くの研究があるが、その機序については未だ十分に明らかにされていない。本研究では発熱によらない高温時の胃腸運動に対する影響及び摘出腸管の自発収縮への浴液温度の影響を検討した。

材料 と 方法

生体内実験：ペントバルビタール 25 mg/kg (i.v.) で麻酔した雑種成犬とウレタン 1 g/kg (s.c.) で麻酔した家兎を実験に供した。動物の全身の毛を除去し、気管カニューレを装着した。容積 250 l のチェンバーに動物を横臥させ、庫内の気温を室温から約 45°C に上げ、暑熱暴露を行った。胃幽門部の運動をゴム球法で、直腸温はサーミスター温度計で連続記録した。

生体外実験：ウレタン麻酔した家兎から約 30 mm の空腸片を摘出し、容積 200 ml の Tyrode bath 中で Trendelenburg 法で懸垂し、内圧は 0 cmH₂O とした。腸片の縦軸方向の自発収縮を 3 グラムの等張力のもとにストレインゲージトランスデューサーによって連続記録した。タイロッド液は酸素ガスで常時充分に通気され、その温度は容器の外層の灌流水の温度を変化させて調節した。運動量の評価：ゴム球法による胃運動の 4 分又は 2 分間の機械曲線の全長を比較した。すなわち、39.0°C 及び 38.5°C のときの運動量を各々ウサギ及びイヌの基準とし、正常体温時の機械曲線の長さを 100 とし、色々な体温時のそれを百分率で示した。摘出空腸片の自発収縮は Motility Index, MI によ

て表現された。MI (mm×min⁻¹) = \bar{H} (mm) × F (min⁻¹)、 \bar{H} は平均収縮波高 (振幅)、F は収縮頻数。

結 果

A. 生体内実験：イヌ又はウサギを約 45°C の暑熱に暴露すると、直腸温は 2°C ~ 3°C/hr の割合で上昇した。胃運動は直腸温が上昇にともない減退した。すなわち直腸温の上昇すると機械曲線の振巾の著しい減少が観察された。なお動物を再び中性温に暴露すると直腸温は低下して、胃運動は回復した。ウサギ及びイヌの直腸温と胃運動の関係を図 1 に示す。図中の a, b, c 及び d で示されるグラフは各々別の個体による結果である。この図からわかるように、直腸温の上昇時 (白丸) においても下降時 (黒丸) に

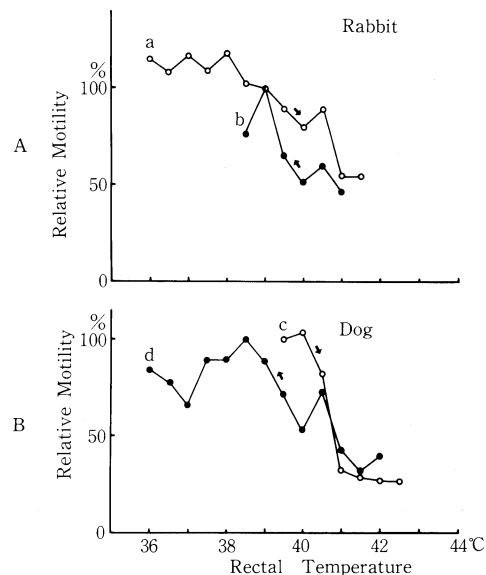


図 1. ウサギ及びイヌの直腸温と胃運動の関係。図中の a, b, c 及び d は各々別の個体の結果を示す。白丸：直腸温上昇期，黒丸：直腸温下降期，矢印は各々温度変化の方向を示す。

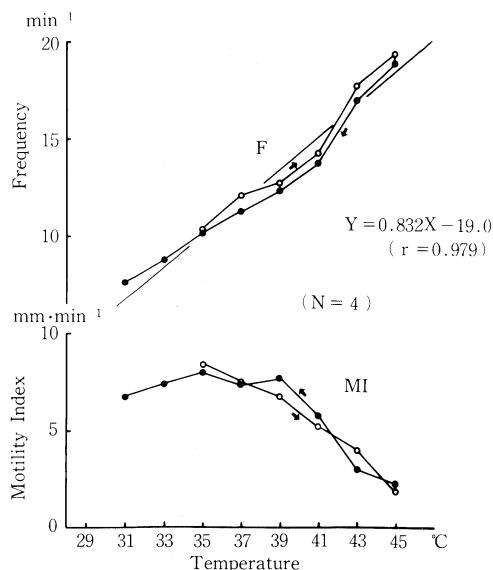


図2. 浴液温度の家兎摘出空腸片の自発収縮に及ぼす影響。
F: 収縮頻数 (min^{-1}), MI: Motility Index ($\text{mm} \times \text{min}^{-1}$), 白丸: 温度上昇期における4例の平均値, 黒丸: 温度下降期における4例の平均値, 矢印は各々温度変化の方向を示す。

においても直腸温が高いほど胃運動は減弱した。

B. 生体外実験: 家兎空腸片を摘出後先ず 36°C のタイロード液に30分浸した後, 2°C , 10分で階段式に 37°C , 39°C , 41°C , 43°C , 45°C , と浴液の温度を上昇させた。温度の上昇とともに機械曲線の振巾の減少及び収縮頻数の増加が観察された。運動量を Motility Index, すなわち, \bar{H} (平均振巾) と F (頻数) の積として表現しても, 温度の上昇にともない Motility Index は減少した。温度の急上昇によって振巾の激減するいわゆる Dynamic Response も見られた。次に浴液の温度を 30°C から 45°C まで平均 $0.2^{\circ}\text{C}/\text{min}$ の割合で連続的に往復変化させたときの, 収縮頻数 F 及び Motility Index を図2に示す。白丸及び黒丸は各々温度上昇期の4例の平均値である。収縮頻数は温度と正の相関がありその回帰直線は $Y = 0.832X - 19.0$ ($r = 0.979$) で表わされた。Motility Index は $35^{\circ}\text{C} \sim 37^{\circ}\text{C}$ を頂点とし, それ以上又はそれ以下においては値は減少した。

考 察

本研究でウサギ及びビヌにおいて, 暑熱暴露による高体温時に胃運動が低下することが示された。これは, Misiewicz 等(1968)のヒトにおける観察と一致する。発熱時の胃腸運動と発熱物質との関連についての多くの研究 (Miert, 1980) があるが, 本研究の場合は発熱物質そのものの作用を考慮する必要がない。ウサギ摘出空腸片の自発収縮の頻度と温度は正の相関を示したがその Motility Index の温度特性はいわゆる釣り鐘型であった。これは, Sams & Winkelmann (1969) の報告したウサギ耳動脈の平滑筋の張力と温度の関係に似ている。フグ毒を使用した予備実験の結果から上述の摘出小腸片の温度特性は主として腸筋自身の性質に由来することが示唆された。低温の平滑筋の活動促進に関する研究 (Magaribuchi *et al.*, 1973) は多いが高温域における平滑筋の活動抑制をとり扱った研究は少ない。

高体温による胃腸運動の低下について従来は主として外来神経を介する機序が注目されていたが, 本研究から高温が直接に臓器自身の活動を抑制する可能性についても考慮する必要があると考えられる。

文 献

- Cannon, W.B. (1906). Recent advances in the physiology of the digestive organs bearing on medicine and surgery. *Amer. J. Med. Sci.* **131**: 563-577.
- Magaribuchi, T., Ito, Y. & Kuriyama, H. (1973). Effects of rapid cooling on the mechanical and electrical activities of smooth muscles of guinea pig stomach and taenia coli. *J. Gen. Physiol.* **61**: 323-341.
- Miert, A.S.J.P.A.M. (1980). Fever and gastric function, 57-70, In: *Fever*, edited by Lipton, J. M., p. 57-70, Raven Press, New York.
- Misiewicz, J.J. *et al.* (1968). The effect of elevated body temperature and of stress on the motility of stomach and colon in man. *Clin. Sci.* **34**: 149-159.
- Sams, W.M. Jr. & Winkelmann, R.K. (1969).

Temperature effects on isolated resistance
vessels of skin and mesentery. *Amer. J.*

Physiol. 216: 112-116.

意識下におけるプログルミドの消化管運動 および胃酸分泌に対する作用

群馬大学医学部 第一外科学教室 および *医療短期大学部 生理

鈴木 知明, 中屋 光雄, 中村 卓次

*伊藤 漸

緒 言

抗ガストリン剤といわれるプログルミドの作用の検討 (Ivan, 1967; Bali *et al.*, 1978; Mantovani *et al.*, 1971) は, 未だ充分な結論を得るに至っていない. 今回, われわれは, 意識下のイヌを用いて, 消化管運動および胃酸分泌への作用を検討するとともに, 空腹期強収縮波群 (以下 IMC: Szurszewski, 1969) に対する影響を調べたので報告する.

実験方法

雑種成犬 5 頭を用い, 麻酔下 (ペントバルビタール, 30 mg/kg) にて, 胃体部, 胃前庭部 (幽門輪より 3 cm 口側), 十二指腸 (すい管開口部対側), 空腸に, 輪状筋収縮がとれる方向に force transducer を縫着した. 右外頸静脈より, Silastic tube を留置し, 術後輪液, 採血, 試料の投与に用いた.

更にそのうち 3 頭には, 迷走神経を温存した Pavlov pouch を作製し, pouch 内を生理食塩水で還流して, その還流液の pH を連続的に測定した.

実験は, 胃に IMC が起きている時期と, 胃の IMC 終了後 10 分の時期に行った. 前者の場合は, プログルミド 400 mg/kg-hr を 30 分間投与した. 後者の場合は, プログルミド 400 mg/kg-hr を 40 分間投与し, 投与後 20 分目よりペンタガストリン 4 μ g/kg-hr の 20 分間の刺激もしくは, 肉汁刺激を行い, プログルミド投与開始より 10 分毎の pouch 内の pH を測定した.

また, 肉汁刺激の場合は, 同時に血清ガストリン値を RIA 法にて測定した.

成 績

自然に起きた IMC は, プログルミドの作用を受ず, 遠位消化管へ伝播した. また, IMC 終了から, 次の IMC の終了までの cycle は, 自然の場合が 112 ± 12 分, プログルミド投与の場合が 122 ± 5 分で, 有意差がなかった.

ペンタガストリン刺激後の 10 分毎の胃前庭部の収縮頻度 (回/分) は, プログルミド + ペンタガストリンの場合が, 5.18 ± 0.17 , 5.30 ± 0.23 で, control (5.05 ± 0.05 , 5.55 ± 0.05 各々) に比べ, 有意差を認めなかった (表 1).

しかし, pouch 内の還流液の pH の変化は, プログルミド投与開始後 40 分, 50 分, 60 分の値が 2.4 ± 0.3 , 2.3 ± 0.2 , 2.5 ± 0.2 で, control (1.6 ± 0.4 , 1.7 ± 0.2 , 2.1 ± 0.2 各々) に比べ, 有意に高値を示した (図 1).

肉汁刺激をした場合は, 刺激後 10 分, 20 分の胃前庭部の収縮頻度は, プログルミド: 4.7 ± 0.2 , 5.1 ± 0.1 に対し, control: 4.6 ± 0.2 , 5.2 ± 0.1 各々であり, プログルミド投与開始後 40 分,

表1.

	frequencies of contractions (c/min) stimulated by pentagastrin	
	10 min	20 min
proglumide	5.18 ± 0.17	5.30 ± 0.23
control	5.05 ± 0.05	5.55 ± 0.05

Mean \pm S.E. (n=5). ペンタガストリン刺激後 10 分, 20 分の値には, 有意差を認めなかった.

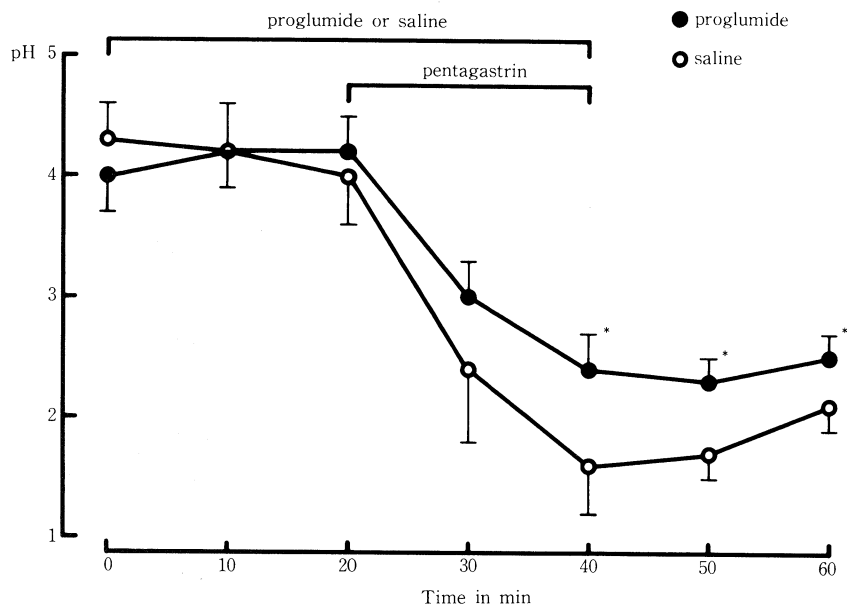


図1. プログルミド投与後40分めの値より、pHは有意の高値を示した。

50分、60分の pouch 内の pH の値は、プログルミド: 1.8 ± 0.3 , 1.7 ± 0.3 , 1.7 ± 0.3 に対し control: 1.6 ± 0.3 , 1.5 ± 0.3 , 1.3 ± 0.3 で、いずれも有意差を認めなかった。

また、肉汁刺激後の10分毎のガストリンの値は (pg/ml) は、 162 ± 96.4 , 209 ± 83 , 174 ± 65.9 で、control (92 ± 32.8 , 106 ± 39.5 , 104 ± 31 各々) に比べて有意差はなかった。

考 察

プログルミドは、IMC およびペンタガストリンによる胃の収縮運動に影響を与えず、胃酸分泌を抑制することがわかった。すなわち、プログルミドの抗ガストリン作用は、胃酸分泌にのみ有効であり、胃収縮運動とくに収縮頻度を昂進させるガストリンの作用には無効であり、消化管運動抑制をもたない制酸剤といえる。

一方、肉汁刺激による胃酸分泌には、ガスト

リン以外の factor による刺激が加わるので、プログルミドのみでは有意な変化は得られなかったものと思われる。

文 献

- Bali, J.P. et. al. (1979). The inhibitory effect of proglumide on gastric acid secretion: experimental study in the rat. In: *Proglumide and other gastrin-receptor antagonist*, ed. by J. Weiss. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford.
- Danhof, I.E. (1967). Attività della xylamide, CR242, nella secrezione gastrica del cane dopo stimoli ipersecretivi (translation). *Mimerva Medica* 58: 3670-3677.
- Mantovani, P. (1971). Effetto della xylamide su alcune azioni della caeruleina (translation). *Arc. int. Pharmacodyn.* 189: 319-327.
- Szurszewski, J.H. (1969). A migrating electric complex of canine small intestine. *Am. J. Physiol.* 217: 1757-1763.

吐酒石による胃体部粘膜—膵液分泌反射

川崎医科大学 第二生理学教室

岡田博 匡, 古川直 裕

さきに私達は硫酸銅液の胃体部粘膜刺激によって膵液外分泌促進反射が発現することを報告した(岡田ら, 1984)。今回, さらに吐酒石による胃体部粘膜刺激によっても迷走神経を求心路・遠心路とする膵液外分泌反射が発現することを明らかにしたので報告する。

実験方法

Chloralose (60 mg/kg) 麻酔イヌ 8 頭, 除脳イヌ 18 頭を用い, gallamine 非動化, 人工呼吸下に実験した。胃体部と胃前庭部とは二重の粘膜縫合により分離された。幽門括約筋は糸で結紮し, 胃液の十二指腸への排出を防いだ。頸部食道より胃体部まで挿入したビニール管を介して 5% 吐酒石液 40-70 ml を注入し, 15~20 分間作用させた。実験中主膵管より流出する膵液を 10 滴 (1 滴 0.01 ml) ずつ集めた。副膵管は結紮した。同時に大腿動脈圧, 胃体部の輪状方向の運動, 時に前庭部の運動を描記した。膵液酵

素分泌の指標として蛋白量を用い, 分光光度計 (波長 280 nm) で測定した。膵液の重炭酸イオン量は膵液 0.1 ml に N/10 HCl 1 ml を加え, 煮沸ついで冷却後, 自動滴定装置を用い N/10 NaOH で pH 7 まで逆滴定し, 計量した。血清 gastrin 値の測定は radioimmunoassay 法によった。

実験結果

1. 吐酒石液の胃体部注入による効果

1) 膵液分泌量の変化。麻酔イヌ 4 頭, 除脳イヌ 18 頭で迷走神経健在時の吐酒石液の胃体部粘膜刺激による分泌量の変化を観察した。潜時 2.4~14.7 分, 平均 6.7 ± 2.93 分 ($M \pm S.D.$) で膵液分泌の増加が開始した。図 1 に除脳イヌでの一例が示される。初期の分泌促進反応と retching (R) に引続いた再度の分泌促進反応が認められる。両側頸部迷走神経の切断によりこの反応は消失した。また, atropine 0.5 mg/kg

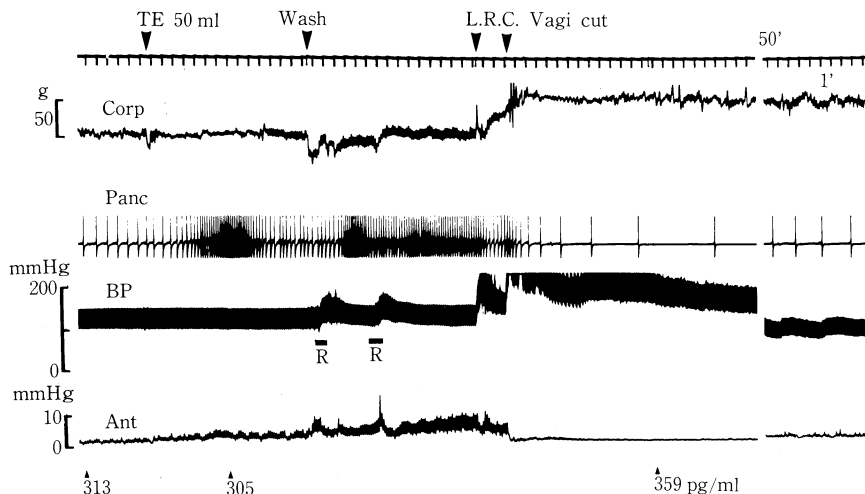


図 1. 吐酒石による胃体部粘膜刺激時の膵液分泌反応および迷走神経切断の効果。

除脳イヌ, 曲線は上より時標 1 分, 胃体部の運動, 膵液分泌, 大腿動脈圧, 胃前庭部の運動。下の数字は血漿 1 ml 中の secretin 値。TE: 5% 吐酒石 50 ml 胃体部注入, Wash: 胃体部 Tyrode 液で洗浄, R: retching。

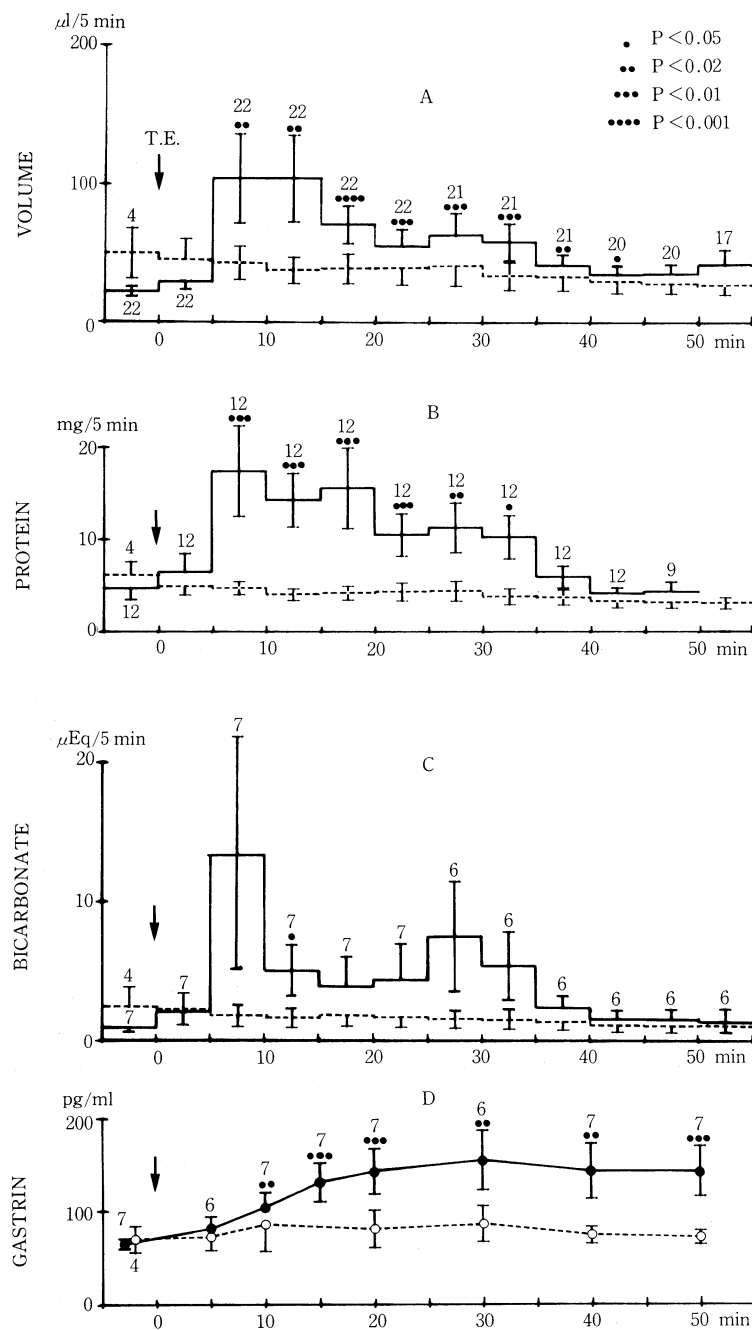


図2. 吐酒石による胃体部粘膜刺激時の膵液分泌反応および血中 gastrin 値の変化。

A: 膵液分泌量, B: 膵液蛋白量, C: 重炭酸イオン分泌量, D: 血清 gastrin 値. 矢印: 5% 吐酒石液胃体部注入. 各量は $M \pm S.E.$ で示す. 実線は迷走神経健在例, 破線は両側頸部迷走神経切断例, 図中の数字は実験例数を示す.

の静脈内投与によっても分泌促進反応は消失した。膵液基礎分泌量は22例で平均 $21.9 \pm 3.6 \mu\text{l}/5 \text{分}$ ($M \pm S.E.$)であり、刺激開始後5~15分で分泌量は平均 $103.8 \pm 32.4 \mu\text{l}/5 \text{分}$ に増加した。その後、漸減し、45~50分後には刺激前の値に近くなった(図2-A)。

2) 蛋白量および重炭酸イオン分泌量の変化。刺激前の蛋白分泌量(12例)および重炭酸イオン分泌量(7例)はそれぞれ平均 $4.7 \pm 1.23 \text{mg}/5 \text{分}$ ($M \pm S.E.$)、 $0.93 \pm 0.29 \mu\text{Eq}/5 \text{分}$ ($M \pm S.E.$)であり、刺激後5~10分で最高値に達し、蛋白量は平均 $17.4 \pm 4.92 \text{mg}/5 \text{分}$ 、重炭酸イオン量は $13.4 \pm 8.51 \mu\text{Eq}/5 \text{分}$ に増加した(図2-B, C)。45~50分後には刺激前の値に近くなった。

3) 血中 gastrin 様物質の変化。刺激前の血清 gastrin 値は7例で 1ml 中平均 $64.6 \pm 5.4 \text{pg}$ ($M \pm S.E.$)で、刺激開始後、漸増し、30分後に最高値に達し、平均 $154.0 \pm 31.9 \text{pg}$ となった。膵液分泌量がほぼ元の値にかえる50分後でも平均 $142 \pm 26.9 \text{pg}$ の高値を示した(図2-D)。なお、胃前庭部を $\text{N}/10 \text{HCl}$ で灌流し、gastrin 分泌を抑制した状態でも、胃体部粘膜刺激によって膵液分泌量の増加が出現した(3例)。また、1例で血中 secretin 様物質の変動を測定したが、図1に示されるように、刺激開始7分後の膵液分泌促進時に、この物質の増加は認められなかった。

2. 頸部迷走神経切断後の効果

麻酔イヌ4頭で両側頸部迷走神経切断を予め行い、ついで吐酒石による胃体部粘膜刺激を施行した。迷走神経切断後、膵液分泌量は著明に減少するため、secretin (Boots) の少量の静脈内持続注入下実験した。吐酒石液の胃体部への適用により、膵液分泌量、蛋白量、重炭酸イオン分泌量とも増加反応を示さなかった。しかし、血清 gastrin 値は軽度の増加を示した(図2, 破線)。また、胃体部、胃前庭部の運動の軽度の振幅増大が認められた。

考 察

無麻酔・意識下のイヌで胃体部(White ら、

1960)、幽門前庭部(Debas ら、1978)の伸展刺激により、迷走神経を求心路・遠心路とする膵液分泌促進反射の存在が報告されている。この反射の受容器は胃筋の伸展受容器であると述べられた。今回の実験では、40~100 ml の Tyrode 液での胃体部伸展によつては膵液分泌促進は認められなかった。吐酒石により胃体部粘膜の受容器が刺激されることが分泌促進の原因であろう。この膵液分泌促進反応時に血中 gastrin 様物質の値も増加するが、atropine の投与、迷走神経切断で膵液分泌促進反応は直ちに消失することより、この促進反応は gastrin 分泌増加によるよりも迷走神経-迷走神経反射(Harper ら、1959)によって神経性に発現するといえるであろう。また、ブタでは迷走神経性のVIPによる膵液分泌が明らかにされているが(Holst ら、1979)、イヌではatropineで反応が消失することより、VIPの関与は考え難い。

結 論

吐酒石によるイヌの胃体部粘膜刺激により、迷走神経を求心路・遠心路とし、下位脳幹を反射中枢とした膵液外分泌促進反射の存在が明らかにされた。

文 献

- Debas, H.T. and Yamagishi, T. (1978). Evidence for pyloro-pancreatic reflex for pancreatic exocrine secretion. *Am. J. Physiol.* **234**: E468-E471.
- Harper, A.A., Kidd, C. and Scratcherd, T. (1959). Vago-vagal reflex effects on gastric and pancreatic secretion and gastro-intestinal motility. *J. Physiol.* **148**: 417-436.
- Holst, J.J., Schaffalitzky De Muckadell, O.B. and Fahrenkrug, J. (1979). Nervous control of pancreatic exocrine secretion in pigs. *Acta Physiol. Scand.* **105**: 33-51.
- 岡田博匡, 古川直裕(1984). イヌの胃体部粘膜-膵液分泌反射. 自律神経, **21**: 134-135.
- White, T.T., Lundh, G. and Magee, G.F. (1960). Evidence for the existence of a gastropancreatic reflex. *Am. J. Physiol.* **198**: 725-728.

胆汁排出機序と Oddi 括約筋運動

弘前大学医学部 第二外科学教室

鈴木 英登士, 戸 張 雅 晴, 遠 藤 正 章
 森 田 隆 幸, 佐々木 睦 男, 吉 田 尚 弘
 羽 田 隆 吉, 小 野 慶 一

大阪大学医学部 癌研腫瘍発生部門

浜 岡 利 之

教室では caerulein, pancreozymin (Boots, England) 投与後における胆汁排出機序と Oddi 筋運動について検索し報告してきたが, 今回外因性ホルモンとして cholecystokinin (CCK, Kabivitrum AB, Sweden) を用い, さらに内因性 CCK 負荷も行ない Oddi 筋運動と血漿 CCK 濃度推移などについて検索した. また神経性調節機構との関連についても atropineなどを投与し検討した.

対象 ならびに 方法

Oddi 筋運動測定は hydraulic-capillary infusion system により有胆嚢例と胆嚢摘除の計 17

例に内視鏡下, PTCD-tube あるいは T 字管などより下行性検索した. 下行性検索では長軸方向各種距離間の 3 孔を有し, 各孔部にはレ線不透過性のマークをした tripple lumen catheter を用い, また内因性 CCK 負荷時には先端孔より十二指腸内へ脂肪剤の注入を行なうと同時に上方 2 孔で測定した. さらに絶対値測定可能な catheter pressure transducer (MIKRO-TIP) も併用し比較検討している. 乳頭部の 16 mm シネカラーフィルムの撮影は有胆嚢 10 例について, pressure study と胆道末端部 35 mm シネフィルム撮影の二現象記録は 5 例に実施した.

表1.

症 例	C C K	投 与 前	投 与 後			
		波 形	波形消失 時 間	再 出 現 時 波 形		再出現後の 測 定 時 間
				前 半	後 半	
1	1u/kg (3min)	Amp. 130mmHg Freq. 2.7回/min	9min	Amp. 30mmHg Freq. 0.6回/min	Amp. 100mmHg Freq. 2.4回/min	15min
2	0.5u/kg	150 1.6	9.5	150 1.5		7.5
3	0.5u/kg	120 2.4	12	120 1.2	80 1.5	20
4	0.25u/kg	80 4	6	30 2.1		10
5	0.25u/kg	200 3.0	5	200 2.4		8
6	0.25u/kg	100 2.7	5	20 2.8	80 3.0	9
7	0.03u/kg/min (6min)	150 3.3	8	130 1.2		13
8	0.02u/kg/min (10min)	100 3.5	(一)	30 0.5	100 3.6	35

結 果

症例1~6はCCK (0.25-1.0 IDU/kg) を3分間で静注した場合で、Oddi 筋運動波形の消失は5~10分前後にわたり観察され、再出現波形についても、特にその前半部において著明な低下がみとめられた。症例7~8のCCK微量投与例でも同様の傾向であった(表1)。

narrow distal segment 3部位からの測定のうち2部位より同時内圧記録された症例3の

Oddi 筋運動である。上二段左側がCCK投与前の波形で、血漿CCK濃度は7.5 pg/ml以下であった。CCK 0.5 U/kg投与により波形は完全消失し、この際の血漿CCKは163 pg/mlでこの後296 pg/mlまで上昇した。下二段は再出現時波形で、いまだOddi 筋運動は低下状態にあり、血漿CCKは39 pg/mlであった(図1)。

atropine (0.25 mg, iv) 投与5例中2例でOddi 筋運動は2-3分消失したが、他の3例では全く変化がなかった。0.5 mg投与3例では波形

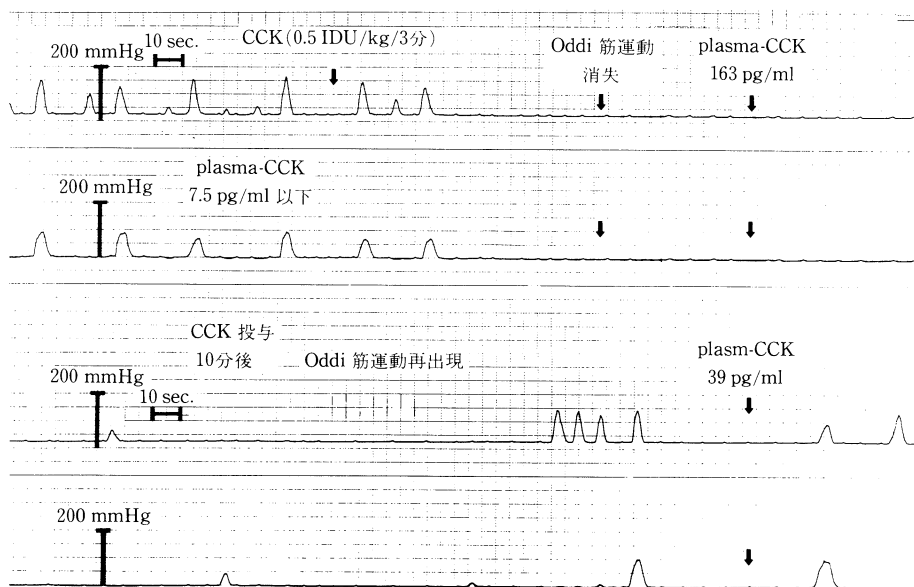


図1. 血漿CCK値の上昇期、Oddi筋運動は完全に消失した。血漿CCKが下降するに従い、Oddi筋運動は再出現してくるが、いまだ低下状態にある。

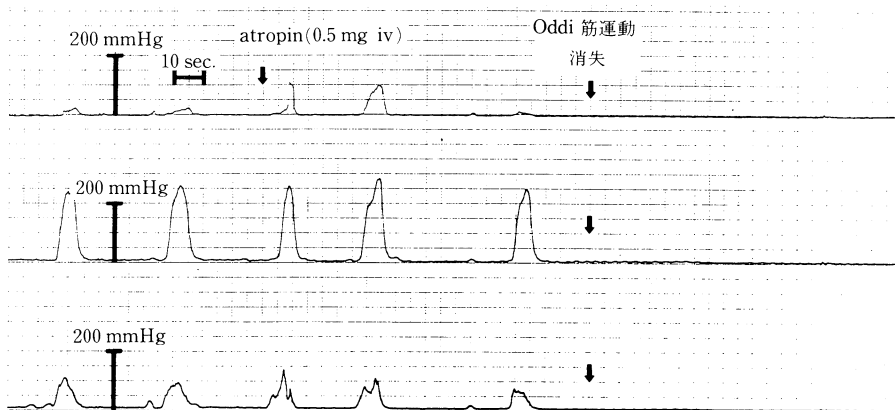


図2. atropine投与後、Oddi筋運動は4分30秒間完全に消失した。

消失時間は4-7分と延長するのがみとめられた(図2).

血漿CCK測定は大塚アッセイ研究所に依頼したものである.

文 献

Arndorfer, R.C. et al.: Improved infusion system

for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 73: 23-27, 1977.

鈴木英登士ほか(1983). 胆汁排出機序とOddi括約筋運動. 日本平滑筋誌 19: 160-163.

立石カヨ子ほか(1983). CCK特異ラジオイムノアッセイの確立——血漿CCKの測定——. ホルモンと臨床 31: 505-509.

肝胆道 scintigraphy による摂食後胆汁排泄動態の観察

弘前大学医学部 第二外科学教室 および *放射線科学教室

高橋 賢一, 森 達也, 唐 牛 忍
佐々木 睦男, 小野 慶一, *宮川 隆美

緒 言

われわれは ^{99m}Tc -EHIDAを用いた肝胆道 scintigraphyにより, 空腹時の肝内胆汁排泄動態を観察し, 肝実質レベルでは両葉間に有意差がないが, 肝内胆管においては左側に胆汁排泄遅延傾向が存在することを報告してきた. 今回は摂食後の胆汁排泄動態を同様の方法にて観察し若干の知見を得たので報告する.

方 法

対象は肝胆道系に既往疾患を有さず, 肝機能の正常な成人10例である.

全例に対し, 朝食摂取終了1時間後, ^{99m}Tc -EHIDA 2 mCiを静注, 5分毎の analog imageを60分間ガンマ・カメラにて撮像した. 同時に data 処理用コンピューターを on-line system で直結し, 15秒1フレームの dynamic imageを収集した. Data 収集に際しては肝の呼吸性移動を可及的に少なくするため, 被検者には出来るだけ静かな呼吸を行なうよう協力を得た.

その後 display に再現した dynamic image 上の両側肝内胆管1~2次分枝, その近傍で肝内胆管を可及的に避けた両側肝実質に関心領域(region of interest, 以下 ROI)を設定した. 各 ROI の time activity curve を作成し ^{99m}Tc 半減期補正, ROI size に応じた curve 相互間の補

正, 時間軸 smoothing, back ground 演算を加えた. 肝内胆管に関しては肝実質の curve を back ground として減算した.

結 果

Analog image を検討すると, 全例5分で肝影が明らかになり, 肝内胆管もかろうじて確認された. 10分には肝内胆管は明瞭となり, 全例で総胆管, 十二指腸への RI 流出が観察された. 空腹時施行例では, 約60%が60分間を通じて十二指腸への RI 流出をみとめなかった点と比較し, 摂食後の肝よりの胆汁排泄動態は亢進していることが示唆された. 胆嚢の出現は, 10例中7例が10分, 1例が15分よりみられたが, 2例では60分間を通じて陰性であった. 胆嚢陰性例が存在した点は, 全例陽性であった空腹時施行例と大きく異なり, このような例は, 胆嚢収縮によって肝胆汁が胆嚢に全く流入せず全て十二指腸へ流出する動態を示していると考えられた. 両側肝内胆管の比較では両側とも5分より出現したが, 右側が30分前後で確認し難くなるのに対し左側は10例中2例が45分で消失する以外全て60分まで RI 残存像がみとめられた.

次に time activity curve (図1) を検討すると, 両側肝実質及び肝内胆管の peak time, 半減時間 ($T_{1/2}$) は表1の如くであった. これらの値は全て空腹時に比し有意に短縮しており摂

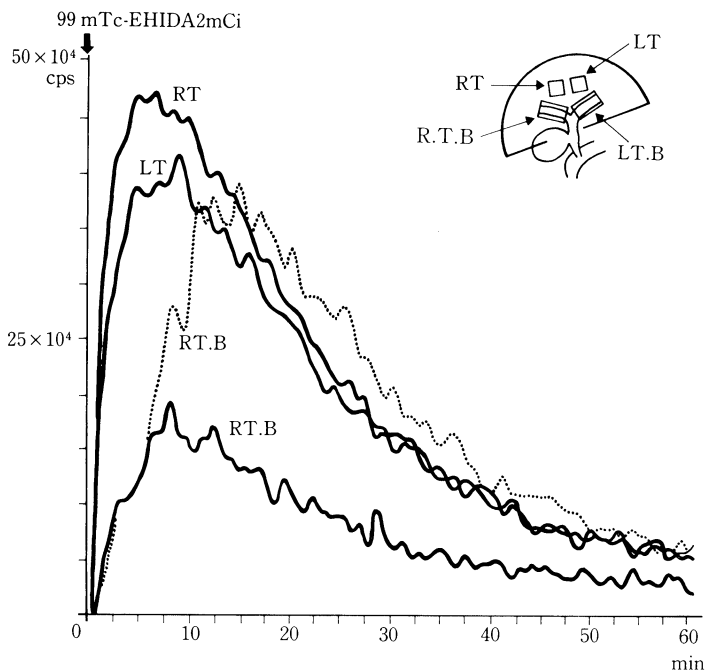


Fig.1. Time activity curve

Table 1.

Peak time and $T_{\frac{1}{2}}$ time at hepatic parenchyma
(10 postprandial cases)

	Rt	Lt	P
Peak time	7' 8" ± 1' 20"	7' 38" ± 1' 16"	NS
$T_{\frac{1}{2}}$ time	22' 58" ± 3' 00"	23' 25" ± 1' 42"	NS

Peak time and $T_{\frac{1}{2}}$ time at intrahepatic duct
(10 postprandial cases)

	Rt	Lt	P
Peak time	12' 08" ± 1' 30"	16' 04" ± 2' 29"	$P < 0.005$
$T_{\frac{1}{2}}$ time	25' 45" ± 5' 58"	32' 45" ± 3' 57"	$P < 0.005$

食後の肝内胆汁排泄動態の亢進を示唆した。また左右差について検討すると肝実質では peak time, $T_{1/2}$ とも両葉間に有意差はみられなかったが肝内胆管においては peak timeで3分56秒, $T_{1/2}$ で7分の左側遅延を示し統計学

的にも有意な左右差であった($P < 0.005$)。以上より空腹時と同様、肝実質レベルでの RI 摂取及び排泄動態には左右差はなく、肝内胆管の胆汁排泄に左側遅延傾向が存在することが示唆された。さらに肝内胆管の peak timeは空腹時に比し右側が8分46秒短縮していたのに対し左側も9分24秒短縮しており摂食により左側遅延の程度は変化していなかった。

結 論

1. 摂食後の肝内胆汁排泄動態は空腹時と比し肝実質、肝内胆管両者において亢進していることが示唆された。

2. 肝実質の RI 摂取及び排泄には有意な左右差はみられなかったが、肝内胆管では左側に RI 排泄遅延傾向が有意にみられた。従って摂食後も空腹時と同様、左肝内胆管に胆汁排泄遅延傾向が存在するものと思われた。

3. 左側遅延の程度は摂食後もそれほど変化しないものと思われた。

4. 胆嚢陰性例が存在した。そのような例では肝胆汁が胆嚢へ全く流入せず、直接全て十二

指腸へ流出していたものと考えられた。

文 献

- Baker, R.J. *et al.* (1977). Biliary scanning with Tc-99 m pyridoxylideneglutamate— The effect of food in normal subjects: Concise communication. *J. Nucl. Med.* 18: 793.
- Harvey, E. *et al.* (1979). Hepatic clearance mechanism of Tc-99 m-HIDA and its effect on quantitation of hepatobiliary function: Con-

- cise communication. *J. Nucl. Med.* 20: 310.
- 小野慶一 (1983). 十二指腸乳頭部を中心とした胆道の生理と病態. 日消外会誌 16: 745.
- Klingensmith III, W.C. *et al.* (1981). The normal fasting and postprandial diisopropyl-IDA Tc-99 m hepatobiliary study. *Radiology* 141: 771.
- 森 達也 (1983). ^{99m}Tc -EHIDA を用いた肝内胆汁排泄運動の観察. 日本平滑筋誌 19: 242.

The Inhibitory Effects of PHI on the Activity of Isolated Guinea-Pig Gallbladder

Department of Pharmacology, Shanghai First Medical College, Shanghai 200032, China and

*Faculty of Pharmaceutic Sciences, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Faculty of Medicine Kyoto University, Kyoto 606, Japan.

W.H. Lee, X. Wei, Z.C. Yang,

H. Yajima* and H. Adachi**

Abstract

PHI, a synthetic porcine peptide with histidine and isoleucine, was found to decrease the resting tension but not affect acetylcholine induced contraction of isolated guinea-pig gallbladder. At 0.1–0.3 μM , PHI attenuated the contractile response to transmural stimulation. However, PHI did not change the time course of this contraction. VIP antisera and/or VIP 14–28 effectively reversed the depressant effect of PHI on the transmurally stimulated contraction. Tachyphylaxis to this effect of PHI was observed and prevented by indomethacin (0.1 μM). These results indicate that PHI induced attenuation of the contraction might be due to the decrease of release of acetylcholine from the cholinergic neuron when the nerve was stimulated and the endogenous prostaglandins may play an important role to PHI tachyphylaxis.

Introduction

PHI, a synthetic porcine peptide with histidine and isoleucine, is a 27 amino acid straight chain polypeptide. It has been found to have a remarkable sequence homology to VIP (vasoactive intestinal peptide), half of the amino acids being identical. Like VIP, PHI relaxes tracheal and gallbladder smooth muscle (Brennan *et al.*, 1982). We recently obtained evidence that the guinea-pig gallbladder produced cholinergic contraction and nonadrenergic relaxation in response to transmural stimulation (Lee & Fujiwara, 1977; Lee, 1983). The latter response was blocked by VIP antisera (Lee, 1983). Thus, we suggested that the nonadrenergic response is VIPergic, one derived from the vagal nerve.

Since VIP-immunoreactivity and acetylcholine (ACh) are colocalized in cholinergic nerves of the guinea-pig gallbladder, this

preparation was used to study the effect of PHI on the cholinergic mechanism of the electrically stimulated muscle. In view of the role attributed to endogenous prostaglandins in peptide tachyphylaxis and in regulating the tone of this preparation, the secondary aim of the study was to investigate the effects of indomethacin, a prostaglandin synthetase inhibitor, on the attenuated action of PHI in the electrically stimulated preparation.

Results and Discussion

1. Effects on resting tension and ACh-induced contraction

When PHI (1 nM–1 μ M) was added cumulatively to the bath, a relaxing response was elicited with concentrations higher than 10 nM. This relaxation was reversed by washing with a drug-free solution. Propranolol (1 μ M), phentolamine (1 μ M), cimetidine (10 μ M), naloxone (10 μ M) and tetrodotoxin (0.1 μ M) did not affect the relaxing response, but VIP 14–28 (10 μ M) blocked this response. On the other hand, the dose-dependent contractile response to exogenously applied ACh (10 nM–10 μ M) was unaffected by pretreatment with PHI (0.1–1 μ M).

2. Effects on the stimulus frequency-contraction relationship

The inhibitory effect of PHI was roughly dose-dependent. After treatment with 0.1 μ M PHI, the transmurally stimulated contraction was strongly inhibited by about 50 to 60% at 5 Hz and about 30% at 10 Hz, but was unaffected at 20 Hz, i.e., the inhibitory effect decreased as stimulation frequency was increased (fig. 1) While, PHI did not change the time duration of this contraction.

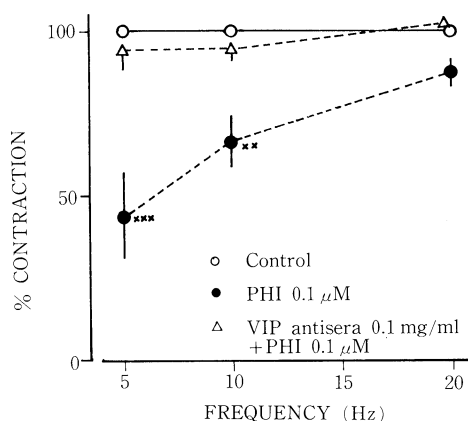


Fig. 1. Effects of PHI (0.1 μ M) on cholinergic response induced by transmural stimulation at various frequencies. Contractile response was expressed as percentage of the response to each frequency of stimulation before treatment with PHI. Vertical bars indicate S.E.M.. Number of experiments: n=8. Asterisks indicate statistically significant difference from corresponding control, by Student's t test: ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

3. Effects of VIP antisera and VIP 14–28 on the inhibitory action of PHI under electrically stimulated condition

The application of PHI attenuated the monophasic contraction as well as decreased the resting tension. The inhibitory effect developed rapidly and the maximum attenuation was obtained about 3 to 6 min after application of PHI. Such attenuated response returned to the control level within 1 hour. Furthermore, the attenuation of response to transmural stimulation was abolished by VIP antisera (0.1 mg/ml) and reversed by VIP 14–28 (10 μ M). On the other hand, the contractile response to transmural stimulation was abolished by 0.1 μ M tetrodotoxin or 0.1 μ M atropine and was markedly attenuated by HC-3 (10 μ M), suggesting that the contractile response was cholinergic in origin, as had been reported previously (Lee & Fujiwara, 1973).

Table 1. Time course of tachyphylaxis development of PHI inhibitory effect on the transmurally stimulated contraction of isolated guinea-pig gallbladder in the absence or presence of 0.1 μ M indomethacin

	Time (min)							
	0	3	6	9	15	30	45	60
	(%) $\bar{X} \pm \text{SEM}$ (N)							
Initial dose of PHI, 0.1 μ M	100 ± 0.88 (18)	58.70* ± 11.84 (6)	67.50** ± 6.78 (6)	78* ± 5.80 (6)	79.70** ± 3.51 (6)	89.22* ± 1.99 (6)	90 ± 6.79 (5)	98 ± 4.99 (4)
Second dose of PHI, 0.1 μ M	99.80 ± 1.58 (12)	92.01 ± 6.70 (4)	96.43 ± 2.67 (4)	97.59 ± 1.19 (4)	101.15 ± 1.01 (4)	99.63 ± 0.37 (4)	98.48 ± 1.68 (4)	
Indomethacin [#] + third dose of PHI, 0.1 μ M	100 ± 0.60 (15)	44.72*** ± 4.52 (5)	53.72*** ± 5.13 (5)	54.87** ± 5.83 (5)	51.86** ± 4.19 (5)	52.32** ± 3.49 (5)	68.42** ± 3.84 (5)	90.06 ± 4.23 (5)

[#] Incubated indomethacin for 45 minutes

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Table 1. Effects of VIP and PHI on the levels of intracellular cyclic AMP and cyclic GMP in the tracheal smooth muscle of guinea-pig

	Control	VIP, 1 μ M	PHI, 1 μ M	VIP14-28, 10 μ M	VIP, 1 μ M +VIP14-28, 10 μ M	PHI, 1 μ M +VIP14-28, 10 μ M
	p mole/mg wet wt. (n=6)					
Cyclic AMP	4.14 \pm 0.49	6.20 \pm 0.58*	5.86 \pm 0.43*	4.21 \pm 0.58	3.52 \pm 0.37	4.16 \pm 0.47
Cyclic GMP	0.79 \pm 0.13	0.67 \pm 0.06	0.51 \pm 0.08	0.55 \pm 0.07	0.63 \pm 0.08	0.55 \pm 0.17

VIP = Vasoactive Intestinal Polypeptide ;

PHI = Peptide having Histidine and Isoleucine ;

Values are means \pm SEM. * $p < 0.05$

4. Effect of indomethacin on PHI tachyphylaxis

Contractile responses caused by tranmural stimulation (5 Hz) were markedly reduced by treatment with 0.1 μ M PHI. The inhibition began 0.5-1 min after the addition of PHI and reached a maximum in 3-6 min. Then, the contraction returned to control level within 60 min (table 1).

Tachyphylaxis rapidly developed since the same concentration of PHI caused no inhibition of such contraction about 1-1.5 hour after the initial dose of the peptide (table 1). However, a similar inhibitory response could be produced again by the same dose of PHI after tachyphylaxis to PHI during perfusion with 0.1 μ M indomethacin (table 1). On the

other hand, the tachyphylaxis to PHI-induced relaxation was not demonstrable in the level of smooth muscle cells.

Conclusion

These results suggest that the inhibitory action of PHI may be due to regulate the presynaptic inhibitory mechanism of cholinergic nerve terminals in the gallbladder when the nerve was stimulated, and also acts directly on VIPergic receptors of smooth muscle cells thus producing a reduction of muscle tone. The inhibitory action of PHI in the electrically stimulated preparation showed a marked tachyphylaxis and reversed by indomethacin. It therefore seems that the generation of endogenous prostaglandins

may play an important role to PHI tachyphylaxis.

References

- Brennan, L.J. *et al.* (1982). Effects of PHI, a newly isolated peptide, on gall-bladder function in the guinea-pig. *J. Physiol.* **329**: 71p-72p.
- Lee, W.H. and Fujiwara, M. (1977). Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Katecholaminen an der elektrisch gereizten isolierten Meerschweinchen-Gallenblase. *Arzneim. Forsch.* **27**: 1149-1152.

Lee, W.H. and Fujiwara, M. (1973). Effect of catecholamines on the contractile response of isolated guinea-pig gallbladder to transmural stimulation. *Autonomic Nervous System* **10**: 102-106.

Lee, W.H. (1983). The mechanism of action of vasoactive intestinal polypeptide and VIPergic innervation in the gallbladder of guinea-pig. In: *Advanced neuropharmacology, Part I: The efferent neuroeffectors system*, p 52-67. Ed. by Yang, Z.C., Lee, W.H., Su, H.D. and Wei, X., University Press, Shanghai First Medical College, Shanghai (in Chinese).

胆嚢平滑筋の収縮性と動的粘弾性

川崎医科大学 第一生理学教室

松 木 吉 継, 松 村 幹 郎

胆嚢の収縮性については、主として自律神経支配ないし薬物感受性の面からの研究が進められている。本研究においては、剔出胆嚢試料を用いて、内圧-容積関係を求め、特に収縮にともなう動的粘弾性質を解析した。

方 法

モルモット胆嚢を摘出し、胆管より2本のチューブを挿入して37℃に調節されたKrebs液中に浸した。1本のチューブは初期容積を決定するための注入器と、正弦的容積変化を与えるピストンとに連結された。ピストンの動きは差動トランスによって電圧変化に変換し容積変化分として記録することができる。他方のチューブは圧トランスジューサに接続し、胆嚢内圧を測定記録した。与えられる容積変化分ならびに圧変化分は、それぞれ、直記式ペンレコーダおよび陰極線オシロスコープに表示した。

収縮を開始させるためには、コレシストキニンCCK (Sigma) およびAChを筋嚢に加えた。CCKの濃度は最大50 ng/20 mlである。

結 果

1. 自発性収縮

剔出胆嚢をO₂供給下で37℃に保持すると、毎分7~8回の頻度で自発性収縮をくり返す。圧変化は低く1 cmH₂O以下である。容積を増す時は、自発性収縮の頻度は次第に増加し、他方、その振幅は減弱する(図1)。この自発性収縮はTTXには影響されないが、CaCl₂を除くと消失する。筋嚢内の温度を低下させる時は、頻度、振幅ともに減少し、25℃においては消失する。

2. 内圧・容積関係

胆嚢内に0.05 mlのKrebs液を注入し容積を速やかに増すと、内圧は一過性に上昇するが、約1分の時定数で下降して最初の値にもどる。注入量を0.35 mlに増し、その容積が最初の2倍以上に増しても定常時の内圧はほとんど変化しない。

3. 動的の内圧-容量関係

周期0.25Hz、容積変化分0.05 mlの正弦的容積変化を与えると、それに対応して8~10 cmH₂Oの正弦的内圧変化を示すので、内圧-容積関係をリサーチ像として記録することがで

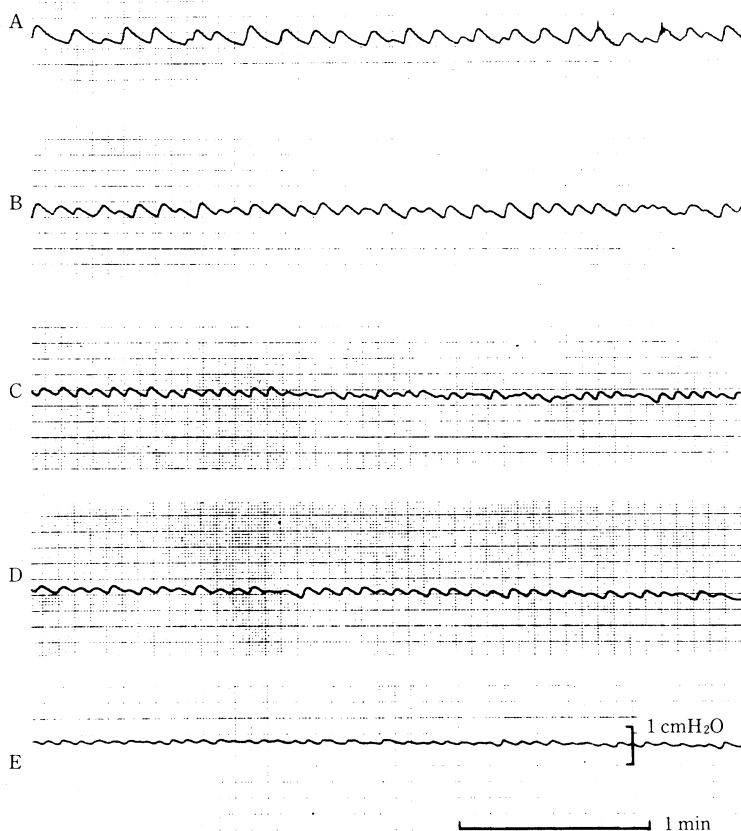


図1. 膵出胆嚢の自発性収縮による内圧変化.

Aは生体内とはほぼ同じ容積で約0.12 mlである。B, C, D, Eと0.05 mlずつ容積を増す。

きる。Krebs液中では、動的内圧-容積関係はほぼ直線を示している(図2A)。もし、初期容積を大きくして測定する時は、内圧-容積関係にはヒステレーシスが出現し容積増大時と縮小時との経過は一致しない。

CCK 50 ng/20 mlの濃度に加えると、胆嚢は収縮し内圧が上昇して40秒後に定常に達するが、最大収縮の状態においては、Krebs液を注入して容積が増大する時は内圧-容積関係は上方凸の経過を、液を吸引して容積を減少させる時は上方凹の経過をたどり、著明なヒステレーシスループを示す(図2B, C)。ここでは、動的内圧-容積関係から求められる弾性成分と粘性成分との比は1:0.8であり、収縮にともなう剛度の増大は、主として粘性抵抗の増大によることが示される。AChを加えて収縮を

起こさせる時も内圧上昇にともなう動的内圧-容積関係が増大すること、しかもそれは粘性にともなう剛度増大によること、などはCCKによる収縮と同様である。

考 察

Krebs中において膵出胆嚢の容積をゆっくり増大させる時、自発性収縮の頻度は増大するにもかかわらず、内圧・容積関係は平坦な直線で示される。容積が変化しても、平滑筋細胞自身の長さは変わらず、配列ないし位置関係が変化するにすぎないためであろう。もし、0.25 Hzの正弦波の容積変化を与え、動的内圧-容積関係を求める時は剛度が増大する。その成因の一つの可能性として伸展にともなう水の再吸収が促進されることが考えられる(Heintze *et al.*,

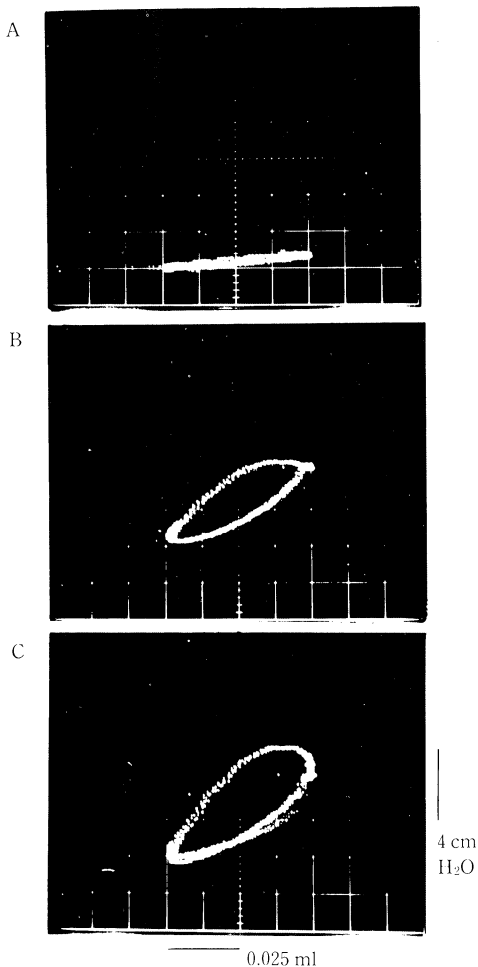


図2. 動的圧容積関係を示すリサージュ図。
A; CCK 投与前, B; 50 ng/20 ml CCK による収縮中において, C; 最大収縮において, それぞれ測定記録。正弦振動は 0.25 Hz, 0.05 ml, 37°C.

1978). 50 ng/20 ml の CCK 液において胆嚢は最大に収縮することが知られているが (Yau *et al.*, 1973), 最大収縮中には動的方法で測定される剛度はさらに著明に増大されている。収縮中の動的剛度は Schoetz (1981) も測定しており, 筋細胞の収縮によってその伸展性が減少されるためである。内圧の上昇と剛度の増大とがほぼ比例していることから, 筋細胞の収縮による粘性成分の増大が示唆される。収縮を起こさせる薬物の種類には無関係である。収縮に伴う粘性成分にもとづく剛度の増大は, 収縮フィラメントの特性を示しているであろう。

文 献

- Heintze, K. *et al.* (1978). Effect of hydrostatic pressure on fluid transfer by isolated gallbladder. *Pflüg. Arch.* **373**: 9-13.
- Schoetz, D.J. Jr., LaMorte, W.W., Wise, W.E., Birkett, D.H. and Williams, L.F. (1981). Mechanical properties of primate gallbladder: description by a dynamic method. *Am. J. Physiol.* **241**: G376-G381.
- Yau, W.M., Makhouf, G.M., Edwards, L.E. and Farrar, J.Y. (1973). Mode of action of cholecystokinin and related peptides on gallbladder muscle. *Gastroenterology* **65**: 451-456.

胆道系壁在神経の形態

——胆のう頸部について——

弘前大学医学部 脳研成因部門

須 貝 道 博, 田 村 英 嗣, 高 屋 豪 瑩

弘前大学医学部 第二外科学教室

小 野 慶 一

目 的

胆道系神経支配について古くから幾多の研究

がなされてきたが, その形態, 機能についてはまだまだ未解決な分野が残されている。とりわけ胆道系の壁在神経については材料入手, 神経

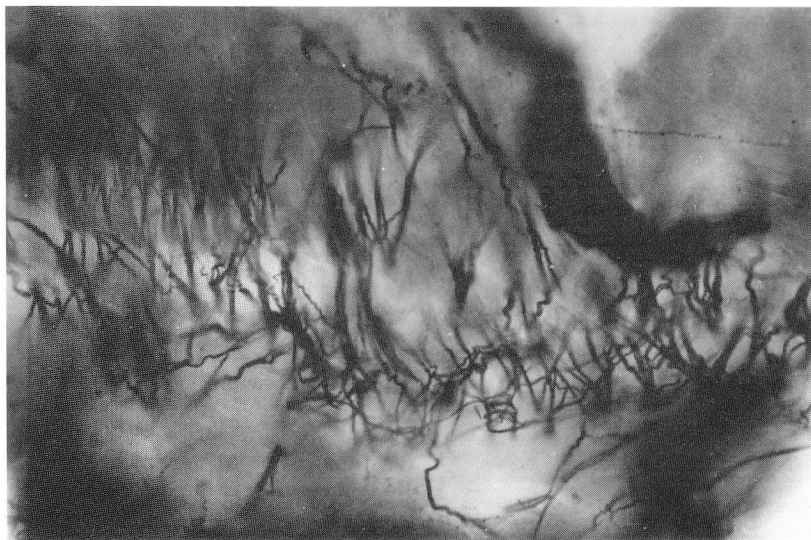


図1. 筋層外層を走行する神経線維。神経線維は筋層、粘膜下層、漿膜下層とサク状の連絡網を形成している。

組織の染色性、実験方法の制約などによりその解明が著しく遅れている。今までとりあげられてきた検索方法にはFontana法を軸としたBielschowsky 鍍銀法が用いられてきた。近年では蛍光抗体法、および電顕による検索が注目をあびているが、いずれの方法でも局所的な位置関係を明示しているだけで層々間、頸部全般にわたる相互関係を示す神経線維連絡としての検討は行われていない。われわれはすでに教室の成田らが大腸の神経叢に1つのサーキットをつくっていることをGolgi法で明確にしたことに注目し、今回消化管の一部として胆道系を考えGolgi法をヒト胆のうに適応し、胆のう頸部にある壁在神経分布とその相互関係について若干の知見を得たので報告する。

方 法

胆道系臓器に病変のない剖検例11例を対象とした。胆道系臓器を一括に採取し、10% 中性ホルマリンに6週間固定した。胆のう頸部については長軸方向に約 $3.0 \times 0.5 \times 0.5$ cmの組織片を作製した。以下われわれの教室で用いているGolgi法変法を用いて浸銀し、次いで教室で用いている迅速セロイジン包埋法を施行した。その後セロイジンブロックに対し厚さ80~150

μm の連続切片を作製し鏡検した。

結 果

胆のう頸部には三つの神経線維層が観察された。

1. 粘膜下神経線維層：粘膜下の結合織層を走行する神経線維層がみられ、多数の神経線維が交錯し、神経叢を形成していた。また粘膜下神経叢より生じた細い神経線維が粘膜固有層に向かってのびていき、上皮基底層まで達していた。上行途中の神経叢内には神経細胞もみられた。

2. 筋層外層神経層：胆のう筋層は腸管のように二層に配列した筋層より形成されているとは異なり筋束が層状に配列してくることが特徴で、神経線維は筋束周囲を取り囲んでいた。一部の線維は筋線維の走行に沿って筋束内にも分布していた。その筋量や筋の変性度合により神経線維量は変化してくるものと思われたが、腸管と比較した場合、その神経線維量は少なくなっていた。さらに筋層をはさんだ筋層外層の結合織内には細い神経線維層がみられ、各線維は交錯しながら走行していた。また一部の線維は筋層、粘膜下層、および漿膜下層と柵状の連絡網を形成していた。

3. 漿膜下神経線維層：漿膜下層を走行する神経線維層には網状構造を有する漿膜下神経叢がみられた。この線維層は漿膜下血管神経叢や、単独で漿膜より入る外来性の神経と互いに連絡を保っていた。

考 察

胆のう頸部縦断面には三層の神経線維層がみられ、今まで示した所見を模式的にまとめたのが図2である。成田らが小腸壁に神経分布で粘膜筋板に認めた神経線維層は胆のう頸部粘膜下神経線維層に相当すると思われた。さらに上皮基底層に向かう上行線維が新たに神経叢を形成し、その中には神経細胞がみられたが、これは成田らが述べた知覚性ニューロンに相当するもの

のなかには、粘膜下神経叢と腸管の Meissner 神経叢との間にどのような関係にあるのか不明なため再検討を要すると思われた。

ここで壁に神経分布と神経統御という点について考えてみる時、胆道系の壁に神経が全く独自の働きをしているのか、外来性神経の影響を受けているのかという疑問が残されている。この模式図で破線で示している線維は外来性性格を有する線維であり、漿膜下神経線維層は外来性の影響を受けていると考えられた。一方胆のう頸部筋層では筋束周囲をとりまく神経線維、および筋束内に分布する線維の形態は筋走行に沿って格子状に筋層内を走行する大腸平滑筋とは明らかに異なっていた。大腸の壁に神経叢が1つのサーキットを形成し、自律性をもった反射機能を有しているのと比較すると、模式図より漿膜下神経線維層は外来性の影響を強くうけてはいるものの筋層外層より粘膜面には大腸壁とは異なった形の反射経路の存在がみられ、胆のう平滑筋には内在性性格が示唆された。

文 献

- Burnett, W., Gairns, F.W. and Bacsich, P. (1964). Some observation on the innervation of the extrahepatic biliary system in man. *Ann. Surg.* 159: 8-26.
- 成田則正, 高屋豪瑩, 川上 澄 (1980). ヒト大腸粘膜固有層内神経細胞について ——Golgi 法から——自律神経. 17: 231-236.

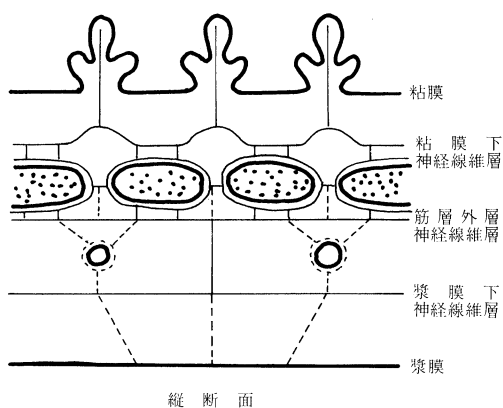


図2. 胆のう頸部壁に神経構築像。

胆道系壁に神経の形態

——胆のう頸部と胆石症との関係——

弘前大学医学部 脳研成因部門

田 村 英 嗣, 須 貝 道 博, 高 屋 豪 瑩

弘前大学医学部 第二外科学教室

小 野 慶 一

胆道系病変のなかった正常例の胆のう頸部をGolgi法を用いて検索した結果、特有の構築像を持つことを知り得た。その成果を基にして胆

道疾患で最も多くみられる胆石症について検討した。

対象, 方法

胆石症のために外科的に摘出した胆のうを用いた。摘出胆のう頸部を正常例同様長軸方向に切り出し、我々の教室で行なっている Golgi 法で鍍銀し、連続切片を作製し検索した。

結 果

神経線維層は正常例同様、粘膜下層、筋層外層、漿膜下層に存在し、胆石症でも3層構造を呈していた。しかし、神経線維は胆石症により変性していた。つまり、神経線維の数が減少し、その間隔が広がって見えた。また、神経線維の蛇行、膨化、断裂、珠玉状変化、親銀性の低下等の変化がみられた。

以上の神経線維の変化は、それぞれの神経線維層によって差がみられ、粘膜下層、筋層外層、筋層間の神経線維に変性変化が強く、特に、粘膜下神経線維層で顕著であった(図1)。

粘膜下神経線維層では、前記の如く神経線維が変性しており、正常例では密になって見い出せなかった横走線維がみられた。また、粘膜上皮基底膜に達する神経線維が鍍銀された。粘膜ヒダには網目状の構造を作っている神経線維も鍍銀され、見られた。

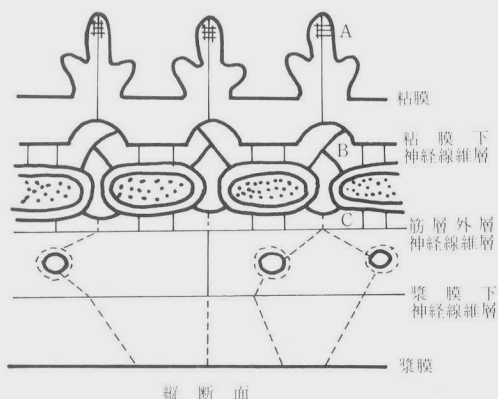


図1. 胆のう頸部壁の神経構築像—胆石症—
太線は病的変化の強いことを示す。
A,B,Cは正常例ではみられなかった

筋層周囲及び筋層間の神経線維も変性しており、隣接する筋層を結ぶ神経線維、筋層間を走行する神経線維と筋層周囲の神経線維は相互に連絡していた。血管周囲の神経線維の減少がみられた。一方、正常例でみられた筋層周囲の神経線維から筋層内に分布する神経線維は見い出せなかった。

以上の粘膜下層、筋層外層、筋層間の神経線維の変化に対して、筋層外層、漿膜下層の神経線維の変化は軽度であった。



図2. 筋層外層の横走線維と筋層周囲の間隔の広がった神経線維が連絡している。(上方が筋束)

考 察

胆石症では正常例同様、神経線維層が3層構造を呈しているが、その変性変化は、粘膜下層に著しく、筋束周囲、筋束間にもみられる。これは胆石症による炎症の影響が粘膜側からおよぶためであるといえ、このことは、正常例のこれらの神経線維は内在性の性格を持つという考えをうらづける。

筋束周囲、筋束間の神経線維の間隔が広がっているが、これは筋の萎縮に伴う変化と神経線維自体の数の減少によるものと考えられる。また筋萎縮によって、筋束内に分布する神経線維が見られなかったと考えられる(図2)。

血管周囲の神経線維の減少は、何らかの乏血性変化があったと考えられる。

これまで胆石症の壁在神経細胞の変化からみているため決定的と思われる構造上の所見が

かめなかった。今回行なったGolgi法では微細な線維変化から構築像の変化まで観察できた。

疾病側から正常像を再検討することは重要なことであり、今後さらに別の立場から検討を行なう予定である。

文 献

- Burnett, W. (1964). Some observations on the innervation of the extrahepatic biliary system in Man. *Ann Surg.* **159**: 8-26.
- 成田則正, 高屋豪瑩 (1980). ホルマリン固定材料とGolgi法変法. 弘前医学 **32**: 191-197.
- Onda, M. & Miyazaki, T. (1981). The adrenergic and cholinergic innervation of the gallbladder and extrahepatic biliary duct in the cat and human. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* **77**: 768-778.
- 須貝道博, 田村英嗣, 高屋豪瑩, 小野慶一 (1984). 胆道系の壁在神経形態; 胆のう頸部について. 日本平滑筋誌 **20**: 338-340.

モルモット胆のう壁内神経からのATP放出

兵庫医科大学 第二外科学教室

高 橋 徳, 山 村 武 平, 石 川 羊 男
神 頭 勝, 太 田 昌 資, 宇都宮 護 二

はじめに

Adenosine 5'-triphosphate (ATP) は、消化管において非コリン、非アドレナリン性の神経伝達物質の候補として注目されている。このATP神経は胆のうにおいてもその存在が示唆されているが(Davisonら, 1978), その遊離機構については十分に解明されていない。今回、著者らは、モルモット胆のう条片を用いて、経壁の電気刺激(Transmural Stimulation; TS)によるATP遊離を検討したので報告する。

実験方法

成熟モルモット(体重400~600g)を断頭後、直ちに胆のうを摘出し、縦軸方向に生体長10×3mmの筋条片を作製した。これに2本の白金

電極を接触させ、上端には1gの張力を負荷し、force transducerを介して等尺性に収縮運動をrecticorder上に記録した。95%O₂, 5%CO₂を通気したKrebs液(pH7.4)にて1ml/minの速度でこの筋条片の表面を灌流し、1分間のTS前後で、30秒毎に灌流液を採取した。得られた灌流液中のATP濃度はluciferine-luciferase反応により測定した。

結 果

表面灌流開始後より90分以後では、灌流液中のATP濃度は 3.5×10^{-10} M~ 5.0×10^{-10} Mの間で一定の値を維持したが、TS(15V, 1msec, 0.5Hz~5Hz, 1分間)によりこのATP濃度は速やかに上昇し、TS終了後1~2分で元のbasal levelに復した。このTSによるATP遊

表1. TS (15 V, 1 msec, 5 Hz, for 1 min) で惹起される $\Sigma \Delta$ ATP release (遊離した ATP 量の総和) と収縮力に及ぼす各種ブリン受容体遮断剤, 神経遮断剤, Ca-free medium の影響

	$\Sigma \Delta$ ATP release ($\times 10^{-13}$ M)	tension (g)
control (n=7)	10.1 \pm 2.0	0.66 \pm 0.12
theophylline (10^{-6} M, n=5)	9.9 \pm 1.8	0.70 \pm 0.12
hexamethonium (10^{-6} M, n=5)	10.6 \pm 1.4	0.60 \pm 0.14
atropine (10^{-6} M, n=5)	8.5 \pm 3.9	0.14 \pm 0.04*
apamin (10^{-8} M, n=4)	11.0 \pm 1.4	0.55 \pm 0.06
quinidine (10^{-6} M, n=3)	9.5 \pm 2.5	0.68 \pm 0.06
tetrodotoxin (10^{-6} M, n=4)	0.3 \pm 0.2**	0 **
Ca-free medium (n=4)	0.6 \pm 0.5**	0 **

** p<0.01 * p<0.05

離量は frequency (0.5 Hz~5 Hz) に依存性に増加したが, Ca-free Krebs 液や tetrodotoxin (10^{-6} M) の前処置下では, 消失した. また, 3 msec の duration の TS (15 V, 5 Hz) では, 1 msec に比し, 約 2 倍の収縮波が出現したが ATP 遊離量は逆に約 64% に減少した. atropine sulfate (10^{-6} M) の前処置では, TS (15 V, 1 msec, 5 Hz) による phasic な収縮が消失したが, ATP 遊離量には変化がみられなかった. hexamethonium (10^{-6} M) や, モルモット胆のうでの各種ブリン受容体遮断剤(石川ら, 1983) である theophylline (10^{-6} M), apamin (10^{-8} M), quinidine (10^{-6} M) は TS による収縮と, ATP 遊離のいずれにも有意の影響をおよぼさなかった (表 1).

考 察

各種の臓器より神経刺激によって ATP が遊離してくることが報告されているが, しかしこの遊離した ATP の origin が神経由来の presynaptic site か, それとも平滑筋由来の postsynaptic site であるかは未だ統一をみていない (Stone, 1981). また, 神経刺激によって放出される約 1/3 のみが神経由来の ATP であるという報告 (Rutherford ら, 1978) もあり, 遊離する ATP の origin に関しては不明の点が多い. 著者らの実験結果でも, TS によって遊離した ATP が, 神経由来か, 平滑筋由来であるかを判別することは容易でないが, atropine の前処置や, TS の duration を変えた際に遊離する

ATP 量と筋収縮力の間に解離がみられ, 放出された ATP の全てが筋収縮に起因する 2 次的増加とは考え難い.

Burnstock (1981) は神経末端より放出された ATP が presynaptic site の P_1 receptor に feed back 的に作用し, カテュールアミン, アセチルコリン, ATP などの neurotransmitter の遊離を抑制する可能性を提示している. P_1 receptor blocker である theophylline が TS による ATP 遊離と筋収縮のどちらにも影響をおよぼさなかったことより, モルモット胆のうにおいては, この可能性は否定的と考えられるが使用する theophylline の濃度等を考慮しつつ, 今後, 更に検討する予定である.

ま と め

モルモット胆のう条片において, TS による収縮と, ATP 遊離量とは必ずしも相関せず, したがって神経刺激により, その末端より ATP 放出が惹起される可能性が示唆された.

この研究の一部は昭和 58 年度兵庫医科大学研究助成費によった.

文 献

- Burnstock, G. (1981). Neurotransmitters and trophic factors in the autonomic nervous system. *J. Physiol.* **313**: 1-35.
- Davison, J.S. et al. (1978). The non-adrenergic, inhibitory innervation of the guinea pig gall-bladder. *Pflügers Archiv.* **377**: 43-49.

石川羊男, 高橋 徳, 山村武平 (1983). モルモット胆のう条片の運動に対する adenosine 5'-triphosphate の作用と各種プリン受容体遮断剤の影響. 日本平滑筋誌 19: 1-7.

Rutherford, A. and Burnstock, G. (1978). Neuronal and non-neuronal components in the

overflow of labelled adenyly compounds from guinea-pig tenia coli. *Eur. J. Pharmacol.* 48: 195-202.

Stone, T.W. (1981). Physiological roles for adenosine and adenosine 5'-triphosphate in the nervous system. *Neuroscience* 6: 523-555.

小腸横切吻合後の空腹期活動電位について

東邦大学医学部 第二外科学教室

小澤 哲 郎, 龍 礼之助, 宮 島 良 征
村 国 均, 名 越 大 起, 和 田 俊 洋
継 行 男

はじめに

消化器外科領域では腸管が横切された後, 端々吻合, 端側吻合される機会が多い. そこで横切吻合後の腸管運動の維持機能をみる目的で空腹期における腸運動を平滑筋活動電位を誘導し検討したので報告する.

実験方法

成熟ビーグル犬を用いラボナール麻酔下で開腹, まず無操作犬で十二指腸から回腸終末部まで8本の銀針双極電極を漿膜面より装着した対照群を作成し, 次に横切端々吻合群として

第1群: Treitz 靱帯より45 cm 肛門側空腸を100% 横切後, 一層縫合で端々吻合.

第2群: Treitz 靱帯より30 cm 肛門側空腸を30 cm 切除後端々吻合し共に対照同様に8本の電極を装着.

第3群: 吻合線上下の伝播をみる目的で Treitz 靱帯より30 cm 肛門側空腸を横切端々吻合後, 吻合線を挟んで上下に5 cm 間隔で3本ずつの電極を装着した. 更に活動電位の伝播様式を追求するために,

第4群: 回腸終末部より20 cm 口側で20 cm の回腸分節を作成, これを空腸横切部に異所性に interpose し口側空腸, 回腸分節及び肛門側空腸に2本ずつ電極を装着.

第5群: Treitz 靱帯より50 cm の空腸を横

切, 肛門側を15 cm の盲管とし端側吻合後, 口側, 盲管及び吻合部の肛門側に5 cm 間隔で2本ずつ電極を装着した計5群を作成した. 電極のリード線は各群とも開腹することなく慢性実験ができるようにし, 術後4, 8, 12週に24時間絶食後, 意識下に8~12時間にわたり活動電位を誘導した.

観察は下行性に伝播する振巾が高く最も活性が強く連続出現する spike complex すなわち interdigestive migrating electric complex (以下 IMEC) の吻合部上下における伝播様式を中心に検討した.

成績

無操作対照群: 十二指腸から回腸終末部へ下行性に伝播する IMEC が周期的に観察され全小腸を伝播するのに要した時間は 132.6 ± 9.6 分であった.

第1群: 基本的電気律動 (以下 BER) の放電頻度が吻合下部で30% 減少していることから腸管が100% 横切されていることを確認した. 十二指腸に発現した IMEC は横切吻合部を連続して伝播しさらに回腸終末部へ向って下行性に伝播した. この伝播状態を各電極の時間的推移でみると十二指腸 E_1 に発現した IMEC が回腸終末部 E_8 まで伝播し左上方より右下方へと斜の gradient を形成する.

第2群: 十二指腸に発現した IMEC は切除

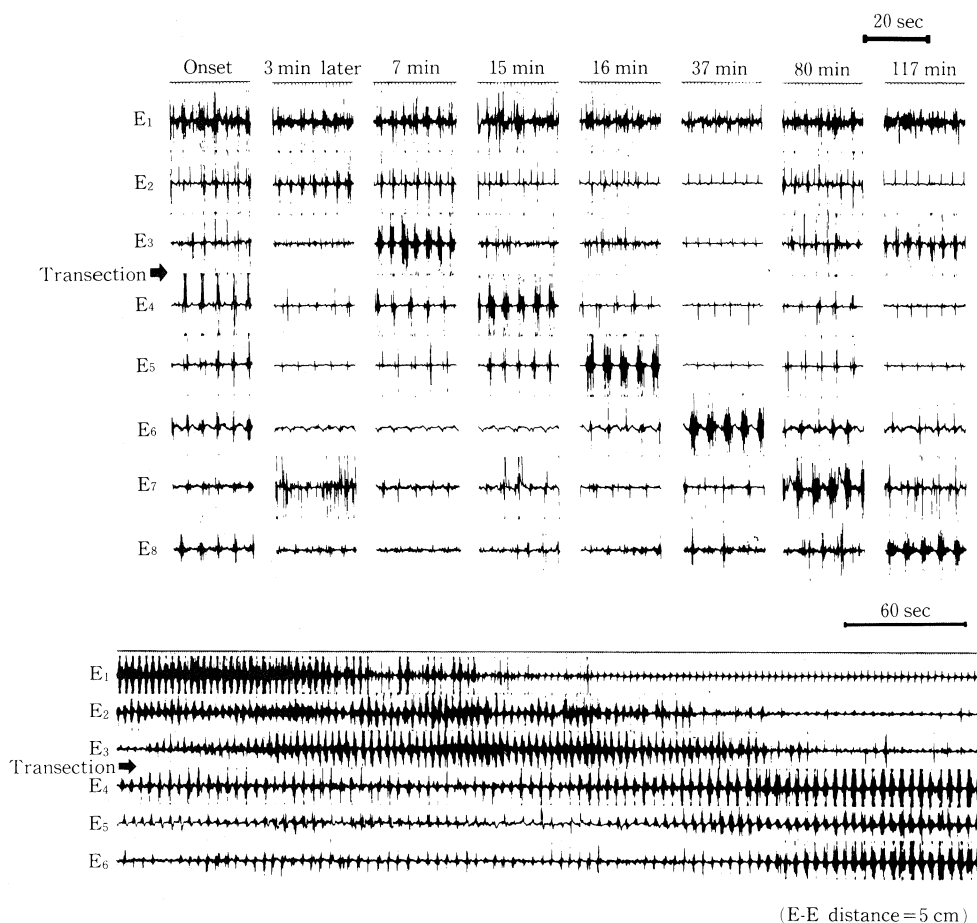


図1. IMEC が十二指腸より回腸終末部へ伝播する各電極間の時間的推移 (Group I: 上) および吻合線上下の IMEC 伝播状態 (Group III: 下)

表1. 横切後、下部腸管から発生した新たな electric complex の発現率, 吻合形式の複雑化に伴い増加傾向が認められる。

	electric complex in the stump	IMEC	total	electric complex in the stump (%)	
group 1	3	15	18	16.7	20
group 2	2	5	7	28.6	
group 5	5	8	13	38.5	

吻合部を越えて下行性に回腸終末部へ伝播した。

第3群: IMEC の吻合部における伝播様式を電極間隔 5 cm で観察すると, E_1 に発生している IEMC が E_2E_3 へと伝わり, さらに吻合線を連続して $E_4E_5E_6$ へと推移伝播する所見がある。この際吻合線上下の spike complex の放電

頻度も BER に類似しこの頻度差を維持して伝播した。

第4群: 口側空腸に発生した IMEC は interpose された回腸をとび越えて肛門側空腸へ伝播し, その後 124.0 ± 16.4 分に回腸分節へ伝わった。

第5群: 吻合部口側に発生した IMEC は口

側下端から盲管部を下行性に伝播し吻合下部空腸へと本来の連続性で伝播した。

考 察

IMEC は吻合形式に関係なく本来の下行性伝播を示した。また spike complex の頻度は吻合部上下で BER と同様に頻度差が認められた。

IMEC が Treitz 靱帯より回腸終末部まで伝播するいわゆる全小腸伝播時間は対照群では 132.6 ± 9.6 分、横切吻合群では 107.8 ± 17.1 分、 142.0 ± 22.4 分であったが諸家の報告と比較すると有意差はなく横切による大きな影響は認められなかった。

IMEC の各部位における伝播速度は対照群では空腸上部より回腸終末部へ向って漸次遅くなっているが、横切吻合群では吻合下部近位で大きく乱れる傾向を示し、これが全小腸の伝播速度で横切後における変動の一因子となっていることがうかがえる。

横切後では IMEC 以外に吻合下部腸管および断端から新らたな electric complex の発生が観察されこれらのうち過半数は下部腸管へ伝播した。その発現率は第1群 16.7%, 第2群 28.6%, 第5群 38.5% と吻合形成の複雑化に伴い増加し、横切下部腸管から特異的に発生するものと考えられ腸管運動に及ぼす影響は少なくないと推察される。

IMEC の伝播機構については腸壁や腸間膜

の denervation または腸管吻合形式の差による検討の報告があるが本実験からは口側に発生した IMEC が口側腸管と直接接合されていない盲端に連続して伝播しその後下行性に伝わることもおよび異所性に移植された腸管が IMEC 伝播中に存在しても本来の伝播の連続性が保たれていることの二点から、IMEC 伝播の支配は腸壁を介してではなく腸間膜の外来神経が関与していることが推察された。

文 献

- Bueno, L., Praddaude, F. and Ruckebusch, Y. (1979). Propagation of electrical spiking activity along the small intestine: Intrinsic versus extrinsic neural influences. *J. Physiol.* **292**: 15-26.
- Carlson, G.M., Bedi, B.S. and Code, C.F. (1972). Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. *Am. J. Physiol.* **222**: 1027-1030.
- Code, C.F. and Marlett, J.A. (1975). The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J. Physiol.* **246**: 289-309.
- Itoh, Z., Aizawa, I. and Takeuchi, S. (1981). Neural regulation of interdigestive motor activity in canine jejunum. *Am. J. Physiol.* **240**: G324-G330.
- Szurszewski, J.H. (1969). A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am. J. Physiol.* **217**: 1757-1763.

単純性イレウスにおける interdigestive migrating electric complex に関する実験的検討

東邦大学医学部 第二外科学教室

樁 秀三千, 小 澤 哲 郎, 川 村 邦 昭
橋 村 千 秋, 北 原 信 三, 出 口 久 次
肥 後 平一郎, 継 行 男

はじめに

単純性イレウスの際の腸管運動機能を筋電図

的に研究したものは比較的少なく、最近 Ruckebusch, Summers らの報告がある。教室ではすでに川村らが体外操作により腸管を閉塞

し単純性イレウスを作成して腸管運動機能の変化を観察したが、今回はさらに実験を継続し意識下で筋電図学的に interdigestive migrating electric complex (IMEC) を観察対象として検討したので報告する。

方 法

体重 10~12 kg の成熟ビーグル犬を用い、十二指腸より回腸終末までの間に、 $E_1 \sim E_8$ の 8 本の銀針双極電極を一定間隔に植込法で装着、ついで $E_3 \sim E_4$ の中間すなわち Treitz 靱帯より約 35~40 cm の空腸に閉塞装置を設置した。

閉塞装置は長さ 8 cm のポリエチレンチューブを外筒としテロン糸を通してループを作り、テロン糸を索引することにより腸閉塞モデルを作成した。

術後 4 週目に約 24 時間絶食後、意識下で小腸各部の活動電位を同時導出した。活動電位の導出は 8-channel polygraph (日本光電製 RM-6000) を使用し時定数 0.03 秒、記録紙速度 2.5 mm/sec で行なった。

観察対象は閉塞上下における basic electric rhythm (BER) の放電頻度および interdigestive migrating electric complex (IMEC) の伝播様式、伝播速度、伝播時間について検討した。

結 果

1. 対照群

IMEC は十二指腸に発現し回腸終末まで伝播した。その IMEC の伝播速度は空腸で 4.5~5.0 cm/min、回腸では 0.9~1.3 cm/min であった。また、全小腸伝播時間は 125~142 分であった。

2. (1) 腸閉塞時の小腸筋電図

急激に腸管を閉塞すると、 E_4 にみられた IMEC は閉塞と同時に消失、以後 3~9 時間の間 BER が持続した。

(2) BER 放電頻度

閉塞後で、閉塞上部は $18.3 \pm 0.4 \sim 18.1 \pm 0.3$ cycle/min とほぼ同値であるが、 E_4 は 13.7 ± 0.3 cycle/min と閉塞前に比し約 30% 減少し、回腸終末の 13.5 ± 0.1 cycle/min に近い値を示した。また、24 時間以後もこの放電頻度差を維持していた。

(3) IMEC の伝播様式

閉塞後 14~22 時間の伝播様式を IMEC を中心に diagram で示すと、Dog-A, B, C すべてにおいて腸管の閉塞により IMEC は途中で消失し肛門側への伝播は中断した。

まず、Dog-A の場合、9 時間後に十二指腸に

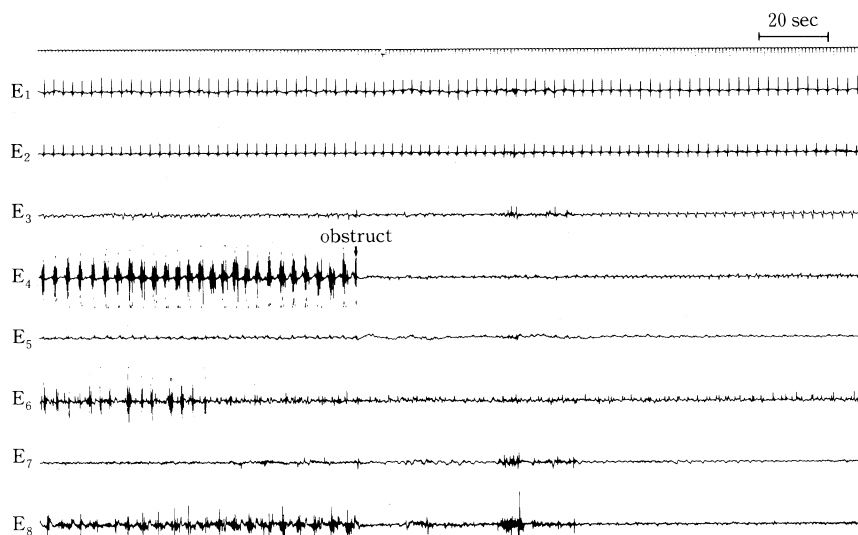


図 1. 腸管閉塞時の筋電図

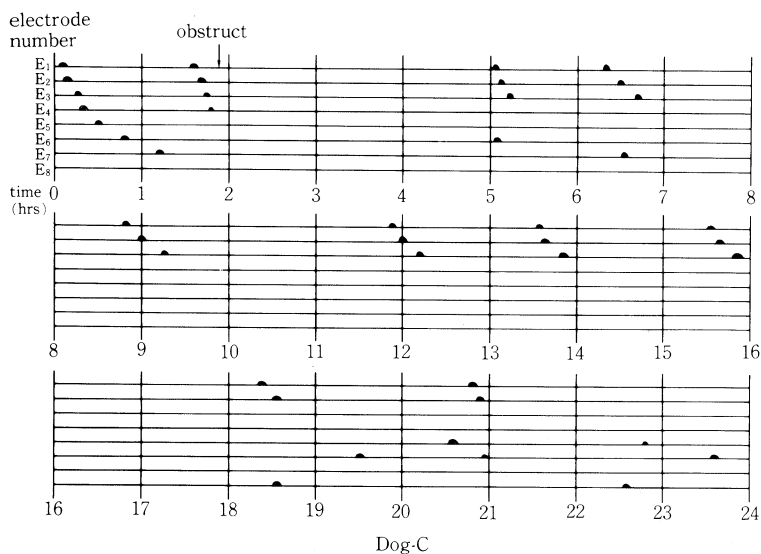
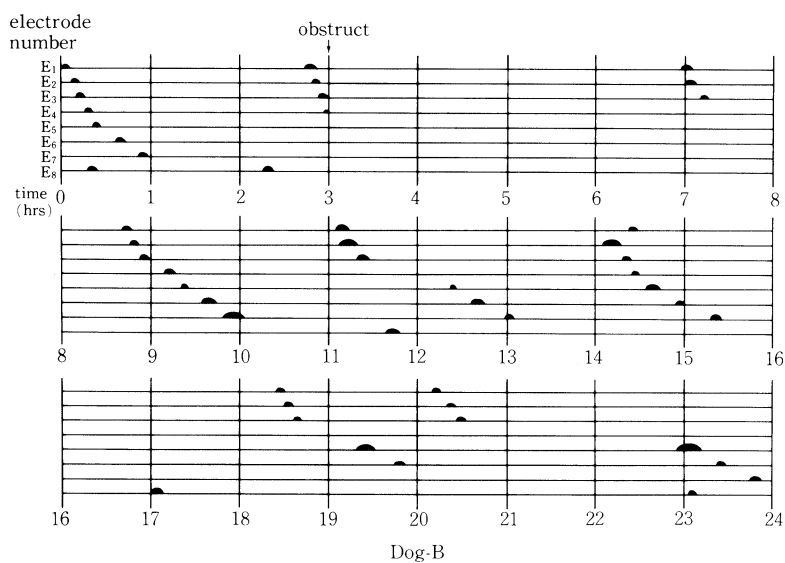
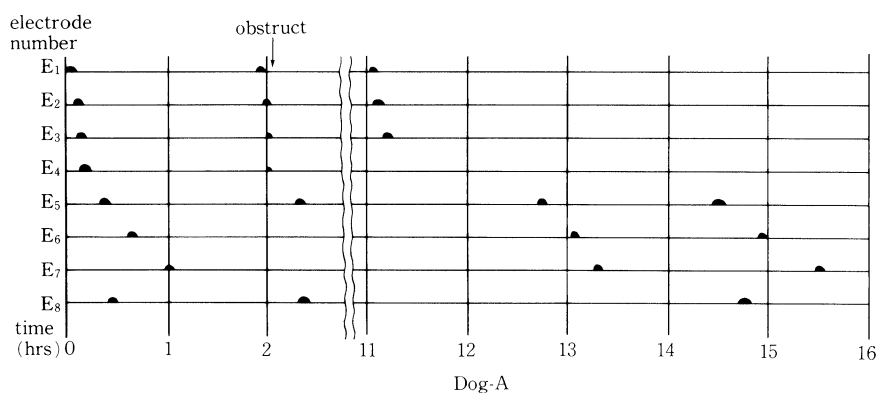


図2. 腸管閉塞後における IMEC の伝播様式の模式図
 ▲: IMEC

IMEC がみられたが、閉塞部で一時遮断される所見があり、その肛門側 E₅ で発現した IMEC は下行性に回腸終末まで伝播した。

Dog-B は 4 時間後に再び IMEC が十二指腸に発現した。閉塞後 21 時間に閉塞上部に発現し閉塞部を越えて回腸終末まで伝播する所見を示したものは約 30% あり、約 70% は閉塞部で消失した。また、閉塞部肛門に発現し回腸終末まで下行性に伝わる electric complex も観察された。

Dog-C も同様に閉塞後 3 時間後に十二指腸に IMEC が発現した。閉塞後 22 時間に閉塞上部に発現する IMEC のすべてが閉塞部で消失した。閉塞後 18 時間ごろより閉塞部肛門側で独自に発現する electric complex もみられた。

(4) IMEC の伝播速度

IMEC が閉塞部を越えて伝播した Dog-B では、閉塞前は E₃~E₄ で伝播速度は 3.5~4.5 cm/min であったが、閉塞後では 1.4~2.2 cm/min と 50~60% の減少を示し、閉塞部肛門側腸管の伝播速度は回腸終末の 0.9~1.1 cm/min に近い傾向にあった。

(5) IMEC の伝播時間

閉塞部を越えて回腸終末まで伝播した IMEC の全小腸伝播時間は、閉塞前の 130~142 分に比して 180~181 分と 41~50 分の延長を示した。

ま と め

interdigestive myoelectric complex の存在について Szurszewski, Code らの指摘以来、多くの報告があるが、今回は単純性イレウスの際の IMEC および BER を観察対象として腸管運動を検討した。

腸管の単純閉塞により IMEC は途中で消失し下部への伝播は中断した。その後 3~9 時間にわたって BER のみとなり IMEC の発現は抑制された。

閉塞上下における IMEC の伝播様式では、閉塞上部に発現し閉塞部を越えて下行性に伝播する IMEC が約 30% みられた。そして、閉塞部肛門側における伝播速度の減少により全小腸伝播時間は遅延する傾向にあった。また、閉塞上部に発現した IMEC のすべてが閉塞部で消失する場合もあり一定した結果は得られなかった。これらの差については、閉塞部の病態、圧扼差、閉塞上下腸管の状態などの影響が考慮されるべき因子と思われた。

一方、BER 放電頻度は閉塞部肛門側で閉塞前に比し約 30% の減少を示し、教室における腸管横切実験の成績と一致していた。

文 献

- Code, C.F., Marlett, J.A. (1975). The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J. Physiol.* **246**: 289-309.
- Code, C.F., Szurszewski, J.H. (1970). The effect of duodenal and mid small bowel transection on the frequency gradient of the pacesetter potential in the canine small intestine. *J. Physiol.* **207**: 281-289.
- Ruckebusch, Y., Bueno, L. (1975). Electrical activity of the ovine jejunum and changes due to disturbances. *Dig. Dis.* **20**: 1027-1034.
- Summers, R.W. *et al.* (1983). Acute intestinal obstruction: An electromyographic study in dogs. *Gastroenterology* **85**: 1301-1306.
- Szurszewski, J.H. (1969). A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am. J. Physiol.* **217**: 1757-1763.

小腸広範切除犬の回盲括約機能

東京大学医学部 第三外科学教室

金子 幸二, 山本 修, 伊原 治
輦止 勝麿, 大原 毅, 近藤 芳夫都立広尾病院外科
横路 洋

緒 言

回盲括約部筋層の収縮および弛緩作用は、小腸から大腸への消化管内容輸送を調節し、また同部分の弁状構造と共に、大腸から小腸への逆流を防止するとされている。一方、臨床的にしばしば実施される回盲部切除のみでは、術後の消化吸收作用への影響は顕著でない。しかしながら小腸広範切除時には、回盲括約部の内容輸送調節機能が極めて重要となり、その温存は消化吸收の面で明らかに有利な結果が得られることが多い。本研究ではイヌを用いて小腸広範切除を行い、回盲部の内容輸送の変化、括約部昇圧帯の内圧変化、および形態学的変化について健常犬と比較検討を試みた。

方 法

体重 10~15 kg の雑種成犬 24 頭を用い、6 頭づつに分け以下の 4 群の実験を行った。小腸広範切除は近位空腸および終末回腸 20 cm を残し、全小腸の 2/3 を切除、端々吻合を行い、術後約 5 日間は静脈栄養で管理し、以後は通常の

食餌を与えた。

対照（健常）犬、回盲部通過実験：24 時間の絶食後ネブタール麻酔下に開腹し、終末回腸の括約部より 5 cm の部位と括約部を越えて 3 cm の結腸の部位でチューブを挿入し、上、下腸管との交通を結紮により遮断して閉鎖腔を作成した。この腸管腔に終末回腸より 15 cm 水柱圧にて、38~39℃ に加温した生理食塩液を注入した。回腸より括約部を通過して結腸に達した内容がチューブを通して fraction collector に滴下し始めてより 15 秒間隔で 10 分間採集を行った（図 1）。

対照犬、回盲部内圧測定実験：24 時間の絶食後ネブタール麻酔下に、内径 0.8 mm、外径 1.3 mm のポリエチレンチューブを回腸終末から括約部を越えて結腸内に挿入し、open-tip 法により strain gauge を用いて間歇的引き抜き圧を測定した。

小腸広範切除犬、回盲部通過実験：小腸広範切除後 30~40 日に対照犬と同様の実験操作で内容通過実験を行った。

小腸広範切除犬、回盲部内圧測定実験：小腸

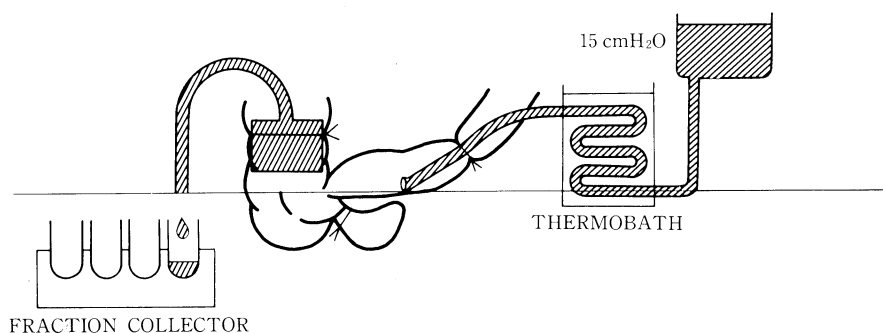


図 1. 回盲部通過実験模式図

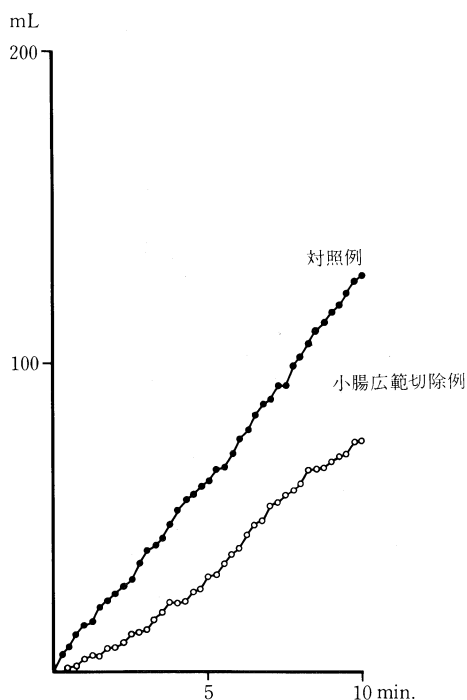


図2. 回盲部通過実験 (実測値)

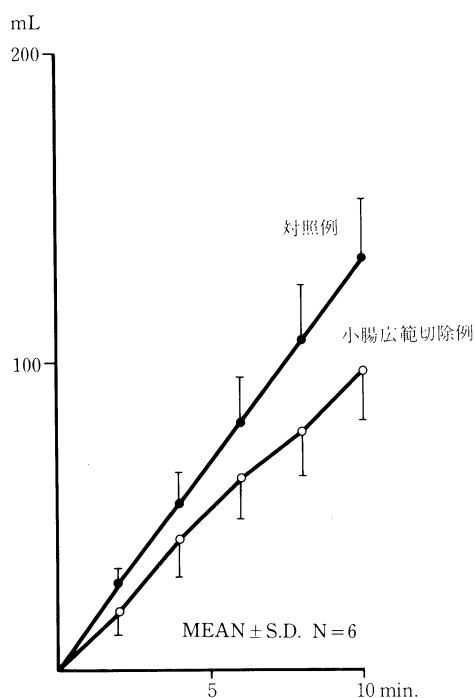
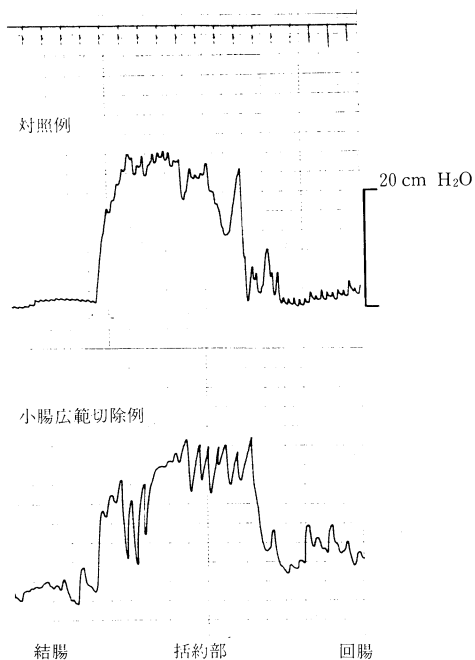
図3. 回盲部通過実験
(小腸広範切除の影響)

図4. 括約部内圧測定

広範切除後 30~40 日に対照犬と同様の実験操作で内圧測定実験を行った。

表1. 括約部内圧測定 (小腸広範切除の検討)

	DOG No.	平均値	最高値
対 照 例	DC. 1	31.4	36.5
	DC. 2	21.6	25.0
	DC. 3	21.0	26.7
	DC. 4	26.1	32.8
	DC. 5	19.8	27.5
	DC. 6	16.8	20.2
		22.8 ± 4.7	28.1 ± 5.2
小 腸 広 範 切 除 例	DS. 1	27.9	36.0
	DS. 2	27.7	29.1
	DS. 3	19.5	28.4
	DS. 4	26.4	33.6
	DS. 5	23.9	26.4
		24.1 ± 2.9	30.7 ± 3.5

実験終了後、全犬について回盲括約部とその近傍の縦軸方向の H.E. 染色切片を作成し、光顕レベルの形態学的観察を行った。

成 績

回盲部通過実験では、結腸より流出する液量

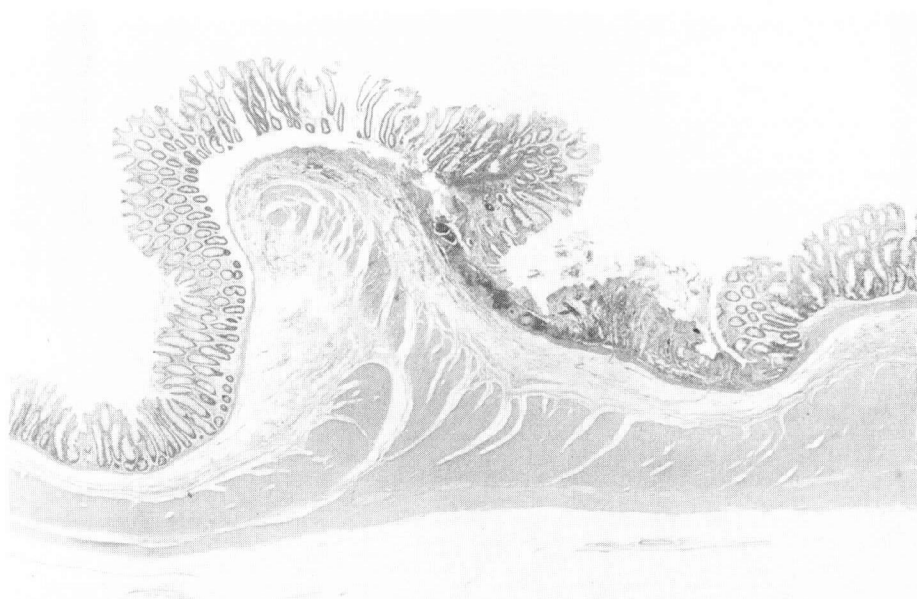


図5. 小腸広範切除犬回盲括約部 H.E. 染色像

は不規則な断続を示し、これは終末回腸から結腸への内容輸送の状態を表わしていると考えられる。15秒間隔の各試験管に採集された液量は、対照犬と小腸広範切除犬の両者共に0~6 mlの変化が見られた、図2は対照犬と小腸広範切除犬の実測値を10分間累積した1例であるが、小腸広範切除犬に通過の遅延が観察される。累積量の平均は、両者ともそれぞれほぼ一定の傾きを持つ直線となり、平均輸送速度は対照犬13.2 ml/分、小腸広範切除犬9.55 ml/分となった(図3)。この輸送速度の変化は、採集開始2分以後の各測定値がt検定で統計的有意差($P < 0.05$)をもって小腸広範切除犬に回盲部通過の遅延が観察された。

図4は括約部内圧測定の一例であるが、上段が対照犬、下段が小腸広範切除犬を示している。結腸内圧は比較的安定し、そのbase lineより約20~30 cm水柱圧をもつ昇圧帯が巾5~10 mmにわたって両者に観察された。これを平均値と最高値で比較検討すると、対照犬はそれぞれ 22.8 ± 4.7 cm, 28.1 ± 5.2 cm、小腸広範切除犬ではそれぞれ 24.1 ± 2.9 cm, 30.7 ± 3.5 cmと有意差を認めなかった(表1)。

小腸広範切除犬では肉眼的に残存小腸に拡張

が認められ、光顕ではCox & Cardの方法により粘膜の高さを検討した結果、回腸粘膜の肥厚が観察された。しかし、括約部の筋層に定性的ならびに定量的に明らかな変化は観察されなかった(図5)。

考 察

イヌ回盲括約部は回腸終末筋層の内輪層が連続性をもち一部肥厚して結腸に突出した弁状構造で正確には回結括約部である。Kelleyら(1965)により昇圧帯の存在が指摘され、括約部は腸内容輸送の調節を行うと考えられている。2/3小腸広範切除の術後30~40日における回盲部通過では、対照とした健常犬に比較して遅延が観察された。これは腸内容輸送の遅延により消化吸収を改善しようとする適応の可能性が考えられる。残存終末回腸の光顕像で観察された粘膜の高さの増大も同様の適応と考えられる。一方、括約部筋層の形態的变化はなく、絶食時の内圧測定においても有意差を認めなかった。小腸広範切除時に回腸終末に達する腸内容の相異や、消化管ホルモン、特にガストリンの増加が括約部に影響を及ぼし、腸内容輸送に変化の生じることが想像され、この面からの検討

をつづけている。

文 献

- 金子幸二ら (1983). 回盲括約部の腸内容輸送調節. 日本平滑筋誌 19: 315-318.
- Quigley, E.M.M. *et al.* (1983). Myoelectric activity and intraluminal pressure of the canine ileocolonic sphincter. *Gastroenterology* 85: 1054-1062.
- Kelley, M.L., Gordon, E.A. and DeWeese, J.A. (1965). Pressure studies of the ileocolonic

junctional zone of dogs. *Am. J. Physiol.* 209: 333-339.

- Singleton, A.O., Redmond, D.C. and McMurray, J. E. (1964). Ileocecal resection and small bowel transit and absorption. *Ann. Surg.* 159: 690-694.
- Titkemeyer, C.W. and Calhoun, M.L. (1955). A comparative study of the structure of the small intestines of domestic animals. *Am. J. Vet. Res.* 16: 152-157.

有茎空腸間置術式胆道再健術後における筋電図と収縮曲線による小腸運動の検討

新潟大学医学部 小児外科 および *第一外科

高 野 邦 夫, 内 山 昌 則, 岩 渕 眞

*高 桑 一 喜

はじめに

胆道再建術式の1つである十二指腸への有茎空腸間置術後の腸管運動を知る目的で、実験的に幼犬を用いて銀針双極電極とフォーストランスジェーサーを同時に埋め込み、筋電図と収縮曲線を、意識下に導出記録し若干の知見を得たので報告する。

方 法

約6~8 kgの雑種幼犬をネンブタール麻酔下を開腹し、総胆管を結紮切断した後、Treitz 靱帯より約40 cmの部位より肛門側約40 cmの有茎空腸を胆嚢と十二指腸に間置して胆道再建を行った。犬の健康が回復した術後約2週間目で再開腹して、十二指腸・間置空腸・空腸-空腸吻合部上下等に1コづつ銀針双極電極を、さらに間置空腸・空腸-空腸吻合部上下等にフォーストランスジェーサー(スターメディカル社製)を縫着した。この術後約2週間目より、意識下に24時間絶食後、および缶詰肉200 g投与後の筋電図と収縮曲線を同時に導出記録し検討した。

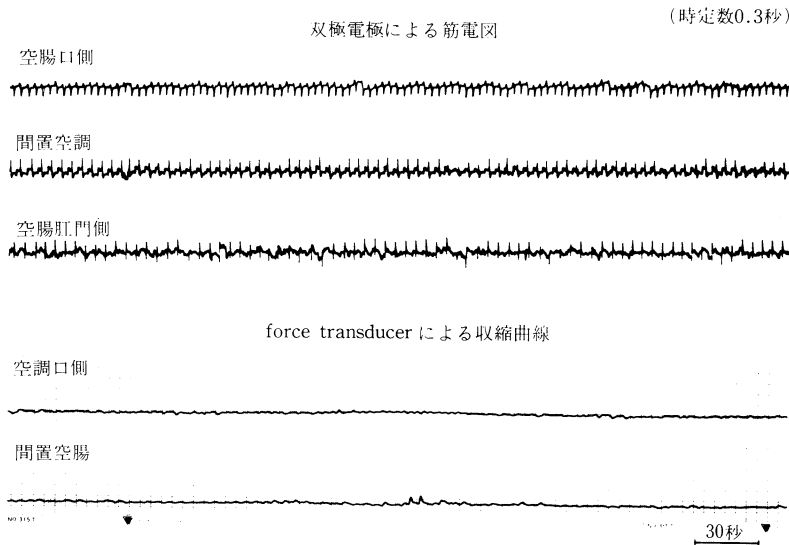
結 果

1. 空腹期

1) 筋電図上 basic electric rhythm (以後 BER) に spike potentials (以後 SP) が重積している時にフォーストランスジェーサーでは収縮がみられ、BERにSPが認められない時には、収縮曲線上でも収縮波が認められなかった。Phase IのBERの頻度は空腸口側で約19回/分、間置空腸で約14回/分、空腸肛門側で約13回/分であった。Phase IIIではこのBERに高振幅のSPが96~100%に重積しており、空腸口側でのSPを伴うBER数は 18 ± 0.8 回/分、収縮回数は 18.3 ± 0.5 回/分、間置空腸ではSPを伴うBER数は 13.8 ± 0.7 回/分、収縮回数は 13.2 ± 0.8 回/分、空腸肛門側のSPを伴うBER数は 12.5 ± 0.7 回/分であり、SPを伴うBER数と収縮回数はきわめてよく一致していた(図1-a, b)。

2) 筋電図上十二指腸に発生した Migrating Myoelectric Complex (MMC と略す) は、空腸口側、間置空腸、空腸肛門側へと本来の連続性に従って伝播していた。収縮曲線上でも強収

a. Phase I における筋電図と収縮曲線の比較



b. 各部位における筋電図および収縮曲線 (MMC の伝播)

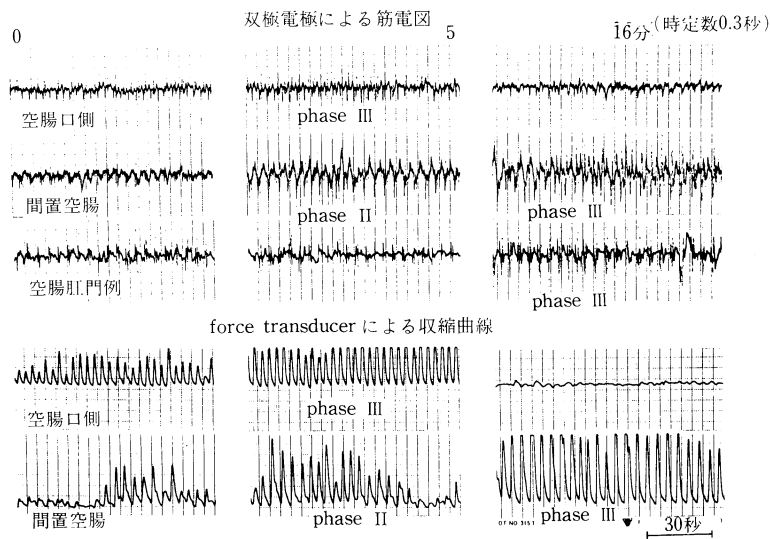


図1. 空腸間置術後の小腸運動 (空腹期)

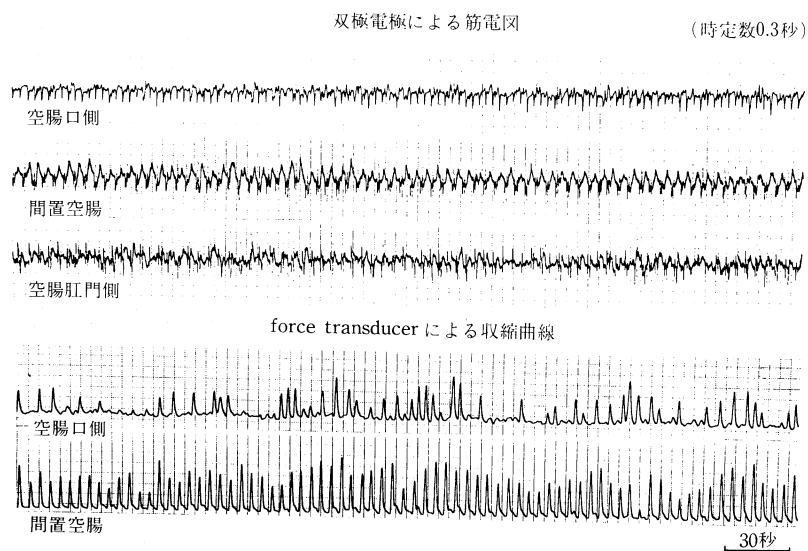
縮波が筋電図所見に一致して、空腸口側、間置空腸、空腸肛門側へと伝播していた(図1-2, 2-2)。

3) 周期的な MMC とは別に、間置空腸に独自の MMC が発生する場合もあり、この MMC は空腸肛門側へ伝播しない場合もあった。収縮曲線上でも筋電図所見と一致して、強収縮がみられ、この収縮力は本来の連続性を保つ収縮波

の収縮力と差はなかった(図2-b)。

4) 各部位における MMC と強収縮波の発生間隔と持続時間は、空腸口側では筋電図上 74.7 ± 34.7 分、持続時間は 7.6 ± 2.6 分収縮曲線上では 76.8 ± 29.9 分、持続時間は 8.1 ± 2.1 分、間置空腸での MMC 発生間隔は 34.2 ± 22.8 分、持続時間は 7.0 ± 3.0 分、収縮曲線上では 32.6 ± 23.6 、持続時間は 6.9 ± 23.6 分、空腸肛

a. 食餌換与後の筋電図と収縮曲線の比較



b. 空腹期における MMC の伝播と間置空腸特有の運動

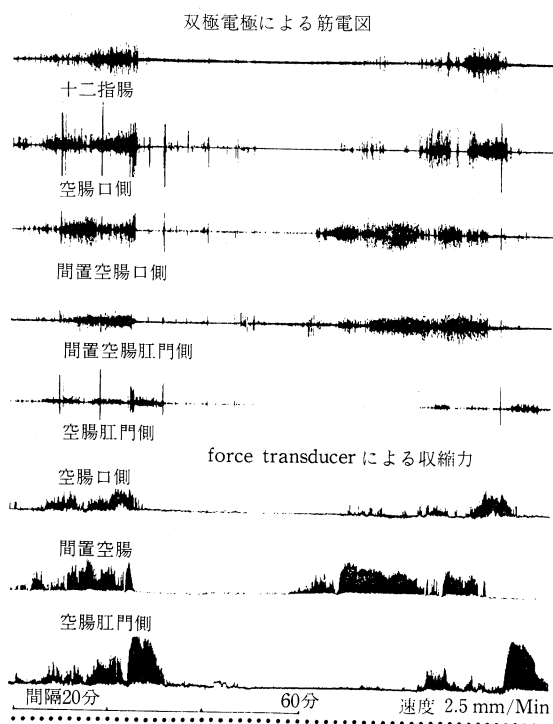


図2. 空腸間置術後の小腸運動

門側での MMC 発生間隔は 54.9 ± 18.1 分, 持続時間は 7.5 ± 7.2 分であった。

2. 食餌投与後

缶詰肉 200 g (チャム) 投与後, 十二指腸から空腸肛門側までいずれの部位にも, ほとんど同

時に BER に大小の振幅の SP が不規則に重積する筋電図パターンを示した。収縮曲線上も筋電図所見に一致して強弱の収縮波が不規則に認められた。特に間置空腸では筋電図上 SP を伴う BER が著しく増加しており、収縮曲線上でも収縮が頻回に持続して認められた (図 2-a)。

考 察

1. 有茎空腸間置術式による胆道再建術後の小腸運動を筋電図と収縮曲線を用いて検討したところ、筋電図上 BER に SP が重積している時に収縮曲線上でも収縮波が認められ、1 分間の SP を伴う BEM 数と収縮回数は一致している事より、筋電図上 SP を伴う BER は小腸の収縮運動と考えられた。

2. 空腸を切断して、空腸間置術式により胆道再建を行っても MMC は十二指腸、空腸口側、間置空腸、空腸肛門側へと本来の連続性を保ち伝播し、収縮曲線上で強収縮波が筋電図に一致して認められた。さらに間置空腸では筋電図上 MMC が頻回に発生し、収縮曲線上でも筋電図に一致し、強収縮波が認められた。また各部位での MMC と強収縮波の発生間隔と持続時間を検討すると、間置腸管では phase III の発生間隔が他の部位に比べて短かく、phase III の発生頻度も増加している事より、周期的な小腸運動の他に、間置空腸特有の腸管収縮運動が

あると考えられた。

3. 食餌投与後、腸管各部位では不規則な収縮運動がおこるが、特に間置空腸では収縮運動が亢進していると考えられた。

結 語

1. 双極電極による筋電図と、フォーストランスジューサーによる収縮曲線は、極めてよく一致して、腸管運動を示すものと考えられた。

2. 間置空腸には本来の周期的小腸運動の他に、特有の腸管収縮運動があると考えられた。

3. 食餌投与後では、特に間置空腸の運動亢進が認められた。

文 献

- Code, C.F. and Marlett, J.A. (1975). The inter-digestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J. Physiol.* **246**: 289-309.
- 伊藤 漸 (1981). 空腹期における消化管の周期的活動. 日本平滑筋誌 **17**: 137-145.
- 高桑一喜 (1982). 迷走神経切離前後の胃および小腸運動に関する実験的研究. 日本平滑筋誌 **18**: 19-38.
- 高野邦夫他 (1983). 胆道再建術における間置腸管の筋電図変化について. 日本平滑筋誌 **19**: 310-312.
- 内山昌則他 (1984). 胆道再建術後の小腸運動の検討. 日本小児外科学会誌 **20**: 638.

Roux-Y 式胆道再建後における筋電図と収縮曲線による小腸運動の検討

新潟大学医学部 小児外科 および *第一外科

内 山 昌 則, 高 野 邦 夫, 岩 渕 真

*高 桑 一 喜

各種胆道疾患に対する外科的治療として、十二指腸への有茎空腸間置術や、Roux-Y 術式などによる胆道再建術が行われている。今回我々は Roux-Y 術式による胆道再建後の腸管運動を知る目的で、実験的に幼犬を用い銀針双極電極とフォーストランスジューサーを同時に縫着

し、筋電図と収縮曲線を、意識下に導出記録し、検討したので報告する。

方 法

6~8 kg の雑種幼犬をネンブータル麻酔下に開腹し、総胆管を結紮切断した後、Treitz 靱帯よ

り約 40 cm 肛門側の部位の空腸を横断し、Roux-Y 式に吊り上げ胆嚢空腸吻合を行った。Y 脚空腸は約 40 cm とし、口側空腸と空腸端側吻合し胆道再建術を施行した。術後約 2 週間で再開腹し、十二指腸・空腸口側・Roux-Y 式胆嚢吻合空腸・Y 脚空腸肛門側に銀針双極電極を 4 個、さらに空腸口側・Roux-Y 吻合空腸・空腸肛門側にフォーストランスジューサー（スターメディカル社製）を縫着した。その術後約 2 週間目より、意識下に 24 時間連続で、約 1 週間にわたり、空腹期および缶詰肉（チャム 200 g）の食事投与後の筋電図と収縮曲線を同時に導出記録し検討した。

結 果

1. 空腹期

1) 筋電図上 basic electric rhythm (BER) に spike potentials (SP) が高頻度に重積している時にフォーストランスジューサーでも強収縮波がみられた。BER の頻度は十二指腸で約 20 回/分、空腸口側 18 回/分、Roux-Y 吻合空腸約 13 回/分、空腸肛門側約 13 回/分であった。Phase III の時にはこの BER に高振幅の SP が

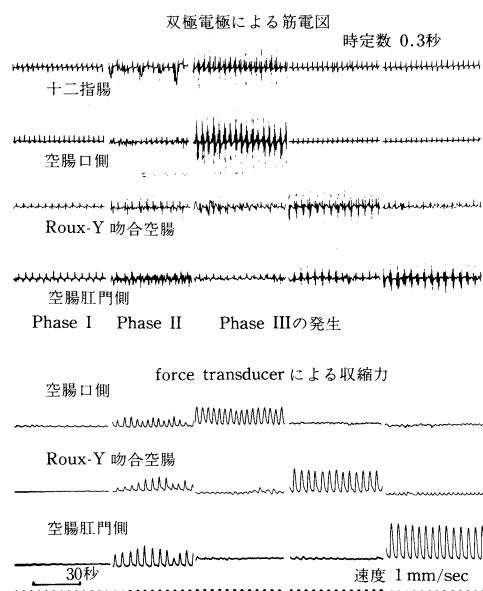
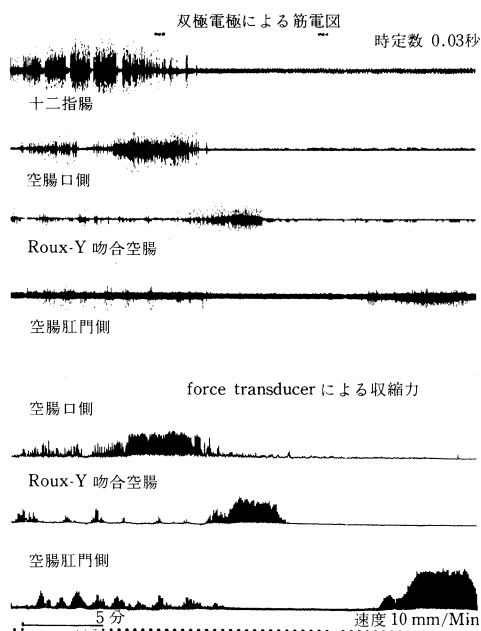


図 1. Roux-Y 式胆道再建術後の小腸運動（空腹期）。各部位における筋電図および収縮曲線

90~100% に重積しており、SP の頻度と収縮曲線上の強収縮の頻度は一致していた（図 1）。

2) 胆道再建後 1~2 ヶ月目の小腸筋電図所

a: Phase III および強収縮波の伝播



b: Roux-Y 吻合空腸より発生した MMC の伝播

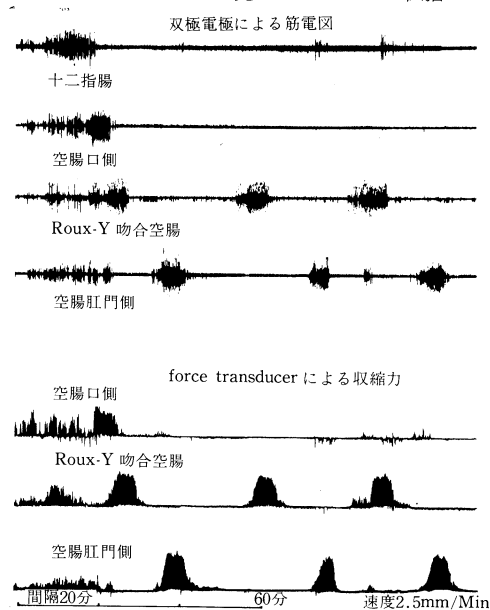


図 2. Roux-Y 式胆道再建術後の小腸運動（空腹期）

見で、十二指腸に発生した Interdigestive Migrating Myoelectric Complex (MMC) は、空腸口側、Roux-Y 吻合空腸、空腸肛門側へと本来の連続性を保って伝播した。収縮曲線上も強収縮波が空腸口側から Roux-Y 吻合空腸、空腸肛門側へ伝播した。一方この MMC とは別に、Roux-Y 式吻合空腸に独自の MMC が発生し、Y 脚空腸肛門側へと伝播した。収縮曲線上も筋電図所見と一致して強収縮波がみられ、肛門側へ伝播し、この強収縮波の収縮力は、十二指腸より本来の連続性を保つ収縮波の収縮力と差はなかった(図 2)。一方この MMC および強収縮波は、空腸肛門側まで伝播しない場合もあった。

3) 各部位における MMC の発生間隔と持続時間を検討すると、発生間隔は十二指腸で 164.8 分、空腸口側 105.6 分、Roux-Y 吻合空腸 47 分、空腸肛門側 61.7 分であり、Roux-Y 吻合空腸および空腸肛門側で MMC の発生間隔が短縮していた。持続時間は十二指腸に比し、Roux-Y 吻合空腸がやや短かった。

4) 下部小腸への MMC の伝播頻度を検討すると、十二指腸に発生した場合はほとんど空腸口側へ MMC が伝播していたが、空腸口側より Roux-Y 吻合空腸へは 81.5% の伝播頻度であり、また Roux-Y 吻合空腸より、Y 脚空腸肛門側へは 75% の伝播頻度であった。

2. 食餌投与後

缶詰肉投与後、十二指腸から空腸肛門側までいずれの部位にも、ほとんど同時に、BER に大小の振幅の SP が不規則な頻度で重積する食後期の筋電図パターンとなった。収縮曲線上も強弱の収縮波が不規則に継続した。食後 12~14 時間で空腸より MMC が発生した。十二指腸より連続的に伝播する MMC はそれより約 3 時間後からであった。

考察 および 結語

1. Roux-Y 術式による胆道再建後 1~2 ケ月での小腸運動を筋電図と収縮曲線を用い検討

したが、空腸を切断しても MMC は十二指腸、空腸口側、Roux-Y 吻合空腸、空腸肛門側へと本来の連続性を保ち伝播した。一方空腸横断部肛門側である Roux-Y 吻合空腸から MMC が頻回に発生し、下部空腸肛門側へ伝播した。

2. 各部位での Phase III (強収縮波) の発生間隔は、十二指腸でやや延長していた。Roux-Y 吻合空腸、空腸肛門側では短縮していたが、これは Phase I が短縮しており、Roux-Y 吻合空腸脚の休止期が短いものと考えられた。

3. 空腸口側と Roux-Y 吻合空腸間では BER 放電頻度が著明に低下していたが、これは空腸横断によるものと考えられた。

4. 食事投与後では十二指腸および空腸でほとんど同時に食後期のパターンとなり、不規則な SP 放電や収縮波がくりかえされた。

以上より Roux-Y 式胆道再建後の小腸運動では、本来の連続する MMC の伝播の他に、Roux-Y 吻合空腸で MMC や強収縮波を伴う特有の腸管運動があることが明らかとなった。この運動が横断空腸の独自の運動によるものか、胆汁の流出に関係した運動によるものかは今後さらに検討を要すると考えられる。

文 献

- Bueno, L., Praddaude, F. & Ruckebusch, Y. (1979). Propagation of electrical spiking activity along the small intestine: Intrinsic versus extrinsic neural influences. *J. Physiol.* **292**: 15-26.
- Carlson, G.M., Bedi, B.S. & Code, C.F. (1972). Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. *Am. J. Physiol.* **222**: 1027-1030.
- 伊藤 漸 (1979). 消化器の内分泌、空腹期収縮の伝播と自律神経, p 251, 南山堂, 東京
- Ormsbee, H.S. *et al.* (1981). Mechanism of propagation of canine migrating motor complex—a reappraisal. *Am. J. Physiol.* **240**: G141-G146.
- 内山昌則他 (1984). 胆道再建術後の小腸運動の検討. 日本小児外科学会誌 **20**: 638.

腸内圧曲線の Computer による運動の解析

弘前大学医学部 第一内科学教室

木 戸 章, 佐々木 大 輔, 川 上 澄
吉 田 豊

はじめに

われわれは、大腸内視鏡を用いた、内視鏡的逆行性腸挿管法 (Endoscopic Retrograde Bowel Insertion, ERBI) により, MIKROTIP を, S 状結腸, 上行結腸さらには, 回腸に挿入し, 腸内圧曲線の導出記録を行なっている (Sasaki ら, 1981).

従来, 腸内圧曲線の定量的解析は, 用手的に波動の振幅および持続時間を計測し, 波動の平均振幅, 運動率を求め, 両者の積で表わされる腸運動係数 (Motility Index, MI) を用いてきた (Parks, 1973). しかし, 用手的な方法のため, 測定者の主観や計測上の誤差等により, 腸運動係数の値が左右され, また煩雑で時間もかかるなどの欠点が多い. そこで, 今回 computer を用いて, 腸内圧曲線の, より客観的な運動の

解析を行なったので報告する.

方法 および 成績

computer は, 日本光電製の ATAC-450 を用い, プログラムは, BASIC により自製した.

ERBI 法により, S 状結腸, 上行結腸さらには回腸末端に挿入した MIKROTIP より導出した腸内圧曲線を, データレコーダーに記録した. その後, 再生し, 約 15 分間の記録を, computer に入力し, A-D 変換を行なった. 1 点ごとのサンプリングタイムは, 0.9 秒とし, サンプリングポイント数は, 1024 点とした.

結腸運動は, 一般に約 3 cycle/min であり, 従って 1 つの波動は, 約 22 個のサンプリングポイントでとらえられることになる.

A-D 変換により得られた 1024 点の数値の総和は, 腸内圧曲線の積分値と一致する. この積

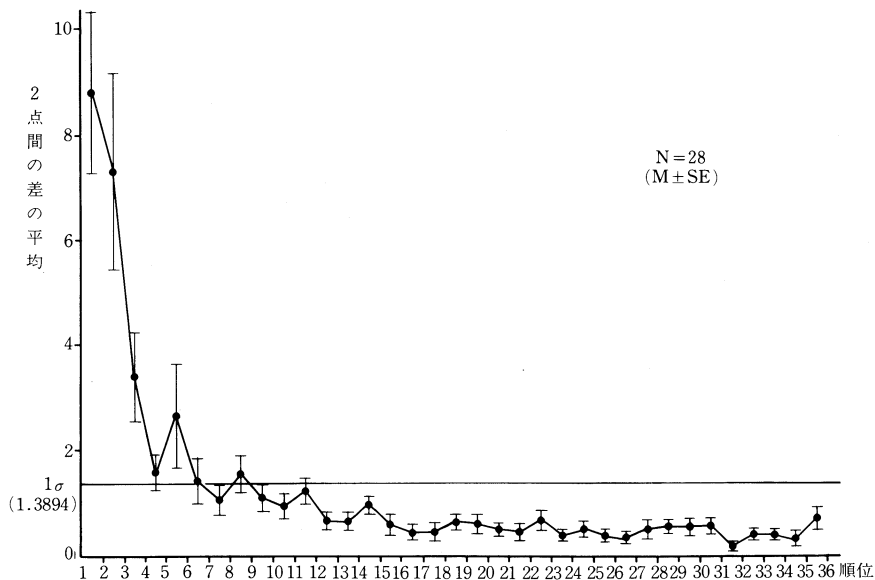


図1. 基線の求め方 (最低点からの2点間の差の平均)

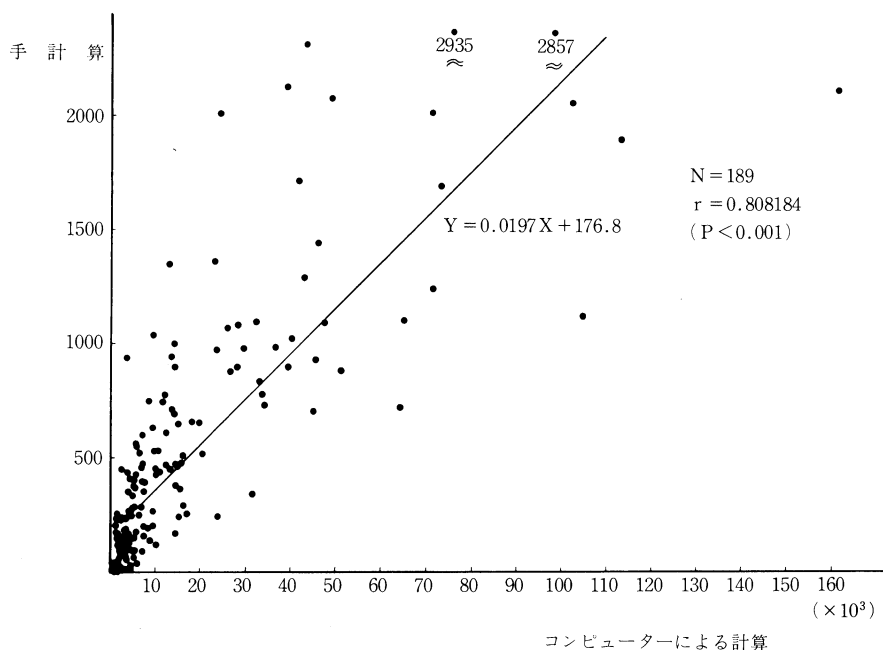


図2. 用手的に求めた腸運動係数とコンピューターにより求めた腸運動係数の相関

分値を検討することとした。

ところで、圧のトランスジューサーである MIKROTIP を用いて、腸内圧を測定すると、electrical 0 点を、基線として決定できる。しかし、腸内圧曲線の波動は、electrical 0 点に腸管内基礎圧を加えた状態で観察されるため、腸内圧曲線の計測に際しては、波動の変化の相対的な基線を定める必要があった。そこで 28 例の A-D 変換後の 1024 点のサンプリングポイントの数値を、小さい順から並べ、次に、各 2 点間の差を求め、平均値を出した。その数値の安定する点を相対的な 0 点とし、基線とした。

ほぼ数値の一定化がみられるまでを対数変換したところ、正規分布を示した。信頼限界 1σ (68.26%) の、対応するサンプリングポイントは、小さい順から 10 番目に相当した。そこで、10 番目の点を相対的な 0 点、つまり基線と定めた (図 1)。

従って、1024 点の各サンプリングポイントの数値と、10 番目の点の数値の差を加算した総和を、腸運動係数とした。尚、10 番目の波動以下の点は、0 とした。

以上の手順により、computer により求めた腸運動係数と、用手的に求めた腸運動係数を、189 個の腸運動曲線につき、相関を求めてみた。

図 2 に示すごとく、縦軸に用手的に求めた腸運動係数、横軸に、computer により求めた腸運動係数をプロットした。両者の相関係数は、0.808 であり、推計学的に、危険率 0.1% 以下で、両者間に著しく有意に相関のあることが示された。

結 論

MIKROTIP より導出された腸内圧曲線の定量的解析を、computer により行なったことにより、客観的にさらに、再現性のあるものとなった。また、従来の用手的に求めた運動係数との相関をみても、推計学的に著しく有意に相関のあることが示された。

さらに、腸内圧曲線を A-D 変換することにより、腸運動係数を求めること以外に、フーリエ変換などの応用が可能となり、今後、腸内圧曲線の解析に有用であると考えられた。

文 献

Sasaki, D. *et al.* (1981). Antispasmodic effect of prifinium bromide on the proximal and distal

colon in patients with diverticular disease. *Gastroent. Jap.* 16: 344-349.

Parks, T.G. (1973). Colonic motility in man. *Postgrad. Med. J.* 49: 90-99.

モルモット摘出結腸の推進運動について

札幌医科大学 衛生短期大学部生理

石 沢 光 郎

はじめに

大腸の推進運動に関する研究は Bayliss and Starling (1900) 以来多くの報告がみられるが, bolus 法を用いた報告は少ない. Frigo and Lecchini (1970) は摘出モルモットおよびネコ結腸に挿入した bolus の推進と縦走筋, 輪走筋の収縮から推進運動を検討し, 従来の方法と比較しいくつかの利点を挙げている.

本実験は, これまでの方法と異なり推進運動を結腸分節標本の内腔に挿入した bolus を固定した状態で, 推進運動時の bolus の推進力と縦走筋の収縮変化を測定することで検討した.

特に本実験では自発性の推進運動, および薬物による推進運動への影響について検討した.

実験方法

雄モルモット(400~600 g)を叩打瀉血後, 下行結腸(4~5 cm)を肛門から5~10 cmの所で摘出し, 内容物を除いた後, 長さ4 cmの結腸分節標本を作製した.

推進運動は楕円球(プラスチック製, 長径10 mm, 短径5 mm)に鋼線(直径1 mm, 長さ50 mm)をつけて結腸内腔に挿入した後, 改良 Locke 液を満した浴槽(10 ml, 37°C)中に垂直に装置し, この球の運動を鋼線の端に接続した張力計(日本光電, TB-611T)にて測定した. また同時に, 分節標本の縦走筋方向の張力変化を同様の張力計にて測定した.

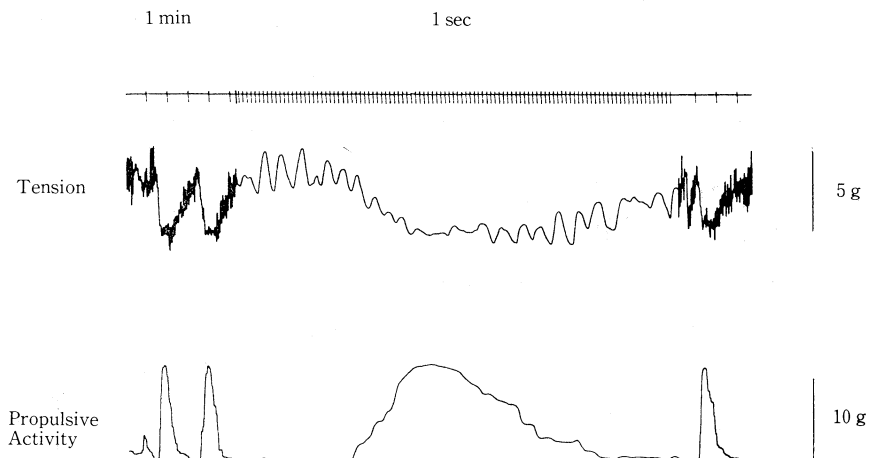


図1. 自発性推進運動
上: 縦走筋方向の張力, 下: 推進力

結 果

1. 自発性推進運動

分節標本の縦走筋方向に2~3 gの張力を加えると、頻度 16.2 ± 2.8 回/分 ($n=10$) の自発性収縮がみられる。また、全標本において口側から尾側に向う自発性の一過性の推進運動が周期的に発生する。その頻度は 4.0 ± 0.9 回/10分 ($n=8$) で、一回の推進運動時間は平均 64 ± 9 秒 ($n=9$) である。この時の最大推進力は10~20 gに達する(図1)。この場合、推進運動の発生と同時に縦走筋方向の張力が低下し、推進運動の消失と共に徐々に張力が回復する。

このような自発性の推進運動は2~3時間で発生頻度および推進力が徐々に減少し、消失する。

2. 薬物の影響

自発性推進運動が減弱した状態で, carbachol, neostigmine, prostaglandin, metoclopramide (10^{-9} – 10^{-6} g/ml)を浴液に添加して作用させると、濃度依存性に推進運動が亢進する。この場合、推進運動の発生に先行して縦走筋の収縮が起こり、推進運動が発生すると収縮が強く抑制される。また、薬物投与から推進運動発生までの潜時も濃度依存性に短くなる。

考 按

本実験方法において、結腸内腔に挿入した bolus は常に口側から尾側へ向う推進力のみが記録される。また、自発性推進運動は atropine (5×10^{-7} g/ml)投与で消失することから(石沢, 1980), 腸の法則に基づく推進運動を記録していると思われる。自発性推進運動の発生と共に縦走筋方向の張力低下が起こるのは bolus より口

側の輪走筋が強く収縮し、縦走筋収縮が抑制されるためと考えられる。

薬物の影響についてみると, carbachol (10^{-9} – 10^{-6} g/ml) は本標本から分離した縦走筋および輪走筋条片に対し共に収縮作用を示し、自発性推進運動が減弱した状態で推進運動に対する作用をみると、推進力および発生頻度が濃度依存性に増加する。一方, prostaglandin E_1 (10^{-9} – 10^{-6} g/ml) は分離縦走筋条片を収縮するが、輪走筋に対しては弛緩作用を示す。しかし、明らかに濃度依存性に推進運動に対しては亢進作用を示す。ところが, trimebutine maleate (10^{-7} – 10^{-5} g/ml) は PGE_1 とは逆に縦走筋条片を弛緩し、輪走筋条片に対しては収縮作用を示すが、この場合は推進運動は逆に抑制される(石沢, 1983)。

したがって、推進運動に与える薬物の作用は縦走筋を収縮する場合のみ推進運動が亢進すると考えられる。すなわち、縦走筋の収縮が推進運動の trigger となっている可能性が示唆される。

文 献

- Bayliss, W.M. and Starling, E.H. (1900). The movement and the innervation of the large intestine. *J. Physiol.* **26**: 107-118.
- Frigo, G.M. and Lecchini, S. (1970). An improved method for studying the peristaltic reflex in the isolated colon. *Brit. J. Pharmacol.* **39**: 346-356.
- 石沢光郎 (1980). 消化管の機能. 臨床医. **6**: 639-641.
- 石沢光郎 (1983). 摘出モルモット腸運動に対する Trimebutine maleate と Metoclopramide の作用. 日本平滑筋誌, **19**: 275-276.

筋電図, メカノグラムによる conscious dog の 24 時間 大腸運動の記録と消化管ホルモンの作用について

近畿大学医学部 第一外科学教室

康 謙 三, 西 山 真 一, 福 原 毅
安 富 正 幸

従来より, 筋電図・メカノグラムを用いた消化管運動の研究は上部消化管を中心に数多く行われてきた。しかしながら, 大腸運動については胃・小腸に比較して一定の見解が得られていないのが現状である。

今回, 我々は筋電図・メカノグラムの同時記録による conscious dog 大腸運動の長時間観察と消化管ホルモンの作用を検討し, いくつかの知見を得たので報告する。

実験方法

雑種成犬を用いた。ネンブタール麻酔下に開腹し, 胃, 上行・横行・下行結腸, 直腸の 5 カ所に自作の筋電図電極とフォーストランスデューサーをそれぞれ漿膜側より縦走筋方向と輪状筋方向に縫着した。又, 下腸間膜動脈上部に留置した血管カテーテルより消化管ホルモンを投与した。記録は術後 1 週目より 24 時間以上にわたる長時間記録を 8 チャンネルポリグラフを用いて行った。

結 果

1. 筋電図上, 近位側結腸では 4~5 cpm の spike potential を常に認め, メカノグラムの収縮時には spike burst を伴っていた。一方, 遠位側結腸では収縮時に 4~5 cpm の spike burst を伴った spike potential を認めるが静止期には不明であった (図 1)。

2. 空腹時の大腸運動は 5~10 分間 (遠位側結腸で長い) 持続する収縮期と 15~25 分間 (遠

位側結腸で短い) の静止期が交互に出現し, 肛側への伝播収縮 (連続した 3 部位を伝播する収縮) が約 80% を占めていた (図 2-a)。食事摂取後, 大腸全体に持続性の収縮運動が出現し, 数回の排便を認めた。約 7 時間後より肛側への伝播収縮が散発し, 時間経過と共にその頻度は増加したが, 空腹期パターンへの移行は胃に比較して clearcut でなかった (図 2-b)。

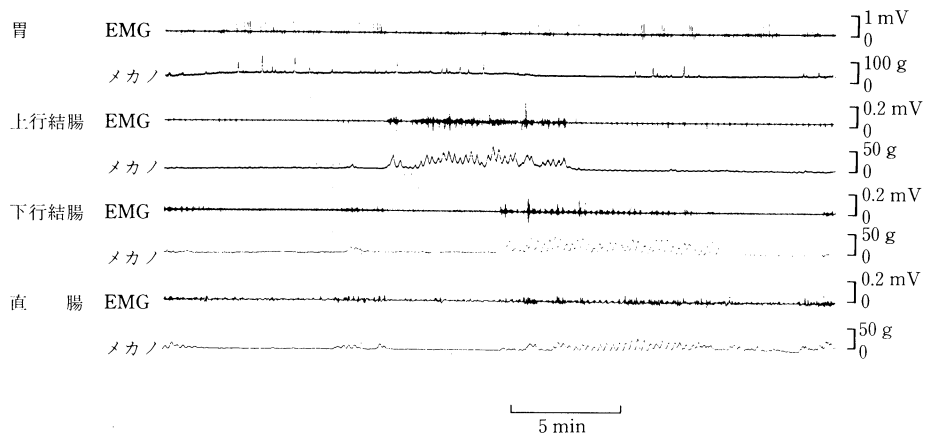
3. エンケファリン動注では, 0.1 μ より支配領域の下行結腸・直腸に同期した収縮を惹起した。この収縮は VIP 2 μ 注入により消失し, エンケファリンの追加投与によっても収縮は生じなかった。

考察とまとめ

大腸運動の日内変動については, 本年, Sarna ら (1984) が空腹時 (食後 16 時間) に contractile state と quiescent state が交互に出現し, 肛側あるいは口側へ伝播していく状態について詳細に検討を加え, 報告したのが最初である。我々の研究も空腹時についてはほぼ同様の結果が得られており, 更に摂食後はやや振幅の小さい, 持続性の収縮運動の出現が認められた。しかし, 食後期から空腹期への移行は, 同一犬の胃で食後 16~18 時間にみられたいわゆる interdigestive pattern への明瞭な移行とは異なるものであった。

今後更に, 消化管ホルモンの持続注入を含め, 大腸運動の研究を進めていきたいと考えている。

a. Conscious dog における空腹時の胃, 大腸筋電図および収縮曲線



b. Conscious dog における摂食後の胃, 大腸筋電図および収縮曲線

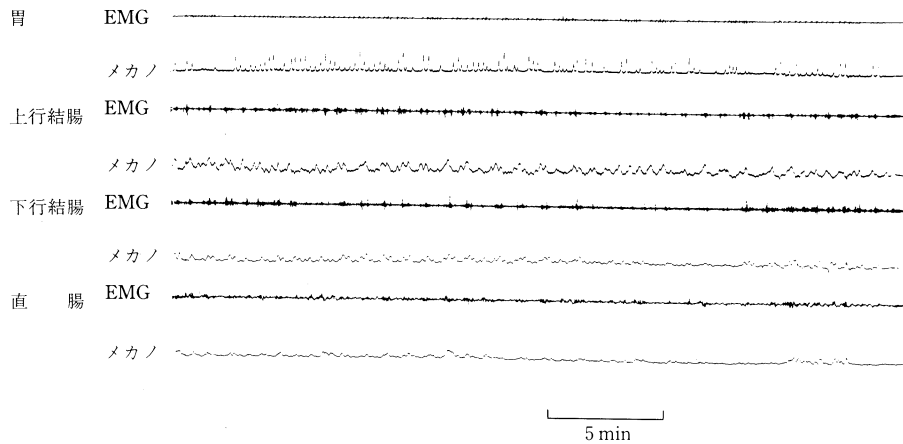
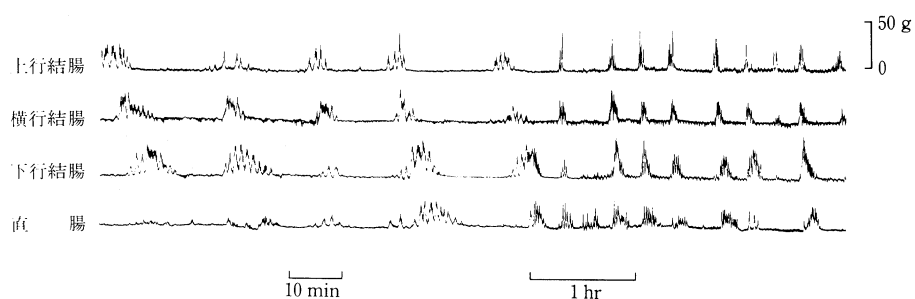


図 1. Conscious dog における胃・大腸筋電図と収縮曲線
a. 空腹時 b. 摂食後 1 時間

a. Conscious dog の空腹期における大腸収縮運動



b. Conscious dog の食後期における大腸収縮運動

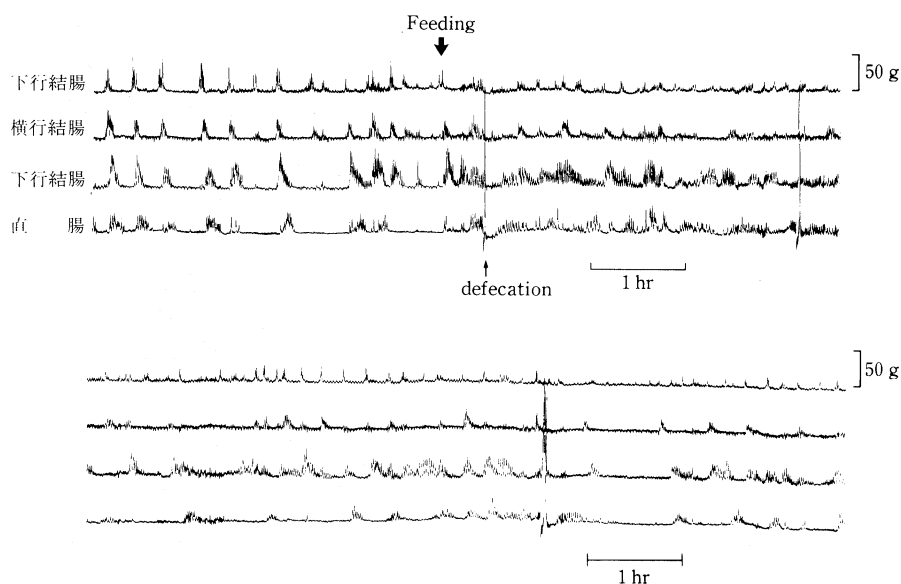


図 2. Conscious dog の大腸運動 (日内変動)

a. 空腹時 (24 時間絶食), b. 摂食後

文 献

Sarna, S., Condon, R. and Cowles, V. (1984).

Colonic migrating and nonmigrating motor complexes in dogs. *Am. J. Physiol.* **246**: G355-G360.

腸運動に対する cisapride のセロトニン様作用

岡山大学医学部 第二生理学教室

柵 屋 俊 昭, 山 里 晃 弘, 高 木 都
水 谷 雅 年, 板 野 哲 明, 中 山 沃

Cisapride (Janssen 社) は生体内イヌの胃腸運動を促進し, この効果は atropine によって消失する. また外来神経を切除した腸管でも運動促進をひき起こす. したがって, cisapride は腸壁内のコリン性ニューロンに作用して運動促進をひき起こすと考えられる. そこでモルモットおよびマウスの摘出腸管を用いて, cisapride の作用機序を検討した.

実験方法

長さ3~5 cm のモルモットの摘出回腸(回盲括約部の15 cm 以上口側から作製)および遠側結腸(肛門から10 cm 口側)あるいはマウスの十二指腸を用い, 37℃ の Tyrode 液中で, 長軸方向の等張性収縮をトランスジューサーで記録した. Tyrode 液へは 95% O₂ + 5% CO₂ の混合ガスを供給した.

結果と考察

cisapride は 10^{-9} ~ 5×10^{-7} M でモルモットの回腸および遠側結腸の運動を促進した. 濃度を増すと促進につづいて抑制効果が出現し, 10^{-5} M 以上では自発性収縮の消失と緊張の低

下がひきおこされた. 最大収縮は cisapride 10^{-7} ~ 5×10^{-7} M で見られた.

cisapride (10^{-7} M) の運動促進効果は atropine 10^{-7} g/ml あるいは tetrodotoxin (TTX) 10^{-7} g/ml で完全に抑制された. また, 5-hydroxytryptamine (5-HT) 10^{-8} ~ 10^{-7} M で前処理した標本, あるいは 5-HT を反復投与して脱感作した標本では, cisapride による運動促進効果は発現しなかった (Fig. 1). 他方, 5-HT の遮断薬である methysergide (10^{-7} M) は cisapride (10^{-7} M) によるモルモットの回腸の運動促進効果を遮断しなかった. 5-HT (10^{-7} M) はモルモットの回腸に収縮をひき起こすが, この収縮は atropine (10^{-7} g/ml) あるいは TTX (10^{-7} g/ml) で消失したが, methysergide (10^{-7} M) では影響を受けなかった. あらかじめ TTX (10^{-7} g/ml) で処理したマウスの十二指腸に 5-HT を投与すると, 十二指腸に収縮がひき起こされる. この収縮は methysergide (10^{-7} M) で消失した. これらのことから, methysergide は腸平滑筋に存在する 5-HT 受容体に対する 5-HT の作用は遮断するが, 壁在神経に対する 5-HT の作用は抑えないことが明らかで

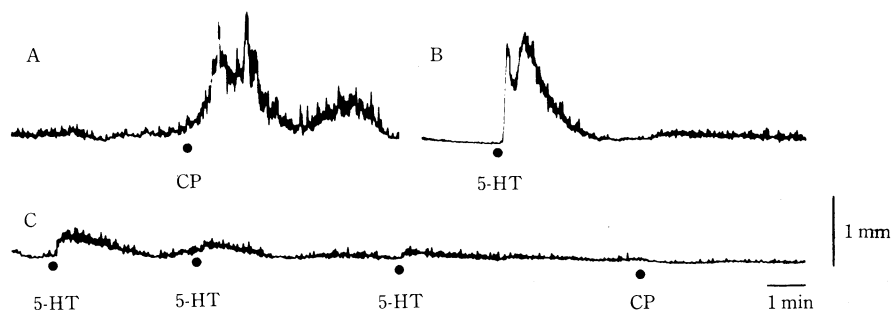


Fig. 1. Effect of 5-HT (10^{-7} M) on contractile response of guinea-pig ileum induced by cisapride (10^{-7} M). Response to cisapride never induced after desensitization of the preparation by 5-HT.

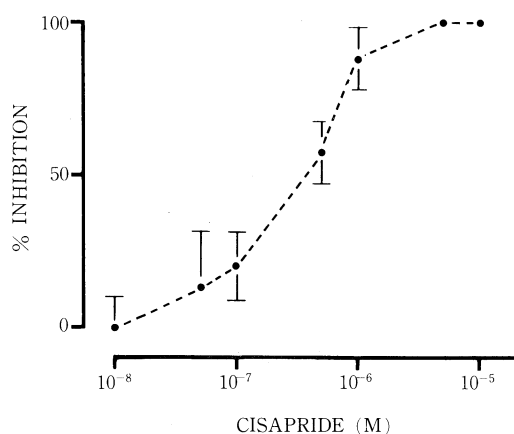


Fig. 2. Dose-response relationship of cisapride against contraction of guinea-pig ileum induced by 5-hydroxytryptamine (10^{-7} M).

ある, cisapride のモルモット回腸および遠側結腸の運動促進効果は 5-HT では抑えられたが, methysergide では抑えられなかったので, cisapride は腸壁内の 5-HT receptor をもつニューロンに作用し, このニューロン活動を促進させて, さらにコリン性ニューロン活動を促進させるか, コリン性ニューロンの 5-HT re-

ceptor に作用して, アセチルコリンの遊離を促進する. その結果, 腸運動促進がひきおこされると考えられる.

5-HT のモルモットの回腸運動促進効果は, 前述のように, コリン性ニューロンを介しておこるが, この効果は Fig. 2 に示すように, cisapride によって投与量依存性に抑制された. このことから, cisapride は壁在ニューロンの 5-HT receptor に対して刺激作用をもつとともに, 遮断作用も有していることが明らかである. したがって, cisapride と methysergide を併用することによって, 腸平滑筋と壁在ニューロンの 5-HT receptor を選択的に遮断することができ, 5-HT の作用部位の解析に cisapride は有用であると考えられる.

ま と め

cisapride は壁在ニューロンの 5-HT receptor に作用して, コリン性ニューロンを興奮させ, 腸運動を促進させるとともに, 壁在ニューロンの 5-HT receptor に対する拮抗作用も有している.