

## 第 29 回 日本平滑筋学会総会講演抄録 (II)

会 長 徳島大学教授 古 味 信 彦

昭和 61 年 6 月 4, 5 日 徳島県郷土文化会館

### 一 般 講 演 (I)

#### 食道内圧測定による健常人の嚥下波の検討

岩手医科大学 第一外科

西 成 尚 人, 渡 辺 正 敏, 中 村 隆 二

杉 村 好 彦, 菊 地 充, 斉 藤 和 好

#### 緒 言

消化管内圧測定検査は、診断、治療効果判定に広く用いられるようになり、われわれの施設でも以前からオープンチップ法による食道内圧測定を行ってきた。今回、健常人の嚥下波について、伝播速度、嚥下波高、収縮持続時間などを中心に検討を加えた。

#### 対象と方法

対象は嚥下困難のない男性健常人 11 人で、年齢は 25 歳～34 歳（平均 29.2 歳）、平均身長 173.2 cm、平均体重 70.6 kg であった。

側定には、ポリ塩化ビニール製 4-lumen tube, 5 cm 間隔、段位 4 方向のオープンチップカテーテルを用い、Arndorfer 製の low compliance pump（水注入速度 0.4 ml/min）を使用し、測定体位は仰臥位で、測定時間は、被検者に 10 時間以上絶食させた早朝空腹時とした。

嚥下波は、はじめ 1 mm/sec の速度で引き抜き圧測定を行った後で、LES から 5 cm, 10 cm, 15 cm, 20 cm, 25 cm 口側の部位についてそれぞれ 3 回ずつ dry swallow を行わせた際の食道内圧について LES 圧, LES 長, 嚥下波伝播速度、嚥下波高、嚥下波収縮時間を検討した。

嚥下伝播速度は、5 cm 間隔で 4 方向同時記録した嚥下波の頂点から頂点までの位相から、各 5 cm を伝播する平均速度を算出した。嚥下波高は、静止食道内圧の呼吸時平均圧から嚥下波頂点の呼吸時平均圧までとし、嚥下波収縮時間は、静止食道内圧の呼吸時平均圧から嚥下波が上昇し、再び静止時平均圧に戻るまでの時間とした。

#### 結 果

LES 圧は 4 方向平均  $34.2 \pm 7.6$  mmHg で、 $9^\circ$ ,  $12^\circ$ ,  $3^\circ$ ,  $6^\circ$  方向ではそれぞれ平均  $41.3 \pm 19.3$ ,  $27.3 \pm 12.1$ ,  $27.3 \pm 13.3$ ,  $40.6 \pm 12.1$  mmHg であり、 $3^\circ$  方向、 $6^\circ$  方向間に有意差がみられた。LES 長は、それぞれ  $20.9 \pm 4.9$ ,  $49.0 \pm 8.1$ ,  $37.0 \pm 6.0$ ,  $22.1 \pm 5.6$  mm で、 $6^\circ$ — $9^\circ$  方向間を除く各群間に有意差がみられた。

LES より口側 5 cm～10 cm 間の平均伝播速度は  $90.3 \pm 122.0$  mm/sec で、その 5 cm ごと口側では、それぞれ  $51.1 \pm 26.7$ ,  $31.9 \pm 11.7$ ,  $32.2 \pm 15.5$  mm/sec であった。しかしながら LES から口側 20～25 cm の部位は、上部食道昇圧帯 (UES) と咽頭にかかり、測定値が不安定だったが、これを除くと食道下端ほど伝播速度が速い傾向にあった (図 1)。

LES から口側 5 cm, 10 cm, 15 cm, 20 cm, 25

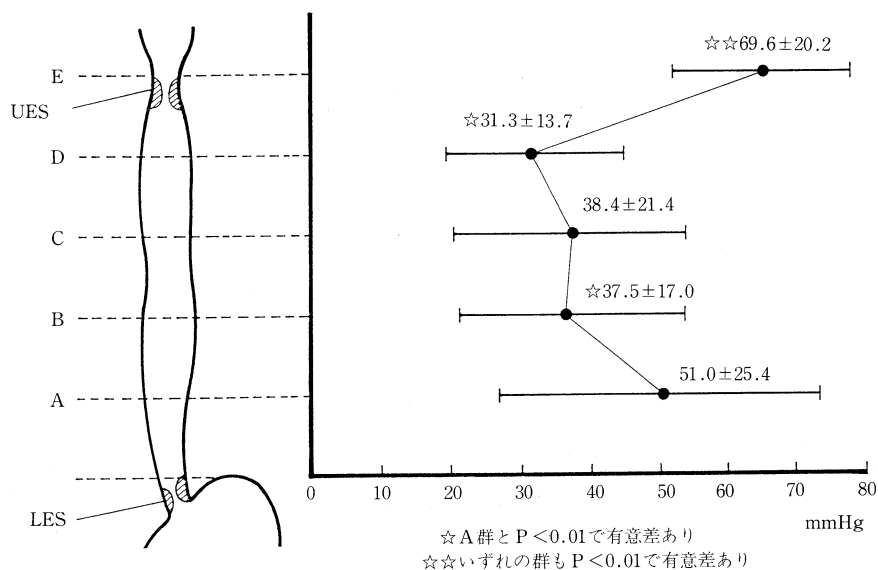


図 1. 5 cm 間隔の嚥下波高

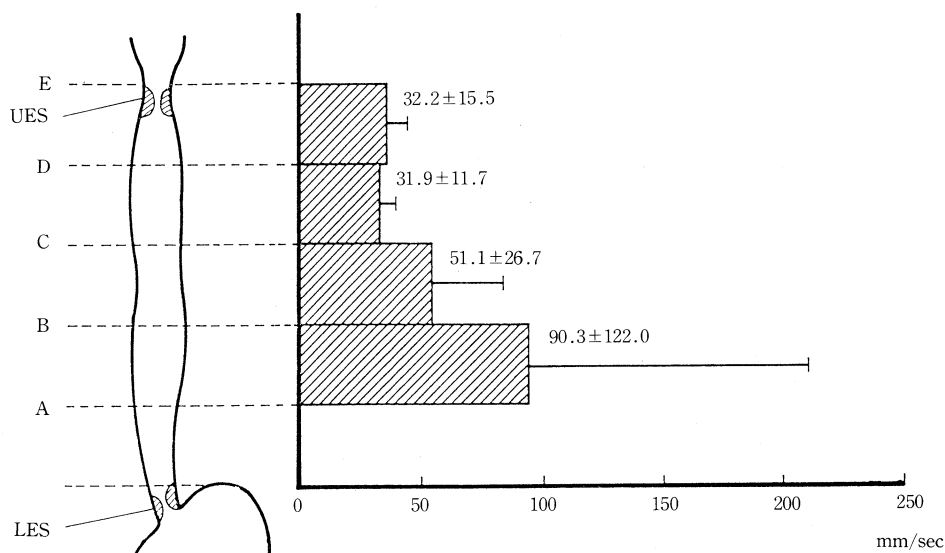


図 2. 5 cm 間隔各区間の平均伝播速度

cm の嚥下波をそれぞれ A, B, C, D, E 群とすると、嚥下波高は A 群で平均  $51.0 \pm 25.4$  mmHg, B 群  $37.5 \pm 17.0$ , C 群  $38.4 \pm 21.4$ , D 群  $31.3 \pm 13.7$ , E 群  $69.6 \pm 20.2$  mmHg で、A-B 群間、A-D 群間、A-E 群間、B-E 群間、C-E 群間、D-E 群間で有意差がみられ、食道下部および食道上部において嚥下波高が高かったが、E 群は UES から咽頭にかかる症例があり、検討を要すると

思われた (図 2)。

また、各群における嚥下波収縮時間は、それぞれ平均  $5.5 \pm 2.1$ ,  $5.2 \pm 1.6$ ,  $5.4 \pm 1.8$ ,  $5.8 \pm 2.1$ ,  $3.5 \pm 1.2$  sec で、各群間に有意差はなかった。

#### ま と め

今回検討した健常人食道内圧測定から、次のような嚥下波の特徴がえられた。

1. 嚥下波伝播速度は食道下部ほど速い傾向にあった。
2. 嚥下波高は食道下部において最も高く、
3. 嚥下波収縮時間は、食道下部・中部・上部で差はなかった。

### アカラシア患者における食道下端 括約機能異常—CCK の影響—

東北大学医学部 第三内科

氏 家 裕 明, 本 郷 道 夫, 林 義 峰  
佐 竹 賢 三, 浅 木 茂, 後 藤 由 夫

アカラシアは、嚥下に伴う下部食道括約筋（以下 LES と略）の弛緩不全又は消失、及び食道体部の蠕動波の消失を主病態とする疾患で、原因として、LES に対する節後抑制神経の障害が有力視されているが、未だ不明な点が少なくない。今回我々は、アカラシア 14 例に対し、基礎 LES 圧を連続測定記録し、更に、節後抑制神経の機能を見る目的で、同神経刺激作用を有する可能性のあるセルレインの負荷を行ない、負

荷前後の LES 圧変動の記録検討を行なった。

#### 対象と方法

対象は、諸検査によりアカラシアと診断した、男性 4 例、女性 10 例の計 14 例で、未治療 4 例、強制拡張術（Pneumatic dilatation: 以下 PD と略）後 10 例である。病悩期間は 1 年～15 年平均 5 年 8 カ月である。LES 圧測定には、sleeve sensor を使用し、胃底部呼気終圧を基準圧とし

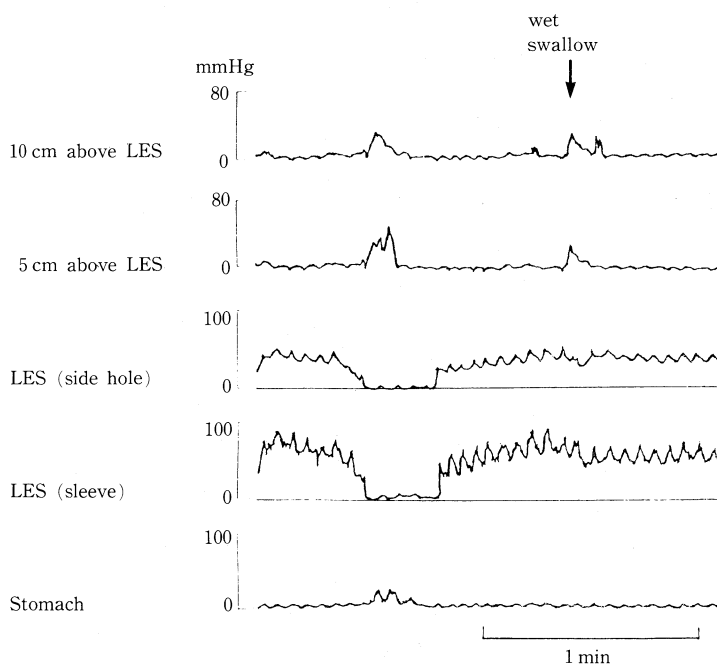


図 1. セルレイン投与前にみとめられた S-LESR の 1 例 (M.T. 54y ♀)

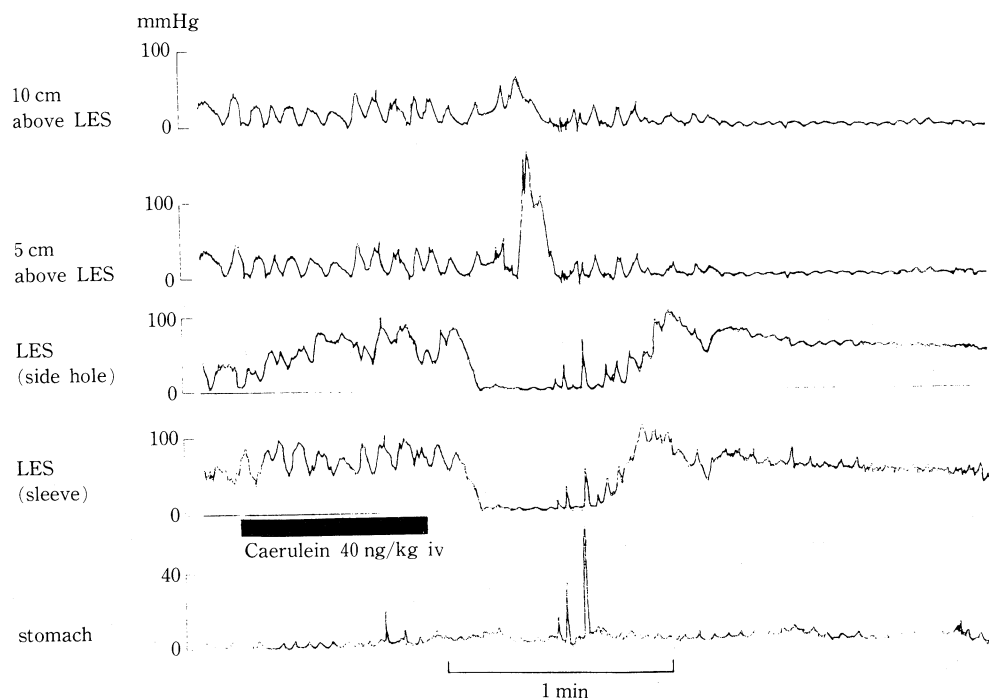


図2. セルレイン投与後にみとめられたS-LESRの1例(M.T. 54y ♀)

た、LES圧を30分間連続測定記録した後、セルレイン 40 ng/kg を静脈内投与し、15分間、LES圧の変化を測定記録した。

## 結 果

セルレイン投与前、6例(未治療2例、PD後4例)で嚥下と関係のないLES弛緩(spontaneous LES relaxation: 以下S-LESRと略)(弛緩率>70%)を、のべ14回認めた(図1)。弛緩率は平均92%、持続時間は平均19秒である。セルレイン投与後、7例(未治療2例、PD後5例)で、注射後5分以内にLESRをのべ12回認めた(図2)。弛緩率は平均92%、持続時間は平均38秒である。S-LESRと病悩期間の関連をみると、S-LESR(+)群では、6例全例が10年以内であるが、S-LESR(-)群でも、8例中5例が10年以内であり、S-LESRと病悩期間の間に一定の関係は得られなかった。セルレインによるLESRとS-LESRの関連をみてみると、セルレイン投与によりLESRを認めた7例中5例でS-LESRを認めたのに対し、セルレイン

投与によりLESRを認めなかった7例では、1例にしかS-LESRを認めなかった。LES圧は、セルレイン投与後14例中11例(未治療3例、PD後8例)で低下し、2例(未治療、PD後各1例)では上昇し、1例は不変であった。正常対照群8名では、投与前平均25 mmHgが、投与後平均9 mmHgと全例で低下を示した。

## 考 察

S-LESRは、逆流性食道炎における胃食道逆流、gastroesophageal refluxのひとつの機序として報告がなされており(Dodds, et al., 1982)、正常人でも出現することが認められているが、LESの弛緩不全を特徴とするアカラシアにおけるS-LESRに関する報告はない。S-LESRの機序は現在のところ不明であるが、アカラシアでも、LESRに關与する最終機構が保たれている可能性があり、その機序にCCKが關与していることが推測される。CCKのLESに対する作用に関しては、アカラシアの場合、節後抑制神経の障害があるため、同神経を介する間接



的な抑制作用よりも, LES に対する直接的な収縮作用が優位となり, LES 圧は上昇すると報告されている (Dodds, et al., 1981). しかし, 今回の我々の検討では, 14 例中 11 例で, セルレイン投与後 LES 圧の低下を認め, 節前レベルでの迷走神経の障害も考えられるが, 2 例でセルレインにより LES 圧の有意な上昇を示した点を考慮すると, アカラシアでも, 節後抑制神経の障害の程度によって, セルレインに対する LES の反応が異なるものと推測される. 一方, セルレインにより LES 圧が低下した 11 例中 7 例でセルレインにより LESR を認め, 残りの 4 例では LESR を認めなかった. この機序の違い

に関して, 従来の考え方では説明しきれない面があり, LESR に関与する別の機構の存在と CCK の関与が推測され, その障害の程度が, LESR の発現に関係していると考えられる.

## 文 献

- Dodds W.J. (1982). Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N. Engl. J. Med.* **307**: 1547.  
 Dodds W.J. (1981). Paradoxical lower esophageal sphincter contraction induced by cholecystokinin-Octapeptide in patients with achalasia. *Gastroenterology* **80**: 327-333.

## 迷切術後のアカラシア様症状発現機構

東京慈恵会医科大学 第二外科

阿 部 貞 信, 羽 生 信 義, 古 川 良 幸  
 大 平 洋 一, 中 田 浩 二, 青 木 照 明  
 長 尾 房 大

## 緒 言

選択的近位迷走神経切離術(以下 SPV)後, 早期の嚥下困難は, 程度の差はあるが, 高頻度に見られる. 発現機序については, いくつか指摘されているが, いまだその詳細は, 不明である. そこで我々は, SPV 前後の食道胃接合部(以下 LES)の運動を strain gage transducer (以下 SGT)で観察し, さらに内圧測定も併用し検討した.

## 方 法

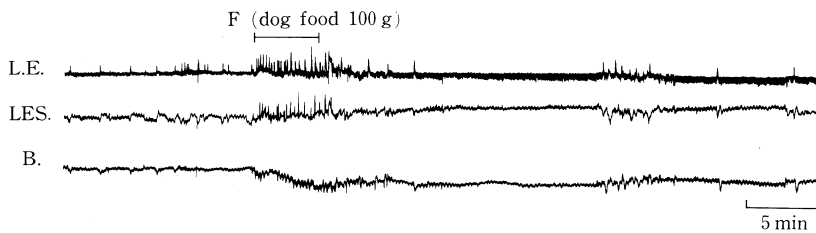
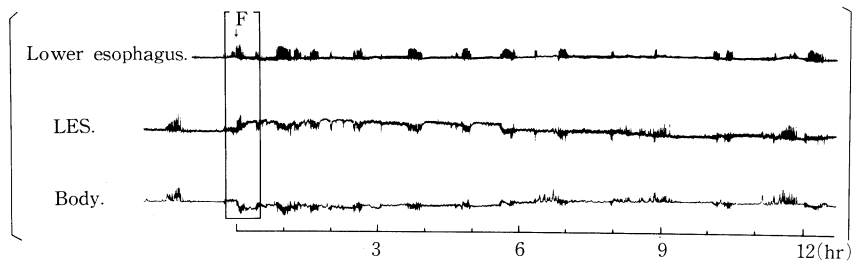
1. 雑種成犬を用い, 右開胸し, 中部, 下部食道に, その後直ちに開腹し, LES 及び胃体部に, それぞれ SGT を縫着して昼夜連続してこれらの収縮運動を記録した. 2. 別の雑種成犬に SPV を行い, LES, 胃体部の収縮運動を SGT で観察した. 3. 麻酔下 (ネブタール 30 mg/kg) で, SPV 前後の LES 圧を, 術中にオーブ

ンチップ法(引き抜きスピード 6 cm/min, 水注入量 15 ml/hour)で測定した.

## 結 果

食餌を投与すると, 食道には持続時間の短い収縮運動が出現し, 下方へと伝播した. 胃体部は食餌摂取と同時に基線が低下し, いわゆる receptive relaxation を呈した. 一方 LES は食間あるいは, 食餌摂取終了後より基線が上昇し, LES 圧の上昇が見られた (図 1a). 食後時間の経過とともに LES の基線はもとに復し, 食後約 10 時間に胃体部の強収縮と一致して LES にも空腹期収縮が出現した. さらに, これと一致して下部食道にも空腹期収縮が出現した (図 1b). SPV 後には, 食餌摂取とほぼ同時に, LES の基線が上昇し, 摂取終了後には, しだいに低下する spasm が見られた (図 2). 空腹時には SPV 後にも空腹期収縮が出現した. アトロピンを食餌摂取前に投与すると, 対照群では, 基線

a.



b.

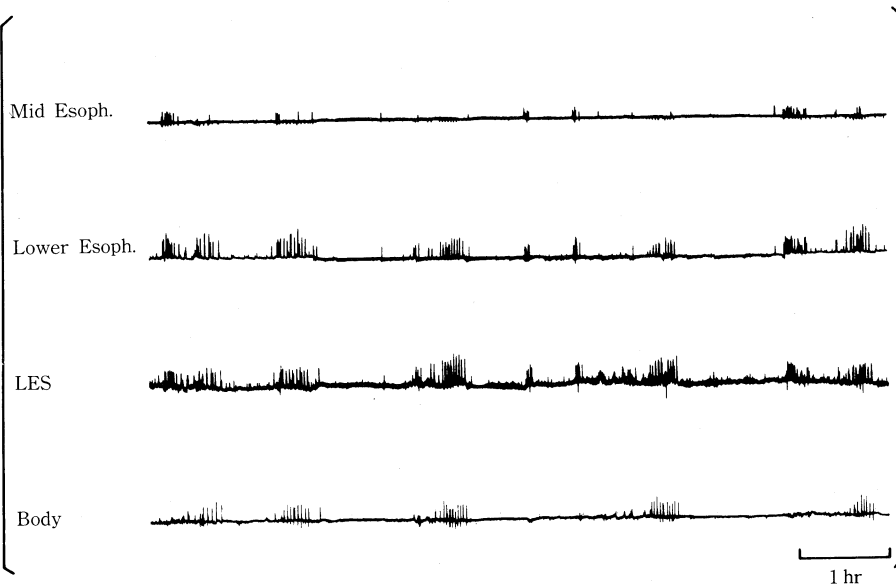


図1. 食道 (Esoph.), LES, 胃体部 (Body) の収縮運動.

- a. 食餌投与により、食道には持続時間の短い収縮波が出現し、胃体部は食餌摂取と同時に基線が低下し、receptive relaxationを示した。LESは食餌摂取終了後、基線の上昇を示し、空嚥下がおきると、弛緩した。
- b. 胃体部の空腹期収縮に同期して、LES、下部食道にも、空腹期収縮が認められた。

の上昇は抑制され、SPV群においては、この spasm が抑制されなかった。食後、基線の上昇したところで、再び食餌を投与すると対照群は LES 圧の低下が認められ、SPV群では、それと

は逆に、LESの基線は再び上昇した。術中内圧測定においては、LES圧は術前平均  $14.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、SPV後は  $33.4 \text{ cmH}_2\text{O}$  で、SPV後に明らかな内圧の上昇が認められた。

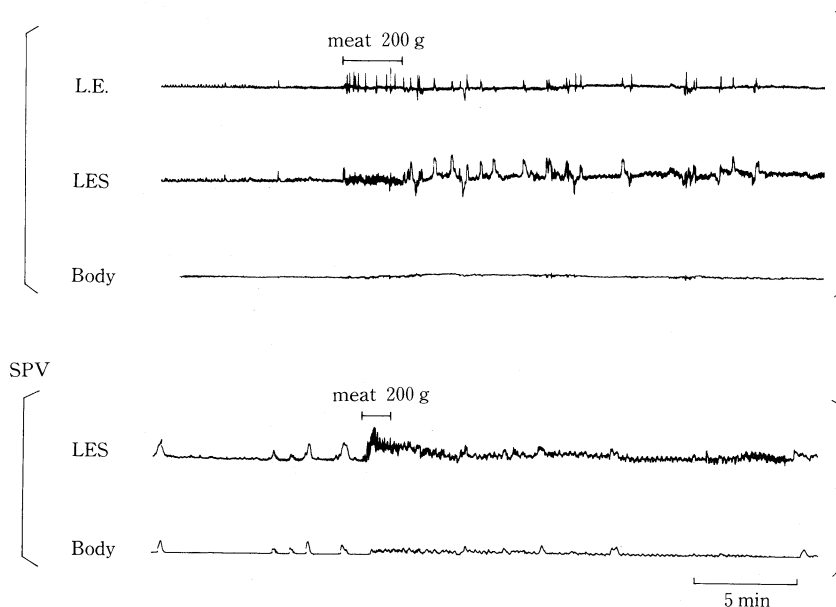


図2. LESの食餌摂取による反応

上段: 対照群

下段: SPV後, 食餌摂取とほぼ同時にLESにはspasmが見られた.

## 考 察

食餌摂取終了後より, LES圧は上昇し, 空腹期においても, 胃体部の空腹期収縮と同期して, LESに空腹期収縮が見られたことから, LESには胃食道逆流を防止する機構があるものと考えられた. 食餌摂取後のLES圧の上昇は, アトロピン投与により, 抑制されることから, LES圧の調節には, コリン作動性神経の関与が大きいと考えられた. 下部食道に空腹期収縮が出現する範囲は, 我々の検索では, 食道胃接合部から約3 cmまでの範囲と思われる. 胃とは明らかに解剖学的に異なる食道に空腹期収縮が出現することは, 興味ある点であるが, 詳細に検討してみると, LESが収縮しはじめた後に, 下部食道に, 収縮が出現することから, 少なくとも, 下部食道から空腹期収縮が, おこるのではないと思われる. SPV後のアカラシア様症状発現の成因については, 単なるLESの浮腫なのか, LES運動障害によるものなのかは, 議論の分かれる点であるが, 今回の検討では, 食餌摂取により, LESに明らかな異常反応が出現した. こ

のLESのspasmが, LESのdenervationによるものなのか, SPVに伴うreceptive relaxationの消失による2次的なものなのかは, 今後の検討を要する.

## 結 論

1. LESには食後内圧を上昇させ, 空腹期には, 胃の強収縮に同期して収縮することにより, 逆流を防止する機構がある. 食後のLES圧の上昇には, コリン作動性神経が, 大きく関与していることが考えられた. さらに下部食道にも空腹期収縮が出現した. 2. SPV後のアカラシア様症状は, 単なるLES近傍の浮腫によるものだけでなく, その運動機能障害が大きく関与していると, 考えられた.

## 文 献

- Donal, R. et al. (1985). Effect of atropine, acepromazine, meperidine, and xylazine on gastroesophageal sphincter in dog. *Am. J. Vet. Res.* 46: 963-965.

羽生信義(1983). 幹迷走神経切離術後のモチリン動態

と胃運動様式, 胃排出に関する実験的研究, 日本平滑筋誌, 19: 483-502.

杉山 貢, 土屋周二 (1981). 迷走神経切離 (断) 後の合併症と対策, 消化器外科セミナー3 へるす出版:

235-260.

Zen Ito *et al.* (1978). Interdigestive moter activity of the lower esophageal sphincter in the conscious dog. *Am. J. Dig. Dis.* 23: 239-247.

## 部位別迷切の食道運動に及ぼす影響

千葉大学医学部 第二外科

遠 山 政 彦, 平 嶋 毅, 原 輝 彦  
元 山 逸 功, 大 宮 安紀彦, 中 西 加寿也  
磯 野 可 一

### はじめに

我々は, これまで迷走神経と食道胃機能の関連性を追求する目的で食道内圧, 血流, 及び筋電図など様々な観点から検討してきたが今回, 部位別迷切を施行し食道内圧, 筋電図及び胃液分泌態度より検討してみた。

### 対象ならびに方法

実験には体重 10~20 kg の雑種成犬を用いた。麻酔剤は開胸操作ではネブタール 30 mg/kg 静注にて投与し, 他の操作では塩酸ケタミン 20 mg/kg 筋注にて投与した。胃瘻管は胃体部大弯側に装着し, 食道外瘻は Ware & Howe の方法に従い輪状軟骨の高さで作製した。筋電図採取用の鈎状双極電極は, 頸部食道は輪状軟骨の高さに, 上部食道は気管分岐部より 3 cm 上に, 中部食道は分岐部より 3 cm 下に, 下部食道は横隔膜直上部にそれぞれ植え込んだ。麻酔の影響が消えたと思われる 2 日目以降, 無麻酔無拘束下に食道内圧, 筋電図を採取し, また胃液検査を施行した。検査終了後, ① 輪状軟骨の高さにて頸部迷切, ② 横隔膜直上部迷切の二群を作製した。迷切後は迷切前と同様の諸検査を施行した。

### 結 果

#### 1. 食道静止圧

両側迷切前後の食道静止圧曲線は, 横隔膜直

上部迷切の場合, 迷切前と比較し迷切後は LES の最高圧は低下したが食道静止圧は変わらなかった。頸部迷切では迷切後は LES の最高圧は軽度低下を示し食道静止圧は著明に上昇した。

#### 2. 食道内圧変化

両側横隔膜道上部迷切例では, 迷切前後を通じて水 10 ml を注入すると食道外瘻より 11 cm から 25 cm まで一定の潜時をもって陽性波が出現した。両側頸部迷切例では, 迷切前, 水 10 ml を注入すると食道外瘻より 12 cm から 26 cm まで経時的に陽性波が出現したが, 迷切後は水注入後, 食道全域に陽性波が出現しなかった。

#### 3. 胃液分泌態度

Hollander Test に準じ, レギュラーインスリン 0.2 u/kg 静注負荷にて施行した。迷切前ではインスリン刺激後, 滴定酸度の上昇を認め早期陽性の結果であった。頸部迷切例では刺激後 30 分で著明に低下し, その後反応を認めなかった。迷切後は両部位とも陰性であった。

#### 4. 胃酸分泌量

BAO は迷切前が最も多く頸部迷切例, 横隔膜直上部迷切例の順に低下していた。MAO, PAO は迷切前は上昇を認めたが頸部迷切例, 横隔膜直上部迷切例では著明に減少を示した。

#### 5. 食道筋電図

両側横隔膜直上部迷切例では, 迷切前ミルク一口嚥下をさせるとバーストはまず上部食道に

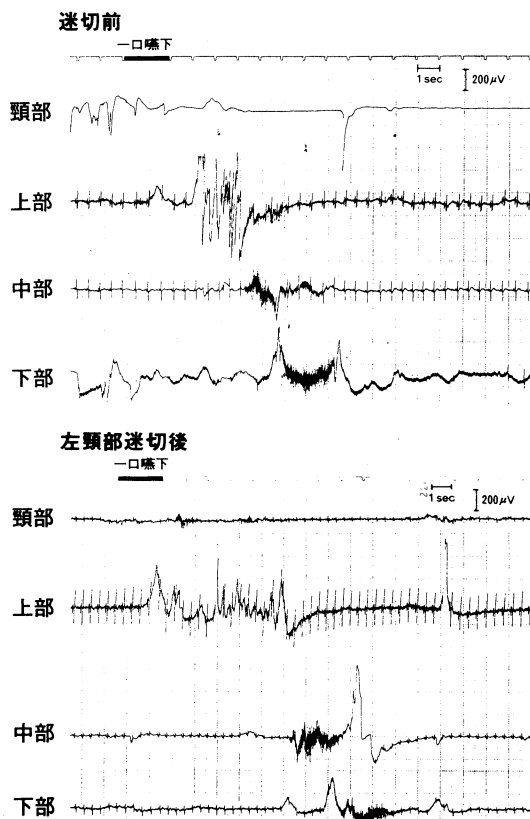


図1. 片側頸部迷切前後の食道筋電図

発生するが、一定の潜時をおいて中部食道、下部食道の順に生じた。迷切後も迷切前と同様に経時的なバーストが認められた。頸部迷切例では迷切前は一口嚥下で頸部ではバーストが見られないが上部、中部、下部には一定の潜時をおいてバーストが出現した(図1)。同一犬の両側頸部迷切後では一口嚥下をさせると嚥下を頻回に繰り返し、頸部、上部、中部には同期するバースト及びスパイクが出現するのみで伝達せず、機能障害が認められた(図2)。

### 考 察

今回の実験では部位別迷切を行ない食道胃機能との関連を検討した。その結果、迷切の部位にかかわらず、LES 圧の低下、及び胃分泌能の低下を認めたが、両側頸部迷切では食道静止圧の上昇、及び食道運動機能の障害を認めた。一般に迷切による LES 圧への影響は動物によって異なるが犬では LES 圧は低下する。我々の実験でも同様な結果が得られたが、両側横隔膜直上部迷切例が両側頸部迷切例より著明な低下を認めたのは逆であった。又、片側頸部迷切では片側迷走神経麻痺例で正常な伝播放電が出現したという報告と同様な結果であり、今後、反対側の迷切の位置と筋電図の出現を検討してゆきたい。

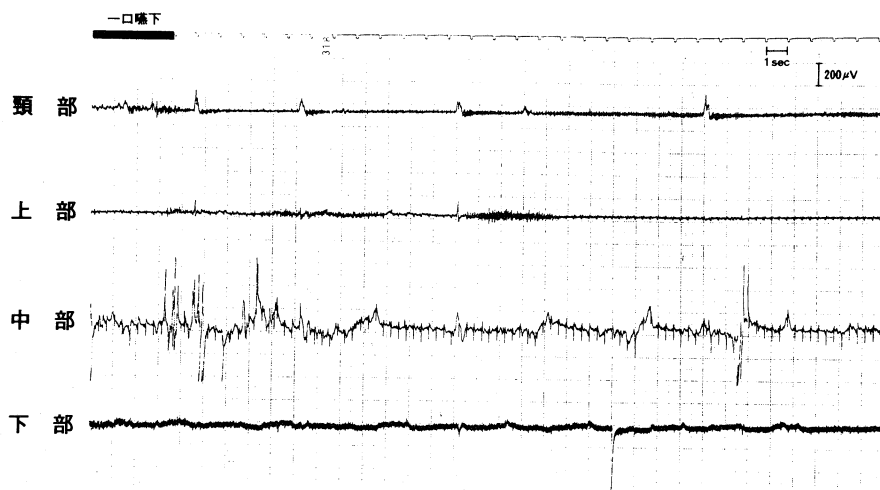


図2. 両側頸部迷切後の食道筋電図

## 文 献

Carueth, S.W., Schlegel, J.F., Code, C.F. & Ellis Jr, F.H. (1962). Esophageal motility after vagotomy, phrenicotomy, myotomy and myomectomy in dogs. *Surgery, Gynecology*

and *Obstetrics* 114: 31-42.

加藤邦二(1970). ヒト食道運動の筋電図学的研究. 日耳鼻 73: 501~540.

佐藤 博, 平嶋 毅(1972). 食道の筋電図. 日本平滑筋誌 8: 1-15.

## PSS 患者の食道運動能と嚥下障害

東北大学医学部 第三内科

佐 竹 賢 三, 本 郷 道 夫, 林 義 峰  
氏 家 裕 明, 後 藤 由 夫

## はじめに

進行性全身性硬化症 (Progressive systemic sclerosis, PSS と略) は全身性の結合組織の変性疾患であるが, 消化管とりわけ食道平滑筋はその病変の出現頻度が高いことが知られている. PSS 患者では食道蠕動運動の低下と重症な逆流性食道炎の合併により, 嚥下障害をはじめとして胸やけ, もたれ感, 悪心, 嘔吐などの症状を訴えることが知られている (Turner, 1982; Cohen, 1980). そこで我々は PSS 患者の食道運動能の分析を嚥下障害の程度の観点から検討を行った.

## 対象と方法

対象患者は ARA の診断基準により PSS と診断された患者 18 名 (男性 1, 女性 17, 平均年齢 43 才) である. 消化器症状を有しない健常人 14 名 (男性 8, 女性 6, 平均年齢 51 才) を対照群とした.

PSS 患者における嚥下障害の進行は, まず固形食に嚥下障害が出現し, それが高度になるにつれ液体食に嚥下障害が出現するようになる. そこで対象とした PSS 患者を嚥下障害の程度により, A 群: 嚥下障害のない群, B 群: 固体食のみに嚥下障害のある群, C 群: 固体食及び液体食両方に嚥下障害のある群の 3 群に分類した.

食道運動能は 5 ルーメンチューブを用い持続注入法によって測定した. 被検者は仰臥位にて検査し, 水嚥下時の上部食道括約部 (UES), 下部食道括約部 (LES), 及び食道体部の運動能について記録測定し検討した.

## 結 果

水 10 回嚥下時の蠕動波出現率は対照群 ( $n=14$ ) が  $92 \pm 2\%$  (平均  $\pm$  標準誤差) であるのに対し, PSS 患者 A 群 ( $n=7$ ) では  $77 \pm 14\%$  (ns, 対照群), B 群 ( $n=6$ ) では  $45 \pm 21\%$  ( $6 < 0.01$ , C 群 ( $n=5$ ) では全例で蠕動波の消失 ( $0\%$ ,  $p < 0.001$ ) が認められた (図 1). また胸やけの症状の観点からも, 胸やけの症状のないもの ( $n=7$ ) の蠕動波出現率は  $71 \pm 17\%$  であるに対し, 胸やけの症状のあるもの ( $n=11$ ) は  $28 \pm 12\%$  と低下しているのが認められた ( $p < 0.05$ ).

水嚥下時の収縮波高は呼期終圧を基線とし, 基線から蠕動波の頂点までの高さをもって収縮波高とした. 明らかな蠕動波を形成しない収縮波高の計測は嚥下によって生じた基線の上昇の高さを収縮波高とした. 収縮波高は対照群では一般に LES より 5 cm 口側の遠位食道の方が LES より 10 cm 口側の中位食道に比べて高い傾向にあるが, PSS 患者では逆に遠位食道の方が低い傾向にある. 各群の遠位食道の収縮波高を比較すると, 対照群が  $71 \pm 7$  mmHg であるのに対し, 嚥下障害がない A 群では  $46 \pm 10$

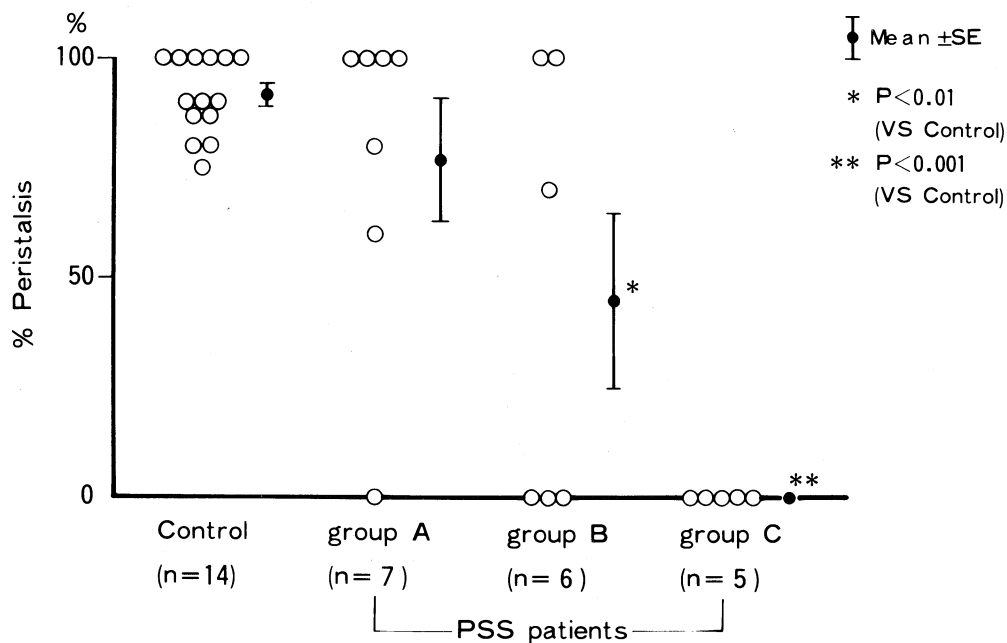


図1. PSS患者の蠕動波出現率

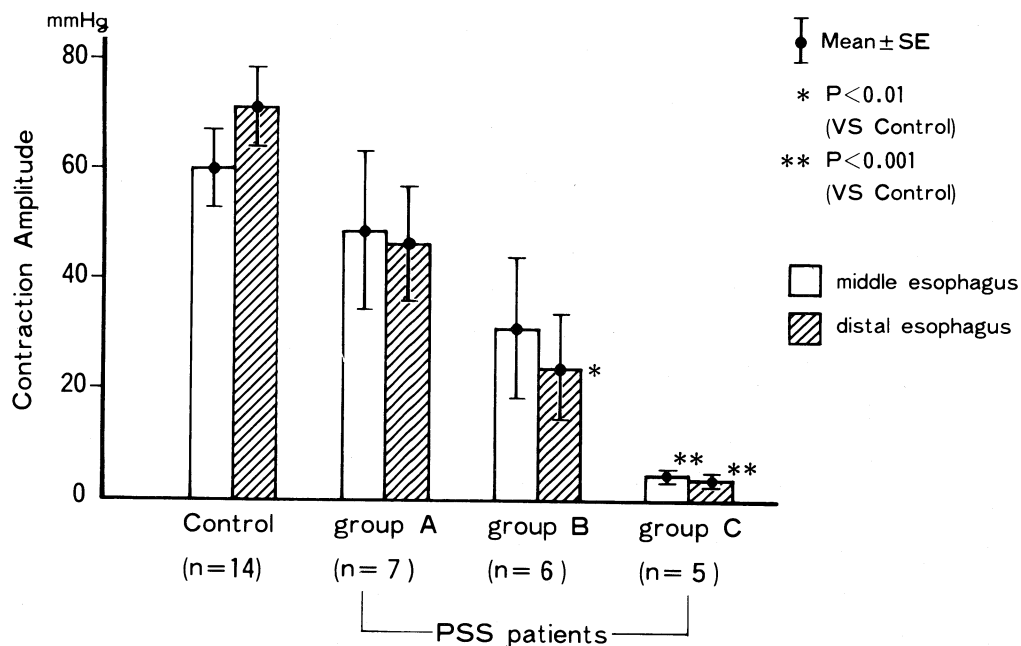


図2. PSS患者の収縮波高

mmHg (nr, B群  $24 \pm 10$  mmHg ( $p < 0.01$ ), C群  $4 \pm 1$  mmHg ( $p < 0.001$ )と嚥下障害が高度になるほど収縮波高が低下するのが認められた(図2)。

LES圧は対照群が  $14 \pm 1$  mmHgであるのに対し, A群は  $11 \pm 2$  mmHg (ns), B群は  $9 \pm 1$  mmHg ( $p < 0.05$ ), C群は  $8 \pm 2$  mmHg ( $p < 0.05$ )と嚥下障害のある群で低値を認めた。UES

機能は PSS 患者の症状の有無に関係なく異常を認めず、対照群との間にも差を認めなかった。

## 考 察

PSS 患者において食道運動能の低下と逆流性食道炎及びその内視鏡所見との関係について数多く指摘されている(松崎, 1983; Barry, 1987). PSS 患者の消化器症状とくに食道症状として一般的にみられる嚥下障害の程度と食道運動能との関係について述べたものは少ない。我々の行った検査結果から、PSS 患者において嚥下障害の重症度と食道運動能の低下は平行しているのが認められた。食道運動能の低下は平滑筋成分の多い遠位食道及び LES に強く出現している傾向が認められた。PSS 患者に嚥下障害を起こす因子として蠕動波の消失及び遠位食

道における蠕動収縮波高の低下、LES 機能の低下が重要であると考えられる。

## 文 献

- Barry J. Zamost. *et al.* (1987) Esophagitis in scleroderma prevalence and risk factors. *Gastroenterology* **92**: 421-428.
- Cohen S., *et al.* (1980). The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology* **73**: 155-166.
- 松崎 勉, 他(1983). 進行性全身性硬化症の夜間食道胃運動と逆流性食道炎発症に関する研究: 第一報 日消誌, **80**: 2329-2338.
- Turner R., *et al.* (1973). Esophageal dysfunction in collagen disease Amer. *J. Medical Sci.* **265**: 191-199.

## LES 弛緩反応による食道噴門運動機能の 評価とそのメカニズムの解明——小児食道疾患での検討

山梨医科大学 第二外科

高 野 邦 夫, 岩 崎 甫, 梅 北 信 孝  
上 野 明

新潟大学医学部 小児外科

内 山 昌 則, 八 木 実, 岩 淵 真

### はじめに

下部食道昇圧帯 (LES) は、食道の蠕動運動と協調して弛緩し、食道から胃への内容の輸送を潤滑にしている。この食道噴門の運動機能を内圧学的に LES 弛緩反応として評価し、臨床例でこの反応を分析して食道と噴門の協調運動のメカニズムと各々の疾患での病態の特徴を明らかにしたので報告する。

### 対象および方法

正常例 16 例, Gross C 型食道閉鎖根治術後 13 例, 先天性食道狭窄根治術後 7 例, 食道裂孔ヘルニア 6 例, 食道離断術施行症例 6 例を対象

とした。側孔の 3-lumen catheter を用い、最下端の側孔を LES に、他の側孔を食道においた。乳幼児では、さらに口側食道より水または空気を 2~5 ml 注入した。また、年長児では空嚥下か 5~10 ml の水嚥下を指示した。食道の 2 カ所の側孔からの圧曲線より、食道収縮波の形態および伝播速度を、LES の側孔の圧曲線からは弛緩反応について分析した(図 1a)。さらに、食道収縮の形態と弛緩反応の変化を分類して、各々の疾患の病態と比較検討した。

### 結 果

1. 食道波は、蠕動波・同時収縮波・無収縮に、LES 弛緩反応は陽性・緩慢・陰性に分類できた



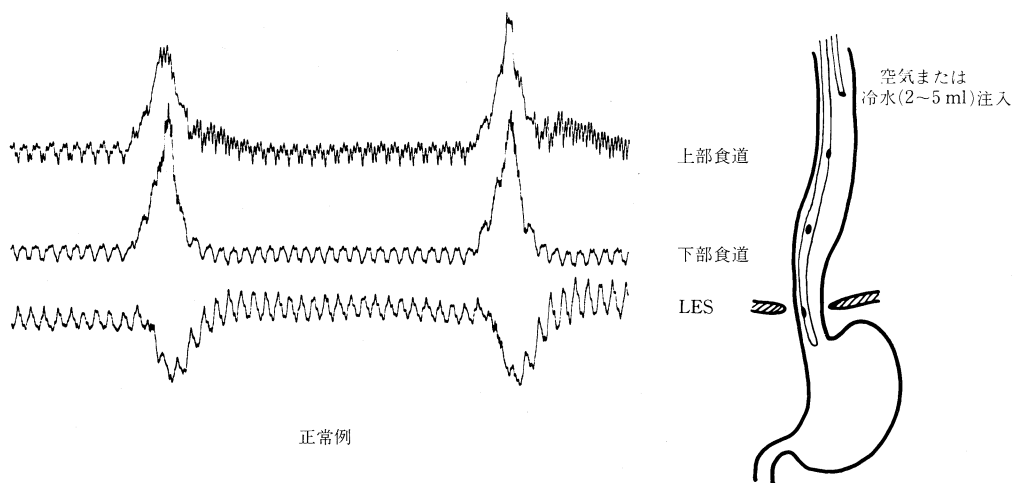


図 1-a. LES 弛緩反応

side hole-3 lumen のカテーテルを用い、最下端の側孔を LES に、他の側孔を食道においた。食道 2 カ所の側孔からの圧曲線より、食道収縮波の形態および伝播速度を、LES の側孔の圧曲線からは弛緩反応について分析したい。

(図-1b, 表-1a, b). 1) 正常例では、全例に LES 弛緩反応と食道蠕動波を認め、伝播速度; 15 ~ 45 mm/sec であった。2) 食道閉鎖根治術後では LES 弛緩反応は 13 例中 10 例 (83%) に認めたが、多くは圧下降が不十分で反応が緩慢で

あった。食道の収縮は 10 例中 9 例が同時性で、1 例が無収縮であった。3) 先天性食道狭窄の根治術後症例では、食道収縮波は 5 例が同時性で、無収縮は 2 例にみられた。LES 弛緩反応は 5 例が陰性で、1 例が緩慢であった。LES 弛緩反

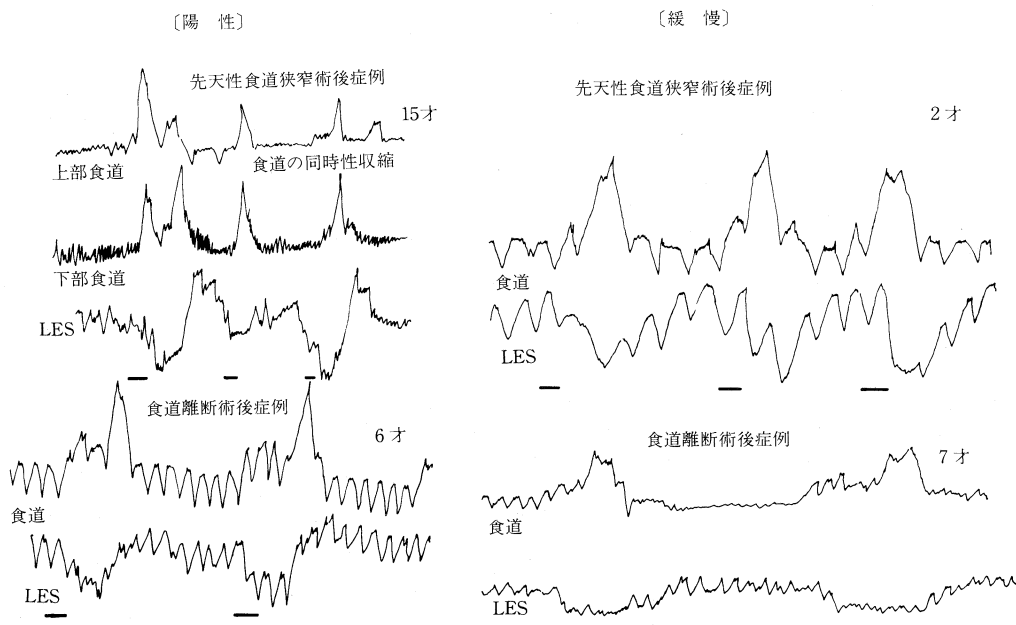


図 1-b. LES 弛緩反応  
反応陽性例と緩慢例を示した。

表 1a. 食道運動機能検査

疾 患 (検査施行例)	食道収縮波		
	蠕動波 (伝播速度)	同時収縮	無収縮
食道閉鎖根治術後 (10)	0	9	1
先天性食道狭窄症 (7)	0	5	2
食道裂孔ヘルニア術前 (4)	0	4	0
〃 術後 (6)	2 (10~30 mm/s.)	4	0
食道離断施行症例術前 (3)	0	3	0
〃 術後 (5)	3 (15~29 mm/s.)	2	0
正常例 (16)	16 (15~45 mm/s.)	0	0

表 1b. 食道運動機能検査

疾 患 (検査施行例)	LES 弛緩反応		
	陽 性	緩 慢	陰 性
食道閉鎖根治術後 (13)	2	8	3
先天性食道狭窄症 (7)	1	1	5
食道裂孔ヘルニア術前 (4)	0	0	4
〃 術後 (6)	5	0	1
食道離断施行症例術前 (3)	3	0	0
〃 術後 (6)	5	1*	0
正常例 (16)	16	0	0

\* 術後1ヵ月以内に測定しえた症例

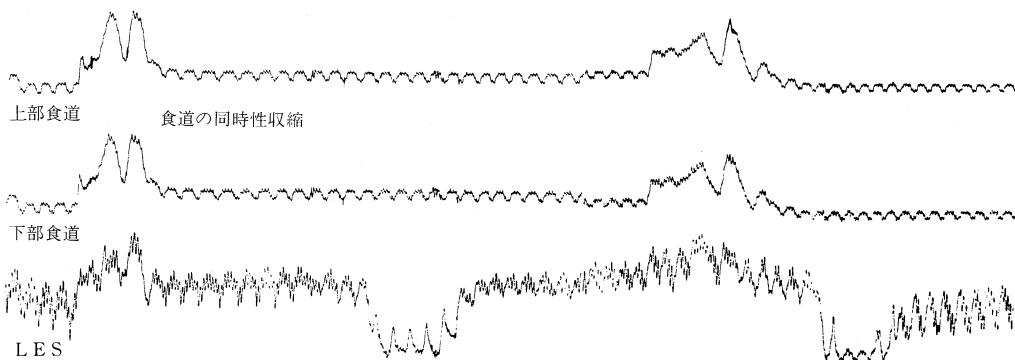


図 1-c. LES 弛緩反応

先天性食道狭窄症例 8 才

LES 弛緩反応は陰性で、食道の同時性収縮を認めるが、異所性に食道内容をクリアーするかのよう  
に LES の弛緩を認める。

応陰性の 1 例で食道収縮運動に伴う LES の弛緩を認めないが異所性に食道内容をクリアーするかのよう LES の弛緩を認めた(図-1c)。経時的に検査を行っても陽性例は術後 15 年経過した 1 例だけであった。4) 裂孔ヘルニアに対

して噴門形成施行後, 5 例が LES 弛緩反応が陽性で, 2 例に蠕動波を認め, 伝播速度は 10~30 mm/sec であった。5) 食道離断術施行症例で, 術後早期に測定しえた症例での LES 弛緩反応は緩慢で, 食道の収縮も同時性であったが, 術

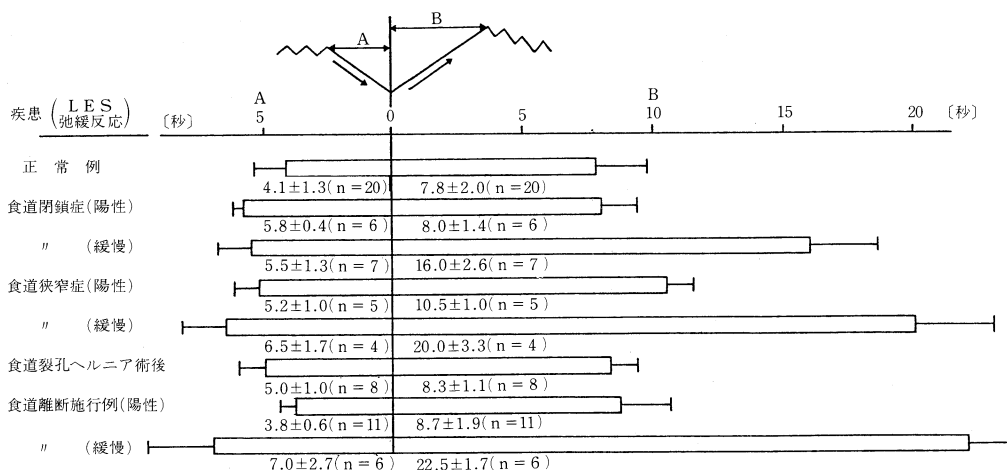


図 1-d. LES 弛緩反応の分析と疾患別比較

後 1 年位するとはほぼ正常な弛緩反応と蠕動波を認め伝播速度は 15~29 mm/s であった。

2. LES 弛緩反応を分析すると、圧下降とその後収縮して圧が回復するまでの、2つの成分より構成されていた(図-1d)。1) 正常例では圧下降に要した時間(A)は4.1秒、収縮時間(B)は7.8秒でその比率(B/A-回復率)は1.9であった。2) 食道疾患でのLES弛緩反応陽性例の回復率は、1.9であった。3) LES弛緩反応緩慢例での回復率は、食道閉鎖症で2.9、食道狭窄症で3.1、食道離断術施行症例で3.2で、反応陽性例に比べて反応緩慢例では有意に収縮時間が延長していた。

### 考察および結語

1) 先天性の食道閉鎖症および狭窄症では、根治術後長期にわたり食道とLESの協調運動やLESの正常な弛緩反応を認めにくい症例が多く、これらの障害は先天性のものと考えられた。食道裂孔ヘルニアに対して噴門形成を行ったところ、正常なLES弛緩反応が認められるようになった。一方、食道離断術に伴い迷走神経の食道枝および胃枝が切離されても、正常な食道の蠕動波やLES弛緩反応が認められることに

より、LES機能は温存されることが示唆された。2) 食道の蠕動運動を認めなくても、口側食道への冷水や空気の注入に対してLESの弛緩反応を認めることや、食道の運動とは別にLESの弛緩を認める症例があることにより、食道の運動とLESの弛緩反応は別々に支配され、正常ではこの食道とLESの運動が良好に調節されているものと考えられた。3) LES弛緩反応は圧下降と収縮の2つの成分よりなり、反応の異常は圧下降が起こらない場合と収縮が延長する場合とに区別できた。

### 文 献

- 高野邦夫, 他(1987). 食道疾患の下部下部食道噴門機能の内圧学的検討. 日小外誌 23: 343.
- Romeo, G. et al. (1987). Disorder of the esophagus motor activity in atresia of the esophagus. *J. Pediatr Surg.* 22: 120-124.
- Grundey D. (1985). The oesophagus. In: *Gastrointestinal motility*, pp. 75-91, MTP press Ltd. Lancaster.
- Christensen J. (1983). The oesophagus. In: *A guide to gastrointestinal motility*, edited by J. Christesen, pp. 75-100, Wright. PSG. Bristol.
- 山田 昇(1981). 先天性食道閉鎖症術後の食道運動機能. 日小外誌 17: 1323-1331.

## 胃による食道再建術における胃排出能に関する検討

東京医科歯科大学 第一外科

河野辰幸, 吉野邦英, 滝口透  
遠藤光夫

食道切除後の再建には胃管を用いることが多いが、その挙上胃排出動態については未だ不明の点も多く、研究が続けられている(桑原, 1986)。胃管の排出能を調べるため、最近ではラジオアイソトープを使用した方法が行われ、定量性に優れることが示されている(白羽ら, 1986)が、われわれは日常生活の主食に近く、どの様な例にも施行が可能で、しかも繰り返し容易に行うことのできる検査法として、特製の粥を用いたアセトアミノフェン法を試み検討した。

## 対象と方法

検査食は全粥に相当する 100 ml, 120 g の白粥で、半量を潰し混和して使用した。臨床例に対する検査は食後 12 時間以上の空腹期に坐位で行い、定時に静脈採血してアセトアミノフェン濃度を高速液体クロマトグラフィー法で測定した。

この試験食が胃管排出能をみるのに適当であるかどうかを検討するため、まず直径 3 cm の円筒に径 6 mm と 8 mm の排出口をつけた容器に検査食を入れて実験し、次に亜全胃により再建した食道癌 22 例(再建経路: 胸壁前 13 例, 胸骨後 7 例, 後縦隔 2 例)において胃排出能を検討した。

## 結 果

円筒内 60 ml の粥を落下排出順 20 ml の分画でみると、全粥のままアセトアミノフェンを加え混和した場合には各分画に濃度の差が見られた。しかし、50% の粥を糊状につぶしアセトアミノフェンを加え良く攪拌したものでは、各分画がほぼ均一で、アセトアミノフェンの粥への吸収も見られず、検査食として適当と考えられ

た。

排出径と排出所要時間の関係では、排出径が大きいほど短時間で排出されるが、残量が僅かになると、いずれの径でも非常に排出は悪く、水や流動食が速やかに排出されるのとは著しく異なっていた(図 1-a)。また、上方より一定の圧を加えた場合の排出は速やかで再現性が良く、この試験食は固形食でありながら粒子がほぼ一定で、その排出態度は均一であった(図 1-b)。

臨床例の検討では、アセトアミノフェンの濃度曲線より経口摂取開始後 20 分の値が胃排出能を表す指標になることが示され、再建経路別にみると胸壁前で  $17.2 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ 、胸骨後で  $16.0 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ 、後縦隔経路のものでは  $13.1 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$  であった(図 2-a)。しかし、胸壁前の例では術後遠隔期のものが多かったため、術後 6 カ月までの例に限ってみると、胸壁前  $13.1 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$ 、胸骨後  $16.5 \pm 3.6 \mu\text{g/ml}$  であり胸骨後経路で平均値が高かったが有意の差は見られなかった(図 2-b)。

## 考 察

胃排出能の検査には胃管法、X 線法、超音波法、アセトアミノフェン法、アイソトープ法など多くの方法があるが、最近では定量性に優れたアイソトープ法(林ら, 1986)と簡便なアセトアミノフェン法が広く行われている(原沢ら, 1977)。

アセトアミノフェン法はアセトアミノフェンが小腸から速やかに吸収され、血液中出现する特性を応用したものであるが(Heading ら, 1973)、試験食とアセトアミノフェンの分離や吸収の問題から、試験食としては液体食の用いられる事が多く、今回検討した方法は固形食による簡便な胃管排出能検査という点で意義がある

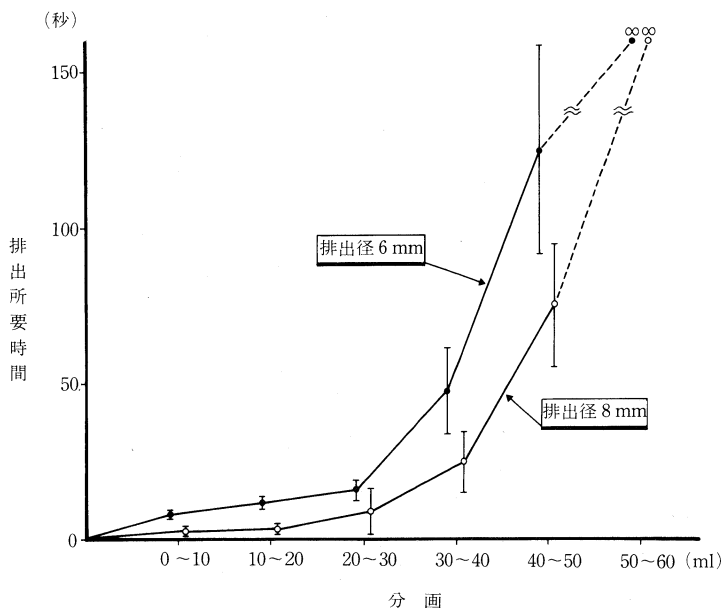


図 1-a. 排出径と排出時間

本試験食では排出径が大きいほど速く排出されるが、残量が僅かになるとその速度は著しく遅い(各 10 回測定, mean  $\pm$  SD). なお、水や流動物では何れの径においても全量が速やかに排出された。

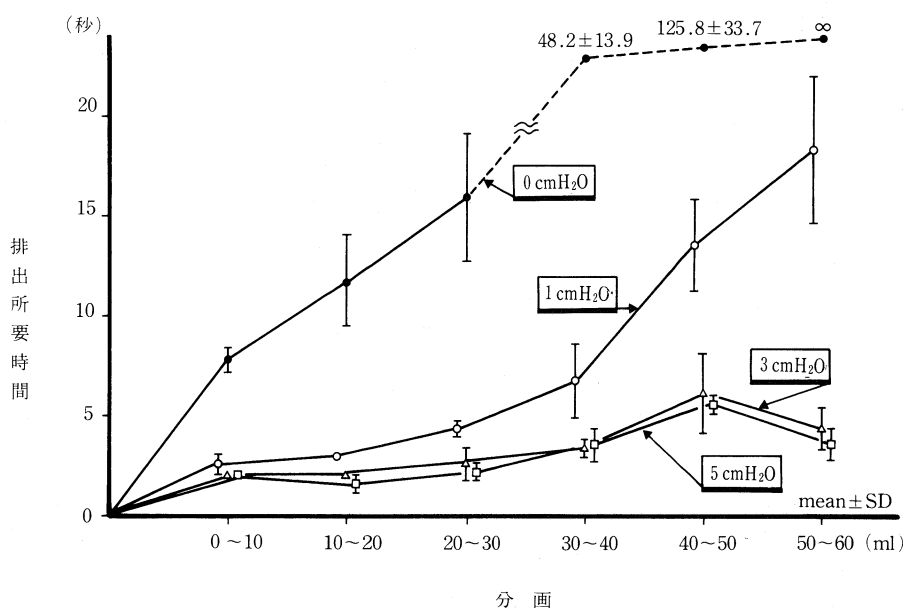


図 1-b. 加圧による排出所要時間の変化 [排出径 6 mm]

1~5 cm H<sub>2</sub>O 程度の圧を円筒の上方より加えると排出速度は上昇し、短時間で全量が排出された(各 5 回測定)。

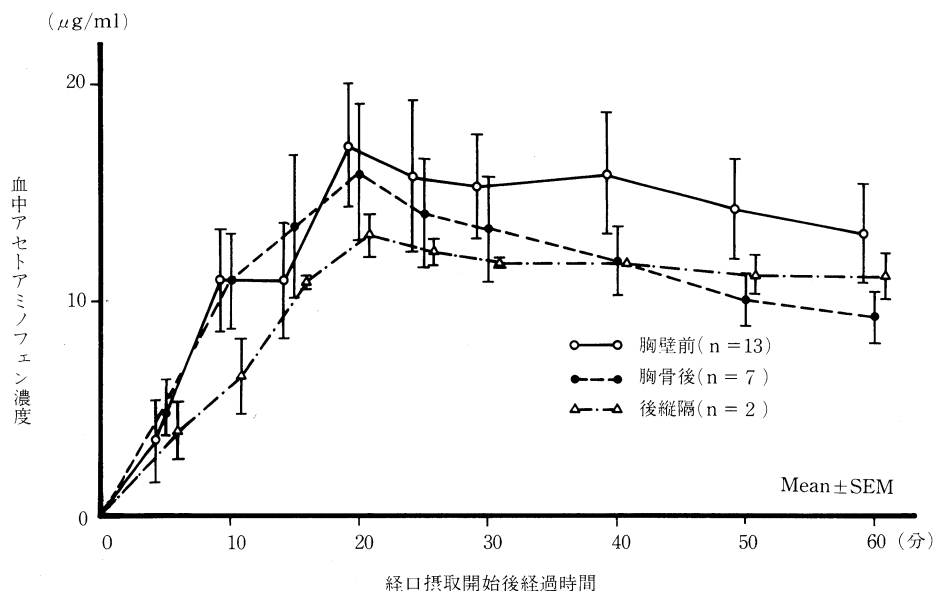


図 2-a. 再建経路と胃管排出能  
何れの経路でも経口摂取開始後 20 分で最高値を示したが、バラつきが大きく、差は見られなかった。

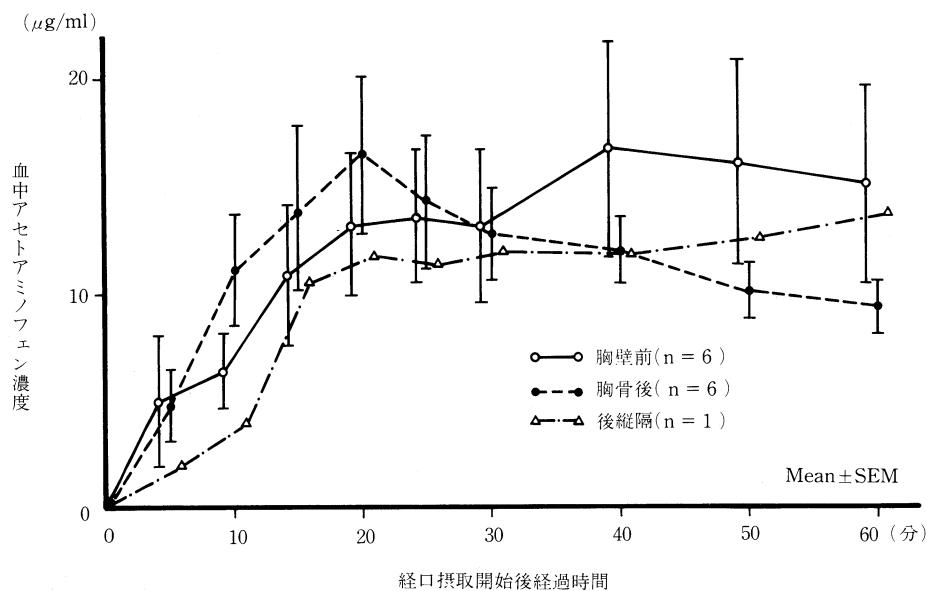


図 2-b. 術後 6 カ月以内の例における再建経路と胃管排出能  
20 分での平均値は胸骨後が胸壁前より高かったが有意の差は見られなかった。

ものと考えられる。

食道再建胃管の排出能に関しては、白羽ら (1986) が米飯を使用して検討し、胃内容排出には slow, delayed, rapid の 3 タイプがあること

を示し、これと摂食状況に相関を見いだしているものの、何故同じ再建術式でも 3 タイプが出現するかについては言及されていない。今回のわれわれの検討でも各再建経路において胃管排

出能は非常にバラつきが大きく、胃管排出動態の解明には更に多方面からの検討が必要であるものと考えられる。

## ま と め

粥試験食を使用したアセトアミノフェン法による挙上胃排出能の検査は、再建食道の食物輸送能をみる上で十分実用的な方法であると考えられた。

## 文 献

桑原和一(1986). 大彎側胃管の運動機能に関する実験的研究. 日本平滑筋誌 22: 525-538.

林 義峰, 本郷道夫, 佐竹賢三, 他(1986). 胃排出能検査における固形試験食の検討. 日消誌 83: 1298-1303.

Heading, R.C., Nimmo, J., Prescott, L.F. et al (1973). The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br. J. Pharmac.* 47: 415-421.

原沢 茂, 崎田隆一, 三輪正彦, 他(1977). アセトアミノフェンによる胃排出能検査法. 医学のあゆみ 100: 632-634.

白羽 誠, 泉谷 良, 松本博城, 他. (1986). 食道再建胃管の機能一特に胃内容排出時間の検討一 日消外会誌 19: 1683-1688

## 実験的糖尿病ラットにおける消化管 平滑筋の薬物感受性変化

星薬科大学 薬理学教室

坂 本 明 美, 鎌 田 勝 雄, 粕 谷 豊

糖尿病は多くの合併症を誘発する疾患として知られており、なかでも神経障害にその発症頻度が高く、臨床像も多岐にわたる。糖尿病時にしばしば見られる下痢は、自律神経系の機能障害に起因するものと思われ、既に消化管において vasoactive intestinal peptide 含有神経の変化等の報告がある(Belai ら, 1985)。そこで我々は、糖尿病性下痢と自律神経系の機能変化との関係を明らかにする目的で、実験的糖尿病ラットを作製し、胃及び十二指腸の薬物に対する感受性変化を検索した。また、近年、ラット十二指腸における非アドレナリン性非コリン性(NANC)神経の抑制性伝達物質として ATP が報告されている(Manzini ら, 1985)。ATP の実験的糖尿病ラットの十二指腸における感受性変化を観察し、NANC 神経異常について検索すると同時に、十二指腸の自動運動の変化も観察されたので報告する。

## 実験方法

Wistar 系雄性ラット(8週令)に strept-

ozotocin (60 mg/kg)を尾静脈より投与し、8週後に実験に供した。摘出した胃は、胃底部と胃幽門洞部を分離し、胃底部の小彎側を切ることににより開き、縦方向に切断、粘膜除去し縦走筋標本とした。十二指腸は、結合組織を除き筒状標本とした。これらを 95%O<sub>2</sub>, 5%CO<sub>2</sub>を通気した 37°C Krebs-Ringer 液中に懸垂し、それぞれ等張性及び等尺性に記録した。なお、血糖値は o-トルイジン-ホウ酸直接法(o-TB 法)により測定し、350 mg/dl 以上のものを糖尿病群として用いた。

## 結 果

糖尿病ラットにおける胃平滑筋の norepinephrine (NE) および isoproterenol による弛緩反応の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ  $8.85 \pm 1.23 \times 10^{-8}$  M および  $9.16 \pm 1.36 \times 10^{-9}$  M で、対照群 ( $5.20 \pm 0.86 \times 10^{-8}$  M および  $3.28 \pm 0.42 \times 10^{-9}$  M) と比較して有意に減弱され、用量反応曲線は右方へ移動した(図 1)。最大弛緩率には有意な変化は認められなかった。Acetylcholine (ACh) によ

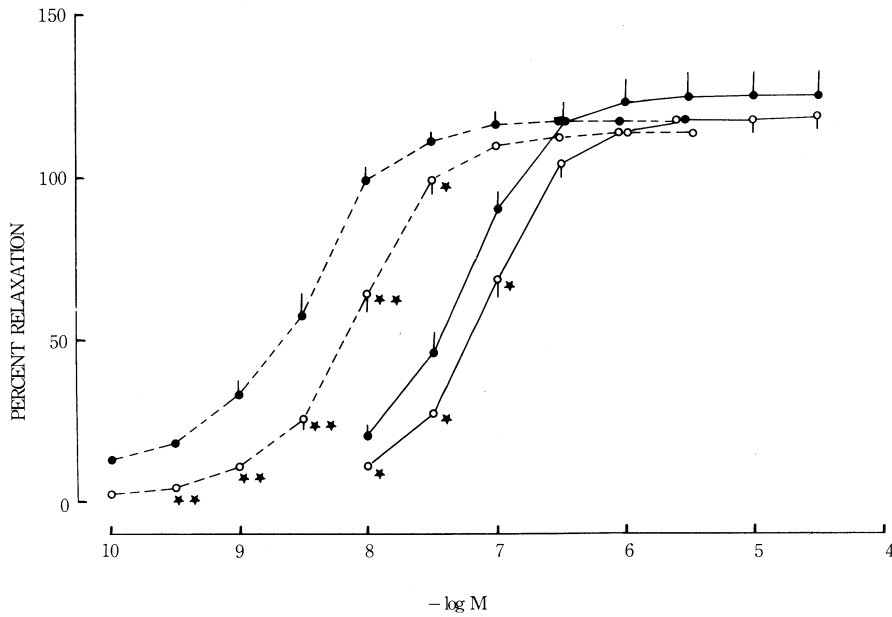


図1. ラット胃平滑筋(●: 対照群, ○: 糖尿病群)の isoproterenol (-----) および norepinephrine (——) による弛緩反応, 5-hydroxytryptamine  $10^{-6}$  M による収縮反応を100%として表わした。

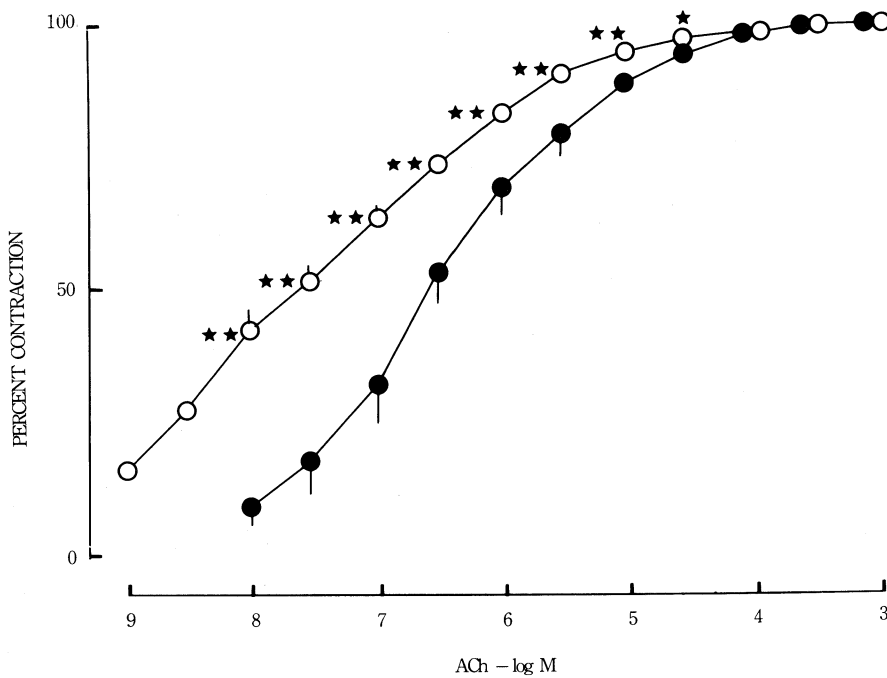


図2. ラット胃平滑筋(●: 対照群, ○: 糖尿病群)の acetylcholine による収縮反応。



る収縮反応の  $pD_2$  値は  $7.58 \pm 0.13$  で、対照群 ( $6.59 \pm 0.17$ ) と比較して有意に増強され、用量反応曲線は左方へ移動した (図 2)。一方、十二指腸の ATP による弛緩反応の  $IC_{50}$  値は糖尿病群が  $3.62 \pm 0.72 \times 10^{-6}$  M、対照群が  $4.22 \pm 0.63 \times 10^{-6}$  M でこれらには危険率 5% で有意差が認められた。即ち ATP の用量反応曲線は左方へ移動し、また最大弛緩も増大していた。ACh による収縮反応は、糖尿病群でわずかに増強の傾向にあった。NE による弛緩反応には著明な変化はみられなかった。また、十二指腸の場合、糖尿病群において自動運動が著明に亢進していた。

## 考 察

今回、実験的糖尿病ラットの消化管平滑筋において、薬物感受性に変化が生じていることを見出した。平滑筋の薬物感受性は除神経あるいは軸索輸送を抑制することで変化することが知られている。糖尿病時には軸索輸送が著明に低下するという報告 (Belai ら, 1985) もある。このことかが今回観察された purinergic 系, cholinergic 系の感受性亢進に関与している可能性があるが詳細に関しては更に研究が必要と思われる。胃平滑筋において糖尿病時に  $\beta$ -

agonist による弛緩反応が低下したことより、交感神経系では  $\beta$ -receptor の数の減少が、また ACh による収縮反応が増強し、用量反応曲線が左方へ平行移動したことより、副交感神経系では muscarinic-receptor の数の増加等が考えられる。今回、収縮は等張性に記録した結果、ACh による最大収縮力の変化は観察出来なかったが、この点に関しては現在研究を遂行中である。一方、糖尿病時に十二指腸でみられた著明な自動運動の亢進は興味深く、細胞膜におけるイオン透過性の変化等、例えば Na-pump 活性化の変化、Ca イオン透過性の変化の可能性も考えられ、今後検討の必要があると思われる。

## 文 献

- Belai, A. Lincoln, J. Milner, P. Crowe, R. Loesch, A. and Burnstock, G. (1985). Enteric nerves in diabetic rats: Increase in vasoactive intestinal polypeptide but not substance P. *Gastroenterology* 89: 967-976.
- Manzini, S. Maggi, C.A. and Meli, A. (1985). Further evidence for involvement of adenosine-5'-triphosphate in non-adrenergic non-cholinergic relaxation of the isolated rat duodenum. *Europ. J. Pharmacol.* 113: 399-408.

## Motilin 様作用をもつ macrolide 化合物 (motilide) の 消化管平滑筋に対する作用

群馬大学医療技術短期大学部

伊 藤 漸

北里研究所

大 村 智

## 諸 言

われわれは erythromycin (EM) 等市販の macrolide 系抗生物質の消化管運動促進作用につき報告してきたが (Itoh ら 1984, 1985), 新しく合成した一群の EM 誘導体には極めて強力

な motilin 作用をもつものが発見され、これら新物質に motilide と命名した。本研究では motilide の構造活性相関とその生物活性について報告する。

## 方 法

EM 誘導体の合成は北里研究所で行った。消化管収縮運動の生体位検定は force transducer 慢性縫着犬に試料を静脈内に投与し、胃前庭部に対する空腹期収縮発現能を EM を 1 とした比活性で示した。血中 motilin 濃度は RIA 法で行った。in vitro での検定にはウサギ十二指腸片を用い Magnus 法により行った。

## 結 果

200 種以上の EM 誘導体の内、平滑筋収縮作用発現上必須の構造は EMA に代表される 14

員環の lactone とその 3 位及び 5 位に cladinoses と desosamine が結合した形であった。その内 EMA の lactone 環の 6 位と 9 位の間に酸素による橋結合をもつ、8, 9-anhydro EMA (EM201) の活性は 10 で、EM201 の desosamine の dimethylamino 基の四級アミン化した EM485 の活性は 20、更にその一つの methyl 基を propargyl 基で置換した EM511 は活性が 256、又 allyl 基にした EM536 は 2890 倍の活性を示した。これら motilide による収縮運動は図 1 に示す通り典型的な空腹期収縮で、血中 motilin 濃度の上昇を伴った。又、motilide で惹起される収縮運動は atropine や hexameth-

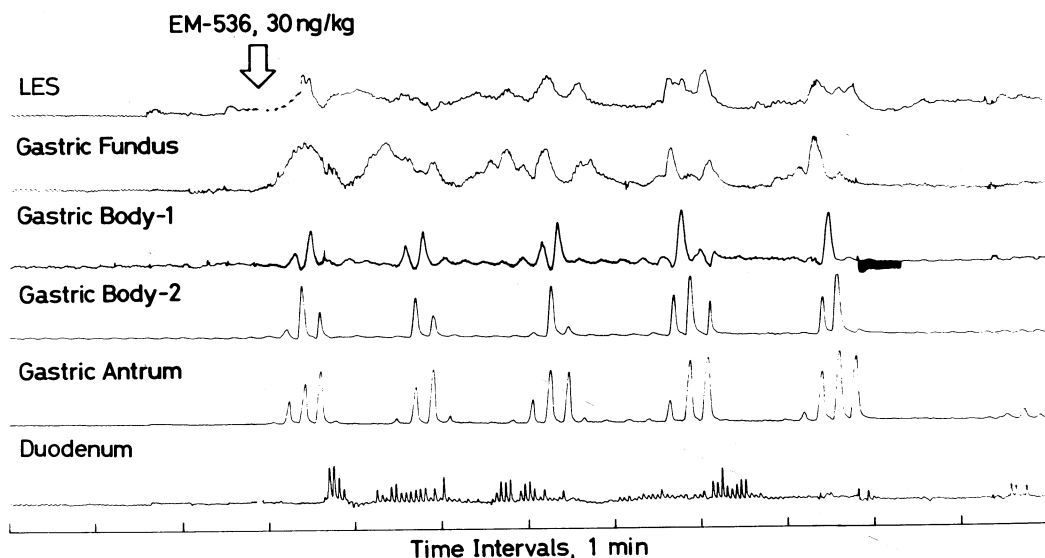


図 1. motilide の上部消化管収縮運動に対する作用。  
motilide の一誘導体である EM536 を体重 kg 当り 30 ng 静脈内に投与すると下部食道括約筋 (LES)、胃、十二指腸に典型的な空腹期収縮をひき起こした。

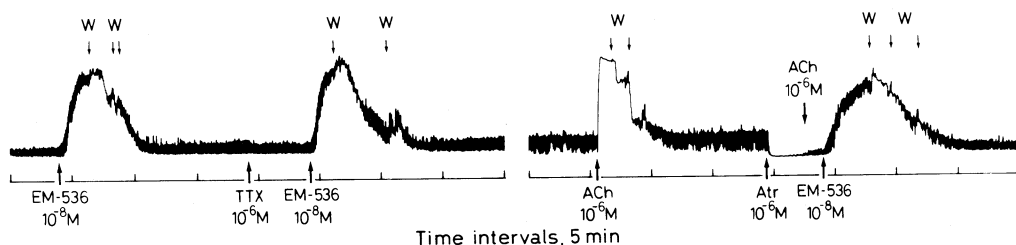


図 2. motilide のウサギ十二指腸片に対する作用。  
ウサギ十二指腸を Tyrode 液中で灌流し motilide の一種である EM536 を投与すると  $10^{-8}$  M で ACh の  $10^{-10}$  M に匹敵する収縮を惹起するが、その収縮パターンは異なる。EM536 の作用は腸条片を TTX や atropine で前処理しても影響されない。

onium で抑制された。

一方、ウサギ十二指腸を用いた *in vitro* の検定ではイヌの生体位の結果と比活性が異ったが EM201 は 40, EM536 は 120 で、EM536 の最小有効濃度は  $3 \times 10^{-10}$  M となり motilin に匹敵した。motilin 及び motilide の筋収縮パターンは ACh のような急激な収縮ではなく、細い律動性収縮の累積による収縮力の増大であり、atropine, hexamethonium, TTX の前処理では何等影響されず、verapamil などの Ca 拮抗剤により抑制された(図 2)。これら motilide には EMA のもつ抗菌活性はほとんど認められなかったが、平滑筋活性の低いものの中には抗菌活性を若干認めるものも存在した。

## 考 察

macrolide 系化合物の中には抗菌活性をもたないで強力な消化管平滑筋を収縮させる物質が存在することが判明した。その中で共通した化学構造は 14 員環 lactone に cladinose と desosamine が並列で結合し、平滑筋収縮活性は desosamine の dimethylamino 基に存在すると考えられる。更に、motilide のある種の化合物は peptide hormone である motilin とほぼ同一濃度で活性を示すことは極めて興味ある点である。しかも motilide と motilin の生物活性は極めてよく一致しているが、その理由をお互

の化学構造上に求めることは出来ない。一方、*in vitro* の実験結果からは motilide の作用は筋への直接作用をうかがわせる点 motilin と同様であるが (Adachi et al), 意識下犬での作用は motilide, motilin 共 atropine 処理で完全に抑えられ、これら物質の作用が cholinergic pathway を介することを示唆するものであり、*in vitro* の成績と明らかに異なる。同様の現象は CCK の胆嚢への作用でも観察され今後解決されねばならぬ共通の問題である。motilide 投与により血中 motilin 濃度が上昇することは motilin 放出機構の研究上重要な手がかりになると考えられる。

## 文 献

- Adachi, H., Toda, N., Hayashi, S., et al (1981). Mechanism of the excitatory action of motilin in isolated rabbit duodenum. *Gastroenterology* 80: 783-788.
- Itoh, Z., Nakaya, M., Suzuki, T., et al. (1984). Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am. J. Physiol.* 274: G688-694.
- Itoh, Z., Suzuki, T., Nakaya, M., et al. (1985). Structure-activity relation among macrolide antibiotics in initiation of interdigestive migrating contractions in the canine gastrointestinal tract. *Am. J. Physiol.* 248: G320-325.

## 胃の空腹期収縮発現機構

東京慈恵会医科大学 第二外科学教室

羽 生 信 義, 青 木 照 明, 古 川 良 幸  
大 平 洋 一, 阿 部 貞 信, 中 田 浩 二  
長 尾 房 大

## 結 言

胃の空腹期収縮は血中モチリンの上昇を伴って出現するが、その発現機構はいまだ不明である。そこで、迷走神経支配の有無、胃切除術後

の残胃と十二指腸の強収縮期の関連と血中モチリン動態からその発現機構について検討した。

## 方 法

雑種成犬を用い、幽門輪切除術(以下幽輪切)、

幽門側広範囲胃切除術(Billroth II 法にて再建, 以下 BII), 幹迷走神経切離術(以下幹迷切), 近位 1/2 胃切除術兼迷走神経幽門洞枝切離術(以下噴切+迷切)を施行した。これらの胃, 十二

指腸に strain gage transducer を縫着して昼夜連続して収縮運動を記録し, 対照犬と比較した。すべての実験犬には石外頸静脈に silastic tube を挿入し, 胃あるいは十二指腸に空腹期収縮が

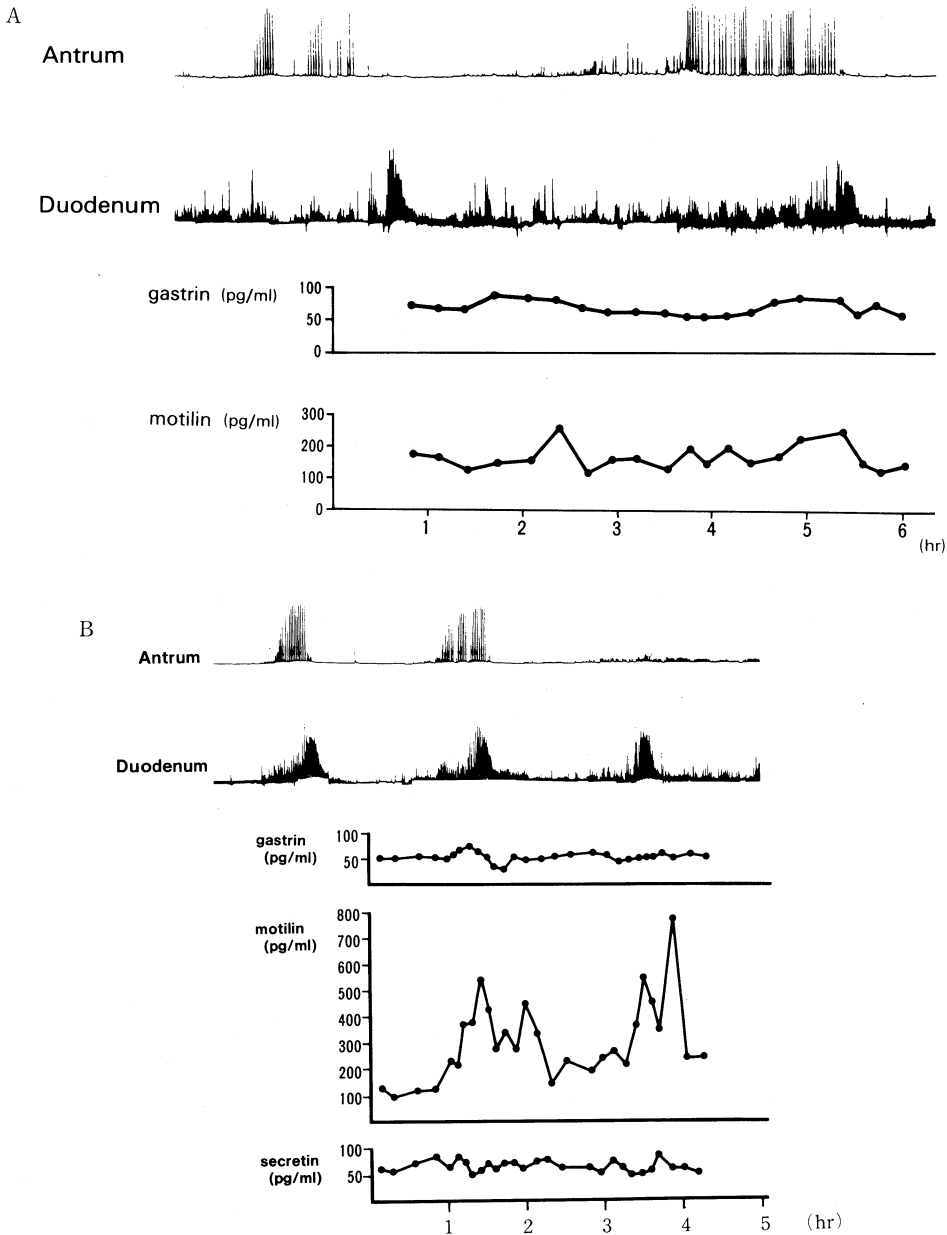


図 1. 幽門輪切除術後の胃十二指腸の空腹期収縮と血中モチリン

A. 術後 3 週

胃 (antrum) に強収縮の出現がみられるが, モチリンは低値である。

B. 術後 6 週

十二指腸 (duodenum) 運動の回復に伴い, モチリンは上昇する。

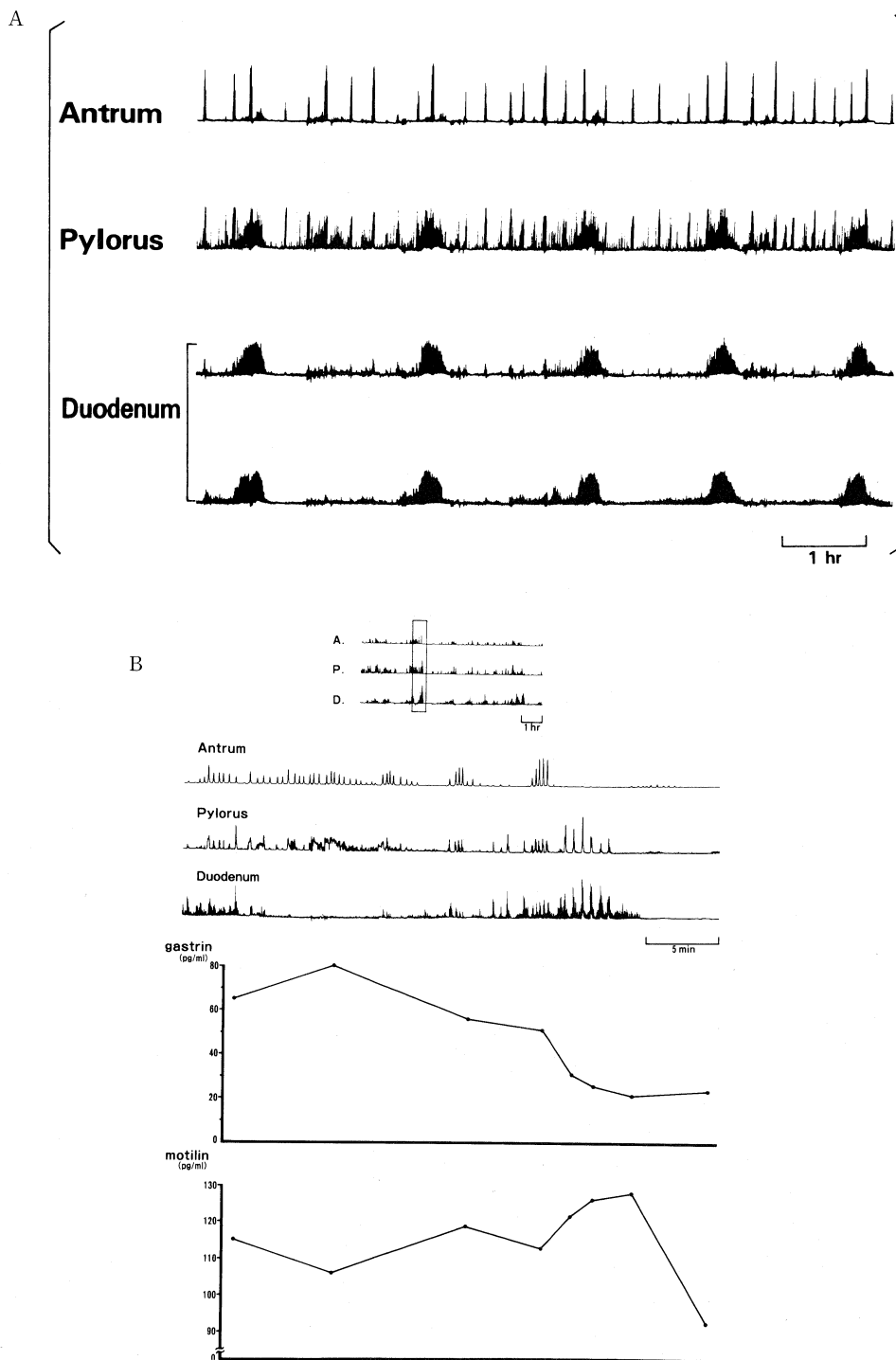


図2. 噴門側胃切除術兼迷走神経幽門洞枝切離術後の残胃, 十二指腸の空腹期収縮  
 A. 残胃への迷走神経が切離されると胃に典型的な空腹期収縮は出現しない.  
 B. 血中モチリンは十二指腸運動に伴って上昇する.

出現したのちに血中モチリンを測定した。モチリンの測定は大塚アッセイ研究所にてRIA法で行った。

## 結 果

対照犬では、胃の強収縮期に一致して血中モチリンも上昇したが、そのピークは強収縮期の後半であった。幽輪切犬では術後約3週に残胃に強収縮が出現したが、胃と十二指腸の強収縮期にはずれがみられ、胃の強収縮期終了後に十二指腸の運動亢進がみられた。この時の血中モチリンは、十二指腸の運動亢進時に軽度の上昇がみられたが、全体的にはほとんど変動がみられなかった。術後約6週には十二指腸に典型的な強収縮が出現し、胃と同期し、モチリンもこれに一致して上昇した(図1)。BII犬でも、胃の強収縮期後半に十二指腸運動の亢進がみられた。モチリンは十二指腸運動に一致して上昇したが、盲端である十二指腸の運動は時に抑制され、モチリンが比較的低値でも残胃に強収縮が出現した。

幹迷切犬では、十二指腸に強収縮が出現し、これに一致して血中モチリンも上昇したが、胃には強収縮が出現しなかった。噴切+迷切犬でも残胃に典型的な強収縮が出現せず、胃に収縮がみられない時にも十二指腸に強収縮が出現し、頻回にモチリンを測定すると、十二指腸の収縮のたびにモチリンは上昇した(図2)。

## 考 察

迷切術後には胃に典型的な強収縮が出現しなくなるが、この時にも十二指腸には強収縮が出現し、モチリンも上昇する。したがって胃の強収縮発現にはモチリンよりも胃への迷走神経支配が必要である。鈴木らも、シサプライドを投与するとモチリンの上昇を伴わず空腹期収縮をひきおこすことから、胃の空腹期収縮発現には必ずしもモチリンは必要ないことを示した。胃手術後には胃または十二指腸の強収縮に変化がみられたが、十二指腸運動と血中モチリンの変動は誠に良く相関した。Sarnaらは十二指腸の強収縮の結果モチリンが放出されると結論して

いるが、著者らも最近では同じように考えている。しかし、胃手術をされていない正常の犬の場合には、胃と十二指腸の強収縮はほぼ同期して出現することから、モチリンが胃の空腹期収縮発現にまったく関与していないとはいきれない。この点につきHallらは、強収縮出現前のphase II activityの収縮運動がモチリン放出をひきおこし強収縮が出現すると説明している。今後の検討を要する。

## 結 論

1. 迷切術後には血中モチリンが上昇しても胃には典型的な空腹期収縮が出現しないことから、その発現には迷走神経支配が必要である。
2. 胃切除術後にはモチリンが上昇しなくても残胃に空腹期収縮が出現することから、その発現にはモチリンは必ずしも必要ではないと考えられた。
3. 十二指腸の強収縮と血中モチリンの上昇が一致することから、むしろモチリンは十二指腸運動の結果放出されるものと推察された。

## 文 献

- Hall, K.E. Greenberg, G.R. EL-Sharkawy T.Y. *et al.*, (1984). Relationship between porcine motilin-induced migrating motor complex-like activity, vagal integrity, and endogenous motilin release in dogs. *Gastroenterology* 87: 76-85.
- 羽生信義(1984). 幹迷走神経切離術後のモチリン動態と胃運動様式。胃排出に関する実験的研究。日本平滑筋誌。19: 483-502.
- Itoh, Z. Takeuchi, S. Aizawa, I. *et al.*, (1977). Effect of synthetic motilin on gastric motor activity in conscious dogs. *Am. J. Dig. Dis.* 22: 813-819.
- Sarna, S.K. Chey, W. Condon, R. *et al.*, (1984). Motilin release and the migrating myoelectric complexes. In: Roman, C. (ed.), *Gastrointestinal motility. Proceedings of the 9th international symposium on gastrointestinal motility*. p. 223-230. Lancaster MTP Press.
- 鈴木知明, 中屋光雄, 中村卓次ほか(1985). シサプライドの消化管運動への影響—IMC発現機序への手がかり—. 日本平滑筋誌 21: 139-149

## 噴門側胃切除術後の残胃運動と消化管ホルモン

東京慈恵会医科大学 第二外科教室

大 平 洋 一, 羽 生 信 義, 古 川 良 幸  
阿 部 貞 信, 中 田 浩 二, 青 木 照 明  
長 尾 房 大

## 緒 言

近年, 機能温存という立場から噴門側胃切除術(以下噴切)が見直されつつある。そこで, 噴切後の残胃運動を詳細に観察し, 残胃へ及ぼす影響および残胃への迷走神経支配の有無による違いを検討した。

## 方 法

雑種成犬を用い, 噴切(1/3~1/2 切除)を施行し食道残胃を端側吻合した。このうち, 残胃(胃前庭部)への迷走神経幽門洞枝を温存したものを In 群, 切離したものを De 群とし, De 群の 1 頭には幽門形成術(Heineke Mikulicz 法)を付加した。各群の残胃, 幽門輪および十二指腸に strain gage transducer を縫着し, 意識下でその収縮運動を記録した。なお, すべての実験犬について, 術後約 3 週に血中ガストリン, モチリンを測定した。

## 結 果

対照犬の胃前庭部は食餌摂取により盛衰を示す小収縮が出現し, 食後約 10 時間には次第に収縮波高が増強(intermediate state 以下 IM 期)して空腹期の強収縮に至った。

In 群(1/3 切除)では, 食直後より幽門輪の基線が上昇し, いわゆる pylorospasm を呈して食後約 1.5 時間に残胃の収縮波高が増強し運動亢進期が認められた。その後, 約 1.5 時間の運動低下期を経て, 約 5 時間にわたる IM 期の後に強収縮が出現し胃内容排出は促進した。一方, 空腹期においても強収縮出現前の phase II activity が延長し, 強収縮期の出現周期の延長が認められた。また, 血中ガストリンは, 対照犬と比

べて, 食後早期に最高値に達し IM 期には低値を示した。モチリンも食後早期に最低値となり, IM 期には高値を示し強収縮に一致して上昇した(図 1 上段)。

De 群(1/3 切除)では, In 群(1/3 切除)と同様に, 食直後より残胃に約 1 時間にわたり運動亢進期がみられ, 食後約 6 時間に十二指腸の強収縮が出現し, 胃内容排出は促進した。しかし, 空腹期には強収縮期と休止期が In 群と比べ不明瞭となった(図 2 上段)。

De 群(1/3 切除)に幽門形成術を付加すると, 残胃の運動亢進期および IM 期が短縮し, 食後約 2.5 時間と早期に十二指腸に強収縮が出現し, より胃内容排出が促進した(図 2 下段)。

De 群(1/2 切除)では, 食直後の残胃に pylorospasm を含めた運動亢進期が出現したが, 1/3 切除と比べ, 食餌摂取量が制限され, 空腹期パターンも不明瞭となった。一方, 血中ガストリンは食直後上昇したが直ちに低下し, モチリンは食後の低下時間が短縮して食後早期に上昇した(図 1 下段)。

## 考 察

胃切除範囲が比較的小さい 1/3 切除では, In 群および De 群にかかわらず, 食餌摂取量に有意差はなく食直後の残胃には胃内圧上昇に伴う pylorospasm を含めた運動亢進期が生じ, この異常現象が胃内容排出を促進せしめたと考えられた。また, De 群では空腹期パターンが In 群に比べ不明瞭となり, 残胃への迷走神経切離の影響が示唆された。さらに胃切除範囲が 1/2 切除と大きくなると, 胃容量減少に伴い食餌摂取量が著しく制限され, かつ, 食後期から空腹期にわたり残胃運動に変化がみられた。このことは,

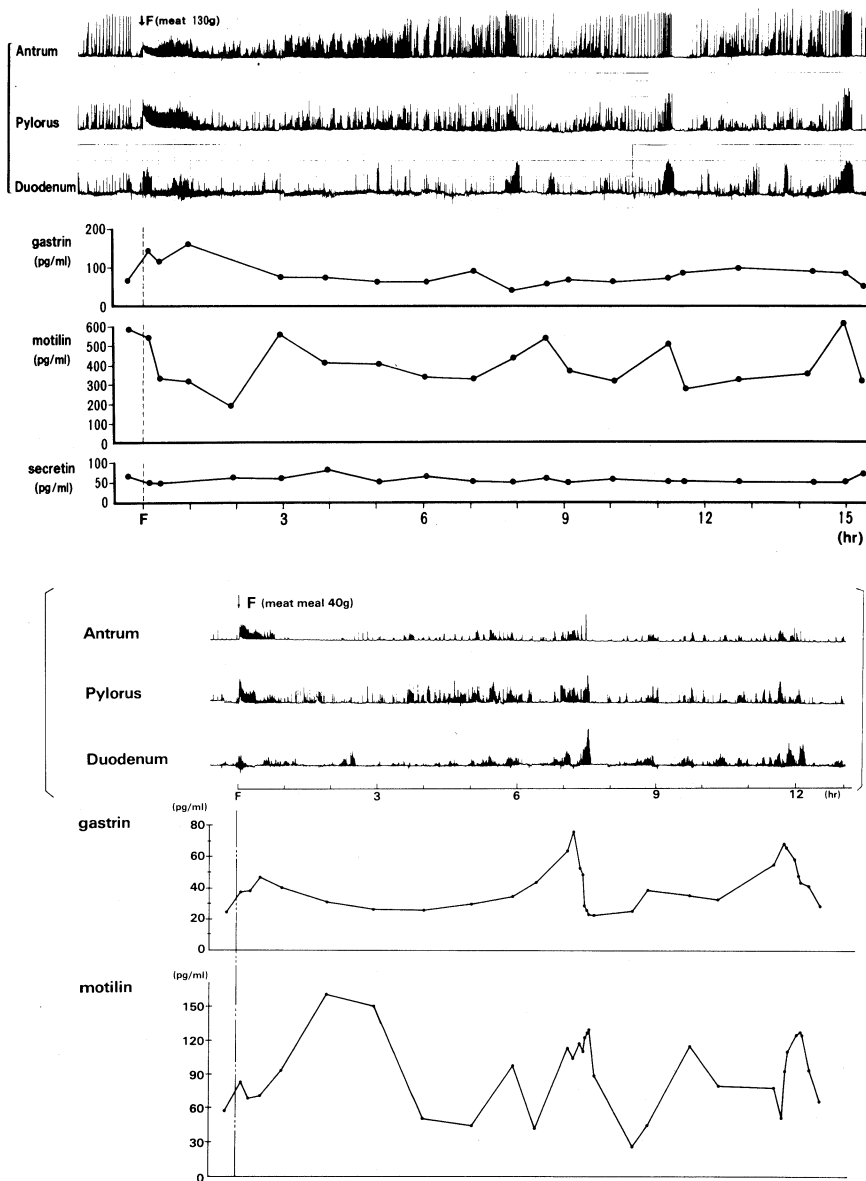


図1. 噴切後の残胃運動と消化管ホルモン

上段: In 群 (1/3 切除)

食直後に pylorospasm を含む残胃に運動亢進期がみられた。  
血中ガストリンは食後早期に最高値に達し、モチリンは食後低値を示した。

下段: De 群 (1/2 切除)

食直後の残胃に運動亢進期が出現したが、1/3 切除と比べ、食餌摂取量が制限され、空腹期パターンも不明瞭となった。

一方、血中ガストリンは食直後上昇し直ちに低下し、モチリンは食後の低下時間が短縮して食後早期に上昇した。



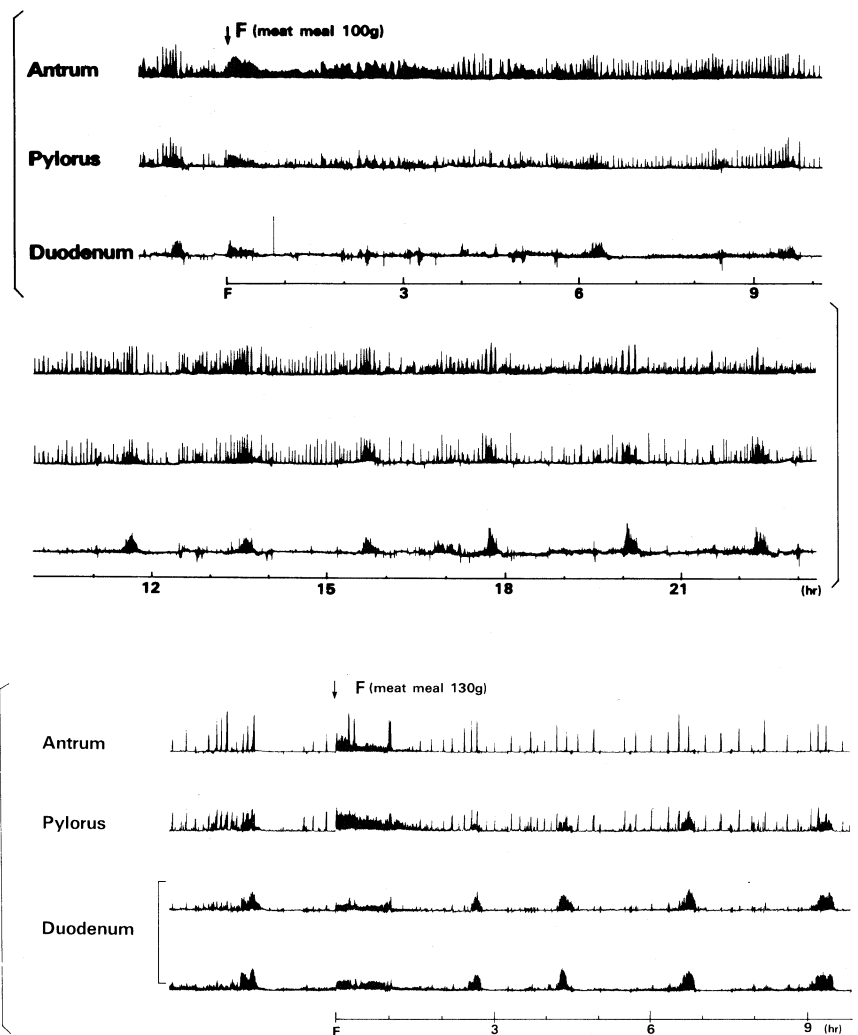


図2. 噴切 (De 群, 1/3 切除) 後の残胃運動

上段: 食直後に残胃の運動亢進期が出現し, その後の運動低下期を経て, IM 期そして空腹期に至る。  
下段: 幽門形成術を付加すると食後早期に十二指腸に強収縮が出現した。

残胃への迷走神経切離の影響以上に, 胃切除範囲の影響が多大であると考えられた。また, 血中ガストリンの食後早期の低下とモチリンの食後早期の上昇も胃内容排出の促進に関連があると考えられた。

噴切に幽門形成術を付加すると, より胃内容排出が促進することになるが, 食直後の残胃の運動亢進期を改善せしめるために有効であると考えられた。

## 結 論

1. 噴切後の残胃運動は, 胃切除範囲および残胃への迷走神経支配の有無により異った。
2. 噴切後には胃内容排出は促進するが, 食直後の残胃の運動亢進期改善に幽門形成術は有効と考えられた。
3. 食後期のホルモン分泌動態も胃内容排出と関連があると考えられた。

## 文 献

- Itoh, Z. *et al.* (1978). Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Am. J. Dig. Dis* **23**: 929-935.
- 間中正章(1984). 分節的胃切除術後の運動機能および胃内容排出に関する実験的研究. 慈恵医大誌 **99**: 219-234.

- 中谷正史, 他(1985). 胃切除後慢性期における消化管ホルモンの動態. 日外会誌 **86**: 1161-1164.
- 大平洋一, 他(1986). 胃切除術後の残胃運動と消化管ホルモン. 日本平滑筋誌 **22**: 136-140.
- Oliveira, R.B., *et al.* (1984). The effect of a segmental gastrectomy with proximal gastric vagotomy on gastric secretion and gastric emptying. *Br. J. Surg* : **71**: 431-434.

## CCK-octapeptide (CCK-OP) の胃平滑筋筋電図に 及ぼす影響について—小腸大量切除前後の比較・検討—

徳島大学医学部 第一外科

中 田 芳 夫, 森 本 博 文, 安 藤 勤  
安 藤 道 夫, 斉 藤 恒 雄, 田 村 利 和  
古 味 信 彦

### はじめに

教室では第27回の日本平滑筋学会においてCCKが小腸大量切除(以下小腸切除)による犬胃の平滑筋筋電図の変化の原因の一つであることを示唆した。続いて第28回の学会ではCCK-OPの投与によって胃の筋電図のBER伝播速度(以下伝播速度)が上昇することを報告した。今回我々はCCK-OP投与実験の追加を行うとともに小腸切除後にも同様の投与実験を行い、若干の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6頭を用い、胃大彎側の漿膜に教室考案の銀針双曲電極を植え込んだ。植え込み後7~14日目に筋電図記録下にCCK-OPを投与し、筋電図の変化を観察した。植え込み後20~30日後に6頭を3頭ずつ2群に分け、それぞれ近位小腸切除(以下近位切除)、遠位小腸切除(以下遠位切除)を施行した。小腸切除範囲はそれぞれ、Treitz靱帯から回腸末端までの60%とし、吻合は端端吻合で行った。小腸切除後7日目に、術前と同様にして、CCK

を投与し、筋電図を記録した。投与方法は各群3頭中2頭が点滴静注、1頭が皮下注である。投与量は点滴静注が280 ng/kg/h、皮下注は420 ng/kgである。血中CCK値の測定は、大塚アッセイ研究所のCCK抗体OAL-656を用いたradioimmunoassayで行なった。尚投与実験は全て空腹時に施行した。

### 実験結果

図1(a)及び(b)は近位切除群の術前および術後7日目のCCK-OP皮下注実験である。血中CCK値は投与後15分でpeakとなる。伝播速度Vは血中CCK値と相関した動きを示す。図2(a)と(b)は遠位切除群の術前と術後7日目のCCK-OP点滴静注実験である。CCK値と伝播速度のpeakは一致する。放電頻度cpmは低下している。図3は図1の実験における実際の筋電図の変化を示す。CCK-OP投与前の伝播速度は小腸切除後に低下している。術前及び術後共CCK-OP投与により伝播速度が上昇している。図4(a)と(b)に両群のCCK-OP投与による伝播速度と放電頻度の変化を示す。○印は術前或は術後7日目のCCK投与前の伝播速

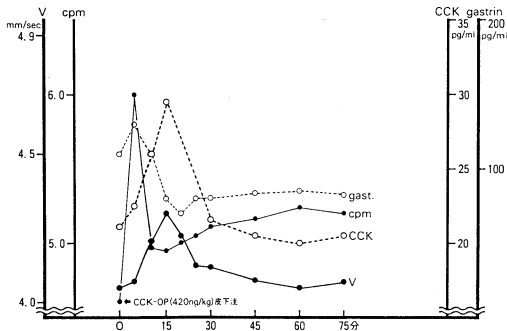


図 1 (a)

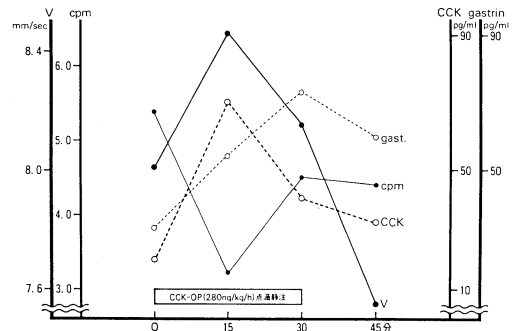


図 2 (a)

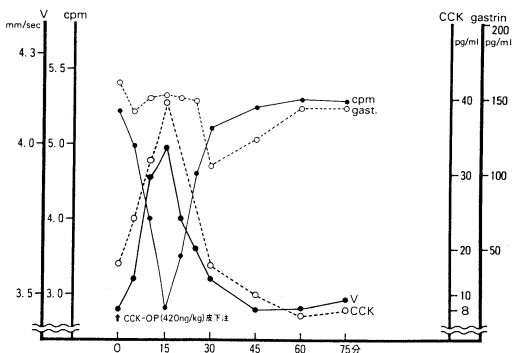


図 1 (b)

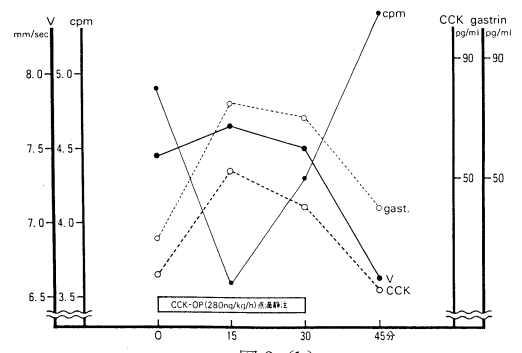


図 2 (b)

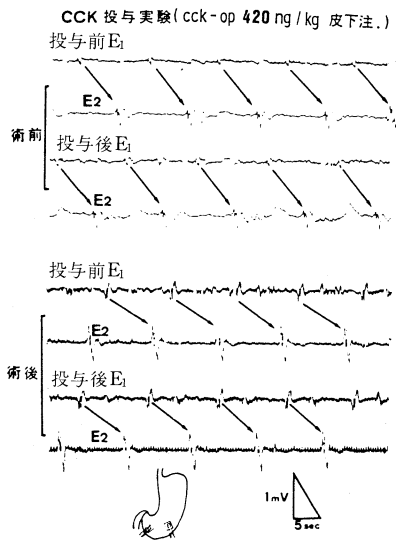


図 3

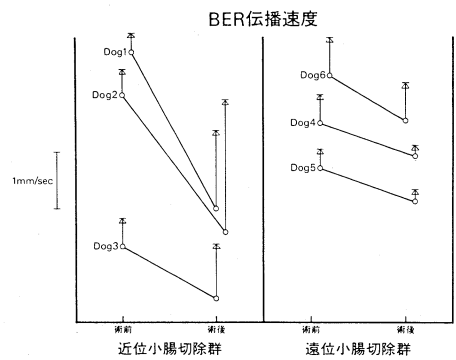


図 4 (a)

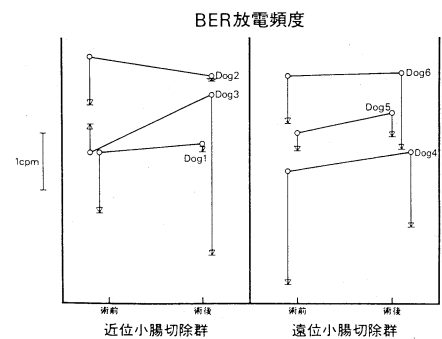


図 4 (b)

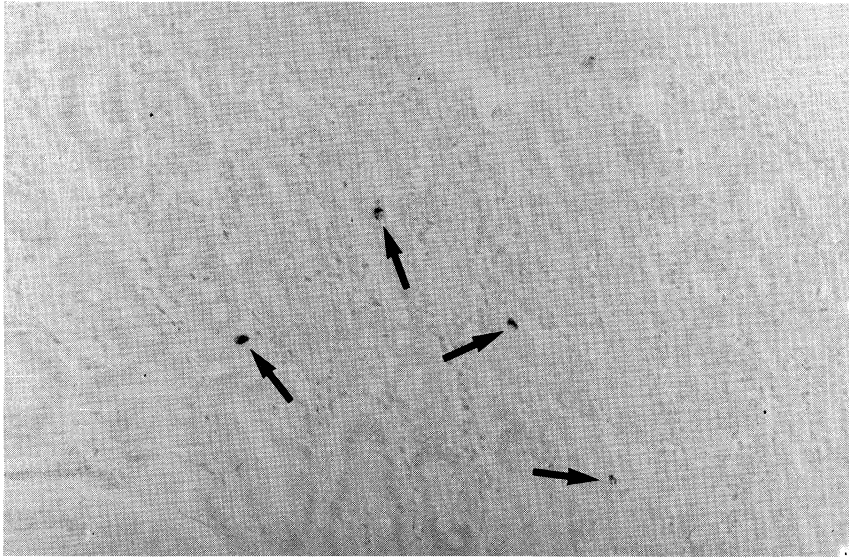


図5 (×400)

度または放電頻度を示す。矢印はCCK投与による伝播速度と放電頻度それぞれの変化を示す。図の如く6頭全例術前術後を通じて、CCK-OP投与により伝播速度は上昇した。術後の伝播速度の上昇度は近位切除群では術前より増加している。一方遠位切除群では1頭が術前よりやや増加しているが、他2頭が術前より減少している。またCCK投与前の伝播速度は両群とも術後低下しているが、低下率は近位切除群が遠位切除群より大きかった。放電頻度はCCK投与により5頭に低下が認められたが、近位切除群の1頭で術前上昇している。またCCK assayに用いた抗体で5頭の犬の小腸を酵素抗体法で染色し、CCK産生細胞の分布を調べた。この結果、近位小腸(平均4.06/mm)が遠位小腸(平均1.01/mm)より産生細胞が多く分布していた。図5(矢印)は空腸粘膜のCCK産生細胞を示す。

## 考 察

CCK-OPは胃の運動に影響を与えると言われているが、胃の筋電図に与える変化については、一定の見解は現在無い。今回の実験結果よりCCK-OPは伝播速度を上昇させる因子と考えられた。放電頻度はCCK投与により低下す

るものが多かったが、不規則な変動を示すものがあり、一定の傾向は認めなかった。CCK投与前の血中CCK値は小腸切除後低下したが、近位切除群で低下率が大きかった。その原因の一つとして、CCK産生細胞の分布の結果から、小腸切除による産生細胞の減少が考えられる。また、小腸切除後の伝播速度の低下率が近位切除群で大きかったことは、血中CCK値との関連が考えられる。CCK投与による伝播速度の上昇率が近位切除群で大きかったことは、明確な原因は不明で現在検討中である。

## 文 献

- 加納嘉明(1976). 広範囲小腸切除後の胃分泌能に関する実験的研究. 四国医誌 32: 45-60.
- 河内 護(1980). テトラガストリンの胃・十二指腸電気活動及び胃収縮能に及ぼす影響. 日本平滑筋誌 16: 81-92.
- K.G.Morgan., *et al.* (1978) Electrical and mechanical effects of molecular variants of CCK on antral smooth muscle *Am. J. Physiol.* 235: E324-E329.
- 桑島輝夫(1976). 犬正常胃筋電図と収縮運動日本平滑筋誌 12: 1-8.
- 渡辺慶一ら(1985). 酵素抗体法, 学際企画.

## 幽門洞部運動機能に及ぼす胃部分横切離の影響

奈良県立医科大学 第一外科学教室

上 田 忠 晴, 金 泉 年 郁, 村 田 省 吾  
 森 本 洋 一, 中 辻 直 之, 古 谷 隆 道  
 久 保 仁 邦, 巽 秀 典, 松 為 泰 介  
 石 川 博 文, 白 鳥 常 男

## 緒 言

胃を完全横切離後端々吻合した場合、白鳥ら(1966)の報告にもあるように、横切下部胃に異常興奮が生じることは周知の事実である。しかし部分横切離し吻合しない場合の横切離下部胃の運動については今だ十分解明されているとはいえない。今回雑種成犬を用い、胃部分横切離が幽門洞部運動機能に及ぼす影響について筋電図学的に検討を加え、興味ある知見を得たので報告する。

## 実験方法

10 kg 前後の雑種成犬 3 頭を用い、図 1-a に示すごとく胃の大弯に沿って幽門洞部に 2 個の双極銀電極  $E_1$ ,  $E_2$  を、各々幽門輪より口側へ 3 cm, 1 cm の位置に漿膜側より縫着固定した。術後 7 日頃の筋電図の安定した時期にラボナール麻酔下に再度開腹し無処置時筋電図を記録後、図 1-a のごとく幽門側 1/3 の位置で小弯側から大弯側方向へ部分横切離し、同一犬につき 1/3 横切離後筋電図記録、1/2 横切離後筋電図記録、2/3 横切離後筋電図記録を順次施行した。筋電図の記録は各部分横切離後約 30 分間ずつ行ない、伝播速度、放電間隔、逆蠕動放電について検討を行なった。

## 成 績

Dog No. 1 の筋電図は図 1-b に示すごとく無処置時では平均伝播速度 23.3 mm/sec., 平均放電間隔は 10.1 sec. の正蠕動放電のみで逆蠕動放電は認めなかった。1/3 横切離後及び 1/2 横切離後では共に正蠕動放電のみ記録されたが平

均伝播速度は 1/3 横切離後で 35.4 mm/sec., 1/2 横切離後で 38.9 mm/sec. と促進し、平均放電間隔は 1/3 横切離後で 12.9 mm/sec., 1/2 横切離後で 13.9 mm/sec. と延長し、2/3 横切離後では下段に示すごとく正蠕動放電は消失し総て逆蠕動放電が発生した。Dog No. 2 の筋電図は図 2-a に示すごとく 1/3 横切離後では逆蠕動放電は発生せず、無処置時と比べ伝播速度の軽度の促進及び放電間隔の軽度の延長するのみであったが、1/2 横切離後では下から 2 段目に示すごとく逆蠕動放電が 50% 発生し、2/3 横切離後でも逆蠕動放電発生は 50% 認めた。Dog No. 3 の筋電図は図 2-b に示したごとく 1/3 横切離後ではやはり正蠕動放電のみで、平均伝播速度及び平均放電間隔は各々 17.4 mm/sec., 16.0 sec. と無処置時に比べ促進ならびに延長を認めた。1/2 横切離後では下から 2 段目のごとく逆蠕動放電は 50% 発生し、正蠕動放電の平均伝播速度並びに平均放電間隔は各々 22.3 mm/sec., 29.2 sec. と 1/3 横切離後より促進並びに延長し、2/3 横切離後では下段に示すごとく逆蠕動放電の発生率は 1/2 横切離後よりも増大し、70% 以上となった。このときの正蠕動放電の平均伝播速度、平均放電間隔は各々 26.2 mm/sec., 31.9 sec. で、1/2 横切離後と比べさらに促進並びに延長した。

## 考察及び結論

白鳥(1966)はイヌ胃を体部と幽門洞部との境(幽門側 1/3)において横切離端々吻合した場合、幽門洞部には筋電図学的に伝播速度の促進、放電間隔の延長及び逆蠕動放電の発生がみられ、このことは胃上部の正蠕動の pacemaker

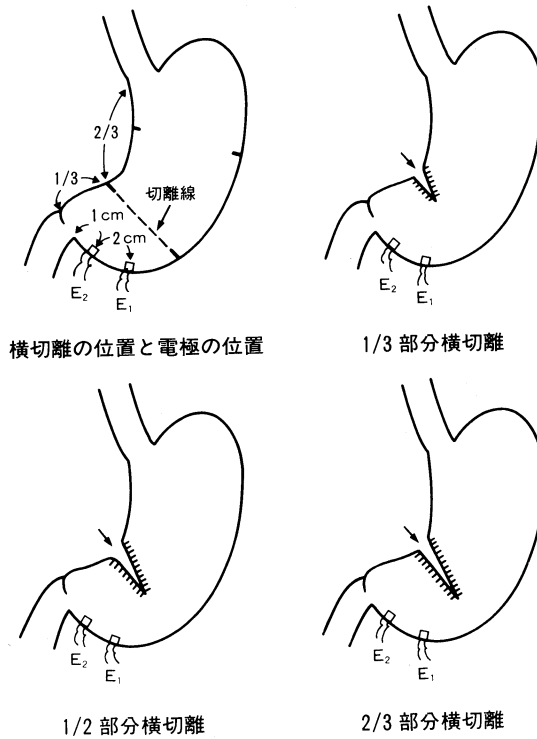
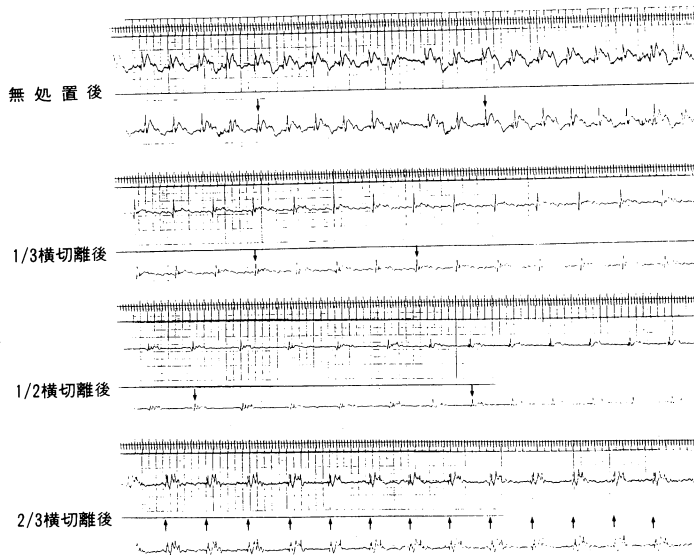
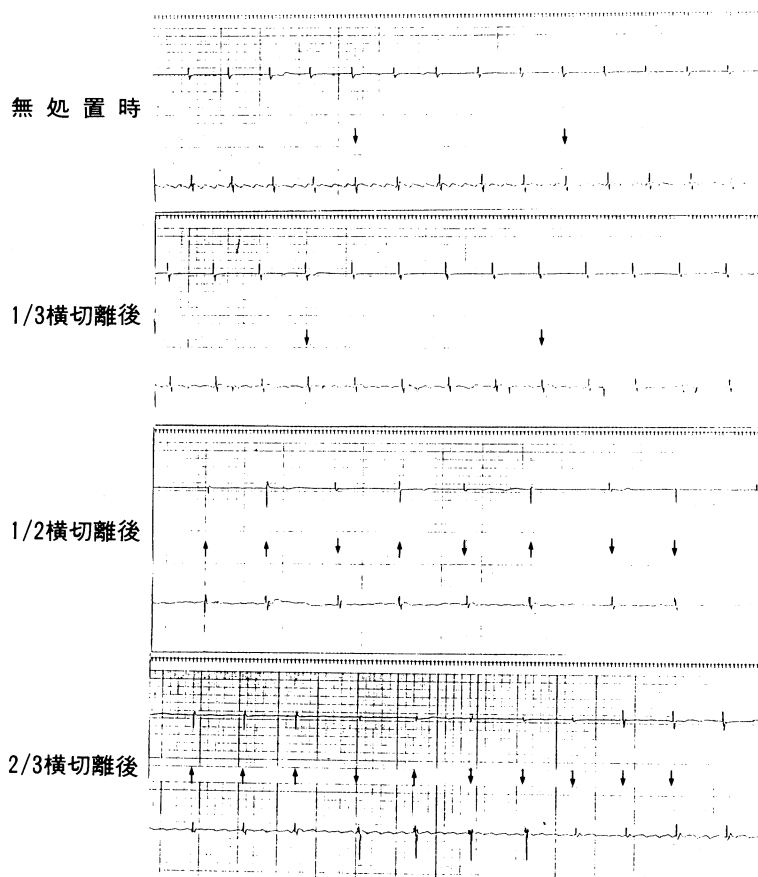


図 1a. 電極の位置および部分横切離の位置と長さ



	伝播速度(mm/sec.)	放電間隔(sec.)	逆蠕動放電発生率
無処置時	$23.3 \pm 1.1$	$10.1 \pm 1.6$	0 %
1/3横切離後	$35.4 \pm 0.3$	$12.9 \pm 0.2$	0 %
1/2横切離後	$38.0 \pm 3.5$	$13.9 \pm 0.2$	0 %
2/3横切離後	※	※	100 %

図 1b. 幽門側 1/3 における横切離 (Dog No. 1)

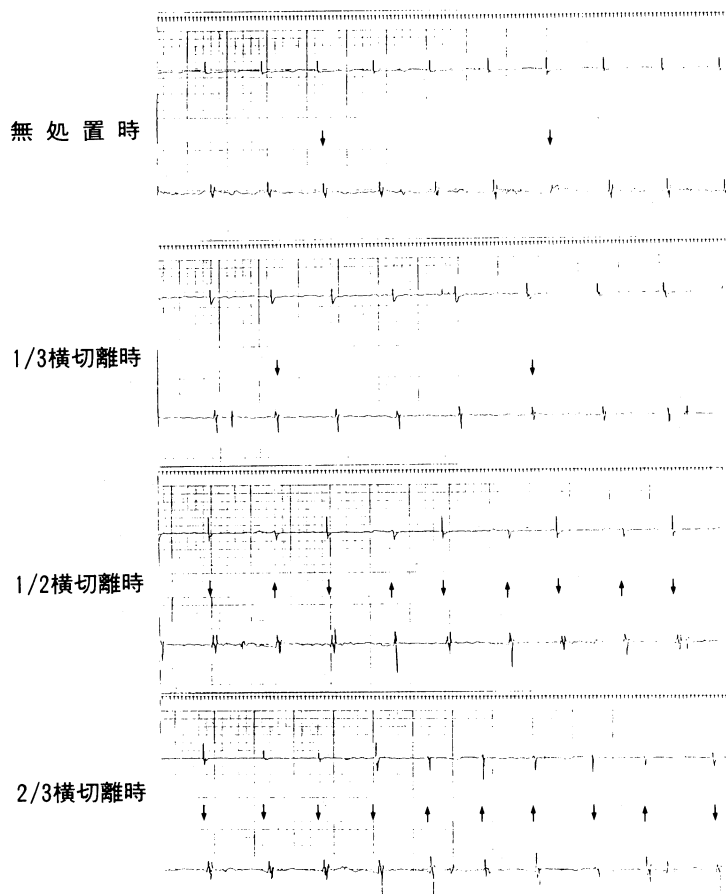


	伝播速度(mm/sec.)	放電間隔(sec.)	逆蠕動放電発生率
無処置時	$18.6 \pm 0.8$	$10.2 \pm 0.9$	0 %
1/3横切離後	$19.4 \pm 0.2$	$11.8 \pm 0.1$	0 %
1/2横切離後	$19.8 \pm 0.4$	$13.2 \pm 0.2$	50 %
2/3横切離後	$18.1 \pm 0.7$	$14.2 \pm 0.7$	50 %

図 2a. 幽門側 1/3 における横切離 (Dog No. 2)

の統制が断たれることにより幽門洞部における pacemaker が優位になるためとし、また正蠕動放電の方向について Weber ら (1970) は大弯側胃体上部付近に存在する pacemaker から生じた正蠕動放電は、大弯側に沿って幽門洞部方向に進み小弯側へ広がるとしている。今回の実験で 1) 1/3 横切離時では逆蠕動放電はみられなかったが、伝播速度は軽度促進し放電間隔は軽度延長したこと、2) 1/2 横切離以上では逆蠕

動放電が発生しはじめ、伝播速度はさらに促進し放電間隔もさらに延長したこと、3) 2/3 横切離時では高頻度に逆蠕動が発生したこと、これらにより幽門側 1/3 における部分横切離が 1/3 になると胃体上部からの正蠕動放電の幽門洞部への統制が乱れはじめ、1/2 横切離以上では幽門洞部に異常興奮が惹起されることが示唆された。



	伝播速度(mm/sec.)	放電間隔(sec.)	逆蠕動放電発生率
無処置時	15.4±1.1	14.2±0.2	0 %
1/3横切離時	17.4±0.8	16.0±1.1	0 %
1/2横切離時	22.3±0.4	29.2±0.5	50 %
2/3横切離時	26.2±0.8	31.9±0.7	70 %以上

図 2b. 幽門側 1/3 における横切離 (Dog No. 3)

## 文 献

白鳥常男, 菅原俠治, 岡林敏彦, 長岡 譲(1966). 胃自動能に関する筋電図学的研究. 日本平滑筋誌 2: 105-110.

白鳥常男(1966). 外科的見地から見た胃の病態生理. 日本平滑筋誌 2: 1-14.

Weber, J. Jr., and Kohatsu, S. (1970). Pacemaker localization and electrical conduction patterns in the canine stomach. *Gastroenterology* 59: 717-726.



## 迷走神経切離術（選択的近位迷走神経切離術，選択的迷走神経切離術＋幽門洞切除術）後の胃体部運動

東京慈恵会医科大学 第二外科

古川良幸, 羽生信義, 大平洋一  
阿部貞信, 中田浩二, 青木照明  
長尾房大

### 緒言

選択的近位迷走神経切離術（以下 SPV）は，術後愁訴が比較的少ない術式であるのに対して，選択的迷走神経切離術＋幽門洞切除術（以下 SVA）は，その術後愁訴が多い事で問題とされている。そこで，これら迷走神経切離術の胃体部に及ぼす影響について実験的に比較検討した。

### 実験方法

雑種成犬を用いて，胃体部，幽門輪，および十二指腸に，strain gage transducer を縫着し，意識下で昼夜連続して，これらの収縮運動を記録した。さらに，幽門側広範囲胃切除術（Bilroth 1 法で再建，以下 BI），SPV，SVA を施行後胃体部，十二指腸に S.G.T. を縫着して，収縮運動を観察した。

### 結果

対照犬の胃，十二指腸運動は食後期と空腹期の収縮パターンに 2 大別され，その胃体部運動においては，食餌摂取により基線が低下し，いわゆる receptive relaxation がみられた。食餌摂取終了直後に，もっとも強く弛緩し，空腹期に近づくにつれしだいに基線はもどり，空腹期には胃前庭部，十二指腸の強収縮期に一致して胃体部にも強収縮が出現した（図 1）。

SPV 後 2 週間経過した食後期の胃体部運動は，receptive relaxation が消失し，対照犬ではほとんど収縮運動がみられないのに対し，胃体部には明らかな一定の収縮波高を伴った小収縮波が連続した。一方，空腹期胃体部運動では十二指腸と同期して強収縮が出現したが，休止期

が短く，強収縮前に収縮波が連続し，収縮期間の延長が認められた（図 2，a）。しかし，術後 4 週を経過すると，食後期にみられた胃体部の小収縮運動は消失し，空腹期にも対照犬とほぼ同様に，休止期と強収縮期が胃前庭部，十二指腸と同期して規則的に出現し，術後経過と共に回復傾向が認められた。

BI 後には，receptive relaxation が対照犬に比べ著明となり，術後 2 週で胃体部の空腹期収縮も十二指腸と同期して，ほぼ規則的に出現した。

SVA 後 2 週間経過した術後早期の食後期収縮運動においては，SPV と同様 receptive relaxation が消失したが，むしろ基線が上昇し収縮期間の長い tonic な収縮波が認められた。その後，小収縮波が，空腹期にむかって連続し，空腹期においては，十二指腸に典型的な強収縮の出現がみられず，残胃には収縮運動が連続して，強収縮期と休止期の区別が全く不明瞭になった（図 2，b）。

術後約 6 週には，術後早期にみられた食後期収縮運動は消失し，食後約 15 時間には十二指腸に強収縮の出現がみられ，これに同期して胃体部の収縮頻度は増加したものの，やはり，強収縮期と休止期の区別が不明瞭であった。

### 考察および結論

SPV および SVA 後には，胃体部運動に変化がみられた。すなわち，receptive relaxation が消失し，空腹期には強収縮期と休止期が不明瞭となった。残胃の迷走神経が温存されている BI 後には，著明な receptive relaxation と，規則的な空腹期収縮運動が認められたことより，迷

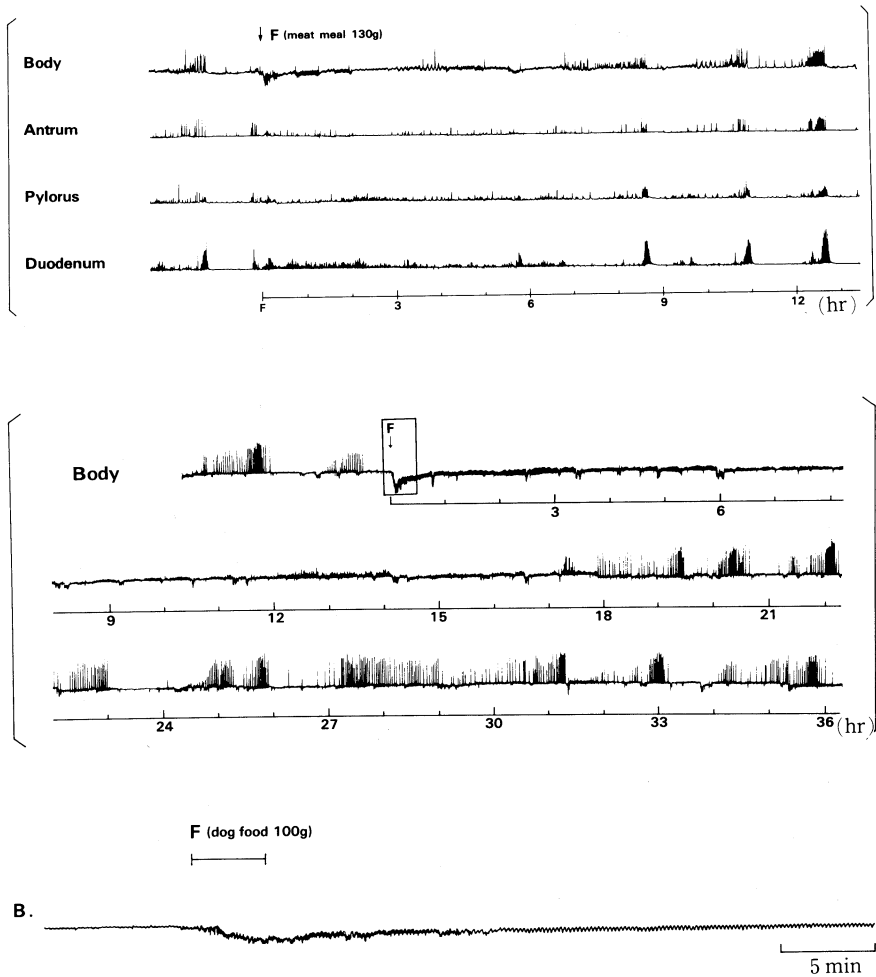


図 1. 対照犬の胃体部運動  
 食事摂取により基線が低下し、いわゆる receptive relaxation がみられた。  
 空腹期には胃前庭部、十二指腸の強収縮期に一致して胃体部にも強収縮が出現した。

走神経の胃体部枝は、食後期には胃体部を弛緩させ、空腹期には強収縮期と休止期の規則的な出現を調節しているものと考えられた。これらの変化は、SPV 後に比較的少ないのに対し、SVA 後に著明で、特に、空腹期運動の変化は、

術後 6 週を経過しても、依然強収縮期と休止期は不明瞭のままであった。

従って、このような変化が SVA の術後愁訴と関連するものと推察された。

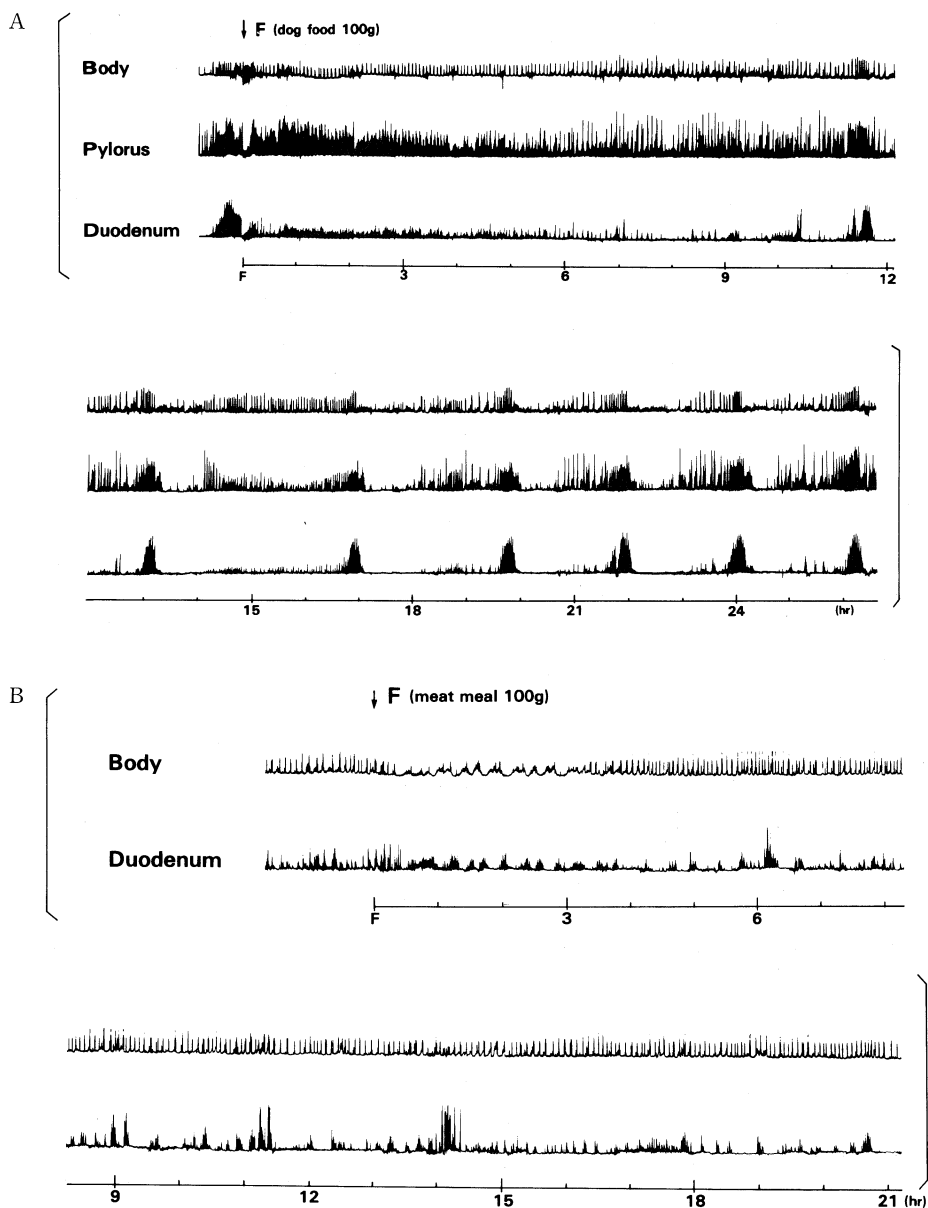


図2 A. SPV 後2週経過した胃体部運動。  
食後期には receptive relaxation の消失と小収縮波が連続した。  
空腹期には、強収縮が出現するものの休止期が短縮し、収縮期間の延長が認められた。  
B. SVA 後2週経過した胃体部運動。  
食後期には receptive relaxation が消失し、むしろ基線が上昇し収縮時間の長い tonic な収縮波が認められた。空腹期には、典型的な強収縮が出現せず、強収縮期と休止期の区別が不明瞭であった。

## 文 献

Cannon, W.B. *et al.* (1911). The receptive relaxation of the stomach. *Am. J. Physiol.* 29: 267-

273.

Itoh, Z. *et al.* (1978). Interdigestive motor activity of Heidenhain pouches in relation to main stomach in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 234: E333-E338.

- Martinson, J. and Muren, A. (1963). Excitatory and inhibitory effects of vagus stimulation on gastric motility in the cat. *Acta. Physiol. Scand.* **57**: 309-316.
- Miolan, J.P. and Roman, C. (1984). The role of oesophageal and intestinal receptors in the

- control of gastric motility. *South. Med. J.* **77**: 943-946.
- 大平洋一, 他(1985). 選択的低位迷走神経切離術後の胃運動と消化管ホルモン. 日本平滑筋誌 **21**: 244-246.

## 逆蠕動放電発現に及ぼす幽門部粘膜の影響について

奈良県立医科大学 第一外科学教室

石 川 博 文, 金 泉 年 郁, 村 田 省 吾  
森 本 洋 一, 上 田 忠 晴, 中 辻 直 之  
古 谷 隆 道, 久 保 仁 邦, 巽 秀 典  
松 為 泰 介, 白 鳥 常 男

### 緒 言

白鳥の報告以来, 胃横切離端々吻合を胃体下部から幽門洞部にかけて加えた場合に横切離下部胃は興奮し, 放電間隔の延長, 伝播速度の増大とともに逆蠕動放電が多発することは周知の事実である. 今回著者らは興奮状態にある横切離下部胃に運動減弱効果があるとされるキシロカインによる粘膜麻酔効果を筋電図学に検討し若干の興味ある知見を得たので報告する.

### 方 法

実験動物には体重 8-12 kg の雑種成犬 7 頭を用いた. イソゾール麻酔下に上腹部正中切開で開腹し, 図 1 に示す如く胃幽門洞部の大弯側に自家製双極銀針電極を幽門輪より口側に向い 1 cm, 3 cm の部位に縫着した. 約 7 日目の電極が安定した頃にイソゾール麻酔下に再開腹し胃体部と幽門洞部境界領域付近で横切離端々吻合を行ない逆蠕動放電が多発することを確認後, 難波ら (1965) の方法を参考にし以下の実験を行

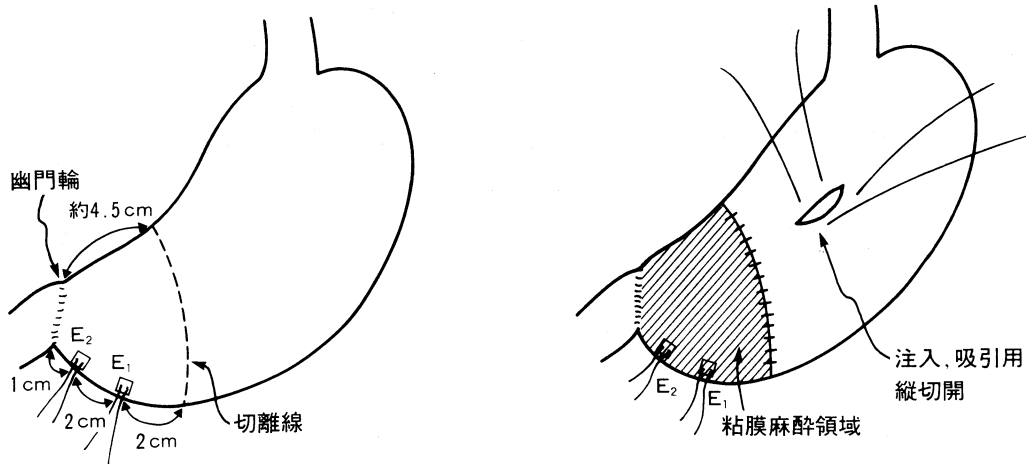


図 1. 電極の位置と胃横切離端々吻合部位並びに粘膜麻酔の方法

## A. 低頻度発生群

	麻 酔 前				麻 酔 後			
	正 蠕 放 電		逆 蠕 動 放 電		正 蠕 動 放 電		逆 蠕 動 放 電	
	伝播速度 (mm/秒)	放電間隔 (秒)	発 生 率 (%)	放電間隔 (秒)	伝播速度 (mm/秒)	放電間隔 (秒)	発 生 率 (%)	放電間隔 (秒)
No. 1	29.9	20.8±2.4	48	21.2±2.0	19.6	19.9±2.7	22	—
2	16.7	50.9±5.1	0	—	19.2	38.4±2.3	0	—

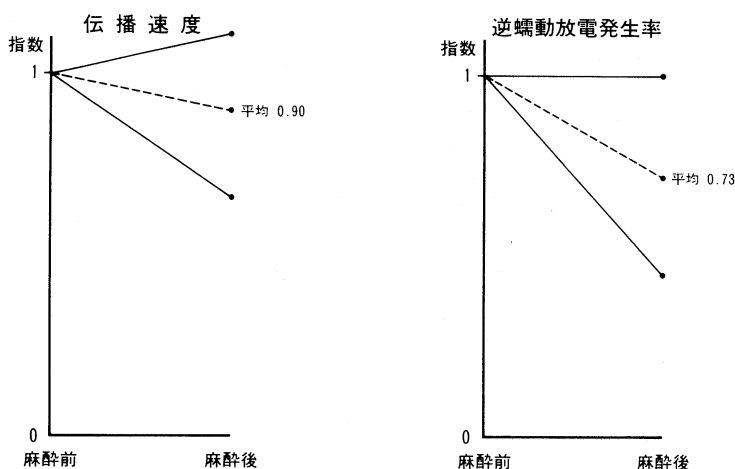


図 2-A. 粘膜麻酔前後の伝播速度と逆蠕動放電発生率 (低頻度発生群)

なった。まず横切離上部胃を約 2 cm 縦切開し、コントロールとして約 37℃ に保温した生理食塩水 20 ml を注入し胃鉗子を用いて 10 分間貯留させ内容を可及的に排出後より 30 分間以上筋電図を導出した。次いで約 37℃ に保温したキシロカインゼリー 20 ml にて同じ操作の後、筋電図を導出した。

## 成 績

横切離前の筋電図は規則的かつ周期的な正蠕動放電のみで、平均伝播速度 18.2 mm/秒、平均放電間隔 13.1 秒であり、横切離端と吻合により逆蠕動放電は 10.0 から 100%、平均 72.3% と多発し、同時に横切離前に比し放電間隔の延長、伝播速度の増大も観察された。

## A. 生理食塩水注入後

生理食塩水注入後には横切離端々吻合時と比し、放電間隔は若干延長傾向にあったが伝播速度、逆蠕動放電発生率とも低下は認められな

かった。

## B. 粘膜麻酔後

粘膜麻酔後は図 2-A と B に示す如く正蠕動放電の伝播速度、逆蠕動放電発生率とも麻酔前の 27.0 mm/秒、71.5% から 23.0 mm/秒、37.1% と低下し、放電間隔については不定であった。またこの粘膜麻酔効果は一過性であり、No. 4 犬では導出後約 26 分で麻酔前の筋電図に復した。

## C. 逆蠕動放電発生率からの麻酔効果の比較

横切離端々吻合後の逆蠕動放電発生率が 80% 以上の 5 例を高頻度発生群、それ以下の 2 例を低頻度発生群とし、麻酔後の正蠕動放電の伝播速度、逆蠕動放電発生率を比較すると図 2-A, B に示す如く低頻度発生群の 0.90, 0.73 に比し 0.74, 0.48 と高頻度発生群の方が顕著に低下傾向を示した。

## 考察および総括

逆蠕動放電の発生機序について、白鳥(1966)

## B. 高頻度発生群

	麻 酔 前				麻 酔 後			
	正 蠕 動 放 電		逆 蠕 動 放 電		正 蠕 動 放 電		逆 蠕 動 放 電	
	伝播速度 (mm/秒)	放電間隔 (秒)	発 生 率 (%)	放電間隔 (秒)	伝播速度 (mm/秒)	放電間隔 (秒)	発 生 率 (%)	放電間隔 (秒)
No. 3	21.4	27.6±4.0	76.7	28.2±4.4	13.8	25.2±1.5	0	—
4	40.0	48.0±2.4	75.6	48.2±2.1	33.3	18.7±1.6	5	—
5	—	—	100	18.4±0.7	—	—	100	13.2±0.7
6	—	—	100	25.2±0.4	28.5	34.1±1.9	53	31.9±2.1
7	—	—	100	20.7±1.1	29.1	29.6±0.9	80	21.3±4.1

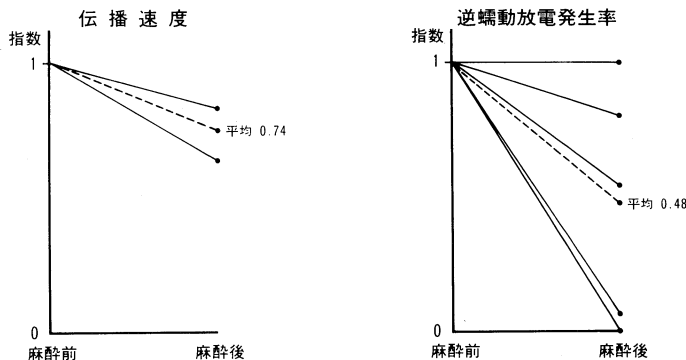


図 2-B. 粘膜麻酔前後の伝播速度と逆蠕動放電発生率（高頻度発生群）

は幽門輪部附近に逆蠕動放電の pacemaker の存在を推察し、解剖学的には Auerbach 神経叢細胞の稠密性が幽門輪部附近で増加することより Auerbach 神経叢の関与の可能性を示唆した。

また外来神経は逆蠕動放電の発生に関与していないと考えられている。

今回著者らは幽門洞部粘膜を麻酔することにより幽門洞部運動機能の低下、特に異常興奮下における逆蠕動放電発生率の低下を観察した。この現象が福原ら（1966）の粘膜内反射によるものか、島崎（1979）の機械的刺激によるものか、粘膜麻酔効果によるものかは今回の実験からは明確には判断できない。しかし難波らが Oxethazaine の粘膜麻酔により粘膜内反射の消失を報告したこと、表面麻酔剤による運動機能低下の報告が多数あること、コントロールで興奮性低下が認められなかったこと、そして高頻度発生群の方が低頻度発生群より効果が顕著

であったことを考慮すると、機械的刺激、粘膜内反射が興奮を低下させたとは考え難く、麻酔効果によると思われる。

以上より、逆蠕動放電の発生には粘膜面の何らかの感受性の変化が関与することが示唆された。

## 文 献

- 福原 武(1966). 胃の食物転送機能について. 日本平滑筋誌 3: 183-184.
- 難波良司ら (1965). Oxethazaine の消化管粘膜におよぼす麻酔効果について. 日本消化器病会誌 63: 271-274.
- 島崎安雄 (1979). 胃横切後の筋電図一特に mucosal bridge anastomosis 後の検討一. 日本平滑筋誌 15: 267-279.
- 白鳥常男 (1966). 外科的見地から見た胃の病態生理一特に運動機能を中心として一. 日本平滑筋誌 2: 1-14.

## Gastric scintigraphy による食道静脈瘤手術 症例の胃排出能の検討

岩手医科大学 第一外科学教室

渡 辺 正 敏, 西 成 尚 人, 中 村 隆 二  
杉 村 好 彦, 菊 池 充, 小 川 将  
大 浪 優 二, 大 森 浩 明, 川 村 秀 司  
齊 藤 和 好

同 放射線科

高 橋 恒 男

同 中央放射線部

長 岡 宏 明

### はじめに

食道静脈瘤に対する外科治療の代表的な方法である食道離断術においては、血行郭清の操作により食道、胃の自律神経が必然的に損傷されることから、術後では、胃排出能の異常が発生することが考えられる。そこで今回は、経口アイソトープ法による gastric scintigraphy を用いて、健常人と食道離断術症例の胃排出能について検討したので報告する。

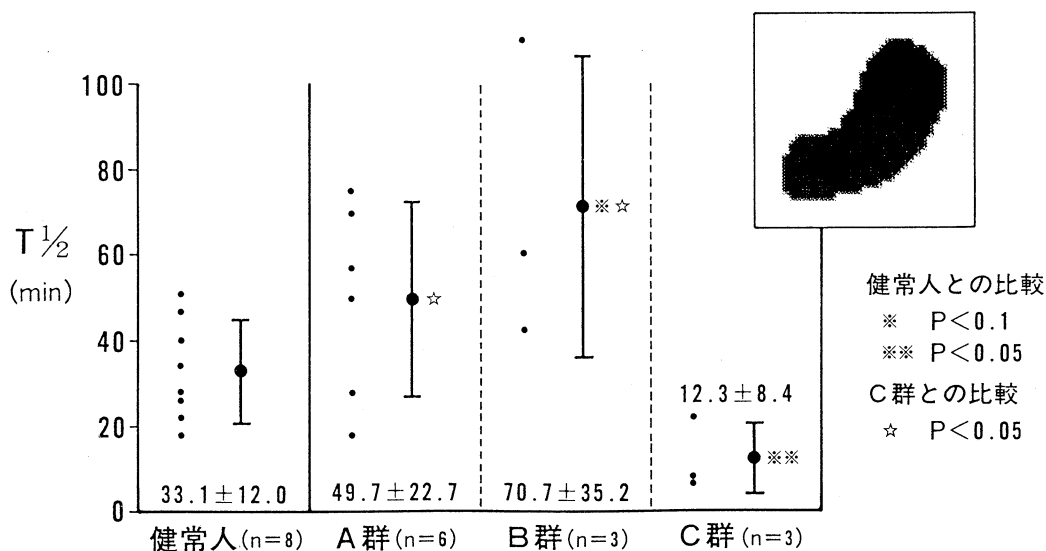
### 対象と方法

26～37 歳(平均  $30.9 \pm 4.1$  歳)の健常男性 8 例と 37～61 歳(平均  $50.4 \pm 7.4$  歳)の男性 9 例、女性 4 例の計 13 例の食道静脈瘤手術症例を対象とした。手術は全例、fundic patch 法応用の食道離断術、中・下部食道および胃上部血行郭清、脾摘術を行った。術中の付加操作である迷走神経切断と幽門形成(Heineke-Mikulicz 型)の有無により、迷走神経切断と幽門形成を行わなかった A 群(6 例)、迷走神経の前幹のみを切断し幽門形成を行わなかった B 群(4 例)、前・後幹共切断し幽門形成付加を行った C 群(3 例)に分けた。被検者は約 12 時間絶食後、朝 9 時から試験食を 3 分間で摂取し、胃排出検査を行った。試験食は全粥 100 g に  $^{99m}\text{Tc}$ -スズコロイド 4 mCi を均等に混じたもの、みそ汁 100 ml、卵

黄 15 g、うめぼし 5 g、ほうれん草 30 g の計 220 kcal とした。摂取後は座位で、ガンマカメラ(日立社製、ガンマビュー H)にて全胃と近側胃 1/2 の輪郭に一致して region of interest (ROI) を設定し、70 分間測定し、胃排画像と胃排出曲線を核医学データ処置装置(Informatek, simis-III)で定量的に解析した。排出能は個々に、半減期( $T_{1/2}$ )と胃内残存率=各時点の count 数÷最大 count 数×100 を算出し検討した。なお、静脈瘤症例は術後 30～40 日に測定した。標識結合の安定性に関しては、 $^{99m}\text{Tc}$ -スズコロイド 1 mCi (1 ml) を混和した全粥 20 g を水 20 ml、ヒト胃液 10 ml に入れ、それぞれ放置、攪拌群を設け、経時的にろ過後、上澄液へ遊離する放射活性の割合を求め、検討した。

### 結 果

結合標識の遊離率では、放置の場合は 15 分後で水 5.7%、ヒト胃液 0.2%、30 分後で水 3.4%、ヒト胃液 0.4% であったのに対し、攪拌の場合は 15 分後で水 25.4%、ヒト胃液 19.3%、30 分後で水 31.7%、ヒト胃液 24.6% とより高率であった。全胃の  $T_{1/2}$  の検討(図 1)では、健常人の値(平均±標準偏差)は  $33.1 \pm 12.0$  分であった。一方、静脈瘤症例各群では、B 群は 1 例が著しい胃うっ滞のため算出不能で、残りの 3 例においても  $70.7 \pm 35.2$  分と延長を示した。逆に C 群



### 食道静脈瘤手術症例

図1. 健康人と食道静脈瘤症例の  $T_{1/2}$  (全胃)

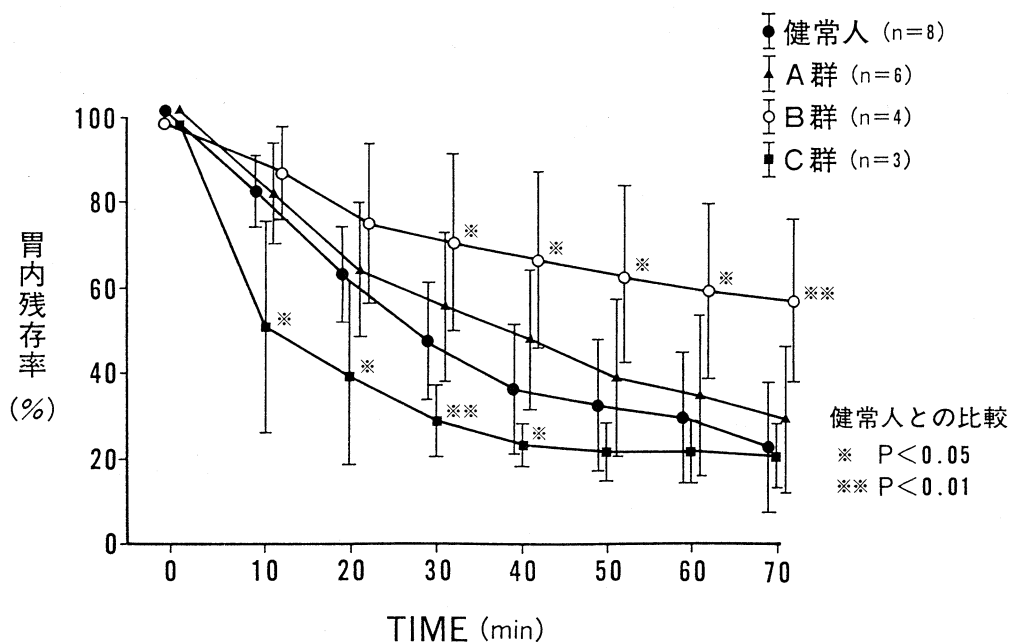


図2. 健康人と食道静脈瘤症例の胃内残存率

では  $12.3 \pm 8.4$  分と短縮し, A, B 群, 健康人と比べて有意の値であった. 近側胃  $1/2$  の  $T_{1/2}$  では, 健康人は  $24.9 \pm 10.9$  分と全胃  $T_{1/2}$  より速かであった. 静脈瘤の場合は, A 群  $16.0 \pm$

$7.0$  分, B 群  $11.5$  分 ( $n=2$ ), C 群  $6.0 \pm 2.0$  分で, それぞれの全胃  $T_{1/2}$  より短時間であり, かつ健康人の近側胃  $1/2$  のそれを下回る値であった. また, 胃内残存率の検討 (図2) では,



健常人は摂取 15 分後 82.4%, 30 分後 47.8%, 60 分後 27.9% であった。比較して、静脈瘤症例の B 群では 30 分後から有意の高値をとり、逆に C 群では 10~40 分後まで明らかに下回る値でした。

## 考 察

今回の試験食は独自のもので、可及的に普段の朝食に近いほうが理想的と考え全粥を用いた。固形試験食の問題点はアイソトープの結合性の高さで、Meyer ら (1976) は  $^{99m}\text{Tc}$ -tagged chicken liver が標識の安定性に優れていることを報告しているが、今回の遊離率の最高が約 30% で、液体試験食の性格をも持っていると考え

えられる。そのため、胃に排出能の評価には T 1/2 のほか、固形食の場合より一般的とされる胃内残存率 (林ほか, 1986) を採用したが、静脈瘤症例の排出時間は双方において同様の成績で、迷走神経前幹切断、幽門形成非付加の場合には遅延する傾向にあり、迷走神経両幹切断、幽門形成付加の場合には促進の結果が得られた。

## 文 献

- 林 義峰, 他 (1986). 胃排出能検査における固形試験食の検討. 日消誌 83: 1298-1303.  
Meyer JH. *et al.* (1976).  $^{99m}\text{Tc}$ -tagged chicken liver as a marker of solid food in the human stomach. *Am. J. Dig. Dis.* 21: 296-304.

## ラット十二指腸の adenine nucleotide に対する 反応性の生後発育に伴う変化

東京女子医科大学 薬理学教室

古 川 恭 子, 野 本 照 子

## 緒 言

ATP およびその関連物質は消化管における nonadrenergic, noncholinergic (NANC) inhibitory neuron の伝達物質の候補とされている (Burnstock, 1972). 最近, 成熟ラット十二指腸の ATP に対する弛緩が報告され, NANC inhibitory neuron の伝達物質である可能性が示唆されている (Manzini, S. *et al.*, 1985, 1986). adenine nucleotide の受容体は  $P_1$  および  $P_2$ -受容体およびその subtype に分類されている (Burnstock & Buckley 1985, Burnstock *et al.*, 1986). 本実験はラット十二指腸の生後発育に伴う adenosine, AMP, ADP および ATP に対する反応性の変化について検討し,  $P_1$ -,  $P_2$ -receptor を介する反応の出現時期とその作用機序について研究した。

## 方 法

Wistar-今道ラットの生後 1~70 日令の摘出十二指腸切片を用い, 浴温 33°C の modified Locke 中における張力の変化を等張性に記録した。生日を 0 日とし, 23 日令で離乳した。

## 結 果

### 1. $P_2$ -agonist に対する反応

生後 1 日令の標本は  $10^{-5}$  M ATP に対し収縮反応を示した (7/10). 2 日令では全例 ATP に対して反応性を示した.  $10^{-4}$  M ATP および ADP による収縮反応は週令と共に増大し, 1~2 週令で最大値をしめした (Fig. 1 & Table 1). 1 週令における用量-応曲線から得た ATP に対する  $pD_2$  値は 5.15 であった. 2 週令以後収縮反応は急激に減少し, 3 週令では弛緩反応に転じ, 週令と共に増大した (Fig. 1 & Table 1). 10 週令における用量-反応曲線から得た ATP 対

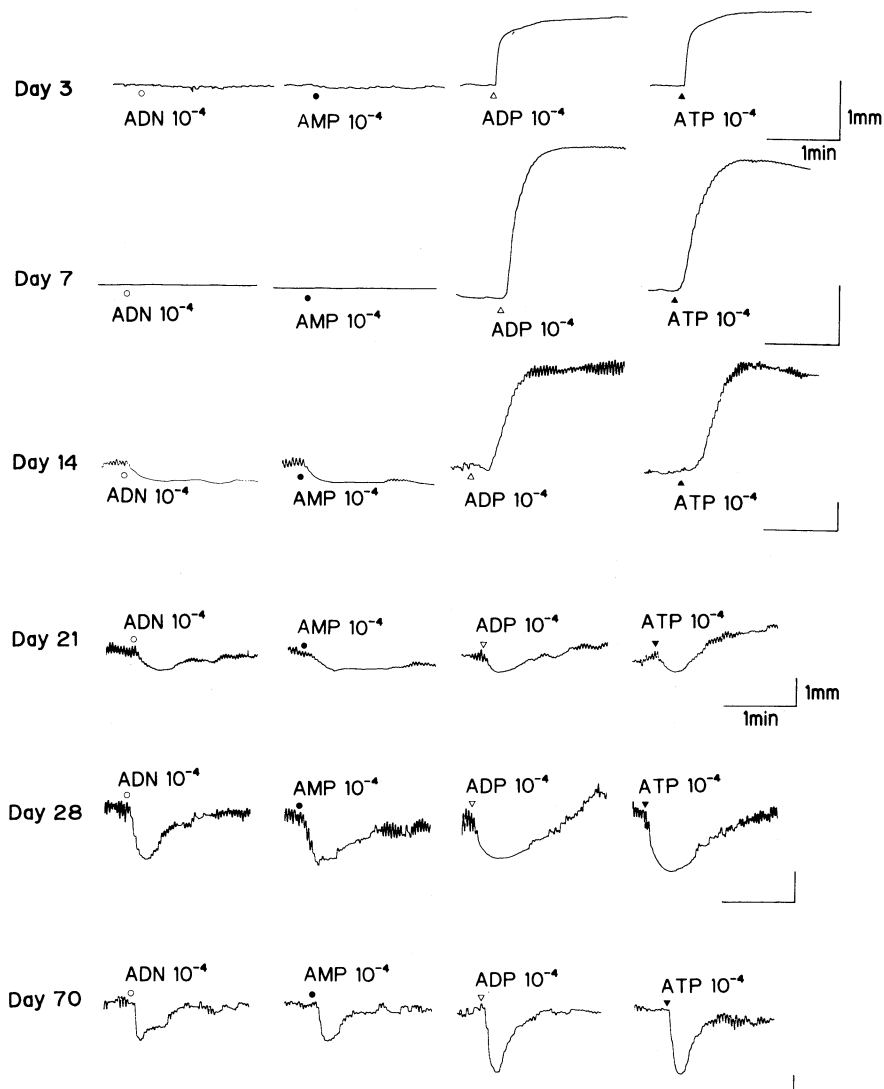


Fig. 1. Mechanical response to adenosine (ADN,  $10^{-4}$  M), AMP ( $10^{-4}$  M), ADP ( $10^{-4}$  M) and ATP ( $10^{-4}$  M) of duodenal segments from rats of various ages (days).

する  $pD_2$  値は 6.46 であった。生後 2 週までみられる  $10^{-5}$  M ATP による収縮は、 $2.5 \times 10^{-7}$  M hioscine,  $10^{-6}$  M tetrodotoxin (TTX) により影響を受けず、 $10^{-5}$  M indomethacin により阻止された。又、 $P_2$ -antagonist の reactive blue-2  $10^{-4}$  M により ATP 収縮は弛緩に転じ、この弛緩反応は TTX により影響を受けなかった。これに対し 3 週以後に出現する  $10^{-5}$  M ATP により弛緩反応は、 $10^{-6}$  M TTX,  $6.4 \times 10^{-6}$  M guanethidine,  $10^{-5}$  M indomethacin お

よび  $P_1$ -antagonist の  $10^{-6}$  M 8-phenyltheophylline により有意な影響を受けず、 $10^{-4}$  M reactive blue-2 により約 25% にまで阻害された。ADP に対する十二指腸の反応は ATP とほぼ同様であった。

## 2. $P_1$ -agonist の反応

$10^{-4}$  M adenosine, AMP に対してラット十二指腸は 1 週令まで反応を示さない。2 週令で  $10^{-4}$  M adenosine, AMP に対し、わずかの弛緩反応が出現し、10 週令まで反応が増加し、両者

Table 1. Mechanical response of duodenal segments from rats of various ages to adenosine ( $10^{-4}$  M), AMP ( $10^{-4}$  M), ADP ( $10^{-4}$  M) and ATP ( $10^{-4}$  M). Mean  $\pm$  S.E.M. (mm).

Age (days)	3	7	14	21	28	70
n	4	12	8	8	8	8
Body weight (g)	8.5 $\pm$ 0.2	14.0 $\pm$ 0.4	25.1 $\pm$ 0.6	36.9 $\pm$ 0.8	65.2 $\pm$ 0.7	368 $\pm$ 7
Preparation weight (mg)	24.9 $\pm$ 0.8	29.5 $\pm$ 1.5	61.1 $\pm$ 1.9	115.9 $\pm$ 0.5	169.6 $\pm$ 4.7	403 $\pm$ 21
Response (mm) to Nucleotide						
Adenosine	0	0	-0.45 $\pm$ 0.09 (-0.74) *	-0.41 $\pm$ 0.04 (-0.35)	-0.78 $\pm$ 0.18 (-0.46)	-1.30 $\pm$ 0.42 (-0.32)
AMP	0	0	-0.60 $\pm$ 0.10 (-0.98)	-0.41 $\pm$ 0.05 (-0.35)	-1.07 $\pm$ 0.22 (-0.63)	-1.50 $\pm$ 0.31 (-0.37)
ADP	+2.37 $\pm$ 0.37 (+9.5)	+3.29 $\pm$ 0.29 (+11.2)	+3.25 $\pm$ 0.25 (+5.32)	-0.43 $\pm$ 0.05 (-0.37)	-0.77 $\pm$ 0.08 (-0.45)	-3.20 $\pm$ 0.62 (-0.79)
ATP	+2.33 $\pm$ 0.45 (+9.4)	+3.15 $\pm$ 0.30 (+10.7)	+3.18 $\pm$ 0.44 (+5.20)	-0.54 $\pm$ 0.05 (-0.47)	-0.76 $\pm$ 0.07 (-0.45)	-3.20 $\pm$ 0.64 (-0.79)

\*  $\frac{\text{Response (mm)}}{\text{Preparation (mg)}} \times 100$

の反応の大きさはほぼ同じであった (Fig. 1 & Table 1).

$10^{-5}$  M adenosine による弛緩反応は  $10^{-6}$  M TTX,  $6.4 \times 10^{-6}$  M guanethidine により影響されず,  $10^{-6}$  M 8-phenyltheophylline により阻止された. 10 週令における  $10^{-4}$  M adenosine, AMP に対する弛緩反応の大きさは, 同じ濃度の ADP, ATP のその約 50% であった.

## 考 察

adenine nucleotide に対するラット十二指腸の反応は, 生後  $P_2$ -agonist の ATP, ADP の prostaglandin を介すると推定される収縮が先行して出現し, 2 週令で  $P_1$ -agonist の AMP, adenosine の筋性の弛緩反応が現われ, 日令と共に増大する. 一方 ATP, ADP の反応は 3 週令で, 筋性の弛緩反応に転じ, 70 日令では  $P_1$ -agonist の約 2 倍の反応性を示す. 以上のことから十二指腸における NANC neuron の伝達物質として ATP が消化管に対する抑制効果を発揮するのは, 生後 3 週令の離乳期以後であろうと推定される. 標本の重量 (mg) 当りの反応性 (mm) からみて ATP, ADP の収縮反応は生

後 7 日令で最大値を示すこと (Table 1) から,  $P_2$ -receptor を介する prostaglandin 生成による腸管平滑筋興奮作用が生下時からの消化管運動に寄与している可能性が示唆される.

## 文 献

- Burnstock, G. (1972), Purinergic nerves, *Pharmacol. Rev.* **24**: 509-581.
- Burnstock, G. and Buckley, N.J. (1985). The classification of receptors for adenosine and adenine nucleotides, In: *Methods in Pharmacology*, vol. 4, pp. 193-212, ed. by David M. Paton, Plenum Press, NY.
- Burnstock, G., Hopwood, A.M., Hoyle, C.H.V., Reilly, W.M., Saville, V.L., Stanley, M.D.A. and Warland J.J.I. (1986). Reactive blue-2 selectively antagonises the relaxant responses to ATP and its analogues which are mediated by the  $P_{2y}$  purinoceptor. *Br J. Pharmacol.* **89** (Suppl.): 857 P.
- Manzini, S., Maggi, C.A. and Meli, A. (1985). Further evidence for involvement of adenosine-5'-triphosphate in non-adrenergic non-cholinergic relaxation of the isolated rat duodenum. *European J. Pharmacol.* **133**: 399-408.

Manzini, S., Maggi, C.A. and Meli, A. (1986).  
Pharmacological evidence that least two  
different non-adrenergic non-cholinergic

inhibitory systems are present in the rat small  
intestine. *European J. Pharmacol.* 123: 229-  
236.

## 十二指腸内輪走筋における interstitial cell の微細構造

岩手医科大学医学部 第一外科学教室

若 原 卓, 亀 井 真 理, 菅 野 千 治  
斉 藤 和 好

岩手医科大学医学部 第二解剖学教室

井 出 千 束

### はじめに

Cajal (1911) が報告した腸管壁の間質細胞のなかには線維芽細胞様細胞 (Komuro, 1982), あるいはエンテログリア細胞 (Kobayashi, 1986) を含んでいると考えられる。今回、線維芽細胞様細胞やエンテログリア細胞とは形態的に全く異なる間質細胞を十二指腸壁筋層で観察し、その微細構造上の特徴を報告する。

### 材料と方法

体重 3-4 kg の成熟ネコを用いた。ペントバルビタール (50 mg/kg 体重, 腹腔内投与) 麻酔下にて開腹・開胸し、左心室より固定液 (2.5% グルタルアルデヒド, 2% パラホルムアルデヒド, 0.1 M カコジル酸緩衝液 pH 7.4) 2000 ml を注入し全身灌流固定を行なった。灌流後、十二指腸を摘出し前述の固定液に浸漬固定した。この後、後固定、脱水し、EPON 812 に包埋した。LKB ウルトロトームで超薄切片を作製し酢酸ウラン、クエン酸鉛で二重染色して、電子顕微鏡 (Hitachi-600A) にて観察した。

### 結 果

十二指腸は粘膜、粘膜筋板、粘膜下層、内輪走筋、外縦走筋、漿膜からなり、外縦走筋と内輪走筋の間にはアウエルバッハ神経叢、粘膜下層にはマイスナー神経叢がある。内輪走筋はさ

らに、粘膜下層側に位置する 4-5 列の小型平滑筋細胞からなる薄い層 (inner lamina) と、外縦走筋側に位置し内輪走筋の大部分を占める厚い層 (outer lamina) の 2 つの層で構成されていた。Inner lamina と outer lamina の間は膠原線維の豊富な明るい層を形成し、この中に多くの神経線維 (深部神経叢—Kobayashi, 1987) を認めた。間質細胞はこの層にのみ観察された (図 1-a)。間質細胞は小胞を含む神経終末や周囲の平滑筋細胞と接触しているものが多かった。

間質細胞は長い複雑な細胞質突起をもち、平滑筋細胞より電子密度の高い細胞であった。この細胞の細胞体および細い細胞質突起の表面には小窩 (caveolae, 直径約 80 nm) が多いことが大きな特徴であった。これらの小窩は細胞表面だけではなく細胞質内にも続いており、そのため細胞質が蜂巢状に明るく見えた。また細胞質にはミトコンドリアが多く、その他に粗面小胞体やゴルジ装置があり、その間を豊富な細線維が埋めていた。細胞周囲は断片的な基底膜で囲まれていた。また細胞周辺には多くの弾性線維を認めた (図 1-b)。

間質細胞は神経終末と基底膜を介さずに近接している場合が多く認められた。隣接面での両者の形質膜の特殊化は認められなかった (図 2-a)。隣接する間質細胞は接触面で細胞間接着装置を形成しているものが多かったが、特に

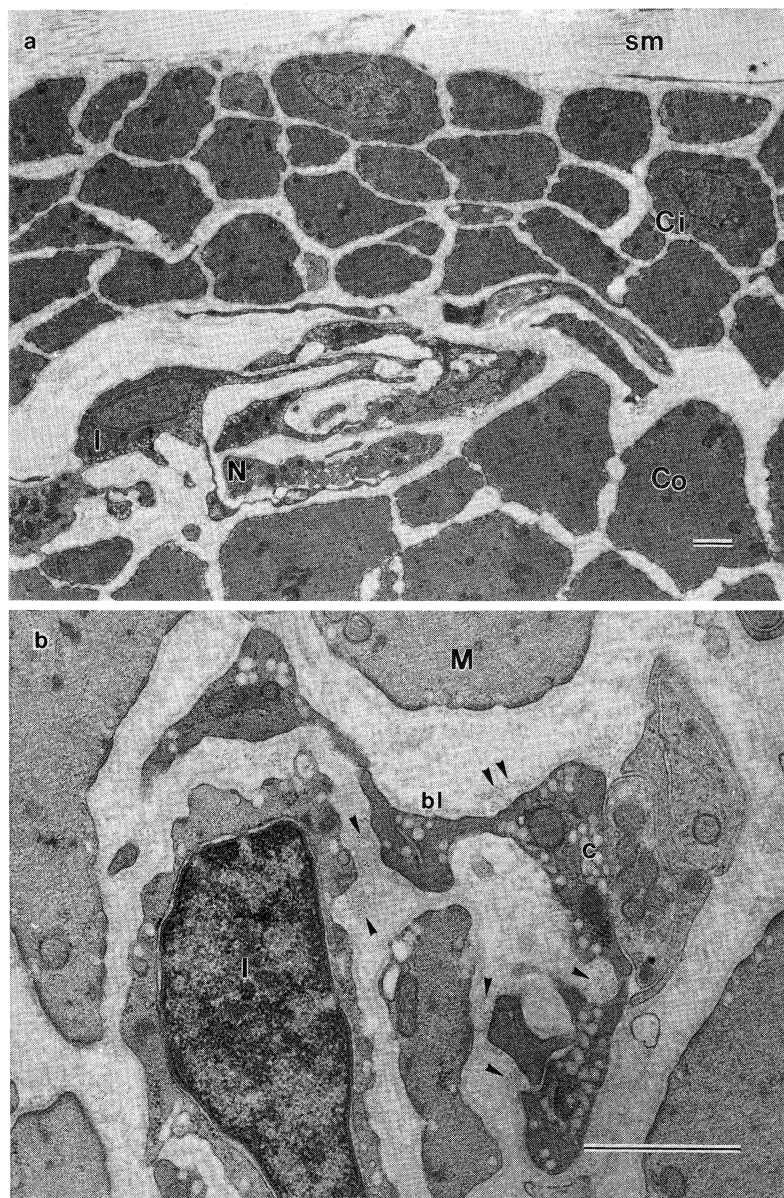


Fig. 1. a. 十二指腸内輪走筋（縦断切片像）. 内輪走筋の inner lamina (Ci) と outer lamina (Co) の間に多くの神経線維 (N) と間質細胞 (I) を認めた. sm, 粘膜下層. Bar: 1  $\mu$ m.

b. 間質細胞 (I) は多数の小窩 (c) を含み基底膜 (bl) は不連続であった. 細胞周囲には多数の弾性線維 (矢頭) を認めた. M, 平滑筋細胞. Bar: 1  $\mu$ m.

ギャップ結合を形成していることが多いことが特徴的であった(図 2-b). また間質細胞は outer lamina の平滑筋細胞とギャップ結合等の細胞間接着装置で接していることが多いのに対し, inner lamina の平滑筋細胞とは接触することも全くなく, 機能的に無関係に見えた.

## 考 察

今回観察した間質細胞は Thuneberg の III 型 (Thuneberg, 1982) に属する間質細胞である. この細胞は神経終末や平滑筋細胞と密接な関係を持っていることから, 十二指腸平滑筋の

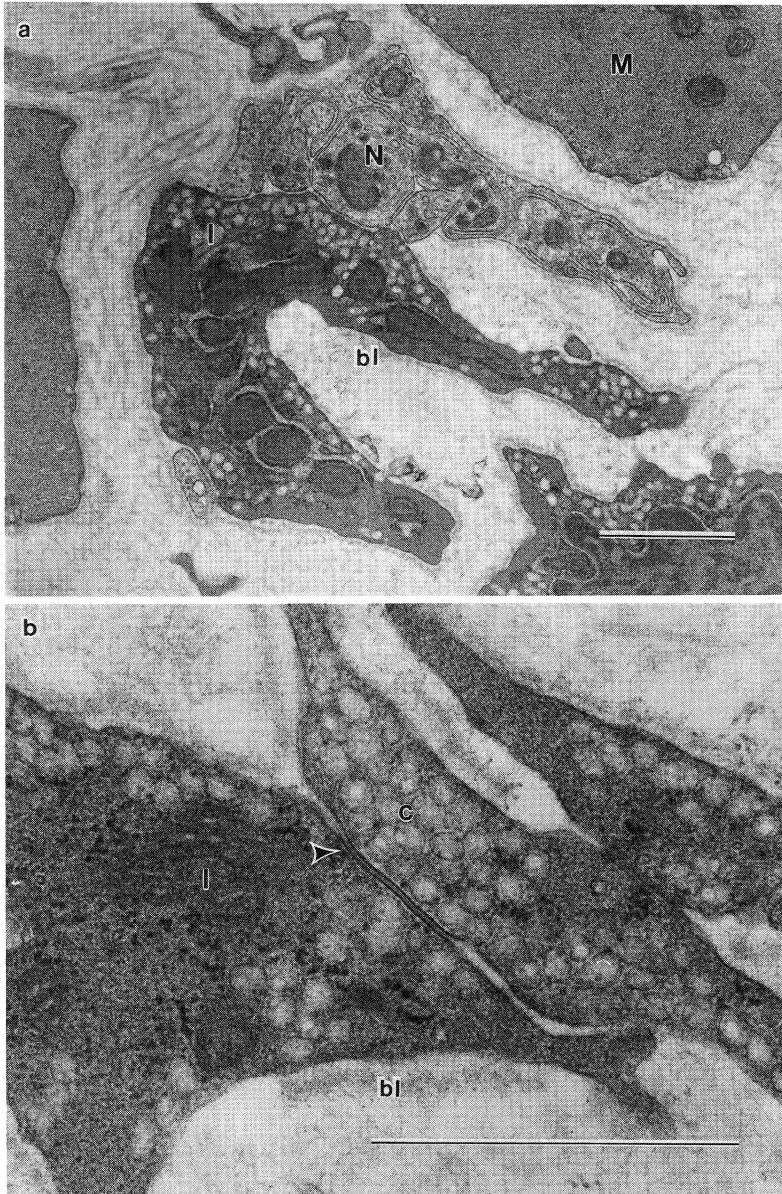


Fig. 2. a. 間質細胞 (I) は神経終末 (N) と基底膜 (bl) を介さずに約 20 nm の間隔で接していた。M, 平滑筋細胞。Bar: 1 μm.  
b. 隣接する間質細胞 (I) どうしではギャップ結合 (矢頭) で接着していた。bl, 基底膜。c, 小窩。Bar: 1 μm.

機能に重要な役割を果たしていると考えられる。一方、この間質細胞には暗調帯や暗調班はないが、細胞質内には細線維が多く、表面には小窩が多数存在し、不完全ながら基底膜を持つことから平滑筋細胞に類似の細胞と考えられ

る。そしてこの間質細胞は神経からの刺激を速やかに平滑筋層に与える機能を持つことが予想される。

## 文 献

- Cajal, S.R. (1911). *Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres*. II, Maloine, Paris.
- Kobayashi, S. *et al.* (1986). Framework of the enteric nerve plexuses: An immunocytochemical study in the guinea pig jejunum using an antiserum to S-100 protein. *Arch. Histol. Jap.* 49: 159-188.
- Kobyashi, S. (1987). 消化管の内分泌と神経. *ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease*. 3: 1-18.
- Komuro, T. (1982). The interstitial cells in the colon of the rabbit: Scanning and transmission electron microscopy. *Cell Tiss. Res.* 222: 41-51.
- Thuneberg, L. (1982). *Interstitial Cell of Cajal: Intestine pacemaker cells?* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New york.

## ヒト十二指腸球部における Peptidergic nerve の意義について

日本大学医学部 第一外科

富田 涼 一, 森 田 建, 宗 像 敬 明  
 末 岡 均, 青 木 信 彦, 永 井 信 行  
 黒 須 康 彦

消化器外科疾患における Peptidergic nerve の臨床的意義を検討する研究の一環として、今回我々は、Duodenogastric reflux などに関与していると考えられているが、いまだその生理学的機構の不明な十二指腸球部に注目し、Mechanogram を用いて、病変のないヒト十二指腸球部について、Electrical Field Stimulation (以下 EFS と略す)、自律神経遮断薬、Substance P (SP), Neurotensin, Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), Somatostatin に対する反応について以下の研究を行った。

## 研究対象

対象としては、当教室において胃切除に際して採取した病変のない新鮮な十二指腸球部を用いた。なお、胃切除に際しては手術による機械的損傷をなるべく避け、血行は切除直前まで保った。

## 研究方法

標本としては、粘膜を剥去して輪走筋方向に長さ約 15 mm, 幅約 4 mm の筋条片を作製して使用した。その筋条片を O<sub>2</sub> 95%, CO<sub>2</sub> 5% の混合気体を通気し 37°C に保ったクレブス液中に

セットし、約 1 時間を経て筋条片の運動が恒常期に入った後、実験操作を加え、輪走筋方向の等張性運動をペンレコーダーにて記録した。EFS は神経刺激に適する Low Frequency Stimulation である 5 Hz で、Duration 0.5 msec, Voltage 50 V, 刺激時間は 30 秒として短形波電撃の Repetitive Stimulation にて行った。なお、研究に使用した筋条片はすべて先の神経刺激に反応する筋条片を用いることとした。また実験は筋の疲労をさけるため以下の 3 群に分けて行った。

## 成 績

第 I 群: Non - Adrenergic Inhibitory Nerve による弛緩反応が存在するか否かを検討するため、交感神経遮断剤 (phenoxylbenzamine  $5 \times 10^{-6}$  g/ml および propranolol  $5 \times 10^{-6}$  g/ml), 副交感神経遮断剤 (atropine  $1 \times 10^{-7}$  g/ml) の投与前後における EFS 反応を観察した。遮断前 EFS 反応は図 1 (上) のごとく収縮反応 (off response を伴う) を示すものが多かったが、遮断後 EFS 反応は図 2 (上) のごとく弛緩反応 (off response を伴う) を示すものが多く、その頻度は図 1, 2 (下) のごとくで

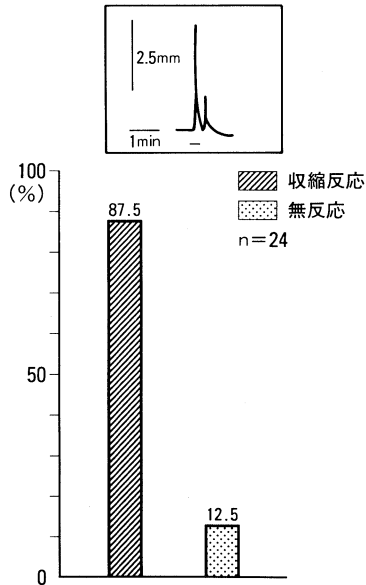


図 1. 交感, 副交感神経遮断前における EFS 反応

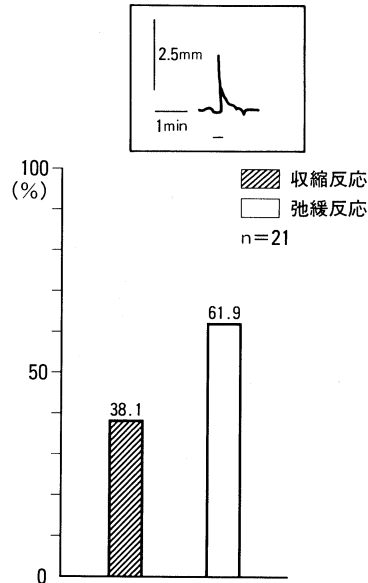


図 2. 交感, 副交感神経遮断後における EFS 反応

あった。

第 II 群: SP, Neurotensin, VIP, Somatostatin ( $1 \times 10^{-6}$  g/ml) が交感, 副交感神経遮断後いかなる反応を示すか観察した。図 3(左)のごとく SP, Neurotensin はともに収縮反応を示し, その頻度 (図 5 (上) のごとくであった。一方, VIP, Somatostatin は図 4(左)のごとくともに弛緩反応を示し, その頻度は図 5(下)のごとくであった。

第 III 群: Tetrodotoxin (TTX)  $5 \times 10^{-7}$  g/ml にて全壁内神経系を遮断したうえで SP,

Neurotensin, VIP, Somatostatin ( $1 \times 10^{-6}$  g/ml) 投与による反応を観察した。図 3 (右) のごとく SP, Neurotensin はともに収縮反応を示し, その頻度は図 6 のごとく, ほぼ第 II 群の結果と同様であったが, その収縮反応の大きさは交感, 副交感神経遮断前と比べて全壁内神経遮断後は図 3 に示すごとく抑制される傾向にあった。一方, VIP, Somatostatin は図 4 (右) のごとく無反応を示し, その頻度は図 7 のごとくであった。

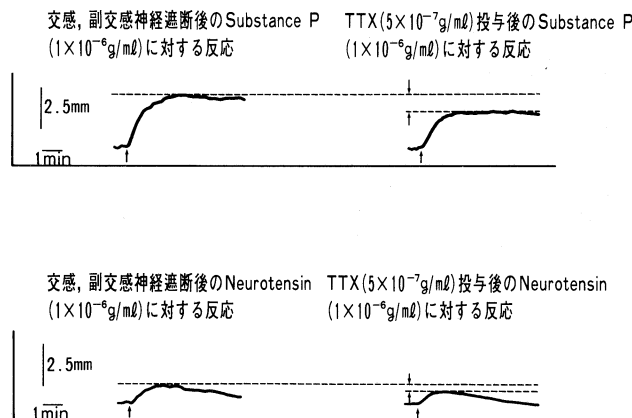


図 3.



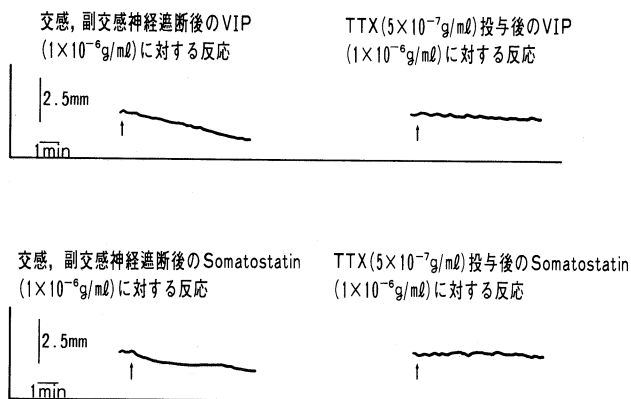


図 4.

交感, 副交感神経遮断後のSubstance P ( $1 \times 10^{-6} \text{ g/ml}$ ) に対する反応

交感, 副交感神経遮断後のNeurotensin ( $1 \times 10^{-6} \text{ g/ml}$ ) に対する反応

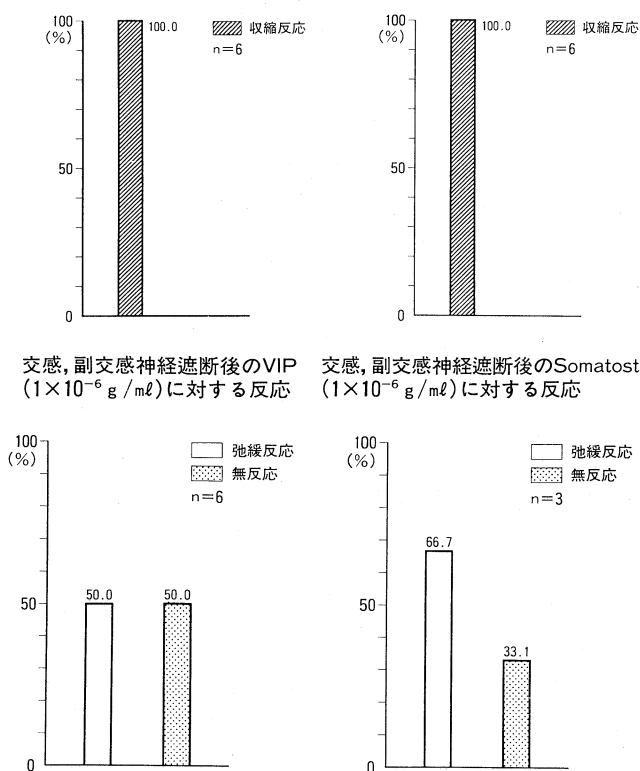


図 5.

## 結 果

(1) ヒト十二指腸球部は興奮神経支配が優位に存在すると思われ, 非アドレナリン作動性抑

制神経が存在すると思われた。

(2) 交感, 副交感神経遮断下に SP, Neurotensin は収縮反応を示し, TTX 投与下ではその収縮反応の大きさは抑制され小さくなったこ

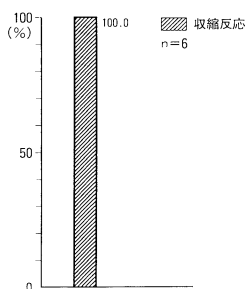
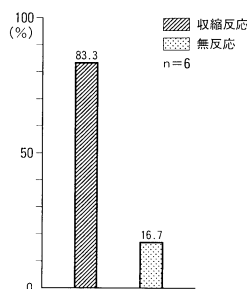
TTX( $5 \times 10^{-7}$  g/ml)投与後のSubstance P  
( $1 \times 10^{-6}$  g/ml)に対する反応TTX( $5 \times 10^{-7}$  g/ml)投与後のNeurotensin  
( $1 \times 10^{-6}$  g/ml)に対する反応

図 6.

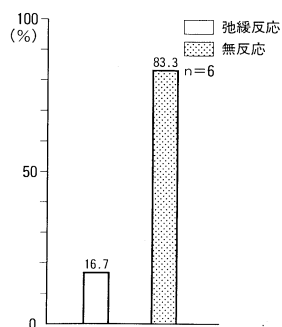
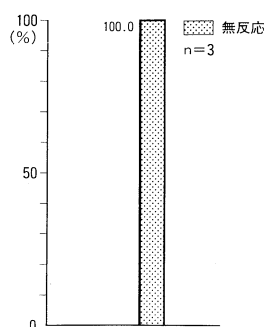
TTX( $5 \times 10^{-7}$  g/ml)投与後のVIP  
( $1 \times 10^{-6}$  g/ml)に対する反応TTX( $5 \times 10^{-7}$  g/ml)投与後のSomatostatin  
( $1 \times 10^{-6}$  g/ml)に対する反応

図 7.

とより、神経を介しての作用と筋への直接作用が存在するものと思われた。

(3) 交感、副交感神経遮断下にVIP, Somatostatinは弛緩反応を示し、TTX投与下ではその弛緩反応が抑制されることより、神経を介して作用するものと思われた。

(4) 十二指腸球部はPeptidergic nerveも興奮神経支配が優位に存在するものと思われた。

## 文 献

富田涼一(1981). ヒト腸管におけるVasoactive Intestinal Peptide (VIP) と非アドレナリン性抑

制神経との関係について. 日大医誌 **40**: 891-902.  
富田涼一ら(1982). ヒト内肛門括約筋におけるVIP及びSubstance Pの作用について. 日本平滑筋誌 **18**: 250-252.

木村 厚ら(1983). ヒト幽門括約筋の壁内神経系に対するVIP及びSubstance Pの反応について. 日本平滑筋誌 **19**: 239-241.

富田涼一ら(1986). ヒト腸管におけるNeurotensinの作用について. 日本平滑筋誌 **22**: 238-240.

富田涼一ら(1987). Hirschsprung病およびNeuronal Intestinal DysplasiaにおけるPeptidergic nerveの意義について. 日本小児外科誌 **23**: 438.

## ウシ十二指腸の migrating contractions の出現性

岩手大学農学部 家畜外科学教室

原 茂 雄

群馬大学医療技術短期大学部

伊 藤 漸

## はじめに

反芻動物の消化管運動は、単胃動物のように空腹期と食後期を判然と設定しがたいが、小腸では筋電図で migrating myoelectric complexes (MMC) として観察されている (Ruckebusch and Bueno, 1977). 今回は MMC に相当する十二指腸の運動を、収縮運動から migrating contractions (MC) としてとらえ、その出現性について検討した。

## 材料と方法

雌成牛 (ホルスタイン種) 4 頭を用いた。十二指腸の収縮運動を導出するために、起立位の局

所麻酔下で右側腹壁切開で開腹し、慢性植込みの force transducer を十二指腸に縫着した。この force transducer の作製は、伊藤 (1977) の方法に準じておこなった。給餌は朝夕の 2 回で、水は常時自由に飲めるようにして舎内に繋留し、連続記録をおこなった。記録には、日本光電製圧アンプ (RP-5) を通し、記録器 (WT-645 G) を用いた。

正常時の収縮運動を記録した後、次の如き実験をおこなった。1. 針通電刺激 東京電気製 TEC-PULSE (AM-3000) を用い、胸・腰間の椎間孔 (陽極)、腰・仙間の椎間孔 (陰極) としてステンレス製針を硬膜外腔に刺入し、1~2 V, 2 および 20 Hz, 30 分間の通電刺激をおこなっ

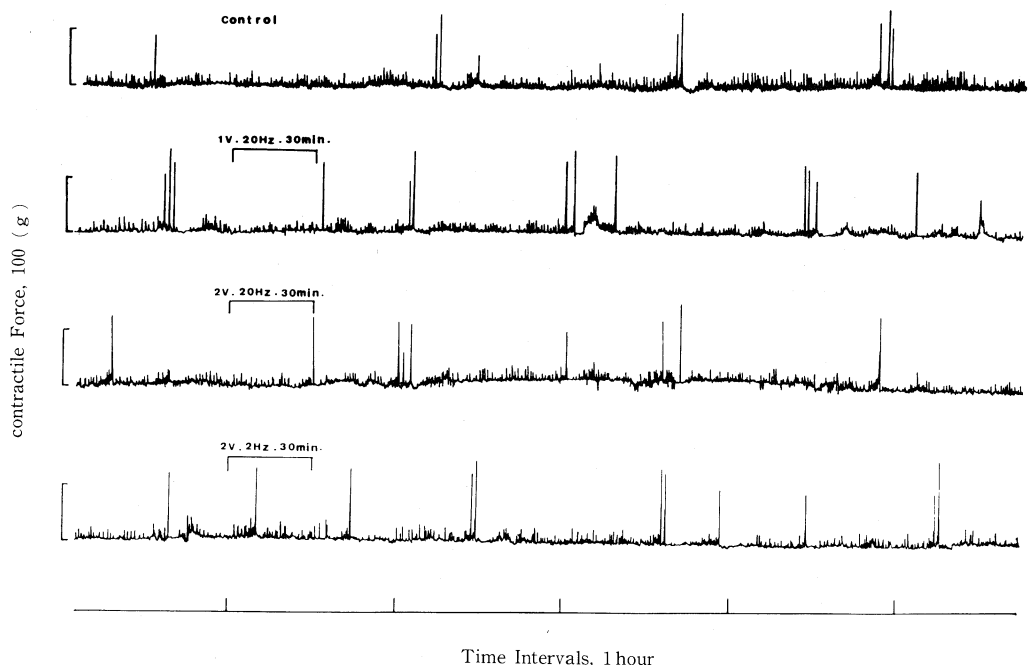


図 1. 針通電刺激における十二指腸の収縮運動 (ウシ)

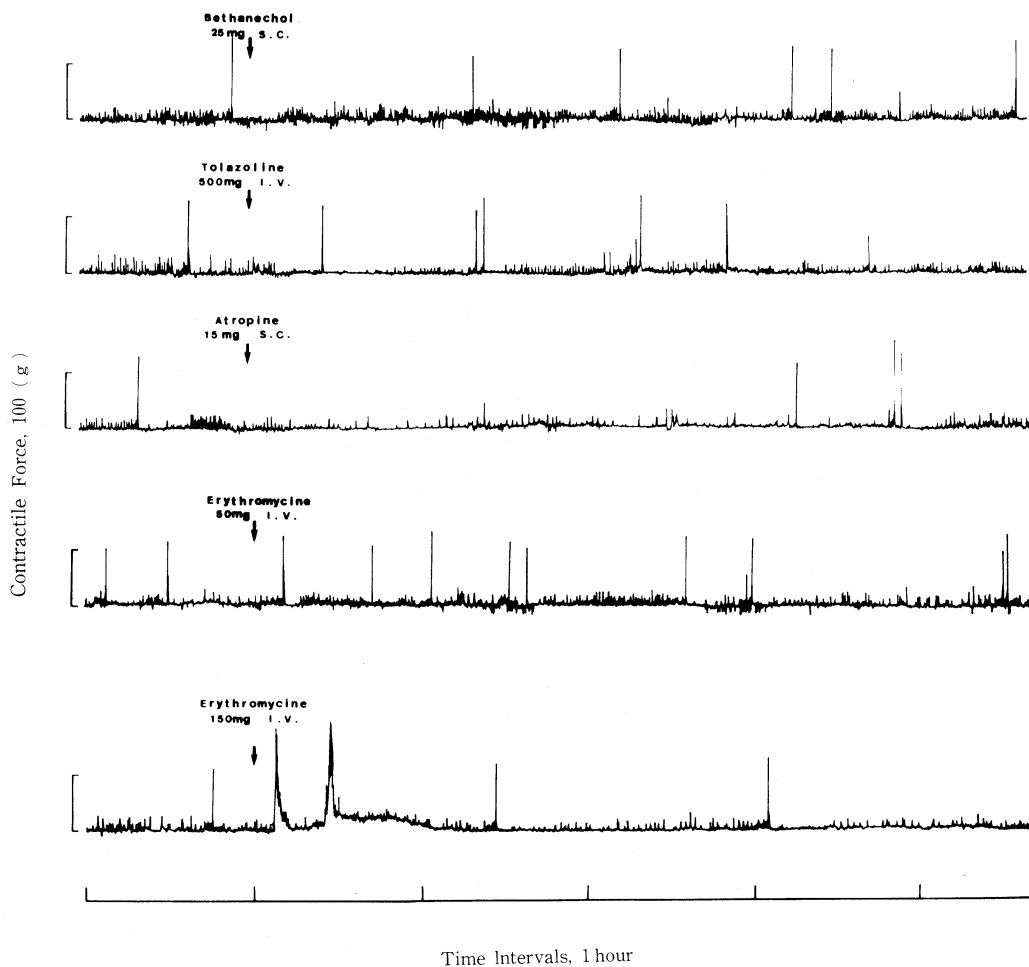


図2. 薬物投与における十二指腸の収縮運動 (ウシ)

た. 2. 薬物投与 ベサネコール 25 mg/head s.c., アトロピン 20 mg/head s.c., トラゾリン 1 mg/kg i.v. およびエリスロマイシン 0.1 mg/kg と 0.3 mg/kg i.v. をおこなった.

## 結 果

ウシ十二指腸の収縮運動は, 短い休止期 (phase I)  $4.90 \pm 2.90$  min, 比較的長い不規則な収縮期 (phase II)  $46.2 \pm 26.0$  min, 次に短い強い収縮期 (phase III)  $1.8 \pm 1.7$  min を一周期としてくりかえされた. すなわち, この周期は  $58.83 \pm 21.75$  min であった. なお短い phase III に続いて短い phase IV も若干認められた. phase III 出現後 2~42 min で針通電刺激をお

こなうと通電後 10~70 min で Phase III が出現し, その後の phase III は 25~47 min で出現した (図1). 薬物投与の場合, トラゾリン投与では 25~33 min で, エリスロマイシン投与では 7~10.5 min で phase III が出現した. とくにエリスロマイシン 0.3 mg/kg 投与では 0.1 mg/kg 投与に比較し攣縮様の変化が認められた. ベサネコール投与では phase II において収縮が頻回となり, アトロピン投与では逆に phase II の抑制が認められた (図2).

## 考 察

ウシの十二指腸運動を force transducer を用い, 収縮運動からとらえることができた. ウ

シの収縮運動の周期はヒツジ(Ruckebusch and Bueno, 1977) より短い, 基本的には phase I, II, III, ときには IV として出現することが認められた。針通電刺激中ウシは無痛覚状態を示したので, Bossut *et al.* (1966) の報告の如く  $\beta$ -エンドルフィンの作用が推察される。一方, エンドルフィンやエンケファリンなどオピオイド物質が消化管運動に影響することも報告(Nijkamp and Van Ree, 1980) されている。さらにエリスロマイシンも phase III を誘起することが認められたが, イヌにおける報告 (Itoh *et al.*, 1984) と同一視することは困難である。自律神経剤のうちトラゾリンは phase III を誘起できることも認められた。

## 結 語

針通電刺激, トラゾリンおよびエリスロマイシンはウシの十二指腸の phase III を誘起することが認められた。これらの作用機序は複雑であり, 内因性諸因子の関与が示唆された。

## 文 献

- Bossut, D.F.B., Stromberg, M.W. and Malven, P.V. (1986). Electroacupuncture-induced analgesia in sheep: Measurement of cutaneous pain thresholds and plasma concentrations of prolactin and  $\beta$ -endorphin immunoreactivity. *Am. J. Vet. Res.* **47**: 669-676.
- 伊藤 漸 (1977). Extraluminal strain gage force transducer の作製と慢性植込み. 日本平滑筋誌 **13**: 33-43.
- Itoh, Z. *et al.* (1984). Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am. J. Physiol.* **247**: G 688-694.
- Nijkamp, F.P. and Van Ree, J.M. (1980). Effects of endorphines on different parts of the gastrointestinal tract of rat and guinea-pig in vitro. *Br. J. Pharmac.* **68**: 599-606.
- Ruckebusch, Y. and Bueno, L. (1977). Origin of migrating myoelectric complex in sheep. *Am. J. Physiol.* **233**: E 483-E 487.

## 十二指腸切除後の腸管運動の検討 ——臍頭十二指腸切除術の腸管運動に及ぼす影響——

京都大学医学部 第一外科学教室

塩 田 昌 明, 鈴 木 徹, 戸 部 隆 吉

## はじめに

小腸の腸管運動が胆汁, 胆汁分泌と相関していること (Vantrappen, 1979), 更には各種栄養素の吸収においても重要な役割を演じていること (Sarr, 1980) が知られている。その意味において消化管手術後の腸管運動を検討することは, 術後の栄養障害を推察する上で重要である。ましてや, 小腸運動のペースメーカーであると同時に各種ホルモンの過密区域である十二指腸や上部空腸が切除される臍頭十二指腸切除術においてはその意義は一層深いものと推察される。そこで本研究においては, 臍頭十二指腸切

除後の栄養障害を小腸における腸管運動の観点より検討する目的で, 再建法別にみた小腸の腸管運動を筋電図を用いて実験的に検索した。

## 実験材料と方法

体重 18 kg~28 kg の雑種成犬 6 頭を用いて, 図 1 に示すごとく, I 型再建法と II 型再建法の 2 群の臍頭十二指腸切除モデルを作成した。そして, それぞれの再建腸管に 4~5 カ所双極白金電極を埋め込み, 空腹期, 摂食期の腸管運動を術後 1 カ月目から最長 6 カ月に及んで観察した。

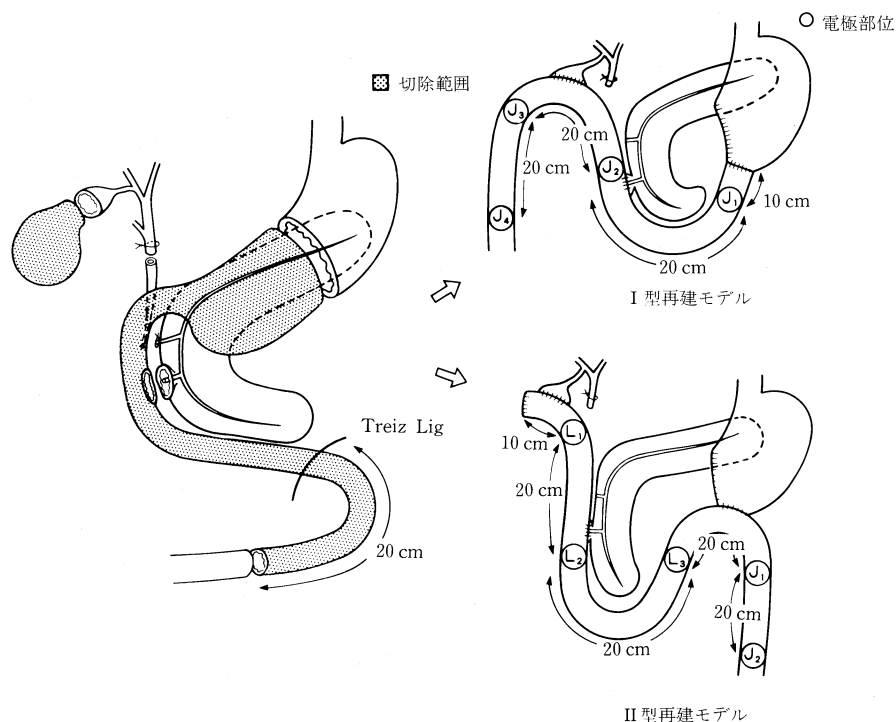


図1. 膵頭十二指腸切除モデルと電極埋め込み部位

## 結 果

I型再建群においては39 IMC (interdigestive myoelectric complex) が観察され、その61.5% が再建腸管口側端に発生し、そのうちの66.7% が連続的に下部小腸に伝播した。他の電極部位、 $J_2$ 、 $J_3$  (図1参照) においてもIMCが初発し、発生したIMCの各々75.0%、100% が下部小腸へ伝播した。IMCサイクル(phase I ~ phase IV) は再建腸管口側端にいて時に不規則であったが、他の部位では概ね正常のパターンが観察された。

II型再建群においては190 IMCが観察されたが、その初発部位、伝播様式ともに多種多様であった(図2)。すなわち、IMCの初発部位では空置空腸上の $L_1$ が38.4%、 $L_2$ が30.0%、 $L_3$ が10.0%を占めており、輸出脚の $J_1$ 、 $J_2$ では各々15.8%、5.8%であった。またそれぞれの電極部位に初発したIMCのうち下部小腸へ連続して伝播した割合は各々 $L_1$ で19.2%、 $L_2$ で

57.9%、 $L_3$ で36.8%、 $J_1$ で93.3%、 $J_2$ で100%であった。このように、II型再建群においては空置空腸上に発生したIMCの著しい伝播障害が観察された。IMCサイクルでも、I型再建群に比して著明な形成障害が認められ、phase Iの短縮、消失とそれに伴うphase IIの延長が特に空置空腸上の電極部位を中心に観察された。

摂食期における両群の腸管運動をみると、食餌(缶詰肉200 g+牛乳500 cc)刺激後2時間における基礎波に重積したaction potentialの割合は、両群とも腸管部位による差は認められず、I型再建群では平均89.8%であったのに対してII型再建群では平均44.4%であった。

## 考察と結語

膵頭十二指腸切除後の栄養障害の原因として、従来より残膵機能や小腸の吸収面積の減少が考えられ、その克服のために再建法の改良等が行われてきた(鈴木, 1986)。今回著者らはこれら術後の栄養障害を腸管運動の面から検討し

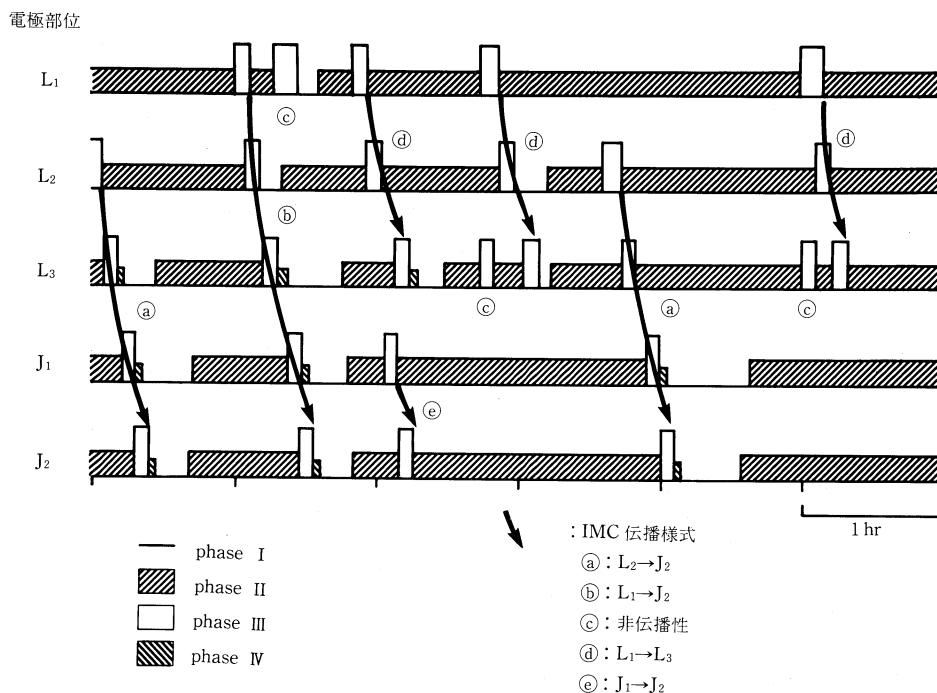


図2. 臍頭十二指腸切除 II 型再建群の典型的空腹期腸管運動

た。

I 型再建法においては, IMC の伝播やサイクル形成は比較的正常に維持されており, また食餌刺激に対する腸管の反応性も良好であった。一方, II 型再建法では食事通路から隔絶された空置空腸を中心に, 著明に IMC 伝播障害やサイクル形成障害が認められた。更に, 食餌刺激に対する腸管運動も著明に抑制されていた。

以上のごとく, I 型再建法は腸管運動の観点からも術後の栄養障害の軽減に貢献していることが窺えた。他方, II 型再建法は残存空腸が食事通路から空置されているためか, 著明な腸管

動の異常が認められ, 術後の栄養障害の一因とも成り得ると考えられた。

## 文 献

- Sarr, M.G. (1980). Canine jejunal absorption and transit during interdigestive and digestive motor complex. *Am. Physiol.* **239**: G 167-172.
- 鈴木 敏(1986). 臍切除後の生理的再建法. 消化器外科セミナー, **25**, へるす出版, 東京.
- Vantrappen, G.R. (1979). The secretory component of interdigestive migrating motor complex in man. *Scand. J. Gastroenterol.* **14**: 663-667.

## 有茎空腸間置術式胆道再建術前後の腸管運動の変化

山梨医科大学 第二外科

高野 邦夫, 岩崎 甫, 梅北 信孝  
上野 明

新潟大学医学部 小児外科

内山 昌則, 八木 実, 岩淵 真

## はじめに

我々はこれまで本学会で、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筋電図学的に検討し、経時的に腸管運動が術式に適応してくること、および Migrating myoelectric complex (MMC) の伝播には胆汁も関与している可能性のあることを報告してきた。今回は、同一犬で電極をそのままとして、有茎間置空腸術前後の腸管運動の変化および術後早期の腸管運動の変化について検討し、若干の知見を得たので報告する。

## 実験方法

雑種幼犬をネブタール麻酔下に開腹し、十二指腸および Treitz 靱帯より 30 cm, 60 cm, 70 cm, 90 cm, 100 cm の部位に 6 ケの銀針双極電極を縫着した。術後犬が健康を回復してから、意識下に缶詰肉 200 g (162 cal) 投与後および食後の筋電図を導出記録した。その後 2 週間で再開腹し、電極をそのままとして Treitz 靱帯から 40 cm の部位より肛門側 40 cm の有茎空腸を胆管と十二指腸に間置して胆道再建を行い、前述したと同様に筋電図を導出記録した。胆道再建術前後の筋電図を比較して、特に食後期の持続時間、空腹期の MMC の発生間隔、持続時間、

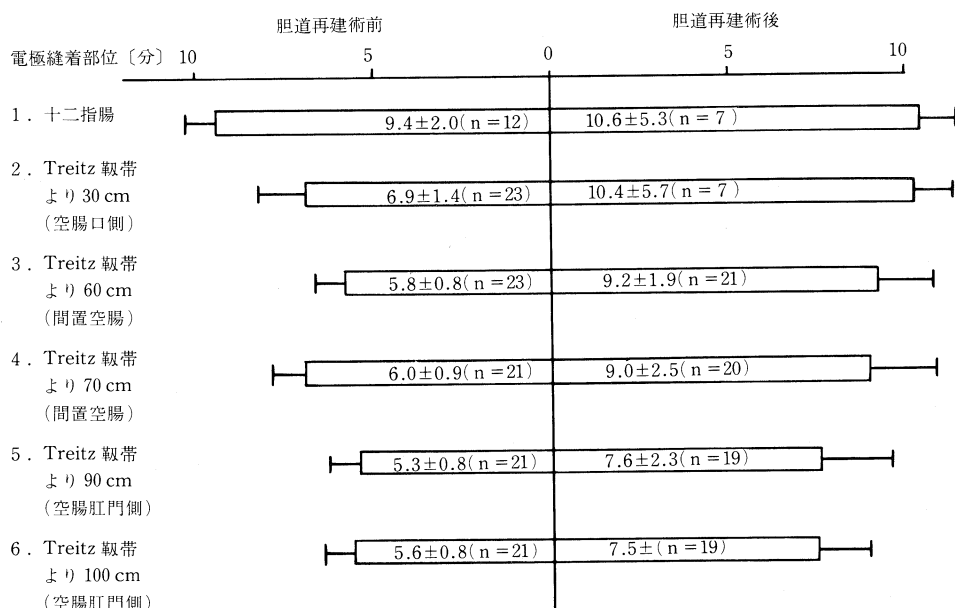


図 1-a. 空腹期の MMC の持続時間  
——胆道再建術前後での変化——



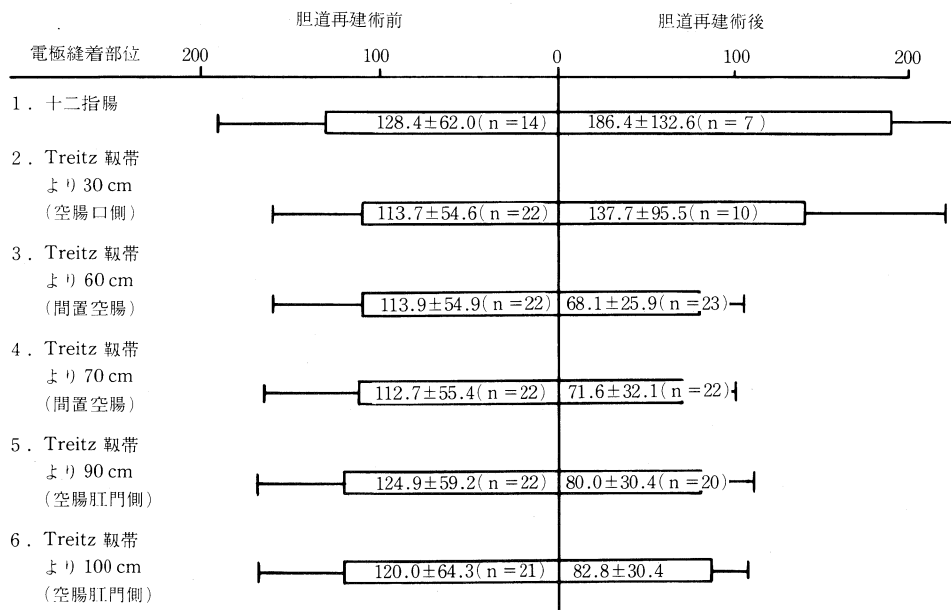


図 1-b. 空腹期の MMC の発生間隔  
——胆道再建術前後での変化——

伝播様式, および伝播速度について術前後の変化を分析検討した。

## 結 果

1) 胆道再建術前 ① 食後期の持続時間; 十二指腸で 450.0 分, Treitz 靱帯より肛門側の空腸で 245.0~274.0 分。② MMC の発生間隔; 十二指腸で 128.4 分, 空腸で 113.7~120.0 分。③ MMC の持続時間; 十二指腸で 9.4 分, 空腸で 5.3~6.9 分。④ MMC の伝播様式; 本来の連続性に従って十二指腸から空腸へ伝播した。⑤ MMC の伝播速度; 5.2 cm/min.

2) 胆道再建術後 ① 食後期の持続時間; 十二指腸で 443.3 分, 空腸で 240.0 分。② MMC の発生間隔; 十二指腸で 186.4 分, 間置空腸で 68.1~71.6 分, 吻合部肛門側空腸で 80.0~82.8 分。③ MMC の持続時間; 十二指腸で 10.6 分, 間置空腸で 9.0~9.2 分, 吻合部肛門側空腸で 7.6~7.5 分。④ MMC の伝播様式; 十二指腸に発生した MMC が本来の腸管の連続性に従って十二指腸, 間置空腸, 空腸吻合部口側から肛門側へと伝播する場合は 70

~80%, 十二指腸から空腸口側に伝播した MMC が間置空腸に伝播しないで空腸肛門側に伝播したと考えられる場合が 5~10% であった。間置空腸に発生したと考えられる MMC が本来の腸管の連続性に従って空腸肛門側へ伝播した場合は 75%, 間置空腸の口側から肛門側へと伝播するが, 他の部位への伝播を認めない場合が 25% であった。⑤ MMC の伝播速度; 十二指腸に発生して空腸に伝播した場合では 5.3 cm/min.

## 考 察

有茎空腸間置による胆道再建術前後の腸管運動を同一電極で比較すると, 手術により十二指腸の MMC の発生が抑制されるとともに, 間置空腸および空腸での MMC の発生間隔が短縮した。これは我々がこれまでに報告してきた結果と一致していた。術後の MMC の発生は十二指腸および間置空腸からも認められるようになり, その伝播様式の多くは, 長期観察例で壁内神経や腸内容が重要と考えられたのに比べ, 本来の腸管の連続性に従うものであり, 外来神経

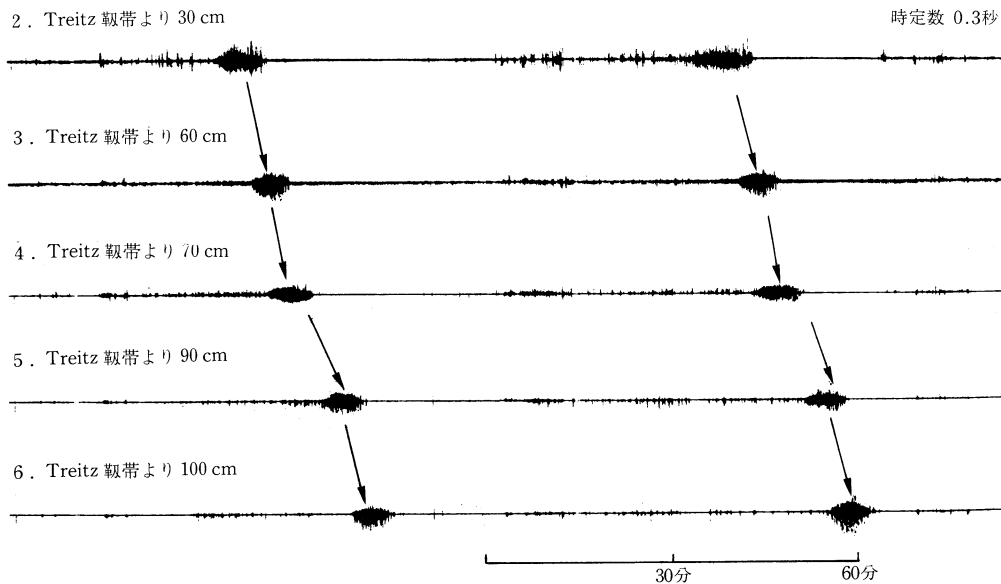


図 2-a. 胆道再建術前のイヌの小腸筋電図 (空腹期)  
 十二指腸に発生した MMC が、本来の腸管の連続性に促って、漸次空腸肛門側へと伝播している。  
 MMC の発生間隔は 110~130 分。

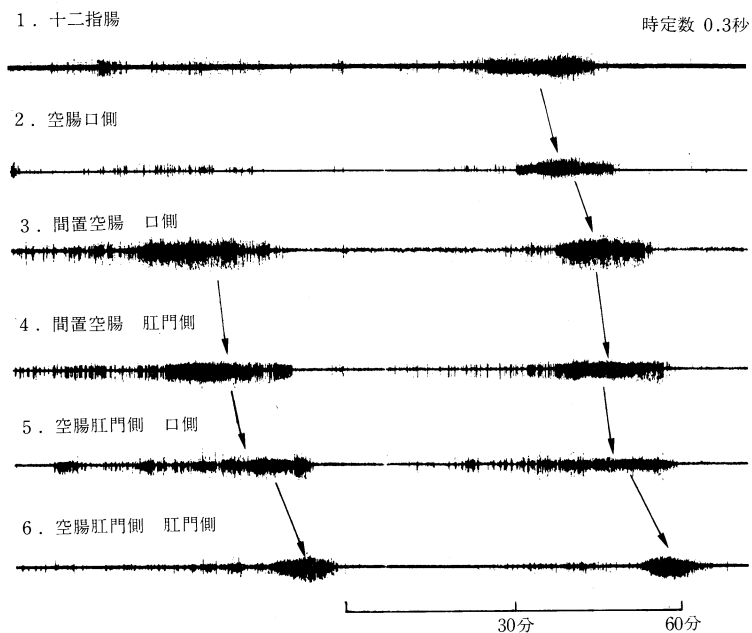


図 2-b. 胆道再建術後の小腸運動。(1)  
 左は間置空腸に発生した MMC が、右は十二指腸に発生した MMC が本来の腸管の連続性に従って  
 漸次肛門側に伝播している。

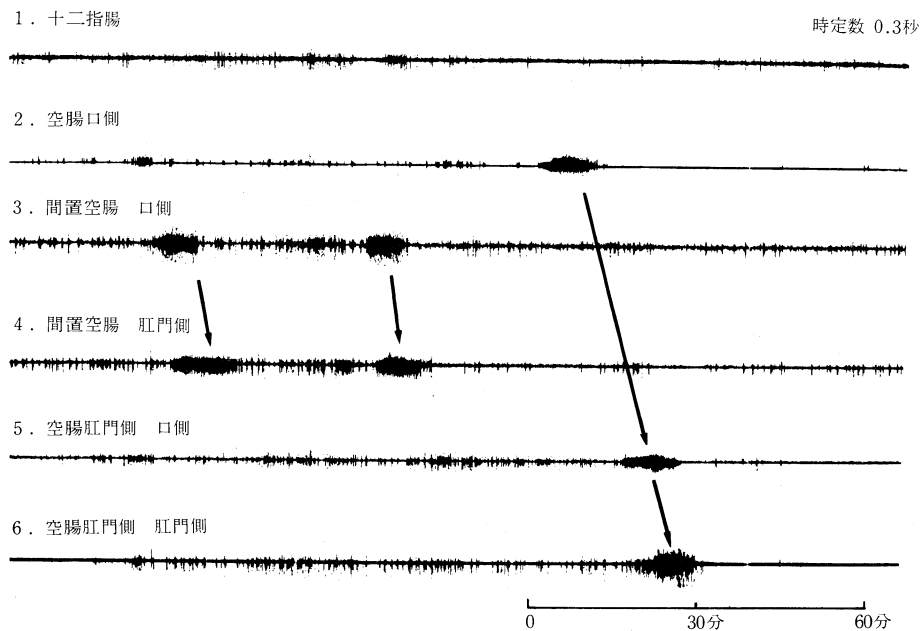


図 2-c. 胆道再建術後の小腸運動 (2)

間置空腸口側に発生した MMC が、間置空腸の肛門側へ伝播するが、他の部位へ伝播しない場合、空腸口側に発生した MMC が、新しい腸管の連続性に従って、空腸口側、肛門側へと伝播した場合は認められる。

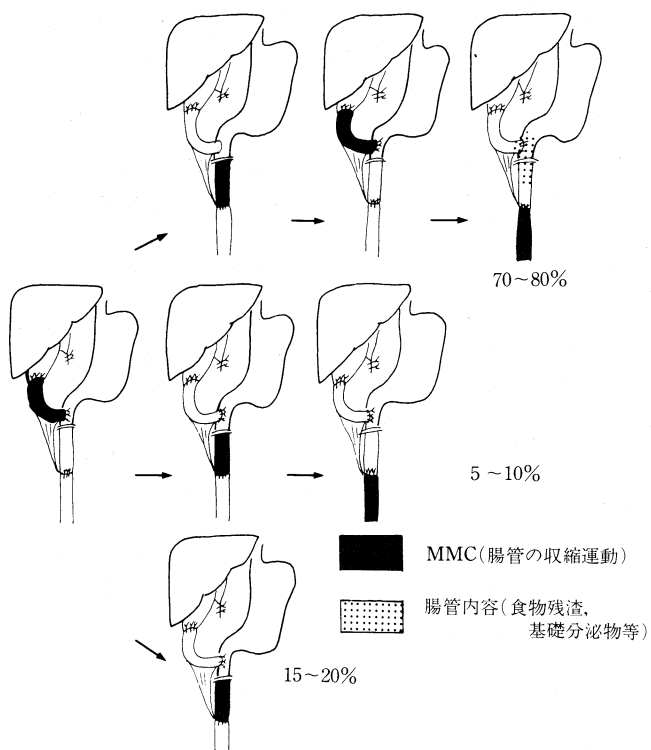


図 2-d. 十二指腸に発生した MMC の伝播様式を示した。本来の腸管の連続性に従って伝播する様式が 70~80% 認められた。

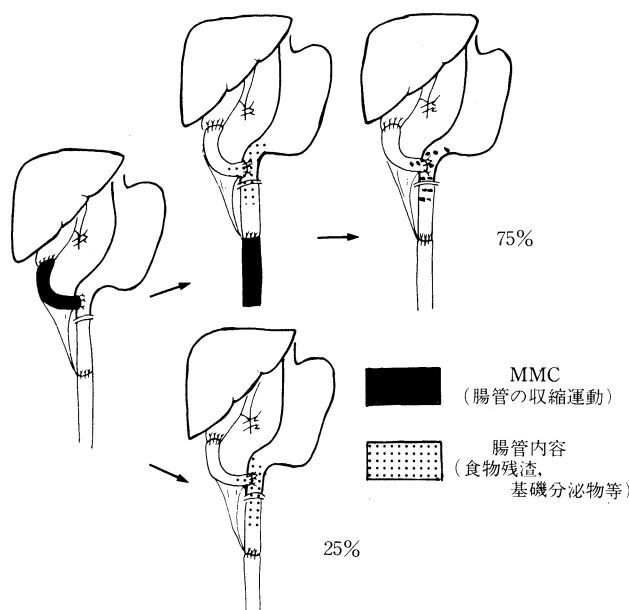


図 2-e. 間置空腸に発生した MMC の伝播様式を示した。本来の腸管の連続性に従って伝播する様式が 75% で、このような運動では十二指腸に腸内容の停滞が起こりやすい。

の支配が優位であることが示唆された。間置空腸術後の腸管運動が本来の腸管の連続性で運動すると、間置空腸から十二指腸に運ばれた腸内容がすでに運動をおえた十二指腸や空腸上部で停滞し、スムーズに腸内容が肛門側に搬送されにくいことが推測される。このような腸管運動の不調和が胆管炎の要因になっていると考えられた。

## 結 論

1. 間置空腸による胆道再建術後 1~2 週の間置空腸期の MMC は、十二指腸および間置空腸から発生し、その伝播機構には、長期観察例に比べて外来神経の支配が重要と考えられた。

2. MMC の伝播様式とその頻度から、胆道再建直後では十二指腸に腸内容の停滞が起こり

やすく、これが逆行性胆管炎の一因になるものと推測した。

## 文 献

- Sarna, S.K. (1985). Cyclic motor activity migrating motor complex. *Gastroenterology* 89: 894-913.
- 高野邦夫(1983). 胆道再建術における間置空腸の筋電図変化について. 日本平滑筋誌 19: 310-312.
- 高野邦夫(1984). 有茎空腸間置術式胆道再建術後における筋電図と収縮曲線による小腸運動の検討. 日本平滑筋誌 20: 353-356.
- 高野邦夫(1985). 有茎空腸間置術式胆道再建術後、長期経過例における小腸運動の検討. 日本平滑筋誌 21: 360-362.
- 高野邦夫(1986). 有茎空腸間置術式胆道再建術後の腸管運動—腸管運動に対する胆汁の影響について—日本平滑筋誌 22: 170-174.

## 空腸逆蠕動吻合術後の小腸運動についての実験的研究

新潟大学医学部 小児外科

八 木 実, 内 山 昌 則, 岩 渕 真

山梨医科大学 第二外科

高 野 邦 夫

## 目 的

小腸広範囲切除後の短腸症候群の対策として以前より空腸逆蠕動吻合が臨床的にも行なわれて来た。今回我々は空腸逆蠕動吻合術後の小腸運動を解明する為に、実験的に犬を用いて筋電図を導出記録し逆転空腸部の運動について検討を加えたので報告する。

## 方 法

雑種幼犬5頭を用い、ネブタール麻酔下に開腹し、十二指腸、Treitz靱帯より30 cm, 45 cm, 55 cm, 70 cm, 80 cmに各々銀針双極電極を縫着し、電極名を各々D, J<sub>30</sub>, J<sub>45</sub>, J<sub>55</sub>, J<sub>70</sub>, J<sub>80</sub>とし、術後犬が体力を回復してから意識下に小腸筋電図を導出記録したのち、再開腹し、Treitz

靱帯より40 cm, 60 cmで空腸を離断し、時計方向に180°回転の上、20 cmの逆転吻合を行なった(図1-a)。術後1~2ヶ月経過し犬が体力を回復してから意識下に24時間絶食後および缶詰肉200 g (162 cal)投与後の小腸筋電図を連続的に導出記録し検討した。

## 結 果

## A. 空腹期の小腸運動

1. BER (basic electric rhythm) 放電頻度  
D;  $19.1 \pm 1.1$  回/分, J<sub>30</sub>;  $18.4 \pm 1.2$  回/分, J<sub>55</sub>;  $13.1 \pm 1.0$  回/分, J<sub>45</sub>;  $13.0 \pm 1.0$  回/分, J<sub>70</sub>;

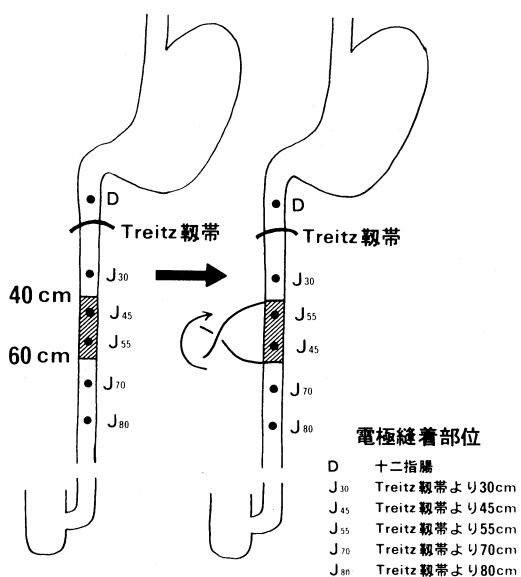


図1-a. 研究方法  
20 cmの空腸逆蠕動吻合を行なった。

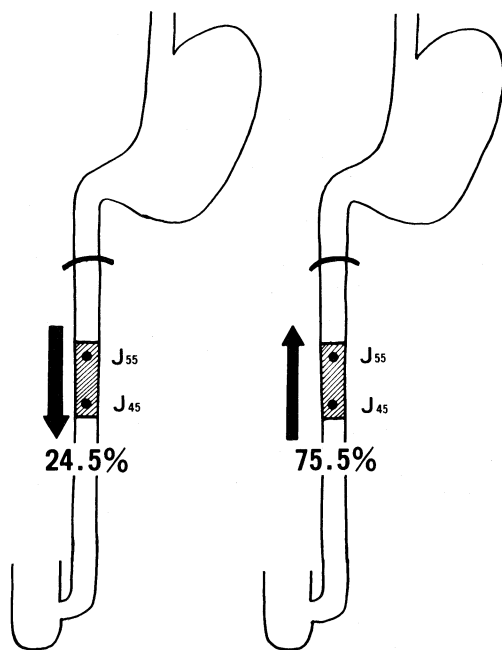


図1-b. 逆転空腸内でのMMCの伝播  
逆蠕動に吻合した空腸でのMMCの伝播様式は肛門側より口側への伝播（本来の伝播様式）が75.5%を占めた。

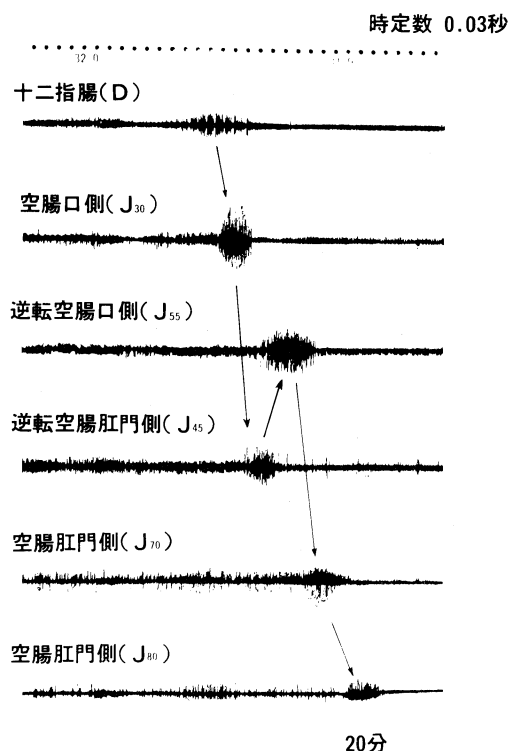


図 2-a. 空腸逆蠕動物合術後の小腸運動  
——空腹期——双極電極による筋電図

逆転空腸内での MMC の伝播様式には、肛門側より口側への伝播（本来伝播様式）（図 2-a.）と口側から肛門への伝播（逆方向への伝播様式）（図 2-b.）が認められた。

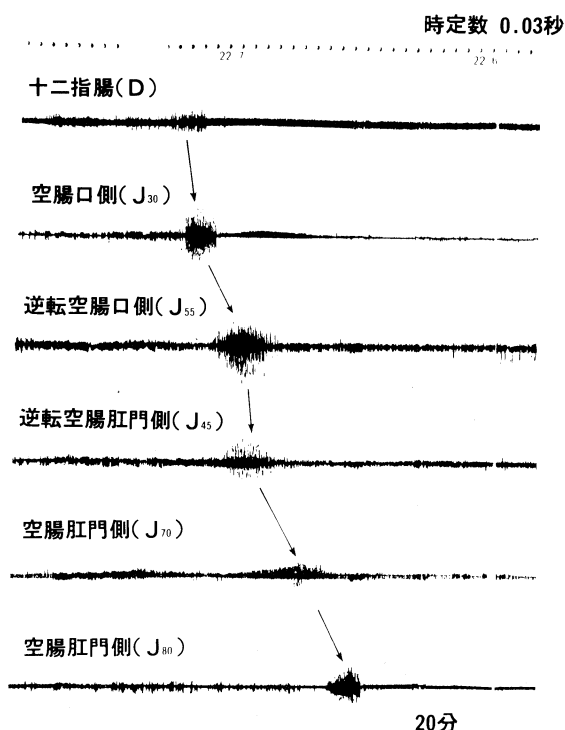


図 2-b. 空腸逆蠕動物合術後の小腸運動  
——空腹期——双極電極による筋電図

12.7±0.9 回/分, J<sub>80</sub>; 12.7±0.8 回/分であった。J<sub>30</sub>→J<sub>55</sub> にかけての BER の減少は空腸切断による影響と考えられた。

## 2. MMC (migrating myoelectric complex) の発生間隔

D; 153.1±64.6 分, J<sub>30</sub>; 114.8±54.0 分, J<sub>55</sub>; 64.0±22.5 分, J<sub>45</sub>; 62.8±19.5 分, J<sub>70</sub>; 67.8±16.0 分, J<sub>80</sub>; 67.6±16.3 分で J<sub>30</sub> 以下の MMC の発生間隔は短縮し、逆転空腸内での MMC は肛門側空腸よりやや発生間隔が短かった。

## 3. MMC の持続時間

D; 10.1±2.8 分, J<sub>30</sub>; 6.2±1.9 分, J<sub>55</sub>; 7.3±2.2 分, J<sub>45</sub>; 5.3±2.1 分, J<sub>70</sub>; 5.4±0.8 分, J<sub>80</sub>; 4.3±0.5 分であり、逆転空腸口側の MMC の持続時間が口側空腸に比し長かった。

## 4. 逆転空腸内での MMC の伝播様式は、肛

門側より口側への伝播（本来の伝播様式）が 75.5%，口側から肛門側への伝播（逆方向への伝播様式）が 24.5% に認められた（図 1-b, 2）。

## B. 食事負荷後の小腸運動

食事負荷により空腸各部位ほぼ同時に食後期パターンとなり食後 7~10 時間で空腹期パターンとなった。

## 結 語

20 cm の逆蠕動空腸吻合モデルを作製したところ、逆蠕動に吻合した空腸での MMC は発生間隔が短く、肛門側より口側への伝播（本来の伝播様式）が優位（約 75%）であった。

## 文 献

Itoh, Z. *et al.* (1978). Characteristic motor activity of the gastrointestinal tract in fasted cons-

cious dog measured by implanted force transducers. *Am. J. Dig. Dis.* 23: 229-238.  
 Stahlschmidt, et al. (1980). Untersuchung des

aral-analen Frequenz-gradienten der slow waves in gegengeschalteten Dünndarmsegment. *Z. Exper. Chirurg.* 13: 274-279.

## 小腸広範切除後分節腸管を加えた小腸運動機能の筋電図学的研究

東邦大学医学部 第二外科

和田 俊 洋, 小 澤 哲 郎, 橋 村 千 秋  
 村 国 均, 名 越 大 起, 肥 後 平 一 郎  
 坂 元 信 之 輔, 継 行 男

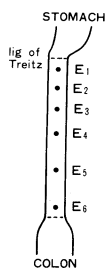
### はじめに

小腸広範切除後の short bowel syndrome に対する外科的治療のひとつに逆蠕動性分節腸管間置法があるが、今回我々は犬を用い小腸並びに結腸の逆蠕動性分節腸管の間置に伴う小腸運動機能の変化について筋電図学的に検討したので報告する。

### 方 法

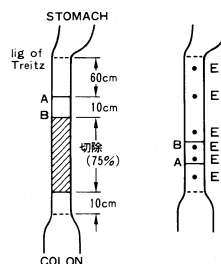
実験には成熟ビーグル犬を用い無操作対照として、十二指腸空腸曲より 10 cm の部位から回腸終末に至る間の小腸に電極 E<sub>1</sub> から E<sub>6</sub> の 6 個を装置した。他群は残存小腸が約 25% になるように、回腸終末 10 cm を残して約 75% を切除し、次の 3 群を作成した。即ち第 1 群は残存空腸下端に約 10 cm の近位小腸を順蠕動性に、第 2 群は同じ部位に逆蠕動性に間置し端々吻合

#### 無操作対照



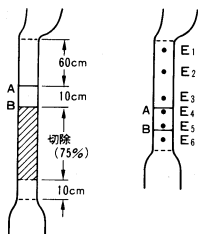
Electrode	十二指腸空腸曲 よりの距離	
	cm	%
E <sub>1</sub>	10	3
E <sub>2</sub>	30	9
E <sub>3</sub>	40	13
E <sub>4</sub>	150	47
E <sub>5</sub>	200	63
E <sub>6</sub>	300	93
320cm=100%		

#### 第 2 群：小腸逆蠕動分節間置



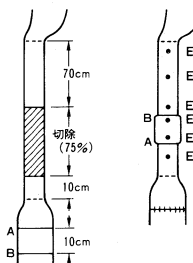
	cm	%
E <sub>1</sub>	10	3
E <sub>2</sub>	32	10
E <sub>3</sub>	54	17
E <sub>4</sub>	63.5	20
E <sub>5</sub>	67.5	21
E <sub>6</sub>	75.0(315)	23(98)
320cm=100%		

#### 第 1 群：小腸順蠕動分節間置



	cm	%
E <sub>1</sub>	10	3
E <sub>2</sub>	32	9
E <sub>3</sub>	54	15
E <sub>4</sub>	63.5	18
E <sub>5</sub>	67.5	19
E <sub>6</sub>	75.0(348)	21(98)
352cm=100%		

#### 第 3 群：結腸逆蠕動分節間置



	cm	%
E <sub>1</sub>	10	3
E <sub>2</sub>	37	11
E <sub>3</sub>	64	19
E <sub>4</sub>	73.5	22
E <sub>5</sub>	76.5	23
E <sub>6</sub>	85.0(325)	26(99)
330cm=100%		

図 1. 実験方法

表 1. 各部位の IMEC duration

	無操作対照	第 1 群	第 2 群	第 3 群
E <sub>1</sub>	5.0±0.7	6.5±0.5	8.0±1.6	5.0±1.0 (min)
E <sub>2</sub>	5.6±0.4	5.7±1.1	7.2±2.8	4.9±0.8
E <sub>3</sub>	4.6±0.4	6.0±0.8	7.1±2.0	6.7±1.0
E <sub>4</sub>	5.7±1.3	6.7±1.4	7.7±1.8	————
E <sub>5</sub>	6.0±0.4	6.3±1.8	9.8±1.7	————
E <sub>6</sub>	5.8±0.4	5.7±1.1	7.6±4.7	5.6±1.0

を行なった。第 3 群は上行結腸約 10 cm を空腸下端に逆蠕動性に間置き端々吻合を行ない、上行結腸も端々吻合で再建した (図 1)。

次いで対照と同じく十二指腸空腸曲より 10 cm の空腸に電極 E<sub>1</sub> 残存空腸に E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub> 分節腸管に術後の口側より E<sub>4</sub>, E<sub>5</sub>, 回腸終末に E<sub>6</sub> の 6 個を植え込み法で固定し、術後 4 週目に、24 時間絶食にして無麻酔下に空腹期 24 時間と食後期 6 時間に亘り連続筋電図を記録した。

観察対象としては basic electric rhythm (略して BER) 及び interdigestive migrating electric complex (略して IMEC) の発現及び伝播様式について検討した。

## 成 績

1. BER の頻度は対照犬で上位空腸から回腸終末までに約 23% 減少し、第 1 群では上位の吻合下部で 27% 下位の吻合下部で 26% と階段状に減少し全体で 46% の減少率を示した。第 2 群もほぼ同様に減少率は 44% であり、第 3 群は上位空腸から回腸終末までに 41% 減少し、各群とも対照犬に比較して減少率は約 20% 以上大であったが、これは横切効果と広範切除によるものと考えられ、また各群間に有意差は認めなかった (図 2)。

2. 各群における IMEC の伝播様式は、第 1 群で E<sub>1</sub> より対照と同様に順次下方に伝播するが、第 2 群では E<sub>1</sub> E<sub>2</sub> E<sub>3</sub> 分節下位の E<sub>5</sub> に伝播した後 E<sub>4</sub> に上行する形で伝播した。第 3 群では E<sub>1</sub> E<sub>2</sub> E<sub>3</sub> E<sub>6</sub> と伝播し間置結腸とは無関係に回腸終末へ伝播した (図 3)。

3. 表 1 は各部位の IMEC の持続時間を示したのですが、この中では第 2 群が延長し特

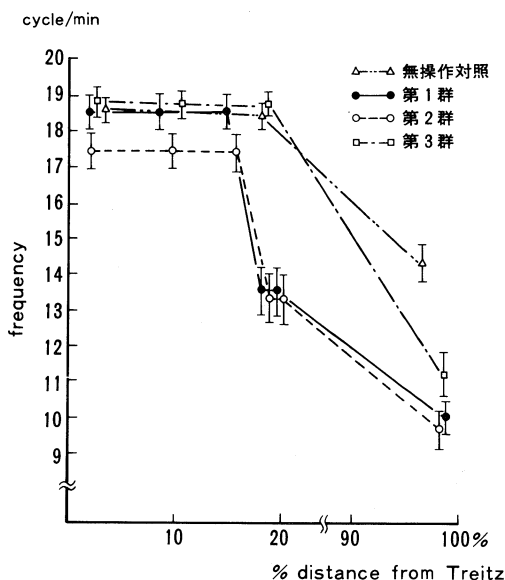


図 2. Frequency of BER

に分節腸管内でその傾向が大であった。

4. IMEC の伝播速度を部位別にみますと、対照犬の上部空腸で毎分 4.5 cm 回腸終末で 1.3 cm であるが、第 1 群の上部で 4.0 cm, 分節腸管で 1.3 cm, 回腸終末で 0.12 cm で減少を示した。第 2 群の上部で 3.1 cm, 逆蠕動性分節腸管で 0.5 cm, 回腸終末で 0.13 cm であった。第 3 群の上部で 6.2 cm, 回腸終末で 1.2 cm であり、下部に行くに従い伝播速度は遅延し、なかでも第 2 群が有意に遅延していた (図 4)。

5. IMEC の全小腸伝播時間は、対照で 136.3±6.4 min, 第 1 群で 102.3±14.2 min, 第 2 群で 126.0±23.3 min, 第 3 群では結腸間置のため他群と同様に測定できませんが 72.0±19.7 min であり、第 2 群において伝播時間は他群と



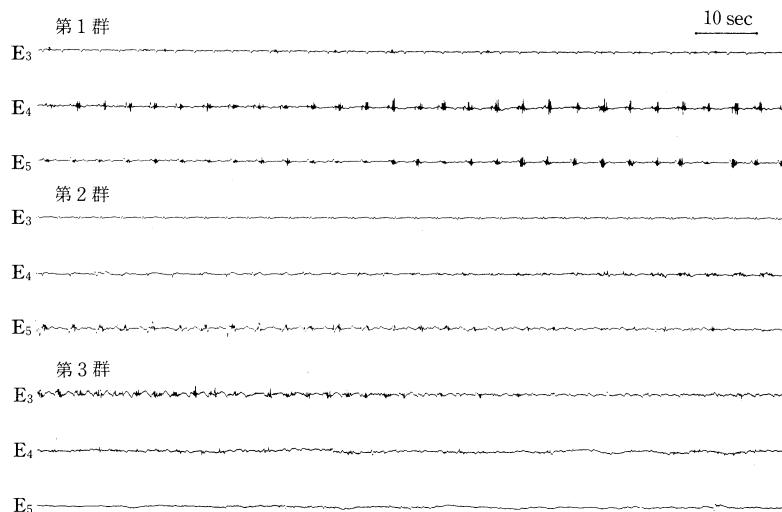
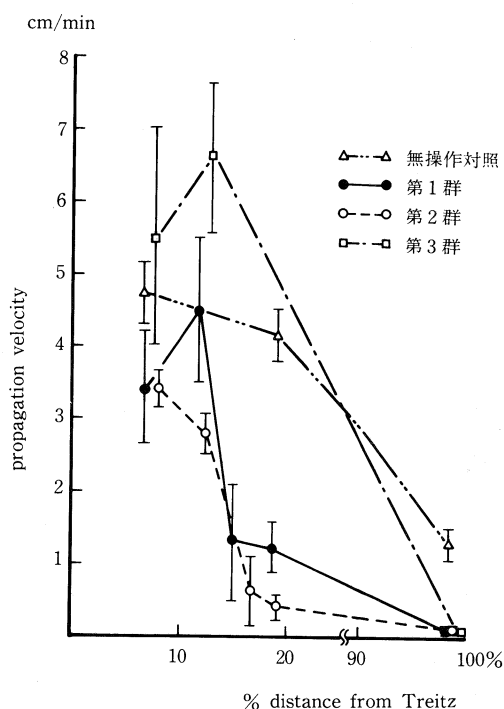
図3. E<sub>3</sub>~E<sub>5</sub> IMEC の伝播様式

図4. IMEC propagation velocity

比較すると延長傾向を示した(表2)。

6. IMEC の24時間内発生数は対照犬で9-10回, 第1群で6回, 第2群で7回, 第3群で9回で, 対照犬に比較し第1群, 第2群の発生数は若干少ない値を示した。

表2. IMEC elapsed time (E<sub>1</sub>→E<sub>6</sub>)

実験群		伝播時間 (min)
間 置 群	無操作対照	136.3 ± 6.4
	小腸順蠕動	102.3 ± 14.2
	小腸逆蠕動	126.0 ± 23.3
	結腸逆蠕動	72.0 ± 19.7

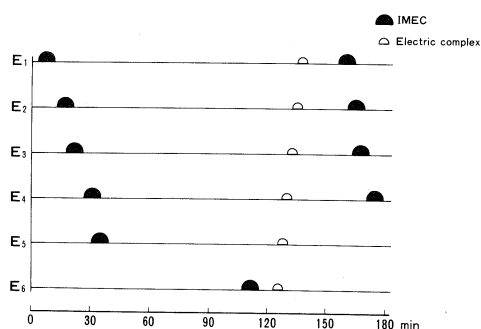


図5. Electric complex の逆蠕動性伝播

7. 広範切除犬では分節腸管の方向性に関係なく IMEC の伝播途中, 即ち E<sub>6</sub> より次の E<sub>1</sub> に発現するまでの間に, 逆蠕動性と思われる伝播様式を示す場合があり, その頻度は1-3回にわたって観察された(図5)。

8. 食後期の変化は食餌投与により IMEC は速やかに消失し食餌投与後連続6時間の記録

でも IMEC の出現は見られなかった。

## ま と め

1. BER の発生頻度は無操作対照に比較して横切下部で減少し各群間に有意差は認めなかった。

2. 小腸 IMEC は分節腸管が順蠕動でも逆蠕動でも本来の伝播様式に従って回腸終末へ伝播し、また結腸を間置してもこれと関係なく本来の伝播性を維持する。

3. IMEC の伝播速度は分節腸管で遅延し、なかでも逆蠕動性分節腸管で著明な遅延を示した。

4. IMEC の全小腸伝播時間は小腸の逆蠕動性分節腸管を間置することにより、第 1 群、第 3 群に比較して延長する傾向を示した。

5. 広範切除犬においては IMEC の周期の

間に、ときに逆蠕動性と思われる伝播様式が観察された。

## 文 献

- Carlson, G.M., Bedi, B.S. and Code, C.F. (1972). Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. *Amer. J. Physiol.* **222**: 1027-1033.
- Code, C.F. and Marlett, J. (1975). The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J. Physiol.* **246**: 289-309.
- 小澤哲郎 (1985). Interdigestive Migrating Electric Complex の伝播機構に関する研究. 日本平滑筋誌 **21**: 79-87.
- 椿秀三千 (1985). 空腹期における小腸平滑筋筋電図. 東邦医学会誌 **32**: 323-329.
- 北原信三 (1986). 小腸広範切除後残存小腸の運動機能に関する実験的研究. 日本平滑筋誌 **22**: 447-465.

## 消化管運動と門脈血流量 ——慢性犬を用いた実験的研究——

新潟大学医学部 第一外科

松 尾 仁 之, 高 桑 一 喜, 加 藤 知 邦  
吉 田 正 弘, 松 原 要 一, 武 藤 輝 一

## はじめに

消化管運動は門脈血流量を規定する重要な因子の一つであるが、生理的条件下での両者の関係はほとんど解明されていないのが現状である。今回、我々は門脈本幹にプローベを装着した慢性犬を作製し、意識下に門脈血流量を測定すると共に筋電図を用いて消化管運動も同時に記録し、両者の関係を検討したので報告する。

## 方 法

体重 10~14 kg の雑種成犬 3 頭を全身麻酔下にて開腹、銀針双極電極を胃幽門洞部に 1 個、十二指腸から回腸末端まで等間隔に（全小腸長の 1%, 25%, 50%, 75%, 99%）5 個縫着した。一

方、電磁流量計プローベ（日本光電 K.K. FC-100T）は門脈本幹にこれを装着した後、フィブリン糊にてプローベ全体を被覆し固定した。また脾静脈分枝より門脈に balloon catheter を挿入し体外に誘導しておき、balloon を脹らませて内腔より血管を閉塞すると門脈血流量はゼロを示し、閉塞を解防すると再び前値まで回復することを実験中に繰返し確認した。記録は麻酔覚醒後より開始し 2 週間連続して行った。実験期間中、イヌには毎日定刻に缶詰肉を投与し、記録の解析は食餌投与前の 6 時間を空腹期記録、投与後 6 時間を食後期記録として、同一記録紙上に門脈血流量と消化管筋電図を同時に導出して比較検討を行った。また缶詰肉も 100 g, 200 g, 400 g、と量を変えて投与し、投与量の差によ

る比較も行った。

## 結 果

本実験モデルを用いることにより意識下のイヌの門脈血流量および消化管筋電図の変化を長時間連続して記録することが可能となった。電磁流量計プローベは装着後2週間は安定した値を示しその後徐々に流量は低下する傾向を示した。

### (1) 空腹期消化管運動と門脈血流量

食餌投与後16時間以上経過すると消化管各部位にはbasic electrical rhythm (BER)にspike potentials (SP)の全く認められないabscent spike activity (ASA), 散発的にSPの重積するirregular spike activity (ISA), すべてのBERにSPが重積するregular spike activity (RSA)の3相が認められ, RSA相は胃十二指腸より90~120分の周期で下部腸管へと伝播

した。空腹期の門脈血流量も消化管運動の変化に伴って変動を示し, 胃十二指腸にRSA相の出現する時期にはほぼ一致して増加する周期的な増減を示した(図1)。

表1は十二指腸の空腹期運動各相における平均門脈血流量の比較である。

### (2) 食後期の門脈血流量の変動

食餌を投与すると筋電図上胃ですべてのBERにSPが重積し, また小腸には30~50%の頻度でSPの重積するISAが連続し, いわゆるfeeding patternを示した。門脈血流量も食餌投与後, 次第に増加し60~120分後に最大値となり, 空腹期平均血流量の125~150%まで増加した(図2)。各イヌにおける食餌投与後の門脈血流増加率は表2に示した通りである。一般に食餌投与量を増すことにより門脈血流量も増加し, 投与前値に対する増加率は最高50%であった。

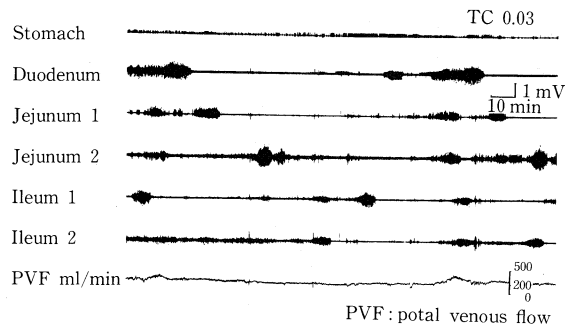


図1. 空腹期の消化管筋電図と, 門脈血流量の変動。

表1. 空腹期の門脈血流量の変動  
十二指腸の空腹期運動各相における平均血流量の比較

	portal venous flow (ml/min)			
	ASA	ISA	RSA	mean
Dog 1	396 ± 25 (n=136)	417 ± 32 (n=205)	433 ± 25 (n=81)	414 ± 31 (n=422)
Dog 2	246 ± 15 (n=102)	241 ± 14 (n=86)	275 ± 19 (n=34)	249 ± 19 (n=222)
Dog 3	328 ± 30 (n=120)	339 ± 38 (n=32)	394 ± 19 (n=28)	340 ± 38 (n=180)

ASA: abscent spike activity  
ISA: irregular spike activity  
RSA: regular spike activity

M+SD

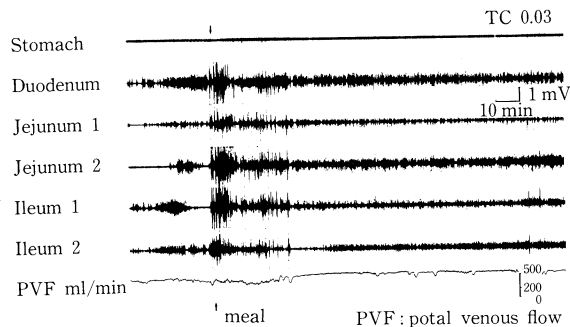


図2. 食餌投与後の消化管筋電図及び門脈血流量の増加.

表2. 食餌投与による門脈血流量の増加

	缶詰肉 投与量 (g)	投与前 6 時間の 平均門脈血流量 (ml)	投与後 1~2 時間の 平均門脈血流量 (ml)	増加率 (%)
Dog 1	100	417±28	487±27	16.8
	200	430±27	523±11	21.6
	400	429±32	562±13	31.0
Dog 2	100	249±19	306±13	22.9
	200	216±12	277±16	28.2
Dog 3	200	340±38	511±33	50.3
	400	394±43	575±15	45.9

(M±SD)

## ま と め

意識下のイヌでは消化管運動の変化に伴い門脈血流量も変動を示しており、空腹期では胃十二指腸に RSA 相が認められる時期にほぼ一致して門脈血流量も周期的に増加を示した。また食餌投与後では消化管運動様式の変化に一致して門脈血流量も変化し、投与後 60~120 分後に最大値となり、空腹期平均血流量の 125~150% まで増加した。

## 文 献

Anrep, G.V. and E. von Saalfeld (1935). The blood flow through the skeletal muscle in relation to its contraction. *J. Physiol. London* 85:

375-399.

Fioramonti, J. and Bueno, L. (1984). Relation between intestinal motility and mesenteric blood flow in the conscious dog. *Am. J. Physiol.* 246: G 108-G 113.

Szurszewski, J.H. (1969). A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am. J. Physiol.* 217: 1757-1763.

Teranaka, M. and Schenk, W.G. JR. (1977). Hepatic blood flow measurement. A comparison of the indocyanine green and electromagnetic techniques in normal and abnormal flow states in the dog. *Ann. Surg.* 185: 58-63.

Walus, K.M. and Jacobson, E.D. (1981). Relation between small intestinal motility and circulation. *Am. J. Physiol.* 241: G 1-G 15.

## モルモット回腸縦走筋における脱感作現象の 温度依存性について

徳島大学薬学部 薬物学教室

堀 尾 修 平, 石 田 行 雄

### 緒 言

モルモット回腸縦走筋において、アセチルコリン及びヒスタミンによる収縮反応がそれぞれのアゴニストにより脱感作を受けること、またこれらのアゴニスト間で交差脱感作がおこることが知られている(Triggle, 1980). これらの脱感作現象は、すべて quinacrine によって作用が抑制される等、共通の性質をもつ反面、脱感作の速度においては差異もみられる(Horio *et al.*, 1986; 堀尾ら, 1986). そこでアセチルコリン及びヒスタミンによる脱感作の機序の類似性を検討するため、各々の脱感作速度の温度依存性について調べた。

### 実験方法

モルモット回腸縦走筋標本を Tyrode 液中に懸垂し、0.5 g の負荷を与え、反応を等張性に記録した。まず反応の dose response curve (DRC) を求めた後、アセチルコリン ( $10^{-5}$  M) あるいはヒスタミン ( $10^{-5}$  M) で脱感作処理を行い、一旦洗浄後 DRC を求めた。脱感作処理により DRC は右方にほぼ平行移動しており、その dose ratio 値を求めて、これを脱感作の程度の指標とした。脱感作の温度依存性の測定は、各アゴニストによる脱感作処理を 31°C, 21°C, 11°C, 6°C の温度でおこない、2 分間 31°C で洗浄後、31°C において各アゴニストに対する DRC を求めることにより行った。

### 結 果

アセチルコリンによる自己脱感作、(ヒスタミンに対する) 交差脱感作、並びにヒスタミンによる自己脱感作、(アセチルコリンに対する) 交差脱感作について調べた。

31°C においては、脱感作速度は、アセチルコリンの自己脱感作、交差脱感作、ヒスタミンの自己脱感作についてはいずれもほぼ一致した(それぞれ  $t_{1/2} = 3.4$  min, 4.0 min, 3.8 min). 一方ヒスタミンの交差脱感作だけは、脱感作速度が遅かった ( $t_{1/2} = 12$  min).

温度を 31°C から 6°C の間で変化させた時のアセチルコリンによる脱感作の結果を図 1 に示した。自己脱感作、交差脱感作とも同様の性質を示し、31°C から 11°C の間では脱感作速度はほぼ一定であった。また 6°C においては脱感作のおこる時間経過はほぼ同様であるが速度の低下がみられた。このようにアセチルコリンによる自己および交差脱感作は非常に特徴的な温度依存性を示したが、その性質は両方で全く一致していた。

ヒスタミンによる脱感作の温度依存性の結果を図 2 に示した。この場合には、自己脱感作と交差脱感作とではその温度依存性が全く異なっていた。まず自己脱感作の場合、31°C から 21°C の間ではわずかに速度低下が見られ、21°C から 11°C の間では、脱感作の時間経過のカーブはほぼ同様であった。しかし 6°C においては最初の 10 分間では脱感作はほとんどおこらず、それ以後わずかにおこるのみであった。ヒスタミンによる交差脱感作の場合、31°C における脱感作速度は自己脱感作の速度に比べてかなり遅く、また脱感作の時間経過のカーブもかなり異なったものとなった。そして脱感作速度は温度低下とともに次第に低下してゆき、6°C においてはほとんど脱感作がおこらなくなった。

### 考 察

アセチルコリンによる自己脱感作、交差脱感作は、その時間経過、程度、温度依存性の全て

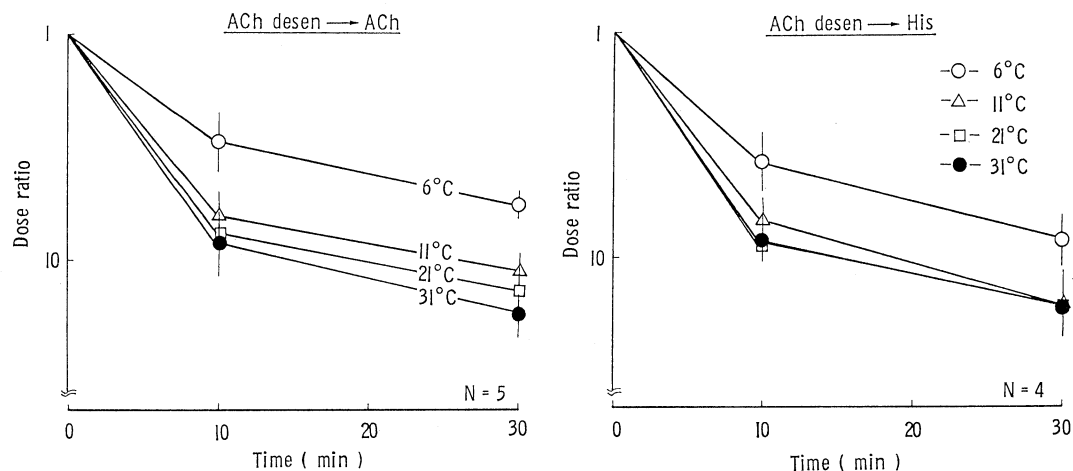


図1. アセチルコリン (ACh) 処理によっておこるアセチルコリン反応およびヒスタミン (His) 反応の脱感作の温度依存性. 脱感作の程度を dose ratio 値によってあらわした.

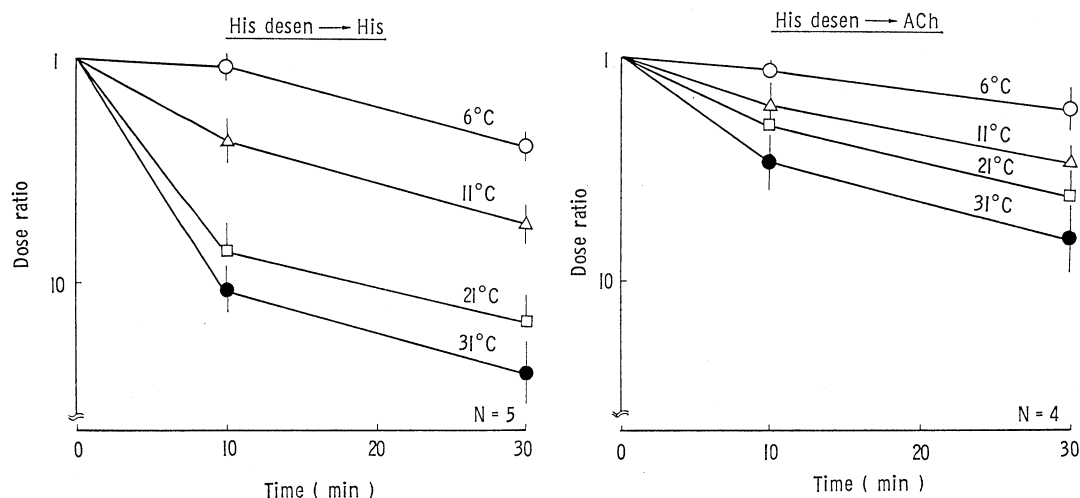


図2. ヒスタミン (His) 処理によっておこるヒスタミン反応およびアセチルコリン (ACh) 反応の脱感作の温度依存性.

が一致していた。このことから両者の脱感作のメカニズムは同一であり、同じ部位、即ちアセチルコリン反応、ヒスタミン反応に共通に利用されているユニットに脱感作時に変化がおこると考えられる。一方ヒスタミンによる自己脱感作、交差脱感作はいずれとも異なる温度依存性を示した。このことから脱感作時に変化のおこる部位として、ヒスタミン特異的部位 (受容体) および、それ以降の過程における部位が示唆された。

## 文 献

- Horio, S., Shima, M. and Ishida, Y. (1986). Effects of quinacrine on the time course of the desensitization induced by histamine and acetylcholine in longitudinal muscle of guinea-pig ileum. *Jap. J. Pharm.* 40(suppl.): 202 p.
- 堀尾修平, 他(1986). モルモット回腸縦走筋標本における各種アゴニストによる交差脱感作現象について. *日本薬理学雑誌* 89: 40 p.
- Triggle, D.J. (1980). Desensitization. *Trends. Pharmacol. Sci.* 1: 395-399.

## モルモットの回腸縦走筋におけるパリトキシンおよび カルバコールによる $K^+$ の流出について

日本獣医畜産大学 獣医薬理学教室

堀 正 敏, 清 水 一 政, 中 条 真二郎

浦 川 紀 元

### 緒 言

パリトキシン (PTX) は、沖縄、ハワイあるいはカリブ海に生息する腔腸動物の一種である軟質サンゴの *Palythoa tuberculosa* から精製および単離された最強の動物毒である。PTX は赤血球 (Habermann and Chhatwal, 1982) および血管平滑筋 (Ozaki *et al.*, 1983) に直接作用して、 $Na^+$  および  $K^+$  の透過性を上昇させ、細胞内の  $K^+$  の減少、 $Na^+$  の蓄積をひきおこす。また、赤血球における  $K^+$  流出は外液  $Ca^{2+}$  の除去により減弱し、残った  $K^+$  の流出は細胞内  $Ca^{2+}$  拮抗薬およびカルモデュリン抑制薬によって抑制されることが知られている (Nagase *et al.*, 1986)。今回、我々はモルモット回腸縦走筋における PTX による  $K^+$  の流出を  $K^+$  選択電極を用いて測定し、その成績をカルバコール (CCh) による  $K^+$  流出と比較検討した。

### 実験方法

動物はモルモット (雄 300~350 g) を用い、常法に従い長さ 4 cm、湿重量約 50 mg の回腸縦走筋標本を作製した。栄養液は KCl を除去した修正タイロッド液を用いた。その組成 (mM) は、 $NaCl$ ; 136.8,  $CaCl_2$ ; 2.5,  $MgCl_2$ ; 1.0, HEPES; 11.9 および Glucose; 5.5 であり、1N の  $NaOH$  にて pH 7.2 に調整した。 $K^+$  の流出は、標本からの流出によって増加する浴槽内の  $K^+$  の濃度を  $K^+$  選択電極 (Philips IS561K) とイオンメーター (Beckman Serection 5000) にて経時的に測定し、記録計 (RIKADENKI R-202) に記録した。また、標本の持つ  $K^+$  の最大遊離量をサボニン ( $10 \mu g/ml$ ) で 30 分間処置することによって求めた。実験は標本を浴槽内に

移すと同時に PTX または CCh を適用する方法と、標本を浴槽内に移して 20 分または 25 分後に PTX および CCh を適用する方法の 2 通りをおこなったが、前者の方法は、PTX および CCh による  $K^+$  の流出の EC 50 値を求める実験に用い、その他の実験では後者の方法を用いた。実験の成績は標本の持つ最大遊離量を 100% とした時の細胞内に残存する  $K^+$  量 (%) を 2 分ごとに測定し、その測定値から求めた回帰直線 (Fig. 1) の傾き ( $K^+$  流出速度を表わす) の大きさを比較検討した。

### 実験結果

モルモット回腸縦走筋は、PTX および CCh の適用により濃度依存性に  $K^+$  流出をひきおこし、PTX ( $10^{-9} M$ ) および CCh ( $10^{-6} M$ ) による  $K^+$  流出の半減期は、それぞれ 14.7 分および 16.2 分の値を示し、ウサギの赤血球における PTX ( $10^{-9} M$ ) による  $K^+$  流出の半減期に比べ遅い成績を示した。また、PTX および CCh による  $K^+$  流出の EC 50 値は  $1.8 \times 10^{-10} M$  および  $4.1 \times 10^{-7} M$  であった (Table 1, A)。次に標本を浴槽内に移してから 15 分後にアトロピン ( $10^{-6} M$ ) を投与し、さらに 10 分後に PTX および CCh を適用して PTX または CCh による  $K^+$  の流出に対するアトロピンの影響について検討した。アトロピン ( $10^{-6} M$ ) の前処置によって、PTX ( $3 \times 10^{-9} M$ ) による  $K^+$  流出はほとんど抑制されなかったが、CCh ( $10^{-5} M$ ) による  $K^+$  の流出は完全に抑制された (Fig. 1, Table 1, B)。栄養液中の  $Ca^{2+}$  を除去することにより PTX ( $10^{-8} M$ ) の  $K^+$  流出は全く抑制されなかったが、CCh ( $10^{-5} M$ ) による  $K^+$  の流出は、栄養液中の  $Ca^{2+}$  の除去により約 77% 抑制さ

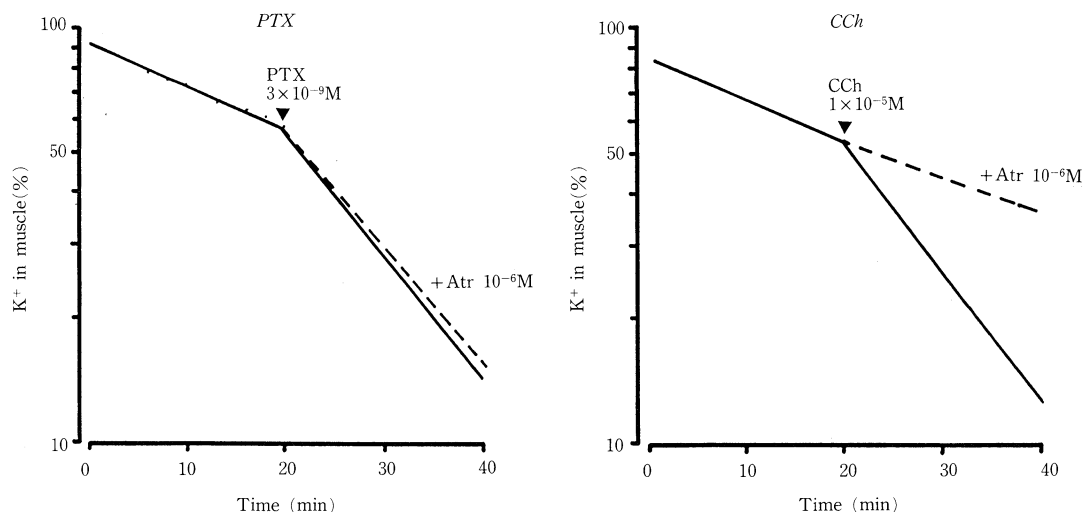


Fig. 1 PTX or CCh-induced  $K^+$  efflux in guinea-pig ileal longitudinal smooth muscle.

Ordinate; the relative  $K^+$  content (%) in smooth muscle.

A total  $K^+$  content (100%) of the muscle was obtained by saponin ( $10 \mu\text{g/ml}$ ) treatment for 30 min.

Abscissa; Time (min)

れた。また、ベラパミル ( $10^{-5} \text{ M}$ ) の適用により PTX ( $3 \times 10^{-9} \text{ M}$ ) による  $K^+$  の流出は、ほとんど抑制されなかったが、CCh ( $10^{-5} \text{ M}$ ) による  $K^+$  の流出は約 71% 抑制された。  $\text{Ca}^{2+}$  を除去した栄養液中で CCh ( $10^{-5} \text{ M}$ ) を適用することにより、細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  を枯渇させた標本における PTX ( $3 \times 10^{-9} \text{ M}$ ) による  $K^+$  の流出は、対照に比べ約 31% の抑制が認められた。特異的な  $K^+$  チャネル阻害薬として知られているテトラエチルアンモニウム (TEA,  $15 \text{ mM}$ ) の前処置により、PTX ( $3 \times 10^{-9} \text{ M}$ ) による  $K^+$  の流出は約 65% 抑制された。一方、CCh ( $10^{-5} \text{ M}$ ) による  $K^+$  の流出も TEA ( $15 \text{ mM}$ ) の前処置により約 75% 抑制された (Table 1, B)。PTX ( $3 \times 10^{-9} \text{ M}$ ) による  $K^+$  の流出は強心配糖体であるシマリン、ウバインおよびジギトキシンによって抑制され、その抑制の効果はシマリンでは  $3 \times 10^{-8} \text{ M}$  から、ウバインおよびジギトキシンでは  $10^{-5} \text{ M}$  からそれぞれ抑制効果を示した (Table 1, C)。

## 考 察

モルモットの回腸縦走筋における CCh の  $K^+$  流出は外液  $\text{Ca}^{2+}$  依存性、TEA 感受性であるのに対し、PTX による  $K^+$  の流出は、主として外液  $\text{Ca}^{2+}$  非依存性、TEA 感受性であることから PTX と CCh による  $K^+$  の流出経路は異なる可能性が示唆される。さらに、CCh ( $10^{-5} \text{ M}$ ) の前処置によって細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  を枯渇させた標本における PTX ( $3 \times 10^{-9} \text{ M}$ ) による  $K^+$  流出が若干抑制されたことから、PTX による  $K^+$  の流出には、一部細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の関与も考えられる。また、モルモットの回腸縦走筋における PTX による  $K^+$  の流出は、半減期が長く、外液  $\text{Ca}^{2+}$  非依存性、TEA 感受性の 3 点でウサギの赤血球における PTX による  $K^+$  流出とは異なる性格を示した。

PTX による  $K^+$  の流出は、ウバインによって抑制されることが、ヒトの臍帯動脈 (Ishida, *et al.*, 1981) とヒト、ヒツジ、イヌおよびラットの赤血球 (Habermann and Chhatwal, *et al.*, 1982) において知られている。また、ウサギの



Table 1. The effect of PTX or CCh on K<sup>+</sup> efflux in guinea-pig ileal longitudinal smooth muscle

## A. EC50 and T 1/2

	Guinea-pig Ileal long. m.		Rabbit Erythrocytes*
	PTX	CCh	PTX
EC50	$1.8 \times 10^{-10}$ M	$4.1 \times 10^{-7}$ M	$5.0 \times 10^{-10}$ M
T 1/2(min)	14.7 ( $10^{-9}$ M)	16.2 ( $10^{-6}$ M)	3.7 ( $10^{-9}$ M)

B. The inhibition of drugs and Ca<sup>2+</sup> removal

	Guinea-pig Ileal long. m.		Rabbit Erythrocytes*
	PTX ( $3 \times 10^{-9}$ M)	CCh ( $10^{-5}$ M)	PTX ( $10^{-10} \sim 10^{-9}$ M)
Atropine ( $10^{-6}$ M)	17% (n.s.)	100%	~
[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>o</sub> (-)	0% <sup>1)</sup>	77%	↓
Verapamil ( $10^{-5}$ M)	11% (n.s.)	71%	~
[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> (-)	31% (CCh) <sup>2)</sup>	~	↓ (Quin 2) <sup>**2)</sup>
TEA (15 mM)	65%	75%	→ (10 mM)

## C. The inhibition of cardiac glycosides

Guinea-pig Ileal long. m.	Rabbit Erythrocytes*
PTX ( $3 \times 10^{-9}$ M)	PTX ( $10^{-10} \sim 10^{-9}$ M)
Cymarin > Ouabain = Digitoxin	Cymarin = Ouabain > Digitoxin

<sup>1)</sup>; PTX ( $10^{-8}$  M)    <sup>2)</sup>; [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> removal by CCh or Quin 2\*; Ozaki *et al.* ('85)\*\*; Nasase *et al.* ('86)

赤血球において、PTX による K<sup>+</sup> の流出は強心配糖体によって抑制され、その抑制効果は強心配糖体の持つ糖の数が1つのものが最も強く、糖を持たないゲニン体では抑制効果を示さないことなどから、PTX は Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 上に強心配糖体と共有の結合部位を持ち、その共有の結合部位は恐らく糖部分であることが報告されている(Ozaki, *et al.*, 1986). 今回、モルモットの回腸縦走筋において、PTX による K<sup>+</sup> 流出に対する強心配糖体の抑制効果がウサギの赤血球のそれと類似していることから、モルモット回腸縦走筋における PTX の結合部位はウサギの赤血球におけるそれと類似している可能性が示唆される。

## 文 献

- Ishida, Y., Satake, N., Habon, J., Kitano, H. and Shibata, S. (1985). Inhibitory effect of ouabain on the palytoxin-induced contraction of human umbilical artery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **232**: 557-560.
- Habermann, H., and Chhatwal, G.S. (1982). Ouabain inhibits the increase due to palytoxin of cation permeability of erythrocytes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **319**: 101-107.
- Nagase, H., Ozaki, H., Karaki, H. and Urakawa, N. (1986). Intracellular Ca<sup>2+</sup>-calmodulin system involved in the palytoxin-induced K<sup>+</sup> release from rabbit erythrocytes. *FEBS Lett.* **195**: 125-128.
- Ozaki, H., Nagase, H. and Urakawa, N. (1985).

Interaction of palytoxin and cardiac glycosides on erythrocyte membrane and ( $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ ) ATPase. *Eur. J. Biochem.* **152**: 475-480.

Ozaki, H., Tomono, J., Nagase, H. and Urakawa,

N. (1983). The mechanism of contractile action of palytoxin on vascular smooth muscle of guinea-pig aorta. *Jpn. J. Pharmacol.* **33**: 1155-1162.

## Cisapride の消化管運動に対するコリン作動性促進作用

広島大学医学部 第二外科

岡 島 正 純, 川 堀 勝 史

広島大学医学部 第二生理

藤 井 一 元

さきにわれわれは、内因性ガストリンによる胃腸運動促進機構の主体は、ガストリンが壁内コリン作動性ニューロンからの ACh 遊離を刺激する機構で、一部、壁内ヒスタミン遊離を促し、ヒスタミン  $\text{H}_1$  受容体を介する促進機構がこれに関与していることを報告した (Fujii, K. ら, 1984; 藤井ら, 1985)。一方でガストリンは強力な胃液分泌促進反応を示し、これが消化管運動に二次的影響をおよぼす可能性も否定できない。そこで本実験では、ガストリンと同様に壁内コリン作動性ニューロンからの ACh 遊離を刺激することによって消化管運動を促進 (Pfeuffer-Friederich ら, 1984; Schuurkes ら, 1984)させ、しかもこの dose では胃液、ガストリンなどの分泌に影響をおよぼさない cisapride を用い、生理的消化管運動におけるコリン作動性機構の役割について検討した。

### 方 法

体重 10~15 kg の雑種成犬を用い、胃体部から下部結腸に至る消化管各部、および回腸の Thiry loop の運動は strain gauge force transducer 法で無麻酔無拘束下に記録した。cisapride による消化管運動促進反応に対する tetrodotoxin (TTX) の影響は、pentobarbital sodium 麻酔イヌについて検討した。

### 結 果

1. 図 1A は、給餌後 20 時間を経過した空腹期の胃運動静止期に cisapride を静注 (0.5 mg/kg 体重, 5 分間) して生じた胃体部 (図 1A, 上段) および幽門前庭部 (図 1A, 下段) の運動である。胃体部では、cisapride の静注終了直後から低振幅の不規則な運動が出現し、次いで律動性収縮に移行した。幽門前庭部では静注開始直後から空腹期収縮 (IMC) 様運動が出現した。十二指腸球部、回腸、および結腸でも明らかな IMC 様運動を生じた。これら、空腹期の運動静止期における cisapride の静注で生じた非伝播性の消化管の IMC 様運動は、胃における反応 (図 1A) と同様、atropine (0.05 mg/kg 体重, 静注) によって消失した。

2. 給餌後約 4 時間経過し、十二指腸球部における食後期運動の振幅が小さくなっている時期に cisapride (0.5 mg/kg 体重, 5 分間) を静注すると、明らかな振幅の増大が認められた (図 1B, 上段)。また、他の部位の食後期運動も同様の促進反応を示した。これらの運動は、atropine (0.05 mg/kg 体重, 静注) によって急速に消失し、atropine 作用下に再び cisapride を投与しても、運動の発現は認められなかった (図 1B, 下段)。図 1C 上段は、麻酔イヌに cisapride (1.0 mg/kg 体重) を静注して生じた回腸運動の促進反応である。TTX (10  $\mu\text{g}$ /kg 体重) 作用下に

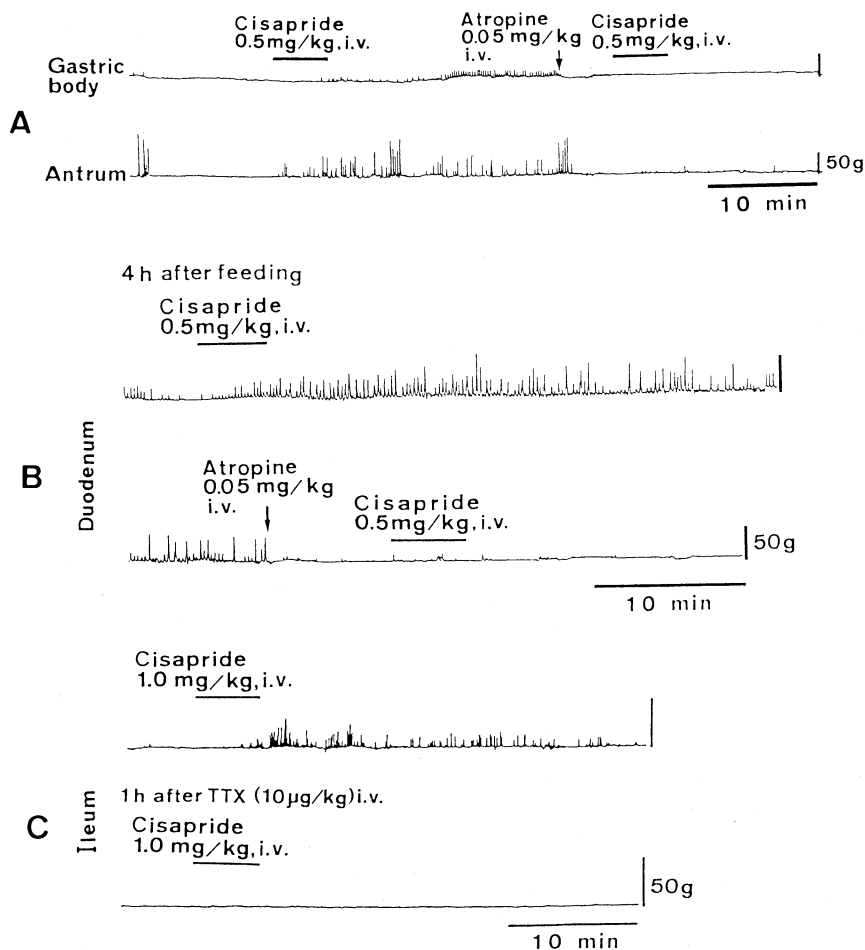


図 1. Cisapride による胃・小腸運動促進反応とこれに対する atropine, TTX の影響  
 A: 胃の空腹期運動に対する作用  
 B: 十二指腸球部の食後期運動に対する作用  
 C: Pentobarbital sodium 麻酔イヌの回腸運動に対する作用

における cisapride 静注では、回腸運動の発現は認められなかった (図 1C, 下段)。

3. 図 2 は、回盲弁より 15 cm 口側の回腸に Thiry loop を作製した術後、数日間にわたって生じた pseudoobstruction 様運動不全例における、吻合部の口側、肛門側、および Thiry loop の運動を記録したものである。この例は、少量の水分摂取によっても直ちに嘔吐を来し、運動は殆んど認められなかった。cisapride (1.0 mg/kg 体重、静注) によって、吻合部の口側回腸にはじまり、Thiry loop を経て肛門側回腸へと伝播する IMC 様強収縮が出現し、約 3 時間

持続した。また、Thiry loop に伝播した最初の強収縮に一致して、loop 内貯留液の排出が認められた (図 2, 中段、↓印)。

### 考察と結語

cisapride (0.2~1.0 mg/kg 体重、静注) は、空腹期の運動静止期の投与では、胃体部から下部結腸に至る消化管全域に非伝播性の IMC 様運動を発現させ、食後期の投与では食後期運動の振幅を増大させた (図 1A, B)。これらの反応は何れも atropine、および TTX によって消失した (図 1C, 下段)。これらの結果は、cisapride の

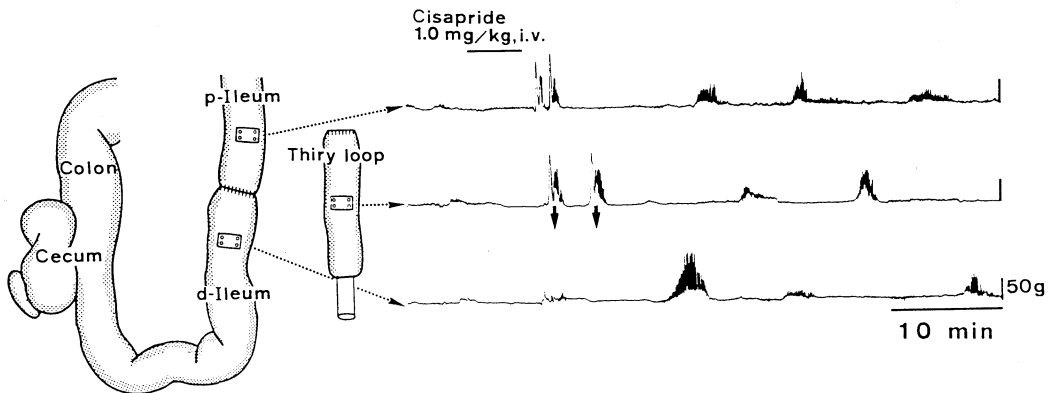


図2. 回腸の pseudoobstruction 様運動不全例に対する cisapride 静注の効果  
 p-Ileum: 吻合部より口側の回腸  
 d-Ileum: 吻合部より肛門側の回腸

消化管運動促進作用は, cisapride が壁内コリン作動性ニューロンに作用して ACh 遊離を刺激し, その結果, 消化管平滑筋活動を促進させる機構によることを示すものと考えられる。

また, cisapride は, pseudoobstruction 様の運動不全症状を呈した回腸の運動を改善した(図2)。これは, ヒトの pseudoobstruction 症例の gastric emptying, gut transit が cisapride によって短縮, 改善されるという (Camilleri ら, 1986) 効果の機序の一端を示すものと考えられる。

## 文 献

Camiller, M., Brown, M.L. and Malagelada, J-R. (1986). Impaired transit of chyme in chronic intestinal pseudoobstruction. *Gastroenterology* 91: 619-626.

Fujii, K. and Mukai, M. (1984). Neurohumoral mechanisms of excitation of gastric motility in the dog. In: *Gastrointestinal function regulation and disturbances*. ed. by Kasuya, Y. et al., Excerpt a Medica, Tokyo, P. 15-27.

藤井一元, 向井勝紀, 岡島正純(1985). 食後期胃運動の発現に關与する神経性および神経一体液性因子. *日本平滑筋誌* 21: 253-255.

Pfeuffer-Friederich, I. and Kilbinger, H. (1984). Facilitation and inhibition by 5-hydroxytryptamine and R51619 of acetylcholine release from guinea pig myenteric neurons. In: *Proc. 9th Int. Symp. on gastrointestinal motility*. ed. by Roman, C., NTP Press, Lancaster, p. 527-534.

Schuurkes, J.A.J. and Van Neuton, J.M. (1984). Motor stimulating properties of cisapride. In: *Proc. 2nd. Eur. Sym. on gastrointestinal motility*, Oxford, England, p. 96.

## モルモット回腸のファイルット刺激による非コリン性 非アドレナリン性反応の極性

岡山大学医学部 第二生理教室  
 金 吉 光, 中 山 沃

腸粘膜を局所刺激すると, その口側の運動高進と尾側の運動抑制(粘膜内反射効果)が起こる。この効果は筋間神経叢内のニューロン配列

に極性があることに起因すると考えられている。今回, 我々はモルモットの摘出回腸で筋間神経叢を選択的に刺激したときに, その口側と

尾側の縦走筋に生じる効果から、壁在ニューロンの配列に機能的な極性があるかどうか、さらに、non-cholinergic, non-adrenergic (NCNA) 神経支配がこの効果に関与するかどうかを検討した。

## 実験方法

両端に筋間神経叢の付着した縦走筋層 (LM-MP) を残した長さ 1-2 cm のモルモットの回腸節を用い (Fig. 1.A), 37°C 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、その口、尾側の LM-MP をフィルード刺激 (5-20 Hz, 0.1-0.2 ms の最大上刺激, 30 秒間) した。Tyrode 液へは 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> の混合ガスを供給した。

## 結 果

Fig. 1.B に示すように、LM-MP 刺激に対し、その口側および尾側の回腸節に収縮が起こった。刺激頻数を増すと、この収縮効果は大

きくなり、20 Hz で最大効果を現わした。他方、LM-MP の尾側の回腸節の収縮反応はいずれの頻数でも口側回腸節よりも小さく、口側の約 80% で、有意差が認められた ( $P < 0.05$ ,  $n = 19$ )。一部分実験では、回腸節に直接フィルード刺激して、その収縮効果と LM-MP 刺激による収縮効果と比べたが、前者は後者よりも常に大きかった。Guanethidine ( $10^{-6}$  M) は LM-MP 刺激による収縮反応には影響しなかったが、Atropine ( $10^{-5}$  M) はこの反応を強く抑制した：LM-MP の口側の回腸節では収縮反応が 81.3% (5 Hz), 73.3% (10 Hz) と 67.5% (20 Hz) 抑制されたが、尾側の回腸節では収縮反応が低い頻数 (5 Hz) では完全に消えて ( $n = 19$ ), 10 Hz と 20 Hz ではそれぞれ 94.4% と 91.3% に抑制された。この 19 例の中で 6 例は 10 と 20 Hz 刺激でも完全に消えた。従って、口側の収縮はコリン性および非コリン・非アドレナリン性 (NCNA) の両経路によって生じ、尾側の収縮はすべてコリン性経路によって生じると考え

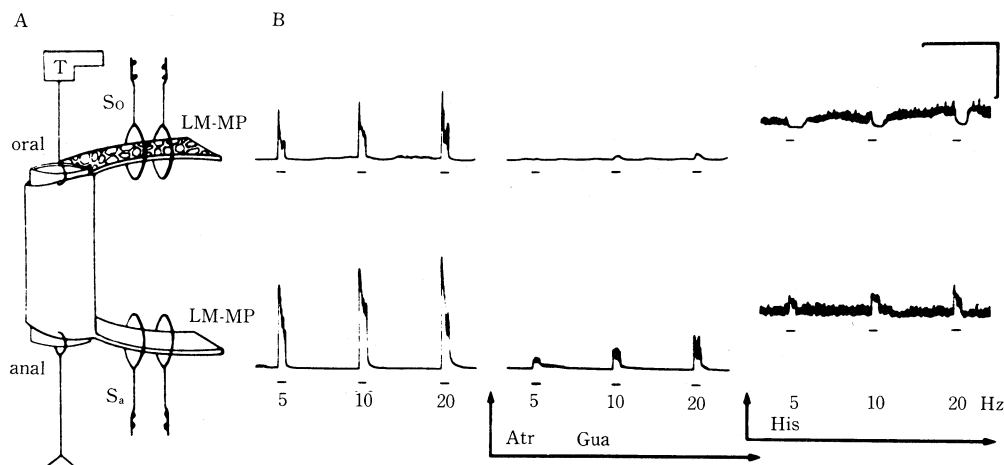


Fig. 1. A: Schema of guinea-pig ileum segment with attached flap of longitudinal muscle and myenteric plexus (LM-MP) on both oral and anal ends. For field stimulation of the LM-MP, two pairs of platinum ring ( $S_o$  and  $S_a$ ) through which the LM-MP passed were placed 0.5 cm apart from the oral and anal end of the segment, respectively. To record mechanical responses of the segment, the oral end was attached to transducer (T) and the anal end was fixed. B: responses elicited by the oral LM-MP (upper curves) and the anal LM-MP stimulation (lower curves) and the effects of atropine (Atr,  $10^{-5}$  M) and guanethidine (Gua,  $10^{-6}$  M) before and after basal tension of the segment was elevated by histamine (His,  $10^{-6}$  M). The drugs were added at the arrow and then present throughout. Horizontal bars indicate periods of stimulation at 5 Hz, 10 Hz and 20 Hz with pulses of 0.1 ms at supramaximal voltage. Calibrations: 4 mm (vertical); 5 min (horizontal).

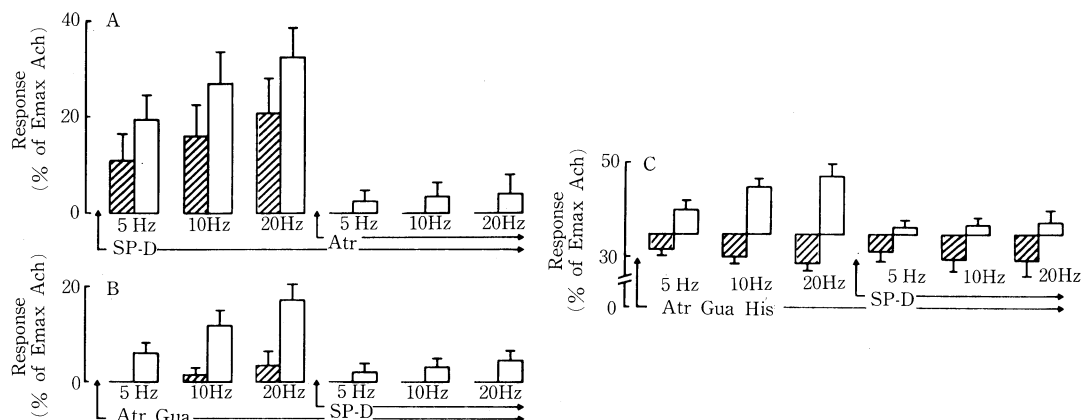


Fig. 2. Effects of desensitization to substance P (SP-D) on responses to LM-MP stimulations (A,  $n=11$ ) and NCNA responses to LM-MP stimulations under basal conditions (B,  $n=14$ ) and during histamine-enhanced basal tesion (C,  $n=19$ ). Hatched and open columns: responses of anally and orally situated ileum segments, respectively. Stimulation parameters are the same as in Fig. 1. The height of contractions and the depth of relaxations are expressed as a percentage of maximal contraction evoked by  $10^{-5}$  M acetylcholine (CCh). Vertical bars indicate S.E.M.

られる。弛緩反応の有無を調べるため、Histamine ( $10^{-6}$  M)を用い、回腸節の tone を上げた。この時 LM-MP 刺激をすると口側回腸節では tone を上げる前とほぼ同じ NCNA 収縮反応が起ったが、尾側回腸節では NCNA 弛緩反応が起った ( $n=19$ )、上述の LM-MP 刺激に対する反応は、tetrodotoxin ( $10^{-7}$  M) 或いは LM-MP 中の神経組織の損壊によって消失した。

hexamethonium ( $10^{-5}$  M) は LM-MP 刺激に対する口側および尾側の収縮効果を約 40% に減弱されたが、口側の NCNA 収縮と尾側の NCNA 弛緩反応にはほとんど影響しなかった。

P 物質 ( $10^{-7}$  M) で脱感作 (SP-D) を起した後は、LM-MP 刺激による口側および尾側の回腸節の収縮反応は、それぞれ約 50% と 40% に抑制された。その残った反応は尾側回腸節では

Atropine ( $10^{-5}$  M) で完全に消失されたが、口側回腸では強く抑制された (Fig. 2A)。他方、LM-MP 刺激に対する口側および尾側 NCNA 収縮反応は SP-D によって尾側では完全に消失し、口側では強く抑制されたが残存した (Fig. 2B)。さらに、Histamine で tone を上げた回腸節での、LM-MP 刺激に対する口側収縮反応は強く抑制されたが、尾側弛緩反応はほとんど影響を受けなかった (Fig. 2C)。従って、NCNA 性の促進反応には SP ニューロンが強く関与するが、抑制反応は非 SP 性ニューロンによることが示唆される。

## 結 論

上述の結果から、モルモット回腸の壁内神経叢の NCNA 神経支配には口側興奮と尾側抑制の極性があり、この興奮反応は少なくとも P 物質の分泌が関与すると考えられる。

## 意識下のイヌの消化管運動に対する迷走神経冷却の影響

中外製薬(株) 新薬研究所

高 梨 契 典

群馬大学医療技術短期大学部

鳥 居 恵 子, 伊 藤 漸

## 緒 言

迷走神経を冷却 (cooling) することにより急性の, 可逆的に迷走神経を遮断することができる。そこで消化管運動に対する迷走神経冷却の影響を調べる目的で, イヌの下部食道括約筋 (LES), 胃および小腸に force transducer を慢性的に植えこみ, cooling を行なった。

## 方 法

実験には雌雄雑犬を用い, 手術は二度に分けて行なった。Nembutal で麻酔し, Philipson ら (1973) の方法に従って両側の頸部迷走神経を

移動し, 皮膚で被った左右スキングループを作製した。その一週間後, 腹部正中切開下に strain gauge force transducer を, LES, 胃体部, 胃前庭部, 十二指腸, 空腸, 小腸中央部, 回腸にそれぞれ輪状筋収縮がとれる方向に縫着した。またこの時に, 心臓を囲む皮下の三カ所に心電図測定用の白金電極を植え込んだ。実験は再手術後二週間目から行なった。cooling は, スキングループに銅性 cooling jacket を取り付け, ドライアイスエタノールを還流することにより迷走神経を冷却した。cooling 温度は jacket 表面の温度 sensor とパソコンと還流ポンプを on line で結ぶことにより 0-3°C に保った。また実験中

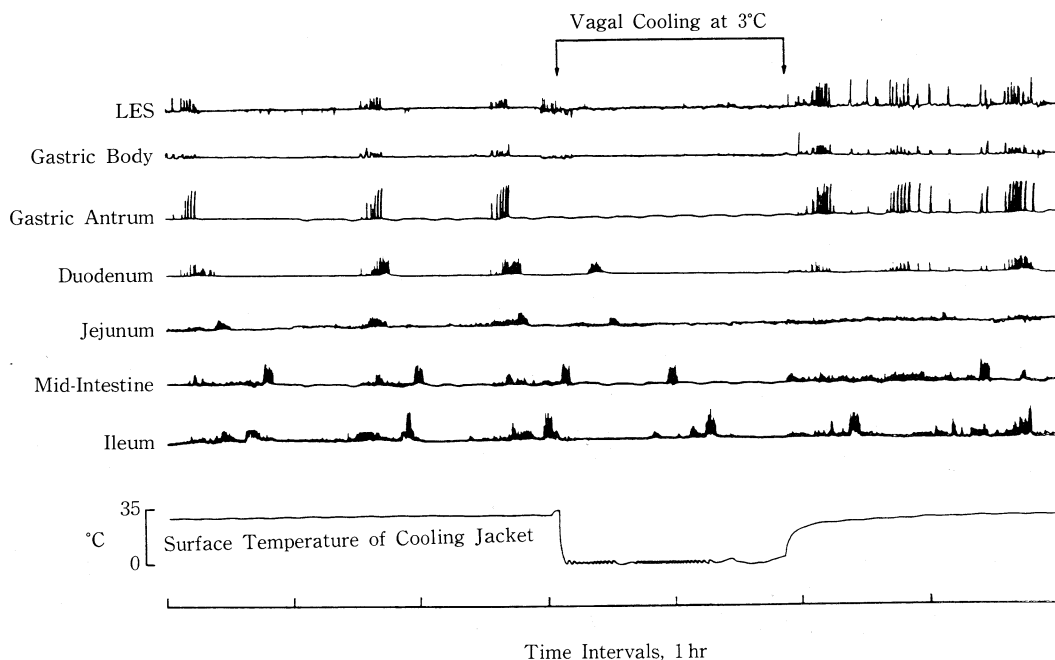


図 1. 空腹期におけるイヌ消化管運動に対する迷走神経冷却の影響

迷走神経冷却直後, 十二指腸に IMC の第三相様の強収縮運動が起こり, 小腸を順次回腸末端に向けて伝播する。LES と胃は冷却中は静止状態を保ち, 決して IMC が起こらない。

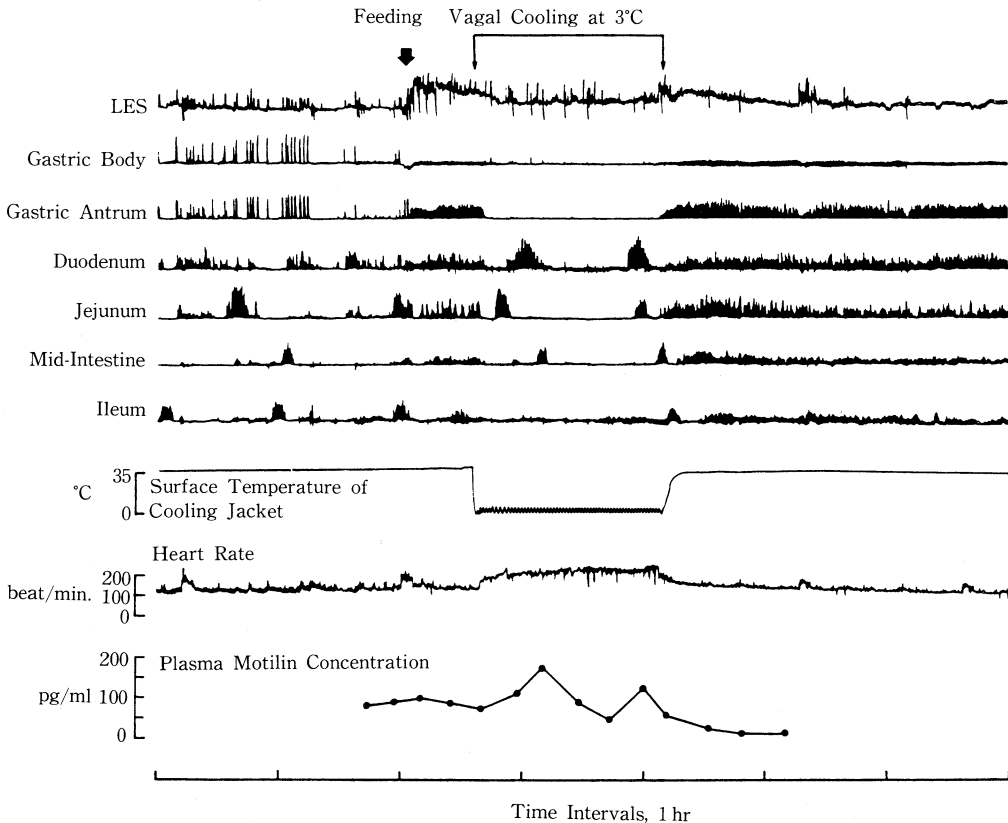


図2. 食後期におけるイヌ消化管運動および血中モチリン濃度に対する迷走神経冷却の影響  
迷走神経冷却により食後期の運動パターンは消失する。LESは摂食によって引き起こされる tone の上昇が抑制され、胃はまったく動かない。十二指腸では血中モチリン濃度の上昇をともなって、IMC 第三相様の強収運動が起こり、回腸まで伝播していく。すべての部位の運動は、冷却の解除によって元の食後期の運動に戻る。冷却中は心拍数は高値を保ち迷走神経が遮断されていることがわかる。

は、心電計を介して心拍数を記録した。cooling は空腹期および食後期に行ない、必要に応じて上大静脈に留置したシリコンチューブを用いて採血を行ない、血中モチリン濃度を RIA 法により測定した。

## 結 果

cooling を行くと、心拍数は高値を保ち、迷走神経が遮断されたことがわかった。空腹時、静止期の cooling では直後に十二指腸に空腹期伝播性収縮(IMC)の第三相様の収縮が起こり、小腸を順次回腸末端に向けて伝播した(図1)。その後収縮は停止し静止期となるが、再び十二指腸に収縮が起こり伝播した。この収縮運動はアトロピン、ヘキサメトニウムで抑制された。

LES と胃は cooling 中は静止状態を保ち、決して IMC が起こらなかった。モチリンの血中濃度は十二指腸の収縮に一致して上昇した。食後期に cooling を行くと LES、胃および小腸の運動が抑制された(図2)、とくに LES では、摂食によって引き起こされる tone の上昇が抑制された。胃は完全に抑制され、空腹期の静止状態の様にまったく動かなかった。小腸では空腹期に cooling 行なった時と同様に、十二指腸より IMC 第三相様の強収縮運動が回腸に伝播した。すべての部位の運動は、cooling の解除によって元の食後期の運動に戻った。血中モチリン濃度は食後低値を保つが、cooling 中は十二指腸の収縮に一致して上昇した。なお空腹期および食後期の cooling 中に起こる小腸の伝播性の収



縮と自然に起こる IMC 第三相収縮は頻度、伝播速度で何ら変わらなかった。

## 考 按

迷走神経冷却の消化管運動に対する影響については最近多くの報告 (Hall ら 1982, 1984, 1986; Gleysteen ら, 1985) があり, cooling による迷走神経急性遮断の条件下では, LES, 胃の運動は抑制され, 十二指腸に VIC (vagal independent contractions) が起こることが知られている。さらに本実験で, この収縮が回腸まで IMC の第三相収縮と同じ収縮頻度, 同じ伝播速度で伝播することがわかった。迷走神経の支配は LES, 胃に比べて小腸では異なり, 迷走神経は, LES および胃の IMC の onset を調節するが, 小腸の第三相の出現およびその伝播には影響を示さない。これは non-vagal cholinergic pathway を介するものと推測できる。胃では摂食により IMC が消失し, 律動的運動がはじまるが, この食後の運動パターンは, 迷走神経が大きな役割を果たすものと考えられた。また血中モチリンは迷走神経遮断下においても増

減したが, これはモチリンの放出が迷走神経非依存性であるのか, 十二指腸が収縮したためであるかはわからない。

## 文 献

- Fishman, N.H. *et al.* (1973). Effect of differential vagal cold blockade on breathing pattern in conscious dogs. *J. Appl. Physiol.* **34**: 754-758.
- Gleysteen, J.J. *et al.* (1985). Canine cyclic motor activity of stomach and small bowel: The vagus is not the governor. *Gastroenterology* **88**: 1926-31.
- Hall, K.E. *et al.* (1982). Vagal control of migrating motor complex in the dog. *Am. J. Physiol.* **243**: G276-G284.
- Hall, K.E. *et al.* (1984). Relationship between porcine motilin-induced migrating motor complex-like activity, vagal integrity, and endogenous motilin release in dogs. *Gastroenterology* **87**: 76-85.
- Hall, K.E. *et al.* (1986). Vagal control of canine post prandial upper gastrointestinal motility. *Am. J. Physiol.* **250**: G501-G510.

## 意識下ラット消化管運動の測定

群馬大学医療技術短期大学部

伊 藤 漸, 天 田 明 美\*, 林 和 樹\*  
中 越 昌 子\*, 宮 崎 浩 之\*

## 緒 言

意識下動物での研究はヒトの生物反応を類推する上で貴重な価値をもつものであるが, 実験方法や動物の管理に手間がかかることから余り一般的ではない。消化管の収縮運動の測定ではわれわれは意識下イヌの研究を進めて来たが, 消化管の実験動物としてラットも繁用されるので, ラットの意識下における消化管収縮運動の

測定を試みた結果, 基本的にはヒトやイヌに類似することが判明したので報告する。

## 方 法

体重 200~300 g のウイスター今道系ラットを用い腹腔内 Nembutal 注射で全身麻酔して開腹した。側孔を有する外径 1.0 mm のシリコンチューブを胃前庭部, 十二指腸, 空腸に 2 cm 挿入固定し, 他端は一括して側腹壁を介し, 両肩甲骨間の皮切部から体外に引き出し絹糸で近傍皮膚に固定し, 保護用ジャケットを着用せし

\* 本学部学生

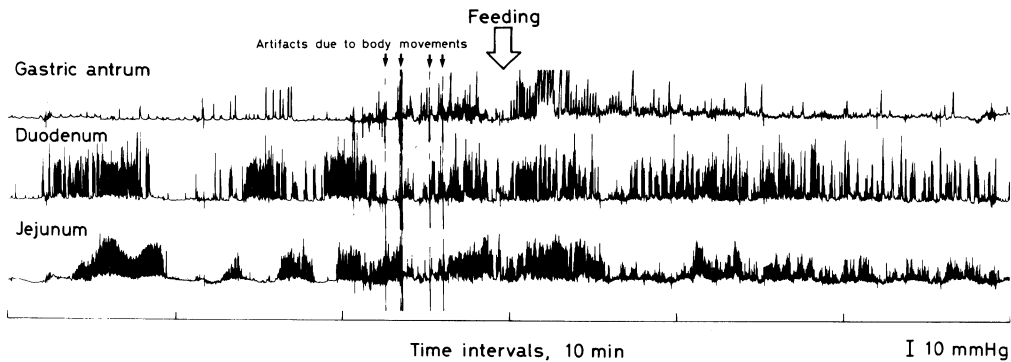


図1. 摂食前後のラット消化管収縮運動。ラットの胃前庭部、十二指腸、空腸の内圧変化を示す。摂食前、胃には典型的な空腹期収縮はないが、摂食により約5分間持続する基線上昇を伴う反応がある。十二指腸や空腸では摂食前では空腹期のパターンであり摂食によりそれぞれ6分後及び9分後から連続的な収縮運動に移行する。摂食前の矢印で示した全測定部位にみられる雑音はラットが身振いたためのものである。

めて保護した。実験中は高さ30 cmで20×25 cmのプラスチックケージで飼育し、床には糞塊が十分通過する粗い金網を敷いた。保護ジャケット背部には外径5 mmのプラスチック筒(長さ2 cm)を装置し、これを通してシリコンチューブを内圧測定器に接続した。内圧測定にはinfused capillary system (Arndorferら, 1977)を用い持続注入器で水を0.5 ml/hrの割合で灌流し、圧トランスジューサーで得られた内圧変化をペン書きオシログラフに描記した。

## 結 果

ラットを一日一回食で飼育すると摂食を境に断続的な収縮パターンの空腹期と連続的な収縮パターンの食後期に二分され、それぞれの基本的性質はヒトやイヌと同様であった(図1)。摂食により胃前庭部には最大30 mmHgに達する基線の上昇を伴う律動性収縮が約5分持続し、その後は10 mmHg程度の収縮波が連続した。十二指腸や空腸でも収縮力の強弱さまざまな収縮波が分節運動様に持続した。食後期は摂食量に比例して持続し次第に空腹期パターンに移行した。空腹期収縮の特長は十二指腸では $11 \pm 1.2$ 分間隔で強収縮波群が発現し、 $3.8 \pm 0.5$ 分持続した。その大部分は下位腸管へと伝播したが、空腹期収縮が空腸上部から発現する例が全体の約80%を占めた。各収縮波群の間は

殆んど収縮波のない休止期で、十二指腸では $7.3 \pm 1.3$ 分であった。強収縮波群の収縮頻度は十二指腸では39回/分、空腸では35~37回/分と大きかった。胃前庭部での空腹期の変化は一定しなかったが、24時間以上完全に絶食させると $5.0 \pm 0.6$ 分持続する強収縮波群が約25分間隔で出現した。しかし、1日1回食の飼育条件下では、その出現頻度は一定せず、又出現回数も一定しなかった。

## 考 察

ラットの消化管収縮運動はすでにRuckebuschら(1975)が報告している通り、食後期と空腹期に分類されるが、内圧法による圧変化の記録は過去にない。基本的にはヒトやイヌに類似しているが、特に空腹期の変化がヒトやイヌに比し空腹期収縮の発現頻度が大きく又収縮波の頻度も極めて大きい。これは小動物の特長かも知れない。胃における空腹期収縮が24時間絶食後はじめて出現したのはヒトやイヌと異なる点である。測定上の問題点はラットがケージ中でグルグル回るのでチューブが捻れ内圧変化が十分に伝えられなくなる点と、ラットの身振いに伴う全測定部位に混入する激しい雑音であったが、前者はチューブをつなぎ直すことで解決し、後者は識別が容易なので、測定上の障害にはならなかった。ラットは飼育管理が容易なため本

法の応用範囲は広い。尚本研究は本学部学生の卒業実習に多少追加実験を行って得られたものである。

## 文 献

Arndorfer, R.C., Stef, J.J., Dodds, W.J., *et al.*

(1977). Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 73: 23-27.

Ruckebusch, M., Fioramonti, J. (1975). Electrical spiking activity and propulsion in small intestine in fed and fasted rats. *Gastroenterology* 68: 1500-1508.

## ヒト大腸筋電図、とくに basic electrical rhythm について —大腸憩室症での分析—

山形大学医学部 第二内科学教室

鈴木 豊, 高橋 恒男, 芦沢 圭子  
石川 誠

大腸憩室症の発生原因の一因子として、大腸の機能異常が考えられている。われわれは前回、前々回の本学会において、便通正常者、過敏性腸症候群での大腸の basic electrical rhythm (以下 BER) について報告した。今回は、大腸憩室症における BER について検討したので報告する。

### 対象ならびに方法

大腸憩室症 16 例 (右側型 8 例, 左側型 8 例) を対象とした。前日より下剤を投与し、検査当日は絶食とし早朝よりグリセリン浣腸 120 ml を施行し、午後から検査を行った。電極は日本光電の協力により作製した双極吸引電極を用いた。白金電極の極間距離は 5 mm であり、同時に内圧を測定できるものである。左側臥位にて直腸鏡下に肛門より電極を挿入し約 15~20 cm 部位で吸引固定した。吸引圧は 20~30 mmHg を保つようにした。electrical activity は時定数 3 秒, high cut filter 5 Hz として三栄測器生体現象増幅器およびペン書きオシログラフにより誘導し、同時に内圧を open tip infusion 法により、呼吸波を鼻孔呼吸波ピックアップ法により記録した。電極挿入 30 分後から約 60 分間オシログラフに節電図を記録するとともにデータレコーダ (TEAC カセットデータレコー

ダ・MR-30) にも記録した。記録後テープを再生しシグナルプロセッサ (SANEI-7T17) で

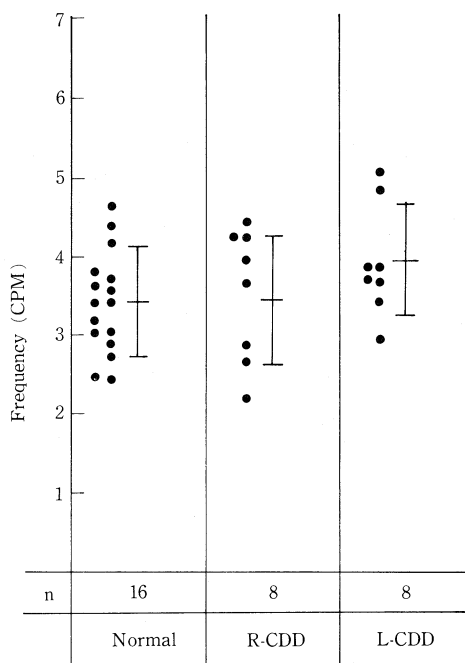


Fig. 1 Dominant frequency of slow wave, fast Fourier transformational analysis.  
IBS: irritable bowel syndrome.  
R-CDD: right-sided colonic diverticular disease.  
L-CDD: left-sided colonic diverticular disease.

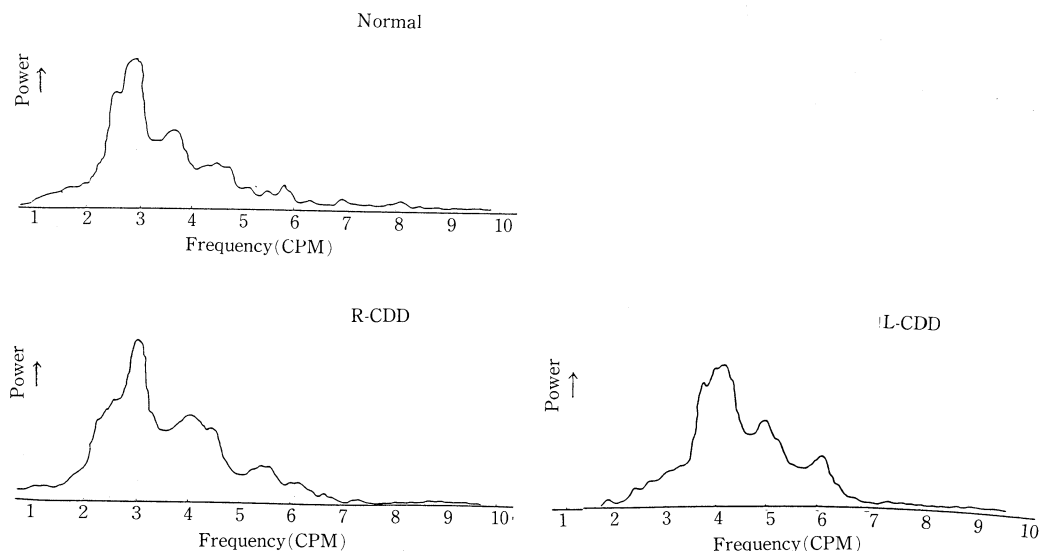


Fig. 2 Distribution of total histogram of slow wave frequency in normal subjects and colonic diverticular disease

フーリエ解析を行った。サンプリングは500 msec, 4096 ポイントで約34分間のデータを分析した。次にこの4096 ポイントについて, signal power, frequency, time をプロットし三次元的解析を行った。さらにパワースペクトラムをパーセント変換したのちに累積合計し, その分布について検討した。

## 成 績

フーリエ解析で, BER の周波数は2-6 c/min の間に最大ピークを認め, 右側型ではその平均値は  $3.39 \pm 0.28$  c/min であり, 左側型では  $3.88 \pm 0.25$  c/min であり, 便通正常者の  $3.41 \pm 0.68$  c/min に比べ, 左側型では高い傾向を示した ( $0.05 < P < 0.1$ ) (Fig. 1)。また, 各々のパワースペクトラムの合計表示で分布域をみると, 右側憩室症では, 便通正常者と同様にほぼ3 c/min を中心に分布し, 左側憩室症では4 c/min を中心に分布し, 高い傾向を示した (Fig. 2)。

## 総括ならびに考案

大腸憩室の発生原因の一因子として, 大腸の機能異常に基づく非推進性の分節運動亢進による腸管内圧上昇が考えられている。

Arfwidson ら (1964) は, 左側憩室患者のS状結腸内に圧測定用チューブを挿入し内圧を測定し, 憩室をもつS字結腸は高い内圧上昇を認めたとし, S字結腸の腸管内圧上昇が左側大腸憩室症の成因の重要な因子であるとした。また, 右側憩室症については, 杉原ら (1983) が右側結腸で内圧上昇があり, 左側憩室症の成因と同様に, 非推進性の分節運動の増強により憩室が発生するのではないかと述べている。また Frieri ら (1983) は, 左側結腸における輸送時間の長い便秘群では, 健常者に比べ高い周波数のBERを認めたと報告し, 周波数の高いBERが非推進性の分節運動を亢進し, 輸送時間を長くしているのではないかと推論している。われわれは, 左側憩室症のBERの平均周波数は  $3.88 \pm 0.25$  c/min であり, すでに報告した便通正常者の  $3.41 \pm 0.68$  c/min (鈴木ら, 1985) に比べ高い傾向を示すことを認め, さらにパワースペクトラムの累積合計表示で高い周波数域に分布することを認めた。すなわち本実験ではこのBERは必ずしも憩室部位そのものから記録したものではなく, 肛門から約15~20 cmの部位における記録ではあるが, 大腸憩室症患者にみられる運動機能異常に関連してみられる変化

である可能性を示唆するものであると考えられた。

## 文 献

- Arfwidson, S. *et al.* (1964). Pathogenesis of multiple diverticula of sigmoid colon in diverticular disease. *Acta Chir. Scand. Suppl.* **11**: 342.  
 Frieri, G. *et al.* (1983). Colonic electromyography

in colonic constipation. *Gastroenterology* **84**: 737-740.

Sugihara, K. *et al.* (1983). Motility study in right sided diverticular disease of the colon. *Gut* **24**: 1130-1134.

鈴木 豊, 他(1985). ヒト大腸節電図 basic electrical rhythm について一便通正常者での分析, 日本平滑筋誌 **21**: 215-216.

## 犬結腸運動の日内変動 —strain gauge force transducer 法による長期観察—

兵庫医科大学 第一外科

松 島 康 博, 岡 本 英 三, 鈴 木 栄 太 郎  
 能 勢 勝 義, 大 滝 武, 植 田 延 生  
 佐 藤 浩 治

## 緒 言

1902 年 Cannon が X 線法によりネコ結腸に逆蠕動波を観察して以来, 逆蠕動波の生理学的意義については結腸内容物の貯留に重要な役割をもつものと理解されてはいるが(中山, 1986), しかし実験条件が生理的状态とは言えないものもあり, 今だ議論の分れる点が多い. 今回我々は strain gauge force transducer 法により, 意識下犬結腸運動を長期間にわたって観察し, 結腸運動の伝播性について若干の知見を得たので報告する.

## 対象および方法

実験に用いた犬は雑種成犬 6 頭(体重 11~14 kg)で, ネブタール麻酔下に正中開腹した. 5 頭においては回腸末端部, 結腸起始部, 結腸を 5 等分する部位及び最遠位部の漿膜面に輪状筋収縮が記録される方向で strain gauge を縫着し, 1 頭では近位結腸と遠位結腸の収縮運動を詳しく観察する目的で近位及び遠位結腸それぞれに 3 個の strain gauge を 3 cm 間隔で縫着した. 食餌は 1 日 1 回, 定刻に 30 g/kg の dog food を与えた. strain gauge は伊藤(1976)の

方法に基づいて本学共同研究室が製作した.

## 結 果

空腹期では結腸各記録部で tonic contraction に phasic contraction が superimpose した強収縮波群が観察され(図 1), この収縮波群の持続時間は結腸起始部で  $6.99 \pm 2.05$  min, 最遠位記録部では  $11.82 \pm 4.33$  min, (Mean  $\pm$  SD) と, 下部へ行くほど延長した. tonic contraction に superimpose する phasic contraction の frequency は平均で 4.4 回/min であった. 又, 収縮波群の interval は犬によって, さらに同一犬でも日によって差があり一定しなかった.

結腸起始部で観察された収縮波群の 71.3% は連続する 3 点以上の記録部位にわたり記録可能な伝播性収縮であり, 28.7% は 2 点を越えては記録されない非伝播性収縮であった. 次に全結腸記録部位での伝播性収縮の伝播様式を見ると, 全伝播性収縮の  $85.7 \pm 5.28\%$  が口側より肛門側へ向う伝播性収縮で, 肛門側より口側へ向ういわゆる逆蠕動波は  $14.3 \pm 5.85\%$ , (Mean  $\pm$  SD) にすぎなかった. 以上の順蠕動波及び逆蠕動波を含めた全伝播性収縮の伝播方向とそれらの初発部位についてまとめると, 全伝播性収縮

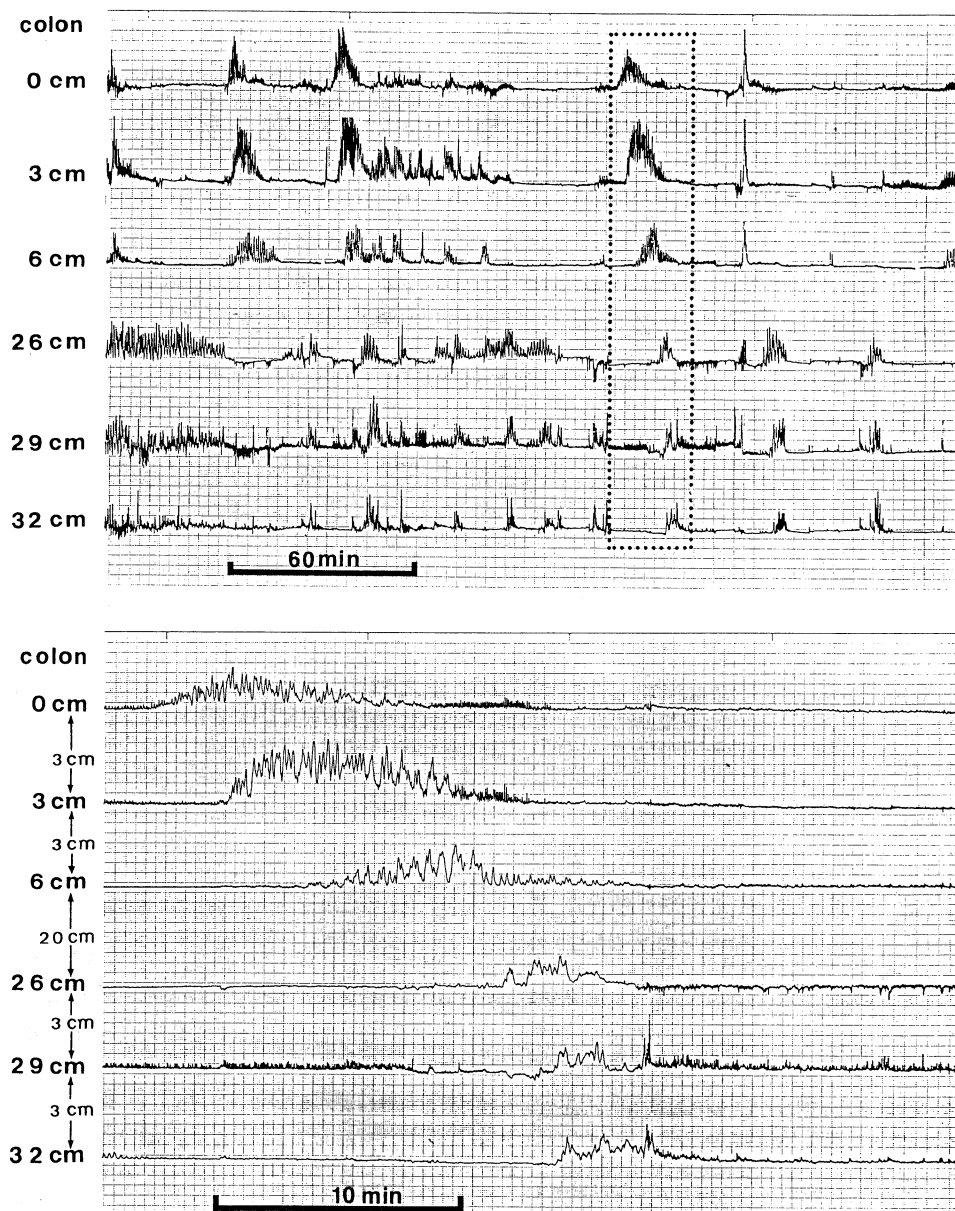


図1. 空腹期結腸運動。結腸各記録部位で tonic contraction に phasic contraction が superimpose する強収縮波群が観察された。下段：結腸起始部に初発し全記録部位に伝播した収縮波群（上段点線内）の早送り記録。

の 67.4% は結腸起始部に初発し順次肛門側へ伝播するもので、この結腸起始部に初発した伝播性収縮の 72% は全記録部位にわたって伝播した。又、全伝播性収縮の 5.7% が下部結腸に初発する逆蠕動波で、中部結腸に初発する逆蠕動波は全伝播性収縮の 8.6% であり、逆蠕動波の

初発には下部結腸と中部結腸との間に差はなく、あらゆる部位からの初発が観察された。このことから空腹期において、逆蠕動波は 1 日に平均 2~3 回観察されるにすぎなかった。

結腸運動に及ぼす食餌摂取の影響について検討すると、食餌摂取によって強収縮波群の出現

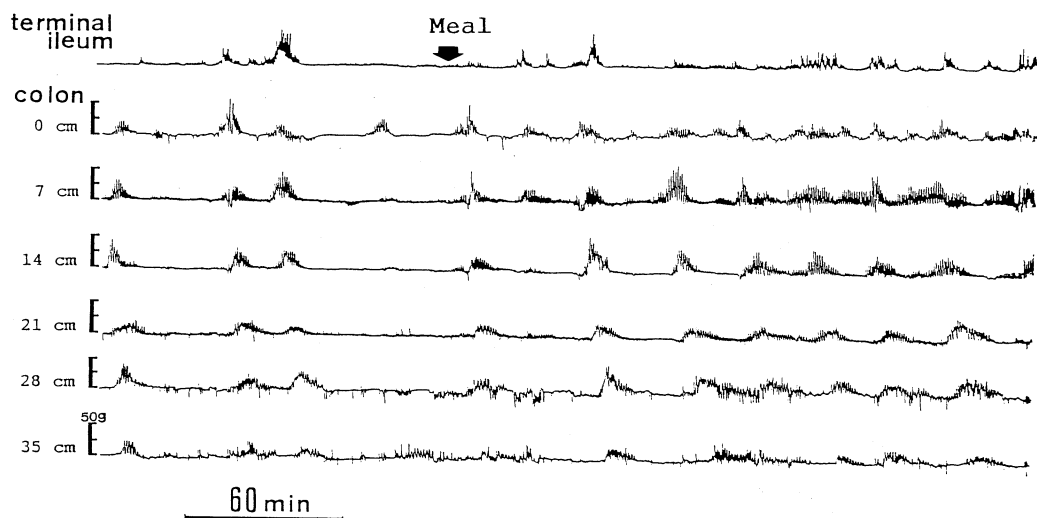


図2. 結腸運動に及ぼす食餌の影響. 食後期では結腸各記録部で強収縮波群が interval 短かく群発し, gastrocolic response とよばれる結腸運動の亢進が観察された.

は全記録部位で頻回となり, 明らかに結腸運動の亢進が観察された(図2). 記録時間1時間あたりの全収縮時間では, 空腹期の場合, 近位結腸で  $12.4 \pm 3.73$  min, 遠位結腸で  $20.4 \pm 6.71$  min, 食後期ではそれぞれ  $33.2 \pm 6.31$  min,  $41.3 \pm 8.54$  min, (Mean  $\pm$  SD,  $n=32$ ) と有意に ( $p<0.01$ ) 増加した. しかしひとつの強収縮波群の持続時間には空腹期と食後期との間で有意差は見られず, 又, 収縮力も空腹期と差がなく, 部位別の収縮力でも空腹期と同様に近位結腸>遠位結腸であった.

## 結 語

1. 空腹期には持続時間5~15 minの強収

縮波群が主に結腸起始部に初発し, 肛門側に伝播した. この順蠕動波は全伝播性収縮の85.7%を占めた. 一方, 逆蠕動波は結腸各部位から初発し, 全伝播性収縮の14.3%にすぎなかった.

2. 食餌摂取によって結腸運動は亢進し, いわゆる gastrocolic response が観察されたが, 基本的伝播様式は空腹期と同様であった.

## 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.  
 中山 沃 (1986). 大腸運動の生理. 大腸肛門誌 39: 799-805.

## 遊離腸管平滑筋移植を付加した人工肛門造設術の実験的検討

富山医科薬科大学 第二外科

新井英樹, 坂本隆, 竹森繁  
田近貞克, 鈴木康将, 笠木徳三  
吉田真佐人, 永瀬敏明, 田沢賢次  
藤巻雅夫

## はじめに

我々は、第27回、第28回本学会において、遊離腸管平滑筋移植を付加した人工肛門造設術の臨床的有用性と、その組織変化について報告した。Schmidtらは、動物実験でも良好な結果を得たと報告している。今回我々は基礎実験として、雑種成犬5頭を用いて平滑筋を付加した人工肛門造設術を施行し、内圧や排便状況を観察した。さらに移植3ヶ月後に移植部の血流測定や摘出移植片の筋電図測定と組織学的検索を行ったので、その結果について報告する。

## 方 法

8 kg から 10 kg の雑種成犬 5 頭を使用した。まず回盲弁より 6 cm 以上肛門側で結腸を切断し、さらにその肛門側 2 cm の結腸は移植に用いる漿筋層を得るために切除した。人工肛門開口部口側に漿筋層を長軸方向に重ね合わせる様に縫着し、さらにその盲腸側で、結腸・結腸端側吻合を行なった。人工肛門造設部位は、2 頭は正中創に、3 頭は右側腹部とした。術後 2 週から 1 ヶ月目に内圧検査を施行し、術後 3 ヶ月目に再開腹し血流を測定した後に、平滑筋をまきつけた結腸をとり出し、in vitro にて筋電図と収縮曲線を記録し、組織標本を作製した。対照として、平滑筋移植を付加していない同様の人工肛門犬を 3 頭作製した。

## 結 果

1 頭は術後 1 ヶ月半で感染症のため死亡したので検査はできなかったが、排便状況としては、下痢の状態を除いて人工肛門よりの排便はな

かった。内圧検査では、open tip 法では昇圧帯は認められなかったが 4 頭中 3 頭に、Balloon 法で昇圧帯を認め、Balloon 法で昇圧帯を認めたものに人工肛門よりの排便はなかった。他の 1 頭は Bolloon 法でも昇圧帯を認めず人工肛門よりの持続的排便を認めた。尚、平滑筋移植を付加していない同様の人工肛門犬では、人工肛門よりの持続的排便を認め創感染をきたし 2 頭死亡した。

血流測定は 2 頭に対して、全身麻酔下に再開腹し、水素ガスクリアランス法で行なった。関電極を、正常結腸筋層と移植した平滑筋の筋層に刺入固定し、電極接続後基線が安定するまで 30 分以上待ち、水素ガスクリアランスカーブを数回記録した。血流実測図より半減期を求め血流量を算出した。結果は平均すると正常結腸筋層 65.3 ml/min/100 g、移植した筋層では 34.9 ml/min/100 g であった。

とり出した移植平滑筋の漿筋層片を作製し 37°C に保温し 95% O<sub>2</sub> と 5% CO<sub>2</sub> を通気した krebs 液を灌流した標本槽にて筋電図と収縮曲線を 6 時間記録した。電極は先端が約 10  $\mu$  の自作の単極ガラス吸引電極を使用した。図 1 に示す様に正常結腸漿筋層では、3~5 回/分の小収縮波と 1 回/3~4 分の大収縮波が見られ、収縮に少し先行し約 100  $\mu$ V の集合活動電位が認められた。下段の移植平滑筋の漿筋層では 6~7/分の小収縮波のみが見られ、約 70  $\mu$ V の集合活動電位を認めた。

図 2 は組織標本で Azan 染色で呈示している。上部に見えるのが移植漿筋層である。一部にリンパ細胞や膿瘍から肉芽組織となっている部分もあるが筋層は比較的残っている。別の例



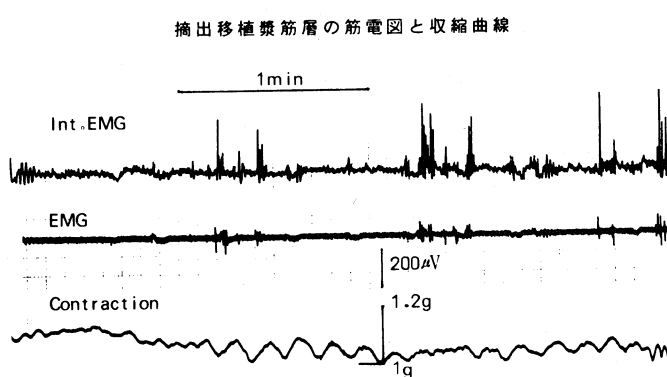
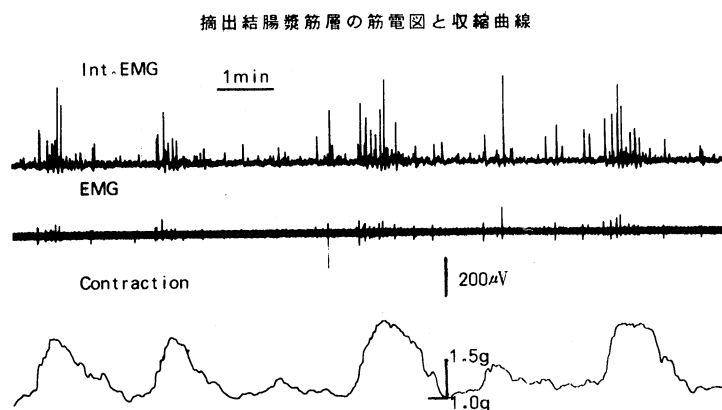


図 1.

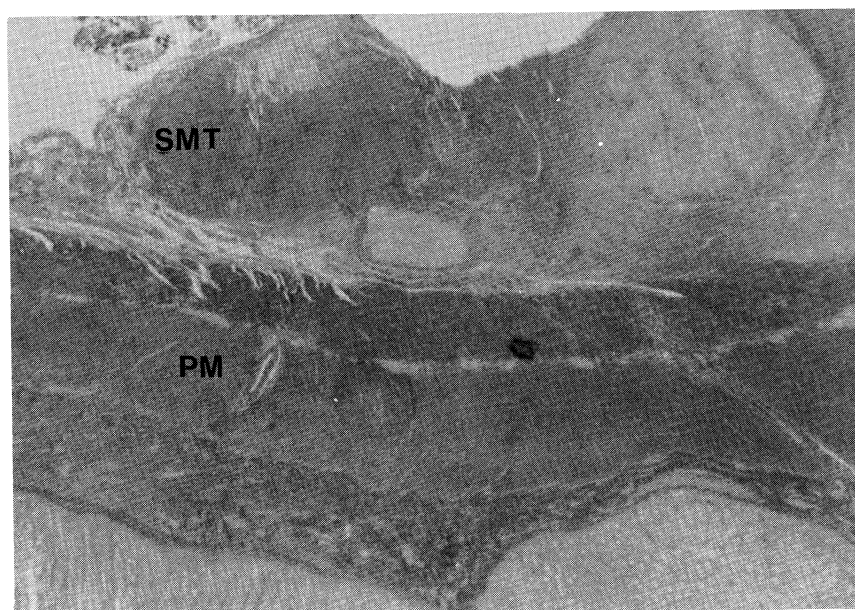


図 2. Azan 染色×2.5  
SMT: 平滑筋移植部  
PM: 腸管筋層

では、筋層が薄く細長くなっている粘膜下層側により強く筋層が消失し肉芽組織となっていた。

## ま と め

遊離腸管平滑筋移植を付加した人工肛門造設犬5頭を作製した。3ヶ月以上経過した4頭のうち3頭には人工肛門周囲の Soiling を認めずほぼ良好な結果であった。移植後3ヶ月での検討では移植片部の血流の保持が認められていた。さらに移植片を摘出し、筋電図測定、組織学的検索を行なった。筋層の変性消失を種々の程度に認めているが、残存した平滑筋では電気活動及び収縮を認めた。今後は、遊離腸管平滑筋の完全な残存生着を得るための方法についてさらに

検討したい。

## 文 献

- 新井英樹ら(1985). 持続的排出の抑制を期待した人工肛門造設術—遊離腸管平滑筋移植付加人工肛門造設術—日本平滑筋誌 **21**: 238-239
- 新井英樹ら(1986). 遊離腸管平滑筋移植付加人工肛門造設術 第2報: 1剖検例における移植平滑筋の組織学的変化について日本平滑筋誌 **22**: 228-230
- Gill, R.C. *et al.* (1986). Human colonic smooth muscle: electrical and contractile activity in vitro. *Gut* **27**: 293-299
- Schmidt, E. *et al.* (1981). Free smooth muscle transplantation. *Muscle transplantation*. p. 253-257.
- 田沢賢次ら (1985). Continent stoma, 外科診療 **85**: 1710-1713

## 先天性 aganglionosis rat 腸管における Auerbach 神経叢の分布 — whole mount 法による観察 —

岐阜大学医学部 第二外科学教室

水 津 博, 竹之内 直 人, 大 西 明 生  
国 枝 克 行, 佐 治 重 豊

## 緒 言

Hirschsprung 病 (以下H病) 腸管の自律神経網の分布様式に関しては未だに不明の点が多い。特に移行部から無神経節部にかけての腸管全周にわたって Auerbach 神経叢の途絶形態を2次元的に観察した研究は皆無に近い。今回我々は筏井らが発見・系統保存し、ヒトH病のモデルラットと考えられている先天性 aganglionosis rat (以下H病ラット) 腸管に whole mount 法を用いて平面的に壁内神経網の分布形態について検索した。

## 対象と方法

対象として生後約1週のH病ラット15匹と同腹の健常対照ラット15匹を用いた。H病ラットのうち13匹はヒトH病の extensive 型に、2匹

は long segment 型に相当するものであった。方法は whole mount 法を用いた Acetylcholinesterase (AChE) 染色により検索した。即ち、十二指腸から大腸に至る摘出腸管を2ないし4cm長ずつ腸間膜付着部側に沿って開き、実体顕微鏡下で粘膜層を剝離除去し筋層のみの伸展標本とし、Karnovsky-Roots 変法を用いて AChE 染色を行った。

## 結 果

正常ラット小腸においては AChE 染色によって茶褐色を呈する Auerbach 神経叢の primary plexus はかなり整然とした格子状を呈し、これは主として内輪筋方向の多数の神経細胞と外縦筋方向の神経線維束から構成されていた (図1, A—以下の図はいずれも左側が腸管の口側, 右側が肛門側である)。大腸ではより密な

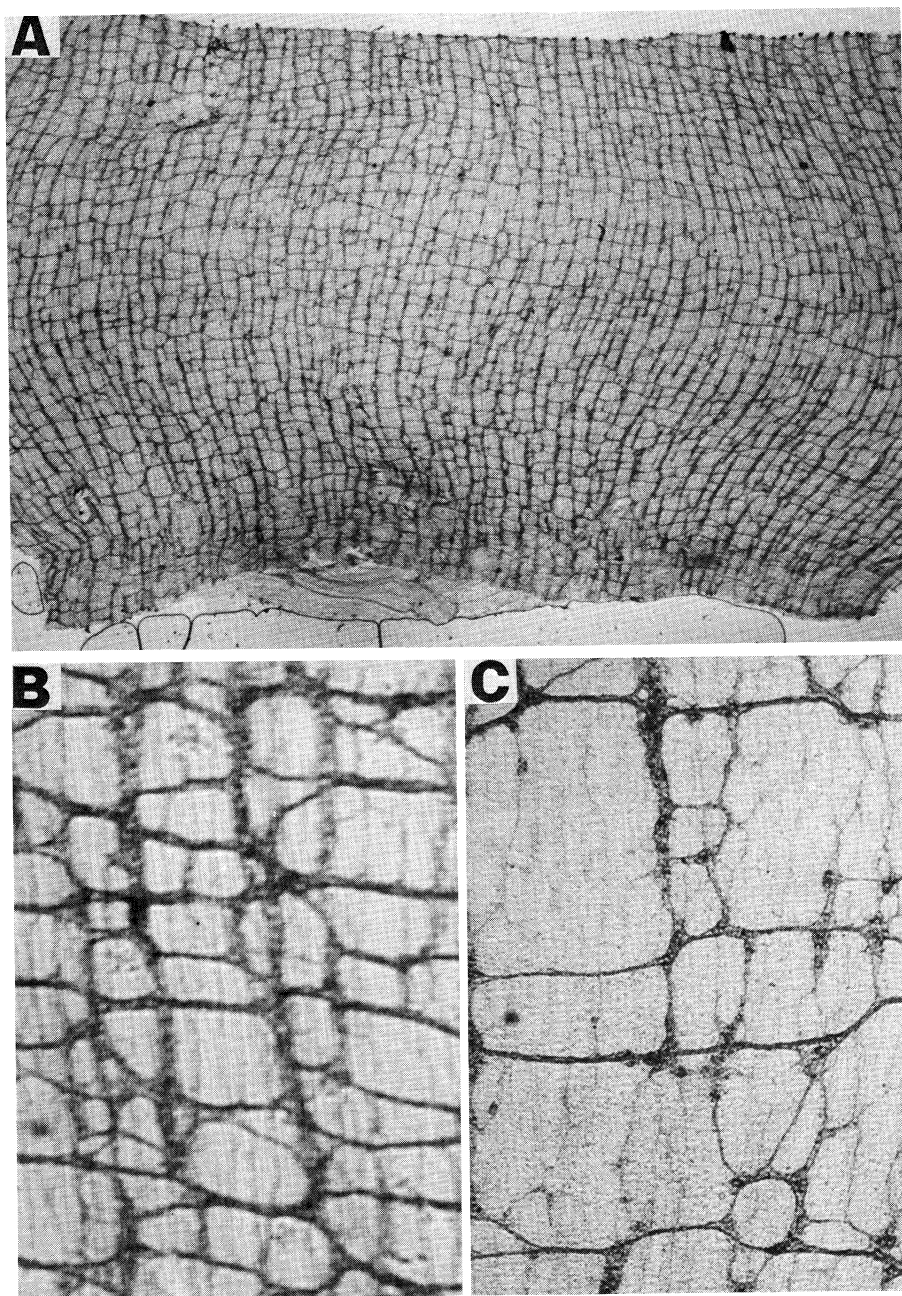


図1. A. 正常ラット小腸 B. 正常ラット十二指腸 C. H病ラット十二指腸

格子を形成するが、Auerbach 神経叢全体の網目構造のパターンは十二指腸から大腸まで続いていた。H病ラットでは十二指腸においてすでに Auerbach 神経叢全体の網目構造は不均一で対照ラットの四角形のものに比べて多角形のも

のが目立った(図1, B, C)。H病ラット extensive 型の拡張した移行部回腸では長軸方向の神経線維束が少なくなり、輪状方向のまばらな神経節細胞と神経線維束とが主に認められた(図2, A)。また、Auerbach 神経叢先進部は腸

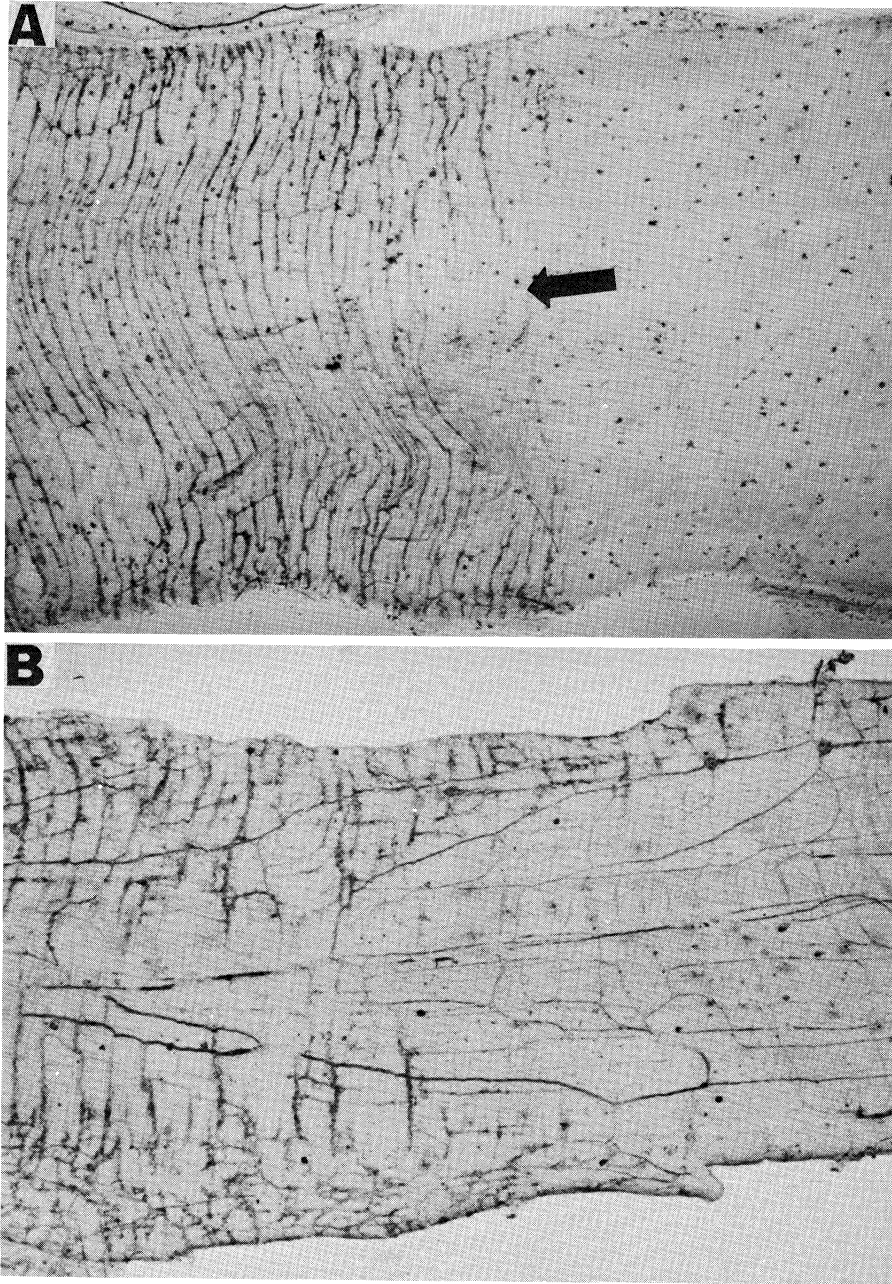


図2. A. H病ラット extensive 型回腸 B. H病ラット long segment 型大腸

間膜付着部側で最も肛門方向に及んでおり、腸間膜付着部反対側（矢印）ではそれより口側水準で終わっていた。無神経節部回腸では腸間膜から進入する外来神経線維はごくわずかであった。H病ラット long segment 型の移行部大腸

においても Auerbach 神経叢は腸間膜付着部側に先進部を有しており、最先進部と思われる神経細胞群より出た神経線維と肛門側の増生した外来神経線維とが近接している所見が認められた（図2, B）。H病ラット extensive 型および

long segment 型ともに無神経節部大腸には腸間膜より進入する外来神経線維を認めたが, Auerbach 神経叢が skip して存在する所見は認めなかった。

### 考察および結論

ヒト H 病の成因は岡本 (1961) の cranio-caudal migration 説で説明され, Gherardi (1960), 小川ら (1986) は神経節細胞が腸間膜付着部反対側で肛門側へ先進すると報告している。H 病ラットに関しては長浜 (1984), 深田 (1986) らが whole-mount 法を用いた観察で, 移行部では Auerbach 神経叢は輪状方向を主体とすると報告しているが, 先進部の分布形態を腸管全周にわたってみた報告は皆無である。今回の研究では先天性 aganglionosis rat 腸管全周に whole mount 法を用いて次の結果が得られた。

1. Auerbach 神経叢は腸間膜付着部側に先進部を有していた。

2. 十二指腸においても Auerbach 神経叢の網目構造が不均一であることより, 消化管の広範囲にわたる自律神経分布の異常が示唆され

た。

3. 十二指腸から大腸に至る範囲においては Auerbach 神経叢は cranio-caudal 方向に連続して進展していた。

4. long segment 型の Auerbach 神経叢最先進部より伸びる神経線維と外来神経線維とが近接している所見を認めた。

### 文 献

- 深田代造 (1986). 正常腸管および無神経節腸管における substance P と vasoactive intestinal polypeptide の分布に関する研究. 岐阜大医紀 34: 731-783.
- Gherardi (1960). Pathology of the ganglionic-aganglionic junction in congenital megacolon. Arch. Path. 69: 520-523.
- 長浜真人 (1984). 先天性 aganglionosis ラット腸管の Auerbach 神経叢に関する病理組織学的研究. 順天堂医学 30: 178-195.
- 小川伸郎ら (1986). ヒルシュスプルング病腸管のいわゆる組織学的移行帯における神経節細胞の分布. 日小外会誌 22: 962-967.
- 岡本英三 (1961). 先天性巨大結腸症の成因に関する研究. 阪大医誌 13: 285-292.

## Congenital Aganglionosis ラット腸管の Myenteric Plexus に関する研究

愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所

長 浜 真 人

岡崎国立共同研究機構 生理研究所

浜 清, 尾 崎 毅

### 緒 言

筏井, 堀江 (筏井ら, 1979; 堀江ら, 1980) の報告した先天性 aganglionosis ラット (以下 CAR) はヒト Hirschsprung 病のモデル動物として適当であると考えられている。今回我々は CAR の Myenteric Plexus (以下 M-Plexus) を二次元的に検討せしめるために伸展標本を主に用い検索した。

### 材料および方法

19 日齢の CAR と, これらと同胎の対照ラットを用いた。伸展標本を用いての Acetylcholinesterase 染色, 抗 Substance P 抗体, 抗 Tyrosine hydroxylase 抗体を用いた免疫組織学的染色, 走査電顕観察は長浜ら (長浜, 1984; Nagahama, *et al.*; 1985) が以前に報告した様に行なった。



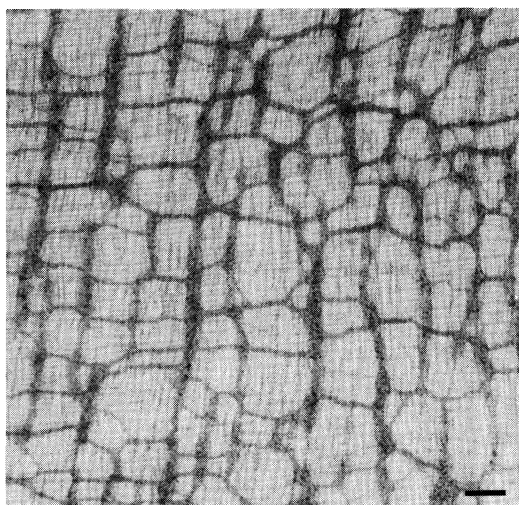


図1. 対照ラットの十二指腸 (ACh-E 染色); 整った網目構造の M-Plexus. 図中の scale bar は全て 10  $\mu$ m.

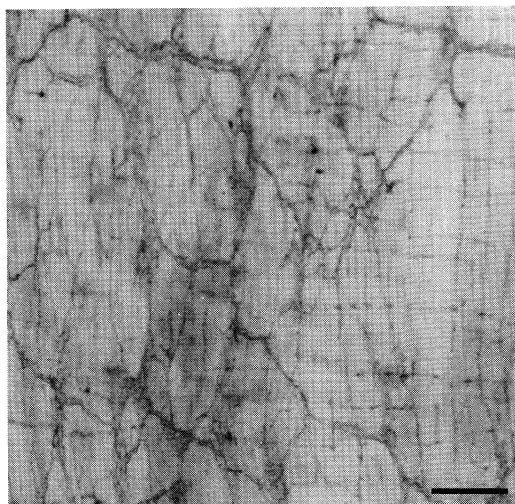


図3. CARの十二指腸 (Tyrosine hydroxylase 免疫染色); 不整な網目構造を呈する M-Plexus.

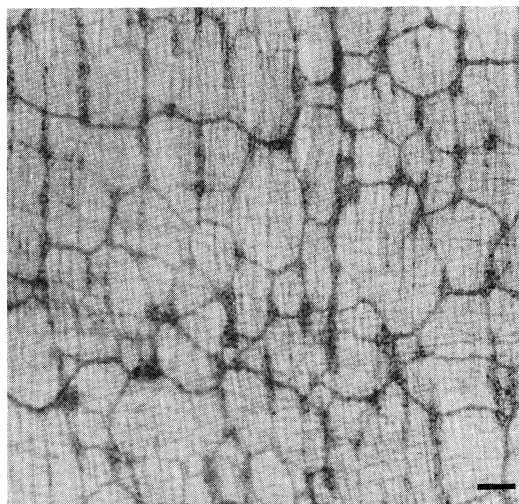


図2. CARの十二指腸 (ACh-E 染色); 網目構造は不整で, 短かい ganglion strandが目立つ.

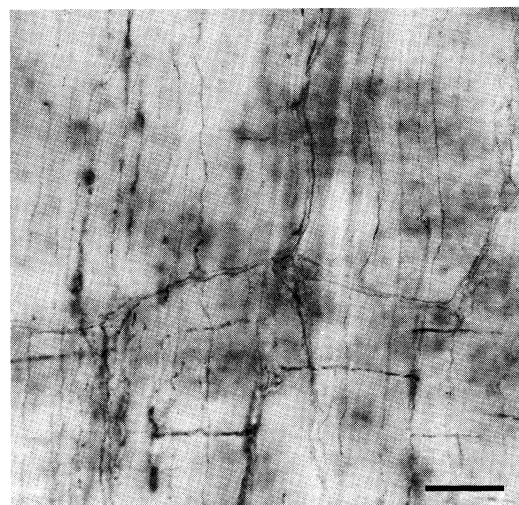


図4. CARの拡張腸管部 (Tyrosine hydroxylase 免疫染色); 疎になり網目密度の減少した M-Plexus.

## 結 果

全ての検索した CAR は腸管内容物を充満し異常に拡張した腸管を有していた。拡張した腸管に続いて狭小腸管を必ず有しており, 多くの例で回腸遠位から直腸に至る長い狭小部を有するのが特徴であった。少数例で結腸中位から直腸に至る短い狭小部を有した。

対照ラットでは M-Plexus は十二指腸から直腸まで比較的正しい格子状像を示したが, CAR では肉眼的には全く異常の認められない十二指腸において, いずれの伸展標本染色法, 走査電顕観察でも M-Plexus は不整なパターンを示し, Ganglion strand は平均して短小で, 対照ラットのそれと比べ明らかに差異があった。拡張した部位では, M-Plexus は肛門側に向う

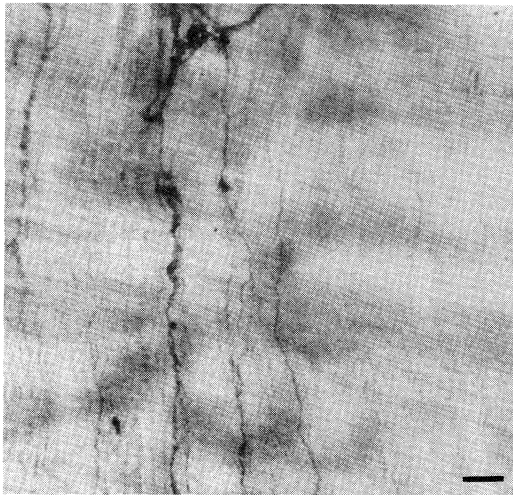


図5. CARの拡張部腸管の遠位部 (ACh-E染色); 右側肛門側ではM-Plexusが消失.

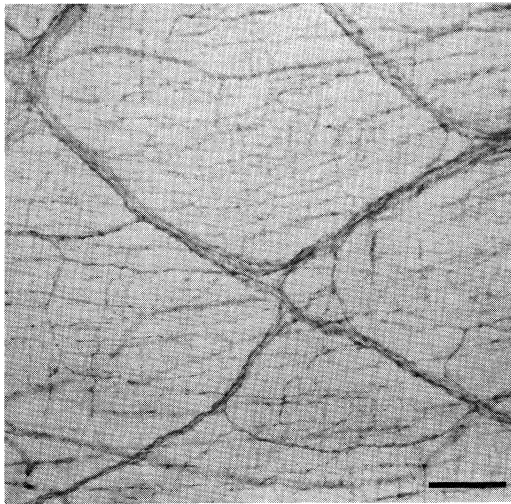


図6. CARの大腸 (Tyrosine hydroxylase免疫染色); 不規則神経線維束および神経線維からなる網状構造.

に従い徐々にその密度を減らし狭小部に移行する以前に消失していた。結腸においては、対照ラットでは見られない径大小不同の不規則な神経線維束からなる、そして明らかにM-Plexusとは異なる神経線維網が存在したが、その中には神経細胞は認められなかった。多数例の長い狭小部を有する群では残存M-Plexus部位と結腸の神経線維網存在部位の中間に神経性組織が極めて少ない部位があった。この部位では一部でTyrosine hydroxylase陽性の線維のみを認めた。

### 考 按

CARと対照ラットのM-Plexusの形態学的差異を指摘した。十二指腸で既に差異を認めたことから、CARの場合は全消化管的な神経発生異常である可能性が示された。

### 文 献

- 後井 洋ら(1979). 先天性 *Aganglionosis Rat* (*Hirschsprung 病 Rat*)の発見とその遺伝学的研究. 先天異常 **19**: 31-36.
- 堀江 弘ら(1980). 先天性 *Aganglionosis Rat*の病理組織学的研究. 日小外会誌 **16**: 549-560.
- 長浜真人(1984). 先天性 *aganglionosis* ラット腸管の *Auerbach* 神経叢に関する病理組織学的研究. 順天堂医学 **30**: 178-195.
- Nagahama, M., Ozaki, T. and Hama, K. (1985). A study of the myenteric plexus of the congenital aganglionosis rat (spotting lethal). *Anatomy and Embryology* **171**: 285-296.

## Hirschsprung 病モデルマウス無神経節腸管での Acetylcholine 放出に関する実験的検討

兵庫医科大学 第一外科

中 井 謙 之, 岡 本 英 三, 豊 坂 昭 弘  
岡 空 達 夫, 能 勢 勝 義, 富 本 喜 文

腸管壁内神経細胞を先天的に欠如している Hirschsprung 病 (以下 H 病) の無神経節腸管においては, 壁内神経細胞に終末を形成すべき外来の交感, 副交感神経の異常な増生を認める事は周知の事実である。しかし, 増生した外来神経が無神経節腸管で如何なる機能を有しているか, 未だに統一した見解が得られていない。今

回, H 病モデルマウスの無神経節腸管を用いて, superfusion method により検討を加えたので報告する。

### 研究対象と方法

形態学的・胎生学的にヒト H 病と同様の所見を有する Piebald lethal mouse 6 匹を対象とし

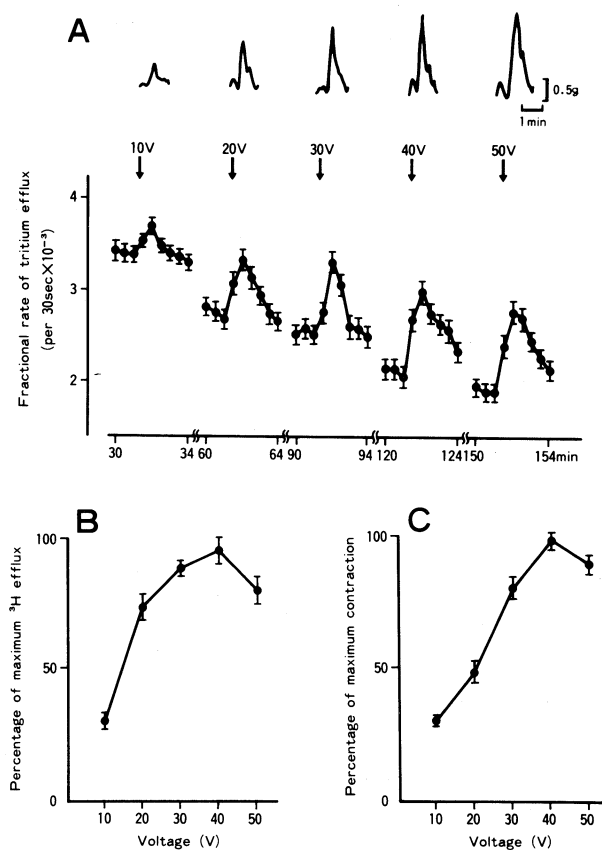


図 1. Control

A: 収縮と tritium 遊離

B: 最大 tritium 遊離の用量反応曲線

C: 収縮値の用量反応曲線



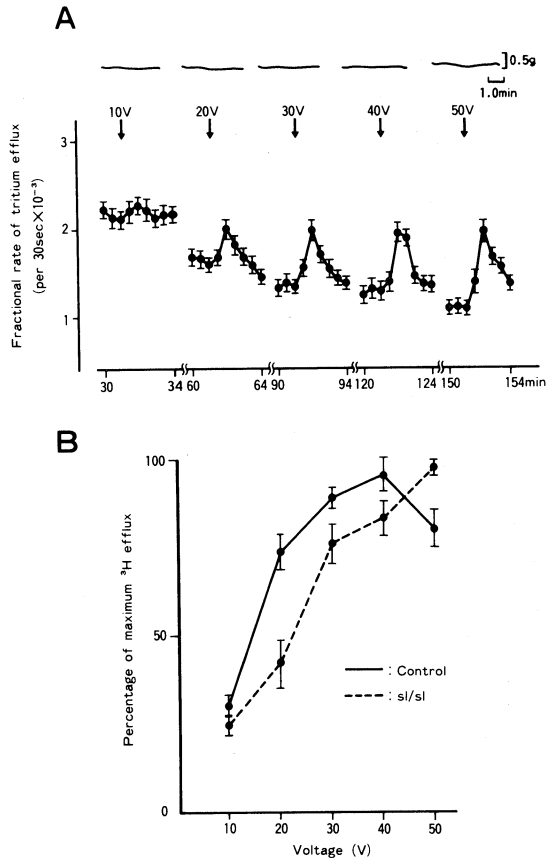


図2. A: H病マウスの収縮と tritium 遊離  
B: 最大 tritium 遊離の用量反応曲線

た. 正常対照には, 腸管に異常を認めない同胞6匹の遠位側結腸を用いた. 摘出した結腸を全層筋条片とし, Taniyama らの方法に準じ  $^3\text{H}$ -choline ( $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ ) を含む Krebs 液で1時間 incubate した後, superfusion system に懸垂して等尺性に張力を記録しつつ, choline の re-uptake を阻止する目的で hemicholinium-3 ( $10^{-5} \text{ M}$ ) を加えた Krebs 液にて, その表面を毎分 1 ml の速度で灌流した. 10 Hz, 0.5 msec, 10 ~ 50 V の経壁刺激を 30 秒加えた際の張力の変化, および 30 秒毎に採取した Krebs 液中の  $^3\text{H}$  量を液体シンチレーションカウンタにて計測した. 経壁刺激は 30 分毎に繰り返し施行した. 実験終了後, 筋条片を Soluen-350 にて溶解し, 組織中の  $^3\text{H}$  量も同様に測定した. なお  $^3\text{H}$  遊離量は Kusunoki らの方法に準じ fractional rate

(遊離した  $^3\text{H}$  量と組織中の  $^3\text{H}$  量の比) として算出した.

## 実験成績

図1は, Control の経壁刺激による反応を見たものである. A は収縮と  $^3\text{H}$  遊離量を表わす. B は  $^3\text{H}$  遊離量の用量反応曲線, C は収縮値の用量反応曲線である. Control では, 経壁刺激の voltage の増加に応じて収縮及び  $^3\text{H}$  遊離量が増加し 40 V で飽和状態となった. 灌流液中に atropine  $1.4 \times 10^{-6} \text{ M}$  投与し, 経壁刺激を加えると, 収縮は消失したが,  $^3\text{H}$  遊離は消失しなかった. tetrodotoxin  $1.5 \times 10^{-5} \text{ M}$  投与では, 収縮および  $^3\text{H}$  遊離共に消失した. 図2 A は H 病モデルマウスの無神経節腸管での経壁刺激による収縮と  $^3\text{H}$  遊離を見たものである. 経壁刺激に応じて, Control と同様の  $^3\text{H}$  遊離が認められた. しかし, B の破線で示す H 病モデルマウス無神経節腸管での  $^3\text{H}$  遊離量の用量反応曲線は, 実線の Control に比し右方に移動していた. H 病モデルマウスの無神経節腸管では, 経壁刺激による収縮はほとんど認められなかった. 実験終了後に測定した組織 dry weight あたりの  $^3\text{H}$ -Choline の取り込み量は, Control の  $461.4 \pm 49.3 \text{ cpm/ng}$  に比し, H 病モデルマウスの無神経節腸管では  $1865.5 \pm 232.2 \text{ cpm/ng}$  と明らかに高値を示した.

## 結 語

Superfusion method を用いて H 病モデルマウスの無神経節腸管における増生した外来神経の機能を検討し, 以下の結果を得た.

1 Choline の取り込みが, Control に比し増加していた.

2 経壁刺激に応じて, Achetylcholine の遊離が認められた.

3 しかし, 経壁刺激による Achetylcholine 遊離の用量反応曲線は Control に比し右方に移動していた.

4 経壁刺激に応じて発生すると思われる収縮はほとんど認められなかった.

以上より, H 病モデルマウスの無神経節腸管

においては、増生を示す外来神経の末端からの伝達物質の放出は示唆されるものの、有効な神経筋接合を形成して、平滑筋に支配を及ぼしているとは考え難い。

## 文 献

Okamoto, E. (1983) 無神経節腸管の病態生理. 日本

平滑筋誌 19: 397~414.

Taniyama, K. *et al.* (1983). GABA evoked Ach release from isolated guinea pig ileum. *Life Sci.* 32: 2349-2353.

Kusunoki, M. *et al.* (1984). Neural GABA release and GABA inhibition of Ach release in guinea pig urinary bladder. *Am. J. Physiol.* 246: R502-509

## Hirschsprung 病モデルマウス無神経節腸管に関する 電気生理学的・薬理学的研究

兵庫医科大学 第一外科

岡 空 達 夫, 岡 本 英 三, 豊 坂 昭 弘  
能 勢 勝 義, 中 井 謙 之, 富 本 喜 文

先天的に腸管の壁内神経節細胞を欠如する Hirschsprung 病 (H 病) の無神経節腸管は肉眼的に狭小化を示し、組織学的には壁内神経節細胞の欠如とともに壁内神経節細胞に終末を形成すべき外来の交感・副交感神経線維の著しい増生を認める。しかし、無神経節腸管が何故狭小化を示すか、増生した外来神経が如何なる機能を有するかに関して統一した見解は得られていない。今回、H 病モデルマウスの腸管を用いて、無神経節腸管の機能に関する電気生理学的・薬理学的検討を行なった。

## 対象と方法

ヒトの H 病と同様の所見を示す piebald lethal マウスの無神経節腸管および移行部腸管を対象とし、正常対照として正常腸管を有する同胞の遠位側結腸を用いた。方法は遠位側結腸全層縦走方向標本を微小ガラス電極を用いた細胞内電位測定法によって、静止時・経壁刺激時の輪状筋膜電位を測定した。経壁刺激は標本の上下に装着した一对の白金電極を通じて行い、30 V, 0.5 msec, 20 Hz の矩形波を用いた。さらに筋層のみの縦切標本に対し二重蔗糖隔絶法によって、静止時の膜電位変化についても検討を加えた。

## 結 果

平滑筋細胞の膜電位は、正常腸管で  $50.0 \pm 0.9$  mV (62) (mean  $\pm$  SEM, 括弧内は細胞数), 移行部腸管で  $49.2 \pm 1.2$  mV (38), 無神経節腸管で  $48.1 \pm 0.9$  mV (30) と三者の間に有意差は認められなかった。さらに静止時の目覚膜活動を二重蔗糖隔法で記録すると、正常対照で規則的な action potential burst が認められた。これらは、atropine (ATR) あるいは tetrodotoxin (TTX) を投与しても変化はなく、また無神経節腸管でも同様に認められた。nifedipine (NIF) の存在下で action potential を抑制しつつ細胞内記録法で膜電位の変化をみると、正常腸管においては数 mV の細かい電位変動が認められた。この電位変動は過分極側にも脱分極側にも認められるが、全ての標本でみられた。ATR ( $0.7 \mu\text{M}$ ) の投与によりその電位変動は軽度減少し、TTX ( $1.5 \mu\text{M}$ ) 投与によりほぼ消失した。移行部腸管ならびに無神経節腸管においては、その電位変動は非常に小さく、ATR あるいは TTX を投与しても変化はなかった (図 1 A)。d-tubocurarine ( $100 \mu\text{M}$ ) あるいは apamin ( $0.5 \mu\text{M}$ ) 存在下では、膜電位が脱分極するにもかかわらず、電位変動は抑制された (図 1 B)。

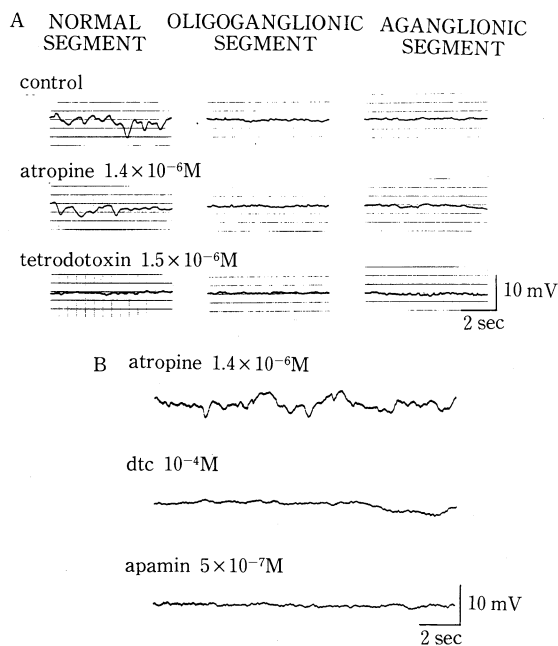
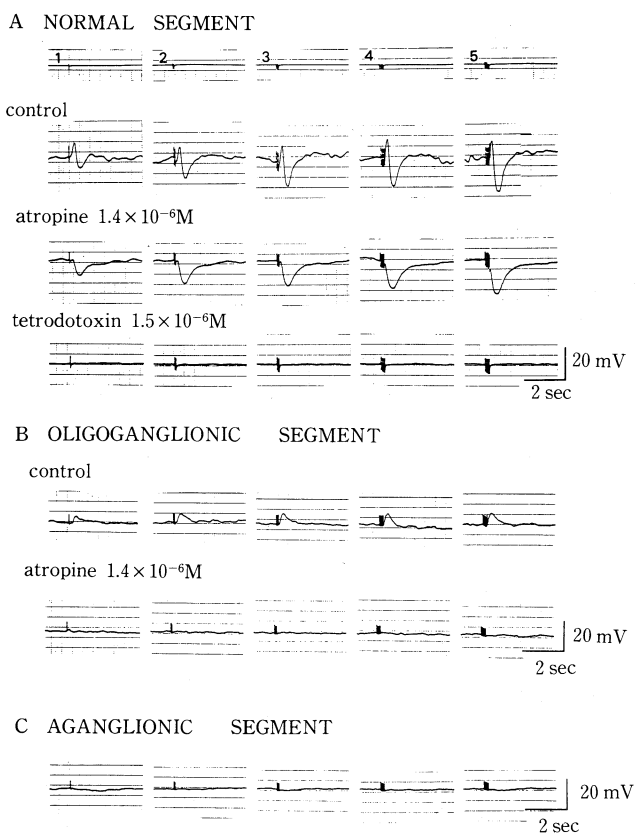
図1. Nifedipine  $0.2 \mu\text{M}$  存在下の静止時自発膜電位（細胞内記録）

図2. 経壁刺激の応答（細胞内記録）

正常腸管では経壁刺激により、興奮性接合部電位 (EJP) と抑制性接合部電位 (IJP) の二相性の反応が認められた。ATR 投与により EJP は消失し、すべての標本が IJP のみの反応となる。そして TTX により EJP も IJP も消失した (図 2A)。無神経節腸管においては如何なる経壁刺激によっても接合部電位は得られなかった (図 2C)。移行部腸管における反応は 8 標本中 2 標本 (25%) にのみ小さな EJP が認められた。残る 6 標本では無神経節腸管と同じく EJP も IJP も認められなかった。移行部腸管で得られた EJP も、ATR によって消失した (図 2B)。

## 結 論

1 静止時の自発膜活動および膜電位に差がなかったことより、無神経節腸管の筋細胞そのものは正常腸管と相違がないと推論された。

2 正常腸管の平滑筋は興奮性および抑制性運動神経の支配を受け、さらに静止時においても on-going な抑制運動神経の活動が認められ、これにより腸管の compliance を形成していると考えられた。

3 無神経節腸管および移行部腸管の平滑筋は運動神経の支配は認め難く、on-going な神経の活動も認めなかった。

4 無神経節腸管で増生している外来神経は平滑筋に支配を及ぼしておらず、狭小化の原因は抑制性神経の on-going な活動の欠如に基づくことが示唆された。

## 文 献

- Okasora, T., *et al.* (1986). Projections of enteric motor neurons in the mouse distal colon. *Gastroenterology*. **90**: 1964-1971.
- 岡空達夫, 他 (1983), Hirschsprung 病無神経節腸管の神経支配に関する研究. 日小外会誌. **19**: 491-497.
- Okasora, T., *et al.* (1986). Electrophysiological and pharmacological study on innervation of the aganglionic colon in Hirschsprung's disease of human and murine model. *Z. Kinderchir.* **41**: 93-96.
- 植木重文, 他 (1979). 疾患モデル動物ハンドブック (川俣順一, 松下 宏). pp. 292-296, 医歯薬出版, 東京.

## 先天性 aganglionosis ラット腸管における glial fibrillary acidic protein (GFAP) の分布に関する免疫組織学的研究

九州大学医学部小児外科

川 名 隆 司, 池 田 恵 一, 後 藤 誠 一  
田 口 智 章, 窪 田 正 幸, 豊 原 敏 光  
生 野 猛, 広 瀬 龍一郎

九州大学医療技術短期大学部 解剖  
灘 修身

## 結 言

GFAP は, Eng ら (1971) により, 多発性脳硬化症の病変部から抽出された分子量が約 47,000 の酸性タンパクで, 中枢神経系の星状膠細胞内の中間径線維を構成するものである。末梢神経系においては, Jessen と Mirsky (1980)

が, ラット結腸筋間神経叢内の神経膠細胞にその局在を証明している。また, Dahl ら (1982) は, 坐骨神経の一部のシュワン細胞に陽性反応が認められたと報告している。我々は, Hirschsprung 病における外来性神経の分布を明らかにする目的で, この病態に類似した先天性 aganglionosis ラット (AR) を実験モデルとして用い,

その摘出腸管に対し GFAP の免疫染色を行い、若干の知見を得たので報告する。

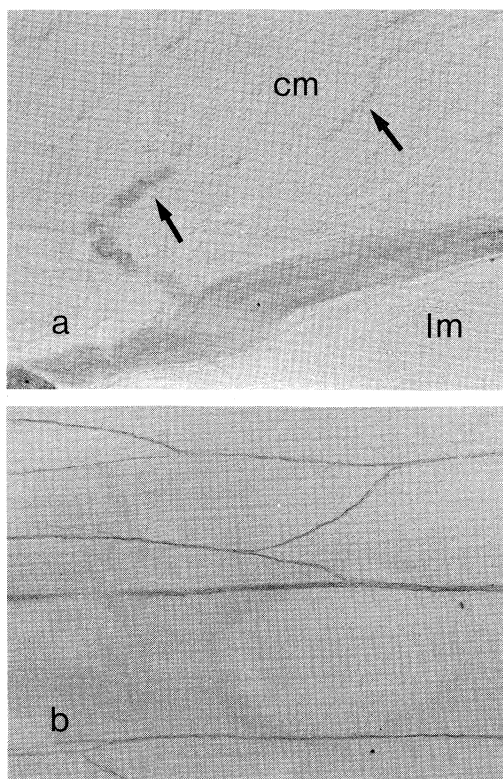


図 1. AR の無神経節部。a. 直腸の凍結切片。壁外から GFAP 陽性の肥大神経線維束が進入。内輪筋層、外縦筋層に多数の分枝が見られる(矢印)。×150。b. 結腸下部の WM 標本。GFAP 陽性の肥大神経線維束が筋層間を上行する。×150。

## 方 法

生後 7 日から 25 日までの AR 7 匹と、同腹正常ラット (CR) 10 匹を対象とした。直腸から回腸上部までの摘出腸管を長軸方向に開き、0.5% ピクリン酸・4% パラホルムアルデヒドを含む 0.05 M, pH 7.3 のリン酸緩衝液で約 3 時間固定後、7% 蔗糖を含む 0.05 M リン酸緩衝液で標本を洗浄した。Costa ら(1980)の方法にて粘膜を剥いで whole mount 標本 (WM) とし、抗 GFAP 抗血清に約 12 時間浸漬後、biotin-streptavidin 法により免疫組織化学的に染色した。また、腸管の一部は、漿膜面にほぼ平行な厚さ  $16\mu\text{m}$  の凍結切片とし、同様の免疫染色を行った。

## 結 果

AR の直腸及び、結腸下部においては、壁外より進入した GFAP 陽性線維が内輪筋層、外縦筋層、及び両筋層間に多数検出された(図 1a)。同部の WM 標本においては、GFAP 陽性の外来性神経は、内輪筋層外縦筋層間をほぼ直線的に上行する数条の線維束として認められた(図 1b)。一部は枯れ枝状に分枝し、隣接する線維束に合流していた。これらの上行する GFAP 陽性線維束は、結腸中部までは認められたが、結腸上部ではほとんど証明されなかった。AR の回腸下部無神経節部においては、GFAP 陽性線維

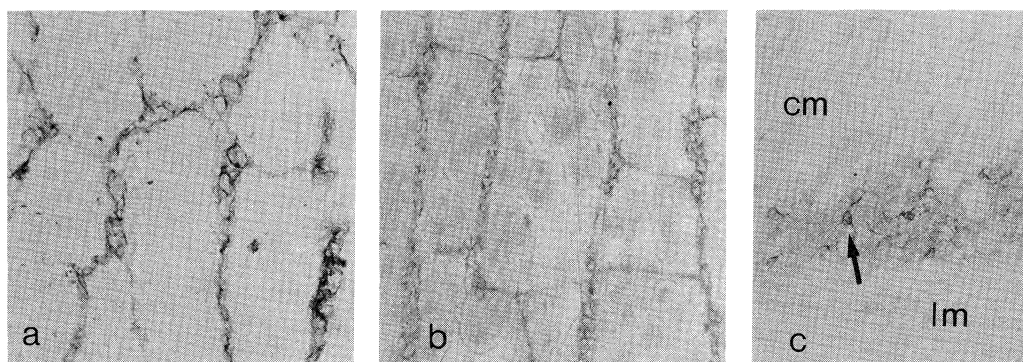


図 2. AR の回腸。a. 移行部の WM 標本。GFAP 陽性の筋間神経叢結合索は不規則な未発達像を示す。×150。b. 正常神経節部の WM 標本。格子状の筋間神経叢を示す。×60。c. 正常神経節部の凍結切片。内輪筋層に GFAP 陽性神経を認めない。矢印は、筋間神経叢における GFAP 陽性神経膠細胞を示す。×150。

は、腸間膜から血管に伴って回腸壁内に入り、主に粘膜下層に分布していたが、筋層間には認められなかった。移行部では、散在する神経節の神経膠細胞に GFAP が陽性であった。また、同部の筋間神経叢は格子状の構造をとらず、結合索は未発達で全体として不規則像を呈していた(図 2a)。CR 腸管及び、AR 回腸上部の正常神経節部では、結合索がよく発達し、GFAP 陽性の筋間神経叢は格子状構造を呈していた(図 2b)。凍結切片においては、筋間神経叢の他、粘膜下神経叢に少数の GFAP 陽性神経膠細胞が証明されたが、内輪筋層における内因性神経には陰性であった(図 2c)。

### 考察及び結論

GFAP は、正常神経節部内輪筋層の内因性神経に付随するシュワン細胞には認められなかったが、無神経節部に見られる外来性神経線維束には陽性細胞が証明された。このことは、抗 GFAP 抗体による免疫染色が AR 腸管に特徴的な外来性神経の同定に有用であることを示す所見と思われる。しかし、すべての外来性神経が GFAP 陽性という訳ではなく、GFAP 陽性神経の分布は、交感神経節後線維であるノルアドレナリン含有神経(勝呂ら, 1986)の分布とは一致していなかった。従って、GFAP は、骨盤神経叢より直腸壁内に入る外来性神経の中の

副交感神経節前線維に付随する神経膠細胞に局在するものと推察される。

無神経節部から正常神経節部への移行部では、神経節細胞は認められるものの筋間神経叢結合索は、不規則な未発達像を呈し、正常な機能を果たし得ない可能性が示唆された。

直腸及び、結腸下部の内輪筋層に多数認められた GFAP 陽性線維は、移行部及び、結腸上部の内輪筋層では証明されなかった。従って、long segment aganglionosis では、骨盤神経叢由来の上行する外来性神経は、結腸中部以上には達し得ていないと思われた。

### 文 献

- Costa, M. (1980). Immunohistochemical localization of polypeptides in peripheral autonomic nerves using whole mount preparations. *Histochemistry* 65: 157-165.
- Dahl, D. (1982). Glial fibrillary acidic (GFA) protein in Schwann cells: fact or artifact? *J. Histochem. Cytochem* 30: 912-918.
- Eng, L.E. (1971). An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain Res.* 28: 351-354.
- Jessen, K.R. (1980) Glial cells in the enteric nervous system contain glial fibrillary acidic protein. *Nature* 286: 736-737.
- 勝呂元彦(1986). Aganglionosis rats 腸管伸展標本における catecholamine 蛍光陽性線維の分布形態について。日本平滑筋誌 22: 241-244

## 消化管神経発生過程における Neurofilament 68K 分画の局在

慶応義塾大学医学部 外科学教室

広 部 誠 一, 横 山 稜太郎, 原 真 一  
黒 田 達 夫, 松 藤 凡, 遠 藤 昌 夫  
勝 俣 慶 三

慶応義塾大学医学部 解剖学教室

相 磯 貞 和, 安 田 健次郎

### 目 的

Neurofilament (NF) は、分子量の異なる 68

K, 160 K, 200 K, の 3 分画より構成される。興味ある事に 3 分画の中でも 68 K が最も primitive な分画で、発生学的にも早期に出現すると

されている。よって NF は神経細胞に特異的なマーカーであるとともに、発生分化のマーカーとしても有効と考えられる。今回我々は哺乳類であるラット胎児における消化管神経細胞の発生分化の経時的变化を、NF の 68 K 分画 (NF 68) に対するモノクローナル抗体を用いて、免疫組織化学的に検索した。

## 方 法

交配翌日を第 1 日として、胎生 11 日から 20 日までのラット胎児を対象として、新鮮無固定凍結連続切片を作製した。免疫組織化学的検索にあたっては、NF 68 に対するモノクローナル抗体 (Elke Debus, clone NR 4) を第 1 抗体とする Avidin-biotin-peroxidase complex 法を用い、光顕にて観察した。

## 結 果

NF 68 は 11 日では消化管に認めないが、12 日では神経管、脊髄神経、さらに食道粘膜周囲の未分化な間葉系に、斑点状に散在する形で認め、同心円状の配列はまだ示していない (図 1)。13 日～14 日では、食道から中腸の近位部までの消化管の粘膜周囲の未分化な間葉系に NF 68

を認める。粘膜層を中心とした同心円状の配列を示し始めており、又細胞間の線維状の結合も認める。この時期には、中腸の遠位部及び後腸に NF 68 を認めない。15 日では、中腸近位部の間葉系は分化し内輪筋層が明らかとなる。その内輪筋層の外側に NF 68 が分布し、きれいな同心円状の配列を示す。中腸遠位部では後腸との移行部付近で NF 68 を認めなくなる。後腸領域である結腸、直腸では 14 日までは NF 68 を認めず、又骨盤神経も骨盤腔まで達していない。15 日では中腸遠位部まで NF 68 を認め結腸には認めないが、直腸では骨盤腔まで発達した骨盤神経の一部が直腸の間葉系の外側へ入りこむ像を認める。16 日に至ると、結腸近位部では間葉系より内輪筋層が分化してきており、この外側に NF 68 を認めるが分布は粗である (図 2)。結腸遠位部では間葉系が比較的分化しているのに NF 68 の局在を認めなくなる。しかし直腸では再び内輪筋層の外側に NF 68 の粗な分布を認めるようになり、さらに骨盤神経と接するレベルでの直腸では内輪筋層の外側に NF 68 を認める (図 3)。また直腸壁に接する部分の骨盤神経には、核周囲に NF 68 が分布する神経細胞が集合しており、その一部が直腸の内輪筋層の外



図 1. 胎生 12 日、食道粘膜周囲の未分化な間葉系に NF 68 を斑点状に散在する形で認める。

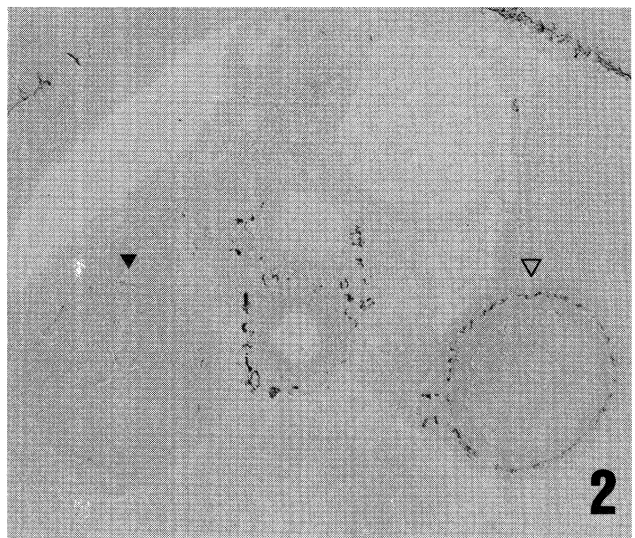


図 2. 胎生 16 日、中腸近位部では分化した内輪筋層の外側に同心円状に NF 68 を認める。(▷印) それと比較して結腸近位部での NF 68 の分布は粗である (●印)

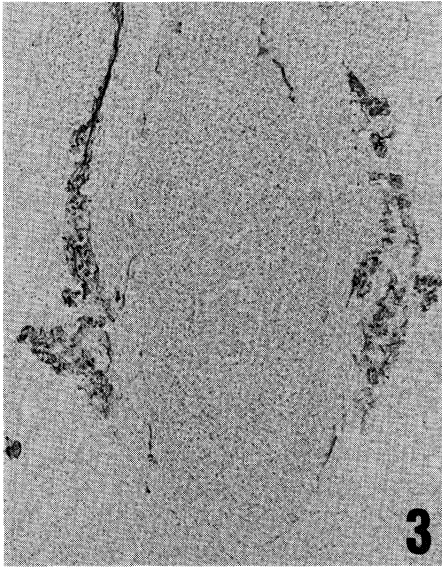


図3. 胎生16日、骨盤神経と接するレベルでの直腸の内輪筋層の外側にNF 68を認める。

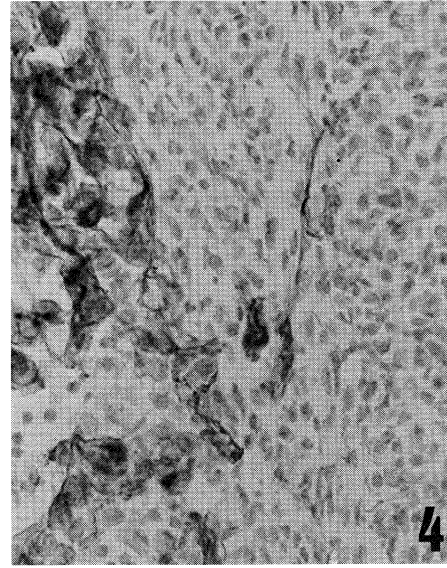


図4. (図3の強拡大) 骨盤神経の神経細胞の一部が直腸の内輪筋層の外側へ入りこんでいる。

側へ入りこむ像を認める(図4)、17日では食道から直腸まで全長にわたりNF 68を認める。

## 考 案

消化管の神経発生と間葉系の分化との関係では、中腸までは未分化の間葉系に神経細胞が出現し、遅れて間葉系より内輪筋層が分化し、そして内輪筋層の外側に神経細胞が整然とした同心円状の配列を示すようになる。それに対して後腸領域では比較的筋層が分化してから神経細胞が出現する傾向にあった。

消化管神経節細胞は神経堤細胞に由来するが、その原基が迷走神経レベルの神経堤のみに存在し神経細胞が消化管の頭側から尾側に向って腸管壁内を遊走し壁内神経叢を形成するという説と、後腸領域では迷走神経レベル以外に腰仙髄レベルの神経堤も消化管神経細胞の原基であるという説があり、未だ意見の一致をみていない。今回の我々が観察した経時的なNF 68の局在の変化では、中腸領域までは頭尾方向の発展を示すが、後腸領域では15日から16日にかけて、直腸では結腸より早期にNF 68を認め、さらに直腸での骨盤神経の関与も認めた。よっ

て哺乳類でも後腸領域では、腰仙髄領域の神経堤細胞が消化管神経発生に関与している可能性が示唆され今後詳細な検討が必要と考えられる。

## 文 献

- Debus, E., Weber, K. and Osborn, M. (1983). Monoclonal antibodies specific for glial fibrillary acidic protein and for each of the neurofilament triplet polypeptides. *Differentiation* 25: 193-203.
- Ito, Y., Sohma, S., and Hirano, H. (1984). Light and electron-microscopic studies on acetylcholinesterase activity in Auerbach's plexus of the developing rat colon. *Histochemistry* 81: 209-212.
- Okamoto, E., Satani, M. and Kuwata K. (1982). Histologic and embryologic studies on the innervation of the pelvic viscera in patients with Hirschsprung's disease. *Surg. Gynecol. Obstet.* 155: 823-828.
- Payette, R.F., Bennett, G.S. and Gershon, M.D. (1984). Neurofilament expression in vagal neural crest-derived precursors of enteric neurons. *Dev. Biol.* 105: 273-287.



## ヒト正常結腸および Neuronal Intestinal Dysplasia における Peptide 含有神経の分布に関する研究

日本大学医学部 第1外科

末岡 均, 宗像 敬明, 森田 建  
富田 涼一, 石原 通臣, 東 義治  
岡部 郁夫

Neuronal Intestinal Dysplasia (NID と省略) はヨーロッパにおいて Hirschsprung 病 (H 病 と省略) の類似疾患として注目されているが, 本邦における報告は少なく, Peptide 含有神経の支配異常に関する検討は十分になされていない。われわれはヒト正常結腸および NID 症例の結腸における Peptide 含有神経支配の検討より, NID の病態を解明すべく試みた。

### 研究対象

正常ヒト結腸は正常排便例で, H 病以外の疾患で手術された 8 例の切除結腸を用いた。NID の AChE 染色による組織学的特徴は, 神経叢と神経節細胞の肥大, 粘膜・筋層における高活性の AChE 神経線維の出現などである。NID 症候群は直腸粘膜の AChE 染色で NID と診断され, 臨床的にも H 病に順ずる根治手術を必要とした 4 例の切除結腸を用いた。

### 研究方法

切除結腸は, Zamboni 液で 4℃, 24 時間固定

後, OCT compound を用いて急速凍結により包埋, 12 μm に薄切し, Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP と省略), Methionine-Enkephalin (Met-Enk と省略), Gastrin Releasing Peptide (GRP と省略) および Substance P (S-P と省略) を蛍光抗体間接法を用いて免疫染色し, 筋層における含有神経線維の分布と免疫活性強度を, 励起波長 460 μm で透過型蛍光顕微鏡にて鏡検した。神経線維の分布は, 360×240 μm 中の神経線維の数を, A: 多い (7 本以上), B: 少ない (3~6 本), C: 非常に少ない (0~2 本) とした。免疫活性強度は蛍光の強さより, (卄): 強い, (卅): 弱い, (+): 非常に弱い の 3 段階に分類し比較検討した。更に Auerbach (A と省略) 神経叢における神経節細胞と varicose 神経線維の数および蛍光性に関して検討した。

### 結 果

ヒトの正常結腸 表 1 に示す如く, ① 内輪筋においては VIP および Met-Enk の各々の

表 1. 正常結腸における Peptide 含有神経線維の分布及び蛍光の強さ

Peptide の種類	Cm (内輪筋)	>lm (外縦筋)
VIP	$\frac{6(A \text{ 卄}) + 2(B \text{ 卄})}{8}$ (症例)	$> \frac{8(C+)}{8}$
Met-Enk	$\frac{6(A \text{ 卄}) + 2(B+)}{8}$	
GRP	$\frac{4(A \text{ 卄}) + 6(B+)}{8}$	
S-P	$\frac{2(A \text{ 卄}) + 6(B+)}{8}$	

含有神経線維が8例中6例に, GRP 含有神経線維が8例中4例に, S-P 含有神経線維が8例中2例に, それぞれA(≡)であった。② 縦走筋においては, 4種のPeptide 含有神経線維の数が8例中8例にC(+)であった。

## NID 結腸

表2, 図1, 図2に示す如く, ① 内輪筋においては, VIP 含有神経線維が4例中2例にA(≡)であった。Met-Enk, GRP, およびS-P 含有神経線維は4例中4例がC(+)であった。② 縦走筋においては, VIP およびGRPの各含有

神経線維は4例中2例がA(≡)であり, S-P 含有神経線維は4例中1例がB(≡)であり, Met-Enk 含有神経線維は4例中1例がB(≡)であった。

## 結 論

1. ヒト正常結腸ではVIP, Met-Enk, GRP およびS-Pの各含有神経線維の分布, 活性ともに外縦筋に比して内輪筋に優位であった。
2. NIDにおいては各含有神経とともに内輪筋に比して外縦筋に優位であった。
3. NIDの内輪筋における各含有神経線維

表2. NID 結腸における Peptide 含有神経線維の分布及び蛍光の強さ

Peptide の種類	Cm (内輪筋)	Im (外縦筋)
VIP	$\frac{2(A \equiv) + 2(C+)}{4 \text{ (症例)}}$	$\frac{2(A \equiv) + 2(B \equiv)}{4}$
Met-Enk	$\frac{4(C+)}{4}$	$\frac{1(B \equiv) + 3(C+)}{4}$
GRP		$\frac{2(A \equiv) + 2(C+)}{4}$
S-P		$\frac{1(B \equiv) + 3(C+)}{4}$

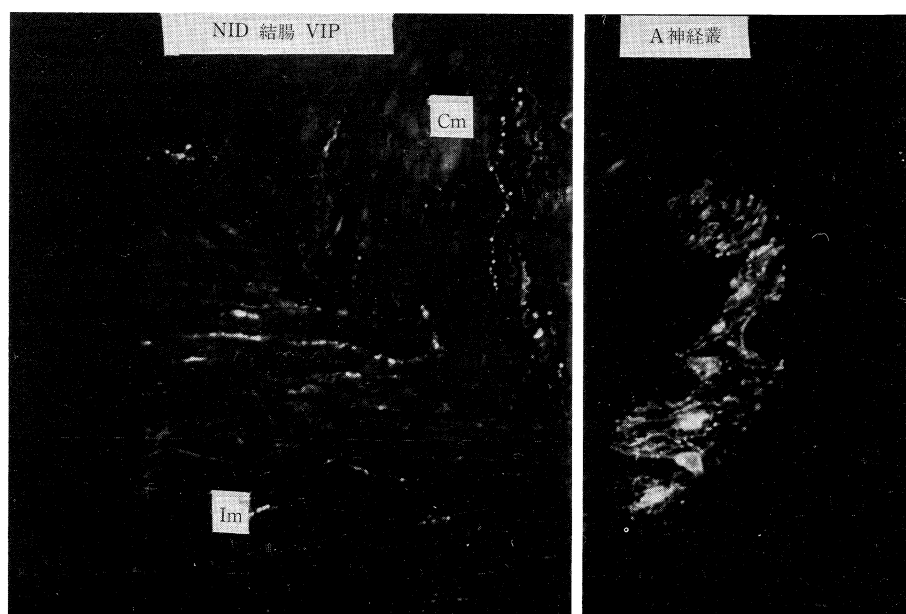


図1. NID 結腸にVIP 含有神経線維はCmよりもImに多数認められ, A 神経叢におけるVIP 含有神経筋細胞とvaricose 神経線維に関しては正常結腸との間に有意差を認めなかった。

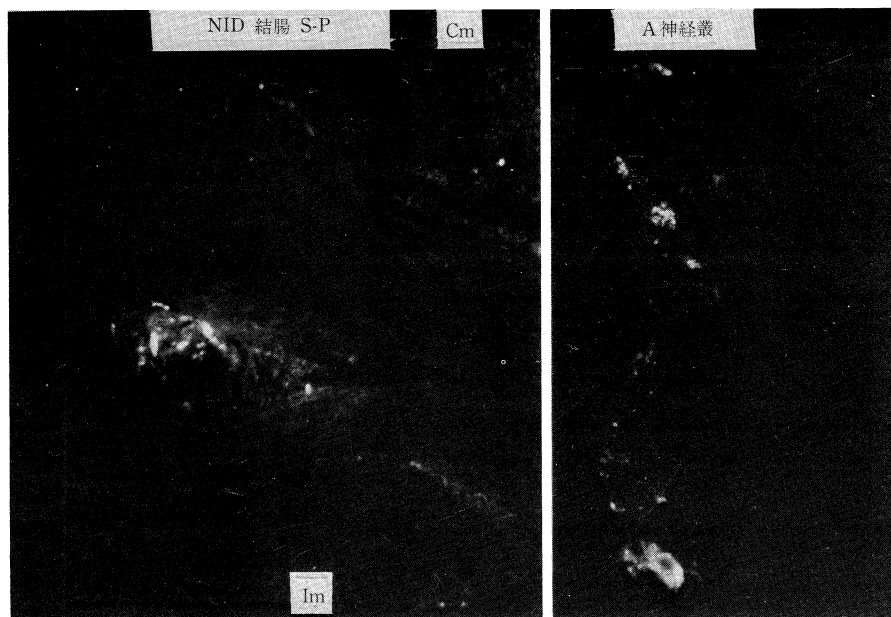


図2. NID 結腸における S-P 含有神経線維は Im には存在するが, Cm には非常に少なく, A 神経叢には S-P 含有神経節細胞が存在するが, その数は正常結腸と比較して少なかった。

は, 正常結腸の内輪筋に比して減少傾向にあった。

4. NID の Auerbach 神経叢における Met-Enk, GRP, S-P 含有神経節細胞数は正常ヒト結腸と比較して減少傾向にあった。しかし, VIP 含有神経節細胞に関しては, 正常ヒト結腸と比較して有意差は明らかでなかった。

## 文 献

- Mcier-Ruge W. (1972). Fortschritte in der diagnostik des agan-glionären Segments. *Päd Pädol Suppl.* 2: 55.  
 Mcier-Ruge W. (1974). Hirschsprung's disease:

Its aetiology, pathogenesis and differential diagnosis. *Current Topics in Pathol.* 59: 131-179.

Schärli AF, Meier-Ruge W. (1981). Localized and disseminated forms of neuronal intestinal dysplasia mimicking Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Surg.* 16: 164-170.

Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge W, et al. (1983). Neuronale intestinale Dysplasie. eine kritische 10-Jahres-Analyse klinischer und biotischer Diagnostik. *Z. Kinderchir.* 38: 305-311.

宗像敬明, 森田 建, 他. (1983). 機能的, 慢性腸管通過障害症例の臨床と病理. *小児科* 15: 1109-1126.

## 正常ヒト内肛門括約筋及び Hirshsprung 病 内肛門括約筋の薬理学的検討

慶応義塾大学医学部 外科

松 藤 凡, 横 山 稔太郎, 原 真 一  
広 部 誠 一, 黒 田 達 夫, 遠 藤 昌 夫  
勝 俣 慶 三

杏林大学医学部 小児外科

葦 沢 融 司

我々は今までに、内肛門括約筋の薬理学的検討を行うための動物実験としてラットの内肛門括約筋に対する実験について報告してきた。しかしラットの内輪筋肥厚部としての内肛門括約筋は極めて狭小であり、内肛門括約筋を対象とする研究には不適當であった。そこで今回は正常ヒト内肛門括約筋について、その神経支配に関する薬理学的検討を行った。さらに腸管壁内神経節細胞を欠く Hirshsprung 病（以下H病）の内肛門括約筋に関する若干の検討を加えた。

### 実験材料及び方法

正常ヒト内肛門括約筋標本として腹会陰式直腸切除術及び痔核切除術の際採取した内肛門括約筋筋条片を実験に用いた。またH病内肛門括約筋標本は我々の行っている Soave-伝田法による根治術の際に採取した。内肛門括約筋筋条片は筋線維の方向にオルガンバス内に1~2gの張力下に懸垂し、その等尺性張力変化を記録した。オルガンバス内には37℃の Krebs 液を満たし O<sub>2</sub> 95%, CO<sub>2</sub> 5% の混合ガスを通気した。

オルガンバス内に、交感及び副交感神経系の各種薬剤を投与し筋条片の反応を記録した。さらに筋条片の両端に設置した白金電極を介してフィールド刺激を加え筋条片の反応を記録した。

### 結 果

正常ヒト内肛門括約筋筋条片は1分間12~16回の頻度で律動的収縮を示した。一方H

病内肛門括約筋筋条片では1分間9~16回の頻度の律動的収縮と20~60秒間持続する拘縮様収縮を同時に認めた。この拘縮様収縮は正常ヒト内肛門括約筋筋条片では認められなかった(図-1a, 2a)。

正常ヒト内肛門括約筋筋条片は norepinephrine (NA)  $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  Mol にて収縮した。また  $\beta$ -agonist である isoprenaline  $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$  Mol に弛緩した(図-1b, c), acetylcholine (ACh) では標本によって弛緩反応のみ示すものまたは収縮のみを示すものがあつた。

H病内肛門括約筋筋条片は NA  $10^{-6}$  Mol にて収縮。ACh  $10^{-6}$  Mol には軽度の収縮を示した(図-2b)。共同研究者の葦沢らによると正常結腸及びH病の無神経節細胞腸管のいずれにおいても NA で弛緩、ACh にて収縮反応が観察されており、結腸と内肛門括約筋では NA、ACh に対する反応が異なっていた。正常ヒト内肛門括約筋筋条片はフィールド刺激にて弛緩した。この弛緩反応は atropine, phentolamine, propranolol ではブロックされないことから non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory nerve を介した反応であると考えられた(図-1d)。H病内肛門括約筋筋条片はフィールド刺激にて収縮した。パルス幅 0.5 msec, 5 Hz の刺激条件は神経のみを刺激する条件であり、この収縮反応は神経を介した反応であると考えられる。(図-2c)

### ま と め

1. 正常ヒト内肛門括約筋筋条片は  $\alpha$ -

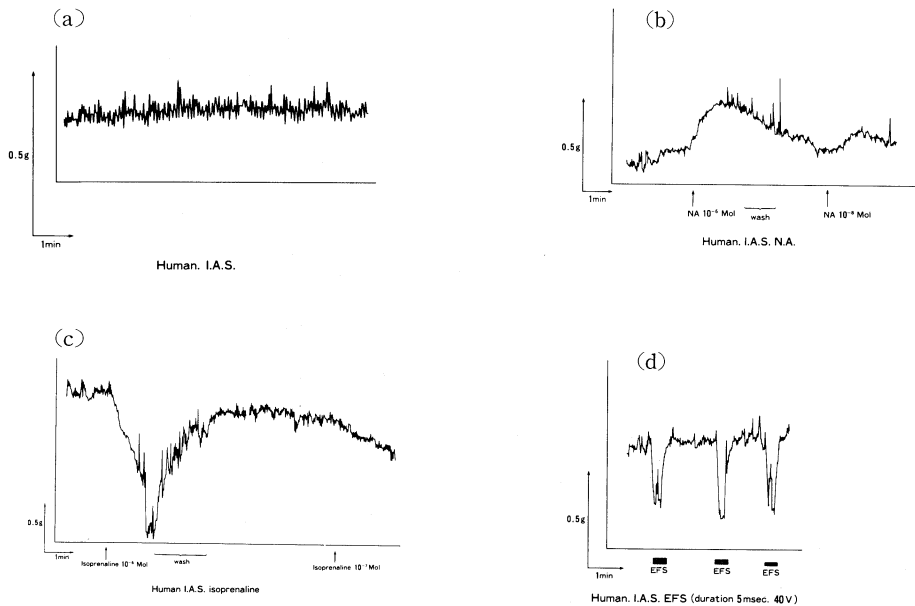


図1. 正常ヒト内肛括約筋

- a. 自動能, 及び b.  $NA 10^{-8} \sim 10^{-6}$  Mol.  
c. isoprenaline  $10^{-7} \sim 10^{-6}$  Mol. d. EFS に対する反応

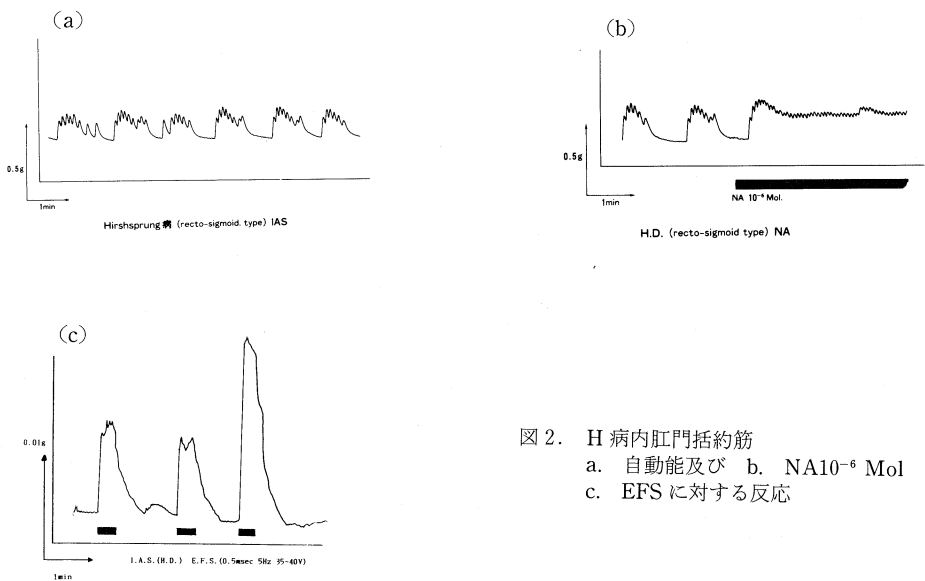


図2. H 病内肛門括約筋

- a. 自動能及び b.  $NA 10^{-6}$  Mol  
c. EFS に対する反応

agonist で収縮,  $\beta$ -agonist で弛緩した。

2. 正常ヒト内肛門括約筋筋条片のフィールド刺激にて non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory nerve を介した弛緩反応が得られた。

3. H病内肛門括約筋筋条片は正常内肛門括

約筋筋条片と異なる自動能を示した。

4. H病内肛門括約筋筋条片は NA, ACh 及びフィールド刺激のいずれにても収縮した。伊川らはH病無神経節細胞腸管に於て副交感神経系の伝達物質である ACh が増加しておりまた

そのムスカリン様レセプターの存在を報告した。また葦沢らによって交感神経系の伝達物質である NA の増加および  $\alpha$  レセプターの存在が確認された。これらの報告及び今回の実験結果から神経節細胞を欠く H 病内肛門括約筋においても外来神経が内肛門括約筋筋条片に作用を及ぼしているものと考えられた。

## 文 献

Burleigh, D.E., D'Mello, A. and Parks, A.G. (1979).

Responses of isolated human internal anal sphincter to drugs and electrical field stimulation. *Gastroenterology* 84: 409-17.

伊川廣道 (1981). Hirshsprung 病における Acetylcholine ならびにそのレセプターに関する研究. 日小外誌 17, 237-247.

葦沢融司ら (1983). Hirshsprung 病無神経腸管における catecholamine, そのレセプターならびに神経支配に関する研究. 日小外誌 19, 1191-1208.

## ヒルシュスプルング病の直腸肛門、結腸内圧 —二次的除神経腸管との対比—

三重大学医学部 第二外科

天 野 信 一, 塚 本 能 英, 桜 井 厚 二  
梅 原 規 子, 鈴 木 宏 志

私どもはこれまで直腸肛門内圧検査からみたヒルシュスプルング病の特徴が肛門管基礎律動収縮波数の著明な減少と、直腸伸展刺激に対する肛門管基礎律動収縮波の抑制欠如にみられる直腸肛門反射の欠如、すなわち内肛門括約筋のアカラシアであることを報告してきた。また結腸壁内神経節細胞の変性、減少を伴う segmental oligoganglioneurosis による結腸偽性腸閉塞症において食道アカラシア同様メコリール試験が陽性であることから腸管壁内神経節細胞破壊時の腸管攣縮と同様の病態により腸閉塞をきたした例を報告してきた。

今回、ヒルシュスプルング病の結腸、直腸肛門内圧を測定し、塩化メタコリン、硫酸アトロピンによる影響をみ、食道アカラシアの食道内圧、結腸 segmental oligoganglioneurosis の結腸内圧の成績と比較検討したので報告する。

## 対象と方法

対象はヒルシュスプルング病患者 5 例、いずれも乳児、人工肛門造設例であり、short segment 型、S 状結腸人工肛門造設 4 例、long seg-

ment 型、横行結腸人工肛門造設 1 例である。また成人、食道アカラシア 6 例、結腸 segmental oligoganglioneurosis 2 例をも対象とした。

結腸、直腸肛門内圧および食道内圧は定量持続注入法により行い、ヒルシュスプルング病では 3 lumen open-tip catheter を用い、側孔受圧部を肛門縁から 2 cm の肛門管、5 cm の直腸、8 cm の S 状結腸におき、安静時および塩化メタコリン 0.03-0.04 mg/kg 点滴静注、硫酸アトロピン 0.0125-0.015 mg/kg 静注投与により行った。成人食道アカラシア、結腸 segmental oligoganglioneurosis では塩化メタコリン 0.02 mg/kg 皮下、硫酸アトロピン 0.01 mg/kg 静注投与により行った。

## 結 果

1. 食道アカラシア: 56 歳女性の食道内圧曲線を示します (図 1A)。塩化メタコリン投与により中央の上二段に示すように食道内圧は著明に上昇し、不規則な収縮をきたし、硫酸アトロピン投与により右のように安静時の状態に戻っている。この反応は他の 5 例においても同

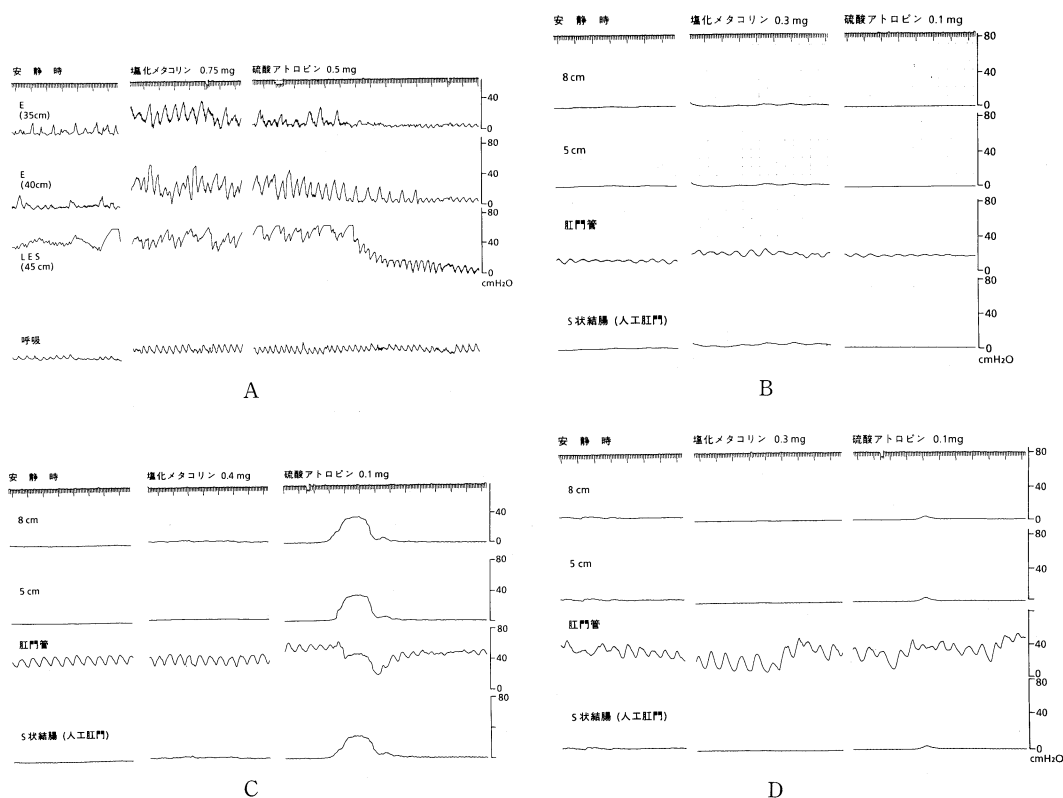


図1. 食道内圧および結腸、直腸肛門内圧の内圧曲線を示す。A: 食道アカラシア, 56才, 女性の食道内圧曲線, B: ヒルシュスプルング病, 7ヶ月, 男児, S状結腸人工肛門造設, short segment aganglionosis, C: ヒルシュスプルング病, 7ヶ月, 女児, S状結腸人工肛門造設, short segment aganglionosis, D: ヒルシュスプルング病, 8ヶ月, 男児, S状結腸人工肛門造設, short segment aganglionosis それぞれの結腸、直腸肛門内圧曲線を示す。

様に認められた。

2. 結腸 segmental oligoanglionosis: 結腸壁内神経節細胞の変性, 減少を伴う segmental oligoanglionosis による結腸偽性腸閉塞症 2例の結腸内圧の成績は塩化メタコリン投与により大収縮波の頻発をみ, 硫酸アトロピン投与により同収縮波の抑制を認めているが, 第28回本学会総会にて報告しているので詳細については引用文献を参照いただきたい。

3. ヒルシュスプルング病; ヒルシュスプルング病患児の結腸、直腸肛門内圧の結果を表1, 図1B, C, Dに示す。安静時の肛門管基礎律動収縮波数は7.0~8.5回毎分と少なく, 結腸、直腸内圧は図1B, C, Dそれぞれ左の如く大収縮波を認める例はみられなかった。塩化メタコリン

投与後肛門管基礎律動収縮波数は6.5~8.5回毎分, 平均  $7.5 \pm 0.8$  回毎分と安静時の平均  $8.1 \pm 0.7$  回毎分に比し, 差を認めず, 図1B, C, Dそれぞれ中央の如く結腸、直腸に大収縮波を認めず, 肛門管内圧の圧高の変化も認められなかった。硫酸アトロピン投与によっては肛門管基礎律動収縮波数は1例で5回毎分と減少を示したが, 平均では  $7.6 \pm 1.5$  回毎分と安静時, 塩化メタコリン投与時と差を認めなかった。直腸、結腸内圧は3例で大収縮波を認め(図1C, D), うち2例でこの大収縮波に呼応し肛門管内圧の下降を認めた(図1C)。しかし2例では大収縮波を認めず, 肛門管内圧の変化をも認めなかった。

表 1. ヒルシュスプルング病患児の結腸, 直腸肛門内圧検査における塩化メタコリン, 硫酸アトロピンによる肛門管基礎律動収縮波数(BRC), 直腸, 結腸大収縮波(MC)および肛門管内圧(Pac)の結果を示す。

ヒルシュスプルング病 (人工肛門造設後)										
	投与前		塩化メタコリン投与後				硫酸アトロピン投与後			
	BRC	MC	mg	BRC	MC	Pac	mg	BRC	MC	Pac
1	8.5	—	0.3	7.0	—	—	0.1	8.0	—	—
2	8.5	—	0.4	8.5	—	—	0.1	8.5	+	↓
3	8.0	—	0.3	7.5	—	—	0.1	8.0	+	—
4	7.0	—	0.2	6.5	—	—	0.1	5.0	+	↓
5	8.5	—	0.2	8.0	—	—	0.1	8.5	—	—
	8.1±0.7		7.5±0.8 (NS)				7.6±1.5 (NS)			

BRC: 肛門管基礎律動収縮波数, MC: 直腸大収縮波, Pac: 肛門管内圧

## 考察および結論

腸管壁内神経節細胞の変性, 脱落が生じた場合, 腸管が攣縮し, 塩化メタコリンに対して過敏な反応を示し, 食道アカラシア, segmental oligoganglionosis など二次的除神経腸管では収縮波の頻発が認められるのに対し, ヒルシュスプルング病の先天性無神経節腸管では反応が認められず, 肛門管基礎律動収縮波数, 肛門管内圧にも変化をきたさず non-innervation の状態にあることが推測された。

## 文 献

天野信一, 他 (1986). Segmental oligoganglionosis による結腸偽性腸閉塞症の結腸, 直腸肛門機能の

検討. 日本平滑筋誌 22: 219-222.

天野信一, 他 (1986). 直腸肛門反射陽性の判定—肛門管基礎律動収縮波の抑制—日本平滑筋誌 22: 225-227.

Hukuhara, T., *et al.* (1961). Effects of destruction of intramural ganglion cells on colonic motility: possible genesis of congenital megacolon. *Jpn. J. Physiol.* 11: 635-640.

Okamoto, E., *et al.* (1967). Selective destruction of the myenteric plexus: Its relation to Hirschsprung's disease, achalasia of the esophagus and hypertrophic pyloric stenosis. *J. Pediatr. Surg.* 2: 444-454.

岡本英三, 他 (1975). 食道アカラシアの病態生理と壁内神経. 日本平滑筋誌 11: 1-14.



内外肛門括約筋の肛門管昇圧帯構成に占める割合および  
昇圧帯形成に対する腸管平滑筋反転移植の  
意義に関する実験的検討

金沢医科大学 小児外科

南部 澄, 伊川 廣道, 中村 紘一郎  
梶本 照穂

石川県立中央病院 小児外科

大浜 和憲

肛門括約筋群の低形成を伴う高位鎖肛では、恥骨直腸筋係蹄内に腸管を正しく通過させ、さらに、外肛門括約筋を温存することによって、continenceを獲得するよう努力が払われてきた。しかし、内肛門括約筋機能障害に対する対策は未だ充分講じられていないのが現状である。そこで、肛門管昇圧帯における内肛門括約筋の意義を知るとともに、内肛門括約筋機能障害に対する腸管平滑筋反転移植術の臨床応用の可能性について検討するため、以下の動物実験を行った。

### 実験方法

体重 7.5 kg から 13.5 kg ( $9.9 \pm 1.9$  kg) の雑種成犬 13 頭を用い、正常群 5 頭、切除群 5 頭、移植群 3 頭の 3 群に分けて検討した。切除群は、外肛門括約筋を可及的に温存し、内肛門括約筋を経肛門的に切除した後、直腸を肛門に吻合した群である。移植群は、内肛門括約筋切除後、Holschneider (1981) の方法に準じ直腸粘膜を抜去し、2 層の腸管平滑筋を反転移植した群である。

この 3 群について、サクシニルコリンクロライド (以下 SCC) 静注前後の肛門管静止圧 (P)、肛門管長 (L)、昇圧帯面積 (S) を測定し、比較検討した。切除群、移植群は、術前の測定値と術後 28 週～32 週時点で行った SCC 静注前後の測定値を比較検討した。

直腸肛門内圧は、12 ml/h の注入速度による constant infused open-tip 法で測定した。測定

は 3 群とも塩酸ケタミン 15～20 mg/kg 筋注後、サイアミラールナトリウム 2.5 mg/kg を静注し、直腸肛門管引き抜き圧曲線、肛門管律動波、直腸肛門反射を測定した。次いで、SCC 4 mg/kg を静注し、筋電図で筋弛緩を確認しながら同一項目について測定した。

昇圧帯面積は、実際の直腸肛門管引き抜き圧曲線で描出された昇圧帯波形を、ルーゼック 500 イメージアナライザーを用いたコンピュータ解析で検討した。

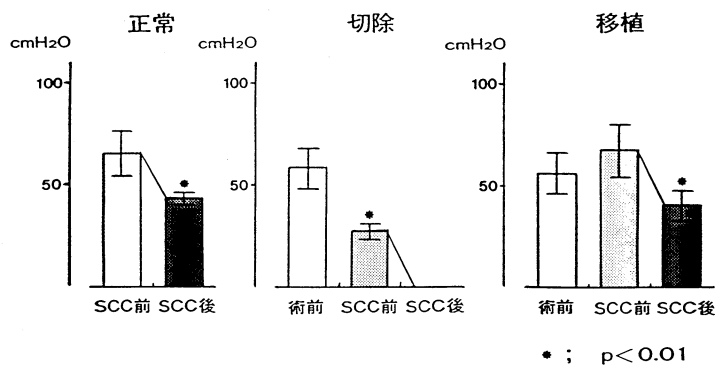
### 結 果

正常群：P の SCC 静注前後の変化は、 $65.1 \pm 11.4$  cm H<sub>2</sub>O が  $42.9 \pm 2.4$  cm H<sub>2</sub>O と有意に減少 ( $P < 0.01$ ) し、L は  $1.6 \pm 0.5$  cm から  $1.0 \pm 0.4$  cm と有意に短縮 ( $P < 0.01$ ) した。S は静注前を 100% とすると  $56.7 \pm 2.3\%$  と有意に減少 ( $P < 0.01$ ) した。しかし、直腸静止圧、肛門管律動波、直腸肛門反射は静注前後において差はなかった (図 1)。

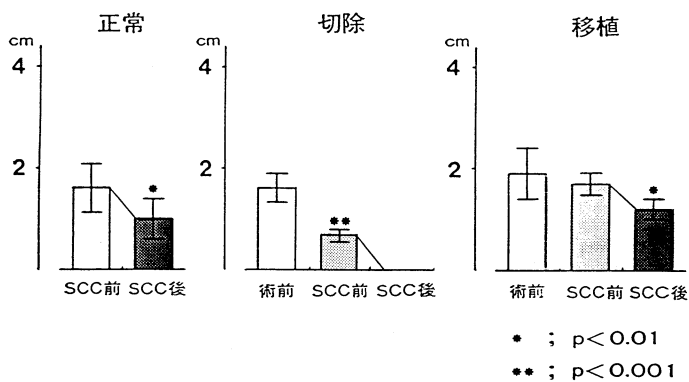
切除群：術前の P は、 $58.4 \pm 9.6$  cm H<sub>2</sub>O であった。内肛門括約筋を切除することにより、 $26.7 \pm 4.1$  cm H<sub>2</sub>O と有意に減少 ( $P < 0.001$ ) した。L は  $1.6 \pm 0.3$  cm から  $0.7 \pm 0.1$  cm と有意に短縮 ( $P < 0.001$ ) した。S は術前を 100% とすると、 $26.1 \pm 3.9\%$  と有意に減少した。次に、SCC を静注することにより、この残存肛門管昇圧帯は完全に消失した (図 1)。

移植群：術前の P は  $55.9 \pm 9.6$  cm H<sub>2</sub>O であった。術後は  $67.1 \pm 12.7$  cm H<sub>2</sub>O であった。

## 肛門管静止圧



## 肛門管長



## 昇圧帯面積

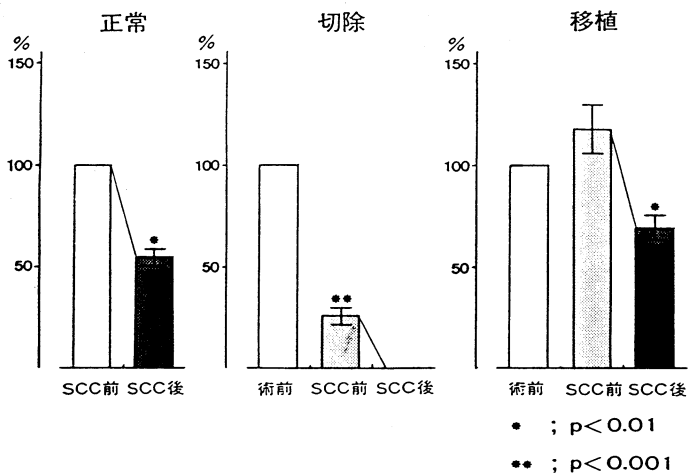


図 1.

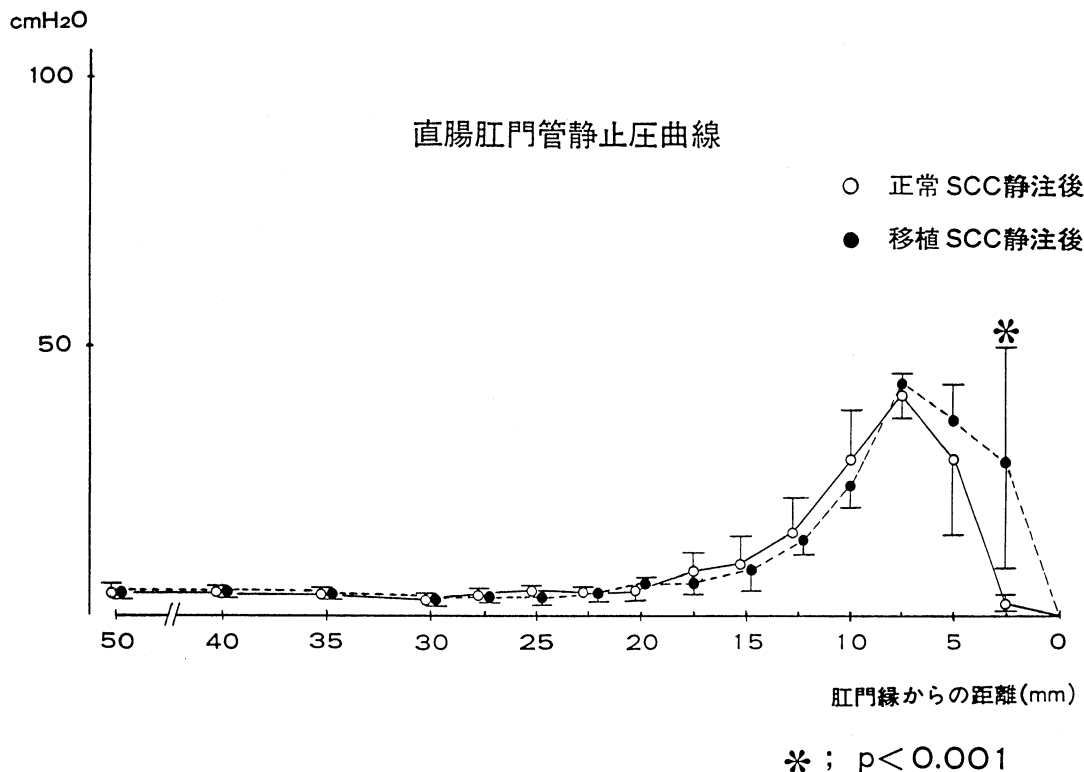


図 2.

SCC により  $40.3 \pm 6.9 \text{ cm H}_2\text{O}$  と有意に減少 ( $P < 0.01$ ) した。L は、同様に、 $1.9 \pm 0.5 \text{ cm}$  から  $1.7 \pm 0.2 \text{ cm}$  と変化し、SCC により  $1.2 \pm 0.2 \text{ cm}$  と有意に短縮 ( $P < 0.01$ ) した。面積は、術前を 100% とすると、術後は  $118.2 \pm 12.0\%$  となり、SCC により  $69.5 \pm 5.7\%$  と有意に減少した。また、SCC で減少した面積は、術後の昇圧帯面積を 100% とした場合では、 $58.8 \pm 4.8\%$  に減少していた (図 1)。

正常群と移植群の SCC 静注後の直腸肛門管静止圧曲線で、肛門縁を O として、口側へ 2.5 mm 毎に実測した静止圧を mean  $\pm$  SD で表わした (図 2)。移植群では、肛門縁から 2.5 mm の間の静止圧が正常群と比べ有意に上昇 ( $P < 0.001$ ) しているものの、正常の内肛門括約筋が構成する昇圧帯と近似した昇圧帯が移植群で形成されていることがわかる。

## 考 察

肛門管昇圧帯の構成に、内肛門括約筋がどの程度関与しているかという問題について、Duthie, Bennett (1964) らは、成人痔瘻術後の内括約筋障害症例の検討から報告している。これによると、昇圧帯の圧に関して、内括約筋が 70% を占め、横紋筋は 30% 程度を占めていると述べている。Freckner (1975) は、仙骨麻酔前後の内圧の変化から、安静時における昇圧帯の圧に、内括約筋は 85%、残りの 15% を横紋筋群が占めていると報告している。また、Hayes (1982) は、安静時の昇圧帯の構成には、外肛門括約筋はまったく関与しないと述べ、内括約筋が最も昇圧帯の維持に重要であると報告した。一方、外肛門括約筋あるいは肛門挙筋群が最も重要な成分であると指摘している報告 (1985) もあり、依然として明確にされていない。

著者らの実験結果から、正常群では、昇圧帯の圧では、内括約筋が65%、外括約筋を主とする横紋筋が35%を占めた。長さでは、内括約筋が60%、横紋筋が40%の割合であった。面積は、内括約筋が55%、横紋筋が45%前後を占めた。内括約筋を切除した場合では、圧は術前の45.7%、長さは術前の43.8%、面積は術前の26.1%が昇圧帯として残存していた。さらに、この残存昇圧帯はSCCにより完全に消失した。すなわち、肛門管昇圧帯の構成には、内括約筋が最も関与していることが示された。また、安静時の昇圧帯構成に、外括約筋を主とする横紋筋も関与していることが示された。

すなわち、昇圧帯の構成に内括約筋が最も関与しているということは、高位鎖肛症例の術後排便機能障害には適切な内肛門括約筋機能賦与術の必要性を示唆するものである。そこで、直腸の2層の平滑筋を反転移植しその効果について検討した。肛門管昇圧帯を形成するという目的からみると、その形成された昇圧帯の圧、長さ、面積は正常群と近似したものであり、さらに、内肛門括約筋により構成される昇圧帯とも近似しており、その有効性が示唆された。

## 結 論

1. 安静時の肛門管昇圧帯を維持する上で、

内肛門括約筋が最も重要であった。しかし、外肛門括約筋を主とする横紋筋群もある程度関与していた。

2. 腸管平滑筋反転移植術は、正常群に近似した昇圧帯を形成することから、肛門括約不全特に、内肛門括約筋賦与術式として有効であることが示唆された。

## 文 献

- Bennett, R.C., Duthie, H.L. (1964). The functional importance of the internal anal sphincter. *Brit. J. Surg.* **51**: 355-357.
- Freckner, B., Euler, C.V. (1975). Influence of pudendal block on the function of the anal sphincters. *Gut*, **16**: 482-489.
- Haynes, W.G., Read, N.W. (1982). Anorectal activity in man during rectal infusion saline; a dynamic assessment of the anal continence mechanism. *J. Physiol.* **330**: 45-57.
- Holschneider, A.M., Hecker, W.C. (1981). Reverse smooth muscle plasty a new method of treating anorectal incontinence in infants with high anal and rectal atresia. *J. Pediatr. Surg.* **16**: 917-920.
- Molander, M.L., Freckner, B. (1985). Anal sphincter function after surgery for high imperforate anus. a long term follow-up investigation. *Z. Kinderchir.* **40**: 91-96.

## 犬の肛門管圧形成における内、外肛門括約筋の役割

九州大学医学部 小児外科

生 野 猛, 池 田 恵 一, 後 藤 誠 一  
田 口 智 章, 窪 田 正 幸, 川 名 隆 二  
広 瀬 龍一郎

福岡市立こども病院 外科

長 崎 彰, 住 友 健 三

## はじめに

従来より肛門管昇圧帯形成因子として内肛門括約筋, 外肛門括約筋等が上げられておりなか

でも内肛門括約筋が最も重要であると考えられてきた。今回我々は犬を用いた実験で肛門管昇圧帯形成因子としての外肛門括約筋の役割に注目し、骨格筋弛緩剤の投与および外括約筋の支

配神経切断が肛門管内圧と内、外括約筋筋電図に与える影響を測定し、外肛門括約筋の肛門管圧形因子としての役割を検討したので報告する。

### 対象および方法

実験には体重 15 kg 前後の雑種成犬 21 頭を用い麻酔は塩酸ケタミン 10~15 mg/kg を筋注した後 10 mg/kg/hr を持続静注した。第 1 群 (n=9) には骨格筋弛緩剤としてサクシン 1 mg/kg (以下 SCC と略す) を用いてその投与前後の内圧と筋電図を測定した。第 2 群 (n=7) は外括約筋の支配神経である両側の後直腸神経、会陰神経を切断したのち創治癒を待ち一週間後に内圧と筋電図を測定した。第 3 群 (n=5) は第 2 群のコントロールとして肛門部の周囲を剥離したのみで神経を温存し一週間後に内圧と筋電図を測定した。肛門管静止圧測定は外径 4 mm で直径 2 mm の side hole を測定孔として持つポリエチレンチューブを使用し、回路内には水を 12 ml/hr で持続注入しながら rapid pullthrough 法にて測定した。筋電図検査は肛門部の背側に小切開を加え直視下に筋肉を剥離し極間 1.5 mm の双極針電極を刺入し、時定数は 0.3 (内括約筋) と 0.003 (外括約筋) に設定した。

### 実験結果

第 1 群では 9 頭中 7 頭に SCC 投与後に肛門管静止圧の著明な低下が見られ平均で投与前の 30.4% まで有意に低下し ( $P<0.001$ )、外括約筋の末梢神経を切断した第 2 群でも肛門管圧は術前の 31.7% に低下した ( $P<0.001$ ) (表 1)。しかし第 2 群同様肛門管周囲を剥離しながら神経を温存した第 3 群では肛門管圧は術前の 88% あり有意差な低下はなかった。また第 1 群では SCC 投与後、直腸圧の有意な低下を認めたが ( $P<0.01$ ) 第 2 群と 3 群では処置前後の直腸圧に有意差はなかった。肛門管律動波数と肛門管昇圧帯幅には SCC 投与や後直腸、会陰神経切断の影響はなかった。また直腸肛門内圧引き抜き曲線では肛門管昇圧帯は通常 2 段階を示し肛門縁より約 2 cm で上昇し始めなだらかになった後、1 cm 付近でもう一段上昇していたが、筋電図にはこの distal 側の圧上昇に一致して外括約筋に著明な activity の増加が見られた (図 1a)。これに対し SCC 投与後では、外括約筋の活動電位は低下しており肛門内圧曲線は低いなだらかな状態のままであった (図 1b)。同様な肛門内圧曲線の変化と外括約筋の活動電位の低下は第 2 群でも見られた。また内括約筋筋電図では第 1 群で SCC 投与直後に一過性の spike の減衰が見られたが静止圧測定時には投与前と有意差はなかった。

図 1. SCC 投与及び後直腸、会陰神経切断による直腸肛門内圧の変化

		Mean±SE			
		直腸圧 (cmH <sub>2</sub> O)	肛門管圧 (cmH <sub>2</sub> O)	昇圧帯幅 (cm)	肛門管律動波 (c/min)
第 1 群 (n=9)	処置前	6.8±0.8	55.2±4.4	1.4±0.16	29.2±1.8
	処置後	4.0±0.8**	16.4±2.6*	1.8±0.07	27.9±1.9
第 2 群 (n=7)	処置前	5.8±1.0	58.7±5.1	1.9±0.17	25.9±1.0
	処置後	3.7±0.5	18.6±5.0*	1.5±0.17	25.5±1.4
第 3 群 (n=5)	処置前	6.0±2.2	55.2±9.3	1.7±0.18	30.6±1.9
	処置後	3.6±0.7	48.6±1.7	1.6±0.31	28.9±2.3

第 1 群; SCC 投与群, 第 2 群; 後直腸, 会陰神経切断群, 第 3 群; コントロール群

\* $P<0.001$

\*\* $P<0.01$

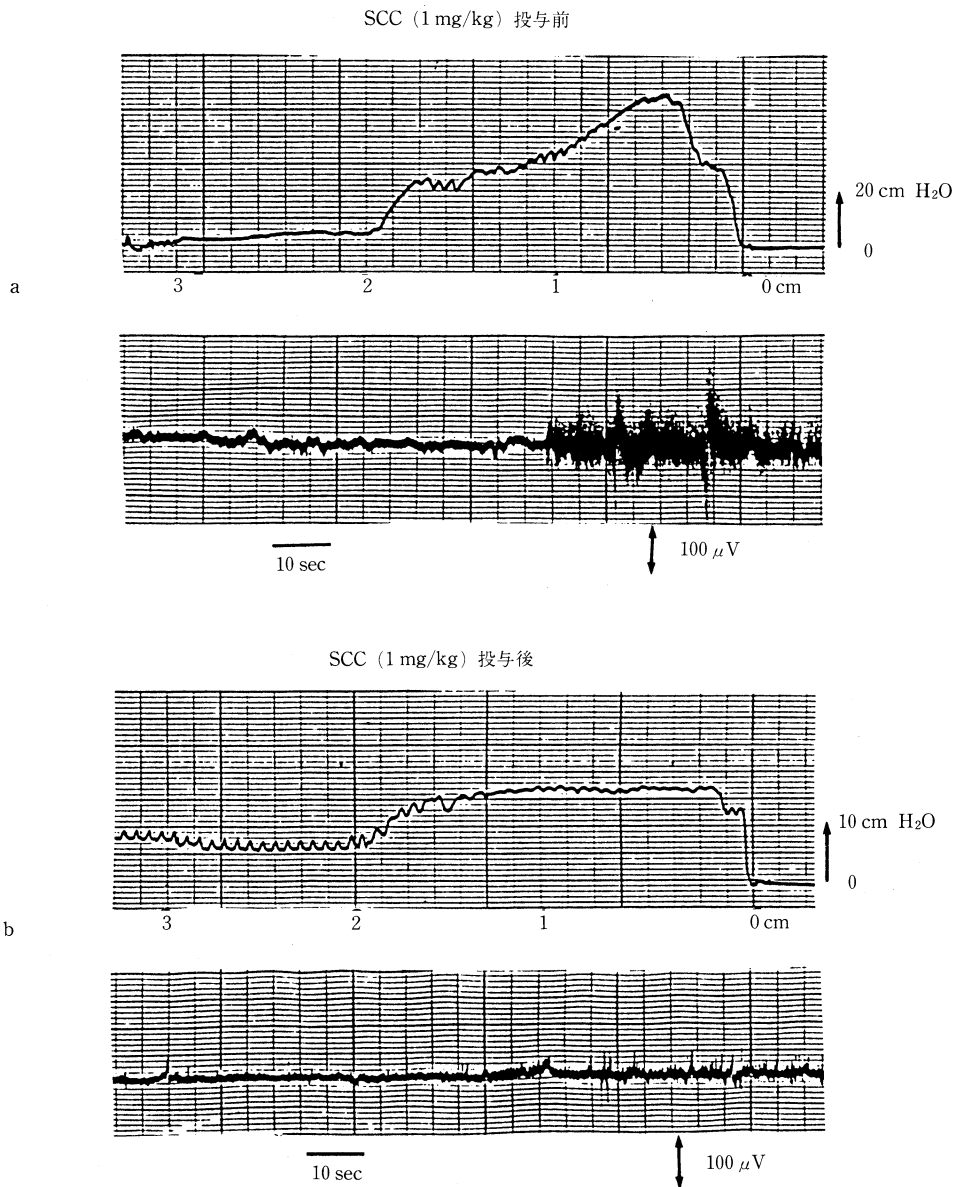


図1. 直腸肛門内圧引き抜き曲線と外括約筋筋電図

- a; SCC 投与前, 肛門内圧は2相性を示し肛門縁より約2 cm で上昇を始め anal canal 側でもう一段高くなり (の上段), 筋電図で外括約筋の activity が増加している (下段)
- b; scc 投与後肛門内圧はなだらかな低い圧を示すのみで (上段) 外括約筋は低い活動電位のままである (下段).

## 考 察

小児外科領域ではこれまで鎖肛術後の排便機能と肛門管静止圧の関係につき良好な continence を得るためにはより正常に近い肛

門管静止圧が必要とされてきた (長崎, 1980). したがって鎖肛術後 continence の不良な症例を治療していくうえで正常の肛門管静止圧構成因子につき検討しておくことは重要である. 肛門管の昇圧帯構成因子としてこれまで内肛門括

約筋の役割を重視した報告が多くみられている (Duthie, 1965; Garrett, 1974)。しかし今回我々の行った犬を用いた実験では第1群, 第2群で各々処置後肛門管圧に著明な低下がみられたこと, また直腸肛門内圧引き抜き曲線と外括約筋筋電図の関係から肛門縁近くに見られた2段目の肛門管圧の上昇が外括約筋の緊張により成されたことが明らかなことなどから, 外肛門括約筋が肛門管昇圧帯圧形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

## 文 献

- 長崎 彰, 他 (1980). 鎖肛術後の排便機能 (直腸肛門内圧検査による評価を中心として). 日小会誌 16: 479.
- Duthie, H.L. *et al.* (1965). Contribution of the external anal sphincter to the pressure zone in the anal canal. *Gut* 6: 64-68.
- Frenckner, B. *et al.* (1976). Influence of autonomic nerve on the internal anal sphincter. *Gut* 17: 306-312.

## 直腸癌低位前方切除術後の直腸肛門反射に関する検討 (とくに刺激の伝達経路について)

岐阜大学医学部 第二外科学教室

大 西 明 生, 竹之内 直 人, 水 津 博  
国 枝 克 行, 佐 治 重 豊

### はじめに

直腸肛門反射の発現には, 被刺激部から内肛門括約筋に至る腸管及び健常な壁内神経叢の連続性が不可欠とも言われているが, 直腸癌低位前方切除術後のように, 一度その連続性が断たれた場合でも吻合部口側の刺激による肛門内圧下降が認められる例のあることが知られている。

今回, このような術後の圧下降の刺激伝達経路における腸管壁内神経の役割を検討するため, 以下の動物実験を行った。

### 対象と方法

1. 体重2 kgの家兎の肛門縁より6~7 cm口側で直腸を横切し, 全層端々吻合して腸管の連続性を一度断ったモデルを作製し, この直腸横切吻合家兎に吻合部口側で1~3 mlのバルーン拡張刺激を加え, 肛門内圧下降の有無を岐大式 constant infused open-tipを用いて術後経時的に観察した。なお処置を加えた家兎は術前に肛門縁より10~12 cm口側でのバルー

ン刺激で反射が出ることを確認しておいた。

2. 体重2 kgの家兎の下部結腸に横切端々吻合を加え, 術後種々の時期で吻合部を含めて約10 cmの結腸を摘出し, 摘出腸管を38℃ Tyrode液中におき, 吻合部口側でパルス幅0.5 msec, 電圧10~50 volt, 毎秒5~20 Hzで3~5秒のフィールド刺激を加えて, これに対する肛門側の反応を腸管横軸方向の等張性収縮にて観察した。なお, 摘出腸管内は可及的に空虚な状態とし, 口側の収縮による肛門側への機械的影響を避けるため, 吻合部の前後を数本のピンで固定した。

3. 吻合部の壁内神経の作動状態を推測するために次のような実験を行った。即ち, それぞれに小孔を開けた2枚のコンドームの膜を約2 mmの間隔で並置し, 家兎正常結腸の摘出標品をこの2つの小孔を通してTyrode液中に実験2と同様にセットし, 膜で隔絶された幅約2 mmの結腸の輪状小範囲にtetrodotoxin  $10^{-7}$  g/mlを作用させるモデルを作製して, 実験2と同様のフィールド刺激を行った。

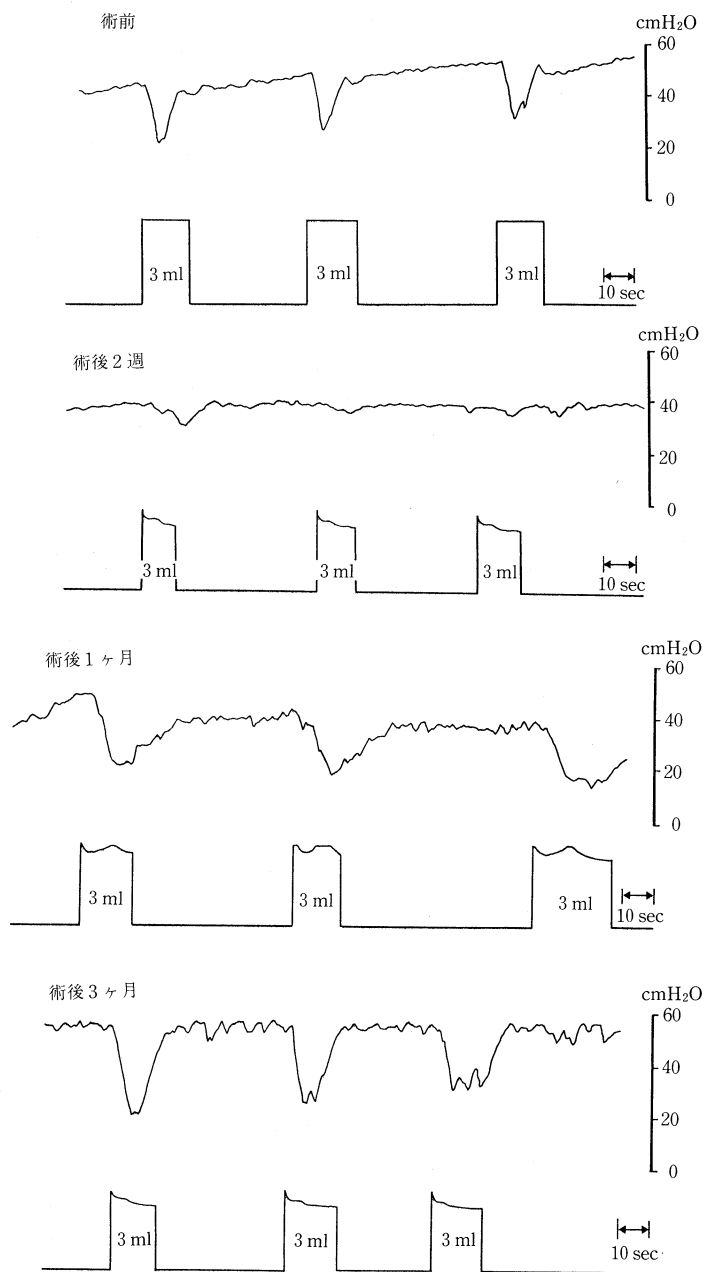


図1. 直腸横切吻合部口側での balloon 刺激時の肛門内圧変化

## 結 果

1. 直腸横切吻合家兎の吻合部口側のバルーン刺激に対する肛門内圧下降は、術後2週では認められなかったが、術後1ヶ月で16例中3例、3ヶ月では14例中10例に認めた。図1に術

後1ヶ月で圧下降を認めた例の内圧曲線の推移を示す。

2. 摘出結腸吻合部の口側のフィールド刺激に対して術後4ヶ月で3例中1例、5ヶ月で3例中2例、6ヶ月で6例中3例に肛門側の収縮反応を認めたが、術後3ヶ月まででは陽性例は



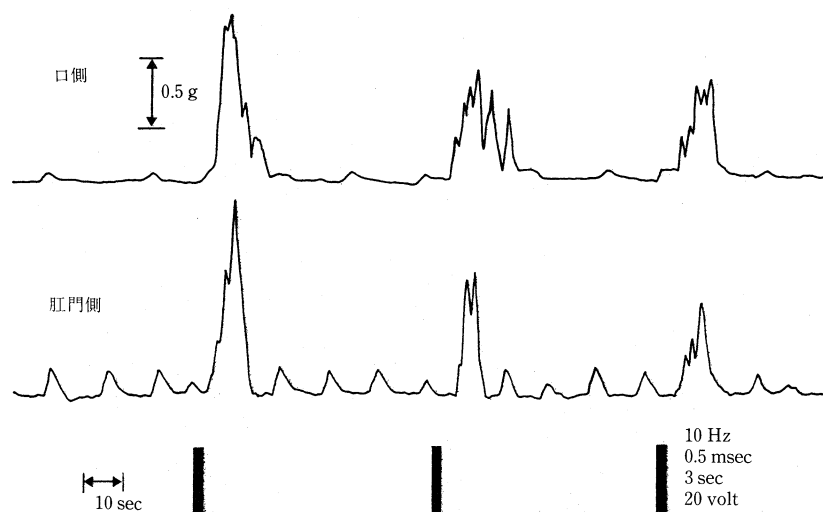


図2. 家兎横切吻合結腸の摘出標品における吻合部興奮伝播—術後5ヶ月の陽性例

得られなかった。図2は術後5ヶ月の陽性例である。

3. tetrodotoxin 作用後は、作用前に認められた口側の刺激に対する肛門側の収縮反応は出現しなくなり(図3)、ごく小範囲の壁内神経の遮断でも腸管の興奮伝播が阻害されられた。また、実験2で吻合部の興奮伝播を認めた例のうち3例の摘出標品について吻合部に tetrodotoxin を作用させてみたが、同様に肛門側の反応は得られなくなった。

## 考 察

当教室では、内視鏡を用いた直視下での電気刺激による直腸肛門反射検査法を施行し、直腸

癌低位前方切除術後9ヶ月以降に吻合部より口側の腸管壁を刺激した際に、肛門側を刺激した場合と同様の圧下降が出現するようになる症例を少なからず経験している(国技, 1987)が、今回の実験でも吻合部口側刺激による肛門内圧下降を示す直腸横切吻合家兎モデル例は術後経過とともに増加した。また、実験2, 3からは、腸管横切端々吻合術後に吻合部口側と肛門側との間の壁内神経興奮の伝播が回復する場合が存在すると考えられ、このような術後の吻合部口側刺激に対する圧下降現象の刺激伝達経路として、吻合部の壁内神経叢の再開通による腸管壁内ルートが存在する可能性が示唆された。

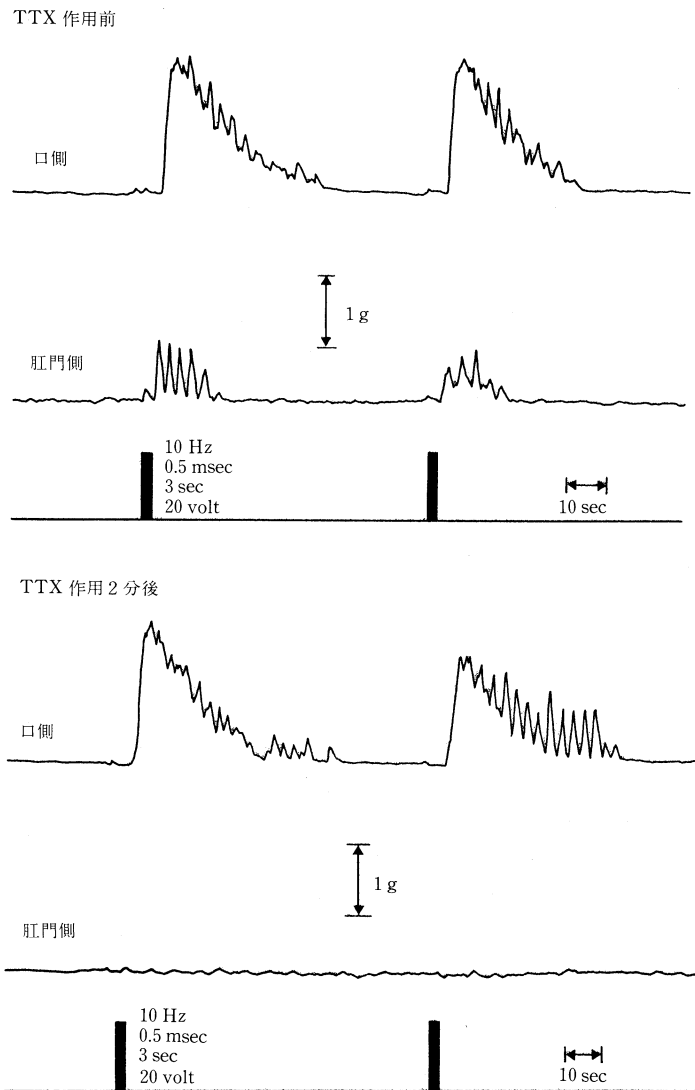


図 3.  $\text{TTX} 10^{-7} \text{ g/ml}$  による部分的壁内神経遮断時の興奮伝播

## 文 献

- 国技克行(1987). 直腸肛門内圧検査に関する研究—とくに内視鏡的電気刺激法について岐阜医紀 **35**: 143-184.
- Lane and Parks (1977). Function of the anal sphincters following colo-anal anastomosis. *Br. J. Surg.* **64**: 596-599.

- 辻村武文(1965). 小腸端々吻合術後における興奮伝播に関する研究. 日平滑筋誌 **1**: 30-41.
- 渡辺克仁(1973). 内肛門括約筋におよぼす粘膜内反射の影響. 日平滑筋誌 **9**: 99-108.
- 矢ヶ崎修(1979). モルモット摘出腸管局所伸展時の輪走筋収縮の口側への伝播について. 日平滑筋誌 **15**: 353-364.

## 腸管平滑筋収縮のベラパミル感受性

東京大学農学部 家畜薬理学教室

唐 木 英 明, 三 井 みの里

カルシウム拮抗薬であるベラパミルはカルシウムチャネルの抑制作用を持つことが知られている。我々はすでに腸管平滑筋の収縮に対するベラパミルの抑制作用について報告した (Karaki *et al.*, 1984) が, 本実験では腸管平滑筋における各濃度の K およびカルバコール収縮のベラパミルに対する感受性の差異について検討した。

## 実験方法

体重約 300 g の白色雄モルモットから盲腸紐を摘出し, その収縮を温度 37 度の栄養液中で等尺性に記録した。

## 実験成績

盲腸紐は外液 K 濃度を 10 mM あるいはそれ以上に増加すると一過性収縮に続いて持続性収縮を発生した。これらの収縮は外液カルシウムの除去により 2 分以内に消失することから, カルシウム流入により維持されるものと考えられた。また, これらの収縮はアトロピン, トリベレナミン, インドメタシンにより影響されなかったため, 受容体を介する収縮ではないものと考えられた。0.01-0.1  $\mu\text{M}$  ベラパミル存在下に K を投与したところ, 20 mM K による収縮はわずかに抑制されただけであったが, 40 mM K による持続性収縮は強い抑制を受けた。他方, ベラパミルにより K 投与直後の一過性収縮はわずかに抑制を受けただけであった (図 1)。また, K による持続性収縮の間にベラパミル 0.01-0.3  $\mu\text{M}$  を累積投与すると, 収縮は濃度依存性に抑制された。そのベラパミルに対する感受性は K 濃度により異なり, 40-80 mM K による収縮は 10-20 mM K によるものより有意に強く抑制され, 前述の成績と一致した。

カルバコール 0.1-10  $\mu\text{M}$  投与により盲腸紐

は一過性収縮とこれに続く持続性収縮を起こした。これらの収縮は外液カルシウムの除去により 2 分以内に消失したが, 1-10  $\mu\text{M}$  カルバコールによる一過性収縮の一部はカルシウム除去液中でも 2 分以上残存した。これらの収縮はアトロピンにより抑制された。カルバコールによる持続性収縮の間にベラパミルを累積投与すると, 収縮は濃度依存性に抑制された。しかしそのベラパミル感受性には差があり, 10  $\mu\text{M}$  カルバコール収縮は 0.1  $\mu\text{M}$  カルバコール収縮より強い感受性を示した。また, ベラパミル存在下に 10  $\mu\text{M}$  カルバコールを投与すると一過性収縮が残る, 持続性収縮はより強く抑制された (図 2)。

## 考 察

盲腸紐は 10-20 mM K あるいは 0.1  $\mu\text{M}$  カルバコールにより活動電位を頻発し, 収縮が発生すること, しかし 40-80 mM K あるいは 10  $\mu\text{M}$  カルバコールにより初期に活動電位の発生と一過性収縮が, 後期には持続的脱分極と持続性収縮が発生することが知られている (Shimo & Holland, 1966; Bolton, 1981)。これらの収縮は膜の持続性脱分極あるいは活動電位により開いたカルシウムチャネルからのカルシウム流入により直接的に, あるいはカルシウムによるカルシウム遊離を介して間接的に, 細胞質のカルシウム濃度が増加した結果であると考えられる。これらのことと本実験の成績を比較すると, 活動電位に依存する収縮のベラパミル感受性は, 低く, 持続性脱分極による収縮の感受性は高い。従って, 活動電位により開くカルシウムチャネルと持続性脱分極により開くカルシウムチャネルは異なったものである可能性が考えられる。

最近, 平滑筋細胞において二種類の電位依存

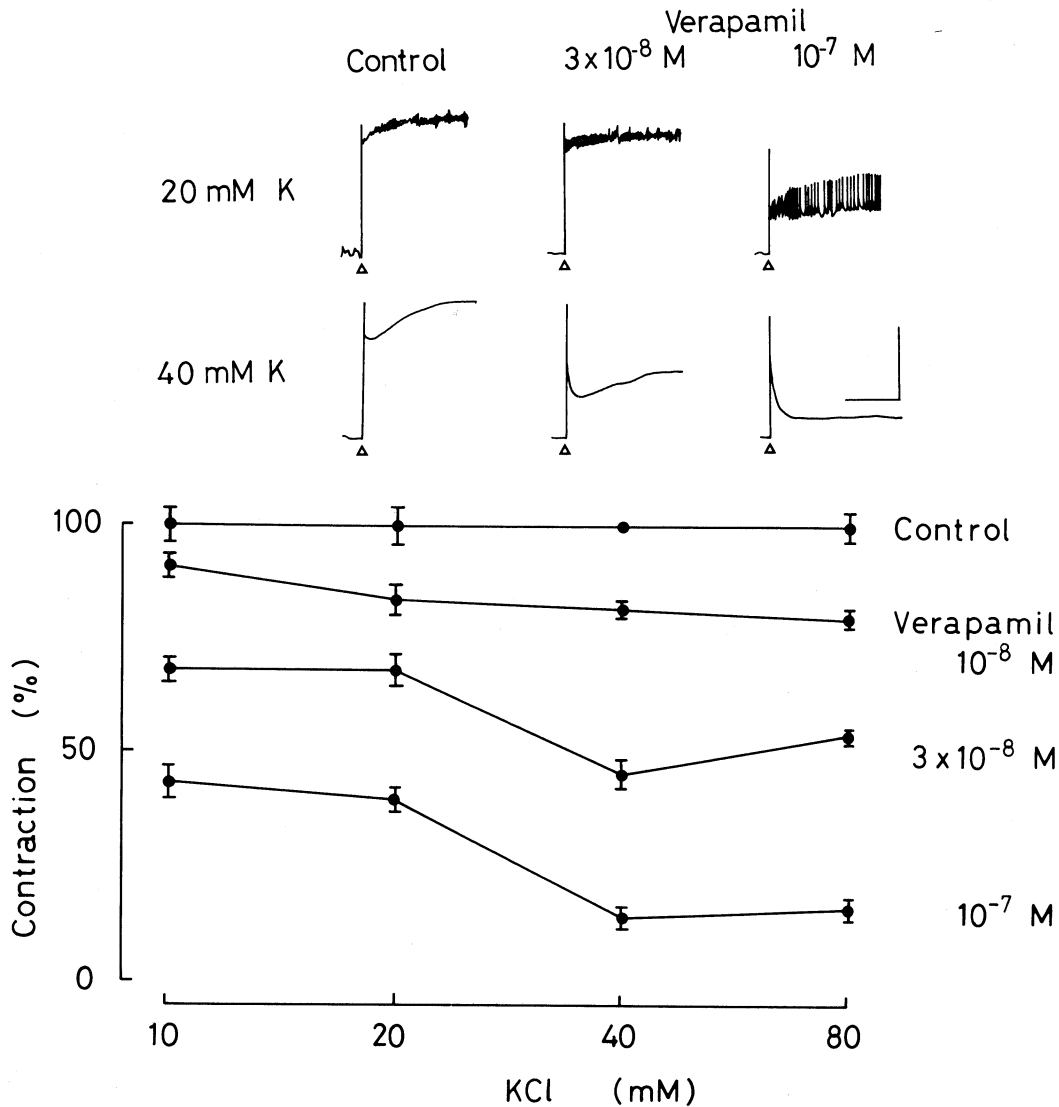


図1. モルモット盲腸紐のK収縮に対するベラパミルの作用。(上)ベラパルミ存在下に20および40 mMKを投与すると、一過性収縮はわずかに、そして持続性収縮は強く抑制されたが、40 mMK収縮はより強い抑制を受けた。縦軸は5 g, 横軸は5分をあらわす。(下)ベラパミルによる持続性収縮の抑制作用を示す。10-20 mMKによる収縮は40-80 mMKによるものより抑制されにくい。

性カルシウムチャネルの存在が明らかにされた。そのひとつは、比較的小さな脱分極により活性化され、速い時間経過で不活化され、カルシウム拮抗薬に対する感受性が低い型、もう一つは、比較的大きな脱分極により活性化され、カ

ルシウム拮抗薬に対する感受性の高い型である (Friedman *et al*, 1986)。我々の実験成績とこの考えとを比較すると、活動電位による収縮は前者のチャネル、持続性脱分極による収縮は後者のチャネルを介するものと考えられる。

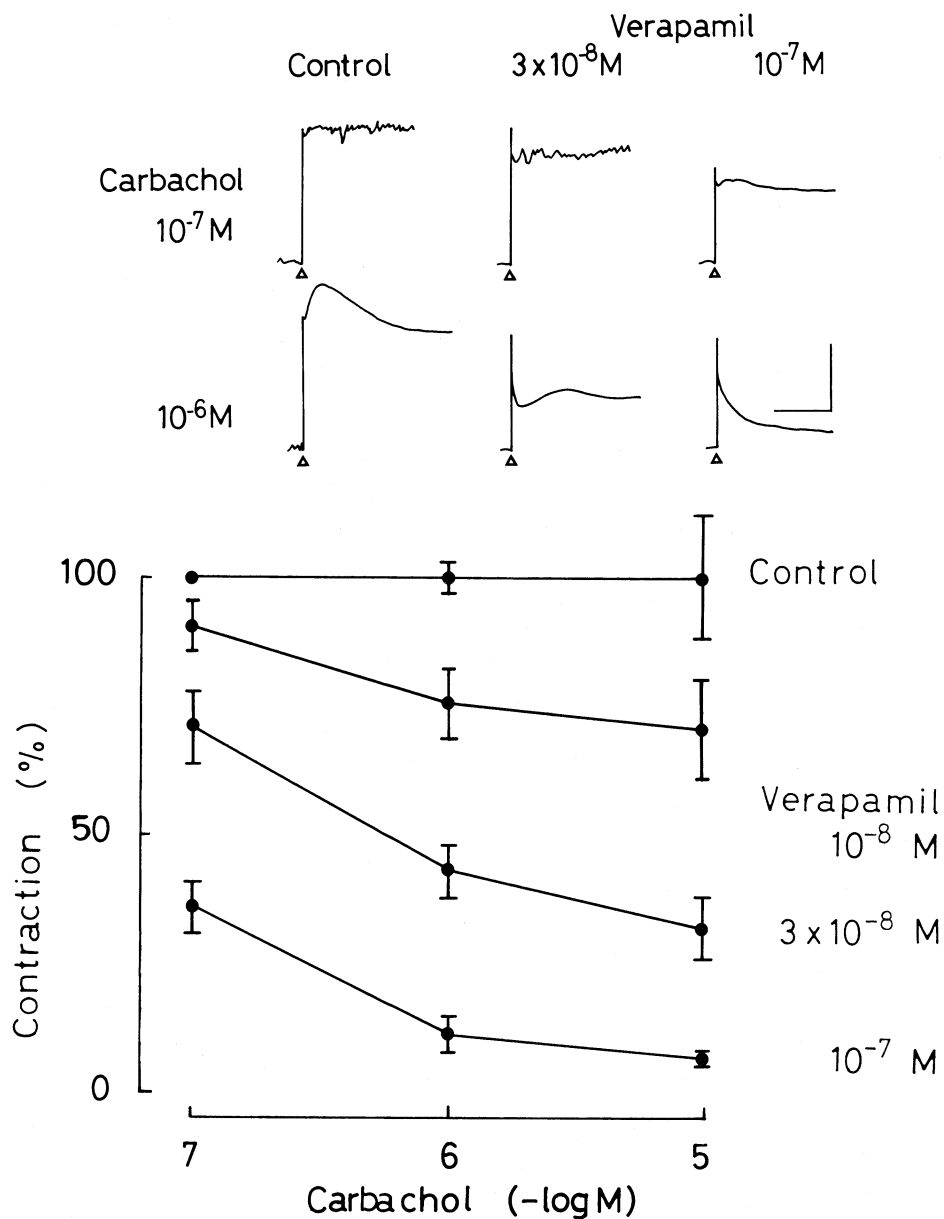


図2. モルモット盲腸紐のカルバコール収縮に対するベラパミルの作用. (上)ベラパミル存在下に0.1および $1 \mu\text{M}$ カルバコールを投与すると、一過性収縮はわずかに、そして持続性収縮は強く抑制されたが、 $1 \mu\text{M}$ カルバコール収縮はより強い抑制を受けた. 縦軸は5g, 横軸は5分をあらわす. (下)ベラパミルによる持続性収縮の抑制作用を示す.  $0.1 \mu\text{M}$ カルバコールによる収縮は $1\text{--}10 \mu\text{M}$ によるものより抑制されにくい.

## 文 献

Bolton, T.B. (1972). The depolarizing action of acetylcholine or carbachol on intestinal

smooth muscle. *J. Physiol.* **220**: 647-671.  
 Friedman, M.E., Suarez-Kurtz, G., Kaczorowski, G. J., Katz, G.M., Reuben, J.P. (1986). Two calcium currents in a smooth muscle cell line. *Am. J. Physiol.* **250**: H699-H703.

Karaki, H., Nakagawa, H. & Urakawa, N. (1984). Comparative effects of verapamil and sodium nitroprusside on contraction and  $^{45}\text{Ca}$  uptake in the smooth muscle of rabbit aorta, rat aorta and guinea pig taenia coli. *Brit. J. Pharmacol.* 81: 393-400.

Shimo, Y. & Holland, W.C. (1966). Effects of potassium on membrane potential, spike discharge, and tension in taenia coli. *Am. J. Physiol.* 211: 1299-1304.

## モルモット摘出結腸運動に対する VIP の作用

札幌医科大学 衛生短大部  
石 沢 光 郎

28 個のアミノ酸からなる vasoactive intestinal polypeptide (VIP) は腸管壁内神経叢の VIP 含有神経に存在する (Larsson ら, 1976). この神経の作用は腸管運動, 腸管血流および腸管からの水分吸収などに関与していると考えられている (Eklund ら, 1979). 一方, VIP の胃腸管平滑筋に対する作用は動物や部位により収縮または弛緩と異なる (Bitar & Makhoul, 1982. Kusunoki ら, 1986).

本実験は, モルモット摘出結腸の平滑筋条片および結腸分節標本の推進運動に対する VIP の作用について検討した.

### 方 法

筋条片の運動はモルモットから摘出した上行結腸と下行結腸の縦走筋および輪走筋条片 (長さ 10 mm, 幅 1 mm) の張力変化とした. また, 推進運動は摘出下行結腸から分節標本 (長さ約 4 cm) を作製し, その内腔に挿入した Bolus (長さ 10 mm, 短径 5 mm) の口側から尾側へ向う推進力とした.

VIP は生理食塩水に溶解し, その微量 (0.1 ml) を 37°C の溶液 (10 ml) に添加した.

### 結 果

#### 1. 筋条片に対する作用

VIP ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  M) は上行結腸の縦走筋と輪走筋および下行結腸の輪走筋を濃度依存性に弛緩した. しかし, 下行結腸の縦走筋は VIP  $10^{-7}$ – $10^{-6}$  M の濃度で収縮作用を示した.

上行結腸における VIP の弛緩作用は TTX ( $10^{-6}$  g/ml) や atropine ( $10^{-6}$  M) の影響をうけなかったが, 下行結腸縦走筋に対する VIP の収縮作用は TTX や atropine の存在で弛緩作用に転じた (図 1). なお, VIP の下行結腸縦走筋に対する収縮作用および輪走筋に対する弛緩作用はインドメサシン処理の影響をうけなかった.

#### 2. 分節標本の推進運動に対する作用

VIP ( $10^{-7}$ – $10^{-6}$  M) は分節標本の縦走筋方向の張力を増加したが, 自発性の推進運動およびカルバコール ( $10^{-8}$  M) による刺激推進運動を共に抑制した.

### 考 察

本実験において, VIP はモルモット摘出上行結腸の縦走筋と輪走筋および下行結腸の輪走筋に対し弛緩作用を示したが, 下行結腸の縦走筋に対しては収縮作用を示した. このような VIP の作用はインドメサシン処理の影響をうけないことから内因性の E 型プロスタグランدينを介さない. また, VIP の弛緩作用は TTX や atropine の影響をうけないが, 下行結腸縦走筋に対する VIP の収縮作用は TTX や atropine の存在で弛緩作用に転ずる. したがって, 上行および下行結腸の平滑筋細胞自体に対する VIP の作用は弛緩作用と考えられる.

また, 下行結腸縦走筋に対する VIP の収縮作用は壁内神経叢の主としてコリン作動性神経を介する間接的な作用と考えられる.

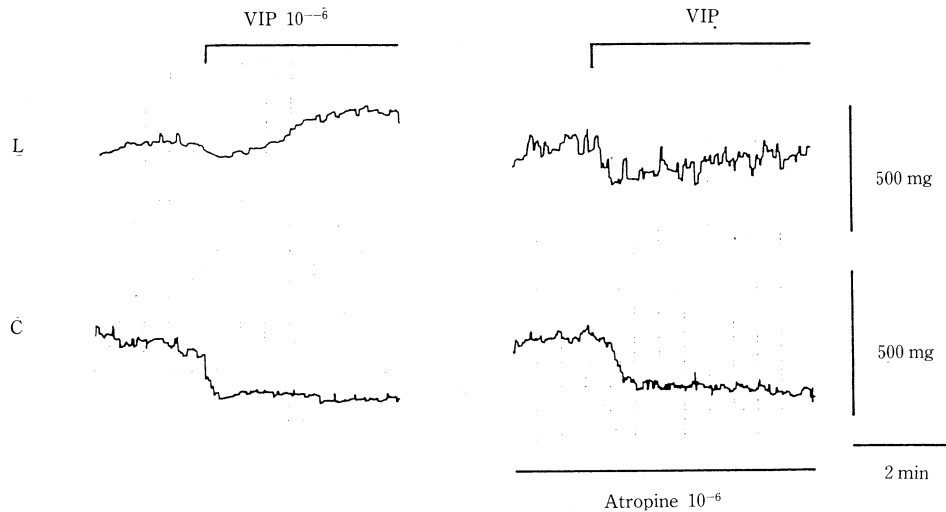


図1. モルモット下行結腸の縦走筋(L)と輪走筋(C)に対するVIP ( $10^{-6}$  M)の作用とatropine ( $10^{-6}$  M)の影響

一方, 分節標本の推進運動に対するVIPの抑制作用は壁内神経を介して縦走筋を収縮するにもかかわらず, 自発性の推進運動およびカルバコールによる刺激推進運動が共に抑制されことから, 内腔に挿入したBolusの口側および尾側, 特に口側の輪走筋がVIPの直接作用により強く弛緩するためと推定される。

### 文 献

Bitar, K.N. and Makhoul, G.M. (1982). Relaxation of isolated gastric smooth muscle cells by vasoactive intestinal peptide. *Science* **216**: 531-533.

531-533.

Eklund, S. *et al.* (1979). Effects of vasoactive intestinal polypeptide on blood flow, motility fluid transport in the gastrointestinal tract of the cat. *Acta physiol. Scand.* **105**: 461-468.

Kusunoki, M. *et al.* (1986). Vasoactive intestinal polypeptide provokes acetylcholine release from the myenteric plexus. *Am J. Physiol.* **251**: G51-G55.

Larsson, L.I. *et al.* (1976). Localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) to central and peripheral neurons. *Proc. Natl. Sci. USA.* **73**: 3197-3200.

### モルモット摘出結腸における, 粘膜下神経叢刺激で生ずる 非アドレナリン性抑制反応について

千葉大学医学部 脳機能研究施設

西山 真理子, 大槻 和男, 久我 哲郎

摘出モルモット結腸標本の内腔粘膜面に, 5-hydroxytryptamine (5-HT) を作用させると, 縦走筋の非アドレナリン作動性非コリン作動性(NANC)弛緩反応が生じることから, 粘膜側か

ら縦走筋層へ到るNANC抑制神経機構の存在が示唆されている(黒岩ら1985). この神経性調節機構の特徴を明らかにするために, 結腸縦走筋NANC弛緩反応のうち粘膜下神経叢の関与

の想定される反応とそれ以外の反応とについて、各種神経節遮断薬および clonidine の影響に関して比較検討を行った。

## 実験方法

モルモット摘出結腸内腔灌流標本は、黒岩ら(1985)の方法により作成し、同時に経壁刺激(5Hz, 5pulses, 90 秒毎の超最大刺激)を行った。また、灌流圧を 30 mmHg, 10 秒間上昇させて、内腔加圧刺激に用いた。

粘膜下神経叢を含む粘膜側組織の電気刺激と筋層間神経叢の電気刺激は以下の方法により行った。すなわち、内腔灌流標本と同部位のモルモット結腸から、巾約 2 mm, 長さ約 20 mm の縦走筋方向の条片を作成し、その一端から約 7 mm まで、粘膜及び粘膜下組織を、筋層から注意深く剥離した。この標本を 10 ml の organ bath に水平に装着し、剥離してある粘膜側組織と筋層にそれぞれ双極白金電極を取り付けて電気刺激を行った。粘膜下神経叢刺激には 20 Hz,

20 pulses の超最大刺激、筋層間神経叢の刺激には、単発又は 5 Hz, 5 pulses の超最大刺激を用いた。縦走筋の運動は、約 1.5 g の負荷のもとで等張性に記録した。

実験はすべて、37°C の Tyrode 液中で、95%  $O_2$ , 5%  $CO_2$  を通気しながら、atropine  $2 \times 10^{-5}$  g/ml の存在下で行った。

## 実験結果

モルモット結腸縦走筋は、atropine 作用下では、経壁刺激、5-HT 粘膜面応用、内腔加圧、DMPP 漿膜側応用、粘膜下神経叢電気刺激および筋層間神経叢電気刺激のすべてによって弛緩反応を生じ、これらは guanethidine  $10^{-6}$  g/ml では影響されず、tetrodotoxin  $5 \times 10^{-7}$  g/ml によって消失した。内腔灌流標本の内腔側に 0.3% procaine を 2 分間作用させると、経壁刺激および内腔加圧による反応は影響されなかったが、5-HT の内腔応用による弛緩反応は消失した。Hexamethonium ( $C_6$ )  $10^{-4}$  g/ml と

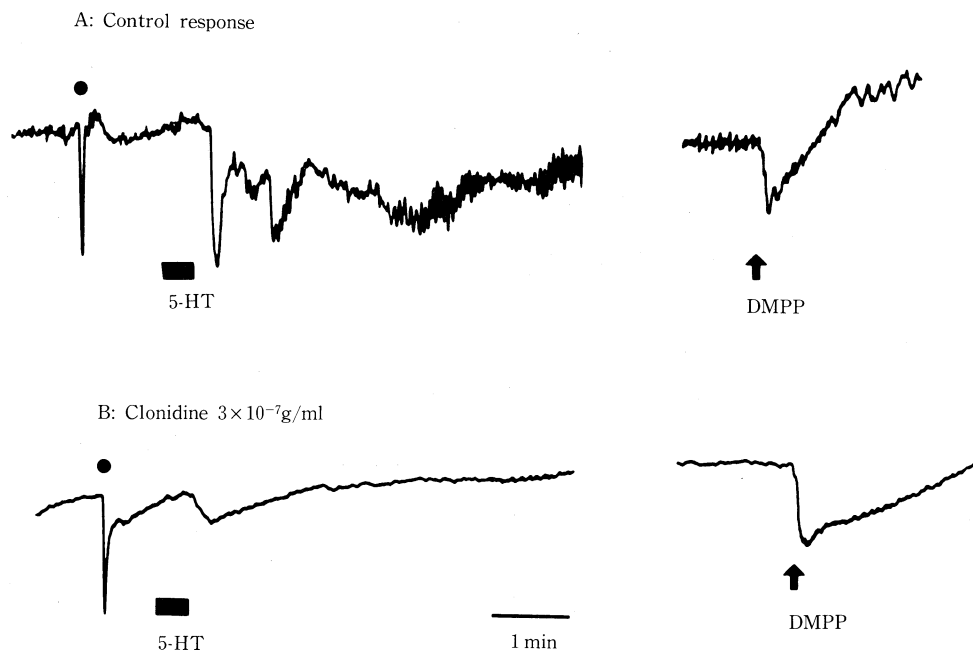


図 1. モルモット摘出結腸内腔灌流標本における clonidine  $3 \times 10^{-7}$  g/ml の作用。●: 経壁刺激, ■: 5-HT (1 mg/ml) 液 0.3 ml を内腔灌流液中に注入, DMPP:  $10^{-5}$  g/ml を漿膜側に応用, clonidine  $3 \times 10^{-7}$  g/ml は、5-HT による反応を強く抑制するが、経壁刺激による反応に対する抑制作用は弱く、DNPP の作用は全く抑制しない。



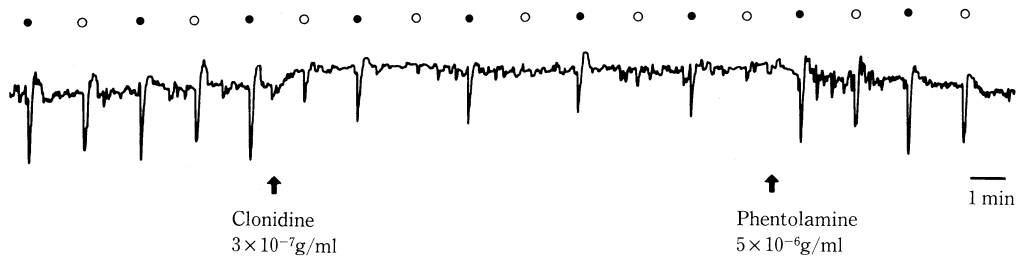


図2. 粘膜下神経叢および筋層間神経叢の刺激に対する clonidine  $3 \times 10^{-7}$  g/ml の作用。

●: 筋層間神経叢電気刺激

○: 粘膜下神経叢電気刺激

clonidine  $3 \times 10^{-7}$  g/ml は粘膜下神経叢電気刺激に対する反応を消失させ、筋層間神経叢電気刺激による反応を中等度で抑制した。clonidine の作用は phentolamine  $5 \times 10^{-6}$  g/ml で拮抗された。

pentolinium  $10^{-4}$  g/ml は, DMPP  $10^{-5}$  g/ml による弛緩反応に完全に拮抗したにもかかわらず, 5-HT 粘膜面応用, 経壁刺激, 内腔加圧, 筋層間神経叢刺激による各反応に対してほとんど作用せず, 粘膜下神経叢刺激による反応に対して, 標本により弱い抑制効果をあらわしたにすぎなかった。インドール系アルカロイドで神経節遮断作用のある gardneramine  $3 \times 10^{-5}$  g/ml (Harada ら 1974, 1978) は, 粘膜下神経叢刺激による弛緩反応に対して,  $C_6$  や pentolinium よりやや強い抑制効果を示した。大量の nicotine ( $10^{-4}$  g/ml) も gardneramine と同様の効果が認められた。

一方, clonidine  $3 \times 10^{-7}$  g/ml は, 5-HT 粘膜面応用と粘膜下神経叢刺激による反応を強く抑制したが, その他の反応に対しては抑制効果が弱く, ことに DMPP による弛緩に対しては, 全く抑制作用を示さなかった (図1, 図2)。

#### 考察およびまとめ

procaine を用いた結果から, 5-HT 粘膜面応用の際の 5-HT の作用点は粘膜に近い部分にあると思われる。従って, この 5-HT による反応と粘膜組織の電気刺激による反応とが, 粘膜

下神経叢の関与を強く支持し得る反応であるが, この2種類の反応だけが clonidine で特に強く抑制されたことから, 筋層間神経叢の NANC 調節機構に対する粘膜側からの神経性入力,  $\alpha_2$ -receptor 刺激により抑制されやすい性質があると思われる。一方, これらの NANC neurone には, DMPP の効果からも支持されるように, nicotinic receptor が存在するけれども, 粘膜側からの神経経路には nicotinic synapse を介するものと介さないものがあると思われる。

#### 文 献

- Harada, M., Ozaki, Y. and Sato, M. (1974). Ganglion blocking effect of indole alkaloids contained in *Uncaria* genus and *Amsonia* genus and related synthetic compounds on the rat superior cervical ganglion *in situ*. *Chem. Pharm. Bull.* **22**: 1372-1377.
- Harada, M. and Ozaki, Y. (1978). Effect of *Gardneria* alkaloids on ganglionic transmission in the rabbit and rat superior cervical ganglia *in situ*. *Chem. Pharm. Bull.* **26**: 48-52.
- 黒岩豊秋, 西山真理子, 久我哲郎(1985). モルモット摘出結腸内腔灌流と薬物作用. 日本平滑筋学会雑誌 **21**: 194-196.

## モルモット結腸に対する cisapride の作用

名古屋大学医学部 第1生理

富田 忠雄, 中山 晋介

Cisapride は消化管の平滑筋に対して、主に神経からの acetylcholine の遊離を増加させて運動亢進を起こすとされているが、モルモット結腸における cisapride の収縮作用は atropine の存在下でも観察されるので (Schuurkes et al., 1985), acetylcholine 以外の関与も考えられる。本実験ではモルモット結腸の縦走と輪走筋に対する cisapride の作用を調べてみた。

## 実験方法

モルモット結腸(回盲弁より 15~20 cm 付近)から粘膜を除き、縦走と輪走方向にそれぞれ幅 1.5 mm, 長さ 7 mm 程度の切片を作り、等尺性収縮を記録した。輪走筋標本では多くの場合縦走筋層を剥離し、時には粘膜を付けた標本を用いたが、cisapride の効果に本質的な差はみられなかった。神経を介した反応を調べるためには 0.5~1 msec, 20 Hz のパルスで縦方向の電場刺激(最大下刺激)を 1 秒間与えた。電気的活動は細胞内微小電極によって記録した。

## 実験結果

0.01~1  $\mu$ M の cisapride は筋の持続性緊張を高め、自発性活動を増強し、多くの場合神経を介した収縮反応を強めたが、神経性の弛緩反応には影響を与えなかった。これらの作用は輪走筋の方で著明であった。すでに報告されているように、5  $\mu$ M 以上の濃度では持続性筋緊張を下げ、自発性収縮を小さくし(中山, 等 1985), 神経性の反応に著明な抑制が現れた。しかし、この場合でも自発性収縮の頻度は著しく増加した。Cisapride を除くと、緩やかに抑制からの回復がみられ、その後の自発性活動は cisapride 投与前よりも亢進した状態を長時間維持した。

縦走筋では規則的な、輪走筋では不規則な自発性の活動電位が観察される。縦走筋では cisa-

pride (1  $\mu$ M) はわずかに膜を脱分極し、活動電位の発生頻度を高めるが、振幅には影響を与えなかった。盲腸組でも脱分極を伴った活動電位の自発活動の増強がみられている (Den Hertog & Van den Akker, 1986)。輪走筋では cisapride によって膜電位はあまり変化しないが、活動電位の振幅が増大し、不規則さが減少した。

Atropine (0.1~0.5  $\mu$ M) は筋の緊張を下げ、自発性収縮、および神経を介した収縮反応を著明に抑制した。Cisapride の興奮作用は atropine で弱くなる傾向はあるが、消失することにはなかった。Atropine からの回復中に cisapride を与えても、神経性の収縮反応を特に増強させることはなかった。外から与えた acetylcholine や carbachol による収縮に対し、高濃度による強い収縮では 1  $\mu$ M の cisapride が明瞭な抑制作用を示した。

## 考 察

Cisapride の運動亢進作用において、モルモットの結腸では acetylcholine 遊離を増強させるという明確な根拠は得られなかった。中山, 等 (1985) も、cisapride の興奮作用が atropine で消失しない標本があり、Schuurkes 等 (1985) は atropine で影響を受けないと報告している。この場合、非コリン作動性神経の関与を否定はできないが、平滑筋に対する直接作用として興奮性を高める可能性が存在する。

高濃度の cisapride は神経性の収縮反応を強く抑えるが、この回復は筋緊張の回復より緩やかなので、必ずしも筋の興奮性低下を反映しているとは考えられない。モルモットの壁内神経叢の電気刺激による acetylcholine の遊離に対する cisapride の抑制作用は弱く (Pfeuffer-Friederich & Kilbinger, 1984), また高濃度のムスカリン受容体の agonist の反応の抑制もみ

られることから、神経への作用以外に、受容体を介した抑制作用も含まれることが考えられる。高濃度の cisapride 投与後の長時間にわたる収縮増強作用は生体内での作用を解明する上で考慮する必要があると思われる。

## 文 献

- Den Hertog, A. & Van den Akker, J. (1986). The effect of cisapride on smooth muscle cells of guinea-pig taenia caeci. *Europ. J. Pharmacol.* **126**: 31-35.
- 中山 沃, 柵屋俊昭, 山里晃弘, 高木 都, 板野哲明 (1985). Cisapride の消化管運動に対する効果, 日

- 本平滑筋誌, **21**: 1-9.
- Pfeuffer-Friederich, I. & Kilbinger, H. (1984). Facilitation and inhibition by 5-hydroxytryptamine and R51619 of acetylcholine release from guinea pig myenteric neurones. In: *Gastrointestinal Motility*, ed. C. Roman, pp. 527-534, MTP Press, Lancaster.
- Schuurkes, J.A.J., Van Nueten, J.M., Van Daele, P. G.H., Reyntjens, A.J. & Janssen, P.A.J. (1985). Motorstimulating properties of cisopride on isolated gastrointestinal preparations of the guinea pig. *J. Pharmacol. Expt. Therap.* **234**: 775-783

## 結腸紐の Ba イオン電流に対する DBcAMP の作用

東北大学医学部 応用生理学教室  
猪 又 八 郎

## 緒 言

内臓平滑筋におけるアドレナリン  $\beta$  受容体刺激により上昇する eyclic AMP と Ca イオン動態との関連性については、興奮収縮系を対象にしていくつかの報告がある (Hardmann, 1981). 本実験では腸管平滑筋にみられる  $\beta$  受容体を介する抑制反応の Ca イオン動向と cyclic AMP との関係、特に膜 Ca イオンチャネルに対する cAMP の調節機能の存在の可能性について検討するために、モルモット結腸紐の電圧クランプ筋標本の Ca および Ba 両イオン電流に対する Dibutyryl cyclic AMP (DBcAMP と略す) の影響について、Na 無し TEA 液下でしらべた。尚正常 Krebs 液下のこの筋標本の DBcAMP の対する電気的膜反応については第 27 回本学会で報告した (猪又ら, 1985)。

## 実験方法

体重 250-300 g の主として雄モルモットの結腸紐組織を用いた。筋条片標本の作成および多

細胞電圧クランプ法の詳細については、我々の既報で紹介されている (Inomata ら, 1979). 環境液として、外向き K イオン電流を抑制するために、正常 Krebs 液の Na イオンを tetraethylammonium (TEA) イオンで置換した 2.55 mM 濃度の Ca または Ba イオン含有の溶液を用いた。node 領域の溶液温度は約 30°C に保持された。

使用した薬物は DBcAMP (第 1 製薬) と propranolol (日研化学) でありその適用濃度はそれぞれ  $1.5 \times 10^{-4}$  g/ml と  $1 \times 10^{-6}$  g/ml であった。

## 実験結果

電流クランプ下では DBcAMP の適用により静止電位は殆んど影響を受けないが、plateau 相を伴った Ca および Ba 活動電位の振巾は僅少であるが有意に減少した。

電圧クランプ下では、-40 mV の固定電位により -0.01 ~ -0.05  $\mu$ A の内向き固定電流が発生し、脱分極ステップの低い膜電位レベルの範囲内で速い不活性化成分とこれに続く長い不活

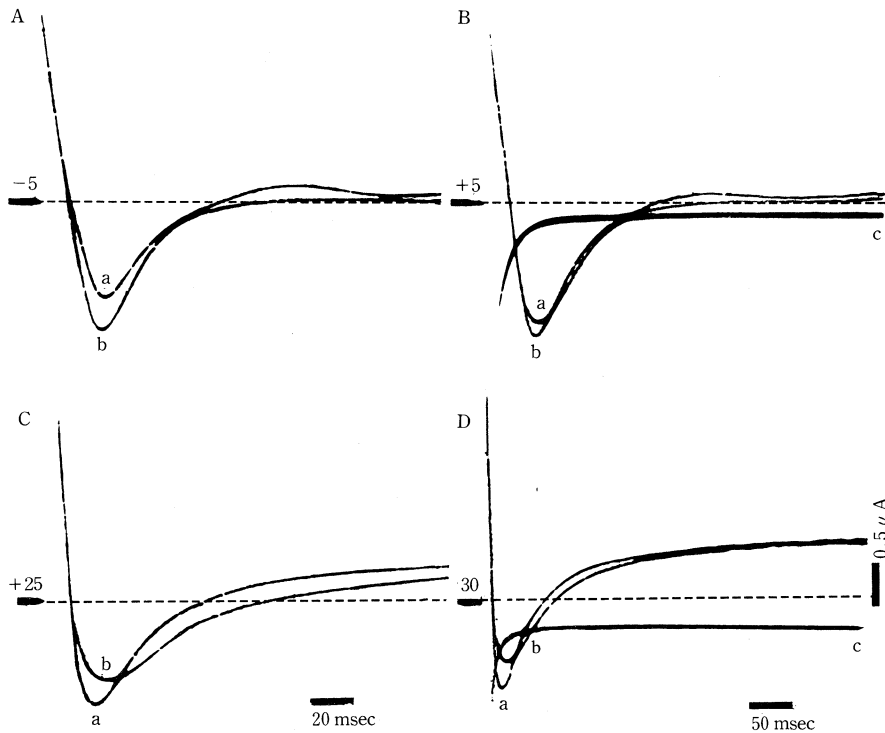


図1. Ca イオン電流に対する DBcAMP の影響. a, b トレースはそれぞれ DBcAMP の投与前後の膜イオン電流. A, B, C, D の各零電流トレース (破線) の左側の数字はそれぞれ分極ステップの電位レベルを示す. 但し固定電位は  $-40$  mV.

性成分の2相から形成される内向きCaおよびBaイオン電流がみられ, DBcAMPの投与により固定電流成分と後者の電流成分は殆んど影響を受けないのに対して前者の速い電圧流成分は著しい変化がみられる一すなわちCaイオン電流は増大するのに対してBaイオン電流は抑制される. しかし脱分極ステップの高い膜電位レベルではCaイオン電流も抑制されるようになる(図1). この結果, Ca, Ba両イオン電流の最大電流はDBcAMPの投与により  $-0.99 \pm 0.16 \mu\text{A}$  から  $-0.89 \pm 0.15 \mu\text{A}$  ( $n=8$ ) ( $p<0.05$ ),  $-1.07 \pm 0.13 \mu\text{A}$  から  $-0.86 \pm 0.14 \mu\text{A}$  ( $n=7$ ) ( $p<0.01$ )へとそれぞれ減少し, 両イオン電流の逆転電位もCaイオンについて  $+51.0 \pm 4.3$  mV から  $+46.2 \pm 3.0$  mV ( $n=11$ ) ( $p=0.025$ ), Baイオンについて,  $+36.4 \pm 5.0$  mV から  $+29.7 \pm 5.8$  mV ( $n=7$ ) ( $p=0.005$ )へとそれぞれ真性側に移行する. しかしながらこれより求めた最大

コードコンダクタンスは; DBcAMP投与前後でCaイオンについては  $25.3 \pm 2.3 \mu\text{S}$  と  $26.1 \pm 2.5$  ( $n=7$ ), Baイオンについては  $41.4 \pm 5.9 \mu\text{S}$  と  $42.0 \pm 5.0 \mu\text{S}$  ( $n=8$ )とのそれぞれの値を得たが, 両者の値にはそれぞれ有意差は認められなかった ( $P=0.2$ ). 尚Ca, Ba両イオン電流の活性化, 不活性化過程を示す計測値にもDBcAMP投与前後で殆んど変らなかった. 尚このようなDBcAMPの効果はpropranolol存在下でも同様に認められた.

## 考 察

以上モルモット結腸紐にみられるcAMPによるCaチャンネルイオン電流の抑制作用を呈する所見は心筋のcAMPのCaイオンチャンネル調節機構(Kameyamaら, 1985)とは異なる膜イオン機構の存在を推定せざるを得ない. しかしながらこのような筋膜Caイオン流入調節よ

りも, Ca, Ba イオンの駆動力減少をきたす細胞内 Ca イオン動向の変動に成因があると推定することの方が理解し易い。

## 文 献

Hardman, J.G. (1981). Cyclic nucleotide and smooth muscle contraction: some conceptual and experimental consideration. In: *Smooth muscle: an assessment of current knowledge*. pp. 249-262. Ed by Bulbring, E *et al.* Edward Arnold.

Inomata, H. *et al.* (1979). Ionic mechanism of repolarization in the guinea-pig taenia coli as revealed by the action of  $Sr^{++}$ . *J. Physiol.* **297**: pp. 443-462.

猪又八郎ら(1985). 腸管平滑筋の膜イオン電流に対する dibutylcyclic AMP の作用, 日本平滑筋誌, **21**: 197-198.

Kameyama, M. *et al.* (1985). On the mechanism of  $\beta$ -adrenergic regulation of the Ca-channel in the guinea-pig heart. *Pflügers Arch.* **405**: 285-293.

## モルモット盲腸紐に対する Mg イオン除去の効果

名古屋大学医学部 第一生理

中山 晋 介, 鷗 生 嘉 也, 富 田 忠 雄

## 緒 言

細胞にとって Mg は膜の安定化, イオン電流の制御や解糖系等の酵素活性に必須のものであるが, 筋肉においては筋小胞体からの Ca 放出や収縮蛋白の調節をする可能性があるとして, その細胞内濃度に関心が持たれている. 今回, 燐の核磁気共鳴 ( $^{31}P$ -NMR) を利用して<sup>1),2),3)</sup> モルモット盲腸紐の細胞内遊離 Mg 濃度([Mg]f)の変化を観察した. また, [Mg]f が低下した状態における収縮性について調べた.

## 結 果

NMR スペクトルで観察される ATP の  $\beta$ -peak (-16, 16 ppm) は Mg との結合の割合によってシフトするので, すでに知られている解離定数 ( $38 \mu M$ )<sup>2)</sup> から [Mg]f を求めることができる. この方法によればモルモット盲腸紐の [Mg]f はクレブス液灌流下において 0.29 mM ( $n=17$ ) であった. ATP の  $\beta$ -peak は外液から Mg を除去するだけでは影響を受けないが, Mg も Ca も除去 (+EDTA 1 mM) することによって大きく右にシフトした. これは [Mg]f の著しい低下を意味する. Mg-Ca-除去液で 100 分間

灌流することにより [Mg]f は  $7.7 \pm 3.7 \mu M$  ( $n=12$ ) に減少した. 右にシフトした ATP peak は外液に Ca (2.4 mM) のみを再投与してもほとんど影響されず, Mg (1.2 mM) を再投与することによって約 50 分後にもとの位置へもどった. 別の実験において, Ca を除去した後 Mg も除去したところ, 弛緩した状態を保つにもかかわらず酸素消費が約 2 倍に増加することが観察された. この増加は, ouabain ( $10 \mu M$ ) によって抑制され, また外液の Na を K と置換して 20 mM に減少させると消失した. 上の結果から, 外液から Mg と Ca を除去すると膜の透過性が高まり, Mg が細胞内から流出するのみならず, Na の流入が増すため Na-K ポンプが活性化されたと考えられる. さらに, Mg-Ca-除去液で盲腸紐を 100 分間灌流した後, 2 価陽イオン (Mg, Ca) を再投与して等尺性収縮を観察した. Ca を再投与しても多くの場合自発性収縮は観察されなかったが, 50 分以上経過すると弱い収縮が見られることもあった. Ca を再投与して自発性が回復しなかった場合でも Mg も再投与すると 20-30 分後には自発性収縮が回復した. この自発性活動に一致して NMR スペクトルでは著しい細胞内 pH の低下が観察され

た。カルバコール (CCh  $10 \mu\text{M}$ ) を 4 分間, 20 分間隔で与えて起こした収縮は外液より Mg を除去するだけではあまり影響されなかった。しかし Mg と Ca を同時に除くと収縮は消失するが, 100 分後 Ca のみを再投与したところ CCh 収縮は徐々に大きくなり, 100 分経過すると 10-50% に回復した。ひき続いて Mg を再投与すると 60 分間で 70-80% に回復した。この CCh 収縮の回復とともに自発性収縮の回復も見られた。

## 考 察

$^{31}\text{P}$ -NMR によって確かめられた細胞内低 Mg の状態では, 外液に Ca を再投与しただけでは大きな収縮は見られなかった。これは収縮蛋白系において消費される高エネルギー磷酸は単に ATP ではなく MgATP であるということに相当し, 収縮の大きさの差異は細胞内 Mg のバラつきによるものと思われた。しかしこの低 Mg 状態において自発能があるかどうかは電気生理学的に確かめられる必要がある。また

MgATP が非常に少なくても CCh によりある程度の張力が発生するのはターンオーバーの増加によってエネルギー供給が補われているものと推測された。今後, このような低 Mg の研究が, 生理的な Mg の役割の解明に利用できるのではないかと期待される。

## 文 献

- Gupta, R.K., Benovic, J.L. & Rose, Z.B. (1978). Magnetic resonance studies of the binding of ATP and cation to human hemoglobin. *J. Biol. Chem.* **253**: 6165-6171.
- Gupta, R.K. & Moore, R.D. (1980).  $^{31}\text{P}$  NMR studies of intracellular free  $\text{Mg}^{2+}$  in intact frog skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* **255**: 3987-3993.
- Kushmerick, M.J., Dillon, P.F., Meyer, R.A., Brown, T.R., Krisanda, J.M. & Sweeney, H.L. (1986).  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy, chemical analysis, and free  $\text{Mg}^{2+}$  of rabbit bladder and uterine smooth muscle. *J. Biol. Chem.* **261**: 14420-14429.

## 内肛門括約筋細胞の自発膜活動並びに 神経支配様式の種による相違

九州大学医学部 小児外科

窪 田 正 幸, 池 田 恵 一

メイヨークリニック 生理学

J.H. Szurszewski

## 緒 言

肛門管には昇圧帯が存在し, 内肛門括約筋がこの昇圧帯形成に重要な役割を果していることが内圧法を用いた研究により指摘されている (Hill, 1960; Garrett, 1974; Freckner, 1975). しかし, その括約筋機構がどのような平滑筋細胞の膜性質並びに, 神経支配様式の特殊性に依るのかについては, 不明な点が多く残されている。

犬の内肛門括約筋を用いた我々の研究では, 括約筋細胞は大腸輪状筋細胞に比べ早い頻度で発生する律動的な膜電位変化を示し, それぞれの膜電位変化が対応する収縮反応を伴っているため, 括約筋細胞がある一定の圧を形成することが示唆された (Kubota, 1984a). さらに, 括約筋部においてのみみられた興奮性交感神経の存在も, 昇圧帯形成の神経性機構として考えられた (Kubota, 1984b). しかし, これらの犬の内肛門括約筋細胞における特殊性が, 果してそ

の他の動物の内肛門括約筋細胞に当てはまるか否かは不明であり、今回、猫、兎、モルモットの内肛門括約筋についての犬のそれと比較検討する目的で、平滑筋細胞の自発膜活動並びに神経支配様式を調べた。また、一例だが人内肛門括約筋も検索できた。

### 実験方法

実験には、犬、猫、兎、モルモットの肛門管部を摘出し、双眼顕微鏡下に於て肛門縁にあたる部位より約巾3 mm 長さ8 mmの輪状筋標本を作成した。筋標本の一端に張力計を接続し等尺性収縮を記録し、同時に標本の半側より微小電極法にて細胞の電気的膜活動を記録した。人内肛門括約筋は、直腸癌症例の根治術時に得られたものである。

### 実験結果並びに考察

自発膜活動を比較すると、猫と兎の内肛門括約筋においては、犬において観察されたのと同様な spike を伴わない律動的な自発膜活動とそれに伴う収縮反応が記録され、筋標本はある一定の muscle tone を示した。猫の場合自発膜活動の頻度は犬のそれよりも早く、24~39 c/min ( $32.2 \pm 4.3$  c/min, 平均  $\pm$  S.D., n=15) の範囲にあり、兎では、犬と同程度で 13~36 c/min ( $24.4 \pm 10.9$  c/min, n=6) であった。ところが、モルモットの場合は、平滑筋細胞は電気的に不発で自発膜活動を発生しないにもかかわらず、持続的な muscle tone の発生が観察された。

次に、神経支配様式を比較すると、経壁の神経刺激(パルス巾 0.4 msec)に対して、猫括約筋細胞では、単一パルス刺激に対しても、著明な膜脱分極並びに収縮反応が記録されたが、兎とモルモットの括約筋細胞では、同様の刺激に対し一過性の急峻な膜過分極とそれに引き続く弛緩反応のみが記録された。猫括約筋細胞の興奮性反応は、フェントラミン( $10^{-6}$  M)存在下では完全に抑制され、代わりに比較的緩やかな膜過分極と弛緩反応が観察された。猫、兎、

モルモットにおいてみられた過分極並びに弛緩反応は、ふぐ毒( $10^{-6}$  M)により完全に消失した。

人内肛門括約筋の自発膜活動のパターンは、犬や猫のそれに類似したものであったが、頻度は最も遅く  $15.6 \pm 1.6$  c/min (n=7) であった。神経刺激に対しては、数 mV の過分極反応と弱い弛緩が認められ、フェントラミン存在下では、抑制反応が増強された。

以上の結果、自発膜活動のパターンよりは、犬、猫、兎、人内肛門括約筋は、スパイクを伴わない律動的な自発活動を示し、類似した自発膜活動を有していると考えられたが、神経支配様式まで比較すると、密な交感神経支配を受けていたのは、犬と猫の括約筋細胞のみで、人においてはその程度はかなり減弱し、兎においては、抑制性神経が優位であった。モルモット括約筋細胞は、自発膜活動を示さないにも拘らずある一定の muscle tone を産生し、犬、猫、兎、人括約筋とは異なった括約筋機構を有しているもの推定された。

### 文 献

- Freckner, B. and V. Euler, C. (1975). Influence of pudendal block on the function of the anal sphincters. *Gut* 16: 482-489.
- Garrett, J.R., Howard, E.R. and Jones, W. (1974). The internal sphincter in the cat. A study of nervous mechanisms affecting tone and reflex activity. *J. Physiol.* 243: 153-166.
- Hill, J.R., Kelly, M.L.Jr. Schlegel, J.F. and Code, C. F. (1960). Pressure profile of the rectum and anus of healthy person. *Dis. Colon Rectum* 3: 203-209.
- Kubota, M. and Szurszewski, J.H. (1984a). Mechanical and intracellular electrical activity of canine internal anal sphincter. *Fed. Proc.* 43: 725.
- Kubota, M. and Szurszewski, J.H. (1984b). Innervation of canine internal anal sphincter. *Gastroenterology* 86: 1146.

# 内肛門括約筋の神経支配：Langley-モデルによる再検討

東海大学医学部 第一生理学教室

尾 上 久一郎, 難 波 貞 夫, 福 田 典 雍

川 島 球 子, 高比良 英 輔

すでに猪原 (1984), 田村ら (1985), 難波ら (1987)が報告したように, 除脳脱麻酔状態にある犬の内肛門括約筋の電気活動は, 肛門縁皮膚から双極針電極を刺入することによって, 比較的容易に記録することができる. 近年, 生体から分離したこの筋の細胞内電極による記録が, Lim と Muir (1985), 窪田ら (1986) らによって報告されたが, この筋は強力な細胞間結合の性質をもつらしく, 細胞膜電位も, 猪原らの記録によく似た多峯性の slow wave (または slow

spike) から成り, それが張力を発生する源であることが, あらためて証明されたのは興味ある事実であった.

この筋は, 約一世紀前, Langley と Anderson により, 膀胱, 外生殖器とともに, 腰髄前根および仙髄前根からの刺激効果が観察され, その自律神経系の概念形成に, 重要な役割を果たしたことは周知の事実である.

今回われわれは, 猪原らの方法で内括約筋活動と肛門管内圧を記録しながら, Langley にし

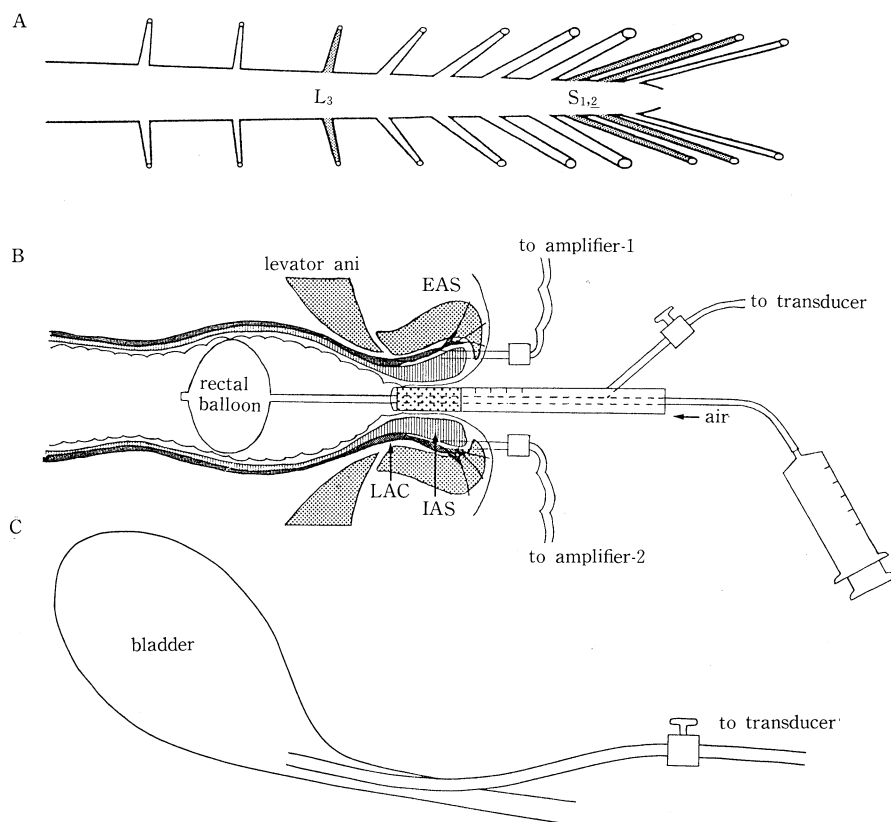


図 1. 実験方法の大略

A: 刺激脊髄根, B: 直腸肛門部, C: 膀胱内圧



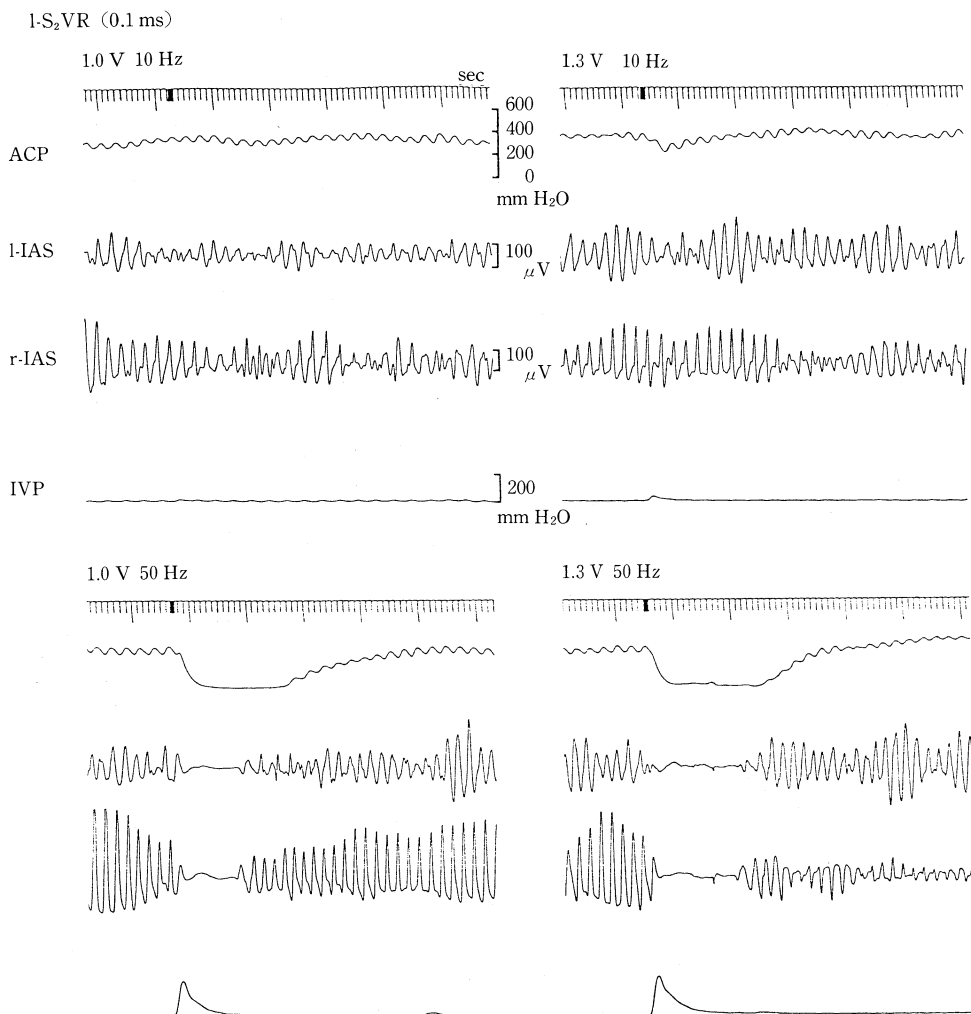


図2. 左  $S_2$  前根を夫々のパラメーターで刺激したときの、肛門管内圧 (ACP), 左右の内括約筋 (IAS), および膀胱内圧 (IVP) における応答。

たがって、腰髄交感神経と仙髄副交感神経の出力神経を、任意のパラメーターのパルスで刺激し、興味ある知見をえたので報告する。

実際には、体重 10 kg 前後の雑種成犬を用い、ラボナール 10 mg/kg の麻酔で前四丘体レベルの除脳を行い、脊髄露出、骨盤臓器の標本作製は主として局所麻酔によって行い、記録は除脳後三時間をへた脱麻酔状態で開始した。

図1は、実験方法の概要を示す略図である。Aに、刺激した脊髄根の高さを示す。刺激する根は、髄膜外で前後根を共に結紮・切断し、切断

末梢端を双極白金電極にのせた。Bは、両側内外肛門括約筋の導出、およびそのトータルな活動としての肛門管内圧の記録法で、猪原らと同様である。Cは、膀胱と、その内圧測定のために尿道からカテーテルを挿入したところを示す。

刺激パルスは、テクトロニクス の ramp generator および pulse generator を組合せて、任意のゲートパルス (標準ゲートとして1秒持続を用いた) 内で、任意の頻度の刺激パルス (標準頻度は 20 Hz) をつくり、各パルスの持続は

0.1 ms に固定し、アイソレーターを通した出力強度を任意に変化させて、特定の応答を生ずる閾値および最大値を測定した。

実験の順序として、まづ一側  $S_1$  の前根を刺激して、外括約筋運動単位（前根  $A\alpha$  線維）を興奮させる閾値および最大値を測定した。 $A\alpha$  線維閾値は、この標本では、0.1 ms 持続、0.2 V 前後であることが多かった。1 秒持続のゲート、20 Hz の刺激では、外括約筋運動単位は完全強縮を来すから、肛門管内圧に、矩形波状の対応する昇圧を来す。

ついで、ガラミン (1 mg/kg) を静脈内に注入し、 $A\alpha$  線維—外括約筋間の伝達ブロックによって横紋筋収縮の生じないことを確認して、以後このブロックレベルを点滴によって維持しながら、刺激実験を続けた。ブロック後は、呼吸は人口呼吸器によって補った。図 2 は、仙髄副交感神経（左  $S_2$  前根）の肛門管内圧、両側内肛門括約筋、膀胱内圧（体部排尿筋）に対する閾値刺激効果を示す。左上では閾値に達していないようにみえるが、パルス頻度を 50 Hz に上げると（左下）、完全な内括約筋の抑制、対応する内圧の下降、膀胱排尿筋の収縮（膀胱内昇圧）が観察される。パルス頻度増加による応答の段階性は、強度 1.3 V でも明確である。いづれにせよ、仙髄からの副交感神経出力に含まれる内肛門括約筋抑制枝と膀胱体部排尿筋収縮枝の間には閾値差がなく、B 線維である可能性を示唆し

た。

腰髄交感神経出力線維の刺激結果は次の通りである。肛門管内圧上では、応答は、初期・後期の二相性昇圧および後下降相の多相性成分から成るようにみえるが、これは、内肛門括約筋の応答特性によるものであることが、いくつかの実験により判明した。ここでも、内括約筋促進線維と膀胱三角部収縮線維の間には閾値差がなく、ともに仙髄副交感神経閾値の約 10 倍であった。

## 文 献

- 猪原則行，高比良英輔 (1984). 内括約筋の電気活動からみた肛門内圧の制御機構. 日本平滑筋誌 20: 123-135.
- 窪田正幸，池田恵一，Szurszewski, J.H. (1986). 犬内肛門括約筋平滑筋細胞の電気的膜性質と神経支配. 日本平滑筋誌 22: 224-225.
- Lim, S.P. and Muir, T.C. (1985). Mechanisms underlying the electrical and mechanical responses of the guinea-pig internal anal sphincter to field stimulation and to drugs. *Br. J. Pharmac.* 86: 427-437.
- 難波貞夫，高比良英輔 (1987) 直腸肛門反射の構成因子に関する実験的研究. 日本平滑筋誌 23: (印刷中)
- 田村謙二，高比良英輔 (1985). 肛門管壁における内括約筋と縦走筋の機能的相関に関する研究. 日本平滑筋誌 21: 439-453.

## イヌの中脳刺激による排便，排尿，息み反射の抑制

川崎医科大学 第二生理

福田 博 之，古 我 知 成

## 緒 言

中脳中心灰白質，その腹外側部に隣接する網様体および背側縫線核を刺激すると鎮痛が起こり（武重，1987）それは内臓痛覚にも有効である。一方，中脳の破壊および刺激実験により

中脳に排尿および排便反射を抑制する部位が存在することが明らかにされている（岡田，1985）。さらに，直腸，膀胱および膈からの骨盤神経求心性活動より誘発される反射性息み（Fukuda & Fukai, 1986a, b）も中脳によって抑制される。今回，これらの骨盤神経反射の中脳による

抑制と中脳の鎮痛機構との関係を検討した。

### 実験方法

実験にはラボナール (10 mg/kg) による麻酔のもとに上丘の吻側で除脳し、ガラミン (2 mg/kg) で非動化したイヌを用いた。排尿、排便お

よび息み反射は骨盤神経膀胱枝あるいは直腸枝を求心性に刺激して引き起こした。反射活動は反対側の膀胱枝と直腸枝、横隔神経および腹直筋の支配神経から記録した。一部のイヌでは歯髄刺激による開口反射の効果を頸二腹筋支配神経から記録した。中枢の刺激はガラス電極に封

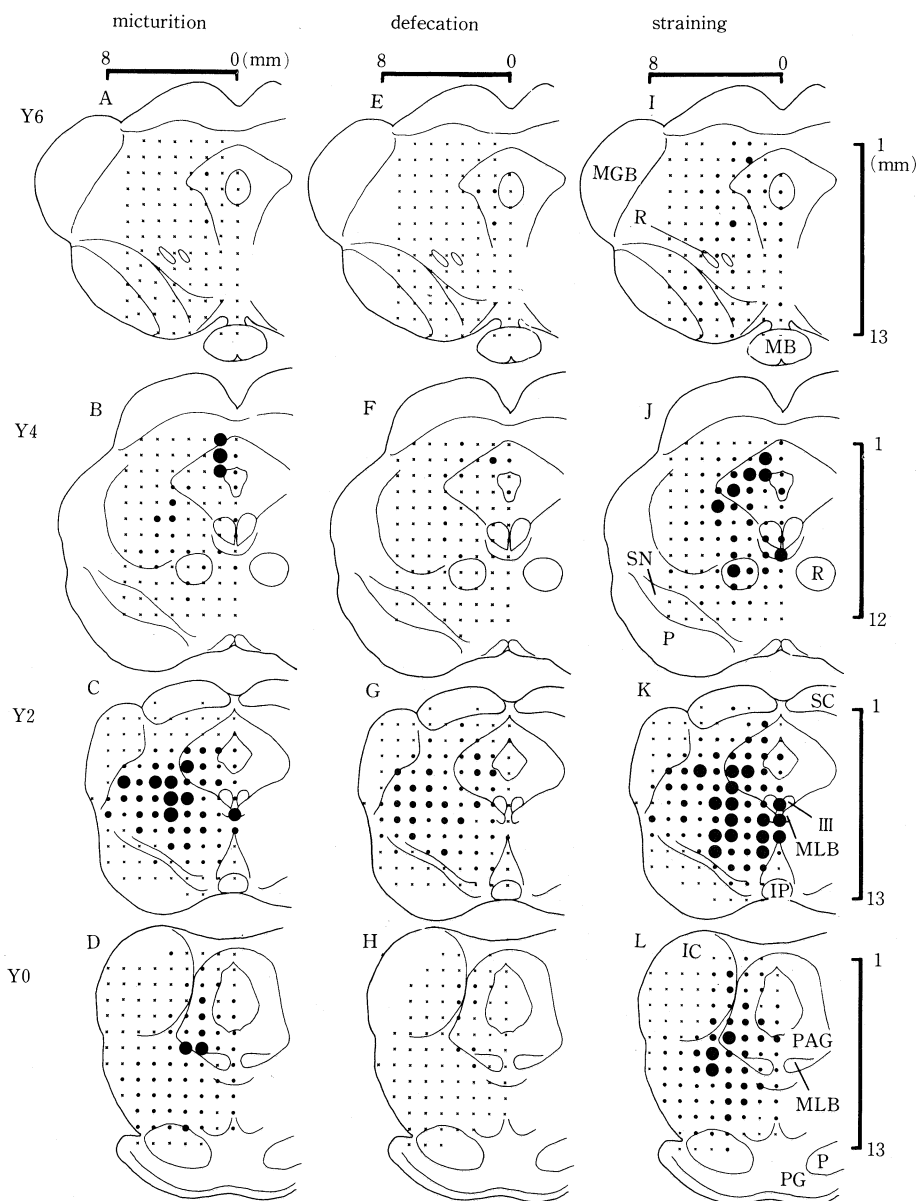


図1. 排尿反射 (A-D), 排便反射 (E-H) および息み反射 (I-L) の抑制部位。Y0-6, それぞれ上下丘間より 0, 2, 4, 6 mm 吻側の高さの中脳横断面を示す。MGB, 内側膝状体。R, 赤核。MB, 乳頭体。SN, 黒質。P, 錐体。SC, 上丘。MLB, 内側縦束。IP, 脚間核。III, 動眼神経核。PAG, 中心灰白質。PG, 橋核。

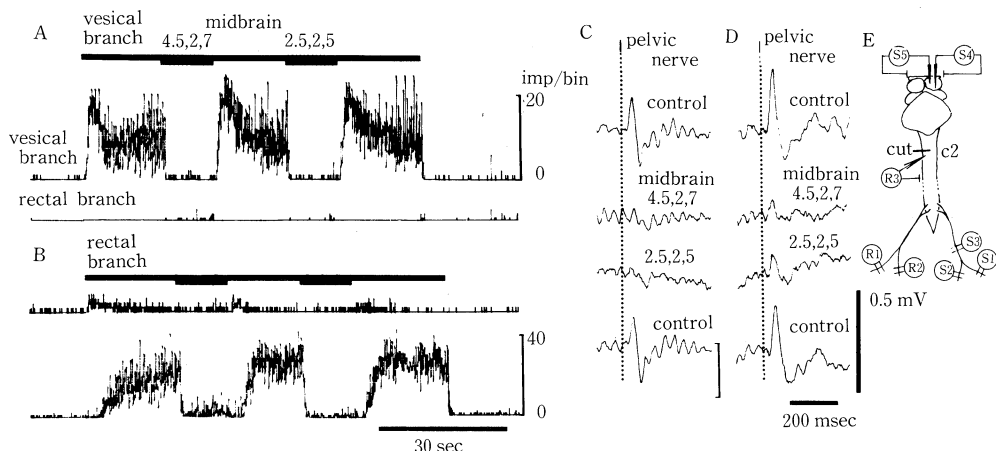


図2. 排尿反射 (A), 排便反射 (B) および脊髄前側索より記録された骨盤神経求心性刺激に対する誘発電位 (C, D) の中脳刺激による抑制. E に実験の概要を示す. A, B: 記録は上より骨盤神経膀胱枝 (R1) と直腸枝 (R2) の遠心性活動の頻度曲線. A: 長い横棒で示す期間反対側の膀胱枝 (S1) を求心性刺激 (15 V, 10 Hz, 0.5 msec), 短い横棒で示す期間中脳中心灰白質腹外側網様体 (S4; 4.5, 2.7) および中心灰白質腹外側部 (S5; 2.5, 2.5) を刺激 (0.1 mA, 40 Hz, 0.5 msec). B: 長い横棒で示す期間反対側の直腸枝 (S2) を求心性刺激 (20 V, 20 Hz, 0.5 msec), 短い横棒で示す期間中脳中心灰白質腹外側網様体 (S4) および中心灰白質腹外側部 (S5) を同様に刺激. C: 第2頸髄側索から記録 (R3) した骨盤神経求心性刺激 (S3; 15 V, 1 Hz, 0.5 msec) による誘発電位 (100 回加算). 最上段と最下段は対照, 中段上は中心灰白質腹外側網様体を A, B 同様に刺激しながら骨盤神経誘発電位を加算したもの, 中段下は同様な加算を中心灰白質腹外側部を刺激中に行った記録. 誘発電位が抑制されていることに注意. D: 第2頸髄を半側切断後に C と同様な加算を行った記録. 誘発電位が骨盤神経求心性線維からの上行性活動であることを示す.

入した直径 50  $\mu$ m の白金電極で行った.

## 実験結果

**抑制部位** 上下丘間の正中背側表面を原点として, それより 0, 2, 4, 6 mm 吻側の各高さの中脳を刺激した. 刺激電極は背側より左右 1 mm 間隔で刺入し, 1 mm 刺入する毎に刺激 (50  $\mu$ A, 10 Hz, 5 msec) を行った. 各高さの中脳をそれぞれ 5-9 匹のイヌで刺激して排尿, 排便および息み反射に対する効果を検討した. 抑制の強さを, 刺激期間を通じての完全抑制, 刺激期間の一時期の完全抑制, 完全抑制ではないが明らかな抑制, 判断に迷う程度に弱い抑制及び無効果の 5 段階に評価して, それぞれに 8, 4, 2, 1, 0 点を与え平均して示した (図 1). 丸が大きいほど強い抑制を示し X 印は無効果を示している. 各骨盤神経反射は上下丘間の 2 mm 吻側の横断面 (Y=2) の刺激で最も多く抑制され, その抑制部位は中心灰白質腹外側部, それに続く網

様体および背側縫線核に相当した. また, 4 mm 吻側では中心灰白質背内側部の刺激で抑制された. それらの抑制部位は各骨盤神経反射につき相同であった.

## 鎮痛との関係

排便, 排尿, 息み反射を抑制する上記の 4 部位は鎮痛誘発部位として知られているので, 両者の関係を検討した. 骨盤神経反射の抑制部位の刺激で歯髄一顎二腹筋反射もまた抑制され, それらの抑制の閾値は約 20  $\mu$ A で同じであった. 即ち, 鎮痛を行う中脳の神経要素はまた骨盤神経反射の抑制をも行うものであると結論されよう.

しかし, 各骨盤神経反射の抑制も, また顎二腹筋反射の抑制もナロキソン (0.5-5 mg/kg, i.v.) によって影響されなかった. さらに, 各骨盤神経反射の抑制はメチセルジド (2-3 mg/kg) によっても減弱されなかった.

鎮痛は一次求心性線維から二次ニューロンへの伝達の抑制によると言われている (Fields & Heinricher, 1985). そこで, 中脳刺激による各骨盤神経反射の抑制が鎮痛と同じ機構によるものかどうか検討した. 橋を刺激して引き起こした骨盤神経直腸枝および膀胱枝の遠心性活動は中脳刺激によって抑制されなかった. この結果は骨盤神経反射の下行路は中脳の鎮痛機構により抑制されないことを示す.

他方, 脊髓を第2頸髄で半側切断し, その尾側の側索腹外側部から記録した骨盤神経刺激による誘発電位は中脳刺激により抑制された (図2).

## 結 論

以上の結果から, 排尿, 排便および息み反射の上行性活動が中脳の鎮痛機構によって脊髓で抑制されるものと結論されよう.

## 文 献

- Fields, H.L. and Heinricher, M.M. (1985). Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 308: 361-374.
- Fukuda, H. and Fukai, K. (1986a). Postural change and straining induced by distension of the rectum, vagina and urinary bladder of decerebrate dogs. *Brain Res.* 380: 276-286.
- Fukuda, H. and Fukai, K. (1986b). Location of the reflex centre for straining elicited by activation of pelvic afferent fibres of decerebrate dogs. *Brain Res.* 380: 287-296.
- 岡田博匡(1985)消化器系, B. 大腸; 泌尿器系: シェーマでみる自律神経(改訂版)最新の知識, 入来正躬編, pp. 250-268; 286, 305, 藤田企画出版, 春日部市.
- 武重千冬(1987). 針麻酔の鎮痛発現機序. *日本生理誌.* 49: 83-105.