

第 25 回日本平滑筋学会総会講演抄録 (I)

会 長 東京大学医学部教授 近 藤 芳 夫
昭和 58 年 6 月 24, 25 日 山中湖 ホテルマウント富士

シ ン ポ ジ ウ ム

平滑筋臓器の体液性調節

司会 広島大学医学部助教授 藤 井 一 元
群馬大学医療短期大学部教授 伊 藤 漸

1. リンパ管平滑筋の体液性調節

信州大学医学部 第一生理学教室
大 橋 俊 夫

はじめに

リンパ輸送機構は大別して, (1) リンパ管外に存在する呼吸運動を含めた筋肉活動や動脈の拍動に基づく外力とリンパ管に内在する弁の機能的特性とによって引き起こされる受動的なリンパ輸送機転と, (2) リンパ管平滑筋の自発的な活動に基づく能動的リンパ輸送機転とに区別することができる。両リンパ輸送様式の詳細については文献(大橋・東, 1981; Ohhashi and Azuma, 1982)を参照されたい。

またリンパ管壁における平滑筋の内因的緊張の変化は, 壁の粘弾性特性の修飾と自発性活動の頻度・振幅を調節し, 両リンパ輸送機構に影響を及ぼすことが知られている(Ohhashi, Azuma and Sakaguchi, 1980)。そこで本稿では, リンパ管平滑筋の内因的緊張に対する液性調節機構に的を絞り, ウシ腸間膜リンパ管より得られた実験結果を提示しながら概説したい。

まず, リンパ管平滑筋の緊張性に影響を与える液性物質として (1) ホルモンを含む生理活性物質を取り上げ, リンパ管平滑筋の反応性を比較検討する。次に, リンパ管平滑筋細胞の興奮-収縮連関機構を解明する目的で, (2) リンパ

管平滑筋細胞の電氣的ならびに機械的活動に対する bradykinin の影響を検討し, activator Ca^{2+} の特性について考察する。最後に, (3) 生理活性物質 prostaglandins を取り上げ, リンパ管の自発性収縮頻度・振幅への影響を比較検討する。

成績と考察

1. リンパ管平滑筋の生理活性物質に対する反応性

生理活性物質 [5-hydroxytryptamine (5-HT), prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), noradrenaline (NA), histamine, dopamine, acetylcholine (ACh), isoproterenol (ISP), adenosine, ATP, ADP, AMP, dibutyl cyclic AMP] を取り上げ, ウシ腸間膜リンパ管平滑筋の反応性を比較検討した(Ohhashi, Kawai and Azuma, 1978)。10 例平均の cumulative な用量-反応曲線をまとめたものが図 1 である。縦軸は各反応量を $\Delta L/L$ で標準化した値 [L: 標本初期長, ΔL : 短縮(正)量あるいは伸長(負)量] を示し, 横軸は生理活性物質の濃度をモル濃度で表わす。上段の物質はすべてリンパ管平滑筋を収縮させる。収縮反応は 5-HT が最も強く, その反

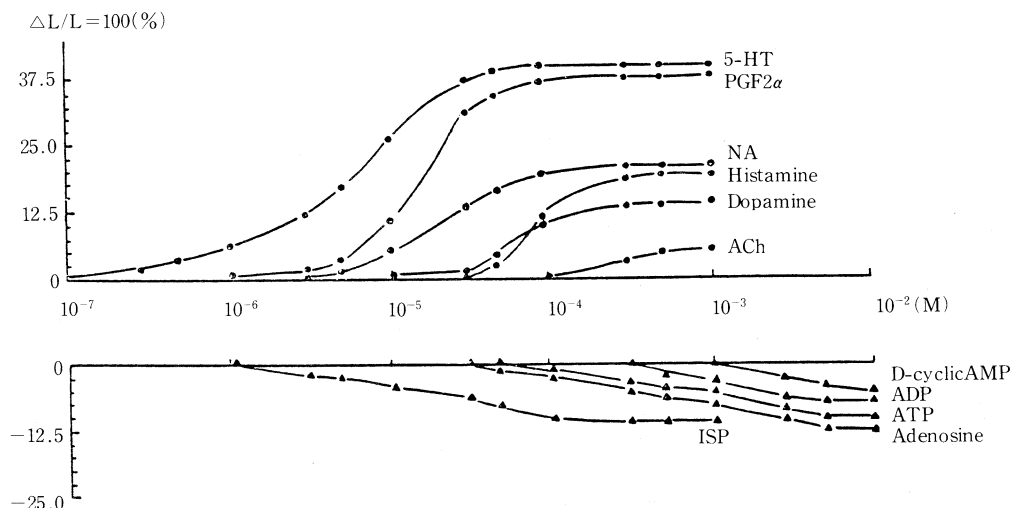


図1. ウン腸間膜リンパ管平滑筋(縦走筋)の生理活性物質に対する反応性 (Ohhashi, Kawai, Azuma, 1978).

応量はNAの約2倍、閾値濃度もNAの約1/50の低値を示す。ついでPGF_{2α}, NA, histamine, AChの順に収縮反応は低下する。特にACh反応には標本差が著しく、弁を含む標本で高い感受性が示された。さらにリンパ管平滑筋の5-HT, histamine, ACh収縮はそれぞれの拮抗剤methysergide, diphenhydramine, atropineで特異的に阻害された。5-HT受容体はGaddum and Picarelli (1975)のいうD受容体が大部分であり、リンパ管平滑筋それ自体に存在するものと考えられる。生体内の5-HT分布において、その90%近くが腸管の上皮細胞に存在していることを考慮すると、5-HTがリンパ管平滑筋の内因的緊張に対し、生理的に重要な局所的調節機能を果している可能性が考えられる。前記のリンパ管平滑筋収縮物質は、いずれも自発性収縮頻度も増加させる。

一方、弛緩反応は図1に示すようにISPで著しいが、この反応には特徴的な部位差が認められる。すなわちカテコラミンβ受容体の分布密度は弁近傍に存在する平滑筋層で高いことが判明した(大橋, 福嶋, 東, 1983)。ついで弛緩反応はadenosine, ATP, ADP, dibutyl cyclic AMPの順に低下する(図1)。これら物質の閾値濃度は 5×10^{-5} M以上である。ところがリンパ管平滑筋は脳-腸管関連ペプチドホルモン

[vasoactive intestinal polypeptide (VIP), substance P, neurotensin, leucine- and methionine-enkephaline]にきわめて感受性が高く、用量依存性の弛緩反応を誘起する。特にVIPによく反応し、その閾値濃度は 10^{-9} M程度である(Ohhashi, Olschowka and Jacobowitz, 1983)。以上の結果は、血中に注入した生理活性物質のリンパ流全体に及ぼす効果を検討する際に、従来は主に毛細血管レベルの透過性の変化に議論がむけられていたが、今後はリンパ管平滑筋それ自身の反応性にも注意を払う必要のあることを示唆する。

2. リンパ管平滑筋の興奮-収縮連関機構

リンパ管平滑筋が種々の生理活性物質によって賦活される反応の根底には activator Ca^{2+} の移動が関与する。そこで、こうしたリンパ管平滑筋細胞に最も感受性の高いbradykinin (BK)を用いて、その作用機序を解析し、リンパ管平滑筋賦活時の activator Ca^{2+} の由来について検索した(Azuma, Ohhashi and Roddie, 1983)。ウン腸間膜のリンパ管標本を用いた実験から次のような結果が得られた。(a) $10^{-10} \sim 4 \times 10^{-6}$ MのBKは摘出リンパ管標本に用量依存性の収縮反応を惹起した。(b) 5×10^{-5} M indomethacinの前処置により 10^{-7} M BKの収縮反応は対照の32.8%抑制された。同一標本の

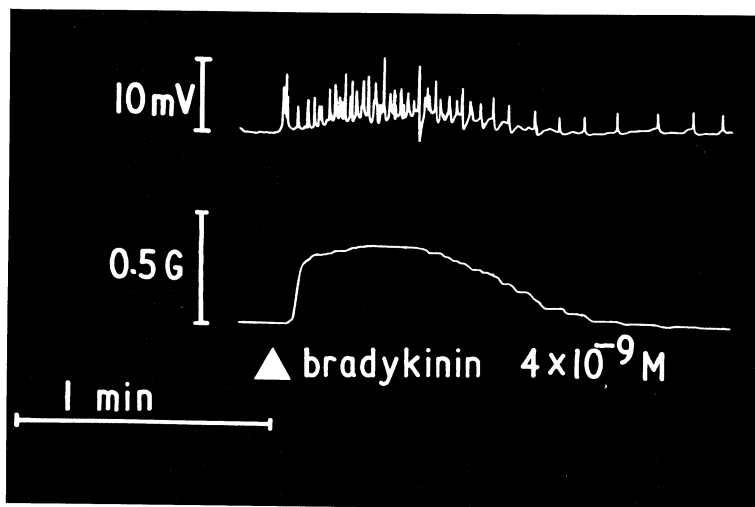


図2. bradykinin 4×10^{-9} M 作用時におけるリンパ管平滑筋の電気的活動（蔗糖隔絶法，上段）と機械的活動（等尺性収縮記録法，下段）。（Azuma, Ohhashi and Roddie, 1983）。

K拘縮反応も同様に対照の29.6%抑制された。(c) 低濃度(4×10^{-9} M) BKは静止条片のリンパ管平滑筋細胞膜をわずかに脱分極させ、活動電位を誘発した。これに付随して自発性収縮の重畳した緊張性収縮反応が認められた(図2)。(d) BKの用量-反応曲線はCa拮抗剤D-600(10^{-4} M)の前処置により右方に移動した。すなわち閾値濃度は 10^{-10} Mより 4×10^{-8} Mに移り、 4×10^{-6} Mの最大反応量は対照の約85%に低下した。(e) 低濃度(4×10^{-9} M) BKで誘起された収縮反応は Ca^{2+} -欠除保生液中で完全に消失し、外液 Ca^{2+} 濃度($[\text{Ca}^{2+}]_o$)の増加に伴い漸増し、1.5 mM $[\text{Ca}^{2+}]_o$ を越えると、BKの収縮は逆に抑制された。一方、高濃度(10^{-6} M) BKによって惹起された緊張性の収縮反応は、 Ca^{2+} -欠除環境下においても対照の50%以上の収縮反応を残した。(f) 高濃度(10^{-6} M) BKは、K拘縮状態にあるリンパ管標本に収縮反応を重畳し、その反応量はK拘縮の最大反応量を凌駕した。(g) 高濃度(10^{-7} M) BKは、1 mM EGTAを含んだ Ca^{2+} -欠除保生液にて30分灌流した標本にもわずかな収縮反応を惹起したが、高 K^+ 、 Ca^{2+} -欠除保生液の反応は完全に抑制された。

以上のようなbradykininを用いたリンパ管

平滑筋の興奮-収縮連関機構の解析により、リンパ管平滑筋の収縮反応に関与する activator Ca^{2+} は(a)膜電位依存性の Ca^{2+} チャネル透過性の亢進、(b)受容体賦活に連動した膜電位非依存性の Ca^{2+} チャネル透過性の亢進あるいは細胞膜に結合した Ca^{2+} の遊離、さらに(c)細胞内 Ca^{2+} プールからの Ca^{2+} の遊離機構すべてが作動し得ることが判明した。

3. 能動的リンパ輸送機構に対する prostaglandins (PGs) の影響

$\text{PGF}_{2\alpha}$ はウシの腸間膜リンパ管を顕著に収縮させる(Ohashi, Kawai and Azuma, 1978)。生理的状态で、リンパ液中に血小板は含まれていないが、大気に暴露されるとリンパ液はただちに凝固する(Yoffey and Courtice, 1970)。こうした背景を考慮すると、リンパ内皮細胞-リンパ液間におけるPGsの制御様式を血液循環系のそれと比較検討することは生理学的急務である。そこでわれわれは能動的リンパ輸送様式の主役である、自発性収縮の頻度・振幅に対する種々PGsの影響を比較検討した(Ohashi and Azuma, 1984)。実験は、ウシの腸間膜リンパ管の円筒状標本を用いた。 10^{-8} ~ 10^{-5} Mの PGA_2 、 PGB_2 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ はいずれも、用量依存性にリンパ管の自発性収縮頻度・振幅を増加さ

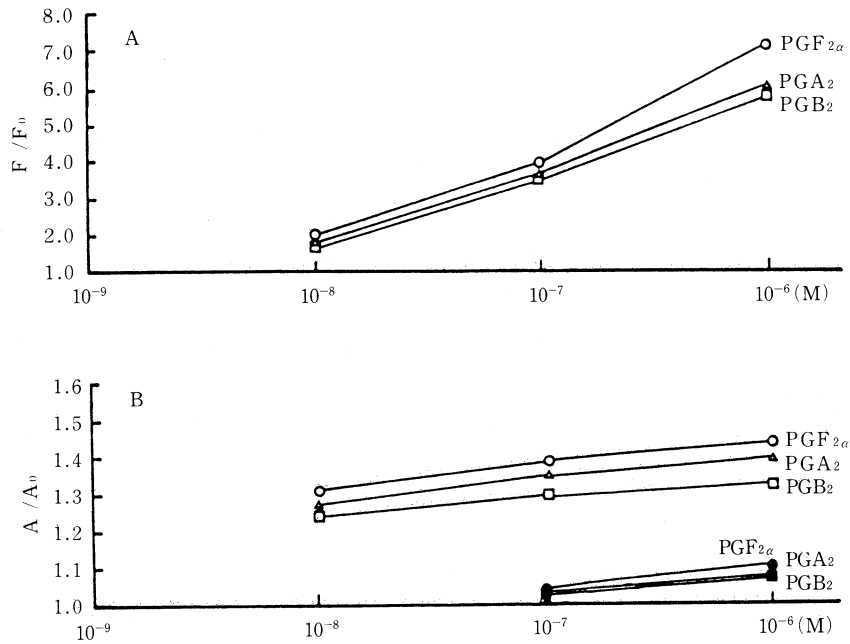


図3. ウシ腸間膜リンパ管の自発性収縮頻度(A)ならびに振幅(B)に対する $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGA_2 , PGB_2 の影響 (Ohhashi and Azuma, 1983).

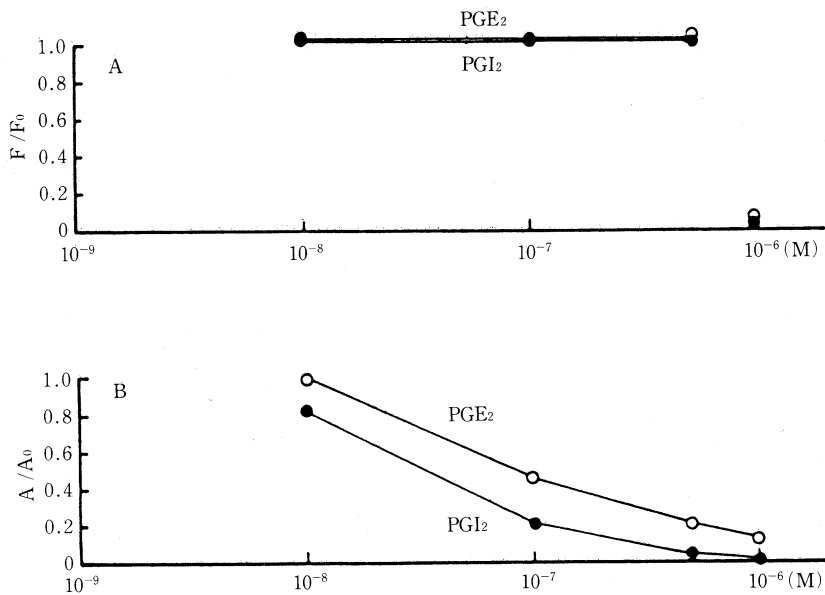


図4. ウシ腸間膜リンパ管の自発性収縮頻度(A)ならびに振幅(B)に対する PGE_2 , PGI_2 の影響 (Ohhashi and Azuma, 1983).

せた。その反応性は $\text{PGF}_{2\alpha}$ が最も強く、ついで PGA_2 , PGB_2 の順に低下した(図3)。 10^{-6}M 6-keto $\text{PGF}_{2\alpha}$ も同一リンパ標本の自発性収縮頻度と振幅を高めた。

一方、 $10^{-8}\sim 5\times 10^{-7}\text{M}$ の PGE_2 , PGI_2 はともに自発性収縮の振幅を用量依存性に抑制したが、自発性収縮頻度にはほとんど影響を及ぼさなかった。 10^{-6}M PGE_2 , PGI_2 処置により自発性収縮は完全に消失した(図4)。上記のPGsすべての反応は tetrodotoxin, α ならびに β 遮断剤、抗ヒスタミン剤、抗セロトニン剤の前処置を施してもほとんど影響を受けなかった。

以上の事実より、 $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGA_2 , PGB_2 は能動的リンパ輸送機構を促進させてリンパ流を増加させ、 PGE_2 , PGI_2 は逆にリンパ流量を抑制することが予想された。

文 献

- Azuma, T., Ohhashi, T., and Roddie, I.C. (1983). Bradykinin induced contractions of bovine mesenteric lymphatics. *J. Physiol. (Lond.)* **342**: in press.
- Gaddum, J.H., and Picarelli, Z.P. (1957). Two kinds of tryptamine receptor. *Br. J. Pharmacol.* **12**: 323-328.
- 大橋俊夫, 東 健彦(1981). リンパ輸送様式とその制

御機構. 呼吸と循環 **29**: 1287-1295.

- Ohhashi, T., and Azuma, T. (1982). The mode of control of lymph propulsion. In: *Edema Recent Advances*, edited by Seki, R., Casley-Smith, J.R., Andreoli, T.E.: p.117-137, The Toho University Press, Tokyo.
- Ohhashi, T., and Azuma, T. (1984). Variegated effects of prostaglandins on spontaneous activity in bovine mesenteric lymphatics. *Microvasc. Res.* in press.
- 大橋俊夫, 福嶋幸代, 東 健彦(1982). ウン腸間膜リンパ管における弁部の構造と機能. 呼吸と循環 **31**: 533-540.
- Ohhashi, T., Azuma, T., and Sakaguchi, M. (1980). Active and passive mechanical characteristics of bovine mesenteric lymphatics. *Am. J. Physiol.* **239**: H88-H95.
- Ohhashi, T., Kawai, Y., and Azuma, T. (1978). The response of lymphatic smooth muscles to vasoactive substances. *Pfluegers Arch.* **375**: 183-188.
- Ohhashi, T., Olschowka, J.A., and Jacobowitz, D.M. (1983). VIP-ergic inhibitory innervation in bovine mesenteric lymphatics: A histochemical and pharmacological study. *Circulat. Res.* **53**: in press.
- Yoffey, J.M., and Courtice, F.C. (1970). *Lymphatics, lymph and lymphomyeloid complex*, p.160-205, Academic Press, London.

2. 瞳孔運動に及ぼす prostaglandins の作用

並びに種差について

山口大学医学部 眼科学教室

鈴木 亮, 小林 俊 策

山口大学医学部 生理学教室

長 琢 朗

Abstract Ryo Suzuki, Shunsaku Kobayashi & Takuro Osa* (Departemnt of Ophthalmology & Physiology*, Yamaguchi University School of Medicine): Effects of Prostaglandins on the Pupillary Sphincters of several species. *Jap. J. Smooth Muscle Res.* **19** (3), 143-146, 1983. Effects of prostaglandins (PGs) E_1 , E_2 and $\text{F}_{2\alpha}$ on the

sphincter pupillae muscles were investigated in cattle, dogs, rabbits and monkeys, in vitro. The sphincter muscles of cattle and monkeys contracted with PGs E_1 , E_2 and $\text{PGF}_{2\alpha}$, $\text{PGF}_{2\alpha}$ being the least potent. In dogs, $\text{PGF}_{2\alpha}$ was more potent than either PGE_1 or E_2 . PGs did not contract but rather relaxed the rabbit sphincter muscle. However, when tone of

第25回日本平滑筋学会総会講演抄録(Ⅰ)

会 長 東京大学医学部教授 近 藤 芳 夫
昭和58年6月24, 25日 山中湖 ホテルマウント富士

シンポジウム

平滑筋臓器の体液性調節

司会 広島大学医学部助教授 藤 井 一 元
群馬大学医療短期大学部教授 伊 藤 漸

1. リンパ管平滑筋の体液性調節

信州大学医学部 第一生理学教室
大 橋 俊 夫

はじめに

リンパ輸送機構は大別して, (1) リンパ管外に存在する呼吸運動を含めた筋肉活動や動脈の拍動に基づく外力とリンパ管に内在する弁の機能的特性とによって引き起こされる受動的なリンパ輸送機転と, (2) リンパ管平滑筋の自発的な活動に基づく能動的リンパ輸送機転とに区別することができる。両リンパ輸送様式の詳細については文献(大橋・東, 1981; Ohhashi and Azuma, 1982)を参照されたい。

またリンパ管壁における平滑筋の内因的緊張の変化は, 壁の粘弾性特性の修飾と自発性活動の頻度・振幅を調節し, 両リンパ輸送機構に影響を及ぼすことが知られている(Ohhashi, Azuma and Sakaguchi, 1980)。そこで本稿では, リンパ管平滑筋の内因的緊張に対する液性調節機構に的を絞り, ウシ腸間膜リンパ管より得られた実験結果を提示しながら概説したい。

まず, リンパ管平滑筋の緊張性に影響を与える液性物質として(1) ホルモンを含む生理活性物質を取り上げ, リンパ管平滑筋の反応性を比較検討する。次に, リンパ管平滑筋細胞の興奮-収縮連関機構を解明する目的で, (2) リンパ

管平滑筋細胞の電気的ならびに機械的活動に対する bradykinin の影響を検討し, activator Ca^{2+} の特性について考察する。最後に, (3) 生理活性物質 prostaglandins を取り上げ, リンパ管の自発性収縮頻度・振幅への影響を比較検討する。

成績と考察

1. リンパ管平滑筋の生理活性物質に対する反応性

生理活性物質[5-hydroxytryptamine (5-HT), prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), noradrenaline (NA), histamine, dopamine, acetylcholine (ACh), isoproterenol (ISP), adenosine, ATP, ADP, AMP, dibutyl cyclic AMP] を取り上げ, ウシ腸間膜リンパ管平滑筋の反応性を比較検討した(Ohhashi, Kawai and Azuma, 1978)。10例平均の cumulative な用量-反応曲線をまとめたものが図1である。縦軸は各反応量を $\Delta L/L$ で標準化した値[L: 標本初期長, ΔL : 短縮(正)量あるいは伸長(負)量]を示し, 横軸は生理活性物質の濃度をモル濃度で表わす。上段の物質はすべてリンパ管平滑筋を収縮させる。収縮反応は5-HTが最も強く, その反

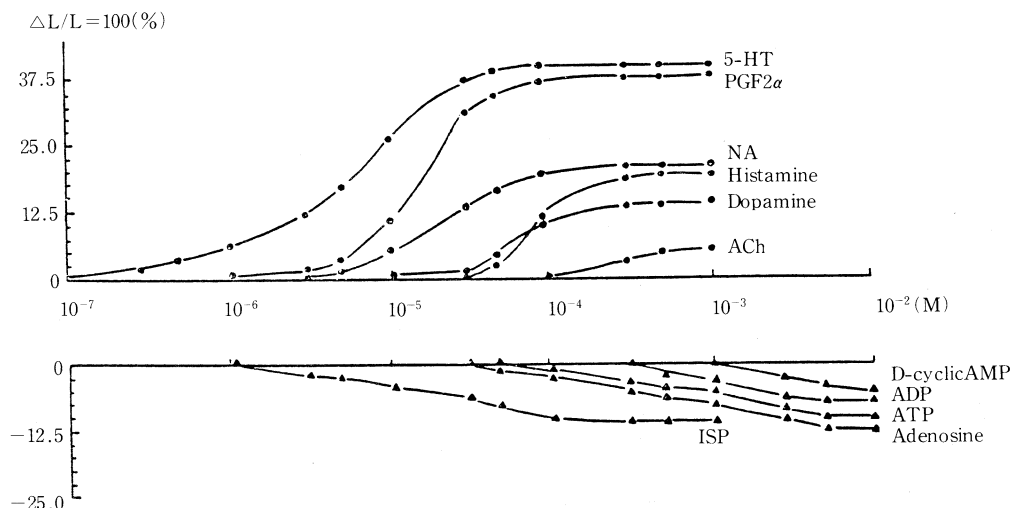


図1. ウン腸間膜リンパ管平滑筋(縦走筋)の生理活性物質に対する反応性 (Ohhashi, Kawai, Azuma, 1978).

応量はNAの約2倍、閾値濃度もNAの約1/50の低値を示す。ついでPGF_{2α}、NA、histamine、AChの順に収縮反応は低下する。特にACh反応には標本差が著しく、弁を含む標本で高い感受性が示された。さらにリンパ管平滑筋の5-HT、histamine、ACh収縮はそれぞれの拮抗剤methysergide、diphenhydramine、atropineで特異的に阻害された。5-HT受容体はGaddum and Picarelli (1975)のいうD受容体が大部分であり、リンパ管平滑筋それ自体に存在するものと考えられる。生体内の5-HT分布において、その90%近くが腸管の上皮細胞に存在していることを考慮すると、5-HTがリンパ管平滑筋の内因的緊張に対し、生理的に重要な局所的調節機能を果している可能性が考えられる。前記のリンパ管平滑筋収縮物質は、いずれも自発性収縮頻度も増加させる。

一方、弛緩反応は図1に示すようにISPで著しいが、この反応には特徴的な部位差が認められる。すなわちカテコラミンβ受容体の分布密度は弁近傍に存在する平滑筋層で高いことが判明した(大橋、福嶋、東、1983)。ついで弛緩反応はadenosine、ATP、ADP、dibutyl cyclic AMPの順に低下する(図1)。これら物質の閾値濃度は 5×10^{-5} M以上である。ところがリンパ管平滑筋は脳-腸管関連ペプチドホルモン

[vasoactive intestinal polypeptide (VIP), substance P, neurotensin, leucine- and methionine-enkephaline]にきわめて感受性が高く、用量依存性の弛緩反応を誘起する。特にVIPによく反応し、その閾値濃度は 10^{-9} M程度である(Ohhashi, Olschowka and Jacobowitz, 1983)。以上の結果は、血中に注入した生理活性物質のリンパ流全体に及ぼす効果を検討する際に、従来は主に毛細血管レベルの透過性の変化に議論がむけられていたが、今後はリンパ管平滑筋それ自身の反応性にも注意を払う必要のあることを示唆する。

2. リンパ管平滑筋の興奮-収縮連関機構

リンパ管平滑筋が種々の生理活性物質によって賦活される反応の根底には activator Ca^{2+} の移動が関与する。そこで、こうしたリンパ管平滑筋細胞に最も感受性の高いbradykinin (BK)を用いて、その作用機序を解析し、リンパ管平滑筋賦活時の activator Ca^{2+} の由来について検索した(Azuma, Ohhashi and Roddie, 1983)。ウン腸間膜のリンパ管標本を用いた実験から次のような結果が得られた。(a) $10^{-10} \sim 4 \times 10^{-6}$ MのBKは摘出リンパ管標本に用量依存性の収縮反応を惹起した。(b) 5×10^{-5} M indomethacinの前処置により 10^{-7} M BKの収縮反応は対照の32.8%抑制された。同一標本の

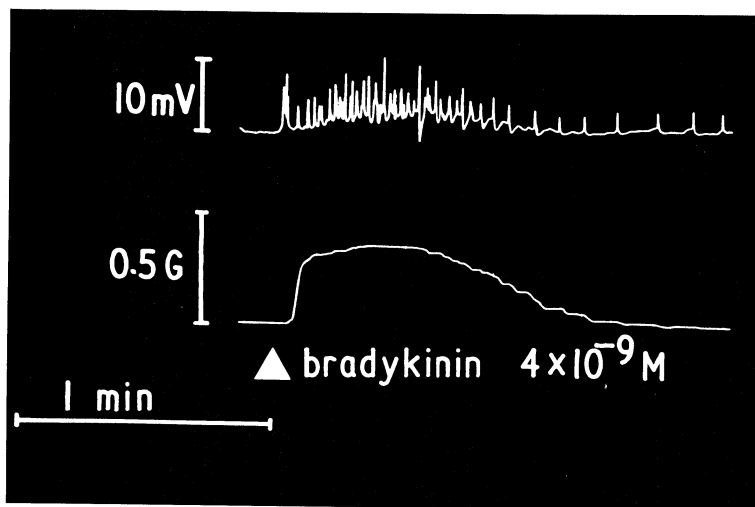


図2. bradykinin 4×10^{-9} M 作用時におけるリンパ管平滑筋の電気的活動（蔗糖隔絶法，上段）と機械的活動（等尺性収縮記録法，下段）。（Azuma, Ohhashi and Roddie, 1983）。

K拘縮反応も同様に対照の 29.6% 抑制された。(c) 低濃度 (4×10^{-9} M) BK は静止条片のリンパ管平滑筋細胞膜をわずかに脱分極させ、活動電位を誘発した。これに付随して自発性収縮の重畳した緊張性収縮反応が認められた（図2）。(d) BK の用量-反応曲線は Ca 拮抗剤 D-600 (10^{-4} M) の前処置により右方に移動した。すなわち閾値濃度は 10^{-10} M より 4×10^{-8} M に移り、 4×10^{-6} M の最大反応量は対照の約 85% に低下した。(e) 低濃度 (4×10^{-9} M) BK で誘起された収縮反応は Ca^{2+} -欠除保生液中で完全に消失し、外液 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_o$) の増加に伴い漸増し、1.5 mM $[\text{Ca}^{2+}]_o$ を越えると、BK の収縮は逆に抑制された。一方、高濃度 (10^{-6} M) BK によって惹起された緊張性の収縮反応は、 Ca^{2+} -欠除環境下においても対照の 50% 以上の収縮反応を残した。(f) 高濃度 (10^{-6} M) BK は、K拘縮状態にあるリンパ管標本に収縮反応を重畳し、その反応量は K拘縮の最大反応量を凌駕した。(g) 高濃度 (10^{-7} M) BK は、1 mM EGTA を含んだ Ca^{2+} -欠除保生液にて 30 分灌流した標本にもわずかな収縮反応を惹起したが、高 K^+ 、 Ca^{2+} -欠除保生液の反応は完全に抑制された。

以上のような bradykinin を用いたリンパ管

平滑筋の興奮-収縮連関機構の解析により、リンパ管平滑筋の収縮反応に関与する activator Ca^{2+} は (a) 膜電位依存性の Ca^{2+} チャネル透過性の亢進、(b) 受容体賦活に連動した膜電位非依存性の Ca^{2+} チャネル透過性の亢進あるいは細胞膜に結合した Ca^{2+} の遊離、さらに (c) 細胞内 Ca^{2+} プールからの Ca^{2+} の遊離機構すべてが作動し得ることが判明した。

3. 能動的リンパ輸送機構に対する prostaglandins (PGs) の影響

$\text{PGF}_{2\alpha}$ はウシの腸間膜リンパ管を顕著に収縮させる (Ohhashi, Kawai and Azuma, 1978)。生理的状态で、リンパ液中に血小板は含まれていないが、大気に暴露されるとリンパ液はただちに凝固する (Yoffey and Courtice, 1970)。こうした背景を考慮すると、リンパ内皮細胞-リンパ液間における PGs の制御様式を血液循環系のそれと比較検討することは生理学的急務である。そこでわれわれは能動的リンパ輸送様式の主役である。自発性収縮の頻度・振幅に対する種々 PGs の影響を比較検討した (Ohhashi and Azuma, 1984)。実験は、ウシの腸間膜リンパ管の円筒状標本を用いた。 10^{-8} ~ 10^{-5} M の PGA_2 , PGB_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ はいずれも、用量依存性にリンパ管の自発性収縮頻度・振幅を増加さ

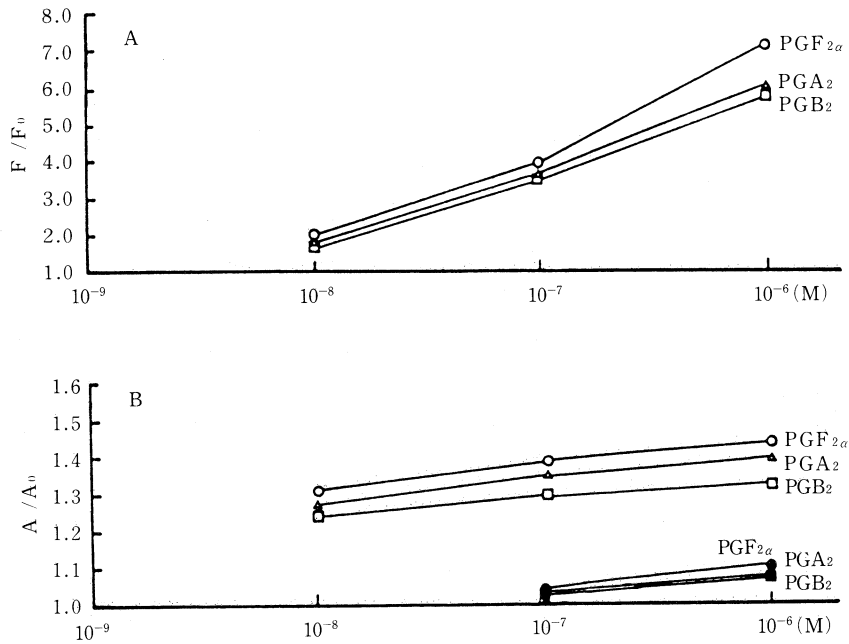


図3. ウシ腸間膜リンパ管の自発性収縮頻度(A)ならびに振幅(B)に対する $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGA_2 , PGB_2 の影響 (Ohhashi and Azuma, 1983).

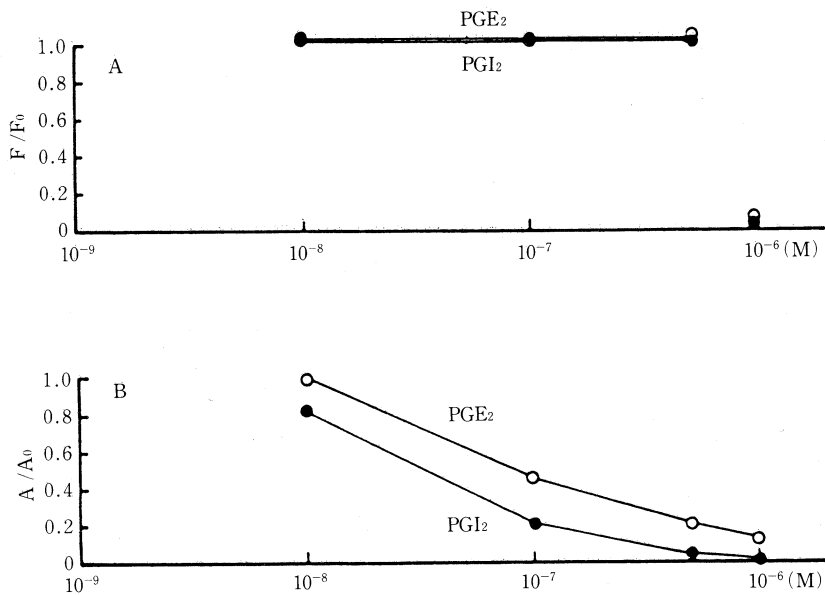


図4. ウシ腸間膜リンパ管の自発性収縮頻度(A)ならびに振幅(B)に対する PGE_2 , PGI_2 の影響 (Ohhashi and Azuma, 1983).

せた。その反応性は $\text{PGF}_{2\alpha}$ が最も強く、ついで PGA_2 , PGB_2 の順に低下した(図3)。 10^{-6}M 6-keto $\text{PGF}_{2\alpha}$ も同一リンパ標本の自発性収縮頻度と振幅を高めた。

一方、 $10^{-8}\sim 5\times 10^{-7}\text{M}$ の PGE_2 , PGI_2 はともに自発性収縮の振幅を用量依存性に抑制したが、自発性収縮頻度にはほとんど影響を及ぼさなかった。 10^{-6}M PGE_2 , PGI_2 処置により自発性収縮は完全に消失した(図4)。上記のPGsすべての反応は tetrodotoxin, α ならびに β 遮断剤、抗ヒスタミン剤、抗セロトニン剤の前処置を施してもほとんど影響を受けなかった。

以上の事実より、 $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGA_2 , PGB_2 は能動的リンパ輸送機構を促進させてリンパ流を増加させ、 PGE_2 , PGI_2 は逆にリンパ流量を抑制することが予想された。

文 献

- Azuma, T., Ohhashi, T., and Roddie, I.C. (1983). Bradykinin induced contractions of bovine mesenteric lymphatics. *J. Physiol. (Lond.)* **342**: in press.
- Gaddum, J.H., and Picarelli, Z.P. (1957). Two kinds of tryptamine receptor. *Br. J. Pharmacol.* **12**: 323-328.
- 大橋俊夫, 東 健彦(1981). リンパ輸送様式とその制

御機構. 呼吸と循環 **29**: 1287-1295.

- Ohhashi, T., and Azuma, T. (1982). The mode of control of lymph propulsion. In: *Edema Recent Advances*, edited by Seki, R., Casley-Smith, J.R., Andreoli, T.E.: p.117-137, The Toho University Press, Tokyo.
- Ohhashi, T., and Azuma, T. (1984). Variegated effects of prostaglandins on spontaneous activity in bovine mesenteric lymphatics. *Microvasc. Res.* in press.
- 大橋俊夫, 福嶋幸代, 東 健彦(1982). ウン腸間膜リンパ管における弁部の構造と機能. 呼吸と循環 **31**: 533-540.
- Ohhashi, T., Azuma, T., and Sakaguchi, M. (1980). Active and passive mechanical characteristics of bovine mesenteric lymphatics. *Am. J. Physiol.* **239**: H88-H95.
- Ohhashi, T., Kawai, Y., and Azuma, T. (1978). The response of lymphatic smooth muscles to vasoactive substances. *Pfluegers Arch.* **375**: 183-188.
- Ohhashi, T., Olschowka, J.A., and Jacobowitz, D.M. (1983). VIP-ergic inhibitory innervation in bovine mesenteric lymphatics: A histochemical and pharmacological study. *Circulat. Res.* **53**: in press.
- Yoffey, J.M., and Courtice, F.C. (1970). *Lymphatics, lymph and lymphomyeloid complex*, p.160-205, Academic Press, London.

2. 瞳孔運動に及ぼす prostaglandins の作用 並びに種差について

山口大学医学部 眼科学教室

鈴木 亮, 小林 俊 策

山口大学医学部 生理学教室

長 琢 朗

Abstract Ryo Suzuki, Shunsaku Kobayashi & Takuro Osa* (Departemnt of Ophthalmology & Physiology*, Yamaguchi University School of Medicine): Effects of Prostaglandins on the Pupillary Sphincters of several species. *Jap. J. Smooth Muscle Res.* **19** (3), 143-146, 1983. Effects of prostaglandins (PGs) E_1 , E_2 and $\text{F}_{2\alpha}$ on the

sphincter pupillae muscles were investigated in cattle, dogs, rabbits and monkeys, in vitro. The sphincter muscles of cattle and monkeys contracted with PGs E_1 , E_2 and $\text{PGF}_{2\alpha}$, $\text{PGF}_{2\alpha}$ being the least potent. In dogs, $\text{PGF}_{2\alpha}$ was more potent than either PGE_1 or E_2 . PGs did not contract but rather relaxed the rabbit sphincter muscle. However, when tone of

the sphincter muscle developed in a tissue bath, PGs less than $3 \times 10^{-7} \text{M}$ induced relaxation of the muscles, regardless of the species. This may indicate motor mechanisms related to mydriasis in Posner-Schlossman's syndrome.

Electrical field stimulation with short pulses (0.3 msec) produced excitation of the intrinsic nerves, substance P-ergic nerves in rabbits and inhibitory nerves in cattle being detected, as well as predominant excitatory cholinergic nerves.

In cattle, PGs play a minor modulating role in neuromuscular transmission, both prejunctionally at the nerve terminals and postjunctionally at the muscle cells, by increasing sensitivity to the transmitters. Prostaglandins-induced responses of the sphincter muscles are probably independent of cholinergic nerves.

はじめに

瞳孔括約筋は内眼筋の一つで縮瞳を司る平滑筋である。Prostaglandins (E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$) は虹彩および毛様体組織を含む前部ブドウ膜で合成されている。一般に眼内組織への高濃度の prostaglandins (PGs) の投与は古典的な眼の炎症症状である縮瞳反応、前房内微塵と眼内フレアの出現、及び血液一眼房水柵の破壊をきたすと信じられている。

過剰な PGs はブドウ膜炎をひき起こすので生体活性の強い PGs E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ は瞳孔括約筋の収縮をおこすことが予想される。しかしウサギでは高濃度の PGs を投与しても瞳孔括約筋は収縮しない。更に前房水に高濃度の PGs が検出される Posner-Schlossman 症候群は眼圧がそれほど高くない場合でも散瞳を特徴としている。従って眼内炎症に関しても PGs の作用は必ずしも自明のものとはいえないと思われる。また *in vivo* では高濃度の PGs は確かに充血と縮瞳反応を示したが、濃度によっては必ずしも眼圧を上昇させるとはいえなかった。

今回我々は瞳孔括約筋に及ぼす PGs の作用を摘出瞳孔括約筋を用いて調べた。ウサギでは PGs E_1 , E_2 は筋を弛緩させ、特に E_2 は高濃度でも瞳孔括約筋を弛緩させたが、筋は $F_{2\alpha}$ には殆んど反応しなかった。イヌでは E_1 , E_2 よりも

$F_{2\alpha}$ の方が収縮効果が強かった。しかしウシやサルでは E_1 , E_2 の方が $F_{2\alpha}$ よりも強力であった。このように PGs の効果は動物差が著しく、また同じ動物であっても subunit (E , F) によりその効果は多様であった。

PGs は平滑筋組織を含め神経-効果器化学伝達を修飾するとされている (Hedqvist, 1970) が、ウシ瞳孔括約筋では神経刺激による収縮は PGs や合成阻害である indomethacin により変化しなかったのでその収縮反応は筋に対する直接作用と考えられる。ヒトにおいて PGs を唯一の起炎物質と考えるのが適当か否かについても考察した。

方法及び結果

眼球摘出後、角膜をとり除き瞳孔縁に沿って 1.5 mm 幅の瞳孔括約筋組織を切り出した。0.2 ml の筋浴槽中で筋の収縮を等尺性に記録した。PGs E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ (小野薬品) は 10^{-2}M リン酸緩衝液 (pH7.5) に溶かし $5 \times 10^{-4} \text{M}$ で保存した。Polyphloretin Phosphate (PPP) は Sweden, LEO Helsingborg から直接購入した。

摘出瞳孔括約筋を $36.5 \pm 0.5^\circ \text{C}$ に set した恒温槽内で incubation し、一定の tone に到達するのを待って実験を開始した。

動物種の特徴としてウシ、イヌでは β 作用が強力であったが、サルでは α 作用が主であった。一般的には瞳孔括約筋は muscarine 受容器の他に adrenaline 受容器をもっているといえよう。

標本を神経刺激 (パルス幅 0.2~0.5 msec) すると主に興奮性副交感神経による収縮反応を示した。ウシでは tone の上った状態では収縮反応の後に交感神経による抑制反応がみられた。ウサギでは収縮反応の後に非副交感・非交感神経由来の緩徐な収縮が続いた。この第 2 の収縮成分は substance P 作動性神経に依るものである (Suzuki et al. 1983 a, b)。

ウサギでは PGs は抑制的に作用し特に E_2 は高濃度でも瞳孔括約筋を弛緩させたが、筋は $F_{2\alpha}$ には殆んど作用しなかった。イヌでは E_1 よりも $F_{2\alpha}$ の方がむしろ効力があつた。しかしウ

シでは E_1 , E_2 の方が F_{2a} よりはるかに強力であった。サルでは E_1 , E_2 が強力であった。動物種を問わず高濃度の PGs で収縮した瞳孔括約筋は充分洗浄しても元の base には戻らなかった。

ところで括約筋が内在的に高い tone を獲得した場合 $3 \times 10^{-7} M$ PGs により筋は収縮でなく弛緩をおこした。なお収縮の余地があることは別の agonist により確かめた。類似の反応は substance P においてもみられる(ウシ)が、ウサギは substance P には収縮だけを示した。

次に神経刺激による副交感神経由来の収縮高に対する PGs の効果をウシで調べた。ウシ瞳孔括約筋の神経興奮性反応は PGs の種類と濃度とを問わず変化しなかった。高濃度の PGs の下では神経興奮性反応は減少したが、同時にかなりの tone の上昇があった。更に瞳孔括約筋の主な伝達物質である acetylcholine の反応が、それ自体 tone に変化を与えない濃度の PGs では何らの影響も受けなかった。indomethacin や PPP の下で同様の実験を行なっても、電気刺激の条件(パルス幅, 刺激頻度, 刺激時間)によらず神経興奮性収縮には変化がおきなかった。indomethacin は筋緊張を下げた。

考 察

PGs の筋緊張に及ぼす効果は種差(ウサギ, ウシ, イヌ, サル)により著しく異なっていた。また同じ動物であっても subunit (E , F) により反応はまちまちであった。特にウサギでは高濃度の PGs を投与しても瞳孔括約筋は収縮しなかった(van Alphen et al., 1977)。前眼部には種を問わず高度の PGs 合成酵素活性が認められるので(Bhattacharjee & Eakins, 1974)、ウサギの場合 F_{2a} が PGs の興奮性および抑制性の受容体の双方に等しく働いていることを否定出来ない。

筋浴槽で incubation 中、時間に依存して筋緊張が変化するのは瞳孔散大筋や毛様体筋ではみられない瞳孔括約筋自体の特徴である。筋緊張の高いときはかなり高濃度でも PGs は筋を弛緩させた。動物に共通したこの PGs の抑制反応

は Posner-Schlossman 症候群の散瞳現象と考え合わせると興味がある。

PGs は subunit によって必ずしも瞳孔括約筋の収縮(縮瞳)をおこさないし、他の動物でも収縮惹起にはかなりの高濃度を必要とした。更に in vivo では高濃度の PGs は確かに充血と縮瞳反応を示したが、必ずしも眼圧を上昇させるとはいえなかった。また PGs 自体は前房炎症細胞や前房内微塵の出現を誘発しないので眼内炎症発症に関しても PGs の作用は必ずしも自明のものとはいえない。

副交感神経性の興奮性収縮は刺激条件に拘らず PGs 投与により変化しなかったので、副交感神経—瞳孔括約筋間の神経化学伝達を PGs が調節しているとはいえないだろう。

Indomethacin は筋緊張を下げたし、また動物種を問わず高濃度の PGs 投与で収縮させた筋は substance P や他の刺激薬の場合と異なり、充分洗浄しても元の基線には戻らなかった。PGs は部分的に瞳孔括約筋の tone の維持に関与している。

ウサギでは、PGs は筋直接的に、あるいは神経を介して縮瞳作用をおこすといわれてきたが、前記の如く PGs 自体には収縮作用はない。Substance P はとりわけウサギにおいて強力な縮瞳効果をもっており、ウサギの眼炎発症の mediator である可能性は強いがウサギを除くと PGs の筋直接的な収縮効果はなお否定できない。眼炎の mediator なり伝達物質に関してはなお地道に検討すべきである。

ヒトで PGs が眼炎の mediator かどうかは現在のところ不明である。眼内手術で indomethacin や atropine 抵抗性の縮瞳反応を度々経験するので substance P や他の化学物質も、この縮瞳反応に参加しているに違いない(Suzuki & Kobayashi, 1983 a, b)。

文 献

- Bhattacharjee, P. and Eakins, K.E. (1974). Inhibition of the prostaglandin synthetase systems in ocular tissues by indomethacin. *Br. J. Pharmacol.* 50: 227-30.

- Hedqvist, P. (1970). Studies on the effect of prostaglandin E_1 and E_2 on the sympathetic neuro-muscular transmission in some animal tissues. *Acta Physiol. Scand.* **345**: 1-40.
- Suzuki, R. and Kobayashi, S. (1983 a). Response of the intraocular muscles in the presence of various prostaglandins. *Exp. Eye Res.* **36**: 789-799.
- Suzuki, R. and Kobayashi, S. (1983 b). Effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on motor function of the bovine intraocular muscles. *Invest. Ophthalmol.* in press.
- van Alphen, G.W.H.M., Wilhelm, P.B. and Elsenveld, P.W. (1977). The effect of prostaglandins on the isolated internal muscles of the mammalian eye, including man. *Docum. Ophthalmol.* **42**: 397-415.

3. ラット子宮平滑筋 skinned fiber 収縮系における ステロイドホルモンの影響について

慈恵医科大学 産婦人科学教室

落 合 程 彦, 蜂 屋 祥 一

三菱化成生命科学研究所

丸 山 六 三

緒言および目的

子宮平滑筋の収縮機構に内分泌学的な背景が関与していることは、分娩をとりまく種々の内分泌学的な動態の検索から明らかにされている。しかし、このような内分泌動態が、子宮平滑筋の収縮過程に、どのように関与しているかについては、いまだ明らかにされていない。従来より、我々はラット子宮平滑筋を用い、saponin 処理法により chemically skinned fiber を作製し、妊娠期間中の Ca^{2+} 感受性を検索し（徳留, 1981）、さらにこれら収縮系への Calmodulin (CaM) の影響について検討してきた（落合, 1982）。今回、我々は妊娠期間中の Ca^{2+} 感受性の変化が、単に内分泌的背景のみによるものなのかどうかを検討する目的で、妊娠ラット子宮平滑筋 skinned fiber の Ca^{2+} 感受性の変化と内分泌動態について検討し、さらに去勢ラットに各種ステロイドを負荷し、skinned fiber 収縮系への影響について検討を行った。

材料および方法

- a. 妊娠子宮平滑筋の Ca^{2+} 感受性の変化と内分泌相関

Wister—今道系ラットを妊娠せしめ、各妊娠期間において、屠殺、従来の方法に準じて chemically skinned fiber を作製し、等尺性の張力を測定することにより Ca^{2+} 感受性を検討した。又、同時にそれぞれの時期において採血し、血中 progesterone, estradiol- 17β を RIA により測定した。

- b. in vivo ステロイド投与下での子宮平滑筋の Ca^{2+} 感受性の変化

去勢ラットにおいて、去勢 7 日目より、以下のスケジュールによりステロイド投与を行った。

- (i) progesterone (P) 5 mg/kg 連日 7 日間投与
- (ii) estradiol (E) 1 mg/kg 連日 7 日間投与
- (iii) P+E 連日 7 日間投与
- (iv) P 6 日間, E 7 日間投与
- (v) control (oil 7 日間投与)

投与終了翌日に屠殺し、同様の方法により Ca^{2+} 感受性を検討し、同時に血中 progesterone、血中 estradiol- 17β を測定した。

c. ヒトにおける妊娠時内分泌動態

合併症の有しない妊婦を無作為に抽出し、妊娠 6 週より分娩時に至るまで、各週約 4 名の妊婦より採血を行い、血中 progesterone 血中 estradiol- 17β を測定した。

結 果

妊娠時における Ca^{2+} 感受性は、妊娠 5 日目にて最も低下し、妊娠 21 日目にて最も亢進した。それぞれの収縮閾値は、妊娠 5 日目で $p\text{Ca}$

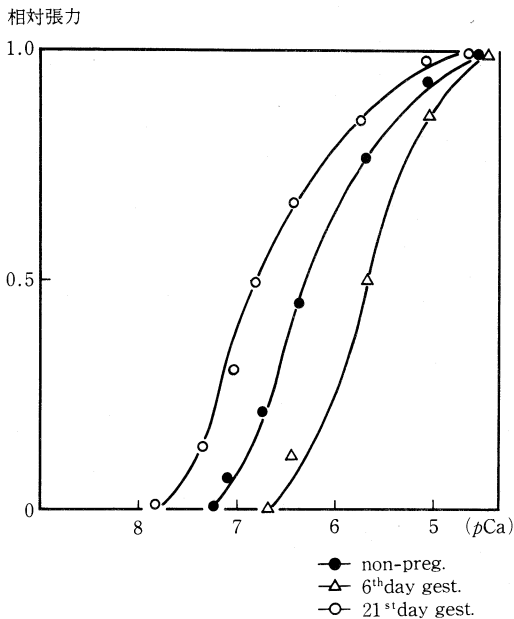
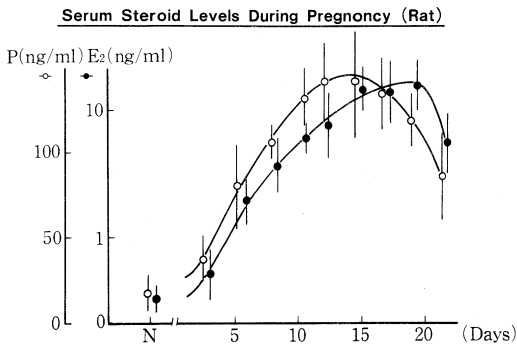


図 1. ラットの妊娠中のホルモン動態(上)と Ca^{2+} 感受性(下)

は 6.4, 妊娠 21 日目では $p\text{Ca}$ は 7.9 であった(図 1 下)。又、同時に測定した血中ステロイドでは、progesterone は、妊娠 15 日目にピークを形成し、以後、漸減して分娩に至るが、estradiol- 17β は、妊娠末期まで高値を持続し、分娩直前に低下する傾向が見られた(図 1 上, $M \pm S.D.$ で示す)。

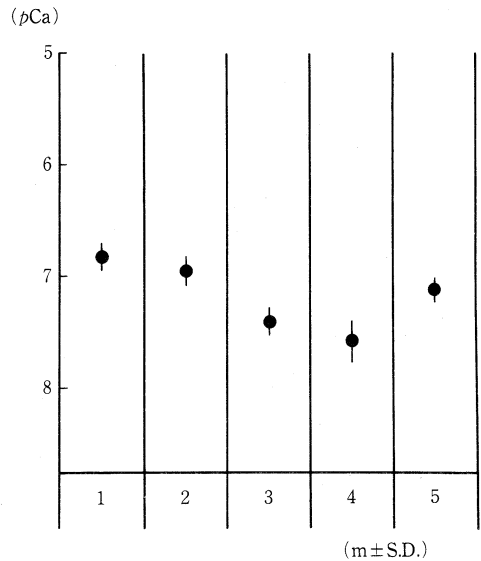


図 2. in vivo ステロイド投与下の Ca^{2+} 感受性。各群の Ca^{2+} 感受性をその収縮閾値 $p\text{Ca}$ 値で示す。横の 1, 2, …は(i), (ii) …の群を示す。

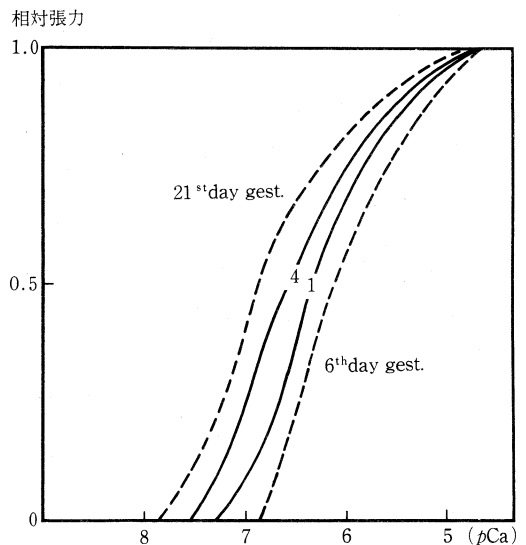


図 3. 妊娠中およびステロイド投与下の Ca^{2+} 感受性

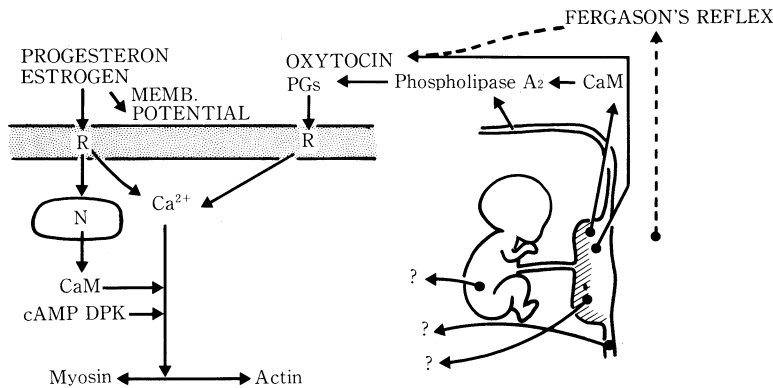


図4. 子宮収縮の調整機構

去勢ラットへ、各種ステロイドの投与を行うと、その中ステロイド・レベルは、progesteroneのみの投与を行った (i) 群では、 $P 98 \pm 22 \text{ ng/ml}$, $E_2 4 \pm 2.1 \text{ ng/ml}$ と、妊娠5日目頃のレベルと類似しており、 $P+E$ 投与の (iii) 群では、 $P 152 \pm 31 \text{ ng/ml}$, $E_2 12 \pm 4.4 \text{ ng/ml}$ と、妊娠15日目頃に類似し、さらに、最終日のみ E 投与を行った (iv) 群では妊娠末期の内分泌動態と類似したレベルをつくることのできた。しかしながら、その Ca^{2+} 感受性は、(iii) 群および (iv) 群で、わずかに感受性の亢進をみたのみであり、その収縮閾値は、(iii) 群で $p\text{Ca } 7.2$, (iv) 群で 7.3 であった。又、最も内分泌動態の類似した妊娠5日目と (i) 群、妊娠21日目と (iv) 群を比較し、dose response curve を作製してみると、その変化が、妊娠群に比し、極めて小さいことがうかがえた (図2, 図3)。

ヒトにおける妊娠期間中の内分泌動態は、ラットで見られたような、妊娠中期からの progesterone の低下は見られず、妊娠末期まで高値を維持していた。一方、estradiol- 17β は分娩時周辺まで上昇する傾向が見られた。

考 察

子宮平滑筋は、他の平滑筋臓器にくらべ、形態的にも、機能的にも、その変化がきわめて大きい。この事は、妊娠、分娩というダイナミックな生理現象をつかさどることからも容易に想像できる。

子宮平滑筋の収縮現象という問題は、臨床的

には、陣痛の発来、分娩の開始ととらえることができるが、今回の実験では、陣痛の発来に向けて、子宮平滑筋の Ca^{2+} 感受性が亢進し、極めて収縮し易い細胞内環境をつくっていることが判明した。おそらく、この細胞内環境の変化は、細胞内における myosin 軽鎖のリン酸化に関する変化と考えられる。妊娠期間中の skinned fiber における calmodulin の影響について、我々は、前回の本学会において発表した。calmodulin に対する反応性は、妊娠初期と末期では異なっており、これは、細胞内 calmodulin の増減であろうと推論した。最近、一条ら (1983) は、筋細胞内の calmodulin 含量は、各種ホルモン環境下で変化し、特に妊娠末期において増加すると報告しており、又、松井ら (1983) によれば、妊娠末期に、c-AMP dependent protein-kinase 活性は減少したと報告している。つまり、妊娠の進行に伴った細胞内 calmodulin の増加と、c-AMP dependent protein kinase の減少が、myosin 軽鎖リン酸化を促進し、 Ca^{2+} 感受性の亢進がおこったと考えることができる。しかしながら、in vivo のステロイド投与実験では、内分泌環境の変化のみで、妊娠時のような Ca^{2+} 感受性の変化をひきおこすことはできなかった。このことは、もちろん、胎仔-胎盤系を中心とした、妊娠による種々の因子によると考えることができるが、同じステロイド・レベルが、同じ生物学的効果を発揮しないためとも考えることができる (図4)。事実、ヒトにおける血中ステロイドの検索では、ラットに示すよう

な、妊娠中期からの progesterone の低下はなく、一見、Csapo (1949) の progesterone blocking theory を否定するかのように考えられるが、progesterone の生物学的効果は、常に増量する状態で維持されていることを考えれば、妊娠末期に高値を持続することは、効果の減退を意味していると考えることができる。

紀元前に、ヒポクラテスにより、分娩発来機転として、胎児飢餓説が提唱されて以来、現在まで多くの概念が提唱され、そして、それぞれの概念に立脚したデータが発表されてきた。しかしながら、平滑筋の収縮機構の解明が、いまだになされていない現在では、一元的に解説するのは困難と云えよう。分子レベルでの平滑筋の収縮機構へのアプローチと、臨床面でのきめの細かい検索が、分娩発来機転における

black box を解消する鍵であろうと考えている。

文 献

- Csapo, A. *et al.* (1949). Studies on contractility of uterine body, isthmus and cervix under normal conditions during pregnancy and in labour. *Acta. Obstet. Gynec.Scand.* **29**: 291.
- 一条元彦他(1983). 第35回日本産婦人科学会抄録集, p 339
- 松井和夫他(1983). 第35回日本産婦人科学会抄録集, p 272.
- 落合和彦他 (1982). 妊娠ラット子宮平滑筋 skinned fiber における calmodulin の影響について. 日平滑筋誌 **18**: 141~143.
- 徳留省吾(1981). サポニン処理子宮平滑筋におけるカルシウム感受性. 東京慈恵会医大雑誌 **96**: 1~7.

4. 尿管蠕動 pacemaker に対する β -adrenaline 作動薬剤の効果

秋田大学医学部 泌尿器科教室

森 田 隆, 鈴木 隆 志
原 田 忠, 土 田 正 義

緒 言

尿管蠕動が pacemaker に支配されていることを最初に示唆したのは Bozler (1942) であり、彼はイヌ、ネコ、モルモットの摘出尿管の腎端から緩徐な立上り相を持った活動電位を記録し、pacemaker potential であろうと述べた。その後、Kobayashi (1965), Zawalinski ら (1975) はネコまたはモルモットの摘出腎盂から一定の放電間隔を持つ自発放電を記録し、腎盂に尿管蠕動の pacemaker があることを強調した。Constantinou (1974) は生犬を用いた in vivo 実験で、尿量と無関係な腎盂内圧の周期的変動を記録し、腎盂の pacemaker を反映するものであろうと推測した。

しかし、摘出標本には尿管蠕動に大きい影響

を及ぼす尿の流れが存在しないこと、また腎盂内圧を記録する in vivo の方法では、pacemaker が腎盂の上部あるいは腎盂尿管移行部 (RUJ) に存在するにしても、腎実質が腎盂を広く被っているために、そこで発生した蠕動収縮が腎盂内をどのように伝播するのを知ることが出来ない等の問題を残している。

著者ら (1981) はこの問題を解決するために無傷のまま摘出し、腎実質を除去して腎盂を露出した犬腎盂尿管標本で、腎盂に酸素飽和 Krebs-Ringer 液を生体の尿分泌に応じた量で持続注入することによって、尿分泌に相当する条件を付加するという in vivo 類似 in vitro 実験モデルを考案した。このモデルを用いて注入量即ち尿量がゼロであっても腎杯腎盂境界部でいわゆる slow rising potential が記録され、尿

シでは E_1 , E_2 の方が F_{2a} よりはるかに強力であった。サルでは E_1 , E_2 が強力であった。動物種を問わず高濃度の PGs で収縮した瞳孔括約筋は充分洗浄しても元の base には戻らなかった。

ところで括約筋が内在的に高い tone を獲得した場合 $3 \times 10^{-7} M$ PGs により筋は収縮でなく弛緩をおこした。なお収縮の余地があることは別の agonist により確かめた。類似の反応は substance P においてもみられる(ウシ)が、ウサギは substance P には収縮だけを示した。

次に神経刺激による副交感神経由来の収縮高に対する PGs の効果をウシで調べた。ウシ瞳孔括約筋の神経興奮性反応は PGs の種類と濃度とを問わず変化しなかった。高濃度の PGs の下では神経興奮性反応は減少したが、同時にかなりの tone の上昇があった。更に瞳孔括約筋の主な伝達物質である acetylcholine の反応が、それ自体 tone に変化を与えない濃度の PGs では何らの影響も受けなかった。indomethacin や PPP の下で同様の実験を行なっても、電気刺激の条件(パルス幅, 刺激頻度, 刺激時間)によらず神経興奮性収縮には変化がおきなかった。indomethacin は筋緊張を下げた。

考 察

PGs の筋緊張に及ぼす効果は種差(ウサギ, ウシ, イヌ, サル)により著しく異なっていた。また同じ動物であっても subunit (E , F) により反応はまちまちであった。特にウサギでは高濃度の PGs を投与しても瞳孔括約筋は収縮しなかった(van Alphen et al., 1977)。前眼部には種を問わず高度の PGs 合成酵素活性が認められるので(Bhattacharjee & Eakins, 1974)、ウサギの場合 F_{2a} が PGs の興奮性および抑制性の受容体の双方に等しく働いていることを否定出来ない。

筋浴槽で incubation 中、時間に依存して筋緊張が変化するのは瞳孔散大筋や毛様体筋ではみられない瞳孔括約筋自体の特徴である。筋緊張の高いときはかなり高濃度でも PGs は筋を弛緩させた。動物に共通したこの PGs の抑制反応

は Posner-Schlossman 症候群の散瞳現象と考え合わせると興味がある。

PGs は subunit によって必ずしも瞳孔括約筋の収縮(縮瞳)をおこさないし、他の動物でも収縮惹起にはかなりの高濃度を必要とした。更に in vivo では高濃度の PGs は確かに充血と縮瞳反応を示したが、必ずしも眼圧を上昇させるとはいえなかった。また PGs 自体は前房炎症細胞や前房内微塵の出現を誘発しないので眼内炎症発症に関しても PGs の作用は必ずしも自明のものとはいえない。

副交感神経性の興奮性収縮は刺激条件に拘らず PGs 投与により変化しなかったので、副交感神経—瞳孔括約筋間の神経化学伝達を PGs が調節しているとはいえないだろう。

Indomethacin は筋緊張を下げたし、また動物種を問わず高濃度の PGs 投与で収縮させた筋は substance P や他の刺激薬の場合と異なり、充分洗浄しても元の基線には戻らなかった。PGs は部分的に瞳孔括約筋の tone の維持に関与している。

ウサギでは、PGs は筋直接的に、あるいは神経を介して縮瞳作用をおこすといわれてきたが、前記の如く PGs 自体には収縮作用はない。Substance P はとりわけウサギにおいて強力な縮瞳効果をもっており、ウサギの眼炎発症の mediator である可能性は強いがウサギを除くと PGs の筋直接的な収縮効果はなお否定できない。眼炎の mediator なり伝達物質に関してはなお地道に検討すべきである。

ヒトで PGs が眼炎の mediator かどうかは現在のところ不明である。眼内手術で indomethacin や atropine 抵抗性の縮瞳反応を度々経験するので substance P や他の化学物質も、この縮瞳反応に参加しているに違いない(Suzuki & Kobayashi, 1983 a, b)。

文 献

- Bhattacharjee, P. and Eakins, K.E. (1974). Inhibition of the prostaglandin synthetase systems in ocular tissues by indomethacin. *Br. J. Pharmacol.* 50: 227-30.

- Hedqvist, P. (1970). Studies on the effect of prostaglandin E_1 and E_2 on the sympathetic neuro-muscular transmission in some animal tissues. *Acta Physiol. Scand.* **345**: 1-40.
- Suzuki, R. and Kobayashi, S. (1983 a). Response of the intraocular muscles in the presence of various prostaglandins. *Exp. Eye Res.* **36**: 789-799.
- Suzuki, R. and Kobayashi, S. (1983 b). Effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on motor function of the bovine intraocular muscles. *Invest. Ophthalmol.* in press.
- van Alphen, G.W.H.M., Wilhelm, P.B. and Elsenveld, P.W. (1977). The effect of prostaglandins on the isolated internal muscles of the mammalian eye, including man. *Docum. Ophthalmol.* **42**: 397-415.

3. ラット子宮平滑筋 skinned fiber 収縮系における ステロイドホルモンの影響について

慈恵医科大学 産婦人科学教室

落 合 程 彦, 蜂 屋 祥 一

三菱化成生命科学研究所

丸 山 六 三

緒言および目的

子宮平滑筋の収縮機構に内分泌学的な背景が関与していることは、分娩をとりまく種々の内分泌学的な動態の検索から明らかにされている。しかし、このような内分泌動態が、子宮平滑筋の収縮過程に、どのように関与しているかについては、いまだ明らかにされていない。従来より、我々はラット子宮平滑筋を用い、saponin 処理法により chemically skinned fiber を作製し、妊娠期間中の Ca^{2+} 感受性を検索し（徳留, 1981）、さらにこれら収縮系への Calmodulin (CaM) の影響について検討してきた（落合, 1982）。今回、我々は妊娠期間中の Ca^{2+} 感受性の変化が、単に内分泌的背景のみによるものなのかどうかを検討する目的で、妊娠ラット子宮平滑筋 skinned fiber の Ca^{2+} 感受性の変化と内分泌動態について検討し、さらに去勢ラットに各種ステロイドを負荷し、skinned fiber 収縮系への影響について検討を行った。

材料および方法

- a. 妊娠子宮平滑筋の Ca^{2+} 感受性の変化と内分泌相関

Wister—今道系ラットを妊娠せしめ、各妊娠期間において、屠殺、従来の方法に準じて chemically skinned fiber を作製し、等尺性の張力を測定することにより Ca^{2+} 感受性を検討した。又、同時にそれぞれの時期において採血し、血中 progesterone, estradiol- 17β を RIA により測定した。

- b. in vivo ステロイド投与下での子宮平滑筋の Ca^{2+} 感受性の変化

去勢ラットにおいて、去勢 7 日目より、以下のスケジュールによりステロイド投与を行った。

- (i) progesterone (P) 5 mg/kg 連日 7 日間投与
- (ii) estradiol (E) 1 mg/kg 連日 7 日間投与
- (iii) P+E 連日 7 日間投与
- (iv) P 6 日間, E 7 日間投与
- (v) control (oil 7 日間投与)

投与終了翌日に屠殺し、同様の方法により Ca^{2+} 感受性を検討し、同時に血中 progesterone、血中 estradiol- 17β を測定した。

c. ヒトにおける妊娠時内分泌動態

合併症の有しない妊婦を無作為に抽出し、妊娠 6 週より分娩時に至るまで、各週約 4 名の妊婦より採血を行い、血中 progesterone 血中 estradiol- 17β を測定した。

結 果

妊娠時における Ca^{2+} 感受性は、妊娠 5 日目にて最も低下し、妊娠 21 日目にて最も亢進した。それぞれの収縮閾値は、妊娠 5 日目で $p\text{Ca}$

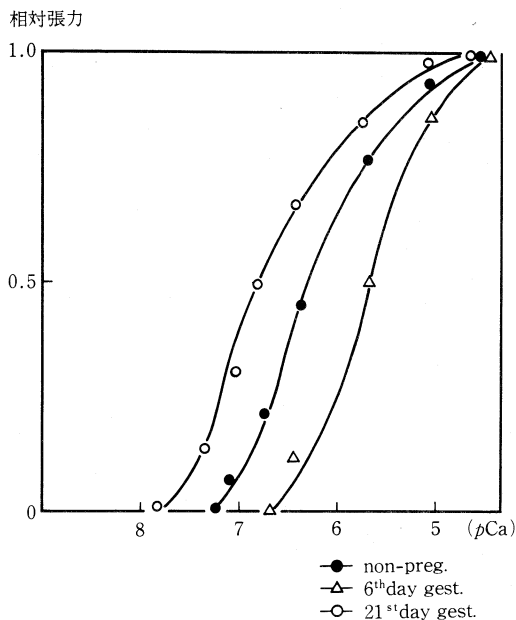
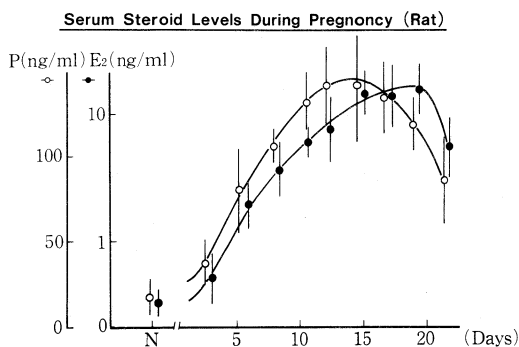


図 1. ラットの妊娠中のホルモン動態(上)と Ca^{2+} 感受性(下)

は 6.4, 妊娠 21 日目では $p\text{Ca}$ は 7.9 であった(図 1 下)。又、同時に測定した血中ステロイドでは、progesterone は、妊娠 15 日目にピークを形成し、以後、漸減して分娩に至るが、estradiol- 17β は、妊娠末期まで高値を持続し、分娩直前に低下する傾向が見られた(図 1 上, $M \pm S.D.$ で示す)。

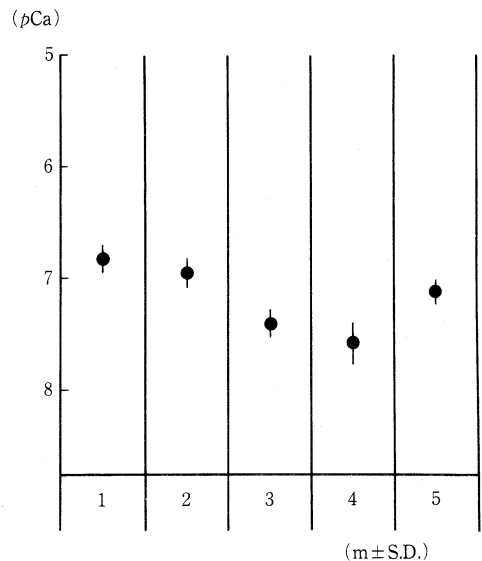


図 2. in vivo ステロイド投与下の Ca^{2+} 感受性。各群の Ca^{2+} 感受性をその収縮閾値 $p\text{Ca}$ 値で示す。横の 1, 2, …は(i), (ii) …の群を示す。

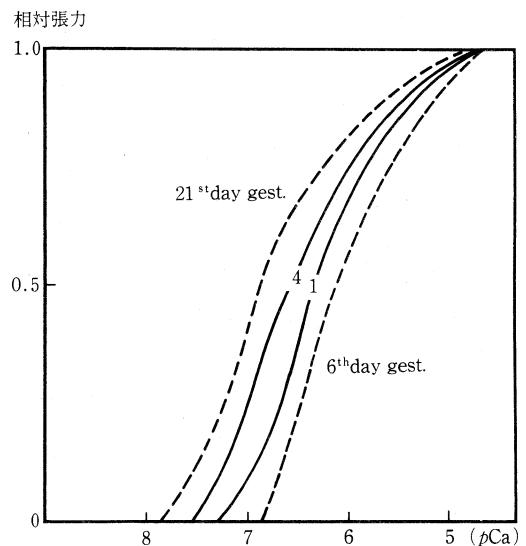


図 3. 妊娠中およびステロイド投与下の Ca^{2+} 感受性

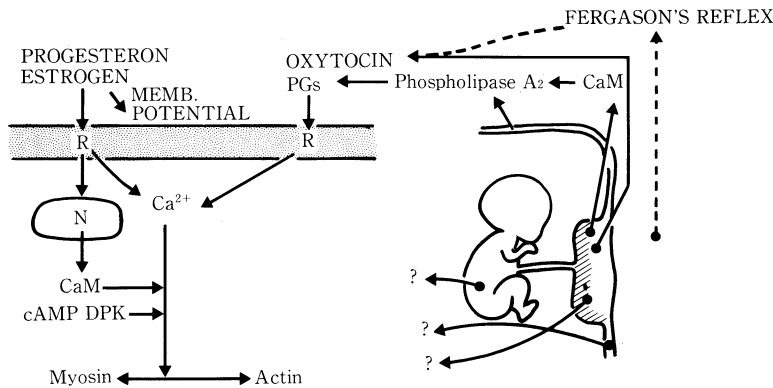


図4. 子宮収縮の調整機構

去勢ラットへ、各種ステロイドの投与を行うと、その中ステロイド・レベルは、progesteroneのみの投与を行った (i) 群では、 $P 98 \pm 22 \text{ ng/ml}$, $E_2 4 \pm 2.1 \text{ ng/ml}$ と、妊娠5日目頃のレベルと類似しており、 $P+E$ 投与の (iii) 群では、 $P 152 \pm 31 \text{ ng/ml}$, $E_2 12 \pm 4.4 \text{ ng/ml}$ と、妊娠15日目頃に類似し、さらに、最終日のみ E 投与を行った (iv) 群では妊娠末期の内分泌動態と類似したレベルをつくることができた。しかしながら、その Ca^{2+} 感受性は、(iii) 群および (iv) 群で、わずかに感受性の亢進をみたのみであり、その収縮閾値は、(iii) 群で $p\text{Ca } 7.2$, (iv) 群で 7.3 であった。又、最も内分泌動態の類似した妊娠5日目と (i) 群、妊娠21日目と (iv) 群を比較し、dose response curve を作製してみると、その変化が、妊娠群に比し、極めて小さいことがうかがえた (図2, 図3)。

ヒトにおける妊娠期間中の内分泌動態は、ラットで見られたような、妊娠中期からの progesterone の低下は見られず、妊娠末期まで高値を維持していた。一方、estradiol- 17β は分娩時周辺まで上昇する傾向が見られた。

考 察

子宮平滑筋は、他の平滑筋臓器にくらべ、形態的にも、機能的にも、その変化がきわめて大きい。この事は、妊娠、分娩というダイナミックな生理現象をつかさどることからも容易に想像できる。

子宮平滑筋の収縮現象という問題は、臨床的

には、陣痛の発来、分娩の開始ととらえることができるが、今回の実験では、陣痛の発来に向けて、子宮平滑筋の Ca^{2+} 感受性が亢進し、極めて収縮し易い細胞内環境をつくっていることが判明した。おそらく、この細胞内環境の変化は、細胞内における myosin 軽鎖のリン酸化に関する変化と考えられる。妊娠期間中の skinned fiber における calmodulin の影響について、我々は、前回の本学会において発表した。calmodulin に対する反応性は、妊娠初期と末期では異なっており、これは、細胞内 calmodulin の増減であろうと推論した。最近、一条ら(1983)は、筋細胞内の calmodulin 含量は、各種ホルモン環境下で変化し、特に妊娠末期において増加すると報告しており、又、松井ら(1983)によれば、妊娠末期に、c-AMP dependent protein-kinase 活性は減少したと報告している。つまり、妊娠の進行に伴った細胞内 calmodulin の増加と、c-AMP dependent protein kinase の減少が、myosin 軽鎖リン酸化を促進し、 Ca^{2+} 感受性の亢進がおこったと考えることができる。しかしながら、in vivo のステロイド投与実験では、内分泌環境の変化のみで、妊娠時のような Ca^{2+} 感受性の変化をひきおこすことはできなかった。このことは、もちろん、胎仔-胎盤系を中心とした、妊娠による種々の因子によると考えることができるが、同じステロイド・レベルが、同じ生物学的効果を発揮しないためとも考えることができる (図4)。事実、ヒトにおける血中ステロイドの検索では、ラットに示すよう

な、妊娠中期からの progesterone の低下はなく、一見、Csapo (1949) の progesterone blocking theory を否定するかのように考えられるが、progesterone の生物学的効果は、常に増量する状態で維持されていることを考えれば、妊娠末期に高値を持続することは、効果の減退を意味していると考えることができる。

紀元前に、ヒポクラテスにより、分娩発来機転として、胎児飢餓説が提唱されて以来、現在まで多くの概念が提唱され、そして、それぞれの概念に立脚したデーターが発表されてきた。しかしながら、平滑筋の収縮機構の解明が、いまだになされていない現在では、一元的に解説するのは困難と云えよう。分子レベルでの平滑筋の収縮機構へのアプローチと、臨床面でのきめの細かい検索が、分娩発来機転における

black box を解消する鍵であろうと考えている。

文 献

- Csapo, A. *et al.* (1949). Studies on contractility of uterine body, isthmus and cervix under normal conditions during pregnancy and in labour. *Acta. Obstet. Gynec.Scand.* **29**: 291.
- 一条元彦他(1983). 第35回日本産婦人科学会抄録集, p 339
- 松井和夫他(1983). 第35回日本産婦人科学会抄録集, p 272.
- 落合和彦他 (1982). 妊娠ラット子宮平滑筋 skinned fiber における calmodulin の影響について. 日平滑筋誌 **18**: 141~143.
- 徳留省吾(1981). サポニン処理子宮平滑筋におけるカルシウム感受性. 東京慈恵会医大雑誌 **96**: 1~7.

4. 尿管蠕動 pacemaker に対する β -adrenaline 作動薬剤の効果

秋田大学医学部 泌尿器科教室

森 田 隆, 鈴木 隆 志
原 田 忠, 土 田 正 義

緒 言

尿管蠕動が pacemaker に支配されていることを最初に示唆したのは Bozler (1942) であり、彼はイヌ、ネコ、モルモットの摘出尿管の腎端から緩徐な立上り相を持った活動電位を記録し、pacemaker potential であろうと述べた。その後、Kobayashi (1965), Zawalinski ら (1975) はネコまたはモルモットの摘出腎盂から一定の放電間隔を持つ自発放電を記録し、腎盂に尿管蠕動の pacemaker があることを強調した。Constantinou (1974) は生犬を用いた in vivo 実験で、尿量と無関係な腎盂内圧の周期的変動を記録し、腎盂の pacemaker を反映するものであろうと推測した。

しかし、摘出標本には尿管蠕動に大きい影響

を及ぼす尿の流れが存在しないこと、また腎盂内圧を記録する in vivo の方法では、pacemaker が腎盂の上部あるいは腎盂尿管移行部 (RUJ) に存在するにしても、腎実質が腎盂を広く被っているために、そこで発生した蠕動収縮が腎盂内をどのように伝播するのを知ることが出来ない等の問題を残している。

著者ら (1981) はこの問題を解決するために無傷のまま摘出し、腎実質を除去して腎盂を露出した犬腎盂尿管標本で、腎盂に酸素飽和 Krebs-Ringer 液を生体の尿分泌に応じた量で持続注入することによって、尿分泌に相当する条件を付加するという in vivo 類似 in vitro 実験モデルを考案した。このモデルを用いて注入量即ち尿量がゼロであっても腎杯腎盂境界部でいわゆる slow rising potential が記録され、尿

量を増やしてゆくと、それが腎盂尿管に伝播する割合が多くなることから、pacemaker は腎杯腎盂境界部であることを証明した。さらに解剖的にも、Gosling ら(1974)はイヌ、ネコの腎盂の上部、腎杯付近に多数のグリコーゲン顆粒を含んだ細胞質を持つ pacemaker cell が存在すると報告している。

β -adrenaline 作動薬剤は β_1 薬剤が心拍を増加させ、心臓の収縮力を増加させる作用を有するのに対し、 β_2 作動薬は気管支拡張等の平滑筋弛緩作用を有している。そこで、腎杯腎盂尿管標本に β_1 刺激剤、 β_2 刺激剤を投与して、尿管蠕動の pacemaker である腎杯がどのような反応を示すか検討した。

実験方法および対象

10 kg 前後の雑種成犬 10 頭を用いて、thiamylal sodium 10 mg/kg 静脈内麻酔を施し、開腹して尿管を PUJ より 10 cm 下部で切断して腎尿管を摘出した。酸素飽和 Krebs-Ringer 液の中で実体顕微鏡下で腎盂を被っている腎実質を除去して腎盂を腎杯腎盂境界部まで露出した。5Fr. の 2 重管ポリエチレンカテーテルを腎実質を貫いて腎盂まで挿入し、一端にはハーバード社製持続注入器を接続し、生体の尿分泌量に相当する量で Krebs-Ringer 液を持続注入できるようにし、他端には Statham P-50 圧力トランスデューサーを接続して腎盂内圧を記録

できるようにした。この標本を 37°C の酸素飽和 Krebs-Ringer 液中におき、直径 200 μ m の吸引ガラス電極を用いて腎杯腎盂境界部、PUJ、尿管の筋電図を記録した(時定数: 0.01 sec)。

β_1 刺激剤として Dobutamine ($10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/ml), β_2 刺激剤としては Terbutaline ($10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/ml) を用い、その遮断剤としては Dobutamine に対しては Metoprolol を同量、Terbutaline に対しては Propranolol を同量用いた。薬剤投与は腎盂内注入液および恒温槽内の Krebs-Ringer 液へ同時に行った。実験方法模式図を図 1 に示した。

結 果

5 頭のイヌより得た 10 個の標本のうち Dobutamine 投与実験に 5 個 (No. 1~5), Terbutaline 投与実験に 5 個 (No. 6~10) を使用した。腎盂内注入量はイヌの定状尿量である 0.80 ml/min に固定して行った。

No. 1 の標本の記録を図 2 に示した。Dobutamine 投与前は腎杯腎盂境界部では一定の放電間隔 3.80 ± 0.25 sec ($n=50$) を持つ約 15 μ V の微小放電電位が記録され、PUJ では、 3.80 ± 0.32 sec ($n=50$), 250 μ V と腎杯腎盂境界部の放電と 1:1 に対応する放電が記録されていた。尿管では放電間隔 3.80 ± 0.30 sec ($n=8$), 7.68 ± 0.12 sec ($n=21$) と腎杯腎盂境界部のそれと 1:1, 2:1 に対応する 1.2 mV のやや大きな放電が記録

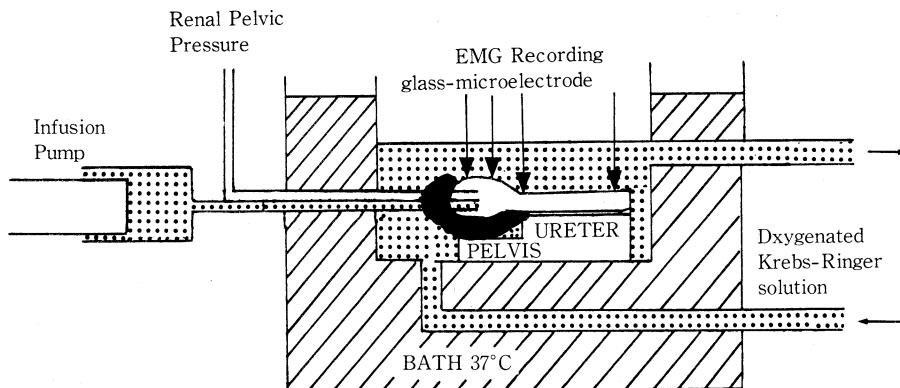


図 1. 実験方法模式図

電極を腎杯腎盂境界部 (pacemaker)、腎盂尿管移行部 (PUJ)、尿管に設置し、筋電図を記録すると同時に、腎盂へ 0.8 ml/min の割合で Krebs-Ringer 液を持続注入しながら、腎盂内圧を二重管を用いて記録した。

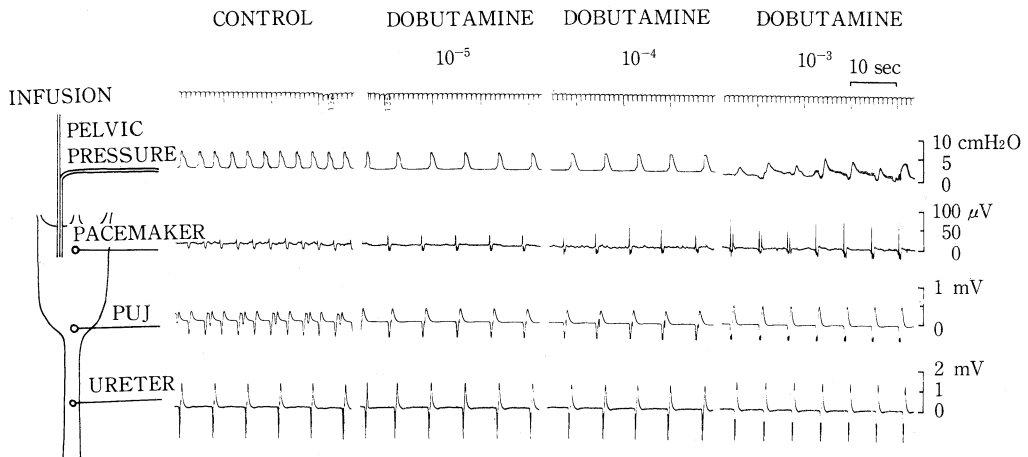


図2. Dobutamine 投与時の記録 (No. 1 標本).

腎盂内圧は 10^{-3} g/ml 投与でやや不安定になるが余り変化しない. pacemaker potential は 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} g/ml と濃度に対応して活動電位は著明に高まり, 放電間隔はやや延長する. PUJ 尿管では活動電位は余り変化しない.

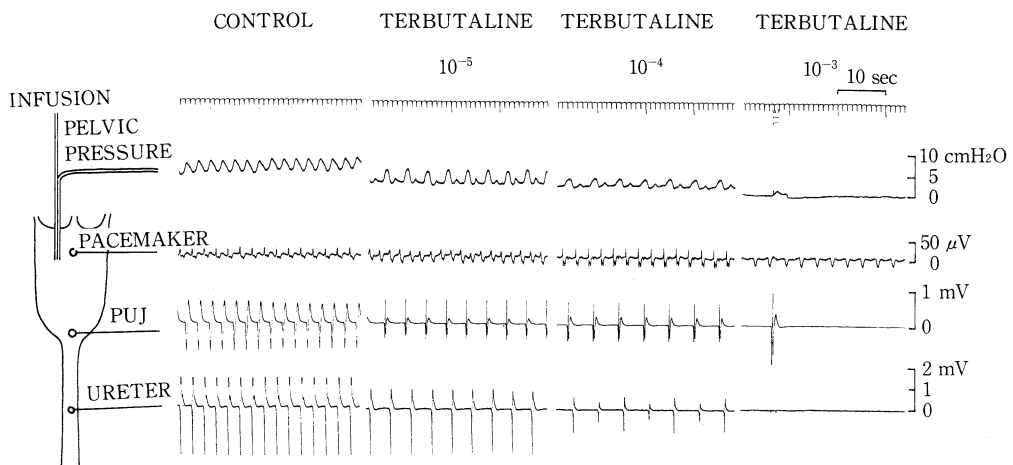


図3. Terbutaline 投与時の記録 (No. 6 標本).

腎盂内圧は著明に低下し平坦となり pacemaker activity を反映しなくなった. pacemaker potential は 10^{-3} g/ml 投与時はやや波形は変化するが, 放電間隔は投与前後で全く変化しなかった. PUJ, 尿管放電は低下してゆき遂には消失した.

されていた. 腎盂内圧周期は 3.78 ± 0.10 sec ($n=50$) で腎杯腎盂境界部の放電と同期しており収縮期圧は 5 cmH₂O であった. Dobutamine を投与すると腎杯腎盂境界部の pacemaker potential は振幅を増し, 10^{-4} g/ml 投与時には $30 \sim 50$ μ V と投与前の $2 \sim 3$ 倍に, 10^{-3} g/ml 投与時には $70 \sim 100$ μ V と投与前の $4 \sim 7$ 倍に増大した. 波形も変化した. 10^{-3} g/ml 投与時には最初小さな負の振れを有し尿管放電と似た波形と

なった. 放電間隔はやや延長し 10^{-4} g/ml 投与時は 6.8 ± 0.86 sec ($n=30$), 10^{-3} g/ml 投与時は 6.0 ± 0.71 sec ($n=30$) であり, やや不安定な周期となった. PUJ, 尿管は腎杯腎盂境界部の放電間隔と $1:1$ に一到しており, Dobutamine 投与後も pacemaker 放電に支配されていた. PUJ の放電電位はやや増大するものの 10^{-3} g/ml 投与時でも投与前の 1.8 倍と余り変化しなかった. 尿管放電電位は Dobutamine 投与で全

表1. 結果をまとめたもの

	Dobutamine	Terbutaline
腎 杯 pacemaker	放電電位↑ 放電頻度↓ 波形変化：尿管に類似	放電電位↓ 放電頻度→ 波形変化：深い負の波形
腎盂尿管 移行部	放電電位→ 放電頻度→ 波 形→	放電電位↓ 放電頻度↓ 波形：消失
尿 管		
腎盂内圧	収 縮 圧→ 拡 張 圧→ 波 形→	収 縮 圧↓ 拡 張 圧↓ 波形：消失

く変化しなかった。腎盂収縮期圧は 10^{-5} g/ml, 10^{-4} g/ml 投与では全く変化しなかったが, 10^{-3} g/ml 投与するとやや不安定となったが 3 ~ 5 cmH₂O と余り変化しなかった。この Dobutamine の反応は同量の Metoprolol をあらかじめ投与しておくといほとんど表れないことが判明した。No. 2~No. 5 の標本でも pacemaker の放電間隔はやや異なっていたが No. 1 と全く同じ傾向を示した。

Terbutaline を投与した No. 6 の標本の結果を図3に示した。投与前腎杯腎盂境界部の pacemaker potential は放電間隔は 2.60 ± 0.18 sec (n=48), 振幅は 20 μ V であったが Terbutaline 10^{-5} g/ml 投与時は 2.28 ± 0.12 sec (n=40), 20 μ V, 10^{-4} g/ml 投与時は 2.62 ± 0.20 sec (n=45), 30 μ V でありほとんど変化しなかった。 10^{-3} g/ml 投与によっても放電間隔は 2.64 ± 0.16 sec (n=40) と全く変化しなかったが、波形は投与前の pacemaker potential から陽性部分を除いて陰性部分を残したような深い谷のような負の振れのみの波形に変化した。PUJ においては投与前は振幅 700 μ V の pacemaker と 1:1 に対応する放電が記録されていたが Terbutaline 投与によって 2:1, 4:1 と放電間隔が延長してゆき 10^{-3} g/ml 投与時には放電は消失した。尿管においては投与前は 1.5 mV の大きな放電が pacemaker と 1:1 の割合で記録されていたが、投与によって放電間隔も延長し遂には消失した。腎盂内圧は投与前は pacemaker potential と 1:1 に対応して 5~8

cmH₂O の高さで記録されていたが、投与によって収縮圧、基線共に低下し 10^{-3} g/ml 投与時では全く記録されなくなった。この Terbutaline の反応は 10^{-4} g/ml の propranolol でほぼ完全に拮抗された。No. 7~No. 10 の標本でも全く同じ傾向を示した。

これらの結果をまとめて表1に示した。

考 察

解剖学的にイヌ腎杯腎盂境界部に存在すると言われる pacemaker 細胞は、 β_1 刺激でその活動電位を 7.8 倍まで高めることが判明した。しかし腎盂、尿管放電電位はほとんど変化しなかった。腎盂内圧もほとんど変化しなかった。この事実はイヌ腎杯腎盂境界部には腎盂尿管細胞とはやや異なった、 β_1 刺激で potential を高める細胞が存在することを示唆していると思われる。しかも腎盂内圧がほとんど変化しないことから、この反応は内圧記録や、筋緊張をみる in vitro の方法では捉えられないと推察された。さらに、平滑筋を弛緩させる β_2 刺激によって、腎盂内圧は平坦化し、腎盂、尿管で活動電位が消失した場合でも、腎杯腎盂境界部の pacemaker は波形はやや変化するものの、規則正しい放電を発生し続けていた事実から、pacemaker 細胞は、 β_2 刺激で抑制されないと思われた。さらに β_2 刺激剤を投与すると pacemaker の活動が腎盂内圧には反映しなくなり、この場合も筋電図法以外で pacemaker activity を捉えることは難しいと思われた。 β_2 刺激剤を投与した場合に

pacemaker の波形が変る点については、腎杯にも平滑筋組織が存在することは明らかであるから、平滑筋がやや弛緩して電極との接触が変ったためとも考えられたがその原因ははっきりしなかった。いずれにしても、腎杯腎盂境界部の pacemaker は心臓に似た活動を有し、 β_1 刺激で活動電位を高め、 β_2 刺激によっても抑制されないという、腎盂尿管の平滑筋とはやや異なる構造を有していることが示唆された。

文 献

Bozler, E. (1942). The activity of the pacemaker previous to the discharge of a muscular

impulse. *Am. J. Physiol.* **136**: 543-552.

Constantinou, C.E. (1974). Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. *Am. J. Physiol.* **226**: 1413-1419.

Kobayashi, M. (1964). Conduction velocity in various regions of the ureter. *Tohoku J. exp. Med.* **83**: 220-224.

Tsuchida, S. *et al.* (1981). Initiation and propagation of canine renal pelvic peristalsis. *Urol. Int.* **36**: 307-314.

Zawalinski, V.C., Constantinou, C.E. and Burnstock, G. (1975). Ureteral pacemaker potentials recorded with the sucrose gap technique. *Experientia* **31**: 931-933.

5. 胃機能の神経一体液性調節機構

広島大学医学部 第二生理学教室

藤 井 一 元

広島大学医学部 第二外科学教室

上 田 敏 明, 高 杉 純 好, 向 井 勝 紀

緒 言

胃・腸管における脳・腸管ペプチド（矢内原, 1982）の局在が免疫化学的に明らかにされるにつれて、近年、これら種々のペプチドを介する胃・腸管機能の体液性調節機構についての研究が急速に進展してきた（伊藤, 1981; Fujii *et al.*, 1981; 松尾, 関, 1982）。しかし、これらペプチドの起源や、効果器に対する作用様式などについては多くの議論がある（Misiewicz *et al.*, 1967; Kahlson *et al.*, 1967; Vizi *et al.*, 1973）。そこで今回は、胃における運動、分泌機能の体液性調節様式の一つとして、コリン作動性神経によって分泌されたガストリン（Uvnäs, 1942; Grossman, 1967; Uvnäs-Wallensten, 1976）を介して成立する神経-体液性促進機構について追求した結果を報告する。

実験方法

10~14 kg の雑種成犬を用い、胃体部大彎側に denervated pouch を作製し、この運動を記録するために strain gauge force transducer を輪走筋の収縮方向に縫着した。また、胃液採取用の胃瘻管を装着した。これらの手術を施して4週間後から、麻酔下（ネブタールおよびガラミン）および無麻酔、無拘束下に実験を行った。

迷走神経の刺激は、麻酔動物の場合は、迷走神経幽門洞枝の切断末梢側に suction electrode を装着し電氣的に刺激した。conscious dog の場合は、2-Deoxy-D-glucose (2-DG) 静注(100 mg/kg)によった。血清ガストリン値はラジオイムノアッセイ法によって測定した。

実験結果

図1, 図2は、ネブタール麻酔およびガラミ

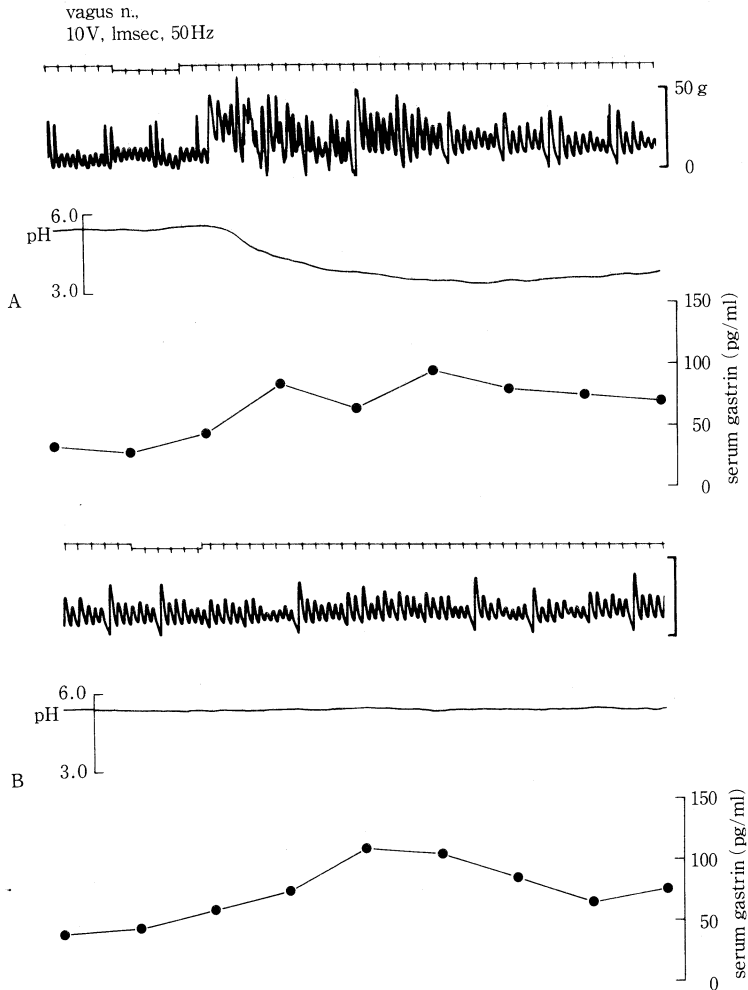


図1. 迷走神経幽門洞枝の遠心性刺激によって生ずる denervated pouch の運動亢進、酸分泌および血中ガストリンレベル上昇反応に対する cepharanthine (CR) 静注の影響。

ガラミンによる無動化イヌ。

A: 迷走神経の刺激による pouch 運動亢進, pouch 内腔灌流液 pH 下降反応および血中ガストリンレベル上昇反応。

B: CR 静注 (2 mg/kg) 30 分後の迷走神経刺激効果。

時標は1分間。

ンで無動化したイヌから得られた実験成績である。

図1 Aは、迷走神経幽門洞枝を10 V, 1 msec, 50 Hzで5分間刺激して生じた pouch 運動の亢進(上段), pouch 内腔灌流液(38℃, 等張グルコース液, 灌流速度 30 ml/h)の pH 下降反応(酸分泌反応, 中段)および血清ガストリン値の上昇反応(下段)である。これら迷走神経刺激による運動亢進および酸分泌促進反応は、図1

Bに示した如く、胃壁内ヒスタミン分泌細胞からのヒスタミン遊離阻害剤である cepharanthine (CR, Takasugi *et al.*, 1979; Fujii *et al.*, 1981) の静注 (2 mg/kg) によって消失した。しかし、この際、血清ガストリン値の上昇反応には変化が認められなかった。

図2 Aは、迷走神経幽門洞枝の遠心性刺激(10 V, 1 msec, 50 Hz, 10 分間)によって生じた Heidenhain pouch 内腔の灌流液 pH の下降反

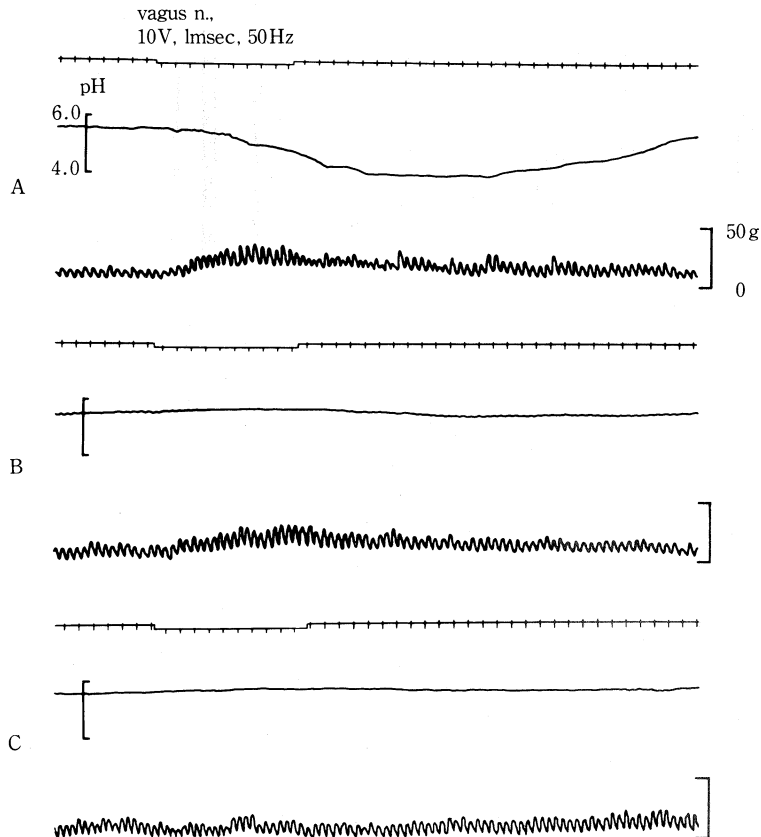


図2. 迷走神経幽門洞枝の遠心性刺激によって生ずる Heidenhain pouch の酸分泌および運動亢進に対する cimetidine (CIM), chlorpheniramine (CPM) 静注の影響. ガラミン無動化イヌ.

A: 迷走神経の刺激による pouch 内腔灌流液 pH 下降反応と pouch 運動の亢進 (CIM 静注前).

B: CIM 静注 (3 mg/kg) 30 分後の迷走神経刺激効果.

C: CIM 作用下に CPM を静注 (2 mg/kg) して 30 分後の迷走神経刺激効果.

時標は 1 分間.

応 (上段) と, pouch 運動促進反応 (下段) である. ヒスタミン H_2 -receptor antagonist である cimetidine (CIM, Brimblecombe *et al.*, 1975) を静注して 30 分後の迷走神経の同条件での刺激では, pouch 内腔灌流液 pH の下降反応のみが消失し, 運動促進反応には変化が認められなかった (図 2B). 迷走神経の刺激による pouch 運動の亢進は, ヒスタミン H_1 -receptor antagonist である chlorpheniramine (CPM, 藤井, 高杉, 1979) によって消失した (図 2C).

図 3A は, 2-DG 静注 (100 mg/kg/10 min) によって生じた conscious dog の denervated pouch の運動亢進 (上段) と, 血清ガストリン値

上昇反応 (下段) である. 血清ガストリン値上昇反応は, CR 静注 (2 mg/kg) 後における 2-DG 刺激によって, 何等影響を受けないにもかかわらず, pouch 運動の促進反応は極めて強力に抑制された (図 3B). このように, 2-DG 刺激によっては, pouch の運動が促進されるだけでなく, pouch からの acid output の著明な増加反応が血清ガストリン値上昇反応と平行して認められた (図 4A). この pouch からの acid output 増加反応も CR (2 mg/kg, i.v.) によって強力に抑制された. しかし, この際, 血清ガストリン値上昇反応は CR によって何等影響を受けなかった (図 4B).

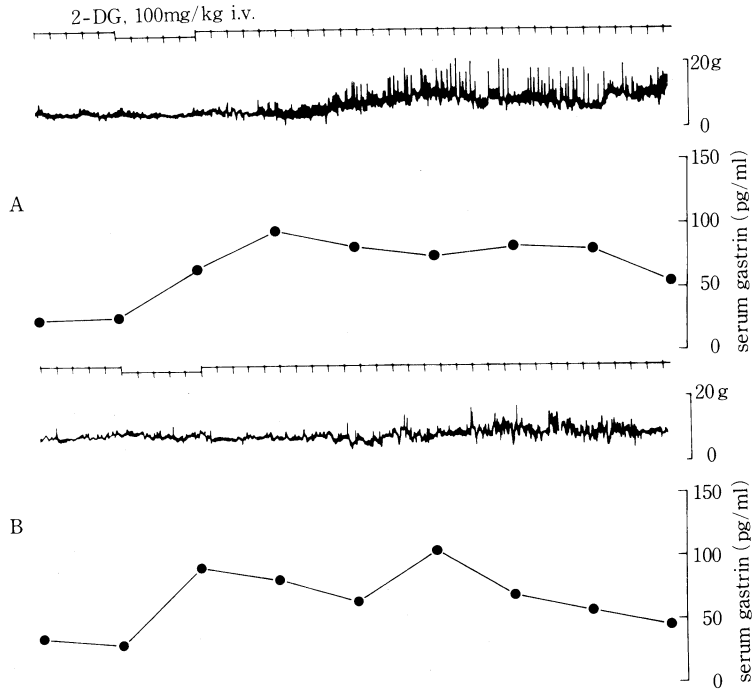


図3. 2-DG 刺激によって生ずる conscious dog の denervated pouch 運動亢進と血中ガストリンレベルの上昇に対する CR 静注の影響。

A: 2-DG 刺激による denervated pouch 運動亢進と血中ガストリンレベル上昇反応。

B: CR 静注 (2 mg/kg) 30 分後の 2-DG 刺激効果。
時標は 1 分間。

考 察

迷走神経中のコリン作動性神経が胃幽门洞粘膜に分布するガストリン分泌細胞 (G 細胞) を刺激してガストリンを分泌させ、このガストリンによって胃の運動、酸分泌機能が促進されることはよく知られている。しかし、このガストリンの標的細胞が胃平滑筋細胞 (Misiewicz *et al.*, 1967), 胃酸分泌細胞 (Uvnäs-Wallensten, 1976) であるか、あるいは、胃壁内に分布するヒスタミン分泌細胞 (Code, 1965; Kahlson *et al.*, 1967) であるかについては未だ見解の一致をみるに至っていない。

本実験において、迷走神経幽门洞枝の遠心性刺激で生じた血清ガストリン値上昇反応と平行して、denervated pouch の運動亢進および pouch 内腔灌流液の pH が下降した事実 (図 1A) は、迷走神経の刺激によって G 細胞からガ

ストリンが分泌され (Grossman, 1967; Uvnäs-Wallensten, 1976), この内因性ガストリンによって胃運動および胃酸分泌を促進させる体液性機構の存在を示唆している。しかし、図 1B に示す如く、これら運動、酸分泌促進反応は、血清ガストリン値が高値を示しているにもかかわらず、胃壁内ヒスタミン分泌細胞からのヒスタミン遊離阻害剤である CR (Fujii *et al.*, 1981) の静注によって消失している。このことは、迷走神経の刺激によって分泌されたガストリンの標的細胞は胃壁内ヒスタミン分泌細胞であることを示すと共に、このガストリンによる胃運動、胃酸分泌促進反応が、ヒスタミンを final common chemostimulator として生じたものであることを示唆している。一方、迷走神経刺激によって生ずる denervated pouch の酸分泌 (図 2A) は、ヒスタミン H_2 -receptor antagonist (cimetidine) によって消失し (図

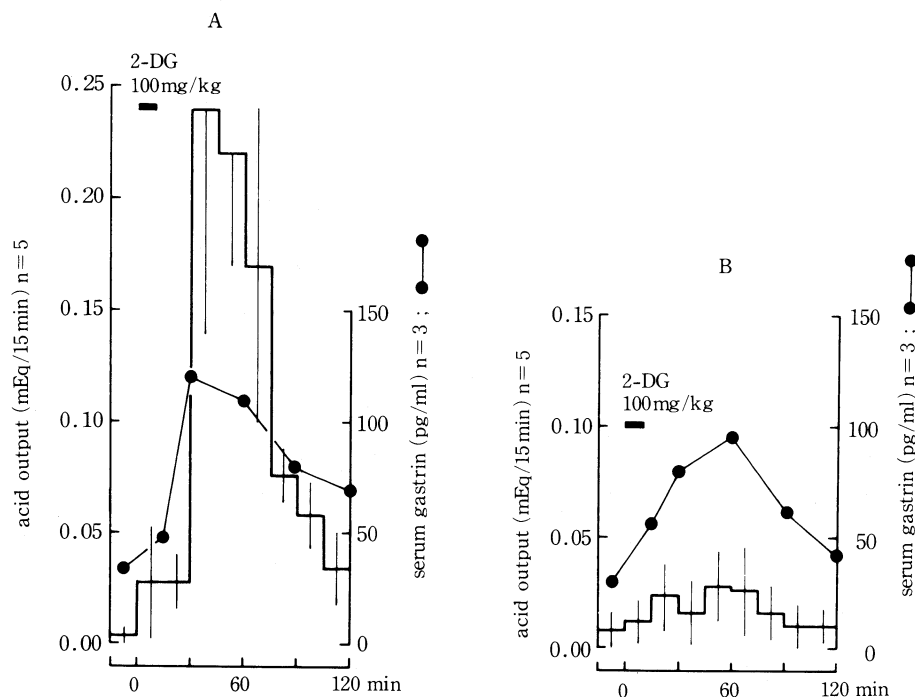


図4. 2-DG 刺激によって生ずる conscious dog の denervated pouch の酸分泌促進反応と血中ガストリンレベル上昇に対する CR 静注の影響。

A: CR 静注前の 2-DG 刺激効果。

B: CR 静注 (2 mg/kg) 30 分後の 2-DG 刺激効果。

2B), また, 同じく迷走神経の刺激による pouch 運動の促進反応 (図 2A, 図 2B) はヒスタミン H_1 -receptor antagonist (chlorpheniramine) によって消失した (図 2C). これらの事実を総合すると, 胃平滑筋, 胃酸分泌細胞は, 迷走神経中のコリン作動性神経によって直接的に促進性支配を受けていると共に, 一方では, このコリン作動性神経によって分泌されたガストリンが胃壁中のヒスタミン分泌細胞を刺激してヒスタミンの遊離を促がし, このヒスタミンによって体液性に促進性支配を受けているものと考えられる。

更に, こうした胃機能の促進機構は, 図 3 および図 4 に示したように, conscious dog についても実証された。したがって, ヒスタミンを final common chemostimulator とする, 胃平滑筋ならびに胃酸分泌細胞の活動を促進する神経-体液性機構は生理的機構として存在するものと考えられる。

結 語

Anesthetized dog および conscious dog において, 迷走神経の刺激によって生ずる denervated pouch の運動亢進が, 胃壁内ヒスタミン分泌細胞からのヒスタミン遊離阻害剤である cepharanthine, ヒスタミン H_1 -receptor antagonist である chlorpheniramine によって消失または強力に抑制されることが認められた。一方, 迷走神経刺激による denervated pouch からの酸分泌は, cepharanthine およびヒスタミン H_2 -receptor antagonist である cimetidine によって消失または強力に抑制された。しかし, これらの薬剤は何れも, 迷走神経の刺激によって生ずる血中ガストリンレベルの上昇反応に対しては影響をおよぼさなかった。

これらの事実, ガストリンを介し, ヒスタミンを final common chemostimulator とする胃の運動・分泌機能の神経-体液性促進機構が生

理的機構として存在することを示すものと考えられる。

文 献

- Brimblecombe *et al.* (1975). Cimetidine-An non thiourea H_2 -receptor antagonist. *J. Int. Med. Res.* 3: 86-92.
- Code, C.F. (1965). Histamine and gastric secretion: A later look, 1955-1965. *Fed. Proc.* 24: 1311-1321.
- 藤井一元, 高杉純好 (1979). 胃機能の神経-体液性促進反応に対する cimetidine の影響. 日平滑筋誌, 15: 365-378.
- Fujii, K., Takasugi, S and Toki, N. (1981). Effect of cepharanthine on neuro-humoral excitatory response of gastric movement in dog. *Jpn. J. Physiol.* 31: 613-623.
- Grossman, M.I. (1967). Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid. In: *Hand book of Physiol.*, Vol. II, Secretion, ed. by Code, C.F. and Heidel, W., *Am Physiol. Soc.*, Washington, D.C., pp. 835-863.
- 伊藤 漸 (1981). 空腹期における消化管の周期的収縮. 日平滑筋誌 17: 137-145.
- Kahlson, G. *et al.* (1967). Accelerated mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa evoked by vagal stimulation. *J. Physiol. (Lond.)* 190: 455-463.
- 松尾 裕, 関 敦子 (1982). 消化管壁在神経叢におけるペプチド作動性神経と大脳皮質における CCK-8 含有細胞. 自律神経 19: 178-184.
- Misiewicz, J.J. *et al.* (1967). Motor response of human alimentary tract to near-maximal infusion of pentagastrin. *Gut* 8: 463-469.
- Takasugi, S., Fujii, K. and Toki, N. Role of histamine in gastric motor excitatory response caused by nerve stimulation. *Hiroshima J. Med. Sci.* 28: 195-200.
- Uvnäs, B. (1942) The part played by the pyloric region in the cepharic phase of gastric secretion. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 13: 1-86.
- Uvnäs-Wallensten, K. (1976). Gastrin release and HCl secretion induced by electrical vagal stimulation in the cat. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 438: 1-39.
- Vizi, S.E. *et al.* (1973). Evidence that acetylcholine released by gastrin and related polypeptides contributes to their effect on gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 64: 268-277.
- 矢内原昇 (1982). Brain-gut peptides. 自律神経 19: 169-174.

6. 胃および小腸における体液性調節の相違

群馬大学医療短大部技術科

伊 藤 漸

群馬大学医学部 第一外科学教室

相 沢 勇, 中 屋 光 雄, 鈴 木 知 明

緒 言

消化管の収縮運動は一般に体液性ならびに神経性調節をうけていると考えられている。空腹期の収縮運動は食後のそれに較べると、収縮波群の確認が確実なこと、モチリンという空腹期特有のホルモンが血中に増減することなどから、体液性の調節機構の研究には空腹期の肛側伝播性収縮 (IMC) が適している。一方、イヌの胃

や小腸は外科手術によって比較的容易に外来神経支配を断つことが出来るので、消化管収縮運動の体液性調節を研究するにはイヌの IMC が研究しやすい。そこで、本研究ではイヌの胃体部囊と空腸係蹄を用い、これに外来神経切断を加え、夫々の体液性調節を比較検討した。

方 法

雑種成犬の胃体部に先づ Heidenhain pouch

をつくり、脾動静を adventitia まで十分剥離して外来神経を切断した。このようにして作った胃囊の中央部及び主胃の胃体部、胃前庭部に夫々の輪状筋収縮がとれる方向に force transducer を慢性縫着した。一方、空腸上部に 40 cm 長の Thiry-Vella loop をつくり、この loop を灌流する腸間膜動静脈を adventitia まで十分に剥離し、その他周囲の組織は一括して切断し、loop への外来神経支配を断った。loop は両端から 10 cm のところと、主空腸吻合線の口、肛両側 10 cm のところに force transducer を輪状筋収縮のとれる方向に慢性縫着した。force transducer の導線は背部から一括して体外に引き出した。又 Silastic tube を上大静脈中に慢性留置し術後の水分補給、実験中の試料投与、血中モチリン値測定のための採血等に用いた。イヌには保護用ジャケットを着用せしめ transducer の導線や Silastic tube を保護した。実験はイヌが手術から十分快復してから行なった。血中モチリン値は RIA 法により測定した。又、合成モチリンを静脈内に持続投与し IMC を人為的に惹起せしめた。

結 果

空腹期になると胃には 100-120 分間隔で 26.3 ± 1.8 分間持続する強い収縮波群、即ち胃の IMC が発現した。この主胃に発現した IMC に同期して胃囊の収縮運動も亢進した。又血中モチリン濃度の最高値が常に胃囊の最大収縮時によく一致した。

一方、空腸の IMC は胃の IMC が順次伝播してきたものであるで、血中モチリン濃度の頂値とは一定時間の遅れをもってその最高収縮が認められた。しかし、空腸係蹄における IMC 様強収縮群は $52 \pm 40 \sim 58 \pm 5.0$ 分の間隔で発現し、control の $110 \pm 4.2 \sim 118 \pm 6.3$ 分に比し有意に短縮し、従って血中モチリン濃度の変動とは全く無関係に発現した。

考 察

胃における IMC の発現機構に関しては 50 年以上前に Ivy と Farrell が胃囊の自家皮下移

植の実験を通してその体液性調節を予言している。最近、Thomas ら (1978) は胃囊を血管縫合の技術を用いて自家移植し、その収縮運動と血中モチリン濃度の相関性を述べている。他方、Aeberhard ら (1980) はブタを用いて小腸係蹄における外来神経支配とその収縮運動を研究し、完全な外来神経支配の遮断は係蹄中の IMC 様強収縮波群の発現を頻繁化することを指摘しているが、血中モチリン濃度にはふれていない。

このように胃における IMC の発現は体液性因子による調節を極めて強く受けているのに反し、空腸での IMC は血中モチリン濃度とは無関係に発現する性格を具備している。即ち、小腸では壁内神経叢による自己調節能が強い。

一方、摂食による神経支配のない胃囊や空腸係蹄の反応をみても胃囊における IMC は摂食に直ちに反応して食後期の収縮パターンに変化するが、空腸係蹄ではその反応は胃囊程迅速ではない。又、神経支配のない空腸係蹄では自然の空腸原発性の IMC 発現より更に 2-3 時間早く IMC 様強収縮波群が発現することも、摂食後の体液性調節因子の影響から早く離脱している証拠であろう (Itoh ら 1981)。

文 献

- Aeberhard, P.F. *et al.* (1980). Nervous control of migratory myoelectric complex of the small bowel. *Am. J. Physiol.* **238**: G102-G108.
- Itoh, Z. *et al.* (1981). Neural regulation of interdigestive motor activity in canine jejunum. *Am. J. Physiol.* **240**: G324-G330.
- Ivy, A.C. *et al.* (1925). The proof of humoral mechanism. A new procedure for the study of gastric physiology. *Am. J. Physiol.* **74**: 639-649.
- Thomas, P.A. *et al.* (1979). Does motilin regulate interdigestive gastric motility? *Dig. Dis. Sci.* **24**: 577-582.

7. 胆汁排出機序と Oddi 括約筋運動

弘前大学医学部 第二外科学教室

鈴木 英登士, 土佐 典夫, 志田 正一
柴崎 至, 遠山 茂, 佐々木 睦男
杉山 譲, 小野 慶一

胆汁の十二指腸への排出には、胆嚢と Oddi 筋さらに十二指腸に対する体液性調節とともに神経性調節も重要な役割を果しているものと思われるが、今回体液性調節の面より胆汁排出機序と Oddi 筋運動との関連性について検討を加えた。

対象ならびに方法

Arndorfer (1977) 考案による hydraulic-capillary infusion system を作成し内視鏡下 8 例, T 字管より 13 例, PTCD チューブ経由 1 例の計 22 例について PZ-CCK (1~2 U/kg, iv), Caerulein (0.1~0.3 μ g/kg, im) 投与を行ない検索した。灌流量 0.18 ml/min., 370 mmHg/

sec. の閉鎖圧上昇率である。また下行性検索の場合、絶対値測定可能な catheter pressure transducer (MICRO-TIP) も併用し比較検討した。さらに実際の胆汁排出状況を観察するため乳頭部 16 mm 内視鏡シネカラーフィルムの撮影を 8 例に実施した。

結 果

A. 内視鏡下検索

無作為時 Oddi 筋運動波形は最大振幅 200 mmHg 前後, 持続時間 7~8 秒, 出現回数では 1 分に 3~5 回のものが多数を占めていた。

PZ-CCK 投与 1 分前後で Oddi 筋運動波形は胆嚢の有無にかかわらず完全に消失するととも

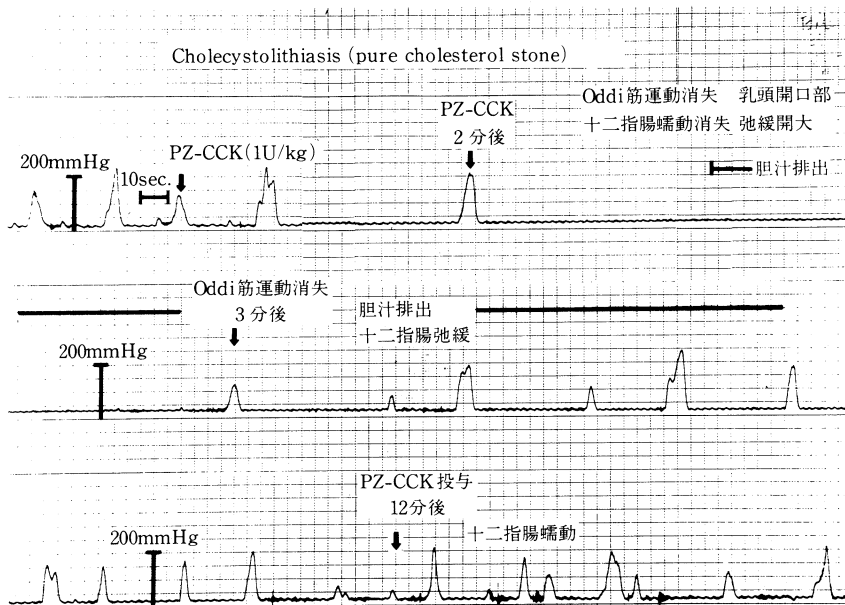


図1. PZ-CCK 1 U/kg 静注後, 3 分間 Oddi 筋運動波形は消失, その後半部より胆汁の持続的排出が見られた。

表 1. PZ-CCK

症例	PZ-CCK	波形消失 時 間	Oddi筋 基礎圧 下 降	再 出 現 時 波 形		最大振幅の推移	
				Oddi筋運動 低下時間	頻回波形 持続時間	投与前	投与後
1	1U/kg (3min)	6 min	—	2 min	8 min	90 mmHg	90 mmHg
2	1U/kg (3min)	7	3.5 mmHg	2	2.5	180	150
3	1.5U/kg (3min)	8	3	3.5	3.5	150	100
4	2U/kg (3min)	6	5	3.5	9.5	250	250
5	2U/kg (3min)	8	—	4.5	3	220	220
6	2U/kg (1min)	4	2.5	1	17	150	200
7	2U/kg (1min)	3	—	—	10	200	150

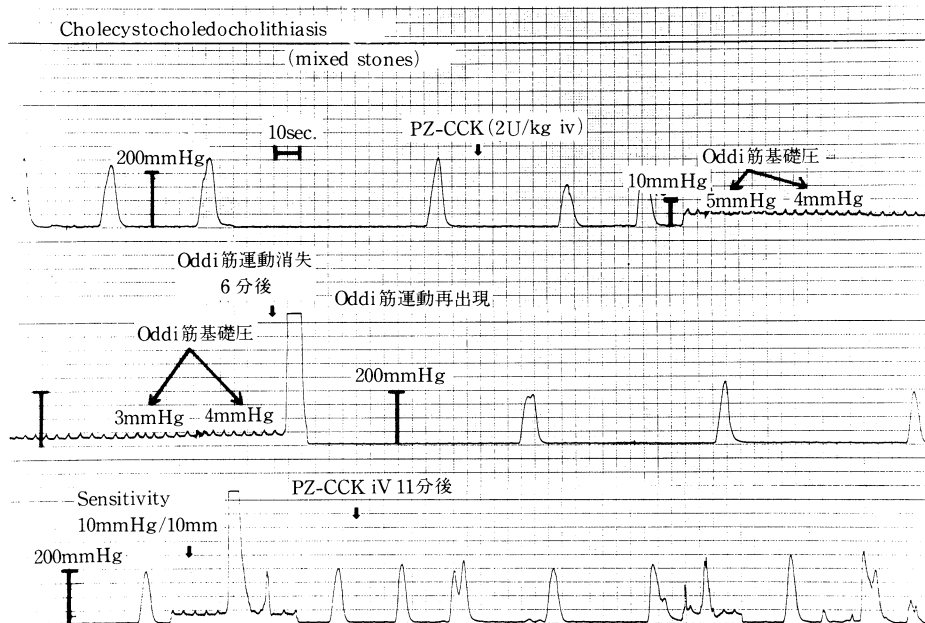


図 2. PZ-CCK 投与後波形は 6 分間にわたり完全消失し、その後 4 分間の Oddi 筋運動低下がみとめられた。

に Oddi 筋基礎圧も若干下降する。そして 3~7 分経過時、波形は再出現してくるが 2/3 の症例ではその出現回数は頻回となり、他の 1/3 では著明ではなかった。最大振幅に関しては増大するものと、若干低下するものがみられた(図 1)。

B. 下行性検索

1. PZ-CCK (表 1, 図 2)。

症例 1~5 のごとく pancreozymin を 3 分間で静注した場合、Oddi 筋運動は 6~8 分間にわたり完全に消失するとともに基礎圧も若干下降

表2. Caerulein (0.2~0.3 μ g/kg)

症例	投 与 前	投 与 後			
	波 形	波形消失 時 間	Oddi 筋 基礎圧下降	再出現時波形 前 半 後 半	再出現後の 測定時間
1	Amp. 170mmHg Freq. 22回/10min	16 min	—	Amp. 110mmHg Freq. 8回/10min	12 min
2	210 16	16	6 mmHg	115 150 8	20
3	180 30	3	2.5	180 9	36
4	130 30	12	2	50 150 16	35
5	215 15	15	2.5	100 215 7	20
6	100 30	19	3	40 10	16

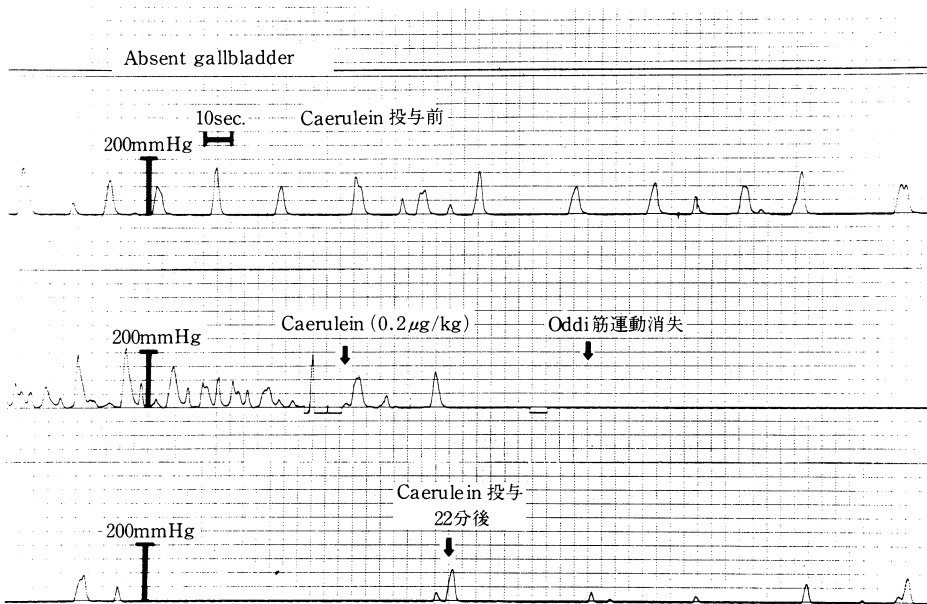


図3. Caerulein 投与直前に Oddi 筋の spasm を思わせる波形が出現したが、投与後本来のリズムにもどり、Oddi 筋運動も完全に消失した。波形消失16分後より Oddi 筋運動が再出現してくるが振幅ならびに出現回数の著明な低下がみとめられた。

する。そして振幅の低いあるいは出現回数の低下した波形が2~4分出現した後、頻回となる。一方症例6~7のごとく1分間で静注した場合、波形消失時間は短縮の傾向にあった。

これらを胆汁排出機序と Oddi 筋運動との関

連性の面からみると、従来よりの教室での検索により、pancreozymin (1 U/kg) を3分で静注した場合の胆嚢最大収縮は7~13分後とされていることから、Oddi 筋は胆嚢収縮過程の大部分において弛緩ないし運動低下状態にあること

が示唆された。

2. Caerulein (表 2, 図 3)

Caerulein の場合にも $0.2 \sim 0.3 \mu\text{g/kg}$ 筋注した際 1~2 分後に Oddi 筋運動はやはり完全に消失する。けれども波形消失時間は症例 3 を除いて 12~19 分間と延長しており、また再出現時の波形についてみても、その出現回数は著明に低下していた。さらに振幅に関しても特に波形再出現の前半部で低下が著明であった。

これを pancreozymin と同様に胆汁排出機序と Oddi 筋との関連性の面からみると、Caerulein $0.2 \sim 0.3 \mu\text{g/kg}$ 筋注した場合、胆嚢最大収縮は 15~30 分後とされており、やはり Oddi 筋は胆嚢収縮過程の大部分において弛緩ないし運動低下状態にあることが示唆された。

C. 16 mm 内視鏡シネカラーフィルム撮影

乳頭部内視鏡シネフィルムの分析でも基本的には Oddi 筋運動波形と同様の傾向がみとめられた。すなわち有胆嚢例では PZ-CCK 投与まもなく乳頭開口部は著明に弛緩開大し黒褐色の胆嚢胆汁の持続的排出が 3 分前後観察され、この際十二指腸は tonic relaxation の状態である。その後十二指腸蠕動の開始とともに乳頭開

口部の開閉運動も活発となり間歇的胆汁排出へ移行した。

Caerulein 投与の際も胆嚢胆汁の持続的排出が観察され、乳頭部運動は全くみとめられず、十二指腸も弛緩状態を呈していた。

ま と め

胆汁排出機序に関しては、古くより Meltzer の胆嚢が収縮すると同時に Oddi 筋が弛緩するという contrary innervation 説があり、また最近になり、胆汁排出には Oddi 筋の積極的律動性運動が関与しているという報告もみられる。

けれども教室での一連の検索より胆汁排出に際しては、まず Oddi 筋が弛緩ないし運動低下状態となり胆汁排出の準備状態が形成され、つづいて有胆嚢例の場合は胆嚢収縮により、また胆摘例では肝分泌の亢進により効果的胆汁排出が行なわれるものと推察される。

文 献

- Arndorfer, R.C. *et al.* (1977). Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 73: 23-27.

8. 正常ならびに無神経筋腸管における Acetylcholine, Catecholamine の動態

慶応義塾大学医学部 外科学教室

横 山 稔太郎, 伊 川 廣 道

葦 沢 融 司, 勝 俣 慶 三

緒 言

生後便秘腹満を主訴とする Hirschsprung 病は、小児外科領域で主要な疾患であり、Auerbach, Meissner 神経節細胞を欠如し、その欠損部位は直腸より S 状結腸、時にその口側にまでおよぶ。放置すれば排便が得られず、二次的に結腸炎、敗血症を生じ、死亡する。この無神経節部は、Ba 注腸にて狭小部(narrow segment)

として描出され、この形態学的特徴が、本症の診断に応用されると同時に、何故、狭小像を呈するか、本症の病態論とも併わせ注目されてきた。

Meier Ruge (1968) は、無神経節腸管において、正常腸管には認められない、acetylcholinesterase に富む外来神経線維の増生が存在することを確めた。無神経節腸管にみる外来神経線維増生のこの事実は、以後、病的腸管平滑筋

細胞との関連性において、われわれに大きな問題を提起した。すなわち、増生する外来神経線維は、平滑筋細胞に何らかの影響を与えているかどうかという疑問である。

そこでわれわれは、無神経節腸管壁内 acetylcholine, catecholamine およびその受容体を測定し、正常腸管のそれと比較対照した。さらに field 刺激下に無神経節腸管の反応を薬理的にとらえ、増生する外来神経線維と平滑筋細胞との相関をより直接的に検討した。

方法ならびに対象

acetylcholine の定量は、熱分解ガスクロマトグラフィーにより行ない、ムスカリン様レセプターは、 H^3 QNB (H^3 -quinuclidinyl benzilate) を用い、Schneider-山村法で行なった (伊川, 1981)。catecholamine の定量は、アルミナ吸着法にて抽出し、高速液クロにて測定した。 α -レ

セプターの測定は H^3 -DHE (H^3 -dehydroergocriptin) を用い測定した。

対象はヒト正常腸管および病理組織学的に無神経節と確認された Hirschsprung 病の直腸、S 状結腸部である。

結 果

1. acetylcholine の定量とそのレセプター

正常腸管 15 検体、および無神経節と確認された 19 例について acetylcholine (ACh) の含有量を示すと、正常腸管では 8.15 ± 3.15 n-mole/g であるのに対し、無神経節腸管では、 23.79 ± 14.17 n-mole/g で、無神経節腸管では正常例の約 3 倍の ACh 含有量を示した (図 1a)。さらに同一症例で、正常腸管と無神経節腸管を同時に測定できた 10 症例で、いずれの症例においても無神経節腸管では、正常腸管に比べ 2~9 倍の ACh 含有量を示した。

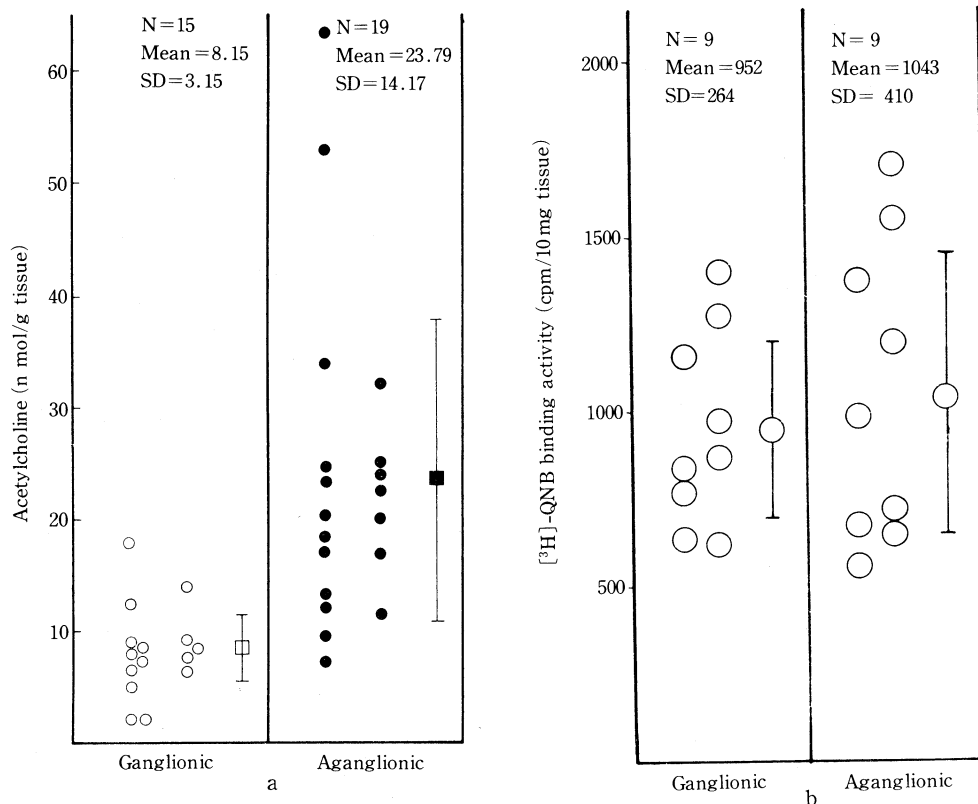


図 1. a. 腸管壁内 Acetylcholine の定量
b. 腸管壁内ムスカリン様レセプター

AChのレセプターはニコチン様レセプターとムスカリン様レセプターが存在するが、ニコチン様レセプターは、壁内神経節に存在している。従って無神経節腸管ではニコチン様レセプターは欠如していると考えられるので、ムスカリン様レセプターの測定を行なった。正常腸管9例において、腸管重量10 mg 当たり 952 ± 264 cpm の ^3H -QNB との specific binding activity が認められ、無神経節腸管9例においても腸管重量10 mg 当たり $1,043 \pm 410$ cpm の specific binding activity が認められた。なお両群間において、binding activity に有意差は認めなかった(図1b)。

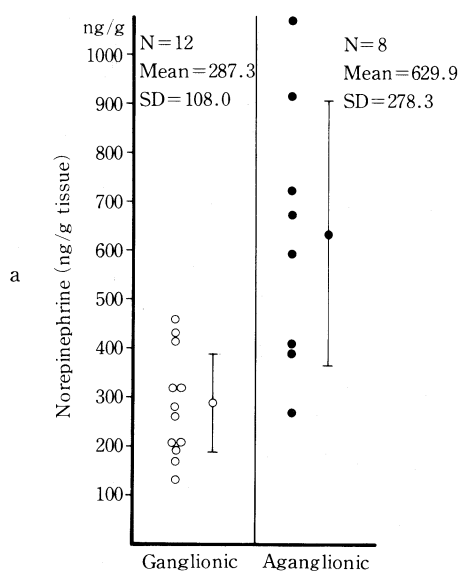
2. catecholamine の定量とそのレセプター。

他方の神経伝達物質である catecholamine

(CA) の定量では、norepinephrine (NE), epinephrine (E), dopamine (DA) を測定した。その結果、NE量は正常腸管で 287.3 ± 108.0 ng/g, 無神経節腸管で 629.9 ± 278.3 ng/g と有意差 ($p < 0.02$) をもって無神経節腸管で2.2倍の含有量を示した(図2a)。同一症例で正常、無神経節の両者で測定できたNE値は、正常部で 300.2 ± 120.3 ng/g, 無神経節部で 623.2 ± 300.0 ng/g と有意差をもって無神経節部でNE含有量の増加を示した。なお、E, DAの値は、両者間に有意の差を認めなかった。

NEは神経終末において、主として α -レセプターに作用する。NEが ^3H -DHE と特異的に結合する α -レセプターは、正常腸管、無神経節腸管において、前者で 196 ± 60 f-mol/mg prot, 後者で 207 f-mol/mg prot と、無神経節腸管に

Content of Norepinephrine in Hirschsprung's disease



	Bmax (fmol/mg prot)	KD (nM)	Hill coefficient
b Ganglionic (n=3)	196 ± 60	4.3 ± 4.4	0.97
Aganglionic	207	3.9	0.98

$[^3\text{H}]$ DHE binding to the final pellets from ganglionic and aganglionic colons

図2. a: 腸管壁内 Catecholamine の定量
b: 腸管壁内 α -レセプター

においても α -レセプターの存在を確認した (図 2b)。

以上, ACh, CA の無神経節腸管における含有量の増加ならびに各々のレセプターの存在が確認されたわけであるが, この事実は, とりもなおさず, 無神経節腸管に増生する外来神経線維は, その平滑筋細胞に対し, 生化学的にまた体液性に影響をおよぼしていることを示唆する。そこで更に, この増生する外来神経線維と平滑筋細胞との詳細な神経伝達機構を確かめたく, 以下の薬理実験を行なった。

3. field 刺激による無神経節腸管の反応

正常, 無神経節腸管の外従筋を, 容積約 10 ml の灌流槽内に懸垂し, 白金電極にて 0.5~1.0 msec, 50 V の矩形波刺激を行ない, その反応を観察した。

正常直腸 S 状結腸では 5 Hz 前後の低頻度刺激で, その反応はすべて弛緩反応であった。この弛緩反応は α -blocker である phentolamine, β -blocker である propranolol で消失せず (図 3), 図 4 にみるごとく tetrodotoxin で消失することから, Burnstock らのいう nonadrenergic, noncholinergic inhibitory nerve を介した反応と考えられた。

無神経節 S 状結腸部では低頻度刺激で, その反応は主に収縮反応を示した。この収縮反応は, atropine, tetrodotoxin にて消失した。即ち cholinergic nerve を介した反応であることが確認された。一方, 無神経節腸管では, 正常腸管にみられた nonadrenergic, noncholinergic inhibitory nerve を介した弛緩反応はみられな

かった (図 4)。

考 案

狭小部として造影される無神経節腸管の病態に関して, Ehrenpreis (1970) は Cannon の denervation の法則でこれを説明し, 岡本 (1961) は, 増大した外来神経線維の終末は, amputation neuroma の様に肥大し, 終末構造を示さないとし, 同部の筋層は全く除神経の状態にあり, 筋固有の tone に戻った状態にあるとした。

他方, われわれの研究結果では, 腸管壁内 ACh, Cat 量が, 無神経節腸管において, 正常腸管より増加していること, そしてムスカリン様レセプター, α -レセプターの存在より, 増大している外来神経線維は, 平滑筋細胞に生化学的に影響を与えていることを示唆した。さらに無神経節腸管の筋条片は, field 刺激下に収縮を示し, この収縮反応は, atropine, tetrodotoxin にて消失したことより, この反応は cholinergic nerve を介した現象であることを意味する。さらに重要なことは, 正常腸管に認めた nonadrenergic, noncholinergic inhibitory nerve を介した弛緩反応が, 無神経節腸管において欠如していたことである。近年, 消化管運動の弛緩運動は, 主に本神経に依存するとする報告が多い (Furness & Costa, 1973)。

以上の結果より, Ba 注腸にて狭小像を呈し, acetylcholinesterase 活性に富む外来神経線維を有す無神経節腸管は, コリン作動性神経支配を受けており, nonadrenergic, noncholinergic

Effects of Phentolamine, Propranolol
normal recto-sigmoid colon

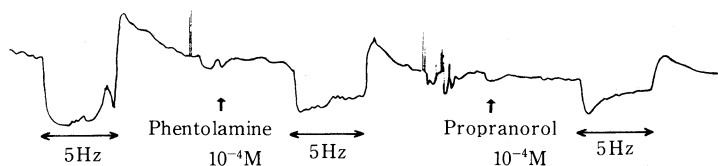


図 3. ヒト正常直腸 S 状部の field 刺激下における phentolamine (α -blocker), propranolol (β -blocker) の効果。

Effects of Atropine, TTX.

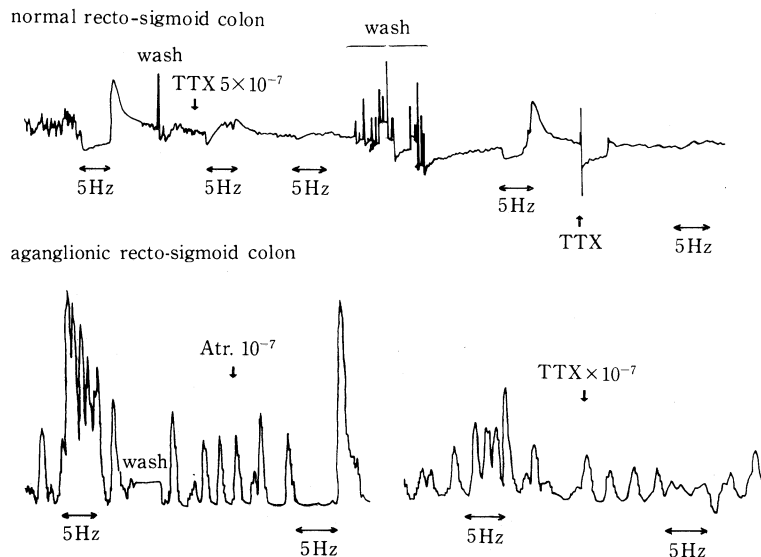


図4. ヒト正常腸管（上段）及び無神経節腸管（下段）の field 刺激下における atropine, TTX の効果.

inhibitory nerve を欠くことより、弛緩しにくい病態にあると考えられる。

なお、本症の電顕的検討から Haward & Garret, 1969; Baumgarten, 1967; 松本 (1977) は、無神経節腸管においては、コリン作動性、カテコールアミン作動性のいずれの神経線維も平滑筋と synaptic contact を示していること、あるいは平滑筋と接合していると述べ伊藤は (1983) 無神経節腸管にみる外来神経線維は、平滑筋細胞の近傍で神経終末を形成し、平滑筋を直接支配している可能性の大きいことを述べている。われわれの研究結果は、まさにこれら形態学的な所見を体液性、生化学的、薬理学的にうらづけたこととなる。

結 語

無神経節腸管の病態は決して denervation, あるいは除神経の状態にあるのではなく、non-adrenergic inhibitory nerve を欠如し弛緩反応を生じにくい、コリン作動性神経支配の病態にあると考える。

文 献

- Baumgarten, H.G. (1967). Über die Verteilung von Catecholaminen im Darm des Menschen. *Zeitschr. f. Zellforschung* 83: 133.
- Ehrenpreis, T. (1970). *Hirschsprung's disease, basic facts*. p 26-50, Year Book Medical Publishers, Chicago.
- Furness, J.B., and Costa, M. (1973). The nervous release and the action of substances which affect intestinal muscle through neither adrenoreceptors nor cholinoreceptors. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 265: 123.
- Garret, J.R., and Howard, E.R. (1969). Autonomic nerves in rectum and colon in Hirschsprung's disease. *Arch. Dis. Childh.* 44: 406.
- 伊川廣道 (1981). Hirschsprung 病の無神経節腸管における Acetylcholine ならびにそのレセプターに関する研究: 日小外誌, 17: 237.
- 伊藤泰雄ら (1983). ヒルシュスプルング病腸管における AChE 活性の電顕的検索, 日平滑筋誌 19: 337-339.
- 松本英則 (1977). ヒルシュスプルング病に関する研究: 第1編: 組織学的ならびに組織化学的研究, 日小外誌, 13: 503.
- Meier-Ruge, W. (1968) Das Megacolon, seine

Diagnose und Pathophysiologie. *Virchows*
Arch. Path. Anat. **344**: 67.

菲沢融司(1981). Hirschsprung 病無神経節部腸管に

おける薬理学的研究. 日平滑筋誌 17: 278.

岡本英三(1961). 先天性巨大結腸症に関する研究. 阪
大医誌 13: 285.

一般講演 (I)

下部食道括約筋に対する内視鏡検査の影響

鳥取大学医学部 第二内科学教室

斧山英二, 野坂美仁, 渡部和彦
三浦邦彦, 川崎寛中, 平山千里

はじめに

下部食道括約筋圧(以下 LESP)を内視鏡下に測定した報告が散見され, 内視鏡下と非内視鏡下の測定値に大差なしとされているが, 内視鏡の食道, 胃内挿入, 食道内及び胃内送気などの各操作より成り立つ通常胃内視鏡検査のいかなる操作が LESP の測定値に影響を与えるのかにつき詳細に検討した報告はないので, この点につき検討を加え内視鏡下 LESP 測定時の留意事項を明らかにしたので報告する。

対象及び方法

健康な成人 25 名 (18~25 才) を検索対象とし, 4 群に別け検討した。即ち通常内視鏡施行群 (10 名) では LESP を 2 回測定後, 内視鏡を胃内へ挿入し胃内圧の平均 5 mmHg の上昇を目安に送気し胃内を 10 分間観察後内視鏡抜去, その直後, 5 分, 10 分, 15 分, 20 分, 30 分, 45 分後に LESP を測定した。4 名では内視後胃内空気を完全に吸引し, 6 名では吸引せず両群間で LESP 値を対比した。対照群 (5 名) では最初に 2 回, 10 分間安静にし以後内視鏡施行群と同時期に LESP 測定を行なった。両群において対照時, 5 分, 20 分, 45 分後に血清ガストリン採血を行なった。食道及び胃内送気群各 5 名では LESP 2 回測定後, 各部位に留置したカテーテルより 3 分毎に送気し, 総量 100, 300, 500, 1,000 ml の時点で測定した。残り 1 群では 10 名において, LESP 2 回測定後, 内視鏡を無送気で門歯より 30 cm まで挿入直後, 5 分, 10 分後測定し引き続き内視鏡を門歯より 50 cm を目

安とし胃内挿入後直ちに 30 cm まで引き抜き測定する操作を 3 回行ない最後に内視鏡を胃内挿入後 10 分間留置した後測定を行なった。以上の 4 群において LESP 値の変動を対比した。内圧測定は 3-lumen opentipped constant infusion 法を用い infusion rate 1 ml/min, pressure rise rate 70 mmHg/sec, 1 mm/sec の slowpull through 法で測定した。LESP は胃内と H. P. Z. の呼気, 吸気の最高圧の平均値の差を採用し, 3 方向の平均値を用いた。ガストリンはダイナボット社製キットを使用し, 内視鏡は Fujinon UGI-FP を用いた。

成績

通常胃内視鏡検査前後の LESP 値は内視後吸引群, 非吸引群ではそれぞれ内視鏡前 23.5 ± 3.5 mmHg, 29.7 ± 5.0 mmHg, 5 分後 17.7 ± 2.1 mmHg, 16.3 ± 6.9 mmHg, 45 分後 22.9 ± 5.4 mmHg, 28.9 ± 12.3 mmHg であり, 内視鏡施行

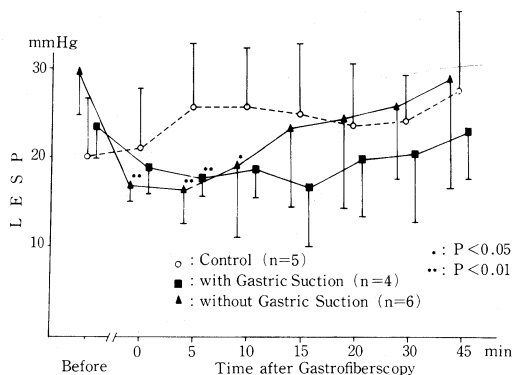


図 1. 通常内視鏡前後での LESP の経時的変化。
○: 対照群, ■: 内視鏡施行後吸引群, ▲: 内視鏡施行後非吸引群。

直後より10分間に渡り有意に低下し以後45分まで徐々に前値へと回復した。非吸引群に比べ吸引群での低下が少ない傾向が認められた。対照群では経時的に有意なLESP値の変化を認めなかった(図1)。血清ガストリン値は内視鏡施行群、対照群共に有意な変化を認めなかった。胃内送気後のLESP値は前 21.4 ± 4.5 mmHg, 300 ml 送気後 20.8 ± 4.4 mmHg, 1,000 ml 送気後 20.2 ± 4.8 mmHgであり、食道内送気後のそれはそれぞれ 20.3 ± 6.7 mmHg, 18.1 ± 8.3 mmHg, 15.4 ± 3.6 mmHgであり、後者で送気後LESP値は若干低下したが有意ではなかった。下部食道への内視鏡挿入及び内視鏡の胃内挿入のLESPへの影響を検討すると食道内内視鏡挿入時のLESPは前 21.4 ± 5.7 mmHg, 挿入直後 13.8 ± 2.9 mmHg, 5分後 15.0 ± 3.8 mmHg, 10分後 17.1 ± 6.0 mmHgであり、直後、5分後で有意に低下した。内視鏡の胃内挿入直後のLESPは1回目 19.5 ± 7.1 mmHg, 2回目 15.5 ± 5.9 mmHg, 3回目 18.4 ± 7.7 mmHgであり2回目の値に有意差が認められた。胃内に10分間内視鏡を留置した後のLESPは 19.3 ± 6.9 mmHgで有意差を認めなかった(図2)。

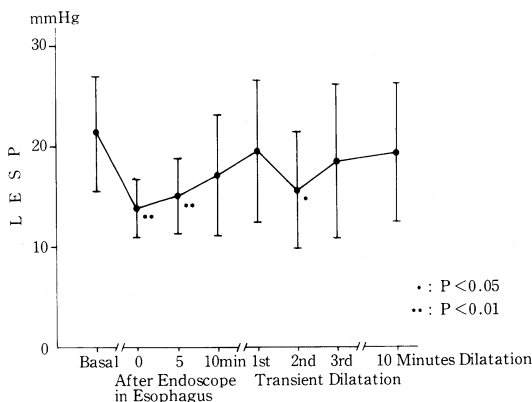


図2. 無送気下の内視鏡下部食道内挿入及び胃内挿入のLESPに対する影響。
After Endoscope in Esophagus: 無送気下、内視鏡下部食道内挿入。
Transient Dilatation: 内視鏡胃内挿入後下部食道へ還納。1st: 1回目, 2nd: 2回目, 3rd: 3回目。
10 Minutes Dilatation: 10分間内視鏡胃内留置。

考 案

通常胃内視鏡検査施行後ではLESPは直後より5分後にかけ有意に低下し、以後徐々に回復し45分後ほぼ前値に復した。LESPを低下させる因子として、内視鏡の食道内挿入に伴う嘔吐反射を主体とした生体の反応、内視鏡の噴門部通過、拡張へのLESPの反応、食道内又は胃内送気による伸展刺激等が挙げられるが、今回の私達の検討では前1者による影響が最も大きく、後2者のそれはわずかにとどまった。そのメカニズムについては不明な点が多いと考えられるが、内視鏡という異物の食道内挿入に対し何らかの経路を経て副交感神経系の抑制路がLESPの弛緩をおこすものと考えられる。体液性の関与も否定できないがLESPの低下が極めて迅速に起こることからは神経系の関与が大きいと考えられた。散見される報告からは内視鏡を可能な限り愛護的に挿入し、十分な順応期間を経た後測定すれば内視鏡下のLESP測定値は通常の測定値に近似するといわれる。著者らの成績からも内視鏡挿入後5分までは有意に低下するため、挿入後は少なくとも15分の順応期間が必要であり、送気は最少限にとどめ、測定中は内視鏡を静止させるなど咽頭への刺激を与えぬよう注意することが肝要であると思われる。

結 語

1. 通常胃内視鏡検査後10分間に渡りLESPの有意な低下が認められた。血清ガストリン値に有意な変動を認めなかった。
2. 内視鏡の食道への挿入でLESPは有意に低下し、送気、噴門部への内視鏡拡張刺激の影響はわずかであった。

以上より直視下LESP測定上の留意点を知った。

文 献

- 秋山隆司, 関口利和(1978). 内視鏡を応用した食道内圧測定に関する研究—特に進行性全身性硬化症の食道病変の診断に応用した成績について。

Gastroenterological Endoscopy 20: 954-972.
Weihrauch, T.R., Förster, C.F., Ewe, K. (1976).
Endoskopische Manometrie (EM)—eine

Methode zur kombinierten Diagnostik des
oberen Gastrointestinaltraktes. *Verh. Dtsch.
Ges. Inn. Med.* 82: 987-989.

胃食道逆流現象における管腔内要因 の実験的検討

名古屋大学医学部 第一外科学教室,
愛知県コロニー中央病院小児外科

渡辺 芳夫, 伊藤 喬広, 長屋 昌宏
山田 昂, 石黒 士雄
堀沢 稔, 弥正 洋太郎

はじめに

近年, 小児領域において胃食道逆流現象(gastroesophageal reflux, GER)の報告が増加している(矢野, 1983). 従来は lower esophageal sphincter (LES) の静止圧測定によって LES 圧の低下が GER の要因とされてきた. 最近, pH 電極の小型化により, 小児例の食道内 pH 測定が行なわれるようになり静止圧測定で正常と考えられる例にも GER が生じることが報告されている(Werline, 1980).

Dodds ら(1981)は GER の原因として, LES 圧の低いこと, 食道裂孔ヘルニアの存在, 胃内圧の上昇, 腹圧の上昇, LES の弛緩などが考えられるとしている. GER 時 LES 圧の連続的变化を捕えるために, 胃内圧の上昇に伴う GER を中心に, 実験的な検討を行なった.

対 象

1. 胃内圧上昇に伴う GER: 胃瘻を造設した雑種成犬 16 頭.
2. 食道伸展刺激による GER 誘発: 胃瘻を造設した雑種成犬 10 頭.
3. 腹圧下 LES 弛緩: 無処置雑種成犬 5 頭.

方 法

イソゾール静脈麻酔下, LES 圧連続測定用に 2 点校正を行なったバルンセンサーを装着した外径 5 mm の 5 lumens カテーテル(図 1)を用いて, 胃・LES・食道の同時連続圧測定を行なった. 胃・食道圧は 300 mmHg に加圧したイントラフローを用いて持続注入法にて測定した. 外径 1.5 mm の微小 pH 電極を LES より 2.5 cm 口側に固定して pH 測定を行なった.

1. 逆流実験: 胃瘻から 0.1 N の塩酸を急速に注入し, GER が生じている全経過の内圧と pH を同時に記録した.

2. 誘発実験: 胃瘻から 0.1 N の塩酸を注入し, LES 圧が下降し始める時点で注入を中止した. 内圧と pH を測定しながら LES から 12.5 cm 口側の食道に空気 30 ml を注入し, pH 測定で GER が生じるか否かを検討した.

3. 腹圧上昇下時 LES 弛緩実験: 腹圧を加えた時に内圧測定を行ない, 食道内に実験 2 と同様に生食 30 ml を注入し LES の弛緩の有無と程度を測定した.

結 果

1. 逆流実験: 測定結果を計量化するために, 逆流過程を, pH 測定で GER を示す点, 胃内圧が下降する点, 胃内圧が一定となる点を境

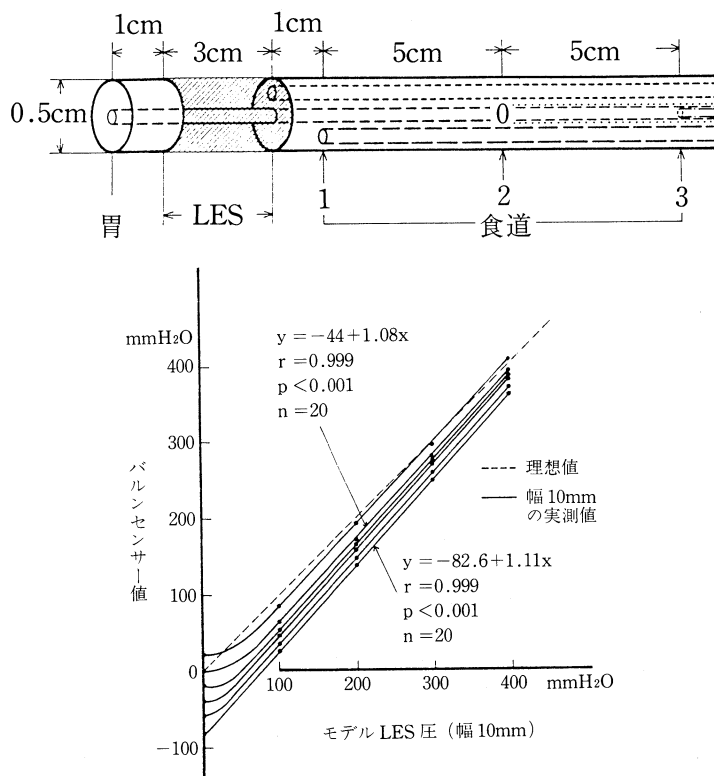


図1. 測定カテーテルの構造と特性曲線

バルン内圧の低下により測定値が変化した。特性曲線から、0点のドリフトが測定中に生じても、測定圧の相対的变化は一定に捕えられる。

として4期に分けて検討した(図2)。2期の前後で食道圧は 67.4 ± 7.25 mmH₂O(平均 \pm SE, $n=27$)の差となり、2期に食道圧の上昇を認めた($p<0.001$, $n=27$)。LES圧は1期最後の10秒間で 3.74 ± 1.02 mmH₂O(平均 \pm SE, $n=27$)の下降を示し、2期最後の10秒間に 9.44 ± 1.17 mmH₂O(平均 \pm SE, $n=27$)となり、両者に有意差を認めた($p<0.001$, $n=27$)。2期開始時の胃内圧は 159.6 ± 16.9 mmH₂O(平均 \pm SE, $n=27$)となり、2期終了時は 170.0 ± 17.1 mmH₂O(平均 \pm SE, $n=27$)となり、胃内圧は2期終了時に高値を示し($p<0.01$, $n=27$)、バルンセンサーにて測定したLES圧下降度へ加わる、胃内圧の影響を否定した。

2. GER誘発実験: 10例中8例(80%)にGERを認めた。

3. 腹圧下LESの弛緩実験: 5例中5例(100%)に加圧胃内圧までのLESの弛緩を認

めた。

考 案

Pettersonら(1980)は胃内圧の上昇に伴い胃壁の張力が増大しLESを開大する方向に働くためにLES圧が下降することを実験的に証明している。彼らは胃内圧上昇によりLES圧が下降し、それが胃内圧に一致した点で逆流が生じたとしている。今回の実験では、胃内圧上昇により一過性にLESは上昇するが、一時点を越えると全て下降した。pH測定で捕えたGER発生は、胃内圧がLES圧より低い時に既に認められた。この逆流によって食道内圧の上昇が認められこれに反応してLESが弛緩するためにさらに逆流が増長されることが確認された。また胃内圧上昇時に食道に伸展刺激を加えると、GERが誘発された。腹圧によって上昇したLES圧も、食道の伸展刺激によって低下を

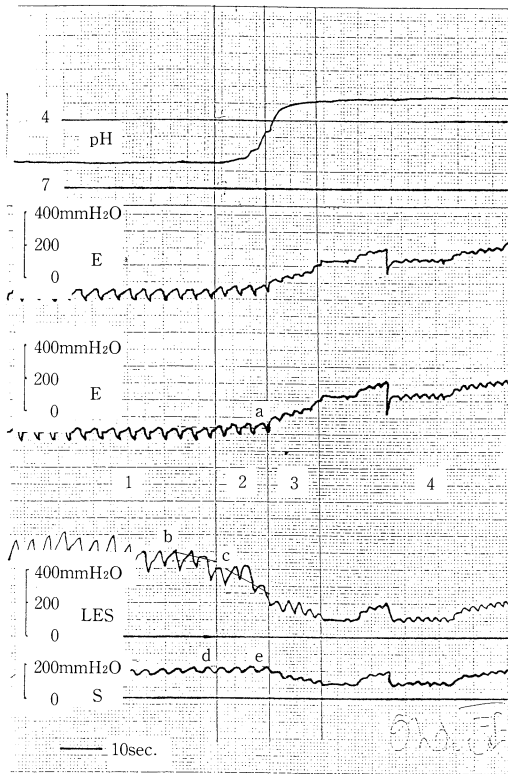


図2. 胃内圧上昇に伴う GER

- a. 2期前後の食道圧差;
- b. 1期最後10秒間のLES圧減少率;
最終呼気圧にて算出し、測定点に圧波が一致しない場合は、前後の値を時間的に比例配分した。
- c. 2期最後10秒間のLES圧減少率;
算出方法はbと同様である。
- d, e. 2期前後の胃内圧

食道、胃、2点同時pH測定にもとづく、 GER判定基準の再評価

愛知県コロニー中央病院小児外科,
名古屋大学医学部 第一外科学教室

長 屋 昌 宏, 伊 藤 喬 広, 山 田 昂
石 黒 士 雄, 渡 辺 芳 夫

はじめに

測定用プローブの小型化に成功して以来、下

示した。

以上から、GERの発生原因および増悪因子として、食道の伸展刺激によって生じるLESの弛緩現象が重要であると考えられた。

結 語

1. 胃内圧上昇に伴うGERには逆流物による食道の伸展刺激がGERを増悪する因子として働いていた。
2. 胃内圧上昇時に食道に伸展刺激を加えるとGERが誘発された。
3. 腹圧によるLES圧の上昇は食道の伸展刺激によって低下した。
4. 2点校正を行なったバルンセンサーはLES圧の連続測定に使用可能であった。

文 献

- Dodds, W.J., *et al.* (1981). Pathogenesis of reflux esophagitis. *Gastroenterol.* 81: 376-394.
- Petterson, G.B., *et al.* (1980). The lower esophageal sphincter: Mechanisms of opening and closure. *Surg.* 88: 307-314.
- Werline, S.L., *et al.* (1980). Mechanisms of gastroesophageal reflux in children. *J. Pediatric.* 97: 244-249.
- 矢野博道 (1983). 最近のgastroesophageal reflux (GER)の概念. 小児外科 15: 9-18.

部食道pH測定法は小児においても積極的に用いられている (Jolly *et al.* 1978). そして、胃食道逆流現象(GER)の判定基準は、食道pHが

4を下まわった場合とされている。この方法を用いると、胃内の pH が常に 4 以下でなければ、たとえ、GER が生じても、それを GER としてとらえることはできない。新生児、乳児を対象にする場合には、飲用するミルクの pH が 7.0 前後であるために、それによって胃内 pH が変化し、それが検査資料を修飾する危険性がある。この点に関して、臨床的には、食道 pH がミルク飲用ごとに大きく変化するものがあることによって、その危険性が推定されていた。今回、2本の pH プローブを用い、胃と食道の pH 測定を同時に行い、若干の知見をえたので報告する。

対象と方法

生後 14 日から 4 才までの 11 例を対象とした。ガラス電極部の直径が 1.5 mm の小型 pH プローブ 2 本を用い、1 本は胃内から、他の 1 本は下部食道から同時に誘導し、24 時間連続して記録した。測定中の生活は通常のままであった。

結 果

1. 実測例 (図 1)

図 1 に生後 14 日目の GER 例における記録の一部を示した。本例は臨床的には、はげしい溢乳をみとめ、内圧検査でも下部食道昇圧帯を

みとめず、高度の噴門機能不全を伴っていた。図から明らかのように、胃内 pH が 4 以下にある間では、食道 pH は頻回 (図では 5 回) に 4 以下に下降し、GER を証明している。それに対し、ミルクを飲用させると同時に、胃内 pH は 4 以上に上昇し、約 1 時間 30 分にわたって 4 以上を継続している。そして、その間の食道 pH は、4 以上を保っている。この胃内 pH が 4 以上を示す時間帯では、食道 pH から GER が生じているのか否かを判定できない。

2. 11 例の資料の分析結果

a. 11 例全例が、胃内 pH は常に 4 以下を示すとはかぎらなかった。

b. 離乳食を摂取していた 1 例では、胃内 pH は 64 分 (4%) のみ 4 以上を示した。

c. 人工乳ないし母乳を摂取していた 9 例では、胃内 pH は、96 分 (7%) から 1290 分 (89%)、平均 53.3% の間、4 以上を示した。

d. 胃内 pH が 4 以上を示すきっかけは、経口摂取後に一致していた。

e. 胃内 pH が 4 以上を示している間に、食道 pH が 4 以下に下降することはなかった。

3. 修正 pH スコアの算出結果

図 2 に、11 例の資料の総括を示した。食道 pH スコアは Johnson (1974) の方法にならって計

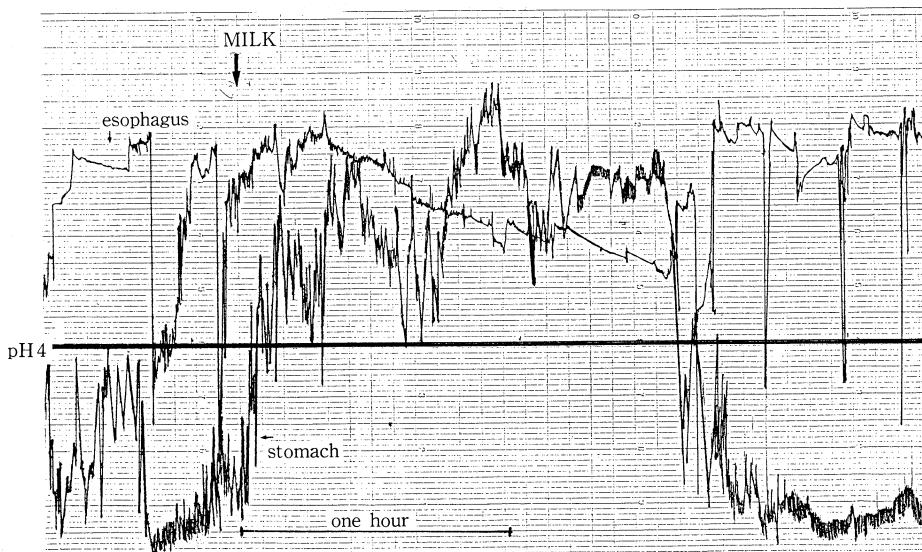


図 1. 食道、胃、2 点同時 pH 測定、症例 M.K. GER, 14 日目、記録の一部のみ

表1. 胃内 pH が食道 pH スコアに及ぼす影響

症例	検査時間	胃内 pH が4以上を示した時間	検査時間に對する%	食道 pH スコア	*修正 pH スコア
1	24時間	770分	54%	<u>7.4点</u>	<u>16.2点</u>
2	8	320	67	<u>16.8</u>	<u>50.8</u>
3	5	20	7	137.0	147.0
4	24	313	22	50.7	61.0
5	24	825	57	0	0
6	20	995	85	<u>6.8</u>	<u>45.3</u>
7	24	995	69	1.9	6.1
8	24	1290	89	0	0
9	24	64	4	12.8	13.3
10	24	1030	72	0.9	1.0
11	24	240	17	32.9	39.6
平均			53.3%		

*修正スコア：胃内 pH が4以上を示した間の記録を除外してスコアしなおしたもの。

算されている。修正 pH スコアは、胃内 pH が4以上を示していた時間帯での記録を除外し、のこりの記録のみを用いて計算しなおしたものである。表の下線で示した3例においては、修正 pH スコアで、私共の正常上限点数（渡辺ら，1982）の15点をうわまわる値に変化しており、GERの程度の判定（長尾ら，1983）を変更する必要性が生じた。

考 按

24時間連続 pH 測定は、GERの現象と特徴を把握するうえに極めて重要な検査法となっている。そして、食道 pH の値から GER を判定するためには、胃内 pH が常に4以下にあるという条件がなければ、食道 pH のみで判定しきれない。小児を対象にして本検査法を利用する際に、1つの重要な欠点は、pH が7.0前後のミルクを、1日6～12回にわたって飲用することがあり、それが胃内 pH を大きく変化させることにあると考える。今回の資料からも明らかのように、幽門部に何ら器質的な閉塞をもたない児においても、1日のうち約53%の時間帯で胃内 pH が4以上を示している。そして、この時間帯で、食道 pH が4以下に下降したことが全くなかった事実を、実際に GER が生じていなかったと判断してよいのか、あるいは、GER は生じているにもかかわらず、逆流物の pH が4以上

であったために、食道 pH が4以下に下降しなかったためと判断してよいのか、判別しきれない。従って、ミルクを摂取している児で pH 検査を行う場合には、この点を考慮して判断する必要がある、とくにミルク摂取とともに pH 曲線がはねあがり、4以上を示すような様式になっている場合には、今回試みた2点同時測定法を行って、胃内 pH を同時記録し、それとの関連のうえで評価しないと、児の GER を過小評価していく危険性がある。実際に私共の3例においても修正 pH スコアで、GER の評価の変更を必要としたことからもうらづけされる。

結 語

胃内と、食道の2点同時 pH 測定を行い、小児とくにミルクを飲用している児においては、胃内 pH が長時間にわたって4以上であるので、食道 pH 測定からのみでは GER の現象を把握しきれないことを示した。

文 献

- Johnson, L.F., (1974). Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 62: 325-332.
- Jolly, S.G. et al. (1978). An assessment of gastroesophageal reflux in children by extended pH monitoring of the distal esophagus. *Surgery.* 84: 16-24.

長屋昌宏ら(1983). スコアリングによる噴門機能評価法. 小児外科 15: 53~61.
渡辺芳夫ら(1982). 小児噴門機能判定法としての下部

食道 24 時間連続 pH 測定法の意義. 日小外会誌 18: 1189~1201.

パラシュート型電極による管内誘導食道筋電図

千葉大学医学部 第二外科学教室

阮 逸 功, 平 嶋 毅, 原 輝 彦
桜 庭 庸 悦, 紅 谷 明
大 宮 安紀彦, 佐 藤 博

はじめに

教室では, 従来より各種電極を用いて, 食道筋電図の検討をしてきた. 食道長軸方向における筋電図の記録には, 管内誘導法によるU型環状白金双極電極およびW型三点同時記録用電極を用いたが, これら電極には, なお電極の装着, 接触など 2, 3 の問題が残されている. また食道横断面における筋電図の記録は桜庭ら(1978)が管外性慢性植込み電極法を用い, イヌ食道横断面における筋電図の不均一性を本学会で報告した. 今回, 管内誘導法により同一平面に 3 つの電極を装備し, より確実に筋電図の記録可能なパラシュート型白金双極電極を考案したので, 実験的検討および臨床応用について報告した.

電極の構造

電極は白金を用い, 先端の 3 cm は展開可能になっており, この部分の展開角度は自由に調節できる. 電極の極間距離は 1 mm, 極間抵抗は 50 K Ω である. 筋電図と内圧を同時に記録するため, 図 1 に示すように, 電極三本 A, B, C を内圧測定用ビニールチューブを中心軸として, 各電極角度 120° の位置に配置し, ビニールチューブの先端開口部と 3 つの電極の先端が同一平面に含まれるように設計した. なお, この三本一組の電極は縦軸に 5 cm 間隔で, I, II, III の 3 組計 9 本配置されている.

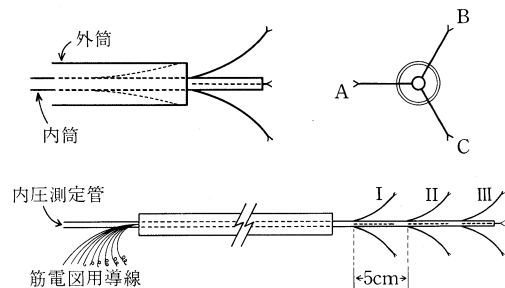


図 1. パラシュート型白金双極電極の略図

動物実験

雑種成犬を用いて, 梨状陥凹瘻を作成し, 無麻酔の状態の外瘻よりパラシュート型電極を挿入し, 食道筋電図および内圧を記録した. 記録条件は high cut: off, 時定数 0.003 秒である. 横断面における内圧および筋電図の記録では, 筋電図の最大振巾出現の直後に内圧の陽性波が最大に到達し, 筋電図と内圧が良く相関していることを示した. 外瘻より 15 cm で記録された食道各部位における筋電図では, ミルク一口嚥下後 2.2 秒で活動電位が出現し, 3.4 秒で 20 cm, 4.5 秒で 25 cm の部位に順次出現しており, その伝達速度は 4.3 cm/sec であった. イヌ 5 頭で 30 回の挿入嚥下に対し, 食道各部位における活動電位が記録された頻度を検討したが, 同一平面で 3 素子が全部記録されたのは 56.7% で, 2 素子のみは 21%, 1 素子のみは 15.6% であり, 全く記録できなかったのは 6.7% のみで

あった。以上よりこの電極の装着、接触ともにほぼ満足すべき成績をえたので、以下の臨床応用を行なった。

臨床応用

現在までに、正常例2例、食道静脈瘤術後3例、食道裂孔ヘルニア1例、食道アカラシア4例の計10例に測定を行なった。測定条件は high cut off, 時定数0.03秒である。正常例の内圧および筋電図につき、鼻孔より35, 40, 45 cmの三部位にて同時に記録した内圧および筋電図を

図2に示した。上3段は内圧変化を示し、空嚥下後8秒で35 cm, 10秒で40 cm, 12秒で45 cmのところに陽性波のピークが見られ、食道上部より下部への陽性波の伝達が認められた。下3段は同時に記録された食道各部位の筋電図である。活動電位は口側から肛門側へと順次出現し、内圧曲線と比較すると陽性波の立ち上がりとはほぼ一致し、両者にはほぼ相関性があると思われた。食道アカラシア4例の内圧分類はA型3例、B型1例であった。A型の症例における同一平面の内圧および筋電図

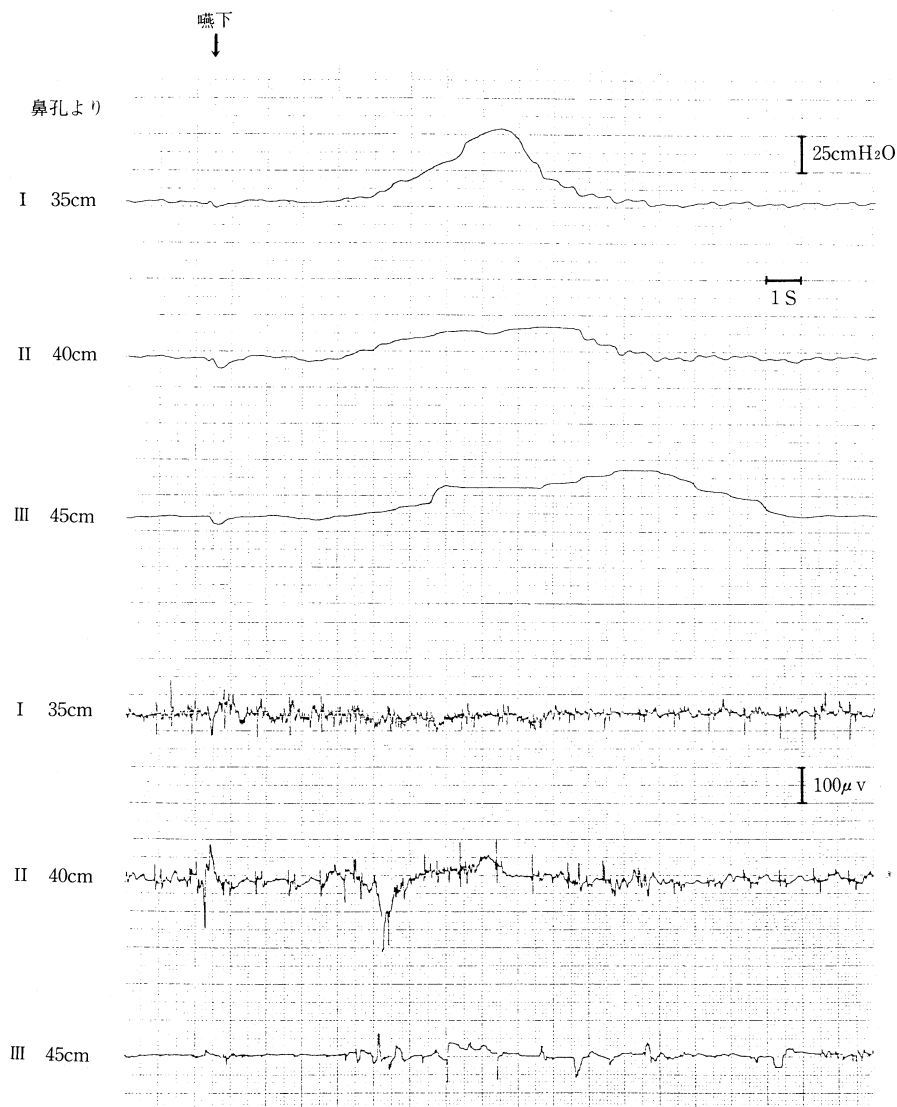


図2. 正常例の食道各部位における内圧・筋電図 (症例I.Y. 58才 男)

では活動電位に少しおくらせて内圧のピークが見られるようであった。鼻孔より 35, 40, 45 cm の三部位より同時に記録された内圧および筋電図では、内圧波型が食道アカラシアの特長である同期性を示すのに対し、同時に記録された筋電図では同期性を示さず、正常例にみられた内圧との相関性が認められないと思われた。

考 案

教室では、従来より各種電極を用いて、食道筋電図を検討してきた。即ち、黄 (1974) は W 型環状双極電極を用い、管内誘導法によりイヌおよびヒトの食道筋電図を内圧と同時に記録した。しかしながら、この電極は装着および接触などの面で改良する余地があると思われた。今回、われわれは臨床応用を目的として、管内誘

導法により、さらに確実に筋電図を記録できる電極として、パラシュート型白金双極電極を考案した。この電極を用いて、まずイヌに使用したところ筋電図が全く記録できなかったのは 6.7% のみであった。そこで、本電極は臨床応用が可能であると考え、食道アカラシア、食道裂孔ヘルニアなど各種食道疾患に対し使用したが、実験の場合と同様に高率に筋電図が記録できることを知った。

文 献

- 黄 江庭 (1974). 食道運動に関する電気生理学的研究
——とくに管内誘導食道内圧筋電図を中心として、日平滑筋誌 10: 23-31.
桜庭庸悦 (1978). 食道横断面における部位別筋電図。
日平滑筋誌 14: 205-206.

食道運動機能検査による逆流性食道炎の 治療経過に関する検討

群馬大学医学部 第一内科学教室

松 崎 勉, 堀 越 勤, 町 田 守 也
深 川 博 淳, 土 岐 宗 利, 加 藤 良 一
草 野 元 康, 小 暮 道 夫, 西 岡 利 夫
杉 山 雅, 秋 山 隆 司, 大和田 恒 夫
関 口 利 和, 小 林 節 雄

はじめに

今回我々は、消化管運動機能改善薬ナパジシル酸アクラトニウムを用いて逆流性食道炎を治療し、自覚的に症状の改善を認めた症例について食道内圧検査、食道酸排出能試験、酸逆流試験及び食道内視鏡を施行し、治療前後のそれらを比較検討したところ若干の知見を得たので報告する。ナパジシル酸アクラトニウムは漢薬葛根の有効成分として分離された消化管運動促進作用を有する Kassein R を元に合成された choline ester 誘導体で、消化管のアセチルコリン受容体に直接作用し消化管運動を促進すると

いわれている。

対象および方法

対象は群馬大学医学部第 1 内科を受診し、内視鏡的に逆流性食道炎と診断された 8 例で、年齢は 36 才～68 才 (平均年齢 55.4 才)、男性 4 名、女性 4 名である。内圧測定には infused open tip 法を採用し、咽頭、食道上、中、下部、胃上、下部の運動を観察した。lower esophageal sphincter (以下 LES) 圧持続測定用 sensor には sleeve sensor を採用した。また同時に LES 口側 5 cm の部位に微小ガラス電極を経鼻的に挿入し、食道内 pH を測定した。食道酸排出能試験

は、被験者を水平背臥位とし食道中部に 0.1 N HCl 15 ml を注入し 30 秒毎に空嚥下させて食道内 pH が 4 以上になるまでの嚥下回数を測定した。酸逆流試験は胃体部に 0.1 N HCl を注入ポンプを用い 1 分間約 15 ml の速度で連続注入し、食道内 pH が 4 以下に下るまでに要した注入量を測定したが、注入量の最大は 500 ml とした。食道一次蠕動波高の測定は下部食道で行ない、その波高の平均値を採用した。消化管運動機能改善薬のナバジシル酸アクラトニウムを逆流性食道炎治療薬として採用し、1 日 150 mg 分 3 にて毎食後経口投与し投与前と投与開始後 4 週以上の計 2 回、食道内圧検査、食道酸排出能試験、酸逆流試験及び食道内視鏡を施行してそれらを投与前後で比較検討した。

成 績

1. 治療後の自覚症状の改善度と逆流性食道炎の内視鏡的改善度とを比較したところ、両者には相関傾向を認めた。

2. 食道一次蠕動波高は、治療前の平均圧 25.0 ± 4.0 (SE) mmHg, 治療後の 30.2 ± 3.5 (SE) mmHg と、推計学的に有意な差は認めなかったが、治療後に食道一次蠕動波高が増大する傾向

表 1. Primary peristalsis

	Amplitude (mmHg)
投与前	25.0 ± 4.0
投与後	30.2 ± 3.5

mean \pm SE

表 2. Acid clearing test

症 例	性	年齢	嚥 下 回 数	
			投与前	投与後
1. K. F.	♀	62	19	19
2. T. S.	♂	36	21	17*
3. T. I.	♀	61	21	13*
4. S. U.	♂	68	22	8*
5. S. M.	♀	55	14	7*
6. M. Z.	♂	53	15	13*
7. S. U.	♂	58	10	20
8. K. O.	♀	42	41	38*

* 改善例

が認められた (表 1)。

3. LES 圧は、治療前の平均は 14.5 ± 1.2 (SE) mmHg, 治療後の平均は 14.8 ± 2.5 (SE) mmHg と推計学的に有意な差はなく、ほとんど治療前後に差を認めなかった。

4. 食道酸排出能試験では、表 2 が示すごとく 8 例中 6 例に治療後食道酸排出能の改善傾向が認められ、1 例で不変、1 例で悪化という結果が得られた。

5. 酸逆流試験では、8 例中 4 例で酸逆流防止能の改善傾向が認められた。残り 4 例では 1 例で不変、3 例で悪化という結果が得られた。

考 察

ナバジシル酸アクラトニウムのヒトにおける研究で著しい効果は胃内容の排出時間の短縮であるが、それは排出遅延例においては改善が目立つが、正常例では本剤の効果はほとんど認められないと報告されている。また伊藤らは犬を使い、本剤の作用は胃が digestive pattern を示している時に限りその作用を発揮するが inter-digestive state にある胃にはむしろ抑制的に働くと報告している。これらのことより考えてもナバジシル酸アクラトニウムの作用機序は現時点では不明な点が多いが、今回我々は本剤投与によって逆流性食道炎の自覚症状の改善率が高いことに注目し前述の実験を施行した。今回の実験では自覚症状の改善度と相関傾向を認めたものは内視鏡像と食道酸排出能試験であった。また本剤投与後食道下部一次蠕動波高の増大傾向を認めた。既に我々は食道酸排出能に一番重要なのは食道一次蠕動波であると報告した。このことより考えると本剤投与により一次蠕動波高が増大し、食道酸排出能の改善傾向が認められたのではないかと推察された。

結 語

1. 自覚症状の改善をみた逆流性食道炎は、内視鏡的にも所見の改善をみた。

2. 食道運動機能的には、治療後食道下部一次蠕動波高の増大傾向と、食道酸排出能の改善傾向をみた。

3. ナパジシル酸アクラトニウムは、食道一次蠕動波高を増大し、それにより逆流性食道炎の酸排出能を改善する作用があると考ええる。

文 献

原沢 茂ら(1978). 副交感神経刺激剤による胃排出促進の試み. 臨床と研究 5: 3640.
伊藤 漸ら(1979). 和漢薬「葛根」の成分の消化管運

動に対する作用. 日消誌 76: 43-54.
三浦孝次ら(1971). 葛根の化学的ならびに薬理学的研究. 応用薬理 5: 247.
三輪 剛ら(1977). 副交感神経刺激剤による胃排出促進の試み. 治療 59: 1444-1448.
高木敬次郎ら(1977). Acetyllactoylcholine-1, 5-naphthalene disulfonate (TM 723) の胃腸管に対する作用. 応用薬理 13: 509-512.

Telemetry と Digitrapper による胃食道 pH, 内圧 24 時間連続測定法

岩手医科大学 第一外科学教室

籾 福 哲 彦, 旭 博 史, 渡 辺 正 敏
石 田 薫, 阿 部 正, 齊 藤 功
金 直 樹, 佐 藤 敏 通, 齊 藤 和 好
森 昌 造

はじめに

食道 pH や内圧検査は今日ルーティン化し、かつ、情報量が飛躍的に増大することから、長時間連続測定が普及する傾向にある。しかし、被験者とレコーダーを有線で連結する従来の方法では測定中被験者の行動が著しく束縛される欠点があった。そこで、出来るだけ日常生活に近い自由な行動を被験者に許しながら長時間記録を可能とする目的で、昨年来 pH および内圧の telemetry 測定を行っており、また、ごく最

近ではスウェーデン製の携帯用小型 pH 記録装置 (Digitrapper) を入手したので、これらの装置の有用性について紹介したい。

測 定 装 置

A. Telemetry による pH, 内圧測定 (図 1)

送受信装置の主体は日本光電製のものを使用している。pH 測定では Microelectrodes 社の微小ガラス pH 電極 (MI-506) と比較電極 (MI-402) を用い、これらを pH 用入力箱を介して小

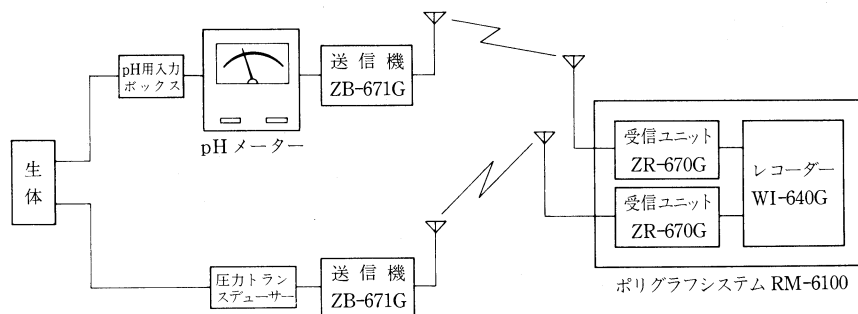


図 1. テレメタリングシステム

型 pH メーター (日立堀場製, H-7SD) へ接続する。この pH メーターの出力を pH 用送信機 (ZB-671 G) にて送信する。電極以外は携帯用の小箱あるいはジャケットに収納して送信用アンテナを出しておく。受信はアンテナ線を病室廊下に張っておき、テレメーター受信ユニット (ZR-670 G) の入ったポリグラフ (RM-6100) で受信記録する。ポリグラフはナースステーションに置いている。送信機の送信能力は約 30 m であり、被験者は測定中でも病棟内を歩き回ることが可能である。

内圧測定も被験者の行動が可能のように、open-tip 法に代えて micro-tip transducer (Miller 社, PC-350) を用い、これを内圧用送信機 (ZB-671G) で発信させ pH と同様の方法で受信する。これらの pH と内圧は同時記録が可能である。

B. Digitrapper による 24 時間 pH 連続測定

スウェーデンの Synectics AB 社が開発した Digitrapper は、上記の telemetering の利点を一層拡大した pH の連続測定法が可能である。

アンチモン pH 電極と Ag/AgCl 比較電極を携帯用小型 pH 記録装置 (Digitrapper) に接続して 24 時間記録を行う。本装置は極めて小型軽量でケースに入れ、ベルトに固定すれば、行動の不自由は全くない。また、本体内に 25 時間分の pH 変化が記録出来るので、特別な受信装置は不要である。従って、被験者を入院させる必要もなく、外来患者に持たせて工作中、自宅での pH 測定が可能である。24 時間記録を行った後、Data Replay Unit にかければ、pH 曲線を描記させることが出来る、24 時間分の再生には約 50 分を要するが、繰返し再生が可能である。

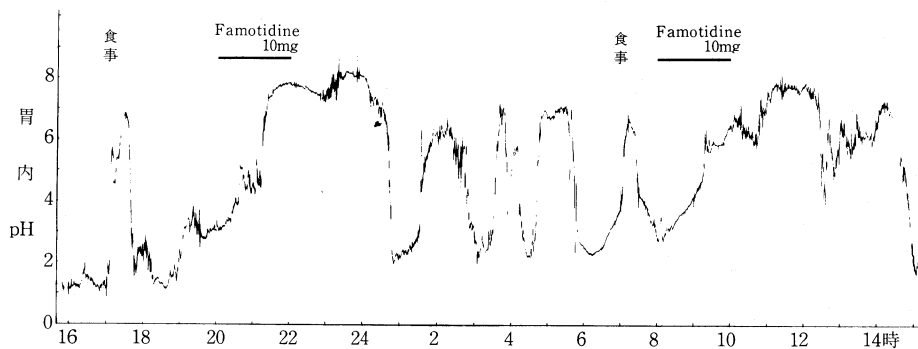


図 2. (a) Telemetering による 24 時間胃内 pH の変化
Famotidine 10 mg 点滴静注例 (健康人)

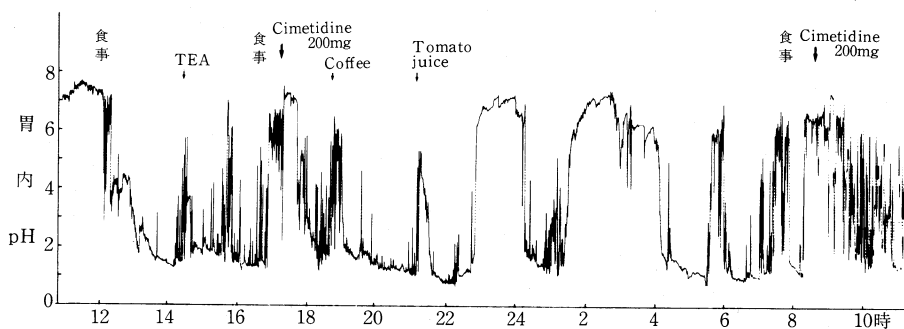


図 2. (b) Digitrapper による 24 時間胃内 pH の変化
Cimetidine 200 mg 1 日 2 回内服例 (胃潰瘍)

成 績

テレメタリングによる胃内 pH の測定例を図 2(a) に示した。17 時の夕食摂取により一時的に胃内 pH が上昇した。その後 20 時から 22 時まで Famotidine 10 mg を点滴静注すると、胃内 pH の著明な上昇が認められた。さらに深夜から早朝にかけて、胃内 pH の上昇が 3 回繰返してみられた。午前 8 時の Famotidine 投与でも胃内 pH の著明な上昇が認められた。

なお本装置を用いて測定したデータは、第 25 回日本平滑筋学会総会講演集中の「テレメタリングによる連続 24 時間食道 pH 測定からみた Domperidone の GER に及ぼす影響」と「24 時間連続テレメタリングによる胃内 pH 測定——とくに Famotidine の影響について——」に呈示してあるので参照されたい。

Digitrapper による記録例を図 2(b) に示した。本例は Cimetidine 200 mg の 1 日 2 回投与を行った胃潰瘍患者である。飲食により胃内 pH が一時的に上昇するのがよく分る。さらに

夜間には Cimetidine の効果と考えられる pH の上昇が 2 回みられた。テレメタリングの場合より、さらに自由な行動をとらせたためか、日中では artifact が少し多いようである。しかし全体的にみれば、胃内 pH の検討には十分である。アンチモン pH 電極は使用してまだ日が浅く使用法に習熟していない点もあるので、今後とも症例を重ねて検討していく予定である。

ま と め

Telemetry や Digitrapper による胃・食道 pH、内圧 24 時間連続測定法の利点は次のように要約できる。

1. 被験者の行動および精神的束縛が著減される。
2. 日常の生活環境により即した生理的条件下での測定が可能である。
3. 外来患者の pH 測定に関しては Digitrapper を使用すれば、仕事や自宅での測定も可能である。

テレメタリングによる連続 24 時間食道 pH 測定からみた Domperidone の GER に及ぼす影響

岩手医科大学 第一外科学教室

渡 辺 正 敏, 籾 福 哲 彦, 旭 博 史
石 田 薫, 阿 部 正 斉 藤 功
金 直 樹, 佐 藤 敏 通, 森 昌 造

は じ め に

われわれは gastroesophageal reflux (GER) の病態解明やその診断に連続 24 時間食道 pH 測定を行い検討してきた(渡辺, 1982)。ところで, dopamine 拮抗剤である Domperidone は胃内容排出促進作用(須山, 1980)や下部食道括約筋圧を高める作用(白羽, 1980)のあることが報告されている。そこで、今回はテレメタリングによる連続 24 時間食道 pH 測定法を用い、

Domperidone の GER に及ぼす影響を検討したので報告する。

対象と方法

逆流愁訴のない 18 歳から 39 歳までの健常男子 13 例を対象とした。その内訳は、Domperidone 投与を行った 8 例は Domperidone 群とし、非投与の 5 例は対照群とした。

Domperidone の投与方法は 1 回量を 10 mg とし、経口と静脈内投与を 4 例ずつとしたが、そ

の投与時間は1回目午後4時30分、2回目午後9時、3回目翌日の午前7時30分とした。

連続24時間食道pH測定は12時間以上絶食とし、経鼻的に胃内に挿入したあと lower esophageal sphincter (LES) の口側5cmの食道に固定、午後1時から翌日の午後1時まで行った。測定には微小カテーテル型pH電極(マイクロエレクトロード社, MI-506)と小型pHメーター(日立堀場, H7-LS-D)を用い、送信機(日本光電, ZB-671G)に接続、受信ユニット(日本光電, ZR-670G)にて記録するテレメタリング法で行った。

初検者の行動はテレメタリングのため自由となったが、原則として午後9時を就寝とし、翌日の午前6時までは臥位とした。食事は午前8時と午後5時の2回とした。GERの判定はpHが一旦5以下となり再びそれ以上となるまでを1回のGERと定めた。分析は24時間での1時間当りの逆流回数と逆流時間、さらにその両者を午前6時から午後9時までの日中と午後9時から翌日の午前6時までの夜間とに分け、それぞれを両群で比較検討した。また、3回のDomperidone投与の前後1時間での逆流回数、逆流時間をも算出し、Domperidone群は無論のこと対照群ではそれに該当する同一時間での逆流回

数、逆流時間を求め、比較検討を行った。

結 果

対照群とDomperidone投与群の1時間当りの逆流回数と逆流時間の比較(図1)では、対照群の逆流回数と逆流時間の1.9回/時と4.2分/時に対し、Domperidone群では、1.7回/時と3.6分/時でいずれも若干下回る値を示した。日中と夜間での検討では、対照群の日中と夜間の1時間当りの逆流回数は2.8回/時と0.5回/時であったが、Domperidone群の日中では2.3回/時、夜間では0.6回/時で、両群共に夜間より日中が大であり、日中では対照群よりDom-

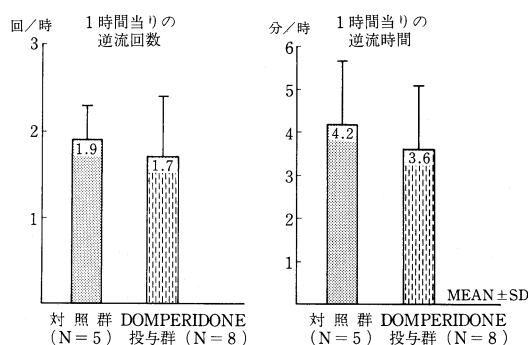


図1. 対照群とDOMPERIDONE投与群の1時間当りの逆流回数と逆流時間。

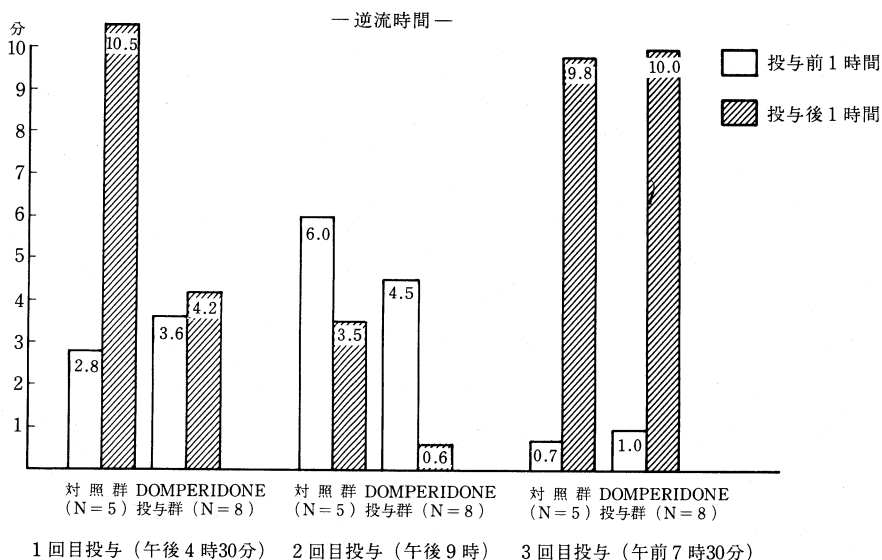


図2. 投与前後1時間でのDOMPERIDONEの効果とその対照群との比較。

peridone 群が下回る値であった。1時間当りの逆流時間では対照群の日中 5.5 分/時、夜間 2.0 分/時に対し、Domperidone 群では日中 4.8 分/時、夜間 1.5 分/時で、日中、夜間共対照群より下回る値を示した。

Domperidone の GER へのより直接的な効果を検討するために 3 回の投与前後 1 時間での逆流回数と逆流時間を比較すると同時に、同じ時間での GER を対照群でも求め、両群の比較をも行った。まず逆流回数では、投与 30 分後に食事摂取の始まる午後 4 時 30 分と午前 7 時 30 分では、Domperidone 群は投与前が 2.3 回と 0.8 回、投与後が 5.5 回と 3.4 回で投与後に増加がみられた。また、対照群の午後 4 時 30 分では前 3.6 回、後 8.2 回で、午前 7 時 30 分では前 0.8 回、後 4.4 回となり、両群共、投与後の増加の程度には大差はみられなかった。さらに、午後 9 時の投与では、Domperidone 投与群は前の 2.9 回から後は 1.8 回と減少したが、対照群の前 1.8 回、後 1.0 回とその減少の割合は同等であった。次に逆流時間 (図 2) をみると、午後 4 時 30 分の投与では対照群が投与前 1 時間の 2.8 分から後の 10.5 分へと延長を示したが、Domperidone 投与群では前が 3.6 分、後が 4.2 分で、延長の程度はわずかであった。また、午後 9 時の投与では、対照群が前の 6.0 分から後の 3.5 分へ短縮したが、Domperidone 投与群で

は前の 4.5 分から後の 0.6 分となり対照群より短縮の程度が著明であった。さらに、午前 7 時 30 分の投与では、対照群は前 0.7 分、後 9.8 分、Domperidone 投与群は前 1.0 分、後 10.0 分で両群共同程度の延長であった。

ま と め

24 時間での検討では、Domperidone は 1 時間当りの逆流回数、逆流時間共に僅かな減少、短縮がみられたが、その効果は顕著ではなかった。また、Domperidone の効果をより直接的に反映すると思われるその投与前後での GER の検討からでは、逆流回数はわずかであったが、逆流時間の明らかな短縮がみられた。このことから、今回は Domperidone の LES に対する効果は明らかではなかったが、GER の時間は食道自浄作用や逆流内容の減少によって起ると考えられるため、その効果が示唆された。

文 献

- 白羽 誠, 松本博城 (1980). Domperidone の下部食道括約筋に及ぼす影響, 医学と薬学, 4: 533-537.
- 須山哲次, 三好秋馬 (1980). Domperidone の胃排出時間に及ぼす効果についての臨床的並びに実験的研究, 内科宝函 27: 367-376.
- 渡辺正敏ら (1982). 連続 24 時間食道 pH 測定による Gastroesophageal reflux の検討, 日消外会誌 15: 755-761.

下部食道噴門部の電気生理学的研究 (第 10 報) —食道内圧, pH 曲線よりみた食道潰瘍狭窄—

日本大学医学部 第三外科学教室

須 田 清 美, 田 中 隆, 武 谷 克 重
安 広 矩 明, 佐 藤 博 信, 河 口 忠 彦
村 山 公, 安 楽 励, 坂 部 孝

は じ め に

食道疾患の診断には、X線撮影、内視鏡検査などの形態学的検査法に加え、食道の運動機能

面より検討する機能的検査法が、広く行なわれるようになった。特に食道内圧・pH 曲線は、研究面のみではなく、診断ならびに治療効果判定の面でも行なわれている。我々は、本学会に十

数年にわたって食道機能検査法を発表してきたが、最近では、内視鏡を併用した食道内圧、pH測定を主として行なっている。今回この方法における食道潰瘍狭窄について検討したので、症例を供覧し報告する。

研究方法および観察項目

pH 曲線については、微小ガラス電極を使用し、pH 曲線、pH reflux, acid clearing test を施行した。食道内圧については、半導体によるカテ先トランスジューサを使用し、主として引き抜き法による胃食道静止圧曲線を観察した。なおカテ先トランスジューサは、キャリブレーション 1 cm が 10 cmH₂O となるようにした。以上のような検査を食道潰瘍狭窄例の内視鏡的拡張術前後に施行し、拡張後の治療経過と内圧、pH 曲線との関係についても検討した。

観 察 項 目

嚥下曲線は、潰瘍狭窄の上下および狭窄部の嚥下圧ならびに呼吸波、静止圧曲線は、下部昇圧帯(LESP)の波高、呼吸相変換点を検索した。pH 曲線は、胃食道移行部での pH の立上りの変化 (steep type, step type, peak type, slope type, flat type), reflux test, acid clearing test を施行し、なお pH 曲線のパターンについては、A 群の steep type には、正常例のほか噴門機能のまったく正常と考えられる症例、B 群の step type, peak type, slope type の 3 型には、正常例の一部および下部食道疾患、食道裂孔ヘルニアあるいは、噴門手術例など噴門機能が多少と

も侵されている症例が含まれ、特に酸による逆流性食道炎を認める症例では、slope type を描く。C 群の flat type は、胃液酸度が無酸の症例あるいは、胃全摘などのアルカリ性食道炎などにみられるものである。

成 績

図 1 は、食道潰瘍狭窄の静止圧曲線および pH 曲線である。食道内圧では、門歯より 38 cm の部位で、呼吸相変換点 (PRR) が認められるが、LESP の上昇は 6 cmH₂O で正常値に比して低値である。狭窄上部の嚥下圧および deep breath での圧は上昇している。pH 曲線は LESP の部で急に立ち上がっており、いわゆる steep type で、立ち上がりは PRR と一致しており食道潰瘍は、食道胃逆流が原因とは考えられない症例である。

表 1 は、内視鏡的拡張術を行なった食道潰瘍狭窄 6 症例の食道内圧、pH 曲線を比較検討したものである。症例 1~5 の pH 曲線の立ち上がりと呼吸変換点の位置とは、相関が認められる。しかし、LESP の高さとの相関は、認められなかった。また症例 6 は、Ei 領域の狭窄例で、呼吸相変換点と pH 曲線とは異相である。6 例とも狭窄部の圧の変化は認められなかったが、静止圧では、6 例とも狭窄上部の嚥下圧、deep breath による圧変化は認められた。食道裂孔ヘルニア 3 例では、acid clearing test で異常を認めた。LESP も低値を示し、pH 曲線も slope type で、これよりも逆流が潰瘍の主因と考えられる。腐蝕性食道狭窄例では、reflux test (+),

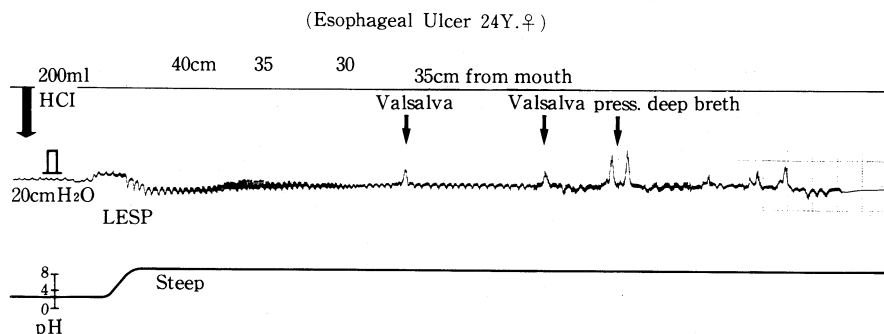


図 1. ETP & pH Curve (Esophageal Ulcer 24Y. ♀)

表1. 食道潰瘍を伴う食道狭窄例

Case No.	原疾患	pH 曲線			食道内圧		
		pH curve pattern	Reflux	Acid clearing	LESP	PRR (pH曲線との相関)	嚥下圧 (狭窄上部)
1	食道潰瘍	Steep	±	正常	低 (6cmH ₂ O)	(+) 同調	+
2	食道裂孔ヘルニア	Slope	+	異常	低 (0cmH ₂ O)	(+) 同調	+
3	食道裂孔ヘルニア	Slope	+	異常	低 (10cmH ₂ O)	(+) 同調	+
4	食道裂孔ヘルニア	Slope	+	異常	低 (8cmH ₂ O)	(+) 同調	+
5	腐蝕性食道狭窄 (Im)	Steep	-	正常	正常 (15cmH ₂ O)	(+) 同調	+
6	腐蝕性食道狭窄 (Ei~Ea)	Slope	+	異常	低 (5cmH ₂ O)	(+) 異相	+

acid clearing test も異常で、癒痕のほか、逆流も狭窄に関与しているものと思われる。以上6症例の内視鏡的拡張術後の治療経過と術前の食道内圧、pH 曲線との関係を見ると、LESP、pH 曲線で逆流が主因である食道潰瘍狭窄例では、再狭窄があり、これに反して、LESP、pH 測定から噴門機能障害の軽度な例では、数回にわたる拡張術を行えば、治癒可能であり、食道内圧、pH 測定が治療効果の予測に役立つ検査法である。以上食道潰瘍狭窄例の治療前後の経過を供覧した。

結 語

1. 食道潰瘍狭窄の内圧、pH 曲線の測定法、臨床的意義および応用について述べたが、食道透視および内視鏡にて狭窄が認められるもの、さらに食道内圧にて下部昇圧帯の低下、pH 曲線にて steep type, peak type, slope type など

のB群に属するものに、pH reflux, acid clearing test を施行し、食道潰瘍狭窄の治療予想および効果判定に応用した。

2. 下部昇圧帯の低下がみられる症例でも pH 測定にて逆流軽度な症例では、内視鏡的拡張法のための治療で治癒し得る結果を得た。

文 献

- 野呂昌己(1978). 食道内圧および pH 測定による胃手術後における下部食道噴門機能に関する臨床的研究. 日大医誌 37: 573.
- 須田清美ら(1981) 下部食道噴門部の電気生理的研究 (第9報) 食道内圧 pH よりみた逆流性食道炎. 日平滑筋誌 17: 211-213.
- 田中 隆(1979). 食道検査法の進歩. 内科 43: 202.
- 田中 隆ら(1979). 食道裂孔ヘルニア. 外科 41: 33.
- 田中 隆(1981). 内圧、pH 測定よりみた食道逆流防止機構. 日気食会報 32: 108.

ガストリン負荷時の下部食道括約筋機能 —特に選択的迷走神経切離術術後経過の検討—

東海大学医学部 第二外科学教室

生 越 喬 二, 幕 内 博 康, 近 藤 泰 理
杉 原 隆, 三 富 利 夫

緒 言

消化性潰瘍の外科的治療法として行っている迷走神経切離術(迷切術)は, その完全性を期する為に, His 角より上方約 8 cm の食道を剥離している. その為に下部食道括約筋機能に及ぼす迷走神経の関与は術後ほぼ完全に消失するのではないかと考えられる. 今回は, 下部食道括約筋に対する外因性ガストリンの影響を中心に検討し報告する.

対象と方法

対象は, 消化性潰瘍 36 例で選択的近位迷走神経切離術 (SPV) を 28 例, 選択的迷走神経切離術兼幽門洞切除術 (SV+A) を 8 例に施行した. SPV 24 例では, テトラガストリン ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.) の下部食道括約筋内圧 (LESP) に及ぼす影響と, 日を改めてドーパミン (DA) $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の負荷試験を行い DA 負荷時の酸分泌動態により, Cata-responder (DA 負荷で BAO よ

りも減酸する群: 従来の N 群), Non-responder (DA 負荷で不変: 従来の I 群), Epi-responder (DA 負荷で増酸: 従来の P 群) と分類し検討を行った. 統計学的検討は, t, paired t 検定を用い, 5% 以下をもって有意の差があると判定した.

結 果

1. 食道内圧測定値におよぼす迷切術の影響
LESP は, SPV 例, SV+A 例とも術後 1 年まで有意の変動を示さなかった. 高圧帯 (HPZ) の長さは, SPV 例で, 術前, $2.8 \pm 0.4 \text{ cm}$, 1 カ月 $3.7 \pm 0.7 \text{ cm}$, 1 年 $3.5 \pm 0.7 \text{ cm}$ と有意の差がみられたが, SV+A 例では変動を示さなかった. 嚥下性弛緩 (DR) の程度は, SPV 例, 術前, $98.5 \pm 4.6\%$, 1 カ月, $54.5 \pm 18.9\%$, 1 年, $93.3 \pm 7.7\%$ と回復し, 1 カ月では有意な減弱が認められたが, SV+A 例では, 1 カ月 $72.0 \pm 39.0\%$ と有意な変動は認められなかった.

表 1. 術前・術後のドーパミン負荷試験反応別食道内圧測定値

		before	1 month	1 year
LESP (mmHg)	Cata-res.	14.8 ± 6.0	14.3 ± 5.5	16.1 ± 3.5
	Non-res.	13.8 ± 5.7	12.0 ± 6.7	13.6 ± 7.1
	Epi-res.	11.8 ± 4.5	12.6 ± 2.3	8.6 ± 1.1
length of HPZ (cm)	Cata-res.	2.9 ± 0.3	$3.8 \pm 0.7d$	$3.6 \pm 0.8b$
	Non-res.	2.8 ± 0.4	3.8 ± 0.9	3.0 ± 0.0
	Epi-res.	2.7 ± 0.5	$3.5 \pm 0.5b$	$3.6 \pm 0.6a$
degree of DR (%)	Cata-res.	97.5 ± 6.2	$52.5 \pm 14.2d$	91.6 ± 7.5
	Non-res.	100.0 ± 0.0	$57.5 \pm 15.0d$	93.3 ± 11.5
	Epi-res.	98.6 ± 3.8	$56.6 \pm 30.1c$	96.6 ± 5.7

before vs 1 mos. or 1 yr. a: $p < 0.05$
b: $p < 0.02$
c: $p < 0.005$
d: $p < 0.001$

2. 外因性ガストリンに対する LESP の反応と術後経過

ガストリン負荷前値を 1.0 としてその反応をみると、術前は、負荷後 4 分で 1.8 ± 1.1 倍と頂値を示し、その後漸減し、約 16 分で 0.9 ± 0.4 倍と最低値を示し、その後再び漸増した。術後 1 カ月では、頂値が 1.5 ± 0.7 倍、術後 1 年では、 1.9 ± 0.9 倍とほぼ術前値に復した。

3. ドーパミン負荷試験反応別にみた下部食道括約筋機能

十二指腸潰瘍 18 例、胃、十二指腸潰瘍 4 例、胃潰瘍 2 例、計 24 例を DA 負荷試験反応別に分類すると、Cata-responder, 12 例、Non-responder, 5 例、Epi-responder, 7 例であった。表 1 の如く、各測定値で術前に比し有意の差が認められた。ガストリン負荷時の LESP の反応を図 1 に示した。Cata-responder は、術前、

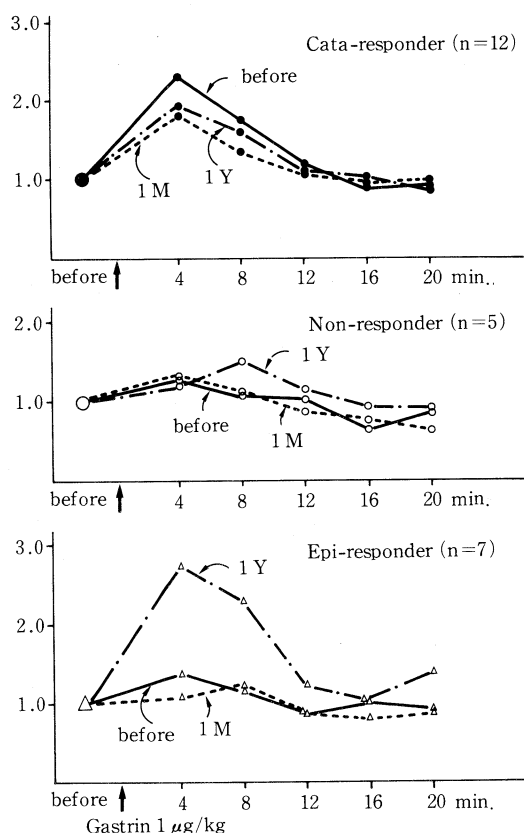


図 1. ドーパミン負荷試験反応別分類による術前術後の外因性ガストリンに対する LESP の反応。

Non-, Epi-responder に比し、ガストリンに対する反応が強く、術後反応の減弱が認められたが、Non-responder は、術後も変動を示さなかった。しかし、Epi-responder では、術後 1 年目に反応の増大が認められた。

考 察

迷切後嚥下困難症状の発生要因として、迷切による LES 機能障害が存在することを報告してきた (生越, 1982) (生越, 1982)。胃排出能等の手術胃の機能が極端に異なる SPV 例と SV+A 例で、LES 機能障害の発生が異なることは、ドレナージ効果が LES 機能(または食道内圧測定値)に影響をおよぼしていることが考えられた。一方、現在までの検討で、DA 分類の Cata-responder は、男性例のみに認められ、胃排出遅延の高酸例で、迷切術により良好な減酸率が得られており、Epi-responder は、女性例にも認められ、胃排出亢進の高酸例で、迷切術による減酸率がやや不良で、Non-responder は、胃排出、酸分泌とも正常域であり、迷切術により減酸効果が不十分であるという特徴が認められている (生越, 1982)。今回、外因性ガストリンに対する LESP の反応が Cata-responder でもっとも強く、迷切後に反応の減弱を示したことを考えあわせると、Cata-responder は、LES 機能も含めて、迷走神経 dominant 症例であることが考えられた。更に、術後 1 年目に、Epi-responder でその反応の増強が認められたことは興味深く、今後症例をふやし検討を加えたい。

文 献

- 生越喬二ら(1982). 選択的低位迷走神経切離術の胃酸分泌能、血中ガストリン放出反応、胃排出能、下部食道括約筋機能に及ぼす影響—特に迷切後嚥下困難症状について—。日外会誌 83: 548-555.
- 生越喬二ら(1982). 選択的低位迷走神経切離術の下部食道括約筋機能に及ぼす影響。日平滑筋誌 18: 152-154.
- 生越喬二ら(1982). 迷走神経切離術術後に発生する高ガストリン血症の検討—ドーパミン負荷試験よりの検討。消化管ホルモン(II)—消化管ホルモンと潰瘍—第 4 回 Gut hormone カンファランス記録集, 218-224.

モルモット輸精管平滑筋における Na イオン除去時の アドレナリンによる膜電位非依存性収縮

福岡大学医学部 病態機能系総合研究室

薄 根 貞 治

福岡大学医学部 薬理学教室

桂 木 猛, 古 川 達 雄

緒 言

モルモット輸精管平滑筋において, カテコールアミンの α 作用としては, 主に Na イオンの膜透過性増大による膜の脱分極とそれに伴う収縮が知られている¹⁾.

我々は外液の Na イオンを減少させた状態下で, アドレナリンによる膜の脱分極と収縮との関係についてさらに検討を加えた.

実験方法

モルモット (250~350 g) の輸精管を摘出し, 輪走筋ならびに標本の表面に付着している神経その他の組織を出来るだけ除去して, 縦走筋標本作製した. 二重蔗糖隔絶法によって膜電位と等尺性収縮を同時に記録し, またある場合には等尺性収縮のみを記録した. 前者では約 0.5×10 mm, 後者では約 1×1 mm の標本をそれぞれ用いた. 栄養液としては, Krebs 液 (O_2 : 97%, CO_2 : 3%) を用い, $32^\circ C$, pH 7.2~7.4 に維持した. アドレナリンを加える場合は EDTA ($50 \mu M$) およびプロプラノロール ($50 \mu M$) を加え, また Na イオンをコリンイオンで置換する場合はさらにアトロピン ($5 \mu M$) を加えた.

結 果

Normal Krebs 液にアドレナリン ($5 \mu M$) を投与すると膜の脱分極と 3 相性の収縮がみられた. これらの 3 相性の収縮を first (膜の脱分極と同時に生じた収縮), second (持続的に生じた収縮) ならびに third contraction (膜の脱分極によって生じた spike による収縮) とすると, D600 ($10^{-5} M$) の前処置によって, second なら

びに third contraction は著明に抑制されたが, first contraction はほとんど抑制されなかった. したがって first contraction には, voltage-dependent な Ca^{2+} -influx の関与は少ないものと思われる. ところでカテコールアミンの α 効果は主に Na イオンの膜透過性増大による膜の脱分極に基づくとされている. そこでコリンイオンで置換する事によって Na イオンを減少させると, アドレナリンによる膜の脱分極の発生は first contraction と比較して遅延し (Fig 1),

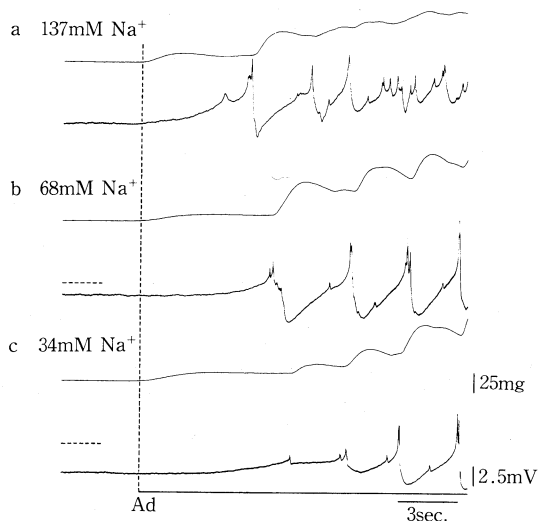


Fig 1. Typical illustrations of the first contraction and depolarization induced by adrenaline in Na^+ -deficient solution by the double sucrose-gap method. Normal Krebs solution (a), 68 mM Na^+ solution (b) and 34 mM Na^+ solution (c). Upper traces show mechanical responses to adrenaline (Ad, $5 \times 10^{-6} M$) and lower ones electrical responses. Vertical broken line indicates an initiation of first contraction by adrenaline, and horizontal lines the initial level of the membrane potential.

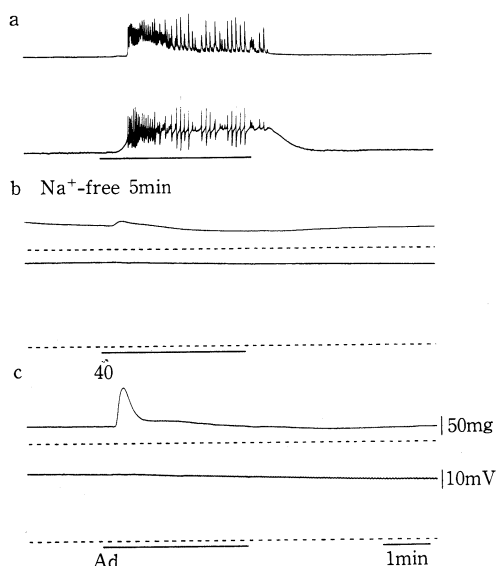


Fig. 2. Effect of Na^+ -free isotonic high K^+ solution on electrical and mechanical responses to adrenaline by the double sucrose-gap method. a: Response to adrenaline (Ad, 5×10^{-6} M) in normal Krebs solution, 5 (b) and 40 min (c) after exposure to Na^+ -free isotonic high K^+ solution. Horizontal broken lines indicate the initial level of the membrane potential and tension, respectively.

また Na イオンを K イオンで置換しても依然として一過性の first contraction が認められた

(Fig 2). しかもこの first contraction は Na イオンを K イオンで置換後、時間経過に比例して増大し、またコリンイオンへの置換で Na イオンを減少させると、first contraction は Na イオンに逆比例して増大した。さらに D600 (10^{-5} M) 又は Mn^{2+} (1 mM) で前処置した Na^+ -deficient (Na^+ : 1 mM) 液においては、second および third contraction は著明に抑制されたが、first contraction の抑制は軽度であった。

結 論

これらの結果からモルモット輸精管平滑筋におけるアドレナリンの α 作用によって生じる first contraction は、外液の Na イオンの減少と逆比例して増大し、主に膜の脱分極に依存しない貯蔵性の Ca イオンによって生じるものと推測される。さらに Fig 1, 2 よりアドレナリンによる first contraction に使用された Ca イオンは主に Na イオンの膜透過性を増大させる trigger であると考えられる。

文 献

- Magaribuchi, T., Ito, Y. and Kuriyama, H. (1971). Effect of catecholamines on the guinea-pig vas deferens in various environments. *Jap. J. Physiol.* 21: 691~708.

モルモット気管平滑筋における Na 除去で発生する張力に対する薬物効果

名古屋大学医学部 麻酔科*, 第二内科学教室**, 第一生理学教室***
河 西 稔*, 馬 場 研 二**, 富 田 忠 雄***

はじめに

Na イオンは生体内で最も多い陽イオンであり、平滑筋の機能に、何らかの影響を及ぼしていることは容易に想像できることである。張力の発生に関しては、多くの平滑筋で細胞外液の Na を減少させた時に張力が増大することが知

られており、 Ca イオンとの相互作用の観点で詳しい綜説が出されている (Van Breemen, Aaronson & Loutzenhiser, 1979)。しかし、ウシの気管平滑筋は、他の平滑筋と異なり Na を除去しても張力の発生がない (Kirkpatrick & McDaniel, 1976) との報告もあったので、我々は、モルモットの気管平滑筋についての Na の

除去で張力がどのように影響されるかを調べた。(河西, 富田, 1981). この平滑筋は, 他の多くの平滑筋と, Na 除去に対する反応は, かなり異なっており, 一定濃度以上の Na の存在が張力の発生に必要であり, かつ, Na と Ca との相互作用 (Na-Ca 交換過程) で説明のつくような反応があると考えられた. その後 prostaglandins (PGs) が正常 Krebs 液中での張力発生に最も重要な働きをしていて, Na 除去が PGs 産生の抑制, あるいは, PGs への反応性の低下を起こしたり, また Na 除去で, アラキドン酸から PGs への経路以外の lipooxygenase の活性を促進して leukotrienes (LTs) か, その類似物質の産生を促進する可能性についても報告した(河西, 富田, 1982). 今回, このような点をさらに調べるため三種類の薬物: 1) Ca channel の遮断剤と考えられている verapamil, 2) PGs の合成阻害剤である indomethacin, 3) slow reacting substance of anaphylaxis の拮抗剤と考えられている FPL55712 を用いて, Na 除去で発生する張力がどのように影響されるのかを検討した.

方 法

モルモット気管平滑筋の摘出標本を Krebs 液中で, 約 1 時間灌流したあと, isoprenaline (10^{-6} M) によって弛緩させ, この状態で 250 mg の負荷をかけたのち, isoprenaline を除き, 再び正常 Krebs 液中で, 一定の張力が発生するのを待って以下の実験を行なった.

(1) verapamil (10^{-5} M) の存在下で Na を除去する. (2) indomethacin (5×10^{-6} M) 存在下で除去する. (3) FPL55712 (5×10^{-6} M) 存在下で Na を除去する. (4) verapamil と indomethacin, (5) verapamil と FPL55712, (6) indomethacin と FPL55712, (7) verapamil, indomethacin, および FPL55712 の存在下で Na を除去する. 以上の条件下で発生した張力の変化を観察記録した. Na の置換は等浸透圧的に choline で行ない, 硫酸アトロピン (5×10^{-6} M) を常に灌流液に加えた.

結 果

Krebs 液中では約 0.5 g 前後の持続的な張力の発生が認められるが, Na を choline で完全に置換すると直後に一過性の収縮が発生し, その後次第に弛緩し, Krebs 液中の張力よりも小さくなってゆく. しかし Na 除去液中でも一定の張力を保ち, Na 再投与で急速に完全に弛緩し, 5~10 分後に張力を回復し始める. verapamil を作用させると Krebs 液中で発生している緊張性収縮は殆んど抑制しないが, Na を除去した直後の一過性の収縮は 10~30% に抑制され, また, 一過性の収縮の後につづく Na 除去中の張力は時間とともに, より減少した. indomethacin と FPL55712 は, ともに Krebs 液中での張力を減少, 消失させるが Na を除去すると張力が発生し, しかと verapamil と異なり, Na 除去直後の一過性の収縮は抑制される傾向を示さなかった. その後の緊張性収縮は時間経過とともに, しだいに小さくなっていった. verapamil, indomethacin および, FPL55712 の薬剤のうち, 2 つの組み合わせでは程度の差はあるものの Na 除去で張力は発生するが, その大きさは一種類の薬剤だけを作用させた時よりも小さく, しかも, 時間経過とともに収縮は小さくなってゆく. 三種類の薬剤がすべて存在する時は Na を除いても張力の発生は殆んどみられなかった.

考 察

Na 除去直後の一過性の張力増大は verapamil の存在で強くおさえられるので, いわゆる Na-Ca 交換過程によるものとは考えにくく, Na と Ca の相互作用によって, 主に, verapamil などの Ca channel の遮断剤で抑制される(膜電位依存性と考えられる) Ca channel が開くことによると考えられる. また indomethacin, FPL55712 が単独で存在する状態で Na を除去した場合は, 発生張力は, それほど抑制されないが両者が共に存在すると張力の発生が強く抑制されることから, 膜の反応性の低下, あるいは PGs, LTs の産生低下が考えられる. し

かし、この場合、histamine (10^{-4} M) を作用させると大きな収縮が発生するので反応性の低下よりは、むしろ Na 除去によって、PGs や LTs が細胞膜で産生、遊離され、Ca イオノフォアの様になる結果、Ca を細胞内に流入させる可能性が考えられる。このように、モルモット気管平滑筋では、Na 除去の際の反応には、Ca 透過性、PGs, LTs の産生などの変化を介した複雑なメカニズムの関与を考える必要があるといえる。

文 献

van Breemen C., Aaronson P. & Loutzenhiser R.

(1979). Sodium-calcium interactions in mammalian smooth muscle. *Pharmac. Rev.* **30**: 167-208.

Kirkpatrick C.T. & McDaniel D.G. (1976). Tracheal smooth muscle-failure to demonstrate Na-Ca exchange. *Pflügers Arch.* **361**: 301-302.

河西 稔, 富田忠雄(1981). モルモット気管平滑筋の張力発生と Na イオン. 日平滑筋誌 **17**: 241-242.

河西 稔, 富田忠雄(1982). モルモット気管平滑筋の収縮維持における Na イオンとプロスタグランディン. 日平滑筋誌 **18**: 174-175.

ラット輸精管における Ca 除去液中での ノルアドレナリン遊離

名古屋大学医学部 第一生理学教室

高 井 章, 富 田 忠 雄

はじめに

ラット輸精管辜丸側の平滑筋は、外液に Ca がなくても、外液の Na を除去すると緊張性の張力を発生する。また、noradrenaline (NA, 10^{-6} ~ 10^{-4} M) による α_1 の受容体を介した緊張性収縮の発生も、Ca 除去液中で長時間にわたって繰返し起こすことができる (Ashoori and Tomita, 1983)。さらに、外液中の Na を除去した時には、外液に Ca がなくても、交感神経末端より NA が遊離されることが報告されている (Garcia and Kirpekar, 1973; Misu and Hosotani, 1977)。これらを考えあわせると、上記 Ca のない液中で Na 除去によって起こる張力発生は、交感神経末端からの NA の遊離によるものである可能性が示唆される。本研究では、この可能性を検討した。

方 法

ラット (300~350 g) 輸精管の辜丸側を摘出、縦断し、粘膜を剝離したのち、等尺性発生張力

の記録、または生化学的分析に供した。正常液としては Krebs 液を用いた。液温は 35°C に保った。Ca 除去液には 0.5~2 mM の EGTA を加えた。Na は、K, Tris または choline (10^{-5} M の atropine を加える) で等張的に置換した。組織 Ca 含量を原子吸光法により測定し、また ^{45}Ca の組織からの流束の変化を調べた。組織および外液中の catecholamine (CA) 量の測定には高速液体クロマトグラフ—電気化学分析器を用いた。

結 果

正常液中に標本を 30 分以上浸したのち、外液の Na を完全に除去すると、置換物のいかによらず、相働性とそれに続いて緊張性の張力が発生した。外液の Ca を除いたのち Na を除去すると緊張性の張力発生のみが見られた。この緊張性張力発生は、外液 Na 濃度が 40 mM 以下になると著明に起こってきた。phentolamine (10^{-5} M) は、この張力発生を強く抑制した。

組織 Ca の主なものは NA であって、その組

組織含有量は正常液中では $7.0 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$ (湿重量) ($n=8$) であった。これは、2 時間の 40 mM Na 液、または 0 mM Na 液 (いずれも K 置換) による処理では、それぞれ、 $4.8 \pm 0.8 \mu\text{g/g}$ (湿重量) ($n=5$)、 $1.5 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ (湿重量) ($n=5$) に減少した。NA の交感神経末端へのとりこみを強く抑えるとされている cocaine (-2×10^{-6} M) は、Ca を含まない液中での NA 遊離を大きく増加させることも、Na 除去による NA の遊離をさらに強めることもなかった。

組織 Ca 含有量は、0 mM Ca 液で 2 時間処理したあとでも、なお 0.33 ± 0.07 mmoles/g (湿重量) であって、その後は時定数 3.8 時間で指数関数的に減少した。一方、標本を ^{45}Ca (20 mCi/l) を含んだ Krebs 液中に 1 時間ないし 24 時間浸したのち、Ca を含まない液中に移して ^{45}Ca の外向の流束を測定すると、組織内 Ca は 2 時間目以降、時定数 2.2 時間で指数関数的に減少することを予想させる結果となった。

考 察

外液 Na の除去によって生ずる緊張性張力の発生は、交感神経末端から遊離せしめられた NA の作用によるものであることが強く示唆された。その理由は以下のごとくである。

(1) 外液に Ca がなくても外液に NA を投与することによって緊張性張力を発生させることができる。

(2) Na 除去によって生ずる張力発生は、phentolamine によって強く抑制される。

(3) Na 除去によって、組織 NA 含量は著明に減少し、一方外液中への NA 遊離は増加する。この場合、神経末端への NA のとりこみが減少している可能性は、cocaine が NA の組織含有量および組織外への遊出量にほとんど変化

を与えないことから、一応除外されよう。

交感神経末部からの NA の放出には一般に外液中の Ca が必要とされている。しかし、今回の実験では外液中に Ca がいない (あっても 10^{-11} M 以下) 時にも、Na 除去によって神経末端から NA が遊離することが明らかに示された。外液の Ca に依存しない NA の遊離には、tyramine の作用によるものが知られている (Chubb *et al.* 1972; Thoenen *et al.* 1969)。ただし、Ca 除去液中でも、かなりの Ca が組織中に長時間にわたって残存しているので (その大部分は神経末端よりも平滑筋細胞中にあると考えられるが)、これらの場合における NA 遊離が細胞内の Ca の関与する過程によるものである可能性は否定できない。

文 献

- Ashoori, F. & Tomita, T. (1983). Mechanical response to noradrenaline in Ca-free solution in the rat vas deferens. *J. Physiol.* **338**: 165-178.
- Chubb, I.W., DePotter, W.P. & DeSchaepdryver, A.F. (1972). Tyramine does not release noradrenaline from splenic nerve by exocytosis. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **274**: 281-286.
- Garcia, A.G. & Kirpekar, S.M. (1973). Release of noradrenaline from the cat spleen by sodium deprivation. *Brit. J. Pharmacol.* **47**: 729-747.
- Misu, Y., Hosotani, T., Nakashima, E. & Nishio, H. (1977). Effects of calcium and guanethidine on noradrenaline output induced by sodium reduction in rabbit atria. *Japan. J. Pharmacol.* **27**: 745-748.
- Thoenen, H., Huerliman, A. & Haefely, W. (1969). Cation dependence of the noradrenaline-releasing action of tyramine. *Europ. J. Pharmacol.* **6**: 29-37.

モルモット輸精管における外因性 Noradrenaline の作用

東北大学医学部 応用生理学教室

泉 井 亮

はじめに

近年、血管平滑筋の agonist に対する収縮反応には、膜電位変化を伴う junctional receptor と、膜電位変化を伴わない extra junctional receptor の関与することが指摘されている (Hirst & Neild, 1980). そこで本実験では、血管平滑筋と同様に高度の sympathetic innervation を有するモルモット輸精管平滑筋を用いて、本組織における extra junctional receptor の存在の有無を検討することを目的とする。

方 法

モルモット輸精管を摘出し、ほぼその中央部で、長さ約 8 mm, 直径約 0.5 mm の縦走筋標本を作製した。標本を single sucrose-gap chamber に装着し、約 2 mm の間隔をもつ刺激電極により、field 刺激を、さらに、noradrenaline one shot 投与 (2.5×10^{-5} g) によってひきおこされる膜電位応答ならびに収縮現象を同時に記録し

た。本実験に使用した薬物は、phentolamine (10^{-6} g/ml) noradrenaline (5×10^{-8} g/ml), guanethidine (2×10^{-6} g/ml) および CoCl_2 (0.5, 1.0 mM) である。

結 果

正常液下では field 刺激によって平滑筋膜には excitatory junction potential (e.j.p.) およびこれに続く活動電位が生じ、収縮の発生をみた。一方、noradrenaline の one shot (2.5×10^{-5} g, NA 刺激) によって、まず、比較的小さな収縮が生じ、これと同時に膜は脱分極し、活動電位の発生とともに大きな収縮が記録された。この 2 つの収縮は、異なる相を呈しており、容易に区別することが出来る (Fig. 1). guanethidine の投与によって field 刺激に対する反応は消失したが、NA 刺激に対しては、正常液下と同様な反応がみられた。phentolamine は field 刺激による膜電位ならびに収縮反応を増大させ、収縮時間を短縮させた。NA 刺激に対しては、わずかながら脱分極を生ずるものの、活動電位および

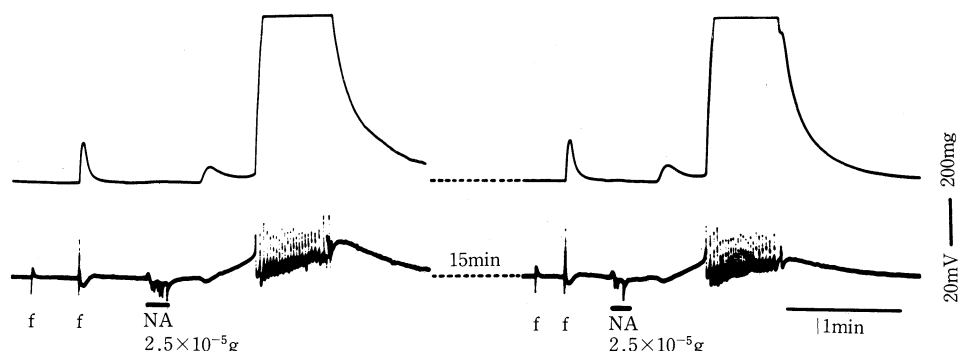


Fig. 1. Electrical and mechanical responses to field stimuli (puls width 0.5 msec) and to noradrenaline application in a smooth muscle strip of guinea-pig vas deferens. Isometric tension (upper trace) and membrane potential (lower) were recorded simultaneously using a single sucrose-gap method. Resting membrane potential, -40 mV. Contraction was evoked by field stimuli of trains of 3 pulses at 5 Hz. A small contraction without membrane potential changes was appeared with exposure to NA followed by membrane depolarization, spike discharges and a large contraction.

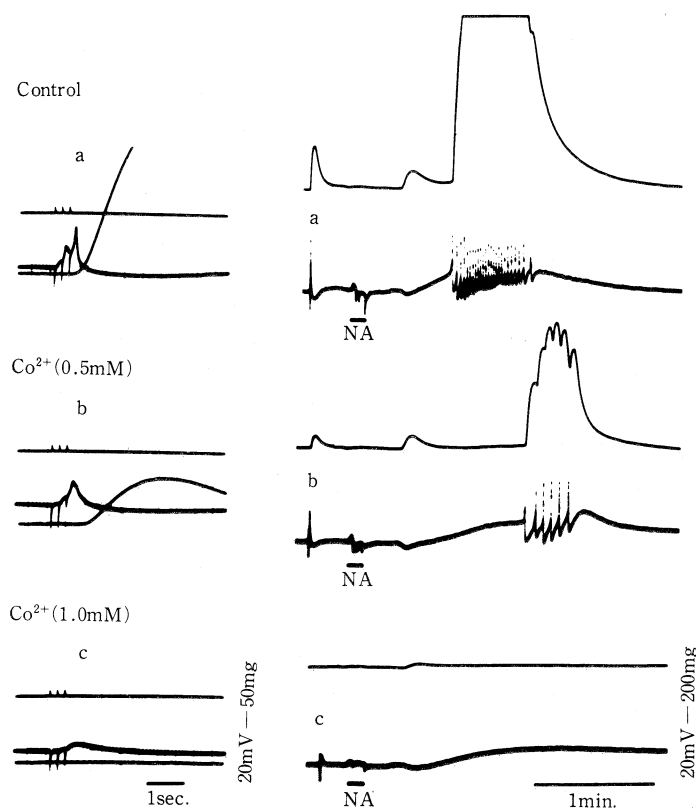


Fig. 2. Effect of Co^{2+} on the responses to field stimuli and noradrenaline application in the smooth muscle of guinea-pig vas deferens. E.j.p.s and membrane depolarization by NA were suppressed by employment of Co^{2+} , and the first twitch by NA was also reduced. See text for details.

収縮の発生はみられなかった。さらに、低濃度の noradrenaline (5×10^{-8} g/ml) の投与によっては、これのみではほとんど反応はないが、field 刺激に対する反応は抑制された。NA 刺激に対しては、最初に発生する収縮は減少したが、膜の脱分極、活動電位そして収縮には大きな変化は見られなかった。

次に NA 刺激によって、複数の component を持って生ずる収縮現象と Ca^{2+} との関係を検討するために、Ca channel blocker と考えられている Co^{2+} の投与を試みた。0.5 mM 投与によって、e.j.p. および活動電位は抑制され、NA 刺激に対しては、はじめの収縮の抑制、さらには、脱分極の抑制がみられた。しかし、この脱分極が閾値に達すれば、活動電位ならびに収縮は生じた。さらに Co^{2+} の濃度を 1.0 mM に上昇

させると、e.j.p. ならびに NA 刺激による脱分極はさらに抑制された (Fig. 2)。しかしながらこの濃度においても、十分な脱分極を電氣的に与えれば、正常液下におけるよりはわずかに抑制されるものの、活動電位および収縮を得ることが出来る。

考 察

以上の結果より次のことが推論される。

(1) モルモット 輸精管平滑筋の neurotransmission においては、これまで多く報告されているように、transmitter の α -作用による pre-junctional な autoinhibition 機構が存在する (Westfall, 1977)。(2) NA 刺激による反応は平滑筋膜の α -receptor を介しており、収縮発生の主体は筋膜の脱分極とこれに続く活動電位で

ある。ここに見られる脱分極が, junctional receptor を介するものと同一か否かは, 本実験では不明である。(3) NA 刺激によって筋膜の電位変化に依存しない収縮が発生する。これは本組織においても extrajunctional receptor の存在する可能性を示唆し, field 刺激による収縮において, phentolamine (10^{-6} g/ml) で抑制される component との関連性も考えられる。(4) Co^{2+} は field ならびに NA 刺激に対する反応を抑制するが, これは agonist による膜の脱分極が抑制されることに依存しており, e.j.p. ならびに NA による脱分極に Ca^{2+} が関与している可能性が考えられる。さらに Co^{2+} は NA によって生ずる膜電位変化を伴わない収縮をも抑制した。この収縮と, 血管平滑筋で得られる, agonist による外液 Ca^{2+} に依存しない収縮(Su, *et al.*, 1964; Itoh, *et al.*, 1982) との関連性は今後さらに検討を必要とする。

文 献

- Hirst, D.S. & Neild, T.O. (1980). Evidence for two populations of excitatory receptors for nor-adrenaline on arteriolar smooth muscle. *Nature* **283**: 767-768.
- Itoh, T. *et al.* (1982). Roles of stored calcium on the mechanical response evoked in smooth muscle cells of the porcine coronary artery. *J. Physiol.* **322**: 107-125.
- Su, C., Bevan, J.A. & Ursillo, R.C. (1964). Electrical quiescence of pulmonary artery smooth muscle during sympathomimetic stimulation. *Circulation Res.* **15**: 20-27.
- Swedin, G. (1971). Studies on neurotransmission mechanisms in the rat and guinea-pig vas deferens. *Acta Physiol. Scan. Suppl.* **369**: 1-34.
- Westfall, T.C. (1977). Local regulation of adrenergic neurotransmission. *Physiol. Rev.* **57**: 659-728.

ラット輸精管のノルアドレナリンに対する 収縮反応と Ca イオン

名古屋大学医学部 第一生理学教室
富田 忠雄, 高井 章

はじめに

ラット輸精管の睪丸側では外液の Ca を除いても (0.5~2 mM EGTA 存在下), ノルアドレナリン (NA) によって, 数時間以上にわたって殆んど減衰することなしに, 収縮反応を繰り返すことができる。カルモジュリン拮抗剤である W-7 が抑制することや, 代謝系障害剤の効果から, この反応はミトコンドリアからの Ca 遊離によって起こる可能性が示唆されるが, まだ結論的な結果は得られていない (Ashoori and Tomita 1983)。この実験ではこの点をさらに調べ, NA による収縮が細胞内貯蔵部からの Ca によって起こる Ca 依存性のものか, あるいは Ca と全く関係のない Ca 非依存性のものか明

らかにできないものかと考え, 各種の薬剤を用いて外液に Ca のないときの NA の反応と, 外液に Ca を与えたときの収縮反応との比較検討を行なった。

方 法

ラット輸精管の睪丸側から径 1 mm 以下, 長さ約 5 mm の標本を作り, 等尺性の張力発生を記録した。正常 Krebs 液中での NA の反応を観察したあと, Ca を除き EGTA (0.5-3 mM) を加え, K 濃度を 40 mM に増した液で灌流した。この液に NA (10^{-4} M) あるいは Ca (2.4~5 mM) を加えた時発生する収縮に対して, 各種薬物の効果を観察した。Ca を加える場合には 6 分前から EGTA を除いた。標本槽 (容積 0.8 ml)

は常に一定の速度 (1.5 ml/min) で灌流し、薬剤の濃度は作用時間中一定に保たれるようにした。実験はすべて 35°C で行なった。

結 果

筋小胞体から Ca を遊離させると考えられている caffeine (30 mM) は外液に Ca がなくてもそれ自身で、ゆるやかな弱い張力を発生し、NA の反応を殆んど消失させるが、caffeine を除いた後の NA 反応の回復は非常に良く、60 分以上の caffeine 処理によっても細胞内貯蔵部の Ca が涸渇されると思われるような現象は全くみられなかった。Theophylline や isobutylmethylxanthine も低濃度で同様の抑制作用を示し、さらに dibutyryl cyclic AMP (10^{-4} M) も NA の反応を著明に減少させるので、caffeine の作用は phosphodiesterase を阻害し、cyclic AMP を増加させる結果と考えられ、貯蔵部からの Ca の遊離を起こす可能性については不明である。

Calmodulin の拮抗剤とされる W-7 (0.1 mM) は外液 Ca に依存しない NA の反応も、外から与えた Ca に対する反応もほぼ平行して抑制し、W-7 からの回復過程も両方の反応でほぼ同様であった。Phenothiazine 系の calmodulin 拮抗剤である chlorpromazine (3~5 μ M), trifluoperazine (1~3 μ M) および fluphenazine (3~10 μ M) はすべて NA の反応を Ca による収縮より強く抑えた。Ca の反応を抑える程度は、NA の反応に対するものと比較して trifluoperazine が一番強く、fluphenazine が一番弱かった。NA の作用は殆んど非可逆的に抑えられるが、Ca による収縮は明確な回復がみられた。

Ca channel の遮断剤である diltiazem は 1 mM の高濃度になると筋小胞体からの Ca 遊離を抑えることが家兎の腸管膜動脈で報告されている (Saida and Van Breemen (1983))。ラット輸精管に作用させると Ca の反応は 10 μ M で著明に減少するが、NA の反応は 0.1 mM までの濃度では弱い抑制しか受けない。しかし、1 mM になると殆んど完全に消失された。1 mM

の diltiazem は外液に Ca がなくてもそれ自身で次第に張力を増してくるが、この傾向は NA を与えたり、Ca を与えたりして diltiazem を除くと著明に現われた。この diltiazem による張力発生の回復は Ca の投与によってむしろ促進される傾向を示した。

考 察

W-7 および diltiazem の効果からは NA の反応に対し細胞内貯蔵部から遊離される Ca が関与している可能性も考えられるかも知れないが、W-7 には calmodulin の拮抗以外の作用もあり (Schatzman, 1983), diltiazem でも複雑な反応が観察されるので、これらの結果の解釈には注意が必要と思われる。また、phenothiazine 系の薬物は α 遮断剤としての性質を持っていることが知られているので (Takayanagi, 1964; Cocks, Digler and Jenkinson, 1981), これらが Ca による反応よりも NA の反応の方を強く抑えるのは当然であり、NA の反応が Ca を介していない特殊な過程によるという証拠にはなり得ない。30 mM という高濃度の caffeine を 1 時間以上作用させても NA の反応が影響を受けないことは Ca 非依存性の収縮過程を示唆するとも考えられるが、caffeine 自身による収縮が小さいので、この組織では caffeine によって Ca の遊離が起こりにくい可能性もあり、結論的なことはいえない。

文 献

- Ashoori, F. & Tomita, T. (1983). Mechanical response to noradrenaline in Ca-free solution in the rat vas deferens. *J. Physiol.* **338**: 165-178.
- Cocks, T.M., Dilger, P. & Jenkinson, D.H. (1981). The mechanism of the blockade by trifluoperazine of some actions of phenylephrine on liver and smooth muscle. *Biochem. Pharmacol.* **30**: 2873-2875.
- Saida, K. & Van Breemen, C. (1983). Mechanism of Ca^{++} antagonist-induced vasodilation; intracellular actions. *Circul. Res.* **52**: 137-142.
- Schatzman, R.C., Raynor, R.L. & Kuo, J.F. (1983). N-(6-Aminoheptyl)-5-chloro-1-naphthalene-

sulfonamide (W-7), a calmodulin antagonist, also inhibits phospholipid-sensitive calcium-dependent protein kinase. *Biochem. Biophys. Acta.* 755, : 144-147.

Takayanagi, I. (1964). Phenothiazine derivatives. Relationship between peripheral and central actions. *Arzneimittel-Forsch.* 14: 694-698.

モルモット十二指腸平滑筋の非アドレナリン性抑制性電位と post-stimulus depolarization

山口大学医学部 第一生理学教室

大 川 博 通

はじめに

消化管平滑筋にみられる非アドレナリン性抑制性電位の特性 (Furness, 1969; Bywater *et al*, 1981; Bauer *et al*, 1982) については、不明な点が残されている。モルモット十二指腸縦走筋においても、field 刺激により非アドレナリン性抑制性電位がえられ、その二・三の特性については、既に報告した (Ohkawa, 1983)。この実験では、この電位に対して、更に検討を加えた。

実験方法

モルモット十二指腸から標本 (3×2 mm) を摘出し、微小電極を用いて、電気的活動性を細胞内記録した。単一刺激のパルス巾は、通常 0.3-0.6 msec とした。

実験結果

Field 刺激によって生ずる非アドレナリン性抑制性電位 (IP) のパラメーターは、次の通りである。膜電位 -52.4 mV, latency 64.9 m sec, time to peak 145.8 m sec, amplitude 16.7 mV, rate of hyperpolarization 118.4 mV/sec, half decay time 207.4 m sec. IP はアトロピン (10^{-6} g/ml), プロプラノロール (10^{-5} g/ml), グアネシジン (10^{-5} g/ml) によって影響を受けない。IP の大きさは、標本・細胞によりややことなるが、30 mV に達するものもあり、その peak は一

85 mV にも達した。間隔のことなる paired pulse を与えると、2つの IP が生じ、2番目の IP の大きさは、pulse 間隔が 200 m sec 前後で最小となった。低頻度 (4 Hz) の刺激を持続させると、IP による過分極は減少し、膜電位は殆んどもとにもどった。30 Hz, 30 分の刺激直後では、単一刺激による IP は生じなかったが、徐々に回復がみられた。

単一刺激によって生じた IP では、これに対応する張力の減少は認められない。自発活動のない標本でも、反復刺激による IP が生じているにもかかわらず、張力減少はなかったが、rebound excitation による収縮は生じた。

十二指腸輪走筋からも、非アドレナリン性抑制性電位がえられ、そのパラメーターや、反復刺激による反応のパターンは縦走筋のものと類似であった (図 1)。

IP のあとに、post-stimulus depolarization (PSD) が生ずる。この PSD の大きさは、細胞によりことなるなど一定しなかった。単一刺激による IP が生じたあとの PSD 上に活動電位が発生することもあるが、その数なども一定していなかった。一般に、反復刺激による PSD は大きく、活動電位の発生数も多い。PSD の持続時間は、PSD の大きさや PSD 上の活動電位発生に依存しているようである。小さな PSD のみの場合、その持続は 2 秒程度であり、反復刺激により、大きな PSD と活動電位が発生するときは、その持続は数秒に及んだ (図 2)。PSD 発

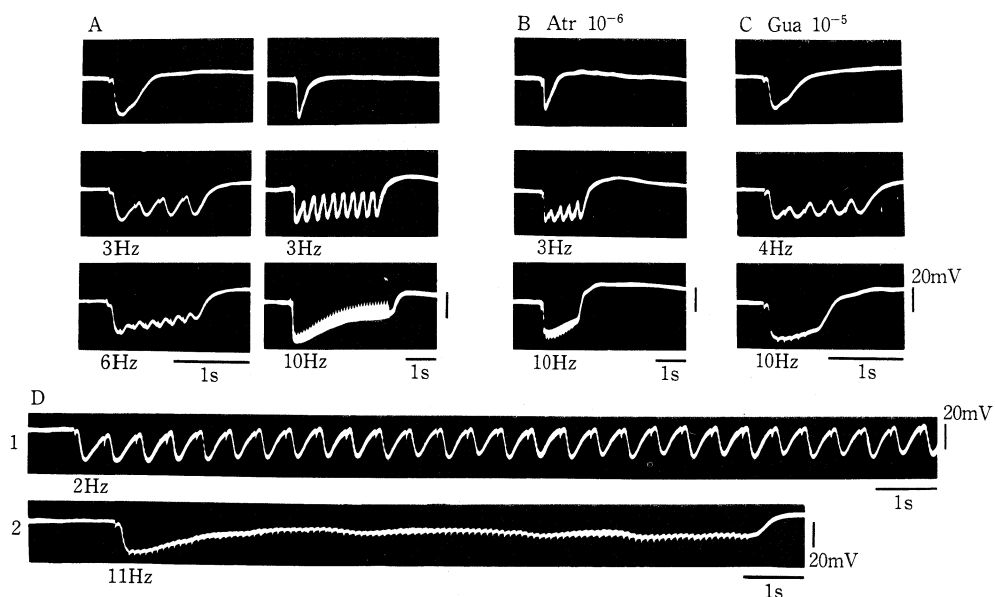


図1. 十二指腸輪走筋の非アドレナリン性抑制性電位. A: 単一及び反復刺激による IP. B: IP に対するアトロピンの効果. C: IP に対するグアネシジンの効果. D: 長時間反復刺激による IP と膜電位.

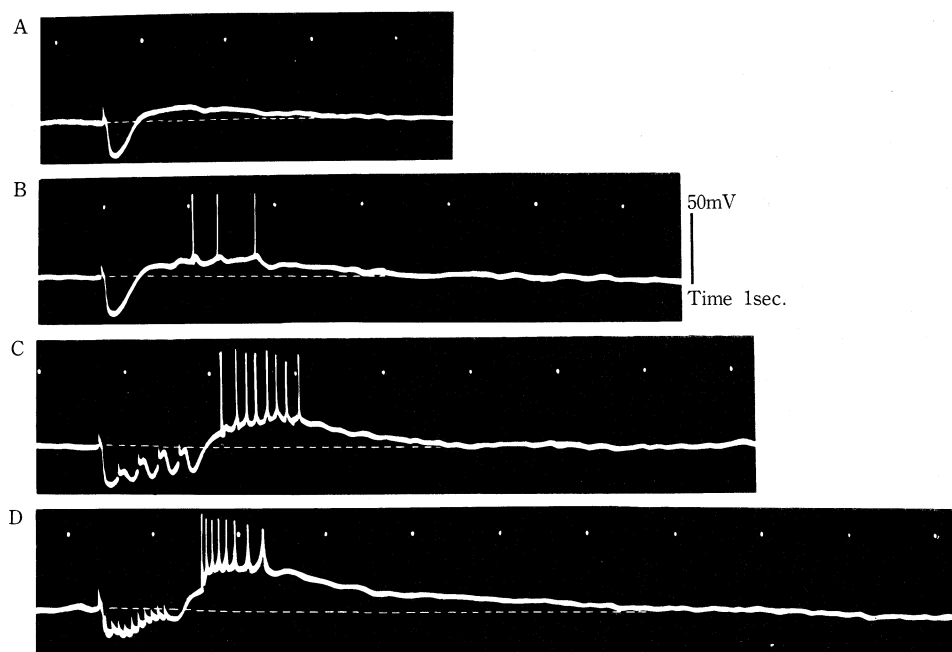


図2. 十二指腸縦走筋の非アドレナリン性抑制性電位と PSD. A: 単一刺激. B: 単一刺激による IP と活動電位をもつ PSD. C, D: 反復刺激による IP と活動電位をもつ PSD. PSD の持続時間に注意.

生時に、単一刺激を加えると、IPを生ずる。このIPの大きさは、最初のIPよりも大きい。反復刺激によって大きなPSDが生じた時のIPは、更に大きいものが生じた。

縦走筋及び輪走筋からIPが生ずることを確認したあと、その部位のperiarterial nerve stimulationを行った。しかし、この刺激(単一~40 Hz)に対応する膜電位変化をうることはできなかった。periarterial nerve刺激中にIPを発生させても、このIPは変らなかった。

考 察

モルモット十二指腸縦走筋からえられた非アドレナリン性抑制性電位の特性について、検討を加えた。IPのパラメーターは、先の報告(Ohkawa, 1983)と一致した。高頻度長時間刺激直後では、IPは生じなかったが、徐々に回復する。このことは、刺激による非アドレナリン性抑制性物質の涸渇を示すように思われる。自発性のない標本では、連続したIPによる張力減少はみられない。IPによる張力減少は、その標本のトームスと関連のあることが考えられ、field刺激による張力低下は、IPの直接作用より

も、むしろIPによる自発性活動電位の抑制に起因するものと思われる。十二指腸輪走筋からも、類似のIPがえられ、その特性も、縦走筋のものと類似と考えられる。この実験ではEJPを見ることはなかった。このことは、十二指腸部位では抑制性優位の神経支配であることを示唆する。PSDの発生機序については、不明の点が多い。PSD上で大きいIPが生ずるのは、IPに対する平衡電位の存在が考えられる。

文 献

- Bauer, V. & Kuriyama, H. (1982). Evidence for non-cholinergic, non-adrenergic transmission in the guinea-pig ileum. *J. Physiol.* **330**: 95-110.
- Bywater, R.A.R. *et al.* (1981). Atropine-resistant depolarization in the guinea-pig small intestine. *J. Physiol.* **316**: 369-378.
- Furness, J.B. (1969). An electrophysiological study of the innervation of the smooth muscle of the colon. *J. Physiol.* **205**: 549-562.
- Ohkawa, H. (1983). Properties of the inhibitory junction potentials recorded from the smooth muscle cells of the guinea-pig duodenum. *Tohoku J. exp. Med.* **140**: 197-207.

サポニン処理単離平滑筋細胞の収縮性について

札幌医科大学 第一生理学教室

小 原 一 男, 山 田 毅, 薮 英 世

札幌医科大学 第一外科学教室

戸 塚 守 夫, 早 坂 滉

はじめに

骨格筋において、収縮蛋白質や筋小胞体の機能を検討するのにskinned muscle fiberが非常に有用な標本であることが示されて以来、平滑筋においても組織条片より作製したskinned fiberについての検討がなされて来た(Endo *et al.*, 1977; Saida and Nonomura, 1978; Iino, 1981; Saida, 1982)。しかし、組織条片を用い

る限り細胞レベルの性質を正しく理解することは困難である。そこで我々はモルモット結腸紐単離平滑筋細胞をサポニン処理することによりskinned cellの作製を試み、その収縮性について検討した。

材料および方法

モルモット(300~600 g)から摘出した結腸紐をCa²⁺ free 修正 Tyrode 液中0.3% コラゲ

ナーゼおよび 0.6% トリプシンインヒビターで処理して得られた単離平滑筋細胞群を relaxing solution (130 mM KCl, 4 mM MgCl_2 , 4 mM ATP, 6.7 mM EGTA, 20 mM Tris-maleate, pH 6.8) 中 $7 \mu\text{g/ml}$ サポニンで 35°C 10 分間処理した。その後 1,000 rpm で 5 分間遠心してサポニンを除去することによりサポニン処理単離平滑筋細胞 (以下 skinned cell と呼ぶ) を調製した。skinned cell の収縮性を 1% アクロレインで固定した細胞の長さを測定することにより検討した。また、結腸紐の組織条片を $50 \mu\text{g/ml}$ サポニンで 30 分間処理することにより skinned fiber を作製し、その収縮性を自由短縮および等尺性に張力を測定することにより検討した。

Ca-EGTA および Mg-ATP の結合定数は Iino (1981) に準じた。

結果および考察

モルモット結腸紐より単離した平滑筋細胞を $7 \mu\text{g/ml}$ サポニンで 10 分間処理することにより skinned cell を調製することができた。

Fig. 1A に示すように skinned cell は外液 Ca^{2+} 濃度を増加させることにより短縮した。pCa 6 を作用させると短縮は約 30 秒で最大に達した後その値を維持し、intact cell において 85 mM K^+ による短縮の時間経過で認められる自発性弛緩は認められなかった。しかし、pCa 6 で最大短縮した時点で pCa 7 まで Ca^{2+} 濃度を下げると弛緩する傾向が認められた。また、skinned cell の Ca^{2+} による最大短縮の程度は intact cell の 85 mM K^+ による最大短縮の程度より大きかった。これらの事実は、収縮蛋白質やその付着部位がサポニン処理によっても損傷を受けていないことを示唆する。

Fig. 1B に pCa と Ca^{2+} による収縮の関係を示す。skinned cell において、短縮の閾値および最大短縮を生じさせる Ca^{2+} 濃度はそれぞれ約 $8 \times 10^{-9} \text{ M}$ および $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ であった。一方、skinned fiber において、張力発生の閾値および最大張力を発生させる Ca^{2+} 濃度はそれぞれ約 $5 \times 10^{-7} \text{ M}$ および $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ であり、ま

た、短縮の閾値および最大短縮を生じさせる Ca^{2+} 濃度はそれぞれ約 $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ および $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ であった。すなわち Ca 感受性は skinned cell の短縮、skinned fiber の短縮、skinned fiber の張力発生の順に高かった。このちがいは測定法のちがいおよび細胞間物質の関与によると考えられるが、今後さらに検討を要すると考えられる。skinned cell における pCa-

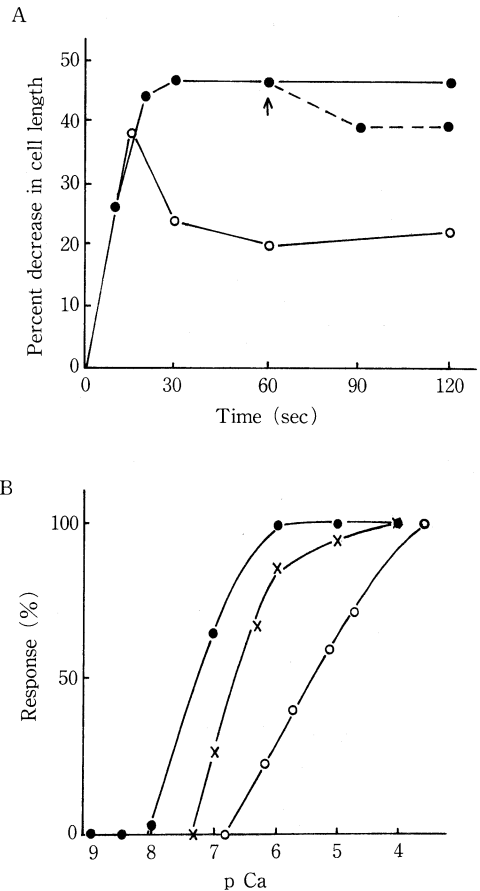


Fig. 1 (A) Time-course of shortening in intact and skinned cells. ●: the shortening induced by $10^{-6} \text{ M Ca}^{2+}$ (solid line) and the relaxation induced by reducing of Ca^{2+} to 10^{-7} M at arrow (dashed line) in skinned cell. ○: the shortening induced by 85 mM K^+ in intact cell. (B) The relationship between pCa and contractile response in the skinned cell and fiber. ●: shortening in skinned cell. ○: tension development in skinned fiber. ×: shortening in skinned fiber.

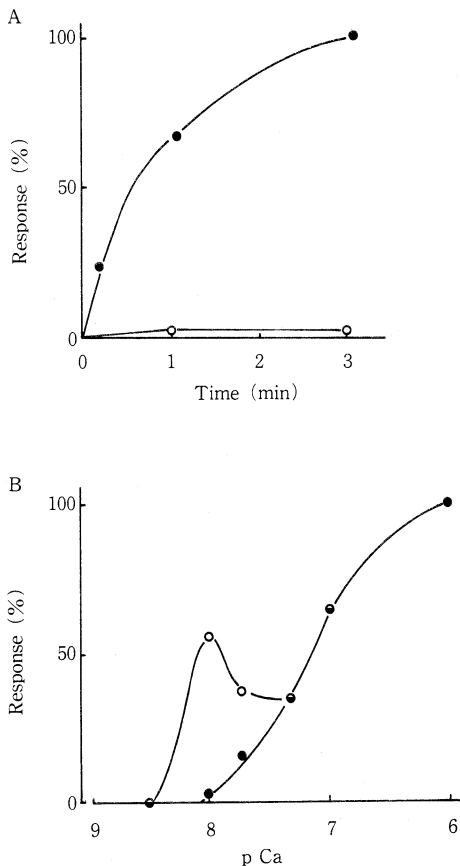


Fig. 2 (A) The relationship between the caffeine-induced shortening and duration of incubation in pCa 8 solution with (○) and without (●) 1 mM procaine in skinned cell. The extent of caffeine-induced shortening obtained by preincubation in pCa 8 solution for 3 min was registered as 100%.

(B) The relationship between pCa and shortening in skinned cell. ●: Ca^{2+} -induced shortening. ○: Caffeine-induced shortening after preincubation in various Ca^{2+} concentration for 3 min. The extent of shortening obtained by preincubation in pCa 6 solution for 3 min was registered as 100%.

短縮程度の関係曲線は pH およびイオン強度の変化によりほとんど影響されなかったが、高濃度 (8 mM) Mg-ATP により左へ、また、高濃度 (10 mM) Mg^{2+} により右へ移動した。

最近平滑筋の skinned fiber において、カフェインを用いて細胞内 Ca store についての検討

がなされている (Saida, 1982; Endo *et al*, 1982). そこで, skinned cell において, 細胞内 Ca store の貯蔵能を 25 mM カフェインによる短縮の程度から推定した. skinned cell を pCa 8 溶液に浸漬すると, その浸漬時間が長いほどカフェインによる短縮の程度が大きかった (Fig. 2A). すなわち, 貯蔵 Ca 量は浸漬時間が長いほど増加したと考えられる. また, このカフェインによる短縮は 1 mM プロカインによりほぼ完全に抑制された.

Fig. 2B に浸漬液の Ca 濃度とカフェインおよび Ca^{2+} による短縮の関係を示す. 浸漬液の Ca^{2+} 濃度を増加するとその濃度に依存して skinned cell は短縮した. それに 25 mM カフェインを加えると pCa 7.3 以上においてさらに短縮の増加が認められた. しかし, カフェインによる短縮の増加およびそれと Ca^{2+} による短縮を合わせた全短縮の程度は pCa 8 で最も大きく, pCa が小さくなると小さくなることが認められた. すなわち, Ca^{2+} 濃度が高くなると細胞内 store Ca の量が減少すると考えられる. これらの結果は skinned cell にも細胞内 Ca store が存在していることを示唆し, その store からの Ca release に Ca induced Ca release 機構が関与している可能性を示唆すると考えられる.

文 献

- Endo, M., Kitazawa, T., Yagi, S., Iino, M. and Kakuta, Y. (1977). Some properties of chemically skinned smooth muscle fiber. In: *Excitation-contraction coupling in smooth muscle*, ed. by Casteels, R., Godfraind, T. and Rüegg, J.C. North-Holland Publishing Co., Amsterdam. 199-209.
- Endo, M., Yagi, S. and Iino, M. (1982). Tension-pCa relation and sarcoplasmic reticulum responses in chemically skinned smooth muscle fibers. *Federation Proc.* 41: 2245-2250.
- Iino, M. (1981). Tension responses of chemically skinned fiber bundles of the guinea-pig taenia caeci under varied ionic environments. *J. Physiol.* 320: 449-467.
- Saida, K. (1982) Intracellular Ca release in skinned smooth muscle. *J. Gen. Physiol.* 80:

191-202.

Saida, K. and Nonomura, Y. (1978). Characteristics of Ca^{2+} - and Mg^{2+} -induced tension devel-

opment in chemically skinned smooth muscle fibers. *J. Gen. Physiol.* 72: 1-14.

脱分極尿管平滑筋における vanadate の効果

近畿大学 高血圧研究所

砂 野

哲

Vanadate は精管や尿管平滑筋の収縮をもたらす。この収縮は一部は膜の脱分極と活動電位の発生によって誘起されるが、脱分極あるいは活動電位によらない収縮や、K 脱分極筋における収縮反応がみられることから、膜の興奮を介さない収縮もあると考えられる (Sunano, 1982)。Vanadate には Na-K, ATP ase や Ca-ATP ase の抑制作用があることが知られており、張力に対する作用にも Na の関与があることが報告されている (Ozaki and Urakawa, 1980; Ueda *et al.*, 1982)。一方、平滑筋の K 拘縮が細胞外 Na によって大きく影響を受けることも知られている。本実験では、尿管平滑筋の K 拘縮が外液 Na や Ca の影響を受けやすいことを考慮して、この拘縮に対する vanadate の効果と細胞外 Na, Ca イオンの影響等について検討を加えた。

実験方法

モルモット尿管を用い、収縮を等尺性に観察した。実験液は modified Tyrode 液で、液中の NaCl を等モルの KCl, あるいは等張の sucrose に置換した液あるいは Ca 除去液等を作成して実験に用いた。Vanadate は NaVO_3 あるいは NH_4VO_3 を用いた。

実験結果

尿管平滑筋の K 拘縮は phasic, second, tonic の三要素からなるが、0.1 mM 以上の vanadate はこのいずれの要素をも著明に増強した (図

1)。また、K 拘縮の経過中に vanadate を作用させても張力の増強がみられ (図 1)、同様の効果は ouabain を作用させた場合にもみられるが、その作用は弱く、vanadate による収縮に影響を与えることもなかった。

細胞外 Ca を除去すると K 拘縮の消失とともに vanadate による収縮も低下したが、完全に消失することはなかった。

細胞外 Na は vanadate による収縮に大きな影響を与え、K-Tyrode 中での 2 mM vanadate による収縮を 100% とすると、Na-free K-Tyrode 液中では $23 \pm 2.1\%$ と低下し、Na を 90 mM 含む K 60 mM-Tyrode 液中では $389 \pm 29.3\%$ に増大した。同じ K 60 mM-Tyrode 液中で Na を除去すると、これが $46 \pm 6.7\%$ に低下した。さらに vanadate 存在下では Na-free 液に Na を添加すると張力の増大がみられた。一方、K 拘縮の tonic 要素は Na-free で抑制されることはなかった。

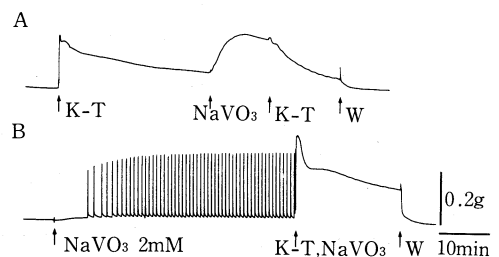


図 1. K 脱分極尿管平滑筋および K 拘縮に対する vanadate の効果。A. K 拘縮中に 2 mM の vanadate を作用させ 10 分後に K-Tyrode 液で洗滌した。B. vanadate 2 mM の作用と vanadate 存在下の K 拘縮。

K 60 mM-Tyrode 液中で増大した vanadate による収縮は細胞外 Ca の影響を強く受け、Ca 除去下では上述の $389 \pm 29.3\%$ から $62 \pm 5.1\%$ に低下した。Na-free K 60 mM-Tyrode 液中では $23 \pm 2.1\%$ から $7 \pm 0.1\%$ に低下した。

Vanadate は脱 Ca した脱分極筋の Ca による拘縮を増強した。この Ca による収縮も K 拘縮同様に 3 要素からなるが、vanadate は phasic と second 要素を増強させたが、tonic 要素はむしろ低下させる傾向を示した。細胞外添加 Ca を増量した場合にも拘縮は大きくなり、その後の弛緩も促進される傾向がみられた。K 60 mM-Tyrode 液では Ca 拘縮は小さいが、vanadate が存在するとこれが著明に増大した。

考 察

尿管平滑筋の K 拘縮は主として細胞外 Ca の流入によると考えられることから (Johnishi and Sunano, 1978), vanadate による拘縮の増強は Ca 流入の増大、あるいは流入 Ca の汲み出しの抑制によるものと考えられる。同様に K 拘縮の経過中に vanadate を作用させたときにみられる張力の増強もこのいずれかの機構によるものと考えられる。

これらの効果は ouabain 処理で妨げられないので、Na-K, ATP ase の抑制によるもので

はないと考えられる。しかし、細胞外 Na 濃度に大きく影響されることから、Na の移動あるいは細胞内 Na 濃度が細胞内遊離 Ca 濃度をコントロールしていると考えられる。同様の傾向は脱分極筋の Ca 拘縮の場合にもみられ、このことは細胞外添加 Ca の細胞内への流入過程に細胞外 Na が関与していることを示している。さらに、K 60 mM-Tyrode 液中で増加した vanadate による収縮が細胞外 Ca に依存性が高く、さらに細胞外 Na の影響を強く受けることも vanadate による Ca 流入の増大と Na の関与を示すものと考えられる。

文 献

- Johnishi, J. and Sunano, S. (1978). The role of membrane electrical activities and extracellular calcium in high-K-induced contracture of guinea-pig ureter. *Jap. J. Physiol.* 28: 1-16.
- Ozaki, H. and Urakawa, N. (1980). Effects of vanadate on mechanical and Na-K pump in vascular smooth muscle. *Europ. J. Pharmacol.* 58: 339-347.
- Sunano, S. (1982). Effects of sodium vanadate on smooth muscle. *J. Physiol. Soc. Japan.* 44: 456.
- Ueda, F. et al. (1982). Dual actions of vanadate on high K-induced contraction in guinea-pig taenia coil. *Japan. J. Pharmacol.* 32: 149-157.

平滑筋のカルシウムチャネルの比較

東京大学農学部 家畜薬理学教室

唐 木 英 明, 中 川 治 人, 浦 川 紀 元

緒 言

平滑筋収縮を引き起すための細胞外からの Ca イオン流入経路として一般に電位依存性チャネルと受容体制御チャネルが考えられている (Bolton, 1979)。しかし各種の平滑筋材料におけるこれらのチャネルの性格を比較検討した

報告はない。そこでウサギおよびラット大動脈とモルモット盲腸紐におけるこれらの Ca 流入経路の性格を比較検討した。

材料および方法

ウサギ大動脈中、内膜ラセン条片、ラット大動脈ラセン条片およびモルモット盲腸紐を用

い、その収縮張力を等尺性に記録した。 ^{45}Ca 取り込み量は5分間の取り込み時間の後に筋を73.8 mM LaCl_3 を含む 0°C の液で60分間洗滌し、細胞内に残存する ^{45}Ca 量を測定した (Karaki and Weiss, 1979)。

結果および考察

ウサギ大動脈の65.4 mM K 収縮は外液 Ca 除去により容易に消失し、 10^{-6} M verapamil (V) により強く抑制されたが、 10^{-6} M sodium nitroprusside (NP) によりほとんど抑制されなかった。K による ^{45}Ca 取り込みの増加はVによってのみ抑制された。他方 10^{-6} M norepinephrine (NE) 収縮は外液 Ca 除去により容易に消失せず、1 mM EGTA 添加により持続性収縮のみが消失し一過性収縮が残った。NE 収縮はVによりほとんど抑制されず、NP により強く抑制された。NE による ^{45}Ca 取り込み増加もまた NP により抑制された。従ってウサギ大動脈にはKにより開口しVにより抑制される電位依存性チャンネルと、NE により開口し NP により抑制される受容体制御チャンネルの存在が考えられた。

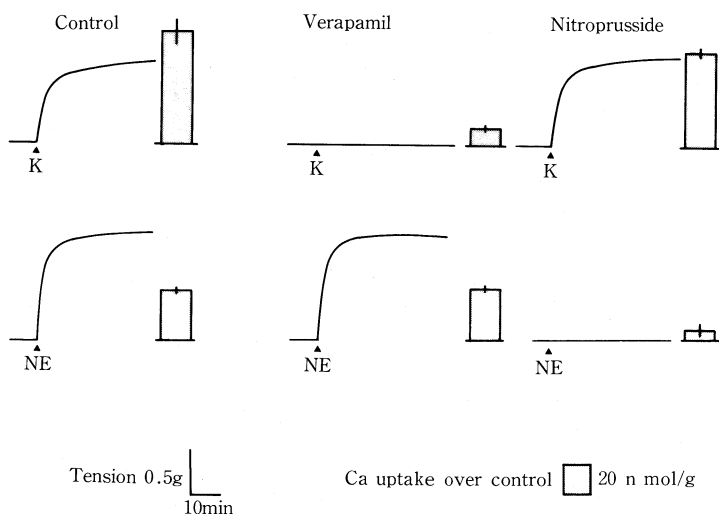
ラット大動脈の65.4 mM K および 10^{-7} M NE 収縮は外液 Ca 除去に対しウサギ大動脈と

ほぼ同様の態度を示した。しかしウサギ大動脈と異なり 10^{-6} M V および 10^{-6} M NP は共に両収縮を抑制した。K および NE による ^{45}Ca 取り込みの増加は共にVおよびNPにより抑制された。すなわちラット大動脈においてKとNEにより開口する両 Ca チャンネルはその性格に大差がないことが示された。

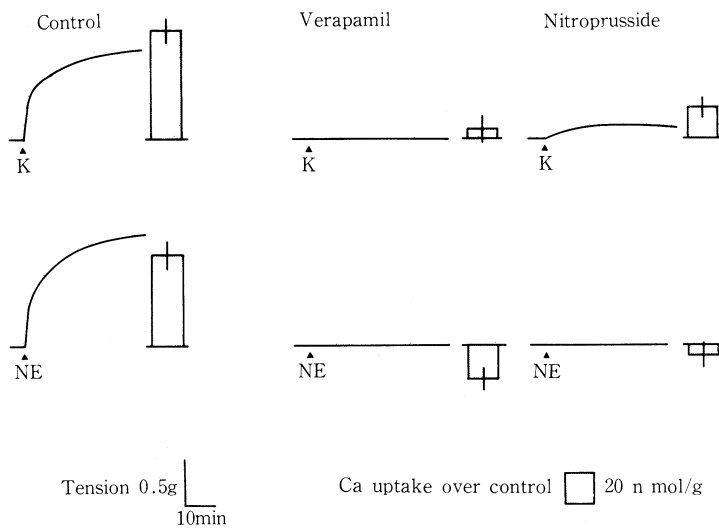
モルモット盲腸紐の45.4 mM K および 10^{-6} M histamine (H) による収縮は共に強い外液 Ca 依存性を示し、Vにより抑制されたが大動脈と異なり 10^{-4} M までの NP によりほとんど抑制されなかった。K および H による ^{45}Ca 取り込み増加はVによってのみ抑制された。従って盲腸紐における両チャンネルの抑制薬に対する態度には大差が無いものと思われた。

以上の成績はウサギ大動脈には異なった性格を持つ電位依存性と受容体制御チャンネルが存在するが、ラット大動脈と盲腸紐ではこれらのチャンネルは類似の性格を持つことが示された。ラット大動脈と盲腸紐では受容体への作働薬の結合により膜の脱分極が起り、その結果電位依存性チャンネルが開口するものと考えられる。しかしラット大動脈ではK脱分極筋において電位依存性チャンネルが開口している時に受容体作働薬を投与すると筋はさらに外液 Ca 依存性かつ

Rabbit Aorta



Rat Aorta



Guinea pig Taenia

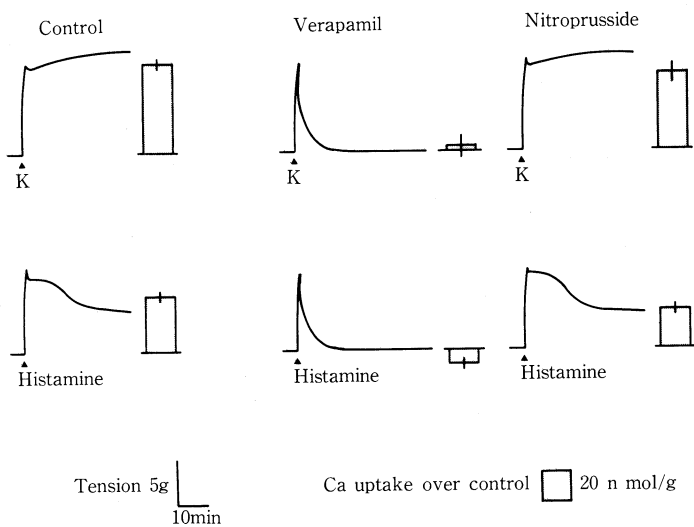


Fig. 1 Effects of 10^{-6} M verapamil and 10^{-6} M sodium nitroprusside on the contractile tension and ^{45}Ca uptake in smooth muscle of rabbit aorta (upper), rat aorta (middle) and guinea pig taenia (lower). ^{45}Ca uptake was measured by a 5 min ^{45}Ca loading followed by a 60 min wash with a solution containing 73.8 mM LaCl_3 , 5.5 mM glucose and 23.8 mM tris maleate, pH 6.8 at 0°C and the difference between test and control ^{45}Ca uptake are shown. Inhibitors were added 10 min before the addition of ^{45}Ca and stimulants were added simultaneously with ^{45}Ca .

膜電位非依存性の収縮を起すこと, そしてラット大動脈および盲腸紐においてK収縮と受容体作働薬による収縮を抑制する薬物の濃度に差が認められることなどから受容体制御チャンネルもまた独自に働いていると考えられる。従って, これらの筋における電位依存性および受容体制御Caチャンネルは性格的に未分化であり, これらのチャンネルには種差あるいは部位差があるものと考えられた。

文 献

- Bolton, T.B. (1979). Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.* **59**: 606-718.
- Karaki, H. and Weiss, G.B. (1979). Alterations in high and low affinity binding of ^{45}Ca in rabbit aortic smooth muscle by norepinephrine and potassium after exposure to lanthanum and low temperature. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **211**: 86-92.

モルモット胃輪走筋に対するノルアドレナリン作用と プロスタグランディン

名古屋大学医学部 第一生理学教室

徳 納 博 幸, 中 山 晋 介, 富 田 忠 雄

はじめに

モルモット胃の輪走筋はカテコラミンに対し β 受容体および α_1 受容体を介して弛緩反応を, α_2 受容体を介して収縮反応を起こすとされている (Sahyoun *et al.*, 1982)。しかし, 小さい標本を用いて調べてみると, 標本によって反応のパターンに大きい差がみられる。このような複雑性は受容体の分布やそれらの性質の違いによるものであろうが, 1つの原因としてプロスタグランディン (PG) などの内因性の生物活性の高い物質が関与している可能性も考えられる。それで, 本実験ではNAとPGとの関連について調べてみた。

方 法

モルモット胃の粘膜を除き, 胃底部および幽門前庭部から輪走筋の線維に沿って約1mmの巾で, 5mm程の長さの切片を摘出し, 小さい標本槽の中での張力発生を等尺性に記録した。微小電極で細胞内電位を記録する場合には, さらに小さい標本を用いた。 β 受容体を介した弛

緩反応を除くために, 常にpropranolol (10^{-6} M) の存在下で実験した。正常 Krebs 液中で1時間以上灌流し, 自発性の収縮および静止時の張力が一定に達したのち薬物の作用を観察した。実験は35℃で行なった。

結 果

NAの機械的反応は 10^{-7} ~ 10^{-6} M程度では弱い持続性の収縮が主であるが, 10^{-6} Mより濃度が高くなると, 初期に一過性の収縮が現われ, すぐに弛緩に移行し, さらに, ゆるやかな張力増加が現われるパターンが多くみられる。標本によっては弛緩が強く, 2次性の張力増加が弱い場合もある。

PGの産生を阻害するindomethacin (10^{-6} M) で処理すると, すでにイヌの胃の輪走筋で報告されているように (Milenov and Golenhofen, 1982), 筋の緊張が低下すると共に, NAは濃度依存性に, ゆるやかな収縮反応のみを起こすようになる。NAの反応や, indomethacinの作用は規則正しいリズムの自発性収縮を示す幽門前庭部でも, 緊張性の収縮を維持するのみで

著明な自動性をもたない胃底部でも本質的には同じである。しかし、幽門前庭部は緊張性の張力維持が小さいため、胃底部に比べて indomethacin 自身の作用は著明でない。

PG (10^{-8} ~ 10^{-7} M) の $F_2\alpha$ は収縮を、 E_1 は弛緩を起こすが (Milenov *et al.*, 1980), indomethacin 処理後では静止張力が低下するため、 PGE_1 は弱い収縮に変化する。しかし、NA による収縮時に PGE_1 を与えると、indomethacin 処理後でも弛緩反応がみられる。

細胞内電位の測定によれば、NA は膜を過分極し、この時膜抵抗の減少を伴っている。幽門前庭部では一般的に過分極に一致して slow wave の振幅が増し、時間経過が短縮し、slow wave の上に現われるスパイク要素の増大がみられる。slow wave の頻度は変化しないことが多いが、標本によってはやや増加する場合もある。胃底部は普通 slow wave を殆んど発生しないか、膜電位の不規則な変動を示すが、NA による過分極中では多くの標本で規則正しい slow wave が発生するようになる。これらの電気現象は幽門前庭部でも胃底部でも indomethacin によって本質的な影響を受けない。また、 PGE_2 α も PGE_1 も膜電位や slow wave には著しい変化を与えない。

なお、 α_1 受容体の遮断剤として prazosin, α_2 受容体の遮断剤として, yohimbine を用いた結果では、NA の反応に対する効果に対して標本による差が大きくて、明確な結論を出しにくい。が、 α_1 遮断剤も α_2 遮断剤も収縮および弛緩反応に影響を与えるので、NA の反応と受容体との関係については今までいわれているようには単純でないと考えられる。

考 察

モルモット胃の輪走筋は NA に対してかなり複雑な反応を示す。この理由として NA の濃度が 10^{-6} M 以上に高なった場合には PG が関与していることが示唆される。すなわち、初期

には興奮性の F 系統が続いて抑制性の E 系統の PG が遊離され、本来の単純な NA の収縮反応を変化させている可能性が考えられる。このようなカテコルアミンによる PG の遊離は他の組織でも知られている (Gilmore *et al.*, 1968; Needleman *et al.*, 1974)。しかし、これらの PG の産生は胃の部位や標本によって差があるため、NA の反応にも一定性が欠けているものと推測される。

Indomethacin も PG も張力の方には著明な影響を与えるにもかかわらず、電気現象の方には殆んど作用を示さない。これらのことは PG は NA と違って、膜のコンダクタンスを変えず、Ca イオノフォアとして働くか、細胞膜よりもむしろ細胞内での作用が主であると考えられる。

文 献

- Gilmore, N., Vane, J.R. & Wyllie, J.H. (1968). Prostaglandins released by the spleen. *Nature* **218**: 1135-1140.
- Milenov, K. & Golenhofen, K. (1982) Contractile response of longitudinal and circular smooth muscle of the canine stomach to prostaglandins E and $F_{2\alpha}$. *Prostaglandins Leukotriens, Medicine* **8**: 287-300.
- Milenov, K., Rakovska, A. & Chernaeva, L. (1980). Effects of prostaglandins E_1 and E_2 on the mechanical activity of isolated circular and longitudinal muscle strips of guinea-pig stomach. *Arch. int. Pharmacodyn.* **247**: 320.
- Needleman, P., Pouglass, J.R., Jackschik, B., Stoecklein, P.B. & Johnson, E.M. (1974). Release of renal prostaglandin by catecholamines: Relationship to renal endocrine function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **188**: 453-460.
- Sahyoun, H.A., Costall, B. & Naylor, R.J. (1982) Catecholamines act at α_2 -adrenoceptors to cause contraction of circular smooth muscle of guinea-pig stomach. *J. Pharm. Pharmacol.* **34**: 381-385.

輸精管平滑筋の Ca イオン電流に対する ATP の濃度効果の比較

東北大学医学部 応用生理学教室
猪 又 八 郎, 泉 井 亮

緒 言

最近, モルモット輸精管の神経, 筋組織では, adenosine triphosphate (ATP) がノルアドレナリンの共役伝達物質として注目されるようになって以来, アドレナリン性神経刺激に対する筋細胞の興奮性反応には, 従来の α_1 受容体を介する反応に加えて, P_2 -プリン受容体を介する反応の存在が指摘されるようになった (Hogaboom *et al.*, 1980).

本実験は, この ATP の筋細胞の興奮性反応の発生のイオン機構をしらべる目的で, 電流・電圧クランプ法を用いて記録される膜電位・電流に対する ATP の調節作用について, 主として Ca イオン電流を対象にして検討を加えた。

実験方法

標本は, 体重 250-300 g の雄モルモットの輸精管より縦走筋層を剥離し, 巾, 約 300 μ m, 長さ 10 mm の筋条片を作製し, これに用いた環境液は, 正常 Krebs 液および Na イオン濃度の 50% の tetraethylammonium イオン (TEA) で置換した TEA 液の 2 種類であり (両溶液の K イオンと Ca イオンの濃度はそれぞれ 5.9 mM と 2.5 mM である), 温度は 30-35°C の範囲内に保ち, 使用した薬物は ATP-Na (興和製薬) および α 受容体遮断剤としての Prazosin-HCl (フィザー) である. 特に ATP の用量は 1×10^{-5} g/ml および 1×10^{-3} g/ml の 2 つの濃度を用い, この効果を比較した。

電流・電圧クランプ法には, 二重蔗糖隔絶法が適用された (Suzuki *et al.*, 1981). 尚, 電位・張力反応の同時記録には, 規格の異なる二重蔗糖隔絶装置を使用した。

実験結果

正常 Krebs 液下では, 電気刺激により誘発される興奮・収縮反応は, ATP, 1×10^{-5} g/ml (低濃度) により著しく増強された. 活動電位の立ち上がり相, 大きさ, これに伴う収縮反応がそれぞれ増大した. ノルアドレナリンの陽性変力効果 (猪又ら, 1982) と異なり, ATP による陽性変力反応の大きさは, ATP 存在下では, 常に一定であった. 一方 TEA 液下でも, ATP 投与により活動電位の大きさと立ち上がり相が増大し (図 1), 特に自発性活動電位では, その再分極相が著しく短縮した。

膜電位の脱分極反応は, 両環境液下では, 低濃度では, 殆んど認められなかったのに対して, 1×10^{-3} g/ml (高濃度) ATP 投与により, 15 mV に及ぶ脱分極とこれに伴う一過性スパイク放電の発生とこれに続く緩徐に減少する緊張性脱分極相が観察された。

正常 Krebs 液の電圧クランプ下では, 低濃度

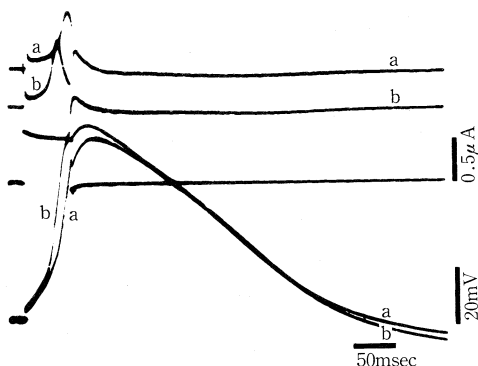


図 1. 電気刺激誘発による活動電位に対する ATP の影響. 下線: 膜電位応答, ATP 投与前(a)と後(b)の活動電位を重畳. 中線: 刺激電流. 上線: a と b の活動電位の最大立ち上がり速度 (この標本では静止膜電位は ATP 投与前後で変らなかった)

ATP 投与により、著しい内向き Ca イオン電流 I_{Ca} の増加と外向き K イオン電流の増大、特に速い K_i 成分の活性化が著明であった。

次に、K イオンチャネルを抑制する TEA 液下の電圧クランプにより観測される Ca イオン電流の挙動に対して、低濃度 ATP は活性化の作用を示し、最大 Ca イオン電流 $\max I_{Ca}$ 、および最大 Ca コードコンダクタンス \bar{g}_{Ca} の値を、 $-0.75 \pm 0.07 \mu A$ (平均値 \pm 標準誤差) ($n=9$) から $-0.88 \pm 0.07 \mu A$ ($n=9$)、 $44.1 \pm 7.4 \mu S$ から $50.7 \pm 7.1 \mu S$ ($n=9$) へとそれぞれ有意に ($P=0.01$) 増大させた。しかしこのイオン電流に対する逆転電位 E_a の値は、投与前後ではほとんど変わらず、むしろ陽性側に移行を示す標本がみられた。

これに対して高濃度 ATP の投与により Ca イオン電流は抑制され、最大 Ca イオン電流の値は $-0.75 \pm 0.16 \mu A$ から $-0.61 \pm 0.12 \mu A$ ($n=8$) に減少した。しかし最大 Ca コードコンダクタンス \bar{g}_{Ca} の値は、ATP 投与前後で $34.9 \pm 4.9 \mu S$ と $33.6 \pm 4.1 \mu S$ をそれぞれ示し、両者の

値の間には有意差は認められず ($P=0.3$)、しかも逆転電位は陰性側に約 $4.5 mV$ 有意に ($P=0.04$) 移行した。

Ca イオン電流の活性化と不活性化過程に対して、低濃度 ATP により、Ca イオン電流の最大値までの時間が短縮するのに対して、高濃度では、この時間が延長する傾向を示した。一方、このイオン電流の弛緩相に対しては、低濃度 ATP の投与前後で、その時定数 τ_h は変わらないのに対して、高濃度では、その値は、投与により減少する傾向を示した。

考察と結語

心筋では、組織・細胞レベルで、すでに ATP の陽性変力効果について膜イオン電流との関連性から検討を加えた報告が紹介されるようになったが (Goto *et al.*, 1977; Irisawa *et al.*, 1983), 平滑筋組織で、今回初めて Ca イオンチャネルを対象にした ATP の調節機構の一端を解明することができた。低濃度 ATP は主として膜電位依存性 Ca イオンチャネルに作用し

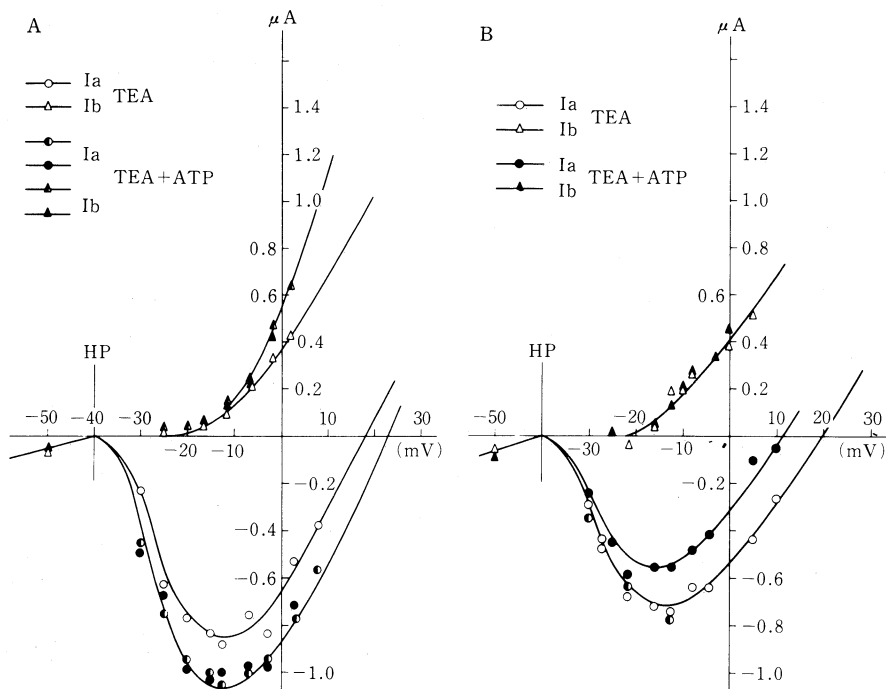


図2. Ca と K イオンの電圧・電流曲線に対する ATP の影響. A: ATP $1 \times 10^{-5} g/ml$ 投与前 (○, △) 後 (●, ▲). B: ATP $1 \times 10^{-3} g/ml$ 投与前 (○, △), 後 (●, ▲)

てCa流入を促進するのに対して、高濃度では、受容体調節チャンネルを介するCa流入と受容体に結合するCaの遊離の機構が主要に働き出すことを示唆することができる。

以上、モルモット輸精管の P_2 受容体反応に関与するCaイオンチャンネルに対するATPの作用態度は、低濃度と高濃度とでは著しい相異を呈することが明らかにされた。

文 献

Goto, M., Yatani, A. and Tsuda, Y. (1977). An analysis of the action of ATP and related compounds on membrane current and tension components in Bullfrog atrial muscle. *Jpn. J. Physiol.* 27: 81-94.

Hogaboom, G.K., O'Donnel, J.P. and Fedan, J.S. (1980). Purinergic receptors photoaffinity analog of adenosine triphosphate is a specific adenosine triphosphate antagonist. *Science* 208: 1273-1276.

猪又八郎, 三又知文, 泉井 亮(1982). TEA液下の輸精管平滑筋のCaイオンチャンネルに対するノルアドレナリンの作用. 日平滑筋誌 18: 203-204.

Irisawa, H. and Kokubun, S. (1983). Modulation by intracellular ATP and cyclic AMP of the slow inward current in the isolated single ventricular cells of the guinea-pig. *J. Physiol.* 338: 321-337.

Suzuki, T. and Inomata, H. (1981). The ionic mechanism of excitation in intestinal smooth muscle cells. *Adv. Biophys.* 14: 239-256.

イヌ食道、胃伸展刺激による顎下腺支配副交感神経活動の変化と唾液分泌

川崎医科大学 第二病理学教室

岡 田 博 匡, 古 川 直 裕

はじめに

ヒツジ食道の伸展刺激により耳下腺唾液分泌が誘発される(Carr, 1975). またヒンジ胃の伸展刺激により耳下腺支配副交感神経の活動増加が誘発されるという報告がある(Carr, 1977). ネコで迷走神経胃枝の切断中枢端の電気刺激により顎下腺唾液分泌の増加することが報告されている(Hockman *et al.*, 1965). しかし、イヌの顎下腺分泌に対する食道および胃伸展刺激の効果および支配神経の活動変化については報告がみられないので、この実験を行った。

方 法

クロラロース麻酔(60-70 mg/kg)イヌ18頭および除脳イヌ3頭を用い、ガラミン不動化、人工呼吸下に実験した。14頭で右鼓索一舌神経の節前線維群および単一活動単位よりの遠心性発射を導出し、スパイクカウンターによって頻度

曲線を記録した。同時に左Wharton管よりの液流出量を滴数計(1滴, 0.02 ml)によって測定した。他の7頭では両側顎下腺よりの流出量のみを測定した。

食道伸展刺激はバルン法により、胸部食道を伸展した。胃の伸展刺激は幽門部より挿入したビニール管を介して温Tyrode液を注入して行った。大腿動脈圧、右横隔神経発射を同時に記録した。

結 果

1. 食道伸展刺激の効果

顎下腺支配副交感神経節前線維には軽度の自発性発射が認められ、11頭での全例で食道伸展刺激によって発射頻度の増加と唾液分泌量の増加が誘発された。唾液分泌を誘発する食道伸展の閾値は10-15 mlで、また最大の反射分泌量は90-100 mlの伸展で最高70滴/分に達した。10-100 mlの範囲の伸展で、伸展度と唾液分泌

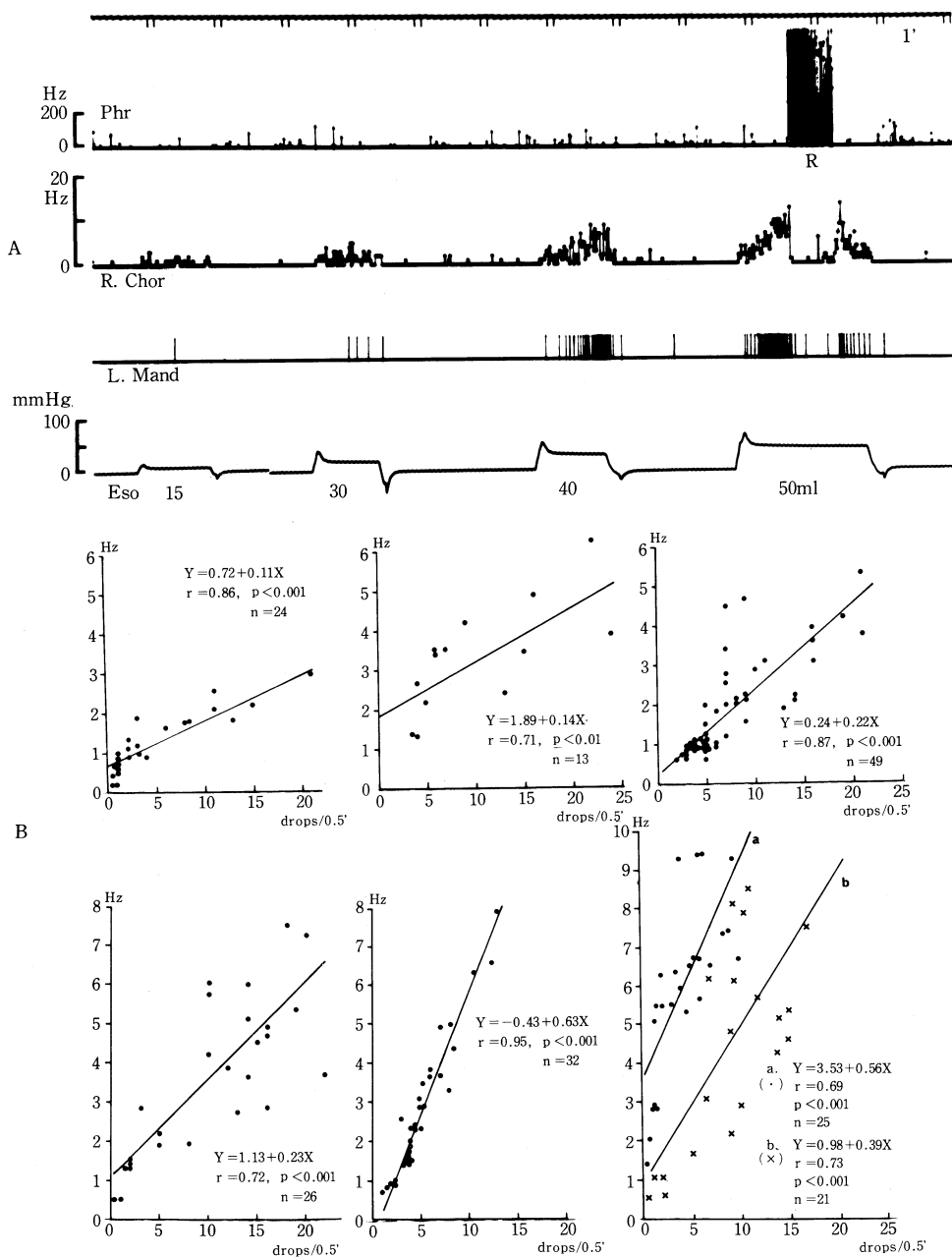


図1 A. 食道の伸展による鼓索-舌神経単一ユニットと顎下腺分泌の反応。
 Phr: 右横隔神経発射, R. Chor: 右鼓索-舌神経の単一ユニット発射の頻度, L. Mand: 左 Wharton 管よりの滴数, Eso: 食道の伸展度, R: retching.
 B. 単一ユニット発射頻度と唾液分泌量の関係。
 縦軸: 食道伸展時 30 秒間の単一ユニットの平均発射頻度, 横軸: 30 秒間の左顎下腺唾液分泌量。

量との間には有意の正の相関が認められた。11頭で 70 ml の伸展 20 回の平均は 27.5 ± 2.81 (M \pm S.E.) 滴/分で、この値は同側舌神経の求心性刺激 (6V, 1 msec) 10 Hz によって発現する量とほぼ等しかった。

単一活動単位の自発性発射は極めて軽度で、0.1-1 Hz のものが多い。この遠心性発射は大部分のもので食道伸展刺激によって増加するが (E-型)、一部逆に発射の抑制される線維 (I-型)、また不変の線維 (N-型) も存在した。図 1A は E-型の反応を示した一例である。食道伸展度の増加にともなって発射頻度の増加と唾液分泌量の増加が認められる。しかし各線維によりそ

の最高発射頻度は異なり、3-20 Hz の範囲内にあった。図 1B に 7 ケの活動単位の 30 秒間の平均発射頻度と 30 秒間の唾液分泌量との関係が示される。両者の間には有意の正の相関が認められた。なお、高度の食道伸展によって retching が発生し、これに一致して副交感神経発射と唾液分泌の両者の抑制がひき起こされた (図 1A の R)。

食道伸展による顎下腺分泌反射は同側の頸部迷走神経の切断により消失するが、副交感神経発射には高度の伸展で軽度の増加が認められた。反射の遠心路は副交感神経で、同側の鼓索-舌神経の切断によって消失した。

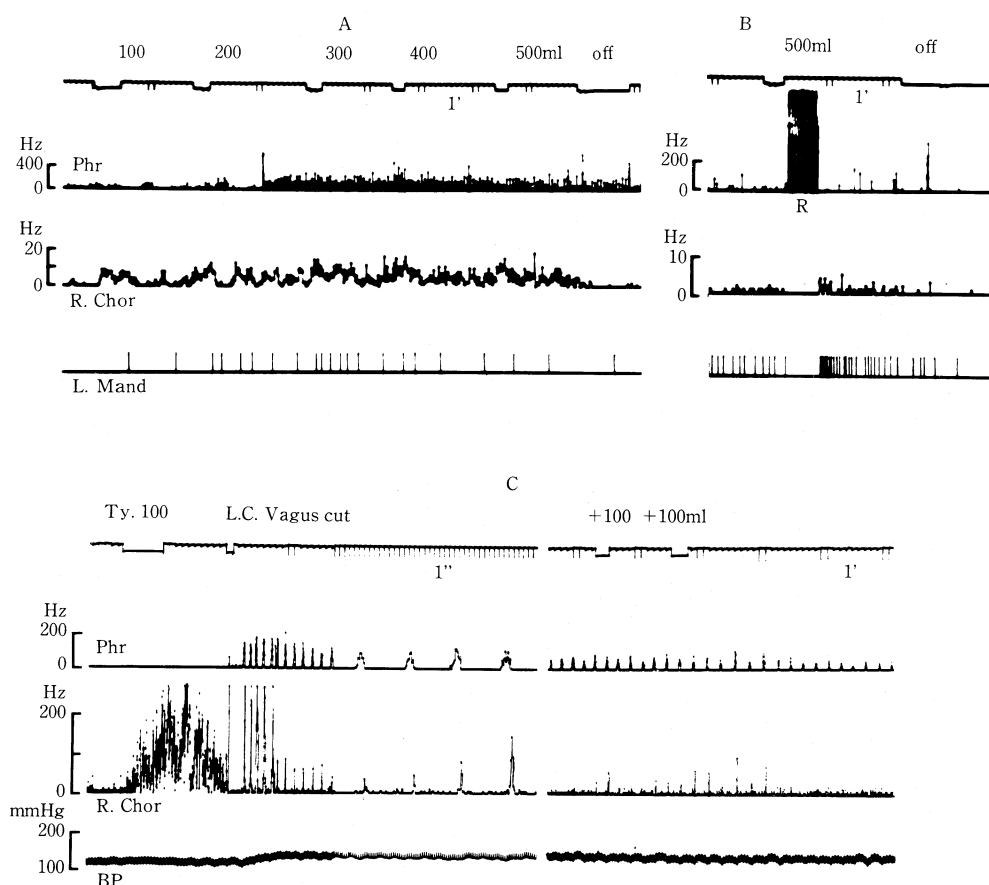


図2. 胃伸展刺激による顎下腺分泌反射

A, B: 単一ユニット発射と分泌量の変化。上の数字は胃の伸展度を示す。

C: 頸部迷走神経切断の効果。

右頸部迷走神経はあらかじめ切断、Ty: Tyrode, R. Chor: 右鼓索-舌神経幹の発射頻度曲線、他の文字は図1と同じ。両側頸部迷走神経切断後、横隔神経発射に同期した副交感神経発射の発現、胃伸展による反射効果の消失に注意。

2. 胃伸展刺激の効果

胃伸展 (100-500 ml) の効果を 10 頭で調べた。図 2A はその一例で 100 ml の温 Tyrode 液の注入によって単一活動単位の発射の増加と軽度の唾液分泌が認められる。注入量の増加にもなって発射頻度、唾液分泌量とも軽度であるが増加した。このような反応を発現する閾値は実験例により異なり、300 ml で初めて反応が発現する例もある。最大顎下腺分泌量は 6-19 滴/分、最高発射頻度は 3-10 Hz に達する程度であった。強い伸展刺激によってしばしば retching が発現し、副交感神経発射の抑制、唾液分泌の停止が発現した (図 2B)。

この胃-顎下腺分泌反射の求心路は同側の迷走神経のみでなく、反対側迷走神経をも介する (図 2C)。遠心路は同側鼓索-舌神経を通り、交感神経は関与しなかった。

考 察

Kawamura ら (1982) はウサギ顎下腺支配副交感神経活動に口腔粘膜刺激により反射反応を異にする 3 型の存在を示した。イヌでも類似の E-型、N-型、I-型が存在した。E-型の発射頻度と唾液分泌量とは有意の正の相関を示すことにより、唾液分泌に関与する線維である。他方、N-型と I-型の機能についてはさらに研究を要する。

食道、胃の強い伸展時に発現する retching 時に分泌、副交感神経発射が抑制される所見より、

嘔吐中枢の興奮は唾液分泌中枢に対し抑制的に作用すると考えられる。

結 論

1. イヌで食道、胃伸展刺激による顎下腺唾液分泌促進反射の存在が明らかにされた。
2. 顎下腺支配副交感神経中には食道伸展により反射反応の異なる 3 型がある。反射反応時の最高発射頻度は線維により異なるが、3-20 Hz であった。
3. Retching 発現時には副交感神経発射および顎下腺唾液分泌の停止が起こる。

文 献

- Carr, D.H. (1975). Reflex inhibition of parotid salivary secretion from the portal venous system of sheep. *J. Physiol.* **251**: 15-16.
- Carr, D.H. (1977). Reflex-induced electrical activity in single units of secretory nerves to the parotid gland. In: *Nerves and gut*, ed. by Brooks, F.P. and Evars, P.W. p. 79-85, Charles B Slack Inc., Thetford, N.J.
- Hockman, C.H., Hagstrom, E.C. and Hoff, E.G. (1965). Salivary response to stimulation of gastric branches of vagus nerve. *Am. J. Physiol.* **209**: 119-121.
- Kawamura, Y., Matsuo, R. and Yamamoto, T. (1982). Analysis of reflex responses in preganglionic parasympathetic fibres innervating submandibular glands of rabbits. *J. Physiol.*, **322**: 241-255.

24 時間連続テレメタリングによる胃内 pH 測定 ——とくに Famotidine の影響について——

岩手医科大学 第一外科学教室

旭 博 史, 簗 福 哲 彦, 渡 辺 正 敏
石 田 薫, 阿 部 正, 斉 藤 功
金 直 樹, 佐 藤 敏 通, 森 昌 造

はじめに

in situ の胃内 pH 測定は胃分泌を具体的に観察する方法として極めて有用性の高いものと思われる。我々はテレメタリングシステムを応用し胃内 pH を長時間に亘り連続的に測定している。今回は、ヒスタミン H_2 レセプター拮抗剤である Famotidine の健常人の胃分泌に対する抑制効果を検討したので報告する。

対象と方法

消化器系の愁訴および既往歴を持たない医学部の学生 11 名を対象とした。胃内 pH の測定は先端にシリコンバルーンを装着した微小ガラス pH 電極を用い、これを小型 pH メーターに接続し、その出力をテレメーター送信機にて別の所に置いた受信ユニットに送り 24 時間連続し

て行った。pH 電極は 37℃ の標準液で校正後、経鼻的に胃内へ挿入したのち、先端のバルーンを膨ませ噴門の位置を確認し再挿入することで胃底部の胃液貯留部に先端を誘導した。午後 4 時に測定を開始し、午後 5 時夕食摂取、午後 8 時と翌朝 8 時の 1 日 2 回、Famotidine 20 mg, 同 10 mg あるいはプラセボを 2 時間かけて点滴静注した。胃内 pH の測定では貯留した胃液の pH を測定する必要から食事以外の時間は被験者なるべく臥位とした。また、同時に血清がストリン、セクレチンの変動、Famotidine の血中濃度の推移をみるため、午前 8 時より経時的に採血を行った。

成 績

胃内 pH の変動：電極挿入後胃内 pH が安定した時の値を basal pH とした。11 人の basal

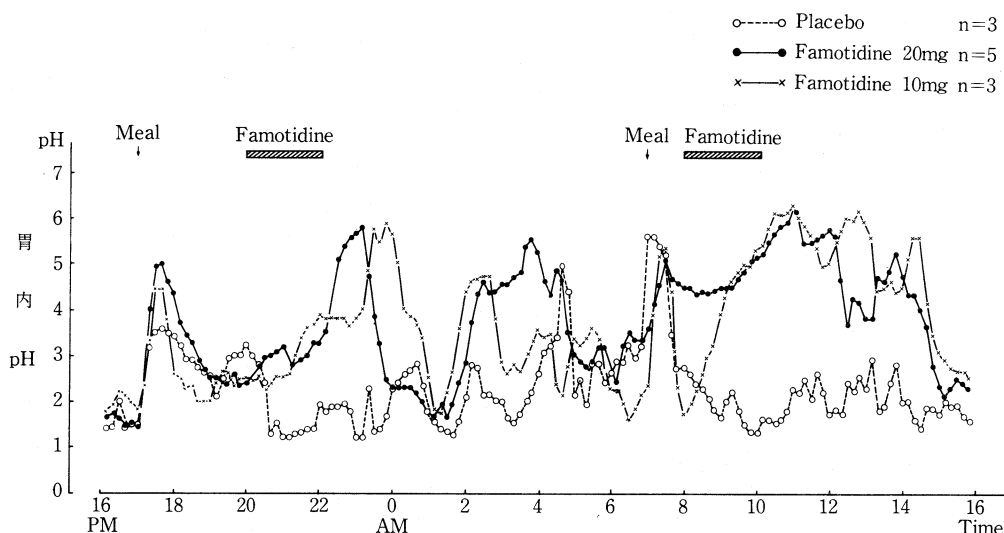


図 1. 24 時間胃内 pH の変化 (健常人)

pH は 1.3 ± 0.56 であった。食事摂取により胃内 pH は上昇し 20~40 分で最高値 4.9~6.9 を示し、2 時間前後で低下した。プラセボ投与群では食事摂取時を除き胃内 pH は 2 前後のことが多かった。しかし夜間一時的に上昇をみることがあった。Famotidine 投与群では投与により次第に pH の上昇がみられ、投与開始後 3~4 時間で pH は最高値 4.9~7.9 に達した。この投与により pH が 4 以上となる時間は、午後 8 時の場合 20 mg 投与群で 88 分、10 mg 投与群で 100 分、午前 8 時の場合 20 mg 投与群で 214 分、10 mg 投与群で 248 分と 10 mg 投与の方が長かったが有意差はなかった。また午後の投与より翌朝の投与の方が pH 4 以上となる時間が明らかに長かった。この差異は夕食と朝食の質と量の違い、また、夕食では 3 時間後の投与、朝食では 1 時間後の投与という差が現われたものと考えられる。最高値に達したあとは pH は比較的速度に下降した。しかし、その後 pH の上昇が繰返してみられることが多く、とくに、夜間 0 時から早朝にかけて pH 7 以上の上昇が 20 mg 投与群では 5 例中 3 例、10 mg 投与群では 3 例中 2 例に認められ、これらの例では pH 7 以上の上昇が 2-3 回繰返してみられた。

pH 4 以上となる時間の総和を Famotidine を投与した午後 8 時より翌日の午後 4 時までの

20 時間、さらにこれを夜間（午後 8 時から翌日の午前 8 時までの 12 時間）と日中（午前 8 時から午後 4 時までの 8 時間）に分けて、総時間に対する百分率で表わした（図 2）。日中ではプラセボ投与に比べて、Famotidine 20 mg 投与群で pH 4 以上となる時間が明らかに長かった。夜間でも pH 4 以上となる時間の増加がみられたが、日中にくらべ著明な増加ではなかった。また、Famotidine 10 mg 投与群でも日中では pH 4 以上の時間が増加したが、夜間ではわずかな増加しかみられなかった。夜間と日中を合わせた 20 時間では pH 4 以上となる時間の割合は、プラセボ投与群で 26%、Famotidine 20 mg 投与群で 52%、同 10 mg 投与群では 45% であった。

血中ガストリン：Famotidine 投与時の血中ガストリンの変化を午前 8 時から午後 3 時まで経時的に測定した。Famotidine 20 mg 投与群では投与終了直後に軽度上昇を認めた。プラセボおよび Famotidine 10 mg 投与群では変動がみられなかった。

血中セクレチン：血中のセクレチンを前記のガストリンと同様に測定した。Famotidine の投与により血中セクレチンの変動はみられなかった。しかし、Famotidine 20 mg 投与群では、他にくらべ低い値で推移した。これは

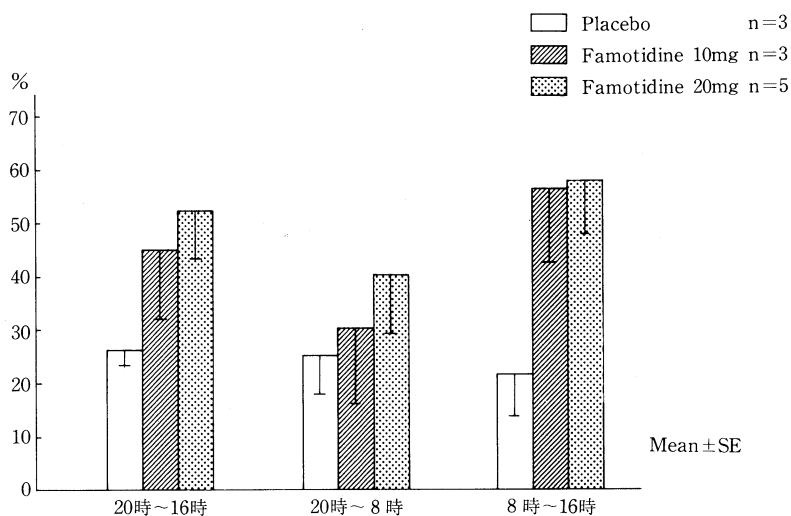


図 2. pH 4 以上となる時間の割合

Famotidine による胃酸分泌抑制のためと考えられた。

Famotidine の血中濃度：Famotidine 点滴静注後の血中濃度は 20 mg 投与群では点滴終了時を peak として以後漸減し 7 時間後では 16 ng/ml まで低下した。10 mg 投与群では 20 mg 投与群に比べ血中濃度が下回ったが、同様な変化を示した。

ま と め

ヒスタミン H_2 レセプター拮抗剤である Famotidine の健常人の胃内 pH に対する影響をテレメタリングを応用して 24 時間連続測定した。

1. Placebo 投与時の胃内 pH は摂食時の上昇を除けば 1~3 と低いレベルで推移するが、夜間から早朝にかけて一時的な上昇をみた。

2. Famotidine の 1 日 2 回投与で胃内 pH の上昇が認められ、深夜及び日中の pH が 4~6 と高いレベルになることが多かった。

3. Famotidine 10 mg 投与と 20 mg 投与を比較すると、pH 4 以上となる時間が夜間では 10 mg 投与の方が短い、日中では明らかな差異がなかった。

4. 血中ガストリンは Famotidine 20 mg 投与で軽度上昇した。また、血中セクレチンは変動がみられなかった。

イヌの眼球および上喉頭神経—胃反射

川崎医科大学 第二生理学教室

古 川 直 裕, 岡 田 博 匡

は じ め に

嚥下時に迷走神経を遠心路として胃に受容性弛緩が起こる (Cannon *et al.*, 1911) ことはよく知られており、上喉頭神経の求心性刺激によっても嚥下が発現し、胃は弛緩する。また、ラットでは顔面の刺激により胃運動に迷走神経を遠心路とした促進反射が起こることが報告されている (Kametani *et al.*, 1978)。私達はイヌで眼球圧迫により胃運動の促進および抑制反射が発現すること、また、頸部迷走神経切断後に、交感神経を遠心路とした眼球および上喉頭神経—胃促進反射が発現することを見出し、その発現機構を追求した。

方 法

実験には無麻酔・除脳イヌ 29 頭、chloralose 麻酔 (60-80 mg/kg) イヌ 36 頭を用い、ガラミンで非動化し、人工呼吸下に実験した。胃運動は strain gauge 法により胃体部、前庭部の運動

を描記した。胃支配交感神経の遠心性活動を左胃大網動脈に沿う神経枝より導出し、一部の例では脾臓支配の交感神経活動も同時に記録した。胃支配迷走神経の遠心性活動は、前枝のうち胃体部および前庭部に侵入する神経枝より導出した。神経活動は spike counter により頻度曲線として示した。大腿動脈圧を同時に記録した。

結 果

迷走神経無傷の場合、上喉頭神経の求心性刺激 (1-3V, 0.5-30Hz, 1 msec) により胃体部では運動の抑制が、前庭部では促進あるいは促進と抑制の混合効果が引き起こされた。眼球圧迫刺激によっては、胃体部、前庭部の運動に促進または抑制の二様の効果が認められた。

1. 迷走神経切断後の眼球圧迫および上喉頭神経刺激の効果

両側の頸部迷走神経切断後には、眼球圧迫、上喉頭神経刺激により、41 例中 36 例で胃体部前

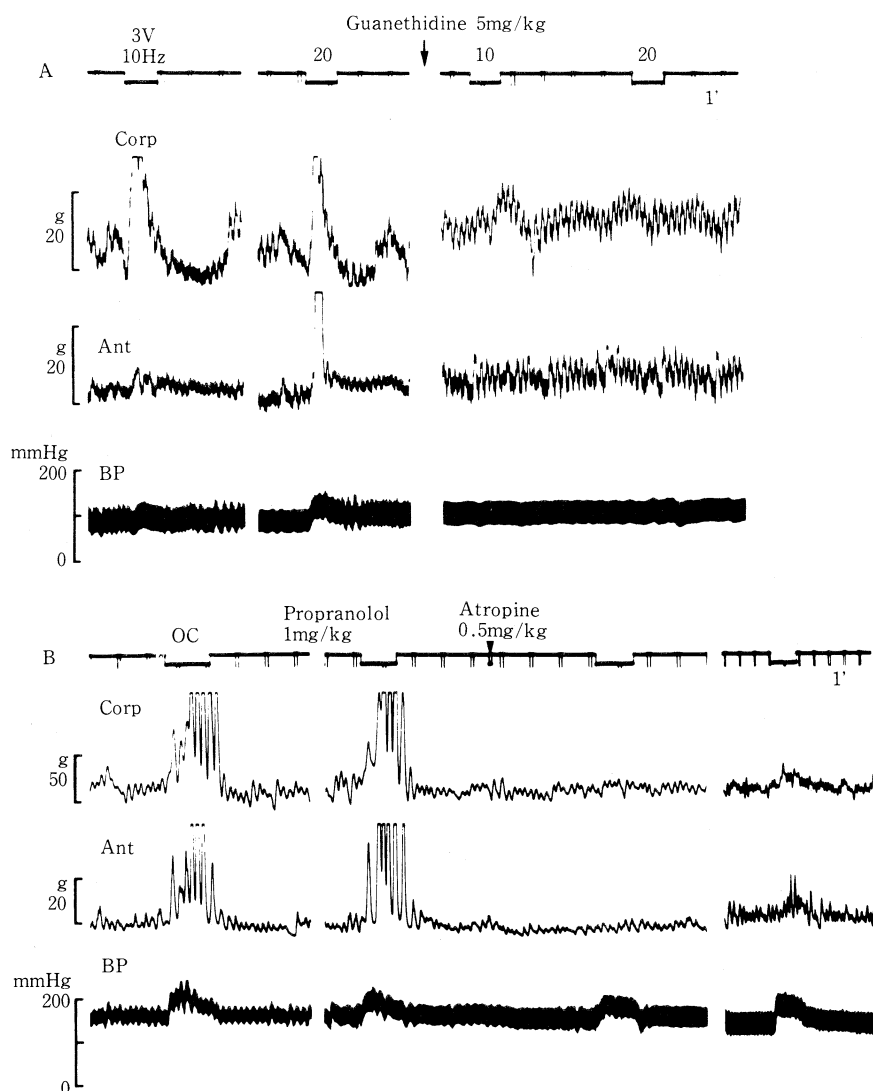


図1. 頸部迷走神経切断後の眼球圧迫および上喉頭神経求心性刺激による胃運動促進効果

A. 右上喉頭神経求心性刺激の効果

麻酔イヌ，両側副腎は予め摘出，右は guanethidine 投与 30 分後，促進効果は消失，刺激矩形波の持続は 1 msec.

B. 眼球圧迫刺激の効果

麻酔イヌ，atropine 投与後，促進反射は消失，右端は atropine 投与 80 分後の反射効果の部分的回復を示す，OC: 眼球圧迫，Corp: 胃体部の運動，Ant: 前庭部の運動，BP: 大腿動脈圧。

庭部の両運動に促進効果が認められた。また 2 例では逆に抑制効果が発現したが，両側の副腎の摘出後には促進効果に逆転した。これらの胃運動の促進効果は phentolamine 1 mg/kg, guanethidine 10 mg/kg, atropine 0.5 mg/kg の各静脈内投与により消失し，propranolol 1 mg/kg の投与では消失しなかった (図 1)。

2. 胃支配交感神経の遠心性活動に対する眼球圧迫および上喉頭神経刺激の効果

胃支配の交感神経の遠心性活動は上喉頭神経刺激で 33 頭の 60 枝中 49 枝で抑制された，残り 11 枝では逆に活動の増加が認められた。眼球圧迫刺激によっても，上喉頭神経刺激とほぼ同様の活動の変化を示した。また脾臓支配交感神経

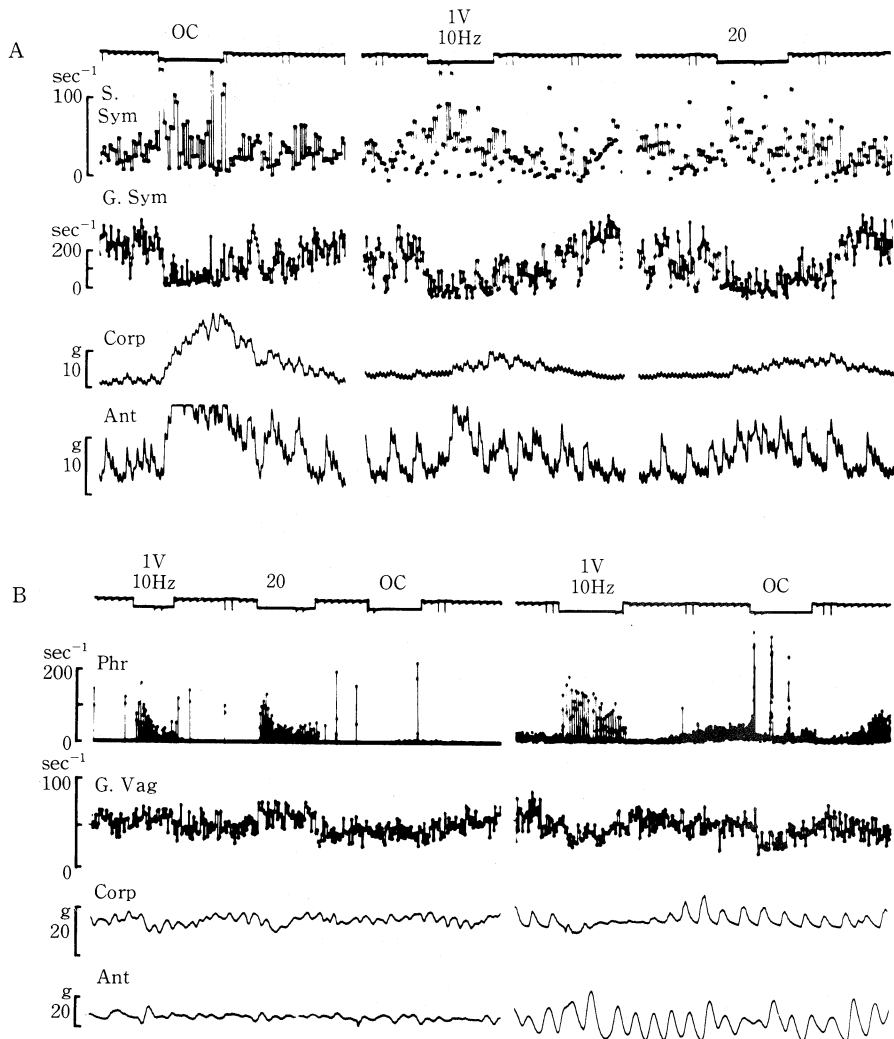


図2. A. 眼球圧迫, 上喉頭神経求心性刺激による胃および脾臓支配交感神経発射の変化
麻酔イヌ. S.Sym: 脾臓支配交感神経発射の頻度曲線, G.Sym: 胃支配交感神経の小神経枝の
発射頻度曲線, 左は眼球圧迫, 右二つは右上喉頭神経求心性刺激の効果.
B. 胃支配迷走神経活動に対する眼球圧迫, 上喉頭神経求心性刺激の効果.
除脳イヌ, 右は胃体部中央部に侵入する迷走神経枝の遠心性発射, 左は胃体部下部に侵入する
迷走神経枝の遠心性発射.
Phr: 右横隔神経発射, G.Vag: 迷走神経胃前枝の遠心性発射の頻度曲線, 他はAと同じ.

活動はこれらの刺激により大部分の例で逆に増加した (図 2A).

3. 頸髄切断後の眼球圧迫および上喉頭神経刺激の効果

頸髄 C_4 の高さでの脊髄切断後には上喉頭神経刺激により胃運動抑制反射が引き起こされた. 眼球圧迫刺激によっては軽度の抑制効果が現れた.

4. 胃支配迷走神経の遠心性活動に対する眼球圧迫および上喉頭神経刺激の効果

胃支配迷走神経中にはその活動が上喉頭神経刺激により抑制される線維群 (11 頭での 9 枝) と活動増加を示す線維群 (7 枝) の二群が存在し, 眼球圧迫刺激では前者は抑制され, 後者には変化がないか, 軽度に抑制された (図 2B).

考 察

迷走神経切断後の眼球圧迫および上喉頭神経の求心性刺激による交感神経を遠心路とする胃運動促進反射は guanethidine, atropine のいずれによっても完全に消失することにより, この反射にはアドレナリン性線維と壁内のコリン性ニューロンの両方の関与が示唆される。後者に対する前者の緊張性抑制作用 (Jansson, 1969) が, 交感神経活動の減少により除去されるために促進反射が発現するのであろう。また, 上述の刺激によって活動増加を示す一部の交感神経線維群は脾臓支配のそれと類似の反射反応を示すことにより, 血管収縮神経と考えられる。

胃支配迷走神経中には促進性と抑制性の二群の線維の存在が提唱されてきた (Abrahamsson *et al.*, 1969; Miolan *et al.*, 1974)。実験の結果はこの説を支持し, 上喉頭神経刺激による迷走神経を介する胃抑制は促進線維の活動減少, 抑制線維の活動増加により起こり, 眼球圧迫による胃抑制は両群線維の活動減少によるであろう。なお, 両刺激による胃運動抑制には副腎からのカテコールアミンの放出増加が関与することが明らかにされた。

結 論

1. 眼球圧迫および上喉頭神経の求心性刺激

による胃運動促進反射は, 交感神経活動の減少により起こる。一部の例で発現する抑制反射には副腎が関与する。

2. 胃支配迷走神経中には上喉頭神経の求心性刺激で活動の抑制される線維群と増加する線維群の二群が存在し, 眼球圧迫によっては両群の活動は抑制される。両刺激とも迷走神経を介して抑制反射を引き起こす。

文 献

- Abrahamsson, H. and Jansson, G. (1969). Elicitation of reflex vagal relaxation of the stomach from pharynx and esophagus in the cat. *Acta Physiol. Scand.* **77**: 172-178.
- Cannon, W.B. and Lieb, C.W. (1911). The receptive relaxation of the stomach. *Am. J. Physiol.* **29**: 267-273.
- Jansson, G. (1969). Effect of reflexes of somatic afferents on the adrenergic outflow to the stomach in the cat. *Acta Physiol. Scand.* **77**: 17-22.
- Kametani, H., Sato, A. and Ueki, K. (1978). Reflex facilitation and inhibition of gastric motility from various skin area in rats. In: *Integrative control functions of the brain*, ed. by Ito, M., Vol. 1, p. 285-287, Kodansha, Tokyo.
- Miolan, J.P. and Roman, C. (1974). Décharge unitaire des fibres vagues afférentes lors de la relaxation réceptive de l'estomac du chien. *J. Physiol. (Paris)*, **68**: 693-704.

モルモット胃縦走筋の壁内神経刺激効果 とプロスタグランデン

福岡大学医学部 第一生理学教室
坂 本 康 二

はじめに

消化管平滑筋に対する catecholamine の作用についての研究は数多く発表されている。これらの報告によると, catecholamine の効果は,

動物の種類, 消化管の種類, 部位の差などによって, 差がみられて複雑である。モルモット胃壁の輪走筋, 縦走筋ともに adrenaline によって, 一過性の弛緩に続いて時間経過の遅い収縮の 2 相性の反応がみられる。この収縮は, propranol-

olの存在下でもみられるので、 α 受容体を介するものと考えられている。また壁内神経の連続電気刺激を行うと、時間経過の速い収縮と弛緩につづいて、時間経過の遅い収縮の3相性の反応が胃平滑筋で観察されている(Yamaguchi and Tomita, 1974)。他方モルモット盲腸紐では、atropine, guanethidineの存在下で壁内神経を刺激すると、非アドレナリン性、非コリン性の弛緩につづいて時間経過の遅いrebound contractionと呼ばれる収縮が観察される。しかもこの収縮はindomethacinの前処置で消失するので、rebound contractionは内因性prostaglandin遊離による収縮であると報告されている(Burnstock *et al.*, 1975)。モルモット小腸では、rebound contractionはindomethacinで消失しないという報告もある(Bauer *et al.*, 1982)。よって本実験では、モルモット胃縦走筋を用いて壁内神経刺激によって起こる時間経過の遅い収縮の性質について検討した。

実験方法

体重350~450gのモルモットより胃を摘出し、粘膜を除去した胃体部の大湾側より、巾1mm、長さ20mmの縦走筋標本を20mlのorgan bath内に懸垂して、常に0.5g重の張力をかけて等尺性収縮を記録した。液はO₂ 95%、CO₂ 5%を通気したkrebs液を使用した。実験は、標本取付後、筋の緊張が一定になってから開始した。神経刺激は、周波数0.2~20Hz、パルス巾2msec、刺激電圧50Vを用いて2本の銀線の間で5秒間行った。薬物は最終濃度が目的濃度になるように濃い薬物の少量をorgan bathに直接注入した。

結果と考察

刺激周波数を0.2Hzの低周波から20Hzの高周波へとあげていくと、標本によって差はあるが、低周波域では一過性の速い収縮と、それにつづく弛緩がみられ、高周波域では、弛緩につづいて起こる周波数依存性の収縮が観察される。この収縮の時間経過は5~8分で盲腸紐で観察されるrebound contractionのそれより遅

い。一過性の速い収縮はatropine (10^{-6} M), TTX(10^{-6} M)で消失する。弛緩は、筋の緊張の程度によって異なり、atropine, phentolamine (10^{-5} M), propranolol (10^{-6} M)などの存在下で大きな影響を受けないが、TTXで抑制される。よってこの弛緩は、非アドレナリン性、非コリン性神経によるものと思われる。なおこの弛緩は加齢動物で著明である。高周波域で観察される時間経過の遅い収縮は、atropine, phentolamine, propranololなどによって抑制されない。さらにこの時間経過の遅い収縮はTTXでも抑制されないが、しかし、その大きさが周波数依存性を示すという矛盾が起こる。もし、電気刺激によって、神経末端も刺激されるとすれば、上の矛盾は説明出来る。次にこの時間経過の遅い収縮がどの神経を介して起こる反応であるかを確かめるために、guanethidine (10^{-6} M), 6-OHDA (10^{-5} M)の存在下で実験した。6-OHDAを投与すると、その薬物自身によって時間経過の遅い収縮がみられる。この収縮はguanethidine投与ではみられない。両薬物の存在中で、電気刺激によって起こる時間経過の遅い収縮は消失する。この結果は、この遅い収縮が交感神経系を介した反応であることを示す。またこの収縮は、外因性prostaglandin投与の効果に影響を与えない濃度のindomethacin (10^{-7} M)前処置で消失する。

次に外因性のnoradrenalineおよびATPによっても神経刺激でみられた時間経過の遅い収縮と同じ時間経過の収縮が観察される。noradrenaline, ATP投与で、同程度の収縮高を起こすに必要な薬物の濃度は、noradrenalineの方が低い。さらにこれらの収縮もindomethacin前処置で完全に抑制される。

上の結果より、外から投与されたnoradrenalineおよびATPによる収縮は、内因性prostaglandinの遊離と関係が深いことが分る。またphentolamineの存在下でATPを投与すると、時間経過の遅い収縮が観察される。この事実より、atropine, phentolamine, propranololで抑制されない、神経刺激による時間経過の遅い収縮はATPによっても起こる可能性が考え

られる。

以上の結果を総合すると、モルモット胃縦走筋における、神経刺激による時間経過の遅い収縮は、交感神経系を介して遊離された noradrenaline, および ATP による内因性 prostaglandin に基づく収縮であるといえる。なお電気刺激による弛緩についてはさらに検討を要する。

文 献

Bauer, V. *et al.* (1982) Role of Ca^{2+} in non-

cholinergic, non-adrenergic responses to nerve stimulation of the guinea-pig small intestine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **319**: 115-120.

Burnstock, G. *et al.* (1975). Evidence that prostaglandin is responsible for the 'rebound contraction' following stimulation of non-adrenergic, non-cholinergic ('purinergic') inhibitory nerves. *Eur. J. Pharmacol.* **31**: 360-362.

Yamaguchi, T. and Tomita, T. (1974). Mechanical responses to catecholamines in isolated strips of the guinea-pig stomach muscle. *Japan. J. Pharmacol.* **24**: 911-922.

TRH 局所灌流法による犬胃運動への影響

昭和大学医学部 第二生理学教室

大 内 みち子, 坂 井 泰
鬼 丸 洋, 市 河 三 太

はじめに

Thyrotropin-releasing Hormone (TRH) は、ヒト、ラット等の消化管に分布し、その生理作用が注目されている。我々は、昨年摘出モルモット胃幽門洞部における TRH の影響を検討し、neuromodulator 的な役割を有していることを示した (大内他, 1982)。In vivo では無麻酔下のヒトで胃の伸展による運動亢進が TRH の静注によって抑制されるという報告がある (Dolva and Stadaas, 1979)。今回我々は、TRH の低濃度を局所灌流することによって、生体内におけるその作用を観察した。

方 法

実験には絶食した体重 10~20 kg の雑種成犬を用い、pentobarbital sodium 麻酔下に開腹、胃体部、胃幽門洞部を支配する大網動脈の分岐にポリエチレンカニューレを挿入した。この灌流域の漿膜側に force transducer (10×6 mm) を縫着し、輪走筋方向の収縮を記録した。又、双極電極により電気現象を同時記録した。Force

transducer の両側漿膜下には銀線の刺激電極を挿入、0.5 msec, 1-10Hz の field 刺激を行った。迷走神経は、頸部で結紮又は切断し、末梢端を 3 msec, 1-10Hz で刺激した。

結果及び考察

1. 胃体部の自動性収縮に対する作用

胃体部では、全実験 15 例中 5 例で tone の下降をひきおこし、この時活動電位の抑制がみられた。これは TRH 0.28 nmol でほぼピークに達し、TTX で消失する神経性反応と TTX 耐性の反応がみられた。

2. field 刺激反応に対する作用

胃体部の field 刺激により phasic contraction の増強がみられた。この 1 Hz, 2 Hz, 5 Hz の亢進性反応は atropine, 40 μ g/kg i.v. により完全に消失したため、壁内コリン作働性神経からの ACh 遊離によることが知られた。この 5 Hz の刺激を 2~3 分間持続的に行い規則的な phasic contraction の経過中に TRH を投与すると 0.28 nmol, 2.8 nmol により収縮が抑制された。この時、ACh (i.a.) による収縮反応には

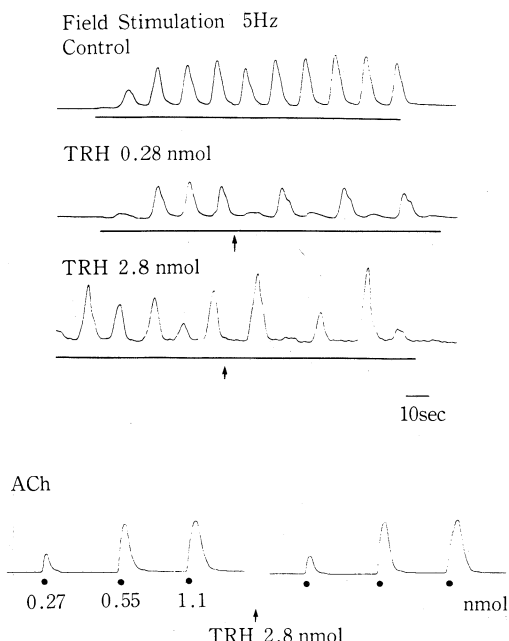


図1. 上段は胃体部におけるfield刺激による反応, 刺激条件: 0.5 msec, 5Hz, 40V, TRH 0.28 nmol, 2.8 nmolを矢印の点で大網動脈のカニューレより投与した, 下段は, AChを同カニューレより投与(●), TRH 2.8 nmol投与前後のAChの反応を示す.

影響しなかった(図1)ことからTRHは壁内のコリン作働性神経からのACh遊離を抑制すると思われる。尚この作用は, 15例中10例で観察された。

Norepinephrine (NE) (i.a.) は, field刺激による収縮を著明に抑制したが, ACh (i.a.) による収縮反応には影響しなかったことから, TRHと同様にコリン作働性神経からのACh遊離を抑制していることが知られる。NEのこの作用は, コリン作働性神経末端のアドレナリン性の α -レセプターを介していることが知られる (Paton and Vizi, 1969). Phentolamine 1 mg/kg 静注によってNEの収縮抑制作用及び血圧の上昇作用は遮断されたがこの条件下でTRH 2.8 nmolによるfield刺激反応抑制作用は影響されなかった。このことからTRHのfield刺激反応抑制作用は, アドレナリン性の

α -レセプターを介したものではないことが推察される。

3. 迷走神経刺激下における反応

迷走神経の刺激によるtoneの下降を伴うphasic contractionの増強, 或いはphasic contractionの増強だけの出現, toneの下降だけの出現とvariationがあったが, この中でphasic contractionの出現した6例について検討した。これらはC₆ 或いは, atropineの静注によって消失した。迷走神経を3~4分間連続刺激中にTRHを投与すると2.8 nmolで一過性の抑制を示した。

4. 幽門洞部における作用

幽門洞部における5例でTRHは, 自動性収縮, field刺激反応, ACh (i.a.)による収縮反応, 迷走神経刺激反応に影響しなかった。

以上のことよりTRHは, 壁内のコリン作働性神経からのACh遊離を抑制することが推察された。又, 少数例ではあるが比較的高濃度でTTX耐性の胃平滑筋抑制作用がみられた。

尚, 胃体部実験例15例中5例, 及び胃幽門洞部全5例では, TRHによる影響は認められず, 犬胃の生体内でのTRH感受性には, variationが多いことから, TRHが何らかの神経性物質を遊離させ, 二次的にACh遊離を抑制する可能性も推察できる。

文 献

- Dolva, L.O. and Stadaas, J.O. (1979). Actions of thyrotropin-releasing hormone on gastrointestinal functions in man. II Inhibition of gastric motility in response to distension. *Scand. J. Gastroent.* 14: 419-423.
- 大内みち子, 他(1982). モルモット胃平滑筋におけるThyrotropin Releasing Hormone (TRH) の影響. *日平滑筋誌* 18: 176-178.
- Paton, W.D.M. and Vizi, E.S. (1969). The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea pig ileum longitudinal muscle strips. *Brit. J. Pharmacol.* 35: 10-28.

選択的胃迷走神経切離術兼幽門洞切除術後の 残胃の筋電図変化について

新潟大学医学部 第一外科学教室

高 桑 一 喜, 松 尾 仁 之, 吉 田 正 弘

加 藤 知 邦, 三 浦 宏 二

松 原 要 一, 武 藤 輝 一

はじめに

消化性潰瘍に対する外科的治療として施行される選択的胃迷走切離術兼幽門洞切除術(SV+A)は、術後再発がほとんどなく、遠隔時愁訴も少ないすぐれた術式であるが(武藤ら, 1974; 1980; 1982), 術後早期に著名な胃内容停滞をきたすことが難点である。今回、その発生機序を解明するため、イヌを用いて実験的に検討した。

実験方法

12 kg 前後の雑種成犬 4 頭を用いた。イヌをネンブタール麻酔下に開腹して、胃体部に 2 個、十二指腸に 1 個、Treitz 靱帯より約 10 cm 肛門側の空腸に 1 個、計 4 個の銀針双極電極(直径 0.5 mm, 極間距離 1.5 mm)を縫着固定した。縫着後 10 日以上たってから意識下に筋電図を記録して対照とした。その後、同一犬に対して

SV+A Billroth I 法を施行し、対照と同様の条件下で筋電図を記録して比較検討した。

SV+A を施行する際、幽門洞はコンゴレッド法で確認して切除した。また、筋電図記録は、(1) レギュラーインスリン 0.3 U/kg 静注後 2 時間(施行前後に血糖値測定のため採血を施行)、(2) 缶詰肉 200 g 投与後 6 時間、(3) 約 24 時間絶食後 8 時間施行した。

実験結果

1. インスリン刺激時胃筋電図

レギュラーインスリン 0.3 U/kg を静注すると、対照および SV+A ともに、刺激前血糖値 90 mg/dl 前後の値から刺激後約 30 分で最低血糖値 30 mg/dl 前後の値となり、血糖の低下にともなって対照の場合は、BER に spike potentials (SP) が著明に重積するようになるが、SV+A では、血糖の低下にもかかわらず SP はほと

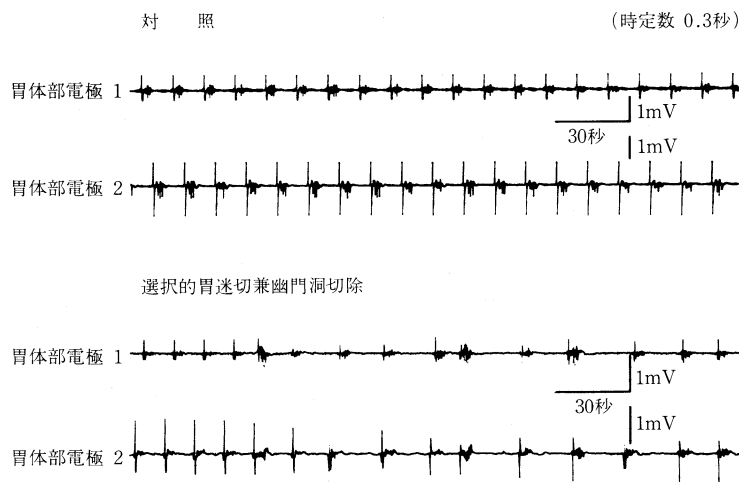


図 1. 食餌投与後 30 分の胃筋電図

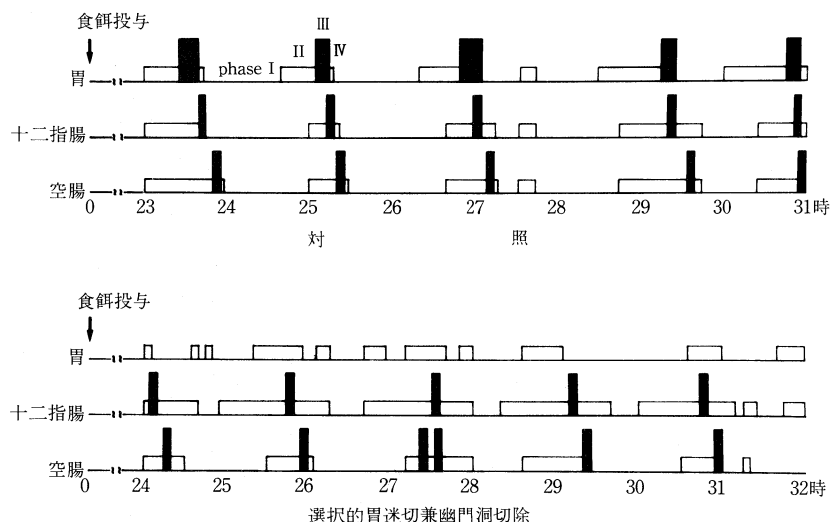


図2. 空腹期筋電図パターンの比較

んど重積せず、残胃の迷切がほぼ完全に施行されたことを示す所見が得られた。

2. 食餌投与後の胃筋電図

対照では、SPを重積したBERが規則的に肛門側へ伝播する所見が認められたが、SV+Aでは、規則的に肛門側へ伝播するBERと、異所性興奮のため肛門側への伝播が障害される所見が混在し(図1)、逆蠕動放電の発生頻度は、5~51% 平均16%であった。また、肛門側へ伝播するBERの伝播速度は、対照に比して著明に遅延していた。

3. 空腹期筋電図

空腹期筋電図の記録は、対照4頭に対して計7回、SV+A4頭に対して計7回施行した。筋電図記録を開始するまでの絶食時間はいずれも24時間前後である。図2は、対照とSV+Aの空腹期筋電図パターンを比較したものである。対照では、胃、十二指腸、空腸とも interdigestive myo-electric complex が周期的に観察されたが、SV+Aでは胃に phase III が出現しにくいことが特徴であった。対照では、7回の空腹期筋電図記録で空腸の phase III 出現回数は28

回、胃では22回であったが、SV+Aでは、空腸34回に対して胃ではわずかに1回であった。

ま と め

SV+A術後の残胃筋電図には次のような特徴が認められた。

1. 食餌投与後に肛門側へ伝播する収縮運動が障害される。また、肛門側へ伝播する収縮運動の伝播速度が遅延する。

2. 空腹期に interdigestive myo-electric complex の phase III が出現しにくい。

これらの所見は、術後におこる胃内容排出遅延や胃内容停滞に大きく関与しているものと推察された。

文 献

- 武藤輝一(1974). 迷切の遠隔成績—主として幽門洞部切除+迷切について. 外科診療 16: 644-648.
- 武藤輝一(1980). 手術術式とその成績. 内科 MOOK No. 12 p. 244-262. 金原出版, 東京.
- 武藤輝一(1982). 消化性潰瘍の外科—手術術式の選択とその成績. 日外会誌 83: 837-841.

塩酸リドカインの胃平滑筋筋層内注射による 胃幽門洞部筋電図の変化

奈良県立医科大学 第一外科学教室

岡田 二郎, 村田 省吾, 森本 洋一
金泉 年郁, 酒井 一雄
桑原 和一, 白鳥 常男

はじめに

塩酸リドカインは、局所麻酔剤として広く用いられている。本実験では、塩酸リドカインを胃を横断するかたちで带状に筋層内に注射することにより、胃の運動が筋電図学的に、いかなる変化をするのか、また、注射部位を変えることにより、どのように変化するのかを観察し検討した。

実験方法

体重 10 kg 前後の雑種成犬を用い、チオペントバルビツール麻酔下を開腹し、銀針双曲電極を胃壁大弯側に、幽門輪より噴門側へ 1 cm の部位より順次噴門側へ 4 cm の間隔で 4 ケ所に縫着固定した。各電極は噴門側より幽門側へ、電

極 1、電極 2、電極 3、電極 4 とし、以下の実験を行なった。

実験 1. 電極 2 と電極 3 の間で全周にわたり带状に 1% 塩酸リドカインの筋層内注射を施行。その噴門側および幽門側での筋電図の変化を観察した。

実験 2. 下部食道、食道胃接合部、更にその幽門側 2 cm と 4 cm の部位に順次 1% 塩酸リドカインを全周にわたり筋層内注射し、幽門洞部の筋電図の変化を観察した。

実験 3. 食道胃接合部より幽門側 2 cm, 4 cm, 6 cm, 8 cm の各部位の前壁のみに順次 1% 塩酸リドカインを筋層内注射し、その時の幽門洞部の筋電図の変化を観察した。

実験 4. 食道胃接合部より幽門側 2 cm, 4 cm, 6 cm, 8 cm の各部位の後壁のみに順次 1%

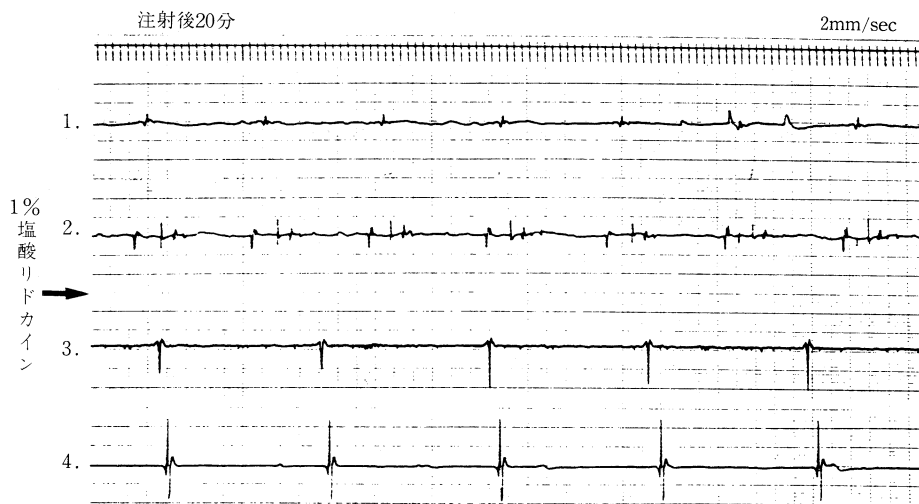


図 1. 電極 2-3 間(胃体部)で全周にわたり带状に塩酸リドカインを筋層内注射した時の筋電図。電極 2-3 間では放電の伝播は認められない。

塩酸リドカインを筋層内注射し、その時の幽門洞部の筋電図の変化を観察した。

成 績

実験1. 塩酸リドカイン注射部位の噴門側と幽門側では放電間隔は明らかに異なり、電極1—2間、電極3—4間では、それぞれスムーズな放電の伝播が認められたが、電極2—3間では放電の伝播は認められなかった(図1)。また、電極1、電極2の放電間隔には、ほとんど変化は認められなかったが、電極3、電極4では注射直後より明らかな放電間隔の延長が認められた。注射後30~40分には、ほぼ注射前の放電間隔に戻った。

実験2. 注射後放電間隔が明らかに延長し、注射部位が幽門側に移行するに従って、その影響は大きくなった(図2)。

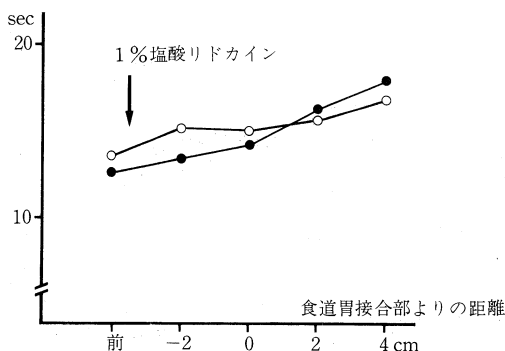


図2. 下部食道、食道胃接合部、胃上部に塩酸リドカインを全周にわたり筋層内注射した時の筋電図の放電間隔の変化。注射部位が幽門側に移行するに従って放電間隔は延長した。

実験3. 実験2と同様に注射後放電間隔が延長し、注射部位が幽門側に移行するに従って、その影響は大きくなった。

実験4. 実験2, 3と同様に注射後放電間隔が延長し、注射部位が幽門側に移行するに従って、その影響は大きくなった。

ま と め

塩酸リドカインのイヌ胃横断筋層内注射により胃平滑筋の放電は、注射部位を越えては伝播しない。また、塩酸リドカインを筋層内注射した部位のすぐ幽門側より出る放電の頻度は、その注射部位の噴門側の放電の頻度より少ない。これは、胃平滑筋はそれぞれの筋線維が自動能をもち、より噴門側の筋線維の自動能に支配されているとの考えに一致する。

正蠕動の最も高い始発部位は、胃の上部1/3付近で、胃の上部には正蠕動のペースメーカーがある(白鳥, 1966)とされてきたが、食道胃接合部や噴門部に塩酸リドカインを注射した場合や、前壁のみ、あるいは後壁のみに注射した場合でも放電間隔が延長したことより、ペースメーカーの存在部位、あるいは、存在自身をもう一度検討しなおす必要があるように思われた。

文 献

- 白鳥常男(1966). 外科的見地から見た胃の病態生理. 日平滑筋誌 2: 1-14.
- 白鳥常男ら(1967). リドカインの胃運動におよぼす影響. 日平滑筋誌 3: 129-134.

空腹期の胃収縮運動と酸分泌反応

群馬大学医学部 第一外科学教室

中 屋 光 雄, 鈴 木 知 明

伊 藤 漸, 中 村 卓 次

結 言

胃・十二指腸における空腹期収縮 (IMC) に伴い血中 motilin 値が上昇し (Itoh ら, 1978) 胆のう収縮運動 (Itoh ら, 1981), Oddi 括約筋 (Honda ら, 1982), 膵外分泌 (Keane ら, 1980) 等の活動も亢進することが知られている。またペプシン分泌も IMC と共に周期的変動を示すことが報告されている。胃酸分泌と IMC の関係について十二指腸内 pH を測定した報告 (Vantrappen ら, 1979) では IMC 前に胃酸分泌が亢進するとされているが、胃内での貯留や排出能、十二指腸液との混和などの問題があり詳細な検討はなされていない。そこで胃体部に

pouch を作製しこれを持続的に灌流することにより酸分泌動態を連続的に測定する目的で以下の実験を行なった。

方 法

雑種成犬 4 頭を用い Heidenhain pouch (以下 H.P), Pavlov pouch (以下 P.P) を各々 2 頭ずつ作製した。pouch 内容は外径 1.0 cm の金属カニューレを用い左側腹部より体外に誘導した。主胃及び pouch に force transducer を縫着し収縮運動を連続的に記録した。酸分泌を測定するため pouch 内を生理的食塩水で持続的に灌流し (0.9 ml/min), カニューレ内に挿入した pH 電極で灌流液の pH を連続記録した (図 1)。

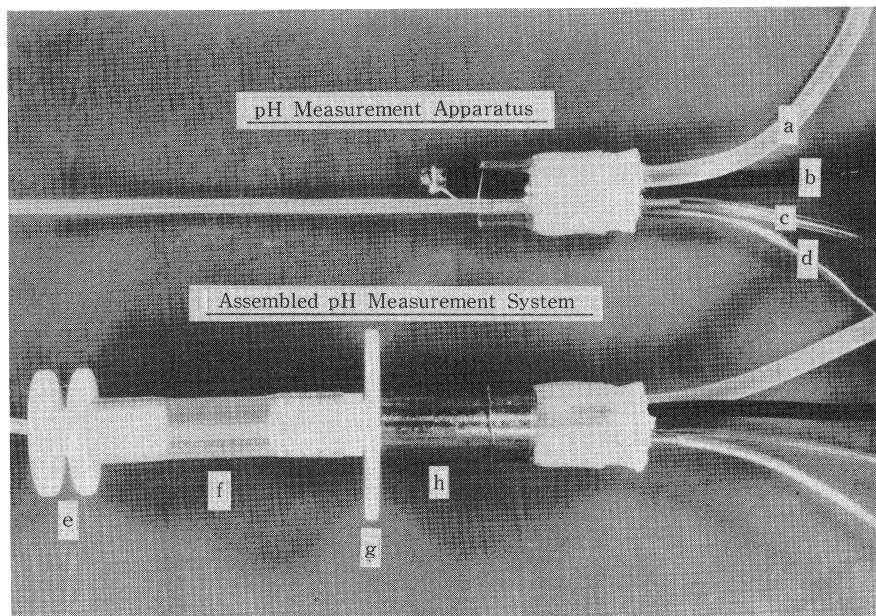


図 1. pouch 内灌流 pH 測定装置。

a: ドレナードチューブ, b: pH 電極, C: 注入チューブ

d: 比較電極, e~h: カニューレ。

pH 測定時には上段の装置をカニューレに押し下段) カニューレ内で灌流液の pH を測定した。

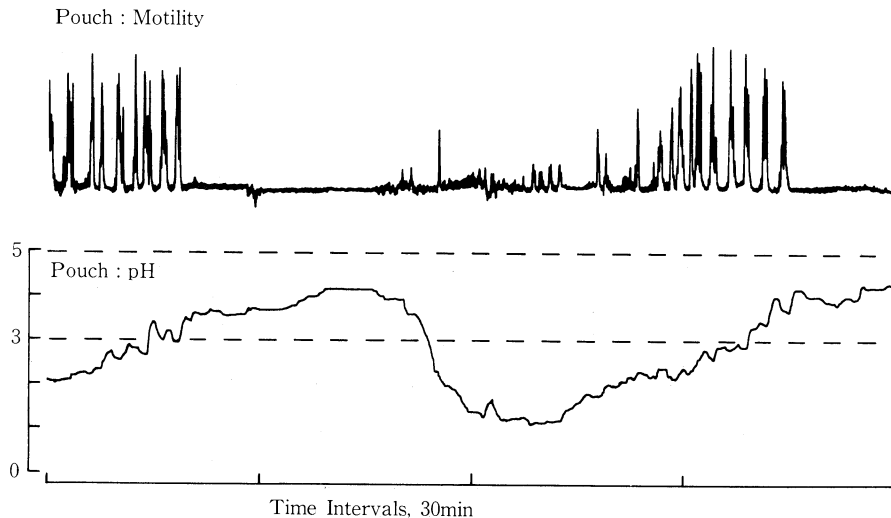


図2. 空腹期の収縮運動とpHの変化。IMC終了後40分より酸分泌の亢進が認められ、phase IIIに移行するとともに酸分泌は減少している。pH下降開始時点はphase II開始時点とよく一致している。

結 果

食後期に Cimetidine (8 mg/kg/h) を 30 分間持続静注すると平均 4 分で pH は上昇しはじめ以後連続的に上昇した。収縮運動はやや増強する傾向が認められた。atropine (0.15 mg/kg/h) では収縮運動は低下あるいは停止したが pH 上昇開始は 4 分後に観察され連続的上昇を認めた。IMC 終了後 10 分より塩酸ペタゾール (4 mg/kg/h) を 30 分間持続投与すると平均 4 分で pH は下降しはじめ投与終了時には pH 1.0 に達した。投与中、不規則な収縮運動が発現し IMC に移行する場合も観察されたが強収縮発現中も pH に変化はなく 1.0 を持続した。以上のことから分泌された酸が pH 電極に検知されるまでの時期は 4 分以内であり、pouch の収縮運動によるクリアランスへの影響はほとんどないと考えられた。

図2は空腹期における Pavlov pouch の収縮運動と pH の変化を記録したものである。pouch 内灌流液の pH は主胃 IMC の phase II から phase III への移行時より上昇しはじめ phase III から phase IV, phase I で最高値 (平均 4.0) となった。主胃 IMC 終了時より平均 40 分で pH は下降しはじめ phase II で最低値と

なった。pH 下降開始は phase II 開始時点とよく一致していた。このパターンは H.P, P.P ともに同様であった。

主胃 IMC 終了後 20 分から合成 motilin (0.3 μ g/kg/h) を 30 分間持続静注すると H.P, P.P いずれにも自然発生の IMC と酷似する収縮運動を再現できた。pH は motilin 静注開始後下降することなく IMC の発現とともにさらに上昇し phase IV, phase I にかけて基礎分泌はほとんど停止したが次の phase II 発現とともに再び酸分泌は亢進した。

結 語

1. 空腹期における胃の周期的収縮運動と共に酸分泌も変動しており、phase II で酸分泌は maximum となる。
2. 酸分泌の周期的変動には motilin をはじめとする体液性因子が関与していると考えられる。

文 献

- Honda, R. *et al.* (1982). Relationship of sphincter of Oddi spike bursts to gastrointestinal myoelectric activity in conscious opossums. *J. Clin. Invest.* 69: 770-778.

- Itoh, Z. *et al.* (1978). Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Am. J. Dig. Dis.* **23**: 929-935.
- Itoh, Z. and Takahashi, I. (1981). Periodic contractions of the canine gallbladder during the interdigestive state. *Am. J. Physiol.* **240**: G183-G189.
- Keane, F.B. *et al.* (1980). Relationship among canine interdigestive exocrine pancreatic and biliary flow, duodenal motor activity, plasma pancreatic polypeptide, and motilin. *Gastroenterology* **78**: 310-316.
- Konturek, S.J. *et al.* (1976). Effect of motilin on gastric and pancreatic secretion in dogs. *Scand. J. Gastroent.* **11**, Suppl. **39**: 57-61.

ネコとイヌにおける胃 BER 間隔の日内変動 ——特に食後期と空腹期の比較について——

鳥取大学医学部 第二生理学教室

藤谷 嘉子, 細見 正江, 及川 俊彦

鳥取大学医学部 第二内科学教室

斧山 英二

はじめに

胃 BER 間隔またはその頻度の日内変動については, Kamihogi (1977), 跡部ら (1978) などの発表があるが, 食後期と空腹期の区別以外分析はくわしくなされていない. ネコについては著者ら (1983) の研究があるが, これは覚醒・睡眠リズムとの関係が主題であった. この研究では BER 間隔そのものの日内変動をイヌとの比較論において検索した.

方 法

ネコにおいては, 17 時から 1 時間 60 g/kg の煮魚を与え, イヌには 16 時から 30 分間 20 g/kg の固形飼料を与え, 時間がきたら残りの餌は取り上げるような摂食スケジュールに 1 ケ月以上順応させた. 動物はそれぞれペント・バルビタール・ソジウム麻酔下で, 幽門前庭部漿膜面に双極電極 (極間距離 2 mm) を 2 cm 間隔に 2 コ埋込んだ. その近くに輪状筋収縮方向に防水型ストレーン・ゲージを 1 コ縫着した. 術後 10 日以上経て, 電極は前置 CR 増幅器を, フォース・トランスジューサーはホイート・ストン橋—歪直流増幅器を経てポリグラフに導き, 24 時

間あるいは 72 時間記録を行った. 明暗は自然光のままにし, 特に調節はしなかった. 解析に値するデータを得たネコ, イヌは共に 4 匹ずつであった. 24 時間または 48 時間にわたる胃 BER 間隔を実測し, 1 分毎のまた 1 時間毎の平均と標準偏差 (S.D.) を求め, ミニコンピューター (HITAC-20) または卓上コンピューター (Canon, BX-10) によって統計処理をなした.

結 果

1. ネコの胃の収縮や BER の 24 時間または 48 時間記録からみて, 胃活動の日内変動を食後期と空腹期に分けることができることは, イヌにおけると同様であった. 食後期は, ネコ 4 匹においてそれぞれ 8.8, 8.9, 10.6, 7.6 時間であったが, イヌ 4 匹における 14.9, 13.0, 14.0, 16.2 時間に比較して短く, ネコはイヌより早く空腹期に入るようであった.

2. ネコの胃 BER 間隔の日内リズムは, 図 1 に示すように摂食後やや間隔が延長し時と共に漸次短くなり 7~10 時間で間隔そのもののゆらぎが S.D. の大きな変動を伴って空腹期を形成する. これらの傾向はイヌにおいてもほぼ同様であった. 胃 BER 間隔の時間経過は, イヌ 4

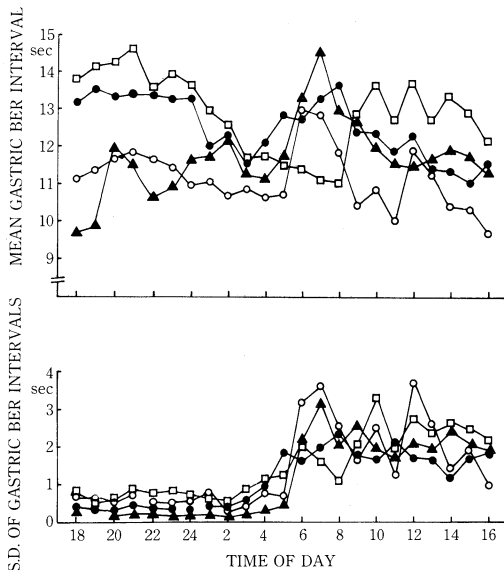


図1. ネコ4匹における胃 BER 間隔とその S.D. の日内リズム
17時より18時まで摂食の後、ポリグラフィー。横軸は摂食後の時間、縦軸は上段 BER 間隔の1時間毎の平均値、下段は S.D., □—□: No. 1, ●—●: No. 2, ○—○: No. 3, ▲—▲: No. 4.

匹においてはよく揃いネコで不揃いで、逆に S.D. 値は図1にみられるようにネコではよく揃っていた。

3. ネコにおいては、イヌと違い胃収縮曲線や胃 BER 間隔経過図いずれにおいても空腹期における収縮相と無収縮相との交替は明瞭でなく、不規則な強収縮や弱収縮が続いた。ただ、イヌでも No. 1 と No. 3 においてはネコ同様無収縮相がはっきりあらわれなかった。

4. 食後期、空腹期それぞれの平均胃 BER 間隔 (\pm S.D.) は、ネコ No. 1, No. 2, No. 3 で 13.7 ± 0.7 , 13.0 ± 0.5 , 11.2 ± 1.8 秒が食後期の値で 12.3 ± 2.3 , 12.2 ± 2.0 , 10.3 ± 2.3 秒の空腹期の値より 0.5% あるいは 0.1% 以下の危険率で延長しており、No. 4 の 10.9 ± 1.2 秒の食後期平均値は逆に 12.0 ± 2.8 秒の空腹期平均値より有意に短縮していた。また分散はすべて空腹期の値がより大きかった。イヌでは、全例において食後期の値が空腹期のそれよりも有意に延長していた。

5. 胃 BER 間隔のヒストグラムは、図2に

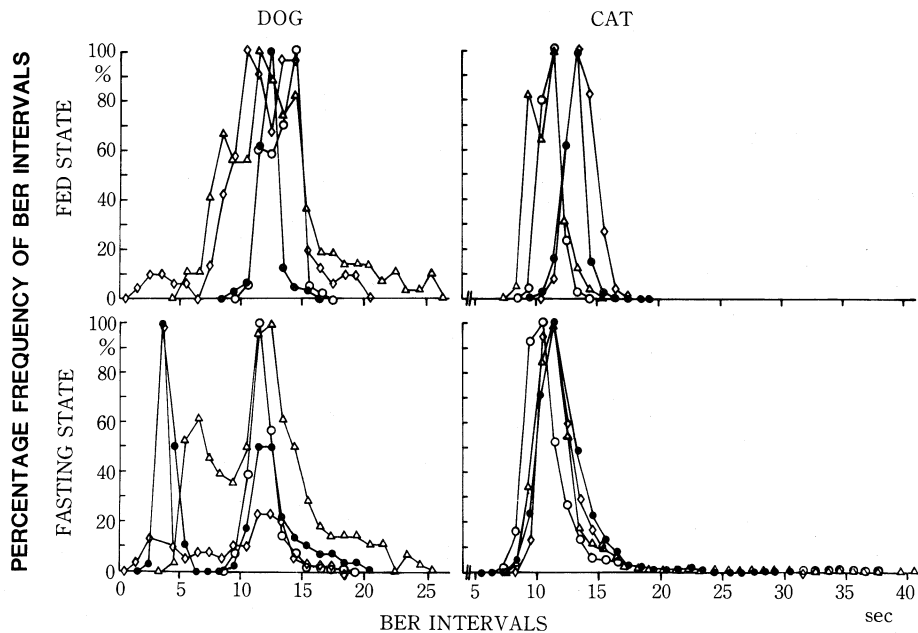


図2. ネコ4匹、イヌ4匹における胃 BER 間隔の百分率表示ヒストグラム
横軸は BER 間隔の1秒を1区間とし、縦軸にその BER 間隔の頻度を最大値 100% として百分率表示している。左: イヌ, 右: ネコ, 上段: 24 時間中の食後期, 下段: 残りの空腹期。イヌ空腹期における 4~7 秒の極大に注意 (tachygastria による)。

示すように、ネコでは食後期の極大が十数秒にあり空腹期で10秒近くまで短縮するが、加えて長いBER間隔があらわれている。イヌではネコと本質的には同様であるが、4~7秒のところにもう1つの極大があることが特徴的であった。(No. 1, No. 3, No. 4)。

6. 空腹期におけるネコの胃BER間隔の長いものは、胃の強収縮によるBER発生のおくのためと思われる。収縮のあるときには確実にBER間隔の延長を伴うことが検証された。イヌにおいても同様であるが、さらにNo. 1, No. 3, No. 4の空腹期におけるtachygastria発生後の代償性休止も一因であることが分った。またこのtachygastriaやarrhythmiaが、イヌ空腹期のBER間隔ヒストグラムにおける4~7秒極大をつくる原因でもあった。

考察およびまとめ

ネコ、イヌ共に胃BER間隔の日内リズムは、食後期と空腹期の別があり、さらに空腹期のBER間隔はばらつきが大きいけれども基本的なリズムと考えられる。食後期におけるEBR間隔が空腹期のそれに比して延長しているの

は、すでに山岡(1983)がイヌでの急性実験で明らかにしたように、摂食による胃の機械的拡張が胃BER間隔を延長させることが主因であろう。ネコの空腹期において収縮相と無収縮相の明瞭な交替のないこと、さらにイヌの空腹期におけるtachygastriaやarrhythmiaの発生が特徴的な違いであった。

文 献

- 跡部安則ら(1978). 慢性植込み単極白金針吸引電極法による正常犬胃平滑筋電位の日内変動の観察. 日平滑筋誌 14: 229-236.
- Code, C.F. & Marlett, J.A. (1974). Canine tachygastria. *Mayo Clin. Proc.* 49: 325-332.
- Fujitani, Y. & Hosogai, M. (1983). Electrical activity and motility of the stomach in cats and their relation to sleep-wakefulness stages. *Tohoku J. exp. Med.* in press.
- Kamihogi, Y. (1977). Circadian rhythm in electrical activity and motility of the stomach and its relation to awake-sleep cycle in dogs. *Yonago Acta med.* 21: 57-75.
- 山岡忠栄(1983). イヌの胃における実験的拡張の電気活動に及ぼす影響. 米子医誌 34: 199-216.

分節的胃体部切除術後の胃筋電図の変動

徳島大学医学部 第一外科学教室

安 藤 道 夫, 桑 島 輝 夫, 和 田 大 助
森 本 博 文, 斉 藤 恒 雄, 福 田 徹 夫
森 下 和 哉, 古 味 信 彦

緒 言

いわゆる高位胃潰瘍に対して選択的迷走神経切離術(SPV)に分節的胃体部切除術を加えた術式(以下、本術式と略す)が臨床面で試みられている。しかし本術式後の胃内容排出遅延、温存された迷走神経幽門洞枝の意義、幽門形成術の影響などの病態生理に関しては未だ明らかでない点が多い。今回我々はイヌを用いた

慢性実験により、本術式後の胃運動機能を筋電図学的に観察したので報告する。

実 験 方 法

体重約10~15 kgの雑種成犬を用いた。まずイヌ胃前壁大弯側寄りに沿って教室考案の銀針双極電極を胃体部に2個、幽門洞部に2個埋没縫着し手術前無処置犬とした。空腹時および食事摂取後1~3時間胃のbasic electric rhythm

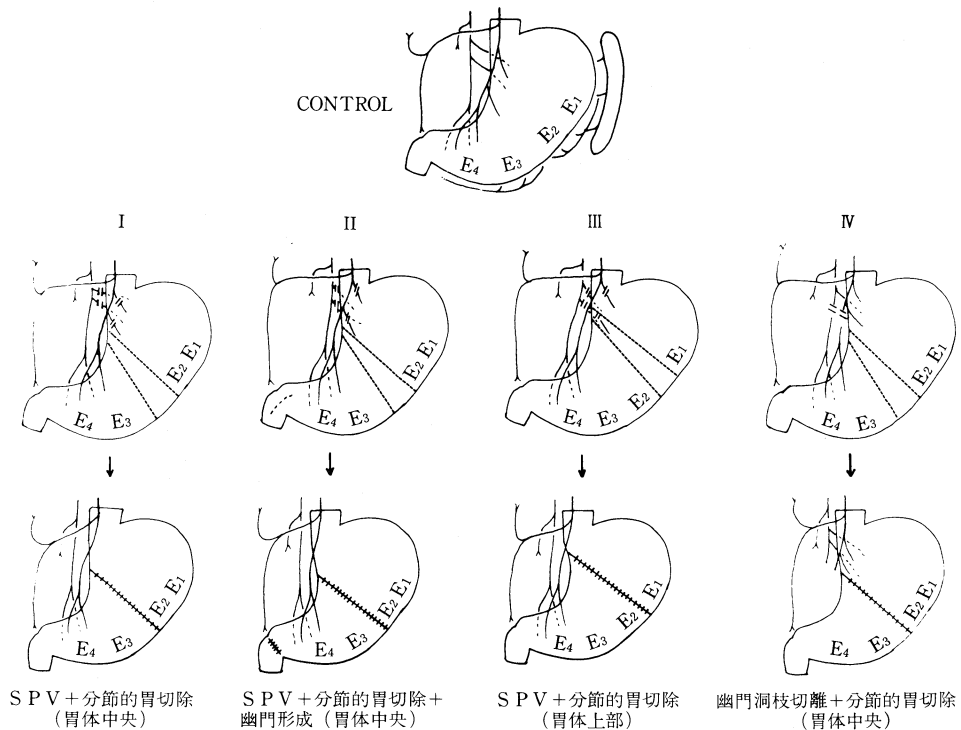


図1 電極の埋没縫着部位および術式の様式図

(BER)を記録した。食事は市販のドッグフード 200 g とインスタントラーメン 60 g に水を加え全量を 400 g とし煮たものを与えた。

次いでこれらのイヌを再開腹し、I 群; SPV + 分節的胃切除(胃体中央), II 群; SPV + 分節的胃切除(胃体中央) + 幽門形成術, III 群; SPV + 分節的胃切除(胃体上部), IV 群; 幽門洞枝切離 + 分節的胃切除(胃体中央)の4群を作製し胃筋電図の経日的変動を観察した(図1)。

尚, 分節的胃切除の切離部位は, 胃体中央の切除では, 小弯側は幽門洞枝の直上, 大弯側はほぼ中央で行ない, 胃体上部の切除では, 小弯側はE-Cjunctionより約1 cm 肛門側で行なった。幽門形成術はHeineke-Mikulicz型を施行した。

成 績

1. 吻合下部胃の BER 頻度の変動 (図2)

手術前無処置犬の BER 頻度は空腹時は4.0

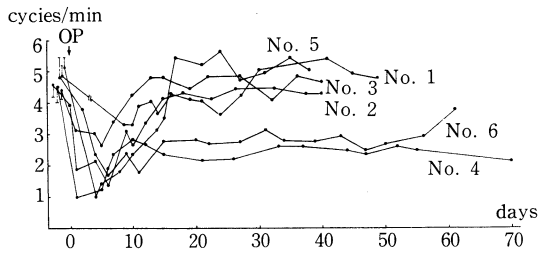
~5.5 cycles/min であり, 食事摂取後は約 10% 減少した。

各群とも BER 頻度は術後7~10日目頃の急性期では, 術前の値に比べて20~80%の減少を認めた(空腹時)。慢性期ではI, II, IV 群では次第に増加し, ほぼ術前の値に回復する傾向が認められた。しかしI, II 群では慢性期でも BER 頻度は減少したままで術前の値に回復しない場合も認められた。III 群では, 術後急性期の BER 頻度の減少は他群と比べて少ない傾向が認められたが, 慢性期でも BER 頻度は術前の値より約25~35%減少したままだった。

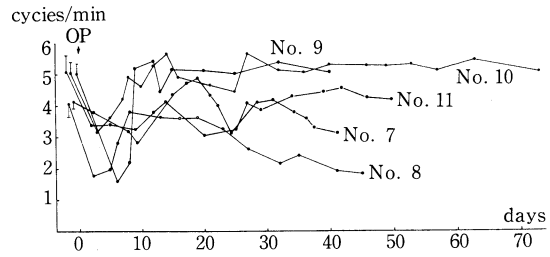
これらの傾向は食事摂取後でもほぼ同様の結果が認められた。

2. 吻合部上下胃の BER 同調現象

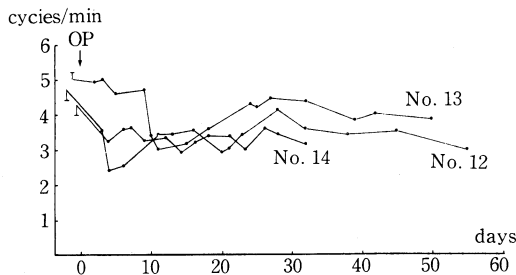
I, II, IV 群では, 術後15~25日目で吻合部上下胃の BER 頻度が一致し同調現象が認められた。しかし, 慢性期でも吻合下部胃の BER 頻度が術前の値に回復しない場合には同調現象は認められなかった。III 群では, 慢性期でも吻合下



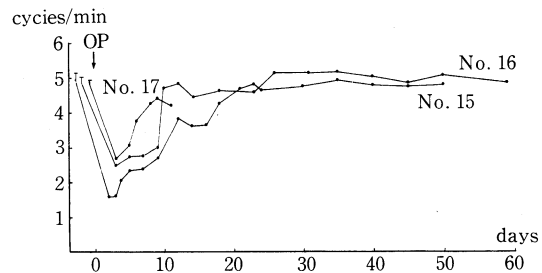
I, SPV + 分節的胃切除術 (胃体中央)



II, SPV + 分節的胃切除術 (胃体中央) + 幽門形成術



III, SPV + 分節的胃切除術 (胃体上部)



IV, 幽門洞枝切離 + 分節的胃切除術 (胃体中央)

図2. 各術式別吻合下部胃 BER 頻度の経日的変動 (空腹時)

部胃の BER 頻度は少なく、吻合上部胃と関連のないリズムで BER が発生しているようだった。

3. 吻合部下部胃に発生する dysrhythmia

分節的胃切除後吻合下部胃には胃筋電図の乱れ、即ち dysrhythmia が高頻度に発生した。BER が最初に発生する部位、phase lead が刻々と変化する多元性の dysrhythmia は全ての群で認められたが、III, IV 群ではその発生頻度は少なかった。II 群では、周期の短い slow wave の dysrhythmia (頻発性の dysrhythmia) が発生し、長い時には 5~20 分間以上にもわたり観察された。I, II, III 群では、これらの dysrhythmia の発生頻度は次第に減少し、術後 10~20 日目頃消失した。しかし、II, IV 群では慢性期にも dysrhythmia が発生する場合が認められた。食事摂取により、dysrhythmia の発生頻度は減少し、消失する時期も空腹時より早い時期から認められた。

考 察

胃横切後再吻合後の吻合上下胃の筋電図の伝

播に関しては、菅野(1967)、桑田ら(1977)、森下(1979)らにより報告されている。これら報告によると、吻合上下胃には、時期的な差はあるが、興奮伝播があるとするものから、何ら関連がないとするものまでである。今回の我々の実験結果からは、吻合部が胃体中央にある場合、吻合上部胃と下部胃には BER 頻度の同調現象が認められる傾向が認められた。このような同調現象は胃内容の排出には好都合な現象であると想像できる。一方、BER 頻度が術前値に回復しない場合や、dysrhythmia が慢性期にも発生する場合には、胃内容排出にとって不都合な現象であると思われる。

吻合部が胃体上部で行なわれた場合、BER 頻度は、術前の値に回復しないが、dysrhythmia の発生は少なく、胃体中央部が BER の発生部位としての pace maker となり、吻合下部胃は調和のとれた運動を営んでいるものと思われた。幽門洞枝切離群と温存群とは、筋電図学的に有利な点は、今回は認められなかった。

ま と め

本術式後の運動機能は筋電図学的には、吻合上下胃間の BER 頻度が同調し、吻合下部胃の dysrhythmia が消失する 15~25 日目には回復するものと思われた。又、胃体上部で分節を行なった場合、幽門形成術を加えた場合に筋電図学的に特徴ある所見を得た。

文 献

菅野 理 (1967) 胃壁活動電位の研究, 医学研究 37:

95~109.

桑島輝夫ら(1975), 植込み双極電極導出法による消化管筋電図および電極作製方法及と埋没方法, 日平滑筋誌 11: 21~27.

桑田博文ら(1977), 胃横切離時のイヌ胃筋電図, 日平滑筋誌 13: 283~284.

森下和哉 (1979), 胃電気活動の伝播機序に関する研究, 日平滑筋誌 15: 281~294.

白鳥常男ら(1969), 横切離下部胃における運動機能の異常亢進の原因に関する実験的研究, 日平滑筋誌 5: 27~32.

幽門成形術と胃十二指腸運動機能について

東邦大学医学部 第二外科学教室

橋 村 千 秋, 継 行 男, 龍 礼之助
宮 島 良 征, 北 原 信 三, 和 田 俊 洋
張 正 忠, 島 田 長 人

は じ め に

胃手術と幽門成形術(以下, 幽成)の胃十二指腸運動機能についてはすでに報告してきたが, 迷切と幽成については不明な点があるため, 今回は主に選迷切(S.V)および選近迷切(S.P.V)と幽成附加後の運動機能について胃内容排泄動態及び筋電図学的検討を加えたので報告する。

実 験 方 法

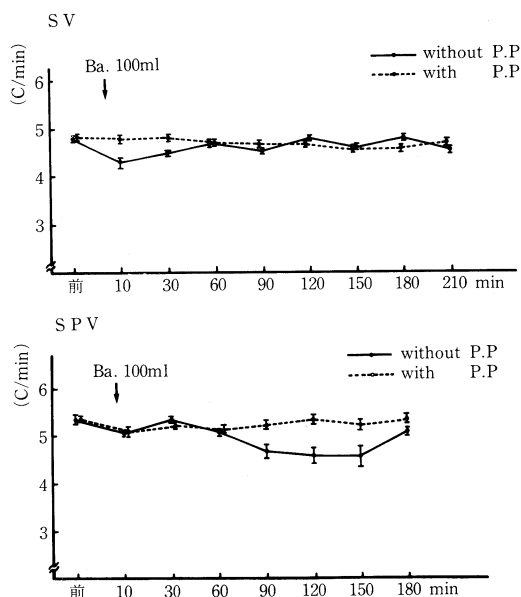
成犬を使用し, 無操作対照ならびにS.V, S.P.Vのみを行った非幽成犬を作成し, この際胃前庭部に E_1E_2 , 十二指腸起始部に E_3 の3個の双極電極を植込み, 術後3週以降にレ線によるバリウムの胃排出時間を観察し, 同時に胃十二指腸で活動電位を導出した。さらに1ヶ月後, 各同一犬でHeineke-Mikulicz型幽成を附加して非幽成群の場合と比較検討した。筋電図については, おもに放電頻度, 興奮伝播様式, 胃ならびに十二指腸の関連について検討した。

成 績

1. 胃内容排出時間: バリウムの minimum mucosal pattern が観察されるまでの時間は, 対照群の約120分に対し, S.V犬では約210分では有意の遅延を示し, S.P.V犬では約150分と対照にくらべやや遅延した。これに対し, 幽成犬では, S.Vの場合約180分と非幽成群にくらべ多少の短縮傾向がみられたが, S.P.Vの場合は幽成による影響はみられなかった。

2. 筋電図所見: (i) 放電頻度: 対照犬の胃前庭部では, 空腹時に平均4.86 cpmの周期的な放電が観察され幽門側に伝播する。胃内容負荷後10分では4.37 cpmで10%の減少を示したが20分後には投与前の放電頻度に回復し, 周期性や伝播様式には変化はみられない。また, 十二指腸では平均19.13 cpmの頻度でいわゆる myoelectric complex が観察された。

胃前庭部の放電頻度は, 空腹時, 対照, 迷切犬ともに変動を示さず, またS.V犬, S.P.V犬における幽成, 非幽成の間にもとくに有意差を

図1. 放電頻度 (E_1)

認めなかった。これに対して、胃内容負荷時には、S.V 犬では非幽成の場合、投与後10分の放電頻度は4.31 cpmで約11%減少したのに対し、幽成を附加した場合の放電頻度は4.80 cpmでその減少率は約1.2%に止まり非幽成と幽成附加の間に有意差を示し、幽成による胃内容排泄遅延の改善傾向を示唆するものと思われた。一方S.P.V 犬では胃内容負荷に伴う放電頻度の減少率は、非幽成、幽成附加時ともに約5%と幽成による影響はみられなかった。

胃内容投与後の放電頻度の経時的変動についてみると、S.V 犬では、非幽成群に対し幽成群の放電頻度の減少はほとんどなく、非幽成の場合でも60分以降で投与前の放電頻度に回復した。S.P.V. では投与後10分でわずかな減少を示したが、非幽成群、幽成群の間に差はみられなかった。(図1)(ii)興奮伝播様式；対照群では、空

腹時に2%前後の頻度でいわゆる逆蠕動性伝播様式がみられるが、この所見は胃内容負荷により減少ないし消失を示した。迷切犬のうちS.Vでは空腹時にこの頻度はやや増加を示すが胃内容投与により対照と同様に減少を示した。S.P.Vでは、非幽成群空腹時にこのパターンは低率で、胃内容負荷による消失は前2者と同様であるが、幽成群では空腹時の逆蠕動性伝播様式が6.36%と有意の増加を示しこの頻度はこれまでの実験成績とほぼ同様な結果であった。また、この中にはすでに報告した様に胃十二指腸の同時導出を行なうと空腹時十二指腸の変動に対応して胃前庭部に逆蠕動性放電の発現する場合があります。S.P.Vに幽成を加えた場合のひとつの特異的所見と考えられた(表1)。(iii)胃および十二指腸の放電について。対照と同様に $E_1 \sim E_3$ の同時導出を行うと、胃前庭部と十二指腸で関連を示すような放電が観察される場合がある。すなわち胃における放電と同期的に十二指腸におけるスパイク放電の発現や活性増強などの所見であり、対照では全放電数から算出すると、空腹時に約89%であったが、その頻度は胃内容投与或は迷切により減少を示した。これに幽成を加えると、S.V 犬では21.9%、S.P.V 犬では46.9%で減少は示すものの一定の傾向はなく、言及しがたいが幽門機能の脱落による影響が示唆された。

ま と め

幽門附加後の胃十二指腸運動機能について検討した結果、幽成は、(1)胃前庭部と十二指腸の同期的スパイク放電の頻度を減少した。(2)迷切胃では、S.V、S.P.Vともに空腹時の放電頻度に影響をおよぼさないが、S.Vでは胃内容投与後の排出遅延に対してはドレナージ効果がみと

表1. 逆蠕動性伝播様式の頻度 (%)

	非 幽 成 群		幽 成 群	
	空 腹 時	胃内容負荷時	空 腹 時	胃内容負荷時
対 照	2.26	0	1.62	0
S. V	3.67	0.84	2.09	0
S. P. V	0.70	0	6.36	0.74

められた。S.P.V の場合には、胃内容負荷後、幽成による放電頻度の有意変動はみとめられなかった。(3) 興奮伝播性についてみると、S.V では幽成によって逆蠕動性放電の頻度がやや減少したが、S.P.V では、幽成により空腹時に逆に増加する所見が特徴的であった。

文 献

- 桑島輝夫(1977). 各種迷切のイヌ胃運動機能におよぼす影響についての研究. 日平滑筋誌 13: 55-67
 益子 博(1981). 選択的近位迷走神経切離術に対する幽門形成術附加の効果に関する筋電図学的研究(犬). 日平滑筋誌 17: 115-130
 森下道夫他(1982). 選択的近位迷走神経切離術兼、分節胃体部切除術の胃筋電図の変動. 日平滑筋誌 15: 281-294

Phototransducer で記録した幽門輪の運動について

東京慈恵会医科大学 第二外科学教室

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

幽門輪に関する研究は数少ない。我々は独自に transducer を開発し、幽門輪運動様式を strainage transducer と対比して記録した。

実 験 方 法

21 G 注射針に、2.5 cm 間隔で発光ダイオード(LED)と Cds 光量計(Cds)を固定し、それぞれのリード線を収縮チューブ被い、photo transducer (P.T.)とした。LEDを十二指腸側に、Cdsを胃側に置いて、幽門輪の開閉運動による光量の変化を電流に変換して、幽門の大きさを記録した。幽門輪が開大すると基線は下がり、閉じるにしたがい基線は上昇し、完全閉鎖すると、LEDを消した状態と一致した。

雑種成犬をペントバルビタール麻酔下に開腹し、胃角部前壁に小切開を加えて、P.T.を幽門輪に挿入した。strainage transducer (S.T.)を幽門直上とそれより2 cm 間隔で口側、肛門側の漿膜面に縫着し、それぞれの縫着部を terminal antrum, pylorus, duodenumとした。P.T.のLEDが十二指腸球部にあることを陽管壁を介して確認し、その時Cdsは、terminal antrumのstrainageより口側に位置していることが確認された。P.T.による幽門輪の開閉運

動をS.T.による機械曲線と比較分析し、各種薬剤(gastrin, vagostigmin, atropine)と迷走神経電気刺激による影響を検討した。

結 果

1. P.T.による幽門輪の開閉運動は、S.T.の機械曲線で収縮運動として記録されない時にも常に認められ、麻酔下における基礎状態では、完全に閉鎖することはなかった。図1に示すごとく、S.T.による機械曲線で、terminal antrumとpylorusの運動は対応して記録されたが、波高は必ずしも一致せず、pylorusの機械曲線は大小さまざまの収縮波として記録された。terminal antrumの収縮波とP.T.による幽門輪の開閉運動は、同時に起こり、それよりやや遅れてpylorusの収縮波が認められた。またpylorusに収縮波が認められない時(図1, A, C)には、幽門輪は最も開大し、連続する収縮波が記録される時(図1, B)には、P.T.の開閉曲線の基線が上昇し、閉鎖傾向を示した。

2. spontaneousな収縮運動に対して、atropine 0.5 mg 静注すると、機械曲線でterminal antrumおよびpylorusの運動は減弱し、開閉曲線で幽門輪は、開大した状態を示した。

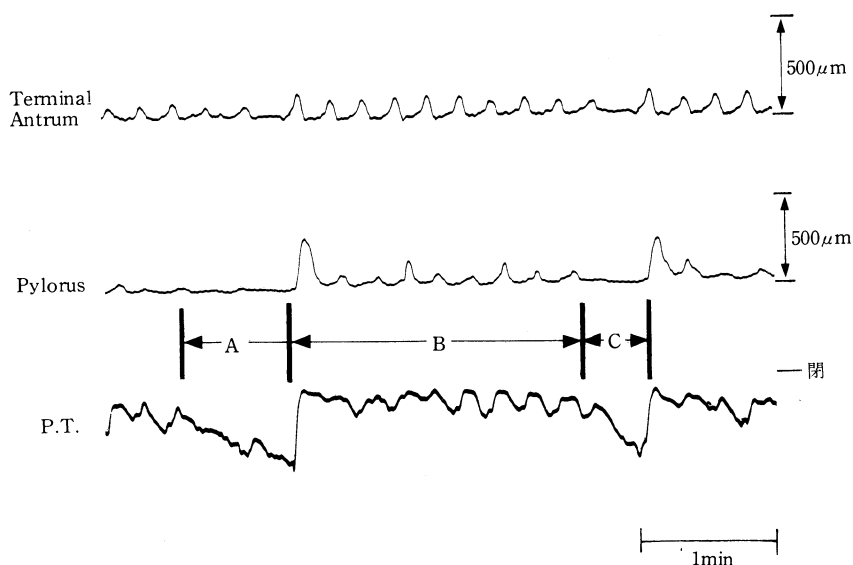


図1. S.T. による収縮運動と P.T. による幽門輪開閉運動の関係

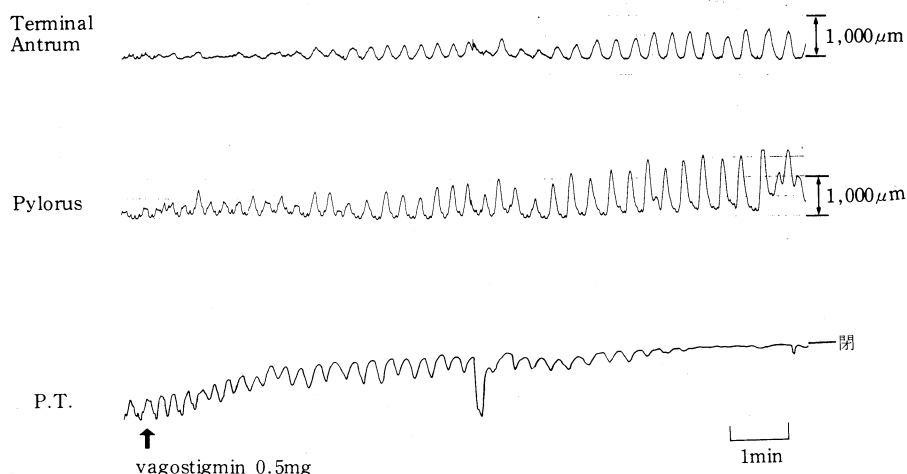


図2. vagostigmin 投与時の S.T. と P.T. の運動様式

3. 別の犬で、左右両側迷走神経幹を電気刺激すると、terminal antrum, pylorus で収縮波高の増加を認め、幽門輪は一時完全に閉鎖し、ついで基線は下がるが、刺激前のように開大することにはなかった。

4. gastrin $8 \mu\text{g/kg/hr}$ を持続投与すると、機械曲線では terminal antrum および pylorus の収縮頻度と波高の増加を認め幽門輪開閉運動も頻回となり律動的な運動が認められ、幽門輪は閉鎖傾向を示した。

5. vagostigmin 0.5 mg 静注すると、terminal antrum, pylorus の機械曲線で頻回な強収縮を認めたが、幽門輪開閉運動は、しだいに消失し基線の上昇とともに、完全閉鎖に近い状態を示した(図2)。

6. vagostigmin 投与後 atropine 0.5 mg を投与すると、terminal antrum, pylorus の収縮運動は減弱し、P.T. による幽門輪運動も微細な開閉運動をくり返しながらしだいに開大した。

ま と め

今回、我々は幽門輪開閉運動を記録すべく、phototransducer を作成して、以下の結果を得た。S.T. で terminal antrum または pylorus 収縮運動が、ほとんど記録されない時にも、P.T. で幽門輪の開閉運動が認められた。pylorus に小さな phasic contraction がみられる時に幽門輪は開大し、逆に強い phasic contraction が続く時に、閉鎖傾向を示した。幽門輪は、律動的に開閉運動をくり返すものの、完全閉鎖することではなく、迷走神経電気刺激や vagostigmin 投与にする強収縮が、誘発された時にのみ、閉鎖することが認められた。これまでの S.T. は、主に phasic な収縮運動を表現するものに対し、P.T. は tonic な変化をより明瞭に表現するも

のと思われた。迷走神経刺激、vagostigmin または gastrin 投与で幽門輪の運動は亢進し、atropine で抑制されることから少なくとも幽門輪開閉運動は、コリン作動性に支配されているものと考えられた。

文 献

- Koch, N.G. *et al.* (1968). The Gastroduodenal junction in man studied with photoelectrical technique and pressure recordings. *The physiology of gastric secretion* p. 41-44.
- Sinn Anuras *et al.* (1974). An inhibitory innervation at the gastroduodenal junction. *J. Clin. Invest.* **54**: 529-535.
- 竹内真人ほか(1973). Extraluminal force transducer による消化管運動の研究(第 II 法). 日平滑筋誌 **9**: 227-278.

ヒト幽門括約筋の壁内神経系に対する VIP 及び S-P の反応について

日本大学医学部 第一外科学教室

木 村 厚, 大 沢 正 享, 関 正 道
湯 沢 晃 雄, 富 田 涼 一, 宗 像 敬 明
富 永 幹 洋, 森 田 健

は じ め に

ヒト胃幽門括約筋の生理学的機構は、未だ不明な点が多い。

我々は今まで、ヒト小腸及び大腸における、免疫組織学的、酵素電顕学的、生理薬理学的な研究にて、vasoactive intestinal polypeptide (以下 VIP) 及び、substance P (以下 S-P) 等の消化管ホルモンが、腸管壁内神経系の neurotransmitter あるいは、neuromodulator の有力候補として発表して来た。今回我々は、ヒト胃幽門括約筋の壁内神経系に対する、VIP 及び S-P の役割を検討する目的で、mechanogram を用いて以下の研究を行ない結果を得たので報告する。

研 究 対 象

対象として、当教室にて手術が行なわれた胃癌及び胃潰瘍患者の胃切除標本より採取された、病変のない胃幽門括約筋の新鮮な 37 標本を用いた。

研 究 方 法

標本としては、粘膜を剥去し、輪状筋方向に長さ約 15 mm 幅約 4 mm の筋条片を作製して用いた。

O₂ 95%, CO₂ 5% の混合気体を通気し、37°C に保った Krebs 液中に筋条片をセットし、約 1 時間を経て、筋が恒常期に入った後に、実験操作を加え、輪状筋方向の等張性運動をペンレ

コーダーにて記録した。

まず Electrical Field Stimulation (以下 E.F.S.) (1 Hz, 3 Hz, 5 Hz) にて反応があった筋条片に対し、交感神経遮断剤として phenoxybenzamine (P.O.B.) 5×10^{-6} g/ml 及び propranolol 5×10^{-6} g/ml, 副交感神経遮断剤として atropine 1×10^{-7} g/ml を投与した。次に再び E.F.S. (5 Hz) を行なって反応を示した筋条片に対し、VIP 又は S-P を投与した。(1×10^{-8} g/ml, 1×10^{-7} g/ml, 1×10^{-6} g/ml) その

後、筋条片を krebs 液にて洗浄し、再び恒常になった後に tetrodotoxin (以下 TTX) 5×10^{-7} g/ml を投与し、再び E.F.S. を行なって、全壁内神経が遮断された事を確めた筋条片に対し VIP 又は S-P 1×10^{-6} g/ml を投与した。

成績

図 1 は、E.F.S., VIP, S-P によるヒト胃幽門括約筋の反応である。

E.F.S. により、収縮反応及び弛緩反応を認め

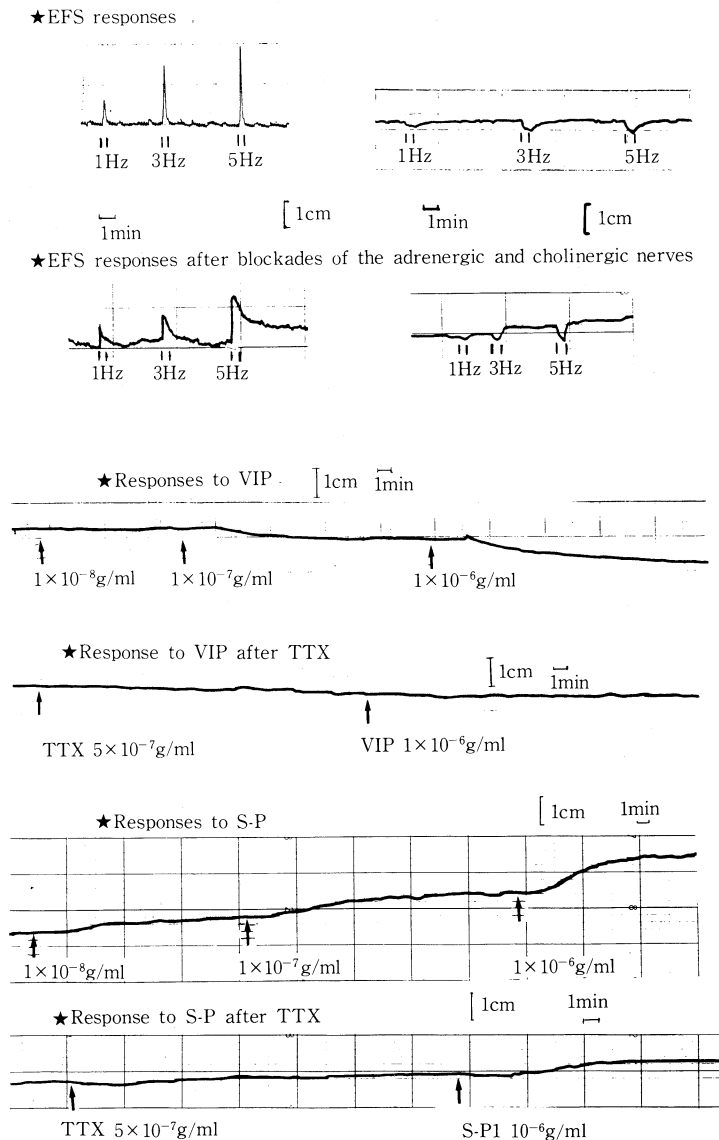


図 1. E.F.S., VIP, S-P に対する反応

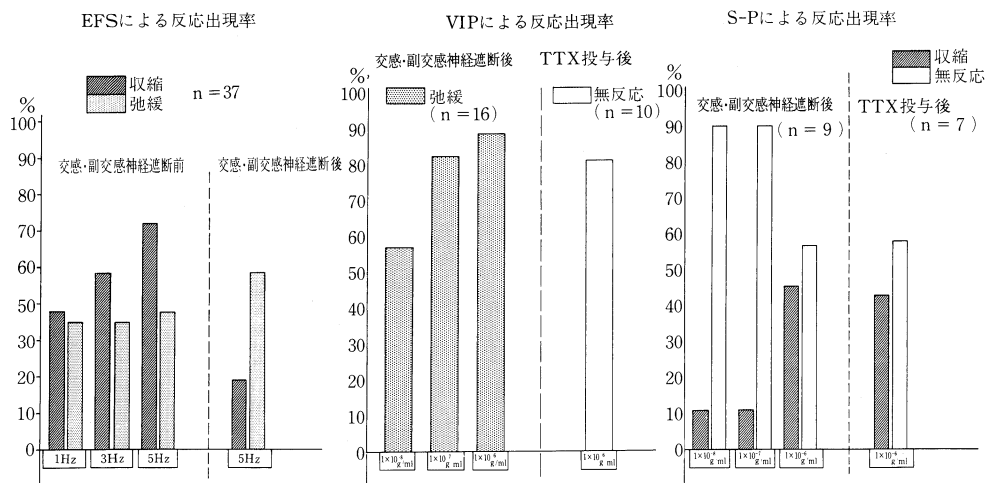


図2. 各反応の出現率及び消失率

た. VIP により弛緩反応を認め, S-P により収縮反応を認めた.

E.F.S. の周波数が増すと, 反応は強くなり, VIP, S-P の濃度が高くなるとやはり反応は強く出る傾向があった.

TTX 投与により, VIP の反応は消失し, S-P の反応は消失するものと, 反応が弱くなるものがあった.

図2は, それぞれの反応の出現率及び, 消失率である. EFS の周波数が増すと, 収縮反応も多く出現する様になったが, 交感・副交感神経遮断後には, 弛緩反応の方が多く出現する様になった. VIP 濃度が高くなるにつれ, 弛緩反応出現率も高くなったが, TTX にてこの反応は殆んどが消失した.

S-P 濃度が高くなると, 収縮反応出現率も高くなる傾向があったが, VIP に比し, その率は低かった. TTX による, この収縮反応の消失は約半数にすぎなかった.

考 案

ヒト胃幽門括約筋に対し, E.F.S. を行なうと収縮反応を示すものが多かった. これはこの部位にて, 興奮性神経支配が優位である事を示すものと思われる. 交感・副交感神経遮断後のEFSでは, 逆に弛緩反応が収縮反応に比して多く出現するのはnon-adrenergic inhibitory

nerve の支配が優位となる事を示すものと思われる.

VIP は交感・副交感神経遮断後に弛緩反応を示し, TTX 投与によりこの弛緩反応が, ほぼ消失する点から主として, non-adrenergic inhibitory nerve を介して作用するものと考えられる.

S-P は, 交感・副交感神経遮断後に, 半数近くが収縮反応を示し, TTX 投与後に, この反応が消失するものと, 弱い反応が現われるものが見られ, non-cholinergic excitatory nerve を介する作用と, 筋への直接作用の2通りの機序が示唆された.

おわりに

ヒト胃幽門括約筋の筋条片に対しE.F.S., 各種消化管ホルモン, 各種神経遮断剤を用いて実験を行ない興味ある結果を得たので報告した.

文 献

- Edin, R. *et al.* (1980). Atropin sensitive contractile motor effects of substance P on the feline pylorus and stomach in vivo. *Acta Physiol. Scand.* **110**: 207-209.
- Lerman, S.H. *et al.* (1981). Pyloric motor response to sympathetic nerve stimulation in dogs. *Surgery.* **89**: 460-465.
- Morgan, K.G. & Schmalz, P.F. & Szurszewski, J.H.

(1978). The inhibitory effects of vasoactive intestinal polypeptide on the mechanical and electrical activity of canine antral smooth muscle. *J. Physiol.* 282: 437-450.

Schulze-delrieu, K. & Shirazi, S.S. (1983). Neuro-

muscular differentiation of the human pylorus. *Gastroenterology* 84: 287-292.

富田涼一(1981). ヒト腸管における vasoactive intestinal polypeptide (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.

^{99m}Tc -EHIDA を用いた肝内胆汁排泄運動の観察

弘前大学医学部 第二外科学教室

森 達也, 唐 牛 忍
杉 山 譲, 小 野 慶 一

弘前大学医学部 放射線科
西 沢 一 治

緒 言

肝外胆道の胆汁排泄動態は、種々の方法にてかなり深く追求されている(小野, 1975: 福原, 1974). しかし、肝内胆汁排泄動態となると、まだ未知の部分が多い (Schoubye, 1981: Klingsmith, 1981). 我々は、 ^{99m}Tc -EHIDA を用いた肝胆道 scintigraphy にてその詳細を観察し、いくつかの知見を得たので報告する。

対象及び方法

肝胆道系に既往を有さず、肝機能の正常な 40 例(男 22 例, 女 18 例)を対象とした。

全例に対し、早朝空腹時に ^{99m}Tc -EHIDA 2 mCi を静注、5 分毎の Analog image を 60 分間 γ カメラにて撮影した。同時に Data 処理装置に 15 秒 1 フレームの dynamic image を収集し、その後 dysplay に再現した image を検討した。15 例には、EHIDA 投与 30 分後 CCK-PZ (1 u/kg) を静注し(CCK 投与群)、残る 25 例は EHIDA だけを投与した (CCK 非投与群)。Dysplay 上の image の両側肝内胆管 1 次~2 次分枝と、その近傍の肝内胆管をできるだけ避けた、肝実質に関心領域(ROI)を設定し、各々の Dynamic curve を作成した。更に軟部組織 back ground 減算補正、Tc 半減期補正後、各々の curve より単位面積 ROI の curve をあらた

に作成し、肝内胆管より肝実質を減算した。以上の操作により、肝実質を含まない肝内胆管だけの Dynamic curve を左右で得た。

結 果

Analog image 上での 40 例の肝内胆管平均確認時間は、右: 4 分 10 秒, 左: 4 分 43 秒であった。CCK 非投与群で 60 分以内に右肝内胆管の消失した症例は 11 例, 43% であったが、左側は 3 例, 11% であった。CCK 投与群では右 10 例, 67%, 左 3 例, 20% と CCK 非投与群より明らかに増加していた。また EHIDA 投与 25~30 分後より、左肝内胆管の RI 残存像がかなりの症例で認められた。その数は 32 例, 80% を数え、両側に差が見られなかった症例は 7 例, 17.5% にすぎなかった。残る 1 例は右側 RI 残存像を呈した。典型例の Dynamic curve (図 1) では、肝実質は左右共 8 分で peak をむかえその後漸減し、38 分過ぎに半減した。すなわち左右の curve に位相の差はなかった。肝実質の peak time の 40 例平均は、右: 11 分 56 秒, 左: 11 分 57 秒であり、平均半減時間も右: 37 分 22 秒, 左: 37 分 49 秒と左右に差は認められなかった。しかし、肝内胆管の Dynamic curve では、右は 10 分に peak をむかえその後漸減するが、左は右より約 4 分遅れて peak に達し、その後数分間著明な減少を見せず、24 分頃より漸減

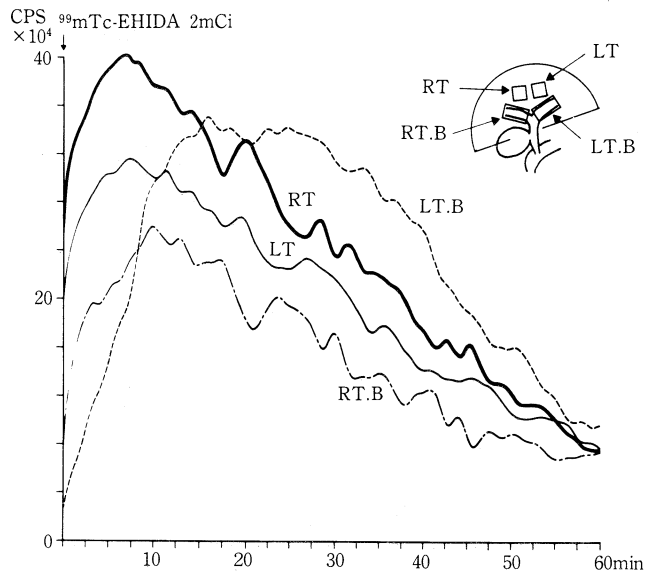


図1. Dynamic curve
実線は肝実質を, 破線は肝内胆管の activity の動きを示す.

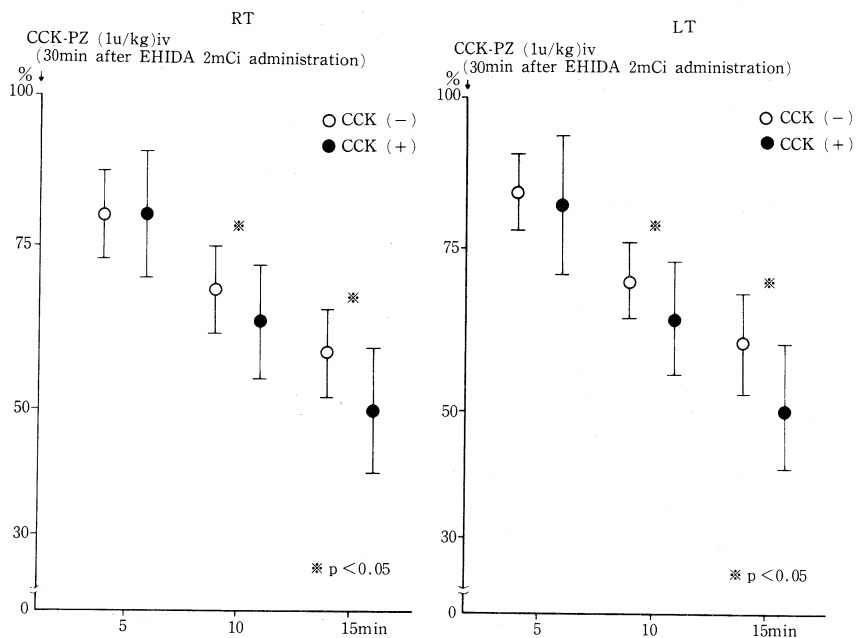


図2. Residual RI percentage at hepatic parenchyma

し始める。つまり明らかに左右肝内胆管の Dynamic curve には位相差が見られた。40 例の平均肝内胆管 peak time は、右；20 分 52 秒、左；25 分 28 秒で 4 分 36 秒の左右差を示し、両者には統計学的有意差が見られた ($p < 0.005$)。

さらに肝実質半減時における, peak count に対する残存肝内胆管 activity の比較でも右 68%, 左 76% と有意に ($p < 0.005$) 左が右を上回った。以上の事実より肝実質の RI 摂取及び排泄には左右差はなく、肝内胆管の胆汁排泄に左右で時

間差のあることが強く示唆された。そこで、その傾向をさらに詳細に検討してみた。peak time 差の分布では、2~3分左が遅れる症例が8例と最多であり、10分以上の遅れを示す症例も3例に見られた。全例男性でその年齢は19才、48才、56才であった。また左側 peak time 遅延と加齢との関係を検討したが、男性では全く傾向は見られなかった。しかし女性では、加齢と共に peak time 差が広がる傾向を見せた。ただし両者に相関関係は得られなかった。

図2は、CCK-PZの肝胆汁分泌刺激作用を見たものである。CCK投与直前の肝実質のcountを100とし、時間経過を追ってCCKの有無による残存肝実質 activity を比較した。CCK投与5分後では両者に差はなく、10分後、15分後で明らかなCCKによる肝胆汁分泌刺激作用を見た。5分後に差がない事実に対しては、CCKの肝細胞に対する作用時間も考えられるが、それよりも肝外胆道へのCCKの影響(岩谷, 1977)も無視できないと思われ、胆道内圧、肝外胆道の容量的 space 等も関与しているのかもしれない。しかしこの点に関しては、さらに詳細な検討を要すると思われた。またCCKに対する肝実質の反応に左右差はなかった。

結 論

1. Control 40例の肝胆道 scintigraphy にて、80%の症例に左肝内胆管 RI 残存像が見られた。

2. その原因は肝実質の RI 摂取、排泄には関係なく、左肝内胆管の胆汁排泄遅延傾向によるものと思われた。

3. CCK-PZの投与(1 u/kg)は肝胆汁分泌を刺激するが、その作用は投与5分後では明らかではなく、10分後より著明となった。

文 献

- 福原 武ら(1974年). 胆汁の十二指腸腔への排出の機構. 日平滑筋誌 10: 1.
 岩谷昭雄(1977). ヒト胆嚢運動のグラフペンシステムによる映像計測について. 日消外会誌 10: 642.
 Klingensmith, W.C. *et al.* (1981). The normal fasting and postprandial diisopropyl-IDA Tc 99 m hepatobiliary study. *Radiology* 141: 771.
 小野慶一(1971). 胆道の運動——その電気生理学的並びに映像工学的観察. 日平滑筋誌 7: 1.
 Schoubye, J. *et al.* (1981). The use of [^{99m}Tc] (2, 6-diethylacetanilide)-iminodiacetic acid ([^{99m}Tc] HIDA) in evaluating normal hepatobiliary dynamics. *Scand. J. clin. Lab. Invest* 41: 127.

モルモット胆のう条片の収縮運動におよぼす progesterone の影響

兵庫医科大学 第二外科学教室

高 橋 徳, 山 村 武 平, 石 川 羊 男

はじめに

女性ホルモンの1種である progesterone が消化管の収縮運動に対して、抑制作用を有することが知られており(Bruce *et al.*, 1979), 妊娠時にみられる胆のう収縮能の低下の一因に血中 progesterone の高値が考えられている(Everson *et al.*, 1982). しかし, progesterone

の胆のう平滑筋に対する直接作用については、未だ報告が無く、詳細は不明である。今回、私共は、モルモットの胆のう条片を用いて、carbachol, histamine, cholecystokinin octapeptide の収縮におよぼす progesterone の直接の影響を比較検討した結果、これらの薬剤で惹起された収縮反応が progesterone 投与により、いずれも抑制されるという興味ある知見を得たので

報告する。

実験方法

成熟雄性モルモット（体重 300～500 g）を断頭後、直ちに胆のうを摘出し、縦軸方向に生体長 10 mm×3 mm の条片を作製し、これを 20 ml の Krebs 液を含む液槽内に下端を固定懸垂した。上端には 1 g の張力を負荷し、force transducer を介して、等尺性に胆のう条片運動を recticoder 上に記録した。Krebs 液の組成は、NaCl 118; KCl 4.8; CaCl₂ 2.5; NaHCO₃ 25; KH₂PO₄ 1.2; MgSO₄ 1.2; glucose 11 (mM) であり、これに 95% O₂+5% CO₂ の混合ガスを通じ、液温 37°C, pH 7.4 に維持した。また、実験開始前、標本を 1～1.5 時間放置し、自動性収縮の大きさが一定になった後、実験を行った。使用薬物は次の通りである。carbamylcholine chloride（以下 carbachol）（和光）、histamine dihydrochloride（以下 histamine）（和光）、cholecystokinin octapeptide（以下 CCK-OP）（Protein Research Foundation）、progesterone（Merck）。

濃度は液槽中の最終モル濃度で表わし、progesterone は、すべて各種薬剤投与 20 分前に液槽内に注入した。

また、progesterone の Ca-influx におよぼす影響をみる目的で、0.1 mM EDTA を含む Ca-free Krebs 液中に KCl（30 mM）を加え、その脱分極による収縮反応の消失した後、CaCl₂（0.2 mM～3.2 mM）を液槽内に投与し progesterone 前処置群と比較した。

なお、有意差の検討は、いずれも対照群との間で paired t-test を用いて行った。

実験結果

1. carbachol (10^{-6} M) の収縮反応におよぼす progesterone (10^{-8} M～ 10^{-6} M) の影響 (図 1): progesterone (10^{-8} M～ 10^{-6} M) を carbachol (10^{-6} M) 投与 20 分前に液槽内に注入したところ、progesterone 10^{-7} M の投与で $85.4 \pm 8.5\%$ (mean \pm SEM), 10^{-6} M の投与で $56.7 \pm 9.9\%$ (mean \pm SEM) と用量依存性に著明な収縮反応の減弱が観察された。モルモットの血中 progesterone 値は、黄体期で 2.8 ± 0.33 ng/ml ($\approx 9 \times 10^{-9}$ M), 妊娠中期で 329 ± 14 ng/ml ($\approx 10^{-6}$ M), 妊娠末期で 258 ± 22 ng/ml (\approx

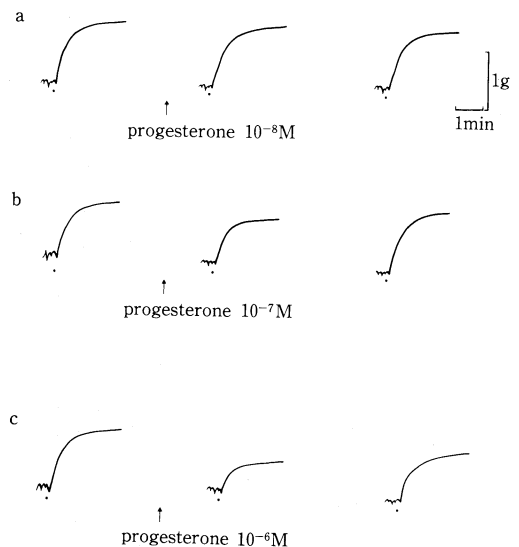


図 1. 10^{-6} M carbachol の収縮反応におよぼす progesterone (10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M) の影響。

・は 10^{-6} M carbachol の投与を示す。
progesterone は carbachol 投与 20 分前に液槽内に注入した。

表 1. carbachol, histamine, CCK-OP の収縮反応から得られた ED₅₀ 値におよぼす 5×10^{-7} M progesterone の影響。
(n=8; mean \pm SEM)

Stimulatory agents	ED ₅₀		P
	Control	Progesterone pretreatment	
Carbachol	$(1.3 \pm 0.38) \times 10^{-6}$ M	$(2.3 \pm 0.39) \times 10^{-6}$ M	<0.01
Histamine	$(1.1 \pm 0.31) \times 10^{-6}$ M	$(2.8 \pm 0.60) \times 10^{-6}$ M	<0.01
CCK-OP	$(2.1 \pm 0.41) \times 10^{-9}$ M	$(4.7 \pm 1.3) \times 10^{-9}$ M	<0.05

8×10^{-7} M) とされており (Challis *et al.*, 1971) 妊娠中に認められる生理的濃度で progesterone が carbachol の収縮反応を抑制していると考えられた。

2. carbachol, histamine, CCK-OP の収縮におよぼす progesterone (5×10^{-7} M) の影響: 20 分間の progesterone (5×10^{-7} M) の前処置により, carbachol (10^{-8} M $\sim 10^{-4}$ M), histamine (10^{-8} M $\sim 10^{-4}$ M), CCK-OP (10^{-11} M $\sim 10^{-7}$ M) らで惹起された収縮反応はいずれもすべて, 減弱し, その用量反応曲線は右方へ移動した。また ED₅₀ は progesterone 前処置群において, それぞれ有意に増加した (表 1)。

一方, Ca-influx による収縮反応の用量反応曲線は progesterone 前処置群との間に有意の差を認めなかった。

考 察

従来より, 妊娠が胆のう内コレステール系結石発生の risk factor として注目されていたが (Bennion *et al.*, 1978), 最近, その機序の 1 因子に他の消化管同様に血中 progesterone の胆のう運動におよぼす抑制作用が考えられている。すなわち, 妊娠時には, 胆のう収縮能が低下しており, これに伴い, 胆のう内での胆汁うっ滞が結石形成を助長する可能性が示唆されてい

る (Everson *et al.*, 1982)。

私共の今回の実験結果は, progesterone が胆のう収縮運動に直接的な抑制作用を有する可能性を強く示唆するものである。この機序については不明であるが, progesterone が, Ca-influx による収縮反応には影響をおよぼさなかった事実より, 細胞内 Ca 遊離機構を阻害する可能性 (Carsten, 1979) も否定できない。

文 献

- Bennion, L.J. and Grundy, S.M. (1978). Risk factors for the development of cholelithiasis in man. *N. Engl. J. Med.* **299**: 1221-1227.
- Bruce, L.A. and Behsudi, F.M. (1979). Progesterone effects on three regional gastrointestinal tissues. *Life Sci.* **25**: 729-734.
- Carsten, M.E. (1979). In: *Uterine physiology*, edited by Friedman, E.A., Noah, M.L. and Work, B.A. Jr, p 3-31, Littleton, Mass, PSG Publishing Co.
- Challis, J.R.G., Heap, R.B. and Illingworth, D.V. (1971). Concentration of oestrogen and progesterone in the plasma of non-pregnant, lactating guinea-pigs. *J. Endocr.* **51**: 333-345.
- Everson, G.T. *et al.* (1982). Gallbladder function in the human female; effect of the ovulatory cycle, pregnancy, and contraceptive steroids. *Gastroenterology* **82**: 771-719.

イヌ胆嚢における CCK 及び motilin による調節

群馬大学医学部 第一外科学教室

鈴木 知 明, 高 橋 逸 夫

中 屋 光 雄, 伊 藤 漸

緒 言

消化管の空腹期収縮 (Szurszewski, 1969) が, motilin により体液性調整をうけている (Itoh *et al.*, 1976) ことは, 周知の事実である。一方, 胆嚢の体液性調節は古くから, cholecystokinin (CCK) によるものが知られているが (Banfield,

1975), 最近 motilin によっても胆嚢が収縮することが判明した (Itoh *et al.*, 1982)。本研究では, 胆嚢の収縮運動に加え, 胆嚢内胆汁のビリルビン及びナトリウムの濃度を測定し, 胆嚢の生理的作用を検討した。

方 法

雑種成犬 4 頭を用い、麻酔下、胃前庭部（幽門輪より 3 cm 口側）、十二指腸（膵管開口部対側）、及び胆嚢体部に、各々の輪状筋収縮がとれる方向に、force transducer を縫着した。transducer の導線は polygraph に接続して、各々の収縮を同時記録した。又、胆嚢底部から、Silastic tube を挿入、留置し、胆嚢内胆汁を採取し、ビリルビン及びナトリウム濃度を測定した。一方、上大静脈に留置した Silastic tube を介して採血し、血中 motilin 濃度を RIA 法にて測定した。

成 績

食後期の胆嚢収縮と胆嚢内胆汁

図 1 は、胃・十二指腸・胆嚢の収縮運動の摂食後の連続的变化と、胆嚢内胆汁の濃度変化を示している。摂食後の胆嚢の運動は、食直後期 (A)、律動期 (B)、不規則収縮期 (C) に分けられ、これらが連続的に変化した。律動期では、 $4.0 \pm 0.11 \sim 4.4 \pm 0.12$ 回/分の頻度をもつ phasic な収縮 (7.1 ± 0.45 g) が、tonic な収縮に重なっていた。胆嚢内胆汁のビリルビン及びナトリウムは、これらの時期に対応して、(A) では上昇し、(B)

になると下降し始め、(C) では再び上昇して、その中間においてプラトーになり、後半で下降を始めた。ビリルビン濃度の変化と、ナトリウム濃度の変化は、ほぼ平行していた（相関係数 0.838）が、(B) の後半や (C) の中間では、その変化に解離がみられ、いずれもナトリウムの変化がビリルビンの変化に先行していた。

2. 空腹期の胆嚢収縮と胆嚢内胆汁

胆嚢の不規則な収縮（図 1, C）は、胃・十二指腸の IMC の出現と共に、IMC と同期する一過性の強い収縮に移行した (D)。その収縮時間は、 5.2 ± 0.65 分で、最高収縮力は、 10.5 ± 0.87 g であった。ビリルビン濃度は、IMC 終了約 30 分後から上昇し始めた。しかし、次の IMC 終了時で軽度下降し (15.1 ± 0.74 mEq/L)、約 30 分後から再び上昇する段階的上昇曲線を示した（図 2）。これに対し、ナトリウムの変化は、IMC 終了約 15 分後に、大きく下降し、その後、除々に上昇するが、次の IMC 終了約 15 分で再び大きく下降した。すなわち、IMC の周期と同期して、大きく変動した。しかし、その最高値は 350 mEq/L を越えることはなかった。又、この時の血中 motilin の頂値は、ビリルビン及びナトリウム濃度の頂値と一致した。

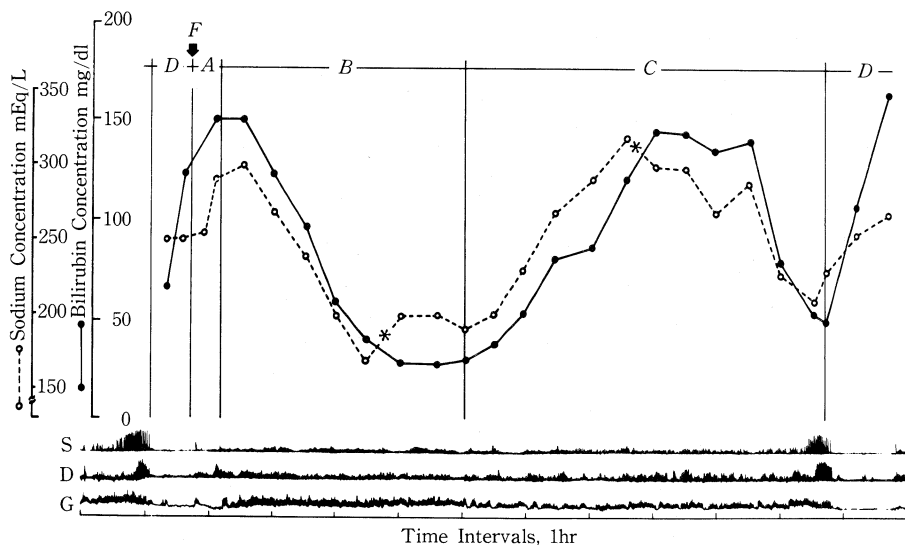


図 1. 摂食 (F) 後、胆嚢の収縮運動は、食直後期 (A)、律動期 (B)、不規則収縮期 (C)、空腹期 (D) と移行していき、それに対応して胆嚢内胆汁の濃度が変化する。

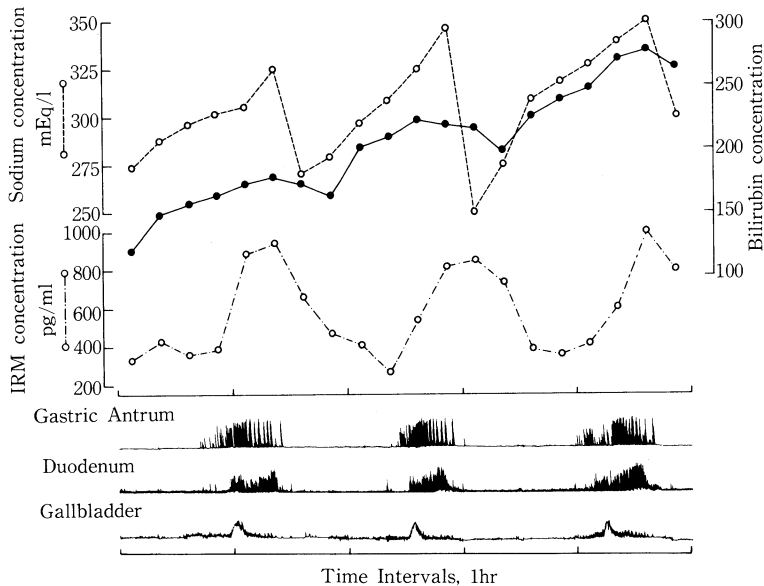


図2. 胆嚢には胃、十二指腸のIMCに同期して、一過性の強収縮がみられる。又、血中 motilin、胆汁中のビリルビン、ナトリウムは同期して変動した。

3. 外因性の CCK と motilin

外因性 CCK に対する胆嚢の収縮反応は、tonic な収縮であり、CCK-OP ($0.03 \sim 0.09 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{hr}$) の投与期間中、一定の緊張を保ったが、食後期の反応はこれに phasic な収縮 ($5.3 \pm 0.02 \text{ g}$) が重視した。ところが、motilin に対する作用は、空腹期のみで、一過性の tonic な収縮 ($10.8 \pm 0.66 \text{ g}$) が、 5.8 ± 0.32 分持続して基線に戻った。又、これら2つのペプチドの作用は、atropine ($0.025 \text{ mg}/\text{kg}$) で抑えられた。

考 察

胆嚢の体液性調節には、脂肪などの摂食によって十二指腸から放出される CCK が知られているが (Banfield, 1975), motilin は空腹期の収縮に関与することが判明した (Itoh *et al.*, 1982)。又、Peeters ら (1980) は、胆汁酸の十二指腸への排出が、IMC と同期して変動すると報告している。しかし、motilin の作用が胆嚢への直接作用か否かは不明である。CCK は胆嚢に対し、食後期に phasic な収縮を伴う tonic な収縮をひきおこし、胆嚢内胆汁及び肝胆汁の排出に関与し、その濃縮には作用しない。ところ

が、motilin は空腹期のみ増減をくり返し、胆嚢内胆汁の濃縮に関与する一過性の tonic な収縮をひきおこす。

このように、胆嚢胆汁を排出する食後期と胆嚢胆汁を濃縮する空腹期では、2つの異なった体液性因子が存在すると共に、胆嚢の収縮反応も全く異なっている。

文 献

- Banfield, W.J. (1975). Physiology of the gallbladder. *Gastroenterology* **69**: 770-777.
- Itoh, Z. *et al.* (1976). Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scand. J. Gastroent.* **11**, Suppl. **39**: 93-110.
- Itoh, Z. *et al.* (1982). Interdigestive gallbladder bile concentration in relation to periodic contraction of gallbladder in the dog. *Gastroenterology* **83**: 645-651.
- Peeters, T.L. *et al.* (1980). Bile acid output and the interdigestive migrating complex in normals and in cholecystectomized patients. *Gastroenterology* **72**: 634-638.
- Szurszewski, J.H. (1969). A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am. J. Physiol.* **217**: 1757-1763.

術中 MANOMETRY からみた胆管末端部括約筋運動とその意義

兵庫医科大学 第一外科学教室

鈴木 栄太郎, 岡本 英三, 桑田 圭司
朱 明義, 岡空 達夫

はじめに

胆石症あるいは胆嚢炎などにより胆嚢の機能が廃絶しているものや、胆嚢摘出術後患者においては、胆汁の十二指腸内排出における機械的調節は胆管末端部括約筋（以下括約筋）のみが司ることとなる。このことから括約筋運動を観察することは胆汁排出における括約筋作用を説明する上で不可欠なことであろう。今回我々は胆石症患者を対象として術中 pull-through 法により括約筋運動を観察し若干の知見を得たので報告する。

対象及び方法

胆嚢内結石症 29 例、総胆管結石症 15 例を対象とした。胆嚢内結石症では胆嚢管より、総胆管結石症では総胆管切開を行い結石除去の後切開部より manometric catheter を十二指腸まで挿入、pull-through 法により、十二指腸・括約筋・総胆管の各部位の内圧を測定する。括約筋部では catheter を静止しその運動を観察した。又各種消化管ホルモンや各種薬剤に対する括約筋運動の変化も観察しているが、今回は CCK-PZ (Boots & Eizai) 0.5 u/kg 静注による変化について述べる。

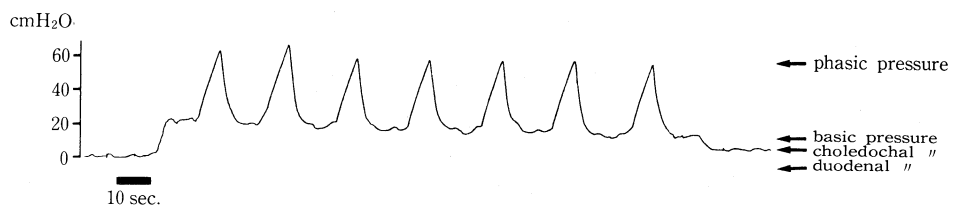
測定機器

Manometric catheter: polyethylene 製・長さ 100 cm・外径 1.67 mm・内径 0.95 mm・受圧孔は径 0.95 mm の側孔とし先端より 10 mm の位置に作製した。Transducer: Statham 社製 Physiological transducer model p 23-Db, Recorder: 日本光電社製 Multipurpose polygraph, paper speed 1 mm/sec., Infusion pump: Harvard 社製 Truth type model p 23 を使用し、perfusion は生理的食塩水 0.20 ml/min. とした。

結 果

図は実際の引抜き内圧曲線を示す。manometry のゼロ点は十二指腸内圧とした。catheter を十二指腸から引抜き受圧孔が括約筋部に位置すると圧曲線は急峻な立上りを示し、この部で catheter を静止すれば括約筋の律動的な収縮弛緩運動が記録される。更に catheter を引抜き総胆管内圧を測定し圧測定を終了する。図に示した症例は phasic pressure 60 cmH₂O, basic pressure 20 cmH₂O, interval 21 sec で律動的な収縮弛緩運動を営んでいることを示す。

括約筋にみられるこの律動的な収縮弛緩運動



phasic pressure: 60 cmH₂O, basic pressure: 20 cmH₂O, choledochal pressure: 10 cmH₂O,

interval: 21 sec

図 1. 胆管末端部括約筋の術中 manometry

表1. 術中 manometry による phasic, basic pressure, interval.

上段: 胆嚢内結石症と総胆管結石症の比較。

下段: 胆嚢内結石症の胆嚢炎の有無による比較。

	phasic pressure (cmH ₂ O)	basic pressure (cmH ₂ O)	interval (sec.)
CHOLECYSTO- LITHIASIS (n=29)	63.4±17.4	20.3±9.4	24.7±12.6
CHOLEDOCHO- LITHIASIS (n=15)	64.9±18.5	19.6±9.0	19.2± 5.2
CHOLECYSTOLITHIASIS			
CHOLECYSTITIS (-)~(+) (n=20)	58.9±14.9*	17.5±8.6**	26.5±12.4
CHOLECYSTITIS (+)~(++) (n=9)	72.8±19.6* *p<0.05	26.0±9.0** **p<0.025	20.9±12.9 (mean±S.D.)

の生理学的意義は、我々が術後に行っている sphincteric manometry と cine-cholangiogram を同期させて行う cine-cholangiomanometry で観察すると、収縮相では括約筋は十二指腸側から順次肝側に向って収縮し、このとき manometry では立上りの収縮波として記録され、弛緩相では括約筋は肝側から十二指腸に向って弛緩し、この弛緩終末相に一致して造影剤は一挙に十二指腸に排出される¹⁾。

表は胆嚢内結石症 29 例、総胆管結石症 15 例の phasic 及び basic pressure, interval の mean±SD を示す。両群間に統計学的な有意差は認められず、phasic 約 60 cmH₂O, basic 約 20 cmH₂O, interval 約 20 sec. であった。しかし胆嚢内結石症でも、DIC で明瞭に胆嚢が摘出され収縮能も良好な症例や、術中所見でもほとんど胆嚢炎を認めないが、あっても極く軽度の症例群 (n=20) と、DIC で胆嚢造影陰性例や術中所見で胆嚢炎を認める群 (n=9) とを比較すると phasic, basic pressure とともに後者が高い、interval も後者の方が短い傾向にはあるが統計学的な有意差はなかった。この結果は胆嚢がその機能を失ったときは所謂“胆嚢一括約筋協調運動”が失われ、括約筋運動が変化してくることを示唆しているものと考えている。

次に CCK-PZ 0.5 u/kg 静注による括約筋運動の変化について述べる。cahteter を静止し括

約筋の律動的な収縮弛緩運動が記録されているとき、CCK-PZ 0.5 u/kg を bolus injection すると括約筋運動は直ちに停止しその basic pressure を維持する。その後症例により多少の差がみられるが 4~7 分で再び括約筋運動が記録された。再現する波形は phasic pressure が低く (basic pressure は不変) interval の長いものであるが数分後には元の波形に復する。この結果は術後生理的な状態で施行した manometry の結果と全く同一であることから、術中 manometry により括約筋の生理を論ずることが妥当であると考えている。

ま と め

胆石症に対し術中 pull-through 法により括約筋運動を観察し、1. 括約筋運動は胆嚢機能が保持されているか否かにより変化してくることが示唆された。2. 術中 manometry においても、生理的な状態における括約筋運動と基本的には同一であり、括約筋の生理を検討する上で術中 manometry は有用であると考えられた。

文 献

- 鈴木栄太郎, 岡本英三(1983). 胆嚢摘出術後患者の胆汁排出機序. 日平滑筋誌 19: 37-45.

ラット子宮縦走筋の oxytocin, carbachol による収縮に およぼす estrogen, progesterone の影響

東北大学医学部 産科学婦人科学教室
井戸川 敏彦, 佐藤 章, 鈴木 雅洲

山形県立新庄病院産婦人科
経塚 光夫

はじめに

子宮筋の収縮におよぼす estrogen, progesterone の影響は古くから論じられている。また、収縮に使われる Ca^{2+} のソースとしては、細胞外からの Ca^{2+} の流入と細胞内 Ca-store からの Ca^{2+} の放出があるとされているが、細胞内の Ca^{2+} の動態や細胞内 Ca-store の機能についてはまだ不明な部分が多い。本研究では脱分極筋を用いて、外液の Ca^{2+} を free にした状態で carbachol や oxytocin を作用させた時の細胞内 Ca-store の機能と、これにおよぼす estrogen, progesterone の影響について検討した。

実験材料および方法

Wistar 系処女ラット (150~200 g) の子宮体部縦走筋を実験に使用した。去勢後 7 日間を経過したものを対照群 (O_0 群) とし、去勢 7 日後に estradiol 50 μg を投与し、その 48 時間後に実験に使用したものを E_2 群とした。estradiol 50 μg 投与 48 時間後より estradiol 50 μg と progesterone 3 mg を連続 3 日間投与し、最後の投与の 24 時間後に実験に使用したものを P 群とした。実験に使用したラットはすべて陰スミアを採取し、検鏡して生理作用を確認した。子宮筋はラット子宮体部のほぼ同一とみなされる部位より摘出し、実体顕微鏡下に巾約 150 μm 、長さ 2 mm の筋線維束として切り出し、chamber 内で水平に固定し等尺性に張力を測定した。実験手順は、経塚ら (経塚ら, 1982) が報告した方法に準じ、K, Ca, HEPES-Tris, dextrose, sucrose をそれぞれ 154, 2, 5, 5.6, 44

mM 含む溶液 (high K 溶液) に筋束をインキュベートし、細胞内に Ca^{2+} を取り込ませた後、high K 溶液から Ca を除き、かわりに膜の安定のために Mg を等量、EGTA を 4 mM 含む Ca-free 溶液 (G_4 溶液) に溶液をかえて張力を resting level までもどす (washing)。その後に carbachol あるいは oxytocin あるいは carbachol を含む G_4 溶液にかえると、一過性の収縮が得られる。この収縮は細胞外液が Ca-free となった状態で生じることから、carbachol, oxytocin によって細胞内に Ca-store から Ca^{2+} が放出されたために惹起されたものと考えることができる。従って、この収縮を指標として、 O_0 , E_2 , P 各群について種々の条件下で細胞内 Ca-store の機能を検討した。また、低 Ca 濃度溶液を作る場合には Ca と EGTA の pH 7.40 での見かけの結合定数を $10^{6.9}$ として計算した。実験室の室温は $28 \pm 2^\circ\text{C}$ に保った。

成績

1. oxytocin の washing time の curve と carbachol の washing time の curve のいずれにおいても、 O_0 , E_2 , P の各群間に差はなかった。

2. 外液の Ca 濃度が低い場合には、 O_0 群に比較して E_2 群, P 群の carbachol による収縮は小さくなった。ED₅₀ では $p < 0.001$ で差が生じた。

3. oxytocin の本来の washing time の curve と carbachol を作用させた後の oxytocin による washing time の curve はほぼ平行になった。

4. carbachol の本来の washing time の

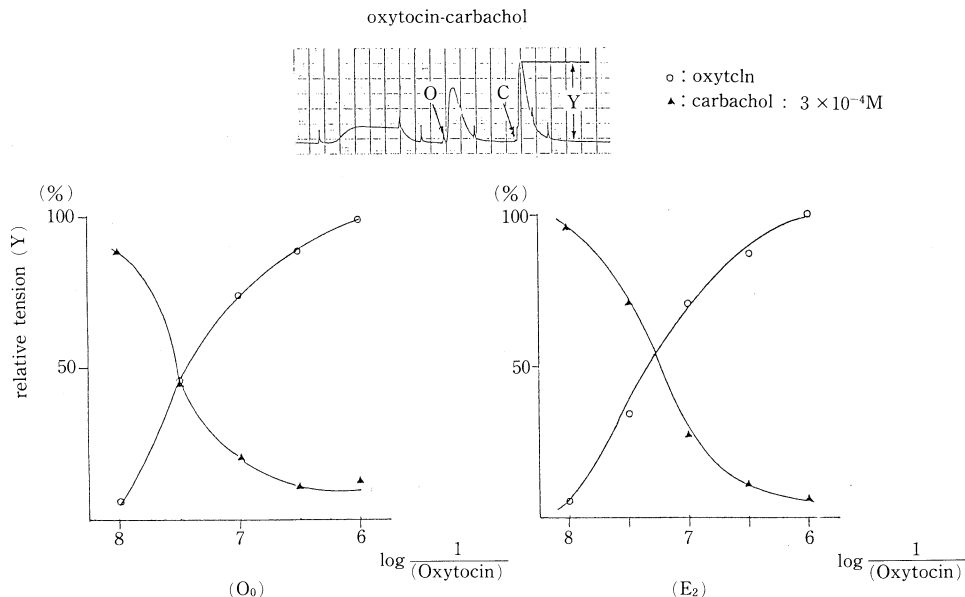


Fig. 1 Dose-response curve

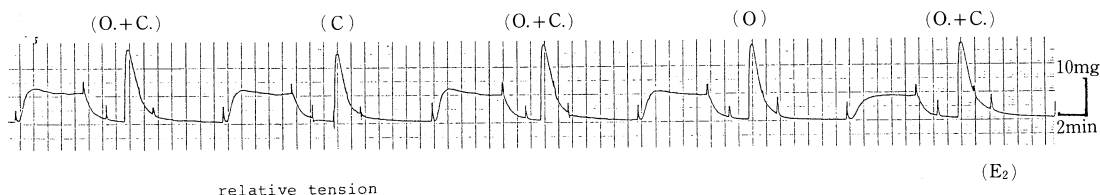


Fig. 2 Transient contraction by oxytocin & carbachol

curveと、oxytocinを作用させた後のcarbacholによるwashing timeのcurveはほぼ平行になった。

5. oxytocinとcarbacholを前後して作用させたdose-response curveはmirror imageを描いた (Fig. 1).

6. oxytocinとcarbacholによる一過性収縮のそれぞれの相対的な大きさは、 O_0 群ではoxytocin < carbacholであり、 E_2 群ではoxytocin \approx carbacholであり、P群ではoxytocin > carbacholであった。

考 按

成績1により、細胞内から細胞外への Ca^{2+} のleakに関しては、細胞内Ca-storeからのleakも含めて、estrogen, progesteroneは影響をおよぼさないと考えられた。また、成績2か

ら、外液のCa濃度が低い場合には細胞内Ca-storeへの Ca^{2+} の取り込みがestrogen, progesteroneによって抑制されたと考えられる。しかし、このことは生理的溶液でのestrogen, progesteroneの収縮抑制作用とも関連するので更に検討を要する。成績3, 4から、carbacholとoxytocinに反応する細胞内Ca-storeは3分間のwashing timeをとれば、carbacholやoxytocinを作用させた後でも変化せず同様に反応するということが考えられた。更に、成績5 (Fig. 1)からは、はじめのoxytocinにより細胞内Ca-storeから一部の Ca^{2+} が放出され、Carbachol $3 \times 10^{-4} M$ で残りの Ca^{2+} が放出されたと考えると、carbacholとoxytocinは細胞内Ca-storeの同じ部位に作用し、しかもcarbacholとoxytocinに反応する細胞内Ca-storeにおいては、収縮と結びつく細胞内Ca-

store の Ca^{2+} の容量は一定であることが考えられた。以上の結果と成績 6 (Fig. 2) を統合して考えると、細胞内 Ca-store の機能に関して次の 2 つのことが示唆された。すなわち、i) 細胞内 Ca-store には oxytocin のみに反応する部位と、carbachol のみに反応する部位と、両者のどちらにも反応する部位があり、大部分は両者のどちらにも反応する部位である。ii) estrogen は oxytocin に反応する部位の比率を

増加させ、progesterone は carbachol に反応する細胞内 Ca-store の部位の比率を減少させる。

文 献

経塚光夫, 井戸川敏彦, 山辺紘猷, 佐藤 章, 鈴木雅洲 (1982). ラット子宮縦走筋の Ca free high K 溶液内での収縮. 日平滑筋誌 18: 139.

子宮筋カルモジュリンの妊娠時, エストラジオール, プロジェステロン投与時における動態と子宮筋収縮

奈良県立医科大学 産婦人科学教室

小坂井 秀 宣, 飯 岡 秀 晃, 高 山 辰 男
平 岡 克 忠, 森 山 郁 子, 一 條 元 彦

緒 言

分娩生理を理解する上で、カルモジュリンが平滑筋収縮機構にいかなる役割を果しているか検討することは、極めて有用なことである。今回、カルモジュリン量の推移ならびにエストロジェン、プロジェステロンによるカルモジュリン量の変動を子宮張力との関係を含めて考察した。

材 料

1. Wister 系幼若ラット (生後 20-22 日) にエストロジェン $0.5 \mu\text{g/g body weight}$ またはエストロジェン $0.5 \mu\text{g/g body weight}$ + プロジェステロン $50 \mu\text{g/g body weight}$ を筋注し、投与前、投与後 18 時間、24 時間、48 時間、72 時間、96 時間に子宮筋を摘出し、子宮筋カルモジュリン量と子宮筋張力を測定した。
2. Wister 系成熟ラットについて、去勢 3 週間後、および妊娠各期に子宮筋を摘出し、カルモジュリン量を測定した。
3. ヒト子宮筋腫における非妊期、妊娠初期の子宮摘出標本および帝王切開時の子宮筋を用

いて、カルモジュリンを測定した。

方 法

1. カルモジュリン量測定: 子宮内膜を除去した後の子宮筋を、10 mM イミダゾール, 1 mM 2-メルカプトエタノール緩衝液中にてホモジネートとし、10 5000×g 1 時間遠心操作により得た上清を試料として、RIA 法により測定した。
2. 子宮筋張力測定: カルシウム除去液中にて子宮筋弛緩長を測定し、その後、10 mm 長の子宮筋切片を切り出し、ロックリンゲル液中につるし、95% O_2 + 5% CO_2 通気下で、iso-metric contraction を記録した。最大張力は AC 6~12 V/cm, 5 秒間通電時の最大収縮をもって示した。

成 績

ヒト子宮筋カルモジュリン量は非妊時、 $2.85 \mu\text{g/g wet weight}$ 妊娠 22 週では $3.5 \mu\text{g/g wet weight}$ 妊娠 40 週には $4.9 \mu\text{g/g wet weight}$ に増加した。すなわち妊娠 40 週のカルモジュリン量は非妊時の約 1.5 倍となった。非妊時、

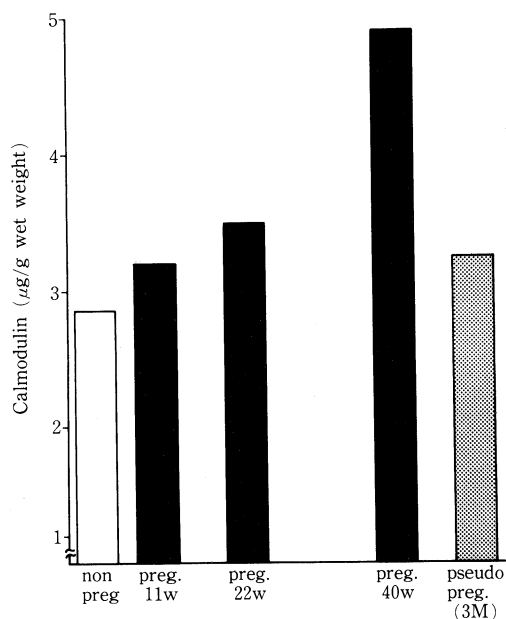


図1. Changes of calmodulin concentration in the human myometrium during pregnancy.

pseudo-pregnancy therapyを行なった場合にも同じくカルモジュリン量は増加した(図1)。

2. ラット子宮筋カルモジュリン量も妊娠経過とともに増量し、妊娠18日には去勢時の約2倍となった。

3. 去勢ラットにエストロゲン $50 \mu\text{g/g}$ body weight 投与した場合、カルモジュリン量は増加し、エストロゲン $50 \mu\text{g/g}$ body weight + プロゲステロン $50 \mu\text{g/g}$ body weight 同時投与によりこのカルモジュリン量の増加は抑制された。

4. 幼若ラットにエストロゲン単独投与又はエストロゲンおよびプロゲステロンの同時投与を行なった場合の子宮筋カルモジュリン量の変動は、エストロゲン単独投与により増加し、プロゲステロンの添加により抑制されることを知った。

5. 幼若ラットにエストロゲンを48時間間隔で2回投与した群と、エストロゲンを投与し、48時間後にエストロゲンとプロゲステロンを投与した群とにおいて、子宮筋カルモジュリン量を比較した。同じくエストロゲンによりカルモジュリン量は増加するが、48時間

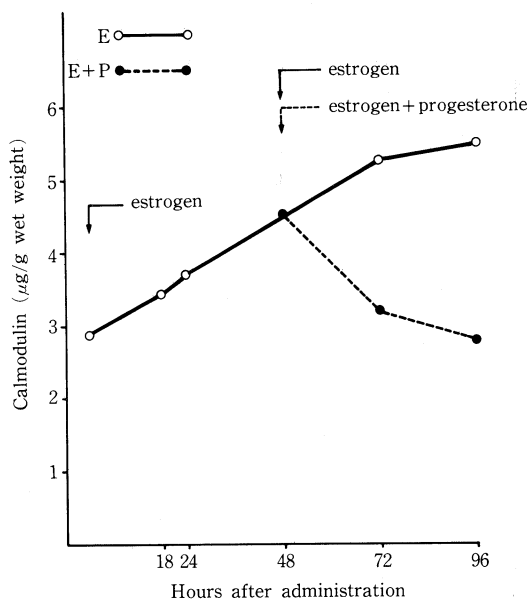


図2. Calmodulin concentration in the young rat myometrium was increased by injection of $0.5 \mu\text{g/g}$ body weight of estrogen. This increasing was inhibited by injection of $50 \mu\text{g/g}$ body weight of progesterone.

後のプロゲステロン添加によって、この増加は抑制されることを知った(図2)。

6. 幼若ラットにエストロゲンを単独投与した群、または、エストロゲンおよびプロゲステロンを同時投与した群において、子宮筋の最大張力は、時間経過に従って、直線的増大しかつ両群間の最大張力に有意差は認められなかった。

考 察

子宮筋カルモジュリン量は、妊娠により増加する。またエストロゲンは子宮筋カルモジュリン量を増加させ、プロゲステロンはこの増加を抑制させることを知った。しかしながら子宮筋最大張力は必ずしもカルモジュリン量と相関関係を示すとはかぎらない。カルモジュリンは子宮筋収縮に少なからず深い関係があることは周知のとおりであるが、子宮筋収縮機構に關与する他の因子についての検討もふまえて今後の知見が望まれる。

文 献

- Andersen, B., Osborn, M. and Weber, K. (1978). Specific visualization of the distribution of the calcium dependent regulatory protein of cyclic nucleotide phosphodiesterase (modulator protein) in tissue culture cells by immunofluorescence microscopy: mitosis and intercellular bridge. *Cytobiologie* 17: 354-364.
- Chafouleas, J.G. et al. (1979). Calmodulin. *J. Biol. Chem.* 254: 10262-10267.
- Dedman, J.R., Welsh, M.J. and Means, A.R. (1978). Ca^{2+} -dependent regulator. *J. Biol. Chem.* 253: 7515-7521.
- Van Eldik, L.G. and Watterson, D.M. (1981). Reproducible production of antiserum against vertebrate calmodulin and determination of the immunoreactive site. *J. Biol. Chem.* 256: 4205-4210.
- Wallace, R.W. and Cheung, W.Y. (1979). Calmodulin. *J. Biol. Chem.* 254: 6564-6571.

N-(6-aminohexyl)-5-chloro-*l*-naphthalenesulfonamide (W-7) の 腸管平滑筋に対する影響

東北大学医学部 応用生理学教室
丸 山 武 夫, 福 士 靖 江

はじめに

各種組織において、ナフタレンスルホンアミド系誘導体の N-(6-aminohexyl)-5-chloro-*l*-naphthalenesulfonamide (W-7) は、 Ca^{2+} 依存性の phosphodiesterase 阻害作用のほか、カルモジュリン関与の生理現象を阻害することはよく知られている(Hidaka ら, 1978 a; Hidaka ら, 1978 b). W-7 は平滑筋組織のうち、血管平滑筋組織においては、その収縮作用に対して抑制的に作用する(Kanamori ら, 1981). しかしながら、W-7 の腸管平滑筋組織に対する観察はなく、その作用機序に対する作用はいまだ明らかにされていない. 本実験は、腸管平滑筋の生理特性を明らかにするため、摘出腸管平滑筋組織の収縮、培養平滑筋細胞の膜電気特性および培養平滑筋細胞間の物質移動に対して、W-7 がどのように働くのかに注目して観察をおこなった.

方 法

雄モルモットから約 1 cm の結腸組織標本を摘出し、その張力反応を等尺的に記録した. 交流

フィールド刺激は最大張力を示す 50 Hz, 2 V/cm を用いた. 高 K^+ Ringer 液は Na^+ と置換して等張液とした. 雄モルモット結腸紐由来(丸山, 1982)の培養平滑筋細胞を用いた. 培養平滑筋細胞は培養液(75% Ham's F10 + 25% virus-screened FCS)を含んだ培養皿(60×15 mm, Falcon, No 3002)で 5% CO_2 , 5% O_2 , 90% 空気のもとで湿度 100%, 37°C, pH 7.4 に保ちながら培養をおこなった. 培養液は 3 日に 1 度交換をおこなった. 細胞膜電位変化は 3 M KCl + 10 mM K-citrate を含んだガラス微小電極によっておこなった. 微小電極の抵抗は 80~95 M Ohm, 尖端電位は 5 mV 以下のものを選んで使用した. 細胞膜電位、膜電位変化の記録は、ガラス微小電極を培養平滑筋細胞に穿刺して、3 日以上静止膜電位が安定しているものを選んでおこなった. 培養平滑筋細胞間の物質移動には蛍光物質の 50 mM 6-carboxyfluorescein を pH 7.4 に調節し、ガラス微小電極に充填し、電気泳動的に細胞内に注入し、経時的に蛍光物質の細胞間の移動を観察した.

結 果

1. 摘出腸管平滑組織の収縮

図1aは K^+ 拘縮に対するW-7の効果を観察したものである。W-7投与によって、摘出結腸紐の収縮作用は著しく抑制された。この K^+ 拘縮に対する抑制作用は 10^{-6} M/l W-7の濃度で効果をあらわし、 10^{-4} M/l W-7で最大を示した。さらに平滑筋組織の収縮作用を確かめるため、交流刺激に対するW-7の効果を観察した。図1bに示されるように、 10^{-6} M/l W-7投与によって、摘出結腸紐の交流刺激による収縮作用は、経時的に抑制され、かつこの抑制作用は、W-7の除去によって回復する傾向を示した。これらのことから、W-7は腸管平滑筋組織において、その収縮系に抑制的に作用することが明らかとなった。

2. 培養平滑筋細胞の細胞連結

形態的観察：コンフルエント形成の培養平滑筋細胞に6-carboxyfluoresceinを電気泳動的に注入すると経時的に蛍光物質は隣接した平滑筋細胞に移動し拡がる。しかしながら、 10^{-4} M/l W-7を含んだ培養液で処理した培養平滑筋細胞に6-carboxyfluoresceinを電気泳動的に注入しても蛍光物質の拡がりには観察できなかった。

電気的観察：培養平滑筋細胞は培養中収縮、興奮という平滑筋細胞の基本的生理特性を有する。また培養平滑筋細胞は自発性の活動電位を

発生する。しかしながら、W-7の投与によって、活動電位の放電間隔は長くなり、膜電位は過分極となり、自発性の活動電位は停止した。このとき細胞内通電法によって、脱分極電位を与えると、与えた電位の大きさに伴って活動電位が発生した。 10^{-4} M/l W-7を含んだ培養液で1時間処理した培養平滑筋の膜電位は -20 mVから -30 mVの値を示し、膜電位依存性の活動電位は観察できなかった。

培養平滑筋細胞は細胞内通電法によって、隣接した細胞は形態のみならず電気的結合をしている。 10^{-4} M/l W-7を含んだ培養液で1時間処理すると、隣接した培養平滑筋細胞の電気的結合は観察できなかった。

考 察

W-7は血管平滑筋組織と同様に、腸管平滑筋組織の収縮機序に抑制的に作用することが明らかになった。W-7やフェノチアジン誘導体は各種組織において、 Ca^{2+} 依存性のカルモジュリン特性を阻害し、それぞれの細胞の生理現象を抑制することが知られている(Weiss and Levin, 1978)。W-7の腸管平滑筋組織の収縮抑制作用、培養平滑筋細胞の自発性活動電位の抑制、培養平滑筋細胞間結合の阻害のそれぞれの作用機序についての関連性については明らかでない。しかしながら、W-7は平滑筋組織の収縮・興奮という基本的な生理現象に効果のあることが明らかとなった。

文 献

- Hidaka, H., Yamaki, Y., Asano, M. and Totsuka, T. (1978 a). Involvement of calcium in cyclic nucleotide metabolism in human vascular smooth muscle. *Blood vessels* 15: 55-64.
- Hidaka, H., Asano, M., Iwadare, S., Matsumoto, I., Totsuka, T. and Aoki, N. (1978 b). A novel vascular relaxing agent, N-(6-aminohexyl)-5-chloro-naphthalenesulfonamide which affects vascular smooth muscle actomyosin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 207: 8-15.
- Kasamori, M., Naka, M., Asano, M. and Hidaka, H. (1978). Effects of N-(6-aminohexyl)-5-chloro-naphthalenesulfonamide and other

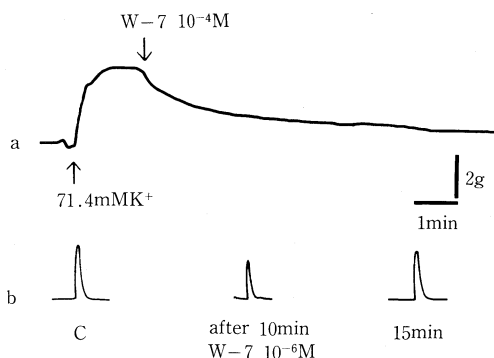


図1. 摘出結腸紐の収縮に対するW-7の効果。
a; K^+ 拘縮に対するW-7の効果
b; 交流フィールド刺激に対するW-7の効果
c; 対照, 10 min; W-7 (10^{-6} M/l) 投与後10分, 15 min; W-7除去後15分。

- calmodulin antagonists (calmodulin-interacting agents) on the calcium-induced contraction of rabbit aortic strips. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **217**: 494-499.
- 丸山武夫(1982). 培養平滑筋細胞の電気特性. 日平滑筋誌 **17**: 297-298.
- Weiss, B. and Levin, R.M. (1978). Mechanism for selectively inhibiting the activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase and adenylate cyclase by antipsychotic agents. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* **9**: 285-303.