日平滑筋誌 (Jap. J. Smooth Muscle Res.) **13**, 185-205, 1977.

第19回 日本平滑筋学会総会講演抄録

会 長　東北大学医学部名誉教授　山 形 敞 一
昭和52年8月16, 17日　仙台市, 電力ホール

シ ン ポ ジ ウ ム I

消化管ホルモンと消化管運動

司会　東北大学名誉教授　槇　哲 夫
東 北 大 学 教 授　後 藤 由 夫

1. 食道下端括約能とガストリン・セクレチン

東北大学医学部　第三内科学教室　本郷 道夫, 石森 章
山形 迪, 川村 武, 長崎 明男, 小泉 文明
中目 千之, 佐藤 恒明, 鵜浦 章, 後藤 由夫

これまで, 食道下端括約圧 (以下 LES 圧) の生理的調節及び各種疾患にみられる調節障害時に消化管ホルモンの演ずる役割について検討するため, 各種消化管ホルモンを始めとする刺激剤の外来投与に対する LES 圧の反応, 血中ガストリンと LES 圧との関係について報告してきたが, 今回は, 血中セクレチンの動態をも加え検討した.

LES 圧は open-tip 法[1,2] により, 静止圧および各種刺激剤投与時の括約圧の変化を測定し, cmH_2O にて表現し, 血中ガストリン及びセクレチンは RIA により測定した.

方法ならびに成績

A. 臨 床 実 験

1. 外因性ガストリン及びセクレチンに対する健康正常人 LES 圧の反応

健康正常人5名に対し早朝空腹時に, AOC-tetragastrin 1 μg/kg あるいは AOC-tetragastrin 1 μg/kg+エーザイ・セクレチン 0.5 U/kg を1分間で静注し, LES 圧の経時的変動を測定した. AOC-tetragastrin 単独投与では1分及び5分で LES 圧の有意の上昇をみたが, セクレチンとの併用投与群では有意の上昇はみられず, むしろ10分及び15分で有意の低下があり, 両刺激間の比較でも, 10分及び15分で有意の差がみられ, セクレチンの LES 圧低下作用によるものと考えられた (図1). すなわち, ガストリンは LES 圧を上昇させ, セクレチンは, ガストリンによる LES 圧の上昇を低下させ, 拮抗関係にあることが認められた[3].

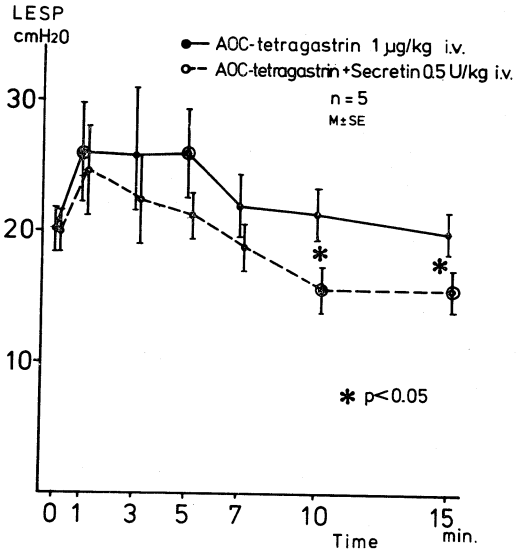


図1 Influence of secretin on LESP response to AOC-tetragastrin
⊙◎は前値に対し $p<0.05$
*は両刺激間の比較で $p<0.05$

2. 逆流性食道炎の LES 圧と外因性および内

因性ガストリン・セクレチン

各種疾患における LES 圧は表1に示す様であり，健康正常人に比して，逆流性食道炎の患者では低下していることが認められる（表1-1）.

表 1-1　Resting LES pressure in various clinical entities

Subject	n	LESP (cmH_2O)
Normal subjects	20	13.1±1.7
Gastric ulcer	6	12.8±1.4
Duodenal ulcer	5	13.7±1.4
Hiatal hernia without esophagitis	5	12.8±1.4
Esophagitis with hiatal hernia	5	10.2±1.2*
Esophagitis without hiatal hernia	5	10.1±1.2*
Esophagitis following Billroth-II gastrectomy	5	6.9±1.2*

* $p<0.01$

一方，逆流性食道炎の発生機序において重要な位置を占める胃液分泌を検討すると，逆流性食道炎患者では，健康人に比して特に胃液分泌の亢進は認められず，むしろ，酸・ペプシン分泌ともに軽度の低下の傾向を示しており，逆流性食道炎の発生機序においては，胃液の食道内逆流を可能にする LES 圧の調節障害が極めて重要な意義を有することが明らかである（表1-2）.

表 1-2　Gastric analysis

	R.E.	Normal	
BAO	1.1±1.1	3.5±3.3	mEq/hr.
MAO	7.9±5.5	11.6±5.2	
BPO	58.3±49.4	166.7±78.7	Tyr.mg/hr.
SPO	161.2±95.8	226.9±59.3	

R.E.-Reflux esophagitis

そこで，逆流性食道炎患者および健康正常人に対し，AOC-tetragastrin 0.5 μg/kg 静注，metoclopramide 10 mg 静注にて刺激を行なうと，いづれの刺激に対しても健康正常人では LES 圧の上昇を示すのに対し，逆流性食道炎患者では，AOC-tetragastrin に対する反応性の低下が認められる一方，metoclopramide に対する反応性が良く保たれている[9,10]．したがって，ガストリンに対する反応性の特異的な低下が逆流性食道炎の発生機序を考える上で重要である[4,5]と考えられる（図2）.

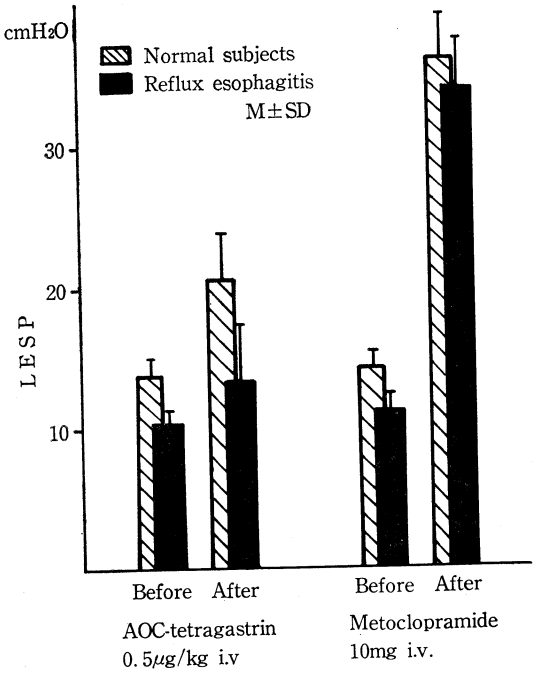


図 2.　LESP response to AOC-tetragastrin and metoclopramide in normal subjects and patients of reflux esophagitis

そこでさらに内因性消化管ホルモンの立場から，逆流性食道炎患者15名に対し，test meal を負荷し[6,7]，LES 圧と血中ガストリン及びセクレチン濃度を経時的に測定し，健康正常人6名と比較検討した（逆流性食道炎患者：♂10，♀5，平均年令51才，健康正常人：♂6，平均年令23才）.

test meal は市販の固型スープを水に溶かし，脂肪成分を除き，1M $NaHCO_3$ で pH 7.0 に調整したもの 200 ml を用い，検査時 37°C に加温して，tube より直接胃内へ注入した．test meal 中の蛋白成分は，200 ml 中 1.56 g である.

test meal 投与前の LES 静止圧は，逆流性食道炎患者では健康人に比較して低値を示したが，test meal 投与後，5分で有意の上昇を認めた．一方，健康人では，5, 20, 30分で有意の上昇を認めた．逆流性食道炎患者と健康人との比較では，10分以後30分まで有意の差がみられ，逆流性食道炎患者では，test meal に対する LES 圧の反応が健康人に比べ低下していることが認められた（図3-上）.

この時の血中ガストリンの反応は，逆流性食道

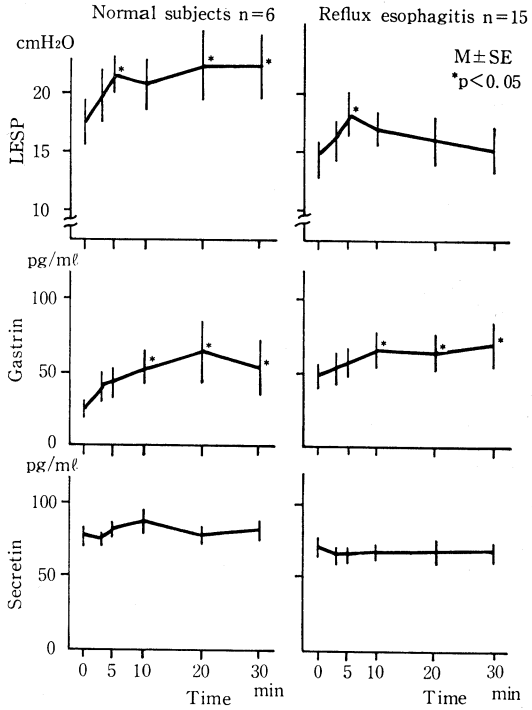


図 3. Comparison of LESP-, gastrin- and secretin-responses to test meal

炎患者，健康人とも，test meal 投与によって上昇がみられ[6,7]，10分以降では，両群とも有意の上昇を認めたが，両群間の比較では逆流性食道炎患者では，健康人より常にやや高い傾向にあるものの，有意の差は認められなかった（図3-中）．

これに対して血中セクレチンの反応は，test meal 投与の刺激において両群ともに有意の変動はなく，また両群間に有意差も認められなかった（図3-下）．

すなわち，以上の成績を綜合して，LES 圧，血中ガストリン及び血中セクレチンの関係を検討すると，逆流性食道炎患者に認められる test meal 刺激後の LES 圧反応の低下は，血中ガストリンの低下，あるいは血中セクレチンの上昇によるものではなく，むしろ，血中ガストリンの上昇にもかかわらず，それに対する反応性が低下している[5]ためと考えられた．

B. 動 物 実 験

十二指腸塩酸潅流により，セクレチンの血中放出が促される[8]ことにもとずき，イヌを用いて内因性セクレチンの LES 圧におよぼす影響を観察した．

3頭の雑種成犬に対し，十二指腸瘻を設置し，十二指腸内に 0.1 N HCl 50 mℓ を注入して LES 圧，血中ガストリン及びセクレチンを経時的に測定した．

実験は12時間以上絶食の後，Pentobarbital 30 mg/kg 静注麻酔下に行ない，潅流液は約1分間で注入した．

0.1 N HCl の潅流により LES 圧は最初低下し，3分では有意の低下を示したが，5分で潅流開始前の水準に復し，以後漸増し，20分以後，有意の上昇を示した．一方，対照とした生理食塩水潅流では，LES 圧の有意の変動はなく，20分以降，塩酸潅流群との間に有意の差が認められたが，これは，塩酸潅流群での LES 圧上昇によるものである（図4-上）．

この時の血中ガストリンは，塩酸潅流群と生食潅流群ともに有意の変動はなく，両群間にも有意差は認めなかった（図4-中）．

一方，血中セクレチンは塩酸潅流により，3分より10分まで有意の上昇を示し，以後，潅流前

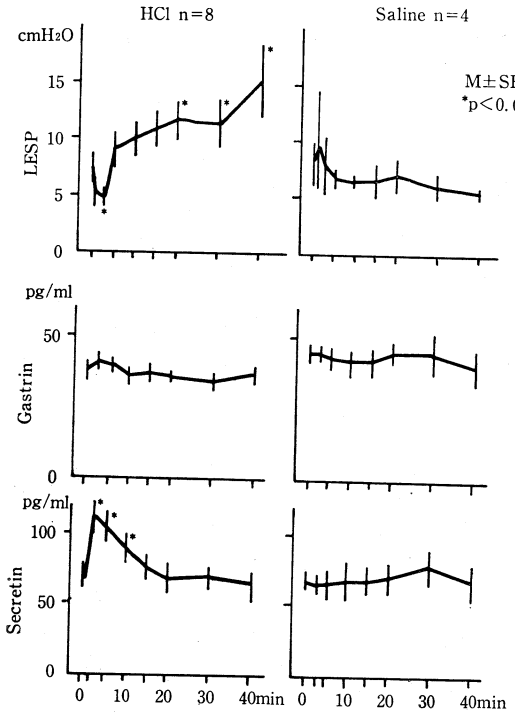


図 4. Comparison of LESP-, gastrin- and secretin-responses to duodenal perfusion in dogs

値に復した[8]．生食灌流群では，有意の変動はなく，塩酸灌流群との間では，3分及び5分で有意の差が認められた（図4-下）．

以上の動物実験において，十二指腸塩酸灌流により，灌流開始後間もなくLES圧の一時的低下の時期とほぼ同じ時期に血中セクレチンの上昇がみられたが，このことは，塩酸灌流によるLES圧の初期の低下は内因性セクレチンの放出によることを示唆していると考えられる[3]．これに対し，塩酸灌流によるLES圧の初期低下の後にみられた後期のLES圧の上昇は，血中ガストリンあるいはセクレチンの変動とは無関係であり，未知の因子によって左右されていると思われる．

結　論

1. ガストリンはLES圧を上昇させ，セクレチンはLES圧を低下させる．しかし，イヌを用いた十二指腸塩酸灌流実験で明らかになったように，ガストリン，セクレチン以外にもLES圧の生理的調節に影響を与える未知の因子の存在が示唆される．

2. 逆流性食道炎患者では，LES静止圧が低く，しかもtest meal経口投与，AOC-tetragastrin投与に対する反応性が低下しているが，metoclopramideに対する反応性は比較的良く保たれており，ガストリンに対する反応性が特異的に障害されていると思われる．

文　献

1. Code, C.F. and Schlegel, J.F.: The pressure profile of the gastroesophageal sphincter in man: An improooved method of detection. *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic* **33**: 406–414, 1958.
2. Dodds, W.J. *et al.*: A rapid pull-through technique for measuring lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* **68**: 437–443, 1975.
3. Cohen, S. and Lipshutz, W.: Hormonal regulation of human lower esophageal sphincter compentence: Interaction of gastrin and secretin. *J. Clin. Invest.* **50**: 449–454, 1971.
4. Nagasaki, A. *et al.*: Response of lower esophageal sphincter pressure to beef soup or AOC-tetrapeptide stimulation in esophagitis. *Tohoku J. Exp. Med.* **121**: 91–97, 1977.
5. Farrell, R.L., Castell, D.O. and McGuigan, J.E.: Measurements and comparisons of lower esophageal sphincter pressure and serum gastrin levels in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* **67**: 415–422, 1974.
6. McCall, I.W. *et al.*: Relationship between changes in plasma gastrin and lower oesophageal sphincter pressure after meals. *Brit. J. Surg.* **62**: 15–18, 1975.
7. Nebel, O.T. *et al.*: Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion. *Gastroenterology* **63**: 778–783, 1972.
8. Chey, W.Y. *et al.*: Radioimmunoassay of secretin; further studies. In *Gastrointestinal hormones*, edited by J.C. Thompson, Austin, 1975, University of Texas Press, pp. 283–294.
9. Cohen, S. *et al.*: The effect of oral and intravenous metoclopramide on human lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* **70**: 484–489, 1976.
10. Stancin, C. and Bennett, J.R.: Metoclopramide in gastroesophageal reflux. *Gut* **14**: 275–279, 1973.

2. 消化管ホルモンと胃・空腸運動機能

奈良県立医科大学　第一外科学教室　村田　省吾，白鳥　常男

消化管ホルモンの胃腸運動に及ぼす影響について，筋電図学的，並びにレ線透視映画により観察し，検討した．

I. イヌ胃筋電図による観察

A. 実験方法

体重10～15kgの雑種成犬を用い，ケタラール（塩酸ケタミン）静脈麻酔下に，無菌的に開腹し，胃前壁大彎側に胃体部から幽門洞部にかけて4個

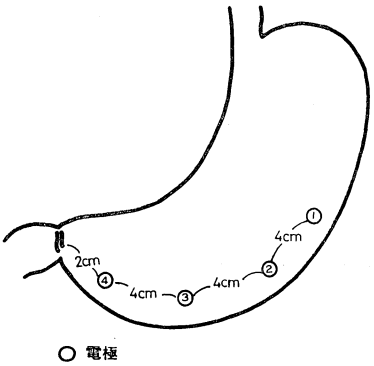


図 1. 電極固定部位

の銀針双極電極を埋没固定した．各電極間の距離は 4 cm とし，最も遠位側の電極 4 と幽門輪間の距離は 2 cm となるようにした（図 1）．

術後 10 日以上経過した時に，これらの電極装着犬を 24 時間以上絶食とし，tetragastrin 4 μg/kg，motilin 0.4 μg/kg，secretin 5 U/kg をそれぞれ静脈注射し，その前後の胃筋電図を導出し，放電間隔・伝播速度について分析した．

B. 成　績

1. Tetragastrin

tetragastrin 静注時の放電間隔を経時的に観察すると，静注前 12.3 秒であったのが，静注後 10 分では 9.6 秒と最も短縮し，その後漸次回復して，静注後 30 分には12.2秒と，静注前とほぼ等しくなった．tetragastrin 静注時の伝播速度を同様に観察すると，静注前，幽門洞部 8.1 mm/sec，胃体部 5.0 mm/sec であったのが，静注後 10 分では，幽門洞部 10.0 mm/sec，胃体部 6.2 mm/sec と共に最も促進し，30 分後には，幽門洞部 8.2 mm/sec，胃体部 5.2 mm/sec とほぼ静注前に，回復した（図 2, 3）．

2. Motilin

motilin 静注時の放電間隔は，静注前 11.9 秒であったのが，静注後 10 分では 10.4 秒，静注後 20 分でも 10.4 秒と短縮したが，その後延長傾向がみられ，静注後 40 分には 11.6 秒とほぼ静注前と等しくなった．motilin 静注時の伝播速度は，静注前，幽門洞部 9.1 mm/sec，胃体部 7.2 mm/sec

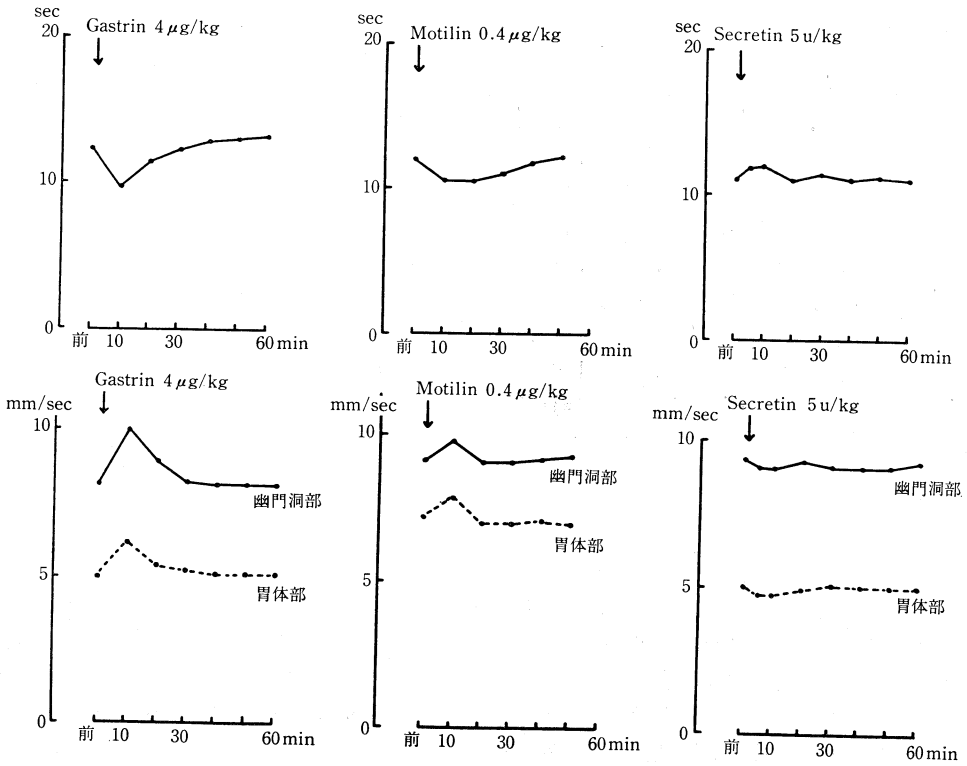


図 2. 各消化管ホルモン静注時の放電間隔及び伝播速度の経時的変化

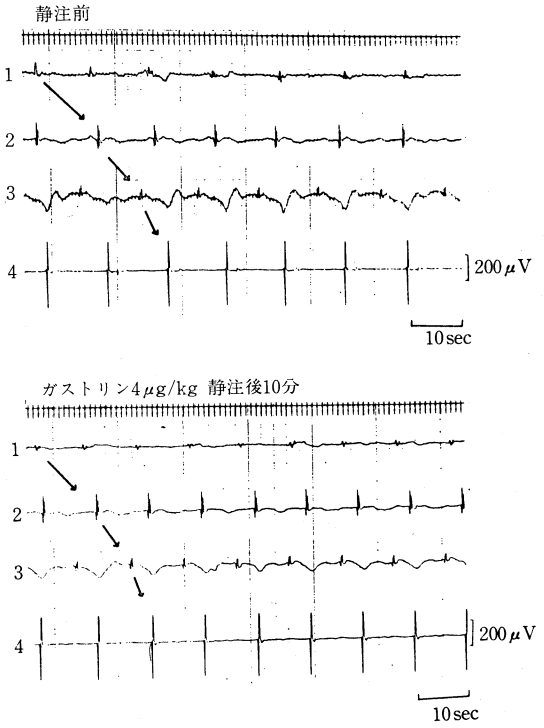


図 3.　Tetragastrin 静注前後のイヌ胃筋電図

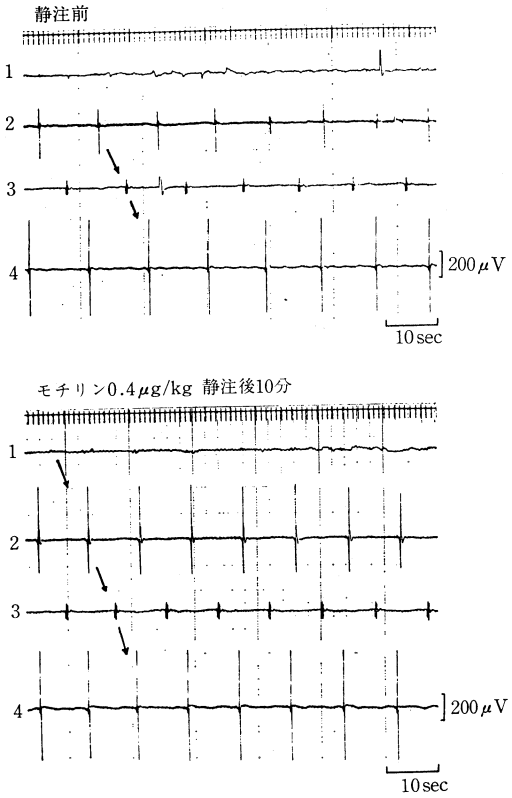


図 4.　Motilin 静注前後のイヌ胃筋電図

であるが，静注後10分では，幽門洞部9.8mm/sec，胃体部7.9mm/secと最も促進し，静注後20分には，幽門洞部9.1mm/sec，胃体部7.0mm/secとほぼ静注前と等しくなった（図2，4）．

3.　Secretin

secretin 静注時の放電間隔は，静注前11.0秒であったのが，静注後10分では11.9秒と，やや延長傾向がみられた．secretin 静注時の伝播速度は，静注前，幽門洞部9.3mm/sec，胃体部5.0mm/secであるが，静注後10分では，幽門洞部9.1mm/sec，胃体部4.7mm/secと，やや遅延の傾向がみられたが，特に大きな変化は無かった（図2，5）．

II.　レ線透視映画による観察

A.　実験方法

体重8～9kgのビーグル犬を用い，無麻酔下にて，胃チューブによりバリウム約50mlを注入し，直ちに腹臥位にて胃腸透視を行ないつつ，tetragastrin，motilin，secretin の各消化管ホルモンを静脈注射し，その前後の胃腸運動の変化を透視にて観察すると共に，レ線映画による撮影を行なった．

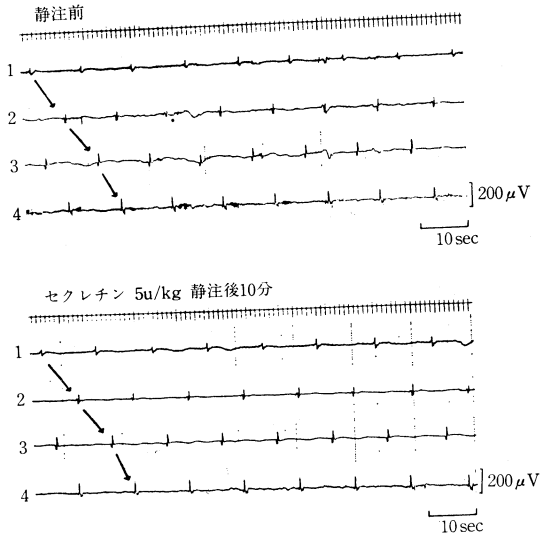


図 5.　Secretin 静注前後のイヌ胃筋電図

B. 成　績

1. secretin 静注後に tetragastrin を静注した場合

バリウム注入後，正常な胃腸運動のみられている時に，secretin 5U/kg を静注すると，静注後30秒頃より胃腸の運動は抑制され始める．secretin 静注5分後には，胃腸の運動は，ほとんど見られなくなった．secretin 静注7分後で，胃腸の運動が抑制されている時に，tetragastrin 8μg/kg を静注すると，静注後30秒頃より再び胃腸の運動が始まり，静注5分後には，活発な胃腸の運動が観察された．

2. tetragastrin 静注後に secretin を静注した場合

胃腸運動の特に亢進の無い時に，tetragastrin 8 μg/kg を静注すると，胃腸の運動は，静注直後より促進され始め，静注後2分では，胃も腸も活発な運動が見られた．tetragastrin 静注後4分で，胃腸に活発な運動が見られている時に，secretin 5U/kg を静注すると，胃腸の運動は，徐々に抑制され，secretin 静注後3分20秒で，胃腸運動は，ほとんど静止するように見えた。

3. motilin 静注後に secretin を静注し，さらに motilin を静注した場合

バリウム摂取後で，正常な胃腸運動の見られている時に，motilin 0.4μg/kg を静注した．静注後2分頃には，胃腸運動の著明な亢進が観察された．motilin 静注後5分で，胃腸の運動が亢進している時に，secretin 5U/kg を静注すると，胃腸の運動は，徐々に抑制されて行き，secretin 静注後20分でも，胃腸運動は抑制されていた．

secretin 静注22分後に，再度，motilin 0.4μg/kg を静注すると，胃腸運動は，再び亢進した．

ま と め

我々の行なった実験では，筋電図学的観察でも，レ線透視映画による観察でも，tetragastrin, motilin では，胃腸運動は亢進し，secretin では，胃腸運動は抑制されるようである．

又，tetragastrin と secretin，motilin と secretin は，それぞれ胃腸運動に関して，拮抗的に作用しているように思われた．

文　献

1. Isenberg, Jon I. & Grossman, M.I.: Effect of gastrin and SC 15396 on gastric motility in dogs. *Gastroenterology*. **56**: 450–455, 1969.
2. Sugawara, K. *et al.*: Effect of secretin and cholecystkinin on gastric motility. *Am. J. Physiol.* **217**: 1633–1638, 1969.
3. Segawa, T. *et al.*: Effect of synthetic motilin and related polypeptides on contraction of gastrointestinal smooth muscle. *J. Pharm. Pharmac.* **28**: 650–651, 1976.
4. Wingate, D.L. *et al.*: Motilin-induced electrical activity in the canine gastrointestinal tract. *Scand. J. Gastroent. Suppl.* **39**: 111–118, 1976.

3. 神経性ガストリン分泌と胃運動

広島大学医学部　第二生理学教室　　藤井　一元，長尾　由尚

胃液の神経性分泌機序について Uvnäs (1942) は，迷走神経は，直接，胃液分泌細胞を刺激するのみならず，一方ではガストリン分泌細胞（藤田ら，1974）を刺激し，これによって生じたガストリンが体液性に胃液分泌細胞を刺激するという見解を発表し，それ以来，神経性ガストリン分泌機構に関する数多くの成績が示されてきた．そして近年，血中ガストリンが量的に radioimmunoassay で測定（Hansky ら，1971）されるようになり，迷走神経によるガストリン分泌機構の存在が明らかになった．著者ら（1976）は，神経性ガストリン分泌は，迷走神経を介してのみおこるものではなく，内臓神経中の腹腔神経節でニューロンをかえない神経の興奮によってもおこることを報告してきた．今回は，このような迷走神経および内臓神経の刺激によって分泌されるガストリンの，胃運動に対する影響について報告する．

実験方法

実験には，Nembutal 麻酔（Abbott Co., 25

mg/kg 体重静注）および Gallamine triethioid（帝国化学工業，20 mg/kg 体重静注）で無動化した雑種成犬32匹を用いた．胃を，神経を傷つけないように結紮によって胃幽門前庭部と胃体部との2部に分け，胃運動は，幽門前庭部の運動をバルーン・圧トランスジューサー法で記録し，一方，胃体部には多孔ネラトンを挿入し，これから排出される胃液をドロップカウンターに導き，その滴数を胃運動と共に記録した．血中ガストリンの測定は，胃脾静脈基部から経時的に採血し，radioimmunoassay により行なった．迷走神経の刺激は，胃前壁枝，後壁枝をその起部で剝離，切断し，両者を「とり込み電極」（溝西，1973）にとり入れ，電気的に刺激した．内臓神経の刺激は，内臓神経を腹腔神経節から数 mm 中枢側で結紮，切断し，「とりこみ電極」を用いて遠心性に刺激した．

実験成績

1.　迷走神経の刺激による胃運動，胃液分泌量および血中ガストリン値の変化．

図1は，迷走神経の遠心性刺激（5V，1msec，50 Hz，5分間）によって生じた胃運動促進，胃液分泌量増加および血中ガストリン値上昇反応である．

すなわち，迷走神経の刺激中，胃運動は強度の促進反応を示し，刺激終了後一時もとの運動に回復したが，刺激終了20分後に再び軽度の促進を生じ，これは10分間持続したのちもとの運動に回復した．胃液分泌量は，刺激中および刺激終了後の胃運動促進反応の時期にほゞ一致して著明に増加した．血中ガストリン値は，迷走神経の刺激中から増加しはじめ，刺激終了25分後に最高値に達し，その後10分間高値を維持したのち徐々に回復した．血中ガストリン値が高値を示した時期は，刺激終了後の胃運動促進および胃液分泌量増加反応が持続する時期にほゞ一致した．

2.　内臓神経刺激による胃運動，胃液分泌量および血中ガストリン値の変化．

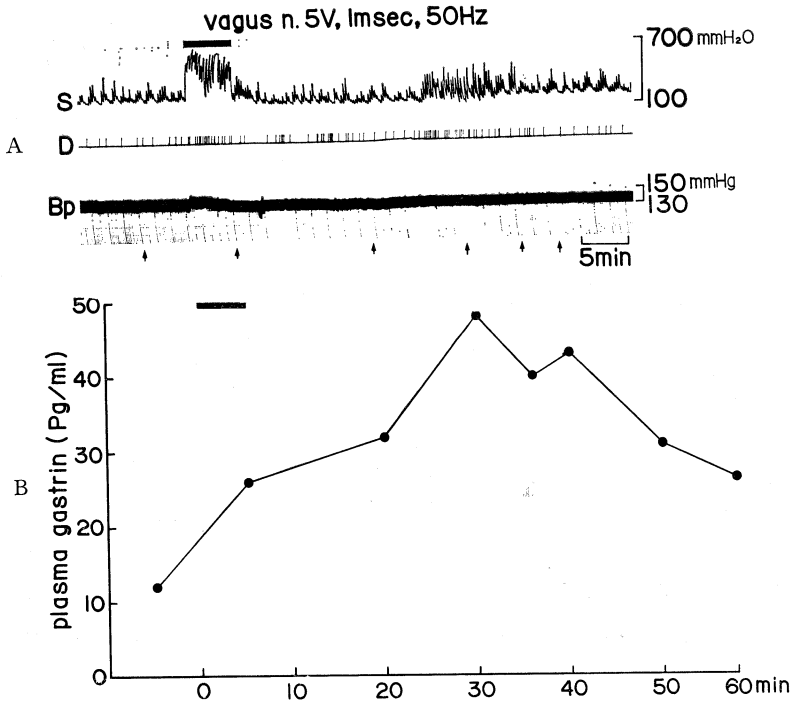


図 1.　迷走神経刺激による胃運動，胃液分泌量，血中ガストリン値の変化
▬：迷走神経刺激シグナル
S：胃運動　D：胃液滴数（1滴＝0.05 ml）
BP：右側総頸動脈圧　↑：採血時点

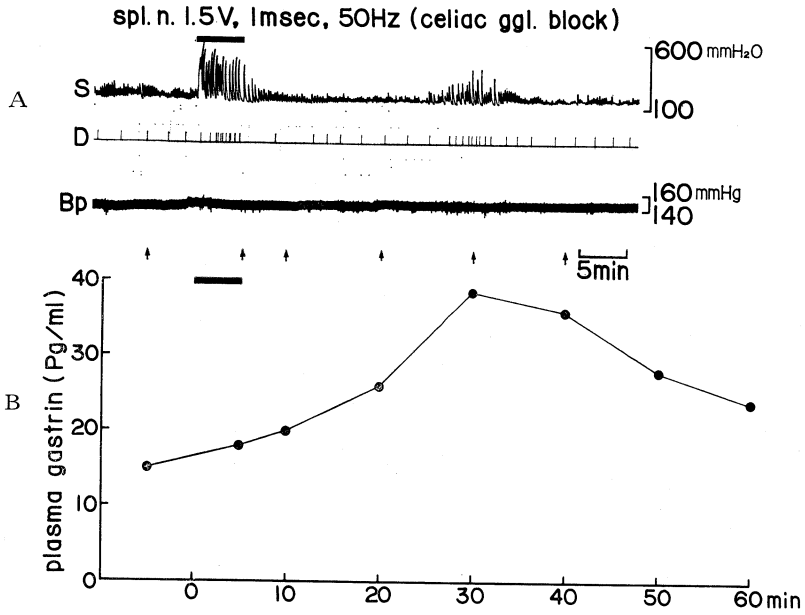


図 2. 内臓神経刺激による胃運動，胃液分泌量，血中ガストリン値の変化
腹腔神経節に 2% ニコチン・リンゲル氏液塗布後，
▬ ： 内臓神経刺激シグナル．
S ： 胃運動． D ： 胃液滴数（1滴＝0.05 ml）．
BP ： 右側総頸動脈圧． ↑ ： 採血時点

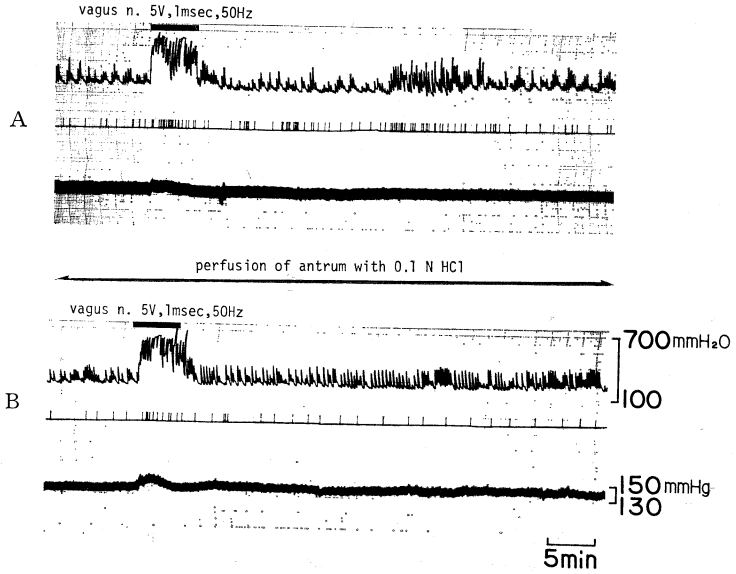


図 3. 迷走神経の刺激効果におよぼす幽門前底部酸性化の影響
A ： 対照，（上から刺激シグナル，胃運動，胃液滴数（1滴＝0.05 ml），右側総頸動脈圧.）
B ： 幽門前庭部酸性化中，迷走神経刺激（説明は A と同じ）

図2は，腹腔神経節に2%ニコチン・リンゲル氏液（Merck Co.）を塗布して30分後に，内臓神経を遠心性に刺激（1.5V，1msec，50Hz，5分間）して生じた胃運動促進，胃液分泌量増加および血中ガストリン値上昇反応である．

内臓神経の刺激によっても迷走神経の刺激（図1）と同様，刺激中に生ずる強度の胃運動促進反応と胃液分泌量の増加反応および刺激終了後に生ずる軽度の胃運動促進反応と胃液分泌量増加反応がみとめられた．そして，これら刺激終了後の運動および分泌の促進反応が生じた時期と，血中ガストリン値が高値を示す時期とが一致してみとめられることも，迷走神経刺激による反応（図1）と同様であった．

3.　迷走神経および内臓神経刺激による胃運動，胃液およびガストリン分泌促進反応におよぼす胃幽門前庭部，十二指腸の酸性化および Cimetidine 静注の影響．

(1)　胃幽門前庭部の酸性化による影響．

図3Aは，図1Aと同じ成績であるが，これを対照の反応とし，幽門前庭部内腔を0.1NのHClで持続的に潅流（3ml/min）し，潅流を開始して60分後に対照と同じ条件で刺激して得られた反応が図3Bである．対照の反応に比べ，刺激中の胃運動促進反応には有意の変化がみとめられなかったが，この時の胃液分泌量は対照に比べ33%の減少を示した．対照の反応のうち，刺激終了20分後から10分間にわたってみとめられる軽度の胃運動促進反応と胃液分泌量増加反応は幽門前庭部の酸性化によって消失した（図3B）．血中ガストリン値は，幽門前庭部の酸性化によって著しく低下し，測定不能となった．内臓神経の刺激による胃運動，胃液およびガストリン分泌促進反応（図2）に対する胃幽門前庭部酸性化の影響も同様の結果が得られた．

(2)　十二指腸酸性化による影響

十二指腸内腔を0.1NのHClで持続的に潅流（5ml/min）し，膵液分泌量が増加することを確めたのち，迷走神経または内臓神経を刺激すると，対照の反応にみとめられた刺激終了後の胃運動促進および胃液分泌量増加反応は共に消失した．

(3)　Cimetidine 静注による影響．

Cimetidine（Brimblecombe ら，1975）を持続的に静注（5mg/kg/30min）することによって，刺激中の胃運動促進および刺激終了後の胃運動促進，胃液分泌量増加反応は，ほとんど影響をうけなかったが，刺激中に生ずる胃液分泌量増加反応は著しく抑制されるか，または消失した．

4.　迷走神経および内臓神経刺激による胃運動，胃液分泌量変化におよぼす tetragastrin（TG）静注の影響

迷走神経や内臓神経の遠心性刺激によって，これまで示した例にみられるような，刺激終了後の胃運動促進，胃液分泌量増加反応がみとめられない例も多くみられた．このような例に TG（日本臓器製薬）を，その効果が，胃運動，胃液分泌量にあらわれない程度の量（0.1-1.0μg/kg/hr）を静注したのち対照と同じ条件で神経を刺激すると，対照の反応にみられなかった刺激終了後の胃運動促進反応および胃液分泌量増加反応が出現した．

総括と考察

Uvnäs ら（1942）によって推定された迷走神経性ガストリン分泌機構は，ガストリンの radioimmunoassay による測定法の確立（Hansky ら，1971）によりその存在が実証されるにいたった．一方，著者ら（1976）は，内臓神経中に含まれる腹腔神経節でニューロンをかえない神経の興奮によっても血中ガストリン値が上昇することを明らかにした．本実験では，これら迷走神経，内臓神経の興奮によって分泌されたガストリンと胃運動との関係について追求し次のような結果を得た．(1) 迷走神経（図1）および内臓神経（図2）の刺激で，胃運動は刺激中著しく促進し，次いで，多くの例で，刺激終了10〜45分後にも軽度の促進反応を示した．これら胃運動促進には胃液分泌量増加がともなわれ（図1A），血中ガストリン値が高値を示す時期（図1B）は刺激終了後の胃運動促進反応の時期と一致した．このことは，神経性に分泌されたガストリンにより胃液分泌のみならず，胃運動をも促進させることを示すものと考えられる．(2) 幽門前庭部（図3）および十二指腸の酸性化によって，神経の刺激後に生ずる胃運動促進は，これと平行して生じた血中ガストリンの上昇，胃液分泌量増加と共に消失した．前者は，幽門前庭部の酸性化でガストリン分泌機能が抑制（Redford & Schofield，1965）された結果によることを示唆するもとの考えられる．また，後者に

よる抑制（伊藤，1972）は，十二指腸粘膜から分泌されるセクレチンが，ガストリンの産生，分泌を阻止（Greenlee，1957）した結果によるものと考えられる．(3) 迷走神経，内臓神経の刺激で，刺激終了後に胃運動，胃液分泌促進反応がみられない例について，TG を静注したのち神経を刺激すると，刺激終了後の胃運動，胃液分泌促進反応が出現し，これら促進反応が，血中ガストリン濃度と密接な関係があることを示した（松尾ら，1976）．

文　献

1) Brimblecombe, R.W., Duncan, W.A. et al. (1975). Cimetidine－A non-thiourea H_2-receptor antagonist. *J. Int. Med. Res.* **3**: 86–92.
2) 藤田恒夫，小林　繁，大坂道敏（1974）．消化管ホルモンの分泌細胞とその機構．日内科誌 **63**：1014-1020.
3) Greenlee, H.B., Longhi, E.H. et al. (1957). Inhibitory effect of pancreatic secretion on gastric secretion. *Amer. J. Physiol.* **190**: 396–402.
4) Hansky, J., Korman, M.G. et al. (1971). Serm gastrin in duodenal ulcer. *Gut* **12**: 959–962.
5) 伊藤　漸，竹内真人，篠原宏康（1972）．小腸ホルモンによる胃酸分泌の抑制機構．臨床生理 **2**：274-286.
6) 松尾　裕，関　敦子（1976）．消化管分泌における消化管ホルモンと自律神経との協動．日本医師会誌 **75**：453-482.
7) 溝西　伋（1973）．刺激電極についての一考案．広島医学 **26**：1344-1345.
8) 長尾由尚，藤井一元，児王　求（1976）．内臓神経によるガストリン分泌促進．医学のあゆみ **96**: 641-642.
9) Redford. M. & Schofield, B. (1965). The effect of local anesthesia of the pyloric antral mucosa on acid inhibition of gastrin-mediated acid secretion. *J. Physiol.* **180**: 304–320.
10) Uvnäs, B. (1942). The part played by the pyloric region in the cephalic of gastric secretion. *Acta physiol. scand.* **4**, SUPPL. **13**: 1–86.

4. 消化管ホルモンと十二指腸乳頭部運動

大阪市立大学医学部　第三内科学教室　小林　絢三，三谷　栄時
山田　英明

目　的

十二指腸乳頭部は十二指腸運動と関連しつつ，胆汁，膵液の排出を営む重要な構造を持つものであるが，その生理および病態については主として神経系の面から追求されて来た．しかし，今日消化管ホルモンについての知見が飛躍的に増加し，その結果，胆汁排出を含めた乳頭部の運動機序について再検討が要求されている．そこで，教室で開発した乳頭部運動測定装置（pressure sensor）を用い，動物，ヒトにおける消化管ホルモンの乳頭部運動にはたす役割につき検討を加えた．動物においては十二指腸運動との関連も検討した．

基礎研究—家兎，イヌにおける胆道末端部運動と消化管ホルモン

1. 方　法

半導体を応用した感圧素子装置は，感圧素子，抵抗負荷回路，および記録器よりなり，素子は乳頭部への挿入時の損傷を少なくして，完全防水の目的で，表面をシリコンゴムにて被覆しており，また，雑音は 1 μV 以下であり，温度，酸，塩基に対して非常に安定である．また，水圧試験でも 100 mmH_2O まで直線性を有し，乳頭部の収縮および弛緩圧の絶対値の測定が可能である．動物実験においては，麻酔は sodium pentobarbital 25 mg/kg，または ethylcarbamate (urethane) 1g/kg を静脈内あるいは腹腔内投与にて行なった．胆道末端部波型は，十二指腸切開にて感圧素子を乳頭部に挿入し，また，総胆管壁切開にて，乳頭部に向け挿入する 2 方法によった．

2. 成　績

a) 家兎における無作為時の胆道末端部運動：家兎の胆道末端部運動を波長，振幅ならびに周期

により，3種の波型A，B，Cに分類した．A波は周期20〜30秒，振幅4〜8mV，B波は周期2〜5秒，掛幅1〜2mV，C波は周期約1秒，振幅0〜0.5mVであった．

b) 家兎胆道末端部運動に対する交感神経，副交感神経系薬剤の影響：副交感神経系薬剤であるhyoscin-N-butylbromide 0.4mg/kgの投与では，胆道末端部運動および，十二指腸運動両者の運動抑制を，neostigmine metylsulfate 0.2mg/kg投与によって，両者の運動亢進を認めた．交感神経系薬剤については，胆道末端部運動はphenylephrine (α) で亢進，adrenaline (α, β)，noradrenaline (α, (β))，isoproterenol (β) で抑制がみられた．一方，十二指腸運動ではα, $\alpha\beta$, βとも運動は抑制された．

c) 家兎，胆道末端部運動に対する消化管ホルモンの影響：CCK-PZ，セルレインにつき，皮下，静脈内，持続静脈内投与時の胆道末端部運動に対する影響を検討した．

CCK-PZ 2u/kg，one shot 静注では同部の運動に対して影響はなく，4〜8u/kg，one shot 静注により，運動は著明に亢進した．すなわち，CCK-PZの大量静脈内投与では胆道末端部，十二指腸運動の両者とも運動亢進がみられた（図1）．

しかし，0.5u/kg/hr，1u/kg/hr，2u/kg/hrの少量持続静脈内投与では，数分後より運動は抑制された．4〜8u/kg/hrの大量持続投与では，比較的

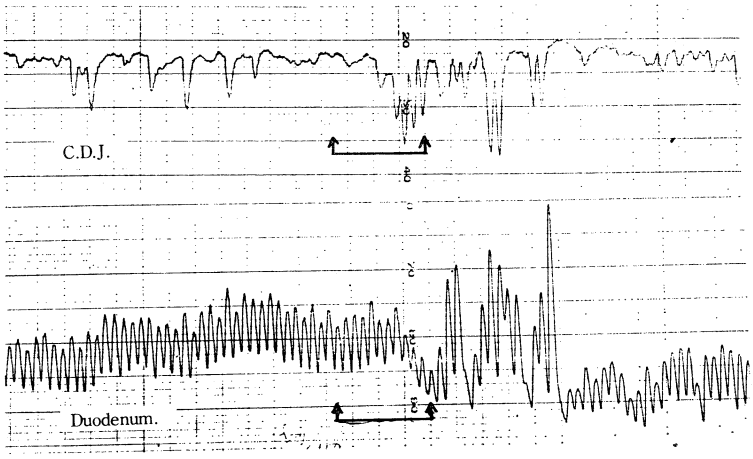


図1，CCK-PZ (4u/kg)

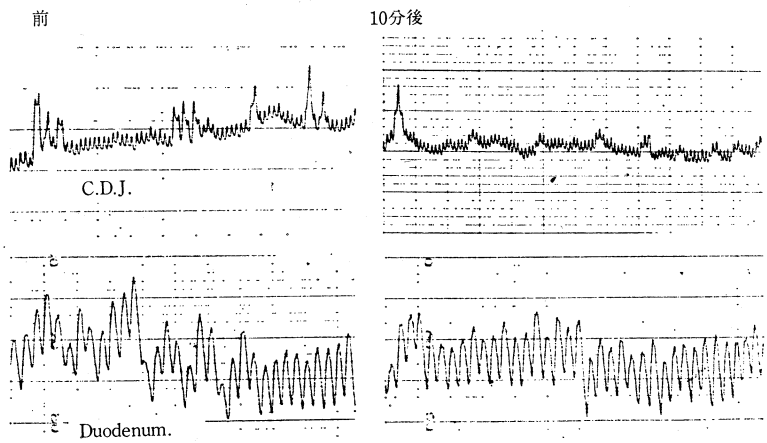


図2．CCK-PZ (4u/kg/hr)

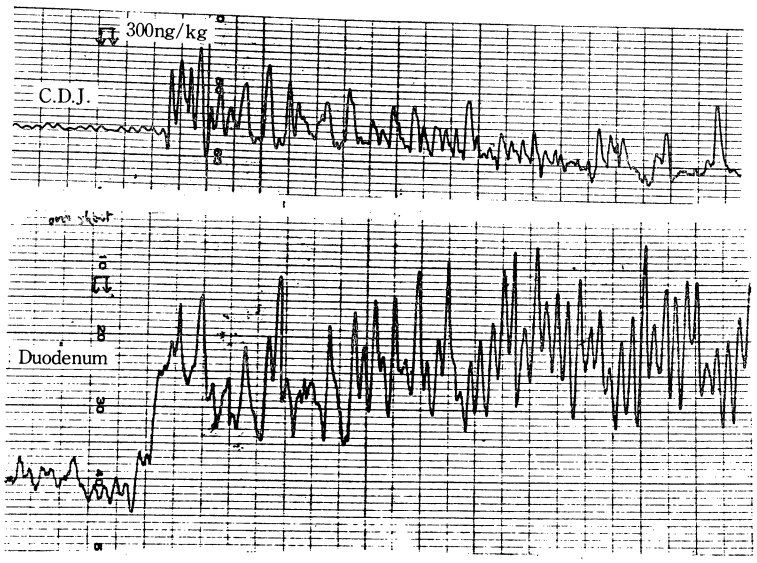


図 3. 家兎胆道末端部に対するセルレイン（300 ng/kg, i.v.）の影響

短時間に運動抑制傾向が認められた（図2）.

一方，セルレインについては，300ng/kg の one shot 静注では胆道末端部，十二指腸運動ともに著明な運動亢進を認めた（図3）. 10ng/kg/hr, 50 ng/kg/hr の持続投与では胆道末端部運動は変化はなく，100ng/kg/h では10分後に軽度であるが運動は亢進した. 500ng/kg/hr と投与量を増すと，同部の運動亢進作用は5分後に著明となり，1000 ng/kg/hr では投与後，直ちに胆道末端部運動は亢進した. また，臨床的に胆のう造影に際して，胆のう収縮を目的に使用される量である 0.2μg/kg を筋肉投与したが，約14分後軽度に運動は亢進した.

CCK-PZ ならびにセルレイン投与時の胆道末端部運動と十二指腸運動との関連をみると，CCK-PZ one shot 静脈内投与時の十二指腸運動は，胆道末端部運動と類似の態度をとるが，持続静脈内投与時には十二指腸運動に対して影響はみられなかった.

一方，セルレイン one shot 静注時の十二指腸運動は，胆道末端部運動と同様の態度，すなわち，著明な運動亢進を認めるが，十二指腸の運動亢進の程度がより強く，かつ，持続時間も長かった.

CCK-PZ とセクレチンの interaction につき検討を加えた. すなわち，CCK-PZ 4u/kg one shot 静注時，胆道末端部運動は著明に亢進するが，前もって，セクレチン 20u/kg/hr を持続的に静脈内に投与しつつ，同量の CCK-PZ を one shot 静脈内投与した場合には，CCK-PZ の単独投与時に比較して，胆道末端部運動は抑制された.

神経系の影響を断った状態でも，これら消化管ホルモンが，胆道末端部ならびに十二指腸に対して作用を示すかどうかにつき検討を加えた. すなわち，硫酸アトロピン投与後，セルレイン 300ng/kg one shot 静注したが，硫酸アトロピン非投与時と同様の著明な胆道末端部運動の亢進をみとめた. また，副交感神経（肝，十二指腸枝）切断により，胆道末端部運動は完全に消失したが，引き続いて CCK-PZ 4u/kg 静脈内投与すると，副交感神経非切断時におけると同様の運動亢進がみられた. このことは，外因性 CCK-PZ の胆道末端部運動に対する運動亢進作用は副交感神経を介してなされているのではないことを示している（図4）.

d) イヌ胆道末端部運動に対するオリーブ油，アミノ酸，十二指腸注入による影響：オリーブ油 20ml の十二指腸注入により，約15分後より同部の運動は著明に亢進した. さらに，100mM L-tryptophan, 125mM L-leucine の両者を混合し，NaOH で pH 7.0 に調整し，40ml/hr の速度で十二指腸内に注入した. 約40-50分後，胆道末端部

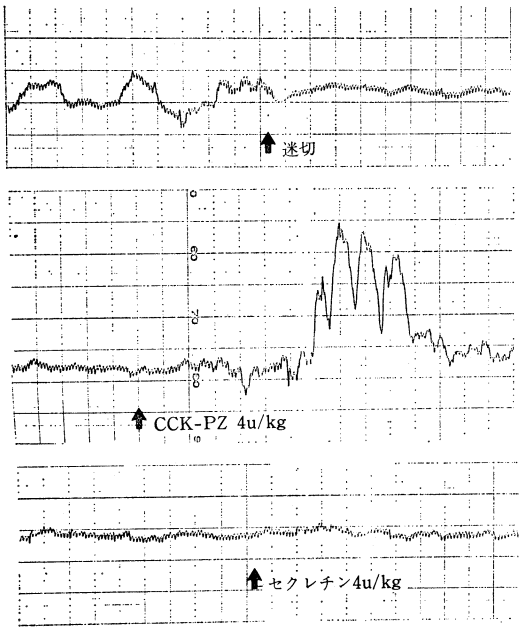


図 4.　迷走神経切断術後における CCK-PZ，セクレチンの影響

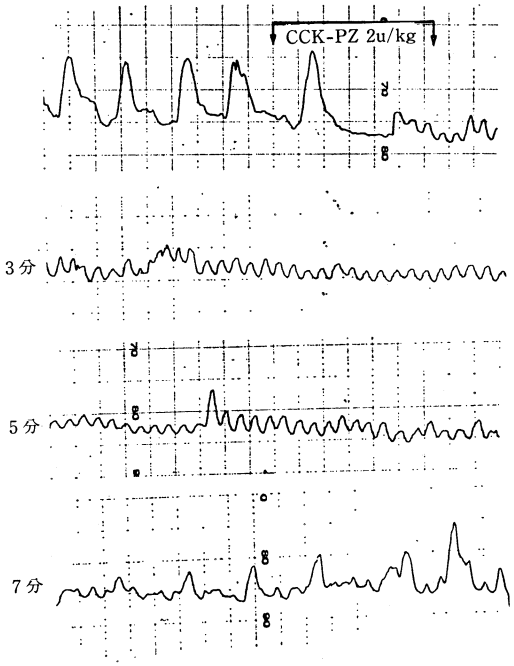


図 5.　内視鏡下の胆道末端部運動に対する CCK-PZ の影響

運動は著明に亢進した．これらのことは，内因性のコレチストカイニンの遊出を介して，胆道末端部に影響を与えているのであろう．

臨床研究—ヒトにおける胆道末端部運動と消化管ホルモン

1.　方　　法

ヒトに対しては，十二指腸内視鏡を通じて感圧素子装置を胆道末端部に挿入し，同部の運動を記録した．

2.　成　　績

臨床的に乳頭部に対して比較的影響が少ないと考えられる胃炎症例18例においては，周期，波長ともかなり一定した規則性のある波型が得られた．周期は5-10秒（平均7.0秒），波長は3〜6秒（平均4.8秒）であり，これを一応規則波型と称した．

CCK-PZ 1〜2u/kg one shot 投与時の胆道末端部運動に対する影響をみたが，投与後直ちに胆道末端部運動は抑制され，5分間位持続する．6〜7分後より，徐々に運動は亢進し，7〜9分には投与前と異なった波型が表われる（図5）．また，直接胆道造影ののち，十二指腸への造影剤排出運動をX線透視下で追求し，同時に CCK-PZ 1〜2u/kg one shot 静注時の影響を検討した．すなわち，約5分間は造影剤は排出はみられず，6〜7分にから徐々に排出がみられ，7〜9分には十二指腸運動が最高になると同時に，造影剤排出も最も盛んとなる．

乳頭部の閉鎖不全症は，感圧素子の波型から平坦な波型として把えられるが，これに対して，同部の機能が廃絶されているのか否かに対して，CCK-PZ の投与による反応をみることは極めて有用である．

文　　献

1. 小林絢三，ほか：胆道末端部（乳頭部）機能異常について，日消誌 **72**：664-671，1975.
2. 小林絢三，ほか：胆道系機能異常の基礎と臨床，自律神経 **12**：231-237，1975.
3. 山田英明，ほか：十二指腸ファクバースコープを用いた胆道末端部運動の検討．*Gastroenterological Endoscopy* **17**: 419–425, 1975.
4. Mitani, E. *et al.*: The functional disorder of Oddi's muscle- Diagnosis by means of pressure sensor. *Asian Medical Journal* **18**: 445–448, 1975.
5. Kobayashi, K. *et al.*: Studies on the functional distrubances of the papillary

region using a pressure sensor. *Gastroenterologia Japonica* **11**: 293–299, 1976.

5. 消化管運動と消化管ホルモン

群馬大学医学部　第一外科教室　竹内　真一，相沢　勇
伊藤　漸

24時間の意識下の消化管運動は，食後期の運動と空腹期の運動の2つに大別される．食後期の運動は，一様な収縮運動の連続であるが，後者は，強い特有の収縮力をもつ空腹期収縮とそれに続く長い静止期とから成立っている．それ故，消化管ホルモンの作用をこの2つの時期に分けて検討した．

方　法

実験には，雑種成犬を使用し，Nembutal 麻酔にて開腹した．胃から回腸末端までの8ヶ所に輪収筋の収縮運動が記録できるように force transducer を慢性的に植込んだ．導線は，側腹より皮下を通して肩甲骨間から体外に出して固定した．この導線を増幅器に接続し，ペン書きオシログラフに消化管運動を記録した．消化管ホルモンの投与は，頸静脈より上大静脈に慢性留置したシリコンチューブから持続注入しておこなった．使用した消化管ホルモンは，pentagastrin (I. C. I.)，CCK-PZ (Karolinska 研)，secretin (Karolinska 研)，VIP (矢内原合成)，glucagon (Eli lilly)，motilin (矢内原合成) である．術後2週間目より，意識下の消化管運動を記録した．消化管運動の記録は，paper speed 1 mm/min と 10 mm/min の速度で記録した．gastrin 及び motilin の血中濃度は，radioimmunoassay で測定した．

結　果

まず，24時間の消化管運動を観察すると，食餌直後，胃体部は，著明な弛緩をひきおこし，胃前

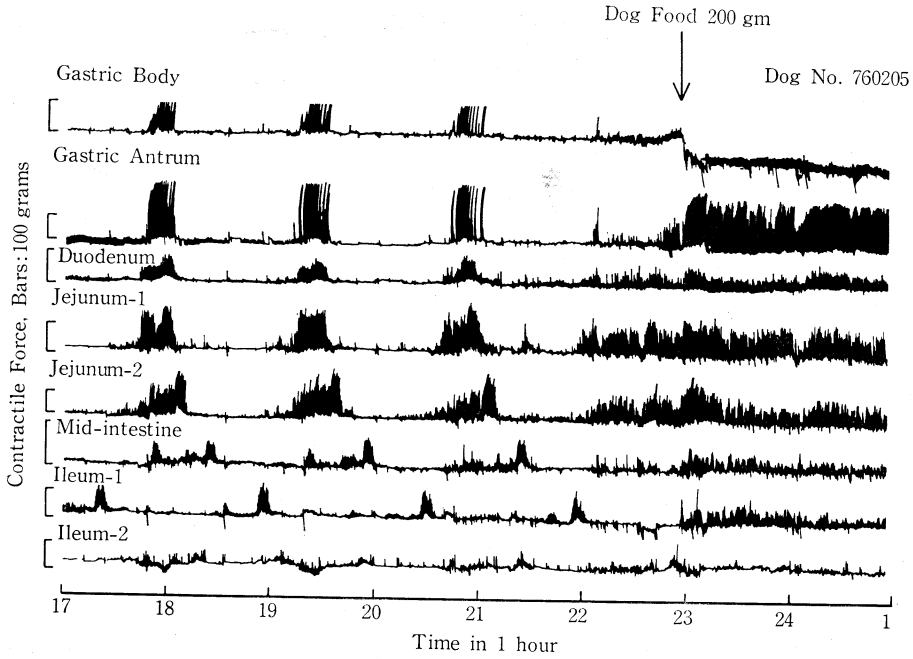
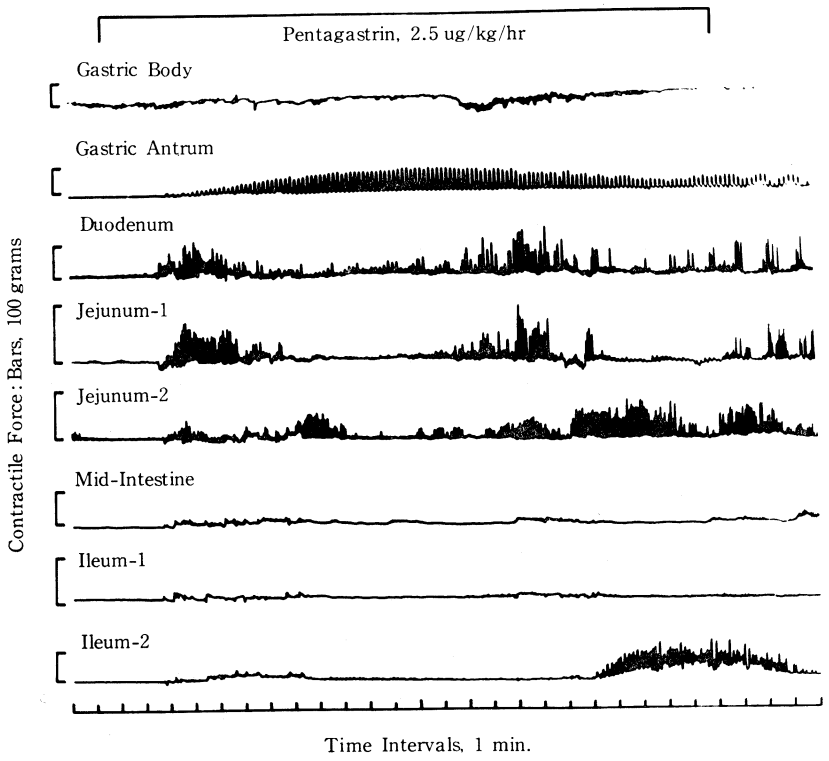
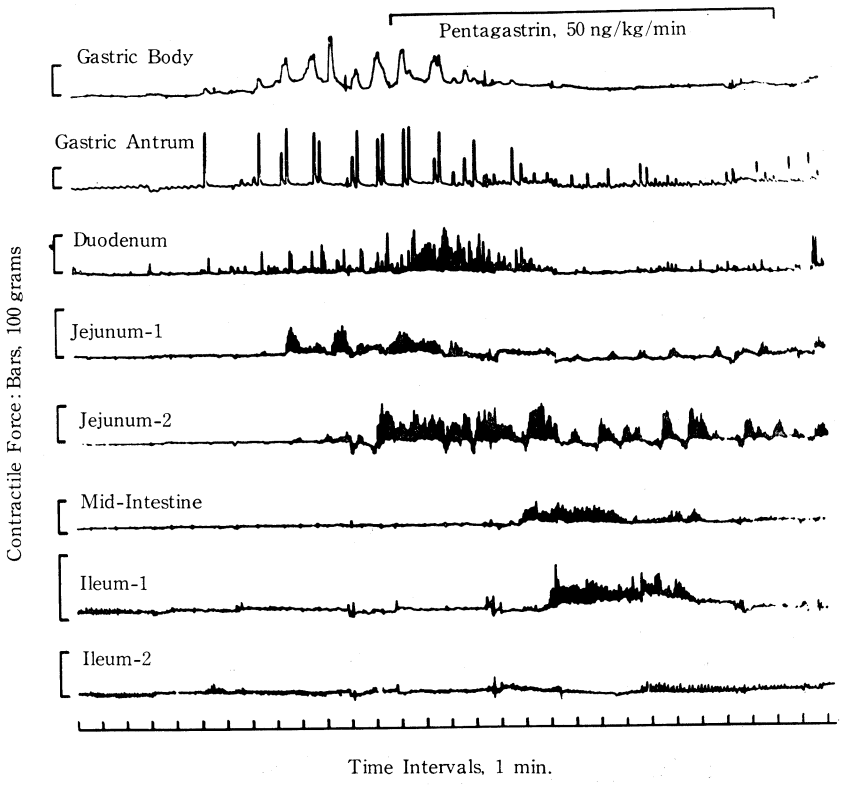


図 1.　これは，空腹時の消化管運動を示したもので，胃に出現した空腹期収縮は，下部小腸へ伝播しています．食餌投与（矢印）により空腹期収縮は消失し，食後期の運動に変化している．



↑図 2. 空腹時，運動の出現していない静止期に pentagastrin (2.5μg/kg-hr) で持続注入すると，胃前庭部，小腸上部に著明な運動亢進作用が認められた.



←図 3. 空膜期収縮の出現している時期に，pentagastrin (50μg/kg-min) 投与すると，空膜期収縮は，抑制され，伝播も妨げられた.

庭部，小腸には一様な律動的収縮運動が出現した．この様な食後期の運動 pattern は，食後平均14時間持続して，空腹期の運動へ変化していった．空腹期には，胃十二指腸に特長的な強い収縮力をもつ空腹期収縮が出現し，20-30分持続して静止期へ移行した．胃十二指腸の空腹期収縮は，徐々に下部小腸へ伝播していき，それが遠位回腸に達すると再び胃十二指腸に空腹期収縮が出現してきた．食餌投与により，この空腹期収縮は，消失し食後期の運動へ移行した（図1）．24時間の消化管運動を観察したうえで，各時期一即ち，食後期及び空腹期の静止期及び空腹期収縮の出現している時期の3つに分けて，各ホルモンの作用を検討した．食後に，pentagastrin (2-4 μg/kg-hr) を投与すると，胃前庭部の食後の運動は，一層規則的，律動的になり，収縮頻度も増加した．CCK-PZ (4u/kg-hr) も，胃前庭部空腸に同様な運動亢進作用をひきおこした．空腹期の静止期に pentagastrin を投与すると胃前庭部に規則正しい連続しに収縮運動をひきおこし，空腸上部にも不規則な収縮運動をおこした（図2）．この時期に，CCK-PZ を投与すると同様に，空腸に著明な運動亢進をひきおこした．しかし胃・十二指腸の空腹期収縮に対しては，pentagastrin 及び CCK-PZ は抑制的に作用し，収縮波の上部小腸への伝播も抑制した（図3）．一方，secretin 12u/kg-hr) を食後の時期に投与すると，胃前庭部，十二指腸，空腸の運動は著明に抑制され，投与終了と共に，徐々に投与前の状態に戻った．食後期では，glucagon や VIP にも，同様は抑制作用が認められた．しかし空腹時，静止期の secretin, glucagon, VIP の作用は何ら認められなかった．空腹期収縮に対する secretin, glucagon, VIP の作用も皆無で，又，収縮運動の伝播も妨げられなかった．（図4）一方，motilin (50ng/kg-min) を食後の時期に投与したが，食後の消化管運動には全く変化を生じなかった．しかし，空腹時の静止期では，1/5 量 (10ng/kg-min) の投与で，自然の空腹期収縮と酷似した運動を胃・十二指腸にひきおこし，それは，下部小腸へと伝播した．この motilin による収縮運動は，自然の空腹期収縮と同様に，pentagastrin (2.5 μg/kg-hr) の投与により完全に

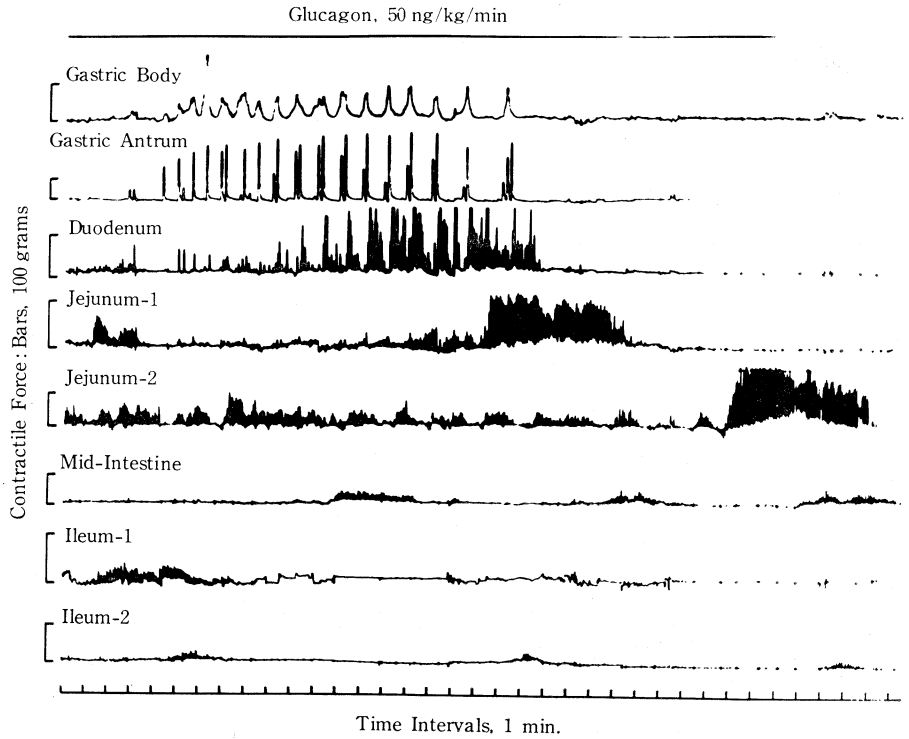


図 4. 空腹期収縮の出現している時期に，glucagon (50ng/kg-min) で投与しても，空腹期明収縮には全く変化がなく，下部小腸へ伝播した．

抑制された．血中 gastrin 及び motilin の日内変動は，丁度逆の関係で，gastrin は食餌摂取によって上昇し空腹期に低値をとったが，motilin は食餌摂取で低下し空腹期になると胃の空腹期収縮と同期して上昇した．

考　察

一般に gastrin，CCK-PZ は，構造式の類似性から gastrin group，secretin，glucagon，VIP は secretin group と分類される．本研究では gastrin group は，食後の時期及び静止期に胃・小腸運動を亢進したが，空腹期収縮は，かえって抑制した．secretin group は，食後期の運動を著明に抑制したが，静止期及び空腹期収縮に対しては，全く効果がなかった．以上の結果から，食後と空腹期の収縮運動は，消化管ホルモンに対し，全く別の反応を示すことが判明した．それ故，種々の hormone や薬物の消化管運動に対する作用を検討する場合には，先づ投与時期の重要性が示唆される．motilin は gastrin や secretin と化学構造を異にするが，食後期投与では全く効果がなく，空腹時の静止期に投与すると，自然の空腹期収縮と酷似した運動が出現する．又，その血中濃度の変化は，食後期には極めて低く，空腹期には胃の空腹期収縮と同期して上昇した．この変化は，丁度 gastrin の変化と逆であった．

結　論

gastrin group は，主に食後期に作用し，motilin は空腹期に作用して空腹期収縮を発現すると考えられる．secretin group の消化管運動に対する作用は不明である．これらの関係は，表1で総括して示した．

表 1.

GI Hormones	Digestive	Interdigestive	
		quiescence	contractions
gastrin group			
Gastrin	↑	↑	↓
CCK-PZ	↑	↑	↓
secretin group			
Secretin	↓	—	—
VIP	↓	—	—
Glucagon	↓	—	—
other group			
Motilin	—	↑	……

↑：stimulate　↓：inhibit　—：no effect

6. 消化管ホルモンによる胆道運動の映像工学的観察

弘前大学医学部　第二外科学教室　　小野　慶一，岩谷　昭雄

コレシストキニン，いわゆる CCK-PZ は臨床診断的に繁用されているため，その生理学的作用機序についてはかなり詳細な解明がなされているが，作用時点における胆道運動形態の時間的経過については比較的その観察例にとぼしいのが現状である．そこでわれわれは直接臨床例につき CCK-PZ の胆のう運動におよぼす作用をX線映画による映像工学的に観察し，2，3の知見を得たので報告する．

観察方法

観察対象は肝胆道系に異常のない15例，胃全摘早期ならびに遠隔例それぞれ10例，ビルロートⅡ法術後10例の計45例である．

5% グルコース 160 ml に 50% ビリグラフィン 40 ml を加え，これを40分間にて点滴静注し，その終了後1時間目より 16 mm 低速胆道X線シネの撮影を開始し，10分間撮影の後，CCK-PZ 1単位/kg を3分間で緩徐静注し，その変化を30〜40分にわたり観察した．

X線映画撮影はサーミスタを応用した呼気時X線曝射法にて行なった．これは呼気による温度変化を被検者鼻橋にとりつけたサーミスタの働きで電気的信号に転換し，自動的に呼気時のみX線撮影が可能となる方法である．こうすると不必要なX線曝射を避けることができる．

撮影したフィルムの映像分析にあたっては，1秒24コマの通常速度によるスクリーン映写法ならびにアナリスト映写機またはダイナミックフレ

ームを用いたいわゆるストップモーション方式にてこれを行なった．

なお胆のう映像面積の測定にはナック社製グラフペンシステムを用いた．この装置は卓上コンピュータの働きにより各種数量計測がかんたんにできるものである．

観察結果

まず1秒24コマの通常速度による連続映写で観察すると，胆のうはあたかもふくらんだ風船が内部の空気をふきだすように縮小し，まもなくそれにひきつづいてふたたび空気を吸いこむように拡張し，たちまち原形に回復した．

このフィルムをストップモーション方式により2分毎のマコ抽出を行ない，胆のう映像輪廓をかさねあわせてみると，胆のう底部より体部にかけて著明な持続的能動的縮小がみられ，撮影開始時の面積のほぼ25%の最小面積となった．まもなくふたたび胆のう映像はふくらみはじめ，収縮過程とは形態的に若干異なるがやがて撮影開始時の胆のう映像の大きさに復元した．撮影開始時の胆のう面積を100とし，1分毎のコマ抽出によって面積変化の経時的過程をグラフに描いた．その結果収縮過程のもっとも著明であった1例についてみると，図1の如くCCK-PZ投与により面積推移曲線の急速な下降がみられ，ほぼ8分ほどで最低のピークとなる．ひきつづきカーブは上昇性変化にうつり，多数の著明な階段状変化をともなって30分ほどで原形サイズに回復した．そこで対照群15例の胆のう面積推移曲線を全例かさねあわせてみると，図2の如くそれぞれ特有のカーブを描いて下降してゆき，7〜13分の間に最低の谷を形成し，以後ひきつづき極めて複雑な階段状変化を描いて上昇し，30〜40分で原形に回復し

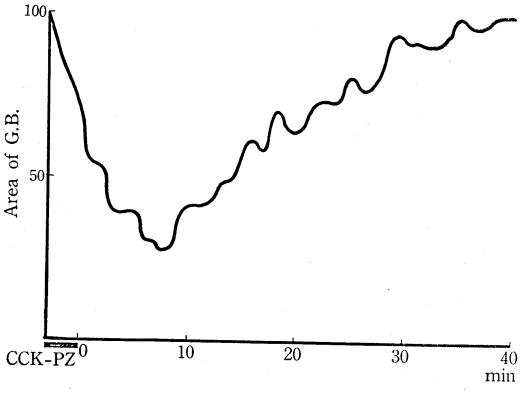


図1　胆嚢映像面積の推移曲線（No.2）
CCK-PZ投与により胆のう面積推移の急速な下降がみられ，ほぼ8分ほどで最低のピークとなる，ひきつづきカーブは上昇性変化にうつり，多数の著明な階段状変化をともなって30分ほどで原形に復した．

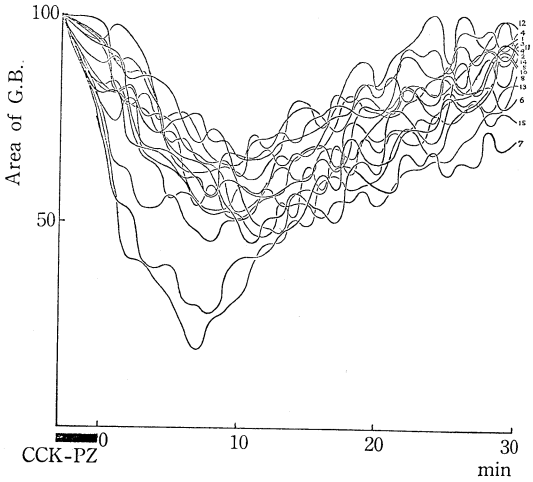


図2　対照群　胆嚢映像面積の経時的推移
それぞれ特有のカーブを描いて下降し，7〜13分の間に最低の谷を形成して以後再び漸次数個の波を描いて上昇してゆき，撮影開始時の高さへと回復してゆく．

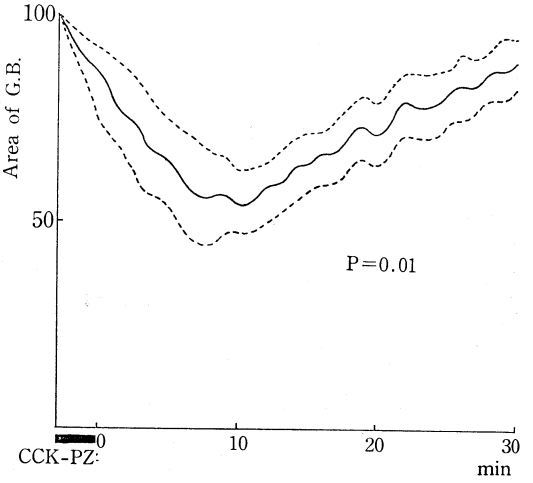


図3　対照群　平均値による胆嚢映像面積の経時的推移（点線は3.p=0.01における信頼区間）
CCK-PZ投与と共にゆるやかな数個のカーブを描いて消長してゆき，10分経過時に最低の55±7.5となり，以後再び2〜3分間隔のうねりを描いて上昇して，30分経過時には90±6.2とほぼ撮影開始時の高さに回復する．しかも回復過程のうねりがかなり著明なこともひとつの特徴である．

た．図3はこれら15例の平均値をとったもので，CCK-PZ 投与とともにゆるやかなカーブを描いて下降してゆき，10分経過時には最低の55±7.5となり，以後ふたたび2〜3分間隔の著明な階段状波形を描きながら上昇してゆき，30分経過時には90±6.2とほぼ撮影開始時の大さに復帰した．

ついで以上の方法で胃切除症例の胆のう運動を観察した．すなわち図4の如く胃全摘・食道・空腸ρ吻合術後約1ヶ月経過時に撮影を行なった早期例の術前面積推移曲線は対照群と比較してとくに変るところはなかった．けれども術後においては一般に胆のう映像は不鮮明となり撮影開始時の胆のうは術前の1.35倍大に拡大し，その推移曲線は術前に比較して，統計上有意に高いほぼ平行線で術前同様いくつかのうねりを描いて推移する．けれどもその最高収縮率およびその時点に達する時間に関しては術前と比較して有意の差はなかった．また胃全摘術後1〜3年経過時に撮影を行なった遠隔例では CCK-PZ 投与によるその最高収縮率およびその時点に達する時間は対照群と比較してほぼ同様であった．またその面積推移曲線は統計上対照群より有意に高い曲線を描かなかった．

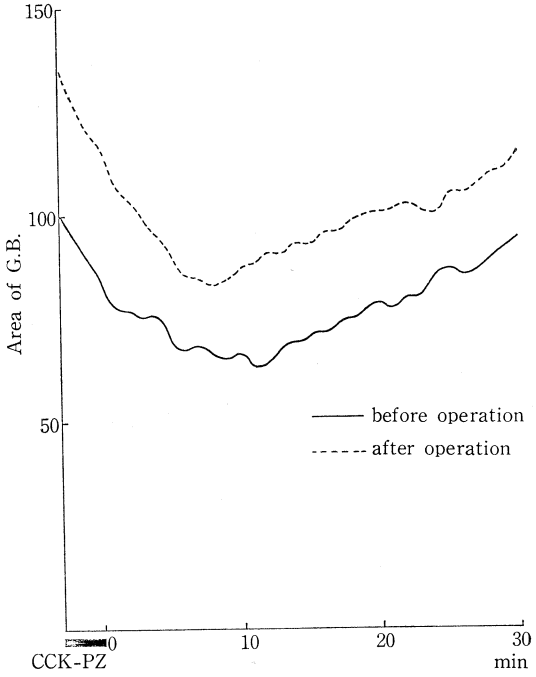


図4　胃全摘早期群　平均値による胆嚢映像面積の経時的推移
術前の推移曲線は，11分経過時に最低の63±13.7　谷を形成している．術後の胆のうは135±14.4をむしろ拡大し，その推移曲線は8分経過時に最低84±20.5術前と比し，有意に高い平行線を描いて推移する．

ついで胃亜全摘ビルロートⅡ法群についてみると，術前は対照群とほぼ同様の曲線を描いた．術後の撮影開始時の胆のう映像面積は術前の1.04倍とほとんど同じ大きさであり，また統計上，術前，術後両曲線の間にはまったく有意の差をみとめず，術後も術前とまったく同じように胆のうは収縮し，そして拡張するもののようである．

考　察

以上 CCK-PZ の胆道運動，とくに胆のう運動におよぼす影響を16mm低速X線映画にて映像工学的に観察した．その結果胆のう収縮過程のみならずその回復過程をも十分詳細に分析することができた．すなわち CCK-PZ 投与では30〜40分という比較的短時間に収縮以後の変化までその運動を検討することが可能であった．

その変化を面積推移曲線であらわすと，収縮過程ではほぼ一様ななめらかな下降曲線を描くが，ひきつづく拡張過程ではその曲線に多数の著明なうねりがみられた．すなわち再拡張過程でも胆のうは不完全ながら部分的収縮をくりかえしており，換言すれば最低のピーク以後においても収縮効果はなお若干残存するもののようである．おそらくは収縮効果はなお持続するものの，増大する胆道内圧にうちかてないで胆のうは，受動的に拡張させられてゆくといった経過がうかがわれる．

さて従来胆のう運動については主として収縮過程のみ観察の対象とされ，その再拡張過程の観察はまったくなされていなかったといっても過言ではない．その点われわれの観察は貴重な結果を提供したといえよう．

これまで胆のうの再拡張機構については推定の範囲をいでず，たとえば胆のう内への胆汁流入はオッジ筋緊張亢進により行なわれるとか，胆のう内の陰圧によって胆管胆汁が積極的に引込まれるとか考えられていた．けれども以上の結果からかならずしもそうとばかりはいえないように思われる．すなわち CCK-PZ により図5の如く，胆のう収縮および胆管末端部オッジ筋の弛緩開放がも

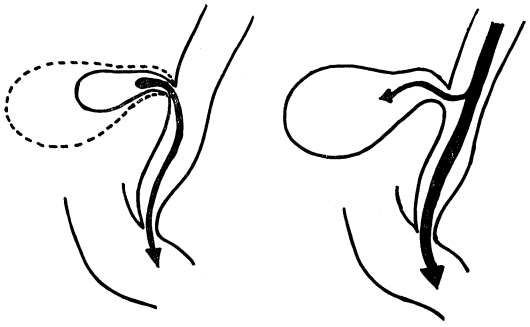


図5 CCK-PZにより胆のう収縮および胆管末端部オッジ筋の弛緩開放がもたらされ，胆のう胆汁の能動的排出が7～13分ほどの間に行なわれる．ついでおそらくはCCK-PZによって惹起された肝分泌亢進により胆道系のflood現象が起り，胆のうはたちまち充満してしまうと考えられる．

たらされ，胆のう胆汁の能動的排出が7～13分ほどの間に行なわれる．ついでおそらくはCCK-PZによって惹起された肝分泌亢進のため，胆道系の胆汁による洪水状態，いわゆるflood現象が惹起され，食事中に胆のうはたちまち充満してしまうとも考えられる．つまりCCK-PZによって増大した胆管および十二指腸内圧が胆のう内圧にうちかって胆のうは受動的に拡張させられてゆくものと考えられる．あるいはオッジ筋がすばやく緊張を回復して胆道内圧を上昇せしめるための結果であるが，にわかに速断はゆるされない．いずれにしても興味深い事実といえよう．

また胃全摘術後においては胆のうは拡張し，その収縮力は術前ととくに変りはないようであるが，胆のう内容の残留量が多くなり，胆汁のうつ滞が起りやすくなることが想像される．迷切後の胆道病態生理を示唆しているといえよう．

むすび

CCK-PZの胆のう運動におよぼす影響を臨床例45例につき映像工学的に検討し，その作用効果を具体的に解明することができた．

日平滑筋誌（Jap. J. Smooth Muscle Res.）**13**, 206-223, 1977.

シンポジウム II

自律神経と消化管運動

司会　千葉大学教授　佐藤　博
東北大学教授　鈴木泰三

1. 蠕動運動と cholinergic な壁内神経活動

大阪府立大学農学部　家畜薬理　矢ケ崎　修

今日まで多くの研究者によって示されてきた実験事実から，蠕動発現と伝播に腸壁内在神経が関与していることは疑う余地がない。演者等は，輪状筋方向への伸展といった機械的刺激によって Auerbach 神経叢が興奮し，その強さに応じて刺激部およびその尾側の非刺激部に，刺激部位から遠ざかるに従って減少するような gradient をもった ACh 放出があることを認めた．（図1）(Takewakiら，1975，1977）本報ではこのようなアセチルコリン（ACh）放出の蠕動における意義という観点から，1）ACh 放出の方向性と内容輸送との関連，2）ACh 放出に促進的に作用している prostaglandin（PG）と蠕動との関連について演者等が得てきた知見をとりまとめて述べる．実

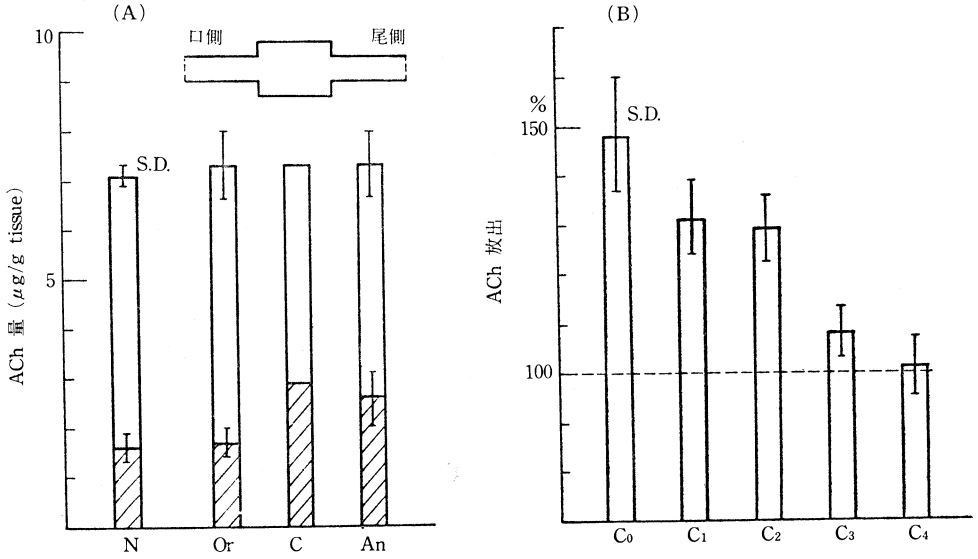


図1　ACh 放出の方向性（モルモット小腸）

A：N：伸展を行なっていない腸片　C：輪状筋方向に伸展した部分　Or：伸展部に隣接する口側非伸展部　An：伸展部に隣接する尾側非伸展部
口側の ACh 放出量は N のそれに近いが尾側の ACh 放出は明らかに増大し，伸展部のそれに近い値を示す．伸展時間15分．
B：伸展部（C_0）から尾側へ 2.5cm ずつの部位（C_1～C_4）よりの ACh 放出を，伸展を行なっていない腸片よりの ACh 放出を 100 とした場合の百分率で示してある．伸展部より離れた部位ほど ACh 放出は少なく，8cm くらい離れた部位（C_4）には，伸展の影響は及んでいない．伸展時間15分．

験はほとんどモルモット摘出腸片を用いて行なったものである．

栄養液中に水平に保持した長さ約6cmの腸片の口側よりにバルーンを固定し，10秒間（伸展にもとづくACh放出を起させるに十分な時間）腸壁の局所伸展を行なうと，刺激部口側には強い輪状筋収縮が誘発されるが，尾側には認めるべき輪状筋収縮は起らなかった．しかしながら，縦走筋方向の記録では著しい収縮が認められ，この収縮は伸展部のACh放出には大した影響を与えることなく尾側のACh放出のみを消失させるような処置，例えばTetrodotoxin（TTX）あるいは低濃度のAtropine（2.5×10^{-8}g/ml）の投与によって消失した．すなわち，尾側に放出されるAChは直接輪状筋収縮を起すものではないことが示唆される．

一方，腸腔内に挿入したバルーンを可動性にして，バルーンの移動が記録出来るようにしておいてバルーンを伸展すると，口側に発生した伝播性の輪状筋収縮によりバルーンは尾側に3〜4cm移動する．伸展部およびその尾側のACh放出はTTX，Atropine，Norepinephrine（NE），Hemicholinium No. 3（HC-3）によって夫々表1に示すような影響をうけるが，尾側ACh放出が阻害されているような条件下では，刺激によって口側にあらわれる輪状筋の収縮高が同じ程度であってもバルーンの移動は著しく抑制され，HC-3のごとく伸展部のACh放出をも消失させるような条件下では全く移動はみられない．

表1．薬物前処置と腸部局伸伸展時のACh放出の方向性

Treatment	Stretch-induced release of ACh		
	Oral	Stretched part	Anal
None	−	⧻	⧺
TTX 10^{-6}g/ml	−	⧻	−
Atropine 2.5×10^{-8}g/ml	−	⧻	−
NE 10^{-7}g/ml	−	⧺	−
HC-3 10^{-4}g/ml	−	−	−
Reserpine	+	⧻	+
α-MT	+	⧻	⧺
p-CPA	−	⧺	−

15分間局所伸展を行なった後，伸展部口側，伸展部，伸展部尾側の三つにわけて各部位の遊離ACh量を測定した．各部のACh量は伸展していない標本に対する百分率で示し，その値が110%以下を −，110〜125%を +，125〜140%を ⧺，140%以上を ⧻ であらわした．Reserpine，α-MT，p-CPAはin vivoで処置，その他はin vitroで処置したものである．

Auerbach神経叢の神経細胞周囲にはNEあるいはserotonin（5-HT）を含む神経終末が存在し，Auerbach神経叢の機能に影響を与えることがGillespie & Khoyi（1977）によって提唱されている．動物にin vivoでReserpine或はα-methylparatyrosine（α-MT），p-chlorphenylalanine（p-CPA）を投与することにより組織のNE，5-HT

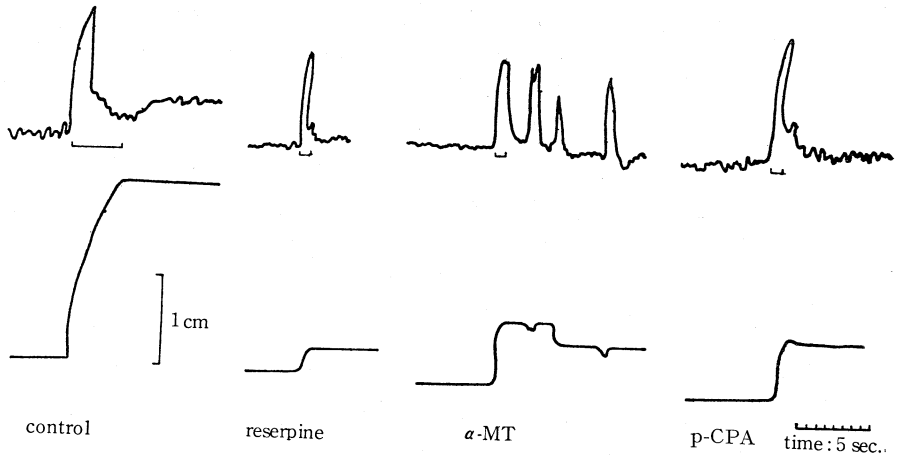


図2　薬物前処置を行なった腸管での蠕動伝播距離

└─┘は balloon の伸展期間を示す．時標5秒．上段に balloon の口側の輪状筋収縮，下段に balloon の移動距離を示す．薬物前処置したものでは全体に balloon の移動は悪くなっている，

の両者或は夫々一方を deplete させることが出来るが，このような処置をほどこした動物よりの小腸片においては，腸壁局所伸展時の ACh 放出および方向性は表1に示すような変化をうける．このような腸標本において，腸腔内に挿入した可動性バルーンを伸展した場合，前述の結果と同様に伸展部口側に誘発される輪状筋収縮の大さには大差なくとも収縮輪の尾側への伝播が悪いために，バルーンの移動は著しく抑制され，此等の標本では何れも尾側の ACh 放出が著しく抑制されているという結果とよく符合していた（図2）．α-MT 処置動物では，しばしば尾側より口側に向う収縮がみられ，これによってバルーンは口側へと押し戻されることがあった．この事実は，α-MT 処置標本においては局所伸展時に伸展部口側にも ACh 放出の促進がみられるようになったこと（表1）を考慮にいれると興味ある結果である．

以上の成績から，腸壁局所伸展によって伸展部尾側に放出される ACh は腸片を縦走筋方向に収縮させ，蠕動における preparatory phase の原因となっているが，直接輪状筋収縮を惹起するものではなく，むしろ伸展部尾側の興奮性を高め，口側に発生した輪状筋収縮の尾側への伝播を容易にすることにより，腸内容，すなわち刺激点の尾側への移動を生じさせ，これによってまた，新たに口側収縮輪が発現されるといった機序の反復により正常時の aboral な蠕動発現に寄与していると考えられる．

蠕動における Prostaglandin の関与

今まで述べてきたように，腸壁を伸展した場合には ACh が放出され蠕動に主要な役割を果しているが，腸壁伸展に際しては ACh 以外にも種々の薬理学的に活性な物質が放出され（Ambache & Freeman, 1968; 古川ら，1966）Auerbach 神経叢の活動，ひいては ACh 放出を regulate している．このような物質の一つとして PG があげられ，腸壁伸展に際して PGE_2, $PGE_{2\alpha}$ を主体とする PG 放出促進がみとめられる．その量は ACh の場合と同様に大略伸展の程度に比例し，中等度の伸展時には 20ng PGE_1 equiv/min/g tissue に及ぶ（Yagasaki ら，1974）．Auerbach 神経叢が附着した小腸縦走筋標本での自発性，Nicotine 誘発性-ACh 放出は何れも PGE_1 により促進され，更に，腸壁伸展による ACh 放出も又，PGE_1 により明らかに増加し，その効果は比較的弱い伸展刺激において著しい．Indomethacine (IND) はすぐれた PG 合成阻害薬であるが，IND (2.8μM) 処理標本では Nic による ACh 放出は対照の 35% に迄減少し，組織内レベルと考えられる 5ng/ml の PGE_2 添加によりかなりの程度まで回復する．PG 拮抗剤である SC-19220 前処置ではその効果は一層明瞭で Nic による ACh 放出は殆んどみられない．この場合の抑制は PGE_2 添加によって回復しない（表2）．なお，これ等の薬物処置は K^+ による ACh 放出には無影響であった．壁内神経の活動を刺激に対する ACh 放出という形でみた場合，これらの事実は腸管における cholinergic な機構に対して組織の PG の存在が非常に重要であることを示すものであろう．Trendelenburg 法による蠕動発現においてもこのような推論を支持する結果が得られている．すなわち IND 前処置（10^{-5}g/ml30～50分）により蠕動運動は著しく弱くなり特に縦走筋方向の運動が抑制されるが，ここに小量の PGE_1 (2×10^{-8}g/ml) を添加すれば縦方向の運動を主体とした蠕動の回復がみられた．$PGF_{2\alpha}$ も同様の作用を示すが PGE に比してはるかに弱い（図3）．PG は筋に直接作用してその収縮力を強める作用をも

表 2.　薬物による収縮および ACh 放出に対する内因性プロンタグランディンの関与

	Indomethacin		SC-19220	
	mechanical response % of control	ACh release % of control	mechanical response % of control	ACh release % of control
Nicotine	36 (5)	34 (5)	0 (5)	8 (5)
+PGE_2	72 (5)	59 (5)	0 (5)	8 (5)
5-HT	85 (5)	70 (5)	34 (5)	12 (5)
+PGE_2	130 (5)	64 (5)	105 (5)	8 (5)

表中の数値は5例の平均値を示す．

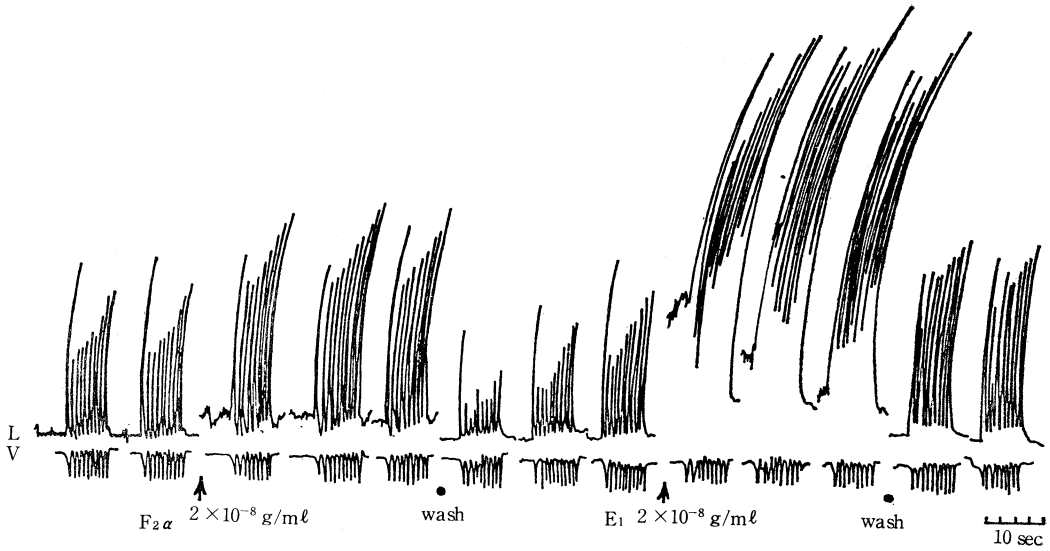


図3 インドメサシン処理した摘出小腸における蠕動とプロスタグランディンの影響
腸片は 10^{-5}g/ml インドメサシンで1時間，前処置されている．Trendelenburg 法により10分毎に40秒間2cm H_2O の内腔加圧を行ない蠕動を発現させた．↑で PG を外液に添加した．L は縦走筋方向の運動．V は腸内容量の変化．

有するが，腸片収縮における ACh 濃度作用曲線より得られる pD_2 値は100ng PGE_1 存在下でも0.39変化するのみでそれ程著しいものではなかった．PG は興奮性膜の性質を変え，その Ca^{++} 透過性を上昇させるとされているが (Yamaguchi, 1976) このような機作によって壁内神経叢よりの ACh 放出を増大させ，蠕動発現に促進的に作用すると考えられる．Auerbach 神経叢が adrenergic な抑制支配をうけている可能性があること (Gillespie & Khoyi, 1977) 又 Vas deferens というような組織では PGE が adrenergic fiber に作用して NE 放出を抑制すること (Hedqvist 1974) などから，ここでみられた PG による ACh 放出の促進が adrenergic な抑制支配よりの解放にもとづくかも知れないという可能性は Guanethidine 作用下における PG 作用の検討から Auerbach 神経叢に関しては除外することが出来る．

Hirst ら (1975) は輪状筋に分布する抑制ニューロンを興奮させる cholinergic な介在ニューロンの存在を提唱しており，Crema (1970) は蠕動にともなう bolus の移動には尾側の輪状筋弛緩が必須であると述べている．局所伸展に際して尾側数 cm にわたってみられる ACh が，演者等の考えているように，尾側の興奮性を高めて，口側収縮輪の尾側への伝播を容易にしているのみでなく，尾側の輪状筋弛緩の発現に関与している可能性も十分考えられ，今後検討を要する．

文　献

1) Ambache, N. & Freeman, M.: Atropine resistant longitudinal muscle spasms due to excitation of non-cholinergic neurons in Auerbach's plexus. *J. Physiol.* **199**: 705 1968

2) Crema, A.: On the polarity of the peristaltic reflex in the colon. Smooth Muscle, p. 542, Edited by E. Bülbring *et al.* Edward Arnold Ltd., London, 1970

3) 古川義宣，池田三義，大久保義夫：摘出腸管伸展による 5-Hydroxytryptamine 遊離の増加．日獣医学誌 **28**：83, 1966

4) Gillespie, J.S. & Khoyi, M.A. (1977): The site and receptors responsible for the inhibition by sympathetic nerves of intestinal smooth muscle and its parasympathetic motor nerves. *J. Physiol.* **267**: 767, 1977

5) Hedqivst, P.: Interaction between prostaglandins and calcium ions on noradrenaline release from the stimulated guinea pig vas deferens. *Acta Physiol. Scandinav.* **90**: 153, 1974

6) Hirst, G.D.S., Holman, M.E. & McKirdy, H.C.: Two descending pathways activated by distension of guinea-pig small intestine. *J. Physiol.*, **244**: 113, 1975
7) Takewaki, T., Yagasaki, O. & Yanagiya, I.: Changes of tissue acetylcholine in the distended intestine. *Japan. J. Pharmacol.* **25**: 223, 1975
8) Takewaki, T., Yagasaki, O. & Yanagiya, I.: Descending release of acetylcholine from the locally distended guinea pig ileum. *Japan. J. Pharmacol.* **27**: 55, 1977
9) Yagasaki, O., Matsuyama, S. & Takai, M.: Release of prostaglandins from the passively distended wall of guinea pig intestine. *Japan. J. Pharmacol.* **24**: Suppl. 31P, 1974
10) Yamaguchi, T., Hitzig, B. & Coburn, R.F.: Endogenous prostaglandin in guinea pig taenia coli. *Am. J. Physiol.* **230**: 149, 1974

2. Atropine 耐性の消化管運動促進反応について

広島大学医学部 第二生理学教室 銭場 武彦，溝西 伋
藤井 一元，池田 禎仁

Campbell (1966) はモルモット結腸紐を用いて，内在神経の電気刺激に対する収縮には primary contraction と after contraction (secondary contraction) とがあることを認め，primary contraction は atropine および hyoscine で消失するが，after contraction は消失しない．Ambache & Freeman (1968) は小腸片を用いて，同様の刺激により atropine 耐性の収縮をみとめている．このような収縮は，モルモットの結腸やニワトリの腺胃 (Nakasato *et al.*, 1970) など，いずれも摘出標本においてみとめられた．著者らは，これらの反応を in vivo および in vitro でイヌの胃および結腸について追及したので報告する．

実験方法

24時間絶食させた体重 5-13 kg のイヌ 82 頭を nembutal 麻酔 (25 mg/kg 体重静注) 下に用いた．胃および結腸の運動は，開腹し，幽門前庭部および遠位結腸の運動をゴム嚢—strain gauge—電気血圧計 (日本光電 MP-3A)—ペン書きオシログラフ (日本光電 RJG-305) で描記した．総頸動脈圧は観血的に測定した．迷走神経，内臓神経および骨盤神経は結紮後切断し，その末梢端を刺激した．延髄，胸髄および仙髄の刺激は Semba *et al.* (1970) と同じ方法を用いた．摘出筋標本は，胃の場合は幽門前庭部の一部を迷走神経の走行にそって幅 5 mm，長さ約 5 cm の縦走筋に迷走神経をつけて摘出し，結腸の場合は，骨盤神経にそった結腸壁を摘出し，それぞれ Magnus 法によりその運動を描記した．硫酸アトロピン (atr) は Ringer 氏液に 10^{-3}g/m*l* の濃度に溶解し，必要に応じて用いた．duvadilan (dv) は ethanol に溶解したものを Ringer 氏液で 5-10 倍に希釈して用いた．これらは in vivo では静注し，摘出筋標本では，外液から与えた．延髄，胸髄および仙髄は刺激実験終了後連続切片により組織標本を作製し，それを検鏡して，刺激部位を確かめた．

実験成績

A. 胃における実験

図1に示す例では，左迷走神経の末梢端刺激により総頸動脈圧は 120 mmHg が 48 mmHg に下降し，胃運動は3秒の潜時で促進し，胃内圧は刺激前 120 mmH_2O が 600 mmH_2O まで上昇し，この促進は 230 秒間持続して刺激前の内圧に返った．同じ動物で atr 5×10^{-5}g/kg 体重を静注したあと，同条件で刺激すると，総頸動脈圧には変動をみとめず，胃運動は 28 秒の潜時ののち促進した．このときの内圧は 130 mmH_2O から 450 mmH_2O まで上昇し，この促進反応は 300 秒続間いて回復した (図 1B)．atr 処理後迷走神経刺激による胃運動促進反応は，すべての実験例に認められ，その潜時は平均 28.8 秒で，対照の胃運動促進における場合の潜時の平均 2.3 秒に比べて，著るしく延長するのが特徴であった．また収縮の大きさも対照に比して減少した．

延髄の灰白翼中央レベルに背部から約 1 mm の深さに電極を挿入して刺激すると，胃運動促進反

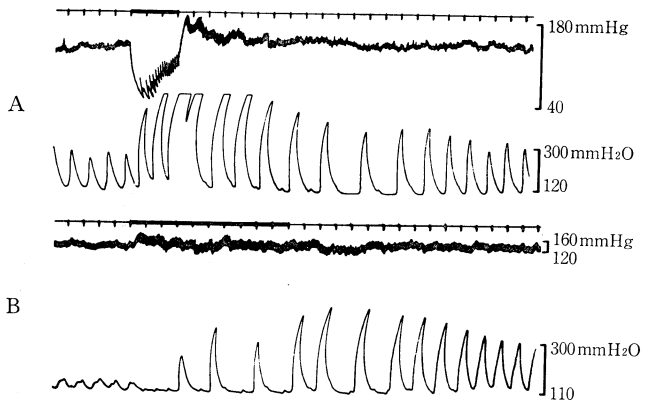


図1 迷走神経末梢端刺激
A：対照 B：atropine 5×10^{-5}g/kg 静注後上から時間（10秒）
シグナルで刺激，総頸動圧，胃運動

応がみられた．atr を静注したのちこの部位の刺激により胃運動が促進する例と，促進反応が消失する場合が観察された．この atr 処理後の促進においても潜時が延長することは迷走神経刺激の場合と同様で，無処理のものが平均14.3秒であるのに対して，atr 処理後にみられる促進反応の潜時は42.2秒であった．延髄で atr 処理後にみられる促進反応の例について組織学的検索により得られた45例の刺激点の分布は主として，Nucl. trac. sol.（NTS），Nucl. dor. med. n. vagi（NDM），Nucl. dor. lat. n. vagi（NDL）および Formatio ret.（FR）等に多く分布した．図2に灰白翼中央レベルで，これらの分布を示した．これらはいずれもいわゆる胃運動調節中枢（銭場1966）内にあった．

内臓神経切断末梢側の電気的刺激は，通常胃運動を抑制する．nicotine を腹腔神経節に塗布したのち刺激すると胃運動は促進する．そこで，atr を与えたのち同様に内臓神経を刺激すると，胃運動は潜時が延長し，促進した．

胸髄の刺激には，あらかじめ T_{6-7} 間および T_{9-10} 間を切断したのち，刺激電極を T_9 の後根の起始部から 0.5～1 mm の深さに挿入し，刺激

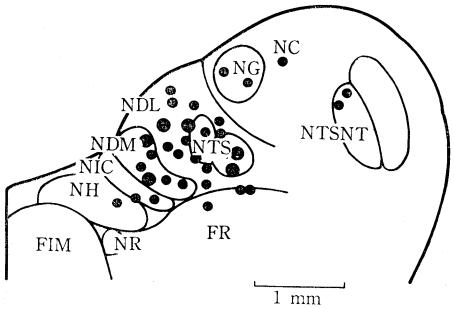


図2 延髄の atropine 耐性胃運動促進点の分布
灰白翼中央レベル，小は1点，大は3点
NC: Nucleus cuneatus, NG: Nucleus gracilis, NIC: Nucleus intercalatus, NH: Nucleus n hypoglossi, NTS: Nucleus tractus solitarii, NDL: Nucleus dolsalis lateralis n vagi, NDM: Nucleus dorsalis medialis n vagi, NTSNT: Nucleus tractus spinalis n trigemini, FR: Formatio reticularis.

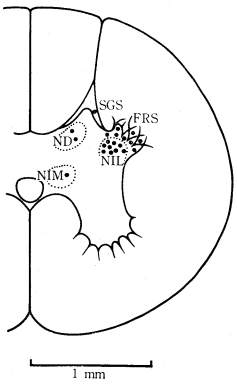


図3 胸髄の atropine 耐性胃運動の促進点の分布 Th_9 レベル
NIL: Nucleus intermedio-lateralis, FRS: Formatio reticularis spinalis, ND: Nucleus drosalis, NIM: Nucleus intermediomedialis, SGS: Substantia gelatinosa spinalis.

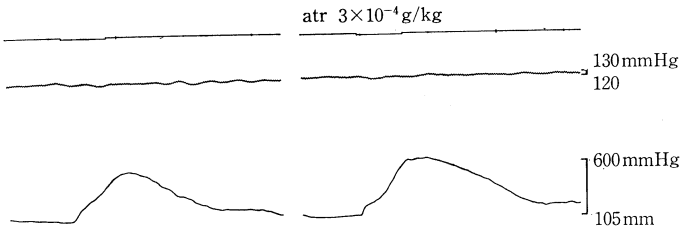


図4　骨盤神経末梢端刺激
A：対照　B：atropine 3×10⁻⁴g/kg 静注後
上から時間（60秒），シグナルで刺激，総頸動脈圧，結腸運動

すると胃運動は促進した．このとき同じ動物でatrを静注し，同じ部位を刺激すると，胃運動促進する場合と消失しないものがみられた．胸髄の刺激によりatr耐性の胃運動促進を生じる21例について，胸髄内の刺激点を，組織学的に検索すると，Nucl. intermed. lat. (NIL), For. ret. sp. (FRS), Nucl. dor (ND) および Nucl. intermed. med (NIM) 等に集まった．これを T_9 のレベルで代表させて模式図に示すと図3のようであった．

atr耐性の胃運動促進反応は dv 10^{-2}g/kg により促進反応が消失した．その後 physostigmine 10^{-4}g/kg 静注で dv で消失した運動は回復し atr 耐性促進反応でみられる潜時の延長も短縮した．これらの反応は摘出標本で迷走神経を刺激しても同様にみとめられた．

B. 結腸における実験

図4は右の骨盤神経刺激による遠位結腸の運動を示した．刺激直後から総頸動脈圧は下降し，結腸内圧は潜時1秒で105 mmH_2O から580 mm H_2O まで上昇し，刺激後安静状態に復した．同じ動物で atr 3×10^{-4}g/kg を静注したのち同じ刺激を加えると，対照とほとんど変わらない内圧上昇がみられ，105 mmH_2O が 600 mmH_2O に上昇し，刺激後は2分後にもとに復した．潜時もほとんど変らなかった．

仙髄の刺激には，あらかじめ L_7-S_1 間を切断したのち，刺激電極を後根の内側より0.5-1 mm の深さに挿入し，刺激すると，遠位結腸運動は促進した．促進反応が得られたものについて，atr を与え同様の刺激をすると対照とほとんど変わらない促進が得られた．atr 静注前後において潜時にもほとんど変化がなかった．仙髄で atr 処理後にみられる遠位結腸運動促進例について，組織学的

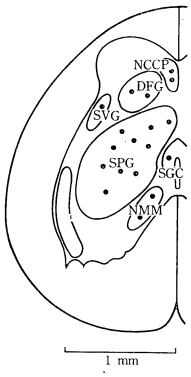


図5　仙髄の atropine 耐性結腸運動促進点の分布
S_2 レベル
NCCP: Nucleus cornu commissura posterior, DFG Dorsal funicular gray, SPG: Sacral parasympathetic gray, SGC: Substantia grisia centralis, NMM: Nucleus myoleioticus medialis SVG: Secondary visceral gray.

検索により得られた19例について，その分布を見ると，主に Sacral parasympathetic gray (SPG), Nucleus cornu commissura post. (NCCP) 等，副交感神経核とその関連部位にあった（図5）．

考　察

in vivo で胃および結腸はそれぞれの支配神経である迷走神経，内臓神経および骨髄神経の刺激によって atr 耐性の収縮を示した．これは従来 in vitro で筋条片で認められていた事実が胃や結腸について，外来神経でも成立することを示している．延髄，胸髄および仙髄の胃運動中枢（銭場，1966）や結腸運動中枢（銭場ら，1977）の刺激で atr 耐性の促進反応がみとめられるが，atr で促進反応が消失する例も多くみとめられるから，こ

の結果は調節中枢内に choline 作動性のものと atr 耐性のものとが考えられる．

迷走神経，内臓神経，骨盤神経およびそれらの中枢刺激によって得られる atr 耐性促進反応は Campbell (1966) のいう抑制現象を必ずしもともなわない．また，tetrodotoxin を作用させた成績 (Furness 1971, Cottegoda 1968, 銭場ら 1975a, b) では atr 耐性の収縮は生じないから atr 耐性収縮は神経要素に由来すると言うことができる．dv は in vivo でも in vitro でも atr 耐性収縮を完全に消失させた．したがって dv は atr 耐性収縮の遮断剤として働いていると思われる．

結　語

1. イヌの胃および結腸について，迷走神経，内臓神経，骨盤神経およびそれらの中枢である延髄，胸髄および仙髄の刺激により atr 耐性の収縮を認めた．また，in vitro でも atr 耐性の収縮を認めた．胃ではその潜時が著しく延長するのに対し，結腸では対照とほとんど変わらなかった．

2. in vivo および in vitro でも atr 耐性の収縮は，dv によって消失した．

文　献

1) Ambache, N. andd Freeman, M.A.: Atropine-resistant longitudinal muscle spasmus due to excitation of non-cholinergic neur ones in Auerbach's plexus. *J. Physiol.* **199**: 705–727, 1968.

2) Campbell, G.: Nerve-mediated excitation of the taenia of the guinea-pig caecum. *J. Physiol.* **185**: 148–159, 1966.

3) Furness, J.B.: Secondary excitation of intestinal smooth muscle. *Br. J. Pharmac.* **41**: 213–226, 1971.

4) Kottegoda, S.R.: Are the excitatory nerves to the circular muscle of the guinea-pig ileum cholinergic? *J. Physiol.* **197**: 17–18P, 1968.

5) Nakasato, Y., Sato, H. and Ohga, A.: Evidence for a neurogenic 'rebound' contraction of the smooth muscle of the chicken preventriculus. *Experientia* **26**: 50–51, 1970

6) 銭場武彦：胃運動の中枢．日平滑筋誌 **2**：67-84, 1966.

7) Semba, T., Fujii, K. and Fujii, Y.: The response of gastric motility and their location by stimulating the thoracic cord of dog. *Hiroshima J.M. Sci.* **19**: 73–85, 1970

8) 銭場武彦，藤井一元，溝西　伉：迷走神経・内臓神経およびそれらの中枢刺激による atropine 耐性の胃運動促進反応について．日平滑筋誌 **11**：79-85, 1975.

9) 銭場武彦，溝西　伉，藤井一元：胃運動 atropine 耐性収縮におよぼす duvadilan 及び physostigmine の影響．日平滑筋誌 **11**：87-93, 1975.

10) 銭場武彦，溝西　伉，池田禎二：atropine 耐性の大腸運動促進，広島医学 **30**:1069-1074. 1977.

3. 自律神経と消化管運動 ： 外来神経切断及び壁在神経破壊について

東京大学医学部　第三外科学教室　横路　洋，伊原　治
金子　幸二，近藤　芳夫

我々の教室で行なってきた，消化管運動の自律神経支配に関する一連の研究のうち外科的に興味のある三つの問題，すなわち，(1) 胃迷切術，(2) 小腸移植，(3) aganglionosis 作製実験をとりあげ，自律神経外来枝，および壁在神経系の消化管運動に及ぼす影響を主として筋電図学的に検討した結果を総括して報告する．

1. 胃迷切術

方法： 成犬 25 頭を，横隔膜下で迷走神経幹を切断する迷切群（15 頭）と対照群（10 頭）に分け，それぞれに，5～6 ケの針電極を，胃体下部から十二指腸上部まで等間隔に植え込み，導線を束ね，肩甲間部より出し，多極ソケットに接続して慢性実験犬とした．筋電図記録は，術後第 1 日より，最長 40 日までの間に，時定数 1 秒で，無麻酔下に行なった．約 18 時間絶食の後，非消化時に，1～2 時間記録し，次いで insulin 0.5 U/kg を静注し，低血糖による迷走神経刺激効果を検定

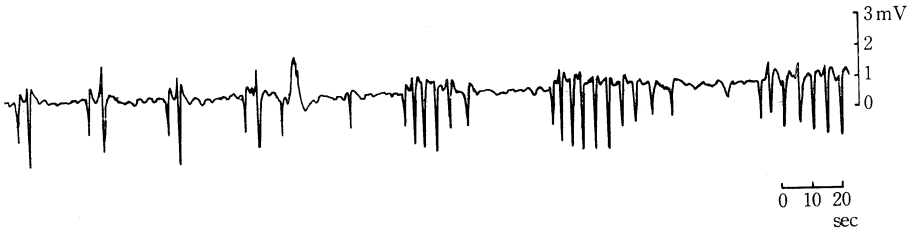


図1　胃迷切術後の筋電図．周期及び波型の不規則性を示す BER が頻発している．

した．

成績：正常胃の筋電図は，初めの早い3相性の initial potential からなる slow wave が，毎分5～6回の周期でくりかえし，slow wave の振幅，ことに second potential の振幅の盛衰現象がみられる．Insulin 投与により，約20分後低血糖に一致して，second potential の著明な亢進がみられる．

迷切群では，術後2週間以内は，極めて不規則な basic electrical rhythm (BER) がみられ，時には initial potential が4～5秒毎に繰り返えされることもある（図1）．この特異な現象は，迷切術により，adrenergic な効果が優位にあらわれて，Daniel らが adrenalin 投与で記録したと同様な，initial potential の頻発をもたらしたと考えられる．しかし，2週間を過ぎると，BER の不規則性はなくなり，second potential の目立たない単調な波型を示すようになり，また，insulin 刺激によるsecond potential の亢進は認められない．これらは迷走神経胃枝の促進的影響の消失と考えられる．

2.　小腸移植

方法：成犬58頭を用い，上腸間膜動静脈をそれぞれの基部で切断し，十二指腸を除く殆んど全ての小腸を摘出，血管床から血液を flush out した後，血管，及び腸管の両端を再吻合し，全外来神経の切断された状態とした．長期生存犬について，適宜再開腹し，吸引電極を用いて，正常部，及び移植腸管の筋電図を記録し，slow wave の interval diagram を作成した．

成績：移植後2ヶ月の比較的早期では，正常部の slow wave の周期は殆んど3.2秒に集まっているが，移植部では2.8～6.0秒と分散が大きい．12ヶ月経過すると，2ヶ月目に見られるような分散はなく，slow wave の周期は平均4.4秒に延長している．このように，小腸の迷走，交感神経を完全に切断すると，比較的早い時期には slow wave の分散が著るしいが，晩期においては規則正しいリズムを回復し，周期の延長のみが永続する．

この slow wave の周期の延長については，縦走筋の全周にわたる切離によって，小腸特有の slow wave の gradient が切離部以下で消失することが明らかにされている．

3.　腸管 aganglionosis 作製実験

方法：結腸では成犬9頭を用い，ネンブタール麻酔下で開腹し，すでに発表したように，下腸間膜動脈流入部に近い下部結腸約10cmの血行を周囲より遮断し，2.5×10^6～1.25×10^7 MLD に相当する破傷風粗毒素を用いて，体外循環による持続灌流を行なった．2週間以上生存した7頭について，レ線注腸造影を行ない，また適宜再開腹し吸引電極による筋電図記録を行なったのち，HE染色による組織標本を作製し検索に供した．

小腸では成犬11頭で，トライツ靱帯より約30cm肛門側の空腸約15cmの血行を遮断し，結腸と同様の方法で，40～160Lf に相当する破傷風精製毒素を用いて3～8時間の体外循環を行なった．Toxin の安定化及び灌流部の組織障害を防ぐため，10°C の低温に維持した．3週間以上生存した7頭について，結腸と同様にレ線造影，筋電図記録，組織学的検索を行なった．

成績：結腸では7頭が二週間以上生存した．術後下痢，しぶりを繰り返すことがあった．開腹時，灌流部には収縮輪の多発を認めたが口側腸管の肥大・拡張は認められなかった．レ線造影でも灌流部に一致して，収縮輪の多発を認めた．筋電図では灌流部に1.0～2.0秒毎に1回の比較的早い slow wave が2～3分の休止期ののちに多発し，2～10分継続する（図2）．これは平滑筋集団

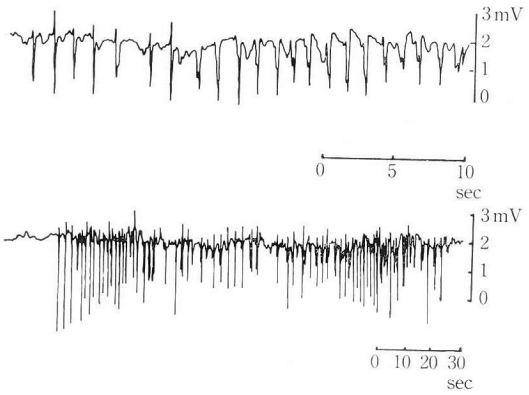


図2 灌流部結腸筋電図
上段：速い記録で，頻発する slow wave に spike が重畳していることを示す．
下段：遅い記録で，上の波型の休止期と活動期が交互にあらわれることを示す．

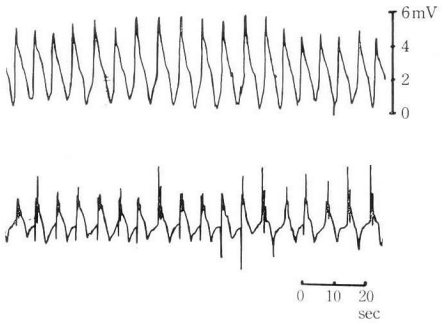


図3 空腸筋電図
上段：正常部
下段：灌流部．spike wave の多発がみられる．

の持続的興奮状態を示すと考えられる．切除標本では，漿膜の肥厚，粘膜の軽度の再生を認めたが，筋層には著変なく，Auerbach 神経叢の神経細胞に，外形のつぶれ，腫脹，核と核小体の不鮮明化，無構造な好酸性物質の出現がみられる（図4）．これらは変性ないし変性過程にあると考えられる．

小腸では，術後約10日間は食欲不振を認め呕吐する例もあったが，7例が3週間以上生存した．開腹すると収縮輪の多発がみられ，機械的刺激に反応して増強した．レ線造影では，灌流部に一致して収縮輪の多発を認めた．筋電図記録では，灌流部の slow wave の規則性には明らかな変化はないが，周期は正常中枢側にくらべ 2 cycles/min 位低下する傾向があり，灌流部の spike wave の多発が特徴的であった（図3）．切除標本では漿膜の軽度肥厚がみられる他は，粘膜筋層には著変がなかった．Auerbach 及び Meissner 神経叢の神経細胞には結腸におけると同様な変化がみられた（図5）．

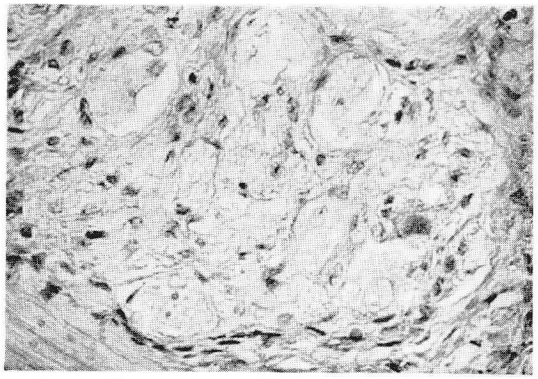


図4 結腸灌流部 Auerbach 神経叢 HE 染色 400 倍．

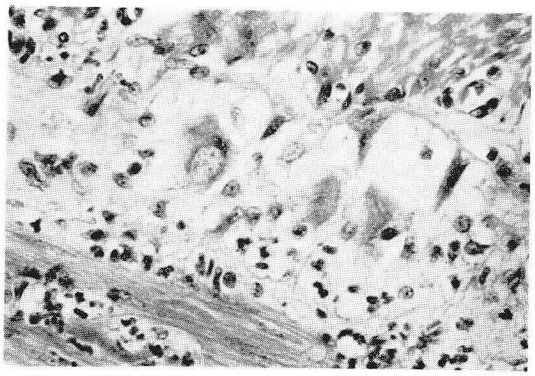


図5 空腸灌流部 Auerbach 神経叢 HE 染色 400 倍．

まとめ

消化管運動に及ぼす外来神経切断の影響は一過性であり，内容輸送という消化管の基本的な性格を支配する slow wave には，本質的な影響を与えていない．

これに対して，壁在神経系が消化管運動に占める役割は重要で，外科的には，食道アカラシア・ヒルシュシュプルング氏病の病態生理の解明が極めて重要な問題となっている．

消化管 aganglionosis の作製実験に関しては多くの報告があるが，満足すべき方法はいまだ得られていない．

イヌの結腸及び小腸に局所的に破傷風毒素を作

用させて，選択的に壁在神経系を破壊しようとする我々の目的は，機能的，形態的に完成されたとは言えないが，かなりのところまで達成できたと考えている．

我々が観察した筋電図学的な特性は，消化管運動に及ぼす壁在神経系脱落の影響を示すものであり，これが消化管の任意の部位で観察されるようになれば，消化管の自律神経支配の問題に寄与するところは大きいと考えられる．

文　献

1) Daniel, E. E.: *Handbook of Physiology.* Vol IV, p. 1980, American Physiological Society, Washington DC., 1968.
2) 近藤芳夫ら： 腸管 aganglionosis の実験的作製法．日平滑筋誌 **12** ： 160-163, 1976.
3) 正務秀彦： 小腸の基本的電気律動と外科的侵襲との関係についての実験的研究．日外会誌 **72** ： 302-320, 1971.
4) 宇田東平： 同所性小腸自家移植の研究．日外会誌 **72** ： 189-211, 1971.
5) 横路　洋ら： 各種迷切術と胃筋電図．日平滑筋誌 **12** ： 15-24, 1976.

4.　自律神経外来枝の胃運動に及ぼす影響

奈良県立医科大学　第一外科学教室　　岡林　敏彦，三崎　三郎
安部　和夫

胃の運動は自律神経外来枝である迷走神経，内臓神経を介して中枢調節を受けているが，主として内臓神経では cholinergic fiber 並びに，アトロピン耐性の non-cholinergic n.[1] により促進的に，adrenergic fiber により抑制的に支配されているといわれている．また，迷走神経でも促進には，cholinergic fiber が主役を演じるが内臓神経と同様にアトロピン耐性の non-cholinergic n.[1] も関与している．一方，抑制に関しては内臓神経と異なり adrenergic fiber ではなく，purinergic[2] あるいは triptaminergic n.[3] を介して行われるといわれている．通常，われわれのみる胃の運動は cholinergic 優位の迷走神経により促進的に，adrenergic 優位の内臓神経により抑制的に支配されていると考えられるが，中枢あるいは末梢に加わる興奮，刺激のちがいや性質によっては迷走神経抑制枝を介する胃運動の抑制，あるいは内臓神経促進枝を介する促進がみられてもよい筈である．

われわれも，迷走神経を介する抑制反射と考えられる現象[4] をみているので，今回は主として自律神経外来枝を介する胃外反射を中心に，自律神経外来枝各種切離と神経電気刺激の影響を胃の筋電図，特に slow wave を指標に追求してみた．

実験材料ならびに方法

実験には雑種成犬 10 頭を用い，ネンブタール浅麻酔下に開腹し，幽門洞に直径 100μ の Ag-AgCl 線を用いた吸引電極を置き action potential を導出した．筋電図の観察は，まず日本光電製増幅器 AVB-9 型，オシロスコープ VC-9 型を用い，時定数 2.0 sec. で得られた波型を連続撮影装置 PCG-6101 を用いて X 線間接撮影用フィルムに連続撮影記録して行なった．また，slow wave の導出には微小電極用増幅器 MEZ 8101 を用いた．実験は迷走神経，内臓神経各枝の切離を順次行ない，更にはその末梢側，中枢側に電気刺激を加えた．電気刺激は，日本光電製電気刺激装置 SEN-3101 を用い，10 mA，100c/sec，puls 幅 0.1 msec，通電時間 1 min. の条件で行った．なお，実験終了後，イヌは直ちに屠殺し各神経枝が完全に切離されていることを確認した．

成　績

I.　自律神経外来枝と胃筋電図

1.　迷走神経右枝切離：図 1-a にみるごとく，空腹時イヌに於ける迷走神経右枝のみの切離では上段の切離前の control にくらべ，放電間隔の軽度の短縮がみられた．また末梢側刺激では放電間隔は刺激前にくらべ明らかに延長した．一方，中枢側刺激では軽度の短縮が認められた．

2.　全迷走神経切離：図 1-b のごとく，更に迷走神経左枝の切離を追加した全迷切時の放電間

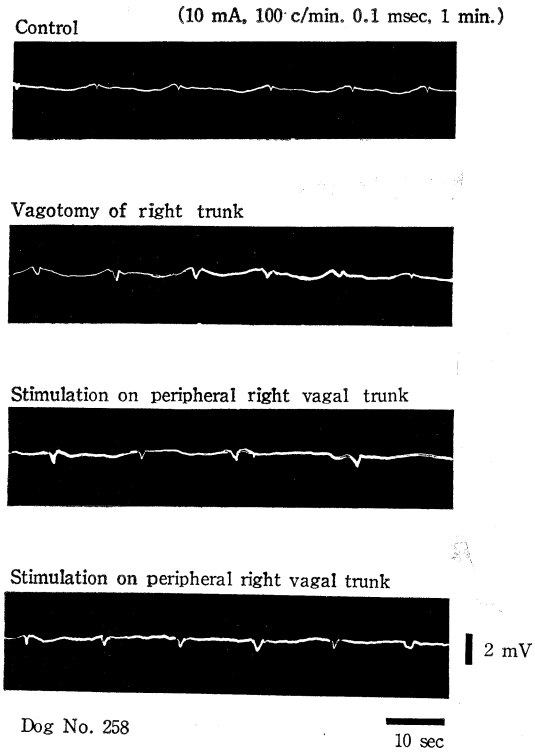


図1-a Effect of electric stimulation of vagal and splanchnic nerve on gastric motility (I)

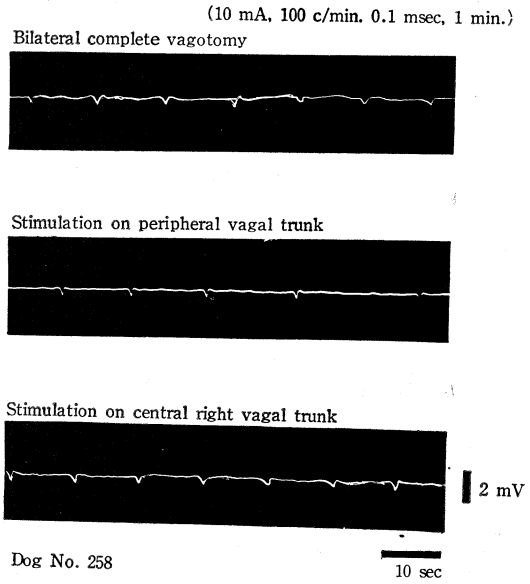


図1-b Effect of electric stimulation of vagal and splanchnic nerve on gastric motility (II)

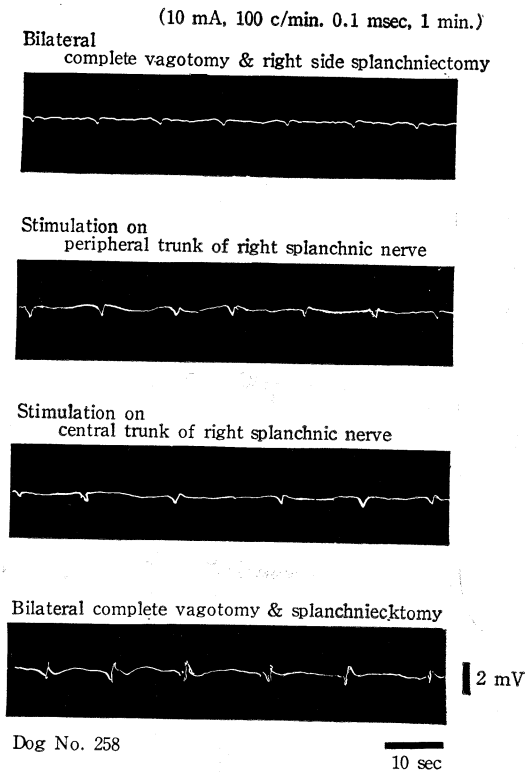


図1-c Effect of electric stimulation of vagal and splanchnic nerve on gastric motility

隔は，右枝のみの切離時よりも一層明らかな短縮を示した．末梢側刺激では刺激前にくらべ明らかな放電間隔の延長がみられた．また，中枢側刺激では放電間隔は刺激前にくらべ短縮を示した．

3. 全迷切，右側大内臓神経切離： 図 1-c にみるように全迷切後に右側大内臓神経を切離しても，切離前と有意差をみなかった．右側大内臓神経の末梢側刺激では刺激前にくらべ放電間隔は周期が稍々不規則となり，全体として軽度の延長を示した．また，中枢側刺激では末梢刺激と同様，刺激前にくらべ放電間隔は不規則で著明な延長がみられた．これに左側大内臓神経切離を加え完全に自律神経外来枝の影響を癈絶した直後の筋電図では図 1-c にみるように放電間隔は control より延長し，spike の立上りも速やかで一過性の興奮がみられたが，徐々に興奮がとれ，約 5 分後には放電間隔は短縮を示し， control と有意差がみられなくなった．

II. 自律神経外来枝と胃 slow wave

1. 自律神経外来枝切離時の slow wave: 図

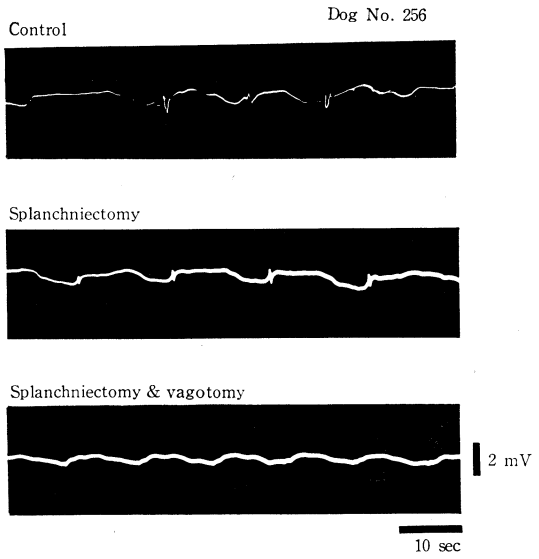


図2 Effect of denervation on gastric slow wave

2に示した如く，空腹時イヌ幽門洞からは，小さな prepotential に続く spike と山型の slow wave が導出された．これに両側大内臓神経切離を加えると，切離前の control にくらべ，spike の立上りは鋭く slow wave は稍々平低化し，その頻度は減少した．さらに，これに全迷切を追加すると，spike element は小さく slow wave も切離前にくらべ小さくなり，その頻度は control よりも増加した．

2. 迷走神経右枝の切離と slow wave：図3-a の如く迷走神経右枝のみの切離では，切離前の control にくらべ，稍々 slow wave は monotonus となり振幅の増大がみられたが，その頻度はやや増加した．末梢側刺激では刺激前にくらべ波型には著明な変化はみられず，振幅の軽度減少と頻度の減少が認められた．中枢側刺激では刺激前にくらべ振巾の低下と頻度の明らかな増加がみられた．

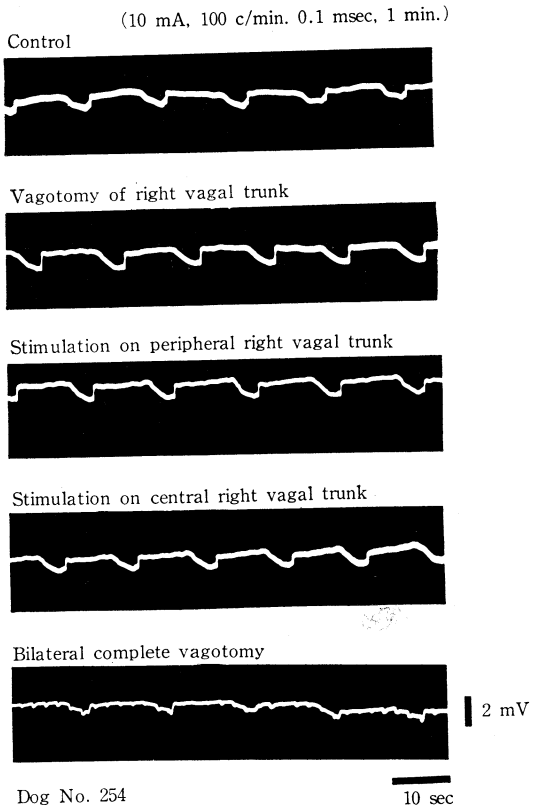


図3-a Effect of electric stimulation of vagal nerve on gastric slow wave

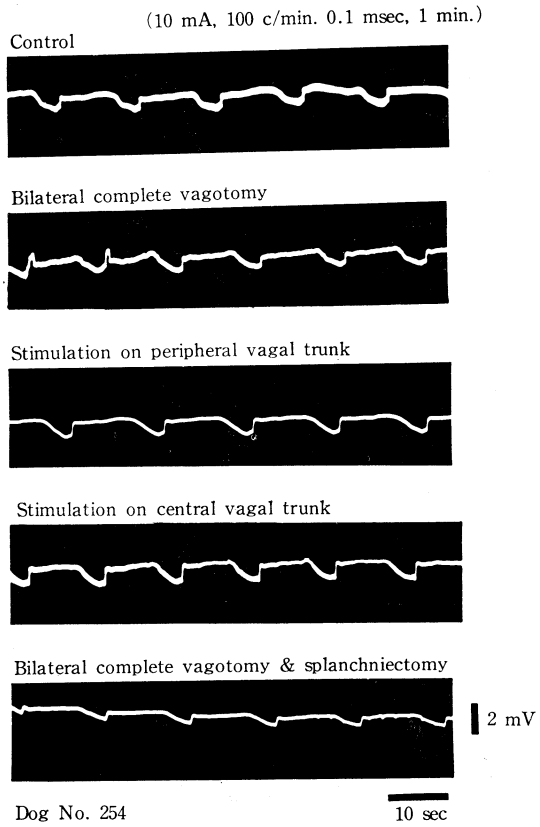


図3-b Effect of electric stimulation of vagal nerve on gastric slow wave

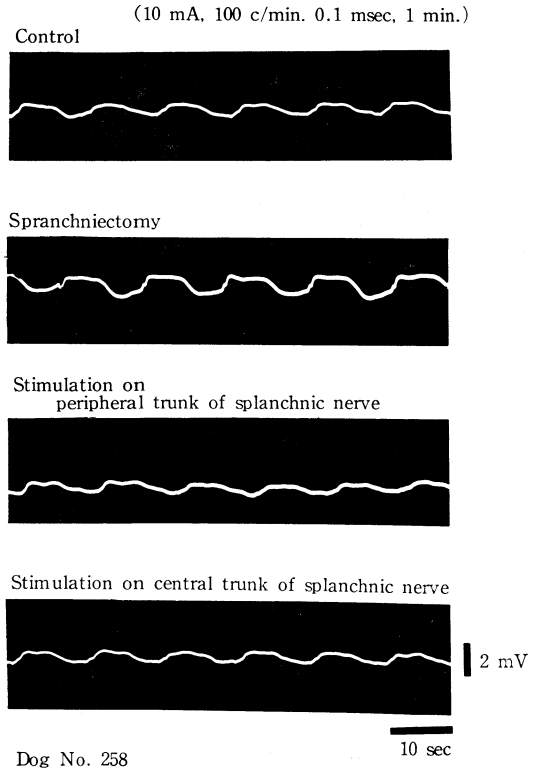


図4-a Effect of electric stimulation of splanchnic nerve on gastric slow wave

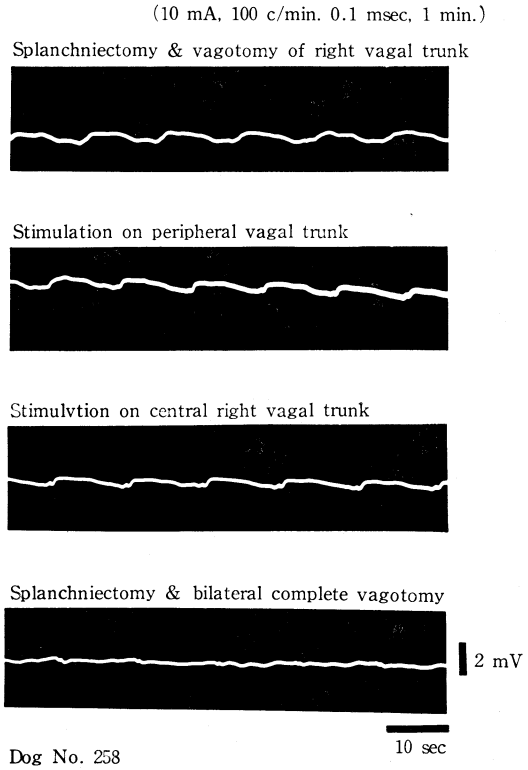


図4-b Effect of electric stimulation of vagal nerve on gastric slow wave

3. 全迷走神経切離と slow wave: 図3-bにみる如く，さらに迷走神経左枝の切離を追加し両側迷切を施行した際の slow wave は，control 並びに左枝切離前にくらべ稍々平低化したが，その頻度は片側迷切時とほとんど差異がみられなかった．末梢側刺激では slow wave は刺激前よりやや増大し円みを帯びなだらかに下降した．また，その頻度は明らかに減少した．中枢側刺激では逆に，刺激前にくらべ振幅の増大と slow wave の頻度の著明な増加が認められた．さらに両側迷切に両側大内臓神経切離を加え自律神経外来枝の影響を完全に廃絶した際の slow wave は，control，各種迷切時にくらべ明らかな平低化がみられたが，その頻度は control にくらべ有意差をみなかった．

4. 大内臓神経切離と slow wave: 図4-aの如く，空腹時イヌにおいて，大内臓神経切離を行うと slow wave は control にくらべ振幅は明らかに増大し，spike element の増強が認められたが，

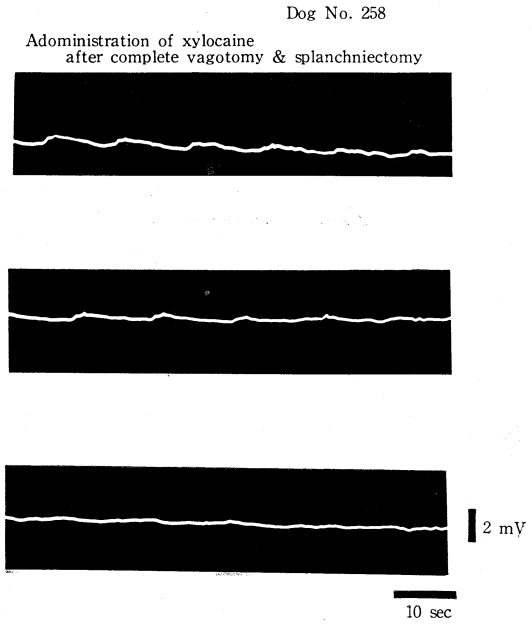


図5 Effect of xylocaine on gastric slow wave

頻度はかえって減少した．末梢刺激では刺激前にくらべ slow wave は平低化し，その頻度は増加した．また，中枢側刺激では，slow wave は刺激前よりも flat となり，頻度も増加した．

5. 大内臓神経切離，迷走神経右枝切離と slow wave：図4-b にみる如く，両側大内臓神経切離に迷走神経右枝の切離を追加すると，slow wave は切離前よりも小さくなり頻度も増加した．末梢側刺激では刺激前にくらべ，spike element が増強されたが slow wave 振幅には変化がみられず，頻度は稍々減少した．中枢側刺激では slow wave は刺激前並びに末梢刺激時にくらべさらに flat になったが spike element は増強され，頻度も減少を示した．なお，これに迷走神経左枝を切離し自律神経外来枝の影響が廃絶されると slow wave の平低化がみられた．

III. 壁在神経と slow wave

図5は自律神経外来枝を完全に切離した際 flat な slow wave が周期的にみられるところに，抗コリン剤である xylocaine を電極周辺の漿膜に2・3滴，滴下させた時の slow wave の変化をみたものである．slow wave は段々その大きさを減じ，数分後には完全に消失した．そして，10〜30分後には再び出現した．

考　案

今回のわれわれの成績をみると，空腹時，無刺激時のイヌ胃に於ては，大内臓神経切離により電気生理学的に，胃運動の促進がみられ迷走神経切離により抑制がみられた．しかし大内臓神経，迷走神経を共に切離し自律神経支配が完全に断たれた場合にも B.E.R. は周期的に出現し B.E.R. の発生自体には外来神経は直接には関与しないものと考えられた．また，迷走神経末梢側の電気刺激では胃運動の促進が認められ，大内臓神経末梢側刺激では促進を示す場合と抑制のみられる場合があり，このことは自律神経外来枝遠心線維には抑制と促進の二つの異なる線維のあることを示している．

さらに一側の迷走神経切離後その中枢側を電気刺激すると大内臓神経切離の有無とは無関係に抑制がみられた．一方，大内臓神経を温存して両側迷切を行ない，その中枢側を刺激すると一層著明な抑制がみられた．10 mA，100 c/sec，puls 幅 0.1 msec，1 min．通電の条件下で得られたこれらの成績には，胃外反射である迷走神経—迷走神経抑制反射[5]，迷走神経—内臓神経抑制反射[6,7]が関与するのでないかと考えられる．

また，一側の大内臓神経切離後その中枢側を刺激してみると，全迷切が付加されている場合には促進がみられたが迷走神経を温存して両側大内臓神経を切離しその中枢側を刺激すると明らかな抑制がみられた．これらの現象は，同様に胃外反射である内臓神経—内臓神経促進反射[6,8]，内臓神経—迷走神経抑制反射[7]により惹起されることが示唆される．

自律神経外来枝と slow wave 発生には，先述した如く直接の関与はみられず，現在では slow wave の伝播は神経要素とは無関係[9]とされているが，自律神経外来枝を完全切離した後，抗コリン剤である xylocaine を電極周辺の漿膜に滴下すると，slow wave の縦走筋内電気緊張的伝播が阻害されたことより，壁在神経は acetylcholine 基礎産生など，back-ground excitability の面などから間接的に slow wave の発生機転に何らかの形で関与するのでないかと考えられる．

ま と め

以上，自律神経外来枝である迷走神経並びに大内臓神経には抑制と促進の二つの作用がみられ，特に中枢側電気刺激により胃外反射を追求した結果，迷走神経を遠心枝とする抑制，大内臓神経を遠心枝とする促進反射のみられることを示唆した．

文　献

1) 銭場武彦，藤井一元，溝西　伍：迷走神経，内臓神経およびそれらの中枢側刺激による atropine 耐性の胃運動促進反応について．日平滑筋誌 **11**：79-85，1975.
2) Burnostock, G.: Purinergic nerves. Pharmacol. Rev. **24**: 509-581, 1972.
3) Bülbring, E. & Gershon, M.D.: 5-Hydroxyptamine participation in the vagal inhibitory innervation of the stomach. J. Physiol. **192** 823-846, 1967.
4) 白鳥常男ら：迷走神経切離後の胃排出障害に関する実験的研究，日平滑筋誌 **4**：15-21，1968.
5) 藤井一元，溝西　伍：迷走神経を遠心路とする胃運動抑制反射および促進反射の延髄における中枢機序について．日平滑筋誌 **12**：77-85，1976.
6) 銭場武彦：胃運動の中枢．日平滑筋誌 **2**：67-

84, 1966.
7) 銭場武彦ら：迷走神経端刺激による胃運動の促進に就て．広島医学 **10**：665-669, 1957.
8) 藤井一元：胃運動調節反射の中枢機序．臨床病理 **6**：299-306, 1976.
9) 市河三太：消化管を中心とした平滑筋の slow wave について．日平滑筋誌 **8**：16-31, 1972.

5. 空腹期肛側伝播性収縮の自律神経支配

群馬大学医学部　第一外科学教室　伊藤　漸

消化管の収縮運動の伝播機構を意識下の動物で研究するのには空腹期肛側伝播性収縮（interdigestive caudad-migrating contractions, ICC と略す）について観察するのが便利である．われわれは慢性的に force transducer[1]（transducer と略す）を消化管に植え込んだイヌをもちいて研究したので報告する．

方　法

雑種成犬を Nembutal で麻酔し開腹し Treitz 靱帯から 20-30 cm 肛側の空腸（J-1）に第一の transducer を縫着し，そこから 20 cm 間隔で 3 個の transducer を縫着しそれぞれ口側から J-1, J-2, J-3, J-4 とした．図 1 に示すとうりである．transducer の導線は左側腹壁から一度体外に出しさらに左側胸部皮下を通して両肩甲骨間から体外にひき出して固定した[1]．イヌには術後胴巻型プロテクターを常時着用させ導線を保護した．transducer からの導線は増巾器からの連結ケーブルとプロテクター内で接続し，4 チャンネルのペン書きオシログラフ上に昼夜連続して 1 mm/min の紙送りスピードで記録し，必要に応じ同一部分を別の記録計に 10 mm/min のスピードで記録した．

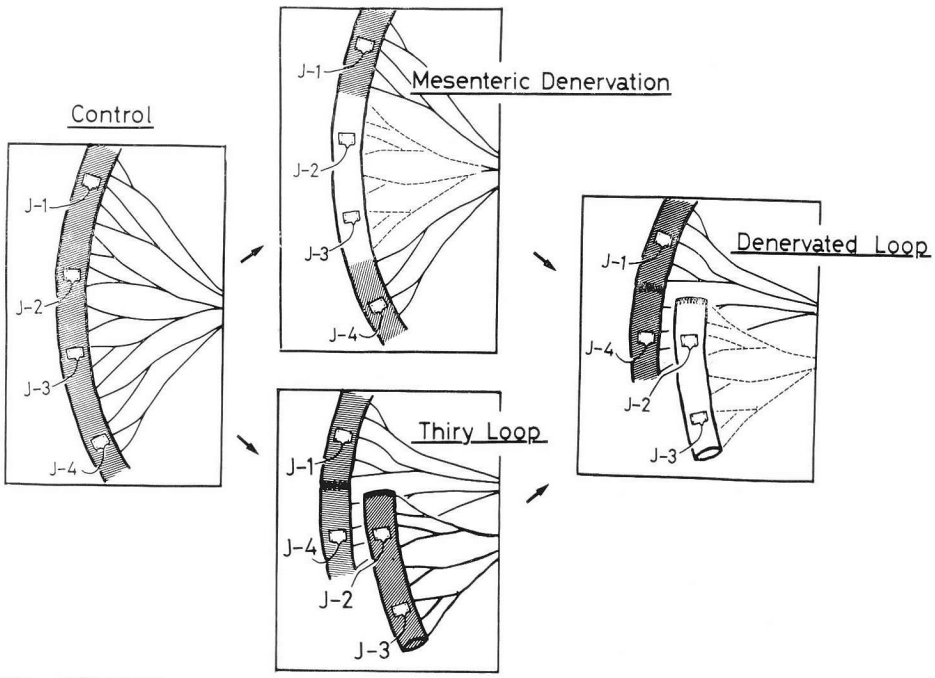


図 1　実験の順序
最初は transducer を縫着するだけで観察した．図に示すとうり，あるものでは Thiry loop とし，別の群では将来 loop をつくる部分の空腸の腸間膜神経をその根部で切断した．そうして最後に，神経切断をした loop ができるようにした．

このようにして ICC を約2週間にわたり連続記録したのち再開腹し，中央の2つの transducer (J-2, J-3) をふくむ空腸の 40 cm で Thiry loop を作成したり，あるいは同部を支配する腸間膜神経をその根部で実態顕微鏡をもちいて切断した．図1に示すとうりである．その後2-3週間にわたり同様に ICC を記録した．その後さらにふたたび開腹手術を行ない Thiry loop をつくった例ではその部分を支配する腸間膜神経を切断し，すでに神経切断を行った群では同部をもちいて Thiry loop を作成した．結局図1に示すとうり最終的には腸間膜神経の切断された Thiry loop をつくることにした．このようにして ICC の記録を2-3週間継続した．実験終了とともに剖検して各 transducer 間の長さを計測した．得られた結果は各収縮帯の持続時間，収縮頻度，伝播時間，相隣る収縮帯の間隔について測定し統計学的処理をほどこして検討した．

実験中はイヌには1日体重 kg 当り 20 g の Gaines meal（乾燥ペレット型）を一定時刻に規則正しく与えた．

結　果

1) コントロール群　イヌが健康であれば毎日規則正しく食後 14.6 時間後から ICC が出現し J-1 から J-4 に向けて一定の伝播速度で進行し，これが一定の間隔でひきおこされた．ICC の収縮持続時間，収縮頻度もつねに一定で J-1 から J-4 に至る 60 cm の空腸ではそれぞれの値に有意の差はみとめられなかった．

2) Thiry loop 群　口側から伝播して来た ICC は吻合部口側に到ると Thiry loop の口側へ伝播し，loop を肛側に向けて伝播し，ついで吻合部肛側にもどった．伝播順序はあたかも腸管が切断されていないかのごとくであった．しかし loop (J-2, J-3) における収縮頻度は 20-30% 低下し，また伝播速度も低下した．さらに吻合部肛側端の (J-4) の収縮頻度も loop における収縮頻度とほゞ同一数に低下することがみとめられた．

3) 腸間膜神経切断群　ICC の伝播順序や収縮帯の持続時間，頻度，伝播時間，発生の間隔など，測定した諸要素すべて，コントロール群と有意差を認めなかった．

4) 神経切断 loop 群　この群ではじめて顕著な変化が認められた．すなわち ICC は loop にも発生したが，J-1 の ICC は J-2, J-3 へは伝播することなく，コントロール群でみとめられたのと同一の伝播時間で J-4 へと伝播した．さらに loop には食後 5-8 時間後から (J-1 や J-4 より 5-8 時間早く) ICC 様収縮帯が出現し，J-2 から J-3 に向けて一定の伝播時間で伝播し，さらにこのような変化は平均 1.9 倍多く出現した．loop の ICC 様変化の持続時間は一般に延長し，頻度は Thiry loop と同様低下した．一方，J-1 の変化は control と変りなく吻合部肛側の J-4 では Thiry loop の場合と同様，収縮頻度のみ低下した．すなわち J-1, J-4 の変化は Thiry loop の場合と同一であるが腸間膜神経を切断された loop では空腹期には ICC 様変化をひきおこし，それは宿主の変化とは同期せず全く独立した自己のリズムに従っていることがわかった．

考察と結論

ICC の存在は 1969 年はじめてイヌの小腸において観察され Szurszewski[2] によって報告された．その後 Carlson 等[3] はその伝播機構の解明を試み，Thiry loop における伝播を検討報告している．その結果は本研究の結果とまったく同一である．Carlson らはその報告のなかで外来神経の重要性を述べているが，腸管膜神経のみの切断では ICC の伝播にはなんら変化を見出すことはできなかった．それよりも Thiry loop の方が収縮頻度の減少や伝播速度の低下など影響は大であった．すなわち ICC の伝播調節には壁内神経系が基本的に重要であることを物語っている．

Thiry loop への腸間膜神経を切断すると，ICC 様変化の発現はこれ以外の場所よりも，つねに数時間早くなることか観察された．これはこれら神経系が ICC 発現に抑制をかけていることを示唆するものである．しかしイヌに食餌を与えることにより loop の ICC 様変化は食後期の運動パターンに変化することから，収縮運動のパターン決定には体液性要因の強いことがうかゞわれる．

loop におこる ICC 様変化はこのように種々の特長をもつが，なかでもその独自のリズムをもつ点で注目される。神経切断をうけた loop では壁内神経のみ健全と考えられるが，この状態で loop は体液性要素に反応して独自のリズムで収縮運動を繰返すことは，腸管自体，心臓にみられるような autorhythmicity をもつのではないかと考えら

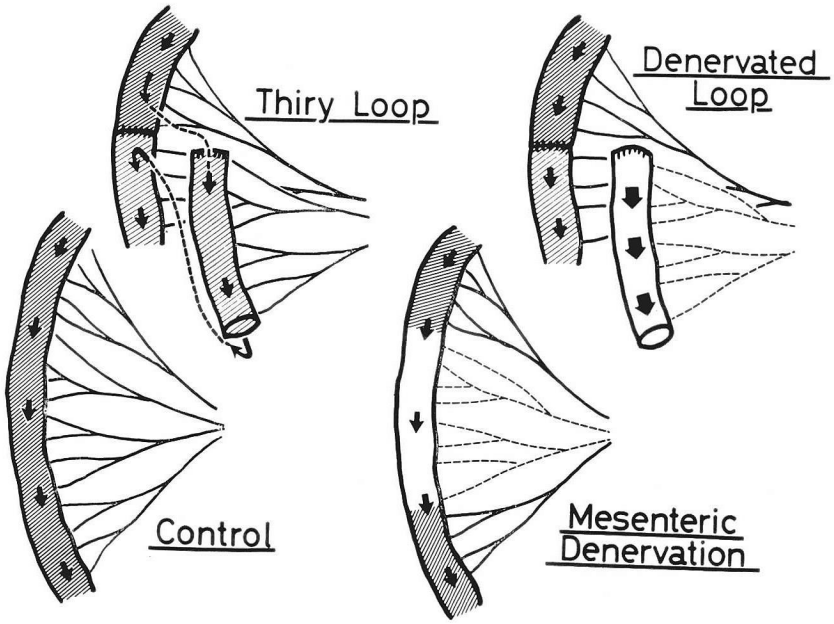


図 2　本研究の結果を示す模式図
Thirx loop をつくることにより loop および吻合部より肛側での収縮頻度は低下したが，ICC の伝播の矢印で示すとおりに進行した．しかし loop を支配する腸間膜神経を切断すると loop の ICC 様変化は宿主のそれとは関連性を失うが，独身のリズムで出現するよういなることがわかる．

れる．以上の結果は要約すると図2に示すとおりである．さらに，収縮パターンの決定要因として体液性成分としては，最近，注目を集めている motilin[4] をふくむ消化管ホルモンが重要視される．

本研究の一部は厚生省がん助成金によった．

文　献

1) 伊藤　漸： Extraluminal strain gage force transducer の作製と慢性植込，日平滑筋誌 **13**: 33-43, 1977.
2) Szurszewski, J.H.: A migrating electric complex of the canine small intestine. *Amer. J. Physiol.* **217**: 1757–1763, 1969.
3) Carlson, G.M., Bedi, B.S. and Code, C.F.: Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. *Amer. J. Physiol.* **122**: 1027–1030, 1972.
4) 伊藤　漸： motilin-消化管運動調節ホルモン，生化学 **49** ：197-212, 1977.

日平滑筋誌 (Jap. J. Smooth Muscle Res.) **13** : 224-226, 1977.

特　別　講　演

I 消化管運動研究の回顧

岡山大学名誉教授　福　原　　武

司会　東北大学名誉教授　山　形　敞　一

(1)　消化管は繊細で扱いにくい器官である．ほんの僅かな環境の変化によっても，たちまち，そのはたらきが損なわれる．たとえば，腹腔を開くと，たちまちにして運動が不良となる．そして，このことが，この器官の機能の研究を非常に困難なものにしているのである．運動の観察，解析のためにX線照射法，腹窓法，腸瘻法を用い，摘出腸管を血液で灌流するのは，まずこの器官をできるだけ正常な状態に保つためなのである．

さらに常に念頭におくべきは，運動を研究すると言っても，多くの場合，純粋に筋についてだけ研究しているのではなく，筋に神経細胞や粘膜の附着したもの，いいかえると器官を研究していることである．

つぎに私の研究生活を回顧し，研究成果のうちで私が重要だと思っている事実と，それから導かれた私の思想や主張をできるだけ簡潔に述べてみたい．

(2)　腹窓法と映画撮影法併用による小腸の正常運動の研究が，消化管運動に関する私の最初の研究 (1930, 1934) であるが，この研究によって私は，**小腸運動**は千差万別の様相を呈するけれども，要するに，**ただ一種の律動興奮波である**という結論に達した．その後40数年が経過したが，私は依然として，本質的には，この結論が正しい，そして，このことは胃にも大腸にも当てはまる法則であると信じている．この考え方は消化管運動に関する研究をすすめるうえで非常に大切だと思う．何となれば，この考え方が正しいとすれば，消化管の運動に，互に本質的にちがった運動型が混在していると考える必要がない，心臓拍動に比すべき律動興奮波がただ一つのものとして存在するのである，研究している運動が，いかなる運動型に属するものかなどと心を労する必要がないからである．私どもは Bayliss らや Trendelenburg のいう蠕動が特殊の運動型ではないことを詳しく検討批判している．しかし，残念なことに，今日においても欧米の人々の研究や著作を読むと，正常運動に関する見解は少しも一致しない．これは消化管運動研究の進歩にとって，まことに不幸なことと言わなければならない．

(3)　消化管壁には Auerbach および Meissner 神経叢から構成される独特の壁内神経系が存在する．この神経叢の機能研究のさきがけをなしたのは Bayliss & Starling (1899) であり，彼らが提唱する蠕動学説をめぐって多くの論議がくり返されてきた。もう20年前のことであるが，私どもは，この問題を再検討しつつあるとき，たまたま腸内反射に2種の異なる反射があり，その一つは消化管粘膜から，他は外縦走筋層からひきおこされることを発見した．そして壁内神経細胞が，これら内反射の中枢をなすことを確めた。すなわち (**a**) 粘膜の一個所が刺激されると，運動は口側ではたかまり，尾側では低下する．刺激が弱・中強度であるならば，興奮波は口側では強められ，尾側では弱められる．もし刺激が強いならば，刺激部位の直口側に拍動が生じ，それぞれが口側へ伝播する上行波となる (**図 1**)．私どもは，これを**粘膜内反射**と呼ぶ．(**b**) 外縦走筋層の一個所が刺激されるならば，**その口・尾両側**において運動が抑制される．これを私どもは**筋肉反射**と呼ぶ．腸筋が異常な持続的収縮に陥ったり，局所的に強く牽引されたりするとき，この反射がひきおこされ，その結果として，その部位の両側に運動抑制がひきおこされるものと考えられる．

粘膜内反射によっては，消化管に次のように重

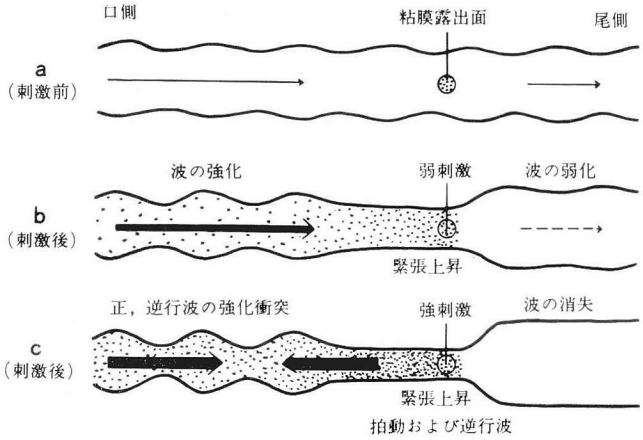


図 1. 粘 膜 内 反 射
小腸粘膜の一局所刺激の効果，説明は本文に（福原 (1973)，消化管運動のメカニズム，p. 56 による）.

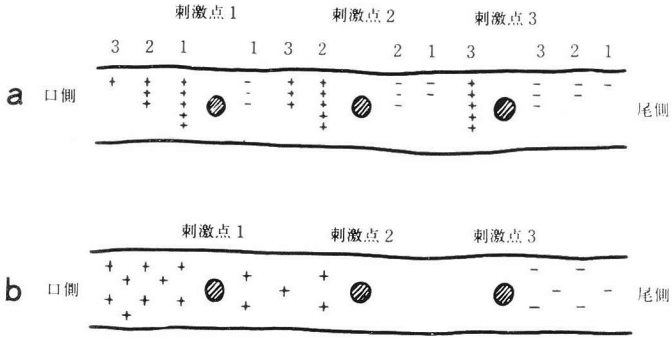


図 2. 粘膜刺激によってひき起される小腸の興奮性の変化，説明は本文に（福原 (1973)，消化管運動のメカニズム p. 64 による）.

要な運動調節が行なわれる．すなわち (**i**) 一小腸片で，その粘膜全表面が，たとえば内圧上昇によって同時的に刺激されるならば，各局所にひきおこされる粘膜内反射が総合され，この腸片の興奮性は最口側端部でもっとも高くなり (**図 2**)．その結果として，常に最口側端部に拍動が発生し，それぞれが口方から尾方へ伝播することになる．正常腸で，ほとんど常に下行波が見られるのは，常に内腔にいくらかの内容が存在するからである．Alvarez (1914) 以来，小腸に常に下行波が見られるのは，もともと口側から尾側へ向って興奮性の勾配があるからであるという見解が有力であるが，私は，これには賛同することができない．(**ii**) 粘膜内反射が弱・中強度のときは，主として収縮振幅が増大し，内容排出が増すけれども，強度になると，緊張上昇が顕著となるため腸内腔がせばめられ，排出が減る．(**iii**) なお，この反射によって興奮波の律動頻数および伝播速度が増す．

(**4**) 哺乳類の消化管が，その外来神経切断によって脳・脊髄中枢から遮断されても，ほとんど正常に近い運動を営む，いいかえれば非常に高度な自律性をもっているのは，壁内神経系が上述のような調節機能を発揮するからである。なお最近私どもは，哺乳類よりも低い進化段階にある各種脊椎動物について一連の研究を行ったが，これによって，鳥類，ハ虫類，両生類，魚類と，その進化段階が低下するにつれて，壁内神経系では，神経叢を構成する線維数および神経細胞数が著明に減り，機能も不完全となることが明らかになった．

(**5**) 私どもは，他方において腸の**完全貧血法**

によって**壁内神経細胞を破壊する**と，上述の両内反射が消失することを確めた．さらに，この方法を大腸下部および回盲括約部に応用し，実験的に先天性巨大結腸症を作り出すことに成功した．このような腸では，腸筋が持続的に短縮し，著しい緊張上昇を招来する．消化管の病気のうちには，壁内神経細胞が関係していると思われるものが多い．たとえば前述の先天性巨大結腸症のほかに，壁内神経細胞が Trypanosoma cruzi によって破壊される病気である Chagas's disease，あるいは，この細胞の欠損に帰国する噴門無弛緩症 achalasia，また粘膜が過敏となるために起こると考えられる腸重積症，過敏性大腸 irritable colon などがあげられる．

(6)　私ども（1965）は**腸自動は神経原性のものである**と考える．筋運動誘起物質である acetylcholine が壁内神経系から生産され，これによって腸の律動収縮が保持されると考えるのである．小腸運動の始発部位が十二指腸基始部にあるのは前述の粘膜内反射によって収縮波の方向が調整されるからである．ところが大腸では，直腸の直口側部位から律動的に上行波（いわゆる逆蠕動波が現われる．私どもの研究（1967）によると，これは上行波の始発部位では Auerbach 神経叢の網目が密でありその中に含まれる神経細胞の数が隣接部位にくらべて多く，そこに生産される acetylcholine の量がきわだって多いからである．

大腸に上行波の見られることは，一見さきに述べた粘膜内反射による興奮波の方向調整の理論に反するかのように思われるが，そうではない．大腸では，小腸にくらべると，波の方向調整に，はるかに高い内圧が必要であるにすぎないのである．充満度が低いときには，上述の弱い上行波が存在して内容が帯留するようにはたらくが，内圧がある限度をこえてたかまると，強い下行波（いわゆる大蠕動波）がおこり，内容を直腸におくり，排便反射を誘発することとなるのである．

文　献

福原　武：消化管運動のメカニズム．文光堂，東京．1973.

日平滑筋誌（Jap. J. Smooth Muscle Res.）**13**：227-238, 1977.

特　別　講　演

II　消化管運動の病態生理と臨床

東北大学名誉教授　山形敞一
山形大学医学部教授　石川　誠

司会　徳島大学名誉教授　田北周平

I.　消化管運動検査法

1.　運動曲線検査法

消化管運動をとらえる方法には種々の方法があるが，臨床的に応用する場合，とくに内科的な検査法の一つとして実施する場合には大きな制約がある．消化管内圧の測定には，われわれは次のような方法を用いている．

a.　Open tip infusion 法およびバルーン法

食道下端括約圧の測定には open tip infusion 法を用い，外部からの挿管が比較的容易な胃あるいはS状結腸の内圧測定にはバルーン法を用いている．しかし，口，鼻あるいは肛門から tube を挿入して行なう測定法は，被検者に多少とも不快感を与え，管自体の異物としての直接刺激および精神的緊張による消化管の異常運動をおこすなどの可能性があり，長時間の測定は困難である．

b.　Telemetering capsule 法

Telemetering capsule は上記二法の難点を解決し挿管法では測定困難な小腸下部，大腸上部などの内圧測定も可能な方法と考えられ，われわれは昭和36年にこれを導入し，臨床的応用を試みている．

(1)　Telemetering capsule の構造　telemetering capsule の構造は図1の如くで，カプセルの一端にはられた圧感受性の膜の動き，膜についている鉄心の動きに応じて変化する発振回路内のイン

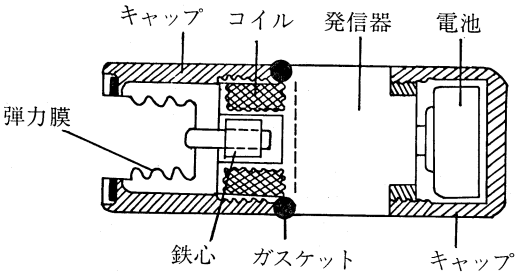


図 1.　テレメタングカプセルの構造

図 2.　胃運動曲線（teremetering capsule）

ダクタンスによって発振周波数が変調するものであり，このように圧変化に応じて変調された電波を体外部の図の様なアンテナで受信し，受信器で再び変調して圧変化として記録するものである．

われわれは最初米国製のカプセルを用いたが，その後，松下電気村田氏などに依頼して製作した国産品を用いている．後者は前者よりも一まわり小型でしかも前者におとらぬ感度をもっている．

(2)　正常の胃・小腸運動曲線　Telemetering 法により得られた内圧曲線を示すと，まず胃では図2のように活動波は少ない．Code らは一般に運動曲線を高さ 5〜15 cm 水柱で振巾 5〜12 秒のⅠ型波，さらに大きい高さ 10〜50 cm 水柱振巾 12〜60 秒のⅡ型波，そしてⅠ，Ⅱ型波がそれぞれ基線の動揺の上にのった型のⅢ型波にわけているが，この図のものはⅡおよびⅢ型波と考えられる．次の図3は上部小腸の活動波である．波が頻発しておるのがわかる．次の図4は下部小腸の活動波である．この様な波型がえられることもある．

(3)　腸運動に対する睡眠，食事の影響　睡眠の大腸運動に対する影響をみると，睡眠時には運動波は殆んどみられず，目を覚させると活動波が出現してくるのがみられる（図 5）．

食餌の小腸運動への影響をみると，図6のように中部小腸では食事をたべ終った直後より運動亢進がみられ，20分後に最高に反応し，約3分にわたって brust がみられる．大腸では食後約10分前後から著明なⅡ型波の頻発が約10分間にわたりみられる．

この方法でいわゆる胃腸反射を検討したところ，胃反射は人によって，また食餌の内容によって，おこる場合と，同一人でもおこらない場合があり，従来予想したよりもそのおこる頻度は案外少ないことがわかった．

(4)　臨床的応用と問題点　臨床的応用としてはわれわれは多くの薬剤の消化管に対する作用を検討するのに応用している．図7は一鎮痙剤の作用をみた時のものである．

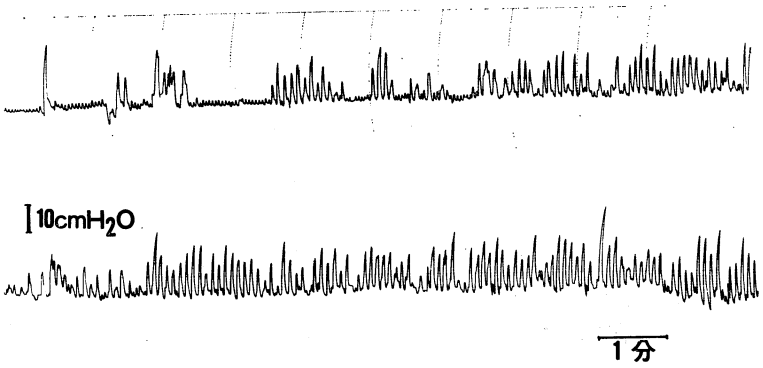


図 3.　上部小腸運動曲線（telemetering capsule）

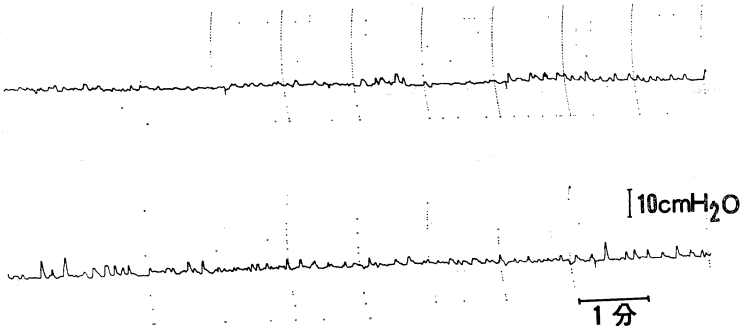


図 4.　下部小腸運動曲線（telemetering capsule）

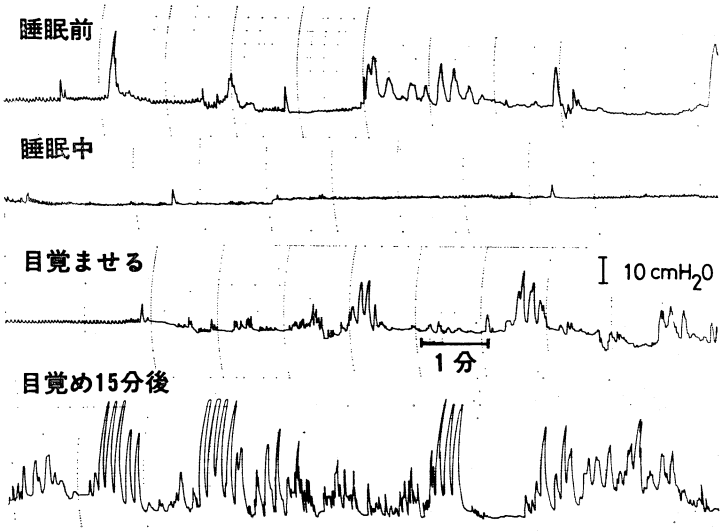


図 5. 大腸運動の睡眠による影響（telemetering capsule）

図 6. 食事の影響（中部小腸）（telemetering capsule）

ジュース飲用により頻発している小腸波が薬剤注射によって，その２分後から著明に減衰し，約５分後には波が殆んど消失するのをみとめる．この様な方法により，第４級アンモニウム塩の鎮痙作用は，速効的には注射によるべきこと，経口投与ではその吸収率はひくいので，余り速効性は期待出来ないことを明らかにした．

テレメタリング法では，測定部位が不明確なこと，同一部位で長時間の測定が出来ないこと，その都度糞便中から回収しなければならない敏雑さがあるなどの問題点がある．

2. 消化管筋電図

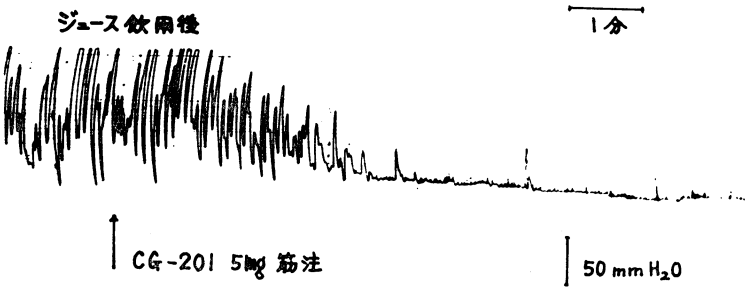


図 7.　鎮座剤の小腸運動曲線に及ぼす影響 (telemetering capsule)

a.　吸引電極法とバルーン電極法

内科的に消化管筋電図を記録する方法としては管内誘導法に限られる．われわれは，胃・十二指腸については吸引電極法，S 状結腸についてはバルーン電極法を用いている．

吸引電極は胃ゾンデの先端部内側に先端 1.5 mm を露出したシルバークローム針を 2.5 mm 間隔に固定したもので，バルーン電極はゴムバルーンの表面に直径 300μ，極間距離 1 mm のプラチナ電極を固定したもので，肛門より直腸鏡下にS状結腸まで挿入し，約 60 ml の空気をバルーン内に注入して固定，誘導している．

図 8 は吸引電極によって誘導された胃・十二指腸の筋電図で，図 9 はバルーン法で誘導されたS状結腸筋電図で，同時に測定したバルーン内圧の変動との関係をみると，最初放電群が発現し，続いて収縮波が出現するのが認められる．図 9 の下段はネオスチグミン注射により筋電図および内圧曲線の頻発，波高の増大が明らかにみとめられることをしめしている．

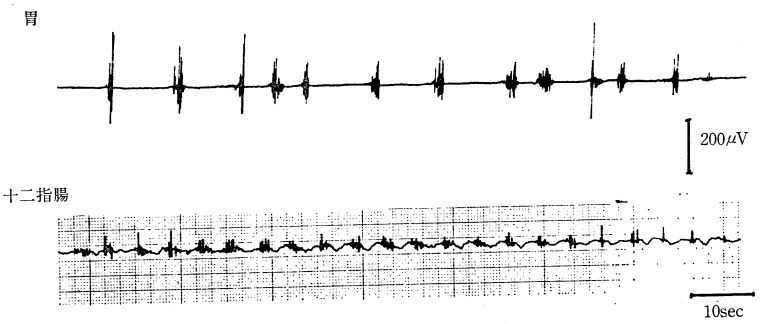


図 8.　正常胃および十二指腸における筋電図 (with suction needle electrode)

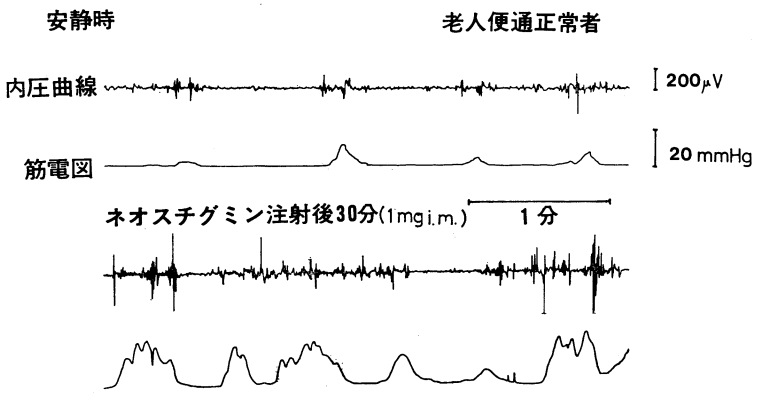


図 9.　S 状結腸筋電図と内圧曲線 (using balloon electrode)

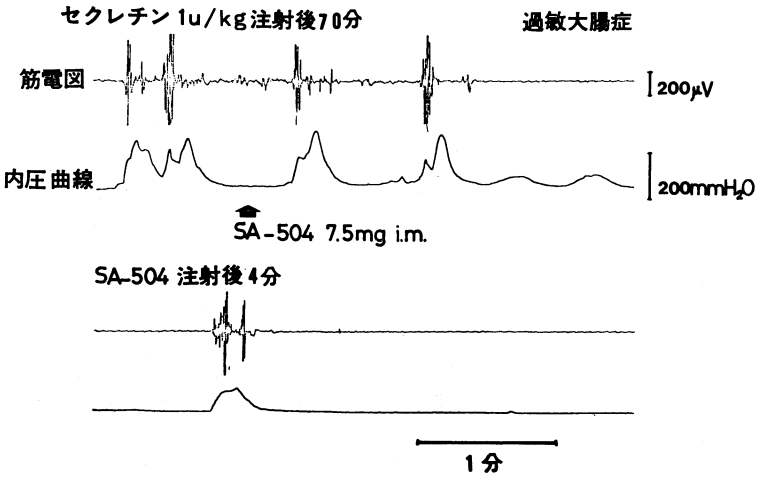


図 10. 鎮痙剤 のS状結腸運動に及ぼす影響

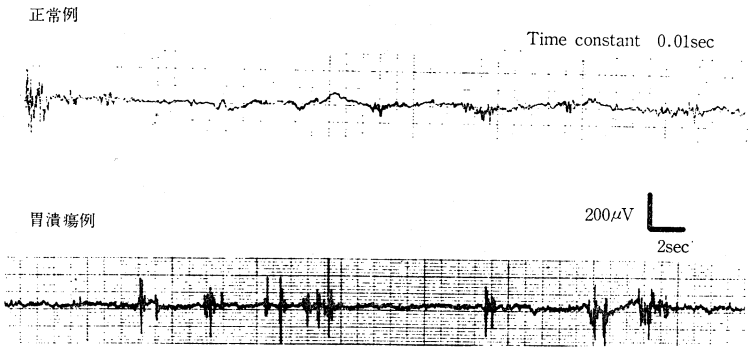


図 11. 胃筋電図 (at the greater curvature of antrum endoscopic method by bipolar needle electrode)

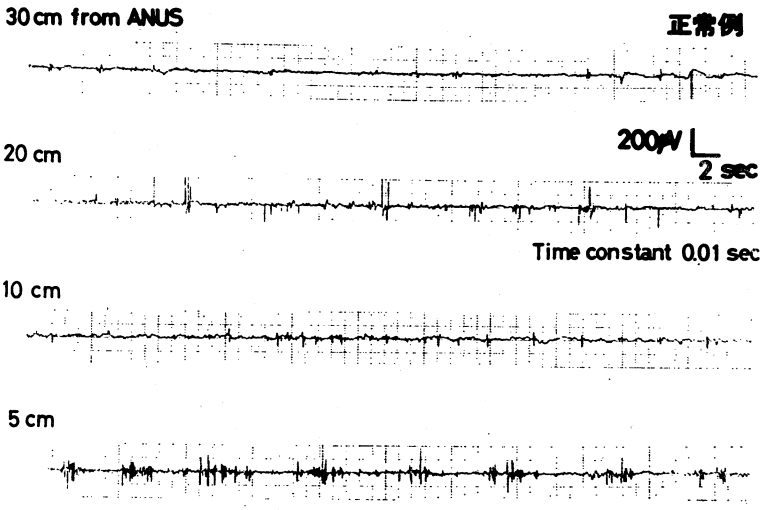


図 12. 大腸筋電図 (by bipolar needle electrode using endoscopic method)

b. 消化管筋電図の臨床的応用

消化管筋電図の主な臨床的応用としては，運動曲線検査法と同様に諸種薬物の消化管運動に対する効果の判定に応用される．図10はセクレチン静注後，鎮痙剤SA504注射時のS状結腸筋電図および内圧曲線を示す．telemetering capsule 法の時と同様に両波型とも注射後減衰，消失するのがみとめられる．このように筋電図，内圧曲線検査はこの種の薬剤の作用機序の臨床的な客観的効果判定法としては有用である．

c. 内視鏡を応用した筋電図誘導法

最近，内視鏡下に消化管筋電図を誘導する方法を試みている．使用する電極としてはオリンパス製の銀製双極針電極を用いている．図11は，この電極を用いて胃内視鏡下に誘導した胃筋電図で前庭部大彎側より誘導したものである．図12はsigmoidoskope を用いて行なった下部大腸の筋電図である．このように内視鏡挿入下という制約はあるが，直視下に誘導部位を種々に変えて測定できるのが最大の特長である．

しかしながら，本法では観察用の光源の種類などにより，noise が混入し易いことや，上部消化管ではやはり心電図の混入などがあるなど二，三の問題点がある．

われわれは，最近，日本光電の協力により電極を改良して検討中である。しかしながら，臨床上にまで応用するには至っていない．

II. 消化管各部の運動と臨床

1. 食道下端括約圧の変動と 2, 3 の因子

消化管ホルモンの消化管運動機能に対する作用および各種ホルモン間の協調作用と各種病態において協調作用の破綻がどのように起るかは最近注目されているところである．

食道下端括約圧を各種の食道胃疾患について検討すると，安静時の静止圧は逆流性食道炎，B-II法による胃亜全摘者で著明な低下がみられる．逆流性食道炎での食道下端括約圧の低下傾向は本症発生機序として注目されている胃液や胆汁の食道内逆流を容易にするものと考えられる．

a. 食道下端括約圧と胃内 pH

このような食道下端括約圧を左右する要因として，まず第一に胃内 pH が考えられるが，括約圧と胃内 pH との間には，胃内酸度が高い場合に括約圧が上昇するというような傾向が認められない．

b. 食道下端括約圧と血中ガストリン

一方，食道下端括約圧は血中のガストリンによって影響されることが指摘されており，血中ガストリン値と括約圧との関係をみると，図13のように正の相関が認められた．

c. 食道下端○約圧に対す肉エキスの影響

肉エキスを胃内に注入して内因性ガストリンの

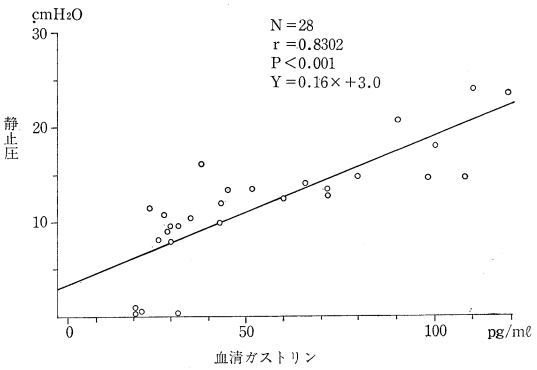


図 13.　食道下端括約圧と血清ガストリン

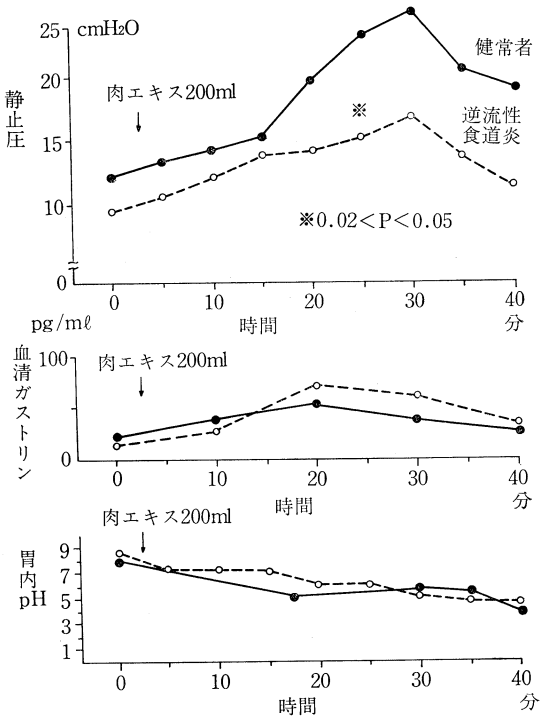


図 14.　肉エキス注入後の食道下端括約圧と胃内 pH 及び血清ガストリン

血中放出を促すと図14のように，逆流性食道炎では，健常者と比べて血中ガストリン及び胃内pHの変動には有意差がみられないにも拘らず，括約圧の上昇がやや低い傾向があることが認められた．

d. 食道下端括約圧と AOC-テトラガストリン

一方，外因性ガストリンとしてAOC-テトラガストリンを投与した時の括約圧の変動をみると，逆流性食道炎及び胃亜全摘者では0.3γ/kgから0.5γ/kgと投与量を増すほど健常者との間に反応の差がみられる．

次の図15はAOC-テトラガストリン0.3，0.5γ/kgに対する食道下端括約圧の変化を比較してあらわしたものであるが，胃切除者および逆流性食道炎では括約機構の感受性が明らかに低下しているものと考えられる．このB-II胃亜全摘者にみられる食道下端括約圧の低下は，内因性ガストリン産生部位である胃幽門前庭部を欠くためばかりではなく，同時に食道下端括約機能の感受性の低下も原因と考えられる．

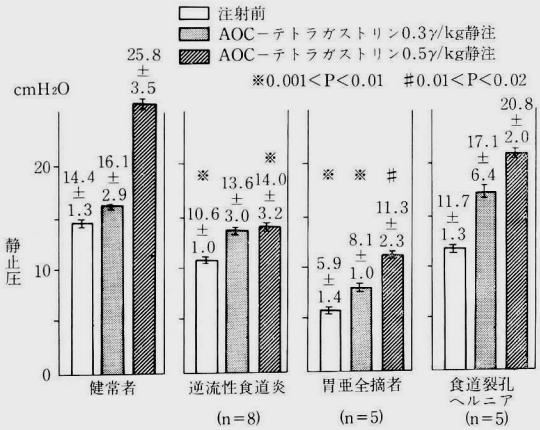


図 15. AOC-テトラガストリンに対する食道下端括約圧の DOSE-response

e. 食道下端括約圧とセクレチン

セクレチンは食道下端括約圧の低下をもたらす．即ち，血中ガストリンの正常な症例だけではなく，Zollinger-Ellison 症候群におけるように高ガストリン血症があり，それにより亢められた食道下端括約圧に対しても抑制効果を示す（図16）．また，AOC-テトラガストリン持続静注によりたかめられた食道下端括約圧に対してもセクレチンは低下作用を示す．

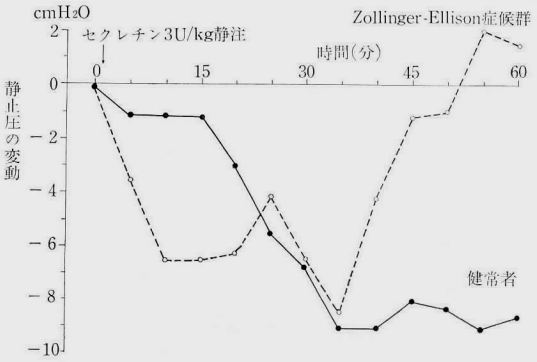


図 16. 食道下端括約圧に及ぼすセクレチンの影響

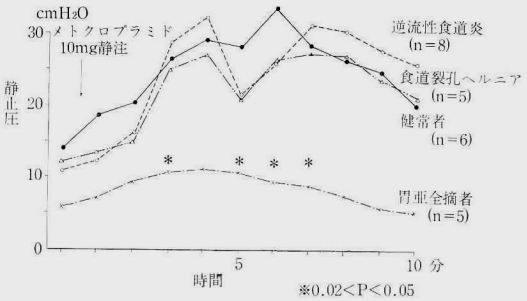


図 17. 食道下端括約圧に及ぼすメトクロプラミドの影響

f. 食道下端括約圧とメトクロプラミド

一般に，メトクロプラミドによっては胃亜全摘者を除いて，健常者，逆流性食道炎，食道裂ロヘルニアの何れにおいても，図17のように食道下端括約圧は亢進を示すことがみとめられた．しかるに，予めメトクロプラミドにより食道下端括約圧の亢進をみた後にセクレチンを投与すると，やはり抑制効果が認められた．したがって，セクレチンの作用はガストリンに特異的に拮抗するものではないと考えられる．

逆流性食道炎では，正常者に比べて図18の右下のように，ガストリンに対する感受性の低下があるにも拘らず，メトクロプラミドに対しては食道下端括約圧は健常者とほぼ同様の反応を示すことが明らかにされた．すなわち，逆流性食道炎ではメトクロプラミドに対する食道下端括約機構の感受性は比較的よく保持されているものと考えられる．

したがって，メトクロプラミドの投与により食道下端括約圧の上昇をもたらし，胃液，胆汁の逆流の防止を期待することが出来るものと考えられ

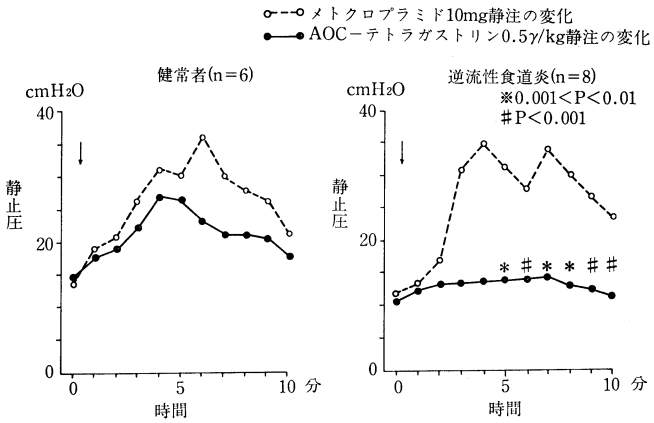


図 18.　食道下端括約圧に及ぼす AOC-テトラガストリンとメトクロプラミドの比較

る．

g.　食道下端括約圧とパンクレオザイミン

その他の消化管ホルモンの食道下端括約圧に対する作用をみると，ガストリンファミリーに属するコレチストキニン・パンクレオザイミン(CCK-PZ) は，AOC-テトラガストリン持続静注による括約圧の上昇を低下させるのが認められ，胃酸分泌の場合と同様に競合的な抑制作用を示唆するものと考えられる．

h.　食道下端括約圧とセルレイン

CCK-PZ と C 末端，ヘプタペプチドを同じくするセルレインについても検討すると AOC-テトラガストリン持続静注時には CCK-PZ の場合と同様に抑制作用がみられ，単独投与でも抑制効果が認められた．

2.　胃・十二指腸筋電図

a.　各種胃・十二指腸疾患時の筋電図

胃・十二指腸の筋電図については，既にのべたように吸引電極により胃幽門部および十二指腸下行脚より誘導し，各種疾患について検討している．正常胃および十二指腸の筋電図では，放電頻度，振巾，持続時間，波型などは表1のようであ

表 1.　正常胃および十二指腸における平滑筋々電図

	放電頻度 / 分	振　幅	持続時間	波　型
正　常　胃	4	200 μv	2 秒	spike, spike & burst
正常十二指腸	8	160 μv	1 秒	spike burst

胃酸分泌と運動生理

	高分泌群	正～低分泌群	瘢痕性胃潰瘍	活動性胃潰瘍
放電頻度	多　い	少　い	多　い	少　い
運動機能	亢　進	低　下	亢　進	低　下
臨　床　例	十二指腸潰瘍	胃　癌		

胃平滑筋々電図に及ぼす薬物の影響

	ブスコパン皮注	ブスコパン静注	プリンペラン	テトラガストリン
活動電位	消　失	消　失		
効果発現時間	1～2 分	50　秒		
効果持続時間	数 10 分	数 10 分		
spike burst	消　失	消　失		増　加
放電間隔			延　長	
振　　幅			増　大	

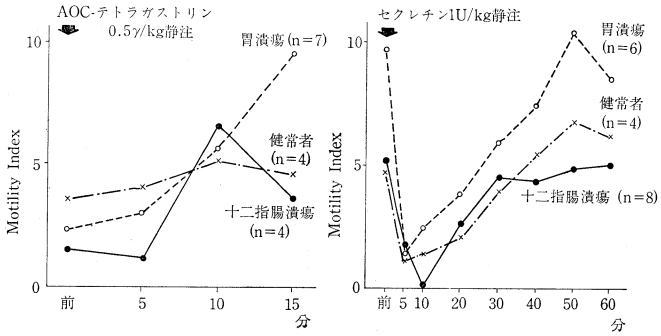


図 19. 胃内圧曲線に及ぼすガストリンおよびセクレチンの影響

るが，放電頻度は正常群に比べ潰瘍群，胃癌群に低下がみられた．胃液分泌との関連放電発生頻度をみると，最高酸分泌量については，高分泌群でが最も高く，低分泌群では低下を示した．

胃下垂については胃活動電位の放電頻度，振巾，持続時間などにいずれも非下垂群との間に有意の差は認められなかった．

b. 胃筋電図に対する各種薬物の影響

(1) メトクロプラミドの影響 薬物の作用をみると，メトクロプラミド（プリンペラン）では放電間隔の延長と振巾の増大がみられ，抗コリン剤ではスパイクバーストの消失がみとめられた(表 1)．

(2) テトラガストリンの影響 テトラガストリン投与時には胃筋電図上では放電発生頻度の増加がみられたが，胃の運動をバルーン法により記録して検討すると同様に AOC-テトラガストリンでは図 19 の様に健常者，消化性潰瘍例ともに運動の亢進が認められる．

(3) セクレチンの影響 セクレチンの投与では，胃，十二指腸潰瘍のいずれにも運動の低下がみられる（図 19)．

さらに，空腹時の血漿ガストリン値をみると，胃潰瘍群と十二指腸潰瘍群との間には特に差が認められず，健常者群と殆んど差異は認められなかった．これに対し，十二指腸粘膜内に含まれているセクレチン様物質の活性は，健常例，胃潰瘍例に比べ十二指腸潰瘍例で増加していることが明らかである．

以上のことを考え合わせると，十二指腸潰瘍ではセクレチンは酸性胃内容物の十二指腸への排出を抑制しアルカリ性膵液による中和を効果的に行なうことを可能にするものと考えられる．

セクレチンの胃運動の抑制およびガストリンをはじめ種々の平滑筋収縮薬との拮抗作用は，潰瘍痛の軽減に役立つ可能性を示唆するものであり，すでに知られている他の作用とも相俟って，セクレチンは十二指腸潰瘍の治療薬として，現在では臨床上に応用されているのは周知の通りである．

3. S 状結腸筋電図

a. 潰瘍性大腸炎と過敏大腸症の比較

バルーン電極法によりS状結腸の筋電図及び内圧曲線を記録し，対照および潰瘍性大腸炎，過敏大腸症について検討した成績をみると発生数，振

表 2. S状結腸筋電図と内圧曲線
安静時における収縮波の数値

	対 照	過敏大腸症	潰瘍性大腸炎
発生数（1分）	1.5± 0.2	1.6± 0.5	1.9± 0.7
振 巾 (mmH$_2$O)	82.0±12.3	130.6±27.2	104.2±17.9
持続時間（秒）	22.1± 2.5	25.6± 2.5	21.8± 2.3
% activity	57.7± 7.9	72.2± 6.5	71.3± 9.5
motility index	5.2± 1.4	9.8± 1.8	6.3± 1.9

(m±sd)

安静時における放電群の数値

	対 照	過敏大腸症	潰瘍性大腸炎
発生数（1分）	1.5± 0.3	1.7± 0.6	2.4± 0.5
振 巾 (μV)	23.1±12.5	40.6±17.2	36.5±12.9
持続時間（秒）	9.0± 1.5	13.9± 3.0	7.2± 3.1
% activity	21.3± 4.2	36.9± 8.1	24.7± 4.4
motility index	0.6± 0.3	1.7± 0.9	1.2± 0.7

(m±sd)

巾，持続時間，% activity，motility index などは表2のとおりである．安静時には，過敏大腸症は対照と比べ，その放電群はより高い振巾で，より長時間にわたって出現しているのが認められた．

ここにいう過敏性大腸症はいわゆる irritable colon であり，少なくとも3カ月以上下痢，便秘，若しくは両者を合併するもので，腹痛を訴えるが，直腸鏡，Ba 検査などで全く異常がなく，また虫卵や腸内細菌叢の異常もなく，乳糖不耐症の既往歴もないものである．

過敏大腸症を下痢型と便秘型とに分けると，便秘型では筋電図，内圧曲線ともに % activity，motility index の高値が認められた．なお潰瘍性大腸炎では放電群と収縮波とが同調しないものが認められた．またネオスチグミンに対する反応をみると，過敏大腸症で最も著しい反応がみられ，対照と潰瘍性大腸炎との間には殆んど差異を認めなかった．

b. 過敏大腸症と slow wave

Snape ら (Gastroenterology 72: 383, 1977) は直腸鏡を通して双極の銀，塩化銀電極が挿入して時定数1.0秒でいわゆる slow wave を描記し検討しているが，この slow wave の頻度が大腸運動と関連することを指摘している．

すなわち，正常では6サイクルの小さい波，過敏大腸症では3 cycle/min の大きい波型がえられるが，実際の収縮運動には差がない．

しかし，コレチストキニンやペンタガストリンで刺激して腸の運動を増加させると，過敏大腸症では 2.9 cycle/min の slow wave および収縮活動が増加すると報告している．すなわち，過敏大腸症では被刺激性が高まっているものと考えられる．

c. S 状結腸運動と消化管ホルモン

(1) AOC-テトラガストリンの影響　大腸運動に対する消化管ホルモンの影響について検討した結果についてのべる．

外因性ガストリンとして AOC-テトラガストリン 1.0γ/kg を投与した時のS状結腸筋電図および内圧曲線をみると，健常者と便通異常者の別なくS状結腸運動の亢進がみられたが，その程度は健常者が最も強く，便秘，下痢の順に減少する側向がみられた．

(2) 肉エキスの影響　内因性ガストリンについて同様な検討を加えるため，食物摂取時のS状結腸内圧曲線および筋電図をみると，前者では肉エキスの胃内注入により血中ガストリンは健常者，便通異常者ともに上昇し，同時にS状結腸内圧の上昇の傾向がみられた．肉エキス投与後の内圧の上昇は健常者に比べ便通異常者では一過性ながら一見より高値を示したが，最高上昇度は健常者と便通異常者との間には有意の差は認められなかった．

(3) セクレチンの影響　セクレチンのS状結腸内圧に及ぼす影響をみると食道下端括約圧や胃運動のときとはことなり，一過性に内圧上昇をもたらすが，便通者と便通異常者との間では，とくに下痢患者においてより長時間にわたり内圧上昇が持続することが注目された．

(4) パンクレオザイミンの影響　その他の消化管ホルモンのうち，パンクレオザイミン (PZ) もS状結腸運動に促進的に作用するのがみられた．すなわち，PZ を体重 kg 毎1単位の静注により，注射後5〜10分で motility index の上昇を認めた．

(5) セルレイン　CCK-PZ と同様のC末端を有するセルインもS状結腸運動亢進作用を示し，体重毎 kg 10 mg の静注で著明な spike burst の出現と内圧曲線の著明な変動が認められ，約7分間にわたってその影響が認められた．

(6) プロスタグランジン E_2 の影響　プロスタグランジン E_2 もS状結腸運動に対し促進的に作用する．PGE_2 50γ を筋注すると筋電図，内圧曲線の motility index は注射後10〜20分で上昇を示し，40〜50分で最大となり，その影響は60分以上にわたって認められた．

III. 便秘の病態生理

1. 腸内通過時間と便秘

臨床上単純性便秘は年令とともに増加するが，とくに70才以上の高令者，とくに女性では機能性の便秘が著明となる．この機序を解明するため，腸管運動を検討する最も手近な方法として，日常普通に用いられる Ba を 300 ml 投与して，先進部の腸内通過時間をレ線学的に検討してみた．1.5 h，3 h，6 h などでは，先進部の位置は年令によっては著明な差はみとめられなかったが，

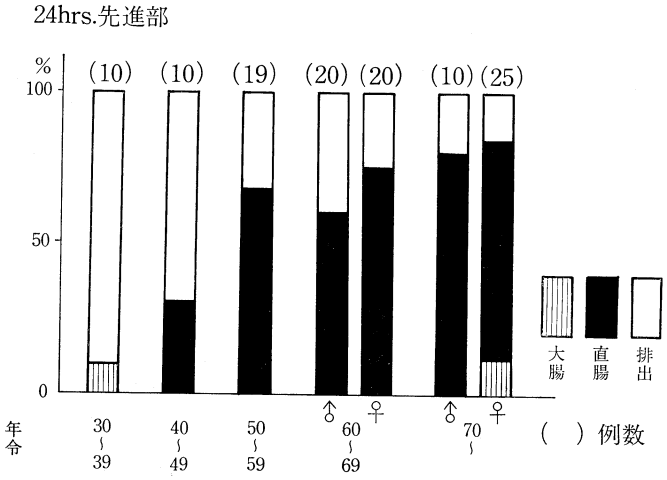


図 20 年令別腸内通過時間

24 時間後では図 20 のように，30 才代にはその約 90% において，Ba は既に肛門より排出されており，年令増加とともに，Ba の肛門より排泄される頻度は少なかった．

2. 便秘と S 状結腸筋電図と運動曲線

肛門より 30 cm にバルーン電極を挿入し，筋電図および内圧曲線を測定し，motility index を計算して，成人で腹痛を訴える過敏大腸症，成人便秘者，老人で便通正常なものおよび老人の便秘者のネオスチグミンに対する被刺激性を検討すると，図 21 のようにこれらの順に exitibility の減少がみられた．よって，高令者の便秘は小腸内通過時間よりは，むしろ大腸の被刺激性の低下による運動機能低下がその主な原因の 1 つになるものと考えられた．

IV. 内臓痛性腹痛の病態生理と臨床

われわれは，古くから十二指腸潰瘍，膵炎，いわゆる胆のう症などの際の皮膚電気抵抗，皮膚温，深部圧痛などをそれぞれわれわれの考案した測定器を用いて測定し，数値をもって評価し，検討してきた．

1. 腹痛と皮膚電気抵抗値

一般に痛みのある部位の電気抵抗値は健常側に比べて低値を示す．しかし，傍脊推麻酔を行なって痛みが消失すると増加する．実際に脊髄炎で痛

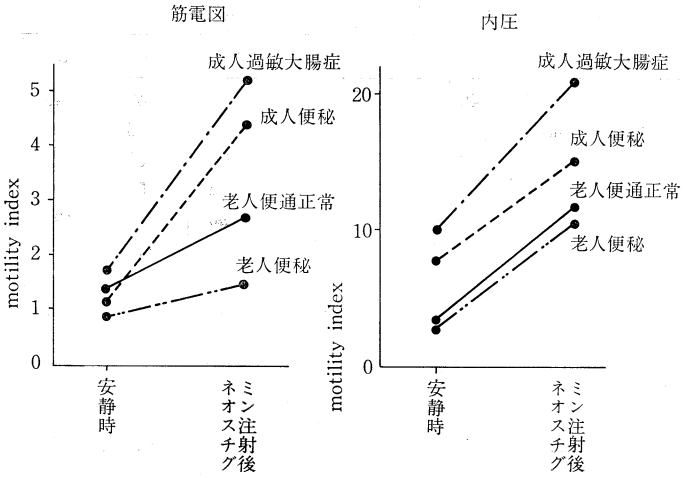


図 21 老人便秘者の S 状結腸筋電図と内圧曲線

表 3.　Electrical Skin Resistence

Abdominal pain	↓
Paravertebral anesthesia	↑
Myelitis	↑
Drugs:	
Adrenaline	↓
Atropine sulfate	↓
Methyl atropine	↓
Hyostine-N-butyl bromide	↓
Morphine-HCl	↓
Pethidine-HCl	↓
Prostigmine	↑
Methobromide	↑
Barbiturate	→

↓ Decrease　↑ Increase　→ Unchanged

覚のない患者の皮膚電気抵抗値は高値を示した(表3).

2.　皮膚電気抵抗値に及ぼす各種薬物の影響

この皮膚電気抵抗値の各種薬剤による変化をみると，表3の如く，アトロピン，ヒョスチン-N-ブチルブロマイド，モルヒン，塩酸ペチジンなどでは低下し，プロスチグミン，メトブロマイドなどでは増加，バルビタールでは不変であった.

3.　実験的腹痛と皮膚電気抵抗値，圧痛および皮膚温

腹痛のうち，内科的腹痛ともいうべき内臓痛は，消化管運動を密接に関連し，内腔臓器の拡張痙攣によっておこることが知られている.

われわれは，先端にバルーンをつけたミラーアボットチューブおよび大腸用チューブを挿入し，消化管の各部位を拡張させて発痛させ，その発痛部位を確認し，発痛の前後においてその腹壁上の皮膚電気抵抗値，深部圧痛および皮膚温を測定してみた.

皮膚電気抵抗値の概要は表4の通りである．数値のうち太い字は発痛前後に著明に差のみられたことを現わしている.

すなわち，実験的にバルーンをふくらませておこした内臓痛は，十二指腸での拡張では心窩部に痛みがおこり，小腸の拡張では臍周囲が痛むなどと表にみられるようにそれぞれ一定の部位にいたみがおこる．そして，それぞれ発痛部の皮膚電気抵抗値は低下し，深部圧痛値は低下し，皮膚温は上昇するものである.

これらは，一種の内臓皮膚反射によるものであり，内臓痛性腹痛時には交感神経系優位の状態にあることを示唆するものであろう.

以上，主としてわたくしどもが内科の立場から研究してきた消化管運動の病態生理と臨床についての概要を中心に述べた.

最後に，長年，労苦を共にしてくれた東北大学第三内科および山形大学第二内科の共同研究者の方々に深甚の敬意と感謝をささげるものである．協同研究者は，石森章，菊地哲丸，正宗研，宍戸和夫，高橋恒男，青沼巖，小沢礼二，高木紘一，山形廸，長崎明男，山辺敬三，西条守正，福島正二である.

表 4.　バルーン法による発痛試験前後の皮膚電気抵抗値

R-flank			L-flank			Peri-umbil.			Lower abd.		
b	p	a	b	p	a	b	p	a	b	p	a
50	40	45	50	40	45	35	30	40	40	40	50
50	50	35	40	35	40	30	30	35	40	40	40
200	**80**	100	135	100	100	265	**50**	65	135	100	100
170	**50**	80	180	**60**	80	130	**18**	50	100	**50**	65
200	160	200	270	180	200	200	**80**	200	400	**200**	270
140	140	140	110	140	110	80	**15**	70	50	40	50
200	180	200	150	140	150	350	200	300	250	**50**	200
150	200	150	135	150	350	110	250	250	250	**50**	200
200	200	200	150	150	150	350	**120**	200	250	**100**	200
180	160	180	150	100	150	130	**80**	100	160	**80**	150
180	110	150	150	100	135	130	**80**	120	160	**50**	120

b は発痛前，p は発痛時，a は発痛試験終了時，太字は著しい減少を示している.