ing. *Jikeikai Med. J.* **21**: 47–88.
4) Sugi, H. and Yamaguchi, T. (1976). Activation of the contractile mechanism in the anterior byssal retractor muscle of *Mytilus edulis*. *J. Physiol.* (*Lond.*). **257**: 531–547.

イヌ冠状動脈平滑筋の収縮弛緩機構
II. 筋収縮時の細胞内 Ca イオン分布の変化

帝京大学医学部 第二生理学教室
鈴木季直, 藤條格彦, 杉 晴夫

イヌ冠状動脈平滑筋の収縮弛緩におよぼす種々の要因について検討した筆者らの生理学的実験結果は, この平滑筋の収縮弛緩の調節に関与する Ca^{2+} が, 主として外液の Ca^{2+} に由来することを示した[1]. この結果をさらに検討するために, 筋収縮時の細胞内 Ca^{2+} 分布の変化について, 細胞内 Ca^{2+} の局在や特に筋収縮時の移動を証明するのに極めて有効と考えられているピロアンチモン酸法[2~4] を用いて電顕細胞化学的実験を行った.

方 法

イヌ冠状動脈より得られた筋条片を, 静止時およびK拘縮 (100mM KCl) の最大張力発生時に2% のピロアンチモン酸 ($K_2H_2Sb_2O_7 \cdot 4H_2O$) を含む1% の OsO_4 溶液で固定し, 通常の試料作製処理を行い Epon 812 に包埋した. Porter-Blum MT-2 型ウルトラミクロトームで透過像観察用切片 (厚さ, 600～700 Å) と元素分析用切片 (厚さ, 約 2000 Å) を作製し, 前者は必要に応じて電子染色し HU12AS 型電顕で観察し, 後者は, エネルギー分散型 X-線分析器 (EDAX 711 型) を装着した JEOL 100CX 型分析電顕で走査透過像を観察し, 加速電圧 20kV で沈澱物の点分析を行った. 得られた X-線スペクトルは, 付属の計算システム (EDIT/NOVA 型) で処理し, 各元素の量的相対値が得られた. なお, 細胞化学的標本に対する対照として, グルタルアルデヒド-OsO_4 による通常固定も行い, 微細構造を観察した.

結果および考察

筋線維は, 直径 2～5 μm の紡錘型で, 細胞表面には多数の caveolae がみられた. 平滑筋で細胞内 Ca の貯蔵構造と考えられ, 筋小胞体とも呼ばれるような小胞は, 一般に, 形質膜に近接して見出される. この筋細胞では細胞中央の核周辺にミトコンドリアとともに多数の小胞がみられ, 時には, 形質膜周辺にも小胞がみられるが, 形質膜に近接するような小胞はみられなかった.

静止時に, ピロアンチモン酸-OsO_4 液で固定した筋細胞では, 核やミトコンドリア内や形質膜外である caveolae の lumen 内にピロアンチモン酸の沈澱顆粒がみられるが, 形質膜内表面やその周辺の細胞の内側にはほとんどみられず(図 1A), 細胞内貯蔵 activator Ca の局在が示された他の平滑筋[2~4] とは著しく異っていた.

最大K拘縮張力発生時に細胞化学的に固定された筋線維内には, 一様に分散した多数の沈澱顆粒がみられた (図 1B). この時, 核やミトコンドリアにおける沈澱顆粒の量は静止時のものに比して特に減少したようには思われなかった.

ピロアンチモン酸は, 生理条件下で種々の陽イオンと反応して沈澱を生ずることが知られている[5] ので, 本実験で観察された沈澱顆粒に Ca が含まれていることを示すために X-線マイクロアナリシスが行われた. 沈澱顆粒から得られた X-線スペクトルは, すべて, 3,620eV に顕著なピークを示し (図 2), これは, Sb-Lα 線 (3,600eV) と Ca-Kα 線 (3,690eV) の合成ピークと考えられている[3,4]. X-線スペクトルから, Sb-Lα 線の X-線強度を 1.0 とし, それに対する他の陽イオンの X-線強度比を計算すると, Ca は, 0.28～0.35 の割合で沈澱顆粒に含まれていることが示された. これに対して, 他の陽イオンの X-線強度比は極めて低いので, 本実験で観察された沈顆澱粒は Ca 局在の指標になっているものと思われる.

筋収縮時に核やミトコンドリア内の顆粒の量は

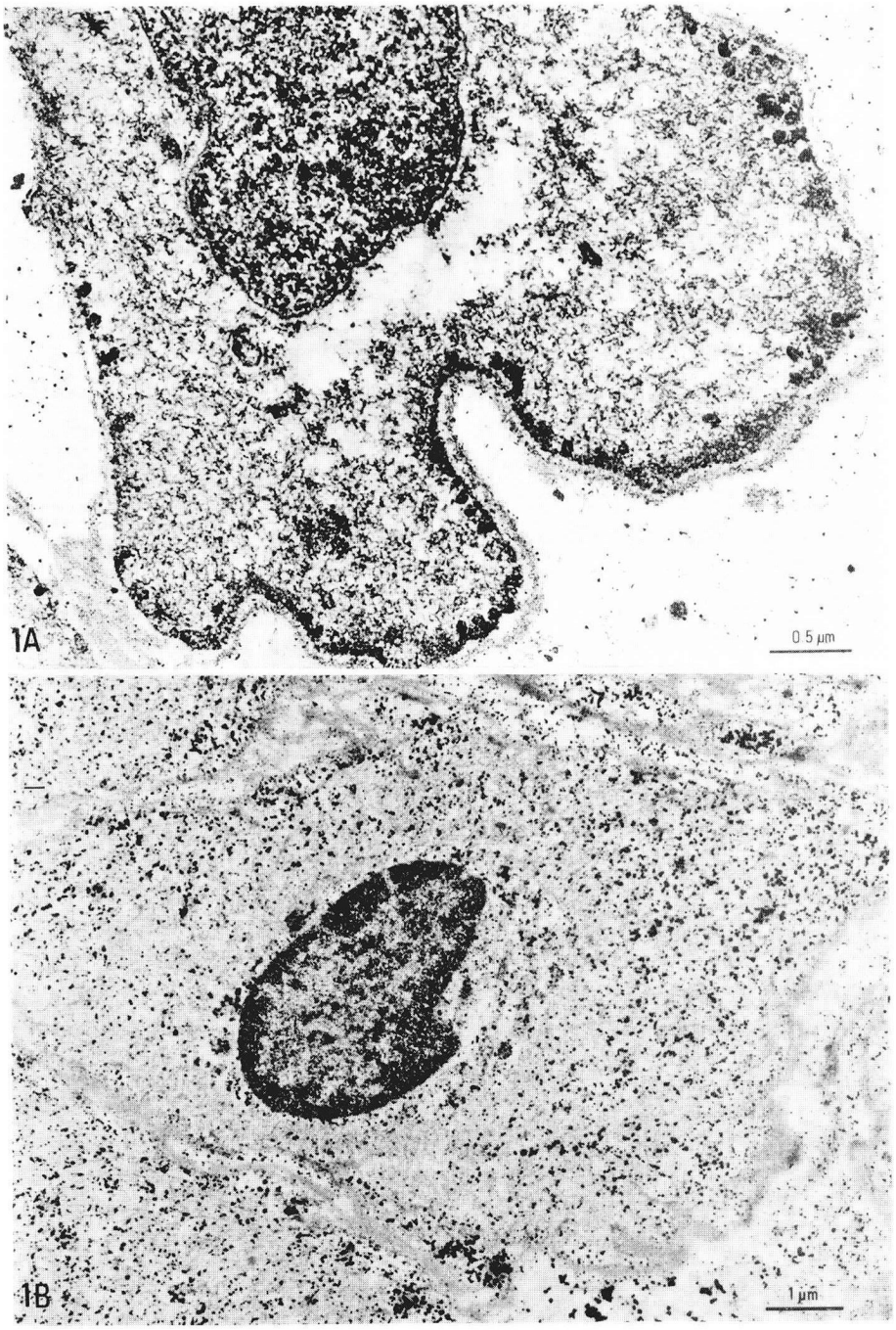


図 1. ピロアンチモン酸-OsO_4 で細胞化学的に固定された筋線維の横断切片の電顕像
A：静止状態の筋細胞の一部．形質膜内表面には沈澱はみられず，形質膜周辺の沈澱は，すべて caveolae lumen 内に存在する．
B： K拘縮張力発生時の筋細胞．沈澱は筋形質内に一様に分布している．

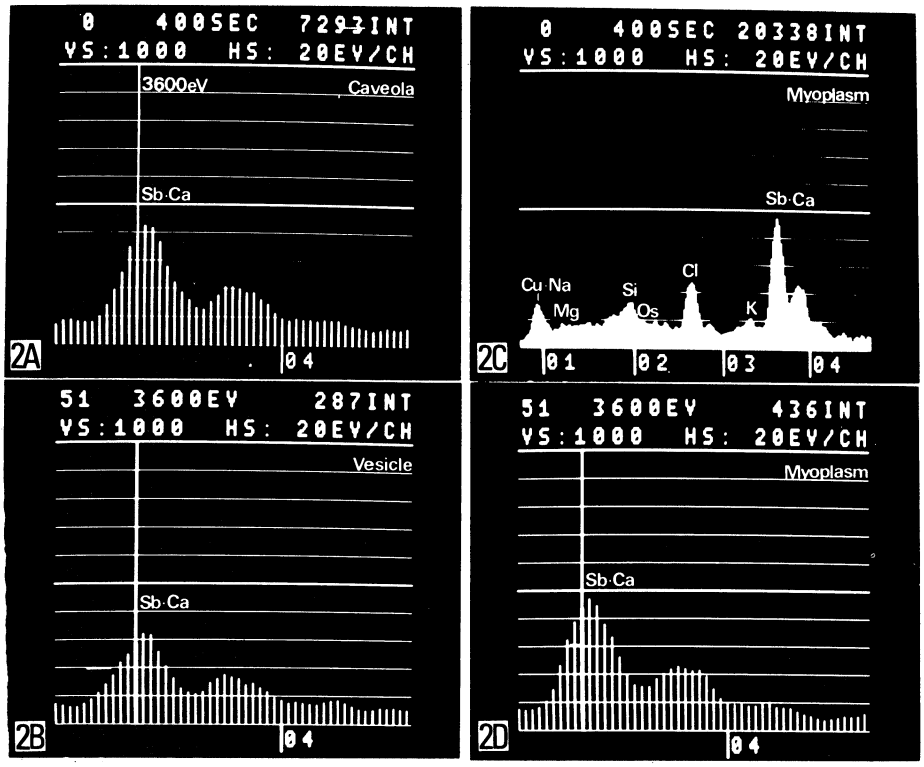


図 2. ピロアンチモン酸沈澱顆粒の点分析によるX線スペクトル．縦の白線は 3,600 eV を示す．縦軸はX線強度 (0-1,000 INT)．横軸はX線のエネルギー値 (KeV, 20 eV/CH)．
A：静止状態の筋細胞にみられる caveolae 内の沈澱の分析．
B：静止状態の筋細胞にみられる核周辺小胞内の沈澱の分析．
C：K 拘縮時の筋細胞の筋形質内分散沈澱の分析．0～4KeV までにみられるスペクトルピークが示されている．Cu はメッシュに，Si は分析システムに，Cl のほとんどは Epon 樹脂に由来する．
D：図 2C のスペクトルの Sb-Ca ピーク部分の拡大．
A, B, D のいずれのスペクトルも，3,620 eV に Sb-Ca の顕著なピークを示している．

静止時のものと変らず，形質膜内表面にも変化はみられないので，筋収縮時に筋形質内に分散してみられる沈澱顆粒は，収縮時に外液から流入した Ca^{2+} によって生じたものと考えられる．

結　　論

本実験の結果は，先の生理学的実験結果(1)とよく一致し，この平滑筋の収縮は，主に外液から流入する Ca^{2+} によって調節されていると思われる．

文　　献

1) 藤條格彦，鈴木季直．杉　晴夫 (1981)．イヌ冠状動脈平滑筋の収縮弛緩機構 I. 収縮系を活性化する Ca イオンの起源．日平滑筋誌，**17**: 232-235.

2) Atsumi, S. and Sugi, H. (1976). Localization of calcium-accumulating structures in the anterior byssal retractor muscle of *Mytilus edulis* and their role in the regulation of active and catch contraction. *J. Physiol.* (*Lond.*) **257**: 549–560.

3) Sugi, H. and Daimon, T. (1977). Translocation of intracellularly stored calcium during the contraction-relaxation cycle in guinea-pig taenia coli. *Nature* (*Lond.*). **269**: 436–438.

4) Suzuki, S. and Sugi, H. (1978). Ultrastructural and physiological studies on the longitudinal retractor muscle of *Dolabella auricularia*. II. Localization of intracellular calcium and its translocation during mechanical activity. *J. Cell Biol.* **79**: 467–478.

5) Komnick, H. and Komnick, U. (1963). Electronenmikroskopische Untersuchungen zur funktionellen Morphologie des Ionentrasportes in der Sarzdruse von *Larus argentatus*. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* **60**: 163–203.

モルモット大動脈に対するウワバインおよびK除去液の収縮作用の比較

東京大学農学部 家畜薬理学教室
尾崎 博, 浦川紀元

強心配糖体が血管平滑筋を収縮させることは広く知られているが，その機序として，1) 内因性カテコラミンの放出，2) electrogenic Na pump 抑制に伴う脱分極，3) Na-Ca 交換機構などの関与が考えられる（総説：浦川と尾崎，1981）．モルモット大動脈においては，ウワバインが筋に直接作用して持続性収縮を発生させること，またこのときの Na あるいは Ca の動態から，この収縮に Na-Ca 交換機構が関与する可能性が示唆されている (Ozaki *et al.*, 1978; Ozaki & Urakawa, 1979).

一方，心筋におけるウワバインの強心作用には，Na pump 抑制とこれに続く Na-Ca 交換が関与するという説があるが，他方強心作用と Na pump 抑制は関連しないとの説もあり，一定の見解は得られていない (Noble, 1980).

今回我々は，モルモット大動脈に対するウワバインの作用を，ウワバイン同様 Na pump を強く抑制するK除去の作用と比較し，血管平滑筋収縮に対する強心配糖体の作用機序についてさらに検討を加えた．

実験方法

モルモット胸大動脈ラセン状条片を修正 Tyrode 液 (NaCl 136.8, KCl 5.4, $CaCl_2$ 2.5, $MgCl_2$ 1.0, $NaHCO_3$ 11.9, glucose 5.5 mM) 中に懸垂し，その張力変化を等尺性に記録した．細胞内 Na および K 量 ([Na]i, [K]i) については，Na と K をすべて Li で置換した Li 液 (0.5°C) で組織を 15 分間洗浄して，細胞間隙中および膜表面の Na と K を除去し，炎光光度計で測定することにより求めた (Friedman, 1974).

実験成績

モルモット大動脈は，ウワバイン (2×10^{-5} M) あるいはK除去液により約3時間後に最大となる

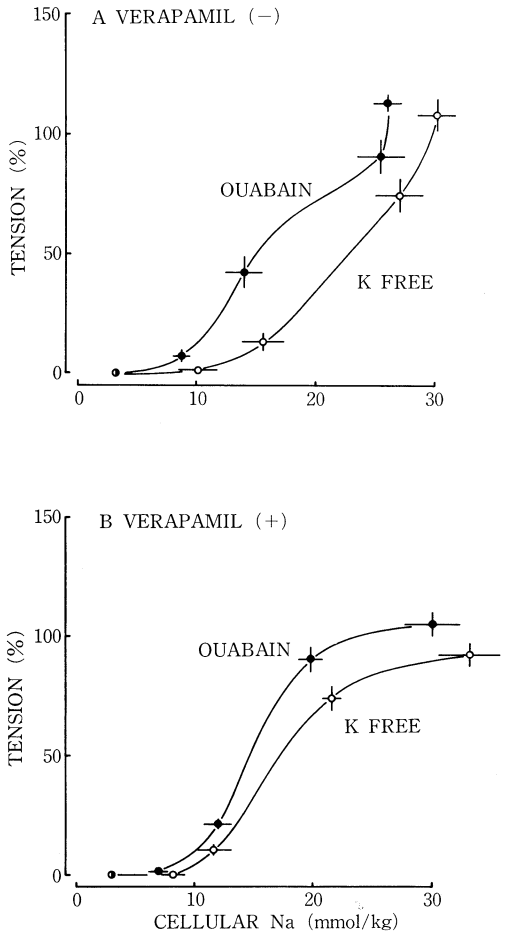


図 1. ウワバイン (2×10^{-5} M) (●) および K 除去液 (○) による収縮と細胞内 Na 量との関係.
A; 対照, B; ベラパミル (10^{-6} M) 存在下.

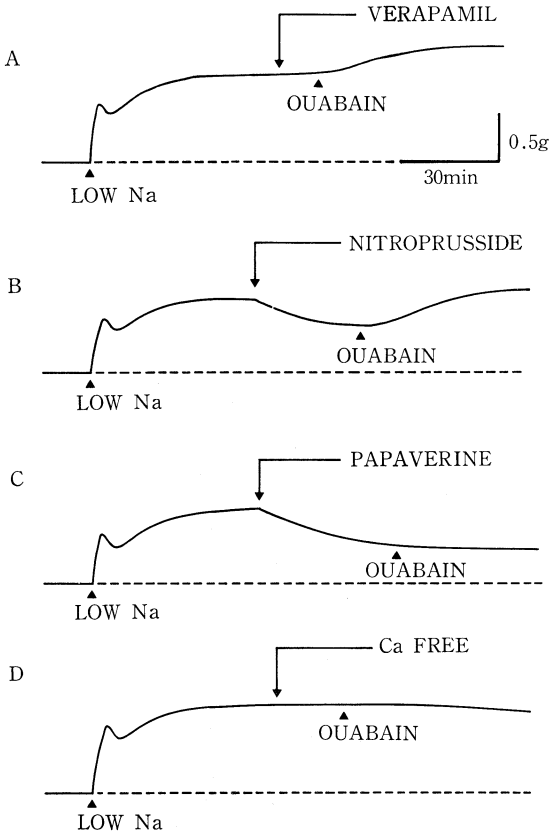


図 2. 低 Na 液 (11.9 mM, sucrose 置換) 中におけるウワバイン (2×10^{-5}M) 収縮と，各種拮抗薬および Ca 除去の影響．A; ベラパミル (10^{-6}M)，B; ニトロプルシッド (10^{-5}M)，C; パパベリン (2×10^{-4}M)，D; Ca 除去．

(約 1g) 持続性収縮を発生した．収縮の立ち上りは，K 除去液に比べウワバインの例がより速かった．これらの収縮は Ca 除去で消失したが，ベラパミル (10^{-6}M) でほとんど影響されず，また収縮の大きさは $[Ca]_0/[Na]_0^2$ の比に従った．

ウワバインおよび K 除去液は [Na]i を増加させ，[K]i を減少させたが，その増加あるいは減少の速度に差は認められなかった．[Na]i と収縮張力との関係を比較すると，K 除去液と比べウワバインの例では，同量の [Na]i でより大きな収縮が観察され，またこれはベラパミル存在下でも同様であった (図 1)．

細胞内に Na が蓄積しない条件下，すなわち低 Na 液 (11.9 mM, sucrose および choline 置換) 中において，ウワバインは小さな収縮を発生させたが，K 除去は無影響であった．このウワバイン収縮はベラパミルあるいはニトロプルシッド (10^{-5}M) 存在下でも発生したが，パパベリン (2×10^{-4}M) および Ca 除去により消失した (図 2)．低 Na 液 (sucrose 置換) により [K]i は約 30 分で半分に減少し，以後 2.5 時間にわたり一定の値を維持した．低 Na 液処理 1 時間後にウワバインを作用させても，[K]i に影響しなかった．

考　　察

モルモット大動脈におけるウワバインおよび K 除去液による持続性収縮には，Na pump 抑制に伴う Na 蓄積とこれに続く Na-Ca 交換が主要な役割を果していると考えられるが，ウワバインの作用の一部には，細胞内 Na 蓄積と関連しない要因が関与していることが示唆される．この作用が，心筋において観察された Na pump 抑制と関連しないウワバインの作用と共通のものであるかどうかについては，さらに検討を要すると思われる．

文　　献

1) 浦川紀元，尾崎　博 (1981)．平滑筋収縮と細胞内 Na^+ について．日平滑筋誌 **17**: 1-26.
2) Ozaki, H., Karaki, H. & Urakawa, N. (1978). Possible role of Na-Ca exchange mechanism in the contractions induced in guinea-pig aorta by potassium-free solution and ouabain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **304**: 203–209.
3) Ozaki, H. & Urakawa, N. (1979). Na-Ca exchange and tension development in guine-pig aorta. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **309**: 171–178.
4) Noble, D. (1980). Mechanism of action of therapeutic levels of cardiac glycosides. *Cardiovascular Res.* **14**: 495–514.
5) Friedman, S.M. (1974). Lithium substitution and the distribution of sodium in the rat tail artery. *Circ. Res.* **34**: 168–175.

In vivo におけるイヌ門脈の自発性収縮

信州大学医学部　第一生理学教室・心脈管病研究室
中川治一，大橋俊夫，東　健彦

門脈の自発性収縮に及ぼす，液性ならびに神経性調節様式については，これまでに多くの報告[1~3]がある．そのほとんどは，摘出標本についての実験である．今回われわれは，in vivo の状態でイヌ門脈の自発性収縮を記録し，門脈圧と自発性収縮頻度ならびに振巾の関係を解析した．あわせて，門脈内に one shot で注入した noradrenaline (NA) と acetylcholine (ACh) の影響を比較検討した．

実験方法

実験には体重 8～19kg の雑種成犬を用いた．Pentobarbital sodium (30mg/kg 静注) で麻酔後，人工呼吸下に開腹し門脈を周囲組織より剝離した．肝門部に血管オクルーダーと電磁流量計プローブを装着し，門脈狭窄ならびに門脈血流量測定に供した．脾静脈にポリエチレンカテーテルを挿入し，圧力トランスジューサーにより門脈圧を測定し，自発性収縮を記録した．腸間膜静脈の細い枝ならびに右大腿動脈にポリエチレンカテーテルを挿入し，薬物注入ならびに体血圧測定に用いた．胃十二指腸静脈は結紮した．

血管オクルーダーにより，門脈圧を生理的内圧(約 5cmH$_2$O) より 25cmH$_2$O まで 5cmH$_2$O きざみに段階的に上昇させ，誘起された自発性収縮の頻度と振巾を計測した．また，各門脈圧レベルで NA (2μg/kg) と ACh (5μg/kg) を one shot で門脈内に投与し，同様の計測を行った．

結　果

自発性収縮は，約 10cmH$_2$O の門脈圧レベルで出現した．その頻度は，門脈圧の上昇にともない漸増していく傾向を示し，内圧 25cmH$_2$O 時には平均 4.7/min であった．一方，自発性収縮の振巾は，20cmH$_2$O までの内圧上昇にともない増加するが，この至適内圧を越えるとかえって減少してくることがわかった（図 1).

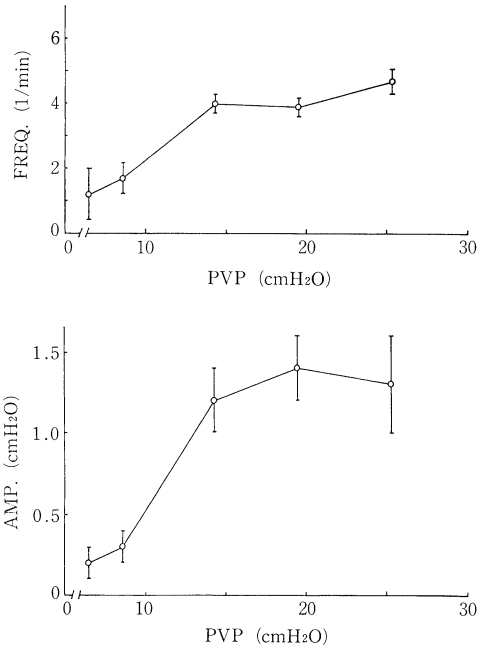


図 1.　門脈内圧(PVP) と自発性収縮頻度 (FREQ.) ならびに振巾 (AMP.) の関係 (n=9, 縦線は標準誤差を示す)

NA の門脈内投与により，門脈圧は投与直後より上昇した．圧上昇の程度は，NA 投与前内圧が 8.4, 13.6, 18.9, 23.6cmH$_2$O のとき，それぞれ 5.7, 5.0, 4.3, 3.5cmH$_2$O であり，投与前内圧が低いほど顕著になる傾向を示した．それぞれの門脈圧レベルにおいて，NA 投与により自発性収縮頻度は有意に抑制された（図 2).

ACh の門脈内投与時には，一般の静脈内投与の場合と異なり，門脈圧は投与直後より上昇した．その圧上昇程度は，ACh 投与前内圧が 9.3, 14.2, 18.7, 25.1cmH$_2$O のとき，それぞれ 3.4, 3.3, 2.1, 1.9cmH$_2$O であり，NA 投与時と同様に投与前内が低いほど圧上昇は大きかった．ACh 投与後の自発性収縮頻度は，門脈内圧が約 15cmH$_2$O 以上の場合，対照の自発性収縮頻度と比べて変化がなかった（図 2).

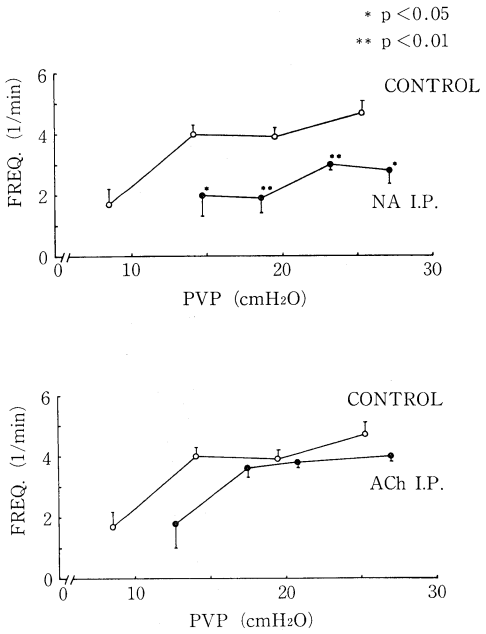


図 2. 門脈内圧 (PVP) と自発性収縮頻度 (FREQ.) 関係に及ぼす，門脈内に注入したノルアドレナリン (NA) とアセチルコリン (ACh) の影響．(NA n=7, ACh n=6，縦線は標準誤差を示す)

考　　察

自発性収縮の頻度は，門脈圧上昇にともない増加する傾向を示した．自発性収縮の振巾は，門脈圧が 20cmH_2O までは内圧上昇にともない増加するが，それ以上の内圧では減少する傾向が認められた．このことは，摘出門脈条片についての結果[4] と一致している．

ACh 投与時に認められた自発性収縮頻度の変化は，門脈圧上昇にともなう門脈壁の受動的伸展に付随して発生したものであると思われる．一方，NA 投与時にはこの受動的な壁伸展の影響に加えて，NA の門脈平滑筋への直接作用も加味されたものであると推測される．詳細なメカニズムについては，現在検討中である．

文　　献

1) Bohr, D.F. and Funaki, S. (1964) Electrical and mechanical activity of isolated vascular smooth muscle of the rat. *Nature* **203**: 192–194.

2) Johansson, B. and Jonsson, O. (1967) Electrical and mechanical characteristics of vascular smooth muscle response to noradrenaline and isoproterenol. *Circ. Res.* **21**: 619–633.

3) Johansson, B. and Ljung, B. (1967) Sympathetic control of rhythmically active vascular smooth muscle as studied by a nerve-muscle preparation of portal vein. Acta Physiol. Scand. **70**: 299–311.

4) Shepherd, J.T. and Vanhoutte, P.M. (1975) *Vein and their control.* W.B. Saunders Company Ltd. London.

モルモット気管平滑筋の張力発生と Na イオン

名古屋大学附属病院　手術部
河　西　　稔

名古屋大学医学部　第一生理学教室
富　田　忠　雄

外液の Na 濃度を減少させると張力を増加させる平滑筋が多く，これは Na-Ca 交換過程によって細胞内 Ca 濃度が増すことで説明できる (van Breemen, Aaronson, & Loutzenhiser, 1979).

しかし，ウシの気管平滑筋では Na を Li, Mg, あるいは蔗糖で完全に置換しても，ほとんど張力に変化がなく，Na-Ca 交換過程による細胞内 Ca 調節機構の存在は疑わしいとされている (Kirkpatrick & McDaniel 1976).

本実験ではモルモットの気管平滑筋を用いて外液の Na 濃度と張力発生との関係について調べてみた．

方　法

モルモットの気管平滑筋は正常では自発性を示さず，緊張性の収縮を保つのみである．それで実験条件をできるだけ一定にする為，実験の初めに次の操作を行なった．径約 1.5 mm の摘出標本を Krebs 液で 30 分灌流したあと，Isoprenaline (10^{-6} M) によって弛緩させ，この状態で約 250 mg の張力を発生するまで伸展し Isoprenaline を除き，再び一定の強さの張力が発生するまで待った後に実験を行なった．①Na を Tris で完全に置換し，その後 Na イオンを加えていったもの，②Na を K で完全に置換し，その後 Na を加えていったもの，③ウワバイン処理 (5×10^{-5} M) し，後に Na を Tris で完全に置換したもので Na イオンが気管平滑筋の張力発生に及ぼす影響をみた．

結　果

Isoprenaline 除去後の張力発生は，低酸素，低 pH で弱く，また標本による差も認められたが 0.5〜1.0 g であった．

Na を Tris で完全置換すると一過性の張力増大がみられるが約 10 分後から著明な弛緩が起こりはじめる．この弛緩はゆるやかで一時間以上でも 100 mg 程度の張力は保たれ，次第に張力増加を示しはじめる．Na 除去による弛緩は硫酸アトロピンによっては影響を受けない．Na を 10 mM〜80 mM 加えると張力の増加がみとめられる．Krebs 液にもどすと張力は，急激に，かつ，ほぼ完全に消失し，その後回復するが，この回復速度は Na を除去する時間に依存している．

Na を完全に K で置換すると，一過性の相動性収縮の後に緊張性収縮がおこってくるが，この場合も時間と共に張力のゆるやかな減弱がみられる．この張力低下は Na を 10 mM〜80 mM 加えることによって回復する．K 拘縮の途中で Na を含まない Tris 液に変えると張力の低下速度が増加する．

Krebs 液で一定の張力が発生しているところでウワバイン (5×10^{-5} M) を与えると一過性の強い収縮がおこるが，約 10 分後から著明な弛緩が起こりはじめる．120 分間このまま放置すると再び，次第に張力の発生が認められるが，気管軟骨輪の上から 20 番目付近を境として上部と下部の気管平滑筋では張力発生が起こり始める時間が異なり，下部では 60 分後より明らかに張力が増加してくるが，上部では 120 分後より張力の発生を認めた．Na を Tris で置換すると，ウワバインで弛緩している状態のときは約 10 分間の一過性収縮のみがみられるが，既に張力が発生しているときには一過性の収縮の後に弛緩をおこした．

考　察

気管平滑筋の張力発生に対する Na の影響は，他の平滑筋とやや異なり O Na で一過性の収縮の後に弛緩していくことがわかった．Na を 10〜80 mM 加えると張力が回復することから，気管平滑筋は低濃度の細胞内 Na が収縮に必要であると考えればある程度説明が可能である．なお Na を Tris で置換した時に一過性に張力が発生すること，ウワバイン処理による細胞内 Na 濃度の増加で張力が発生すること，また Na 除去液中で次第に認められた張力の発生が Krebs 液にもどした時に急激に消失することなどは，Na-Ca 交換過程によって説明できる反応と思われる．

文　献

1) Kirkpatrick C.T. & McDaniel D.G. (1976). Tracheal smooth muscle — failure to demonstrate Na-Ca Exchange *Pflügers Arch.* **361**, 301–302.

2) van Breemen C., Aaronson P. & Loutzenhiser R. (1979). Sodium-calcium interactions in mammalian smooth muscle *Pharmac. Rev.* **30**, 167–208.

ラット子宮筋におけるO Na拘縮

名古屋大学医学部 産婦人科学教室
正橋 鉄夫
名古屋大学医学部 第一生理学教室
高井 章, 富田忠雄

外液のNaを除去することにより，各種平滑筋において脱分極および拘縮（O Na拘縮）がおこることが知られている (van Breemen, Aaronson & Loutzenhiser, 1979). 今回我々は外液のNaを除去した場合にみられるラット子宮筋の収縮反応を縦走筋と輪走筋とにわけて比較検討し，さらに妊娠によってO Na拘縮がどのように変化するかについても検討を加えた.

方法

未妊娠および妊娠16〜21日のウィスター系ラットの子宮を用い，縦走筋，輪走筋とも幅約1mm，長さ約5mmの標本を作成し，その張力発生を記録した．灌流液は35°C，pH 7.4に維持した．未妊娠ラットにおいては膣スメアをホルモン状態の指標とした．なおNaおよびCaを除去する場合は，HClでpHを調節したTrisで置換した.

結果

未妊娠子宮において外液のNaを約20mM以下に減少させることにより，持続的な張力の増加がみられる．Naを完全に除去した場合(O Na)張力の増加が起こるが，輪走筋では相動性，縦走筋では緊張性の収縮が優勢である．その最大張力は自発性収縮に対して，輪走筋で1〜1.2倍，縦走筋では1.5〜2倍と縦走筋の方が大きかった．輪走筋において，Na除去による拘縮は，未妊娠子宮では相動性要素が優勢であるが，妊娠子宮では緊張性要素が非常に著明となる．妊娠子宮において，持続的な張力発生は，輪走筋ではNaを約40mMに減少させることにより得られるが，縦走筋では約10mMまで減少させないと得られなかった．又，Naを除去してから張力増加が現われるまでの時間は，輪走筋，縦走筋ともに妊娠子宮で延長する傾向がみられた.

未妊娠子宮，妊娠子宮ともにNa除去による拘縮はNaの再投与により抑制された．Na再投与による拘縮の抑制は再投与するNa濃度が高い程，又Na除去の時間が長い程強く現われた．外液のNa除去により細胞内Naも減少すると考えられるので，Naを再投与するとき内向きのNa濃度勾配が大きい程，拘縮は強く抑制されるといえる.

NaおよびCaを完全に除去した液で処理しておいてCaを投与すると張力が発生する．この張力は縦走筋では未妊娠子宮，妊娠子宮ともに外液のCa濃度に依存して大きくなる．一方輪走筋ではホルモン状態により大きな差がみられる．未妊娠子宮において発情間期の標本ではCa濃度が20mMという高濃度でもほとんど反応しない．発情期の標本では弱い張力が発生するが，その張力は縦走筋のようなきれいなCa濃度依存性を示さない．ところが妊娠子宮では低濃度(0.2mM)のCaから反応し，その張力はCa濃度に依存して増加した.

考察

平滑筋の自発性活動や張力発生はNaの濃度勾配および細胞内Naの濃度によって強く影響されているが，子宮平滑筋ではホルモン状態によりその反応性は大きく変化するといえる．その傾向は特に輪走筋で強くみられる．Na除去に対して輪走筋の感受性の増加がみられたことは，おそらくestrogenの効果によってCaの透過性が増加することによるものと考えられる．このことはestrous cycleおよび妊娠の進行に伴って活動電位の波形が変化すること (Osa and Fujino, 1978, Kawarabayashi and Marshall, 1981) とも密接に関係しているものと考えられる．なお，O Na拘縮からの回復過程において，Na濃度勾配が大きい程抑制の強い傾向は，未妊娠子宮，妊娠子宮ともにみられ，この過程にはNa-Ca exchangeが

関与している可能性が推測される．

文　　献

1) Kawarabayashi, T. & Marshall, J.M. (1981). Factors influencing circular muscle activity in the pregnant rat uterus Biol. Regrod. **24**, 373–379.
2) Osa, T. & Fujino, T. (1978). Electrophysiological comparison between the longitudinal and circular muscle of the rat uterus during the estrous cycle and pregnancy Jap. J. Physiol. **28**, 197–209.
3) van Breemen, C., Aaronson, P. & Loutzenhiser, R. (1979). Sodium-calcium interactions in mammalian smooth muscle. Pharmac. Rev. **30**, 167–208.

ラット子宮縦走筋における Ca 拘縮の速度論的解析

山口大学医学部　第一生理学教室

加藤誠志，小笠原利保，長　琢朗

ラット子宮縦走筋は高Kによる脱分極下において，Ca の添加により収縮し，除去により弛緩する[1,2]．本研究はこのような張力変化の律速段階が，細胞外間隙における Ca イオンの拡散過程であるのか，それとも細胞内の過程であるのかを検討し，かつ律速過程の速度定数を決定しようとするものである．

方　　法

卵巣除去後2週間を経過した去勢ラットにエストラジオール-17β ベンゾエート 10μg を皮下注射し，4日目に子宮を摘出し各種の厚さ (40～200 μm) を有するシート状の子宮縦走筋試料を作製した後，ロック溶液でかん流し（流速 1.2cm/s，温度 37°C)，それらの等尺性張力および膜活動を測定した．高K溶液はロック溶液の Na をすべてKと置換することによって調製した．測定終了後グルタールアルデヒドにより試料を固定し，その切片の顕微鏡写真から試料の厚さと断面積を求めた．

結果と考察

電気刺激によって発生する収縮の単位断面積当りの張力，および張力発生時と弛緩時の張力の経時変化は，いずれも試料の厚さに依存しなかった．また試料の表面に位置する単一細胞から導出した活動電位の持続時間と，試料を構成している全細胞の全張力の和である張力の持続時間がほぼ一致した．これらのことから，用いた試料を構成する各平滑筋細胞は張力発生において均一な機能を有していると考えられる．

Ca 拘縮時の張力発生および弛緩の速度は，電気刺激による収縮の速度より遅く，また試料の厚さが厚くなるに従い遅くなった（図 1)．Ca拘縮における弛緩速度の温度依存性は，$Q_{10}<1.2$ と小さかった．一方 Ca 拘縮時の張力発生速度なら

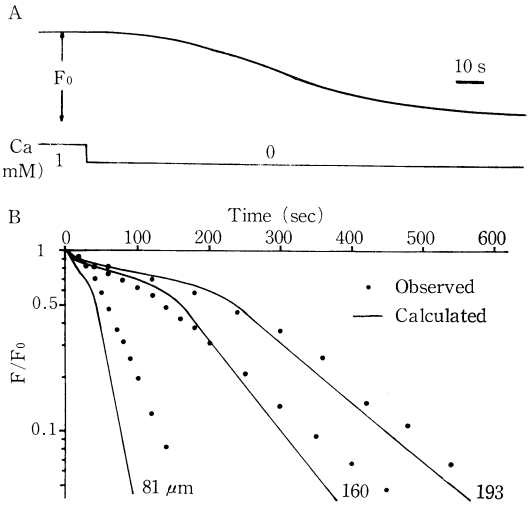


Fig. 1. Time course of relaxation after removal of $CaCl_2$ in Ca contracture of depolarized rat uterus. A. An original record of relaxation. F_0 is the initial tension. B. Semi-logarithmic plots of the relative tension, F/F_0. Solid curves are the calculated results in which D is taken as 3×10^{-7} cm²/s. Numbers are values of preparation thickness.

びに刺激による収縮の張力発生および弛緩の速度は，温度依存性が大きく Q_{10}=2〜3 であった．Ca 拘縮の弛緩速度はかん流液の流速を速めた場合により速くなった．また流速の影響は試料の厚さが薄いほど顕著であった．

以上の結果から，電気刺激による収縮時の張力変化は細胞内の過程が律速になっていること，一方 Ca 拘縮の張力発生の一部および弛緩過程は，細胞外間隙における Ca イオンの拡散過程が律速段階であることが示唆された．また試料が薄い場合張力変化速度は流速の影響を強く受けることから，試料の表面に存在する静止層における Ca イオンの拡散過程も無視出来ないと考えられる．そこで Ca 拘縮時の張力発生および弛緩の経時変化を，静止層をも考慮したシート状試料中における Ca イオンの拡散方程式の非定常解を用いて定量的に再現することを試みた．まず試料中における細胞外 Ca イオンの濃度分布の経時変化は，Fick の第二法則として知られている拡散方程式を所定の初期条件および境界条件で解くことにより得られた．次にこの Ca 濃度分布を，実験的に求めた Ca 濃度—張力関係を用いて張力分布に変換し，これを各時点で厚さ方向に積分することによって全張力の経時変化を求めた．実験値と理論値との比較（図 1）から，エストロゲン処理ラットから得られた子宮縦走筋の細胞外間隙における Ca イオンの見かけの拡散定数 (D) は，2〜3×10^{-7} cm^2/s と推定された．この値は血管平滑筋[3] やカエルの骨格筋[4] で推定された値，約 2×10^{-6} cm^2/s の約 10 分の 1 である．このことは，本実験に用いた子宮縦走筋試料においては，細胞外間隙における Ca 結合の影響が大きいことを示すものと考えられる．

文　　献

1) Edman, K.A.P. and Schild, H.O. (1962). The need for calcium in the contractile responses induced by acetylcholine and potassium in the rat uterus. *J. Physiol. (London)* **161**: 424–441.
2) Ogasawara, T., Kato, S. and Osa, T. (1980). Effects of estradiol–17β on the membrane response and K-contracture in the uterine longitudinal muscle of ovariectomized rats studied in combination with the Mn action. *Jap. J. Physiol.* **30**: 271–285.
3) Keatinge, W.R. (1972). Ca concentration and flux in Ca-deprived arteries. *J. Physiol. (London)* **224**: 35–59.
4) Milligan, J.V. (1965). The time course of the loss and recovery of contracture ability in frog striated muscle following exposure to Ca-free solutions. *J. Gen. Physiol.* **48**: 841–858.

妊娠ラット子宮収縮と胎仔娩出の関係

日本医科大学第一病院　産婦人科
植竹　実，松本譲二，鈴村正勝

我々は，今回，ウィスター系ラットを使用し，妊娠中期，末期の輪走筋，縦走筋収縮，及び，摘出子宮内圧と in vitro における分娩誘発により，子宮収縮，頸管因子と胎仔娩出の関係を検討した．

1. 輪走筋と縦走筋：輪走筋と縦走筋の間にはいくつかのちがいがあるが，single sucrose gap 法によると，輪走筋は slow potential 優位，縦走筋は spike 電位優位であり，また，輪走筋は末期になると，spike が顕著となり，電気的に縦走筋に類似してくる（図 1）．

2. 内圧と輪走筋・縦走筋収縮の関係：同一ラットの子宮内圧，縦走筋・輪走筋の収縮を同時に記録し，内圧と両筋の関係をみるために，ノルアドレナリンを作用させた（図 2）．中期輪走筋はノルアドレナリンで興奮し，縦走筋は抑制される．この時の子宮内圧は抑制され，頻度の多い小さな波として表現される．又，末期子宮で，両筋共に，抑制される例では，内圧は完全に抑制される．更に β-stimulant を使用しても，内圧と両筋の収縮との関係は同様であることを確認した．

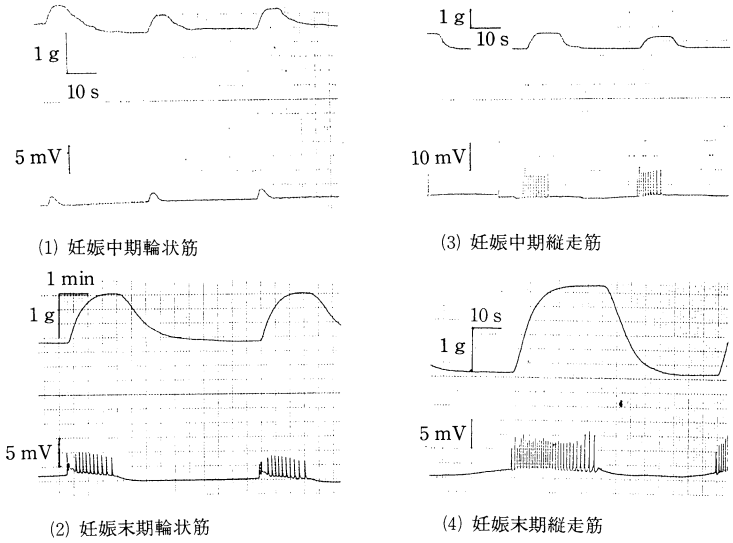


図 1. Single sucrose gap 法による妊娠 Rat の E-C coupling 形態

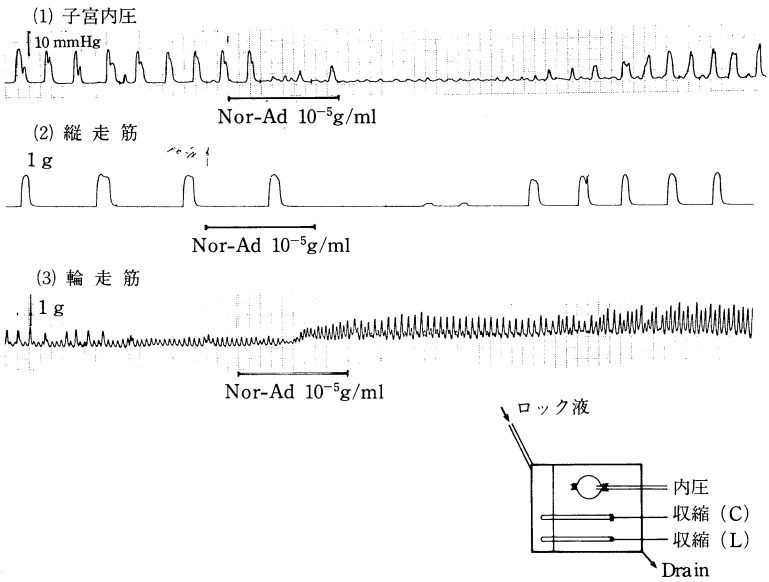


図 2. 中期子宮筋に及ぼす Noradrenaline の作用

以上より，内圧は主に，縦走筋の収縮を反映し，輪走筋収縮を反映する内圧は前述の頻度の多い小さな波であると考える．

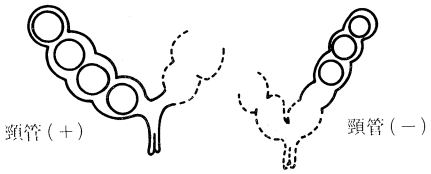
3. 胎仔娩出力：次に子宮収縮と胎仔娩出の関係をみるために，in vitro の分娩誘発を試みた(図 3)．

頸管因子

頸管を温存した状態の子宮では中期・末期共に，自然に分娩が進行していない限り，4〜5 時間の観察時間内に娩出はみられなかった．また，オキシトシン，プロスタグランディン $F_{2\alpha}$ を使用して収縮を強めても，娩出はみられなかったが，自然に分娩が開始して，胎仔が 1 個娩出されたものでは，in vitro で容易に娩出がみられた．

中期・末期の娩出力にちがい

子宮角卵管端より 4 つの胎仔・胎盤を残す形で切断し，頸管側の 1 個の胎仔・胎盤を除去し，その部位を頸管に凝し，3 個の胎仔・胎盤を含む状



		ロック液	PGF2α	オキシトシン
頸管(+)	中期	−	−	−
	末期	−	−	−
頸管(−)	中期	+	++	++
	末期	++	+++	+++

図 3. In Vitro の分娩誘発

態で分娩を観察した．中期では，オキシトシン，プロスタグランディン $F_{2\alpha}$ の使用なしでは，5例のうち1仔の娩出をみたものが2例のみで，他は1仔も娩出されなかった．一方，末期では，10数分以内に，2〜3個の胎仔の娩出がみられた．中期のプロスタグランディン $F_{2\alpha}$ による誘発では，10^{-6} g/ml の持続投与で，6例中5例に，2時間以内に1個の胎仔娩出がみられた．また，オキシトシン 10^{-2} iu/ml の持続投与で，6例全例に1個の娩出がおこった．しかし，上記薬物により，誘発に成功した上記11例のうちで，第3仔まで娩出されたものは1例のみであった．末期では，前述のように，両薬剤を使用しないでも，第2〜第3仔まで娩出され，娩出されないで残った第3仔も，薬剤の投与により娩出されるようになるものがみられた．同様の実験を4〜7個の胎仔・胎盤を含む子宮でも行ったが，最後の1〜2仔の娩出は困難なものが多かった．

結　　論

1. 子宮内圧は，主として，縦走筋の収縮を反映し，輪走筋の収縮は，頻度の多い小さな波として表現される．

2. 頸管温存の子宮では，自然に分娩が開始していないかぎり，たとえ，オキシトシン，プロスタグランディン $F_{2\alpha}$ を使用して収縮を強めても，in vitro での分娩誘発は不可能であるが，頸管因子を除去した子宮では，胎仔娩出がみられることより，分娩に対して，頸管因子の役割の大なることがわかった．

3. 頸管因子を除去し，十分な収縮がみられる子宮でも，中期では娩出は見られるが，困難であり，内圧の上昇のみでは胎仔娩出は説明できない．末期は中期に比して娩出が容易であり，収縮力が娩出力として効率的に働いていると考えられる．しかし，末期であっても，限られた実験時間内では，in vitro での分娩完了は不十分であり，胎仔娩出には，腹圧等の収縮以外の因子も考慮する必要があろう．

文　　献

1) Garfield R.E. *et al* (1978). Possible role of gap junctions in activation of myometrium during parturition. *Am. J. Physiol.* **235**: C168–179.

2) Kuriyama H. and Csapo A. (1961). A study of the paturient uterus with the microelectrode technique. *Endocrinol.* **68**: 1010.

3) Osa T. and Katase T. (1975). Physiological comparison of the longitudinal and circular muscle of the pregnant rat uterus. *Jap. J. Physiol.* **25**: 153–164.

4) Osa T. and Watanabe M. (1978). Effects of catecholamines on the circular muscle of rat myometria at term during pregnancy. *Jap. J. Physiol.* **28**, 647–658.

5) 松本譲二 (1980). ラット子宮輪走筋・縦走筋収縮の妊娠経過による変化．日産婦誌 **32**: 1749-1757.

ウサギ子宮運動の日内変動

鳥取大学医学部　第二生理学教室
高橋　健太郎，白石　義光
藤谷　嘉子，及川　俊彦

子宮平滑筋における自発活動の一特性は，明確な外因がなくても起こる自発性収縮とその変動であるといわれている．我々はウサギ子宮平滑筋の自発性収縮を24時間連続記録し，若干の新知見を得た．

実験方法

体重3〜4kgの成熟未妊ウサギを4羽使用し，飲食，運動などの自由な飼育ケージに入れ自然採光のもとで飼育した．記録の約1週間前にpentobarbital sodium (45mg/kg) 腹腔内注入麻酔下で開腹し，コンドーム・バルーンを一側の子宮角の中央に留置した．これはネラトン・カテーテル(No. 3) の中央に小孔をあけ2×1cmのコンドームで被ったものである．無麻酔，無拘束の状態で，低圧用トランスデューサを用い，歪アンプを経て，子宮運動の24時間連続記録を行なった．4羽について行なった6回の連続記録から，主として子宮運動のリズム及び収縮パターンの日内変動を解析した．子宮の運動量を示すために，プラニメーターで収縮曲線と基線との間の面積を測定した．なお分析時間単位として10分を用いた．

成　　績

同一例においても，子宮運動は24時間の間には，強収縮期，弱収縮期，さらに無収縮期と，さまざまな収縮期が見られた（図1A）．また低速の連続記録を行なうと，強収縮期と弱収縮期が周期性をもって交互に連続的に認められた（図1B）．

1)　収縮頻度よりみた子宮運動の日内変動

10分毎の収縮頻度は，頻度差の大きいもので0〜21回／10分，平均（±標準偏差，以下同様）7.6±5.6回／10分であり，頻度差の小さいもので0〜14回／10分，平均4.8±4.6回／10分であ

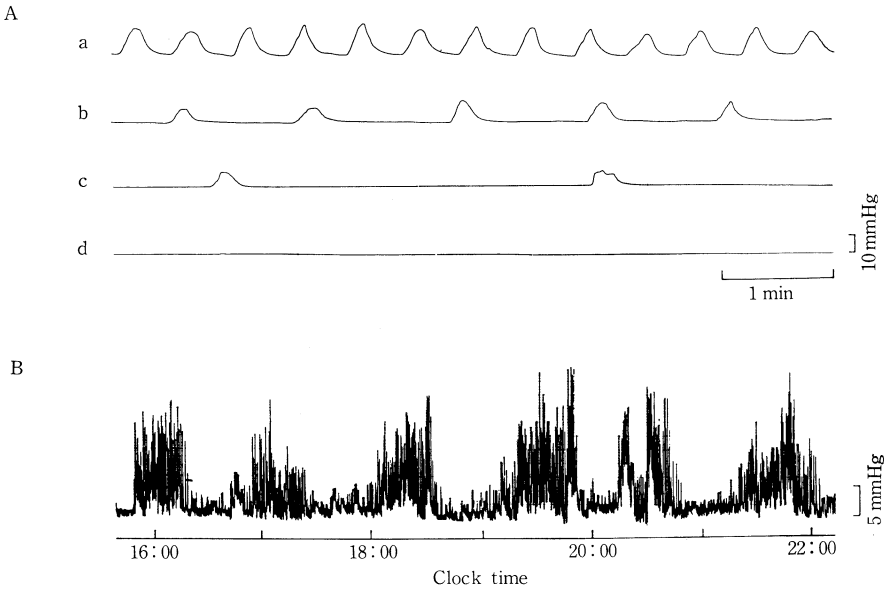


図1.　高速及び低速記録におけるウサギ収縮曲線
A. 同一例ウサギにおける子宮収縮曲線
a) 強収縮期，b) 中間収縮期，c) 弱収縮期，d) 無収縮期
B. 子宮収縮曲線の連続記録の1例

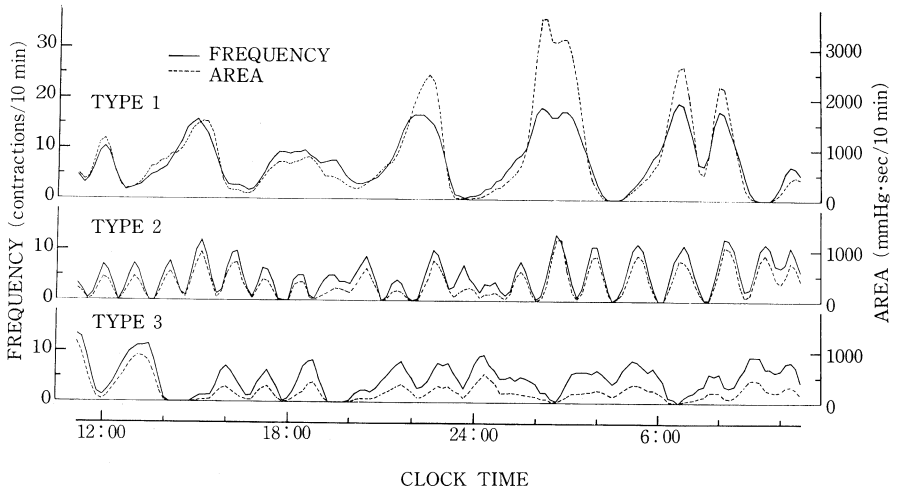


図 2. 子宮収縮運動の日内変動の3型
実線は3点平均法による10分毎の収縮頻度，破線は3点平均法による10分毎の収縮量.

り，全例における平均は5.6±4.7回／10分であった．このように，個体によりかなりの相異が認められた．しかし全例において規則的な周期性が hour-order で認められ，その変動パターンには個体差のあることがわかった．変動パターン周期は3〜4時間で24時間持続する型と，1時間前後で24時間持続する型と，その2つの混在する型の3型があるように思われる（図 2）．昼間と夜間での変動パターン周期には差がなく，同様な変動リズムが昼夜の別なく持続的に現われた．10分毎の頻度の平均においては，1例を除き昼夜の間の差は有意でなかった．

2) 収縮量よりみた子宮運動の日内変動

収縮の大きさ (mmHg) に時間（秒）を乗じた収縮量については，収縮頻度よりみた子宮運動の日内変動と非常に類似した周期性の変動パターンが認められた（図 2）．10分毎の収縮量は，変動幅の大きいもので，0〜4040 mmHg・秒／10分，平均（±標準偏差，以下同様）853±913 mmHg・秒／10分であり，変動幅の小さいもので，0〜1240 mmHg・秒／10分，平均 173±260 mmHg・秒／10分であり，全例における平均は 432±522 mmHg・秒／10分であった．1回の平均収縮量は全例平均 68±33 mmHg・秒であり，この1回の平均収縮量の日内変動も収縮量の周期性パターンとほぼ同様な動きを示した．収縮の大きさの全例平均は 8.4±4.0 mmHg であり，その日内変動も収縮量の周期性パターンと類似していた．10分毎の収縮量，1回の平均収縮量，収縮の大きさにおける昼間と夜間との間では平均値においては差のみられるものもあったが，周期性変動パターンには有意の差は認められなかった．

3) 1時間分析による子宮運動の日内変動

変動パターン周期は全例において3〜5時間となり，収縮頻度と収縮量の周期性パターンは非常に類似し，1回の収縮量と収縮の大きさの周期性も類似していた．しかし，これらの変動幅は前者に比し後者ではより小さかった．昼夜の間の差はすべて認められなかった．

ま と め

無麻酔，無拘束状態での，ウサギ成熟未妊子宮平滑筋の自発性収縮運動には規則的な周期性が時間単位で認められた．

文 献

1) Harbert, G.M., Cornell, G.W. and Thornton, W.N. (1970). Diurnal variation of spontaneous uterine activity in nonpregnant primates (Macaca mulatta). *Science* **170**: 82–85.

2) Sato, R. (1976). The effect of hypoxia on the rabbit uterine activity. Yonago Acta Med. **20**: 212–220.

3) Batra, S., Åkerlund, M. and Laudanski, T. (1979). Progesterone effects on the

evolution of myometrial activity in vivo in the non-pregnant rabbit. *Acta physiol. scand.* **105**: 414–419.

ヒト卵管平滑筋 skinned fiber による収縮特性の検索

東京慈恵会医科大学 産婦人科学教室
落 合 和 彦, 蜂 屋 祥 一
同 第一生理学教室
馬 詰 良 樹, 増 田 允

緒 言

卵管が生殖生理学上，きわめて重要な働きを営んでいる事はすでに衆目の一致した事実である．しかしながら，排卵現象から，受精卵の子宮内移送までの過程に係る卵管機能の解明は，いまだに十分とは言えない．そこで，今回我々は，卵管運動の主体をなす，卵管縦走筋の基本的な収縮特性を，サポニン処理による chemically skinned fiber (1～3) を用いて，Ca^{++} 感受性を指標として検索を加えた．chemically skinned fiber は，生筋と同じ細胞内構築を保ちながら，saponin により形質膜に穴をあける事で，外液の交換により自由に細胞内環境をコントロールする事ができ，しかも，同一標本で生筋との比較ができる非常にすぐれた筋モデルである．

方 法

標本としたヒト卵管は，規則的な性周期を有する婦人科手術患者の剔出卵管を用いた．Locke solution の中で，卵管間膜を除去し，峡部，膨大部，采部の三部分より縦走筋束 (6×0.4mm) を採取した．尚，手術当日の性周期は，基礎体温及び血中性ステロイドホルモンの値 (R. I. A.) により決定した．採取した標本を，容量 0.5 m*l* の液槽中で，片側を固定，片側をトランスジューサー（新興）に接続し，等尺性の張力をペンレコーダー（横河 YEW-3056）にて記録した．数回の K-拘縮の後，EGTA と ATP を含む弛緩液中で，Saporin 60 μg/m*l* の処理を 30 分間行い，chemically skinned fiber とした．saponin 処理時間は，最大張力立上り速度を指標とした予備実験で得られた 30 分間とした．saponin 処理後，Ca^{++} を漸次増加させ，pCa 4.54 による張力を 1 とした

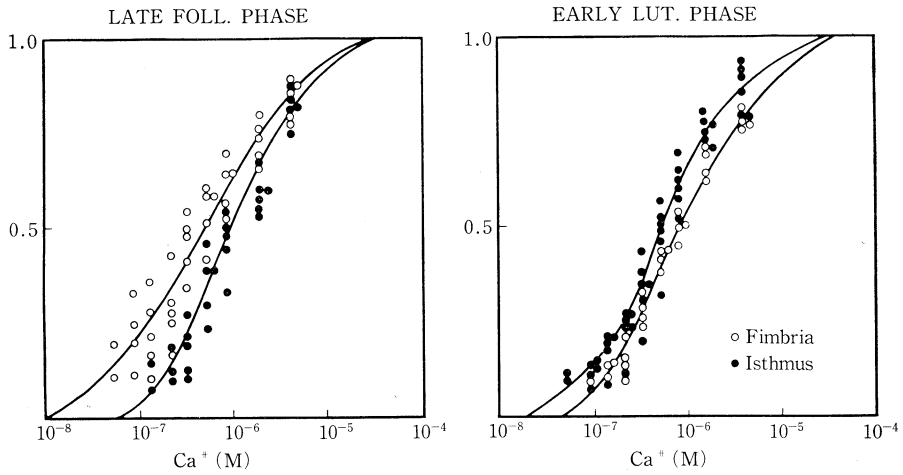


図 1. Ca^{++} Sensitivity (Fimbria & Isthmus)

Ca^{++} concentration of Threshold

(pCa ± S.D.)

	Fimbria	Ampulla	Isthmus
EARLY FOLLIC	6.98±0.10	6.98±0.24	6.82±0.08
LATE FOLLIC	7.19±0.13	7.05±0.22	6.62±0.11
EARLY LUT	6.72±0.11	6.67±0.18	7.12±0.14
LATE LUT	6.78±0.09	6.66±0.16	7.05±0.21

Ca^{++} concentration at 0.5 Relative tension

(pCa ± S.D.)

	Fimbria	Ampulla	Isthmus
EARLY FOLLIC	6.40±0.14	6.41±0.16	6.22±0.12
LATE FOLLIC	6.51±0.13	6.38±0.21	6.07±0.14
EARLY LUT	6.08±0.09	6.14±0.13	6.34±0.10
LATE LUT	6.06±0.12	6.15±0.24	6.24±0.19

時の相対張力を算定し，性周期，部位による Ca^{++} 感受性を検討した．尚，全ての実験操作は 18～20°C にて行った．

結　　果

PCa 4.54 による張力は，K-拘縮の 50～70% であり，相対張力と pCa の関係は，pCa 7.5～5.5 の間でS字状を呈した．性周期による変化は，采部と膨大部では同じ傾向を示し，卵胞後期に最も感受性が亢進し，黄体期に入り，感受性は低下したが，峡部では逆に黄体早期に感受性の亢進する傾向を認めた．又，同時期における部位による差を検討してみると，同様に，卵胞後期では采部が，黄体早期では峡部の感受性が亢進し，排卵を境にして，Ca^{++} 感受性が変化している事が判明した．

考　　察

排卵した卵子は，卵管采により pick up され，膨大部まで送られる．膨大部にて受精し，受精卵となり，子宮内に移送され着床する．今回の実験で明らかとなった卵管平滑筋の収縮特性の変化は，排卵，受精，着床といった卵輸送の観点からは，非常に合目的的と考えられるが，一本の管状構造の卵管が，わずか1ヶ月間の性周期の間に，その機能を異にし，ダイナミックに収縮特性を変化させる事は，内分泌学的な背景からだけでは説明できない．徳留[4]は，妊娠ラット子宮平滑筋を用いて，妊娠期間中の Ca^{++} 感受性を報告しているが，妊娠期間中の Ca^{++} 感受性の変化が，合目的であるにせよ，この機序については言及していない．今回の我々の結果も，この点については尚不明ではあるが，少くとも，性周期を通じ，卵管平滑筋の収縮，調節タンパク系に何等かの変化があったのではなかろうかと考えられる．

文　　献

1) Ohtsuki, I., Palade, G.E. & Jamieson, J. D. (1978). Entry of macromolecular tracers into cells fixed with low concentration of aldehydes. *J. Microscop.* **31**:

2) Saida, K. and Nonomura, Y. (1978). Characteristics of Ca^{2+}-and Mg^{2+}-induced Tension Development in Chemically Skinned Smooth Musscle Fibers. *J. Gen. Physiol.* **72**: 1–14.

3) Endo, M., Kitazawa, T., Yagi, S., Ino, M., and Kakuta, Y. (1977). Some properties of chemically skinned smooth muscle fiber. In: *Excitation concentration Coupling in Smooth Muscle*. Ed. by R. Casteel, T. Godfraind, and J.C. Rüegg, 199～209 Elsevier, Amsterdam.

4) 徳留省悟 (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.

モルモット卵管平滑筋の電気的活動性とカテコールアミンの作用

山口大学医学部　第一生理学教室
大　川　博　通

卵管平滑筋は卵の輸送に重要な機能を有しているが，この平滑筋の電気的性質や，調節機序などについては，十分な解明がなされていない．本実験は，モルモット卵管平滑筋の電気的活動性と，それに対するカテコールアミンの作用について検討したものである．

方　法

非妊モルモットの摘出卵管から，卵管間膜をできるだけ除去し，長さ約 10 mm の標本をつくり，微小電極を用いて電気的活動性を細胞内誘導した．機械的活動性は別に記録した．

結　果

卵管平滑筋の膜電位は約 50 mV で，正常液中では頻発する自発性活動電位がえられた．この活動電位は，約 20 mV の大きさをもつプラトー相と，それにのるスパイク群からなりたっている．このような自発性活動電位は卵管膨大部で著明であったが，卵管采部や卵管峡部でもえられた．卵管采部の活動電位は記録しにくく，また，プラトー相上のスパイク数も少なかった．卵管間膜からも自発性活動電位が記録されたが，この活動電位のパターンは，卵管平滑筋のものとは，幾分ことなっていた．図1は，これらの自発性活動電位を示している．

単一電気刺激（30 msec 以上）では，プラトー相のみの活動電位が生じた．反復刺激（0.5 msec, 50 Hz）では，自発性活動電位のプラトー相の延長や，スパイクの発生がみられた．卵管間膜では，2 msec の単一刺激で，自発性類似の活動電位がえられ，反復刺激（0.5 msec, 50 Hz）では，持続時間の長い活動電位が生じた．

アドレナリン（10^{-7}—10^{-6} g/ml），ノルアドレナリン（10^{-7}—10^{-6} g/ml），フェニールエフィリン

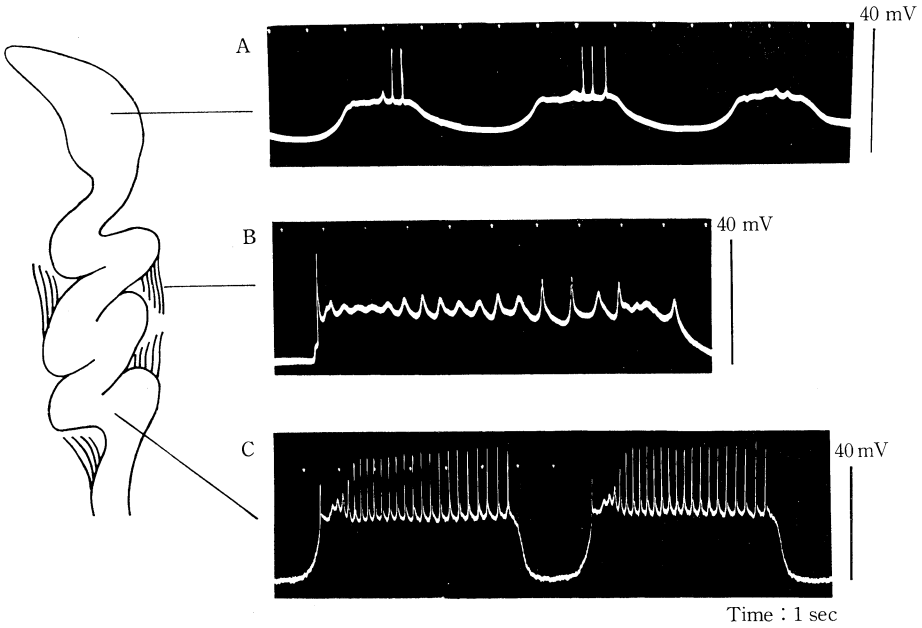


図 1.　モルモット卵管各部の平滑筋からえられた自発性活動電位
A. 卵管采部　B. 卵管間膜　C. 卵管膨大部

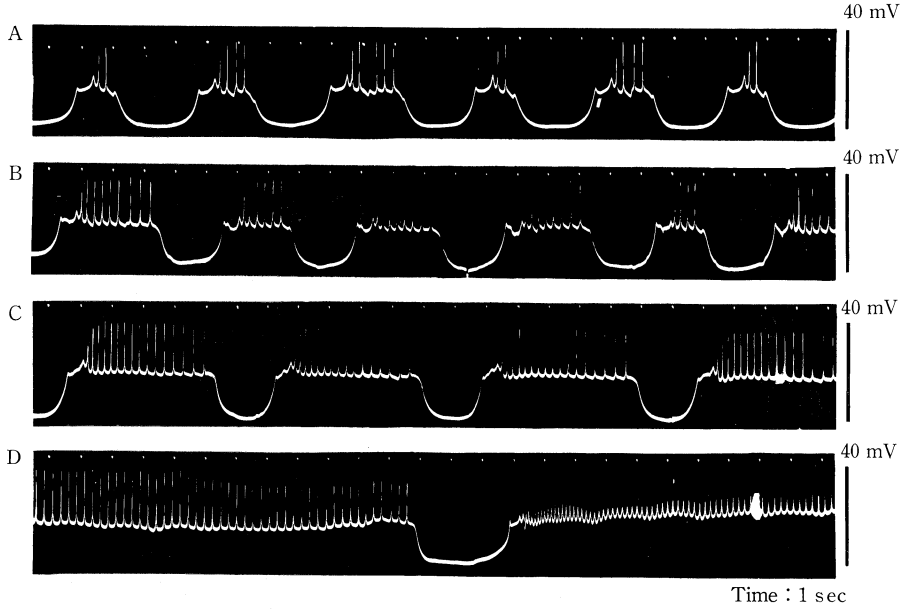


図 2. 卵管平滑筋の自発性活動電位に対するアドレナリンの促進効果
A. コントロール B. アドレナリン 10^{-7} g/m*l* C. コントロール D. アドレナリン 10^{-6} g/m*l*

(10^{-7}—10^{-6} g/m*l*) によって，自発性活動電位のプラトー相の延長やスパイク群の増強がみられた．また，膜電位はわずかに脱分極した．図2には，自発性活動電位に対するアドレナリンの促進効果を示してある．アドレナリンによる促進効果は，フェトラミン (10^{-4} g/m*l*) によって遮断された．一方，イソプレナリン (10^{-7}—10^{-6} g/m*l*) によっては，自発性活動電位のプラトー相の短縮がスパイク数の減少がみられ，高濃度のイソプレナリンでは，これらの自発性活動電位は消失した．イソプレナリンによる抑制効果は，プロプラノロール (10^{-5} g/m*l*) によって遮断され，プラトー相は幾分延長する傾向にあった．

機械的活動性では，頻発する自発性収縮がみられ，これに対する上述のカテコールアミンや遮断剤の効果は，電気的活動性に対する効果と一致した．また，プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ は，自発性活動電位の持続時間の延長やスパイク群の増強の効果をもたらした．

考　　察

卵管各部の平滑筋は，正常液中で頻発する自発性活動電位を発生した．この活動電位はプラトー相が著明であり，そのパターンは卵管間膜平滑筋とはことなっている．反復刺激に対する反応性は，卵管間膜平滑筋より低い．アドレナリンやノルアドレナリンなどにより，プラトー相は延長されるが，この促進効果はフェントラミンによって遮断され，アドレナリンなどの効果が α-促進性のものであることを示している．プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ も促進効果をもたらすが，ノルアドレナリンなどの作用がプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ を介するか否かは，更に検討する必要がある．一方，イソプレナリンは β-抑制性であった．これらの結果は，卵管平滑筋に対する交感神経支配は α-促進性，β-抑制性であることを示唆する．

文　　献

1) Paton, D.M., Widdicome, J.H., Rheaume, D.E. & Johns, A. (1977): The role of the adrenergic innervation of the oviduct in the regulation of mammalian ovum transport. *Pharmacol. Rev.* **29**: 67–102.
2) Ruchenbusch, Y. & Pichot, D. (1975): Effects of adrenergic drugs on sheep oviduct motility. *Europ. J. Pharmacol.* **33**: 193–196.
3) Hodgson, B.J. & Pauerstein, C.J. (1974): The effect of ovulation on the responses

of the rabbit oviduct to adrenergic agonists *in vitro*. *Biol. Reprod.* **10**: 346–353.
4) Levy, B. & Linder, R. (1972): The effects of adrenergic drugs on the rabbit oviduct. *Europ. J. Pharmacol.* **18**: 15–21.
5) Continho, E.M. & Maia, H.S. (1971): The contractile response of the human uterus, Fallopian tubes and ovary to prostaglandins in vitro. *Fertil. Steril.* **22**: 537–543.

胆嚢条片運動に関する研究
——caerulein および secretin の効果について——

弘前大学医学部 第二外科学教室
唐牛 忍, 杉山 譲
原田正夫, 小野慶一

われわれはこれまでイヌおよびヒト胆嚢条片運動について検討し，胆嚢運動には部位別差異のあることや，胆嚢壁の炎症の程度により運動様式に差異のみられることなどを報告してきた（原田，1979；杉山ら，1979；原田ら，1980；杉山ら，1980；杉山ら，1980）．今回は消化管ホルモンである caerulein および secretin を用いその条片運動に対する効果について検討し若干の知見を得たので報告する．

実験方法

実験動物には雑種成犬30頭を用いた．開腹し胆嚢体部の肝付着反対側面において，縦軸方向に長さ15mm，幅5mmの大きさで連続して3条片を採取した．実験装置は原田（1979）の方法と同様である．条片運動の安定してくる4時間前後に Tyrode 液の灌流を中止し，薬剤を直接 chamber 内に注入した．得られた波形から，薬剤投与後緊張性収縮力が増強を開始するまでの時間，それが最大に達するまでの時間，緊張性収縮力の最大値（以下最大収縮力），最大収縮力が半減するまでの時間などについて検討した（図1）．

まず予備実験を15例におこない各個体3条片に同一濃度の caerulein および secretin を作用させ濃度別に条片運動の個体差を比較してみた．その結果，同一濃度の条片運動にも著しい個体差がみられた．そこで本実験では同一個体での比較をおこなうため，各3条片に作用させる caerulein 濃度は一定とし，secretin の濃度差による3条片間の差異を検討した．すなわち用いる濃度は caerulein は 0.05 μg/d*l*, secretin は 50, 20, 10 U/d*l* とした．

実験成績

1) 薬剤投与後緊張性収縮力が増強を開始するまでの時間はいずれも120秒以内で secretin の濃度別の有意差はなかった．

2) 緊張性収縮力が最大に達するまでの時間は

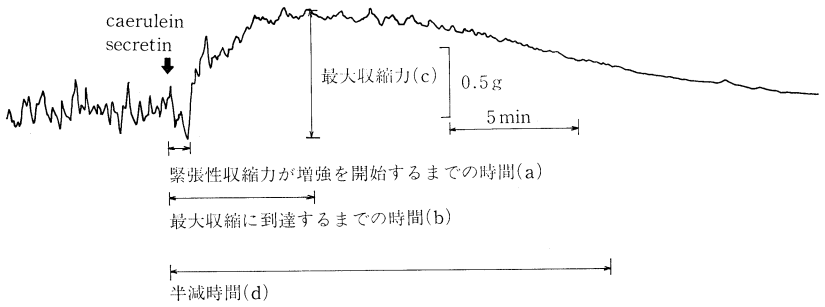


図1. 波形の分析

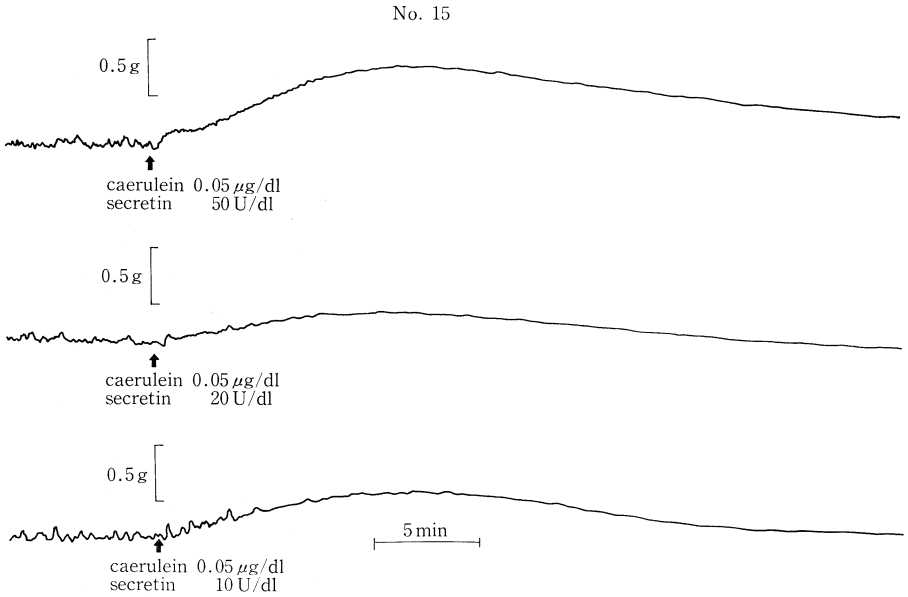


図 2. 律動性収縮と緊張性収縮の経時的変化

10分前後の例が多く，secretin の濃度別でも平均11～12分で有意差はみとめられなかった．

3) 最大収縮力は secretin 10 U/d*l* では 0.1～1.3 g，平均 0.51 g，20 U/d*l* では 0.2～1.1 g，平均 0.52 g で，これに対し 50 U/d*l* では 0.2～1.5 g，平均 0.70 g と前2者に対し有意に大であった．

4) 薬剤投与後緊張性収縮力が最大収縮力の1/2に減弱するまでの時間は各濃度とも10～60分の間にあり平均30分前後で，secretin 濃度別の有意差はみられなかった．

5) 律動性収縮については各例ともその頻度・振幅とも一定の傾向を示さず，secretin 濃度別の差異も不明であった．しかしいずれの例においても緊張性収縮力の増強開始とともに頻度・振幅とも減少し，最大収縮以後はほとんど消失する傾向にあった（図 2）．

結　　論

caerulein は胆嚢収縮作用を有し，secretin は caerulein との共存下においてそれを促進する作用があると言われている．今回のわれわれの観察においても両者を作用させることにより緊張性収縮力の増強がみられ，量的にも相乗効果のあることが推定された．

文　　献

原田正夫 (1979). イヌ胆嚢条片運動について．胆嚢条片運動に関する研究．第1報 日平滑筋誌 **15**: 1-19.

原田正夫ら (1980). イヌ胆嚢条片運動について．胆嚢条片運動に関する研究．第3報 日平滑筋誌 **16**: 1-6.

杉山 譲ら (1979). ヒト胆嚢条片運動について．胆嚢条片運動に関する研究．第2報 日平滑筋誌 **15**: 21-28.

杉山 譲ら (1980). ヒト胆嚢条片運動について．胆嚢条片運動に関する研究．第4報 日平滑筋誌 **16**: 7-12.

杉山 譲ら (1980). 胆嚢運動の観察．最新医学 **35**: 2354-2362.

経壁刺激に誘発された摘出モルモット胆のうの反応

昭和大学医学部　第二生理学教室
吉田正英・石浦　哲

緒　言

胆のう平滑筋は，経壁刺激により，cholinergic excitatory neurone を介する単相性の収縮反応を示す（李ら[1]，1973）と共に，筋の tonus が高い時に，その収縮に続いて弛緩を伴う二相性反応が認められ，この弛緩は adrenergic inhibitory neurone を介して生じるとの可能性が知られ（柳浦ら[2]，1975），さらに，筋の tonus が高い条件下にて，non-adrenergic inhibitory neurone を介すると考えられる弛緩現象が観察されている (Davison *et al.*[3]，1978).

この様に胆のうの弛緩をもたらす抑制神経の効果は，筋の tonus と関係していることが考えられる．そこで著者らは，モルモットの摘出胆のう筋片を用いて，経壁刺激による弛緩反応出現と，筋自体の tonus との関連を追及する目的で実験を行なった．

実験方法

体重 250～300 g のモルモットを頭部打撲後，直ちに胆のうを摘出，その胆のうを長軸に沿って切開，ほぼ二等分し，標本とした．

これら標本を Krebs 液を満たした心筋条片用恒温槽中に底部側を固定し，遊離端（胆のうの頸部側）を絹糸を介して transducer (NIHON-KOHDEN, SB-IT) に接続，1 g 負荷を与え，等張性収縮曲線をペン書きオシログラフに記録した．経壁刺激は，漿膜側と粘膜側に，夫々銀一塩化銀メッキを施した銀板電極 (5 mm×5 mm) を設置し，標本と電極との間隔を夫々 1 mm あけて，電子管刺激装置により，50 volt, 0.5 msec 幅の矩形波を 30 Hz の頻度で 10 秒間刺激した．

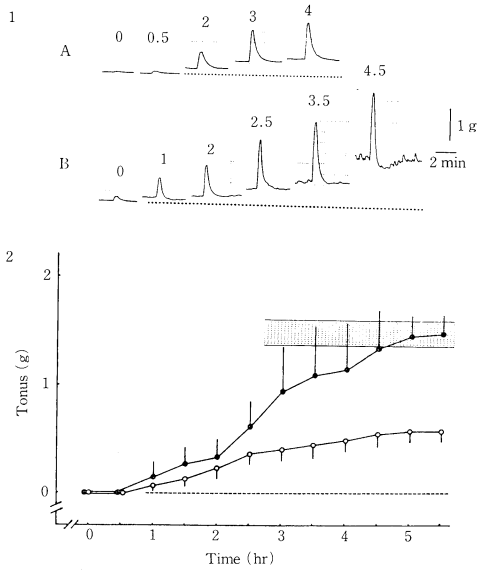


Fig. 1. Time courses of change of resting tonus response to transmural electrical stimulation

Time 0, beginning of experiment (2 hours after placing gall bladder in bath). A: changes in 27°C Krebs solution. Number over each response indicates time in hours after beginning of test. B: changes in 37°C Krebs solution. Notations, same as in A. Biphasic response appeared at 4.5 hr in this experiment. Initial resting tonus shown by dotted line.

2. Time courses of resting tonus change

0 g: tonus at beginning of experiment. 0 hr: time at beginning of experiment after 2 hr of preparation equilibration. ○: tonus in 27°C Krebs solution. ●: tonus in 37°C Krebs solution. Each point: mean ± S.D., n=10. Dotted zone: region (mean± S.D., 1.49±0.15 g, n=30) in which biphasic responses were observed.

実験結果と考察

1) 胆のうに対する経壁刺激反応に関して，27°C と 37°C の Krebs 液中で夫々静止時における筋の tonus の変化を 5～6 時間にわたり継続的に観察した．27°C の Krebs 液中では，tonus は時間の経過につれて上昇し，0.56±0.07 g 程上昇して一定化した（図 1）．一方，37°C の Krebs 液中では，tonus は時間の経過と共に 1.51±0.19 g

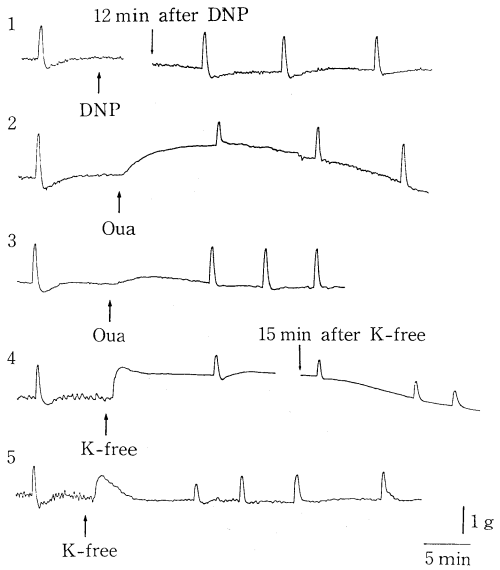


Fig. 2. Effects of 2,4-dinitrophenol, ouabain and K^+-free on biphasic responses
1: effect of 2,4-dinitrophenol (DNP), 1×10^{-6} g/m*l*., 2–3: effect of ouabain (Oua), 1×10^{-6} g/m*l*., 4–5: effect of K^+-free (K-ree). Each pair, 2–3, and 4–5, shows two different responses in different preparations subjected to same treatment. After each agent applied, as shown in 1–5, relaxation in biphasic response was reduced or inhibited.

程度まで上昇した（図 1）．この際刺激に対する反応は，tonus が 1.49±0.15 g 以下では単相性収縮が，それ以上では収縮に続いて過弛緩を伴う二相性反応がみられた（図 1）．従って二相性反応は，温度の直接的影響を受けるのではなく，tonus の大きさに依存して出現するものと思われる．

2) 単相性収縮反応並びに二相性反応とも atropine (1×10^{-6} g/m*l*) あるいは tetrodotoxin (1×10^{-7} g/m*l*) で消失し，guanethidine (1×10^{-6} g/m*l*) の影響を受けなかった．また単相性収縮反応は physostigumine (1×10^{-7} g/m*l*) により収縮高が亢進され，二相性反応は収縮の持続時間が延長されたが，過弛緩は消失した．よって単相性収縮反応及び二相性反応とも，壁内 cholinergic excitatory neurone を介する反応であろうと思われる．なお，physostigmine による過弛緩の消失は，physostigmine による cholinesterase 活性の阻害の結果生じた acetylcholine により弛緩が阻止されたものと思われる．

3) 0.5 msec 幅の矩形波，50 volt にて，刺激頻度を 10, 20, 30, 40, 50 Hz と変えて，それぞれ 10 秒間刺激を行なうと，収縮高は次第に大きくなり，30 Hz にて最高に達したが，過弛緩の大きさは，あまり変らず，ほとんど同じ程度であった．すなわち，過弛緩は，先行する収縮の大きさに影響されない様であった．そこで著者らは，過弛緩の生ずる原因の一つとして，代謝の関係した能動的弛緩過程[4] の可能性を想定した．

4) 過弛緩は，代謝阻害剤である 2,4-dinitrophenol, electrogenic sodium pump 活性を抑制するといわれている[5] ouabain や K^+ 除去液にて，それぞれ阻止あるいは著しく抑制された（図 2）。さらに，単時間（10 秒間）の acetylcholine の作用は，膜の Na^+, K^+-ATPase を活性化し過分極を起すが，これは ouabain や K^+ 除去液により阻止されることが，モルモット回腸で知られている[5]．そこで，以上の結果より，本実験で観察された過弛緩は，壁内 cholinergic excitatory neurone を介して生じる active process であると思われる．

文　　献

1) 李　文雄，藤原元始 (1973)．自律神経 **10**: 102.
2) 柳浦才三，石川　滋 (1975)．日薬理誌 **71**: 39.
3) Davison, J.S., Al-Hassani, M., Crowe, R. and Burnstock, G. (1978). *Pflügers Arch.* **377**: 43.
4) 吉田敏郎 (1963)．日生理誌 **25**: 12.
5) Bolton, T.B. (1973). *J. Physiol.* **228**: 713.

イヌにおける胆嚢収縮運動の日内変化

群馬大学医学部　第一外科学教室
高橋逸夫，中屋光雄，根岸　健
鈴木知明，伊藤　漸，中村卓次

胆嚢収縮運動の摂食に伴う反応は断片的に解明されているが[1]，その全容は明らかでない．われわれは食餌に対する胆嚢の収縮運動を意識下のイヌで長期連続して観察し，極めて興味ある知見を得たので報告する．

方　法

健康な雑種成犬6頭を用いた．Nembutal 麻酔下に開腹し force transducer を，胃前庭部・十二指腸及び胆嚢体部漿膜面に輪状筋の収縮がとれるように縫着した．transducer からの導線は増巾器を介し，各々の収縮運動を 1mm/min の速度でペン書きレコーダーに記録した．さらに必要な時は別の記録計に 10mm/min 及び 30mm/min の速度で記録し，収縮運動の詳細な観察を行った．実験は術後2週間目より開始し，1ヶ月間記録，観察した．食餌は，定刻にドッグフード（20g/kg—体重）を投与した．

結　果

図1は摂食による，胃・十二指腸及び胆嚢の収縮運動の24時間の変化である．摂食により胆嚢の収縮運動は食後期と空腹期に大別され，さらに食後期は食直後期，律動的収縮期及び不規則的収

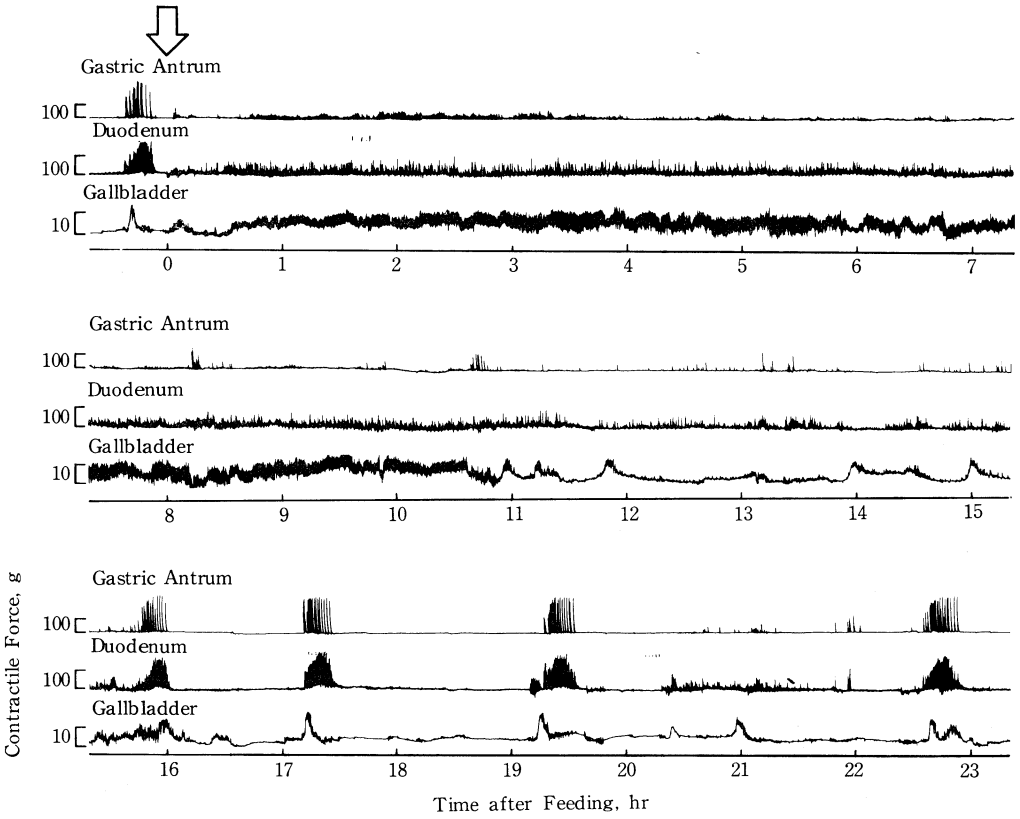


図 1.　胃，十二指腸及び胆嚢収縮運動の24時間の変化

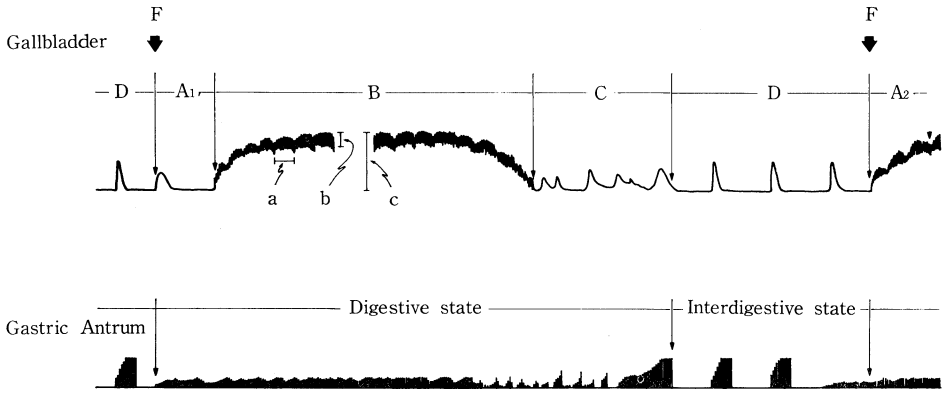


図 2. 胆嚢収縮運動分類の模式図
A: 食直後期, B: 律動的収縮期, C: 不規則的収縮期, D: 空腹期

縮期の三つの時期に分類することが出来た．その分類を模式的に図2に示した．

1) 食直後期（図 2, A): 摂食直後より胆嚢は収縮しはじめ，最大収縮力 7.4±1.18g の収縮が 4.8±0.35 分持続した後 27.7±2.88 分間収縮のない時期が続く type 1 (図 2, A_1) と食直後より収縮運動がくり返し続く type 2 (図 2, A_2) の反応がみられた．全摂食反応の 75% は type 1 であり，25% は type 2 であった．

2) 律動的収縮期（図 2, B): 食直後期に続く時期で，胆嚢は収縮弛緩を繰返しつつ，51.9±5.49 分後には 14.1±1.49g の最大収縮に達し，その振幅は 7.0±0.69g であった．この律動的収縮波の頻度は 4.2±0.12cpm であり胃前庭部のそれと一致した．律動的収縮期は 10.8±0.82 時間持続した．

3) 不規則的収縮期 (図 2, C): 律動的収縮期に続く時期で胆嚢は一般に弛緩しているが，収縮力 5 から 10g の tonic な収縮波が 3 から 40 分持続し，一定の規則性は認められなかった．この時期は 4.9±0.56 時間継続し，次の空腹期に移行した．

4) 空腹期 (図 2, D): すでに報告したように胃の空腹期収縮の phase II contractions に一致して最大収縮力 10.8±0.71g の胆嚢の収縮が観察された．胃の空腹期収縮と空腹期収縮の間の静止期では胆嚢の収縮は観察されなかった[2]．

考　　案

摂食後の胆嚢の収縮運動は以上4つの時期に大別することが出来た．食直後期は食物が十二指腸内にまだ流入せず CCK による胆嚢の収縮のおこる前と考えられる．律動的収縮期では十二指腸内に胃内容が流入し胆嚢は最大限に反応し胆嚢胆汁を排出している時期と考えられる．さらに不規則的収縮期では十二指腸内を通過する胃内容は減少し，すでに胆嚢胆汁の濃縮が開始される時期と考えられる．空腹期の胆嚢の収縮運動は特徴的なものであるが，どのような生理作用をもつかは不明である．

結　　論

摂食に対する胆嚢の収縮運動は食直後期，律動的収縮期，不規則的収縮期及び空腹期の4つのパターンに分類することが出来た．

文　　献

1) Boyden, E.A. (1928). An analysis of the reaction of the human gallbladder to food. *Anat. Rec.* **40**: 147–191.
2) Itoh, Z. *et al*, (1981). Periodic contractions of the canine gallbladder during the interdigestive state. *Am. J. Physiol.* **3**: G183–G189.

モルモット胆道平滑筋におよぼす morphine の影響

昭和大学医学部　第二生理学教室
浅　岡　宏　康，大　内　みち子，光　武　哲　朗

Morphine は，モルモット回腸において経壁刺激による収縮を抑制し，その機序として壁内コリン作働性神経末端からの acetylcholine 遊離を抑制することが報告されている (Paton, 1957) が，同様の効果が胆道平滑筋で発現するか否かを検討した報告は少ない．今回，モルモットを用い，胆道平滑筋における morphine および met-enkephalin の影響を観察した．

方　　法

モルモット肝胆管系を摘出後，工藤ら (1981) の方法に従い，胆管末梢部を末梢腔部と膨大部に分離，又，胆嚢条片を作成し，それぞれを標本とした．いずれも O_2 97%，CO_2 3% の混合ガスを通じた修正 Krebs 液中で FD ピックアップ（日本光電）を用いて張力を記録した．槽の温度は，経壁刺激による実験では 30°C，他の実験ではすべて 37°C とした．経壁刺激条件は末梢腔部と膨大部では，0.5 msec, 2 Hz, 5 sec 間刺激を 1 分間隔，胆嚢では，0.5 msec, 2 Hz, 10 sec 間刺激を 100～150 秒間隔とした．

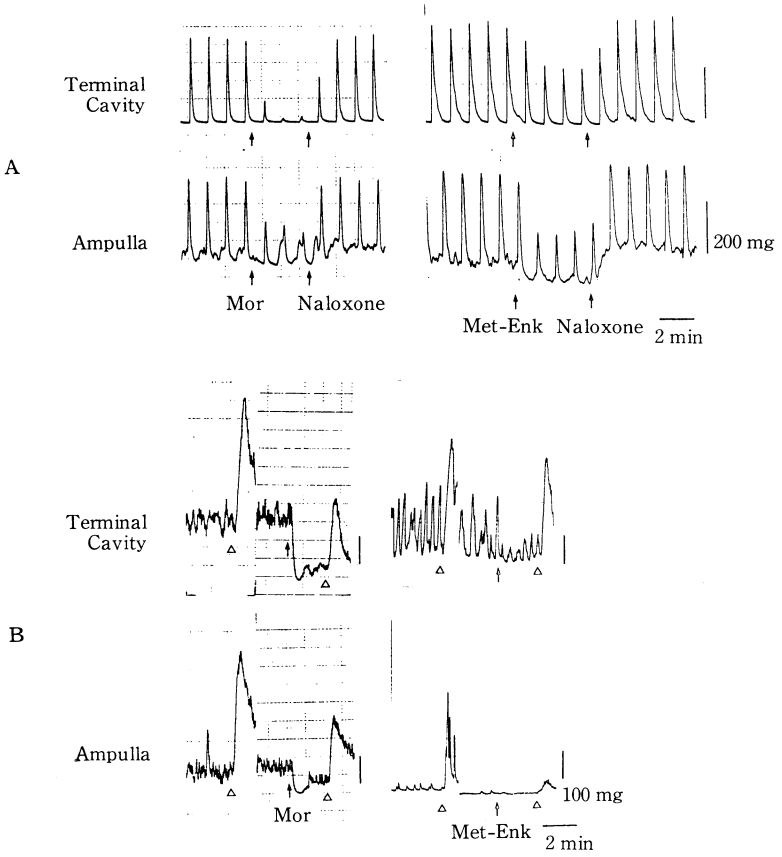


図 1.　胆管末梢部（末梢腔部，膨大部）
A: 経壁刺激反応に対する morphine (10^{-6} M) と met-enkephalin (10^{-6} M) の抑制，およびこれに対する naloxone (2.7×10^{-7} M) の拮抗
B: serotonin (10^{-6} M) 収縮に対する morphine(10^{-6} M) および met-enkephalin (10^{-6}M) の抑制
△: serotonin

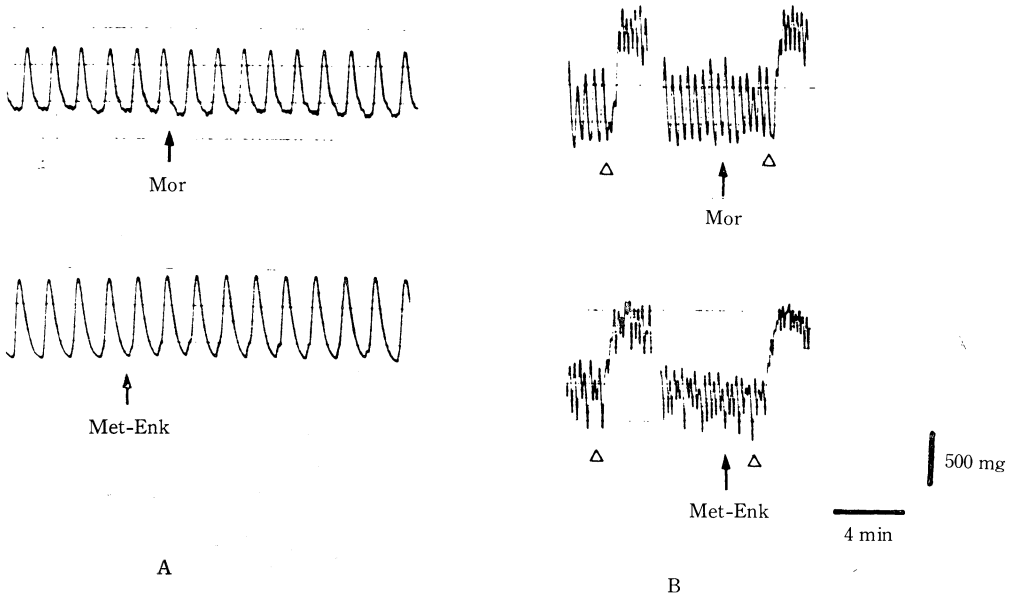


図 2. 胆嚢
A: 経壁刺激反応に対する morphine (10^{-5} M) と met-enkephalin (10^{-6} M) の影響
B: serotonin (10^{-6} M) 収縮に対する morphine (10^{-6} M), met-enkephalin (10^{-6} M) の影響
△: serotonin

結　　果

1. 胆管末梢部に対する作用

Morphine, 10^{-7} M 以上の濃度適用により，末梢腔部および膨大部の tonus は減少し，自動性収縮は抑制された．Met-enkephalin もほぼ同様であった．

経壁刺激による収縮は，atropine, 1.4×10^{-6} M および tetrodotoxin, 3.1×10^{-7} M により消失したが，この収縮反応に対して morphine は，膨大部では 10^{-10} M, 末梢腔部では 10^{-8} M 以上で用量依存的な抑制を示した．また，met-enkephalin にも収縮の抑制を認めたが，morphine より弱い傾向であった．Morphine, 10^{-6} M および met-enkephalin, 10^{-6} M による経壁刺激反応の抑制は naloxone, 2.7×10^{-7} M により拮抗された．また，この抑制は hexamethonium, 10^{-4} M で影響を受けなかった．

Acetylcholine 5.5×10^{-7} M 適用によりみられた末梢腔部および膨大部の収縮反応は morphine, 10^{-6} M, metenkephalin 10^{-6} M により影響されなかった．

Serotonin 10^{-6} M 適用によりみられた末梢腔部膨大部の収縮反応は atropine, 1.4×10^{-6} M で抑制されるが，この収縮を morphine, met-enkephalin の 10^{-6} M も又抑制した．

2. 胆嚢に対する作用

Morphine, 10^{-10}–10^{-6} M 適用で，自動性収縮，tonus に変化はなかった．Met-enkephalin も同様であった．

経壁刺激による収縮は atropine, 1.4×10^{-6} M および tetrodotoxin, 3.1×10^{-7} M により消失した．この収縮反応に対して，morphine は，10^{-5} M の高濃度適用でも影響せず，met-enkephalin も同様であった．

また，acetylcholine, 5.5×10^{-7} M による収縮に対しても，morphine, 10^{-5} M, met-enkephalin 10^{-6} M は影響しなかった．

Serotonin 10^{-6} M による収縮は，morphine, met-enkephalin の 10^{-6} M により影響されず，更に atropine, 1.4×10^{-6} M においても抑制されなかった．

考　　察

Morphine および met-enkephalin は，胆管末梢部では腸管での報告 (Paton, 1957) と同様に壁内コリン作働性神経末端から acetylcholine の遊

離を抑制すると思われる．これに反し，胆嚢では，これら薬物のレセプターが存在しないか，或いは，存在したとしても acetylcholine 遊離を抑制しないと考えられる．

モルモット回腸では serotonin は壁内の神経節細胞に作用し，末端から acetylcholine を放出させる一方，筋にも作用することが知られる (Vizi, 1978)．胆管末梢部においては，serotonin の収縮が atropine で抑制されることから同様の壁内神経を介した作用が考えられるが，morphine はこれを抑制した．このことからも morphine の acetylcholine 放出抑制作用が推測される．これに対し，胆嚢では，serotonin による収縮が，atropineで影響を受けず，morphine もこれを修飾しなかった．従って胆嚢における serotonin の作用は壁内コリン作働性神経を介していないものと思われる．

文　　献

工藤順康，大内みち子，市河三太 (1981)．胆管末梢部の各部位における経壁刺激，自律神経作働薬効果の差異．日平滑筋誌 **17**: 35-46.

Paton, W.D.M. (1957). The action of morphine and related substances on contraction and on acetylcholine output of coaxially stimulated guinea-pig ileum. *Brit. J. Pharmacol.* **11**: 119–127.

Vizi, A.V. and Vizi, E.S. (1978). Direct evidence of acetylcholine releasing effect of serotonin in the Auerbach plexus. *J. Neurol. Transmission.* **42**: 127–138.

骨盤神経–腰部交感神経反射による直腸運動調節とその中枢の所在

岡山大学医学部　第二生理学教室

祢屋俊昭，高木　都

モルモットの直腸を加圧伸展すると，(1) 壁内神経叢を介する局所反射，(2) 骨盤—骨盤神経性の直腸運動促進反射のみならず，(3) 腰髄 (L 1-4) を中枢とする結腸—結腸神経性の抑制反射がおこる[1]．この抑制反射は，骨盤神経を求心路とする上位中枢 (supraspinal center) の活動によって反射性に抑制されるので，総合効果としては直腸運動促進がおこり，そして，この上位中枢は橋—延髄間に存在すると推論した[1,2]．

今回は，この上位中枢の局在部位をさらに詳細に追究するとともに，骨盤—結腸神経反射によって直腸運動促進がおこるかどうかを検討し，この反射の末梢性機序を追究した．

実験方法

ウレタン (1 g/kg, i. p.) で麻酔後，ガラミン (0.1 mg/kg, i. v.) で不動化し，人工呼吸を行ったモルモットを用いた．直腸の運動は肛門から 4 cm 口側に挿入したゴム球を用いて圧トランスジューサで記録した．直腸の加圧伸展は運動記録用ゴム球に水を注入して行った．

結果と考察

ゴム球に 0.6 m*l* の水を注入して直腸を加圧伸展すると，直腸に反射性収縮がおこる．この収縮は橋の吻側で脳幹を横断しても対照と全く変わらずにおこったが，橋の中間部で横断すると減弱するが，消失はしなかった．しかし，橋の直尾側で横断すると収縮は完全に消失した．ついで，腰部交感神経あるいは腰部結腸神経のみを切断すると，対照と同様あるいは少し減弱した振幅，頻数の反射性収縮が再び出現した (Fig. 1)．また，閂あるいは C1 のレベルで横断しても，反射性収縮は消失したが，腰部交感神経切断後には再び出現した．脳幹横断後，平均血圧は徐々に約 20 mmHg 下降したが，急激な変化はみられなかった．

あらかじめ第 4 腰髄下端で脊髄を横断し，上位脳髄から仙髄を分離したのちに，先端の直径 50 μm の鋼鉄針電極で橋—延髄を stereotaxic に 1 mm 毎の間隔で刺激 (50 Hz, 2 ms, 100-600 μA, 30 秒間) すると，直腸に収縮があらわれる点が得られた．組織学的検索を行った結果，それらの点は橋—延髄の網様体に分布していた．また，これら

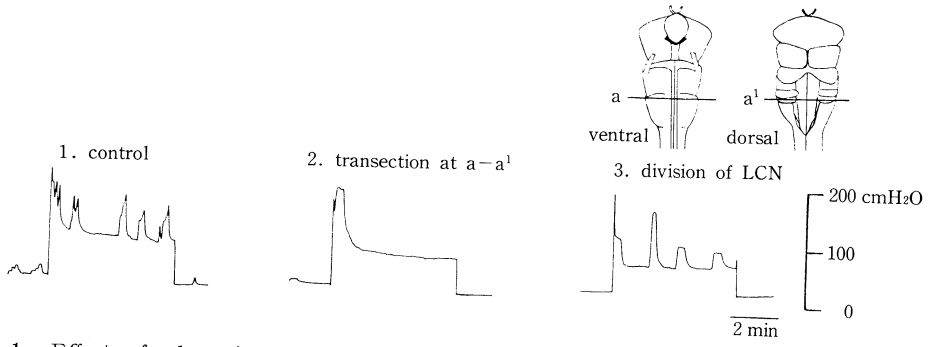


Fig. 1. Effects of subpontine transection and division of lumbar colonic nerves (LCN) on the recto-rectal reflex responses.

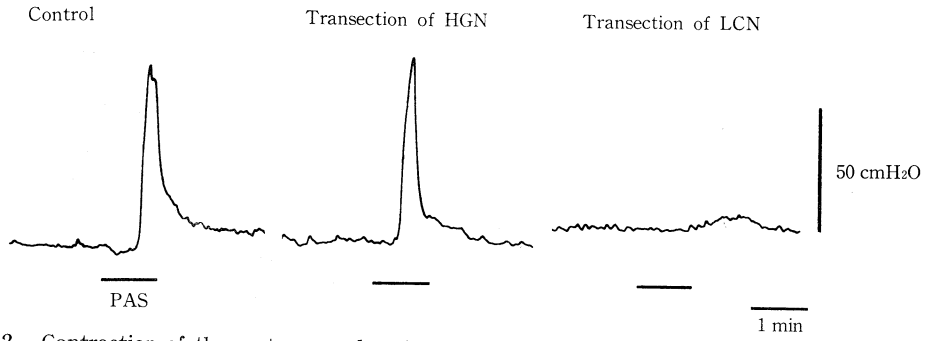


Fig. 2. Contraction of the rectum produced by pelvico-sympathetic reflex did not alter after division of hypogastric nerves but abolished after division of colonic nerves.

のうちのある1点で得られた直腸の収縮反応は腰部交感神経を切断すると消失した．結腸神経は遠心性には直腸運動を抑制するので，上述の収縮反応は結腸神経活動が脳幹刺激によって抑制されたために生じたものと考えられる．以上の結果から，腰髄レベルでの結腸—結腸神経性抑制反射を抑制する中枢は橋網様体に存在すると考えられる．

両側の骨盤神経を切断した後に，一側の骨盤神経を求心性に刺激 (20 Hz, 2 ms, 5-15 V, 1分間) すると直腸に収縮がおこった．この収縮は第13胸髄の横断あるいは結腸神経切断後には完全に消失したが，下腹神経切断では対照と変らずにおこった (Fig. 2)．このことは骨盤神経から橋網様体を介して結腸神経活動を抑制する反射があること，すなわち直腸伸展時には結腸—結腸神経反射が骨盤神経性に抑制されることを示唆している．

骨盤—結腸神経性の直腸運動促進効果は guanethidine(3〜5 mg/kg) 静注後，また atropine sulphate (0.1〜1 mg/kg) あるいは atropine methylbromide (1 mg/kg) 静注後には完全に消失した．また骨盤—骨盤神経性の反射性収縮は guanethidine で増強され，atropine で消失した．この結果から骨盤—結腸神経性の直腸収縮は結腸神経のアドレナリン性節後ニューロンの活動が抑制される結果，壁内のコリン性ニューロンがアドレナリン性ニューロンの抑制から解き放たれるために生じると考えられる．

まとめ

骨盤神経—結腸神経反射は橋網様体を中枢としておこり，アドレナリン性ニューロンの活動を抑制することによって，壁内のコリン性ニューロンの活動を賦活して，直腸—直腸運動促進反射（排便反射）を促進する役割を演じていると考えられる．

文献

1) Takaki, M., Neya, T. & Nakayama, S.

(1980). Sympathetic activity in the recto-rectal reflex of the guinea pig. *Pflügers Arch.* **388**: 45–52.

2) 高木　都，祢屋俊昭，中山　沃 (1980). モルモットの排便反射に対する腰部交感神経および上位中枢の影響. 日平滑筋誌 **16**: 214-216.

直腸を支配する骨盤神経の性質

川崎医科大学　第二生理学教室
深　井　喜代子，福　田　博　之

直腸は伸展すると反射性に収縮する．この直腸一直腸反射の遠心路と求心路は共に骨盤神経中に存在する．我々は，この反射には脊髄排便反射中枢を介する潜時約 50 msec の脊髄反射と橋排便反射中枢を介する潜時 200–500 msec の反射が共に関与していることを明らかにした（岡田ら，1975, 1976）．一方，de Groat と Krier (1976) は直腸一直腸反射の遠心路と求心路が共にC線維であると報告している．もし，両経路がC線維であるなら，その末梢伝導時間は約 200 msec に達し，潜時約 50 msec の脊髄反射の存在は説明できない．本実験では第一にこの矛盾点を検討した．Langley と Anderson (1896) は直腸を支配する骨盤神経の一部は骨盤神経叢中でニューロンを交代すると報告している．一方，Gillespie (1968) は骨盤神経節前線維は結腸壁内神経叢中でニューロンを交代するという．これら二つの報告も互いに矛盾していると考えられた．よって第二にこの矛盾を検討した．

実験方法

実験にはクロラロース麻酔イヌと無麻酔除脳イヌを用いた．仙髄前，後根及び骨盤神経直腸枝を刺激し，それらの神経に誘発される活動を白金双極電極により記録した．また直腸内圧をバルンによって描記した．

実験結果

骨盤神経直腸枝の求心性刺激により仙髄後根に誘発される peak は，平均伝導速度 10.8±10.2 m/sec の Aδ 線維のものが約 30% と，平均伝導速度 1.0±0.4 m/sec のC線維のものが約 70% で

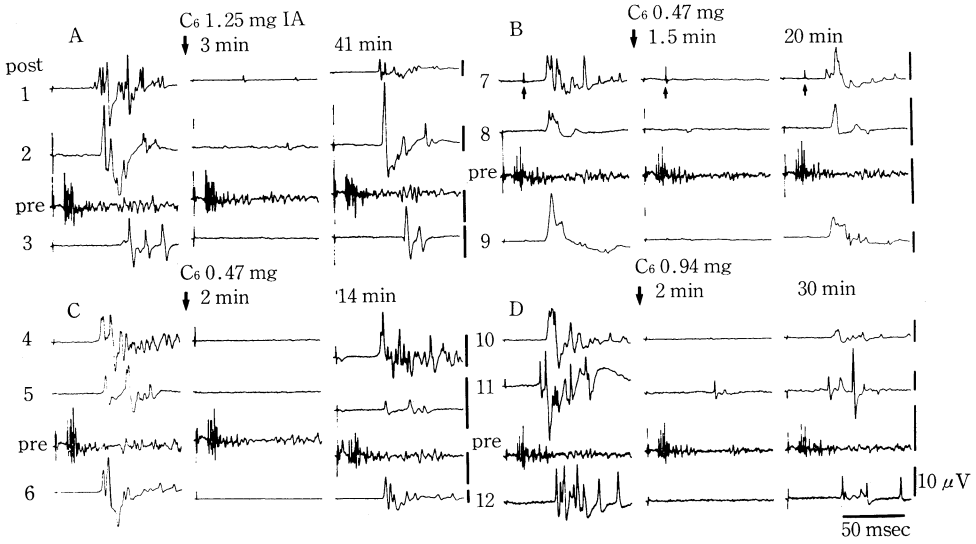


図 1.　仙髄前根刺激により誘発される直腸枝活動に対する C_6 の効果

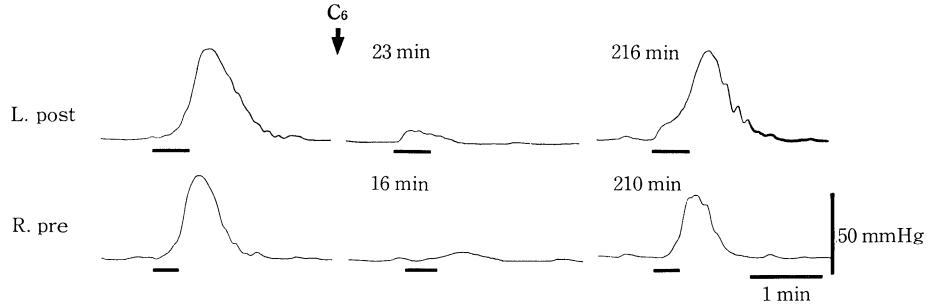


図 2. 節後神経束刺激によってひきおこされる直腸収縮に対する C_6 の効果

あった．一側の直腸枝の求心性刺激により誘発される反対側直腸枝の反射活動は，刺激強度を次第に下げて Aδ 線維のみを刺激した場合には減弱したが消失することはなかった．

次に骨盤神経直腸枝の何割が骨盤神経節でニューロンを交代しているかを検討した．S_{1-3} の仙髄前根を同時刺激し，直腸枝の節前神経束(pre)と，3本の節後神経束に誘発される活動を同時記録した（図 1）．動脈内注射により記録側の骨盤神経叢に局所的に C_6 を作用させると，節後神経束の応答は消失した（図 1, A）．このイヌで記録用に分離可能な太さを持つ節後神経束の全て（12本，図 1, post 1-12）について C_6 の効果を順次検討すると，全ての節後神経束で活動は減弱あるいは消失した（図 1, B-D）．

100 mg の HRP を遠側結腸壁（長さ 3-5 cm）に筋層内注入すると，HRP 陽性細胞は骨盤神経叢中の神経節細胞の 9-24% に認められた．また陽性細胞は他に，下腸間膜動脈神経節及び仙髄後根の脊髄神経節中にも認められたが，仙髄そのものには検出できなかった．

遠心性神経の伝導速度を仙髄前根刺激により測定した．節前線維に対応する peak の約 96% は平均伝導速度 8.7±7.2 m/sec の B 線維のものであり，節後線維に対応する peak の約 98% が平均伝導速度 0.9±0.5 m/sec の C 線維のものであった．

次に骨盤神経節でニューロンを交代した節後線維がもう一度結腸壁内でニューロンを交代しているかどうかを検討した．結腸神経，左側骨盤神経及び両側下腹神経を実験の 3-6 週間前に切断し退化させた．左側の節前神経が退化した直腸枝 (L. post) を刺激すると，右側の健全な骨盤神経 (R. pre) の刺激効果と殆んど同程度の直腸収縮がおこる（図 2）．動脈内に C_6 を注射して直腸と骨盤神経節に局所的に作用させると，節後神経刺激の効果も節前神経刺激の効果と同様に減弱した．

結　　論

以上の結果より，1) 直腸—直腸反射の求心路は Aδ 線維と C 線維により構成されていること，2) 直腸を支配する骨盤神経遠心路は，仙髄に存在るす一次ニューロン（B 線維），骨盤神経叢中の二次ニューロン（C 線維），及び直腸壁内神経叢中の三次ニューロンより構成されていることが明らかとなった．

文　　献

Gillespie, J.S. (1968). Electrical activity in the colon. In *Handbook of Physiology*, section 6, vol. IV, ed. Code, C.F., pp. 2093–2120. Baltimore: Waverly Press.

de Groat, W.C. & Krier, J. (1976). An electrophysiological study of the sacral parasympathetic pathway to the colon of the cat. *J. Physiol.* **260**: 425–445.

Langley, J.N. & Anderson, H.K. (1896). The innervation of the pelvic and adjoining viscera. V. Position of the nerve cells on the course of the efferent nerve fibres. *J. Physiol.* **19**: 131–139.

岡田博匡，福田博之，山根正信 (1975). イヌの直腸—直腸反射における骨盤神経の遠心性活動. 自律神経 **12**: 278-287.

岡田博匡，福田博之，山根正信 (1976). イヌの橋排便反射中枢の所在について. 自律神経 **13**: 24-31.

直腸肛門反射を誘発させる因子とその臨床的意義について

九州大学医学部　小児外科学教室
長崎　彰，池田恵一
林田　裕，住友健三

緒　言

正常人の場合直腸を balloon で拡張すると肛門管が弛緩し肛門管圧が下降する．この現象は直腸肛門反射（以下反射と省略）と言われているが，Hirschsprung 病ではこの反射を欠除している．小児外科の臨床ではこの違いを利用して Hirschsprung 病の診断が行われているが[1]，Hirschsprung 病でもときとして（特に人工肛門造設後）肛門管圧が下降し反射陽性と診断されることがある[2]（図 1-a）．この原因の1つとして balloon を拡張するときに受圧部が移動すること，あるいは肛門管も同時に拡張されることが考えられたので，直腸を拡張しない刺激法として電気刺激，温度刺激および擦過刺激を行った[3]．

対象および方法

対象としたのは直腸肛門に異常のない正常児16例，便秘を主訴とした患者12例，Hirschsprung 病15例で，生後9日から7才までの小児である．12 ml/h の infusion を併用した open tip 法によりまず balloon 拡張による直腸刺激を行って直腸肛門反射の有無を調べ，次いで電気，温度，擦過などによる直腸刺激を行った．電気刺激は1回 1 msec，15～30 V，10～30 Hz の電流を1～3秒間直腸の粘膜側より通電し[4]，温度刺激は 4°C の冷水または 45°C の温水を直腸内に注入し，擦過刺激は電気刺激用の電極のカテーテルを屈曲させて直腸を擦過した．

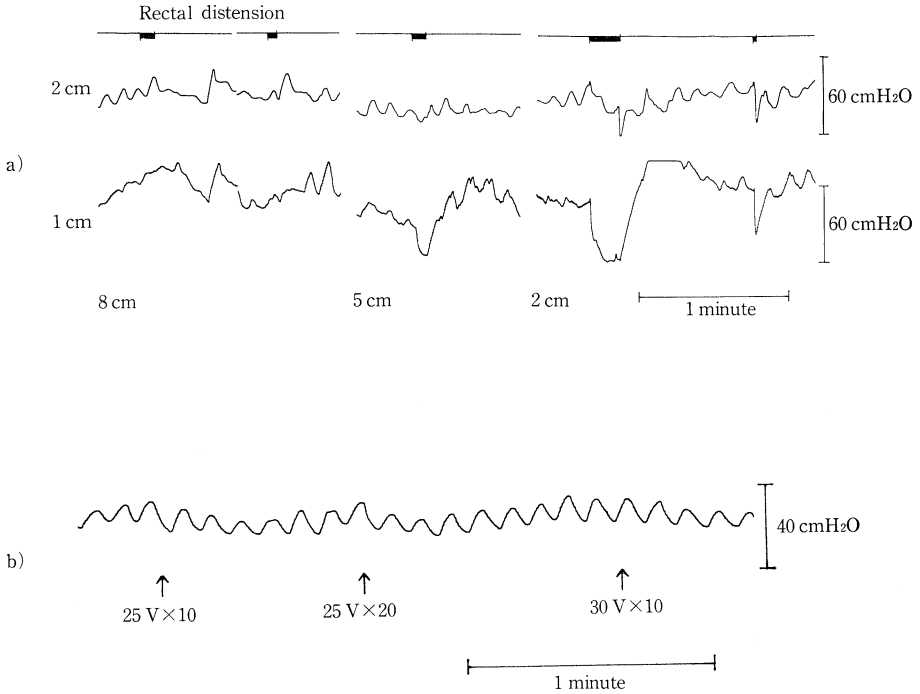


図 1.　Hirschsprung 病（2ヶ月女児）の直腸肛門内圧．
a) balloon 拡張刺激，　b) 電気刺激

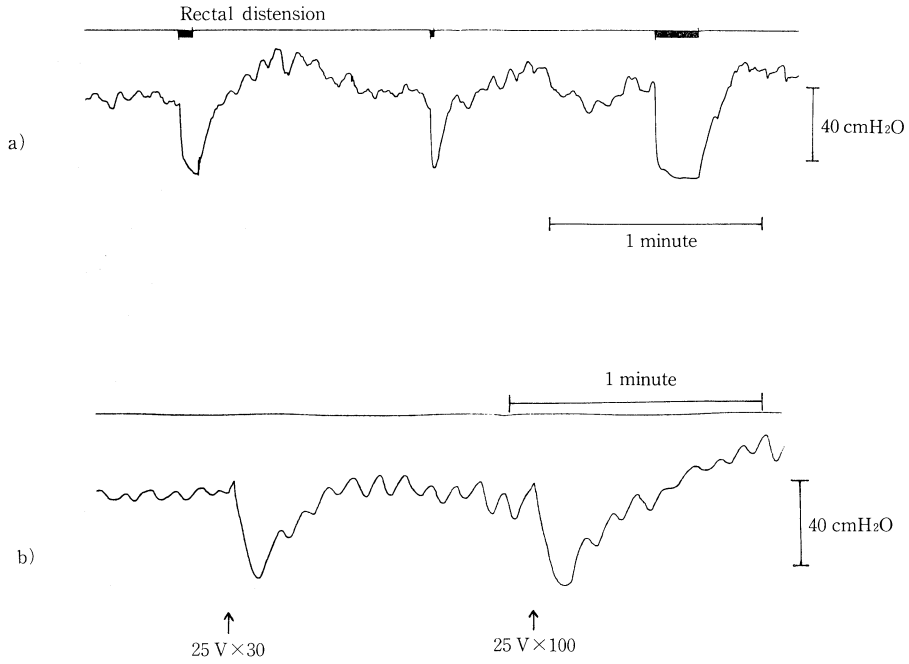


図 2. 正常児（7ヶ月男児）の直腸肛門内圧.
a) balloon 拡張刺激, b) 電気刺激

結果および考案

Balloon 拡張刺激では16例の正常児，12例の慢性便秘の全例に反射が認められた．15例の Hirschsprung 病例中4例に非定型的ながら反射が認められた．この最も大きな原因は balloon が直腸と同時に肛門管も拡張したと考えられる．

電気刺激では10例の正常児全例に反射が認められた．Balloon 拡張で非定型的な反射しか示さなかった例でも電気刺激では典型的な反射が認められた（図 2)．慢性便秘の9例中1例に反射が認められなかったが，電極が直腸粘膜に密着していなかったものと考えられる．Hirschsprung 病では balloon 拡張刺激で非定型的な反射を示した例も含めて11例全例に反射を欠除していた（図 1)．

4°C の冷水刺激では6例の正常児全例に反射が認められた．冷水が直腸を拡張するという可能性に関しては，冷水刺激に用いたのと同量またはそれ以上の 37°C の温水を注入しても反射は認められなかったことより否定できる．5例の慢性便秘例中1例に反射が認められなかったが原因は不明である．温度に対する感受性が低いのかもしれない．たゞしこの例では電気刺激では反射が認められた．Hirschsprung 病の4例では反射は認められなかった．

45°C の温水刺激では正常児の4例中2例にしか反射は認められなかったが，これは温水と体温の差が冷水ほど違っていないので有効な刺激とならなかったものと考えられる．2例の Hirschsprung 病ではいずれも温水刺激に反応しなかった．

擦過刺激では4例の正常児，4例の慢性便秘の全例に反射が認められたが，3例の Hirschsprung 病ではいずれも反射が認められなかった．

ま と め

正常児では電気刺激，冷水刺激，擦過刺激などで balloon 拡張刺激と同様，直腸肛門反射が誘発されたが，Hirschsprung 病ではいずれの刺激でも反射は誘発されなかった．

また balloon 拡張刺激で非定型的な反射を示した場合，これらの刺激を利用すると反射の判定が容易になる．特に電気刺激は常に一定の刺激を与えることができ，刺激の強さ，刺激時間を正確に測定できる．

直腸を拡張しない刺激でも直腸肛門反射を誘発できることより，直腸肛門反射発現のためには直腸輪状筋の伸展は必須のものではないと言える．

文　　献

1) 長崎　彰，池田恵一（1973）．小児外科領域における直腸肛門内圧測定法．小児外科，内科，**5**: 589.
2) 勝俣慶三，他（1975）．Hirschsprung 病の診断．外科，**37**: 1413.
3) 渡辺克仁（1973）．内肛門括約筋におよぼす粘膜内反射の影響．日平滑筋誌，**9**: 99.
4) 長崎　彰，他（1979）．電気刺激による直腸肛門反射の誘発の試み．日小外誌，**15**: 803.

直腸肛門反射回路の実験的再検討

都立清瀬小児病院　外科
猪　原　則　行

東海大学医学部　第二外科学教室
難　波　貞　夫

東海大学医学部　第一生理学教室
高比良　英　輔，田　村　謙　二

慶応大学医学部　外科学教室
横　山　穣太郎，勝　俣　慶　三

直腸肛門反射（以下，本反射と略す）は肛門管圧の下降という現象のみで論じられてきたが，我々は内括約筋活動の動態を含めて報告を重ね，仙骨神経を電気刺激した際の反応は，単に圧の下降という現象のみでなく，内括約筋の電気活動の抑制という現象においても完全に直腸肛門反射と同じ反応を示すことを電気生理学的にも証明し，本反射には壁内回路のみでなく，仙骨神経を経由する回路の存在を生理学的に立証してきた（日本平滑筋学会，1978, 1979, 1980 年）．

そこで今回は，仙骨神経支配を完全に遮断した際の現象について内括約筋活動の動態から検討を行った．

対象および方法

雑種成犬 5 頭を用い，全ての仙骨神経を切断し，術後 45 日までの慢性実験を行い，肛門管内圧，内括約筋電気活動および呼吸運動を monitor しながら，肛門管静止圧および直腸バルーン刺激に対する反応を観察した．

結　　果

肛門管静止圧の変化をみると術前のコントロールでは，肛門管の昇圧帯が認められ，肛門管律動波も明らかである．全仙骨神経切断後のケタラール麻酔下では，肛門管は弛緩し，肛門管律動波も認めない．しかし，最終実験日に除脳し，無麻酔状態で，人工呼吸器管理下に静止圧を測定するとわづかながら肛門管の昇圧帯を認め，律動波も観

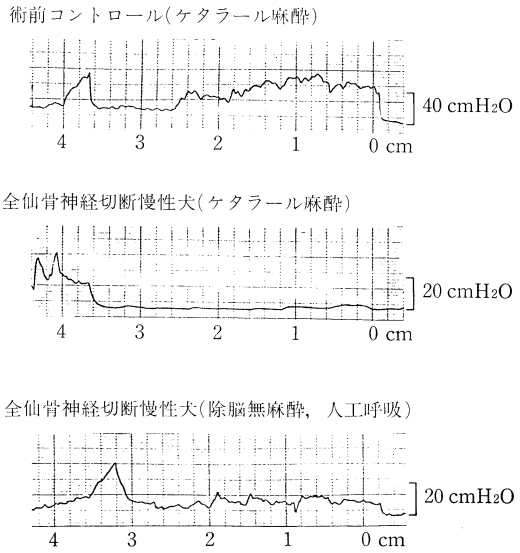


図 1.　直腸肛門静止圧

察された（図 1）.

直腸バルーン刺激に対する反応は，全仙骨神経切断後から最終実験日までの観察はケタラール麻酔下で行った．肛門管は弛緩しており，内括約筋の活動はその棘波の頻度が減少している．肛門管律動波は消失し，不規則な呼吸の artifact が内圧上に記録されることが多い．直腸をバルーンで刺激しても肛門管圧下降は認められないことが多い．麻酔の覚醒時には呼吸の安定化につれて，持続の長い，非定型的圧下降を認めるにすぎない．しかし，いづれの場合も明らかな内括約筋の抑制は認められたが，その持続時間は正常対照犬における直腸肛門反射の5秒から10秒の抑制にくらべはるかに長く，20秒から40秒であった．全仙骨神経切断慢性犬においては，肛門管の tonus は低下しており，麻酔や hypoxia 等の条件によって容易に肛門管圧の変化が消失し，仙骨神経切断という条件下での麻酔下においては，種々の因子により肛門管圧が影響され，肛門管圧の測定が困難であった．

そこで実験最終日には，麻酔および hypoxic な状態を除外する目的で，除脳を行い，無麻酔下で人工呼吸器による呼吸の管理をしながら観察した．内括約筋の活動も肛門管律動波もよく観察され，術前のコントロールにくらべ内括約筋棘波の頻度は減少し，肛門管律動波は振巾が大きく，頻度は減少した．直腸をバルーンで伸展刺激すると肛門管圧は下降を示したが，その際の内括約筋の抑制は20秒から40秒の長い持続を示した．また内括約筋の長い抑制につづき，圧の回復相においては内括約筋棘波の頻度の増加にともない，肛門管圧が上昇し，著明な rebound 現象が認められた（図2下段）．これらの所見は，仙骨神経を温存した対照犬における直腸肛門反射および仙骨神経後根電気刺激時の所見が互いに極めて類似しているのにくらべ（図2上段・中段），内括約筋電気活動および肛門内圧，律動波のすべての点で異なるものであることが明らかになった（図 2B）.

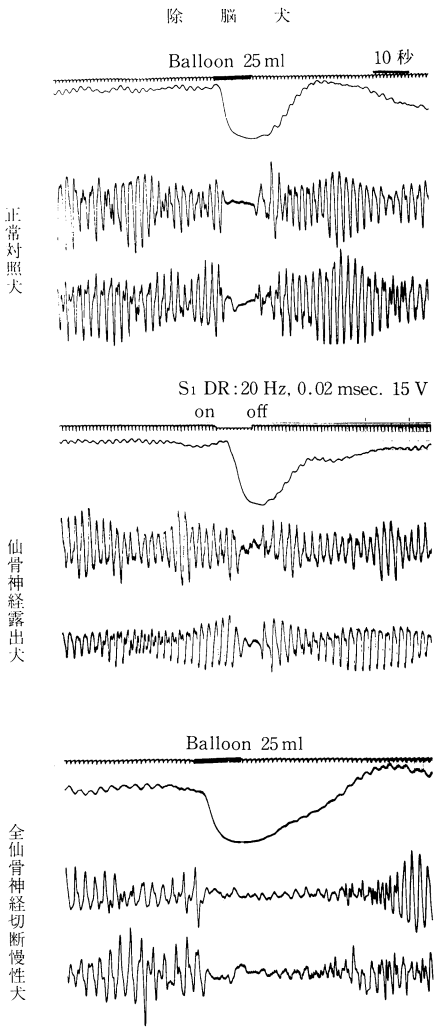


図 2. 種々の条件下の直腸肛門反射

考　　察

我々はかねてより直腸肛門反射に仙骨神経の関与があることを仙骨神経の切断実験および電気刺激実験を通じて，肛門管圧のみならず，内括約筋活動の動態を観察することによって報告して来た[1,2]．Meunier ら[3] も臨床例の検討から直腸肛門反射と仙骨神経の関連を主張しており，最近，Bouvier & Gonella ら[4,5] は内括約筋の神経制御の研究において，電気生理学的方面から，麻酔により内括約筋の活動が影響をうけること，および，仙骨神経の電気刺激によって内括約筋活動が抑制されると報告している．これらの所見は，我々の実験結果と一致するものである．

結　　論

仙骨神経切断後の正常肛門内圧および内括約筋電気活動は，麻酔・呼吸・腹圧等の因子により，

影響をうけ，その動態を把握することが困難であった．

除脳無麻酔という条件下で得られた内圧，内括約筋電気活動は，正常例および仙骨神経電気刺激時に得られた所見と明らかな相違を認め，壁内神経回路による局所反射と考える．

文　　献

1) 猪原則行，他 (1981)．直腸肛門反射のメカニズムに関する実験的研究．日小外誌 **17**: 675-683.
2) 猪原則行，他 (1981)．肛門管内圧の脊髄依存性．小児外科 **13**: 335-341.
3) Meunier, P. and Mollard, P. (1977). Control of the internal sphincter.: manometric study with human subject. *Pflügers Arch.* **370**: 233–239.
4) Bouvier, M. and Gonella, J. (1981). Electrical activity from smooth muscle of the anal sphincteric area of the cat. *J. Physiol.* **310**: 445–456.
5) Bouvier, M. and Gonella, J. (1981). Nervous control of the internal anal sphincter of the cat. *J. Physiol.* **310**: 457–469.

潰瘍性大腸炎における直腸肛門管内圧および直腸コンプライアンス

三重大学医学部　第二外科学教室

藤岡正樹，塚本能英

松本好市，鈴木宏志

潰瘍性大腸炎は本邦においては比較的稀れな疾患とされてきた．近年，その発生頻度が増加しつつあることが知られてきたが，潰瘍性大腸炎における直腸肛門機能についての報告[1]は少ない．われわれは直腸肛門管内圧測定法によって潰瘍性大腸炎における直腸肛門機能の検討を行い，若干の知見を得たので報告する．

対象と検査法

直腸肛門に病変なく，排便機能も正常である成人11例を対照とし，潰瘍性大腸炎患者9例について検討を行った．対照とした11例の性別は男7例，女4例で，年齢分布は22～50歳，平均37.5±11.0歳である．潰瘍性大腸炎症例は男4例，女5例で年齢分布は19～56才，平均39.7±12.1才である．病期分類では4例が緩解期，5例が活動期にあった．

検査項目は直腸肛門の括約機能を表す指標として直腸肛門管静止圧と直腸肛門反射を，直腸貯留能を表わす指標として直腸コンプライアンスをとりあげた．

直腸肛門管静止圧は，infused side-opening catheter による manual pull-through にて直腸圧，肛門管圧，肛門管長，肛門管基礎律動収縮波数を測定し，直腸肛門反射は第4回小児直腸肛門内圧研究会の判定基準[2]に従った．直腸コンプライアンス[3]は直腸内に留置した自家製バルーンに空気を段階的に増量注入して得られる pressure-volume curve より，この curve が直線化する部分の $\Delta V/\Delta P$ から算出した．

結　　果

潰瘍性大腸炎患者9例における直腸肛門管静止圧，直腸コンプライアンスの測定結果を対照例の平均±S.Dとともに図1に示す．

直腸圧は緩解期の3例と急性期の3例で高値を認めたが，有意の差を対照群との間に認めなかっ

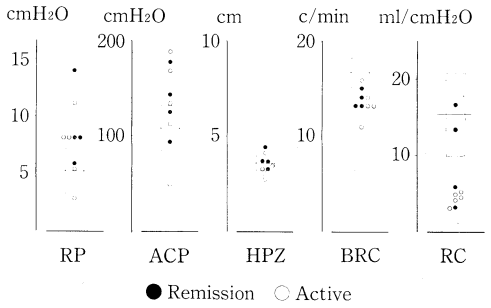


図 1.　直腸肛門管静止圧と直腸コンプライアンス
RP: 直腸圧，ACP: 肛門管圧，HPZ: 肛門管長，BRC: 肛門管基礎律動収縮波数，RC: 直腸コンプライアンス

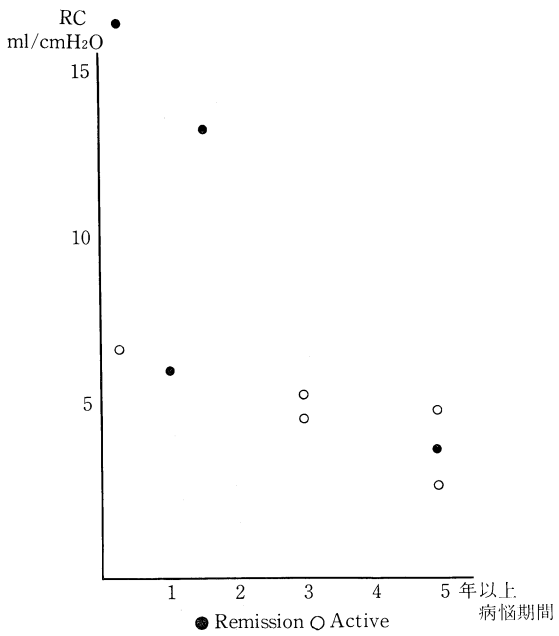


図 2. 病悩期間と直腸コンプライアンス

た．肛門管圧，肛門管長も，正常対照群と潰瘍性大腸炎患者群の間に有意差を認めなかった．肛門管基礎律動収縮波数は，大部分の患者に減少を認め，正常対照群との間に有意の差を認めた（$p>0.01$）．直腸コンプライアンスは緩解期で病悩期間が2年以内で1日1行の正常排便をみている2例が正常値を示したが，他の7例は正常対照群に比し，有意に低い値を示した（$p>0.01$）．直腸肛門反射は潰瘍性大腸炎患者全例陽性であった．

図2に病悩期間と直腸コンプライアンスの関係を示す．直腸コンプライアンスは病悩期間が長くなるに従って低値をとる傾向にあった．

考　　案

直腸肛門機能の検討では，本症患者は肛門管基礎律動収縮波数の減少以外に直腸圧，肛門管圧，肛門管長に正常対照群との間に有意の差がなく，直腸肛門反射も正常であることから括約能は十分に保たれていることが考えられる．しかし直腸コンプライアンスは正常対照群に較べ著しく低値を示し，直腸貯留能の低下，欠落を示している．

教室の福田[4]は光顕的，内視鏡的に病変を認めない，いわゆる緩解期にある潰瘍性大腸炎の大腸粘膜の電顕的観察から粘膜の微細構造の変化は残っており，容易に再燃することを指摘しており今回の検討でも病悩期間が長くなるにしたがい直腸コンプライアンスも低値を示している．本症に直腸肛門温存手術を外科治療として選択する場合残存直腸の再燃とともに直腸貯留能の低下にも十分考慮を払う必要があると考える．

ま と め

潰瘍性大腸炎の直腸肛門機能は，形態的に緩解し，括約能は保たれていても直腸貯留能の欠落を残すことが多い．

文　　献

1) Denis, Ph. *et al.* (1979). Elastic properties of the rectal wall in normal adults and in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, **77**: 44–48.

2) 長崎 彰，他 (1978). 直腸肛門反射陽性の判定基準—第4回直腸肛門内圧研究会より—. 臨床と研究, **55**: 3545-3550.

3) Suzuki, H. *et al.* (1980). Anorectal pressure and rectal compliance after low anterior resection. Br. J. Surg., **67**: 655–657.

4) 福田宏司 (1980). 潰瘍性大腸炎における粘膜微細構造の変化に関する研究. 大腸肛門誌, **33**: 317-328.

肛門括約筋温存術式における術前術後の anorectal manometric study の検討

慶応義塾大学　外科学教室
伊井　祥，小平　進，寺本龍生
固武健二郎，生駒光博，勝又貴夫
高田育明，宮田潤一，萩原裕之
島津　弘，黒水丈次，阿部令彦

近年，下部直腸癌に対して，吻合技術の向上により，癌の根治性を損なわずに，肛門括約筋を温存する術式が汎くおこなわれるようになって来ている．しかしながら，拡大廓清を行なう事により，肛門括約筋に対する支配神経の損傷は避けられない[1]．

肛門管は，自経神経支配の内肛門括約筋と体制神経支配の外肛門括約筋の二重構造により構成されており，肛門機能は両者の協調作用により保たれている．括約筋温存術式では陰部神経の走行する坐骨直腸窩に手術装作が加えられないため，外括約筋群に対する損傷は起りにくい．一方，側方廓清，および直腸前側方の膀胱との間を剝離する事により，骨盤神経叢，下腹神経の損傷は避けられない[1]．

そこで，我々は括約筋温存術後の肛門機能を臨床症状，および肛門管内圧検査により，比較検討した．

対象および方法

control 群は，術前に内圧検査を施行し得た15例，上部直腸以上に位置する癌で下腹神経の中枢である，腹部大動脈交感神経叢のみ廓清され，骨盤神経叢に損傷の加えられない非側方廓清群17例，下部直腸癌で，腹部大動脈交感神経叢および，骨盤神経叢の損傷される側方廓清群18例である．尚各群の性比および平均年令には差がなかった．

方法は，手術装作の直接影響が消失した術後3ヶ月以上経過した時期に，臨床的肛門機能として，便の回数，便とガスの識別，soiling の有無について検討した．

内圧測定は特に前処置なしで，infused open tip 法により，最大静止圧，律動収縮波，生理的肛門管の長さ，直腸肛門反射の有無，反射の最大弛緩圧，およびその最大静止圧に対する%であらわした．

結　　果

臨床的肛門機能：非側方廓清群は排便回数は平均3.7回，17例中2例，12%が便とガスの識別が出来ず，soiling は4例，23%に見られた．一方，廓清群では，排便回数，6.4回18例中6例，

表1．肛門管内圧検査

	術　前	非側方廓清群	側方廓清群
肛門管律動収縮波 (cycle/分)	14.2±2.7	14.0±2.7	11.0±4.5
最大静止圧 (mean ± SD cmH_2O)	93.8±30.4	62.0±32.7*	64.6±25.1*
生理的肛門管 (mean ± SD cm)	3.15±0.9	2.7±0.6	2.6±0.8
直腸肛門反射 (−)	0%	5.9%(1/17)	36%(7/18)
弛緩圧 (mean ± SD cmH_2O)	49.2±10.4	29.5±18.3*	21.6±22.5*
弛緩率 (%)	56±10.4	55±21.3	51±16.7

* $p < 0.01$

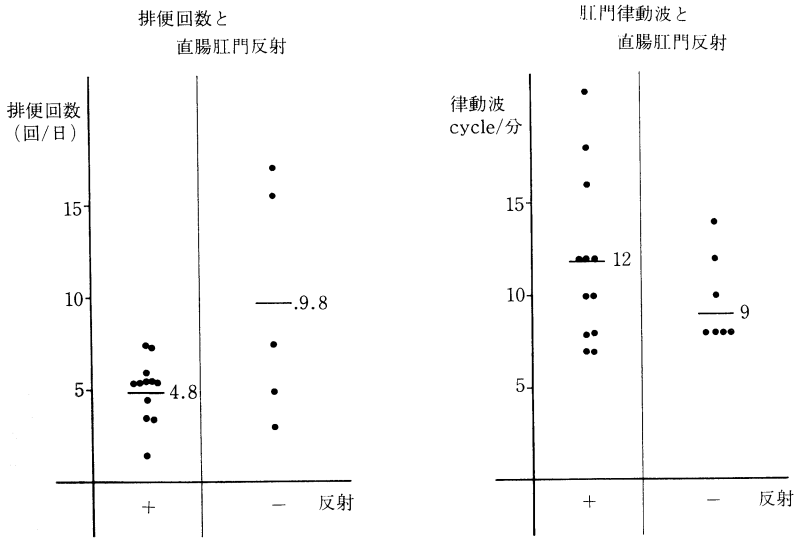


図 1.

33% が便とガスの識別不能，18 例中 9 例，50% に soiling を認め，明らかな廓清範囲による差が見られた．

肛門管内圧検査：表 1 のように，律動収縮波は廓清群にやや低下が見られ，最大静止圧は両群とも有意に術後に低下しており，生理的肛門管の長さも，術後一様に短縮するが廓清範囲による差は見られなかった．直腸肛門反射は側方廓清群で 18 例中 7 例，36% に欠除しており，弛緩圧も術前に較べ，術後に有意に低下し廓清程度により反射が平低化する傾向が見られたが，最大静止圧に対する弛緩率には差が見られなかった．

術後の排便回数と直腸肛門反射との関係は図 1 の左のように，反射欠除例に頻便の傾向が見られた．又，図 1 の右のように，肛門律動波は反射陽性例において，一分間に 12 cycle と術前の平均 14 に較べ差が無いが，欠除群では平均 9 cycle と明らかな減少が見られた．

ま と め

臨床的には側方廓清を行う事による肛門機能の低下が示唆されたが，内圧検査では術前に較べ，側方廓清群，非廓清群伴に同様に内括約筋の機能低下が見られるが廓清による差は見られなかった．

直腸肛門反射は，側方廓清群に欠除するものが多く，便の回数，律動収縮波との関連が示唆された．尚，術後の肛門機能の評価には吻合部の高さ，手術装作による直接的影響，ユンプライアンスの変化，術後日数等の factor を加味し，さらに詳細な検討が必要と考える．

本研究の一部は文部省科学研究助成金による．

文 献

1) 佐藤健次ら (1980). 直腸癌各手術式と陰部・尾骨神経叢の関係について．日本大腸肛門病学会雑誌 **33**: 356-357.

アウエルバッハ神経節細胞の発生に関する電顕的検討

杏林大学医学部　小児外科
伊　藤　泰　雄
同　第一外科
小　野　美貴子，北　島　政　樹，相　馬　　智
同　解剖学
平　野　　寛

先天性巨大結腸症の病因を解明するためには先ずアウエルバッハ神経叢の正常発生が明らかにされなければならない．特に未熟な神経芽細胞は鍍銀染色でも染色されないため，輪状筋形成前の状態に関しては不明の点が多い．我々は電子顕微鏡を用い，器官培養の手法も併用し[1~3]，ラット胎児結腸における神経節細胞の発生について検討し，興味ある結果を得たので報告する．

方　　法

胎生11日より胎生21日迄のラット胎児の結腸下部を顕微鏡下に摘出し，2.5% グルタールアルデヒド及び1% オスミウム酸にて2重固定し，エポン包埋，薄切の後，酢酸ウランとクエン酸鉛にて2重染色を行った．観察には透過型電子顕微鏡を用いた．さらに胎生14日の胎児結腸下半部の摘出標本を1ないし3日間，各5検体づつ器官培

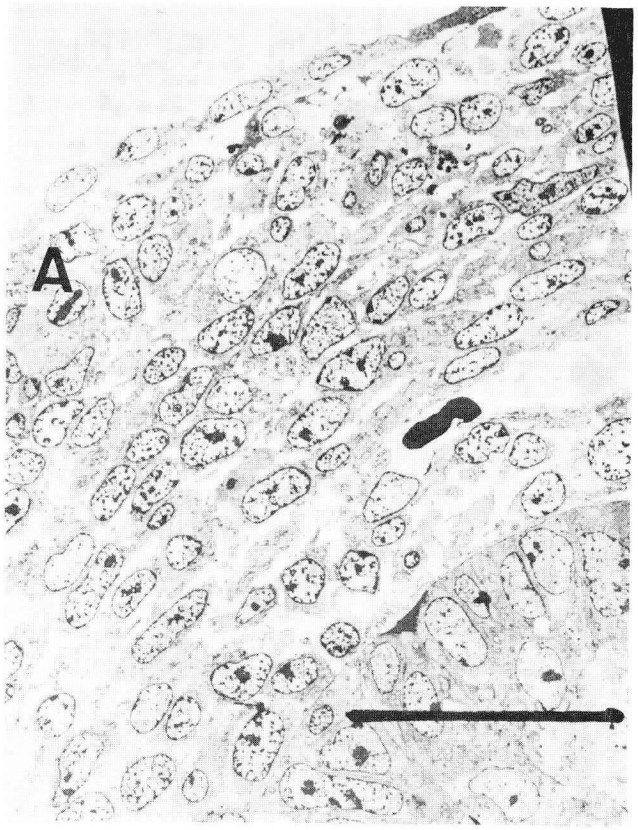


図 1.　胎生15日ラット胎児の結腸下部全層横断切片．
A：アウエルバッハ神経叢原基

養を行った後，上記と同様の方法で観察した．

成　　績

平滑筋細胞の輪状配列は胎生16日に初めて観察され，その外側の漿膜下には fibroblast 様細胞に囲まれた数個の細胞集団が存在する．細胞間隙には多数の axon が存在するためアウエルバッハ神経叢と判定した．細胞の核はいずれも不整形を呈し，神経節細胞とシュワン細胞の区別は困難である．胎生17日以降は輪状筋層も次第に厚くなり，胎生19日には縦走筋も観察され，アウエルバッハ神経叢は数を増す．神経節細胞内はリボゾーム，ミトコンドリアや粗面小胞体に富んでいる．シュワン細胞は細胞質内の小器官に乏しく，核は不整形を呈し，核膜付近にクロマチンが偏在することで区別される．細胞間隙は神経線維束でうめられ，神経線維内には神経細管やフィラメントが存在し，神経末端付近には有芯小体や無芯小体も観察される．

胎生15日の結腸下部には未だ輪状筋は発生していないため，明らかなアウエルバッハ神経叢は認め難い．しかし漿膜に近い細胞1個が比較的小型の細胞にとり囲まれた孤立しているのが観察された（図1）．この細胞周囲には細管構造及びフィラメントを有する突起が存在するため，アウエルバッハ神経叢の原基と考えられた．

胎生14日以前の結腸壁内には axon を認めず，神経細胞を同定することはできなかった．

しかし多くの標本の漿膜下に核が大きく，核小体も明瞭で，細胞質の少ない細胞が多数認められる．これら細胞質内には数本の細管構造や，多くのフィラメントを認めることが多い．しかしこれが未熟な神経芽細胞であるとは同定できなかった．

そこで胎生14日の結腸内に神経芽細胞は存在するか否かを検討するために，培養実験が行われた．先ず摘出された胎生14日の結腸下半部の口側端にアウエルバッハ神経叢のないことが電顕で確認された．培養後1日，2日と経過するに従い漿膜下の細胞内に細管構造及びフィラメントが増加するのが観察された．培養3日目には輪状筋が形成され，明らかなアウエルバッハ神経叢の発生が観察された（図2）．細胞間隙には多数の axon も存在し，胎生14日の腸管内にはすでに未分化な神経芽細胞が存在することが確認された．

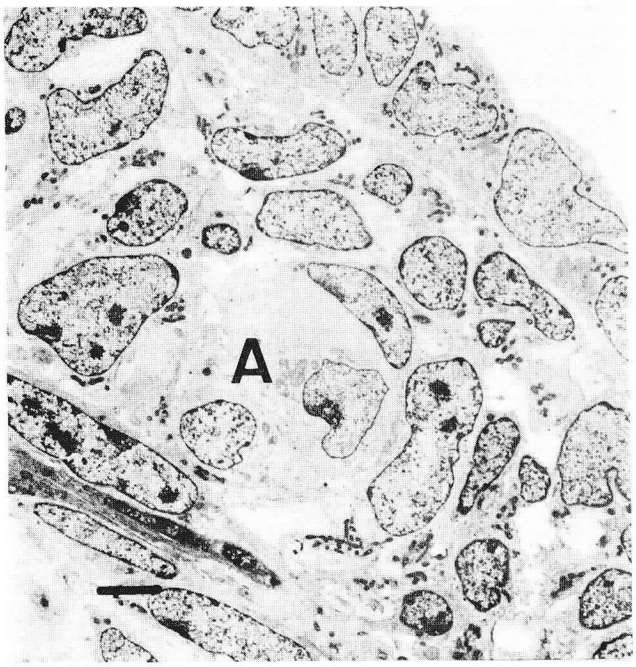


図2．胎生14日ラット胎児結腸の3日間培養後．
A：アウエルバッハ神経叢

結論ならびに考察

電顕を用いても胎生11日より14日の結腸下部に神経芽細胞を同定することはできなかった．しかし漿膜下の細胞内に比較的多く細管構造やフィラメントを有するものがあり，未分化な神経芽細胞ではないかと推察された．輪状筋形成前の胎生15日にアウエルバッハ神経叢の原基が確認された．胎生16日以降は輪状筋の外側にアウエルバッハ神経叢が形成され，胎生日とともに形態的成熟が観察された．

胎生14日の摘出結腸の培養実験の結果より，培養前の標本内には形態的に同定できなかったにもかかわらず，多数の神経芽細胞がすでに存在していたことが証明された．先天性巨大結腸症の病因解明には神経芽細胞の局所での maturation の障害についても十分検討されるべきであると考えられた．

文　　献

1) Ito, Y. Donahoe P.K. Hendren, W.H. (1977). Differentiation of intramural ganglia in the dissociated rectosigmoid of the rat: An organ culture study. *J. Pediatr. Surg.* **12**: 969–975.
2) 伊藤泰雄ら (1977). 器官培養下にみたアウエルバッハ神経節細胞の分化. 日平滑筋誌 **13**: 333-335.
3) 伊藤泰雄ら (1978). アウエルバッハ神経節細胞の分化に及ぼす薬剤の影響. 日平滑筋誌 **14**: 316-318.

ニワトリ胚仔，ヒナ腸管平滑筋における自律神経系ならびに効果器の発達について

聖マリアンナ医科大学　第一解剖・発生学研究室

寺木良巳，千葉従道，宮坂宗男

ニワトリ胚仔ならびにヒナにおける腸管平滑筋のアドレナリン作動性ニューロン，コリン作動性ニューロンの出現ならびにその発達過程について検討した．すでにアドレナリン作動性ニューロンの組織学的研究が Enemar ら (1965) によって行われているが，胚仔期における薬物感受性の発達についての報告は少ない．今回，発達過程における腸管平滑筋の自律神経の形態学的検索ならびにカテコールアミン，アセチルコリンに対する薬物感受性について検討した．

実験方法

実験には白色レグホン種の新鮮なる鶏卵を用い立体式電気自動ふ卵器にて 38±1°C でふ卵した．ふ卵12日より20日までの胚仔ならびにふ化1日よりふ化18日令までのヒナについて十二指腸片を摘出し試料とした．摘出標本のカテコールアミン，モノアミンの検索には Falck (1962) の方法により行った．またアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性は Karnovsky (1964) の方法により凍結切片標本を作製し染色鏡検した．摘出標本の薬物に対する感受性は Magnus 法により行ない標本を管内に懸垂し腸管の運動を F.D. ピックアップを介しトランスジューサーにつなぎペンレコーダーにて記録した．

実験結果

1.　形態学的知見：アドレナリン作動性ニューロンが螢光を発する線維として鶏胚十二指腸にみ

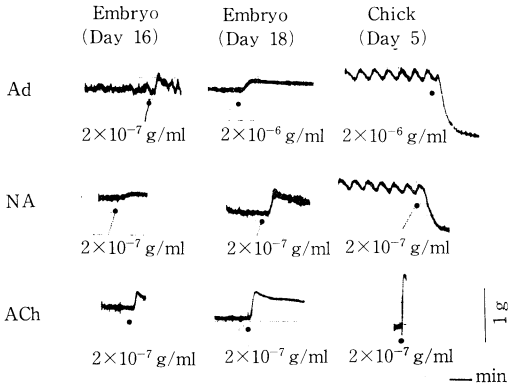


Fig. 1. The developing neurones undergo alteration in responsiveness to Ad and NA from cholinergic to adrenergic.

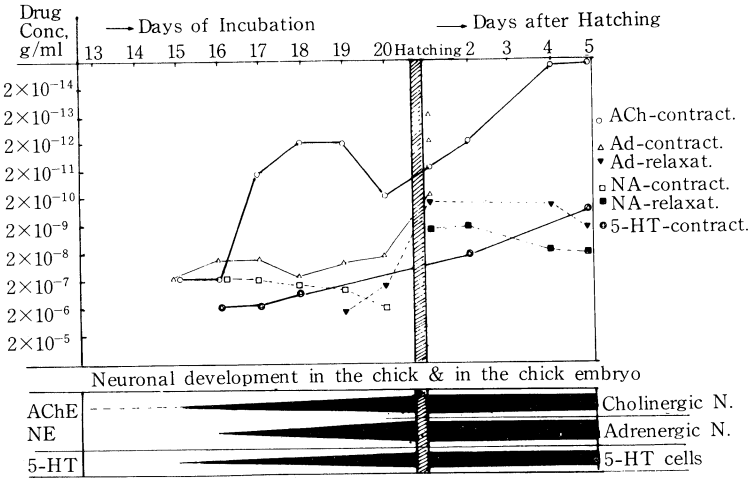


Fig. 2. Drug-susceptibility of embryonic and chick duodenum. Neuronal development in the chick & in the chick embryo.

られるのは，ふ卵15-16日からであり腸間筋層ならびに粘膜下層の部位に同時に出現した．ふ卵日数の増加とともに螢光線維の密度ならびに強度は増加した．ふ卵18日より筋層の走行に沿って神経線維の局在がみられた．ふ化5日以後より粘膜下層から粘膜へ螢光線維の走行がみられた．一方，セロトニン(5-HT)螢光はふ卵15日より出現した．主として粘膜層に分布し一部粘膜下層にも散在するのがみられた．コリン作動性ニューロンの検索によりふ卵13日においてAChE活性がAuerbachならびにMeissner神経叢の部位にみられ，ふ卵日数の経過とともにこれらの線維の強度ならびに密度の増加がみられた（図2）．

2. 薬物感受性：ふ卵15日よりMagnus法による検討ではアセチルコリン(ACh)，アドレナリン(Ad)は2×10^{-7} g/mlで収縮反応がみられAChに対する感受性はふ卵経過とともに著しく増大した．ノルアドレナリン(NA)，セロトニンはふ卵16日より収縮反応がみられた．アドレナリンはふ化前ならびにふ化直後までは収縮反応を示したが，ふ卵19日より2×10^{-6} g/mlで弛緩反応を示し，ふ化後はアドレナリン，ノルアドレナリンともに弛緩反応を示した．アセチルコリンの収縮はアトロピンにより遮断された．ふ化前アドレナリン2×10^{-6} g/mlによる収縮はレギチン2×10^{-5} g/mlにより，ふ化1日目アドレナリン2×10^{-6} g/mlによる弛緩はプロプラノロール2×10^{-6} g/mlにより部分的に拮抗するのがみられた（図1）．

考　　察

ニワトリ胚腸管発達にともなう自律神経のニューロンの出現は交感神経線維と思われるノルアドレナリン螢光がふ卵15日から16日に粘膜下層ならびに筋層間の神経叢の部位にみられた．コリン性線維と走行はすでにふ卵13日に両神経叢の部位にみられた．

アドレナリンに対する薬物の感受性については多様な反応を示した．ふ卵後期よりふ化前後までは収縮反応を示し，ふ化後より弛緩反応を示した．アドレナリンによる収縮反応はα-遮断剤により，弛緩反応はβ-遮断剤により若干の拮抗を示した．

交感神経刺激効果により，ふ卵前コリン作動性の反応を示したが，ふ化後にはアドレナリン作動性に変換したことはBurn (1968)が報告した如く発達過程にともなって神経のアセチルコリンからノルアドレナリンへの転換の可能性も考えられる．また発達過程によりα-, β-受容体の薬物感受性の相違によるものとも思われ今後十分検討すべき問題であると考える．

文　　献

1) Enemar, A., Falck, B. and Häkanson, R. (1965). Observations on the appearance of norepinephrine in the sympathetic

nervous system of the chick embryo. *Developmental Biology* **11**, 268–283.
2) Falck. B. (1962). Observations on the possibilities of the cellular localization of monoamines by a fluorescence method. Acta physiol. scand., **56**, suppl. 197.
3) Karnovsky, M.J. (1964). A "direct-coloring" thiocholine method for cholinesterases. *J. Histochem, Cytochem.* **12**: 219–221.
4) Burn, J.H. (1968). The development of the adrenergic fibre. *Br. J. Pharmac. Chemother.*, **32**, 575–582.

Hirschsprung 病無神経節部腸管における薬理学的研究

慶応義塾大学医学部 外科
韜澤融司, 横山穣太郎, 林 奐
森川康英, 勝俣慶三
都立清瀬小児病院 外科
猪原則行, 石田治雄, 井上迪彦

Hirschsprung 病（以下H病）の無神経節部腸管の狭小化を知る目的で，我々はこれまで，無神経節部腸管の Acetylcholine および，Norepinephrine の生化学的定量を行ない，それぞれ，正常部に比し約 2〜3 倍の濃度を持つこと，また，Muscarnic receptor が存在することを報告してきた[1,2]．今回はこれら増加した外来神経由来と思われる神経伝達物質と，H病腸管との関係を知る目的で，薬理学的実験を行なったので報告する．

対象および方法

H病および鎖肛症例などから得られた正常腸管7例，無神経節部腸管4例を対象とした．標本は，摘出後ただちに 4°C の Krebs 液中に保存し，2時間から24時間以内に実験を開始したが，24時間保存後でも，各実験において差は認められなかった．腸管は，粘膜を除去後，約 5×15mm の大きさとし，縦走筋方向に約 1g の張力下で，O_2 95%，CO_2 5% を通気した Krebs 液中につるした．Field 刺激は，organ bath 上下に置いた白金電極を介して，0.5〜1.0msec, 50V の各頻度の矩形波で行なった．

結　　果

(1) 自動能：各腸管の自動能は，実験経過中常に一定というわけではなく，代表的なものは，正常S状結腸では1分間20回の小さい律動波中に，1分間1回の頻度で大きな収縮がみられ，正常横行結腸では大きな収縮の頻度が，1分間2〜3回に増加した．一方，無神経節部S状結腸では，大きな収縮の頻度には差がみられなかったが，小さな律動波の頻度は1分間10回と，正常に比べて少なかった．

(2) 図1 Field 刺激に対する反応：1msec, 50V の矩形波による Field 刺激に対する反応は，正常S状結腸では，10Hz 程度までは主な反応は弛緩であり，20Hz になると収縮となった．無神経節部では，1Hz までは，はっきりとした反応はなく，5Hz からは収縮を示すようになった．正常腸管では，5Hz 前後の刺激頻度で最大の弛緩を示すが，その弛緩反応も各腸管ごとに異なり，自動能までもが消失するもの，弛緩はするがその間に大きな収縮波が出現するもの，小さな律動波が出現するものがみられた．無神経節部の 5Hz 刺激での反応も一定ではなく，刺激と同時に大きな spike 状の収縮を示すもの，いったん最大収縮を示し，徐々に弛緩するもの，刺激と同時に一度弛緩してから spike 状の収縮を示すものがみられた．

(3) Phentolamine, Propranolol の影響：正常S状結腸の 5Hz での弛緩反応は，Phentolamine, Propranolol を加えても消失することはなかった．正常横行結腸では，Phentolamine, Propranolol を加えると，弛緩が消失することはなかったが，弛緩している間に大きな収縮波の出現をみた．

(4) 図2, Atropine, TTX の影響：正常S状結

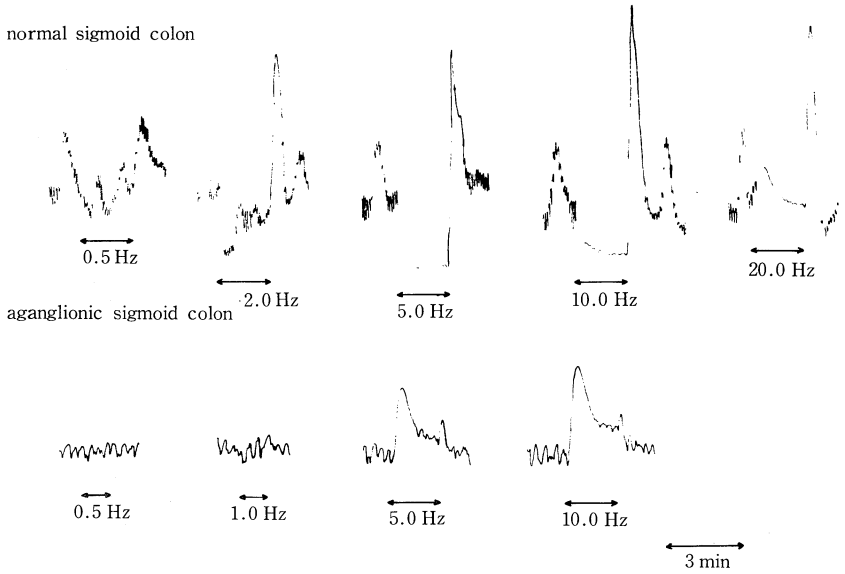


Fig. 1. Responses to electrical field stimulation

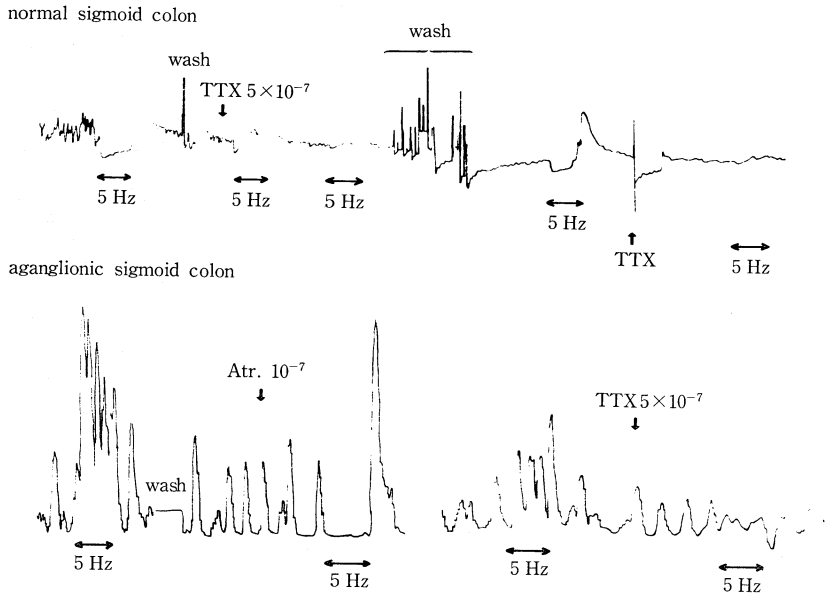


Fig. 2. Effects of atropine, TTX.

腸の Field 刺激での弛緩反応は TTX で完全に消失し，また無神経節部の収縮反応も Atropine, TTX で消失することから，これらの反応が神経を介してのものであることが確認できた．

(5) Norepinephrine, Isoproterenol, Acetylcholine の影響：正常S状結腸，H病無神経節部S状結腸に，同濃度の Norepinephrine, Isoproterenol, Acetylcholine を加えると，ともに Norepinephrine と Isoproterenol で弛緩を，Acetylcholine で収縮を示した．

ま と め

(1) 正常S状結腸では5Hz前後の低頻度 Field 刺激では，主な反応は non-adrenergic inhibitory

system を介した抑制反応といわれているが[3,4]，我々の実験でも同様の結果を得た．

(2) Penninckx[5] らの実験結果と同じく，正常および無神経節部S状結腸に同濃度の Norepinephrine, Isoproterenol, Acetylcholine を投与した際の反応に著明な差が認められなかったことから，無神経節部にも α-, β-receptor が存在すると思われた．

(3) 無神経節部では，低頻度刺激に対する主たる反応は収縮であり，これは Atropine, TTX で消失することから，少なくとも薬理学的には，除神経の状態ではないと思われた．

文　　献

1) 伊川広道 (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. 日本小児外科学会誌 **17**: 237-248.

2) 韮沢融司ら (1980). 腸管壁内カテコールアミン定量に関する基礎的研究 (第一報). 日平滑筋誌 **16**: 223-225.

3) Crema, A. *et al.* (1968). Presence of a non-adrenergic inhibitory system in the human colon *Gut* **9**: 633–637.

4) Bennett, A. *et al.* (1975). The intrinsic innervation of the human alimentary tract and its relation to function. *Gut.* **16**: 443–453.

5) Penninckx, F. *et al.* (1975). Pharmacological characteristics of the ganglionic and aganglionic cdon in Hirschsprung's disease. *Life Science* **17**: 1387–1394.

実験的腸管壁内神経叢破壊犬における筋電図学的考察

徳島大学医学部　第一外科学教室

斉藤恒雄，桑島輝夫，福田徹夫

藤田博茂，古味信彦

近年 Hirschsprung 病における知見はめざましく，その電気生理学的報告も in vitro においては多くの報告を見るようになった．しかし in vivo における電気生理学的な報告は少なく，今後さらに検討を要する分野であると思われる．われわれは腸管壁内神経叢破壊犬における腸管電気活動と正常腸管電気活動とを比較検討したので報告する．

実験方法

約 10kg 前後の 12 頭の雑種成犬を用いた．6 頭は陽イオン表面活性剤である塩化ベンザルコニウム溶液の濃度と腸管壁内神経叢の組織変化を観察し，6 頭は電気活動を記録した．ラボナール麻酔下に開腹し，0.5% 及び 1% 塩化ベンザルコニウム溶液を回盲結腸口より口側 60cm の部位で約 20 cm にわたり腸管漿膜側より浸し，同時に 30分間の阻血を行ない壁内神経叢破壊犬を作成した．壁内神経叢破壊部に 2 カ所 (E_2, E_3)，その口側 (E_1)，肛門側 (E_4) の正常腸管に約 10cm 間隔で 1 カ所ずつ計 4 カ所に，教室考案の銀針双極電極を縫着固定した後閉腹 (図 1) し，術後 3 日目より約 20 時間絶食の後無麻酔下で電気活動を記録した．尚双極電極は極間距離 1.5mm，極間抵抗 30kΩ 以下のものを使用し，電気活動の記録はポリグラフ (三栄測器社製 142-8 型) を用い，時定数は 0.03 秒とした．また組織用サンプルは術後 3 日，7 日，

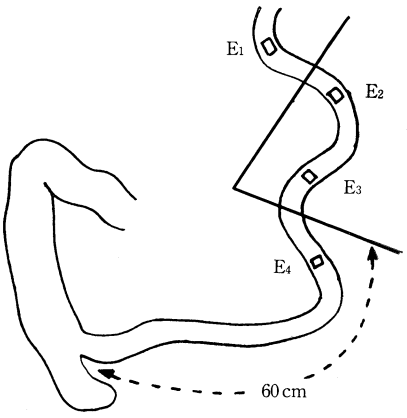


図 1.　腸管神経叢破壊部及び電極縫着部位
E_2, E_3 が神経叢破壊部電極

2週後再開腹をして採取した．

実験結果

術後早期死亡の2頭とコントロールの2頭を除く8頭とも再開腹時に作成部腸管壁の肥厚は認めるが，caliber change，収縮輪の多発は認めなかった．組織学的には正常腸管壁内神経叢と比較し，術後7日目のものでは変化が縦走筋よりアウエルバッハ神経叢まで生じ，神経叢の浮腫，消失を認め，神経節細胞の変性，消失が見られた（図2a）．組織変化は術後2週のものではさらに強く粘膜下層までおよび細胞浸潤，出血が見られるが神経叢は見られなかった．筋電図上では，正常腸管では12～15 cycles/min. の BER が比較的規則的に発現するのに対し，神経叢破壊部では potentiality が低く BER の発現が不規則かつ頻度が少なかった．術後2週目頃より規則性のある BER が発現回復するが，その周期は 10 cycles/min. 以下で正常部に比べ少なかった（図2b）．

正常小腸 Auerbach 神経叢
HE 染色 200倍

破壊部小腸 Auerbach 神経叢
HE 染色 200倍

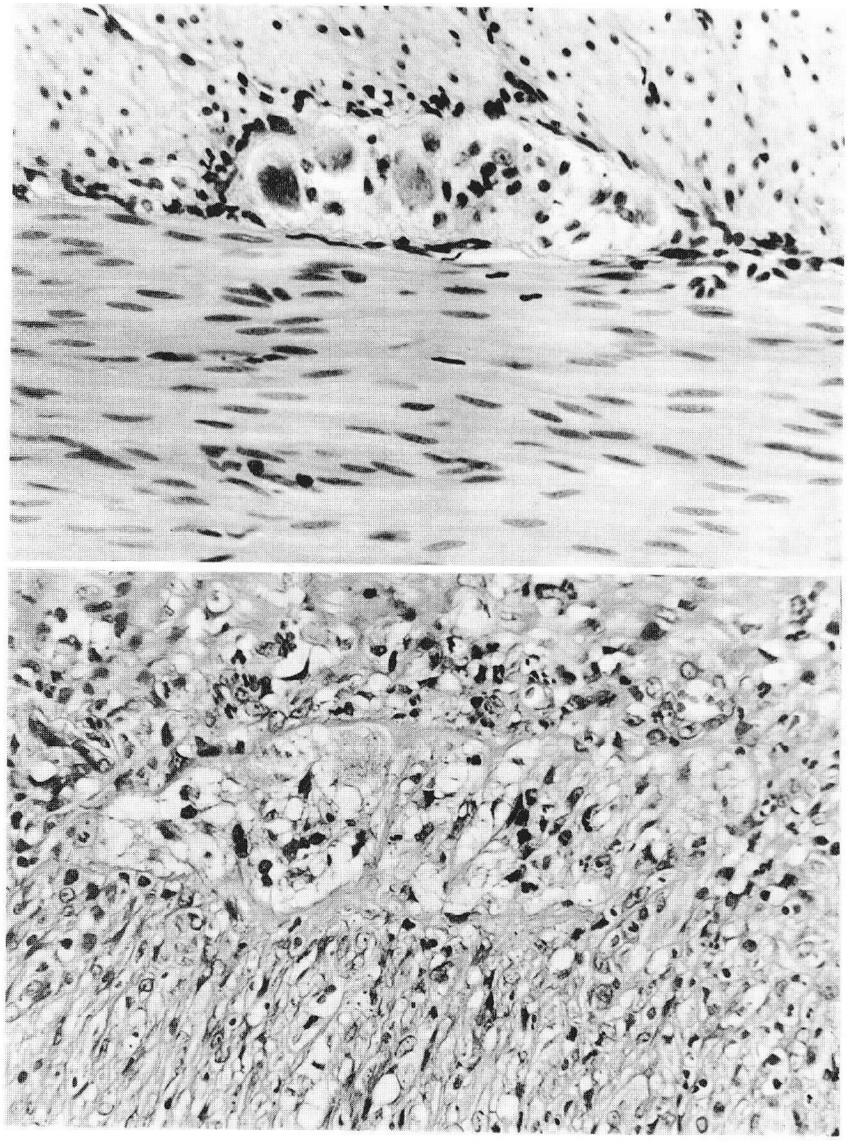


図 2(a)．

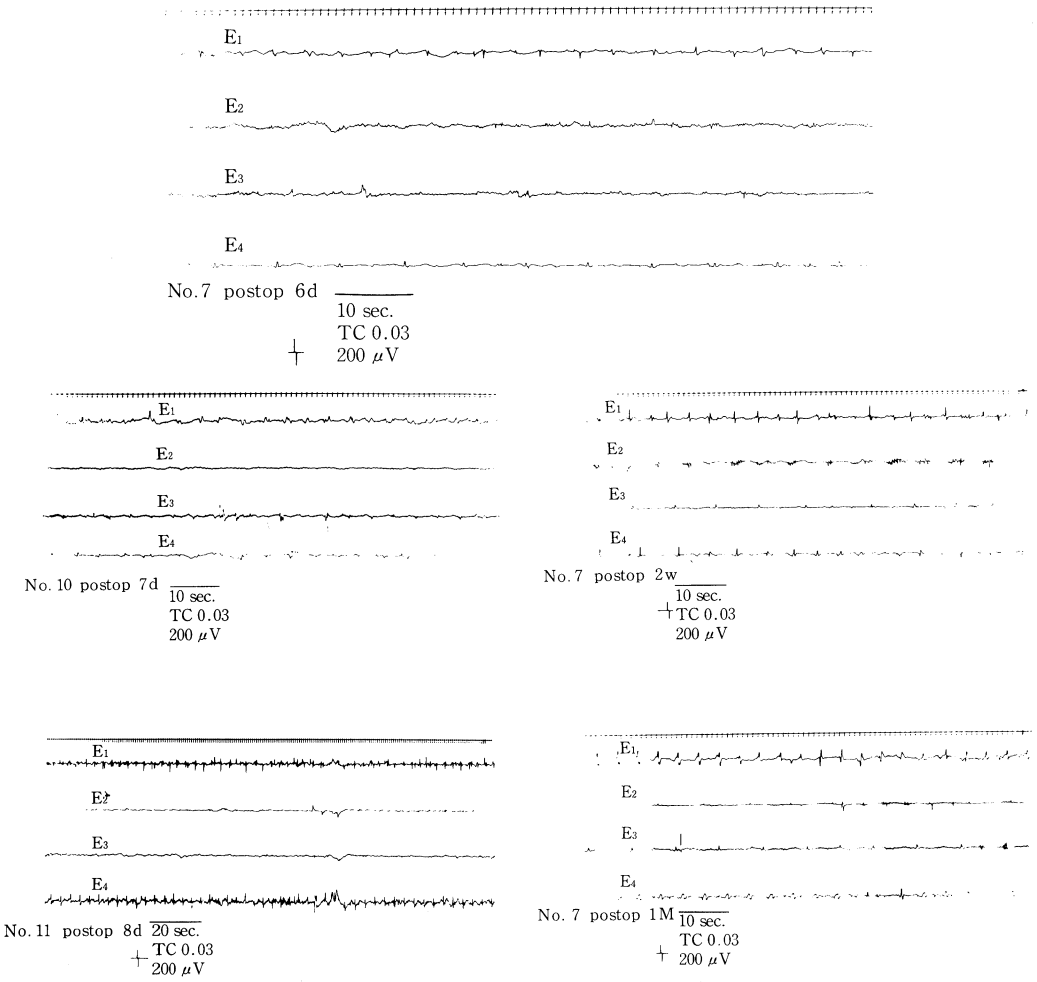


図 2(b). 腸管壁内神経叢破壊部における筋電図

ま と め

1. 佐藤ら (1977) が報告した陽イオン表面活性剤である塩化ベンザルコニウムを犬腸管に作用させ，組織学的に神経叢の数の減少と神経節細胞の変性が認められた.

2. 筋電図学的には正常腸管では 12～15cycles/min. の比較的規則性のある BER が発現するのに比して，破壊部では BER が不規則でかつ発現頻度が少なかった. 従来報告されてきた spike wave の多発 (安藤 1977, 横路 1977) は見られず，むしろ横山ら (1976) が報告した変動性に乏しく，不規則で，小さな波の集合と potentiality をほとんど持たない部のくり返しであるという無神経分と節腸管の電気活動に類似した所見を示した.

3. 破壊部での BER は時間の経過とともに規則性を回復するが，その発現頻度は 10 cycles/min. と正常腸管に比較し少なかった.

文 献

1) 安藤博文 (1977). 結腸の実験的 Oligoaganglionosis の研究. 大腸肛門誌 **31**: 230-242.

2) 佐藤昭夫 (1977). 実験的 aganglionosis の作成法およびその病態生理に関する研究. 岐阜医紀 **25**: 29-56.

3) 横路 洋ら (1977). 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. 日平滑筋誌 **13**: 213-216.

4) 横山穣太郎ら (1976). 先天性巨大結腸症の腸管並びに直腸肛門機能について. 日平滑筋誌 **12**: 157-160.

腸管運動のレオロジー 第1報

aganglionosis による大腸壁の粘弾性的性質の差について

筑波大学 小児外科
坂庭 操，澤口重徳，大川治夫
同 医工学
大島宣雄，佐藤正明

腸管運動の大きな特徴は，蠕動波が統合され内容輸送という能力をもつことである．このことはこれまで主として平滑筋の収縮，弛緩といった薬理生理学的性質を中心に研究されてきた．腸管を「管」内容を「流体」としてとらえ，内容輸送をレオロジーの面から検討することはこれまで殆ど行なわれていないが，このような取扱いは腸管の生理の基本的な性質を解明する上で有用であると思われる．

このため基礎的検討として大腸壁自体の物性，特に粘弾性的性質について，正常腸管と aganglionosis 腸管の差異を比較する事を目的として以下の実験を行なった．

対　象

日令 14，16 日の aganglionosis ラット2匹と同腹の正常ラット9匹，及び横行結腸以下の aganglionosis であった2歳1か月の小児の手術時新鮮摘出標本1例を対象とした．

方　法

ラット結腸は腸間膜を取除き，口側 1/2，肛門側 1/2 で切断し2標本を作製した．ヒト腸管は正常横行結腸，aganglionic な横行，下行，S 状結腸の4か所で夫々腸管の長軸方向と円周方向に，巾 5mm の切片を作製した．

酸素で飽和した 37°C Krebs-Ringer 液を灌流したチャンバー内で試料の両端を金属チャックではさみ，引張り試験機（東洋ボールドウイン UTM-II-20）に固定した．

試料の初期長は自然長を規定することが困難なため，わずかでも歪を加えた場合に張力が測定される限界の長さに設定した．

まずヒト腸管標本について，横行結腸の正常部及び aganglionosis の部分の夫々について伸長率 (l/l_0) 1.34 として 10 回の繰り返し引張り試験を行なった．

次に全標本について伸長率を 1.25 とし急激に

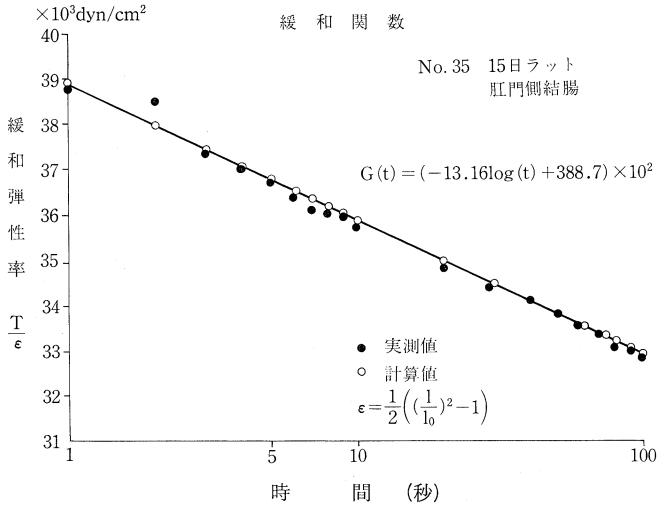


図 1. 大腸壁の応力緩和

伸展したまゝ固定し100秒間の応力緩和を観察した.

結　　果

1)　繰り返し引張り試験の結果

最大張力は初回の伸展時最も大きく，その後の繰り返し伸展では減少してゆく，この下降傾向はsingle stretch の際の張力の減少傾向とほゞ平行していた.

正常腸管と aganglionosis 腸管を比較すると最大張力及び張力のヒステリシスループの作る面積とも，正常腸管がやや大きかった.

2)　腸管壁の応力緩和の結果

腸管を伸展後歪を一定に保つと応力は約70秒までは指数関数的に減少し，それ以降はほゞ直線的に減少した．張力を歪率で除した緩和弾性率 $G(t)$ は時間 t の対数の一次関数

$$G(t) = -A\log(t) + B$$

(A, B は定数) でよく近似された (図 1).

ヒト腸管標本の結果を表1に示した.

表 1.　大腸壁の応力緩和
緩和関数 G(t)＝－Alog(t)＋B の係数
N.M.　ヒルシュスプルング病　2歳1カ月 ♂

longitudinal section

部　　位	A	B
normal transverse	3.8	52.6
aganglionic transverse	12.3	121.6
aganglionic descending	26.6	297.0
aganglionic sigmoid	16.2	189.8

cross section

部　　位	A	B
normal transverse	8.7	92.1
aganglionic transverse	16.5	134.0
aganglionic descending	5.4	41.9
aganglionic sigmoid	4.3	40.2

($\times 10^2$ dyn/cm^2)

腸管の長軸方向の切片では係数 A, B ともに，正常腸管にくらべ aganglionosis の腸管の値が大きかった.

次に正常腸管について長軸方向切片と円周方向切片を比較すると係数 A, B とも円周方向切片の値がやや大きかった.

これに対し aganglionosis 腸管では横行結腸のみ差がないが，それ以下の部位では逆に円周方向切片の値が小さい傾向がみられた.

考　　察

繰り返し引張り試験におけるヒステリシスループの面積は腸管内で消費されるエネルギー，即ち dumping capacity を表わし，aganglionosis 腸管ではこれが減少しているものと考えられる．緩和関数の係数 A は動的緩和のし易さを表し，粘弾性的性質を良く表現するパラメーターと思われる．係数 B は初期の弾性率で静的な Fookian なパラメーターである．aganglionosis の腸管では軸方向によって動的，静的な特性が逆転している事が示唆されたが，今後腸管運動を解析する上で有用な知見であると考える.

文　　献

Aberg, A.K.G. and Axelson, J. (1965). Some mechanical aspects of an intestinal smooth muscle. *Acta physiol. Scand.* **64**: 15–27.

Arhan, P. *et al.* (1976). Relationship between viscoelastic properties of the rectum and anal pressure. in man. *J. applied physiol.* **41**: 677–682.

坂庭　操ら (1979). 直腸肛門のレオロジー的検討. 日小外会誌, **15**: 303.

佐藤正明, 大島宣雄 (1979). 血管壁粘弾性特性の大変形解析. 医用電子と生体工学 **17**: 712-713.

Tanaka, T. and Fung, Y. (1974). Elastic and inelastic properties of the canine aorta and their variation along the aortic tree. *J. biomechanics* **7**: 357–370.

モルモット回腸の蠕動運動に対するアデノシンの作用

静岡薬科大学 薬理学教室
篠塚和正，前田利男，林 栄一

我々は，モルモット摘出回腸に対するプリン化合物の作用を検討し，現在までに以下の知見を得た．

1) adenosine(以下 Ade と略) は，プリン化合物の中でコリン作働性神経からの acetylcholine の遊離を最も強く抑制し，この作用は theophylline により競合的に拮抗され，dipyridamole 及び hexobendine により増強された (E. Hayashi *et. al.*, 1978 a).

2) 高頻度経壁刺激を連続的に加えることにより生ずる回腸の収縮反応の減弱，即ちタキフィラキシーは dipyridamole により促進され，theophylline により抑制された．

3) ^{3}H-Ade 及び ^{14}C-コリンを取り込ませた回腸縦走筋において，タキフィラキシー発現時に，^{3}H-Ade 関連物質の放出量は増加し，^{14}C-acetylcholine の放出量は減少した．

4) 以上の結果から，タキフィラキシーは神経性に放出される内因性 Ade 関連物質による acetylcholine 遊離の抑制に基づくと考えられ，Ade はコリン作働性神経に対する抑制性神経調節因子として機能する可能性が示唆された (E. Hayashi *et. al.*, 1978 b).

今回は Ade の生理的な作用を，より明らかにするため回腸を加圧することによって生ずる蠕動運動に着目し，この運動に対する Ade の作用を検討した．

実験方法

蠕動運動の発現とその測定方法は Bennett ら (1978) の方法に従い縦走筋の張力変化と，輪状筋の張力変化の指標と考えられる管腔内圧の変化を同時に測定記録した．又，この蠕動運動に対する各薬物の作用を，より詳細に比較検討するために，Okwuasaba ら (1977) の方法に準じて縦走筋と輪状筋の蠕動活性をそれぞれ数値化した．即ち，加圧開始から1分以内に記録された各筋層の収縮反応の高さの総和で示した．

実験結果

4 cmH_2O 加圧による蠕動運動は，tetrodotoxin (10^{-7} M) 及び，atropine (10^{-7} M) を3分前処置することによりほぼ完全に抑制された．このことから，この蠕動運動は cholinergic nerve を介した神経性のものであることが示唆された．このような蠕動運動に対し，Ade (10^{-5} M) は，加圧30秒前に添加した場合，縦走筋，輪状筋の運動をそれぞれ軽度に抑制しただけであったが，加圧1分後に添加した場合は，両筋層の収縮運動を完全に抑制した (Fig. 1, Table 1)．一方，Ade と同様にコリン作働性神経終末からの acetylcholine 遊離抑

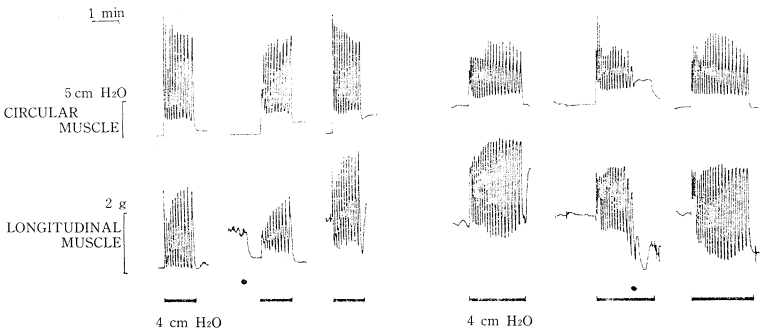


Fig. 1. Effect of adenosine (●: 10^{-5} M) on the peristaltic response induced by raising the intraluminal pressure from zero to 4 cm H_2O on the guinea-PIG ileum.

Table 1. Effects of adenosine, morphine, dipyridamole and theophylline on the peristaltic activity in guinea-PIG ileum induced by raising the intraluminal pressure from zero to 4 cm H_2O.

	Circular Muscle			Longitudinal Muscle		
	Control	Drug	Inhibition (%)	Control	Drug	Inhibition (%)
Adenosine (10^{-5}M)	80.7±6.33	56.9±3.63***	28.4±4.58	32.5±8.12	18.8±10.3	64.3±16.9
Morphine (10^{-6}M)	48.3±8.25	14.5±7.59***	80.1±8.91	30.7±8.89	6.7±6.68*	86.3±13.7
Dipyridamole (10^{-7}M)	78.7±21.1	58.3±18.3	32.9±10.6	26.6±7.44	23.1±6.62	14.9±13.7
Theophylline (10^{-5}M)	134.5	188.8	−39.3	34.8	32.8	5.7

Adenosine and morphine were applied 30 sec before raising the intraluminal pressure.
Dipyridamole and theophylline were applied 3 min before raising the intraluminal pressure.
*** Significance $P<0.01$, * Significance $P<0.10$ compared with controls.
Index of peristaltic activity was caliculated as Σ_n, where [n] is the amplitude of individual peristaltic contractions for 1 min after raising the intraluminal pressure.
[−] indicates potentiation (%).

制作用を有することが知られている morphine は，加圧1分後添加では，この蠕動運動を完全に抑制し，又加圧30秒前添加でもこれを著明に抑制した (Table 1). 尚，10^{-5}M の Ade と 10^{-6}M の morphine は共に，低頻度経壁刺激によるモルモット回腸の twitch response に対し，同程度の著明な抑制作用を示すことが明らかにされている (E. Hayashi *et al.*, 1978a). dipyridamole (10^{-7}M) は加圧1分後に添加した場合，蠕動運動に対し何ら影響を示さなかったが，3分前に添加した場合は軽度の抑制作用を示した．一方，theophylline (10^{-5}M) を加圧3分前に添加することにより蠕動運動が若干増強する傾向が認められた(Table 1).

考　　察

以上の結果をまとめて考察すると，

1) 4 cm H_2O 加圧により生ずるモルモットの蠕動運動は atropine, tetrodotoxin により完全に抑制されたことから，コリン作働性神経を介した運動であることが示唆された.

2) 4 cm H_2O 加圧による蠕動運動に対して morphine は，30秒前添加でも1分後添加でも共に強力な抑制作用を示したが，Ade 30秒前添加では，軽度の抑制作用しか示さず，1分後添加で強力な抑制作用を示した.

3) 以上の結果より，蠕動運動には Ade resistant 及び Ade sensitive な性質をもつ2種類の蠕動運動が存在することが示唆された.

4) dipyridamole と theophylline の結果から，加圧により内因性 Ade 関連物質が遊離されている可能性が推察された.

文　　献

Bennett, A., Eley, K.G. and Scholes, G.B. (1968). *Br. J. Pharmac.* **34**: 639–647.

Hayashi, E., Mori, M., Yamada, S. and Kunitomo, M. (1978a). *Eur. J. Pharmac.* **48**: 297–309.

Hayashi, E., Kunitomo, M., Shinozuka, K. and Yamada, S. (1978b). *Br. J. Pharmac.* **63**: 457–464.

Okwuasaba, F., Hamilton, J.T. and Cook, M.A. (1977). *Eur. J. Pharmac.* **43**: 181–194.

プロスタグランジン (PG) E_2, D_2, I_2 および 6-Keto-$PGF_{1\alpha}$ の犬腸管化学伝達への作用

福島県立医科大学 薬理学教室
中畑則道, 中西弘則

自律神経の化学伝達において，プロスタグランジン (PG) が伝達物質の遊離調節を行なっていることが知られている (Hedqvist, 1977).犬腸管輪状筋を支配するコリン作働性神経を検討したところ，PGがアセチルコリン(ACh)の遊離を抑制し，内因性 PG が抑制に関与することから，我々は ACh 遊離の PG を介するネガティブフィードバック機構の存在を提唱している (Nakahata *et al.*, 1980 ab). この抑制は，E タイプの PG の方が F タイプよりも強かった．交感神経支配臓器では，一般に E タイプの PG が伝達物質の遊離抑制をおこすとされているが，ネコの瞬膜では PGD_2 が遊離抑制効果を持つという報告がある (Hemker & Aiken, 1980). 一方，PGI_2 (プロスタサイクリン) は，強力な血小板凝集抑制作用などを持ち (Moncada *et al.*, 1976), 生理活性の高い PG として知られている．そこで，PGE_2, PGD_2, PGI_2 および 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ の腸管コリン作働性神経化学伝達への影響を検討した．更に，これら PG の前駆物質であるアラキドン酸の作用についても検討した．

実験方法

雌雄雑犬 (7–15 kg) を pentobarbital Na (30 mg/kg, i.v.) で麻酔後放血し，空腸を摘出した．腸管より粘膜をとり除き，筋層を縦走筋と輪状筋に分離した．各筋層 (約 0.2×1.5 cm) を 20 m*l* の Tyrode's 液 (95% O_2+5% CO_2 で飽和, 37°C) 中に懸垂し，等尺性に発生する張力を記録した．電気刺激は二個の白金リング間に矩形波を加えることにより行なった．刺激条件は，20 Hz, supramaximal voltage, 100 pulses で，duration は 1 msec か 20 msec を用いた．

実験結果および考察

縦走筋・輪状筋ともに矩形波の duration が 1 msec の刺激 (field stimulation, FS) をすると，アトロピンおよびテトロドトキシン (TTX) で消失する収縮が見られた．従って FS は ACh の遊離を介したものと思われる．TTX (3×10^{-7} M) 存在下で刺激の duration を広げていくと収縮が見られるようになり 20 msec 近くで最大反応を示した．この TTX 存在下の 20 msec の刺激 (direct stimulation, DS) は，平滑筋を直接刺激したものと考えられる．FS および DS 収縮に対する各種 PG の作用を輪状筋標本で検討した (図 1). PGE_2 (10^{-9}–10^{-6} M) は，FS 収縮を用量依存的に抑制したが，DS 収縮に対しては軽度にしか抑制

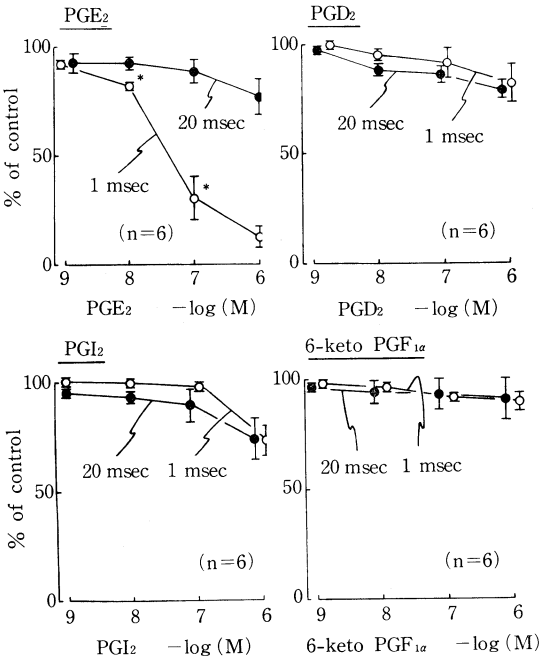


図 1. 輪状筋標本における PGE_2, PGD_2, PGI_2 および 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ の電気刺激収縮に対する作用．○——○: 矩形波の duration が 1 msec のときの刺激 (フィールド刺激)．●——●: TTX 存在下で 20 msec の刺激 (平滑筋への直接刺激)．縦軸: 薬物添加前の刺激による収縮に対するパーセント，横軸: 濃度 (M)．6 例の平均および標準誤差．*: 二つの刺激収縮の差が有意であることを示す ($p<0.05$)

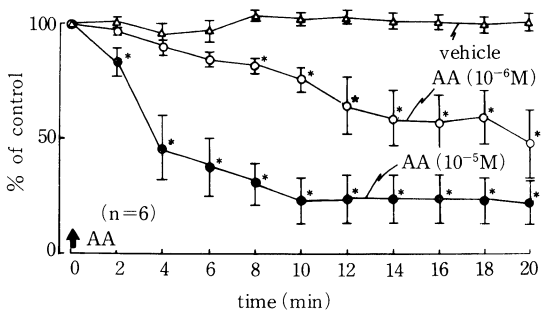


図 2. 輪状筋におけるアラキドン酸 (AA) のフィールド刺激収縮に対する作用，刺激条件: 20 Hz, 1 msec, 40 V/cm, 2 分毎に 5 秒間刺激．縦軸： AA 添加前の刺激収縮に対するパーセント． 横軸： 時間 (分)．6 例の平均および標準誤差．
*: vehicle からの差が有意 ($p<0.05$).

しなかった．従って，PGE_2 は ACh の遊離を抑制したものと考えられる．PGD_2 および PGI_2 (10^{-9}–10^{-6} M) は FS および DS 収縮を同程度に弱いながら抑制した．従って，PGD_2 および PGI_2 の作用は神経に対するものではなく，平滑筋に対する直接作用であろう．6-keto-$PGF_{1\alpha}$ は両刺激に対してあまり影響を与えなかった．PG の前駆物質であるアラキドン酸 (10^{-6}–10^{-5} M) は輪状筋の FS 収縮を抑制した (図 2)．この抑制作用は，インドメサシン (5×10^{-6} M) の前処置によって回復した．インドメサシンは，アラキドン酸から PG を生成する反応の最初のステップ（シクロオキシゲナーゼ）を抑制するので，アラキドン酸による収縮の抑制は，おそらく PGE_2 の生成によりもたらされたものと思われる．一方，縦走筋では，PGE_2, PGD_2, PGI_2 および 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ は，収縮にほとんど影響を与えなかった．ところがアラキドン酸は，弱いながら FS 収縮を抑制し，この抑制作用はインドメサシン処理により回復せず，むしろ強くなる傾向が見られた．従って，縦走筋では PG 類による抑制はなく，アラキドン酸自体あるいはシクロオキシゲナーゼによらないアラキドン酸代謝産物が，弱いながら化学伝達の抑制を行なっているものと思われる．

ま と め

犬腸管輪状筋のコリン作働性神経からの ACh 遊離は PGE_2 によって抑制され，PGD_2 や PGI_2 はあまり影響を与えないものと考えられる．縦走筋では，PG 類による抑制はなく，アラキドン酸自体かシクロオキシゲナーゼ以外のアラキドン酸代謝産物が弱い抑制作用を持つものと思われる．

文 献

Hedqvist, P. (1977). Basic mechanisms of prostaglandin action on autonomic neurotransmission. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **17**: 259–279.

Hemker, D.P. & Aiken, J.W. (1980). Modulation of autonomic transmission by PGD_2: Comparison with effects of other prostaglandins in anesthetized cats. *Prostanglandins* **20**: 321–332.

Moncada, S., Gryglewski, R., Bunting, S. & Vane, J.R. (1976). An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* **263**: 663–665.

Nakahata, N., Nakanishi, H. & Suzuki, T. (1980a). A possible negative feedback control of excitatory transmission via prostanglandins in canine small intestine. *Brit. J. Pharmacol.* **68**: 393–398.

Nakahata, N., Nakanishi, H. & Suzuki, T. (1980b). Difference between the inhibitory actions of prostaglandins and verapamil in canine small intestine. *Eur. J. Pharmacol.* **63**: 335–340.

ラット摘出腸管局所刺激時の口側および尾側の反応について

大阪府立大学農学部 家畜薬理学教室
矢ケ崎 修, 名畑晴世
佐々木 信敬, 柳谷岩雄

ラットにおける腸内容輸送は atropine により遅延されず[1], イヌ, モルモットと異なりコリン作働性神経が腸内容輸送の primary factor とは考え難い. 更にラット小腸は内腔加圧, 神経節刺激薬等により容易に弛緩を生じる組織である[2]. 此等の事実に着目して抑制反応の蠕動への意義を知る過程の第一段階として, ラット回腸の局所刺激時に生じる機械反応（特に抑制）とその性質について検討した.

実験方法

雄性 Wister ラット摘出回腸片を用いて実験を行なった. 主として経壁刺激 (TMS; 0.5 ms single または 10 Hz, 1～5 sec) を用い, 一部の実験においてはゴム製バルーンによる腸壁伸展刺激を用いた. 局所 TMS の口側, 尾側輪走筋 (CM) 方向の反応は刺激部より約 1 cm の部位で等張性に記録した (Fig. 1).

実験結果

刺激部は single pulse により従来報告されているように, 縦走筋方向では二相性の反応（一過性の弛緩後収縮）あるいは弛緩反応のみを生じ, CM 方向でも大体同様の反応がみられた. train pulse では収縮相が増強される傾向があった. TMS の口側では主として atropine sensitive な収縮がみられたが, 尾側では常に弛緩があらわれ, 時にこれに続いて収縮がみられこの rebound 収縮は高頻度刺激時に増大し atropine により大部分消失した. 弛緩は tetrodotoxin で消失し α-,β-adrenoceptor 遮断剤 (phenoxybenzamine, OPC 1085) guanethidine で影響されなかった. 又ラットをあらかじめ reserpine 処置し, 腸内因性 NA 量を対照の 17% にまで低下させた標本でも消失することなくいわゆる non-adrenergic, non-cholinergic inhibition であることが確認された.

ATP (10^{-7}～5×10^{-5} M) は濃度依存性に標本を弛緩させるが ATP 5×10^{-5} M を 30 分持続して作用させた時に生じる ATP 脱感作条件下で TMS 弛緩は影響をうけなかった. また ATP receptor blocker といわれる 2-2′ pyridylisatogen tosylate (PIT)[3] を 15 分作用させ PIT によるトーヌス下降を carbachol で回復させた標本では ATP 弛緩は消失するが TMS 弛緩には影響がなかった. ハチ毒 apamin (10^{-5} M) 作用下でも ATP 弛緩は消失したのに TMS 弛緩は消失しなかった.

最近 vasoactive intestinal peptide (VIP) が non-adrenergic な抑制性伝達物質である可能性が提唱されている[4]. VIP は 1.9×10^{-7} M 程度で

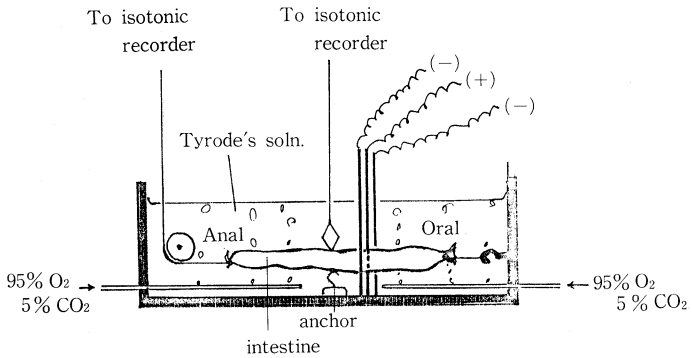


Fig. 1. Diagram of organ bath and recording arrangement for the anal response of the intestine to the local transmural stimulation (0.5 ms, 10 Hz, for 5 sec).

Table 1. Pharmacological analysis of relaxation of rat intestine induced by transmural stimulation or balloon inflation.

Treatment		TMS	Balloon inflation
TTX	1.5×10^{-6} M	Blocked	Blocked
Atropine	7×10^{-7} M	No effect	No effect
Pehnoxybenzamine (α-blocker)	3.3×10^{-5} M	No effect	No effect
OPC 1085 (β-blocker)	3×10^{-5} M	No effect	No effect
Reserpinization		No effect	No effect
Hexamethonium	1.8×10^{-3} M	No effect	Blocked (7/13)
ATP desensitization		No effect	No effect
PIT	5×10^{-5} M	No effect	No effect
Dipyridamole	2×10^{-5} M	No effect	—
Apamin	1×10^{-5} M	—	No effect
VIP desenstization		No effect	—

Each result was obtained from at least 6 experiments.

ゆるやかな弛緩あるいはTMS類似の速やかな弛緩反応を生じるが，2〜5分間隔で連続投与するとVIPに対するdesensitizationが生じ遂にVIPに対する反応性を失なう．このような状態下においてもTMS弛緩は影響をうけなかった．

バルーン伸展刺激によっても，バルーンの尾側のCM方向に弛緩をみるがhexamethonium処置下の結果を除いてはTMS弛緩と全く同じ薬理学的性質を示した．すなわちhexamethonium 1.8×10^{-3} M 20分処置によりnicotine反応は完全に消失したがTMS弛緩は影響をうけなかった．しかるにバルーン伸展刺激による弛緩は13例中7例において消失した．このことは伸展による抑制神経興奮は神経節を介する場合と介しない場合のある事を示唆する．

以上の結果を総括してTable 1に示した．

考　　察

non-adrenergic, non-cholinergicな抑制神経の活動はラットに於てはcholinergicな亢進性神経活動に比して優位でatropine非存在下でもよく観察出来るという点でモルモット等とは若干異る．このような抑制性伝達物質はATPであろうとの主張[5]が強いが，本報で得られた結果(Table 1)からみると，少なくともラットにおいてはATP以外の物質である可能性が強い．VIPもその伝達物質候補からは除外されると思われ，未知の物質であるかも知れない．刺激部およびその尾側CMにこのような著明な弛緩が主としてみられたことはラット小腸における内容輸送を考慮する上で興味深い．

文　　献

1) Ruwart, M.J., Klepper, M.S. and Rush, B.D. (1979). Evidence for mediation of small intestinal transit in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **209**: 462–465.
2) Holman, M.E. and Hughes, J.R. (1965). An inhibitory component of the response to distension of rat ileum. *Nature* **207**: 401–402.
3) Spedding, M., Sweetman, A.J. and Weetman, D.F. (1975). Antagonism of adenosine 5′-triphosphate-induced relaxation by 2-2′-pyridiylisatogen in the taenia of guinea-pig caecum. *Br. J. Pharmacol.* **53**: 575–583.
4) Furness, J.B. and Costa, M. (1979). Projection of intestinal neurons showing immunoreactivity for vasoactive intestinal polypeptide are consitent with thes neurons being the enteric inhibitory neurons. *Neurosci. Lett.* **15**: 199–203.
5) Burnstock, G. (1981). Neurotransmitters and trophic factors in the autonomic nervous system. *J. Physiol.* **313**: 1–35.

括約筋および回腸におけるVIP含有神経

島根医科大学 解剖学教室
権田辰夫，沖 充

螢光抗体法による免疫組織化学的研究によって，消化管の神経叢，筋層（特に輪筋層），粘膜固有層には Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) を含有する神経が多数存在することが明らかにされている[1]．また，高閾値刺激条件下に迷走神経を電気刺激すると，VIP が放出されることが知られている[2]．一方，VIP は下部食道括約筋 (LES) に対して抑制性の神経伝達物質として作用することが報告されている[3]．本研究では，明視野での観察が可能な酵素抗体法を用いて，LES，胃および回腸における VIP 様物質の局在と分布を観察し，その放出機構と生理学的な役割について検討を加えた．

実験材料と方法

健康なイヌ（12匹）をネンブタール麻酔後，人工呼吸下に開腹し，air pressure transducer および force-transducer straingauge を用いて，LES，胃，回腸の運動をペン書きレコーダで記録した．迷走神経幹（胸腔内）刺激に伴う食道内圧の変化は open-tip 法により観察した．消化管の拡張刺激の方法としては口側よりバルーンを挿入し，加圧した（回腸では，2〜3 ml の空気または温湯を注入した）．免疫組織学的検索：消化管の運動を記録確認しながら左心室より Zamboni 固定液で潅流固定したのち，LES，胃，回腸を摘出し，さらに前述の固定液中で24時間追加固定し，パラフィンに包埋後，4〜5 μm の厚さの連続切片とし，脱パラフィン後，ウサギで作製した抗 VIP 抗体（1：200〜1000倍）を60分，次いでヤギの抗ウサギ IgG 血清（30倍稀釈）および PAP とそれぞれ30分反応させたのち，DAB による呈色反応をおこなった．対照としては，1) 抗 VIP 抗体のかわりに正常ウサギ血清を使用した．2) 過剰の VIP を前もって VIP 抗血清で吸収させたのち，これを一次抗体として使用した．また glucagon (5 μg), secretin (10 μg) と稀釈抗体 (1 ml) を24時間 incubate した血清を一次抗体として用い，交叉性の有無を確認した．なお，抗 VIP 血清は自家製のものと静岡薬科大学矢内原教授より供与を受けた R-501, R-502 を使用した．

実験成績および考察

酵素抗体法によって生じた反応産物を DAB により発色させると，VIP の局在部位は茶褐色の沈殿物として観察される．図 1A, B はイヌの回腸の筋層間神経叢であって，VIP を含む神経終末または軸索膨大部が黒色の数珠玉状または点状像として認められる．また VIP を含む神経細胞は，細胞質全体が黒色（実際には茶褐色であるが）の微

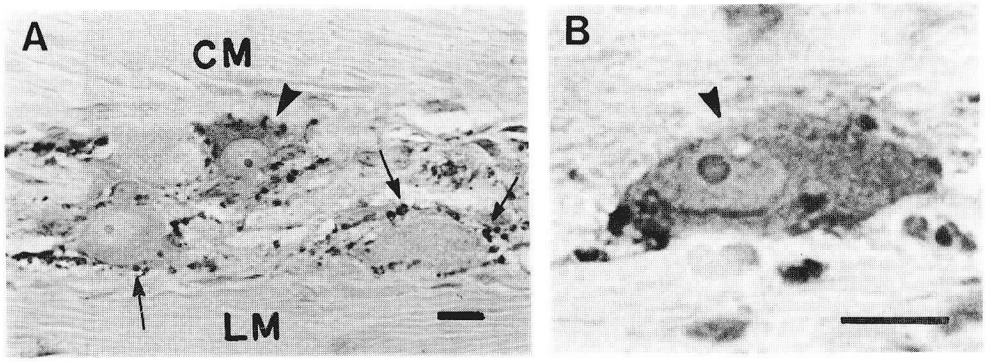


図 1. A, B 筋層間神経叢（PAP 法による染色）
矢印：VIP 含有神経終末，矢頭：VIP 免疫活性神経細胞，LM：外縦走筋，CM：内輪走筋，bar は 10 μm を示す．

表 1. 迷走神経の刺激 (0.2〜5 msec, 10 Hz, 15〜30 V) により VIP が放出されたことを示す. 特に LES と Fundus では著明な放出が認められる. 同様に, 刺激後 VIP 免疫活性神経細胞 (=VIP 産生細胞) の増加が認められる.

Table 1. Effects of Vagal Stimulation on the Frequencies of Enteric Neurons Associated with VIP containing Varicosities and VIP immunoreactive Nerve cells (in Atropinized Dog 0.2 mg/kg i.v.)

Myenteric Plexus

		N*	Nerve cells Associated with VIP-deposits (%) (mean ± S.E.)	VIP immunoreactive Nerve cells (%) (mean ± S.E.)
Esophagus	control	116	52.8±3.7	11.5±4.4
	stimulation	106	43.1±8.6 (p>0.05)	17.2±4.1 (p>0.05)
LES	control	129	59.3±2.3	15.1±2.3
	stimulation	102	20.4±0.9 (p<0.001)	33.1±6.7 (p<0.01)
Fundus	control	90	27.4±5.5	17.1±4.6
	stimulation	102	9.7±3.3 (p<0.001)	23.8±6.9 (p<0.05)
Antrum	control	144	49.4±3.3	14.9±2.5
	stimulation	155	22.1±2.9 (p<0.001)	31.4±4.6 (p<0.001)
Pyloric sphincter muscle	control	124	59.3±9.7	21.0±4.1
	stimulation	181	25.4±4.5 (p<0.001)	23.2±7.3 (p>0.05)
Ileum	control	152	56.9±2.1	9.1±2.0
	stimulation	120	42.5±0.8 (p<0.01)	10.4±1.1 (p>0.05)
Ileocecal sphincter muscle	control	186	51.6±5.1	22.2±3.5
	stimulation	171	24.0±4.5 (p<0.001)	28.0±2.0 (p>0.05)

* Number of Nerve Cells observed

表 2. バルーン (拡張部) の肛側では VIP の放出が著明に起こることを示唆する.

Table 2. Effects of Balloon-distention on the Frequencies of Enteric Neurons Associated with VIP containing Varicosities and VIP immunoreactive Nerve Cells (Dog Ileum)

	Myenteric Plexus			Submucous Plexus		
	N*	Nerve cells associated with VIP-deposits (%) (mean±S.E.)	VIP immunoreactive Nerve cells (%) (mean±S.E.)	N*	Nerve cells associated with VIP-deposits (%) (mean±S.E.)	VIP immunoreactive Nerve cells (%) (mean±S.E.)
Proximal (6 cm above)	111	48.6±3.2	11.0±4.5	627	35.7±2.9	34.8±1.3
Proximal (2 cm above)	105	47.1±2.6 (p>0.05)	5.0±2.6 (p>0.05)	362	33.4±0.8 (p>0.05)	24.4±3.5 (p>0.05)
Distended portion	127	30.0±2.9 (p<0.05)	5.0±2.4 (p>0.05)	349	28.9±5.7 (p<0.05)	26.2±2.4 (p>0.05)
Distal (2 cm below)	158	28.9±3.2 (p<0.001)	6.6±1.2 (p>0.05)	261	28.4±2.8 (p<0.05)	25.5±1.0 (p>0.05)
Distal (6 cm below)	177	52.2±2.6 (p>0.05)	10.3±2.3 (p>0.05)	300	33.7±2.5 (p>0.05)	21.2±2.1 (p>0.05)

* Number of Nerve Cells observed

細な顆粒によって一様に充たされている．この細胞は抗 VIP 血清と反応させた切片においてのみ染色されるので，VIP 含有（または産生）細胞とみなされる．この VIP 産生神経細胞は，筋層間神経叢よりも粘膜下神経叢に著しく多いことが螢光抗体法によって報告されており[1]，今回の回腸での観察成績（表 2）と一致する．特に，回腸の内腔をバルーンで拡張刺激した実験では，粘膜下神経叢の VIP 産生細胞は筋層間神経叢に比べて 2〜5 倍多く存在した（表 2）．次に神経細胞を支配することが想定される VIP 含有神経の分布について定量的観察を試み，表 1 の成績を得た．すなわち，観察の指標として，神経細胞体の表面（または周囲）に VIP を含有する神経終末が 2 ケ以上接合，または接触して認められる場合の細胞数を算定した．これらの細胞（以下，VIP 神経連接型細胞と略す）は，表 1 に示されたように括約筋と胃において迷走神経刺激後に著しく減少した．この知見は神経終末から VIP が放出されたことを示唆するものであって，アトロピン前処理したイヌで認められた点においても Fahrenkrug ら[2] の知見と一致する．特に LES では，迷走神経を高閾値で刺激することによって，内圧が低下し，弛緩状態が誘発されたことを記録，確認しながら組織を潅流固定したが，この標本を観察すると，VIP 神経連接型の神経細胞の著明な減少が認められた（表 1）．すなわち，迷走神経刺激によって放出された VIP は LES の運動抑制物質[3] として作用することが考えられる．また，迷走神経の刺激後には，LES，胃底，幽門前庭部の筋層間神経叢において VIP 産生細胞の著しい増加が認められたが（表 1），この点については他に報告がみられないだけに注目に値する．次に回腸内腔をバルーンで拡張刺激し，その口側では収縮が，肛側には弛緩が誘発されたことを確認したのち組織を潅流固定した．この標本では，表 2 にみられるように，バルーンによる拡張部とその肛側 2cm の部位において筋層間および粘膜下神経叢の VIP 神経連接型神経細胞の減少が認められ，特に肛側の筋層間神叢では著しい．

以上の所見を要約すると，VIP 含有神経は括約筋および胃・腸管の受容弛緩機構に関与し抑制性線維として機能することが考えられた．

文　献

1) Costa, M., Furness, J.B., Buffa, R. and Said, S.I. (1980). Distribution of enteric nerve cell bodies and axons showing immunoreactivity for vasoactive intestinal polypeptide in the guinea-pig intestine. *Neuroscience* **5**, 587–596:

2) Fahrenkrug, J., Haglund, U., Jodal, M., Lundgren, O., Olbe, L. and Schaffalitzky de Muckadell, O.B. (1978). Nervous release of vasoactive intestinal polypeptide in the gastrointestinal tract of cats: possible physiological implications. *J. Physiol., Lond.* **284**: 291–305.

3) Goyal, R.K., Rattan, S. and Said, S.I. (1980). VIP as a possible neurotransmitter of non-cholinergic non-adrenergic inhibitory neurones. *Nature* **288**: 378–380.

消化管を支配する自律神経系における VIP の局在について

島根医科大学　解剖学教室

沖　　充，権田辰夫

消化管内の神経に含まれる vasoactive intestinal polypeptide (=VIP) には，器官内神経細胞に由来するものと外来神経由来のものが考えられている．すなわち，胸および腰交感神経節や骨盤神経叢（ネコ）には VIP 免疫活性神経細胞（以下，VIP 活性細胞と略す）が存在することが報告されている[1]．また脊髄神経節や下腸間膜神経節などにも VIP 活性細胞が存在するという[2]．しかし，これらの知見は螢光抗体法によるものであり，その報告例も少ない．今回の研究では，明視野での観察が可能な酵素抗体法を用いることにより，これまでの知見に対して検討を加えたもので

ある．

実験材料と方法

イヌおよびネコ（各7匹）をネンブタールで麻酔したのち，次の手術をおこなった．

1.　迷走神経幹の結紮：迷走神経・下神経節の直下，または食道裂口上部で結紮した．

2.　交感神経の結紮：胸腔内で大内臓神経を結紮，また腸間膜神経を結紮した．

以上の神経結紮は，VIP の貯留を期待しておこなわれた．動物は，通常結紮後 2〜3 日目に左心室より Zamboni の固定液で潅流固定した．摘出材料は 4μm のパラフィン切片とし，抗 VIP 血清（矢内原 R 501，R 502；200〜1000 倍）に 60 分，次いで，ヤギで作った抗ウサギ IgG 血清（30 倍）および PAP とそれぞれ 30 分反応させたのち，DAB による呈色反応をおこなった．対照としては，通常，抗血清のかわりに正常ウサギ血清（10〜100 倍）を用いた．また抗 VIP 血清にあらかじめ合成 VIP を加えたものを一次抗体として用いた．

実験成績と考察

酵素抗体法では，生じた反応産物を DAB で発色させると，VIP の局在部位は茶褐色の点状あるいは滴状の沈澱物として認められる．図1に示したように，VIP 活性細胞は交感神経幹神経節，頸神経節，消化管内の筋層間および粘膜下神経叢の神経細胞，および粘膜上皮の基底顆粒細胞に認められる．神経叢では，Costa ら[3] が報告しているように粘膜下神経叢に多い．Hökfelt ら[2] は螢光抗体法により，脊髄神経節には VIP 活性神経が存在することを記載しているが，演者らの実験方法では観察されなかった．Hökfelt のこの知見を支持する報告が乏しいだけに，今後の再検討が望まれる．VIP 含有神経は消化管の壁内に豊富に認められる[3]．粘膜固有層では，血管平滑筋と消化腺の筋上皮に分布するものが認められた．すなわち，汗腺で想定された機構[1] と同様の作用が考えられる．また，腸間膜神経の結紮部の両端には VIP の貯留が認められた．従って，VIP 含有神経には遠心性および求心性の両線維の存在が想定される．求心線維は腹腔神経叢のニューロンに終止するものであろう．大内臓神経の結紮部には，

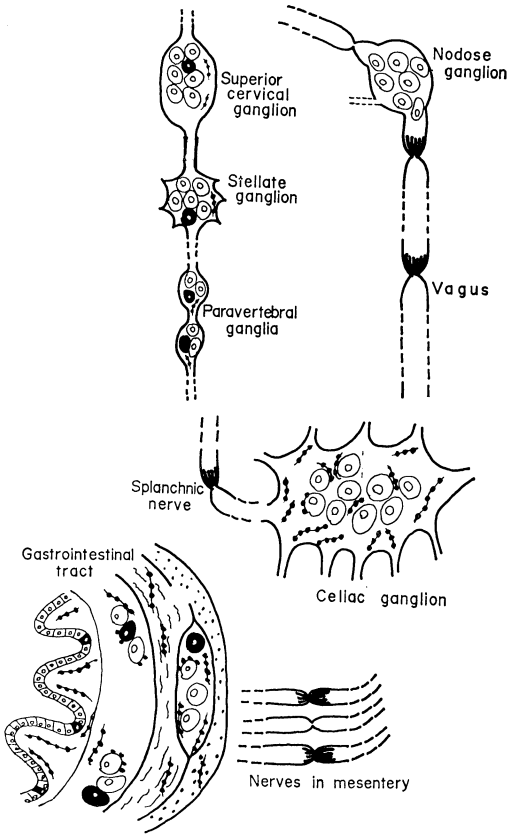


図 1.　消化管および消化管に分布する自律神経系における VIP の局在：神経幹のくびれは結紮部を示す．また，VIP 免疫活性細胞は細胞質を黒く着色してある．

その近位端にのみ VIP の貯留が認められるからである．この貯留 VIP は幹神経節の VIP 活性細胞に由来するものであろう．迷走神経幹では結紮部の近位端にのみ VIP が貯留する．しかも迷走神経下神経節および，延髄の迷走神経起始核には VIP 産生細胞が認められなかった．そこで上頸神経節と迷走神経下神経節との間に存在する交通枝を結紮すると，前者の側にのみ VIP の貯留像が認められた．従って迷走神経幹を下行する VIP 含有神経は上頸神経節由来の線維であろうと考えられた．

以上を要約すると，①迷走神経内の VIP 含有線維は交感神経系神経節に存在する VIP 活性ニューロンに由来する．②消化管壁内の VIP 含有神経のあるものは求心性線維として腹腔神経節のニューロンに終止するという知見[2] は容認され

る.

文　　献

1) Lundberg, J.M., Hökfelt, T., Schultzberg, K., Uvnäs-Wallensten, K., Köhler, C. and Said, S.I. (1979). Occurrence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-like immunoreactivity in certain cholinergic neurons of the cat: Evidence from combined immunohistochemistry and acetylcholinesterase staining. *Neuroscience* **4**: 1539–1559.
2) Hökfelt, T., Johansson, O., Ljungdahl, Å., Lundberg, J.M. and Schultzberg, M. (1980). Peptidergic neurones. *Nature* **284**: 515–521.
3) Furness, J.B. and Costa, M. (1980). Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience* **5**: 1–20.

ヒト腸管における Vasoactive Intestinal Polypeptide の意義について

日本大学医学部　第一外科学教室

天野定雄, 岩田光正, 富田涼一
湯沢晃雄, 金子十郎, 石原通臣
宗像敬明, 森田　建

ヒト消化管における Peptidergic nerve の意義を検討する一環として, Vasoactive intestinal polypeptide (以下 VIP と略す) に着目し, 外科的切除により得られたヒト消化管標本の非病変部を対象として, 形態学及び薬理学の両者の立場から検討を加えた.

形態学的方法及び結果

切除後, 直ちに腸管を 4% paraformaldehyde Zamboni 液にて浸漬固定し, 型の如く 5〜10μ の凍結切片を作成した. これに抗 VIP 抗体 (R-501, R-502) を反応させ, さらに Peroxidase 標識第2抗体を反応させ, 酵素抗体間接法により VIP に対する特異免疫反応産物を光顕レベルにて観察し写真撮影後, さらに同一切片をオスミウム酸で後固定し, エポキシ樹脂包埋してこれを超薄切し, 電顕レベルにても観察した.

その結果, VIP に対する特異免疫反応は主として, 消化管壁内神経叢の神経節細胞の細胞質, 及び神経節細胞周囲の神経線維に一致して認められた. さらにこれらの部位を電顕的に観察すると, VIP に対する特異免疫反応産物は神経節細胞の細胞質の ribosome 顆粒, 神経節細胞周囲の神経線維束の axonoplasm, 及び神経線維終末の vesicle 内に認められた (図 1).

薬理学的方法及び結果

筋条片を 5% CO_2, 95% O_2 で Bubbling している 37°C Krebs 液の入っている organ bath 内に装着し, 等張力性トランスデューサーに接続し, ペンレコーダーにて記録観察した. 筋条片はヒトの小腸と結腸を用い, 縦走筋層及び輪状筋層方向に巾約 5mm, 長さ約 2cm の全層標本とした.

まず筋条片に抗コリン作働薬のアトロピンを 1×10^{-7} g/ml, 抗 α アドレナリン作働薬の phenoxybenzamine を 6×10^{-6} g/ml, 抗 β アドレナリン作働薬の propranolol を 5×10^{-6} g/ml 投与して交感, 副交感神経遮断後に Electric Fieald Stimulation を frequency 各々 1, 3, 5, 10, 20 Hz duration 0.5 msec, Voltage 50 V, 刺激時間 30 秒の条件下で行なうと, すべての周波数で小腸及び結腸の縦走筋, 輪走筋方向において弛緩反応を示した. 次に同様の薬剤を用いて, 交感, 副交感神経遮断後に VIP を 1×10^{-6} g/ml を投与して筋条片の反応をみると縦走筋, 輪走筋の両者において弛緩反応がみられた (図 2). さらに神経遮断薬として tetrodotoxine を 5×10^{-7} g/ml 前投与して VIP に対する筋条片の反応をみると弛緩反応は認められなかった.

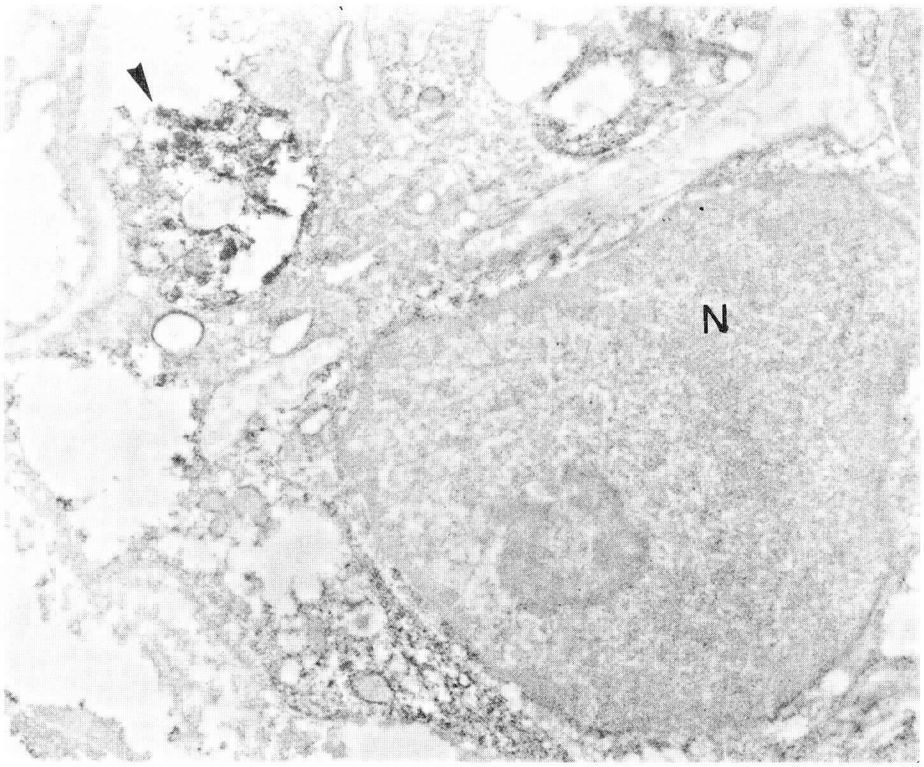


図 1. VIP 免疫活性陽性を示している nerve terminal vesicles (矢印) × 4000
N : 神経節細胞

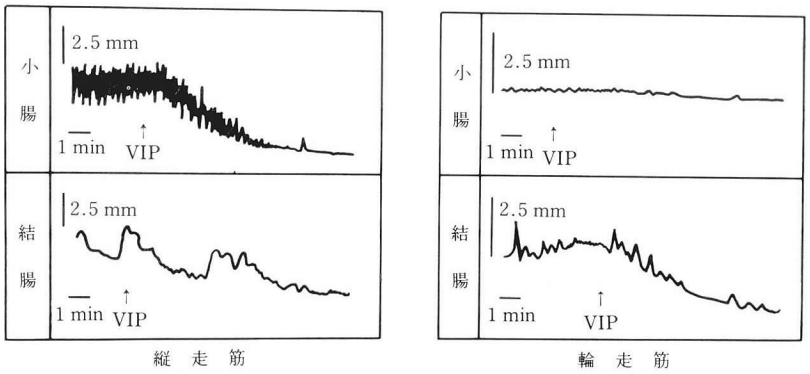


図 2. 交感，副交感神経遮断後の VIP(1×10^{-6} g/ml) に対する反応

考　　案

以上の結果より，形態学的には VIP 特異免疫反応は光顕レベルにおいて神経節細胞及び神経線維に存在し，さらに免疫電顕的には神経節細胞の細胞質の ribosome, axonoplasm, 神経末端の vesicle に認められたことは，VIP が腸管壁内神経節細胞の細胞質で産生され，axonal flow を経て nerve terminal へ運ばれ vesicle 内に貯留されるという一連の仮説を裏付けるものである．薬理学的には，ヒト消化管においても non-adrenergic, non-cholinergic の inhibitory nerve system が存在し，VIP はこの神経を介して腸管平滑筋を弛緩させるように働く．すなわち，我々の行った

形態学及び薬理学的実験条件下で，VIP はヒト腸管において，non-adrenergic nerve の neurotransmitter 或は neuromodulator の有力候補の一つであると結論づけられる．

文　献

1) Amano S. (1981). Ultrastructural localization of Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) in Meissner's plexus of the human colon. *Nihon Univ. J. Med.* **23**, (in press)
2) 富田凉一 (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** (印刷中)
3) 岩田光正 (1981). 人消化管における VIP (Vasoactive intestinal polypeptide) 神経分布に対する免疫組織化学的研究．日大医誌 **40** (印刷中)

培養平滑筋細胞の電気特性

東北大学医学部　応用生理学教室

丸　山　武　夫

平滑筋細胞は一般にきわめて小さいので細胞内微小電極法による観察は容易ではなく，そのうえ平滑筋組織は細胞相互間の電気的結合状態は可成り複雑であり，その電気的性状から直ちに単一平滑筋細胞の特性であるとみなすのには問題がある．単一平滑筋の電気的性状についてはモルモット結腸紐[1]，ガマ胃[2]，ヒト卵管[3] などでなされているが十分であるとはいえない．この実験では単一平滑筋細胞を単離し，培養をおこない，培養平滑筋細胞の膜電気特性を微小電極法，ブリッジバランス法の併用によって観察した．

方　法

雄モルモット (160～220 gr) の結腸紐を無菌的にとりだし，約 0.2 mm^3 のブロックに細くきりきざんだのち，1000 unit/ml のディスパーゼを含んだ培養液 (25% 胎児仔牛血清 +75% ハム F12) で 37°C に保ちながら 100% 湿度中で処理したのち 5 分間撹拌し，#200 メッシュで濾過し，メッシュ残渣組織を培養液を含んだ培養皿 (Falcon, No 3002) で温度 37°C, pH=7.4 に保ちながら 100% 湿度中で培養を続ける．培養 3 日後 2000 unit/ml ディスパーゼを培養液で 2 時間処理し，#200 メッシュで濾過し，メッシュ残渣組織を培養する．培養 20 日後 1000 umit/ml ディスパーゼ，0.05% コラゲナーゼで 10 分間撹拌処理し，#150 メッシュで濾過し培養をおこなった．培養中平滑筋細胞は増殖する．平滑筋細胞の形態的特徴は位相差顕微鏡によって観察し，電気的性状は glass microelectrode とブリッジバランス法の併用によって，膜電位，膜抵抗を同時に記録観察した．

結　果

平滑筋細胞は位相差顕微鏡の形態的観察から 3 つの型に分類された．

初期：コラーゲナーゼ，ディスパーゼ処理から培養 12 時間以内のもので分裂せず単一平滑筋として保たれているもの．平滑筋細胞は紡錘形となる．

Semi-confluent 期：単一平滑筋細胞は直線的に，または放射状に分裂し増殖する．細胞は互に細胞連結をおこなっている．この時期の細胞は機械的刺激，ACh に対して収縮をおこなう．

Confluent 期：平滑筋細胞は分裂増殖し

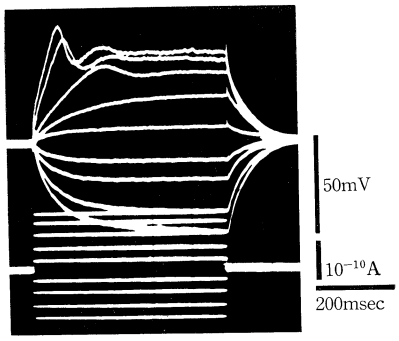


図 1. 細胞内通電による細胞膜電位変化

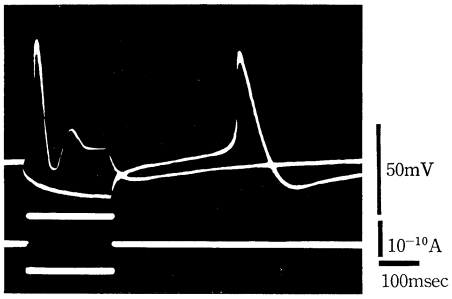


図 2. 細胞内通電による細胞膜電位変化

confluent になり hills and valleys の形態となる．この時期における平滑筋細胞は機械的刺激，および ACh に対しての収縮はほとんど観察されなかった．

培養平滑筋細胞の膜電位特性は以下の値を示した．

初期： 細胞の静止膜電位は −20〜−40 mV の値を示し，細胞内脱分極通電によって graded evoked potential (Fig. 1) が生じた．また遅滞整流も認めた．input resistance の値は 30〜150 MΩ の値を示した．

semi-confluent 期：細胞の静止膜電位は−30〜−50 mV の値を示した．細胞内通電によって all-or-nothing の活動電位が発生し (Fig. 2)，遅滞整流を認めた．自発性活動電位は高頻度に観察された．input resistance は 80〜350 MΩ の値を示した．

confluent 期： 細胞の静止膜電位は −30〜50 mV の値を示した．細胞内通電によって all-or-nothing の活動電位が発生し，遅滞整流を認めた．input resistance は 8〜60 MΩ の値を示した．

考　　察

以上の結果から，単離平滑筋細胞は培養の各時期で細胞の膜電位特性の異ること，および，培養の各時期によって，興奮，収縮という平滑筋細胞の基本的現象も観察された．

文　　献

1) Purves, R.D., Mark, G.E. and Burnstock, G. (1973). The electrical activity of single isolated smooth muscle cells. *Pflügers Arch.* **341**: 325–330.
2) Singer, J.J. and Walsh, J.V. (1977) Electrical properties of freshly isolated single smooth muscle cells. *Excitation-contraction coupling in smooth muscle*, R. Casteels *et al.* eds p. 53–60 Elsevier/North-Holland Biomedical press.
3) Sinback, C.N. and Shain, W. (1979). Electrophysiological properties of human oviduct smooth muscle cells in dissociated cell culture. *J. Cell Physiol.* **98**: 377–394.

モルモット回盲部平滑筋細胞の機械的及び電気的膜特性とその神経支配

九州大学医学部　薬理学教室
窪田正幸，伊東祐之，栗山　熙

緒　　言

回盲部平滑筋細胞は，内圧測定法による研究から，括約筋としての生理学的機能，すなわち吻側及び尾側の内圧上昇により回盲部平滑筋細胞はそれぞれ，弛緩と収縮現象を引き起こすと考えられている．しかし，これらの現象の発生機序は現在全く理解されていない．この問題へのいとぐちとして，我々は回盲部平滑筋細胞の機械的，電気的膜特性及び神経支配様式について電気生理学的研究を行なった．

実験方法

250〜300 g のモルモットを用い，致死脱血後ただちに開腹し，回盲弁を摘出した．室温クレブス液中にて粘膜を剝離し巾 1.5 mm，長さ 5〜7 mm

の輪状筋切片を作製した．張力は，33°C のクレブス液灌流沿槽内に垂直に標本を設置し，一端を固定，他端を等尺性張力記録計（日本光電 SB-1T）に接続し，測定した．電気的膜特性の解析には，Abe & Tomita による細胞外刺激法と細胞内記録法を用いた．細胞内記録に用いた微小電極は，3M KCl を充鎮しその電極抵抗は 30～80 MΩ であった．

実験結果

1. モルモット回盲弁の形態学的特徴

光学顕微鏡による観察から，モルモット回盲弁は，小腸先端が大腸内腔に突出した形態を示し，大腸及び小腸の輪状筋が融合した輪走筋層よりなる．

2. 回盲部平滑筋細胞の電気的膜特性

回盲部平滑筋細胞の静止膜電位は −43.0±2.0 mV（±S.D., n=150）であり，回腸及び結腸紐で得られた −58 mV 及び −62 mV に比べ低い値を示した．クレブス液にて灌流数時間後，1 時間に 20～30 回の自発収縮が用いた標本の約 8 割で観察され，このとき微少電極法により自発収縮と対応するバースト型の自発放電が観察された．細胞外刺激法によりケーブル定数は，膜時定数および空間定数がそれぞれ，120±29 msec（±S.D., n=7），1.21±0.18 mm（±S.D., n=7）であり，胃・小腸・結腸紐で得られた値と同様の値を示した．

3. ノルアドレナリンの効果

低濃度のノルアドレナリン（10^{-9}～10^{-8} g/ml）は静止張力の増加をもたらし，10^{-7} g/ml 以上の濃度では一過性の急激な筋収縮とそれに引き続く持続性筋緊張がみられた．ノルアドレナリン（>10^{-6} g/ml）の投与により平滑筋細胞膜は，約 7～8 mV の一過性脱分極とそれに引き続く数 mV の過分極を示した．この脱分極と過分極はそれぞれ，フェントラミン及びプロプラノロールの前処置により消失した．

4. 神経支配様式

フィールド刺激（期間 0.5 msec）により，回盲部輪状筋は，一過性の弛緩と収縮反応を示した．一方平滑筋細胞膜はフィールド刺激（期間 0.5 msee）により，一過性の膜過分極（抑制性接合部電位，i.j.p.）とそれに引き続く活動電位を伴う膜脱分極を示し，これらの現象はテトロドトキシン（10^{-7} g/ml）により完全に消失した．プロプラノロール（10^{-6} g/ml）及びフェントラミン（10^{-6} g/ml）は，フィールド刺激による i.j.p. の大きさには効果を示さないが，アトロピン（10^{-6} g/ml）の投与により i.j.p. の大きさは最高 50% 増加した．膜過分極に引き続く膜脱分極と活動電位の発生は，フェントラミンとアトロピンの同時投与により消失した．

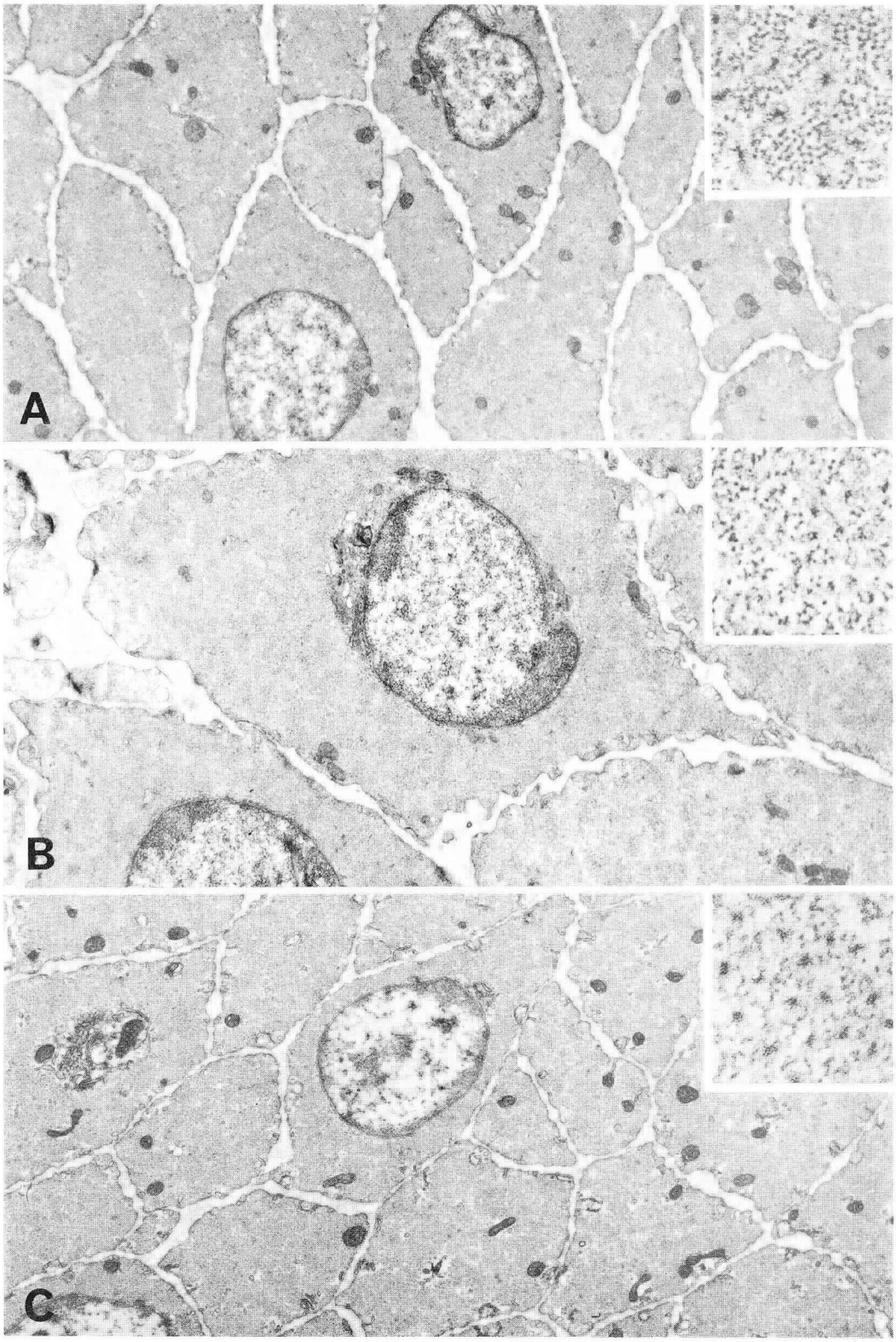
考　　察

これらの実験結果から回盲部平滑筋細胞はケーブル様膜性質を有すると考えられる．さらに回盲部平滑筋細胞はコリン作働性及びアドレナリン作働性の興奮性神経と非コリン・非アドレナリン作働性の抑制性神経支配を受け，後者の抑制性神経の分布が他の輪状消化管平滑筋と同様優位であると考えられる．しかし，他の消化管平滑筋と異なり，カテコールアミンにより膜脱分極を伴う筋収縮を発生する．これらの特性が括約筋としての機能にどのように関連するかは今後の研究課題である．

平滑筋細胞の収縮にともなう微細構造の変化

札幌医科大学　第二生理学教室
森谷　恵，石沢光郎，砂野　哲

平滑筋細胞を電顕で観察する場合，組織の違いや，標本作製方法によって，得られる像が大きく異なるので十分な注意が必要である．しかも平滑筋組織の多くは自動能を有しているため，固定時の生理的状態は必ずしも一定しない．このような平滑筋の収縮，弛緩という生理機能に対応して，電顕像がどのようにかわるのかということについては，2,3 の報告がある[1,2] のみで，まだ十分に


A
B
C

は検討されていない．先にわれわれは，モルモット胃の筋組織を弛緩状態で固定観察し，輪走筋細胞と縦走筋細胞の構造的差違を示した[3]．輪走筋細胞では，個々の thick filament が太く，分布密度も高いので，横断像では，thick と thin filament の配置が明瞭に観察される．今回，この輪走筋組織について，収縮，弛緩の各時期で固定し，同一の方法を用いて電顕標本を作製し，比較観察した．

実験方法

雄モルモット (420～500g) より摘出した胃輪走筋標本を用いた．筋標本や，その電顕標本作製方法は，前報[3]に準じたが，特に PIPES 緩衝液を使用し，37°C に加温した 3% グルタルアルデヒドを急速に標本槽の外液と交換して，特定の筋状態を固定した．

この筋条片は K-Krebs 液 (Krebs 液中の NaCl を KCl に置換したもの) に対して，強い一過性の収縮をおこし，その後低い緊張性収縮を示す．筋細胞を一様に刺激する目的で，この K-Krebs 液を用い，初期の最大収縮時及び，K-Krebs 液中 20 分の緊張性収縮時に電顕固定した．対照としては，Ca を含まない Krebs 液中で，自動能を止めた完全弛緩状態にあるものを固定した．

結果及び考察

図1はモルモット胃輪走筋細胞の横断像を示し，Aは弛緩期，Bは等張性に最大収縮した状態，Cは等張性に緊張性収縮状態にあるものである．弛緩状態にある細胞は，核を含む最も太い部分の横断面積が平均 17 μm^2，核のそれは 5 μm^2 であった．Nexus 部でとなりの細胞と結合しているが，細胞周縁は比較的スムースで，電子密度の低い細胞間隙が明瞭である．細胞質部は収縮性線維，thick および thin filament が密につまっている．高倍で観察すると，thick filament は，卵円形の無定形構造の中央に位置し，thin filament とは一定の距離をおいている．thin filament は互いに等間隔に配列し，それらが patch 状をなして分布している（A 挿入図）．

図 1，B は最大収縮時の像であるが，短縮のため細胞断面積は広くなっている．核の断面積も弛緩時より大きい．細胞周縁の凹凸が顕著であるが，Nexus 構造も観察される．細胞質部は均質で，コロイド状成分が固定されたような像を呈するが，この部を高倍で観察すると，弛緩期に明確にみえていた thick filament は細くなり，thin filament と識別するのがむずかしい状態になっている（B 挿入図）．また thin filament の間隔が広がって一様に分散している．このような収縮性線維の形状変化は短縮した細胞に限らず，等尺性に最大収縮した細胞でも同様に観察された．

K-Krebs 液中 20 分後の緊張性収縮状態にある細胞 (C) は，細胞断面積が再び小さくなっている．しかし，細胞間隙は対照に比らべ，明らかに狭くなっている．Nexus 構造は変らず観察される．細胞質部は，電子密度が低く，明かるい細胞としてみえるが，thick filament は太く電子密度の高い状態に戻っており，低倍でも容易に観察される．しかし thin filament に関しては規則的な配列に戻っていない (C 挿入図)．K 液中に入れると平滑筋細胞が膨化することが報告されている[4]が，今回観察したK液中 (20 分) でもやはり膨化していた．しかしK液中にあっても Ca の無い状態で完全弛緩したものは，対照と同様な像を示したので，図Cは，やはり緊張性収縮状態に対応したものと思われる．

文　献

1) Gabella, G. (1976). Structural changes in smooth muscle cells during isotonic contraction. *Cell Tissue Res.* **170**: 187–201.
2) Ohashi, M. and Nonomura, Y. (1977). Fine structure of smooth muscle cell in resting and contracting states (II). *Jap. J. Pharmacol.*, **27**, Suppl.: 268.
3) Moriya, M. and Miyazaki, E. (1980). Ultrastructural differences between longitudinal and circular muscle cells of the

図 1. モルモット胃，輪走筋細胞の横断像，×9,000
A： 弛緩状態，Ca(−)-Krebs 液中 20 分
B： 最大収縮状態，K-Krebs 液中 7～10 秒
C： 緊張性収縮状態，K-Krebs 液中 20 分
右肩の挿入写真は，それぞれの状態における収縮性線維の高倍像を示す．×100,000

guinea pig stomach. *Sapporo Med. J.* **49**: 391–401.
4) Jones, A.W., Somlyo, A.P. and Somlyo, A.V. (1973). Pottassium accumulation in smooth muscle and associated ultrastructural changes. *J. Physiol.* **232**: 247–273.

モルモット結腸紐における rebound contraction に対する dTC 抑制

東北大学医学部 応用生理学教室
福 士 靖 江, 鈴 木 泰 三

モルモット結腸紐を transmural の刺激で壁内神経を刺激すると，筋は一過性に弛緩しその後に強力な収縮がみられる．この弛緩後の収縮（"rebound contraction"）は TTX で消失するが，アトロピンによっては消失しない．その機構はまだ論議の多い点がある[1,2]．先に私共は弛緩反応と rebound contraction の相違点及び rebound contraction が特異的に dTC によって消失することを報告した[3]．今回は dTC の rebound contraction 抑制機構についてのその後の知見を報告する．

実験方法

モルモット結腸紐摘出標本について，0.3 msec, 10～20 Hz の矩形波を用い，transmural 刺激を行い，等尺性張力を記録した．実験はすべて同じトーヌスを示す標本を用い，アトロピン (10^{-7} g/ml) 及びグアネチジン (10^{-6} g/ml) 存在下で行い[4]，コリン作動性およびアドレナリン作動性神経の影響はのぞいた．

実験結果

1. 弛緩反応は 3 Hz 位の電気刺激で Rmax/R は既に 100% に達するが，rebound contraction はより高頻度刺激にならないと出現しなかった．

2. dTC を投与すると，rebound contraction は直ちに消失し弛緩反応だけが残った（図 1A）．その効果は可逆的であり洗うと 2～20 分で完全に回復した．又 dTC の効果は約 13 分間持続した．dTC が比較的高濃度になった場合 (10^{-5} g/ml 以上)，あるいは 10^{-5} g/ml の dTC 濃度を 7～8 分持続させた場合，電気刺激による弛緩反応から刺激前のトーヌスに戻る時間の増大が見られた．又これらの弛緩，収縮両反応は TTX で完全に消失した．dTC の濃度増加に従い rebound contraction (●) は抑制されたが，弛緩反応 (○) は殆んど

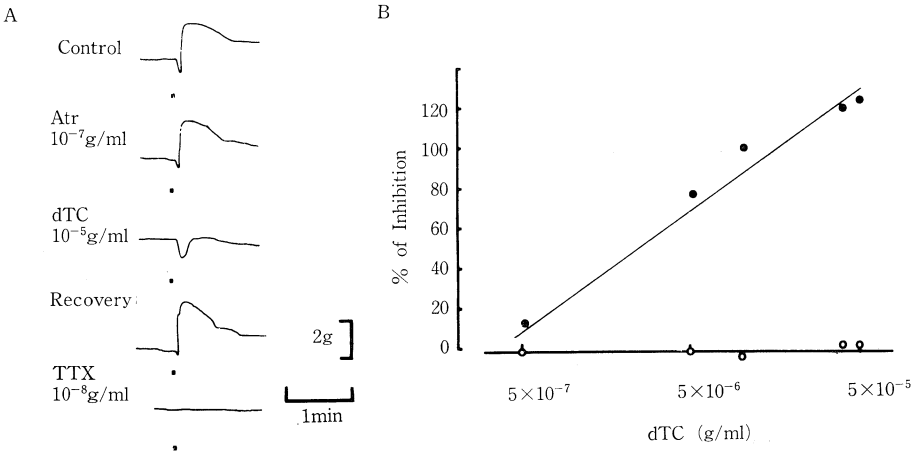


図 1. 弛緩，収縮両反応に対する dTC の効果．(A) ■は 10 Hz, 0.3 msec, 5 秒間のパルス刺激 (B) ○は弛緩反応，●は rebound contraction，電気刺激は 20 Hz, 0.3 msec, 5 秒間．抑制率は，コントロール時の rebound contraction の最大ピークと刺激前のトーヌスの差を 100% とし，計算した．

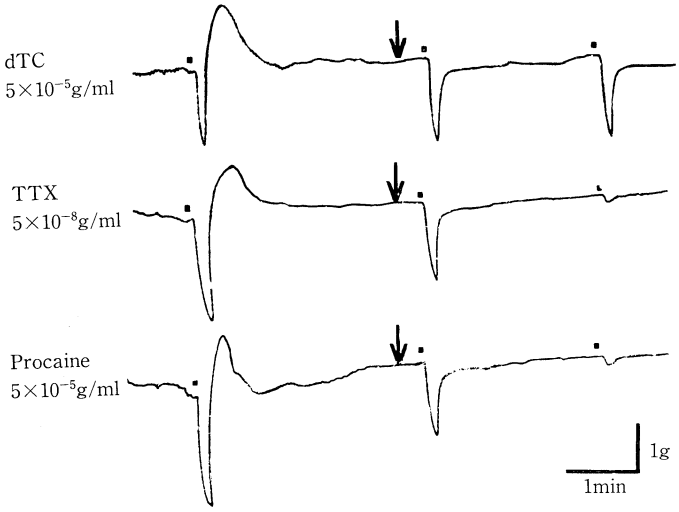


図 2. dTC, TTX, プロカインの弛緩, 収縮両反応に対する抑制効果の比較. ↓で薬物を投与. ■は 10 Hz, 0.3 msec, 5 秒間のパルス刺激

影響をうけなかった (図 1B).

3. アセチルコリン投与による筋の収縮には dTC は影響しなかった. その収縮はアトロピン存在下で直ちに消失した. 又ヒスタミン, Substanc P による収縮にも dTC は影響しなかった.

4. C_6(2.5×10^{-5}〜5×10^{-4} g/ml) は rebound contraction を殆んど抑制しなかった. しかしいくつかの標本では 30〜47% の抑制をうけたものもあった. C_6 存在下での rebound contraction はすべて dTC で直ちに抑制された.

5. TTX, プロカインの比較的低濃度を用い, 弛緩反応と rebound contraction に対する効果の違いを検討した (図 2). TTX (5×10^{-8} g/ml) を投与すると, 弛緩反応はまだかなり残っていたが (約 60 秒後), rebound contraction は消失した. 4 分後には弛緩, 収縮両反応共, 殆んど消失してしまった. プロカイン (5×10^{-5} g/ml) でも TTX と同じような効果がみとめられた. TTX, プロカイン共に, 投与によりやゝトーヌスが増大する傾向があった. 又これらの薬物存在下での筋の反応をみると, 電気刺激による弛緩反応から刺激前のトーヌスに回復するまでの時間の増大が認められた.

考　　察

弛緩反応と rebound contraction ではその出現に要する電気刺激頻度に差がみられること, 及び dTC は, 弛緩反応には大して影響を与えないが, rebound contraction に対しては選択的に抑制するということ, 又 TTX とプロカインも dTC と同じような影響を与えるということも併せ考えると, 弛緩反応とそれに続く rebound contraction とは異った機構によって起っていると考えられる. dTC と C_6 の効果が異なるということは, C_6 の方が dTC よりも神経節遮断効果が強くかつ選択的であることから, dTC の rebound contraction 抑制は神経節のニコチン受容体を阻害することによって起ったとは考え難い. むしろ C_6 の効果があまりないということは, 神経節よりもさらに末端の部分での dTC の抑制効果が起っていることを示唆している. dTC はある種の動物の神経節で非特異的に Na^+, Cl^- チャネルを阻害するといわれているが[5], TTX, プロカインの効果と考えあわせて, rebound contraction には dTC感受性の neurogenic な要素が関与していると推定される.

文　　献

1) Maas AD. J.J. and den Hertog A. (1980). The effect of the phenyl phosphate N–0164 on prostaglandin action and on post inhibitory excitation in taenia guinea-pig caecum. *European. J. Pharmacol.* **62**: 157–166.

2) Mithcell G.W. and Wood J.D. 1976). Effects of inhibitors of prostaglandin synthesis on rebound excitation of guinea-pig small bowel. *European. J. Pharmacol.* **40**: 63–66.
3) 福士靖江, 鈴木泰三 (1981). モルモット結腸紐における rebound contraction について. 日本生理誌 **43**: 92.
4) Burnstock G., Cocks T., Kasakov L. and Wong H.K. (1978). Direct evidence for ATP release from non-adrenergic, non-cholinergic ("purinergic") nerves in the guinea-pig taenia coli and bladder. *European. J. Pharmacol.* **49**: 145–149.
5) Carpenter D.O., Swann J.W. and Yarowsky P.J. (1977). Effects of curare on responses to differnt putative neurotransmitters in Aplysia neurons. *J. Neurobiol.* **8**: 119–132.

モルモット結腸紐のK拘縮に対するグルコースの影響

名古屋大学医学部 第一生理学教室
高井 章, アシュリー ファラマルツ
富田 忠雄

モルモット結腸紐のK拘縮は初期の相動性収縮とそれに続く緊張性収縮とからなり，緊張性収縮は代謝過程を阻害することによって強く抑えられることが知られている (Pfaffman, Urakawa & Holland, 1965; Karaki, Ganeshanandan, Ikeda & Urakawa, 1969). 本実験ではCaを含まない高K液にCaを再投与した時に見られる張力発生に対して glucose (正常濃度 11.8 mM) がどの様な影響を与えるかについて調べた.

方法

モルモット結腸紐の摘出標本 (長さ約 5 mm) を約1時間正常液で潅流したのち実験を行った. ATP 及 creatine phosphate (CP) は luciferin-luciferase 法を用いて測定した. 尚K拘縮を長時間一定に保つには或程度の Na^+ イオンの存在が必要なので (Suzuki, Karaki & Urakawa, 1980; アシュリー, 高井 & 富田, 1981), 20 mM の Na の存在下で実験を行った.

結果

Glucose を含まない液に Ca を 20 分間だけ 30 分間隔で与え収縮を起させると，収縮は次第に小さくなり，緊張性の収縮から一過性の収縮に変化し，緊張性の収縮は非常に強く抑えられる. 第一回目と第三回目の収縮とを比較すると，初期の最大張力は 40% に減少しているだけだが，Ca 投与後 20 分の緊張性収縮は約 6% に弱くなってしまう. もし Ca の存在下で glucose (11.8 mM) を再投与すると非常に早く収縮の回復が見られ，Ca の存在している間大きい収縮が持続する. β-Hydroxybutyrate (11.8 mM) によってもほぼ同様の回復が見られるので，glucose を除いた時の収縮の減弱や glucose を再投与した時の収縮の増強は，酸化的燐酸化過程を介しての ATP 合成と関係しているものと考えられる.

Methylglucoside は代謝を受けないとされているが，この投与 (11.8 mM) によっては著明な変化は見られないし，その後に与えた glucose による収縮の回復にも影響は現れない. 一方同様に代謝を受けないとされる 2-deoxyglucose (2-DG; 11.8 mM) は glucose のない状態で与えると非常に緩かな収縮を起し，Ca を除いてもこの収縮は数十分間完全には消失しない. また，一度 2-DG で処理すると glucose 欠除液中で Ca を与えた時の収縮は完全に消失し，さらに glucose 再投与による収縮の回復が非常に悪く，1時間以上でも完全な回復は見られない.

glucose を含む高 K 液で 2 時間処理すると，ATP と CP との総量は Ca のある時には 50% に減少するが，Ca がない時には 90% にしか減少しない. glucose を含まない液では，Ca がある時は 40% に減少するが，Ca がない時には 75% にしか減少しない. つまり代謝系には外液中の Ca, すなわち収縮しているか弛緩しているかが強い影

響を持っている.

glucose を含まない液で, Ca を 20 分間 30 分おきに与え収縮反応を繰り返すと, ATP 及び CP の減少が著明で, 第 3 回目の収縮後には正常の 30% 以下に減少してしまう. また, glucose による収縮の回復と高エネルギー燐酸の濃度との間にも密接な相関関係が見られる.

考　　察

glucose 除去は正常 Krebs 液中では弱い効果しか現さないが, K で脱分極した状態では張力発生に著明な影響を与える. これは恐らくエネルギー消費の差によるものであろう. 脱分極時でも Ca を除くと ATP 及 CP の消費は少く, 高エネルギー燐酸の貯蔵量が増加する. このことが glucose のない時でも相動性反応が緊張性反応よりも良く依持されることと関係があるものと考えられる.

張力発生と高エネルギー燐酸濃度との間にはかなりの相関は見られるが, 厳密な並行関係があるわけではない. このことは, あるいは, 細胞内の高エネルギー燐酸の一部のみが収縮系に用いられたり, その産生速度の方がむしろ重要な要素であることを示すものかも知れない.

文　　献

Karaki, H., Ganeshanandan, S.S., Ikeda, M. & Urakawa, N. (1969). Changes in tension, Ca movement and metabolism of guinea pig taenia coli in varying concentrations of external Na and K. *Jap. J. Pharmacol.* **19**, 569–577.

Pfaffman, H. Urakawa, N. & Holland, W.C. (1965). Role of metabolism in K-induced tension changes in guinea pig taenia coli. *Am. J. Physiol.* **208**, 1203–1205.

Suzuki, T. Karaki, H. & Urakawa, U. (1980). Mechanism of inhibition of contraction by high K, Na deficient solution in smooth muscle of guinea-pig taenia coli. *Arch. int. Pharmacodyn.* **248**, 43–49.

アシュリーファラマルツ, 高井　章, 富田忠雄(1981). モルモット結腸紐のK拘縮に対するNaイオンの影響. 第58回日本生理学会予稿集 72頁.

反芻動物の盲腸運動に関する筋電図学的研究

——特にヤギの盲腸について——

岩手大学農学部　家畜外科学教室

中村秀夫, 原　茂雄, 西川春雄

反芻動物の盲腸運動の実態を究明することを目的として筋電図学的実験をおこなった. なお, 盲腸筋電図にあわせて結腸および回腸との関係についても検討した.

実験方法

実験動物として雌成ヤギ（体重 29～43kg）4 頭を用いた. 電極は極間 2mm の双極電極を図 1 の如く, 盲腸および結腸では 4.5～10cm, 回腸では 2.5～8.0cm の間隔で縫着固定した. 導出された筋電図の性状を把握するために, 4 種の自律神経剤（塩化ベサネコール 0.25mg/kg, 硫酸アトロピン 0.05mg/kg, イミダリン 1.00mg/kg, アドレナリン 0.03mg/kg）を 1 頭につき 1 回づつ 5～7 日間隔で投与し, 投与後 180 分にわたり観察した. 記録には日本光電製 8 素子ポリグラフを用い, 時定数は 0.03 秒とした.

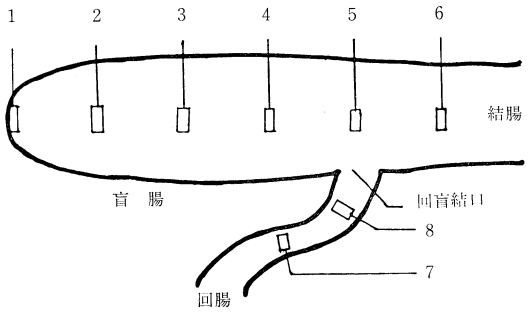
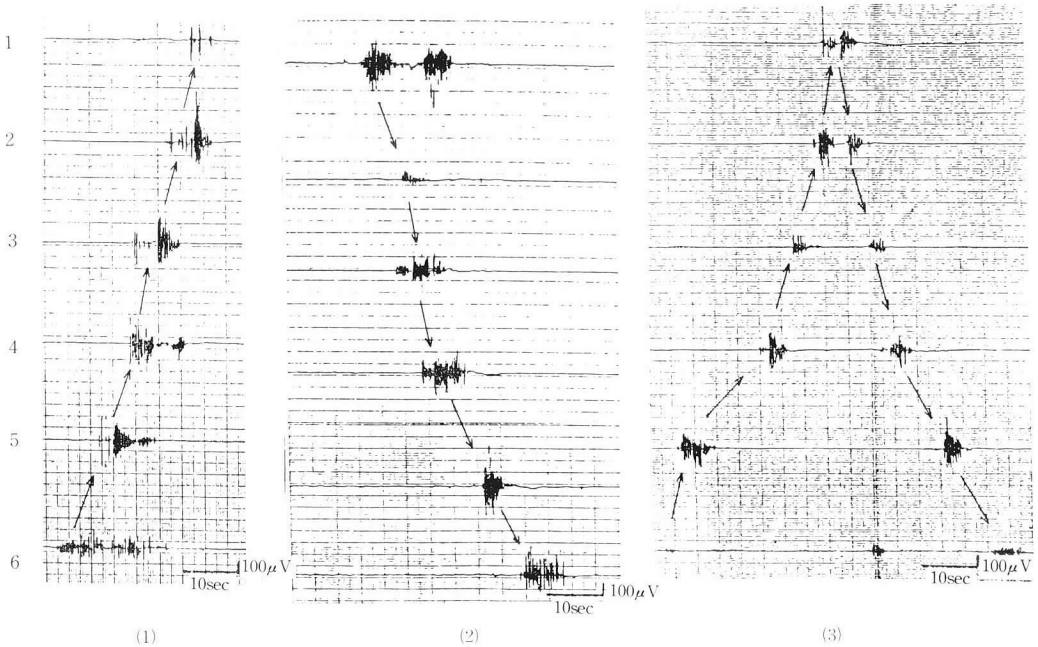
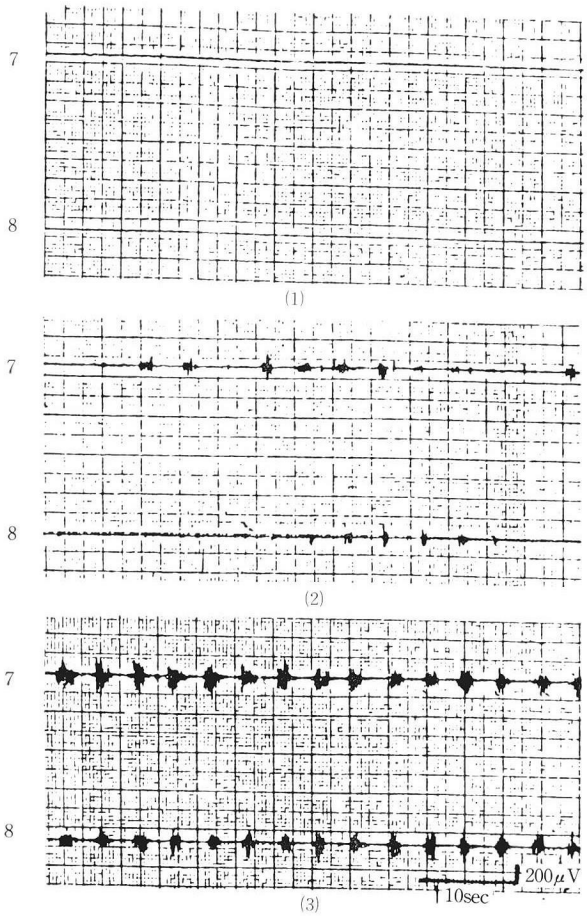


図 1. 電極装着部位



↑ 図 2. 盲腸・結腸筋電図
(1): 放電形態 I 型
(2): 放電形態 II 型
(3): 放電形態 III 型



← 図 3. 回腸筋電図
(1): 休止期
(2): 不規則性活動期
(3): 不規則性活動期

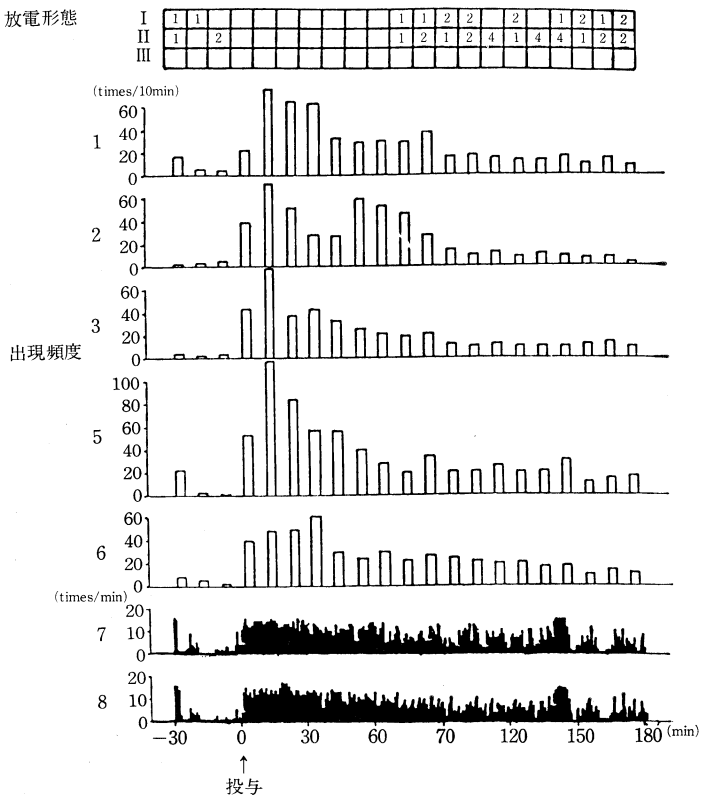


図 4. 塩化ベサネコール投与時の筋電図の変化

実験結果

1. 盲腸の筋電図はスパイク群で，個々の電極におけるその出現は著しく少なかったが，スパイク群の伝播方向により放電形態 I 型(逆蠕動)，放電形態 II 型（正蠕動）および放電形態 III 型（逆蠕動に引き続き正蠕動が出現するもの）が認められた．それらは 25〜510 秒の間隔で出現し，I 型が多く認められた．また結腸の筋電図は盲腸と同様にスパイク群で盲腸の筋電図との関連性が認められた（図 2)．

2. 回腸の筋電図も盲腸と同様にスパイク群で，その大部分が盲腸・結腸のスパイク群に比べ低振幅でかつ周期性が認められた．その出現様式はスパイク群が出現しない休止期，それに続いてスパイク群の出現が疎な不規則性活動期，次にスパイク群の出現が密な規則性活動期となり，再び休止期となるパターンが繰りかえされた（図 3)．

3. 盲腸・結腸のスパイク群および放電形形態は，回腸の活動期に増加する傾向を示した．

4. 塩化ベサネコール投与により，回腸のスパイク群の増加と活動期の延長が認められ，それに同調して盲腸・結腸のスパイク群の増加も認められた(図4)．硫酸アトロピン，イミダリン投与により，スパイク群および放電形態の減少が認められた．アドレナリン投与により盲腸・結腸のスパイク群および放電形態の減少傾向が認められたが，回盲結口付近では一過性のスパイク群の増加も認められた．回腸では，盲腸・結腸のスパイク群の変化との関連性はほとんど認められなかった．

考察および総括

盲腸の筋電図は，ウシ[4] では周期性のないスパイク群であるが，盲腸の尖端では周期性のあるスパイクも導出されている．しかし，ヤギではその周期性のあるスパイク電位は認められず，ヒツジ[2] における結果に一致した．また盲腸の蠕動運動は福原の説[3] およびウシ[4] の結果と一致した．結腸では，盲腸と大差ない出現頻度でスパイク群

が導出された．回腸の筋電図はヒツジ[1]の上部回腸筋電図に一致した．またヒツジの盲腸運動は盲腸の内圧と回腸（遠位）のスパイク群の出現に支配されており，さらに回腸（遠位）のスパイク群の出現は ileo-caecal reflex[2] により盲腸のスパイク群の出現を増加させる．しかし，回腸の活動期にも盲腸・結腸の運動が増強しない場合もあったが，これは盲腸内容の量にも関連があるものと考えられた．なお，盲腸・結腸および回腸は自律神経剤の影響を強く受けることが認められた．

文　　献

1) Bueno, L., J. Fioramonti and Y. Ruckebusch (1975). Rate of flow of digesta and electrical activity of the small intestine in dogs and sheep. *J. Physiol.* **249**: 69–85.
2) Fiolamonti, J. and Y. Rukebusch (1978). On the control of caecal motility in sheep. *Ann. Rech. Vét.* **9**: 517–521.
3) 福原　武 (1973). 消化管運動のメカニズム，1版，29～111頁，文光堂，東京.
4) 原　茂雄，中村秀夫，西川春雄 (1980). ウシおよびイヌにおける盲腸筋電図. 日平滑筋誌 **16**: 194-196.

大腸亜全摘術後の小腸運動に関する筋電図学的検討

新潟大学医学部　第一外科学教室

山岸良男，小山　真

高桑一喜，武藤輝一

はじめに

近年潰瘍性大腸炎や大腸腺腫症の患者に大腸全摘術や亜全摘術が積極的に行なわれるようになってきた．しかしながら，このような大腸大量切除後には激しい下痢が発生し，多くの術後障害をもたらし，術後管理を行なう場合に苦労することが多い．私達は大腸大量切除後の病態生理を研究する目的で，雑種成犬を用い大腸亜全摘術前後の小腸運動を，筋電図学的に検討し若干の知見を得たので報告する．

実験方法

10kg 前後の雑種成犬4頭を開腹し Treitz 靱帯より 30cm 肛門側，回盲弁より 15cm 口側の小腸壁に，銀針双極電極を 2cm 間隔に2個ずつ縫着し閉腹した．術後約3週間経過した後，意識下に術前筋電図を記録した (24時間絶食後の空腹期8時間，続いてイヌ用缶詰肉1缶摂食後の食後期8時間)．手術：再開腹術を行ない大腸亜全摘術，回腸直腸吻合術を行ない閉腹した．術後筋電図の記録は，術後 1, 2, 4, 8, 13 週に，術前記録と同様の方法で行なった．

成　　績

大腸亜全摘術後13週まで生存したのは3頭で，1頭は術後3週に死亡した．術前の空腹期筋電図では Code らの言う interdigestive myoelectric complex が観察され，各 phase は繰り返し発生し肛門側へ伝播していた．大腸亜全摘術後には各実験犬とも下痢便を排出した．犬1は術後早期より泥状便を排出したが，犬2, 3 では水様性の下痢が約2週間，犬4では約5日間続き，その後便の性状は泥状となった．

図1に大腸亜全摘術前後の空腹期筋電図パターンを示した．犬1ではあまり変化は認められなかった．犬2, 3, 4 では術後 spike potentials の発生は増加し，図2にも示すように phase I の時期が判読できず，phase III が通過した後も散発的にspike potentials が発生し持続する様子も観察された．空腸と回腸の運動を比較すると空腸では術後比較的早期に正常と思われる筋電図パターンに復すが，回腸での運動亢進状態は空腸より長期間にわたり存在した（図 1)．さらに水様性の下痢を発生している時期の筋電図を検討すると図2に示すような，十数個の spike potentials

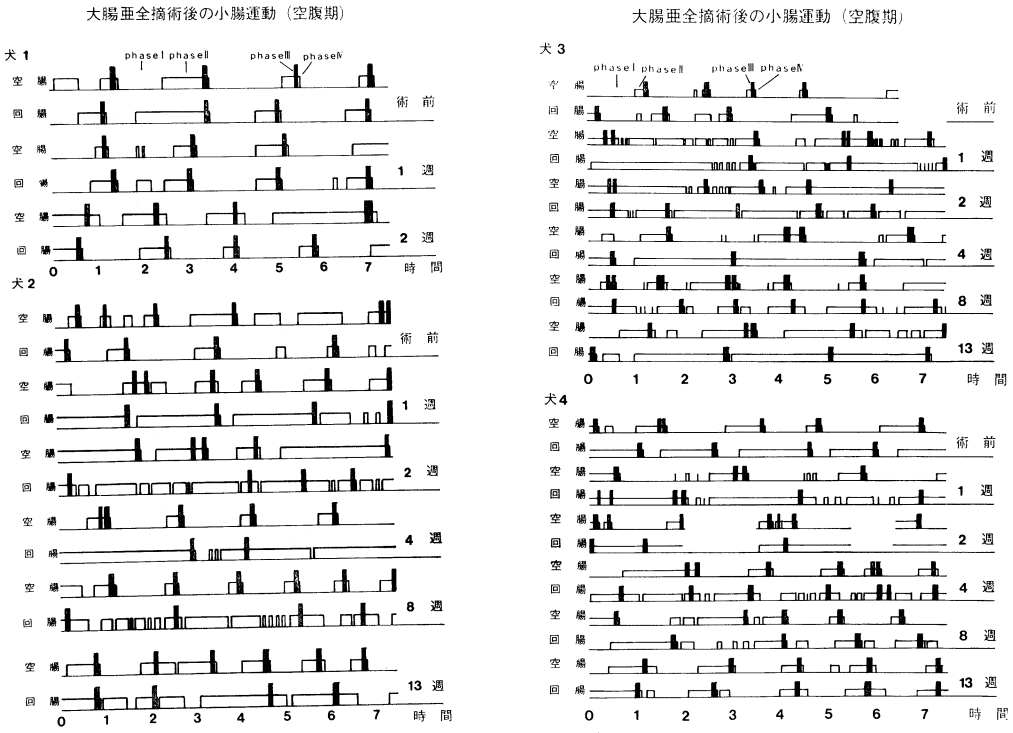


図 1.

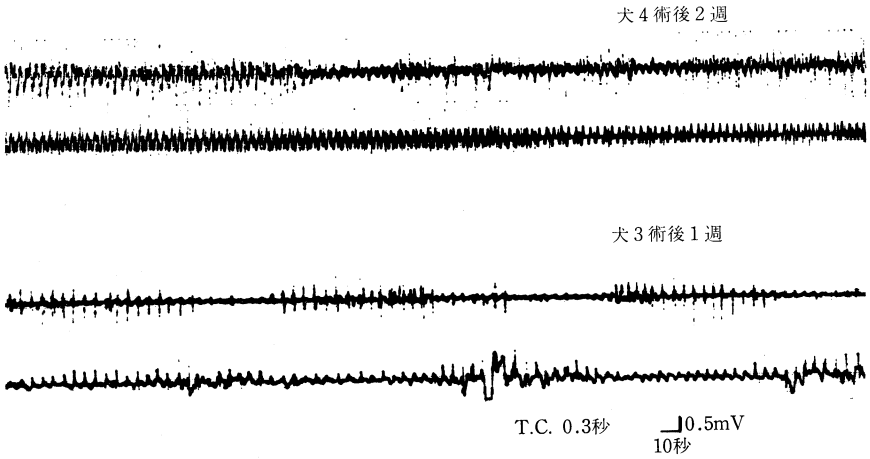


図 2. 犬小腸筋電図
大腸亜全摘術後の小腸運動（空腹期）

が連続的に発生し，肛門側腸管へ伝播し，このパターンが何度も繰り返す様子が回腸筋電図に多く観察された．

術前の食後期筋電図では basic electric rhythm (B.E.R.) に散発的に spike potentials を伴う，いわゆる食後期のパターンが観察された．大腸亜全摘術後の食後期筋電図を検討する目的で食餌投与後 30, 60, 120 分後において 2 分間ずつの spike potentials を伴う B.E.R. の発生頻度を合計 15 個 (30 分間) 計測し同一電極の術前値と比較した．術前に比べ大腸亜全摘術後は spike potentials の発生は増加し，術後 4 週まででは 81%，8, 13 週

では48%が spike potentials の発生頻度は有意に増加しており，大腸亜全摘術後は非常に小腸運動は亢進しているものと思われた．

考　　案

大腸亜全摘術後の病態生理を検討した例は少ない．入山はイヌを用い実験的に検討したところ大腸亜全摘術後早期には，回腸運動は亢進すると報告している．私達は双極電極を植え込み術前後の同一電極での筋電図変化を長時間にわたり検討したところ，大腸亜全摘術後は空腹期，食後期ともに小腸運動は亢進し，さらに術後早期には Atchison らが緩下剤をイヌに投与し観察した下痢時にみられるパターンとほぼ同様の筋電図パターンも観察された．

ま と め

雑種成犬をもちい大腸亜全摘術を行なうと下痢が発生した．小腸筋電図を観察すると空腹期，食後期とも spike potentials の発生頻度は増加することが多く，また spike potentials が連続的に出現し肛門側へ伝播する様子も観察された．

文　　献

1) 今城真人 (1981)．全結腸切除，直腸粘膜切除，回腸肛門的全術後の病態生理，小腸通過的間と腸内容の変動について．日外会誌 **82**: 549.
2) Code, C.F. *et al.* (1975). The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J. physiol.* **246**: 289.
3) 入山圭二 (1970)．大腸亜含剔後の下痢回復機構と回腸運動の変化．日平滑筋誌 **6**: 20.
4) Athison, W.P. *et al.* (1978). A unique distribution of laxative induced spike potentials from the small intestine of the dog. *Dig. Dis.* **23**: 513.

小腸広範切除後残存腸管の運動機能について　(第一報)

東邦大学医学部　第二外科学教室

北原信三，龍　礼之助，小沢哲郎
橋村千秋，村国　均，名越大紀
和田俊洋，肥後平一郎，継　行男

小腸近位側広範切除後の運動機能を主として筋電図法を用いて検討した．

実 験 方 法

成犬を用いて Treitz 靱帯より約 2cm 肛門側の空腸に1個 E_1，および回腸末端より約 20cm の下部回腸に 2cm 間隔に2個の双極銀針電極 E_2, E_3 を埋没し，同一犬について近位側小腸 80% を切除端々吻合して術後それぞれ3週，6週，3ヶ月，6ヶ月，1年における活動電位を導出し，また単に小腸横切後端々吻合した犬を対照 (2) として検討した．

成　　績

吻合のために残した約 4cm の空腸に埋没した電極 E_1 では，切除前後において電気的活動の様相に変化はみられなかった．下部回腸についてみると，切除前の正常回腸においては空腹時，所謂 myo-electric complex を示し，slow wave phase, sporadic phase, spike wave phase が交替して出現し，口側から肛門側への興奮伝播がみられる．個々の放電は，順蠕動性に規則正しく対応する．広範切除後空腹時残存腸管の放電頻度についてみると，術前に比して 21～27% の減少を示すが，これは単純横切後の肛門側回腸の変化と比較して大きな差はない．その後経時的にやや回復傾向がみられるものの1年後においても術前値にもどることはなく，平均 20.7% の減少を示したままであり，吻合上部空腸の放電頻度との間には明らかな解離がみられ，経時的にも同調あるいは伝播する所見はみられなかった．

個々の放電間隔について無作為に放電をとり，

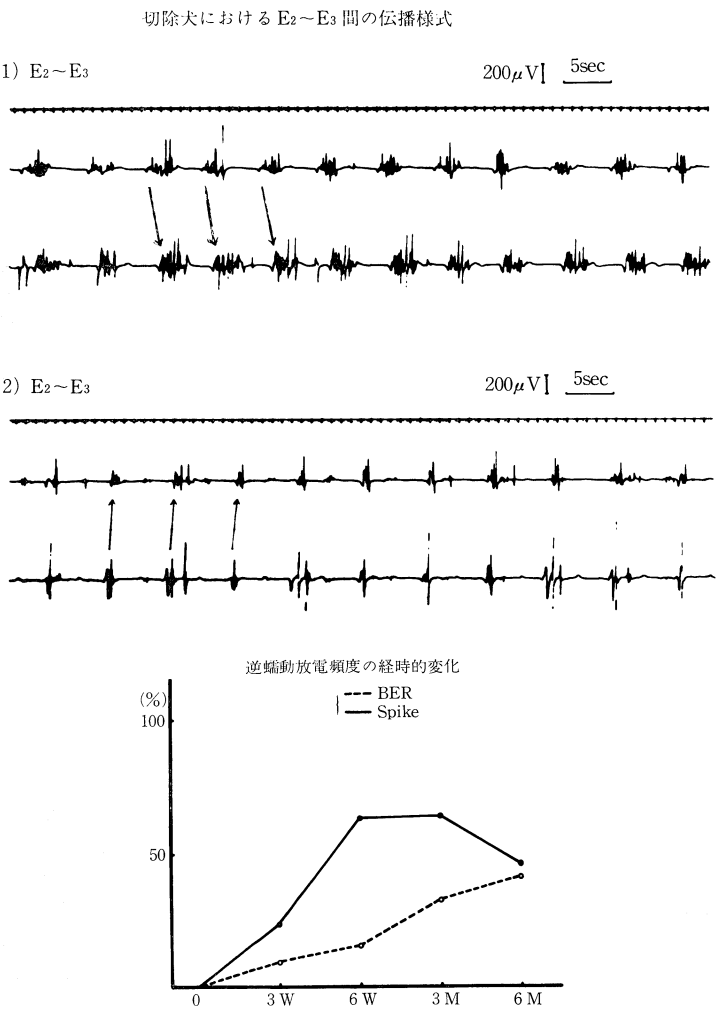


図 1.

その間隔の標準偏差をとると，術前の 4.62±0.05 sec に対し，広範切除後 6 ケ月では 5.78±0.40 sec となり放電の周期性に乱れがみられた．しかし各時期によって不規則性の程度は異り経時的に一定した傾向はみられなかった．

興奮の伝播に関しては，放電が口側から始まる放電を順蠕動性放電，肛門側から始まる放電を逆蠕動性放電とみなして，E_1～E_3 間で放電間隔の相似した対応する各々一対の放電について検討した．伝播様式に関しては，広範切除後経時的に逆蠕動性放電の頻度が増加する傾向がみられ，spike でみると，術後 3 週で約 24%，6週で 63%．3 ケ月では 64% で peak となった．また，E_2～E_3 間の距離を 2 点間の放電出現時間差で除して伝播速度を求めると，逆蠕動性放電の伝播速度は平均して順蠕動性放電の伝播速度より速い傾向がみられた．しかし，この傾向は経時的に順蠕動性放電の伝播速度は増加傾向を，逆蠕動性放電の伝播速度は減少傾向を示し，互いに近接する傾向がみられた．食餌負荷後の電気的活動については，術後 6 週および 3 ケ月後に栄養チューブを胃内に挿入し牛乳 300cc を注入した後チューブを抜去し活動電位を導出した．牛乳注入後筋電図は直ちに digestive pattern を示すが，対照では食後ほぼ 2～2.5 時間で空腹時の myoelectric complex にもどるが，広切犬では digestive pattern の延長傾向がみられた．また食後経時的に放電頻度について検討すると，食後一過性に増加するが投与後

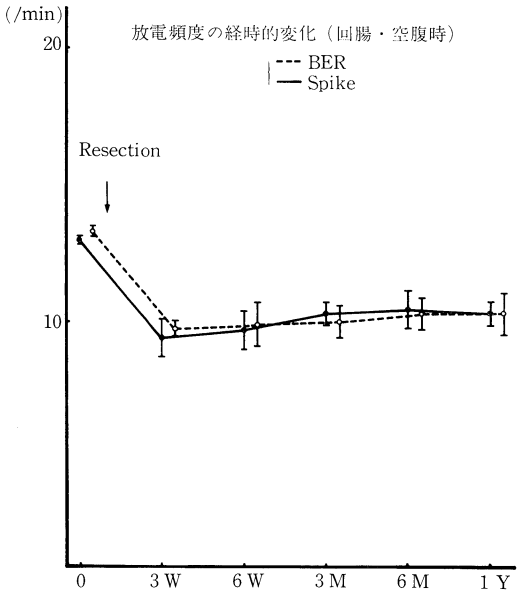


図 2.

90～120分で前値に復する傾向がみられたが，これも単純横切後の変化とほぼ一致した傾向である．

ま と め

1. 小腸広切後，放電頻度は減少するが，その後経時的にはほぼ一定で大きな変動はない．

2. 興奮伝播速度は切除後増加傾向を示す．

3. 小腸広切後の残存腸管では電気的活動の周期性の乱れがみられ，経時的に逆蠕動性放電の頻度が増す．

4. 食後 digestive pattern の延長傾向がみられる．

5. 食餌刺激により放電頻度は対照と同様一過性に増加した．

以上であるが，とくに逆蠕動性放電頻度の増加は，広切後の下痢症状が術後3週～6週になると固型便がみられる様になることと関連し残存腸管の運動機能上の代償能としての示唆のように考えられるが，今後さらに単純横切犬との比較検討が必要と思われる．

文　　献

1) 辻村武文 (1965). 小腸端々吻合術後に於ける興奮伝播に関する研究. 日平滑誌 **1**: 30-41.

2) 蔵本守雄 (1971). 広範囲腸切除後の機能障害と対策 I. 広範囲腸切除の残存腸管における代償機能について. 日平滑誌 **7**: 118-124.

3) 柴田族光 (1974). 小腸端々吻合後の運動機能に関する実験的研究. 日消外会誌 **7**: 551～5599.

下痢症例の消化管運動機能について

東北大学医学部　第三内科学教室
今井信行，長崎明男，鈴木邦彦
中目千之，後藤由夫

はじめに

消化管運動と消化吸収とは密接な関係にありながら両者を検討した成績は少ない．従来，消化管運動機能検査として，ゾンデを用いる経管法，アイソトープや色素を用いる方法，またバリウムを用いる方法など非生理的な方法が主であった．そこで私達は，従来の検査法に較べて，より生理的条件下での腸管運動機能検査法として，アセトアミノフェン（以下 APAP）を用いた胃排出能 gastric emptying (以下 GE)，ラクツロースを用いた小腸通過時間 small bowel transit time (以下 SBTT)，非吸収性のマーカーを用いた全腸管通過時間 transit time (以下 TT) を施行検討してきた．

今回，下痢症例，特に脂肪便を示す症例を中心として，前述の検査法を施行し若干の知見を得たので報告する．

対象および方法

対象　当科入院患者で，1日3行以上の排便のある例13名（男7名，女6名）と健康成人男子

表 1. 下痢患者の消化管運動機能検査と便中脂肪量

Group	Stool volume (g/day)	Gastric Emptying (μg/ml)	Small Bowel Transit Time (min.)	Transit Time (hours)	Fecal Fat (g/day)
Diarrhea	444±90* (n=13)	12.7±1.6 (n=10)	86±15 (n=10)	31.4±3.4 (n=13)	11.3±3.3** (n=12)
Control (n=10)	142±26	11.9±0.9	90±11	38.8±3.8	2.5±0.3

Mean ± SEM
* $p < 0.01$
** $p < 0.05$

10 名の計 23 名について検討した.

方法 GE として, Heading ら (1973) の方法に準じて, 試験食 (OKUNOS A-200 ml) に APAP 1.5g を混じて服用させ, 経時的に採血し, 45 分の APAP 濃度をもって GE とした. SBTT は Bond ら (1975), Metz ら (1976) の方法に準じて, 上記試験食にラクツロース 13g を混じて服用させ, 経時的に呼気を採取し, それをただちに, ガスクロマトグラフィー法で, 水素ガス濃度を測定し水素ガス濃度が明らかに上昇した時間を SBTT とした. TT は Cummings ら (1976) の方法に準じて 3 種類のマーカーを 3 日間服用させ, 4 日目の最初の便を採取し, レントゲン透視下にマーカーの数をカウントしてあらわした. また消化吸収機能検査としては, 便中脂肪量を van de Kamer (1949) の方法に準じて化学的に定量した. なお便中脂肪量が 5g/日以上の場合を脂肪便と判定した.

結　　果

表 1 に健常者群と下痢群の消化管運動機能検査と便中脂肪量の成績を示した. 下痢群では, 健常者群に較べ便量および便中脂肪量の有意の増加を認めたが, GE, SBTT や TT などの腸管運動機能との間には有意の差は認められなかった.

次に, GE と便中脂肪量との関係をみると, 図 1 に示すように, GE と便中脂肪量は負の相関を示し, GE が低下している例では, 便中脂肪量が増加していることが判明した. SBTT, TT と便中脂肪量との間には一定の相関を認めなかったが, SBTT が非常に遅延する例や促進する例で, 脂肪便を認めた. 一方, 便量と便中脂肪量は, 正の相関を示し便量の増加と共に便中脂肪量が増加した.

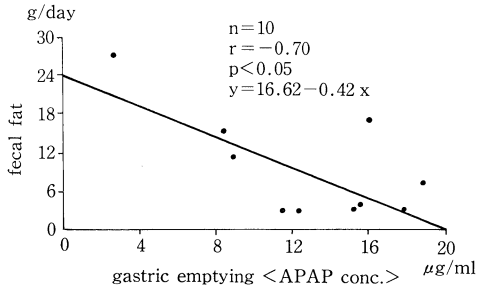


図 1. 便中脂肪量と胃排出能との関係

ま と め

消化吸収機能を示す便中脂肪量と胃排出能との間には一定の相関がみられたが, これは, 胃排出遅延が消化吸収障害を惹起する可能性を示唆した. これは, 胃運動の低下により, 酸分泌の低下を起こし, 二次的に腸内細菌の増殖がおこり, 細菌の上行感染により, 胆汁酸塩の脱抱合現象が惹起され, 脂肪吸収不良がおきると考えた.

また, 小腸の運動機能異常が軽度の場合, 消化吸収に及ぼす影響は少ないが, 極端な運動異常の場合, 消化吸収障害が惹起されることが判明した.

以上より, 私達は胃排出の運延や小腸の通過時間の極端な短縮ないし延長は, 消化吸収障害に影響を与えることを示した.

文　　献

Bond, J.H. *et al.* (1975). Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H_2) measurements. *J. Lab. Clin. Med.* **85**: 546–555.

Cummings, J.H. *et al.* (1976). Transit through the gut measured by analysis of a single stool. Gut. **17**: 219–223.

Heading, R.C. *et al.* (1976). The dependence

of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br. J. Pharmac.* **47**: 415–421.

Metz, G. *et al.* (1976). A simple method of measuring breath hydrogen in carbohydrate malabsorption by end-expiratory sampling. *Clin. Sci. Mol. Med.* **50**: 237–240.

van de Kamer, J.H. et al. (1949). Rapid method for the determination of fat in feces. *J. Biol. Chem.* **177**: 347–355.

小腸の Gradient theory と内容輸送について

東京大学医学部 第三外科学教室
金子幸二, 伊原 治
山本 修, 近藤芳夫
都立広尾病院外科
横路 洋

消化管の興奮性が近位側で高く，遠位側に行くに従い低くなるという gradient theory は，Alvarez (1921) が記載して以来，数多くの研究者によって検索がすすめられてきたが，未だその成立機序，ならびに臨床的あるいは生理的意義については，解明されていない問題である．教室ではイヌの小腸筋層の横切再吻合によって，その部位より遠位側では BER gradient が消失し，一様に回腸末端の BER を示し，この現象が不可逆的であることを報告した（正務 1971）．さらに横切再吻合によって生じた瘢痕組織が electrical transmission の障害になっていることを明らかにしている（横路ら 1980）．

今回，我々は横切再吻合により，gradient の消失した小腸での内容輸送がどのような影響を受けるかを確かめるため，以下の実験を行った．

方　法

雑種成犬7頭を用い，ネンブタール麻酔下に開腹し，Treitz 靱帯より 15cm 遠位の空腸に外径 3 mm のシリコンチューブを用いて，Witzel 法で空腸瘻を作成し，これを feeding-tube とした．同時に，回腸終末より 15cm 近位で順行性にバルーン・カテーテルを 5cm 挿入し，バルーンを膨張させることにより，腸内容の殆んどを回収できる回腸瘻を作成した．先ず正常小腸の内容輸送能をみるため，術後1週間経過して安定した時期に，肉スープ 120g 投与後 30 分，無麻酔下に 30g $BaSO_4$ を 150ml の温湯に溶解したものを3分間かけて feeding-tube より注入した．その後15分間隔に 180 分まで，バルーン・カテーテルからの排液を分割採取し，この中に含まれる $BaSO_4$ を遠心分離して定量し，対照とした．次に，gradient の消失した小腸の内容輸送能をみるため，再びネンブタール麻酔下で開腹し，feeding-tube の空腸瘻より 5cm 近位側（Treitz 靱帯より 10cm 遠位）で，空腸筋層の横切再吻合を行った．術後2日より 14 日ま，対照と同様な方法で $BaSO_4$ の通過実験を行い，対照値と比較検討した．

成　績

イヌ小腸の内容輸送能を，一定の条件下で定量的に測定する実験モデルを考案し，検討を行った結果，対照群では，空腸瘻より $BaSO_4$ 注入後ほとんどの例で 15 分までに回腸瘻より回収が開始され，45～60 分で約 50%，180 分までには約 80% が回収されることを確かめ，実験モデルとして使用し得ることを知った．しかし，一部の例では排液の回収が異常に少いものがあり，今回の測定対象より除外した．バルーンと腸管の相対的位置不良によると思われるが，更に検討を要すると考えている．図1は，同一犬に於る対照群 (before transection) と横切群 (after transection) の結果の一例をグラフに示したものであるが，横切前後各2回の測定値は，いずれもほぼ同様の経時的回収パターンを示した．

図2は，7頭の実験犬での術前後の平均値と標準誤差を示したグラフであるが，対照群 (before

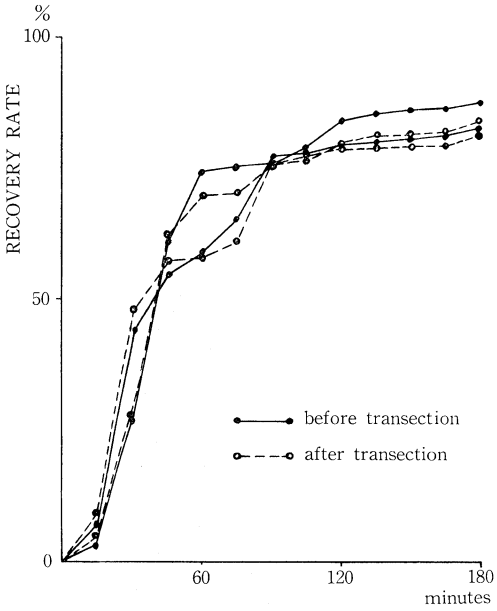


図 1. 同一犬に於ける小腸横切再吻合術前後の経時的 $BaSO_4$ 回収率.
縦軸に $BaSO_4$ の累積回収率. 横軸に $BaSO_4$ 注入後の経過時間を示す.

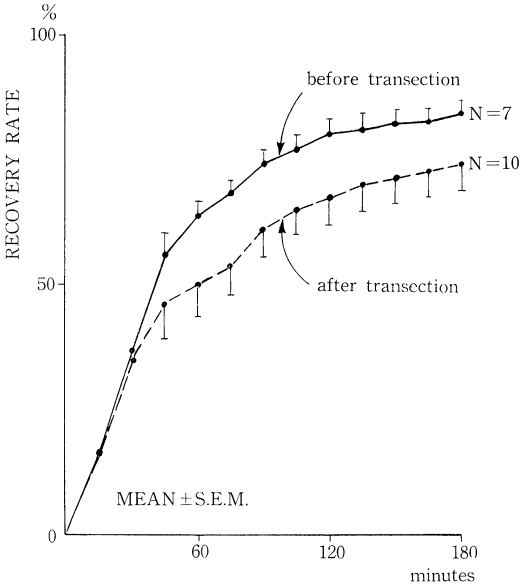


図 2. 小腸横切再吻合術前後の経時的 $BaSO_4$ 回収率. その平均値と標準誤差.

transection) に比し, 横切群 (after transection) は, 平均値で約 10% の回収減少を示すが, 各時点での測定値はばらつきがあり推計学的に有意差は認められなかった.

ま と め

雑種成犬を用いた $BaSO_4$ の通過実験結果により, 小腸の gradient theory の生物学的意義を検討した. 今回の測定では, 横切により gradient の消失した腸管の内容輸送能に有意な低下は認められず, 小腸の興奮性の gradient は内容輸送速度に直接的に反映しているものとは考えられない結果を得た.

文 献

1) Alvarez, W.C. (1921). Action current in stomach and intestine. *Am. J. Physiol.* **58**: 476–493.

2) 正務秀彦 (1971). 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.

3) 横路 洋, 伊原 治, 近藤芳夫 (1980). 胃および小腸における筋層切離縫合後の基本的電気律動の変化. 日平滑筋誌 **16**: 71-79.

末梢支配神経切断が下部尿路活動に及ぼす影響

秋田大学医学部　泌尿器科学教室
西沢　理，松尾重樹，西本　正
守屋　至，能登宏光，木津典久
佐藤貞幹，濃沼信夫，森田　隆
原田　忠，土田正義

はじめに

下部尿路は膀胱と尿道とで構成され，その活動は中枢および末梢支配神経により微妙に調節されているが[1]，それらのすべてが解明されているとは言えない．今回，私たちは末梢支配神経である下腹，陰部および骨盤神経切断が下部尿路活動にどのような影響を及ぼすかについて，膀胱の活動は膀胱内圧で尿道の活動は横紋筋筋電図で把えて検討したところ2,3の興味ある知見を得たので報告する．

対象および方法

実験対象としては体重10kg前後の雄の雑種成犬8頭を使用し，実験は導入にthiamylal sodium (15mg/kg) を用い，1% choloralose (50mg/kg) で維持する静脈麻酔下で行った．私たちが報告している実験操作で腹部正中切開による開腹後恥骨を約2cmの幅にわたり完全に切除し膀胱および尿道を露出した[2]．膀胱頸部で膀胱と尿道とを離断し，膀胱側切断端は結紮し，尿道側切断端は出血点を止血した上で開放とした．膀胱内には内圧測定と膀胱伸展のための生理的食塩水の注入を目的とした2本の専用カテーテルを挿入した．一方，尿道には直視下に針電極を3本，図1でそれぞれA, B, Cと示した前立腺部，前立腺部と尿生殖隔膜部との中間部および尿生殖隔膜部とに刺入した．神経切断部位は下腹神経では骨盤神経叢より2〜3cm中枢側で，陰部神経では坐骨神経の内側で骨盤神経との分岐部より2〜3cm末梢側で，骨盤神経では骨盤神経叢より1〜2cm中枢側とした．膀胱内圧・尿道横紋筋同時記録を神経切断前，下腹神経切断後，陰部神経切断後，骨盤神経切断後の4回にわたり，日本光電製RM-6000ポリグラフにて行い，同時にTEAC R-80データーレコーダーに収録した．なお，筋電図は時定数3 msec, high cut 1kHzの条件下で記録した．

結果および考案

8例中5例では図2上段に示したようなパターンを呈した．神経切断前には膀胱収縮の発生とその際に尿道横紋筋の電気的活動が減弱するいわゆるBarringtonの第5反射[3]が認められた．下腹神経を切断しても，膀胱収縮は生じ尿道横紋筋の

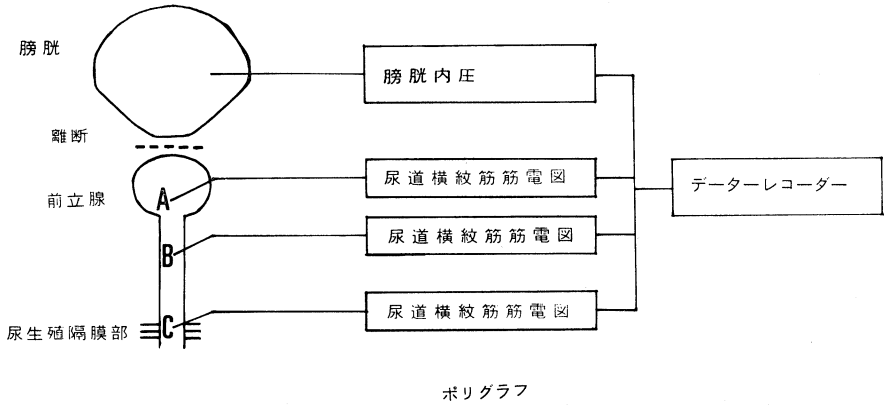


図1．実験方法略図

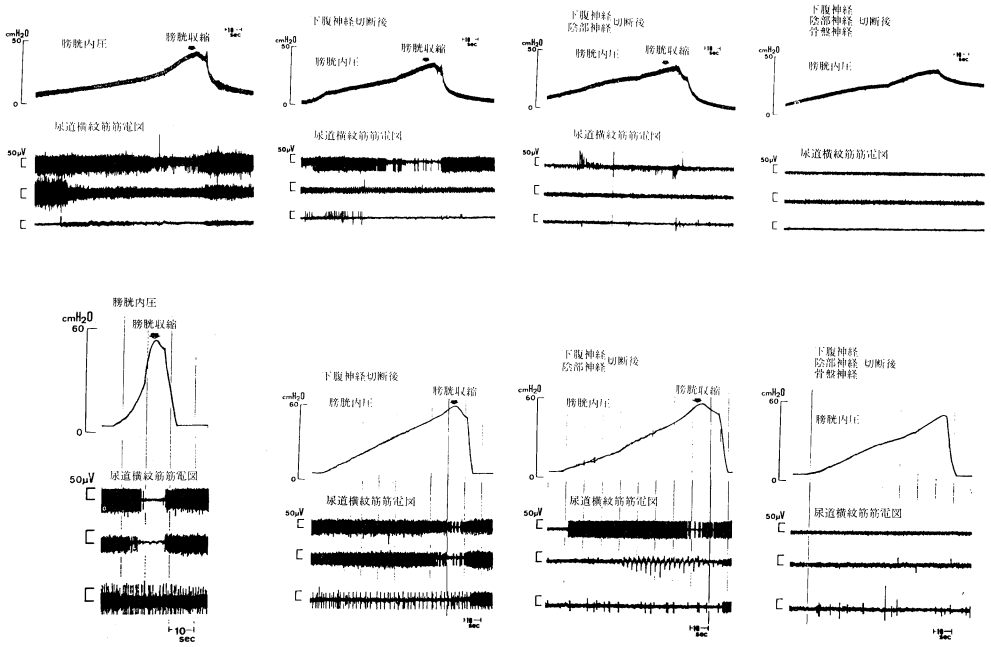


図 2. 膀胱内圧・尿道横紋筋筋電図同時記録: 上段は8例中5例で，下段は8例中3例で認められたパターンで，それぞれ左から神経切断前，下腹，陰部および骨盤神経を順次切断していった場合の記録を示す．尿道横紋筋筋電図は上から前立腺部，前立腺部と尿生殖隔膜部との中間部，尿生殖隔膜部から記録したもので，前立腺部からもっとも安定した記録が得られている．

反応も神経切断前と同様であった．陰部神経切断を付け加えると，膀胱収縮は生じたが尿道横紋筋はその電気的活動が減弱し神経切断前，下腹神経切断後にみられた膀胱収縮に対する尿道横紋筋の電気的活動の減弱化も認められなかった．骨盤神経切断を付け加えると，膀胱収縮も生じなくなった．

8例中3例では図2下段に示したようなパターンを呈した．神経切断前には膀胱収縮とそれに対する尿道横紋筋の電気的活動の減弱化が明らかに認められた．下腹神経を切断しても膀胱収縮は生じ尿道横紋筋の反応も神経切断前と同様であった．陰部神経切断を付け加えても前立腺部の尿道横紋筋の電気的活動には変化がなく，膀胱収縮に対する尿道横紋筋の電気的活動の減弱化も明らかに認められた．この場合，陰部神経を完全に切断できたかどうかが問題であるが，私たちの行っている陰部神経切断部位は骨盤神経との分岐部から2〜3cm末梢側であり残存している分枝はないものと思われた．さらに，骨盤神経切断を付け加えると膀胱収縮も消失し尿道横紋筋の電気的活動も著明に減少した．

膀胱の活動を膀胱内圧で，尿道の活動を横紋筋筋電図で把えた本実験結果からでは，下腹神経は膀胱，尿道の活動に対して明らかな作用を持たず，また，陰部神経は尿道の活動のみを支配するものと思われた．骨盤神経に関しては，膀胱の活動に必須なものである以外に，個体によっては前立腺部付近の尿道横紋筋に対して直接遠心路として関与する可能性もあることが示唆された．今後，この問題に関して神経刺激実験にて検討を進める予定である．

文　　献

1) Bradley, W.E. & Scott, F.B.: Physiology of the urinary bladder, in editors. Harrison, J.H., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D., Stamey, T.A. & Walsh, P.C. *Campbell's Urology*, 4th ed. vol. **1**. pp. 87–124. 1978. Philadelphia. London. Toronto. W.B. Saunders Company.

2) 森田 隆，佐伯英明，和田郁生，松尾重樹，西沢理，土田正義 (1981). 神経刺激時における犬膀胱尿道収縮の新直視下観察方法．日泌尿会

誌 **72**: 306-312.
3) Barrington, F.J.F. (1914). The nervous mechanism of micturition. *Quart. J. Exp. Physiology* **8**: 33–71.

Strain gauge force transducer を用いての尿道機能の研究

秋田大学医学部 泌尿器科学教室
濃沼信夫, 西沢 理, 守屋 至
和田郁生, 土田正義

尿道機能に関する研究は従来主に尿道内圧測定法が用いられてきたが，これはバルーンカテーテル法[1]であれ灌流法[2]であれ，尿道閉鎖圧に平衡する静止圧の測定であるために，尿道の動的反応を十分には捉えがたい欠点があった．また，反応誘発時には膀胱や直腸など尿道周囲組織が同時に反応するため，これが尿道に影響して尿道固有の反応が損われる可能性があった．そこで私達は物体のひずみを計測する strain gauge を用いた transducer を試作し，これを尿道の外壁に装着して，神経電気刺激に対する，尿道周囲組織除去前後の尿道の立体的な動きを記録し，2, 3 の興味ある知見が得られたので報告する．

実験対象および方法

雌性雑種成犬 48 頭を用い，thiamylal sodium および chloralose 麻酔下に respirator で呼吸を管理し，下腹部正中切開，続いて恥骨結合の骨切り術を行って，膀胱と尿道の全長を露出した．尿道の近位，遠位，およびこれらの中間点の 3 個所においてそれぞれ，extraluminal には試作した strain gauge force transducer を縦軸および横軸方向に装着して動きを記録し，intraluminal には Statham pressure transducer または Miller micro-tip catheter transducer を設置して内圧変化を同時記録した（図 1）．尿道固有の反応を調べる目的で，尿道が膀胱，直腸との連絡を保ったままの状態（条件 1），膀胱を切離した状態（条件 2），直腸を摘除した状態（条件 3）の 3 つの条件をつくり，これらの反応を比較検討した．また膀胱，直腸内圧をモニターし，これらを 6 channel polygraph に記録した．骨盤，下腹，陰部の 3 神経をそれぞれ露出切断し，末梢端にスライド式刺激電極を装着，この部位を silicon gel で被覆し，

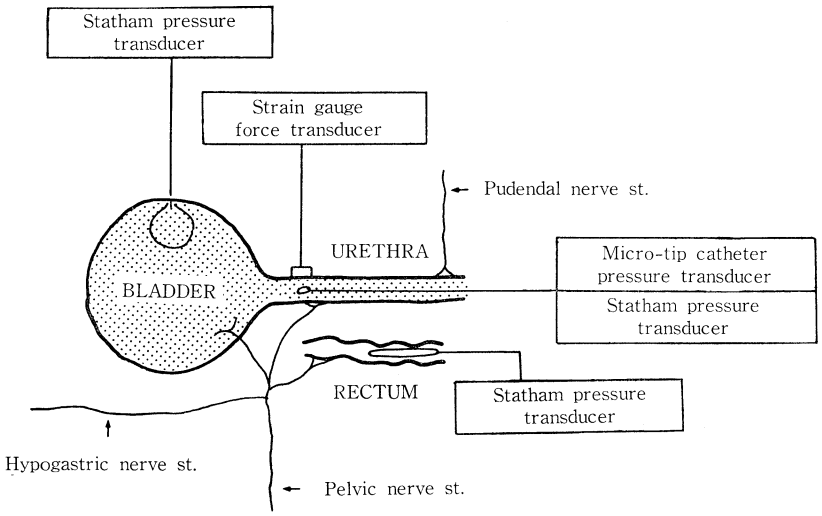


図 1. 実験模式図

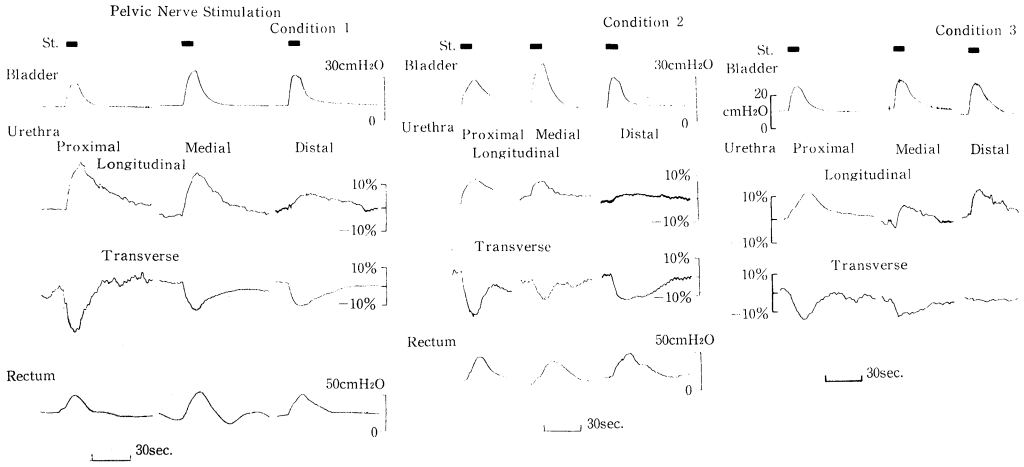


図 2. 骨盤神経電気刺激に対する尿道，膀胱，直腸の反応．2段目，3段目は尿道反応を strain gauge の変化で%表示したもので，上方への振れが延長，下方への振れが短縮を示す．

5ないし10V, 10Hz, 0.5msecの条件で電気刺激を行なった．骨盤，下腹両神経刺激時にはgallamineの投与により尿道随意筋の刺激伝達を遮断した．なお，試作したtransducerの特性は相関係数0.998の直線で，装着部位の延長短縮の変化を正確に電圧の変化として表現するものであった．

実験成績

骨盤神経刺激により，膀胱は強力に収縮して尿を送り出し，条件1では尿道は膀胱側後方にやや牽引され，近位中位の尿道で内圧は上昇，縦軸方向が延長，横軸方向が短縮した．膀胱切離により縦軸方向の反応が減弱した．直腸内圧は上昇し，尿道は直腸によりやや腹側に押し上げられることが多かったが，直腸摘除によっても尿道の反応は消失しなかった（図 2）．

下腹神経刺激により，膀胱内圧はやや上昇する場合と不変の場合とがあり，近位尿道で内圧が上昇，縦軸方向が延長，横軸方向が短縮した．膀胱切離により縦軸方向の反応が消失することが多かった．遠位尿道および直腸では変化がみられなかった．

陰部神経刺激により，主に遠位尿道で尿道内圧は上昇し，横軸方向が短縮したが，縦軸方向の反応はさまざまであった．直腸は強力に収縮し，尿道は腹側に押し上げられたり，背側に牽引されたりした．直腸摘除によっても尿道の反応は消失しなかった．

考　　案

開腹，恥骨結合除去，直腸摘除の各操作により尿道内圧曲線は全体的に減少したが，これらの操作は電気刺激に対する尿道反応を検討する実験モデルとしては妥当なものと考えられた．骨盤神経は，尿道周囲組織と協調して，尿道に一定の緊張を生じ，尿を有効に排出すると思われた．下腹神経は刺激により近位尿道の輪状収縮を生じ，これは畜尿や雄の射精機能と関連があると思われた．また，尿道内圧の変化は縦軸と横軸方向の運動の総和を反映すると思われた．陰部神経は，直腸と協調して尿の中断を行なうと思われた．

以上のように，尿道は周囲組織からの影響を受けているが，単なる通路でなく，泌尿生殖機能に積極的な役割りを果していることがわかった．本実験モデルは各種の薬理実験に，また試作したstrain gauge force transducerは尿道への慢性植込み実験にも応用が可能と思われた．

文　　献

1) Graber, P. and Tanagho, E.A. (1975). Urethral responses to autonomic nerve stimulation. *Urology* **6**: 52–58.

2) McGuire, E.J. (1978). Experimental observations on the integration of bladder and urethral function. *Invest. Urol.* **15**: 303–306.

尿道内括約筋の研究

第I報　α-アドレナリン受容体優位性について

千葉大学医学部　泌尿器科学教室
中山朝行，安田耕作，香村衡一
浜　年樹，山城　豊，島崎　淳

はじめに

尿道におけるα-アドレナリン作動性の重要性についてはKleemanの報告[1]以来衆目の認める処となった．しかし，その局在については未だ論議のある処である[2,3]．今回，我々は第I報において，体性神経要素を除外する目的で雑種雌成犬の陰部神経を切断した実験モデルを作製し膀胱空虚時及び充満時，更に自律神経薬剤を投与して測定したUrethral pressure profile (以下UPPと略す）の解析を行う事によって，尿道のα-受容体の局在及び優位性について研究したので報告する．

実験方法

7～15kgの雑種雌成犬40頭を用いた．自律神経薬は生体において主にα-作用を示すノルアドレナリンと純粋なα-刺激剤とされるフェニレフリンを使用した．UPPの測定はクロラロースウレタン1ml/kg静注麻酔下に生理食塩水を162cc/Hの速度で注入しながら外尿道口より膀胱内迄留置した8Fr.尿道内圧測定用カテーテルを1cm/min.の割で用手的に抜去し，その時の注入圧を連続的に日本光電社製multipurpose polygraph RM-25を使用し，paper speed 1mm/secで記録した．

I.　未処置群：Controlとして，急性実験下に以下の条件下のUPPを測定した．(1)膀胱空虚時及び生理食塩水30～60ml膀胱内注入時，(2)膀胱空虚時及びノルアドレナリン0.1mg/kg静注5分後，(3)膀胱空虚時及びフェニレフリン0.1mg/kg静注5分後

II.　陰部神経切断群：13頭について両側陰部神経を坐骨直腸窩より求め切断した．陰部神経切断後急性もしくは慢性下にIと同条件下にUPPを測定した．

III.　陰部神経切断＋尿道12°縦切開

陰部神経を切断した13頭中9頭については開腹の上，尿道を求め内尿道口より約1.5cm迄を残し，12°の位置でそれより遠位に2～3cmの尿道縦切開を粘膜下に達する迄加えた．処置後，IIと同条件下にUPPを測定した．

結果および考案

陰部神経切断によりUPPは全体に低下したが特に遠位尿道で著明で内尿道口より約2～3cmの部分迄はpeakが残りUPP上体性神経要素は除去されたと考えられた（図1）．この結果は金子らの報告[4]と同様で塩谷らの報告[5]とは若干異なった．

未処置犬では，膀胱容量負荷時UPP上peakを示す部分（以下UPmaxと略す）は特に一定の変化を示さなかったが，陰部神経切断後UPmax

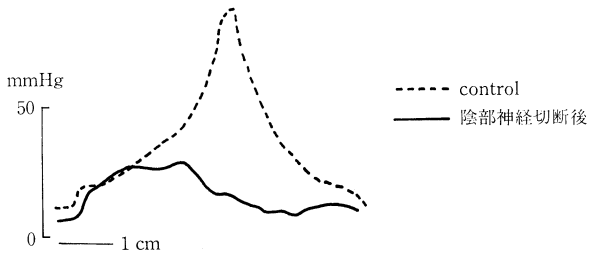


図1.　陰部神経切断前後のUPP

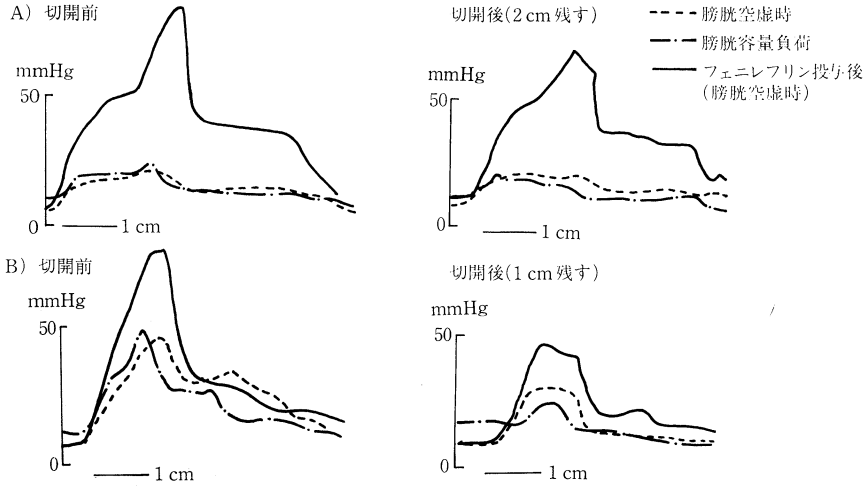


図 2. 尿道 12° 切開と UPP (陰部神経切断後)

表 1. 実験結果のまとめ

	膀胱容量増加	ノルアドレナリン	フェニレフリン
未処置群	↑5頭 →3頭 ↓3頭	↑5頭 ↓3頭	↑8頭
陰部神経切断群	↑4頭 →5頭	↑2頭	↑3頭
陰部神経切断 + 12° 切開群	→3頭 ↓2頭	↓4頭	↑3頭

矢印は UPmax の変化を示す
↑ 上昇 → 不変 ↓ 低下

は上昇傾向を示し，更に尿道 12° 切開を加えると低下傾向を示した（表 1）．これを更に検討すると，内尿道口より約 1cm 迄を未処置とした犬では UPmax は低下傾向を示し（図 2B），2cm 迄を未処置とした犬では UPmax は不変であった（図 2A）．

ノルアドレナリン投与では，膀胱容量負荷時と同じような UP max の変化を示した（表 1）．この現象は，蓄尿時の交感神経の尿道における作用を示唆するものと思われた．又，尿道 12° 切開を加えた犬では UPP が下降した（図 3）が，これは α-優位の部分が失なわれた為と考えられた．

フェニレフリン投与では全頭 UPP は全体に渡って上昇した．陰部神経切断後 UPmax は，内尿道口より約 1.5cm の部分で著明になり（図 2），この部分に α-受容体は優位に存在するものと思われた．

UP max の変化について実験結果を表 1 にまとめた．

ま と め

雑種雌成犬を使用し，陰部神経切断と尿道 12° 縦切開を加え，膀胱容量負荷時，ノルアドレナリン，フェニレフリン投与時の UPP を測定し，α-アドレナリン作用は尿道全体に影響するが，内尿道口より約 1cm 遠位から 2cm の間に α-受容体

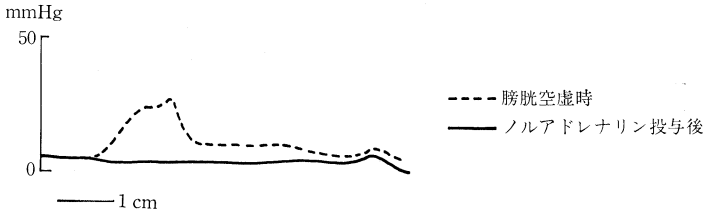


図 3. 尿道 12° 切開後，ノルアドレナリンと UPP (陰部神経切断後)

が最も優位に存在し，尿道閉鎖圧の維持に重要であることが確認された．

文　　献

1) Kleeman, F.J. (1970). The physiology of the internal urinary sphincter. *J. Urol.* **104**: 549–554.
2) 小柳知彦 (1975). 尿道括約筋機構の urethral pressere profile による研究. 日泌尿会誌 **66**: 632-655.
3) 大沼徹太郎 (1979). 神経因性膀胱に関する実験的研究，第19報 イヌ後部尿道に関する形態学的ならびに薬理学的研究. 日泌尿会誌 **70**: 1096-1112.
4) 金子茂男，他 (1979). 排尿機構に関する検討，第6報 尿道内圧における神経薬理学的検討，日泌尿会誌 **70**: 893-903.
5) 塩谷　尚 (1979). 尿道内圧引抜曲線におよぼす下腹および陰部神経切断の影響. 日泌尿会誌 **70**: 874-880.

尿道内括約筋の研究

第II報　β-アドレナリン受容体優位性について

千葉大学医学部　泌尿器科学教室

香村衡一，安田耕作，中山朝行

浜　年樹，山城　豊，島崎　淳

はじめに

我々は第I報において陰部神経を切断した雑種雌成犬を実験モデルとして急性，慢性下に研究を行ったが，このモデルは現在の我々の管理下では長期に観察する事が不可能であった．第II報においては尿道筋層組織をマイクロサージェリーによって除去した実験モデル[1]を作製し長期慢性実験下に Urethral pressure Profile (以下UPPと略す) を測定し，現在迄一部の研究者[2~5]を除き，やや看過されてきた感のある尿道における β-アドレナリン受容体の局在及び優位性について研究したので報告する．

実験方法

7～15kgの雑種雌成犬25頭を使用した．自律神経薬は β-刺激剤としてイソプロテレノールと β-遮断剤としてプロプラノロールと生体において主に α-作用を示すが一部 β-作用も持つノルアドレナリンを使用した．UPPの測定法，麻酔斯法は第I報と同様である．

I.　未処置群: Control として急性実験下に以下の条件下にUPPを測定した．(1)膀胱空虚時及びイソプロテレノール0.1mg/kg 静注5分後，(2)膀胱空虚時及びプロプラノロール1mg/kg 静注5分後

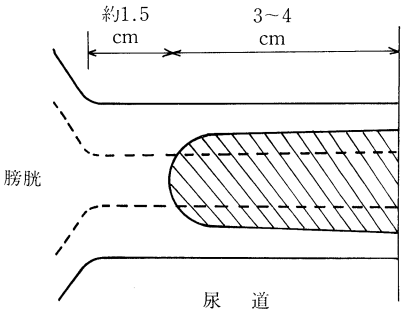


図1.　実験モデルの作製方法．尿道前面の斜線部分をマイクロサージェリーで切除した．

II.　マイクロサージェリー群：17頭について内尿道口より約1.5cm迄を残し，それより遠位の尿道前面を手術用マイクロスコープを使用して粘膜及び粘膜下組織のみ残し外膜及び筋層組織を切除した（図1）．術後3週以降に以下のUPPを測定した．(1)膀胱空虚時及び生理食塩水30～60ml 膀胱内注入時，(2)I-(1)と同様，(3)膀胱充満時（生理食塩水30～60ml），プロプラノロール1mg/kg 静注5分後，(4)膀胱空虚時及びノルアドレナリン0.1mg/kg 静注5分後

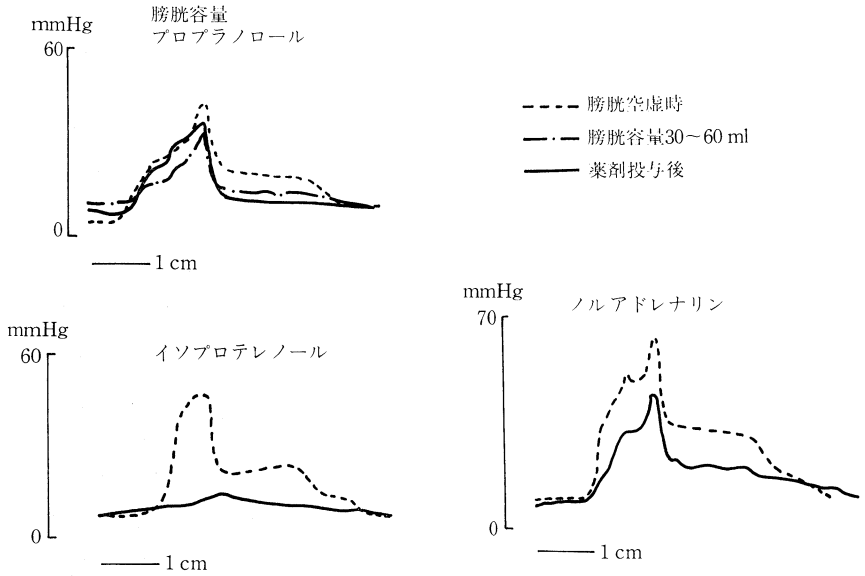


図 2. 膀胱容量負荷，薬剤投与前後の UPP（マイクロサージェリー群）

結果および考案

マイクロサージェリーで尿道前面の筋層組織を除くと除去された部分の UPP が平底下した（図 2）.

膀胱容量負荷により未処置犬では UPP 上 peak を示す部分（以下 UP max と略す）は一定の変化を示さないが，マイクロサージェリー群では低下する傾向にあった（図 2）.

イソプロテレノール投与で未処置群，マイクロサージェリー群とも UPP は全体に低下する傾向にあったが，後者の低下が著明であった（図 2）.

プロプラノロール投与で未処置犬では一定の傾向を認めなかったが，マイクロサージェリー群では膀胱容量負荷により低下した UPmax がプロプラノロール投与により上昇した（図 2）.

ノルアドレナリン投与でマイクロサージェリー群は UPP 全体が著明に低下する傾向にあった（図 2）.

UP max の変化について実験結果を表 1 にまとめた.

β 刺激剤投与で，未処置犬の UP max が低下したのは尿道全長に β-作用は影響する為と考えられた．又，外科的に内尿道口より約 1.5cm 迄を残した犬において，残された部分の UPmax が β 刺激剤投与で未処置犬以上に著明な低下を示す事，膀胱充満時にもこの部分は低下し，この時 β 遮迷剤を投与すると低下した UPmax が上昇する事から内尿道はより約 1.5cm 迄の間の近位尿道は蓄尿時 β-作用が優位に働いていると考えられた.

表 1. 実験結果のまとめ

	膀胱容量負荷	イソプロテレノール	プロプラノロール	ノルアドレナリン
未処置群	*↑5頭 →3頭 ↓3頭	↓4頭	↑2頭 ↓2頭	*↑5頭 ↓3頭
マイクロサージェリー群	↑2頭 →1頭 ↓13頭	↓4頭	↑3頭	↑1頭 ↓6頭

矢印は UPmax の変化を示す
↑ 上昇　→ 不変　↓ 低下
* 印は第 I 報の実験結果

ま と め

雑種雌成犬を使用しマイクロサージェリーで尿道を内尿道口より約 1.5cm 迄を残した実験モデルを作製し，膀胱容量負荷時，イソプロテレノール，プロプラノロール，ノルアドレナリン投与時の UPP を測定し，β-アドレナリン作用は尿道全体に影響するが内尿道口と約 1.5cm 遠位迄の間

でβ受容体が優位に存在し，この部分ではαよりも優位である事が確認された．

文　献

1) 安田耕作 (1978). 6-Hydroxydopamine の排尿機構に及ぼす影響，第一編 6-Hydroxydopamine の膀胱頸部，近位尿道への局所注入による組織学的及び尿道内圧曲線上の変化．日泌尿会誌 **69**: 878-885.
2) Nergårdth, A. (1974). The interaction between cholinergic and adrenergic receptor function in the outlot region of the urinary bladder. *Scand. J. Urol. Nephrol.* **8**: 108–113.
3) Gleasson, D.M. *et al.* (1974). The urethral continence zone and its relation to stress incontinence. *J. Urol.* **112**: 81–88.
4) Laval, K.U., Hannappel, J. and Lutzeyer, W. (1978). Effects of beta-adrenergic stimmulating and blocking agents on the dynamics of the human bladder outlet. *Urol. int.* **33**: 366–369.
5) Rao, M.S. *et al.* (1980). Clinical import of beta-adrenergic activity in the proximal urethra. *J. Urol.* **124**: 254–255

直腸癌術後排尿障害の検討

慶応義塾大学医学部　外科学教室

生駒光博，小平　進，寺本龍生
固武健二郎，伊井　祥，勝又貴夫
宮田潤一，高田育明，荻原裕之
島津　弘，黒水丈次，阿部令彦

直腸癌の手術々式は，近年，肛門括約筋を温存する術式が積極的に施行される一方，腫瘍の進展形式・リンパ節の転移形式等の検討が進むにつれ，根治性の上から広範囲リンパ節廓清を含む拡大手術の意義が認識されてきている．しかし，このような拡大手術の増加に伴ない，術後の排尿・性機能障害の発生率の増加が問題となり，手術の根治性を求めると同時に，術後障害の発生を可及的に抑える術式の検討も必要となっている．

目　的

直腸癌手術後の排尿障害の程度を臨床的に把握し，術前後に施行した manometric study と比較検討する．また解剖学的に神経の走行を検索し，各術式による神経損傷の程度を検討する．

対象及び方法

昭和50年から55年までの6年間に当院にて施行した直腸癌手術症例は125例で，内訳は直腸切断術74例・58.3%（通常廓清例39例，拡大廓清例35例），括約筋温存術式41例・32.3%，その他の術式12例・9.4%であった．これらの症例の術後排尿を臨床的に検討した．

表 1. UPP male

(1) 膀胱充満時

	MUCP (mmHg)	MUP (mmHg)	PPL (mm)
術前	29.3±7.0	40.6±7.7	27.1±5.9
直腸切断術	15.6±4.8	28.3±5.6	20.0±8.0
括約筋温存術式	19.0±5.4	28.6±6.9	28.9±5.8

(2) 膀胱空虚時

	MUCP (mmHg)	MUP (mmHg)	PPL (mm)
術前	29.0±2.2	34.7±2.8	39.2±1.5
直腸切断術	17.8±4.9	23.9±5.4	31.8±9.4
括約筋温存術式	32.3±10.0	35.0±8.2	35.2±9.8

manometric study にて検討した症例数は術前24例，術後は直腸切断術20例，括約筋温存術式16例であるが，今回は術後4週から8週までの間に施行した症例を比較検討した．

manometric study は Cystometry と Urethral pressure profile (UPP) を主に施行しているが，

表 2. UPP female

(1) 膀胱充満時

	MUCP (mmHg)	MUP (mmHg)	PPL (mm)	FPL (mm)
術前	19.5±8.7	30.3±8.4	10.6±3.6	19.6±4.4
直腸切断術	11.3±5.2	22.1±5.9	10.4±3.3	15.4±3.9
括約筋温存術式	9.9±4.7	22.1±5.0	8.0±3.2	16.3±4.1
排尿障害重症例	20.7±7.6	34.1±8.8	9.8±1.4	14.4±2.6

(2) 膀胱空虚時

	MUCP (mmHg)	MUP (mmHg)	PPL (mm)	FPL (mm)
術前	16.6±7.0	20.0±5.5	11.6±3.3	24.4±6.4
直腸切断術	8.6±3.7	13.0±3.8	12.2±1.5	24.8±2.9
括約筋温存術式	9.0±3.4	14.4±3.6	11.9±2.2	22.0±4.7
排尿障害重症例	16.7±9.9	19.8±9.3	15.4±2.0	23.0±1.9

12号 Foley balloon catheter の balloon を切除した two-way catheter を用い，Cystometry は生食水の急速持続注入法にて行ない，残尿量・最小尿意 first sensation・最大尿意 maximum volume・不随意収縮の有無を記録した．UPP は同じ catheter にて自動引抜き装置を用い尿道内圧を連続的に記録し，maximum urethral closure pressure (MUCP)・maximum urethral pressure (MUP)・functional profile length (FPL)・posterior profile length (PPL) を測定した．尚，記録は日本光電製 polygraph RM-6100, catheter の引抜きには同社製自動引抜き装置 AU-600G を用いた．

解剖用死体の骨盤を用い，自律神経系の下腹神経・骨盤神経及び体性神経である陰部神経の走行を検索し，各術式による神経損傷の程度を検討した．

成　績

術後排尿障害の程度を自尿開始時期でみると，術後4週経過時に自尿の見られなかったものは，直腸切断術の通常廓清例 15.8%，拡大廓清例 37.1%，括約筋温存術式 9.7% と廓清の程度・術式による排尿障害の差がみられた．

Cystometry では術後早期には緊張性パターンを示し，経過とともに低緊張性パターンとなるものが多かった．最小尿意と最大尿意は男性ではそれぞれ，術前 220±44 ml，429±90 ml，直腸切断術 312±28 ml，442±99 ml，括約筋温存術式 313±80 ml・490±40 ml，女性では，術前 155±28 ml，321±76 ml，直腸切断術 375±85 ml，485±145 ml，括約筋温存術式 216±27 ml，420±88 ml と男女とも最小尿意・最大尿意の遅延がみられた．

男女の UPP の成績は表 1, 2 に示したが，男性では MUCP・MUP は低下し，PPL は短縮するが，この傾向は膀胱充満時に著明であり，直腸切断術の方が括約筋温存術式より強く認められた．女性では，同様に MUCP・MUP は低下し，PPL・FPL の短縮をみるが，検査時に自尿のみられなかった排尿障害重症例3例では MUCP・MUP は高く，排尿困難は尿道内圧の上昇によることが示唆された．

解剖学的な神経走行の詳細は紙面の都合上割愛するが，括約筋温存術式では骨盤神経叢及びその分枝が切断され，直腸切断術では骨盤神経叢及び陰部神経叢の損傷はさけられない．

今後更に検討し，個々の神経損傷の程度と，排尿障害と manometric study を対比し詳細に分析していきたい．

本研究の一部は文部省科学研究助成金による．

骨盤内神経支配の解剖学的研究に関して，東京医科歯科大学第2解剖学教室　佐藤達夫教授の御指導に謝意を表します．

文　　献

1) The International Continence Society (1976). First report on the standarization of terminology of lower Urinary tract function. *Brit. J. Urol.* **48**: 39–42.

2) 佐藤達夫 (1979). 癌根治手術のための臨床解剖学的基盤. 直腸癌 (その 5). 解剖編. 外科診療 **21**: 66-74.

3) 佐藤健次ら (1980). 直腸癌各手術式と陰部・尾骨神経叢の関係について. 大腸肛門誌 **33**: 356-357.

炭素繊維を用いたイヌ膀胱筋電図について

福島医科大学　泌尿器科学教室
高岩正至, 白岩康夫

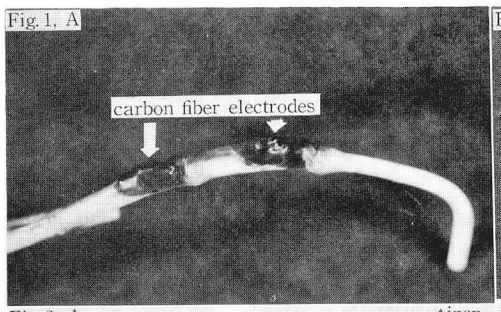
福島医科大学　第二生理学教室
片平清昭, 塚原　進

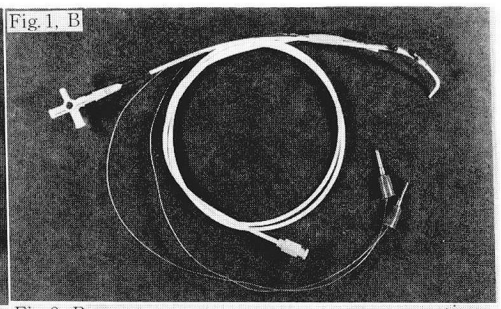
排尿機構の解明や排尿障害の検索には膀胱筋電図が有用であるが, 従来の方法では金属針等を電極として用いるために外科的手術による膀胱の露出や内視鏡的操作が必要であった. このため膀胱筋電図的手法を臨床面で用いるには被験者に対し苦痛を強いる. 本研究の目的は無侵襲的膀胱筋電図記録法の開発である. そこで筆者らは炭素繊維が生体電気導出用電極材料としてすぐれている[1~4] ことに着目して, この炭素繊維を用いて経尿道的に使用できる膀胱筋電図導出用電極を試作した. 今回はイヌを用いてこの電極の有用性について検討した.

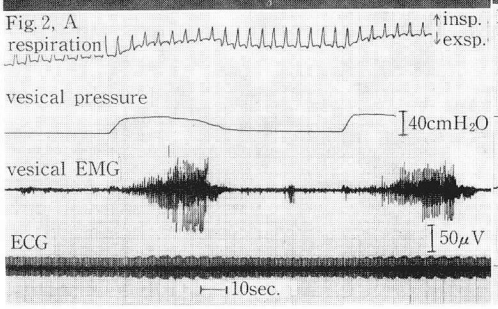
材料および方法

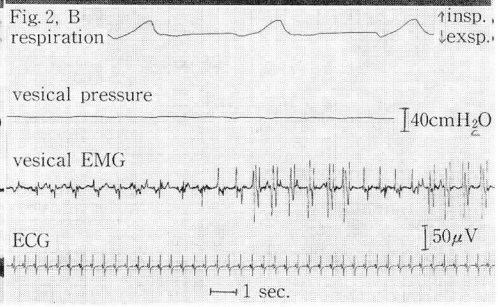
1.　膀胱筋電図導出用電極

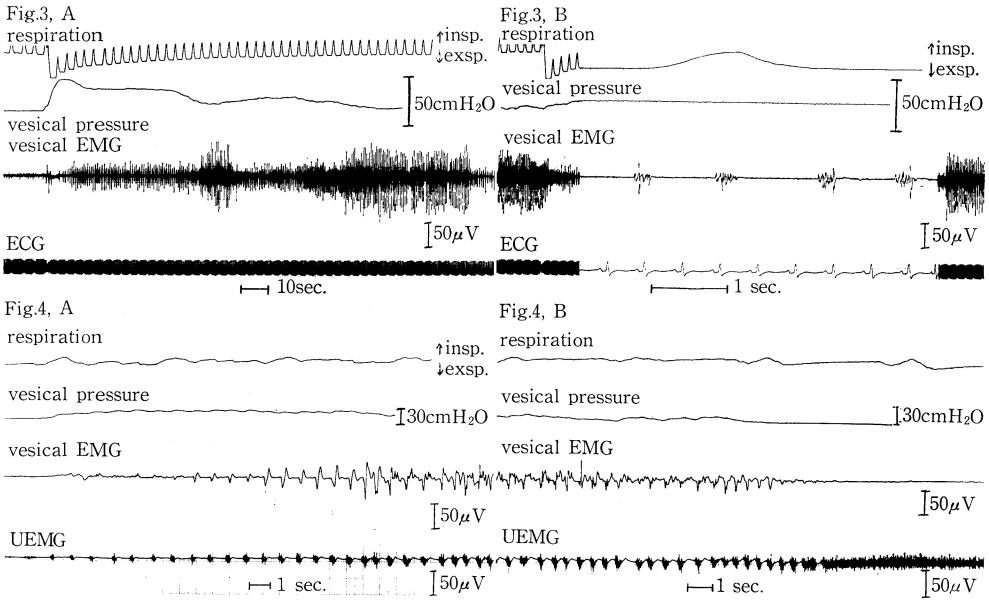
レイヨン系化学繊維を炭化した厚さ約 2mm のフェルト状炭素繊維を電極材料とし, 電極からの導出線として線状の炭素繊維を用いた. Fig. 1, A に示すように, 腎血管撮影用 8 号カテーテルの屈曲部に 2 個の電極用炭素繊維を予め直径 2mm の穴をあけておいた直径 4mm 長さ 12mm の 2 個のヒスチューブにて線状炭素繊維と共に固定した. 電極間距離は 10mm とし双極導出用電極とした. 電極部を除き周囲をすべてエポキシ系接着











剤により被覆した．筋電図導出の際このカテーテル自身は膀胱内圧測定用とし，他に膀胱内への空気の注入および排出用カテーテルをとりつけ，尿道部に相当する位置でビニールテープを巻きつけ全体の太さが尿道内径に適合するようにした(Fig. 1, B)．動物実験前に電極カテーテルを生理食塩水中に浸し電極雑音の発生程度を観察し，雑音レベルが5μV p-p以下となるのを確認後使用した．

2. 動物実験

実験には4頭の雑種成犬雌（体重6.8〜9.4kg）を用いた．それぞれの犬に対して以下にのべる通りの実験を1〜4回施行した．すなわち膀胱筋電図の記録はNembutal 20〜30mg/kg静注による麻酔下に背臥位とし，電極カテーテルを膀胱内に挿入して行なった．電極部が膀胱三角部よりやや頂部寄りの膀胱後壁正中線上に位置するよう心がけた．接地電極にも炭素繊維電極を用い右下肢に固定した．心電図，尿道筋電図を針電極にて，呼吸を胸部呼吸検出素子にて同時記録した．排尿反射の誘発は50ml注射筒にて膀胱内に空気を注入して行なった．すなわち膀胱内圧が40cmH$_2$O程度に上昇した時点で一時空気の注入を停止し，排尿反射を待つようにした．筋電図記録装置として日本光電製4チャンネルポリグラフを用い記録条件は時定数0.01秒，高域遮断フィルター300Hzとした．

結果および考察

排尿反射は1分前後の間隔で繰り返し起こった．同一犬について2週間毎に3回行なった筋電図記録をFig. 2, 3, 4に示す．膀胱筋電図は0.5〜3secの周期で規則的に出現し，ほぼ同一の振幅を示していた．個々の筋電図は持続時間100msec以下の棘波が200〜700msecの間群発したものとして(Fig. 2, B, 3, B)，あるいは膀胱内圧の小刻みな上昇と一致した周期約200msecの双極性棘波として(Fig. 4, A)認められた．膀胱筋電図に呼吸，心電図，尿道筋電図等の影響は認められなかった．以上のように本実験ではS/N比の良い安定した膀胱筋電図を導出しえた．レイヨン系炭素繊維は綿繊維と同程度の柔軟性をもち膀胱粘膜に接触させても刺入しないので粘膜を傷つけることはない．しかも100kΩ以下と比較的低い接触インピーダンスとなる．炭素繊維電極は電気的，機械的安定性が良く，インピーダンスや位相の周波数特性も銀塩化銀電極と同程度のすぐれた特性を有する[1~4]．したがってこの経尿道的筋電図導出法は侵襲の少ない膀胱筋電図記録法として有用性が高く臨床的にも十分使用可能であるものと考えられた．

文　　献

1) Shigemitsu, T., Nagata, T., Matsumoto, G. & Tsukahara, S. (1979). Electrical properties of the carbon fiber electrode and its application. *Med. & Biol. Eng. & Comut.* **18**: 359–362.
2) 片平清昭，塚原　進，斉藤　進，山下良蔵，三浦英男 (1979). 炭素繊維を用いた電極と圧センサー. 医用電子と生体工学 **17**(特別号)，582-583.
3) 白炭康夫，高岩正至，伊達智徳，石渡久善，小林正人，塚原　進，片平清昭 (1980). 炭素繊維を用いた尿道筋電図用電極と圧センサー. 臨床泌尿器科 **34**(12)，1159-1163.
4) Takaiwa, M., Shiraiwa, Y., Katahira, K. and Tsukahara, S. (1981). Carbon fiber used as urethral electromyographic electrodes and a urethral seneor. *Female incontinence*. 179–197, 1981 (Alan R. Liss, Inc., 150 Fifth Avenue, New York, NY 10011.

モルモット前立腺平滑筋における sympathetic neuromuscular transmission

山口大学医学部　第一生理学教室
大　川　博　通

前立腺からの前立腺液の分泌には，前立腺平滑筋の収縮運動が関与すると思われ，その調節には，性ホルモン，化学的調節，神経性調節が考えられる．前立腺平滑筋は，いわゆる前立腺の筋質を形成しているが，その電気的活動性については報告が少ない．本実験では，前立腺平滑筋の電気的活動性を記録し，それに対する神経支配ならびにTEAの作用について検討を加えた．

方　　法

モルモット前立腺は分枝胞状管状腺で，その1つの腺房を分離して標本として用いた．電気的活動性は，微小電極を用いて細胞内記録を行った．張力は1つの腺房（長さ3〜4mm）の縦方向について，別に記録した．

結　　果

前立腺平滑筋の膜電位は50〜60mVで，正常液中で，自発性活動電位を発生するものがみられたが，大部分は活動性を示さなかった．自発性活動電位の発生頻度は6〜8/分程度で，slow waveとスパイクからなり，持続時間は0.5sec以下であった．正常液中では，反復刺激（0.2msec, 5Hz程度）で興奮性接合部電位（e. j. p. s）を生ぜしめることができ，活動電位を発生する．e. j. p. sにはsummationがみられるものもあった．反復刺激に対応して，頻度依存性のphasicな収縮がみられ，90Hzで最大値を示した．

アドレナリン，ノルアドレナリン，フェニールエフィリン（濃度はいずれも5×10^{-7}〜5×10^{-6} g/ml）は，自発収縮を生じ，高濃度ではトーヌスの上昇もみられた．また，これらの薬物は，活動電位を発生させ，自発性活動電位のみられたものについては，その発生頻度の増加や持続時間の延長，スパイク数の増加など促進的な作用がみられた．特に，フェニールエフィリンでは，電気的活動性に対する促進効果が著明であった．アドレナリン（10^{-6} g/ml）による張力増加および反復刺激による収縮は，フェトラミン（10^{-6}〜10^{-4} g/ml）によって抑制された．後者はプロプラノロール（2×10^{-6} g/ml）中ではほとんど減少しなかった．

TEAの低濃度処理（0.15〜2.5mM）によって，反復刺激による収縮は増大し，小さな自発性収縮を示す標本もみられた．TEA中での反応の大きさは，フェントラミン（10^{-4} g/ml）によって抑制されたが，プロプラノロール（10^{-5} g/ml）はほとんど無効であった．電気的活動性もTEAによって促進され，活動電位の発生や自発性活動電位の頻度増加がみられ，活動電位の持続時間も延長した．TEA中での反復刺激の効果は，正常液中より増強された．

反復刺激による収縮は，アトロピン（10^{-5} g/ml）及びd-ツボクラリン（10^{-4} g/ml）中では抑制され

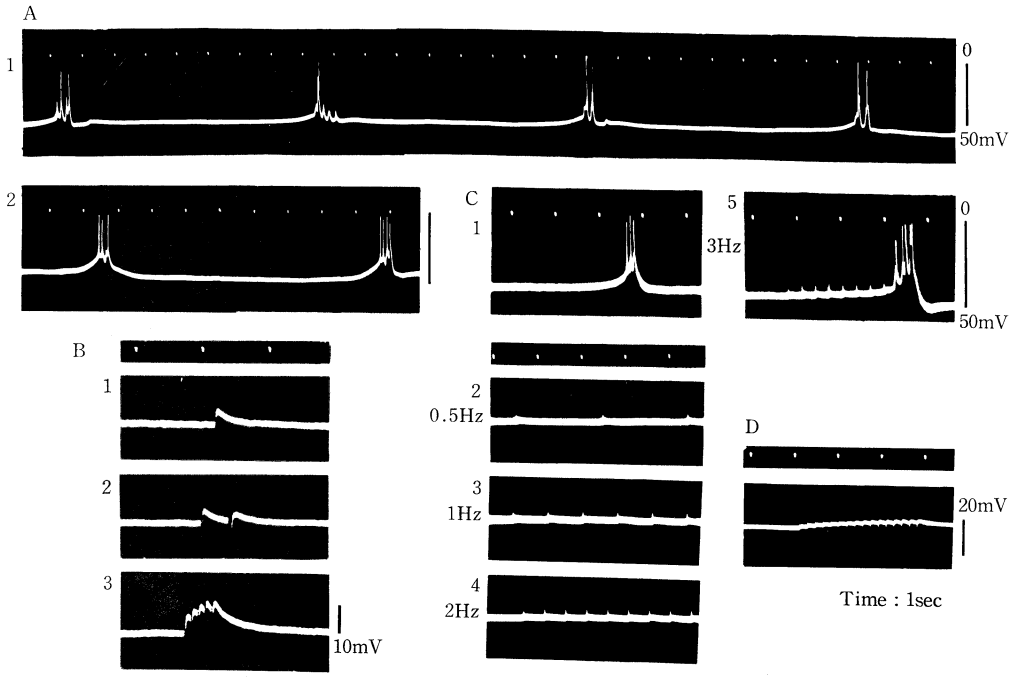


図 1. 前立腺平滑筋の自発性活動電位と e. j. p. s.
A(1, 2): 自発性活動電位. B: Evoked e. j. p. s. (1: 0. 2 msec, 2: 0. 2 msec, 0. 5 Hz, 3: 0. 2 msec, 5 Hz).
C: 1: 自発性活動電位(control). 2-4: 0. 2 msec, 0. 5-2 Hz, 5: 3 Hz. D: 0. 2 msec, 6 Hz.

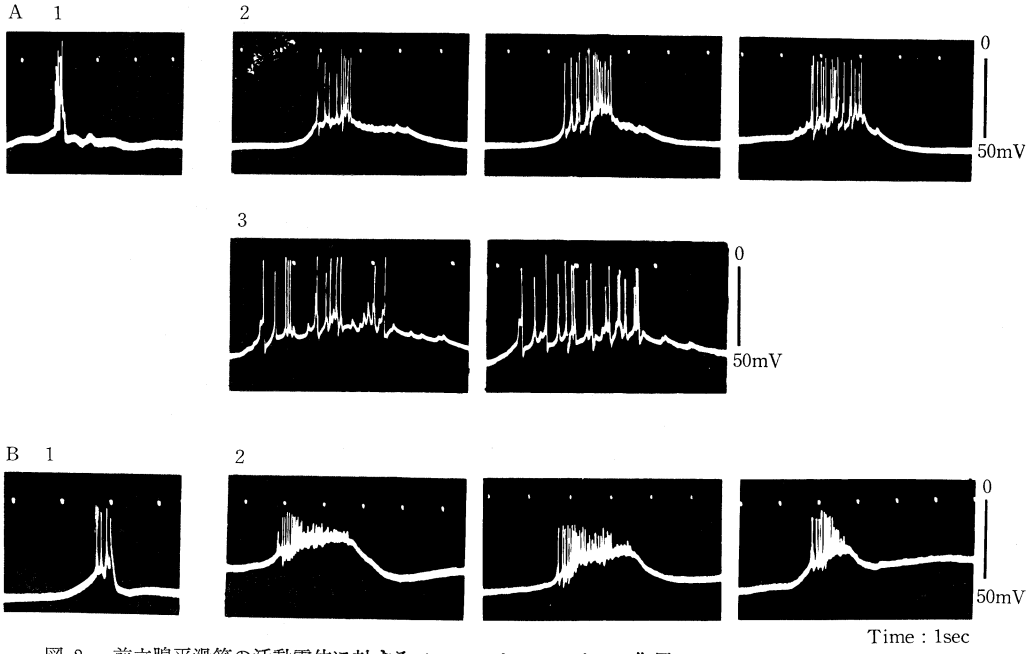


図 2. 前立腺平滑筋の活動電位に対するフェニールエフィリンの作用
A1: コントロール, 自発性活動電位 A 2, 3: フェニールエフィリン 5×10^{-7} g/m*l*. B1: コントロール, 自発性活動電位 B2: フェニールエフィリン 5×10^{-6} g/m*l*.