胃液分泌に及ぼす結晶テトロドキシンの 作用について

小 倉 保 己 堀 宏 行

(千葉大学腐敗研究所食中毒研究部)

(昭和35年9月21日受付)

フグ毒と胃液分泌作用との関係については、これまでに何らの報告もみない。

私どもは、ここ数年来結晶テトロドキシシ (以下C.T.と略す) に関して種々なる研究を試みてきた。その結果C.T.が致死量以下の投与量において、神経節遮断作用をもつことを明らかにした^{1,2)}。

他方、神経節遮断薬の一つの性質として、胃液分泌の抑制作用をもつことも、多くの研究者により報告されており^{3,4)}、臨床的にも胃潰瘍その他の治療薬として応用されているところである。それ故、本報告においては、C.T.の胃液分泌に対する抑制作用について報告すると共に、その作用機序に関して2, 3の実験を試みたので報告する。

実 験 方 法

180~220gのラットを用い、24h絶食せしめた後(水は自由にとらせた)、軽いエーテル麻醉下を開腹し、Shayの方法⁵⁾によって幽門部の結紮を行なった。薬物は結紮後30m、またはそれぞれの実験条件に従って投与された。

結紮後4hにエーテル麻醉下にて、開腹して、胃液の損失のないよう注意しながら胃を取出し、また同時に副腎および胸腺を摘出し、重量を測定した。

胃液を遠心管に集め、2,000rpm, 10m間遠心し、残渣を捨て、上澄液を分析に供した。ただし残渣が0.2cc以上の場合は、実験より除外した。胃液の全量を測定し、pHは硝子電極を用いて測定された。遊離塩酸および総酸度はTöpfer試薬とPhenolphthalein試示薬を用いて、胃液0.5ccについて、0.02N Sodium hydroxideをもって滴定した。胃液Pepsin含有量はAnsonのヘモグロビン法によって測定された。

また胃液採取後、胃を開いて、蒸溜水でよく洗い、Waring blenderで蒸溜水100ccを用いて胃をhomogenizeした後、0.01N HClで10倍に稀釈し、ヘモグロビン法によって胃壁Pepsinogen含有量を測定した。

使用した薬物は、結晶テトロドキシシの遊離塩、Histamine hydrochloride (H)、Insulin, ACTH, Physostigmine salicylate (Phy.)である。薬物はとくにことわらない限り、皮下に投与した。

結果は次のような言葉で表わした。胃液量cc/100g体重、遊離塩酸度 mEq/l HCl, 結合塩酸度 mEq/l HCl, 総塩酸度 mEq/l HCl, 胃液中の全Pepsinogen含有量、単位(U)/cc胃液/100g×胃液分泌量、胃Pepsinogen含有量 U/胃重量/100g。

標準平均偏差は次式により計算された。

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (\bar{S} - S)^2}{n}}$$

n : 実験数 S : 実測値 $\bar{S}$: 実測値の平均

実 験 成 績

I. 胃 液 分 泌 量

1. C.T.皮下投与による影響

対照ラットにおける4hの胃液分泌量は13匹の平均において、 2.56 ± 0.92 cc/100gであった。いまこの値を100として、薬物を投与した場合の分泌量の増減率を出してみると、第1図に示すようになる。

第1図. 胃液分泌量に及ぼすC.T.の影響.

() 内 実験動物数

* 体重100g当りの注射量

** s.c. 皮下注射

*** i.p. 腹腔内注射.

投与した場合、約40%の抑制をみた。

C.T. 総計投与量は0.3 μ g/100g となるが、勿論、この量を一回に投与したものに比べれば、抑制の程度ははるかに弱い。しかし1回の投与量が特に胃液の分泌に影響を与えない量でも、この様に回数を重ねることによって、多少なりとも分泌の抑制が認められたことは、生体内におけるC.T.の消長の問題と考え合せると興味深いものがある。

また、C.T. 0.1 μ g/100g を1日1回5日間投与した場合には、約30%の抑制が認められた。総計投与量は0.5 μ g/100g となるが、この量を1回だけ投与した場合の分泌抑制制度に比較すれば、この場合の抑制はほとんど問題にならない程度に低いが、1回の投与量が胃液分泌に影響を与えないにもかかわらず、数日間の応用により分泌の抑制をみたことは、一般にC.T.の排泄は速やかに行なわれるものと考えられているが、なお問題を残しているように思われる。

4. 諸種薬物の C.T. 胃液分泌抑制作用に及ぼす影響

a) H. 作用に及ぼす C.T. の影響: H. が胃液の分泌を亢進することは、すでに多くの研究者により報告されているところである。しかしラットはH. による胃液分泌の亢進作用に対して感度が低いといわれている。事実私どもの成績も、H. 5 mg/100g の投与によっても、分泌量において対照と著しい相異を見出し得なかった。しかしながら、胃液分泌の程度は、C.T. 0.3 μ g/100g を前処置した場合、H. による胃液分泌の作用は特に著しい影響を受けなかった。

b) Phy. 作用に及ぼす C.T. の影響: Phy. 20 μ g/100g の投与により胃液分泌は対照に比して、約20%の増

C.T. 0.5 μ g/100g (ラットのC.T. 致死量の約1/2量に相当する) では対照に比して約80%、0.3 μ g/100g (ラットのC.T. 致死量の約1/4量に相当する) では70%の抑制を示し、0.1 μ g/100g (ラットのC.T. 致死量の約1/10に相当する) では、ほぼ対照と同程度の分泌量を示した。

2. C.T. 腹腔内投与による影響

ほぼ致死量に近い1 μ g/100g では約70%、0.5 μ g/100g では約60%の抑制が認められた。

これらの値を上述のC.T. 皮下投与した場合と比較すると、やや抑制の程度が劣っているようにみられるが、これはC.T.の作用持続時間や生体内での消長などの問題がこれに関与しているのではないかと思われる。また皮下投与例は夏期に行なわれたことも考慮されなければならぬように思われる。

しかしいずれにしてもC.T. が致死量よりも低い濃度において、胃液の分泌をかなり著しく抑制することがわかった。

3. C.T. 頻回投与による影響

C.T. 0.1 μ g/100g を1 $\frac{1}{2}$ h 毎に3回

加を来す。この Phy. の作用に対して, C.T. がいかなる影響を与えるかを検した。その結果は, C.T. $0.2\mu\text{g}/100\text{g}$ を前処置した場合は, Phy. 単独のものよりもさらに40%の分泌亢進を示したのに対し, C.T. $0.3\mu\text{g}/100\text{g}$ と C.T. の投与量を増加すると, むしろ Phy. 単独のものよりもやや抑制的になるが, その差にはほとんど有意性が認められなかった。

c) 副腎摘出による影響: 両側の副腎を摘出すると胃液の分泌の抑制が生じることは, Gray 一派^{2), 3)}の認めているところであるが, 私どもの実験の結果も同様であって, 両側の副腎摘出後4日目におけるラットの胃液分泌は, 対照に比して約30%の抑制を示した。しかし, このようなラットに C.T. $0.3\mu\text{g}/100\text{g}$ を投与したものは, 約50%の抑制で, 正常ラットにおける C.T. の抑制の程度と比較すれば低下しており, 副腎摘出ラットの胃液分泌の程度からみれば, C.T. により約30%程度の抑制しか見られなかった。

d) ACTH の影響: ACTH を $2\text{U}/1\text{日}$, 5日間筋肉内に投与した。ACTH のみを投与した群の胃液分泌は対照と著しく相異することはなかったし, また C.T. $0.3\mu\text{g}/100\text{g}$ の胃液分泌抑制の程度もかなり明瞭に認められた。

e) Insulin による影響: Insulin を $0.05\text{U}/100\text{g}$ 投与すると対照に比して約40%の胃液分泌の増加が認められた。これに対して, C.T. $0.3\mu\text{g}/100\text{g}$ を前処置されたラットでは, Insulin の著しい胃液分泌の亢進作用は抑制された。

II. 塩酸分泌について

C.T. は胃液の分泌量を抑制すると共に, 塩酸分泌量の抑制をもたらすことは, 第2図に示す通りである。すなわち, 遊離塩酸および総塩酸量の著しい低下を来すと共に, 総酸度もまた著しく低下する。しかも8例中4例に無酸症の発生をみた。

第2図. 胃液塩酸分泌に及ぼすC.T.の影響。

Free ; 遊離塩酸
Total ; 総塩酸
Combined ; 結合塩酸
Acidity ; 総酸度

そこで, C.T. による塩酸分泌の抑制が, いかなる機序のもとに生じるかを知るために,

2, 3の薬物との関係について調べてみた。第3図に示すように H., Phy. による塩酸分泌の模様は, C.T. 前処置によっても特に著しく変化してこない。また, この場合には無酸症の発生をもみない。しかしながら Insulin

第3図. C.T. の胃液塩酸分泌抑制とそれに及ぼす2, 3の薬物と副腎摘出との関係。

..... C.T. の前または後処置。

による塩酸分泌はC.T.により影響を受け、とくに遊離塩酸と総塩酸濃度の低下が認められ、総酸度の影響は少なくなかった。しかもこの場合8例中3例に無酸症の発生をみた。副腎摘出ラットでは、塩酸分泌は対照ラットに比して低下してくるが、C.T.による塩酸分泌の抑制は、副腎摘出により何等影響されず、無酸症も7例中4例に見出された。ACTHを投与したラットにおけるC.T.の塩酸分泌抑制作用は、かなり著しいものがあり、ほとんどC.T.単独の場合と同じ程度の抑制が認められた。しかも無酸症は13例中9例に認められた。

以上のように、H.およびPhy.による胃液分泌量および塩酸分泌に対する作用は、C.T.によりとくに影響をうけることなく発現する。しかしInsulinの作用はC.T.により抑制されると共に、副腎摘出ラットおよびACTH投与ラットにおいても、正常ラットと同じくC.T.の作用が発揮される。

Ⅲ. Pepsin 分泌について

胃液中の pepsin 含有量については、第4図に示すように、正常ラットでは胃液1cc当りの含有量は、C.T.の投与により増加する。すなわち、上述の様にこの変化は、胃液分泌量の減少に影響されている。この変化は

第4図. Pepsin含有量に及ぼすC.T.の影響.

第5図. 胃液 pH に及ぼすC.T.影響.

() 内 実 験 動 物 数 * 体重100g当りの注射量

** s.c.皮下注射

*** i.p.腹腔内注射

ACTH 投与ラットについても同様であった。しかし胃壁内 pepsinogen 含有量は正常ラットおよび ACTH 投与ラットのいずれの場合でも、C.T. によりとくに著しい影響はなかった。

IV. 胃液中の pH について

第 5 図に示すように、胃液中の pH は C.T. 0.5 μ g/100g の投与の場合、対照に比してやや pH の上昇をみたほかはとくに著しい変化は認められなかった。

考 察

C.T. が胃液の分泌量を抑制すると同時に、胃液中の塩酸分泌および pepsinogen の分泌を減少させることを見出した。この事実は二つの重要な問題を提示する。一つは、このような作用を引き起す C.T. の濃度の問題であり、今一つは、この作用の機作に関する問題である。

前者は、C.T. の致死量以下の濃度において見出され、かつ 1 回の注射では著しい分泌抑制作用を与えない投与量においても、連続投与によって多少の抑制作用をきたすことが見出された(第 1 図参照)。この濃度は私どもの研究部において、従来から行なわれてきた C.T. の各種の生体反応のうちでも、かなり低い濃度で作用を示すものの一つのように思われる。ただ C.T. 1 回投与の場合、その作用濃度範囲のせまい点は、C.T. の致死作用と考え合せると、興味深い関係にあるように思われる。

第 2 の C.T. による胃液分泌抑制の機作に関しては、上述の成績からわかることは、H. および Phy. の塩酸分泌の亢進が C.T. の作用下においてもあまり著しい影響をうけないということである。

すでに H. の塩酸分泌亢進作用については *Alley and Bakkin*⁹⁾ を始め多くの研究者により見出されており、H. による胃液分泌亢進作用が、Atropine によって阻止されるが¹⁰⁾、迷走神経切断によっては影響されないし、ある条件下においてのみ抗 H. 剤は H. の胃液分泌作用に拮抗を示すことが報告されているが^{11, 12)}、これには抗 H. 剤の 3 つの作用、すなわち (1) H. に対する特異的な拮抗作用、(2) Atropine 様作用、(3) 局所麻酔作用が影響されると述べている。C.T. もまた局所麻酔作用を持つことはすでに報告したところであるが³⁾、C.T. の胃液分泌抑制作用は H. の作用に影響を与えない点から考えると C.T. の局所麻酔作用はの場合重要な作用因子とはなっていないと思われる。また、Phy. の胃液分泌亢進作用も C.T. により特に著しい抑制を受けなかった。

このように H. や Phy. の胃酸分泌作用が少なくとも末梢 receptor に対する作用として理解されているが、これらの物質の作用に対しては、とくに C.T. が影響を与えない点は、C.T. の作用部位が少なくとも末梢性のものとは考えられない一つのよりどころを与えているように思われる。さらにこの点に深い関係をもつと思われることは、Insulin と C.T. との関係である。Insulin の胃液分泌亢進作用については、すでに、*Jogi* ら¹³⁾ により脳、特に視床下部にある迷走神経中枢の刺激による神経性分泌であると説かれている。従って C.T. が Insulin の胃液分泌作用を抑制したことは、C.T. の中枢作用のためか、あるいは、神経節遮断作用のためか、そのいずれかと考えられる。私どもはすでに C.T. が神経節遮断作用を、致死量以下の濃度において示すことを明らかにしている³⁾。さらに、C.T. に特有な嘔吐作用が Area postrema を破壊したイヌではおこらないことから、Chemical trigger zone に作用することも明らかにした¹⁴⁾。しかし、この場合の C.T. の作用は刺激作用と理解しなければならず、これと中枢抑制との間には直ちに密接な関連性を認め難いし、C.T. の中毒作用の場合を除いて、とくに C.T. が中枢作用を示すという事実が見当たらない。従って、この場合私どもがすでに主張している C.T. の神経節遮断作用をもって説明することは、理解が易いように思われる。一般に Hexamethonium や Tetraethylammonium のような神経節遮断薬が、H. による胃液の分泌を抑制せず、Insulin のそれを抑制することが知られているが、この事実は C.T. の胃酸分泌作用を理解する上に興味深いものがある。

他方、副腎摘出を行なうと、正常ラットのものに比べて、胃液分泌量の低下と塩酸分泌の低下とをきたすが、この場合においても C.T. の作用が認められ、とくに C.T. の作用を強めるということのなかったことは、C.T. の作用に副腎が関与する可能性は少ないのではないかとと思われる。しかるに、一般に神経節遮断薬が副腎の機能を遮断するためには、かなりの大量を必要とするものである以上、上述の結果は当然のものであるかもしれない。また ACTH による胃液分泌の亢進は、神経性のものであることはすでに *Gray* 一派¹⁵⁾ の示したところであるが、もしもこれが正しいとすれば、ACTH 投与ラットにおける C.T. の作用について、観察するための実

験で得た。私どもの上述の成績は、C.T.の作用部位に関して、これまでの私どもの見解を支持しているものと考え、さらに Pepsin 含有量の問題についても、正常ラットでは、胃液の分泌の抑制と共に見出されることは、C.T.が神経性に作用していることを思わせると共に、ACTH による Pepsin 分泌の増加に対するC.T.の作用態度は、まったく塩酸分泌の場合によく似ている。

最後に、Phy.の胃液分泌の亢進に対して、ある濃度のC.T.の前処置がPhy.の作用を増強することが見出されたが、この機序については不明である。

む す び

従来知られていなかったC.T.の胃液分泌抑制作用（分泌量、塩酸分泌および Pepsin 分泌）について、ラットの幽門部結紮法を用いて明らかにし、さらにその機作を知る目的で Insulin, H., Phy., ACTH, 副腎摘出などの影響について検討し、この作用がすでに私どもの報告したC.T.の神経節遮断効果によるのではないかと考えた。なおまた、このC.T.の胃液分泌抑制作用は $0.1\mu\text{g}/100\text{g}$ 以下では効果はないが、しかしこの量を1日数回または数日間連続投与すると、多少抑制効果が認められるようになる。

終りに、御校閲を頂いた小林教授に感謝すると共に、試料を恵与された東京大学津田恭介教授、高峰研究所松居宗俊所長および河村正朗氏に深謝する次第です。

参 考 文 献

- 1) 小倉保己：生体の科学，**9**，281 (1958)。
- 2) 小倉保己，浜田純一，塚田収：日薬理誌，**56**，36§ (1960)。
- 3) Kay, A. W. and Smith, A. N. : Gastroenterology, **11**, 18 (1951)。
- 4) Douthwaite, A. H. and Thorne, M. G. : Brit. med. J., **1**, 111 (1951)。
- 5) Shay, H., Komarov, S. A., Fels, S. S., Merauge, D., Gruensein, M., and Sipler, H. : Gastroenterology, **5**, 43 (1945)。
- 6) Anson, M. L. : J. gen. Physiol., **22**, 79 (1938)。
- 7) Gray, S. J. and Ramsay, C. G. : Recent Progr. Hormone Research, **13**, 583 (1957)。
- 8) Gray, S. J., Ramsay, C. G. and Thorn, G. W. : Ann. int. Med., **45**, 73 (1956)。
- 9) Babkin, B. P. : Canad. med. Asoci. J., **38**, 421 (1938)。
- 10) Janowitz, H. D. and Hollander, F. : Amer. J. Physiol., **186**, 373 (1956)。
- 11) Wood, D. R. : J. Physiol., **111**, 389 (1950)。
- 12) Janowitz, H. D. and Hollander, F. : Proc. Soc. exp. Biol. Med., **95**, 320 (1957)。
- 13) Jørg, P., Strom, G. and Uvnas, B. : Acta Physiol. scand., **17**, 212 (1949)。
- 14) Hayama, T. and Ogura, Y. : 腐研報，**11**，77 (1958)。
- 15) Manrique, K. J., Gray, S. J., Paredes, R. and Aranbehety, J. : Amer. J. Physiol., **195**, 221 (1958)。