イヌにおける胆道系の外来性自律神経調節について

星薬科大学 薬理学教室

柳 浦 才 三, 石 川 滋

EXTRINSIC AUTONOMIC NERVOUS REGULATION OF THE BILIARY SYSTEM IN DOGS

Saizo YANAURA and Shigeru ISHIKAWA

Department of Pharmacology, Hoshi College of Pharmacy, Tokyo

The extrinsic autonomic nervous regulation of the biliary system was investigated in anesthetized dogs.

Bilateral cervical vagotomy caused the decreases of perfusion pressure through the sphincter of Oddi, intramural duodenal pressure and gallbladder pressure. These responses were affected slightly by bilateral splanchnicotomy and then were recovered by bilateral adrenalectomy. Bilateral splanchnicotomy had no effect on the perfusion pressure through the sphincter of Oddi and the intramural duodenal pressure. The perfusion pressure through the sphincter of Oddi and the intramural duodenal pressure were increased by right vagal stimulation and this increase were inhibited by atropine. The perfusion pressure through the sphincter of Oddi and the intramural duodenal pressure were decreased by left great splanchnic nerve stimulation. These responses were inhibited by propranolol, phentolamine or bilateral adrenalectomy. The splanchnic nerve stimulation caused decrease or increase in the gallbladder pressure. This increase was inhibited by phentolamine, and the decrease was inhibited by propranolol.

In conclusion, the vagus nerve is the extrinsic factor which acts predominantly on the biliary system. The decrease of pressure in biliary system by bilateral vagotomy is partially mediated through the adrenal gland. Splanchnic nerve acts to inhibit the movement to Oddi muscle through relaxation-mediating β -receptors.

緒

一般に、消化管運動に対する自律神経支配は外来性と内在性要因にわけられる。胆道系の内在性自律神経支配については、組織化学的検索 (Mori ら, 1971; Kyösola ら, 1974), 経壁刺激実験 (李 ら, 1973; Azuma ら, 1973) などの検討が加えられており、またアドレナリン受容体の性質も明らかにされてきている (Crema ら, 1965; Persson, 1971; Lee ら, 1972)。著者ら (柳浦ら, 1975) は先に、モルモット、ウサギのアドレナリ

言

ン受容体、ならびに経壁刺激による内在性自律神経支配機構について報告した。

一方、外来性自律神経支配機構については、Persson (1973) が、内臓神経の刺激効果を、Pallin ら (1961) が、迷走神経刺激による胆のう内圧変化について報告しているが、十分に究明されているとは言い難い。特に、胆道系平滑筋の緊張の維持にはたす外来性自律神経の役割についてはほとんど解析されていない。

そこで今回、著者らは胆道系運動に対する外来性自律神経支配機構ならびにその役割について検索した。

実験材料ならびに実験方法

15時間絶食した雄性の雑種成犬(体重 8-13kg)を sodium pentobarbital 25mg/kg i. v. 麻酔し背位に固定した。正中開腹後、総胆管に切開を加え肝側に向けてポリエチレン製カニューレ(直径 2mm)を挿入し、胆汁を体外に導いた。総胆管切開部の十二指腸側には、ポリエチレン製カニューレ(直径 2mm)を挿入し、毎時 50ml の割合で生理的食塩水を注入しつつカニューレ直前の分岐より総胆管末端部渾流圧(Oddi 筋渾流圧)を、また十二指腸には内容量約 10ml のバルーンを経胃的に挿入して基礎圧を約 100mm H₂O 圧としてその内圧を、それぞれ低圧 transducer(日本光電製, LPU-0.1)を介してインク書きオシログラフ(日本光電製, WI-180)に記録した。一部の例では、胆のう底部から内容量約 15ml のバ

ルーンを挿入して基礎圧 100mm H₂O 圧で胆のう内圧も測定した。血圧は左大腿動脈より測定した。

迷走神経は頸部で両側性に切断し、右切断末梢端を銀双極電極を用いて電子管刺激装置(日本光電製, MSE-3R)により刺激した。内臓神経刺激は横隔膜直下で、大・小内臓神経を切断し、左大内臓神経切断末梢端を銀双極電極を用いて刺激した。

薬物は、右大腿静脈より適用した。また、使用薬物は atropine sulfate(鳥居薬品), dl-epinephrine hydrochloride(三共), phentolamine mesylate(Ciba-Geigy), propranolol hydrochloride(住友化学)であり、薬物の用量は塩として表現した。

実 験 結 果

イヌの Oddi 筋渾流圧は、40-200mm H₂O 幅の律動運動として認められ、その基礎圧は、50-200mm H₂O を示し、平均 129±17mm H₂O(7例)であった。頸部迷走神経を両側性に切断すると、Oddi 筋渾流圧は急激に下降した。また十二指腸内圧も急激な下降を示し、それぞれの最大圧下降は、Oddi 筋渾流圧で平均 53mm H₂O、十二指腸内圧で平均 38mm H₂O であった。更に頸部迷走神経切断によって胆のう内圧も平均 23mm H₂O 下降した。しかし、血圧には著しい変化は認められなかった。

両側迷走神経切断による Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧下降に対し、両側性に大小内臓神経を切断すると著しい変化は認められなかったが、下降した圧の回復傾向が認められた。更に、両側性に副腎を摘出すると、Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧は著明に回復した。しかしながら、Oddi 筋渾流圧は 64%、十二指腸内圧は 68% の回復率で、迷走神経切断前のレベルには回復しなかった。胆のう内圧は両側大小内臓神経切断、両側副腎摘出によって著しい変化をうけなかった。血圧は両側大小内臓神経切断により下降し、両側副腎摘出で

はさらに下降した(図1)。

一方、迷走神経を無傷のままに、両側性に大小内臓神経を切断した場合には、Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧には著しい変化は認められず、その後両側頸部迷走神経を切断すると、Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧は下降した。以上のことを Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧についてまとめたものが図2である。

迷走神経を両側性に頸部で切断した後、右迷走神経切断末梢端を 10V, 20Hz, 1msec で 10 秒間刺激すると、Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧は、2-3 分間持続する律動振幅の増大をともなった圧上昇が認められ、その後圧下降を示した後、回復した。血圧は刺激中徐脈となり下降した。迷走神経刺激による Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧の上昇は、atropine 0.2mg/kg i. v. 処置で完全に抑制された(図3)。

左大小内臓神経を横隔膜直下で切断し、左大内臓神経切断末梢端を 3V, 1msec. で 20 秒間刺激すると、Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧は、3-5 Hz から下降が認められ、20Hz で最大下降を示した。また、胆のう内圧は下降を示した例(5例中

図 1. Oddi 筋灌流圧, 十二指腸内圧, 胆のう内圧, 血圧に及ぼす, 両側迷走神経切断, 両側内臓神経切断, 両側副腎摘出の影響
P.P.: Oddi 筋灌流圧, D.P.: 十二指腸内圧, G.P.: 胆のう内圧, B.P.: 血圧

図 2. Oddi 筋灌流圧, 十二指腸内圧に及ぼす両側迷走神経切断, 両側内臓神経切断, 両側副腎摘出の影響
●—● Oddi 筋灌流圧 ○—○ 十二指腸内圧
●- - - ● 十二指腸内圧 ○- - - ○ Oddi 筋灌流圧
P.P.: Oddi 筋灌流圧, D.P.: 十二指腸内圧, S.: 両側内臓神経切断, V.: 両側迷走神経切断, A.: 両側副腎摘出

図 3. Oddi 筋灌流圧, 十二指腸内圧, 血圧に及ぼす右迷走神経刺激と atropine によるその影響

P.P.: Oddi 筋灌流圧, D.P.: 十二指腸内圧, B.P.: 血圧, E.S.: 右迷走神経刺激

図 4. Oddi 筋灌流圧, 十二指腸内圧, 胆のう内圧に及ぼす左大内臓神経刺激効果

P.P.: Oddi 筋灌流圧, D.P.: 十二指腸内圧, G.P.: 胆のう内圧

3例)と上昇を示した例(5例中2例)があった(図4).

左大内臓神経刺激による Oddi 筋灌流圧, 十二

指腸内圧, 胆のう内圧の下降は, 両側副腎摘出後には著しく減弱した. また血圧上昇は抑制された(図5).

図 5. Oddi 筋灌流圧, 十二指腸内圧, 胆のう内圧と血圧に及ぼす左大内臓神経刺激効果と両側副腎摘出による影響

P.P.: Oddi 筋灌流圧, D.P.: 十二指腸内圧, G.P.: 胆のう内圧, B.P.: 血圧, E.S.: 左大内臓神経刺激

図 6. Oddi 筋灌流圧, 十二指腸内圧, 血圧に及ぼす左大内臓神経刺激効果と propranolol によるその影響

P.P.: Oddi 筋灌流圧, D.P.: 十二指腸内圧, B.P.: 血圧, E.S.: 左大内臓神経刺激

propranolol 0.5 mg/kg i. v. 処置によって、左大内臓神経刺激による Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧下降は著しく減弱ないし消失した。また、胆のう内圧の下降も抑制された (図6)。

左大内臓神経刺激と epinephrine 3 μ g/kg i. v. 適用による作用を同一例で比較すると、両者の作用は類似していた。左大内臓神経刺激により胆のう内圧が上昇した例では、epinephrine によって

も胆のう内圧の上昇が認められた。

Phentolamine 1 mg/kg i. v. 処置では、左大内臓神経刺激による Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧下降は抑制され、また血圧上昇、胆のう内圧上昇も抑制された。epinephrine による血圧上昇、胆のう内圧上昇も抑制され、逆転して圧下降が認められた (図7)。

図7. Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧、胆のう内圧、血圧に及ぼす左大内臓神経刺激効果、epinephrine の効果と phentolamine による影響

P.P.: Oddi 筋渾流圧, D.P.: 十二指腸内圧, G.P.: 胆のう内圧, B.P.: 血圧

考

本報告はイヌの胆道系における外来性自律神経の役割を検討したものである。迷走神経の切断による胆道内圧の下降については、ヒトにおける報告がみられる (Tinker ら, 1969)。今回のイヌによる実験でも迷走神経の切断により、Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧、胆のう内圧の下降が認められたことから、イヌにおいても胆道系平滑筋は迷走神経により緊張が保持されているものと考えられる。さらに、迷走神経切断により起った胆道内圧下降は、両側性の大・小内臓神経切断によって

察

はほとんど影響されず、両側副腎摘出によって回復が認められたことにより、迷走神経切断による Oddi 筋緊張低下に副腎が関与することが示唆された。しかし副腎摘出によっても完全には回復しなかったことは、迷走神経切断による胆道平滑筋の緊張低下が副腎以外の要因によっても起っている可能性がある。

また、両側内臓神経のみの切断では、Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧には著しい変化が認められず、その後両側迷走神経を切断することによって

圧下降が認められたことにより、Oddi 筋は迷走神経優位に筋緊張が保持されており、内臓神経は Oddi 筋緊張にはあまり関与しないものと思われる。また、迷走神経支配が弱まったときに、副腎に由来する Oddi 筋緊張低下が出現してくるものと考えられる。

迷走神経が胆道系に緊張性に働いていることは、迷走神経の刺激により Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧が上昇したことからも支持される。迷走神経刺激による Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧上昇は *atropine* によって抑制されたことにより、*muscarinic receptor* を介することが示唆される。

内臓神経刺激は Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧を下降し、これは *propranolol*、両側副腎摘出によって抑制されたことより、一部副腎からの catecholamine 遊離を介して、 β 弛緩性受容体を活性化したものと思われる。

一方、Persson (1973) は、ネコで大内臓神経刺激により、 β -弛緩性受容体も活性化されるが主として、 α -収縮性受容体を活性化するとしており実験方法や動物差による相異が考えられる。さら

に内臓神経刺激による Oddi 筋渾流圧下降は *phenolamine* によって抑制されたが、イヌの Oddi 筋は十二指腸運動に強く影響されることが報告されている (横, 1961)。それゆえに Oddi 筋には α -収縮性受容体があったとしても内圧変化にあらわれなかったことも考えられる。この点についてはさらに検討する必要がある。内臓神経刺激による胆のう内圧の変化について、下降は、*propranolol* で抑制されたことから β -弛緩性受容体を活性化したものであり、上昇は、*phenolamine* で抑制されたことから α -収縮性受容体を活性化したものであると推察される。

以上、イヌの胆道系における外来性自律神経の働きを検討した結果、迷走神経は胆道系、特に総胆管末端部筋緊張に優位に働く外来性要因であり、迷走神経活性の低下によって一部副腎に由来する緊張の減少があることが見いだされた。さらに、内臓神経は総胆管末端部筋に β 受容体を介して抑制的に作用し胆のうには α 受容体を介して緊張亢進的に又は、 β -受容体を介して抑制的に作用する。

結

胆道系の運動に及ぼす外来性自律神経の影響を麻酔下のイヌで検討した。

1. 両側頸部迷走神経の切断により、Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧、胆のう内圧は下降した。この効果は、両側内臓神経の切断では著しい変化はみられず、両側副腎摘出によって回復が認められた。

2. 内臓神経のみの切断によっては Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧に著しい変化は認められなかった。

3. 右迷走神経の刺激は Oddi 筋渾流圧、十二指腸内圧を上昇し、これは *atropine* で抑制された。

4. 左大内臓神経刺激は Oddi 筋渾流圧、十二

語

指腸内圧を下降させた。この効果は、*propranolol*、*phenolamine*、両側副腎摘出によって抑制された。

5. 左大内臓神経刺激によって、胆のう圧は上昇または下降が見られた。上昇は *phenolamine* で、下降は *propranolol* で抑制された。*epinephrine* は大内臓神経刺激効果と類似の作用を示した。

6. 以上のことから、迷走神経は胆道系に優位に働く外来性要因であり、迷走神経切断による胆道内圧下降は一部副腎を介している。また内臓神経は、 β 抑制性受容体を介して、Oddi 筋運動に抑制的に働いている。

文

- Azuma, H. and Fujiwara, M. (1973). Analysis of contractions induced by transmural stimulation in the isolated sphincter of Oddi. *Japan. J. Pharmacol.* **23**: 723-732.
- Crema, A. et al. (1965). Occurrence of α - and β -receptors in the bile duct. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **120**: 158-160.
- Kyösola, K. and Rechartt, L. (1974). The anatomy and innervation of the sphincter of Oddi

献

- in the dog and cat. *Am. J. Anat.* **140**: 497-521.
- Lee, W.H. and Fujiwara, M. (1972). Adrenoceptors in the guinea-pig gallbladder. *Japan. J. Pharmacol.* **22**: 271-273.
- 李 文雄, 藤原元始 (1973). 経壁刺激および化学刺激に対する摘出モルモット胆のうの収縮反応におよぼすカテコラミンの影響. *自律神経* **10**: 102-106.
- 榎 哲夫 (1961). 胆汁排出におけるオッチ筋の機能的独立性について. *東北医誌* **63**: 36-48.
- Mori, J., Azuma, H. and Fujiwara, M. (1971). Adrenergic innervation and receptors in the sphincter of Oddi. *Europ. J. Pharmac.* **14**: 365-373.
- Pallin, B. and Skoglund, S. (1961). On the nervous regulation of the biliary system in the cat. *Acta physiol. scand.* **51**: 187-192.
- Persson, C.G.A. (1973). Dual effects on the sphincter of Oddi and gallbladder induced by stimulation of the right great splanchnic nerve. *Acta physiol. scand.* **87**: 334-343.
- Tinker, J. and Cox, A.G. (1969). Gallbladder function after vagotomy. *Brit. J. Surg.* **56**: 779-782.
- 柳浦才三, 石川 滋 (1975). 胆道系のアドレナリン受容体と自律神経支配機構. *日薬理誌* **71**: 39-51.

(1977年7月4日受付)