テトラガストリンの胃・十二指腸電気活動及び 胃収縮機能に及ぼす影響

徳島大学医学部 第一外科学教室
(主任: 古味信彦教授)

河 内 護

EFFECT OF TETRAGASTRIN ON ELECTRICAL AND CONTRACTILE ACTIVITIES OF THE CANINE STOMACH AND DUODENUM

Mamoru KAWAUCHI

First Department of Surgery, School of Medicine,
The University of Tokushima, Tokushima
(Director: Prof. N. Komi)

The effect of tetragastrin on stomach and duodenum in conscious dogs was studied by using bipolar electrodes and strain gauges.

(1) The basal electric rhythm interval of stomach and duodenum became short under the administration of gastrin and its changes were the same in cases of fasting or feeding as well as medical vagotomy. Also the response was found to be dependent on its dosage.

(2) Gastrin had no constant effect on the propagation velocity of stomach.

(3) The basal electric rhythm interval at maximum point of the shortening after the intramuscular injection of $4 \mu\text{g/kg}$ of gastrin, was roughly equal with the interval of animals having the continuous intravenous infusion of $5 \mu\text{g/kg/h}$ of gastrin. The shortening of the basal electric rhythm interval was recognized for 60~90 minutes.

(4) Gastrin changed the pattern of contractile activities of the stomach from that of a fasted condition to a regular contraction which is usually recognized after meals. The strength of regular contraction of the stomach was dependent on the dosage of gastrin.

(5) The maximum driven frequencies were slightly reduced during gastrin stimulation, compared to normal stomach frequencies.

I. は じ め に

1905年にEdkinsは胃幽門洞粘膜の抽出物中に存在し、胃底腺に作用し、胃酸分泌を促す物質をGastrinと命名した。しかしながらガストリンに関する本格的な研究がなされるようになったのはGregory & Tracy (1964)によりガストリン

が抽出され、その構造が明らかにされてからである。ガストリンの作用の第一はその強力な胃酸分泌促進作用であり、臨床にはZollinger-Ellison syndromeや他のHypergastrinemiaをみる疾患と密接な関係にある。また胃、十二指腸潰瘍等の

臨床胃液検査に際して胃酸分泌の刺激物質としてのガストリンの働きは重要である (Walsh, 1975). しかしながらガストリンに関する研究は胃酸分泌に関するものが主であり, その平滑筋におよぼす研究報告は数少ない (Kelly, 1970; Akaike, 1975; Kwong, 1971). そこで著者はイヌを用い

た慢性実験によってガストリンの胃, 十二指腸平滑筋におよぼす作用を主に経静脈的に持続投与して, 空腹時, 食餌後, 薬物迷切時, ページング時において筋電図学的に興味ある知見を得たので報告する.

II. 実験方法

実験動物として体重 10 kg 前後の成熟イヌ 20 頭を用いた. うち実験が満足にできたのは 9 頭であった. 約 24 時間の絶食後 ラボナール (田辺製薬) の静脈麻酔下に無菌的に開腹した. 胃の前壁大彎に沿って, 一定の間隔で 3 個, すなわち胃体部 1 個, 幽門括約筋部より約 1 cm の近位側の幽門洞部に 1 個, その中間に 1 個の銀針双極電極を埋没縫着した. その電極間距離はイヌの個体差にもよるが 2~3 cm であった. また同時に十二指腸の胆管開口部対側壁に 1 個の銀針双極電極を埋没縫着し合計 4 個の電極を使用した. またテトラガストリン投与下にページングを行う目的で, 胃の導出用電極間にページング用電極を埋没縫着した. また胃壁の収縮形式を歪曲線とらえる目的で防水型ストレンゲージ (KFW. $120.0 \pm 0.3 \Omega$ 共和電業製) を幽門洞部中央に縫着した. 電極の作製及びその埋没方法は教室の手技に従った (桑島ら 1975). 電極および strain gauge の導線を

皮下に通して背部に誘導して, その部の皮膚の小切開口より取り出した. 導線の断端を multipin connector に接続して, その接続部を acrylic resin にて絶縁した. 動物が手術侵襲から十分回復した術後 7 日前後より随時この multipin connector をポリグラフに連結して筋電図の記録を行った. ガストリンの投与は頸静脈よりカテーテル挿入を行い, 必要に応じて使用出来るように工夫した. 注入はアトム製輸液ポンプを用いて持続的に行なった. それぞれのイヌにおいてテトラガストリン投与前のデータを得た後, テトラガストリンの投与を次の要領で行った.

(1) 空腹時テトラガストリン 1, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与群 (3 頭イヌに各投与量下で 3 回ずつ合計 27 回), (2) 食後テトラガストリン 1, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与群 (3 頭イヌに各投与量下で 3 回ずつ合計 27 回), (3) 薬物迷切としてアトロピン単独投与の場合は空腹時にアトロピン 0.02 mg/kg 筋注後 30 分にテトラガストリン 1, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与群 (3 頭イヌに各投与量下で 3 回ずつ合計 27 回), (4) 薬物迷切としてアトロピンとメトブロミン併用の場合は空腹時にアトロピン 0.02 mg/kg + メトブロミン 1 mg/kg 筋注後 30 分にテトラガストリン 1, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与群 (1 頭イヌに各投与量下で 3 回ずつ合計 9 回), (5) テトラガストリン 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 筋注群 (3 頭イヌに各 3 回ずつ合計 9 回), (6) テトラガストリン 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与下における胃体部よりのページング (3 頭イヌに合計 5 回), (7) 胃運動形式をストレンゲージを用いて観察する為にテトラガストリン 1.25, 2.5, 5.0, 10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与 (1 頭イヌに各 3 回)

なおテトラガストリンの投与は 1 日 1 回とした. 空腹時とは 16 時間以上の絶食を条件とした. 食餌後の実験における食餌には市販の dog food (マルヒ食品 K.K.) 200 g と 60 g の即席ラーメンを煮たものを混ぜて全量 400 g とした. 筋電

図 1. 電極埋没縫着位置図

- E₁ 胃体中央部の電極
- E₂ E₁-E₃ の中間点の電極
- E₃ 幽門部より約 1 cm 口側の電極
- E₄ 十二指腸胆管開口部対側壁の電極

図の分析は胃においては主に基本的電気律動 (BER) とその伝播時間、十二指腸においては基本的電気律動について行った。ペーシング実験では主に maximum driven frequency (蔵本, 1977) について行った。

筋電図記録は覚醒下に時定数 0.03 秒, 記録紙のスピード 1 または 5 mm/sec とし三栄測器製ポ

リグラフ 142-8 型及び EG 102 型を使用して行った。機械曲線の記録にはストレンゲージをホイストーンブリッジに連絡しさらに D.C. amplifier AD-2-20 ついで上記のペン描き記録器に接続して記録紙は 10 mm/min のスピードで記録した。ペーシング用の電気刺激には日本光電製 electric stimulator SEN 3101 を用いた。

III. 実 験 結 果

A. 空腹時の胃、十二指腸筋電図におよぼすテトラガストリンの影響

1. 空腹時胃 BER (Basal Electric Rhythm) 間隔について

空腹時テトラガストリン非投与時 (図 2 上段), 空腹時テトラガストリン $10 \mu\text{g/kg/h}$ 投与時 (図 2 下段) の胃十二指腸筋電図である。胃において

図 2. 空腹時胃、十二指腸筋電図

上段 テトラガストリン非投与

下段 テトラガストリン $10 \mu\text{g/kg/h}$ 投与

横線 1は E_2 より E_3 に達する伝播時間

横線 2は胃 BER 間隔

横線 3は十二指腸 BER 間隔

ガストリンの投与により胃 BER 間隔は 12.3 秒から 9.8 秒に, 十二指腸 BER 間隔は 3.2 秒から 3.0 秒に短縮している。

T.G.: テトラガストリン

はテトラガストリン投与前の BER 間隔は 12.3 秒であるのに比較してテトラガストリン $10 \mu\text{g/kg/h}$ 投与後では 9.8 秒と短縮した。

空腹時テトラガストリンの投量を, 各 1, 5, 10 $\mu\text{g/kg/h}$ の濃度で 1 時間持続投与した時の BER の変動をグラフに示した (図 3(a)). 各濃度の投与下において投下 5 分後には放電間隔には短縮が認められ 15 分後には最も短縮し, 以後投与を停止するまではほぼ一定の値を示した。投与停止後は 30~45 分で徐々に投与前の BER 間隔に回復した。投与前と投与時 30 分値を比較すると, 投与前では 12.76 ± 0.8 秒 (SD), 1 $\mu\text{g/kg/h}$ 投与下では 11.20 ± 0.35 秒 (SD), 5 $\mu\text{g/kg/h}$ 投与下では 10.63 ± 0.65 秒 (SD), 10 $\mu\text{g/kg/h}$ 投与下では 10.05 ± 0.40 秒 (SD) であり, 各投与下においてそれぞれ $t=9.645$ ($P<0.001$), $t=4.161$ ($P<0.001$), $t=4.10$ ($P<0.001$) と放電間隔の短縮に有意差が認められた。すなわちテトラガストリンの投与により空腹時胃の放電間隔は短縮し dose response が認められた。

2. 空腹時十二指腸 BER 間隔について

十二指腸空腹時 BER 間隔はテトラガストリンを投与しない場合は 3.15~3.35 秒であった。 E_4 から導出される十二指腸筋電図はテトラガストリン投与前において BER 間隔は 3.2 秒である (図 2 上段) のに対し, テトラガストリン $10 \mu\text{g/kg/h}$ 投与では 3.0 秒と短縮した (図 2 下段)。空腹時テトラガストリン投与下における十二指腸の放電間隔を示した (図 3b)。十二指腸 BER 間隔は 1 $\mu\text{g/kg/h}$ 投与下ではほとんど変化を示してないが 5, 10 $\mu\text{g/kg/h}$ 投与下においては, 投与後 5 分には放電間隔は短縮し, 30 分後には BER 間隔は最も短縮し以後投与停止まではほぼ一定の値を示した。投与停止後は胃と同様に 30~45 分で徐々

図 3. 空腹時胃、十二指腸 BER 放電間隔におよぼすテトラガストリンの影響
a 図: 胃 b 図: 十二指腸
胃、十二指腸 BER 放電間隔はテトラガストリンの投与により短縮し
dose response を示す. T.G.: テトラガストリン

に投与前の BER 間隔に復帰した. 投与前と投与時 30 分値を比較すると, 投与前では 3.27 ± 0.07 秒 (SD), $1 \mu\text{g/kg/h}$ 投与下では 3.25 ± 0.09 秒 (SD), $5 \mu\text{g/kg/h}$ 投与下では 3.05 ± 0.19 秒 (SD), $10 \mu\text{g/kg/h}$ 投与下では 2.84 ± 0.16 秒 (SD) であり, 各投与下においてそれぞれ $t=0.94$ ($P>0.05$), $t=5.617$ ($P<0.001$), $t=4.554$ ($P<0.001$) である. テトラガストリン投与前と $1 \mu\text{g/kg/h}$ 投与間では有意差を認めないが, テトラガストリン $1 \mu\text{g/kg/h}$ と $5 \mu\text{g/kg/h}$ 投与下および $5 \mu\text{g/kg/h}$ と $10 \mu\text{g/kg/h}$ 投与下では有意差があり, 全体としてやはり dose response が認められた.

3. 空腹時胃における BER の伝播時間について 胃 BER の伝播時間におよぼすテトラガストリン

図 4. 空腹時 BER 胃伝播時間におよぼすテトラガストリンの影響
ガストリンによる一定した影響は認められない.
T.G.: テトラガストリン

ンの影響をみる為に3頭のイヌを使用した。しかしながら2頭についてはテトラガストリン投与前においても伝播時間の変動が著しく，比較的安定した1頭についての变化を示した(図4)。胃電極E₂~E₃間の伝播時間を測定したものである。実験は各濃度で3個ずつ行い，その平均値と標準偏差値を表に示した。テトラガストリンの投与による伝播時間の変動は一定の傾向を示さず，テトラガストリン無投与前の変動域内にあると考えられた。すなわちテトラガストリンは伝播時間に関して一定の影響をおよぼさなかった。

B. 食餌後の胃，十二指腸放電間隔におよぼすテトラガストリンの影響

1. 食餌後胃 BER 間隔について

テトラガストリンによる影響は空腹時における

と同様にテトラガストリンの投与により5分後にはBERの短縮が認められ，その投与中は短縮が持続し，投与終了により徐々に30~60分で投与前のBER間隔に復帰した。空腹時と食餌後の違いは食餌の投与により全体にBER間隔が延長している点である。食餌後テトラガストリン投与前と1, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与下30分値を比較すると(図5a)，それぞれ 14.25 ± 0.40 秒(SD)， 12.80 ± 0.85 秒(SD)， 12.05 ± 0.33 秒(SD)， 10.83 ± 0.25 秒(SD)であり，各投与下においてそれぞれ $t=8.5$ ($P<0.001$)， $t=4.42$ ($P<0.001$)， $t=15.92$ ($P<0.001$)で，放電間隔の短縮に有意差が認められdose responseも認められた。

2. 食餌後二指腸 BER 間隔について

食餌後テトラガストリン投与前と1, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

図5. 食餌後の胃，十二指腸 BER 放電間隔におよぼすテトラガストリンの影響

a 図: 胃 b 図: 十二指腸

食餌後においても胃，十二指腸 BER 放電間隔はテトラガストリンの投与により短縮し dose response を示す。

kg/h 投与下 30 分値を比較すると (図 5b), それぞれ 3.28 ± 0.11 秒 (SD), 3.20 ± 0.11 秒 (SD), 3.00 ± 0.13 秒 (SD), 2.86 ± 0.08 秒 (SD) であり, 各投与下においてそれぞれ $t=2.77$ ($P<0.01$), $t=6.34$ ($P<0.001$), $t=4.92$ ($P<0.001$) であり, テトラガストリンの投与により十二指腸放電間隔は短縮し dose response を認めた.

C. アトロピン投与による薬物迷切後の空腹時胃, 十二指腸放電間隔におよぼすテトラガストリンの影響

1. 胃 BER 間隔について

アトロピンの投与により胃 BER 間隔は 12.69 秒より 11.70 秒と短縮した. ここでテトラガストリン投与にて 5 分後には短縮が認められ, その投与中は短縮が持続した. アトロピン投与後テトラ

ガストリン投与前と 1, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与下 15 分値を比較すると (図 6a), それぞれ 12.69 ± 0.80 秒 (SD), 10.74 ± 0.49 秒 (SD), 10.13 ± 0.51 秒 (SD), 9.95 ± 0.33 秒 (SD) であり, 各投与下においてそれぞれ $t=11.21$ ($P<0.001$), $t=4.66$ ($P<0.001$), $t=1.60$ ($P>0.05$) となり, アトロピン投与後においてもテトラガストリンの投与により胃放電間隔は短縮した.

2. 十二指腸放電間隔について

アトロピンの投与により BER 間隔は変化を示さなかったがテトラガストリンの投与により BER 間隔は短縮した. アトロピン投与後テトラガストリン投与前と 1, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与下 15 分値を比較すると (図 6b), それぞれ $t=0.35$ ($P>0.05$), $t=3.80$ ($P<0.001$), $t=2.86$ ($P<0.01$)

図 6. アトロピン投与後の胃, 十二指腸 BER 放電間隔におよぼすテトラガストリンの影響

a 図: 胃 b 図: 十二指腸

アトロピン投与後においてもガストリンの投与により胃, 十二指腸 BER 間隔は短縮し dose response を示す.

A.: アトロピン T.G.: テトラガストリン

図 7. アトロピンとメトプロミン投与後の胃十二指腸 BER 放電間隔におよぼすテトラガストリンの影響
a 図: 胃, b 図: 十二指腸

アトロピンとメトプロミン併用の薬物迷切後においてもテトラガストリンの投与により胃, 十二指腸 BER 放電間隔は短縮する

A.: アトロピン, M.: メトプロミン, T.G.: テトラガストリン

となり, テトラガストリンにより BER は短縮し dose response を示した.

D. アトロピンとプロミン併用投与による薬物迷切後の空腹時胃, 十二指腸放電間隔におよぼすテトラガストリンの影響

1. 胃 BER 間隔について

アトロピンとメトプロミン同時投与後, テトラガストリン投与前と 5 µg/kg/h 投与下 15 分値を比較した (図 7a). テトラガストリン投与前は 11.7 ± 0.5 秒 (SD) で, 投与後は 9.9 ± 0.3 秒 (SD) であり, 各投与下で $t=16.51$ ($P<0.001$) となり, アトロピンとメトプロミンによる薬物迷切後においてもテトラガストリンにより BER は短縮した.

2. 十二指腸 BER 間隔について

アトロピンとメトプロミン同時投与後テトラガストリン投与前と 5 µg/kg/h 投与下 15 分値を比較した (図 7b). テトラガストリン投与前は 3.25 ± 0.06 秒 (SD) で, 投与後は 2.92 ± 0.10 秒 (SD) であり両値間に $t=15.22$ ($P<0.001$) となり, 薬物迷切に関係なく, テトラガストリンにより BER は短縮した.

E. テトラガストリン 4 µg/kg 筋注後の胃, 十二指腸放電間隔の変化

1. 胃 BER 間隔について

テトラガストリン投与前は胃 BER 間隔は 13.23 ± 0.9 秒 (SD) であり, 投与後 10 分には 10.65 ± 0.3 秒 (SD) となった. 両値間で $t=25.66$ ($P<0.001$) となり, テトラガストリンの投与により筋注後 10 分間で胃 BER 間隔は有意に短縮

図 8. テトラガストリン $4 \mu\text{g/kg}$ 筋注後の胃, 十二指腸 BER 放電間隔の変化
 a 図: 胃 b 図: 十二指腸
 テトラガストリン筋注後 10 分には胃, 十二指腸 BER 放電間隔は短縮し,
 60~90 分持続する.
 T.G.: テトラガストリン

した (図 8a).

2. 十二指腸 BER 間隔について

テトラガストリン投与前には 3.34 ± 0.09 秒 (SD) の BER 間隔がテトラガストリン投与後 10 分では 3.01 ± 0.14 秒 (SD) となり $t=20.40$ ($P < 0.001$), 間隔は短縮した (図 8b). テトラガストリン $4 \mu\text{g/kg}$ 筋注時を持続注入時の BER 間隔の短縮で比較するとほぼ $5 \mu\text{g/kg/h}$ 投与に一致した. またその作用時間は 60~90 分であった.

F. テトラガストリン投与下の胃ペーシング

電極 E_1 , E_2 間で至適ペーシング条件として持続時間 200 m sec, 電圧 30 V の矩形波による単発刺激を反復して行い, 刺激頻度を徐々に増加させ, そのペーシングの成立する間隔の最短時間を

求めた. ガストリン無投下における 10 秒間隔の刺激によって成立したペーシング状態を示す (図 9). E_1 , E_2 間の・印より発した刺激は導出用電極 E_1 には逆蠕動性に E_2 , E_3 には順蠕動性に伝播されている. なお十二指腸電極 E_4 は胃とは関係なく十二指腸固有の BER を示している. 図のごとく少なくとも 10 個以上連続してペーシングされる場合をペーシング成立の条件とした. テトラガストリン投与下のペーシング成立時のペーシング間隔の最短時間を示した (表 1). テトラガストリン投与前において, ペーシング最短時間が 9, 9, 6, 7, 8 秒がそれぞれテトラガストリン $5 \mu\text{g/kg/h}$ 投下では 10, 9, 7, 10, 9 秒となり有意差は認めないがむしろ軽度延長した $t=1.35$ ($P > 0.05$). なお $1 \mu\text{g/kg/h}$ 投与下におけるペーシングではほと

図 9. 胃電気活動のペーシングの実例 (30 V, 200 m sec の矩形波の電気刺激による). 胃電極 E_1 , E_2 間で発した刺激は 10 秒間隔であり, 電極 E_1 には逆蠕動性に, 電極 E_2 , E_3 には順蠕動性に伝播されている. 十二指腸電極 E_4 には伝播されていない.

表 1. 胃 ペーシング

テトラガストリン投与におけるペーシング間隔の最短時間の変化

コントロール	T.G. $5\mu\text{g/Kg/h}$
9 秒 (6.7 cycles/min)	10 秒 (6 cycles/min)
9 " (6.7 ")	9 " (6.7 ")
6 " (10 ")	7 " (8.6 ")
7 " (8.6 ")	10 " (6 ")
8 " (7.5 ")	9 " (6.7 ")

() 内は maximum driven frequency (M.D.F.)

テトラガストリン $5\mu\text{g/kg/h}$ 投与によりペーシング成立の間隔が延長する. T.G.: テトラガストリン

図 10. テトラガストリン投与下における胃前庭部の機械曲線
テトラガストリン $25\mu\text{g/kg/h}$ の投与ではほとんど変化を示さないが, $2.5\mu\text{g/kg/h}$ 以上の投与ではガストリンの投与による規則正しい収縮が認められ, 増量するに従って収縮力も増強する.

んど変化なく、 $10\mu\text{g/kg/h}$ 投与下においては $5\mu\text{g/kg/h}$ 投与下おける場合とほぼ同様であった。

G. テトラガストリン投与下の胃運動

胃前庭部漿膜側に縫着したストレンゲージにより壁の収縮曲線を得た(図10)。テトラガストリンの投与は各10分間とした。テトラガストリン $1.25\mu\text{g/kg/h}$ の投与ではほとんど影響が認めら

れず、 $2.5\mu\text{g/kg/h}$ 投与ではガストリンの影響による小さな規則正しい収縮がみられ、さらに $5, 10\mu\text{g/kg/h}$ と投与を増量するに従って収縮の振幅の増強と作用の持続時間の延長が認められた。またテトラガストリン $5, 10\mu\text{g/kg/h}$ 投与の後半においては BER 2回に一度の収縮もみられた。テトラガストリンの影響は投与終了後約20分間持続した。

IV. 考

ガストリンの作用としては胃、脾、肝、小腸等における、水分、電解質の分泌促進が代表的である。特に胃酸分泌促進に関する報告は多数認められる(Hirschowitz, 1969; Nakajima, 1970; Walsch, 1975 a.b.; 星, 1977; 渡辺, 1977)。

しかしながらガストリンの胃、十二指腸に及ぼす影響を筋電図学的に追求した研究は少なく、Kelly ら (1970), Weisbrodt (1974), Akaike (1975) らに代表されるが、その投与方法や急性あるいは慢性実験と実験方法の違いがある。著者は長期間の慢性実験に耐えるようにイヌの外頸静脈よりプラスチックチューブを挿入して注入する方法をとった。

空腹時胃 BER 間隔に関しては Kelly ら (1970) は慢性実験において $2.5\mu\text{g/kg}$ のペンタガストリンを皮下注射による投与にて20分後には BER が毎分 5.2 cycle から 6.0 cycle に増加したとしている。また赤池 (1975) は麻酔下の急性実験において BER の周期が同様に増加し dose response を認めたと述べている。著者の慢性実験における一定量の持続注入でも前二者の報告と同様にガストリンの投与で短縮を示した。しかも $1, 5, 10\mu\text{g/kg/h}$ とテトラガストリンの投与量を増加することによって、明らかな dose response を示した。テトラガストリン投与量が $10\mu\text{g/kg/h}$ 以上投与では約半数以上のイヌが嘔吐し、これ以上の投与は不可能であった。

一方食餌刺激を行うと BER 間隔は延長する。木下 (1975) はイヌにおいて食餌刺激すると血清ガストリン値は刺激後30分では 155% 増加するとし、渡辺ら (1977) は人においても 80% の血清ガストリン値の上昇を認めている。すなわち内因性ガストリンが高値であると考えられるにもかかわらず、BER 間隔が延長するのは食餌刺激

案

による物理的な胃の拡張等が内因性ガストリン上昇による BER 間隔の短縮作用よりも強く作用しているものと考えられる。いずれにしても食餌後の内因性ガストリン高値の時期に外因性のテトラガストリンの投与により BER 間隔は短縮した。

十二指腸 BER 間隔に関しては Weisbrodt ら (1974) はペンタガストリンの投与によって小腸筋電図の spike burst は多発するが BER 間隔は変動しなかったとし、Misiewicz ら (1967) はガストリンの motor effect は胃の前庭部に局限したもののらしいとしている。しかしながら著者の実験では十二指腸 BER 間隔はテトラガストリンの投与により明らかに短縮し dose response をも示した。Weisbrodt らが何故 BER 間隔の変動を認めなかったかについて考えられる事はペンタガストリンの投与量が $1\sim2\mu\text{g/kg/h}$ と比較的少ないことによるものと考えられる。

胃における BER の伝播時間について Kelly (1970) はガストリンは伝播時間に影響を及ぼさないとし、村田 (1977) は伝播時間も速くなるとしている。著者の実験においては伝播時間に関してガストリンは一定した影響を及ぼさなかった。胃における BER の伝播時間に関して研究者の一致をみないのはガストリン投与前においても伝播時間の変動がかなりみられる事がその主な原因と考えられる。

薬物迷切後のテトラガストリンの影響を検討する為に、薬物迷切にはアトロピン単独投与およびアトロピンとメトプロミンの同時投与を用いたが桑島 (1977) は手術的な幹迷切により高頻度な dysrhythmia の所見を得ている事実に対し、薬物迷切では dysrhythmia を認めなかった。これは薬物迷切と手術による幹迷切の相違の一部を示すものであろう。この原因としては手術的迷切で

は交感神経の切離も同時に行なわれることなども考えられる。薬物迷切によりガストリンの BER 間隔の短縮作用は抑制されなかったが、ここでガストリンの作用機序について Szurzewski (1975) はテトロドトキシンやアトロピンは action potential に対して何の影響もなく BER は myogenic としている。またガストリンは intramural cholinergic nerve がアセチルコリンを分泌し、これがガストリンによる運動の原因となるとしている。テトロドトキシンはこれらの運動を抑制すると述べ、大川 (1977) はガストリンの作用はテトロドトキシンやアトロピンでは遮断されず、ガストリンは平滑筋に直接作用するのであらうとして各研究者の一致をみない。ガストリンの作用は真部 (1977)、谷ら (1978) の所見とほぼ同様に迷走神経を介するものではないと考えられる。

ガストリンの平滑筋に対する収縮作用を strain gauge にて観察すると、ガストリンの投与により特徴的な空腹時収縮は抑制され、食後期のそれに類似したパターンに移行するという報告は伊藤 (1972)、竹内 (1976) によって報告されている。また筋電図上 spike burst の性状より同様の結果を Weisbrodt (1974)、Marik (1975) 等が発表している。著者の実験でも同様に特徴的な空腹時収縮は抑制され規則正しいリズムの収縮を認め、またこの収縮の程度にはガストリンの dose response を認めた。しかしながら $5 \mu\text{g/kg/h}$ 投与と $10 \mu\text{g/kg/h}$ 投与の収縮波型にあまり差を認めなかった事実は $5 \mu\text{g/kg/h}$ で胃の収縮能がほぼ最強となることを意味するものと考えられる。筋電図による spike burst と胃壁の収縮を対比してみると

spike burst 時にはそれに対応して収縮がみられることは明らかである (Kelly, 1969; 桑島, 1976)。テトラガストリンの投与により spike burst が発生する傾向が認められたが歪曲線と同時記録してみると、テトラガストリンの投与により歪曲線は収縮を示しているにもかかわらず、時には spike burst の出現しない事もあり、必ずしも一致しなかった。

以上のごとくガストリンには BER 間隔の短縮、すなわち電気的興奮の亢進作用がみられることからこの時期に胃ペーシングがより容易ではないかと考えた。すなわちガストリンで BER 間隔が短縮されることにより、より高頻度のペーシングが可能になるのではないかと予想した。しかしガストリンによって maximum driven frequency はやや減少した。すなわちペーシングされにくくなった。ペーシングに関する報告は Kelly ら (1972)、蔵本ら (1977) にみられるが正常胃において体部と前庭部とを maximum driven frequency について比較すると前庭部の方がペーシングされる頻度が高い。すなわち胃体部口側には胃自体の pace maker area が存在すると考えられている。胃の近位側ほどペーシングされにくくなるのは胃自体の pace maker area との関係が重要と思われる。胃体部と前庭部を比較するとペーシングされやすい前庭部は安定性に乏しく胃体部は口側に向うほど安定しているともいえる。ガストリンによってペーシングされにくくなることはガストリンには胃の電気的興奮の安定作用が存在するのではないかと考えられる。

V. ま と め

成熟イヌを用い銀針双極電極と strain gauge を埋没縫着して、テトラガストリンの胃、十二指腸におよぼす影響を慢性実験の覚醒下に観察した。

放電間隔は胃、十二指腸ともに空腹時、食後、空腹時薬物迷切下において短縮し、その短縮の程度には dose response を認めた。

胃 BER の伝播時間に関しては一定した影響は認められなかった。

$4 \mu\text{g/kg}$ 筋注例においては放電間隔はその短縮が最高のときに持続注入の $5 \mu\text{g/kg/h}$ 投与にほぼ

相当し、放電間隔の短縮が 60~90 分持続した。

胃の収縮に関しては空腹時収縮は抑制され、ガストリンによる規則的な収縮が認められ、dose response を示した。

ガストリン投与下において非投与時に比較してペーシングの maximum driven frequency はむしろ減少する傾向が認められた。これはガストリンの胃電気的興奮の安定化作用によるものではないかと考えられた。

本論文の要旨は第 20 回, 21 回日本平滑筋学会総会で報告した。稿を終るにあたり、御指導ならびに御校閲を賜わ

た恩師古味信彦教授に深く感謝いたします。また直接御指導をいただいた 桑島輝夫助教授に深謝するとともに、御協

力をいただいた 蔵本守雄講師、大島清孝技官をはじめ教室員各位に心から謝意を表します。

文 献

- Akaike, N. (1975). Effect of a gastrin-like peptide on electrical and contractile activities of canine stomach. *Kumamoto Med. J.* **28**: 94-99.
- Gregory, R.A. & Tracy, H.J. (1964). The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut.* **5**: 103-117.
- Hirschowitz, B.I. & Sachs, G. (1969). Atropine inhibition of insulin-, histamine-, and pentagastrin-stimulated gastric electrolyte and pepsin secretion in the dog. *Gastroenterology* **56**: 693-702.
- 星 和夫 (1977). 村上忠重, 武藤輝一 (編) 胃迷切の臨床. 1 版 237-253, 金原出版, 東京. 大阪. 京都.
- 伊藤 漸 (1972). Motilin-消化管運動調節ホルモン. 生化学, **49**: 197-212.
- Kelly, K.A. (1970). Effect of gastrin on gastric myo-electric activity. *Am. J. Dig. Dis.* **15**: 399-405.
- Kelly, K.A., Code, C.F. & Elveback, L.R. (1969). Patterns of canine gastric electrical activity. *Am. J. Physiol.* **217**: 461-470.
- Kelly, K.A. & La Force, R.C. (1972). Pacing the canine stomach with electric stimulation. *Am. J. Physiol.* **222**: 588-594.
- 木下真人 (1975). 腹部迷走神経各枝ならびに幽門洞と十二指腸の体液性胃分泌におよぼす影響についての実験的研究. 四国医誌, **31**: 76-98.
- 蔵本守雄ら (1977). 胃平滑筋電気活動のペースング. 日平滑筋誌, **13**: 131-139.
- 桑島輝夫 (1977). 各種迷切のイヌ胃運動機能に及ぼす影響についての研究. 日平滑筋誌, **13**: 55-67.
- 桑島輝夫ら (1975). 植込み双極電極導出法による消化管筋電図および電極作製方法と埋没方法. 日平滑筋誌, **11**: 21-27.
- 桑島輝夫, 古根川竜司, 蔵本守雄 (1976). イヌの正常胃筋電図と収縮運動. 日平滑筋誌, **12**: 1-8.
- Kwong, N.K. et al. (1971). Response of the electrical activity, motor activity and acid secretion of the human stomach to pentagastrin and histamine stimulation. *Scand. J. Gastroent.* **6**: 145-153.
- 真部光正ら (1977). ガストリンの胃運動作用 (とくに薬物的迷切下において). 日平滑筋誌, **13**: 260-262.
- Marik, F. & Code, C.F. (1975). Control of the interdigestive myoelectric activity in dogs by the vagus nerves and pentagastrin. *Gastroenterology* **69**: 387-395.
- Misiewicz, J.J., Holdstock, D.J. & Waller, S.L. (1967). Motor responses of the human alimentary tract to near-maximal infusion of pentagastrin. *Gut.* **8**: 463-469.
- 林田省吾, 白鳥常男 (1977). 消化管ホルモンと胃・空腸運動機能. 日平滑筋誌, **13**: 188-191.
- Nakajima, S. & Magee, D.F. (1970). The effect of hexamethonium on gastric acid and pepsin response to pentagastrin, histamine and AHR-602. *Eur. J. Pharmacol.* **10**: 277-282.
- 大川博通 (1977). 消化管平滑筋に対するペンタガストリンの作用機序. 日平滑筋誌, **13**: 262-263.
- 竹内真人, 相沢勇, 伊藤 漸 (1976). 胃運動と消化管ホルモン. 日消誌, **73**: 649-658.
- 谷 充ら (1978). 合成モチリンの胃運動作用について. 日平滑筋誌, **14**: 55-65.
- Walsh, J.H. & Grossman, M.I. (1975). Medical progress: Gastrin (First of two parts) *N. Engl. J. Med.* **292**: 1324-1334.
- Walsh, J.H. & Grossman, M.I. (1975). Medical progress Gastrin (second of two parts) *N. Engl. J. Med.* **292**: 1377-1384.
- 渡辺英生ら (1977). 胃・十二指腸疾患と血清ガストリン値, 肉汁刺激による血清ガストリン値について. 日消誌, **74**: 432-440.
- Weisbrodt, N.W. et al. (1973). Effect of pentagastrin on electrical activity of small intestine of the dog. *Am. J. Physiol.* **227**: 425-429.

(1980年7月5日受付)