ネコ胃壁機械受容器の静的および 動的特性に関する研究

千葉大学医学部 第二外科学教室・第一生理学教室

阮 逸 功

STATIC AND DYNAMIC RESPONSES OF MECHANO- RECEPTORS WITHIN GASTRIC WALL TO INTRAGASTRIC PRESSURE CHANGES

Iee-Kung JUAN

The Second Department of Surgery and the First Department of Physiology,
School of Medicine, Chiba University

Adult cats were used under sodium pentobarbital anesthesia in order to investigate static and dynamic responses of mechanoreceptors within gastric wall to intragastric pressure changes caused by air inflation of the stomach.

By means of tungsten microelectrodes, 17 afferent activities in response to gastric inflation were recorded from cervical vagal nerve trunk.

Two modes of gastric inflation were applied (a) intermittent type for studying static response and (b) staircase one for studying dynamic response.

The following results were obtained:

1. Static response: An exponential relation was observed between intragastric pressure and frequency of gastric afferent activity, so maximal estimated frequency ($f_{\max}$) and pressure constant could be calculated using method of extrapolation and method of least squares. Pressure constant is defined as an intragastric pressure at which frequency response is about 63% of $f_{\max}$. Only one peak was seen in histogram of pressure constants of 17 afferent activities. Their average mean was 24 ± 3 cmH₂O.

2. Dynamic response: A linear relation was observed between dynamic index and rate of pressure change.

Dynamic index is defined as the net increment of frequency on dynamic phase of gastric inflation obtained by the difference between the maximal frequency and the frequency at three seconds after dynamic inflation.

Dynamic constant which is considered to indicate the sensitivity of the receptor is defined by the slope of the regression line of dynamic index and rate of pressure change.

Histogram of dynamic constant revealed two peaks, the large one with a mean of $10.2 \pm 4.0 \frac{\text{imp}}{\text{s}} / \frac{\text{cmH}_2\text{O}}{\text{s}}$ and the small one with a mean of $2.5 \pm 0.5 \frac{\text{imp}}{\text{s}} / \frac{\text{cmH}_2\text{O}}{\text{s}}$.

I. は じ め に

迷走神経は多数の求心性線維を含み、内臓感覚受容器からの情報を中枢へ伝え、内臓機能の調節の一端をになっている。その求心性線維の発射様式については、Paintal (1954) および Iggo (1955) の研究以来、報告は多くない。これらの研究では末梢神経を切断し、切断末梢端を細く分離し、機能的に単一の求心性神経線維を求め、その発射活動を記録し解析している。海保 (1964)、竹島 (1971) らもこの方法を用いて、胃壁受容器の主として静的応答について、胃の

容量および内圧と迷走神経求心性発射の関係を検討した。本研究では迷走神経を切断せず、タングステン微小電極を迷走神経に刺入し、胃壁刺激により発生する求心性の多発性単一発射を記録した。また、これまでより広い範囲に及ぶ胃内圧変化と胃求心性発射との関係を調べ受容器の静的および動的特性を求めた。受容器の動的特性には動的指数 (dynamic index) の概念を導入し、特性を定量的に検討した。

II. 実 験 方 法

実験には24時間絶食させた2.5~4.5 Kgのネコ17匹を用い、sodium pentobarbitalを初回量として32 mg/Kgを腹腔内注入し麻酔を行った。その後は必要に応じて2 mgを頸静脈カテーテルより追加した。筋弛緩のためにpancronium bromide 0.08 mg/Kgを静注した。気管カニューレを挿入し、レスピレータに接続した。実験装置は図1の如くである。食道を第四~五頸椎の高さで切開し、3管が一体となったビニール管を挿入し、1管で胃内圧を測定し、他の2管で空気の送入・排出を行い胃内圧を変化させた。腹部を正中切開にて開腹し、十二指腸を幽門輪の下約1 cmで結紮し、直ちに閉腹した。次に頸部を開いて、左側頸部迷走神

経を周囲組織より剥離、露出した。35°~38℃の流動パラフィンを満たしたオイルプールをつくり、露出した迷走神経の乾燥を防ぎ、温度を一定にした。胃からの求心性線維はインピーダンス約50 K Ω (1 KHZにおける) のタングステン微小電極および高入力インピーダンス交流増幅器 (W.P.I. model DAM-5a, high cut: 3KHZ, low cut: 300 HZ) を用い導出した。電極はマニピュレータ等には固定せず浮動状態とし、オシロスコープで発射をモニターし、用手的に電極をわずかずつ移動させ、レスピレータの周期および心拍動に同期せず、胃内圧上昇によってのみ発射頻度が増加する求心性線維を探した。このようにして求められた胃からの迷走神経発

図1. 実験装置

図2. 胃内圧上昇に伴った迷走神経求心性発射の1例. A: 求心性発射. B: 胃内圧変化.

射と胃内圧の変化を図2に示す。胃内圧上昇に伴って、発射が増加している。これが胃からの求心性発射であることは、実験の最後に電極刺入部位より中枢側を切断しても、発射に変化がないことにより確認した。この発射および胃内圧はデーターレコーダーに記録し、発射については実験後 window discriminator (W.P.I. model 120)を用い、高振幅のスパイクのみを選び、その発射間隔および発射頻度を計測した。胃壁の伸展および胃内圧は2種類の様式によって変化させ迷走神経発射の解析を行った。

(a)静的応答の解析 静的応答を調べるために胃内圧を15 cmH₂Oずつ、最大60 cmH₂Oまで反復して与えた(図3C参照)。胃内圧を上昇させ

た後、一定の圧を保っている期間を静的相(static phase)とし、静的相における胃内圧(p)と発射頻度(f, imp/sec)との関係を求めた。その関係は漸近線をもつ指数関数的関係を示した。そこで、 $f = f_{\max} (1 - e^{-p/k})$ を実験式として与えた。 $f_{\max}$ はより高い胃内圧におけるfの最大値を、kは圧定数(pressure constant)を示す。 $f_{\max}$ は実測値より描かれたf-p関係より外挿法により求めた。得られた $f_{\max}$ より実験式は $\log_e (1 - f/f_{\max}) = -p/k$ となり直線を示す。本研究ではP: 0, 15, 30, 45, 60 cmH₂Oの5点における $(1 - f/f_{\max})$ を求め、最小二乗法によりkを求めた。

(b)動的応答の解析 動的応答を調べるために胃内圧を段階的に増加させた(図8C参照)。胃内圧が上昇する前の静止胃内圧を圧バイアス(pressure bias)とし、上昇している期間を動的相(dynamic phase)とした。段階的胃内圧上昇時の求心性発射をみると、動的相の間、発射頻度は高まる。その後胃内圧が一定となると発射頻度は減少する。この発射頻度の差を動的指数として求めた(図8D参照)。動的相における圧変化速度とそのときの動的指数との関係を最小二乗法で直線近似し、受容器の動的特性を検討した。

III. 実 験 結 果

胃壁機械受容器応答を示す迷走神経求心性線維発射17例について受容器の静的および動的応答を検討した。

A. 受容器の静的応答

図3は間欠的な様式で胃内へ空気を送入した

時に得られた記録である。Aは実際に記録した迷走神経求心性線維発射、Bは振幅が大きいもののみ window discriminator で選び出したもの、Cは胃内圧である。図3Bに示す如く、静的相(方法参照)において、胃内圧の上昇に伴っ

図3. 静的応答. A: 求心性発射. B: Aより選び出した単一発射. C: 胃内圧変化.

図4. 静的応答における平均発射頻度と胃内圧との関係。

て発射頻度は増加している。

記録した17例について静的相における胃内圧と発射頻度との関係を図4に示す。縦軸は静的相の中間5秒の平均発射頻度を示す。いずれの例においても、胃内圧の上昇に従って発射頻度の増加率が減少していることが明らかなので、胃内圧と発射頻度との関係を指数関数式で近似した。空気送入後の各静止内圧における発射頻度より胃内圧0 cmH₂Oの時の発射頻度の差を求め増加量(f)とした。発射頻度の増加量と胃内圧との関係は実験的に $f = f_{\max}(1 - e^{-p/k})$ の式をあてはめ、外挿法および最小二乗法により $f_{\max}$, k を求めた。図4の1例を例にとり、実測値、最小二乗法で求めた実験式および k との関係を図5に示した。図5の縦軸は $f_{\max}$ の%で表示されている。静止胃内圧が K cmH₂O(この例では25 cmH₂O)まで上昇したとき発射頻度は $f_{\max}$ の $(1 - 1/e)$ 約63%に到達するので、この K の値は受容器の静的特性を反映することになる。 K 値を圧定数と呼ぶ。各例について K を求めると、全例において相関係数は統計的に有

図5. 最大発射頻度 $f_{\max}$ の%表示と胃内圧との関係。図4の1例を描き改めたもの。 $f_{\max}$: 最大発射頻度の推定値, p : 胃内圧, K : 圧定数。この例では $K = 25$ cmH₂O, $f_{\max} = 81$ imp/sec.

図6. 圧定数の分布。

意($p < 0.05$)であり、その分布は図6の如く、単一のピークを示し、その平均値と標準偏差は 24 ± 3 cmH₂Oであった胃内圧の変化に対する胃壁機械受容器の静的応答はほぼ同一であると思われる。

B. 受容器の動的応答

胃内への空気送入により胃内圧を上昇させその後一定の圧を保った時の胃求心性線維の発射の経過を観察すると、胃内圧の上昇とともに発射頻度が一過性に高くなり、圧の上昇が終わり、一定の圧になると発射頻度は次第に減じ、その後ほぼ一定の値を保った(図7, 8)。このことは胃

図7. 胃内圧上昇速度をほぼ一定にした時の動的応答. A, B, Cは図3と同じ.

図8. 胃内圧上昇速度を変えた時の動的応答. A, B, Cは図3と同じ. D: 動的指数の定義.

壁機械受容器が胃内圧そのものの他に圧変化速度にも感受性のあることを示している。骨格筋内に存在する伸張受容器である筋紡錘の研究に倣い、空気送入中の動的相における最高発射頻度と圧上昇3秒後の時点での発射頻度との差を求め、これを動的指数とした(図8D)。17例の発射について胃壁機械受容器の動的特性について検討した。動的指数は胃内圧上昇速度が一定であれば圧バイアスに無関係であることが図7より明らかになったので、図8Cにみるように階段的方法により空気送入を行い、圧上昇速度を変化させた。各段階でそれぞれの動的指数を求めた。図8では胃内圧を3回変化させているが、左から右に行くに従って圧の上昇速度は

高まっている。図8Cでみられるように胃内圧はほぼ直線的に増大しているので、その傾斜をもって圧上昇速度(rate of pressure change)とした。図9に動的指数と圧上昇速度の関係を17例について示した。圧上昇速度の増大とともに動的指数は高まる。その傾斜はほぼ直線関係をとっているが、これが受容器の動的特性、すなわち、圧変化速度に対する動的応答を表わすものと考えられる。これを動的定数(dynamic constant)とし圧上昇率(cm H₂O/sec)に対する動的指数(imp/sec)の比で示した。17例につき最小二乗法で傾斜を求めその分布を図10に示した。全例において相関係数は統計的に有意($p < 0.05$)であった。2つのピークが見られる。

図9. 動的応答における圧上昇率と動的指数との関係。

これより、受容器は動的定数3以下の小さな定数をもつものと、6から18までの幅広い分布をとる定数をもつものに分けられた。それぞれの平均値と標準偏差は 2.5 ± 0.5 、と 10.2 ± 4.0 imp/sec/cmH₂O/secであった。後者の方が胃内圧の動的変化に対して、数多くのインパルスの中へ送ることを示す。以上のことから、胃

IV. 考

本実験ではタングステン微小電極を用いたが、迷走神経から単位発射を記録できなかった。これは胃内圧変化に応答する神経線維の数が多く、しかも神経線維自体は無髄で細いためであると思われた。Agostoni & Schinno (1957)によればネコの腹部迷走神経には前後枝あわせて約31,000本の線維があり、その90%以上が求心性であり、その大部分は無髄線維であると言う。この求心性線維がどのようにして感覚情報を中枢へ伝え、消化機能の調節にはたらいているかに関する研究は比較的少ない。まず Paintal (1954)は内臓求心性線維ならびに受容器の生理学的研究を行った。彼はネコの胃と腸を膨張させ、興奮する受容器からのインパルス発射を迷走神経の機能的単一神経線維から記録した。その結果、胃壁に存在する機械受容器には伸張受容器としての性質があることを報告した。一方、Iggo (1955)はネコの胃壁機械受容器が筋収縮にも応ずることを観察し、受容器は平滑筋と直列に配列していることを示した。これは張力受容器に属するものである。本研究は胃内圧を変化させその際発生した求心性発射頻

図10. 動的定数の分布。

壁の機械受容器は動的特性について2つの異なった動的定数をとるものが存在し、静的特性では単一の圧定数をもつことが明らかになった。

察

度の変化を求めた。両者の関係を胃内圧の静的および動的変化に対する応答に区別して求めた。胃内圧の増加に伴う胃求心性発射頻度の増加（静的応答）は直線ではなく、むしろ指数関数的であった（図5）。発射頻度(f)は胃内圧(p)に対して $f = f_{\max}(1 - e^{-p/k})$ 式に基づいて増加することは実測値より確め、圧定数(k)を求めた。この定数の分布（図6）は単一のピークを持つことから胃壁の機械受容器の静的特性は各受容器ともほぼ同一と云える。海保(1964)、竹島(1971)は胃容量と静的応答との関係を求め、両者の関係が直線であることを示した。一般に胃内圧が比較的低い場合、静的応答は胃容量とほぼ比例するが、高いところでは比例しない。本研究でも低い胃内圧範囲内では直線的な関係を示し、そこでは両実験に差はない。動物の大きさによって胃自体の大きさにも個体差があることを考えると、胃容量より胃内圧と発射頻度との関係をもってその静的特性を表示することの方が妥当のように思われる。胃壁機械受容器の動的特性については従来ほとんど検討されていない。骨格筋の伸張受容器である筋紡錘ではその動的特

性が動的指数を導入して調べられている (Crowe & Matthew, 1964). 本実験では筋紡錘の場合と同様に動的指数を求めた. この場合の動的指数は胃内圧がある一定の率で変化するときの胃壁機械受容器の動的応答を示している. 胃内圧の変化率を変えることによって, それぞれの動的応答の相違, すなわち, 動的指数と圧の変化率との関係を調べた. 両者は統計的に有意な比例関係にあり, 圧の変化率に対する動的情報は動的指数の変化として中枢に伝えられていることを示す. その受容器特性は動的指数と圧変化率との関係から動的定数として示した. その分布 (図 10) に 2 つのピークがみられた. Kelly (1974) は胃を運動機能の面から研究し, 胃が機能的に異なった 2 つの部分, すなわち, proximal stomach と distal stomach に分けられ, proximal stomach は食物貯留機能と持続性収縮による胃内圧調節機能を, また distal

stomach は食物を粉碎し, 十二指腸へ排出するポンプ機能をもつと提唱した. このような胃の部位による機能分化を考えると, proximal stomach に存在する受容器は主として胃内圧の静的成分 (static component) を情報として中枢に伝え, 動的成分 (dynamic component) には感受性が低く, 一方, distal stomach に存在するものは, 胃蠕動調節のために胃内圧の静的成分とともに動的成分をも中枢へ伝えることができる, すなわち, 動的応答の高いものが存在することが予測される. 竹島 (1971) は胃容量と発射関係から定数を求めたが, distal stomach に胃蠕動に應ずる受容器が多いと指摘している. 本研究ではそれぞれの受容器の胃内分布は確認していないが, これらのことを加味すると 2 種類の動的定数がみられたことは受容器の胃機能調節に及ぼす効果の相違を反映しているものと考えられた.

V. ま と め

胃内圧変化に対する胃壁機械受容器の静的応答および動的応答を研究する目的で, ネコを用い, sodium pentobarbital 麻酔下に実験を行った. 頸部迷走神経にタングステン微小電極を刺入し, 受容器からの求心性発射活動を記録した. 間欠的な様式で胃内へ空気を送入しそれを恒常に維持することにより受容器の静的応答を検討し, また, 段階的な様式で胃内に空気を送り, 胃内圧上昇時の動的応答を調べた.

1. 静的応答: 平均発射頻度と胃内圧との関係は指数関数的であった. 最大発射頻度を推定し圧定数を求めた. K は 24 ± 3 (平均 $\pm$ 標準偏差) cmH_2O であった. これは $24 \text{ cmH}_2\text{O}$ 圧が高まると受容器の発射は最高頻度の 63% に達することを示す.

2. 動的応答: 動的指数と胃内圧の上昇率は有意な比例関係を示した. その傾斜を動的定数

としたが, それに大小の 2 種類がみられ, それぞれの平均と標準偏差は 2.5 ± 0.5 と $10.2 \pm 4.0 \text{ imp/sec/cmH}_2\text{O/sec}$ であった. 後者の方が胃内圧の動的変化に対し, より多くの求心性情報を提供している.

胃壁機械受容器の静的および動的特性を胃運動機能調節の見地から考察した.

本論文の要旨は第 24 回日本平滑筋学会総会において発表した.

稿を終るにあたり, 本研究の機会を賜った第二外科佐藤博教授に深謝の意を表するとともに, 終始ご懇篤なご指導とご校閲を賜った第一生理本間三郎教授に心から感謝の意を表します. さらに直接ご指導くださった第一生理神田健郎 (前) 助教授および第一生理中島祥夫助教授ならびに第一生理学教室の諸兄, 第二外科平島毅講師, 原輝彦講師ならびに生理研究室の諸兄に感謝の意を表します.

文 献

- Agostoni, E. *et al.* (1957). Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *J. Physiol.* **135**: 182-205.
- Crowe, A. and Matthews P.B.C. (1964). The effects of stimulation of static and dynamic fusimotor fibres on the response to stretching of the primary endings of muscle spindles. *J. Physiol.* **174**: 109-131.
- Iggo, A. (1955). Tension receptors in the stomach and the urinary bladder. *J. Physiol.* **128**: 593-607.
- Kelly, K.A. (1974). Gastric motility after gastric operations. *Surg. Annu.* **6**: 103-123.
- 海保 保(1964). ネコ胃壁伸展受容器の迷走神経発射. 千葉医学会雑誌 **40**: 399-411.
- Paintal, A.S. (1954). A study of gastric stretch receptors. Their role in the peripheral mechanism of hunger and thirst. *J. Physiol.* **126**: 255-270.
- 竹島 徹(1971). イヌの迷走神経胃壁発射の機能的分類. 日平滑筋誌 **7**: 19-27.

(1983年12月13日受付)