胃平滑筋電位の単極吸引電極導出法

——迷走神経刺激, 内臓神経刺激の電位変化におよぼす影響について——

熊本大学医学部 第二外科教室 (主任: 赤木正信教授)

赤木正信, 安尾博之, 坂本彰一郎

春木哲哉, 岩木潤, 北野邦幸, 何俊介

熊本大学医学部 第二薬理学教室

西勝英

ELECTRICAL ACTIVITY IN THE STOMACH OF THE DOG RECORDED WITH SUCTION ELECTRODES IN MONOPOLAR LEAD

Masanobu AKAGI, Hiroyuki ABI, Shoichiro SAKAMOTO,
Tetsuya HARUKI, Jun IWAKI, Kuniyuki KITANO and Shunsuke GA

The Second Department of Surgery, Kumamoto University Medical School, Kumamoto
(Director: Prof. M. Akagi)

Katsuhide NISHI

Department of Pharmacology, Kumamoto University Medical School, Kumamoto

The electrical activity of the stomach of the dog was recorded with suction electrodes in monopolar lead *in vivo* and effects of vagus and splanchnic nerves stimulation on the electrical activity in the stomach were studied. The electrical activity consisted of a rhythmic train of triphasic spikes, each being followed by a slow negative potential. Upon repetitive stimulation of the vagus nerve the slow potential increased its amplitude and intervals between the spikes prolonged. Splanchnic nerve stimulations caused effects on the electrical activity in the stomach in different animals as follows; i) complete disappearance of the electrical activity during stimulation and several second after release of stimulation, ii) irregular appearance of the electrical activity associated with decreases in an amplitude of the slow potential, iii) burst discharges of the spikes without having the slow potentials at the onset of stimulation, and thereafter no electrical activity during stimulation.

はじめに

消化管平滑筋の電気生理学的研究は古くからおこなわれており, 消化管がそれぞれ自動能を有し, 外來自律神経, 壁在神経の影響を受け, また体液イオンにより微細に変化することが知られている。

特に消化管の収縮あるいは蠕動運動が消化管平滑筋の電気活動を伴っておこることが明らかになって以来, 多くの論文が発表されている。1912

年 Stübel¹⁾ が胃の活動電位について発表して以来, Alvarez & Mahoney²⁾ は胃および十二指腸の機械的, 電氣的活動を記録し, その後 Richter³⁾ は胃の電気活動には quick phase と slow phase の2つの現象がみられるといい, Bozler⁴⁾ は胃の細胞外誘導によって記録される電気現象が spike potential と slow potential からなり細胞内誘導による波型と同様の電気活動を記録している。最

近では、Daniel^{5,6)} はイヌの胃を用い細胞外誘導によって同様に2つの要素よりなる活動電位を導出し、種々の薬物の動脈内注入による影響を観察している。

わが国でも、市河⁷⁾、栗山⁸⁾、銭場⁹⁾らの生理学的研究があり、横¹⁰⁾、白鳥¹¹⁾、田北^{12,13)}、大井^{14,15)}、田中¹⁶⁾、荒川¹⁷⁾らは臨床医学の立場より研究を進め外科手術法の改良、術後障害の究明に応

用されはじめている。

しかしながら、研究方法がいまだ充分には確立されておらず、したがって記録される電位変化も研究者によって異なり一定していない。われわれは単極吸引電極を試作し、消化管とくに胃平滑筋電気活動について、独自の方法で実験的研究をおこなってきたので、その結果を報告する。

実 験 方 法

実験方法の詳細については、前に報告したもの(Sakamoto & Nishi¹⁸⁾、坂本¹⁹⁾と本質的に変りはない。

8~12kgの雑種成犬を雌雄の別なく用いた。イヌは、約1日絶食させ、pentobarbital sodium, 30mg/kgの静脈内注射により麻酔し、必要に応じて少量の追加をおこない、ほぼ一定の麻酔深度を維持した。上腹部正中切開により、胃を十分に露出し、吸引電極(後述)を胃漿膜面の任意の位置におき、陰圧により、電極と胃筋層を密着させた。電極は時定数2秒のA.C.増巾器に接続し、一方、不関電極は腹壁切開面におき、これを接地した。導出された電位変化はペン書き記録計によ

って記録した。電位変化記録部位の胃運動を同時記録するために、電極刺入部に隣接して、胃筋層に絹糸を同定し、他端をストレインゲージに固定して歪増巾器により、胃運動の変化を描記した。

迷走神経刺激は、頸部上部で nodose ganglion を露出し、この部位で節より末梢端を切断し、その末梢側を刺激電極上においておこなった。

交感神経刺激は、内臓神経を介しておこなった。右第7~10肋間で開胸し、内臓神経を露出して切断し、その末梢側を刺激した。刺激には、0.1 msec, 2~5Vの短形波電流を用い、1~40/secの頻度の刺激をおこなった。なお、この場合呼吸は、人工呼吸器を用いて調節呼吸をおこなった。

図1. 電極装着部位の組織像
↓↓: 吸引された部位

電極としては直径0.3mmのAg-AgCl針を用い、これを直径3mmのポリエチレンチューブの中に固定し、チューブを柴木式アスピレーターに接続して内腔を陰圧にすることにより、胃壁および胃筋層と電極との接触を確実にした。この吸引電極を使用することにより、電極の動きによるアーティファクトもなく、長時間安定した電気活動

を記録することができる。図1は、この方法を用いて、約1時間電位変化の導出を行った時の胃壁より胃粘膜面にかけての組織像である。胃漿膜面は約3mmの直径にわたって半円形状に膨隆し、電極刺入部に一致して出血と筋線維の配列の乱れが認められる。この様な筋線維の挫滅は、漿膜面より約1.5mmの深さにまで達している。

実 験 成 績

1. 正常胃平滑筋電位

胃の漿膜面においた吸引電極により導出し時定数2秒のA.C.増巾器により増巾記録した電位は、スパイク電位とそのあとに続く遅電位とからなり一定のリズムをもって出現することが観察された。図2は、幽門前庭部より導出された電位であり、スパイク電位は、positive-negative-positiveの三相性を示し、約1秒間持続し、振巾は5-10mVの範囲であった。negativeの電位を示す遅電位は、通常スパイク電位の振巾より小さく、およそ5-8秒持続するのが観察され、時にこの遅電位に重ねて再びスパイク電位が発現することが認められた。

これら一連の電位変化は、胃底部、胃体上部では観察されず、幽門部に近づくにしたがって、電位群の振巾を増した。幽門輪では、幽門前庭部と異り、非常にゆるやかな陰性電位の上に小さな棘波群が出現するのが認められた¹⁸⁾。

図3Aは、同じ吸引電極を用いて単極導出し、時定数0.03秒のA.C.増巾器を用いて、幽門前庭部より記録した電位変化を示す。振巾約5mV

の多様に変化する棘波群が10秒の間隔をもって、規則正しく出現するのが認められた。この導出記録法によつては、もはや遅波の出現は認められず、前述の記録法により得られる遅波の再分極相に一致して、小さな棘波の出現が見られた(図3A矢印の部分)。図3Bは、時定数0.3秒のA.C.増巾器により記録した電位変化を示す。棘波の持続時間はAにくらべて延長しているが、遅波成分は観察されず、棘波より5-8秒後に小さな電位変動がみとめられる。

2. 正常腸管平滑筋電位

吸引電極を小腸および大腸の漿膜面におき、胃平滑筋電位を導出した時と同じ方法を用いて、腸管平滑筋電位の記録をおこなった。図4は、同一犬において、胃平滑筋電位(A)小腸平滑筋電位(B)、および大腸平滑筋電位(C)の記録を示す。

小腸においては、数個の持続時間の短い棘波群につづいて、ゆるやかな陰性電位の発生がみられ、振巾は、約7mVに達し、約5秒間持続して、基線に復帰し、つづいて次の棘波群の発現に移行するのが認められた。電位変化群の出現は、規則

図2. 上段：正常胃平滑筋電位
下段：同部の蠕動運動

図 3. 時定数の小さい増巾器により記録される胃平滑筋電位
A : 時定数 0.03 秒 B : 時定数 0.3 秒

図 4. 正常消化管平滑筋電位
A : 胃 B : 小腸 C : 大腸

正しく、4～7 秒の間隔であった。大腸では、小腸の場合と異なり、1 個の棘電位（持続時間、約 1 秒）のあと、深い陽性相より、ゆるやかに陰性に向う電位の発生が認められ、この持続時間は 10～15 秒であった。

3. 迷走神経刺激の効果

図 5 は、迷走神経の反復刺激によりひきおこされた胃平滑筋電位と蠕動運動の変化を示している。対照例では、蠕動運動に一致して棘波と遅波からなる電位変化群が約 25 秒の間隔で規則正しく出現した。0.1 msec の持続時間をもった矩形波電流で刺激をおこなうと、電位変化群および蠕動運動に著明な変化が現れた。20/sec の刺激頻度では、刺激開始と同時に著明な蠕動運動の亢進と

遅波成分の振巾の増大が認められた。しかし、スパイク電位には変化がみとめられなかった。30/sec の棘波では、刺激直後のスパイク電位にも変化がみとめられ、陽性相にふれるスパイク電位とそのあとにつづいて、2～3 のスパイク電位がすでに陰性相にむかって増大し始めた遅波の上に出現した。蠕動運動は、刺激頻度が高くなるにつれて、亢進し、蠕動運動および電位変化群の出現間隔は延長した¹⁸⁾。図 6 B は時定数 0.03 sec の A. C. 増巾器を用いて、迷走神経刺激中に記録した電位変化である（図 6 A は control）。迷走神経刺激により蠕動運動は、亢進を示すにもかかわらず、スパイク電位群には著明な変化はみとめられなかった。

図 5. 迷走神経刺激の効果
(下段のカーブは蠕動運動)

図 6. 時定数 0.03 秒の増巾器で記録中に迷走神経を刺激した場合の効果
A : control B : 刺激中 (20 cps)

要約すると、迷走神経刺激 (20~40/sec) は、胃平滑筋電位と蠕動運動に対して次の3つの変化をおよぼした。i) 蠕動運動の亢進、ii) 遅波の振巾の増大と持続時間の延長、iii) 電位変化群の出

現間隔の延長。

4. 交感神経刺激の効果

内臓神経末梢側を刺激電極の上におき、0.1/msec, 2~5 V の電位で頻回刺激をおこなった。全

例で 10/sec 以上の刺激頻度において, はじめて平滑筋電位および蠕動運動に変化が生じた. 図 7, 8, 9. は, 内臓神経刺激による胃平滑筋電位および蠕動運動の変化を示している. 図中それぞれ 20/sec の頻度で刺激した場合の例を示す. 内臓神経刺激により次のような変化が生じた. i) 胃平滑筋電位および蠕動運動が完全に抑制された例 (図 7).

刺激前約 18 秒の周期をもって規則正しく出現していた胃平滑筋電位は刺激開始と同時に消失し, 蠕動運動は完全に抑制された. この抑制反応

は刺激終了後も 10~30 秒持続するが, しだいに回復し, 正常に復帰した. ii) 胃平滑筋電位の周期が乱れ, 振巾が不規則となり, 蠕動運動が抑制された例 (図 8).

刺激前, 規則正しく出現していたスパイク電位と遅電位とからなる電位変化群が内臓神経刺激により, 周期が乱れ, 振巾も不規則となり, スパイク電位と遅電位との区別が困難となった. また蠕動運動は抑制され, 刺激前にみられた電位と蠕動運動との規則正しい関係がみられなくなった.

iii) スパイク電位の頻発と遅電位の消失, 蠕動運

図 7. 内臓神経刺激の効果
A : control B : 内臓神経刺激中

図 8. 内臓神経刺激の効果
A : control B : 内臓神経刺激中

図 9. 内臓神経刺激の効果
A : control B : 内臓神経刺激中

遷の抑制, 消失を示した例 (図9)。

内臓神経刺激中, 著明なスパイク電位の頻発をみとめ, 遅電位の欠如がみられ, しかも蠕動運動は完全に抑制された。いずれの場合も刺激頻度 30/sec, 40/sec に増加させても, これらの反応様式に変化はみられなかった¹⁹⁾。

5. アドレナリンおよびノルアドレナリンの効果

内臓神経刺激による胃平滑筋電位および蠕動運動の変化が, 交感神経性遊離物質による直接効果

によるものかどうかを判定するために, アドレナリン, ノルアドレナリンを静脈内に投与して, 胃平滑筋電位および蠕動運動に現われる変化を, 神経刺激による場合と比較した。図 10 は 0.01 mg/kg のアドレナリンを静脈内に投与した場合に出現した変化を示している¹⁹⁾。

(i) A は, 投与直後より完全な電位変化の消失がおこり, 約 60 秒後にスパイク電位のみが不規則に出現した例である。

図 10. アドレナリン投与による2種類の変化
上段: 投与直後の電位の消失, 棘電位の散発
下段: 棘電位の多発, 振巾の増大

(ii) B は、投与直後しばらく電位変化群が消失したがまもなく、振巾の大きなスパイク電位のみが高頻度に出現したものである。いずれの場合も

蠕動運動は完全に抑制され、スパイク電位と遅電位との分離が観察された。

考

察

1. 吸引電極および記録法

吸引電極を用い、単極導出法により、極めて安定した電位変化を胃漿膜面より導出することに成功した。本法によれば、常に低陰圧で吸引されているため、蠕動運動によっておこるであろう筋と電極とのずれや接触不良を軽減することが可能であり、たとえ一時的にも「ずれ」がおこっても、同一個所に再び密着するという利点があり、電極刺入法（双極誘導の場合は二本の電極におこる微妙なずれ）による電極位置の変化による電位振巾の動揺、または機械的なアーティファクトを除去することができるものと考えられる。

この方法で約一時間電位の導出をおこなったときの記録部位の組織像には、電極刺入部位の出血と筋線維の配列の乱れ、および挫滅が認められた。このことは吸引陰圧による機械的損傷のために細胞膜の脱分極がおこり、この部を通して、周囲の多数の細胞の電位を筋線維間接合部における低い膜抵抗部より誘導し、電極刺入部周囲の平滑筋電気活動の和として記録されるものと考えられる^{18,20,21}。

また、記録された電位のパターンが、微細ガラス電極法により記録された胃平滑筋細胞内電位変化と極めて類似することからも、吸引電極単極誘導法が、平滑筋群の電気的活動を観察する方法として、優れたものであるといえる。増巾器を使用するにあたり、直流増巾器を使用するのが望ましいが、実際生体で使用する場合、金属と生体液との表面に発生する電位 (junction potential) のため基線の動きが大きく、安定した記録を得るのが困難であるが、時定数 2~3 秒の増巾器を使用すれば、基線の動揺を防ぎ、同時に遅電位変化群には、あまり影響をおよぼさずに記録することが出来る。時定数 0.03~0.3 秒の増巾器を使用した場合、図 3 A, B にみられるように振巾の小さいスパイク電位のみが発現し、遅電位は、観察されず、特に遅電位の後部で再分極相に一致して、小さなスパイク電位の出現が見られる。このことは、増

巾器の A. C. の回路により、実際に発生している電位を微分することにより、本来の電気活動を十分に正しく記録しているとはいえず、データの評価に誤りをおかすおそれがあるものと考えられる。

2. スパイク電位および遅電位

吸引電極を用い単極誘導で、positive-negative-positive の順に三相性の変化を示すスパイク電位とそのあとに続く比較的ゆるやかな陰性遅電位が観察された (図 2)。比較的経過の早いスパイク電位は、三相性の変化を示すところから、電極刺入部位に向って伝播してきた平滑筋の活動電位を示すものと推察される。このことは、テトロドトキシンがスパイク電位に変化をおよぼさなかったことより、筋原性の電位変化であるとの推察を支持する¹⁸。遅電位は常に蠕動運動と共に出現し迷走神経刺激、抗コリンエステラーゼで亢進、増大、アトロピンにより消失することから、神経終末より遊離されたアセチルコリンによる神経、筋接合部における筋の脱分極過程を示し、局所の興奮を示すものと思われる。一方 Richter³⁾ は、同様の方法を用いて、スパイク電位と遅電位を記録し、スパイク電位は、縦走筋より、遅電位は、輪状筋より記録されるものであらうと推察している。しかし Bozler & Ichikawa²²⁾ は、縦走、輪状筋いずれからでも、スパイク電位、遅電位を観察しており、スパイク電位、遅電位ともに両筋層より出現する電気活動であると考えるのが妥当であらう。

3. アドレナリンおよび交感神経刺激の効果

本実験より、交感神経刺激、アドレナリンの作用により、蠕動運動を伴わないスパイク電位の発生が観察された。市河⁷⁾ は、アドレナリン投与により slow potential は消失し、興奮波の発生を盛んにするがその伝導を抑制するとしている。また Daniel⁵⁾ も経動脈投与により second potential および収縮を抑制し、また initial potential は 1 分間 20 以上発生し必ずしも他の部へ伝播し

ないと報告しているが、われわれの実験結果と一致する。このことは、スパイク電位は、直接蠕動に関係する電位変化ではなく、単に局所的な筋の興奮状態を反映するものであり、有効な蠕動を引き起こすにはいたらないものと考えられる。本実験法では、スパイク電位頻発の際に局所的な筋の収縮が起っているかどうかを判定することは、困難である。むしろ蠕動運動の記録を目的としているので、スパイク電位の出現は、単に局所的な胃平滑筋の興奮に伴う活動電位を反映しているという可能性を否定することはできない。

内臓神経刺激により、蠕動運動に関しては、抑制的であったが電位活動に関しては完全抑制および、スパイク電位の多発という促進反応の二種類が観察された。この結果は、従来の研究者の報告と一致する²³⁾。Janssen²⁵⁾は adrenergic fiber をグアナチジンで遮断した場合には、高頻度刺激時に促進反応がみとめられ、胃を支配する内臓神経

に促進線維が存在することは確かであるが、その機能的な意義はわからないとしており、また、Thomas & Boldwine²⁴⁾も、スパイク電位の発生機序に関しては明らかでないと報告している。本実験においても積極的な解明はおこなえなかったが、アドレナリン投与の効果と内臓神経刺激の効果が非常によく類似しており、これらの効果は投与されたアドレナリンまたは内臓神経刺激によって遊離されたアドレナリン伝達物質によって引き起こされるものと推定される。しかしながら、内臓神経刺激中に電位変化に促進反応がみられる場合にも、蠕動運動を引き起こす（または司る）電位変化ではないことは明らかである。

しかしながら、内臓神経刺激中に観察された胃蠕動運動を伴わないスパイク電位の多発についての機序については不明であり、さらに今後の研究を必要とする。

結

語

- 1) 低圧持続吸引法による単極吸引電極は、アーチファクトのない平滑筋電位の導出に最も適した電極と考えられる。
- 2) 正常胃平滑筋電位は、スパイク電位と遅電位からなり、スパイク電位は電極刺入部位に向って伝播してきた電位であり、筋原性の電位変化と考えられる。また、遅電位は神経終末から遊離されたアセチルコリンによる、神経筋接合部における脱分極の過程を示し、局所の興奮を示すものと思われる。
- 3) 正常腸管平滑筋電位もスパイク電位と遅電位とからなり、一定の周期をもって規則正しく出現する。
- 4) したがって平滑筋電位の導出にあたっては、

時定数のながい増巾器を用い、遅電位を描記することが重要である。

- 5) 迷走神経を刺激することにより、胃平滑筋の遅電位の振巾は増大し、同時に蠕動運動も増大する。しかし、スパイク電位には変化をもたらさない。
- 6) 内臓神経を刺激することにより、電位変化群は消失または、スパイク電位のみ頻発、または不規則な電位の出現などをみとめるが、蠕動運動はいずれの場合も消失し、これはアドレナリンを投与した場合と類似する。このことは、投与されたアドレナリン、または内臓神経刺激によって遊離されたアドレナリン伝達物質によって引き起こされるものと推定される。

文

献

- 1) Stübel, H.: Der Erregungsvorgang in der Magenmuskulatur nach Versuchen am Frosch- und am Vorgelma. Pflügers Arch., **143**, 381-394, 1912.
- 2) Alvarez, W.C. and Mahoney, L.J.: The relations between gastric and duodenal peristalsis. Amer. J. Physiol., **64**, 371-386,

1923.

- 3) Richter, C.P.: Action currents from the stomach. Amer. J. Physiol., **67**, 612-633, 1924.
- 4) Bozler, E.: Action potential of the stomach. Amer. J. Physiol., **144**, 693-700, 1945.

- 5) Daniel, E.E.: Electrical and contractile responses of the pyloric region to adrenergic and cholinergic drugs. *Canad. J. Physiol.*, **44**, 951-979, 1966.
- 6) Daniel, E.E.: Further studies of the pharmacology of the pyloric region. Analysis of the effects of intraarterial histamine, serotonin, phenyldiguanide, morphine, and other drugs on the antrum and duodenal bulb. *Canad. J. Physiol.*, **44**, 981-1019, 1966.
- 7) 市河三太: 平滑筋の活動電位について. 興奮伝導の諸問題. 医歯薬出版, 237-263, 1959.
- 8) 銭場武彦: 大腸壁の急速伸展による胃運動の変化について. *日生理誌*, **19**, 438-443, 1957.
- 9) 栗山 照: 平滑筋における興奮と抑制, 生体の科学, **17**, 12-24, 1966.
- 10) 榎 哲夫ら: 幽門機能 治療, **50**, 2923-2930, 1968.
- 11) 白鳥常男 他: 胃の筋電図学的研究. *東北医誌*, **60**, 885-891, 1960.
- 12) 田北周平: 消化管活動電流に関する研究. *日生理誌*, **16**, 285, 1954.
- 13) 田北周平: 消化管吻合後の興奮伝播に関する研究. *日外会誌*, **65**, 710-713, 1964.
- 14) 大井 実: 胃運動機能に関する筋電図学的研究, *外科*, **25**, 1333-1342, 1963.
- 15) 大井 実: 幽門機能について. *外科*, **28**, 1326-1332, 1966.
- 16) 田中太平, 他: 外科と消化管筋電図. 治療, **45**, 471-484, 1963.
- 17) 荒川広太郎: 吸引電極法による消化管平滑筋筋電図の実験的研究. *日消会誌*, **59**, 181-208, 1962.
- 18) Sakamoto, S. and Nisch, K.: Electrical and mechanical activities in the stomach of the dog.: Effects of the vagus nerve stimulation, atropine, neostigmine and adrenaline. *Kumamoto Medical J.*, **20**, 25-38, 1967.
- 19) 坂本彰一郎: 胃平滑筋電位の研究. 特に交感神経刺激, カテコールアミン, レセルビン, フェントールアミンの影響について. *熊本医学会誌*, **45**, 229-239, 1971.
- 20) Hoffman, B.F. et al.: Comparison of cardiac monophasic action potentials recorded by intracellular and suction electrodes. *Am. J. Physiol.*, **196**, 1297-1301, 1959.
- 21) 山中忠夫: 胃筋電図管内誘導の実験的並びに臨床的研究. *慈医誌*, **82**, 25-43, 1967.
- 22) Ichikawa, S. and Bozler, E.: Monophasic and diphasic action potentials of the stomach. *Am. J. Physiol.*, **182**, 92-96, 1955.
- 23) McSwiney, B.A. and Wadge, W.J.: Effects of variations in intensity and frequency on the contractions of the stomach obtained by stimulation of the vagus nerve. *Am. J. Physiol.*, **65**, 350-356, 1928.
- 24) Thomas, J.E. and Baldwin, M.V.: Pathways and mechanisms of regulation of gastric motility. *Handbook of Physiol.*, Sect. 6, Vol. IV. p. 1937-1968, Williams & Wilkins Co., U.S.A., 1968.
- 25) Jansson, G.: Extrinsic nervous control of gastric motility. *Acta. Physiol. Scand. Supplementum*. 326, 1969.

(1972年5月26日受付)