脳室内刺戟による胃液分泌について

掛 川 富 士 夫

群馬大学医学部第1外科教室 (主任 石原恵三 教授)

アトファンを犬に投与すると臨床でみるのとはよく似た慢性胃潰瘍が発生する¹⁾。教室の石原他^{2,3)}の報告によると、アトファンは視床下部神経分泌を亢進し、特有の胃液分泌亢進を来すが、下垂体茎分断犬では胃液分泌が抑制され、定型的胃潰瘍の発生も阻止されて、体液性機序の営なまれることが明らかとなり、その胃液分泌は ACTH 放出に基づくことが示された。これらの知見は Gray 他^{4,5)}の潰瘍発生説を実証展開させたが、広義のストレスと視床下部-下垂体-副腎-胃系の関連、ことに ACTH 放出因子に関しては、なお未解決の問題がある。この論文では下垂体後葉物質および sympathomimetic アミンを犬の側脳室に注入して起る胃液分泌を観察し、その作用機序を追求するとともに、下垂体後葉物質中の所謂 ACTH 放出因子について報告する。

実験方法

実験動物：体重12~18kgの雑種犬を用い、飼料としては病院残飯に適宜粉乳を補って与えた。胃液検査のために Heidenhain 胃嚢を造設し、さらに下垂体剔除または下垂体茎分断を行った犬を使った。下垂体剔除または茎分断は、Essex⁶⁾の経口蓋法によった。茎分断端間にはフィルム小片を挿入して下垂体門脈系の再疎通を防止した。手術の成否は組織学的所見により確かめ、分断の不完全なものは除外した。

胃液検査法：胃液採取は総て迷走神経切断部分胃嚢 (Heidenhain 胃嚢) を用い、犬を自然の状態で繋留して、胃嚢に装着した T 字ゴム管より自然流下する胃液を8時間採取し、1時間毎に計量して、Beckman pH 計で pH を測定し、Bucher-Grossman-Ivy⁷⁾法でペプシンを測定した。初回の胃液検査は胃嚢造設後1週間より始め、各実験には2日以上の間隔をおいた。

実験薬剤：ACTH-デポー (Schering Co.) 5 μ /kg を筋注、ピトレッシン (Parke, Davis Co.)

0.5 μ /kg を側脳室注入および4 μ /kg を静注、アトニン-O (帝国臓器) 0.5 μ /kg を側脳室注入および4 μ /kg を静注、ピトシン (Parke, Davis Co.) 0.5 μ /kg を側脳室注入、シントシノン (Sandoz Co.) 0.5 μ /kg を側脳室注入、ボスミン (第一製薬) 0.025 mg/kg を側脳室注入および0.1 mg/kg を静注、ノルアドレナリン (三共製薬) 0.025 mg/kg を側脳室注入および0.1 mg/kg を静注、ピトレッシン酸加水分解物 (ヒスタミン様物質)⁸⁾を側脳室注入、ピトレッシン-肝無細胞ホモデネート incubate⁹⁾を側脳室注入、アトニン-O-肝無細胞ホモデネート incubate を側脳室注入で夫々使用した。ヒスタミン様物質およびピトレッシン肝無細胞ホモデネート incubate は夫々の原法に従って調整し、アトニン-O-肝無細胞ホモデネート incubate はピトレッシンの場合に準拠し、側脳室注入には夫々ピトレッシン、アトニン-O側脳室注入量の相当量を用いた。

薬剤投与方法：

(1)側脳室注入：胃嚢造設と同時に左側の頭頂骨、正中線より0.5cm、眼窩後縁と耳介附着部前縁との中央に骨孔を作っておき、注入は同部頭皮に硬脳膜に達する小切開を加え、ポリエチレン套管針 (直径0.8 mm) をもって左側脳室を穿刺し、0.5ml の髄液を排除してから、薬剤をいずれの場合にも0.5ml として37°C に暖め、極めて緩徐に注入した。この操作は容易で固定台上で無麻酔で行ない得た。

(2)蜘蛛膜下腔注入：側脳室注入に準じ、骨孔部に硬膜下よりポリエチレン管を挿入して行った。

(3)小脳延髄槽注入：腰椎穿刺針を用いて後頭部経皮的に行なった。正常胃嚢犬の側脳室注入実験で胃液分泌刺戟作用の認められた薬剤は蜘蛛膜下腔または小脳延髄槽に注入し、また下垂体剔除または下垂体茎分断胃嚢犬を用いてその作用の比較を行なった。

一連の実験は同一犬を用い、各5頭の平均値をもって示し、下垂体剔除犬および下垂体茎分断犬は各2頭の平均値をもって示した。下垂体剔除犬および茎分断犬は、体力維持上、夫々下垂体剔除および茎分断の前にピトレッシン側脳室注入による胃液検査のみを行って対照とした。

結 果

I 正常胃囊犬における実験

1) 空虚実験

分泌量は1時間3ml前後、pH 2~4、ペプシン値 100 μ /ml 前後であった(図1, A).

2) ACTH-デポー筋注実験

ペプシン値は3時間の時差で上昇し始め6時間を頂点として漸次下降して、最高値492 μ /mlに達し、分泌量増加とpH下降はこれよりやや遅れて始まり8時間でも続いた(図1, B).

3) ピトレッシン、アトニン-O またはピトシン側脳室注入実験

注入後3時間で分泌増加が始まり、ペプシン値は6時間で最高に達し、液量の増加とpHの下降はなお続き、ピトレッシン、アトニン-Oおよびピトシンによる分泌曲線はACTHのそれと酷似している。(図1, C. E. N) ピトレッシンを1/10に減量してみると胃液分泌刺激は全く起らなかった(図1, P).

4) ピトレッシンまたはアトニン-O静注実験

側脳室注入の8倍量を用いたが、ピトレッシンでは明らかに分泌減退がみられ、分泌量の減少とpHの上昇があり、ペプシン値の上昇は全くなく、特に分泌抑制のあった3時間には粘液の増加が著しく、アトニン-Oでは殆んど無反応に経過した(図1, D. F).

5) シントシノン側脳室注入実験

これは合成の純オキシトシンであるが、脳室内注入で胃液分泌刺激は全く認められなかった(図1, O).

6) ピトレッシン酸加水分解物(ヒスタミン様物質)側脳室注入実験

ピトレッシン酸加水分解(2.2N塩酸, 110°C, 1時間半)により完全に昇圧要素は破壊されるが⁸⁾、このものの側脳室注入では胃液分泌刺激は認められなかった(図1, M).

7) ピトレッシン-肝無細胞ホモジネートincubatae またはアトニン-O-肝無細胞ホモジネートincubate 側脳室注入

ピトレッシンまたはアトニン-Oにラット肝

含有のペプチダーゼ分解を加えたものの側脳室注入では胃液分泌刺激は認められなかった(図1, K. L).

8) Sympathomimetic アミン側脳室注入実験

アドレナリン、ノルアドレナリンともに胃液分泌刺激が認められ、ペプシン分泌曲線はACTHのそれに似ているがpHが少しく高値を示した(図1, G. I).

9) Sympathomimetic アミン静注実験

側脳室注入の4倍量を用いたが、アドレナリンでは胃液分泌が明らかに減退し、特に3時間迄著明であり、8時間でも正常胃液分泌に復さなかった。ノルアドレナリンでは3時間迄の胃液分泌抑制反応が少なく、両者の間には差異が認められた(図1, H. J).

10) ピトレッシンの蜘蛛膜下腔または小脳延髄槽注入実験

蜘蛛膜下腔注入においてペプシン値のわずかな上昇が6時間で認められたが、pHの下降や分泌量の増加はなかった。小脳延髄槽注入では明らかな胃液分泌作用はみられなかった(図1, Q. R).

11) 0.9%食塩水またはpH 4 燐酸液側脳室注入実験

脳室注入の対照実験では、胃液分泌刺激は全くみられなかった(図1, S. T).

II 下垂体剔除犬における実験

1) ピイレッシンまたはアトニン-O 側脳室注入実験

正常犬でみた胃液分泌は両者ともに起こさなかった(図2, A. B).

2) Sympathomimetic アミン側脳室注入実験

正常犬でみた胃液分泌は両者ともに起こさなかった(図2, C. D).

3) ACTH-デポー筋注実験

正常犬と同様にペプシン値上昇およびpHの下降が著明にみられた(図2, E).

III 下垂体茎分断犬における実験

1) ピトレッシンまたはアトニン-O 側脳室注

図 1 (a) 正常犬における胃液分泌

図 1 (b)

図2 下垂体切除犬における胃液分泌

入実験

正常犬でみた胃液分泌刺激は両者とも起さなかった(図3, A, B).

2) Sympathomimetic アミン側脳室注入実験

正常犬でみた胃液分泌作用はみられず、アドレナリンでも抑制効果は起さなかった(図3, C, D).

考 按

ピトレッシンまたはアトニン-Oを犬の側脳室内に注入すると、注入後3時間でHeidenhain胃嚢内に胃液分泌が始まり、6時間で頂点に達する著明なペプシン値の上昇とpHの下降がみられたが、これらのホルモンの8倍量を静脈内に注射した場合には分泌刺激は全然起らないばかりかピトレッシンでは抑制効果が明らかにみられた。またアドナリンまたはノルアドレナリンの側脳室内投与によってもこれとほぼ同様の胃液分泌作用がみられた。この分泌曲線はさきに石原と石坂⁹⁾がアトファン投与後にみた

図3 下垂体茎分断犬における胃液分泌

のと全く同型であり、ACTH-デポー筋注の場合と酷似するばかりでなく、下垂体切除または下垂体茎分断動物においては、この胃液分泌刺激の効果がみられなかったことから、側脳室内に投与されたこれらの物質が体液性機序により体内でACTHの放出を促して胃液分泌を起したものと推測される。Bhawe¹⁰⁾によるとヒスタミンの側脳室注入による胃液分泌刺激は主として蜘蛛膜下腔血管より吸収されて大循環を介して胃細胞に働くもので、静脈投与によるものと異ならないとされるが、本実験におけるピトレッシンまたはアトニン-Oは、側脳室内に注入した8倍量を静脈内および2倍量を蜘蛛膜下腔に注入しても、側脳室内投与でみられたような胃液分泌を認めなかったことから蜘蛛膜下腔血管からの吸収は考えにくい。ピトレッシンの大量を静脈内に投与すると胃液分泌の減退を来すことは多くの報告¹¹⁻¹³⁾があり、またSympathomimetic アミンの静注による胃液分泌減退の報告^{14,15)}があるが、本実験でも側脳室投与の4倍量を夫々投与しても胃液分泌刺激はみられず、アドレナリンでは抑制効果が明らかで、ノルアドレナリンと違った反応を示した。この

現象は、静脈内投与ではそれらの血管系に対する特異作用が胃においても前面にあらわれて、胃液分泌の減退を来すためであるか、全身稀釈、血脳関門、肝その他の組織、臓器による破壊等によるためか、いずれかであろうと考えられる。また下垂体前葉の組織培養や前眼房移植片に下垂体後葉物質^{8,16,17)}や、Sympathomimetic アミン^{18,19)}を直接作用させて ACTH 放出を起こさせた報告があるが、脳外囲即ち頭頂部の蜘蛛膜下腔または小脳延髄槽よりピトレッシンを側脳室注入の2倍量投与したところ、蜘蛛膜下腔投与でわずかにペプシン値の上昇をみたのみで胃液分泌刺激はほとんどみられなかった。他方下垂体茎分断犬では胃液分泌刺激作用が全然みられなかった。これによって髄液内に注入されたこれらの物質は下垂体門脈を経て下垂体前葉に働くことが示唆される。

後葉物質中のいずれの要素が ACTH 放出作用を担うかについては夫々、バゾプレッシン^{20,21)}、バゾプレッシンおよびオキシトシン¹⁶⁾、両後葉物質以外の混在物(ヒスタミン様物質⁸⁾; P-物質²²⁾; Corticotropin-releasing factor, 即ち CRF¹⁷⁾が、そのおもなものとしてあげられる。本実験においては、ピトレッシン、アトニン-O およびピトシンの側脳室注入で ACTH 放出に基づく胃液分泌亢進を認めた。アトニン-O およびピトシンはその1/20以下の昇圧物質を混入するので上記の1/10量のピトレッシンを側脳室に注入してみたが、胃液分泌刺激反応は全く起らなかったもので、その胃液分泌作用は混入した昇圧物質によるものとは考えられない。しかも合成オキシトシンの側脳室投与では胃液分泌刺激作用のみられなかったことから、アトニン-O またはピトシンの胃液分泌刺激作用は両後葉ホルモンとは違った物質の混在によるものと考えられる。他方ヒスタミン様物質はピトレッシンの酸加水分解により昇圧物質は全く破壊され、その作用上ヒスタミンと区別し得ない物質とされるが、このものの側脳室注入でも胃液分泌刺激作用はみられなかったし、さらにピ

トレッシンおよびアトニン-O-肝無細胞ホモジネート incubate の側脳室注入においても胃液分泌刺激はみられなかった。肝無細胞ホモジネートは一種のペプチダーゼを含有し、ペプチドに働くと考えられ、バゾプレッシンおよびオキシトシンのほかに所謂 CRF をも破壊するものと解される。従ってアトニン-Oのみならずピトレッシンにもこのものが混在する可能性が示唆される。CRF はその本態および生成については明らかではないが、バゾプレッシンおよびオキシトシンの如く視床下部の神経分泌細胞で生産されて、所謂視床下部-下垂体路を介して下垂体後葉に貯蔵されると考えられている。さらにこれらの物質の前葉への移行は、中央隆起部における神経分泌線維の門脈静脈との接触以外に認められていない。しかし、一方、ウナギ、ラットおよび犬における神経分泌物の第三脳室への放出を示唆する所見^{23~25)}やウナギにおける神経分泌線維の第三脳室腔への露呈を示す所見²⁶⁾は神経放出物が第三脳室内に出て門脈静脈を経て下垂体前葉にいたる経路の存在を推測させている。本実験で CRF を含む比較的少量のピトレッシンまたはアトニン-Oによって著明な ACTH 放出に基づく胃液分泌作用のみられたことは後者の経路の存在を支持するようである。

ACTH 放出を起こさせる種々の因子として、サルチル酸、ピラミドンおよびサルファメラジン²⁷⁾、モルフィン²⁸⁾、クロロプロマジン²¹⁾、アトロピン²²⁾、ヒスタミン^{28,29)}、セロトニン³⁰⁾、アセチルヒリン³¹⁾等の報告があり、その作用機序については視床下部刺激を介すると考えるものもあり、下垂体前葉直接刺激を考えているものもあり、Sympathomimetic アミンもこれらの範疇に属するものと考えられている^{27~30,32)}。しかし、Saffran 他¹⁷⁾は組織培養における下垂体前葉からの ACTH 放出は培養液に下垂体後葉組織片またはノルーアドレナリンを夫々単独に加えた場合にはその作用は弱く、下垂体後葉の水抽出物にはかなりの ACTH 放出作用があ

り、また下垂体後葉組織片またはその水抽出物にノルーアドレナリンを添加すると著明な ACTH 放出をみたと報告し、ノルーアドレナリンの CRF に対する促進的、補助的な作用をほのめかしている。本実験において、アドレナリンまたはノルーアドレナリンの側脳室注入で、静脈内投与と異なった著明な胃液分泌が起り、下垂体茎分断によりこれが阻止されたことは、Sympathomimetic アミンは視床下部刺激という機序とは別に、下垂体門脈を介して前葉に到り CRF と協調して働くという可能性もまた考えられる。

総 括

下垂体後葉物質のピトレッシン、またはアトニン-Oを犬の側脳室内に投与してHeideuhain胃嚢内に出る胃液を観察すると、分泌は3時間後に始まって6時間後に頂点に達し、8時間後もなお続き、ペプシン量が多いのを特有とする。この胃液分泌は下垂体剔除または下垂体茎分断動物では現われないし、ACTH-デポー投与によるものと同型の分泌曲線を示すことから、体内における ACTH 放出に基づくものと考えられる。ピトレッシンおよびアトニン-Oの側脳室投与に用いた量の8倍量を静脈内、または2倍量を蜘蛛膜下腔内に投与しても脳室内法でみられる胃液分泌作用は起らない。これらの所見はアドレナリンまたはノルーアドレナリンでもほぼ同様であった。よって、これら物質の脳室内投与による胃液分泌作用の発来は、蜘蛛膜下腔血管からの吸収とは関係なく、下垂体茎分断犬で脳室内投与でも無効なことから門脈静脈を介する吸収が重視される。下垂体前葉に働いて ACTH を放出して胃液分泌を惹起する因子としては、ピトレッシンおよびアトニン-Oに含まれているバゾプレッシンまたはオキシトシンとは別のペプチドが考えられる。アドレナリンまたはノルーアドレナリンは、このペプチドの放出又はその賦活に関すると推測される。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導ならび御校閲を忝うした恩師石原教授に衷心より感謝の意を表します。併せて終始御援助を戴いた石原外科教室員各位に深謝いたします。

文 献

- 1) Churchill, T. P. & Van Wagoner, F. H. : Arch. Path., 14 : 860, 1932.
- 2) Ishihara, K., Kawafuchi, J., Kano, K. & Ishizaka, I. : Okajimas Fol. Anat. Jap., 28 : 477, 1956.
- 3) Ishihara, K. & Ishizaka, I. : Gunma J. Med. Sci., 7 : 59, 1958.
- 4) Gray, S. J., Benson, J. A. Jr., Reifenshtein, R. W. & Spiro, H. M. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 78 : 338, 1951.
- 5) Gray, S. J., Ramsey, C., Reifenshtein, R. W. & Benson, J. A. : Jr. Gastroenterology, 25 : 156, 1953.
- 6) Essex, H. E. : Ann. Surg., 138 : 143, 1953.
- 7) Bucher, G. R., Grossman, M. I. & Ivy, A. C. : Gastroenterology, 5 : 501, 1945.
- 8) Swingle, W. W., Brannik, I. J., Barret, W., Le Brie, S. J. & Parlow, A. F. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 91 : 223, 1956.
- 9) Birnie, J. H. : Fed. Proc., 9 : 12, 1950.
- 10) Bhawe, W. B. : J. Physiol., 140 : 169, 1958.
- 11) Cutting, W. C., Dodds, E. C., Noble, R. L., & Williams, P. C. : Proc. Roy. Soc. Lond., 33 : 27, 1939. (Crane)
- 12) Baronofsky, I. & Wangenstein, O. H. : Bull. Amer. Coll. Surg., 30 : 59, 1945. (Crane)
- 13) Crane, W. A. J. : J. Path. & Bact., 67 : 397, 1954.
- 14) Code, C. F. : Pharmacol. Rev., 3 : 59, 1951.
- 15) Forrest, A. P. M. & Code, C. F. : J. Pharmacol. Exper. Therap., 110 : 447, 1954.
- 16) Martini, L. De Poli, A. & Curri, S. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 91 : 490, 1956.
- 17) Saffran, M., Schally, A. V. & Benfey, B. G. : Endocrinology, 57 : 439, 1955.
- 18) Mc Dermott, W. V., Fry, E. G., Brobeck,

- J. R. & Long, C. N. H. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **73** : 609, 1950.
- 19) Fortier, C. : *Ciba Found. Colloq. Endocrinol.*, **44** : 124, 1952.
- 20) Mirsky, I. A., Stein, N. & Paulish, G. : *Endocrinology*, **55** : 28, 1954.
- 21) Mc Cann, S. M. & Brobeck, J. R. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **87** : 318, 1954.
- 22) Guillemin, R. : *Endocrinology*, **56** : 348, 1956.
- 23) Bargmann, W., Hild, W., Ortmann, H. R. & Schiebler, Th. H. : *Acta Neuroveg.*, **1** : 234, 1950.
- 24) Stutinsky, F. Z. : *Zellforsch.*, **39** : 276, 1953.
- 25) Imai, K. : *Gunma J. Med. Sci.*, **3** : 281, 1954.
- 26) Enami, M. : *Endocrinol. Jap.*, **1** : 133, 1954.
- 27) Keuskampf, J. W., Kaufman, G. W. & Wide, D. : *Acta Endocrinol.*, **24** : 303, 1957.
- 28) Briggs, F. N. & Munson, P. L. : *Endocrinology*, **57** : 205, 1955.
- 29) Olling, Ch. C. J. & De Wide D. : *Acta Endocrinol.*, **22** : 283, 1956.
- 30) Way, E. L. & Van Peenes, P. F. D. *Abst. XXth. Int. Physiol. (De Wide, D. : Endocrinology, 62 : 605, 1958.)*
- 31) Casentini, S., De Poli, A., & Martini, L. : *Brit. J. Pharmacol.*, **12** : 166, 1957.
- 32) Recant, L., Hume, D. M., Forshman, P. H. & Thorn, G. W. : *J. Endocrinol.*, **10** : 137, 1950. (特別掲載)

GASTRIC SECRETION BY INTRAVENTRICULAR INFUSION

Fujio KAKEGAWA : First Department of Surgery, School of Medicine,
Gunma University. (Director : Prof. K. Ishihara)

Pitressin, Atonin-O, Bosmin and Nor-Adrenalin infused into the lateral ventricle of the dogs stimulated remarkably secretion of gastric juice from Heidenhain's gastric pouch. The secretion began 3 hours later and lasted over 3 hours, delivering pepsin rich gastric juice. The secretory curve has a strong resemblance to those obtained by administration of ACTH-depot. The secretory response was inhibited by hypophysectomized or stalk-sectioned dogs. These findings might indicate that the intraventricular infusion stimulates the release of ACTH responsible for the gastric secretion. No gastric secretory response was aroused when the above mentioned substances were injected intravenously or into subarachnoidal spaces. Accordingly, it was suggested that the stimulants brought into the lateral ventricle might be transported from the third ventricle to the adenohypophysis through pituitary portal vessels, resulting in ACTH-release.

The ACTH-releasing factor contained in Pitressin or Atonin-O proved to be a peptid other than vasopressin or oxytocin. Bosmin or Nor-Adrenalin probably involved in the release or activation of this peptid.