胃酸分泌機構にはたす迷走神経とガストリンの相互作用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 寛幸 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8655

金沢大学十全医学会雑誌　第86巻　第2・3号　149－158　(1977)

胃酸分泌機構にはたす迷走神経とガストリンの相互作用

金沢大学医学部外科学第二構座（主任：宮崎逸夫教授）
加　藤　寛　幸

(昭和52年1月14日受付)

1943年，Dragstedt[1] が消化性潰瘍の外科的治療として幹迷走神経切断術を提唱したが，いくつかの副作用のため，近年は効果的な胃酸分泌の減少を計り，一方では胃運動並びに他臓器への影響をより少なくすべく，迷走神経幽門洞枝，肝枝，腹腔枝を温存して迷走神経酸分泌領域枝のみ切断するいわゆる選択的近位迷走神経切断術 Selective proximal vagotomy（以降 S.P.V. とする）が臨床的に広く採用されつつある。

S.P.V. 後に胃酸分泌が低下する状況をみると，迷走神経を介して胃酸分泌を促すとされているインシュリン刺激下における低下が最も著明に認められることは当然である。ところが，外因性ガストリン刺激下においても，その低下は著明であるという一見奇異な事実も既に多くの諸家により報告されている[2)3)4)5)]。

この事実は，ガストリンと迷走神経酸分泌領域枝が胃酸分泌機構において密接な関係を有するであろうと推察させるに充分な臨床的知見であると思われる。

著者はこの臨床的知見から，胃の酸分泌領域に分布する迷走神経酸分泌領域枝とガストリンの胃酸分泌にはたす役割，更には胃酸分泌機構における両者の相互関係を知るべく以下の実験的研究を行ない，多少の知見を得たので報告する。

Ⅰ．実験材料および実験方法

1．実験動物

24時間以上絶食後の体重10～15kgの雑種成犬を使用した。

2．麻酔法

塩酸ケタミン15mg/kg筋注により導入し，以後はサイヲペンタール20mg/kg/hを静脈内に投与し，一定深度に維持する様努めた。

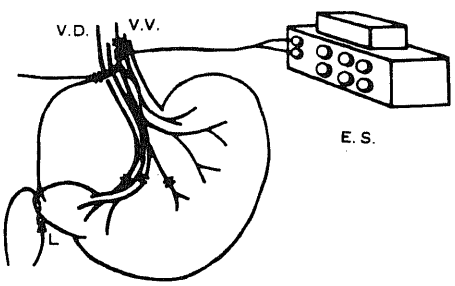
3．手術操作

腹部正中切開にて開腹，胃結腸間膜を切離した後，胃角部より口側約1.5cmの部で前後壁に沿い幽門洞部に流入する迷走神経前，後幽門洞枝を血管と共に切離し，更に前後壁に沿い幽門洞部に流入する迷走神経枝があれば，それをも切離した。(但し幽門洞枝温存犬では，幽門洞枝の切離操作は加えない）その後小彎側に沿って迷走神経酸分泌領域枝を損傷せぬ様小網を切離しつつ肝枝を切断して食道に達し，迷走神経前枝本幹を確認した。次いで迷走神経前枝本幹を，損傷せぬ様注意深く周囲組織より剝離し約2cmにわたり露出した。その後

1）幽門洞枝切断迷走神経電気刺激犬では，露出した迷走神経前枝本幹に巾約1cmの銀線刺激電極を掛け，浸出液，血液等による刺激効果の減弱を防止すべく，周囲を流動パフフィン液にて充塡した。その後求心性刺激を排除し遠心性線維のみに刺激効果を及ぼすべく設置電極の口側にて迷走神経前枝本幹を切離した。

2）幽門洞枝切断迷走神経非刺激犬並びにガストリン単独刺激犬では，露出した迷走神経前枝本幹のみの切離を行った。

しかる後，胃液の喪失並びに胆汁の逆流を防止すべく幽門輪を絹糸にて結紮した。(図1)



V.V.：迷走神経前枝本幹
V.D.：迷走神経後枝本幹
E.S.：電気刺激装置
L.　：幽門輪結紮

図1　幽門洞枝切断犬における実験方法

The interaction between the vagus and the gastrin on gastric acid secretion, **Hirouki KATO,** Second Department of Surgery, (Director : Prof. Ituo MIYAZAKI) School of Medicine, Kanzawa University.

この一連の手術操作は全て30分以内に終了した。

実験終了後，幽門洞枝切離部の胃粘膜を切除し組織学的に検索した結果は全例壁細胞領域であり，幽門洞枝は充分に切離されている事を確認した。

4．胃液採取並びに胃液酸度の測定

アーガイル社製のサーレンサンプチューブを経口的に胃底部へ挿入し，胃液を開腹前20分，開腹後180分間持続的に10分間隔にて採取した。胃液酸度の測定には HITACHI－HORIBA 社製の pH メーターを用い，1/50N－NaOH にて pH－stat で end point pH 2.9 迄滴定して遊離塩酸度とし，液量と遊離塩酸度とから胃酸分泌量（mEq/10分）を算定した。尚挿入されたサーレンサンプチューブが確実に胃底部へ挿入されているか否かは開腹時に確認した。

5．血清ガストリン値の測定

開腹前，開腹後30分，60分，90分，120分，130分，140分，150分，160分，180分と経時的に股動脈より採血し，血清ガストリン値は C.I.S. 製の Radioimmunoassay kit を用いて測定した。

6．ガストリン刺激

ガストリン刺激量の決定に先立ち，8頭の犬を用いて以下の基礎実験を行った。実験動物の前処置，麻酔法，胃液採取法は前記と同様に行い，胃液は tetragastrin（帝国臓器社製）筋注前20分間，筋注後60分間持続的に10分間隔にて採取し，前記方法で遊離塩酸度を測定した後，液量と遊離塩酸度とから1時間あたりの刺激胃酸分泌量（mEq/h）を算定した。tetragastrin 刺激は体重1kgあたり，6γ，8γ，10γ，14γ，20γ，30γ，と種々異った量の tetragastrinを筋注し，それぞれの tetragastrin 刺激量とその刺激量により得られた刺激胃酸分泌量との関係を比較検討した。1頭の犬における実験回数は3回迄とし，その各々の実験は最低1週間以上おいた後行った。その結果 tetragastrin 20γ/kg刺激を行った時に最も強い胃酸分泌反応を認め（表1），概ね，tetragastrin 20γ/kg刺激が犬の胃酸分泌反応に対する最大刺激量であろうと推定し今回の実験におけるガストリン刺激を以下の如く行った。

表1　tetragastrin 刺激量と刺激胃酸分泌量 (mEq/h)

tetragastrin dose/kg ＼ Dog No.	6γ	8γ	10γ	14γ	20γ	30γ
No. 1		0.2	1.3			
No. 2	0.8		2.0			
No. 3	0		0.4	1.6		
No. 4	0.5		4.2	6.0		
No. 5	3.4		4.3	9.8		
No. 6			1.8		8.5	5.7
No. 7			1.6		7.0	1.1
No. 8			2.8		14.5	4.7

1時間あたり20γ/kgの tetragastrin を 100 ccのラクテートリンゲル液に混じ，開腹操作開始と同時に持続的に 180 分間点滴静注した。

7．迷走神経の電気刺激実験

1）方法

日本光電社製の Electronic Stimulator（MSE－3R）並びにIsolating Unit（MSE－JR）を使用し，開腹操作後120分より180分迄60分間持続的に電気刺激した。尚迷走神経の電気刺激における効果判定は，刺激開始後肉眼的に胃運動亢進が認められる場合に刺激効果有と判定し，特に刺激中の胃運動並びに刺激神経末梢における impulse 等の他覚的測定は行わなかった。

2）実験群

幽門洞枝切断犬における実験では，それぞれ3頭の犬を用い，以下の8群に分けて行った。

i）ガストリン単独刺激群（対照群）

ii）ガストリン刺激＋幽門洞枝切断迷走神経電気刺激群

この群においては，以下に示す様に刺激の強さ(Voltage)，間隔（msecond）を一定にし，頻度（Herz）のみを変化させた場合と，刺激の頻度，間隔を一定にし，強さのみを変化させた場合に分けて行った。

a．1 Herz, 10Volt., 5 msec. 刺激群

b．5 Herz, 10Volt., 5 msec. 刺激群

c．20Herz, 10Volt., 5 msec. 刺激群

d．2 Volt., 1 Herz, 5 msec. 刺激群

e．20Volt., 1 Herz, 5 msec. 刺激群

iii）幽門洞枝切断迷走神経非刺激群

iv）幽門洞枝切断迷走神経電気刺激群
（10Volt., 1 Herz, 5 msec 刺激）

幽門洞枝温存犬における実験では，以下に示す様に3頭の犬を用いて行った。

v）幽門洞枝温存迷走神経電気刺激群
（10Volt., 1 Herz, 5 msec. 刺激）

II．実験結果

1．ガストリン単独刺激群（対照群）

開腹操作中，又は操作終了後より，胃酸分泌量の急激な減少を認めたが，開腹後70分頃より増加しはじめ，90分頃より 180 分に到る迄は多少の増減を呈しつつも，ほぼ胃酸分泌量は平衡状態を持続した。(図2）以後の tetragastrin を附加した実験においても，120分迄の胃酸分泌動態は，ほぼ同様の経過を認めた。

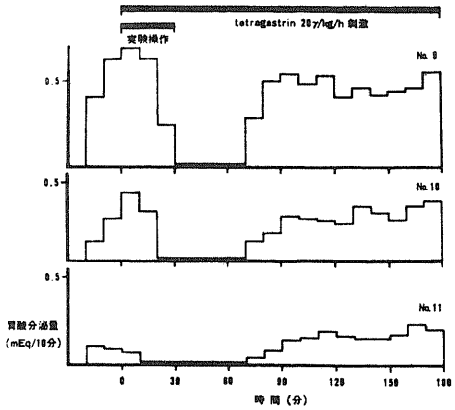


図　2

そこで110分，120分の2分画における胃酸分泌量の平均値を0として，130分分画以降における各分画の増減率を算出してみると，130分～180分分画における3頭あたりの平均値は，各々－7％，－3％，－10％，＋1％，＋13％，＋18％であり，比較的動揺が小さくほぼ110分分画以降は平衡状態を持続しうる事が判明した。(表2)

2．ガストリン刺激＋幽門洞枝切断迷走神経電気刺激群

i）1 Herz, 10Volt., 5 msec. 刺激群

3頭共，刺激開始直後より胃酸分泌量は増加し，2頭（No.13, No.14）においては180分迄階段的な増加を示した。他の1頭（No.12）は一旦150分分画でその増加は緩慢になるが，170分分画以降では急激な増加を示し，3頭共，170分，180分分画では最も強い胃酸分泌量の増加を示した。前述と同様の方法で130分～180分分画における増減率を算出すると，3頭あたりの各々の平均値は，＋116％，＋215％，＋144％，＋135％，＋392％，＋390％であり，著明な増加を示した。(表3)

ii）5 Herz, 10Volt., 5 msec. 刺激群

3頭共，140分分画で胃酸分泌量の増加を認めたが，2頭（No.16, No.17）においてはその増加は140分分画のみであり，それ以降はむしろ抑えられる傾向であった。他の1頭（No.15）は140分分画以降も階段的に増加した。同様に130分～180分分画における増減率を算出すると，3頭あたりの各々の平均値は，＋1％，＋47％，＋13％，＋12％，＋7％，＋15％であり，最高に増加した140分分画でも＋47％の増加率を示したに過ぎなかった。(表4)

iii）20Herz. 10Volt, 5 msec. 刺激群

1頭（No.20）は強い胃酸分泌量の増加を示したが，

表2　tetragastrin 20γ/kg/h 刺激

時間(分)		100	110	120	130	140	150	160	170	180
液量(ml/10分)										
No	9	2.5	2.4	2.3	2.1	2.9	2.5	2.1	2.8	3.0
	10	1.9	2.1	2.4	1.9	1.6	1.6	1.8	2.6	2.3
	11	4.7	4.0	4.2	3.3	3.8	3.4	3.7	3.8	4.2
酸度(mEq/L)										
No	9	101.0	103.6	101.4	101.2	106.4	105.4	109.1	110.0	114.2
	10	75.2	89.6	79.6	82.2	92.7	94.6	91.8	88.7	87.8
	11	112.2	117.2	124.5	122.0	115.0	121.4	115.8	122.8	129.7
胃酸分泌量(mEq/10分)										
No	9	0.25	0.24	0.23	0.21	0.31	0.27	0.23	0.31	0.34
	10	0.14	0.15	0.19	0.16	0.15	0.15	0.17	0.23	0.20
	11	0.53	0.47	0.52	0.40	0.45	0.41	0.43	0.45	0.54
増減率(%)										
No	9				＋ 4	＋ 13	0	＋ 17	＋ 13	＋ 29
	10				－ 6	－ 12	－ 12	0	＋ 35	＋ 18
	11				－ 20	－ 16	－ 18	－ 14	－ 18	＋ 8
平均値±標準偏差					－ 7 ± 12	－ 3 ± 14	－ 10 ± 9	＋ 1 ± 16	＋ 13 ± 23	＋ 18 ± 12

表3　10Volt, 1 Herz, 5 msec, 迷走神経電気刺激（130～180分）＋tetragastrin 20γ/kg/h 刺激

時間(分)		100	110	120	130	140	150	160	170	180
液量(ml/10分)										
No	12	6.0	3.3	3.2	9.5	11.5	6.5	8.5	21.0	20.0
	13	8.0	7.0	7.0	9.5	11.0	10.5	11.5	27.5	17.5
	14	1.0	1.0	1.7	3.1	4.2	3.0	3.5	4.2	4.3
酸度(mEq/L)										
No	12	92.6	93.8	90.6	87.8	106.6	109.0	100.0	114.6	117.2
	13	115.4	110.8	122.0	120.2	127.6	128.0	130.0	80.0	109.0
	14	74.6	88.0	85.2	87.6	101.0	109.8	113.3	116.6	112.0
胃酸分泌量(mEq/10分)										
No	12	0.56	0.31	0.29	0.83	1.25	0.71	0.85	2.41	2.34
	13	0.09	0.03	0.05	1.14	1.40	1.35	1.50	1.65	1.91
	14	0.13	0.15	0.14	0.27	0.42	0.43	0.48	0.49	0.48
増減率(%)										
No	12				＋ 232	＋ 400	＋ 184	＋ 160	＋ 884	＋ 836
	13				＋ 36	＋ 67	＋ 61	＋ 70	＋ 85	＋ 116
	14				＋ 86	＋ 180	＋ 187	＋ 167	＋ 227	＋ 220
平均値±標準偏差					＋ 116 ± 102	＋ 215 ± 169	＋ 144 ± 72	＋ 135 ± 49	＋ 392 ± 415	＋ 390 ± 388

表4　10Volt, 5 Herz, 5 msec. 迷走神経電気刺激（130～180分）＋tetragastrin 20γ/kg/h 刺激

時間(分)		100	110	120	130	140	150	160	170	180
液量(ml/10分)										
No	15	3.4	4.1	4.1	4.4	5.7	6.0	6.5	7.5	8.0
	16	5.0	5.0	6.5	4.5	7.5	2.0	3.5	3.3	2.6
	17	2.0	1.9	2.1	7.0	3.0	3.0	2.5	1.8	2.4
酸度(mEq/L)										
No	15	108	87	93	89	99	108	107	102	102
	16	89	98	115	101	108	110	108	111	110
	17	88	87	82	36	68	64	63	57	56
胃酸分泌量(mEq/10分)										
No	15	0.36	0.36	0.38	0.39	0.56	0.65	0.70	0.76	0.81
	16	0.45	0.49	0.75	0.46	0.81	0.32	0.38	0.36	0.29
	17	0.17	0.17	0.17	0.21	0.27	0.19	0.16	0.18	0.13
増減率(%)										
No	15				＋ 5	＋ 51	＋ 76	＋ 89	＋ 105	＋ 116
	16				－ 26	＋ 31	－ 48	－ 40	－ 42	－ 50
	17				＋ 24	＋ 58	＋ 12	－ 12	－ 41	－ 24
平均値±標準偏差					＋ 1 ± 25	＋ 47 ± 14	＋ 13 ± 82	＋ 12 ± 68	＋ 7 ± 85	＋ 15 ± 81

他の1頭（No.18）は170分分画で軽度の増加を示したに過ぎず，残る1頭（No.19）は130分分画でかなりの増加を示したが，140分分画以降はむしろ減少傾向であった。同様に130分～180分分画における増減率を算出してみると，3頭平均ではすべての分画で増加を示すが，個々の犬で比較すると、ばらつきが大きく一定の傾向は認めなかった。(表5)

iv）2 Volt., 1 Herz, 5 msec. 刺激群

1頭（No.21）においてはすべての分画で胃酸分泌量はかなりの増加を示した。他の1頭（No.23）は160分分画迄かなりの増加を示すが，170分分画以降ではむしろ減少した。他の1頭（No.22）は140分分画以降から漸次減少した。同様に130分～180分分画における増減率を算出してみると，3頭あたりの平均値は各々＋31%，＋58%，＋16%，＋19%，－2%，－30%であり，160分分画迄は軽度の増加を示すが，170分，180分分画はむしろ減少を示した。(表6)

v）20Volt., 1 Herz, 5 msec. 刺激群

3頭すべてにおいて認めた事は，一旦増加した胃酸分泌量が1頭（No.24）では160分分画以降で，他の2頭（No.25，No.26）では150分分画以降で減少を示した事である。同様に130分～180分分画における増減率を算出してみると，160分～180分分画における3頭あたりの平均値は各々－24%，－25%，－44%であり，漸次減少した。(表7)

小括：対照群，並びに1 Herz，5 Herz，20Herzによる迷走神経電気刺激群の130分～180分分画における増減率を対比してみると（図3），1 Herz 刺激群で最も高い増加率を認め，対照群に比し推計学的に有意な増加（P＜0.001）を認めたが，5 Herz 並びに20 Herz 刺激群では対照群に比し増加傾向は認めたが，有意な増加（共にP＞0.10）ではなかった。

表5　10 Volt, 20 Hz, 5 msec. 迷走神経電気刺激（130～180分）＋tetragastrin 20 γ/kg/h 刺激

時間（分）		100	110	120	130	140	150	160	170	180
液量（ml/10分）										
No.	18	2.0	2.7	2.0	2.0	2.0	3.2	2.5	3.5	2.5
	19	2.0	1.9	2.7	4.5	1.7	1.7	1.6	2.0	2.1
	20	2.2	2.7	1.0	5.0	3.0	4.5	7.0	9.0	6.0
酸度（mEq/L）										
No.	18	63	77	85	47	64	70	70	74	76
	19	33	45	56	67	65	58	54	54	51
	20	87	91	96	95	87	95	101	113	110
胃酸分泌量（mEq/10分）										
No.	18	0.18	0.21	0.13	0.09	0.10	0.23	0.17	0.26	0.20
	19	0.06	0.08	0.15	0.30	0.11	0.10	0.06	0.11	0.11
	20	0.19	0.25	0.17	0.47	0.26	0.43	0.70	1.02	0.90
増減率（%）										
No.	18				－47	＋12	＋35	0	＋53	＋10
	19				＋150	－8	－17	－33	－8	－8
	20				＋124	＋24	＋195	＋233	＋386	＋318
平均値±標準偏差					＋76 ±107	＋8 ±16	＋41 ±81	＋67 ±145	＋144 ±212	＋110 ±102

表6　2 Volt, 1 Herz, 5 msec. 迷走神経電気刺激（130～180分）＋tetragastrin 20 γ/kg/h 刺激

時間（分）		100	110	120	130	140	150	160	170	180
液量（ml/10分）										
No.	21	3.4	3.6	3.4	4.2	3.2	3.3	2.9	3.9	2.3
	22	3.9	4.1	4.0	4.2	3.6	2.9	2.8	1.3	1.4
	23	1.8	1.6	1.1	1.2	2.2	1.6	1.6	0.6	0.7
酸度（mEq/L）										
No.	21	22.7	31.0	35.0	50.6	51.0	43.0	56.0	65.3	66.0
	22	106	105	110	110	110	109	104	99	87
	23	32	41	66	66	79	71	68	69	60
胃酸分泌量（mEq/10分）										
No.	21	0.08	0.11	0.12	0.21	0.17	0.14	0.16	0.25	0.15
	22	0.41	0.43	0.44	0.46	0.39	0.32	0.29	0.13	0.12
	23	0.06	0.07	0.07	0.08	0.17	0.11	0.11	0.04	0.04
増減率（%）										
No.	21				＋75	＋42	＋17	＋33	＋100	＋25
	22				＋5	－11	－27	－34	－71	－73
	23				＋14	＋143	＋57	＋57	－43	－43
平均値±標準偏差					＋31 ±38	＋58 ±77	＋16 ±42	＋19 ±47	－2 ±96	－30 ±56

表7　20 Volt, 1 Herz, 5 msec. 迷走神経電気刺激（130～180分）＋tetragastrin 20 γ/kg/h 刺激

時間（分）		100	110	120	130	140	150	160	170	180
液量（ml/10分）										
No.	24	3.2	3.0	4.2	5.0	4.5	4.0	3.7	3.5	2.0
	25	7.5	7.5	7.0	8.5	9.0	8.5	6.0	3.0	1.9
	26	2.0	3.1	2.0	4.0	3.4	2.5	2.1	2.4	2.1
酸度（mEq/L）										
No.	24	117	120	124	125	126	127	126	126	125
	25	123	125	126	126	129	127	126	122	114
	26	30	46	46	46	42	43	35	46	46
胃酸分泌量（mEq/10分）										
No.	24	0.37	0.46	0.52	0.63	0.56	0.61	0.47	0.45	0.36
	25	0.92	0.97	0.88	1.07	1.16	0.83	0.76	0.44	0.21
	26	0.09	0.14	0.14	0.18	0.14	0.11	0.07	0.12	0.10
増減率（%）										
No.	24				＋28	＋14	＋24	－4	－8	－27
	25				＋15	＋25	－11	－18	－53	－77
	26				＋28	0	－21	－50	－14	－28
平均値±標準偏差					＋24 ±8	＋13 ±13	－3 ±24	－24 ±24	－25 ±24	－44 ±28

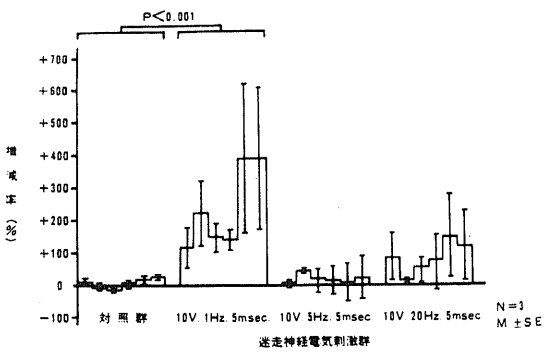


図　3

次いで，対照群，並びに2 Volt., 10Volt., 20Volt. による迷走神経電気刺激群の130分～180分分画における増減率を対比してみると(図4)10Volt. 刺激群で最も高い増加率を認めた。一方，20Volt. 刺激群では160分～180 分分画において対照群に比し推計学的に有意な減少(P＜0.05)を認めた。2 Volt. 刺激群では特に一定の傾向は認めなかった。

以上よりガストリン刺激を行いつつ刺激の頻度，強さをそれぞれ変化さし、迷走神経酸分泌領域枝を電気刺激すると，10Volt., 1 Herz, 5 msec. 刺激で最も顕著な胃酸分泌量の増加を認め，逆に20Volt., 1 Herz 5 msec. 刺激により胃酸分泌量は刺激開始後30分以降でむしろ減少する事が判った。その他の刺激方法では多少の増減傾向を認めるものもあったが，いずれも推計学的に有意でなく一定の傾向がないものと判定した。

3．幽門洞枝切断迷走神経非刺激群

3頭共，開腹操作終了後より胃酸分泌量は急激に減少し，180分迄その状態はほぼ継続した。減少後の液量は0～0.2cc程度であり，酸度を測定するに足りうるだけの充分な液量を得る事が出来なかった。

4．幽門洞枝切断迷走神経電気刺激群

刺激方法はガストリン刺激＋幽門洞枝切断迷走神経電気刺激で最も強い胃酸分泌量の増加を認めた10Volt., 1 Herz, 5 msec.刺激を使用した。刺激前においては迷走神経非刺激群と同様の胃酸分泌動態を示したのは当然であるが，刺激開始後も3頭すべてにおいて，刺激前と同様，少量の液量しか採取しえず，刺激による胃液分泌の増加を認める事は出来なかった。(図5) 同時に測定した血清ガストリン値は，刺激開始後2頭 (No.30, No.31) においては刺激前に較べ，10pg/mℓ 程度の軽微な上昇を認めたが，他の1頭 (No.32) はほぼ平担であり上昇は認めなかった。(図6)

5．幽門洞枝温存迷走神経電気刺激群

刺激方法は前群と同様，10Volt., 1 Herz, 5 msec. 刺激を使用した。2頭 (No.33, No.34) においては刺激開始後10分～20分頃より液量は軽微ながら増加し，40分以降でほぼ元に復する事実を認めた。増加した液量は酸度を測定するのに充分であり，その酸度を測定するとpH 2.9 迄の滴定では塩酸の存在は認めえなかったが，pH 7.0迄滴定すると僅かではあるが塩酸の存在を認めた。しかし他の1頭 (No.35) においては液量の僅かな増加は認めたが，酸度を測定するに足りうるだけの液量ではなかった。(表8) 同時に測定した血清ガストリン値は，胃酸分泌量の増加を認めた2頭において刺激開始20分後に刺瀬前に較べ，それぞれ20pg/mℓ，並びに30pg/mℓと上昇し，胃酸分泌量の増加とほぼ一致

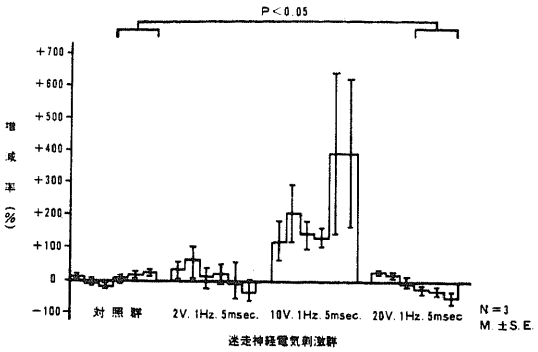


図　4

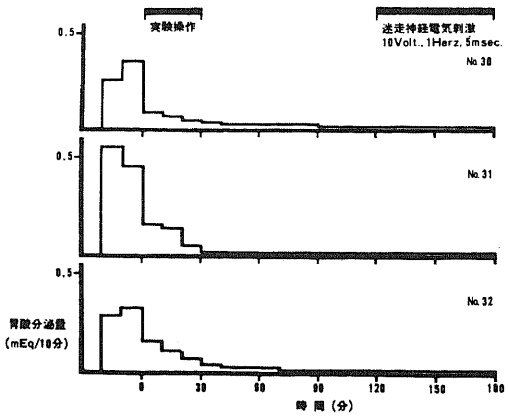


図　5

表8　幽門洞枝温存迷走神経電気刺激
(10Volt, 1Herz, 5msec.)

時間(分)		100	110	120	130	140	150	160	170	180
液量(ml/10分)										
No	33	0	0.2	0	0.2	0.8	1.5	0.5	0.2	0.2
	34	0	0	0.2	0	0.4	1.2	0.5	0.2	0
	35	0	0	0	0.2	0	0.2	0	0.2	0
酸度(mEq/L) pH. 7.0										
No	33	0	0	0	0	21.1	13.6	15.8	0	0
	34	0	0	0	0	0	18.4	11.1	0	0
	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0

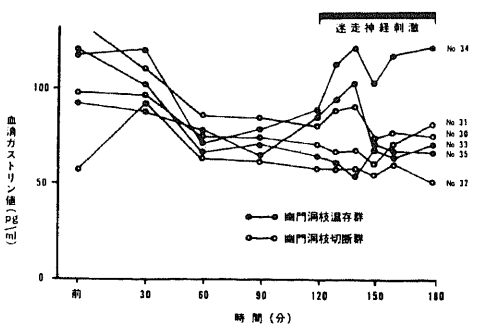


図6　迷走神経電気刺激と血清ガストリン値

する上昇を認めた。(図6)

小括：迷走神経幽門洞枝を切断し幽門洞部由来の内因性ガストリンの放出がない状態において迷走神経の電気刺激を行っても，胃酸分泌量の増加はないが，幽門洞枝を温存し幽門洞部由来の内因性ガストリンの放出を促した状態において迷走神経の電気刺激を行いpH 7.0迄酸度を測定すると，胃酸分泌量は軽度増加する事が判明した。

総括並びに考察

迷走神経酸分泌領域枝は，ガストリンが壁細胞領域に作用して胃酸分泌を促す機構に影響を与えるであろうという事は，1960年頃より Gregory and Tracy,[6] Emås,[7] Grossman[8] らにより指摘されている。Gregory and Tracy らは犬の Heidenhain pouch からの胃酸分泌は，Urecholine 単独では殆んど酸分泌を認めえない状態で食物を投与した場合には増加するが，その増加は Atropin 投与にて消失する。一方食物投与で Heidenhain pouch から胃酸分泌が認められない犬に，Urecholine 単独では酸分泌が得られない量を投与すると酸分泌が得られ，その投与を中止すると胃酸分泌は停止する。しかし再度 Urecholine を投与すると再び同じ状態が認められると報告している。Emås は犬に外因性ガストリンを投与して，酸分泌領域を刺激する迷走神経の切断や Pavlov pouch から Heidenhain pouch への変換を行った場合には胃酸分泌は減少するが，逆に猫に外因性ガストリンを投与した場合に vagally innervated の胃から得られる胃酸分泌は，Reserpin 投与で上昇すると報告している。又 Grossman も Gregory and Tracy らと同様，犬の Heidenhain pouch からの胃酸分泌は外因性ガストリン単独投与よりも，外因性ガストリンに Urecholine を附加した場合の方が多いと報告し，3者共迷走神経刺激とガストリンの活動は，酸分泌領域において相互作用を有し，その相互作用は迷走神経刺激単独並びにガストリン刺激単独より勝る事を指摘している。

冒頭で述べた如く S.P.V. 後に外因性ガストリン刺激で胃酸分泌量の減少が認められるという知見も，酸分泌領域における迷走神経酸分泌領域枝とガストリンは相互作用を有しているであろうという事実を示唆するものと思われる。現在 S.P.V. 後の減酸は，迷走神経切断術により壁細胞のガストリンに対する感受性が低下する為であろうと解釈されている。確かにこの解釈は，迷走神経切断術後においては1）形態学的に壁細胞には著変を認めない[9]。2）胃粘膜血流量の低下も一過性であり，早期に元に復する。[10] 3）胃壁中 Carbonic anhydrase 活量並びに A.T.P. 含量の低下もさほど認められない[11]。等から考えるなら的を得た解釈であろうと思われる。しかしながら細胞レベル，分子レベルでの分泌機序が充分判っていない現時点では，迷走神経切断術が壁細胞の感受性に影響を与えるという解釈は，非常に抽象的であり，曖昧模糊とした点が残る事は拭い去れないものと思われる。

酸分泌領域における迷走神経酸分泌領域枝とガストリンの胃酸分泌に及ぼす相互作用という点に関し，著者の実験結果から興味ある知見が認められた。即ちガストリン刺激を行いつつ迷走神経酸分泌領域枝を20Volt., 1 Herz, 5 msec. にて電気刺激すると，胃酸分泌量は一旦は増加するが，刺激開始後30分以降ではガストリン単独刺激群（対照群）に比し，推計学的に有意の減少（$P<0.05$）を認めたという事実である。この電気刺激開始後30分以降における胃酸分泌量の減少は，Molina[12] らも指摘している様に20Volt という強い持続刺激の結果に生じた毒性物質（Acetylcholine の Acetate fraction）の蓄積による迷走神経の疲労と解釈するのが生理学的に最も妥当な考え方であろうと思われる。この迷走神経の疲労現象を胃酸分泌機構を知る上において解釈する時，次の様な推察が成り立つと思われる。即ちガストリンは壁細胞のみならず，迷走神経末梢から Acetylcholine の放出がなされる部位にも作用して胃酸分泌を促す機構を有するであろうと推察される事であり，迷走神経刺激が壁細胞の感受性を高めるとする従来の考え方では，この疲労現象を解釈する事は出来えないものと思われる。

迷走神経の電気刺激方法を種々変えて，胃酸分泌量の違いを観察した報告も散見される。すべての報告は，刺激の強さ，間隔を一定にし頻度を変えた場合に認められる胃酸分泌量の変化を観察したものである。Lanciault[13] らは犬の左迷走神経本幹を電気刺激すると，2 Herz 刺激で最も強い胃酸分泌量の増加を認めたが，頻度の増加はそれに一致した胃酸分泌量の増加を生み出しえなかったと報告している。Uvnös[14] らは猫の頸部迷走神経を電気刺激した場合，呼び起される有意な酸分泌反応は1又は2 Herz 刺激であり，最も強い酸分泌反応は4～8 Herz で認められると報告している。又 Martinson[15] は酸分泌に関与するのは迷走神経のうち high threshold の線維であり，それは10Herz 以下の刺激で引き出されうると報告し，胃酸分泌における迷走神経の刺激頻度が与える影響を述べている。著者の実験では刺激の強さ，間隔を10Volt., 5 msec. と一定にし，頻度のみを1 Herz, 5 Herz, 20Herz

と変えた場合，1 Herz で最も強い胃酸分泌量の増加を認め，刺激頻度を増してもそれに一致する胃酸分泌量の増加は認めえず，Lancianlt らの報告と酷似した結果が得られた。刺激の頻度，間隔を 1 Herz, 5 msec. と一定にし，強さのみを 2 Volt., 10Volt., 20Volt. と変えた場合には10Volt. で最も強い胃酸分泌量の増加を認めたが，刺激の強さを20Volt. に増した場合には，前述した如く刺激開始後30分以降において減少する現象を認めた。従って迷走神経の電気刺激を通じて最も強い胃酸分泌を生じさせる刺激方法は，10Volt., 1 Herz, 5 msec. であると思われる。以上の事は，今後種々の迷走神経刺激を行い胃酸分泌を観察する場合には適正なる刺激域値で行なわれる必要がある事を示唆するものと推察される。又刺激方法が同じでも個体によりその胃酸分泌量にはかなりの違いが認められる点，並びに刺激方法の違いでも差が認められる点は，迷走神経の酸分泌に及ぼす機能は個体によりそれぞれ異なるという事をも示唆するものと思われる。

酸分泌領域に分布する迷走神経の刺激は，直接壁細胞に作用して酸分泌を促がしうるか否かも不明な点が多い。この分野における研究は Pavlov[16] 並びにそれに続く Sanotski の実験に端を発する。彼らは犬に偽食を与えると，vagally innervated pouch (Pavlov pouch) においては酸分泌は得られるが，vagally denervated pouch (Heidenhain pouch) においては酸分泌は得られないと報告し，迷走神経は直接酸分泌領域に作用して酸分泌を促すと断言した。しかし1942年 Uvnös[17] らは麻酔猫を用いて頸部迷走神経の電気刺激を行った場合に，幽門洞部粘膜の麻酔，幽門洞の除去，並びに幽門洞部からの血液供給の遮断操作を加えると，酸分泌は消失するか又は顕著に減少する。しかし猫幽門洞部粘膜から抽出された分泌促進因子の静脈内投与は，幽門機能を温存して迷走神経を電気刺激した場合に認められると同様の酸分泌を得る事が出来ると報告し，迷走神経を介しての幽門洞部由来のガストリン放出が迷走神経刺激における酸分泌の主役であると主張した。しかし1951年 Janowitz と Hollander[18] は Pavlov らの実験に加え，インシュリン低血糖による迷走神経刺激を行っても Heidenhain pouch からの酸分泌は得られず，迷走神経を介してのガストリン放出はないと報告して，Uvnös の仮説に相反する考えを述べた。それ以降数年間は混乱期で，この点に関する一定の見解をうる事は出来なかった。ところが1954年 Dragstedt[19] らは犬の幽門洞部を粘膜により隔絶（以後 Antral pouch と呼称する）しておいて，Antral pouch を酸性化すると Heidenhain pouch からの酸分泌は減少し，その酸分泌の減少は迷走神経の切断や幽門洞部粘膜の麻酔では認められないと報告し，幽門洞部の酸性化が直接幽門洞部におけるガストリンの生成や放出を阻害すると推論し，この分野での新しく進む道を切り開いた。そして1960年には時を同じくして Nyphus[20] 並びに Pe Thein[21] らは Dragstedt らの実験方法を用い，迷走神経を介してのガストリン放出を証明した。彼らは犬に Antral pouch を設けて胃底腺領域から分泌された胃液が幽門洞部に接触する事なく直接胃空腸吻合口から小腸に流出する様実験操作を加えた後，Nyphus はインシュリン低血糖，Pe Thein は偽食によりそれぞれ迷走神経を刺激すると Heidenhain pouch から明らかな酸分泌を認めたと報告した。更に Pe Thein は同時に Urecholine を投与すると Heidenhain pouch からの酸分泌はより増加すると報告し，ガストリンが促す酸分泌には迷走神経が関与する事をも指摘している。この Dragstedt 以降に報告された一連の研究は，Uvnös と Janowitz との間に生じた矛盾を良く説明しうるものと推察される。即ち Uvnös らの研究は胃底腺領域から分泌される胃液を採取する事により幽門洞部の酸性化を回避した実験であり，その結果迷走神経を介してのガストリン放出が促され酸分泌が生じたと推察され，一方 Janowitz らの研究は主胃の胃底腺領域から分泌される胃液を採取しなかったが故に幽門洞部の酸性化が生じ，迷走神経を介してのガストリン放出が停止して Heidenhain pouch よりの酸分泌が認められなかったものと推察される。

Nyphus, Pe Thein らの研究により迷走神経を介してのガストリン放出の存在は，ほぼ確立され，更には1967年以降血清ガストリンの定量も可能となり[22]現在では迷走神経を介してのガストリン放出は実験的にも証明され[23]，ほぼ定説になった様に思われる。

しかし今迄述べた胃酸分泌機構に関する諸家の報告を熟慮しても，迷走神経酸分泌領域枝の刺激が直接壁細胞に作用して酸分泌を促すか否かは，今だ判然としない点が多く，この点に関する解釈には，現在相反する二つの流れがある様に思われる。一つは迷走神経酸分泌領域枝刺激下に認められる酸分泌反応は，迷走神経刺激が直接壁細胞に作用して生じた結果であると主張する Dragstedt.[24] Grossman[25] らの説であり，他方は迷走神経刺激における酸分泌の主体は，迷走神経刺激を介して放出される幽門洞部由来のガストリンであって，迷走神経刺激が直接壁細胞に作用して酸分泌を促す機序は非常に軽微であると主張する Uvnös, Olbe, Lanciault らの説である。迷走神経酸分泌領域

枝の刺激は直接壁細胞に作用して酸分泌を生じさせうると主張する Dragsted, Grossman らは各々その根拠として，以下の様な実験成績を報告している。即ち Dragsted らは，犬に何ら他の操作を加えずに Povlov pouch を設けて偽食を与えた群（対照群と呼称する）と迷走神経を innervate したままで幽門洞部を切離隔絶（Antral isolation と呼称する）し胃十二指腸吻合をした後，Pavlov pouch を設けて偽食を与えた群とにおける Pavlov pouch からの胃酸分泌量と，同時に測定した両群の血清ガストリン値とを比較すると，血清ガストリン値は Antral isolation を設けた群においては対照群に比し有意な高値を示すにも拘わらず，胃酸分泌量は対照群においてより多いと述べ，又 Grossman らは犬の幽門洞部，小腸を切除して，ガストリン産生領域の大部分を除去した状態において，インシュリン低血糖刺激並びに Acethylcholine 投与を行っても酸分泌を得る事が出来ると述べ，それぞれ迷走神経酸分泌領域枝の刺激は，直接壁細胞に作用して酸分泌を生じさせうるという説を主張している。一方，迷走神経刺激における酸分泌反応の主体は，迷走神経を介して放出される幽門洞部ガストリンであると説く Uvnös,[17] Olbe,[26] Lanciault[27] らの根拠は以下の実験結果で示される。即ち Uvnös らは前述した如く，幽門洞部からのガストリン放出が無い状態において，迷走神経の電気刺激を行っても殆んど酸分泌を得る事は出来ないと報告して迷走神経由来の幽門洞部ガストリンの意義を唱え，又 Olbe は犬に Antral pouch を設けて偽食を与えた群（Antral pouch 群と呼称する）迷走神経が denervate された状態で幽門洞部を切離隔絶し胃空腸吻合をした後 Pavlov pouch を設けて偽食を与えた群（Antral isolation 群と呼称する）とにおける Pavlov pouch からの胃酸分泌量は，Antral isolation 群では少量であるが，Antral pouch 群では強い増加を示すと報告し，迷走神経を介してのガストリン放出の重要性を説くと共に，迷走神経由来のガストリンが酸分泌領域に作用する場合，それ自身は軽微な酸分泌しか促しえないが，偽食により刺激された迷走神経からの impulse がその作用を附加するのではないかと推測している。又 Lanciault らは犬の胸部迷走神経本幹を電気刺激しつつ，幽門洞部の clamping を行うと，門脈内血清ガストリン値は急激に低下して刺激前値に復し，同時に胃酸分泌量も clamping 前に比し約 1/10 以下に減少すると報告し，Uvnös らとほぼ同様の実験結果を提示している。

この点に関する著者の実験においては，幽門洞枝を切断して迷走神経を介する内因性ガストリンの放出が無い状態で，迷走神経酸分泌領域枝のみの電気刺激を行っても酸分泌の増加は全く認められないが，テトラガストリン投与下で迷走神経酸分泌領域枝の電気刺激を行うと，刺激方法の違いより種々の胃酸分泌量の増加を認め，又幽門洞枝を温存して迷走神経を電気刺激すると，軽度の内因性ガストリンの上昇と共に，軽微な胃酸分泌量の増加を認めるという結果が得られた。この結果は，Uvnös, Lanciault らの報告と比較的似かよった結果であり，外因性ガストリン並びに幽門洞部由来の内因性ガストリンの放出がない状態で迷走神経刺激を行っても，酸分泌反応は認められないという事実を示唆するものと推察される。この事実に併せて，ガストリンは迷走神経酸分泌末梢に作用して Acethycholine の放出を促進して胃酸分泌を促すという著者の推論をも加味すると，迷走神経が刺激された状態における胃酸分泌機構は次の様に解釈出来る。

迷走神経並びに機械的，化学的刺激により放出された幽門洞部由来のガストリンは，壁細胞のみならず，同時に刺激された迷走神経酸分泌領域枝末端にも作用して Acetylcholine の放出をも促進して酸分泌を促し，加うるに迷走神経酸分泌領域枝に適切なる刺激が伝達された時，更にその作用は増強される。従って迷走神経酸分泌領域枝の刺激を通じて認められる酸分泌反応の主役は，ガストリンが Acetylcholine の放出を促して胃酸分泌を生じさす間接的な機構であると推論する。(図 7)

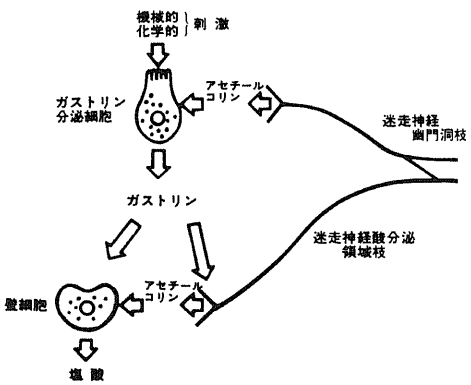


図 7　迷走神経刺激下における胃酸分泌機構

結　　語

犬の腹部迷走神経を電気刺激した時に得られる胃酸分泌量並びに血清ガストリン値を測定して，胃酸分泌に及ぼす迷走神経の作用を検討し，以下の結果を得た。

1．tetragastrin 20γ/kg/h刺激を行いつつ，幽門洞枝を切断した迷走神経を刺激の強さ，頻度を種々変えて電気刺激すると，10Volt., 1 Herz, 5 msec. 刺激で胃酸分泌量は最も増加し，逆に20Volt., 1 Herz, 5 m msec. 刺激では刺激開始後30分以降において胃酸分泌量は減少した。

2．幽門洞枝を切断し迷走神経を10Volt., 1 Herz, 5 msec. にて電気刺激を行っても，血清ガストリン値の上昇並びに胃酸分泌反応は認めないが，幽門洞枝を温存し同様の電気刺激を行うと，血清ガストリン値の上昇と共に軽微な胃酸分泌反応を認めた。

以上の結果より，著者は迷走神経の電気刺激を行って酸分泌反応を得る為には，外因性並びに幽門洞部由来の内因性ガストリンの存在が必要であると結論し，更にガストリンは壁細胞のみならず，迷走神経の酸分泌領域枝の末端にも作用して酸分泌を促すと推論した。

稿を終るにあたり，御指導，御校閲を戴いた恩師宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を捧げます。

また直接御指導いただいた西田良夫講師はじめ協同研究者に深く感謝の意を表します。

文　　献

1) **Dragstedt, L. R. & Owens, F. M. Jr.** : Rroc. Soc. Exper. Biol. & Med., **53**, 152 (1943).

2) **Johnstone, D.** : Gastroenterology **64**, 1 (1973).

3) **Holle, F.** : Langenbecks Arch. Chir., **330**, 197 (1972).

4) **田北周平** : 臨床と研究，**26**，445 (1971).

5) **加藤寛幸，中川長雄，成　照信，松本俊彦，吉光外宏，西田良夫，宮崎逸夫** : 日消誌，**72**，1413 (1975).

6) **Gregory, R. A. & Tracy, H. J.** : Am. J. Digest. Dis., **5**, 308 (1960).

7) **Emås, S.** : Acta. Physiol. Scand., **61**, 255 (1964).

8) **Gillespie, I. E. & Grossman, M. I.** : Gut, **5**, 71 (1964).

9) **加藤弘一** : 日消誌，**73**，367 (1976).

10) **福島恒男** : 日消外誌，**6**，319 (1973).

11) **Yakusiji, T.** : Am. J. Physiol., **192**, 476 (1958).

12) **Molina, J. E., Ritchie, W. P., Edlich, R. F., Tomiyama, Y. & Wangensteen, O. H.** : Surgery, **69**, 680 (1971).

13) **Lanciault, G., Shaw, J. E., Urquhart, J., Adair, L. S. & Brooks, F. P.** : Gastroenterology, **68**, 294 (1975).

14) **Uvnös, B., Emas, S., Fyro, B. & Sjodin, L.** : Am. J. Digest. Dis., **11**, 103 (1966).

15) **Martinson, J.** : Acta. Physiol. Scan., **65**, 300 (1965).

16) **Pavlov, I. P.** : Thompson, W. H., translator, London, 1910, Griffin, 54.

17) **Uvnös, B.** : Acta Physiol. Scan., 4 (Suppl. 13) (1942).

18) **Janowitz, H. D. & Hollander, F. D.** : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **76**, 49 (1951).

19) **Woodward, L. R., Lyon, E. S., Lander, J. & Dragstedt, L. R.** : Gastroenterology, **27**, 766 (1954).

20) **Nyphus, L. M., Chapman, N. D., Devito, R. V. & Harkins, H. N.** : gastroenterology, **39**, 582 (1960).

21) **Pe Thein, M. & Schofield, B.** : J. Physiol., **148**, 291 (1959).

22) **McGuigan, J. E.** : Gastroenterology, **54**, 1012 (1967).

23) **Becker, H. D., Reeder, D. D. & Thompson, J. C.** : Surgery, **75**, 101 (1974).

24) **Maher, J. W., Wickbom, G., Woodward, E. R., McGuigan, G. E. & Dragstedt, L. R.** : Surgery, **77**, 255 (1975).

25) **Pevsner, L. & Grossman, M. I.** : Gastroenterology, **28**, 493 (1955).

26) **Olbe, L.** : Gastroenterology, **44**, 463 (1963).

27) **Lanciault, G., Bonoma, C. & Brooks, F. P.** : Am. J. Physiol., **255**, 546 (1973).

28) **Grossman, M. I.** : Physiologist, **6**, 349 (1963).

Abstract

Responses of the gastric acid secretion and the serum gastrin level to electric vagal stimulation were studied in dogs for the purpose of clarifying the mechanism of vagal control on gastric secretion. Electric stimulation at 10 Volt., 1Herz, 5msecon. was found most effective. As exogenous gastrin, 20r/kg/h of tetragastrin was given intravenously. The antral branch of the vagus was seperated and cut for blocking the endogenousgastrin.

the following results were obtained;

1) With simple electric vagal stimulation without other procedures, the serum gastrin was increased and slight reaction of gastric secretion was noted.

2) Neither increase of serum gastrin nor gastric secreting reaction were observed with the electric stimulation on the "antral branch seperated" vagus.

3) When the endogenous gastrin was added after separation of the antral branch, the electric stimulation caused a high increase of gastric acid secretion.

4) Electric stimulation at 20 Volt. caused vagal fatigue and the once elevated gastric secretion was reduced below the level of simple stimulation by exogenous gastrin.

These results led us to the conclusion that the existence of gastrin, endogenous or exogenous, is essential for obtaining acid secreting reaction by the electric vagal stimulation. It is presumed that the gastrin affects not only the parietal cells, but also the vagal branch in gastric acid secreting area of the stomach.