

原 著

イヌの大腸支配骨盤神経活動に対する 胃・小腸粘膜刺激の効果

岡田博匡^{1,2)}・古川直裕²⁾

川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科¹⁾

川崎医科大学 生理学教室²⁾

(平成3年8月23日受理)

Effects of Stimulation of the Gastric and Small Intestinal Mucosa on Outflow
in the Pelvic Nerve Innervating the Colon of Dogs.

Hiromasa OKADA^{1,2)} and Naohiro FURUKAWA²⁾

*Department of Clinical Nutrition, Faculty of Medical Professions,
Kawasaki University of Medical Welfare¹⁾*

Department of Physiology, Kawasaki Medical School²⁾

Kurashiki, 701-01, Japan

(Received on Aug. 23, 1991)

Key words : pelvic nerve outflow, gastro-colic reflex,
gastric mucosal stimulation, vagus nerve, CCK-PZ

要 約

この研究は除脳イヌの消化管粘膜の化学的刺激によって起こる大腸への骨盤神経の活動の反射反応を明らかにするために行った。

骨盤神経の遠心性活動および近側・遠側結腸の運動は胃内への塩酸液 (0.05-0.1 N) の注入によって促進された。しかし、骨盤神経活動は十二指腸内への同濃度塩酸液および1-5%のオレイン酸ナトリウム液の注入によっては抑制された。骨盤神経活動はペンタガストリン (0.2-1 μg/kg/5分) およびCCK-PZ (0.25-1 U/kg/3分) の薬理的量の静脈内投与によって増加した。この反応は、両側迷走神経の切断後には消失した。

これらの結果から、胃粘膜の化学的刺激は胃一大腸反射を引き起こす一因として作用することが示唆される。

Abstract

This study was undertaken to elucidate the reflex responses in the pelvic nerve outflow to the colon following chemical stimulation of the gut mucosa in decerebrated dogs.

The outflow in the pelvic nerve and motility of the proximal and distal colon were increased by infusion of HCl solution (0.05-0.1 N) into the gastric cavity. However, the outflow was decreased by intraduodenal infusion of the HCl solution and 1-5% sodium oleate solution. The pelvic nerve outflow was increased by i. v. injection of pharmacological dose of pentagastrin (0.2-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/5$ min) and CCK-PZ (0.25-1 U/kg/3 min). This response was abolished after bilateral cervical vagotomy.

From the results, it is suggested that chemical stimulation of the gastric mucosa exert as a factor producing the gastro-colic reflex.

摂食により、大腸運動が高進することが、Macewen (1904) により、ヒトで初めて観察され¹⁾、ついで種々の研究者によってヒトとイヌで確認され、胃-大腸反射と呼ばれてきた²⁻¹⁰⁾。イヌの胃伸展刺激によっても大腸運動の促進が起こることが報告された¹¹⁻¹³⁾。さらに私達はイヌで直腸支配の骨盤神経活動がこの反射において増加すること、また、この反射は主として迷走神経を求心路とし、橋の排便反射中枢を介して発現することを報告した¹⁴⁾。今回さらに、胃、小腸粘膜を化学的に種々の濃度の塩酸液およびその他の液で刺激することによる大腸支配骨盤神経の反射反応を明らかにしようとした。なお一部では、CCK-PZ, pentagastrin の静脈内投与による効果についても検索した。

実験方法

実験には上丘の吻側部で脳幹を切断し、除脳したイヌ45頭を使用した。動物は全て gallamine triethiodide (2 mg/kg) の投与によって非動化し、気管カニューレを通して陽圧・人工呼吸下に実験した。近側および遠側結腸の運動を別々に記録するため、下腹部正中切開後、下腸間膜動脈が結腸に入る部位より3-4 cm口側の大腸部位を二重結紮し、切断分離した。近側結腸運動描記のため、この部位より大腸内に長さ4 cmのゴム球を口側に向かって9 cmほど挿入し、固定した。また、遠側結腸の運動描記のため、肛門より類似のゴム球を約10 cm挿入し、固定した。ゴム球内圧は内径約5 mmのビニル管を介して電気圧力計 (日本光電: MPU 0.5) で測定された。なお、運動描記のために内圧測定開始の直前にゴム球内に2-7 mlの温水を注入した。骨盤神経直腸枝の遠心性活動の描記法は、前報告¹⁵⁾と同様であ

る。すなわち、恥骨結合を除去後、腹膜外に骨盤腔左側を十分露出し、左側骨盤神経直腸枝の2-3枝を直腸近くで分離し、切断し、その切断中枢端の神経鞘を注意深く剝離した。ついで、双極白金電極にて神経活動を誘導した。これを増幅した後、200 msec ごとスパイク数をスパイクカウンター (ダイヤメディカル) によって計測し、頻度曲線としてポリグラフ紙上に記録した。下腹神経および腰部結腸神経を大部分の例で切断しておき、交感神経活動の混入を防いだ。一部の例では胃前庭部の運動を strain gage 法、またはゴム球法で、また、胆嚢内圧を電気圧力計で同様に記録した。必要に応じて頸部迷走交感神経幹を頸部中間部で切断して、反射の求心路を検索した。

胃粘膜の刺激: 外径約8 mmのビニル管を頸部食道を通して胃内に挿入し、液注入用とした。また、他のビニル管を十二指腸壁の小孔を通して胃幽門部まで挿入し、液排出用とした。胃粘膜刺激のための灌流液として0.025, 0.05, 0.1 Nの塩酸液10-30 mlを胃内に約1-2分速度で注入した。なお、刺激後 Tyrode 液100 mlで胃内を洗浄した。また各刺激は1-2時間の間隔をおいて行った。

十二指腸粘膜の刺激: 十二指腸および上部空腸粘膜刺激のため、胃前庭部壁に小孔を開け、これより十二指腸起始部にビニル管を挿入し、液注入用とした。他方、Treitz 靱帯より約20 cm尾側の腸壁より他のビニル管を口側方向に挿入、固定し、液排出用とした。胃粘膜刺激と同様の濃度の塩酸液20-30 ml, 1, 2および5%オレイン酸液 (10 ml), 127 mM L-phenylalanine 液, 5%, 50% glucose 液を注入した。一部の例で、骨盤神経活動に対する消化管ホルモン、CCK-PZ

(Boots 社), pentagastrin(住友化学), secretin (Boots 社) の静脈内投与による効果を観察した。

実験結果

1. 胃粘膜の塩酸刺激による効果

18頭の除脳イヌの胃内に、主として0.025, 0.05, 0.1 N, とときにより高濃度の塩酸溶液を10-30ml 注入して、骨盤神経直腸枝の遠心性活動および近側結腸・遠側結腸運動に対する効果を観察した。

0.025 N の塩酸液の注入によっては骨盤神経活動、結腸運動とも認むべき変化は引き起こされなかった。しかし、0.05 N の塩酸液20mlの注入によっては骨盤神経活動の軽度増加が引き起こされた(図1 A)。さらに、0.1 N 塩酸液の注入によっては骨盤神経活動増加の程度は著明に

なり、近側および遠側結腸の運動には、緊張上昇、ついで大収縮が発現する場合もあった(図1 B)。これらの骨盤神経の活動増加は18頭での43回の塩酸注入実験中の14頭、29回において確認され、4頭、9回では認められなかった。なお、残り5回の注入では、2頭での0.1 N 塩酸液注入、3回、1頭での0.33 N 塩酸液注入、1頭での0.5 N 塩酸液注入によって骨盤神経活動は増加し、ついで嘔吐様運動が発現し、それと同期して神経活動は逆に抑制された。

頸部迷走神経切断の効果：7頭で胃粘膜の刺激効果に対する両側頸部迷走神経切断の影響を検討した。0.1 N 塩酸液注入により骨盤神経活動が増加することを確認した後(図2 A)、両側頸部迷走神経を切断すると、骨盤神経の自発性活動が著明に減少した(図2 B)。ついで、胃内に塩酸液を注入したが、骨盤神経活動の増加は

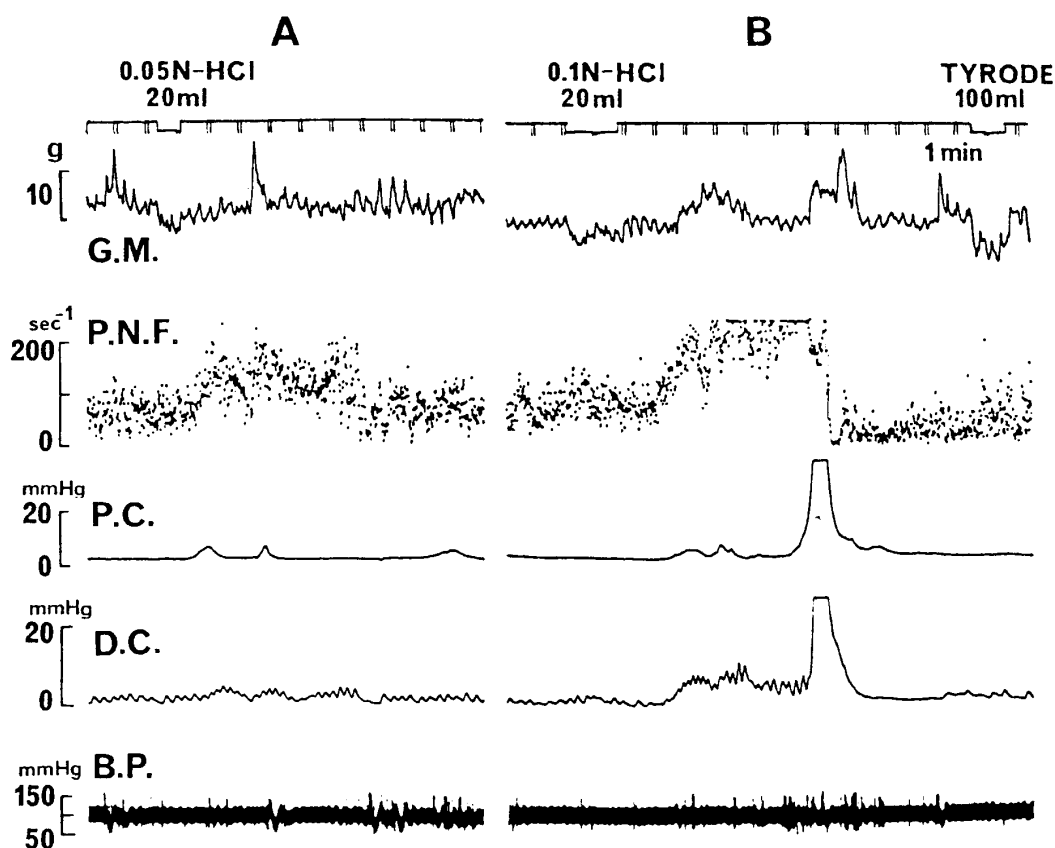


Fig. 1 Effects of gastric mucosal stimulation by HCL solution on the outflow in the pelvic nerve to the colon and motilities of the proximal and distal colon.

G. M., contractility of the gastric antrum ; P. N. F., frequency diagram of the pelvic nerve impulses ; P. C., motility of the proximal colon ; D. C., motility of the distal colon ; B. P., femoral arterial blood pressure.

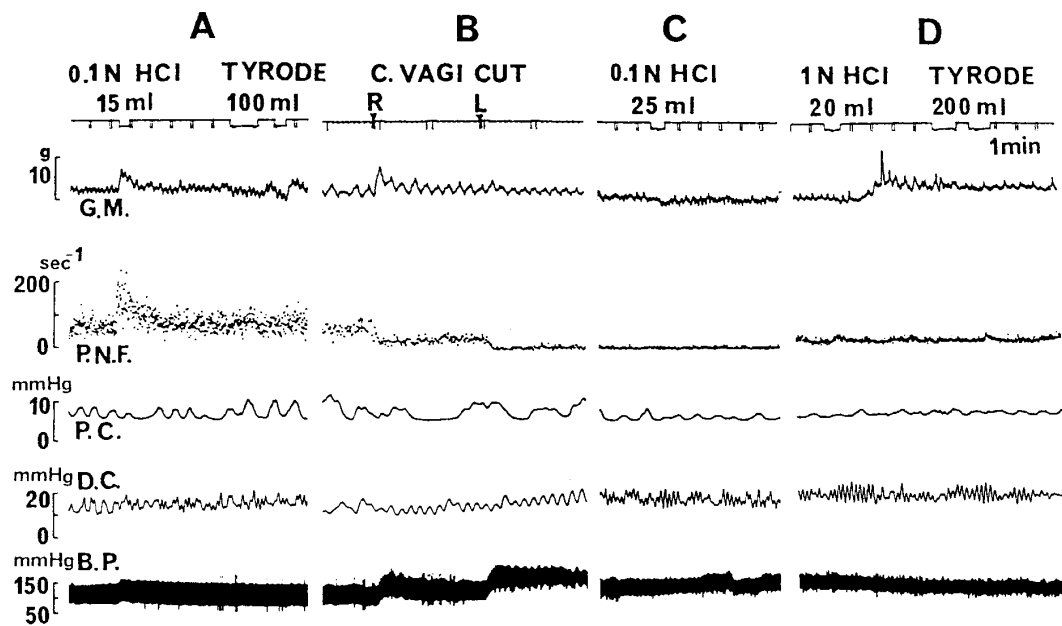


Fig. 2 Effects of bilateral cervical vagotomy on the increased response in the pelvic nerve activity induced by mucosal stimulation of the stomach.

A, increased pelvic outflow induced after stimulation by 0.1 N HCL solution ; B, Effects of right (R) and left (L) cervical vagotomy ; C and D, gastric mucosal stimulation by HCl solution after bilateral vagotomy. The abbreviations are the same in figure 1 .

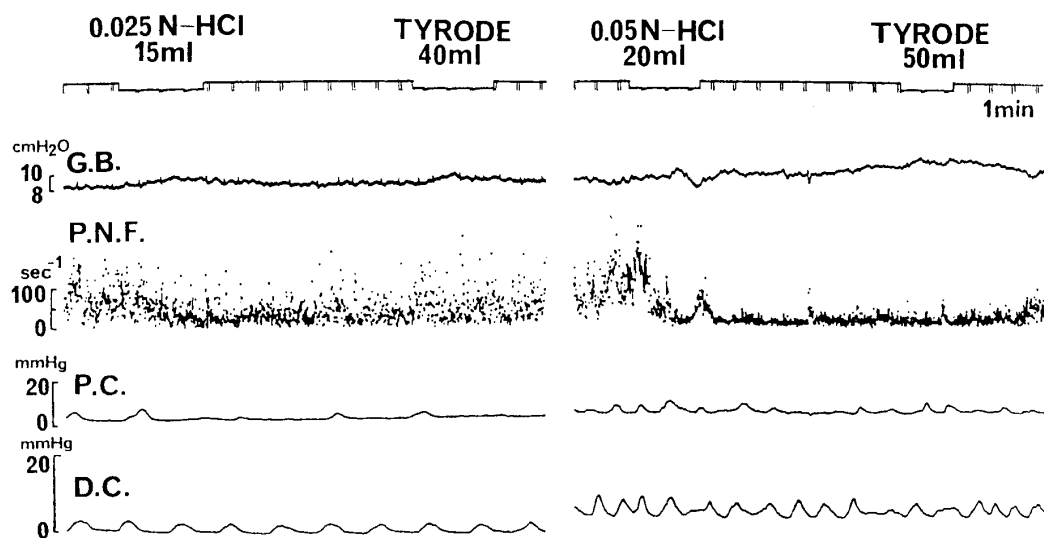


Fig. 3 Decrease in the pelvic outflow induced by intraduodenal infusion of the HCl solution. Left panel, effect of 0.02 N HCl solution ; Right panel, effect of 0.05 N HCl solution. G. B., intra-gallbladder pressure. The abbreviations are the same in figure 1 .

発現せず、近側・遠側結腸の運動にも変化が認められなかった(図2 C, D). 類似の効果が7頭すべてで確認された。

2. 十二指腸粘膜刺激の効果

1) 塩酸液の効果

除脳イヌ16頭について0.025 N, 0.05 N, 0.1 N HCl 15-30mlを十二指腸起始部より尾側に向けて3-4分かけて注入し、骨盤神経活動に対する効果について検討した。そのうち11頭での22回の注入において、骨盤神経活動の減少が引き起こされた。しかし、結腸運動には変化がなかった。4頭においては骨盤神経活動にも変化が認められなかった。また2頭では、5回の0.1 N HCl注入のうち4回で骨盤神経活動は軽度が増加した。なお、両側頸部迷走神経切断後は骨盤神経の自発性活動が著明に減少し、十二指腸刺激による骨盤神経活動の減少を認めることはできなかった。

2) オレイン酸ナトリウム液注入の効果

8頭で1%, 2%, 5%のオレイン酸ナトリ

ウム液 (pH, 10.51-10.55) を十二指腸内に10-20ml注入した。このうち5例で、骨盤神経活動は抑制された(図4)。この神経活動の抑制の発現に必要な濃度は約1%であった。5%液の注入では長く、強い抑制効果が発現した。結腸運動には変化が認められなかった。なお、3例では全ての濃度で効果が認められなかった。また2頭の迷走神経切断例では、注入による反応が認められなかった。

3) その他の液の注入

等張(5%)および高張(50%) glucose液の十二指腸内注入によっては反応が認められなかった。なお、3頭で127 mM L-phenylalanine (pH, 5.58)液30mlを注入すると、胆嚢内圧は10cm H₂Oから14cm H₂Oに約30分間上昇したが、骨盤神経活動および結腸運動には認むべき変化が引き起こされなかった。

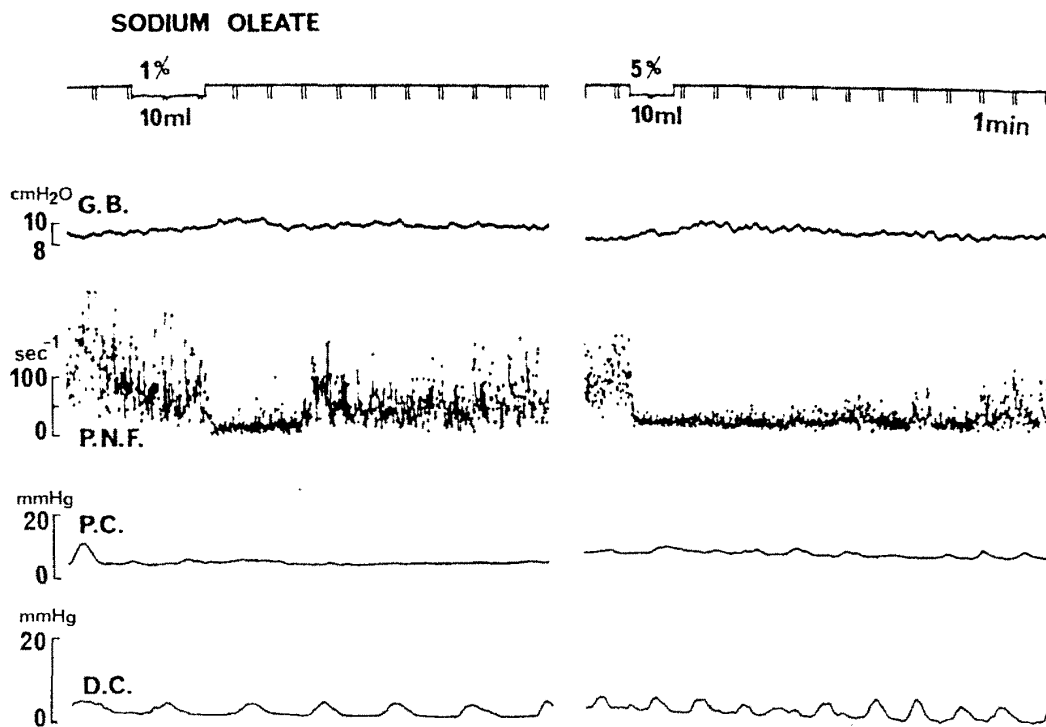


Fig. 4 Decrease in the pelvic outflow induced by intraduodenal infusion of sodium oleate solution. Left panel, effect of 1% solution; Right panel, effect of 5% solution. The abbreviations are the same in figure 1.

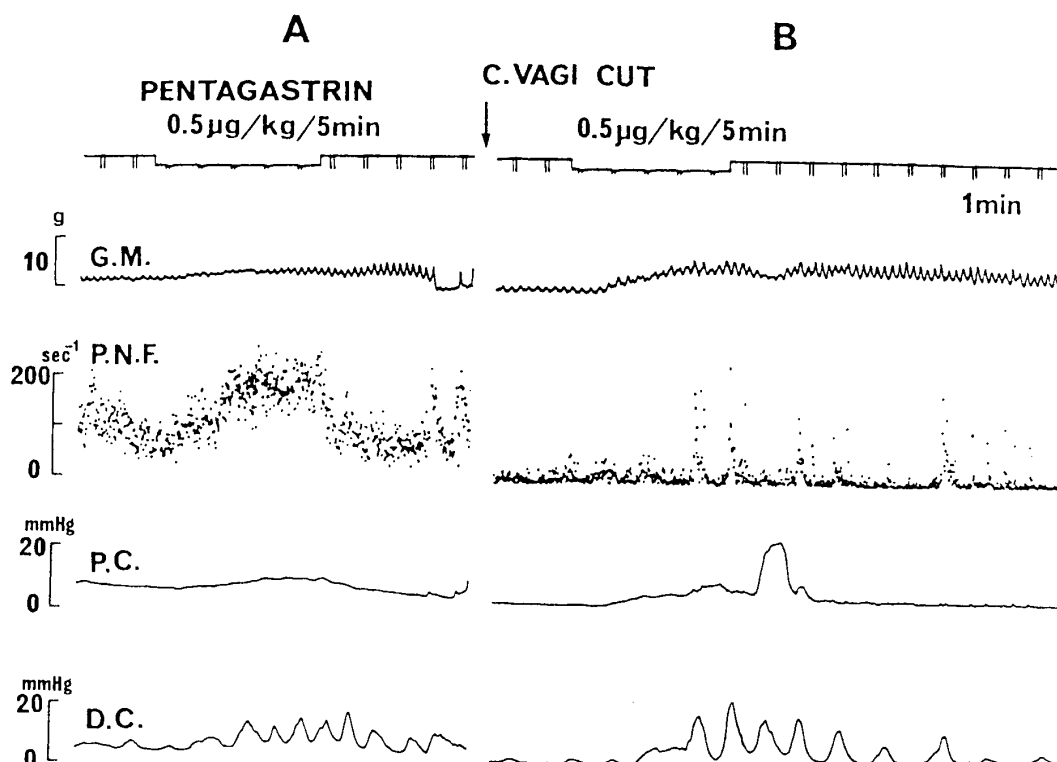


Fig. 5 Increased pelvic outflow induced by i. v. injection of pentagastrin and effect of vagotomy on the response. A, effect before vagotomy ; B, effect after vagotomy. Increased effect of pentagastrin on pelvic outflow was abolished after vagotomy, but increased motilities in the proximal and distal colon still persist.

3. pentagastrin, CCK-PZ および secretin の静脈内投与の効果

1) pentagastrin の効果

9頭のイヌにつき pentagastrin 0.1, 0.2, 0.25, 0.5, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を5分間に10ml注入した。0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/5$ 分, 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/5$ 分の注入によって骨盤神経活動は増加し, 用量の増加につれてその反応は増強した。近側結腸の運動は0.1~0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/5$ 分の注入で軽度の高進した。その1例を図5に示す。なお, pentagastrin の静脈内投与による骨盤神経活動の増加は, 両側頸部迷走神経の切断後に消失したが, 結腸運動の高進効果は残存した。

2) CCK-PZ の効果

6頭のイヌで, CCK-PZ の0.25, 0.5, 0.75, 1 U/kg を3分間で静脈内に投与し, 骨盤神経活動および結腸運動に対する効果を検討した。その1例が図6に示される。0.25 U/kg の投与によ

り骨盤神経活動の頻度増加および胆嚢内圧の上昇が引き起こされ, その効果は用量依存性に増強した。なお, 近側および遠側結腸の運動高進が0.5 U/kg以上で認められた。迷走神経切断後には, 骨盤神経活動の増加反応は認められなくなったが, 胆嚢内圧上昇, 結腸運動高進効果は残存した。

3) secretin の効果

3頭のイヌで secretin 0.25, 0.5 U/kg を3分間で静脈内に投与したが, 骨盤神経活動に認むべき反応は引き起こされなかった。

考 察

この実験で得られた新発見の概要は塩酸による胃の粘膜刺激によって大多数の例で骨盤神経直腸枝の遠心性活動が反射的に増加し, 上部小腸粘膜刺激によっては逆に減少するというものである。したがって, この結果は食物摂取に際

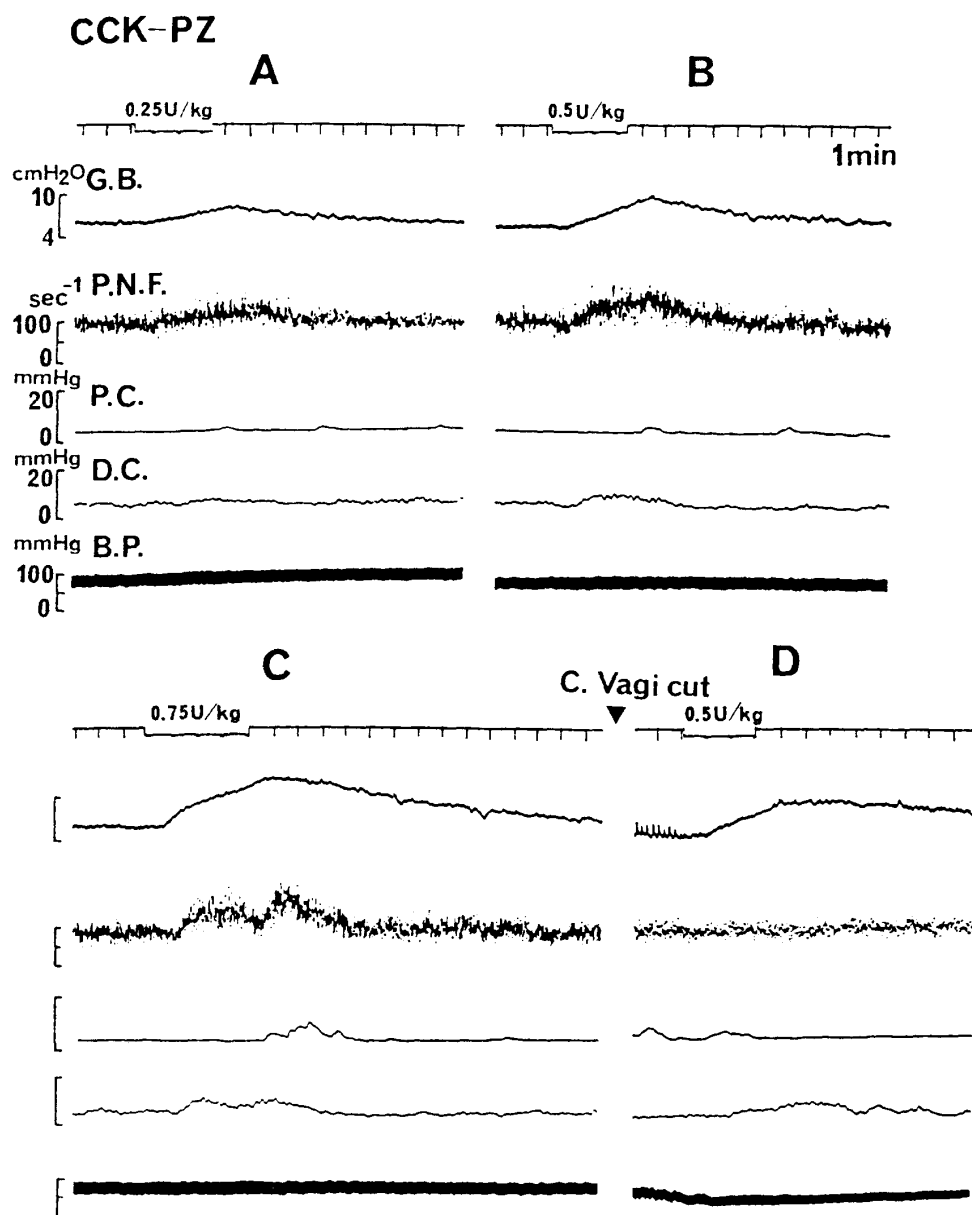


Fig. 6 Increased pelvic outflow induced by i. v. injection of CCK-PZ and effect of vagotomy on the response. A, B, C, effect of CCK-PZ before vagotomy ; D, after vagotomy. No increase of pelvic outflow was induced by i. v. injection of CCK-PZ after vagotomy. The abbreviations are the same in figure 3.

して胃粘膜を刺激する摂取物質は迷走神経を求心路、骨盤神経を遠心路として反射的に大腸運動を促進する可能性があることを示唆する。先に私達は胃の伸展刺激で、迷走神経を求心路、骨盤神経を遠心路とした胃—大腸反射により骨盤神経活動の増加が引き起こされることを示し、さらにこの反射は橋の排便反射中枢を介して発現することを明らかにした¹⁴⁾。今回の胃粘膜刺激

による骨盤神経活動の増加反応も類似の中枢を介して発現すると考えられるが、これらについてはさらに研究する必要がある。

さらに、小腸伸展刺激によっては迷走神経を求心路として骨盤神経活動は増加することを以前報告したが¹⁶⁾、今回の十二指腸・空腸粘膜の塩酸およびオレイン酸ナトリウム液による刺激によっては大部分の例で骨盤神経活動は逆に抑制

された。両側頸部迷走神経の切断後には自発の骨盤神経活動が減少した状態になるので、この抑制反応が迷走神経を介するのかどうかは十分明らかではない。十二指腸粘膜の塩酸による刺激が secretin 放出を引き起こすことは Bayliss and Starling¹⁷⁾のイヌでの研究以来よく知られた事実である。そこで secretin を静脈内投与してその効果を検討したが、骨盤神経活動に認むべき変化は発現しなかった。したがって、小腸内塩酸注入による骨盤神経活動の減少は少なくとも secretin によるものではない。

摂食後の大腸運動高進の原因として胃相における胃—大腸反射の他に、小腸相としての小腸粘膜より放出されるホルモン、ことに CCK-PZ の関与が提唱されている¹⁸⁻²¹⁾。この実験では外因性に CCK-PZ を静脈内投与することにより、0.25 U/kg/3分以上で骨盤神経活動の増加が発現し、両側頸部迷走神経の切断によってその反応が消失することが示された。したがってこの反応は迷走神経を求心路として発現すると考えられる。また十二指腸へのアミノ酸、ことに L-phenylalanine, L-tryptophane, あるいはオレイン酸の注入は CCK-PZ の放出を引き起こすことが知られている^{19,22-24)}。しかし、今回の実験で L-phenylalanine の注入によっては骨盤神経活動に認むべき変化が引き起こされなかった。この結果は内因性 CCK-PZ の放出量が少ないためか、あるいは他の物質が同時に放出されるためかどうかは明らかでない。

pentagastrin の静脈内投与によって骨盤神経活動が増加し、その効果が両側頸部迷走神経の切断によって消失することが初めて明らかにさ

れた。しかし、この反応は薬理的量で起こる反応であり、摂食後の gastrin 分泌の増加量では大腸運動、骨盤神経活動の増加を引き起こす原因とはなりにくいと推察される。しかし、大腸運動の高進にたいし、gastrin の関与を主張する研究者もある^{25,26)}。

総 括

1. 除脳イヌを用い、消化管粘膜の化学的刺激によって起こる大腸への骨盤神経の活動の反射反応について研究した。
2. 骨盤神経の遠心性活動および近側・遠側結腸の運動は胃内への塩酸液 (0.05-0.1 N) の注入によって促進された。この反応は両側頸部迷走神経の切断後には消失した。
3. 十二指腸内への同濃度塩酸液および 1-5% のオレイン酸ナトリウム液の注入によっては骨盤神経活動は抑制された。
4. 骨盤神経活動はペンタガストリン (0.2-1 μ g/kg/5分) および CCK-PZ (0.25-1 U/kg/3分) の薬理的量の静脈内投与によって増加した。この反応は、両側迷走神経の切断後には消失した。
5. セクレチン (0.25, 0.5U/kg/3分) の静脈内投与によっては骨盤神経活動に変化が認められなかった。
6. これらの結果から、胃粘膜の化学的刺激は迷走神経を求心路とし、骨盤神経を遠心路とする胃—大腸反射を引き起こす一因として作用することが示された。さらに、小腸粘膜からの反応についても論議された。

文 献

- 1) Macewen W (1904) The function of the caecum and appendix. *Brit Med J* **2**, 873-878.
- 2) Herz AF, Newton A (1913) The normal movements of the colon in man. *J Physiol (Lond)* **47**, 57-65.
- 3) Barclay AE (1915) Radiological studies of the large intestine. *Brit J Surg* **2**, 638-652.
- 4) Hines LE, Lueth HC, Ivy AC (1929) Motility of the rectum in normal and in constipated subjects. *Arch int Med* **44**, 147-152.
- 5) Welch PB, Plant OH (1926) A graphic study of the muscular activity of the colon, with special reference to its response to feeding. *Am J Med Sci* **172**, 261-268.

- 6) Barcroft J, Steggerda FR (1932) Observations on the proximal portion of the entericized colon. *J Physiol (Lond)* **76**, 460—471.
- 7) Larson LM, Barger JA (1933) Physiology of the colon. *Arch Surg* **27**, 1—50.
- 8) Douglas DM, Mann FC (1940) The gastro-ileac reflex : Further experimental observations. *Am J Digest Dis* **7**, 53—57.
- 9) Snape WJ, Wright SH, Battle WM, Cohen S (1979) The gastrocolic response : Evidence for a neural mechanism. *Gastroenterology* **77**, 1235—1240.
- 10) Junien JL, Gue M, Pascaud X, Fioramonti J, Bueno L (1990) Selective stimulation of colonic motor response to a meal by σ -ligands in dogs. *Gastroenterology* **99**, 684—689.
- 11) Galapeaux EA, Templeton AD (1937) The influence of filling of the stomach on the colon motility and defecation in the dog. *Am J Physiol* **119**, 312—313.
- 12) Semba T (1954) Studies on the gastro-colic reflexes. *Hiroshima J Med Sci* **2**, 329—333.
- 13) 足立 勲 (1959) 胃—大腸反射について, *日本生理誌*, **21**, 386—396.
- 14) 岡田博匡, 深井喜代子 (1979) イヌの胃—大腸反射に対する橋排便反射中枢の役割, *自律神経*, **16**, 230—236.
- 15) 岡田博匡, 福田博之, 山根正信 (1975) イヌの直腸—直腸反射における骨盤神経の遠心性活動, *自律神経*, **12**, 278—287.
- 16) 岡田博匡, 深井喜代子 (1979) イヌの小腸—大腸反射に対する橋排便反射中枢の役割, *自律神経*, **16**, 307—313.
- 17) Bayliss WM, Starling EH (1902) The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol (Lond)* **28**, 325—353.
- 18) Holdstock DJ, Misiewicz JJ (1970) Factors controlling colonic motility : Colonic pressures and transit after meals in patients with total gastrectomy, pernicious anaemia or duodenal ulcer. *Gut* **11**, 100—110.
- 19) Meshkinpour H, Dinoso VP, Lorber SH (1974) Effect of intraduodenal administration of essential amino acids and sodium oleate on motor activity of the sigmoid colon. *Gastroenterology* **66**, 373—377.
- 20) Renny A, Snape WJ, Sun EA, Richard L, Cohen S (1983) Role of cholecystokinin in the gastrocolic response to a fat meal. *Gastroenterology* **85**, 17—21.
- 21) Christensen J (1987) Motility of the colon. In : Johnson LR (ed) *Physiology of the gastrointestinal tract*. 2nd Ed Vol 1. Raven Press, New York, pp 683—684.
- 22) Meyer SH, Grossman MT (1972) Comparison of D- and L-phenylalanine as pancreatic stimulant. *Am J Physiol* **222**, 1058—1063.
- 23) Konturek JJ, Radecki T, Thor P, Dembinski A (1972) Release of cholecystokinin by amino acids. *Proc Soc Exp Biol Med* **143**, 305—309.
- 24) Singer MV (1983) Latency of pancreatic fluid secretory response to intestinal stimulants in the dog. *J Physiol (Lond)* **339**, 75—85.
- 25) Connell AM, Logan CJH (1967) The role of gastrin in gastroileocolic responses. *Am J Dig Dis* **12**, 277—284.
- 26) Snape WJ, Matarazzo SA, Cohen S (1978) Effect of eating and gastrointestinal hormones on human colonic myoelectrical and motor activity. *Gastroenterology* **75**, 373—378.