

実験的糖尿病ラットにおける 消化管運動の生理学的研究

新潟大学医学部生理学第二教室（主任：本間信治教授）

唐木田 丈夫

Physiological Studies on Motor Activity of Gastrointestinal
Tract in Experimental Diabetic rats

Takeo KARAKIDA

Department of Physiology, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Shinji HOMMA)

In order to elucidate the physiological mechanisms of diabetic gastrointestinal disorders, isolated gastrointestinal segments of streptozotocin diabetic rats were studied in vitro from the following viewpoint, i.e., the size, motor activities, passive physical properties, drug-induced contractility and transmitter contents.

- 1) Diabetic rats had longer small and large intestine than normal. Wet weight of the diabetic duodenum, jejunum, ileum, colon and caecum was heavier than that of normal. Stomach weight was similar between diabetic and normal rats.
- 2) Motor activities were examined by recording the changes in frequency and amplitude of spontaneous intraluminal pressure of isolated preparations, as well as those in electromyographs with suction electrodes. Frequency of the diabetic upper intestine, especially of the duodenum, was significantly lower than that of normal. Amplitude of intraluminal pressure in the diabetic jejunum and caecum was smaller than that of normal. These results suggested the pacemaker disorders in diabetic preparations.
- 3) Acetylcholine and substance P induced-contraction of the diabetic duodenum, jejunum and ileum was smaller than that of normal, both in longitudinal and circular muscle preparations. However, colonic responsiveness to acetylcholine and substance P was similar between diabetic and normal preparations.
- 4) Substance P and somatostatin contents in gastrointestinal tract were determined by radioimmunoassay. Substance P and somatostatin content per wet weight was increased in the diabetic corpus of stomach. Substance P was decreased in the ileum and caecum and somatostatin was decreased in the caecum.

Reprint requests to: Takeo KARAKIDA,
Department of Physiology, Niigata University
School of Medicine, Niigata City, 951 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部生理学第二教室
唐木田 丈夫

- 5) Passive mechanical properties were compared by recording pressure-volume relationships of the isolated gastrointestinal tracts by infusing Tyrode's solution into them. Maximal volume infused was larger in diabetic than in normal preparations even after corrected for length and wet weight. Therefore, compliance or distensibility was higher in diabetic than in normal preparations.

In conclusion, disorders of diabetic gastrointestinal tract were suggested to be due to pacemaker disorders, higher compliance, decreased drug-responsibility and transmitter content.

Key words: 1) streptozotocin diabetic rats, 2) gastrointestinal tract, 3) motor activity, 4) compliance, 5) transmitters.

ストレプトゾトシン糖尿病, 消化管運動, コンプライアンス, 伝達物質.

緒 言

糖尿病患者にはしばしば嘔吐, 下痢, 便秘などの胃腸障害がみられ, X線と造影剤による観察で, 胃からの排出遅延や腸での通過時間の延長が報告されている^{1)~5)}. これらの消化管運動障害は糖尿病性の自律神経障害が原因とされているが, 糖尿病の消化管障害は消化管を支配する自律神経障害にとどまらず管壁内の内在性神経系(アウエルパッハ, マイスナー神経叢)にも現れ, 神経線維の変性, 神経叢中のニューロン数の減少, 伝達物質濃度の変化などがヒト, 実験動物で認められている^{6)~9)}. 神経系以外にも絨毛の変性, リンパ球の集合, 血管の病変, 粘膜層の肥厚, 平滑筋層の減少などさまざまな消化管組織の変化が観察されている^{7)10)~12)}. 糖尿病によるこれらの消化管の変化が消化管運動にも多くの影響を与えると考えられる. そこで, ストレプトゾトシン(STZ)糖尿病ラットの消化管をできるだけ, 中枢神経系や外来神経からの影響なしに自発運動と薬物, アセチルコリン(Ach)とP物質(substance P)に対する反応を *in vitro* で観察し壁内ソマトスタチン, P物質濃度を測定, 管壁の伸展性の変化を調べ消化管運動機能との関連を考察した.

方 法

1) 糖尿病の作成

7週令のラット(体重200~240g)を購入, 糖尿病はストレプトゾトシン(シグマ)をクエン酸緩衝液(50mM, pH=4.4)に溶解し, 軽いエーテル麻酔下, 尾静脈から体重1kg 当り 60mg の量で注射して作成した. 対照群のラットには同量のクエン酸緩衝液を尾静脈より注射した.

2) 消化管の自発運動の観察

標本の作成

ラットを断頭後採血してすぐに消化管を取り出しタイロード液中で小腸と大腸の長さを測定した. さらに消化管を胃と長さ4cm ずつの十二指腸, 空腸, 回腸, 近位結腸に切り分け内容物を洗い流してから実験開始まで水

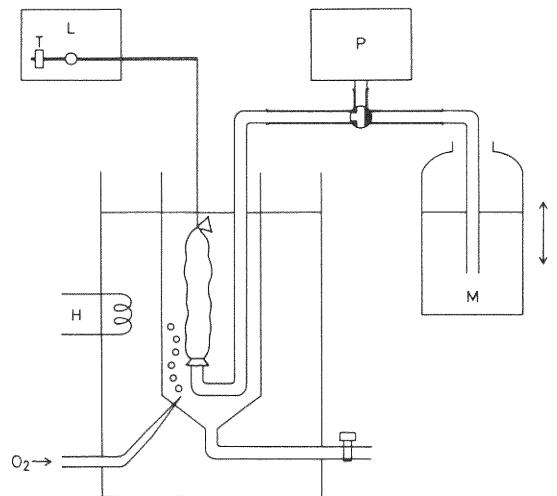


図1 摘出小腸の自発運動記録法の略図. 標本の口側を等張性トランスデューサー(L)のアームにつないだ糸で縛り長軸方向の長さの変化を記録する. 標本の肛門側にガラス管を挿入し, ビニールチューブと三方活栓で圧トランスデューサー(P)とマリョットビン(M)に接続する. 三方活栓の操作で標本内をマリョットビンにつなぎ負荷内圧を調節した後, 圧トランスデューサーにつなぎ標本の内圧を記録する.

T: 1g の負荷用の重り

H: 37°C に保つためのヒーター

冷タイロッド液中に保存した。タイロッド液の組成は NaCl 138mM, KCl 3.4mM, CaCl₂ 1.3mM, MgCl₂ 1.2mM, NaHCO₃ 21mM, NaH₂PO₄ 0.6mM, ブドウ糖 10mM であった。保存しておいた消化管の肛門側にタイロッド液を満たしたガラス管を挿入し、糸で縛り固定した。ガラス管にはタイロッド液を満たしたビニール管と三方活栓で圧トランスデューサー (LPU-0.1A, 日本光電) とマリOTTピンに連結した。消化管の口側は糸で縛り、糸の端は等張性トランスデューサー (TD-1125, JD-1125, 日本光電) のアームに固定した (図1)。標本は酸素を通した37℃のタイロッド液中に約1時間インキュベート後、内圧と長さの変化を記録した。マリOTTピンを上昇させ三方活栓を開くことにより標本内圧を上昇させてその効果も合わせて観察した。

結果の分析

記録した内圧波はコンピューター (PC9801 NEC) を使用し高速フーリエ変換によるパワースペクトルと振幅分析にかけ自発収縮波の頻度と振幅を求めた。

消化管から筋電図の記録

消化管の漿膜側の管壁より Suction electrode を介し生体電気用増幅器 ($\tau=2\text{sec}$) で筋電図を記録し、同時に自発収縮を前述の如く記録した。

3) 消化管ソマトスタチンとP物質の測定

抽出

ストレプトゾトシン投与後1ヶ月のラットを消化管を摘出し、胃体部、胃底部、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、近位結腸に切り分け洗浄後ドライアイスアセトンで急速に凍結した。各標本に10倍量のアセトンを加えホモジェナイザーで破碎し、4℃, 3,000rpm で20分間遠心分離を行った。分離した上清を石油エーテルで脱脂後凍結乾燥させ、10mM リン酸緩衝液 (NaCl 140mM, EDTA 25mM, ウシ血清アルブミン0.1%, FOY 1mM を含む) で溶解し凍結させて保存した。

測定

測定は伊藤ら¹³⁾の方法に従いラジオイムノアッセイにより行った。適当にリン酸緩衝液で希釈した未知試量または標準溶液 100 μl に抗血清 (ソマトスタチン: 1/70,000, P物質: 1/20,000) 100 μl , 上記のリン酸緩衝液 200 μl , トラジロー 50 μl , ¹²⁵I-(Tyr)⁸-P物質または ¹²⁵I-(Tyr)¹¹-ソマトスタチン溶液 100 μl を加えて 4℃, 48時間インキュベートした。

4) アセチルコリン (Ach) とP物質に対する消化管の収縮反応

管状縦走筋

STZ 投与1ヶ月後のラットから摘出した管状の十二指腸、空腸、回腸、大腸の一端を糸で縛りJ字型のガラス棒の先端につなげてから酸素を通した37℃のタイロッド液中に沈めた。標本の他端も糸で縛り、糸の端は等張性トランスデューサー (TD-1125, 日本光電) のアームに結んで長軸方向の変化を記録した。

縦走筋 1/2 標本

管状標本を長軸方向にハサミを入れ二分し片側を除いて縦走筋 1/2 標本とした。

輪走筋標本

別の管状標本を用い腸間膜との結合部位を長軸方向に沿って切り開き、長軸と垂直に 5mm 間隔で左右交互に長さ 5mm の切込みを入れた。この両端を縦走筋標本と同様にガラス棒と等張性トランスデューサーのアームに糸でつなぎタイロッド液中に沈めた。これらの標本

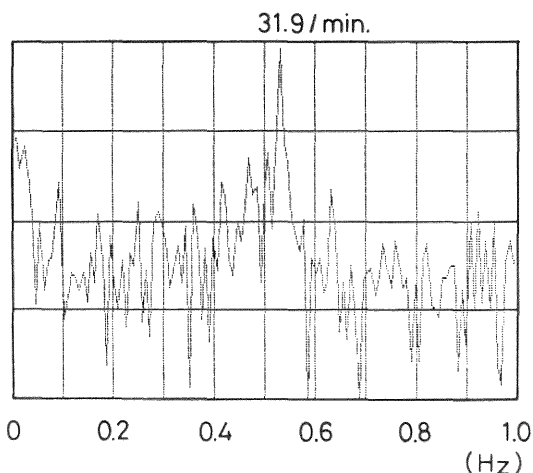
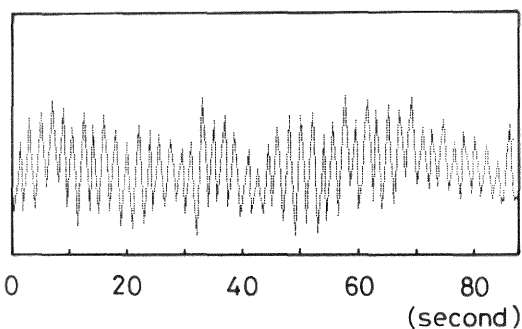


図2 正常十二指腸の内圧変化の1例とそのFFTによるパワースペクトル

縦軸: パワーの対数表示

横軸: 周波数 0.1Hz/1div

は30分以上酸素を通した37℃のタイロッド液中に放置後、長さを3cmになるように切りそろえ、自発運動を記録、さらにAchとP物質溶液を最終濃度が1, 10, 300, 500, 1000, 5,000nMになるようにタイロッド液中に滴下し長軸方向の長さの変化を記録した。反応記録後標本を数回タイロッド液で洗い15～30分間放置し次の投与を試みた。

4) 消化管コンプライアンスの測定

STZ注射後2～3ヶ月のラット消化管を胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、大腸に分けた。それぞれの標本の肛門側にタイロッド液を満たしたガラス管を挿入後糸で縛って固定し、口側は標本の長さが3cmになるように糸で縛り固定せずにおいた。胃と盲腸の口側はそれぞれ噴門と回盲弁の部位で結紮した。ガラス管の他端はやはりタイロッド液を満たしたビニールチューブと三方活栓で圧トランスデューサー (LPV-0.1A, 日本光電) と注射筒に連絡した。注射筒でタイロッド液を段階的に、小腸標本では0.2ml、大腸標本では0.5ml、胃標本では2ml、盲腸標本では5mlずつ注入し、注入毎に標本の内圧、腸管標本の長さ直径をディバイダーで測定した。これらの操作は標本が破裂するか標本内の液の漏出がみられるか、圧がプラトーに達するまで続けられた。

結 果

糖尿病ラットの一般的な特徴

体重が平均320gの8週令ラットにストレプトゾトン (STZ) 60mg/kg (体重) を尾静脈より注射すると数日のうちに多飲、多尿、多食がみられるようになった。

注射1ヶ月後に同じ週令の正常ラットと比較してみると、正常ラットでは1ヶ月間で約150gの体重増加があったのに対して糖尿病ラットの体重増はみられなかった。糖尿病ラットの血糖値は平均750mg/dlと正常ラットの155mg/dlに比べて著しい上昇を示していた (表1)。

断頭後に開腹してみると糖尿病ラットの消化管は正常に比べて全体的に大きく、また充血がみられ、内容物が多量につまっている箇所があり、殊に盲腸で著しかった。小腸と大腸を切り出しタイロッド液を入れたバットの中で長さを測定すると糖尿病ラットのものは正常に比べてどちらも有意に長かった。長さ当りの湿重量でもすべての部位の小腸と大腸で糖尿病群に有意な増加がみられ、特に十二指腸と空腸で顕著であった。糖尿病群消化管のうちで盲腸が最も大きな湿重量の増加を示し約2倍半にも達していたが、胃は肥大傾向がなく湿重量も正常に比べて有意な差がみられなかった (表1)。

自発内圧変化としての運動波の振幅

糖尿病標本の自発収縮波は正常に比べて波形が不規則で振幅が小さい傾向があり、負荷内圧が0, 3, 6cmH₂Oの時の空腸は正常群に比べ有意な振幅の減少が観察された。自発収縮波の長さの変化の振幅は、縦走筋標本の管状、1/2標本ともに糖尿病群と正常群の間に差がみられなかったが、輪走筋標本では糖尿病標本が正常に比し小腸のすべての部位で有意に減少していた。

自発収縮波の頻度

自発内圧変化は振幅に比べて固体差、時間経過、負荷内圧の変化などによる変動が少なく比較的安定して記録できた。Alvarez¹⁴⁾以来よく知られているとおり正常小

表1 STZ投与1ヶ月のラットと正常ラットの比較
(値は 平均値±標準誤差)

	正常群 (n=5)	糖尿病群 (n=5)	P (t-test)
体重 (g)	462 ±17.7	316.0± 9.8	<0.001
血糖値 (mg/dl)	155.0± 3.7	752.2±55.7	<0.001
小腸の長さ (cm)	59.8± 1.7	86.8± 3.3(n=6)	<0.001
大腸の長さ (cm)	9.8± 0.7	13.8± 0.9(n=6)	<0.01
湿重量			
十二指腸 (g/cm)	0.147±0.009	0.220±0.003	<0.001
空腸 (g/cm)	0.113±0.008	0.196±0.014	<0.01
回腸 (g/cm)	0.101±0.003	0.128±0.009	<0.05
大腸 (g/cm)	0.137±0.009	0.177±0.008	<0.01
胃 (g)	1.51 ±0.07	1.57 ±0.03	NS
盲腸 (g)	1.10 ±0.07	2.85 ±0.19	<0.001

腸の自発収縮頻度は十二指腸で33回/分と最も高く空腸、回腸と、肛門側へ移行するにつれて低下し(図3)この勾配は長さの変化で記録した縦走筋や輪走筋標本でも認めることができた。糖尿病標本の自発収縮(内圧変化)頻度を正常のそれと比較すると、特に小腸で個体間のばらつきが大きく負荷内圧の変化にも影響されやすい傾向があった(図3)。糖尿病標本の最も顕著な特徴は上部小腸の自発収縮頻度の低下であり(図3)、内圧変化の

記録でも縦走筋、輪走筋標本を用いた長さの変化の記録でも明らかであった。

筋電図の記録

自発収縮波(内圧変化)を記録している小腸標本に吸引電極を密着し電位変化を記録すると振幅が1mV程度の徐波が記録できた。徐波は内圧変化の波と同期しており、その頂上にスパイク波が記録できる場合もあった(図4)。筋電図でも糖尿病群で徐波の頻度が低下してい

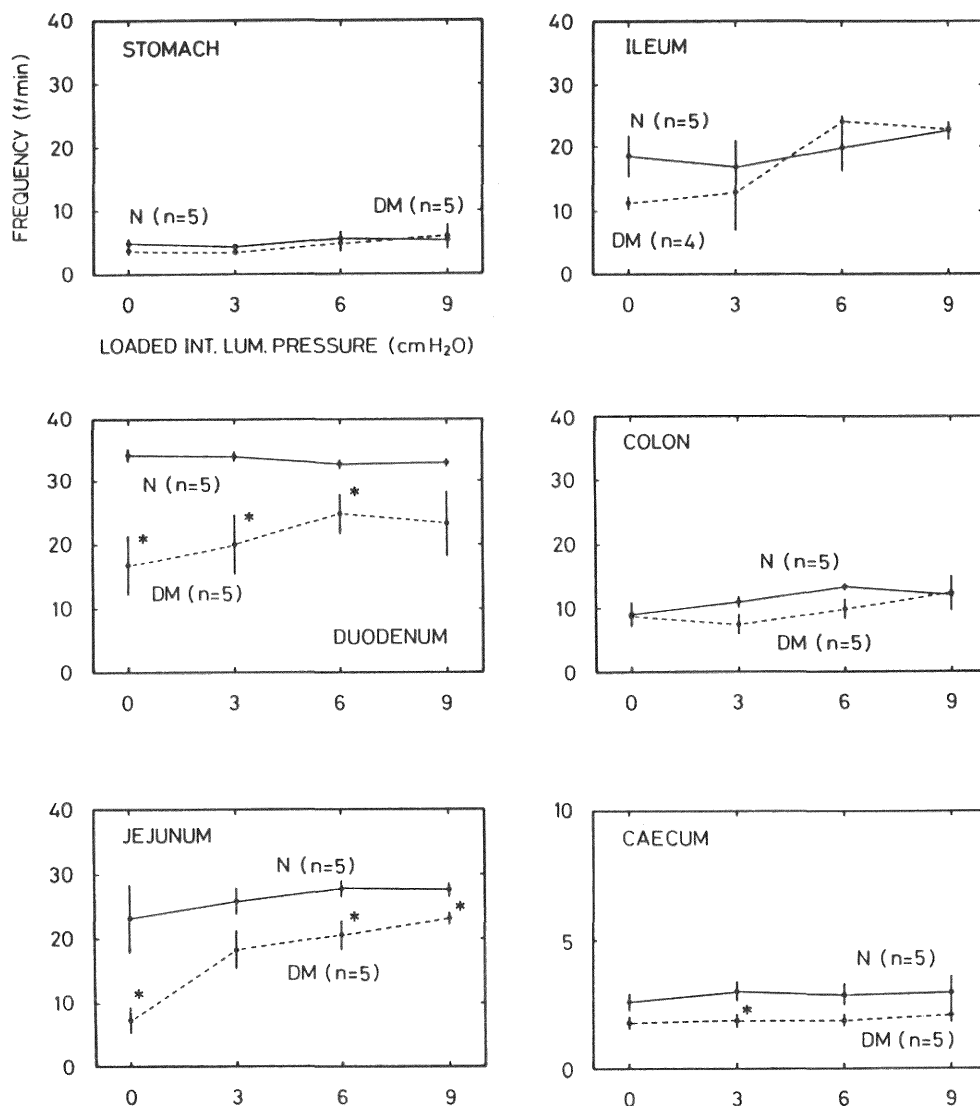


図3 負荷内圧 0, 3, 6, 9cm 水柱時(横軸)の自発運動(内圧変化)頻度(縦軸)

N: 正常ラット標本 (n=5), DM: 糖尿病ラット標本 (n=4 または 6)
値は平均値±標準偏差, * P<0.05 (t-test)

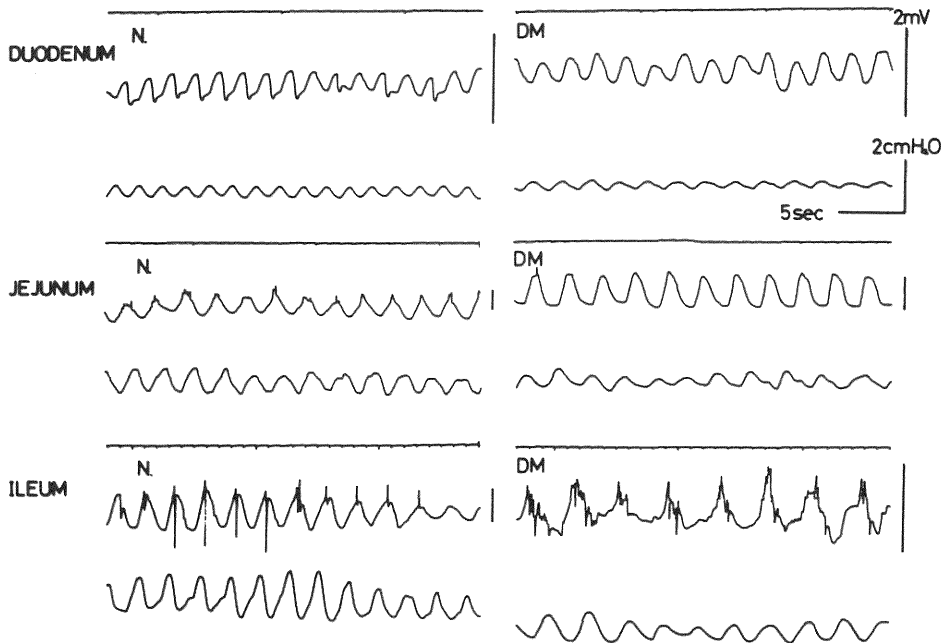


図 4 吸引電極による小腸筋電図（上）と腸管内圧変化（下）の同時記録。校正の縦線はそれぞれ 2mV と 2cm H₂O を示す。増幅器の（時定数）= 2sec.

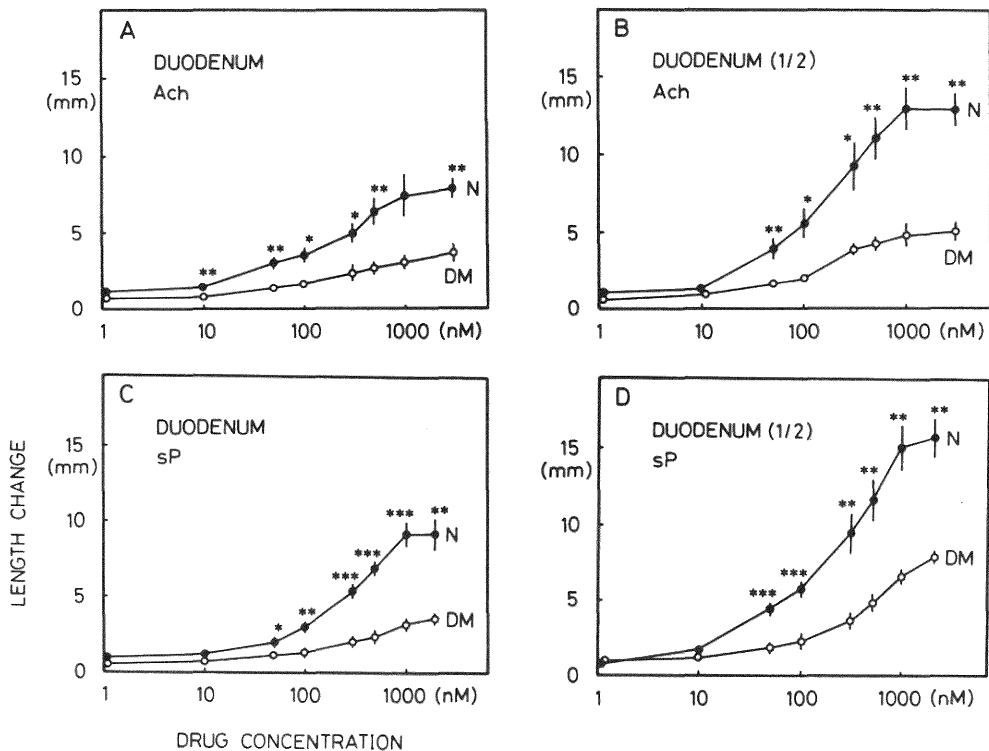


図 5 アセチルコリン (ACh) または P 物質 (SP) による消化管長軸方向収縮反応の投与量-反応曲線

横軸：薬物濃度（対数表示）。●：正常ラット標本，○：糖尿病ラット標本。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (t-test).

るのが確かめられた。

腸管縦走筋、輪走筋標本のアセチルコリンと P 物質に対する反応

収縮反応は糖尿病、正常標本ともにアセチルコリン (Ach) で 3,000~5,000nM, P 物質では 1,000nM の濃度においてプラトーに達した。一般に小腸では縦走筋、輪走筋標本ともに糖尿病群は正常群に比べて Ach または P 物質に対する収縮反応が減少しているが、大腸では有意差がみられなかった。同じ縦走筋標本でも 1/2

分割標本は管状標本に比べて薬物に対する反応が大きく、特に小腸では約2倍の最大収縮反応を示した (図5)。

消化管の P 物質とソマトスタチン濃度

正常消化管の湿重量当りの P 物質濃度は胃底部で高く、小腸では口側から肛門側へ移行するにつれて上昇し回腸で最も高くなっていた。STZ 投与1ヶ月後の糖尿病消化管の P 物質濃度は正常群と比べて胃体部で有意な増加がみられ、回腸と盲腸では減少を示していた (図6)。正常消化管のソマトスタチン濃度は胃体部でも最も高く、

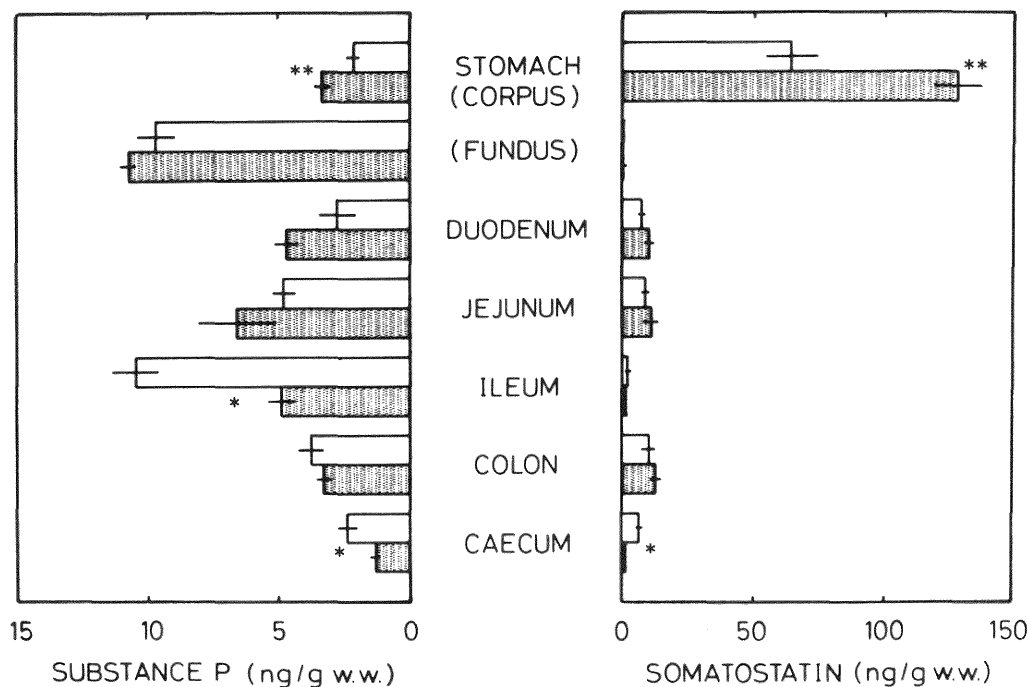


図6 STZ 投与1ヶ月後の消化管湿重量当りの P 物質とソマトスタチン濃度

□: 正常ラット, ■: 糖尿病ラット (平均値 ± 標準偏差). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Mann-Whitney の U-test).

表2 糖尿病と正常の消化管標本の最大容量
(腸管標本は切り出しの時点で長さ3cm)

		正常群	糖尿病群	P (t-test)
十二指腸	(ml)	1.32 ± 0.13 (n=5)	2.62 ± 0.18 (n=5)	<0.001
空腸	(ml)	2.58 ± 0.08 (n=5)	3.55 ± 0.20 (n=5)	<0.01
回腸	(ml)	2.95 ± 0.24 (n=5)	5.21 ± 0.61 (n=4)	<0.05
大腸	(ml)	4.01 ± 0.54 (n=5)	6.22 ± 0.69 (n=5)	<0.05
胃	(ml)	34.0 ± 1.7 (n=5)	50.4 ± 3.4 (n=5)	<0.01
盲腸	(ml)	24.0 ± 1.0 (n=5)	68.3 ± 4.4 (n=3)	<0.01

胃底部で最も低かった。糖尿病群消化管では正常群と比べて胃体部で約2倍の増加を示し、盲腸では逆に減少がみられた(図6)。一方、大腸ではP物質、ソマトスタチン濃度ともに有意差は見られなかった。

消化管壁の伸展性

タイロド液の注入によって消化管標本内の容量を増加させるに従って標本内圧は上昇していくが、糖尿病標本ではすべての部位で正常に比べて内圧の上昇が小さかった。標本の最大容量を比較しても胃、十二指腸、空腸、

回腸、大腸、盲腸とすべての部位で糖尿病群が有意に大きく(表2)、標本の湿重量当りに換算しても同様な結果が得られた。

糖尿病と正常消化管壁の伸展性の比較にはコンプライアンスを指標とした。方法としては、まず個々の標本の容量-内圧関係を $V=aP^b$ (V :消化管標本内容量, P :標本内圧, a, b :定数)の式に適合させ回帰式を求めた。消化管標本は容量-内圧関係が直線を示さず、糖尿病と正常標本では最大容量も異なるので、最大容量の1/4、

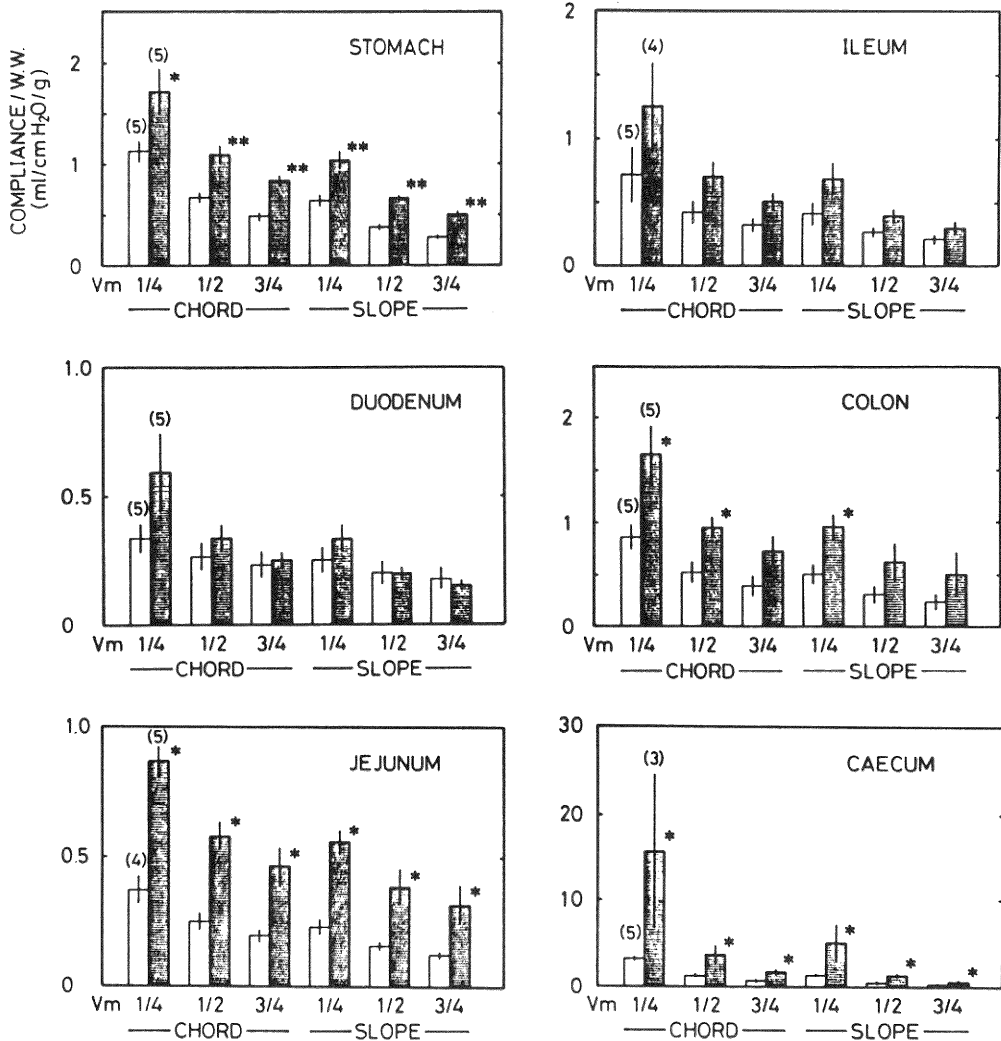


図7 標本最大注入容量の1/4, 1/2, 3/4の容量(横軸)における湿重量当りのコンプライアンス(縦軸)

□: 正常ラット標本, ■: 糖尿病ラット標本(平均値±標準誤差, $n=4-5$, 糖尿病盲腸 $n=3$). * $P<0.05$, ** $P<0.01$ (Mann-Whitney の U-test).

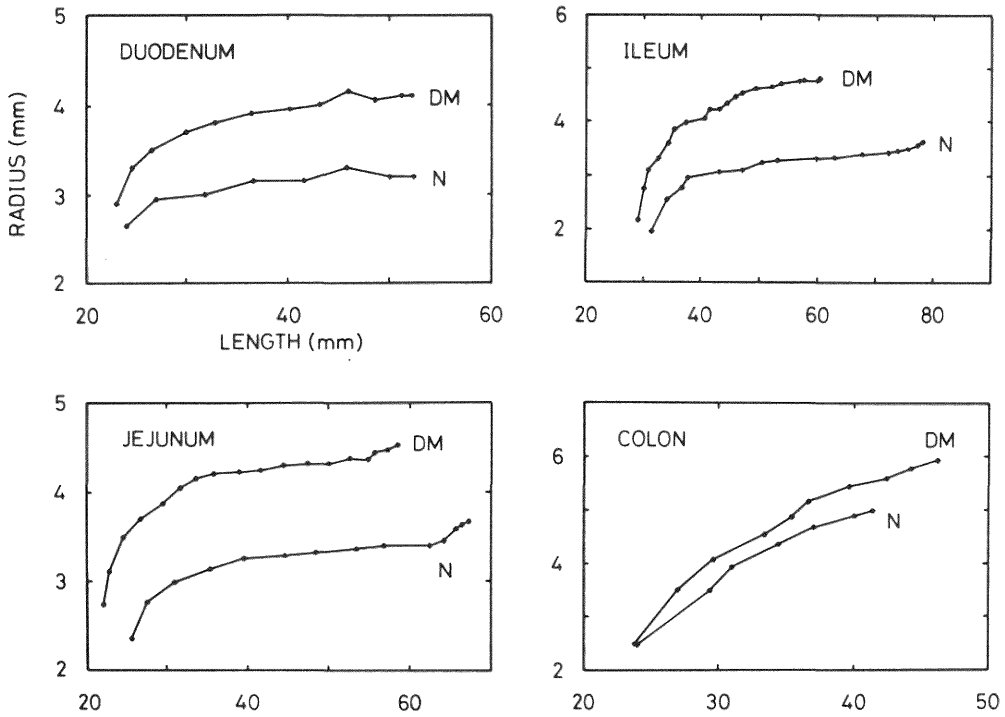


図8 正常ラット (Normal) と糖尿病ラット (DM) 遊離腸管の長さ一半径関係
各点はある容量における標本群 $n=5$ の長さの平均値 (横軸) と半径の平均値 (縦軸) を示す。

1/2, 3/4 のときのコードコンプライアンス (V/P), スローコンプライアンス (dV/dP), を求めた。さらに湿重量当りのコンプライアンスに補正した。湿重量当りのコンプライアンスと比較しても盲腸で最大値を示し、胃、大腸、回腸とそれに続いた。いずれの部位でも糖尿病標本のコンプライアンスは正常と比べコードコンプライアンス、スローコンプライアンスともに大きく、有意な増大は胃、空腸、大腸、盲腸でみられた (図7)。

腸管標本の各容量における半径と長さの平均値をそれぞれ縦軸と横軸にプロットしてみると、正常小腸の標本は容量の増大につれて円周方向よりも長軸方向に伸びやすい傾向がみられた (図8)。糖尿病の小腸は正常群と比べると円周方向への伸展性も高く長軸方向にはむしろ正常群より低い傾向があり、このことは特に回腸で顕著であった (図8)。

考 察

消化管の運動性

消化管の自発運動の自動能は消化管自身が保有すると

考えられているが、その実体 (発生源) についてはまだ明らかにされていない。消化管壁に記録用電極を付着すると生体内でも遊離標本でも同様に徐波とスパイク波の二種類の電位変化が記録できる。徐波は basic electric rhythm (BER) または pacesetter potential と呼ばれ、消化管の自発収縮の頻度を規定しているとされ、小腸ではその頻度が十二指腸で最も高く、肛門側へ移行するにつれて低下していく¹⁴⁾¹⁵⁾。一方スパイク波は徐波のピーク付近に発生し、その数が消化管の収縮の強さを規定しているとされるが¹⁶⁾、収縮の際、必ずしもスパイク波が必要ではなく徐波だけでも収縮が生じるという報告もある¹⁷⁾。今回の実験でも糖尿病ラットの上部消化管の自発内圧変化は徐波と同期しており、正常群より徐波および内圧変化頻度ともに低下していたので、糖尿病の自発運動頻度の低下は徐波の発生機構の異常にあると考えられる。また、消化管の徐波の頻度はアシドーシス、低温、代謝阻害剤の投与などによって低下することから^{18)~21)}糖尿病による上部小腸の自発運動頻度の低下は、糖尿病による消化管のエネルギー代謝の異常によることも

想像しうる。

今回の実験では自発内圧変化を記録したが、もう1つの糖尿病消化管運動の特徴は負荷内圧によって記録される内圧変化の頻度が影響を受けやすいことであろう(図3)。図3では負荷内圧を3または6cmH₂O以上に上げると糖尿病小腸の内圧変化頻度が上昇する傾向が特に空腸と回腸でみられる。HukuharaとFukuda²²⁾は正常モルモットの小腸標本で、内圧上昇によって自発収縮の頻度に変化はないが振幅が増大し規則正しい波形になると報告しており、我々のラットの標本でも同様な所見を得た。しかも糖尿病ラット小腸の標本は正常に比べると低内圧時の波形が特に不規則な印象があり、このことが波形処理(FFTによるパワースペクトル)に影響している可能性がある。正常群に比べて糖尿病標本の波形が低内圧時において不規則なのは、1) 圧受容器を含む内在神経の異常、2) 消化管のコンプライアンスの上昇、3) 平滑筋の収縮性の低下などにより低内圧では平滑筋の動きが内圧変化として反映されにくいことなどが想像される。しかしながら、遊離縦走筋、輪走筋標本の長さ変化を記録しても頻度の減少がみられた。

神経系の変化

Nowakら²³⁾によれば、糖尿病ラット小腸の縦走筋標本のフィールド刺激によるアトロピン感受性の収縮が減少しており、それがテトロドトキシン(TTX)投与によって正常標本との差がなくなることから、糖尿病による縦走筋標本の収縮減少は神経原性であり神経-平滑筋伝達の異常が原因であることを示唆している。さらにLincoln¹¹⁾らは回腸コリンアセチルトランスフェラーゼ(CAT)活性の長さ当りの増加、アセチルコリンエステラーゼ活性の蛋白重量当りの減少と長さ当りの増加、大腸CAT活性の蛋白重量及び長さ当りの増加を示した。我々の結果では、糖尿病ラット小腸は縦走筋標本、輪走筋標本ともに、いずれの部位の標本でもアセチルコリン(Ach)だけでなくP物質に対する収縮反応の低下がみられたが、大腸標本では糖尿病と正常との間に差がなく、消化管部位によって糖尿病障害に差があることが示唆される。

糖尿病による消化管神経系の変化はAch以外の伝達物質に対しても組織化学的、神経化学的に多くの研究がなされておりアドレナリン、セロトニン、P物質、vasoactive intestinal polypeptide (VIP)、ソマトスタチンなどの変化が報告されている^{9,11,12,24,25)}。このうち特に消化管運動に重要な伝達物質として平滑筋を収縮させるP物質²⁶⁾と弛緩させるVIP²⁷⁾が注目されている。Belai¹²⁾らは糖尿病ラットの回腸と大腸にVIP濃度と

免疫学的手法による蛍光強度増加を示し、P物質には差がないとしたが、BallmannとConlon²⁴⁾は回腸でのVIP濃度の増加と胃、十二指腸、空腸、回腸でのP物質濃度の減少を示し、これらの含有ニューロンの変化が糖尿病における消化管運動の低下に関連があるとした。一方、糖尿病によるソマトスタチン濃度の変化については、ラットの胃で増加し^{24,25,28)}空腸で減少する²⁴⁾と報告されているが、これらの多くは糖尿病動物の栄養吸収にたいする影響を論議したものであった。しかしながら、消化管ソマトスタチンは粘膜D細胞以外にも内在神経叢中存在し、コリン作動性ニューロンを抑制することによって消化管運動に関与することが知られている^{29,30,31)}。我々の結果では糖尿病ラットの胃と腸だけでソマトスタチンの増加と減少がみられただけであった。

消化管肥大と管壁の物理的性状の変化

慢性的に進展させているとその臓器壁が肥厚することが除神経後の膀胱³²⁾、高血圧時の血管³³⁾、妊娠中やワックスを注入した子宮^{34,35)}などで報告されている。糖尿病動物では多食や消化管内容物の停滞が消化管を膨満させ、その結果として消化管の肥大がおこる可能性が考えられる。しかしながら、Jervisら³⁶⁾は餌にタルクを混ぜて摂食量を増加させた正常ラットの消化管の乾燥重量の増加が糖尿病による増加に比べてはるかに小さいことから、糖尿病の消化管肥大には摂食量はあまり重要な原因ではないことを示した。また、実験的停滞をおこしたラット小腸^{37,38)}と糖尿病ラット小腸を比較してみると、前者は停滞上部よりも下部小腸の筋層の肥厚が著しく、長軸方向の長さが変化しないのに対して、後者では上部小腸の粘膜層の肥厚が顕著であるにもかかわらず筋層の重量に差がなく腸管の長軸方向の長さにも著しい増大を示すなど、両者にはかなりの違いがみられる¹⁰⁾。このように糖尿病の消化管の肥大は内容物による膨満のみが原因であるとは考えにくいように思われる。

糖尿病の消化管壁への影響は伸展性の増大としても現れており、胃、空腸、大腸、盲腸で湿重量当りのコンプライアンスに有意な上昇がみられた。十二指腸と回腸では有意差がみられなかったが、半径-長さ関係(図8)を比較してみると糖尿病回腸は正常回腸と比べて円周方向に伸びているが長軸方向にはむしろ伸展性が低いようにみえる。糖尿病消化管の進展性の上昇には糖尿病ハムスター小腸にみられるような筋層の減少⁷⁾や高血糖及びインシュリン濃度の低下によるアスコルビン酸吸収異常^{39,41)}の結果としての消化管壁結合組織の変化などが考えられるが、まだ明らかではない。また今回の結果で、

湿重量増加の著しい糖尿病十二指腸でコンプライアンスの上昇がみられず、湿重量に差のない胃と最も肥大の大きい盲腸でコンプライアンスの上昇が著しかった。

謝 辞

稿を終えますにあたり、終始適切なお指導とご校閲を頂きました新潟大学本間信治教授に深謝いたします。また貴重な抗体を分与いただきました新潟大学第一内科学教室伊藤正毅博士に深謝いたします。

本論文の要旨は第63～65回日本生理学会大会において発表した。

参 考 文 献

- 1) Kassander, P.: Asymptomatic gastric retention in diabetics (Gastroparesis diabeticorum), *Ann. Intern. Med.*, 48: 797～812, 1958.
- 2) McNally, E.F., Reinhard, A.E. and Schwartz, P.E.: Small bowel motility in diabetics, *Am. J. Digestive Disease*, 14: 163～169, 1969.
- 3) Scarpello, J.H.B., Greaves, M. and Sladen, G.E.: Small intestinal transit in diabetics, *British Medical Journal*, 2: 1225～1226, 1976.
- 4) Clarke, B.F., Ewing, D. J. and Campbell, I.W.: Diabetic autonomic neuropathy, *Diabetologia*, 17: 195～212, 1979.
- 5) Feldman, M., Smith, H.J. and Simon, T.R.: Gastric emptying of solid radiopaque markers: Studies in healthy subjects and diabetic patients, *Gastroenterology*, 87: 895～902, 1984.
- 6) Smith, B.: Neuropathology of the oesophagus in diabetes mellitus, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 37: 1151～1154, 1974.
- 7) Diani, A.R., Gerritsen, G.C., Stromsta, S. and Murray, P.: A study of the morphological changes in the small intestine of the spontaneously diabetic chinese hamster, *Diabetologia*, 12: 101～109, 1976.
- 8) Hosking, D.J., Bennett, T. and Hampton, J.R.: Diabetic autonomic neuropathy, *Diabetes*, 27(10): 1043～1055, 1978.
- 9) Schmidt, R.E., Nelson, J.S. and Johnson, E.M.: Experimental diabetic autonomic neuropathy, *Am. J. Pathol.*, 103: 210～225, 1981.
- 10) Schedl, H.P. and Wilson, H.D.: Effects of diabetes on intestinal growth in the rat, *J. Exp. zool.*, 176: 487～496, 1971.
- 11) Lincoln, J., Bokor, J.R., Crowe, R., Griffith, S.G., Haven, A.J. and Burnstock, G.: Myenteric plexus in streptozotocin-treated rats, *Gastroenterology*, 86: 654～661, 1984.
- 12) Belai, A., Lincoln, J., Milner, P., Crowe, R., Roesch, A. and Burnstock, G.: Enteric nerves in diabetic rats: Increase in vasoactive intestinal polypeptide but not substance P, *Gastroenterology*, 89: 967～976, 1985.
- 13) Ito, S., Iwasaki, Y., Momothu, T., Takai, K., Shibata, A., Mathubara, Y. and Muto, T.: Neurotensin and substance P and dumping syndrome, *Tohoku J. exp. Med.*, 135: 11～21, 1981.
- 14) Alvarez, W.C.: Functional variation in contractions of different parts of the small intestine, *Am. J. Physiol.*, 35: 177～193, 1914.
- 15) Diamant, N. and Bortoff, A.: Nature of the intestinal slow-wave frequency gradient, *Am. J. Physiol.*, 216(2): 301～307, 1969.
- 16) Bass, P., Code, C.F. and Lambert, E.H.: Motor and electric activity of the duodenum, *Am. J. Physiol.*, 201: 287～291, 1961.
- 17) Vantrappen, G., Hostein, J., Janssens, J., Vandeverd, M. and Dewever, I.: Do slow waves induce mechanical activity?, *Gastroenterology*, 84: 1341, 1983.
- 18) Axelsson, J. and Bülbring, E.: Metabolic factors affecting the electrical activity of intestinal smooth muscle, *J. Physiol.*, 156: 344～356, 1961.
- 19) Job, D.D.: Effect of antibiotics and selective inhibitors of ATP on intestinal slow waves, *Am. J. Physiol.*, 220(2): 299～306, 1971.
- 20) Anuras, S., Chien, S.M. and Christensen, J.: Metabolic dependence of the electromyogram of the cat colon, *Am. J. Physiol.*, 239:

- G 173~G 176, 1980.
- 21) Schulze-Delrieu, K. and Lepsien, G.: Depression of mechanical and electrical activity in muscle strips of opossum stomach and esophagus by acidosis, *Gastroenterology*, **82**: 720~724, 1982.
 - 22) Hukuhara, T. and Fukuda, H.: The motility of the isolated small intestine, *Jap. J. Physiol.*, **15**: 125~139, 1965.
 - 23) Nowak, T.V., Harrington, B., Kalbfleisch, J.H. and Amatruda, J.M.: Evidence for abnormal cholinergic neuromuscular transmission in diabetic rat small intestine, *Gastroenterology*, **91**: 124~132, 1986.
 - 24) Ballmann, M. and Conlon, J.M.: Changes in the somatostatin, substance P and vasoactive intestinal polypeptide content of the gastrointestinal tract following streptozotocin-induced diabetes in the rat, *Diabetologia*, **28**: 355~358, 1985.
 - 25) Patel, Y.C., Cameron, D.P., Bankier, A., Malaisse-Lagae, F., Ravazzola, M., Studer, P. and Orci, L.: Changes in somatostatin concentration in pancreas and other tissues of streptozotocin diabetic rats, *Endocrinology*, **103**: 917~923, 1978.
 - 26) Bartho, L. and Holzer, P.: Search for a physiological role of substance P in the gastrointestinal motility, *Neuroscience*, **16**: 1~32, 1985.
 - 27) Furness, J.B. and Costa, M.: Types of nerves in the enteric nervous system, *Neuroscience*, **5**: 1~20, 1980.
 - 28) Chiba, T., Kadowaki, S., Taminato, T., Abe, H., Chihara, K., Matsukura, S., Goto, Y., Seino, Y. and Fujita, T.: Concentration and secretion of gastric somatostatin in streptozotocin-diabetic rats, *Diabetes*, **30**: 188~191, 1981.
 - 29) Furness, J.B. and Costa, M.: Actions of somatostatin on excitatory and inhibitory nerves in the intestine, *Eur. J. Pharmac.*, **56**: 69~74, 1979.
 - 30) Costa, M., Furness, J.B., Llewellyn Smith, I.J., Davies, B. and Oliver, J.: An immunohistochemical study of the projections of somatostatin-containing neurons in the guinea-pig intestine, *Neuroscience*, **5**: 841~852, 1980.
 - 31) Yau, W.M., Dorsett, J.A. and Youter, M.L.: Inhibitory peptidergic neurons: functional difference between somatostatin and enkephalin in myenteric plexus, *Am. J. Physiol.*, **250**: G 60~G 63, 1986.
 - 32) Ekström, J. and Uvelius, B.: Length-tension relations of smooth muscle from normal and denervated rat urinary bladder, *Acta Physiol. Scand.*, **112**: 443~447, 1981.
 - 33) Folkow, B., Grimby, G. and Thulesius, O.: Adaptive structural changes of the vascular walls in hypertension and their relation to the control of the peripheral resistance, *Acta Physiol. Scand.*, **44**: 255~272, 1958.
 - 34) Csapo, A.: Smooth muscle as a contractile unit, *Physiol. Rev.*, **42**: 7~33, 1962.
 - 35) Cullen, B.M. and Harkness, R.D.: Collagen formation and changes in cell population in the rat's uterus after distension with wax, *Quart. J. exp. Physiol.*, **53**: 33~42, 1968.
 - 36) Jervis, E.L. and Levin, R.J.: Anatomic adaptation of the alimentary tract of the rat to the hyperphagia of chronic alloxan-diabetes, *Nature*, **210**: 391~393, 1966.
 - 37) Gabella, G.: Hypertrophy of intestinal smooth muscle, *Cell Tiss. Res.*, **163**: 199~214, 1975.
 - 38) Gabella, G. and Yamey, A.: Synthesis of collagen by smooth muscle in the hypertrophic intestine, *Quart. J. exp. Physiol.*, **62**: 257~264, 1977.
 - 39) Verlangieri, A.J. and Sestito, J.: Effect of insulin on ascorbic acid uptake by heart endothelial cells: possible relationship to retinal atherogenesis, *Life Science*, **29**: 5~9, 1981.
 - 40) Kapeghian, J.C. and Verlangieri, A.J.: The effects of glucose on ascorbic acid uptake

in heart endothelial cells: possible pathogenesis of diabetic angiopathies, *Life Science*, **34**: 577~584, 1984.

- 41) Schlosser, M.J., Kapeghian, C. and Verlangieri, A.J.: Selected physical and biochemical

parameters in the streptozotocin-treated guinea pig: Insights into the diabetic guinea pig model, *Life Science*, **41**: 1345~1353, 1987.

(平成元年1月21日受付)
