

## 原 著

## 門脈系の自発的、律動的活動

松 田 哲 郎

信州大学医学部第1生理学教室 (主任: 東 健彦教授)

## Spontaneous Rhythmic Activity of Portal Vein System

Tetsuro MATSUDA

The First Department of Physiology, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

(Director: Prof. T. AZUMA)

## 緒 言

人体における動脈硬化度の定量化,あるいは人工血管への応用を目的として, イヌの動脈あるいは静脈条片の保生液中における静的粘弾性的特性の基礎的研究を行っているとき東ら<sup>1)</sup>はイヌ門脈の条片標本に強大な自発的律動的張力発生能があることを見出した。

動物の種類によっては, 心臓が循環系の中心ではあっても, 血管のある部分が発達して, 血液の推進を助ける補助心臓ともいべき役割を果たしているものがあるといわれている<sup>2)</sup>。例えばメクラウナギの門脈心臓は門脈にある横紋筋性の壁から成る部屋状の区割で, 自動性収縮をくり返して前門脈や腸上血洞からきた血液を肝臓に送り出し, 逆流は弁によって防いでいるといわれる<sup>3)</sup>。

1964年 Funaki および Bohr<sup>4)</sup>が平滑筋の膜電位と張力発生との関係をしらべるためラットの門脈を用いて以来, 各種条件下における摘出門脈の活動電位と自発的律動的収縮との関係などが主として論議されてきた<sup>5)6)7)8)9)</sup>。

しかし, 1968年11月第9回日本脈管学会総会において発表したごとく<sup>10)</sup>, 剖検より得た死後数時間を経たヒト門脈7例のすべてに強大な自発的律動的収縮能を発見するにおよび, 著者はこの門脈の自動能はヒトの腹腔循環に何等かの意義を有するものではなからうかと考えるに至った。肝静脈圧と門脈圧との間の血液駆動圧差が極めて小さいにもかかわらず腹部循環血液量は極めて多いという従来からの事実,あるいは動脈-門脈間の血圧下降は門脈-肝静脈間の血圧下降よりはるかに大きいという事実などを考え合わせるとき, たとえ弁が存在しなくとも門脈の自動能が生体内で生理的状态あるいはショック, 門脈高血圧症などの病的状態では何等かの役割を果たしている可能性は血行力学的

に充分考えられるのである。

しかし生体内では呼吸運動, 心活動などの規則的運動以外に腸管の運動が門脈壁に全く不規則な機械的影響をおよぼしている。このため, 可及的に生理的条件に近く, 結果の解析が容易で, しかも再現性の充分な実験条件を *in situ* で設定することは容易でない。したがって *in situ* の門脈にも摘出門脈標本にみられるごとき自動能があり, それが生理的あるいは病的状態において門脈血流の調節に何等かの影響を与えているのではないかという問題に直ちにとりくむことは飛躍にすぎるといえる。

まず第1段階として各種条件のもとにおける摘出門脈の反応の概要をできるだけ定量的に把握しておくことが必要であると考え以下の実験を行った。

## 実験方法

ウサギ, イヌ, ヒトの門脈系を用いた。ウサギあるいはイヌは Nembutal (1mg/kg) で静脈麻酔して開腹する。門脈周囲の組織を剝離して, 門脈幹あるいはその分枝を摘出し, 実験目的に応じて条片標本あるいは袋状標本とした。ヒトの門脈系は剖検例より得た。37°C, pH 7.2 の恒温通気 Ringer 液 (組成: NaCl 147.2; KCl 5.4; CaCl<sub>2</sub> 3.6; MgCl<sub>2</sub> 0.98; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.0; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 3.0; Glucose 5.9mM) を標準保生液とした。そして摘出した門脈標本を直ちにこの標準 Ringer 液中に入れ, 1時間以上放置して標本の活動性が一定化するのを待って以下の各種実験を行った。機械的変化の記録には動歪計 (新興通信, DYNAMIC STRAIN AMPLIFIER TYPE: DS6-RJ) と高感度記録計 (東亜電波, ELECTRONIC POLYRECORDER MODEL: EPR-2TS) を用いた。

実験1 門脈条片の自動性

摘出した門脈幹をそのまま圧平して長軸方向条片とし、又これを長軸にそって切開し円周方向に巾5mmの条片を切りとり、これを円周方向条片とした。条片の両端にそれぞれカエル心臓用のセルフインを加工した特殊チャックをつける。

かくして作製した条片標本は一端をチャックを介して非接着型ストレインゲージ(新興通信, TYPE: UL20)に接続し、標準 Ringer 液を槽中にみたす。この状態で計録計のペン先を基線に合わせる。次いで図1のごとく他の一端をチャックを介して Ringer 液槽底に固定する。万能スタチーフに連結してあるストレインゲージを上げ下げして、記録計のペン先が基線をこえる直前の高さを求め、この位置に固定する。この時の門脈標本の負荷張力を 0g とみなし、各チャック間の距離を標本の初期長と定める。これよりストレインゲージを上昇させて段階的に標本の長さを初期長の25%づつ伸展させ、それによって生ずる受動的張力発生と自発的律動的張力変化とを等長性に記録した。伸展率0%から始め、各段階30分間づつ記録した。

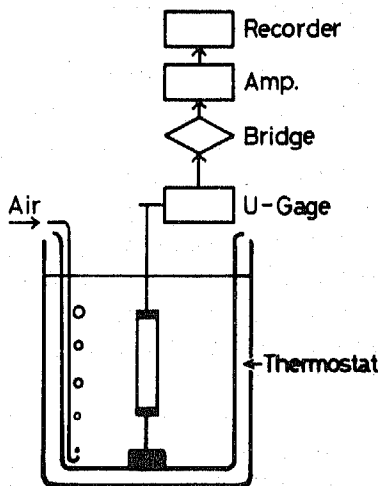


図1. 実験装置の模式図 (条片標本)

実験2 門脈系の自動性発現部位

イヌ門脈系を門脈幹、胃十二指腸静脈、左胃静脈、脾静脈、胃脾静脈、上腸間膜静脈、下腸間膜静脈に区分し、それぞれ長軸方向条片標本を作り、実験1の装置を用い初期長の50%伸展のときの自動能の「有り」「無し」を定性的にしらべた。

実験3 門脈の自動性による内圧の変化

イヌの摘出門脈幹の腸間膜静脈端および小分枝を結紮して気密な袋状標本とする。内部に標準 Ringer 液

を満たし、開口している標本の肝臓端を圧トランスジューサー(東洋測器, LPU-0.5-290-0-III)に接続する。これと Ringer 液を満たした加圧槽とを活栓を介して連結する(図2)。この時活栓は閉じておく。次いで活栓を開いて加圧槽内の標準 Ringer 液の液面の高さと、恒温槽内の標準 Ringer 液面の高さとを速かに等しくして活栓を閉じる。そしてこの時の袋状門脈標本の内圧を 0cm H<sub>2</sub>O と設定する。

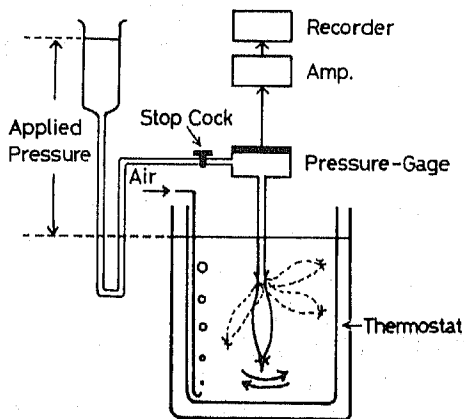


図2. 実験装置の模式図 (袋状標本)

以後、段階的に加圧槽の液面を 5cm H<sub>2</sub>O づつ高め、その都度活栓を開閉することによって段階的に 5cm H<sub>2</sub>O づつ袋状標本の内圧を上昇せしめる。そして自発的律動的な内圧変化を各負荷内圧で30分間づつ等容積性に記録した。

ある初期値の内圧を負荷しておくとき血管壁の粘弾性によって、その実効値は漸減する。本実験においては便宜上「負荷内圧」という言葉を初期値の意味に用いることにする。

実験4 ヒト門脈の自動性

剖検例の状況が各例で異なるため一定規準の門脈標本を得ることができないので、袋状標本になし得るもののみを実験3のごとく内圧を負荷して自発的律動的な内圧変化を記録した。それ以外のは長軸方向の条片標本にして実験1の装置で50%伸展して自発的律動的張力発生を記録した。

実験5 門脈の自動性に及ぼす外部環境因子

ウサギ門脈幹の長軸方向条片標本を用いて実験を行った。

条片の両端をそれぞれチャックにつなぎ、一端をチャックを介してストレインゲージに連結し、標準 Ringer 液槽中に懸垂する。次に他の一端を図3のご

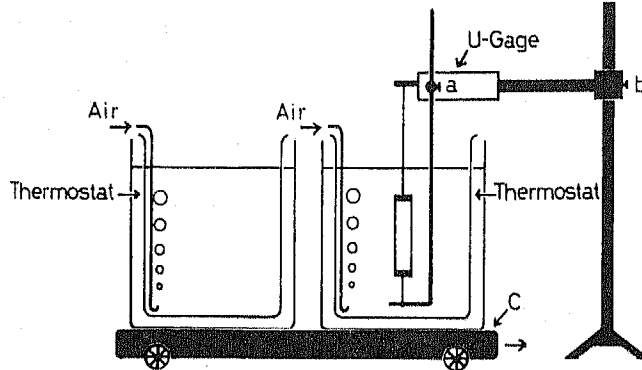


図3. 実験装置の模式図  
(環境条件の変化)

a : 可動装置      b : 可動部分      c : 台車

ときストレインゲージと一体化になったL型支柱に固定する。そしてこのL型支柱の高さを可動装置(図3のa)で上下に調節し、条片標本の負荷張力が丁度0gになる高さを求めて支柱をこの位置に固定し、この時の各チャック間の長さを標本の初期長とする。次に可動装置により支柱を下げ、先に求めた基本長の50%伸展を行う。こゝまでの操作は実験1と原理的には全く同じである。

一時間以上放置して標本を安定させてから図3のbの可動部分を上方に動かして標本をストレインゲージとL型支柱の間で50%伸展の状態に置いたまま標準Ringer液槽中から引き上げ台車(図3のc)を矢印の方向に移動させ、標本を下降させて標準Ringer液とはことなる一定条件の他の保生液中に入れる。かくして速かに、しかも標本の伸展率に全く変化を与えることなく保生環境を変化させることができる。尚この方法は薬物実験などに広く応用できるものとする。

そしてこの保生液中での標本の自動性を15分間記録し、再び標準Ringer液中にもどし30分間記録した。これを3回くり返した。

標準Ringer液と異なった環境条件として次のものを選んだ。

i) KCl の影響

a) 低 KCl 保生液中での自動性

標準 Ringer 液の KCl 量を 0 にした場合と半量にした場合。

b) 高 KCl 保生液中での自動性

標準 Ringer 液の KCl 量を 2 倍にした場合と 5 倍にした場合。

ii) CaCl<sub>2</sub> の影響

a) 低 CaCl<sub>2</sub> 保生液中での自動性

標準 Ringer 液の CaCl<sub>2</sub> 量を 0 にした場合と半

量にした場合。

b) 高 CaCl<sub>2</sub> 保生液中での自動性

標準 Ringer 液の CaCl<sub>2</sub> 量を 2 倍にした場合と 5 倍にした場合。

iii) NaCl の影響

標準 Ringer 液の NaCl の全てあるいは半量をそれぞれ等モルの Sucrose で置換した場合。

iv) 温度の影響

a) 低温の保生液中での自動性

標準 Ringer 液の温度を 32°C にした場合。

b) 高温の保生液中での自動性

標準 Ringer 液の温度を 42°C にした場合。

v) pH の影響

a) 低 pH 保生液中での自動性

標準 Ringer 液の pH を 6.4 にした場合。

b) 高 pH 保生液中での自動性

標準 Ringer 液の pH を 7.6 にした場合。

### 実験結果

#### 1. 門脈条片の自動性

ウサギ門脈幹の長軸方向条片標本は伸展率0%、すなわち負荷張力0gの時でも図4のごとく自発的に律動的張力変化をくりかえしている。伸展率を段階的に増加すると当然伸展にともなう受動的張力発生は次第に大となり、これにつれて応力緩和現象もまた著明となる。自発的律動的活動は伸展率100%迄は全例(10例)において増加する。図4の例では重量わずかに0.07gの門脈条片が100%伸展時に2.8gもの自発的張力変化を起している。伸展率を100%以上にすると自動性が、かえつて減少する例が出てくる。

血管を伸展すると図4のごとく応力緩和現象がおこる。しかしこの応力緩和曲線の方程式を求めることは

容易ではなく、近似式もかなり複雑な形となる<sup>11)</sup>。  
それ故門脈条片を伸展したとき、受動的張力の緩和過

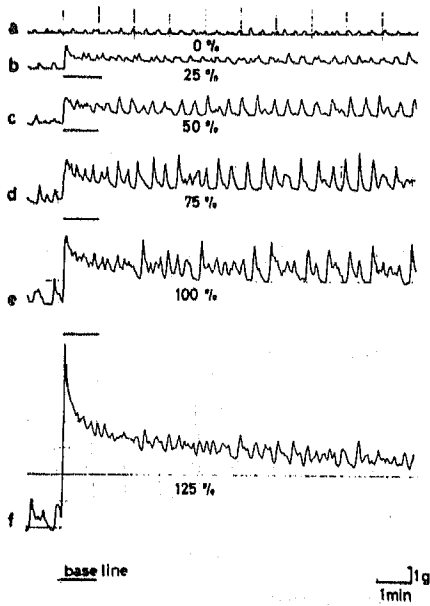


図4. ウサギ門脈(長軸方向条片)の伸展率と自動能

伸展率は初期長を基準にして a:0%,  
b:25%, c:50%, d:79%, e:100%,  
f:125% 伸展

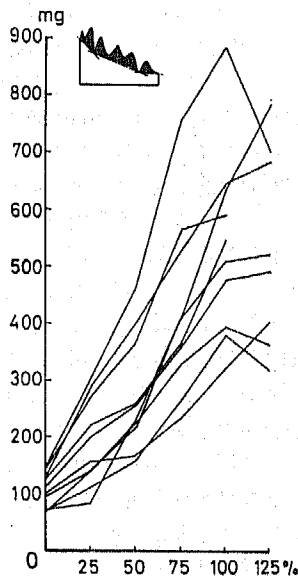


図5. 律動的張力発生(縦軸)と伸展率(横軸)との関係

挿入図による張力の値の求め方は本文参照

程の理論値を記録上にプロットし、実測された曲線とこのプロットの差として自発的律動的収縮の程度を定量的に把握することはできない。そこで図5左上の如く記録波型の2つの谷底を結ぶが、これ以外の点で記録波形と交わらないような直線をひき、これらの直線を順次連ねたものを近似的な応力緩和曲線と考える。そしてこれと原曲線とで囲まれた黒塗り部分の面積を求め、それを伸展を継続した時間で割り、自発的発生張力の平均値を求める。

図5は、この様にして求めた各伸展率における伸展直後から10分間の自発的発生張力と伸展率との関係である。全例100%伸展迄は伸展率の増加にともない自発的発生張力の平均値は増加する。

ウサギ門脈幹の円周方向条片標本も図6のごとく伸展率を増すと増大する自動能がある。その振幅は長軸方向条片標本のそれに比し小さいが、これは標本の大きさが小さいことと関連しているものと思われる。

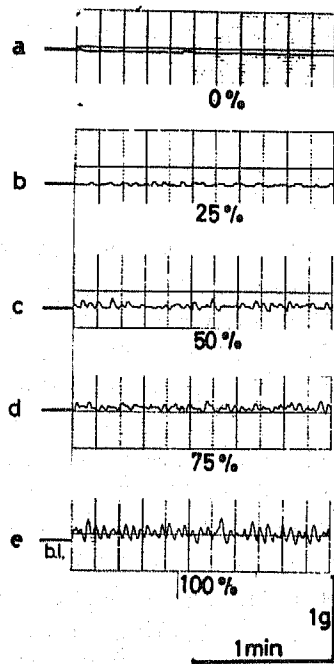


図6. ウサギ門脈(円周方向条片)の伸展率と自動能

伸展率は初期長を基準にして a:0%,  
b:25%, c:50%, d:75%, e:100%  
伸展  
b.l.: 基線

## 2. 門脈系の自動性発現部位

実験2のごとく区分したイヌ門脈系のうち門脈幹、胃十二指腸静脈、胃脾静脈には著明な自動能を認めた

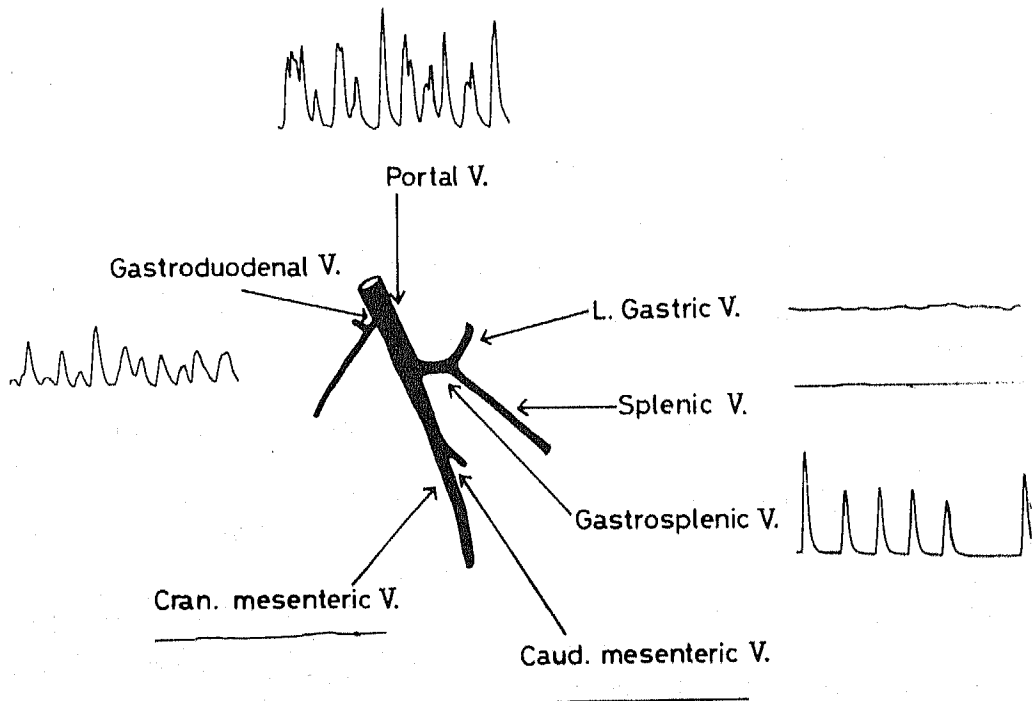


図 7. 自動能発現部位 (イ ス)

が脾静脈、左胃静脈、上腸間膜静脈、下腸間膜静脈などには明瞭な自動能を認めなかった(図7)。

3. 自動性による門脈内圧の変化

イヌ門脈幹の袋状標本は図8のごとく負荷内圧0 cm H<sub>2</sub>O の場合でもすでにわずかの自発的律動的内圧変化を起している。負荷内圧を段階的に 5cm H<sub>2</sub>O ずつ増してゆくと次第に自発的内圧変化が大となり図8の例では負荷内圧 25cm H<sub>2</sub>O の場合、これに打勝って振巾が約 26cm H<sub>2</sub>O にもおよぶ律動的な内圧変化を起している。しかし負荷内圧を 30cm H<sub>2</sub>O 以上にすると次第に律動的な内圧変化の頻度と振巾は小さくなり 55cm H<sub>2</sub>O にするとほとんど消失する。なおこの実験では図2の点線部分のごとく袋状の門脈標本は蛇がのたうつ様に極めて力強く標準 Ringer 液中で活動している。

実験結果1の場合に応力緩和曲線の方程式が簡単に求められないので近似的方法によらざるを得なかったのと同じく、袋状標本を用いたこの実験では持続的内圧負荷により血管壁にクリープをおこし、そのために生ずる内圧緩和曲線の方程式が簡単には求められない。したがって自発的律動的な内圧発生を定量的にとらえることができない。実験結果1の場合と同様に、図

9の右上図のごとく、記録波型の2つの谷底を結ぶがこれ以外の点では一切原曲線と交わらないような直線を求め、これらを順次重ねたものを近似的な内圧緩和曲線と仮定する。そしてこれと原曲線とで囲まれた黒塗り部分の面積を求め、これから自発的発生内圧の平均値を求めた。図9はこの様にして求めた内圧負荷直後から10分間の自発的発生内圧の平均値と負荷内圧との関係を示したものである。負荷内圧の増加に従って次第に自発的内圧発生が大になる。図9の例では負荷内圧 25cm H<sub>2</sub>O で最大となり以後次第に減少する。全例とも同じ様な経過をとった。すなわちイヌ門脈幹の袋状標本の自発的律動的活動には明らかに至適内圧が存在することがわかる。各例について各内圧負荷後10分間の自発的発生内圧の平均値をそれぞれ求め、最大の値を示す負荷内圧を求めると図10のごとくになり、イヌ門脈幹の袋状標本の至適内圧はおおよそ 20~25cm H<sub>2</sub>O 前後ではなからうかと推定される。

4. ヒト門脈の自動能

剖検例7例についてヒト門脈の自動能をしらべたところその全てに、程度の差はあるが、自発的律動的活動を認めた。図11にそのうちの3例を示す。

図11 aは、肺癌で死亡した52才の男性から得た市

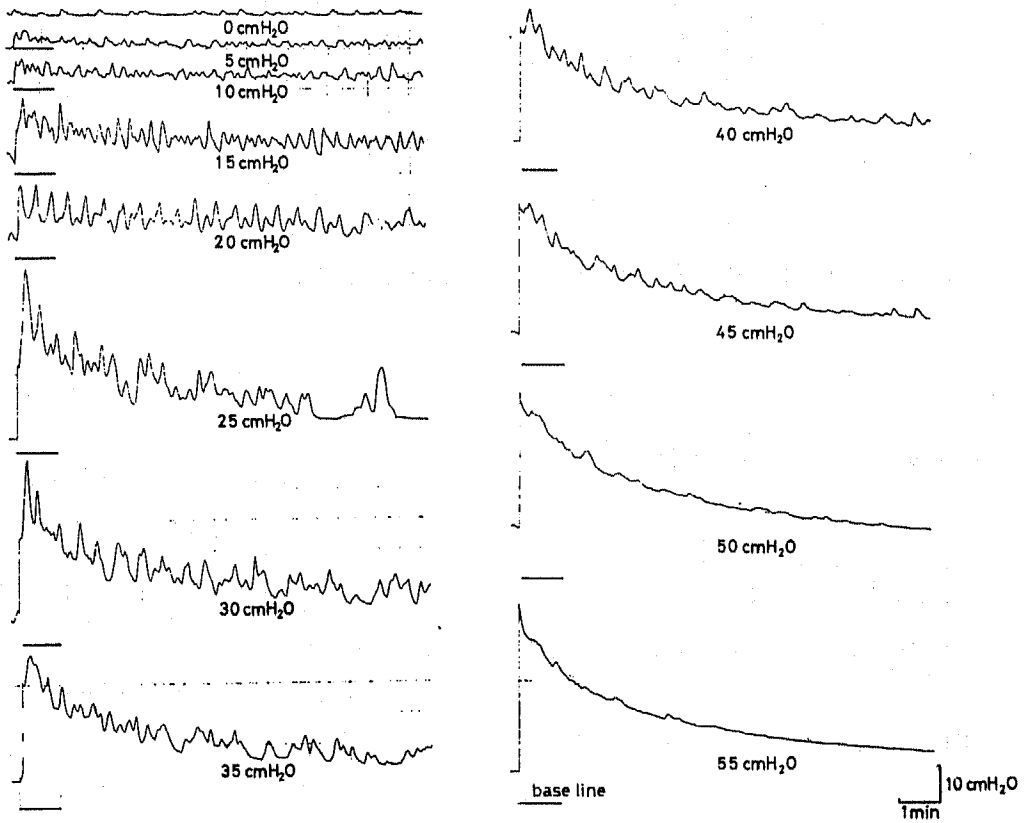


図 8. イヌ門脈 (袋状標本) の負荷内圧と自動能

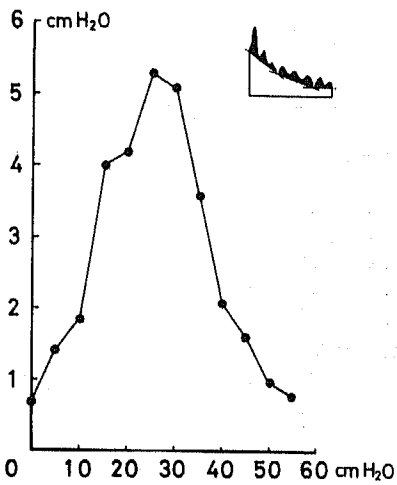


図 9. イヌ門脈 (袋状標本) の負荷内圧 (横軸) と律動的圧力発生 (縦軸)  
挿入図による発生圧力の求め方は本文参照

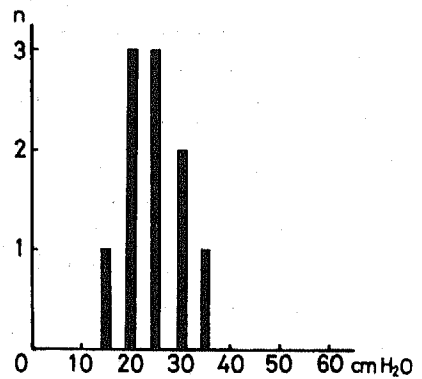


図10. 至適内圧の分布  
縦軸：例数  
横軸：負荷内圧

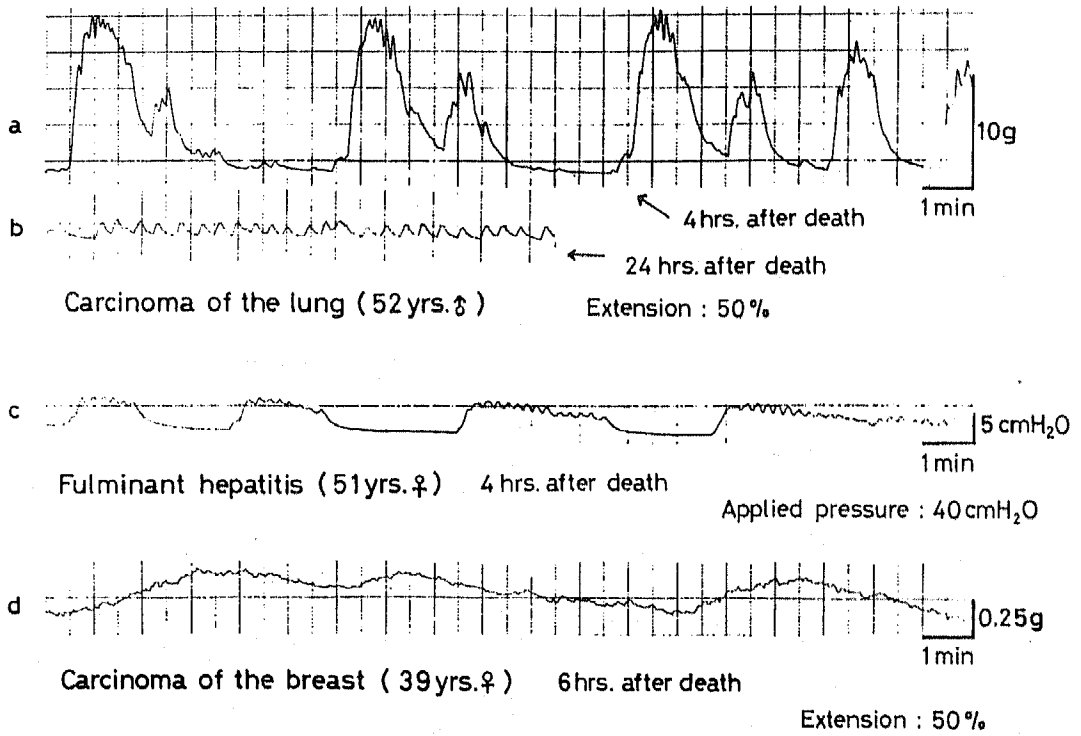


図11. ヒト門脈の自発的律動的収縮

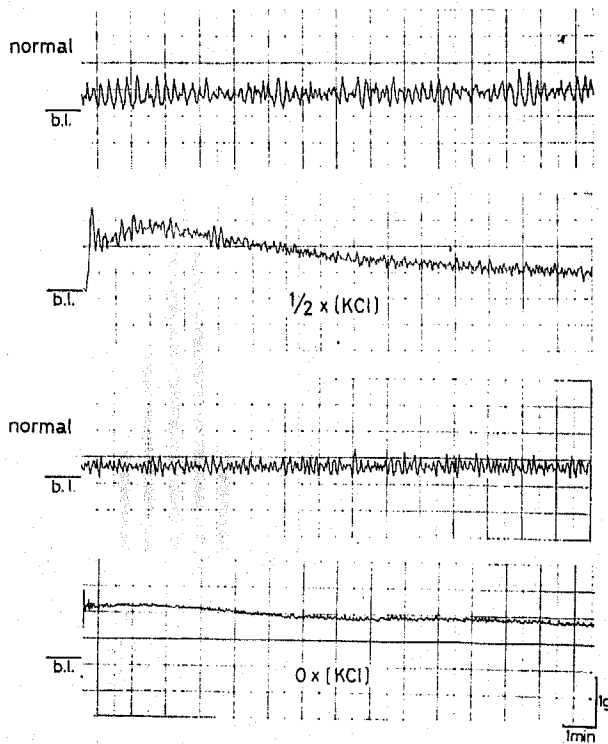


図12. 低 KCl 外液の影響  
b.l. : 基線

0.5cm, 長さ2cmの門脈幹条片を50%伸展して記録したものである。死亡後4時間を経て剖検され、その際摘出した門脈であるにもかかわらず、又中0.5cm, 長さ2cmという小さな条片であるにもかかわらず、およそ14gに達する強大な自発的律動的張力発生をくり返している。この門脈を5°CのRinger液中に24時間保存しておいた後に再び標準Ringer液中にもどし50%伸展すると図11bに見られるごとき自動能がなお認められた。

図11cは劇性肝炎で死亡し4時間後に剖検された51才女性の門脈幹の袋状標本の自動能にもとづく内圧変化の記録である。負荷内圧40cm H<sub>2</sub>Oで振幅約5cm H<sub>2</sub>O, 周期2~3分の規則的な自発的律動的な内圧変化を示し、収縮相にはさらに細かい波が重畳している。

図11dは乳癌の全身転位により死亡した39才の女性の肝門部近くの肝内門脈条片を50%伸展した場合の記録である。わづかではあるが不規則な自動性がみとめられる。

5. 門脈の自動性に及ぼす外部環境因子の

影響

i) KCl の影響

標本を低 KCl 保生液中に入れると直ちに強縮性収

縮が起り、著しく大きな張力を発生するが時間の経過とともに漸減する。しかし15分後もなお基線にもどらない。自動性収縮波の振幅は明らかに減少する。収縮波の頻度は KCl 濃度が1/2の場合は増すが KCl free の場合はかえって減少する (図12)。

高 KCl 保生液中に入れると一時的に張力レベルの減少が起る。この間自発性収縮の頻度は著しく減少するが以後次第に張力レベルが漸増しついに基線をわずかに越える。この頃、波の頻度はわずかに増す。

(図13)。

ii) CaCl<sub>2</sub> の影響

低 CaCl<sub>2</sub> 保生液中に入れると、直後一時的に張力レベルが増大するが、次第に低下して、ついに基線にもどる。そして自動性は著しく減少する (図14)。

高 CaCl<sub>2</sub> 保生液中に入れると張力の強縮性増加がおこる。収縮波の頻度は増加するが振幅は減少する (図15)。

iii) NaCl の影響

低 NaCl 保生液中に入れると直ちに著明な張力レベルの増大が起るが2~3分後から次第に減少し始める。収縮波の頻度と振幅は著明に減少し、ほとんど全く自動能が抑制される (図16)。

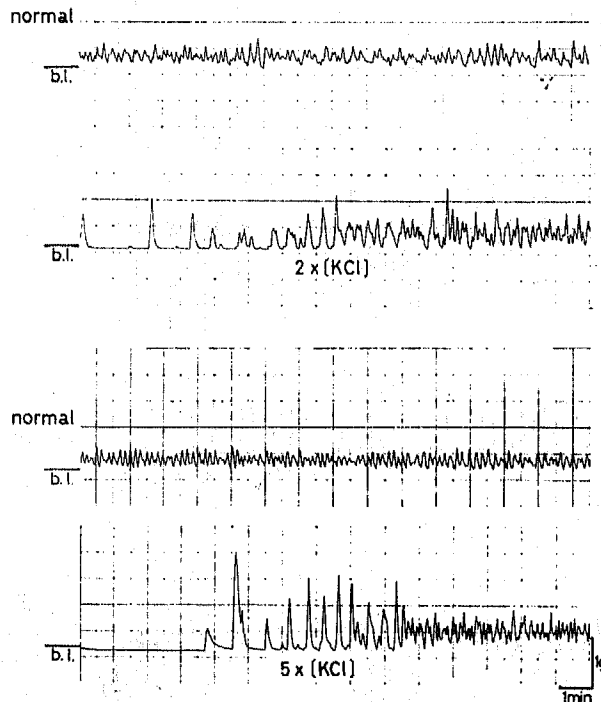


図13. 高 KCl 外液の影響 b.l.: 基線



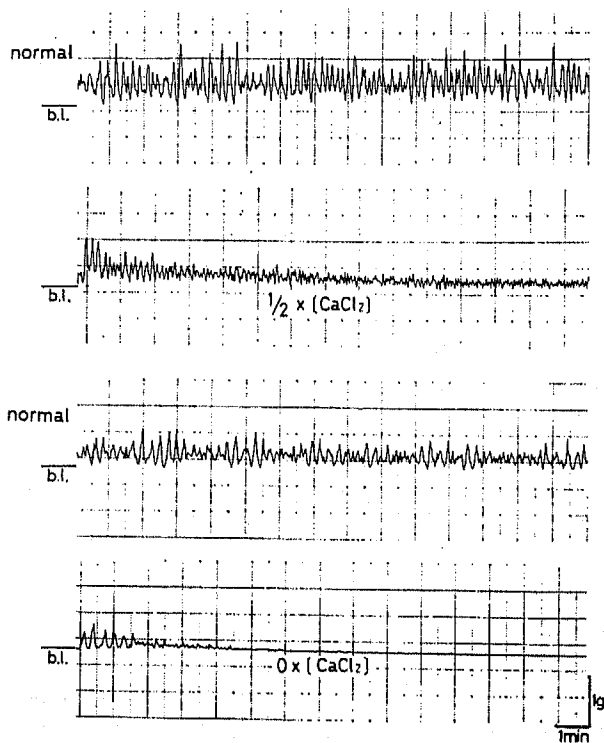


図14. 低  $\text{CaCl}_2$  外液の影響  
b. l. : 基線

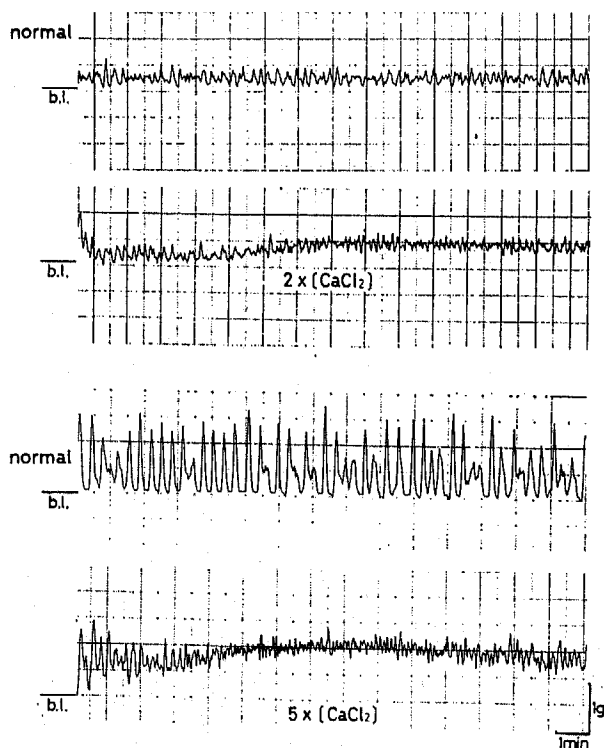


図15. 高  $\text{CaCl}_2$  外液の影響  
b. l. : 基線

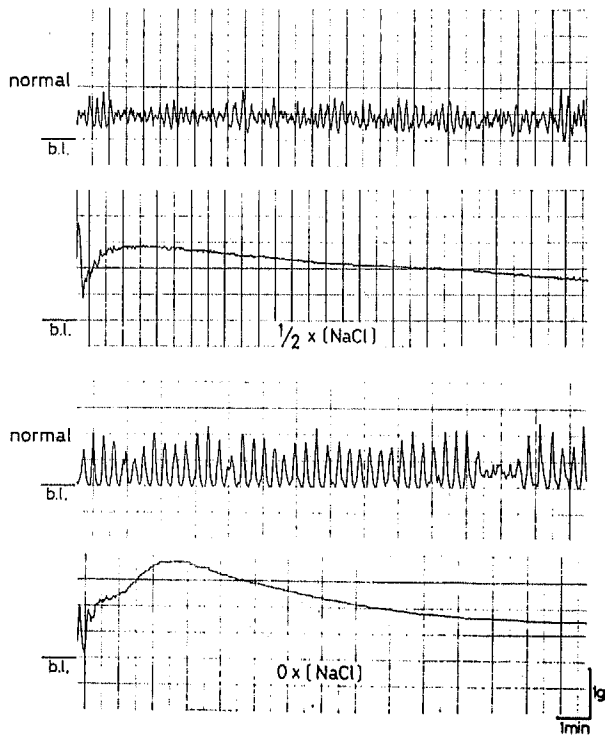


図16. 低 NaCl 外液の影響  
b. l. : 基線

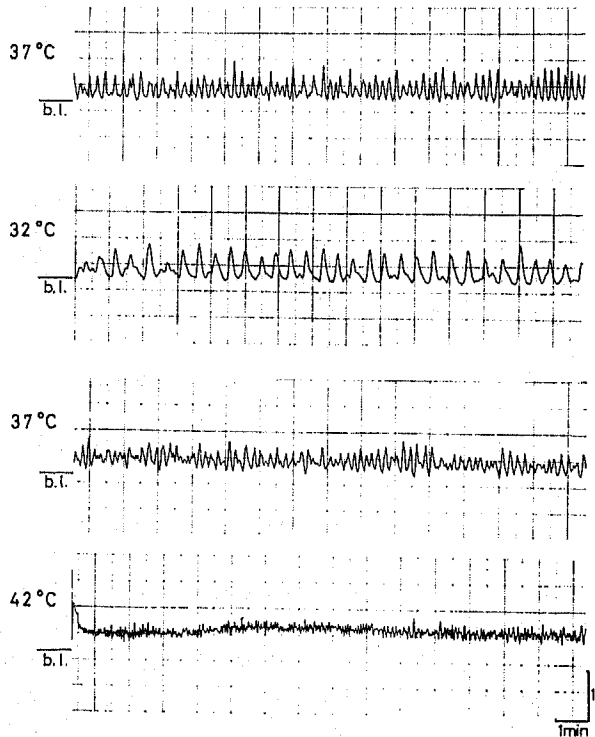


図17. 外液温度の影響  
b. l. : 基線

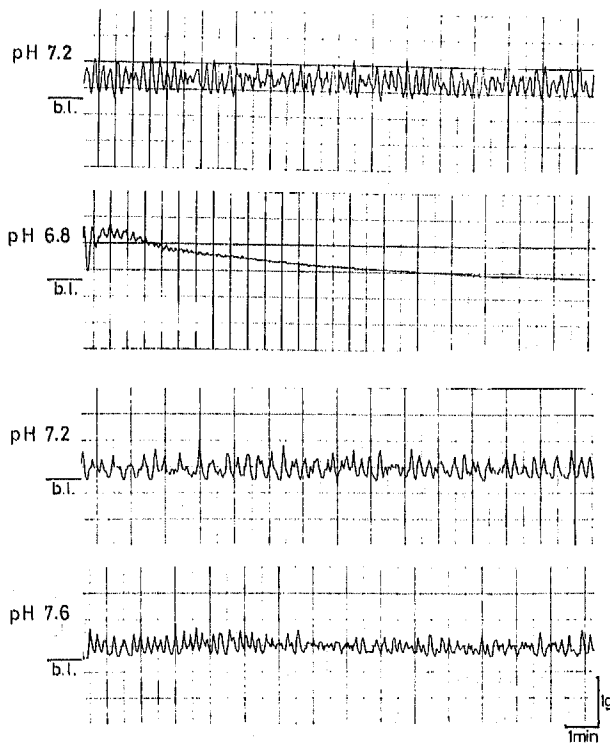


図18. 外液 pH の影響  
b.l.: 基線

#### iv) 温度の影響

32°C の低温保生液中に入れると張力レベルがわずかに減少する。収縮波の頻度は著しく減るが、振幅は増大するものとほとんど変化しないものがある。

42°C の高温保生液中に入れると張力レベルは明らかに増加する。収縮波の頻度は著しく増し、振幅は著しく減少する(図17)。

#### v) pH の影響

低 pH 保生液中に入れると張力レベルは一時著明に増大するがすぐに減少しはじめる。収縮波の頻度と振幅は著しく減少し遂には全く自動能が消失する。

高 pH 保生液中に入れると張力レベルには明らかな変化は起らない。収縮波の振幅はわずかに減少し、頻度は増す(図18)。

### 考 察

レオロジーの医学への応用の一環として、イヌの摘出血管のレオロジー的解析を行っているとき、われわれは、はからずもイヌ門脈幹の条片標本に強大な自動能があることを知った。

血管に自動性のあることは、1839年(天保10年)すでに Allison<sup>12)</sup>がはじめて記載したところであるが、その後一世紀以上も研究者の関心の外にあり、ほとん

ど忘れられていた<sup>13)</sup>

1964年 Funaki ら<sup>4)</sup>は細胞内電極法を用いて、ラットの摘出門脈条片標本の平滑筋線維に律動的収縮をともなう自発的活動電位発生があることをはじめて記載した。

1966年 Axelsson ら<sup>5)</sup>が sucrose gap method<sup>14)</sup>を用いてラットの摘出門脈の平滑筋の自発的活動電位とそれにともなう律動的な収縮との同時記録を行って以来、各種条件下における門脈平滑筋の電気的活動と機械的収縮との関係などが数多く論じられるようになった<sup>5)6)7)8)9)</sup>。

しかし、このような研究のほとんどは一般生理学的立場から平滑筋線維が元来持っている自動能の機序を解明する目的で平滑筋臓器の一つとして摘出門脈条片を用いていると考えられる。そして細胞内電極法あるいは sucrose gap method による血管平滑筋の活動電位の記録とストレンゲージによるその筋の機械的活動の記録を同時に行っているため、機械的活動そのものの研究は著しく制約されている。

平滑筋における自動能発現のメカニズムや興奮収縮関連機構の問題はさておいて、著者は摘出門脈の機械的活動のみに焦点をぼり、この自動能の腹腔循環における生理学的および病理生理学的意義を明らかにす

るための基礎として、この研究をおこなった。

ウサギ門脈の長軸方向条片標本、あるいは円周方向条片標本のいずれも段階的に伸展率を増すと100%伸展迄は自発的律動的張力発生が次第に増加する。しかし伸展率を125%にするとかえって自動性が低下するものもある。著者の用いた高感度のストレインゲージは許容入力小さい(20g)ので125%以上伸展できる場合はなかったが、もし更に伸展するならば過伸展の際の筋の反応の一般様式として、その自発的律動的張力発生はやがて低下すると考えられる。

Mollie ら<sup>15)</sup>によればウサギ門脈の中膜には2層の平滑筋層があり内層は輪状に筋細胞が並び外層はほぼ血管の長軸方向に筋細胞束が並んでいるという。ウサギの摘出門脈の長軸方向あるいは円周方向条片標本が整合された律動性を示すのは、おそらくこのような門脈壁筋層の構造に起因するものであろう。

このように長軸方向・円周方向とも伸展率を増すと自動性が增加する門脈は、もしこれを管として扱い負荷内圧を次第に高めて行けば長軸方向あるいは円周方向に壁が伸展され、増強された自動性収縮によって内圧に何等かの変化を生ずるのであろうことは容易に想像される。

著者は実験3と同様のやり方でウサギ門脈幹の腸間膜静脈端および門脈幹の小分枝を結紮し、肝臓端を圧トランスジューサーに接続し、自動能の有無をくりかえし試みてみたところ内圧負荷により明らかに整合された自発的律動的な内圧変化を記録し得た。しかしウサギ門脈系の細い分枝を完全に結紮して気密な袋状標本を作ることには必ずしも容易ではなかったので、ウサギ門脈幹はこの目的に適さないものと判断した。予備実験でイヌ門脈幹の長軸方向あるいは円周方向条片標本にも伸展率の増加にともない増大する強力な自動能の存在が確かめられていたので、血管壁が厚く又分枝の径も大きいイヌ門脈幹をこの実験の材料とすることにした。

ところで、イヌ門脈系についてその自動能発現部位を検索すると門脈幹のみならず胃脾静脈、胃十二指腸静脈などにも自動能が存在する。この事実は *pace-maker site* の局在性を論じた Johansson らの研究<sup>16)</sup>と一致しないが、それについての考察は後に述べることにする。この実験で少なくともイヌにおいては門脈幹のみならず、その分枝にも自動能が存在することがわかったが、今回は門脈幹のみを実験に用いた。

この実験ではイヌ門脈幹の袋状標本には最大の自発的律動的な内圧変化を起させる至適内圧が存在することがわかった。Johansson ら<sup>17)</sup>は、門脈管の各分枝を結

紮し内部を Krebs 液で満たした後、圧トランスジューサーに接続すると門脈の長軸方向の *phasic contraction* が起り内圧がそれとともに増加することを観察した。そして“血管の律動的活動は血管に弁があって血流の方向を規制しているときにかぎり血液の推進に効果があるであろう”と述べている。

しかし Johansson らの論文には門脈の袋状標本の実験に用いた動物を用い、いかなる条件のもとでどの位の内圧変化を起したのか全く記載されていない。さらに長軸方向・円周方向の条片標本に自動能を有する門脈の内圧変化を長軸方向の *phasic contraction* のためだけに断定することは飛躍にすぎるのであろう。

無麻酔のイヌでは門脈圧の値は3~11cm H<sub>2</sub>O で平均6cm H<sub>2</sub>O であり、門脈一下大静脈間の圧差は5~9cm H<sub>2</sub>O であるという<sup>18)</sup>。

イヌの摘出門脈の袋状標本では至適内圧を負荷すれば、それに打勝って振幅が26cm H<sub>2</sub>O にもおよぶ強力な整合された律動的な内圧変化が起る事実をみると、たとえ弁がそなわってなくても、この自発的律動的収縮が腹腔の血行動態に何等かの役割を果している可能性が充分考えられるのである。特に門脈高血圧症を引き起すような病態では門脈壁筋層が伸展され、その刺激により強力な整合された収縮力を発揮し、門脈一下大静脈間の低い血流抵抗と動脈系の高い血圧の組合せが機能的に一つの弁の働きをして血液の順方向への駆動に一役買うことがあるものと考えられるのである。

生体内での静脈の長さとお摘出静脈の負荷張力0gの時の長さとの比率は約2:1であるといわれている。条片の長さを生体内の状態に近くして外部環境因子の影響を観察してみようと考え、条片の伸展率を50%にして外部環境因子を一つづつ独立に変化させてみた。門脈の自動能に及ぼす電解質、温度などの影響に関する研究は、これまでも若干報告されている<sup>19) 20)</sup>。しかしいづれも外部環境因子が門脈の電気的活動と機械的活動の相互関係に及ぼす影響を与えるかということ为主要な研究目的にしている。実験目的が異なるため、著者とは実験装置も全く異なるし、さらに実験動物も全部が同じではないので、両者を直接比較して論ずることは困難であるが、重要と思われる2, 3の点について触れておきたい。

Axelsson ら<sup>21)</sup>はラットの門脈を K<sup>+</sup> free の保生液で灌流し始めると機械的反応は10分後著明に減少するというが、著者の実験によれば直ちに著明な変化が起る。又 K<sup>+</sup> を増すと不完全強縮が起るというが、著者の実験によれば、むしろ一時発生張力の低下が起る。

Ca<sup>2+</sup> free 保生液で灌流すると周期的収縮は減少するというが、これは著者の結果と変りはない。Ca<sup>2+</sup>を増すと収縮の振幅が増すというが著者の実験では減少する。又、大川ら<sup>10)</sup>はウサギ上腸間膜静脈を用いて灌流液中の NaCl を sucrose に置換した場合、張力の増加が起るといっているが、これは著者の結果と一致している。

Mollie ら<sup>15)</sup>によればウサギ門脈の自動能は 28°C 以上で発現し、10秒間に 3°C の速さで温度を 28°C から 34°C に上昇させると一時完全に自発的収縮がなくなるという。しかし著者の実験方法によればかゝる収縮の停止は全くみられない。なお、保生液の温度を高めると張力レベルが増し、低めると減る現象は一般物質の線膨張係数とは逆の関係になるが、これは筋の弾性の本体をなすものはエントロピー弾性であって Gough-Joule 効果を示し、したがってその線膨張係数は負であることを考えれば理解できることである。

門脈は消化管から吸収した各種物質の輸走路であり、したがって生体内の門脈血のイオン組成などは他の血管部分と異なって一過性に相当変化するものと考えられる。摘出門脈の自動能は少くとも伸展率、保生液のイオン組成、pH、温度などの変化に極めて敏感に反応する。自動能に影響を及ぼす要因は他にも無数にあるであろうが、それらの影響を受けて一体生体内で門脈の自動能はいかなる調節を受け、また、これによっていかなる生理的役割を果しているのであろうか。

これは現在の段階では直ちに答えることのできない困難な命題であって、今後の研究にまたねばならないが、門脈条片は外部環境因子に極めて敏感であるという実験結果を基礎にして、実験条件の設定には細心の注意を払い、さらに検討を重ねてゆきたい。

門脈の自動能の本態、あるいは自動性を発現する pacemaker site に関してこれまで 2, 3 の研究がなされている。著者の実験結果から肯定出来るものも明らかに否定出来るものもあるので、こゝに簡単に論じておく。

Mollie ら<sup>15)</sup>はウサギ門脈の外膜および中膜の平滑筋細胞層と筋細胞束との間に無髄神経線維束があるという。

Johansson ら<sup>17)</sup>は in situ あるいは in vitro で元来自発的律動的収縮をくり返しているウサギあるいはネコ門脈の血管運動神経を電気的に刺激して、この血管の平滑筋の収縮反応を観察した。内臓神経刺激により本来の律動性の頻度が増し、また平均発生張力が増した。ところが Guanethidine をこの神経に作用させ

て神経を刺激すると本来の自発的律動的活動に変化が起らない。このことから神経刺激によって起る門脈平滑筋の反応は内臓神経中の変感神経線維を介してひきおこされるものであるという。又 Johansson ら<sup>16)</sup>は保生液中に置いたラット門脈の長軸方向条片標本の真中を固定し、肝臓端および腸間膜静脈端をそれぞれストレーンゲージに接続し、それぞれに適当な張力を負荷して肝臓端および腸間膜静脈端の収縮を同時記録し、完全に同期した自発的律動的活動を記録した。所が真中の固定した部分に自律神経のインパルスの伝達を遮断する Lidocaine を作用させても、この同期性がくずれないのに、筋細胞間の活動電位の電気的伝播を阻止するという高張蔗糖溶液を作用させたら同期性がくずれたという。この事実から摘出門脈の自発的律動的収縮は元来筋原性のものであり、筋原性の興奮伝播をおこなうものであるといっている。著者の実験によれば摘出後 24 時間 5°C の保生液中に入れておいた門脈でも標準 Ringer 液中にもどすと良く整合された律動的収縮をくり返した。anoxia に対する神経細胞の抵抗が極めて弱いことを考えるならば門脈の自動能が筋原性に発現し、筋原性に伝播するというこの考えは充分納得し得るものである。

そしてさらに Johansson ら<sup>19)</sup>は血管運動神経を刺激すると律動的に活動している門脈平滑筋の収縮の頻度と振幅が変化することから筋原性の細胞間伝播が神経刺激に対する筋の反応にも重要なものであるかどうかを検討した。その結果筋原性の伝播は神経による調節を効果的に行うために役立っているとのべている。

Johansson ら<sup>16)</sup>は前述のごとく筋細胞の活動電位の電気的伝播を阻止するという高張蔗糖溶液を標本の中央部に作用させると腸間膜静脈端は遮断前と同じ頻度で活動しつづけるのに肝臓端は頻度が低下し、その結果同期性がくずれることを観察した。そしてこれらの事実から、自動性は腸間膜静脈端の方が高いような感じを受けるとしながらも、いろいろな条件、特に負荷張力の影響が大きいから pacemaker site の断定に当っては充分慎重でなければならないと述べている。

著者の実験で明らかのごとく自動性の頻度は伸展率に大きく左右される。一体いかなる伸展条件で各部分の自動性を比較し pacemaker site を論じれば良いのか今のところ全く不明である。更に門脈の長軸方向条片にも、円周方向条片にも自動能があることを考えれば、あるいはまた門脈幹のみならず広く胃脾静脈、胃十二指腸静脈など、さらには肝内門脈枝にまで自動能が存在する事実をみるならば pacemaker site の局在

を決定しようとすることは現時点では極めて困難といわざるを得ない。

### 要 約

1. 剖検より得た死後数時間を経たヒト門脈に強大な、しかも整合された自動能がある事実、あるいは肝内門脈にも自動能がある事実を見出した。このヒト門脈の自動能の生理学的、および病態生理学的意義をあきらかにするための第1段階として、もっとも基本的な各種実験を行った。

2. ウサギ門脈幹の長軸方向条片標本、円周方向条片標本は伸展率100%までは伸展率を増すにつれて自動能が増大する。

3. イス門脈系のうち門脈幹、胃脾静脈、胃十二指腸静脈には強大な自動能がある。他の部分の自動能は弱い。

4. イス門脈幹の袋状標本は負荷内圧を高めてゆくと、次第に自発的律動的な内圧変化が大になるが、ある負荷内圧以上になると自動性はかえって次第に減少する。すなわち至適内圧が存在する。

5. ウサギ門脈幹の50%伸展条片標本は保生液のイオン組成、温度、pHなどの変化に極めて敏感に反応する。

5. 以上の実験成績にもとづき血行動態に及ぼす門脈系の意義を新しい観点から考察した。

本研究の要旨は1968年第45回日本生理学会総会、1968年第9回、1969年第10回日本脈管学会総会において発表した。

稿を終るにのぞみ御指導、御鞭撻を賜った東健彦教授、教室各位、第1・第2病理学教室各位に感謝いたします。

尚、本研究の一部は文部省科学研究費補助金、奨励研究A(7008)によって行なわれた。

### 参考文献

- 東 健彦・長谷川正光・松田哲郎：血管壁の応力緩和，日本生理誌，30：499，1968.
- 問田直幹・内齒耕二：生理学大系 1-2，p. 80，1969，医学書院.
- Johansen, K.: Circulation in the Hagfish, *Mixine Cilutionosa*. *Biol. Bull.*, 118: 289, 1960.
- Funaki, S., & Bohr, D. F.: Electrical and Mechanical Activity of Isolated Vascular Smooth Muscle of the Rat. *Nature*, 203: 192, 1964.
- Axelsson, J., Johansson, B., & Jonsson, O.: Simultaneous Recording of Electrical and Mechanical Activity of Vascular Smooth Muscle Using the Sucrose-gap Technique. *Acta Physiol. Scand.*, 68: Suppl. 277, 1966.
- 大川博通：ウサギ血管平滑筋の電気的及び機械的活動に対するKイオン・Naイオンの影響。日本生理誌，29：586，1967.
- Axelsson, J., Wahlström, Bo., Johansson, B., & Jonsson, O.: Influence of the Ionic Environment on Spontaneous Electrical and Mechanical Activity of the Rat Portal Vein. *Circu. Res.* 21: 609, 1967.
- Johansson, B., Jonsson, O., Axelsson, J., & Wahlström, B.: Electrical and Mechanical Characteristics of Vascular Smooth Muscle Response to Norepinephrine and Isoproterenol. *Circ. Res.* 21: 619, 1967.
- Hughes, J., Vane, J. R.: An Analysis of the Responses of the Isolated Portal Vein of the Rabbit to Electrical Stimulation and to Drugs, *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 30: 46, 1967.
- 東 健彦・長谷川正光・松田哲郎：門脈の自動性。脈管学，8：74，1968.
- 東 健彦・長谷川正光・松田哲郎：大動脈本幹より分岐する動脈の粘弾性的特性。日本生理誌，31：337，1959.
- Allson, J. J.: Experiments Proving the Existence of a Venous Pulse Independent of the Heart and Nervous System, with Remarks on the Contractility of Veins in General. *Amer. J. med. Sci.*, 23: 842, 1839-Barnett et al.<sup>13)</sup>より引用.
- Barnett, C. H., Harrison, R. J. & Tomlinson, J. D. W.: Variations in the Venous System of Mammals. *Biol. Rev.*, 33: 442, 1958.
- Stämpfli, R.: A New Method for Measuring Membrane Potentials with External Electrodes. *Experimentia*, 10: 508, 1954.
- Mollie, E. H., Kasby, C. B., Suthers, M. B., & Jane, A. F. W.: Some Properties of the Smooth Muscle of Rabbit Portal Vein. *J. Physiol.*, 196: 111, 1968.
- Johansson, B., Liung, B.: Spread of Excitation in the Smooth Muscle of Rat Portal

Vein. Acta Physiol. Scand., 70 : 312, 1967.

- 17) Johansson, B., Liung, B. : Sympathetic Control of Rhythmically Active Vascular Smooth Muscle as Studied by a Nerve-Muscle Preparation of Portal Vein. Acta Physiol. Scand., 70 : 299, 1967.
- 18) Popper, H., Schaffner, F. : Liver : Structure and Function. p. 140, 1957, McGraw-Hill, New York.
- 19) Johansson, B., Liung, B. : Role of Myogenic Propagation in Vascular Smooth Muscle Response to Vasomotor Nerve Stimulation. Acta Physiol. Scand., 73 : 501, 1968.

### Summary

1. Powerful and coordinated automaticity was recorded from trunk of the human portal vein excised at autopsy. Similar, but less marked, automaticity was also recorded from the human intrahepatic portal branch. Several basic experiments were carried out in order to make clear physiological and pathological significance of the automaticity.

2. Longitudinal and circumferential strips were taken from the portal trunk of rabbit and stretched stepwise. Gradual increase was observed in the automaticity until the degree of stretch reached 100 per cent.

3. In canine portal system, the automaticity was distinct in the portal trunk and gastrosplenic and gastroduodenal vein and equivocal in the other branches.

4. Portal pouch was made from excised portal trunk by ligating one cut end and connecting the other end to a pressure transducer. Gradual increase in the internal pressure applied to the pouch was associated with augmentation of spontaneous rhythmic pressure change inside the pouch.

However, the change was reduced if applied pressure exceeded a certain critical value. These findings suggest the existence of optimum intraportal pressure at which the most prominent automaticity is expected.

5. Automaticity of the longitudinal strips of rabbit portal trunk stretched by 50 per cent

was quite sensitive to changes in external environment such as ionic constitution, temperature and pH.

6. Based on these results, a possible significance of portal system in hemodynamic homeostasis was discussed from a new point of view.

(昭和44年12月20日 受付)