

〔原著〕 松本歯学 3: 22~27, 1977

フッ素の腸管吸収に及ぼす二、三薬物の影響

服部敏己, 前橋 浩

松本歯科大学 歯科薬理学教室 (主任 前橋 浩 教授)

The Effects of Cholinergic Agents on Intestinal Absorption of Fluoride

TOSHIMI HATTORI and HIROSHI MAEHASHI

Department of Dental Pharmacology, Matsumoto Dental College

(Chief: H. Maehashi)

Summary

The effects of cholinergic agents on fluoride absorption through the rabbit intestine were investigated both *in situ* and *in vitro*. The results obtained are summarized as follows: 1) When the concentration of the fluoride solution applied in an intestine was increased until 10 ppm, the rate of intestinal absorption of fluoride was inversely decreased. 2) Acetylcholine caused an increase in the rate of fluoride absorption, and the reduction of it occurred due to addition of atropine. 3) Bethanechol markedly increased the absorption rate of fluoride and methylscopolamine reduced it. Those effects were observed in the both agents with a narrow range of concentrations. 4) Barium chloride reduced the fluoride absorption and papaverine slightly increased it.

From these results, the following suggestion was discussed: The intestinal absorption of fluoride may be caused not only by simple diffusion, but also by facilitated diffusion and may be under the control of parasympathetic nerves.

結 言

従来から薬物の腸管吸収を調べる方法として、反転腸管¹⁾を用いて膜内外の薬物濃度を測定して、薬物移動を知る方法や、腸管に薬物を注入して一定時間後の薬物残留量から逆に吸収量を知る方法²⁾が用いられてきた。今回われわれは家兔を用いてフッ素の吸収を、腸管から血中への移行を中心にして、*in situ*および*in vitro*の実験を行い、さらにフッ素の吸収に及ぼす二、三薬物の影響を

調べた。

実 験 方 法

家兔(2—3 kg)を約15時間絶食させたのち、その小腸(空腸)を用いてフッ素(NaF)の吸収を調べた。フッ素の測定はフッ素イオン電極を用い、試料に直接イオン強度補正用緩衝液を加える直接法^{3) 4)}で行った。実験は次の3通りについて行った。

(1) *in situ*の実験(Fig 1)として、まず家兔を背位に固定し、腹部を剪毛後、正中で切開した。空腸部をそのままの位置で、長さ約30 cmの両端

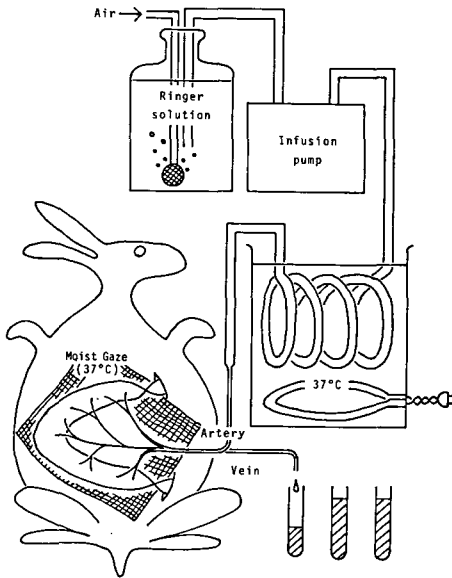


Fig. 1. Diagrammatic representation of a perfusion apparatus of the experiment in situ.

を結紮し、その部の腸管内に後述する濃度のフッ素溶液 (10 ml) を注入した。同部を支配する主要な動脈および静脈にカニューレを挿入し、他の血管を結紮したのち動脈より灌流液 (Ringer 液) を連続注入装置 (Braun 社製) を用いて流速毎分 1 ml の割合で流し、静脈より流出する液を経時的に集めて、その中のフッ素を定量した。腸管にはフッ素として 1 ppm, 3 ppm (緑茶抽出液), 5 ppm, 10 ppm, 50 ppm, 200 ppm の溶液を注入して、それぞれの濃度における吸収率を調べた。3 ppm のみは緑茶の熱水による抽出液を用いた。

(2) 腸管および血管を(1)と同様に処置したのち摘出し、37°C の Tyrode 液に浸した (Fig 2)。腸管内にフッ素として 10 ppm を 10 ml 注入した。動脈より灌流液 (低分子デキストラン L 注, 大塚製薬) を流し、静脈より採取した灌流液のフッ素濃度を測定した。この実験では灌流液中に Acetylcholine (Acetylcholine chloride, 第一製薬), Atropine (Atropine sulfate, 田辺製薬) をそれぞれ添加して、それら薬物のフッ素吸収におよぼす影響を調べた。

(3) 処置は(1)と同様であるが、フッ素溶液 (10 ppm) で腸管内腔を灌流した (Fig 3)。灌流は Harvard 社製 Peristaltic pump を用い毎分 5 ml の流速で

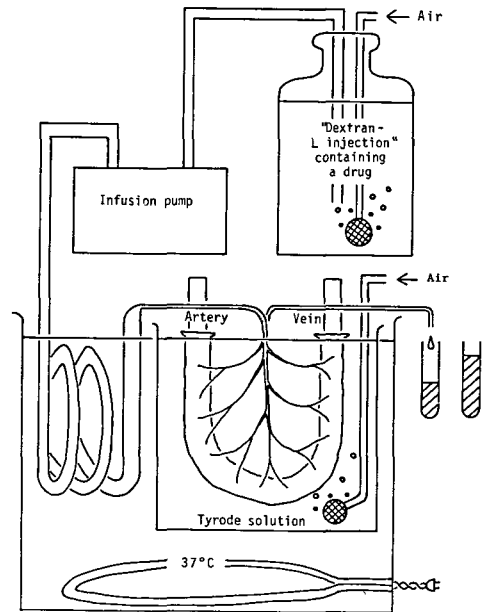


Fig. 2. Diagrammatic representation of a perfusion apparatus of the experiment in vitro. A small intestine was bathed in Tyrode solution at 37°C.

行った。耳静脈より低分子デキストラン L 注の点滴静注を続け、門脈より流量を毎分 0.8 ml に調節しながら流出させた血液を採取して、その中のフッ素を定量した。この実験では Bethanechol (Bethanechol chloride, ユーザイ), Methyscopolamine (Methyscopolamine bromide, 半井化学), BaCl₂ (半井化学), Papaverine (Papaverine hydrochloride, 鳥居薬品) をそれぞれ灌流液に添加したときのフッ素の吸収率を調べた。

実験結果

(1) in situ 実験において腸管内に種々の濃度のフッ素を入れたときのフッ素吸収を適用総フッ素量に対する割合すなわち吸収率で示したのが Fig 4 である。フッ素の初濃度が 1—50 ppm の間では濃度が増すにつれて吸収率は逆に低下した。200 ppm では 50 ppm の場合よりも上昇しているが、60 分までの累積吸収率を各濃度について示すと Fig 5 の様になり、10 ppm 以上ではほぼ一定の吸収率に落着く傾向のあることがうかがえる。フッ素として 3 ppm の緑茶抽出液は 1 例のみの測定ではあるが、NaF として与えた場合と比較して特

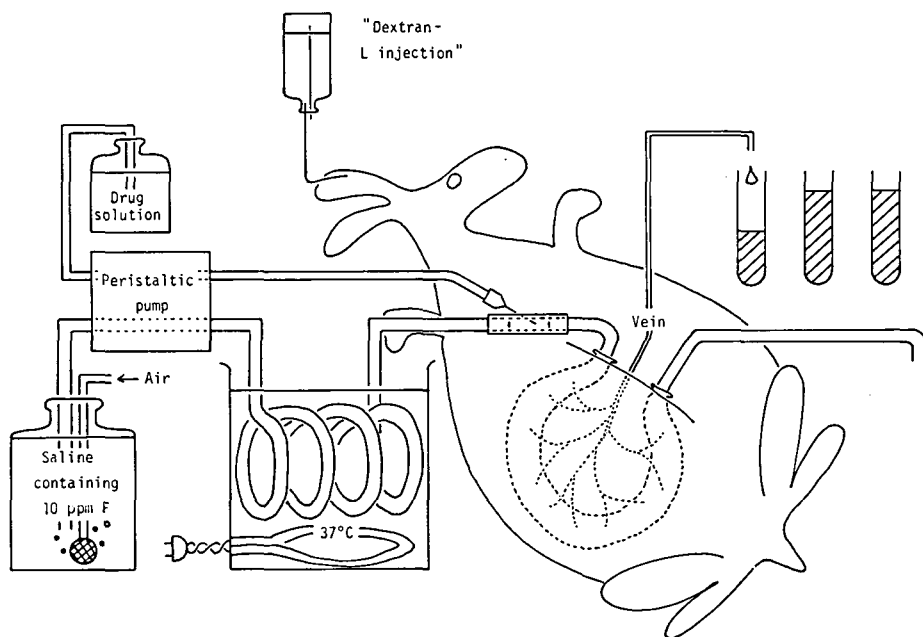


Fig. 3. Diagrammatic representation of a perfusion apparatus of the experiment in situ. The intestinal lumen was perfused with a saline containing fluoride (10 ppm as F), to which drugs were added. Blood was collected as a sample from vein under transfusion of "Dextran-L injection".

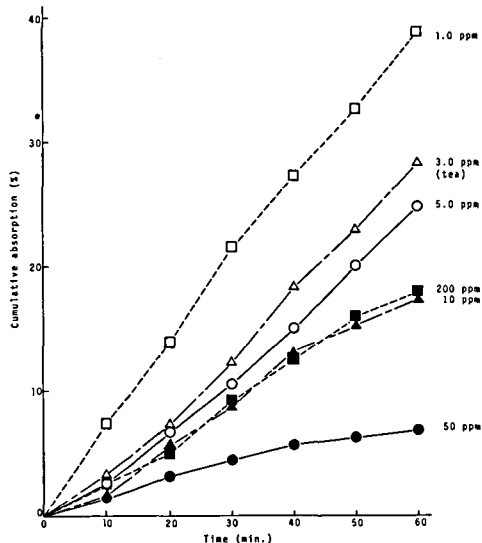


Fig. 4. Absorption rates at various fluoride concentrations in the rabbit intestinal lumen.

に違いはみられなかった。

(2)腸管を体外にとり出して血管に灌流液を流すという in vitro の実験において、腸管にはフッ素溶液 10 ppm を 10 ml 注入して置き、灌流液中に

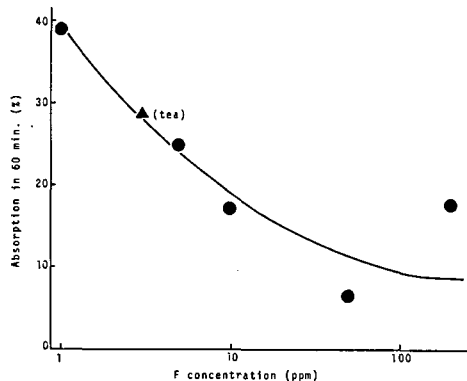


Fig. 5. Absorption rate in relation to fluoride concentration applied in intestinal lumen.

Acetylcholine (0.1 mM)を添加するとフッ素の吸収率は、対照群より約23%の増加を示し、Atropine (10 mM)を添加すると逆に約54%の減少がみられた(Fig 6). すなわち Acetylcholine はフッ素の吸収を促進し、Atropine はこれを抑制するという結果であった。

(3)一定濃度 (10 ppm) のフッ素溶液で腸管を灌流し、血中に吸収されるフッ素量の測定を行った。

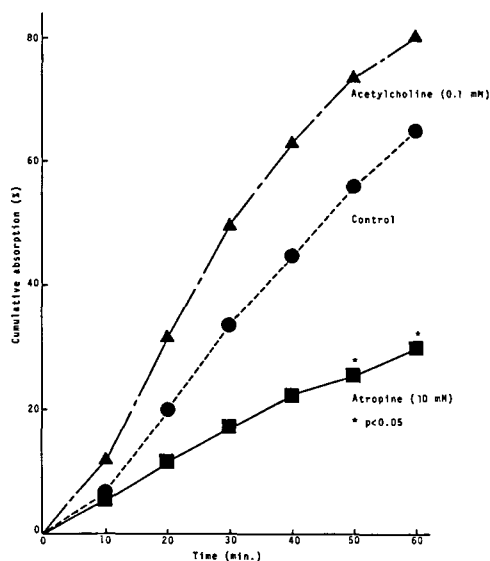


Fig. 6. Effects of acetylcholine and atropine on absorption rate of fluoride. Absorption rate in 60 min. showed an increase of 23 % by application of acetylcholine, while a decrease of 54 % was shown by atropine. Each point represents the mean value obtained from 2 to 4 experiments. * Significantly different from control, $p < 0.05$

灌流液中には Bethanechol および Methylscopolamine をそれぞれ添加した。Bethanechol はコリン作働薬である。Acetylcholine と比較して Muscarine 様作用が強く、Cholinesterase に安定で、Nicotine 様作用はない⁵⁾。Methylscopolamine は抗コリン薬である。Atropine に比し難吸収性で作用は持続性である⁶⁾。結果は Fig 7 および Fig 8 に示した。この実験ではフッ素溶液の灌流後 5 分毎に採血し、20 分後に薬物を添加した。図では薬物添加 5 分前の値を前値として、その後の濃度は前値に対する比であらわした。いずれの値も 2—4 例の平均である。Bethanechol 添加では 0.1 mM, 0.2 mM, 1.0 mM の 3 種の濃度のうち 0.2 mM でもっとも吸収率が高く、その前後の濃度の 0.1 mM では吸収率は低下し、1.0 mM では対照群とほとんど差がなかった。一方、Methylscopolamine の 0.1 mM, 1.0 mM, 10 mM の 3 種の濃度のうち数値の上では対照群と比較し、0.1 mM では低下し、1.0 mM では上昇、10 mM では差がなかった。いずれも有意の増減はみられ

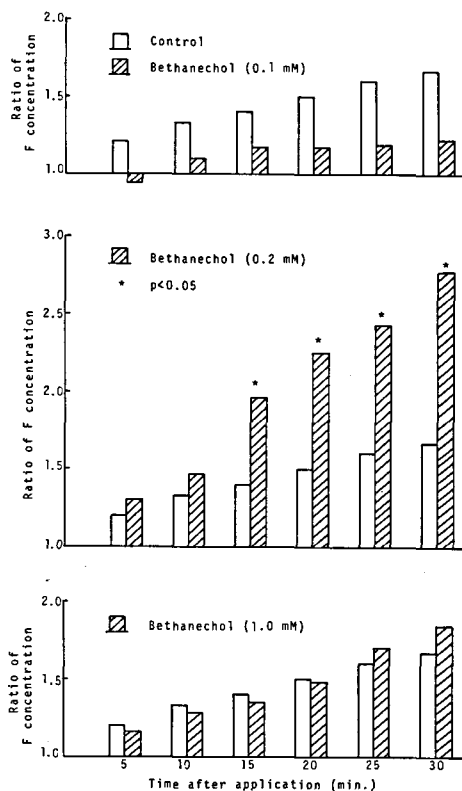


Fig. 7. Effect of bethanechol on fluoride absorption. Fluoride absorption in 30 min. after application of bethanechol (0.2 mM) showed a significant increase of 65 % as compared with the control. Each column represents the mean value obtained from 2 to 4 experiments. * Significantly different from control, $p < 0.05$.

なかった。

同じ方法で、添加薬物に平滑筋に直接作用として興奮作用（収縮）のある BaCl_2 、抑制作用（弛緩）のある Papaverine を選んで行った結果は Fig 9 に示す通り BaCl_2 の著明な抑制に対し、Papaverine は有意差はないが、吸収促進の傾向が認められた。

考 察

フッ素は生体に必ず見出される元素である上に、齲蝕予防効果という特別の意義が知られて以来、多くの研究が行われてきた。フッ素の腸管吸収を調べた報告も多く、なかでも佐藤⁷⁾はラット

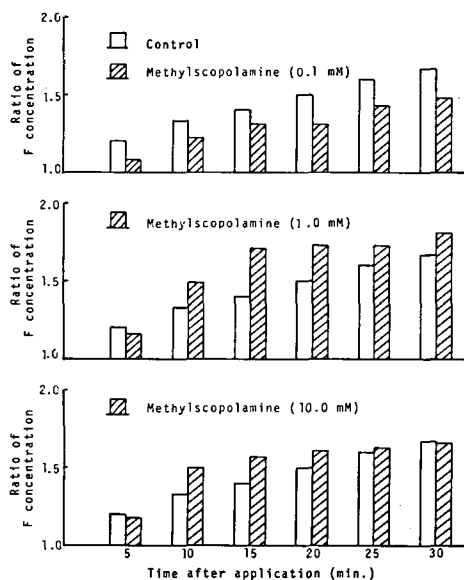


Fig. 8. Effect of methylscopolamine on fluoride absorption. Absorption rate showed no significant change as compared with the control, though a slight decrease was shown by 0.1 mM of methylscopolamine. Each column represents the mean value obtained from 2 to 4 experiments.

の小腸におけるフッ素の吸収を調べた際、呼吸阻害薬の添加によって吸収が抑えられることを見出し、能動輸送あるいは Facilitated diffusion によるフッ素吸収機構の存在を示唆した。これが事実ならフッ素が生体必須元素であるとする説を一層つよく支持することになるが、このようなフッ素の吸収機構を論じた報告は、その後は見あたらない。

佐藤⁷⁾は初濃度 100—900 ppm のフッ素溶液でラット腸管を灌流し、吸収率が濃度の上昇につれて逆に低下することを見た。著者らは、さらに低濃度のフッ素溶液 (1—200 ppm) を行って同様の結果を得たが、今回の成績では初濃度が 10 ppm 以上となると吸収率は 10% 前後に一定となるようであった。

腸管における Na, K, Cl などのイオンの吸収は能動輸送によって行われるが⁸⁾、それらの吸収促進あるいは抑制に自律神経系の機能が影響することを示す報告が多い。例えば Hardcastle⁹⁾ら、お

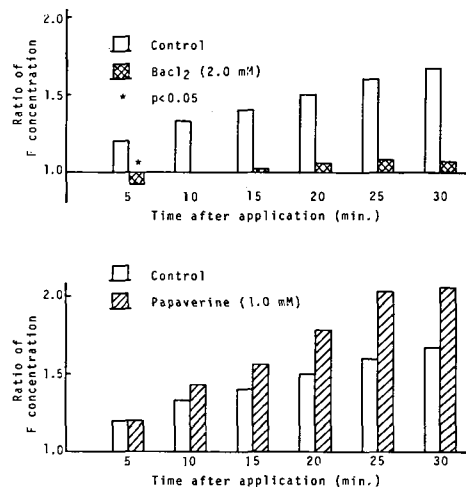


Fig. 9. Effects of BaCl₂ and papaverine on fluoride absorption. Fluoride absorption in 30 min. after application of BaCl₂ showed a decrease of 35% as compared with the control, while an increase of 23% was shown by papaverine. Each column represents the mean value obtained from 2 to 4 experiments. * Significantly different from control, $p < 0.05$.

よび Hubel¹⁰⁾はコリン作働薬が、これらイオンの吸収に対して促進または抑制作用を示し、Atropine がこれに拮抗することを報告している。Aulsebrook¹¹⁾は Adrenaline および Noradrenaline がラット小腸におけるブドウ糖や Na の吸収を促進し、 α -blocker がこれを抑制することを示した。さらに Field¹²⁾らもウサギ回腸を用いて、Na, Cl の輸送が α 受容体作用薬で促進されることを報告している。いずれも能動輸送と自律神経系の機能との関連を示しているとみられる。

今回のフッ素の腸管吸収においても Acetylcholine や, Bethanechol が吸収を促進し, Atropine や Methylscopolamine がこれの抑制的傾向を示す成績が得られた。薬物が腸管平滑筋に作用してこれを収縮あるいは弛緩させ、吸収面積を縮小あるいは拡大する結果、吸収の減少や増加が起こることがある。そこで、BaCl₂ および Papaverine 添加のフッ素吸収に対する影響を調べた。その結果、BaCl₂ 添加では吸収抑制、Papaverine 添加では対照群と差はないかあるいはそれよりやや吸収が促進されるという成績が得られた。両薬物の作

用が単に腸管内腔の吸収面積拡大あるいは縮小にもとづく吸収促進あるいは抑制であるとすれば、Bethanechol 0.1 mM 添加でみられた吸収抑制は腸管平滑筋の収縮による抑制とみられ、これは BaCl_2 2.0 mM 添加に匹敵する抑制であった。しかし、Bethanechol 0.2 mM の添加では、逆に著しい吸収促進が認められた。このことから、フッ素の腸管吸収は、単純拡散のほかに、ある濃度のコリン作動薬に反応する吸収機構によっても行われると考えざるを得ない。このような吸収機構として今のところ促進拡散のようなしくみが考えられよう。

文 献

- 1) Wilson, T. H. and Wiseman, G. (1954) Use of sacs of everted small intestine for study of transference of substances from the mucosal to serosal surface. *J. Physiol.* 123: 116—125.
- 2) Tidball, C. S. and Tidball, M. E. (1958) Changes in intestinal net absorption of a sodium chloride solution produced by atropine in normal and vagotomised dogs. *Am. J. Physiol.* 193: 25—28.
- 3) Instruction Manual, Fluoride Electrode: Orion Research Inc., Cambridge, Mass. (1967)
- 4) Fry, B. W. and Taves, D. R. (1970) Serum fluoride analysis with the fluoride electrode. *J. Lab. Clin. Med.* 75: 1020—1025.
- 5) Goodman, L. S. and Gilman, A. (1971) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 4th Ed. The MacMillan Company. p. 467.
- 6) Goodman, L. S. and Gilman, A. (1971) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 4th Ed. The MacMillan Company. p. 537.
- 7) 佐藤 匠 (1971) 弗化物の消化管吸収に関する研究. *口腔衛生学雑誌*. 21(4): 61—87.
- 8) Curran, P. F. (1960) Na, Cl, and water transport by rat ileum in vitro. *J. Gen. Physiol.* 43: 1137—1148.
- 9) Hardcastle, P. T. and Eggenton, J. (1973) The effect of acetylcholine on the electrical activity of intestinal epithelial cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 298: 95—100.
- 10) Hubel, K. A. (1976) Intestinal ion transport: Effect of norepinephrine, pilocarpine, and atropine. *Am. J. Physiol.* 231: 252—257.
- 11) Aulsebrook, K. A. (1965) Intestinal absorption of glucose and sodium: Effects of epinephrine and norepinephrine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 18: 165—169.
- 12) Field, M. and McColl, I. (1973) Ion transport in rabbit ileal mucosa. III. Effects of catecholamines. *Am. J. Physiol.* 225: 852—857.