

# 実験的ストレス潰瘍における胃十二指腸粘膜の傷害 および保護に関する研究

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: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8899">http://hdl.handle.net/2297/8899</a>

## 実験的ストレス潰瘍における胃十二指腸粘膜の 傷害および保護に関する研究

金沢大学医学部第一外科学教室 (主任: 岩 喬教授)

林 外史英

(昭和56年2月12日受付)

**Key words** Experimental stress ulcer, Mucosal blood flow, Perfusate of the stomach, Capillary matrix.

急性出血性潰瘍, いわゆるストレス潰瘍は, 保存的治療に抵抗し, 難治性疾患の一つである。その誘発因子として, 手術侵襲<sup>1)2)</sup>によるもの, 熱傷による Curling's ulcer 頭部外傷, 脳外科手術後の Cushing's ulcer がよく知られている。その病態生理につき, 様々な角度から実験的, あるいは臨床的研究がなされているにもかかわらず, 未だ十分な解決が得られていないのが現況である。ストレス潰瘍の定義<sup>3)4)</sup>については, 研究者間でもまだ意見が分かれている。Cody ら<sup>5)</sup>は acute gastric mucosal hemorrhage という言葉を用いているが, multiple superficial bleeding を意味している。Separanza<sup>6)</sup>は, 急性粘膜病の論文で, それを病理学的に, (1)びらん性出血胃炎で, 粘膜のびらんのみで, 瘢痕形成なしに治癒し, 多発性であり, 胃体部, 胃底部の酸分泌領域に発生するもの, (2)Curling's ulcer, Cushing's ulcer 等に見られる急性胃十二指腸潰瘍(狭義のストレス潰瘍)で, 瘢痕形成した後に治癒し, 十二指腸, 胃体部のアルカリ領域に発生するもの, に大別している。今までの実験潰瘍の報告では, 潰瘍の深達度は病理組織学的分類では, 粘膜(U1-I)および粘膜下(U1-II)エロジオンの浅い病変が主体であり, その好発部位は, 胃体部<sup>7)~10)</sup>とするものが多い。

著者はストレス潰瘍発生の要因を探求し, かつその対策を検討する目的で, ラットを用い無麻酔下で四肢拘束, 水浸, 実験的ストレス潰瘍を作成し, 胃十二指腸粘膜の変化を, 血行動態, エネルギー代謝, 及び形態学的な面より検討した。さらに, ストレス潰瘍に対

する治療として, 試作した胃内灌流液を用い, 潰瘍発生及び, エネルギー代謝に及ぼす影響について検討した。

### 対象及び方法

#### I. 使用動物

: Wistar 系ラット雄(270g~300g)140匹を用いた。

#### II. 実験方法及び実験群

1) ストレス潰瘍作成群(以後A群とする)及び方法: ラットは実験前24時間は絶食とし, 飲水のみをとらせた。先ず, ラットを平板上にテープで四肢固定した。その後20℃の恒温水中に, 両下肢が水浸するまで十分に浸水させ, 平板と水面との角度を約30°に保った。

2) 対照群: 四肢固定前に腹腔内にチオペンタールNa30mg/kgを注入し, 外的刺激に全く反応しない群とした。

3) 胃内灌流群(B群)及び灌流方法, 液組成: ストレス負荷時の胃十二指腸粘膜の保護, およびストレス負荷終了後の粘膜の回復促進を目的として, 0℃に冷却した5%ブドウ糖500mlに, pH調整のためNaHCO<sub>3</sub>を添加, 血管拡張を目的としてKCl40mEq/Lを加えた液を試作し, 胃内灌流を行った。灌流方法は, 開腹後, 胃を露出し, 胃底部, および十二指腸球部より肛側1cmに小切開を加え, 各々19Gのチューブを挿入し, 液の流入口, 流出口とした。滴下速度は30cc/時間とした。

Studies on Injury of Gastroduodenal Mucosa and its Protection in Experimental Stress.  
Toshihide Hayashi, Department of Surgery (I), (Director: Prof. T. Iwa) School of Medicine, Kanazawa University.

4) 迷走神経切断 (C群): 迷走神経切断による減酸効果がストレス潰瘍にどのような影響を与えるかをみるために作成した、四肢水浸ストレス負荷に先立ち、開腹し、噴門より0.5 cm上方で、迷走神経本幹を結紮、離断した。しかる後、ストレス負荷を加えた。

III. 測定項目及び測定方法

1. 一般の観察

1) 血圧の測定 (頸動脈圧の経時的变化)

A群で測定した。ストレス負荷前に左外頸動脈に24ゲージのペノチューブを挿入し、日本光電社製の多用途監視記録装置を用いて動脈圧を経時的に測定した。

2) 潰瘍発生状態の観察

5時間の水浸ストレス負荷後、直ちに、胃十二指腸を摘出し、大弯側に沿って切開、粘膜よりの出血状態を観察した。

3) 潰瘍係数 (以後U・Iと略す)

粘膜からの出血、ピランの観察後、潰瘍の縦と横の積をもって潰瘍係数<sup>11)</sup>とした。

4) 血清ガストリンの側定

A群及びB群において、経時的にストレス負荷後、尾静脈より採血し、血清分離し、RIA法<sup>12)</sup>により血清ガストリン値を測定した。

2. 血行状態の観察

1) 胃十二指腸粘膜血流測定

①胃体部、②前庭部、③十二指腸球部前壁の中心に、コーティングされた白金電極を胃十二指腸粘膜内に刺入した。この電極を本体に接続後、ラットの鼻口部より、3l/分の割合で水素ガスを1分間吸入させた後、記録紙上の水素イオン消退カーブより血流量を測定した。この測定には、UNIQUE MEDICAL社製のPHG201水素クリアランス式組織血流計を用いた。水素イオンを利用したこの方法は<sup>13)~15)</sup>、1964年にAukland等により発表された方法で、体内で不活性、拡散性の高い水素ガスを呼吸と共に吸入させ、血流を通して生体の各組織中に一定濃度で飽和させ、この後、水素ガスの供給を止め、組織中に蓄積された水素ガスが血流により洗い流される状態を連続した一つの曲線、いわゆるクリアランス曲線 (図1) として求め、記録、解析し、組織血流をKetyの理論式<sup>16)17)</sup> (図2)

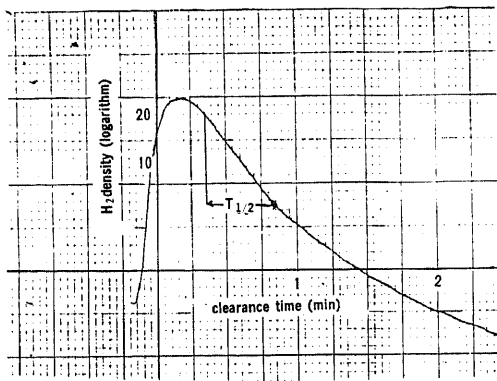


Fig. 1. Calculation of blood flow by hydrogen clearance.

$$C_i = C_{i0} \cdot e^{-\frac{F}{\lambda \omega} t} = C_{i0} \cdot e^{-\frac{K}{\lambda} t} \dots\dots\dots(A)$$

- $C_i$  : hydrogen gas density in tissue
- $C_{i0}$  : hydrogen gas density at beginning of clearance
- $F$  : blood flow to tissue (ml/min)
- $\omega$  : weight of tissue
- $\lambda$  : gas distribution coefficient of blood/tissue
- $t$  : minuts
- $K=F/\omega$ : blood flow per unit weight (ml/min/g)

We get the value of  $K=69.3/T_{1/2}$  by inserting  $T_{1/2}$  into (A).

Fig. 2. Theoretical formula of analysis of hydrogen clearance curve by Kety.

に基づき絶対値 ( $K = 69.3/T^{1/2} \text{ ml/min/100g}$ ) で求める方法である。

2) 胃粘膜血管鑄型作成

ストレス負荷後、ラットを左開胸し、胸部大動脈に19G 八光針を刺入、固定し、一方門脈を露出し、小切開を加え、脱血を行った。先ず、30℃に加熱したリンゲル液で全身を十分灌流した後、更に2.5%グルタルアルデヒドで1分間灌流し、組織固定した。固定後、樹脂 (Mercox) を用い、主剤 (Cl-2R) 20g に対し、硬化剤 (MA) 0.5g を混ぜ、120 mm Hg 以下の圧で緩かに注入し、室温中に5分間放置した後、胃を摘出した。除蛋白を行う為に、20% KOH 中に3時間浸し、その後清水中で1時間洗浄した。この操作を5回繰り返し、乾燥させ、血管鑄型を作成した。これを、走査電顕 (日立製 HFS-2) で微細構造を観察した。

3. adenine nucleotide の測定

1) 粘膜のアデノシン3リン酸 (ATP), アデノシン2リン酸 (ADP), アミノ酸1リン酸 (AMP) の測定  
5時間のストレス負荷後、摘出した胃十二指腸の標本を用いた。A群, B群で測定した。測定部位は①胃体部, ②前庭部, ③十二指腸球部とした。①~③の部位より全層を採取後直ちに粘膜を剥離し、ドライアイス、アセトンで凍結し、重量を測定し、0℃に冷却した0.5M 過素酸中に入れ、ガラスホモジナイザーでホモジナイズし、その上清をU・V法 (図3) にて測定した。

2) 胃十二指腸粘膜組織の adenine nucleotide の動態

U・V法で測定した, ATP, ADP, AMP を基に、粘膜のエネルギー代謝の経時的変化の示標として、計算式 ( $ATP + 1/2ADP/ATP + ADP + AMP$ ) に基づいて求めた<sup>19)</sup>。

method: UV End Point technique

management of exclusion of protein:

mucosal tissue . . . . . 0.2g  
0.5M HClO<sub>4</sub> . . . . . 12ml  
.....centrifuged for 10 min., 3000rpm.

management:

solution I 20 ml.....0.5M triethanolamine buffer pH 7.6  
+ glycerate-3-phosphate  
solution II 0.2 ml.....NADH  
+  
supernatent 0.2 ml

↓  
mixture → measure (E<sub>1</sub>)

↓  
solution III 0.02 ml.....GAPDH, PGK, GDH, TTM

↓  
lay aside for 10 min → measure (E<sub>2</sub>)

$$E_2 - E_1 = \Delta E$$

$$\Delta E \times 236 = \text{resulting density (mg/dl)}$$

condition: wave 340 nm

temperature 20~25°C

Fig. 3. measurement of ATP.

#### 4. 病理組織学的検討

実験終了後、胃十二指腸を摘出し、10%ホルマリン固定した。その後、肉眼的及びH・E染色を行い検鏡した。

### 成 績

#### 1. 一般の観察

##### 1) 血圧の変化(図4)

ラット動脈圧は対照群では $106 \pm 12$  mm Hg (Mean  $\pm$  S. D. 以下すべて同様)であり、1時間後の圧 $110 \pm 16$  mm Hg、5時間後の圧 $102 \pm 10$  mm Hgとの間には有意差を認めなかった。

##### 2) 潰瘍発生状態(表1)

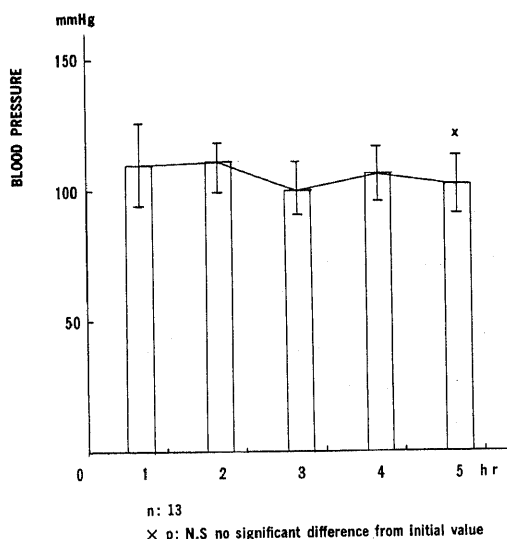


Fig. 4. Change of cervical blood pressure in 5 hours stress.

A群では、35匹中34匹に(94%)、B群では50匹中3匹に(6%)、C群では24匹中21匹に(88%)ピランを認めた。A、B、C群とも十二指腸球部には肉眼的にピランはみられず、すべて後胃に限られ、潰瘍の深達度はU1-IからIIの浅い潰瘍であった。

A群(ストレス負荷群)、C群(迷走神経切断群)共に3時間を境として、出血点の増加がみられたが、B群では3時間後に4%、5時間後に6%と、著明な増加は認めなかった。

##### 3) 潰瘍係数の変化(図5)

3時間後にはA群では $48 \pm 12$  m<sup>2</sup>、C群では $40 \pm 11$  m<sup>2</sup>と急上昇し、5時間後にはA群では $57 \pm 15$  m<sup>2</sup>、C群では $48 \pm 9$  m<sup>2</sup>であり両者には有意差を認めなかった。(P < 0.1)

一方B群では、5時間後には $8 \pm 4$  m<sup>2</sup>であり、A、C群に比べ低値であった。

##### 4) 血清ガストリンの変化(図6)

5時間後には、胃内灌流群では $60 \pm 33$  pg/ml、ストレス負荷群では $75 \pm 41$  pg/mlであり、両者間には有意差を認めず、一方、1時間値と5時間値を、各々比較しても、値に差を認めなかった。

#### 2. 血行動態の観察

##### 1) 胃十二指腸粘膜血流の変化(図7)

各群共に、実験開始時点で最高値(①胃体部;  $93 \pm 31$  ml/min/100g, ②前庭部;  $63 \pm 18$  ml/min/100g, ③十二指腸球部;  $156 \pm 33$  ml/min/100g)を呈し、実験開始時測定値に比較し、5時間後には、①では $34 \pm 13$  ml/min/100g, ②では $14 \pm 5$  ml/min/100g, ③では $46 \pm 8$  ml/min/100gと有意の減少をみた。(①: P < 0.01, ②: P < 0.01, ③: P < 0.05)。1時間後迄、急激な血流低下を見、その後は緩やかな減少であり、①、②では5時間には、開始時の約1/2に低下したが、③では約1/3の低下にとどまった。

##### 2) 胃粘膜血管鑄型の所見

樹脂による血管鑄型を走査電顕により観察した。正

Table 1. The frequency of erosions in experimental stress ulcers.

group	time	1	2	3	4	5	
Stress group		9%	20%	83%	91%	94%	n=35
+vagotomy		4%	12%	68%	75%	88%	n=24
+perfusion		0%	2%	4%	4%	6%	n=50

常粘膜では、一般に粘膜下の動脈より、粘膜に向かって血管分布が見られ、細動脈より毛細血管になり、隣接の血管同士が密接に吻合しているのが見られ、網状になり、胃内腔に向かっていいる。しかし、血管分布密度では胃体部と前庭部間に相違が見られた。胃体部(写真1)では、前庭部(写真2)よりも密な血管分布である。しかし、隣接の血管の吻合形態には相違は認められないが、両者共に、血管分岐が多いのが確認できた。更に拡大すると(写真3)、毛細血管端は丸味をお

びた盲端であった。一方5時間のストレス負荷後に、出血性エロジオンを認めた粘膜には、粘膜内に数か所に血管よりの樹脂の滴状の漏出(写真4, 写真5)が見られる。その周囲の隣接する血管群では漏出が見られないが、正常粘膜組織と比較すると、全体に、毛細血管において、血管壁の不整が目立ち、特に血管吻合部

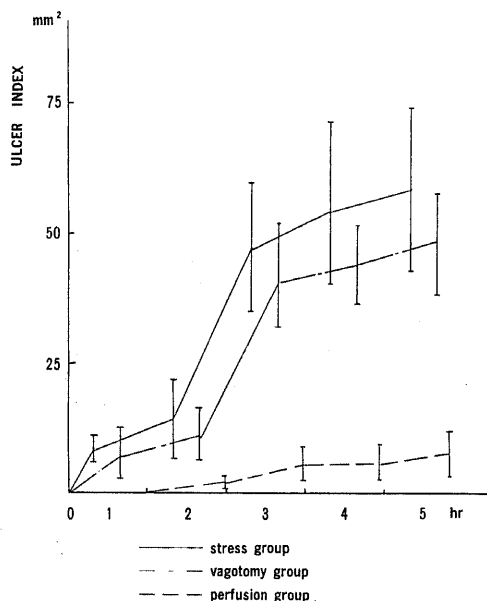


Fig. 5. Change of Ulcer Index.

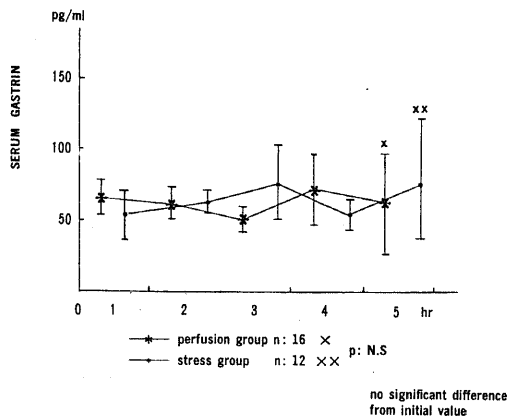


Fig. 6. Change of serum gastrin.

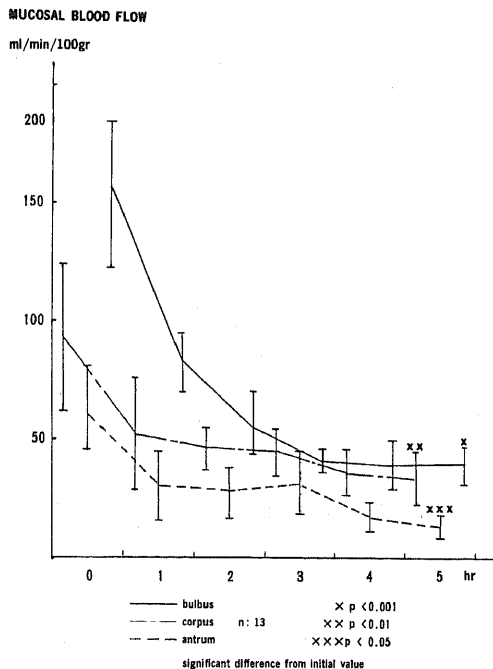


Fig. 7. Change of blood flow in the gastroduodenal mucosa.

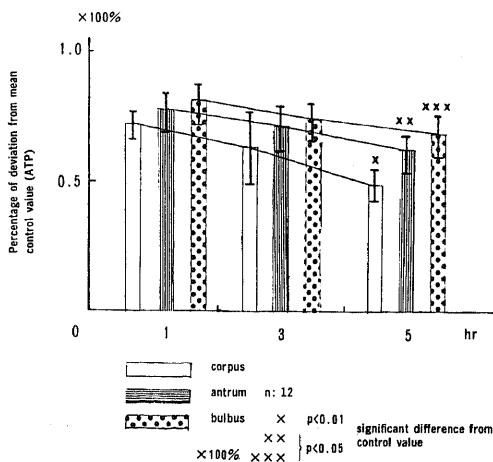


Fig. 8. Change of ATP in stress group.

での、樹脂の停滞による拡張が顕著である。

3. adenine nucleotide の測定

1) ATP, ADP, AMP の変化

i) ATP の変化

a. ストレス潰瘍作成群 (A 群) (図 8)

対照群は、①では  $18.4 \pm 2.5$  mg/dl/g, ②では  $19.4 \pm 3.5$  mg/dl/g, ③では  $21.2 \pm 1.2$  mg/dl/g であり、5 時間後には、対照群に比べ、胃体部が最大の低下  $51 \pm 7\%$  ( $P < 0.01$ ) を呈し、前庭部  $65 \pm 8\%$  ( $P < 0.05$ )、十二指腸球部  $75 \pm 9\%$  ( $P < 0.05$ ) でも有意の低下を認めた。

b. 胃内灌流群 (B 群) (図 9)

5 時間後には①では  $11.2 \pm 1.9$  mg/dl/g, ②では  $14.7 \pm 1.8$  mg/dl/g, ③では  $14.1 \pm 1.5$  mg/dl/g であり、全て対照群に比し有意の低下を見たが、A 群に比し、軽度の低下だった。

ii) ADP の変化

a. A 群 (図 10)

対照群の ADP 値は①では  $2.2 \pm 0.4$  mg/dl/g, ②では  $2.5 \pm 0.3$  mg/dl/g, ③では  $2.3 \pm 0.5$  mg/dl/g であったが、5 時間のストレス負荷後には、②では  $131 \pm 19\%$  ( $P < 0.05$ ) と上昇したが、それに反し①, ③では変化を認めなかった。

b. B 群 (図 11)

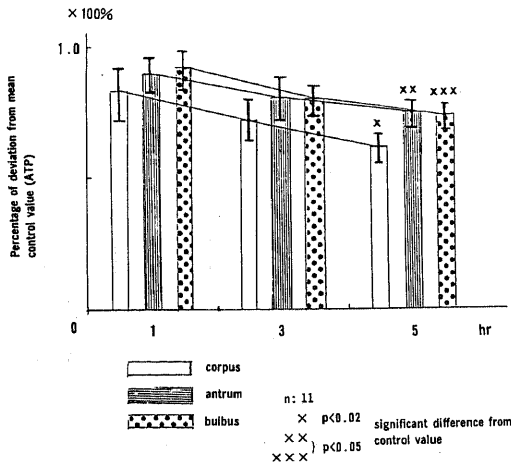


Fig. 9. Change of ATP in perfuse group.

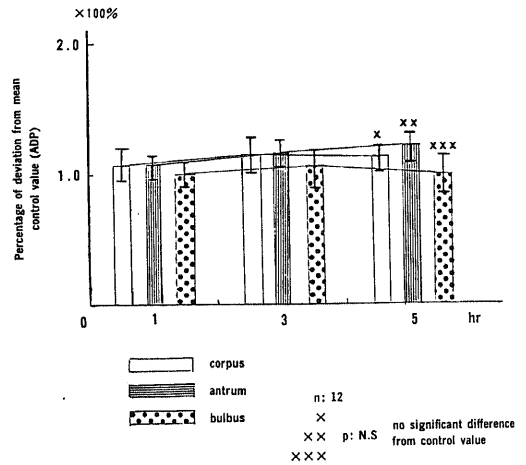


Fig. 11. Change of ADP in perfuse group.

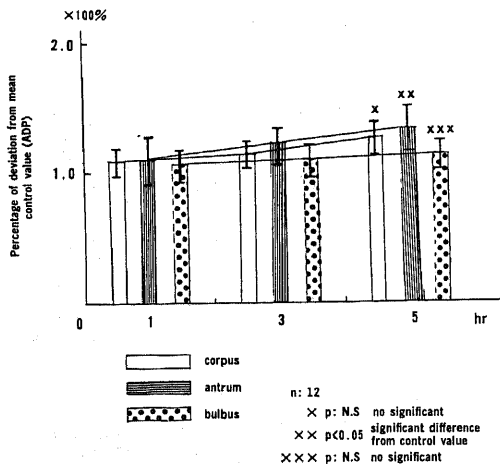


Fig. 10. Change of ADP in stress group.

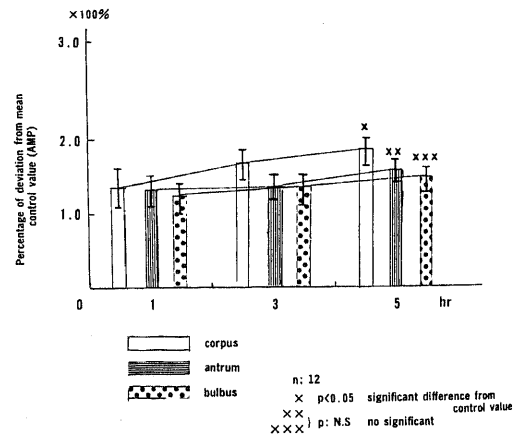


Fig. 12. Change of AMP in stress group.

5時間のストレス負荷後には、①は  $2.32 \pm 0.35$  mg/dl/g であり、②は  $3.10 \pm 0.29$  mg/dl/g であり、③では  $2.15 \pm 0.38$  mg/dl/g であり、①、②、③で何ら変化を認めなかった。

iii) AMP の変化

a. A 群 (図 12)

対照群は、①では  $0.7 \pm 0.2$  mg/dl/g、②では  $0.6 \pm 0.5$  mg/dl/g、③では  $0.55 \pm 0.13$  mg/dl/g であったが、ストレス負荷後5時間後には、対照群に比べ、①では  $190 \pm 10\%$  ( $P < 0.05$ ) と上昇をみた。それに反し、②では  $149 \pm 13\%$ 、③では  $133 \pm 10\%$  であり、有意差を認めなかった。

b. B 群 (図 13)

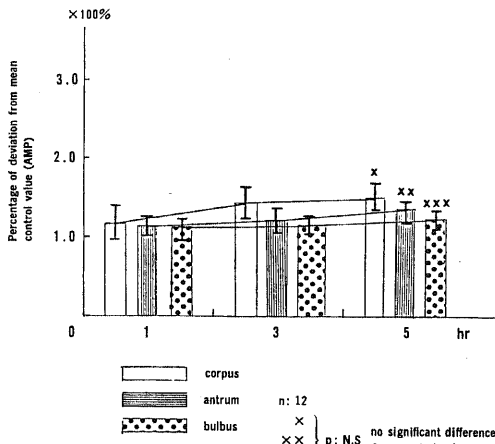


Fig. 13. Change of AMP in perfuse group.

対照群に比し、5時間後の値は、①では、 $140 \pm 20\%$ 、②では  $123 \pm 10\%$ 、③では  $112 \pm 9\%$  であり、①では軽度の上昇をみたが、①、②、③共に有意差を認めなかった。

2) adenine nucleotide の動態

前述の ATP, ADP, AMP を基に算出した。

i) A 群 (図 14)

5時間後の測定では、対照群 (①で  $0.93 \pm 0.3$ 、②で  $0.91 \pm 0.5$ 、③で  $0.89 \pm 0.7$ ) に比べ、①では  $0.47 \pm 0.07$  ( $P < 0.01$ )、②、③では各々  $0.68 \pm 0.06$  ( $P < 0.05$ )、 $0.7 \pm 0.05$  ( $P < 0.05$ ) であり、大幅な低下を見た。

ii) B 群 (図 15)

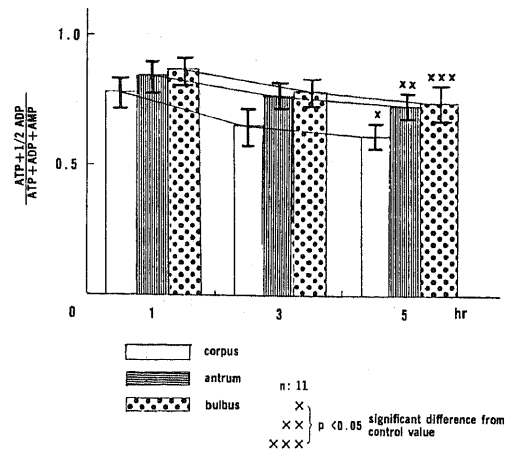


Fig. 15. Change of adenine nucleotide in perfuse group.

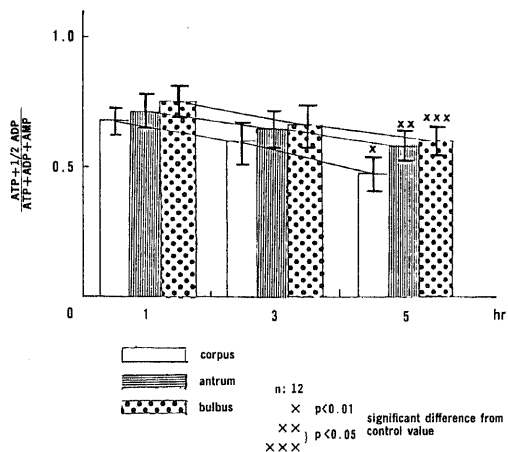


Fig. 14. Change of adenine nucleotide in stress group.

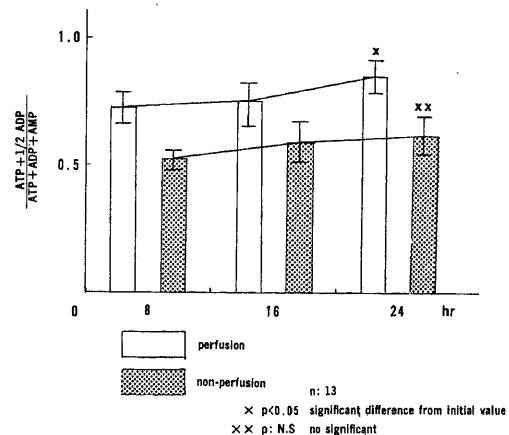


Fig. 16. Change of adenine nucleotide after 5 hours stress.



灌流時にも①, ②, ③では各々,  $0.61 \pm 0.05, 0.72 \pm 0.05, 0.73 \pm 0.08$ と有意の低下を呈したが, 非灌流群よりは軽度の低下であった。

iii) A群, B群の5時間のストレス解放後の変化(図16)

胃内灌流群では, 非灌流群より計算値が常に高値を保ち, 24時間後には, A群は  $0.86 \pm 0.06$  ( $P < 0.01$ ), B群は  $0.62 \pm 0.12$  ( $P < 0.05$ )であり, 灌流群の回復の早さが見られた。

#### 4. 病理組織学的変化(写真6, 7, 8)

写真6は, 5時間のストレス負荷の胃粘膜と, 正常胃粘膜の肉眼的観察である。ストレス負荷した粘膜では, 腺胃全体に正常粘膜より, 著明な出血性エロジオンを認めるが, 十二指腸球部以下には, 出血性エロジオンを認めない。

写真7, 写真8は, H・E染色による拡大像で, 粘膜組織の欠損が見られるが, 欠損部位は粘膜内に局限されたもので, 粘膜筋板を越える病変は見られなかった。

### 考 察

#### 1. ストレス潰瘍発生モデルの考察

実験的急性ストレス潰瘍のモデルは種々のアイデアのもとに行われている。視床下部への電気的刺激<sup>20-24</sup>, 運動負荷<sup>25</sup>, 金網内に閉じ込める拘束ストレス<sup>26</sup>, ゲージ内に閉じ込め, 更に感覚的刺激, すなわち光, 音, 電気的刺激<sup>27</sup>による方法などが報告されている。高木<sup>28</sup>はラットを金網ゲージ中に不動状態に拘束し, かつ一定温( $20^{\circ} \sim 25^{\circ} \text{C}$ )の水槽中に浸水させる方法で, ほぼ100%に実験潰瘍を発生しうることを報告した。だがこの方法では, 多数のラットを同時に同一条件で実験不可能である。一方, 水島<sup>29</sup>らは, ラット, サル, 犬を用いて, 拘束水浸によって潰瘍を発生させ, 粘膜変化の過程をファイバースコープを用いて経時的に観察した。この報告では, ラットの粘膜変化は, 実験開始5時間後に最も高度に出血性のエロジオンが認められ, その後は拘束を継続してもそれ以上の変化を認めず, 粘膜組織欠損範囲は, 粘膜筋板を越えなかったとしている。この方法は, 諸動物の粘膜変化をファイバースコープを用いて間接的に見るものであり, 多数を同時, 同一条件下で行うには, 問題がある。そこで著者の行った実験では, これらの実験モデルの長所, 短所を検討し, 経時的に観察する方法をとった。著者の実験モデルでは94%の出血性エロジオンの発生を認めた。操作が容易であり, しかも同時に多数が同一条件下で施行, 比較可能であり, 実験目的には好適であった。著者のこのモデルでは, 5時間後には出血性エ

ロジオンの粘膜病変を認めたが, 粘膜筋板を越えるものはなく, 肉眼的に, 出血は, 胃体部, 前庭部に限られ, 胃底部には認めなかった。

#### 2. 潰瘍に対する迷走神経切断について

臨床上, 上部消化管出血に対する手術療法として迷走神経切断術(迷切)が行われている。しかし, 迷切の潰瘍に対する有効性につき賛否両論がある。迷切が粘膜に及ぼす効果としては, 嶋田<sup>30</sup>は, 両側迷切4過後の胃粘膜血流量は, 迷切前の1/2であり, 胃液分泌量, 酸度も低値であると報告している。Oslen<sup>31</sup>は, 迷切により粘膜血流の動静脈吻合<sup>32, 33</sup>(以下A.V.A.と略す)増強を数時間継続させ, 同時に胃粘膜の出血の減少, 停止させるとしている。Hanish<sup>34</sup>は, Highly selective vagotomyで胃潰瘍は40%まで減少したとし, Super selective vagotomyはほぼ完全に粘膜を保護したとしている。一方, Hotexrott<sup>35</sup>は, ミニ豚を用いた実験で, 低血圧のショック状態から出血潰瘍モデルを作成したが, 迷切はストレス潰瘍発生には影響を与えず, 逆に内臓神経切断術が, ストレス潰瘍の予防に有効であったとしている。

一方, Dragstedt<sup>36</sup>は, 胃潰瘍の発生原因は, 幽門由来の胃液分泌が主であり, 粘膜萎縮と相まって, 壁細胞の低密度, 低酸になり, 更に胃運動低下による胃内腔排出遅延が生じ, 胃潰瘍に対し逆効果を生じるため, 迷切に対し否定的な立場をとっている。迷切は, 広範囲胃切除には代り得ないとする意見がある<sup>37</sup>。Goilgher<sup>38</sup>は, 臨床上, 胃切除のみの群と, 更に迷切を加えた群を, 術後10から16年間の追跡調査を行い, 両術式間に臨床症状に大差は見られず, 消化性潰瘍に対しては, 迷切は必ずしも有用でないとしている。

著者のストレス潰瘍に対する迷切の実験モデルでは, 5時間後には88%の発生率を見, ストレス負荷のみの群94%と大差を認めなかった。諸家の実験使用動物, ストレス負荷条件が異なる点を考慮しても, 実験的ストレス潰瘍発生防止に対して, 迷切は必ずしも有効でないと考えられる。

#### 3. 血行動態および病理学的検討

5時間の観察中, 測定開始時に, 胃十二指腸粘膜血流は最大血流量を示し, 開始1時間後からは緩やかな低下傾向を示し, ストレス負荷, 3時間後より, 高頻度に粘膜組織の欠損, 出血が認められた。しかし頸動脈圧は5時間後でも圧変動を認めなかった。各部位の血流量を比較検討すると, 実験開始5時間後には, 胃体部は前庭部の2.3倍の血流量であり, 十二指腸球部は前庭部の約2倍の血流量であり, 胃体部が前庭部より, 絶対量としての粘膜血流量が多い。それにも拘わらず,

胃体部に出血性エロジオンが多く見られたのは、組織単位当りの血液需要量の差異に基づくものであろう。特に胃体部で、実験開始時の1/2の血液量低下時からエロジオンの多発を認めており、これが胃体部粘膜細胞の虚血に対する閾値と考えられる。しかし、十二指腸球部、前庭部では1/2以下に低下しても多発を見おろさず、局所粘膜間の虚血に対する抵抗性の相違が認められる。

stressにより、胃の運動緊張亢進が認められ、胃壁筋層の痙攣性収縮により筋層穿通血管が圧迫を受け粘膜血流障害が生じ、粘膜虚血に至る可能性が考えられる。胃体部、前庭部、十二指腸球部では、著者の走査電顕による血管鑄型写真でも明らかなように、血管網分布密度の相違が認められ、ストレス下における血流分布に差が生じると考えられる。Barclayら<sup>39)</sup>は、胃の微小血管は、漿膜、筋層側より粘膜側に向かって網状に分布する血管構造が特徴であると述べている。歴史的には、130年前に、Virchow<sup>40)</sup>が粘膜下血管の spasm, thrombosis, embolism, endoarteritis による閉塞の結果、局所循環障害が生じ、これが潰瘍形成の因となるとしたが、1913年に Bergmann<sup>41)</sup>が自律神経異常による血管収縮によるものとした。特に小弯側では、粘膜筋板が厚い為、より一層の胃壁筋層の収縮のため、血流低下による影響を受けやすいと考えられる。

一方、渡辺<sup>42)</sup>は、実験的にレセルピン、ステロイド潰瘍を作製し、血管鑄型を作り、動静脈吻合が存在し潰瘍発生に関与するとしている。しかし、渡辺は、動静脈吻合(A. V. A.)の分布密度を計算した結果、前胃に最も多くA. V. A.を認め、十二指腸球部、胃体部、前庭部の順に減少するとしており、潰瘍発生原因は、A. V. A.のみでは説明つかぬと考えられる。

以上、粘膜虚血が粘膜組織に及ぼす影響は未解決であるが、ストレスに対する生体の防御反応の為に、消化管の虚血は明確な事実である。

著者の走査電顕による検討では、胃粘膜末梢血管は、放射状に胃内腔に向かい、隣接の血管は網状に吻合しており、Barclayの説を裏付けている。本実験でも明らかなように、ラットでは、A. V. A. が粘膜下層や粘膜にも存在するという特殊構造を有するため、他の実験動物に比べて、一層虚血の影響を受けやすいと思われる。ストレス5時間後の粘膜と、正常粘膜の血管鑄型と比較すると、前者では全体に毛細血管の分岐部へ、血管吻合部において、樹脂の停滞が目立ち、また、血管径の拡大が見られる。つまり、ストレス負荷を課すと、粘膜血管壁の弱体化が生じ、血管分岐部や、吻合部よりの樹脂の漏出が生ずると考えられる。粘膜に出

血性エロジオンが生ずる過程としては、病理組織学的所見と併せて考えると、粘膜細胞の虚血、血管周囲粘膜の脱落、同時に毛細血管壁の弱体化が生じ、血液の漏出という過程が考えられる。少くとも血栓により虚血が生ずるとすると、中枢側の閉塞により、血管吻合の存在を考慮しても、末端での樹脂の停滞に至る過程は考えにくく、ストレスにより粘膜血管全体の痙攣性収縮が生じ組織血流低下に至ると考えるのが自然である。

#### 4. adenine nucleotideの検討

有機リン酸エステルは、炭水化物の代謝経路中の重要なエネルギー貯蔵庫である。出血性ショック、エンドトキシンショック時には、ATPレベルは低下し、山田ら<sup>44)</sup>は、ショック時に腎でのATPレベルを測定し、組織の生存状態、機能の指標になり得ると報告している。平澤<sup>45)</sup>も、臓器は虚血後に、ATPレベルの減少をみることを確認し、逆にATPを投与すると、回復過程に有効であると報告している。胃粘膜のエネルギー代謝形態については、鎌田<sup>46)</sup>は、胃体部、前庭部両者を比較し次の結論を得ている。胃体部は前庭部より、好気性エネルギーが2~3倍高値であり、LDHアイソザイムの分布についても、胃体部では、LDH<sub>1</sub>が、前庭部ではLDH<sub>5</sub>が主体であるとし、チトクロームaa<sub>3</sub>値に関しても胃体部が前庭部よりも約3倍であるとしている。

著者の実験では、ストレス負荷時に大幅な血流低下に伴う粘膜細胞虚血、更に組織の活動力<sup>47,48)</sup>の指標としてのエネルギー代謝の低下を見、胃内灌流群と、ストレス負荷群と比較すると、胃体部、前庭部、十二指腸球部、何れの部位においても、ATP, adenine nucleotideの動態が冷却灌流群で常に高値を得られていた。局所粘膜のエネルギー代謝活動の相違が組織血流低下による虚血に対する反応、つまり、出血性エロジオンの発生頻度に大きく関与すると考えられる。

#### 5. 試作した胃内灌流液の意義

ストレス予防法として、胃内冷却の有用性につき諸家の報告がある。Mackenzie<sup>49)</sup>は、胃内の冷却により、胃液分泌を低下させ、主細胞よりのペプシノーゲン放出を阻止するとの結論を得ている。Edward<sup>50)</sup>は胃内冷却により、胃酸分泌低下作用を見、同時に、主細胞、壁細胞に作用し有効だとしている。臨床上、急性出血に対し、体表よりの胃部冷却、更にゾンデよりの生食、リンゲル液等により胃洗浄することで、出血に対して有効な場合もあるので、灌流液として、冷却した生食水、グルコース液、リンゲル液等を用いて実験を行ったが、ストレス潰瘍発生は25~45%に認め、効果は

不十分であった。したがって、さらに検索の結果、液組成として以下に述べる内容に至った。

すなわち、著者が、粘膜保護のために、胃内灌流液として、5%グルコース、KCl、pH調整用に、NaHCO<sub>3</sub>を用いたのは以下の理由による。グルコースに関しては Relph<sup>51)</sup> の<sup>14</sup>Cグルコースを用いた実験で、胃粘膜では、全投与量の約1.2%の吸収を見ており、Krebs cycleの活動上昇を認め、十二指腸粘膜でも同様だとしている。Macdonald<sup>52)</sup>も、低血糖により、glucoprotein synthesisの低下の結果、逆にエロジオン形成の上昇を見ており、ストレス時のグルコースの重要さを強調している。

KCl 40mEq/Lについては、K<sup>+</sup>の血管拡張作用目的、更に Davenport<sup>53)</sup>はカエルによる実験で、粘膜損傷時には粘膜のK<sup>+</sup>の低下を見、一方、Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>の増加を認めている。越川<sup>54)</sup>は、細胞機能面からの観察で、実験的に、リボソームの形動態維持や、蛋白合成能は、K<sup>+</sup>イオン欠乏により障害され、cyclic AMP合成の低下を認めている。今迄、胃内冷却水として生理食塩水が用いられてきたが、実験的に、体液電解質バランスに変化を及ぼす報告<sup>55)</sup>もあり、灌流液として生理食塩水は不適であると考えた。

胃内pHについては、Rhodes<sup>56)</sup>は、胆汁を用いた動物実験で、胃内pHの面より検討を加え、pH 8の場合に最も胃粘膜の損傷が少ないとし、Curtis<sup>57)</sup>らも同様の結果を報告している。以上の点を基に胃内灌流液を作成した。

灌流群では、5時間後には、6%の出血性エロジオンを認めたのみであった。血清ガストリン測定では、A群、B群の間にガストリン値の変動に差を認めず、胃粘膜への攻撃因子としてのガストリン産生の抑制には、冷却だけでは不十分であった。

ストレス時には、粘膜細胞の保護を計るべきである。一方、動脈壁は元来、低酸素呼吸を行っており、特に内皮細胞が低酸素の影響を強く受け、障害を受けやすい<sup>58)</sup>ので、組織血流低下時に、粘膜細胞のみならず、毛細血管自体の酸素需要をも低下させて、粘膜組織の保護をすべきである。

## 結 論

Wistar系ラットを用いて四肢拘束水浸ストレス負荷を行い、胃十二指腸粘膜における血行動態を経時的に観察し、さらにエネルギー代謝、形態学的な角度から検討を行った。また、著者の作成した胃内灌流液を用いて治療を試みた。

以上の観察を通して次の結論を得た。

1) 5時間の水浸ストレス負荷では、対照群において、胃粘膜ピラン発生率は94%であった。迷切群では84%で有意差はなかったが、胃内灌流群では6%の発生率であり、低温胃内灌流液がピラン発生防止に有効であった。

2) 胃十二指腸粘膜における血流の変化は、胃体部、前庭部、十二指腸球部、いずれの部位においても、ストレス負荷前に比して著しい低下をみた。胃体部の血流低下が最も著しかった。このような各部位における血流の相違は、各部位における血管分布密度の解剖学的な差によることが示された。

また、胃粘膜内血流量が、ストレス負荷直後の1/2以下に減少すると、粘膜に高率にエロジオンが発生した。

3) 胃十二指腸粘膜のadenine nucleotide (ATP, ADP, AMP)の測定を行った。ストレス負荷群では、ATPの著明な低下を認めたが、胃内灌流群では、ATPの減少は軽微であった。

4) 粘膜血管の鑄型作成、病理組織学的検索を行い、出血性エロジオンを生じた粘膜では、正常粘膜と比べ、血管壁の不整が著明であり、特に、血管吻合部、分岐部に樹脂の停滞が目立ち、そこよりの樹脂の漏出が見られ、毛細血管壁の弱体化が示された。

5) 本実験におけるストレス潰瘍発生には、迷走神経や、血清ガストリン値は関与しないことが示された。

6) ストレス負荷時の粘膜保護対策として、胃内冷却が有用であった。灌流液 (glucose - NaHCO<sub>3</sub> - KCl)によりエロジオンを防止できた。

7) 以上の実験を通して、ストレス下の粘膜エロジオンの発生原因としては、粘膜毛細血管のスパズムにより粘膜の血流が減少し、その結果、粘膜のエネルギー代謝の破綻がおり、さらに粘膜の虚血がすすむと、胃粘膜組織のびらんが生じて、末梢毛細血管より血液成分の漏出が生じる過程が考えられる。

稿を終るに当り御指導、御校閲を賜りました恩師岩崎教授に深謝の意を表します。また、終始有益な御助言を頂いた教室の川浦幸光、金子芳夫両先生に感謝の意を表します。

また、技術的な御援助を頂いた本学附属病院電子顕微鏡室の横田輝一技官に感謝致します。

## 文 献

- 1) McDonnel, W. V. & McCloskey, J. F. : Acute peptic ulcers as a complication of surgery. *Ann. Surg.*, **137**, 67-72 (1953).
- 2) Bercowitz, D. & Joseph, U. : Acute peptic ulceration following cardiac surgery. *Ann. Int.*

Med., 6, 1015-1022 (1957).

3) 並木正義 : ストレス潰瘍の概念と問題点, ストレス潰瘍 (並木正義編), 2-8頁, 東京, 新興医学出版, (1971).

4) 山形敬一, 大紫三郎 : ストレス潰瘍の概念と治療方針-内科の立場から-, 臨床外科, 31, 989-997 (1976).

5) Cody, H. S. & Wichern, W. A. : Choice of operation for acute gastric mucosal hemorrhage. Amer. J. Surg., 134, 322-328 (1977).

6) Separanza, V. & Basso, N. : Progress in the treatment of acute gastroduodenal mucosal lesion. World J. Surg., 1, 35-43 (1977).

7) Menguy, R., Desbaillets, L. & Masters, Y. F. : Mechanism of stress ulcer. I; Influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. Gastroenterology, 66, 46-53 (1974).

8) Menguy, R. & Masters, Y. F. : Mechanism of stress ulcer. II; Differences between the antrum, corpus and fundus with respect to the effect of complete ischemia on the gastric mucosal metabolism. Gastroenterology, 66, 509-516 (1974).

9) Menguy, R. & Masters, Y. F. : Mechanism of stress ulcer. III; Effect of hemorrhagic shock on energy metabolism in the mucosa of the antrum, corpus and fundus of the rabbit stomach. Gastroenterology, 66, 1168-1176 (1974).

10) Menguy, R. & Masters, Y. F. : Mechanism of stress ulcer. IV; Influence of fasting on the tolerance of gastric mucosa. Energy metabolism to ischemia and on the incidence of stress ulceration. Gastroenterology, 66, 1177-1186 (1974).

11) 岡部進, 竹内考治, 高木敬次郎 : 酢酸潰瘍, 実験潰瘍-病態モデルとその病因-, 187-195頁, 東京, 日本メディカルセンター, 1976.

12) McGuian, J. E. & Trudeau, W. L. : Studies with antibiotics in gastrin. Radioimmunoassay in human serum and physiological studies. Gastroenterology, 58, 139-150 (1970).

13) Aukland, K., Bower, B. F. & Barliner, R. W. : Measurement of local blood flow with hydrogen gas. Circ. Res., 14, 164-187 (1954).

14) Hyman, E. S. : Linear system for quantitaing hydrogen at a platinum electrode. Circ. Res., 21, 1093-1097 (1961).

15) 田村晃, 浅野考雄, 卓允, 間中信也, 平川公義, 佐野圭司 : 水素クリアランス法による脳局所血流量の測定, 方法及び Venous Out Flow 法との相関, 脳と神経, 30, 47-54 (1978).

16) Kety, S. S. & Schmidt, C. F. : The determinanta of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentration. Am. J. Physiol., 143, 53-66 (1947).

17) Kety, S. S. : Theory and application of the exchange of inertgas at the lungs and tissues. Pharmacol. Rev., 3, 1-41 (1951).

18) Atkinson, D. E. : The energy change of adenylate pool as a regulatory parameter. Biochemistry, 7, 4030-4038 (1968).

19) 小沢和恵 : 糖代謝研究法-肝の機能と energy charge-代謝, 15, 1645-1655 (1978).

20) French, J. D. : Experimental gastroduodenal lesions induced by stimulation of brain. Psychosom. Med., 19, 209-220 (1963).

21) French, J. D. : Experimental observations on psycosomatic mechanism. Arch. Neurol. Psychiat., 72, 267-281 (1954).

22) Brady, J. V. : Ulcers in exective monkey. Sci. Am., 199, 95-100 (1958).

23) Barclay, A. E. & Bentley, F. H. : The case of the human stomach. Gastroenterology, 12, 177-183 (1949).

24) Barlow, T. E. : Arteries, veins and arteriovenous anastomoses in the human stomach. Surg. Gynecol. Obstet., 93, 657-671 (1951).

25) Ader, R. : Behavioral and physiological rhythms and the development of the gastric erosions in the rat. Psychosom. Med., 31, 345-353 (1963).

26) Brodie, D. A. & Hanson, H. M. : A study of factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. Gastroenterology, 38, 353-360 (1960).

27) 佐藤信紘 : ストレス潰瘍の成因-Opto electronics 法を用いた無侵襲, 循環代謝, 反応解析によるアプローチ. 総合臨床, 26, 2840-2846 (1971).

28) Takagi, K. & Okabes, S. : The effect of

- drugs on the production and recovery process of the stress ulcer. *Jpn. J. Pharmacol.*, **18**, 9 - 18 (1968).
- 29) 水島和雄, 並木正義, 岡村毅与誌, 原田一道, 林英樹, 中川健一: ストレス潰瘍の実験的研究. ストレス潰瘍 (並木正義編), 35 - 49 頁, 東京, 新興医学出版社, 1978.
- 30) 嶋田安香: 中枢性実験潰瘍の胃粘膜血流量の変動. *実験潰瘍*, **3**, 41 - 48 (1976).
- 31) Oslen, W. R.: Vagotomy, gastric blood flow and hemorrhage from gastritis. *Amer. J. Surg.*, **119**, 183 - 189 (1970).
- 32) De Busscher, G.: Les anastomoses arterioveineuses des lestomac. *Acta Morphol. Neerl. Scand.*, **6**, 87 - 92 (1948).
- 33) Barlow, T. E., Bentley, F. H. & Walder, D. N.: Arteries, Veins and arteriovenous anastomoses in the human stomach. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **93**, 657 - 664 (1951).
- 34) Hanish, E.: Superselective vagotomy sparing blood vessels in the rat. *Res. Exp. Med.*, **175**, 293 - 299 (1949).
- 35) Hotexrott, C. H.: Experimental gastric sympathectomy. *Ann. Surg.*, **86**, 762 - 769 (1977).
- 36) Dragstedt, J. R.: Subdiaphragmatic section of vagus nerve in treatment of duodenal ulcer. *Biol. Med.*, **53**, 152 - 158 (1943).
- 37) 青柳和彦: 消化性潰瘍に対する迷切の現状と問題点. *外科治療*, **43**, 315 - 322 (1980).
- 38) Goligher, J. C.: Several standard elective operations for duodenal ulcer 10 to 16 year results. *Ann. Surg.*, **189**, 18 - 24 (1979).
- 39) Barclay, A. E. & Bentley, F. H.: The vascularization of the stomach. A preliminary role on the shunting effect of trauma. *Gastroenterology*, **12**, 177 - 185 (1949).
- 40) Virchow, R.: Historishes und Positives zur Unterleibsaffectionen. *Virchows Arch*, **5**, 5281 - 5296 (1856).
- 41) Von Bergmann, G.: Ulcus duodeni und vegetatives Nervensystem. *Klin. Wochenschr.*, **50**, 2374 - 2384 (1913).
- 42) 渡辺嘉久: 胃粘膜の微小血管に関する研究 (その2). *慈医誌*, **92**, 6 - 13 (1977).
- 43) 小林航三: 胃の動静脈吻合に関する実験的研究. *日消誌*, **70**, 442 - 454 (1973).
- 44) 山田一夫, 辰川自光, 竹中正治, 井口考彦, 山本光生, 高田洋美, 川崎尚: 温阻血臓器の Viability - 腎を中心に -. 虚血と細胞障害 (早石修監修), 205 - 213 頁, 東京, 医歯薬出版, 1980.
- 45) 平澤博之: 肝虚血と ATP - MgCl<sub>2</sub>. 虚血と細胞障害 (早石修監修), 227 - 229 頁, 東京, 医歯薬出版, 1980.
- 46) 鎌田武信, 佐藤信紘, 川野淳, 益沢学, 房本英之, 平松紘一, 野口正彦, 萩原文二: 急性胃病変の成因に関する検討 - 胃粘膜エネルギーの特異性 -. *日消誌*, **74**, 321 - 326 (1977).
- 47) LePage, G. A.: The effects of hemorrhage on tissue metabolites. *Am. J. Physiol.*, **147**, 446 - 454 (1946).
- 48) Talat, S. M., Massion, W. H. & Schilling, J. A.: The effect of ATP administration in irreversible shock. *Physiologist*, **6**, 284 - 297 (1963).
- 49) Mackenzie, W. C.: Local hypo- and hyperthermia and plasma pepsinogen concentration in gastric veins of dogs. *Arch. Surg.*, **80**, 733 - 737 (1960).
- 50) Edward, T. P.: The effect of gastric hypothermia on splanchnic hemodynamics in the dogs. *J. Surg. Res.*, **3**, 32 - 35 (1963).
- 51) Relph, L. O.: Krebs cycle, pentose phosphate pathway and mucosa of peptic ulcer and gastric patients. *Gastroenterology*, **73**, 1320 - 1326 (1977).
- 52) Macdonald, A.: Effects of blood glucose levels on aspirin induced gastric mucosal damage. *Dig. Dis. Sci.*, **22**, 909 - 914 (1978).
- 53) Horace, W. D.: Sodium, potassium, chloride and water in frog gastric mucosa. *Am. J. Physiol.*, **202**, 711 - 715 (1962).
- 54) 越川昭三, 北岡建樹: カリウム代謝と細胞機能. *総合臨床*, **27**, 2641 - 2650 (1978).
- 55) Owen, H. W., Peter, A. S., Ward, O. G., James, R. S. & Farouk, F.: Studies of local cooling as related to peptic ulcer. *Ann. Surg.*, **150**, 346 - 360 (1959).
- 56) Rhodes, J.: Etiology of gastric ulcer. *Gastroenterology*, 171 - 182 (1972).
- 57) Curtis, L. E., Simonian, S.: Evaluation of the effectiveness of controlled pH in manangement

of massive upper gastrointestinal bleeding.  
Amer. J. Surg., 125, 474-487 (1973).

58) Astrup, P. & Kjeldsen, K. : Carbon

monoxide, smoking and atherosclerosis. Med.  
Clin. North Am., 58, 323-350 (1973).

**Studies on Injury of Gastroduodenal Mucosa and its Protection in Experimental Stress**  
Toshihide Hayashi, Department of Surgery (I), (Director: Prof. T. Iwa) School of Medicine,  
Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., 90, 251–268 (1981)

**Key words:** Experimental stress ulcer, Mucosal blood flow, Perfusate of the stomach, Capillary matrix.

**Abstract**

Stress ulcers were formed experimentally in Wistar male rats by binding their legs and dipping them in water. With this model, the mechanism of mucosal injury and its protection were studied. In the present study, the mucosal blood flow and adenine nucleotide concentration were determined and incidence of erosions and capillary changes in the gastroduodenal mucosa were evaluated.

For the protection of gastroduodenal mucosa, perfusate containing glucose,  $\text{NaHCO}_3$  and KCl was used.

The rats were divided into 3 groups: stress group (35 rats), perfuse group with glucose- $\text{NaHCO}_3$ -KCl solution (50 rats) and vagotomy group (24 rats).

The results were as follows:

- 1). After 5 hour loading stress, mucosal bleeding was seen in 94% of the stress group, but only in 6% of the perfuse group and in 88% of the vagotomy group. The difference of gastrin value did not give any influence ulcer formation.
- 2). The local blood flow in the gastroduodenal mucosa was determined by the hydrogen clearance method. When the blood flow decreased to about 1/2 of the initial value, multiple hemorrhagic erosions occurred.
- 3). The response to the reduced blood flow was different among the corpus, antrum and duodenal bulb; the corpus was most sensitive and showed frequent bleeding.
- 4). The capillary resin matrix of capillary vessels in the hemorrhagic erosive mucosa was made and examined by SEM as compared with that of the normal mucosa; the capillary wall was rough and irregular, and resin leaked from the capillary wall, but there was no evidence thrombus.
- 5). In order to protect the mucosa under stress, the perfusate was prepared and gastric perfusion was performed on loading stress; it was effective in protecting the mucosa and exerted a favorable influence upon adenine nucleotide.

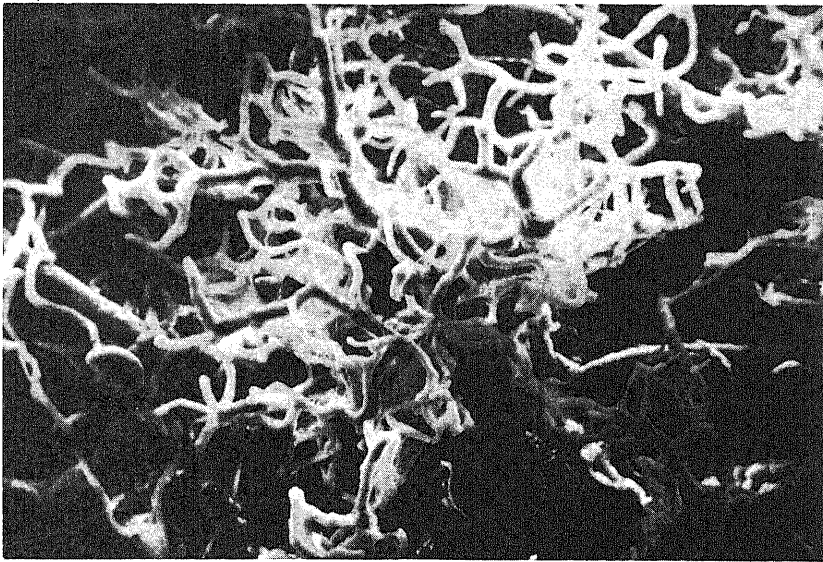


Photo. 1. The capillary matrix of corpus in control group ( $\times 200$ ).

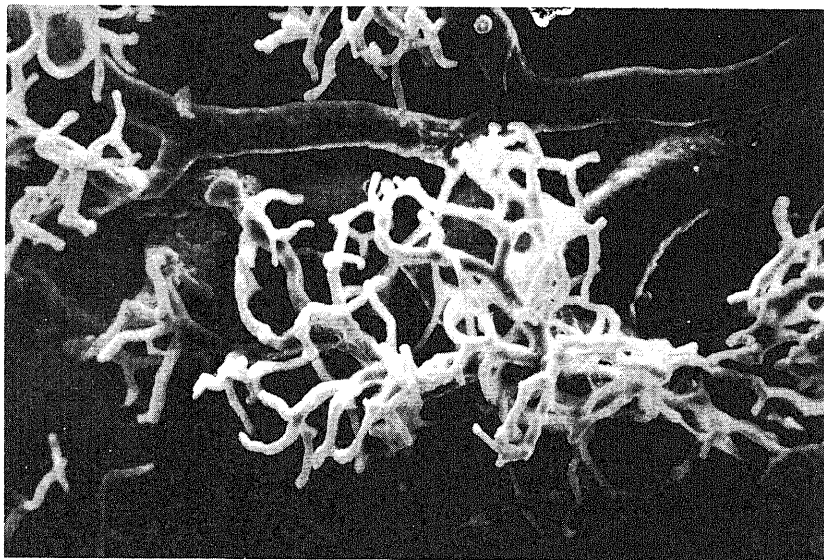


Photo. 2. The capillary matrix of antrum in control group ( $\times 200$ ).





Photo. 3. The capillary matrix of antrum in control group ( $\times 500$ ).

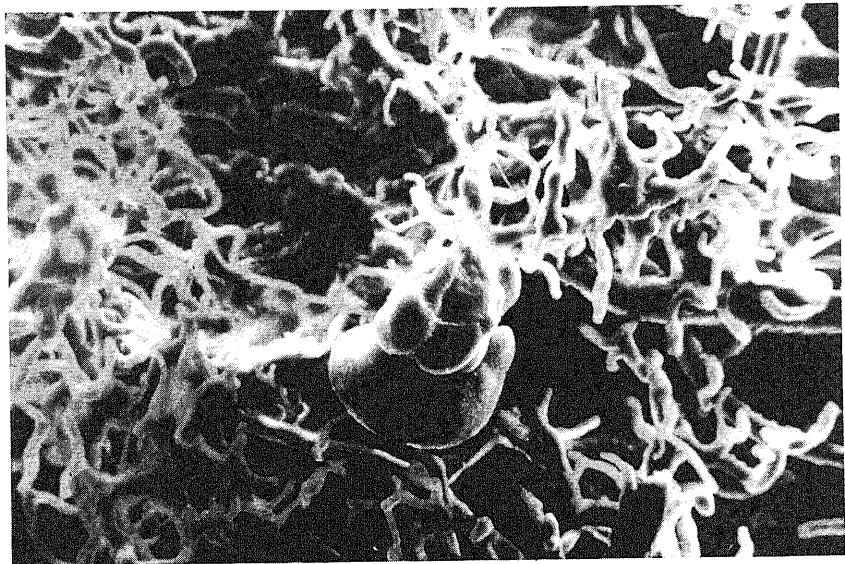


Photo. 4. The capillary matrix in erosive mucosa ( $\times 200$ ).



Photo. 5. The capillary matrix in erosive mucosa (X500).



Photo. 6. Gross appearance. left; stress group, right; control group.

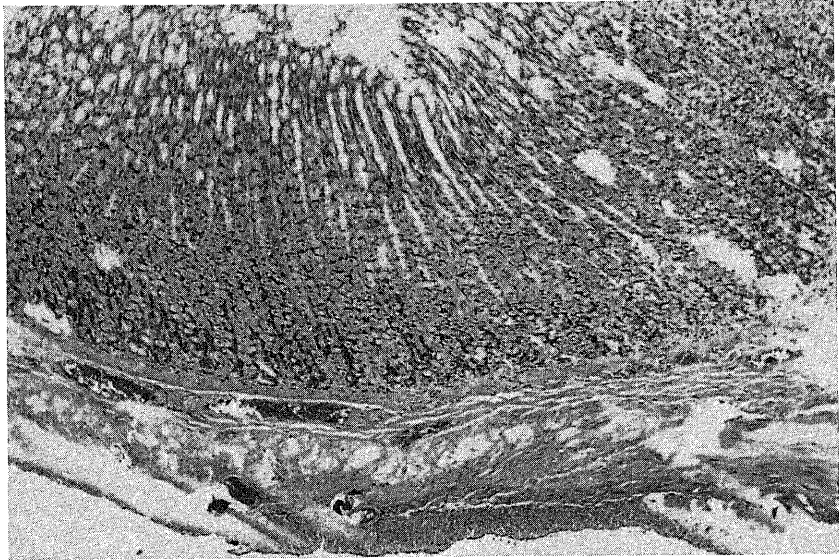


Photo. 7. Erosive mucosa (H. E.  $\times 100$ ).

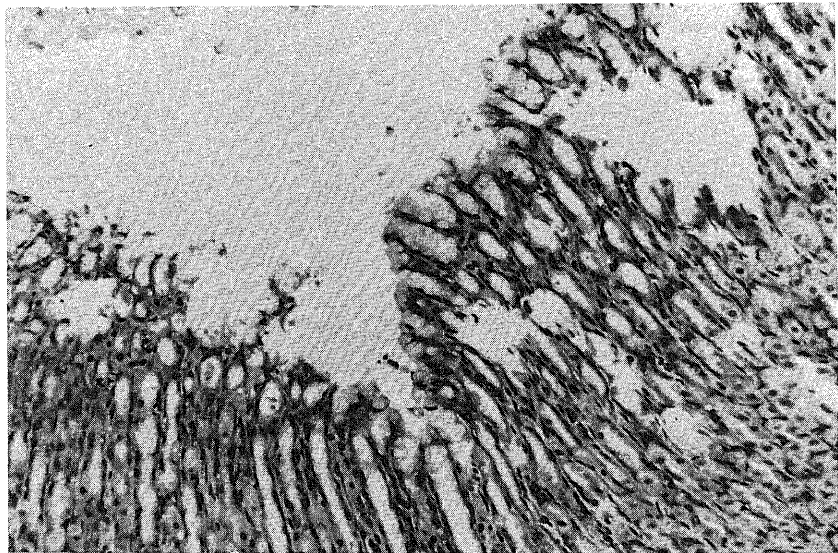


Photo. 8. Erosive mucosa (H. E.  $\times 200$ ).