

閉塞性黄疸時における潰瘍発生機序に関する研究

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	http://hdl.handle.net/2297/8699

閉塞性黄疸時における潰瘍発生機序に関する研究

金沢大学医学部第二外科 (主任: 宮崎逸夫教授)

竹 下 八 洲 男

(昭和53年1月11日受付)

閉塞性黄疸患者が手術等の侵襲を契機に、致命的な上部消化管出血をきたすことは、しばしば経験される場所である¹²⁾。このような上部消化管出血は、胃十二指腸潰瘍によるものが多く、その成因については、十二指腸内に胆汁が排泄されないため³⁾、高ビリルビン血症⁴⁾、胆道閉塞がもたらした肝細胞障害⁵⁾⁶⁾、胃粘液や粘膜自体の変化(防禦因子の低下)等⁷⁾⁸⁾⁹⁾が考えられてきた。これらのうち、胃液分泌機構の詳細が明らかになるにつれ、肝障害による胃液分泌能の変化や防禦因子の減弱とする考え方が有力となってきている。

ところで、胃液分泌における壁細胞への刺激機序については、今なお、議論の多いところである。1938年、McIntosh¹⁰⁾は、迷走神経興奮による酸分泌作用の mediator となるのは、胃粘膜内に存在する Histamine であることを示唆し、更に Code¹¹⁾は、Histamine は、壁細胞を刺激する final common chemomediator であろうと述べ、また、Kahlon¹²⁾¹³⁾は、迷走神経刺激による酸分泌のみならず、Gastrin によるそれも Histamine が mediator として関与していると想定した。しかし、これらの Histamine 説に否定的な研究者達¹⁴⁾¹⁵⁾もあり、混沌としていたが、1972年 Black 等¹⁶⁾による Histamine の酸分泌作用を特異的に抑制する H₂-receptor 拮抗薬 (Buriamide, Metiamide) の開発によって決着がつけられた。すなわち、彼等は Buriamide を、イヌに静注することで、Histamine 投与のみならず、Pentagastrin や feeding による酸分泌を抑制することを観察し¹⁷⁾、Gastrin の胃酸分泌作用は、粘膜内 Histamine と関連していると結論した。さらに強力な Metiamide¹⁸⁾は、迷走神経刺激物質である 2-deoxy-D-glucose やコリン作動性薬物による酸分泌をも、抑制することが明らかとなった¹⁹⁾²⁰⁾。これらの事実は、Code の胃酸分泌機構における Histamine 説を支持するものである。

そこで著者は、実験的に閉塞性黄疸犬を作製し、肝

障害時における胃十二指腸潰瘍の形成機序について、主として、胃酸分泌の動態を Histamine およびその blocker である Metiamide 投与との関連のもとで検討したので報告する。

実験方法

1) 実験動物:

雑種成犬(8~20kg)を用い、塩酸ケタミン 100mg 筋注により基礎麻酔し、フィジオゾール S3 号(組成、NaCl 0.09%, KCl 0.14%, MgCl₂ 0.0142%, 乳酸 0.224%, ソルビトール 5%)にて静脈確保した。さらに Pentobarbitalum 6mg/kg を適宜追加し、麻酔を維持した。操作中の点滴速度は 4~5 ml/分とした。

2) 胃液分泌測定:

麻酔下で、背臥位に固定し、経口的に、胃内に二重管を挿入する。先孔部が彎隆部にあることを、吸引にて確かめ、残留胃液を全て排除した。刺激前液として、10分間隔で2回胃液を採集した。次に塩酸ヒスタミン 0.01mg/kg を皮下注射し²¹⁾²²⁾²³⁾、10分間隔で6回採集した。採液は冷所保存し、48時間以内に、1/50N-NaOHにて、pHメーター使用し、pH2.8, 7.0, 8.3まで滴定した。その内 pH2.8 を遊離塩酸分泌とし、Basal Acid Out (BAO), Maximal Acid Output (MAO), Peak Acid Output (PAO) を算出した。

3) 実験群

第I群、総胆管結紮+CCl₄群

胃液分泌測定を行なった直後、上腹部正中切開にて、総胆管を十二指腸開口部直前で、解剖学的走行異常に注意しながら、完全に結紮し、切断した。術後数日後より、50%四塩化炭素含有ゴマ油 0.5 ml/kg を毎週1回、筋肉内注射した。

第II群、総胆管結紮群

前記の如く、胃液分泌測定後、総胆管結紮のみを施行したものを、総胆管結紮群とした。

An Experimental Study on the Gastric and Duodenal Ulceration due to Obstructive Jaundice. **Yasuo Takeshita**, Department of Surgery (II) (Director: Prot. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

第四群, CCl_4 群

上腹部正中切開にて, 単開腹し, 前記の如く, 四塩化炭素を投与したものを, CCl_4 群とした。

4) 黄疸犬での血中ヒスタミン測定:

総胆管結紮処置前と, 総胆管結紮後1ヶ月目の黄疸犬を, 前記麻酔下で, 上腹部正中切開にて開復し, 回腸腸間膜の静脈より, 4号静脈留置チューブを挿管し, 先端が, 胃静脈の流入する, 肝側門脈内に存在することを確かめ, これより採血されるものを, 門脈血とした。次に, 股動脈より, 5号静脈留置チューブを挿入し, 先端が腹腔動脈起枝部より少し心臓側に留置した。これより採血されるものを大動脈血とした。さらに5号静脈留置チューブを股静脈より挿入, 総腸骨静脈内に先端を留置し, これを末梢血とした。これら3ヶ所より, 0.01mg/kg 塩酸ヒスタミン刺激前と, 刺激後, 5分, 30分, 60分と, それぞれ6mlづつ採血した。血液はNaF 50mgと20% 蔴酸カリウムを2滴入れ, 反応をとめ冷所保存とした。

血中ヒスタミン測定は, Shoreら²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾によって開発された方法に従った。図1の如く, 全血液5mlに, 水4.5mlを加えて, 溶血させ, HClO_4 0.5mlを入れ,

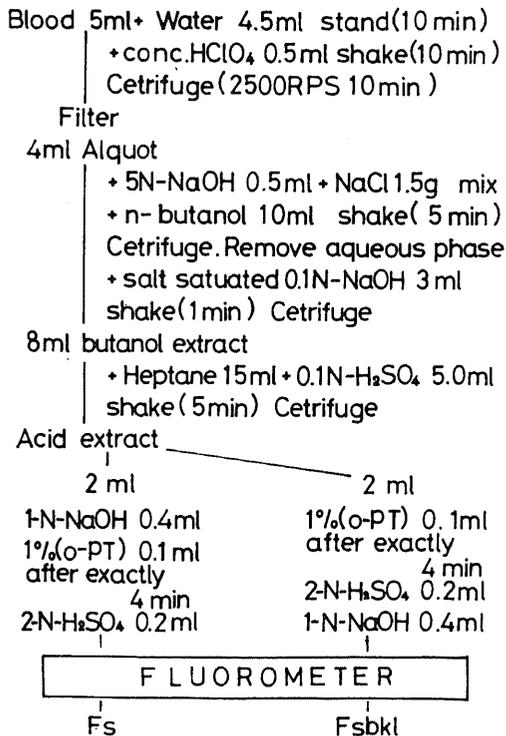


図1 血中ヒスタミン測定法

有形成分を遠心にて取りさり, 上清4mlを, NaOH によって, 洗滌し, butanolでヒスタミンを抽出する。heptaneを使って, 0.1N- H_2SO_4 5.0ml中に, ヒスタミンを移行させ, これを o-phthalaldehydeで, 蛍光発色せしめ, Beckman Model 772 Radio-Fluorometerにより, 450 μ の部で比色し, ヒスタミン標準液のそれと対比して算出した。

5) 胃十二指腸粘膜内ヒスタミン測定:

正常犬と, 総胆管結紮後1ヶ月目の黄疸犬を屠殺し, 胃十二指腸より試料を得た。胃体部で, 胃底腺, 幽門腺粘膜境界部より口側2cmの部位の前・後壁2ヶ所, またその境界部に接する口側の部分の前・後壁2ヶ所をとり, これを胃体部粘膜の試料とした。胃底腺・幽門腺境界部に隣接する肝門側の小彎部と幽門輪直前の小彎側粘膜の2ヶ所を幽門部粘膜の試料とした。十二指腸粘膜試料は, 乳頭部の口側2cm, 肝門側2cmの部分より取り出した。測定は, Shoreらの方法²⁴⁾により, 濾紙にて, 充分水分を吸取った粘膜, 20~30mgに, 0.4N- HClO_4 を, 試料の9倍容量を加えて, 均等化して, 水で全量10mlとし, 血中ヒスタミン測定と同様に, butanolにて抽出した後, 蛍光比色し, 試料1mgの含有量を算出した。

6) Metiamideによる胃液分泌抑制効果:

無処理犬に, 前記の如く塩酸ヒスタミンによる胃液分泌測定を行い, 次にその4日後に, 刺激の20分前より, Metiamideを10 μ mol/kg/時持続点滴¹⁸⁾, 再度ヒスタミンによる胃液分泌測定を行った。この二回の胃液分泌能を比較し, Metiamideによる胃液分泌抑制効果とした。また総胆管結紮1ヶ月後犬にも, 同様の胃液分泌測定を行い, その抑制効果を前者と比較検討した。

7) 空腹時血清ガストリンの測定:

総胆管結紮処置前と, 処置後1ヶ月目における48時間絶食犬の血清ガストリンを測定した。測定には, CIS Gastrin radio immuno assay kitを用いた。

8) 胃十二指腸潰瘍形成についての病理組織学的検索:

屠殺時, 胃および十二指腸を剔出し, 流水にて, 残渣を取り除き, 肉眼的観察を行い, その後ただちに, 10%中性ホルマリンにて固定し, H・E染色, PAS染色, Alcian blue染色にて病理組織標本を作製した。

9) 肝機能および肝組織学的検索:

肝機能検査として, 処置後1ヶ月目に, 胃液測定に先だって採血し, 血清蛋白 (Biuret法), 黄疸指数 (Meulengracht法), 血清アルカリフォスファターゼ (King-Armstrong法), GOT, GPT (UV法)を測定

した。

また、屠殺時、左内側葉より肝を一部切除して、10%中性ホルマリンに固定、H-E染色、PAS染色を行い、病理組織学的検索した。

実験成績

1) 胃十二指腸潰瘍発生頻度：

処置後3ヶ月間の経過を置いて、屠殺し潰瘍発生の有無を調べた。表1、図2の如く、総胆管結紮+四塩化炭素投与群、(以後、結紮+CCl₄群と呼ぶ)では、19例中15例79%に潰瘍を発生し、その発生部位は、十二指腸潰瘍6例、胃十二指腸潰瘍9例であった。胃潰瘍のみ発生したものはなく、全例に十二指腸潰瘍を認めた。一方、総胆管結紮のみの群、(以後、結紮群と呼ぶ)は、53例中22例42%に発生を見た。その発生部位は、胃潰瘍14例、十二指腸潰瘍4例、胃十二指腸潰瘍4例であった。四塩化炭素投与のみ、(以後、CCl₄群と呼ぶ)では、全く発生をみなかった。

発生した潰瘍の深さは、両群とも、表2の如く、胃潰瘍は、UI I~UI IIで浅く(図3)、十二指腸潰瘍では、

表1 各群の胃十二指腸潰瘍の発生頻度

Bile Duct Ligation + CCl ₄	Ulcer⊕	15 (79%)	GU	0
			DU	6 (4)
19	Ulcer⊖	4 (21%)	GU+DU	9 (7)
				(3)
Bile Duct Ligation	Ulcer⊕	22 (42%)	GU	14 (10)
			DU	4 (4)
53	Ulcer⊖	31 (58%)	GU+DU	4 (3)
				(20)
CCl ₄	Ulcer⊕	0		
	Ulcer⊖	3 (100%)		(2)

(全群過標本例数)

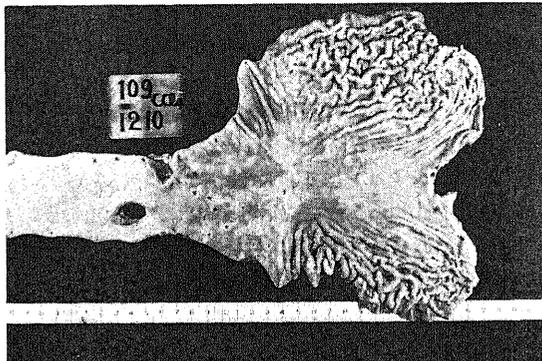
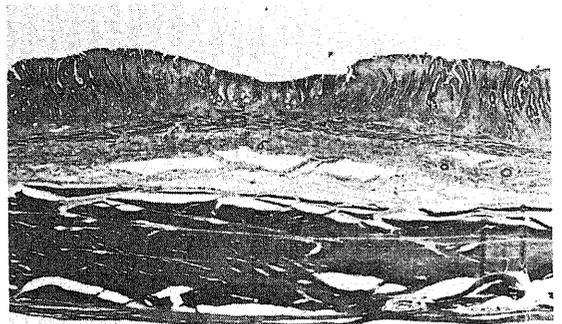


図2 胃十二指腸潰瘍の肉眼標本 (1-3犬)

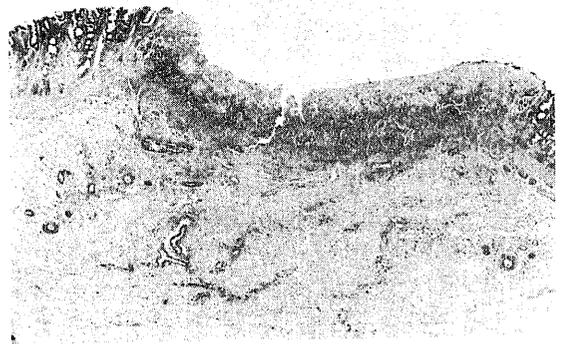
UI III~UI IV (図4)で深い傾向を見た。

2) 各群における胃液分泌能の推移：

長期に観察出来た総胆管結紮犬9例を用いて、結紮前の胃液分泌能を1として、結紮後2週間毎の経時的胃分泌比をみると、図5に示す如く、結紮直後より高値を示すのでなく、徐々に増加する傾向を認め、6週目に最高値を示した。その後は、潰瘍発生や栄養障害の出現とともに下降する結果をえた。表3は各群の胃液分泌能を示すものであるが、総胆管結紮及びCCl₄投与後、2週間ごとに測定されたうち、最も高い胃液分泌能をもちいて表わした。結紮+CCl₄群では、BAO,MAO,PAOにおいて、それぞれ、1.89 ± 0.59, 5.67 ± 1.31, 6.19 ± 1.78mEq/時であり、統計学的有意の増加を認めた。(P < 0.01)。結紮群では、MAOにおいて、1.43 ± 0.65mEq/時と、胃液分泌能の亢進ありと認められた。(P < 0.02)。しかしながら、BAO,PAOでは、増加傾向は認められたが、統計学的処理にて、有意と認められなかった。CCl₄群は、増加の傾向は認められなかった。これらの結果は、総胆管の結紮により、胃酸分泌能は亢進し、更に、これ



UI-1 (1-3犬) 10×



UI-II (II-5犬) 15×

図3 胃潰瘍の病理組織像

表2 各イヌの胃液分泌能と潰瘍

I. Bile Duct Ligation + CCl₄ (with Gastric and Duodenal Ulcer)

	Before	BAO MAO PAO	After	BAO MAO PAO	Location and Depth of Ulcer
I-1	2.06	11.16	6.34	21.00	DU: UI-IV
I-2	0.22	5.72	1.33	15.41	DU: UI-III
I-3	7.40	17.75	23.34	30.74	GU: UI-II DU: UI-IIIIV
I-4	0.00	10.00	22.00	30.00	DU: UI-IV
I-5	0.55	5.95	1.10	10.00	GU: UI-II DU: UI-III
I-6	0.22	11.14	1.21	17.30	GU: UI-I DU: UI-IIIIV
I-7	1.20	12.01	1.83	22.31	GU: UI-II DU: UI-III
I-8	0.63	9.95	1.63	19.77	GU: UI-II DU: UI-III
I-9	1.00	13.35	1.11	14.61	GU: UI-I DU: UI-III
I-10	2.39	4.84	1.15	15.47	DU: UI-IV
I-11	0.67	12.49	1.63	15.34	GU: UI-II DU: UI-III

M±SE
n=11

1.44±0.63
2.83±1.50

4.07±0.89
1.68±1.11

GU 0
DU 7

(mEq/hour)

Igroup. Bile Duct Ligation + CCl₄ (without Gastric and Duodenal Ulcer)

	Before	BAO MAO PAO	After	BAO MAO PAO		Before	BAO MAO PAO	After	BAO MAO PAO
I-12	0.09	4.17	0.24	4.17	I-14	1.38	19.74	1.30	19.74
I-13	4.35	9.67	1.86	5.40		29.01	19.18	24.39	

M±SE
n=3

1.94±1.26
3.17±4.84

1.13±0.48
1.75±1.54

mEq/h

IIIgroup CCl₄

	Before	BAO MAO PAO	After	BAO MAO PAO		Before	BAO MAO PAO	After	BAO MAO PAO
III-1	0.94	17.10	1.12	17.58	III-2	3.55	12.00	1.11	11.93
	22.84	21.96	1.88	21.96		16.59	15.90		

M±SE
n=2

2.25±1.31
7.55±2.55

1.12±0.01
4.76±2.83

mEq/h

IIgroup. Bile Duct Ligation (with Gastric and Duodenal Ulcer)

	Before	BAO MAO PAO	After	BAO MAO PAO	Location and Depth of Ulcer
II-1	0.00	1.00	0.11	1.16	GU: UI-I
II-2	2.00	2.00	1.10	1.10	DU: UI-III
II-3	1.70	1.70	1.70	1.70	GU: UI-I
II-4	1.00	1.00	1.10	1.10	GU: UI-I
II-5	2.00	2.00	1.10	1.10	GU: UI-II DU: UI-IIIIV
II-6	3.00	3.00	1.10	1.10	GU: UI-II
II-7	1.00	1.00	1.06	1.10	DU: UI-III
II-8	1.00	1.00	1.10	1.10	GU: UI-II
II-9	1.00	1.00	1.10	1.10	GU: UI-II
II-10	1.00	1.00	1.10	1.10	GU: UI-II DU: UI-IV
II-11	1.00	1.00	1.10	1.10	GU: UI-II
II-12	1.00	1.00	1.10	1.10	DU: UI-IIIIV
II-13	1.00	1.00	1.10	1.10	GU: UI-II
II-14	1.00	1.00	1.10	1.10	GU: UI-II DU: UI-IIIIV
II-15	1.00	1.00	1.10	1.10	GU: UI-I
II-16	1.00	1.00	1.10	1.10	DU: UI-III
II-17	1.00	1.00	1.10	1.10	GU: UI-I

M±SE
n=17

1.35±0.43
1.52±1.30

1.30±0.65
1.50±1.30

GU 10
DU 4

mEq/h

IIgroup. Bile Duct Ligation (without Gastric and Duodenal Ulcer)

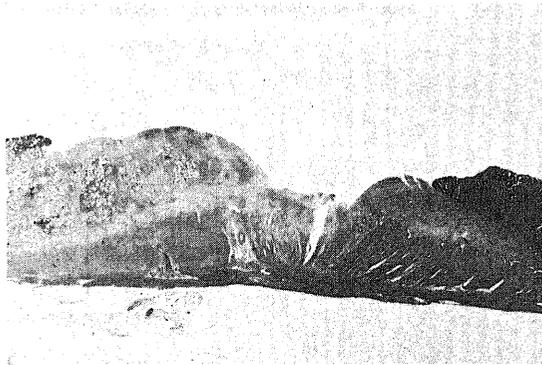
	Before	BAO MAO PAO	After	BAO MAO PAO		Before	BAO MAO PAO	After	BAO MAO PAO
II-18	1.00	11.67	1.36	13.83	II-28	1.70	23.45	2.58	24.12
II-19	3.44	20.19	1.33	17.00		30.66	28.86		
II-20	0.67	12.49	1.66	14.40	II-29	2.66	17.64	1.60	17.58
II-21	1.00	1.00	1.00	1.00	II-30	0.99	18.68	2.77	27.19
II-22	3.44	12.12	1.44	14.28	II-31	1.00	14.70	2.90	19.44
II-23	0.00	1.00	1.00	1.00	II-32	0.34	10.22	1.30	13.34
II-24	1.00	1.00	1.00	1.00	II-33	2.74	13.74	1.66	16.38
II-25	2.00	2.00	2.00	2.00	II-34	0.66	13.00	1.33	13.32
II-26	4.34	8.51	1.11	10.02	II-35	0.24	9.00	1.33	13.32
II-27	2.00	2.00	2.00	2.00	II-36	4.50	16.47	4.16	17.65
	2.00	2.00	2.00	2.00	II-37	1.00	14.88	1.88	18.14

M±SE
n=20

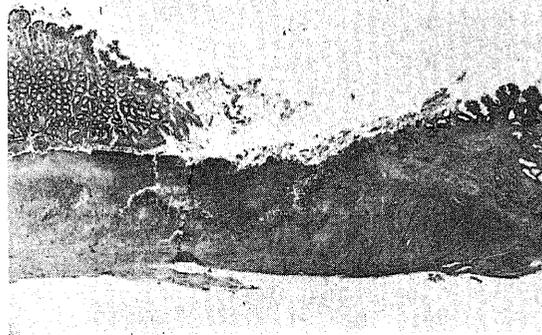
2.32±0.32
3.28±0.91

2.93±0.43
1.26±1.00

(mEq/h)



U1-III (11-7犬) 6×



U1-IV (I-6犬) 10×

図4 十二指腸潰瘍の病理組織像

に CCl₄ 投与を加えると、一層顕著となる成績であった。

3) 潰瘍発生犬と非潰瘍発生犬に於ける胃液分泌能の検討：

潰瘍発生と胃酸分泌の関係を、各群で検討した。表4、図6の如く、処置前と処置後の胃液分泌能を比較してみると、結紮 + CCl₄ 群では、潰瘍発生犬が非潰瘍発生犬より、BAOで 2.63 ± 0.53mEq/時、MAOで 7.30 ± 1.24mEq/時、PAO、8.47 ± 1.37mEq/時と、高酸であった。(P < 0.01)。また、結紮群では、MAO 3.50 ± 0.88mEq/時、PAO 3.23 ± 1.26mEq/時と、非潰瘍犬より、潰瘍犬において胃酸分泌亢進が見られた。(P < 0.01)。すなわち、潰瘍発生犬では、胃酸分泌亢進が認められたことになる。

4) 塩酸ヒスタミン刺激時の血中ヒスタミン変動：

総胆管結紮前後における大動脈、末梢血、門脈の各部位で採取した血中ヒスタミン値の推移を検討すると、図7の如く、大動脈血では、処置前の血中ヒスタミンは、処置後より、やや高値と見られたが、有意差はなく、また、ヒスタミン投与後の経時的変動でも両

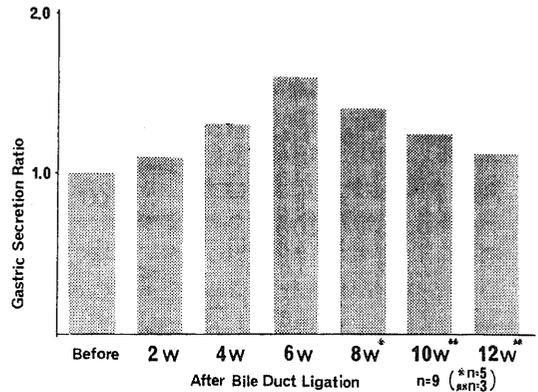


図5 総胆管結紮後の胃液分泌能の推移(結紮前胃液分泌を1として、増加率を表わす)

表3 各群の処置前後の胃液分泌能(ヒスタミン負荷試験)

		Gastric Acid Secretion		
		Before	After	After-Before
Bile Duct Ligation	BAO	1.55 ± 0.55	3.44 ± 0.77	1.89 ± 0.59
	MAO	10.33 ± 1.31	15.96 ± 1.51	5.67 ± 1.31
n=14	BAO	14.10 ± 1.69	20.01 ± 1.81	6.19 ± 1.78
	MAO	12.47 ± 0.77	13.90 ± 0.82	1.43 ± 0.65
n=37	BAO	2.15 ± 0.26	3.38 ± 0.38	1.23 ± 0.37
	MAO	16.22 ± 1.07	17.28 ± 0.96	1.06 ± 0.34
n=3	BAO	2.25 ± 1.31	1.12 ± 0.01	-1.13 ± 1.31
	MAO	14.55 ± 2.55	14.76 ± 2.83	0.21 ± 0.28
n=3	BAO	19.22 ± 2.63	18.53 ± 2.60	-0.69 ± 0.01
	MAO			

mEq/h

表4 ヒスタミン刺激試験による処置前後における胃分泌能の増加量

		BAO	MAO	PAO
Bile Duct Ligation	Ulcer(+)	2.63 ± 0.53	7.30 ± 1.24	8.47 ± 1.37
	Ulcer(-)	-0.80 ± 1.45	-0.57 ± 0.33	-3.07 ± 1.38
n=11	Ulcer(+)	1.95 ± 0.49	3.50 ± 0.88	3.23 ± 1.26
	Ulcer(-)	0.56 ± 0.51	-0.18 ± 0.86	-0.98 ± 0.92
n=17	Ulcer(-)	-1.13 ± 1.31	0.21 ± 0.28	-0.69 ± 0.01

(After-Before)mEq/h

者に差は認められなかった。末梢血においても、同様で、両者の間に差は認められなかった。一方、門脈血に於いては、図8の如く、総胆管結紮前では、ヒスタミン投与によって、胃液分泌がはじまると、同時に、ヒスタミン濃度は、減少するのに比して、総胆管結紮後は、減少傾向は認められず、むしろ、門脈血中に停

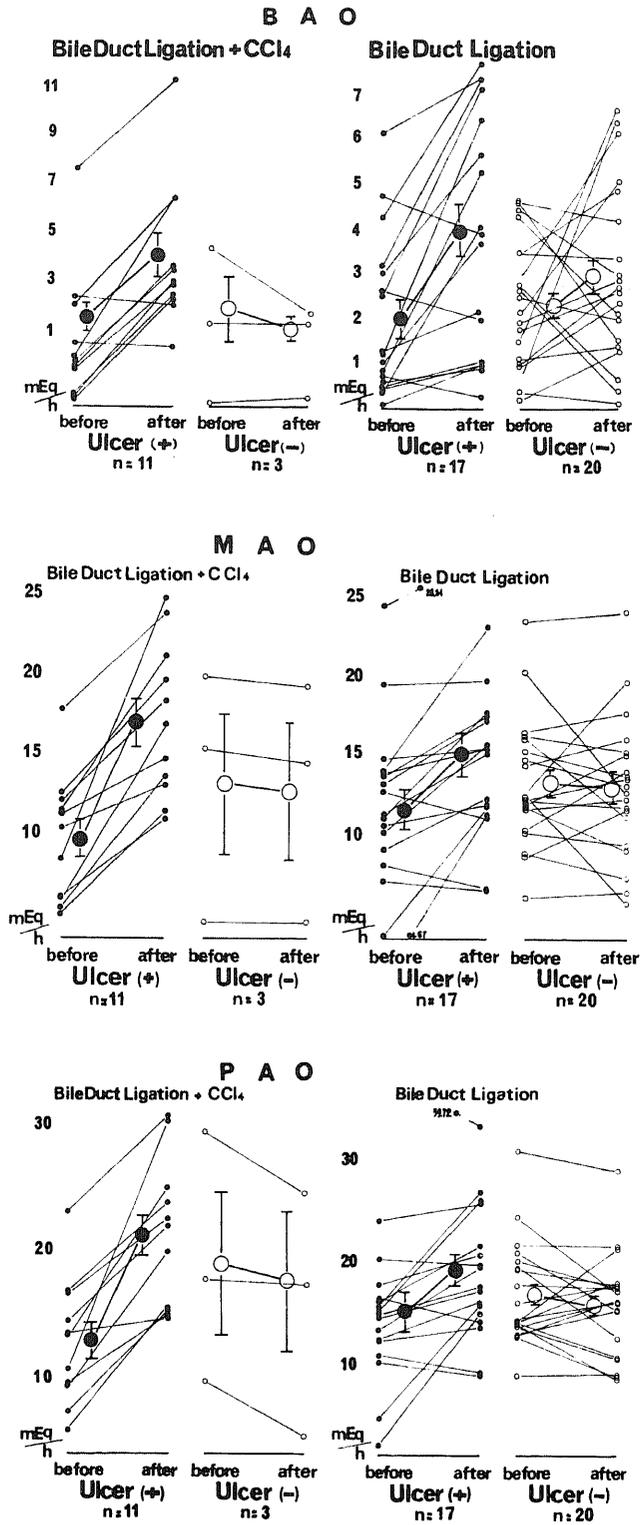


図6 潰瘍発生と胃液分泌能の対比

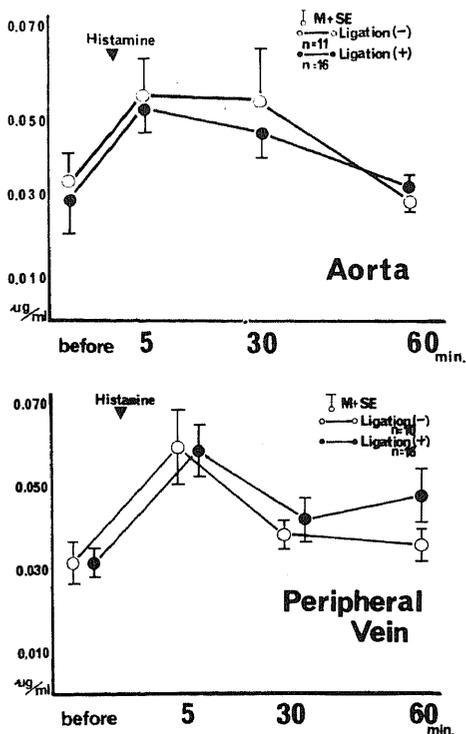


図7 大動脈血・末梢血中のヒスタミン動態

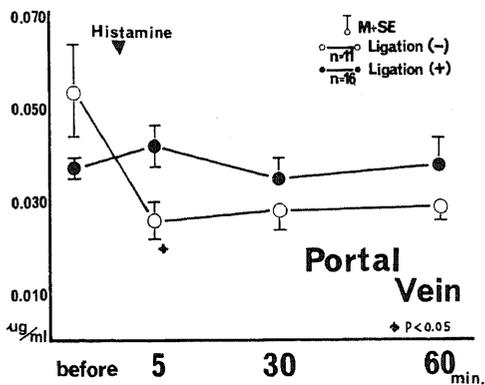


図8 門脈血中ヒスタミン動態

滞する傾向を認めた。(P < 0.05)

5) 胃十二指腸粘膜内ヒスタミン量:

図9の如く、処置をしていない正常犬と、黄疽犬と比較すると、ヒスタミン含有量は、胃体部前壁0.18 ± 0.03 μg/mg が、0.09 ± 0.01 μg/mg と、後壁0.22 ± 0.05 μg/mg が0.09 ± 0.01 μg/mg と、胃体部の胃底腺、幽門腺境界線隣接部の前壁0.17 ± 0.03 μg/mg、

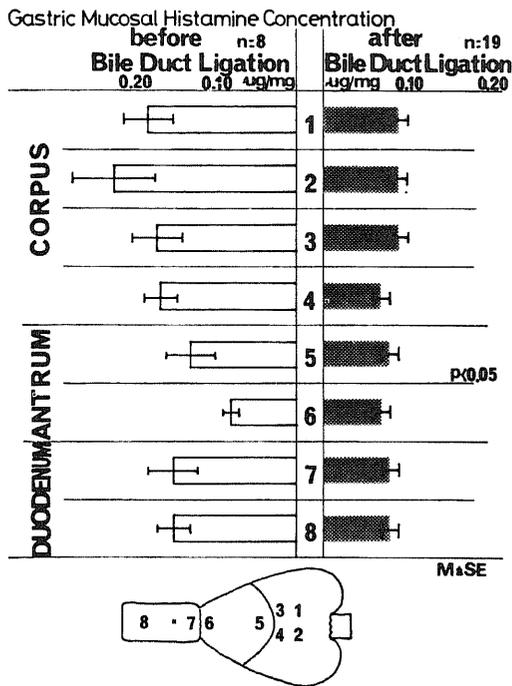


図9 胃十二指腸粘膜内ヒスタミン含有量

後壁0.17 ± 0.02 μg/mg が、それぞれ、0.09 ± 0.01 μg/mg, 0.07 ± 0.01 μg/mg と減少した。また幽門部では、胃底腺、幽門腺境界線隣接部は、0.13 ± 0.03 μg/mg が、0.08 ± 0.01 μg/mg と減少を認めたが、幽門輪に接する部分は、減少を見なかった。十二指腸粘膜においては、二点において採集された両部位とも、それぞれ、0.15 ± 0.03 μg/mg が0.08 ± 0.01 μg/mg と、さらに、0.15 ± 0.02 μg/mg が0.08 ± 0.01 μg/mg 減少を認めた。以上の成績より、黄疽犬では、傍幽門輪部を除いて、胃十二指腸粘膜内ヒスタミン量は減少している所見が得られた。

6) 黄疽犬における Metiamide の胃液分泌抑制効果:

図10の如く、処置前では、MAO, 11.40 ± 1.27 mEq/時, PAO, 14.19 ± 1.30 mEq/時であるのに対して、Metiamide 投与により、胃分泌能は、MAO, 6.82 ± 1.33 mEq/時, PAO, 8.16 ± 1.57 mEq/時と、それぞれ、抑制効果を認めた。この分泌能をもった犬の総胆管結紮後1ヶ月目では、MAO 11.61 ± 1.40 mEq/時, PAO 14.58 ± 1.69 mEq/時であり、Metiamide 投与後では、MAO 9.50 ± 1.53 mEq/時, PAO 12.58 ± 1.90 mEq/時と、胃液分泌の抑制をみた。そこで、結紮前後の Metiamide による胃液分泌抑制率

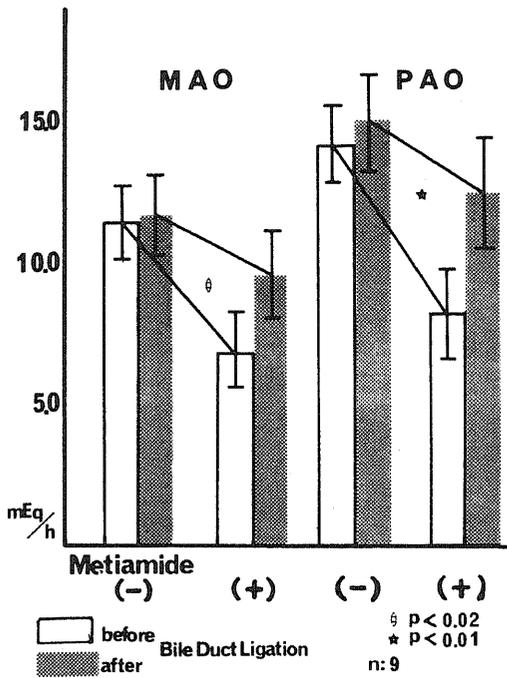


図10 Metiamide による胃液分泌抑制効果

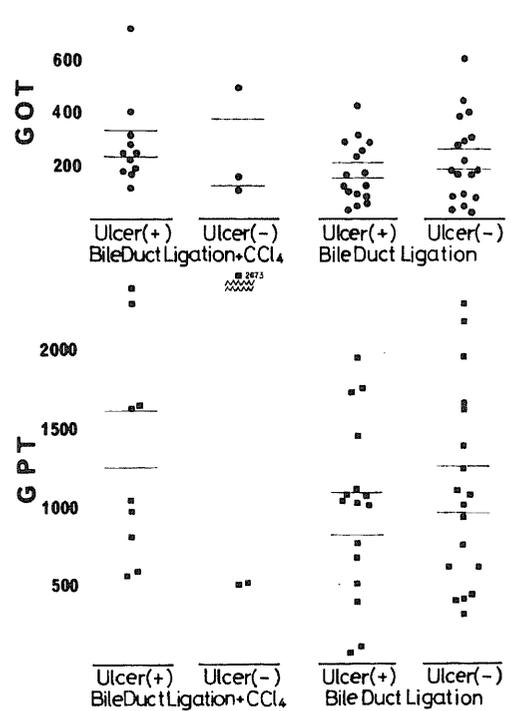
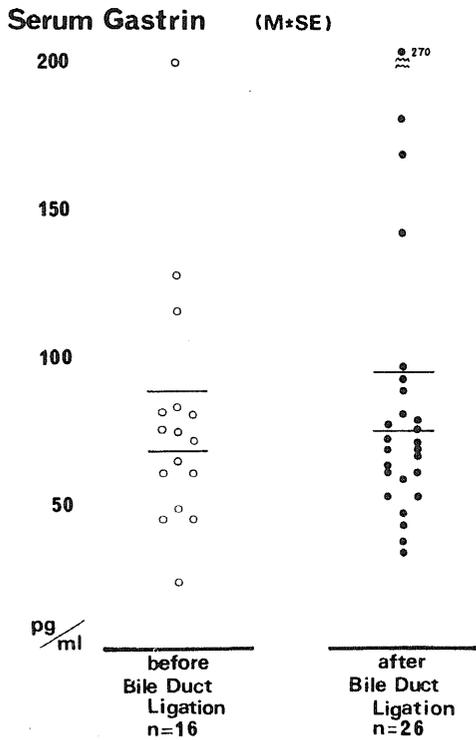
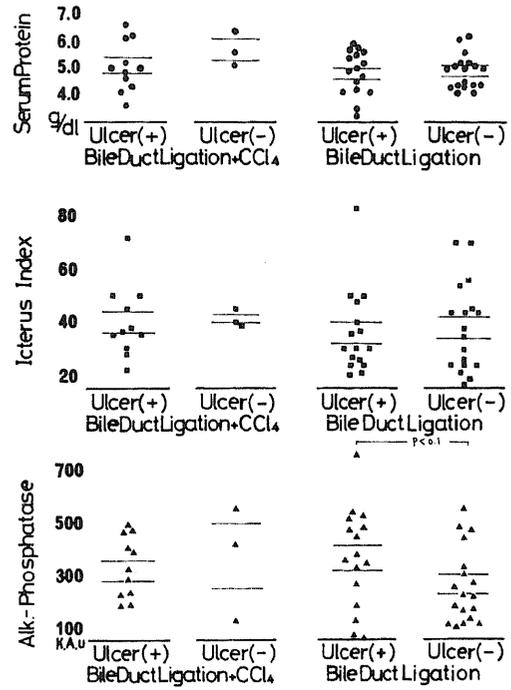


図11 空腹時血清ガストリン

図12 肝機能

をみると、MAOでは、結紮前、45.4%であるのに対して、結紮後では、18.1%と有意に抑制効果の減少が認められた。(P<0.02)。さらに、PAOでは、結紮前42.5%、結紮後15.3%と、胃液分泌機能抑制効果の減少を認めた。(P<0.01)。

7) 黄疸犬の血清ガストリン (図11)

48時間絶食後の血清ガストリン値は、結紮前、77.8±10.2pg/ml、黄疸犬は84.3±10.2pg/mlとなった。しかし、統計学的には、黄疸犬のガストリンが高値であるとは、いえなかった。

8) 肝機能 (図12)

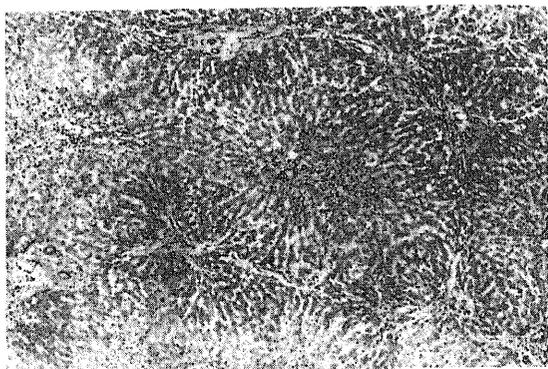
正常犬(10頭)の血清蛋白6.5±0.1g/dl、黄疸指数3.6±0.4、GOT31.3±3.2、GPT28.3±3.4、血清アルカリフォスファターゼ(AI-P)6.0±0.4K-A単位であった。これに比して、結紮+CCl₄群、結紮群は、図12の如く異常値を示した。しかし、四塩化炭素投与の有無や潰瘍発生の有無による有意差は認められなかった。また、CCl₄群(2頭)は、血清蛋白6.1g/dl、黄疸指数4、GOT25、GPT20、AI-P4.4と正常範囲内であった。

9) 肝組織学的検討:

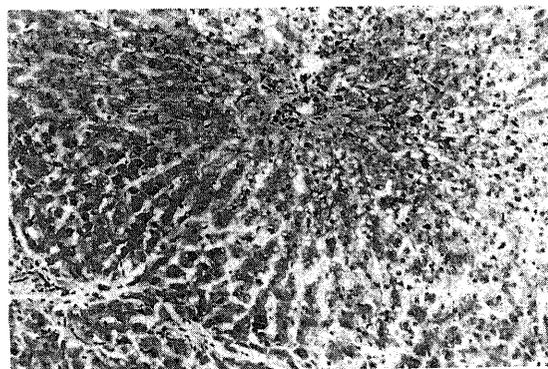
肝組織像は、総胆管結紮の経過によって、多少の差異はあるが、潰瘍の発生有無に関係なく、小葉中心部の肝細胞には、胆汁色素の沈着、Kuffer細胞の胆汁色素の貪食と膨化を認め、肝細胞の細胞質が無構造となり壊死を起していた。また所々に胆栓を認め、Glisson鞘には軽度の細胞浸潤が認められた。(図13)。

考 按

閉塞性黄疸は、出血、腎不全、肝不全、ショック、感染などの合併症をきたしやすい。これらのうち胃十二指腸潰瘍による出血は、頻度も高く、臨床的に重要な合併症の一つである。閉塞性黄疸患者の胃十二指腸潰瘍に注目した記載として、Hauser²⁷⁾によれば、1855年Buddが、数週ないし数ヶ月間黄疸に罹患し、重篤な吐血を伴った患者を剖検した結果、胃十二指腸潰瘍を認める症例を経験したという報告が最も古いものである。それ以来、この潰瘍については、ストレス潰瘍の一種として位置づけられてきた。即ち、Kirtley等²⁸⁾は、ストレス潰瘍41症例の報告中で、術後潰瘍24例中、10例が肝胆道系疾患に合併したものであると述べている。また、Skillman等²⁹⁾は、重症患者150例中に発生した8例の急性潰瘍のうち、6例までが、黄疸、敗血症、血圧下降、呼吸不全をともなっていたと報告した。続いてLucas等³⁰⁾は、300例の急性胃出血症例中38例に手術を行ったが、そのうち12例が、Septic



40 ×



100 ×

図13 肝臓の病理組織像 (I-6犬)

Jaundiceとの合併であることを指摘している。これらの報告では、閉塞性黄疸の経過中に、ストレス、ショック、感染等が誘引となって、出血を認めている。

一方Karlson & Lerner³¹⁾は143例の上部消化管出血症例につき、肝障害による血液凝固系因子の活性低下という観点から検討した結果、肝炎では、22%に異常があったと報告している。この凝固因子は、潰瘍発生に直接関与するよりは、むしろ潰瘍からの出血の持続に関与すると考えられる。

続いて、潰瘍発生因子を、胃液分泌の面から検討した。Skillman等²⁹⁾は、18例の重症患者について、胃液測定を行い、潰瘍を併発した1例が過酸であったとし、またLucas等³²⁾も、敗血症をともなう外傷患者では、出血に先出って、胃液分泌増加が認められたと記載している。これに対して、Kunzman³³⁾は、外傷後に潰瘍を発生した症例は低酸であったと述べており、ストレス潰瘍の胃液酸度について定説をみない。また、閉塞性黄疸における胃液酸度についても、同様に、Von Jashが低酸、Von Noordenが正酸、Hunterは過酸であると報告し、一定の見解に達していない⁴⁾。いずれに

してもこれらの報告からは、胃酸が潰瘍発生に関与するか否かは不明であるが、Lucasも述べているように、胃液測定の時期によって胃液酸度の結果が異なるという報告は注目すべきである。

このように、閉塞性黄疸を合併した胃十二指腸潰瘍の成因については、臨床的には未だ十分解明されておらず、胃酸の関与についても不明な点が多いため、この問題に対して、種々の面から実験的に検討されてきた。

胃十二指腸潰瘍の成因に関する胆汁の役割を最初に示したのものとして、Mann & Williamson³⁴⁾の実験が有名である。即ち、十二指腸下部と回腸を吻合して胆汁を下腸管に誘導すると胃空腸吻合部に潰瘍の発生をみたというものである。次いでKapsinow³⁾は総胆管を結紮、胆のう・腎嚢を形成し十二指腸内への胆汁の流出を遮断すると、十二指腸潰瘍が発生すると報告し、その成因として、胆汁による胃液中和作用の欠如を強調している。さらに、Menguy³⁵⁾³⁶⁾はRoux-Y吻合で胆汁を回腸に誘導すると、Heidenhein pouchからの胃液分泌が2倍になったと報告している。

これら一連の研究は、胃十二指腸潰瘍の成因の1つとして胆汁の正常な流れが阻害された影響 (biliary diversion) を重視するという事で共通しており、McArthas & Longmeire³⁷⁾が閉塞性黄疸患者に総胆管空腸吻合術を施行すると約10%に消化性潰瘍の発生を認めたという臨床報告を説明するのに好都合である。

しかしながら、胃潰瘍や胃炎の原因として、逆に、胆汁の胃内への逆流を主張する意見もあり³⁸⁾³⁹⁾、この問題について未だ結論が出ていない。

次いで、Still & Carlson⁴⁾は、閉塞性黄疸の際の高ビリルビン血症に着目し、実験的に胆汁酸を静注すると、胃酸分泌亢進と胃運動低下が認められたと報告したが、これに対して、全く逆の見解をとるものもあり⁴⁰⁾高ビリルビン血症の潰瘍形成機転としては、胃液分泌機構の面よりむしろ、胆汁色素の細胞に対する直接有害作用による胃粘膜関門の変化を重視する様になった⁴³⁾。

一方、Lebedinskaja⁵⁾は、Eck 瘻犬における胃液分泌亢進を指摘し、その機転として、胃液分泌促進物質が肝をby-passされるため、肝臓によって不活性化されない事を示唆した。その後、Silen等⁴¹⁾⁴²⁾は、Heidenhein pouchをつかって、肝実質障害と胃液分泌の関係を実験的に検討した結果 i) 四塩化炭素やアルコールの長期投与によって肝実質障害を起すと胃液分泌の亢進がみられる。ii) 総胆管結紮によって胃液

分泌は亢進する。iii) 閉塞を解除した後、肝組織像の改善のあるものは胃液分泌も低下するが、肝に不可逆性変化を示したものでは解除前より胃液分泌の亢進が認められる。iv) 障害肝よりヒスタミン様物質が放出される。と述べている。この報告は、閉塞性黄疸時の胃十二指腸潰瘍形成機転として、biliary diversion、高ビリルビン血症の外に、肝実質障害の関与を強く示唆するものである。

また急性潰瘍発生の原因を防禦機構の面から検討した、Harjola⁷⁾らの報告では、粘膜の阻血状態による、胃粘液や胃粘膜上皮の変化が強調されており、更にTeorell⁸⁾ Davenport⁹⁾らによって提唱された胃粘膜関門の概念より、玉熊等⁴³⁾は、黄疸時には、胃酸上昇やストレスによって、H⁺逆透過は容易に亢進し、潰瘍を発生する状態にあると述べている。

以上のように、複雑な神経体液性調節下にある胃液分泌機構、防禦機構のために、具体的な機序は解明されていない現状である。

著者は、閉塞性黄疸時の胃十二指腸潰瘍の形成機転を解明するため、実験的に総胆管を結紮し、四塩化炭素を投与した群と、総胆管結紮のみの群、四塩化炭素投与のみの群を作成し、処置後3ヶ月間の潰瘍発生率を検索すると、それぞれ、79%、42%、0%の成績であった。

総胆管結紮のみでの潰瘍発生率は、Berg⁴⁴⁾によれば、犬5頭中、6ヶ月間に3頭の潰瘍発生を見ており、また、Jesse等⁴⁵⁾は、87頭の結紮犬で、300日観察した結果64頭の発生をみたと報告している。これに対して、著者の成績は観察期間も短いため、正確な比較は困難であるが、胆管結紮のみでも発生すること、さらに、これに一過性の肝障害を起す量の四塩化炭素を負荷すると、発生率は著しく増加するという事は、注目すべき所見である。

そこで、潰瘍発生と胃液分泌能の関係を検討してみると、潰瘍発生犬は、非潰瘍犬よりも、有意に胃液分泌亢進が見られ、その上、四塩化炭素を投与すると、より強い分泌亢進が認められた。総胆管結紮時の潰瘍発生因子として、胃液分泌亢進が認められるという報告⁴²⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾が多いが、著者の成績はこれを裏づけるものである。また、結紮後短時間で胃液分泌亢進が起るのではなく、肝障害のある程度の進展をもたらす期間が必要であると考えられ、さらに四塩化炭素による肝障害の増悪、ストレス、感染等の因子が、胃液分泌亢進のTriggerとなって胃十二指腸潰瘍形成にいたるものと推定される。

ところで、総胆管結紮時における胃液分泌亢進の

mechanismとしてAnrep⁴⁹⁾⁵⁰⁾らは、末梢血中ヒスタミンの増加を強調し、それは肝臓由来のヒスタミン増加に起因していると報告している。しかしながら、結紮後の血中ヒスタミン濃度を末梢血と大動脈血で測定した著者の成績では、Anrepらの報告に認められるような増加はなく、またヒスタミン負荷後の血中ヒスタミン濃度の推移を経時的に検討した結果においても結紮による変化は認められなかった。

そこで、門脈血中ヒスタミン濃度を検討すると、結紮前の対照群では、ヒスタミン負荷後5分目で明らかなヒスタミン濃度の低下を示しており、この現象は胃液分泌によって、ヒスタミンが消費されたことによると考えられる。これに対して、結紮群では、対照群で認められたヒスタミン濃度の低下傾向は認められず、胃液分泌で消費されたヒスタミン量をうわまわるヒスタミンが門脈血中に停滞している成績を得た。このことは、肝障害およびヒスタミン自体の薬理作用によって、循環障害が惹起されたために、胃液分泌に消費されてもなお、ヒスタミン濃度の低下を示さなかったものと推定される。門脈血中ヒスタミン量について、Irvine⁵¹⁾⁵²⁾らは、食餌、アルコール、インシュリン刺激で胃液分泌が亢進している時でもヒスタミン量の増加は認めなかったと報告しているが、著者の成績でも同様に外因性ヒスタミン投与によって活発な胃液分泌作用が行なわれているにもかかわらず門脈血中ヒスタミン濃度は増加せず、むしろ胃液分泌によって消費される傾向を認めた。

正常時での胃十二指腸粘膜内ヒスタミン量について、Feldberg & Harris⁵³⁾は、胃体部(特に壁細胞の稠密な部分に多い)に高く、幽門部に近づくにつれて減少し、十二指腸では、再び高値となり、肛門側に行くにしたがって、減少すると述べているが、著者の成績でも、総胆管結紮前には、同様の傾向を認めた。しかしながら、総胆管結紮後では、この傾向はくずれ、粘膜内ヒスタミン含有量は、わずかに幽門輪近傍で不変である以外、ほぼ胃十二指腸の全域にわたって著しい減少を示すという結果を得た。イヌの胃粘膜内ヒスタミンは、肥満細胞に局在するというAuersら⁵⁴⁾の成績より考察すると、総胆管結紮後では、肥満細胞の減少が起っていることになろう。さらに、門脈血中ヒスタミンが、胆管結紮によって、結紮前より停滞している実験結果を合せて考えると、肥満細胞からのヒスタミン放出、ヒスタミン貯蔵機能低下⁵⁵⁾がもたらされていることが推定される。

ところで、H₂-receptor BlockerであるMetiamideを使用した胃液分泌抑制効果について、Parson &

Black⁵⁶⁾は、Heidenhain pouch 犬で、一定のMetiamide投与下では、ヒスタミン試験で抑制される胃液分泌量は、かりにヒスタミン刺激量を増加させても一定であると述べている。このことより、総胆管結紮後のMetiamideによる胃液分泌抑制効果の減弱という著者の成績は、総胆管結紮後での、門脈血中に停滞するヒスタミン量と、Metiamideの量の不均衡によって、抑制効果が減弱したものと考えるよりも、さらに進めてreceptorの閾値の低下に起因したものと考えたい。

次に、肝機能の面から検討すると、総胆管結紮犬においては、四塩化炭素投与の有無や潰瘍発生の有無に関係なく、AIK-P、GOT、GPT、黄疸指数の上昇を認め、また病理組織像でも相当の肝細胞障害が認められた。このような肝細胞障害の際には、Begerら⁵⁷⁾は、ヒスタミンの肝での不活性化障害を、またIrvineら⁵⁸⁾は、腸管由来のヒスタミンの肝における不活性化障害を報告しているが、著者の実験でも、ヒスタミン負荷によって、門脈血中に明らかなヒスタミン停滞をみた。それに加えて、胃粘膜ヒスタミン含有量の減少という結果より、肥満細胞の損傷で起るヒスタミン放出⁵⁹⁾や肥満細胞の貯蔵能低下によって、門脈血中ヒスタミンの停滞をなお一層起りやすくしているものと推定される。さらにMetiamideを使った胃液検査より、H₂-receptorの閾値の低下をも推定され、胃分泌亢進を惹起する条件が出来上がっている。ここに臨床的にも経験されるように、ストレスや感染が何かまだ未知のTriggerを引き、胃液分泌亢進をきたし、潰瘍を発生するものと考えられる。

一方、Teorell(1933年)⁶⁾、Darenport(1964年)⁹⁾が提唱した胃液粘膜関門の概念より、著者の経験でみられた胃十二指腸粘膜ヒスタミン含有量の減少を考察すると、胃酸やストレス、肝障害によって、胃粘膜保護物質の変化をきたし、H⁺逆透過の亢進と粘膜内肥満細胞、argentaffine cellの脱顆粒が起り、ヒスタミンを放出したと考えることで説明出来る。その結果として、細小静脈収縮、粘膜内毛細血管うっ血、限局性出血、栓塞、表在性潰瘍の発生となって⁵⁹⁾、防禦因子の減弱を物語っていることになる。

以上、閉塞性黄疸時における胃十二指腸潰瘍の成因に関して、数多くの報告がなされているが、著者の実験結果より、肝細胞障害によって引きおこされる様々の機序によって、門脈血中にヒスタミンが停滞し、H₂-receptorの閾値が低下して、胃液分泌亢進が惹起されるとともに、ヒスタミンそれ自体の粘膜内血管収縮によって粘膜損傷を起し、潰瘍の発生にいたるものと推

定される。

最後に、Metiamideがヒトの胃十二指腸潰瘍に対する治験報告⁵⁹⁾もあるが、ここで述べたように、ある程度時間を経過した閉塞性黄疸患者に対しての投与は、H₂-receptorの閾値の変化が関与すると考えられるため、十分な減酸効果がえられるかどうか、今後十分に検討して使用すべきである。

結 語

閉塞性黄疸時の胃十二指腸潰瘍形成機転を解明するため、総胆管結紮犬を作製し、以下の結論をえた。

1) 総胆管結紮犬では、術後3ヶ月の間に、42%胃十二指腸潰瘍発生がみられた。さらに、結紮犬に、単独投与では、潰瘍の発生が認められない量の四塩化炭素を負荷することにより、潰瘍発生率は79%と増加した。

2) 潰瘍発生犬では、総胆管結紮前より結紮後の胃酸分泌亢進が、非潰瘍犬のそれより著明であった。

3) ヒスタミン刺激後、門脈血中ヒスタミン値は、正常犬では減少を示したのに反して、総胆管結紮犬では停滞した。

4) 総胆管結紮犬では、胃体部、十二指腸の粘膜内ヒスタミン量は、著明に減少した。

5) Metiamideによる胃液分泌抑制効果は、総胆管結紮犬では減少した。

即ち、以上の成績より、閉塞性黄疸時には、肝細胞障害によって、門脈血中ヒスタミンの停滞、H₂-receptorの閾値の低下が起るために、胃酸分泌亢進をきたし、その上、粘膜より放出されたヒスタミンそれ自体による粘膜損傷が加わって、潰瘍の発生にいたるものと推定した。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲賜わった宮崎逸夫教授 Metiamideを送って戴いた Duncan W. A. M. 教授に深甚なる謝意を表します。さらに、本研究に御協力いただきました、西田良夫博士、三輪晃一博士、佐々木誠博士に深謝いたします。

本論文の要旨は、第18回日本消化器病学会秋季大会において発表した。

文 献

1) 玉熊正悦・荷見秋彦・中山夏太郎・小泉澄彦・石山 賢・中野春雄・金山知新：臨床外科，24，81 (1969).
2) 深井泰俊・松吉陸雄・笠松 稔・米沢 望・中島佐一：手術，25，1214 (1971).

3) Kapsinow, R. : Ann. Surg., 83, 614 (1926).
4) Still, K. S. & Carlson, A. J. : Amer. J. Physiol., 89, 34 (1929).
5) Lebedinskaja, S. L. : Z. Ges. Exp. Med., 88, 264 (1933).
6) Thompson, J. C., Davidson, W. D., Charieps, A. C., Brücker, W. L., Lemmy, C. A. E. & Miller, J. H. : Ann. Surg., 170, 493 (1969).
7) Harjola, P. T. & Sivula, A. : Ann. Surg., 163, 21 (1966).
8) Teorell, T. : Scand. Arch. Physiol., 66, 325 (1933).
9) Davenport, H. W. : Gastroenterology, 46, 245 (1964).
10) MacIntosh, F. C. : Ext. Physiol., 28, 37 (1938).
11) Code, C. F. : Fed. Proc., 24, 1311 (1965).
12) Kahlson, G., Rosengren, E., Svahn, D. & Thunberg, R. : J. Physiol., 174, 400 (1964).
13) Kahlson, G., Rosengren, E. & Thunberg, R. : J. Physiol., 190, 455 (1967).
14) Grossman, M. I. & Konturek, S. J. : Gastroenterology, 66, 517 (1974).
15) Johnson, I. R. : Gastroenterology, 61, 106 (1971).
16) Black, J. W., Duncan, W. A. M., Durant, C. J., Ganellin, C. R. & Parsons, E. M. : Nature, 236, 385 (1972).
17) Lundell, L. : Brit. J. Pharmacol., 49, 715 (1973).
18) Black, J. W., Duncan, W. A. M., Emmett, J. C., Ganellin, C. R., Hesselbo, T. & Parsons, M. E. : Agent and Action, 3/3, 133 (1973).
19) Lundell, L. : J. Physiol., 244, 365 (1975).
20) Michael, H. W., David, C. C. & Dozois, R. R. : Surg. Form., 25, 319 (1972).
21) Ivy, A. C. & Bachrach, W. H. : Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 18, Springer-Verlag, New York, 302 (1966).
22) Marks, I. N., Kowarow, S. A. & Shay, H. : Amer. J. Physiol., 195, 528 (1958).
23) Marks, I. N., Kowarow, S. A. & Shay, H. : Amer. J. Physiol., 199, 579 (1960).
24) Shore, P. A., Burkhalter, A. & Cohn, V. H. : J. Pharm. and Exper. Therap., 127, 182 (1959).
25) Dunér, H. & Pernow, B. : Acta Med. Scand.,

- 168, 307 (1960).
- 26) Barsoum, G. S. & Gaddum, J. H. : *J. Physiol.*, 85, 1 (1935).
- 27) Hauser, G. : *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*, Julius Springer, Berlin, (1926).
- 28) Kirtley, H. A., Scott, H. W., Sawyers, J. L., Graves, H. A. & Lawler, M. R. : *Ann. Surg.*, 169, 801 (1969).
- 29) Skillman, J. J., Bushnell, L. S., Goldmann, H. & Silen, W. : *Amer. J. Surg.*, 117, 523 (1969).
- 30) Lucas, C. E., Sugawa, C., Riddle, J., Rector, F., Rosenberg, B. & Walt, A. J. : *Arch. Surg.* 102, 266 (1971).
- 31) Karlson, K. E. & Lerner, B. : *Surgery*, 50, 798 (1961).
- 32) Lucas, C. E. : *Amer. J. Surg.*, 123, 25 (1972).
- 33) Kunzman, J. : *Amer. J. Surg.*, 119, 637 (1970).
- 34) Mann, F. C. & Williamson, C. F. : *Ann. Surg.*, 77, 409 (1923).
- 35) Menguy, R. B. : *Surg. Form.*, 13, 300 (1962).
- 36) Menguy, R. B. : *Gastroenterology*, 40, 686 (1961).
- 37) McArthur, M. S. & Longmire, W. P. : *Amer. J. Surg.* 122, 155 (1971).
- 38) Hamza, K. N. & DenBesten, L. : *Surgery*, 71, 161 (1972).
- 39) Rhodes, J., Barnardo, D. E., Phillips, S. F., Rovelstad, R. A. & Hofmann, A. F. : *Gastroenterology*, 57, 241 (1969).
- 40) Menguy, R. & Koger, E. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 101, 666 (1959).
- 41) Silen, W., Hein, M. F., Albo, R. J. & Harper, H. A. : *Surgery*, 54, 29 (1963).
- 42) Silen, W., Skillman, J. J., Hein, M. F., & Harper, H. A. : *J. Surg. Res.*, 2, 197 (1961).
- 43) 玉熊正悦・金山知新・沖永功太・石山 賢・中野春雄・鈴木宏彰・確井 昌・和田信昭・小泉澄彦・菅原克彦 : *臨床外科*, 30, 367 (1975).
- 44) Berg, B. N. & Jobling, J. W. : *Arch. Surg.*, 20, 997 (1930).
- 45) Jesse, L. B. & Jobling, J. W. : *Arch. Surg.*, 22, 126 (1932).
- 46) Skillman, J. J., Silen, W., Harper, H. A., Neely, J. C. & Simmons, E. L. : *Surg. Form.*, 12, 276 (1961).
- 47) 金山知新 : *日外会誌*, 74, 133 (1973).
- 48) 玉熊正悦・金山知新・中野春雄・沖永功太・島津久明・菅原克彦 : *臨床外科*, 27, 81 (1972).
- 49) Anrep, G. V., Barsoum, G. S. & Talaat, M. : *J. Physiol.*, 120, 419 (1953).
- 50) Anrep, G. V. & Barsoum, G. S. : *J. Physiol.*, 120, 429 (1953).
- 51) Irvine, W. T., Ritchie, H. D. & Adam, H. M. : *Gastroenterology*, 41, 258 (1961).
- 52) Irvine, W. T. & Waton, W. G. : *Lancet*, 1061 (1959b).
- 53) Feldberg, W. & Harris, G. B. : *J. Physiol.*, 120, 352 (1953).
- 54) Aures, D., Håkanson, R., Owman, Ch. & Sporrang, B. : *Life Sci.* 7, 1147 (1968c).
- 55) Drapanas, T., Woolverton, W. C., Reeder, J. W., Reed, R. L. & Weichert, R. F. : *J. Physiol.* 173, 628 (1971).
- 56) Parson, M. E. & Black, J. W. : *Function of Stomach and Intestine*. University Park Press, Baltimore, 167 (1975).
- 57) Beger, H. G., Stopik, D., Bittner, R., Krass, E. & Waton, N. G. : *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 4, 474 (1975).
- 58) Irvine, W. T., Duthie, H. L., Richie, H. D. & Waton, N. G. : *Lancet*, 1064 (1959c).
- 59) Mainardi, M., Maxwell, V. & Sturdevant, A. L. : *New Eng. J. Med.*, 291, 373 (1974).

A b s t r a c t

The gastric and duodenal ulceration in obstructive jaundice was experimentally studied by the ligation of bile duct and the CCl₄ administration in dogs. The results obtained were as follows ;

- 1). The gastric and duodenal ulceration was formed in 42% of the dogs three

months after the ligation of bile duct and 75% in combination of the ligation and the CCl₄ administration with such dose as no ulceration was produced.

2). The acid secretion was increased by the ligation of bile duct and the acid secretion in the ulcerated stomachs was significantly higher than in the non-ulcerated.

3). Although the histamine level in the portal vein was always decreased by the histamine injection and gradually returned to the normal range in normal dogs, the histamine level in the dogs with bile duct ligation was not decreased.

4). The histamine contents in the mucosa of the gastric corpus and duodenum were significantly lower in the dogs with the ligation of bile duct than in normal dogs.

5). The inhibition of gastric acid secretion by METIAMIDE was decreased in the bile duct ligation.

So, it was suggested that the gastric and duodenal ulceration in the obstructive jaundice was caused by two reasons ; one was the gastric hypersecretion due to the histamine retention in the portal vein and the decreased threshold of the gastric H₂-receptor by hepatocellular damage and another, the gastric mucosal damage which was probably associated with the released histamine from mast cells.
