

広範小腸切除術後に見られる胃酸分泌亢進 についての実験的研究

(主として腹腔動脈血流量との相関について)

金沢大学医学部 第2外科学講座(主任: 水上哲次教授)

佐々木 誠

(昭和47年7月26日受付)

本論文の要旨は第13回日本消化器病学会秋季大会に於いて発表した。

広範小腸切除後に於ける著明な胃酸分泌の亢進については1914年 Stasstoff¹⁾ によって初めて報告されて以来、一連の研究者によって実験的、臨床的に確認されているが、その mechanism については異論が多く未だ一定の見解に達していない。^{2)~8)}

即ち、Frederick²⁾は Adrenalin, Histamine, enterogastron 等の関与を示唆しており、Osborne³⁾, Landol³⁾等は小腸の広範囲切除によって生理的に小腸粘膜内に存在する胃酸に対する抑制因子が欠如する事に基因するとしている。また、Ruel⁴⁾は胃壁細胞数の増加を重視し、大橋⁵⁾は胃の運動抑制がもたらされる結果、胃幽門前庭部が持続的に刺激され Gastrin の遊離が遷延化し胃酸分泌過剰を来たすとしているが如く諸説紛々とした現況である。

ところで、木村⁹⁾によれば、広範小腸切除後11年を経過した臨床例の血管造影に於いて、上腸間膜動脈本幹と残存分枝に著明な拡張を認めたと報告している。この事実は、広範小腸切除術に於いては上腸間膜動脈の多数の分枝を結紮切断する為その術後に血液動力学的変化によって上腸間膜動脈血流量が影響を受ける事を示唆する所見である。

又、近年、電磁流量計の開発によって臓器機能と血流量の関係が注目されており、胃血流量と胃酸分泌の相関についても種々検討報告されている。^{10)~15)}

島津¹³⁾は胃酸分泌が胃血流量の変動によって明らかに影響を受けている事を指摘しており、又、上腸間膜

動脈血流量を物理的に種々の程度に減少、遮断し、胃酸分泌と腹腔動脈血流量の関係を検討した Boley¹⁴⁾の報告に於いては、上腸間膜動脈血流量の減少は腹腔動脈血流量、胃血流量の増加を促し、更に、胃酸分泌の亢進を来す事を指摘している。

これらの事は、広範小腸切除がその術後早期に於いて上腸間膜動脈血流量に影響を与えその結果として腹腔動脈血流量、更に胃酸分泌の変動を来す可能性を示唆している。

以上の観点より著者は広範小腸切除の胃酸分泌に与える影響を、休息期に於いては胃基礎分泌の変化について観察すると共に、活動期については Gastrin, Histamine の刺激によって実験的に観察測定し、主として腹腔動脈血流量との関連について検討を加え興味ある知見を得たのでここに報告する。

実験方法並びに成績

[1] 広範小腸切除の胃酸基礎分泌、及び、腹腔動脈血流量に及ぼす影響について。

実験的に広範小腸切除術を施行した同一犬について、術前後の胃酸基礎分泌と腹腔動脈血流量を同時に測定した。

I. 胃酸基礎分泌に及ぼす影響

1. 実験材料および実験方法

1) 使用動物

体重7.0kg~16.5kg(平均12.2kg)の雑種成犬

An Experimental Study on Gastric Hypersecretion following Extensive Resection of the Small Intestine (with Special Reference to Correlation to Blood Flow of the Celiac Artery). **Makoto Sasaki** Department of Surgery(II) (Director : Prof. T. Mizukami) of Medicine, Kanazawa University.

12頭に対して広範小腸切除術を施行し術後死亡した3頭、及び、衰弱の激しい1頭を除外した同一犬8頭について術後14日目に再開腹を施行し諸検査を行った。これらの手術施行に当っては、術前、水だけを自由に与え、24時間絶食した犬に20~25 mg/kgのKetalar筋注にて麻酔した後、背臥位に固定し、四肢静脈に血管を確保、5%ブドウ糖液1000mlを約2時間にわたって点滴静注した。又、手術操作中、必要に応じて10~20mg/kgのチトゾール溶解液を静脈内に注入し麻酔を維持した。

2) 胃液採取法とその分析

図1に示す如く、胃幽門前庭部前壁に小切開を加えBaltherheimer型バルーン・ゾンデを十二指腸内に挿入、幽門輪下にてバルーンを膨らませて十二指腸液の混入を防ぐ一方、同部より胃底部に胃ゾンデを挿入、バルーン・ゾンデと一緒に巾着縫合にて固定し、

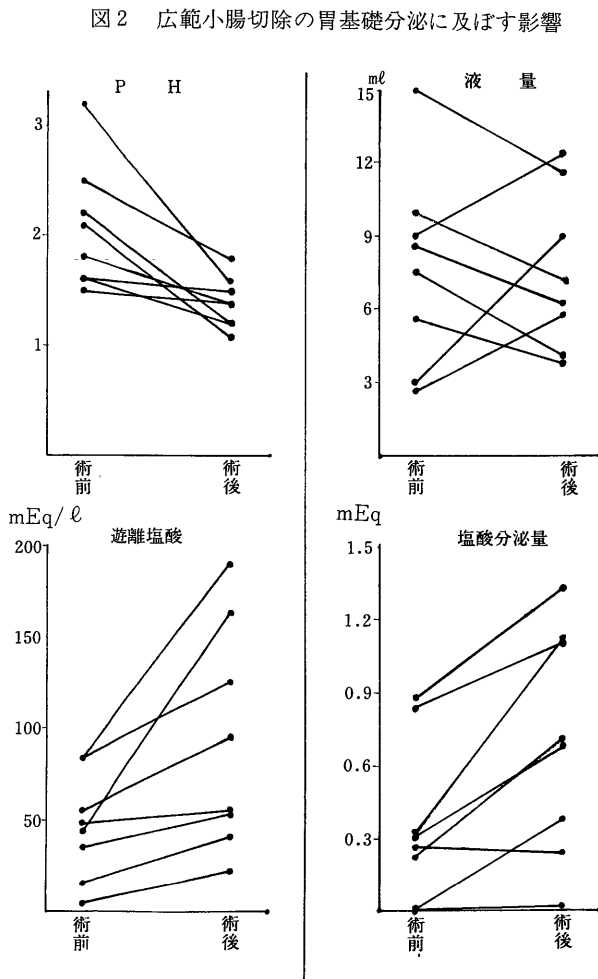
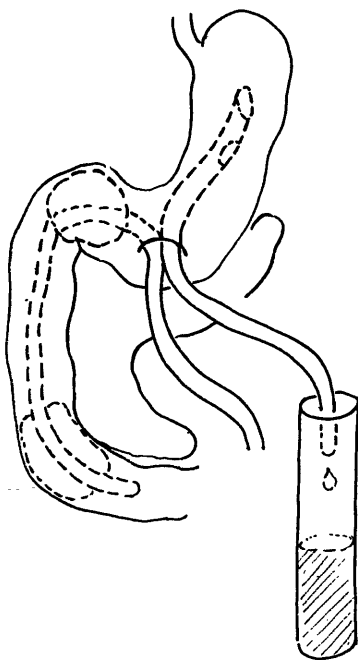
前液を吸入除去後、約30分間にわたって胃液を採取しこれを胃基礎分泌液とした。

採取した胃液は液量を計量し、pH4.7の標準緩衝液にてあらかじめ校正された日立社、M-4型pH測定器を使用してpHを測定した後、Töpfer試薬法に従ってN/10NaOHを用いて遊離塩酸濃度を滴定し、胃液量(ml)×遊離塩酸濃度(mEq/l)をもって塩酸分泌量とした。

3) 小腸切除法

胃液採液終了後、幽門部の切開口を二層縫合にて閉鎖し、あらかじめ用意された15cmのNelaton氏カテーテルを使用して腸間膜側を何回回転出来るかによって小腸の全長を計測した後、Treitz靭帯の肛側30cmより回盲部弁の口側30cmの部位までの腸管を切除し腸々端々吻合を施行した。この切除量は全小腸の約2/3~3/4に相当するものである。

図1 胃液採取法



2. 結果

1) 胃液pHの変化

表1に示す如く術前の胃液pHが1.5~3.2であるのに比し術後ではpH1.1~1.8と酸性側にあり同一犬に於ける術前後の変化は図2に示す如く全例酸性側へ変動している。

2) 分泌液量の変化

液量については術前値で2.6ml~15.0mlとばらつきが多く、術前後の比較に於いても増加したもの3例、減少したもの5例と一定の傾向は認められない。

3) 遊離塩酸濃度の変化

術前4~83mEq/lと測定値にばらつきが多いが、

術後著明な上昇を来たした4例を含め全例が上昇の傾向を示した。

4) 塩酸分泌量の変化

液量、遊離塩酸濃度と同様にばらつきが多いが一例に於いて軽度の低下を示した以外、残る7例は総て上昇の傾向を示している。

II. 腹腔動脈血流量の変化

1. 実験材料および実験方法

実験Iの諸操作を施行中の腹腔動脈血流量に於ける変化を経時的に観察測定した。

1) 腹腔動脈、右大腿動脈血流量測定法

まず、上腹部を正中切開にて開腹後、十二指腸背部

表1 広範小腸切除による胃基礎分泌と腹腔動脈血流量の変動

実験犬		PH	液量 (ml)	遊離塩酸濃度 (mEq/l)	塩酸分泌量 mEq/30分	腹腔動脈血流量 (l/M)	大腿動脈血流量 (l/M)	血流比
7	術前	1.8	15.0	55	0.83	0.32	0.18	1.8
	術後	1.4	11.5	96	1.10	0.40	0.20	2.0
3	術前	1.6	2.6	83	0.22	0.22	0.11	2.0
	術後	1.2	5.6	126	0.71	0.30	0.13	2.3
4	術前	2.1	8.4	44	0.37	0.35	0.20	1.8
	術後	1.1	6.5	163	1.12	0.44	0.18	2.4
6	術前	1.6	9.0	35	0.32	0.26	0.16	1.6
	術後	1.5	12.5	54	0.68	0.28	0.17	1.6
7	術前	1.5	5.5	48	0.26	0.28	0.12	2.3
	術後	1.4	3.8	56	0.21	0.31	0.13	2.4
8	術前	3.2	3.0	15	0.05	0.26	0.20	1.3
	術後	1.6	9.0	42	0.38	0.32	0.16	2.0
10	術前	2.5	7.5	4	0.03	0.32	0.20	1.6
	術後	1.8	4.0	23	0.09	0.35	0.19	1.8
12	術前	1.6	10.5	83	0.87	0.41	0.16	2.7
	術後	1.2	7.0	190	1.33	0.41	0.14	2.9
2	術前	2.2	6.4	54	0.35	0.28	0.15	1.9
5	術前	1.8	5.0	33	0.17	0.32	0.18	1.8
9	術前	1.5	4.6	68	0.31	0.27	0.12	2.3
11	術前	2.0	3.5	48	0.17	0.33	0.16	2.0

を上行する総肝動脈を根部に向かって剥離検索すると腹腔動脈に達する。これより腹腔動脈基始部まで約10~15mmを周囲結合組織より充分剥離し血管を露出した後直径4乃至5mmの Probe を血管と直角の方向に挿入し生食ガーゼにて軽く圧迫固定し電磁流量計に連結、胃液採液中並びに広範小腸切除中の腹腔動脈血流量の変化を経時的に測定した。又、血流量は体重、脈搏、血圧、循環血液量、心搏出量等全身性因子によって左右される為、正確には循環血液量との比で示されるべきではあるが測定方法の相違の為、同一条件の下に循環血液量を判定する事は困難である事より、実験条件は可及的に一定とし、血流量計の値が安

定し始めてから測定を行なう一方、右大腿動脈を剥離露出して直径3乃至4mmの Probe を挿入固定し大腿動脈血流量を同時に測定しこれを基準とした。

又、電磁血流量計は日光社、MF5型矩形波電磁流量計を使用した。

2. 結 果

広範小腸切除の際に於ける腹腔動脈血流量の経時的変化は図3に示す如く基準として同時に測定した大腿動脈血流量が殆んど変化を示さないにもかかわらず、切除操作を開始後間もなく増加し始め切除完了時に於いては平均約30%の増加率を示し14日目の再検時に於いても20%前後の増加率を示している。又、同一

図3 広範小腸切除の腹腔動脈血流量に及ぼす影響

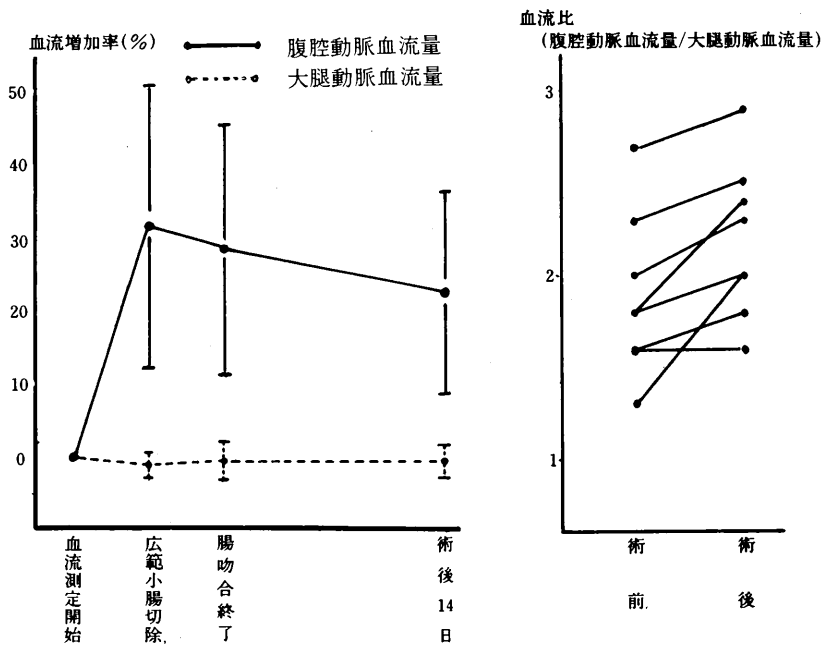
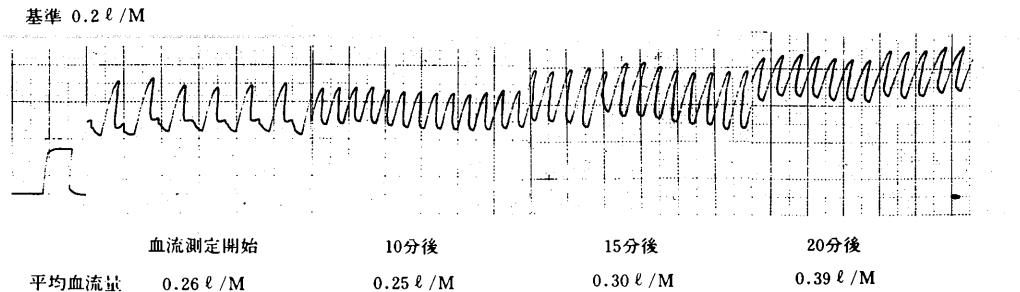


図4 広範小腸切除中の腹腔動脈血流量の変動



犬についての術前後に於ける腹腔動脈血流量，対，大腿動脈血流量の比率に於いても全例に増加の傾向が認められた。

図4は手術施行中の腹腔動脈血流量の変動を記録したものである。

Ⅲ. 小 括

以上の所見より，胃基礎分泌状態では広範小腸切除によって明らかな影響を受け，術後14日目再検時ではpHの低下，遊離塩酸濃度，塩酸分泌量の増加等，胃酸分泌の亢進が認められる事を確認した。一方，腹腔動脈血流量に於いても術後14日目に尚，約20%の増加を維持しており，血流比の増加も認められ，広範小腸切除後に於ける腹腔動脈血流量の増加が遷延している事実が認められた。

腹腔動脈血流量と胃基礎分泌との関係を検討すると図5に示す如く血流比の多いもの程，pHは酸性側へ移行し，遊離塩酸も高酸を示す傾向にあり密接な相関性を示しているが塩酸分泌量に対しては一定の傾向は認められなかった。

〔Ⅱ〕広範小腸切除後の胃酸分泌および腹腔動脈血流量に対する Gastrin, Histamine 刺激効果

広範小腸切除の胃基礎分泌状態に与える影響を前節の実験にて観察する一方，活動期分泌に対する影響を Gastrin, Histamine 刺激試験によって観察した。

Ⅰ. Gastrin 刺激効果

1. 実験材料および実験方法

1) 使用動物

体重6.0~12.0kg(平均9.2kg)の4頭につき広範小腸切除術を施行，術後14日目に再開腹し Gastrin 刺激試験による腹腔動脈血流量の変化を経時的に測定する一方，30分間隔で120分までの胃液を採取した。又，体重5.5~10.0kg(平均8.5kg)の4頭に単開腹術を施行し術後14日目同様の諸検査を行い対照とした。

2) 広範小腸切除法，腹腔動脈血流量測定法胃液の採取とその分析法は前節の方法に準じて行なった。

3) Gastrin 刺激試験法

前液採取後，Tetragestrin 4 γ /kg を筋注し，30分間隔120分まで採液した。

2. 実験結果

1) 腹腔動脈血流量の推移

Gastrin 刺激後の腹腔動脈血流量の変化を経時的に観察すると図6に示す如く，対照に於いては20~40分に最大増加率約60%を示し，120分後にはほぼ刺激前値まで低下しているのに比し，広範小腸切除群では60分に最大増加率60%を示し対照との差は認められない反面，90~120分後に於いても尚約30%の血流増加率を維持しており，対照に比較すると明らかな反応時間の延長が認められた。

2) 塩酸分泌量の推移

Gastrin 刺激後の30分，60分の塩酸分泌量を観察すると，対照に於いては30分で 2.3 \pm 1.2 mEq/30分，60分で 2.6 \pm 1.1 mEq/30分であり，広範小腸切除群では30分，3.2 \pm 1.7mEq，60分で 2.7 \pm 1.5mEq と両群の間に統計的有意の

図5 腹腔動脈血流量と胃基礎分泌の相関関係

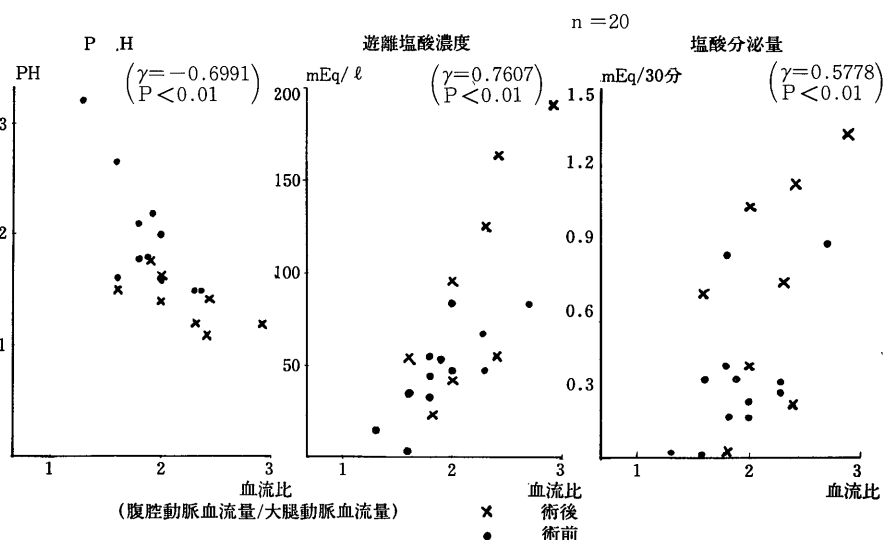
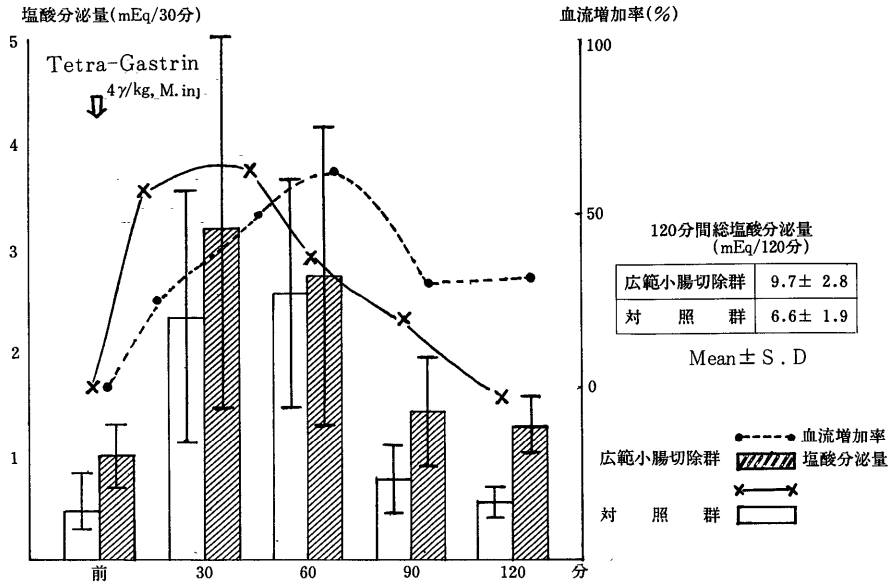


図6 広範小腸切除と Gastrin 刺激効果



差が認められない反面、90分、120分に於いては、対照で90分、 $0.8 \pm 0.3 \text{mEq}$ 、120分、 $0.6 \pm 0.1 \text{mEq}$ であるのに比し、広範小腸切除群では90分、 $1.4 \pm 0.5 \text{mEq}$ 、120分、 $1.3 \pm 0.3 \text{mEq}$ と明らかに増加しており Gastrin 刺激効果の遷延を示している。又、120分間の総塩酸分泌量に於いても、対照で $6.6 \pm 1.9 \text{mEq}$ であるのに比し広範小腸切除群では $9.7 \pm 2.8 \text{mEq}$ と明らかな増加を示している。

II. Histamine 刺激効果

1. 実験材料および実験方法

1) 使用動物

体重6.0~14.5kg(平均9.5kg)の4頭に Gastrin 刺激試験と同様な操作にて Histamine 刺激試験を行なった。対照としては、体重8.5~12.0kg (平均10.4kg)の4頭に単開腹術を施行した。

2) Histamine 刺激試験法

塩酸 Histamine 0.01mg/kg 筋注後30分間隔で120分まで胃液を採取、腹腔動脈血流量の変化を測定した。

3) 広範小腸切除法、腹腔動脈血流量測定、胃液採取とその分析法は前節の方法に準じて行なった。

2. 実験結果

1) 腹腔動脈血流量の推移

Histamine 刺激後の腹腔動脈血流量の変化は図7に示す如く、対照に於いては20分で45%と急速に

増加し40分、55%、60分、43%と変化は緩序となり90分に於いて-5%と急減に低下し、120分では-8%と再び安定して来ている。それに対し、広範小腸切除群では20分、60%、40分、65%、60分、63%と増加率は対照に比しやや多いが全く同型の変化を示しているが、90分に於いては25%、120分でも25%と刺激前値より増加しており、対照に比較すると血流増加は遷延性の傾向を示している。

2) 塩酸分泌量の推移

対照、広範小腸切除群ともに60分で max response を示し、その値はそれぞれ、 $2.2 \pm 1.0 \text{mEq}$ 、 $1.8 \pm 0.9 \text{mEq}$ と統計的有意の差は認められない反面、90分、120分では対照が $0.6 \pm 0.2 \text{mEq}$ 、 $0.1 \pm 0.1 \text{mEq}$ であるのに比し広範小腸切除群では $1.5 \pm 0.2 \text{mEq}$ 、 $0.8 \pm 0.3 \text{mEq}$ と明らかな増加を示している。又、120分間の総塩酸分泌量でも対照が $4.3 \pm 0.8 \text{mEq}$ であるのに比し広範小腸切除群では $6.8 \pm 1.2 \text{mEq}$ と増加の傾向が認められた。

3) 小 括

以上の結果より、Gastrin, Histamine 刺激による腹腔動脈血流量の増加率と塩酸分泌量の関係を調べると図8に示す如く30分間平均血流増加率が約45%以内では血流の増加にともなって対応する塩酸分泌量も増加の傾向をしめしているが45%を越えると塩酸分泌量の増加は停止する傾向が認められる。即ち、

図7 広範小腸切除と Histamine 刺激効果

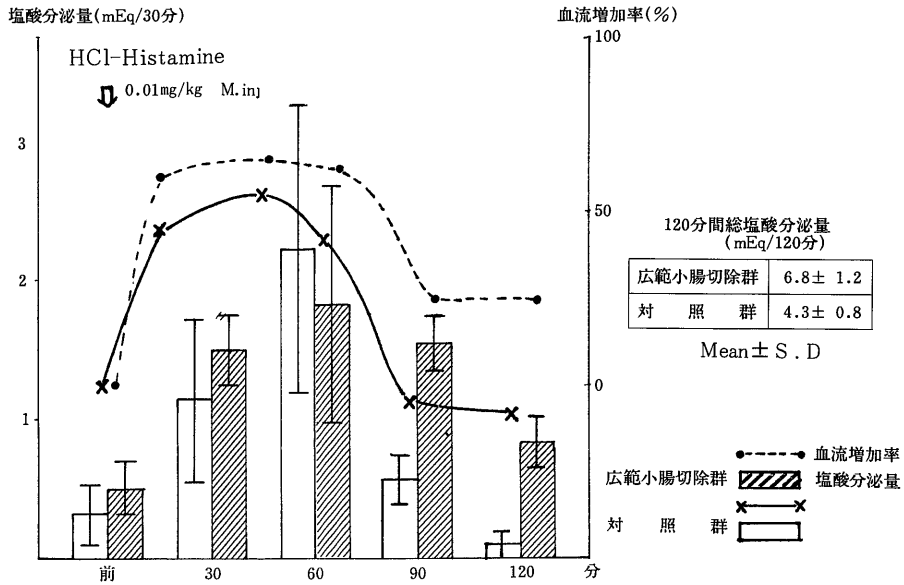
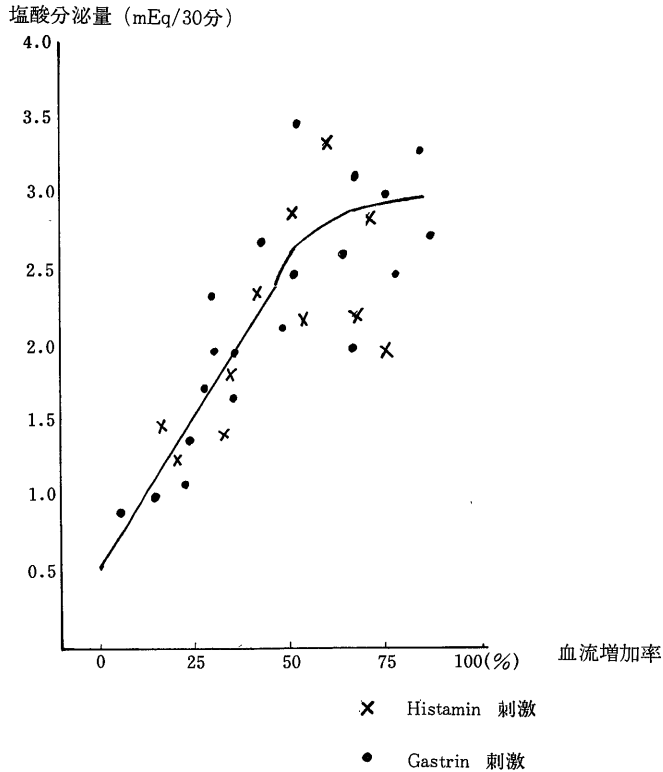


図8 Gastrin, Histamine 刺激下腹腔動脈血流増加率と塩酸分泌量の相関関係



最大塩酸分泌量を得る為には少くとも45%の腹腔動脈血流量の増加が必要である事を示す一方、血流量が如何に増加しても塩酸分泌能には限界がある事が判明した。以上、活動期におよぼす広範小腸切除の影響はmax. response の変化としてより、むしろ、90分、120分値に於ける塩酸分泌量の増加に見られる如く分泌の遷延性増加として認められる。即ち、広範小腸切除によって活動期は延長しその結果として総塩酸分泌量の増加を惹起せしめる事を示唆する所見である。
〔Ⅲ〕広範小腸切除の肝、膵に及ぼす影響

1. 実験材料および実験方法

実験〔I〕の諸操作を施行する前の実験犬に対して股静脈より5mlを採血し肝、および、膵の生化学的機能を、血清GOT、血清GPT、Amylase 値を測定する事によって検索した。又、術後3日目、及び、14日目にも同様の検査を施行、術前後の変化を観察した。

前述の諸検査施行後、BSP排泄試験を実施し比較検討した。

1. GOT、GPT測定法

採血された血液は静置凝血後遠心され、得られた血清よりそれぞれ0.2mlずつを取りReitman-Frankel法によってGOT、GPT値の測定を行なった。

2. 血清 Amylase 測定法

前述の操作で得た血清0.1mlを取り Amylose-Jod 法によって測定を行なった。

3. BSP排泄試験

前述の採血を行なった後、固定した注射針より5% Bromsulfaleinを0.1ml/kg静注し30分後に5mlを採血、静置凝血後、遠心して得られた血清を

2分し、10%NaOHを2滴加え、第I製薬へパトサルファレイン標準液と比色定量を行なった。

4. 肝、膵の病理組織学的検索法

術後14日目に諸検査を施行した実験犬を犠牲屠殺した後、肝臓、膵臓を摘出し、ただちに、10%ホルマリン液で固定後、パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン、エオジン染色を行ない組織学的検索に供した。

Ⅱ. 膵外分泌機能検査

1. 実験材料

体重8.5~18.0kg(平均9.5kg)の4頭に広範小腸切除術を施行、術後14日目に再開腹し、Secretin 刺激試験を施行した。又、体重6.5~13.0kg(平均7.5kg)の4頭を単開腹し対照とした。

2. Secretin 刺激試験法

幽門前庭部小切開口より挿入留置された、Baltherheimer型バルーン・ゾンデから前液を採取後、Secretin 1BootsU/kgを静注した後、10分間隔で40分間十二指腸液を採取した。

3. 十二指腸液分析法

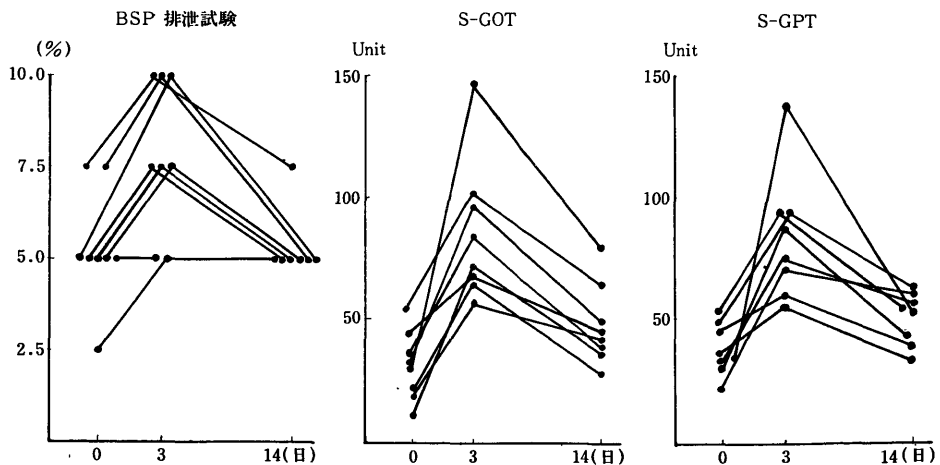
採取した十二指腸液は液量を計量後、萱工社製、EKDS微量血液ガス分析装置によってCO₂含有量を測定、重炭酸塩濃度を算出した。又、液量(ml)×重炭酸塩濃度(mEq/l)をもって重炭酸塩分泌量とした。

Ⅲ. 実験結果

1. 血清GOT、GPT値の変化

術前8頭中7頭まで50単位以下を示していたGOT値は術後3日目に於いて最高148単位、最低に於いて

図9 広範小腸切除の肝機能に及ぼす影響



も58単位と著明に増加しているが、術後14日目では2頭を残しほぼ術前値まで低下しており、GPT値に於いても図9に示す如くGOT値とはほぼ同様な傾向を示している。

2. BSP排泄試験値の変動

2.5%間隔にて比色定量したBSP値は術前、7.5%2頭、5%5頭、2.5%1頭であり術後3日目では10.0%3頭、7.5%3頭、5%2頭と軽度の上昇を示しているが、術後14日目では7.5%1頭、5%7頭とはほぼ術前値に戻っており肝に於ける Bromsalfalein 排泄障害は認めなかった。

3. 血清 Amylase 値の変動

術前値7.1~17.4(1-U)/mlであった血清アミラーゼ値は術後3日目では13.0~24.8(1-U)/mlと軽度の上昇を示しているが、図10に見る如く8頭中4頭は殆んど変化を示さず術後14日目に於いても術前値に近い値まで低下している。

4. 肝に於ける病理学的所見

肝細胞、小葉構造に病的所見は認められなかった。

5. 脾に於ける病理学的所見

肉眼的に、腫大、浮腫、硬化、萎縮等は認められず、組織学的にも脾被膜の軽度の細胞浸潤以外には、腺房内腔、小腺管の脾液貯溜、小葉間、細葉間の異常所見は認められなかった。

6. Secretin 刺激による脾外分泌の変動

表(2)、図11に見る如く、Secretin 刺激による40分間の十二指腸液量は対照が15.5±8.8mlであるのに比し広範小腸切除群では27.5±9.3mlと明らかな増加を示している反面、最高重炭酸塩濃度では対照89±12.3mEq/lに比較すると広範小腸切除群では52.8±5.4mEq/lと逆に低下の傾向を示している。又、40分間の重炭酸塩分泌量は対照0.15±0.03Eg/kg、広範小腸切除群 0.13±0.02mEq/kg と統計学的に有意の差は認められなかった。

IV. 小 括

広範小腸切除の肝、脾に及ぼす影響を生化学的、病理組織学的に検索した結果、肝機能検査として施行した、血清GOT、GPT値およびBSP排泄率に於いて術後3日目では明らかな影響を受けているが、術後14

図10 広範小腸切除後の血清アミラーゼ値の変動

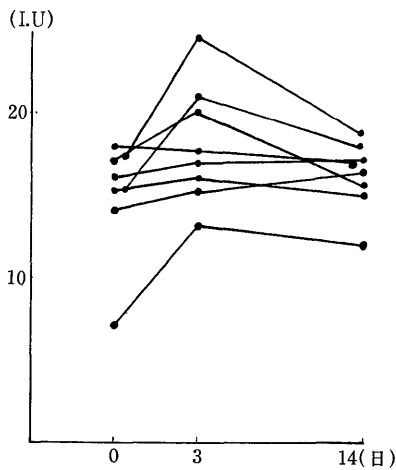


図11 広範小腸切除の脾外分泌機能に及ぼす影響 (Secretin 試験)

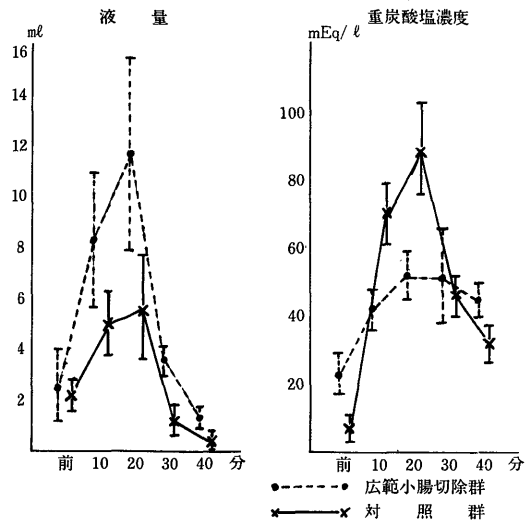


表2 広範小腸切除の脾外分泌機能に及ぼす影響 (Secretin 試験) Mean±S.D

	液 量	最高重炭酸塩濃度	重炭酸塩分泌量
対 照 群	15.5± 8.8(ml/40分)	89.0±12.3(mEq/ ℓ)	0.15±0.03(mEq/kg)
広範小腸切除群	27.5± 9.3	52.8± 5.4	0.13±0.02

日目の再検時にはほぼ術前値に近い値を示し、肝組織像にも異常を認めなかった。同様に血清アミラーゼ値も再検時では変化を認めず膵組織像に於いても病的所見は認められなかった。

又、膵外分泌機能検査として施行した Secretin 試験に於いては、液量では亢進、重炭酸塩濃度では抑制という複雑な影響を受けているが総重炭酸塩分泌量では差を認めず明確な膵外分泌障害とは考え難い所見である。

総括ならびに考察

広範小腸切除によって引き起される消化吸収障害を主体とした病態生理上の変化は臨床的に“Short bowel syndrom”として位置づけられ種々の面より検討を加え報告されている。^{16)~18)}実験的広範小腸切除術に於ける目的は小腸欠損状態の病態生理学的な諸現象を観察するとともにその原因を検索する事によって生理的状态に於ける小腸の機能を解明する事であり、胃分泌機序に関する腸相の役割を究明する為にもこのような手段がしばしば用いられ報告されている^{21)~23)}。

しかしながら、胃酸分泌実験に関しては複雑な因子の関与が多く困難な問題が錯綜する為、十分信頼性のある方法が確立されておらず、胃囊犬や Shay rat といった極めて非生理的状态に於ける測定値によって間接的に推測せざるを得ない現状であり、広範小腸切除後に起る胃酸分泌亢進の mechanism についても未だ充分解明されたとは言難い。

著者の実験に於いても、分泌された胃液の採取と腹腔動脈血流量の変化を同時に測定する為、全胃である事、迷走神経が切断されていない事、十二指腸液の逆流を阻止出来る事等、利点もあるが、麻酔、開腹、幽門前庭部の小切開等、およそ生理的状态とはかけはなれており、この種の実験方法上の制約を受けざるを得なかった。

さて、著者の施行した広範小腸切除術は胃液分泌機序に関して特異な意味を持つ十二指腸^{19)~21)}と消化吸収機能の面で重要な作用を有する回盲部弁²²⁾²³⁾を切除範囲より除外する事によって小腸自体の胃酸分泌へのかかわり方、即ち、狭義の意味での腸相の検討が目的であり小腸切除率は全小腸のほぼ2/3~3/4に該当している。1935年 Haymond²⁴⁾は小腸の33%までの切除は正常機能を保ち、50%の切除は安全の限界であり、それ以上は危険であると述べているが、その後治療法の進歩にともなって切除可能限界が拡大しており、中山²⁵⁾によれば小腸全別を行なえば如何なる

方法によっても長期生存には堪えられないが上部よりの切除では2/3、下部からの切除では3/4が切除限界であると述べている。著者は術後の状態に応じた補液と食餌管理によって術後早期より起る高度な下痢と脱水状態に対処し術後14日目の再検時にはやや固型化した泥状便の状態まで回復せしめ得た。又、術後の体重減少については Singleton²⁶⁾によれば犬で66%~70%の小腸を切除した場合、下部からの切除では10%、上部からの切除では30%の体重減少を来たす事を報告しており、Ruelら⁴⁾は75%小腸切除犬の一週間後の体重減少率は平均7.1%であったと述べており著者の実験では表3に示す如く14日目再検時に於ける体重減少率は平均16%であり Singleton の報告とほぼ一致している。

ところで、小腸大量切除後には血行動態の変化や酵素活性あるいは消化管ホルモン等の欠落によって一次的に、又は、消化吸収障害により二次的に肝や膵が影響を受けるであろう事は推定に難くない。又、膵液や胆汁の小腸通過を bypass、又は、導管の結紮等によって阻害した際、あるいは、膵外分泌障害や肝機能障害の際、しばしば、胃液分泌の変化が認められる事^{27)~33)}は既に広く知られている事実である。広範小腸切除後に於ける胃液分泌亢進についてもこのような観点より、当然、肝や膵の態度との関連に於いて吟味検討されるべきである。しかしながら肝に及ぼす影響に関しては Landol³⁾ Frederick²⁾等の報告では否定的であり、Windsorら⁶⁾によれば臨床例に於いては肝機能障害による胃酸分泌亢進を主張しつつ、動物実験では認められなかったとしている。著者の実験でも、BSP排泄試験、血清GOT、GPT値とも術後3日目では多少の変動は認められるが術後14日目の再検時にはほぼ術前値まで回復しており、手術や剖検による肉眼的、組織学的検索でも特別な所見は認めず胃酸分泌の亢進が肝機能障害によって惹起されたものとは考え難い。又、広範小腸切除の膵に及ぼす影響については、わずかに、Opie³⁴⁾が慢性下痢による低蛋白等によって膵外分泌障害が起り得ると報告しているにすぎないが著者の行なった術後14日目に於ける、Secretin 刺激による膵外分泌機能検査では液量に於いては増加の傾向を示す一方、重炭酸塩濃度では低下するという複雑な変化を示しており、その変化が消化管相互の調節機構の破綻による一次的なものか、あるいは、胃酸分泌亢進に附随しておこる二次的变化に関連するか問題が多く、いずれとも断定し難い。

又、総重炭酸塩分泌量では殆んど変化はなく、血清アミラーゼ値、膵組織像でも著変なく、いずれにして

表3 小腸切除率及び体重減少率

実験犬	術前体重	術後体重	体重減少率	切除腸管	切除率
1	15.0(kg)	13.5(kg)	10(%)	145(cm)	70.2(%)
2	9.0			160	72.7
3	8.0	6.0	25	115	65.7
4	13.0	10.0	23	175	74.5
5	13.0			145	70.2
6	15.5	13.5	13	160	72.7
7	8.5	6.0	29	175	74.5
8	16.0	15.0	6	190	76.0
9	11.5			175	74.5
10	7.0	5.5	21	160	72.7
11	14.0			205	77.3
12	16.5	12.5	24	175	74.5
13	6.0	5.0	17	160	72.7
14	7.0	5.5	21	175	74.5
15	12.0	9.0	25	190	76.0
16	9.0	6.5	28	145	70.2
17	14.5	11.0	24	205	77.3
18	16.0	5.0	17	160	72.7
19	13.0	11.5	12	175	74.5
20	8.5	7.0	18	190	76.0
21	11.5	11.5	0	145	70.2
22	10.0	7.5	25	160	72.7
23	8.0	6.0	30	190	76.0
24	18.0	16.5	8	205	77.3

も胃酸分泌の亢進を惹起するような脾の変化²⁷⁾³¹⁾とは認め難い。本実験に於いては術後14日目に再検している為消化吸収障害等による二次的肝、脾障害は見られなかったが、術後長期にわたる観察では低栄養性の膵外分泌障害³⁴⁾、脂質代謝の変化に基因する fatty Liver³⁵⁾、あるいは、K、Ca等無機物の吸収障害²²⁾³⁶⁾等、全身的に強い影響を受ける事が報告されており、その為、胃酸分泌も複雑に変化すると考えられる。

しかしながら、広範小腸切除後に起る胃酸分泌亢進は術後早期より認められ^{2)~8)}、本実験に於いても術後

14日目には既に胃酸分泌の亢進がみられており、これら消化吸収障害に基因した二次的变化とは明らかに異なる特殊な因子の関与を示唆している。

大橋⁸⁾は Shay rat による実験で小腸大量切除後には胃運動の抑制が起こり、胃排出時間が延長する結果、幽門前庭部が持続的に刺激を受け、Gastrin の遊離が遷延し胃酸過剰分泌が起ると報告している。又、Stahlgrenら³⁷⁾は Heidenhain 型胃囊犬を使用して、試験食負荷を行なったところ、胃囊からの胃酸分泌が遷延性に増加する事を観察し、その

原因として大橋と同様胃内容の停滯による幽門前庭部の刺激時間延長をあげている。

しかしながら、Gregoryら³⁸⁾は Heidenhain 型胃嚢は試験食刺激によって殆んど反応しないと発表し、Landolら³⁾は広範小腸切除後の胃レ線検査によって Barium の胃排出時間は術前と比較し著明な延長は認めなかったと記載している。更に、Windsorら⁶⁾も同様に広範小腸切除の胃酸分泌亢進と胃内容の停滯との関連性について否定的見解を報告しており未だ一定の見解に達していない。

ところで、近年、Gastrin 遊離機構についての解明がすすみ、Posey, Franklinら³⁹⁾の Haidenhain 型胃嚢犬を用いた実験によれば pH 1.8 以下では幽門腺領域からの Gastrin 遊離がおこなわれず、胃嚢からの酸分泌は空腹無刺激時の分泌に一致する事が報告されており、又、Gastrin immunoassay による松尾の報告⁴⁰⁾によれば分泌された胃酸によって幽門前庭部の酸性化がすすむと Gastrin の遊離は抑制されその結果胃酸分泌も徐々に減少する一方、胃酸分泌抑制によって幽門前庭部がアルカリ側に傾くと Gastrin の遊離は促進し胃酸分泌も徐々に増加する様になるという一種の feed back 機構の存在を報告している。

以上の観点より、広範小腸切除後の胃酸分泌亢進と胃内容の停滯との関係を推察すると著者の実験に於いて術後14日目胃酸基礎分泌pHは1.8~1.1であり Poseyら³⁹⁾の見解に基づけば空腹無刺激時の胃酸分泌そのものが亢進していると解釈してよく、更に、本実験に於ける採液方法の面より考えても明らかに胃内容の停滯とは異なる機転に於いて胃酸分泌の亢進が認められており本実験に於ける胃酸分泌の亢進は胃排出時間の延長に基因したものととは考え難い。

ところで、近年、電磁流量計の開発によって臓器機能と血流量の関係が注目され、胃に於いても胃血流量と胃酸分泌の相関について種々検討報告されている^{10)~15)} 島津¹³⁾は、Histamine, Insulin, Secretin 等胃液分泌に影響を与える薬剤を用いた実験で胃酸分泌と胃血流量の間には密接な相関性のある事を指摘し、しかも、胃血流量の変動は、種々の薬剤、あるいは、その他の刺激によって胃酸分泌が変化した事に基因する二次的な反応というより、むしろ、胃酸分泌に対して先行した現象である事を示唆している。

又、Boleyら¹⁴⁾は上腸間膜動脈血流量を機械的に種々の程度に減少、又は、完全遮断する事によって、その際起る胃酸分泌と腹腔動脈血流量、左胃動脈血流量等の変化を経時的に観察測定した結果、上腸間膜動

脈の血流減少は腹腔動脈血流量、胃血流量の増加を促し胃酸分泌の亢進を来す事を指摘しており、更に、腹腔動脈血流量の増加はほとんど即時的であり、しかも酸分泌の変化に先行している事、血流量が増加しないと胃酸分泌の亢進も起らない事等より、胃酸分泌の亢進は上腸間膜動脈血流量の減少によって起る血液力学的反応に応じた腹腔動脈血流量の増加に基因するものであると報告している。

広範小腸切除はその術式より、上腸間膜動脈の多数の分枝を結紮切断しその供給の場を極端に減少させる為、その結果として血液力学的変化を来し腹腔動脈血流量に影響を与える事が予測される。さて、小腸切除術を施行中の腹腔動脈血流量の変化を経時的に測定した著者の実験に於いても小腸切除完了までのわずか20分足らずの間に腹腔動脈血流量は約+30%と急増し、術後14日目の再検時に於いても尚+20%前後の増加率を維持している。

又、術後に於いては、循環系の変化等、全身状態に強い影響が考えられる為、腹腔動脈血流量、対、大腿動脈血流量の比に於いて術前後の変化を検討した結果でも全例に血流比の明らかな増加を認めている。以上の事より腹腔動脈血流量は広範小腸切除術によって直接的な影響を受け増加する事を確認した。

次いで、広範小腸切除後の胃基礎分泌状態に於ける変化について検討を加えると、pH、遊離塩酸濃度、塩酸分泌量に於いては明らかな増加を認めているが液量に於いてはばらつきが大きく一定の傾向を認めていない。この事は、体重差、胃液分泌の変化等に基因したものと考えるより、むしろ、採液段階に於ける胃sondeの位置、あるいは、胃液のとり残し等、技術的な点に問題があり、無刺激状態に於いては分泌される液量が比較的少量である為、わずかのとり残しでもその差は非常に大きくこの種の実験での方法、技術上の限界を示すものであると考える。

広範小腸切除後の胃基礎分泌状態に於ける変化について、Osborne⁵⁾、Windsor⁶⁾等は Haidenhain 型胃嚢犬による実験では明らかな変化は認めなかったと報告し、逆に、Copeland⁷⁾、Ruel¹⁾等は胃基礎分泌の亢進が長時間にわたって観察されたと発表しているが如く全く相反した成績であるが、この相異は、所謂、basal state の意味が各研究者の間で微妙なニュアンスの相違が見られる事と、Heidenhain 型胃嚢犬を使用している為 vago-antral mechanism に対する吟味がかけた事によると考えられる。即ち、前述した Gastrin 遊離と胃酸分泌の関係に於いて分泌された胃酸そのものが Gastrin

の遊離を阻害すると考えられており、胃酸分泌に於ける休息期分泌、即ち、胃基礎分泌状態に於いても、分泌の亢進と抑制という cycle がある事を示唆しており従来考えられていた胃基礎分泌は個体にとってある程度一定であるという概念に対して論理的反証が試みられるべきである。このような観点より Heidenhain 型胃囊犬について考えると、分泌された胃酸は体外に流出し幽門前庭部に対してその作用を欠如する上に迷走神経は切断された状態であり vago-antral mechanism を全く無視している為、basal state を検討するには不適当であると考えざるを得ない。

さて、胃血流量と胃酸分泌の相関関係については前述した島津¹³⁾、Boleyら¹⁴⁾の報告に見る如く、いずれも薬物、あるいは、機械的刺激に対応した胃血流量の増減と胃酸分泌の変化について検討されており、空腹、無刺激時、即ち、胃基礎分泌状態に於ける相関々係が存在するかという問題についての報告は見られない。著者は、腹腔動脈血流量、対、大腿動脈血流量の比率と胃基礎分泌の関係について観察検討した結果、血流比の増減は胃基礎分泌状態に於ける胃酸分泌の変化とよく対応し両者の間に密接な比例的相関々係を認めた。以上の結果より、広範小腸切除によって腹腔動脈血流量は増加し胃基礎分泌状態に於ける胃酸分泌の亢進を惹起せしめているものと考えられる。

次いで、胃活動期に於ける広範小腸切除の影響を、Gastrin, Histamine 刺激による胃酸分泌の推移、及び、腹腔動脈血流量の変化より観察し興味ある知見を得た。即ち、まず、Gastrin, Histamine 刺激による腹腔動脈血流量の変化を観察すると、刺激開始後20~40分に於いて血流上昇率は Peak に達し45~60%前後を示している。一方、塩酸分泌量と血流上昇率との関係を検討すると血流上昇率が約45%以内では塩酸分泌量も直線的に増加しているが、45%以上になると塩酸分泌量の増加率は軽度となる。即ち、max. response を得る為にはほぼ45%の血流増加があれば充分と考えられる。以上のことから、活動期に於いては、胃酸分泌の増加には必ず腹腔動脈血流量の上昇が見られ、両者の間に密接な相関々係が認められた。この成績は、本質的に、島津¹³⁾、中村ら¹⁵⁾の成績と一致するものである。

次いで、広範小腸切除後に於ける Gastrin Histamine 刺激効果について単開腹群と比較検討すると、腹腔動脈血流量と塩酸分泌量とともに、max. response で差が認められない反面、90分、120分値では両者ともに、広範小腸切除群に於いて明らかな

増加が認められ刺激に対する反応の遷延性増加を示しておりその結果、120分間の総塩酸分泌量の増加を来している。このことより、広範小腸切除後の活動期に於ける胃酸分泌の変化は最高胃酸分泌量の変化としてより、むしろ、反応の遷延化に基因した総塩酸分泌量の増加に認められるといえよう。

Ruelら⁴⁾は広範小腸切除後の胃酸分泌の亢進は胃壁細胞数の増加に基因したものであると報告しているが、Windsor⁶⁾、Copeland⁷⁾等はそれに対して否定的な見解を発表している。一方、Gastrin, Histamine 刺激による胃酸の max. response は胃壁細胞数と良く相関する^{41)~43)}事が知られており著者の実験結果に於いては前述した如く、max. response に差が認められず従って、本実験に於ける胃酸分泌の亢進は胃壁細胞数の増加に基因したものと認め難い。

又、Frederickら²⁾は胃酸の遷延性増加について、Histaminase, Enterogastron 等の関与を示唆しており、Landol³⁾、Osborne⁵⁾等も同様に小腸粘膜内に生理的に存在する胃酸分泌に対する抑制因子が小腸の大量切除によって著しく減少した事に基くものと報告している。著者の実験に於いても刺激後90~120分後に於いて尚、胃酸の分泌は遷延しており、Gastrin, Histamine に拮抗する因子の欠如、あるいはそれらの不活性化を阻害する因子の関与を示唆する所見である。この現象を、その作用機序の面より推測すると、Secretin の如く、胃酸分泌に対して抑制的に作用すると同時に、胃血流量を減少せしめ上腸間膜動脈血流量を増加せしめる¹⁵⁾様な物質、即ち、Histaminase の如き酵素系因子より、むしろ、enterogastron のような体液性因子の関与が推定される。

以上に記した如く、広範小腸切除後に発現する胃酸分泌亢進の mechanism については従来、種々の面より論議され報告されているが、未だ一定の見解に達していない。著者は主として腹腔動脈血流量との相関について実験、検討をかさねてきたが、その結果より著者の見解を要約すると、広範小腸切除術では多数の上腸間膜動脈分枝を結紮切断する為上腸間膜動脈血流量は減少し腹腔動脈血流量の増加を促しその結果、胃基礎分泌状態に於ける胃酸分泌は持続的に増加の傾向を示す一方、腸管の大量切除によって粘膜内に存在する未知の胃酸抑制因子が欠如する為、Gastrin 等に対する拮抗作用の低下によって活動期は遷延すると推測される。更に、残存腸管が約1/3~1/4と極端に短い為、食物の小腸通過時間は減少し、当然上腸間膜動脈

血流量の増加率、及び、増加時間に影響を与え、その結果、腹腔動脈血流量の減少が阻害され塩酸分泌の遷延性増加を促しているものと推定される。

しかしながら、著者の実験に於いては、術後14日目という比較的短期間のうちに再検査を施行している関係で腹腔動脈血流量の増加が術後どのくらいの時期まで持続しているか判断する材料を持たない。いづれにしても、腸管の機能は次第に代償され^{14)~16)}、それにとまって上腸間膜動脈血流量、腹腔動脈血流量の正常化も行われるであろう事は当然予想される。木村⁹⁾によれば広範小腸切除後11年を経過した臨床例に於いて、血管造影上、上腸間膜動脈本幹、及び、残存分枝の著明な拡張を認めているが、腹腔動脈には著変を認めなかったと報告しており、著者の指摘した術後早期に於ける上腸間膜動脈、腹腔動脈血流量の変化を推定させる一方、この様な影響は術後長時間の経過中に代償、正常化される事を示しているが、その時期についての報告は全く見られず今後の研究によって解明されるべき問題であると考えられる。

結 論

広範小腸切除後に認められる著明な胃酸分泌亢進の mechanism を究明する為、犬を用いて、実験的に、約2/3~3/4の小腸を切除し、その際発現する、胃酸分泌と腹腔動脈血流量の変動を、休息期については胃基礎分泌状態について観察すると共に、活動期については Gastrin, Histamine の刺激によって観察測定し、更に、肝、脾障害との関連について調べ、以下の結論を得た。

1. 広範小腸切除によって胃酸基礎分泌は亢進する。
2. 広範小腸切除によって腹腔動脈血流量は術中より著明な増加を示し術後14日目に於いても尚、遷延する傾向を認めた。
3. 広範小腸切除後、活動期は遷延し、腹腔動脈血流量、塩酸分泌量とも増加の傾向を認めた。
4. 活動期胃酸分泌と腹腔動脈血流量とは密接な相関性が認められた。
5. 胃酸分泌の亢進は肝、脾の変化に基因した二次的な変化とは認め難い。

以上の事より広範小腸切除後に認められる著明な胃酸分泌亢進の原因として腹腔動脈血流量の増加は重要な意味を持つ事を指摘したい。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師水上哲次教授に謹んで謝意を捧げるとともに、本研究達成の為に直接御指導を頂いた宮崎逸夫助教授ならびに日夜御協力をいただいた教室の諸先生方に篤く感謝いたします。

文 献

- 1) Stasoff, B. : Beitr. Z. klin. Chir., 89 527 (1914).
- 2) Frederick, P. L., Sizer, J. S. & Osborne, M. P. : New Engl. J. Med., 272 509 (1965).
- 3) Landol, J. H. & Baker, W.K. : J. Surg. Res., 4 518 (1964).
- 4) Ruel, G. J. & Ellison, E. H. : Amer. J. Surg., 111 772 (1966).
- 5) Osborne, M. P., Frederick, P. L., Sizer, J. S., Blair, D., Cole, P. & Thum, W. : Ann. Surg., 164 622 (1966).
- 6) Colin, W. O. Windsor, J. Fejfar. & D. A. K. Woodward. : Gut, 10, 779 (1969).
- 7) Edward. M. Copeland., Leonard. D. Miller. & Gerard. P. Smith. : Ann. Surg., 168, 36 (1968).
- 8) 大橋広文 : 日消会誌, 66 (10), 1084 (1969).
- 9) 木村 正 : 外科診療, 72, 448 (1971).
- 10) Vane, J. R. & Thompson, J. E. : Angiology, 3, 179 (1952).
- 11) Thompson, J. E. & Vane, J. R. : J. Physiol., 121, 433 (1952).
- 12) Peter, E. T., Nicoloff, D. M., Sosin, H., Walder, A. L. & Wangenstein, O. H. : Fed. Proc., 21, 264 (1962).
- 13) 島津久明 : 日外会誌, 68 (6), 808 (1967).
- 14) Scott J. Boley., Michael I. Cohen., Paul R. Winslow., Norwin H. Becker., William Treiber., Helen Mcnamara., Frank J. Veith. & Marvin L. Gliedman. : Surg., 68 (1), 222 (1970).
- 15) 中村欣一・石井一嘉・志賀知之・伏見 一・林 四郎 : 脈管学, 10 (3), 147 (1970).
- 16) Pullan, J. M. : Proc. roy. Soc. Med., 52, 31 (1959).
- 17) Leonard, H. I. : Arch. Surg., 95, 429 (1967).
- 18) 土屋周二 : 最新医学, 20, 3142 (1965).
- 19) Storer, E. H., Oberhelman, H. A., Woodward, E. R., Smith, C. A. & Dragstedt, L. R. : Arch. Surg., 64, 192 (1952).
- 20) Rodrigo Quintana., Soichi Kohatzu., Edward R. Woodward. & Leister. R. Dragstedt. : Arch. Surg., 89, 585 (1964).

- 21) Brockney, E. L., Thal, A. P. & Wangensteen, O. H. : Proc Soc Exp Biol Med., **88**, 302 (1955).
- 22) Kai, Mocheu., Surg., **65**, 931 (1969).
- 23) Singleton : D. M. : Ann. Surg., **159**, 690 (1964).
- 24) Haymond, H. E. : Surg. Gynec. Obstet., **61**, 693 (1935).
- 25) 中山恒明 : 日外会誌, **59**, 972 (1958).
- 26) Singleton, D. M. : Ann. Surg., **161**, 225 (1965).
- 27) Greenlee, H. B., Johnson, A. N., Nelsen, T. S. & Dragstedt, L. R., : Arch. Surg., **83**, 872 (1961).
- 28) Menguy, R. & Mings, H. : Surg., **50**, 662 (1961).
- 29) Mann, F. C. & Williamson, C. S. : Ann. Surg. **79** (1966).
- 30) Menguy, R. & Peissner, L. : Am. J. Digest. Dis., **5**, 669 (1960).
- 31) 西田良夫 : 十全医会誌, **78**, (3), 255 (1969).
- 32) Silen, W., Hein, M. F., Albo, R. J., & Harper, H. A. : Surg., **54**, 29 (1963).
- 33) Orloff, M. J. & Windsor, C. W. O. : Ann. Surg., **164**, 69 (1966).
- 34) Opie : Gastroent., **47**, 415 (1964).
- 35) Meuguy, R. : Surg., **51**, 616 (1962).
- 36) Pietz, H. : Gastroent., **31**, 56 (1956).
- 37) Stahlgren, L. M., Umana, G., Roy, R. & Donnelly, J. : Ann. surg., **156**, 453 (1962).
- 38) Gregory, R. A. & Tracy, H. J. : Gut, **5**, 103 (1964).
- 39) Posey, E. L. Jr. & Franklin, H. : Am. J. Digest. Diseases., **12**, 356 (1967).
- 40) 松尾 裕 : 日臨, **28**, 62 (1970).
- 41) Marks, I. N., Kamrov, S. A. & Shay, H. : Amer. J. Physiol., **199** (3), 579 (1960).
- 42) Myren, J. & Semb, L. S. : Gastroenterologia, **98**, 207 (1962).
- 43) Konturek, S. J. & Król, W. : Gastroenterologia, **106**, 281 (1966).
- 44) Porous, P. : Gastroent, **48**, 753 (1965).
- 45) Wangensteen, O. H. : Arch. Surg., **99**, 560 (1969).
- 46) Josseph, G. L. : Rev. Surg., **20**, 384 (1963).

Abstract

Concerning the mechanism of marked gastric hypersecretion following extensive resection of small intestine, various studies have been reported, but any agreement has not been reached on the matter yet. This paper reports the Relationship between gastric secretion, blood flow of the celiac artery, and hepatic and pancreatic disturbance, were experimentally investigated in dogs with extensive resection of the small intestine, and the results were summarized as follows.

- 1) Basal gastric secretion increased after extensive resection of the small intestins.
- 2) Blood flow of the celiac artery began to increase just after the extensive resection of the small intestins, which didn't decrease even 14 days after the procedure.
- 3) After the extensive resection of the small intestins, active phase in the gastric secretion was prolonged and both the secretion of hydrochloric acid and the blood flow of the celiac artery tended to increase.
- 4) In active phase gastric secretion was considered closely correlated to the blood flow of the celiac artery.
- 5) The gastric hypersecretion could not be assumed to be secondary to hepatic or pancreatic disturbances.

Based on these findings, it is concluded that the increase in the blood flow of the celiac artery is important as the cause of the gastric hypersecretion.