

血行動態からみた諸病態下における胃粘膜損傷機序

2. 肝胆道病変における胃粘膜血流変動

京都大学医学部外科学教室第1講座（指導：戸部隆吉教授）

真 辺 忠 夫

〔原稿受付：昭和57年6月15日〕

Role of Blood Flow in the Development of Gastric Mucosal Injury Associated with Various Diseases II. Changes of Gastric Mucosal Blood Flow in Hepatobiliary Diseases

TADAO MANABE

The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. TAKAYOSHI TOBE)

To study the mechanism of gastric mucosal injury associated with cirrhosis of the liver, obstructive jaundice and necrosis of the liver from a hemodynamic point of view, the regional blood flow in the stomach was measured using radioactive microsphere technique in the normal, carbon tetrachloride-induced cirrhosis of the liver, bile duct ligation and partial necrosis of the liver groups of rabbits.

In rabbits with cirrhosis of the liver, a significant increase of blood flow was observed in the mucosal layer of the corpus. In the esophagus and antrum, a marked decrease of mucosal blood flow was observed, and erosions or shallow ulcers appeared in the antrum. Since the mucosal blood flow decreased in the antrum in portal hypertension whereas the blood flow increased in the corpus in tetragastrin-induced hypergastrinemia, the hemodynamic pattern of the stomach with cirrhosis of the liver was suggested to be caused by the greater degree of post-capillary flow block and secretagogue. In rabbits with obstructive jaundice or partial necrosis of the liver, a marked decrease of blood flow was observed in every part of the gastric mucosa and erosions were found in the corpus. In rabbits with necrosis of the liver, the persistent reduction of mucosal blood flow continued until 12 days after removal of necrotic mass of the liver. Following a transfusion of blood from the rabbits with necrosis of the liver, the gastric

Key words: Gastric mucosal blood flow, Carbon tetrachloride-induced cirrhosis of the liver, Portal hypertension, Obstructive jaundice, Necrosis of the liver.

索引語：胃粘膜血流、四塩化炭素肝硬変症、門脈圧亢進症、閉塞性黄疸、肝壊死。

Present address: The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

mucosal blood flow decreased drastically. Thus, the marked reduction of gastric mucosal blood flow in rabbits with necrosis of the liver was suggested to be caused by some agents liberated from the necrotic liver. With these results, the higher susceptibility of the gastric mucosa to obstructive jaundice and necrosis of the liver may be due to lowered mucosal blood flow in the stomach.

はじめに

従来より、肝硬変症、黄疸あるいは肝外傷、肝血管損傷、胆嚢周囲炎などにもとづく肝壊死など肝胆道病変に胃粘膜損傷が高度に合併することはよく知られている。肝硬変や黄疸については、胃液分泌に関与する hormonal な因子をはじめとする secretagogue など攻撃因子の増強に加え胃粘膜抵抗減弱に基づく防御因子の低下が同疾患における胃粘膜損傷の主な原因として取りあげられている。一方、教室例においては右、または固有肝動脈結紮後に広汎な肝壊死を発生した例に、高頻度に急性の出血性胃粘膜病変がみとめられている²⁰⁾。

このような様々の肝胆道病変にもとづく胃粘膜損傷の機序をめぐる種々の方面からの検索がなされているが、その中で、最近とくに胃粘膜損傷発生上重要な因子の1つとして胃粘膜血行障害が注目されている。とりわけ肝硬変症では硬変肝に基ずく門脈域を中心とした高度な血行障害がみとめられ、これが胃粘膜損傷機序に直接関与することは当然考えられる。一方、臨床的には病態により胃粘膜損傷部位は異なり、胃の内外分泌との関連からも胃の局所における血流の変動、ひずみが特有な粘膜病変を惹起させると考えられるが、実際にその血流変動を胃各部および各層に分け追跡した報告は乏しい。われわれは radioactive microsphere 法³⁴⁾を用いて、実験的に家兎における肝硬変症、閉塞性黄疸、肝部分壊死に伴う胃粘膜損傷機序を局所血行動態から追跡するとともに、その血流変動要因について考察を加えた。以下、1) 肝硬変症における胃血行動態、2) 閉塞性黄疸に伴う胃血行動態、3) 肝壊死にもとづく胃血行動態の順に述べる。

1. 肝硬変症における胃血行動態

実験方法

家兎を用い四塩化炭素投与による肝硬変症を作成し、胃各部の血流量を正常家兎のそれと比較検討した。さらに肝硬変症における胃各部の血流変動機序を門脈圧

亢進および secretagogue の両面から解明するために、門脈枝結紮による門脈圧亢進症およびテトラガストリン負荷による胃液分泌過多を作成し、それぞれにおける胃血流量を肝硬変症における胃血流量と比較検討した。

実験群

白色家兎36羽を次の如く4群に分け、それぞれの群における胃各部の血流量を測定した。なお1,2群では血清ガストリン値を RIAkit を用い測定した。また1,2群の一部の例と3群全例については血流量測定に先立ち門脈圧を測定した。

1. 対照群：正常家兎12羽を用い24時間絶食後血流測定。

2. 肝硬変群：正常家兎に対し四塩化炭素オリーブ油1:1混合液を体重1kg 当り0.2ml, 週2回, 12カ月間筋注し、その後1カ月間の休薬期間をおいたものについて24時間の絶食後血流測定を行った。このうち肝の組織学的所見において明らかな肝硬変像のみとめられたもの8羽を肝硬変群とした。

3. 門脈圧亢進群：肝よりの逸脱物質または肝による不活性化阻害などの影響を除外し単に門脈血流障害に起因する胃血流の outflow block による胃壁血流への影響をみる目的で、肝80%領域への流入門脈枝を結紮遮断した。結紮後24時間の絶食後、門脈圧を測定し門脈圧が正常の1.7~2.5倍を示すもの8羽について血流測定を行った。

4. ガストリン負荷群：分泌過多胃の血流動態をみる目的で24時間絶食の後、テトラガストリンを1時間あたり100 μ /kg 6時間持続注入したもの8羽について血流測定を行った。

血流測定方法

第1編¹⁸⁾で述べたごとく、Pritchard ら³²⁾による¹³¹I 標識ヒト血清アルブミン (RISA) 稀釈法による心拍出量測定法と radioactive microspheres を用いた Rudolph ら³⁴⁾の%心拍出量測定法を組合せたわれわれの方法^{18,19,20)}により行った。

すなわち全身麻酔下に心拍出量を RISA 稀釈法に

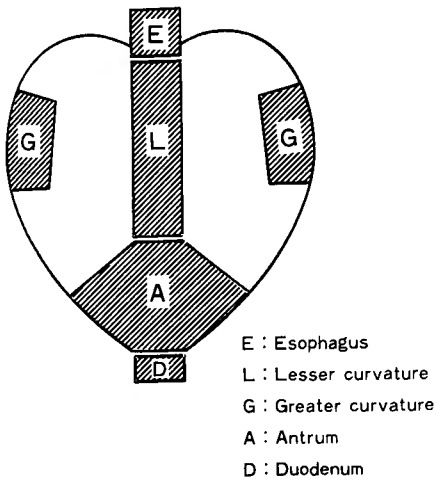


図1. 胃における血流測定部位

て測定後、左頸動脈よりポリエチレン管を挿入し、あらかじめ放射能活性を測定した直径 $50 \pm 10 \mu$ の ^{85}Sr で標識した radioactive microsphere 約20万個を全身諸臓器への血流を乱すことのない様に徐々に注入した。2～3分後 KCl 溶液静注にて家兎を屠殺し、直ちに食道下部、十二指腸上部を含む胃への流入血管を結紮切離し胃を摘出、10%ホルマリン液で数日組織を固定後、食道、胃体部小彎、胃体部大彎、前庭、十二指腸を取り出し(図1)、それぞれを粘膜下組織を含む粘膜層と筋層に分けた。十二指腸は筋層が極めて薄く粘膜層との分離が困難なため全層を粘膜層とした。これらの各組織片について ^{85}Sr の放射能活性を測定し、その count 量と RISA による心拍出量から次式により単位組織あたりの血流量を求めた。

血流量 : $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{g}$ 組織

$$= \frac{\text{組織 } 1\text{g 当りの count 量}}{\text{注入 count 量}} \times \text{心拍出量}$$

実験成績

表1は各群における門脈圧、血清ガストリン値を、

表2は各群における胃各部の粘膜下組織を含む粘膜層(以下粘膜層と略す)と筋層における単位組織あたりの血流量を示している。

1. 肝硬変群

四塩化炭素投与肝硬変家兎の肝表面は粗大顆粒状で、組織学的には結合組織が肝実質を細葉単位に細分割し偽小葉の形成がみとめられ、肝細胞は脂肪変性、壊死を来しグリソン氏鞘の肥厚がみとめられたが間質小葉内の炎症性細胞浸潤は少なかった(図2, 3)。これらの肝硬変家兎の門脈圧は正常家兎に比し平均52.7%の上昇を来した。血清ガストリン値は正常との間に有意差がみられなかった。これらの肝硬変家兎の50%(8羽中4羽)の胃粘膜では前庭部を中心に図4に示すような糜爛ないし潰瘍の形成がみられた。

肝硬変群における粘膜血流量は食道、前庭部においては対照群に比し明らかな減少を来したが、胃体部小彎、胃体部大彎においては著明な増加がみとめられ、また、十二指腸においても増加がみられた。対照群に対する血流変動率は、食道14.5%減少、前庭部18.6%減少、胃体部小彎85.4%増加、胃体部大彎86.8%増加、十二指腸17.1%増加であった(図5)。

肝硬変群の筋層の血流量は各部とも減少傾向を示したが、とくに食道における減少率が著明であった。筋層の対照群に対する変動率は、食道39.4%減少、胃体部小彎7.4%減少、胃体部大彎3.8%減少、前庭部17.6%減少であった。

2. 門脈圧亢進群

肝80%領域の門脈枝結紮24時間後、門脈圧は対照群に比し平均86.4%上昇した。

門脈圧亢進群の粘膜血流量は対照群に比し胃体部大彎において増加傾向を示したが、食道、胃体部小彎、前庭部、十二指腸では明らかな減少を示した。対照群に対する粘膜血流量の変動率は、食道56.5%減少、胃体部小彎19.4%減少、胃体部大彎12.9%増加、前庭部36.3%減少、十二指腸20.0%減少であった(図6)。

表1. 対照群、肝硬変群、門脈圧亢進群における門脈圧および血中ガストリン値

	Control	Cirrhosis	Portal Hypertension
Portal pressure (mmH ₂ O)	110.0 ± 34.6	168.0 ± 25.4	205.0 ± 46.0
S-gastrin level (pg/ml)	56 ± 32	44 ± 28	—

表2. 対照群, 肝硬変群, 門脈圧亢進群, ガストリン負荷群における胃各部粘膜層および筋層の血流量, および対照群に対する有意差検定: Student's t-test $p>0.05$ を有意差なし（記載なし）とした.

		Control	Cirrhosis	Portal Hypertension	Hyper-gastrinemia
Esophagus	mucosa	1.61 ± 0.21	1.38 ± 0.32	0.70 ± 0.08 $p<0.01$	1.12 ± 0.23
	muscularis	0.38 ± 0.08	0.23 ± 0.03	0.14 ± 0.04 $p<0.05$	0.24 ± 0.06
Lesser Curvature	mucosa	2.06 ± 0.35	3.82 ± 0.34 $p<0.05$	1.66 ± 0.14	3.01 ± 0.54
	muscularis	0.27 ± 0.06	0.25 ± 0.15	0.16 ± 0.02	0.17 ± 0.03
Greater Curvature	mucosa	3.11 ± 0.24	5.81 ± 0.57 $p<0.001$	3.51 ± 0.34	3.74 ± 0.66
	muscularis	0.26 ± 0.05	0.25 ± 0.09	0.15 ± 0.01	0.10 ± 0.01 $p<0.05$
Antrum	mucosa	2.04 ± 0.32	1.66 ± 0.11	1.30 ± 0.14	2.17 ± 0.33
	muscularis	0.34 ± 0.08	0.28 ± 0.06	0.16 ± 0.01	0.18 ± 0.05
Duodenum	mucosa	2.05 ± 0.25	2.40 ± 0.21	1.64 ± 0.07	3.22 ± 0.42 $p<0.05$

mean $\pm$ S.E.M. ml/min-g



図2. 四塩化炭素肝硬変症の肝の肉眼的所見

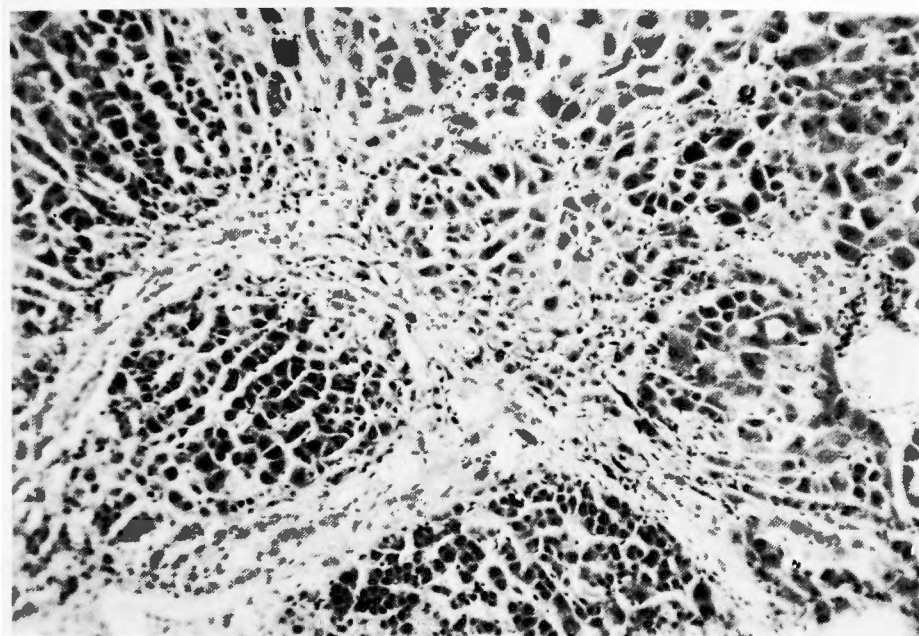


図3. 四塩化炭素肝硬変症の肝の組織学的所見

筋層の血流量は各部とも著明な減少を示した。対照群に対する変動率は食道63.2%減少，胃体部小彎40.7%減少，胃体部大彎42.3%減少，前庭部52.9%減少であった。

3. ガストリン負荷群

正常家兎において24時間絶食後テトラガストリン $100 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{hour} \times 6$ 時間負荷後，粘膜血流量は胃体部大彎，胃体部小彎，十二指腸で著明な増加を示し，前

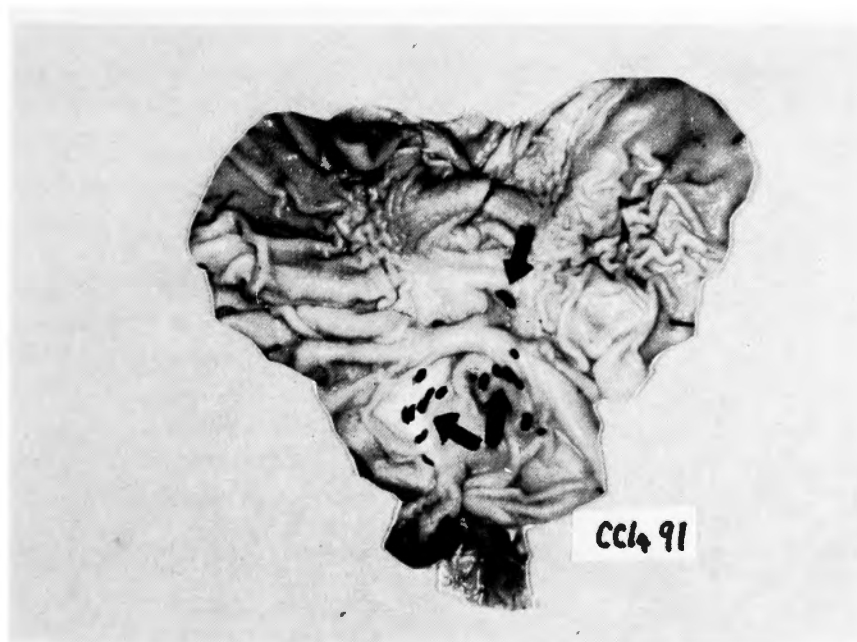


図4. 肝硬変家兎胃の肉眼的所見，前庭部を中心とした糜爛の形成（矢印）がみられる

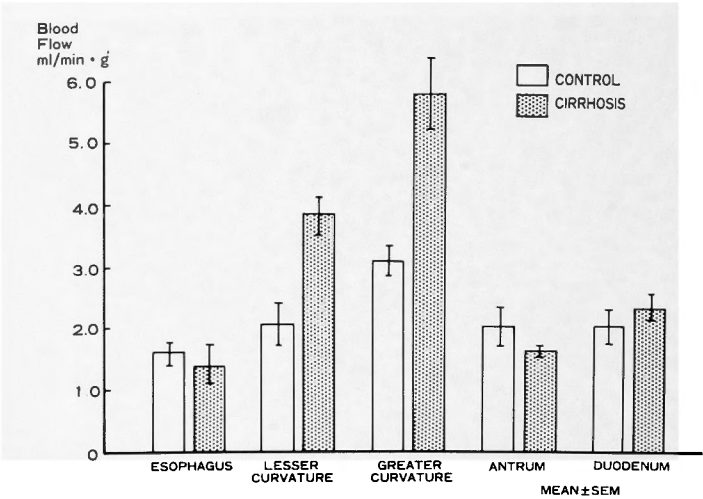


図5. 四塩化炭素肝硬変症における胃各部粘膜血流量

庭部でも増加傾向がみとめられたが、食道においては減少した。対照群に対する粘膜血流量の変動率は食道30.4%減少，胃体部小彎46.1%増加，胃体部大彎20.3%増加，十二指腸57.1%増加，前庭部6.4%増加であった(図7)。一方，筋層においては各部とも著明な血流量の減少がみとめられた。筋層の血流変動率は食道36.8%減少，胃体部小彎37.0%減少，胃体部大彎61.5%減少，前庭部47.1%減少であった。

小 括

肝硬変症にともなう胃粘膜損傷発生機序を血行動態面より観察すべく家兎を用い四塩化炭素投与肝硬変を作成し，直径 50 μ の radioactive microsphere を用い

胃各部の血流量を測定した。さらにこれらの肝硬変家兎胃における血流変動を解明するため門脈圧亢進胃および分泌過多胃の血流量を測定した。

その結果，正常家兎に比し肝硬変家兎では血流量が胃体部粘膜で著明に増加し食道および前庭部粘膜では減少し，前庭部に糜爛～潰瘍がみられた。

門脈圧亢進症を80%門脈枝結紮により作成すると，前庭部，十二指腸各部の血流量は低下し，テトラガストリン負荷後の胃では胃体部，十二指腸の各粘膜層に著明な血流量の上昇がみられた。

以上より肝硬変家兎胃における胃体部の血流量上昇および前庭部，食道での血流量減少の原因としては，門脈圧亢進や胃分泌亢進などの関与が示唆された。

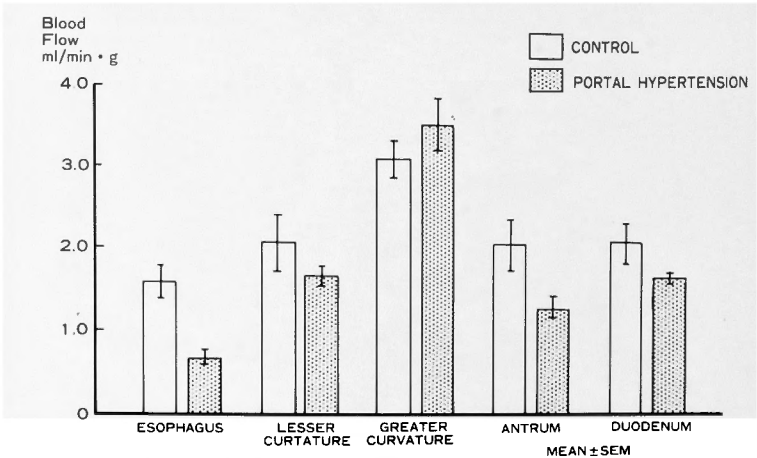


図6. 80%門脈枝結紮による門脈圧亢進症における胃各部粘膜血流量

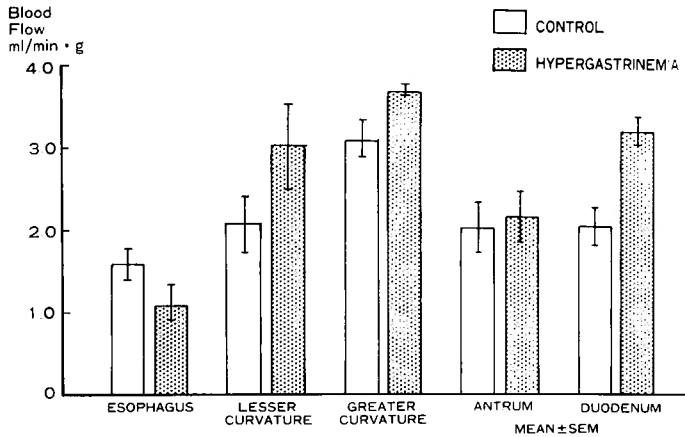


図7. テトラガストリン負荷による hypergastrinemia における胃各部粘膜血流量

2. 閉塞性黄疸における胃血行動態

実験方法

実験群

白色家兎を用い、総胆管結紮により閉塞性黄疸を作成し、胃各部の血流量を測定した。

1. 対照群：24時間絶食後胃各部の血流測定（12羽）
2. 胆嚢胆管および総胆管を結紮、24時間絶食後血流測定（4羽）
3. 同結紮3日後血流測定（血流測定前24時間絶食）（4羽）
4. 同結紮7日後血流測定（血流測定前24時間絶食）（5羽）

以上の各群における家兎の胃粘膜層、筋層の血流量を前述の如く radioactive microsphere 法にて測定した。

実験成績（表3、図8）

総胆管結紮24時間後、胃の粘膜面にはとくに肉眼的に変化はみとめられなかった。胃各部における粘膜血流量は対照群に比べ胃体部大彎では27.2%、十二指腸では26.1%増加したが、食道では77.2%、胃体部小彎では28.7%、前庭部では47.1%の減少を示した。対照群に対する筋層の血流変動率は、食道では44.5%減少、胃体部小彎14.9%減少、胃体部大彎91.0%減少、前庭部78.5%減少であった。

総胆管結紮3日後、ほとんどの家兎の胃体部粘膜面には肉眼的に糜爛、出血斑がみとめられた(図9)。粘膜血流量は各部とも著明に減少し、対照群に対する血流変動率は食道では77.6%減少、胃体部小彎25.9%減

少、胃体部大彎45.1%減少、前庭部61.5%減少、十二指腸22.5%減少であった。筋層も同様に減少し、対照群に比し、食道は67.6%減少、胃体部小彎18.5%減少、胃体部大彎96.7%減少、前庭部51.5%減少であった。総胆管結紮7日後、家兎胃粘膜面には全例とも胃体部を中心に糜爛ないし潰瘍の形成がみられた。粘膜血流量は低下を来し、対照群に対する血流変動率は食道では70.3%減少、胃体部小彎41.5%減少、胃体部大彎57.2%減少、前庭部74.1%減少、十二指腸40.1%減少、筋層では食道61.6%減少、胃体部小彎55.6%

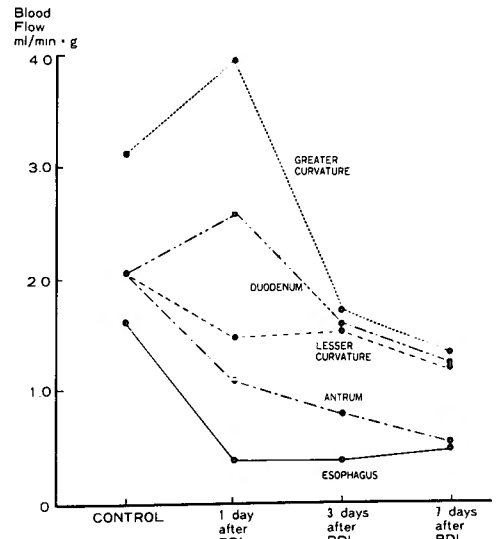


図8. 総胆管結紮 (BDL) による閉塞性黄疸作成後の胃各部粘膜血流変動

表3. 対照群、総胆管結紮1日後、3日後、7日後における胃各部粘膜層および筋層の血流量および対照群に対する有意差検定（ $p>0.05$: n.s. 記載なし）

		Control	1 day after BDL	3 days after BDL	7 days after BDL
Esophagus	mucosa	1.61±0.21	0.37±0.05 $p<0.01$	0.36±0.10 $p<0.01$	0.48±0.11 $p<0.01$
	muscularis	0.38±0.08	0.21±0.02	0.12±0.03	0.15±0.04
Lesser Curvature	mucosa	2.06±0.35	1.47±0.26	1.53±0.45	1.21±0.37
	muscularis	0.27±0.06	0.23±0.16	0.27±0.22	0.22±0.12
Greater Curvature	mucosa	3.11±0.24	3.96±0.28	1.71±0.35 $p<0.02$	1.33±0.35 $p<0.001$
	muscularis	0.26±0.05	0.02±0.01 $p<0.05$	0.01±0.003 $p<0.01$	0.04±0.01
Antrum	mucosa	2.04±0.32	1.08±0.17	0.79±0.27	0.53±0.13 $p<0.02$
	muscularis	0.34±0.08	0.07±0.002	0.17±0.04	0.08±0.02
Duodenum	mucosa	2.05±0.25	2.59±0.81	1.59±0.39	1.23±0.15

mean ± S.E.M. ml/min·g

減少、胃体部大彎85.8%減少、前庭部76.4%減少であった。

小 括

家兎の総胆管結紮による閉塞性黄疸を作成1日後、

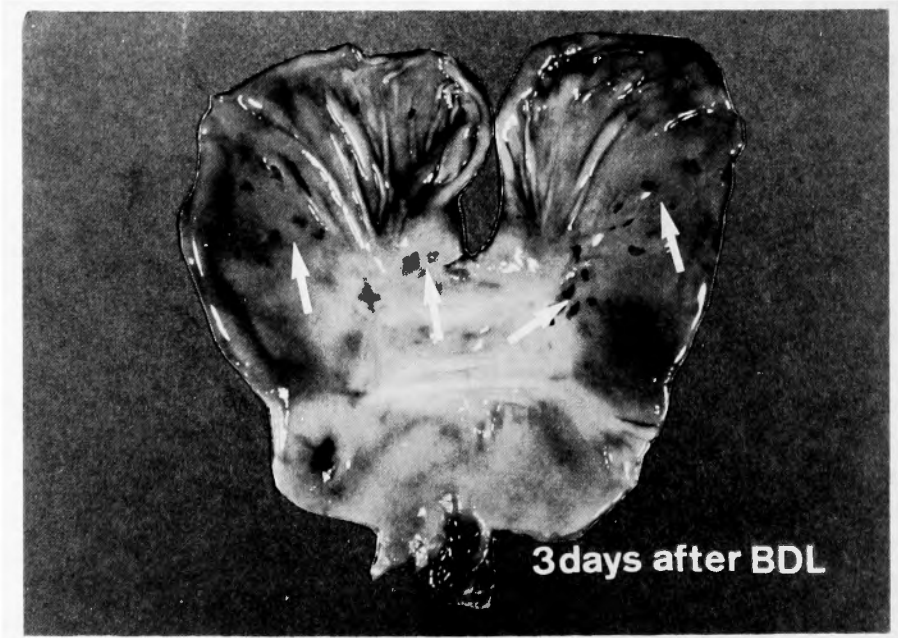


図9. 総胆管結紮による閉塞性黄疸作成3日後の胃粘膜所見（矢印は糜爛を示す）

胃体部大彎では粘膜血流量の増加を来したか、食道、前庭部では低下傾向を示した。3日後になると粘膜血流量は各部位とも低下し、7日後には各部の血流低下は一層顕著となった。3日目以後胃体部を中心に糜爛ないし潰瘍の形成がみられたことから、閉塞性黄疸に合併する胃粘膜損傷機序として血流低下が重要な役割を演じていると考えられた。

3. 肝壊死における胃血行動態

実験方法

実験群

白色家兎を用い、肝部分壊死を作成した群（肝壊死群）と、脱血後正常家兎血または肝壊死家兎血を返血した群（肝壊死血輸血群）の2群に大別した。

Ⅰ 肝壊死群：正常家兎を用いて以下に述べる方法によって肝部分壊死を作成したあと同壊死葉を摘出し、その後全身状態が回復していく過程にしたがい、それぞれの時期において上部消化管の血流測定を行った（図10）。

1. 対照。24時間絶食後胃各部の血流測定（12羽）。
2. 肝部分壊死作成の目的で肝20%領域である lobe mass の肝動脈、門脈、胆管を結紮し24時間絶食後、胃各部の血流測定（5羽）。
3. 同 lobe mass の結紮24時間後、同壊死葉を摘出し6日後（測定前24時間絶食）胃各部の血流測定（4羽）。
4. 同壊死葉摘出12日後（測定前24時間絶食）胃各部の血流測定（4羽）。

Ⅱ 肝壊死血輸血群：肝部分壊死作成後の血流変動要因が肝壊死家兎血中に逸脱する物質によるものかどうかについての検討を行う目的で正常家兎において約50%の急速脱血を行った後、正常家兎血あるいは他に作成した肝壊死家兎血を輸血し、胃各部の血流量を測定

した（図11）。

1. 正常家兎血 24 ml/kg の急性脱血を行い15分後、他の正常家兎血を脱血量と同量輸血し、1時間後胃各部の血流測定（8羽）。
2. 正常家兎血 24 ml/kg の急速脱血を行い15分後、他に作成した肝壊死家兎血（肝壊死家兎作成方法は前項2の方法に準じた）を脱血量と同量輸血し、1時間後胃各部の血流測定（4羽）。

以上の実験群各群の各時期における家兎の胃各部各層の血流量を前述の如く（図1）radioactive microsphere 法にて測定した。

実験成績

1. 肝壊死群（表4、図12）

肝部分壊死作成24時間後、家兎の70%（17羽中12羽）は死亡し、生存し得た家兎はいずれも明らかなショック状態を呈していた。家兎胃は肉眼的には胃体部、前庭部ともに蒼白で虚血状態を示し、肝壊死を作成した17羽の家兎中4羽（23.5%）の胃体部粘膜には点状の糜爛や直径1~1.5 mm の浅い潰瘍がみとめられた（図13）。肝壊死作成24時間後の胃各部の粘膜下組織を含む粘膜層（以下粘膜層）の血流量は各部とも対照に比し著明な血流減少を示したが、とくに食道および前庭部粘膜における血流減少は極大であった。対照に対する血流変動率は食道39.8%減少、胃体部小彎20.4%減少、胃体部大彎27.4%減少、前庭部40.2%減少、十二指腸26.9%減少であった。これに対し筋層における血流変動率は、対照に比し、食道0%、胃体部小彎7.4%増加、胃体部大彎0%、前庭部5.8%増加であった。

肝壊死除去6日後、全身状態は回復傾向を示したが、胃粘膜の肉眼的所見は虚血状態を呈した。胃各部粘膜血流量についても各部とも肝壊死作成24時間後とほぼ同様傾向を示していた。各部粘膜層の対照に対する血

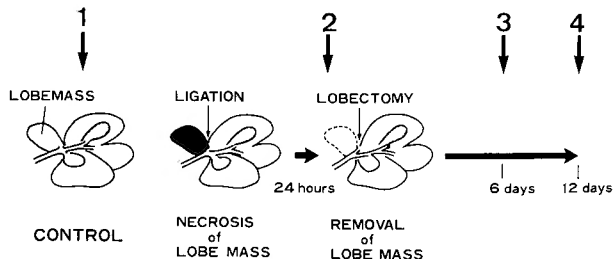


図10. 肝壊死群における胃血流測定

1: 対照, 2: 肝20%葉結紮24時間後, 3: 肝壊死葉摘出6日後, 4: 同摘出12日後

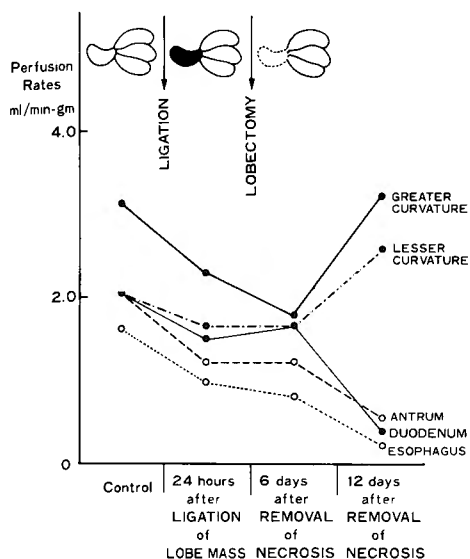


図12. 肝壊死群における胃各部粘膜血流変動

は部位により全く異なった傾向をみせ、食道、前庭部、

十二指腸の著明な血流低下と胃体部小彎、胃体部大彎の血流回復が印象的であった。すなわち対照に対する各部粘膜血流変動率は食道87.6%減少、胃体部小彎24.7%増加、胃体部大彎1.9%増加、前庭部73.6%減少、十二指腸80.1%減少を示した。筋層は、食道76.4%減少、胃体部小彎51.9%減少、胃体部大彎37.7%減少、前庭部76.5%減少であった。

2. 肝壊死血輸血群

正常家兎において 24 ml/kg の急速脱血を行うと、脱血15分後家兎はショック状態に陥いるが、これに同量の正常家兎血を輸血すると家兎はまもなくショック状態より回復し、輸血1時間後には諸臓器血行動態もほぼ正常値近くに回復する²⁰。胃粘膜血流量は表4、図14に示す如くで、胃体部小彎、胃体部大彎ではむしろ血流増加傾向が示された。すなわち正常血輸血1時間後の胃粘膜各部の対照に対する血流変動率は食道21.2%減少、胃体部小彎101.9%増加、胃体部大彎47.5%増加、前庭部22.5%増加、十二指腸2.9%増加であった。同家兎における筋層の血流量は胃体部大彎、前

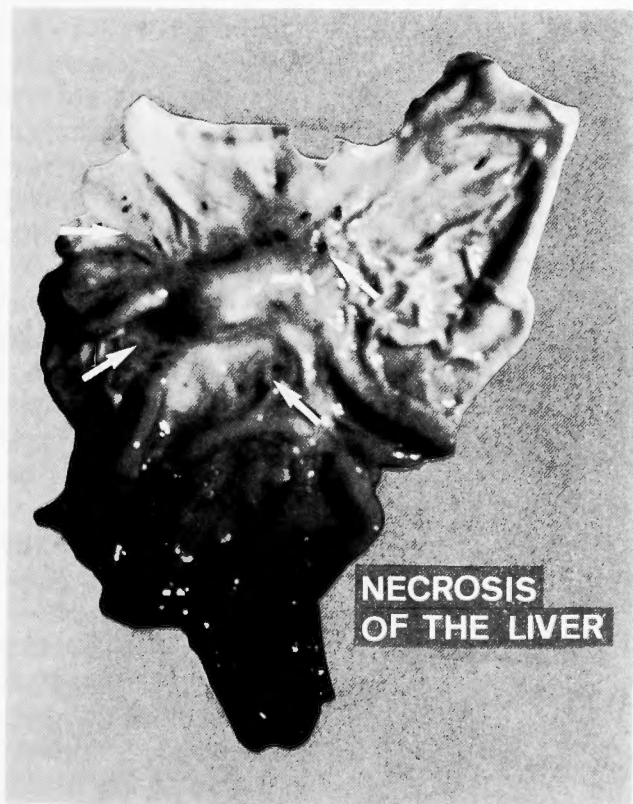


図13. 肝壊死作成24時間後の胃粘膜所見 (矢印は糜爛を示す)

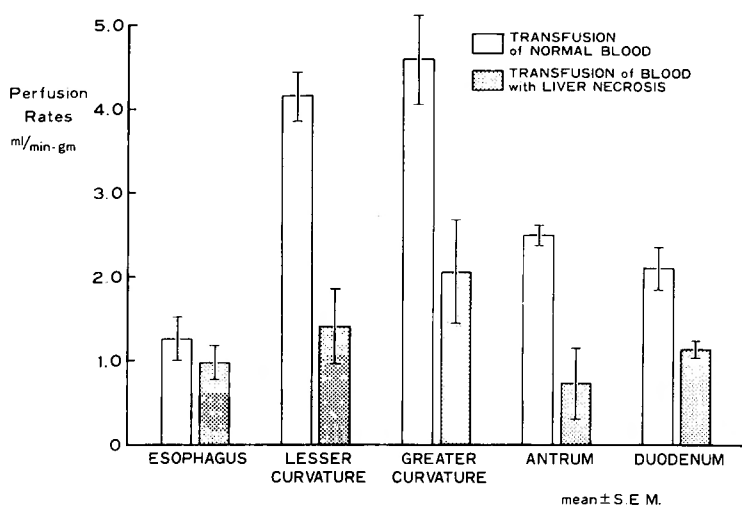


図14. 肝壊死血輸血群における胃各部粘膜血流

庭部において減少がみとめられた。

一方、正常家兎において 24 ml/kg の急速脱血15分後肝壊死血を輸血すると、1時間後家兎は脱血15分後の状態とほとんど変りなくショック状態を持続し続けた。胃各部粘膜における血流量は各部とも減少し、その血流変動率は食道39.8%減少、胃体部小彎32.1%減少、胃体部大彎34.1%減少、前庭部64.3%減少、十二指腸44.4%減少であった。また、筋層各部においても血流量の低下傾向がみられた。

小 括

実験的に家兎肝の20%領域の肝動脈、門脈、胆管の結紮により同部の壊死を作成し24時間後、約24%の家兎の胃体部粘膜には糜爛ないし潰瘍の形成がみとめられ、食道をはじめ胃体部小彎、胃体部大彎、前庭部、十二指腸の粘膜層の血流量はいずれも著明な低下を来した。血流低下は肝壊死除去後なお6~12日間持続した。

正常家兎において脱血後、他に作成した肝壊死家兎血を輸血した場合にも上記同様胃各部粘膜には著明な血流減少がみられたことから、肝壊死に伴う胃粘膜損傷機転として壊死肝より血中に逸脱する物質に起因する胃粘膜の虚血が重要な役割を演じていることが示唆された。

考 察

肝硬変症や閉塞性黄疸あるいは肝動脈結紮などによ

る肝壊死などの肝胆道障害に胃粘膜損傷が合併する率は極めて高く、しかも予後は極めて不良である。教室における1978年1月~1981年1月までの胃出血例57例中、肝疾患は14例24.6%、胆道疾患は11例19.3%を占め、とくに肝硬変例では肝切除例に、黄疸例では内瘻術や外瘻術などを契機として胃出血のみられる例が多かった²²⁾。一方、過去に肝癌に対し右または固有肝動脈結紮術を施行した12症例をみると、肝壊死を来し術後早期に死亡した6例はいずれも剖検により胃を中心に潰瘍ないし糜爛がみとめられた²⁰⁾。

肝硬変症や閉塞性黄疸に伴う胃粘膜病変の発生機序については従来から攻撃因子および防御因子の両面からの研究がなされている。Silén³⁶⁾、Skillman³⁸⁾らは、四塩化炭素投与や総胆管結紮術後にみられる胃液分泌亢進を指摘し、障害肝からのヒスタミン様物質の放出あるいは secretagogue の肝での不活性化阻害を指摘している。実験的に Silén ら³⁶⁾は総胆管狭窄~閉塞後の胃液量、酸度の上昇を、金山¹²⁾は黄疸犬における Heidenhain pouch からの胃液量、酸度の増加を観察している。Clarke ら⁴⁾は portacaval shunt を作成した Heidenhain 犬で胃液分泌が上昇することから肝における secretagogue の不活性化阻害を指摘し、前庭部切除によってなお胃液分泌亢進がみられることからガストリン以外の物質の関与を示唆している。一方、高橋ら⁴³⁾は四塩化炭素投与肝障害犬において全例に胃の出血性糜爛をみとめ、同時に aminopyrin clearance 法により胃粘膜血流量の増加、胃液の基礎分泌量の増加

を観察している。臨床的にも前川ら⁷⁾、深井ら⁸⁾は閉塞性黄疸患者の胃液は高酸であると報告している。しかしながら Streicher⁴⁰⁾は irradiation や四塩化炭素肝障害ではヒスタミン負荷による酸分泌は低下すると述べ、Orloff ら³⁰⁾、Ostrow ら³¹⁾も慢性肝障害では胃液分泌機能に關与するすべてのパラメーターが低下すると述べている。Orloff ら³⁰⁾は、さらに薬剤による chemical agent を無視しうる肝静脈結紮時においては胃液分泌は却って低下することを示している。一方、玉熊⁴¹⁾、金山⁴²⁾、門脇ら⁴³⁾は、臨床例について黄疸例と非黄疸例との間で胃酸に差はみられないと報告し、村林ら²⁵⁾は、閉塞性黄疸では胃酸分泌量はむしろ低下しているとしている。

これらの結果は攻撃因子のみでは閉塞性黄疸や肝硬変における胃粘膜損傷発生機序を説明するのは非常に困難なことを示している。

他方、肝壊死については、実験的に家兎を用いて肝壊死を作成し全身諸臓器の血流量を測定すると、肝壊死作成24時間後は上部消化管を中心に門脈域諸臓器は著明な血流減少を呈している²⁰⁾ことから、肝壊死に伴う胃粘膜損傷の発生機序としては粘膜血流障害が重要な因子を形成していると考えられる。

肝硬変症における胃血行動態

本実験から明らかにように、家兎肝硬変症の胃では壁細胞領域である胃体部大彎、小彎粘膜では著明な血流量の増加がみとめられたのに対し、食道及び前庭部粘膜の血流量は減少し、前庭部に糜爛ないし潰瘍の形成がみとめられた。

この場合、本実験による 50μ microsphere によって表現される血流量が粘膜における有効血流量を表現しているのか、あるいは主として直径 50μ 以下の shunt を通る shunt 血流量を含めた全血流量を反映しているかが問題となる。

そこで、同様肝硬変家兎に異った energy peak を持つ直径 15μ および 50μ の2種類の radioactive microsphere を用い、胃壁における直径 $15-50\mu$ の大きさの shunt 血流量を求めた²¹⁾。その結果、正常家兎胃ではどの部においても有意な shunt の開存がみとめられないのに対し、肝硬変家兎胃では胃体部小彎、大彎を中心に前庭部、十二指腸に至るまで明らかな直径 $15-50\mu$ の大きさの shunt を通る shunt 血流の存在がみとめられた。この場合 shunt 血流量を除いた有効血流量 (15μ 粒子によって表現される血流量) が重要な意味をもつが、肝硬変家兎の場合は 15μ 粒子

を用いた有効血流量による胃各部の血行動態も、 50μ 粒子を用いた本実験結果と同様、胃体部における血流増加、前庭部における血流低下として表現されることから 50μ 粒子による血流パターンは肝硬変家兎胃の血行動態をよく表現していると考えられた。肝硬変胃における病態を粘膜血行動態からながめると、前庭部の血流低下のもとで防御因子の低下および胃酸分泌領域である胃体部の血流増加としてとらえられる。本実験においては胃液分泌の測定を行っていないが、胃液分泌動態が壁細胞領域の粘膜血行動態と密接に關することは古くから知られており、本実験における胃体部の血流上昇は Skillman ら³⁸⁾、Silen ら^{36,37)}の障害肝における胃液分泌亢進説を支持するものと思われる。また、一方で、前庭部の血流低下は Ostrow ら³¹⁾、Orloff ら³⁰⁾の研究にみられるように潰瘍発生における胃粘膜の局所循環不全説をも支持している。これらの結果から、彼らの研究における主張の差は肝硬変症時の胃粘膜損傷機序を攻撃因子あるいは防御因子のどちらかの一面においてしかとらえていないことにあると考えられる。

このように肝硬変においては、胃粘膜～粘膜下組織において特有の血行動態が存在するが、この血行動態変動を惹起する機転について検討を加えるべく、肝硬変胃を門脈血流障害胃および胃液分泌過多胃の両面に分けて検討し、肝硬変胃における血流パターンに關与する因子について考察した。

まず、肝障害とは全く無關係に門脈圧亢進症を肝の80%領域の門脈枝結紮により作成すると、胃血流パターンは食道、前庭部をはじめ十二指腸、胃体部小彎の血流量の低下によって示された。さらに、門脈圧亢進症では肝硬変と同様、胃体部を中心に前庭、十二指腸に肝硬変胃におけると同様パターンの直径 $15-50\mu$ の shunt がみとめられた²¹⁾。このような shunt は肝硬変、門脈圧亢進による胃静脈内の O_2 saturation の変化¹⁾や shunt 血管の収縮能の低下などによると考えられることから、肝硬変症の前庭部、食道の血流低下の一因として、肝硬変に基づく胃血流の流出障害による直接の影響が示唆された。胃粘膜における血流低下が粘膜面における防御因子の低下をもたらす粘膜損傷をもたらす事実は Virchow 以来数多くの報告がみられ、Klemperer ら⁴⁵⁾、Seiraní ら³⁵⁾により実験的にも確かめられているが、ただ急性の endotoxin shock や出血性 shock 等の stress 潰瘍では、胃各部とも血流低下がもたらされるにもかかわらず潰瘍の好発部位は胃

体部に限局し、前庭部には比較的出来にくいことが Lucas ら¹⁶⁾, Menguy ら²⁴⁾ および、著者による出血性 shock 実験¹⁸⁾, また、本肝壊死作成実験により明らかになっているが、肝硬変時には前庭部は血流低下状態にあるが、攻撃因子となりうる胃体部の血流は上昇しており、いわゆる stress 胃とは異った状態を示している。上記の門脈血流障害胃の血流パターンは、前庭部、食道の血流動態を知る上で非常に示唆に富む所見を呈しているが、肝硬変症胃の胃壁細胞領域の有効血流パターンとは様相を異にし、門脈血流障害のみから肝硬変胃の血流パターン形成要因を解明することは出来ない。

そこでガストリン投与による分泌過多胃の血流動態を観察したのであるが、テトラガストリン負荷後の胃各部粘膜血流動態は胃体部、十二指腸における著明な血流量の増加および食道の血流低下によって示された。ガストリン負荷胃における胃体部の血流増加については、Jacobson ら¹⁰⁾, Bell ら³⁾, 中村²⁶⁾, 川村¹³⁾, 磯部⁹⁾ら多数の報告があり、いずれも一致した見解がみられる。前庭部については、われわれのガストリン負荷実験によって多少の血流増加がみとめられ、川村¹³⁾, 平木ら⁷⁾の実験結果ともよく一致するが、血流増加がみられないという報告もある^{7,9)}。ガストリン投与後の胃体部における著明な血流量の増加は、ヒスタミン負荷による胃体部血流増加と極めて類似し^{10,13,26)}, ガストリン、ヒスタミンなどによる胃液分泌亢進を介する血流増加と考えられるが、その機序として中村²⁶⁾は胃壁内 shunt の閉鎖を指摘している。われわれの実験においてもガストリン負荷時には胃内 shunt の開存はみられなかった²¹⁾。一方、十二指腸におけるガストリン負荷後の血流増加原因については明らかではないが、胃液分泌亢進に基づく十二指腸粘膜への刺激が関与しているのではないかと考えられる。

このような門脈血流障害胃、胃液分泌亢進胃の血流パターンをもとに肝硬変胃の血流動態をながめてみると、胃体部の胃粘膜の血流増加は secretagogue による分泌刺激により、食道、前庭部の血流減少は outflow block による直接の影響によりもたらされると考えられる。その結果、胃体部における攻撃因子増強と前庭部における防御因子の低下が相まって前庭部における粘膜損傷をもたらすものと考えられる。ただ secretagogue については、肝硬変家兎の血清ガストリン値と正常家兎の血清ガストリン値の間に有意差がみられないことより他の物質の関与が考えられる。Irvine ら⁸⁾

はヒスタミンの不活性化阻害を、Silén ら³⁶⁾は障害肝よりの secretagogue の分泌を指摘している。

閉塞性黄疸における胃血行動態

家兎の総胆管を結紮1日後、胃体部大彎粘膜の血流量は上昇をみたものの、3日後、7日後は各部とも著明な血流減少を来し、ほとんどの家兎では胃体部粘膜に壊爛がみとめられた。粘膜血行動態からみる限り閉塞性黄疸における胃粘膜損傷は、胃血流パターンが出血性ショック¹⁸⁾, 肝壊死あるいは門脈圧亢進症における血流パターンと同様、虚血胃の血流パターンを呈し、粘膜損傷が胃体部に限局していることから消化性潰瘍というよりはむしろ stress 潰瘍と考えられた。沖永²⁷⁾は犬において閉塞性黄疸を作成し、胃の血流量を aminopyrin clearance 法で測定しているが、閉塞性黄疸犬に脱血を加えると、正常犬に脱血を加えた場合に較べより少い脱血量でより著しく胃粘膜血流量が低下することから閉塞性黄疸では出血やエンドトキシンショックの影響が正常に比べ、より強く胃粘膜に及び胃粘膜に虚血がもたらされるとしている。金山¹²⁾は総胆管結紮後、胃前庭部の hexosamine が20%, siliac acid が25%減少すると述べ、吉良¹⁴⁾は総胆管結紮後、胃粘膜の glycoprotein 層、mucoprotein 層の消失を、さらに沖永²⁷⁾も総胆管結紮黄疸犬で H⁺ back diffusion の亢進を観察していることから、閉塞性黄疸における胃粘膜損傷の発生原因としては、攻撃因子の亢進よりも防御因子の低下が重要な役割を演じているものと考えられる。

肝壊死における胃血行動態

肝壊死実験においては、肝20%領域の肝動脈、門脈、胆管を結紮後、24%の家兎の胃体部粘膜面には壊爛ないし潰瘍の形成がみとめられ、胃の各部粘膜層はいずれも著明な血流量の減少を示した。これらの結果は、肝壊死による胃粘膜損傷機序として同粘膜における虚血が重要な役割を演じていることを示している。しかしながら、これらの肝壊死作成後の胃各部粘膜層における血流低下は部位により異なった様相を呈し、食道および前庭部は胃体部小彎、胃体部大彎および十二指腸に比しより顕著な血流減少を示した。Richardson³³⁾は子豚によるエンドトキシンショック作成後、胃体部に潰瘍の発生がみられ同部の血流量は前庭部に比し著明に低下していることを報告し、この胃体部粘膜における著明な血流減少が同部における潰瘍発生原因であるとしている。この Richardson の成績をみる限りにおいて、われわれの肝壊死時にみられる胃各部粘膜血

流動態はエンドトキシンショックにみられる胃各部血流動態とは多少様相を異にしており、肝壊死ショックとエンドトキシンショックでは血流変動機序が異なっていることが示唆される。肝壊死時には何らかの物質が壊死肝から血中に逸脱し胃の血流変動をもたらしていることは肝壊死血輸血実験（図14）により明らかである。すなわち、脱血後正常血を輸血した場合には胃体部を中心に胃の血流量は正常より上昇傾向を示すのに対し、肝壊死血を輸血した場合は前庭部を中心に胃各部は著明な血流減少を来す。

しかるに肝壊死ショック時の胃各部における血流動態の差は何故に起るのであろうか。いわゆるショック時に catecholamine が増加していることは、実験的にも²⁾明かであるが Delancy ら⁵⁾は、noradrenalin の増加が胃体部の血流を低下させると述べている。Zinner ら⁴⁶⁾は犬において catecholamine 注入時の左右胃動脈の血流量の差を観察し、norepinephrine 注入時には両動脈とも同程度の血流低下を示すが、epinephrine 注入時は右胃動脈では一過性の血流低下後血流は正常値近くにもどるが、左胃動脈では一過性の血流低下後血流が正常以上に増加すると述べている。一方、本実験の如く肝障害が認められるときには血中に histamine が増加することも考えられ⁴¹⁾、Meuguy ら²³⁾は、histamine が胃前庭部の血流低下をもたらすとしている。このように肝壊死ショック時には catecholamine, histamine などの上昇が複雑にからみあって本実験にみられるような胃の血流動態を形成しているものと思われる。

上述した如く肝壊死にみられる胃各部粘膜は程度の差はあってもいずれの部位も血流減少を示すが、肉眼的に糜爛ないし潰瘍の好発部位はむしろ前庭部や食道に比して血流減少の軽度な胃体部であった。この理由としては、出血性ショック、黄疸などの場合と同様、胃体部と前庭部粘膜の虚血に対する抵抗性の差、すなわち虚血に対する胃体部と前庭部の energy 代謝の差²⁴⁾、back diffusion の差³⁹⁾が胃体部の障害をもたらすと考えられる。肝壊死除去6日後なお胃各部粘膜は血流回復傾向を示さず、肝壊死作成24時間後と同様の血流動態を示した。肝壊死除去12日後、胃体部における血流量は回復したが、食道、前庭部、十二指腸では依然として血流低下がみられた。このように、ショックの原因除去後なお胃が血流低下を示すことは、この時期における潰瘍の原因にも粘膜面の虚血が関与していることを示しており、臨床例においても沖永²⁸⁾はショ

ック後1,2週間たつて胃出血のみられる例がかなりあることを報告している。肝壊死除去後の胃血流障害原因として考えられる問題は残存肝の病態である。われわれの実験においても20%領域肝壊死作成24時間後非壊死肝の肝動脈、門脈血流量は著明に低下し²⁹⁾、とくに門脈血流量の低下は肝壊死除去後もなお長期にわたりみとめられた。一方、大場²⁹⁾はいわゆるショック時の肝の循環障害に基く肝細胞の破壊を指摘し、この肝における変化は約2週間後まで持続することを指摘している。このように胃血流障害が肝壊死除去後長期にわたり持続することは臨床的にも留意すべき問題と思われる。

以上、成因ならびに病像をそれぞれ異にする肝硬変症、閉塞性黄疸、肝壊死においては、胃粘膜血流パターンはそれぞれ全く異なった様相を呈した。肝硬変症では胃体部の粘膜血流の増加、前庭部の粘膜血流の低下がみられ粘膜損傷は前庭部に局限したが、閉塞性黄疸では初期に胃体部の粘膜血流量の増加がみられ、時間の経過とともに胃全体に及ぶ著明な粘膜血流量の低下を来し、粘膜損傷は主として胃体部にみられた。また、肝壊死では胃全体の粘膜血流量が低下し、病変は胃体部に局限した。すなわち肝硬変症における粘膜血

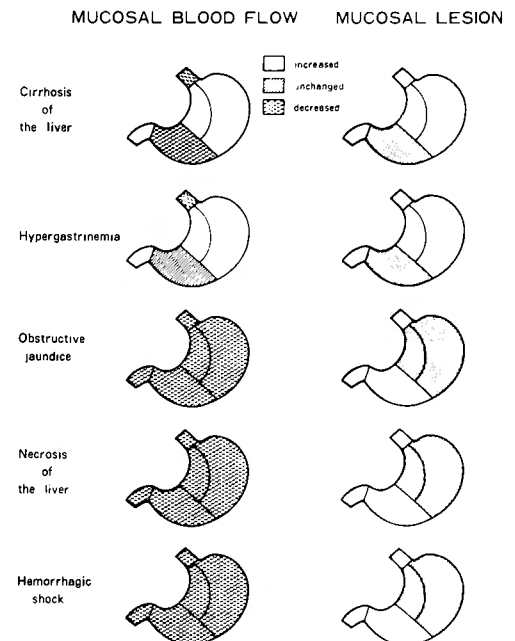


図15. 肝硬変症、高ガストリン血症、閉塞性黄疸、肝壊死、出血性ショックにおける胃局所粘膜血流変動と粘膜損傷部位

流パターンは secretagogue による血流パターンに類似し、これに門脈圧亢進の影響が加わったものと思われる。攻撃因子の増強が主因をなすものと考えられた。一方、閉塞性黄疸、肝部分壊死における血流パターンは出血性 shock における血流パターンとよく一致し、粘膜損傷部位にも共通性がみられたことから胃体部の防御因子の低下が主因をなすと考えられた(図15)。

肝硬変症、閉塞性黄疸、肝壊死に伴う胃各部筋層の血流変動は粘膜層における血流変動と異った態度を示しているが、筋層における血流量は粘膜血流量に較べて10%以下であり、粘膜血流さらには胃粘膜損傷との間に一定の関連性が見い出せず、胃粘膜損傷に対する筋層血流の意義についてはあまり重要性がないように思われた。

結 語

肝硬変症、閉塞性黄疸、肝壊死に伴う胃粘膜損傷発生機序を胃粘膜血行動態面より観察するため、家兎を用い、四塩化炭素肝硬変症、総胆管結紮による閉塞性黄疸、肝20%領域葉の結紮による肝部分壊死を作成し、直径50 μ のradioactive microsphereを用い胃各部の血流量を測定した。

その結果、肝硬変家兎では胃体部粘膜血流量が著明に増加し、食道、前庭部粘膜の血流量は減少し前庭部に糜爛・潰瘍がみられた。テトラガストリン負荷胃では胃体部、十二指腸の粘膜血流量は著明に上昇し、80%門脈枝結紮による門脈圧亢進家兎では前庭部、十二指腸各部の血流量は低下することから、肝硬変症胃の血流動態からみた粘膜損傷機序としては secretagogue による攻撃因子の増強が主因をなし、これに門脈血流障害の関与が示唆された。

閉塞性黄疸作成後、初期には胃体部大彎粘膜の血流量は増加したが、時間の経過とともに胃各部における粘膜血流量は低下を来し胃体部を中心に粘膜損傷がみられたことから、閉塞性黄疸においては防御因子の低下が胃粘膜損傷の主因をなすと考えられた。

肝壊死作成24時間後、胃体部粘膜をはじめ胃全体は著明な粘膜血流量の低下を来し、胃体部には糜爛、潰瘍の形成がみられた。胃粘膜血流低下は肝壊死除去後なお6~12日間持続した。正常家兎において脱血後、肝壊死家兎血を輸血すると胃粘膜各部は著明な血流減少を来したことから、肝壊死における胃粘膜損傷機序として、壊死肝より血中に逸脱する物質に基因する胃粘膜の虚血が重要と考えられた。

以上、肝疾患に合併する胃粘膜損傷は、肝の病態により全く様相を異にするが、粘膜損傷機序として粘膜血流障害が重要な役割を演じていることが明らかとなった。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師戸部隆吉教授に深甚の謝意を表します。また終始、御指導、御鞭撻を頂きました鈴木 徹助教授に深謝致します。

文 献

- 1) Barclay AE, Bentley FH: The vascularisation of the human stomach. *Gastroenterology* **12**: 177-183, 1949.
- 2) Barton RW, Reynold DG, Swan KG: Mesenteric circulatory responses to hemorrhagic shock in the baboon. *Ann Surg* **175**: 204-209, 1972.
- 3) Bell PRF, Battersby C, Harper AM: Gastric mucosal blood flow in the dog measured by clearance of krypton 85. *Brit J Surg* **54**: 1003-1007, 1967.
- 4) Clarke JS, Ozeran RS, et al: Peptic ulcer following portacaval shunt. *Ann Surg* **148**: 551-566, 1958.
- 5) Delaney JP, Grim E: Experimentally induced variations in the canine gastric blood flow and its distribution. *Am J Physiol* **208**: 353-358, 1965.
- 6) 深井泰俊, 米沢 望, 他: 閉塞性黄疸と術後消化管出血. *日外会誌* **76**: 35-36, 1975.
- 7) 平木 潔, 浅野健夫: 胃の血流と胃液分泌. *日本臨床* **28**: 2460-2464, 1970.
- 8) Irvine WT: The liver, gastric secretion, and histamine. *Gastroenterology* **42**: 337-339, 1962.
- 9) 磯部賢士: 胃粘膜血流動態に関する実験的研究. *日消誌* **71**: 1215-1228, 1974.
- 10) Jacobson ED, Linford RH, Grossman MI: Gastric secretion to mucosal blood flow studied by a clearance technique. *J Clin Invest* **45**: 1-13, 1966.
- 11) 門脇 淳, 浜野恭一, 他: 閉塞性黄疸と上部消化管出血について. *日臨外* **33**: 697-698, 1972.
- 12) 金山知新: 閉塞性黄疸患者に出現する急性胃・十二指腸潰瘍の臨床ならびに実験的研究. *日外会誌* **74**: 133-147, 1973.
- 13) 川村 功: 胃局所粘膜血流に関する研究. 胃体部と幽門前庭部の比較. *日消誌* **72**: 846-857, 1975.
- 14) 吉良勝正: 胃及び十二指腸粘膜の自己消化防御機構と実験的潰瘍発生について. *日消誌* **70**: 1182-1200, 1973.
- 15) Klemperer P, Penner A, Bernheim AI: Gastrointestinal manifestations of shock. *Am J Dig Dis* **7**: 410-414, 1940.
- 16) Lucas CE, Sugawa C, et al: Therapeutic implications of disturbed gastric physiology in

- patients with stress ulcerations. *Am J Surg* **123**: 25-34, 1972.
- 17) 前川武男, 宮川忠昭, 他: 閉塞性黄疸における胃液酸度の検討. *日消外会誌* **7**: 489, 1974.
- 18) 真辺忠夫: 血行動態からみた諸病態下における胃粘膜損傷機序. 1. 出血性ショックにおける胃粘膜血流変動. *日外宝* **51**: 583-594, 1982.
- 19) Manabe T, Suzuki T, Honjo I: Role of the pancreas in organ blood flow during shock. *Surg Gynecol Obstet* **146**: 577-582, 1978.
- 20) 真辺忠夫, 鈴木 敏, 本庄一夫: 肝部分壊死における諸臓器血流動態. *日消外会誌* **8**: 466-471, 1975.
- 21) 真辺忠夫, 鈴木 敏, 本庄一夫: 肝硬変症時の胃潰瘍発生機序—胃血行動態面よりの検討. *日消誌* **74**: 40-51, 1977.
- 22) 真辺忠夫, 戸部隆吉: 術後のストレス潰瘍, ビラン性胃炎. *外科治療* **45**: 527-534, 1981.
- 23) Menguy R: Effects of histamine on gastric blood flow. *Am J Dig Dis* **7**: 383-393, 1962.
- 24) Menguy R, Masters YF: Mechanism of stress ulcer: II. Differences between the antrum, corpus and fundus with respect to the effects of complete ischemia on gastric energy metabolism. *Gastroenterology* **66**: 509-519, 1971.
- 25) 村林紘二, 倉田 稔, 他: 閉塞性黄疸患者における血清ガストリン値の経時的変動. *日消誌* **71**: 1324-1325, 1974.
- 26) 中村欣一: 胃血流量に関する実験的研究 (アミノピリンクリアランス法). *信州医誌* **18**: 539-566, 1969.
- 27) 沖永功太: 閉塞性黄疸に併発する急性胃潰瘍の実験的研究—胃粘膜血流と胃粘膜関門の検討を中心に—. *日外会誌* **77**: 1325-1341, 1976.
- 28) 沖永功太, 金山知新: ショックと消化管出血. *医学のあゆみ* **92**: 670-680, 1975.
- 29) 大場英己: ショック時における肝臓の形態学的研究. (I) 術後早期死亡例における肝変化について, (II) 実験的ショック例の肝の超微形態的研究について. *日本医大誌* **42**: 259-271, 1975.
- 30) Orloff MJ, Baddelay RM, et al: The effects of experimental liver disease and portal hypertension on gastric acid secretion. *Surg Gynecol Obstet* **122**: 19-27, 1966.
- 31) Ostrow JD, Timmerman RJ, Gray SJ: Gastric secretion in human hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* **38**: 303-313, 1960.
- 32) Pritchard WH, MacIntyre WJ, et al: The determination of cardiac output by the dilution method without arterial sampling. *J Lab Clin Med* **46**: 939-940, 1955.
- 33) Richardson RS, Norton LW, et al: Gastric blood flow in endotoxin-induced stress ulcer. *Arch Surg* **106**: 191-195, 1973.
- 34) Rudolph AM, Heyman MA: The circulation of the fetus in utero. *Circ Res* **21**: 163-184, 1967.
- 35) Seirafi R, Janson SV: The vascular component in the causal genesis of peptic ulcer. *Surg Forum* **11**: 330-332, 1960.
- 36) Silen W, Hein MF, et al: Influence of liver upon canine gastric secretion. *Surgery* **54**: 29-36, 1963.
- 37) Silen W, Skillman JJ, et al: The effect of biliary obstruction upon canine gastric secretory activity. *J Surg Res* **2**: 197-200, 1962.
- 38) Skillman JJ, Silen W, et al: Changes in canine gastric secretion after hepatocellular injury. *Rev. Surg* **19**: 69-75, 1962.
- 39) Skillman JJ, Gould SA, et al: The gastric mucosal barrier: Clinical and experimental studies in critically ill and normal man, and in the rabbit. *Ann Surg* **172**: 564-584, 1970.
- 40) Streicher MH: Effect of hepatic damage on gastric acidity. *Arch Surg* **43**: 74-87, 1941.
- 41) 須賀義之: 肝障害時における胃酸分泌機能に関する実験的研究. *日消誌* **69**: 148-164, 1972.
- 42) Swan KG, Jacobson ED, et al: Effects of gastrin and pentapeptide on gastric blood flow in conscious dogs. *Surg Forum* **17**: 876-877, 1973.
- 43) 高橋忠雄, 井上十四郎, 他: 慢性肝障害時の胃分泌能について. *日消誌* **70**: 876-877, 1973.
- 44) 玉熊正悦, 荷見秋彦, 他: 閉塞性黄疸と術後合併症. *臨床外科* **24**: 81-89, 1969.
- 45) Womach NA: Blood flow through the stomach and duodenum. Clinical aspects. *Am J Surg* **117**: 771-780, 1969.
- 46) Zinner NJ, Kerr JC, Reynolds DG: Hemodynamic effects of intra-arterial infusions of catecholamines on the canine gastric circulation. *Surgery* **78**: 381-388, 1975.