

# 膵障害時の胃粘膜損傷機序に関する臨床的 ならびに実験的研究

## 第2編：胃粘膜血流よりみた考察

京都大学医学部外科学教室第1講座（指導：戸部隆吉教授）

橋 田 修 平

〔原稿受付：昭和61年1月14日〕

## Clinical and Experimental Evaluation of the Pathogenesis of Gastric Mucosal Injury in Pancreatic Insufficiency

### (2) Changes of the Gastric Mucosal Blood Flow in Dogs

SHUHEI HASHIDA

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

To clarify the pathogenesis of mucosal injury with pancreatic insufficiency, gastric mucosal blood flow was measured by the hydrogen clearance technique and the heated thermocouple method.

In 7 anesthetized mongrel dogs, gastric mucosal blood flow was measured before and 3 weeks after pancreatic duct ligation. In 7 other anesthetized mongrel dogs, gastric mucosal blood flow was measured before and 3 weeks after ligation of both the pancreatic and common bile ducts.

After pancreatic duct ligation, no change was found in the corpus ventriculi, but the blood flow in the antrum was significantly decreased to 69.0% of the pre-operative level. After ligation of both the pancreatic and common bile ducts the gastric mucosal blood flow was significantly decreased to 72.3% in the corpus and 75.6% in the antrum.

Gastric mucosal lesion was not found after pancreatic duct ligation or after ligation of both the pancreatic and common bile ducts. But histamine-induced gastric mucosal lesion was observed in the part with decreased gastric mucosal blood flow after ligation.

---

Key words: Gastric mucosal blood flow, Hydrogen gas clearance technique, Heated thermocouple method, Pancreatic exocrine insufficiency, Histamine ulcer.

索引語：第2編：胃粘膜血流，水素ガスクリアランス法，交叉熱電対法，膵外分泌障害，ヒスタミン潰瘍。

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

## 緒 言

胃粘膜病変の発生には、攻撃因子と防御因子との不均衡が関係するという考えが一般的であるが、最近では粘液、粘膜血流を中心とした防御因子の重要性が再評価されるようになり、特に上皮細胞の粘液産生能、エネルギー代謝、mucosal barrier の補強、酸性粘液多糖類合成、 $H_2$  back diffusion 等すべての要因が粘膜血流と何らかの形で関与しているということから、胃粘膜血行動態に関心が払われている。著者は第 I 編において、膵外分泌疾患やそれに黄疸を伴う症例などにおいては、高率に上部消化管の粘膜損傷が来し、この時の胃内外分泌機能を検索したところ、これら膵疾患時の粘膜損傷機転として粘膜防御因子の減弱が重要な鍵を握っていることを明らかにした。そこで本編ではその点をさらに究明すべく膵障害モデルを作成し、粘膜防御因子の指標として粘膜血流動態変動を選び、種々の実験的観察を加えた。

胃粘膜血流測定を試みは古くよりなされているが、いずれにも一長一短があることが知られている。そこで、胃体部と前庭部の 2ヶ所を選んで、まず交叉熱電対式組織血流計を用いて、薬物刺激前後に刻々と変動する正常粘膜の血行動態を連続的に把えて、血流パターンを十分に理解した。この正常胃粘膜における連続的血流変動曲線をもとに、最終的には水素ガスクリアランス式組織血流計を駆使して、諸条件下の上記各部位の粘膜血流の定量を試みた。次いで本研究の目的である膵疾患の実験モデルとして膵外分泌単独障害、及び膵外分泌・胆汁分泌合併障害をそれぞれ作成し、その時の胃粘膜血行動態障害の有無と程度を通じて膵障害下の胃粘膜病変発生機序を考察した。併せて、これら膵外分泌や胆汁分泌障害のヒスタミン潰瘍発生に及ぼす影響を直接観察した。

## 対 象 と 方 法

### I 胃粘膜血流動態測定実験

#### (1) 血流測定法

体重 10~30 kg の雑種成犬 18 頭を用い、これを単開腹群、膵管単独結紮群、膵管胆管同時結紮群の 3 群に分けた。実験は前日より 24 時間完全絶食したあと、すべてペントバルビタール 30 mg/kg の静脈内投与による麻酔下で、気管内挿管を施行して行ない、実験中は生理的食塩水を 1 ml/min の割合で末梢静脈内に持続注入し、又、圧トランスデューサーを用いて大腿動脈

圧を連続記録した。

交叉熱電対式組織血流計 (CM 200, Unique Medical) による測定は、開腹後、胃角部前壁を約 1 cm 全層切開し、そこから直視下にて胃体部後壁、前庭部後壁の 2ヶ所の粘膜内へ電極 (wire type) を刺入固定し、一旦閉腹した。

水素ガスクリアランス式組織血流計 (PHG 200, MEDICAL SYSTEM) による測定は、開腹後、交叉熱電対式組織血流計の測定法と同様の方法にて、同一犬で同時に胃前壁切開後、直視下に 2ヶ所の粘膜内に白金電極 (wire type) を刺入固定し、一旦閉腹した。

交叉熱電対式組織血流計及び水素ガスクリアランス式組織血流計の電極が共に安定し、定常流となるまで約 1 時間余り観察し、胃粘膜基礎血流量の絶対値を得る為に、気管内チューブにより 100% の  $H_2$  ガスを約 10~15 秒間注入した。注入された  $H_2$  ガスが胃粘膜内で一定の安定した濃度に達した後に生ずる組織内  $H_2$  ガス濃度変化が、クリアランスカーブとして記録された (図 1)。胃粘膜血流量 ml/min/100 g は、この胃粘膜組織中の水素ガスクリアランスカーブを片対数目盛りにプロットして得られる直線の傾きとして求められる。 $K = \frac{69.3A}{T_{\frac{1}{2}}}$  により、 $T_{\frac{1}{2}}$  (半減時間) を簡便的に計算する方法もあるが、上記の各プロットの直線の傾きをコンピューターによって計算させることにより胃

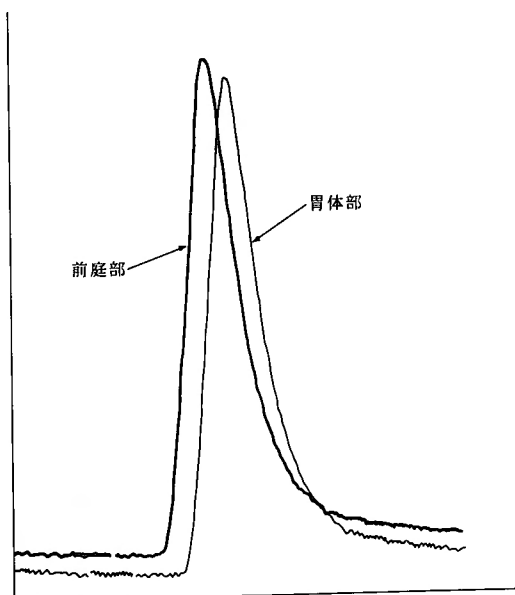


図 1 水素ガスクリアランス式組織血流計による胃粘膜血流のクリアランスカーブ

粘膜血流量を求めた。なお  $H_2$  ガスの胃粘膜組織と血流間の分配係数  $\lambda$  は、Aukland らに従い 1 とした。

胃粘膜血流刺激の方法として生理食塩水 30 ml の中にペントガストリン  $4 \mu\text{g}/\text{kg}$  をとかし、30分間かけて末梢静脈より等速度で持続注入した。

#### (2) 単開腹群 ( $n=18$ )

正常胃粘膜における胃体部、前庭部の基礎血流及びペントガストリン刺激時の血流反応動態を交叉熱電対式組織血流計及び水素ガスクリアランス式組織血流計を用いて測定した。

#### (3) 臍管単独結紮群 ( $n=7$ )

まず水素ガスクリアランス式組織血流計にて胃体部、前庭部の基礎血流量及びペントガストリン刺激後の血流量を測定したあと、周辺の組織や血管を損傷しない様に主臍管及び副臍管を完全に結紮切離し、一旦閉腹した。その後3週間に亘り飼育したあと、再開腹し間違いなく臍障害の作成されているのを確かめた後、作成前と同一条件下で血流測定を再施行し、同一犬で臍管結紮前後の値を比較検討した。なお全身状態不良のもの、臍障害の作成されていないものはすべて実験から除外した。

#### (4) 臍管胆管同時結紮群 ( $n=7$ )

臍管結紮群と同様に結紮処置を加える前の基礎血流量及びペントガストリン刺激後の胃体部及び前庭部の粘膜血流量を水素ガスクリアランス法で測定した。その後ひき続き主臍管、副臍管及び総胆管を完全に結紮切離した。この間消化管壁とか主要血管を損傷したり、術中出血の激しいものや術野汚染の著しいものはすべて除外した。以後3週間に亘り飼育したあと、再開腹して臍障害と肝障害が作成されているのを確認し、作成前と同一条件下で同一部位の血流測定を再度行ない、同一犬で術前後の値を比較検討した。なお全身状態不良犬はすべて実験から除外した。

#### (5) 血清ガストリン値の測定

臍管結紮群6頭、臍管胆管同時結紮群5頭の空復時、末梢血中ガストリン値を結紮前後にて測定比較した。ガストリン値は CIS キットを用いて測定した。

#### (6) 血清ビリルビン値の測定

臍管胆管同時結紮群4頭の結紮前後の血中ビリルビン値を測定比較した。

### II ヒスタミン潰瘍作成実験

前記実験で一部の群において胃粘膜血流動態に歪みが招来されていることが判明したのでこの状態下に更

に酸分泌亢進を付加せしめ、粘膜損傷発現状況に差異が示されるか否かをみるべく各群にヒスタミン投与を試みた。

体重  $5.5 \text{ kg} \sim 15 \text{ kg}$  の雑種成犬及びビーグル犬13頭を用いて、これを単開腹群、臍管単独結紮群、臍管胆管同時結紮群の3群に分けた。臍管及び胆管の結紮は前記方法によった。いずれの群も開腹後16日目よりヒスタミン2塩酸塩  $5 \text{ mg}/\text{kg}$  を5%密ろうと混和したオリーブ油に懸濁し5日間連続筋注投与後、ペントバルビタール  $30 \text{ mg}/\text{kg}$  の静脈内投与による麻酔下で開腹し、胃十二指腸を全摘し肉眼的にその粘膜損傷状態をみたあと、直ちに10%中性ホルマリンで固定した。同固定後、胃十二指腸粘膜の肉眼的及び H. E 染色による組織学的検索を行なった。なお術後、単開腹群は3頭中全例生存したが、臍管単独結紮群は4頭中1頭、臍管胆管同時結紮群は6頭中3頭がそれぞれ死亡し、最終的には9頭を本実験に供することができた。

## 成 績

### I 胃粘膜血流動態測定実験

#### 〔1〕 単開腹群の粘膜血流動態

##### A. 交叉熱電対式組織血流計による測定 ( $n=7$ )

単開腹群における胃体部、前庭部の粘膜血流変動を観察し、同時に圧トランスデューサーを用いて大腿動脈圧を連続的に記録した。まずペントガストリンの投与量であるが、大腿動脈圧に変化を与えず、かつ胃粘膜血流量が変化しうる濃度として種々の量を注入して検討した結果、 $4 \mu\text{g}/\text{kg}/30 \text{ min}$  の割合の持続注入量が至適刺激であると判断した。図2は基礎血流量及びペントガストリン  $4 \mu\text{g}/\text{kg}/30 \text{ min}$  刺激中の胃体部、前庭部の血流変動および大腿動脈圧変動を連続的に測定記録したものである。すなわち、基線よりずれのない安定した基礎血流量を観察した後、上記濃度のペントガストリン注入を開始すると、前庭部では注入開始後1～2分後より徐々に血流は増加しはじめ3分後にピークに達したあと2分間に亘りそのピーク値を保ち、その後、徐々に低下しはじめ7～8分後にはほぼ安定した刺激血流量に達した。この時の血圧は最高血圧  $100 \text{ mmHg}$  から最低血圧  $70 \text{ mmHg}$  の間で変動なく維持され、脈拍数も不変であった。胃体部ではペントガストリン注入により最初はかなりの血流量の変動がみられるものの7～8分後には前庭部と同様に安定した定常流となっている。

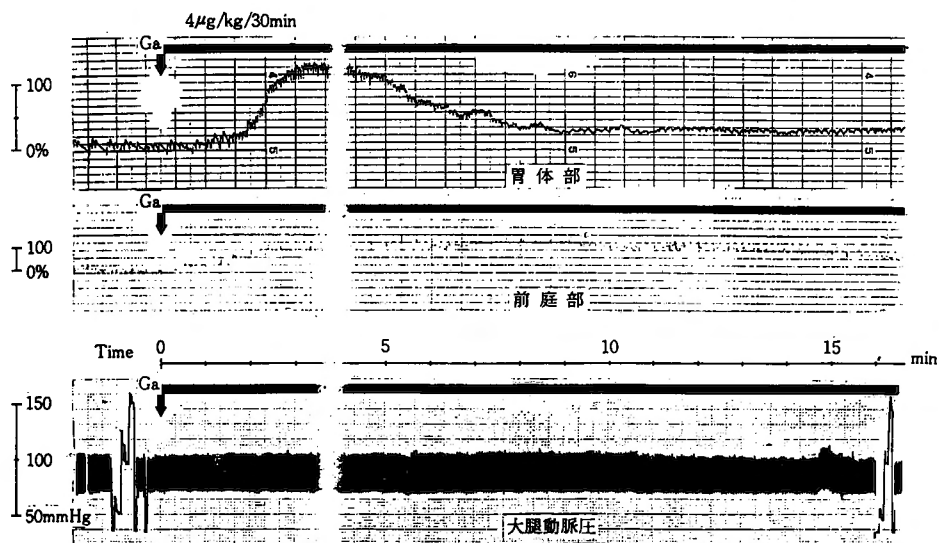


図2 交叉熱電対式組織血流計による胃粘膜血流

水素ガスクリアランス式組織血流計を用いて血流量の絶対値を測定する場合、測定時間中の血流は定常流でなければならない。上記交叉熱電対式組織血流計の成績より、基礎血流量の定量は問題ないとして、ガストリン刺激後の血流量を水素ガスクリアランス式組織血流計で定量するには、ペンタガストリン注入開始後5～8分の時期を狙うのが最適であることが判明した。以下それに従って血流量の定量を施行した。

B. 水素ガスクリアランス式組織血流計による測定 (n=18)

### 1) 基礎血流量

正常胃粘膜血流量を水素ガスクリアランス法で測定すると胃体部で  $50.2 \pm 16.2$ , 前庭部で  $47.1 \pm 18.6$  ml/min/100 g ( $M \pm S. D$ ) であり、両部間に有意差はなかった (図3)。

### 2) ペンタガストリン負荷後の血流量

胃体部基礎血流量  $50.2 \pm 16.2$  がガストリン負荷により  $55.6 \pm 17.9$  ml/min/100 g へ、前庭部基礎血流量  $47.1 \pm 18.6$  がガストリン負荷により  $55.2 \pm 19.1$  ml/min/100 g へと増加傾向がみられた (図3)。

### 3) 血流変動率

胃体部、前庭部の基礎血流を各々100%として、ガストリン負荷後の血流量の相対的変動の率を求めた。胃体部ではガストリン負荷後  $113.8 \pm 27.7\%$  となり、前庭部ではガストリン負荷後  $119.9 \pm 19.2\%$  となった。共に増加傾向がみられた。

## 〔2〕 膵管単独結紮群の粘膜血流動態その他——水素ガスクリアランス式組織血流計による—— (n=7)

### A. 体重

膵管単独結紮前  $15.8 \pm 6.6$  kg から、結紮後  $15.1 \pm 6.9$  kg へと余り変動はみられなかった。

### B. 基礎血流量

同一犬における膵管単独結紮前の基礎血流量は、胃体部  $45.8 \pm 9.7$ , 前庭部  $53.8 \pm 17.0$  ml/min/100 g ( $M \pm S. D$ ) であり、結紮後のそれは胃体部  $41.4 \pm 16.7$ , 前庭部  $40.1 \pm 10.4$  ml/min/100 g と両部共に低下傾向がみられるものの有意差は認められなかった (図4)。

### C. ペンタガストリン負荷後の血流量

同一犬における結紮前の胃体部血流はガストリン負荷により  $45.8 \pm 9.7$  から  $48.3 \pm 9.4$  ml/min/100 g へと変動し、結紮後のそれは  $41.4 \pm 16.7$  から  $47.8 \pm 23.8$  へと結紮前同様に増加傾向がみられた。前庭部血流をみるに、結紮前  $53.8 \pm 17.0$  がガストリン負荷により  $60.5 \pm 18.0$  へと、また結紮後は  $40.1 \pm 10.4$  から  $48.7 \pm 14.4$  ml/min/100 g へと、それぞれ胃体部と同様、結紮前後共に増加傾向がみられた。(図4)

### D. 血流変動率

同一犬における膵管単独結紮前の胃体部、または前庭部の基礎血流量を各々100%として、ガストリン負荷後血流量、及び膵管結紮後3週目の基礎及びガストリン負荷後血流量の相対的変動率を求めた。その結果、胃体部ではガストリン負荷後  $112.8 \pm 36.4\%$  となり、膵

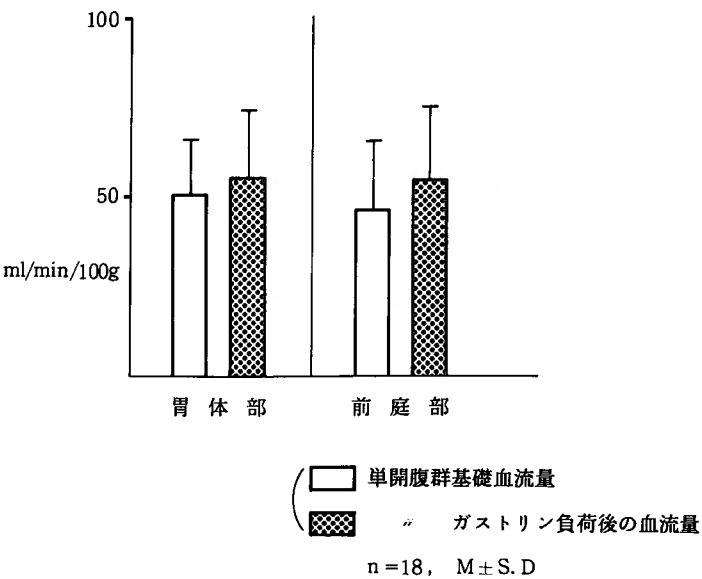


図3 単開腹群の胃粘膜血流量

管結紮後基礎血流量は $92.2 \pm 31.3\%$ ，ガストリン負荷にて $98.8 \pm 40.8\%$ となった．膵管結紮後，基礎血流量は低下傾向があるものの，ガストリン負荷に対する反応性については結紮前後において有意差はみられな

かった．前庭部をみるに，その基礎血流量を100%とするとガストリン負荷後 $119.0 \pm 27.6\%$ となり，膵管結紮後では基礎血流量 $69.0 \pm 24.4\%$ ，ガストリン負荷にて $99.7 \pm 53.5\%$ となった．このように，前庭部において

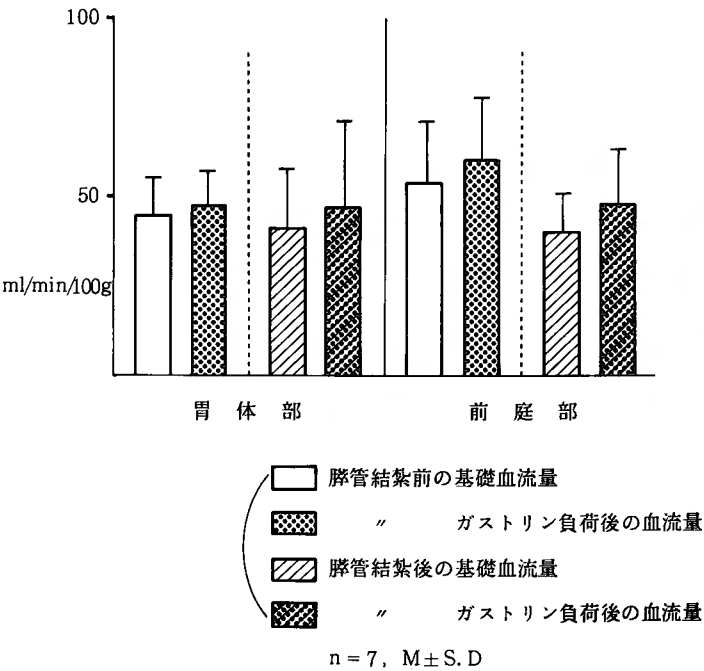


図4 膵管単独結紮群の胃粘膜血流量

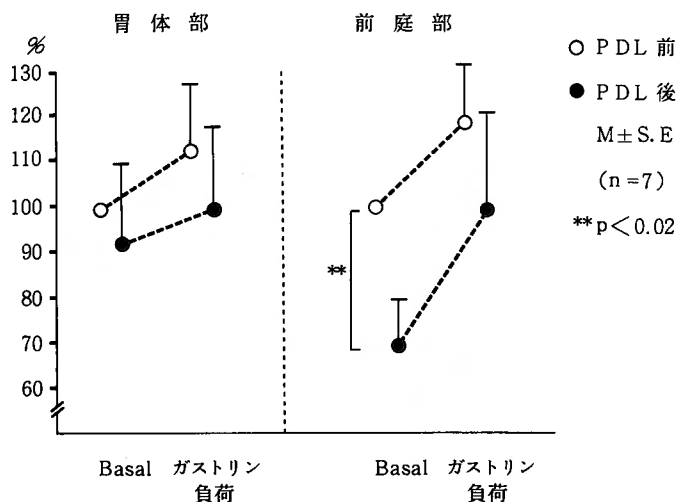


図5 臍管単独結紮群の胃粘膜血流変動率

は、臍管結紮後基礎血流量が有意の低下を示したが、ガストリンに対する反応性はよく保たれていた(図5)。

#### E. 大腿動脈圧

同一犬2例のみの測定ではあるが、結紮前後共に最高血圧 120 mmHg, 最低血圧 85 mmHg の間で変動なく維持されていた。

### 〔3〕 臍管胆管同時結紮群の粘膜血流動態その他

一水素ガスクリアランス式組織血流計による  
(n=7)

#### A. 体重

臍管胆管同時結紮前  $13.9 \pm 5.7$  kg から、結紮後  $11.2 \pm 4.2$  kg へと有意差はないものの低下傾向がみられた。

#### B. 基礎血流量

同一犬における臍管胆管同時結紮前の基礎血流量は、胃体部  $55.7 \pm 16.5$ , 前庭部  $48.7 \pm 18.6$  ml/min/100 g ( $M \pm S.D.$ ) であり、結紮後胃体部で  $37.2 \pm 15.5$ , 前庭部で  $33.1 \pm 8.1$  ml/min/100 g となり、両部共に低下傾向はみられるものの有意差は認められなかった(図6)。

#### C. ペンタガストリン負荷後の血流量

同一犬における結紮前のガストリン負荷による変化は、胃体部で  $55.7 \pm 16.5$  から  $61.8 \pm 23.5$  ml/min/100 g へ、結紮後は  $37.2 \pm 15.5$  から  $38.0 \pm 12.9$  となり、結紮後、胃体部血流はほとんど増加傾向がみられなかった。前庭部では結紮前  $48.7 \pm 18.6$  がガストリン負荷により、 $57.3 \pm 21.2$  へ、結紮後は  $33.1 \pm 8.1$  から  $36.2 \pm 8.9$  へとなり、胃体部同様結紮前に比べ反応の鈍化がみ

られた(図6)。

#### D. 血流変動率

臍管単独結紮と同様に同一犬における臍管胆管同時結紮前の胃体部または前庭部の基礎血流量を各々 100% としてガストリン負荷後及び臍管胆管同時結紮後の基礎及びガストリン負荷後の血流量の変動率を求めた。胃体部ではガストリン負荷後  $108.9 \pm 23.4\%$  となり、結紮後、基礎血流量は  $72.3 \pm 25.4\%$ , ガストリン負荷にて  $71.2 \pm 24.6\%$  となった。以上のように結紮後、基礎血流量、ガストリン負荷時の血流量共に結紮前の基礎血流量、ガストリン負荷時の血流量に対しそれぞれ有意の低下をみせた。ガストリン負荷時の血流反応も結紮後は低反応傾向がみられた。前庭部では、ガストリン負荷後、 $116.7 \pm 15.4\%$  となり、結紮後、基礎血流量は  $75.6 \pm 17.6\%$ , ガストリン負荷にて  $79.4 \pm 21.7\%$  となった。結紮後は胃体部と同様に基礎血流量、ガストリン負荷時の血流量共に結紮前の基礎血流量、ガストリン負荷時の血流量に対しそれぞれ有意の低下がみられた(図7)。

#### E. 大腿動脈圧

同一犬6例の測定で結紮前  $127.5 \pm 27.5/87.5 \pm 26.8$  mmHg から、結紮後  $97.1 \pm 29.8/58.6 \pm 17.5$  mmHg へと有意差はないものの低下傾向がみられた。

### 〔4〕 血清ガストリン値

#### A. 臍管単独結紮群 (n=6)

結紮前値  $44.2 \pm 24.2$  pg/ml から、結紮後  $27.7 \pm 16.1$  pg/ml となった。

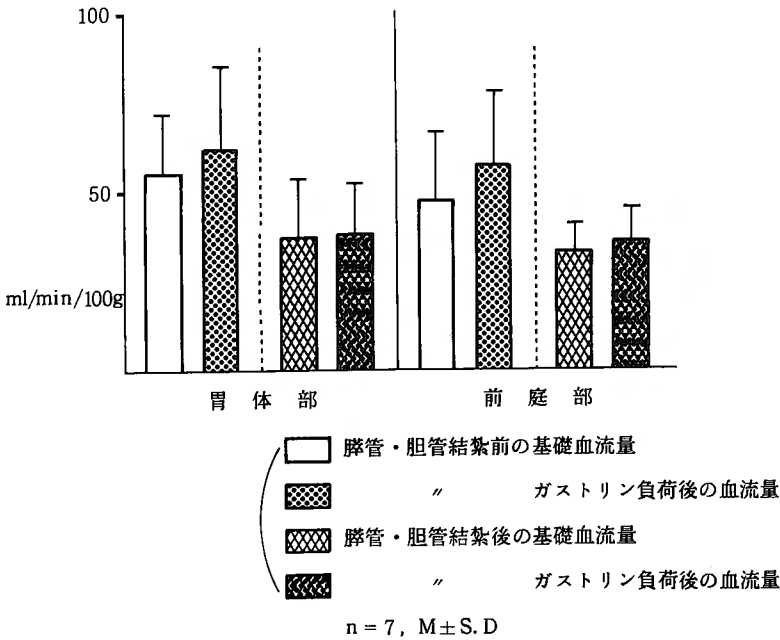


図6 膵管・胆管同時結紮群の胃粘膜血流量

B. 膵管胆管同時結紮群 (n=5)  
結紮前値  $33.7 \pm 18.3$  pg/ml, 結紮後  $32.2 \pm 4.6$  pg/ml であった。

膵管単独結紮群で結紮後低下傾向がみられるものの有意差は認められなかった。

〔5〕 血清ビリルビン値

膵管胆管同時結紮群 (n=4) についてのみ測定した。

結紮前値  $0.65 \pm 0.46$  mg/dl, 結紮後,  $2.50 \pm 1.25$  mg/ml へと有意の上昇を示した. ( $p < 0.02$ )

II ヒスタミン潰瘍作成実験

〔1〕 粘膜の肉眼所見 (図8)

A. 単開腹群 (n=3); 胃体部全体に軽度の発赤が認められるが、前庭部は胃体部とは境界を明瞭にして発赤がみられず、少量の溢血斑のみが小彎を中心にみら

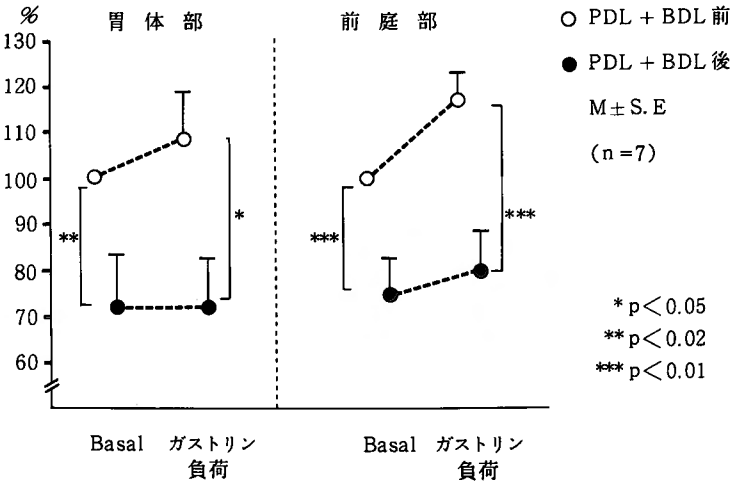


図7 膵管胆管同時結紮群の胃粘膜血流変動率

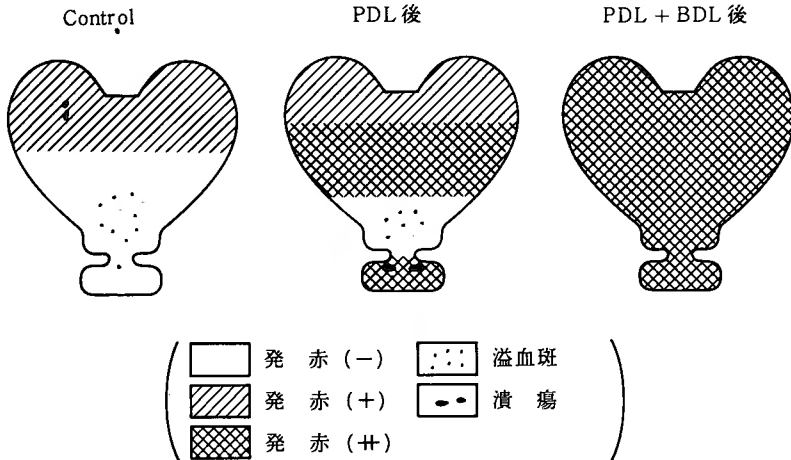


図8 ヒスタミン投与後の胃十二指腸粘膜の肉眼所見

れた。また一部で胃体部前壁に UII と思われる円形の潰瘍が2ヶ所認められた。十二指腸は全例全く変化がなかった。

B. 臍管単独結紮群 (n=3); 胃体前庭移行部及び十二指腸全体に単開腹群でみられた発赤よりも明らかに強い発赤があり、十二指腸の一部で kissing ulcer 様の2ヶの円形の潰瘍 (UI I ~ II) がみられた。胃体部の噴門付近全体は単開腹群と同様の発赤があり、前庭部の幽門輪付近には単開腹群と同様の溢血斑を認めた。

C. 臍管胆管同時結紮群 (n=3); 胃体部、前庭部、十二指腸全体に強い発赤があり、正常と思われる粘膜は見当たらなかった。しかし前2群の一部にみられたとき潰瘍、溢血斑は認められなかった。

「2」 粘膜の組織学的所見 (図9)

A. 単開腹群 (n=3); 胃体部粘膜の一部にびらん及びリンパ球浸潤がみられ、粘膜固有層で一部に浮腫、充血がみられるのみであった。前庭部、十二指腸にはほとんど変化を認めなかった。

B. 臍管単独結紮群 (n=3); 特に前庭部、十二指腸粘膜にびらん、リンパ球浸潤が著明にみられ、粘膜固有層においても線維化、浮腫が単開腹群に比して多く認められた。胃体部においては、リンパ球浸潤は単開腹群よりも多くみられたが、粘膜固有層の浮腫、充血はほぼ同程度であった。

C. 臍管胆管同時結紮群 (n=3); 胃十二指腸粘膜全体にびらん、リンパ球浸潤は、臍管単独結紮群と同様であるが、粘膜固有層の線維化及び浮腫は臍管単独結紮群に比して多数認められ、特に充血は全例明らかに著明であった。

|           |      | びらん  | 細胞浸潤 | 線維化 | 浮腫  | 充血   |
|-----------|------|------|------|-----|-----|------|
| Control   | 胃体   | -    | -~±  | -   | -~± | -~±  |
|           | 前庭   | -~+  | -    | -~± | -   | -    |
|           | 十二指腸 | -    | -    | -   | -   | -    |
| PDL 後     | 胃体   | -~+  | ±~+  | -~+ | -~± | -    |
|           | 前庭   | +~++ | ±~+  | -~+ | -~± | -    |
|           | 十二指腸 | +~++ | ++   | -~+ | -   | ±~+  |
| PDL+BDL 後 | 胃体   | ±~+  | ±~+  | -   | +   | +~++ |
|           | 前庭   | +    | +    | +   | -   | ±~++ |
|           | 十二指腸 | +    | ++   | -   | +   | +    |

図9 ヒスタミン投与後の胃十二指腸粘膜の組織所見

## 考 察

膵外分泌障害時に消化性潰瘍が好発することが一般的に論じられており、現に著者<sup>6)</sup>は臨床的に慢性膵炎、膵頭部癌患者に潰瘍の合併が多い事実を確認した。前編ではこの消化性潰瘍の発生機序を検索すべく、これから患者の胃酸分泌や血清ガストリン分泌動態を検討したところ、攻撃因子もさることながら防御因子側にも主要な原因のあることが示唆された。

従来、粘膜防御機転を観察する手段として各種の方法が提示されているが、本研究では粘膜の barrier、粘液産生能、エネルギー代謝などはじめとする粘膜防御因子と密に関連している粘膜血流動態をその検索指標に選んだ。そして膵疾患モデルとして膵外分泌障害犬、及び膵外分泌障害に胆汁分泌障害合併犬を作成し、その分泌障害前後で胃粘膜血流量が、如何に変動し、それが如何なる意味を持つかを検討した。

正常胃粘膜の血流は例えばアミノピリンクリアランスによる雑種成犬<sup>20,1,23,28,10,30)</sup>や猫<sup>24,5)</sup>を対象とした多くの報告がみられる。他にも  $^{131}\text{I}$ -Na<sup>27)</sup>,  $^{131}\text{I}$ -MAA<sup>9)</sup>, Carbonized microsphere<sup>15)</sup> を用いた報告や、その他電磁血流計、ドップラー法なども報ぜられている。

水素ガスクリアランス法を用いた胃粘膜血流として、Wilker<sup>31)</sup> は意識下の Rat 2匹を用いて測定しそれぞれ胃体部  $35.3 \pm 2.8$ ,  $34.8 \pm 4.5$  ml/min/100 g, 前庭部  $52.1 \pm 4.4$ ,  $51.7 \pm 3.0$  ml/min/100 g と述べており、Mackie 等は麻酔下の猫で測定し、噴門  $0.47 \pm 0.04$ , 幽門  $0.79 \pm 0.03$  ml/g/min であったと報告している。犬を用いたものとしては、Semb<sup>26)</sup>, 宮本<sup>18)</sup> 等があり、それぞれ麻酔下で胃体部  $0.84 \pm 0.29$ , 前庭部  $0.89 \pm 0.33$  ml/g/min, 胃体部  $47.3$ , 前庭部  $75.3$  ml/min/100 g であった。また内視鏡的水素ガスクリアランス法を用いて宮本<sup>19)</sup> 等は正常人の粘膜血流を測定し、胃体部  $60.5 \pm 13.5$ , 前庭部  $49.9 \pm 11.8$  ml/min/100 g と述べており、村上<sup>21)</sup> 等は胃体下部および前庭部で一部胃潰瘍患者を含めた正常人の血流量はそれぞれ  $59.8 \pm 11.4$ ,  $57.9 \pm 11.6$  ml/min/100 g であったと報告している。このように各報告者の実測値は微妙に異っているが、著者の麻酔下の単開腹犬での結果は、胃体部  $50.2 \pm 16.2$ , 前庭部  $47.1 \pm 18.6$  ml/min/100 g と両部に有意差を認めなかった。

以上の様に水素ガスクリアランス式組織血流計によれば胃粘膜そのものの血流を絶対値で求めることができ、しかも意識下、麻酔下如何をとわず、同時に複数

箇所の血流量を長時間に亘り繰り返し測定することができる。しかし本法はその原理からみてすくなくとも血流測定中は、血流が定常流であることが大前提であり、時々刻々と変化する最中の血流測定に応用することはできない。従って外因性に急速投与した薬物に対する血流反応をみるごとき場合には、そのまま本法でえられた測定値をあてはめるのは妥当ではない。かかる場合には臓器組織の血流変化を長時間に亘り連続的に測定しうる方法を併用して、まず目的とする薬物を投与した時の血流変動パターンを把えねばならない。そしてこの連続血流変動曲線より、反応がピークに達しそのまま定常流を保つ時間帯を吟味し、あらためてその時間帯内で水素ガスクリアランス式による測定法を適用して数値として算出するのが本筋である。

Gibb<sup>3)</sup>, 萩原<sup>4)</sup> により開発改良された交差熱電対式組織血流計は、この点血流量を実測値として把えるには適さないが、血流変化によって惹起される組織の温度変化を通じて、血流変動を連続的に記録することができる。そこで著者はまず外因性ガストリンに対する粘膜血流変動をこの交差熱電対式組織血流計で把握することを企図した。その結果ベンタガストリン  $4\mu\text{g/kg}$  を30分間かけて等速度で末梢静脈内に注入しながら、その注入前後の胃粘膜血流変動を観察したところ、全身麻酔下の単開腹犬では、胃体部粘膜、前庭部粘膜ともに注入開始後、直ちに徐々に増加しはじめそして注入開始後ほぼ3～4分で血流はピークに達し、そこでこのピークがプラトーの状態で数分つづいたあと徐々に血流は減少していくパターンを確認することができた。すなわち、かかるガストリン負荷に対する最大血流反応を数値として正しく捉えるためには、血流がピークに達したままの状態で定常流となっているガストリン注入開始後5～8分間の時間帯を狙って、水素ガスクリアランス式血流計による血流測定をするのが理にかなっていると結論した。従ってガストリン負荷後の血流量測定はすべて上記時間内に施行することにしたのである。

さて前編での臨床例の観察では慢性膵炎22例中上部消化管に潰瘍またはピランを共存したものは5例、膵癌52例中のそれでも5例で、あわせて74例中10例、13.5%に粘膜潰瘍の共存をみたことは既述した。これに潰瘍既往歴のあるものも含めるとその共存率は両者あわせて24%にもものぼることも指摘した。一方実験的にも膵管結紮後や胆管結紮後に上部消化管粘膜損傷を発生したとの報告は少なくない。これら損傷機転をめ

より、各観点からの研究が、反復施行され現在に至っているが、粘膜血行動態面から系統的に追究したものは極めて乏しい。そこでまず著者は、雑種成犬を用いて脾外分泌障害を作成し、前述したように2種類の組織血流計を駆使して、胃粘膜各部の基礎血流及びガストリンに対する血流反応を検索した。その結果、脾管結紮単独では結紮後3週間に至るも粘膜基礎血流の絶対値に関しては、犬による個体差が大きいためか、結紮前後で何ら有意差を認めなかった。ところがこれを相対的変動率に換算すると、前庭部粘膜において結紮後に基礎血流量の有意な低下が確認された。さらにこの状態に胃酸分泌亢進を付加した場合の血流変動パターンをみるべくペンタガストリンを負荷したが、このペンタガストリンを負荷したあとの血流増加反応は、脾管結紮前後で胃体部、前庭部共に何らかの有意差もみいだせなかった。粘膜の基礎血流量が変化してもガストリンに対する血流反応は保たれていたわけである。

本実験で脾管結紮により前庭部の基礎血流量のみが低下した原因としては、想像の域を出ず、脾液途絶による十二指腸内のpH低下とか脂肪吸収障害などを介して消化管ホルモン分泌変動がもたらされ、胃液分泌異常などともあいまって粘膜血流に何らかの作用が及んだのかもしれない。また脾管内圧亢進などに基因する神経反射因子によるものか、脾炎など直接胃壁への炎症波及によるものか、ラ島を含めて障害脾から遊出されたなんらかの血管作動性物質もからんでいるのかいずれも不明であり、さらに胃体部と前庭部との血管構築上の相連なども一因ではないかと推測するのみである。真辺<sup>10)</sup>も家兎を用いて脾管結紮を施行して全脾液分泌を途絶したところ、1週間後には前庭部の粘膜血流は有意の低下がもたらされ、そしてこの血流低下は結紮後、2ヶ月半に至るもなお存続する傾向が示された。それに比し胃体部粘膜血流はむしろ増加傾向にあるのが印象的であり、家兎では脾管結紮後胃液分泌亢進と前庭部の阻血とが共存して粘膜損傷へと進展していく可能性が示唆された。

脾頭部癌を想定した脾管結紮に胆管結紮を合併したモデルでは、脾管結紮犬と同様に胃粘膜血流の絶対値に関しては、有意差を認めなかったが、その相対的変動率は脾管単独結紮犬に比して顕著であった。すなわち、胃体部粘膜も前庭部粘膜も基礎血流量、ガストリン負荷時の血流反応共に有意の低下が認められた。

胆汁分泌単独障害時の胃酸分泌に関しては、Menguy<sup>17)</sup>、金山<sup>12)</sup>の報告があり、胃酸分泌は亢進すると

述べている。もし胃酸分泌と胃粘膜血流が正の相関をすると考えるならば、著者の実験モデルにおいては、胃酸分泌亢進はなく、むしろ低下していたと想定される。実際にMadden<sup>14)</sup>等やNahrwold<sup>22)</sup>等のラット、犬のbiliary diversionの実験では、胃酸分泌は低下したと報告されている。本実験モデル犬において胃体部、前庭部の基礎血流量、ガストリン負荷時の血流量が、結紮後低下した原因についても脾外分泌障害と胆汁分泌障害の共存が、体液性機序または迷走神経性機序を介して胃の血管系に特異的に影響を及ぼしたものか、また肝障害による代謝障害とか全身的栄養障害とかが胃粘膜の血行を非特異的に抑制したものなのかいずれも確認されてはいない。林<sup>8)</sup>等は雑種成犬の脾管結紮後、9頭中2頭に胃粘膜に多発性びらんが発生したと報告しているが、本実験では脾管単独結紮後も脾管胆管同時結紮後も共に、防御因子としての血流の低下はみられたものの著明な潰瘍の発生が認められなかった。そこで胃粘膜血流量の低下が、胃粘膜病変発生に如何なる役割をはたしているかを観察する為に、更に攻撃因子である酸分泌の亢進を付加すべく、ヒスタミンの投与を上記脾管、胆管結紮に追加した。

ヒスタミン潰瘍作成に関しては、1940年Code & Varco等が初めて成功しており、同学派のHay<sup>7)</sup>の実験を参考にし、著者もヒスタミン2塩酸塩5mg/kg連日筋注法を採用した。伏屋<sup>2)</sup>、楊<sup>32)</sup>はヒスタミンによる潰瘍には、ヒスタミンの直接作用と塩酸分泌亢進による間接作用があり、直接作用による潰瘍は非壁細胞領域には少なく、間接作用によるそれは非壁細胞領域に多いと述べている。本実験でも単開腹群においては壁細胞領域にヒスタミンの直接作用と思われる軽い発赤がみられたが、非壁細胞領域には少量の溢血斑のみであり、塩酸を介した間接作用による影響はほとんどみられなかった。しかし脾管単独結紮群、脾管胆管同時結紮群においては、非壁細胞領域にびらんが多発した。このびらんが好発した非壁細胞領域とは、とりもなおさず粘膜血流低下部であり胃粘膜血流障害がその部の粘膜病変発生の背景に大きな要因をなすことが確認された。玉田<sup>29)</sup>は実験的セロトニン潰瘍において、その潰瘍の主因は胃酸ではなく、血行障害であることを指摘しており、斎藤<sup>25)</sup>は犬を用いたヒスタミン潰瘍で胃の動静脈を結紮した症例に潰瘍が好発することから、血流等の防御因子の低下が潰瘍発生の大きな要因をめていると述べている。北川<sup>13)</sup>、亀山<sup>14)</sup>もラットを使ったストレス潰瘍の実験で粘膜血流障害等の防御

因子の低下が大であると報告している。本実験では膵管結紮、膵管胆管同時結紮のみでは著明な粘膜病変が發生していないことから、血流を含めた防御因子の低下のみでは潰瘍發生はなく、その防御因子の低下した状態に、何らかの刺激が加わって酸分泌の亢進が加味され、はじめて著明な潰瘍が形成されるに至るものと推定される。逆に言い換えれば、高酸でなくても、何らかの原因で酸の亢進が起る状態に血流低下に代表される局所粘膜循環不全が背景にあれば、粘膜損傷へと急速に進展していくものと結論することができる。

## 結 論

膵外分泌疾患やそれに黄疸を伴う症例などにおける上部消化管粘膜損傷機序を、主として防御因子側から検討すべく、雑種成犬を用いて膵液単独流出障害または膵液胆汁同時流出障害下の胃粘膜血行動態変動を検索し、併せてヒスタミン潰瘍作成を試みた。なお胃粘膜血流測定には交叉熱電対式組織血流計と水素ガスクリアランス式組織血流計とを併用して、胃体部と前庭部2ヶ所の基礎血流量とガストリン刺激に対する血流反応を同時に観察し、その血行動態の変動推移を同一犬で追跡した。

その結果以下の知見を得た。

- 1) 膵管単独結紮犬では、結紮後3週間で前庭部基礎血流量は有意の低下を示した。しかし胃体部基礎血流量及びガストリン負荷による血流増加反応には有意の変化がみられなかった。
- 2) 膵管胆管同時結紮犬では、結紮後3週間で胃体部、前庭部基礎血流量は有意の低下を示し、またガストリン負荷による血流増加反応も胃体部、前庭部共に結紮後有意に低下した。
- 3) 膵管単独結紮または膵管胆管同時結紮のみでは胃粘膜病変はみられなかったが、それにヒスタミンを負荷することにより粘膜血流低下部位にはほぼ一致して肉眼的および組織学的に粘膜病変が認められた。
- 4) 膵外分泌、胆汁分泌障害時の潰瘍發生の原因として、酸の存在が必須条件ではあるが、防御因子である粘膜血流の低下が背景として大きな要因を占めていると推測された。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った戸部隆吉教授に深甚なる感謝の意を表しますと共に、直接御指導、御鞭撻を頂いた鈴木 徹助教授に深謝致します。又終始実験に御協力頂いた嶋 廣一先生、河野 保先生に感謝致します。

## 参 考 文 献

- 1) Cowley DJ, Code CF, Fiasse R: Gastric mucosal blood flow during secretory inhibition by pentapeptide and gastrone. *Gastroenterology* **56**: 659-655, 1969.
- 2) 伏屋 惇: ヒスタミン潰瘍の發生部位に関する実験的研究. *東京慈恵会医誌* **74**: 256-279, 1959.
- 3) Gibbs FA: A thermoelectric blood flow recorder in form of a needle. *Proc Soc Exp Biol Med* **31**: 141-147, 1933.
- 4) 萩原弥四郎: 交叉熱電対法による諸種器管血流量の測定. *最新医学* **22**: 284-285, 1967.
- 5) Harper AA, Reed JD, Smy JR: Gastric blood flow in anesthetized cats. *J Physiol* **194**: 795-807, 1968.
- 6) 橋田修平: 障害時の胃粘膜損傷機序に関する臨床的ならびに実験的研究—第1編: 脾疾患々者における検討—. *日外宝* (印刷中).
- 7) Hay LJ, Varco RL, Code CF, et al: The experimental production of gastric and duodenal ulcers in laboratory animals by the intramuscular injection of histamine in beewax. *Surg Gyn Obst* **75**: 170-180, 1942.
- 8) 林 哲朗, 関根 毅, 他: 膵管結紮の胃酸分泌に及ぼす影響についての実験的研究. *日消誌* **75**: 980-989, 1978.
- 9) 平木 潔, 浅野健夫: 胃の血流と胃液分泌. *日本臨床* **28**: 98-102, 1970.
- 10) Jacobson ED, Linford RH, Grossman MI: Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technic. *J Clin Invest* **45**: 1-13, 1966.
- 11) 亀山仁一, 佐々木 徹, 宮川英喜, 他: 急性胃粘膜病変—閉塞性黄疸時における急性潰瘍についての実験的及び臨床的研究—. *日消外会誌* **15**: 1641-1645, 1982.
- 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並びに実験的研究. *日外会誌* **74**: 133-147, 1973.
- 13) Kitagawa H, Fujiwara M, Osumi Y: Effects of waterimmersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow. *Gastroenterology* **77**: 298-302, 1979.
- 14) Madden RJ, Ramsburg HH, Hundley JM: A critical study of the shay rat. *Gastroenterology* **18**: 119-127, 1951.
- 15) 真辺忠夫, 鈴木 徹, 本庄一夫: 肝硬変症時の胃潰瘍發生機序—胃血行動態よりの検討. *日消会誌* **74**: 40-51, 1979.
- 16) 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. 3. 脾病変における胃粘膜血流変動. *日外宝* **51**: 923-931, 1982.
- 17) Menguy R: Pathogenesis of Mann-Williamson ulcer, III, Effect of excluding pancreatic on

- biliary secretions from the intestine on gastric secretion and liver function. *Surgery* **54**: 495-502, 1963.
- 18) 宮本二郎, 高瀬靖広, 竹島 徹, 他: 内視鏡を応用した胃粘膜下組織血流量の測定. *Gastroenterological Endoscopy* **22**: 353-364, 1980.
- 19) 宮本二郎, 高瀬靖広, 竹島 徹, 他: 胃潰瘍患者における胃血行動態. *Gastroenterological Endoscopy* **23**: 781-791, 1981.
- 20) Moody FG: Gastric blood flow and acid secretion during direct intraarterial histamine administration. *Gastroenterology* **52**: 216-224, 1967.
- 21) Murakami M, Moriga M, Miyake T, et al: Contact electrode method in hydrogen gas clearance technique: A new method for determination of regional gastric mucosal blood flow in animals and humans. *Gastroenterology* **82**: 457-467, 1982.
- 22) Nahrwold DL, Grossmann MI: Effect of exclusion of bile from the intestine on gastric secretion. *Gastroenterology* **52**: 667-669, 1967.
- 23) 中村欣一: 胃血流量に関する実験的研究. *信州医誌* **18**: 95-122, 1969.
- 24) Reed JD, Saunders DJ: Splanchnic nerve inhibition of gastric acid secretion and mucosal blood flow in anesthetized cats. *J Physiol* **219**: 555-570, 1971.
- 25) 斎藤禎量: 実験的胃潰瘍の発生に対する血行障害の意義. *日消病誌* **66**: 574-584, 1969.
- 26) Semb BKH: Gastric flow measured with hydrogen clearance technique. *Scand J Gastroent* **14**: 641-646, 1979.
- 27) 清水正洋: ラジオアイソトープによる胃血行動態の実験的研究. *東京医大誌* **26**: 79-92, 1968.
- 28) Swan KG, Jacobson ED: Gastric blood flow and secretion in conscious dogs. *Am J Physiol* **212**(4): 891-896, 1967.
- 29) 玉田得三郎: 実験的胃潰瘍に関する研究. *横浜医学* **22**: 97-110, 1971.
- 30) Varro V: Effect of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists on blood flow and secretion of the resting and stimulated stomach. *Materia Medica Polona* **1**: 3-6, 1981.
- 31) Wilken BJ, Turner MD, Hunt DG, et al: Factors affecting gastric blood flow in the unanesthetized rat. *Surg Forum* **19**: 284-286, 1968.
- 32) 楊 明: ヒスタミン連続注射の胃分泌, 胃粘膜, 壁細胞及び壁細胞糸粒体に及ぼす影響. *東京慈恵会医誌* **70**: 486-511, 1955.