

拘束ストレス下、総胆管結紮ラット胃嚢内各種電解質の
濃度及び net flux の変動：
測定値の解析と法則性

岐阜大学医学部第2外科（指導：坂田一記教授）

大橋 広文，野々村 修，伊藤 善朗，国枝 篤郎，坂田 一記

〔原稿受付：昭和59年5月26日〕

Changes in Concentration and Net Flux of Electrolytes in
Solutions Instilled into the Stomach of Jaundiced
Rats under Restraint Stress:
Existence of an Autoregulation

HIROFUMI OHASHI, OSAMU NONOMURA, YOSHIAKI ITO,
TOKURO KUNIEDA and KAZUKI SAKATA

Second Department of Surgery, Gifu University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. KAZUKI SAKATA)

1) The test solution was instilled into the pylorus- and cardia-ligated stomachs of Control (intact rat), Group A (jaundiced rats, undergoing ligation of the common bile duct 1 week previously) and Group B (jaundiced rats, undergoing ligation of the common bile duct 3 weeks previously) for 1-hour period. Eight milliliters of the test solution were instilled into the stomach, and immediately after the instillation, 3 milliliters of the fluid were aspirated from the stomach (sample 1). After lapse of 1-hour test period, the fluid was gently aspirated until the stomach was collapsed (sample 2). Sample 1 and sample 2 were served for quantitative analysis of hydrogen, sodium, potassium, and chloride ions concentration. Under restraint, the test for 1-hour period was serially repeated 5 times.

2) The rats were randomly divided into three test groups (one test group consisted of Control, Group A and Group B). The first group, saline-instilled rats, received the saline solution containing 154 mEq/liter sodium, and 154 mEq/liter chloride. The second group, saline-instilled rats with administration of cimetidine, received the saline solution and intraperitoneal administration of cimetidine 25 mg/kg at 30 minutes before starting the first test. The third group, acid-

Key words: Net flux, Hollander's hypothesis, Cimetidine, Jaundice, Stress ulcer.

索引語：胃液，電解質，シメチジン，黄疸，ストレス潰瘍。

Present address: Second Department of Surgery, Gifu University School of Medicine, Tsukasa-Machi 40, Gifu, 500, Japan.

instilled rats, received the acid solution containing 80 mEq/liter hydrogen ion, 40 mEq/liter sodium, 15 mEq/liter potassium, and 135 mEq/liter chloride.

3) Irrespectively of instillation of the saline solution or instillation of the acid solution, of presence or absence of jaundice, and of administration or none of cimetidine, it was found in all but one test periods that the sum of net gain of cations (H^+ , Na^+ , K^+) was almost equivalent to net gain of anion (Cl^-).

4) On the basis of Hollander's two component hypothesis, an autoregulatory system, which kept the net ion output "cations minus anion" in the parietal component at an almost equivalent level to the net ion output "anion minus cations" in the nonparietal component, was supposed to be acting in the rat stomach under restraint.

結 言

現在まで次のような諸点, すなわち, 1) cimetidine は H^+ 分泌を著明に抑制するが, その際 H^+ 以外の胃液内電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^- 等) がどのように変動するか, 2) 黄疸時の胃液内各電解質の変動, 3) 酸性液を胃内に注入, ストレス潰瘍を誘発した際の胃液内各電解質の変動についての発表は少ない。

今回, 著者らは無処置および総胆管結紮ラットの胃囊内各電解度の濃度, net flux の変動を, 生理食塩水注入時 (cimetidine 投与時, および非投与時), 又は, 酸性液注入時測定し, 変動相互間に働く何らかの法則性を求めて解析を試みた。

実 験 方 法

1) 総胆管結紮ラット作製法

体重 200-250 g の Wistar 系雄性ラットを使用した。ether 麻酔下に, 総胆管を large pancreatic duct と great pancreatic duct の間で2重結紮切断した後, 1週間又は3週間飼育した。

無処置正常ラット (以後 Control と記す), 総胆管結紮後1週ラット (以後 Group A と記す), 総胆管結紮後3週ラット (以後 Group B と記す) の尾静脈より血液を採取し, Bilirubinometer Cat 10200 (American Optical Corporation: U. S. A.) を用いて血清ビリルビン値を測定した。

2) 胃液内電解質濃度, および net flux 測定法

Control, Group A, Group B に24時間水分のみ与え絶食とした後, ether 麻酔下に幽門輪より約 1.5 cm 肝門側の十二指腸非腸間膜側に切開を加え, ここよりポリエチレンチューブ (外径 3 mm, 内径 2 mm) を胃内

へ挿入し, 幽門輪を結紮, チューブを固定した。次いで, 手術用顕微鏡下に迷走神経幹2本を食道より剝離, 食道のみをその最下端部で結紮し胃囊を作製した。

胃囊作製後, ether 麻酔下にラットを Bollman ケージに収容した。実験測定開始は麻酔から充分覚醒し, Bollman ケージ内で体動を認めるようになってから行った。

試験液として, Skillman ら⁷⁾, 及び大江ら⁴⁾ の報告を参照として, 2種類を使用した。I 液: 生理食塩水 (Na^+ 154 mEq/l, Cl^- 154 mEq/l を含む) と II 液: 酸性液 (H^+ 80 mEq/l, Na^+ 40 mEq/l, K^+ 15 mEq/l, Cl^- 135 mEq/l を含む) で, I 液, II 液とも volume rate を算出するための標識物質として, phenolsulfonphthalein (PSP) 40 mg/l を加え, II 液には mannitol 38 mM/l を加え, I 液と等浸透圧に補正した。

ポリエチレンチューブの開放端より試験液 8 ml を注射器にて, 胃囊内へ注入し混和した。この時, チューブ内に残留する試験液も空気 1-1.5 ml とともに送りこみ, 正確に 8 ml の試験液が胃囊内に注入されるようにした。胃囊内で充分混和後, 試験液 3 ml を採取し, sample 1 とした。この後ポリエチレンチューブを閉鎖し, 残り 5 ml を胃囊内に留置した。

sample 1 採取後, 1時間 Bollman ケージによる拘束を負荷した後, 全量吸引採取し, sample 2 とした。この測定は各ラットにつき連続5回5時間行なった。

I 液注入群は2つに分け, 一方には Bollman ケージによる拘束30分前に, histamine H_2 receptor に対する specific antagonist である cimetidine (Smith Kline & French Labs) 25 mg/kg を腹腔内投与し, cimetidine の作用を検討した。この投与量の有効性に関してはすでに報告した⁶⁾。

Table 1. Calculation of volume changes and net ion fluxes in the saline, or acid solution instilled into stomach of rats.

$$V_{\text{net}} = V_2 - V_1 ; V_1 = V_0 \cdot \frac{\text{PSP}_0}{\text{PSP}_1}, V_2 = V_1 \cdot \frac{\text{PSP}_1}{\text{PSP}_2} = V_0 \cdot \frac{\text{PSP}_0}{\text{PSP}_2}$$

$$F_{\text{net}} = V_2 \cdot I_2 - V_1 \cdot I_1$$

V_{net} : net flux of volume (ml/hr)

F_{net} : net flux of solute ($\mu\text{Eq/hr}$)

V_0 : initially instilled volume (5 ml)

V_1 : calculated volume in stomach at start of examination (ml)

V_2 : calculated volume in stomach at finish of examination (ml)

PSP_0 : PSP concentration in initially instilled fluid ($\mu\text{g/ml}$)

PSP_1 : PSP concentration in sample 1 ($\mu\text{g/ml}$)

PSP_2 : PSP concentration in sample 2 ($\mu\text{g/ml}$)

I_1 : ion concentration in sample 1 ($\mu\text{Eq/ml}$)

I_2 : ion concentration in sample 2 ($\mu\text{Eq/ml}$)

各実験終了時、Prussian blue 生体染色法⁹⁾により潰瘍発生の有無を検索した。発生した潰瘍は「相対潰瘍長¹⁰⁾」として表示した。

採取した sample は2500回転、10分間遠心分離し、その上清を計測に使用した。

PSP 濃度測定は 1/10N NaOH 溶液を加えて赤色に呈色させて後、Spectrophotometer 100-30 (日立製作所：東京) により行った。H⁺ 濃度 (酸度) の測定には日立一堀場 pH メーター F-5 型及びフラット型複合電極 (#6210-05Y) を用いて、1/50N NaOH 溶液で滴定し、pH7 まで中和するのに要した NaOH 溶液の量より算出した。Na⁺, K⁺ の濃度は Flame Photometer 205D (日立製作所：東京) で、Cl⁻ の濃度は Chloride Counter CL-3 (平沼製作所：東京) で測定した。

volume 及び各種電解質の net flux は sample 1, sample 2 の PSP 及び各種電解質の濃度から Skillman ら¹¹⁾ の方法に準じて、Table 1 の計算式から算出した。

以上得られた測定値は Mean $\pm$ SE で表示し、有意差検定は Student's t-test を使用した。

実験結果

1) 総胆管結紮後の血清総ビリルビン値

Control 1.97 $\pm$ 0.08 mg/dl, Group A 6.55 $\pm$ 0.38 mg/dl, Group B 7.02 $\pm$ 0.49 mg/dl であった。Group A, Group B の値は Control の値に比し有意の上昇を示した (p<0.005)。

2) 胃液内各種電解質濃度の測定結果

i) I 液注入時 (Table 2)

各拘束時間毎の各電解質濃度について sample 1 と sample 2 を比較すると Control, Group A, Group B とも、sample 2 において H⁺, K⁺ 濃度は上昇し、Na⁺ 濃度は軽度の低下がみられた。Cl⁻ 濃度はほとんど変化がみられなかった。

ii) I 液注入, および cimetidine 投与時 (Table 3)
cimetidine 投与により, sample 1, sample 2 の H⁺ 濃度の絶対値の低下がみられたが, sample 2 で上昇する傾向は変らなかった。Na⁺, K⁺, Cl⁻ の濃度に関しては cimetidine 投与により影響を受けなかった。

iii) II 液注入時 (Table 4)

各拘束時間毎の各電解質濃度について sample 1 と sample 2 を比較すると Control, Group A, Group B とも、sample 2 において H⁺, K⁺ 濃度の低下, Na⁺ 濃度の上昇がみられたが, Cl⁻ 濃度の変化はほとんどみられなかった。

iv) 胃液内各種電解質濃度の相互関係

Hirschowitz¹²⁾, 及び Makhlof ら¹³⁾ が指摘する cations 濃度の合計と anion 濃度間の連関性: (H⁺+Na⁺+K⁺) $\div$ Cl⁻ が各計測時毎, sample 1, sample 2 毎に認められるかどうかを, Student's t test (対応のある場合) により検定したところ, I 液注入時, 30の検定の内29に, I 液注入, 及び cimetidine 投与時, 30の検定の内25に有意の連関性が認められた。しかし, II 液注入時は30の検定の内25に有意の連関性が認められなかった。

Table 2. Ion concentration changes (Mean±SE) in the saline solution instilled into the stomach of rats under restraint.

		No. of rats	1 hr		2 hr		3 hr		4 hr		5 hr	
			sample 1	sample 2	sample 1	sample 2	sample 1	sample 2	sample 1	sample 2	sample 1	sample 2
H ⁺ mEq/l	Control	5	1.40±0.30	5.72±1.12	1.32±0.30	5.12±0.71	1.28±0.19	4.92±0.89	1.24±0.25	5.72±0.69	1.44±0.21	5.52±0.95
	Group A	5	1.48±0.48	5.32±2.46	1.04±0.37	3.76±1.52	0.96±0.38	3.52±1.36	0.92±0.29	3.52±1.11	0.96±0.25	3.24±1.05
	Group B	5	1.24±0.20	4.88±0.42	1.04±0.10	4.64±0.38	1.16±0.07	4.16±0.44	1.00±0.00	4.08±0.52	1.00±0.06	4.72±1.00
Na ⁺ mEq/l	Control	5	149.46±1.69	143.82±1.41	149.46±1.63	145.76±1.85	151.00±1.19	147.04±1.90	151.32±1.71	149.40±1.28	151.06±1.58	148.58±0.66
	Group A	5	148.22±1.25	145.76±1.09	148.96±0.80	146.80±1.69	149.18±1.28	148.04±1.01	151.12±1.67	149.24±0.88	150.64±1.69	149.16±1.51
	Group B	5	147.30±1.03	144.82±1.74	148.54±1.23	147.50±0.89	148.98±1.28	147.30±0.89	148.62±1.58	148.32±1.18	148.90±1.43	146.82±1.65
K ⁺ mEq/l	Control	5	0.19±0.04	0.82±0.33	0.11±0.03	0.48±0.14	0.05±0.02	0.31±0.06	0.10±0.02	0.32±0.09	0.10±0.03	0.25±0.05
	Group A	5	0.30±0.04	0.76±0.17	0.13±0.03	0.41±0.07	0.09±0.01	0.30±0.05	0.07±0.01	0.29±0.05	0.07±0.01	0.26±0.05
	Group B	5	0.26±0.12	0.81±0.23	0.09±0.03	0.35±0.08	0.08±0.02	0.25±0.07	0.06±0.03	0.19±0.05	0.01±0.05	0.20±0.06
Cl ⁻ mEq/l	Control	5	152.46±1.52	152.20±1.66	152.88±1.74	151.94±1.51	152.08±1.99	147.40±2.28	153.94±1.61	152.80±0.59	152.54±1.09	152.70±0.67
	Group A	5	153.22±0.93	152.48±1.83	152.70±1.06	152.84±0.98	152.88±0.90	150.82±0.77	153.26±1.03	153.24±1.62	153.24±0.60	151.50±1.54
	Group B	5	151.26±0.66	154.66±0.98	151.62±0.41	151.52±0.74	152.20±0.91	154.50±0.48	153.58±0.59	154.94±0.78	153.50±0.47	156.26±0.85

Control: intact rats. Group A: jaundiced rats, undergoing ligation of the common bile duct 1 week previously. Group B: jaundiced rats, undergoing ligation of the common bile duct 3 weeks previously. Under restraint, the test for 1-hour period was serially repeated 5 times on each rat. Cumulative stress was increased with lapse of hours.

Table 3. Ion concentration changes (Mean±SE) in the saline solution instilled into the stomach of rats under restraint. Cimetidine 25 mg/kg was administered intraperitoneally at 30 minutes before starting the first test.

		No. of rats	1 hr		2 hr		3 hr		4 hr		5 hr	
			sample 1	sample 2	sample 1	sample 2	sample 1	sample 2	sample 1	sample 2	sample 1	sample 2
H ⁺ mEq/l	Control	5	0.60±0.06	2.04±0.32	0.72±0.12	2.20±0.26	0.64±0.04	2.36±0.17	0.72±0.08	2.36±0.26	0.64±0.04	2.32±0.42
	Group A	5	1.24±0.15	3.76±0.37	1.08±0.45	2.76±0.50	1.00±0.14	2.48±0.38	0.84±0.07	2.20±0.39	0.72±0.10	1.96±0.45
	Group B	5	0.80±0.14	2.44±0.37	0.68±0.08	2.20±0.40	0.60±0.13	2.04±0.40	0.56±0.10	2.20±0.40	0.60±0.09	2.12±0.32
Na ⁺ mEq/l	Control	5	152.42±0.89	149.16±0.84	151.48±0.96	150.06±0.78	152.06±0.65	149.16±0.42	152.24±0.50	151.74±1.10	152.66±0.66	150.90±0.76
	Group A	5	150.62±1.58	151.12±2.04	151.70±1.08	151.52±1.71	153.62±1.40	151.42±1.20	151.14±1.82	150.80±1.73	150.82±1.57	149.92±1.53
	Group B	5	150.42±1.82	146.48±2.33	150.18±1.82	148.76±2.56	152.16±1.41	148.08±1.63	151.08±1.73	149.76±1.89	151.44±0.88	149.80±2.11
K ⁺ mEq/l	Control	5	0.18±0.03	0.46±0.11	0.11±0.03	0.43±0.17	0.10±0.03	0.38±0.14	0.13±0.11	0.26±0.07	0.07±0.01	0.21±0.04
	Group A	5	0.23±0.03	0.53±0.08	0.07±0.03	0.23±0.04	0.06±0.03	0.19±0.06	0.08±0.02	0.24±0.04	0.05±0.01	0.25±0.05
	Group B	5	0.58±0.20	1.13±0.33	0.22±0.10	0.54±0.15	0.10±0.01	0.33±0.05	0.09±0.02	0.26±0.04	0.07±0.02	0.27±0.05
Cl ⁻ mEq/l	Control	5	149.66±0.30	149.88±0.56	149.98±0.67	150.18±0.84	150.74±0.65	150.86±0.62	151.86±0.69	152.24±0.71	151.60±0.73	151.02±0.59
	Group A	5	151.16±1.58	151.42±1.40	149.54±1.32	150.44±0.49	151.10±1.52	151.70±1.27	153.38±0.92	152.74±1.29	152.26±1.53	149.92±1.21
	Group B	5	149.54±0.44	148.18±1.70	149.86±0.67	149.52±1.21	150.62±0.80	149.38±1.27	150.22±1.40	150.56±1.31	150.16±1.11	150.76±0.80

Table 4. Ion concentration changes (Mean±SE) in the acid solution instilled into the stomach of rats under restraint.

		No. of rats	1 hr		2 hr		3 hr		4 hr		5 hr	
			sample 1	sample 2	sample 1	sample 2	sample 1	sample 2	sample 1	sample 2	sample 1	sample 2
H ⁺ mEq/l	Control	8	77.13±1.11	71.75±1.19	84.75±1.19	81.13±1.06	88.88±0.74	85.63±0.91	87.88±1.30	82.63±1.46	87.13±1.14	84.88±1.08
	Group A	8	77.88±1.62	71.75±2.01	86.00±1.56	82.88±1.08	87.88±0.69	84.13±1.46	86.25±1.06	84.13±1.88	86.25±1.08	86.13±1.63
	Group B	5	76.00±1.30	71.00±2.76	86.60±1.03	80.20±3.12	91.20±0.58	85.00±2.55	89.60±2.73	86.00±2.35	89.60±2.38	87.20±1.50
Na ⁺ mEq/l	Control	8	46.88±0.89	54.23±1.43	39.25±0.50	43.04±0.79	38.55±0.38	40.91±0.52	37.89±0.27	40.68±0.39	37.90±0.32	40.54±0.46
	Group A	8	45.14±0.93	54.09±1.49	39.31±0.39	44.49±1.67	38.51±0.29	41.20±0.48	38.10±0.21	40.90±0.27	38.35±0.31	40.64±0.33
	Group B	5	49.60±1.17	56.72±3.82	39.76±0.24	44.42±1.67	38.48±0.21	42.20±0.99	38.12±0.14	41.14±0.85	38.16±0.27	41.22±0.73
K ⁺ mEq/l	Control	8	13.20±0.10	11.30±0.25	13.92±0.08	12.43±0.16	14.23±0.13	12.54±0.15	14.08±0.09	12.65±0.15	14.11±0.12	12.57±0.14
	Group A	8	13.20±0.09	11.23±0.19	13.91±0.09	12.36±0.16	14.07±0.11	12.41±0.11	14.02±0.07	12.40±0.13	14.12±0.12	12.53±0.15
	Group B	5	13.16±0.28	11.88±0.46	14.15±0.17	12.64±0.29	14.14±0.21	12.78±0.21	14.08±0.20	12.59±0.23	14.10±0.16	12.55±0.29
Cl ⁻ mEq/l	Control	8	133.99±0.81	131.89±0.84	132.64±0.95	132.08±1.06	132.28±1.00	130.16±0.54	131.74±0.47	129.99±0.46	132.05±0.50	130.60±0.93
	Group A	8	132.60±0.66	132.59±0.99	132.15±0.85	131.19±0.81	132.06±0.75	130.94±0.78	131.96±0.68	131.03±0.81	130.73±0.92	129.99±0.88
	Group B	5	133.68±0.49	134.20±0.84	133.24±0.49	130.88±1.03	133.38±0.76	131.62±0.83	132.92±0.85	131.16±0.37	133.52±0.82	131.96±0.44

Table 5. Net ion fluxes and volume rate changes (Mean±SE) in the saline solution instilled into the stomach of rats under restraint.

		No. of rats	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr
H ⁺ μEq/hr	Control	5	35.65± 9.53	26.15± 4.38	24.51± 5.68	29.99± 3.32	26.13± 5.30
	Group A	5	41.90±26.15	20.68± 9.62	19.31± 7.86	18.69± 7.01	14.46± 5.38
	Group B	5	35.53± 4.61	26.69± 2.91	19.89± 2.68	20.76± 3.24	23.95± 6.77
Na ⁺ μEq/hr	Control	5	98.55±60.14	49.03±39.97	42.77±40.22	35.70±28.16	-14.86±25.78
	Group A	5	244.16±68.21	90.12±46.68	125.35±41.35	51.45±19.25	-32.76±15.58
	Group B	5	259.56±58.96	70.81±18.54	7.80±19.81	37.45±12.70	-16.77±13.67
K ⁺ μEq/hr	Control	5	4.17± 1.73	2.25± 0.53	1.60± 0.32	1.42± 0.42	0.99± 0.25
	Group A	5	4.35± 1.27	1.87± 0.28	1.50± 0.26	1.46± 0.35	1.16± 0.23
	Group B	5	5.30± 1.38	1.99± 0.35	1.23± 0.42	0.86± 0.24	1.21± 0.25
Cl ⁻ μEq/hr	Control	5	142.15±63.57	67.06±42.08	36.67±43.23	45.49±34.64	1.47±26.33
	Group A	5	273.81±92.23	108.14±45.76	121.63±48.51	64.63±21.50	-34.04±19.84
	Group B	5	311.06±44.85	79.13±12.35	33.24±23.36	56.54±18.44	13.68±14.65
Volume rate ml/hr	Control	5	0.92± 0.38	0.48± 2.24	0.44± 0.25	0.33± 0.17	0.004± 0.13
	Group A	5	1.80± 0.54	0.70± 0.27	0.89± 0.30	0.42± 0.13	- 0.15± 0.11
	Group B	5	1.86± 0.35	0.53± 0.09	0.12± 0.13	0.31± 0.07	0.02± 0.08

すなわち I 液注入時は cimetidine 投与の有無にかかわらずなく、(H⁺+Na⁺+K⁺)÷Cl⁻ の相互関係が成立するが、II 液注入時は成立しなかった。

3) 胃液内各種電解質 net flux の測定結果 (Table 5, 6, 7)

i) net H⁺ flux

I 液注入時、拘束ストレス下での net H⁺ flux は軽度の経時的低下傾向を認めたが、Control, Group A, Group B の間には有意の差を認めなかった。

I 液注入、及び cimetidine 投与時、H⁺ 分泌抑制が

Table 6. Net ion fluxes and volume rate changes (Mean±SE) in the saline solution instilled into the stomach of rats under restraint. Cimetidine 25 mg/kg was administered intraperitoneally at 30 minutes before starting the first test.

		No. of rats	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr
H ⁺ μEq/hr	Control	5	12.36± 2.34	10.19± 1.02	11.21± 0.89	10.69± 1.32	10.47± 2.50
	Group A	5	23.02± 3.04	12.43± 2.89	9.99± 2.09	9.10± 2.22	7.83± 2.36
	Group B	5	13.97± 2.59	11.12± 2.51	10.03± 2.34	11.15± 2.43	9.96± 1.66
Na ⁺ μEq/hr	Control	5	165.92±25.23	45.63±29.40	22.69±24.74	30.90±13.26	- 1.89± 6.24
	Group A	5	202.33±48.53	57.96±21.13	11.21±19.98	40.97± 7.16	- 3.91±16.90
	Group B	5	110.92±23.85	63.61±22.21	32.29±17.62	37.16±15.85	19.10±15.99
K ⁺ μEq/hr	Control	5	2.45± 0.71	2.14± 0.92	1.79± 0.72	0.82± 0.27	0.87± 0.15
	Group A	5	2.98± 0.65	1.21± 0.17	0.86± 0.32	1.11± 0.33	1.23± 0.27
	Group B	5	4.84± 1.28	2.39± 0.64	1.59± 0.32	1.18± 0.18	1.29± 0.29
Cl ⁻ μEq/hr	Control	5	188.83±24.29	55.94±27.22	41.56±21.21	36.04±10.37	5.93±12.98
	Group A	5	199.82±53.40	64.51±23.53	29.17±24.76	39.93±11.99	-12.67±21.75
	Group B	5	130.29±27.16	70.70±22.34	51.52±26.74	48.74±19.85	32.91±16.38
Volume rate ml/hr	Control	5	1.26± 0.14	0.36± 0.15	0.27± 0.16	0.22± 0.08	0.06± 0.04
	Group A	5	1.31± 0.58	0.39± 0.12	0.17± 0.15	0.29± 0.06	0.01± 0.11
	Group B	5	0.94± 0.14	0.49± 0.14	0.40± 0.13	0.31± 0.10	0.19± 0.07

Table 7. Net ion fluxes and volume rate changes (Mean±SE) in the acid solution instilled into the stomach of rats under restraint.

		No. of rats	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr
H^+ $\mu Eq/hr$	Control	8	43.15±12.06	6.06±7.06	-12.98±10.48	-9.87±8.88	-1.22±8.64
	Group A	8	53.04±11.94	17.87±15.02	16.79±13.83	-0.21±8.60	9.66±11.98
	Group B	5	22.50±27.50	-4.02±8.75	-20.79±18.40	-0.75±24.51	1.78±6.86
Na^+ $\mu Eq/hr$	Control	8	113.86±13.87	39.86±5.38	18.10±5.24	27.17±4.46	21.79±3.42
	Group A	8	135.97±20.48	52.63±13.30	36.06±8.79	23.85±4.90	19.48±1.89
	Group B	5	107.36±54.73	51.78±19.42	31.90±12.73	28.84±5.45	25.76±5.79
K^+ $\mu Eq/hr$	Control	8	-0.86±1.82	-5.23±1.40	-9.59±2.11	-5.36±2.03	-7.47±1.11
	Group A	8	1.84±3.07	-4.08±2.08	-4.02±3.04	-7.90±1.33	-8.07±0.59
	Group B	5	0.37±3.23	-3.63±1.82	-5.86±1.84	-5.84±1.12	-7.13±1.09
Cl^- $\mu Eq/hr$	Control	8	133.21±19.45	43.36±15.01	-1.92±13.03	23.08±12.75	9.97±13.90
	Group A	8	179.98±28.83	53.03±15.03	57.48±30.28	15.45±12.87	12.28±10.83
	Group B	5	121.36±69.10	48.22±30.97	16.66±19.12	22.57±17.74	14.46±18.22
Volume rate ml/hr	Control	8	1.12±0.14	0.36±0.09	0.08±0.12	0.26±0.09	0.14±0.07
	Group A	8	1.36±0.22	0.46±0.13	0.49±0.21	0.17±0.10	0.14±0.05
	Group B	5	0.86±0.46	0.48±0.19	0.21±0.16	0.25±0.13	0.18±0.12

みられ、拘束後1時間で、Control 65.3%, Group A 45.1%, Group B 60.7%, 拘束後5時間で、それぞれ 59.9%, 45.9%, 58.4%であった。

Ⅱ液注入時、Control は拘束後3時間で、Group A は4時間で、Group B は2時間で H^+ の吸収を認めた。

ii) net Na^+ flux

試験液の種類、cimetidine 投与の有無にかかわらず、Control、Group A、Group B とも同様に、 Na^+ の分泌は拘束1時間に比し、2時間以後著明な減少が認められた。

iii) net K^+ flux

I液注入時とⅡ液注入時との間に著明な差を認めたが、Control、Group A、Group B の間に有意の差を認めず、I液注入時、cimetidine 投与による影響も認めなかった。

iv) net Cl^- flux

試験液の種類、cimetidine 投与の有無にかかわらず、Control、Group A、Group B とも同様に、 Cl^- の分泌は拘束1時間に比し、2時間以後著明な減少が認められた。

v) net volume flux

試験液の種類、cimetidine 投与の有無にかかわらず、Control、Group A、Group B とも同様に、経時的減

少を認めた。

vi) 胃液内各種電解質 net flux の相互関係

試験液の種類、cimetidine 投与の有無にかかわらず、Control、Group A、Group B とも同様に、 Na^+ 、 Cl^- の分泌は拘束1時間に比し、2時間以後著明な減少が認められた。各群とも各計測時毎の各電解質の net flux の個々の値には変動がみられたが、各ラットにつき、計測時間毎に cations (H^+ 、 Na^+ 、 K^+) の net flux の合計を算出し、それぞれの対をなす anion (Cl^-) の net flux と比較したところ、近似性が認められた。従って、各群、各計測時毎の cations (H^+ 、 Na^+ 、 K^+) の net flux の合計の Mean±SE、anion (Cl^-) の net flux の Mean±SE を別々に算出し、この両者間の連関性を Student's t test (対応のある場合) により検定した。Table 8 に示す如く、各計測時間毎に有意の連関性が経時的に認められた (I液注入、Control、3時間のみ連関性が認められなかった)。

4) 実験終了時に発生するストレス潰瘍

実験終了時、I液使用の場合、cimetidine 投与の有無にかかわらず、潰瘍発生は認めなかった。Ⅱ液使用の場合、Control 6.75±1.47 mm、Group A 7.63±1.85 mm、Group B 5.20±1.43 mm の相対潰瘍長を示すストレス潰瘍 (U1-1 であるが慣行上潰瘍と呼ぶ) が腺胃

Table 8. Relationships between the sum of net gain of cations (H^+ , Na^+ , K^+) and net gain of anion (Cl^-).

			1 hr		2 hr		3 hr		4 hr		5 hr	
			Mean $\pm$ SE μ Eq/hr	P	Mean $\pm$ SE μ Eq/hr	P	Mean $\pm$ SE μ Eq/hr	P	Mean $\pm$ SE μ Eq/hr	P	Mean $\pm$ SE μ Eq/hr	P
Use of Saline Solution	Control	Cations	138.37 $\pm$ 64.61	0.7 < P < 0.8	77.42 $\pm$ 42.83	0.5 < P < 0.6	68.88 $\pm$ 43.52	0.02 < P < 0.05	67.11 $\pm$ 27.06	0.4 < P < 0.5	12.25 $\pm$ 28.11	0.4 < P < 0.5
		Anion	142.15 $\pm$ 63.57		67.06 $\pm$ 42.08		36.67 $\pm$ 43.23		45.49 $\pm$ 34.64		1.47 $\pm$ 26.33	
	Group A	Cations	290.41 $\pm$ 91.07	0.3 < P < 0.4	112.66 $\pm$ 49.64	0.7 < P < 0.8	146.15 $\pm$ 42.87	0.1 < P < 0.2	71.60 $\pm$ 24.23	0.4 < P < 0.5	-17.14 $\pm$ 16.21	0.2 < P < 0.3
		Anion	273.81 $\pm$ 92.23		108.14 $\pm$ 45.76		121.63 $\pm$ 48.51		64.63 $\pm$ 21.50		-34.04 $\pm$ 19.84	
	Group B	Cations	300.39 $\pm$ 62.38	0.6 < P < 0.7	99.49 $\pm$ 21.17	0.2 < P < 0.3	28.91 $\pm$ 19.11	0.4 < P < 0.5	59.07 $\pm$ 12.50	0.7 < P < 0.8	8.39 $\pm$ 19.55	0.5 < P < 0.6
		Anion	311.06 $\pm$ 44.85		79.13 $\pm$ 12.35		33.24 $\pm$ 23.36		56.54 $\pm$ 18.44		13.68 $\pm$ 14.65	
Use of Saline Solution + Administration of Cimetidine	Control	Cations	180.73 $\pm$ 24.53	0.4 < P < 0.5	57.95 $\pm$ 28.75	0.7 < P < 0.8	35.68 $\pm$ 23.88	0.5 < P < 0.6	42.41 $\pm$ 12.87	0.5 < P < 0.6	9.44 $\pm$ 6.34	0.6 < P < 0.7
		Anion	188.83 $\pm$ 24.29		55.94 $\pm$ 27.22		41.56 $\pm$ 21.21		36.04 $\pm$ 10.37		5.93 $\pm$ 12.98	
	Group A	Cations	228.32 $\pm$ 49.53	0.2 < P < 0.3	71.59 $\pm$ 22.33	0.3 < P < 0.4	22.06 $\pm$ 19.73	0.5 < P < 0.6	51.18 $\pm$ 6.89	0.1 < P < 0.2	5.14 $\pm$ 17.79	0.06 < P < 0.1
		Anion	199.82 $\pm$ 53.40		64.51 $\pm$ 23.53		29.17 $\pm$ 24.76		39.93 $\pm$ 11.99		-12.67 $\pm$ 21.75	
	Group B	Cations	129.72 $\pm$ 23.95	0.9 < P	77.13 $\pm$ 24.49	0.5 < P < 0.6	43.91 $\pm$ 19.52	0.5 < P < 0.6	49.49 $\pm$ 17.28	0.9 < P	30.35 $\pm$ 16.60	0.9 < P
		Anion	130.29 $\pm$ 27.16		70.70 $\pm$ 22.34		51.52 $\pm$ 26.74		48.74 $\pm$ 19.85		32.91 $\pm$ 16.38	
Use of Acid Solution	Control	Cations	156.14 $\pm$ 22.72	0.1 < P < 0.2	40.69 $\pm$ 11.22	0.7 < P < 0.8	-4.48 $\pm$ 16.37	0.7 < P < 0.8	11.94 $\pm$ 14.01	0.2 < P < 0.3	13.10 $\pm$ 11.01	0.7 < P < 0.8
		Anion	133.21 $\pm$ 19.45		43.36 $\pm$ 15.01		-1.92 $\pm$ 13.03		23.08 $\pm$ 12.75		9.97 $\pm$ 13.90	
	Group A	Cations	190.85 $\pm$ 30.52	0.5 < P < 0.6	66.41 $\pm$ 26.28	0.4 < P < 0.5	48.84 $\pm$ 24.30	0.4 < P < 0.5	15.74 $\pm$ 12.00	0.9 < P	21.07 $\pm$ 13.40	0.3 < P < 0.4
		Anion	179.96 $\pm$ 28.83		55.03 $\pm$ 15.03		57.48 $\pm$ 30.28		15.45 $\pm$ 12.87		12.28 $\pm$ 10.83	
	Group B	Cations	130.23 $\pm$ 62.18	0.6 < P < 0.7	44.14 $\pm$ 15.48	0.8 < P < 0.9	5.25 $\pm$ 29.14	0.5 < P < 0.6	22.25 $\pm$ 28.70	0.9 < P	20.40 $\pm$ 11.23	0.6 < P < 0.7
		Anion	121.36 $\pm$ 69.10		48.22 $\pm$ 30.97		16.66 $\pm$ 19.12		22.57 $\pm$ 17.74		14.46 $\pm$ 18.22	

The significance of the difference between mean of the sum of net gain of cations and mean of net gain of anion was estimated by the paired t-test. The level of significance was given by P. The values larger than 0.05 were considered not significant; namely, probability of agreement was high.

部に発生した。各群間に有意の差を認めなかった。

考 案

Table 8 で示した如く、各計測時間当り、cations (H^+ , Na^+ , K^+) の net flux の合計と anion (Cl^-) の net flux の間に有意の経時的連関性が認められた。

この連関性を Table 1 の計算式に従って展開すると

$$(H_2^+ + Na_2^+ + K_2^+)V_2$$

$$-(H_1^+ + Na_1^+ + K_1^+)V_1 \div Cl_2^-V_2 - Cl_1^-V_1$$

$$(H_2^+ + Na_2^+ + K_2^+ - Cl_2^-)V_2$$

$$\div (H_1^+ + Na_1^+ + K_1^+ - Cl_1^-)V_1$$

(H_1^+ , Na_1^+ , K_1^+ , Cl_1^- , H_2^+ , Na_2^+ , K_2^+ , Cl_2^- は sample 1, 2 中の各イオン濃度を表わす) の関係が成立することを示す。

総 cations-output と anion-output の差が sample 1 と sample 2 ではほぼ等しいことは、ラット胃囊内電解質の cations (H^+ + Na^+ + K^+) output と anion (Cl^-) output の間には autoregulation が期待される何らかの法則性があり、注入液の種類 (I 液: 生理食塩水, II 液: 酸性液)、潰瘍発生の有無、黄疸の有無、cimetidine 投与の有無には影響されないことが示唆された。

Table 9 は measured volume rate, Hollander's two

component hypothesis^{2,3)} にもとづいて計算した calculated volume rate を示す。45 の計算値の内 42 に測定値に対する近似性が認められた。

measured volume rate と calculated volume rate の間にはほぼ近似性が認められたことから、著者らの実験結果を Hollander's two component hypothesis^{2,3)} に従って説明し、法則性をみいだそうと試みた。

H_o , K_p , Cl_p は parietal component における各イオン濃度, Na_o , K_{np} , Cl_{np} , b は nonparietal component における各イオン及び bicarbonate の濃度, v は total volume flow, k は nonparietal volume flow, ($v-k$) は parietal volume flow, $[]$ は specimen のイオン濃度を表わすと規定すると,

$$\text{Acid output: } [H]v = H_o(v-k) - bk \quad (\text{equation-1})$$

$$\text{Sodium output: } [Na]v = Na_o k \quad (\text{equation-2})$$

$$\text{Potassium output} = [K]v = K_p(v-k) + K_{np}k \quad (\text{equation-3})$$

$$\text{Chloride output} = [Cl]v = Cl_p(v-k) + Cl_{np}k \quad (\text{equation-4})$$

となる。

Table 8 で示した経時的連関性は,

$$[H]v + [Na]v + [K]v \div [Cl]v$$

Table 9. Relationships between measured volume rate and calculated volume rate.

			1 hr		2 hr		3 hr		4 hr		5 hr	
			Mean±SE ml/hr	P	Mean±SE ml/hr	P	Mean±SE ml/hr	P	Mean±SE ml/hr	P	Mean±SE ml/hr	P
Use of Saline Solution	Control	Mea. vol.	0.92±0.38	0.7<P<0.8	0.48±2.24	0.6<P<0.7	0.44±0.25	0.8<P<0.9	0.33±0.17	0.3<P<0.4	0.004±0.13	0.8<P<0.9
		Cal. vol.	0.98±0.49		0.54±0.33		0.48±0.33		0.46±0.17		0.05±0.22	
	Group A	Mea. vol.	1.80±0.54	0.05<P<0.1	0.70±0.27	0.7<P<0.8	0.89±0.30	0.1<P<0.2	0.42±0.13	0.3<P<0.4	-0.15±0.11	0.7<P<0.8
		Cal. vol.	2.15±0.67		0.82±0.38		1.09±0.33		0.51±0.17		-0.16±0.12	
	Group B	Mea. vol.	1.86±0.35	0.05<P<0.1	0.53±0.09	0.1<P<0.2	0.12±0.13	0.1<P<0.2	0.31±0.07	0.01<P<0.02	0.02±0.08	0.5<P<0.6
		Cal. vol.	2.22±0.48		0.71±0.16		0.18±0.15		0.42±0.09		0.02±0.14	
Use of Saline Solution + Administration of Cimetidine	Control	Mea. vol.	1.26±0.14	0.8<P<0.9	0.36±0.15	0.5<P<0.6	0.27±0.16	0.6<P<0.7	0.22±0.08	0.1<P<0.2	0.06±0.04	0.6<P<0.7
		Cal. vol.	1.36±0.20		0.42±0.22		0.24±0.19		0.31±0.10		0.05±0.05	
	Group A	Mea. vol.	1.31±0.58	0.02<P<0.05	0.39±0.12	0.4<P<0.5	0.17±0.15	0.3<P<0.4	0.29±0.06	0.02<P<0.05	0.01±0.11	0.8<P<0.9
		Cal. vol.	1.70±0.38		0.52±0.17		0.14±0.16		0.37±0.06		0.02±0.14	
	Group B	Mea. vol.	0.94±0.14	0.9<P	0.49±0.14	0.4<P<0.5	0.40±0.13	0.2<P<0.3	0.31±0.10	0.6<P<0.7	0.19±0.07	0.9<P
		Cal. vol.	0.94±0.19		0.56±0.18		0.31±0.15		0.36±0.13		0.21±0.13	
Use of Acid Solution	Control	Mea. vol.	1.12±0.14	0.6<P<0.7	0.36±0.09	0.8<P<0.9	0.08±0.12	0.6<P<0.7	0.26±0.09	0.05<P<0.1	0.14±0.07	0.7<P<0.8
		Cal. vol.	1.15±0.15		0.35±0.07		0.06±0.10		0.15±0.09		0.16±0.07	
	Group A	Mea. vol.	1.36±0.22	0.6<P<0.7	0.46±0.13	0.5<P<0.6	0.49±0.21	0.2<P<0.3	0.17±0.10	0.7<P<0.8	0.14±0.05	0.2<P<0.3
		Cal. vol.	1.38±0.20		0.52±0.17		0.38±0.15		0.18±0.08		0.21±0.08	
	Group B	Mea. vol.	0.86±0.46	0.4<P<0.5	0.48±0.19	0.3<P<0.4	0.21±0.16	0.3<P<0.4	0.25±0.13	0.6<P<0.7	0.18±0.12	0.6<P<0.7
		Cal. vol.	0.97±0.57		0.38±0.11		0.12±0.19		0.22±0.18		0.21±0.08	

Mea. vol.: measured volume rate. Cal. vol.: calculated volume rate.
The significance of the difference between mean of measured volume rate and mean of calculated volume rate was estimated by the paired t-test.

で表わされる。

これに equation-1, 2, 3, 4 を代入すると、
$$H_o(v-k)-bk+Na_o k+K_p(v-k)$$
$$+K_{np}k \div Cl_p(v-k)+Cl_{np}k$$
$$(H_o+K_p-Cl_p)(v-k) \div (Cl_{np}+b-Na_o-K_{np})k$$
となった。

parietal の (cation-aion) output の値は nonparietal の (anion-cation) output の値にほぼ等しい関係式が導きだされた。

ストレス潰瘍発生の誘因となり得る黄疸、及びストレス潰瘍発生を抑制する cimetidine 投与の有無、注入液の種類 (Ⅰ液：生理食塩水、Ⅱ液：酸性液)、及び潰瘍発生の有無にかかわらず、parietal の (cation-anion) output の値を nonparietal の (anion-cation) output の値にほぼ等しくする autoregulation の法則が働いているものと推定された。

Hirschowitz¹⁾、及び Makhlof ら³⁾ が指摘する胃液内各種解質濃度の相互関係： $[H]+[Na]+[K] \div [Cl]$ が著者らの実験結果では、Ⅰ液 (生理食塩水) 使用によるストレス潰瘍発生を来さない場合は認められたが、Ⅱ液 (酸性液) 使用によるストレス潰瘍発生の場合は認められなかった。

上述した法則性の基本をなす

$$[H]v+[Na]v+[K]v \div [Cl]v$$

を考えてみる時、著者らの実験系では、各時間当り net flux の計測はそれぞれ独立したものであった。拘束開始後時間が経過する程、各群ラットに対する拘束ストレスが増す、non-steady-state secretion の計測をしていることになり、各時間当り net flux の v の値は一定なので、理論上は $[H]+[Na]+[K] \div [Cl]$ の関係が成立した。

Hirschowitz¹⁾、Makhlof ら³⁾ の測定では潰瘍発生を認めていないか、又はすでに潰瘍をもっている患者を使用しているが、著者らは潰瘍発生過程の胃液内電解質濃度を測定している点がこの差異をもたらしたと考えられた。

潰瘍発生過程においては、粘膜関門の破綻が生じ、net flux 全体としての法則性 (homeostasis の確立) は認められるが、この法則性の部分をなす胃液内電解質濃度の相互関係はみられなくなったと考えられた。

結 語

ストレス潰瘍発生の誘因となり得る黄疸、ストレス潰瘍発生を抑制する cimetidine 投与の有無、ラット胃囊内注入液の種類 (Ⅰ液：生理食塩水、Ⅱ液：酸性液)、及びストレス潰瘍発生の有無にかかわらず、

parietal の (cation-anion) output の値を nonparietal の (anion-cation) output の値にほぼ等しくする auto-regulation の法則が働いているものと推定された。

本論文の要旨は、第23回日本消化器外科学会総会（宇部市，1984年）において報告した。

文 献

- 1) Hirschowitz BI: Electrolytes in human gastric secretion. Observation and a theory. *Am J Dig Dis (New Series)* **6**: 199-228, 1961.
- 2) Hollander F: Factors which reduce gastric acidity. *Am J Dig Dis* **5**: 364-372, 1938.
- 3) Makhoul GM, MacManus JPA, et al: A quantitative statement of the two-component hypothesis of gastric secretion. *Gastroenterology* **51**: 149-171, 1966.
- 4) 大江慶治, 横矢 仁, 他: 水素イオンの back diffusion と消化性潰瘍 第1報. 実験潰瘍における水素イオンの back diffusion と胃粘膜ペプシノーゲンの変動について. *内科宝函*. **25**: 289-300, 1978.
- 5) 大橋広文, 土屋十次, 他: ストレス実験潰瘍モデルに対する cimetidine の作用. *日消外会誌*. **14**: 1576-1582, 1981.
- 6) Robert A, Nezamis JE: Histopathology of steroid-induced ulcer. *Arch Path* **77**: 407-423, 1964.
- 7) 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.