

神経原性ストレス潰瘍の実験的研究 —実験的クモ膜下出血ラットにおける観察—

岐阜大学医学部第2外科

坂田 一記, 伊藤 善朗, 野々村 修, 大橋 広文, 国枝 篤郎

〔原稿受付：昭和59年4月28日〕

Experimental Study on Neurogenic Stress Ulceration —Observations in Rats with Experimental Subarachnoid Hemorrhage

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

Second Department of Surgery, Gifu University School of Medicine

Experimental subarachnoid hemorrhage (SAH) was produced in rats by injecting 0.2 ml of arterial blood of litter mates into the cisterna magna. When a stress, consisting of restraint plus water-immersion for 3 hours, was added to the rats 3 days after SAH, significantly more marked gastric ulceration (gastric mucosal lesion) was found to occur, as compared with that in non-SAH rats. Using this rat's model, investigation on mechanism of the stress ulceration and on its counteraction was performed. Rats weighing 200 to 230 g were used in Experiment I and those weighing 250 to 300 g were used in Experiment II.

In Experiment I, gastric stress ulceration of a significantly higher value in relative ulcer length (RUL) was found in SAH rats than in non-SAH rats. Administration of cimetidine, atropine or barbiturate, as well as vagotomy or sympathectomy, was useful for its prevention. In SAH rats, gastric mucosal blood flow (MBF) was markedly reduced by water-immersion stress. In them acid output was increased during simple restraint, but reduced under water-immersion stress, although the ratio of acid output to MBF remained high in the latter condition. An extreme reduction in gastric emptying rate was also observed during stress in SAH rats. Effects of various counteracting measures on these phenomena were observed.

In Experiment II, it was found that RUL values on stressing were reduced both in SAH and non-SAH rats by unilateral coagulation of the anterior hypothalamus. Unilateral coagulation of the posterior hypothalamic nucleus tended to reduce RUL value on stressing only in

Key Words: Stress ulcer, Subarachnoid hemorrhage, Gastric mucosal blood flow, Hypothalamus, Barbiturate.

索引語：ストレス潰瘍，クモ膜下出血，胃粘膜血流量，視床下部，バルビツール剤。

Present address: Second Department of Surgery, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasamachi, Gifu City 500, Japan.

non-SAH rats. Unilateral coagulation of the ventromedial hypothalamic nucleus markedly increased RUL value on stressing in non-SAH rats. Observations were made also on gastric acid output, MBF and emptying rate during stress in rats with hypothalamic lesions.

In the present rat's model, it was considered that the anterior hypothalamus (a supposed parasympathetic center) and the posterior hypothalamus (a supposed sympathetic center) became hyperreactive sequentially or simultaneously due to SAH, and, triggered by stress, an increase in gastric aggressive factors and a decrease in defensive factors resulted in marked gastric ulceration.

It was suggested that, together with such counteracting measures as cimetidine administration and vagotomy, sedative treatment might be effective for preventing stress ulcers in a certain cases of SAH.

I. 緒 言

クモ膜下出血症例、とくにその開頭術後に、往々上部消化管出血を来たしうることが知られている^{1,2)}。かかる合併症の発来機構と対策解明の一環として筆者らはラットを用いて実験的検討を行い、実験的クモ膜下出血 (SAH) のラットでは軽度拘束水浸ストレス負荷により正常ラットに比して著明な胃粘膜病変 (以下慣習上²⁾ 胃潰瘍と呼ぶ) を発来することを報告し、その防止に barbiturate, diazepam, cimetidine などの投与や vagotomy (迷切) が有効であることをすでに発表した²³⁾。本論文ではこの実験モデルを中心にストレス潰瘍の発来機構および防止法に関するその後の検討結果について報告したい。

II. 対象および方法

実験 I では体重 200~230 g の雄 Wistar ラットを用いた。実験的 SAH は既報²³⁾に準拠して同胞ラットより得た動脈血 0.2 ml をエーテル麻酔下に大槽内に注入することにより作成した。血液注入 2 日後より 24 時間水のみ与えて絶食とし、Bollman cage に収容して 20°C の水中に胸骨中部まで 3 時間水浸することによりストレスを加えた。胃液採取実験ではストレス負荷 12 時間前にエーテル麻酔下に開腹、経十二指腸的に胃管挿入留置し、絶飲水・生理食塩水皮下注により水補給を行った。胃粘膜血流量 (MBF) は水素クリアランス法により行い、あらかじめエーテル麻酔下に開腹、胃体前壁粘膜内に白金電極を挿入留置して閉腹し、ついで Bollman cage に収容して血流測定をセットし、麻酔覚醒後ストレスを負荷した。胃排出率測定は直径

2 mm の glass beads 50 コを胃内へ経口挿入し、ストレス負荷 3 時間後剖検により胃排出率を算定した。使用薬剤はストレス開始 30 分前に投与した。両側幹迷切、外科的交感神経切除¹⁵⁾はストレス開始 12 時間前に、エーテル麻酔、手術顕微鏡下に行った。ストレス負荷により発生した胃潰瘍 (UI-I) は Prussian blue 法²⁰⁾により生体染色し、各潰瘍の縦軸長の総和 (mm) を相対潰瘍長 (RUL) として表示した。

実験 II では定位脳手術施行の都合上体重 250~300 g と大きい雄ラットを用いた。エーテル麻酔下に右視床下部諸核に直径 0.3 mm の同心円電極を刺入し、双極的に直流凝固した。脳破壊部位は Nissl 染色連続切片標本により Pellegrino ら¹⁷⁾の脳アトラスを参照して同定し、目標核ないし部位の大部分が破壊され、しかも周囲組織の破壊が比較的少いものを適正例とし、不適当例は実験例より除外した。実験的 SAH は実験 I と同様で作成した。SAH 作成 2 日後より 24 時間絶食させ、実験 I と同様 3 時間の拘束水浸ストレスを加えた。脳破壊と SAH 作成との間隔は 4 日間、SAH 非合併例での脳破壊とストレス負荷の間隔は 7 日間とした。胃分泌、MBF、胃排出率は実験 I と同方法にて行い、測定時期は脳破壊 7 日後または SAH 3 日後とした。ただしこれらの検討は脳破壊 SAH ラットでは侵襲過大となるため行わなかった。また両側性視床下部核破壊も同じ理由で行わなかった。RUL の測定は実験 I と同方法にて行った。

実験結果は平均値 (M) ± 標準誤差 (SE) で表示し、有意差検定は Student's t test によった。

III. 結 果

A. 実験 I

相対潰瘍長は SAH 群では 20.1 mm と正常群の 4.6 mm に比して有意に大きく、これは胃の水準、末梢自律神経の水準における阻止法としての cimetidine・atropine 投与や、迷切・交感神経切除のみならず、中枢の水準における阻止法である barbiturate 投与によっても軽減されている (表 1)。

ストレス負荷前後の MBF の変化をみると、ストレス開始直後に SAH 群では 15.8 ± 2.4 ml/100 g/min と極端な低下を示し、交感神経の過反応性が示唆された。barbiturate を投与すると、ストレス負荷による血流減少がほとんどみられないのみならず、ストレス後の血流絶対値も 103.5 ± 17.3 ml/100 g/min と大きかった。良好な MBF による逆拡散した酸の clearance³⁾ すなわち胃防御因子の維持が示唆された。交感神経切除のみならず、迷切や atropine 投与によってもストレスによる MBF 減少が軽減されているのは、その機序は必ずしも明らかでないものの興味深い事実である (表 1)。

攻撃因子である胃酸分泌状態についてみると、拘束のみの状態下で SAH ラットは正常ラットに比して酸度・酸分泌量とも高いか、あるいは高い傾向を示し、SAH が弱いストレス下に迷走神経緊張亢進を惹起していることが示唆された (表 2A)。水浸ストレスを加えると、多分 MBF 減少が胃酸分泌の制限因子として働いた³⁾結果、SAH ラット・正常ラットとも酸分泌量は低下し、両者間に著差を示さなくなった。ストレス 3~5 時間後の酸度はむしろ SAH ラットの方が低値を示すに至っている。これは SAH ラットにおける著明な潰瘍形成所見とも考え合わせ、攻撃因子増強の先行のもとに、粘膜関門が破綻したことに関連した現象でないかと思われる (表 2B)。

単位血流量当りの胃酸分泌量として [Acid output in μ Eq/3 hrs] を [MBF in $\times 10^2$ ml/100 g/3 hrs] で除した「酸血流比」を算出してみると、SAH 群では 2.44 と、正常群の 1.56 に比して著明に高く、ストレスによる血流減少の割には酸分泌量が高いことが示唆された。barbiturate 投与、atropine 投与、vagotomy はこの酸血流比を低下させ、攻撃因子を相対的弱化方向へ転じさせている。交感神経切除はこの比を増大させているが、RUL は却って低下している。これは逆拡散した酸の clearance 効果を有する血流³⁾の絶対値を増加さ

Table 1. Results of Experiment I

	RUL (mm)	MBF (ml/100g/min)			Total values for 3hrs		Emptying rate (%)
		A	B	C	Acid output (μ Eq/3hrs)	Acid/MBF ratio	
Normal rat + stress	4.6 ± 1.0^a (7)	73.4 ± 8.2^c (15)	38.2 ± 6.6^e (7)	18.8 ± 3.8 (7)	68.6 ± 29.4 (5)	1.56	69.7 ± 13.8^m (6)
SAH rat + stress	20.1 ± 2.1^b (7)	58.6 ± 9.6^d (7)	15.8 ± 2.4^f (7)	13.3 ± 1.6 (7)	62.8 ± 14.9^h (5)	2.44	0 (9)
+ Pentobarbital 37.5 mg/kg i.p.	4.8 ± 1.5^a (5)	111.0 ± 14.2 (10)	103.5 ± 17.3^a (5)	49.5 ± 12.7 (5)	81.8 ± 32.5 (4)	0.82	76.3 ± 21.8^m (4)
+ Cimetidine 15 mg/kg i.p.	8.4 ± 1.2^a (5)	57.0 ± 13.0 (5)	29.6 ± 8.8 (5)	16.5 ± 3.4 (5)	73.4 ± 17.7 (5)	2.15	54.7 ± 11.2^m (6)
+ Atropine 50 μ g/kg s.c.	5.3 ± 1.2^a (4)	98.0 ± 18.9 (4)	28.8 ± 6.0^b (4)	13.2 ± 2.1 (4)	38.1 ± 10.1 (4)	1.13	45.3 ± 12.9^m (6)
+ Vagotomy	0 (4)	95.9 ± 10.4 (10)	33.4 ± 6.5^b (5)	30.8 ± 5.0 (5)	34.0 ± 7.5 (5)	0.67	0 (5)
+ Sympathectomy	5.8 ± 2.0^a (5)	81.1 ± 14.6 (10)	35.7 ± 8.3^b (5)	29.5 ± 6.9 (5)	167.3 ± 23.9^i (5)	3.00	29.3 ± 5.4^m (6)

Values are shown in means $\pm$ standard errors. Numbers of rats are shown in parentheses. RUL and emptying rate were measured at the end of stress for 3 hours. In the column of MBF, A, B and C are measurements during anesthesia, immediately after starting stress in wakefulness and after lapse of 3 hours of stress, respectively. Differences a-b, c-e, f-g, i-j, l-m, n-p are significant at $P < 0.01$. Differences f-h, k-l are significant at $P < 0.05$.

Table 2. Gastric acid secretion during restraint and during stress
A. Gastric acid secretion during simple restraint

	Acid output (μEq/lhr)		Acidity (mEq/l)	
	Normal rat	SAH rat	Normal rat	SAH rat
0 hr			78.7 ± 3.7(27)	87.6 ± 3.0(30)
0-3 hrs	51.5 ± 4.5(5)	105.7 ± 28.8(4)	88.7 ± 8.5(5) ^{a)}	131.2 ± 13.5(4) ^{b)}
3-5 hrs	59.5 ± 13.6(5)	96.8 ± 19.1(4)	95.2 ± 9.7(5)	118.7 ± 15.7(4)
5-7 hrs	51.8 ± 13.8(5)	76.8 ± 15.6(4)	90.3 ± 8.4(5)	105.9 ± 14.8(4)

B. Gastric acid secretion during stress

	Acid output (μEq/lhr)		Acidity (mEq/l)	
	Normal rat	SAH rat	Normal rat	SAH rat
0 hr			78.7 ± 3.7(27)	87.6 ± 3.0(30)
0-3 hrs	22.9 ± 9.8(5)	21.0 ± 5.0(5)	83.6 ± 7.5(5)	91.3 ± 11.8(5)
3-5 hrs	23.0 ± 6.5(5)	26.5 ± 5.6(5)	140.3 ± 15.9(5) ^{c)}	92.8 ± 2.2(5) ^{d)}
5-7 hrs	16.2 ± 7.2(5)	20.7 ± 3.7(5)	129.1 ± 12.9(5)	107.1 ± 23.5(5)

Values are shown in means ± standard errors. Numbers of rats are shown in parentheses. Differences a-b, c-d are significant at $P < 0.05$.

せているので RUL の低下が起こったのではないと思われる。奇妙なのは cimetidine で、拘束のみの状態下では本剤による酸分泌抑制が $317 \mu\text{Eq}/3 \text{ hrs}$ (対照 SAH ラット) → $152 \mu\text{Eq}/3 \text{ hrs}$ (cimetidine 投与 SAH ラット) と認められているのかかわらず、ストレス中の総酸分泌量は低下せず、酸血流比はほとんど低下していない。しかも RUL からみた潰瘍防止効果は確かに発揮されている (表 1)。これは胃粘膜局所の pH 観察¹³⁾によって再検討されるべき問題かもしれない。

glass beads 法によって測定されたストレス 3 時間後の胃排出率では、SAH 群において排出率 0% となっているのが注目される。これは攻撃因子の作用が胃内で長時間持続している可能性を示唆する。排出率低下に対して迷切は無効であるのに対し、交感神経切除はある程度有効で、交感神経の幽門攣縮作用⁴⁾と考え合わせ興味深い。barbiturate, cimetidine, atropine は種々の程度にストレス性胃排出障害を防止している (表 1)。

B. 実験 II

脳非破壊ラットにおけるストレス後の RUL は、非 SAH の場合 $10.2 \pm 1.7 \text{ mm}$ であるのに対して SAH ラットでは $18.2 \pm 1.4 \text{ mm}$ と有意に大きかった。ただし実験 I におけるほどの著差でなかったのはクモ膜下注入血液量 0.2 ml が実験 II のラットには相対的に少

なかったためかもしれない。副交感神経中枢とみなされることの多い^{6,8)} 前部視床下部核すなわち視束前野 (POA), 前視床下部野 (AHA) の一側破壊により、非 SAH ラット・SAH ラット両群ともストレス負荷時の RUL 低下し、一方交感神経中枢とみなされることの多い^{6,8)} 後核 (PH) の一側破壊では、非 SAH 群では RUL 低下傾向を示すものの、SAH 群では不変であった。胃分泌抑制性とされる腹内側核 (VMH)^{14,19)} の一側性破壊では非 SAH ラットの RUL が著明に増強して SAH 群と差を示さなくなっている。外側核 (LH) の一側破壊では SAH 群の RUL が低下傾向を示したのみである (表 3)。なお視床下部核破壊 7 日後の非ストレスラット胃 (非 SAH, SAH 群とも) には剖検上潰瘍は認められなかった。

ストレス 3 時間中の総酸分泌量は POA 一側破壊で低下、PH 一側破壊で増加傾向を示し、また VMH 一側破壊で著増し、脳非破壊 SAH 群の態度と類似している (表 3)。

ストレス前およびストレス 1 時間後の MBF をみると、実験 I の場合と同様 SAH ラットではストレス後の MBF 減少が非 SAH ラットに比して顕著である。脳破壊ラットで SAH ラットの場合と酷似した変化を示したのは VMH 破壊ラットである。これに対して PH 破壊ラットではストレス負荷による MBF 減少が

Table 3. Results of Experiment II

	RUL (mm)	Acid output (μ Eq/3hrs)	MBF (ml/100 g/min)		Emptying rate (%)
			A	B	
No brain lesion SAH (-)	10.2 $\pm$ 1.7(9) ^{a)}	104.0 $\pm$ 19.7(9) ^{l)}	41.5 $\pm$ 3.7(5) ⁿ⁾	30.4 $\pm$ 3.4(5) ^{r)}	53.4 $\pm$ 11.8(5) ^{v)}
SAH (+)	18.2 $\pm$ 1.7(11) ^{b)}	141.0 $\pm$ 23.3(9) ^{k)}	42.5 $\pm$ 9.7(6) ^{p)}	15.4 $\pm$ 1.6(6) ^{s)}	1.2 $\pm$ 0.8(5) ^{w)}
Brain lesion					
POA SAH (-)	2.0 $\pm$ 1.0(5) ^{c)}	33.8 $\pm$ 14.8(5) ^{j)}	31.3 $\pm$ 8.8(3)	24.5 $\pm$ 1.9(3)	38.3 $\pm$ 11.5(3)
SAH (+)	9.3 $\pm$ 2.5(5) ^{d)}				
AHA SAH (-)	4.8 $\pm$ 1.4(10) ^{e)}	92.7 $\pm$ 29.4(6)	36.2 $\pm$ 7.9(5)	26.7 $\pm$ 3.6(5)	44.2 $\pm$ 8.1(9)
SAH (+)	10.2 $\pm$ 2.9(5) ^{f)}				
VMH SAH (-)	21.8 $\pm$ 2.7(14) ^{g)}	237.6 $\pm$ 58.2(7) ^{m)}	26.4 $\pm$ 3.5(5) ^{q)}	16.5 $\pm$ 1.6(5) ^{u)}	46.5 $\pm$ 9.0(4)
SAH (+)	21.6 $\pm$ 2.4(6)				
LHA SAH (-)	11.3 $\pm$ 2.0(4)	88.0 $\pm$ 22.7(3)	35.8 $\pm$ 4.0(5)	23.8 $\pm$ 2.9(5)	46.2 $\pm$ 20.8(5)
SAH (+)	14.7 $\pm$ 2.5(4)				
PH SAH (-)	7.0 $\pm$ 1.6(7) ^{h)}	124.8 $\pm$ 32.6(7)	71.8 $\pm$ 23.0(6)	46.2 $\pm$ 4.8(6) ^{w)}	61.6 $\pm$ 16.3(6)
SAH (+)	18.8 $\pm$ 1.6(6) ⁱ⁾				

Values are shown in means $\pm$ standard errors. Numbers of rats are shown in parentheses. RUL and emptying rate were measured at the end of stress for 3 hours. In the column of MBF, A and B are measurement before stress and after stress for 1 hour, respectively.

POA: preoptic area, AHA: anterior hypothalamic area, VMH: ventromedial hypothalamic nucleus, LHA: lateral hypothalamic area, PH: posterior hypothalamic nucleus.

Differences a-b, a-g, v-w are significant at P<0.01. Differences a-c, a-e, b-d, b-f, c-d, h-i, j-l, j-m, n-q, r-s, r-t, r-u, are significant at P<0.05.

あまり起こっていない(表3)。

ストレス3時間後の胃排出率をみると、脳非破壊 SAH ラットでは実験Ⅰの場合と同様顕著な排出障害を認めるが、非 SAH ラットで一側視床下部核破壊によりそのような高度排出障害を来した例はなく、POA 破壊例で軽度の排出障害傾向を示した程度である(表3)。SAH 例における胃排出障害は SAH による PH を含む交感神経中枢の過反応性によるものかどうか、刺激実験による検討が必要かもしれない。

IV. 考 察

クモ膜下出血症例における上部消化管出血の合併は荒木¹⁾によれば8%, 田中ら²¹⁾によれば2.1%, 筆者らの経験²³⁾では4.9%で、田中らは21例中19例、筆者らは9例全例が開頭術後に認められている。かかるクモ膜下出血例とくに術後にみられる神経原性ストレス潰瘍の発来機構およびその対策については未解明の点が多い。本報告のラット実験モデルでは実験的 SAH に開頭術侵襲に見合う軽度ストレスを加えることによる胃潰瘍発生を SAH 非合併の場合と対比検討することにより、かかる点についての示唆を得ようと試みた。

上述のごとく、SAH 群では軽度ストレス負荷により、非 SAH 群に比して有意に高い RUL が観察さ

れた。そこでまず実験Ⅰで、攻撃因子である胃酸の分泌状態についてみたところ、SAH 群では単なる拘束のみによって胃酸分泌が促進され、副交感神経緊張状態にあることが観察された。クモ膜下出血後の患者の感ずる苦痛を考慮すると、臨床例でも手術ストレスに先立って酸分泌増強が起こっていることが想定され、これは重症頭部外傷例における胃過酸所見¹⁰⁾と相通ずる所見である。かかる攻撃因子の増強した条件下に水浸ストレスを負荷すると、攻撃因子は必ずしも更に増強することではなく、実験Ⅰでは却って減少しているが、これは MBF 減少が胃酸分泌制限因子⁸⁾として働き、さらに防御因子弱化による酸の逆拡散が起こったためでないかと推定される。この場合でも単位血流量あたりの酸分泌量としての「酸血流比」をみると、SAH 群での明らかな上昇が認められる。なお実験Ⅱではストレス負荷により酸分泌が増加しているが、これは年長ラットでは反応鈍感²⁾なため、若動物を使用した実験Ⅰの拘束のみに相当する変化を、ストレス初期に示したためかもしれない。

水浸ストレス負荷により MBF の顕著な減少が観察された。交感神経刺激により胃血流が減少することはよく知られている⁸⁾ので、かかる血流減少は交感神経系の緊張を示すものであり、SAH 群ではこの反応が

とくに著明に出現しており、交感神経系の過敏状態の存在を示唆している。実験Ⅱでストレス負荷による RUL が PH 破壊後 SAH 例では軽減しなかったのは他側 PH の過敏性残存のためかもしれない。上述のような著明な MBF の減少が防御因子の減弱を惹起することは明らかである。さらに胃排出率の検討結果が示すごとく、SAH 群にストレス負荷した場合の顕著な排出障害は交感神経反応性に関連するのではないかと考えられ、攻撃因子の胃内での作用時間が遷延することが推定される。このように一般に攻撃因子の作用を考えると、作用時間の因子も重視する必要がある。

Leonard ら¹¹⁾ の pendular theory によれば、ストレスが加わるとまず交感神経が興奮して MBF 低下を来し、次の stage で副交感神経が興奮して酸分泌を促進し、潰瘍形成に至るという。本モデルでは水浸ストレス負荷前にすでに副交感神経興奮状態が存在し、ストレス負荷により交感神経興奮状態が惹起されると想定されるが、この時期のあとにもう一度副交感神経過緊張の時期が存在するかどうかは不詳である。筆者らはむしろ、ストレス負荷により交感・副交感両神経系が同時に刺激され、あたかも acetylcholine と nora-drenaline を同時に投与されたような状況が、時期によってはありうるのではないかと考えている。その場合、腺・平滑筋など標的臓器によって交感志向、副交感志向と反応の仕方に差異が生ずる可能性が考えられる。いずれにしても SAH によって交感・副交感両神経系に過反応性が惹起されるようである。なお本モデルの潰瘍発生には French ら⁵⁾ の下垂体副腎経路は関与しないようである²³⁾。

SAH によって交感・副交感両神経系の過反応性が何故起こるのであろうか。その機序は明確でないが、実験Ⅱの結果を勘案すると次のような speculation が可能かもしれない。SAH は出血血液の脳細胞への直接作用⁹⁾、血行障害¹⁶⁾あるいは血液脳関門障害作用²²⁾によって視床下部機能に障害を与える。ところで VMH は飽食中枢としても知られるが、そこには交感神経性および副交感神経性の求心遠心路が連絡しているとされ、胃酸分泌の抑制中枢が存在するという^{7,18)}。一方我々は前述のごとく一側性 VMH 損傷(非 SAH)群で拘束水浸ストレスによる MBF の低下が、脳非破壊 SAH ラット群と同様に顕著に起こることを観察した。これは VMH が PH など視床下部後部の交感神経中枢に対しても抑制作用を有している可能性を示唆するものである。かかる VMH が組織化学的特異

性¹⁸⁾あるいは高次中枢としての易損傷性から、SAH に伴う何らかの機序によって機能障害を起こすと、副交感・交感両神経系の過反応性が惹起されても不思議ではない。もっともこのような可能性とは別に、視床下部あるいは脳内他部の交感神経関連領域および副交感神経関連領域が別々に SAH によって irritation を受けている可能性を否定するものではない。またこれらの過程に neuropeptides が関与している可能性も否定できない。

以上のごとく、本ストレス潰瘍モデルでは視床下部前部(POA, AHA 等)から副交感神経性に主として胃の攻撃因子を増強させる活動と、視床下部後部(PH 等)から交感神経性に主として胃の防御因子を減弱させる活動との双方がいずれも過敏となっており、非 SAH の場合には比較的軽度であるはずのストレスが、SAH の場合には大きいストレスと等価的に働き、著明な潰瘍形成に至ったものと考えられる。かかる潰瘍発生への対策として筆者ら²³⁾はさきに cimetidine 投与、迷切などの胃・末梢自律神経水準における処置の他に、barbiturate, diazepam, phenytoin 投与などの中枢水準における処置の有用性について報告した。本研究でも cimetidine, atropine 投与や迷切など、胃・末梢自律神経水準の対策のみならず、中枢水準の対策である barbiturate 投与の有用性が確認された。これらの対策がストレス時の胃攻撃因子・防御因子のバランスを潰瘍防止方向へ動かすことにより奏効することが示唆され、臨床例における適用の有用性が推定される。とくに barbiturate のストレス性 MBF 低下現象防止作用は顕著で、交感神経過反応性が抑制されたことを示しており、barbiturate 療法¹²⁾を含む術前術後における鎮静療法が、histamine H₂ 受容体拮抗剤、抗コリン剤投与などととも、器血的脳疾患例における神経原性の上部消化管出血合併の防止に、場合によっては有用であろうことを示唆している。

V. 結 語

Wistar ラットの腹腔内に同腹ラット動脈血 0.2 ml を注入することにより実験的クモ膜下出血(SAH)を作成し、3日後3時間の拘束水浸ストレスを負荷することにより、非 SAH ラットに比して有意に著明な胃潰瘍(胃粘膜病変)を惹起させ得た。このモデルを用いてストレス潰瘍の発来機構および対策への示唆を得ようと試みた。実験Ⅰでは体重 200~230 g のラットを、実験Ⅱでは 250~300 g のラットを用いた。

実験 I では, SAH 群でストレス負荷により非 SAH 群に比して有意に高い相対潰瘍長 (RUL) 値がみられ, cimetidine, atropine, barbiturate 投与や迷切, 交感神経切除が防止に有用であった。SAH 群ではストレス負荷により胃粘膜血流量 (MBF) が著減し, また拘束下で酸分泌亢進を来とし, ストレス負荷では却って低下したが, 酸血流量は依然高値を示した。また SAH 群ではストレス中の胃排出率が極度に低下した。これらに対する諸種対策の効果を観察した。

実験 II では視床下部前部の一側破壊により, SAH・非 SAH 群ともストレス負荷による RUL が低下した。視床下部後核の一側破壊では非 SAH 群のみストレス後の RUL が低下傾向を示した。一側腹内側核破壊時, 非 SAH 群で RUL 著増し, SAH 群と著差を示さなくなった。一側視床下部核破壊ラットのストレス負荷時の胃酸分泌量, MBF, 胃排出能についても観察した。

本モデルでは副交感神経中枢とみなされる視床下部前部, 交感神経中枢とみなされる視床下部後部の双方が相ついで, あるいは同時的に過敏状態となっており, ストレスが引き金となって胃の攻撃因子増強, 防御因子減弱が起こる結果潰瘍形成に至ったものと思われた。

対策として, cimetidine 投与・迷切などの胃水準・末梢自律神経水準への阻害法とともに中枢への鎮静療法適用もある場合には有効である可能性が実験的に示唆された。

本研究の脳標本観察に当っては岐阜大学第 2 解剖学出清滋之教授のご教示を頂いたことを深謝する。本論文の要旨は 19th International Congress of Neurovegetative Research [March 1984, Berlin] にて発表した。

文 献

- 1) 荒木千里: 脳出血における胃・十二指腸潰瘍. 日本臨床 28: 2480-2485, 1970.
- 2) Butterfield WC: Experimental stress ulcers: a review. Surg Annu 7: 261-278, 1975.
- 3) Cheung LY and Chang N: The role of gastric mucosal blood flow and H^+ back-diffusion in the pathogenesis of acute gastric erosions. J Surg Res 22: 357-361, 1977.
- 4) Dubois A: The stomach. In A Guide to Gastrointestinal Motility edited by Christensen J and Wingate DL. Bristol, Wright & Sons 1983, p 101-127.
- 5) French JD, Longmire RL, et al: Extravagal influences on gastric hydrochloric acid secretion induced by stress stimuli. Surgery 34: 621-632, 1953.
- 6) French JD, Porter RW, et al: Gastrointestinal hemorrhage and ulceration associated with intracranial lesions. Surgery 32: 395-407, 1952.
- 7) Grijalva CV, Lindholm E, et al: Physiological and morphological changes in the gastrointestinal tract induced by hypothalamic intervention: an overview. Brain Res Bull 5 (Suppl. 1): 19-31, 1980.
- 8) Guth PH: Stomach blood flow and acid secretion. Ann Rev Physiol 44: 3-12, 1982.
- 9) Hubschmann OR and Kornhauser D: Cortical cellular response in acute subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 52: 456-462, 1980.
- 10) Idjadi F, Robbins R, et al: Prospective study of gastric secretion in stressed patients with intracranial injury. J Trauma 11: 681-686, 1971.
- 11) Leonard AS, Long D, et al: Pendular pattern in gastric secretion and blood flow following hypothalamic stimulation—origin of stress ulcer? Surgery 56: 109-120, 1964.
- 12) Marshall LF, Smith RW, et al: The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. J Neurosurg 50: 26-30, 1979.
- 13) Meiners D, Clift S, et al: Evaluation of various techniques to monitor intragastric pH. Arch Surg 117: 288-291, 1982.
- 14) Misher A and Brooks FP: Electrical stimulation of hypothalamus and gastric secretion in the albino rat. Am J Physiol 211: 403-406, 1966.
- 15) Moraes MF, Nyhus LM, et al: Role of the sympathetic nervous system in peptic ulcer production in rats. Surgery 83: 194-199, 1978.
- 16) Nagai H, Katsumata T, et al: Effect of subarachnoid hemorrhage on micro-circulation in hypothalamus and brain stem of dogs. Neurochirurgia 19: 135-144, 1976.
- 17) Pellegrino LJ, Pellegrino AS, et al: A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain. New York, Plenum Press, 1979, pp 122.
- 18) Powley TL and Laughton W: Neural pathways involved in the hypothalamic integration of autonomic responses. Diabetologia 20: 378-387, 1981.
- 19) Ridley PT and Brooks FP: Alterations in gastric secretion following hypothalamic lesions producing hyperphagia. Am J Physiol 209: 319-323, 1965.
- 20) Robert A and Nezamis JE: Histopathology of steroid-induced ulcer. Arch Path 77: 407-423, 1964.
- 21) 田中 悟, 森 照明, 他: 脳動脈瘤術後消化管出血. 脳神経外科 7: 977-981, 1979.
- 22) Trojanowski T: Blood-brain barrier changes after experimental subarachnoid haemorrhage. Acta neurochir 60: 45-54, 1982.
- 23) Tsuchiya J, Ito Y, et al: Stress ulcer accompanying subarachnoid hemorrhage. A new rat model. Jpn J Surg 13: 373-380, 1983.