

門脈・下大静脈吻合術後の胃液分泌機能に関する研究

岐阜県立医科大学第一外科教室（指導：鬼東康哉教授）

佐々木 俊・佐々木 英・早野 薫 夫

〔原稿受付 昭和39年 8 月22日〕

Clinical and Experimental Studies on Gastric Secretion Following Portacaval Shunt

by

SHUN SASAKI, EI SASAKI, and SHIGEO HAYANO

From The First Dept. of Surgery, Gifu Medical School
(Director: Prof. Dr. ATSUYA ONITSUKA)

1. Gastric secretion was comparatively studied in five cases of portal hypertension before and after establishment of portacaval shunt. Following the operation, gastric acid secretion was enhanced in three cases as measured by caffein method and in four cases as measured by histamine method. Blood histamine level in these five cases was as high as 40 times of that in control persons.

2. Gastric secretion from Heidenhain pouch in dogs was increased following portacaval shunt or portal stenosis, in association with an increase of blood histamine level as much as 20 times of that prior to the operation.

3. Mechanism involved in the evolution of gastric hypersecretion or peptic ulcer following portacaval shunt was discussed.

I. 結 言

肝硬変症患者がその上部消化管から大量に出血する場合、一般に胃または食道の静脈瘤の破綻によるものと考えられて来たが、胃潰瘍が出血源であることが決して稀ではない。静脈瘤と潰瘍とはその出血対策が異なっており、しかもそれに適切な処置が講じられなければ、肝硬変症が根底疾患なるために予後は極めて重篤であつて、両者の早期鑑別診断は極めて緊要な問題である。

肝硬変症患者の胃潰瘍発生頻度について、Schnitker & Haas¹³⁾ (1934) の 19.5%, Ask-Upmark³⁹⁾ (1941) の 40.9%, Baur (1949) の 20.2%, Palmer & Brick⁴⁰⁾ (1953) の 11.6%, Dagradi, Sanders & Stempier¹²⁾ (1955)

の 13.1%, Ludington²⁹⁾ (1958) の 33% などの報告がある。一般の潰瘍発生率については、Weiss, Espinal & Cooper (1949) はアメリカでは 5~12%, Doll, Jones & Buckatich (1951) は 5951 例のロンドンの労働者で男で 6.5%, 女で 1.7%, また Katsch & Pickert (1953) は内科外来患者の 5% に於いて潰瘍を認めたと報告¹⁴⁾ して、これらに比べると前記の肝硬変症患者の胃潰瘍発生頻度は明らかに高い。ところが肝硬変症患者の潰瘍発生率について、Ratnoff & Patek⁴²⁾ (1942) の 3.6%, Bjornboe & Raashov⁶⁾ (1949) の 2.6%, Lipp & Lipsitz²⁷⁾ (1952) の 5% (臨床例) 及び 11.5% (剖検例), Sullivan, Lienhard & Lukeman⁵⁰⁾ (1954) の 1.2%, Luchmann & Schumacher (1962) の 5.6%, Schrieffers, Schreiber & Esser¹¹⁾ (1962) の 5.1% という報告の如く、特に高くはな

いとする学者もある。このように学者により意見の一致をみないのであるが、これらの統計的考察はいずれも適切な対照を基盤とした比較の上に成り立つてはいないということに注意せねばならない。その意味に於いて、Fainer & Halsted¹⁷⁾(1955)の報告は貴重である。かれらによれば、1,278例の剖検でラエンネック肝硬変は94例(7.4%)にみられ、胃潰瘍はその17%に存在し、肝硬変を伴なわぬ1,184例では10.6%に胃潰瘍がみられた。またかれらは200例のラエンネック肝硬変患者について調査し、76例に上部消化管よりの出血を認め、そのうち23.7%は胃潰瘍、68.1%は静脈瘤に基づくことを確めている。

一方最近、門脈・下大静脈吻合術後に消化管潰瘍の発生頻度が高いと云う報告が散見される。Dubuque, Mulligan & Neville¹⁶⁾(1958)は、端側門脈・下大静脈吻合術の60例を8年間観察し、その15%に於いて上部消化管に潰瘍が発生したと述べ、同様の報告がその他にも、Hallenbeck, Shockert²¹⁾(1957), Child⁸⁾(1958), Clarke, Ozeran, Hart, Cruze & Crevling⁹⁾(1958), McDermott³²⁾(1961)によりなされている。

さらにまた、かかる短絡手術後の胃液酸度の変動に關しては、Schrievers et al⁴⁴⁾(1963)は、短絡手術17例中の7例に於いて術後に胃酸分泌の亢進を、残る10例では不変または減退を認め、Bendett, Fritz, Donaldson, Jr.⁵⁾(1963)は、11例の端側門脈・下大静脈吻合術例について術前後の胃液分泌を比較し、2例にのみ術後に胃液分泌の亢進を認め、またヒスタミンの胃内投与時の胃酸分泌が短絡手術後には全例に於いて亢進するのを認めている。

以上のような臨床的観察と範疇を同じくする動物実験成績については、先づLebedinskaja²⁶⁾(1933)がEck手術後に胃酸分泌の亢進することを報告し、Gerez & Weiss¹⁸⁾(1937)の追試や、最近ではClarke, Ozeran, Hart, Cruze & Crevling⁹⁾¹⁰⁾(1958)の実験があり、いずれも同様の成績が認められた。

このように肝硬変症患者に於いて潰瘍形成の傾向が大であること、また一方では門脈血が肝を短絡する際に胃液分泌機能の亢進がみられるということは、肝(門脈系を含めて)と胃液分泌との間に密接な関連性の存在することを示唆し、これは肝の病態生理や胃液分泌機構の追求という面からも興味深く、且つ極めて重要な手掛りと考えられる。われわれは門脈亢進症の病態解明の一端として、門脈・下大静脈吻合術の胃液分泌に及ぼす影響について追試し、その発現機転につ

いて臨床的並びに実験的に検討した。

II. 臨床的観察

1. 対象；5例の門脈亢進症患者について短絡手術前および術後の胃液分泌機能および血中ヒスタミン量の変動を検索した。

2. 検査方法；i) 胃液検査；早朝空腹時に胃ゾンデを挿入し前液採取の後Katsch-Kalk Caffeine液200ccを注入し10分毎に胃液を分画採取し、Caffeine液の青色が消失して20分後に0.1%ヒスタミン液を体重10kgに1ccの割で皮下注射した後、10分毎に50～80分間(主に60分まで)採取し、その遊離塩酸および総酸度をTöpfer-Michaelisの法に従いN/10NaOHおよびN/10HClを用いて滴定した。

ii) 血中ヒスタミン定量；生物学的方法³¹⁾に従い海狸の腸管を使用し、被検血清中に腸管を浸漬した際の腸管の攣縮をキモグラフに記録し、これを基準ヒスタミン液中に浸漬した場合の攣縮と比較して算定した。

2. 検査成績；第1例、49才、男、肝硬変症(第1図)では、門脈・下大静脈吻合術の前後を比較してカフェイン法では遊離塩酸で40%、総酸度で30%、またヒスタミン法では遊離塩酸で67%、総酸度で35%の増加がみられた。

第2例、51才、男、肝硬変症(第2図)では、門脈・下大静脈吻合術により、カフェイン法では遊離塩酸で70%、総酸度で21%、またヒスタミン法では遊離塩酸で92%、総酸度で35%の増加がみられた。

第3例、44才、女、バンチ症候群(第3図)では、脾腎静脈吻合術により、カフェイン法では遊離塩酸で8%、総酸度で22%、またヒスタミン法では遊離塩酸で35%、総酸度で31%の増加がみられた。

第4例、19才、男、バンチ症候群(第4図)では、門脈・下大静脈吻合術により、カフェイン法では遊離塩酸も総酸度も減少し、ヒスタミン法では遊離塩酸で56%、総酸度で33%の増加がみられた。

第5例、23才、男、肝硬変症(第5図)では、門脈・下大静脈吻合術により、カフェイン法でもヒスタミン法でも、遊離塩酸、総酸度ともに減少を示した。

血中ヒスタミン量は、対照健康人で0～0.006 γ /cc、平均0.002 γ /ccで、上記5例では0.075～0.15 γ /cc、平均0.081 γ /ccであつた。

3. 小括；門脈・下大静脈系吻合術により5例中3例では酸度ごとに遊離塩酸の分泌は亢進し、さらにかかる亢進はカフェイン法よりもヒスタミン法で著明で

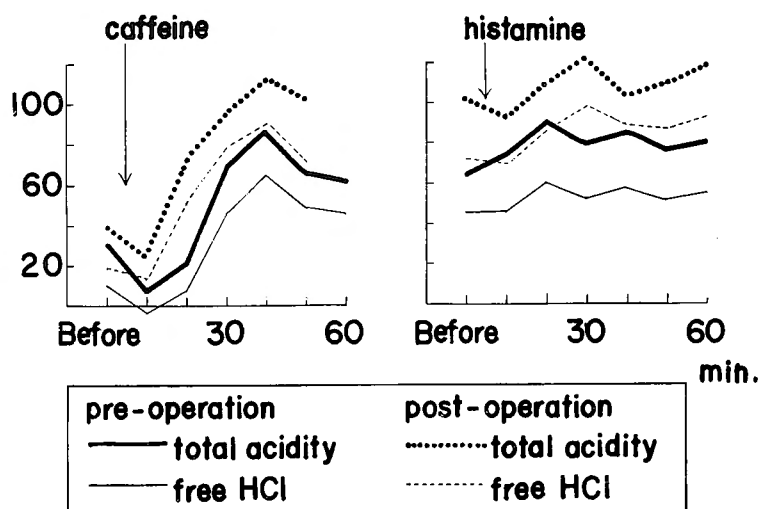


Fig. 1 Acidity of gastric juice

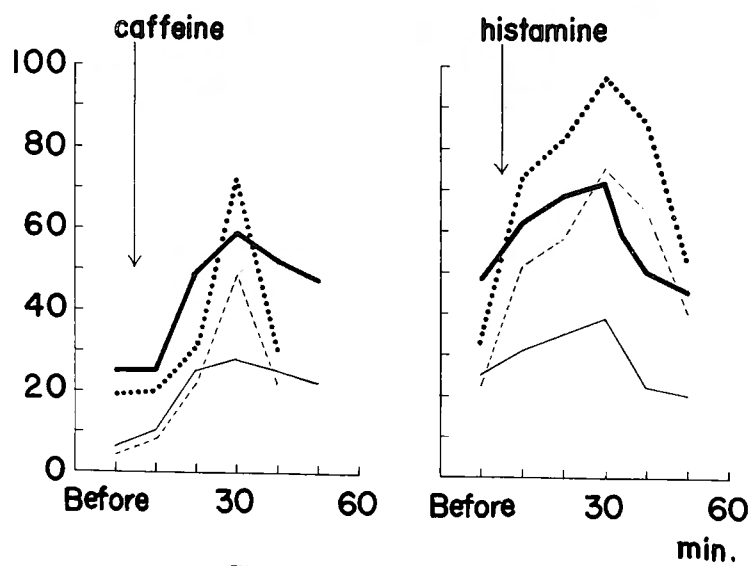


Fig. 2 Acidity of gastric juice

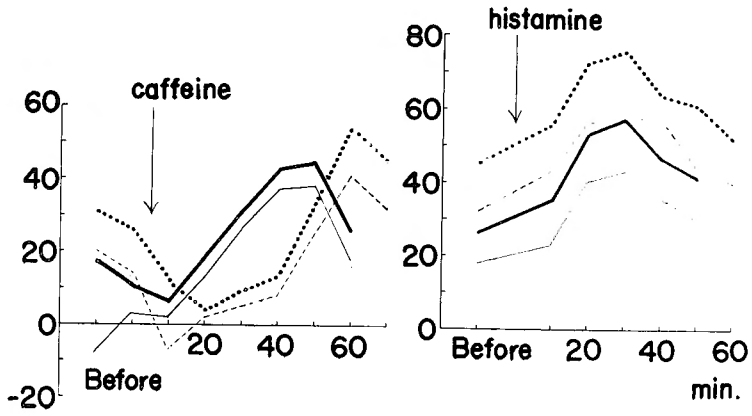


Fig. 3 Acidity of gastric juice

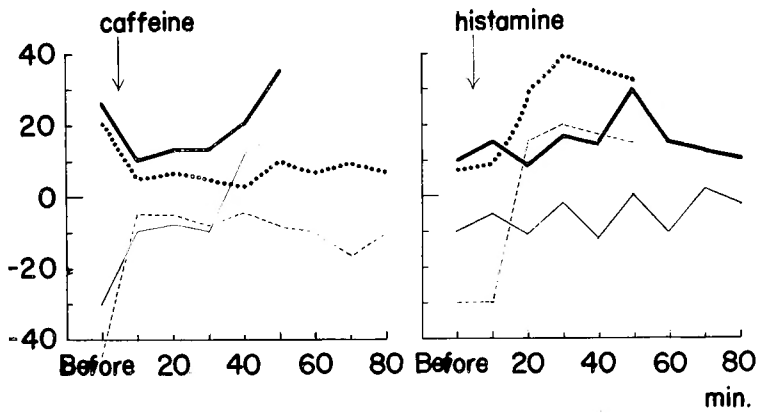


Fig. 4 Acidity of gastric juice

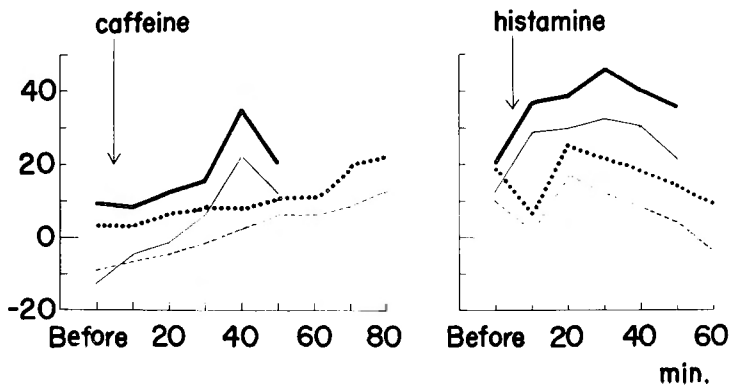


Fig. 5 Acidity of gastric juice

あつた。1例ではカフェイン法では門脈・下大静脈吻合術後に胃液酸度は低下したが、ヒスタミン法では術後に胃酸分泌の亢進がみられた。残る1例では門脈・下大静脈吻合術により、カフェイン法、ヒスタミン法のいずれの際の胃酸も低下を示した。これらの患者の血中ヒスタミン量は対照健康人の約40倍であつた。

Ⅲ. 実験的研究

1. 実験方法；体重6.5～22kgの雑種成犬43頭を用い、Heidenhain型小胃を作製し、金属カニューレにより胃瘻を設け、胃液採取の際にはカニューレの先端にゴム囊を装着して胃液を貯留させた。なお、24時間に亘る胃液採取期間には食餌はad libitumとした。但し絶食の影響を検する際には、24時間中食餌は全く与えなかつた。小胃作製術後3～4週間の対照期間に於いて生存し得た30頭のうち16頭に端側門脈・下大静脈吻合術を、7頭にセロファンテープ使用による門脈狭窄術を施行した。なお1頭では門脈・下大静脈吻合術を行なつて1週後に噴門部で迷走神経切断術を行なつた。これらの動物に於いて、胃液の24時間分泌量を測定し、またその遊離塩酸および総酸度を前記と同様の方法で測定した。また血中ヒスタミン量についても前記と同様に測定した。

2. 実験成績（第6図）；Heidenhain型小胃よりの胃液24時間分泌量は対照期間には22～79cc、平均35.7cc、その遊離塩酸は17～46、平均30.4、総酸度は10～76、平均48.5であつた。門脈・下大静脈吻合術後には24時間分泌量は38～76cc、平均50ccで、その遊離塩酸は27～69、平均53.8、総酸度は62～112、平均90.2であつた。

門脈狭窄後には24時間分泌量は32～60cc、平均45.3cc、その遊離塩酸は22～64、平均44.7、総酸度は36～93、平均63.3であつた。また門脈・下大静脈吻合術後に迷走神経切断術を行なつた犬では24時間分泌量は56～62cc、遊離塩酸46～50、総酸度は73～85であつた。絶食の影響を検索した結果は、正常時遊離塩酸16～18、平均2.1、総酸度8～24、平均16、門脈・下大静脈吻合術後には遊離塩酸8～24、平均6.7、総酸度10～37、平均19.5であつた。

血中ヒスタミン量は、対照期間には0.001～0.003 γ /cc、平均0.0012 γ /cc、門脈・下大静脈吻合術後には0.001～0.09 γ /cc、平均0.032 γ /cc、門脈狭窄術後には0.001～0.07 γ /cc、平均0.026 γ /ccであつた。

3. 小括；対照期間の胃液分泌に比して、門脈・下大静脈吻合術後には、24時間分泌量で40%、遊離塩酸では77%、総酸度では86%の増加が認められた。門脈狭窄術後には、24時間分泌量で29%、遊離塩酸で47%、総酸度で35%の増加を示した。また門脈・下大静脈吻合術後に迷走神経切断術を行なつても胃液分泌には著変を認めなかつた。また絶食の影響について門脈・下大静脈吻合術の前後を比較し両者の間に有意の差は認められなかつたが、いずれの場合でも食餌をad libitumに与えた際と比較すると胃液分泌機能は極めて顕著に抑制された。

血中ヒスタミン量は対照期間に比して、門脈・下大静脈吻合術後、あるいは門脈狭窄術後には20～30倍という高値を示した。

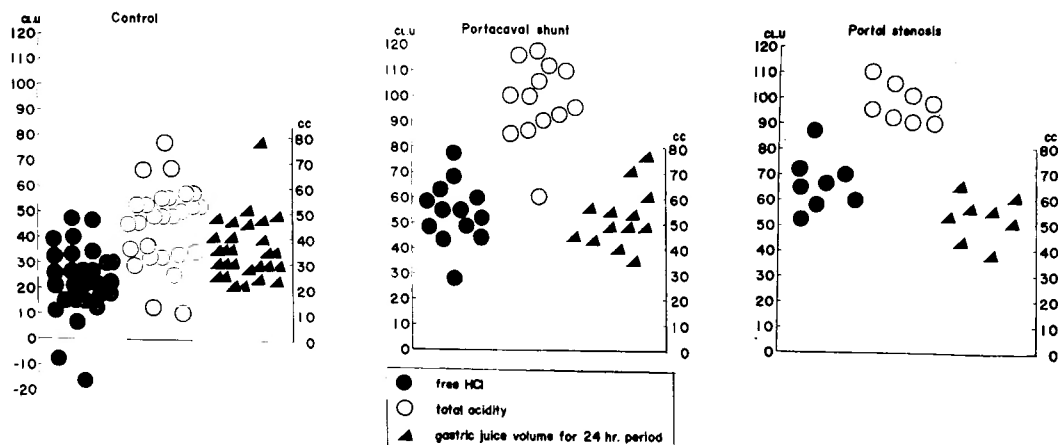


Fig. 6 Gastric secretion from Heidenhain pouch

IV. 考 按

1933年 Lebedinskaja²⁶⁾ は2頭の犬でEck 瘻を造設し Pavlov型小胃よりの胃液分泌を検索し、胃液の量および酸度が著明に増加するのを認めた。かかる変化はEck 瘻造設後4週で最高に達し以後持続するが、ペプシンの排出のみはEck 瘻造設によりむしろ減少の傾向を示した。その機構として彼女は、食餌中に催胃液分泌因子が含まれていて、これが門脈血流中に吸収され、正常状態の場合には肝で不活化されるが、Eck 瘻のために門脈血が肝を短絡するという条件の下では流血中に多量に存在するのであろうと述べている。Gerez & Weiss¹⁸⁾ (1937)も3頭の犬について、かかる事実を追試確認し、類似現象としてセクレチンをカ梢静脈に投与するよりも門脈に投与した場合の方が膵分泌の刺激効果が弱いことを挙げ、これはセクレチンが肝を通過する際に肝で抑留または破壊される機転によると考えられるが、同様の現象が胃液分泌の刺激因子について適用されるのであろうと述べている。Gregory²⁰⁾ (1958)は、LebedinskajaやGerez らの実験では小胃が迷走神経支配を受けている点に注目して、Eck 瘻造設後の胃液分泌に關与する体液性刺激因子の役割のみを独立して評価することが困難であると考え、Pavlov型小胃の代りにHeidenhain型小胃を設けてその分泌を検索した。また彼はEck 瘻造設後に肝は萎縮するので肝の機能的予備力の障害が伴う可能性を考えて、Eck 瘻の代りに門脈本幹の狭窄を行なつて小胃よりの分泌をしらべた。その成績はLebedinskajaやGerez らの実験と同様に、食餌摂取により胃液分泌は量および酸度ともに著明に増加しペプシンは増加せず、またteasingあるいはsham-feedingによつても胃液分泌は亢進を示した。従つて食餌摂取に伴うvagal excitationが胃液分泌刺激因子の門脈血流中への放出をきたす、またかかる胃液分泌刺激因子の放出は胃内に酸が蓄積することによつて防止されるし、胃洞部を拡張させると denervated pouchの分泌を促すという事実から、刺激因子が少くとも一部はgastric origin であると考えた。この刺激因子はペプシン分泌を増加することはないが壁細胞のpotent stimulus であり、従つてヒスタミンや幽門ホルモンに類似している。しかし胃洞切除犬でも小胃の反応が同様であつたことから、食餌摂取により門脈血流中に放出される刺激因子は胃洞部のみに由来しているとは考え難く、従つてof compound nature すなわち胃液分泌を刺激する物質が二つ以上であつて、それが門

脈中に放出されるのであろうと考えた。われわれの動物実験ではdenervated pouch すなわち Heidenhain 型小胃について 端側門脈・下大静脈吻合術の影響を検索し、24時間の胃液分泌量で40%、遊離塩酸では77%、総酸度では86%という著明な分泌の亢進が認められ、また門脈狭窄を施すと24時間分泌量で29%、遊離塩酸で47%、総酸度で35%の増加が認められ、門脈・下大静脈吻合術も門脈狭窄術も共に胃液分泌に対して同様の効果を示すことを確認した。しかしその効果は門脈狭窄術の方が門脈・下大静脈吻合術よりも劣っている。肝に流入する門脈血量の減少度に平行して胃液分泌が亢進することを示しているから、効果は肝を短絡する門脈血流量の多寡によつて規定されるのであろうと考えられる。また24時間絶食させた場合の分泌は、門脈・下大静脈吻合術を施行する前でも後でも共に著減し両者の間に有意の差は認められなかつたし、また門脈・下大静脈吻合術後にさらに迷走神経切断術を追加してその追加手術前後の胃液分泌を比較して差違を認めなかつた。すなわちHeidenhain 型小胃が迷走神経切断術で影響されなかつたという事実は、小胃が迷走神経支配の外にあることを意味するのみならず、門脈・下大静脈吻合術後の胃液分泌刺激因子が迷走神経支配とは無関係であつて、むしろ食餌そのものの中に存在する化学物質に由来することを意味している。Hanlon²²⁾ (1958)は、犬でHeidenhain型小胃よりの分泌が門脈狭窄により亢進し、さらにこれに門脈・下大静脈吻合術を追加しても依然として胃液分泌の亢進が持続することを報告している。一方、Clarkeら¹⁰⁾ (1958)は、門脈・下大静脈交叉吻合術を行なつて門脈血が肝に流入しない代りに下大静脈血が肝に流入するという条件の下ではHeidenhain 型小胃よりの胃酸分泌が増強し、かかる増強せる酸分泌は絶食により著明に抑制されるが、Neomycinの経口投与では影響を受けず、また胃洞切除後も持続するのを認めた。そしてかかる事実は、恐らく腹部臓器より由来する体液性の胃液分泌刺激因子が正常条件の下では肝で不活化されるが、門脈血が肝を短絡する条件の下では該因子の効果が加算されることに基ずくのであろうと考えた。さらにClarkeら¹¹⁾ (1959)は、犬で上腸間膜静脈・下大静脈吻合術を行なつて、胃、脾、膵、十二指腸などからの血液は肝を通過するが、小腸および結腸の一部からの血液は肝に流入することなく直接に下大静脈に注ぐ様にすると、Heidenhain 型小胃からの胃酸分泌が著明に増加し、さらにその後に門脈・下大静脈交叉吻合術を行

なつて再び上腸間膜静脈の血液が肝に流入し、一方下腸間膜静脈の血液は肝を短絡して下大静脈に注ぐ様にすると、亢進している胃酸の分泌が再び元に戻るのを認めた。Clarke らはかかる実験結果から、門脈・下大静脈吻合術後に胃酸分泌を亢進させる物質は主として小腸に由来するのであらうと考えた。

次に、胃腸管系から産出され胃液分泌に関与するホルモンおよびホルモン作用物質として知られているガストリン、ヒスタミンなど数種のものとの関連について考案を加える。これらの胃腸ホルモンは、胃液分泌を促進するもの（ガストリン、インスリン、ヒスタミン）と、抑制するもの（セクレチン、セロトニン、カロンス）に大別され、潰瘍は前者の活性増大と後者の活性減少により起こり得ると考えられている⁴⁹⁾。しかしこれらのうちで、インスリンによる胃液分泌には迷走神経の関与が指摘され¹³⁾、また膵臓のインスリン産生腫瘍に消化性潰瘍が合併することは少ないという実地臨床上の事実からも、インスリンは少なくとも本研究の重要対象物とは考えられない。セクレチンも消化性潰瘍との関連については論議の多いところであり¹³⁾、さらにまたカロンスの如き抑制ホルモンも最近漸く注目されるようになったばかりで未だ問題の余地の大きいものである¹⁴⁾²⁴⁾⁴⁹⁾。セロトニンはカルシノイド腫瘍の場合に消化性潰瘍の合併が高率であり⁵⁴⁾、また門脈圧亢進症患者では血中ことに門脈血中のセロトニン値が高いという点で注目を引くホルモンである⁷⁾¹⁵⁾³⁰⁾。しかし、ヒスタミンにより亢進した胃液分泌を増強させるが、セロトニンの単独投与では胃液分泌に何ら影響を与えなく³⁷⁾、また血中セロトニン値の上昇している門脈圧亢進症患者で門脈・下大静脈吻合術を行なうとセロトニン値は正常値に戻るという報告³⁴⁾もあつて、これまた今後の研究を俟たねばならぬ点が多い。従つて現在の段階ではガストリンとヒスタミンとについて考えたい。

ガストリンはKomarov (1942)によりヒスタミンとは別の物質であることを証明され、胃液分泌機構に於いて極めて重要な役割を演じている³⁸⁾。Gillespie ら¹⁹⁾ (1962)によれば、犬のHeidenhain 型小胃からの胃液分泌は、ガストリンを門脈内に投与しても大循環系静脈に投与しても、両者の間に特に差違が認められないが、ヒスタミンに対する小胃の分泌反応は、ヒスタミンを門脈内に投与した場合はこれを大循環系静脈に投与した場合の僅か24%に過ぎなかつた。循環血液中のガストリンの運命、すなわちガストリンが不活化され

るのか、あるいは他の物質に変化するのか、あるいはそのまま排泄されて行くのかということ是不明であるが、彼らの実験から肝がガストリンを不活化する唯一の部位ではなく、またガストリンの本体がヒスタミンではないことが分る。Clarke らの実験¹¹⁾ (1959)でも、胃からの静脈血が肝に入らぬようにしても胃酸の分泌は亢進していない。Kohatsu ら²⁵⁾ (1959)は、ガストリンの分泌部である胃洞部を曠置した犬で、Heidenhain 型小胃の分泌を研究しているが、門脈・下大静脈交叉吻合術を施すと胃酸の分泌が亢進するのを認めた。かかる条件下では胃洞部が食物に接触しないから、この際の胃酸分泌の亢進にはガストリンの関与を否定出来るかと述べている。そして、門脈循環が正常状態である時には肝で不活化されるか、あるいは肝から排泄されるような胃液分泌亢進物質が小腸に由来するのであらうと述べている。われわれの実験でも示された如く、絶食時の胃液分泌は門脈・下大静脈吻合術を行なつても何ら変動を示していないことは、門脈血短絡後にみられる胃液分泌の亢進に食餌摂取が極めて重要な役割を演じていることが分る。かかる分泌亢進物質が食餌そのものか、あるいは消化管内で分解して産生したものの中に含まれているのか、あるいはまた食餌摂取という刺激によつて消化管自身で産生されるのであらう。

ヒスタミンについては、Anrep ら²⁾ (1953)が肝静脈や末梢動脈よりも門脈血中に多量に含まれていることを報告し、Livingston ら²⁸⁾ (1955)は、ヒスタミンを門脈内に注入すると一般静脈に投与した時よりも尿中に回収されるヒスタミンの量が少ないことを報告し、Irvine ら²³⁾ (1959)は、犬でヒスタミンを門脈内に投与した時の方が一般静脈内に投与した時よりも胃液分泌効果が劣つていと述べている。Silen⁴⁵⁾ (1959)は、門脈・下大静脈交叉吻合後のHeidenhain 型小胃の分泌について種々の食餌の影響を分析しているが、純粹の含水炭素食または脂肪食では分泌亢進が起らず、蛋白質食では混合食と同様に分泌亢進が起り、またアミノ酸とペプチドの混合物、あるいはクエン酸アンモンを、静脈内投与しても経口的に投与しても分泌亢進の起らぬことを認めている。またこの交叉吻合犬の後肢静脈よりヒスタミンを直接肝に投与しても異常分泌は起らないが、上肢静脈に投与すると胃液分泌の亢進が起つた。従つて彼らは、恐らくアンモニアは胃液分泌の亢進には関与せず、ヒスタミンが肝を短絡するということが重要な役割を果すのであらうと述べて

いる。Irvine²³⁾ (1958) の食物摂取後のHeidenhain 型小胃からの遊離塩酸および尿中遊離ヒスタミンについての研究で、肉を空腸に入れると酸のoutputは minimal (時には欠如する) であるのに尿中ヒスタミンは増加し、その後ヒスタミンは減少するのに酸の分泌は増加する。また曠置した胃に肉を入れると酸の分泌は起こるが尿中ヒスタミンは増加しない。パンとミルクを与えても尿中ヒスタミンは増加しないし、インスリン低血糖による神経相分泌の期間には尿中ヒスタミンが変化しなかつた。以上の成績から、肉食後の尿中遊離ヒスタミンの機能的意義は不明であるが、尿中遊離ヒスタミンと肉食時の胃酸とは無関係であると結論するのが賢明であろうとしている。また彼はその実験に使用した尿中遊離ヒスタミン測定法が余り正確ではないことにも言及している。そもそも、尿中に現われるヒスタミンには生理学的に活性な遊離型と、不活性な結合型あるいはアセチルヒスタミンがあることは Anrep²⁾ (1944), Tabor (1949), Urbach (1949) により報告され、またこのアセチル化は消化管内で起こるものであつて、尿中に現われる結合型ヒスタミンはその起源は外因性で食物中のヒスタミンに由来するか、あるいは腸内細菌により作られたものであるが、遊離型のものは内因性に作られたヒスタミンと関係があるといわれている。Updike ら⁵³⁾ (1958) も、肉食後に尿中遊離ヒスタミンの増加をみたが、このヒスタミンが壁細胞を刺激して酸を分泌させるところの循環血液中の遊離ヒスタミンに由来するのかどうかは分らないと述べている。Dragstedt, Oberhelman ら¹⁴⁾ (1950, 1951, 1952) は、胃洞部を結腸に移植しても胃液分泌が亢進することを報告し、これは恐らく移植された胃洞部から放出される体液性因子によるのであろうとしているが、Updike ら⁵³⁾ (1958) は、その際に尿中遊離ヒスタミンには有意の増加がみられなかつたことから、ヒスタミン以外にも体液性因子が関与するのであろうと述べている。Adam ら¹⁾ (1957) は、かかる胃液分泌に関与するヒスタミンの意義をさらに明確にするためには、尿中ヒスタミンと同時に血液中ヒスタミンについても測定する必要があると述べている。われわれの研究では、犬に於いて門脈狭窄あるいは門脈・下大静脈吻合術により血中ヒスタミンが20倍以上にも増加し、また臨床例では門脈・下大静脈吻合術により約40倍という極めて高度の増加を示した。この研究に用いた測定法はMagnusの生物学的方法であつて、またヒスタミンの同定は行なっていないので、本法で測定されたものがヒスタミ

ンであると断定することは問題が残る。しかし、ヒスタミン以外で本測定法によつて測定される可能性のある物質は恐らくアセチルコリンぐらいであろうが、アセチルコリンは極めて不安定なものであり、またエゼリンによりアセチルコリン・エステラーゼの抑制は行なっていないから³¹⁾、アセチルコリンの介入している余地はないと考えられる。

食物摂取に反応して分泌される胃酸の量は壁細胞の数および反応性に依存するから、分泌の最大刺激に反応する壁細胞の能力がまた問題である。Gregory²⁰⁾ (1958) は、門脈狭窄犬で maximally stimulated gastric secretion は狭窄前の約2倍にまで増強したと述べて居り、Osrow ら³⁹⁾ (1960) は、ヒスタミン注射による胃液分泌亢進は門脈短絡手術を施こした症例では手術を受けなかつたものより著明であつたと述べている。Bendett⁵⁾ (1963) は、ヒスタミン注射に対する胃酸分泌を同一症例について短絡手術の前後を比較して、特に著変を認めなかつた。中には明瞭に胃酸分泌の亢進を示す例もあつたが、必ずしも全症例に普遍的な現象ではなかつた。これは動物実験の場合と違って、肝硬変症患者では既に術前に門脈血の短絡が自然に発生しているのであろうとしている。われわれの研究では、Katsch-Kalk Caffeine液に対する胃酸分泌反応は短絡手術の前後で特に差違を認めないのに、ヒスタミンに対する反応は短絡手術後に於いて亢進していて、門脈・下大静脈吻合術により壁細胞のヒスタミンに対する感受性が亢進したことを暗示している。

門脈・下大静脈吻合術後の消化性潰瘍の発生に関与する因子として挙げられたものには以上の他になお若干が報告されている。Swisher⁵¹⁾ (1955) は肝硬変症417例の13.9%に認められた消化性潰瘍を検討し、潰瘍発生との関連性を示唆された因子の中には、胆汁塩の欠乏のため胃液中中和作用の低下すること、アルコールの直接刺激、門脈圧亢進に伴う二次的胃腸壁静脈の血行障害³⁶⁾、栄養不良および血清蛋白の変化、ステロイド代謝の変化³³⁾、精神身体障害³⁵⁾などがある。Baronofsky⁴⁾ (1945) は、兎および犬の実験で、胃の流出静脈を狭窄すると胃壁に浮腫を來たして胃の重量が増加して潰瘍素質を招来するが、これにヒスタミンを与えると4～6日という短期間で潰瘍が発生し、またヒスタミンと共にエビネフリンを投与すると慢性動脈痙攣が起こり穿孔性潰瘍が発生したことを報告している。

Hanlon²²⁾ (1958) は、犬で門脈狭窄あるいは門脈・下大静脈吻合術を施こしてヒスタミンを含有するbees-

wax を投与した際の潰瘍発生率が90%の高きに上つたことを述べている。また最近Silen⁴⁶⁾⁴⁷⁾(1963)は、総胆管閉塞後に胃液分泌が亢進し、総胆管十二指腸吻合後には肝傷害が残存する限り胃液分泌の亢進は持続し、また硬変化した肝葉を切除すると胃液分泌が正常化することを実験的に認めて、硬変肝自身が催胃液分泌因子を放出する可能性を指摘している。これは従来の報告がいずれも傷害肝が胃液分泌の亢進に対して消極的あるいは間接的な役割を果しているとしているのに反して、積極的因子をはじめて指摘したという点で注目すべき報告である。しかし、かかる積極的因子を以てしては、門脈・下大静脈吻合術後の胃液分泌の亢進を説明することは困難である。

以上諸家の報告を勘案してわれわれの成績を検討し次の如く結論される。門脈血の肝への流入が阻害されると、腸管より門脈血中に入つたヒスタミンが肝で不活化されるのを免がれるために、一般血中のヒスタミン値が上昇して胃の壁細胞を刺激して胃液分泌を亢進させるが、門脈亢進症の際にはもともとヒスタミンの肝への流入が障害されていたり、あるいは肝機能障害のためにヒスタミンの不活化が障害されている。また門脈亢進の二次的結果としての胃壁のうつ血あるいは低酸素症が組織抵抗の減弱をきたし、あるいはヒスタミン感受性を増していることも重要な因子であり、これに加うるに諸種の栄養・代謝の障害も加わつて潰瘍に導くのであろう。

V. 結 語

1. 臨床的に門脈・下大静脈吻合術を行なつた5例について胃液分泌機能を検索し、カフェイン法による胃酸については3例、ヒスタミン法による胃酸については4例が、血管吻合術後に亢進を認め、またこれら患者の血中ヒスタミン量は対照健康人の約40倍という高値を示すことを認めた。

2. 実験的に犬で門脈・下大静脈吻合術、あるいは門脈狭窄術を行なうと、Heidenhain型小胃よりの分泌が著明に亢進し、また血中ヒスタミン量は20倍以上に上昇するのを認めた。

3. 以上の成績に諸家の報告を勘案して、門脈血短絡時の胃液分泌および門脈亢進症の際の消化性潰瘍の発生機転について考按を加えた。

(本論文の要旨は昭和37年4月1日、第48回日本消化機病学会総会にて発表した。)

文 献

- 1) Adam H. M., et al: A method of estimating histamine in plasma. *Brit. J. Pharmacol.*, **12**: 397, 1957.
- 2) Anrep G. B., et al: Release of histamine by the liver. *J. Physiol.*, **12**: 419, 1953.
- 3) Ask-Upmark E.: Further observations on the pathogenesis of peptic ulcer. *Acta Med. Scand.*, **102**: 280, 1940.
- 4) Baronofsky I., et al: Obstruction of splenic vein increases weight of stomach and predisposes to erosion or ulcer. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **59**: 234, 1945.
- 5) Bendett R. J., et al: Gastric acid secretion after parenterally and intragastrically administered histamine in patients with portacaval shunt. *New Engl. J. Med.*, **268**: 511, 1963.
- 6) Bjornboe M., et al: Pathology of subchronic atrophy of the liver. *Arch. Int. Med.*, **84**: 933, 1949.
- 7) Chiandussi L., et al: Effect of drug infusion on splanchnic circulation. II. Serotonin infusion in normal and cirrhotic subjects. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **112**: 326, 1963.
- 8) Child C. G.: Discussion to Clarke. *Ann. Surg.*, **148**: 564, 1958.
- 9) Clarke J. S., et al: Peptic ulcer following portacaval shunt. *Ann. Surg.*, **148**: 551, 1958.
- 10) Clarke J. S., et al: Increase in Heidenhain pouch secretion after portacaval transposition in dog. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **97**: 118, 1958.
- 11) Clarke J. S. et al: Studies on the site of origin of the agent causing hypersecretion in dogs with portacaval shunt. *Surg.*, **46**: 48, 1959.
- 12) Dagradi A., et al: The gastric mucosa in liver cirrhosis. *Gastroent.*, **31**: 74, 1956.
- 13) Doberneck R. C., et al: Relationship of pancreas to experimental peptic ulcer and gastric secretion. *Surg.*, **53**: 477, 1963.
- 14) Dragstedt L. R., et al: Further studies on the question of an inhibitory hormone from the gastric antrum. *Arch. Surg.*, **79**: 22, 1959.
- 15) Drapanas T., et al: The direct removal of portal blood serotonin by the liver. *Surg. Gynec. & Obst.*, **116**: 481, 1963.
- 16) Dubuque T. J. Jr., et al: Gastric secretion and peptic ulceration in dog with portal obstruction and portacaval anastomosis. *S. Forum*, **8**: 208, 1957.
- 17) Fainer D. G., et al: Sources of upper alimentary tract hemorrhage in cirrhosis of the liver. *J. A. M. A.*, **157**: 413, 1955.
- 18) Gerez L., et al: Über die Magensaftsekretion

- bei Eckscher Fistel. Ztschr. f. d. ges. exper. Med., **100** : 281, 1937.
- 19) Gillespie I. E., et al : Gastric secretion of acid in response to portal and systemic venous injection of gastrin. Gastroent., **43** : 189, 1962.
 - 20) Gregory R. A., et al : Gastric secretory responses after portal venous ligation. J. Physiol., **144** : 123, 1958.
 - 21) Hallenbeck G. A., et al : An evaluation of portacaval shunts for portal hypertension. Surg. Gynec. & Obst., **105** : 49, 1957.
 - 22) Hanlon C. R. : Discussion to Clarke. Ann. Surg., **148** : 565, 1958.
 - 23) Irvine W. T., et al : Gastric secretion and free histamine in urine. Am. J. Physiol., **195** : 202, 1958.
 - 24) Johnson A. N. Jr. : Acid inhibition by the gastric antrum : Experiments on antral and fundic pouches. Ann. Surg., **159** : 252, 1964.
 - 25) Kohatsu S., et al : Mechanism of gastric hypersecretion following portacaval transposition. Am. J. Physiol., **196** : 841, 1959.
 - 26) Lebedinskaja S. I. : Über die Magensekretion bei Eckschen Fistel-hunden. Ztschr. f. d. ges. exper. Med., **88** : 264, 1933.
 - 27) Lipp W. F., et al : The clinical significance of the co-existence of peptic ulcer and portal cirrhosis with special reference to the problem of massive hemorrhage. Gastroent., **22** : 181, 1952.
 - 28) Livingston R. H., et al : Role of the liver in the conjugation of histamine in intact animals. Am. J. Physiol., **181** : 428, 1955.
 - 29) Ludington L. G. : A study of 158 cases of esophageal varices. Surg. Gynec. & Obst., **106** : 519, 1958.
 - 30) Magdelaine M., et al : La Sérotonine dans l'hypertension portale. Ses modifications dans le sang avant et après dérivation portale chirurgicale. Presse méd., **70** : 7, 1962.
 - 31) Matsumoto S. : On the pharmacological actions of 1-Dimethyl-aminoacetyl-amino-naphthalene derivatives. Acta sch. med. Gifu, **6** : 345, 1958.
 - 32) McDermott W. V. Jr., et al : Elective portal systemic shunt: analysis of 237 cases. New Engl. J. Med., **264** : 419, 1961.
 - 33) Menguy R., et al : Effect of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrum of dogs : pathogenesis of steroid ulcer. Surg., **54** : 19, 1963.
 - 34) Moore T. C., et al : Effect of serotonin loading on histamine release and blood flow of isolated perfused liver and lung. Arch. Surg., **87** : 42, 1963.
 - 35) Mossberg S. M., et al : Azotemia and gastric acidity : The effect of intravenous urea on gastric acid and gastric ammonium production in man. J. Lab. & Clin. Med., **61** : 469, 1963.
 - 36) Naitove A., et al : Effects of hypoxia and hypercapnia on gastric acid secretion in man. Gastroent., **43** : 181, 1962.
 - 37) Nicoloff D. M., et al : The effect of serotonin on gastric secretion. Am. J. Digest. Dis., **8** : 267, 1963.
 - 38) Olbe L. : Significance of vagal release of gastrin during the nervous phase of gastric secretion in dogs. Gastroent., **44** : 463, 1963.
 - 39) Osrow J. D., et al : Gastric secretion in human hepatic cirrhosis. Gastroent., **38** : 303, 1960.
 - 40) Palmer E. D. : Erosive gastritis in cirrhosis. Influence of portal hypertension on the gastric mucosa. Am. J. Digest. Dis., **2** : 31, 1957.
 - 41) Peters R. M., et al : Hemodynamics of gastric secretion. Ann. Surg., **148** : 537, 1958.
 - 42) Ratnoff O. D., et al : Natural history of Laennec's cirrhosis of the liver. Med., **21** : 207, 1942.
 - 43) Schnitker M. A., et al : A histologic study of the liver in patients affected with peptic ulcer. Am. J. Digest. Dis., **1** : 537, 1934.
 - 44) Schriefers K. H., et al : Zur Frage des Magensaftsekretion und des Magen-duodenalulcus beim Portaderhochdruck der Lebercirrhose und nach porto-cavalen Shunt Operationen. Langenbecks Arch. Klin. Chir., **302** : 702, 1963.
 - 45) Silen W., et al : Nature and cause of gastric hypersecretion following portacaval shunts. Surg., **46** : 38, 1959.
 - 46) Silen W., et al : Evidence for histamine as the agent responsible for gastric hypersecretion after portacaval shunt. Surg., **50** : 213, 1961.
 - 47) Silen W., et al : Influence of liver upon canine gastric secretion. Surg., **54** : 29, 1963.
 - 48) Skillman J. J., et al : Changes in canine gastric secretion after hepatocellular injury. Rev. Surg., **19** : 69, 1962.
 - 49) State D. : Gastrointestinal hormones in the production of peptic ulcer. J. A. M. A., **187** : 410, 1964.
 - 50) Sullivan B. H., et al : Massive hemorrhage in patients with both esophageal varices and duodenal ulcer. Gastroent., **26** : 868, 1954.
 - 51) Swisher W. P., et al : Peptic ulcer in Laennec's cirrhosis. Am. J. Digest. Dis., **22** : 291, 1955.
 - 52) Thompson J. E., et al : Gastric secretion induced by histamine and its relationship to the rate of blood flow. J. Physiol., **121** : 433, 1953.
 - 53) Updike E. H. II., et al : Excretion of free histamine in urine during gastric secretion stimulated by humoral mechanism. Am. J. Physiol., **195** : 197, 1958.
 - 54) Warner R. R. : Hyperserotoninemia in functional gastrointestinal disease. Ann. Int. Med., **59** : 464, 1963.