

一原 著一

ダンピング症候群における腸管の微小循環の変動 (とくにダンピング症候群の発生機序と 薬物治療に関する実験的・臨床的研究)

横浜市立大学 第2外科学教室 (主任 土屋周二教授)

杉 山 貢

MICROCIRCULATION OF SMALL INTESTINE DURING DUMPING SYNDROME. "AN EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY"

Mitsugi SUGIYAMA, M.D.

Second Department of Surgery Yokohama City University School of medicine, Japan

(Chief Professor Shuuji Tsuchiya)

実験ダンピングにおける、腸微小循環変動の直接観察、門脈血酸素飽和度測定、腸壁pH値測定および腸管の組織学的検索などを行い、臨床的に oxapium iodide を試用し、ダンピング症候群の発生機序と薬物治療について検討した。高張糖液腸管内注入に伴う腸微小循環障害一すなわち小腸絨毛の静脈血流停止およびその細小化さらに小腸壁に metabolic acidosis が惹起されることを明らかにし、oxapium iodide がこれらを防止または改善することを証明しえた。臨床的には重症および中等症のダンピング患者80例に、本剤を投与し76例に著効をみた。腸管内高浸透圧に伴う微小循環障害の出現が本症候群発現の重要因子であること、およびこれを防止または改善することが治療上有意義であると考えた。

目 的

はじめに

動物実験 I

A. 目的

B. 研究材料ならびに方法

1. 実験動物

2. 実験装置および方法

1) 腸間膜微小循環の直接観察

2) 小腸粘膜微小循環の直接観察

C. 結果

D. 小括

動物実験 II

A. 目的

B. 研究材料ならびに方法

1. 実験動物

2. 実験装置および操作

1) 門脈血酸素飽和度、門脈領域酸素消費率および小腸管壁pH値の測定

2) 小腸粘膜血流循環の観察

3) 小腸粘膜の組織学的観察

C. 結果

D. 小括

臨床例における観察

A. 目的

B. 薬剤および投与方法

1. 薬剤

2. 投与方法

C. 治験対象

D. 結果

考 案

結 語

謝 辞

文 献

はじめに

胃切除後愁訴の中で、いわゆるダンピング症候群は最も重要かつ興味ある問題であるが、その発生機序については定説がなく、したがってその治療法、とくに薬物治療に関しては原因の複雑さから、一定の方法は未だ確立

されていない。山岸¹⁾、将基面²⁾、石井³⁾らは実験的ダンピングにおける腸間膜微小循環の直接観察、門脈血酸素飽和度測定などから、胃切除後は食餌により小腸内腔の浸透圧が急激に上昇し、その結果、門脈系末梢血管床の血流障害とそれに起因した腸管組織に hypoxia が惹起され、これがダンピング症状発現の重要な因子であると推論している。また、ヘパリン処置により実験的ダンピングにおける微小循環障害が軽減すると述べている。著者はこの業績に着目し、腸間膜の微小循環系の反応からの推論をさらに、腸壁、殊に粘膜の微小循環の直接観察により確かめようと試みた。なお腸管壁のpHの変動、フルオレッセン処置および組織学的変化も観察した。また、微小循環系に作用するといわれる一般名、ヨウ化オキサピウム(oxapium iodide)の本症候群の腸微小循環におよぼす影響を検討し、本症候群の発生機序に考察を加えるとともに、臨床例にも応用して治療効果を確認した。

動物実験 I

A. 目的

1. 実験的ダンピング(小腸管内に高張糖液を急速注入し、腸管内浸透圧を急激に上昇させた場合)における小腸間膜微小循環の変動を確認する。
2. さらに、その時の小腸粘膜微小循環の変動を顕微鏡下で、直接観察を行う。
3. ついで、この際の腸管微小循環の変動におよぼすヨウ化オキサピウムの影響を明らかにしようとした。

B. 研究材料ならびに方法

1. 実験動物

実験前少なくとも、8時間は少量の水のみを与え、小腸管内に未消化食物のない状態としたラット(体重150gm前後)を使用した。なお、同一種類、同一条件、同一薬剤使用の観察実験に際しては、最小12匹を1群として観察した。

2. 実験装置および観察方法

1) 腸間膜微小循環の直接観察

温度38°C前後の実験室で Zweifach⁴⁾の方法に準じて、顕微鏡下に直接観察を行った。麻酔は10%ウレタン溶液の0.3ml/20gmを筋肉内注射し、15~20分後に右傍腹直筋切開で開腹し、顕微鏡のステージ上にラットを固定し、空腸を約5cm創外に引き出し、腸管をglass horse-shoe上に伸展し、その一部を接着剤(アロンアルファ)で下のガラス板に固定した。乾燥防止および保温のため、腸管周囲を38°Cの1% gelatin ringer液で浸した綿片で被覆し、同液を実験終了まで灌流させておいた。

2) 小腸粘膜微小循環の直接観察

ラットの麻酔および固定法などは、1)と同様に行う。

約38°Cの生理的食塩水で腸管を灌流しながら、腸間膜付着部と反対側の空腸壁に約8mmの切開を行い、粘膜を損傷しないように伸展し、特殊レンズ(ウルトラパーク)をセットし、透過光線にて粘膜面、すなわち小腸絨毛の微小循環を直視下に観察した(図1)。

ついで、上述の観察条件下に

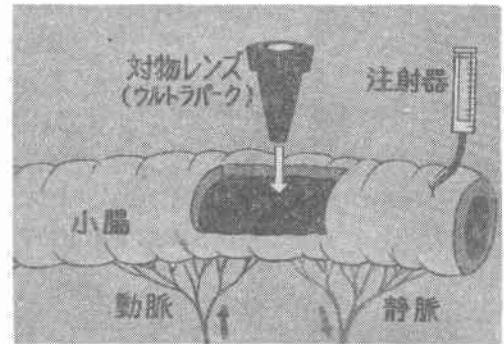


図1 ラットの腸管粘膜直接観察法

(1) 実験的ダンピングを惹起させ、その際の腸間膜の微小循環変動とこれに対する、ヨウ化オキサピウムの効果をみるため、つぎの3群において比較観察を行った。

D群(18匹): 実験的ダンピング群

腸間膜微小循環観察部位よりできる限り離れた小腸管内に、細小の翼状針を用いて、腸管壁の血管を損傷しないよう注意しながら、50%ブドウ糖水溶液2.5mlを8秒間かけて注入した。

DE群(12匹): D群と同様に操作し、その15分後にヨウ化オキサピウム0.4mg/100gmを筋肉内に注射して、腸間膜の血流を観察した。

ED群(12匹): ヨウ化オキサピウム前投与群。

本剤0.4mg/100gmを筋肉内注射15分後に、D群と同様の操作を行い、その腸間膜微小循環血流の変化を観察した。

(2), (1)と同様の目的で、実験的ダンピングにおける、小腸粘膜微小循環の変化と、これに対する本剤の影響をみるため、つぎの2群において小腸粘膜を直接観察し、比較検討を行った。

M群(14匹): 実験ダンピング群。

小腸粘膜微小循環観察部位より、1.5cm口側よりに翼状針を刺入し生理的食塩水にて洗滌し、つぎにD群と同様に注入する。(たゞしてできる限り腸管外へ漏れないよう)かつ観察部位には局所的にも50%ブドウ糖液を滴下した。

EM群(12匹): ヨウ化オキサピウム前投与群。

本剤0.4mg/100gmを筋肉内注射15分後にM群と同様

の操作を行い、その腸粘膜微小循環の変化を観察した。

C. 結果

D群：(図2—a, b)

(図2—a)はラットの正常腸間膜像であり、これに小腸内腔へ50%ブドウ糖液を注入すると、たゞちに腸間膜の細小静脈(venule)の血流遅滞が出現し、*marginal stream*は判然となり、血流うつ滞をきたし一部では血球が凝集しあつて、数珠状にならぶ(*rouleaux formation*)。ついで、血管腔の拡張が顕著となり、血球はさらに強く凝集しあい、おのおの血球の形状が不明確となり、泥状化(*sludging of blood cells*)をみるに至る(図2—b)。この頃になると動脈側(*precapillary, metarteriole & arteriale*)の血流に異常が現われる。すなわち、個々の血球が識別しうる程、血流が遅滞し、停止するものもある。部分的には、血管腔内を血球が行きつ戻りつし、さらには逆流し始めるところもみられた。この逆流血が血流障害を免れた比較的大きな *venule* へ、動静脈短絡(*arterio-venous shunt*)を経て流入するもの(図2—e)のように観察された。また、注入後60分前後で一部血流が復帰するものもみられた。

DE群：(図2—c)

高張糖液腸管内注入後、上述のごとき腸間膜微小循環の血流障害は出現するが、ヨウ化オキサピウム投与8分前後で、比較的大い静脈(約40~50μ)のところどころに血球の移動がみられ、さらに血管の中心部より血球移動が増加し、つぎに *marginal stream* も出現し *venule* の血流は改善された。しかし *sludging* が著明で血管破綻をきたした部位ではそのまま残つてしまう。

ED群：(図2—d)

本剤前投与群では、高張糖液腸管内注入後の腸間膜微小循環障害の程度は、D群のそれと比較して軽度であった(図2—d)。すなわち、*venule* の血流遅滞、うつ血、拡張はみられるが、その血行停止および細動脈血流の障害はみられなかつた。

M群：(図3—a, b)

正常腸粘膜の絨毛(*intestinal villi*)の血流は、あたかも噴水流状に観察される(図3—a)。50%ブドウ糖液腸管内注入により、腸粘膜絨毛内の主絨毛細静脈の血流は停止し、該当血管は著明に棍棒状に怒張する。また、絨毛自身はむしろ、細く委縮状となり、個々の絨毛の間隙が拡大する(図3—b)。

EM群：(図3—c)

本剤前投与群では、高張糖液の腸管内注入により、絨毛の血流は遅くはなるが、血行停止はみられず、血管怒張の程度も軽く、絨毛自身も余り細くならない。

D. 小 括

上述の実験結果を要約すると、ラットを用いた実験ダンピングにおいては、

1. 腸間膜微小循環系は、山岸¹⁾、将基²⁾の報告通り、腸間膜の静脈における血流のうつ滞、血球凝集、*sludging* ひいては血行停止を引き起こした。
2. 顕微鏡下における直接観察によつて、腸粘膜絨毛における微小循環系の著明な変動を見、同時に粘膜絨毛自身の口径の減少が観察された。
3. ヨウ化オキサピウムには、腸粘膜絨毛および腸間膜における微小循環系の血流障害(血流の停滞、血球の凝集など)を防止ないし、改善させる作用のあることが観察された。

動物実験 II

A. 目的

成犬を用いた高張糖液注入による、実験的ダンピングにおいて、門脈血酸素飽和度は上昇し、門脈領域酸素消費率が低下することが報告¹⁾²⁾されている。また、この際フルオレッセイン³⁾の静脈内注射後、その腸壁内の血管における分布を蛍光観察し、腸粘膜にも血流障害の存在を証明した報告もある。

1. 著者は成犬の実験ダンピングにおける門脈血酸素飽和度、門脈領域酸素消費率、腸管壁のpHなどの変動を顕微鏡下の直接観察、フルオレッセイン法、組織学的所見などからみて、腸粘膜の血流障害を比較検討しようと試みた。

2. また、これらの諸因子に対するヨウ化オキサピウム投与の影響を明らかにしようと試みた。

B. 研究材料ならびに方法

1. 実験動物

体重8~15kgの雑種成犬13頭を用いた。消化管の生理的条件を一定にするため、実験前少なくとも12時間は絶食とした。

2. 実験装置および操作

1) 門脈血酸素飽和度、門脈領域酸素消費率および小腸管壁pH値の測定実験。

麻酔は *pentobarbital sodium* 25mg/kg を静脈内注射して行い、経口気管内挿管し、空気を20ml/kgにて人工呼吸器を装着し、支持台に固定する。麻酔の安定したところで、上腹部正中切開で開腹し、脾静脈経由で門脈内に、ついで右股動静脈内にそれぞれカニューレを挿入留置する。注入された高張糖液が胃内に流入するのを防止する目的で、幽門輪より10数cm肛門側の十二指腸を結紮する。これより1.5cm肛門側の腸管壁に小切開を加え、6号ネラトン管を挿入留置する。つぎにあらかじめ補正

された微小pH測定器の感応部を、ネラトン挿入部より40cm肛門側の腸管壁(粘膜下層にとどまるよう)に埋め込み、セットしておく。ついで、すでに留置されているカニューレを利用して、門脈血、股動静脈血を各2mlずつ採血する。上述のネラトン管を通じて約36°C、50%ブドウ糖水溶液15ml/kgを急速注入する。注入後5分、10分、15分、30分に注入前と同様に採血する。採取された各血液について、微量血液ガス分析装置(Astrup)にてpH値、PO₂、PCO₂を測定し、nomogramにより酸素飽和度を求めた。門脈領域および腸管組織における酸素消費率は、次式により計算した。

$$\frac{fa-pv}{FA-PV} \times 100 (\%)$$
 (FA: 注入前, fa: 注入後の股動脈血酸素飽和度実測値) (Pv: 注入前, pv: 注入後の門脈血酸素飽和度実測値)

以下の3群について実験を行った。

(1) D群(5頭): 留置されたカニューレ管を通じて、50%ブドウ糖水溶液15ml/kgを注入した。いわゆる実験ダンピング群である。

(2) HD群(4頭): heparin sodiumを12.5mg/kg静脈内注射後、(1)と同様の操作を行う。

(3) ED群(4頭): ヨウ化オキサピウム2mg/kg静脈内注射後、(1)と同様の操作を行う。

2) 小腸粘膜血流障害の観察

麻酔および開腹法は1)と同様に行う。十二指腸に留置されたネラトン管を通じて、50%ブドウ糖水溶液15ml/kgを急速注入し、15分後に5%フルオレッセン重炭酸ナトリウム水溶液10mlを静脈内注射し、その10分後に腸管を敏速に切除し、腸管壁における蛍光発色の様子を紫外線照射によつて観察した。

以下の3群について実験を行った。

(1) D群(4頭): 実験ダンピング群。無処置にて、2)と同様に操作観察する。

(2) ED群(4頭): ヨウ化オキサピウム2mg/kg静脈内注射後、2)と同様に操作観察する。

(3) (1)(2)とは別に正常粘膜像および腸間膜血管遮断例の小腸粘膜像を、フルオレッセンを用いて観察した。

3) 小腸粘膜の組織学的観察

2)の実験観察経過中に切除した腸管の一部を10%ホルマリン固定し、ヘマトキシリン、エオジン染色後、組織学的観察を行った。

C. 結果

1. (図4): 実験ダンピング群とヘパリン前投与群による門脈血酸素飽和度の違いをみると、図4に示す通りであり、その実測値の算術平均値をグラフに表わ

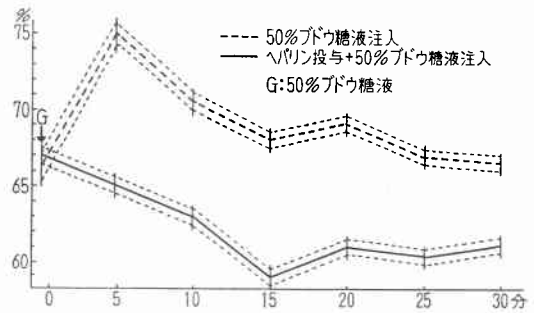


図4 実験ダンピング群とヘパリン前投与群による門脈血酸素飽和度の差

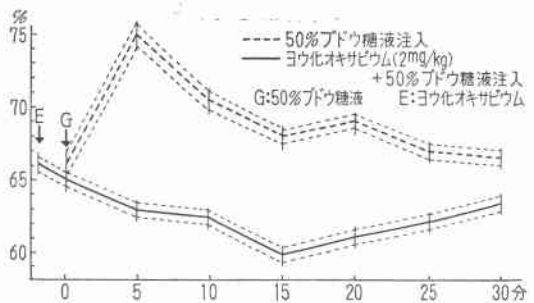


図5 ヨウ化オキサピウム投与による門脈血酸素飽和度との変化

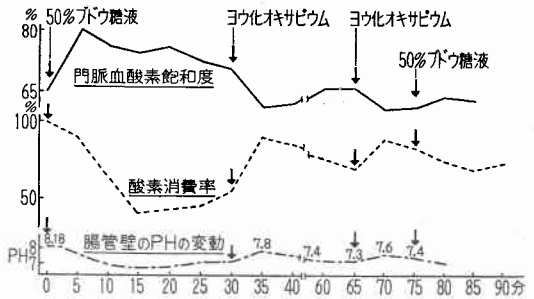


図6 50%ブドウ糖水溶液注入後、ヨウ化オキサピウムを2回投与し、門脈血酸素飽和度、門脈領域酸素消費率及び腸管壁pHの変動。

したものである。50%ブドウ糖水溶液、十二指腸内注入後、D群では門脈血酸素飽和度は上昇傾向を示し、ヘパリン投与群では逆に下降傾向を描いている。一方本剤前投与の有無によつて、門脈血酸素飽和度の比較を行うと、図5の如くであり、即ち高張糖液腸管内注入後、酸素飽和度が下降するのは、ヘパリン投与群と極めて類似している。ただ、ヨウ化オキサピウム投与後、ブドウ糖水溶液注入までの15分間に、すでに門脈血酸素飽和度が下降している事は注目すべき点である。図6は高張糖液腸間

内注入後、本剤を2回投与し、その間の門脈血酸素飽和度、門脈領域酸素消費率および腸管壁pHの動きを、同時に図示したものである。本剤投与により、門脈血酸素飽和度は下降し、酸素消費率および腸管壁pH値の上昇が5分後にすでに出現している。

2. (図7-a, b, c) :

フルオレッセインを投与して、血流障害の有無および程度を比較した小腸粘膜像の写真である。正常粘膜像(図7-a)、機械的に腸間膜動脈を完全に遮断した像(図7-b)、D群の粘膜像(図7-c)。図7-dはD群とED群を比較した図である。正常粘膜像は全体に明るい黄色ないし黄金色を呈した(図7-a)。血流遮断例では濃い紫色を呈して蛍光を発していない(図7-b)。これらに比較して高張糖液注入例はやや黒ずんだ黄色を呈し、血流不全があることを示した(図7-c)。一方本剤投与例では、D群に比較してほぼ正常像に近い黄色を呈して、高張糖液腸管内注入による粘膜微小循環の障害が防止されていることを示している(図7-d)。

3. (図8-a, b, c) :

2の実験中における腸粘膜の組織像(絨毛の縦断面と横断面)である。aは正常像である。bは高張糖液注入後のD群の像であり、aに比べて絨毛の血管が著明に拡張し、血球がまるで押し込まれるようにぎつり充填し、その形状も定かでない。cは本剤前投与群(ED群)であるが、bに比して血管の変化は軽度であつた。しかし、いずれも急性腸阻血による腸粘膜の変化⁵⁾とは明らかに異つていた。

D. 小 括

動物実験IIを要約すると、成犬を用いた実験ダンピングにおいて

(1) 高張糖液小腸内注入後に、門脈血酸素飽和度の上昇、門脈領域これに腸管組織における酸素消費率の低下および腸管壁血流障害のあることが再確認され、腸管壁pH値は低下することが明らかにされた。すなわち腸管組織の血流障害と hypoxia。これに続く局所のmetabolic acidosis を意味している。

(2) 門脈血酸素飽和度はヨウ化オキサピウム投与を契機として、下降しはじめる。これは単位時間内、単位腸管組織における血流量が増加するためと考えられる。

(3) 本剤の投与により、門脈血酸素飽和度の下降、門脈領域酸素消費率の上昇、腸管壁のpH値の上昇および腸管粘膜面の血流障害が防止されることが確認された。前2者はヘパリン投与犬のそれと現象的には類似の結果であつた。換言すれば本剤は、腸管内高浸透圧によつて惹起される腸管微小循環障害、ひいては腸管組織の hyp-

oxiaおよび局所 metabolic acidosis を防止すると解される。

臨床例における観察

A. 目的

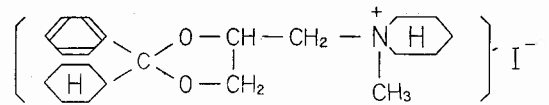
ダンピング症状発現の主因が、小腸管壁における微小循環障害¹²⁾であるとするならば、上述の動物実験I・IIより明らかなごとく、ヨウ化オキサピウムの投与によつて、本症候群を予防ないし治療できると考えられ、ダンピング症例に本剤を用いて観察した。

B. 薬剤および投与方法

1. 薬剤

一般名: ヨウ化オキサピウム

構造式:



分子式: C₂₂H₃₄INO₂

分子量: 471.43

融 点: 203°C

性 状: 白色無臭結晶性粉末、クロロホルム、メタノールに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

2. 投与方法

ヨウ化オキサピウムを単独に1日3回、毎食前30分に20mgを経口投与、少なくとも1カ月間継続内服せしめ、症状(とくに便秘出現時)により1回量を10mgに減量した。

C. 治験対象

横浜市民病院外科において、昭和36年から11年間に、胃・十二指腸良性疾患で手術を受けたものは、総数 616例であり、その内 Billroth I法 249例、Billroth II法 366例である。その疾患別例数および手術法の内訳は、図9の如くである。これら 616例にダンピング判定委員会の判定基準試案 表1にしたがつて、術後経過の調査を行つた。その回収率は73.4%であり、その結果は

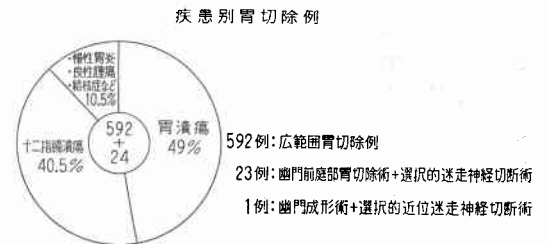


図9 胃・十二指腸良性疾患別例数及び手術法

表1 Dumping Syndrome 調査表

食事をしたあと次のことについて御記入下さい。

1. 食事は { 1. 気にしないで何でも食べる ① 脂肪類
2. 種類に気をくばっている—— ② 甘いもの
3. 量に気をくばっている ③ 肉類, 魚類, 卵, 牛乳など } を制限している
2. 食後30分以内に次の症状が { ① おこつた
② おこらない
3. 2-① に印をつけた人は次の項目に記入して下さい

	食事の種類を制限しないとき		食事の種類を制限したとき	
	かく	かかない	かく	かかない
1. 冷汗	ある	ない	ある	ない
2. どうき	ある	ない	ある	ない
3. めまい	ある	ない	ある	ない
4. しびれ・失神	ある	ない	ある	ない
5. 顔色が赤く	なる	ならない	なる	ならない
6. 顔色が青く	なる	ならない	なる	ならない
7. 全身が熱く	なる	ならない	なる	ならない
8. 全身がだるく	なる	ならない	なる	ならない
9. ねむく	なる	ならない	なる	ならない
10. 頭痛・頭重	ある	ない	ある	ない
11. 胸苦しく	なる	ならない	なる	ならない
13. 腹がごろごろ (牛乳を除く)	鳴る	鳴らない	鳴る	鳴らない
14. 腹痛 (")	ある	ない	ある	ない
15. 下痢 (")	ある	ない	ある	ない
16. はきけ	ある	ない	ある	ない
17. 嘔吐	ある	ない	ある	ない
18. 腹がはる	はる	はらない	はる	はらない
19. 腹の不快感	ある	ない	ある	ない
20. その他 (具体的にご記入下さい)				

上の症状のために (該当するところに○印をつけて下さい)

- ① 食事をすることが出来ず, 仕事は思うようにやれない——(重症)
 ② 少し気になるが, 仕事は大体普通に出来る——(中等症)
 ③ ほとんど気にすることなく普通に仕事出来る——(軽症)

16.2%に満足感⁹⁾をあまり持っていないといわれるように, 98例 (16.2%) がダンピング患者と判定された。その内訳は軽症 7.4%, 中等症 8.5%, 重症 0.3%である。これに横浜市大第2外科の症例を合わせた80例の重症および中等症のダンピング患者を治験対象とした。これら98例をBillroth IおよびBillroth II法による発現率をみると, B I : 38/249例 (15.3%), B II : 60/366例 (16.4%) で両者の間に大差はない。なお, これらの頻度は, 時間的推移によつてもダンピング症状は減少する傾向であつた。重症および中等症の治験対象80例について (図10), 性別頻度をみると, 男性 : 女性 = 1 : 2 で女性に多く, 年齢別では男性では40才代, 女性では30才代にそれぞれピークがあつた。術式別ではB Iは31/80 (39%) B IIは49/80 (61%) で, B II法に多く, 原因

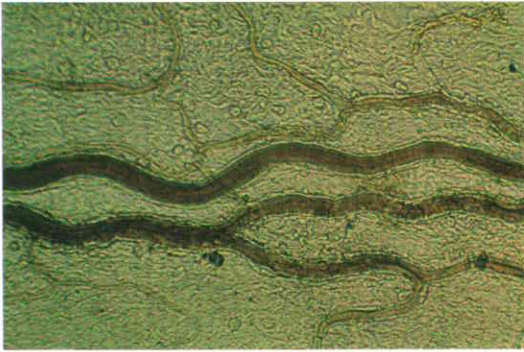
疾患別にみると, 胃炎, ポリープにやや多かつた。図11は症状別の発現頻度 (80例) を棒グラフに示したものである。血管運動症状としてはねむけ, どうき, 胸苦しさ, 全身のだるさ, 冷汗の順に多く, 胃腸症状では, 腹部不快感, 腹鳴, 下痢, 腹痛などが多かつた。これら80例にヨウ化オキサピウム投与を行い, 自覚症状, 体重, 末梢血液所見, 血清総蛋白量の変化, ダンピング誘発テストとヨウ化オキサピウムとの関係および, 副作用の点について検討を加えた。

D. 結果

1) 有効症例

対象80例に投与開始後, 殆どどの症例は食前服用により, たゞちに今までの症状緩解が見られたが, 少数に3日位の連続投与を要し, 遅くも5日以内に全例ともに各

2-a ラットの正常腸間膜微小循環像 (× 150)



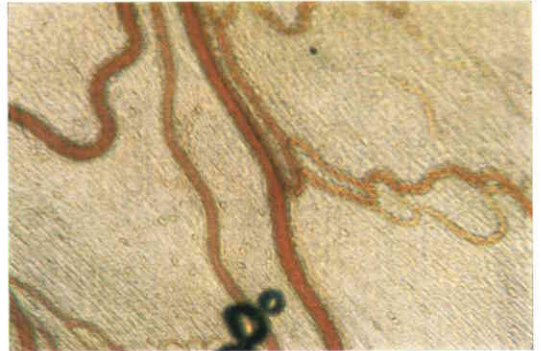
2-b 50%ブドウ糖液注入後の微小循環の変化 (× 150)



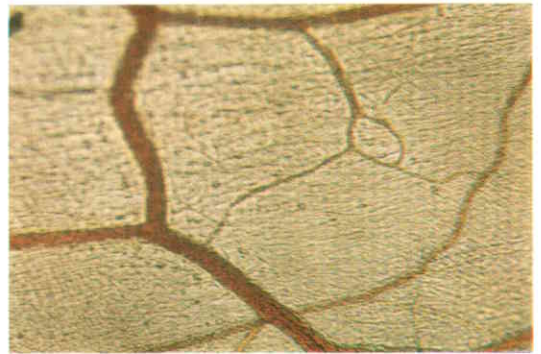
2-c 50%ブドウ糖液注入15分後ヨウ化オキサ
ピウム投与による血流の変化 (× 150)



2-d ヨウ化オキサピウム投与後50%ブドウ糖
液注入時の微小循環の変化 (× 150)



2-e 50%ブドウ糖液注入時の動静脈短絡像
(× 200)



3-a ラットの正常小腸粘膜微小循環像 (× 200)



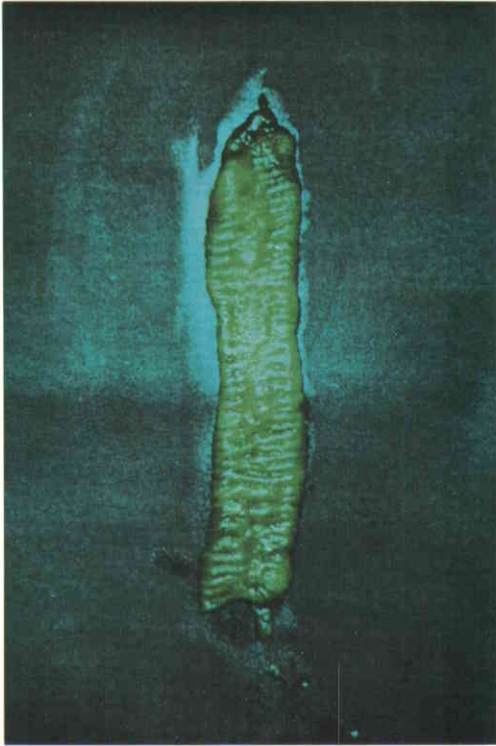
3-c ヨウ化オキサビウム投与後50%ブドウ糖液注入時の微小循環の変化 (× 200)



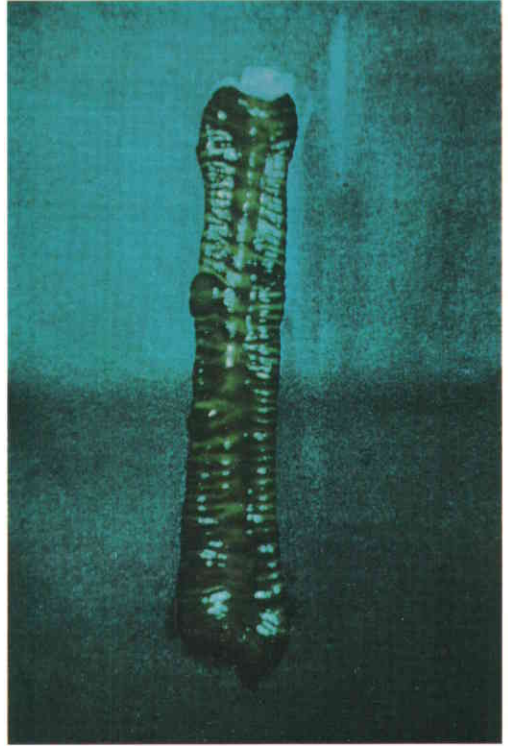
3-b 50%ブドウ糖液注入後の粘膜微小循環の変化 (× 200)



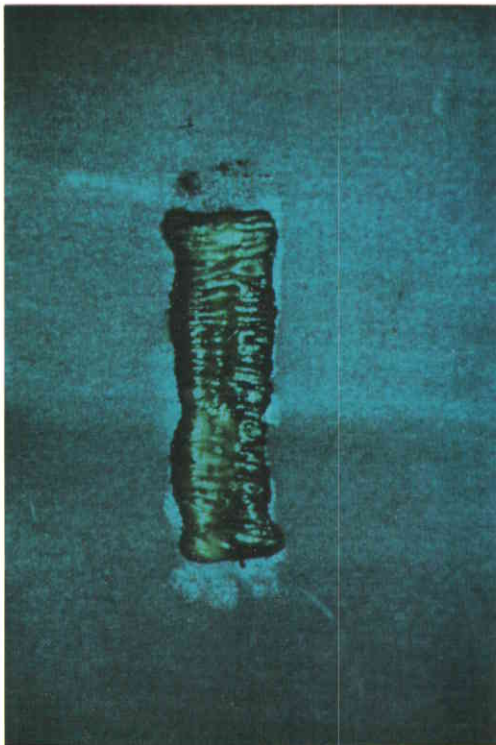
7-a イヌの正常腸粘膜におけるフルオレッセインの蛍光像



7-c 50%ブドウ糖液注入後の腸粘膜蛍光像の変化



7-b 腸間膜動脈遮断後の腸粘膜蛍光像の変化



7-d 上段：50%ブドウ糖液注入後の腸粘膜蛍光像の変化
下段：ヨウ化オキサピウム投与後50%ブドウ糖液注入時の腸粘膜蛍光像



8-a イヌの正常腸粘膜の組織像 (HE染色)

絨毛の縦断面像

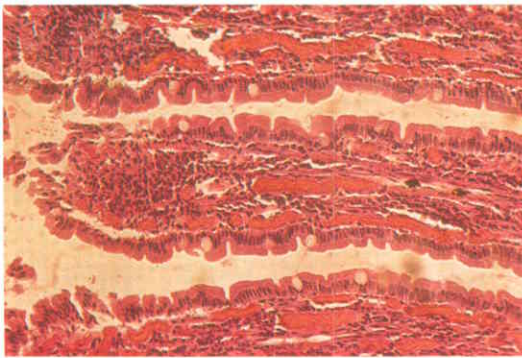


絨毛の横断面像

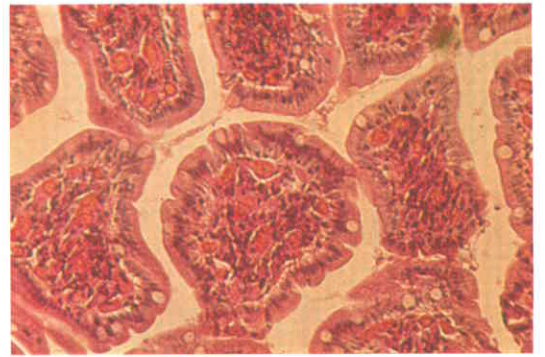


8-b 50%ブドウ糖液注入後腸粘膜の組織像の変化

絨毛の縦断面像

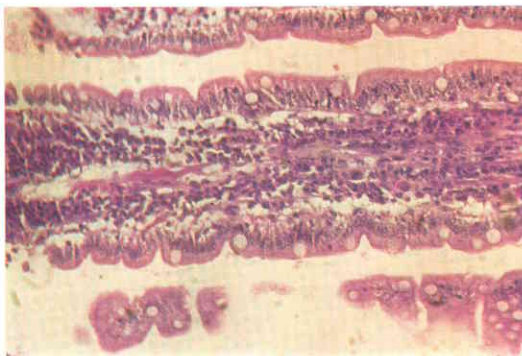


絨毛の横断面像

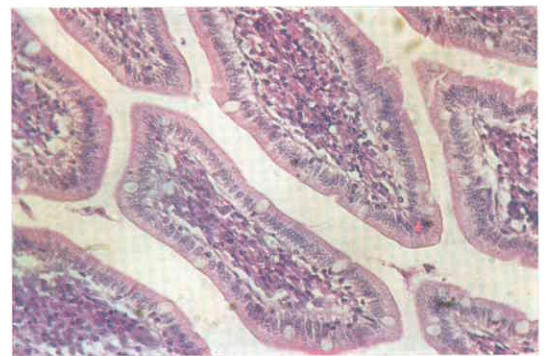


8-c ヨウ化オキサピウム投与後50%ブドウ糖液注入時の組織像の変化

絨毛の縦断面像



絨毛の横断面像



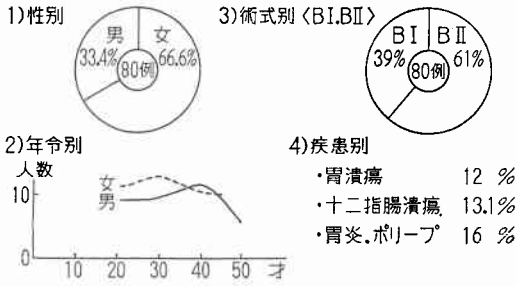


図10 ダンピング症候群の発生頻度

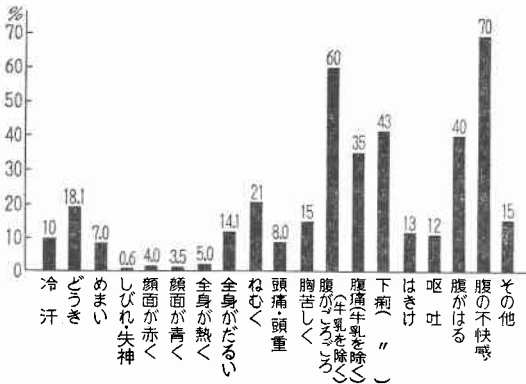


図11 症状別発現頻度 (80例)

症状の緩解をみた。有効例は80例中76例であつた。残りの4例の内1例は薬剤服用を拒否し、3例は食思不振を訴え投薬を中止した。これらの4例とも女性で、その後本剤をトランキライザーとともに投薬したところ有効であつた。よつて実際には服用した症例の100%が有効例と考えられる。

2) 臨床症状改善

血管運動症状は62%に改善し、また、胃腸症状は78%に著明な改善ないしは消失をみた。また、46%のものが胃切除後嫌になつた食物(牛乳、卵、甘い物)を、特に苦痛なく食べることができるようになつた。

3) 体重、血色素量、血清総蛋白の改善

体重: 重症例の内1例は入院し、本剤を投与したところ、はじめの1カ月間に10.2kg (38.3→48.5)の体重増加、平均3カ月間に4.1kgの増加をみた。

血色素量: 3カ月間に血色素 (sahli) 最高12%, 平均9%増加し貧血の改善をみた。

血清総蛋白: 3カ月間に平均0.8g/dlの増加。

4) ダンピング誘発テストと本剤との関係のレ線的検討:

症例. 42才男性、主訴: 食後冷汗、腹鳴、腹痛、食思

不振。既往歴: 1年2カ月前胃潰瘍にて広範囲胃切除。現病歴: 術後2カ月より食後15分ダンピング症状出現。食餌内容制限、時に就労不能。ブドウ糖50gを含むバリウム100mlを、レ線透視下にて経口負荷すると(図12-a)、投与15分後で、バリウムの通過は早く、過蠕動がみられ、また腸管辺縁は不明確になり、鏡面形成像を呈した。これに伴い血管運動および胃腸症状が著明に出現し、歩行不能となり、誘発テスト後2時間の休息を必要とした。同じ症例で3日後、本剤20mg投与し30分後誘発テストを行つた(図12-b)。レ線学的には非投与時の異常像はなく、明らかな改善がみられ、症状の発現もみられず、誘発テスト後、休息せずに帰宅可能であつた。



図12 ダンピング誘発テスト経口負荷15分後の像

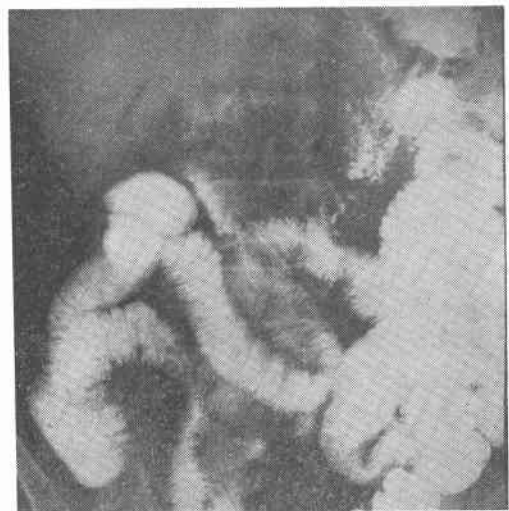


図12 本剤20mg投与30分後 誘発テストのレ線像

5) 副作用

ヨウ化オキサピウム投与期間中、最長1年2カ月間、肝機能、腎機能、心機能の異常は全例に認められないが、症例により便秘に傾く事があり、便秘を一目安として投与量の加減をすることが望ましいと考えられた。

E. 小括

ダンピング判定委員会の基準にしたがつてアンケート調査をすると、胃・十二指腸良性疾患の手術例の16.2%に程度の差はあるが、本症候群が認められた。重症および中等症80例に、本剤を投与して効果を検討した結果、1) 胃腸症状の改善に比較的效果があつた。2) 胃切除後、自ら避けていた食物を食べるようになった。3) 体重、血色素量、血清総蛋白の増加は著明であつた。4) 誘発テストを行つた時、ヨウ化オキサピウムのダンピング発生防止効果は劇的であつた。5) 本剤の投与期間中においては、副作用は殆んどなかつた。

考案

ダンピング症候群の発生原因に関しては、実験的・臨床的に多くの研究が行われ、その結果を整理してみると、大略表2のようになる。これらの諸説の中にはダンピング症候群に伴う諸現象のうちの一部を説明しているにすぎないものもあり、また症候群の発生に最も有意義な因子がどれであるかについても意見が多く、一致した結論をみていない。したがつて治療法についても表3⁸⁾⁻⁵²⁾のようにまだ決定的なものがない現状である。山岸⁵⁴⁾らはダンピング症候群の発生機序について、小腸微小循環の障害を重視し、これによつて serotonin, bradykinin などの体液性物質の遊離や自律神経系の反射異常がおこり、いろいろの症状が発現するのであろうと推論した(表4)。著者はこの考えをさらに一歩進めて実証するために独自の方法による小腸粘膜の循環の直接観察を行い、さらに小腸壁のpH値測定、門脈血酸素飽和度、門脈領域酸素消費率の測定、組織学的検索なども行つて、小腸内へ高浸透圧溶液を注入した際の、小腸の循環動態の変動を検討した。その結果実験的ダンピングの発生には、小腸、とくに粘膜層の微小循環障害の意義がきわめて重要なことがさらに明らかになつた。

さて、ダンピング症候群の病態の発生には体液性の血管作動物質の放出、循環血液量の変動、腸管拡張および運動亢進、自律神経系の異常反応が複雑に関与していると思われるが、個々の因子を全て防止するような治療を見出すことは不可能である。山岸、将基面らは小腸微小循環を最も重要な最初の症状発現因子と想定して、ヘパリン投与が有効なことを実験的に示した。しかし臨床的

表2 ダンピング症状発現諸因子

1. 墜落排出 Mix⁸⁾, Hurt
2. 残胃牽引・拡張 Capper⁹⁾, Butler¹⁰⁾
3. 小腸拡張 Muir¹¹⁾, Machella¹²⁾, Duthie & Mc Keller¹³⁾
4. 腸管浸透圧上昇と腸管内液体移行 Machella¹⁴⁾, Amdrup¹⁵⁾
5. 腸管蠕動亢進 Glazebrook¹⁶⁾, Madsen¹⁷⁾, Liljedahl¹⁸⁾, Wells & Welbourn¹⁹⁾
6. 血糖変動 Glaesner²⁰⁾, Hobsley & Le Quesne Sullivan & Boshell²¹⁾, Machella²²⁾
7. 血清Kの低下 Smith²³⁾, Peddie, Jordan & De Bakey²⁴⁾
8. 循環血漿量減少 Roberts²⁵⁾, Morris²⁶⁾, Sessions²⁷⁾ Krieger²⁸⁾, 友田, 脇坂, 村上, 鈴木
9. 門脈血酸素飽和度上昇 Berk³³⁾
10. 門脈血液濃縮 山岸³⁴⁾
11. 精神的因子 Perman³⁵⁾, Browning³⁶⁾, Harvey²⁷⁾
12. 自律神経系異常 Roberts²⁵⁾, 鈴木³²⁾, Silver, Rignault & McGregor³⁸⁾
13. 体液性因子 Glazebrook¹⁶⁾, Morris²⁶⁾, Johnson & Joseph³⁹⁾, J.E. Peskin & Miller⁴⁰⁾, Oates⁴¹⁾, O'Hara, Fox & Cole⁴²⁾, Resnik & Gray⁴³⁾, Bulbring & Crema⁴⁴⁾, Drapanas, McDonald & Stewart⁴⁵⁾, Howe⁴⁶⁾, Silver⁴⁷⁾, 村上³¹⁾, 鈴木³²⁾, 沼田⁴⁸⁾, 渡部⁴⁹⁾.
14. その他
 - a. 副腎刺激 Pontes & Neves⁵⁰⁾
 - b. 血清鉄の減少 Jasinski Wallensten
 - c. 空腸炎 Rauch & Bieter⁵¹⁾
 - d. アレルギー Zeldis & Klinger Meurling⁵²⁾
 - e. 腎血流増加 Morris²⁶⁾

にヘパリンを長く使用することは困難である。著者は同じような観点に立つて、ダンピング症候群における小腸の微小循環障害を重視し、これを改善または防止するような薬剤を求め、その中でヨウ化オキサピウムが、ほぼ目的に叶うことを認めた。すなわち上述の動物実験IおよびIIで、本剤についてつぎのことが判明した。

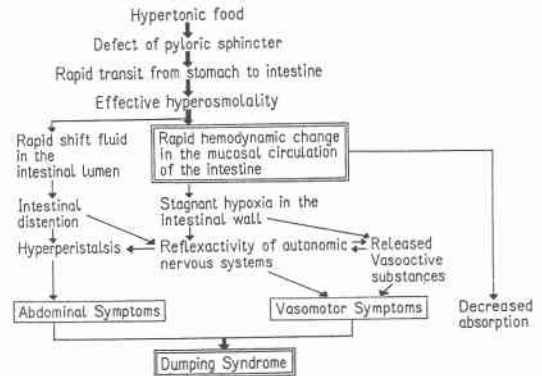
すなわち、本剤は腸管内高浸透圧による腸管微小循環障害に際し、腸粘膜における単位時間当りの、微小血流量を増量させる作用があり、また、前投与によつてこれを防止ないし改善させる作用がある。臨床的には本剤を、重症および中等症のダンピング患者80例を対象として毎食前経口投与した結果、76例(実質的には100%)に自覚症状の改善、体重増加、貧血の改善、血清総蛋白量の増加および社会復帰が可能になるなど、顕著な効果をおさめた。他方、本症候群の治療薬効果判定に、50%ブ

表3 ダンピング症候群の治療

- I. 食餌療法
 - 1. 高蛋白, 低含水炭素の乾燥食療法
 - 2. 少量頻回食餌
 - 3. 食前にみかん類摂取
- II. 薬物療法
 - 1. 抗コリン効果薬 (ロートエキス, アトロピン等)
 - 2. 緩和と精神安定薬 (バランス, セルシン, インソドン等)
 - 3. 自律神経遮断薬 (メトプロミン, プスコパン等)
 - 4. 血中電解質濃度のバランスをとる (KCl)
 - 5. Plasma expander を食前 600~800cc 静注
 - 6. D 860 (食前投与)
 - 7. 抗セロトニン薬 (ベリアクチン, レセルピン, ストロカイニン等)
 - 8. 抗ブラディキニン薬 (アンヂニン等)
 - 9. 抗ヒスタミン薬
 - 10. 造血剤, 消化薬, グリシン等
- III. 手術療法
 - 胃嚢形成術
 - 幽門空置術
 - 空腸移植
 - 吻合弁形成術

表5 Mechanism of Dumping Syndrome

1973 (杉山ら)



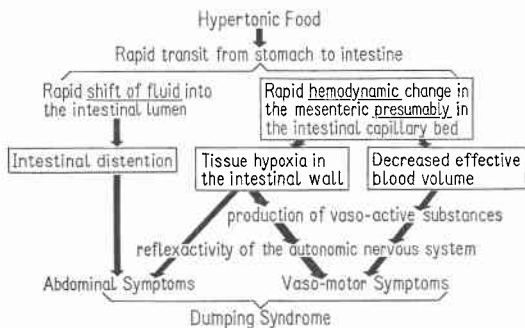
らによると、高張性の食物は胃内でその osmolarity が調整され、これに呼応して幽門が適宜作動し、十二指腸内へ送出されていくという。また、pylorus preserving gastrectomy では、全くダンピング症候群がみられないという⁵⁵⁾ことなどから、胃切除によつて幽門機能が脱落すると、浸透圧未調整のまま高張性食物が直接小腸内に入る。これがダンピング症状出現に關与する第1の因子であろう。

第2に多かれ少なかれ、腸管血流から腸管内への液体移行⁽⁴⁾⁽¹⁵⁾および循環血漿量の減少が⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾惹起させるが、これのみではダンピング症状の全てを説明することはできない。

第3にダンピング症状、とくに血管運動症状が、主としてある種の体液性物質、あるいは自律神経反射に基づく考え方には異論はないが、何故かかる物質などが産出されるかとなると、従来理論的に不連絡な点があつて、明解さを欠いていることは否めない。さて、著者は実験的にヨウ化オキサピウムによつて、腸管微小循環が改善されることを見、臨床的にもこれが本症候群患者に対して、自他覚的に著効をおさめることがわかつた。これらの点からみてダンピング症候群では、hypertonic food によつて、まず腸管組織、とくに腸粘膜の微小循環障害が起る。これにつづいて serotonin, bradykinin, histamin などの体液性物質の異常産生、あるいは異常反射が起きるものと考え、腸の循環障害が先行的要因と推定したい。

第4に、血清K低下、高血糖、鉄欠乏などの病態はダンピング症状発現の直接的原因ではなく、二次的なものと理解される。ひるがえつてこの発生機序説に基づき、ダンピング症候群の治療法を考えてみよう。食餌の調理法および制限食によつて、第1の原因である hypertonic food の問題を解決しようとする試みは、自由に食事が

表4 ダンピング症状発生機序⁵⁵⁾ (山岸)



ドウ糖バリウム経口投与 (ダンピング誘発テスト) による、腸管のレ線学的検索を行つてみると、明らかにダンピング症状誘発が抑制され、レ線学的にも本症候群に特有の腸管拡張像、モウロウ像、鏡面形成像、振子様蠕動および過蠕動、バリウムの腸管内急速通過などの諸現象³⁴⁾が、本剤前投与により消失ないし軽減され、腸管内液体移行が緩和されていることが判明した。

上述の実験的および臨床的事実に立脚して、ダンピング症候群の発生機序について、新たに考察を加えてみると (表5)。

第1に幽門機能の脱落の問題がある。Robert Fisher⁵⁴⁾

できるという喜びを奪うことにもなり、実際は困難である。著者の実験結果および臨床治験によれば、ダンピング症候群の治療は、その病態の要因である腸管微小循環障害の解除が重要で、これにヨウ化オキサピウムなどの使用がきわめて適当であると考えられた。さらに、今後投与法、投与期間、あるいは他の薬剤との併用などについて、検討を加えていきたい。最後に著者は、胃切除後栄養の問題を論ずる場合に、食物の hyperosmolarity に起因する腸管微小循環障害のあることを無視できないこと、さらに空腸瘻などによる、経管栄養に伴う不快症状、下痢などが、ヨウ化オキサピウムを前投与することによつて軽減され、経管栄養を容易ならしめることを示唆しておきたい。

結 語

ダンピング症候群の発生機序に関する実験的研究の立場から、本症候群に対する、新しい治療法の確立を意図し、上述の動物実験 I & II および臨床治験からつぎの結果を得た。

1. 実験的ダンピングにおいて、小腸絨毛の静脈は血流がうつ滞し、停止するが、絨毛それ自身は細くなる。この一見矛盾した現象は同時に小腸管内 hyperosmolarity による、腸管壁の血管および組織内から腸管内への液体移行が惹起されていることを示唆している。

2. 小腸微小循環障害により、腸管組織に hypoxia と局所の metabolic acidosis が惹起される。

3. 実験ダンピングにおける小腸間膜および小腸粘膜の微小循環障害は、実験的出血性ショック (hypovolemic) の場合ときわめて似ている。

4. 一般名 ヨウ化オキサピウムはこの際の小腸管微小循環障害を良好ならしめ、その血流障害をも防止ないし改善する。

5. この薬剤を重症および中等症のダンピング患者80例に食前投与して、76例(実質的には100%)に著効をみた。

6. 高張性食物と、これに起因する小腸微小循環障害が、ダンピング症状を発現せしめる最重要因子であり、serotonin, bradykinin, histamin 等の体液性物質、および自律神経反射異常などは、これに引きつづく二次的現象と思われる。

7. 腸管の微小循環障害を防止ないし、改善させることは、ダンピング症候群の治療としてきわめて重要な意義がある。

終りにのぞみ、ご指導いただいた横浜市大第2外科学教室の山岸三木雄名誉教授、土屋周二教授、大久保高明講師、山岸俊彦講師ならびに直接ご教鞭いただいた、渡

辺三作講師、将基面直博士および研究にご協力いただいた教職員関係者各位に心からお礼申し上げる。

本論文の要旨は、第6回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Yamagishi M.: Dumping Syndrome. Arch. Surg. Vol. 102, 40, 1971.
- 2) 将基面 直: ダンピング症候群の発生機序に関する実験的研究, 横浜医学, 20巻第4号, 468, 1969.
- 3) 石井 勝: ダンピング症候群の発生機序に関する実験的研究, 第2回日消外総会 口演 1969.
- 4) Zweifach, B.W.: Anat. Rec., 120: 277, 1954.
- 5) 土屋周二: 腸管の循環とその障害, 脈管学. Vol. 9, No. 1, 37, 1969.
- 6) 山岸俊彦: 胃切除患者の検討. 外科治療, Vol. 24, No. 6, 605, 1971.
- 7) 大久保高明: ダンピング症状の判定基準と教室の発生頻度. 臨床栄養, Vol. 24, No. 3, 28.
- 8) Mix, C.L.: "Dumping stomach" following gastrojejunostomy, S. Clin. North America, 2: 617, 1922.
- 9) Capper, W.M.: Discussion on post-gastrectomy syndromes, Proc. Roy. Med., 44: 777, 1951.
- 10) Butler, J.J.: Discussion on post-gastrectomy syndromes, Proc. Roy. Soc. Med., 44: 775, 1951.
- 11) Muir, A.: Post gastrectomy syndrome, Brit. J. Surg., 37: 165, 1949.
- 12) Machella, T.E.: Mechanism of the post-gastrectomy dumping syndrome, Gastro enterology, 14: 237, 1950.
- 13) Duthie, H.L. and McKeller, N.J.: Radiological appearances in the postgastrectomy dumping syndrome, Brit. J. Radiol., 33, 3: 171, 1960.
- 14) Machella, T.E.: Mechanism of the post-gastrectomy dumping syndrome, Gastro enterology, 14: 237, 1950.
- 15) Amdrup, E. et al.: Radiological demonstration of variations in the fluid content of the small intestine during dumping attacks, Brit. J. Radiol., 31: 542, 1958.
- 16) Glazebrook, A.J. and Welbourn, R.: 13: Some observations on the function of the small intestine after gastrectomy, Brit. J. Surg., 40: 111, 1952.
- 17) Madsen, P.: Intestinal motility following partial gastrectomy, Acta. Chir. Scandinav., 127: 667, 1964.
- 18) Liljedahl, S.O. et al.: Cinerentgenographic studies of gastrointestinal motility in healthy subjects and in patients with gastric or duodenal ulcer. with special reference to various methods

- of gastrectomy and the dumping syndrome, *Acta. Chir. Scandinav.*, **117**: 206, 1959.
- 19) Wells, C. and Welbourn, R.: Post-gastrectomy syndromes. A study in applied physiology, *Brit. Med. J.*, **1**, 546—554, 1951.
 - 20) Glaessner, C.L.: Hyperglycemic shock, *Rev. Gastroent.*, **7**: 528, 1940.
 - 21) Sullivan, M.B. and Boshell, B.R.: Aetiological factors and therapeutic approach to the dumping syndrome, *Brit. Med. J.*, **1**(1), **5380**: 414, 1964.
 - 22) Machella, T.E.: Mechanism of the post-gastrectomy dumping syndrome, *Ann. Surg.*, **130**(2): 145, 1949.
 - 23) Smith, W.H.: Potassium lack in the post-gastrectomy dumping syndrome, *Lancet*, **II**: 745, 1951.
 - 24) Peddie, G.H., Jordan, G.L. Jr. and DeBarkey, M.E.: Further studies of the pathogenesis of the postgastrectomy syndrome, *Ann. Surg.*, **146**, **6**: 892.
 - 25) Roberts, K.E. et al.: Cardiovascular and blood volume alterations resulting from intra-jejunal administration of hypertonic solutions to gastrectomized patients: the relationship of these changes to the dumping syndrome, *Ann. Surg.*, **140**: 631, 1954.
 - 26) Morris, G.C. et al.: Physiologic considerations in the dumping syndrome, *Ann. Surg.*, **150**: 90, 1959.
 - 27) Sessions, R.T. et al.: Correlation between intraduodenal osmotic pressure changes and Cr⁵¹ blood volumes during induced dumping in men with normal stomachs, *Surgery*, **52**, **1**: 266, 1962.
 - 28) Krieger, H. et al.: Correlative study of post-gastrectomized patients, *Arch. Surg.*, **79**, **2**: 333, 1959.
 - 29) 友田正信: ダンピング症候群, *臨床外科*, **16**, **8**, 1961.
 - 30) 脇坂順一: 胃切除後ダンピング症候群の発生病理に関する研究, *日消会誌*, **60**, 473, 1963.
 - 31) 村上忠重: ダンピング症候群, *臨床と研究*, **43**, 1766, 1966.
 - 32) 鈴木快輔: 胃切除術式とダンピング症候群, **23**, 1391, 1969; *外科診療*, **9**, 879, 1967.
 - 33) Berk, J.L. et al.: *S.G.O.*, **119**: 817, 1964.
 - 34) 山岸三木雄: ダンピング症候群, *臨床外科*, **21**(4), 477, 1966.
 - 35) Perman, G.H. et al.: *Ann. Surg.*, **146**(6): 892, 196, 1947.
 - 36) Browning, J.S. et al.: Development of new symptoms following medical and surgical treatment for duodenal ulcer, *Psychosom. Med.*, **15**(4): 328, 1943.
 - 37) Harvey, H.D. et al.: Peptic ulcer: Late follow-up results after partial gastrectomy: Analysis of failures, *Ann. Surg.*, **138**: 680, 1953.
 - 38) Silver, D., Rignault, D. and McGregor, F.M.: The role of the nervous system in the pathogenesis of the dumping syndrome, *Surgery*, **62**, **1**: 148, 1967.
 - 39) Johnson, L.P. and Joseph, J.E.: Evidence for a humoral etiology of the dumping syndrome, *Surg. Forum*, **12**: 316, 1962.
 - 40) Peskin, G.W. and Miller, L.D.: Role of serotonin in the "dumping syndrome", *Arch. Surg.*, **85**: 701, 1962.
 - 41) Oates, J.A. et al.: Release of a kinin peptide in the carcinoid syndrome, *Lancet* **1**: 514, 1964.
 - 42) O'Hara, R.S., Fox, R.O. and Cole, J.W.: Serotonin release mediated by Intraluminal sucrose solutions, *Surg. Forum*, **10**, 215—218, 1959.
 - 43) Resnick, R.H. and Gray, S.J.: Distribution of serotonin (5-Hydroxy tryptamine) in the Human gastrointestinal tract, *Gastroenterology*, **41**, **2**: 119, 1961.
 - 44) Bulbring, E. and Crema, A.: The release of 5-Hydroxytryptamine in relation to pressure exerted on the intestinal mucosa, *J. Physiol.*, **146**, **1**: 1959.
 - 45) Drapanas, T., McDonald, J.C. and Stewart, J.D.: Serotonin release following instillation of hypertonic glucose into the proximal intestine, **18—28** *Ann. Surg.*, **156**, **4**: 528, 1962.
 - 46) Howe, C.T.: The excretion of 5-hydroxy-indoleacetic acid in the postgastrectomy syndrome, *S.G.O.*, **119**, **1**: 92, 1964.
 - 47) Silver, D. et al.: Serotonin metabolism and the dumping syndrome, *Ann. Surg.*, **161**, **6**: 995, 1965.
 - 48) 沼田 稔: 消化管疾患における流血中の血管作働性物質の消長, *日外会誌*, **71**, **8**, 1048, 1970.
 - 49) 渡部洋三: 早期ダンピング症候群の自覚症状と体液性因子との関係について, *手術*, **27** (7), 672, 1972.
 - 50) Pantes, J.E. and Neves, D.P.: Adrenal stimulation in the dumping syndrome, *Gastroenterology*, **23**: 431, 1953.
 - 51) Rauch, R.F. and Bieter, R.N.: The treatment of postprandial distress following gastric resection, *Gastroenterology*, **23**(3): 347, 1953.
 - 52) Meurling's: Postcibal rymptoms after partial gastrectomy for peptic ulcer, *Acta. Soc. Med. Upsul.*, **59**, *Supple*, **3**, 1953.
 - 53) 山岸三木雄: 早期ダンピング症候群, 第4回日消外総会口演 1971.
 - 54) Robert Fisher, M.D., and Sidney Cohen, M. D. Physiological characteristics of the human pyloric sphincter, *Gastroenterology.*, **64**, **1**: 64, 1973.
 - 55) 白鳥常男: 術後愁訴から見た従来の胃切除術に対する批判, *外科治療*, **24**, **6**: 1971.