

急性胃潰瘍の発生における生体アミンの意義 (とくに実験潰瘍と内因性セロトニンの関連について)

東京医科歯科大学医学部第1外科 (主任: 村上忠重教授)

小 嶋 心 一

A PATHOGENICITY OF BIOGENIC AMINES ON THE ACUTE GASTRIC ULCER. —RELATIONSHIP BETWEEN ENDOGENOUS SEROTONIN AND THE PRODUCTION OF EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER—

Shinichi KOZIMA

1st Department of Surgery, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

(Director: Prof. Tadashige MURAKAMI)

急性胃潰瘍の成因を生体アミン、とくに内因性セロトニンとの関連について検討した。ラットを用いて、無処置群および内因性セロトニン枯渇剤パラクロールフェニルアラニン前処置群へ各種潰瘍形成操作(セロトニン投与、レセルピン投与、冷却拘束ストレス)を加えた時のびらん発生頻度、およびその粘膜病変、蛍光組織学的、病理組織学的検索を行った。その結果、各種びらん形成実験に際して放出された内因性セロトニンは、粘膜の静脈血管系に鬱血性変化を引き起こし、びらん形成の因子となることが明らかにされた。

索引用語 実験胃潰瘍, 生体アミン, セロトニン, カテコラミン, パラクロールフェニルアラニン

はしがき

胃潰瘍の成因に関しては、Büchner の胃液消化説、Virchow の局所循環障害説、Rokitansky, Hoffmann の神経説、Bergmann¹⁾ の自律神経失調説、Penner & Bernheim および Boles & Riggs²⁾ の交感神経性循環障害説、大井³⁾ の二重規制説、Davenport⁴⁾ の back-diffusion 説など古来多くの学説が発表されているが、そのいずれも本症の成因を完全に解明するに至ってはいない。これらは一般に臨床的に切除された材料を中心として検索されたものが多く、しかも主として慢性潰瘍を中心としたものといえる。

これに対して急性潰瘍の成因を、慢性潰瘍の成因との関連性で追求した研究は少ない。胃潰瘍の発生機序を合理的に説明する説として、1960年以降攻撃因子と防禦因子の平衡関係の破綻という立場から、これを追求する試みがなされている⁵⁾⁶⁾。攻撃因子としては、塩酸、ペプシンがあり、防禦因子としては、粘液、局所粘膜の血液

循環などが考えられている。とくに胃酸分泌に関する知識は、最近ガストリン、セクレチンなどを主とする体液性調節機構を中心に新しい展開をみせている⁷⁾⁸⁾。これに反して局所粘膜の血液循環に関する研究は、研究方法も多岐にわたり、その成績も一定していないのが現状である。

また、最近生体に存在するアミン類と潰瘍形成との関係が報告されるようになった。生体アミンのうちではとくに、セロトニン、カテコラミン、ヒスタミンなどが胃粘膜の血流に影響をおよぼすことが知られているが、1962年の Falck および Hillarp⁹⁾ によるそれらアミンの組織内局在の蛍光組織法による証明技術や、1963年、1964年の Corrodi¹⁰⁾, Hillarp による蛍光物質の化学反応同定法の開発によってその関連の深さが一層有力に推測されるようになった。

著者は、高セロトニン血症を有するとされるカルチノイド患者に胃潰瘍が合併しやすいことや¹¹⁾¹²⁾、外科的に

切除された胃潰瘍標本の検索でセロトニン含有細胞が増減していることや、またそれが病変進退過程と関連していることに注目し¹³⁾、胃潰瘍の発生に内因性セロトニンがいかなる作用を有するかを解明せんとし、つぎのような動物実験を施行し、その成績を検討した。

実験方法

実験動物としては体重130~200gmの Sprague-Dawley 雄性ラットを使用した。実験に先立つこと少なくとも1週間前に、空調整備の室でケージ内に10匹づつ入れて飼育し、ラット用固型飼料を飲料水とべつに与えた。そして実験に当っては飲料水だけを与えた。これらのラットを8群に分け、それぞれつぎのような実験を行った。

- 第1群： 生食水を1 ml/RAT 大腿皮下に1回投与した群…10匹
- 第2群： パラクロールフェニールアラニン を200 mg/kg/dayを4日間腹腔内に投与した群…20匹
- 第3群： 外因性セロトニン (Serotonin-Kreatininsulfat, Merk) を30mg/kgを大腿皮下に1回投与した群…31匹
- 第4群： 第2群と同じ処置後、第3群と同じ処置をした群…20匹
- 第5群： レセルピン (アポブロン, 第一製薬) を10 mg/kg を大腿皮下に1回投与した群…20匹
- 第6群： 第2群と同じ処置後、第5群と同じ処置をした群…10匹
- 第7群： 特製金網ケージに拘束し、水温18~19°Cの内で胸骨下まで浸漬した群…20匹
- 第8群： 第2群と同じ処置後、第7群と同じ処置をした群…17匹

これら各群のラットを、第1群、第3群、第5群、第7群は1日目に、第2群は4日目に、第4群、第6群、第8群は5日目に屠殺し、胃粘膜のびらんおよび潰瘍発生状況を観察した後、胃体の部分と前庭の部分を最低1カ所宛採取し、それぞれ蛍光組織化学的ならびに病理組織学的に検討した。

蛍光組織化学的検索としては、Falck—藤原¹⁴⁾の方法に準じて被検組織を少なくとも15分以内にアセトンドライアイスを用いて凍結し、-45°Cくらいの低温下に2日間真空凍結乾燥した。その後褐色デシケートに入れ、35°Cの温浴バスに2時間放置し、つぎにパラホルムアルデハイド5 gm 入りの黒色デシケートに入れて、80°Cの恒常浴内で1時間、被検組織にパラホルムアルデハイドガスを透過させた。パラホルムアルデハイド処理後は

できるだけ早く、パラフィン包埋を行ったが、この際乾燥している組織にパラフィンの浸透をよくするために真空ポンプを使用し、60°C 1~2時間持続吸引した。ついで回転マイクロームを使用し、5 μで薄切、これを無蛍光スライドガラスに貼り、1検体3枚の連続標本を作製した。

またびらんに関しては、蛍光組織化学的検索に使用したのと同ーまたは連続切片標本をヘマトキシリンエオジン染色で検索した。

第2, 4, 6, 8群に使用したパラクロールフェニールアラニン (半井化学社製、以下 p-CPA と記す) はトリプトファンを5-ハイドロオキシトリプトファンへ転化させる5-ハイドロオキシラーゼを特異的にブロックし、セロトニンの生合成を抑制する物質とされる。その効果は、200mg/kg/dayの4日間処置により腸管各部のセロトニンは著明な減少を示し、個体全体としては内因性セロトニンを約80%減少させることができるが、内因性ヒスタミン、カテコラミンについては著明な変動は生じないとされている¹⁵⁾¹⁶⁾。著者は各実験方法により急性潰瘍性病変を発生せしめる際の内因性セロトニンの関与を追究するのに有用な手段として、これを使用した。

実験成績

1. 基礎実験群

表1に示すように、生食水単独投与群 (第1群) および p-CPA 単独投与群 (第2群) とともに肉眼的にはびらんや鬱血性変化などの所見はみられなかった。

表1 基礎実験群

	びらん 発生部位	びらん 程度	びらん 発生頻度
生食水 1 ml/rat s.c.			0/10 (0%)
p-CPA 200mg/kg/日, i.p., 4日間			0/10 (0%)

蛍光組織化学的には、生食水単独投与群では、図1のように、胃体部でセロトニン蛍光は肥胖細胞内に含まれ、粘膜では主に非定型肥胖細胞に、粘膜下組織では定型肥胖細胞内に存在し、固有筋層間には存在しなかった。また、ノルアドレナリン蛍光は血管周囲およびアウエルバッハ神経叢、マイスネル神経叢内に分布していた。

前庭部ではセロトニン蛍光はエンテロクロマフィン細

胞内に存在し、図2のように分布していた。蛍光発光する肥胖細胞は一般に前庭部組織には存在しなかった。またノルアドレナリン蛍光は胃体部の所見と同じ組織に観察された。

p-CPA 単独投与群では、胃体部で生食水単独投与群との間に差異は観察されなかった。しかし、前庭部では図3のようにエンテロクロマフィン細胞内のセロトニン蛍光の著明な減少が観察された。ノルアドレナリン蛍光については生食水単独投与群との間に差異を認めなかった。

また蛍光組織化学的観察後の同一切片および連続切片をヘマトキシリンエオジン染色し、びらんや鬱血性変化などを検索しても、両群に特別な所見は観察されなかった。

2. セロトニン群

外因性セロトニン単独投与群（第3群）では、表2に示すように全例において胃体部大弯側に1～3コのびらん

表2 セロトニンびらん形成実験

	びらん発生部位	びらん程度	びらん発生頻度
セロトニン 30mg/kg s.c.	胃体部	UI 0~1	31/31 (100%)
p-CPA 200mg/kg/日, i-p. 4日間+ セロトニン 30mg/kg s.c.			0/20 (0%)

んが発生した。これらびらん組織を組織化学的に検索すると、図4のようにびらん部およびびらん周辺組織にセロトニン蛍光の著明な増加が観察された。また全体の30%の例では、図5のように固有筋層にもセロトニン蛍光の著明な増加が認められた。しかし図6のように前庭部のエンテロクロマフィン細胞内のセロトニン蛍光は生食水単独群のそれより減少していた。ノルアドレナリン蛍光については生食水単独群との間に差異はなかった。

これらびらん組織の病理組織学的検索では、図7のようにセロトニン蛍光の著明に増加したびらん部および周辺組織に強い鬱血が観察された。一方、あらかじめ p-CPA を処置した群（第4群）では胃体部、前庭部にびらんの発生はみられなかった。この群の胃体部、前庭部を組織化学的に検索すると、胃体部のいずれの部位にお

いてもセロトニン蛍光の増加は観察されなかった。また、前庭部ではエンテロクロマフィン細胞内のセロトニン蛍光の著明な減少が観察された。ノルアドレナリン蛍光は胃体部、前庭部でも生食水単独群およびセロトニン群との間に著明な差異はなかった。

この群の病理組織学的検索ではいずれの部位にも特別な所見は観察されなかった。

3. レセルピン群

レセルピン単独投与群（第5群）では、表3に示すように胃体部に1～5コの主に UI-O（粘膜固有層の一部が脱落したびらん）、一部（全体の10%）は UI-1（粘膜固有層全層が脱落と粘膜筋板が露出したびらん）のびらんが全例に発生した。これらびらん組織の組織化学的検索では、図8のようにびらん部およびびらん周辺組織にセロトニン蛍光の増加が観察された。またびらん組織の一部（全体の10%）の例で図9のように固有筋層での増加も認められたが、これは、外因性セロトニン投与群にみられたものより少なかった。

一方、前庭部のエンテロクロマフィン細胞内のセロトニン蛍光は生食水単独群のそれより減少していた（図10）。またノルアドレナリンの蛍光は生食水単独群のものより著明に減少していた。

表3 レセルピンびらん形成実験

	びらん発生部位	びらん程度	びらん発生頻度
レセルピン 10mg/kg s.c.	胃体部	UI 0~1	20/20 (100%)
p-CPA 200mg/kg/日, i-p, 4日間+ レセルピン 10mg/kg s.c.			0/10 (0%)

これらびらん組織の病理組織学的検索では、図11のようにセロトニン蛍光の著明な増加がみられたびらん部および周辺組織に強い鬱血性の変化が観察された。

一方、あらかじめ p-CPA で処置した群（第6群）では、胃体部、前庭部ともにびらんの発生はみられなかった。組織化学的に検索すると、胃体部ではセロトニン蛍光は増加していなかったが、前庭部ではエンテロクロマフィン細胞内のセロトニン蛍光は生食水単独群のそれより減少していた。ノルアドレナリンの蛍光は生食水単独

投与群より減少し、レセルピン単独投与群の減少と同じ程度であった。

この群の病理組織学的検索ではいずれの部位にも特別な所見は観察されなかった。

4. 冷却拘束群

冷却拘束ストレス単独処置（第7群）によって、表4に示すように、胃体部に無数の著明な出血性 UI-0 および UI-1 のびらんがほぼ同率に発生し、線状びらんを呈するものも多かった。

これらびらん組織の組織化学的観察では、図12のようにびらん部およびびらん周辺組織にセロトニン蛍光の増加が認められた。しかし固有筋層でのセロトニン蛍光の増加は、セロトニン単独投与群やレセルピン単独投与群にみられたほど著明ではなかった。またセロトニン単独投与群やレセルピン単独投与群では、前庭部のエンテロクロマフィン細胞内のセロトニン蛍光がそれぞれの処置により減少したのに対し、この群では図13のようにエンテロクロマフィン細胞内のみならず全体にセロトニン蛍光が増加していた。

また、この群のびらん部の病理組織学的検索でも、図14のようにセロトニン蛍光が著明に増加していたびらん部および周辺組織に強い同時に嚙血性的変化が観察された。

一方、あらかじめ p-CPA で処置した群（第8群）でも表4に示すように同じ部位に全例びらんの発生が認められた。しかし、冷却拘束ストレス群と比較すると、びらん数が少なく、線状びらんも少なかった。表5に示すように、数および線状の長さを指標とする Guth 計測法を用いて両者を比較すると、p-CPA 前処置群に有意の差をもって、びらん発生の抑制効果が十分にうかがえた。

また蛍光組織化学的に観察すると p-CPA 前処置でもびらん部およびびらん周辺組織にセロトニン蛍光の増加が、冷却拘束ストレス群とほぼ同じ程度に観察された。前庭部のエンテロクロマフィン細胞のセロトニン蛍光は、冷却拘束ストレス群の増加より少なかったが、p-CPA 単独群よりも増加していた。

この群のびらん部の病理組織学的検索では、セロトニン蛍光の増加と関連して嚙血性的変化が観察された。

考 察

1. 基礎実験群

Sprague-Dawley ラットの腺胃についてセロトニン蛍光の分布をみると、胃体部では粘膜表層の非定型肥胖細胞および粘膜下に主に分布する定型肥胖細胞に分布し、エンテロクロマフィン細胞への分布はなかった。前庭部では、エンテロクロマフィン細胞内に多量のセロトニン蛍光の分布が認められた。しかし粘膜・粘膜下には肥胖細胞の分布は乏しく、また筋層間にはセロトニン蛍光の分布は認められなかった。

ノルアドレナリン蛍光は胃体部でも前庭部でも動脈血管壁、アウエルバッハ神経叢およびマイスネル神経叢、筋

表4 冷却拘束びらん形成実験

	びらん発生部位	びらん程度	びらん発生頻度
冷却拘束 水温 (18°~19°)	胃体部	UI 0~1	20/20 (100%)
p-CPA 200mg/kg/日, i-p, 4日間+ 冷却拘束 水温 (18°~19°)	胃体部	UI 0~1	17/17 (100%)

表5 冷却拘束後の急性胃病変の発生頻度と程度

	数	病変の発生頻度 (%)	病変の程度 (%)				均 平 土 標準 誤差
			0	1+	2+	3+	
冷却拘束 水温 (18°~19°C)	20	20 (100)	0 (0)	0 (0)	5 (25)	15 (75)	2.75±0.2
p-CPA 200mg/kg/日, i-p, 4日間 +冷却拘束	17	17 (100)	0 (0)	5 (29)	10 (59)	2 (12)	1.82±0.2*

病変程度の指標 0 : 正常, 1+ : 点状出血またはびらん, *P<0.01
2+ : 5mmまでの線状びらん, 3+ : 5mm以上の線状びらん

層間に分布しているのが認められた。この成績は Håkanson¹⁷⁾, 藤原¹⁸⁾らの成績とはほぼ一致する。

一方、p-CPA がトリプトファンから5- α -インドロオキシトリプトファンへ転化する際に必要とするトリプトファンインドロオキシラーゼを *in vitro* でブロックすることは、Koe and Weissmann¹⁹⁾ (1966), Lovenberg²⁰⁾ (1967)らにより報告されている。また、Koe (1966)らは肝組織を用いて、Jéquier²¹⁾ (1967)らは脳組織を用いて、p-CPA 使用時に *in vivo* でセロトニン合成が特異的に阻害されることを報告している。彼らは MAO, 5-HTP—デカルボキシラーゼも使用して実験を行い、その結果より考えて p-CPA がトリプトファンインドロオキシラーゼに特異的に作用していることを証明した。また Weber¹⁵⁾ (1970)らは p-CPA をラットに投与し経時的組織内セロトニンを定量し、投与後4日目で胃体部以外のセロトニンが著明に減少することを報告している。著者も同様の方法を試み、Weber, Sekizuka¹⁶⁾らとはほぼ一致する成績をえた。

また、p-CPA を200mg/kg/day 4日間処理したラットの胃体部や前庭部の組織化学的検索では、前庭部のエンテロクロマフィン細胞内のセロトニン蛍光の著明な減退および消失が観察された。しかし、胃体部での肥満細胞の蛍光には著しい変動はみられなかった。これらの成績から考えると、エンテロクロマフィン細胞内でもセロトニンは生合成されること、および p-CPA がセロトニン合成を阻害することが再確認されたといえる。

2. 外因性セロトニンのびらん形成について

カルチノイド患者に胃潰瘍の合併が多いことから、カルチノイド患者の高セロトニン血症が潰瘍形成に何らかの役割をもつといわれ、1957年以来セロトニンを用いた実験潰瘍の研究が行われるようになった²²⁾²³⁾。

Wilhelmi らはセロトニン 15mg/kg s.c. 投与で膵胃に多発性潰瘍を認めたが、一方、堀²⁴⁾²⁵⁾はセロトニン 10mg/kg s.c. 単独では潰瘍の発生を認めず、ノルアドレナリン 20 μ g/kg の前処置の併用により、初めて潰瘍の発生を認めている。その実験成績より、彼はこの潰瘍の発生にカテコラミンが関与していることを示唆した。しかしその後古橋²⁶⁾はセロトニン 20mg/kg s.c. 投与で膵胃に100%の潰瘍の発生を認め、戸部²⁷⁾らはセロトニン 50mg/kg i.p. 投与やセロトニンの前駆物質の5 HTP 300mg/kg 投与で膵胃に100%の潰瘍の発生を認めている。著者もセロトニン 30mg/kg s.c. 投与で膵胃に100%のびらんの発生を認めた。現在ではこの群のびらんの

発生には古橋、戸部らの成績からみてもノルアドレナリンの併用はかならずしも必要としないと考えられる。

またセロトニンの血管作用は局所に投与すると著しい局所の発赤、内皮細胞の障害、血管透過性の亢進があることが報告され²⁸⁾、以前ヒスタミンによると考えられた組織反応の多くはセロトニンの放出によると考える学者もいる²⁹⁾。セロトニン投与によるびらん発生に際してセロトニンの血管作動性の面から、MacDonald³⁰⁾は local ischemia を重視、Dolcini³¹⁾らは胃粘膜微小血管への vasodilator としての作用を重視、岡³²⁾は胃粘膜深層部の集合細静脈には constrictor として、粘膜毛細血管の変化は二次的なものと考え、Zweifach³³⁾は前毛細血管へは vasodilator として、細静脈には vasoconstrictor としての二面性を重視している。

一方、著者の実験方法による成績からは粘膜毛細血管、粘膜深層血管を問わず鬱血性血管変化の強い部位と一致してセロトニンの蛍光の増加が観察された。また、内因性セロトニンを約80%枯渇した状態ではびらんの発生が皆無であり、この状態の膵胃セロトニン蛍光の増加はいずれの部位でも観察されず、粘膜血管変化はなかった。

ノルアドレナリン増減は蛍光組織化学的観察で生食水単独群、セロトニン単独群、p-CPA 前処置群では変動はみられなかった。

一方、セロトニンの平滑筋作用に関しては、堀はセロトニンおよびノルアドレナリン投与時のラットの胃運動をX線透視で観察した結果運動の異常亢進を認め、その亢進した部位と出血部位が一致すると報告している。また、A. Bennett³⁴⁾はセロトニン投与時の消化管の運動変化はぜん動に関係なく収縮を起こさせると報告している。これらの結果から考察すると、セロトニンは消化管運動の異常亢進と関連性があると考えられる。著者の実験でセロトニン単独投与群に発生したびらんの30%の固有筋層にセロトニン蛍光の増加が認められたが、これは消化管運動の異常亢進と関連し、さらにこれらびらんの発生に関与していると推定されるが、その意義を十分に確定できなかった。つまり、外因性セロトニン投与によるびらん形成は、外因性セロトニンとそれによる内因性セロトニン放出の相加による血管作動性変化(鬱血性変化)に基くもので、この際、内因性セロトニンの放出の重要性が考えられた。

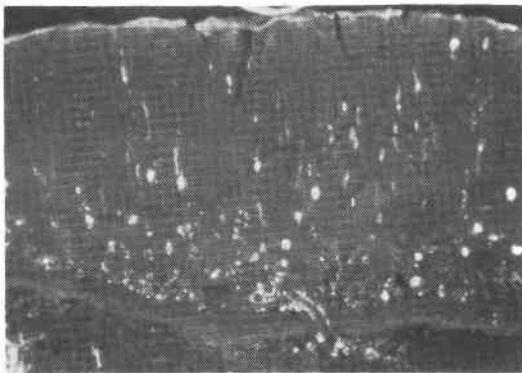
3. レセルピンのびらん形成について

レセルピンは一般に高血圧症に広く使用され投薬中に

図1 生食水を投与した群の胃体部の蛍光写真
粘膜表層に非定型肥胖細胞および粘膜下に定型肥胖
細胞を認める。それらの中にセロトニン蛍光を認め
る。



図2 生食水を投与した群の前庭部の蛍光写真
セロトニン蛍光はエンテロクロマフィン細胞内に分
布する。



起こる潰瘍形成や潰瘍増悪のため、催潰瘍物質と考えられている。レセルピンのびらん形成作用については Beneditt³⁵⁾, Blackmann³⁶⁾, Pletscher³⁷⁾らの研究により、セロトニンの遊離によるとの説が重視され、このセロトニン放出は Garattini ら³⁸⁾によってラットを用いた実験で脳、小腸、腎、脾、肺などから起こるとされている。

一方、レセルピンによりヒスタミンが遊離することを Waalkers ら³⁹⁾は報告し、そのびらん形成にヒスタミン

図3 p-CPAを4日間投与した前庭部の蛍光写真
エンテロクロマフィン細胞数の減少とエンテロクロ
マフィン細胞内のセロトニン蛍光の減少が著明であ
る。

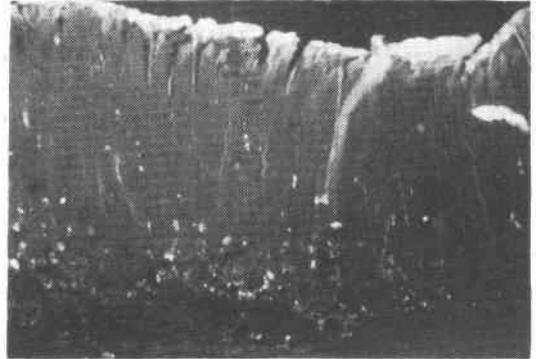
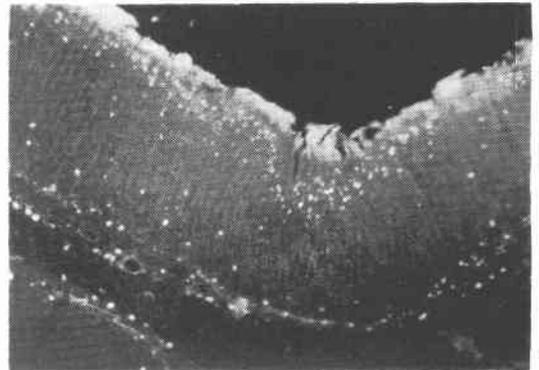


図4 セロトニン投与により発生したびらん部の蛍
光写真
びらん部と一致して粘膜内に非定型および定型肥胖
細胞数の増加とそれらの中にセロトニン蛍光の増強
を認める。



遊離による胃液分泌亢進を重視している学者もいる。永井⁴⁰⁾はセロトニンおよびヒスタミンの遊離を認めているが、彼の研究によれば、びらん形成にはこれらは関与しないと述べている。また、Egdahl⁴¹⁾, Anderson⁴²⁾らはセロトニンやヒスタミンの遊離だけでなく、ACTH ステロイド放出機序を活性化すると述べ、Brodie ら⁴³⁾はセロトニンと同時に脳幹よりノルエピネフリンを遊離すると述べている。Suzuki⁴⁴⁾らはカテコラミンの放出がびらん形成大きく関与していると述べている。

他方、レセルピン投与による胃液分泌については、Clark⁴⁵⁾, Barnett⁴⁶⁾, Ubillus⁴⁷⁾らの研究では亢進すると

図5 セロトニン投与により発生したびらん周辺部の蛍光写真

固有筋層に異常に増加した定型肥胖細胞およびそれらの中にセロトニン蛍光の増強を認める。

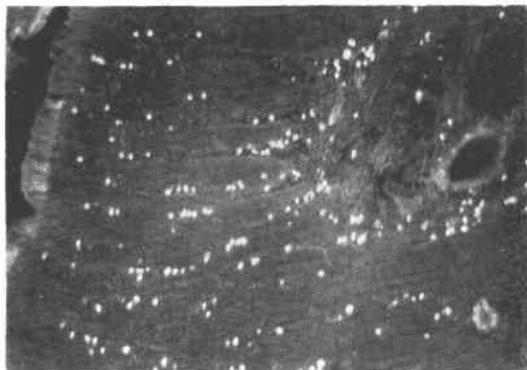


図6 セロトニン投与群の前庭部の蛍光写真
エンテロクロマフィン細胞内のセロトニン蛍光は生食水投与群のそれより減少していた。



報告されている。その機序について、Kirsner⁴⁸⁾、山口ら⁴⁹⁾はヒスタミン遊離によるとしているが、他の多くの報告があり一定していない。著者のレセルピン単独投与群における成績では、前庭部のエンテロクロマフィン細胞内のセロトニン蛍光は減少していたが、胃体部のびらん発生部位には内因性セロトニン蛍光の増加を認め、それは病理組織学的検索で鬱血性循環障害部位と一致していた。また、p-CPA 前処置群ではレセルピンによるびらん形成は完全に抑制することができた。

一方、ノルアドレナリン蛍光はレセルピン単独投与群でも、p-CPA 前処置群でも生食水投与群と比較すると減少していた。しかし、前二者間でのノルアドレナリン蛍光の減少に差はなかった。

図7 図4の同一切片を蛍光観察後 H.E 染色したびらん部の写真、胃体部
びらん部および粘膜下組織に鬱血性変化を認める。

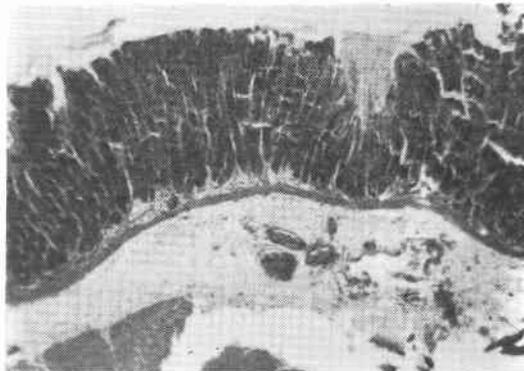


図8 レセルピン投与により発生したびらん部の蛍光写真、胃体部
粘膜内および粘膜下に肥胖細胞は増加し、それらの中にセロトニン蛍光の著明な増加を認める。



以上の諸事実から、このびらん形成にはレセルピンにより遊出された内因性セロトニンが内因性カテコラミンよりも大きく関与し、内因性セロトニンの血管作動性変化（鬱血性循環障害）によりびらんの形成が引き起こされることがうかがえた。

4. 冷却拘束ストレスのびらん形成について

臨床的には、1823年 Swan⁵⁰⁾ が初めて重症熱傷後の患

図9 レセルピン投与により発生したびらん周辺部の蛍光写真。胃体部
固有筋層に増加した肥胖細胞およびそれらの中にセロトニン蛍光の増強を認める。

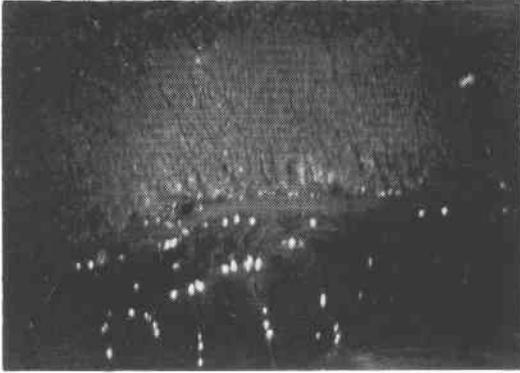


図10 レセルピンを投与した群の前庭部の蛍光写真。
エンテロクロマフィン細胞数の減少およびそれらの中のセロトニン蛍光の減少を認める。

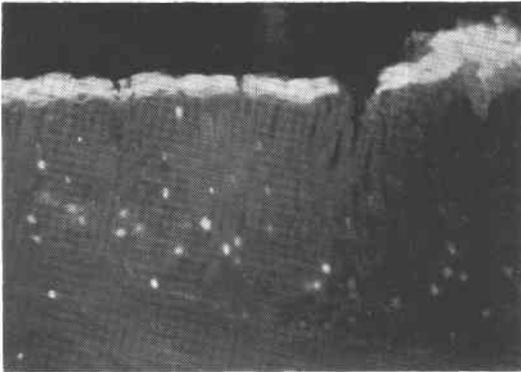
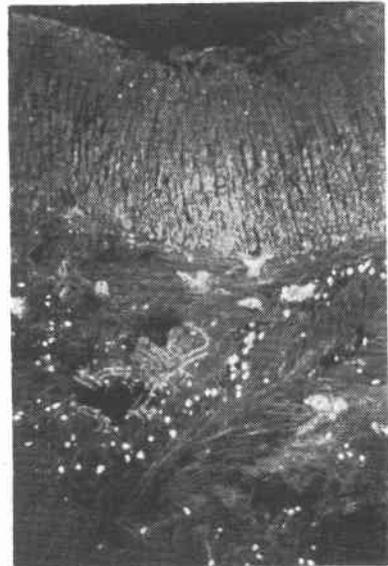


図11 図8の同一切片の蛍光観察後の H.E 染色したびらん部の写真。胃体部
粘膜内および粘膜下血管に循環障害を認める。



図12 冷却拘束ストレス負荷により発生したびらん部周辺の蛍光写真。胃体部
粘膜内および粘膜下に増加した肥胖細胞およびそれらの中にセロトニン蛍光の増強を認める。



者において胃の急性潰瘍の発生を報告し、その後 Curling⁵¹⁾ (1842) の熱傷症例で十二指腸潰瘍発生の報告、Cushing⁵²⁾ (1932) の脳外科手術後の急性潰瘍の発生、Wolf and Wolff⁵³⁾ (1942) の胃瘻患者で情動的变化が胃の分泌、運動、循環に影響を及ぼし、出血やびらんが発生することの報告、Selye⁵⁴⁾ (1951) のストレスを负荷した動物に発生せる胃腸管の潰瘍の問題の提起などにより、現在では一般に情動的緊張が潰瘍の発生の一因子として認められるようになった。また動物に情動的緊張を加えることにより、潰瘍を作製しようとする試みが Selye, Bonfils, Brodie, 高木らによりなされてきた。彼らの方法により発生するびらんや潰瘍は発生頻度に差はあるが、ヒトの急性潰瘍性病変と形態学的に類似性が強

図13 冷却拘束ストレス負荷した群の前庭部の蛍光写真.

エンテロクロマフィン細胞内のセロトニン蛍光の増強と粘膜内、粘膜下への肥胖細胞の出現、それらの中にもセロトニン蛍光を認める。

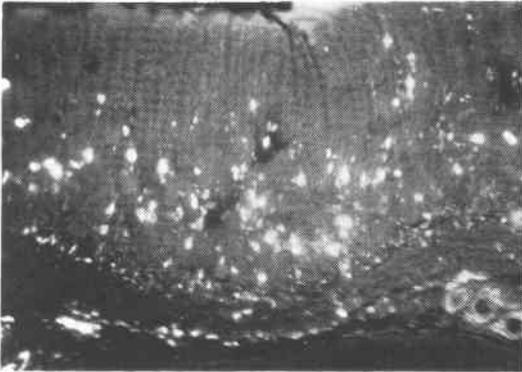
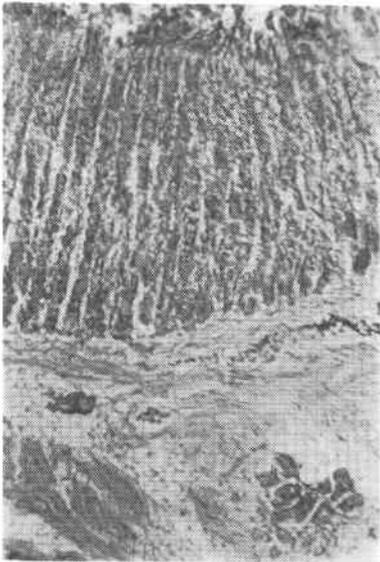


図14 図12の同一切片の蛍光観察後の H.E 染色した写真. 胃体部

図12のセロトニン蛍光増加部位に嚮血性循環障害を認める。



く、ヒトの急性潰瘍性病変の成因を追求する有効なモデルの1つと考えられている。

著者も特製金網ケージにラットを拘束し、剣状部まで冷水に浸漬し、100%のびらん発生を認めた。このびらん発生の成因の研究として、Brodie⁵⁵⁾、永井⁴⁰⁾、Bonfilsら⁵⁶⁾は胃液面での検討を行ったが、その成績は一定した

ものが得られていない。Brodie は胃酸あるいは迷走神経の関与とともに組織学的所見より、中枢刺激により胃粘膜循環障害の関与を重視している。また黒津⁵⁷⁾、French⁵⁸⁾、松尾⁵⁹⁾らはその成因を中枢側のとくに視床下部に求めている。

一方生体アミンの面からの検討は Guth⁶⁰⁾、Levine⁶¹⁾、藤原¹⁸⁾、永井⁴⁰⁾らが報告している。すなわち、Guthらは拘束後胃粘膜の肥胖細胞の減少を認め、脱顆粒によって遊離したヒスタミン、セロトニンなどの血管作動性物質の作用により循環障害が起こると推論している。また藤原は冷却拘束後の胃粘膜を蛍光組織学的に観察し、セロトニンの蛍光の増加とノルアドレナリンの蛍光の減少を認め、生体アミンがこのびらん形成に関与していることを示唆した。さらに彼は脳内カテコラミン遊離をきたすテトラベナジンと末梢カテコラミン遊離をきたすタセルペンなどを使用した冷却拘束実験で、前者は後者よりも、後者は対照群よりも変化が強いことから、中枢性カテコラミンの欠如もこの群の発生に増悪的に作用することを報告している。また永井は拘束後経時的に腺胃のヒスタミン、セロトニン量を測定し、そのいずれにも対照群と差異を見出せなかったとしている。

著者の成績では冷却拘束ストレス群で胃体部のびらん組織と一致して粘膜および粘膜下にセロトニン蛍光の増加と動脈血管壁やアウエルパッハ神経叢などに存在するノルアドレナリン蛍光の減少、前庭部でのエンテロクロマフィン細胞内のセロトニン蛍光の増加および肥胖細胞の出現を認めた。これらの成績は藤原の報告とほぼ一致するものである。また予め p-CPA 前処置でもこの群のびらんは完全に抑制できず、びらん数および線状びらんが減少する程度の差異しか証明できなかった。

一方 p-CPA 前処置群に発生したびらん組織の蛍光組織学的観察では、冷却拘束ストレス群とほぼ同じ所見を呈するものが多かった。また冷却拘束ストレス群および p-CPA 前処置群ともに発生したびらん組織でのセロトニン蛍光の増加は病理組織学的検索で嚮血性循環障害と一致していた。以上の事実よりこの群のびらん形成にはセロトニンの循環系への影響が関与することが十分考えられるが、全く単独にびらん形成の原因になりうるとは断定できなかった。

まとめ

1. p-CPA 投与によって胃腸管のエンテロクロマフィン細胞は明らかに減少し、p-CPA のセロトニン合成阻害効果は生化学的定量とほぼ同じ程度に蛍光組織化学的

にも把握できる。

2. 外因性セロトニン投与によるびらん形成は、外因性セロトニンおよびそれにより放出された内因性セロトニンの相和作用により引き起こされる。

3. レセルピン投与によるびらん形成は、それにより放出される内因性セロトニンおよび内因性カテコラミンの相和作用により引き起こされる。

4. 冷却拘束ストレスによるびらん形成は、そのストレス状態により放出された内因性セロトニンおよび内因性カテコラミンにより引き起こされる。

5. 外因性セロトニン投与によるびらん形成、レセルピン投与によるびらん形成、冷却拘束ストレスによるびらん形成などの各びらん形成方法時に放出された内因性セロトニンは、粘膜の静脈血管系に鬱血性変化を引き起こし、びらん形成の因子となると考えられる。

以上のような動物実験での観察成績は、動物の種類や実験方法によって多少の差異を生じることもあり、その結果を直ちにヒトの潰瘍の成因と結びつけることは危険であるが、少なくとも本研究の成績はヒトの潰瘍の成因を探求する上で、十分応用できるものと考えられる。

(本論文の要旨は昭和49年3月、第60回日本消化器病学会総会および昭和49年9月、第16回日本消化器病学会秋季大会、昭和50年10月、第17回日本消化器病学会秋季大会、昭和50年12月、第3回実験潰瘍懇話会において発表した。

稿を終るに臨み、終始ご指導とご校閲を賜わった星和夫講師に心から感謝する。)

文 献

- 1) von Bergmann, G.: Zur Pathogenese des chronischen Ulcus pepticum. Berl. Klin. Wschr., 55: 524—528, 1918.
- 2) Boles, R.S., et al.: Nerogenic factors in the production of acute gastric ulcer. J.A.M.A., 115: 1771—1773, 1940.
- 3) 大井 実: 胃潰瘍症, 南江堂, 昭和32年.
- 4) Davenport, H.W.: Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. New Eng. J. Med., 276: 1307—1312, 1967.
- 5) Davenport, H.W.: Gastric mucosal injury by fatty and acetyl salicylic acids. Gastroenterology, 46: 245—253, 1964.
- 6) Rhodes, J.: Etiology of gastric ulcer. Gastroenterology, 63: 171—182, 1972.
- 7) Johnson, L.R., et al.: Evidence that histamine is not the mediator of acid secretion in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 134: 880—884, 1970.
- 8) 伊藤 漸: エンテロガストロン, 代謝, 10: 27—47, 1973.
- 9) Falck, B., et al.: Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. J. Histochem. Cytochem., 10: 348—354, 1962.
- 10) Corrodi, H., et al.: Fluoreszenzmethoden zur histochemischen Sichtbarmachung von Monoaminen. 1. Identifizierung der fluoreszierenden Produkte aus Modellversuchen mit 6, 7-Dimethoxyisochinolinolinderivaten und Formaldehyd. Helv. chim. acta, 46: 2425—2430, 1963.
- 11) MacDonald, R.A.: A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. Am. J. med., 21: 867—878, 1956.
- 12) Havenback, B.J., et al.: Mucosal erosion in the rat following administration of the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 95: 392—393, 1957.
- 13) 関塚宏己ほか: ヒト難治性胃潰瘍におけるセロトニン含有細胞の分布. 第16回日本消化器病学会秋季大会講演予報集 5, 昭和49年.
- 14) 藤原元始: 蛍光法による Catecholamine および Serotonin の組織化学的検出—その方法と応用—. 最新医学, 22: 100—118, 昭和42年.
- 15) Weber, L.J.: p-Chlorophenylalanine depletion of gastrointestinal 5-hydroxytryptamine. Bio. Pharmacol., 19: 2169—2172, 1970.
- 16) Sekizuka, H. et al.: Selective depletion of serotonin in the alimentary tract of rats with p-chlorophenylalanine treatment, and the effect of serotonin depletion on its movements and on the response to biogenic amines. Gastroenterologia Japonica, 9: 235—244, 1974.
- 17) Häkanson, R., et al.: Amine mechanisms in enterochromaffin and enterochromaffin-like cells of gastric mucosa in various mammals. Histochemie, 21: 189—220, 1970.
- 18) 藤原元始: 生体アミン. 第6回新薬物治療研究会総会講演内容集, 新薬物治療研究会, 東京, 132—148, 昭和44年.
- 19) Koc, B.K., et al.: p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. J. Pharmacol. Exp. Ther., 154: 499—516, 1969.
- 20) Lovenberg, W., et al.: Tryptophan hydroxylation: measurement in pineal gland, brainstem, and carcinoid tumor. Science, 155: 217—219, 1967.
- 21) Jéquier, E., et al.: Tryptophan hydroxylase inhibition: the mechanism by which p-chlorophenylalanine depletes rat brain serotonin. Mol. Pharmacol., 3: 274—278, 1967.
- 22) Wilhelmi, G.: Über die ulcerogene Wirkung von 5-Hydroxytryptamin am Rattenmagen und deren Beeinflussung durch verschiedene Pharmaca. Helv. physiol. pharmacol. acta, 15: C83—C84, 1957.
- 23) Hedinger, C., et al.: Magengeschwüre bei Ratten und Meerschweinchen nach intraperi-

- toneater. Injektion von 5-Hydroxytryptamine (Serotonin). Schweiz. Med. Wschr, 37: 1175—1188, 1957.
- 24) 堀 宏行: Noradrenaline 処置ラットにおける Serotonin 投与による胃出血について. 日薬理誌, 58: 1—10, 昭和37年.
 - 25) 堀 宏行: Noradrenaline 処置ラットにおける Serotonin 投与による胃出血について. 日薬理誌, 58: 1—19, 昭和36年.
 - 26) 古橋貞臣: 実験的胃潰瘍に関する研究—Serotonin 潰瘍について—. 日消誌, 65: 82—93, 昭和43年.
 - 27) Tobe, T., et al.: Ulcerogenic effect of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in the stomach: histochemical study by fluorescent method. Ann. Surg., 166: 1002—1007, 1967.
 - 28) Sparrow, E.M., et al.: Species differences in susceptibility to capillary permeability factors: histamine, 5-hydroxytryptamine and compound 48/80. J. Physiol., 137: 51—65, 1957.
 - 29) Rowley, D.A., et al.: 5-hydroxytryptamine and histamine as mediators of the vascular injury produced by agents which damages mast cells in rats. J. exp. Med., 103: 399—412, 1956.
 - 30) MacDonald, R.A.: Pathogenesis of lesions induced by serotonin: nutritional, vascular, autographic, and comparative studies using epinephrine. Amer. J. Pathol., 35: 297—313, 1959.
 - 31) Dolcini H.A. et al.: Hormonal and pharmacologic influences on microcirculation in the rat stomach. Amer. J. Physiol., 199: 1157—1160, 1960.
 - 32) 関 繁樹: 胃及び小腸粘膜の微小循環と血管構築. 最新医学, 25: 1705—1713, 昭和45年.
 - 33) Zweifach, B.W.: Functional behavior of the microcirculation, Charles C. Thomas Pub., 1961.
 - 34) Benett, A., et al.: The release of 5-hydroxytryptamine from the rat stomach in vitro. J. Physiol., 182: 57—65, 1966.
 - 35) Beneditt, E.P., et al.: The release of enterochromaffin cell substance by reserpine. Amer. J. Pathol., 32: 638, 1959.
 - 36) Blackmann, J.G., et al.: Mechanism of action of reserpine in producing gastric hemorrhage and erosion in the mouse. Brit. J. Pharmacol., 14: 112—116, 1959.
 - 37) Pletscher, A., et al.: Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action. Science, 122: 374—375, 1955.
 - 38) Garattini, S., et al.: Effect of reserpine analogues on tissue serotonin. Experientia, 16: 120, 1960.
 - 39) Waalkers, T.P., et al.: In vivo release of histamine from rabbit blood by reserpine. Pro. Soc. Exp. Biol. and Med., 93: 394—396, 1956.
 - 40) 永井 昭之介: 実験的胃潰瘍に関する研究—ラット腺胃におけるヒスタミン及びセロトニンの変動を中心として—. 日消誌, 65: 1—17, 昭和43年.
 - 41) Egdahl, R.H., et al.: Effect of reserpine adrenocortical function in unanesthetized dogs. Science, 123: 418, 1956.
 - 42) Anderson, J.A.: The effect of reserpine on pituitary-adrenal function. Clin. Res. Proc., 5: 68—69, 1957.
 - 43) Brodie, B.B., et al.: Possible interrelationship between release of brain norepinephrine and serotonin by reserpine. Science, 125: 1293—1294, 1957.
 - 44) Suzuki, K., et al.: Relationship between adrenergic fibers and the production of experimental gastric ulcer. Gastroenterologia Japonica, 9: 403—406, 1974.
 - 45) Clark, M.L., et al.: The effect of intravenous reserpine on gastric acidity in man. Gastroenterology, 29: 877—881, 1955.
 - 46) Barrett, W.E., et al.: Effect of reserpine on gastric secretion of dogs. J. Pharmacol. and Exper. Therap., 113: 3, 1955.
 - 47) Ubillus, R.: Effect of reserpine on the digestive tract. Foreign letters, J.A.M.A., 162: 1074, 1956.
 - 48) Kirsner, J.B., et al.: The effect of reserpine upon basal gastric secretion in man. Arch. Int. Med., 99: 390—400, 1957.
 - 49) 出口 勇ほか: ラットにおける reserpine の胃液分泌亢進作用について. 日薬理誌, 70: 60—61, 昭和49年.
 - 50) Swan, J., Pruitt, B.A., et al.: Curling's ulcer: A clinical pathology study of 323 cases. Ann. Surg., 172: 523—539, 1970. より引用.
 - 51) Curling, T.B.: Lamb, F.S., et al.: Thomas Blizard Curling- The man and the ulcer. Surgery, 69: 646—649, 1971. より引用.
 - 52) Cushing, H.: Peptic ulcers and the interbrain. Surg. Gynec. Obstet., 55: 1—34, 1932.
 - 53) Wolf, S., et al.: Evidence on the genesis of peptic ulcer in man. J.A.M.A., 120: 670—675, 1942.
 - 54) Selye, H.: The alarm reaction and the diseases of adaptation. Ann. Int. Med., 29: 403—415, 1948.
 - 55) Brodie, D.A., et al.: Effect of restraint on gastric acidity in the rat. Amer. J. Physiol., 202: 812—814, 1962.
 - 56) Bonfils, S., et al.: Pathophysiology of peptic ulcer, S.C. Skoryna ed., McGill Univ. Pres., Montreal.
 - 57) 黒津敏行: 胃潰瘍成立の中樞性要因. 最新医学, 8: 22—27, 昭和28年.
 - 58) French, M.D., et al.: Gastrointestinal hemorrhage and ulceration associated with intracranial lesions. Surg., 32: 395—407, 1952.
 - 59) 松尾 裕: 消化性潰瘍における自律神経の異常. 診療, 23: 825—828, 昭和45年.
 - 60) Guth, P.H., et al.: Microcirculatory and mast cell changes in restraint-induced gastric ulcer. Gastroenterology, 50: 562—570, 1966.
 - 61) Levine, R.J., et al.: Histamine in the pathogenesis of stress ulcers in the rat. Amer. J. Physiol., 214: 892—896, 1968.