

## 各種実験潰瘍と胃壁微小循環

九州大学第2外科\*

ハーネマン大学外科

杉町圭蔵\* 松元輝夫

マイク・ワイス カーレス・ロード

### MICROVASCULAR RESPONSES TO VARIOUS EXPERIMENTAL GASTRIC ULCERS

Keizo SUGIMACHI, M.D., Teruo MATSUMOTO, M.D., Ph.D.,  
Mick J. WEISS and Charles RHOAD

The Hahnemann Medical College and Hospital of Philadelphia, Pa. U.S.A.

われわれは胃壁の微小血管の変化がストレス潰瘍においては重要な発生因子となっていることを報告してきたが、ストレス潰瘍、レセルピン潰瘍、幽門結紮潰瘍、酢酸潰瘍などを実験的に作製して、これらの実験潰瘍と胃壁微小循環との関係を明らかにした。

まず、ウイスター系雄ラットを用いて、各種実験潰瘍作製後、黄色マイクロフィルを胸部大動脈より、また白色マイクロフィルを門脈より120cmH<sub>2</sub>Oの圧で注入した。マイクロフィルが完全に血管内で凝固したところで胃を取り出し、厚さ約100Åの切片を作成し胃壁の微小血管を観察し、各種実験潰瘍における胃壁の微小循環の差異を比較検討した。

#### 索引用語：胃壁微小循環

#### はじめに

ある種の刺激を加えることにより胃潰瘍が発生することは、臨床的・実験的にすでによく知られているところであり、その発生機序については多くの報告がみられる<sup>1)~9)</sup>。胃潰瘍が胃液をはじめとする攻撃因子と胃粘膜の防御因子との間のアンバランスによって発生することは疑う余地がないところであろう。しかし、攻撃因子の中にも多くの種類があり、攻撃因子が異なることにより、また発生する潰瘍も異なってくるものと思われる。

われわれは胃壁の微小血管の収縮がストレス潰瘍においては重要な発生因子になっていることをすでに報告<sup>9)</sup>したが、今回はストレス潰瘍<sup>7)8)</sup>、レセルピン潰瘍<sup>9)</sup>、幽門結紮潰瘍<sup>9)</sup>、酢酸潰瘍<sup>10)</sup>などの実験潰瘍を作製してこれら各種実験潰瘍と胃壁微小循環との関係を明らかにした。

#### 実験材料および方法

体重180から200gの雄のウイスターラット100匹を使用した。実験に先がけて24時間は水以外の固型飼料を与えなかった。各群20匹として次の5群に分けた。

#### 第1群：対照群（正常ラット）

第2群：ストレス潰瘍群；ラットを金網で作った筒の中に1匹づつ入れ、4℃の冷室に3時間放置した。

第3群：レセルピン潰瘍群；8mg/kgのレセルピンを腹腔内に投与し、3時間および24時間後に屠殺した。

第4群：幽門結紮潰瘍群（Shay's ulcer）；開腹下に幽門を4-0絹糸で結紮して、24時間後に胃を摘出した。

第5群：酢酸潰瘍；20%の酢酸を0.02ml胃前庭部前壁の漿腹下に注射し、5日後に屠殺した。

胃壁血管の形態学的観察を行うにあたり、各群20匹を2群に分けた。まず10匹については黄色（MV-122）と白色（MV-130）の2種類のマイクロフィルを胸部大動脈と門脈から注入した。すなわち、エーテル麻酔下に正中線で開腹・開胸を行い、胸部大動脈に22号のテフロンカテーテルを挿入した。このカテーテルからヘパリン生食（5,000単位/1,000ml）を120cmH<sub>2</sub>Oの圧で注入し、同時に右心房を切開して、血液と注入液を排出した。排出液が透明になり、血液が完全になくなるまでヘパリン生食で洗浄した後、22号のテフロンカテーテルを

門脈にも挿入した。まず、最初のカテーテルを通して黄色のマイクロフィルを120cmH<sub>2</sub>Oの圧力で胃や十二指腸が黄色となるまで約4~5ml注入した。つぎに、白色のマイクロフィルを門脈に挿入しているカテーテルを通して注入した。残りの10匹のラットには黄色のマイクロフィルを大動脈内のカテーテルから前と同じ方法で注入した。4~5時間後にマイクロフィルが血管内で凝固したところで胃を摘出し、冷蔵庫の中に24時間保存し、マイクロフィルの凝固をより完全なものとした。つぎに、胃の長軸にそって厚さ約100Åの切片を作成し胃壁の微小血管を観察した。

### 結 果

第1群の正常ラットの胃壁の血管構築は図1のごとく、動脈(A)から細動脈(CA)となり、粘膜の基底部分で毛細管(C)へと移行している。一方、毛細管は図2のごとく胃粘膜表面で蜂の巣状の分布をしたのち、

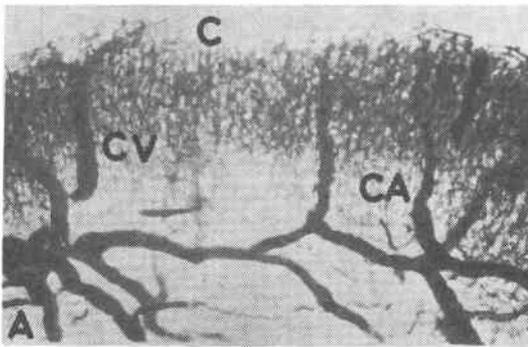


図1 正常ラット胃壁の血管構築(×40)  
A: 動脈      CA: 細動脈  
C: 細管      CV: 細静脈

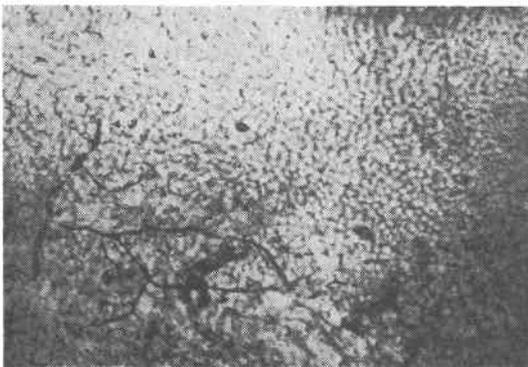


図2 正常ラットの胃粘膜面(×40)  
正常粘膜は蜂の巣状の規則正しい構造である。

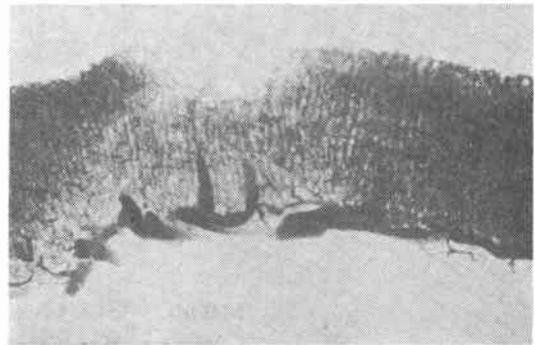


図3 ストレスを加えたラットの胃壁(×40)  
毛細管の一部にはマイクロフィルが入らない部分がみられる。

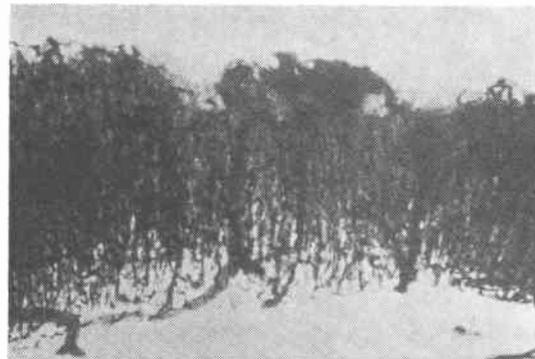


図4 ストレス潰瘍よりの出血(×40)



図5 ストレス潰瘍の粘膜面(×40)

細静脈(CV)へ注ぐ。

第2群(ストレス潰瘍)では、ラットを3時間4℃の冷室に放置することにより、多くの浅い急性潰瘍が発生した。粘膜表面の毛細管は図3のごとくマイクロフィルが十分に入らない部分やまた図4のごとく粘膜面の出血斑が見られた。出血部位を粘膜表面からみると図5の

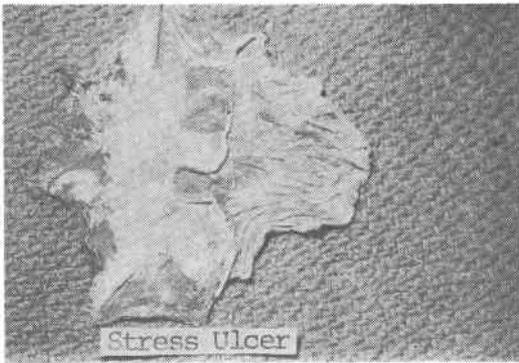


図6 ストレス潰瘍  
白色と黄色がマイクロフィルが潰瘍から流出している。

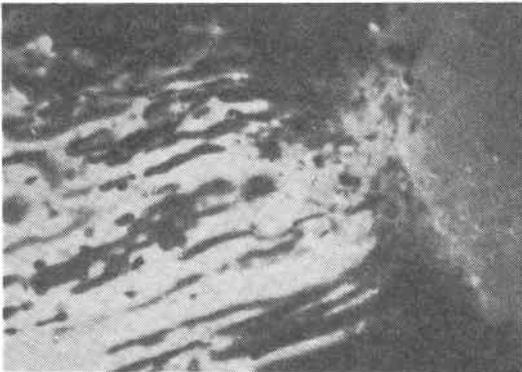


図7 レセルピン注射後3時間  
目の胃壁毛細血管の狭小化を認める。(×80)

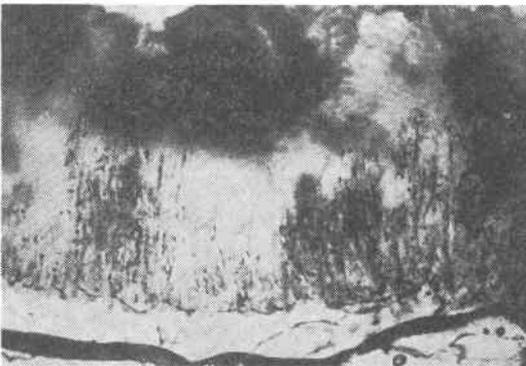


図8 レセルピン潰瘍  
胃壁血管の狭小化と出血を認める。(×40)

ごとくその附近の粘膜にはマイクロフィルが十分に浸透していない事がわかる。ストレス潰瘍では黄色と白色のマイクロフィルが潰瘍表面に浸出してきた(図6)。

第3群(レセルピン潰瘍)では、レセルピン注射後3時間では、まだ潰瘍は発生していないが図7のごとく粘

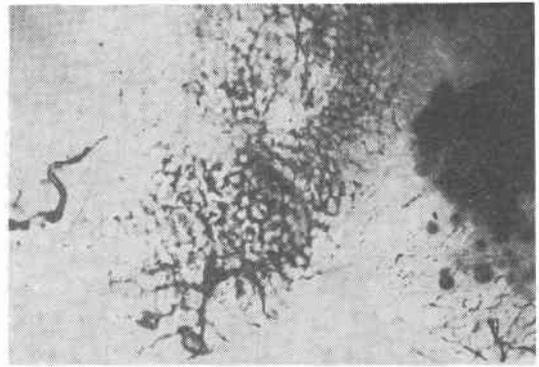


図9 レセルピン潰瘍の粘膜面(×40)

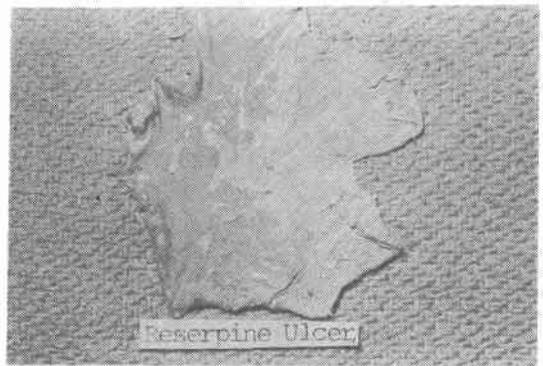


図10 レセルピン潰瘍  
主として黄色のマイクロフィルが潰瘍面より流出している。

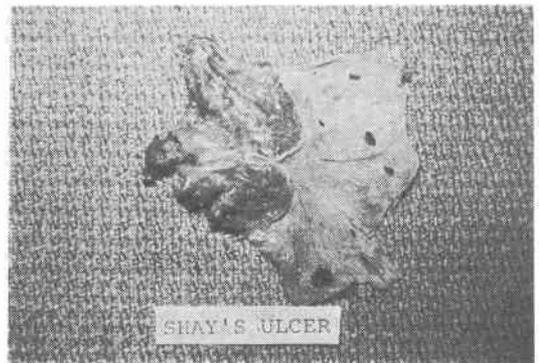


図11 幽門結紮潰瘍  
胃膜様部に潰瘍が発生する。

膜層の毛細血管に著しい変化を認めている。24時間後には図8のごとく出血斑を伴った潰瘍と毛細管や細動脈を中心として著しい阻血がみられる。粘膜の表面像では、ごく一部の毛細管にはマイクロフィルが入っているが、多くの毛細管にはマイクロフィルが入っていない(図9)。また粘膜表面に浸出してきたマイクロフィルは図10のごとく主として黄色のマイクロフィルであった。

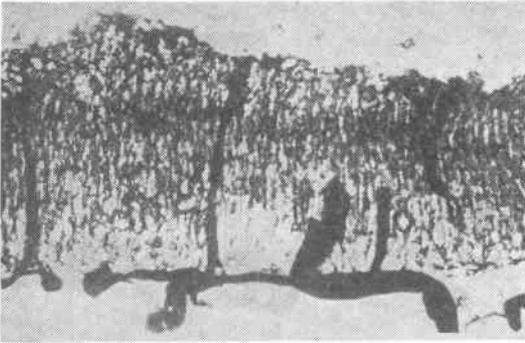


図12 幽門結紮潰瘍  
マイクロフィルは毛細血管まで十分に入り込んでいる。

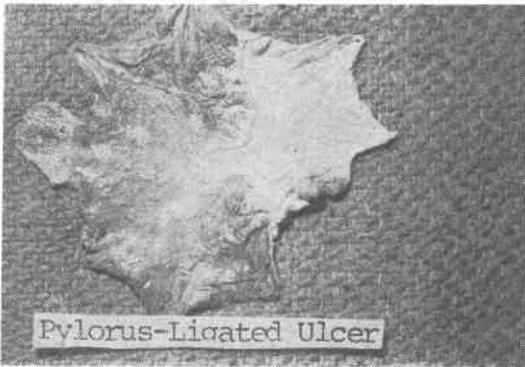


図13 幽門結紮潰瘍  
主として白色のマイクロフィルが潰瘍面より流出している。

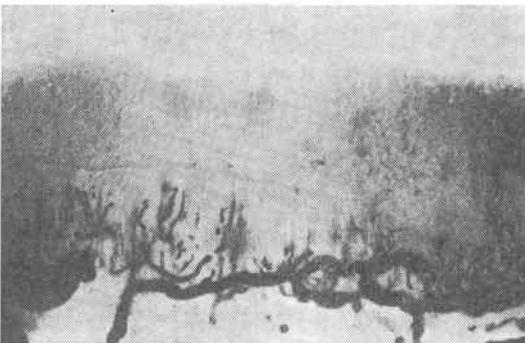


図14 酢酸潰瘍  
すべての血管が著しい変化を受けている。

第4群(幽門結紮潰瘍)：20匹のうち2匹は24時間以内に潰瘍穿孔のため死亡した。すべての潰瘍は膜様部のみ発生しており(図11)、マイクロフィルは毛細管までよく入り込み、腺状部の粘膜面には異常を認めなかった(図12)。また、潰瘍面には図13のごとく主として白色のマイクロフィルが流出した。

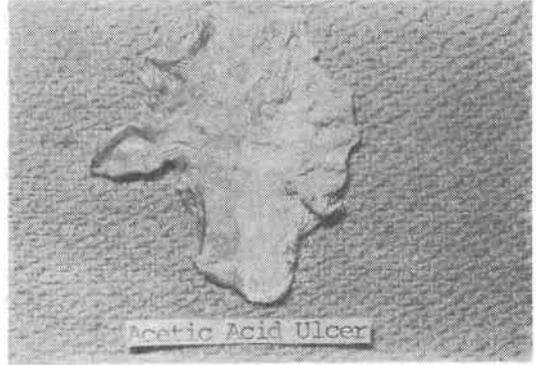


図15 酢酸潰瘍  
白色と黄色のマイクロフィルが潰瘍面より流出してくる。

第5群(酢酸潰瘍)：図14のごとく、潰瘍周辺では強い浮腫がおこり細動脈・毛細管はマイクロフィルで満たされることなく、胃壁全層が強い乏血状態になっていることがわかる。また、潰瘍面から流出してきたマイクロフィルは黄色と白色の両者であった(図15)。

#### 考 察

胃潰瘍の成因に関して、現在なおいくつかの仮説がある<sup>13)</sup>。その第1は幽門部の異常により十二指腸への食物の移行が遅れ、しかも胃液の分泌が増加して潰瘍の発生につながるという考え方である<sup>14)15)</sup>。これは胃潰瘍の成因の中で重要なものの1つであり臨床的に幽門狭窄があった切除胃では、胃粘膜に浅い糜爛がよくみられるのもこの成因によっているものであろう。また、幽門結紮により作成した実験潰瘍もこの成因でできたものと考えられる。幽門結紮潰瘍は膜様部のみに発生するが、これはこの部分が扁平上皮で被われており<sup>9)</sup>、胃液に対する抵抗性が腺状部に比べて弱いためであろう。さらに、この幽門結紮潰瘍では胃壁の微小循環に何らの変化を見出していない。これらのことから幽門結紮潰瘍はストレス潰瘍、レセルピン潰瘍などと全く異なった成因を有していることがわかる。

第2の仮説は胃のバリアーの異常により胃潰瘍が発生するというもので、これは胃の分泌が少ないにもかかわらず、みられる慢性潰瘍の成因と考えられる。

第3の仮説は先天的に胃粘膜の弱い部分に潰瘍が発生するというもので、とくに、胃小弯側に発生した潰瘍がこれによるものであろう<sup>19)20)</sup>。

一方、胃潰瘍はストレスにより、実験的にも臨床的にも容易に発生することはよく知られているところであるが<sup>9)21)</sup>、その発生機序についてはまだほとんど判明して

いない。この実験でラットにストレスを加えたことにより、多数の浅い出血を伴った急性潰瘍が発生し、しかも粘膜の毛細血管にはマイクロフィルが侵入しにくいことが明らかになった。この粘膜の乏血性変化がストレス潰瘍の発生に極めて深い関係を有しており、われわれはこの胃壁微小循環の変化を第4番目の仮説としたい。また、レセルピン注射後3時間ですでに毛細血管のみでなく細動脈の狭小化がみられるが、この時点ではまだ潰瘍の発生がみられていない。注射後24時間経つとストレス潰瘍よりも深い潰瘍が発生しており、主として動脈側の血管破綻が証明された。以上のごとく、われわれは潰瘍発生に関係していると思われる胃壁血管の変化を明らかにした。しかし、これらの血管の変化は胃潰瘍の原因ではなく、その結果であるとも考えられるかもしれない。ところが、(1) 実験潰瘍の種類により、表1のごとく、胃壁血管の変化にも違いがあること、(2) レセルピン注射後3時間ではまだ潰瘍は発生していないが、すでに微小血管に変化を認めること、(3) 表2や図16の

ごとく、潰瘍の血管破綻には動脈側、動・静脈両側、静脈側などが実験潰瘍の種類によって異なっていること、などは胃壁の血管変化が潰瘍の結果ではなく、むしろ原因であることを強く示唆しているものと考えている。

酢酸潰瘍においても動・静脈の強い狭小化を認めたが、これは酢酸による潰瘍周辺の強い浮腫によるものと思われる。

臨床的には、このような胃壁血管の変化が胃潰瘍発生の原因となっているかどうかは断定できないが、これらの実験結果は胃潰瘍の成因の1つとして胃壁の微小血管の変化が重要であることを示唆しているものと考えている。

まとめ

マイクロフィルを用いてラットのストレス、レセルピン、幽門結紮、酢酸潰瘍における胃壁の微小循環の差異を実験的に研究した。

ストレス潰瘍では胃粘膜の毛細管の狭小化がおこっており、潰瘍からの出血は動脈・静脈両側からおこっている。レセルピン潰瘍では胃粘膜の毛細管だけでなく細動脈にも狭小化あるいは閉塞を認めており、潰瘍からの出血は主として動脈側からの出血であった。幽門結紮潰瘍では微小血管に著変を認めず、ストレス潰瘍、レセルピン潰瘍とはその発生機序が異なることが判明した。酢酸潰瘍では潰瘍周辺の浮腫が強く動・静脈ともに著しく圧迫されていた。以上、われわれはある種の実験潰瘍においては胃の微小循環の変化が胃潰瘍の発生と極めて深いことを明らかにした。

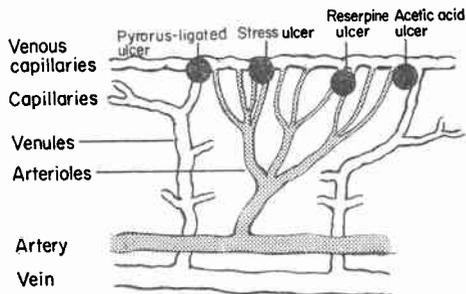


図16 各種実験潰瘍の血管破綻部位

表1 各種実験潰瘍における胃壁微小循環の変化

血管	対照	ストレス潰瘍	レセルピン潰瘍	幽門結紮潰瘍	酢酸潰瘍
Artery	0	0	+	0	+
Arteriole	0	+	+	0	+
Capillary	0	+	+	0	+
Collecting Venules	0	+	0	0	+
Collecting Vein	0	0	0	0	+

血管の変化 0:変化なし, +:軽度, #:中等度

表2 潰瘍面からのマイクロフィルの侵入

実験潰瘍	対照	ストレス潰瘍	レセルピン潰瘍	幽門結紮潰瘍	酢酸潰瘍
血管外侵入マイクロフィルの色	なし	黄色 白色	黄色	白色	黄色 白色

文 献

- 1) Spino, H. and Milles, S.: Steroid-Induced Peptic Ulcer, *N. Eng. J. Med.*, **263**: 286-294, 1960.
- 2) Broodie, D.: Experimental Peptic Ulcer, *Gastroenterology*, **55**: 125-134, 1968.
- 3) Shay, H., Komarov, S.A., Meranze, D., Gruenstein, M. and Siple, H.: A Simple Method for Uniform Production of Gastric Ulceration in Rats, *Gastroenterology*, **5**: 43-61, 1945.
- 4) Levine, R.J. and Senay, E.C.: Studies on the Role of Acid in the Pathogenesis of Experimental Ulcers, *Psychosomatic Medicine*, **32**: 61-65, 1970.
- 5) Guth, P.H. and Smith, E.: Neural Control of Gastric Mucosal Blood Flow in the Rat, *Gastroenterology*, **69**: 935-940, 1975.
- 6) Kawarada, Y., Lamek, J. and Matsumoto, T.: Pathophysiology of Stress Ulcer and Its Prevention. II Prostagandin E1 and Microcirculatory

- Reponses in Stress Ulcer, *Am. J. Surg.*, **129**: 217—222, 1975.
- 7) Lucas, E.E., Sugawa, C. and Walt, A.J.: Natural History and Surgical Dilemma of Stress Gastric Bleeding, *Arch. Surg.*, **120**: 266—273, 1971.
  - 8) Kawarada, Y., Weiss, R. and Matsumoto, T.: Pathophysiology of Stress Ulcer and Its Prevention. I Pharmacologic Doses of Steroid, *Am. J. Surg.*, **129**: 249—254, 1975.
  - 9) Watanabe, I.: Reserpine Ulcer, *Experimental Ulcer*, **2**: 36—38, 1975.
  - 10) Okabe, S.: A Chronic Gastric Ulcer Model; Acetic Acid Ulcer, *Experimental Ulcer*, **2**: 47—49, 1975.
  - 11) Selkurt, F.M.: Hemodynamics of Intestinal Circulation, *Circulation Res.*, **6**: 92—99, 1958.
  - 12) Turner, M.W.: The Effect of Temporary Arterial, Venous, and Arteriovenous Occlusion upon Intestinal Blood flow, *Surg. Gene. Obst.*, **108**: 347—350, 1959.
  - 13) Rhodes, J.: Etiology of Gastric Ulcer, *Gastroenterology*, **63**: 171—182, 1972.
  - 14) Dragsted, L.R. and Woodward, E.R.: Gastric Stasis, A Cause of Gastric Ulcer, *Scand. J. Gastroenterology*, **5**: 243—252, 1970.
  - 15) Burger, H.: The Etiology of Benign Lesser Curve Gastric Ulcer; Vagotomy and Phyloroplasty in Its Treatment, *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, **38**: 349—360, 1966.
  - 16) Duplessis, D.J.: Pathogenesis of Gastric Ulceration, *Lancet*, **1**: 974—978, 1965.
  - 17) Capper, W.M.: Factors in the Pathogenesis of Gastric Ulcer, *Ann. R. Col. Surg. Engl.*, **1**: 21—29, 1967.
  - 18) Capper, W.M., Butler, T.J. and Buckler, K.G.: Alkalkine Areas in Gastric Mucosa After Gastric Surgery, *Gut.*, **7**: 220—235, 1966.
  - 19) Lawson, H.H.: Gastritis and Gastric Ulceration, *Br. J. Surg.*, **53**: 493—496, 1966.
  - 20) Ritchie, W.P. and Delaney, J.P.: Pathogenesis of Gastric Ulcer; An Experimental Model, *Surg. Forum*, **19**: 321—315, 1968.
  - 21) Fletcher, D.G., Harkins, H.N. and Wash, S.: Acute Peptic Ulcer As A Complication of Major Surgery, Stress, or Trauma, *Surgery*, **36**: 212—216, 1954.