日消外会誌　12（7）：432～436，1979年

特　集　8*

急性胃潰瘍の成因に関する研究
—H^+イオン Back Diffusion と胃粘膜血流量を中心に—

杏林大学第1外科
北　島　政　樹　　相　馬　　智

THE PATHOGENESIS OF ACUTE GASTRIC ULCERATION UNDER STRESSFUL CONDITION WITH SPECIAL REFERENCE TO H^+ BACK DIFFUSION AND GASTRIC MUCOSAL BLOOD FLOW

Masaki KITAJIMA and Satoru SOHMA
1st Department of Surgery, School of Medicine, Kyorin University

索引用語：ストレス潰瘍，熱傷，H^+ Back Diffusion，動静脈吻合，胃粘膜血流量

はじめに

種々のストレス状態下において上部消化管，とくに胃に出血性ビランの発症をみることは稀ではない．その中でも重度熱傷後に発症する潰瘍は歴史的にみても Curling's ulcer として述べられてきた．病因としては敗血症，副腎皮質機能亢進，胃液分泌過多などが提唱されてきたが議論の余地を残している．しかしながら近年になって H^+ Back Diffusion[1] が胃病変の発症に関与していることが注目され，とくに胃粘膜虚血との相互反応が重要視されるようになった[2]．そこで現在までに著者の自検例を分析し，同時に上記の考えを考慮し，何らかの核心にられるために実験を行った．

I.　上部消化管出血例（胃十二指腸潰瘍）の臨床的検討

過去に何らかの原因が引き金となり出血を惹起したと思われる上部消化管血例（従来の胃十二指腸潰瘍からの出血例は除く）は97例である．本症例に対し外科的治療を施した群（以下A群）と保存的治療を施した群（以下B群）に分類し，さらにショックを伴った症例についても検討した．A群，B群における発症年齢，性比は図1のごとくであり，出血をおこした基礎疾患としては胃潰瘍（胃ビランを含む）に多く，多発性潰瘍に比し単発性潰瘍が多かった．A群には血管露出潰瘍が5例あり，いずれも左胃動脈領域に発症し大量出血を伴った．B群には臨床的に消化管出血を推定出来たが熱傷や敗血症などの重篤疾患であったために出血点を確認出来ない症例が28例含まれた．出血点確認の first choice である緊急内視鏡検査[3]は出血後72時間以内に施行した症例はA群24例（80%），B群20例（29.9%）であり，ほぼ75%の診断率を得た．Wilson の診断基準に従ってショックを伴った症例についてみるとA群に7例の出血性ショックと1例の細菌性ショック，B群では17例の出血性ショックと2例の細菌性ショックを認めた．これらの予後をみるとA群では27例が救命し得，3例が死亡，B群では43例

図1　Analytical studies of acute gastroduodenal hemorrhage

	Conservative procedure	Surgical procedure
1) Age	25yrs～87yrs (Mean. 60.7yrs)	35yrs～92yrs. (Mean. 60.2yrs)
2) Sex (♂：♀)	45：22(67)	22：8(30)
3) Hemorrhagic Lesions		
Gastric ulcer — Simple	28	16(5)*
Gastric ulcer — Multiple	6	11
Duodenal ulcer	3	3
Esophageal ulcer	2	0
Unknown	28	0
4) Cases with Emergency Endoscopy	20/67(29.9%)	24/30(80.0%)
5) Cases accompanied with shock	19/67(28.4%) (2)**	8/30(26.7%) (1)**
6) Mortality rate	43/67(64.2%)	3/30(10.0%)
7) Treatment		Gastroectomy 26
		Gastroectomy + Selective vagotomy 1
		Pyloroplasty + Selective vagotomy 1
		Selective vagotomy 1
		Other 1

* Exposure of blood vessel
** Septic shock

* 第13回日消外総会シンポ1
胃潰瘍（急性ならびに慢性）の成因と外科治療

図2　Cases of gastroduodenal massive bleeding following thermal injury

	PATIENTS	SEX	AGE	%BURN OF B.S.A.	CONFIRMATION FOR BLEEDING POINTS	COMPLICATION
1)	G. S.	♀	74	70	AUTOPSY	SEPSIS
2)	H. M.	♀	72	70	CLINICAL FINDINGS PAST HISTORY	RENAL FAILURE
3)	F. K.	♂	51	80	CLINICAL FINDINGS	
4)	S. S.	♂	74	40	AUTOPSY	
5)	T. O.	♂	67	40	ENDOSCOPY	RENAL FAILURE
6)	T. O.	♀	48	65	ENDOSCOPY	SEPSIS

(64.2%) が死亡した．これはB群に重度熱傷や重症黄疸例が多数含まれているためであった．A群の外科的治療法を検討してみると出血点を含む広範囲切除術26例，胃切除術十選迷切1例，その他1例でありほとんどに広範囲切除術が行なわれた．ショックを伴った8例では6例が単発潰瘍，2例が多発潰瘍であった．本症例はショックに対する適切な循環動態の改善と緊急内視鏡検査による出血部位の確認および質的診断が重要であり6例が改善，2例が死亡した．B群では尿毒症，重症閉塞性黄疸，重症熱傷により19例中18例が死亡した．そこでとくに熱傷患者の内，大量消化管出血を伴った6症例につき検討を加えた（**図2**）．いずれも熱傷面積が40%以上であり，過去7年間に当院の熱傷患者は129例を教えたが40%以下の熱傷の場合には大量消化管出血は認められなかった．本症例のような疾患の病態像は多彩であり，6例中4例は敗血症および腎不全を伴った．実際にこれらの症例に対して緊急内視鏡検査を施行すると胃前庭部より体部にかけて発症した多発ビランが多かった．同時にラットに体表面積の30%の熱傷を負荷すると，内視鏡的に**図3**のごとく，臨床例と同様の出血性ビランが観察された．内視鏡はオリンパス NPF Type S_3 を用いた．内視鏡所見は粘膜の出血性ビランと粘膜虚血を思わせる蒼白部を呈した．そこで著者らは粘膜虚血による胃粘膜防御機構の破綻がこれらの急性胃病変の発症に何らかの形で関与していると考え，次の実験を行なった．

II. 実験的研究について

1．研究方法および対象

♂，Sprague-Dawley Rat を実験動物として使用した．36時間の絶食後，ハロセン麻酔下で背部に体表面積の30%の熱傷を作成した．H^+ Back Diffusion を測定するために噴門，幽門を結紮し試験液を胃内に注入した．試験液は等張液であり，55mEq/l の H^+，100mEq/l の Na^+ と 155mEq/l の Cl^- を含んでいた．さらに胃液分泌量を測定するために5g/l の polyethylenglycol を加えた．2時間後胃内の試験液を採取し，各種イオン濃度の変動を測定した．試験液採取後，Microangiogram を作成するために大動脈にポリエチレン・チューブを挿入し，一定圧のポンプを用いて Microfil, MV-122 を注入した．注入後は重合を完成させるために4℃の氷室に24時間保存した．肉眼所見観察後，10%フォルマリン内にて48時間固定し，200μ 厚の薄切々片を作成した．この切片は25%エチルアルコールより順次濃度の高いアルコール内で透徹した．さらに Methyl-salicylate 内で透徹を完全に行った．Microangiogram は平面，断面像とも実体顕微鏡で観察した．注入後2時間して採取された試験液内の各種イオン濃度を直ちに測定した．胃内より採取した試験液量は採取率から計算され，イオンの移動による濃度の変化は注入前の試験液内濃度と採取液内濃度の差であらわした．イオン移動の差が負を示す時は胃内腔より胃壁への移動を意味した．計算したデータは全て Neuman-Kelus Post hoc test にて統計処理した．次に同様の実験群を用いて胃粘膜血流量を測定した．測定方法としては ^{133}Xe 10μCi をマイクロシリンジを用いて漿膜下に注入後，胃壁近くに固定した detector にてクリアランス曲線を記録した．^{133}Xe の wash out curve が基底線に達する10分間計測が行われ，得られた wash out curve

図3　70%熱傷とその緊急内視鏡検査所見（上段）実験的熱傷ラットにおける内視鏡観察（オリンパス NPF Type S_3）と内視鏡所（下段）

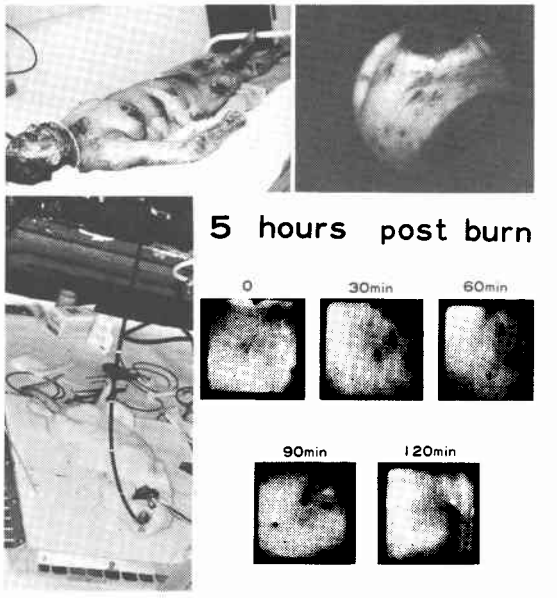


図4　Experimental design

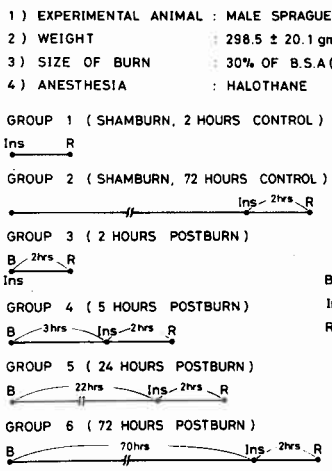
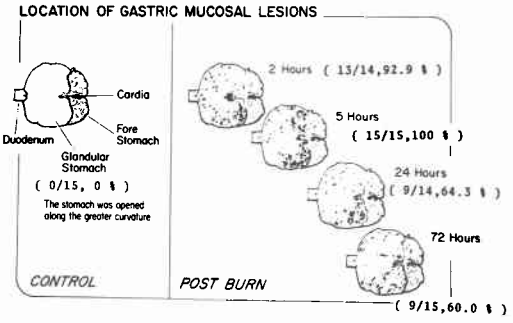


図5　Ion fluxes across the stomach, protein concentration in gastric juice and % water content in the gastric wall of burned and unburned rats during 2 hours period of instillation

Postburn Period (hours)	Net Flux of H^+ (mEq/L)	Net Flux of Na^+ (mEq/L)	Net Flux of K^+ (mEq/L)	Net Flux of Cl^- (mEq/L)	Protein (mg/L)	% Water Content
	Mean±SEM	Mean±SEM	Mean±SEM	Mean±SEM	Mean±SEM	Mean±SEM
Control	− 4.6±0.5	13.7±2.0	0.75±0.09	−0.74±2.00	202.4±22.5	80.1±0.3
2	−11.0±0.9*	9.2±1.3	1.25±0.15	−1.76±1.00	273.2±23.5	77.3±0.4*
5	−16.0±1.5*	6.5±1.0*	1.31±0.13**	−6.87±1.10**	458.1±30.1*	76.4±0.4*
24	− 5.0±0.6	9.9±1.4	1.12±0.12	−1.00±1.00	287.1±20.7	76.4±0.3*
72	− 5.8±0.9	14.2±2.0	1.14±0.03	−0.73±1.60	266.0±16.6	76.8±0.7*

SEM = Standerd error of the mean.
P = Significance of the difference between means of the control and burned group.
P rates were determined by analysis of variance (ANOV).
*: P<0.01, **: P<0.05.



を片対数表にプロットし，コンピューターで処理し，粘膜血流量を計算した．

2．実験成績

Hollander's two component hypothesis により計算された各種イオン濃度およびタンパク漏出濃度は図5に示した通りである．熱傷後早期の2，5時間群で H^+Back Diffusion およびタンパク漏出濃度は他群に比して有意に高値を示した（$p<0.01$）．また切除胃における肉眼的胃病変を重症度と頻度により四つの範疇に分類し観察したところ，2時間群では14/15（92.9%），5時間群では15/15（100.0%）に胃病変の発症を認めた．24，72時間群では9/14（64.3%），9/15（60.0%）と減少を示した．対象群は0/15と発症を認めなかった．上述の H^+Back Diffusion とタンパク漏出濃度は胃病変の頻度と重症度にほぼ一致した．なお，胃病変の病理組織学的検討では ul-I のビラン様変化が主体であり，基本的変化としては粘膜表層の充血と粘膜上皮の好酸球消失であった．さらに透徹標本の Microangiogram を検討した．胃壁の基本的な血管像は病理組織学的各層と一致しており，漿膜，固有筋層を穿通した動静脈は粘膜下層で血管網を形成する．粘膜筋板直下に存在する小動脈は分布動脈（Distributing arteries）と呼ばれ，細動脈，毛細管を分枝していく．毛細管は個々の胃腺をとりまき集合静脈に合流する．動静脈吻合は主として粘膜下層に存在し，ストレス時の粘膜血流を支配していると考えられる（図6）．実験における対象群，24，72時間群では動静脈吻合の開大は認められないが，2，5時間群では開大が著明の場合

図6　胃壁微細血管構築像とそのシェーマ
A：動脈，V：静脈，C：毛細管，VI：集合静脈，
→：動静脈吻合

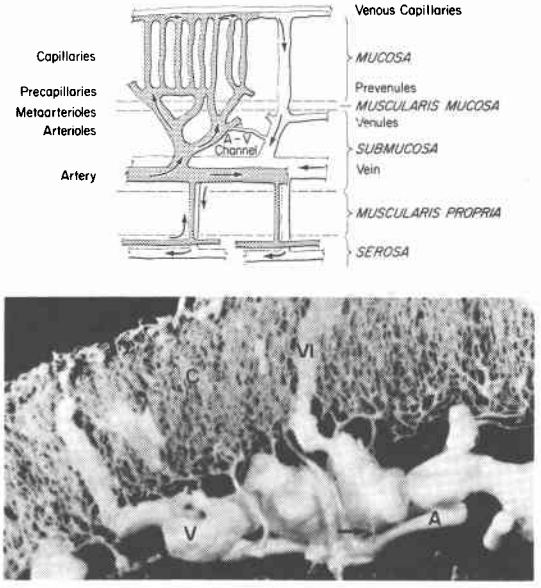
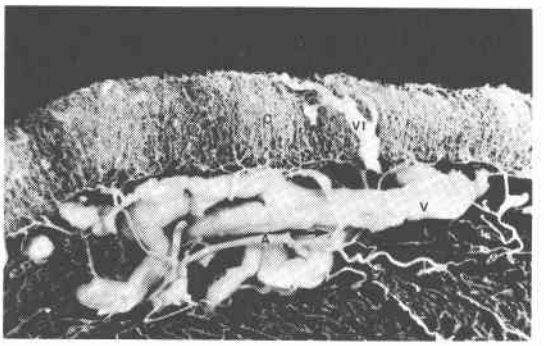
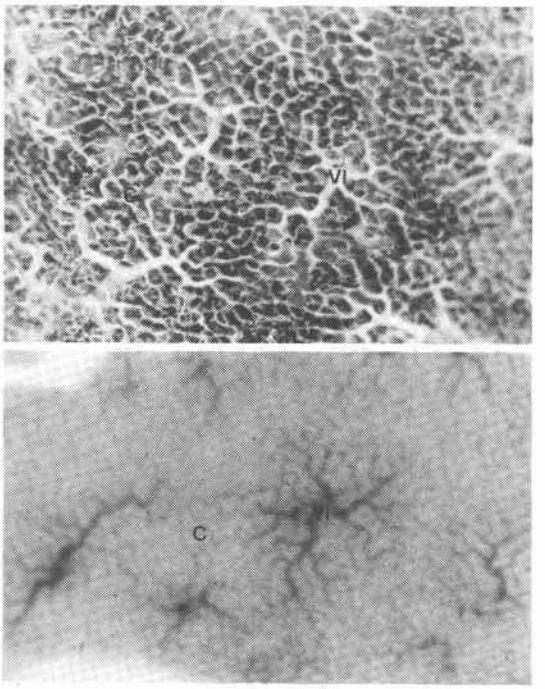


図7　熱傷後，5時間における微細血管構築像．動静脈吻合の開大が著明．
A：動脈，V：静脈，C：毛細管，VI：集合静脈．
→：動静脈吻合．



が多かった（図7）．平面血管像は Microfil 注入による Microangiogram と胃粘膜を直接実体顕微鏡（オリンパス XTR）で観察した所見と比較検討した．正常の胃粘膜における基本血管像は同じであり，毛細管は蜂巣状の繊細なモザイク構造を呈しており，集合静脈はその先端が規則正しく毛細管の間に配置されていた（図8）．熱傷群の血管像は実体顕微鏡観察では熱傷直後に粘膜全体が蒼白となり，次第に白斑部が散在状に認められた．粘膜面に 55mEq/l の酸を負荷すると白斑部を中心に粘膜出血を生じるようになった．Microangiogram では熱傷後2，5時間群ではビラン周囲の毛細管の蜂巣状構造は保たれているが，vascularity の減少は著明であり粘膜出血に一致して Microfil の漏出が認められた（図9）．次に ^{133}Xe 漿膜下注入法により粘膜血流量を測定した．熱傷2，5時間群ではクリアランス曲線は他群に比較して基底線に戻るまでの時間が延長していた．測定値は対象群0.491±0.040ml/g/min に対し，2時間群 0.392±0.025wl/g/min ($p<0.05$)，5時間群 0.282±0.039ml/g/min ($p<0.01$) と有に減少を示した（図10）．

図8　Microfil 注入による正常平面血管像（上段）と実体顕微鏡（オリンパス XTR）観察による胃粘膜像（下段）
C：毛細管，VI：集合静脈



III. 考　察

ストレス後に発症する急性出血性胃病変については種々の実験的，臨床的研究がなされてきた．著者らの臨床例においてもストレス後の消化管出血例には敗血症，腎不全などの合併症があり，病因は単一でなく複数の要因

図9　熱傷後5時間における平面血管像（上段）と，実体顕微鏡による熱傷後の胃粘膜観察（下段）
C：毛細管，VI：集合静脈，ISC：粘膜虚血，BR：造影剤漏出

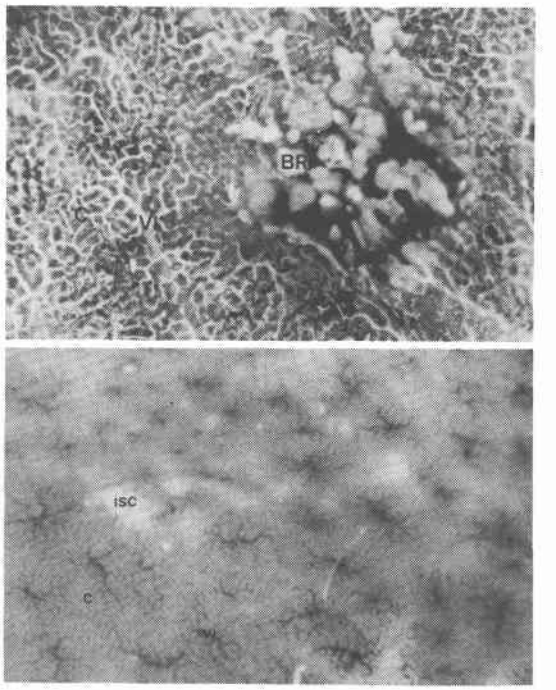
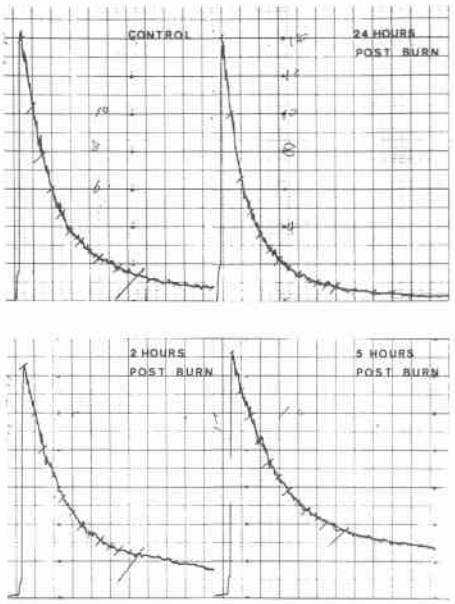
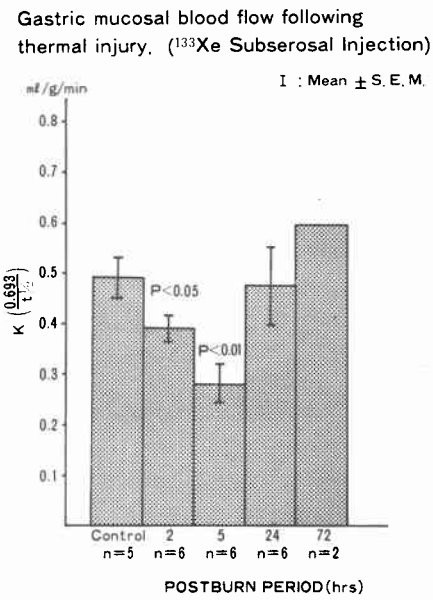


図10　^{133}Xe 漿膜下注入後のクリアランス曲線と粘膜血流量





が関与していることが推定できた．著者らは諸家の報告を基に粘膜血流量減少による低酸素血症，さらに粘膜防御機構の脆弱化をきたす．このような潰瘍準備状態の時に胃内の H^+ Back Diffusion が亢進し急性胃病変を発症させると考えた．著者らの実験成績を総合的に判断してみると，ストレス後の早期に粘膜下層の動静脈吻合が開大し，毛細管の vascularity が減少した．これは形態学的に粘膜虚血と考えられた．同時にタンパク漏出濃度の増加は毛細管透過性亢進を示唆した．また ^{133}Xe による粘膜血流量の著明な減少は前述の形態学的血管像の所見を強く支持した．これらの血管の変化は血管作働性物質が関与していると思われ，とくに Arabehety[4] も示唆しているようにストレス後の交感神経刺激の結果であるらしい．^{133}Xe による胃粘膜血流の測定には種々の問題が残されていると考えられるが[5]，^{133}Xe は自由に拡散し得，呼気への移行が極めてすみやかな為に再循環が考えられず，血流測定に際し十分な再現性があると考えられた．

IV. 結　論

ストレス下における粘膜血流量の減少は低酸素状態を惹起し，胃粘膜関門を破壊する．これが潰瘍準備状態となり，H^+ Back Diffusion を亢進させ，急性胃病変発症の原因となる．

文　献

1) Skillmann, J.J., Gould, S.A., Chung, R.S.K. and Silen, W.: The gastric mucosal barrier, clinical and experimental studies in critically ill and normal man and in the rabbit. Ann. Surg., **172:** 564—583, 1970.
2) Kitajima, M., Allsop, J.R., Trelstad, R.L. and Burke, J.F.: The experimental studies on stress ulcer of the stomach following thermal injury with special reference to H^+ back diffusion and microcirculation. Gastroenterologia Japonica, **13:** 175—183, 1978.
3) 北島政樹，相馬　智：胃・十二指腸潰瘍による大出血の治療．クリニカ，5：63—68，1978．
4) Arabehety, J.J., Dolcini, H. and Gray, S.J.: Sympathetic influences on circulation of the gastric mucosa of the rat. Amer. J. Physiol., **197:** 915—922, 1959.
5) 井上幸愛：^{133}Xeによる胃血流量に関する研究．横浜医学，**23**：317—322，1972．