

# 胃ストレス潰瘍発生に対する組織中アミンの役割について —視床下部-迷走神経系および下垂体-副腎皮質系の影響—

横浜市立大学第2外科(主任:土屋周二教授)

池田 義雄

## A PATHOGENESIS OF THE STRESS ULCER BY BIOGENIC AMINES AN INFLUENCE OF THE STRESS-INDUCED HYPOTHALAMIC CATECHOLAMINE CHANGES ON THE MUCOSAL AMINES OF THE RAT STOMACH

Yoshio IKEDA

Second Department of Surgery School of Medicine, Yokohama City University

(Director: Professor Shuji Tsuchiya)

迷切および非迷切ラット(各群10匹づつ)に冷水拘束ストレスを加え、経時的に断頭屠殺し、胃組織中アミン、視床下部 catecholamine、血中 ACTH、corticosteroid を測定した。非迷切群では100%出血びらんという潰瘍性変化がみられたのに対し、迷切群ではほぼ完全(90~100%)にその発生は抑制された。胃組織中アミンは非迷切群では増加したのに対し、迷切群では変動しなかった。視床下部 noradrenalin は非迷切群では二相性に変動するのに対し、迷切群では変動がみられなかった。一方、血中 ACTH および cortico-steroid は両群とも同様の変動を示した。以上より、胃ストレス潰瘍発生は、下垂体-副腎皮質系よりも、むしろ視床下部-迷走神経系の興奮によって胃組織中アミンが変動することによると推測される。

索引用語: ストレス潰瘍, アミン, 視床下部, 迷走神経, 下垂体-副腎皮質系

### はじめに

消化性潰瘍は現在最も一般的な消化器疾患の1つであるが、1829年 Cruveihier が初めて胃潰瘍を独立疾患として記載して以来、その成因について幾多の研究がなされ、諸説が唱えられている。すなわち胃液消化説、血行障害説、胃炎説、中枢神経障害説、自律神経失調説、ストレス説、内分泌障害説、アレルギー説、栄養障害説など、多種多様の説があるが、いずれによってもその病態病因を完全に説明することは困難である。この中で脳活動、とくに自律神経機能と胃出血および潰瘍形成の関係について、古くは Rokitansky<sup>1)</sup>、Schiff<sup>2)</sup>、Cushing<sup>3)</sup>、French<sup>4)</sup> の報告があるが、Selye<sup>5)</sup> (1944年)のいわゆるストレス説が注目されるようになり、精神神経的因子が自律神経系および内分泌系と関連して、消化性潰瘍の成因に深くかかわっていると考えられるようになった。

た。

一方、潰瘍が形成される胃に注目した場合、攻撃因子である塩酸およびペプシンによる胃液消化説が重要視され、histamine や gastrin による胃酸分泌が潰瘍の発生および増悪に関与すると考えられ、さらに迷走神経や副腎皮質ホルモンなどの影響も加わり、極めて複雑な機序が想定されている。

最近、消化管アミンと胃潰瘍形成との関係についての報告<sup>6)7)8)9)</sup>がなされるようになり、なかでも胃壁に多量に存在する起炎性アミンである histamine, serotonin が潰瘍形成に重要な役割を果たしていると推定されている。

以上のことから、胃潰瘍形成の機序の1つとして、ストレスに対する視床下部の反応が神経性および体液性に胃壁に作用し、その結果胃壁に多量に存在するアミンが一過性に過剰に放出され、組織を破壊し、潰瘍を発生さ

せる可能性があると考えられる。そこで著者は、このような場合、視床下部-迷走神経系、下垂体-副腎皮質系がどのように胃に作用し潰瘍を発生させるかを解明するため、以下の実験を行い、2~3の知見を得たので報告する。

#### 実験材料および方法

Wister 系雄性成熟ラット(体重 180~200g)を pento-parbital (25mg/kg) 麻酔下で開腹し、横隔膜下で両側迷走神経幹を切断(いわゆる truncal vagotomy)したもの(以後迷切ラットまたは迷切群と略す)と単開腹のみを行なったもの(以後非迷切ラットまたは非迷切群と略す)につき、手術後1週間に実験を行った。各ラットは24時間絶食後、拘束ケージに入れ、水温25°Cの水槽に胸骨下端まで下半身が水中につかるように固定し、ストレス負荷を加えた。これらについて、ストレス負荷前および負荷後2時間、8時間、24時間(各群10匹ずつ)に経時的に断頭屠殺し、直ちに開腹し、両群の胃粘膜側の変化を観察し、腺胃体部(全層)の histamine 量および serotonin 量を定量した。断頭した頭部は液体窒素で瞬間凍結したのち、脳内 catecholamine を定量した。断頭した胴体より採血し、副腎皮質ホルモン(11-OHCS または ACH と略す)および同部激ホルモン(ACTH と略す)を測定した。なお、血中 ACH には日内変動が認められ、ラットは夜行性のため、ヒトとは逆に夜間高値昼間低値を示す(図6a)。このため採血時間を一定にする必要があり、午前11時に採血できるように、各群のストレス負荷を開始した。また、潰瘍性変化のみられた腺胃体部の組織中アミンの蛍光組織化学的観察も行った。

次に、視床下部内 catecholamine 注入による胃の変化をみるため以下の実験を行った。ラットを pentobarbital (25mg/kg) 麻酔下で、脳定位固定装置(Labtronics 型)に固定し、Albe-Fessard らの脳地図に従って、視床下部内側底部に stainless tube (外径 0.7mm 内径 0.5mm) を刺入し、その tube 内を通して針先が stainless tube より約 0.3mm 出るように microsyringe 針を挿入した。noradrenolin を 10 $\mu$ g/2 $\mu$ l/2min で、30分間隔で間歇的に注入し、注入開始後3時間および5時間にラットを屠殺し、胃の変化を観察した。

#### 胃組織中アミンの測定部位および定量法

ストレス潰瘍実験で一般に潰瘍性変化が認められる腺胃体部を選んだ。腺胃体部(全層)を細断し、過塩素酸(0.4N HClO<sub>4</sub>) 10ml で homogenize し、遠沈後、そ

表1 胃体部ヒスタミン定量法

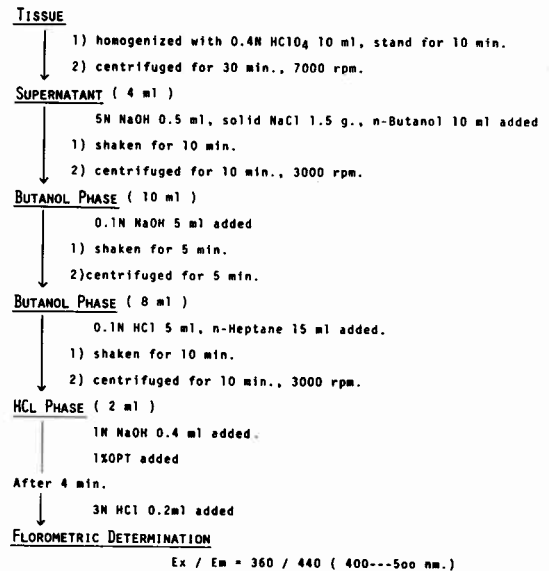
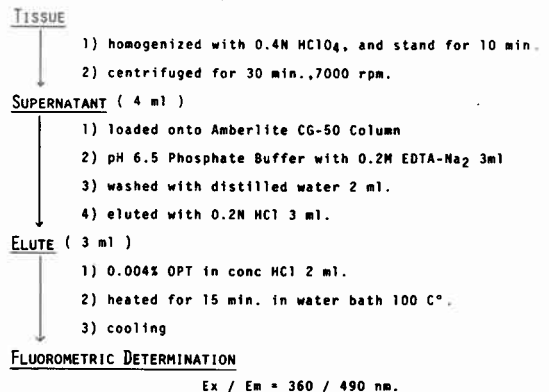


表2 胃体部セロトニン定量法



の上清4mlを histamine, 6mlを serotonin 定量用とした。

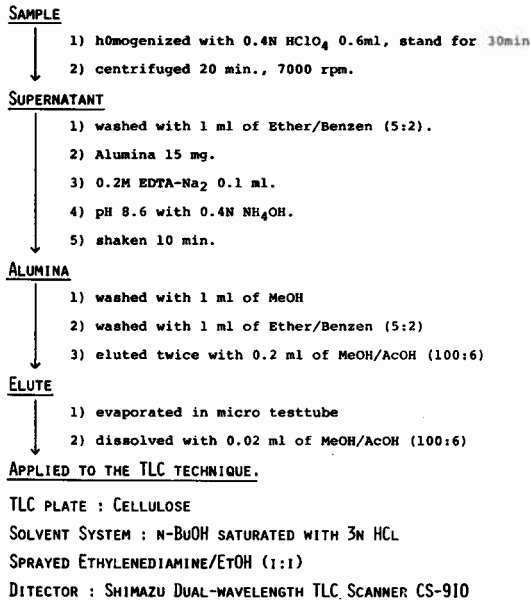
#### i) histamine の定量法<sup>10)</sup>(表1)

過塩素酸層 4ml を n-butanol, NaOH, n-heptan, HCl で処理し、histamine のみを抽出した後、O-phthal aldehyde (OPT と略す)で発光させ、蛍光分光光度計により、励起波長 360nm, 蛍光波長 440nm で測定した。

#### ii) serotonin の定量法<sup>11)</sup>(表2)

過塩素酸層6mlを amberlite CG-50 column chromatography 法で抽出し、OPT を加え100°Cの温槽で15分反応させた後、同上光度計により、励起波長 360nm 蛍光波長 490nm で測定した。

表3 視床下部カテコールアミンの定量法



脳内 catecholamine (CA と略す) の測定部位および定量法

脳内 CA を測定した部位は自律神経中枢であり, Palkovits<sup>12)</sup> のいう神経線維の最終共通路でもあり, とくに CA が多量に存在するという視床下部内側底部 (medial basal hypothalamus=MBH と略す) (図5a) を選んだ. catecholamine の定量法<sup>13)</sup> (表3)

採取した MBH を過塩素酸で homogenize し, 遠沈した後, 上清をエーテル/ベンゼン液で洗浄し, アルミナに吸着させ, メタノール酢酸で抽出した. dapamine (DA と略す) と noradrenalin (NA と略す) が同時に測定できるように, 薄層 chromatography (TLC と略す) で行い, 展開後エチレンジアミンを噴霧し発色させた後, TLC scanner で測定した.

血中副腎皮質ホルモンの定量法<sup>14)</sup> (表4)

ラットの ACH はヒトの 17-OHCS と異なり, 11-OHCS である. EDTA 管で採血, 分離した後, 血漿 11-OHCS の定量はいわゆる硫酸蛍光法で行った. 蛍光定量用濃硫酸で発光させ, 蛍光光度計により, 励起波長 470nm, 蛍光波長 520nm で測定した.

血中 ACTH の測定法<sup>15)</sup>

血漿 ACTH はフランス原子力庁 (CEA-IRE-SORIN association) 製, ミドリ十字提供の二抗体法 ACTH radioimmunoassay kit により測定した.

表4 血漿 11-OHCS の定量法

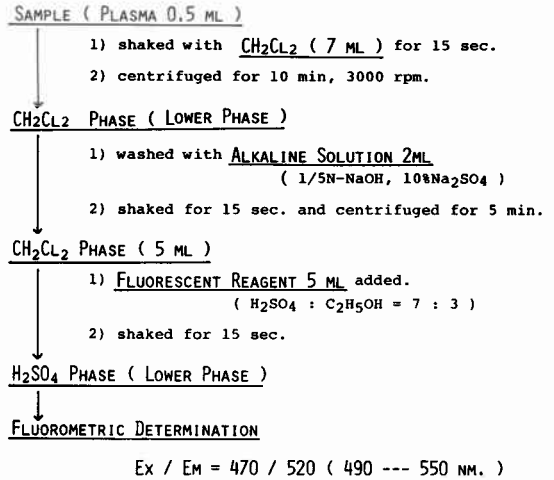


表5 ストレス負荷による腺胃体部の潰瘍性変化の発生状態

Duration of stress	2-hrs	8-hrs	24-hrs
Intact Vagi Rats	Bleeding 2/10 Gastric Constriction 10/10	Bleeding(+++) Erosions (+) 10/10	Bleeding(+++) Erosions(+++) 10/10
Devided Vagi Rats	Bleeding (-) Gastric relaxation 10/10	Bleeding (+) 1/10	Bleeding (+) 1/10

蛍光組織化学的 serotonin および histamine の検出法 serotonin 検出法は Falk-Hillarp<sup>16)</sup> および藤原<sup>17)</sup>の方法で行った.

histamine 検出法は Hakanson<sup>18)</sup> および毛利ら<sup>9)</sup>の方法に従って行った.

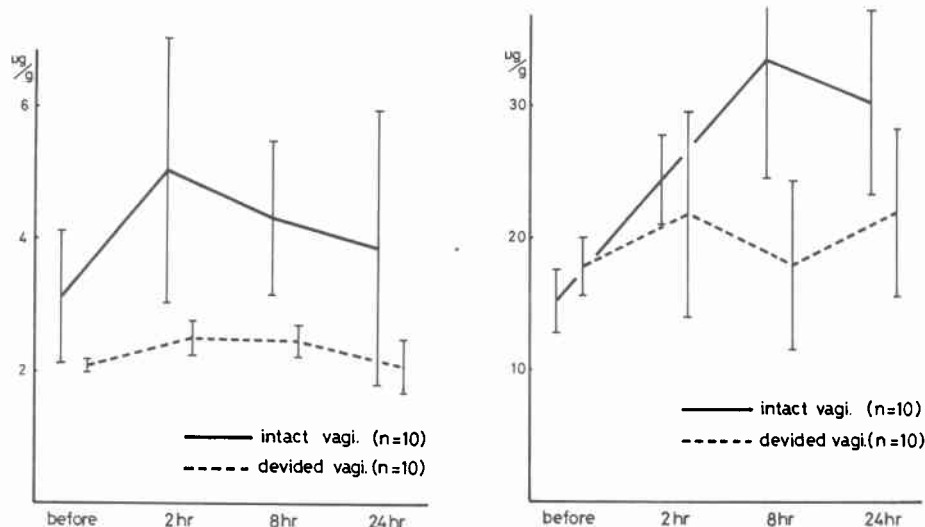
実験結果および両群の経時的変化の検討

I. ストレス負荷による胃粘膜における潰瘍性変化の発生状態 (表5)

非迷切群についてみると, ストレス負荷2時間では, 胃は全例収縮状態にあり, 20% (2/10) に胃粘膜出血が認められ, 8時間, 24時間では100%に出血びらんが認められた. 一方, 迷切群では, ストレス負荷2時間に胃は弛緩状態にあり, 胃粘膜面に変化は認められず, 8時間, 24時間でもわずかに出血が認められるのみであった (1/10に小出血).

II. ストレス負荷による腺胃体部アミン量の変化  
i) 腺胃体部 histamine 量の変化 (図1a)

図1 腺胃体部セロトニン (a) およびヒスタミン (b) の経時的変化



非迷切群のストレス負荷前の腺胃体部 histamine 量は  $15.2 \pm 2.4 \mu\text{g/g}$  (wet weight) で、ストレス負荷 2 時間では  $24.4 \pm 3.4 \mu\text{g/g}$ , 8 時間では  $33.6 \pm 8.9 \mu\text{g/g}$ , 24 時間では  $30.4 \pm 6.9 \mu\text{g/g}$  である。2 時間値 ( $p > 0.05$ ), 8 時間値 ( $p > 0.01$ ), 24 時間値 ( $p > 0.05$ ) はいずれもストレス負荷前に比較して増加が認められた。一方、迷切群では、ストレス負荷前は  $17.7 \pm 2.2 \mu\text{g/g}$ , 2 時間値  $21.7 \pm 7.7 \mu\text{g/g}$ , 8 時間値  $18.0 \pm 6.5 \mu\text{g/g}$ , 24 時間値  $22.1 \pm 6.4 \mu\text{g/g}$  で、いずれも負荷前値に比較して有意差は認められなかった。

両群の histamine 量の変化 (図 1 b) を比較すると、迷切による胃体部 histamine 含有量の差は認められないが、ストレス負荷 8 時間において、両群間に有意の差 ( $p < 0.01$ ) が認められた。以上により、非迷切群ではストレス負荷により、腺胃体部 histamine 量が増加するといえる。

#### ii) 腺胃体部 serotonin 量の変化 (図 1 a).

非迷切群のストレス負荷前の腺胃体部 serotonin 量は  $3.11 \pm 1.00 \mu\text{g/g}$  (wet weight) で、ストレス負荷 2 時間では  $5.01 \pm 2.07 \mu\text{g/g}$ , 8 時間  $4.33 \pm 1.19 \mu\text{g/g}$ , 24 時間  $3.87 \pm 2.09 \mu\text{g/g}$  であり、ストレス負荷 2 時間で増加傾向が認められた。

一方、迷切群のストレス負荷値は  $2.08 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$ , 2 時間値  $2.50 \pm 0.26 \mu\text{g/g}$ , 8 時間値  $2.46 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ , 24 時間値  $2.08 \pm 0.40 \mu\text{g/g}$  であり、ほとんど変化が認められ

なかった。

両群の serotonin 量の経時的変化 (図 1 a) を比較すると、ストレス負荷前において両群間に有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められ、迷切によって腺胃体部 serotonin 含有量は減少すると考えられる。2 時間値 ( $p < 0.01$ ), 8 時間値 ( $p > 0.01$ ) においても、両群間に有意差が認められ、ストレス負荷により serotonin は増加すると考えられる。

#### 腺胃体部の潰瘍性変化の組織学的観察

非迷切ラットのストレス負荷 8 時間の出血びらんを形成した腺胃体部の組織像 (H-E 染色) を検討すると、図 2 のように、表層粘膜の剝離、粘膜および粘膜下組織には浮腫と細胞浸潤が認められる。

これらの変化を蛍光組織化学的に観察すると、図 3 (serotonin 染色) のように、粘膜では serotonin 蛍光の増加、粘膜剝離部では E-C 細胞の崩壊と serotonin 顆粒が放出される像が認められ、粘膜下層筋層では肥満細胞に含まれる serotonin 蛍光 (顆粒が大きい) の増加も認められる。次に、潰瘍部を histamine 染色 (図 4) でみると、histamine 蛍光は粘膜壊死部では消失するが、周囲組織では増加が認められる。

#### 脳内 (視床下部内側底部) catecholamine の変化

i) ストレス負荷前後の両群の MBH-NA 量の変化は以下のようである。

非迷切群のストレス負荷前 NA 量は  $27.6 \pm 5.2 \text{ng}$ , ス

図2 迷非切ラットのストレス負荷8時間の組織像 (H-E染色) 表層粘膜の剥離, 粘膜および粘膜下組織に細胞浸潤と浮腫が認められる。

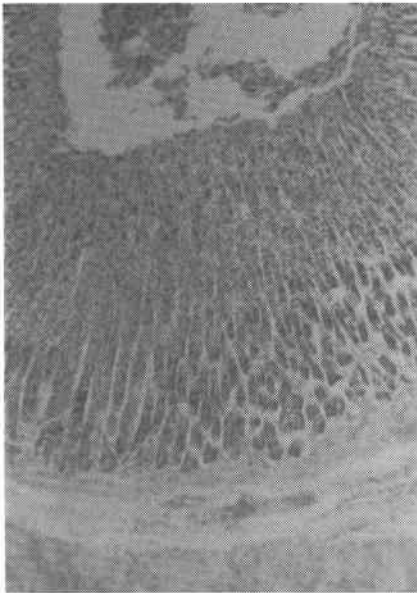


図3 非迷切ラットのストレス負荷8時間の蛍光組織像 (セロトニン染色). 粘膜ではセロトニン蛍光の増加, 粘膜剥離部で E-C は細胞の崩壊とセロトニン顆粒の放出, 粘膜下層筋層では肥伴細胞に含まれるセロトニン蛍光の増加が認められる。

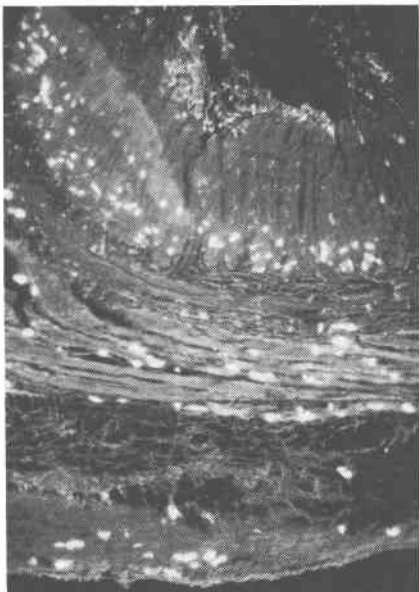


図4 非迷切ラットのストレス負荷8時間の蛍光組織像 (ヒスタミン染色) ヒスタミン蛍光は粘膜壊死部では消失減少するが, 周囲粘膜では増加しているのが認められる。



ストレス負荷2時間では $29.5 \pm 2.8 \text{ ng}$ , 8時間 $37.4 \pm 4.1 \text{ ng}$ , 24時間  $22.4 \pm 1.9 \text{ ng}$  であった。迷切群のストレス負荷前は $27.6 \pm 4.2 \text{ ng}$ , 2時間値 $24.6 \pm 6.7 \text{ ng}$ , 8時間値  $31.5 \pm 5.7 \text{ ng}$ , 24時間値  $18.0 \pm 1.1 \text{ ng}$  であった。

MBH-NA量は両群類似の変動パターン(図5右)を示すが, 非迷切群において, ストレス負荷前と8時間値 ( $p < 0.05$ ) と, 8時間値と24時間値 ( $p < 0.01$ ) の間に有意差が認められたのに対し, 迷切群ではストレス負荷前ならびに8時間値と24時間値 ( $p < 0.01$ ) の間に有意差が認められた。

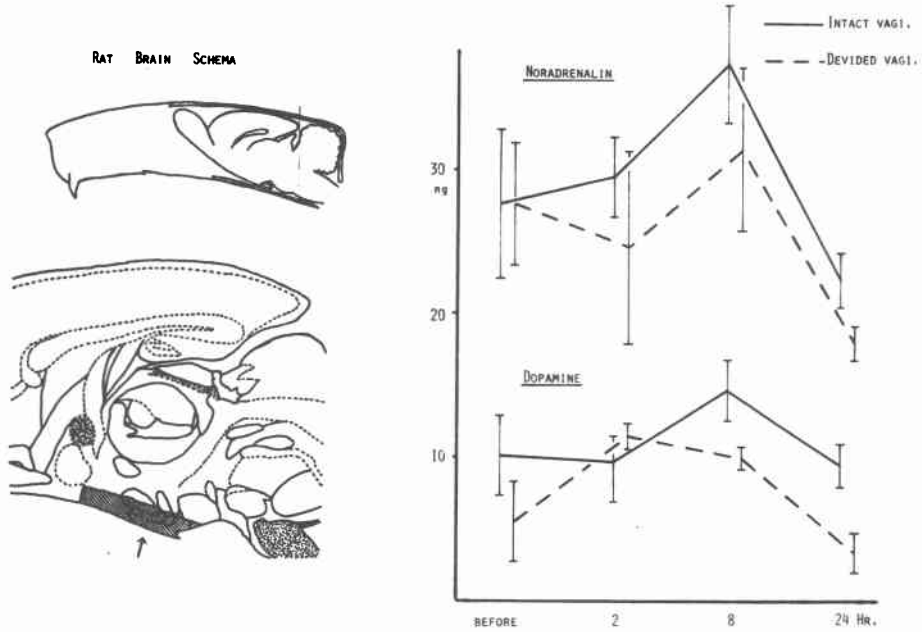
ii) ストレス負荷前後の両群の MBH-DA 量の変化は以下のようなものである。

非迷切群のストレス負荷前値は  $10.1 \pm 2.8 \text{ ng}$ , 2時間値  $9.7 \pm 1.8 \text{ ng}$ , 8時間値  $14.7 \pm 2.2 \text{ ng}$ , 24時間値  $9.5 \pm 1.5 \text{ ng}$  であり, 迷切群のストレス負荷前値は  $5.5 \pm 2.4 \text{ ng}$ , 24時間値  $11.5 \pm 0.9 \text{ ng}$ , 8時間値  $10.1 \pm 0.8 \text{ ng}$ , 24時間値  $3.4 \pm 1.4 \text{ ng}$  であった。両群とも類似の変動パターン(図5b)を示し, 推計学的には両群間に有意差は認められない。

#### 血中 ACTH および血中 ACH の変化

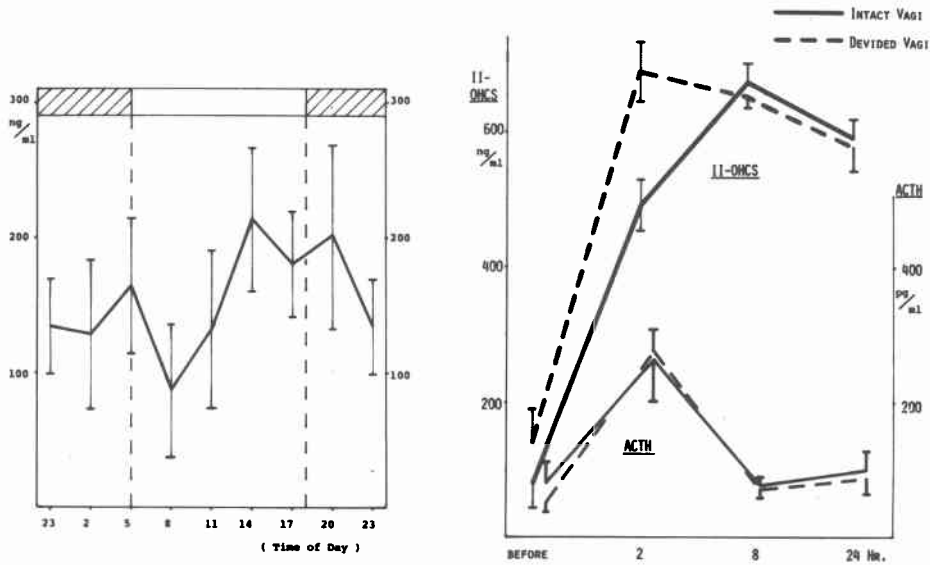
i) 非迷切群の血漿 ACTH はストレス負荷前  $80.9 \pm$

図 5



(a) 視床下部内側底部を斜線→で示す。  
 (b) 同部のカテコールアミン (NA, DA) の経時的変化

図 6



(a) ラット血中11-OHCS の日内変動を示す  
 (b) 血漿 ACTH および11-OHCS の経時的変化

33.3pg/ml, 2時間値 264.3±63.8pg/ml, 8時間値78.2±13.3pg/ml, 24時間値 101.0±29.1pg/ml であり, 迷切群のストレス負荷前は 51.8±14.4pg/ml, 2時間値 276.5±37.7pg/ml, 8時間値 70.7±9.8pg/ml, 24時間値 87.5±24.0pg/ml であった. 両群全く同様の変動パターン (図6a) を示し, 迷切群による差は認められず, 共に2時間に急増し, 8, 24時間には負荷前に戻っている.

ii) 非迷切群の血漿 Corticosterone (11-OHCS) はストレス負荷前値 79.4±31.0ng/ml, 2時間値 491.8±38.0ng/ml, 8時間値 676.6±27.8ng/ml, 24時間値593±28.8ng/ml であり, 迷切群ではストレス負荷前 139.8±49.2ng/ml, 2時間値 689.6±43.8ng/ml, 8時間値 655.2±19.2ng/ml, 24時間値 582.2±38.6ng/ml であった. 両群同様の変動パターン (図6a) を示し, 迷切群による差はなく, ストレス負荷により急増し, 高値を維持した.

#### 視床下部 NA 注入刺激による胃の変化

視床下部内側底部に NA 注入後3時間では胃に著変はなく, 粘膜出血も認められなかった. NA 注入後5時間では, 開腹時胃は収縮状態にあったが, 粘膜面には出血は認められなかった.

#### 考 察

消化性潰瘍が中枢神経系および自律神経系と密接な関係を有することを最初に述べたのは Rokitsky<sup>1)</sup> (1842) であり, Schiff<sup>1)</sup> (1846) は中枢神経系に障害を与え, 動物に潰瘍を作製することに成功し, Hoffman<sup>2)</sup> (1868), Ebstein<sup>1)</sup> (1874), Brown-Sequard<sup>1)</sup> (1875) が同様の報告を行った. Cushing<sup>2)</sup> (1932) は脳手術後の患者に消化性潰瘍が多発することから, 動物実験を行い, 視床下部-迷走神経系が潰瘍発生に関与するとし, French ら<sup>3)</sup> (1952) は視床下部を電気刺激し, 胃に出血または潰瘍が発生することから, 視床下部前部-迷走神経系, 視床下部後部-交感神経系のつながりをみだしている. Rössle<sup>4)</sup> (1910) が“胃潰瘍は二次的疾患であり, 一次疾患が迷走神経を刺激して反射的に潰瘍が発生する.”と指摘したように迷走神経の活動状態と胃潰瘍の発生との間には密接な関係があると推定される.

本研究において, 迷切ラットでは冷水拘束ストレスを加えても, 出血びらんという潰瘍性変化の発生はほぼ完全に抑制され, 腺胃体部アミンの変動も認められなかったのに対し, 非迷切ラットでは100%出血びらんが認められ, 腺胃体部アミンの増加も認められた. これを蛍光組織化学的にみると, びらん発生部位の周囲粘膜では E-C 細胞に含まれるアミン蛍光が増加し, びらん部にお

ける E-C 細胞の崩壊と活性アミンの放出される像が観察され, さらに粘膜下層, 筋層ではアミン顆粒を有する肥満細胞の増加も認められた. 毛利ら<sup>9)</sup>もラット拘束ストレス潰瘍実験を行い, histamine 蛍光組織化学 (OPT法) を用い, 腺胃体部びらん発生部位に histamine 蛍光の増加および粘膜表層部壊死組織中に histamine 含有細胞の崩壊と蛍光顆粒の放出を認め, さらに迷切群による潰瘍発生の抑制をも認めている. このように胃ストレス潰瘍発生には, 迷走神経の興奮と胃壁に多量に存在するアミンの放出が重要な役割を果していると考えられる. このアミン含有細胞からアミンを放出させるものに, 迷走神経の興奮があり, また副腎皮質ホルモンの作用がある. 一般に消化管の運動と分泌は自律神経による調節の他に, 消化管ホルモンおよび消化管アミンである histamine serotonin 等の相互作用により営まれている. しかしストレス下のように過度の内的外的刺激が加わると, 視床下部または上部中枢に始まる自律神経系および内分泌系の平衡状態が崩れ, 迷走神経 (交感神経系も含まれると考えられる) および下垂体-副腎皮質系を介して, 胃壁に存在する histamine, serotonin などの活性物質を放出せしめ, それらの作用により潰瘍形成が始まると推定される.

自律神経中枢である視床下部と迷走神経のつながりによる潰瘍形成作用<sup>11)2)3)5)</sup>は多くの研究者が認めているが, 視床下部 CA と迷走神経の関係についての報告はなく, 今後検討を要する. 本研究における MBH-CA の経時的变化は両群類似の変動パターンを示し, ストレスに対し同様の反応を示していると考えられるが, MBH-NA についてみると, 非迷切群では負荷8時間において, 負荷前に比較し有意の増加 ( $p<0.05$ ) を示し, 8時間と24時間では明らかに減少 ( $p<0.01$ ) し, ほぼ二相性の変化が認められたのに対し, 迷切群では8時間には増加はみられず, 負荷前ならびに8時間と24時間の間に減少 ( $p<0.01$ ) が認められた. MBH-DA は経時的变化に両群間に有意性は認められず, MBH-DA と迷走神経との間には密接な関係はないと考えられる. Weiner ら<sup>19)</sup>による “dopamine-containing neurons の細胞体と軸索は視床下部にあるのに対し, noradrenalin-containing neurons の細胞体は視床下部の外にあり, 軸索が上行性ならびに下行性に視床下部に入ってくる” という報告から推測すると, 迷切群においては, 迷切により迷走神経求心路が遮断されたために, 脳幹でニューロンを替え, 視床下部に到達するはずの noradrenalin neurons の興奮

が抑制され、両群の MBH-NA に差が生じたと考えられる。

一方、MBH-NA 注入実験の結果では、胃に潰瘍性変化こそ認められなかったが、胃は収縮状態にあり、さらに他の要因が加われば、出血びらんが生じると推測される。これらの結果から、迷切は視床下部への求心性刺激(ストレス)の一部を stabilize する効果もあると推測される。

視床下部 CA と下垂体 ACTH および副腎皮質ホルモン (ACH) の関係について検討する。一般に下垂体からの ACTH 分泌は視床下部性 ACTH-releasing factor (CRF) により支配調節され、その ACTH は副腎皮質からの ACH の分泌を支配しているが、逆に血中 ACH は feed back 機構により ACTH 分泌を調節していることはよく知られた事実である。視床下部から CRF の放出を調節している物質があるとすれば、それは脳内 monoamine で調節はその変動によると考えられる。Naumenko ら<sup>20,21)</sup>はモルモットの末梢または中脳に adrenergic および cholinergic drug を投与し、血中 cortisol が増加するとしたが、中脳を横断しておく adrenergic および cholinergic drug による Cortisol 放出刺激は抑制され、serotonin による放出刺激は抑制されず、このことから serotonergic neuron network が視床下部 CRF 産生細胞を最終的に刺激し、CRF を放出させると推測している。van Loon ら<sup>22)</sup>はストレスによる cortisol 分泌は末梢または脳室に Ldopa または adrenergic drug を投与することにより抑制されると報告している。Gordon ら<sup>23)</sup>は低血糖刺激により血中 cortisol の増加と視床下部 serotonin 量の増加を認めている。Plonk ら<sup>24)</sup>は正常人に抗 serotonin 剤である cyproheptadine を投与し、血中 cortisol と ACTH の分泌抑制を認め、視床下部-下垂体-副腎皮質系における serotonergic mechanism の重要性を報告している。以上のことから理解できるように、少なくとも視床下部 serotonin の変動により CRF 放出の一部が調節されていると推測され、本実験結果におけるストレスによる視床下部 CA の変動は CRF 放出という点においては二次的なものであると考えられる。なお、本実験結果では、迷切の有無にかかわらず、ストレスに対する ACTH および ACH 放出の反応に差は認められないが、ストレス刺激が長時間または反復継続するようなことになれば、胃病変は慢性化および増悪し、非迷切群においては迷走神経求心路を通して、視床下部 CA および serotonin 量の変動に影

響を及ぼし、両群間に ACTH 放出の反応に差が生じる可能性が残されている。

下垂体-副腎皮質系と胃壁アミンとの関係について検討を加えると、本実験結果では ACTH および ACH のストレスに対する反応は両群同様であるが、腺胃体部アミンは迷切群では変動はなく、非迷切群では増加し、潰瘍性変化も認められた。このことは潰瘍発生初期には下垂体-副腎皮質系よりも迷走神経の影響の方が強いことを示している。Guth らは一連のラット拘束ストレス潰瘍実験の結果<sup>26,27,28)</sup>、その病因として副腎皮質から分泌される corticosteroid により胃壁に存在する mast cells から histamine, serotonin, hepain などの血管作動物質が組織間隙に放出され、それらの作用による微小循環障害の結果であると考えたが、迷切ラットおよび副腎摘出ラットによる実験結果から、胃微小循環系の変化は corticosteroid による mast cells の脱顆粒(活性物質の放出)よりも迷走神経の興奮によると訂正している。一方、Hirvonen ら<sup>29)</sup>は dexamethasone 投与によりラット胃粘膜 mast cells の脱顆粒後、迷走神経を電気刺激すると、遊離塩酸の分泌が抑制されると報告し、Haikonen ら<sup>30)</sup>は胃粘膜脱顆粒の始まる時期に一致して、histamine と胃酸分泌が増加すると報告している。

本実験では組織定量および蛍光組織化学的検索の結果によると、迷切群では腺胃体部アミンの増減はないのに対し、非迷切群では増加が認められたが、ストレス下の胃粘膜では、アミンの放出と産生が同時に進行して迷切の有無によって、粘膜でのアミン代謝に差が生じると考えられる。すなわち、迷走神経を温存し、ストレスを加えると、胃粘膜でのアミン代謝 (turn over) が早くなり、アミンの放出産生(おそらく貯蔵も)が促進するため、出血びらんが生じ、逆に迷切しておく、アミンの放出産生が少ないため、潰瘍性変化が生じないと推測される。いずれにしても、ストレスによる血中 ACH の増加は Selye のいう“alarm reaction”, “stage of resistance”における生体防禦反応<sup>4)</sup>であり、mast cells degranulation および胃酸分泌はその side effects と考えられ、その作用は迷走神経の興奮があって初めて、潰瘍形成に関与すると推測される。しかし、一旦潰瘍が形成されると、その作用機序からみて ACH は潰瘍の増悪因子になると考えられ、このことは消化性潰瘍の病態を論じる上重要である。

迷走神経と胃組織中アミンによる潰瘍形成作用について



## i) 迷走神経と serotonin の関係について

Drapanas<sup>5)</sup>, Weichart<sup>31)</sup>は迷切により, ラット胃粘膜 serotonin の減少を認めており, Strauss<sup>32)</sup>はイヌで, 戸部<sup>33)</sup>はラットで, 迷走神経を電気刺激し, 門脈血中 serotonin の増加を認めている. 著者ら<sup>34)</sup>もイヌで実験を行い, 迷走神経が粘膜における serotonin 代謝に重要であることを報告している. 以上のように, 迷切により粘膜 serotonin 含有量が減少することや, 迷走神経電気刺激により, 門脈血中に serotonin が増加することから, 迷走神経は粘膜での serotonin 合成および放出に対し促進的な役割を果していると推測される. 一方, 高セロトニン血症を呈する carcinoid 患者に胃潰瘍が発生しやすいこと<sup>35)</sup>や, 外因性 serotonin 投与による動物実験で, 急性胃潰瘍の発生がみられるという報告<sup>5) 6) 7) 8) 36)</sup>も多く, serotonin の前駆物質である 5-hydroxytryptphan (5-HTP) をラットに投与すると, 胃に潰瘍性変化がみられること<sup>37) 38)</sup>, さらに serotonin を放出させるという reserpine を投与すると, 胃に出血びらんが発生するという報告<sup>37) 38)</sup>もあり, serotonin は潰瘍形成に直接関与していると考えられる.

serotonin は上部消化管粘膜に多量に存在するが, 生理的には粘膜にある知覚受容体の刺激と acetylcholin に対する平滑筋の感受性の増加との二作用により, 消化管の運動を調節している<sup>39)</sup>といわれているが, 迷走神経興奮状態の下では, 過剰に合成放出された serotonin は平滑筋を直接刺激する他に, 粘膜下神経節を刺激することによっても, 胃腸管を収縮させる. また serotonin は血管平滑筋も収縮させるが, 微小血管系に対しては, その作用も多面的になってくる<sup>40)</sup>. Zweifach<sup>41)</sup>は前毛細血管に対しては vasodilator として, 細静脈に対しては vasoconstrictor として作用するとしている. さらに serotonin は histamine よりも強い血管透過性亢進作用を有し, 組織の浮腫や腫脹を生じさせる<sup>42)</sup>. これらの作用により Serotonin は粘膜毛細血管や粘膜下小血管にうっ血性変化を生じさせ, 後述の histamine の作用も加わり, 出血びらんが生じると推測される.

## ii) 迷走神経と histamine の関係について

Kahlson<sup>43)</sup>は insulin または 2-deoxyglucose をラットに投与し, 低血糖による迷走神経興奮状態を起こすと, 腺胃体部の histamine の放出とともに合成も亢進すること, また胃粘膜 histamine 量が減少すると, histidine から histamine を合成する histidine decarboxylase 活性が上昇することを報告している. Schayer<sup>44)</sup>は食餌また

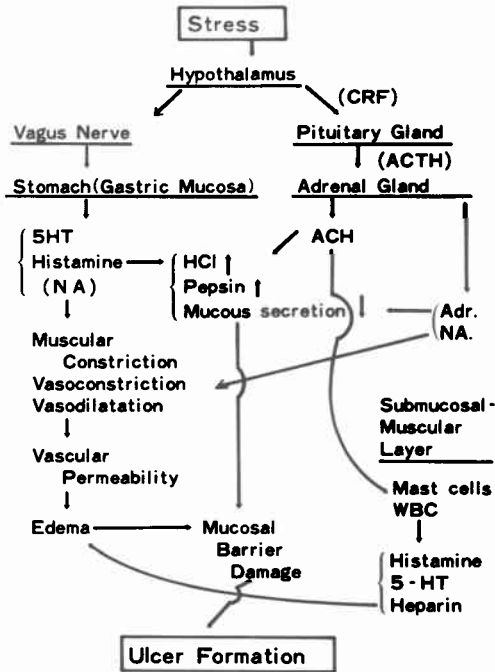
は gastrin 投与により胃粘膜 histamine 量は減少し, 尿中に増加すると報告し, Kim<sup>45)</sup>は迷走神経興奮または gartrin 投与により, 胃粘膜 histamine の放出が起こると報告している. Johnson<sup>46)</sup>はイヌの胃内を酢酸またはサリチル酸溶液で灌流すると, 胃静脈血中および灌流液中に histamine が増加することから, histamine はその含有細胞から組織間隙に放出され, その作用により胃粘膜が破壊され, 潰瘍形成が起こると考えた.

また著者の実験結果でも, 迷走神経を温存し, ストレス負荷すると, 腺胃体部に出血びらんが発生し, histamine 量の増加も認められた. 以上のことから, 迷走神経は serotonin に対するのと同様に, 胃粘膜での histamine の合成および放出にも重要な役割を果していると考えられる.

histamine の生理的役割について多くの研究がなされているが, いまだ不詳なことが多い. しかし histamine はその強力な微小血管拡張作用, 気管支収縮作用, 胃酸分泌作用などのため, 古くから知られている. その薬理作用として, 従来の抗 histamine 剤 (メピラミン) によって拮抗される血圧の下降または上昇, 血管透過性亢進, 紅斑, かゆみ, 副腎皮質刺激などの  $H_1$  受容体を介する作用の他に, 従来の抗 histamine 剤で拮抗されない胃酸分泌, 心拍数増加, ラット子宮平滑筋収縮などの非  $H_1$  ( $H_2$  と呼ばれる) 受容体を介する作用があることがわかってきた<sup>47)</sup>. これらの  $H_1$ ,  $H_2$  受容体に対する作用のうち, 潰瘍形成に関与するのは,  $H_1$  受容体を介する血管系に対する作用と  $H_2$  受容体を介する胃酸分泌作用が主であると考えられる.

最近 Black<sup>48) 49)</sup>により, 壁細胞レベルで胃酸分泌を直接抑制する薬物として  $H_2$  受容体阻害剤 (briamide, metiamide) が開発され, histamine および gastrin による胃酸分泌を抑制することが実験的にも証明された. さらに毒性の少ない guanine 誘導体である cimetidine が開発され, 臨床的にも潰瘍治療剤として使用されるようになってきた<sup>50)</sup>. Brown<sup>51)</sup>はラットストレス潰瘍実験に,  $H_1$  受容体阻害剤である pyrilamine と  $H_2$  受容体阻害剤である metiamide を使用し, 抗潰瘍作用は metiamide にあるという結果を得て, 内因性 histamine は胃潰瘍の病因に必須であると報告している. Lundell<sup>52)</sup>はラットに metiamide を投与し, 胃酸分泌実験を行い, gastrin および pentagastrin の胃酸分泌作用は直接壁細胞を刺激して胃酸を分泌させるのではなく, 壁細胞の傍にある細胞により histamine を放出させることによると

表6 胃潰瘍形成に対する著者の仮説生体にストレスが加わると、その刺激は視床下部における Catecholamine の変動に影響を及ぼし、副交感神経系の刺激は迷走神経を介して胃壁 E-C 細胞よりアミンを放出させ、出血びらんをおこさせると考えられる。また CRF を介して下垂体-副腎皮質を刺激し放出された副腎皮質ホルモンは E-C 細胞および肥満細胞を崩壊させ、潰瘍形成にも加担すると推測される。



推測し、また迷走神経は直接壁細胞を刺激するが、その胃酸分泌反応は放出される histamine 量によると考えている。前述の副腎皮質ホルモンによる胃酸分泌作用は壁細胞の傍にある E-C 細胞および肥満細胞より histamine を放出させることによると著者は推測している。以上のように、histamine の潰瘍形成作用は、ストレス→自律神経中枢(視床下部)→迷走神経→(gastrin)→histamine→壁細胞のルートを経る胃酸分泌によるとも考えられる。このように組織間隙に放出された histamine は、粘膜内では前述の serotonin による粘膜および粘膜下組織のうっ血浮腫形成に協力し、粘膜外からはその強力な胃酸分泌作用により、粘膜を消化し、粘膜防禦機構(mucosal barrier)を崩壊せしめ、潰瘍をより深いものにしてゆくと推測される。

胃組織中アミンによる潰瘍形成は本実験結果の経時的変化からみると、以下のようになると考えられる。迷走

神経興奮によって E-C 細胞から放出された serotonin が先ず胃壁に血管性変化を生じさせ、つづいて histamine が血管に対する作用の他に、胃酸分泌を促しそのためうっ血浮腫の生じた粘膜は消化され、潰瘍性変化が進行すると考えられる。すなわち潰瘍性変化は serotonin 先行、histamine 優位の形で始まるのではなかろうか。

以上、胃潰瘍発生機序についてまとめてみると、何らかのストレス刺激によって、視床下部に始まる反応が、迷走神経により直接に、または下垂体-副腎皮質系を介して体液性に、胃壁に存在する E-C 細胞より活性アミンを放出させ、アミンの作用によって、潰瘍性変化が始まると推測されるが、このような変化に伴って集ってくる肥満細胞、多核白血球から放出される活性物質(histamine, serotonin, heparin など)によって、さらに潰瘍は進行増悪してゆくと考えられる(表6)

結語

Wister 系雄性成熟ラット(各群10匹ずつ、体重180~200g)を使用し、迷走神経幹切断したもの(迷切群)、および単開腹のみを行ったもの(非迷切群)につき、手術後1週間目にいわゆる冷水拘束ストレスを加え、経時的に断頭屠殺し、視床下部内側底部 catecholamine (CA)、腺胃体部 histamine および serotonin、血中 ACTH および corticosterone (ACH) を測定した。また非迷切群の潰瘍性変化の認められた腺胃体部を蛍光組織化学的に検討を加え、以下の結果を得た。

1. 冷水拘束ストレスによって、非迷切群では胃(主に腺胃体部)に100%出血びらん(UI 0~II)が生じたのに対し、迷切群では出血びらんの発生はほぼ完全に(90~100%)抑制された。
2. 非迷切群では、腺胃体部 serotonin および histamine の増加が認められたのに対し、迷切群では増減が認められなかった。このことから胃組織中アミンの変動がストレス潰瘍発生に重要な役割を果していると考えられる。
3. ストレス潰瘍発生は、胃局所においてまず serotonin が増加し、つづいて histamine が増加することから、serotonin 先行、histamine 優位の下で始まると推測される。
4. 視床下部 CA は両群類似の変動を示し、ストレスに対し同様の反応を示していると考えられるが、視床下部 NA は、迷切群では一相性、非迷切群では二相性の変動を示し、これは迷走神経求心路の有無による差と推測される。

5. 下垂体-副腎皮質系は、非迷切、迷切群ともストレスに対し同様の反応を示し、血中 ACTH, ACH ともに増加が認められ、迷切による差はなかった。しかしながら、ACH は胃組織中アミンの releaser であり、迷走神経によるアミンの合成さえあれば、潰瘍形成に関与すると考えられる。

(本論文の要旨は第30回日本自律神経学会総会、第64回日本消化器病学会総会第20回日本消化器病学会秋期大会、第65回日本消化器病学会総会、第79回日本外科学会において発表した。)

稿を終るに臨み、ご指導およびご校閲を賜った土屋周二教授、米沢健博士に心から謝意を表するとともにアミンの測定に際しご協力ご助言いただいた本学第二生理學教室川上正澄教授、長瀬守治研究生に深謝する。

### 文 献

- 1) Artz, C.P., et al.: Gastro intestinal ulcerations associated with central nervous system and with burns. *Surg. Clinic of North America*, **46**: 309—317, 1966.
- 2) Cushing, H.: Peptic ulcer and the interbrain. *Surg. Gyne. Obst.*, **15**: 1—34, 1932.
- 3) French, J.D., et al.: Gastro intestinal hemorrhage and ulceration associated with intracranial lesions. *Surg.*, **32**: 395—407, 1952.
- 4) Selye, H., et al.: Prevention of gastric ulcer formation during the alarm reaction. *Am. J. Dig. Dis.*, **10**: 319—322, 1944.
- 5) Drapanas, T., et al.: Experiences with surgical management of acute gastric mucosal hemorrhage: A unified concept in the pathophysiology. *Ann. Surg.*, **173**: 628—640, 1971.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Tobe, T., et al.: Ulcerogenic effect of 5-hydroxy tryptamine (serotonin) in the stomach: Histochemical study by fluorescent method. *Ann. Surg.*, **166**: 1002—1007, 1967.
- 9) 毛利喜久男他: Vagotomy と Stressulcerra. *自律神経*, **9**: 237—250, 1972.
- 10) Shore, P.A., et al.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissue. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **127**: 182—338, 1959.
- 11) Maickel, R.P. and Miller, F.P.: "Advances in Pharmacology" ed. by S. Garattini, Academic Press, New York, Vol. 6A, P. 71, 1968.
- 12) Palkovits, M., et al.: Effect of total hypothalamic deafferentation on releasing hormone and neuro transmitter concentrations of the medial basal hypothalamus in rats. 575—599 Ed. by E. Endoczy, International symposium on cellular and molecular ases of neuro-endocrine process, Akademiai Kiado, Budapest, 1976.
- 13) Kawakami, M. and Nagase, M.: A correlation of the medial basal hypothalamic amino (N.E. DA) contents and LH.
- 14) Zenker, N. and Bernstein, D.E.: The estimation of small amount of corticosterone in rat plasma. *J. Biol. Chem.*, **231**: 695, 1958.
- 15) 西 啓子ほか: 抽出操作不要血漿 ACTH ラジオイムノアツセイキットの基礎的検討とその臨床応用. *ホルモンと臨床*, **11**: 1135—1139, 1977.
- 16) Falk, B. and Hillarp, N.A., et al.: Fluorescence of catechol amines and related compounds condensed with formaldehyde. *J. Histochem. Cytochem.*, **10**: 348—354, 1962.
- 17) 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—119, 昭和42年.
- 18) Hakanson, R.: New aspect of the formation and function of histamine, 5-hydroxytryptamine and dopamine in gastric mucosa. *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, **340**: 1—134, 1970.
- 19) Weiner, R.I., et al.: Changes in the catecholamine content of the rat hypothalamus following de-afferentation. *Endocrinol*, **90**: 867—873, 1972.
- 20) Naumenko, E.V., et al.: Role of adrenergic and cholinergic structures in the control of pituitary-adrenal system. *Endocrinol*, **80**: 69—76, 1967.
- 21) Naumenko, E.F., et al.: Effect of local injection of 5-hydroxytryptamine into rhinencephalic and mesencephalic structures on pituitary adrenal function in guinea pigs. *Neuroendocrinol*, **5**: 81—88, 1969.
- 22) Van Loon, G.R., et al.: Evidence for central adrenergic neural inhibition of ACTH secretion in the rat. *Endocrinol*, **89**: 1464—1469, 1971.
- 23) Gordon, A.E., et al.: Effect of insulin on brain 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindole acetic acid of rat. *Biochem. Pharmacol.*, **19**: 3042—3044, 1970.
- 24) Plonk, J., et al.: Inhibition of hypoglycemia induced cortisol secretion by serotonin antagonist cyproheptadine. *J. Clin. Endocrinol*,

- Metab., **36**: 836—841, 1974.
- 25) Plonk, J., et al.: Modification of adrenal function by the antiserotonin agent cyproheptadine. *J. Clin. Endocrinol, Metab.*, **42**: 291—295, 1977.
  - 26) Guth, P.H., et al.: Microcirculatory and mast cell changes in restraint induced gastric ulcer. *Gastroenterol*, **50**: 562—570, 1966.
  - 27) Guth, P.H., et al.: Pathogenesis of gastric microcirculatory and mast cell changes in restraint stress. *Am. J. Dig. Dis.*, **13**: 530—535, 1968.
  - 28) Guth, P.H., et al.: Microcirculatory and mast cell changes in restraint stress. *Am. J. Dig. Dis.*, **14**: 113—117, 1969.
  - 29) Hirvonen, J., et al.: Inhibition of vagally stimulated gastric secretion after mucosal mast cell degranulation. *Acta Physiol. Scand.*, **70**: 236—240, 1967.
  - 30) Haikonen, M., et al.: Hydrogen ion concentration in the gastric juice after pylorus ligation in dexamethasone—treated rat. *Acta Physiol. Scand.*, **65**: 376—382, 1965.
  - 31) Weichart, R.F., et al.: Postvagotomy serotonin depletion in mucosal mast cells of rat stomach. *Surg. Form*, **21**: 318—320, 1970.
  - 32) Strauss, R.J., et al.: Plasma 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindole acetic acid levels after vagal stimulation. *J. Surg. Res.*, **12**: 334—338, 1972.
  - 33) 戸部隆吉ほか：迷走神経とセロトニン (5-HT) 自律神経, **12** : 115—118, 1975.
  - 34) 池田義雄ほか：腸粘膜セロトニン分泌および肝のセロトニン代謝に対する迷走神経の影響。自律神経, **13** : 186—193, 1976.
  - 35) MacDonald, R.A., et al.: A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. *Am. J. Med.*, **21**: 867—878, 1956.
  - 36) Wilhelmi, G.: Uber die ulcerogene Wirkung von 5-hydroxytryptamin am Rattenmagen und deren Be-einflussung durch verschiedene *Pharmaca. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.*, **15**: C83—84, 1957.
  - 37) Garattini, S. and Valzelli, L.: Serotonin. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York, 82, 1965.
  - 38) Beneditt, A., et al.: The release of enterochromaffin cell substance by reserpine. *Am. J. Pathol.*, **32**: 638—642, 1959.
  - 39) 山崎英正ほか：生体アミン—貯蔵と遊離—。医歯薬出版：p. 248—249, 昭和50年。
  - 40) Garattini, S. and Valzelli, L.: Serotonin. Elsevier Pub. Comp. Amsterdam, London, New York, p. 169—190, 1965.
  - 41) Zweifach, B.W.: Functional behavior of microcirculation. Charles C. Thomas Publ., 1961.
  - 42) 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.
  - 43) Kahlson, G., et al.: Accelerated mobilization and formation of histamine in gastric mucosa evoked by vagal excitation. *J. Physiol.*, **190**: 455—463, 1967.
  - 44) Schayer, R.W. and Ivy, A.C.: Evidence that histamine is a gastric secretory hormone in the rat. *Am. J. Physiol.*, **193**: 400—402, 1957.
  - 45) Kim, K.S. and Shore, P.A.: Mechanism of action of reserpine and insulin on gastric amines and gastric acid secretion, and the effect of monoamine oxidase inhibition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **141**: 321—325, 1963.
  - 46) Johnson, L.R., et al.: Release of histamine into gastric venous blood flowing injury by acetic or salicylic acid. *Gastroenterol.*, **52**: 505—509, 1967.
  - 47) Ash, A.S. and Schild, H.O.: Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmacol.*, **27**: 427—439,
  - 48) Black, J.W., et al.: Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub>-receptors. *Nature (London)* **236**: 385— , 1972.
  - 49) Black, J.W., et al.: Metiamide—an orally active histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *Agents Actions* **3**: 133— , 1973.
  - 50) Brimblecombe, R.W., et al.: Cimetidine—non-thiourea H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *J. Int. Med. Res.*, **3**: 86—92, 1975.
  - 51) Brown, P.A., et al.: Histamine H<sub>2</sub>-receptor involvement in gastric ulceration. *Life Science*, **18**: 339—344, 1976.
  - 52) Lundell, L.: Elucidation by a H<sub>2</sub>-receptor antagonist of the significance of mucosal histamine mobilization in exciting acid secretion. *J. Physiol.*, **244**: 365—383, 1975.