

凝固・線溶・キニン活性および血小板凝集の面からみた ストレス潰瘍の病理発生と治療への示唆

九州大学第2外科

児 玉 好 史 神 代 龍 之 介
杉 町 圭 蔵 井 口 潔

ハーネマン医科大学外科

松 元 輝 夫

ROLE OF PLATELET AGGREGATION, BLOOD CLOTTING, FIBRYNOLYSIS AND KININ SYSTEM IN PATHOGENESIS PREVENTION OF STRESS ULCER

Yoshifumi KODAMA, Ryunosuke KUMASHIRO, Keizo SUGIMACHI
and Kiyoshi INOKUCHI

The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University

Teruo MATSUMOTO

Department of Surgery, Hahnemann Medical College and Hospital of Philadelphia, USA

索引用語 : Stress ulcer, Platelet aggregation, Coagulation-fibrinolysis-kinin system

はじめに

ストレス潰瘍はショック、敗血症、重度火傷、外傷、大手術などに併発する重篤な合併症である。その病理発生には、粘液の変化、胆汁膵液の逆流、血管作動性アミンの遊離、エネルギー代謝障害、 H^+ イオンに対する胃粘膜関門の破綻など種々の要因が関与しているが、胃粘膜循環障害による阻血性変化がもっとも重要な要因であって、他の要因はその促進因子またはその統発的变化と考えられる¹⁾。胃粘膜の阻血が持続すると、組織壊死、潰瘍形成、出血へと病巣は進展するが、この一連の胃粘膜障害過程において、局所の凝固・線溶・キニン系の活性化が病巣の進展に関与していると推定されるが²⁾、その詳細は十分に解明されていない。

我々は低温拘束ストレス負荷ラットを用いて抗凝固・線溶・キニン剤によりストレス潰瘍の発生を抑制するという興味ある結果を得たので、その病因論的意

義および治療学的応用の可能性を論じてみたい。

実験方法

Wistar系またはSD系雄性ラット、体重180—200gを用い、24時間水分のみを与えた後、エーテルで麻醉し、直径4.5cm、長さ23.0cmの金網製円筒の中に閉じ込め、倒立位で4℃の低温室に放置した後、エーテルで屠殺して胃の病変を観察した。開腹して幽門部を結紮し1%ホルマリン液5mlを胃内に注入し、皺襞を伸展して固定し胃病変の観察を容易にするようにした。

病変は腺胃部の胃底腺領域にのみ発生し、種々の程度の出血を伴う粘膜潰瘍が多発した。胃出血の程度を4段階に分けて、0—3の点数をつけ「出血指数」として表した。すなわち、0：出血をみとめないもの、1：点在性に出血をみとめるもの、2：胃底腺領域の半分以上が凝血塊で被れているもの、3：腺胃粘膜のほぼ全面が凝血塊で被れているものとした。

粘膜に付着している凝血塊を除去すると、胃底腺領域に点状ないし線状の粘膜潰瘍がみとめられた。個々

※第19回日消外会総会シンポII
急性胃粘膜病変 (AGML)

の病巣について、その長さが1 mm未満のものを1点、1 mm以上2 mm未満のもの2点、以下同様にして点数をつけ、それらの総和を「潰瘍指数」として表した。

以下に述べる各種薬剤をストレス負荷直前のラットに尾静脈より静注または経口摂取させ、生食水投与群をコントロールにして、出血指数、潰瘍指数の程度を比較した。

抗凝固剤：Heparin sodium (A.H. Robins. USA) を生食水で希釈して静注。凝固時間の測定はLee-White法に準じて行った。エーテル麻酔下にラットを開腹し、下大静脈より0.5ml採血し直ちに小試験管に移し、37°Cの恒温水槽で、血液が凝固するまでの時間を測定した。

抗血小板凝集剤：Dipyridamole (Persantin, 日本ベーリンガーゾーン社) および Aspirin (DL-lysino-mono-acetylsalicylate, Venopirin, ミドリ十字社) を生食水で希釈して静注。Ticlopidine hydrochloride (Panaldine, 第一製薬) を生食水で希釈して経口投与。

各薬剤の血小板凝集抑制効果を、ADP法によりag-gregometerを用いて測定した²⁾。

抗線溶剤：ε-aminocaproic acid (EACA と略称, Amicar, Lederle, USA) および tranexamic acid (trans-4-aminomethylcyclohexane-carboxylic acid, t-AMCHA と略称, Transamin, 第一製薬) を生食水で希釈して静注。

抗キニン剤：Aprotinin (Trasyrol, Bayer, West Germany) および Gabexate mesilate (FOY, 小野薬品) を生食水で希釈して静注。

また上記薬剤の胃酸分泌に対する影響を検討した。エーテル麻酔下にラットを開腹し、幽門部を結紮して閉腹、絶食、絶水のまま3時間または4時間放置した後エーテルで屠殺した。胃液を採取して、1000rpm 3分間遠沈して上清をとり、BeckmannのpHメーターを用いて、中和に要した0.1N NaOHの量を測定して胃酸分泌量を算出した。

実験成績

1. 抗凝固剤 (表1)

Heparin 50u/kg および500u/kg 投与群の平均出血指数は、生食水投与群に比べ有意に低値であった。また平均潰瘍指数では、Heparin 50u/kgのそれは生食水群のそれより有意に低く、Heparin 500u/kg群のそれも有意の差はなかったが低い傾向を示した。

他方、Heparin 500u/kgの大量投与群は、生食水群に比べ平均潰瘍指数は同程度で全く差がなかったが、平均出血指数は有意に高値を示した。

すなわち、Heparin 50~500u/kgの少量ないし中等量投与により胃出血と潰瘍形成の抑制効果を、一方Heparin 5000u/kgの大量投与により胃出血の促進効果をもとめた。

Heparin投与による凝固時間の変化を経時的に測定した(図1)。図中の測定値は各々6匹のラットの測

表1 抗凝固剤, 抗線溶剤, 抗キニン剤の効果

実験群	ラット数	出血指数 平均値±S.E.	潰瘍指数 平均値±S.E.
生食水 5.0ml/kg	35	1.7±0.8	11.2±3.5
Heparin 50U/kg	35	0.8±0.9 ^{ss}	4.9±2.4 ^{ss}
Heparin 500U/kg	35	1.1±0.9 ^{ss}	6.5±2.5
Heparin 5,000U/kg	35	2.2±0.9 ^s	11.5±3.2
ss: p<0.01, s: p<0.05			
生食水 5.0ml/kg	40	1.6±1.0	10.3±3.0
EACA 500mg/kg	40	0.7±0.8 ^s	3.4±2.3 ^s
t-AMCHA 500mg/kg	40	0.9±0.9 ^s	4.6±2.5 ^s
s: p<0.01			
生食水 5.0ml/kg	40	1.6±1.0	9.9±3.1
Aprotinin 50,000KIU/kg	40	0.8±0.9 ^{ss}	3.1±2.2 ^{ss}
Gabexate mesilate 5.0mg/kg	40	0.8±0.9 ^{ss}	5.1±2.8 ^s

ss: p<0.01, s: p<0.025

定値の平均で示した。非処置および生食水投与ラットの凝固時間は全例2分以内であった。Heparin 50u/kg投与により凝固時間は約6分に延長したが、1時間後

には2分以内に回復した。Heparin 500u/kg および 5000u/kg 投与により凝固時間は60分以上延長したが、投与3時間および8時間後には2分以内に回復した。

2. 抗血小板凝集剤 (表2)

Dipyridamole 12.5mg/kg 群の平均出血指数は生食水群のそれより有意に低値であった。またDipyridamole 12.5mg/kg 群および25.0mg/kg 群の平均潰瘍指数は生食水群のそれより有意に低かった。

Aspirin 1mg/kg 群の平均出血指数および潰瘍指数は生食水群のそれより有意に低かった。一方Aspirin 50mg/kg 群の平均出血および潰瘍指数は生食水群のそれより有意に高値であった。すなわち、Aspirinの少量投与により胃出血と潰瘍形成の抑制効果を、大量投与によりそれらの促進効果をみとめた。

Ticlopidine 200mg/kg 群および300mg/kg 群の平均出血および潰瘍指数は生食水群のそれより有意に近かった。すなわち、Ticlopidineの大量投与により胃出血と潰瘍形成の抑制効果をみとめた。

抗血小板凝集剤の抑制効果を表3に示した。生食水群73%に比べ、Aspirin 1 mg/kg 投与群は32%、Ti-

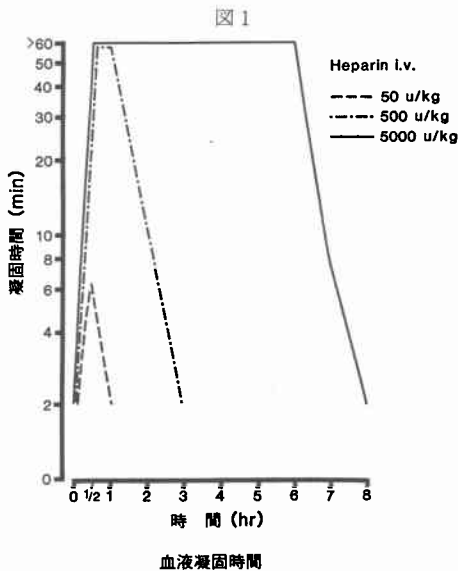


表2 抗血小板凝集剤の効果

実験群	ラット数	出血指数 平均値±S.E.	潰瘍指数 平均値±S.E.
生食水	25	1.8±0.9	16.1±3.9
Dipyridamole			
6.25 mg/kg	25	1.8±1.0	12.5±3.6
12.50 mg/kg	25	1.2±1.0 ^s	4.8±3.4 ^s
25.0 mg/kg	25	1.6±0.9	5.0±2.5 ^s
s: p<0.05			
生食水	22	2.1±0.8	13.6±3.7
Aspirin			
1 mg/kg	22	1.3±0.7 ^s	6.9±2.8 ^s
10 mg/kg	22	2.1±0.9	16.4±3.0
50 mg/kg	22	2.9±0.6 ^s	38.7±4.4 ^s
s: p<0.05			
生食水	17	1.8±0.9	10.7±2.5
Ticlopidine			
30 mg/kg	15	2.2±0.9	11.4±2.5
100mg/kg	7	1.4±0.7	10.6±2.1
200mg/kg	7	1.0±1.1 ^s	4.0±1.8 ^s
300mg/kg	16	0.4±0.8 ^s	2.3±1.7 ^s
s: p<0.01			

表3 血小板凝集抑制効果

実験群	ラット群	血小板凝集* (%) 平均値±S.D.
非処置群	10	73 ± 12
Aspirin** 1mg/kg	5	32 ± 11 ^s
Ticlopidine*** 200mg/kg	10	44 ± 25 ^s

* ADP 5mg/ml, ** 投与後1時間後の測定値
*** 投与後3時間後の測定値
s: p < 0.05

clopidine 200mg/kg 投与群では44%でいずれも有意に低かった。

3. 抗線溶剤 (表1)

EACA 500mg/kg 群および t-AMCHA 500mg/kg 群の平均出血指数および潰瘍指数は生食水群のそれより有意に低かった。すなわち、抗線溶剤の投与により胃出血と潰瘍形成の抑制効果をもとめた。

4. 抗キニン剤 (表1)

Aprotinin 5000KIU/kg 群および Gabexate mesilate 5.0mg/kg の平均出血指数および潰瘍指数は生食水群のそれより有意に低値であった。すなわち、抗キニン剤の投与により胃出血と潰瘍形成の抑制効果をもとめた。

5. 胃酸分泌に対する効果 (表4, 5)

Heparin 5000u/kg 群の平均胃酸分泌量は生食水群のそれより有意に低かったが、Heparin 50および500 u/kg 群のそれは差がなかった。

抗線溶剤および抗キニン剤の各用量群の平均胃酸分泌量は生食水群のそれと差がなかった (表4)。

抗血小板凝集剤の各用量群の中では、Aspirin 1mg/kg 群および Ticlopidine 300mg/kg 群の平均胃酸分泌量が生食水群のそれより有意に低かった (表5)。

考 察

ストレス潰瘍と血栓との関係について、Margarettenら³⁾は、剖検胃の潰瘍周辺血管内に多数の微小血栓をみとめたといひ、また Sharnoffら⁴⁾は、Heparin 投与を受けた患者の剖検胃にはストレス潰瘍の合併率が著しく低い点を指摘し、ともにストレス潰瘍の発生要因として血栓形成の重要性を強調した。Richiら⁵⁾は、ラットを用い大量の Heparin 投与によりストレス潰瘍の発生を抑制したが、出血を増強させる危険があったので、その臨床的应用には非観的であった。しかし本研究では少量ないし中等量の Heparin 投与により、ラットのストレス潰瘍の発生を抑制した。すな

表4 胃酸分泌

実験群	ラット数	総胃酸分泌量* 平均値±S.E.
生食水 5.0ml/kg	10	417.1 ± 10.9
Heparin 50U/kg	10	369.9 ± 12.5
Heparin 500U/kg	10	407.3 ± 13.8
Heparin 5,000U/kg	10	191.4 ± 9.9 ^s
生食水 5.0ml/kg	11	402.5 ± 11.8
EACA 500mg/kg	11	492.1 ± 13.2
t-AMCHA 500mg/kg	11	414.2 ± 12.4
生食水 5.0ml/kg	11	384.2 ± 12.4
Aprotinin 50,000KIU/kg	11	428.9 ± 14.0
Gabexate mesilate 5.0mg/kg	11	387.2 ± 14.4

* $\mu\text{Eq}/4\text{hours.}$, s: p < 0.01

表5 胃酸分泌

実験群	ラット数	総胃酸分泌量* 平均値±S.E.
非処置群	15	277 ± 16
Dipyridamole		
12.5mg/kg	15	292 ± 14
非処置群	20	260 ± 9
Aspirin		
1mg/kg	20	88 ± 7 ^s
50mg/kg	20	256 ± 11
非処置群	28	189 ± 14
Ticlopidine		
200mg/kg	18	180 ± 17
300mg/kg	28	100 ± 7 ^s

* $\mu\text{Eq}/3\text{hours.}$, s: p < 0.05

わち、胃出血を増強させない程度の投与量で潰瘍形成を阻止できた点にその臨床応用の意義があると考えられる。Heparin によるストレス潰瘍の予防法は Sharnoffら⁶⁾、Bryan-Brownら⁷⁾によって試みられているが、その確立にはなお多数の臨床例による prospective randomized study が必要である。

血液凝固と同じくストレス潰瘍の発生に、血小板凝集が関与しているであろうことは容易に想像されるが、それに関与する研究は皆無である。本研究において、Dipyridamole, Aspirin, Ticlopidine らの血小板凝集阻害剤を投与したところ、ラットのストレス潰瘍の発生を有意に抑制することができた。すなわち、血小板凝集がストレス潰瘍の発生に関与していると考えら

れる。

ストレス潰瘍の発生に対して、Aspirinが低濃度でその抑制効果を、高濃度でその促進作用を示した点は注目される。Aspirinは高濃度では胃粘膜上皮細胞に直接障害作用を示すとともに⁸⁾、血管内皮細胞のPGI₂産生を阻害するといわれている⁹⁾。一方、Aspirinは低濃度では胃粘膜障害作用を示さず、血小板のcyclooxygenaseを阻害してT_xA₂の合成を抑制して血小板凝集を抑制する¹⁰⁾。また本実験で示されたAspirinの低濃度での胃酸分泌抑制作用もストレス潰瘍の抑制に関与したものとおもわれる。

ストレス潰瘍と線溶系との関係について、Nilssonら¹¹⁾はストレス潰瘍患者の胃液中に高い線溶活性をみとめ、その活性はEACAの試験管内添加またはt-AMCHAの経口投与により抑制されたと述べ、胃粘膜の局所線溶系の活性化がその発生機序、とくに出血機序に関与していると述べた。Cormackら¹²⁾、Biggsら¹³⁾に上部消化管出血に対してt-AMCHAの経口投与が有効であったと述べている。本研究ではEACAおよびt-AMCHAの予防的投与によりラットストレス潰瘍の発生を有意に抑制した。これはストレス潰瘍発生における局所線溶系の役割を支持するとともに、抗線溶剤による予防、治療の意義をみとめるものといえよう。

凝固系、線溶系、キニン系は連鎖反応を起して活性化するので¹⁴⁾、活性化したKallikrein-kininが血管透

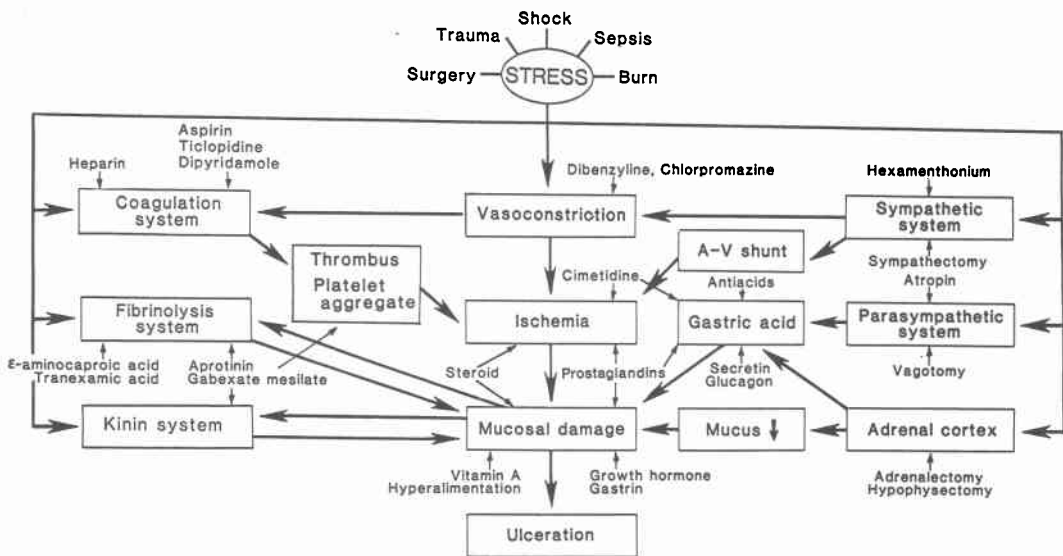
過性を亢進させ浮腫を生じ、胃粘膜傷害をさらに助長するものとおもわれる。AprotininはKallikrein, Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin, Thromboplastinを阻害¹⁵⁾、またGabexate mesilateはKallikrein, Trypsin, Plasmin, Trrombinを阻害する¹⁶⁾。このように凝固、線溶、キニン系の諸酵素に広範なスペクトラムを有する蛋白分解酵素阻害剤は理論的にもストレス潰瘍の発生阻止に有効とおもわれる。本実験ではAprotinin, Gabexate mesilateの前投与によりラットストレス潰瘍の発生を有意に抑制した。

ストレス潰瘍の発生には種々の要因が関与しているが、胃粘膜循環障害が主因と考えられる。血管収縮→阻血→壊死→潰瘍→出血と続く過程の中で、凝固、線溶、キニン系が活性化して病巣の進展に関与すると我々は考えている(図1)。すなわち、凝固系が活性化し血小板凝集、血栓形成が起り組織壊死が発生し、また局所線溶系が活性化してフィブリンを分解して出血を助長する。さらにkinin系が活性化すると血管透過性が亢進して浮腫が起る。したがって、本研究において、抗血小板凝集剤、抗凝固剤、抗線溶剤、抗キニン剤投与がラットのストレス潰瘍発生を抑制したという結果は、ストレス潰瘍の予防および治療に新しい分解を開拓するものと期待される。

まとめ

ラットのストレス潰瘍モデルを用い、抗血小板凝集剤、抗凝固剤、抗線溶剤、抗キニン剤を予防的に投与

図2 ストレス潰瘍の病態生理とその予防



し、潰瘍形成、胃出血を有意に抑制し得た。この結果はストレス潰瘍発生における血小板凝集、凝固・線溶・キニン系の関与の重要性を示すものであり、またこれらの系の抑制剤が、ストレス潰瘍の予防、治療に有用であることを示すものと考えられる。

文 献

- 1) 児玉好史, 松元輝夫, 井口 潔: ストレス潰瘍発生に対する凝固, 線溶, キニン系抑制剤の予防効果に関する実験的研究. 日外会誌 82: 368—377, 1981
- 2) Born, G.V.R.: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 4832: 927—924, 1962
- 3) Margaretten, W. and McKay, D.G.: Thrombotic ulcerations of gastrointestinal tract. *Arch Intern Med* 127: 250—253, 1971
- 4) Sharnoff, J.G., DeBlasio, G., Rosenberg, M., et al.: Stress ulcer and heparin prophylaxis. *Brit Med J* 1: 444, 1972
- 5) Richi, A., Butterfield, W.C. and Watkins, G.M.: Heparin prophylaxis in acute gastric mucosal ulceration. An experimental study. *Rev Surg* 33: 219—221, 1976
- 6) Sharnoff, J.G.: Low-dose heparin and stress ulceration. *Lancet* 2: 1319, 1974
- 7) Bryan-Brown, C.W. and Adler, D.C.: Low dose heparin and stress ulceration. *Lancet* 2: 1028, 1974
- 7) Lynch, A., Show, H. and Milton, G.W.: Effect of aspirin on gastric secretion. *Gut* 5: 230—236, 1964
- 9) Whittle, B.J.R., Boughton-Smith N.K.I. and Moncada, S.: Actions of prostacyclin (PGI₂) and its product 6-oxo-PGF₁ alpha on the rat gastric mucosa in vivo and in vitro. *Prostaglandins* 15: 955—967, 1978
- 10) Moncada, S. and Vane, J.R.: Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. *New Eng J Med* 300: 1142—1147, 1979
- 11) Nilsson, I.M., Vergentz, S.E., Hender, U., et al.: Erosive hemorrhagic gastroduodenitis with fibrinolysis and Factor XII. *Ann Surg* 182: 677—682, 1975
- 12) Cormack, F., Chakrabarti, R.R., Jouhar, A.J., et al.: Tranexamic acid in upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1: 1207—1208, 1973
- 13) Biggs, J.C., Hugh, J.B. and Dodds, A.J.: Tranexamic acid and upper gastrointestinal hemorrhage, A double blind trial. *Gut* 17: 729—734, 1976
- 14) Back, N., Wilkins, H. and Steger, R.: Proteinase inhibitors in experimental shock status. In *Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications of Proteinase Inhibitors*. *Ann NY Acad Sci* 146: 491—509, 1968
- 15) Amris, C.J.: Inhibition of fibrinolytic and thrombotic activity by Trasylol. *Scand J Haematol* 3: 19—32, 1966
- 16) Muramatsu, M. and Fujii, S.: Inhibitory effects of guanidino acid esters on trypsin, plasma kallikrein and thrombin. *Bioch Bioph Acta* 268: 221—224, 1972