日消外会誌　16（5）：847～857，1983年

実験的ストレス潰瘍発生時における胃粘膜エネルギー代謝について

関西医科大学外科学教室（指導：山本政勝教授）
中　根　恭　司

EFFECTS OF ENERGY METABOLISM IN THE PATHOGENESIS OF STRESS INDUCED ULCER

Yasushi NAKANE
Department of Surgery, Kansai Medical University
(Director : Prof. Masakatsu Yamamoto)

ストレス負荷時に胃粘膜にどのようなエネルギー代謝の変動が生じるかを検討するため粘膜内ATP，乳酸およびTCA回路に関与するアミノ酸について測定した．またこれらの変動が潰瘍の発生にどのように関与するかを潰瘍の発生を著明に抑制するシメチジンおよび迷切群で検討を加えた．ATP値およびEnergy chargeには変動はみられなかったが，著明な乳酸値の増加（290%）と同時にGlu, Aspの低下（50%）およびAlaの増加がみられ，これらの変動は血流障害の結果生じたものと考えられた．シメチジンおよび迷切群では血流障害の改善がみられなかったことより，水浸拘束ストレス潰瘍の発生には攻撃因子の増強が重要な因子になっているであろう可能性が示唆された．

索引用語：水浸拘束ストレス潰瘍，エネルギー代謝，胃液pH，シメチジン，迷走神経切離術

はじめに

ストレスに困って胃潰瘍が生じることは臨床的には古くから注目されており，現在までに多くの臨床的ならびに実験的報告がみられる．しかしながらその発生機序に関しては種々の成因が考えられているが，いまだ完全に解明されていない．中でもストレス潰瘍の発生に際しては，胃粘膜の血流が著明に低下するということが一般に認められており，潰瘍発生との因果関係が指摘されている[1)~11)]．最近Menguyら[12~15)]はラットおよび家兎で脱血性ショックの際に胃粘膜特に腺胃体部の粘膜に潰瘍発生とともに，著しいATP値の低下することを見い出し，彼らは粘膜のエネルギー不足が潰瘍発生に関与しているのではないかと報告している．またSatoら[16)~17)]は臨床的ならびに実験的に胃体部の粘膜は幽門部に比べてより好気的なエネルギー代謝に依存していることを見い出し，このため胃粘膜の血流障害時には急性胃病変が幽門部よりも胃体部に強く発生するのではないかと指摘している．

このように胃粘膜のエネルギー代謝障害と潰瘍発生との間に密接な関係が存在する可能性が示唆されてはいるが，胃粘膜のエネルギー不足が直接潰瘍の発生に関与するものか否かは不明であり，また他の実験潰瘍モデルにおいても同様な結果が得られるかどうかも疑問である．一方胃内腔には他の消化管と異なって，攻撃因子となり得る塩酸およびペプシンが分泌されており，潰瘍の発生に対しこれらの因子の関与も十分考えられる．ストレス負荷時にはこれらの分泌が増加するという報告が[2)18)~21)]みられるが，これに反して逆に低下しストレス潰瘍の発生には攻撃因子があまり関与しないという報告[22)~24)]もあり，この点に関しては論争のあるところである．

そこで著者はまず最初に水浸拘束ストレス潰瘍を実験モデルとし，ストレス負荷後の血流障害の状態を生化学的に評価する目的で，粘膜内アデノシンヌクレオチド，乳酸，更にアミノ酸のうちでTCA回路に関与すると考えられるAsp（アスパラギン酸），Gln（グルタミン），Glu（グルタミン酸），Ala（アラニン）について測定を行ない，エネルギー代謝の面から検討を加え，ストレス負荷時にどのような変動が起こるものかについて検討を試みた．また同時に病変のみられない他の消化管（十二指腸，直腸）についても同様の検討を行ない，胃粘膜のそれと比較検討を行った．

次にストレス負荷を加えた場合に，はたして攻撃因子の増強がみられるものかどうかについて検討し，さ

らに攻撃因子の抑制作用により抗潰瘍効果を発揮するとされているシメチジン投与群および迷走神経切離群(以下迷切群と略す)についても同様にストレス負荷を加え，潰瘍の発生が抑制されている胃粘膜でどの程度のエネルギー代謝の変動が生じるものか，また潰瘍の発生にどのように関与するものかなどについてもあわせて検討を行った．

〔I〕ストレス負荷時の胃粘膜におけるエネルギー代謝の変動について

実験方法

1）実験動物

実験動物としては体重180—200gのウィスター系雄性ラットを使用した．ラットはストレス負荷前15時間絶食とし，飲料水のみを与え実験開始は午前9時とした．

2）ストレス潰瘍の作成法

ストレス潰瘍の作製は操作が簡単で現在最も広く用いられている高木，岡部ら[25]の方法に準じて水浸拘束ストレス法により行った．

3）粘膜の採取方法

ストレスの負荷前を対照とし，負荷後15分，30分，2時間および6時間目におのおのエーテル麻酔下に胃，十二指腸(幽門輪より約6 cm肛側まで)および直腸(肛門より口側約7 cmまで)を摘出の上，瞬時に2枚のドライアイス板の間にはさんで圧縮後，直ちに急速凍結を行ない凍結乾燥まで−80°Cに保存した．凍結乾燥後は胃に関しては，潰瘍発生のみられる腺胃体部のみを切り出し，内容物を除き実体顕微鏡下に粘膜を剝離採取した．十二指腸および直腸についても同様に粘膜を採取した．

4）生化学的検討

凍結乾燥後の粘膜の重量を測定した後，氷冷した30倍量の10%PCA（過塩素酸）の中でテフロンガラスホモジナイザーを用いてホモジナイズした．ホモジネートは3000rpm，5分間遠心の後その上清を4 M KOHで中和の上，更に遠心分離後その上清を以下の測定に供した．ATP, ADP, AMPは高速液体クロマトグラフィーにて測定，乳酸は酵素法[26]により340nmの波長で測定した．アミノ酸（Asp, Gln, Glu, Ala）はアミノ酸分析器で測定した．

測定値はいずれも平均値±標準偏差(mean±S.D.)で表わし，有意差の検定はstudent's t-testで行ない$p<0.05$以下を有意と判定した．

実験成績

まず，この方法による潰瘍発生部位は胃体部の粘膜であって，前胃部および幽門部にはほとんど影響はみられなかった．またストレス負荷後2時間目頃より出血斑および出血が出現し始め，6時間後では全例に潰瘍形成と同時に激しい出血が認められた．そこでストレス負荷後6時間までの期間にどのようなエネルギー代謝の変動がおこるかについて検討を加えた．

胃粘膜のATP値に関してはストレス負荷15分後にやや減少傾向がみられたが，それ以降はむしろ増加する傾向がみられた．しかし対照値(ストレス負荷前値)との間には有意差はみられなかった．ADP値ではATP値とは逆に負荷15分後に軽度の増加傾向がみられたが，やはり有意差はみられなかった．一方AMP値およびEnergy chargeの変動状況を検討してみたが特に変動はみられなかった（図1）．

乳酸値はストレス負荷早期に著明な増加を認め，負荷15分後では約290%（$p<0.001$）の高値を示した．その後は徐々に回復に向かい，6時間後にはほぼ前値に

図1　ストレス負荷時の胃体部粘膜におけるアデノシンヌクレオチド値およびEnergy chargeの変動

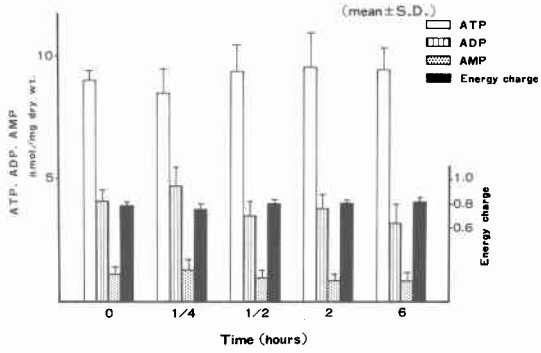


表1　ストレス負荷時の胃体部粘膜における乳酸値およびアミノ酸濃度の変動

	0 n=10[a]	15 min n=12	30 min n=12	2h n=10	6h n=10
Lactate	2.99±0.88[b]	8.67±3.66[e]	7.48±2.15[e]	4.15±0.59[d]	3.01±1.10
Asp	3.61±0.69	1.99±0.47[e]	1.80±0.42[e]	3.37±1.05	4.58±1.10[c]
Gln	7.00±1.45	7.60±1.64	6.65±0.79	6.40±1.17	7.57±1.46
Glu	10.50±1.14	5.73±0.87[e]	4.96±0.63[e]	4.86±0.58[e]	6.01±1.38[e]
Ala	3.17±0.62	4.38±0.68[d]	3.57±0.80	3.04±0.64	2.55±0.69[c]

a. Number of animals
b. Values are in nanomoles per milligram dry weight of tissue (mean ± SD)
c. Significantly different from control (0 time value) $p<0.05$
d. $p<0.01$
e. $p<0.001$

図2　ストレス負荷時の胃体部粘膜における乳酸値の変動

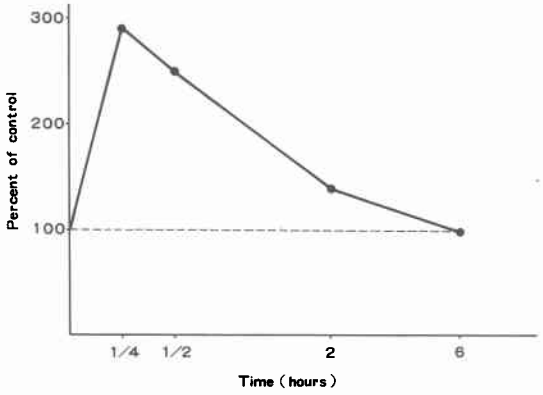
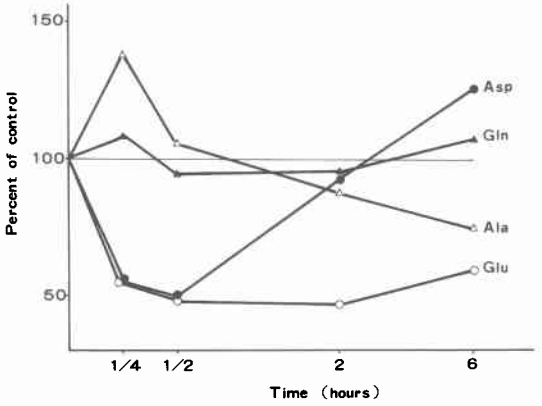


図3　ストレス負荷時の胃体部粘膜におけるアミノ酸濃度の変動



復した（**表1，図2**）．

アミノ酸濃度についてはGlu, Aspともにストレス負荷後著明な低下を認め，30分後には約50%（$p<0.001$）の低値を示した．Gluはその後も同様に低値が持続したが，Aspに関しては逆に増加傾向を示し，負荷2時間後にはほぼ前値に復し，6時間後では130%（$p<0.05$）に達した．AlaについてはGluおよびAspとは逆に負荷15分後には約140%（$p<0.01$）の増加がみられたが，それ以後は徐々に低下傾向を示した．Glnは特に著明な変動を示さなかった（**表1，図3**）．

これらの現象は胃粘膜のみに特異的に起こるものかどうかを検討するために，次に十二指腸および直腸粘膜についても同様の検討を加えた．

まず乳酸値に関しては各臓器で絶対量に差がみられたものの，ストレス負荷後両臓器とも胃と同様の変動パターンを示し，ストレス負荷後早期に著明な増加傾向がみられた（**表2，3，図4**）．一方，アミノ酸濃度に関しても各臓器間で濃度差がみられ，ストレス負荷とともに著明な変動がみられたが，三者間では個々のアミノ酸濃度の変動に多少の差異がみられた（**表2，3，図5，6**）．

図4　ストレス負荷時の十二指腸および直腸粘膜における乳酸値の変動

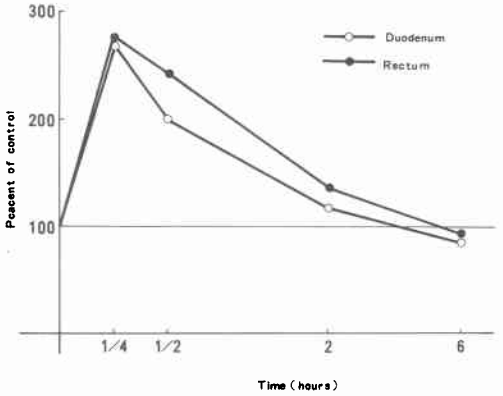


表2　ストレス負荷時の十二指腸粘膜における乳酸値およびアミノ酸濃度の変動

	0 n=8[a]	15min n=10	30min n=10	2h n=10	6h n=8
Lactate	4.37±2.31[b]	12.05±5.14[e]	8.98±2.08[e]	4.26±1.16	2.82±1.37
Asp	5.39±0.89	3.77±0.98[d]	3.42±0.65[e]	3.22±0.56[e]	3.98±0.82[d]
Gln	3.36±0.43	3.64±0.50	3.76±0.61	4.44±0.55[e]	5.81±1.18[e]
Glu	12.56±1.26	7.94±1.09[e]	7.02±0.63[e]	6.28±0.46[e]	6.86±1.05[e]
Ala	6.87±1.40	7.02±0.63	6.49±1.25	6.05±1.45	5.58±1.10

a. Number of animals
b. Values are in nanomoles per milligram dry weight of tissue (mean ± SD)
c. Average percentages of mean control (0 time) value
d. Significantly different from control (0 time) value ($p<0.01$)
e. $p<0.001$

表3　ストレス負荷時の直腸粘膜における乳酸値およびアミノ酸濃度の変動

	0 n=9[a]	15min n=11	30min n=11	2h n=11	6h n=9
Lactate	3.23±1.06[b]	8.96±1.22[g]	7.84±1.70[g]	4.42±0.83[c]	3.05±1.03
Asp	4.01±0.72	3.85±0.63	3.13±0.46[f]	2.31±0.45[g]	2.05±0.22[g]
Gln	7.25±0.85	7.20±0.86	6.74±0.74	8.24±0.80[d]	7.57±0.73
Glu	12.80±1.39	10.90±1.76[e]	8.52±1.36[g]	7.74±0.86[g]	8.34±0.81[g]
Ala	4.43±1.61	5.95±1.74	6.48±1.27[f]	4.03±0.58	3.11±0.73[d]

a. Number of animals
b. Values are in nanomoles per milligram dry weight of tissue (mean ± SD)
c. Average percentages of mean control (0 time) value
d. Significantly different from control (0 time) value ($p<0.05$)
e. $p<0.02$
f. $p<0.01$
g. $p<0.001$

図5　ストレス負荷時の十二指腸粘膜におけるアミノ酸濃度の変動

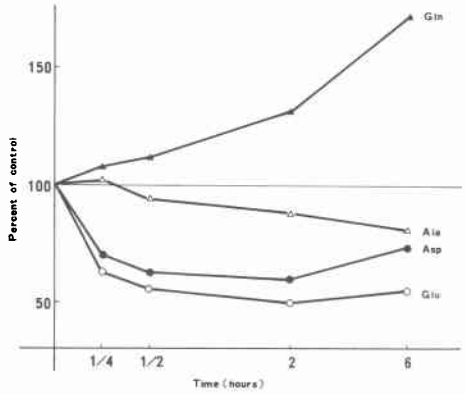
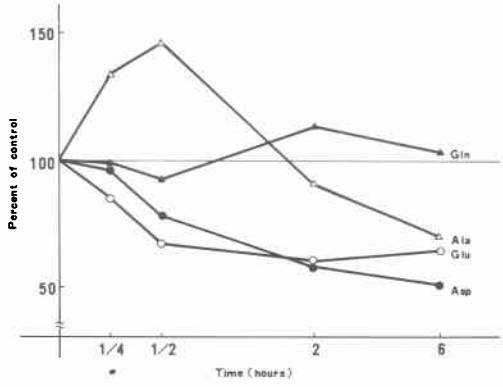


図6　ストレス負荷時の直腸粘膜におけるアミノ酸濃度の変動



以上のことよりストレス負荷時には胃粘膜だけではなく，病変のみられない十二指腸および直腸粘膜においても粘膜血流障害によると考えられるエネルギー代謝の変動がみられた．

次に血流を完全に遮断した場合に，どのようなエネルギー代謝の変動が生じるかについて，胃粘膜（腺胃体部）についてだけ以下に検討を加えた．

方法はエーテル麻酔下にて胃を摘出後，30秒，1分，2分，5分と放置し，その後ドライアイスにて凍結を行ない前述の如く同様の方法にて測定を行った．

図7に示すごとくATP値では血流遮断30秒後には35%と急激な低下を認め，5分後では10%に減少した．乳酸値は30秒後に150%と軽度の増加しか認められなかったが，その後は徐々に増加し5分後では600%に達した(**図8**)．アミノ酸に関してはAspの低下以外特に著明な変動はみられなかった（**図9**）．

図7　胃体部粘膜のATP値に対する虚血の影響

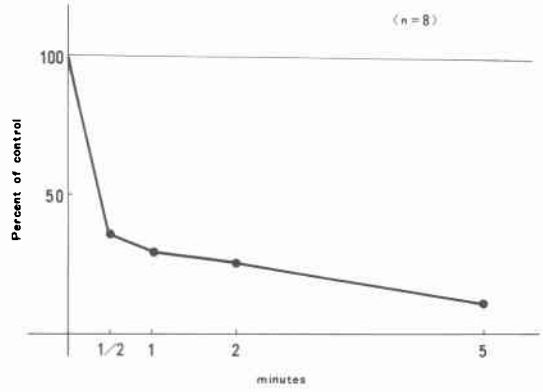


図8　胃体部粘膜の乳酸値に対する虚血の影響

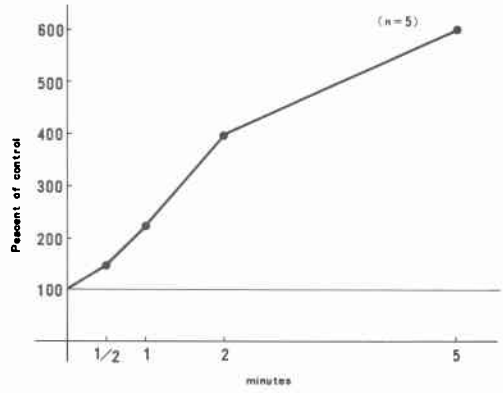
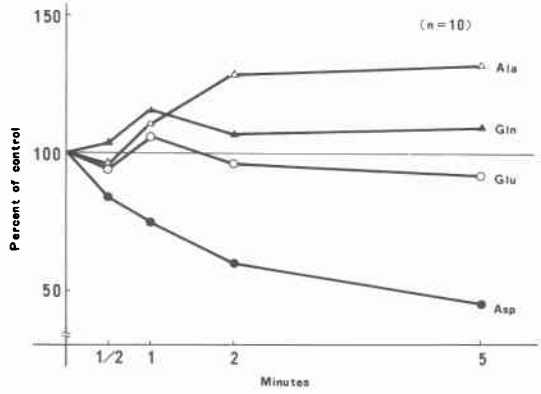


図9　胃体部粘膜のアミノ酸濃度に対する虚血の影響



〔II〕ストレス潰瘍発生における胃液pHとエネルギー代謝異常との関係について

実験方法

1）実験群の設定

実験群としては対照群(無処置群)，シメチジン投与

群および迷切群の3群について水浸拘束ストレスを負荷し比較検討した．

シメチジン投与群：シメチジンは藤沢薬品K.K.より提供されたものを用い，脱イオン水で懸濁後その1mlを胃ゾンデにてストレス負荷1時間前に経口投与した．

迷切群：一夜絶食の後，エーテル麻酔下で上腹部正中切開にて開腹の上，横隔膜下にて両側幹迷走神経切離術[27]を施行した．さらに食物の停滞を防ぐため幽門形成術も同時に施行した．手術後10日目のラットを実験に使用したが，体重の増加がみられないものは実験群より除外した．

2）潰瘍係数測定方法

ストレス負荷後6時間目に屠殺の上開腹後，胃壁の伸展を一定にするため胃内に10%ホルマリン液を8ml注入し固定後，大弯側にて切開の上，実体顕微鏡下に潰瘍係数[25]を測定した．シメチジン投与群に関しては抗潰瘍効果が生じる投与量を決定するため，10mg，40mgおよび80mg/kg/mlの各投与量で検討した．

3）胃液pHの測定方法

ストレス負荷前，負荷後15分，30分，2時間および6時間目にそれぞれ屠殺の上胃をとり出し切開後，pH試験紙（東洋ろ紙製）にて胃液pHを測定した．

4）生化学的検討

実験Iにおけると同様の方法にて胃体部粘膜の乳酸値およびアミノ酸濃度を測定した．

実験成績

1）シメチジンおよび迷切による抗潰瘍作用

シメチジンの投与量として10mg，40mgおよび80mg/kg/mlの経口投与を行い投与量による抗潰瘍効果について検討したが，10mgでは有意な効果はみられず，40mgおよび80mgの投与量ではそれぞれ著明な抑制効果がみられた（$P<0.01$）．そこで以後の実験には40mg/kgの投与量を用いることにした（図10）．

迷切群に関しては，さらに著明な抑制効果（$P<0.001$）が認められ，10例中1例にかすかに潰瘍の発生を認めたにすぎなかった（図10）．

2）ストレス負荷と胃液酸度

攻撃因子の1つである胃液pHの変動について検討してみたが，対照群についてはストレス負荷前では平均2.4に対し，負荷15分後では1.1と著明な低下を認め，その後は同様に低値が持続したが，6時間後では1.6とやや上昇傾向がみられた（図11）．

一方シメチジン投与群および迷切群では対照群に比べて有意に胃液pHの低下を抑制していた．しかしながら6時間後では対照群の値が上昇傾向を示したため，3者間には有意の差はみられなかった（図11）．

図10　シメチジンおよび迷切術のストレス潰瘍に対する予防効果

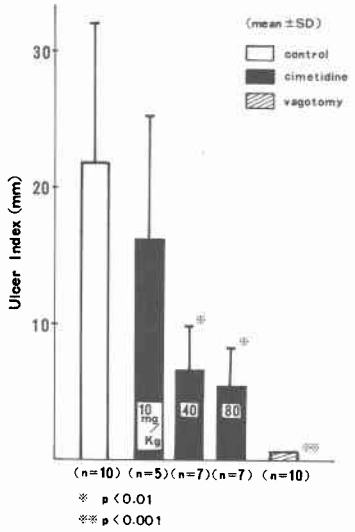
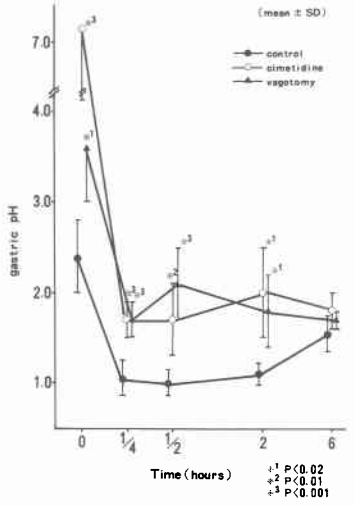


図11　ストレス負荷による胃液pHの変動

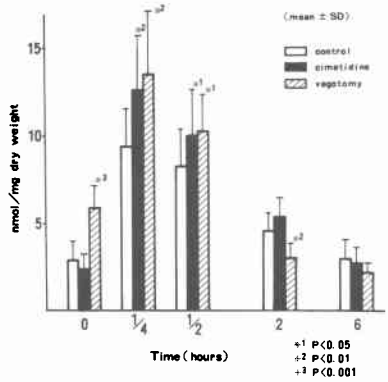


3）ストレス負荷と胃粘膜代謝

ストレス負荷時に生じる血流障害の程度を乳酸値およびアミノ酸濃度の変動を示標として，潰瘍発生を著明に抑制したシメチジン投与群および迷切群について対照群と比較検討を行った．

図12に示すごとく，シメチジン投与群の乳酸値の変動についてはストレス負荷前では対照群よりも低値を

図12　ストレス負荷時の胃体部粘膜における乳酸値の変動



示す傾向がみられたが，有意差はみられなかった．しかしながら負荷15分および30分後では対照群に比べ有意に増加する傾向がみられた．一方負荷2時間および6時間後では有意差はみられなかった．

図13　ストレス負荷時の胃体部粘膜におけるアスパラギン酸濃度の変動

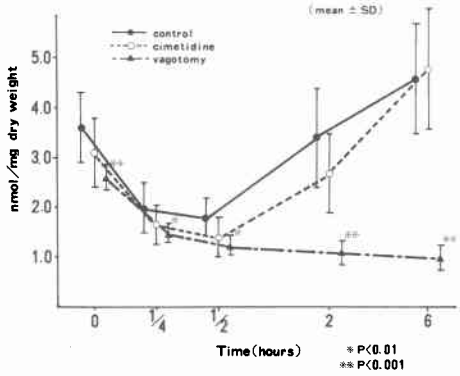
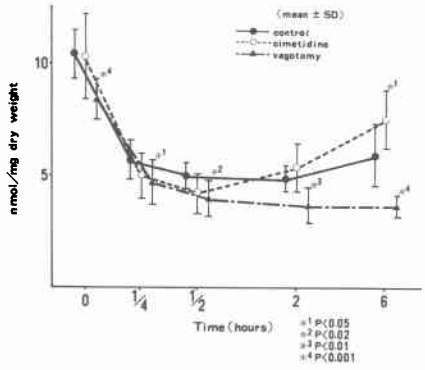


図14　ストレス負荷時の胃体部粘膜におけるグルタミン酸濃度の変動



迷切群に関してはストレス負荷前では対照群に比べて約2倍の高値を示し，さらにストレスを負荷すると15分および30分後では有意に高値を示した．しかしながら2時間および6時間後では対照群よりもむしろ低値を示す傾向がみられた．

次にアミノ酸濃度の変動について比較検討してみると，シメチジン投与群と対照群との間には全体としては顕著な差は見い出し得なかった（図13～16）．

一方，迷切群に関してはストレス負荷前および負荷早期には対照群との間に個々のアミノ酸濃度に多少の差がみられるものの，その変動パターンには差はみられなかった．しかしながら負荷2時間および6時間後では対照群とシメチジン投与群では回復傾向にあるにもかかわらず，迷切群ではGlu, Alaともに依然として著明な低値を示し，対照群との間に有意の差がみられた（図13～16）．

図15　ストレス負荷時の胃体部粘膜におけるアラニン濃度の変動

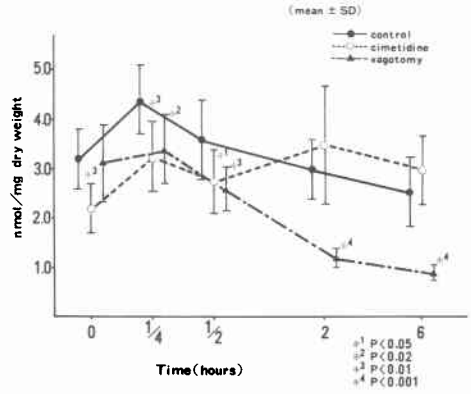
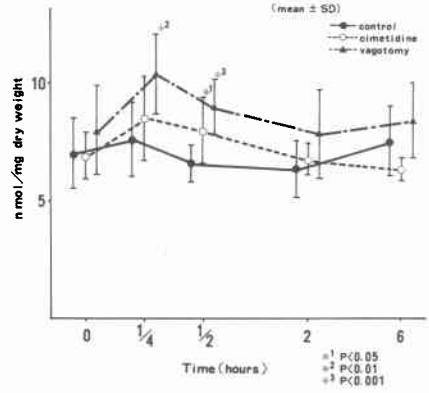


図16　ストレス負荷時の胃体部粘膜におけるグルタミン濃度の変動



考　察

ストレス潰瘍の発生機序については古くからいろいろの説があり，いまだ一定した結論には至っていない．その主な成因の1つに胃粘膜の血流障害が挙げられており，これに関する多くの報告がみられる．1974年Menguyら[12)~15)]はラットおよび家兎での脱血性ショックに際して急性胃病変は幽門部に比べて胃体部に強くおこることを再確認し，この時の胃体部粘膜のATP値が幽門部に比べて著明に低下することを最初に見い出し，潰瘍発生との因果関係を指摘した．

次いでSatoら[16)17)]はラットおよび家兎胃粘膜を用い，胃体部粘膜は幽門部に比べて，酸素消費量およびチトクロームaa_3量が大きいことを認め，またヒト胃粘膜でも全く同様の結果であったと述べている．これらのことより胃体部粘膜は幽門部に比べてより一層好気的エネルギー代謝に依存し，このため胃粘膜の血流障害時には胃体部粘膜が強い障害をうける可能性のあることを指摘している．

事実，胃体部に主に分布する壁細胞や主細胞ではミトコンドリアやミトコンドリアクリステも他の細胞より豊富に存在することが報告されており[28)29)]，またProcházkaら[30)]は胃粘膜のLDHアイソザイムパターンの検討結果から，胃体部粘膜はLDH_1（aerobic type）が主であるのに反して，幽門部ではLDH_5（anaerobic type）が優位であることを指摘している．

一方胃粘膜の作用の1つに壁細胞からの胃酸の分泌作用があるが，この時には大量のエネルギーが必要であるといわれている[31)32)]．

以上の諸家の実験結果をまとめてみると，胃体部粘膜は幽門部に比してエネルギーの消費量が大きく，しかも好気的エネルギー代謝により強く依存しているといえる．このため血流障害が生じると容易にエネルギー欠乏が生じ，潰瘍発生がおこりやすいことは想像に難くない．

そこで水浸拘束ストレス潰瘍を実験モデルとして，ストレス負荷時に血流障害の結果，どのようなエネルギー代謝の変動がおこるかについて検討した．

ATP値およびEnergy chargeには低下はみられなかった．確かに潰瘍発生は胃体部にのみみられたが，Menguyらの脱血性ショックの際に認められたATP値の低下はみられなかった．したがってこの際の潰瘍発生は，彼らの指摘するようなエネルギー欠乏の結果生じたものではないものと考えられた．

実際に血流を測定した実験によると，ストレス負荷時には確かに胃粘膜血流の低下がおこり，しかもその程度は幽門部に比して胃体部に強くおこることが知られている[4)6)]．しかしながらATP値の低下はみられなかったことより，胃粘膜に何らかの代償機転が働いてATP値を維持しているのではないかと想像される．

一般には組織の血流障害が生じると嫌気的解糖が亢進するといわれており，またTCA回路中の代謝物質および関連アミノ酸も変化をうけるであろうことが予想される．

そこでストレス負荷時の血流障害の程度を検討するため嫌気的解糖の最終産物である乳酸値さらにTCA回路中にケト酸として入りエネルギー産生に関与するAsp, Glu, AlaおよびGlnを選び測定した．

乳酸値に関してはストレス負荷後早期に著明な増加を認め，以後減少した．これは血流障害の結果，嫌気的解糖が亢進していることを示しており，潰瘍の発生がまだ生じていないストレス負荷早期に最も高い値を示した．

アミノ酸濃度の変動については，Glnには特に変動はみられなかったが，ストレス負荷早期にGlu, Aspの著明な低下およびAlaの増加が認められた．これらのアミノ酸の変動は乳酸値の著しい増加すなわち血流障害の時期とほぼ一致して認められた．

Schumerは[33)]ラットに脱血性ショックをおこし，その後^{14}C-glucoseを投与しこれが各臓器（肝，消化管，筋肉）でどのように代謝されるかをみた結果，ショックによる著明な乳酸への移行はみられたが，TCA回路中の代謝物質への移行は抑制されていたと述べている．したがって，これらのアミノ酸濃度の変動はストレス負荷による血流障害の結果，解糖系からのTCA回路への代謝物質の移行が悪くなり，このためこれらアミノ酸は不足したTCA回路中の代謝物質を供給し，低酸素状態ではあるがATP産生に利用されているのではないかと考えられた．

また，生体においては脳は最も酸素を必要とする臓器であるといわれているが，低酸素状態と脳のエネルギー代謝に関しては多くの報告がみられる[34)~39)]．SiesjöらはpO_2（酸素分圧）が25mmHgまでの低酸素症の状態下ではATP値の低下はみられず，著明な乳酸値の増加，クレアチンリン酸値の低下，TCA回路中の代謝物質の増加および関連アミノ酸の変動を認め，pO_2をさらに低下するとATP値も減少したと述べている．このように脳ではある程度までの低酸素状態下では，ATP値を維持するため多くの代償機転が働き

調節しているものと考えられる．

そこで胃粘膜についても血流を完全に遮断した場合に，どのようなエネルギー代謝の変動がおこるかについて検討したが，遮断30秒後には著明なATP値の低下を認めた．しかしながら乳酸値およびアミノ酸濃度に関しては，ATP値の著明な低下にもかかわらず，これらの変動は軽度であり代償機転が十分に働いていないものと考えられた．これは血流からの栄養源すなわちグルコースの供給がとだえるため嫌気的解糖が抑制され，また完全な酸素欠乏の結果，アミノ酸を利用してTCA回路でのATP産生が出来なくなったためと考えられた．したがってストレス負荷時の血流障害は，これらの代償機転が十分に御き得る程度の障害であろうと想像される．

以上の実験結果より，水浸拘束ストレス負荷時にはATP値およびEnergy chargeの低下はみられなかった．これは血流障害の結果嫌気的解糖が亢進し，更にGlu, Aspを利用してTCA回路中の代謝物質を供給しATPを産生しているためではないかと考えられた．

胃粘膜にみられたこれらのエネルギー代謝の変動は，ストレス潰瘍の発生する胃粘膜にのみ起こるものかどうかについても興味がもたれる．そこでストレス負荷時に病変のみられない十二指腸および直腸粘膜についても検討を加えた．

乳酸値に関しては胃と同様な変動がみられた．アミノ酸濃度の変動については，胃粘膜とは変動のパターンが多少異なったが，両臓器とも著明な変動がみられた．このようにストレス負荷時に潰瘍の発生がみられない十二指腸および直腸粘膜においても血流障害が生じているものと考えられ，乳酸値およびアミノ酸濃度の著明な変動がみられた．

それでは何故胃粘膜にだけ病変がおこり他の臓器にはみられないのか，またこれらのエネルギー代謝異常が潰瘍発生にどのように関与するのかが興味あるところである．胃には他の消化管と違って酸およびペプシンなどの攻撃因子が存在することは周知の事実である．ストレス負荷時にはこれらの攻撃因子が増強するという報告[2)18)~21)]と，むしろ低下するという報告[22)~24)]があり，実験モデルおよび実験方法により差があるものと考えられるが，いまだ一定した結論には至っていない．

そこで水浸拘束ストレス負荷を加えた場合，どの程度の胃液pHの変動がおこるかについて検討を加えたが，負荷早期より著明なpHの低下(過酸)がみられた．胃酸分泌能をpHだけで評価するのは問題があり，酸分泌量およびDavenportら[40)41)]が提唱したH^+の逆流拡散によっても影響をうけ，これらのことも考慮する必要があるものと考えられる．しかしながら少なくとも胃液酸度に関しては，ストレス負荷後には胃粘膜血流量が減少しているにもかかわらず，酸度の上昇がみられ，攻撃因子が増強しているものと考えられた．

次に攻撃因子の増強が果してどの程度潰瘍の発生に関与するのかが問題となる．そこで胃酸分泌能を著明に抑制し，潰瘍の発生を抑制することが実験的[42)43)]および臨床的[44)45)]にも確かめられているシメチジン(H_2受容体拮抗剤）投与群について，また副交感神経を切離し胃の分泌能[21)46)]および蠕動運動[46)]を著明に抑制し，潰瘍の発生を抑制することが知られている迷切群について，胃液pHの変動および潰瘍の発生率について検討を行った．

潰瘍発生率については両群とも著明な抑制がみられ，特に迷切群では顕著であった．また胃液pHでも両群とも同程度の抑制効果が認められた．これらの実験結果は諸家らの報告ともよく一致し，攻撃因子の1つである胃酸分泌を抑制することによって潰瘍の発生率が減少したものと考えられた．しかし迷切群に関しては，酸度の抑制効果はシメチジン投与群と同程度であるにもかかわらず，潰瘍発生の抑制率は顕著であった．

ストレス潰瘍の発生には胃運動の亢進が関与している可能性も指摘されており[46)]，また副交感神経の刺激により放出されるセロトニンやヒスタミンが，潰瘍の発生に関与するという報告[47)48)]もみられる．したがって迷切群では酸分泌だけでなく，これらの因子の作用も抑制された結果潰瘍の発生がさらに強く抑制されたものと推測された．

次に防御因子の1つである粘膜の血流状態を，乳酸値およびTCA回路に関連するアミノ酸濃度の変動を示標として，エネルギー代謝の面より両群と対照群とで比較検討した．乳酸値に関しては，両群とも潰瘍の発生が著明に抑制されているにもかかわらず，ストレス負荷早期には著明な高値を示し，対照群よりも一層強く血流障害がおこっている可能性が考えられた．

最近に至ってシメチジンと胃粘膜血流に関する論文が散見され始めているが，シメチジン投与により血流が不変であるという報告[49)]や，ある程度改善されるという報告[50)]はみられるものの，増悪したという報告はみられない．シメチジン投与下でストレス負荷を加えた場合，血流がむしろ増悪したという結果が得られた

が，この理由については不明であり今後さらに検討を要する問題と考えている．

一方迷切群に関しては，以前より迷走神経を切離することによって胃粘膜の血流が低下するという報告[21)51)~54)]がみられるが，今回の実験結果でもこれらの報告とよく一致した成績が得られた．しかしながら負荷2時間および6時間後の乳酸値は対照群よりもむしろ低値を示し，また迷切だけを行ったストレス負荷前の値よりも低値を示した．この理由については推測の域を出ないが，血流が改善された結果乳酸からピルビン酸への移行がおこり乳酸値が低下したものとも考えられた．しかし一方，迷走神経の切離によって粘膜細胞の活動が抑制されている[55)56)]ために，代償機転が十分に働いていない結果とも考えられ，いずれにしても真の血流改善をあらわしているのかどうかは疑問であり，さらに検討を要する問題と考えている．

アミノ酸濃度の変動については，シメチジン投与群と対照群との間には特に著明な差がみられなかったことより潰瘍の発生の抑制とは直接関係がないものと考えられた．しかしながら迷切群に関しては，ストレス負荷2時間および6時間後においてもGlu, Asp, Alaともに依然として低値を示し，対照群およびシメチジン投与群とは著しい相違がみられた．この理由についても現在のところ不明であるが，迷走神経切離により粘膜細胞の活動が抑制されている結果，ストレスからの回復能力が鈍くなり生じた現象とも考えられた．

以上の実験結果より迷切群については不明な点も多く残されてはいるが，少なくとも潰瘍発生の抑制は血流が改善された結果生じたものではないものと考えられた．

近年，ストレス潰瘍の発生因子としては，攻撃因子の増強よりもむしろ防御因子の弱体化が重要な役割を果たしているという報告が多くみられる．今回の水浸拘束ストレス潰瘍を実験モデルとした成績からは，防御因子の弱体化よりも攻撃因子の増強が，ストレス潰瘍の発生に強く関与しているのではないかという結果が得られた．これらの実験結果はまた，ストレス負荷後に胃とほぼ同程度に血流障害のみられる十二指腸や直腸粘膜で，潰瘍が発生しない理由の一部も解明できたものと思われる．

結　語

水浸拘束ストレス負荷時に胃粘膜にどのようなエネルギー代謝の変動が生じるかについて検討を加え，さらにこれらの変動が潰瘍の発生にどのように関与するかについて検討を加え以下の実験結果を得た．

① ATP値およびEnergy chargeには著明な変動はみられなかった．

② ストレス負荷後まだ潰瘍発生のみられない早期に著明な乳酸値の増加を認め，また同時にGlu, Aspの著明な低下およびAlaの増加が認められた．

③ これらの乳酸値およびアミノ酸濃度の変動は，ストレス負荷によって粘膜の血流障害が生じた結果，正常なエネルギー代謝がいとなまれずに嫌気的解糖が亢進し，さらにアミノ酸を利用してTCA回路中の代謝物質を供給し，ATPを産生しているのではないかと考えられた．

④ 潰瘍発生の著明な抑制がみられたシメチジン投与群および迷切群で血流障害の改善はみられなかったことより，水浸拘束ストレス潰瘍の発生には防御因子の弱体化よりも，むしろ攻撃因子の増強が重要な因子であろうとの可能性が示唆された．

稿を終るに当り御指導と御校閲を賜わりました恩師山本政勝教授に感謝の意を表する．また絶えず御援助と御協力を賜わりました大阪大学蛋白質研究所機能制御部門藤井節郎教授に深謝する．

なお，本論文の要旨は第68回および第24回日本消化器病学会において発表した．

文　献

1) Guth PH, Kozbur X: Pathogenesis of gastric microcirculatory and mast cell changes in restraint stress. Am J Dig Dis 13: 530—535, 1968
2) Goldman H, Rosoff CB: Pathogenesis of acute gastric stress ulcers. Am J Pathol 52: 227—243, 1968
3) Skillman JJ, Gould SA, Chung RSK et al: The gastric mucosal barrier: Clinical and experimental studies in critically ill and normal man, and in the rabbit. Ann Surg 172: 564—583, 1970
4) Guth PH: Gastric blood flow in restraint stress. Am J Dig Dis 17: 807—813, 1972
5) Hase T, Moss BJ: Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats. Gastroenterology 65: 224—234, 1973
6) Richardson RS, Norton LW, Sales JE et al: Gastric blood flow in endotoxin-induced stress ulcer. Arch Surg 106: 191—195, 1973
7) Ritchie WP: Ischemia and the gastric mucosal barrier: A note of caution. Surgery 76: 363—366, 1974
8) Kivilaakso E, Fromm D, Silen W: Relationship between ulceration and intramural pH of

gastric mucosa during hemorrhagic shock. Surgery **84** : 70—78, 1978

9) Mersereau WA, Hinchey EJ : Interactions of gastric blood flow, barrier breaker, and hydrogen ion back diffusion during ulcer formation in the rat. Surgery **83** : 248—251, 1978

10) Bowen JC : Persistent gastric mucosal hypoxia and interstitial edema after hemorrhagic shock : Prevention with steroid therapy. Surgery **85** : 268—274, 1979

11) Payne JG, Bowen JC : Hypoxia of canine gastric mucosa caused by Escherichia coli sepsis and prevented with Methylprednisolone therapy. Gastroenterology **80** : 84—93, 1981

12) Menguy R, Desbaillets L, Masters YF : Mechanism of stress ulcer : Influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. Gastroenterology **66** : 46—55, 1974

13) Menguy R, Masters YF : Mechanism of stress ulcer 11. Differences between the antrum, corpus, and fundus with respect to the effects of complete ischemia on gastric mucosal energy metabolism. Gastroenterology **66** : 509—516, 1974

14) Menguy R, Masters YF : Mechanism of stress ulcer 111. Effects of hemorrhagic shock on energy metabolism in the mucosa of the antrum, corpus, and fundus of the rabbit stomach. Gastroenterology **66** : 1168—1176, 1974

15) Menguy R, Masters YF : Mechanism of stress ulcer IV. Influence of fasting on the tolerance of gastric mucosal energy metabolism to ischemia and on the incidence of stress ulceration. Gastroenterology **66** : 1177—1186, 1974

16) Sato N, Kamada T, Kawano S et al : Oxidative and phosphorylative activities of the gastric mucosa of animals and humans in relation to the mechanism of stress ulcer. Biochim Biophys Acta **538** : 236—243, 1978

17) Sato N, Kamada T, Shichiri M et al : Measurement of hemoperfusion and oxygen sufficiency in gastric mucosa in vivo. Gastroenterology **76** : 814—819, 1979

18) Shay H : Stress and gastric secretion. Gastroenterology **26** : 316—319, 1954

19) Brodie DA, Marshall RW, Moreno OM : Effect of restraint on gastric acidity in the rat. Am J Physiol **202** : 812—814, 1962

20) Mersereau WA, Hinchey EJ : Effect of gastric acidity on gastric ulceration induced by hemorrhage in the rat, utilizing a gastric chamber technique. Gastroenterology **64** : 1130—1135, 1973

21) Kitagawa H, Fujiwara M, Osumi Y : Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. Gastroenterology **77** : 298—302, 1979

22) Menguy R : Effects of restraint stress on gastric secretion in the rat. Am J Dig Dis **5** : 911—916, 1960

23) Okabe S, Saziki R, Takagi K : Effects of adrenergic blocking agents on gastric secretion and stress-induced gastric ulcer in rats. Jap J Pharmac **20** : 10—15, 1970

24) Hase T, Anderson PR, Mehlman B : Significance of gastric secretory changes in the pathogenesis of stress ulcers. Am J Dig Dis **20** : 443—449, 1975

25) Takagi K, Okabe S : The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. Jap J Pharmac **18** : 9—18, 1968

26) Hohorst HJ : Lactate. In : Methods of enzymatic analysis. Edited by HU Bergmeyer. New York, Academic, 1965, p266—270

27) Shay H, Komarov SA, Gruenstein M : Effects of vagotomy in the rat. Arch Surg **59** : 210—226, 1949

28) Ito S, Winchester RJ : The fine structure of the gastric mucosa in the bat. J Cell Biol **16** : 541—577, 1963

29) Lillibridge CB : The structure of normal human gastric mucosa. Gastroenterology **47** : 269—290, 1964

30) Procházka B, Jirásek V, Bárta V et al : Differences in lactate dehydrogenase isozyme patterns in fundus and pylorus of the rat stomach. Gastroenterology **54** : 60—64, 1968

31) Forte JG, Adams PH, Davies RE : Acid secretion and phosphate metabolism in bullfrog gastric mucosa. Biochim Biophys Acta **104** : 25—38, 1965

32) Durbin RP, Michelangeli F, Nickel A : Active transport and ATP in frog gastric mucosa. Biochim Biophys Acta **367** : 177—189, 1974

33) Schumer W : Localization of the energy pathway block in shock. Surgery **64** : 55—59, 1968

34) Tews JK, Carter SH, Roa PD et al : Free amino acids and related compounds in dog brain : Post-mortem and anoxic changes, effects of ammonium chloride infusion, and levels during seizures induced by picrotoxin and by pentylenetetrazol. J Neurochem **10** : 641—653, 1963

35) Lowry OH, Passonneau JV, Hasselberger FX et al: Effects of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain. J Biol Chem **239**: 18—30, 1964
36) Siesjö BK, Nilson L: The influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentrations in the rat brain. Scand J Clin Lab Invest **27**: 83—96, 1971
37) Duffy TE, Nelson SR, Lowry OH: Cerebral carbohydrate metabolism during acute hypoxia and recovery. J Neurochem **19**: 959—977—1972
38) Norberg K, Siesjö BK: Cerebral metabolism in hypoxic hypoxia. I. Pattern of activation of glycolysis: A reevaluation. Brain Research **86**: 31—44, 1975
39) Norberg K, Siesjö BK: Cerebral metabolism in hypoxic hypoxia. II. Citric acid cycle intermediates and associated amino acids. Brain Research **86**: 45—54, 1975
40) Davenport HW: Gastric mucosal injury by fatty and acetylsalicylic acids. Gastroenterology **46**: 245—253, 1964
41) Davenport HW, Cohen BJ, Bree M et al: Damage to the gastric mucosa: Effects of salicylates and stimulation. Gastroenterology **49**: 189—196, 1965
42) Levine BA, Sirinek KR, Teegarden DK et al: Effect of cimetidine on gastric secretory function during stress. J Surg Res **24**: 178—181, 1978
43) Strauss RJ, Stein TA, Wise L: Prevention of stress ulcerations using H2 receptor antagonists. Am J Surg **135**: 120—126, 1978
44) Richardson CT, Walsh JH, Hicks MI: The effect of cimetidine, a new histamine H2-receptor antagonist, on meal-stimulated acid secretion, serum gastrin, and gastric emptying in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology **71**: 19—23, 1976
45) McCarthy DM: Report on the united states experience with cimetidine in Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory states. Gastroenterology **74**: 453—458, 1978
46) Cho CH, Ogle CW, Dai S: Acute gastric ulcer formation in response to electrical vagal stimulation in rats. Europ J Pharmac **35**: 215—219, 1976
47) Guth PH, Hall P: Microcirculatory and mast cell changes in restraint-induced gastric ulcer. Gastroenterology **50**: 562—570, 1966
48) Muryobayashi T, Fujiwara M, Shimamoto K: Fluorescence histochemical findings of the stomach walls in response to ulcerogenic stimuli in rats. Jap J Pharmac **18**: 299—311, 1968
49) Delaney JP, Michel HW, Bond J: Cimetidine and gastric blood flow. Surgery **84**: 190—193, 1978
50) Levine BA, Schwesinger WH, Sirinek KB et al: Cimetidine prevents reduction in gastric mucosal blood flow during shock. Surgery **84**: 113—119, 1978
51) Peter ET, Nicoloff DM, Leonard AS et al: Effect of vagal and sympathetic stimulation and ablation on gastric blood flow. JAMA **183**: 107—109, 1963
52) Matsumoto T, Wolferth CC, Hayes MF: Surgical management of diffuse hemorrhage from gastric mucosa. Am J Surg **121**: 129—133, 1971
53) Ritchie WP, Roth RR, Fischer RP: Studies on the pathogenesis of "stress ulcer": Effect of hemorrhage, transfusion, and vagotomy in the restrained rat. Surgery **71**: 445—451, 1972
54) Hunter GC, Goldstone J, Robin V et al: Effect of vagotomy upon intragastric redistribution of microvascular flow. J Surg Res **26**: 314—319, 1979
55) Crean GP, Gunn AA, Rumsey DE: The effects of vagotomy on the gastric mucosa of the rat. Scand J Gastroenterol **4**: 675—680, 1969
56) Ley R, Willems G, Vansteenkiste Y: Influence of vagotomy on parietal cell kinetics in the rat gastric mucosa. Gastroenterology **65**: 764—772, 1973