

胃粘膜防御因子からみた迷切術の影響

東北大学第1外科(指導:佐藤寿雄教授)

宮川 英喜 亀山 仁一 今野 喜郎
成井 英夫 神山 泰彦

EFFECT OF VAGOTOMY ON GASTRIC MUCOSAL DEFENSIVE FACTORS

Hidenobu MIYAKAWA, Jin-ichi KAMEYAMA, Yoshio KONNO

Hideo NARUI and Yasuhiko KAMIYAMA

Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

(Director: Prof. Toshio Sato)

迷切術の胃粘膜防御因子におよぼす影響について実験的、臨床的に検討した。実験的には迷切術を受けたラットに、術後2週間目で水浸拘束を行い、潰瘍係数、胃内 pH, potential difference (PD), H⁺ 逆拡散, nonparietal secretion を経時的に測定した。臨床的には十二指腸潰瘍にて選択的迷走神経切断兼幽門形成術を受けた7例に対し術前、術後、遠隔時の PD を測定し以下の成績を得た。(1) 水浸拘束では迷切術は攻撃因子の増加を抑制するが、防御因子の障害を助長し、潰瘍抑制効果は水浸拘束後経時的に不良となった。(2) 臨床例では PD は迷切術後に低下したが遠隔時で回復した。(3) 迷切術後の病態は攻撃-防御因子の両面から検討する必要があると思われた。

索引用語: 迷切術, 胃粘膜防御因子, potential difference, H⁺ back diffusion, nonparietal secretion

はじめに

迷走神経切断術(以下迷切術)は現在、十二指腸潰瘍に対する手術々式として広く施行されている。しかし、迷切術の胃粘膜防御機構におよぼす影響に関する報告は少ない。そこで、今回著者らは胃壁の potential difference (以下, PD), H⁺ back diffusion (以下, H⁺ BD) および nonparietal secretion (以下, Vnp) を用いて迷切術の胃粘膜防御因子におよぼす影響について実験的、臨床的に検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 実験的検討

体重約260gの雄性SD系ラット95匹をエーテル麻酔下で開腹し、1) 対照群(単開腹のみ)、2) 迷切群(両側幹迷切術)の2群を作成し、以下の項目について測定した。

(1) 胃内 pH および PD の測定

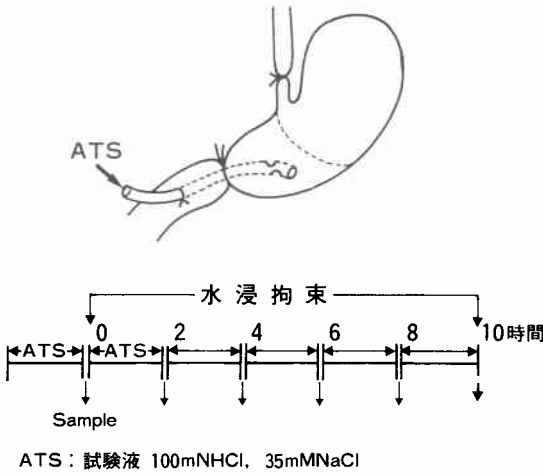
対照群および迷切群をいずれも術後2週目で18時間

の絶食(水分可)後にエーテル麻酔下で再開腹した。既報の方法¹⁾で pH 測定用微小ガラス電極と PD 測定用 Ag-AgCl 電極を胃内に挿入し、高木、岡部の方法による水浸拘束後、胃内 pH および PD を10時間連続記録した。

(2) H⁺BD および Vnp の測定

対照群および迷切群をいずれも術後2週目で再開腹し、十二指腸からポリエチレンチューブ(アトム株式会社, 8Fr, 外径2.75mm)を挿入した。図1に示すようにチューブを幽門を通して胃内に挿入し、幽門を結紮、噴門は両側幹迷走神経をさけて結紮した。覚醒後チューブより生理食塩水にて胃内を洗浄したのち100 mN HCl, 35mM NaCl を含む試験液(pH 1.0) 8ml を注入し、十分に混和して2ml を採液した。2時間後に胃内容を可及的に全量回収したのち、生理食塩水8ml にて洗浄し可及的に全量回収し、これらを検体とした。その後ラットを10時間水浸拘束し、図1のスケジュールのように2時間ごとに試験液の注入と回収および生理食塩水による洗浄をくりかえした。試験液注入直後と2時間後の回収時の検体において液量、H⁺濃度およ

図1 H⁺BD, Vnp 測定モデルおよびスケジュール



び Na⁺濃度を測定し、2時間の各イオンの流量(ionic net flux)を算出した。注入直後の液量は胃内残量、注入液量、検体液量より求め、回収時の液量は回収液量と胃内残量より求めた。なお試験液は残量測定のため非吸収性試薬としてフェノールレッド(純正化学株式会社)を50mg/Lの濃度で添加し、またマンニトールで生理食塩水と等浸透圧に調整した。H⁺濃度は pH stat (pH TITRATOR MODEL STOMA-1 東亜電波)にて、Na⁺濃度は炎光光度計 (FLAME-30C 日本分光メディカル)にて、フェノールレッド濃度は分光光度計 (Spectrophotometer Model 100-30 HITACHI, 波長560nm)を用いて測定した。H⁺BDはH⁺の胃内腔から粘膜内への移動を示し、負の値で表わした。またその絶対値はHollanderのtwo component theoryに基づくSkillmanら²⁾の計算式に準じ、H⁺ net flux, HCO₃⁻により中和されたH⁺ (H⁺ neutralized) および胃酸分泌により生じたH⁺ (H⁺ secreted) の3者により算出した。またVnpはNa⁺ net fluxより算出した。

(3) UIの測定

対照群および迷切群をいずれも術後2週目で0, 2, 4, 6, 8, 10時間の水浸拘束を行い、終了後屠殺し、胃を摘出して実体顕微鏡にて潰瘍長軸の長さ(mm)を測定し、その総和をUIとした。この場合、小数点第一位以下は四捨五入した。

2. 臨床的検討

表1に示すごとく、十二指腸潰瘍にて、選択的迷走神経切離兼幽門形成術(以下、選迷切)を受けた7例を対象とした。男女比は5:2、年齢は12~46歳(平均29.1歳)であった。また幽門形成術はJudd法3例、

表1 症例の概要

	年齢・性	術式	術後	遠隔
M.T.	24才 ♂	SV+Finney	18日	—
Y.H.	37 ♀	SV+Jaboulay	29	19ヵ月
Y.H.	41 ♂	SV+Jaboulay	57	19
M.G.	12 ♀	SV+Jaboulay	21	—
T.M.	21 ♂	SV+Judd	20	24
S.O.	46 ♂	SV+Judd	21	7
H.K.	23 ♂	SV+Judd	21	—
(平均)	(29.1才)		(26.7日)	(17.3ヵ月)

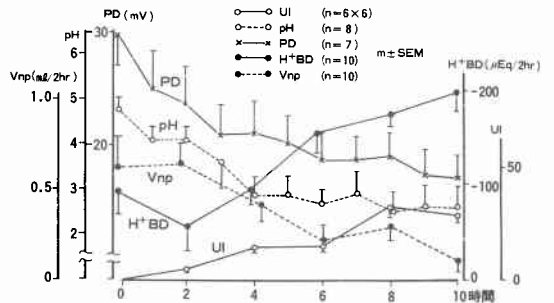
Jaboulay法3例、Finney法1例であった。術前、術後18~57日(平均26.7日、以下、術後と略す)および術後7ヵ月~2年(平均17.3ヵ月、以下、遠隔時と略す)で、空腹時のPDを測定した。なお、対照として胃病変のない胆のう結石症13例を対象とした。既報の方法³⁾にてPD測定用電極を胃チューブとともに胃内に挿入し、胃体部大弯のPDを測定した。また術後および遠隔時の症例はいずれも内視鏡検査にて潰瘍の再発は認められなかった。実測値は平均値(m)±標準誤差(SEM)で表わし、有意差検定はStudent's t-testを用い、p<0.05を有意差ありと判定した。

II. 成績

1. 実験的検討

1) 対照群の水浸拘束によるUI, 胃内pH, PD, H⁺BD, Vnpの経時的変動: 対照群において水浸拘束によるUI, 胃内pH, PD, H⁺BD, Vnpの変動をみると、図2に示すように、まずUIは経時的に増加し、水浸拘束後2, 4, 6, 8, 10時間でそれぞれ4.2±1.4, 14.0±1.9, 14.8±2.9, 32.0±4.7, 28.0±3.4であった。次に胃内pHは拘束前は4.8±0.3であったが、拘束後経時的に低下し、拘束4時間以後は有意な低値を示し、拘束10時間で2.6±0.5となった。PDは拘束前は-29.7±2.7mVであったが、拘束後PDの絶対値は経時的に低下し、拘束5時間以後は有意な低値を示し、拘

図2 対照群の水浸拘束による経時的変動



束10時間で $-16.9 \pm 2.2\text{mV}$ となった。一方、 H^+BD は拘束前で $-92.5 \pm 28.2\mu\text{Eq}/2\text{hr}$ であり、その絶対値は経時的に上昇する傾向がみられ、拘束8時間以後は有意な高値を示し、拘束10時間で $-201.7 \pm 23.5\mu\text{Eq}/2\text{hr}$ となった。また Vnp は拘束前の $0.63 \pm 0.19\text{ml}/2\text{hr}$ から経時的に減少し、拘束6時間以後有意な低値となり、拘束10時間で $0.12 \pm 0.07\text{ml}/2\text{hr}$ となった。

2) 迷切術のUI, 胃内pH, PD, H^+BD , Vnp におよぼす影響: 迷切群では図3に示すごとく、UIは対照群に比べ常に低値を示し、拘束後2, 4, 10時間で有意差を認め、拘束10時間では 13.0 ± 2.2 となった。また各時間での潰瘍抑制率 $\left(\frac{\text{対照群のUI} - \text{迷切群のUI}}{\text{対照群のUI}} \right)$ をみると、拘束2時間の90.5%から徐々に低下し、拘束10時間では53.6%であった。また潰瘍の10時間の総和による抑制率 $\left(\frac{\sum \text{対照群 UI} - \sum \text{迷切群 UI}}{\sum \text{対照群 UI}} \right)$ では

58.7%であった。次に、胃内pHは迷切群では図4に示すごとく拘束前の 6.5 ± 0.3 から拘束後4時間の 4.2 ± 0.8 まで有意に低下したが、その後上昇し、拘束10時間では 5.4 ± 0.8 となった。拘束前、拘束後1, 6, 8, 9, 10時間で対照群より有意の高値を示した。またPDは迷切群では拘束前は $-24.2 \pm 3.8\text{mV}$ であり、拘束後も対照群に比べ常に低値を示した。拘束後9, 10時間で有意な低値となり、拘束後10時間のPDは $-9.8 \pm 2.3\text{mV}$ となった。一方、迷切群の H^+BD は図5に示すごとく拘束前は $-95.2 \pm 29.2\mu\text{Eq}/2\text{hr}$ と対照群とほぼ同じ値であったが、拘束後2, 4時間では対照群比べやや高値を示し、その後対照群とほぼ同様に経時的に増加し、10時間では $-217.7 \pm 75.3\mu\text{Eq}/2\text{hr}$ となった。また迷切群の Vnp は拘束前の $0.82 \pm 0.06\text{ml}/2\text{hr}$ から拘束2時間で $0.33 \pm 0.08\text{ml}/2\text{hr}$ と対照群に比べ有意な低値となり、その後対照群とほぼ同様に経時的に低下した。

3) PDと H^+BD および Vnp の相関: 図6に示すように対照群および迷切群のPDと H^+BD 間の相関係数(r)は -0.677 であり、PDと Vnp 間の r は 0.769 と

図3 迷切術のUIにおよぼす影響

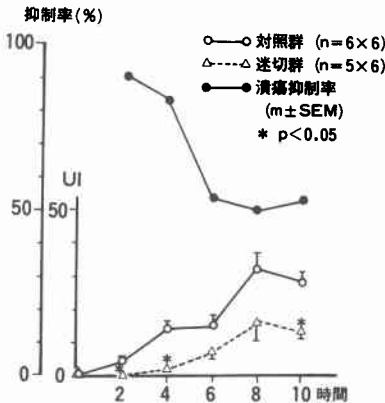


図4 迷切術の胃内pH, PDにおよぼす影響

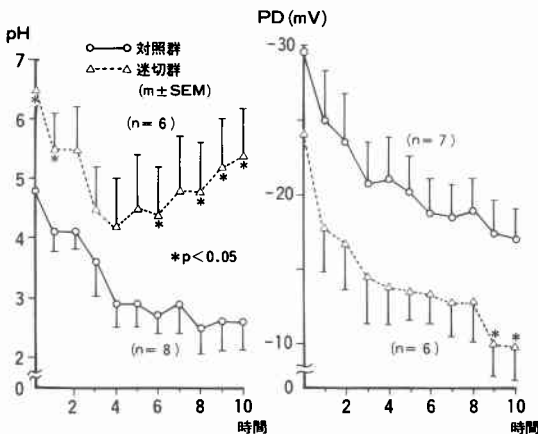


図5 迷切術の H^+BD , Vnp におよぼす影響

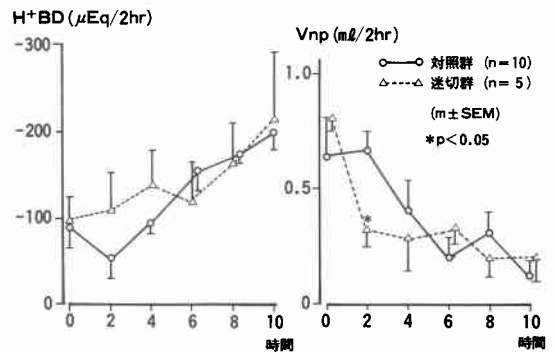


図6 PDと H^+BD および Vnp の相関

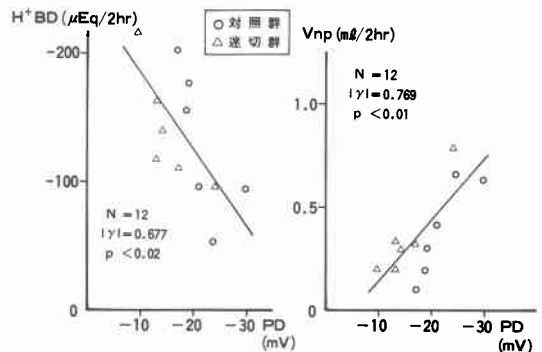
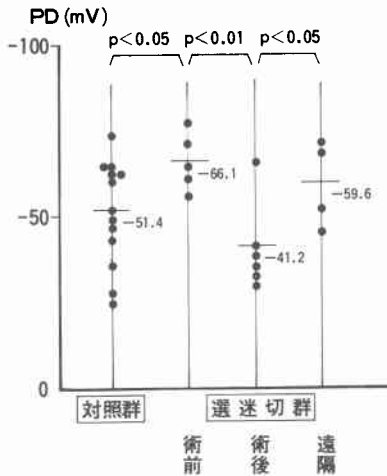


図7 選迷切前後のPDの変化



なりそれぞれ負と正の有意な相関を認めた。

2. 臨床的検討

選迷切前のPDは図7に示すように -66.1 ± 7.3 mVであり、対照群の -51.4 ± 4.0 mVに比し有意な高値を示した。また選迷切後約1カ月のPDは -41.2 ± 4.8 mVと術前に比べ有意に低下した。しかし、術後約1年半の遠隔時では -59.6 ± 5.6 mVとなり、術後に比べ有意に上昇し、術前値と有意差はなかった。

III. 考 察

迷切術は現在十二指腸潰瘍に対する手術術式として広く施行されている。迷切術が攻撃因子としての胃酸分泌におよぼす影響に関する研究報告は多いが、それに比べて粘液産生、血流など胃粘膜防御因子、特に胃粘膜関門におよぼす影響についての報告は少ない。著者らは迷切術が実験的には潰瘍発生の抑制効果が、また臨床的には術後再発の点で必ずしも十分でないのは、迷切術が明らかな減酸作用を有するにもかかわらず、一方では胃粘膜の防御機構に何らかの障害を与えているのではないかと考えた。そこで今回、著者らはとくに防御因子の面から迷切術の影響を実験的、臨床的に検討した。

まず、実験的には対照群では水浸拘束により経時的に胃酸分泌が増加し、防御因子の指標としたPDは低下した。今回、Davenport以来PDとともに胃粘膜関門の指標とされる H^+BD についても検討したところ、種々の実験モデルで諸家^{9)~11)}の報告するように水浸拘束とともに H^+ の逆拡散は経時的に増加し、胃粘膜関門の立場からみてPDの成績とよく相関した。また防

御因子の指標として粘液産生や HCO_3^- 分泌の役割も注目されており⁶⁾⁷⁾、今回 HCO_3^- が主成分とされる²⁾⁸⁾ nonparietal secretionについてみたところ、水浸拘束後経時的に減少し、ストレスにより徐々に HCO_3^- 分泌が低下するものと思われた。また H^+BD および V_{np} はPDとの間に有意な相関を認めた。つまり防御因子の指標としたこれらの成績をみると変動の過程に多少の差はあるものの、いずれの指標もストレスにより経時的に障害される胃粘膜の状態を防御因子の面からよく表現しているものと思われた。

次に、迷切術の影響についてみると、まず胃内pHは迷切群ではストレスの全経過を通じて4以上の高値を維持し、経時的に低下する対照群との間に有意な差を認めた。しかし、防御因子の指標としたPDでは迷切群は対照群に比べ、常に低値を示し、 H^+BD は高値を示す傾向を認めた。また迷切群の V_{np} は対照群に比べ低値となった。迷切術の防御因子に与える影響については、迷切術による胃粘膜血流の低下^{9)~12)}、エネルギー代謝の低下¹³⁾が報告されている。これらの報告および著者らの実験成績をみると、迷切術は胃粘膜防御因子に不利な影響を与えるものと考えざるをえない。そこで、迷切術の潰瘍抑制効果についてみると、松尾ら¹⁴⁾は迷切術は潰瘍の発生を予防するが、潰瘍の治癒に関してはむしろ遅延させると述べている。また、長町¹⁵⁾はイヌを用いたシンコフェンによる急性胃粘膜病変は迷切術により抑制されなかったと述べている。著者らの実験でも迷切術による潰瘍の抑制率は58.7%にすぎず、しかも、その抑制率の変動をみると水浸拘束後経時的に低下したことから、迷切術の潰瘍抑制効果は防御機構が経時的に減弱するにつれて不良となるものと思われた。またRitchieら¹⁶⁾は出血性ショックにより促進される拘束ストレス潰瘍は迷切術を加えても全く抑制されないと報告している。すなわち、迷切術では、強力な減酸効果のためにある程度潰瘍の発生を抑制できるが、たとえばRitchieら¹⁶⁾の拘束ストレスに出血性ショックが負荷された状態や、著者ら¹⁾の高度閉塞性黄疸をともなった水浸拘束ストレスのような著しく防御機構に破綻が生じている場合には、潰瘍の発生を十分には抑制できないものと思われた。

次に臨床例について検討してみると、十二指腸潰瘍症例においてPDが対照群より高値を示すことは大沢¹⁷⁾、著者ら⁹⁾が報告している。今回対象とした症例の術前値のPDも -66.1 mVと対照に比べ高値を示した。迷切術の防御因子におよぼす影響について臨床的

に検討した報告は少なく、とくにPDにおよぼす影響については、著者らが渉猟したかぎりでは報告がない。Baldiら¹⁸⁾は健康人にて胃体部のPDを測定し、アトロピン2mgを静注投与すると10分後からPDは有意に上昇したと報告している。また大沢¹⁷⁾はアトロピン1mg静注10分後のPDは投与前と不変であったと述べている。しかし、今回著者らの臨床成績によると、迷切術後約1ヶ月目のPDは術前に比し、有意に低下し、Baldiら¹⁸⁾、大沢¹⁷⁾の報告と異なる成績が得られた。この点についてみると、薬物によるアトロピンと手術による迷切術の違いが考えられる。したがって、まず手術による迷切術によりPDが低下した原因について胃酸分泌の面から検討してみる。胃酸分泌とPDの関係については諸家^{17)~19)}の間で定説はなく、著者ら³⁾は臨床例でガストリンにて胃酸分泌を刺激してもPDに有意な変化はなかった。また今回の実験でもPDと胃内pHの間には一定の関係を認めなかった。そこで、著者らはPDの変動は胃内pHおよび胃酸分泌には必ずしも依存しないものと考えており、迷切術によるPDの低下については、迷走神経の胃酸分泌刺激以外の因子もしくは手術操作による機械的影響などについて考察する必要があるものと考えている。なお、Feldmanら⁸⁾は臨床例においてベタネコールとアトロピンを用いてparietal secretionとnonparietal secretionにおよぼす影響について検討している。この中で、ベタネコールは胃酸分泌のみならずnonparietal secretionをも増加させ、またアトロピンはnonparietal secretionを減少させると述べ、迷走神経のHCO₃分泌に対する関与を示唆している。つまり、今回の著者らの実験でも迷切術のVnpは対照群に比べて低値を示したことから、迷切術によりHCO₃分泌も抑制される可能性が示唆され、PDに影響をおよぼした因子の一つと考えられる。

次に遠隔症例について検討する。迷切術の胃粘膜に対する長期間の影響については、まず壁細胞の形態についてRomeoら²⁰⁾は選迷切後6ヵ月まではミトコンドリアや腺管上皮の減少など明らかな形態学的変化を認めるが、2~3年の遠隔時では正常の形態に戻ると報告している。また渡部ら²¹⁾は選迷切後の空腹時および食事、インスリン負荷後の血清ガストリン値の変動について述べ、術後6ヵ月~1年でピークとなるが、その後6~8年の遠隔時まで漸減すると報告している。胃粘膜血流についても迷切術後の血流低下は術後3~4週まで続く⁹⁾¹⁰⁾が、30分¹¹⁾あるいは4~6週¹²⁾で

回復すると報告されている。しかし、胃酸分泌についてみると迷切術の減酸率は遠隔時で若干不良とするもの²¹⁾もあるがおおむね不変であるとする報告が多い²⁰⁾²²⁾。つまり迷切術による胃粘膜の機能的、形態学的変化は胃酸分泌を除くと一過性のものが多いと考えられ、今回著者らの迷切術後約1年半の遠隔時の検査においてもPDはおおむね術前値に回復した。

次に迷切術の再発についてみると、山岸ら²³⁾は幹迷切および選迷切兼幽門形成術を受けた359例において潰瘍の再発率は6.9%であったと報告している。また教室における幹迷切および選迷切兼幽門形成術を受けた85例の再発率は5.9%であった。再発の原因についてはいまだ不明であるが、今回の遠隔症例のPDは術後に比べ有意に上昇しており、潰瘍の再発は認められなかった。したがって、著者らはPDの術後の低下が何らかの因子により遠隔時でも回復しないことが再発の一因になっているのではないかと推定している。

以上の成績から著者らは迷切術後の長期経過観察には攻撃因子としての胃酸分泌のみならず、防御因子の面からも検討する必要があるものと考えている。

結 語

胃粘膜の防御因子からみた迷切術の影響について実験的、臨床的に検討し、以下の成績を得た。

- 1) 水浸拘束によるストレス潰瘍では、迷切術は攻撃因子を抑制するが、一方では防御因子の障害を助長し、潰瘍発生の抑制効果は水浸拘束後経時的に不良になった。
- 2) 臨床例ではPDは迷切術後に低下したが、術後約1年半で回復するものと思われた。
- 3) 迷切術は術後胃粘膜の防御機構に障害を与える可能性があり、術後の病態は攻撃-防御因子の両面から検討する必要があるものと思われた。

本稿の要旨は第22回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 宮川英喜, 亀山仁一, 佐々木巖ほか: 急性潰瘍に対する実験的研究—閉塞性黄疸と迷切の影響を含めて. 日外会誌 84: 113-118, 1983
- 2) 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: 564-584, 1970
- 3) 宮川英喜, 亀山仁一, 佐々木巖ほか: 胃粘膜防御因子からみた各種胃疾患の病態生理—特に手術および閉塞性黄疸の影響について. 日外会誌 85: 48-52, 1984

- 4) 大江慶治, 横矢 仁, 音田正樹ほか: 水素イオンの back diffusion と消化性潰瘍. 第1報 実験潰瘍における水素イオンの back diffusion と胃粘膜ペプシノーゲンの変動について. 内科宝 25 : 289—300, 1978
- 5) Ritchie WP, Cherry KJ: Influence of hydrogen ion concentration on bile acid induced acute gastric mucosal ulcerogenesis. *Ann Surg* 189 : 637—642, 1979
- 6) Kivilaakso E, Barzilai A, Schiessel R et al: Experimental ulceration of rabbit antral mucosa. *Gastroenterology* 80 : 77—83, 1981
- 7) Williams SE, Turnberg LA: Retardation of acid diffusion by pig gastric mucus: A potential role in mucosal protection. *Gastroenterology* 79 : 299—304, 1980
- 8) Feldman M, Schiller L: Effect of Bethanechol (Urecholine) on gastric acid and nonparietal secretion in normal subjects and duodenal ulcer patients. Comparison with Atropine, Pentagastrin and Histamine. *Gastroenterology* 83 : 262—266, 1982
- 9) 上田光久: 熱傷ストレス下における胃微小循環動態についての実験的研究. 日外会誌 83 : 746—759, 1982
- 10) Nylander G, Olerud S: The vascular pattern of the gastric mucosa of the rat following vagotomy. *Surg Gynecol Obstet* 112 : 475—480, 1961
- 11) Olsen WR, Foley WJ, Simon MA: Vagotomy, gastric blood flow, and hemorrhage from gastritis. *Am J Surg* 119 : 183—190, 1970
- 12) Delaney JP: Chronic alterations in gastrointestinal blood flow induced by vagotomy. *Surgery* 62 : 155—158, 1967
- 13) 中根恭司: 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. 日消外会誌 16 : 847—857, 1983
- 14) 松尾 裕, 関 敦子, 安孫子惇ほか: 消化性潰瘍の発生, 治癒機転と自律神経系. 診療 20 : 172—177, 1967
- 15) Nagamachi Y: New method of obtaining cincophen ulcer in dogs. *Am J Dig Dis* 22 : 761—768, 1977
- 16) Ritchie WP, Roth RP, Fischer RP: Studies on the pathogenesis of "stress ulcer": Effect of hemorrhage, transfusion, and vagotomy in the restrained rat. *Surgery* 71 : 445—451, 1972
- 17) 大況 勉: 内視鏡下測定による諸種条件下の胃粘膜 potential difference (PD) 変化とその臨床的意義. 日医大誌 47 : 515—526, 1980
- 18) Baldi F, Salera M, Ferrarini F et al: Effect of various stimulants and inhibitors of gastric acid secretion on mucosal potential difference in man. *Scand J Gastroenterol* 15 : 171—176, 1980
- 19) Tarnawski A, McGuigan JE, Ivey KJ: Effect of human gastrin infusion on gastric potential difference in man. *Dig Dis Sci* 25 : 865—868, 1980
- 20) Romeo G, Sanfilippo G, Basile F et al: Ultrastructural study of parietal cells before and after parietal cell vagotomy in patients with duodenal ulcer. *Surg Gynecol Obstet* 153 : 61—64, 1981
- 21) 渡部洋三, 近藤慶一郎, 金沢 寛ほか: 選択的迷走神経切離術兼幽門形成術後長期経過例の胃内外分泌機能と胃内視鏡所見. 日消外会誌 15 : 608—616, 1982
- 22) 亀山仁一, 関根 毅, 佐々木巖ほか: 胃液ペプシン分泌からみた迷切術の判定基準に関する検討. 外科 40 : 775—778, 1978
- 23) 山岸三木雄, 笠岡千孝, 山岸健男: 十二指腸潰瘍手術後の再発と胃酸分泌—迷切研究会加入35施設に対してなされたアンケート調査の結果から一. 日消外会誌 16 : 1433—1443, 1983