

ストレス潰瘍発生機序に関する実験的研究
—とくにクモ膜下出血関連ストレス潰瘍と自律神経・
胃機能相関について—

岐阜大学第2外科

伊藤 善朗 大橋 広文 土屋 十次 日野 輝夫
野々村 修 林 幸貴 操 尚 梶間 敏彦
吉田 明彦 国枝 篤郎 坂田 一記

EXPERIMENTAL STUDIES ON PATHOGENESIS OF
GASTRIC STRESS ULCERATION
—WITH SPECIAL REFERENCE TO SUBARACHNOID HEMORRHAGE-
RELATED STRESS ULCERATION AND SEVERAL AUTONOMIC
NERVE-STOMACH RELATIONSHIPS—

Yoshiaki ITO, Hirofumi OHASHI, Juji TUCHIYA, Teruo HINO,
Osamu NONOMURA, Koki HAYASHI, Shou MISAO,
Toshihiko KAZIMA, Akihiko YOSHIDA, Tokuro KUNIEDA
and Kazuki SAKATA

2nd Department of Surgery Gifu University School of Medicine

ラットをクモ膜下出血(SAH)の有無, 交感・迷走神経遮断の有無, 水浸ストレス負荷の有無, 薬剤投与の有無の4条件の組み合わせによる18の異なる状態に3時間拘束して, 胃潰瘍形成程度, 胃液所見, 胃粘膜累積血流量, 胃排出率をパラメーターとして測定した。その結果, 水浸ストレス負荷群は非負荷群と比較して胃液量は正常ラット群で56%, SAHラット群で70%の減少を示した。累積血流量でもおのおの45%, 72%の減少を示し, 両パラメーター間に密接な関係が示唆された。さらに両パラメーターと神経遮断の有無, クモ膜下出血の有無との間にも一定の法則性がうかがわれたので神経機能程度を直接示すパラメーターとして水分の胃血管透過性が推定された。

索引用語: 神経原性ストレス潰瘍, 胃粘膜血流量, 胃分泌能, 胃排出能, 胃自律神経遮断

はじめに

クモ膜下出血(subarachnoid hemorrhage略してSAH)後, とくにそれら患者の術後にストレス潰瘍が往々合併することが知られており^{1)~4)}, それは患者の予後を悪化させる要因となる。その発生機構と防止法の解明を目的として, さきに教室の土屋⁵⁾は実験的SAHに軽度拘束水浸を合併する実験ラットモデルを考案し, 検討結果を報告した。本研究において著者ら

は同じモデルを用いてこの場合のストレス潰瘍発生の機序ならびに若干の防止法の奏効機序についてさらに解明を進めるべく, 胃潰瘍の程度・胃分泌能・胃粘膜血流量・胃排出能について検討を加えるとともに, 併せてこれらのパラメーターを相互に対比検討することにより, 胃機能と自律神経との関係を中心とした胃の生理学的側面への示唆を得ようと試みた。

実験動物および方法

1) 実験動物

体重200~230gのWistar系雌性ラット284匹を用いた。

2) クモ膜下出血 (SAH) ラット作製法

土屋の報告に従いエーテル麻酔下に被験ラットの項部に皮切を加え、その大槽内に同腹ラット動脈血0.2 ml を注入し閉創した。このラットを2日間、通常飼料にて飼育後、24時間絶食（水分許可）させて実験に供した。

3) 交感神経切除法および迷走神経幹切断法

絶食開始より12時間後、エーテル麻酔下に開腹し、上腹部交感神経切除術はMoraesら⁶⁾の報告に従って行い、また、迷走神経切断術は食道下端で2本の迷走神経幹を5mmの幅で切除し、閉腹した。閉腹12時間後より実験を開始した。

4) 薬剤投与方法

ストレス潰瘍発生防止の試みとして pentobarbital (Pitman Moore 社製) 37.5mg/kg i.p., cimetidine (Smith-Kline 及び藤沢薬品製) 15mg/kg i.p., atropine sulfate (保栄薬品製) 50 μ g/kg s.c. をストレス負荷30分前に SAH ラットに投与した。

5) ストレス負荷法

ラットを24時間絶食後、Bollman cage を参考に作製した自作のケージに軽いエーテル麻酔下に拘束を行った。覚醒した時点をストレス負荷開始時とした。その後、常温下で拘束を続ける（単純拘束）か、あるいは20 $^{\circ}$ C 緩速循環流水中に胸骨中央部まで水浸（拘束水浸）し、3時間のストレス負荷を行った。

6) 潰瘍発生実験法

ラットに3時間のストレスを負荷後、Robertら⁷⁾の報告に従い、Prussian blue 生体染色法により粘膜壊死部を明確にし、その長径の総和をもって相対潰瘍長として表わした。

7) 胃液採取実験法

実験開始12時間前に外科的操作にてポリエチレンチューブ（内径4mm）を経十二指腸的に胃内に挿入留置し、十二指腸を結紮閉鎖した。実験開始時に内套となるポリエチレンチューブ（外径1.6mm）を水流ポンプに接続し、このチューブを胃内に留置したチューブ内に挿入し、二重管方式⁸⁾でストレス負荷前胃液の採取を行った。麻酔覚醒直後より内套が外套の先端を越えないように留置して、持続吸引を行いつつストレス負荷実験を行った。このストレス負荷中に得られた胃液は2,500回転、10分間の遠心分離を行い、その上清の液量、pH、酸度、酸分泌量を測定した。pH 測定には日立一堀場 pH メーター F-5 型およびフラット型複合電極 (#6210-05T) を用いた。酸度測定は被験胃液1ml

をとり、1/50規定 NaOH 溶液で滴定し、pH 7まで中和するに要した NaOH 量に20を乗ずることにより酸度 (mEq/l) を求めた。

8) 血流量測定実験法

水素ガスクリアランス法により実験を行った。測定器械はユニークメディカル社製 PHG201を使用し、関電極として UHE 201, 不関電極として UHE 001を使用した。関電極は絶食開始24時間後エーテル麻酔下に開腹されたラットの壁細胞領域といわれている胃体部前壁大彎側寄りの血管の少ない部の粘膜内に刺入固定した。不関電極は前胸部皮下に装着した。この後ケージに拘束し垂直に立て、覚醒直後でストレス負荷開始時、覚醒後1, 2, 3時間の4時点で血流量の測定を行った。この4時点の値を用いて、おのおの隣接する時点の平均値を求め、これに時間（分）を乗じたものの総和を累積血流量として求めた。

$$\begin{aligned} \text{累積血流量} = & \frac{\text{覚醒直後値} + 1\text{時間後値}}{2} \times 60 \\ & + \frac{1\text{時間後値} + 2\text{時間後値}}{2} \times 60 \\ & + \frac{2\text{時間後値} + 3\text{時間後値}}{2} \times 60 \end{aligned}$$

また、迷切ラットにおいては電極設置時、他のラットと比較して胃内容貯留により極度に胃壁が伸展されている状態が認められたので、前胃部に小切開を加えて胃内容を除去し、切開部を縫合後電極設置を行った。

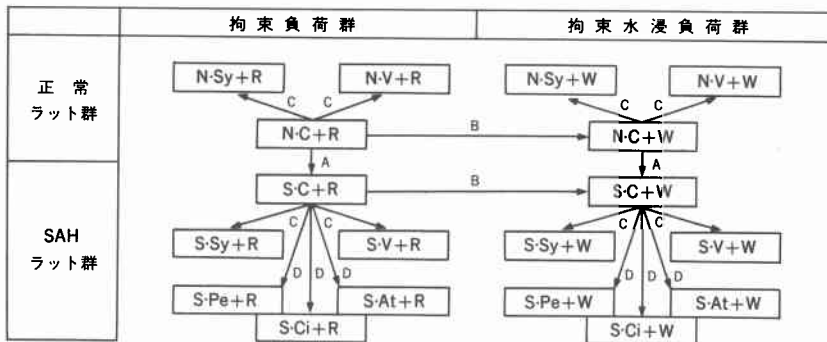
9) 排出率測定実験法⁹⁾

エーテル麻酔下に直径2mmのガラス製ビーズ球（東宝ガラスビーズ社製 No. 49）50個をスチールワイヤーに通し、経ロゾンデを用いて胃内に散布した。この後ケージに拘束し麻酔覚醒時点より3時間のストレス負荷実験を行った。実験終了直後ラットを高濃度エーテルにて屠殺して胃を切開し、残留するビーズ球数と腸管内に存在するビーズ球数を算定し、腸内ビーズ球数の2倍を排出率（%）として表示した。胃内および腸内のビーズ球の合計が50個にならないものは実験例より除外した。

10) 実験群の構成

ラットの実験群を、まずクモ膜下出血の有無により非クモ膜下出血群 N (normal), とクモ膜下出血群 S (subarachnoid hemorrhage: SAH), とに大別し、それぞれをさらに20 $^{\circ}$ C 拘束水浸負荷の有無により、拘束のみの群 + R (restraint) と拘束水浸群 + W (water immersion) とに分けた。これら4群の中でさらに神経

図1 実験群の構成



対照亜群から各派生亜群への関係を矢印で示す。Aはクモ膜下出血の有無、Bは水浸ストレスの有無、Cは自律神経遮断の有無、Dは薬剤投与の有無による各亜群間の相互関係を示す。

遮断の有無により非神経遮断群 C (control), 交感神経切除群 Sy (sympsectomy) および迷走神経切断群 V (vagotomy) の3亜群を設けた。さらに SAH 実験群では薬剤投与群として Pe (pentobarbital 投与), Ci (cimetidine 投与), At (atropine 投与) の3亜群を設け、略号を用いて各実験群を表現した。このようにして形成された18亜群の相互間で相対潰瘍長、胃液酸度、胃液量、酸分泌量、累積血流量、胃排出率の測定結果を比較検討し、各要因の関与を分析しようとした。そしてある要因、例えば交感神経遮断状態の共通する4実験亜群における観察結果を他群と対比解析することにより、胃機能ならびにストレス潰瘍形成に対する自律神経の関与について何らかの普遍的法則性が求められないかと考えた(図1)。

1) 実験成績の判定

実験結果はすべて平均値(M)±標準誤差(S.E.)で表示し、括弧内に実験例数を記載し、有意差の検定は Student's t test により行い、諸種パラメーター間の相互関係の検討には便宜上平均値を用いた。

成績

1) 潰瘍発生実験

N・C+R, S・C+R 群に潰瘍発生は認められなかったが、N・C+W, S・C+W 群、とくに後者には著明な潰瘍(UI-1)発生が認められ、SAH および水浸ストレスは潰瘍発生促進因子であることが示された。S・Sy+W, S・V+W 群では S・C+W 群に比較して潰瘍長の著しい減少が認められ、SAH および水浸ストレスの効果は迷走、交感両神経系を介して胃に伝達されるといえる。また pentobarbital, cimetidine, atropine の3種の薬剤とも潰瘍発生抑制効果が認められた(表

表1 各実験群における相対潰瘍長

実験群	M±SE (mm) (N)	A	B	C	D
① N・C+R	0 (7)	○	○	○	
② S・C+R	0 (5)	—	●	○	
③ N・C+W	4.6±1.0 (7)	●	△		
④ S・C+W	20.1±2.1 (7)	▲	▲	○	○
⑤ S・Sy+W	5.8±2.0 (5)			▽	
⑥ S・V+W	0 (4)			▽	
⑦ S・Pe+W	4.8±1.5 (5)				▽
⑧ S・Ci+W	8.4±1.2 (5)				▽
⑨ S・At+W	5.3±1.2 (4)				▽

Aはクモ膜下出血(+), Bは水浸ストレス(+), Cは自律神経遮断(+), Dは薬剤投与(+の場合とそれぞれ)で他の条件は同一の場合(○, ●, △, ▽)とを比較した時の増・減をそれぞれ▲▲▲▲, ○●●●, 不変を—で示す。N・C+Rなどの略号については本文参照。これらは以下の表でも同様。

①-③, ②-④, ③-④, ④-⑤, ④-⑥, ④-⑦, ④-⑧間に P<0.001で, ④-⑨間はP<0.01で有意差あり。

1).

2) 胃液採取実験

a) 胃液酸度

N・C+R, S・C+R 群に対しそれぞれに対応する Sy, V 群ではいずれも胃液酸度の減少を示した。N・C+W, S・C+W 群に対し、それぞれに対応する V 群ではいずれも減少を示したが、Sy 群ではいずれも増加を示し、+R 群と+W 群とでは自律神経遮断による共通の変化は認められなかった。薬剤投与群についてみると Pe 群では+R, +W のいずれの場合も C 群より増加を示し、At 群では+R, +W のいずれの場合も C 群より減少を示したが、Ci 群では+R の場合は減少、+W の場合は増加と、変化は一定しなかった(表2)。

b) 胃液量

N・C+R, S・C+R 群に対しそれぞれに対応する Sy 群ではいずれも胃液量の増加を示し、V 群ではいずれ

表2 各実験群における胃液酸度

実験群	M±SE (mEq/l) (N)	A	B	C	D
① N·C+R	88.7±8.5 (5)	○	○	○	
② S·C+R	131.2±13.5 (4)	↑	●	●	○
③ N·Sy+R	82.9±11.5 (4)			↓	
④ S·Sy+R	90.6±9.0 (4)			↓	
⑤ N·V+R	61.4±13.0 (5)			↓	
⑥ S·V+R	67.9±12.7 (5)			↓	
⑦ N·C+W	83.6±7.5 (5)	●	↓	◎	
⑧ S·C+W	91.3±11.8 (5)	↑	↓	◎	●
⑨ N·Sy+W	118.9±10.6 (4)			↑	
⑩ S·Sy+W	96.7±13.3 (5)			↑	
⑪ N·V+W	31.8±14.9 (5)			↓	
⑫ S·V+W	77.1±14.0 (5)			↓	
⑬ S·Pe+R	153.9±10.5 (5)				↑
⑭ S·Ci+R	80.1±8.4 (5)				↓
⑮ S·At+R	94.3±7.7 (5)				↓
⑯ S·Pe+W	129.0±16.5 (4)				↑
⑰ S·Ci+W	102.7±3.5 (5)				↑
⑱ S·At+W	90.1±13.0 (4)				↓

②-⑥, ⑦-⑩, ②-⑬間にP<0.02, ①-②, ②-④, ②-⑯, ⑦-⑨間にP<0.05で有意差あり。

も減少を示した。N·C+W, S·C+W 群に対する Sy, V 群での胃液量の変化も同様で, +R 群と+W 群とを通じて自律神経遮断の胃液量への効果に関しては一定の法則性が示された。また水浸ストレスの効果の面でも一定の法則性が得られた。このように胃液量は自律神経機能を比較的良好に反映するパラメーターでないかと思われた。一方 SAH の効果についてみると N·C+R 群に対して S·C+R 群では胃液量増加を示すものの, N·C+W 群に対して S·C+W 群では減少を示し一定しなかった。薬剤投与群についてみると, Pe, At 群は C 群に対し減少値を示したが Ci 群は +R 時には減少, +W 時には増加を示し, 一定の法則性は示さなかった (表 3)。

c) 酸分泌量

N·C+R, S·C+R 群に対しそれぞれに対応する V 群ではいずれも酸分泌量の減少を示すが, Sy 群では N·Sy+R 群で増加, S·Sy+R 群で減少を示し一定の法則性は示さなかった。N·C+W, S·C+W 群に対しそれぞれに対応する Sy 群では酸分泌量はいずれも増加し, V 群ではいずれも減少を示した。薬剤投与群では Pe 群では増加, At 群では減少を示したが, Ci 群では一定の法則性を示さなかった (表 4)。

3) 累積血流量測定実験

N·C+R, S·C+R 群に対しそれぞれに対応する Sy 群ではいずれも累積血流量の増加を示すが, V 群では N·V+R 群で増加, S·V+R 群で減少と一定の法則性を示さなかった。同様に N·C+W, S·C+W 群に

表3 各実験群における胃液量

実験群	M±SE (ml) (N)	A	B	C	D
① N·C+R	1.75±0.08 (5)	○	○	○	
② S·C+R	2.34±0.54 (4)	↑	●	●	○
③ N·Sy+R	2.60±0.47 (4)			↑	
④ S·Sy+R	3.13±0.38 (4)			↑	
⑤ N·V+R	0.90±0.12 (5)			↓	
⑥ S·V+R	0.61±0.12 (5)			↓	
⑦ N·C+W	0.77±0.27 (5)	●	↓	◎	
⑧ S·C+W	0.70±0.15 (5)	↓	↓	◎	●
⑨ N·Sy+W	1.05±0.12 (4)			↑	
⑩ S·Sy+W	1.77±0.21 (5)			↑	
⑪ N·V+W	0.57±0.11 (5)			↓	
⑫ S·V+W	0.46±0.12 (5)			↓	
⑬ S·Pe+R	2.26±0.39 (5)				↓
⑭ S·Ci+R	1.84±0.28 (5)				↓
⑮ S·At+R	1.21±0.30 (5)				↓
⑯ S·Pe+W	0.69±0.27 (4)				↓
⑰ S·Ci+W	0.71±0.16 (5)				↑
⑱ S·At+W	0.41±0.05 (4)				↓

①-⑤間にP<0.001で, ①-⑦, ②-⑥, ⑧-⑱間にP<0.01で, ②-⑧間にP<0.02で有意差あり。

表4 各実験群における酸分泌量

実験群	M±SE (μEq) (N)	A	B	C	D
① N·C+R	154.5±13.6 (5)	○	○	○	
② S·C+R	317.2±86.5 (4)	↑	●	●	○
③ N·Sy+R	230.5±67.7 (4)			↑	
④ S·Sy+R	283.0±45.8 (4)			↓	
⑤ N·V+R	55.7±13.2 (5)			↓	
⑥ S·V+R	36.8±7.0 (5)			↓	
⑦ N·C+W	68.6±29.4 (5)	●	↓	◎	
⑧ S·C+W	62.8±14.9 (5)	↓	↓	◎	●
⑨ N·Sy+W	122.4±11.7 (4)			↑	
⑩ S·Sy+W	167.3±23.9 (5)			↑	
⑪ N·V+W	19.0±7.9 (5)			↓	
⑫ S·V+W	34.0±7.5 (5)			↓	
⑬ S·Pe+R	345.3±60.1 (5)				↑
⑭ S·Ci+R	151.8±29.2 (5)				↓
⑮ S·At+R	111.9±25.5 (5)				↓
⑯ S·Pe+W	81.8±32.5 (4)				↑
⑰ S·Ci+W	73.4±17.7 (5)				↑
⑱ S·At+W	38.1±10.1 (4)				↓

①-⑤間にP<0.001で, ②-⑥, ⑧-⑱間にP<0.01で, ②-⑧間にP<0.02で, ①-⑦, ②-⑱間にP<0.05で有意差あり。

対しそれぞれに対応する Sy 群では N·Sy+W 群で減少, S·Sy+W 群で増加し, V 群では N·V+W で減少, S·V+W 群で増加を示し, 法則性はまったく認められなかった。薬剤投与群では Pe 群では増加し防御因子増強が示唆されるが Ci, At 群では変化に法則性はみられなかった (表 5)。

4) 排出率測定実験

N·C+W, S·C+W 群に対しそれぞれに対応する V 群ではいずれも排出率が減少あるいは不変であつ

酸分泌量, 累積血流量, 排出率の各実験群における測定結果をそれぞれ1つのパラメーターとみなし, 各パラメーター間の相互関係を検討することにより胃機能と自律神経機能との間に存在しうる法則性を見出しえないかと考え, 以下の検討を行った。

a) 胃分泌能と累積血流量

拘束水浸負荷によって, 単純拘束時に比較して胃液量はN・C群では56%, S・C群では70%の減少を示し, 累積血流量についても同様にN・C群で45%, S・C群で72%と減少していることから胃液量と累積血流量の間に密接な関連性が推定された。そこで横軸に累積血流量, 縦軸に酸度, 酸分泌量, あるいは胃液量を取り, 各実験群ごとの平均値をグラフ上で1点に示した。そして単純拘束時の値を示す点から他の条件が同一であって拘束水浸時の値を示す点に向かう矢印(ベクトル)を引くことにより拘束時より水浸時への変化を表示することとした。このグラフを観察すると, 酸度と累積血流量のグラフ上(図2 a)では自律神経遮断の有無, SAHの有無, 水浸ストレスの有無との関係においてまったく法則性はみられなかった。酸分泌量と累積血流量のグラフ上(図2 b)では水浸の有無との関係においてほぼすべての群で水浸負荷により酸分泌量の減

少を示したが, 自律神経遮断の有無, SAHの有無との関係では胃液量と累積血流量との相互関係に類似した所見がみられたものの, それほど明確なものではなかった。一方胃液量と累積血流量のグラフ上(図2 c)では自律神経遮断の有無, SAHの有無, 水浸ストレスの有無とのすべての関係において数学的といえるほどの明確な法則性が認められた。薬剤投与群(図2 d)関しても一定の法則性がうかがわれた。

b) 胃排出率と胃分泌能・累積血流量

胃機能の一つである胃排出率と他の胃機能である胃液分泌, 胃粘膜血流量との間の相互関係を, これら3実験を共通に施行した実験群, すなわちN・C+R, N・C+W, S・C+R, S・C+W, S・Sy+W, S・V+W群について検討した(図3)。縦軸に各群の排出率の平均値を取り, 横軸に各群の酸分泌量, 胃液量, 酸度あるいは累積血流量の平均値を取り, グラフ上で各実験群の測定値を1点で示した。このグラフ上で正常(非SAH)群とSAH群に分けて回帰直線, 相関係数を求めたところ, 相関係数が両群とも0.9以上を示したグラフは排出率と酸度の関係(図3 c)であり, 回帰直線の傾きは正常群1.39, SAH群1.44と非常に近似した値を示した。一方自律神経遮断の有無, 水浸ストレスの

図3 胃排出率と胃分泌能, 累積血流量との相互関係

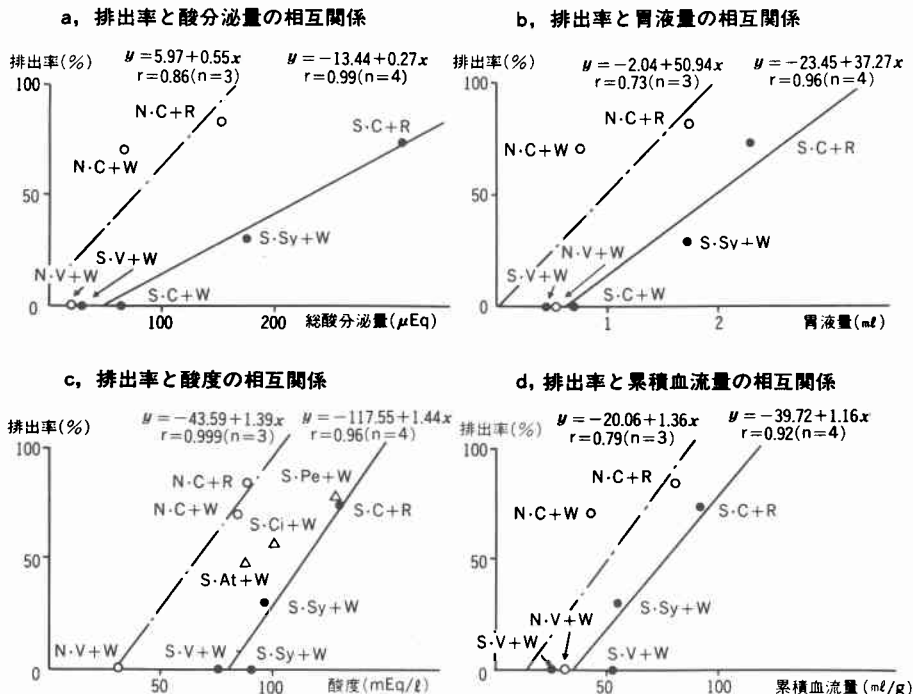
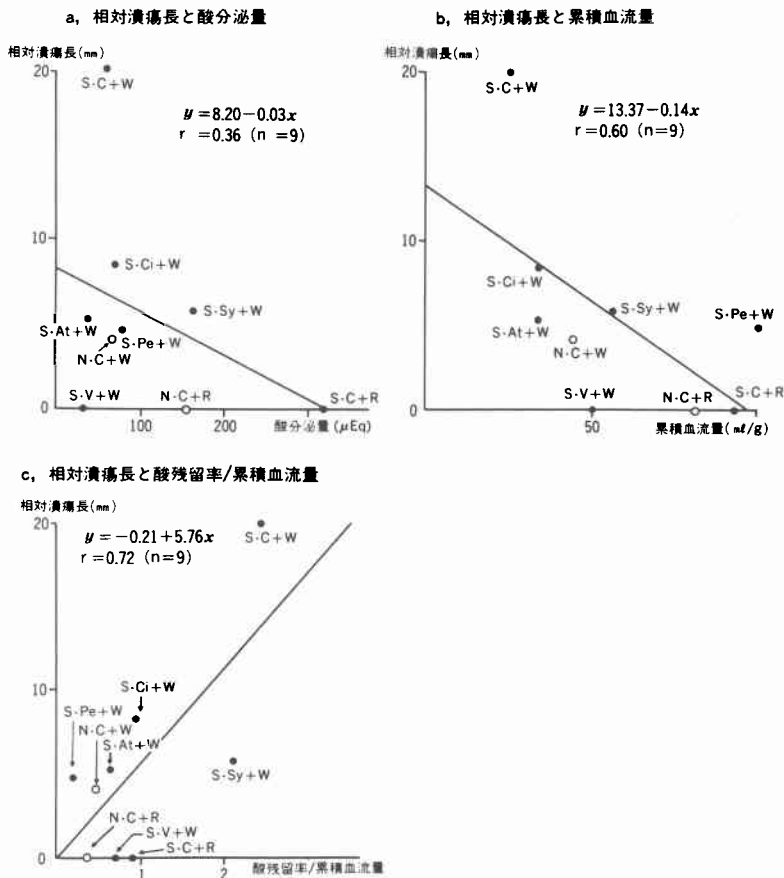


図4 相対潰瘍長と胃分泌能・胃累積血流量との相互関係



有無別に検討しても一定の法則性は得られなかった。また薬剤投与群における排出率と酸度の関係は図3cのような所見を示した。

c) 相対潰瘍長と酸分泌量・累積血流量・胃残留率

潰瘍発生・胃液採取・血流測定・排出率測定実験のすべてを共通に行った実験群、すなわちN・C+R, N・C+W, S・C+R, S・C+W, S・Sy+W, S・V+W, S・Pe+W, S・Ci+W, S・At+Wの9群に関して、縦軸に相対潰瘍長、横軸に酸分泌量、累積血流量あるいは〔胃残留率(すなわち100-排出率)×酸分泌量/累積血流量〕の値をとりグラフ上で各群の測定平均値を1点に表わし、回帰直線、相関係数を求めてみた。相対潰瘍長と酸分泌量の相関性(図4a)は低く、相対潰瘍長と累積血流量の相関性(図4b)は比較的高く、相対潰瘍長と〔残留率×酸分泌量/累積血流量〕の関係はさらに高い相関性(図4c)を示した。

考 察

クモ膜下出血(SAH)の患者に対する開頭術後に神経原性ストレス潰瘍よりの出血を往々合併しうることに関連して、この発来機構の解明と防止法の探索を目的として、さきに教室の土屋は実験的SAHラットに臨床例における手術侵襲に見合う軽度拘束水浸ストレスを負荷することにより著明な腺胃部潰瘍(UI-1)を発生させることに成功し、このモデルを用いて潰瘍発来機構および防止法について検討した結果を報告している。

本研究において著者らはこのモデルにおける潰瘍発来機序および防止法についてさらに解明を進めるべく、潰瘍形成・胃分泌・胃粘膜血流・胃排出能などの測定およびこれらに対する自律神経遮断・薬剤投与の影響を検討した。さらにこれらの検討にあたって作成された18の実験群における観察結果の分析から、胃機能と自律神経との間に存在するであろう生理学的機序

の中でなんらかの新側面を見出せないものかと考えた。

まず本研究で用いた実験方法について論じておきたい。拘束用のケージとしては本邦では一般に Takagi らの⁹⁾ケージが多く使用されており、土屋⁹⁾もこの型のケージを使用しているが、血流量測定実験や胃液採取実験には、本研究で用いたような Bollman 型のケージが操作が容易で便利である。しかもこのケージによる潰瘍発生実験の成績は土屋⁹⁾の報告した成績と著差を認めていない。

ラットにおける胃液採取の方法としては従来より幽門部を結紮し貯留した胃液を定時的に採取する胃囊法が多く用いられているが、著者らは持続吸引法と胃囊法の比較を行い、pH、酸度には差を認めないが、液量、酸量には有意差を認め⁸⁾、これは胃の伸展刺激が胃液分泌あるいは酸分泌を増加させるとの報告¹⁰⁾¹¹⁾と軌を一にするものであり、この要因の影響を避けるため本研究では持続吸引法を採用した。

胃排出率は攻撃因子としての胃酸の作用時間に関与しているので軽視できない。胃排出率測定法として液体を胃内に注入するような方法は酸度に影響をあたえ、ひいては排出機能に影響を及ぼす点で適当ではなく、また isotope を用いる方法は簡便ではない。本研究では、胃内注入物の体積が比較的少なく、胃液と混じりあわず、しかも実験操作が簡便なビーズ球法を用い、胃酸の胃内滞留度を推定することとした。

一般にストレス潰瘍の発生機序としては、①視床下部→延髄→迷走神経→胃液分泌亢進による攻撃因子増強、②視床下部後部→脊髄→交感神経→粘膜虚血による防御因子減弱、③視床下部→下垂体前葉→副腎皮質→胃液分泌亢進と粘液分泌抑制による攻撃因子増強と防御因子減弱、を経て潰瘍形成に至ると考えられている^{12)~15)}。本研究の SAH ラットの潰瘍発生は両側副腎摘出によって軽減させず、かえって悪化傾向を示す⁹⁾ので、この③の経路は考慮の外におくこととする。SAH ラットでは前述のごとく、拘束水浸ストレスの負荷により正常ラットに比較して格段に著明な潰瘍形成がみられたのであるが、これは迷切・交感神経切除の双方（特に前者）によって阻止されたこと、そして攻撃因子としての胃分泌の観察所見、防御因子としての胃粘膜血流の観察所見から、上述の①、②の経路の関与が明らかである。なお胃排出率について一言すると、交感神経刺激は幽門部の攣縮と胃壁の弛緩をきたすとされている¹⁶⁾ので、SAH ラットの拘束水浸中は強

い交感神経興奮が排出率を低下させ、攻撃因子の作用時間延長にあずかっていることも潰瘍形成を促進させたと思われる。残留率については後述する。さらに中枢水準、末梢自律神経水準、胃水準に作用してこれら経路に阻止的影響を与えるであろう pentobarbital, atropine, cimetidine 投与の潰瘍軽減効果が、土屋の報告⁹⁾と軌を一にして前述のごとく確認され、さらにこれら薬剤の胃分泌、胃粘膜血流に対する効果からも裏付けられたことは上述①、②の経路の関与をさらに支持している。

SAH ラットにおける所見を正常ラットにおける所見と対比すると、前者では①、②の経路とも後者よりも反応が過敏に起こっていることが明らかである。そしてこれら経路の発動順序としては、強いストレスのかかっていない単純拘束時の胃酸分泌が正常より亢進している点からみて、①が先行し、②がこれに続き、これら双方が overlap している時期があるのでないかと思われる。これらの時期に続いてさらに Leonard らの¹⁷⁾の説くような①の時期が再現するのかどうかは不明である。臨床症例においても SAH ラットモデルと同様の現象が起こっている可能性が推定され、その場合上述のような薬剤投与の潰瘍発生防止への有用性が本研究結果から示唆された。

次に本研究で検討の対象とした18の実験ラット群における観察結果から、各パラメーターの相関と胃機能における新しい生理学的側面について考察したい。

まず胃液量、累積血流量と自律神経の関係について考えてみたい。Jacobson らの¹⁸⁾はイヌで胃血流量をポンプを使用して一定の値に保ちつつ胃液分泌量を測定し、完全迷切時には血流量のいかににかかわらず胃液分泌量は一定であるが、不完全迷切時には血流量の増加に比例して胃液分泌量が増加すると報告している。前述のごとく本研究の胃液量と累積血流量の関係を示す図 2 c 上では、拘束時から水浸時に向けて描いた直線上に、各中間血流量に応じた胃液分泌量が推定されるであろう。すなわち胃液分泌量は血流量、さらには自律神経機能により調節されているといえる。血管内から漏出した水分が血管外組織を通り胃内腔に分泌されていると考える時、自律神経機能が最も効果的に胃液分泌量を調節しえる作動部位は血管壁であり、交感・迷走神経はこの部位で血管内よりの水分の通過(血管透過性)の調節を行っているかと推定できる。そして図 2 c の迷切時所見・交感神経切除時所見および Jacobson らの所見を考え合わせると、迷走神経は血流

の増加に応じて胃血管透過水分量を増加させる作用を有し、一方交感神経は胃血管透過性をすべての血流量時を通じて一定の割合で抑制していることが推定できる。図上から、SAHはちょうど正常ラットの交感神経切除に似た直線の位置変化をおこさせるが、これはSAHラット単純拘束時の酸分泌亢進に示されるように副交感神経緊張亢進基調が存在しているためかもしれない。なお自律神経と血管透過性との関係については多臓器にわたり観察がされており^{19)~22)}、自律神経の刺激あるいは遮断により血管透過性が変化することが示されているが、臓器ごとの相違や実験方法の違いによる不一致がみられるようである。本研究では胃液量から胃血管透過性を推定し、自律神経との関係を論じた。

壁細胞内でエネルギー代謝によって産生される胃酸量は胃粘膜血流（その減少が産生制限因子になりうるとしても）に必ずしも左右されないことは十分想定され、図2 aの酸度・累積血流量の相互関係はこのような事情を示唆するものかもしれない。図2 bの酸分泌量・累積血流量の相互関係は図2 aと図2 cの折衷といえよう。なお胃酸産生が血流変化を介さず直接迷走神経の促進作用を受けることはいうまでもない。

次に酸度と胃排出率の関係について考えてみたい。一般に知られている胃液酸度と胃排出率との関係では、酸度上昇とともに胃内容排出は遅延するとされている²³⁾²⁴⁾。一方本研究では図3 cに示したごとく、酸度と排出率が正の相関を示している。これは本研究の場合、交感・迷走神経系の遮断モデルを対象としているためと思われる。SAHラットで回帰直線が右方へ移動していることは、同一の排出率を得るのにより高酸が要求されることを示しており、この調節回路の変調を示していて、潰瘍形成促進への関与も推定される。

次に相対潰瘍長と胃残留率・累積血流量との関係について考えてみたい。潰瘍形成を攻撃因子と防御因子とのバランスの破綻として考えて、前者の有力因子としての胃酸、後者の有力因子としての胃粘膜血流量のほかに攻撃因子の作用時間を考慮に入れる必要がある。そこで本研究では図4 cに示したごとく、相対潰瘍長と（胃残留率×酸分泌量/累積血流量）との相関関係を検討してみたところ、 $r=0.72$ の比較的高い相関が得られた。このように攻撃因子の作用時間という因子を潰瘍発生論の場に組み入れることの重要性がこの観察結果から示唆された。

結 語

クモ膜下出血（SAH）とくにその術後に合併することがあるストレス潰瘍の発来機構と対策解明ならびにこれに関連して胃機能と自律神経との相互関係について検討を行い、下記の所見を得た。

1. Wistar系雄性ラットの大槽内に同腹ラット動脈血0.2mlを注入することにより実験的SAHラットを作成し、3日後に3時間の拘束水浸ストレスを負荷することにより正常ラットに比べ有意に著明な胃潰瘍（UI-1）を作成しえた。この潰瘍はあらかじめ迷切、上腹部交感神経切除を行うことによりそれぞれ消失、軽減し、pentobarbital cimetidine atropineの前投与により軽減した。

2. 胃液酸度は、単純拘束時SAHラットが正常ラットよりも有意に高く、拘束水浸時には低下して正常ラットと著差を示さなくなった。胃液量は拘束水浸ストレス負荷により減少し、これはSAHラットにおいて一層著明であった。正常・SAHラットとも拘束水浸下の胃液量は交感神経切除により増加し、迷切により減少した。酸分泌量は拘束水浸ストレス負荷により減少し、これはSAHラットでより著明であった。単純拘束下の総酸分泌量はSAHラットが正常ラットより高値の傾向を示した。正常・SAHラットとも拘束水浸下の総酸分泌量は交感神経切除により増加、迷切により減少した。

3. 累積胃粘膜血流量は正常・SAHラットとも拘束水浸時減少し、とくにSAHラットでは著減した。この血流低下は交感神経切除または迷切により軽減し、pentobarbital投与により防止された。

4. ビーズ球法による胃排出率はSAHラット拘束水浸下では高度に低下して胃攻撃因子の長時間作動が示唆された。排出率低下は交感神経切除、pentobarbital cimetidine投与により軽減した。

5. 本研究において作成された18の実験ラット群において、各パラメーターの平均値を用いて相互関係を検討した。胃液量と累積胃粘膜血流量の間には自律神経遮断の有無、SAHの有無、水浸ストレスの有無によって明確な法則性の存在が強く示唆された。そして迷走神経は胃粘膜血流量の増減に伴う血管透過水分量の増減作用を有し、交感神経は血流量のいかに問わず水分透過性を一定の割合で抑制していることが推定された。胃排出率と胃液酸度との関係は正常ラットとSAHラットでは異なり、後者におけるこの関係の変調が示唆された。ストレス潰瘍形成の程度と（胃残留

率×酸分泌量/累積血流量)とは比較的高い相関を示し、攻撃因子の作動時間を考慮すべきことが示唆された。

本論文の要旨は、第35回日本自律神経学会総会、第83回日本外科学会総会、第22回日本消化器外科学会、第70回日本消化器病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 荒木千里：脳出血における胃・十二指腸潰瘍。日臨 28：2480—2485, 1970
- 2) Redondo A, Hanau J, Creissard P et al: Complications gastro-duodénales des ruptures anévrismales du système communicant antérieur. Neuro Chirurgie 16 : 471—488, 1970
- 3) 田中 悟, 森 照明, 大原宏夫ほか：脳動脈瘤術後消化管出血。脳神外科 7 : 977—981, 1979
- 4) Tsuchiya J, Ito Y, Hino T et al: Stress ulcer accompanying subarachnoid hemorrhage —A new rat model—. Jpn J Surg 13 : 373—380, 1983
- 5) 土屋十次：クモ膜下出血に関連したストレス潰瘍の実験的研究, 実験的クモ膜下出血と軽度拘束水浸との合併による潰瘍ラットモデルを中心に。岐阜大医紀 29 : 929—972, 1981
- 6) Moraes MF, Nyhus LM, Kalahanis NG et al: Role of the sympathetic nervous system in peptic ulcer production in rats. Surgery 83 : 194—199, 1978
- 7) Robert A, Nezamis JE: Histopathology of steroid-induced ulcers. Arch Pathol Lab Med 77 : 407—423, 1964
- 8) 伊藤善朗：ストレス胃潰瘍に関する実験的研究, とくにクモ膜下出血ラットにおける観察について。岐阜大医紀 32 : 689—725, 1984
- 9) Takagi K, Okabe S: The effect of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. Jpn J Pharmacol 18 : 9—18, 1968
- 10) Magee DF, Hu CY: Haidenhain pouch distension as a stimulus for acid and pepsin secretion. Ann Surg 182 : 121—123, 1975
- 11) Guth PH: Stomach blood flow and acid secretion. Annu Rev Physiol 44 : 3—12, 1982
- 12) French JD, Porter RW, von Amerongen FK et al: Gastrointestinal hemorrhage and ulceration associated with intracranial lesions, A clinical and experimental study. Surgery 32 : 395—407, 1952
- 13) Long DM, Leonard AS, Chou SN et al: Hypothalamus and gastric ulceration, I, Gastric effects of hypothalamic lesions. Arch Neurol 7 : 167—183, 1962
- 14) 並木正義：ストレス潰瘍の概念と問題点。並木正義編。ストレス潰瘍。東京, 新興医学出版社, 1978, p1—8
- 15) 松尾 裕：ストレス潰瘍の病態生理, 自律神経との関連について。並木正義編。ストレス潰瘍。東京, 新興医学出版社, 1978, p20—34
- 16) Dubois A: The stomach. Edited by Christensen J, Wingate DL: A Guide to Gastrointestinal Motility. Bristol, Wright-PSG, 1983, p101—127
- 17) Leonard AS, Long D, French LA: Pendular pattern in gastric secretion and blood flow following hypothalamic stimulation. Surgery 56 : 109—120, 1964
- 18) Jacobson ED, Scott JB, Frohlich ED: Hemodynamics of the stomach. Am J Dig Dis 7 : 786—790, 1962
- 19) Grubb RL Jr, Raichle ME, Eichling JO: Peripheral sympathetic regulation of brain water permeability. Brain Res 144 : 204—207, 1978
- 20) Saria A, Lundberg JM: Evans blue fluorescence: Quantitative and morphological evaluation of vascular permeability in animal tissues. J Neurosci Methods 8 : 41—49, 1983
- 21) Engel D: The influence of the sympathetic nervous system on capillary permeability. Res Exp Med 173 : 1—8, 1978
- 22) Richardson PDI, Granger DN, Taylor AE: Capillary filtration coefficient: The technique and its application to the small intestine. Cardiovasc Res 13 : 547—561, 1979
- 23) Hunt JN, Knox MT: Regulation of gastric emptying. Edited by Code CF: Handbook of Physiology. Section 6. Alimentary Canal, vol 4, Motility. Washington DC, Am Physiol Soc, 1968, p1917—1935
- 24) Kelly KA: Motility of the stomach and gastroduodenal junction. Edited by Johnsen LR, Christensen J, Grossman MI et al, New York, Raven Press, 1981, p393—410