

ストレス潰瘍発生における酸分泌動態と粘膜 エネルギー代謝に関する実験的研究

杏林大学医学部第1外科(指導:立川 勲教授)

鳥居 治文

EXPERIMENTAL STUDIES ON ACID SECRETION AND GASTRIC MUCOSAL ENERGY METABOLISM OF THE RAT IN STRESS

Harufumi TORII

First Department of Surgery, Kyorin University, School of Medicine

ストレス潰瘍の発生機序を知る目的でラット (n=120) を用いて実験的に検討した。その結果、酸分泌は熱傷負荷群、H₂受容体拮抗剤 (cimetidine) 投与群、全幹迷走神経切離術 (以下迷切術) 群で低下 (p<0.01) したが、ペプシン活性は熱傷負荷群で高値 (42 μ g/ml/min) を示した。一方粘膜エネルギー代謝、胃粘膜組織 PO₂mmHg 値は熱傷負荷により低下 (p<0.05) したが、H₂受容体拮抗剤投与により維持された。壁細胞の微細構造は熱傷負荷、H₂受容体拮抗剤投与、迷切術により分泌細管の壁細胞比減少と管状小胞の増加が認められ、adenosine triphosphate (以下 ATP) 産生能をもつミトコンドリアは熱傷負荷により低機能状態となり ATP 産生能低下が生化学的、形態学的に認められた。

索引用語: 胃ストレス潰瘍, 胃酸分泌動態, 胃粘膜壁細胞, 胃粘膜エネルギー代謝

1. 緒言

ストレス潰瘍がいかに発生するかについて病態生理を中心に多くの研究がなされてきた。この研究の発展には cytoprotection のような新しい概念の導入とともに研究手段や方法論の進歩がその背景に存在している。ストレス潰瘍発生の基本概念として Shay¹⁾の攻撃因子と防御因子の不均衡説が現在でも中心となっているが、近年多くの研究により潰瘍の発生部位、病期によっても両因子の比重は異なり、特に粘膜防御因子の重要性が注目されるようになった²⁾。すなわち胃粘膜血流、粘液、粘膜抵抗などである。そこで今回、ストレス潰瘍がどのような病態生理のもとで発生するのか、攻撃因子である酸、ペプシン分泌動態、および壁細胞の超微形態を検討し、さらに胃粘膜の組織活性について粘膜エネルギー代謝、胃粘膜組織 PO₂mmHg 値を測定することにより検討し、これより壁細胞の動態についても考察した。

2. 対象および方法

1. 対象

実験動物として Wistar 系雄性ラット (n=120) 体重 250~300g を使用し、ストレス潰瘍作成モデルとして 30%熱傷を背部に負荷した。実験群として熱傷負荷後 2 (n=30), 5 (n=30), および24時間 (n=30) を対照群 (n=30) と比較検討した。さらに急性胃粘膜病変治療の主体をなす H₂受容体拮抗剤 (cimetidine) および迷切術の胃粘膜攻撃および防御因子に対する影響についても併せ検討を行った。

2. 方法

1) 胃液酸度およびペプシン活性について

ラットを正中切開で開腹し、血管および神経の損傷に留意して、食道および十二指腸の切開創より外径2.5 mm のネラトンカテーテルを胃内に挿入し、10ml/h の生理的食塩水を4時間持続灌流し、灌流開始後1時間を前値とし、熱傷は灌流開始1時間後に負荷した。酸度の測定は日本消化器病学会胃液測定法検討委員会³⁾の規定にに従い、pHメーターを用いて0.01規定 NaOH で pH 7.0まで滴定し、1時間の分泌量を μ Eq/h として表した。ペプシン活性も同じ採取液を用い、日

本消化器病学会胃液測定法検討委員会試案⁴⁾に従い、Anson変法によりHb基質溶液に胃液を加えて37.0℃、10分間消化後、5%TCA (trichloroacetic acid)を加えて消化を停止させた後に濾液中のL-tyrosine量を波長640nmにて比色測定した。H₂受容体拮抗剤であるcimetidineは100mg/kgを0.3規定HClに溶解後0.3規定NaOH溶液で中和(pH 6~7)して熱傷負荷前30分および熱傷負荷後30分に経口投与した。迷切術は正中切開で開腹後methylene blueにて迷走神経前後幹枝を染色して噴門より5mm口側で血管を損傷しないように注意して切断した。そして熱傷負荷群では手術手技によるストレスの影響を考慮して、それぞれ熱傷負荷前14日に迷切術を施行した。

2) 胃粘膜壁細胞および主細胞の観察

全身麻酔下で開腹術後、胃を摘出し、ただちに生理的食塩水にて洗浄した。胃粘膜を細切後2.5%グルタルアルデヒド溶液に2時間浸し、0.1モルのリン酸緩衝溶液で24時間、前固定した後1%四塩化オスミウムに2時間浸して、後固定を行った。次に蒸留水で洗浄した後、常法に従いアルコール系列にて脱水し、エボン812にて包埋した。

試料は厚切りして1%クレシールブルーで染色してからトリミングし薄切した。さらに酢酸ウラニールで5ないし6分間、酢酸鉛で8分間染色した。そして透過型電子顕微鏡にて鏡検した。また塩酸過剰分泌状態にある壁細胞の分泌細管を観察するために、ヒスタミン溶解液(1.0mg/kg/生理食塩水1ml)をラットの尾静脈より注入し、30分後に全身麻酔下に開腹して同様の操作で鏡検した。

個々の壁細胞に対する分泌細管と管状小胞また主細胞と分泌顆粒の面積比を検討するためカラー画像解析システム(OLYMPUS COLOR IMAGE ANALYZER CA-102, 図1)を用いて測定した(図2)。

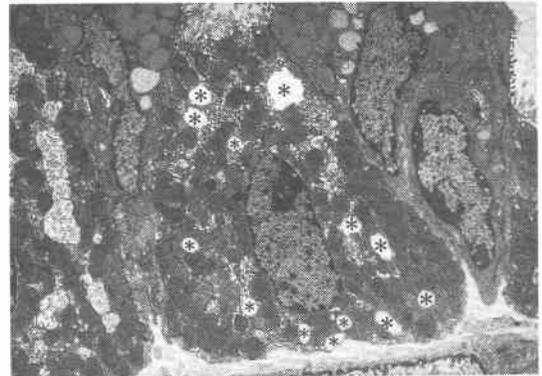
3) 胃粘膜エネルギー代謝

全身麻酔下で開腹術後、胃を露出し辺縁からの出血を極力防止するために電気メスにて大弯を切開した。胃を開大した後に瞬時にドライアイスアセトンを用いて粘膜面を凍結し、胃を切除した。胃粘膜のみを凍結下で剝離した後にadenosine triphosphate(以下ATP), adenosine diphosphate(以下ADP), adenosine monophosphate(以下AMP)の組織内濃度を紫外外部吸光度測定によるEndpoint法にて測定した。組織活性の指標としてAtkinson⁵⁾の提唱する

図1 カラーイメージアナライザーCIA-102



図2 壁細胞をカラーイメージアナライザーによって写し出し、分泌細管(*)の壁細胞に占める面積比を計測している。(×5,100)



energy charge ($\frac{ATP+1/2ADP}{ATP+ADP+AMP}$)を計算した。

4) 胃粘膜組織PO₂mmHgおよびpHの測定

胃粘膜に針型の電極を刺入し、Oxygraph monitor (POG201型, Unique Medical Co., LTD)にてPO₂mmHg値を測定した。測定部は胃前庭部と体部の2箇所でありH₂受容体拮抗剤の影響も併せ検討した。さらに粘膜のpHについてpHメータ(MODEL, CL5 DI: chemical 器機)にて同時測定を行った。

結果

1) 胃液酸度およびペプシン活性について

胃酸分泌動態およびペプシン活性を胃内灌流法にて熱傷非負荷群(以下対照群)および熱傷負荷群の2群に対して測定した。さらにH₂受容体拮抗剤および迷切術の影響について併せ検討した。灌流後3時間まで各時間ごとの酸分泌量をmEq/hで、ペプシン活性は

図3 酸分泌動態とH₂受容体拮抗剤, 迷切術の影響

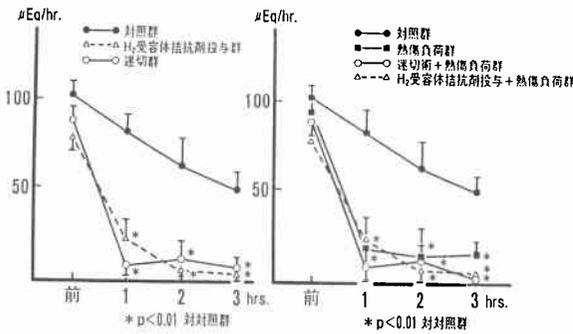
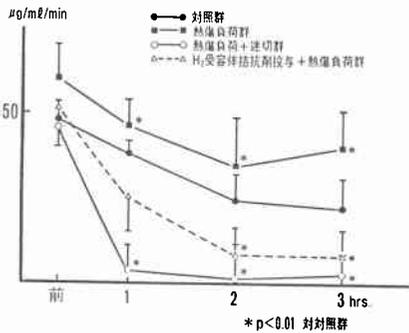


図4 ペプシン分泌動態とH₂受容体拮抗剤, 迷切術の影響



μg/ml/min で表わした。

対照群における酸分泌動態をみるとH₂受容体拮抗剤投与および迷切術を施行することにより対照群に比べて灌流1時間より有意な減少効果を示した(p<0.01)。

その後もH₂受容体拮抗剤投与群で漸減したが迷切術では灌流終了までさらに低値が有意に持続した(p<0.01)。

次に熱傷負荷群において酸分泌を測定してみると、熱傷負荷単独群では対照群に比較して有意に低値を示した(p<0.01)。またH₂受容体拮抗剤投与および迷切術による影響は熱傷負荷単独群と同様の变化を呈した(図3)。

次にペプシン活性について検討を加えた。熱傷負荷単独群では対照群の経時の変化と同様な变化を呈したが、その値はいずれも有意に高値を示した(p<0.01)。さらにH₂受容体拮抗剤および、迷切術の影響について検討してみると、H₂受容体拮抗剤の減ペプシン効果は明らかであり、迷切術の効果はさらに著明であった

図5 control: 壁細胞の楕円形の核(N), 管状小胞(←)および分泌細管(*)の微絨毛の発達の程度は弱い。隣接する主細胞(C)の分泌顆粒の大きさは不均一である。(×8,300)

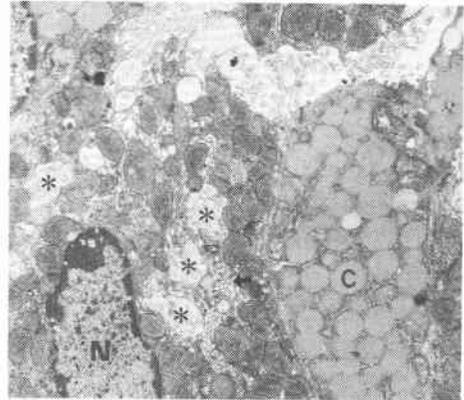


表1 壁細胞, 主細胞中に占める分泌細管, 管状小胞, 分泌顆粒の割合とミトコンドリア形態の変化

| | N | 細胞面積に占める割合 (MEAN ± SEM%) | | | ミトコンドリア 形態 |
|------------------------------------|----|--------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 分泌細管 (壁細胞) | 管状小胞 (壁細胞) | 分泌顆粒 (主細胞) | |
| 対 照 群 | 10 | 19.76 ± 1.90 | 6.92 ± 0.76 | 54.39 ± 5.56 | |
| 熱傷負荷後2時間 | 10 | 5.89 ± 0.53* | 28.05 ± 2.86* | 47.91 ± 2.27 | |
| 迷走神経切離術 +熱傷負荷後2時間 | 10 | 4.82 ± 0.66* | 34.74 ± 6.62* | 38.83 ± 4.63 | |
| H ₂ 受容体拮抗剤 +熱傷負荷後2時間 | 10 | 5.14 ± 0.63* | 43.43 ± 7.64* | 36.90 ± 5.74 | |
| ヒスタミン投与後 30分 | 10 | 23.18 ± 2.65 | 5.28 ± 0.41 | 34.90 ± 3.44 | |

*P<0.01 対照群

(図4)。

2) 胃粘膜壁細胞および主細胞形態の変化について
24時間禁食とした熱傷非負荷群ラット胃壁細胞を対照群として検討すると分泌細管の微絨毛は認められるが発達の程度は弱かった。そして分泌細管周囲に細長い管状構造物である管状小胞が存在し、このような状態にある壁細胞は塩酸の正分泌状態と考えられた(図5)。これらの所見をカラー画像解析システム装置にて検討してみると壁細胞に占める分泌細管の割合は19.76 ± 1.90%, 管状小胞は6.92 ± 0.76%であった(表1)。

一方塩酸過分泌状態にあるヒスタミン静注後30分の

図6 ヒスタミン投与後30分：分泌細管が著明に拡張し、長い微絨毛(←)が管腔を満している。ミトコンドリア(◀)は二重構造クリスタが保たれている。(×6,300)

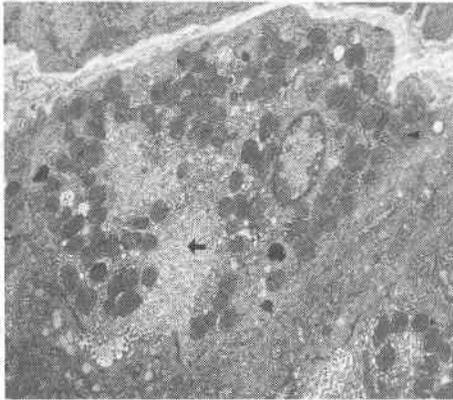


図7 熱傷負荷後2時間：管状小胞(←)は豊富であるが分泌細管の微絨毛(◀)の発達程度は弱い。ミトコンドリアは膨化、融合、クリスタの乱れが認められる。(×20,000)

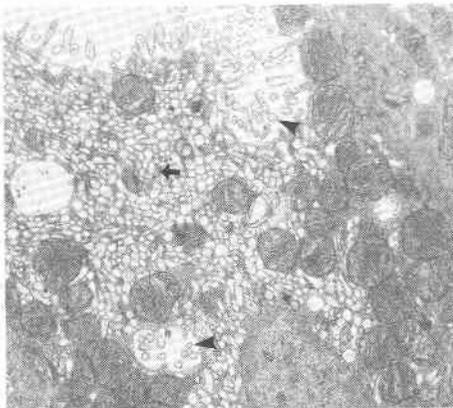


図8 迷走神経切離術+熱傷負荷後2時間：発達している管状小胞(←)と対照的に、分泌細管(◀)は縮小し微絨毛もほとんどみられない。ミトコンドリアは膨化、クリスタの乱れが認められる。(×10,000)

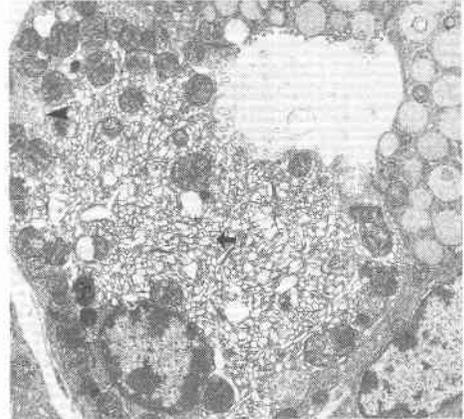
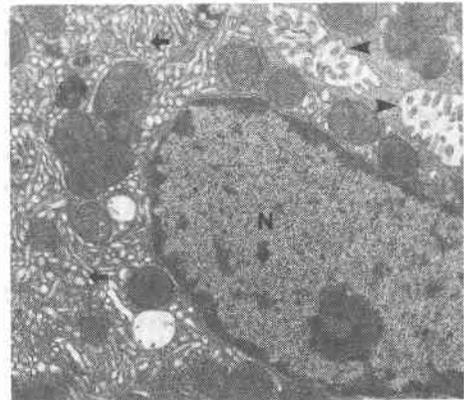


図9 H₂受容体拮抗剤投与+熱傷負荷後2時間：楕円形の核(N)および豊富な管状小胞(←)はみられるが分泌細管の微絨毛(◀)の発達程度は弱い。(×16,000)



壁細胞を検討すると、長い微絨毛突起を伴う分泌細管が著明に拡張し壁細胞に占める面積は増加していたが、管状小胞の面積は減少しており分泌細管 $23.18 \pm 2.65\%$ 、管状小胞 $5.28 \pm 0.41\%$ であった(図6, 表1)。そして熱傷負荷後2時間群(図7)では分泌細管 $5.89 \pm 0.53\%$ 、管状小胞 $28.05 \pm 2.86\%$ 、迷走切術+熱傷負荷後2時間群(図8)では分泌細管 $4.82 \pm 0.66\%$ 、管状小胞 $34.74 \pm 6.62\%$ 、H₂受容体拮抗剤投与+熱傷負荷後2時間群(図9)では分泌細管 $5.14 \pm 0.63\%$ 、管状小胞 $43.43 \pm 7.64\%$ と対照群に比較すると分泌細管は有意に減少し(p<0.01)逆に管状小胞は有意に増加した

(p<0.01)(表1)。

一方、対照群とヒスタミン投与後30分群との間には分泌細管および管状小胞においても壁細胞中に占める面積比の割合は有意差は得られなかったが、ヒスタミン投与群は対照群に比べて分泌細管においては高値を示し、管状小胞は低値を呈した(表1)。そしてさらにこれらの状態下でのミトコンドリア形態を検討すると対照群、ヒスタミン投与群では紡錘形で二重構造のクリスタを有しているが(図10)、熱傷負荷後2時間群では、ミトコンドリアの膨化、融合、内部クリスタの破壊、ミエリン化など低機能あるいは無機能状態を呈し

図10 control: ミトコンドリアは紡錘形で二重構造のクリスタを有する。(×20,000)

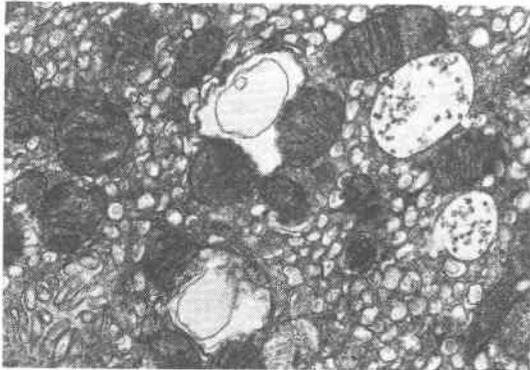


図11 熱傷負荷後2時間: ミトコンドリアは膨化, 融合, 内部クリスタの破壊が認められる。(×18,000)



た(図11)。

一方, 迷切術+熱傷負荷後2時間群ではミトコンドリアの膨化, 融合, 内部クリスタの一部破壊がみられたが熱傷負荷単独群に比較してその程度は軽微であった(図7)。さらにH₂受容体拮抗剤投与+熱傷負荷後2時間群ではミトコンドリアの膨化はみられたがその二重構造は保たれていた(図8)。

3) 胃粘膜エネルギー代謝について

胃粘膜における adenine nucleotide の変動は, 経時的にみると熱傷負荷前値に比べて熱傷負荷後2時間, 5時間でATP産生が有意に減少した(p<0.05)。一方, ATP, ADP, AMP 値より Atkinson⁹⁾の式により求めた energy charge も有意に減少を示し(p<0.05), 粘膜組織におけるエネルギー平衡状態の異常を示した(図12)。

次に熱傷負荷後5時間, 24時間でのH₂受容体拮抗

図12 ストレス状態下における胃粘膜エネルギー代謝と adenine nucleotide の変動

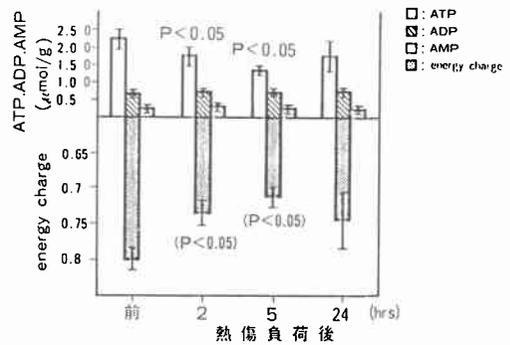
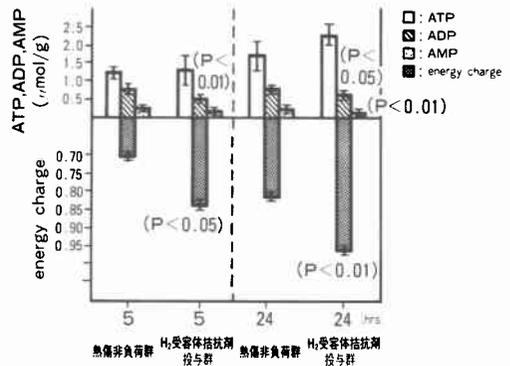


図13 H₂受容体拮抗剤投与における胃粘膜エネルギー代謝と adenine nucleotide の変動



剤の影響をみるとATPは熱傷負荷後5および24時間で熱傷非負荷群に比較して有意に高値を示した(p<0.01, p<0.05)。また, energy chargeにおいても同様に熱傷負荷後5時間, 24時間のいずれにおいても有意に高値を示した(p<0.05, p<0.01)(図13)。

一方迷切術群と熱傷非負荷群である対照群との間ではenergy chargeは有意差を認めないが, 迷切術群でやや高値を示した。さらに熱傷負荷単独群, 迷切術+熱傷負荷群, H₂受容体拮抗剤投与+熱傷負荷群で比較してみると迷切術+熱傷負荷群およびH₂受容体拮抗剤投与+熱傷負荷群は熱傷負荷単独群に比べて有意に高値を示した(p<0.05, p<0.01)。しかし迷切術+熱傷負荷群とH₂受容体拮抗剤投与+熱傷負荷群の間には有意差は認められなかった(N.S.)(図14)。

次に各熱傷負荷群におけるH₂受容体拮抗剤の前投与および後投与の影響について検討した。H₂受容体拮抗剤を熱傷負荷前後に100mg/kg経口投与し, 熱傷負

図14 迷切術, H₂受容体拮抗剤の energy charge に対する影響

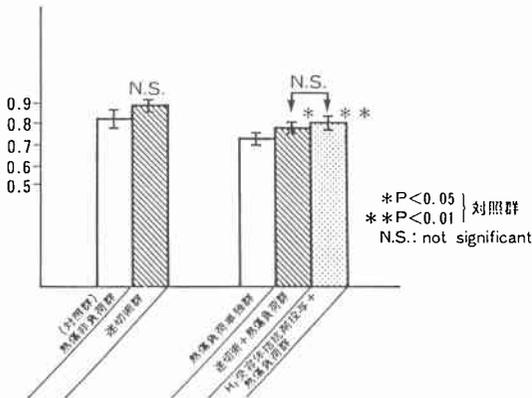
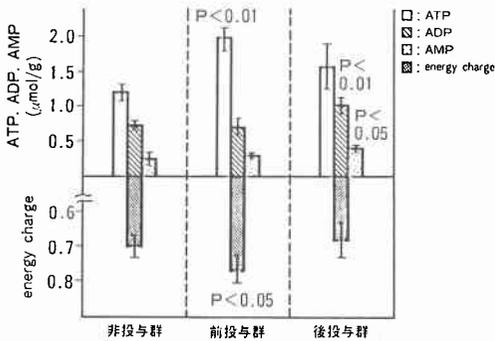


図15 H₂受容体拮抗剤の前投与, 後投与における energy charge, adenine nucleotide に対する影響 (熱傷負荷後5時間)



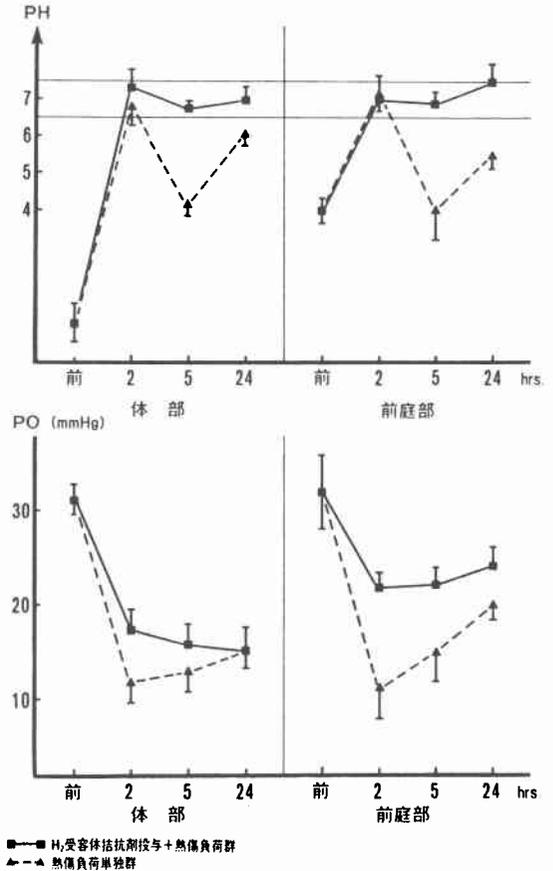
荷後5時間のATP, ADP, AMPを測定した。energy charge およびATP産生能は前投与のみで増加を示した (p<0.01, p<0.05) が, 後投与では熱傷非負荷群に比べてATPは増加の傾向はみられたが, energy chargeでは有意差は認められなかった(N.S.)(図15)。

4) 胃粘膜組織 PO₂mmHg 値および pH 値変化について

胃前庭部および体部における組織 PO₂mmHg 値は正常状態では28~37mmHgであった。一方, 熱傷を負荷すると負荷2時間後では胃前庭部, 体部ともに10mmHg前後となり, 5時間後で10~18mmHgと低値を呈し, 24時間経過すると12~22mmHgと改善傾向を示した。

これに対してあらかじめ H₂受容体拮抗剤を熱傷負荷前30分に投与しておくと, 胃体部で熱傷負荷後2時

図16 ストレス状態下と H₂受容体拮抗剤投与における粘膜 PO₂mmHg 値と pH の変動



間で15~19mmHg, 5時間後13~17mmHg, 前庭部では2時間後22~24mmHg, 5時間後22~25mmHg, 24時間後24~27mmHgと改善を示し特に胃前庭部では高値となった。さらに胃粘膜 pH 値を検討すると胃体部では熱傷負荷前 pH 0.5~1.5であったが熱傷負荷2時間後 pH 6.3~6.8と上昇し, 5時間後 pH 3.8~4.6と低下したが24時間後には再び pH 5.7~6.5と上昇した。この傾向は胃前庭部でも同様であった。一方, 熱傷負荷前 H₂受容体拮抗剤投与群では熱傷負荷2時間後, 5時間後, 24時間後いずれも胃体部, 胃前庭部ともに pH 6.5~7.5で維持された (図16)。

考 察

ストレス潰瘍の発生機序については現在のところ Shay¹⁾および Sun²⁾が報告しているように, 攻撃因子と防御因子の平衡関係の破綻があくまでも基本概念である。すなわち攻撃因子として塩酸, ペプシン分泌と防

御因子としての粘液分泌⁷⁾, 粘膜抵抗⁸⁾, 粘膜血流⁹⁾, duodenal brake¹⁰⁾が考えられる。

攻撃因子としては従来より“no acid, no ulcer”といわれるように酸, ペプシンを中心とした多くの研究がなされ, ストレス潰瘍の発生として酸の関与が高いという研究が多い¹¹⁾¹²⁾。

しかし著者の実験成績をみると酸分泌では熱傷負荷群は熱傷非負荷群に比べて有意 ($p < 0.01$) に低値であったのに対して, 反対にペプシン活性は熱傷負荷群が熱傷非負荷群に比べて有意 ($p < 0.01$) に高値を呈した。このことより従来より考えられてきた酸が潰瘍の主因であることに対する疑問がもたれたわけである。すなわちこの現象は酸分泌が実際に減少しているのか, またストレスに伴う粘膜防御機構の破綻により水素イオンの逆拡散増加が想定されたわけである。

そこで壁細胞レベルでの胃酸分泌状態を超微形態構造から検討する必要が生じた。壁細胞の超微形態の研究には従来多くの報告がある。伊藤¹³⁾, Sachs¹⁴⁾, や Carlisle¹⁵⁾によると壁細胞は腺構造の中で主細胞や副細胞などの間に存在し, 腺を包む結合組織の壁に接して分泌細管の膨化が制限されている。しかし分泌刺激によって細胞内の膜構造である管状小胞の拡大と細胞膜の癒合により, 腺腔に開口し, 内面を微絨毛で覆われた分泌細管を形成する。そこで著者もヒスタミン (1.0mg/kg/生理食塩水1ml) 静注により, 酸分泌に刺激を与えて同様の超微形態像を観察された。そして, 実際に壁細胞の酸分泌が熱傷負荷状態で低値であるという生化学的測定値を裏付けるために, 壁細胞の分泌細管, 微絨毛および管状小胞の超微形態について検討を加えたわけである。さらにその成績に客観性をもたせるために, カラー画像解析システムを用いて壁細胞との面積比を求め, それより機能を想定した。その結果熱傷負荷状態の面積比は分泌細管 $5.89 \pm 0.53\%$, 管状小胞 $28.05 \pm 2.86\%$ であり, 対照群に比べて低分泌状態であった。この成績は H_2 受容体拮抗剤である cimetidine あるいは迷切術を施行した場合と同様な成績であり, 酸分泌低下という生化学的成績を形態学的検討により裏付けられた。

それでは酸分泌が低下している熱傷負荷下での潰瘍発生にはどのような因子が働いているのであろうか。近年に至り粘膜血流量¹⁶⁾を中心とした粘膜防御機構¹⁷⁾にその焦点が向けられるようになり上田ら¹⁸⁾によると熱傷負荷あるいは迷切術は胃粘膜血流量を有意に減少させ, H_2 受容体拮抗剤の熱傷負荷前投与は血流減少を

予防しえたと報告している。北島¹⁹⁾は熱傷負荷における微細血管像, 病理組織像, 生体胃粘膜像の検討で虚血性, うっ血性変化を観察している。このような急激な粘膜血流変化が細胞のエネルギー代謝に影響を及ぼすことは十分想定できるわけである。通常, 細胞の機能を維持するためには adenosine triphosphate (ATP) の分解によるエネルギーに依存しなければならないが, この ATP 産生の中心となるのがミトコンドリアであり, 著者が行った実験においても熱傷負荷による壁細胞のミトコンドリアは膨化, 癒合, クリスタの破壊が認められ明らかに低機能, 無機能状態であった。さらに H_2 受容体拮抗剤がストレス下で粘膜血流を維持するという報告¹⁸⁾があり, H_2 受容体拮抗剤の前投与でその形態は保たれ好氣的エネルギー代謝の維持は超微形態からも証明しえた。さらに Menguy²⁰⁾は出血性ショックの実験において粘膜虚血による adenine nucleotide の減少が潰瘍発生の要因としている。Atkinson⁵⁾は, energy charge なる概念を導入し, 組織活性の指標としており, 本実験においても, H_2 受容体拮抗剤前投与における ATP 産生能および energy charge は熱傷負荷単独群に比較して有意に高値を呈し, 血流の重要性を示唆した。そしてこの好氣的エネルギー代謝の維持には血流による酸素供給が必須と考えられ, 胃粘膜組織 PO_2 mmHg 値は熱傷負荷により低値を示し, H_2 受容体拮抗剤の前投与により改善を呈し, ミトコンドリアの超微形態像を裏付ける結果となった。以上の成績から胃粘膜エネルギー代謝は胃粘膜微小循環動態により大きく左右されることが示唆され, しかもエネルギー代謝の改善は胃粘膜の循環動態の著明な改善に基づく二次的なものと解釈したほうが良いと思われる。また低酸であるという成績を考える時に, 実際に酸分泌が減少しているのであるが, 一度分泌された酸が胃粘膜に逆拡散を起こしているという可能性もある。また, Davenport²¹⁾は粘膜防御機構の破綻により, 水素イオンが粘膜内に移動し, 肥満細胞に作用してヒスタミンの遊離を促し, 毛細血管を破壊することを実験的に示唆しており, 北島ら²²⁾は熱傷負荷による酸の逆拡散の程度と潰瘍発生頻度間に相関関係が認められると報告している。すなわち細動静脈吻合の開大が粘膜血流の減少, 粘液分泌量の減少などの防御因子の破綻を導き水素イオン逆拡散の亢進を促し潰瘍を発生させると述べている。一方ペプシン活性は熱傷負荷により対照群 (熱傷非負荷群) に比べて生化学的測定値は有意に高値を示した。またペプシン

分泌を司る主細胞では、その細胞中に見られる分泌顆粒にペプシノーゲンが含まれ、そのペプシノーゲンの大部分が内腔に分泌されて酸により活性化されペプシンとしてのその生理作用を発揮する。そこで酸と同様にペプシン活性について主細胞を中心に検討したが熱傷負荷群においては対照群との間に有意差は得られなかった。すなわち熱傷負荷によるペプシン活性の増加が生化学的測定では得られたがそれを形態学的に面積比というパラメーターでは裏付けられなかった。

したがってペプシンについては面積比のみでなく、分泌顆粒の大小や質的变化などについての検討が必要と思われた。例えば Stachura²³⁾によればペプシン分泌が増加している状態の主細胞では、主細胞中に含まれる分泌顆粒自体の大きさがペプシン分泌が増加していない状態の時に比較して小さく、分布が不均一になると述べているように分泌顆粒の大きさ、分布状態などからの検討の必要性が示唆された。以上の酸、ペプシン分泌の生化学的、形態学的成績とエネルギー代謝、胃粘膜 PO_2 mmHg, 胃粘膜 pH の成績に基づいて考えると粘膜血流減少が、胃粘膜に虚血性、うっ血性変化を起し、酸素供給量の減少、細胞機能維持の低下、粘膜エネルギー代謝低下などにより粘膜防御機構を破綻させる。その結果、酸分泌は低値であるが二次的に酸の逆拡散を促しストレス潰瘍を発生させると考えられた。

結 論

1. 熱傷ストレス負荷後の酸分泌は熱傷非負荷群に比べて低値であるが、ペプシン活性は高値を示した。
2. H_2 受容体拮抗剤 (cimetidine) 投与、迷走神経切離術は有意 ($p < 0.01$) に減酸、減ペプシン効果が認められた。
3. 熱傷負荷、 H_2 受容体拮抗剤投与、迷走神経切離術により管状小胞は増加したが分泌細管は減少し、微絨毛の発達の程度は弱く、低酸分泌が形態学的に裏付けられた。
4. 熱傷負荷により、energy charge, 胃粘膜組織 PO_2 値は減少し、壁細胞のミトコンドリアは膨化、癒合、内部クリスタの破壊が認められ ATP 産生能の低下が示唆された。
5. H_2 受容体拮抗剤投与により、energy charge, 胃粘膜組織 PO_2 値は維持され、壁細胞のミトコンドリア形態は保たれた。
6. 主細胞に占める分泌顆粒の面積比とペプシン活性度との間には相関関係は得られなかった。

7. 熱傷負荷による胃粘膜エネルギー代謝や胃粘膜組織酸素分圧の減少は胃粘膜防御機構の破綻を導くと考えられ、その重要な因子として粘膜血流障害が想定された。

本研究を遂行するにあたり、御校閲を賜った第1外科学教室立川勲教授、ならびに第2解剖学教室平野寛教授に謝意を表するとともに、終始直接御指導、御校閲いただいた北島政樹助教授に深謝致します。

また、種々の御助力をいただいた第2解剖学教室川上速人講師、第1外科学教室および研究室諸兄とオリンパス光学工業株式会社本山悟氏に心から感謝致します。本論文の要旨は第27回日本消化器外科学会総会および第73回日本消化器病学会総会において発表した。

文 献

- 1) Shay H: Stress and gastric acid secretion. *Gastroenterology* 26: 316—319, 1954
- 2) 北島政樹, 上田光久, 相馬 智: 消化管粘膜の防御機構—粘膜血流を中心として. 川井啓一編. ストレス潰瘍の成因と胃粘膜血流の関与. 医学図書出版, 東京, 1982, p144—152
- 3) 胃液測定法検討委員会編: 第9回胃液測定法検討委員会報告. *日消病会誌* 70: 1016, 1973
- 4) 胃液測定法委員会編: 第13回胃液測定法検討委員会報告. *日消病会誌* 71: 206—207, 1974
- 5) Atkinson DE: The energy change of the adenylate pool as a regulatory parameter, interaction with feedback modifiers. *Biochemistry* 7: 4030—4034, 1968
- 6) David C, Sun H: Etiology and pathology of peptic ulcer. Edited by Bockus HL: *Gastroenterology-voll*. Third edition. Saunders, Philadelphia, 1986, p579—610
- 7) Hollander F: The two-component mucous barrier. *Am Med Assoc Arch Intern Med* 93: 107—120, 1954
- 8) Robert A, Nezamis JE, Lancaster C et al: Cytoprotection by prostaglandins in rats. *Gastroenterology* 77: 433—443, 1979
- 9) 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
- 10) Anderson S, Uvnas B: Inhibition of postprandial gastric secretion in pavlov pouches by instillation of hydrochloric acid into the duodenal bulb. *Gastroenterology* 41: 486—490, 1961
- 11) Dragstedt LR: Supradiaphragmatic section of vagus nerves in treatment of duodenal ulcer. *Proc Soc Exper Biol Med* 53: 253—257, 1953

- 12) French JD, Longmire AB, Portev RW: Extravagal influences on gastric hydrochloric acid secretion induced by stress stimuli. *Surgery* 34: 621—632, 1953
- 13) Itoh S, Schofield GC: Studies on the depletion and accumulation of microvilli and changes in the tubulovesicular component of mouse parietal cells in relation to gastric acid secretion. *Cell Biol* 63: 364—382, 1974
- 14) Sachs G, Rabon E, Hilander GF et al: Role of K^+ in parietalcell biology. Edited by Rosselin G, Fromageot G and Bontils S: In *Hormone Receptors in Digestion and Nutrition*. Elsevier, New York, 1979, p327—336
- 15) Carlisle KS, Chew CS, Hersey SJ: Ultrastructural changes and cyclic AMP in frog oxyntic cells. *J Cell Biol* 76: 31—42, 1978
- 16) Jacobson ED, Scott JB, Frohlich ED: Hemodynamics of the stomach. *Am J Dig Dis* 7: 786—796, 1962
- 17) 北島政樹, 上田光久, 相馬 智: 胃十二指腸潰瘍の病態生理からみた粘膜血流と防御因子. *胃と腸* 17: 747—756, 1982
- 18) 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: 764—759, 1982
- 19) 北島政樹, 上田光久, 相馬 智: 胃潰瘍発生機構に対する粘膜血流の役割— H_2 レスプター拮抗薬と迷切術の影響. *胃と腸* 19: 535—541, 1984
- 20) Menguy R, Masters YE: Gastric mucosal energy metabolism and stress ulceration. *Ann Surg* 180: 538—548, 1974
- 21) Davenport HW, Barr LL: Failure of Ischemia to break the dogs gastric mucosal barrier. *Gastroenterology* 65: 619—624, 1973
- 22) Kitajima M, Wolfe RR, Trelstedt RL et al: Gastric mucosal lesions after burn injury: Relationship to H^+ backdiffusion and the microcirculation. *J Trauma* 18: 644—650, 1978
- 23) Stachura J, Ivey K, Tarnawski J et al: Fine-Morphology of chief cells in fuman gastric mucosa after secretion. *Scand J Gastroenterol* 16: 713—720, 1981