日消外会誌　22（9）：2199～2207，1989年

神経原性ストレス胃潰瘍に関する実験的研究
—麻酔下開腹覚醒後拘束ストレス法の考案—

岐阜大学第2外科
吉田　明彦　　坂田　一記　　佐治　重豊
県立岐阜病院外科
大　橋　　広　文

EXPERIMENTAL STUDIES ON NEUROGENIC STRESS GASTRIC ULCERATION
—DEVICE OF A NEW STRESS MODEL CONSISTING OF LAPAROTOMY UNDER ANESTHESIA AND RESTRAINT UNDER WAKEFULNESS—

Akihiko YOSHIDA, Kazuki SAKATA and Shigetoyo SAJI
2nd Department of Surgery, Gifu University, School of Medicine
Hirofumi OHASHI
Department of Surgery, Prefectural Gifu Hospital

実験的クモ膜下出血ラットに対し，エーテル麻酔下1時間開腹覚醒下3時間拘束（開拘）によるストレス胃潰瘍モデルを考案し相対潰瘍長11.6mm（数値は平均値，n＝5）を得た．これは3時間拘束水浸（拘水）時の12.6mmに匹敵し，単純拘束（単拘）時の2.7mmより有意に大であった．この潰瘍出現は交切，迷切により抑制され，副腎摘出では抑制されなかった．ストレス負荷中の胃粘膜血流および総酸分泌量は単拘＞開拘＞拘水の関係を示し，単位血流量当たりの酸産生能を示す酸血流比は，単拘・開拘・拘水それぞれ2.56，2.87，1.80であった．すなわち開腹拘束ストレスは拘束水浸ストレスに比べ，胃粘膜血流量の減少は軽度で，酸分泌能亢進状態にあると考えられた．

索引用語：神経原性ストレス潰瘍，クモ膜下出血，手術侵襲，胃酸分泌，胃粘膜血流

I．はじめに

クモ膜下出血（SAH），とくに破裂脳動脈瘤直達手術後に，神経原性ストレスによる消化管出血が往々に合併し[1)~3)]，これは予後を悪化しうる．教室では実験的SAHラットを使用したストレス胃潰瘍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てきた[4)~7)]．この従来モデルでは軽度拘束水浸により非SAH（正常）ラットに比べ有意に著明な腺胃部潰瘍（Ul-I）が発来した．しかし，拘束水浸時には血液粘度の変化[8)]など手術侵襲とは別種の要因も働きうる難点がある．われわれはSAHラットに1時間のエーテル麻酔下開腹と覚醒後3時間の拘束ストレスを加え，腺胃部潰瘍（Ul-I）を発来させるモデルを考案した．このモデルでは臨床例と同様，麻酔下に手術侵襲が加えられている．このモデルにおける潰瘍発来機序について前述の拘束水浸モデルの場合と対比して検討を加えた．

II．実験対象と方法

1．実験動物

体重200～230gのSprague-Dawley（SD）系雄ラット（closed colony，Slc：SD）を用いた．

2．SAH作製法

土屋[4)]に準拠して，エーテル麻酔（麻酔）下に項部皮切を加え，大槽を穿刺して同等体重の同系雄ラットの動脈血0.2mlを注入して閉創した．術後2日間通常飼料にて飼育後，24時間絶食（水分許可）させ実験に供した．

＜1989年5月8日受理＞別刷請求先：吉田　明彦
〒500　岐阜市司町40　岐阜大学医学部第2外科

3. ストレス負荷法

1）単純拘束（単拘）実験群

麻酔（痛覚反射がようやく消失する深度）下に胸骨下縁から尾側へ約5cmの正中切開にて開腹し，温生理食塩水湿ガーゼで創を被覆し，30分後閉腹した．血流測定用電極設置，胃液採取管設置，自律神経，副腎手術などをこの間に行った．閉腹後さらに30分間麻酔を続行し，その後Bollman型拘束ケージ[5]に収納し，覚醒下に3時間拘束した．本群は30分間開腹負荷拘束実験群ともいえるが，伊藤[5]の血流測定実験でもこれを「単純拘束群」として「拘束水浸群」と対比検討しているので，われわれもこれを踏襲した．

2）開腹拘束（開拘）実験群

麻酔下に開腹を1時間維持し，閉腹後拘束ケージに収容し，覚醒下に3時間拘束した．

3）拘束水浸（拘水）実験群

単拘群と同様開腹閉腹し，その後拘束ケージに収容し，覚醒下に20℃水中に胸骨中部まで3時間浸漬した．

4. 交感神経切除（交切）法

Moraesら[9]に準拠して，腎静脈上部で大動脈前面に存在する腹腔神経節，上腸間膜神経節，大動脈周囲神経組織を切除した．所要時間は約15分．

5. 迷走神経切断（迷切）法

食道下端部で2本の迷走神経幹を各5mm切除した．ついで幽門形成術を施行した（ただし胃液採取実験では不施行）．所要時間は約5分．

6. 副腎摘出（副摘）法

開腹下に，両側副腎を摘出した．所要時間は約2分．

7. 胃病変測定法

Prussian blue生体染色法[10]により胃粘膜壊死部を青染し，各粘膜壊死部の径を胃の長軸に沿って0.5mm単位で測定し，その総和を相対潰瘍長（RUL）として表示した．なお形成された病変は実際にはUl-Iのびらんであるが慣習上[11]潰瘍と呼ぶ．

8. 酸分泌能測定実験法

1）胃液採取法

伊藤[5]に準拠して，幽門輪より肛門側約10mmの十二指腸に小切開を加え，ストッパー付きポリエチレン管（内径4mm）を胃内に挿入し，幽門輪部を結紮閉塞し同時に管を固定し体外に導出した．別のポリエチレン管（外径1.6mm）を内筒とし，ストレス負荷中3時間の全胃液を二重管方式で持続吸引採取した．

2）胃液測定法

採取胃液を遠心分離し，上清を1/50N，NaOH液で滴定し，酸度を算出した[12]．これにストレス負荷中3時間の胃液量を乗じて総酸分泌量を算出した．

9. 胃粘膜血流量（MBF）測定実験

1）測定機器と測定方法

水素ガスクリアランス式組織血流計（UH meter PHG 201型，ユニークメディカル社製）を用いて描記された減衰曲線からLassenら[13]に準じて血流量を算出した．

2）電極装着法

壁細胞領域である胃体部の前壁大弯側よりの血管の粗な領域の粘膜内に白金電極を刺入留置し，ポリエチレン管を通して体外に導出した．不関電極は右前胸壁皮下に固定した．剖検により電極の胃粘膜内存在を確認した．

3）血流量測定計画

麻酔覚醒前，覚醒直後（拘束水浸群では水浸開始後），拘束1・2・3時間後に測定した．またストレス負荷3時間の累積MBFを次式により算出した．

累積MBF＝

{（覚醒直後値＋1時間値）/2＋（1時間値＋2時間値）/2＋（2時間値＋3時間値）/2)}×60

また次式により酸血流比を算出した．

酸血流比＝（3時間総酸分泌量（μEq/3時間））/（3時間累積MBF（×10^2ml/100g/3時間）））

10. 血中副腎皮質ホルモン測定実験

開拘群，拘水群ラットをストレス負荷前，負荷終了直後に麻酔下に開腹し，腹部大動脈より動脈血を約4ml採取し，副腎皮質ホルモンの変動を無処置（副腎健在）時および副腎摘出時について観察した．採取血液は3,000rpmで15分間遠心分離し，血清2mlを凍結保存し，三菱油化メディカルサイエンス社に依頼してRIA法にてコルチコステロン値を測定した．

11. 大動脈圧測定実験

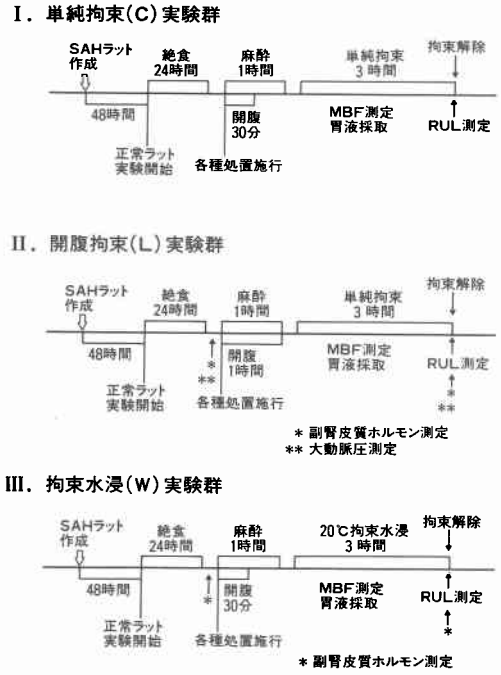
無処置時および副摘時の正常・SAHラットの開拘群について，ストレス負荷前，負荷終了直後に麻酔下に開腹，大動脈を露出し，腸骨動脈分岐部の頭側で18Gサーフロー針を中枢側へ向け刺入し，これを圧力トランスヂューサー（Gould社製P-23-ID），増幅器（日本光電製APA-601G，RPM-6004），記録器（日本光電製WS-641 G）よりなるセットに接続して，大動脈圧を測定した．

12. 実験計画のまとめ

以上，各種実験計画のまとめを図1に示す．

以上の実験により得た測定値は平均値(M)±標準誤

図1　実験計画図(RUL：相対潰瘍長，MBF：胃粘膜血流量，SAH：クモ膜下出血)



差（SE）で表示し，有意差の検定はStudentのt-testによった．

III．実験結果

1．潰瘍発生実験

1）胃病変の性状：すべてUl-I潰瘍で，胃皺襞に沿った線状ないし点状潰瘍の形態をとり，腺胃部に限局していた（図2）．

2）RUL測定実験（n＝5）

i）無処置時（迷切・交切・副摘非施行時）：単拘群では正常ラットには潰瘍発生を認めず，SAHラットはRUL平均（以下の数値も平均値のみ示す）2.7mmの潰瘍を示した．開拘群では，正常・SAHラットそれぞれ1.5，11.6mmのRULを認め，後者は有意（$p<0.001$）に高値であった．拘水群では正常・SAHラットそれぞれ3.6，12.6mmと，やはりSAHラットが有意（$p<0.005$）に高値であった．SAHラットでは開拘群は，拘水群に匹敵するRUL値を示し，両者とも単拘群より有意（$p<0.001$）に高値であった（図3）．

ii）交切時：交切により開拘群および拘水群では，正常・SAHラットとも無処置群に比べてRULは著減した．

iii）迷切時：開拘群・拘水群とも正常・SAHラットとも迷切によりRULは0mmと完全に抑制された．

図2　ストレス潰瘍の実例

A：SAH作製3日後，1時間のエーテル麻酔下での開腹後，閉腹し3時間拘束ストレス負荷を加えたラットの胃粘膜面を示す．上方が食道，下方が十二指腸であり，潰瘍はPrussian blueで青染され，皺襞に沿って存在している．

B：3時間拘束水浸ストレスを負荷したSAHラットの胃粘膜面で，上記同様の潰瘍発生がみられる．

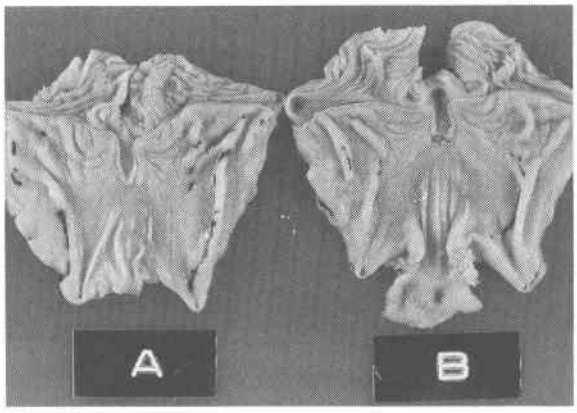
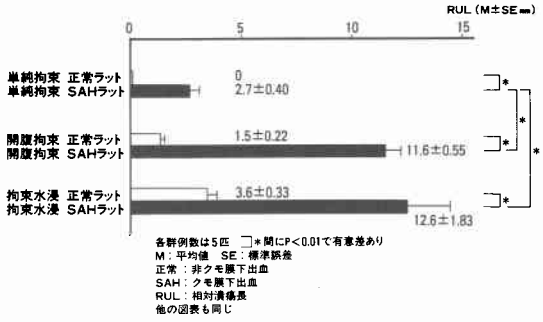


図3　無処置時のRUL



iv）副摘時：SAHラットのRULは副摘時開拘群では10.7mm，拘水群では11.2mmと無処置時と有意差を示さなかった（図4）．

2．総酸分泌量測定実験（n＝5）

1）無処置時：拘水群の総酸分泌量が，単拘・開拘群に比べ，正常・SAHラットともに低値で，とくにSAHラットでの低下がより著明であった（図5）．

2）交切時：開拘群・拘水群のSAHラットでは交切時は無処置時に比べ有意の増加を示した．

3）迷切時：各ストレス群の正常・SAHラットとも迷切時は無処置時に比べ有意に減少した．

4）副摘時：SAHラットでは副摘により，無処置時

図4　RULの無処置時と各処置時の対比

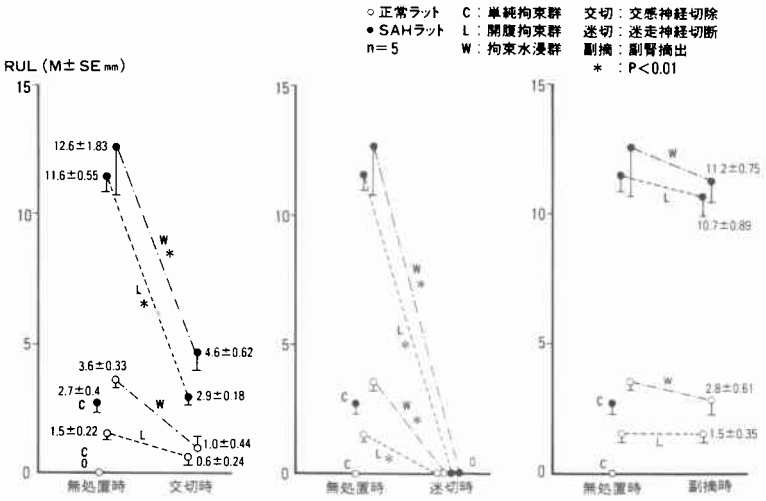
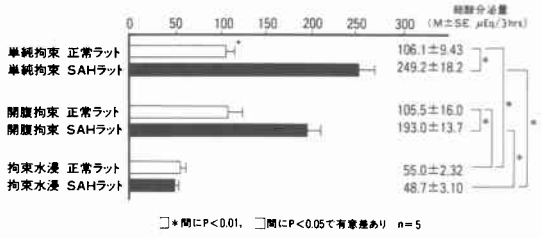


図5　無処置時の総酸分泌量



に比べて，単拘群では低下，開拘群では低下傾向を示した．拘水群では副摘により増加した（図6）．

3．MBF測定実験（n＝5）

1）麻酔時MBF：正常・SAHラット間や，無処置時と交切・迷切・副摘時の間に有意差を認めなかった．

2）ストレス負荷中MBF

i）無処置時：正常ラットでは，各負荷群とも麻酔中に比べて著明なMBF低下を認め，拘水群，開拘群，単拘群の順で，拘水群で最もMBF減少が著明であった．SAHラットでは単拘・開拘群は正常ラットと同程度に減少した．しかし，SAHラットの拘水群ではMBF低下はストレス負荷直後から極端で，正常ラットとの間に有意差を認めた．

ii）交切時：正常ラットは，無処置時に比べ各負荷群とも高値ないしその傾向を示した．また各負荷群間の比較では拘水群は他2群に比べ有意の低値を持続した．SAHラットでも各負荷群とも無処置時より高値を示し，やはり拘水群が他2群より有意に低く，また負荷2・3時間目では開拘群が単拘群に比べ有意の低値であった．

iii）迷切時：正常ラットでは，単拘群・開拘群で無処置時に比べ低値の傾向を示した．SAHラットでは，単拘群・開拘群で無処置時に比べ有意の低値を示した．

iv）副摘時：正常ラットは各負荷群とも無処置群と同様な変化を示した．SAHラットでは，単拘群・開拘群で無処置時に比べ有意の低値を示した（**表1，図7**）．

3）累積MBF

i）無処置時：正常ラットでは拘水群が他2群より有意に低値であったが，単拘群と開拘群では有意差を認めなかった．SAHラットでは単拘，開拘，拘水群の順に有意に低下した．正常：SAHラット間に有意差は認めなかった（**図8**）．

ii）交切時：SAHラットでは開拘群・拘水群でいずれも無処置時に比べ有意に高値を示し，拘水群では他2群に比べて有意に低値であった．

iii）迷切時：SAHラットでは単拘群・開拘群で無処置時に比べ有意に低値を示し，単拘群・開拘群・拘水群の順に有意に低下した．

iv）副摘時：SAHラットでは各負荷群とも無処置時に比べ有意差なく，単拘群・開拘群・拘水群の順に有意に低下した（**表1，図9**）．

4．酸血流比（n＝5）

1）無処置時：正常ラットでは単拘群1.26，開拘群1.51，拘水群1.63と，後者ほど高く，SAHラットでは単拘群2.56，開拘群2.87，拘水群1.80と，開拘群が最

図 6　総酸分泌量の無処置時と各処置時の対比

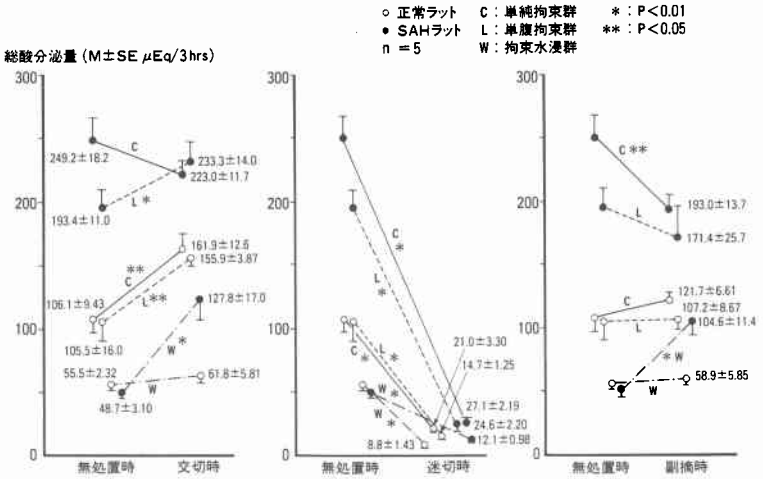
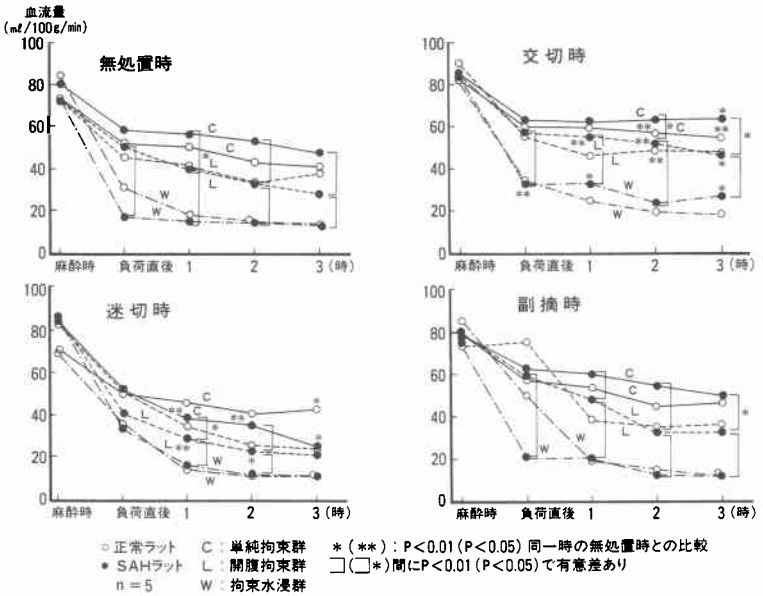


図 7　経時的胃粘膜血流量の変化



も高く拘水群が最も低かった．また，単拘群と拘水群ではSAH ラットが正常ラットより著明に高値を示した．

2）交切時：SAH ラットでは無処置時に比べ単拘群・開拘群で低下，拘水群で上昇を認めた．

3）迷切時：正常・SAH ラットの各負荷群とも無処置時に比べ著明に低値を認めた．

4）副摘時：SAH ラットでは無処置時に比べ，単拘・開拘群ではやや低値を，拘水群では著明に高値を

図 8　無処置時の累積胃粘膜血流量

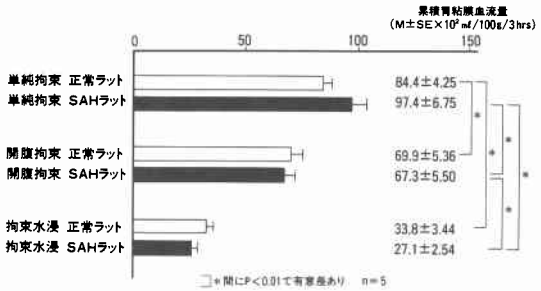
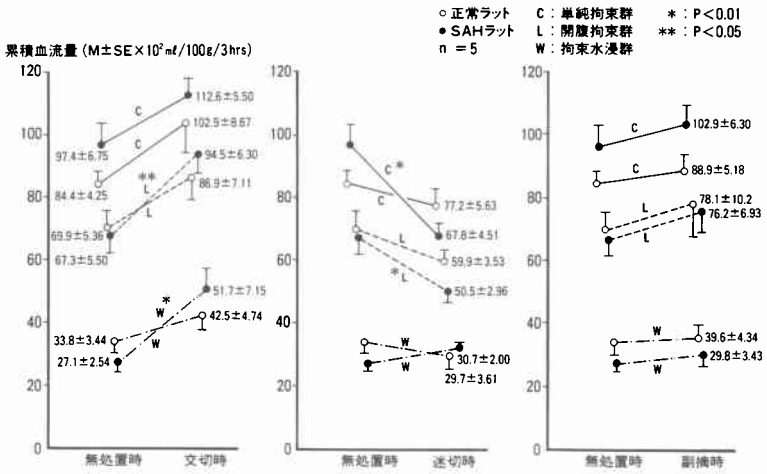


表1　ストレス負荷時のMBF変化

		MBF (mℓ/100g/min) 麻酔時	負荷直後	1時間後	2時間後	3時間後	3時間累積血流量 (10^2 mℓ/100g)	酸血流比
単純拘束	正常	73.2±8.05	52.1±4.23	50.4±2.55	43.8±3.59	41.3±2.57	84.4±4.25	1.26
	SAH	80.5±7.20	58.2±1.74	56.5±5.59	52.8±4.74	47.6±2.32	97.4±6.75	2.56
	正常, 交切	83.4±9.48	59.5±8.00	59.3±7.24	56.4±2.82	54.2±3.11	102.9±8.67	1.57
	SAH, 交切	85.2±13.8	62.7±5.59	61.4±3.89	63.1±2.93	63.5±3.90	112.6±5.50	1.98
	正常, 迷切	71.8±9.61	50.6±3.87	46.3±3.63	41.3±2.30	43.6±3.34	77.2±5.63	0.27
	SAH, 迷切	84.2±10.5	52.2±3.68	38.4±2.87	35.8±2.90	25.4±2.81	67.8±4.51	0.40
	正常, 副摘	78.1±15.3	57.2±6.75	54.2±3.56	44.9±3.33	47.2±3.52	88.9±5.18	1.37
	SAH, 副摘	78.4±7.11	62.5±4.46	60.2±3.66	54.9±4.26	50.3±6.17	102.9±6.30	1.88
開腹拘束	正常	72.3±10.3	45.5±6.66	41.2±5.85	33.6±3.71	37.9±3.32	69.9±5.36	1.51
	SAH	72.2±8.67	50.0±5.32	40.1±3.38	33.1±2.44	28.1±2.14	67.3±5.50	2.87
	正常, 交切	90.1±10.1	55.2±4.51	45.8±5.14	48.3±4.83	47.6±4.87	86.9±7.11	1.76
	SAH, 交切	84.5±7.20	56.6±5.27	54.7±4.18	51.3±2.16	46.5±5.00	94.5±6.30	2.47
	正常, 迷切	82.8±10.6	52.0±5.18	35.3±3.19	26.2±1.29	24.5±1.93	59.9±3.53	0.25
	SAH, 迷切	86.1±9.61	41.3±3.17	29.6±2.31	23.2±0.83	21.4±2.35	50.5±2.96	0.49
	正常, 副摘	73.4±19.1	75.9±20.1	38.5±3.48	35.3±5.50	36.9±3.94	78.1±10.2	1.37
	SAH, 副摘	79.7±8.09	59.0±5.41	48.3±6.48	32.7±2.42	33.0±2.02	76.2±6.93	2.25
拘束水浸	正常	84.1±10.1	31.5±3.84	18.5±1.54	15.1±2.72	13.9±2.39	33.8±3.44	1.63
	SAH	72.2±8.76	17.4±1.48	15.2±1.94	14.7±1.48	13.2±0.95	27.1±2.54	1.80
	正常, 交切	82.1±9.88	34.4±3.68	24.8±3.06	19.5±2.35	18.6±1.73	42.5±4.74	1.45
	SAH, 交切	84.1±7.91	32.8±4.65	32.8±3.50	23.3±5.36	27.3±2.41	51.7±7.15	2.47
	正常, 迷切	70.2±15.2	36.7±7.42	14.6±2.22	11.7±1.66	11.7±2.23	29.7±3.61	0.30
	SAH, 迷切	86.1±5.27	33.8±2.48	16.2±1.53	12.2±0.65	11.9±3.96	30.7±2.00	0.39
	正常, 副摘	85.4±22.3	50.4±10.0	19.5±4.60	15.2±3.27	12.0±1.98	39.6±4.34	1.49
	SAH, 副摘	75.1±7.20	20.6±6.48	20.3±3.91	13.1±1.84	12.0±1.10	29.8±3.43	3.51

M±SEを示す。実験例数は各群5匹。

図9　累積胃粘膜血流量の無処置時と各処置時の対比



示した．またSAHラットは正常ラットに比べ，各負荷群とくに開拘群・拘水群で高値を示した（表1）．

5．血清コルチコステロン値および大動脈圧（nは表2，3を参照）

1）血清コルチコステロン値では，ストレス負荷前（麻酔下開腹直後）正常・SAHラット間には有意差を認めなかった．開拘群，拘水群ともにストレス負荷終了時には正常・SAHラットとも負荷前に比べ有意に高値を示した．これに対し副摘群では開拘群，拘水群ともにストレス負荷終了時には著明に低値を示した（表2）．

2）大動脈圧は開拘群において，ストレス負荷前では正常ラットに比べSAHラットは有意に高値を示した．さらにストレス負荷終了時には正常・SAHラット

表 2　血中副腎皮質ホルモンの変化

		コルチコステロン値 (ng/ml)
ストレス負荷前	正 常	① 175.3±21.87 (5)
	SAH	② 194.3±40.13 (5)
ストレス終了時	開腹拘束　正 常	③ 599.5±50.56 (4)
	開腹拘束　SAH	④ 605.3±50.33 (4)
	開腹拘束　SAH，副摘	⑤ 10.7± 3.99 (5)
	拘束水浸　正 常	⑥ 587.3±24.05 (4)
	拘束水浸　SAH	⑦ 601.0±20.88 (4)
	拘束水浸　SAH，副摘	⑧ 23.6± 9.08 (5)

M±SE (n)。①-③，①-⑥，②-④，②-⑦，④-⑤，⑦-⑧間にP<0.01で有意差あり。

表 3　開腹拘束群の大動脈圧（mmHg）の変化

	ストレス負荷前	ストレス終了時
開腹拘束　正 常	① 88.5±4.06 (10)	③ 134.0± 9.14 (5)
開腹拘束　SAH	② 107.5±6.51 (10)	④ 144.0±11.9 (5)
開腹拘束　正 常，副摘	① 88.5±4.06 (10)	⑤ 62.0± 3.03 (5)
開腹拘束　SAH，副摘	② 107.5±6.51 (10)	⑥ 59.6± 4.06 (5)

M±SE (n)。①*②，①-③，②-④，②-⑥，③-⑤，④-⑥間に P<0.01 (＊P<0.05) で有意差あり。

とも前値に比べ有意の上昇を認めた．一方副摘ラットでは正常ラット・SAH ラットとも負荷前に比べ有意の低下を示した（**表 3**）．

IV．考　　察

教室では SAH 症例術後のストレス潰瘍の発来機序および対策解明のため，実験的 SAH ラットに拘束水浸法を用いたストレス潰瘍モデルを用い種々検討を加えてきた[4)~7)]．しかし，この従来モデルにおける胃粘膜防御因子低下に大きく寄与する MBF 低下について最近村上ら[8)]は低体温による血液粘度増加を重視する意見を述べている．そこでわれわれは SAH ラットに拘束水浸の代りに開腹侵襲を加え，ストレス潰瘍を形成できないかと考え本研究の開腹拘束モデルを考案した．また本研究の単純拘束群で麻酔下30分間開腹後さらに30分間麻酔を維持し麻酔時間を計 1 時間としたのは麻酔の侵襲（交感神経緊張，副腎皮質刺激）効果[14)]を 3 群間で揃えるためである．

実験結果より，開腹拘束と拘束水浸ストレスは SAH ラットに同程度の潰瘍形成をみたが，その発生機序を攻撃因子と防御因子に分け検討すると，両者は異なった様相を示した．すなわち開拘群ではストレス負荷時酸分泌は亢進し，総酸分泌量は拘水群の 4 倍近い有意（$p<0.001$）の高値を示し，酸血流比でみても開拘群が拘水群より高値を示し，開拘群における攻撃因子の著明な増加が示唆された．

一方，累積 MBF は，SAH ラットの拘水群は開拘群に比べて約1/2.5と有意（$p<0.001$）に少なく，拘水群での著明な防御因子減弱が示唆された．この場合，拘水群は開拘群に比べ酸血流比は小さいが，血流低下の度合いが大きいため潰瘍形成を認めたものと考えられる．

このように開腹拘束ストレスは拘束水浸ストレスに比べ，Shay[15)]の天秤において攻撃因子増強が防御因子減弱よりも相対的に優位に発現するストレスと考えられた．

また各実験結果間の相関関係を検討すると，RUL と酸血流比との間には $r=0.707$（$p<0.05$）の比較的高い相関があり，潰瘍形成機序の解析に当たって攻撃因子と防御因子との相対関係を最重視すべきことを物語っている．

また一般的なストレス潰瘍発生機序としては，ストレスが視床下部自律神経中枢の興奮を引き起こし，その興奮が，①視床下部前部→延髄→迷走神経→胃酸分泌亢進による攻撃因子増強，②視床下部後部→交感神経→胃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発生に至るとされている[16)~18)]．SAH は自律神経中枢におけるかかる反応性を過敏にさせるようである[4)5)19)]．

ところで③の経路については，開拘群・拘水群ともストレス負荷後の血清コルチコステロン値は同程度に著増し，下垂体副腎皮質系が賦活されている．しかし潰瘍形成の著明な SAH ラットでも少ない正常ラットでもあまり異ならず，副摘により潰瘍形成が軽減されないことより，この③の経路は本モデルでの潰瘍発生に本質的な役割は演じていないといえよう．

次に①の経路については，SAH ラットではストレス負荷前の胃液酸度は79.6（mEq/l）と，正常ラットの64.2より高値で，SAH ラットではストレス負荷前すでに副交感神経緊張亢進による攻撃因子の増強傾向が示唆された[5)]．開腹拘束ストレス負荷により SAH ラットでは総酸分泌量が193.0（μEq/3hrs）と，正常ラットの105.5に比べ著明に高値を示し，SAH ラットでの副交感神経反応の過敏性が示された．これに対し拘水群では正常・SAH ラット間に著差を示さなかったが，これは著明な MBF 低下が胃酸分泌抑制をもたらしたため[20)]ではないかと思われる．この①の経路を遮断（迷切）すると，開拘群，拘水群の SAH ラットの酸分泌は著減し，潰瘍発生も抑制された．この場合，MBF は無処置時より一般に低値を示したが，酸血流比でみると0.3～0.4程度と，無処置時の1.2～2.9に比べ明らかに低値で，攻撃因子の相対的著減を示し，本

研究のストレス潰瘍モデルにおける①の経路の重要性が示唆された.

次に②の経路について，SAH ラットの開拘群では，麻酔時の MBF 72.2（ml/100g/min）からストレス負荷 3 時間後の28.1への減少度合は，正常ラットのそれよりも著明であった．また SAH ラットの拘水群では MBF は正常ラットに比べて一層著明な低下を示した．この MBF 低下の機序は，主に交感神経興奮による胃血管収縮と考えられ[18)21)]（ただし拘水群の場合はこの他に血液粘度増加[8)]も加担するかもしれない.），SAH ラットでは正常ラットに比べて交感神経性反応も過敏となっている．両側内臓神経線維を含む腹腔神経節・上腸間膜神経節の切除（交切）を行うと，SAH ラットの開拘群・拘水群における RUL は著減し，これは防御因子の重要構成要素である MBF[22)~24)]が著増したためと思われる.

以上より，本研究の SAH ラット開拘群では，ストレス負荷中は交感神経の興奮状態（大動脈圧上昇，MBF 低下が示すように）と同等かそれ以上の副交感神経系刺激状態（胃酸分泌亢進が示すように）の存在が示唆された.

本研究の SAH ラット単拘群（開腹30分）では潰瘍形成は軽度であったのに対し，開拘群（開腹60分）では潰瘍形成が著明であったのは，開腹時間の延長によるストレス効果の差が，ちょうど拘束水浸時間の差が潰瘍形成程度に反映される[4)]のと同様と思われる.

以上の実験結果から，神経原性ストレス潰瘍，とくに SAH 症例に開頭術を行う場合に合併しうるストレス潰瘍は，視床下部交感・副交感両神経中枢の過反応性ないし過敏性に関連して発生する可能性が想定され，かかる症例における手術侵襲負荷に当たっては，中枢神経水準の阻止法としての barbiturate 剤など，末梢自律神経水準の阻止法として抗 muscarine 剤など，胃粘膜水準の阻止法としての H_2 blocker 剤や粘膜保護剤の投与[4)5)]などの施行が推奨されるであろう.

V. 結　語

神経原性ストレス胃潰瘍の発生機序と防止法解明の一環として，実験的クモ膜下出血（SAH）ラットに開腹拘束ストレスを負荷する実験モデル（開拘群）を新たに考案し，これと単純拘束（単拘）群・拘束水浸（拘水）群とを対比検討した．SAH ラットの開拘群では相対潰瘍長11.6±0.55mm，拘水群では12.6±1.83mm といずれも正常（非 SAH）ラットに比べて有意な潰瘍発生をみた．この潰瘍は上腹部交感神経切除（交切）または両側迷走神経切断（迷切）により抑制されたが，両側副腎摘出（副摘）によって抑制されなかった.

拘束ストレス負荷中の総酸分泌量は，開拘群の SAH ラットでは193.0±13.7μEq/3hrs と正常ラットに比べ有意に高かった．これは迷切により著減した.

胃粘膜血流量（MBF）は 3 群ともストレス負荷時低下した．拘水群が最も著明で，開拘群は拘水群よりも有意に軽度であった．交切によりかかる，MBF 低下は一般に相当程度改善された.

SAH ラットでは SAH に起因する交感・副交感両神経系中枢の過反応性ないし過敏性の存在下に，ストレスによる胃防御因子の低下と攻撃因子の増強が引き起こされ著明な潰瘍（Ul-I）形成に至ることが想定され，とくに今回われわれの考案した SAH ラットにエーテル麻酔下 1 時間開腹・覚醒後 3 時間拘束を行う開拘群では，攻撃因子の増強が著明であった．これらの観察結果に基づいた臨床的示唆に論及した.

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 ruputures 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) 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
5) 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
6) Tsuchiya J, Ito Y, Ohashi H et al: Stress ulcer accompanying subarachnoid hemorrhage —A new rat model—. Jpn J Surg 13：373—380，1983
7) Sakata K, Nonomura O, Ito Y et al: Stress ulceration pathogenetically related to subarachnoid hemorrhage. An experimental study. J Auton Nerv Syst Suppl 515—520，1986
8) 村上元庸，関　真理，斉田　宏ほか：水浸拘束ストレス潰瘍における血液粘度，胃粘膜血流の検討—血液粘度，深部体温，胃粘膜微小循環の関係．日消病会誌　80：2520—2524，1983
9) 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

10) Robert A, Nezamis JE: Histopathology of steroid induced ulcers. Arch Pathol **77**: 407—423, 1964
11) Butterfield WC: Experimental stress ulcers: A review. Surg Annu 7: 261—278, 1975
12) 山形敞一, 石森　章, 佐藤勝巳ほか：胃液測定法検討小委員会報告一標準的胃液検査法ならびに内視鏡的正常胃粘膜症例の胃液分泌能一. 日消病会誌 **80**: 289—293, 1983
13) Lassen NA, Ingvar DH: Regional cerebral blood flow measurment in man. Arch Neurol **9**: 615—622, 1963
14) Collins VJ: Principles of Anesthesiology. 2nd Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1976, p1434—1452
15) Shay H: Etiology of peptic ulcer. Am J Dig Dis **6**: 29—49, 1961
16) 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
17) Long DM, Leonard AS, Chou SN et al: Hypothalamus and gastric ulceration. I. Gastric effects of hypothalamic lesions. Arch Neurol **7**: 167—175, 1962
18) 松尾　裕：ストレス潰瘍の病態生理一自律神経との関連について一. 並木正義 編. ストレス潰瘍. 新興医学出版社, 東京, 1978, p20—34
19) 野々村修：神経原性ストレス潰瘍に関する実験的研究. 岐阜大医紀　**33**: 1373—1416, 1985
20) Guth PH: Stomach blood flow and acid secretion. Ann Rev Physiol **44**: 3—12, 1982
21) Leonard AS, Long D, French LA: Pendular pattern in gastric secretion and blood flow following hypothalamic stimulation. Surgery **56**: 109—120, 1964
22) Blair EL, Grund ER, Reed JD et al: The effect of sympathetic nerve stimulation on serum gastrin, gastric acid secretion and mucosal blood flow responses to meat extract stimulation in anesthetized cats. J Physiol **253**: 493—504, 1975
23) 土屋雅春, 中村正彦, 織田正也：胃粘膜の微小循環一自律神経統御と潰瘍形成時の変化について一. 消化性潰瘍一基礎と臨　**2**: 52—64, 1983
24) 長尾房大, 中村紀夫：急性胃粘膜病変の発生機序一特に循環障害と粘液分布からみた検討一. 消外 **5**: 1977—1982, 1982