

ホルモン失調性胃潰瘍の実験的研究

第 1 編

ホルモン失調性胃潰瘍と血液性変化との関係

岡山大学医学部第二外科教室 (主任：砂田輝武教授)

副 手 近 藤 日 出 海

〔昭和 35 年 3 月 14 日受稿〕

第 1 章 緒 言

胃潰瘍症に関する記載は、そのはじめが Hippocrates (紀元前 460 年) に求められ¹⁾、その後も多数の研究者によつて、この問題は取上げられているが、近代医学としての認識をこれに与えたのは、Jean Cruveilhier であり、彼は胃潰瘍の病理解剖、臨床及び治療について、詳細に記述している。その後、胃潰瘍の成因に関して、Gänsburg (1852) の胃液による胃粘膜の自家消化説²⁾、Virchow (1853) の胃血管の局所循環障礙説³⁾、Bergmann (1913) の機能的局所障礙説⁴⁾、Aschoff (1912) の機械的刺戟説⁵⁾等の胃の局所因子に立脚した潰瘍発生説が多数報告されたが、一方においては、Rokitansky (1842) の迷走神経刺戟説⁶⁾、諸種内分泌腺の機能障礙にその原因を求めている内分泌異常説、とくに stress と急性胃潰瘍との相関関係を着目した stress 学説⁷⁾⁸⁾⁹⁾、アレルギー学説¹⁰⁾等の全身性発生因子に立脚した潰瘍発生説も提唱され、潰瘍発生に関する学説はますます複雑になつて来た。

Selye⁷⁾ は動物に stress を加えた時の反応として、1) 組織学的に活動亢進の徴候をもつ副腎の肥大、2) 血液像の変化を伴う胸腺、リンパ系の退縮、3) 胃粘膜の急性エロジオンないし潰瘍を挙げており、これ等を「汎適応症候群」の概念のもとに総括した。しかしながら彼は下垂体-副腎系と stress 潰瘍とは、直接には因果関係はなく、かかる際の胃のエロジオンないし潰瘍はショックによる二次的変化であると報告している。

その後種々の副腎皮質ホルモンが臨床に応用されるようになり、これ等のホルモンの使用により、胃出血、胃潰瘍の悪化ないし穿孔等が続々報告¹¹⁾¹²⁾¹³⁾されるようになり、副腎皮質ホルモンと胃潰瘍との

関係が重要視されるに至つた。しかしながらかかる場合の胃潰瘍の発生機構に関しては、未だほとんど解決されていない。

すべて疾病は個体の生理的状态をくずさんとする力が、個体の防禦力に打勝つた場合に発来するものであるが、かかる見地に立つて胃潰瘍の発生に関与している因子を、攻撃因子と防禦因子の二つに大きく分けている大井の仮説⁴⁾は甚だ興味深い。

副腎剝出 (副剝) 動物は acute adrenal insufficiency を起して必ず死亡するが、これに ACE (Adrenocortical Extract) を投与すると、長く生命を維持出来、また副剝動物では、その物質代謝が 20~30% 低下し¹⁴⁾、種々の stress に対して抵抗力が非常に減弱する。したがつて副剝動物では胃潰瘍発生に関与する防禦因子の弱化がおこるのではなからうか。Elliot¹⁵⁾ は in vitro での副剝動物の組織は、正常動物のそれに比較して 2 倍も膨張するが、これに cortisone を加えると改善されることから、cortisone は組織の抵抗力を強化するのではないかといつており、石原¹⁶⁾ も副剝ラットの胃潰瘍の発生因子として、胃液、胃粘膜の毛細血管の変化の他に、胃壁の抵抗力の減退を挙げており、更にそれらに作用を及ぼしている植物神経系および体液性機序を重要な要素として取上げている。

1905 年 Cioffi¹⁷⁾ は兎の両側副腎剝出を行い、胃に出血と潰瘍をみたと云う。その後このことは、多数の人々によつて追試検討されており、最近田辺¹⁸⁾、増田¹⁹⁾、石原²⁰⁾等はラットの副剝後発生する胃の潰瘍性変化を、“ホルモン失調性胃潰瘍”と命題して報告している。

副剝動物に現われる血液性変化の中には、血清電解質、蛋白および血糖の異常等があるが、著者はこ

のうち血清電解質、血清総蛋白量および全血残余素量等に注目して、それらと副副或は副副後種々の置換療法を施行したラットの胃の潰瘍性変化の関係を追求した。

第2章 実験動物および実験方法

第1節 実験動物

実験動物は体重 140 g 以上の成熟雌ラットを使用した。

田辺¹⁸⁾は副副後無処置ラットは体重が 100 g 以下の幼若ラットの場合には、術後 2~4 日で死亡するといひ、副副後胃潰瘍の実験には、体重 140 g 以上のものが適していると述べている。

第2節 飼育方法

実験中のラットは 22~26°C (24±2°C) の保温室で飼育し、6~9 月の高温多湿期は実験を中止した。

食餌は、平素の飼育には、おもに小麦、生野菜および入干等を、実験中は、小麦、生野菜を、いずれも自由に与えた。副副動物に動物性蛋白を多量与えると、生存日数が短縮される²¹⁾ためと、NaCl の混入による影響をさけるために、実験中のラットには、入干は全く与えなかつた。

また特別な実験群には、飲料水として、生理的食塩水を与えたが、他の群には、水道水を与えた。飲料水はいずれも自由に飲用させた。

第3節 手術方法と麻醉法

副腎剥出術を施行する場合、麻醉剤として、溶性メチルヘキサピタール (オウロパンソーダ) の 10.0~15.0 mg/100 g B. W. の腹腔内注入麻醉法²²⁾を採用した。オウロパンソーダは 5% 溶液として用いた。

副腎剥出術はラットを腹位に固定し、背部より剥出する方法²³⁾²⁴⁾を用い、両側の副腎を同時に剥出した。

第4節 置換療法

置換剤として、cortisone-acetate (11-dehydro-17 hydroxy-corticosterone 21 acetate, 日本メルク万有株式会社) および DOCA (desoxycorticosterone acetate, シンコルタ, 武田薬品工業株式会社) を選び、cortisone は 0.1~0.15 mg/100 g B. W./day と 5 mg/animal/day の二通りの投与法を適用し、それぞれ皮下注射した。cortisone 0.1~0.15 mg/100 g B. W. の投与量はラットの生理的必要量に近いといわれる¹⁸⁾。cortisone 5 mg/animal の投与量は Hausberger 等²⁵⁾の投与法を参考にしたもので、

かかる量の投与は、ラットを極めて過度の hypercorticism の状態に到らしめるものといわなければならない。DOCA は 1.25 mg/animal/day を皮下注射した。これは Harrison 等²⁶⁾の報告を参考にしたもので、その報告によると、副副ラットの血清電解質を正常に保つには、DOCA 1.25 mg/day を必要とするといわれる。cortisone 及び DOCA の投与は、副副後、その翌日より投与を行い、毎日一定時刻にラットの皮下に注射し、実験日の前日まで施行した。また副副ラットのうち、ある群には置換療法として、生理的食塩水 (生水) を経口投与した。

第5節 採血方法および血液成分測定法

血液成分は、全血残余素量、血清総蛋白量および血清 Na, K 濃度を測定した。

全血残余素量の測定は、ラットを軽くエーテル麻醉した後、その尾端を切断し、切断端から湧出滴下する血液を用い、Rappaport 氏法²⁷⁾²⁸⁾により実施した。この採血法は操作が簡単で、しかもラットに手術的侵襲を加えることも少ないので、少量の血液を用い連日血液性変化の追求が所望される場合には、便利な方法である。止血には尾端を結紮すればよい。

血清総蛋白量および血清 Na, K 濃度の測定は、断頭致死させたラットの頸部より噴出する血液について、それぞれ日立血清蛋白計²⁹⁾および焰光光度計 (Coleman Flame Photometer, Model 21) を用いて実施した。

cortisone および DOCA 投与群では、採血日の前日に注射してから、24 時間を経過した頃採血した。

第6節 潰瘍性変化の定義

副副動物はその胃粘膜にエロジオンないし潰瘍を認めるが、先に田辺¹⁸⁾の報告にもあるように、胃粘膜のエロジオンないし潰瘍は、肉眼で両者を明確に区別することは容易なことではない。田辺は胃粘膜の変化のうち、出血性エロジオンを含めて潰瘍性変化と呼んでおり、大井¹⁾もエロジオンと潰瘍とは胃粘膜の物質欠損の深さによつて区別されるものであり、エロジオンは潰瘍の初期過程であるので、エロジオンは潰瘍に移行しうるといつている。著者もこれらの意見に従つて、ラットの胃にみられたエロジオンないし潰瘍を、潰瘍性変化という一つのカテゴリに入れて記した。

次に第3章に入る前に、ラットの胃に発生する潰瘍について簡単に述べる。

Shay 等³⁰⁾はラットの胃に発生する潰瘍を、3 型

図2 副別および副別後種々置換療法と全血残余窒素との関係

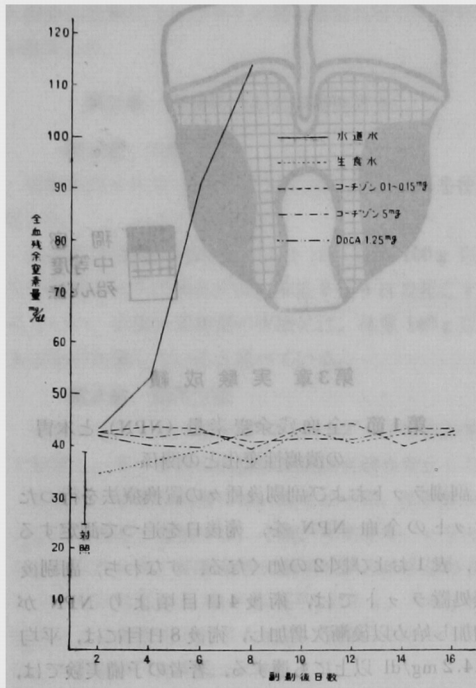


表2 全血残余窒素量と潰瘍性変化

群	置 換 療 法	動物数	潰瘍性変化		全血残余窒素量 mg/dl			視期察間 (日)
			発生数	発生率 (%)	最 高	最 低	平 均	
1	水 道 水	13	10	76.9	136.0	102.3	114.2	6~8
2	生 食 水	12	1	8.3	49.8	38.2	42.2	14~16
3	ローチゾン 0.1~0.15mg	14	4	28.6	50.1	39.9	42.9	14~16
4	コルチゾン 5 mg	12	8	66.7	47.6	40.6	42.8	14~16
5	DOCA 1.25 mg	12	0	0	52.3	38.2	42.4	6~8
6	対 照	10	0	0	38.6	24.7	32.8	0

第2項 副別後生理的食塩水経口投与群

副別動物に NaCl を投与すると、副別後2週間位は全身状態も良好で、食欲もあり、割に元気であるが、それ以上も経過すると、食欲も減退し、著明に羸瘦する。著者も実験中にこれを認めた。NaCl による長期の置換療法はラットの死を防ぎ得ないものと思われる。

当群および cortisone 投与群の実験日は副別後14~16日である。

副別後14~16日目には全血 NPN は最高 49.8 mg/dl, 最低 38.2 mg/dl, 平均 42.2 mg/dl とな

術後6~8日で NPN が 100 mg/dl 以上に上昇し、NPN が 130 mg/dl 以上にも達すると、ラットの活動力は急に弱まり、数時間で死亡することが認められた。

しかしながら、副別後種々の置換療法を行ったラットでは、全血 NPN はいずれの群においても、平均 50 mg/dl 以下であり、対照群のそれに比較すると、軽度増加するに過ぎない。

次に実験時の全血 NPN と本胃の潰瘍性変化との関係を見ると、表2に示す如くなる。これらを各群別に考察する。

第1項 副別後無処置群

副別成熟ラットは副別後6~10日しか生存しない。死亡ラットは、胃の潰瘍性変化の観察には不適當である¹⁰⁾。したがって実験日は副別後6~8日とした。

副別後6~8日目には、全血 NPN は最高 136.0 mg/dl, 最低 102.3 mg/dl, 平均 114.2 mg/dl となる。

潰瘍性変化は13例中10例(発生率76.9%)に認められた。

り、潰瘍性変化は12例中1例(発生率:8.3%)にみられた。

第3項 副別後 cortisone 0.1~0.15 mg/100 g B. W./day 皮注群

副別後14~16日目には、全血 NPN は最高 50.1 mg/dl, 最低 39.9 mg/dl, 平均 42.9 mg/dl となり、潰瘍性変化は14例中4例(発生率:28.6%)にみられた。

第4項 副別後 cortisone 5 mg/animal/day 皮注群

副別後14~16日目には、全血 NPN は最高

47.6 mg/dl, 最低 40.6 mg/dl, 平均 42.8 mg/dl となり, 潰瘍性変化は12例中 8 例 (発生率: 66.7%) にみられた。

第5項 副剔後 DOCA 1.25 mg/animal/day 皮注群

この群の実験日は副剔後 6~8 日である。これは主に田辺¹⁸⁾, 石原²⁰⁾ 等の観察と比較するために行つた。

副剔後 6~8 日目には全血 NPN は最高 52.3 mg/dl, 最低 38.2 mg/dl, 平均 42.4 mg/dl となり, 潰瘍性変化は全例 (12例) にみられなかつた。

小括. 副剔動物の全血 NPN は著明に増加する³²⁾³³⁾³⁴⁾, Allers 等³³⁾ は Na 投与により, 副剔動物の全血 NPN の上昇を阻止出来ると述べており, 更に Allers 等³³⁾, Masson 等³⁵⁾ は副腎皮質ホルモンの投与が有効であり, DOCA は特に有効であると報告している。最近住田³⁴⁾ もこのことを確認している。

著者の成績においても, 副剔後無処置ラットの全血 NPN は著明に増加し, それが 130 mg/dl 以上にも達すると, ラットは死亡することがわかつた。また副剔後 NaCl, cortisone, DOCA の投与は, 全血 NPN の上昇を阻止する。cortisone は 0.1~0.15 mg の投与でも, 5 mg の投与でも, 全血 NPN の上昇阻止作用に差は認められない。

全血 NPN と本胃の潰瘍性変化との関係を見ると, 副剔後無処置群に全血 NPN が極めて高く, 本胃の潰瘍性変化の発生率も最も高く, 77%に認められた。しかしながら, 副剔後種々の置換療法を行つた群では, 全血 NPN はあまり増加しないのに, DOCA 投与群を除く他の群では, 本胃に潰瘍性変化が認められた。中でも cortisone 5 mg 投与群では, 本胃の潰瘍性変化は66.7%に認められ

た。田辺¹⁸⁾ は副剔ラットに生理的食塩水を1週間投与して, 全例に潰瘍性変化をみなかつたと云う。しかしながら, 生理的食塩水を2週間投与すると, 潰瘍性変化が出現するという事は, NaCl の投与でも, なお完全には潰瘍性変化を防止出来ない, といわなければならない。DOCA 投与群では全血 NPN の増加をみなかつたのは, DOCA の大量投与による利尿作用のためであろう。

要するに, 全血残余窒素量と本胃の潰瘍性変化との間には, 相関々係は認められなかつた。

第2節 血清総蛋白量と本胃の潰瘍性変化との関係

生理的条件のもとでは, 血清総蛋白量は一定の組成を以つて, 血液に特有な生化学的ないし物理的性状を与え, また組織蛋白と絶えず動的平衡を保ち, 生体の生活現象に重大な役割を果している。近来, 蛋白質に対する脳下垂体-副腎系の果す役割が注目され, 種々の内分泌学的方面から考察がなされているが, この関係は複雑であるので, 容易に結論づけられないようである。

副剔動物では, 血液濃縮が起り, Ht は上昇し¹⁸⁾, 血清の比重は高くなり³⁷⁾, 血清総蛋白量は減少する³⁸⁾。

副剔ラットおよび副剔後種々の置換療法を行つたラットの血清総蛋白量 (TP) と本胃の潰瘍性変化との関係は表3の如くなる。

第1項 副剔後無処置群

実験日の TP は 7.4~5.8 g/dl, 平均 6.7 g/dl となつた。潰瘍性変化は13例中10例 (発生率: 76.9%) に認められた。

第2項 副剔後生理的食塩水経口投与群

実験日の TP は 7.2~4.8 g/dl, 平均 6.4 g/dl となつた。潰瘍性変化は12例中1例 (発生率: 8.3%) に認められた。

表 3 血清総蛋白量と潰瘍性変化

群	置換療法	動物数	潰瘍性変化		血清総蛋白量 g/dl			観察期間 (日)
			発生数	発生率 (%)	最高	最低	必均	
1	水道水	13	10	76.9	7.4	5.8	6.7	6~8
2	生食水	12	1	8.3	7.2	4.8	6.4	14~16
3	コーチゾン 0.12~0.5 mg	14	4	26.8	7.2	6.1	6.6	14~16
4	コーチゾン 5 mg	18	8	66.7	8.2	7.2	7.7	14~16
5	DOCA 1.25 mg	12	0	0	6.8	5.9	6.2	6~8
	対照	10	—	—	7.8	7.2	7.4	—

第3項 副別後 cortisone 0.1~0.15 mg/100g B. W./day 皮注群

実験日の TP は 7.2~6.1 g/dl, 平均 6.6 g/dl となる。潰瘍性変化は14例中4例(発生率: 28.6%)に認められた。

第4項 副別後 cortisone 5 mg/animal/day 皮注群

実験日の TP は 8.2~7.2 g/dl, 平均 7.7 g/dl となつた。潰瘍性変化は12例中8例(発生率: 66.7%)に認められた。

第5項 副別後 DOCA 1.25 mg/animal/day 皮注群

実験日の TP は 6.8~5.9 g/dl, 平均 6.2 g/dl となつた。潰瘍性変化は全例(12例)に認められなかつた。

小括。副別動物では、血液濃縮が起り、血清も濃縮される。しかしながら血清総蛋白量は減少する。副別動物に ACE を投与すると、低蛋白血症は改善される¹⁴⁾。またこの場合、cortisone も有効である³⁶⁾³⁸⁾が、DOCAは無効である³⁹⁾とゆう報告がある。

血清総蛋白量の変動を著者の実験ラットについてみると、TP が改善されたのは、cortisone 5 mg 投与群のみで、他の群ではいずれも減少している。すなわち副別後無処置群に発来する低蛋白血症は、NaCl, cortisone 0.1~0.15 mg および DOCA

1.25 mg 投与では改善されない。

次に血清総蛋白量と本胃の潰瘍性変化との関係を見ると、正常に近い総蛋白量を示す cortisone 5 mg 投与群と、中等度の低蛋白血症を示す無処置群に、最も高率に潰瘍性変化が認められたが、最も低蛋白血症の著明な DOCA 投与群には、全例に潰瘍性変化を認められなかつた。生理的食塩水および cortisone 0.1~0.15 mg 投与群では、TP は改善されず、また潰瘍性変化も完全には予防出来なかつた。

蛋白質と胃潰瘍に関する文献をみるに、長期間低蛋白食で飼育されたラットおよび犬は、胃潰瘍の発生が更に低蛋白食を続けることにより促進される⁴⁰⁾⁴¹⁾といわれる。しかしながら著者の実験においては、血清総蛋白量と本胃の潰瘍性変化との間には、相関々係は認められなかつた。

第3節 血清 Na, K 濃度と本胃の潰瘍性変化との関係

先に田辺¹⁸⁾は副別ラットおよび副別後 NaCl, cortisone で置換療法を行つたラットの本胃の潰瘍性変化は、血液成分の変化、とくに血清 Na-K の不均衡状態と深い関係があると報告した。著者は田辺と同様な置換療法を行つたラットを2週間にわたつて観察し、田辺の1週間の成績と比較し、さらに DOCA 投与1週間観察群を加えた。

実験成績は表4に示す。

表 4 副別後血清 Na, K 濃度と本胃の潰瘍性変化

群	置 換 療 法	動物数	潰瘍性変化			血 清 塩 類						観 察 期 間 (日)
			発生数	発生率 (%)	血 清 Na mEq/l			血 清 K mEq/l				
					最高	最低	平均	最高	最低	平均		
1	水 道 水	13	10	76.9	142	127	135	8.6	6.5	7.5	6~8	
2	生 食 水	12	1	8.3	148	134	142	7.0	5.1	6.3	14~16	
3	コーチゾン 0.1~0.5 mg	14	4	28.6	146	124	138	8.2	5.2	6.3	14~16	
4	コーチゾン 5 mg	12	8	66.7	154	140	147	7.5	5.1	6.1	14~16	
5	DOCA 1.25 mg	12	0	0	155	151	154	6.9	4.8	5.8	6~8	
	対 照	10	\	\	146	136	143	6.8	6.2	6.3	\	

第1項 副別後無処置群

実験日の血清 Na, K 濃度はそれぞれ 142~127 mEq/l, 平均 135 mEq/l, 8.6~6.5 mEq/l, 平均 7.5 mEq/l となつた。潰瘍性変化は13例中10例(発生率: 76.9%)に認められた。

第2項 副別後生理的食塩水経口投与群

実験日の血清 Na, K 濃度はそれぞれ 148~134

mEq/l, 平均 142 mEq/l, 7.0~5.1 mEq/l, 平均 6.3 mEq/l となつた。潰瘍性変化は12例中1例(発生率: 8.3%)に認められた。

第3項 副別後 cortisone 0.1~0.15mg/100g B. W./day 皮注群

実験日の血清 Na, K 濃度はそれぞれ 146~124 mEq/l, 平均 138 mEq/l, 8.2~5.2 mEq/l, 平

均 6.3 mEq/l となつた。潰瘍性変化は14例中 4 例 (発生率: 28.6%) に認められた。

第4項 副馴後 cortisone 5 mg/animal/day 皮注群

実験日の血清 Na, K 濃度はそれぞれ 154~140 mEq/l, 平均 147 mEq/l, 7.5~5.1 mEq/l, 平均 6.1 mEq/l となつた。潰瘍性変化は12例中 8 例 (発生率: 66.7%) に認められた。

第5項 副馴後 DOCA 1.25 mg/animal/day 皮注群

実験日の血清 Na, K 濃度はそれぞれ 155~151 mEq/l, 平均 154 mEq/l, 6.9~4.8 mEq/l, 平均 5.8 mEq/l となつた。潰瘍性変化は全例 (12例) に認められなかつた。

小括. 副馴動物の血中電解質の変動に関しては, 古くは Rogoff 等⁴²⁾, Bauman 等⁴³⁾ 多数の報告がある。ラットのそれに関しては, Harrison 等⁴⁴⁾, 石原²⁰⁾ の報告がある。諸家の報告と同様, 著者の成績においても, 副馴後無処置ラットの血清 Na 濃度の低下および K 濃度の上昇をみた。また副馴動物

に NaCl, 重曹, cortisone, DOCA を投与すると, 血清電解質の不均衡は改善される²⁰⁾²⁶⁾⁴⁴⁾。しかしながら副馴動物に cortisone を大量投与すると, 血清 Na 濃度の上昇および K 濃度の低下を来たす²⁰⁾。また Harrison 等²⁶⁾ は副馴ラットの血清電解質の不均衡を改善するためには, 毎日 DOCA を 1.25mg 投与する必要があると述べているが, Knowlton 等⁴⁴⁾ はこの場合, 20~80 γ を毎日投与すれば, 血清電解質の不均衡は改善されるという。

著者の実験成績においても, 生理的食塩水経口投与群では, 血清 Na, K 濃度は完全に改善されている。cortisone 0.1~0.15 mg 皮注群では, 血清 Na 濃度はやや低いが, K 濃度は改善されている。cortisone 5 mg 皮注群では, 血清 Na 濃度の軽度の上昇と血清 K 濃度の軽度の低下をみた。DOCA 投与群では, 血清 Na 濃度の上昇と K 濃度の低下をみた。

これ等の成績を石原の成績と比較すると, 表 5 に示す如くなる。両者の成績は個々の点では一致しない。これは恐らく置換療法の行われた期間の差によるものであろう。

表 5 副馴ラット血清の Na, K 濃度

処 置	Na				K			
	石 原		著 者		石 原		著 者	
	濃 度 (mEq)	観察日	濃 度 (mEq)	観察日	濃 度 (mEq)	観察日	濃 度 (mEq)	観察日
水 道 水	133	7	135	6~8	7.3	7	7.5	6~8
生 食 水	144	7	142	14~16	6.7	7	6.4	14~16
コーチゾン 0.1mg/100g B.W	141	7	138	14~16	6.5	7	6.3	14~15
コーチゾン 5mg/anim	167	7	147	14~16	4.9	7	6.1	14~16
対 照	144	\	143	\	6.4	\	6.3	\

石原²⁰⁾ は副馴ラットおよび副馴後生理的食塩水経口投与と cortisone 皮注等による置換療法を行い, 術後 1 週間目の血清電解質濃度と本胃の潰瘍性変化との関係を追求した。その際の置換療法と本胃の潰瘍性変化との関係を, 著者のそれと比較すると表 6 の如くなる。

この表からもわかる通り生理的食塩水の経口投与および cortisone 0.1 mg 皮注により, いずれも副馴ラットの本胃の潰瘍性変化を予防し得るが, その効果は完全でなく, 長期置換療法により潰瘍発生率は高くなるようである。また cortisone 5 mg 皮注により潰瘍発生率は再び高くなり, これも時日の経過とともに潰瘍発生率も高くなつてゆく。DOCA の皮注は血清 Na 濃度の上昇および K 濃度の低下を来

表 6 副馴後置換療法と潰瘍発生率

処 置	石 原		著 者	
	発生率 %	観察日	発生率 %	観察日
水 道 水	72	7~8	76.9	6~8
生 食 水	0	7~8	8.3	14~16
コーチゾン0.1mg/100g B.W	10	6~30	28.6	14~16
コーチゾン 5mg/anim	60	6~8	66.7	14~16

たすのにもかかわらず, 本胃の潰瘍性変化の発現を強く予防するようである。

次に血清 Na, K 濃度と本胃の潰瘍性変化との関係を見ると, 副馴後無処置ラットにおいては, 血清

Na 濃度の低下と K 濃度の上昇が著明でしかも潰瘍性変化が最も高率に証明される。副剝後種々の置換療法を行つたラットのうち、生理的食塩水経口投与ラットにおいては、血清 Na および K 濃度が正常となるが、NaCl の投与によつては、本胃の潰瘍性変化を完全に防止出来ない。cortisone 0.1~0.15 mg 皮注ラットにおいては、血清 Na 濃度は低下し、K 濃度は正常値を示し、本胃の潰瘍性変化の発生は可成り防止されている。cortisone 5 mg 皮注ラットにおいては、血清 Na 濃度はやや上昇し、K 濃度はやや低下しており、本胃の潰瘍性変化の発生率は高度である。DOCA 1.25 mg 皮注ラットにおいては、血清 Na 濃度は著明に上昇し、K 濃度は低下しており、本胃の潰瘍性変化は全例にみられない。

これ等の成績と田辺¹⁸⁾、石原²⁰⁾の成績とを比較すると、副剝ラットの本胃の潰瘍性変化は、NaCl、小量の cortisone の投与により予防出来、大量の cortisone の投与により促進され、これ等の場合には血清 Na-K の不均衡状態と本胃の潰瘍性変化との間に相関々係のあることが伺える。しかしながら DOCA を投与して、血清 Na-K の不均衡状態を来たした場合にはその関係が認められなかつたという事は、DOCA と cortisone の細胞に対する薬理学的作用の差によるものであるまいか。

第4章 考按ならびに総括

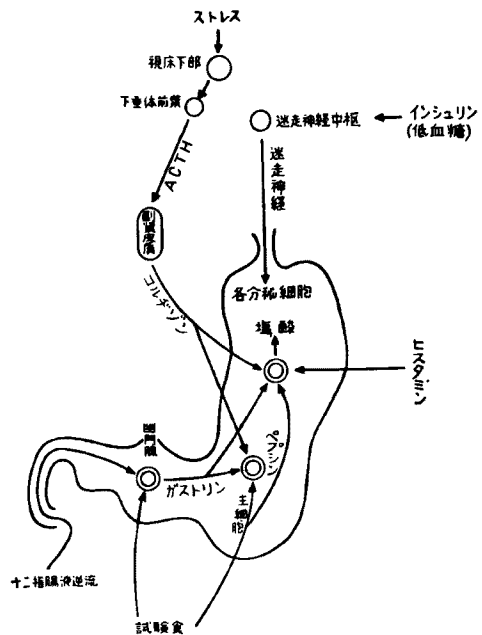
副剝動物の胃に出血と潰瘍を始めて発見したのは Gioffi である。その後多数の研究者達によつてこのことは確認されているが、この成因に関しては未だ定説がないのが現状である。最近田辺¹⁸⁾は副剝ラットの本胃にみられる潰瘍性変化は、副剝後におこる血液成分の不均衡に起因するのではないかと云っている。

著者は副剝ラットの本胃の潰瘍性変化と二、三の血液成分の変化との関係を追求め、上記の如き成績を得た。これ等の成績と潰瘍発生に関する諸家の文献とを参考にして、この問題を考察しよう。

胃潰瘍の成因が論議される場合には、胃液が一つの重要なテーマとして取上げられている。

胃液の分泌は神経性および体液性に支配されるが、主な経路を図示すれば、図3に示すようになる⁴⁵⁾。この図からもわかる通り、胃液の分泌に作用を及ぼす要素に、迷走神経、副腎皮質、十二指腸液の逆流、試験食投与等があるが、著者の実験において問題となるのは迷走神経と副腎皮質である。

図3 胃液分泌機構



Dragstedt 等⁴⁶⁾は十二指腸潰瘍の場合の胃酸は、迷走神経の切断により阻止され、潰瘍が治癒に赴く事実から、十二指腸潰瘍の場合には、胃液の迷走神経性過分泌が潰瘍発生に重要な役割を演じているが、胃潰瘍は迷走神経の低緊張、低機能による胃運動の低下、胃内容の停滞および幽門洞の化学的刺戟により発生すると述べている。友田⁴⁷⁾も犬の両側迷走神経を切断し、胃の塩酸分泌量が低下したにもかかわらず、胃潰瘍の発生をみた。

副剝ラットの本胃の潰瘍性変化は、迷走神経の切断により阻止され²⁰⁾、その際の胃液および塩酸の分泌は低下する⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾。Davenport 等⁵¹⁾は正常なマウスおよび副剝マウスから剝出された胃は、in vitro では同じ割合で酸を分泌し、これに cortisone 或は DOCA を加えても、胃液の分泌は増加しないと報告している。石田⁵²⁾は副剝ラットで胃液分泌量、塩酸、総酸度の低下をみ、これに cortisone 2.5 mg/animal/day を皮注しても恢復しないが、生理的食塩水を経口投与すると、分泌量は副剝ラットと変わらないが、遊離塩酸は高く、過酸を示す。しかし副剝ラットに cortisone 0.5 mg/day を皮注すると、胃液分泌量および遊離塩酸が増加し、DOCA は胃液分泌、遊離塩酸および総酸度を低下させると報告している。

これ等の報告をもととして、著者の実験的胃潰瘍を胃液の立場から考察すると、遊離塩酸が増加したと思われるのは、副副後生理的食塩水経口投与ラットおよび副副後 cortisone 0.1~0.15 mg 皮注群のみと考えられる。しかしながらこれ等のラットでは、本胃の潰瘍性変化の発生が少なく、特に前者においてはその発生が強く予防されることは、田辺¹⁸⁾、石原²⁰⁾、著者等の認めているところである。一方遊離塩酸が減少したと思われるのは、副副後無処置ラット、cortisone 5 mg 皮注ラットおよび DOCA 皮注ラットと考えられる。しかしながらこれらのラットのうち、本胃の潰瘍性変化の発生率の高いのは、副副後無処置ラットおよび cortisone 5 mg 皮注ラットであり、DOCA 皮注ラットでは、本胃の潰瘍性変化を認めなかった。

従つて著者の実験におけるホルモン失調性胃潰瘍の発生には、胃液の酸度、とくに胃液の塩酸は重要な要素ではないものと思われる。

副副動物の全血残余窒素量は増加する³⁴⁾、Allers 等³⁵⁾はこの場合 Na 塩投与、副腎皮質ホルモンおよび DOCA の投与はこれを防止すると述べている。著者の成績もこれと一致した。

Henning⁵³⁾は尿毒症患者の43%に慢性胃炎様の胃粘膜の変化を認めており、腎疾患の場合、患者が胃腸障害を訴えることは、日常しばしば経験することである。また高窒素血症の場合には、胃液は無酸或は低酸を示し、低窒素血症の場合には、逆に過酸を示すといわれる⁵⁴⁾。

このように血中の残余窒素の増減は、胃粘膜および胃の分泌機能に影響を及ぼすものと思われるが、著者の実験における本胃の潰瘍性変化は、全血残余窒素量の増加している副副後無処置群に最も高率に証明されたが、一方その増加をみない副副後 cortisone 5 mg 皮注群にも、前者に次いで多数潰瘍性変化を認めている。しかしながら副副後 DOCA 皮注群には、全血残余窒素の増加を認めず、また本胃の潰瘍性変化も全例に認められなかった。従つて全血残余窒素の増加は、胃粘膜および胃の分泌機能に影響を及ぼすとしても、本実験の場合には、両者の間に相関関係はないものと思われる。

動物に cortisone を投与すると、血清総蛋白量が増加する⁵⁵⁾。副副動物の血清総蛋白量は減少するが、これに ACE を投与すると改善される¹⁴⁾。Backer 等³⁶⁾は副副犬に毎日 100 mg の cortisonl を投与して、その低蛋白血症および低アルブミン血症の改

善をみているが、DOCA の投与はこの場合無効であるといわれる。

著者の実験成績では、副副後 cortisone 5 mg 皮注群のみ血清総蛋白量が増加し、副副後生理的食塩水経口投与、cortisone 0.1~0.15 mg および DOCA 1.25 mg 皮注群では低蛋白血症が改善されていない。従つて副副動物の低蛋白血症の防止には極めて多量の cortisone が必要と思われる。

大きな火傷の場合には所謂 Curling's ulcer がみられるが、この原因として血液の濃縮が問題となる。

低蛋白食餌で動物を飼育すると、潰瘍の発生がそれにより促進されるが、この場合胃液の分泌は増加しない⁴⁰⁾という報告がある。

Stern 等³⁷⁾は副副犬は、血液のみならず、血清も濃縮されることを示した。副副動物の血清総蛋白量は減少する。従つて副副動物では相当の低蛋白血症が発来するものと思われる。著者の実験成績において、血清総蛋白量がやや増加したのは、cortisone 5 mg 皮注群のみで、この群に潰瘍性変化の発生率が高い。また副副後無処置群では、低蛋白血症を示し、同時に潰瘍性変化の発生率が最も高い。DOCA 1.25 mg 皮注群では最も強い低蛋白血症を示すにもかかわらず潰瘍性変化は全例に認められない。

これ等のことは Curling's ulcer や Hoelzel および Li 等の潰瘍発生実験と相通する点もあるが、前者の場合には火傷によつて胃組織の抵抗力が減退し、胃液によつて胃粘膜が消化されるのではないかと考えられており⁵⁶⁾、後者の場合には低蛋白により組織の抵抗力が減弱、すなわち胃粘膜の防衛因子の弱화가生じ、その結果潰瘍の発生が促進されるのであろう¹⁾。

しかしながら、著者の成績において、副副後生理的食塩水経口投与、cortisone 0.1~0.15 mg および DOCA 1.25 mg 皮注群では、総て血清蛋白量が減少しており、前2者では潰瘍性変化を認めるが、後者には全くこれを認めない。これ等の事実は一部は置換療法の違いによることも考えられるが、DOCA 投与群に全く潰瘍性変化を認めないのは、DOCA の薬理作用の特殊性によるのではあるまいか。著者の実験成績からは、血清総蛋白量と本胃の潰瘍性変化との間には相関関係は認められなかった。

Webster 等⁵⁷⁾はK欠乏状態の犬の胃の分泌機能が亢進することを認めており、Funk 等⁵⁸⁾は Shay ラットにおいて、potassium acetate, KCl, NaCl

の投与は胃液の分泌量、遊離塩酸、結合塩酸および pepsin 濃度の減少と潰瘍の形成を予防することを報告している。また Madden 等⁵⁹⁾は Shay ラットの副腎を剔出すると、潰瘍の形成は予防されるが、NaCl の投与では予防出来ないと述べている。これ等の報告はすべて生体内の塩類の消長と胃の分泌能力ないし潰瘍との関係を示す報告であり、先に田辺の報告にもあるようにホルモン失調性胃潰瘍の発生が血清 Na—K の不均衡状態と関係が深いという報告と相通する点がある。

田辺¹⁸⁾、石原²⁰⁾等は副剔ラットおよび副剔後種々の置換療法を行つたラットの本胃の潰瘍性変化は血清 Na—K の不均衡状態と関係が深いと述べており、著者も同様な方法を用いて、彼等よりさらに長期間置換療法を行い類似した結論を得た。しかしながら、DOCA 1.25 mg 投与群においては、血清電解質の変動が最も大きいにもかかわらず、潰瘍性変化は全例に認められなかつたとゆう事實は、DOCA の薬理作用の特異性によるものと思われる。ACTH 或は cortisone の投与が胃出血、古い胃潰瘍の再燃ないし穿孔を促すことは、臨床上しばしば経験されることであるが、DOCA 投与による消化性潰瘍の発生した報告はない。また DOCA は cortisone とは逆に創面治癒を促進するといわれ、消化管出血に DOCA を投与して効果があるとの報告もある⁶⁰⁾。

Woldman⁶¹⁾は上部消化管の急性潰瘍を示した患者の剖検例943例のうち、581例に副腎の病変を認めている。

Selye は種々の stressor に対して生体は一つの症候群（胸腺、リンパ腺の萎縮、副腎皮質の肥大および胃、潰瘍の発現等）を以つて反応するが、所謂 stress 潰瘍はその警告反応の shock 相すなわち hypocortisolemia の時に発生するものであつて、下垂体—副腎機能亢進を通じて起るものではないと述べており、更に適応反応は生体にとつて有益に作用することもあれば、有害に作用することもある。有害に作用した時には、Mal-adaption（適応の疾患）として、高血圧、胃潰瘍、膠原病、アレルギー疾患等が生ずるといつている。

著者の副剔後無処置ラットに発生する本胃の潰瘍性変化は、Selye の stress 潰瘍に類似し、stress を加えた時の疲癒期に相当して発生するものと思われる。また cortisone 5 mg 皮注ラットは、生体が副腎皮質機能亢進状態に相当すると考えられ、Selye の警告反応の反 shock 相に相当するもので、臨床上

cortisone 投与の際にみられる胃潰瘍様症状と同様な機構によつて発生する一つの Mal-adaption ではあるまいか。

大島⁶²⁾は副腎皮質ホルモンの長期投与をうけた患者の剖検において、著明な血管性変化を認めており、垣花⁶³⁾は stress ラットにおいて、増田¹⁹⁾は副剔ラットにおいて、同様な血管性変化を認めている。これ等血管性変化もホルモン失調性潰瘍の発生に重要な要素となつているようである。

第5章 結 語

副剔後発生するラットの本胃の潰瘍性変化に及ぼす各種処置の影響および血液成分との関係について実験し、次の成績を得た。

1. 副剔後発生する潰瘍は本胃に限られて発生し、前胃には見られない。
2. 副剔後 NaCl を投与すると、潰瘍は極めて発生し難くなり、この場合血液成分は改善されている。
3. 副剔後 cortisone 0.1~0.15 mg/100g B. W. を毎日皮注すると、潰瘍は発生し難くなり、血液成分は可成り改善されるが、潰瘍発生率は時日の経過とともに高くなる。cortisone 投与量を 5 mg/animal に増量すると、再び潰瘍は発生しやすくなり、血液成分はほとんど正常値となるが、潰瘍発生率は時日の経過とともに高くなる。
4. 副剔後 DOCA 1.25 mg/animal を毎日皮注すると、潰瘍は発生し難くなるが、血清 Na—K の不均衡は大きい。
5. 副剔後全血残余窒素量は著明に増加するが、これに NaCl, cortisone および DOCA を投与すると、全血残余窒素量は正常値に近く改善される。この場合全血残余窒素量と潰瘍との間には相関関係は認められない。
6. 副剔後血清総蛋白量は減少する。副剔後毎日 NaCl, cortisone 0.1~0.15 mg/100g B. W. および DOCA 1.25 mg/animal を投与しても、血清総蛋白量の減少は予防出来ないが、毎日 cortisone 5 mg/animal を投与すると、血清総蛋白量は改善される。これ等の場合、血清総蛋白量と潰瘍との間に相関関係は認められない。
7. 副剔後血清 Na 濃度は低下し、K 濃度は上昇する。これに毎日 NaCl, cortisone を投与すると、血清 Na—K 濃度の不均衡は可成り改善され、潰瘍性変化も血清 Na—K の不均衡状態と相関関係があることがうかがわれる。しかしながら DOCA

1.25 mg を毎日投与すると、血清 Na-K 濃度の不均衡状態を来たすにもかかわらず、潰瘍性変化を認めない。

終りに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師砂田教

授並びに田辺講師に深甚の謝意を表し、また種々協力していただいた増田、石原両副手に厚く御礼申し上げます。

なお本論文の要旨は、第2回中・四国消化器病学会において発表した。

参 考 文 献

- 1) 大井：胃潰瘍症，南江堂，昭32。
- 2) Günsburg, F.: Arch. Physiol. Heilk., 11 : 516, 1852.
- 3) Virchow, R.: Arch. f. Pathol. Anat., 5 : 281, 1853.
- 4) Bergmann, G.: Berl. Klin. Wechschr., 55 : 524, 1918.
- 5) Aschoff, L.: "Pathol. Anat", 7th ed., 2. Gustav Fischer, 1918.
- 6) Rokitsansky, C.: "Handbuch der speziellen Pathol. Anat.", Bd. 2. Braumüller & Seidel, 1842.
- 7) Selye, H.: "Stress" (The physiology and pathology of exposure to stress) 1, 1950. ACTA Inc. Med. Publishers, Montreal, Canada.
- 8) Gray, S. J. et al.: Gastroenterol., 25 : 156, 1953.
- 9) Zubiran, J. M. et al.: Arch. of Surg., 65 : 809, 1952.
- 10) 岡林：胃潰瘍その形態とその発生，永井書店，1954。
- 11) Freeman, J. T. et al.: Am. J. Med. Sciences, 273 : 67, 1959.
- 12) Hall, B. D.: Gastroenterol., 25 : 80, 1950.
- 13) Uline, A. W. et al.: Surg., 35 : 640, 1954.
- 14) 中尾：副腎皮質ホルモン，医学書院，1952。
- 15) Elliot, K. A. C. et al.: Nature, 169 : 416, 1952.
- 16) 石原：日外会誌，第55回，第7号，728. 昭29—30。
- 17) Cioffi: Clin. Med. ital., 44 : 370, 1905.
- 18) 田辺：岡山医誌，第71巻：527，昭33。
- 19) 増田：岡山医誌，第71巻：昭34。
- 20) 石原(弘)：未発表
- 21) Dougherty, T. F. et al.: Endocrinol., 35 : 1, 1944.
- 22) 田中：塩野義研究所年報，No. 5 : 688, 1955.
- 23) 鈴木：ホルモン，日本評論社版，昭16。
- 24) Ingle, D. J.: Am. J. Physiol., 124 : 369, 1938.
- 25) Hausberger, F. X. et al.: Am. J. Physiol., 193 : 455, 1958.
- 26) Harrison, H. E. et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 42 : 506, 1939.
- 27) Rappaport: J. Lab. & Clin. Med., 32 : 1034, 1947.
- 28) 芥藤：日本医事新報，1242号，昭23。
- 29) 金井：臨床検査法提要，VII—14，昭32。
- 30) Shay, H. et al.: Gastroenterol., 5 : 43, 1945.
- 31) 島海：東京慈医誌，第71巻：2006，昭31。
- 32) Pfiffner, J. J. et al.: J. Biol. Chem., 104 : 701, 1934.
- 33) Allers, W. D. et al.: Am. J. Physiol., 118 : 87, 1937.
- 34) 住田：名古屋医学，第74巻：677，昭32。
- 35) Masson, G. M. C. et al.: Endocrinol., 46, 441, 1950.
- 36) Backer, R. & Miller, G. M.: Endocrinol., 49 : 484, 1951.
- 37) Stern, T. N. et al.: Am. J. Physiol., 164 : 437, 1951.
- 38) 吉田：最新医学，第10巻：312，昭30。
- 39) 住田：名古屋医学，第69巻：25，昭30。
- 40) Hoelzel, F. et al.: Am. J. Digest. Dis. 4 : 325, 1937.
- 41) Li, T. et al.: Gastroenterol., 6 : 140, 1946.
- 42) Rogoff, J. M. et al.: Am. J. Physiol., 78 : 683, 1926.
- 43) Bauman, E. J. et al.: J. Biol. Chem., 71 : 278, 1927.
- 44) Knowlton, A. I. et al.: J. Clin. Invest., 32 : 1175, 1953.
- 45) 河野他：内科，第2巻：1033，昭33。
- 46) Dragstedt, L. R. et al.: Ann. Surg., 140 : 396, 1954.
- 47) 友田：日外会誌，第55回，第7号，706. 昭29—30。
- 48) Welbourn, R. B. et al.: Gastroenterol., 23 : 356, 1953.

- 49) 石原：慢性胃炎と胃潰瘍，医学書院，1956.
- 50) Donald, D. E. et al.: *Gastroenterol.*, 20 : 298, 1952.
- 51) Davenport, T. W. et al.: *Endocrinol.*, 47 : 193, 1950.
- 52) 石田：岡山医誌，第71巻：1501，昭34.
- 53) Henning, W.: *Dtsch. Z. Verdgs. inn. Krh.* 1 : 250, 1938.
- 54) 木谷他：最新医学，第14巻：733，昭34.
- 55) 武内他：日新医学，第39巻：100，昭27.
- 56) 佐藤：最新医学，第14巻：670，昭34.
- 57) Webster, D. R. et al.: *Ann. Surg.*, 132 : 779, 1950.
- 58) Funk, C. et al.: *Gastroenterol.*, 20 : 625, 1952.
- 59) Madden, R. J. et al.: *Gastroenterol.*, 18 : 128, 1951.
- 60) 梅原他：最新医学，第13巻：1442，昭33.
- 61) Woldman, E. E.: *J. A. M. A.*, 149 : 984, 1952.
- 62) 大島他：最新医学，第13巻：1429，昭33.
- 63) 垣花：外科の領域，第7巻：1047，昭34.

Experimental Gastric Ulcer Induced by Hormonal Disharmony

Part 1. On the Influence of Some Changes in Blood Component Upon the Gastric Ulcer Induced by Adrenalectomy

By

Hidemi Kondo

Department of Surgery, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Terutake Sunada, M. D.)

The relationship between the ulceration in the glandular stomach of rats, induced by adrenalectomy, and the substitution therapy or the changes in blood components has been investigated.

As agents for the substitution therapy after adrenalectomy physiologic saline solution, cortisone and DOCA were used.

During the substitution therapy, non-protein nitrogen in whole blood, protein and sodium-potassium concentration in serum were determined.

When the abnormality of sodium-potassium balance in the serum after adrenalectomy was corrected by the administration of physiologic saline solution or cortisone (0.1-0.15/mg/day/100g B. W.), ulceration could be prevented. However, when the excessive substitution therapy by cortisone (5 mg/day/animal) was done, it was failed to prevent the induction of ulceration. When DOCA was used excessively and sodium-potassium balance in serum was under the state of disharmony, no ulceration was found.

And it was recognized that the ulceration and the change in the none protein nitrogen or protein was not intimately correlated.

Through these experiments, it has been, therefore, surmized that the gastric ulceration following adrenalectomy was mainly influenced by the sort of substitution therapy, rather than by the alteration of certain specific factor in the blood components.