

消化性潰瘍に関する研究

第5報 実験的消化性潰瘍の発生に及ぼす膵リパーゼの影響について

昭和41年11月10日 受付

信州大学医学部丸田外科教室

志田 寛 大久保貞夫 西尾克彦
森本雅巳 足立英二Studies on Experimental Peptic Ulcer
Part 5. Influence of Pancreatic Lipase on Pathogenesis
of Experimental Peptic UlcerHiroshi Shida, Sadao Ohkubo, Katsuhiko Nishio,
Masami Morimoto and Eiji Adachi
(Prof. Maruta's Surgical Clinic, Shinshu University)

緒 言

著者等は Keefer 法による Mann-Williamson 潰瘍の成因を追求し、十二指腸液中に潰瘍抑制因子が存在するであろうという想定の下に十二指腸液を検索し、膵液が潰瘍発生に重要な役割を演じていることを明らかにした^{①②}。更に Mann-Williamson 潰瘍を発生せしめるように処置した犬に、牛または豚の膵抽出液を経口投与した場合には潰瘍は発生せず、一方90°C 30分の加熱によつて非活性化した膵抽出液を投与した場合に潰瘍が発生したことより、潰瘍抑制因子は膵抽出液中の加熱によつて非活性化される膵酵素群に存在することが判明した^③。ついで膵酵素群中トリプシンには潰瘍抑制因子は存在せず、また本潰瘍の成因は蛋白質の消化・吸収障害とは直接的な関係のないことを報告した^④。今回は膵酵素群中脂肪分解酵素に潰瘍抑制因子が存在するか否かについて検討した。

実験方法

体重10kg前後の雑種成犬を使用し、気管内エーテル麻酔の下に図1の如く遊離十二指腸を回盲弁より口側20乃至30cmの回腸末端に順蠕動性に端々吻合した。遊離十二指腸は幽門輪を含まず、全十二指腸の $\frac{2}{3}$ の長さに相当し胆管並びに膵管を伴っている。潰瘍を発生せしめるように処置したこの実験犬を表1の如く3群に分け、第I群には非活性化膵抽出液、1%トリプシン液及び1%リパーゼ液を、第II群には非活性化膵抽出液と1%リパーゼ液を、第III群には1%リパーゼ液のみをそれぞれ20cc/kgを1日量とし、PH. 8に調整

して連日投与し潰瘍発生の有無、胃液の変化並びに肝・膵の組織学的変化を観察した。

図 1

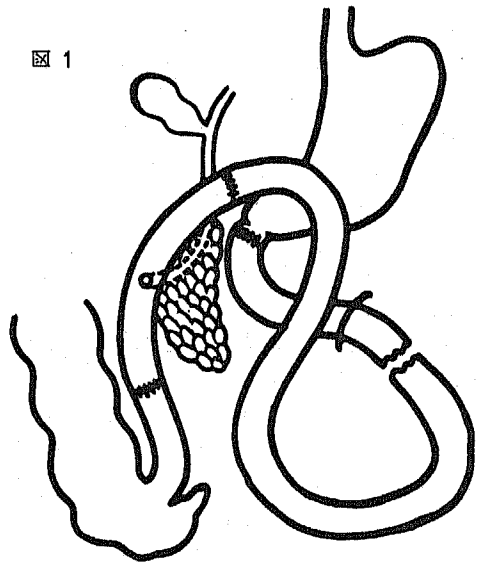


表 1 実 験 群

I 群	非活性化膵抽出液 + 1%トリプシン液 + 1%リパーゼ液
II 群	非活性化膵抽出液 + 1%リパーゼ液
III 群	1%リパーゼ液

実験成績

I群：第1例は術後30日で撲殺し、潰瘍は認めなかった。第2例は術後54日で衰弱死し、潰瘍は認めなかった。第3例は術後67日で撲殺し、潰瘍は認めなかった(表2)。

II群：第1例は術後51日で撲殺し、潰瘍は認めなかった。第2例は術後38日で衰弱死し、潰瘍は認めなかった。第3例は術後74日で撲殺し、潰瘍は認めなかった(表2)。

III群：第1例は術後40日で撲殺し、十二指腸に拇指頭大並びに小豆大の二個の潰瘍を認めた(図2)。第2例は術後57日で撲殺し、潰瘍は認めなかった。第3例は術後26日で死亡、剖検により胃に小豆大並びに線状の潰瘍及び多数のエロジオンを認め、死因は胃出血であることが判明した。第4例は術後50日で撲殺し、十二指腸に小指頭大の潰瘍を認めた。第5例は術後46日で撲殺したところ、十二指腸に小豆大の潰瘍

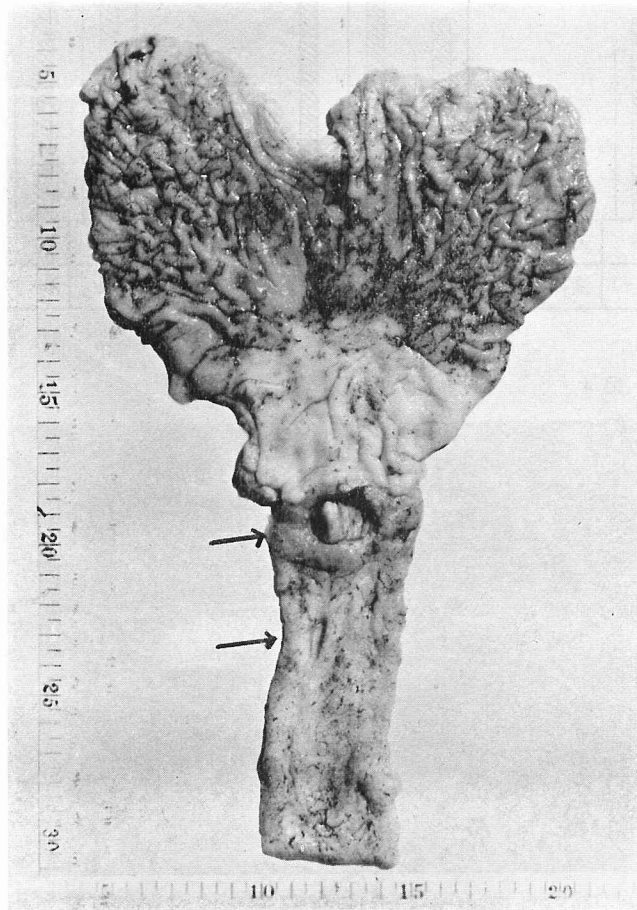
1個及びエロジオンを認めた(表2)。

以上の成績より、リパーゼ単独投与では5例中4例

表2 実験成績

	犬 No.	潰瘍	生存日数 (日)	死	因
I 群	1	(-)	30	撲殺	殺
	2	(-)	54	衰弱	死
	3	(-)	67	撲殺	殺
II 群	1	(-)	51	撲殺	殺
	2	(-)	38	衰弱	死
	3	(-)	74	撲殺	殺
III 群	1	(+)	40	撲殺	殺
	2	(-)	57	撲殺	殺
	3	(+)	26	胃	出
	4	(+)	50	撲殺	血
	5	(+)	46	撲殺	殺

図 2



に潰瘍の発生を認めたが、リパーゼに非活性化豚抽出液を添加して投与した場合には全例に潰瘍の発生を認めず、潰瘍抑制因子は非活性化豚抽出液加リパーゼ液と極めて密接な関係を有するものと考えられる。

胃液検査成績についてみると、図3の如く潰瘍の認められなかつた第Ⅰ群及び第Ⅱ群において、ヒスタミン注射後最高酸度をみると術後に全例最高酸度の低下を認めたが、リパーゼ単独投与の第Ⅲ群において術前・術後胃液検査を施行し得た4例についてみると、

潰瘍を認めた3例中2例は術後胃液酸度の低下を認め、1例は上昇を認めた。一方潰瘍を認めなかつた1例は術後胃液酸度の低下を認めた。従つて本実験においては潰瘍の発生と胃液酸度との間には密接な関係は認められない。

肝及び脾の組織学的検索では各群に特有な所見はなく、潰瘍の発生と肝脾の組織学的所見との間には一定の関係は認められない(図4、図5)。

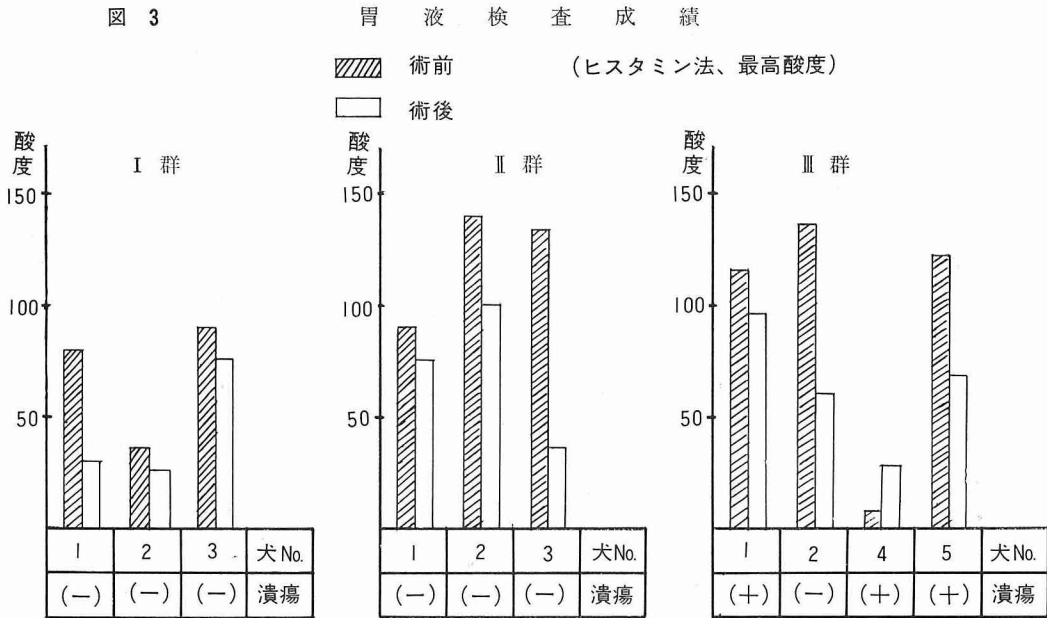
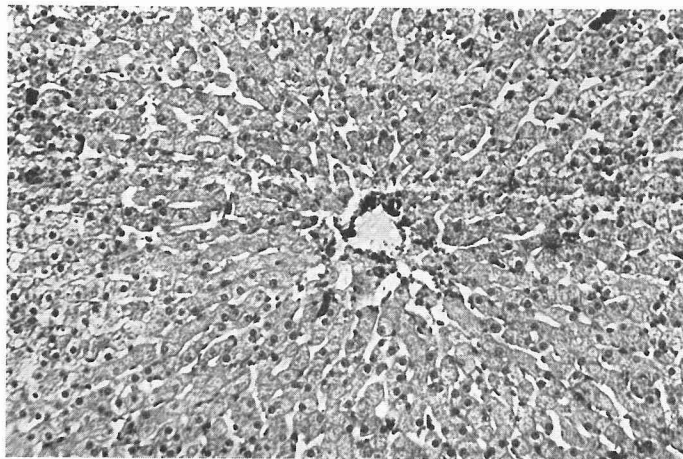
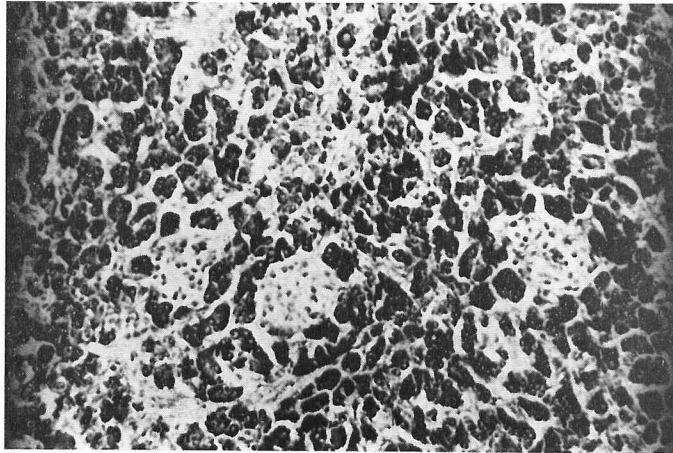


図 4 肝 の 組 織 学 的 所 見



×100 H. E.

図5 膵の組織学的所見



×100 H. E.

考 按

著者等は第4編^④において潰瘍抑制因子は膵酵素群中の蛋白分解酵素中には存在せず、また潰瘍の発生は蛋白質の消化・吸収障害とも直接的な関係はないと結論したが、今回は膵酵素群中の脂肪分解酵素について検討した。

まず脂肪の胃に及ぼす影響について文献的に考察すると、Ewald^⑤は脂肪が上部小腸にある場合には胃の運動抑制の起こることを最初に記載し、更に Lonquist^⑥は胃の分泌並びに運動の抑制は脂肪が胃ではなく上部小腸に入った場合にのみ起こることを確認した。この作用機序に関しては Quigley^⑦は十二指腸が重要な役割を演じていると述べ、Sokolov^⑧は胃・十二指腸間の神経反射によるものと報告し、Farrell^⑨は体液性機構によるものであることを強調した。Kosaka^⑩はこのホルモン物質は小腸粘膜に存在する Enterogastrone と呼ばれる物質であると推測し、Grossman^⑪は高濃度の脂肪が上部小腸粘膜に触れると Enterogastrone が放出されることを認め、更に Gray^⑫及び Grossman^⑬は犬に Enterogastrone を静注した場合には、食事、インシュリン、ヒスタミン及びピロカルピン等によつて刺激された胃液分泌が抑制されることを報告したが、一方 Kosaka^⑭は外因性の Enterogastrone は迷走神経切断胃囊の運動を抑制しないが、上部小腸に脂肪を投与した場合には迷走神経切断胃囊に対し抑制作用の起こることを認め、Kirsner^⑮は Enterogastrone は人体では影響を与えないと報告し、また Morris^⑯はネズミにお

いて、Enterogastrone は胃液分泌に影響を及ぼさないが、脂肪は胃液分泌に対し著明な抑制作用を有することを観察した。以上の諸家の報告にみられる如く、上部小腸に脂肪が投与された場合、胃液分泌の抑制が起こることは、ほぼ一致した意見であるが、その作用機序として最も重要視された Enterogastrone の作用に関しては賛否両論で意見の一致をみていない。Menguy^⑰は脂肪による胃液分泌の抑制作用は適量の胆汁及びリパーゼが欠如した場合においては起こらぬことを認め、胃液分泌抑制作用は脂肪の消化・吸収過程と密接な関係を有すると結論している。また Magee^⑱は膵切除或は膵外瘻作製後に Heidenhain 胃囊の分泌亢進が起こることを観察し、これは膵液の欠如による脂肪の消化・吸収障害のため、十二指腸からの Enterogastrone の放出が減少するためであろうと述べている。著者等の実験において、潰瘍を発生せしめるように処置した実験犬は上部小腸より膵液を回避した状態であり、脂肪の消化・吸収が障害されている状態である。今回はこの実験犬に第4編^④において潰瘍発生を抑制出来なかつたトリプシンと非活性化膵抽出液に、新たにリパーゼを加えた第Ⅰ群においても、また非活性化膵抽出液とリパーゼを加えた第Ⅱ群においても潰瘍を認めなかつた。しかしながらリパーゼ単独投与の第Ⅲ群においては5例中4例に潰瘍の発生を認めた。即ちリパーゼは本実験における潰瘍発生抑制に極めて密接な関係を有するが、リパーゼ単独では潰瘍の発生を阻止出来ず、これに非活性化膵抽出液を添加した場合に、はじめて潰瘍発生を抑制することがわかる。従つて潰瘍抑制因子は非活性化膵抽出液加

パーゼ液中に存在すると考えられる。著者等の実験におけるリパーゼの役割については、その潰瘍抑制作用はリパーゼそれ自体に無いことは明らかであつて、非活性化膵抽出液の添加によつて、はじめて潰瘍の発生を抑制することは興味深く考えられる。

本実験における潰瘍発生と胃液との関係を見ると、第3編^③において潰瘍を発生せしめるように処置した実験犬に、非活性化膵抽出液を投与して潰瘍を認めた場合と、膵抽出液を投与して潰瘍を認めなかつた場合とを比較すると、前者において胃液酸度上昇の傾向を認めたが、第4編^④においてトリプシン、卵白アルブミン加水分解液及び必須アミノ酸混合液等を投与して潰瘍を抑制出来なかつた場合においては胃液酸度に特別な変化を認めなかつた。また今回の実験においても、潰瘍を認めない第Ⅰ群及び第Ⅱ群においては術後胃液酸度の低下を示したが、潰瘍を認めた第Ⅲ群においても術後胃液酸度の低下の傾向を認め、上昇を示したものは1例のみであつた。従つて本実験においては胃液酸度の影響を完全に否定することは出来ないが、潰瘍の発生と胃液との間には密接な関係は存在しないと考えられる。

結 論

- 1) 潰瘍を発生せしめるように処置した実験犬にリパーゼのみを単独に投与した場合には5例中4例に潰瘍を認めた。
- 2) リパーゼに非活性化膵抽出液を添加して投与した場合には全例に潰瘍を認めなかつた。
- 3) 潰瘍の発生と胃液との間には密接な関係は認められない。
- 4) 潰瘍の発生と肝・膵の組織学的所見との間にも特別な関係は認められない。
- 5) 即ちリパーゼそれ自体にも、非活性化膵抽出液にも潰瘍抑制因子はないことが既に明らかであるが、本実験においてはこれら両者の併用により潰瘍の発生が抑制されることが証明され、これは今後更に追求すべき興味ある事実である。

終始適切な御助言を頂いた生化学教室藤村紫郎教授に深甚の謝意を表する。
(丸田公雄)

文 献

- ①清水忠治・他：信州医誌，11：119，昭37 ②清水忠治・他：信州医誌，12：317，昭38 ③志田寛・他：信州医誌，13：246，昭39 ④志田寛・他：信州医誌，14：344，昭40 ⑤Ewald, C. A.: Virchows Arch. Path. Anat., 104：271, 1886

- ⑥Lonnquist, B.: Skandinav. Arch. Physiol., 18: 194, 1906 ⑦Quigley, J. P.: Am. J. Physiol., 108: 643, 1934 ⑧Sokolov, A.: quoted by Bobkin, B. P.: Die Äussere Sekretion der Verdauungsdrüsen, Berlin, 1928 ⑨Farrell, J. E.: Am. J. Physiol., 76: 227, 1926 ⑩Kosaka, T.: Chinese J. Physiol., 6: 107, 1932 ⑪Grossman, M. I.: Physiol. Rev., 30: 33, 1950 ⑫Gray, J. S.: Am. J. Physiol., 118: 463, 1937 ⑬Grossman, M. I.: Am. J. Physiol., 141: 281, 1944 ⑭Kosaka, T.: Chinese J. Physiol., 7: 5, 1933 ⑮Kirsner, J. B.: P. S. E. B. M., 70: 685, 1949 ⑯Morris, C. R.: Am. J. Physiol., 148: 382, 1947 ⑰Menguy, R.: Surgery, 48: 195, 1960 ⑱Magec, D. F.: Gastrointestinal Physiology, Illinois, 1962

ABSTRACT

In the previous reports, as the pathogenesis of experimental peptic ulcer (Mann-Williamson's ulcer) produced by Kcefer's method, it was assumed that important factors associated with the development of peptic ulcer (ulcer inhibiting substances) might be contained in the inactivated fractions (enzymes) of the extract of the pancreas. Furthermore, it was proved that there was no close relation between the development of peptic ulcer and the proteolytic enzyme (trypsin) or the disturbance of proteopepsis.

This time, in order to examine whether ulcer inhibiting substance might be contained in lipase of the pancreas, the following substances were administered orally to the ulcer provoking dogs divided into three groups. Namely, mixture of 1% lipase solution, 1% trypsin solution and inactivated extract of the pancreas in Group I. Mixture of 1% lipase solution and inactivated extract of the pancreas in Group II. 1% lipase solution in Group III. Four or five weeks after the operation, no ulcer was observed in all cases of Group I and II, while ulcer was observed in 4 of 5 cases of Group III. Namely, lipase itself did not prevent the development of ulcer, but lipase and inactivated extract of the pancreas could prevent it. Therefore, it is concluded that ulcer inhibiting substance is contained in mixture of pancreatic lipase and inactivated extract of the pancreas.

Through this experiment, there was no definite relation between the development of ulcer and the changes of gastric acidity or the histologic findings of the liver and the pancreas.