

## 消化性潰瘍に関する研究

## 第4報 実験的消化性潰瘍の発生に及ぼす蛋白分解酵素並びにアミノ酸の影響について

昭和40年8月2日受付

信州大学医学部丸田外科教室

志田 寛 清水 忠治 本間 勇郷 沖山 文雄  
大久保 貞夫 西尾 克彦 森本 雅己

## Studies on Experimental Peptic Ulcer

## Part 4. Influence of Proteolytic Enzyme and Amino Acids on Pathogenesis of Experimental Peptic Ulcer

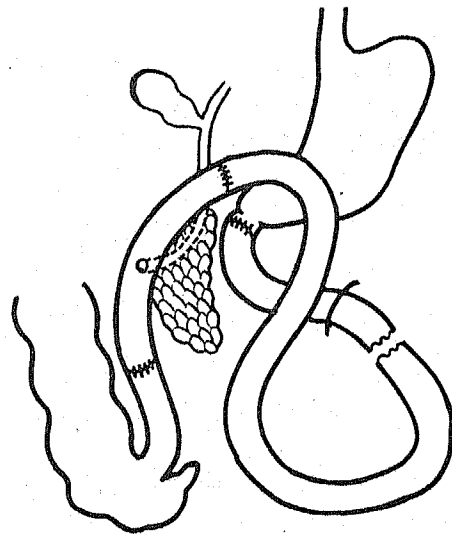
Hiroshi Shida, Chuji Shimizu, Fumio Okiyama, Toshikimi Honma,  
Sadao Ohkubo, Katsuhiko Nishio and Masao Morimoto  
(Prof. Maruta's Surgical Clinic, Shinshu University)

## 緒 言

著者等は Keefer 法<sup>①②</sup>による Mann-Williamson 潰瘍の成因を追求し、十二指腸液中に潰瘍発生に対し抑制的に作用する潰瘍発生抑制因子が存在すると云う想定のもとに<sup>③</sup>、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提唱した<sup>④</sup>。ついで M-W 潰瘍が発生す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、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は潰瘍が発生したことより、従来著者等の提唱してきた潰瘍発生抑制因子は膵抽出液中にあり、しかも加熱によつて非活性化される酵素群中に存在することが判明した<sup>⑤</sup>。今回は潰瘍発生抑制因子が膵の消化酵素中蛋白分解酵素に存在するか否かを検討した。

## 実験方法

体重10kg前後の雑種成犬を使用し、気管内麻酔のもとに第1図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第1表の如く4群に分け、第I群には卵白アルブミン加水分解液を、第II群には必須アミノ酸混合液を、術後2乃至3日目よりそれぞれ1日量10cc/kgの割合で連日経口投与し、第III群には1%トリプシン液を、第IV群には1%トリプシン液に非活性化膵抽出液を加え、それぞれ1日量



第1図

## 実験群

第I群	卵白アルブミン加水分解液
第II群	必須アミノ酸混合液
第III群	1%トリプシン液
第IV群	1%トリプシン液+非活性化膵抽出液

第1表

10cc/kgの割合で経口投与し、潰瘍発生に及ぼす影響、胃酸度の変化並びに肝及び脾の組織学的変化を追求した。卵白アルブミン加水分解液は10%卵白アルブミンに6N.HClを加え、ビュレット反応を呈しなくなるまで加水分解した。ついで30% NaOHでPH7に調整した。必須アミノ酸混合液は3%モリアミン注射液を使用し、トリプシンはドイツ・エ・メルク社製のものを使用した。

実験成績

第1群：第一例は術後56日目撲殺したが、胃十二指腸吻合部近傍に示指頭大の潰瘍を認めた。第二例は術後85日目撲殺したところ、胃十二指腸吻合部近傍に2個の示指頭大の潰瘍が発生していた。第三例は術後38日目撲殺したが、十二指腸に大豆大の潰瘍の発生を認めた(第2表)。

実験成績

		体重 (kg)	性	潰瘍	生存日数	死因
第I群	1	11	♀	+	56	撲殺
	2	9.5	♀	+	85	撲殺
	3	10	♀	+	38	撲殺
第II群	1	8	♀	+	32	衰弱
	2	11.5	♀	+	73	撲殺
	3	11	♂	+	94	撲殺
	4	7.5	♂	エロジオン	26	イレウス
	5	11	♀	-	93	撲殺

第2表

第II群：第一例は術後32日目衰弱死したが剖検により胃十二指腸吻合部近傍に1個、胃に3個の小豆大の潰瘍を認め、第2例は73日目撲殺したところ、胃十二指腸吻合部近傍に示指頭大の潰瘍を認め、第三例は94日目撲殺したが胃十二指腸吻合部近傍に示指頭大の潰瘍を認めた。第四例は術後26日目異物による閉塞性イレウスにて死亡したが、すでに胃に多数のエロジオンが発生していた。一方第五例は術後93日目撲殺したが、胃並びに十二指腸に潰瘍或はエロジオンを認めなかつた(第2表)。

第III群：第一例は術後31日目腹膜炎で死亡し、剖検にて胃十二指腸吻合部近傍に捩指頭大の潰瘍の穿孔を

認めた。第二例は術後31日目撲殺したが、胃十二指腸吻合部近傍に示指頭大の潰瘍を認めた。第三例は55日目撲殺したところ、胃十二指腸吻合部近傍に捩指頭大の潰瘍を認め、第四例は104日目撲殺したが、胃十二指腸吻合部近傍に示指頭大の潰瘍が発生していた。第五例は68日目撲殺したが、潰瘍或はエロジオンを認めなかつた(第3表)。

実験成績

		体重 (kg)	性	潰瘍	生存日数	死因
第III群	1	9	♂	+	31	穿孔
	2	8	♀	+	31	撲殺
	3	16.5	♂	+	55	撲殺
	4	7	♂	+	104	撲殺
	5	11	♂	-	68	撲殺
第IV群	1	10	♂	+	23	穿孔
	2	15	♂	+	47	衰弱
	3	12	♀	エロジオン	19	システムエラー
	4	12.5	♂	エロジオン	27	撲殺
	5	10	♀	-	50	衰弱

第3表

第IV群：第一例は術後23日目腹膜炎を起こし死亡し、剖検にて十二指腸に2×2cmの巨大な穿孔性潰瘍を認めた。第二例は術後47日目衰弱死したが、胃に小豆大の潰瘍1個と胃及び十二指腸にエロジオンを認めた。第三例は術後19日目システムエラーにて死亡したが、胃に多数のエロジオンを認めた。第四例は術後27日目撲殺したが、第三例と同様胃に多数のエロジオンを認めた。第五例は術後50日目衰弱死したが、胃並びに十二指腸に潰瘍或はエロジオンを認めなかつた(第3表)。また各群において術後に軽度の下痢便と約10%の体重減少を認めた。

以上4群の潰瘍発生状況をみるに、各群に投与せられた卵白アルブミン加水分解液、必須アミノ酸混合液、トリプシン液、並びにトリプシン液+非活性化胆汁抽出液は、いずれも潰瘍の発生を阻止出来なかつたので、潰瘍発生抑制因子は脾の蛋白分解酵素中には存在しないものと考えられる。

胃液検査成績は第2図並びに第3図の如く、ヒスタミン法により術前、術後の基礎酸度及び最高酸度につ

いて検討すると、各群とも術前値と潰瘍或はエロジオン発生後の値との間に差異がなく、また潰瘍発生例としからざる症例との間にも特に差異はなかつた。即ち本実験に於ては潰瘍の発生と胃液酸度との間には密接な関係を認めなかつた。

肝の組織学的検索では一部に肝細胞の腫脹、鬱血及び sinusoid の拡張が軽度認められたが、各群間に特に差異はなく(第4図)、また脾の組織学的所見で

も一部にチモゲン顆粒の軽度減少が認められたが、腺構造並びにランゲルハンス氏島には変化なく、各群間に特に差異はなかつた(第5図)。即ち本潰瘍の発生は肝並びに脾の組織学的変化とは無関係である。

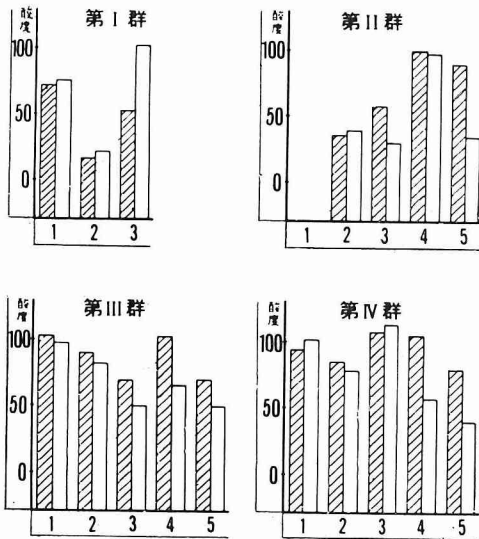
考 按

M-W潰瘍の成因として、従来胃液分泌亢進説が有力で、胃液分泌亢進を来す原因として十二指腸、肝並

胃液検査成績

(最高酸度)

術前  
術後

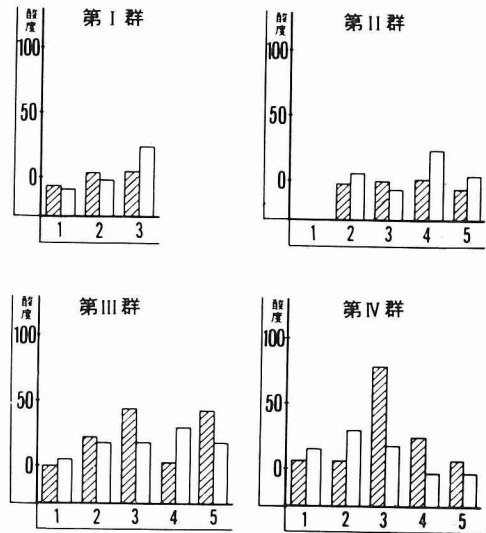


第2図

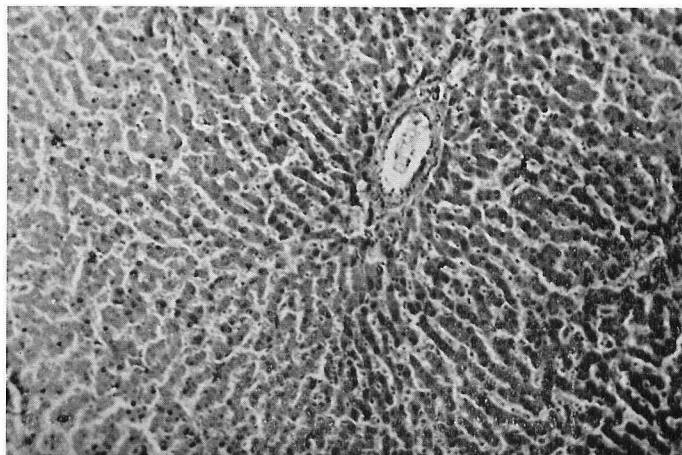
胃液検査成績

(基礎酸度)

術前  
術後

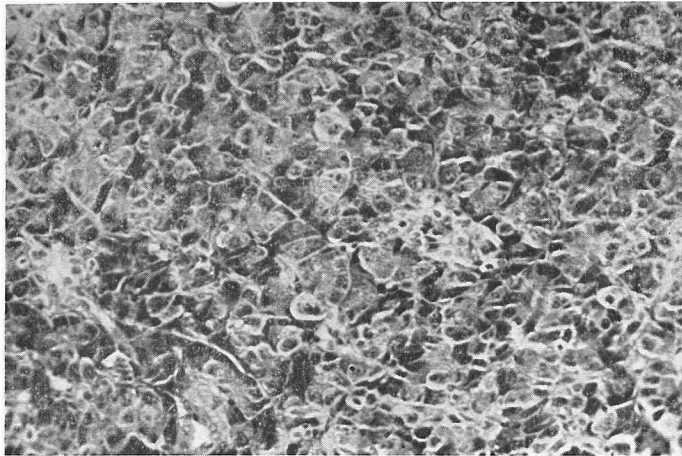


第3図



第4図

EH×100



第5図

HE×400

びに脾の役割が強調されている。著者等はすでに第1, 第2及び第3編において, Keefer 法によつて作製したM-W潰瘍の成因として従来とは全く異なる観点より潰瘍発生抑制因子を想定し, これが脾の酵素群中に存在することを確認した。今回の実験はこの潰瘍発生抑制因子が脾酵素群中の蛋白分解酵素中に存在するか否か, また蛋白分解酵素の障害によつて惹起される蛋白質の消化吸収障害と関係しているか否かを追求した。

まず胃潰瘍の発生に関与する栄養障害の役割についてみると, Somervell<sup>⑥</sup>はインドにおいて dietary deficiency によつて発生したとみられる消化性潰瘍を観察し, Mc Carrison<sup>⑦</sup>は動物実験において deficient ill-balanced food の投与は胃十二指腸潰瘍発生の一因子であろうと述べている。これより以前すでに Larimore<sup>⑧</sup>は deficient diet 投与を続けたラットの胃に潰瘍の発生することを認め, Magee<sup>⑨</sup>は deficient diet で飼育されたモルモットの胃並びに十二指腸にエロジオンから穿孔性潰瘍に至る変化の発生することを強調した。また Bogoras<sup>⑩</sup>は空腹が犬の胃潰瘍発生に及ぼす影響を追求し, 4日毎に100gm/kg のパンを投与された5匹の犬の中, 14日から30日の間に4匹に胃の多発生エロジオン並びに潰瘍を認め, 胃液は過酸を示していたと述べている。Debray<sup>⑪</sup>は栄養失調症状を有する場合に胃粘膜の萎縮が胃鏡的に観察されることを報告し, また第2次世界大戦当時食糧不足の著しかつたロシア, フランス並びにベルギーにおいて消化性潰瘍の発生頻度が増加したことが観察されている<sup>⑫</sup>。これら食物の量的不足即ち非特異的栄養失調以外に各種ビタミン, カルシウム並びに蛋白質の

欠乏が消化性潰瘍の成因となり得ることが報告され, とくに蛋白質及びアミノ酸の欠乏が消化性潰瘍発生上重視されている。まず蛋白質欠乏の潰瘍発生に及ぼす影響についてみると, Hoelzel<sup>⑬</sup>は低蛋白食をつづけたラットの前胃に潰瘍の発生することを観察し, Weech<sup>⑭</sup>は90日間低蛋白食を投与した犬に消化性潰瘍の発生することを報告し, 潰瘍発生犬としからざるものとの間には体重減少及びHb値に差のないことを強調した。Li<sup>⑮</sup>は低蛋白食を投与した犬の47%に消化性潰瘍の発生を観察したが, この潰瘍の発生は生存期間或は肝障害とは無関係であつたと云う。Hahn<sup>⑯</sup>は鉄欠乏性貧血を惹起させるため出血を繰返し, また低蛋白食をつづけた犬の胃及び十二指腸に穿孔性潰瘍の発生をみている。Slive<sup>⑰</sup>はM-W潰瘍を発生せしめるように処置した犬において, 遊離十二指腸を胃十二指腸吻合部に近づければ近づける程潰瘍の発生頻度は減少することを観察し, これは栄養素の消化・吸収の改善によるものであるとの考えから, M-W潰瘍の発生は胃液酸度よりは, むしろ栄養障害に基因するものであろうと推定した。一方 Ivy<sup>⑱</sup>はM-W潰瘍発生犬における栄養の役割について述べ, 生の脾及び肝を含んだ高栄養食を投与した場合には持続的体重減少もなく, 犬の生存期間も長く, 潰瘍の発生も遅れるが, 潰瘍の発生を全く阻止することは出来ないと報告している。つぎに各種アミノ酸の潰瘍発生に及ぼす影響について考察すると, Sharpless<sup>⑲</sup>は deficient diet を投与されているラットにみられる胃の病変に対し, cystine 及び choline は阻制的に作用すると述べ, Weiss<sup>⑳</sup>, Sandweiss<sup>㉑</sup>並びに Martin<sup>㉒</sup>等は histidine が消化性潰瘍の発生と密接な関係を有すること

を強調しているが、keys<sup>⑩</sup>は潰瘍の成因及び潰瘍の治癒に関与する特殊なアミノ酸は臨床的にもまた動物実験的にも未だ発見されていないと述べている。Co Tui<sup>⑪</sup>は蛋白加水分解物及び dextro-maltose は潰瘍の症状改善と急速な治癒をもたらすと述べ、これらの患者では治療前に血清蛋白の低下がみられたと報告している。Riggs<sup>⑫</sup>も消化性潰瘍患者に血清蛋白低下の存在することを報告している。Kenamore<sup>⑬</sup>は潰瘍患者には負の窒素平衡が存在するが、蛋白加水分解物及び dextro-maltose 投与によつて潰瘍が軽快治癒すれば正の窒素平衡になることを観察し、Sappington<sup>⑭</sup>も嘔吐、吐血を伴う潰瘍患者には負の窒素平衡を認め、潰瘍に対する蛋白加水分解物の有効性は主として蛋白栄養の改善によるものであろうと述べている。

以上の文献的考察より、体組織の維持を障害するような栄養不足は、胃腸粘膜の潰瘍発生の素因となることには異論はないと思われる。また潰瘍患者に適当な蛋白及びビタミン類を投与することの重要性は創傷治癒の観点からも明白である。しかしながら栄養不足が潰瘍発生に関与する場合に問題となるのは、ある特殊な栄養素の欠乏が潰瘍発生の原因となつているか否かであつて、これについては現在までのところ未だ一定の見解はない。

著者等の成績について考按すると、M-W潰瘍を発生せしめるように処置した犬に、牛或は豚の膵抽出液を投与した場合には潰瘍がみられず、90°C 30分加熱によつて酵素群を非活性化した膵抽出液を投与した場合には潰瘍の発生がみられたことより、著者等の提唱してきた潰瘍発生抑制因子は膵の酵素群中存在することが判明した<sup>⑥</sup>。ついで膵の酵素群中蛋白質の消化・吸収に関与し、したがつて潰瘍の発生並びに治癒に最も関係するであろうと推定される膵の蛋白分解酵素に潰瘍発生抑制因子が存在するか否かを追求した。即ちM-W潰瘍を発生せしめるように処置した犬にトリプシンを単独投与したところ5例中4例に潰瘍を発生し、非活性化膵抽出液にトリプシンを添加した場合においても5例中4例に潰瘍或はエロジオンの発生を認めたことより、トリプシンはM-W潰瘍の発生を阻止し得ず、したがつて潰瘍発生抑制因子はトリプシン単独ではないと考えられる。一方トリプシン欠如による蛋白質の消化・吸収障害が潰瘍の発生に関与するか否かを追求するため、まず卵白アルブミン加水分解液を投与した場合には3例中全例に潰瘍或はエロジオンを認め、必須アミノ酸混合液を投与した場合にも5例中4例に潰瘍或はエロジオンを認めた。更に各群における肝の組織学的検索によつても肝障害は認められな

つた。一般に経口的に投与された蛋白質は蛋白分解酵素によつて、各種アミノ酸またはペプチドに分解され選択的に腸管より吸収され主として肝において蛋白質に合成される。したがつて肝障害もなく必要量のアミノ酸、ペプチド並びに必須アミノ酸を投与したにも拘わらず、潰瘍の発生を認めたことは本潰瘍の成因がトリプシン欠如によつて惹起される蛋白質の消化吸收障害とは無関係であることを示すものである。

胃液検査成績についてみると、術前、術後の基礎酸度並びにヒスタミン注射後の最高酸度を各群について比較検討すると各群間に差異を認めず、また潰瘍発生例と非発生例との間にも有意の差は認められない。従来M-W潰瘍発生の一因子として胃液分泌亢進が挙げられ、著者等も第3編においてM-W潰瘍を発生せしめるように処置した犬に、膵抽出液を投与した場合潰瘍の発生はみられず、胃液も術前、術後において不変であつたが、非活性化膵抽出液を投与した場合には潰瘍の発生を認め、この際胃液は術後において明らかに増加を示したことより、膵酵素群中に存在する潰瘍発生抑制因子が胃液分泌を介して間接的に作用する場合のあることを推測したが、本実験においてはM-W潰瘍の発生と胃液酸度との間には特殊な関係を認めなかつた。

潰瘍の発生と肝との関係については、すでに第3編において詳細に考察したが、肝障害による胃液分泌亢進が一般に認められている。著者等はM-W潰瘍発生犬には程度の差はあるが肝に瀰漫腫脹から巣状壊死に至る一連の変化と脂肪沈着を認め<sup>④</sup>、更にM-W潰瘍を発生せしめるように処置した犬に膵抽出液を投与して潰瘍発生を抑制した場合も、非活性化膵抽出液を投与して潰瘍発生を認めた場合も、ともに肝には極く軽度の組織学的変化を認めるのみであつたので、膵抽出液中にはM-W潰瘍発生にともなう肝の組織学的変化を阻止する因子が存在するであろうと推定した<sup>⑥</sup>。本実験においては膵抽出液或は非活性化膵抽出液を投与せず、蛋白加水分解液、アミノ酸混合液或は蛋白分解酵素を投与してM-W潰瘍の発生をみた場合には、肝には一部に極く軽度の肝細胞腫脹、鬱血及び sinusoid の拡張が認められるのみであつた。したがつて著者等の成績からは肝と潰瘍発生とは全く無関係であつて、蛋白加水分解液、アミノ酸混合液並びに蛋白分解酵素はM-W潰瘍の発生に伴う肝の組織学的変化を阻止する作用があると考えられる。

膵損傷或は膵炎によつて生ずる物質が胃液分泌を亢進させ潰瘍発生の原因となるであろうとの考えが最近

重視されているが、著者等はすでに豚抽出液を投与して潰瘍の発生を認めなかつた場合も、非活性化豚抽出液を投与して潰瘍の発生を認めた場合も、ともに豚の腺構造及びランゲルハンス氏島細胞に組織学的変化のないことを観察し、豚の組織学的変化と潰瘍発生とは無関係であると結論したが、今回の実験においても各群間並びに潰瘍の発生を認めた大部分の症例と、しからざるものとの間に豚の組織学的変化の差異を認めなかつた。

### 結 論

1. Keefer 法によつて潰瘍を発生せしめるように処置した犬に、卵白アルブミン加水分解液を投与した場合には3例中全例に、必須アミノ酸混液を投与した場合には5例中4例に潰瘍或はエロジオンを認めた。
2. トリプシン液単独投与或はトリプシン液+非活性化豚抽出液を投与した場合には、それぞれ5例中4例に潰瘍或はエロジオンを認めた。
3. 胃液酸度は各群の術前、術後を通じて特に変化はない。
4. 肝、脾の組織学的所見では、各群に特有な変化は認められない。
5. 即ち、潰瘍発生抑制因子は豚酵素群中の蛋白分解酵素中にはなく、また蛋白質の消化・吸収障害とも直接的な関係はないと考えられる。

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

### 参考文献

- ①Keefer, E. B. C.: Surgical Forum, 4: 330, 1953  
 ②Keefer, E. B. C.: Surgical Forum, 5: 228, 1954  
 ③清水忠治・他: 信州医誌, 11: 119, 昭37 ④清水忠治・他: 信州医誌, 12: 317, 昭38 ⑤志田 寛・他: 信州医誌, 13: 246, 昭39 ⑥Somervell, T, H.: quoted by Skoryna: Pathophysiology of peptic ulcer, Philadelphia, Lipincott, 1963  
 ⑦Mc Carrison, R.: Indian J. Med. Res., 19: 61, 1931 ⑧Larimore, L. D.: J. Exper. Med., 40: 719, 1924 ⑨Magee, H. E.: Lancet, 1: 12, 1929  
 ⑩Bogoras, N. A.: Arch. f. Klin. Chir., 181: 554, 1935 ⑪Debray, C.: quoted by Keys, A. B.: The Biology of Human Starvation, Minneapolis, University of Minnesota Press, 1950  
 ⑫Keys, A. B.: The Biology of Human Starva-

tion, Minneapolis, University of Minnesota Press, 1950 ⑬Hoelzel, F.: P. S. E. B. M., 29: 382, 1931 ⑭Weech, A. A.: Amer. J. Path., 13: 249, 1937 ⑮Li, T. W.: Gastroenterology, 6: 140, 1946 ⑯Hahn, P. F.: P. S. E. B. M., 95: 238, 1957 ⑰Slive, A.: Surg. Gynec. Obstet., 70: 666, 1940 ⑱Ivy, A. C.: Peptic Ulcer, Philadelphia, Blakiston, 1950 ⑲Sharpless, G. R.: Cancer Res., 3: 108, 1943 ⑳Weiss, A. G.: Presse, Med., 41: 1880, 1933 ㉑Sandweiss, D. J.: J. A. M. A., 106: 1452, 1936 ㉒Martin, R. K.: J. A. M. A., 106: 1468, 1936 ㉓Co Tui: Gastroenterology, 5: 5, 1945 ㉔Riggs, H. E.: J. Dig. Dis., 8: 383, 1941 ㉕Kenamore, B.: Gastroenterology, 10: 177, 1948 ㉖Sappington, T. B.: Ann. Int. Med., 31: 271, 1949

### ABSTRACT

In previous reports, as the pathogenesis of experimental peptic ulcer produced in anastomosed area of the dogs transplanted the free duodenal segment with the common bile duct and the pancreatic duct to the terminal ileum, it was assumed that ulcer inhibitory substances might be contained in pancreatic enzyme containing in the extract of the pancreas.

This time, in order to analyse whether the ulcer inhibitory substances might be contained in the proteolytic enzyme of the pancreas, the ulcer provoking dogs transplanted the free duodenal segment to the terminal ileum were subjected to the experiments and divided into four groups, to each of which the following substance was administrated orally. Namely, Group I: hydrolysate of egg-albumin, Group II: solution of mixed essential amino acids, Group III: 1% trypsin solution, Group IV: inactivated extract of the pancreas plus trypsin. Thereafter, the development of ulcer was observed in each group. Four or five weeks after operation, either ulcer or erosion was found in all dogs except each one in Group II, III and IV.

On the changes of gastric acidity before operation and death, no definite relation was

observed between the development of peptic ulcer and the changes of gastric acidity among these four groups.

Therefore, it was assumed that there was

no close relation between the development of peptic ulcer and the proteolytic enzyme of the pancreas or the disturbance of proteolysis.