

慢性肝障害とくに肝硬変症における胃粘膜障害 発生機序に関する検討

— 胃粘膜内ガストリン, ソマトスタチン活性
および胃粘膜血流を中心に —

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 長島秀夫教授)

板 野 徹

(昭和61年 8月16日受稿)

Key words: 肝硬変症, 胃粘膜障害
胃粘膜血流
gastrin, somatostatin

緒 言

慢性肝障害時に高頻度に胃粘膜障害が合併することは古くから知られており, 過去にも多くの報告がある¹⁻⁹⁾. 特に消化性潰瘍をはじめとする胃粘膜障害は食道静脈瘤とともに上部消化管出血の原因となることが多く, その発生機序の不明な点からも注目されている. これら胃粘膜障害の発生機序に関する検討では, 最近は防御因子の低下が強く関与しているという報告が多い^{10, 11)}.

今回ヒト肝硬変症において同一胃粘膜生検材料を用いた胃粘膜内ガストリン活性 (以下, 粘膜内 Ga と略す), 同ソマトスタチン活性 (以下, 粘膜内 St と略す) の測定を行った. また防御因子面からの検討として, 最近注目されている水素ガスクリアランス法による胃粘膜血流 (以下, MBF と略す) の測定を内視鏡下に行った. さらに粘膜障害と肝機能検査, 食道静脈瘤との関係も併せて検討した. 一方, 動物実験として四塩化炭素 (以下, CCl₄ と略す) 慢性肝障害ラットを作成し, 胃液検査とそれに関連する粘膜内 Ga, 粘膜内 St の測定, 血清ガストリン活性 (以下, 血清 Ga と略す), MBF の測定等を行い,

肝硬変症における胃粘膜障害発生の原因を検討した.

対象および方法

《臨床的検討》

1) 対象:

教室で内視鏡検査を施行した症例を検討し, びらん, 消化性潰瘍等, 明らかな粘膜欠損を有する症例を粘膜障害ありとして, 以下の4群に分けた.

- A群: 肝疾患およびその他の基礎疾患を認めず, 内視鏡的に粘膜障害のない群 (対照群).
- B群: 基礎疾患を認めず, 内視鏡的に粘膜障害を有する群.
- C群: 臨床的, 組織学的に肝硬変症と診断され, 内視鏡的に粘膜障害のない群.
- D群: 肝硬変症で内視鏡的に粘膜障害を有する群.

生検材料採取および MBF 測定時の内視鏡検査は, Olympus 光学社製 GIF-Q10, GIF-QW, GIF-K₂ を用い, 前処置は塩酸リドカインによる咽頭麻酔および臭化プロピウム 4 mg を筋注した.

2) 粘膜内 Ga, 粘膜内 St 測定:

A群 (n=6), B群 (n=13), C群 (n=5), D群 (n=7) につき粘膜内 Ga, 粘膜内 St を測定した。

生検材料は通常の内視鏡観察終了後に幽門輪から約 3 cm の幽門前庭部大弯側より平均 3 個採取し, 検体は直ちにドライアイスで凍結して -70°C で保存した。粘膜内 Ga, 粘膜内 St の同一検体下での測定法は旦¹²⁾の方法に従った。

3) MBF 測定:

体中部大弯側および幽門前庭部大弯側における MBF を A 群 (n=11, 平均年齢 55.9 歳), C 群 (n=7, 平均年齢 55.7 歳), D 群 (n=16, 平均年齢 53.8 歳) で測定した。

測定方法は UNIQUE MEDICAL 社製電解式組織血流計 (PHG-201, UHU-100), 刺入式内視鏡電極 (UHE-173C) およびディスクタイプ不関電極 (UHE-001) を用い, 通電は $25\mu\text{A}$, 通電時間は 20 秒で行った。

4) 内視鏡所見による検討:

肝硬変症における粘膜障害の頻度をみるため, 過去 3 年間に教室で内視鏡検査を行った肝硬変症患者 155 名について, 粘膜障害と肝機能検査および食道静脈瘤との関係を検討した。年齢は 32 歳から 78 歳 (平均 53.9 歳) で, 男性 130 名, 女性 25 名であった。

内視鏡検査施行直前の肝機能検査や, 食道静脈瘤の形態 (Form), 発赤所見 (Red-Color sign) の程度を粘膜障害の有無で検討した。

《動物実験》

1) 対象:

Sprague-Dawley 系雄性ラット (体重 200-250 g) を 2 群に分けて肝障害群と対照群とした。肝障害群の作成は CCl_4 溶液をオリーブ油で 50% に希釈し, 体重 100 g あたり 0.1 ml を週 2 回, 12 週間皮下注射し, さらに飲料水として 0.05% フェノバルビタール液を同期間投与した。対照群には同量のオリーブ油とフェノバルビタール液を同期間投与した。実験は CCl_4 最終投与後 1 週間以内に 24 時間絶食し, エーテル麻酔下で行った。

2) 胃粘膜障害作成:

肝障害ラットの胃粘膜の抵抗性をみるため食道下端部を結紮し, 十二指腸下行脚よりテフロ

ンチューブを胃内に挿入して生理的食塩水で十分洗浄後, 0.3 N 塩酸 5 ml を 20 分間注入した。発生した胃粘膜病変を岡部ら¹³⁾の方法に従い長径 (mm) を計測し, その総計を Ulcer Index (以下 U.I. と略す) としてあらわした。

3) 胃液検査:

酸, ペプシン分泌の動態を検討するため, 胃液を Shay¹⁴⁾の方法に準じ幽門結紮法により 3 時間目に採取した。酸分泌は日本消化器病学会胃液測定法検討委員会の方法¹⁵⁾に従い測定し, ペプシン分泌も同試案に準じ Anson の変法^{16, 17)}で測定した。

4) 粘膜内 Ga, 粘膜内 St, 血清 Ga の測定:

粘膜内 Ga, 粘膜内 St の測定は旦の方法に準じ同一検体下で行った。即ち, 測定は剥離した幽門前庭部粘膜を 3 ml の蒸留水で煮沸後ホモジナイズし資料とした。粘膜内 Ga は gastrin free 血清で最終 1,000 倍に希釈し, GASTRIN RIA KIT II (Dinabot RI 研究所) で測定した。

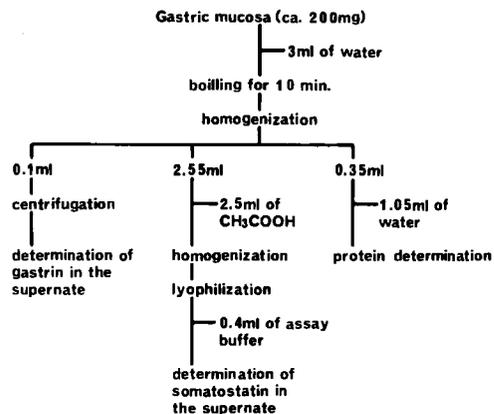


Fig. 1 Method for concurrent determination of gastrin and somatostatin in rat gastric mucosa.

粘膜内 St は 2.5 ml の 4 N CH_3COOH で再度ホモジナイズし, 凍結乾燥後 2 抗体法 (第 2 抗体: 抗家兔 γ -globulin 羊血清) により測定した (Fig. 1)。

同時に採血した血清により GASTRIN RIA KIT II で血清 Ga も測定した。

5) MBF 測定:

MBFはUNIQUE MEDICAL社製吸入式水素クリアランス式組織血流計(PHG-201)を用い、体部大弯前壁側および幽門前庭部前壁側の2ヶ所で測定した。刺入式UHメータ関電極(UHE-100)は漿膜側より刺入して粘膜内に留置固定し、不関電極(UHE-002)は大腿内側皮下に固定した。水素ガスは0.5 ml/min、約2分間吸入させた。

臨床的検討および動物実験の成績は全て平均値±標準偏差(mean±SD)で示し、推計学的解析はStudent t-test, Mann Whitney u-testで行った。

結 果

〈臨床的検討〉

1) 内視鏡所見による検討:

肝硬変症患者155名のうち粘膜障害のない群は34例(21.9%)で、粘膜障害を有する群はび

らん80例、消化性潰瘍41例の121例(78.1%)と高率だった。これらと食道静脈瘤の形態および発赤所見との関係を見ると、両者間には有意な傾向は見られなかった。(Table 1 a)。

また肝機能検査のうちK_{ICG}値は粘膜障害を有する群で有意(p<0.05)に低値であったが、その他の肝機能検査では有意な傾向は認めなかった(Table 1 b)。

2) 粘膜内 Ga, 粘膜内 St:

A群とB群の粘膜内 Ga (ng/mg protein) は57.8±18.4および60.9±30.3であり、C群とD群では90.6±21.9および49.2±27.6であり、C群はいずれの群よりも有意(p<0.05)に高値であった。

粘膜内 St (ng/mg protein) はA群4.77±3.29, B群3.40±1.72, C群3.36±1.39, D群4.78±1.91で、いずれの群間にも有意差はなかった(Fig. 2)。

Table 1 a Relationship between mucosal lesions and esophageal varices in patients with liver cirrhosis.

	Mucosal Lesion			Total
	NP	Erosion	Peptic Ulcer	
No Varices	9 (33.3)	10 (37.0)	8 (29.7)	27 (100)
F1	6 (13.0)	25 (54.4)	15 (32.6)	46 (100)
F2	6 (19.4)	18 (58.0)	7 (22.6)	31 (100)
F3	13 (25.5)	27 (52.9)	11 (21.6)	51 (100)
R-C sign(-)	17 (19.7)	44 (51.2)	25 (29.1)	86 (100)
(+)	3 (12.0)	12 (48.0)	10 (40.0)	25 (100)
(++)	8 (27.6)	17 (58.6)	4 (13.8)	29 (100)
(+++)	6 (40.0)	7 (46.7)	2 (13.3)	15 (100)
	34 (21.9)	80 (51.6)	41 (26.5)	155 (100)

NP: not present, (): %

Table 1 b Relationship between mucosal lesions and liver function test in patients with liver cirrhosis.

Mucosal Lesion	SGOT (IU/l)	Bilirubin (mg/dl)	ALP (IU/l)	Cholesterol (mg/dl)	T.P. (g/dl)	K _{ICG}
Negative	45.44	0.78	77.50	150.36	7.18	0.11
	±16.50	±0.29	±26.04	±25.06	±0.74	* ±0.04
Positive	68.78	1.25	96.46	147.08	7.20	0.09
	±35.62	±0.65	±37.91	±38.59	±0.62	±0.03

mean±SD, *: p<0.05

3) MBF :

体部, 幽門部の MBF (ml/min/100g) は A 群で158.4±20.4, 144.4±21.9であり, 肝硬変症 (C 群+D 群) では123.8±19.0, 123.9±20.0 でいずれも肝硬変症で有意 (p<0.01, p<0.05) に低下していた (Fig. 3 a). また肝硬変症のうち C 群および D 群の体部 MBF は132.9±18.2, 119.9±18.0で A 群に比し有意 (p<0.05, p<0.01) に低下しており, 幽門部 MBF は C 群 133.5±10.6, D 群 119.5±21.8 で A 群に比し D 群が有意に低下していた (p<0.05). 体部,

幽門部共に D 群は C 群に比較し低下の傾向を認めたが有意差はなかった (Fig. 3 b).

《動物実験》

1) 胃粘膜障害の作成 :

肝障害群の胃粘膜は肉眼的に発赤・びらんを認めず, 対照群と差がなかった. 胃内に塩酸を负荷した場合, 腺胃体部を中心に出血性びらんが認められ (Fig. 4), U.I. は対照群 (n=6) は17.2±2.6, 肝障害群 (n=5) は33.6±5.7 で, 肝障害群の胃粘膜障害が高度 (p<0.01) であった (Fig. 5).

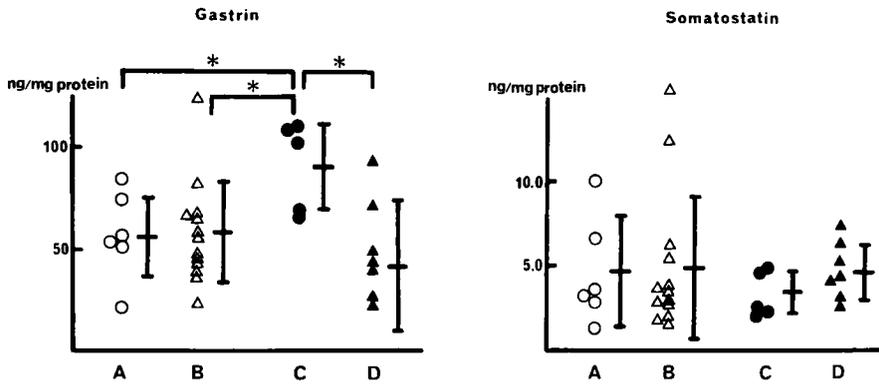
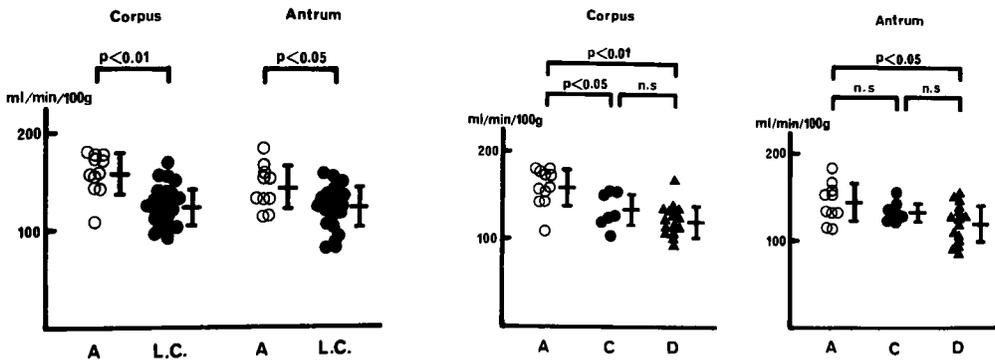


Fig. 2 Changes of antral mucosal gastrin and somatostatin concentrations.

- A : control patients,
 - B : patients with mucosal lesions,
 - C : patients of liver cirrhosis without mucosal lesions,
 - D : patients of liver cirrhosis with mucosal lesions,
- mean±SD, * : p<0.05



(Fig. 3 a)

(Fig. 3 b)

Fig. 3 a, b Changes of corporeal and antral mucosal blood flow in patients with liver cirrhosis.

mean±SD, n.s : not significant

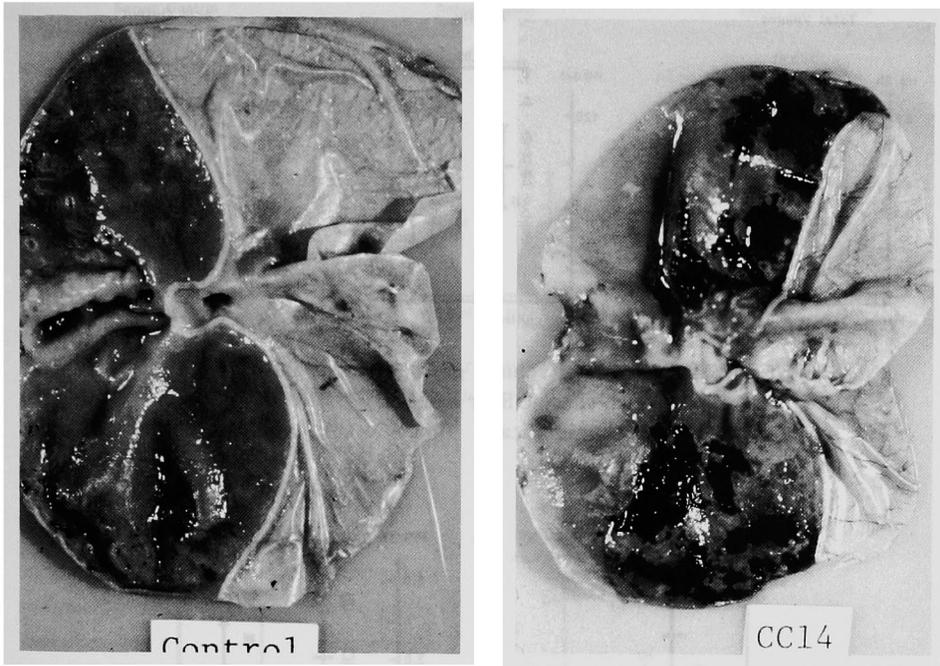


Fig. 4 Macroscopic picture of gastric mucosal lesions induced with 0.3 N HCl in rats with or without chronic liver damage.

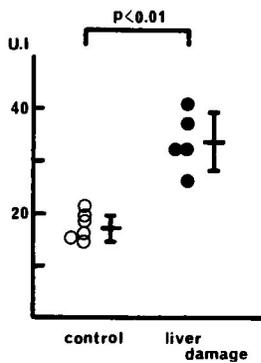


Fig. 5 Severity of gastric mucosal lesions in rats with chronic liver damage.

U.I.: ulcer index, mean ± SD

2) 胃液検査:

対照群 (n = 8) と肝障害群 (n = 5) の胃液分泌量 (ml/3 h) は 2.5 ± 0.9 , 4.8 ± 1.4 で肝障害群で有意 ($p < 0.01$) に増加しており, 総酸度 (mEq/l) はそれぞれ 87.1 ± 26.8 , 55.5 ± 19.1 で, 肝障害群で有意 ($p < 0.05$) に低下していた. 酸分泌量 (mEq/3 h) は 0.22 ± 0.16 , 0.28 ± 0.16 で有意差はなかった (Fig. 6 a).

対照群 (n = 6), 肝障害群 (n = 5) のペプシン活性 ($\mu\text{g/ml/min}$) は 1450.7 ± 528.8 ,

596.8 ± 193.3 で肝障害群で有意 ($p < 0.01$) に低下し, ペプシン分泌量 (mg/3 h) は 3.10 ± 1.16 , 2.84 ± 1.16 と両者に有意差はなかった (Fig. 6 b).

3) ラット粘膜内 St 測定法の検討:

2抗体法によるソマトスタチンの標準曲線は Fig. 7 で, 0.1 ng/tube から 100 ng/tube の範囲で測定が可能であった. またラット胃粘膜より抽出したソマトスタチンを 2倍, 4倍, 8倍に希釈すると, その結果はほぼ標準曲線と一致

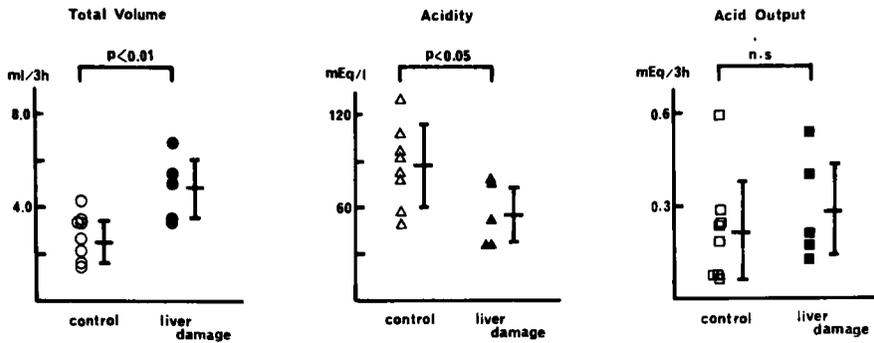


Fig. 6 a Changes of total volume, gastric acidity, and acid output in rats with chronic liver damage. mean ± SD, n.s : not significant

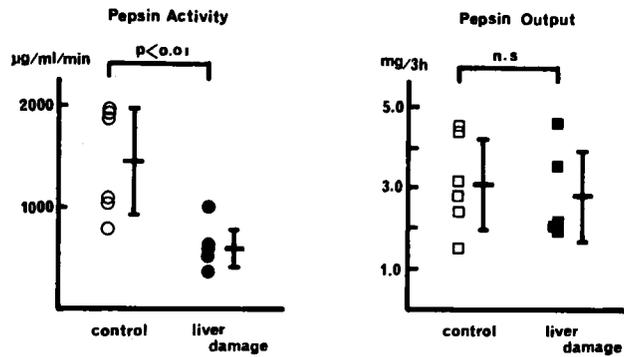


Fig. 6 b Changes of pepsin activity and output in rats with chronic liver damage. mean ± SD, n.s : not significant

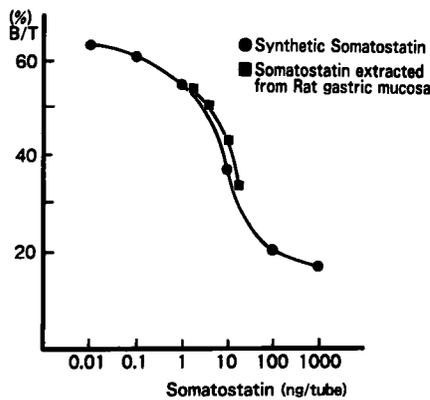


Fig. 7 Standard curve for synthetic somatostatin and dilution curve for somatostatin extracted from rat gastric mucosa.

した。

4) 粘膜内 Ga, 粘膜内 St, 血清 Ga :
対照群 (n = 6) に比べ肝障害群 (n = 7) の

粘膜内 Ga (pg/µg protein) は 0.78 ± 0.16 から 0.94 ± 0.38 と増加の傾向を示し, 粘膜内 St (pg/µg protein) は 3.83 ± 1.06 から 1.77 ± 0.83

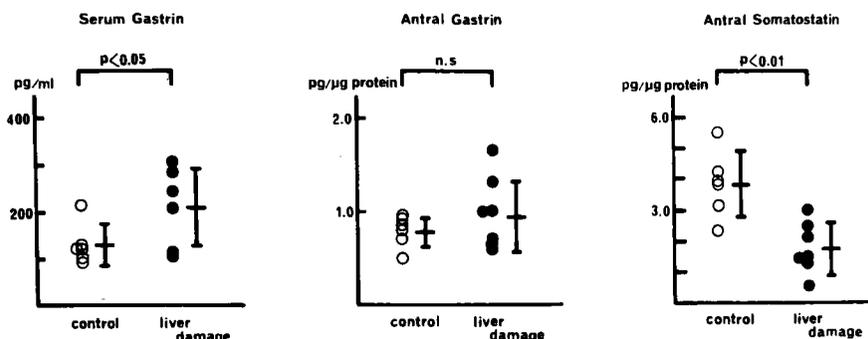


Fig. 8 Changes of serum and antral mucosal gastrin and somatostatin concentrations in rats with chronic liver damage. mean \pm SD, n.s : not significant

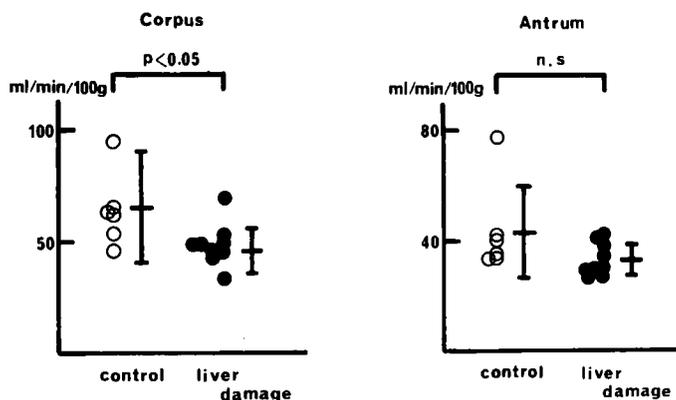


Fig. 9 Changes of corporeal and antral mucosal blood flow in rats with chronic liver damage. mean \pm SD, n.s : not significant

と有意 ($p < 0.01$) に減少した。また対照群 ($n = 6$)、肝障害群 ($n = 7$) の血清 Ga (pg/ml) は 129.2 ± 44.0 から 210.0 ± 83.2 と肝障害群で有意 ($p < 0.05$) な増加を認めた (Fig. 8)。

5) MBF :

対照群 ($n = 6$)、肝障害群 ($n = 9$) の MBF (ml/min/100g) は体部で 65.1 ± 16.7 から 44.7 ± 9.5 へ有意に低下し ($p < 0.05$)、幽門部では 43.5 ± 16.8 から 33.3 ± 5.6 と肝障害群で低下の傾向を認めた (Fig. 9)。

考 察

肝硬変症患者には上部消化管の粘膜障害が高頻度に発生し、このうち消化性潰瘍の合併頻度

をみると Swisher⁷⁾ は 13.9% に、川井ら¹⁸⁾ は 25.0% であったと述べており、これらは昭和 58 年度消化器集団検診全国集計¹⁹⁾ における消化性潰瘍の頻度 2.62% と比較しても非常に高率である。著者の検討でも、消化性潰瘍の合併頻度は 26.5% で同様の傾向を認めた。更にびらんを含めた粘膜欠損の有無で検討すると、78.1% と非常に高率であった。

一方、肝機能検査と消化性潰瘍合併に関する検討では、大橋ら²⁰⁾ は肝硬変症を含めた肝疾患の肝機能検査と潰瘍合併について検討し、潰瘍合併症例では K_{ICG} 値が低値であったと述べているが、有意な傾向を認めなかったという報告²¹⁾ も見られる。今回の検討では粘膜障害を有する

群で K_{icc} 値が有意な低値を示していた。 K_{icc} 値の低下は有効肝血流量の減少を示しており、門脈血流の減少状態が粘膜障害の発生に影響しているものと考えられた。

また、食道静脈瘤の形態、発赤所見の有無およびその程度は、粘膜障害の有無と関連が認められなかったが、これは食道静脈瘤の発生が門脈域の血行動態、特に側副血行路の発生部位に大きく影響され、必ずしも門脈圧の上昇のみを反映しているとは限らないためと思われた。

実験的慢性肝障害の作成法としては種々の動物に CCl_4 を投与する方法が多く使われており、肝障害のみならず随伴する胃病変の病態の検討も数多く行われている。今回著者はフェノバルビタール投与下に CCl_4 を投与し、慢性肝障害ラットを作成した。この方法はフェノバルビタールの併用により、機能的にも形態的にも肝細胞障害を明瞭に作成する方法として知られている²²⁾。また、 CCl_4 投与による肝障害は肝細胞に直接 CCl_4 が作用して肝細胞膜の脂質の過酸化を起こして発生するとされ、胃粘膜に対する直接的な作用は少ないという報告もある²³⁾。また肝機能検査も林²⁴⁾によると、 K_{icc} 値の低下、高アンモニア血症、ヘパラスチンテストの低下等を認め、組織学的にも結合織内に細胞浸潤を伴った偽小葉を形成し、今回の実験的慢性肝障害のモデルとして適当と考えた。

CCl_4 肝障害ラットの胃粘膜障害について、Javor²⁵⁾ は幽門結紮を、Bergman²⁶⁾ は拘束ストレスを加えることにより腺胃部にびらんの発生を認めている。今回のモデルでも肝障害のみでは肉眼的には粘膜障害は見られず、塩酸の負荷により腺胃体部を中心に高度の出血性びらんの発生を認めた。これらのことは慢性肝障害時に胃粘膜障害が起こり易い状態にあり、更に他の誘因が加わった際に著明な潰瘍やびらん等が発生するものと考えられた。

近年、肝硬変症や門脈圧亢進状態に多く見られる胃粘膜障害の原因解明のため、血中酸分泌調節物質の測定がなされている。今回これらの血中酸分泌調節物質よりさらに酸分泌に密接な関連を持つと思われる粘膜内 Ga および粘膜内 St 測定を同一検体において行った。ヒト肝硬変

症時の測定報告は少なく、日高²⁷⁾ は肝硬変症時の粘膜内 Ga は低下の傾向を示し、胃粘膜におけるガストリンの合成が低下していると指摘している。一方、粘膜内 St に関しては Stig ら²⁸⁾ が肝硬変症患者16名の血中ソマトスタチン活性を測定し、増加を認めたと報告しているが、粘膜内 St の測定に関する報告は現在まで行われてない。今回の検討では粘膜内 Ga は粘膜障害を有しない肝硬変症で増加を認めたが、粘膜障害を有する肝硬変症および同時に測定した粘膜内 St はいずれも有意な傾向を認めなかった。一方、動物実験における血清 Ga、粘膜内 Ga、粘膜内 St の報告例はなく、著者の検討では肝障害群で血清 Ga、粘膜内 Ga はともに増加を認め、粘膜内 St は低下を示した。ガストリンの代謝は肝および腎で行われるといわれ、Mazzacca²⁹⁾ はヒト肝硬変症における高ガストリン血症が強い肝機能障害によると報告している。今回の実験における血清 Ga の高値は粘膜内 Ga の上昇を反映しているものと思われるが、一部には肝機能障害も関与していると考えられた。粘膜内 St は paracrine hormone で胃体部では壁細胞に作用して直接胃酸分泌を抑制することが知られており、また幽門洞の D 細胞は胃の管腔側へ解放しており、胃内 pH に直接反応しガストリン分泌に抑制的に働く可能性があると考えられている^{30, 31)}。今回の動物実験における胃分泌能の検討からは総酸度とペプシン活性の有意な低下が認められており、これらと併せて考えると、粘膜内 Ga の増加、粘膜内 St の低下は総酸度の低下に反応したものと考えられた。ヒト肝硬変症患者においても酸分泌は低下するという報告が多く^{29, 32)}、粘膜障害のないヒト肝硬変症における粘膜内 Ga の増加も、同様の機序によると考えられた。一方、消化性潰瘍等の粘膜病変を有する肝硬変症患者の酸分泌は比較的高値を保っているとの報告があり^{27, 33)}、今回の検討における粘膜障害を有する肝硬変症の粘膜内 Ga の低下は、これを示す可能性があると考えられた。

防御因子面の検討では、Bennett ら³⁴⁾ は門脈圧亢進状態における門脈系の鬱血が胃粘膜血流の減少や胃粘膜抵抗減弱を起こすと述べており、また Solis ら³⁵⁾ は胃粘膜抵抗に関する検討とし

て gastric mucosal barrier の低下による H イオンの back diffusion を報告し、その原因として低栄養状態、門脈圧亢進状態、胆汁の逆流等をあげている。近年再び注目されているものとして胃粘膜血流障害説があり、特に水素ガスクリアランス法³⁶⁾やレーザードップラー法³⁷⁾、臓器反射スペクトル法³⁸⁾を用いた局所の胃粘膜血流の測定が可能となり、最近各施設で報告されている。ストレス潰瘍における測定では幽門前庭部に比べ胃体部で血流低下が強く³⁹⁾、これは胃底腺領域と幽門腺領域の血管構築の相違や、自律神経刺激による毛細血管の攣縮等が考えられている⁴⁰⁾。慢性肝炎患時の血流の増減に関しては一定の見解は得られていないが、平松ら⁴¹⁾は肝硬変症患者16例の検討で、前庭部に比し胃体部の方で胃粘膜血流は有意に減少したと報告しており、その原因として組織学的に胃壁内血管の変化につき検討し、肝硬変症では胃壁内動脈硬化に比べ静脈壁の硬化が著明であり、静脈の鬱血や壁の硬化等が起こりこれが血流の低下を起し、元来血流の多い胃体部でより著明であると述べている。ヒトおよびラットにおける成績では体部、幽門部ともに血流の低下を認めしたが、特に体部胃粘膜血流の低下が著明であった。これは塩酸負荷した肝障害ラットの腺胃体部に強い粘膜障害が生じた成績を肯定するものと考えられた。更にヒト肝硬変症患者の内視鏡時に多く見られ、大橋ら²⁰⁾が“red spot”と報告した体部粘膜の発赤所見も、門脈圧の亢進と血流低下に伴う鬱血が関与していると考えられた。

ま と め

1. 肝硬変症患者の内視鏡所見でびらん、消化性潰瘍等の粘膜欠損を有する頻度は78.1%と高率であり、 K_{rec} 値の低下した症例に高頻度であった。
2. 粘膜内 Ga は粘膜障害のない肝硬変症で増加しており、MBF は体部、幽門部ともに肝硬変症で低下していた。
3. CCl_4 慢性肝障害ラットによる検討では、胃液分泌量の亢進と、総酸度およびペプシン活性が低下していた。
4. 肝障害ラットの粘膜内 Ga、血清 Ga は対照群に比較してともに増加し、粘膜内 St は低下していた。また MBF は体部、幽門部ともに低下していた。

以上より、ヒト肝硬変症に高頻度に合併する胃粘膜病変の発生原因として、攻撃因子である酸、ペプシン分泌およびそれに関連したガストリン、ソマトスタチン活性等の影響は少なく、防御因子の1つである胃粘膜血流の低下が強く関与していると考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導、御稿閲をいただいた長島秀夫教授に深謝いたします。また、直接御指導をいただいた有馬剛勝講師、友田 純博士、且明良博士、ならびに御協力いただいた教室の諸先生に心から感謝いたします。

本論文の要旨およびその一部は第26回日本消化器病学会、第40回日本消化器病学会中四国地方会ならびに第38回日本消化器内視鏡学会中四国地方会にて発表した。

文 献

1. Schnitker, M.A. and Hass, G.M.: A histological study of the liver in patients affected with peptic ulcer. *Am. J. Dig. Dis.* 1, 537-543, 1934.
2. Ask-Upmark, E.: Further observation on the pathogenesis of peptic ulcer. *Acta Med. Scan.* 103, 280-320, 1940.
3. 宮地 徹: 肝臓病に見いだされた胃潰瘍の五例. *日消誌* 1, 774-783, 1942.
4. Lipp, W.F. and Lipsitz, M.H.: The clinical significance of the co-existence of peptic ulcer and portal cirrhosis, with special reference to problem of massive hemorrhage. *Gastroenterology* 22, 181-189,

- 1952.
5. Palmer, L.C. and Brick, I.B. : Sources of upper gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients esophageal varices. *N. Engl. J. Med.* **248**, 1057-1058, 1953.
 6. Fainer, D.C. and Halsted, J.A. : Sources of upper alimentary tract hemorrhage in cirrhosis of the liver. *J.A.M.A. (J. Am. Med. Assoc.)* **157**, 413-414, 1955.
 7. Swisher, P.W., Baker, L.A. and Bennett, H.D. : Peptic ulcer in laennecs cirrhosis. *Am. J. Dig. Dis.* **22**, 291-294, 1955.
 8. 西本幸弘 : 肝癌, 肝硬変, その他の肝疾患における胃・十二指腸の潰瘍性疾患の合併についての研究. *最新医学* **14**, 1482-1500, 1959.
 9. 山川邦夫, 吉岡昭正, 清水一夫, 倉持圭祐, 高木俊孝 : 肝硬変症における消化性潰瘍の合併に関する一考察. *消化器病の臨床* **6**, 879-889, 1964.
 10. Lam, S.K. : Hypergastrinemia in cirrhosis of liver. *Gut* **17**, 700-708, 1976.
 11. Overholt, B.F. and Pollard, H.M. : Acid diffusion into human gastric mucosa. *Gastroenterology* **54**, 182-188, 1968.
 12. 旦 明良 : 胃粘膜内 gastrin および somatostatin の同一検体での測定法. *日消誌* **78**, 2316-2322, 1981.
 13. 岡部 進, 竹内孝治, 高木敬次郎 : ストレス潰瘍, 実験潰瘍. 松原千治・高木敬次郎・長尾房大・松尾裕監修, *日本メディカルセンター*, 東京, pp. 25-33, 1976.
 14. Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.S., Meranze, D., Gruenstein, M. and Siplet, H. : A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* **5**, 43-61, 1945.
 15. 第9回胃液測定法検討委員会 : *日消誌* **69**, 1号末尾, 1972.
 16. Anson, M.L. and Mirsky, A.E. : The estimation of pepsin with hemoglobin. *J. Gen. Physiol.* **16**, 59-63, 1932.
 17. 山本 俊, 塚本真言, 篠原昭博, 坂本武司, 江木聖子 : 胃液ペプシン活性測定法の基礎的検討一特に胃液保存法と小量化 Anson 変法について一. *川崎医学会誌* **3**, 120-127, 1980.
 18. 川井啓一, 多田正大 : 肝と消化管. *メディチーナ* **11**, 56-57, 1974.
 19. 久道 茂, 岩崎政明, 有末太郎, 山田達哉, 土井偉誉, 吉川邦生, 北 昭一, 中馬康男 : 昭和58年度消化器集団検診全国集計. *日消集検誌* **68**, 69-81, 1985.
 20. 大橋淑人, 友田 純, 山田淳智, 高井研一, 山本 俊, 松本緑郎, 安原高士, 国司研介, 網岡逸男, 河合公三, 岡本 伸, 旦 明良, 榊祥二郎, 洲脇謹一郎, 清利省三, 北 昭一, 長島秀夫 : 肝疾患と消化性潰瘍. *医学と薬学* **1**, 55-65, 1979.
 21. 倉持圭祐 : 肝硬変症における消化性潰瘍の合併に関する研究. *順天堂医学* **16**, 213-229, 1970.
 22. Judah, J.D., Mclean, A.E.M. and Mclean, K. : Biochemical mechanisms of liver injury. *Am. J. Med.* **49**, 609-616, 1970.
 23. Recknagel, R.O., Ugazio, G., Koch, R.R. and Glende, Jr., E.A. : New perspectives in the study of experimental carbon tetrachloride liver injury. In *The Liver*, ed. E.A. Gall voll, Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 150-160, 1973.
 24. Hayashi, S. : Experimental studies on nutrition management in liver injury. *Acta Med. Okayama* **37**, 107-123, 1983.
 25. Javor, T., Haraszti, A. and Hegedus, A. : The effect of liver injury on Shay ulcer in rats. *Gastroenterology* **40**, 427-428, 1961.
 26. Bergman, F. and Linden, W. : Influence of carbon tetrachloride-induced cirrhosis on the incidence of restraint-stress erosions in the stomach of rat. *Acta Chir. Scand.* **129**, 196-200, 1965.
 27. 日高 徹 : 肝疾患とくに肝硬変症における胃病変発生機序に関する研究. *広大医学誌* **29**, 1189-1206,

- 1981.
28. Stig, M., Henning, K. and Bente, T. : Elevated plasma somatostatin in cirrhosis of the liver. *N. Engl. J. Med.* **304**, 1429, 1981.
 29. Mazzacca, G., Budillon, G., DeMarco, F. and DeRitis, F. : Serum gastrin in patients with cirrhosis of the liver. *Digestion* **11**, 232-239, 1974.
 30. Larsson, L.I., Goltermann, N., Magistris, L., Rehfeld, J.F. and Schwartz, T.W. : Somatostatin cell processes as pathways for paracrine secretion. *Science* **205**, 1393-1395, 1979.
 31. Kusumoto, Y., Iwanaga, T. and Ito, S. : Juxtaposition of somatostatin cell and parietal cell in the dog stomach. *Arch. Histol. Jpn.* **42**, 459-465, 1979.
 32. Ostrow, J.D., Timmerman, R.J. and Gray, S.J. : Gastric secretion in human hepatic cirrhosis. *Gastroenterology* **38**, 303-313, 1960.
 33. 横山ユキ子, 丸山正隆, 田宮 誠, 渡辺伸一郎, 久満董樹, 林 直諒, 小幡 裕, 竹本忠良 : 肝硬変症と消化性潰瘍の合併. *日消誌* **73**, 64-73, 1976.
 34. Bennet, H.D., Lorentzen, C. and Baker, L.A. : Transient esophageal varices in hepatic cirrhosis. *Arch. Intern. Med.* **92**, 507-522, 1953.
 35. Solis-Herruzo, J.A. and Pardo-Rueda, J. : Functional study of the gastric mucosal barrier in hepatic cirrhosis. *Acta Hepato-Gastroenterol* **23**, 351-359, 1976.
 36. 宮本二郎, 高瀬靖広, 竹島 徹, 中原 朗, 川北 勲, 福富久之, 崎田隆夫 : 内視鏡を応用した胃粘膜下組織血流量の測定—動物による基礎的検討—. *Gastroenterol. Endosc.* **22**, 353-364, 1980.
 37. 齊田 宏, 村上元庸, 関 真里, 三宅健夫 : レーザードップラー法によるラット胃粘膜血流測定の検討—接触式水素ガスクリアランス法との比較—. *日消誌* **81**, 16-21, 1984.
 38. 阿部 裕, 七里元亮, 佐藤信紘, 鎌田武信 : 臓器反射スペクトル解析装置. *映像情報* **10**, 57-63, 1978.
 39. 坂口友次郎, 中村紀夫, 長尾房大 : ストレス潰瘍発生時の粘膜血流測定の検討. *胃粘膜血流の基礎と臨床*, 羊土社, 東京, pp. 73-82, 1983.
 40. 土屋雅春, 織田正也, 中村正彦, 渡辺勲史, 永田博司, 柏崎一男, 大屋友二 : ラット胃粘膜微小循環の自律神経統御について—特に実験的ストレス潰瘍発生機構に関連して—. *日消誌* **78**, 1000-1014, 1980.
 41. 平松 新, 水野孝子, 鮫島美子 : 差温式熱電対法および水素ガスクリアランス法による胃粘膜血流測定—胃潰瘍ならびに肝硬変症について—. *胃粘膜血流の基礎と臨床*, 羊土社, 東京, pp. 175-184, 1983.

The pathogenesis of gastric mucosal lesions in liver cirrhosis

Toru ITANO

First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. H. Nagashima)

In order to clarify the pathogenesis of peptic ulcers and erosions in patients with liver cirrhosis (LC), I studied concentrations of antral mucosal gastrin (Ant-Ga) and somatostatin (Ant-St), and gastric mucosal blood flow (MBF) in patients with LC. Furthermore, using rats with chronic liver damage induced by carbon tetrachloride, I studied gastric acidity, pepsin activity, serum gastrin (Se-Ga), Ant-Ga and Ant-St concentrations, and MBF.

Of 155 patients with LC, peptic ulcers or erosions were observed in 121 patients (78.1%). Ant-Ga was significantly raised in the LC patients without mucosal lesions compared to the LC patients with mucosal lesions and in control patients without liver cirrhosis. MBF was significantly lower in the LC patients compared to the control patients.

In the rats with carbon tetrachloride injured livers, gastric acidity, pepsin activity, Ant-St and MBF were significantly lower than in control rats with intact livers. In contrast, Se-Ga and Ant-Ga in the rats with the injured livers were significantly higher than those in the control rats.

These results suggest that impairment of the defensive factor represented by MBF rather than the aggressive factor represented by the gastrin level, gastric acidity and pepsin activity play an important role in the pathogenesis of the gastric mucosal lesions in LC.