

# 血管鑄型法による実験的急性胃潰瘍の胃粘膜 微細血管構築に関する走査電子顕微鏡的研究

岡山大学医学部第1外科教室（主任：折田薫三教授）

近 沢 信 儀

（昭和54年7月30日受稿）

**Key words**：ストレス潰瘍，メルコックス樹脂，毛細血管の蛇行，  
血行の途絶，樹脂の流出像。

## 結 言

近年，急性胃病変への関心が高まっているが，発症が急激で急性に経過し治癒するため，その病態把握は容易ではない。中でも最近とくにストレス潰瘍が注目されているが，ストレス潰瘍の急性の胃粘膜変化は，並木<sup>1)</sup>，川井<sup>2)</sup>，長与<sup>3)</sup>等が報告しているごとく，出血性ピランの多発あるいはヒマン性の粘膜出血であり，その変化は主として表在性にとどまる。一方ラットに種々の方法でストレスを加えると周知のごとく腺胃体部に出血性ピランが出現し，この潰瘍性変化はヒトのそれと多くの類似点を有している。ストレス潰瘍発生の因子は多面的であり，酸・ペプシンの分泌亢進などの攻撃因子と粘膜血流，粘液産生，胃粘膜関門などの胃粘膜の防禦因子とが複雑に関与しているものと推定されている。本研究では，その中でも防禦因子の一つである胃粘膜の血流上の変化を胃粘膜内の微細血管構築の変化を観察することにより解析し，ストレス潰瘍発生の要因と血流の関係を解明せんと試みた。

消化管の微細血管構築とくに胃潰瘍と循環障害に関する研究は，Virchow<sup>4)</sup>をはじめ Bergman<sup>5)</sup>，Barclay<sup>6)</sup>，Barlow<sup>7)</sup>等外くの学者により古くから研究されてきたが，いまだ十分に解明されたとはいえない。一方ストレス潰瘍の研究は Rokitansky<sup>8)</sup>の神経障害説に始まり多くの学者の報告をみる。Selye<sup>9)</sup>およびその門下生によりストレスと消化性潰瘍との関係が展開された。なお実験的ストレス潰瘍の負荷方法には種々あるが，Rossi<sup>10)</sup>，Bonfils<sup>11)</sup>等は拘束による負荷方法を用いた。Takagi<sup>12)</sup>と岡部<sup>13)</sup>とはストレス負荷方法に改良を加えて，ほぼ一定のストレス潰瘍の100%発生を報告し，水浸拘束ストレス負荷方法

を確立した。本研究では，この水浸拘束による方法をストレス負荷に用いた。

一方微細循環の観察方法は，連続切片法，血管染色法，血管内色素注入法，血管造影法等がおこなわれてきたが，これらはいずれも二次元的観察でありかつ光学顕微鏡によるため，三次元的な微細血管構築の詳細は不明な点が多い。最近に至り，合成樹脂鑄型法が開発され，重合メチルメタクリレート注入法による血管鑄型法を用いて Murakami<sup>14)</sup>は実験動物の各種正常臓器の微細血管構築を走査電子顕微鏡（以下SEM）の応用により詳細に報告した。

著者は急性胃潰瘍成因追究の目的で，水浸拘束ストレス負荷方法により実験的ストレス潰瘍を作成し，メルコックス樹脂注入法により胃粘膜の微細血管鑄型を作製して，ストレス潰瘍発生時における胃粘膜の血行障害の経時的変化をSEMで実験観察をおこなった。一方ストレス刺激は迷走神経を介して胃潰瘍形成に関与し，両側幹迷走神経切断（以下幹迷切）によりストレス潰瘍の発生はほぼ抑制されることはよく知られている。著者は幹迷切後ストレスを負荷し，その胃粘膜微細血管構築におよぼす予防的影響を，またストレス負荷後の自然治癒傾向を同様に血管鑄型を作製してSEMで実験観察をおこない2～3の知見を得たので報告する。

## 実験材料と実験方法

### 1) ストレス負荷方法

実験動物として体重200g前後のウイスター系雄ラットを使用した。ストレス潰瘍の作成はTakagi<sup>12)</sup>，岡部<sup>13)</sup>に準じ，金網の飼育箱に入れ，水のみ自由に与え，24時間絶食の後，拘束ゲージに固定し，21～23℃の水槽に胸骨中部まで浸すいわゆる水浸拘束ス

トレス負荷方法を用いた。ストレス負荷は30分、1時間、2時間、3時間、6時間、12時間、18時間、24時間の8群に分け経時的に屠殺して標本を作成し、それぞれ観察を行なった。

## 2) 両側幹迷走神経切断術

手術侵襲が除去されると思われるストレス負荷1週間前に、ラットをネブタール麻酔下に開腹し、腹部神経幹の噴門部より5~10mm中枢側の高さで前枝・後枝とも幹迷切を施行した。

## 3) ストレス負荷後の自然治癒傾向

水浸拘束ストレス負荷2時間後および24時間後、ただちにストレスを解除し、金網の飼育箱に入れ、水と食餌を自由に与え、ストレス解除後の自然治癒傾向を観察した。

## 4) 血管鑄型標本の作製および観察方法

実験に用いたラットをエーテル麻酔下で開腹、開胸し、胸部大動脈よりポリエチレンチューブを挿入、右心耳を切開したのち、ポリエチレンチューブよりヘパリン加生理食塩水にて灌流後、メルコックス樹脂(大日本インキKK製)を注入硬化させた。樹脂注入は1分間約10mlの速度で、約20mlを右手にて行ない、肉眼下に胃壁内に樹脂が流入、充滿し、右心耳よりの樹脂流出を確認したのち、樹脂注入を中止し、胸部大動脈および右心耳を閉鎖して樹脂の硬化を待った。この注入された樹脂は5~8分間で硬化し、耐アルカリ性の硬化物を形成した。樹脂硬化後、胃を摘出し大彎側に沿って切り開き、実体顕微鏡で胃粘膜の潰瘍形成の程度を確認した後、20%苛性カリ溶液中に約6日間浸し、組織を十分腐蝕溶解した。次いで弱い流水中に浸し水洗して溶解組織を除去し、さらに超音波洗浄を約10~20秒間行ない十分な組織の除去を行なった。この血管鑄型標本は上昇系列アルコール脱水乾燥したのち、約3×3mm<sup>2</sup>の大きさのブロックに切断し、接着剤で試料台に固定した。次いでEiko-Ion-coata-IB3中で金を蒸着し、JSM-P15型走査電子顕微鏡で三次元的に観察した。

## 5) 組織標本の作製および観察方法

実験に用いたラットをエーテル麻酔下に開腹、胃を摘出し大彎側に沿って切開し、生理食塩水にて軽く洗浄し、実体顕微鏡で胃粘膜の潰瘍形成の大きさを計測したのち、適当な大きさのブロックに切り出し、2.5%グルタールアルデヒドで2時間固定、0.2Mカコジレート酸緩衝液で12~24時間洗浄後、2%オスミウム酸緩衝液で2時間固定、上昇系列アルコール脱水乾燥したのちエポン812に包埋した。次い

で準超薄切片を作成し、トルイジンブルー染色を行なったのち、光学顕微鏡で観察した。

## 観 察 結 果

### 1) ラット正常胃の微細血管構築

著者がここでいう正常胃とは、金網の飼育箱に入れ、24時間水のみ自由に与えて絶食を行い、エーテル麻酔下で血管鑄型を作製したラット胃のことで、他の実験群に対し対照として観察したものである。ラットの胃は前胃部と腺胃部(胃体部、前庭部)とに区別されるが、ラットのストレス潰瘍は腺胃部とくに腺胃体部に出現するため、腺胃体部の正常微細血管構築について記載することとする。

腺胃体部の血管鑄型の断面をSEMの弱拡大で観察(図1)すると、図中Sは漿膜血管網、Mは粘膜下血管網、Cは上行する粘膜細動脈で、この細動脈はお互に梯子状の吻合枝を持っている。Vは集合細静脈を示す。次に粘膜最表層の血管構築(図2)を見ると、上行してきた粘膜細動脈が胃小窩をとりまいて類円形の規則正しい毛細血管網を形成し、やや太さを増した集合細静脈へ流入し、この集合細静脈は分枝を持たず直線的に下行して粘膜筋板を貫通し粘膜下層ではほぼ直角に集合静脈へとつづく。以上のごとく腺胃体部の血管はよく発達し、粘膜下血管網、粘膜固有層の上行細動脈相互の連絡網、粘膜表層の毛細血管網を有し、横の連絡網もよく発達している。

### 2) 実験的ストレス潰瘍

急性胃潰瘍の発生要因と胃粘膜の血行障害との関係を明らかにする目的で、実験的急性胃潰瘍として水浸拘束ストレス負荷によるストレス潰瘍を経時的に作成して胃粘膜微細血管構築の変化を観察した。ストレス負荷30分、1、2、3、6、12、18、24時間後の8群に分け経時変化とくに毛細血管、集合細静脈、細動脈の変化について観察を行った。

ストレス負荷30分後の胃粘膜を実体顕微鏡で観察すると、出血、ピランなどの胃粘膜の変化は全く認められず、対照群の胃粘膜と変りは認められない。組織標本の検索では、粘膜下血管の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像を観察したが、粘膜の損傷等の変化は全く認められなかった。

胃粘膜血管鑄型の観察(図3、4)では、狭小化した毛細血管の高度な蛇行を認めた部があり、また毛細血管が先細りし、血行の途絶像も部分的に観察された。なおこのような血管変化は集合細静脈遠位部において、その程度が著しかった。すなわち毛細

血管の蛇行と狭小化に伴う毛細血管網の陥凹を示す部が多く観察されたが、他方では集合細静脈および流入毛細血管の拡張像を示す部があり、この流入毛細血管にも蛇行像が観察された。しかしストレス負荷30分後では毛細血管網の網状構造の脱落は認められず、その構造はほぼ保たれていることが多い(図3)。なおこの血管鑄型標本を強拡大で観察すると、毛細血管の先細り状の途絶像および蛇行像がより明瞭に観察された(図4)。

以上を要約するとストレス負荷30分後の血管鑄型では、毛細血管の攣縮によるその部の蛇行像が見られ、また狭小化した部の陥凹および先細り状の途絶像が観察された。

ストレス負荷1時間後の胃粘膜の実体顕微鏡による観察では、胃粘膜に極く軽度の出血巣が部分的、散在性に見られたが、ピランは認められなかった。組織標本の検索では、2~4個の腺細胞の極く小範囲で最表層の粘膜損傷が観察されたにすぎなかった。また粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像を観察した。

血管鑄型の観察(図5)では、毛細血管および毛細血管網の蛇行はストレス負荷30分後の条件下のものと比較するとむしろ軽減する傾向が見られたが、なお引き続き観察された。しかし毛細血管の狭小化は増強し、先細りによる血行の途絶像は増加する。また毛細血管網の陥凹も多く見られ、血管網の血行の途絶による部分的脱落が観察されるようになる。一方流入毛細血管の蛇行は軽くなっていたが、拡張像は集合細静脈と共に観察された。細動脈には狭小化あるいは拡張像などの変化は観察されなかった。また所々に血管の破綻に一致する類球状の樹脂の流出像が散在性に観察された。

以上のようにストレス負荷1時間後では、負荷30分後の条件下に引き続き蛇行像が見られ、虚血性変化は増強していた。

ストレス負荷2時間後の胃粘膜の実体顕微鏡での観察では、胃体部粘膜の出血と浅い点状あるいは短い線状の粘膜ピランを散在性に認めた。組織標本の検索では、粘膜固有層中層に達する粘膜の脱落と細胞の変性および胃内腔へ向う粘液の流出を観察し、一方粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像を負荷1時間後のものと同程度に観察した。

血管鑄型の観察(図6, 7)では、毛細血管と毛細血管網および細動脈の蛇行は軽度で、負荷1時間後のものに比べると蛇行の程度は減少している。一

方毛細血管の狭小化と先細り状の途絶は増強し、毛細血管網の脱落も増強して広範囲に脱落が見られる。なお同部の細動脈は途絶し、近位の集合細静脈および流入毛細血管には拡張像が見られるが軽度となっている(図6)。しかし同条件下の同一群のラットの胃の血管鑄型の中には、大小不同の小球状の樹脂の流出を伴う毛細血管の途絶と、それに伴う限局した毛細血管網の脱落した像が打ち抜き像のごとく観察されるものもあった。その近位の毛細血管にはや、狭小化が見られ、集合細静脈と流入毛細血管には拡張像が観察されたが、このようなラットでは、この拡張像はこれまでの条件下のものと比較し高度に認められた(図7)。

以上のようにストレス負荷2時間後の条件下では、虚血性変化が優先している血管鑄型とうっ血性変化が優先している血管鑄型の両方が観察された。

ストレス負荷3時間後の胃粘膜の実体顕微鏡での観察では、点状あるいは線状の粘膜ピランが観察され、これらより相当量の出血を認めた。組織標本の検索では、ストレス負荷2時間後の条件下のものと同じ程度の深さで、や、範囲の広い粘膜損傷と細胞の破壊および粘液の流出を観察した。また粘膜下動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像を観察した。

血管鑄型の観察(図8)では、広範囲の毛細血管網の脱落が見られ、脱落部より漿膜側にある粘膜固有層の細動脈は途絶し、表面に突出した棍棒状に拡張して観察される。また同部の集合細静脈には流入毛細血管は見られず、棍棒状に拡張している。一方大きな脱落部の周囲の網状構造のほぼ保たれている場所では、毛細血管および毛細血管網には軽度の蛇行像が見られ、部分的な小範囲の毛細血管網の脱落が観察されるが、狭小化は余り著しくない。また毛細血管の破綻に一致して大小不同の樹脂の流出が多数観察される。

この条件下の血管変化は細動脈の拡張像で示されるごとく、うっ血性変化が優先し、破綻している毛細血管から多数の樹脂が流出し、多量の出血を証明する鑄型像を観察した。

ストレス負荷6時間後の実体顕微鏡の観察では、ストレス負荷3時間後の条件下のものとはほぼ同じ程度の点状あるいは線状の胃体部粘膜ピランとこれらより相当量の出血を観察した。組織標本の検索では、粘膜固有層深部に達する粘膜損傷と同部の細胞の破壊および粘液の流出を観察した。また粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像を負荷3時間後のものと

同じ程度に認めた。

血管鑄型の観察(図9, 10)では、広い範囲の毛細血管網の脱落が見られ、同部に上行している細動脈は途絶し棍棒状にうっ滞している。この細動脈の拡張像はストレス負荷3時間後のものと比較すると粘膜固有層深部に達し、正常時に見られる梯子状の相互の分枝血管は、棍棒状に変化した細動脈には観察されなかった。また同部の集合細静脈も途絶し棍棒状にうっ滞して流入毛細血管は全く見られない。また毛細血管の破綻に一致して類球状の大小不同の樹脂の流出を多数観察した。その数量はストレス負荷3時間後のものとほぼ同じ程度であった(図9)。一方負荷6時間後のものの断面像を観察すると、細動脈の表層での途絶と粘膜固有層深部に達する拡張像および軽度の蛇行を観察するが、この途絶した細動脈には分枝血管は全く見られない。また流出した大きい類球状の樹脂を多数観察した(図10)。

ストレス負荷12時間後の胃粘膜の実体顕微鏡による観察では、ストレス負荷6時間後のものと比較して胃粘膜の出血はや、減少するが、ピランはほぼ同程度に認めた。組織標本の検索では、粘膜の損傷と細胞の崩壊壊死および粘液の流出を負荷6時間後のものとほぼ同程度に認めた。また粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像も同じ程度に観察した。

血管鑄型の観察(図11)では、毛細血管網は広範囲に脱落し、同部に上行している細動脈は途絶し拡張している。同部の集合細静脈は流入毛細管を全く欠き、拡張している像が数本突出して観察される。その周囲には毛細血管の破綻に一致して大小不同の類球状の樹脂の流出像を多数観察した。しかしこれらの血管変化は負荷6時間後のものと比較してや、広い範囲におよんではいるが、ほぼ同程度の変化であった。またこれらの血管の周囲の毛細血管網はほぼ保たれており、蛇行もあまり見られない。

ストレス負荷18時間後の胃粘膜の実体顕微鏡による観察での出血とピラン、組織標本の検索による粘膜損傷と細胞の破壊および粘液の流出などの変化は負荷12時間後のもののそれぞれの変化とほぼ同じ程度に観察された。

血管鑄型の観察(図12)では、広い範囲での毛細血管網の脱落が見られ、同部に上行している多数の細動脈は負荷12時間後のものと同じ程度に途絶し、棍棒状に拡張している像を観察した。また樹脂の流出像も多少観察されるが、負荷12時間後のものと比較してかなり減少している。網状構造の保たれてい

る毛細血管網はわずかに蛇行が見られ、集合細静脈とともに軽度に拡張している。

ストレス負荷24時間後の胃粘膜の実体顕微鏡での観察では、負荷18時間後のものと比較して出血は減少しているが線状のピランは多数見られた。摘出胃を水洗し粘液を除去すると線状のピランがよく観察される(図13)。組織標本の検索では、粘膜固有層深部に達する粘膜の損傷と同損傷部の細胞の破壊と多くの粘液の流出を観察した(図14)。また粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像を他の条件下のものと同様に観察した(図15)。

血管鑄型の観察(図16)では、広範囲に毛細血管網は脱落し、その脱落部に上行している多数の細動脈は粘膜固有層中部で途絶しているが、その途絶した細動脈には拡張像が認められ、その拡張の範囲は粘膜固有層深部に達している。しかしこの血管変化が粘膜筋板に達する像は見られない。またこの途絶し拡張している細動脈には分枝血管は全く見られない。同部の集合細静脈は負荷12時間後のものに見られた表層に突出した像は見られず、途絶し拡張した像が粘膜固有層深部に達している。粘膜表層への樹脂の流出はわずかしが観察されなかった。また網状構造の保たれている場所の毛細血管の蛇行はあまり観察されないが、負荷18時間のものと同じ程度の拡張像を観察した。集合細静脈および流入毛細血管も同様に拡張している。

以上のように経時的な水浸拘束ストレス負荷による実験的急性胃潰瘍をラットに作成し、その胃粘膜の実体顕微鏡による観察では、明らかな胃粘膜の出血とピランをストレス負荷2時間後以降の条件下のもの全てに観察した。組織標本の検索では、ストレス負荷群の全てのものに粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像を観察した。この攣縮像はストレスを与えた時間の長短には余り関係なく、ストレスを与えた全てのラットにほぼ同じ程度に観察された。また負荷2時間後以降のものには経時的に増加する粘膜の脱落と同部の細胞の破壊と粘液の流出を認めた。しかしこれらの粘膜組織の損傷は粘膜固有層深部に達するも粘膜筋板を越えるものは見られなかった。

血管鑄型の観察では、ストレス負荷の短時間のものは、毛細血管の著明な蛇行すなわち血管攣縮とそれに次ぐ狭小化と先細り状の途絶および毛細血管網の陥凹と網状構造の脱落などの虚血性変化を観察した。ストレス負荷の長時間のものでは、毛細血管と細動脈および集合細静脈の途絶は増強する。また棍棒状

のうっ滞像とともに粘膜血管の破綻は粘膜固有層深部へと進んだ。しかしこれら粘膜血管の破綻は粘膜固有層内にとどまり粘膜筋板を越えるような変化は観察されなかった。

### 3) 幹迷走神経切断術の影響

幹迷走切のストレス潰瘍に対する予防的影響を検索する目的で、幹迷走切1週間後、水浸拘束ストレス負荷30分、1, 2, 3, 6, 12, 18, 24時間後の8群に分け、胃粘膜微細血管構築の変化を観察し、併せて実体顕微鏡による観察、組織標本の検索を経時的に行なった。

幹迷走切1週間後にストレス負荷（以下幹迷走切後負荷）したラットの何れの群でも、その胃粘膜の実体顕微鏡による観察では、出血やピランなどの胃粘膜変化は全く観察されなかった。また組織標本の検索でも、胃粘膜の損傷や細胞の破壊などの変化は観察されなかった。しかしどの条件下のものでも同じ程度に、粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像を認めた。幹迷走切後負荷24時間後の組織標本の観察（図25, 26）では、粘膜の損傷は認められず、一方動脈壁の攣縮をストレス負荷群のそれとほぼ同じ程度に認めた。

幹迷走切後負荷30分後の胃粘膜血管鑄型の観察（図17）では、毛細血管および毛細血管網の蛇行は高度に見られ、集合細静脈遠位部における毛細血管に狭小化が著しく、毛細血管網の陥凹が軽度見られるが、血行の途絶像は全く観察されない。また集合細静脈には拡張像が、その流入毛細血管には拡張像と蛇行像が観察される。これらの血管変化はストレス負荷30分後の血管鑄型像（図3, 4）と比較して、毛細血管の途絶が見られないこと以外はほとんど差はなかった。すなわち血管攣縮と虚血性変化はみられるが、血行の途絶像がみられないのが特徴であった。

幹迷走切後負荷1時間後の血管鑄型の観察（図18）では、毛細血管の蛇行像と狭小化およびときに先細り状の途絶を観察し、毛細血管網の蛇行と軽度陥凹が見られ、また集合細静脈とその流入毛細血管の著明に拡張した像を観察した。しかしストレス負荷1時間後のもの（図5）に見られた毛細血管網の脱落はほとんど観察されなかった。

幹迷走切後負荷2時間後の血管鑄型の観察（図19, 20）では、毛細血管の狭小化は著明となり、先細り状の血行の途絶が相当数見られるようになる。また毛細血管網には部分的陥凹が見られるが、しかし網状構造の脱落はほとんど見られない。また集合細静

脈とその流入毛細血管には拡張像が認められる（図19）。なお同条件下のものの中には、毛細血管の途絶が著明で、毛細血管網の表層での網状構造の部分的脱落が観察されるものもあった（図20）。しかし全般的にみると、対照群のストレス負荷2時間後のもの（図6, 7）と比較して毛細血管の血行の途絶や毛細血管網の脱落ははるかに少なく、範囲も部分的であり、粘膜表層にとどまり、打ち抜き像のごとき脱落は観察されない。また小球状の樹脂の流出は全く観察されない。

幹迷走切後負荷3時間後の血管鑄型の観察（図21）では、毛細血管および毛細血管網は軽度蛇行を示し、全体にほぼ均一な狭小化が見られ、先細りの血行の途絶と網状構造の陥凹と部分的脱落が軽度観察される。しかしこれらの血管変化はストレス負荷3時間後のもの（図8）と比較すると、その程度はかなり軽度で、途絶し拡張して棍棒状にうっ滞した細動脈は全く見られず、むしろわずかではあるが狭小化が見られた。また集合細静脈とその流入毛細血管に拡張像は見られるが、棍棒状のうっ滞像は見られない。毛細血管の破綻に一致して観察された樹脂の流出も全く観察されない。

幹迷走切後負荷6時間後の血管鑄型の観察（図22）では、毛細血管の狭小化はさらに著明となり、先細り状の血行の途絶はや、多く見られ、毛細血管網の陥凹がや、広い範囲で、また部分的網状構造の脱落が多少観察される。また毛細血管と毛細血管網の蛇行を軽度ながら観察した。しかし対照群のストレス負荷6時間後のもの（図9, 10）に見られた棍棒状にうっ滞した細動脈や類球状の樹脂の流出は観察されず、幹迷走切後負荷6時間後のものの血管変化は極めてわずかであるといえる。

幹迷走切後負荷12時間後の血管鑄型の観察（図23）では、毛細血管には狭小化と途絶が、毛細血管網には部分的網状構造の脱落が比較的少ないが観察され、集合細静脈とその流入毛細血管には高度に拡張した像が見られる。また流入毛細血管には蛇行を著明に認めるが、毛細血管にはわずかの蛇行しか見られず、毛細血管網には小範囲の陥凹がわずかに見られるにすぎない。対照群のストレス負荷12時間後のもの（図11）に見られた毛細血管網の広範囲の脱落と同部に上行している細動脈の途絶および流入毛細血管を欠き拡張している集合細静脈の突出像、あるいは類球状の樹脂の流出などは全く観察されない。

幹迷走切後負荷18時間後の血管鑄型の観察（図24）

では、毛細血管の狭小化と先細り状の途絶および毛細血管網の部分的網状構造の脱落がかなり観察される。しかしその血管変化は粘膜固有層最表層における変化にすぎず、対照群のストレス負荷18時間後のもの(図12)に見られた途絶し、棍棒状に拡張した細動脈あるいは類球状の樹脂の流出は全く観察されない。また集合細静脈と流入毛細血管の拡張した像もほとんど観察されない。

幹迷切後負荷24時間後の血管鑄型の観察(図27)では、毛細血管には軽度の蛇行と狭小化が見られ、毛細血管網の一部には部分的網状構造の脱落が、また一部には小範囲の網状構造の陥凹が見られる。その網状構造の陥凹の一つには輪状に見られ、その中央部に網状構造の脱落と細動脈の表層での途絶が観察される。この細動脈の途絶は表層の浅い位置でのみ見られ、軽度の拡張が観察される。また散在性に小球状の樹脂の流出が極めてわずかではあるが観察される。これらの血管変化は何れも粘膜最表層において観察され、対照群のストレス負荷24時間後のもの(図16)に見られた細動脈の粘膜固有層中部における途絶と粘膜固有層深部に達する拡張像は全く観察されなかった。

以上の観察所見のごとく、幹迷切後ストレス負荷後における胃粘膜微細血管変化は上記何れの条件下においても毛細血管の蛇行と狭小化および先細り状の途絶、毛細血管網の軽度陥凹と部分的網状構造の脱落、細動脈の粘膜最表層での途絶等、すなわち粘膜固有層表層血管の攣縮と虚血性変化であった。そしてその血管変化の経時的な進行は余り観察されず、またうっ血性変化は全く見られなかった。しかし対照群のストレス負荷群と比較すると幹迷切を行った群では、粘膜血管の変化は少なく、血管変化のおよぶ範囲も浅く粘膜固有層最表層にとどまるにすぎなかった。

すなわち幹迷切後ストレス負荷群では、血管攣縮と虚血性変化を観察したが、これら粘膜血管変化の経時的進展は非常に少なく、ストレス負荷群のような完全な血行途絶による粘膜血管網の脱落や同部に上行する細動脈のうっ滞等の変化は全く見られず、血流の面よりみても幹迷切がストレス潰瘍発生に対して不完全ではあるが予防的効果が認められた。

#### 4) ストレス負荷後の自然治癒傾向

ストレス潰瘍の治癒経過は早く、肉眼的、組織学的にも数日にして治癒するが、今回はこの治癒過程における微細血管構築の再生修復過程を検討した。

すなわち水浸拘束ストレス負荷2時間後、24時間後、直ちにストレスを解除し、その後の治癒過程を血管再生の面より観察し、併せて実体顕微鏡による観察と組織標本の検索を行なった。

ストレス2時間負荷後24時間放置群の実体顕微鏡の観察では、わずかの粘膜出血と浅いピランを認めた。組織標本の検索では、表層粘膜の損傷を認めたが、粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像は観察されなかった。

胃粘膜血管鑄型の観察(図28, 29)では、毛細血管の途絶と毛細血管網の小範囲の脱落が見られ、同部に上行している細動脈にも途絶が見られる。この途絶している毛細血管と細動脈の先端にはしばしばY状に発芽生長した血管像を観察した(図28)。その拡大像では、発芽した血管が互に接近している像も観察される(図29)。しかしストレス負荷時に見られた毛細血管の蛇行や狭小化あるいは拡張した像、また集合細静脈と流入毛細血管の拡張像などは観察されなかった。

ストレス24時間負荷後48時間放置群の実体顕微鏡の観察では、軽度の粘膜出血と浅いピランを認めた。組織標本の検索では、浅い粘膜表層の損傷と少数の粘膜細胞の崩壊を見るが、粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像は観察されなかった。

血管鑄型の観察(図30, 31)では、ストレス潰瘍の形成された粘膜部は広範囲に毛細血管網の脱落があり、健常部に比較し陥凹が見られる。同部の途絶した細動脈には粘膜表層に向かう不規則な発芽像が観察され、また途絶した集合細静脈にも同様の不規則な発芽像が観察される(図30)。この発芽血管の拡大像を観察すると、不規則で不正形のコブの様に見える(図31)。しかしこの時期では発芽血管は互の連絡は見られず、網状構造も全く形成されていない。また再生途上の細動脈と集合細静脈の拡張像などは観察されない。

ストレス24時間負荷後120時間放置群の実体顕微鏡の観察では、粘膜出血およびピランはほとんど観察されない。組織標本の検索では、極めて浅い表層の粘膜損傷と極くわずかの細胞の破壊および少量の粘液の流出が観察される。

血管鑄型の観察(図32, 33)では、再生血管部は全体的になお陥凹しており、網状構造を有した周囲の健常部との境界は明瞭に確認される。再生細動脈および再生集合細静脈は不規則に蛇行しながら上行し、表層でも蛇行が見られる。この再生細動脈は表層に

達するまで、相互間の分枝吻合血管が見られない。しかし表層では不規則に連絡している血管像が観察されるが、未だ網状構造は不完全である。集合細静脈も不規則に上行再生しているが、細動脈との連絡は不十分である。

以上の観察結果のごとく、毛細血管領域での損傷血管の再生は途絶血管がしばしばY状に発芽し、互に進展して接近し吻合しあう。細動脈領域での途絶血管の再生は分枝血管を持たず不規則に蛇行しながら上行し、表層で互に吻合している。このように毛細血管、細動脈、集合細静脈は発芽し再生され、互に吻合してほぼ正常時に近い粘膜血管が再生される像を観察した。

### 考案および総括

急性胃潰瘍発生の要因と胃粘膜の血行動態との関連およびこれに対する迷切の影響等を明らかにする目的で、1) ラット正常胃の微細血管構築、2) 実験的ストレス潰瘍、3) 幹迷走神経切断術の影響、4) ストレス負荷後の自然治癒傾向について、メルコックス樹脂注入による血管鋳型法により、それぞれの胃粘膜微細血管鋳型を作製して三次元的にその形態像をSEMで観察した。またそれぞれの検体の実体顕微鏡による観察と組織標本の検索を併せて行なった。

#### 1) ラット正常胃の微細血管構築

ストレス潰瘍は腺胃部とくに胃体部に発生するといわれている。著者の実験観察においてもとくに腺胃体部にストレス潰瘍すなわち胃粘膜出血およびヒランを確認した。そこでまずラット正常時の腺胃体部の粘膜微細血管構築について検討した。

正常胃の血管構築についてNylander<sup>15)</sup>は血管造影法を用いて、Hase<sup>16)</sup>は墨汁注入法を用いてそれぞれ報告しているが、その微細構造にはなお不明な点が多い。高尾<sup>17)</sup>、小林<sup>18)</sup>らは血管鋳型法により胃粘膜微細血管構築について詳細な報告をした。

著者の実験観察の結果、正常腺胃体部粘膜の微細血管構築は諸家の報告とほぼ一致していた。すなわち粘膜下血管網より枝分れした細動脈は粘膜筋板を貫き、互に分枝を出し連絡を持ちながら直線的に上行し、粘膜最表層で類円形の網状構造すなわち毛細血管網を形成していた。次いで集合細静脈へと流入し、これは粘膜固有層内を全く分枝を持たず直線的に下行して粘膜筋板を貫通して粘膜下血管網に属する集合静脈へほぼ直角に移行していた。このように

正常時の腺胃体部粘膜血管は走行、配列、血管の太さ等が規則正しく、豊富な血管網を有していた。この規則正しい血管網を保持していることが胃粘膜の正常活動を保つうえで重要なことと考えられる。

#### 2) 実験的ストレス潰瘍

胃潰瘍発生の機序に関して、古くはRokitansky<sup>8)</sup>の神経障害説、Bergmann<sup>9)</sup>の自律神経失調説、Cushing<sup>19)</sup>の副交感神経中枢刺激説、Dragstedt<sup>20)</sup>の胃液分泌の神経支配に関する研究などの副交感神経中枢刺激優位の諸説が主体であったが、Virchow<sup>4)</sup>、Boles<sup>21)</sup>、Watts<sup>22)</sup>、Selye<sup>9)</sup>等により交感神経刺激による循環障害を重要視する報告が発表された。最近に至り、並木<sup>23)</sup>は水浸拘束ストレス負荷方法により、松尾<sup>24)</sup>は前頭葉眼窩後面後部皮質の電気刺激実験によりストレス潰瘍発生机序について、ストレス刺激が脳皮質から視床下部へと伝わり、副交感神経系、交感神経系、下垂体・副腎系の3つの経路を介して胃に働き、結局攻撃因子を強め、防禦因子を弱めるといった両方の働きかけによる総合的效果により急速に潰瘍性変化の発生をみると報告している。その中でも防禦因子の問題とくに交感神経刺激による血流障害に基づく粘膜抵抗の減弱を重要視している。Brodie<sup>25)</sup>は水浸拘束による胃出血は血流障害との関係の重要性について交感神経系の経路を重要視している。一方Hübner<sup>26)</sup>は拘束下のラット胃の粘膜下動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像を観察し、それ自身により循環障害をおこして粘膜は損傷をうけると報告している。服部<sup>27)</sup>は水浸拘束ストレス負荷後すべての胃粘膜に出血あるいはヒラン性変化が起こり、それと共に粘膜および粘膜下層の血管の中膜平滑筋細胞に多数の周核空胞の出現を認め、交感神経中枢の刺激により血管攣縮をきたし、これに起因して粘膜病変をもたらすと報告している。また松岡<sup>28)</sup>らも拘束ストレス負荷ラットの腺胃粘膜下動脈の中膜に周核空胞の出現を認め、動脈攣縮の急性期変化であると報告している。この動脈壁の周核空胞は動脈攣縮の組織学的根拠にあげられ、竹内<sup>29)</sup>が腎動脈攣縮実験で記載し、血管攣縮の結果としてその血管壁中膜に出現する形態学的特徴とされている。諸家はいずれも交感神経系の経路を重要視し、血管攣縮がストレス潰瘍の成因と非常に関係が深いことを報告した。そこで著者の実験観察をみると、ストレス負荷群の全ての条件下のもの組織標本で粘膜下動脈壁の平滑筋細胞に攣縮像を観察した。また血管鋳型像においても正常胃では見られなかった毛細血管の蛇行

像を観察し、この蛇行像はストレス負荷30分後のものにおいて最も著明に認められた。この血管の蛇行像は血管攣縮を三次元的に形態像として観察しえたものと考えられる。著者の実験においても諸家の報告とほぼ一致しており、交感神経刺激による血管攣縮がストレス潰瘍発生の下地をつくる因子と考えられる。

Hase<sup>16)</sup>らは墨汁注入法による観察で、拘束下のラット胃粘膜の細動脈の攣縮に起因して虚血性変化をきたし、その連続性により胃粘膜局所の虚血状態が引きがねとなって組織は損傷をうけストレス潰瘍が生じると報告している。毛利<sup>30)</sup>は冷水拘束ストレス負荷実験で弱いストレスを負荷したラットの血管造影法による観察で、粘膜面に分布する細動脈と毛細血管に充影像が得られず、乏血を示す場合が多く、粘膜表面での血管の断裂像および充影剤の流出を認め、この乏血性変化は胃粘膜全体におよびストレス刺激による直接的反応であると考えている。また杉町<sup>31)</sup>は二色のマイクロフィルム注入法で、3時間4℃冷室拘束によるストレス負荷により多数の浅い出血を伴った急性潰瘍が発生し、しかも胃粘膜の毛細血管に狭小化が起っており、マイクロフィルムが侵入しにくいことを明らかにし、この粘膜の乏血性変化がストレス潰瘍発生に極めて深い関係があり、また潰瘍からの出血は動静脈両側から起っていて、胃壁の血管変化は潰瘍の結果ではなく、むしろ原因であると報告した。

著者の実験観察においてストレス負荷30分後すでに毛細血管の狭小化と先細り状の途絶および毛細血管網の陥凹などの胃粘膜血管の虚血性変化を観察し、次いで負荷1時間、2時間後のものには虚血性変化がさらに進み毛細血管網の部分的脱落を観察した。この胃粘膜の虚血性変化は胃粘膜抵抗を減弱して粘膜損傷を惹起すると考えられ、諸家の報告と同様に血管攣縮に起因する虚血性変化は粘膜組織を壊死に導き、ストレス潰瘍発生におよぼす重要な因子であると考えている。

次いで毛利<sup>30)</sup>は冷水拘束負荷実験で、ストレスを強くすると粘膜の乏血所見は局所的となり、さらに強くなるが、粘膜損傷をおこした部分の周囲にある血管は乏血状態とは反対の充血状態を呈し、この部分の粘膜血管像は血管数が密である感じを抱かせ、細い血管も太くなり充血状態を助長している像を観察し、粘膜表面の保護的作用が低下すると解している。Hase<sup>16)</sup>は拘束負荷4, 6時間後のラット胃粘膜に虚血性変化とうっ血性変化が不規則に混在するが

一般的にはうっ血性変化の方が明瞭であり、血管損傷の大きい部分はうっ血した血管に囲まれていると報告している。穴戸<sup>32)</sup>は色素注入法により3時間拘束後の毛細血管に拡張像を認め、また血管周囲に著明な色素の漏出を認めて血管壁の透過性の亢進を証明した。Guth<sup>33)</sup>らは拘束ストレス負荷3時間後において明らかな粘膜の脱落はなく、粘膜および粘膜下組織の血管拡張と浮腫が著明で粘膜全層にわたり漏出性出血の所見を認め、さらに拘束24時間後では粘膜は壊死に陥り脱落しているが粘膜筋板まで達する病変は見られなかったと報告している。

著者の本実験における組織標本の観察で、負荷2時間後より明らかな粘膜損傷を認め、負荷時間の増加と共に粘膜固有層深部へと達する所見を認めた。しかし24時間負荷しても粘膜筋板を越える深い粘膜損傷は観察されず、これ等の点では諸家の報告と一致をみた。血管鑄型の観察では、負荷2時間後のものには虚血性変化の進行した像を見せる標本とうっ血性変化を見せる標本とが観察されたが、負荷3時間後のものより負荷時間の増加と共に細動脈および集合細静脈の途絶と棍棒状にうっ滞した像は増大し、負荷24時間後のものにはその血管変化は粘膜固有層深部に達し、うっ滞も高度となっていた。しかしこの血管変化も粘膜損傷と同じく粘膜固有層の範囲にとどまり粘膜筋板を越える病変は観察されなかった。このうっ血性変化をきたした部分の粘膜組織は脱落して粘膜ピランを形成するものと思われる。

Barclay<sup>6)</sup>, Barlow<sup>7)</sup>らは血管造影法を用いてヒトの胃の粘膜下層に動静脈吻合の存在を観察した。しかし動静脈吻合の機能に関する報告はあまり見られず、またその報告も推論の域を出ていないが、胃粘膜循環の調節に重要な役割りを演じているであろうと考えられている。Palmer<sup>34)</sup>によれば胃の動静脈吻合は、ときに5倍の太さにも拡大し得るので粘膜血流を急速に変動させる可能性がある。したがって病的な吻合血管の開閉の異常は粘膜の傷害を起し得るが、単なる虚血よりも血流の少ないうっ血の方がピランへ発展しやすいと考えている。小林<sup>35)</sup>は色素注入法による観察で、動静脈吻合はアドレナリン投与により開大し、ヒスタミン投与により収縮傾向が見られると報告している。浅見<sup>36)</sup>は二重色素注入法および微小血管造影法により、実体顕微鏡下で粘膜下組織に動静脈吻合を観察し、ガラス球注入法の応用で動静脈吻合の機能的役割について、生理的にはある程度微小循環を受動的に調節するものと思われる



るが、粘膜血流を遮断するほどの流量は受容し得ないと考えているが詳細は不明な点が多いと報告している。高尾<sup>17)</sup>は血管鑄型法を用いて粘膜下層の動静脈吻合を観察し、弁等の開閉機構を有さない事を報告しているが、その機能解明は出来ていない。

本実験において毛細血管あるいは細動脈が途絶をきたしたにも拘らず、その近位の集合細静脈には樹脂が十分注入されていた。また負荷早期には途絶血管のうっ滞した像は観察されないが、負荷後期には途絶した細静脈と集合細静脈のうっ滞像を観察した。これらの粘膜血管の変化には粘膜の血流が粘膜下血管網—細動脈—毛細血管網—集合細静脈—集合静脈の経路のみでは理解が困難であり、他の経路すなわち粘膜下層にある動静脈吻合の関与が十分推察されるが、血管鑄型法の観察ではその機能の解明に関して十分な検索は出来なかった。

ストレス潰瘍発生要因について、Leonard<sup>37)</sup>らはストレス初期ではまず交感神経の興奮が見られ、血管の収縮を起こし胃粘膜の虚血をもたらす。その後副交感神経系の興奮が起り、胃の血流が増し、同時に酸・ペプシン分泌が増し、すでに脆弱になっている胃粘膜が侵され潰瘍が発生すると述べている。並木<sup>23)</sup>は交感神経系の興奮により細動脈の収縮や動静脈吻合の開放が起り胃粘膜は虚血状態となる。また静脈側の収縮によりうっ血が起り粘膜先端に血栓形成をみ、いっそう血流障害が強まり胃粘膜は脆弱となる。一方副交感神経系の興奮は迷走神経を介して攻撃因子を増強し、また胃の運動と緊張の亢進をきたす。これにより胃壁の筋層が痙攣性に収縮し、そのため粘膜を貫く血管が強く圧迫を受け粘膜の血流障害が起り虚血を助長して粘膜抵抗性は弱まる。ここへ胃液の作用が加わり障害を受けた胃粘膜組織から血管作動性物質が遊離され、これがさらに虚血を助長するといった悪循環も生じてくる。また視床下部の興奮により下垂体・副腎系の刺激により攻撃因子が増強する。要するにこれらのことからストレスによる潰瘍性変化の発生をみると報告している。

本実験において水浸拘束ストレス負荷時の粘膜損傷の程度と交感神経刺激による胃粘膜循環障害に関して観察検討したが、これだけではストレス潰瘍の発生機序を説明するには不十分である。しかし著者は胃粘膜血管攣縮に始まる胃粘膜微細循環障害により胃粘膜組織は壊死あるいは壊死におちいりやすい状態となり、同時に他の胃粘膜防禦因子も弱まり、その上攻撃因子が増強

し、それらの総合的作用によりついには粘膜組織は損傷をきたしてストレス潰瘍が発生するものと考えている。

### 3) 幹迷走神経切断術の影響

潰瘍発生の成因に攻撃因子としての胃液の塩酸およびペプシンの作用、とくに迷走神経を介する刺激の影響を優位とする考えは多くの学者により報告されてきた。Rokitansky<sup>8)</sup>は迷走神経の機能異常と胃液酸度の亢進によって潰瘍が発生すると述べ、Dragstedt<sup>20)</sup>は胃潰瘍は迷走神経における胃分泌および運動繊維の緊張によるものであると報告した。Brodie<sup>38)</sup>は拘束潰瘍の発生に関して迷切により胃液分泌量が減少し、潰瘍の発生を減少させるが完全には抑制しないと報告した。鳥海<sup>39)</sup>は両側迷切施行後、光と音および電気刺激を同時に加えるストレス負荷で、肉眼的観察では全例に出血、ピラン、潰瘍などの変化が見られず、組織像にもとくに変わった点を見なかったとし、迷切により潰瘍発生が抑制される点からみて、ストレス潰瘍発生においては、胃における迷走神経支配が体液性支配よりも優越するものと考えている。Cushing<sup>19)</sup>、Shay<sup>40)</sup>その他多くの研究者が迷走神経と胃液分泌に関する報告をしているが、そのほとんどが迷切による胃液分泌の抑制、減酸効果がストレス潰瘍発生を防止すると考えている。しかし迷切の血管系や血流におよぼす影響の研究は少ない。迷切の胃粘膜血流への影響に関して、Matsumoto<sup>41)</sup>は迷切は急激に粘膜表層の血流を低下させ、擦過によるびまん性出血を減少させると報告し、川村<sup>42)</sup>は粘膜血流を交叉熱電対法で測定し、迷走神経の機械的および電氣的刺激にて胃体部粘膜血流は増加し、それと平行して胃酸分泌は亢進しており、幹迷切後胃体部の血流は一過性の上昇後下降しはじめ、32分後37±6%の血流減少を認めて出血潰瘍に対して直接有効に作用することを推定している。毛利<sup>30)</sup>は片側迷切後冷水拘束ストレス負荷実験で、片側迷切側胃粘膜には充血および潰瘍の発現は見られず、非迷切側胃粘膜には潰瘍が発現してくると報告し、この事実は迷走神経が胃液分泌機構を抑制しているだけでなく胃血流動態支配に密接に関与していることを示唆すると考えている。またSullivan<sup>43)</sup>は迷切がストレス潰瘍に有効なのは、迷切により粘膜下に存在する動静脈吻合が作動して粘膜の虚血が起るためと考えた。Nylander<sup>15)</sup>らは、血管造影法を用いて迷切後の血管構築を観察し、小動脈と細動脈は非常にまばらでほとんど見られないが、集合細静脈は十分に見られると報告している。

著者の観察結果において、幹迷切のみでは正常時に比較してとくに毛細血管の狭小化が著しく観察された。これは幹迷切により血流減少が招来した結果と考えられる。また幹迷切後ストレス負荷群において、全条件下のものに幹迷切による毛細血管の狭小化が観察されたが、毛細血管の途絶と樹脂の流出はほとんど観察されなかった。この幹迷切による毛細血管の狭小化と出血をほとんど防止させる事実は、前述した幹迷切後胃粘膜の血流減少を来たすという諸家の報告と一致をみる。また全条件下のものに毛細血管網の陥凹および部分的脱落などもわずかに観察したが、その血管損傷の程度は極く軽度で粘膜表層の範囲における損傷にすぎなかった。そして途絶血管には拡張した像すなわちうっ血性変化は全く観察されなかった。これら血管変化とくに血行の途絶とうっ血性変化の抑制は幹迷切群に明らかに観察され、幹迷切がストレス潰瘍抑制に有効であることを胃粘膜微細血管構築の面より証明しえた。すなわち幹迷切のストレス負荷におよぼす影響は、Dragstedt<sup>20)</sup>以来認められている迷切による減酸効果ばかりでなく、粘膜の血流減少を招来して血行の途絶とうっ血性変化の抑制であるといえる。

松尾<sup>24)</sup>は前頭葉眼窩面後部刺激により、胃の運動亢進の出現と同時に血流が停止する現象を認めたが、内臓神経切断後の同刺激により胃の運動亢進の出現は認められるが血流の変化は出現せず、前頭葉眼窩面後部刺激は迷走神経と内臓神経を通して、前者は胃運動亢進、後者は血管攣縮を起こさせることを証明し、ストレス潰瘍発生は交感神経刺激によるいわゆる機能的な血管攣縮が出現し、一方迷走神経刺激による胃運動および胃液分泌亢進が加わって潰瘍が成立するのであろうと報告している。

著者は幹迷切後ストレス負荷群の全条件下の組織像で粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像を観察し、血管鑄型の観察では毛細血管および毛細血管網の蛇行像を観察した。これはストレス負荷により血管攣縮が出現したもので、迷走神経の遮断にも拘らず血管攣縮を来たした事実は交感神経系が有意に関与したことを裏づける証拠と考えられる。

以上よりストレス潰瘍の発生に関して、交感神経刺激が有意に関与して毛細血管の攣縮を来たして虚血性変化を招来し、次いで粘膜血管のうっ血性変化が加わり防禦因子の抵抗減弱を来たす。一方攻撃因子の増強により血管損傷が増強し出血が見られるようになり、粘膜組織は壊死に陥入り脱落してピラン

が引き起こされるのであろうと考えられる。また本研究では検索しなかった胃粘膜関門の問題、副腎系の関与など総合的に影響しているものと思われる。

#### 4) ストレス負荷後の自然治癒傾向

ストレス潰瘍は早期に治癒してしまうため、治癒過程を検索した報告は少ない。岡部<sup>13)</sup>はその自然治癒を観察した結果、水浸拘束によるストレス潰瘍は2~3日後からピランは消失し、粘膜の欠損のみ認められ、約20~28日目には完全に治癒して、癒痕化は見られなかったと報告している。水島<sup>44)</sup>らは水浸拘束によるストレス潰瘍は非常に治りやすく、4~5日でほとんど治癒してしまい、ストレス解除3日後すでに潰瘍辺縁より再生上皮がのびはじめ、4日後には潰瘍底を一層の再生上皮が覆い、組織学的に癒痕の所見を呈すると報告している。並木<sup>45)</sup>は精神的ストレスが自律神経への影響を介して胃の痙攣をひき起こし、これによって胃壁の筋層を貫いて粘膜に至る血管が強く圧迫をうけたり、さらに血管自体の急激な攣縮が起こり、結局はかなり広い範囲の胃粘膜に血行障害が惹起され、潰瘍発生の下地をつぐることがストレス潰瘍の大きな原因と考え、そしてこれらの攣縮は一過性であり、そう長くは続くものではないから、これによって生じた潰瘍性変化の治りもまた早いのであろうと考え、そしてこのように血管性の因子を考慮するとき、ストレス潰瘍が急性に多発し、しかもそれが短時間で消失するといった理由の説明がつけやすいと報告している。

本実験において、ストレス負荷解除後には毛細血管、毛細血管網および粘膜下血管の攣縮像は観察されなかった。著者はこの血管攣縮の消失により、虚血性変化およびうっ血性変化は共に消失し、次いで潰瘍部に接する血管よりの発芽が現われ、生長して粘膜血管の再生が完成するものと考えた。またこの再生血管より粘膜組織は栄養をうけ、粘膜の再生が十分起こり、欠損粘膜が急速に修復するのであろうと考えている。

## 結 語

急性胃潰瘍の発生要因と胃粘膜の血流上の変化との関係を明らかにする目的で、ラットに水浸拘束ストレス負荷を加えてストレス潰瘍を作成し、胃粘膜微細血管構築の経時的変化と幹迷切の胃粘膜血流におよぼす予防的影響およびストレス負荷後の自然治癒傾向の微細血管再生をメルコックス樹脂注入法により、それぞれの血管鑄型を作製してSEMで観察し

た。さらに実体顕微鏡による観察と組織標本の検索を併せて行ない次の結果を得た。

1) 実体顕微鏡による観察で、ストレス負荷2時間後以降の条件下に明らかな胃粘膜出血と点状あるいは線状のヒランを認めた。

2) 組織標本の検索で、ストレス負荷群の全条件下に粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞に攣縮像を認めた。またストレス負荷2時間後以降の条件下に粘膜の脱落と同部の細胞の破壊および粘液の流出を観察したが、この粘膜損傷は粘膜固有層内にとどまっていた。

3) 血管鑄型の観察で、ストレス負荷後の全ての条件下の毛細血管および毛細血管網に蛇行像すなわち血管攣縮像を観察し、とくに負荷30分後の条件下のものに著明であった。

4) ストレス負荷短時間のもは、血管攣縮について、毛細血管の狭小化と先細り状の途絶、毛細血管網の陥凹と網状構造の脱落および細動脈の途絶すなわち虚血性変化を観察した。

5) ストレス負荷長時間のもは、虚血性変化について、細動脈と集合細静脈の棍棒状に拡張してうっ滞した像すなわちうっ血性変化と樹脂の流出を観察した。しかしこの血管変化は粘膜固有層内にとどまっていた。

6) 実体顕微鏡による観察で、幹迷切後ストレス負荷群の全ての条件下の胃粘膜に出血およびヒランは全く観察されなかった。

7) 組織標本の検索で、幹迷切後ストレス負荷群の全ての条件下の粘膜下層の血管壁の平滑筋細胞の攣縮像を観察した。しかし粘膜損傷は全く見られなかった。

8) 血管鑄型の観察で、幹迷切後ストレス負荷群の全ての条件下の毛細血管と毛細血管網に蛇行像すなわち血管攣縮像を観察した。次いで毛細血管の狭小化と軽度の途絶、毛細血管網の軽度陥凹と網状構造の部分的脱落すなわち虚血性変化を観察した。しかし

血行の途絶は極めてわずかであり、うっ血性変化あるいは樹脂の流出は観察されなかった。

9) ストレス負荷2時間後24時間放置群においては、途絶した毛細血管にしばしばY状にみられる再生血管を観察した。この再生血管には互に接近している像も見られた。

10) ストレス負荷24時間後48時間放置群においては、途絶した細動脈と集合細静脈に粘膜表層に向かう新生された不規則で不正形のコブ様の発芽血管を観察した。

11) ストレス負荷24時間後120時間放置群においては、再生細動脈と再生集合細静脈は不規則に蛇行しながら粘膜表層に向かって上行していた。この再生細動脈は互の分枝吻合血管を持っていないが、粘膜表層では不規則に連絡している像を観察した。

12) 以上の所見より、胃粘膜血管攣縮に始まる胃粘膜微細循環障害により胃粘膜組織は脆弱となり、その上攻撃因子も加わり粘膜組織は損傷をきたしてストレス潰瘍が発生するものと考えられた。

幹迷切は粘膜の血流減少を招来し、血行の途絶とうっ血性変化を抑制することによりストレス潰瘍の発生を不完全ではあるが抑制すると考えられた。

ストレス潰瘍部の再生は、潰瘍部に接する血管よりの発芽が現われ、生長して粘膜血管の再生が完成し、この再生血管より粘膜組織は栄養をうけ粘膜の再生が起こり粘膜が急速に修復すると考えられた。

## 謝 辞

稿を終るにのぞみ、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った折田薫三教授に感謝を捧げるとともに、本研究を直接御指導下さった高知医科大学第1外科教室緒方卓郎教授に深謝致します。

本論文の要旨は、第7回日本消化器外科学会、第10回日本臨床電子顕微鏡学会、第20回日本消化器病学会において発表した。

## 文 献

1. 並木正義：急性胃病変の臨床—心窩部痛の面から—、胃と腸，8，9—16，1973。
2. 川井啓一，赤坂裕三，木本邦彦，日高 稔，山口勝道，須藤洋昌：急性胃病変の臨床—胃出血の面から—、胃と腸，8，17—23，1973。
3. 長山健夫，横山泰久：急性胃潰瘍の病理。胃と腸，13，169—176，1978。
4. Virchow, R.: Historisches, Kritisches und Positives zur Lehre der Unterleibsaffektionen. *Arch. Pathol. Anat.* 5, 281—375, 1853.

5. Bergmann, G.: Das spasmogene ulcus pepticum. *Münch. Med. Wschs.* **60**, 169-174, 1913.
6. Barclay, A.E., Bentley, F.H.: The vascularization of the human stomach. A preliminary note on the shunting effect of trauma. *Br. J. Radiol.* **22**, 62, 1949.
7. Barlow, T.E., Bentley, F.H., Walder, D.N.: Arteries, veins and arteriovenous anastomosis in the human stomach. *Surg. Gynec. Obst.* **93**, 657-671, 1951.
8. Rokitsansky, C.A.: Manual for pathological anatomy. *London Sydenham soc.* **2**, 22, 1849.
9. Selye, H.: A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* **138**, 32, 1936.
10. Rossi, G., Bonfils, S., Liefoghe, G. and Lambling, A.: Technique nouvelle pour produire des ulcérations gastriques chez le Rat blanc: l'ulcère de contrainte. *Com. Ren. Soc. Biol.* **150**, 2124-2126, 1956.
11. Bonfils, S., Rossi, G., Liefoghe, G. and Lambling, A.: Les ulcérations gastriques de contrainte du rat blanc. *Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.* **3**, 703-704, 1958.
12. Takagi, K. and Okabe, S.: The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **18**, 9-18, 1968.
13. 岡部 進, 竹内孝治, 高木敬次郎: ストレス潰瘍, 実験潰瘍, 丸善, 東京, pp. 25-33, 1976.
14. T. Murakami, Application of the scanning electron microscope to the study of the fine distribution of the blood vessels. *Arch. Histol. Jpn.* **32**, 445-454, 1971.
15. Nylander, G. and Olerud, S.: The vascular pattern of the gastric mucosa of the rat following vagotomy. *Surg. Gynec. Obst.* **112**, 475-480, 1961.
16. Hase, T. and Moss, B.J.: Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats. *Gastroenterology* **65**, 224-234, 1973.
17. 高尾正彦, 松山正春, 緒方卓郎: 血管鑄型法によるラッテ胃の血管構築の走査電子顕微鏡的観察. 医学のあゆみ, **97**, 613-614, 1976.
18. 小林顕彦, 竹田彬一, 服部誠一, 郡 大裕, 服部隆則, 川井啓市: 胃粘膜の血管構築に関する研究—胃底腺領域と幽門腺領域の微細血管構築について—, 日消誌, **73**, 169-178, 1976.
19. Cushing, H.: Peptic ulcers and the interbrain. *Surg. Gynec. Obst.* **55**, 1-33, 1932.
20. Dragstedt, L.R., Palmer, W.L., Schafer, P.W. and Hodges, P.C.: Supradiaphragmatic section of vagus nerves in treatment of duodenal and gastric ulcers. *Gastroenterology* **3**, 450, 1944.
21. Boles, R.S. and Rigges, H.E.: Neurogenic factors in the production of acute gastric ulcer. *J. Am. Med. Assoc.* **115**, 1771-1773, 1932.
22. Watts, J.W. and Fulton, J.J.: The effects of the hypothalamus upon the gastrointestinal tract in monkeys. *Ann. Surg.* **11**, 363-372, 1935.
23. 並木正義: 急性胃潰瘍の臨床—成因を中心として—, 胃と腸, **13**, 177-184, 1978.
24. 松尾裕: 実験潰瘍による消化性潰瘍の発生と治癒機転についての研究, 実験潰瘍, 丸善, 東京, pp. 211-220, 1976.
25. Brodie, D.A. and Hooke, K.F.: The effect of vasoactive agents on stress-induced gastric hemorrhage in the rat. *Digestion* **4**, 193-204, 1971.
26. Hübner, G., Klein, H.J. and Eder, M.: The gastric glands of the rat after stimulation with pentagastrin, histalog and in acute stress. *Acta Hepato-Gastroenterol* **19**, 388-394, 1972.
27. 服部俊男: 胃血管攣縮に関する形態学的研究—特に拘束潰瘍について—, 日消誌, **72**, 1240-1251, 1975.
28. 松岡 茂, 中川俊二, 松岡 研: ストレス潰瘍の発生機序をめぐって, ストレス潰瘍, 新興医学, 東京, pp. 9-19, 1978.
29. 竹内 正: 腎内血管攣縮の形態学と腎内血行動態, 日病会誌, **63**, 63-89, 1974.
30. 毛利喜久男: ストレス潰瘍の成因—脈管学および血液学の立場より—, 実験潰瘍, 丸善, 東京, pp. 241-248, 1976.

31. 杉町圭蔵, 松元輝夫, マイク・ワイズ, カーレス・ロード: 各種実験潰瘍と胃壁微小循環, 日消外誌, 11, 75-80, 1978.
32. 穴戸輝男: 拘束性胃出血の発生機序に関する実験的研究—胃粘膜微小循環系の変化を中心にして—, 日消誌, 67, 190-200, 1970.
33. Guth, P.H. and Hall, P.: Microcirculatory and mast cell changes in restraint-induced gastric ulcer. *Gastroenterology* 50, 562-570, 1966.
34. Palmer, E.P. and Sherman, J.L.: Hypoxia of abnormal physiologic origin as the final common pathway in gastroduodenal ulcer genesis. *Arch. Int. Med.* 101, 1106-1117, 1958.
35. 小林航三: 胃の動静脈吻合に関する実験的研究, 日消誌, 70, 8-21, 1973.
36. 浅見恵司: 胃壁動静脈吻合についての考察, 血液と脈管, 1, 121-128, 1970.
37. Leonard, A.S., Long, D., French, L.A., Péter, E.T., Wangenstein, O.H.: Pendular pattern in gastric secretion and blood flow following hypothalamic stimulation—origin of stress ulcer? *Surgery* 56, 109-120, 1964.
38. Brodie, D.A., and Hanson, H.M.: A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterology* 38, 353-360, 1960.
39. 鳥海達彌: Stress潰瘍の実験的研究, 慈恵誌, 71, 1876-1881, 1956.
40. Shay, H., Komarov, S.A., Gruenstein, M.: Effects of vagotomy in the rat. *Arch. Surg.* 59, 210-226, 1949.
41. Matumoto, T., Wolferth, C.C., Hayes, M.F.: Surgical management of diffuse hemorrhage from gastric mucosa. *Am. J. Surg.* 121, 129-133, 1971.
42. 川村 功: 胃局所粘膜血流に関する研究—胃体部と幽門前庭部の比較—, 日消誌, 72, 846-856, 1975.
43. Sullivan, R.C., Rutherford, R.B., Waddell, W.R.: Surgical management of hemorrhagic gastritis by vagotomy and pyloroplasty. *Ann. Surg.* 159, 554-562, 1964.
44. 水島毅和雄, 岡村毅与志, 原田一道, 林 英樹, 並木正義: 実験的急性胃病変, 胃と腸, 13, 223-232, 1978.
45. 並木正義: 内科側からみたストレス潰瘍, ストレス潰瘍, 丸善, 東京, pp. 50-60, 1978.

#### 附 図 説 明

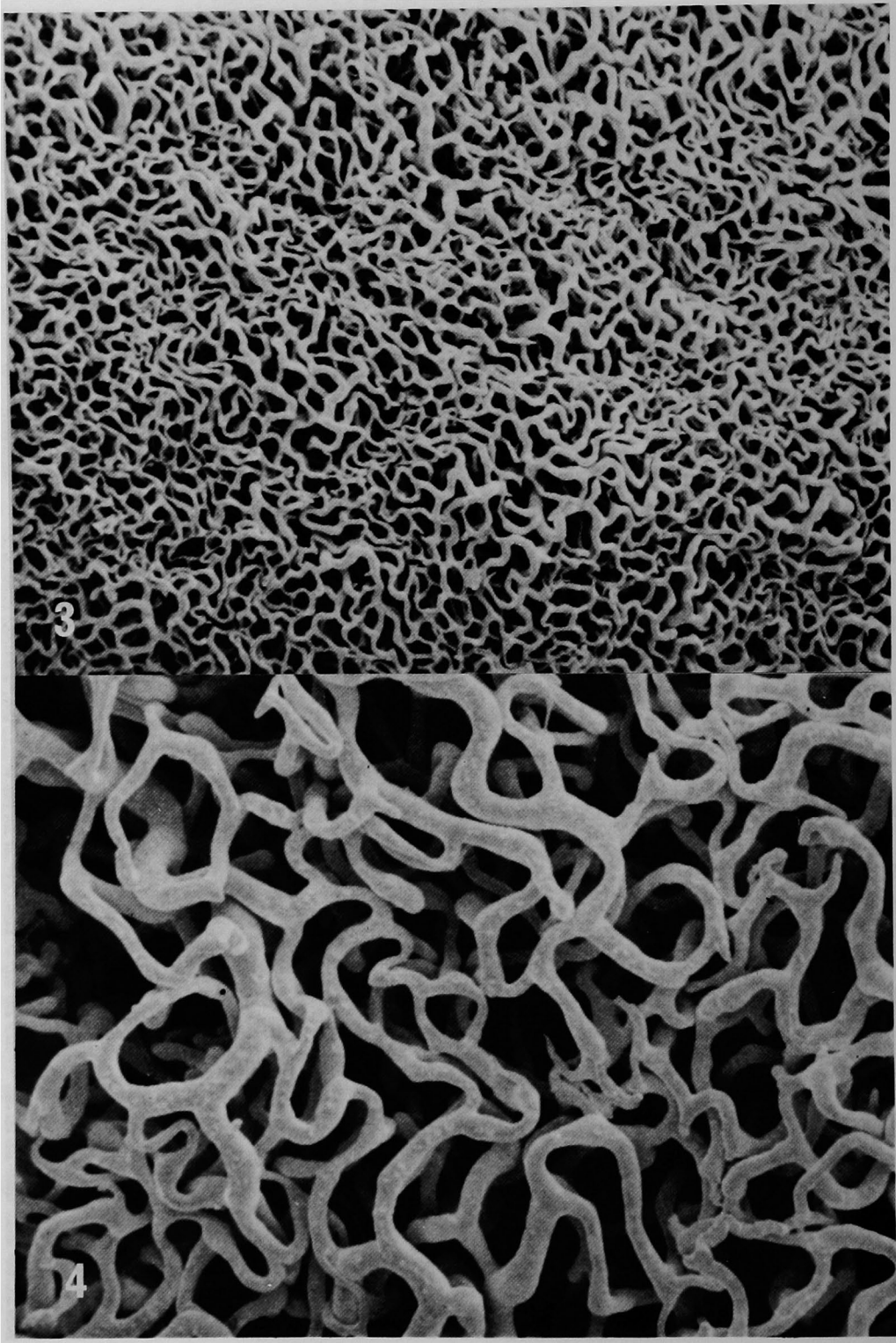
- 図1. 正常ラット腺胃体部血管鑄型断面像。S: 漿膜血管網, M: 粘膜下血管網, C: 粘膜細動脈, V: 集合細静脈。×65.
- 図2. 正常ラット腺胃体部粘膜表層毛細血管網の血管鑄型像。上行してきた粘膜細動脈は粘膜表層で類円形の毛細血管網を形成し, 次いで集合細静脈へ流入している。×80.
- 図3. ストレス負荷30分後の血管鑄型像。毛細血管の著明な蛇行と狭小化および先細り状の血行の途絶が観察される。×80.
- 図4. 図3の拡大像。×320.
- 図5. ストレス負荷1時間後の血管鑄型像。毛細血管の高度の狭小化と途絶および毛細血管網の陥凹と部分的脱落が観察される。×160.
- 図6. ストレス負荷2時間後の血管鑄型像。毛細血管網の広範囲の脱落を見る。×120.
- 図7. ストレス負荷2時間後の血管鑄型像。類球状の樹脂の流出を伴う毛細血管の途絶とそれに伴う限局した毛細血管網の脱落が観察される。×160.
- 図8. ストレス負荷3時間後の血管鑄型像。毛細血管網の広範囲に脱落した部に上行している細動脈は途絶して棍棒状に拡張している。また大小不同の樹脂の流出像が多数観察される。×80.
- 図9. ストレス負荷6時間後の血管鑄型像。毛細血管網の広範囲に脱落した部の細動脈と集合細静脈は表層で

- 途絶して棍棒状に拡張している。また大小不同の樹脂の流出像が多数観察される。×80。
- 図10. ストレス負荷6時間後の血管鑄型の断面像。細動脈は表層で途絶し、粘膜固有層深部に達するまで棍棒状に拡張している。この細動脈には分枝血管が全く見られない。×80。
- 図11. ストレス負荷12時間後の血管鑄型像。毛細血管網は広範囲に脱落し、同部に上行している集合細静脈は途絶して流入毛細血管を欠き、拡張して表面に突出して観察される。×80。
- 図12. ストレス負荷18時間後の血管鑄型像。毛細血管網の脱落は広い範囲におよんでいる。×80。
- 図13. ストレス負荷24時間後の胃固定標本。線状のピランが多数観察される。×2。
- 図14. 図13の組織光顕像。粘膜の損傷と同部の細胞の破壊と粘液の流出が見られる。×8。
- 図15. 図14の拡大像。粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像が見られる。×40。
- 図16. ストレス負荷24時間後の血管鑄型像。広範囲の毛細血管網の脱落と同部に上行している細動脈の粘膜固有層中部での途絶と粘膜固有層深部に達する拡張した像が観察される。×80。
- 図17. 幹迷切後負荷30分後の血管鑄型像。毛細血管の高度の蛇行と狭小化、毛細血管網の軽度陥凹が見られる。×160。
- 図18. 幹迷切後負荷1時間後の血管鑄型像。毛細血管には蛇行と狭小化およびときに先細り状の途絶した像が見られ、集合細静脈とその流入毛細血管には著明に拡張した像が見られる。×80。
- 図19. 幹迷切後負荷2時間後の血管鑄型像。毛細血管の著明な狭小化とわずかの先細り状の血行の途絶が見られる。×80。
- 図20. 幹迷切後負荷2時間後の血管鑄型像。毛細血管網の表層での部分的脱落が観察される。×80。
- 図21. 幹迷切後負荷3時間後の血管鑄型像。毛細血管の全体にほぼ均一な狭小化と毛細血管網の部分的脱落が見られる。×80。
- 図22. 幹迷切後負荷6時間後の血管鑄型像。毛細血管の著明な狭小化と毛細血管網のやや広い範囲での陥凹が見られる。×80。
- 図23. 幹迷切後負荷12時間後の血管鑄型像。毛細血管網の部分的脱落と集合細静脈とその流入毛細血管の著明な拡張が見られる。×80。
- 図24. 幹迷切後負荷18時間後の血管鑄型像。毛細血管の先細り状の途絶と毛細血管網の部分的脱落がやや多数観察される。×80。
- 図25. 幹迷切後負荷24時間後の組織光顕像。粘膜の損傷は認められない。×8。
- 図26. 図25の拡大像。粘膜下層の動脈壁の平滑筋細胞の攣縮像が見られる。×40。
- 図27. 幹迷切後負荷24時間後の血管鑄型像。毛細血管の軽度蛇行と狭小化および途絶、その血管破綻部に一致して極めてわずかの類球状の樹脂の流出、毛細血管網の軽度陥凹と部分的脱落が見られる。×80。
- 図28. ストレス2時間負荷後24時間放置群の血管鑄型像。毛細血管と細動脈の途絶と毛細血管網の小範囲の部分的脱落が見られ、この途絶している毛細血管と細動脈の先端にはしばしばY状に発芽生長した血管像が見られる。×80。
- 図29. 図28の拡大像。発芽した血管には互に接近している像も見られる。×320。
- 図30. ストレス24時間負荷後48時間放置群の血管鑄型像。ストレス潰瘍の形成された粘膜部の毛細血管網は脱落し、同部の途絶した細動脈と集合細静脈には不規則な発芽像が見られる。×120。
- 図31. 図30の拡大像。発芽血管は不規則で不正形のコブの様に見える。×800。
- 図32. ストレス24時間負荷後120時間放置群の血管鑄型像。再生血管部は網状構造を有した健常部と比較してなお陥凹している。再生細動脈と再生集合細静脈は不規則に上行しているが再生細動脈相互間の分枝吻合血管は見られない。表層では不規則に連絡しているが網状構造は未だ不完全である。×80。
- 図33. 図32の拡大像。再生細動脈と再生集合細静脈との連絡は不十分である。×320。

近沢信儀論文附図

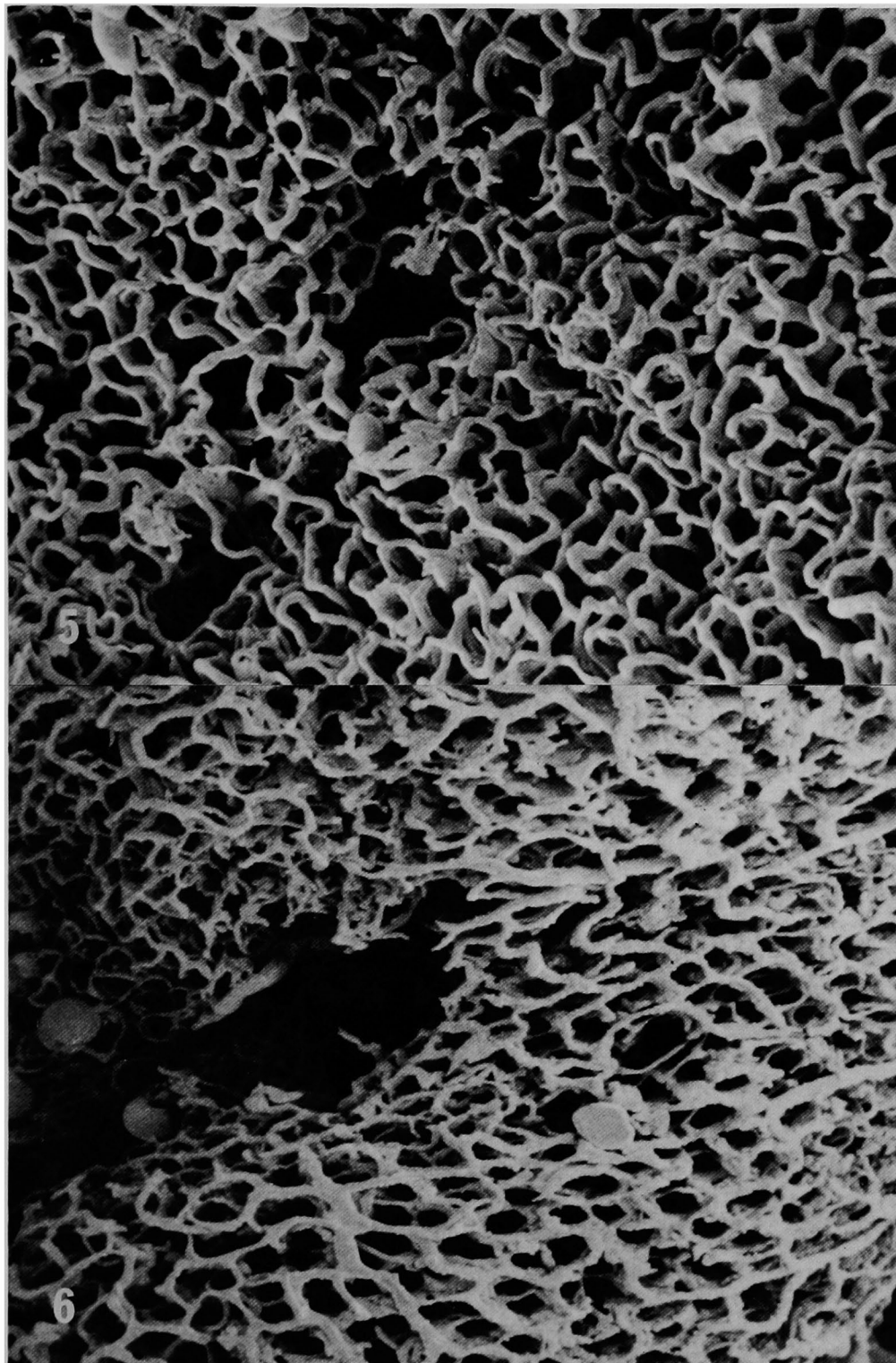


近沢信儀論文附図

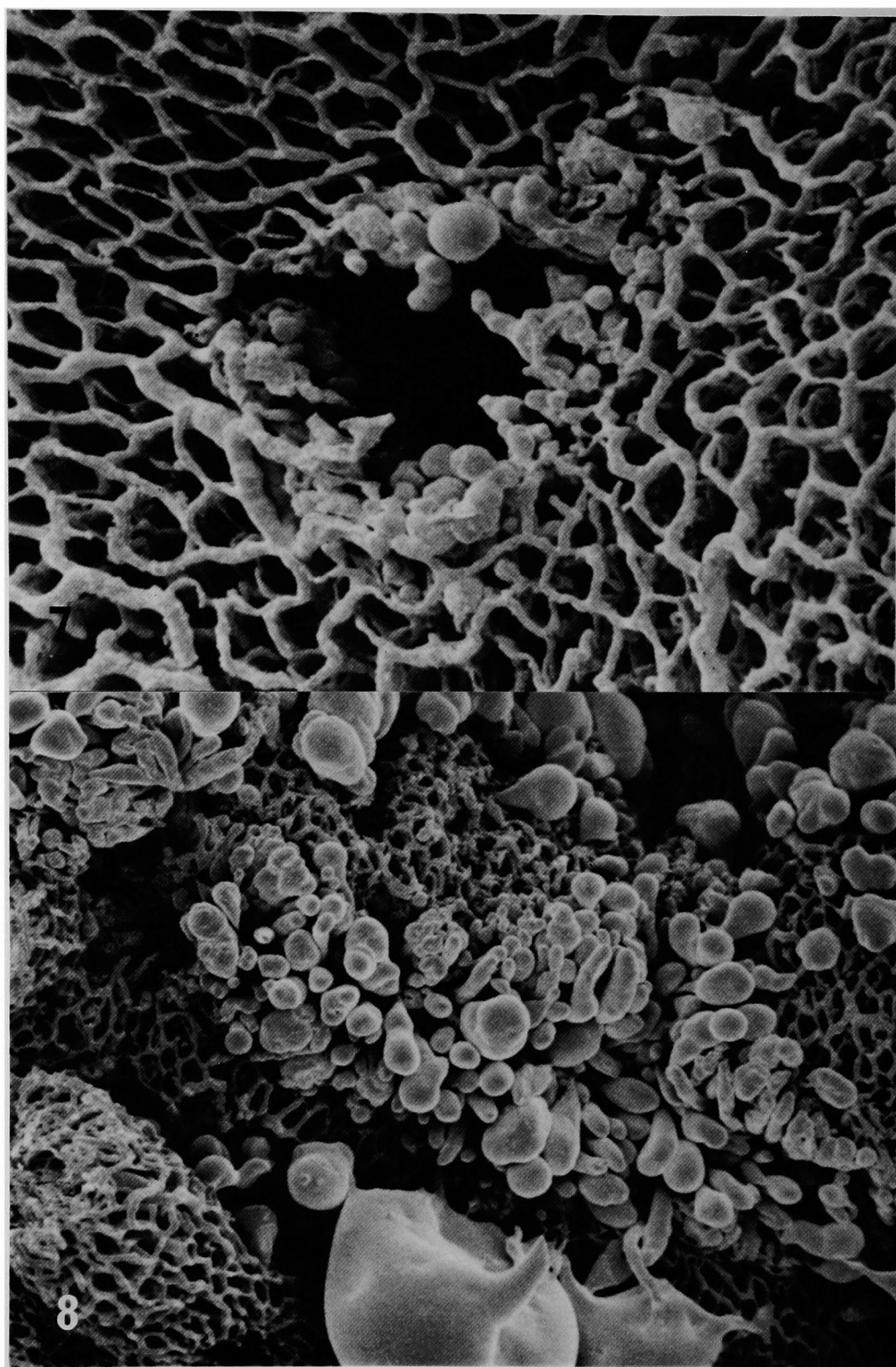




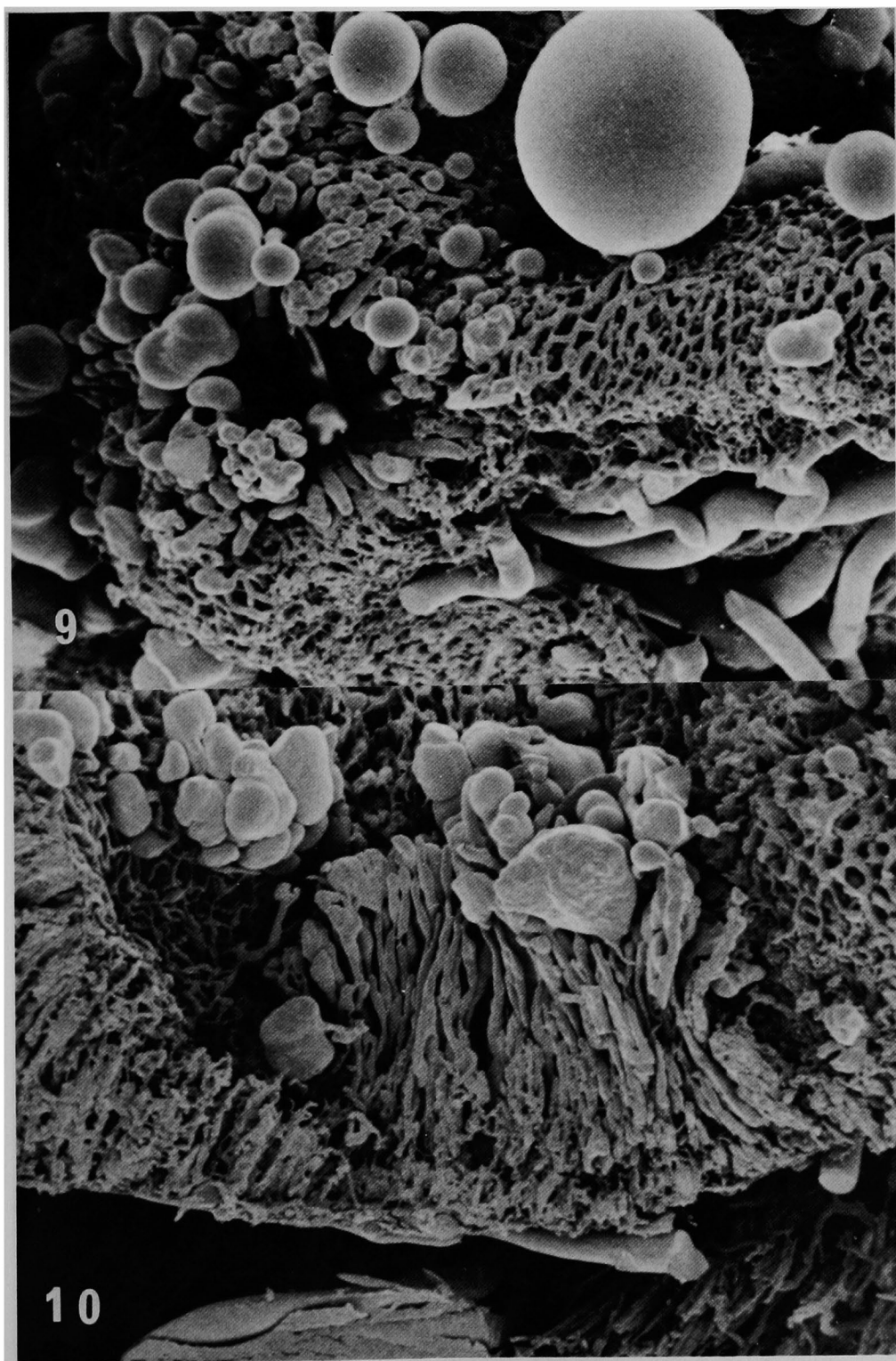
近沢信儀論文附図



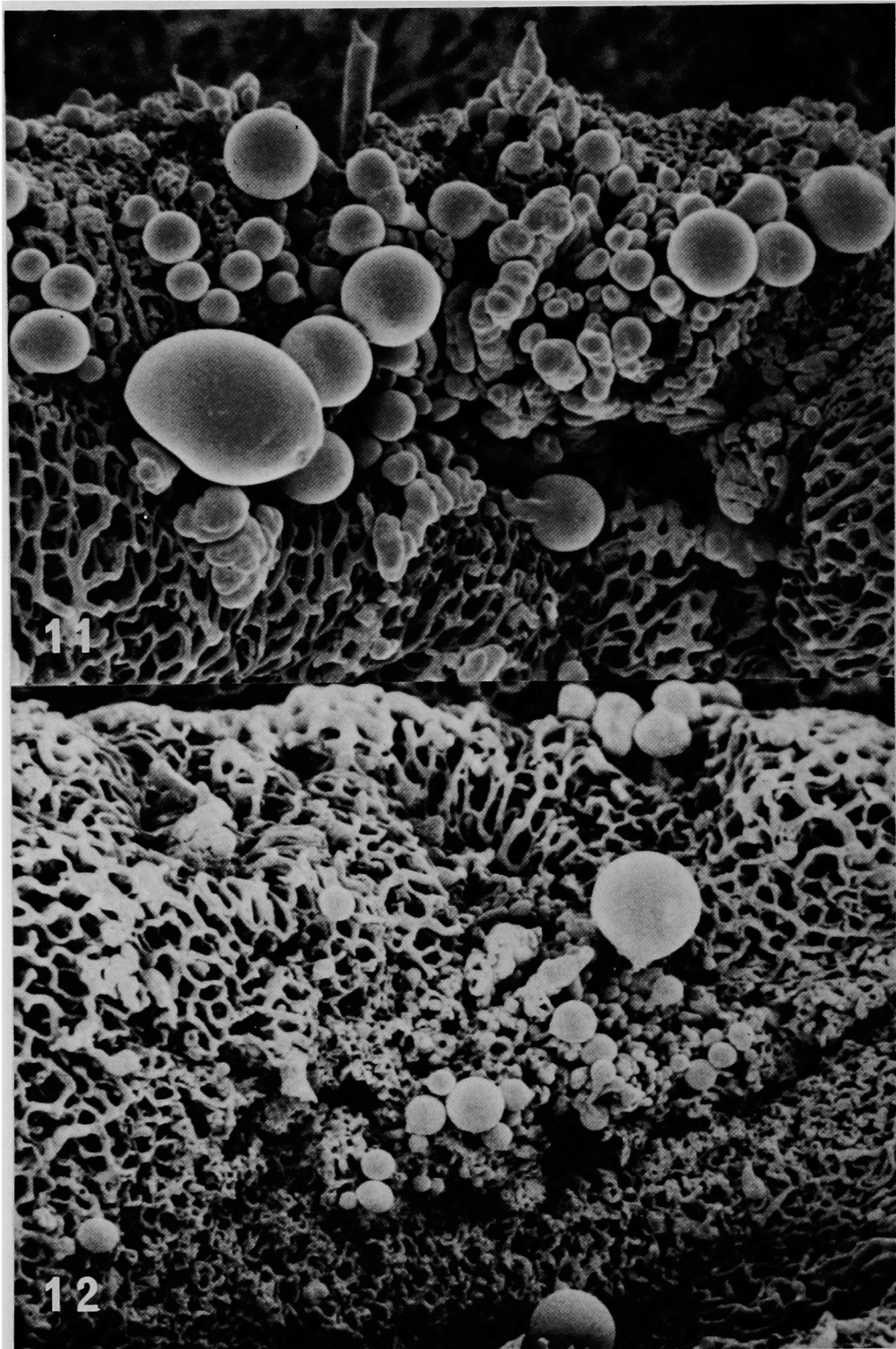
近沢信儀論文附図



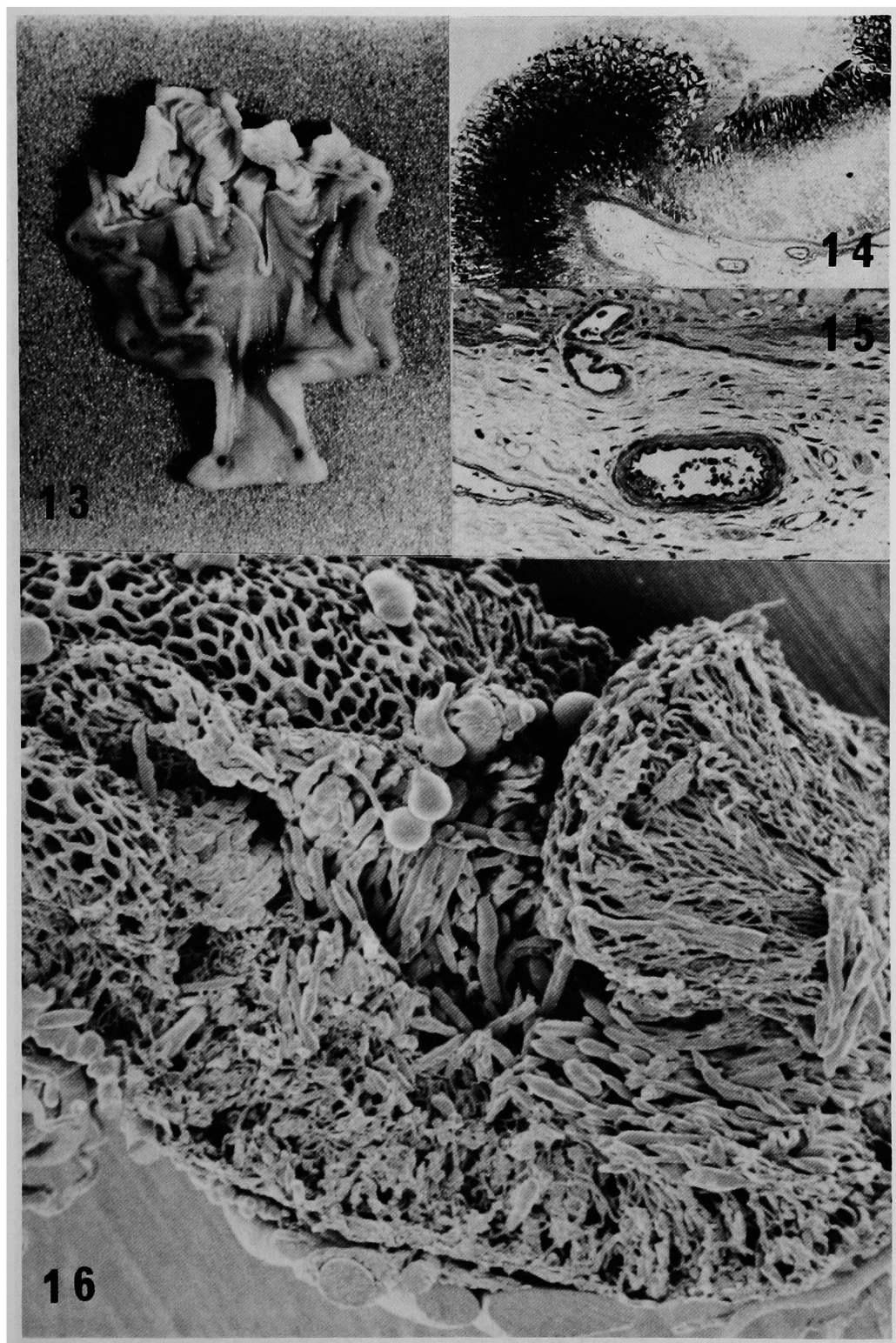
近沢信儀論文附図



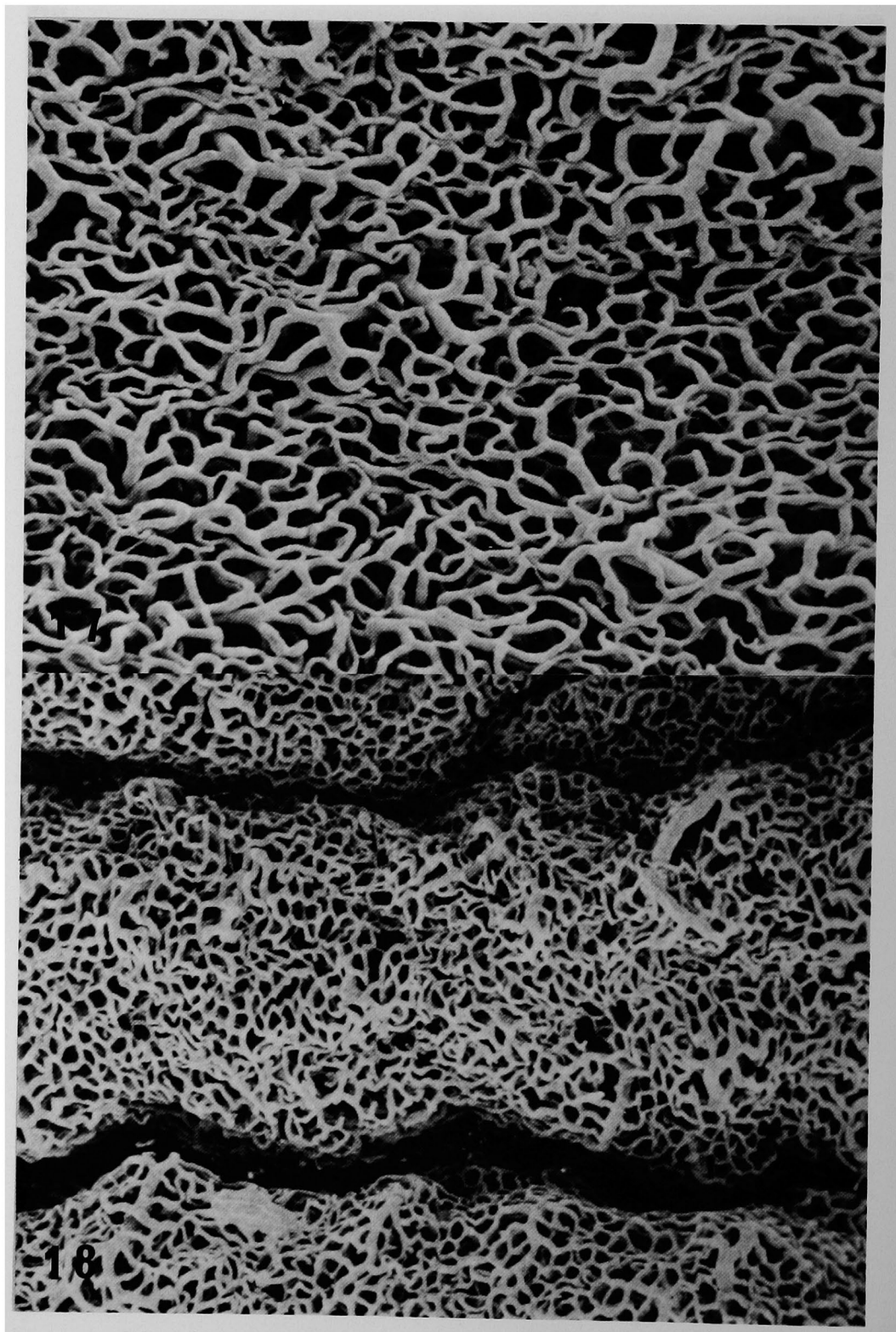
近沢信儀論文附図



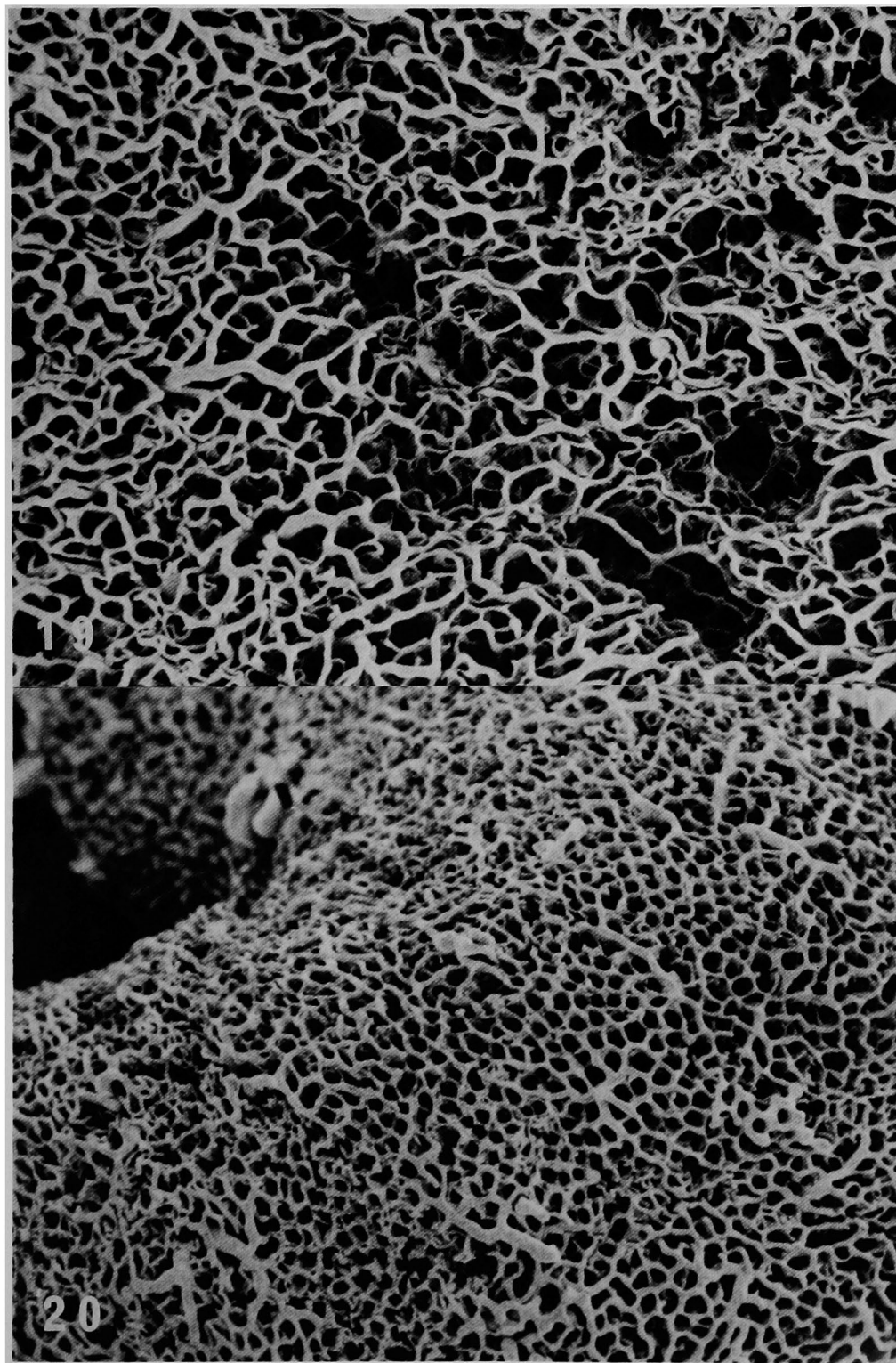
近沢信儀論文附図



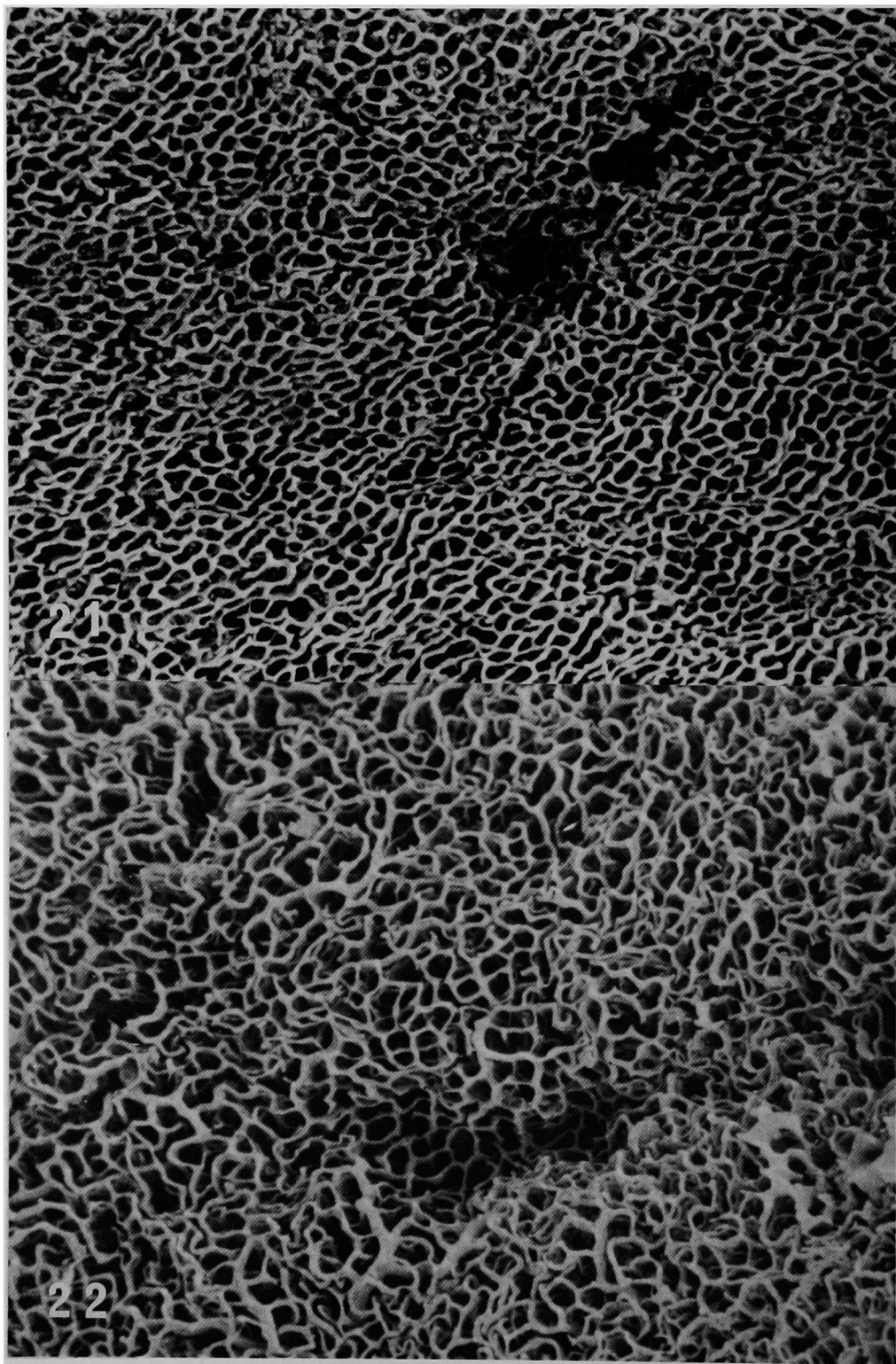
近沢信儀論文附図



近沢信儀論文附図

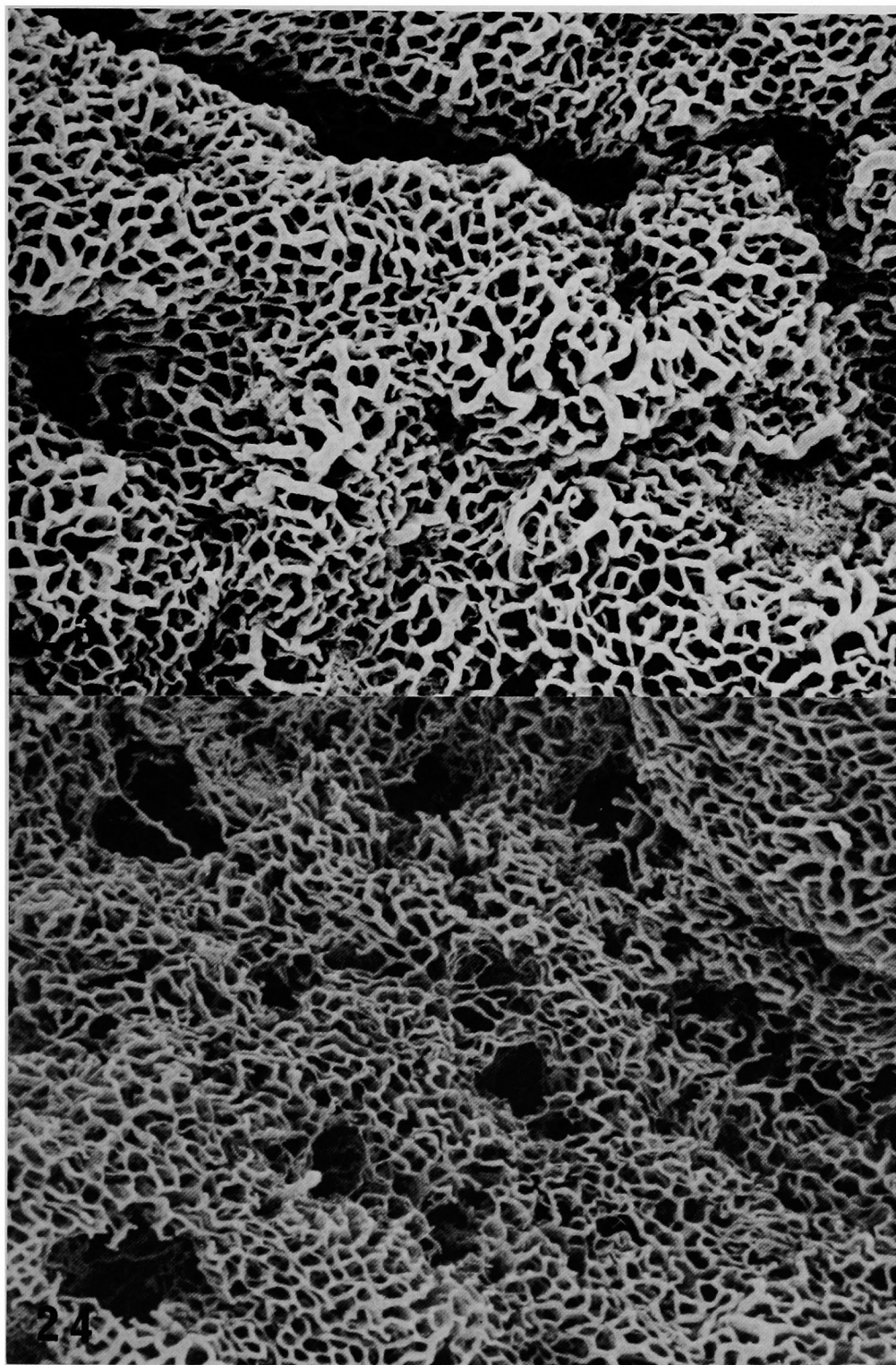


近沢信儀論文附図



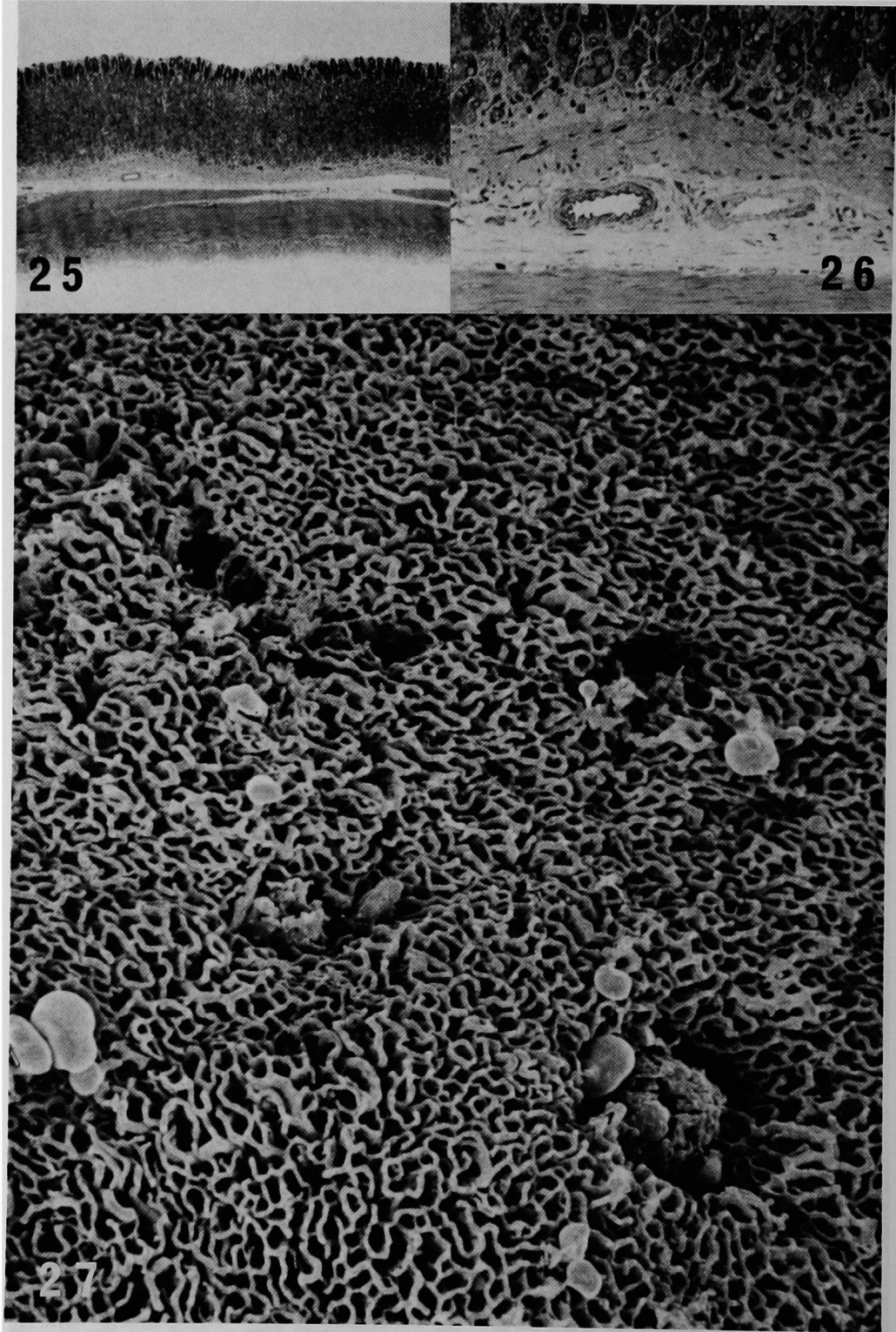


近 沢 信 儀 論 文 附 図

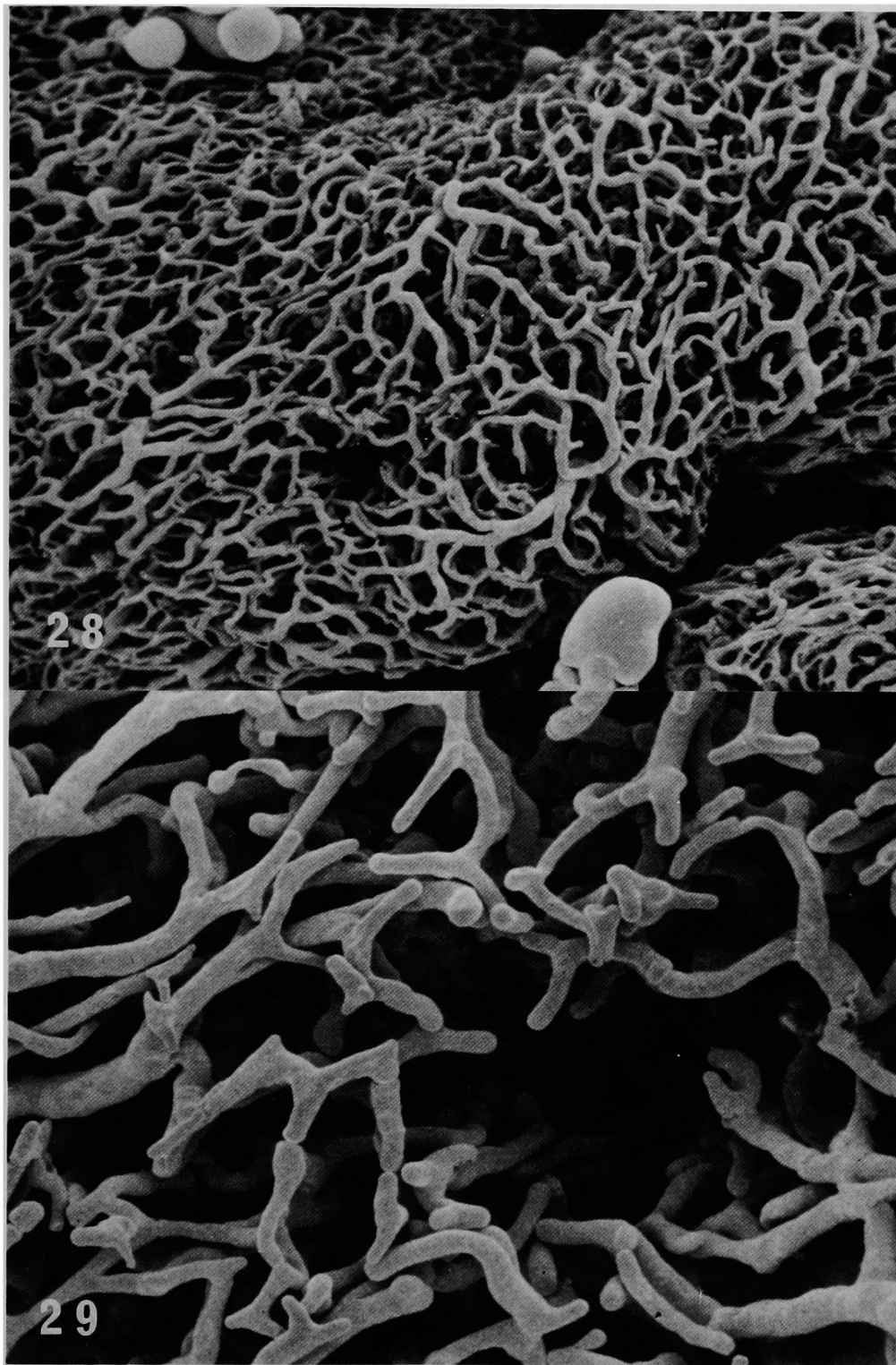


24

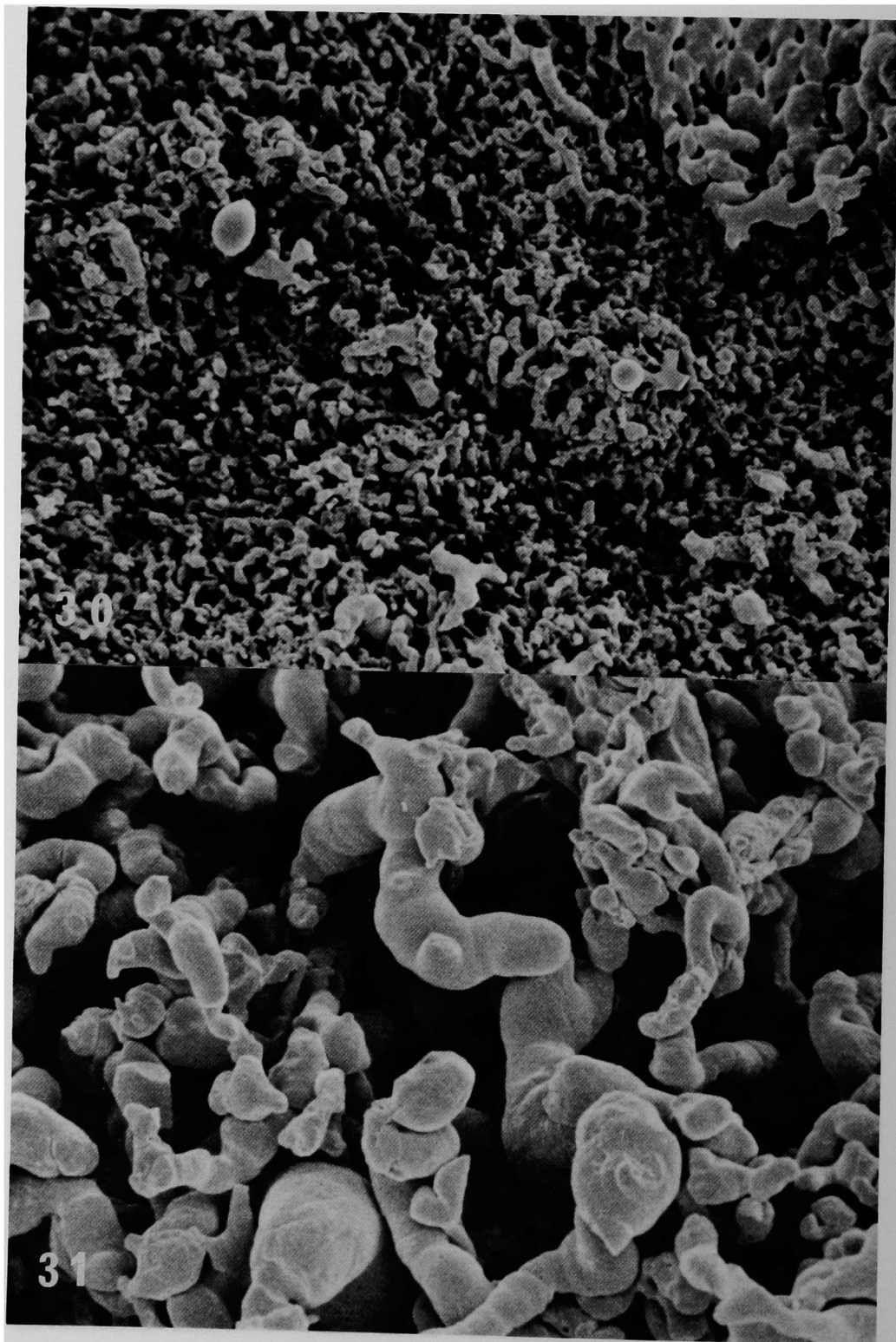
近 沢 信 儀 論 文 附 図



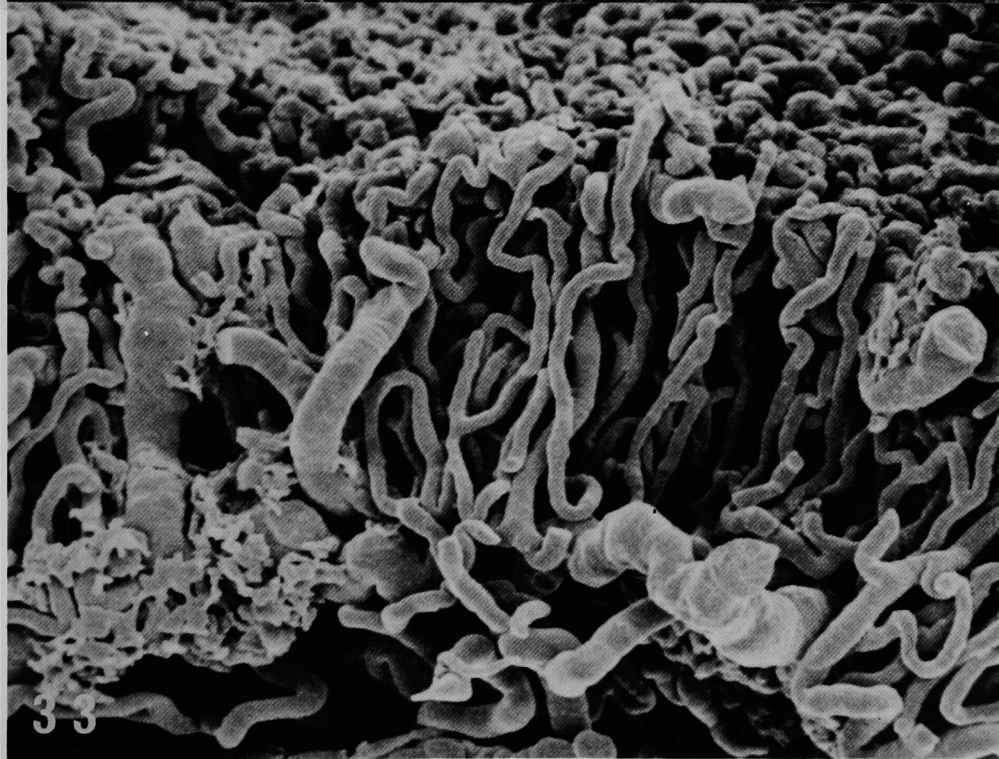
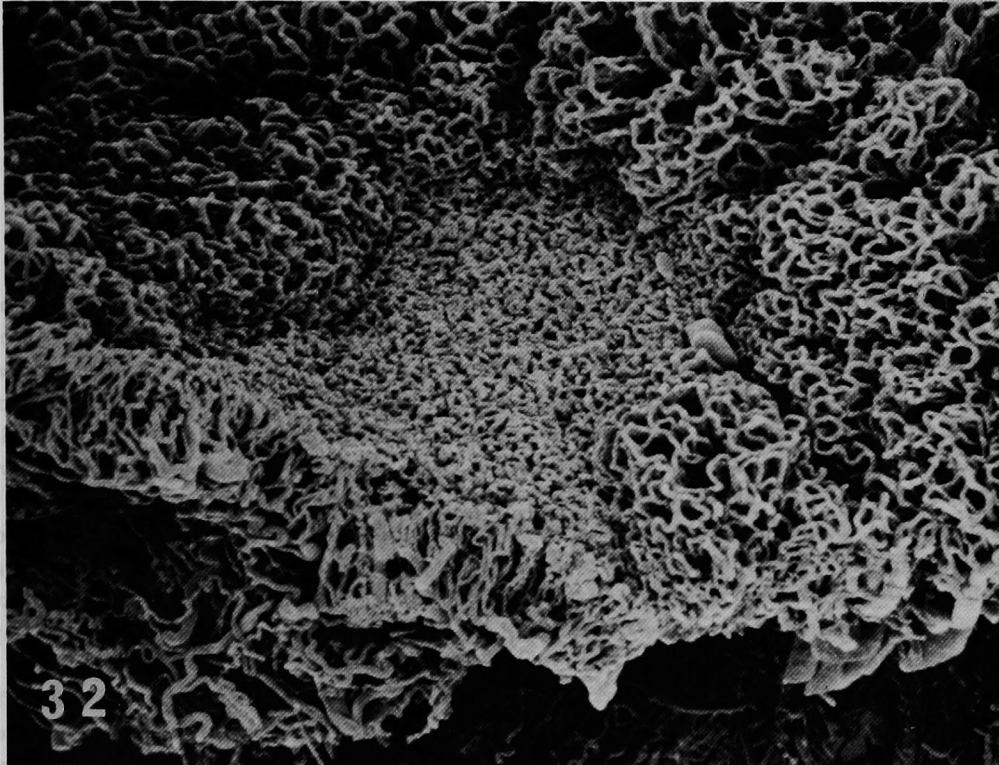
近沢信儀論文附図



近沢信儀論文附図



近沢信儀論文附図



**Microvascular changes of gastric mucosa in the development  
of stress ulcer in rats**

**A scanning electron microscopic study of vascular casts**

**Nobuyoshi CHIKASAWA**

**The First Department of Surgery, Okayama University Medical School,**

**Okayama, Japan**

**(Director : Professor K. Orita)**

Under a scanning electron microscope, the microcirculation in the stomachs of rats under stress was observed by a corrosion casting technique. Stress ulcers were induced by a cold immersion and restraint method. After a short time of stress, the vascular pattern showed serpentine and narrowing of the capillaries and a local depression of the capillary network. After a moderately long time, defects in the vascular network began to appear and outflowings of Mercox from the venule became prominent. Casts of interrupted collecting venules were frequently seen. With further increase in the time of stress, the interruptions in the cast of the capillaries and collecting venules which were dilated, increased. These vessel changes descended deeper and deeper into the mucosa vessels but were limited to the lamina propria and did not extend to the muscularis mucosae. After stress following truncal vagotomy, the vasculature showed serpentine and narrowing of the capillaries. But there were few defects in the capillaries and capillary network.

In the case released from a short time of stress, Y-shaped duplicated vessels were often observed on the defective capillaries. In the case released from prolonged stress, newborn buds were seen on the defective capillaries and collecting vessels. Duplicated capillaries and collecting vessels ran toward the surface of the mucosa.