

ホルモン失調性胃潰瘍の実験的研究

第 2 編

ホルモン失調性胃潰瘍と組織水分及び塩類代謝との関係

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

胃潰瘍の発生原因に関しては、古来幾多の要因が指摘されており枚挙にいとまがない程である。しかしながら、この成因に関する諸学説のうち、Selye¹⁾、Gray 等²⁾ により下垂体-副腎系と胃の急性潰瘍との関係が注目されはじめ、一方 ACTH, cortisone 等が臨床に応用され、胃出血、胃潰瘍の悪化等が相次いで報告されるようになった³⁾⁴⁾⁵⁾。

先に教室田辺はホルモン失調性潰瘍の命題のもとに、副腎切除ラットの本胃の潰瘍性変化を追求した。

著者は第 1 編において副腎後ラットの本胃の潰瘍発生に及ぼす血液成分の変化について述べた。本編では副腎後発生する胃潰瘍と組織の水分含有量および電解質との関係について追求し、いささかの知見をえたので報告する。

第 2 章 実験材料および実験方法

第 1 節 実験材料

実験動物として体重 140 g 以上の成熟雌ラットを用いた。

第 2 節 飼育方法

第 1 編に於けると全く同じ条件で飼育した。

第 3 節 手術方法及び麻酔法

第 1 編に於けると全く同様な手術法、麻酔法を行った。

第 4 節 置換療法

第 1 編に於けると全く同様な置換療法を行った。

第 5 節 組織水分含有量測定法

ラットを軽くエーテル麻酔した後、瞬間的に頸部を切断し、速やかに脱血し、直ちに両上腿部より fat free の筋肉約 5 g を切除した。次に胃及び空腸回腸を脂肪等附着しないように注意して切除し、直ちに胃及び腸管を開き、食物残渣を 5%ブドウ糖液

にて完全に洗滌し、これらを濾紙上に翻転しつつ表面の水分を除去した。剔出胃は限界線に沿って切断し、前胃と本胃に分離した。

このようにして得た各組織を直示天秤 (島津製作所製, L2-1 A 型, 検定感量: 1 mg, 副目盛: 0.1 mg) で秤定した。その後、各組織片を 100~110°C の恒温器内で 48 時間以上乾燥した。組織水分含有量は生材料の重量と乾燥後の重量との差より、生材料の重量に対する百分率で示した。

これ等の操作は可及的迅速に行い、測定中に組織から水分の蒸発、或は組織への水分の吸着を防いだ。

第 6 節 組織電解質含有量測定法

組織電解質含有量の測定には、組織水分含有量測定後の乾燥組織片を用いて、湿性灰化法⁶⁾により灰化し、その灰化液を適当に希釈して、焰光度計 (Coleman Flame Photometer Model 21) を用いて Na および K 濃度を求め、その濃度より乾燥材料 100 g 中の Na および K 含有量を算出した。

第 7 節 潰瘍性変化の定義

第 1 編に於けると同様にエロージオン、潰瘍を潰瘍性変化という一つのカテゴリーに入れた。

第 3 章 実験成績

第 1 節 組織水分含有量と本胃の潰瘍性変化との関係

副腎動物は尿へ Na および Cl の排泄が増加し、それに伴って水分も失われる。一方血清 Na 濃度が低下するため、水分が細胞外液より、細胞内に移動し、細胞内液は増加する。Sweet 等⁷⁾によると、猿に DOCA を投与し、筋肉水分含有量の減少をみた。そしてこの水分含有量の減少は、筋肉の細胞内液量の減少を意味すると述べている。したがってこの論拠より、組織の水分含有量の測定により、組織の細胞内液の増減と本胃の潰瘍性変化との関係を追求した。

本実験に於て、ラットの本胃の胃粘膜を分離し、その水分含有量を測定するのが本来の目的であるが、ラットの胃壁は極めて薄く、粘膜と筋層とを分離する事は困難である。したがつて胃壁全層を粘膜とみなして測定した。

なお対照として、ラットの前胃、小腸、大腿筋の

水分含有量を測定した。そしてその後同一の材料を用いてそれ等の材料中の Na および K 含有量の測定を行った。

副別後無処置群および副別後各種処置群の前胃、本胃、腸および筋の水分含有量と本胃の潰瘍性変化との関係は表 1 に示す如くなる。

表 1 副別後組織水分含有量と本胃の潰瘍性変化

| | 動物数 | 潰瘍性変化 | | 前 胃 | | | 本 胃 | | | 腸 | | | 筋 | | | 観察期間 (日) |
|-----------------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------|
| | | 発生数 | 発生率% | 最高 | 最低 | 平均 | 最高 | 最低 | 平均 | 最高 | 最低 | 平均 | 最高 | 最低 | 平均 | |
| 水道水 | 13 | 10 | 76.9 | 83.1 | 79.5 | 80.2 | 83.1 | 78.1 | 80.2 | 83.3 | 78.5 | 80.3 | 77.4 | 71.0 | 75.0 | 6~8 |
| 生食水 | 12 | 1 | 8.3 | 81.0 | 79.4 | 80.1 | 82.6 | 79.2 | 80.4 | 81.4 | 79.3 | 80.2 | 76.2 | 73.9 | 75.7 | 14~16 |
| コルチゾン 0.1~0.5mg | 14 | 4 | 28.6 | 79.6 | 77.1 | 78.5 | 79.4 | 77.5 | 78.5 | 79.6 | 76.8 | 78.5 | 76.8 | 71.4 | 73.1 | 14~16 |
| コルチゾン 5 mg | 12 | 8 | 66.7 | 79.0 | 75.9 | 78.6 | 78.7 | 76.4 | 78.4 | 80.1 | 77.1 | 78.8 | 73.0 | 71.1 | 72.8 | 14~16 |
| DOCA 1.25 mg | 12 | 0 | 0 | 79.6 | 77.4 | 78.5 | 79.1 | 76.9 | 78.4 | 79.7 | 77.0 | 78.7 | 75.2 | 70.5 | 73.8 | 6~8 |
| 対 照 | 10 | / | / | 80.3 | 76.4 | 78.3 | 80.7 | 76.5 | 78.4 | 80.5 | 75.5 | 78.5 | 76.1 | 70.7 | 73.2 | / |

第 1 項 副別後無処置群

前編と同様観察期間は 6~8 日である。副別後 6~8 日目には、前胃では 83.1~79.5%、平均 80.2%、本胃では 83.1~78.1%、平均 80.2%、腸では 83.3~78.5%、平均 80.3%、筋では 77.4~71.0%、平均 75.0% となった。

潰瘍性変化は 13 例中 10 例 (発生率: 76.9%) にみられた。

第 2 項 副別後生理的食塩水経口投与群

前編と同様に本群および cortisone 投与群の観察日は術後 14~16 日である。

副別後 14~16 日目には、前胃では 81.0~79.4%、平均 80.1%、本胃では 82.6~79.2%、平均 80.4%、腸では 81.4~79.3%、平均 80.2%、筋では 76.2~73.9%、平均 75.7% となった。

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、前胃では 79.6~77.1%、平均 78.5%、本胃では 79.4~77.5%、平均 78.5%、腸では 79.6~76.8%、平均 78.5%、筋では 76.8~71.4%、平均 73.1% となった。

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、前胃では 79.0~75.9%、

平均 78.6%、本胃では 78.7~76.4%、平均 78.4%、腸では 80.1~77.1%、平均 78.8%、筋では 73.0~71.1%、平均 72.8% となった。

潰瘍性変化は 12 例中 8 例 (発生率: 66.7%) にみられた。

第 5 項 副別後 DOCA 1.25 mg/animal/day 皮注群

副別後 6~8 日目には、前胃では 79.6~77.4%、平均 78.5%、本胃では 79.1~76.9%、平均 78.4%、腸では 79.7~77.0%、平均 78.7%、筋では 75.2~70.5%、平均 73.8% となった。

潰瘍性変化は全例 (12 例) にみられなかった。

第 6 項 対照 (正常) 群

前胃では 80.3~76.4%、平均 78.3%、本胃では 80.7~76.5%、平均 78.4%、腸では 80.5~75.5%、平均 78.5%、筋では 76.1~70.7%、平均 73.2% となった。

小括。副別動物では尿中への Na および水の排泄が促進し、血清 Na 濃度が低下する結果、細胞外液の浸透圧の低下が起り、細胞外液より細胞内へ水が移動する。しかしながらこの場合その動物に副腎皮質ホルモンを投与すると、かかる現象を防止出来る⁹⁾。このことは in vitro での肝片および脳片についての実験でも認められる⁹⁾。

一般に cortisone, hydrocortisone は細胞内水分を適当に維持し、脱水や水中毒を予防するといわれている。しかしながら DOCA は細胞内に過剰の水

分を貯留せしめて、水中毒の状態を起させるという意見¹⁰⁾と、DOCAは細胞内水分含有量を減少させるという意見⁷⁾とが対立している。Harrison等¹¹⁾によると、副剝ラットの筋肉水分含有量は増加し、NaおよびClは減少しており、Kは増加している。この際ACE(Adrenal Cortical Extract)または高張食塩水溶液、或は高張重曹液の腹腔内注射で正常値に恢復してくるといわれる。

著者の実験成績においては、対照(正常)群の前胃、本胃、腸および筋の水分含有量は、それぞれ平均78.3、78.4、78.5および73.2%であった。副剝後無処置群のそれ等は、それぞれ平均80.2、80.2、80.3および75.0%を示し、副剝後生理的食塩水経口投与群のそれ等は、それぞれ平均80.1、80.4、80.2および75.7%を示し、両者ともいずれの組織でも水分含有量は増加している。後者の組織水分含有量が前者と同様に増加しているのは、生理的食塩水経口投与だけでは、副剝後ラットの1日のNaCl必要量(650~940mg)に不足している上に、NaCl液を好んで飲む¹²⁾したため、ラットは過剰の水分の負荷をうけ、水分が細胞内に貯留したためであろう。Frost¹³⁾は副剝動物に水を負荷すると、水はほとんどすべて細胞内に貯留するという。

cortisone 0.1~0.15 mg 皮注群の前胃、本胃、腸および筋の水分含有量は、それぞれ平均78.5、78.5、78.5および73.1%を示し、cortisone 5 mg 皮注群のそれ等はそれぞれ平均78.6、78.4、78.8および72.8%を示し、対照群のそれぞれの値と一致しており、両者の水分含有量においては差が認められなかった。

副剝後 DOCA 皮注群の前胃、本胃、腸および筋の水分含有量は、それぞれ平均78.5、78.4、78.7および73.8%を示し、対照群のそれ等の値と変らなかつた。Sweet等⁷⁾は猿にDOCAを毎日10mgを7日間投与し、筋肉水分含有量の減少をみ、この減少は細胞内液の減少にもとづくものであると報告している。

以上のことからラットの前胃、本胃および腸の水分含有量は、いずれの組織においてもほぼ一定し、各臓器間に差を認めない上に、副剝ないし副剝後種々の置換療法を行つても、それ等の臓器は全く同様な水分代謝態度をとることがわかる。このことはそれ等の臓器が組織学的に構造が類似していることと対比して興味深い。

次に本胃の水分含有量と本胃の潰瘍性変化との関

係をみると、副剝後無処置群および副剝後生理的食塩水経口投与群では、本胃の水分含有量はそれぞれ平均80.2および80.4%となり両者の間に差は認められないが、本胃の潰瘍性変化は前者では13例中10例(発生率:76.9%)、後者では12例中1例(発生率:8.3%)に認められた。副剝後 cortisone 0.1~0.15 mg 皮注群および cortisone 5 mg 皮注群の本胃の水分含有量はそれぞれ平均78.5および78.4%となり、両者の間に差は認められないが、本胃の潰瘍性変化は前者では14例中4例(発生率:28.6%)、後者では12例中8例(発生率:66.7%)に認められた。副剝後 DOCA 1.25 mg 皮注群の本胃の水分含有量は平均78.4%となり、本胃の潰瘍性変化は全例(12例)に認められなかつた。

著者の実験成績において、前胃、本胃および腸は副剝ないしは副剝後種々の置換療法を行つた場合の水分含有量が、種々の置換療法に対して全く同様な反応を示し、各臓器間に差が認められないにもかかわらず潰瘍性変化は本胃のみに出現し、前胃および腸には全くみられなかつたということは、副腎皮質ホルモンは本胃に対して何らかの特異性をもっているのではないかということを暗示している。

要するに、本胃の水分含有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 組織 Na および K 含有量と本胃の潰瘍性変化との関係

動物の adrenal insufficiency に際して、生体の塩類代謝障害を来すことは周知の通りであり、血清電解質の変動については前編で述べたので、本編では副剝ラットおよび副剝後種々の置換療法を行つたラットの組織電解質含有量を測定し、それ等と本胃の潰瘍性変化との関係について研究し、表2、3の如き結果を得た。

第1項 副剝後無処置群

実験日の前胃、本胃、腸および筋の Na 含有量は、それぞれ平均23.8、20.0、15.6、8.2 mEq/100g および K 含有量は、それぞれ平均32.4、37.8、38.9、44.2 mEq/100g であつた。本胃の潰瘍性変化は13例中10例(発生率:76.9%)に認められた。

第2項 副剝後生理的食塩水経口投与群

実験日の前胃、本胃、腸および筋の Na 含有量は、それぞれ平均25.2、21.6、16.8、10.1 mEq/100g および K 含有量は、それぞれ平均34.0、37.5、39.1、38.8 mEq/100g であつた。本胃の潰瘍性変化は12例中1例(発生率:8.2%)に認められた。

表 2 組織 Na 含有量と本胃の潰瘍性変化 (mEq/100g)

| 置換療法 | 動物数 | 潰瘍性変化 | | | 前 胃 | | | 本 胃 | | | 腸 | | | 筋 | | | 観 察 期 間 (日) |
|----------------|-----|-------|------|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|------|-------------|
| | | 発生数 | 発生率 | | 最高 | 最低 | 平均 | 最高 | 最低 | 平均 | 最高 | 最低 | 平均 | 最高 | 最低 | 平均 | |
| 水道水 | 13 | 10 | 76.9 | Na | 25.0 | 22.6 | 23.8 | 21.9 | 19.1 | 20.0 | 18.0 | 13.2 | 15.6 | 9.4 | 7.6 | 8.2 | 6~8 |
| 生食水 | 12 | 1 | 8.3 | 〃 | 27.6 | 22.3 | 25.2 | 23.4 | 19.9 | 21.6 | 18.8 | 13.4 | 16.8 | 12.1 | 9.2 | 10.1 | 14~16 |
| コチゾン0.1~0.15mg | 14 | 4 | 26.6 | 〃 | 24.4 | 19.1 | 22.0 | 20.5 | 16.8 | 18.7 | 16.1 | 11.3 | 13.4 | 9.7 | 6.4 | 7.6 | 14~16 |
| コチゾン 5 mg | 12 | 7 | 66.7 | 〃 | 22.4 | 18.1 | 20.1 | 18.8 | 14.5 | 16.5 | 15.9 | 13.8 | 14.3 | 10.5 | 7.3 | 9.3 | 14~16 |
| DOCA 1.25 mg | 12 | 0 | 0 | 〃 | 29.1 | 24.0 | 26.6 | 22.8 | 18.9 | 21.6 | 15.9 | 12.5 | 14.3 | 11.4 | 8.6 | 10.1 | 6~8 |
| 対 照 | 10 | / | / | 〃 | 30.3 | 22.8 | 27.1 | 24.9 | 15.2 | 20.5 | 18.8 | 11.3 | 14.9 | 9.4 | 7.4 | 8.4 | / |

表 3 組織 K 含有量と本胃の潰瘍性変化 (mEq/100g)

| 置換療法 | 動物数 | 潰瘍性変化 | | | 前 胃 | | | 本 胃 | | | 腸 | | | 筋 | | | 観 察 期 間 (日) |
|----------------|-----|-------|------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------------|
| | | 発生数 | 発生率 | | 最高 | 最低 | 平均 | 最高 | 最低 | 平均 | 最高 | 最低 | 平均 | 最高 | 最低 | 平均 | |
| 水道水 | 13 | 10 | 76.9 | K | 35.4 | 31.8 | 32.4 | 40.7 | 34.2 | 37.8 | 40.8 | 35.1 | 38.9 | 47.3 | 41.1 | 44.2 | 6~8 |
| 生食水 | 12 | 1 | 8.3 | 〃 | 48.0 | 30.0 | 34.0 | 42.8 | 34.8 | 37.5 | 41.6 | 37.0 | 39.1 | 40.3 | 37.0 | 38.8 | 14~16 |
| コチゾン0.1~0.15mg | 14 | 4 | 26.6 | 〃 | 35.8 | 36.6 | 34.2 | 40.3 | 33.3 | 37.5 | 43.6 | 32.8 | 37.7 | 39.0 | 34.2 | 37.5 | 14~16 |
| コチゾン 5 mg | 12 | 7 | 66.7 | 〃 | 36.1 | 32.9 | 34.4 | 37.1 | 33.8 | 35.1 | 37.0 | 34.1 | 35.3 | 35.0 | 30.2 | 35.5 | 14~16 |
| DOCA 1.25 mg | 12 | 0 | 0 | 〃 | 35.7 | 33.8 | 35.2 | 41.4 | 34.1 | 37.5 | 40.9 | 33.9 | 36.8 | 39.4 | 35.0 | 36.8 | 6~8 |
| 対 照 | 10 | / | / | 〃 | 41.2 | 33.6 | 31.1 | 40.2 | 35.4 | 37.0 | 39.8 | 34.9 | 37.6 | 42.3 | 36.4 | 38.2 | / |

第3項 副別後 cortisone 0.1~0.15 mg/100g

B. W. 皮注群

実験日の前胃, 本胃, 腸および筋の Na 含有量は, それぞれ平均22.0, 18.7, 13.4, 7.6 mEq/100 g および K 含有量は, それぞれ平均34.2, 37.5, 37.7, 37.5 mEq/100 g であった。本胃の潰瘍性変化は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 皮注群

実験日の前胃, 本胃, 腸および筋の Na 含有量は, それぞれ平均20.1, 16.5, 14.3, 9.3 mEq/100 g および K 含有量はそれぞれ平均34.4, 35.1, 35.3, 35.5 mEq/100 g であった。本胃の潰瘍性変化は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 皮注群

実験日の前胃, 本胃, 腸および筋の Na 含有量は, それぞれ平均 26.6, 21.6, 14.3, 10.1 mEq/100 g および K 含有量は35.2, 37.5, 36.8, 36.8 mEq/100 g であった。本胃の潰瘍性変化は全例(12例)に認められなかった。

第6項 対照(正常)群

前胃, 本胃, 腸および筋の Na 含有量は, それぞれ平均 27.1, 20.5, 14.9, 8.4 mEq/100 g および

K 含有量は, それぞれ平均 31.1, 37.0, 37.6, 38.2 mEq/100 g であった。

小括. 副別動物の組織中の電解質の変動に関する報告は沢山あるが(7, 10, 11), これ等の報告を総合すると, 副別動物では, ほとんどすべての組織の水分含有量は増加するが, 電解質の変動は組織によつて異なり, 一定の規則性を認め難い。

副別ラットの cortisone の1日必要量は 0.1 mg 程度といわれる(12)。また過剰の副腎皮質ホルモンを与えると, 組織の K が減少する。DOCA を動物に投与すると, 血清 Na および組織 Na 含有量が増加し, 血清 K および組織 K 含有量が減少する(13)。

著者の実験成績においては, 筋肉 Na 含有量の減少をみたのは, 副別後無処置群, cortisone 0.1~0.15 mg 皮注群であり, 逆に Na 含有量の増加を来たしたのは, 副別後生理的食塩水経口投与群, cortisone 5 mg 皮注群および DOCA 1.25 mg 皮注群であった。その他前胃, 本胃および腸では, Na 含有量は副別後の処置方法により増加するものもあれば減少するものもあり, その値は一定しない。次に筋肉 K 含有量の増加をみたのは, 副別後無処置群と副別後生理的食塩水経口投与群であったが, 後者ではただ増加傾向をみたにすぎない。逆に K 含有量の減少をみたのは, cortisone 0.1~0.15 mg 皮注群,

cortisone 5 mg 皮注群および DOCA 1.25 mg 皮注群であつた。その他前胃、本胃および腸では、K 含有量は Na 含有量の場合と同様に、副副後の処置方法により、増加するものもあれば、減少するものもあり、その値は一定しない。このことは、前胃、本胃および腸の組織学的構成の差に起因するのではなからうか。すなわちこれ等消化管はいずれも粘膜、粘膜下組織、筋層および漿膜等から成り、それ等は種々の置換療法に対して反応態度が異なるために、著者の行った測定法では上記の如き結果を得たものと思われる。

次に各群の本胃の Na および K 含有量と本胃の潰瘍性変化との関係を見ると、副副後無処置群の Na および K 含有量は 20.0, 37.8 mEq/100 g で、対照のそれ等に比べていずれも著変を認めないが、本胃の潰瘍性変化は76.9%に認められた。副副後生理的食塩水経口投与群の Na および K 含有量は 21.6, 37.5 mEq/100 g で、Na 含有量がわずかに増加し、K 含有量には著変は認められなかつた。本胃の潰瘍性変化は8.3%に認められたにすぎない。副副後 cortisone 0.1~0.15 mg 皮注群の Na および K 含有量は 18.7, 37.5 mEq/100 g で Na 含有量は減少したが、K 含有量には著変は認められなかつた。本胃の潰瘍性変化は26.6%に認められた。副副後 cortisone 5 mg 皮注群の Na および K 含有量は 16.5, 35.1 mEq/100 g で、Na 含有量も K 含有量もともに減少し、本胃の潰瘍性変化は66.7%に認められた。副副後 DOCA 1.25 mg 皮注群の Na および K 含有量は21.6, 37.5 mEq/100 g で Na 含有量はわずかに増加し、K 含有量には著変は認められなかつた。本胃の潰瘍性変化は全例に認められなかつた。

以上の事柄を要約すると、本実験において本胃に潰瘍性変化の発生率の高い副副後無処置群と cortisone 皮注群においては、本胃の Na 含有量が対照群のそれに比較していずれも減少の傾向を認める。しかしながら本胃の潰瘍性変化と K 含有量との間にはかかる傾向は認め難いようである。また本胃の潰瘍性変化が強く予防されている副副後生理的食塩水経口投与群と DOCA 1.25 mg 皮注群においては、本胃の Na 含有量がわずかに増加している。

第4章 考按および総括

従来、火傷、外傷その他大手術の後で、胃腸出血、急性胃、十二指腸潰瘍の再燃ないしは穿孔等の発生

率が上昇することが報告¹⁴⁾されている。

Selye (1946) が General Adaptation Syndrom (G. A. S. 汎適応症候群) という概念を導入し、生体が stress に曝されると、その alarm reaction (警告反応) の時期に胃潰瘍が発生することを指摘してから、これが胃潰瘍発生に関する新しい考えとして注目されて来た¹⁾。

また Selye¹⁵⁾ は最近、全身的な適応に対して局所適応なる概念を導入し、肉芽囊をもつ動物に、全身的 stress を加えると、肉芽囊は胃液に対する抵抗力を失い、消化されるようになることを示し、警告反応の胃腸病変も、このような組織の抵抗性の変化によるものと推察している。

垣花¹⁶⁾ はラットにみられる stress 潰瘍において、動物に stress を加えると胃の粘膜上皮細胞とその隣接組織(各細胞間および基底膜)との間の結合力が明らかに減弱し、蛋白融解酵素の作用をうけやすくなり、したがって酸ペプシンの如き蛋白融解酵素をもつ胃液は、容易に組織に浸透し、これを消化するといっている。

正常の胃粘膜は胃液によつて消化されにくい所から、胃腸の消化性潰瘍の原因について 1) 異常な破壊的要因(胃液の過酸、過分泌等)が胃粘膜に働くこと、2) 胃壁自身の防禦力の消失および 3) その両者の作用などが原因であるとされている¹⁷⁾。

stress による胃の病変の発生因子として胃液を重視せず、胃粘膜の抵抗性の変化を一次的と考えている人もある。

Elliot 等は副副動物では組織の抵抗性が減弱するが、cortisone はそれを強化するといっている。副副動物の本胃の潰瘍性変化も、胃潰瘍の成因に関しては大井の所謂胃粘膜の防衛因子の弱体化¹⁸⁾ が起こり、副副動物では、たとえ胃液の分泌機能や塩酸の分泌が低下しても、正常動物の胃に比べて潰瘍が発生し易い状態におかれているものと考えられる。

副副動物においては、副副後 NaCl 或は副腎皮質ホルモン等により置換療法が行われなければ、漸次低血圧、血液濃縮、低体温、筋緊張減退、胃潰瘍等が出現し、遂にショック状態を来す。これ等の症状は Selye の General Adaptation Syndrom 中の警告反応の shock 相ないし疲憊期の症状に一致している。また cortisone 大量投与動物は hypercortisolemia の状態にあり、警告反応の反 shock 相に相当するのではあるまいか。

副副ラットに生理的食塩水を経口投与すると、そ

の血液成分が改善され、同時に本胃の潰瘍性変化の発現も予防出来る¹²⁾。著者もこれを認めた。臨床的に DOCA 投与により胃潰瘍の発現をみたとの報告はない。著者も副別ラットに DOCA を投与すると、本胃の潰瘍性変化が予防出来ることを認めた。

Harrison 等¹⁹⁾ は副別動物の筋および肝臓の水分含有量の増加を認めており、また Stern 等²⁰⁾ の広範囲な実験成績によると、副別動物においては、筋、肝のみならず、心筋、脾、空腸、皮膚および脳の水分含有量の増加をみている。

著者の実験においては、副別後無処置群および副別後生理的食塩水経口投与群の前胃、本胃、腸および筋の水分含有量の増加をみた。Harrison 等は副別後 NaCl 液の腹腔内注射をうけたラットの筋肉水分含有量はわずかに減少し、肝では増加したという。Harrison 等のラットに投与した1日の NaCl 投与量は明らかでないが、副別ラットを生理的食塩水の経口投与で置換療法を行うと、ラットは必然的に NaCl 不足を来す。著者の副別後生理的食塩水経口投与群の組織水分含有量の増加は、NaCl の摂取不足によるためではあるまいか。

副別後 cortisone 0.1~0.15 mg, 5 mg および DOCA 1.25 mg 皮注群の前胃、本胃、腸および筋の水分含有量は、対照(正常)群のそれに一致し増減をみなかった。

cortisone は一般には glucocorticoid として知られており、主として糖および蛋白質代謝に深い corticoid であるが、mineralcorticoid としての作用ももっている。このことは石原²¹⁾ も副別ラットで証明している。また DOCA は mineralcorticoid として aldosterone と共に並び称される steroid であるが、DOCA の大量投与は血糖値を高める²²⁾ ことから、DOCA の glucocorticoid の作用も認められている。

cortisone および DOCA は Na および水分を体内に貯溜し、浮腫を来すことは周知の通りであるが、ここに注意しなければならないことは、これ等の steroid の大量投与ないしは長期投与は、個体よりかえつて Na を排泄し、利尿を促進することである²³⁾²⁴⁾。このような副腎皮質ホルモンは、その投与量や投与期間によつて、生体に全く逆の反応を示す場合があることは、明記されなければならない。このことは、石原および著者の実験成績からも窺うことが出来る。すなわち石原はラットの副別を行った後、毎日 cortisone 5 mg/animal を7日間皮注

した処、その血清 Na 濃度および K 濃度は 167 mEq/l および 4.9 mEq/l となり、高 Na 血症と低 K 血症を示したが、この投与期間を14~16日に延長した著者の場合には、血清 Na 濃度および K 濃度は 147 mEq/l および 6.1 mEq/l となり、血清 Na および K 濃度は非常に改善された。

したがつて副別後 cortisone 0.1~0.15 mg 投与群、cortisone 5 mg 投与群および DOCA 1.25 mg 投与群の組織水分含有量相互間に差を認めず、また対照群のそれとの間にも差を認めなかつたこともまたうなずけることであろう。

次に本胃の水分含有量と本胃の潰瘍性変化との関係について述べよう。

本胃の水分含有量の増加をみたのは、副別後無処置群と副別後生理的食塩水経口投与群であり、前者では本胃の潰瘍性変化の発生率が実験群中最も高く、後者では極めて低い。このことは、副別動物に少量の NaCl を投与したのでは、その adrenal insufficiency を防ぎ得ないということを暗示している。副別後 cortisone および DOCA 皮注群では、本胃の水分含有量は正常値を示しているが、DOCA 皮注群では、全く潰瘍性変化を認めず、cortisone 5 mg 皮注群では、本胃の潰瘍性変化の発生率は高く、cortisone 0.1~0.15 mg 皮注群のそれは、5 mg 皮注群の発生率の1/2以下に減少した。

以上のことから、cortisone は副別動物の組織水分含有量の増加を防止するという Elliot 等の *in vitro* での結果が生体内でも起りうるということが実証されるとともに、DOCA もかかる作用を有することがわかつた。またホルモン失調性胃潰瘍は本胃の水分含有量の多少にかかわらず出現し、潰瘍性変化は組織水分含有量よりも、むしろ副腎皮質ホルモンの種類および投与量の寡多に影響されるようである。

stress 潰瘍の成因を血管性変化に求めている者もある。垣花¹⁶⁾ は stress 潰瘍の研究において stress を加えたラットの本胃の粘膜下層の静脈、細静脈の拡張と動脈、細動脈の収縮像をみると、被蓋上皮の変性脱落、粘膜深層の貧血性ないしは出血性壊死、糜爛を認めた。増田²⁵⁾ は副別ラットおよび副別後種々の置換療法を行ったラットの本胃の組織学的研究において、副別後無処置ラットおよび副別後 cortisone 5 mg/animal 皮注ラットの本胃の血管性変化並びに粘膜性変化は垣花と同様な所見を認めている。

stress ラットおよび増田²⁵⁾ 等のホルモン失調性

潰瘍で問題となるのは、胃血管の鬱血であり、粘膜の変化は二次的なものと考えられ、そうした血行障碍は組織への酸素供給不足を来し、増田の認めた如く胃粘膜の萎縮をおこすものと思われる。また副動物では血中 Cl が減少するため、組織は血液からの酸素の供給が減少する²⁶⁾ ことによる組織の代謝障碍も胃粘膜の変性の要因となつていると推測される。

著者の測定した組織水分含有量並びに組織電解質の変動からだけでは、本胃の潰瘍性変化を説明出来なかつたが、種々の代謝障碍に際して、胃粘膜の胃液に対する抵抗性が減弱することは想像に難くない。

Gray 等²⁷⁾ は stress の状態のもとでは、視床下部から一種のホルモンが分泌され、これが下垂体に働いて ACTH を分泌し、視床下部一下垂体前葉一副腎皮質一胃なる系列によつて胃に影響を及ぼすと考えており、三辺²⁸⁾ は ACTH, cortisone 等を長期投与することは、ちょうどストレスが持続している状態と同じであり、それらのホルモン投与により発生する胃潰瘍の発生は、ストレス潰瘍の発生と同じであろうと述べている。本実験における副動物後 cortisone 多量注射の潰瘍もこのカテゴリーに入るものかも知れない。

Griffin 等²⁹⁾ は stress 潰瘍は Selye の警告反応 (alarm reaction) の shock 期にも疲憊期にも起り得るものであり、その発生は何らかの未知の mechanism によると述べている。本実験における副動物後無処置ラットにみられる本胃の潰瘍性変化は、上記の疲憊期に相当して発生したものであるまいか。

第5章 結 論

副動物および副動物後種々の置換療法を行ったラット

の前胃、本胃、腸および筋の水分含有量および Na, K 含有量を測定し、合せてそれ等と本胃の潰瘍性変化との関係を研究し、次の成績を得た。

1. 副動物後無処置ラットおよび副動物後生理的食塩水経口投与ラットの前胃、本胃、腸および筋の水分含有量は増加する。

2. 副動物後毎日 cortisone 0.1~0.15 mg/100 g B. W., cortisone 5 mg/animal および DOCA 1.25 mg/animal を皮注しても、前胃、本胃、腸および筋の水分含有量は、対照 (正常) のそれと変らなかつた。

3. 副動物後無処置ラット、副動物後生理的食塩水経口投与、cortisone 0.1~0.15 mg/100 g B. W. 皮注、cortisone 5 mg/animal 皮注および DOCA 1.25 mg/animal 皮注ラットの前胃、本胃、腸の Na および K 含有量の変動には一定の規則性が認められなかつた。

4. 筋肉の Na 含有量は副動物後無処置ラットおよび副動物後 cortisone 0.1~0.15 mg 皮注ラットでは減少し、他の群では増加した。また筋肉の K 含有量は副動物後無処置ラットでは増加し、他のラット群では減少した。

5. 本胃水分含有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。

6. 本胃の Na および K 含有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。

終りに臨み、御指導、御校閲を賜つ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) Selye, H.: "Stress" (The Physiology and Pathology of exposure to stress.) 1, 1950, ACTA Inc. Med. Publishers, Montreal, Canada
- 2) Gray, S. J. et al.: Gastroenterol., 25: 156, 1953.
- 3) Freeman, J. T. et al.: Am. Med. Sciences, 273: 167, 1959.
- 4) Hall, B. D.: Gastroenterol., 25: 80, 1950.
- 5) Uline, A. W. et al.: Surg., 35: 640, 1954.
- 6) 藤井: 生化学実験法 (定量篇), 南山堂, 昭33.
- 7) Sweet, A. Y. et al.: J. Clin. Invest., 37: 64, 1958.
- 8) Silvette, H.: Am. J. Physiol., 104: 399, 1933.
- 9) Elliot, K. A. C. et al.: Nature, 169: 416, 1952.
- 10) 吉田: 内科, 第2巻: 411, 昭33.
- 11) Harrison, H. E. et al.: J. Clin. Invest., 17: 77, 1938.
- 12) 田辺: 岡山医誌, 第71巻: 527, 昭34.

- 13) Frost, B. C. et al.: *Endocrinol.*, **49**: 606, 1951.
- 14) Stewart, D. N. et al.: *Lancet*, **242**: 259, 1942.
- 15) Selye, H.: *Gastroenterol.*, **26**: 221, 1954.
- 16) 垣花: 外科の領域, 第7巻: 1047, 昭34.
- 17) Iry, A. C. J. A. M. A. **132**: 1053, 1947.
- 18) 大井: 胃潰瘍症, 南江堂, 昭32.
- 19) Harrison, H. E. et al.: *J. Clin. Invest.*, **17**: 77, 1938.
- 20) Stern, T. N. et al.: *Am. J. Physiol.*, **164**: 437, 1957, 1951.
- 21) 石原: 未発表
- 22) Harrison, H. E. et al.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **42**: 506, 1939.
- 23) Ingle, D. J.: *Pediatrics*, **17**: 407, 1956.
- 24) Sprague, R. G.: *Am. J. Med.*, **10**: 567, 1951.
- 25) 増田: 岡山医誌, 第71巻.
- 26) Cohn, C. et al.: *Am. J. Physiol.*, **139**: 80, 1943.
- 27) Gray, S. J. et al.: *Gastroenterol.*, **19**: 658, 1951.
- 28) 三辺: 内科, 第2巻, 486, 昭33.
- 29) Griffin, B. G. et al.: *Gastroenterol.*, **32**: 404, 1957.

Experimental Gastric Ulcer Induced by Hormonal Disharmony

Part 2. On the Influence of Some Chemical Components Changes in the Gastric Wall Upon the Gastric Ulcer Induced by Adrenalectomy

By

Hidemi Kondo

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

In this part, the changes in the concentration of water, sodium and potassium in the wall of the fore-stomach, glandular stomach, intestine and muscle of the rat, treated in the same manner as stated in the Part 1, were determined.

And the relationship between these changes and the ulceration of the glandular stomach was studied.

Water content in the every tissue of the rat, in either non-treated or treated by physiologic saline solution after adrenalectomy, was increased, but not in the rat treated by the other agents.

And it was recognized that the ulceration and the change of water content in the gastric wall were not intimately correlated.

The changes of sodium and potassium contents in these digestive organ were not identical, and no regulation was observed there.

And it was recognized that the ulceration and the change of sodium and potassium content in the gastric wall after adrenalectomy were not intimately correlated.