

## 消化性潰瘍に関する研究

## 第7報 実験的消化性潰瘍の発生に及ぼす膵リパーゼの意義について

昭和43年3月2日受付

信州大学医学部丸田外科教室

志 田 寛 足 立 英 二 森 本 雅 巳  
池 田 忍 土 屋 隆 関 龍 幸

## Studies on Experimental Peptic Ulcer

## Part 7. Significance of Pancreatic Lipase on Pathogenesis of Experimental Peptic Ulcer

Hiroshi Shida Eiji Adachi, Masami Morimoto, Shinobu Ikeda,  
Takashi Tsuchiya and Tatsuyuki Seki  
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かにした<sup>1)2)</sup>。更に M-W 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 分の加熱によって非活性化した膵抽出液を投与した場合には潰瘍は発生したことより、潰瘍抑制因子は膵抽出液中の加熱によって非活性化される膵酵素群中存在することが判明した<sup>3)</sup>。ついで膵酵素群中、トリブ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收障害とは直接的な関係のないことを報告した<sup>4)</sup>。ついで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、リパーゼ自体にも非活性化膵抽出液にも潰瘍抑制因子はないが、これら両者の併用により潰瘍の発生が抑制されることを証明した<sup>5)</sup>。今回はそれを更に追求し、リパーゼと非活性化膵抽出液の両者併用の意義について検討した。

## 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20cm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%の長さに相当し胆管並びに膵管を伴っている。この様に潰瘍を発生せしめるように処置した実験犬を表1の如く4群に分

け、第Ⅰ群には1%リパーゼ液と非活性化膵抽出液を、第Ⅱ群には1%リパーゼ液を投与して1時間後に非活性化膵抽出液を、第Ⅲ群には1%リパーゼ液を投与して8時間後に非活性化膵抽出液を、第Ⅳ群には非活性化リパーゼ液と非活性化膵抽出液を、それぞれ

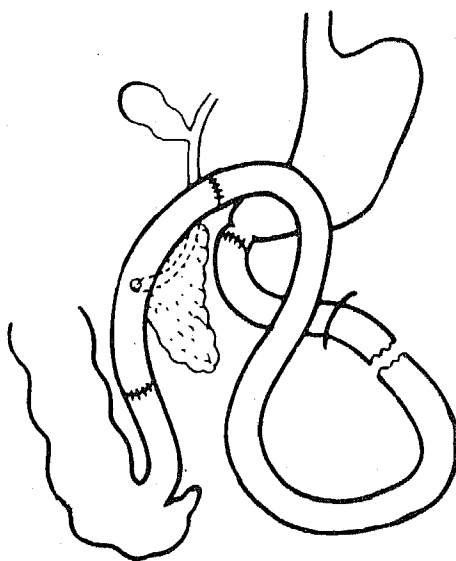


図1 手術方法

表1 実験群

群	実験
Ⅰ群	1%リパーゼ液 + 非活性化膵抽出液
Ⅱ群	1%リパーゼ液投与1時間後非活性化膵抽出液
Ⅲ群	1%リパーゼ液投与8時間後非活性化膵抽出液
Ⅳ群	非活性化リパーゼ液 + 非活性化膵抽出液

20cc/kgを1日量とし、pH 8に調整して連日経口投与し潰瘍発生の有無、胃液の変化並びに肝・脾の組織学的変化を観察した。

### 実験成績

I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)。

第II群：第1例は術後64日で撲殺したところ、胃十二指腸吻合部近傍に小指頭大の潰瘍とエンドウ豆大の潰瘍を認めた。第2例は術後57日で撲殺したが、潰瘍は認めなかった。第3例は術後49日に撲殺したが、第2例と同様に潰瘍を認めなかった。第4例は術後44日で撲殺したところ、胃十二指腸吻合部近傍に大豆大の潰瘍と十二指腸に多数のエロジオンを認めた(表2)。

表2 実験成績

	犬 No.	体重 kg	性別	潰瘍	生存 日数	死 因
I 群	1	7.0	♀	(-)	51	撲殺
	2	12.0	♂	(-)	38	衰弱死
	3	11.0	♂	(-)	74	撲殺
II 群	1	10.0	♂	(+)	64	撲殺
	2	11.0	♀	(-)	57	撲殺
	3	11.0	♀	(-)	49	撲殺
	4	10.0	♀	(+)	44	撲殺
III 群	1	10.0	♂	(+)	9	衰弱死
	2	12.0	♂	(+)	38	衰弱死
	3	17.0	♂	(+)	44	撲殺
IV 群	1	14.0	♂	(+)	40	出血性穿孔性潰瘍
	2	7.5	♀	(+)	25	衰弱死
	3	8.0	♀	(+)	30	撲殺

III群：第1例は術後9日で衰弱死したが、胃十二指腸吻合部近傍に小豆大の潰瘍を認めた。第2例は術後38日で衰弱死し、胃十二指腸吻合部近傍に示指頭大の潰瘍と帽針頭大の潰瘍及び十二指腸に帽針頭大の潰瘍、計三個の潰瘍を認めた。第3例は術後44日で撲殺したところ、胃十二指腸吻合部近傍に小豆大の潰瘍と帽針頭大の潰瘍及び十二指腸に小豆大の潰瘍、計三個の潰瘍を認めた(表2)。

IV群：第1例は術後40日で死亡、剖検により胃十二指腸吻合部近傍に拇指頭大の潰瘍を認め、死因はこの潰瘍の出血及び穿孔であることが判明した(図2)。第2例は術後25日で衰弱死し、胃十二指腸吻合部近傍に小指頭大と小豆大の二個の潰瘍を認めた。第3例は

術後30日で撲殺し、胃十二指腸吻合部近傍に小指頭大の潰瘍を認めた(表2)。

また各群において術後に高度の下痢便と約30%の体重減少を認めた。

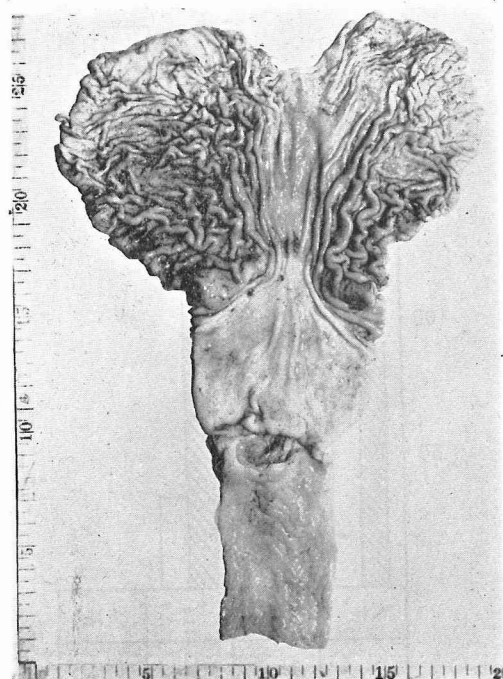


図 2

以上4群の成績をみると、1% リパーゼ液と非活性化豚抽出液を同時に併用したI群では全例に潰瘍の発生を認めなかったが、1% リパーゼ液を投与して1時間後に非活性化豚抽出液を投与したII群では4例中2例に潰瘍の発生を認めた。1% リパーゼ液を投与して8時間後に非活性化豚抽出液を投与したIII群では全例に潰瘍の発生を認めた。即ち潰瘍の抑制にはリパーゼ液と非活性化豚抽出液の同時併用が必要条件であると考えられる。しかしながらIV群の如くリパーゼを非活性化した場合には、非活性化豚抽出液の添加にもかかわらず全例に潰瘍の発生を認めており、潰瘍の発生はリパーゼの酵素作用並びに脂肪の消化吸收障害と極めて密接な関係を有することを示唆しているが、すでに述べた如くリパーゼ単独では潰瘍抑制作用はなく今後追求すべき興味ある所見である。

胃液検査成績は、図3の如くヒスタミン法により術前術後の最高酸度について検討すると、潰瘍を認めたIII群及びIV群中胃液検査を行い得た3例並びにII群の潰瘍を認めた2例ではいずれも術後胃液酸度はむしろ

低下し、また潰瘍を認めなかったⅠ群でも全例に術後胃液酸度の低下を認めている。しかしⅡ群の潰瘍を認めなかった2例では術後胃液酸度の上昇を認めた。したがって本実験においては、潰瘍の発生と胃液酸度と

の間には特に関係はないように思われる。

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かった(図4, 5)。

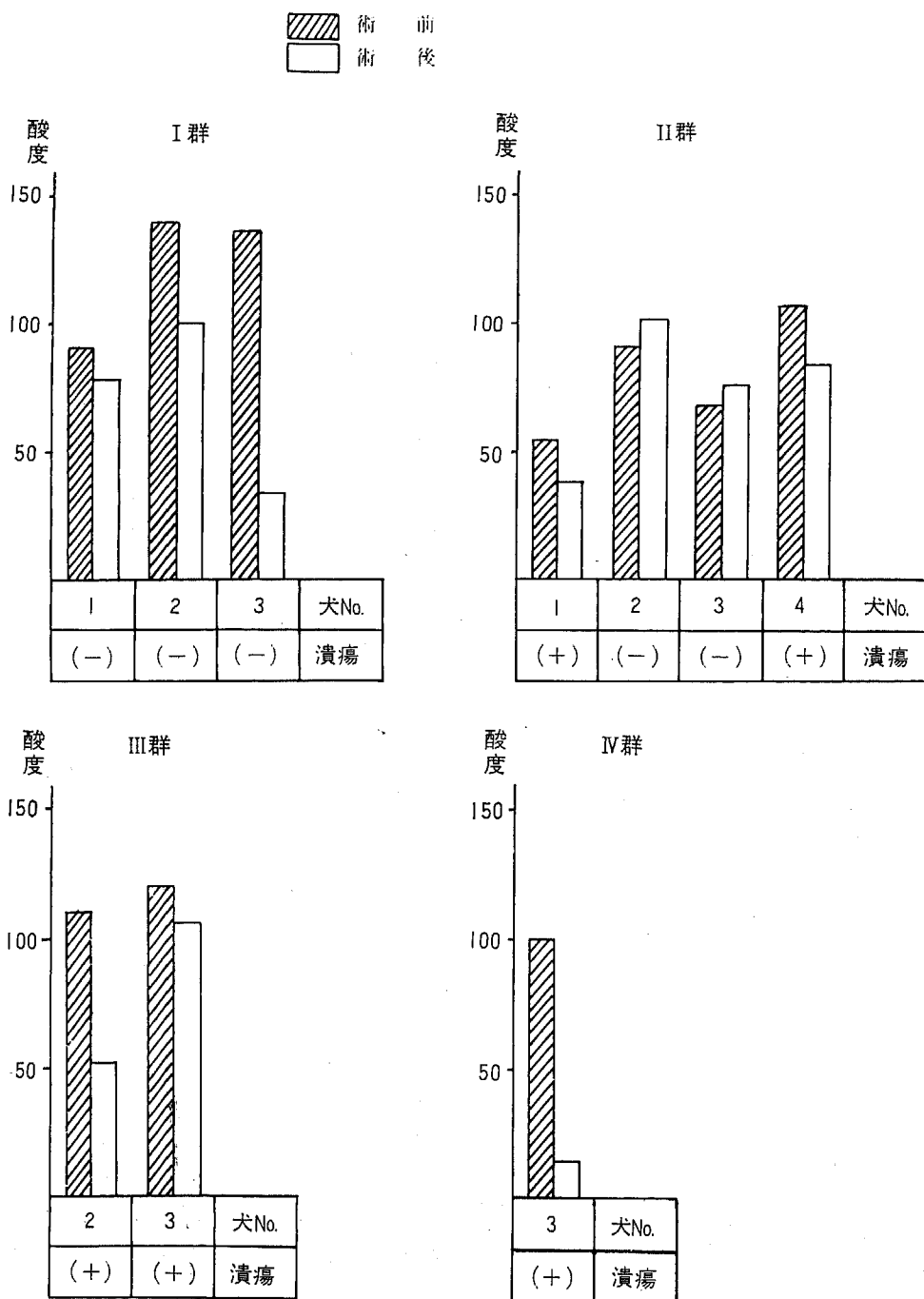


図 3

胃 液 検 査 成 績  
(ヒスタミン法, 最高酸度)

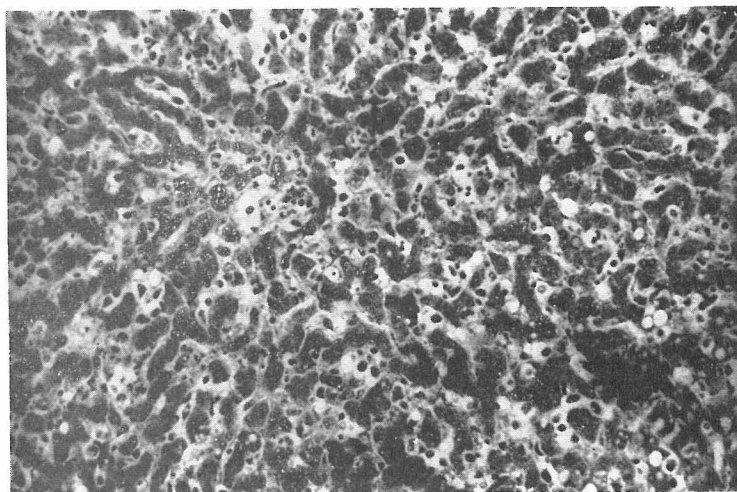


図 4 肝の組織学的所見  $\times 100$  H. E.

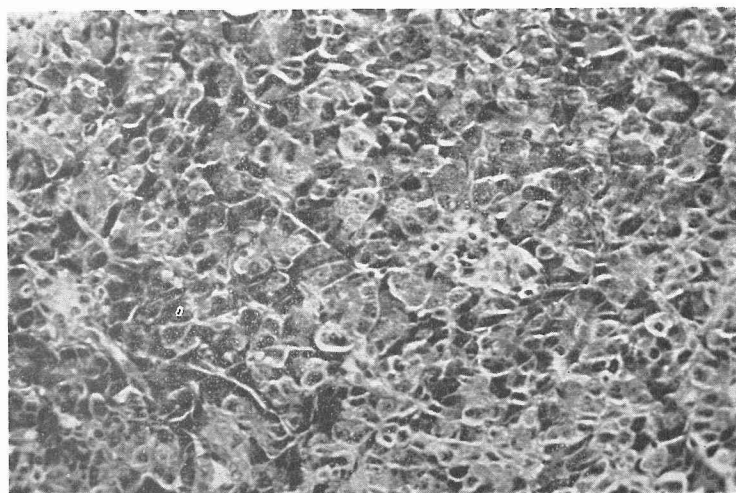


図 5 膵の組織学的所見  $\times 100$  H. E.

#### 考 按

Mann-Williamson 潰瘍の成因としては従来胃液分泌亢進説が最も支配的で、胃液分泌亢進を来す原因として、十二指腸、肝並びに膵の役割がそれぞれ強調されている。著者等は Keefer 法によって作製した M-W 潰瘍の成因を追求して、従来とは異なる観点より潰瘍抑制因子を想定し、これが膵酵素群中に存在することを確認し、膵酵素群中の脂肪分解酵素と密接な関係にあることを報告した。即ちリパーゼと非活性化膵抽出液の両者の併用により潰瘍の発生が抑制されることを証明した。

今回はこれを更に追求し、リパーゼと非活性化膵抽

出液の併用において、リパーゼの役割並びに両者の同時併用の意義について検討した。

脂肪の胃に及ぼす影響を文献的に考察すると、諸家の報告でほぼ一致した意見は上部小腸に脂肪が投与された場合、胃液分泌の抑制が起ることである。その作用機序として Enterogastrone の作用が最も重視されているが、未だ不明確な点が多い。Sircus<sup>6)</sup>は脂肪による胃液分泌の抑制は膵分泌のない場合には起らないと述べ、Menguy<sup>7)</sup>は脂肪による胃液分泌の抑制は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收過程と密接な関係を有すると述べている。また Magee<sup>8)</sup>は膵剔除或は膵外瘻作製後胃液分泌の亢進が起るのは十

二指腸からの Enterogastrone の放出が減少するため、これは膵液の欠如による脂肪の消化吸収障害であろうとしている。

脂肪の消化吸収についてみると、脂肪は主にリパーゼにより段階的に加水分解されて吸収されるが、Borgström<sup>9)</sup>は一定量の脂肪を負荷し、小腸各所で残った脂肪を採取し測定した結果、十二指腸下部及び空腸上部での吸収が早く、ほとんどすべてが回腸の上部までで吸収されると報告している。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、回腸末端に流れるように処置したもので、脂肪の消化吸収が障害されている状態と考えられる。この実験犬にリパーゼと非活性化膵抽出液の両者を併用して投与したⅠ群は全例に潰瘍の発生を認めなかった。しかしⅣ群にみる如くリパーゼを90°C 30分の加熱によって非活性化した場合には、両者を同時に併用しても全例に潰瘍の発生を認めた。この潰瘍の発生はリパーゼの酵素作用並びに脂肪の消化吸収と極めて密接な関係を有するが、すでに述べた如くリパーゼ単独或は非活性化膵抽出液単独ではいずれも潰瘍抑制作用はなく、リパーゼと非活性化膵抽出液の両者併用が必要条件である。

次にリパーゼと非活性化膵抽出液の両者併用の方法について検討した。胃運動は胃分泌と同様な態度をとるものとされ、インシュリンは胃液分泌刺激と共に胃運動を刺激する。Lonnquist<sup>10)</sup>は脂肪が上部小腸に入った場合、胃の分泌抑制と共に胃運動の抑制を認め、Kosaka<sup>11)</sup>は Enterogastrone について胃液分泌抑制と共に胃運動抑制も起こすと述べている。膵切除或は膵外瘻作製後には前述した如く胃液分泌亢進が認められているが、この場合胃運動も亢進していると推測される。著者等の潰瘍を発生せしめるように処置した実験犬も膵液を回避した状態にあり、胃内容排出は正常よりも早いものと考えられる。リパーゼを投与して8時間後に非活性化膵抽出液を投与したⅢ群では全例に潰瘍の発生を認めた。しかしリパーゼを投与して1時間後に非活性化膵抽出液を投与したⅡ群では4例中2例に潰瘍の発生を認めなかった<sub>p</sub>、即ちリパーゼと非活性化膵抽出液を8時間の間隔をおいて投与した場合には、各々を単独で投与した場合に近い結果が得られた。両者を1時間の間隔で投与した場合には、両者の同時併用の場合に近きことが起こり得ることを示しているが、リパーゼと非活性化膵抽出液の両者の同時併用により、より確実に潰瘍を抑制することがわかる。したがって潰瘍抑制因子は非活性化膵抽出液加リパーゼ中に存在し、両者の同時併用によりその作用を最も

よく発揮するものと考えられる。

胃液検査成績についてみると、術前・術後のヒスタミン注射後の最高酸度について比較検討すれば、潰瘍の発生のなかった例では、Ⅰ群は全例に術後胃液酸度の低下を認め、Ⅱ群の2例は術後胃液酸度の上昇を認める。一方、潰瘍が発生した例は、Ⅱ群の2例並びにⅢ群、Ⅳ群で胃液検査を行い得た例すべてに術後胃液酸度の低下を認めている。したがって本実験では潰瘍の発生と胃液酸度との関係は一定せず、第5報<sup>9)</sup>に示したと同様胃液酸度の影響は必ずしも否定出来ないが、この際潰瘍の発生と胃液酸度との間には密接な関係はないと考えられる。

### 結 語

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と非活性化膵抽出液を同時に投与した場合には全例に潰瘍の発生を認めなかったが、リパーゼを非活性化して非活性化膵抽出液と同時に投与した場合には全例に潰瘍の発生を認めた。

2) リパーゼを投与して8時間後に非活性化膵抽出液を投与した場合には、全例に潰瘍の発生を認めたが、リパーゼを投与して1時間後に非活性化膵抽出液を投与した場合には、4例中2例に潰瘍の発生を認めなかった。

3) 潰瘍の発生と胃液酸度との間には一定の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に関係は認められない。

5) 即ち潰瘍抑制因子は非活性化膵抽出液加リパーゼ中にあり、両者の同時併用によりその作用を最もよく発揮するものの如く、また本潰瘍の発生は脂肪の消化吸収障害とも密接な関係にあると考えられる。

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・沖山文雄・本間勇卿・大久保貞夫：信州医誌，11：119，昭37
- 2) 清水忠治・沖山文雄・本間勇卿・大久保貞夫・西尾克彦：信州医誌，12：317，昭38
- 3) 志田 寛・清水忠治・本間勇卿・沖山文雄・大久保貞夫・西尾克彦：信州医誌，13：246，昭39
- 4) 志田 寛・清水忠治・本間勇卿・沖山文雄・大久保貞夫・西尾克彦・森本雅巳：信州医誌，14：344，昭40

- 5) 志田 寛・大久保貞夫・西尾克彦・森本雅巳・足立英二：信州医誌，15：517，昭41
- 6) Sircus, W. : Quart. J. exp. Physiol., 43 : 114, 1958
- 7) Menguy, R. : Surgery, 48 : 195, 1960
- 8) Magee, D. F. : Gastro-intestinal Physiology, Illionis, 1962, Thomas
- 9) Borgström, B., Dahlquist, A., Lundh, G. and Sjövoll, J. : J. clin. Invest., 36 : 1521, 1957
- 10) Lonnquist, B. : Skand. Arch. Physiol., 18 : 194, 1906
- 11) Kosaka, T. and Lim, R.K.S. : Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 27 : 890, 1930

### ABSTRACT

In the previous reports as the pathogenesis of experimental peptic ulcer (Mann-Williamson's ulcer) produced by Keefer's method, it was assumed that important factors associated with the development of peptic ulcer (ulcer inhibiting substance) might be contained in the inactivated fractions (enzymes) of the extract of the pancreas.

Furthermore, it was proved that ulcer inhibiting substance was not contained in the proteolytic enzyme (Trypsin), but contained in mixture of pancreatic lipase and inactivated extract of the pancreas.

This time, in order to examine the significance of the simultaneous administration of pancreatic lipase and inactivated extract of the pancreas, the following substances were administered orally to the ulcer provoking dogs divided into four groups. Namely, mixture of 1% lipase solution and inactivated extract of the pancreas in Group I. Inactivated extract of the pancreas 1 hour after administration of 1% lipase solution in Group II. Inactivated extract of the pancreas 8 hours after administration of 1% lipase solution in Group III. Mixture of 1% inactivated lipase solution and inactivated extract of the pancreas in Group IV. Four or five weeks after operation, no ulcer was observed in all cases of Group I and 2 of 4 cases of Group II, while ulcer was observed in all cases of Group III, IV and 2 of 4 cases of Group II. Namely, either lipase or

inactivated extract of the pancreas alone did not prevent the development of ulcer, but the simultaneous administration of 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 and that lipase and inactivated extract of the pancreas must be administered simultaneously.

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