

# 実験的胃潰瘍の研究

— Shay の方法を中心として —

## 第二編 実験的胃潰瘍に対する脳下垂体、副腎皮質

ホルモンの影響

昭和33年8月16日 受付

信州大学医学部第一外科教室 (指導: 星子教授)

東 城 源 嘉

### 緒 言

Beattie<sup>①</sup>(1932), Heslop<sup>②</sup>(1938) は脳下垂体腫瘍に伴う胃潰瘍を報告し、かかる場合にはしばしば多発性で穿孔を来たしやういことを指摘している。

Tuerkischer<sup>③</sup>(1945), Madden<sup>④</sup>(1951) らは副腎摘出により胃液分泌が甚だしく低下することを報告している。近年 ACTH, 或は Cortisone が各科領域で使用されるに至り、ACTH潰瘍, Cortisone潰瘍が問題となり、Smith<sup>⑤</sup>(1951) は潰瘍患者に ACTH 或は Cortisone を使用して潰瘍が増悪した症例を報告し、Gray<sup>⑥</sup>(1951) は ACTH 連用に胃液分泌、胃塩酸及びペプシンの増加を確認し、胃液分泌には脳相、化学相のほか副腎皮質相ともいべきものがあり、副腎皮質ホルモンは直接に胃細胞を刺激して胃塩酸、ペプシンの分泌亢進を起して潰瘍を発生するとした。Mann<sup>⑦</sup>(1923), Sandweiss<sup>⑧</sup>(1950), Laqueur<sup>⑨</sup>(1950) らは ACTH, Cortisone の連用により潰瘍が発生した症例を報告した。石原<sup>⑩</sup>も Shay ラツテに ACTH, Cortisone, DOCA を投与して副腎皮質機能を高めると、胃液分泌が亢進すると共に潰瘍が頻発することをみとめている。

著者は Shay の方法によりラツテに実験的胃潰瘍を作り、これに ACTH, Cortisone, DOCA を投与し、諸種の Stress (寒冷, 温熱, 光線, 神経刺激, X線), 迷走神経切断, 副腎摘出などを併用して、Shay 潰瘍に対する脳下垂体、副腎皮質ホルモンの影響を検討した。

### 実験方法

実験動物は Wistar 系白ネズミの雄で、体重 120~250g のものを使用した。幽門結紮による胃潰瘍の作成及び諸種の Stress, 迷走神経切断, 副腎摘出並びに検査方法は第一編に於てのべたと同様である。脳下垂体ホルモンとして ACTH 3mg, 副腎皮質ホルモンとして Cortisone 5mg, DOCA 5mg を施術時に皮下注射した。

実験条件を列記すると次の通りである。

(A) ACTH 投与を中心とした群。

- 1) Shay の方法 + ACTH
- 2) Shay の方法 + 迷走神経切断 + ACTH
- 3) Shay の方法 + 副腎摘出 + ACTH
- 4) Shay の方法 + 寒冷刺激 + ACTH
- 5) Shay の方法 + 温熱刺激 + ACTH
- 6) Shay の方法 + 人工太陽燈照射 + ACTH
- 7) Shay の方法 + X線照射 + ACTH
- 8) Shay の方法 + 神経刺激 + ACTH

(B) Cortisone 投与を中心とした群。

(A) の 1)~8) の ACTH の代わりに Cortisone を投与。

(C) DOCT 投与を中心とした群。

(A) の 1)~8) の代わりに DOCA を投与。

### 実験成績

表1は対照群の成績を示し、表2は ACTH を投与した群の成績をまとめたものである。これらの表の数値はすべて平均値であらわしてある。

Shay の方法に ACTH 3mg を投与したラツテでは、Shay ラツテに比較して胃液分泌量、塩酸、ペプシン共にやゝ高値を示すと、同時に、潰瘍も全例にみられ、前胃よりも本胃に多く、発生数も多かつた。とくに目立っていることは、Shay ラツテに諸種の Stress を加えた時と同様な胃液性状、潰瘍発生状況となることである。幽門結紮時迷走神経切断を行い、ACTH を投与したラツテでは、投与しないラツテに比較して胃液分泌量、塩酸、ペプシン共に高値を示している。潰瘍の発生は全例にみられたが数も少なく主として前胃にみられた。幽門結紮時副腎摘出を行い、ACTH を投与したラツテでは、胃液性状が ACTH を投与しないラツテと比較して著変なく、副腎摘除後の ACTH 投与は無効であることを示している。潰瘍発生も1例にみられたのみで数も少かつた。Shay の方法に諸種の Stress を加え、更に ACTH を投与したラツテでは、ACTH を投与しない対照群に比し両者に特に有意な差はみられなかつた。

実験方法	動物数	体重(g)	胃液				潰瘍発生例	潰瘍数:前(本)胃
			全量 cc/100g	遊離塩酸 mEq/l	総酸度 mEq/l	ペプシン u/cc		
1. Shay	8	162	6.0	34.5	63.6	222.7	7	6 (2)
2. Shay + 迷走神経切断	6	200	3.3	20.3	43.3	129.5	2	2 (1/2)
3. Shay + 副腎摘出	6	181	3.2	30.1	56.1	146.0	4	0 (5/3)
4. Shay + 寒冷刺激	3	197	6.7	44.3	77.3	207.3	3	4 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> (2 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> )
5. Shay + 温熱刺激	3	187	6.6	43.3	76.6	211.3	3	6 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> (8 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> )
6. Shay + 人工太陽燈照射	3	186	7.8	37.6	70.0	214.0	3	13 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> (3)
7. Shay + X線照射	3	193	7.2	44.6	79.3	216.3	3	12 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> (6)
8. Shay + 神経刺激	3	193	7.8	35.6	67.3	214.3	3	10 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> (8 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> )

表 1 Shay潰瘍に対する諸種 Stress の影響 (対照群)

実験方法	動物数	体重(g)	胃液				潰瘍発生例	潰瘍数:前(本)胃
			全量 cc/100g	遊離塩酸 mEq/l	総酸度 mEq/l	ペプシン u/cc		
1. Shay + ACTH	3	126	6.8	44.7	76.0	241.0	3	4 (18)
2. Shay + 迷走神経切断 + ACTH	3	167	4.2	24.7	54.8	205.8	3	10 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> (1/3)
3. Shay + 副腎摘出 + ACTH	3	194	2.8	24.0	44.6	112.0	1	0 (2/3)
4. Shay + 寒冷刺激 + ACTH	3	146	6.1	40.6	74.6	236.0	3	6 (11)
5. Shay + 温熱刺激 + ACTH	3	179	5.0	43.3	75.0	222.0	3	8 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> (6 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> )
6. Shay + 人工太陽燈照射 + ACTH	3	176	7.1	35.3	66.0	220.6	3	3 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> (11 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> )
7. Shay + X線照射 + ACTH	3	209	7.3	59.6	82.0	220.3	3	2 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> (2)
8. Shay + 神経刺激 + ACTH	3	204	5.9	52.3	80.6	222.6	3	6 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> (9 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> )

表 2 Shay潰瘍に対する ACTH の影響 (ACTH 投与を中心とした群)

実験方法	動物数	体重(g)	胃液				潰瘍発生例	潰瘍数:前(本)胃
			全量 cc/100g	遊離塩酸 mEq/l	総酸度 mEq/l	ペプシン u/cc		
1. Shay + Cortisone	3	223	7.1	50.3	79.3	231.0	3	6 <sup>2</sup> / <sub>2</sub> (6 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> )
2. Shay + 迷走神経切断 + Cortisone	3	198	3.8	28.3	55.0	125.6	3	1 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> (1 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> )
3. Shay + 副腎摘出 + Cortisone	3	207	6.2	39.0	73.0	224.0	3	1 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> (3 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> )
4. Shay + 寒冷刺激 + Cortisone	3	206	8.2	46.6	88.6	238.6	3	7 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> (4 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> )
5. Shay + 温熱刺激 + Cortisone	3	207	6.7	45.6	84.3	220.6	3	2 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> (2 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> )
6. Shay + 人工太陽燈照射 + Cortisone	3	178	7.1	55.3	85.6	228.3	3	4 <sup>1</sup> / <sub>3</sub> (6)
7. Shay + X線照射 + Cortisone	3	201	6.1	50.3	84.0	223.3	3	2 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> (6)
8. Shay + 神経刺激 + Cortisone	3	235	6.4	45.6	82.6	216.6	3	4 <sup>2</sup> / <sub>3</sub> (12)

表 3 Shay潰瘍に対する Cortisone の影響 (Cortisone 投与を中心とした群)

Cortisone を投与した群の成績をまとめると表3の如くである。表の数値はすべて平均値であらわしてある。

Shay の方法に Cortisone を投与したラットでは、ACTH を投与したラットに比較して胃液分泌量、塩

酸、ペプシン共にやゝ高値を示し、潰瘍発生も全例にみられ、前胃にも本胃にも多発する傾向を示している。幽門結紮時迷走神経切断を行い、Cortisone を投与したラットでは、ACTH 投与を行ったラットと同様に、投与しないラットに比較しては胃液性状はやゝ高

値を示すが、Shay ラツテに比較すれば尙低値を示している。潰瘍は全例にみられるが発生数は少なく、前胃と本胃とでは発生数に差がみられなかつた。幽門結紮時副腎摘出を行い Cortisone を投与したラツテでは、投与しないラツテに比較して胃液性状は高値を示し、Shay ラツテとほぼ同値を示している。潰瘍発生も全例にみられ、前胃に比較して本胃にやや多くみられた。Shay の方法に諸種の Stress を加え更に Cortisone を投与したラツテでは、Shay ラツテに諸種の Stress を加えた場合と胃液性状、潰瘍発生共にほぼ同様な傾向を示し、Cortisone 投与により特に有意義な差はみられなかつた。

DOCA を投与した群の成績をまとめると表4の如くである。表の数値はすべて平均値であらわしてある。

Shay の方法に DOCA を投与したラツテでは、Shay ラツテに比較して胃液性状は高値を示し、潰瘍も全例にみられ、本胃にやや多い傾向を示した。幽門結紮時迷走神経切断を行い更に DOCA を投与したラツテでは、投与しないラツテに比較しては高値を示すが、Shay ラツテに比較しては尙低値を示した。潰瘍発生は全例にみられ前胃と本胃とでは発生数に差がみられなかつた。幽門結紮時副腎摘出を行い、更に DOCA を投与したラツテでは、投与しないラツテに比較しては高値を示すが、Shay ラツテに比較しては尙低値を示した。潰瘍は3例中2例にみられ、前胃に比較して本胃にやや多い傾向を示した。Shay の方法に諸種の Stress を加え更に DOCA を投与したラツテでは、胃液性状、潰瘍発生共に Shay ラツテに比較してやや高値を示すが、Shay の方法に諸種の Stress を加えたラツテと比較して特に有意義な差はみられなかつた。

#### 病理組織学的所見

Shay の方法に ACTH, Cortisone, DOCA を投与

したラツテでは充血が相当高度にみられ、前胃、本胃共に潰瘍が頻発している。前胃では炎症が潰瘍を中心として拡がっており、大小不同、全くの不規則形な潰瘍で、噴火口状に辺縁部は多少膨隆し凝血様物質がたまっている。

Shay ラツテに比較して血管の拡張、潰瘍周辺部の出血、白血球浸潤が高度であり、Stase, 血栓形成も潰瘍を中心として全体にみられる。潰瘍部ではとくに白血球浸潤と壊死像とが高度にみられる(図1, 図2)。

本胃でも高度な充血、血管拡張がみられ、潰瘍数も比較的多く、形は円形乃至橢円形で大小は不規則であるが、前胃に比較しては小さなものが多かつた。潰瘍部には凝血様物質がたまっていた。本胃でも白血球浸潤、血栓形成、Stase が著明にみられ、時には胃周囲炎の所見もみられた。本胃々腺では分泌亢進像がみられ、潰瘍底部では Stase, 血栓形成が著明にみられた(図3, 図4, 図5)。

Shay の方法に ACTH を投与したラツテの副腎では、投与しないラツテの副腎に比較してやや高度な充血がみられ、皮質の分泌亢進像もやや高度にみられた。幽門結紮時迷走神経切断、副腎摘出を行つたラツテに ACTH, Cortisone, DOCA を投与したラツテでは、血管拡張は比較的軽度であるが、白血球浸潤は全体的にみられ、潰瘍のまわりには Stase, 血栓形成が比較的よくみられるが、Shay ラツテに比較して程度はかなり軽度である。Shay の方法に諸種の Stress を加え更に ACTH, Cortisone, DOCA 投与を行つたラツテでは潰瘍が前胃、本胃共に頻発し、著明な白血球浸潤、出血、Stase, 血栓がみられ、前胃の潰瘍部ではとくに著明であり、本胃の潰瘍部では白血球浸潤が強く、壊死像が著明にみられた。本胃々腺の分泌亢進

実験方法	動物数	体重(g)	胃液				潰瘍	
			全量 cc/100g	遊離塩酸 mEq/l	総酸度 mEq/l	ペプシン u/cc	発生例	数:前(本)胃
1. Shay + DOCA	3	199	7.5	44.0	79.6	215.3	3	6 (8)
2. Shay + 迷走神経切断 + DOCA	3	195	4.2	28.3	59.0	117.3	3	3 <sup>1</sup> / <sub>n</sub> (4)
3. Shay + 副腎摘出 + DOCA	2	215	5.5	37.3	58.6	209.3	2	1 (2 <sup>1</sup> / <sub>n</sub> )
4. Shay + 寒冷刺激 + DOCA	3	176	5.6	37.0	71.3	216.0	3	9 <sup>1</sup> / <sub>n</sub> (12)
5. Shay + 温熱刺激 + DOCA	3	174	6.2	46.6	81.0	218.0	3	7 <sup>1</sup> / <sub>n</sub> (4)
6. Shay + 人工太陽燈照射 + DOCA	3	175	7.7	35.6	68.3	208.0	3	7 <sup>1</sup> / <sub>n</sub> (2 <sup>1</sup> / <sub>n</sub> )
7. Shay + X線照射 + DOCA	3	175	6.4	43.6	82.6	221.3	3	6 (3)
8. Shay + 神経刺激 + DOCA	3	168	6.6	40.3	71.6	212.0	3	5 (8 <sup>2</sup> / <sub>n</sub> )

表4 Shay 潰瘍に対する DOCA の影響  
(DOCA 投与を中心とした群)



図 1. Shay + Cortisone (前胃)  
前胃の大きな潰瘍部は壊死に陥り、白血球浸潤が高度にみられる。

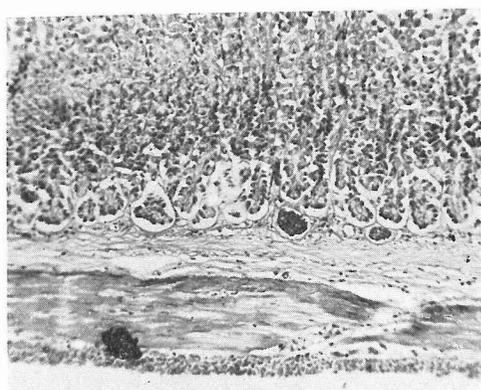


図 4. Shay + DOCA (本胃)  
白血球浸潤と血栓とがみられ、胃周囲炎がみられる。

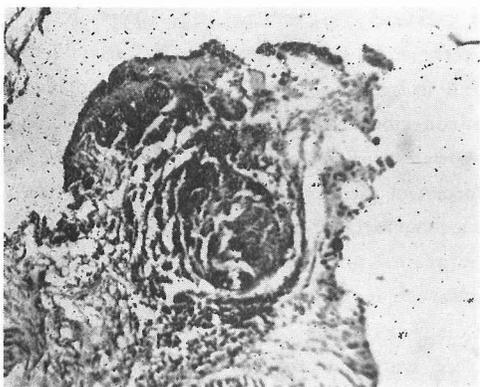


図 2. Shay + ACTH (前胃)  
壊死におちいつた潰瘍部と、血栓、出血、白血球浸潤がみられる。

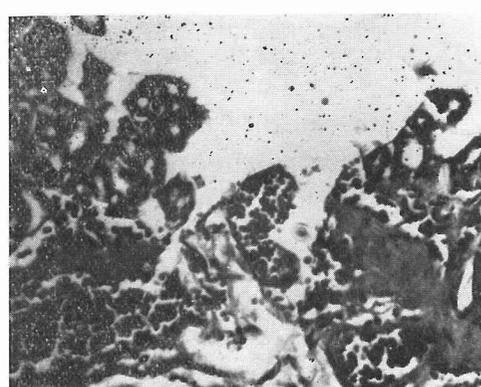


図 5. Shay + Cortisone (本胃)  
潰瘍部の出血と Stase, 壊死がみられる。

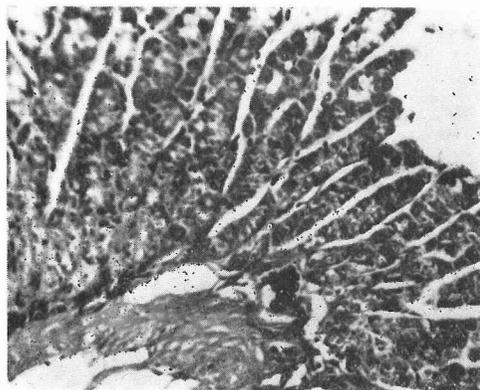


図 3. Shay + ACTH (本胃)  
本胃々腺の分泌亢進像と Stase がみられる。

像も著明にみとめられた。

考 按

Shay ラットに ACTH, Cortisone, DOCA を投与すると胃液分泌は亢進し、潰瘍も頻発する。潰瘍は本胃に多くなり、丁度 Shay ラットに諸種の Stress を加えた時と同様になる。Shay ラットで迷走神経切断を行ったものに ACTH, Cortisone, DOCA など投与しても胃液性状はわづかに高値を示すが、Shay ラットには遠く及ばず、潰瘍発生例もわづかに多くなるが、尙 Shay ラットよりは発生数も少ない。Shay ラットで副腎摘出を行ったものに ACTH を投与しても胃液性状、潰瘍発生共に殆ど変化なく、Cortisone, DOCA の投与を行うと胃液分泌は亢進して Shay ラットに近くなり、潰瘍の発生例も多くなる。

Dragstedt<sup>19)</sup>は胃液分泌亢進を迷走神経の機能亢進

によるものであるとし、Gray<sup>⑥</sup>は胃液分泌亢進の原因としては副腎皮質相を想定しているが、Shay ラットの胃液分泌亢進は、迷走神経と副腎皮質とが協調して行われているものと考えられる。Shay ラットに諸種の Stress を加え更に ACTH, Cortisone, DOCA 投与などを行つても、胃液性状、潰瘍発生には著変がみられず、Shay ラットに諸種の Stress を加えた場合と同様の所見がみられ、Stress の加えられたラットでは ACTH, Cortisone, DOCA は判然とした影響を現わさなかつた。

#### 結 論

ラットの Shay 潰瘍に対する迷走神経切断、副腎摘出及び諸種 Stress の影響については第一編に於て報告した所であるが、更に、これらのラットに脳下垂体及び副腎ホルモンを投与した時の影響につき検討し、次の結論を得た。

1. ACTH, Cortisone, DOCA の投与は Shay ラットの胃液分泌亢進を助長し、潰瘍の発生頻度をます。
2. Shay ラットで副腎摘出を行つたものに ACTH を投与しても無効であるが、Cortisone, DOCA には副腎摘出による胃液分泌低下を多少抑制し、潰瘍発生を促す作用がある。
3. Shay ラットで迷走神経切断を行つたものに ACTH, Cortisone, DOCA を投与すると迷走神経切断による胃液分泌低下を抑制し、潰瘍発生を促す作用がある。
4. Shay ラットに諸種の Stress を加えたものに、ACTH, Cortisone, DOCA を投与してもほとんど影響はみられなかつた。
5. Shay ラットの胃液分泌亢進は、迷走神経と副腎皮質とが協調して関与しているものと考えられる。

#### 参 考 文 献

- ①Beattie, J.: Canad. Med. Assoc. J. 26:278, 1932.
- ②Heslop, T, S.: Brit. J. Surg. 25: 884, 1938.
- ③Tuerkischer, E. et al: J. Endocrinol. 4: 143, 1945.
- ④Madden, R. et al: Gastroenterology. 18: 128, 1951.
- ⑤Smith, G, A.: J. A. M. A. 145: 474, 1951.
- ⑥Gray, S, J. et al: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 78: 338, 1951.
- ⑦Gray, S, J. et al: J. A. M. A. 147: 1529, 1951.
- ⑧Mann, F, C. et al: Ann. Surg. 77: 409, 1923.
- ⑨Sandweiss, D, J.: Gastroenterology. 27: 5, 1954.
- ⑩Laqueur, G, L.: Science. 122: 429, 1950.
- ⑪石原恵三・他: 臨牀外科. 9: 565, 1954.
- ⑫Dragstedt, L, R.: Ann. Surg. 122: 973, 1943.

## Experimental studies on Gastric Ulcer by Shay's Method

### Part 2: Influences of ACTH, Cortisone and DOCA on Experimental Gastric Ulcer

Motoyoshi Tojo

Department of Surgery, Faculty of Medicine,  
Shinshu University  
(Director: Prof. N. Hoshiko)

The influences of the administration of ACTH as well as of adrenocorticosteroid hormones on the experimental gastric ulcer were studied in rats. The ulcer was produced by ligating the pylorus according to Shay's method as described in Part 1. The results obtained were as follows:

ACTH, cortisone as well as DOCA showed a tendency to enhance the ulcer formation, accompanied with an increase in gastric secretion and in gastric acidity. When the animals were adrenalectomized, cortisone and DOCA merely showed a slight enhancing effect on the ulcer formation, while ACTH appeared ineffective in such animals. The enhancing effect of these hormones on the ulcer formation was also observed in vagotomized animals. The effects of these hormones on the experimental gastric ulcer were not so clearly demonstrated in the animals exposed to various stresses.