

大腸菌生菌浮遊液静注によるイヌ急性胃粘膜傷害と
胃粘膜血流量の変化に関する
実験的研究

伊 藤 憲 雄
信州大学医学部第1外科学教室
(指導: 林 四郎教授)

**Experimental Study of the Pathogenesis of Acute Gastric
Mucosal Lesions in Dogs Induced by Intravenous Injection
of E. coli Organisms, with Special Reference to Changes in
Gastric Mucosal Blood Flow**

Norio ITO

*Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Shiro HAYASHI)*

The purpose of this study was to elucidate the pathogenesis of acute gastric mucosal lesions (AGML) in dogs which were put into a bacterial shock state by intravenous injection of live E. coli organisms. Gastric secretion was stimulated by intravenous injection of pentagastrin while acid test-solution or normal saline solution was instilled into the stomach throughout the experiment. Gastric mucosal blood flow at the anterior wall of the antrum and corpus was measured by the hydrogen gas clearance method. AGML was found in dogs which developed marked hypotension and gastric ischemia following the injection of live E. coli at a dose of 10^9 /kg when the gastric mucosa was exposed to acid. Furthermore, these lesions were greater three hours after injection of live E. coli than after two. However, when normal saline solution instead of acid test-solution was instilled into the stomach, or the instillation time of acid test-solution was shortened, the formation of AGML decreased in spite of a decrease in gastric mucosal blood flow. Intravenous injection of a histamine H_2 -receptor antagonist inhibited both the formation of AGML and the decrease in gastric mucosal blood flow.

It is suggested that various factors are concerned in the formation of AGML, which could be reduced if accelerating factors were modified. *Shinshu Med. J.*, 36: 73-82, 1988

(Received for publication August 6, 1987)

Key words: bacterial shock state, acute gastric mucosal lesion, live E. coli organisms, gastric mucosal blood flow, hydrogen gas clearance method

細菌性ショック状態, 急性胃粘膜傷害, 大腸菌生菌, 胃粘膜血流量, 水素ガス・クリアランス法

I はじめに

急性胃粘膜傷害(以下 AGML と略す)の発生機序には種々の要因が複雑に関与しており、特に酸、ペプシンなどの攻撃的因子と、粘膜表層の粘液、粘膜血流量などの防御的因子間のバランスがくずれた場合に AGML が発生することが示唆されているが^{1)~3)}、いまだに不明な点も多い。著者は、AGML が発生し難い⁴⁾が解剖学的構造が比較的ヒトの胃に近いイヌの全胃囊を用い、実験条件として大腸菌生菌浮遊液の静注によって発生する AGML に関して、主として胃粘膜血流量の変動の面より検討した。またヒスタミン H₂-受容体拮抗薬投与による AGML の発生防止効果も併せて検討した。

II 実験対象と方法

体重 10 kg 前後の雑種成犬を使い、24時間絶食させた後、pentobarbital natrium 25 mg/kg で静脈内麻酔し、気管内挿管下、room air を使って機械的人工呼吸器 (Aika R-60) による調節呼吸 (8~10 cm H₂O, 20回/分) を行った。大腿静脈より挿入・留置した catheter を介して生理食塩水と 5%ブドウ糖の等量混合液を 7 ml/kg/時の速度で実験の全経過を通じて輸液して、開腹による脱水に対処した。また反対側の大腿動脈から腸骨動脈内に挿入した polyethylene catheter を電気血圧計 (日本光電 MP-25S) に接続して、持続的に腸骨動脈圧を記録するとともに、thermister 温度計 (日本光電 MGA-III-219) の wire 型感温部を開腹後腹腔内骨盤腔にまで挿入し、経時的な温度変化を求めた。なお本実験にあたって、thermostat による保温装置がついた実験台を使用することによりイヌの保温に努めた。

上腹部正中切開により開腹し、十二指腸下行脚前壁においた小切開孔から Nélaton catheter (French size 12) の先端を上行性に胃内に挿入し、その先端を胃底部に位置させた。迷走神経幹を損傷しないように食道壁から分離した後、食道・胃接合部よりやや口側の腹部食道と幽門輪よりやや肛門側の十二指腸起始部とをそれぞれ壁外から結紮閉鎖して全胃囊を作成した。挿入した Nélaton catheter を介して、37°C に温めた H⁺100 mEq/l の酸性試験液あるいはそれと対比するための生理食塩水のいずれかを 50 ml 注入した上で、30分後に胃囊内の液を極力全量回収する操作を繰り返した。一方胃体部中央部前壁の粘膜下層と、幽門輪よ

り 3 cm 口側の幽門前庭部前壁の粘膜下層に wire type の測定用 element をできるだけ粘膜基部に接しさせるように漿膜面より筋層を貫通させて挿入し、Unique Medical 社製水素ガス・クリアランス式組織血流量計 (UH メーター PHG-201) を使って、胃粘膜血流量を測定した。血流量測定部位は粘膜基部から粘膜下層にあたるが、本研究にあたってはこれを粘膜血流量とした。なお、吸気中の水素ガスは 5~10% になるように混合・調整した。

胃囊内に注入した各種試験液の浸透圧の差による胃の生理状態への影響をできるだけ避けるために、胃囊内に注入する試験液中に NaCl を適量加えて試験液の浸透圧を 290 m Osm/kg · H₂O (20°C) 前後になるよう調整した。

この実験に際して pentagastrin 8 μg/kg/時、あるいはヒスタミン H₂-受容体拮抗薬 cimetidine 15 mg/kg/時の点滴静注など、各条件を組み合わせた 13 実験群を設けた (表 1)。各実験群のいずれにおいても大腸菌生菌静注実験前より静注後 3 時間にわたり 30 分毎に血圧、体温、胃体部および幽門前庭部の粘膜血流量を記録した。大腸菌生菌浮遊液の注入は、大腿静脈に留置した catheter を介して後述するような各種濃度の大腸菌生菌浮遊液 (1ml/kg · 体重) を急速静注することにより行った。

大腸菌生菌静注後 3 時間目の AGML の発生状況をこれまでに発表した基準⁵⁾⁶⁾、すなわちびらんまたは出血斑各 1 個を 1 点、最大径 3 mm 未満の急性潰瘍を 3 点、最大径 3 mm 以上の急性潰瘍を 5 点と表現しこれらの点数に相当する病変の個数を乗じて、その総和を潰瘍点数とした。

大腸菌生菌浮遊液の作成法としては、実験直前に信州大学医学部細菌学教室より提供された大腸菌 O-111 · K58 株生菌の生理食塩水浮遊液 (10⁸個/ml) を希釈して 10⁸個/ml および 10⁷個/ml 浮遊液を作り、その都度分光光度計による比濁度により、それぞれの生菌濃度を検討した。生菌浮遊液 10⁸個/ml 中の大腸菌生菌数を寒天培地を使って希釈培養法により実数を求めた結果、(10.0 ± 2.4) × 10⁸個/ml (n=6) という値が得られたので、以下この比濁度により求めた生菌浮遊液 10⁸, 10⁸, 10⁷個/ml を実験に用いた。この生菌浮遊液を実験動物の体重に応じて (1ml/kg · 体重) 静脈内に留置した catheter を介して急速静注した。

なお各測定値のいずれについても平均値 ± 標準偏差を求め、Student t 検定により各測定値間の有意差の

表1 設定した各実験群と大腸菌生菌浮遊液静注によるイヌ全胃囊粘膜の傷害（潰瘍点数）

実験群	1 n=6	2 n=5	3 n=5	4 n=6	5 n=7	6 n=8	7 n=7	8 n=6	9 n=6	10 n=6	11 n=14	12 n=5	13 n=4
静注した生菌数 (個/kg)	0			10 ⁷	10 ⁸	10 ⁹ (10.0±2.4)×10 ⁸							
全実験時間	3時間		4時間					3時間		4時間			
生菌静注後の 実験時間			3時間					2時間		3時間			
全胃囊内に注入した 酸性試験液 (H ⁺ 100mEq/l)	- (単開 腹)	+	+	生菌静注1時間前から開始							生菌静注と 同時に開始	- (生食 水)	
Pentagastrin 8 μg/kg/時 静注	-			+			-	+	-	+	-		+
Cimetidine 15mg/kg/時 静注				-				+				-	
潰瘍点数	0 n=6	6.3±1.3 n=5	8.2±1.1 n=5	6.1±2.8 n=6	14.1±3.2 n=7	25.9±7.8 n=8	23.3±3.1 n=7	6.5±3.4 n=4	6.3±4.0 n=3	10.5±3.0 n=6	6.2±3.3 n=6	10.4±1.8 n=5	2.0±0.8 n=4
第6群に対する潰瘍 点数の有意差検定	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01		なし	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01

有無を求めた。

III 実験成績

A 基礎実験

1 開腹後3時間に認められるイヌ胃粘膜血流量，血圧，体温の変化

Pentobarbital natrium 静脈内麻酔下で開腹直後のイヌ胃粘膜血流量は，胃体部では 51.8±7.2 ml/min/100 g tissue (n=6)，幽門前庭部では 54.2±10.4 ml/min/100 g tissue (n=6) であり，両者間に有意の差が認められなかった。その後3時間にわたり30分ごとに測定した胃粘膜血流量は図1のように，胃体部，幽門前庭部ともにはほぼ一定値を示していた。また血圧は平均 154±4 mmHg，体温は平均 37.2±0.1°C でこれまた3時間にわたり安定していた。これから示す各実験群においても，体温は保温台を使ったことも関連して全実験時間を通じて 1°C 以内の変化であった。

2 静注された大腸菌生菌数の違いと胃粘膜血流量，血圧の変化ならびに AGML の発生状況

開腹後，作成した全胃囊内に，37°C H⁺100 mEq/l の酸性試験液を注入すると同時に，pentagastrin 8 μg/kg/時を点滴静注しながら30分毎に胃囊内の液を注入・留置・回収する操作を繰り返す各実験モデルにおいて，酸性液の胃囊内注入開始ならびに pentagas-

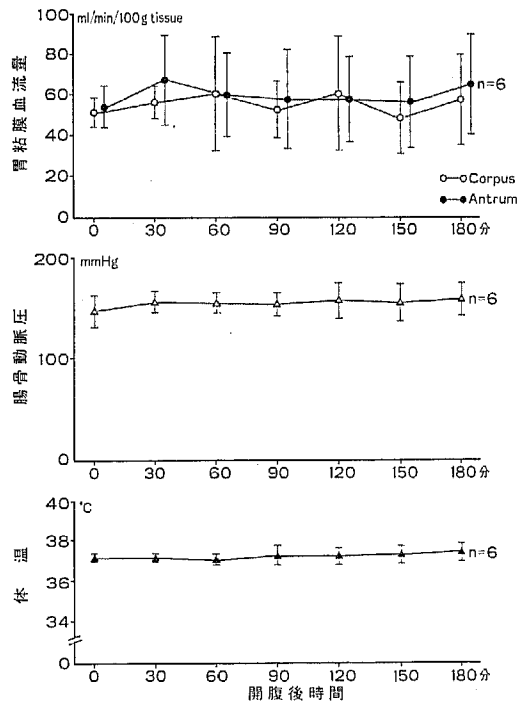


図1 イヌ胃粘膜血流量，血圧，体温に対する単開腹の影響

trin 点滴静注開始後60分の時点で、大腸菌生菌 10^7 /kg 浮遊液を静注した第4群 (n=6) における腸骨動脈圧は、図2のように大腸菌静注後3時間にわたり変化せず、胃粘膜血流量も図3のように大腸菌静注前に比べて胃体部および幽門前庭部ともに有意な低下を示さず、表1のように大腸菌静注3時間後の潰瘍点数は 6.1 ± 2.8 点であった。

同様の実験モデルにおいて大腸菌生菌 10^8 個/kg 浮遊液を静注した第5群 (n=7) では腸骨動脈圧は大腸菌静注後より低下し始め、1時間後には投与前の血圧の65%にまで低下した(図2)。一方胃粘膜血流量は、血圧低下が始まるとともに胃体部および幽門前庭部において有意な減少を示し(図3)、3時間目の潰瘍点数は 14.1 ± 3.2 点で(表1)、大腸菌生菌 10^7 個/kg 静注の第4群に比べて胃粘膜病変発生は増強した。

次に大腸菌 10^9 個/kg を静注した第6群 (n=8) では静注直後から腸骨動脈圧は低下し(図2)、90分後には静注前の38%にまで低下した。胃体部および幽門

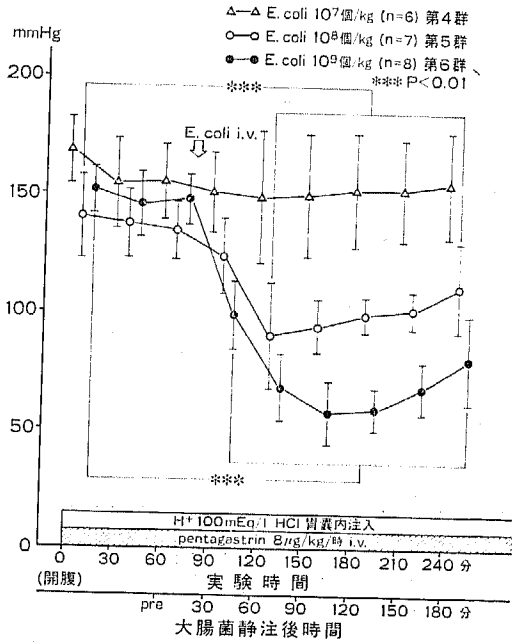


図2 大腸菌生菌浮遊液静注によるイヌ腸骨動脈圧の変化

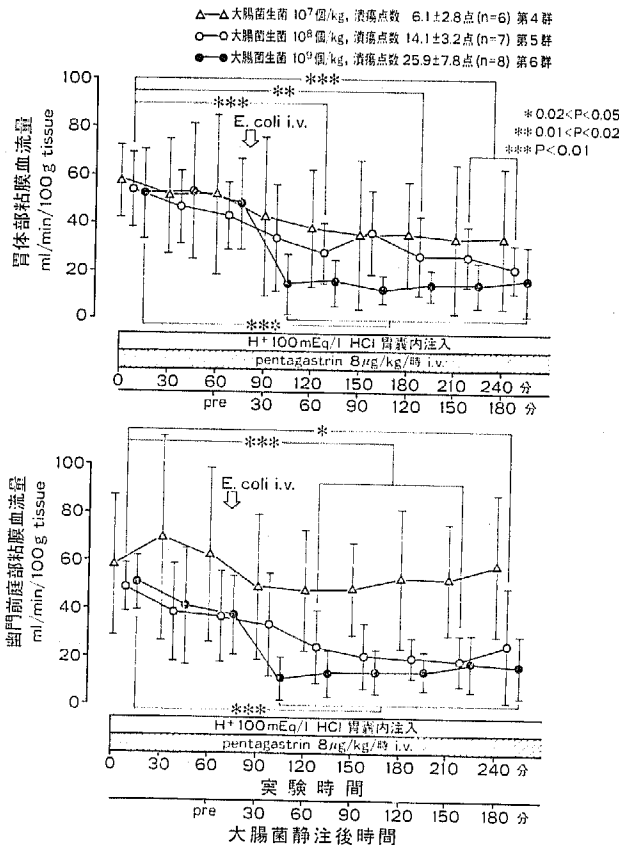


図3 大腸菌生菌 10^7 , 10^8 , 10^9 個/kg 浮遊液静注によるイヌ胃粘膜血流量の変化

大腸菌生菌静注と急性胃粘膜傷害の発生

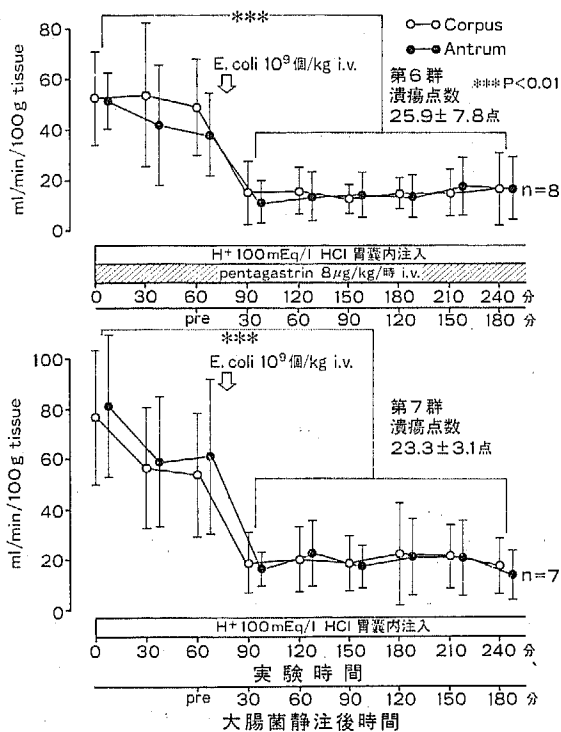


図4 大腸菌生菌浮遊液静注による胃粘膜血流量の変化と pentagastrin 投与の影響

—生菌静注前より H⁺100mEq/l 酸性液胃液内注入—

Pentagastrin 投与の有無にかかわらず、大腸菌静注により胃粘膜血流量の減少は著しく AGML の発生が著しい。

前庭部粘膜血流量は大腸菌投与後より急激かつ顕著な減少を示し (図3), 3時間後の潰瘍点数は表1のように25.9±7.8点と増加し, 大腸菌 10⁷個/kg の第4群, 10⁸個/kg の第5群に比べて胃粘膜病変の発生は著しく増加した。

以上のように, 大腸菌生菌 10⁹個/kg 浮遊液を静注した場合に, 腸胃動脈圧の低下, 胃粘膜血流量の減少とともに胃粘膜病変の発生も顕著であり, この実験群すなわち, 胃液内に H⁺100 mEq/l の酸性液を注入・留置・回収を繰り返すとともに pentagastrin 8 µg/kg/時点滴静注を行い, 大腸菌生菌 10⁹個/kg 浮遊液を静注する第6群を基本実験群とした。

B AGML 発生におよぼす諸因子の検討

1 AGML 発生に関する pentagastrin 投与の有無による影響

この実験モデルにおいて, pentagastrin の持続投与の影響を検討すると pentagastrin を投与した第6群 (n=8) (図4上段) と投与しなかった第7群 (n=7) (図4下段) とのいずれにおいても大腸菌生菌 10⁹個/kg 静注により胃体部でも幽門前庭部でも胃粘膜血流量は同様に顕著な減少を示した。また, 大腸菌静注3時間後の胃粘膜病変の発生はいずれの場合でも顕著

であり, 潰瘍点数は第6群 (pentagastrin 使用群) 25.9±7.8点, 第7群 (pentagastrin 非使用群) 23.3±3.1点であった (表1)。すなわち, この実験モデルのように胃液内に酸性液を注入して高酸状態にさらされていた実験モデルにおいては大腸菌生菌浮遊液静注後の胃粘膜血流量の変化や胃粘膜病変の発生には, pentagastrin 点滴静注の有無は影響しなかった。

2 胃液内に注入する酸性液の影響

a 大腸菌生菌浮遊液を投与しない場合, AGML 発生に関する酸性試験液の影響

今回の実験モデルにおいて, 大腸菌生菌浮遊液を投与せず, pentagastrin 8 µg/kg/時を点滴静注しながら, H⁺100 mEq/l の酸性液 50 ml を30分ごとに胃液内に注入・留置・回収を繰り返した際の胃粘膜血流量と胃粘膜病変の変化を検討した。その成績は図5に示すごとく, 胃体部および幽門前底部における粘膜血流量は, 上段の第2群 (n=5) の180分間, および下段の第3群 (n=5) の240分間を通じて有意な変化を示さなかった。しかし大腸菌の投与をしなくとも軽度ながら粘膜病変が認められ, 潰瘍点数は第2群で6.3±1.3点, 第3群で8.2±1.1点であった。単開腹群 (第1群) では, 180分後の胃粘膜病変がまったく発生

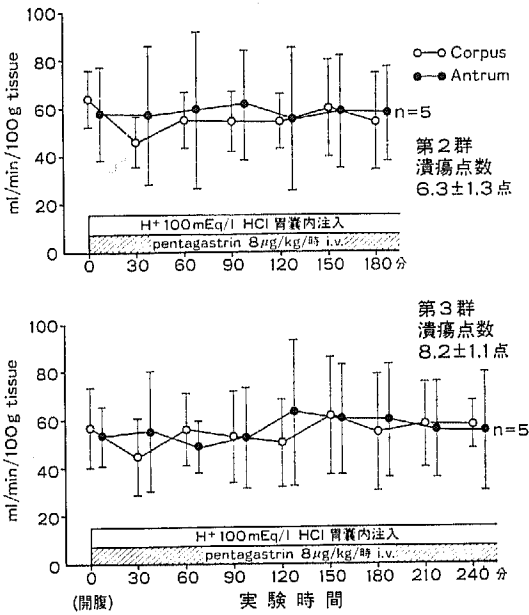


図5 Pentagastrin および酸性試験液のみによる胃粘膜血流量の変化と AGML の発生状況 (潰瘍点数)

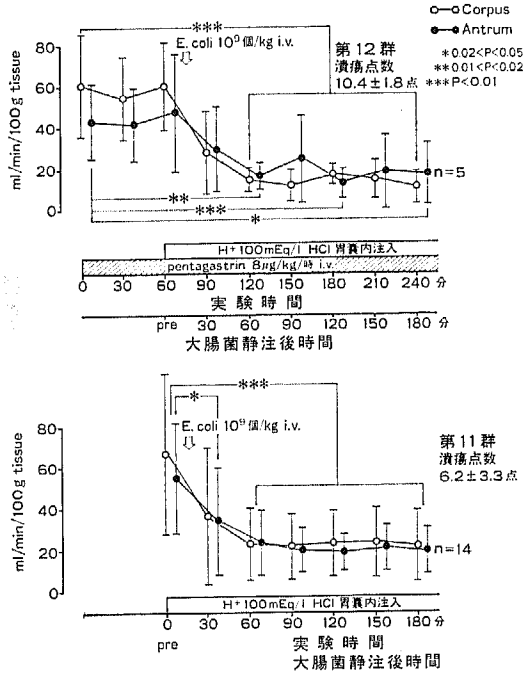


図7 胃嚢内酸性試験液注入開始を遅らせた場合、大腸菌生菌浮遊液静注による胃粘膜血流量の変化

大腸菌静注と同時に酸性試験液の胃嚢内注入を開始し胃粘膜の酸性液への曝露時間を短縮すると、胃粘膜血流量は有意に減少するが、AGML の発生は少なくなる。(上段)
下段の pentagastrin 非使用群においても同様である。

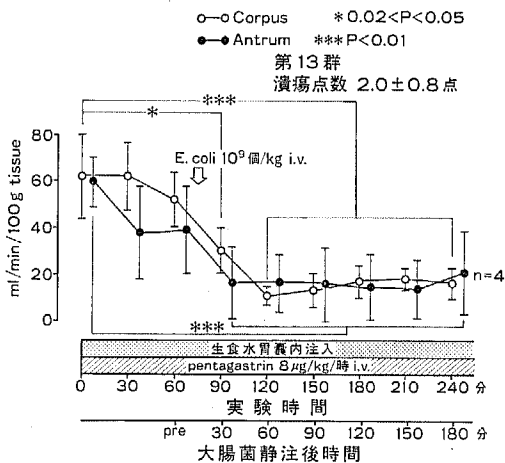


図6 胃嚢内生理食塩水注入・留置下、大腸菌生菌浮遊液静注による胃粘膜血流量の変化
胃嚢内に酸性試験液のかわりに生理食塩水を注入した群では、大腸菌静注により胃粘膜血流量は減少するが、AGML の発生が著しく少ない。

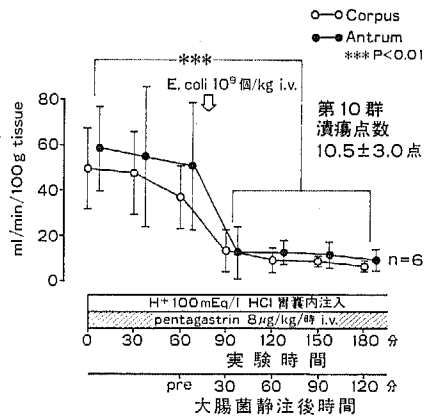


図8 大腸菌生菌浮遊液静注後の AGML 発生と時間的關係

大腸菌静注後胃粘膜血流量は著しく減少するが、静注後120分の時点では、180分後(基本実験群)に比べて AGML の発生が少ない。

大腸菌生菌静注と急性胃粘膜傷害の発生

していないのに比べて、大腸菌生菌を静注しなくても pentagastrin 持続静注および酸性液胃管内注入といった強い酸性環境でも、軽度ながら胃粘膜病変が発生し得る。

b 酸性液のかわりに生理食塩水を胃管内に注入した場合の胃粘膜傷害発生

胃管内に酸性液を注入するかわりに生理食塩水を注入した第13群 (n=4) では、大腸菌 10^9 個/kg 静注とともに血圧は基本実験群 (第6群) と同様に低下し、図6のように胃粘膜血流量の減少も胃体部、幽門前庭部のいずれにおいても著しいが、潰瘍点数は 2.0 ± 0.8 点と少なく、AGML の発生には酸性液の注入が関与している。

c 胃管内の酸性液曝露時間を短縮した場合の胃粘膜傷害発生

図7の上段のように大腸菌生菌 10^9 個/kg 浮遊液静注と同時に酸性液注入を開始し、胃粘膜が酸性液に曝露される時間を短縮した第12群 (n=5) では、大腸菌生菌静注後の胃粘膜血流減少は基本実験群 (第6群) と同じ程度でありながら、潰瘍点数は 10.4 ± 1.8 点と少ない。また同様な傾向は、第7群 (図4下段) と比較してわかるように、図7の下段のように pentagastrin を静注しない第11群 (n=14) でも認められ、潰瘍点数は 6.2 ± 3.3 点 (n=6) であった。すなわち酸性液注入時間が短かいと、大腸菌静注による胃粘膜血流量の減少は著しくても AGML の発生が少ない。

3 大腸菌生菌静注後の胃粘膜病変観察

基本実験群 (第6群) において、大腸菌静注後120分の時点における胃粘膜病変の発生状況を求めてみると (第10群)、図8のように大腸菌 10^9 個/kg 静注により基本実験群 (第6群) と同様に胃粘膜血流量は胃体部、幽門前庭部ともに顕著に減少するが、大腸菌生菌静注後2時間目の潰瘍点数は 10.5 ± 3.0 点 (第10群, n=6) であり、基本実験群 (第6群, n=8) の 25.9 ± 7.9 点に比べて明らかに少なく、この実験モデルにおいては、大腸菌投与後120分から180分までの60分間で AGML の発生がより顕著になることが認められた。

4 ヒスタミン H_2 -受容体拮抗薬 (cimetidine) による AGML 発生制御効果

Cimetidine 15 mg/kg/時を大腸菌生菌静注前より点滴静注により投与すると、図9のように pentagastrin 静注の有無にかかわらず、大腸菌生菌 10^9 個/kg 浮遊液静注後も胃粘膜血流量の減少は抑制され、潰瘍点数は第8群 (pentagastrin 投与群) で 6.5 ± 3.4 点

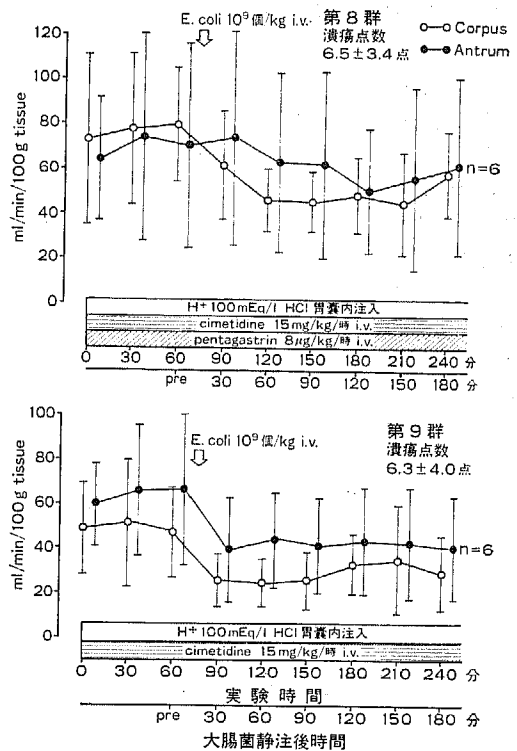


図9 大腸菌生菌静注後の胃粘膜血流量の変化とヒスタミン H_2 -受容体拮抗薬の影響

上段: pentagastrin 併用群

下段: pentagastrin 非併用群

Cimetidine 投与により、pentagastrin 併用の有無にかかわらず大腸菌静注後の胃粘膜血流量の減少も AGML の発生も抑制される。

(n=4)、第9群 (pentagastrin 非投与群) で 6.3 ± 4.0 点 (n=3) といずれの群でも明らかに AGML の発生が減少しており、胃管内に酸性試験液が注入されていても cimetidine 静注により粘膜炎の発生が抑制されることが認められた。

なお、大腸菌生菌 10^9 個/kg 浮遊液静注後この cimetidine 処置群においても基本実験群と同様に腸骨動脈圧は顕著に低下している。

IV 考 察

AGML 発生機序に関する要因を解明する一助として実施された本研究について、その実験プロトコールの作成、成績の解釈などについて2, 3の点を考察したい。

A 実験条件設定にあたり、大腸菌生菌 10^9 個/kg 浮

遊液を使用した理由

各種ストレスにより発生する AGML の成因に関して、大手術後あるいは高度黄疸時などの際に合併する重症感染症やショック状態を重視する報告がとくに最近多い⁷⁾。

そこで著者は、AGML が発生しやすく動物実験上比較的頻繁に使われている水浸拘束⁸⁾などよりも、より臨床的に関係が深い細菌性ショックを実験条件の1つとして、教室の研究員とともに検討して来たイスに対する大腸菌生菌浮遊液静注⁹⁾¹⁰⁾により発生する AGML について検討を加えた。この際もともと少ないイスの胃酸分泌を刺激する目的で pentagastrin を点滴静注し、さらに胃嚢内に H⁺100mEq/l の酸性液を注入し、胃嚢内を常に強い酸性環境下においた。この実験モデルにおいて、大腸菌生菌 10⁸個/kg 浮遊液の静注により、腸骨動脈圧の低下が顕著でしかも持続し、胃粘膜血流量も減少が著しくラットなどよりも AGML が発生しにくいといわれるイスにおいても高度な AGML を発生させることができた。

B 胃粘膜血流量減少の意義

本研究において AGML の発生を助長する因子として腸骨動脈圧などの全身性血圧の低下、さらに胃粘膜血流量の減少があげられるが、cimetidine 処置により大腸菌生菌静注後の胃粘膜血流量は有意な減少を示さず、AGML の発生が抑制された。このように AGML 発生要因として胃粘膜血流量の減少が重要なことは言うまでもない。しかし胃嚢内に注入する酸性試験液注入開始を遅らせて胃粘膜の酸性液への曝露時間を短縮した場合や、胃嚢内に注入する酸性液のかわりに生理食塩水を用いた場合には、AGML の発生が抑制されているが基本実験群と同様な粘膜血流量の減少が認められた。これらを総合すると、粘膜血流量の減少は AGML の発生に関与する重要な因子の1つではあるが、他の因子の存在も必要であると考えべきである。

C 胃内腔の酸の役割について

前項で述べたように AGML の発生要因として複数の因子が相乗、相加的に作用していることが考えられるが、酸の存在もその要因の1つといえる。ストレス状態で AGML が発生する場合必ずしも酸分泌が絶対的に亢進しているとは限らないが¹¹⁾、高度黄疸に際して相対的に酸分泌が増している面もあり¹²⁾、胃粘膜に対する攻撃的因子として酸の存在を当然重視しなければならない。

本実験において、いろいろな条件の実験群を設定したが、基本実験群(第6群)においては、大腸菌生菌静注により顕著な血圧低下をきたすとともに、胃粘膜血流量の減少が著しく、高度な AGML の発生が認められたが、この基本実験群においては胃嚢内を強い酸性環境においたことが特徴的である。この胃嚢内の酸性環境を強くするために注入した酸性液のかわりに生理食塩水を注入した場合には、胃粘膜血流量の減少は著しくても、AGML の発生は明らかに少なく、AGML の発生には単に胃粘膜血流量の減少ばかりでなく酸の存在が重要であることは明らかで、教室の水野⁵⁾が強調した酸の役割もこの実験でも再確認されている。

また基本実験群においては、大腸菌静注前よりあらかじめ酸性試験液が胃嚢内に注入されているが、酸性試験液注入開始を大腸菌静注時からとし酸性液に胃粘膜を曝露する時間を短縮した第12群では、大腸菌静注後胃粘膜血流量は同様に低下するが、大腸菌静注3時間後の胃粘膜傷害の発生は軽度となった。

Pentagastrin 非使用群(第11群)でも同様な結果であり、ショック以前から胃内に存在する酸の役割あるいは酸にさらされている時間的長さも AGML 発生に重要といえる。

また基本実験群第6群と第10群との間では、大腸菌生菌静注後の観察時間が前者で3時間、後者で2時間である点が違うだけであるが、潰瘍点数には明らかな差があり前者でより高かった。同様な成績を水野⁵⁾も内視鏡下に認めており、酸性試験液に曝露されている時間が長いほど、AGML がより顕著となる。

また大腸菌を投与しないで、pentagastrin の持続静注と胃嚢内酸性試験液注入・留置・回収を行った場合、酸性液注入開始後3時間、4時間の時点において、単開腹群では認められないような AGML の発生をみた。非ショック状態においてもきわめて強い酸性環境の存在だけでも胃粘膜病変が軽度出現することには留意したい。

血圧低下や胃粘膜血流量の減少がほとんど認められなかった大腸菌生菌 10⁷個/kg 浮遊液静注実験において、教室の水野⁵⁾、taurocholic acid の生理食塩水溶液を胃嚢内に注入した群では、粘膜病変がほとんど出現しなかったのに比べて、taurocholic acid の酸性溶液を注入した群では潰瘍点数がはるかに高く、胃内の酸の存在が AGML 発生上きわめて重要なことを報告している。Guth と Hall¹³⁾も、ストレス潰瘍の

成因として、胃酸の存在を重視しておりストレス下における粘膜循環障害が酸に対する胃粘膜の消化性を高めると強調している。これらのことより、AGMLの発生要因として胃粘膜虚血とともに胃内腔の酸の役割はきわめて重要であるといえる。

D ヒスタミン H₂-受容体拮抗薬による AGML の発生と胃粘膜血流量に対する影響

ヒスタミン H₂-受容体拮抗薬の 1 つ、cimetidine の慢性十二指腸潰瘍に対する有効性は数多く報告されており、その作用として酸分泌の抑制¹⁴⁾¹⁵⁾があげられているが、急性潰瘍、ストレス潰瘍の治療ばかりでなく、発生の防止に関する報告も少なくない¹⁶⁾¹⁷⁾。本実験においても、cimetidine の持続静注により大腸菌生菌 10⁸個/kg 浮遊液静注後の胃粘膜血流量の減少が抑制されるとともに AGML の発生も抑制されることを明らかにした。Pentagastrin 持続静注や胃囊内に H⁺100mEq/l の酸性試験液が注入・留置されている状況は、临床上、ほとんどあり得ないほど強い酸性環境に胃粘膜がさらされているのであるが、それにもかかわらず、粘膜病変の発生が抑制されている。この事実から cimetidine による AGML 発生抑制の原因を胃酸分泌抑制効果だけに求めるわけにはいかず、本実験で認められたように大腸菌生菌静注による血圧低下に際しての胃粘膜血流量の減少を cimetidine が抑制している可能性をも考慮すべきであろう¹⁸⁾²⁰⁾。この点に関し Levine ら²¹⁾は mini pig を用いた脱血ショックの実験に際して cimetidine の投与により胃粘膜血流量の減少が防止されたことを記載しており、また北島ら²²⁾もラットを用いた熱傷ショックの際に cimetidine の前投与により、胃粘膜血流量は維持されたことを述べており、ショック状態で cimetidine により胃粘膜血流量の減少が抑制されると考えてよいであろう。その作用機序に関しては、いまだ不明であるが、今後解明されるべき問題と考える。

V 結 論

AGML の発生助長因子を検討する目的で、イスに大腸菌生菌浮遊液を静注し、血圧低下を惹起させ、その際に発生する AGML について、胃囊内に注入する酸性試験液の有無、胃粘膜への酸性試験液による曝露時間、胃粘膜血流量の変動の影響やヒスタミン H₂-受容体拮抗薬の効果などを検討した。また、その際の胃粘膜血流量の推移を検討し、胃粘膜血流量変化の意義を求めて、次のような結論を得た。

1 単開腹群では 3 時間の観察時間中、腸骨動脈圧も胃粘膜血流量も体温も変化しない。

2 Pentagastrin の持続静注、全胃囊内への酸性試験液の注入を基本とした本実験においては、大腸菌生菌 10⁷個/kg 浮遊液静注群では腸骨動脈圧の低下はなく、胃粘膜血流量は有意の減少を示さず、大腸菌静注 3 時間後の AGML の発生は、大腸菌生菌浮遊液を投与しない実験群と同様に少なかった。大腸菌生菌 10⁸個/kg または 10⁹個/kg (基本実験群) 浮遊液静注群では、大腸菌静注前に比べて静注後 3 時間にわたり血圧低下も顕著で胃粘膜血流量も有意に減少し、3 時間後には顕著な AGML が認められた。

3 全胃囊内に生理食塩水を注入・留置した場合、大腸菌生菌浮遊液を静注した後の AGML の発生はきわめて少ない。

4 胃粘膜血流量が低下している状態で、胃粘膜が酸性試験液に曝露されている時間が長いほど AGML の発生が顕著である。

5 ヒスタミン H₂-受容体拮抗薬 (cimetidine) 投与群では、pentagastrin 併用の有無にかかわらず、大腸菌生菌浮遊液静注後の胃粘膜血流量の減少も AGML の発生も抑制された。

すなわち全胃囊内を強い酸性環境においた場合、10⁹個/kg の大腸菌生菌浮遊液を静注すると、腸骨動脈の低下、胃粘膜血流量の減少とともに AGML が高率に発生するが、その発生には複数の因子が関与しており、そのうち 1, 2 の条件を修飾しただけでも AGML の発生が抑制され得ることを示した。この実験成績をそのまま臨床面に適用することには慎重でありたいが、治療上、参考にすべき点が多い。

本研究の進行について常に御指導いただき、御校閲をいただいた林四郎前教授に感謝するとともに、大腸菌生菌浮遊液を提供していただき、また種々御教示下さった本学細菌学教室寺脇良郎教授、松本頼樹講師に深謝する。

本論文の要旨は、第 85 回日本外科学会総会 (1985 年 4 月 仙台)、第 22 回日本脈管学会総会 (1981 年 10 月 東京)、第 20 回日本消化器外科学会総会 (1982 年 7 月 東京)、第 12 回迷切研究会 (1983 年 3 月 徳島)、第 16 回、第 17 回胃分泌研究会 (1984 年 3 月 東京、1985 年 5 月 札幌) において発表した。

文 献

- 1) Hollander, F.: The two-component mucous barrier. *Arch Intern Med*, 93 : 107-120, 1954
- 2) Shay, H. and Sun, D. C. H.: Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In: Bochus, H. L. (ed.), *Gastroenterology*, 2nd ed., vol. 1, pp. 420-465, Saunders, Philadelphia, 1966
- 3) 林 四郎: 粘膜防禦因子としての胃粘液の意義. 第2回防御因子研究会誌, pp. 1-13, 1979
- 4) 水島和雄, 並木正義, 岡村毅与志, 原田一正, 林 英樹, 中川健一: ストレス潰瘍の実験的研究. 並木正義(編), *ストレス潰瘍*, pp. 35-49, 新興医学出版社, 東京, 1978
- 5) 水野 正: 大腸菌生菌浮遊液静注に伴う急性胃粘膜傷害とその発生助長因子. *信州医誌*, 34 : 605-624, 1986
- 6) Hayashi, S., Mizuno, T., Karibe, N., Koike, H. and Ichikawa, H.: Gastric secretory and vascular factors in experimental stress ulceration. In: Umehara, S. and Ito, H. (ed.), *Advances in experimental ulcer*, pp. 176-186, International Conference on Experimental Ulcer, Tokyo, 1982
- 7) 関川敬義: 外科的感染症に併発する急性胃粘膜病変の臨床並びに実験的研究. *日外会誌*, 82 : 1327-1338, 1981
- 8) Takagi, K. and Okabe, S.: The effect of drugs on the production and recovery process of the stress ulcer. *Jpn J Pharmacol*, 18 : 9-18, 1968
- 9) 菱川浩志, 細江志郎, 林 四郎: 大腸菌生菌静注に伴う循環, 代謝面の変化. *術後代謝研究会誌*, 12 : 77-81, 1978
- 10) 菱川浩志, 細江志郎, 伏見 一, 林 四郎: 大腸菌浮遊液静注による血行動態, 代謝面の変化. *術後代謝研究会誌*, 11 : 340-344, 1977
- 11) O'Neill, J. A.: The influence of thermal burns on gastric acid secretion. *Surgery*, 67 : 267-271, 1970
- 12) Karibe, N., Ichikawa, H., Mizuno, T., Koike, H., Ogiwara, M. and Hayashi, S.: Roll of shock as to the development of acute gastroduodenal ulceration in case with obstructive jaundice. 7th World Congress, *Collegium Internationale Chirurgiae Digestivae*, 東京, 1982
- 13) Guth, P. H. and Hall, P.: Microcirculatory and mast cell changes in restraint induced gastric ulcer. *Gastroenterology*, 50 : 562-570, 1966
- 14) Henn, R. M., Isenberg, J. I., Maxwell, V. and Sturdevant, A. V.: Inhibition of gastric acid secretion by cimetidine in patients with duodenal ulcer. *N Engl J Med*, 293 : 371-375, 1975
- 15) Pounder, R. E., Williams, J. G., Milton-thompson, G. J. and Misiewicz, J. J.: 24-hour control of intragastric acidity by cimetidine in duodenal ulcer patient. *Lancet*, 2 : 1069-1075, 1975
- 16) Safaie-Shirazi, S., Foster, L. D. and Hardy, B. M.: The effects of metiamide, and H₂-receptor antagonist, in the prevention of experimental stress ulcers. *Gastroenterology*, 71 : 421-425, 1976
- 17) Strauss, R. J., Stein, J. A. and Hardy, B. M.: Prevention of stress ulcerations using an H₂-receptor antagonist. *Am J Surg*, 135 : 120-126, 1978
- 18) 伊藤憲雄, 林 四郎, 水野 正, 市川英幸, 沼田 稔: 大腸菌生菌浮遊液静注による急性胃粘膜病変発生と胃粘膜血流量の変化. *胃分泌研究会誌*, 16 : 65-68 : 1984
- 19) 伊藤憲雄, 林 四郎, 水野 正, 市川英幸, 沼田 稔: 大腸菌生菌浮遊液静注による急性胃粘膜病変発生一胃粘膜血流量の変化と酸の関与一. *胃分泌研究会誌*, 17 : 17-20, 1985
- 20) 伊藤憲雄, 林 四郎, 水野 正, 沼田 稔: 急性胃粘膜傷害の発生機序一とくに胃粘膜血流量と胃液酸性度の影響について一. 第85回日本外科学会総会, 抄録: 471, 1985
- 21) Levine, B. A., Schwesinger, W. H., Sirinek, K. R., Jones, D. and Pruitt, B. A.: Cimetidine prevents reduction in gastric mucosal blood flow during shock. *Surgery*, 84 : 113-119, 1978
- 22) 北島政樹, 上田光久, 相馬 智: 胃十二指腸潰瘍の病態生理からみた粘膜血流量と防御因子. *胃と腸*, 17 : 749-756, 1982

(62. 8. 6 受稿)