消化性潰瘍に関する研究

第 8 報：実験的消化性潰瘍の発生に及ぼす膵脂質の影響について

志田　寛　池田　忍
土屋　隆　関　龍幸
信州大学医学部丸田外科教室

Studies on Experimental Peptic Ulcer

VIII. Influence of Pancreatic Lipid on Pathogenesis of Experimental Peptic Ulcer

Hiroshi SHIDA, Shinobu IKEDA, Takashi TSUCHIYA and Tatsuyuki SEKI
Prof. MARUTA's Surgical Clinic, Chinshu 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らかにした[1)2)]。更に Mann-Williamson 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が発生したことより，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に存在することが判明した[3)]。ついで膵酵素群中，トリプシン，アミラーゼ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，糖質の消化吸収障害とは直接的な関係のないことを報告した[4)5)]。ついで膵酵素群中リパーゼ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[6)]。ついで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，その作用が最も強く発揮されることを証明した[7)]。今回は膵抽出液中の脂質について追求し，これとリパーゼとの関係について検討した。

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，更に胃・十二指腸吻合を行った。遊離十二指腸は幽門輪を含まず，全十二指腸の⅔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7群に分け，第Ⅰ群には 90°C 30分加熱処理した非活性化膵抽出液 10cc/kg と 1% リパーゼ液10cc/kg，第Ⅱ群には除蛋白を目的として，非活性化膵抽出液を再度煮沸し東洋濾紙 No. 3 で濾過した濾液 10cc/kg と 1% リパーゼ液を 10cc/kg，この

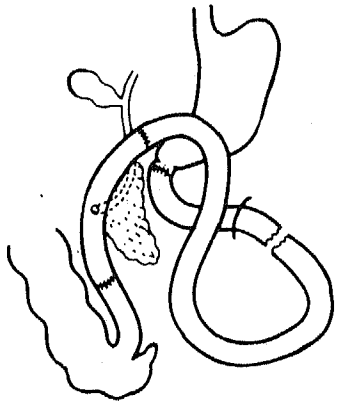

図 1. Keefer 法による潰瘍発生手術

表 1　実　験　群

Ⅰ群	非活性化膵抽出液 ＋ 1% リパーゼ液
Ⅱ群	非活性化膵抽出濾過液 ＋ 1% リパーゼ液
Ⅲ群	非活性化膵抽出液濾過残渣＋ 1% リパーゼ液
Ⅳ群	膵抽出脂質 ＋ リパーゼ
Ⅴ群	膵脂質抽出残渣 ＋ リパーゼ
Ⅵ群	膵抽出脂質 ＋ 膵脂質抽出残渣 ＋ リパーゼ
Ⅶ群	中性脂肪 ＋ リパーゼ

濾液は煮沸法（－），ズルホサリチル酸法（＋），ビューレット反応（＋），総蛋白19mg/dl である。第Ⅲ群には非活性化膵抽出液濾過残渣を濾液と等量の水に浮遊させた液を10cc/kg と1％リパーゼ液10cc/kg をpH 8に調整，第Ⅳ群にはクロロホルム：メチルアルコール＝1：1にて膵より抽出した脂質を膵重量の約5倍の水（加エチルアルコール約4％）にて乳濁液となし，これを10cc/kg とリパーゼ0.1g/kg，第Ⅴ群には膵脂質抽出残渣0.2g/kg とリパーゼ0.1g/kg，第Ⅵ群には膵抽出脂質乳濁液10cc/kg と脂質抽出残渣0.2g/kg とリパーゼ0.1g/kg，第Ⅶ群には中性脂肪を主体とした豚の皮下脂肪0.2g/kg とリパーゼ0.1g/kg をそれぞれ1日量として，術後4乃至日5日より連日経口投与し，潰瘍発生の有無，胃液の変化並びに肝・膵の組織学的変化を観察した。

実験成績

第Ⅰ群：第1例は術後38日で衰弱死し，潰瘍は認めなかった。第2例は術後51日で撲殺し，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13日目事故死をしたが，潰瘍は認めなかった。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の深い穿孔寸前の潰瘍を認めた。第3例は術後30日で衰弱死し，潰瘍を認めなかった。第4例は術後44日で衰弱死し，潰瘍は認めなかった。第5例は術後50日で撲殺し，胃十二指腸吻合部近傍に示指頭大の深い潰瘍を認めた。この潰瘍は肝及び大網で被われた被覆性の穿孔であった（図2）。第6例は術後53日で撲殺し，胃十二指腸吻合部近傍に小豆大の浅い潰瘍と胃角部に小指頭大と米粒大の新鮮な潰瘍を認めた（表2）。

第Ⅲ群：第1例は術後29日で衰弱死し，胃十二指腸吻合部近傍に小豆大の浅い潰瘍を認めた。第2例は術後48日で撲殺し，胃十二指腸吻合部近傍に示指頭大の潰瘍2個を認めた（図3）。第3例は術後50日で撲殺し，胃十二指腸吻合部近傍に大豆大の浅い潰瘍を認めた。第4例は術後57日で撲殺し，胃十二指腸吻合部近傍に小指頭大の深い潰瘍を認めた（表2）。

第Ⅳ群：第1例は術後16日目誤って気管内に薬剤を注入し窒息死させた。潰瘍は認めなかったが，胃十二指腸吻合部近傍にエロジオンを1個認めた（図4）。第2例は術後34日で撲殺し，胃十二指腸吻合部近傍に浅い小豆大の潰瘍を認めた。第3例は術後38日で撲殺し，潰瘍は認めなかった（表2）。

第Ⅴ群：第1例は術後30日目腹膜炎で死亡し，胃十二指腸吻合部近傍に拇指頭大と示指頭大の浅い2個の潰瘍を認めた。第2例は術後53日で撲殺し，胃十二指腸吻合部近傍に米粒大のもの2個と十二指腸に小豆大の浅い潰瘍を認めた。第3例は術後61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）。

第Ⅵ群：第1例は術後21日目イレウスで死亡し，潰瘍は認めなかった。第2例は術後29日で撲殺し，胃十二指腸吻合部近傍に小指頭大の浅い潰瘍を認めた。第3例は術後71日で撲殺し，潰瘍は認めなかった（表2）。

第Ⅶ群：第1例は術後27日で撲殺し，胃十二指腸吻合部近傍に示指頭大の深い潰瘍を認めた。第2例は術後31日目潰瘍穿孔による腹膜炎で死亡し，胃十二指腸吻合部近傍に拇指頭大の潰瘍を認め，これが穿孔していた。第3例は術後39日で撲殺し，胃十二指腸吻

表2　実験成績

実験群	犬No.	体重(kg)	性別	潰瘍	生存日数	死因
Ⅰ群	1	12.0	♂	(－)	38	衰弱死
	2	7.0	♀	(－)	51	撲殺
	3	11.0	♂	(－)	74	撲殺
Ⅱ群	1	17.0	♂	(－)	13	事故死
	2	11.5	♂	(＋)	25	衰弱死
	3	11.0	♂	(－)	30	衰弱死
	4	10.0	♀	(－)	44	衰弱死
	5	11.0	♀	(＋)	50	撲殺
	6	10.0	♂	(＋)	53	撲殺
Ⅲ群	1	8.0	♂	(＋)	29	衰弱死
	2	12.0	♀	(＋)	48	撲殺
	3	13.0	♂	(＋)	50	撲殺
	4	20.0	♂	(＋)	57	撲殺
Ⅳ群	1	8.0	♀	Erosion	16	窒息死
	2	13.0	♂	(＋)	34	撲殺
	3	15.0	♂	(－)	38	撲殺
Ⅴ群	1	21.0	♂	(＋)	30	腹膜炎
	2	20.0	♂	(＋)	53	撲殺
	3	19.0	♂	(＋)	61	撲殺
Ⅵ群	1	17.0	♂	(－)	21	イレウス
	2	11.0	♂	(＋)	29	撲殺
	3	9.0	♂	(－)	71	撲殺
Ⅶ群	1	11.0	♂	(＋)	27	撲殺
	2	8.0	♀	(＋)	31	潰瘍穿孔
	3	11.0	♂	(＋)	39	撲殺

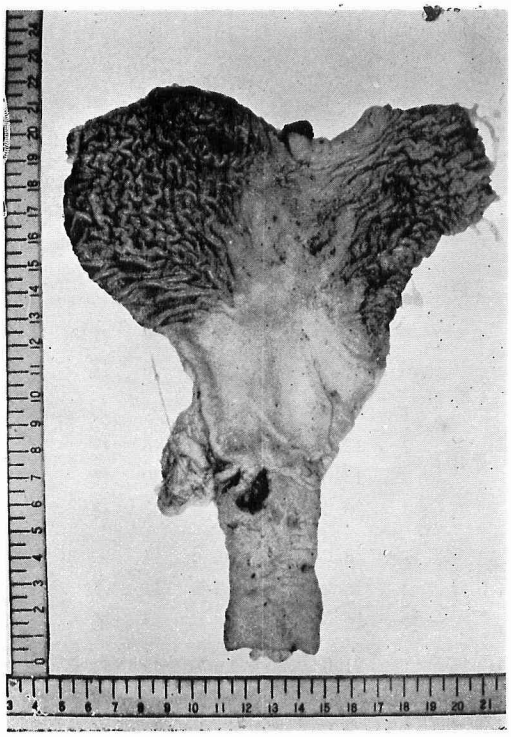

図 2.　M-W 潰瘍の被覆性穿孔
（Ⅱ群　No. 5）

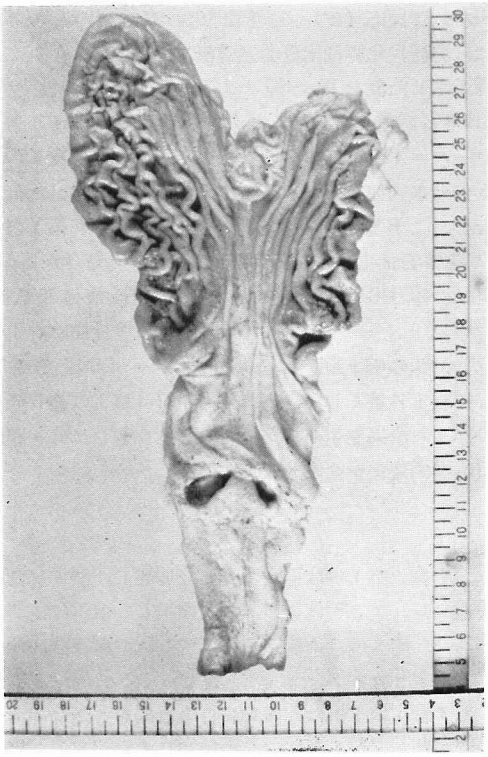

図 3.　定型的 M-W 潰瘍
（Ⅲ群　No. 2）

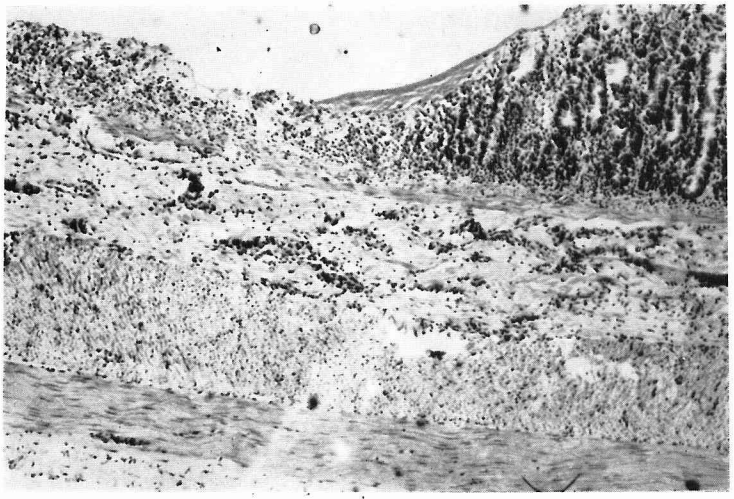

図 4.　胃十二指腸吻合部近傍のエロジオン
（Ⅳ群　No. 1）

合部近傍に大豆大の潰瘍を認めた（表2）。

以上7群の成績をみると，1% リパーゼ液と非活性化膵抽出液を同時に併用した第Ⅰ群では全例に潰瘍の発生を認めなかったが，膵抽出液を煮沸して大部分の蛋白を除去した第Ⅱ群では6例中3例に潰瘍を認めた。一方蛋白成分が主体をなす濾過残渣を投与した第Ⅲ群では全例に潰瘍の発生を認め，蛋白成分には潰瘍抑制作用のないことを示している。膵抽出脂質とリパーゼを投与した第Ⅳ群では3例中2例に潰瘍又はエロジオンを認めたが，この潰瘍又はエロジオンは他の潰瘍発生群に比して潰瘍は浅く，潰瘍の抑制作用があるように思われた。これに対し脂質以外の膵構成々分である膵脂質抽出残渣を投与した第Ⅴ群では全例に明らかな潰瘍を認めたことから，潰瘍発生抑制作用は膵の脂質成分が主役を演じてはいるが，他の構成々分を分離するとそれだけその作用は減ずることを示唆しているものと思われる。又，膵抽出脂質と残渣を併用して，非活性化膵抽出液の型にもどして実験した第Ⅵ群では3例中1例に潰瘍をみたことは，この脂質抽出の操作が潰瘍抑制作用を減じたものと考えられる。脂質のうち中性脂肪である皮下脂肪を投与した第Ⅶ群では全例に潰瘍の発生を認めた事実は，潰瘍抑制因子は中性脂肪以外の膵脂質に含まれていることを示しているものと思われる。

胃液検査成績は図5に示す如く，ヒスタミン法により術前術後の遊離塩酸最高酸度について検討すると，全例に潰瘍の発生を認めた第Ⅴ群の1例に術後胃液酸度の上昇を認めたのみで，他は潰瘍の有無に関係なく術後胃液酸度の低下を認めた。従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別な関係はないと思われる。

肝及び膵の組織学的検索では各群に特有な所見はなく，潰瘍の発生と肝及び膵の組織学的な所見との間には一定の関係は認められなかった（図6，7）。

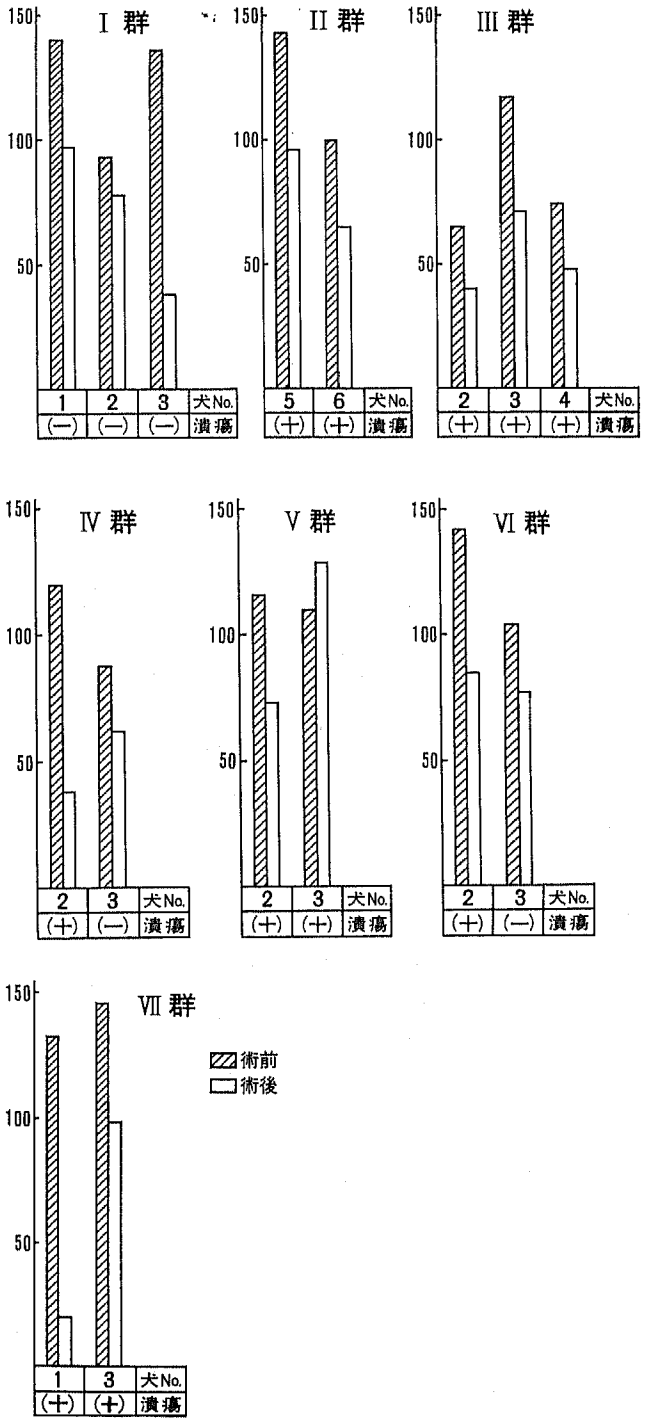

図5.　胃　液　検　査
（ヒスタミン法，遊離塩酸最高酸度）

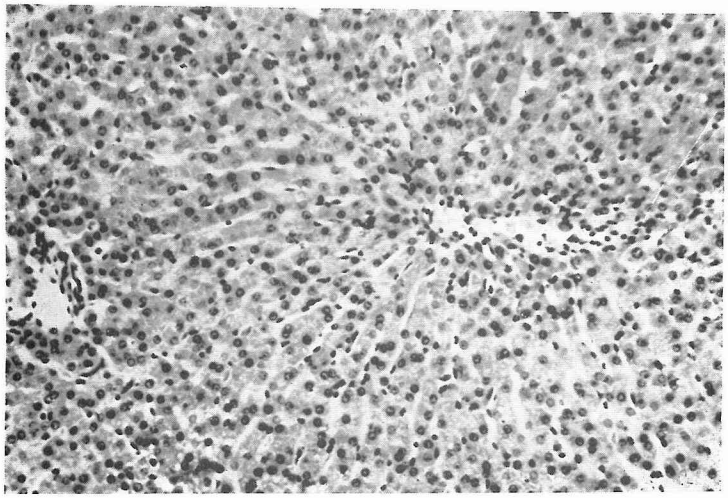

図 6.　肝の組織学的所見　H.E. ×100

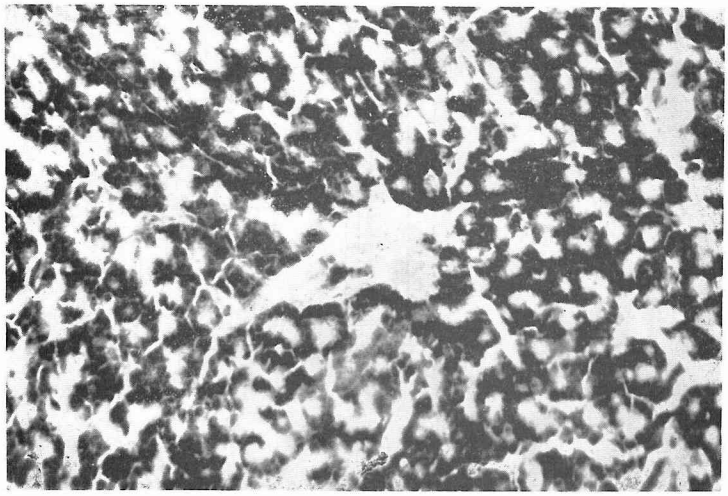

図 7.　膵の組織学的所見　H.E. ×100

考　按

Mann-Williamson 潰瘍の成因として従来胃液分泌亢進説が有力で，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強調されている。また Keefer 等[8)9)]はかかる潰瘍の成因として十二指腸液中に潰瘍発生抑制物質を想定し，十二指腸を下部腸管に移植するときは抑制物質が充分吸収されないので，潰瘍が発生するという見解を発表した。我々は当教室において Keefer 等の実験成績を追試し，更に十二指腸液中の各成分を，それぞれ別個に回避するように処置した場合，膵液を回腸末端に誘導した群にのみ潰瘍の発生を認めたことより，膵液に潰瘍抑制因子があると推定した[1)2)]。ついで膵抽出液を追求し，潰瘍抑制因子は膵抽出液中に存在し，90°C 30分の加熱により非活性化されるが，脂肪分解酵素であるリパーゼの添加により再び潰瘍の発生を抑制することを明らかにした。また他の膵酵素つまり蛋白分解酵素，糖質分解酵素にはその作用のないことを証明した[3)4)5)6)7)]。

今回は膵抽出液中リパーゼに最も関係のある脂質について検討したが，文献的に脂肪と胃との関係についてみると，1886年 Ewald[10)] は脂肪が上部小腸にある場合には胃の運動抑制が起ることを最初に報告し，次

いで Lonnquist[11]は胃の分泌並びに運動の抑制は脂肪が上部小腸に入った時にのみ起ることを確認した。この作用機序として Sokolov[12]は胃・十二指腸間の神経反射によるものと述べ，Kosaka[13]はホルモン物質で小腸粘膜に存在する enterogastrone と呼ばれる物質によると推測し，Grossmann[14]は高濃度の脂肪が上部小腸粘膜に触れると enterogastrone が放出されることを認めている。最近はこの enterogastrone の作用が重視されているが，Kirsner[15]は enterogastrone は人体には影響を与えないと報告し，Morris[16]はネズミにおいて，enterogastrone は胃液分泌に影響を及ぼさないが，脂肪は胃液分泌に著明な抑制作用を有すると報告している。以上の如く上部小腸に脂肪が入ると胃液分泌の抑制が起ることは諸家の一致した意見であるが，その作用機序として最も重要視されている enterogastrone の作用については未だ意見の一致がみられていない。Menguy[17]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は起らぬことを認め，胃液分泌抑制作用は脂肪の消化吸収過程と密接な関係を有すると述べている。また Magee[18]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で，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。

一方蛋白質，アミノ酸の潰瘍発生に及ぼす影響について，Hoelzel[19]は低蛋白食をつづけたラットの胃に潰瘍の発生することを観察し，Weech[20]は90日間低蛋白食を投与した犬に消化性潰瘍の発生することを報告し，潰瘍発生犬としからざるものとの間には体重及び Hb 値に差のないことを認めている。Slive[21]は Mann-Williamson 潰瘍を発生せしめるように処置した犬において，遊離十二指腸を胃十二指腸吻合部に近づければ近づける程潰瘍の発生頻度は減少することより，潰瘍発生は栄養素の消化・吸収の改善により減少するとの考えから，Mann-Williamson 潰瘍の発生は胃液酸度よりはむしろ栄養障害に基因するものであろうと推定した。つぎに各種アミノ酸の潰瘍発生に及ぼす影響について，Sharpless[22]は deficient diet を投与されたラットにみられる胃の病変に対し，cystine 及び choline は阻止的に作用すると述べ，Weiss[23]，Sandweiss[24]並びに Martin[25]等は histidine が消化性潰瘍の発生と密接な関係を有することを強調している。また Co Tui[26]は蛋白加水分解物及び dextro-maltose は潰瘍の症状改善と急速な治癒をもたらすと述べ，これらの患者では治療前に血清蛋白の低下がみられたと報告している。

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膵液を回腸末端に回避した状態であるため，脂肪・蛋白質共に消化・吸収が障害された状態にあるが，教室の清水[1]等は脂肪・蛋白質の消化・吸収の障害よりむしろ潰瘍抑制因子の吸収障害が Mann-Williamson 潰瘍の発生の原因として重要と考えた。この潰瘍発生犬に膵抽出液を投与した場合には，すでに第3報で報告した如く，潰瘍の発生をみず，90°C 30分の加熱により非活性化した膵抽出液を投与した場合には潰瘍の発生をみた。このことからして潰瘍抑制因子は膵酵素群にあるとの見解から蛋白分解酵素[4]，糖質分解酵素[5]及び脂肪分解酵素[6][7]について検討したところ，蛋白分解酵素及び糖質分解酵素には潰瘍抑制作用はなく，脂肪分解酵素にその作用の存在することを認めた。しかし膵リパーゼ単独では潰瘍抑制作用はなく，リパーゼと非活性化膵抽出液を同時に併用した場合にのみ潰瘍抑制作用のあることが明らかになった[6][7]。

膵抽出液中の脂質とリパーゼの関係についてみると，非活性化膵抽出液と1% リパーゼ液を投与した第Ⅰ群では3例中全例に潰瘍抑制作用を認めたが，非活性化膵抽出液を除蛋白した第Ⅱ群では6例中3例に潰瘍を認め，第Ⅰ群に比し潰瘍抑制作用の減弱を認めたが，一方主として蛋白成分を投与した第Ⅲ群では全例に潰瘍が発生し，蛋白成分には潰瘍抑制作用のないことを認めた。このことはトリプシンには潰瘍抑制因子はなく，潰瘍抑制作用は蛋白質の消化・吸収障害とは無関係であるという事実を裏付けるものであろう[4]。膵より抽出した比較的純粋な脂質とリパーゼを投与した第Ⅳ群では3例中1例に潰瘍の抑制を認め，除蛋白のみを行い，脂質，糖質及び少量の蛋白を含有する濾過液とリパーゼを投与した第Ⅱ群に比し更に抑制作用の減弱したことを知った。第Ⅴ群の脂質以外の膵構成々分では全例に潰瘍が発生し，全く抑制作用の欠如していることを認めたが，元の膵構成々分にもどした第Ⅵ群では3例中2例に潰瘍発生の抑制を認めた。つまり第Ⅳ群に比して潰瘍抑制作用は増強したものと思われる。これに反し中性脂肪とリパーゼを投与した第Ⅶ群では全例に潰瘍を認め潰瘍抑制作用のないことを示している。

以上のことより潰瘍抑制因子は膵抽出液中，中性脂肪以外の脂質成分と膵リパーゼの中にあり，その作用は膵構成々分中脂質以外の成分が混入することにより更に増強されるものと考えられる。

胃液検査成績は図5に示す如く，ヒスタミン法により術前・術後の遊離塩酸最高酸度について検討する

と，第Ⅴ群に1例術後酸度の上昇を認めた以外は潰瘍の有無にかかわらず全例に術後胃液酸度の低下を認めた。Mann-Williamson 潰瘍発生の一因として従来胃液分泌亢進が挙げられ，第3報[3]において Mann-Williamsom 潰瘍を発生するように処置した犬に膵抽出液を投与した場合には潰瘍はみられず，胃液も術前と術後において不変であるのに反し，非活性化膵抽出液を投与した場合には潰瘍が発生し，胃液酸度も術後明らかに上昇していたことより，膵酵素群中に存在する潰瘍抑制因子が胃液分泌を介して間接的に作用する場合のあることを推測したが，以後の報告[4][5][6][7]によると潰瘍の発生と胃液酸度の変動との間には一定の関係はない様に考えられる。今回の実験においても潰瘍の発生と術後胃液酸度との間には密接な関係は認められなかった。

結　論

1. 潰瘍を発生せしめるように処置した犬に非活性化膵抽出液とリパーゼを同時に投与した場合には3例中全例に潰瘍は認められなかった。

2. 非活性化膵抽出液より大部分の蛋白を除去した濾液にリパーゼを添加して投与すると6例中3例に潰瘍を認めたが，大部分が蛋白質である非活性化膵抽出液濾過残渣を投与した場合には4例中全例に潰瘍の発生を認めた。

3. 膵抽出脂質とリパーゼを同時に投与した場合には3例中1例に潰瘍を認めなかったが，脂質抽出残渣すなわち脂質以外の膵構成々分とリパーゼを投与した場合には3例中全例に潰瘍の発生を認め，膵抽出脂質と膵脂質抽出残渣とリパーゼとを同時に投与した場合には3例中2例に潰瘍を認めなかった。

4. 中性脂肪とリパーゼを投与した場合には3例中全例に潰瘍を認めた。

5. 潰瘍の発生と胃液との間には一定の関係は認められなかった。

6. 潰瘍の発生と肝・膵の組織学的所見との間にも特別な関係は認められなかった。

7. 即ち潰瘍発生抑制因子は非活性化膵抽出液とリパーゼとの共存において存在し，膵抽出脂質が，その主役を演じていると考えられるが，脂質以外の膵構成々分が加わることにより，その作用は一層強化される。しかし膵脂質中，中性脂肪には潰瘍抑制作用は認められない。

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・森本雅已：信州医誌，14：344，昭40.
5) 志田　寛・森本雅已・足立英二・池田　忍・土屋隆・関　龍幸：信州医誌，17：34，昭43.
6) 志田　寛・大久保貞夫・西尾克彦・森本雅已・足立英二：信州医誌，15：517，昭41.
7) 志田　寛・森本雅已・足立英二・池田　忍・土屋隆・関　龍幸：信州医誌，17：40，昭43.
8) Keefer, E. B. C., Martin, K. A. & Glenn, F.: Surgical Forum, 4: 330, 1953.
9) Keefer, E. B. C., Hays, D. M., Martin, K. A., Beal, J. M. & Glenn, F.: Surgical Forum, 5: 228, 1954.
10) Ewald, C. A.: Virchows Arch. Path. Anat., 104: 271, 1886.
11) Lonnquist, B.: Skandinav. Arch. Physiol., 18: 194, 1906.
12) Sokolov, A.: quoted by Bobkin, B. P.: Die Äussere Sekretion der Verdauungsdrüsen, Berlin, 1928.
13) Kosaka, T.: Chinese J. Physiol., 6: 107, 1932.
14) Grossman, M. I.: Physiol. Rev., 30: 33, 1950.
15) Kirsner, J. B.: P. S. E. B. M., 70: 685, 1949.
16) Morris, C. R.: Am. J. Physiol., 148: 382, 1947.
17) Menguy, R.: Surgery, 48: 195, 1960.
18) Magee, D. F.: Gastrointestinal Physiology, Illinois, 1962.
19) Hoelzel, F.: P. S. E. B. M., 29: 382, 1931.
20) Weech, A. A.: Amer. J. Path., 13: 249, 1937.
21) Slive, A.: Surg. Gynec. Obstet., 70: 666, 1940.
22) Sharpless, G. R.: Cancer Res., 3: 108, 1943.
23) Weiss, A. G.: Presse, Med., 41: 1880, 1933.
24) Sandweiss, D. J.: J. A. M. A., 106: 1452, 1936.
25) Martin, R. K.: J. A. M. A., 106: 1468, 1936.
26) Co Tui: Gastroenterology, 5: 5, 1945.

(昭和44年9月20日 受付)