

## 消化性潰瘍に関する研究

第3報 実験的消化性潰瘍の発生に及ぼす膵抽出液並びに  
非活性化膵抽出液の影響に就いて

昭和39年7月28日受付

信州大学医学部丸田外科教室

志田 寛 清水 忠治 本間 勇郷  
沖山 文雄 大久保 貞夫 西尾 克彦

## Studies on Experimental Peptic Ulcer

Part 3. Influence of Crude Extract and Inactivated  
Extract of the Pancreas on Pathogenesis of  
Experimental Peptic UlcerHiroshi Shida, Chuji Shimizu, Fumio Okiyama  
Toshikimi Honma, Sadao Ohokubo and  
Katsuhiko Nishio  
Prof. Maruta's Surgical Clinic, Shinshu University

## 緒言

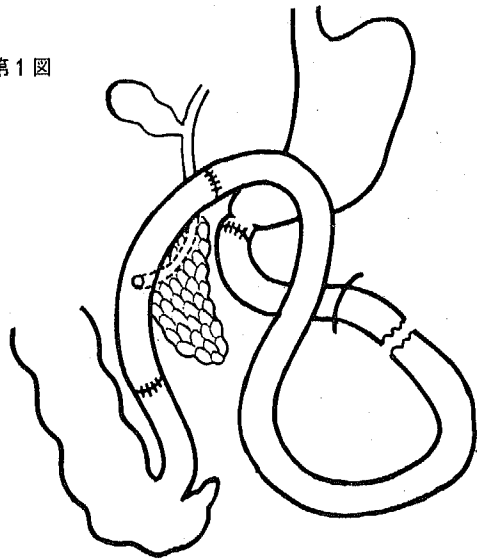
著者等は Keefer 等<sup>①②</sup>の方法による Mann-Williamson 潰瘍の成因を追求し、十二指腸液中に潰瘍発生に関与する重要な因子が存在すると云う推定の下に<sup>③</sup>、十二指腸を検索し膵液が潰瘍発生に重要な役割を演じていることを提唱した<sup>④</sup>。今回は膵液中に潰瘍発生抑制因子の存在することを確認し、更にこの因子が膵液中のいかなる分層に存在するかを追求した。

## 実験方法

体重10kg前後の雑種成犬を使用し、気管内麻酔の下に第1図の如く遊離十二指腸を回盲辨より口側20乃至30cm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 $\frac{2}{3}$ の長さに相当し、胆管並びに膵管を伴っている。著者等の実験によれば、以上の手術操作によつて4週後全例に胃或は胃・空腸吻合部近傍に潰瘍の発生を認める。次ぎにかゝる手術操作を行つた犬を3例づつ二群に分け、第一群には術後2乃至3日より牛又は豚の膵抽出液の10倍稀釈液を1日量10cc/kgとし、2回に分けて経口投与し、第二群には酵素群を非活性化する目的で90°C 30分加熱処理した膵抽出液を第一群と同様に投与し、潰瘍発生に及ぼす影響、胃酸酸度の変化並びに肝及び膵の組織学的変化を追求した。胃酸酸度の測定は術前及び死亡前に行い、ヒスタミン法にてヒスタミン注射後60分間の遊離塩酸及び分泌量を測定し、mEq/lで表

した。

第1図



## 実験成績

第一群：全例において、術後下痢便を認めたが、体重減少は軽度であつた。第1例は術後33日目に衰弱死したが、他の2例は全く順調な経過を示したので、それぞれ術後33日目及び70日目に撲殺した。剖検により全例に胃或は胃・空腸吻合部近傍にエロジオン或は潰瘍等を全く認めなかつた。

第二群: 全例において, 術後高度の下痢便と, 約30%の体重減少を認めた。第1例は術後42日目腹膜炎にて死亡し, 剖検により胃・空腸吻合部近傍に潰瘍の穿孔を認めた。第2例は術後23日目撲殺剖検したところ胃に多数のエロジオンを認め, 第3例は49日目衰弱死し剖検にて胃・空腸吻合部近傍に小指頭大の潰瘍が発生していた。以上, 第一群並びに第二群の成績を第1表に総括した。

胃液酸度について検討すると, 第2図の如く第一群においては全例に術前と死亡前の値に差異は認められないが, 第二群では第3図の如く全例において術前に比し死亡前の胃液酸度の増加を認め, とくにヒスタミン注射前の基礎分泌時における増加が著明である。肝の組織学的検索では第一群及び第二群共に静血並びに肝細胞の変性が極く軽度に認められるが, 潰瘍発生犬にしばしば認められる濁濁腫脹及び脂肪浸潤等の所見はみられず, 又両群間に特別な差異は発見出来ない。又脾の組織学的検索においても, 第一群・第二群共に脾の腺構造並びにランゲルハンス氏島に組織学的変化は見出し得なかつた。

考 按

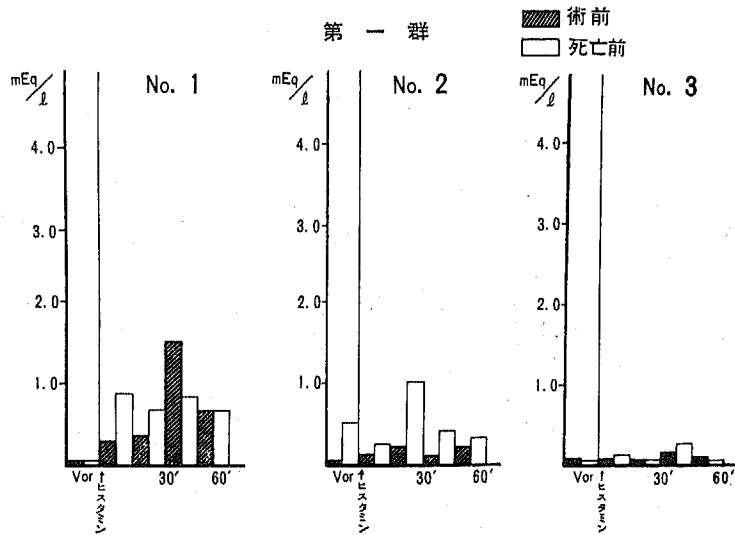
Mann-Williamson 潰瘍の成因としては従来胃液分泌亢進説が最も支配的な考えとして挙げられ, 胃液分泌亢進を来す原因としては十二指腸, 肝並びに脾の役割がそれぞれ強調されている。

第1に胃液分泌に関与する十二指腸の役割に関しては, 1904年 Sokolov が十二指腸に 0.5% HCl を注入して胃液分泌抑

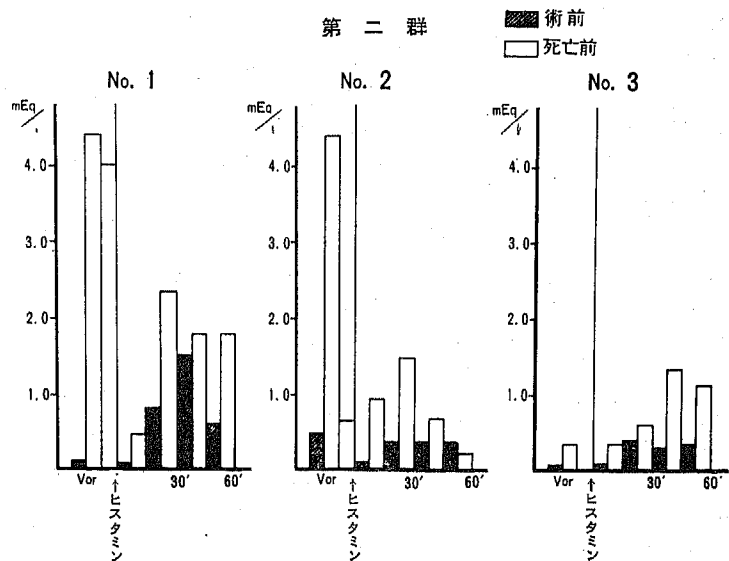
第 1 表 実 験 成 績

犬番号	体 重 (kg)	性	潰 瘍		生存日数	死 因	
			胃	十二指腸			
第一群	1	6.5	♀	(-)	(-)	33	衰 弱 死
	2	12.0	♂	(-)	(-)	33	撲 殺
	3	8.0	♂	(-)	(-)	70	撲 殺
第二群	1	14.0	♀	Erosion	(+)	42	穿孔性腹膜炎
	2	11.0	♂	Erosion	(-)	23	撲 殺
	3	11.5	♂	(-)	(+)	49	衰 弱 死

第 2 図 胃 液 検 査 成 績



第 3 図 胃 液 検 査 成 績



制を初めて観察し、次いで Day<sup>⑤</sup>、Pincus<sup>⑥</sup>等も同様な成績を報告している。Brakney<sup>⑦</sup>は Mann-Williamson 潰瘍の成因として、胃内容が十二指腸を回避するため十二指腸の胃液分泌抑制作用が行われず、胃液分泌亢進が起こるのが一因であろうと報告している。最近 Stafford<sup>⑧</sup>は isolated circular intestinal loop (duodenoileocolic loop) を作製した犬に2乃至3週後必ず胃・空腸吻合部に潰瘍の発生することを観察し、その原因として胃液分泌を刺激する duodenal mechanism を提唱し、この duodenal mechanism は胃液を回避した状態における十二指腸蠕動によつて活性化されることを強調した<sup>⑨</sup>。一般に Mann-Williamson 手術後には胃液分泌亢進が認められ<sup>⑩⑪</sup>、これは十二指腸が胃液に浸漬されぬため、十二指腸の胃液分泌抑制作用が欠如するためと考えられている。これに反し Okinaka<sup>⑫</sup>は Keefer 法による Mann-Williamson 潰瘍の成因に関し、遊離十二指腸を大腸に移植した場合には、全例に潰瘍の発生を認めるが胃液酸度は減少し、遊離十二指腸を小腸中間部に移植した場合には、潰瘍の発生は認められないが胃液酸度の増加を来したことより、Mann-Williamson 潰瘍の成因としては胃液酸度よりはむしろ他の因子を考慮すべきであると述べている。

著者等の成績についてみると、すでに第2編<sup>④</sup>において述べた如く、十二指腸粘膜の切除を施行した場合にも潰瘍の発生は全く認められず、十二指腸粘膜は胃液分泌の調節には関与しているとしても、従来考えられた如く潰瘍発生の一因子として、重要な役割を演じているとは考えられない。更に今回の実験において Mann-Williamson 潰瘍発生犬に脾抽出液を投与した場合には潰瘍の発生がみられず、胃液酸度も不変であつたが、脾抽出液中の酵素群を90°C 30分加熱により非活性化した後投与した場合には、全例に胃・空腸吻合部近傍に潰瘍の発生を認め、胃液酸度も上昇を来したことより、脾抽出液中には潰瘍発生抑制因子が存在し、更にこの因子は90°C 30分で非活性化される酵素群そのものであるか、或はこれ等を混在し酵素不活性化操作により活性を失う因子で、胃液分泌機構をも調節していると推定される。併し潰瘍発生の抑制は直接的に作用するものか、胃液分泌を介して間接的に作用するものか、或は脾酵素欠如による栄養素の消化・吸収の障害に起因するものか未だ確実には結論出来ない。又この潰瘍発生抑制因子が脾酵素群のいかなるものであるかも今後の研究に俟ちたい。

第2に胃液分泌亢進に関する肝の役割については、Clark<sup>⑬</sup>は門脈・下空静脈吻合後に胃液分泌の亢進

を認め、胃液分泌調節に肝が重要な役割を演じていると報告した。Silen<sup>⑭⑮</sup>は四塩化炭素或は胆道結紮によつて発生する肝障害後に胃液分泌の亢進を観察し、かかる硬変肝はある種の胃液分泌促進物質を分泌することを暗示した。Menguy<sup>⑯</sup>は Mann-Williamson 潰瘍の成因として肝障害と胃液分泌亢進を挙げ、更に肝障害のため腸より吸収されるヒスタミンを非活性化出来ず、このため胃液分泌亢進を来すと推論し、又組織学的検索において肝に中等度乃至高度の脂肪浸潤を認め、ある症例にはすでに早期肝硬変の像を観察している。

著者等の成績についてみると、Mann-Williamson 潰瘍発生犬には程度の差はあるが、全例において肝に溷濁腫脹から巣状壊死に至る変化と脂肪沈着を認めたが<sup>④</sup>、脾抽出液を投与して潰瘍発生を抑制した第一群及び非活性化脾抽出液を投与し潰瘍発生を認めた第二群において、共に肝には極く軽度の組織学的変化を認めるのみで両群間には特別な差異は認められず、脾抽出液中には Mann-Williamson 潰瘍発生にともなう肝の組織学的変化を抑制する因子が存在し、この因子は90°C 30分の加熱にては破壊されない非酵素群に存在するものと推定される。従つて著者等の成績からは潰瘍発生並びに従来その原因と考えられる胃液分泌亢進と肝との間には、直接の関係は見出し得なかつた。

第3に胃液分泌亢進に關与する脾の役割については最近最も論議される点である。Elliott<sup>⑰</sup>、Greenlee<sup>⑱⑲</sup>は脾瘻造設及び脾管結紮後には正常の2乃至5倍の胃液酸度の上昇を観察し、Barcena<sup>⑳</sup>、Elliott<sup>㉑</sup>、Goelzer<sup>㉒</sup>等は脾切除後には胃液酸度は不変か或は軽度上昇を示すにすぎないと報告している。この胃液酸度の態度は消化性潰瘍の発生と密接な関係にあり、Dragstedt<sup>㉓㉔</sup>は脾外瘻を作製した場合には100%、脾管結紮後には33%に潰瘍の発生を認めたが、一方脾切除後には1乃至3%に潰瘍の発生を認めたにすぎないと報告しているが、この場合の共通点は消化管よりの脾液の回避であり、潰瘍の発生並びに胃液酸度の上昇を示す前2者と潰瘍の発生並びに胃液酸度の上昇を示さない後者との相違点は、前2者においては脾が体内に残存していると云うことである。従つて消化管より外分泌を回避された型において存在する脾と胃液分泌並びに潰瘍発生との関係が追求された。Elliott<sup>㉕</sup>は脾管結紮後にみられる著明な胃液分泌亢進は破壊された脾の腺組織と、正常な島細胞の存在との共存の下にはじめて作用するある種の脾ホルモンによると報告し、Zollinger<sup>㉖</sup>は脾炎或は脾管結紮によ

る膵損傷後には、胃液分泌促進物質が存在して、胃液分泌亢進が起り潰瘍発生の原因となると推論した。Mason<sup>26</sup>は膵外瘻造設或は膵管結紮後にみられる胃液分泌亢進は、二次的に発生する膵の炎症性変化に関係するものであろうと報告している。一方膵の炎症説とは別に Menguy<sup>27</sup>は膵液を小腸より回避した場合には膵液中のリパーゼの欠如によつて、脂肪の消化・吸収が障害され、その結果脂肪の酸抑制機構が乱れ胃液分泌亢進を来すと述べている。

著者等の成績について検討すると、第一群並びに第二群共に膵の腺構造及びランゲルハンス氏島細胞に組織学的変化は認められなかつた。著者等は膵に潰瘍発生に関与する重要な因子の存在を推定したが、この因子は膵の炎症性変化によつて生ずるホルモン様物質ではなく、膵の酵素群にその本態を求めたい。

### 結 論

1) Keefer 法によつて作製した潰瘍発生犬に、牛又は豚の膵抽出液を経口投与した第一群には潰瘍は発生しない。

2) 90°C 30分加熱によつて酵素群を非活性化した膵抽出液を投与した第二群には、全例に潰瘍が発生した。

3) 胃液酸度は、第一群では術前と死亡前において変化は認められないが、第二群では死亡前において明らかな増加を示した。

4) 膵抽出液中には Mann-Williamson 潰瘍発生に伴う肝並びに膵の組織学的変化を抑制する因子が存在する。

以上の成績より、従来著者等の提唱してきた潰瘍発生抑制因子は膵抽出液中にあり、しかも加熱によつて非活性化される酵素群に存在する。併し潰瘍発生抑制に関し、この因子が直接的に作用するものか、胃液分泌を介して間接的に作用するものか、或は又膵液中の諸種消化酵素、ことに蛋白酵素の欠如することにより各種栄養素の消化・吸収に障害を来し、その結果組織再生に必要な成分補給不能によるものかは、今後の研究に俟たなければならない。

### 文 献

- ①Keefer, E. B. C.: Surgical Forum, 4: 330, 1953  
 ②Keefer, E. B. C.: Surgical Forum, 5: 228, 1954  
 ③清水・他: 信州医誌, 11: 119, 昭37  
 ④清水・他: 信州医誌, 12: 317, 昭38  
 ⑤Day, J. J.: Am. J. Digest. Dis., 2: 527, 1935  
 ⑥Pincus, I. J.: P. S. E. B. M., 51: 367, 1942

- ⑦Brackney, E. L.: P. S. E. B. M., 88: 302, 1955  
 ⑧Stafford, E. S.: Arch. Surg., 82: 167, 1961  
 ⑨Stafford, E. S.: Ann. Surg., 159: 802, 1964  
 ⑩Storer, E. H.: Arch. Surg., 64: 192, 1952  
 ⑪Menguy, R.: Surg., 50: 662, 1961  
 ⑫Okinaka, A.: Surg., 46: 71, 1959  
 ⑬Clark, J. S.: Ann. Surg., 148: 551, 1958  
 ⑭Silen, W.: J. Surg. Res., 2: 197, 1962  
 ⑮Silen, W.: Surg., 54: 29, 1963  
 ⑯Menguy, R.: Surg., 54: 495, 1963  
 ⑰Elliott, D. W.: Surg., 50: 126, 1961  
 ⑱Greenlee, H.: Arch. Surg., 83: 872, 1961  
 ⑲Greenlee, H.: Surgical Forum, 10: 161, 1959  
 ⑳Greenlee, H.: Arch. Surg., 79: 1004, 1959  
 ㉑Barcena, J.: Surgical Forum, 7: 380, 1956  
 ㉒Goelzer, R. E.: Surgical Forum, 10: 167, 1959  
 ㉓Dragstedt, L. R.: Arch. Surg., 44: 438, 1942  
 ㉔Dragstedt, L. R.: Ann. Surg., 118: 576, 1943  
 ㉕Zollinger, R. M.: Ann. Surg., 156: 570, 1962  
 ㉖Mason, G. R.: Surg., 54: 604, 1963  
 ㉗Menguy, R.: Surg., 48: 195, 1960

### ABSTRACT

In the previous report, as the pathogenesis of experimental peptic ulcer produced in anastomosed area of the dogs transplanted the free duodenal segment with the common bile duct and the pancreatic duct to the terminal ileum it was assumed that the pancreatic juice might contain ulcer inhibitory substances.

This time, in the group in which the extract of the fresh pancreas of pig or cattle was administered orally to the ulcer provoking dogs previously described no ulcer was observed. Therefore, it was confirmed that ulcer inhibitory substances were contained in the extract of the pancreas. Moreover, in order to analyse ulcer inhibitory substances, in the group in which the extract of the pancreas inactivated by boiling for 30 minutes at 90 degrees C. was administered orally to the ulcer provoking dogs ulcer was observed in all cases used.

On the changes of gastric secretion before operation and death, the first group showed no changes, while the second group showed

increases of both acidity and secretion. On the histologic examination of the liver and the pancreas, there were no significant changes between these two groups. From the

above-mentioned results, it was confirmed that ulcer inhibitory substances were contained in the inactivated fraction of the extract of the pancreas.