

原 著

消化性潰瘍に関する研究

第 1 報 実験的消化性潰瘍の発生に及ぼす十二指腸液の
影響に就いて

昭和 37 年 6 月 16 日 受付

信州大学医学部丸田外科学教室

清水 忠 治 沖 山 文 雄
本 間 勇 卿 大 久 保 貞 夫

Studies on Peptic Ulcer

Part 1. Influence of Duodenal Juice on Pathogenesis
of Experimental Peptic UlcerChuji Shimizu, Fumio Okiyama, Toshikimi Honma
and Sadao Ohkubo

Prof. Maruta's Surgical Clinic, Shinshu University

緒 言

消化性潰瘍発生の実験は多いが、なかでも人の消化性潰瘍に最も類似している実験的潰瘍は Mann-Williamson 潰瘍^①である。Mann-Williamson 潰瘍は犬の幽門と上部空腸とを切離し、空腸の口側端を下部廻腸に端側吻合し、肛門側端を胃に吻合する場合に生ずる吻合部潰瘍であるが、この潰瘍発生の条件として必要のことは、胆汁・膵液および十二指腸粘膜分泌液等のいわゆる十二指腸液を全部下部小腸に内誘導することにより、胃腸吻合部が十二指腸液を混入しない胃液にさらされるようにすることであつて、この実験は潰瘍発生の胃液消化説の重要な裏付けとなつてゐるものである。Keefer 等^②は Mann-Williamson の方法に類似してはいるが、幽門輪を正常に保ち移植した十二指腸内を腸内容が通過する様に端々吻合するという 2 点でこれと異なる方法によつて実験的潰瘍を作成し、この際移植十二指腸の部位により潰瘍の発生頻度が異なることを報告した。

著者等は Keefer 等の実験成績を追試によつて確認すると共に十二指腸液を体外に誘導する実験を行つて、消化性潰瘍の発生に対する十二指腸液の意義について検討した。

I 実験方法

実験動物として体重 10kg 前後の雑成犬を使用した。ペントバルビタール静脈内麻酔のもとに開腹し

て、図(1-a)に示す如く、十二指腸起始部と、脾の十二指腸附着最下部で Treitz 氏靱帯より口側約 8cm の部の 2 カ所で十二指腸を離断した。この遊離十二指腸は幽門輪を含まず、全十二指腸の約 $\frac{2}{3}$ の長さに相当し、胆管並びに膵管を伴っている。この遊離十二指腸を次の如く処理して 3 実験群とした。

第 1 群は、図(1-b)に示す如く、遊離十二指腸を廻腸末端より 20~30cm 口側に移植し、十二指腸口側端は十二指腸肛門側端と端々吻合を行つた実験群である。第 2 群は、図(1-c)に示す如く、遊離十二指腸を小腸中間部に移植したもので、成犬の小腸の長さは 220~280cm であるから、廻腸末端より 110~140cm の部に移植したことになる。第 3 群は、図(1-d)に示す如く、遊離十二指腸を噴置して腹壁に外瘻をつくり、その内容を体外に誘導して十二指腸液が腸内を通過しない様に操作したものである。犬の十二指腸の長さは約 24cm で腸間膜があるため著しく可動性であるから以上の手術操作は比較的容易である。

II 実験成績

A 第 1 群

第 1 例は 10kg の雄犬で、移植部位は廻腸末端より凡 20cm の部である。術後経過は順調であつたが軟便が持続した。術後 4 週目頃より食欲不振となり、次第にるい瘦し、術後 39 日目に死亡した。剖検により、図 2 に示す如く、吻合部より 1cm 肛門側の十二指腸に示指頭大の穿孔性潰瘍を認め、穿孔性腹膜炎により

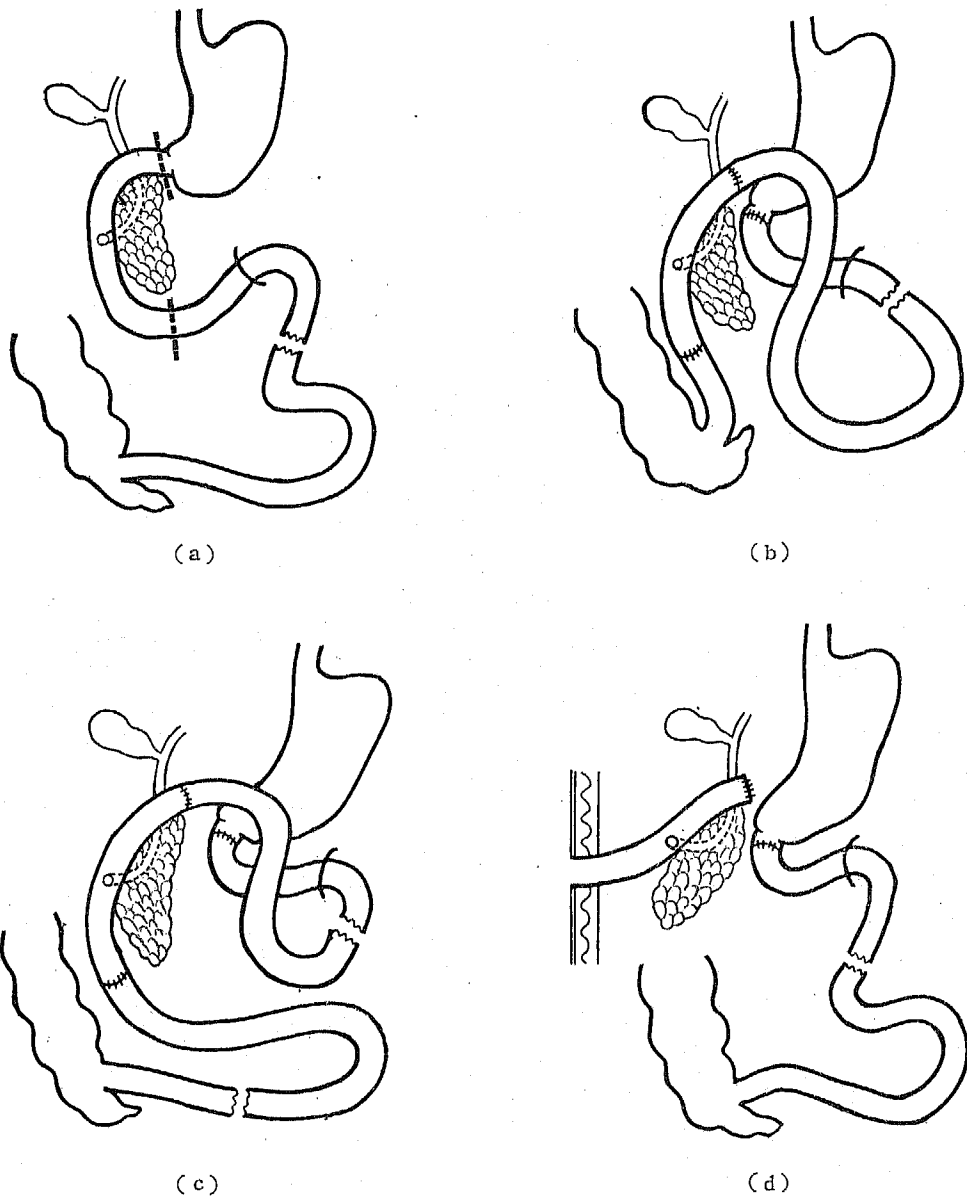


図 1.

死亡したことを確認した。穿孔部の組織像は、図3に示す如く、辺縁の上皮は剥脱し筋層には変性壊死が認められ、漿膜には線維素性炎症があつて急性腹膜炎の像が見られる。又潰瘍辺縁には線維増殖はなく急性進行性の潰瘍像を示している。

第2例は10kgの雄犬で、移植部位は廻腸末端より凡30cmの部である。術後は第1例と同様に軟便、時には水様便が持続し、術後5週目頃より次第に痩せて、術後55日目に死亡した。剖検により、図4に示

す如く、吻合部に接する十二指腸に辺縁がやゝ隆起している拇指頭大の潰瘍を認めた。組織像は図5、6に示す如く、筋層まで断裂欠損し、辺縁に線維増殖がある。肛門側の筋層には変性、壊死の進行が認められるが、口側の筋層にはかゝる変化はなく、あたかも人の消化性潰瘍にみられる様に、上流から下流に向つて潰瘍が進行している像が認められる。

第3例は13kgの雄犬で、移植部位は廻腸末端より凡20cmの部である。術後の経過は以上の2例と全く

同様で、5週目頃より食欲不振、るい瘦が現われ、術後61日目穿孔性腹膜炎で死亡した。剖検により、図7に示す如く、胃には多発性のエロジオンを認め、十二指腸には大小2箇の潰瘍があつて辺縁は隆起し、それぞれの潰瘍底の一部に穿孔を認めた。組織像は、図8に示す如く、辺縁に細胞浸潤、線維増殖があり、潰瘍底には壊死層を欠如している。エロジオンの組織像は図9の如くである。

B 第2群

第1例は10kgの雌犬、第2例は15kgの雄犬、第3例は8kgの雌犬で、術後90日を経過するも何れも健在のため撲殺して剖検したが、各例とも潰瘍の発生は認められなかつた(図10, 11, 12)。

C 第3群

第1例は10kgの雄犬で、充分な術後処置を施したが術後8日で死亡した。剖検により、図13の如く、胃粘膜には多発性の出血性エロジオンが認められた。図14はその組織像である。

第2例は15kgの雄犬で術後7日で死亡した。剖検により、図15の如く、胃粘膜には多発性のエロジオンを、十二指腸粘膜には著しい充血と浮腫とを認めた。図16, 17はそれらの組織像である。

第3例は14kgの雄犬で、術後7日で死亡した。剖検により、図18の如く、胃粘膜には多発性のエロジオンを、十二指腸粘膜には充血と浮腫とが認められた。図19, 20はそれらの組織像である。

以上の成績を一括して表示すれば、表1の如くである。

Ⅲ 考 按

胃・十二指腸潰瘍の発生に関する動物実験の報告は極めて多いが、Mann^③はこれらを次の8群に分類している。

1. 栄養不足、特にビタミンA及び蛋白の不足による潰瘍
2. ある種のホルモンの投与による潰瘍
3. ある種の内分泌腺の除去による潰瘍
4. 中枢神経系のある部位に加えられた損傷による潰瘍
5. ある種の神経を切断した場合の潰瘍
6. 熱傷による潰瘍
7. 諸種の毒素、薬剤等の投与による潰瘍
8. 胃腸管系の連結を変更した場合の潰瘍

これらのうちで、慢性潰瘍をつくり得る実験は7, 8の2群であるが、なかでも人の消化性潰瘍にもつとも類似しているものは8群に属するMann-Williamson潰瘍である。Keefer等が報告した方法もMann-Williamsonの方法と本質的には同様のもので、十二指腸液を下部小腸に内誘導して、胃に続く十二指腸が十二指腸液を混入しない胃液にさらされる様にしたものである。

実験的消化性潰瘍発生のための十二指腸内容回避手術は1909年 Bickel^④によつてはじめて行われた。彼は犬の十二指腸を離断して胃空腸吻合を行い、Vater氏乳頭部を腹壁に縫着して、十二指腸液を体外へ誘導したところ、4.5週後に空腸潰瘍の穿孔により死亡したと報告し、十二指腸液によつて中和されない酸性

表 1. 実 験 成 績

	犬 番 号	体 重	性	移 植 部 位	潰 瘍		生存 日数	剖 検 所 見
					胃	十二指腸		
第 一 群	1	10	♂	廻腸末端より 20cm	—	+	39	穿 孔 性 腹 膜 炎
	2	10	♂	30	—	+	55	衰 弱
	5	13	♂	20	+	+	61	穿 孔 性 腹 膜 炎 (エロジオン)
第 二 群	7	10	♀	120	—	—	91	異 常 所 見 な し
	8	15	♂	140	—	—	90	全 上
	10	8	♀	110	—	—	90	全 上
第 三 群	9	10	♂	体外へ誘導	+	—	8	エロジオンより出血 (エロジオン)
	15	15	♂	全 上	+	—	7	衰 弱 (エロジオン)
	14	14	♂	全 上	+	—	7	衰 弱 (エロジオン)

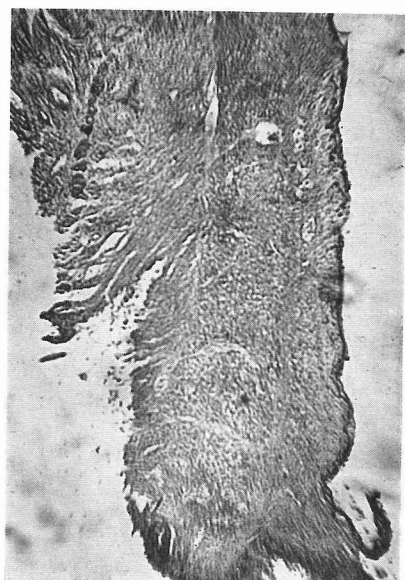


图 3. 溃 瘍

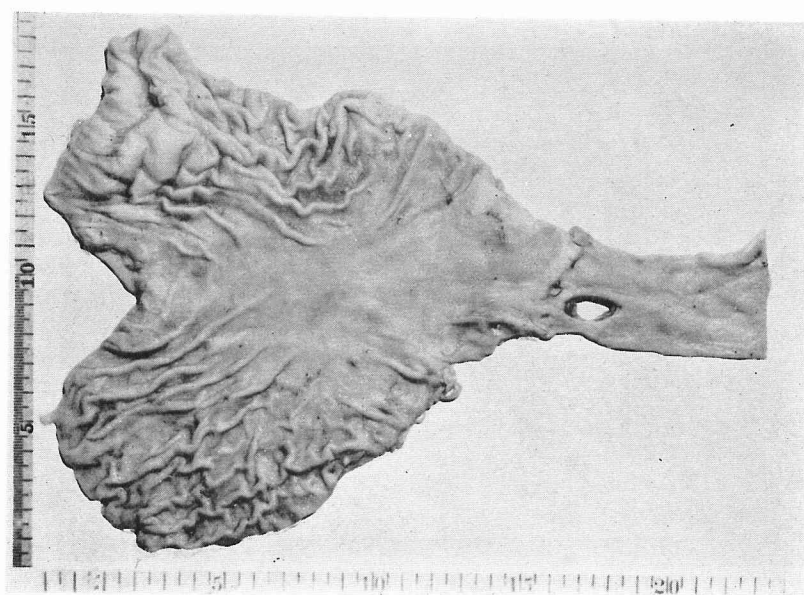


图 2. 第1群 第1例

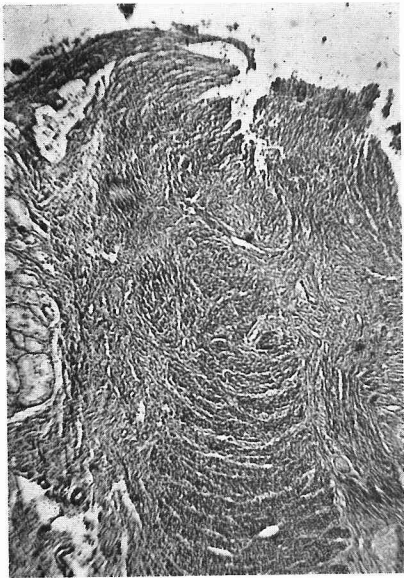


图 5. 潰瘍 - 肛門側 -

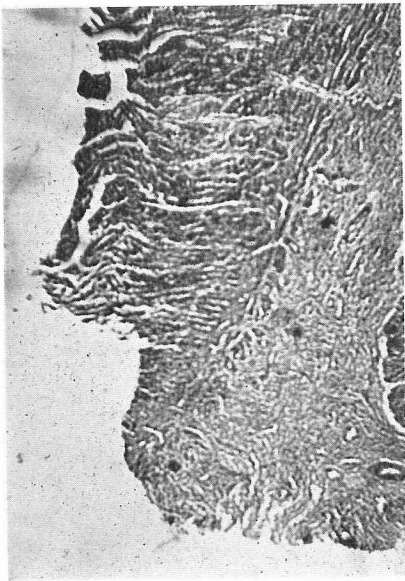


图 6. 潰瘍 - 口側 -

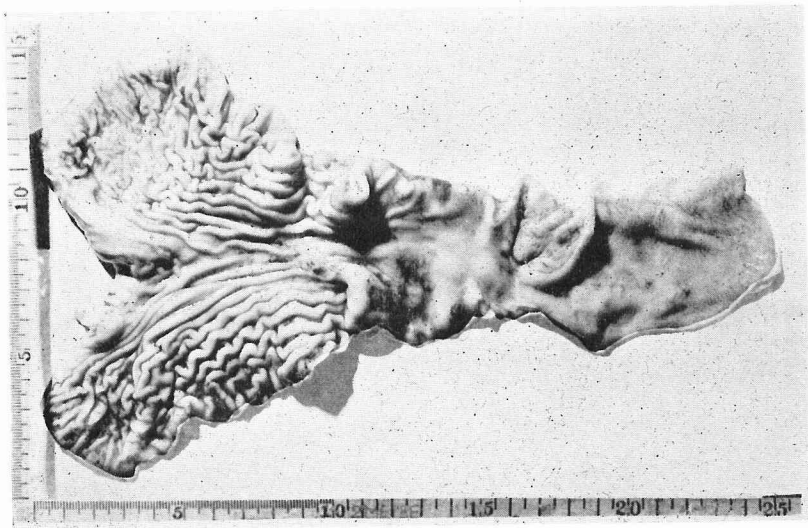


图 4. 第 1 群 第 2 例

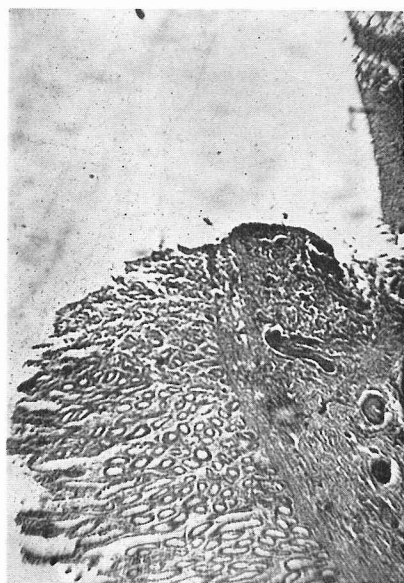


図 8. 潰瘍

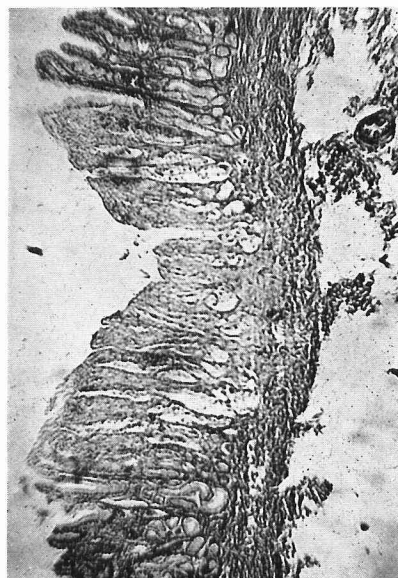


図 9. オゾンエロジオン

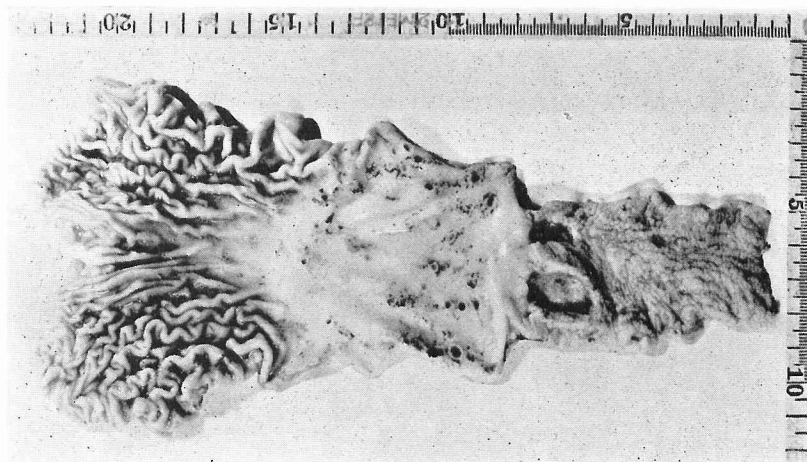


図 7. 第1群 第3例

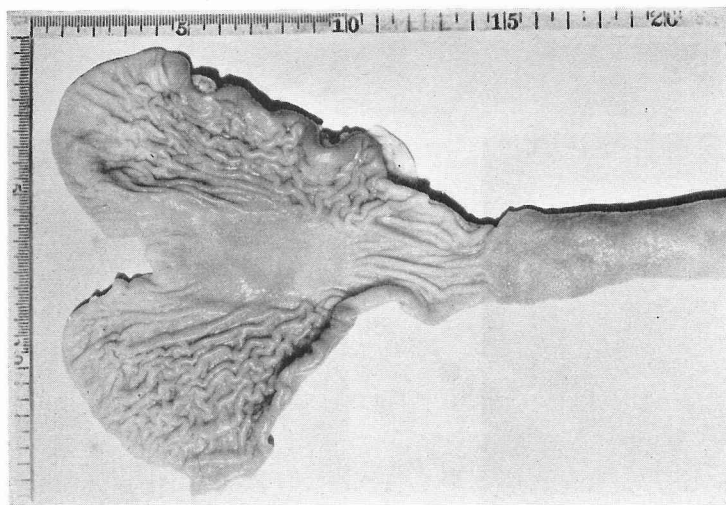


図 12. 第2群 第3例

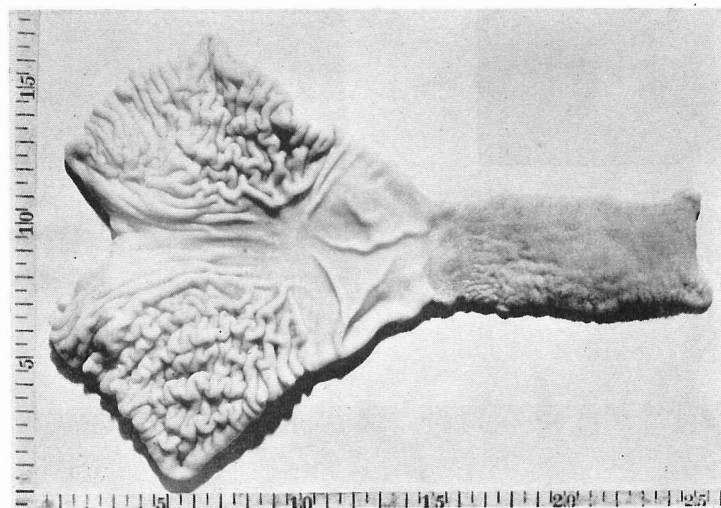


図 11. 第2群 第2例

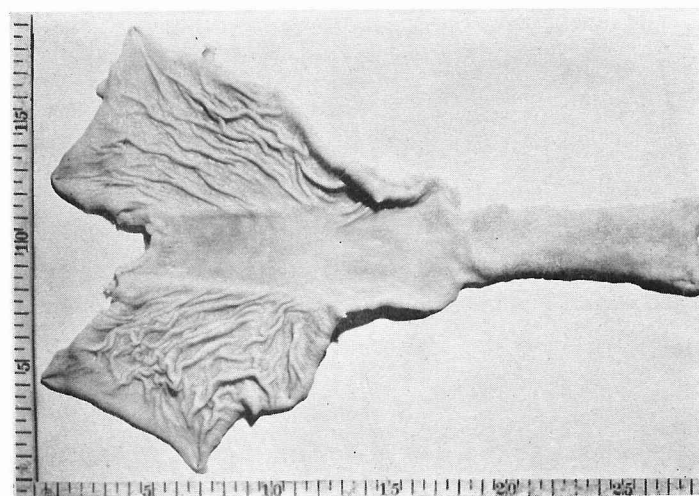


図 10. 第2群 第1例



图 14.

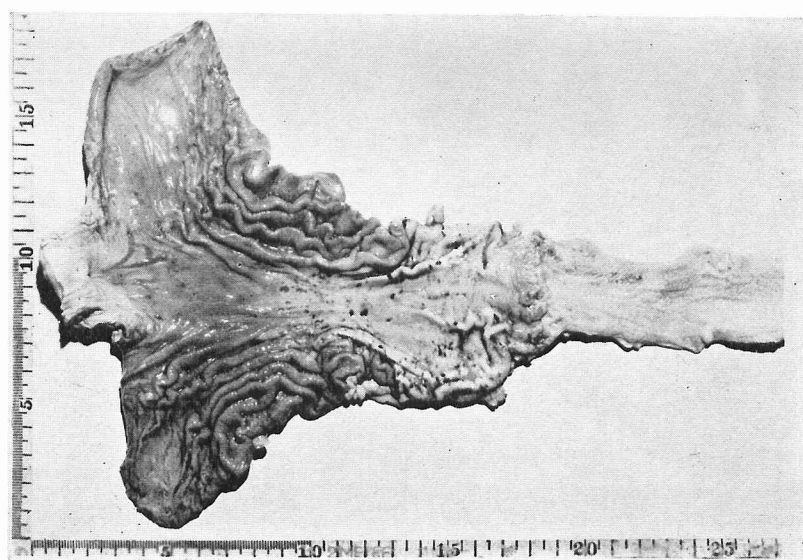


图 13. 第3群 第1例

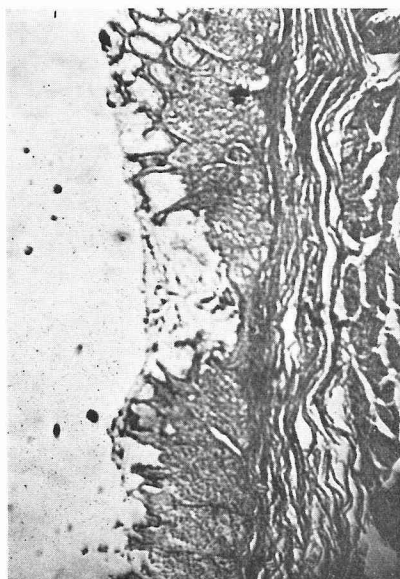


図 16. シ
ホ
シ
ロ
シ

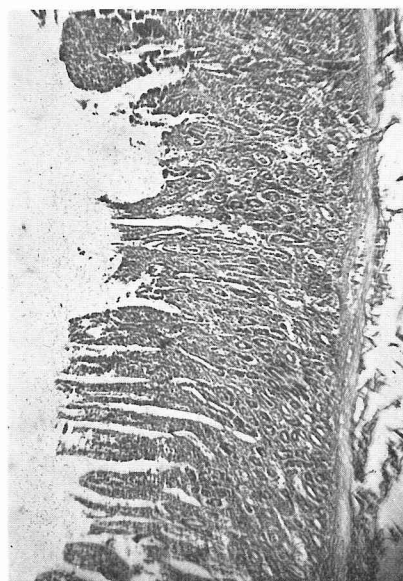


図 17. 十二指腸粘膜

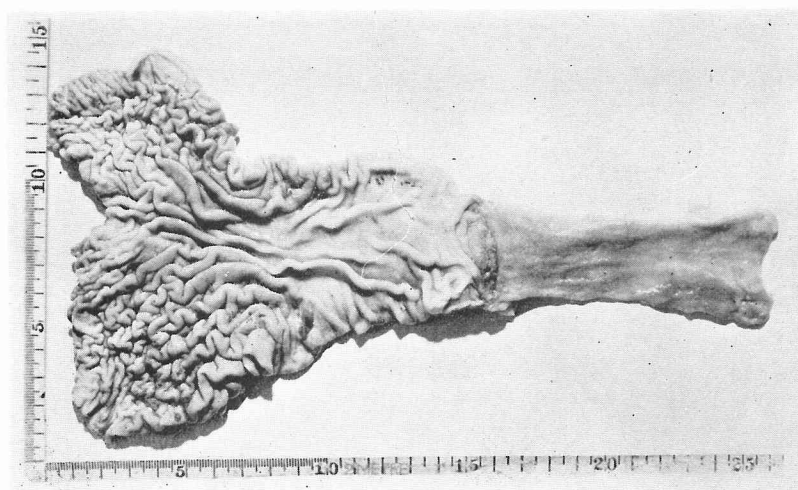


図 15. 第3群 第2例

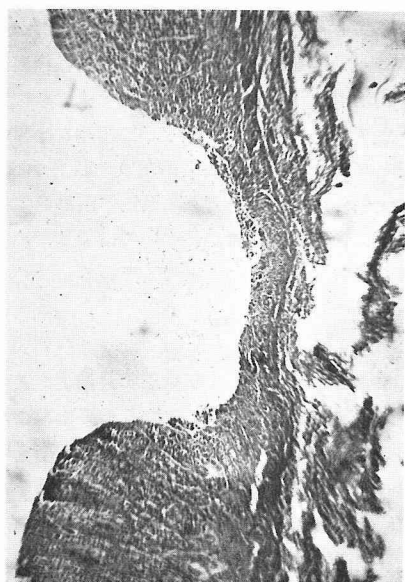


図 19. シロシス

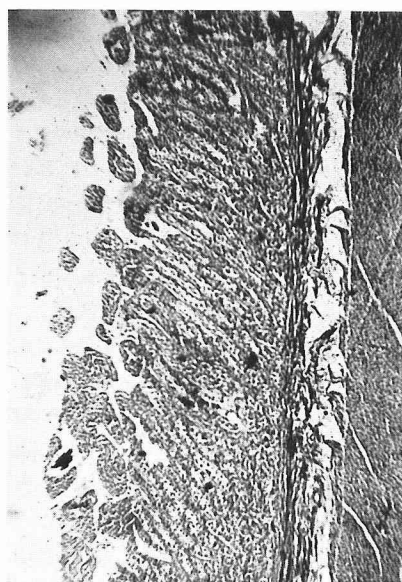


図 20. 十二指腸粘膜

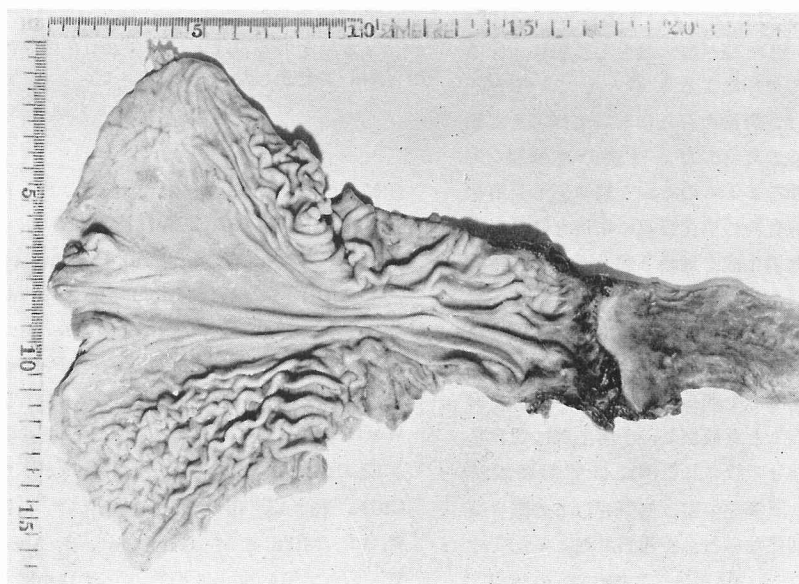


図 18. 第3群 第3例

胃液が、この潰瘍の発生の重大な因子であると考えた。その後 Exalto^⑤は3例の犬について十二指腸を離断してこれを結腸に吻合し、空腸上部を胃に吻合したところ全例に空腸潰瘍の発生を見たと言報告しているので、十二指腸液の内誘導によつて潰瘍を発生せしめたのは Exalto が最初である。彼はこの潰瘍の成因を腸粘膜に対する酸性胃液の作用によるものと考え、更に潰瘍発生における機械的刺激並びに粘膜の感受性の問題をも提供した。Kehrer^⑥は15例の犬において総胆管を結紮し、胆嚢及び膵管を虫垂乃至廻腸に吻合して観察したところ、6例に胃潰瘍が発生し、そのうち1例には十二指腸潰瘍も発生したと言報告している。Denk^⑦は犬において幽門輪を切除して胃及び十二指腸断端を夫々縫合閉鎖し、幽門より25cmの部で空腸を切断し、その口側端を廻腸末端部において端側吻合し、胃空腸吻合を行なつたところ、2例中1例に空腸潰瘍の発生を見たと言報告している。Mann-Williamsonの実験は、これら多くの実験を基礎としてそれより2年後に行われたものである。

十二指腸液を下部腸管若しくは体外に誘導した場合に発生する潰瘍の成因については、アルカリ性十二指腸液で緩衝されない強力な胃液の消化作用による消化性潰瘍であることは一般に認められている。この際胃液分泌が亢進するという意見が多いが^{⑧⑨⑩⑪}、Okinaoka 等^⑫の如く胃液分泌の亢進はないという報告もある。胃液分泌亢進の原因についても、Dragstedt 一派^⑬は、十二指腸粘膜が酸に接触した際に生ずる胃液分泌抑制機構の欠如によるものとしているが、Menguy 等^⑭は胆汁、膵液の存在においてはじめて消化吸収される或る種の食物による胃液分泌抑制を考え、この抑制の欠如によるものという興味ある見解を報告している。一方食物の消化吸収に密接な関係をもつ胆汁、膵液の如き消化液を廻腸下部乃至体外へ誘導すれば栄養障害を来すことは当然であつて、これが潰瘍発生の原因となるか否かは更に検討を要する問題である。Slive 等^⑮は Mann-Williamson 犬において遊離十二指腸の移植部位を変えることによつて潰瘍発生率に差が生ずることを観察し、小腸上部に吻合して十二指腸内容が充分吸収される様にして栄養状態を良好に保つときは潰瘍発生率は低下し、この際胃液酸度は潰瘍発生に関係ないことを報告した。また Ivy 等^⑯は術後に現われる alkaline reserve の減少と Mann-Williamson 犬の潰瘍発生率との間には一定の関係はないと報告している。Keefer 等^⑰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で潰瘍が発生すると説明した。著者等の行なつた実験的潰瘍発生も十二指腸液中に潰瘍発生抑制因子の存在を想定すると極めて簡明に説明される。即ち第1群の如く遊離十二指腸を下部小腸に移植した場合には抑制因子が吸収されがたいから潰瘍が発生し、また第3群の如く十二指腸液を全く体外に誘導した場合にも、同様にすみやかに潰瘍性変化が生ずるが、第2群の如く十二指腸を小腸中間部に移植した場合には抑制因子が充分吸収されるので潰瘍が発生しないものと考えられる。潰瘍発生抑制因子が果して存在するか否かについては更に今後の研究を俟つて明らかにしたいと考えている。

結 論

十二指腸起始部と脾の十二指腸附着最下部との2カ所において離断した遊離十二指腸を廻腸末端より20～30cm口側に移植したものを第1群とし、小腸中間部に移植したものを第2群とし、遊離十二指腸を噴置して腹壁に外瘻を造設したものを第3群とすれば、第1群においては全例に十二指腸潰瘍を発生し、1例においては同時に胃粘膜のエロジオンを認めた。第2群においては潰瘍の発生はなく、第3群においては全例に胃粘膜の多発性エロジオンを認めた。

これらの実験成績により、十二指腸液には潰瘍発生に關与する重要な因子が存在するものと推定される。

(本論文の要旨は第47回日本消化機病学会総会において発表した。)

文 献

- ①Mann, F. C. & Williamson, C. S.: Ann. Surg., 77: 409, 1923.
- ②Keefer, E. B. C., Martin, K. A. and Glenn, F.: Surgical Forum, 4: 330, 1953.
- ③Mann, F. C.: A critical analysis of the various experimental ulcers and their relationship to human ulcer, "Sandweiss' Peptic Ulcer", Saunders Co. 1951.
- ④Bickel, A.: Berl. Klin. Wschr., 46 (a): 1201, 1909. ⑮より引用.
- ⑤Exalto, J.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 23: 13, 1911. ⑮より引用.
- ⑥Kehrer, J. K. W.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 27: 679, 1914. ⑮より引用.
- ⑦Denk, W.: Arch. f. Klin. Chir., 116: 1, 1921.
- ⑧Brackney, E. L., Thal, A. P. and Wangenstein, O. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 88: 302, 1955.
- ⑨Ivy, A. C. & Bachrach, W. H.: Am. J. Digest.

Dis., 7: 76, 1940. ⑩Storer, E. H., Oberhelman, H. A., Woodward, E. R., Smith, C. A. and Dragstedt, L. R.: A. M. A. Arch. Surg., 64:192, 1952. ⑪Menguy, R. & Mings, H.: Surg., 50: 662, 1961. ⑫Okinaka, A., Moody, F., Dineen, J., Beal, J. M. and Martin, K. A.: Surg., 46: 70, 1959. ⑬Baugh, C. M., Bravo, J. and Dragstedt, L. R.: Gastroenterol., 39: 330, 1960. ⑭Slive, A., Bachrach, W. H. and Fogelson, S. J.: Surg. Gynec. & Obst., 70: 666, 1940. ⑮Ivy, A. C., Grossman, M. I. and Bachrach, W. H.: Peptic Ulcer, P. 321, The Blakiston Co. Philadelphia. 1950. ⑯Keefer, E. B. C., Hays, D. M., Martin, K. A., Beal, J. M. and Glenn, F.: Surgical Forum, 5: 288, 1954.

ABSTRACT

Although there are various methods to develop peptic ulcer experimentally, Mann-Williamson's ulcer and Keefer's ulcer are the excellent experiments.

Keefer's results were confirmed in our study and further investigations of the etiology of peptic ulcer were attempted by the following experiments.

Normal adult dogs weighing about 10kg were divided into three groups.

To isolate free duodenal segment, two transections were made on the first part of the duodenum and the lowest part that the duodenum and pancreas are adherent each other.

In the first group this isolated duodenal segment was transplanted to the ileum 20~30cm apart from the ileocecal valve. As the results, duodenal ulcers were developed in all three cases. In one case of them gastric erosions were also developed.

In the second group the isolated duodenal segment was transplanted to the midportion of the small intestine. No ulcer was observed in this group.

In the third group, the isolated duodenal segment was transfixed to the abdominal wall with an external fistula. Multiple gastric erosions were developed in all three cases.

From these results it is assumed that the duodenal secretions might contain some inhibitory factors against developing peptic ulcer.