

胃潰瘍の成因に関する酵素学的研究

第2編 胃液に対する胃粘膜の抵抗性に及ぼす
Plasmin の影響

昭和33年1月17日 受付

信州大学医学部 丸田外科教室

矢 嶋 國 孝

Enzymological studies on the pathogenesis of gastric ulcer

Part 2. Influences of plasmin upon the resistance of
gastric mucosa to gastric juice

Kunitaka Yajima

Department of Surgery, Faculty of Medicine Shinshu University
(Director: Prof. K. Maruta)

緒 言

胃潰瘍の発生については古くより種々の学説があるがいずれも潰瘍発生の一面を物語るに過ぎない。しかしながら、なん等かの原因によつて胃粘膜の一部に抵抗減弱部が発生すれば、これが胃液の消化作用をうけ消化性潰瘍を発生し得ると言う事実に対しては何人と雖も異論を挟む余地はない。

余は第1編に於て、蛋白分解酵素 Plasmin 様物質の活性は胃潰瘍辺縁部組織に於て特に大きく、胃癌の癌性潰瘍に於てはすくなく、この様に胃潰瘍と癌性潰瘍に於ける Plasmin 様物質の態度が全く異なることから、Plasmin 様物質の活性は胃潰瘍の発生乃至慢性化と密接な関係を有するものと結論した。

本編に於ては、胃液に対する胃粘膜の抵抗性に対して Plasmin 様物質が如何なる影響をおよぼすかを検討し、胃潰瘍の発生或はその慢性化に関して若干の知見を得たので報告する。

実 験 方 法

実験材料

実験材料には慢性胃炎、胃癌、胃潰瘍の切除胃の各部位から粘膜切片を速かに採取細切し、蒸溜水にて血液を洗い流し、濾紙にて出来るだけ水分を取り除いたものを用いた。

粘膜処理方法

材料 1500mg を正確に秤量し、これをさらに正確に3等分し、それぞれの群に生理的食塩水 13cc を加えて海砂と共に乳鉢にて泥状となるまで磨碎、これを三角コルベンに移し、pH 7.4 磷酸緩衝液 1.0cc を添加する。これら各群を次の如く処理する。

第1群: 対照群

第2群: Plasmin を作用せしめることなく、人工胃

液又は胃液のみを作用せしめる。

第3群: 一定時間 Plasmin を作用せしめた後人工胃液又は胃液を作用せしめる。

即ち、第3群には Plasmin 1単位(持田製薬会社製 Plasmin を 1.0cc の生理的食塩水に溶解せるもの)を添加し、第1群及び第2群には Plasmin の代りに生理的食塩水 1.0cc 宛を加え、37°C 恒温器内に2時間放置し、ついで N/10 塩酸を加えて各群を Pepsin の至適 pH 2.0 に調節し、第2群、第3群には人工胃液(関東製薬会社製 Pepsin 10mg を 1.0cc の生理的食塩水に溶解せるもの)又は胃液(実験材料の胃切除前の胃液を濾過せるもの 1.0cc)を、第1群には生理的食塩水 1.0cc を加え、再び 37°C 恒温器内に3時間放置した後濾過し、濾紙を生理的食塩水で洗い流した後その濾液について α -Amino 基の定量を行った。

測定方法

Sjorensen 氏の Formol 滴定法^①によつて濾液中の α -Amino 基を定量し、N/10 苛性ソーダ使用量をもつて表現した。苛性ソーダ消費量の増大は胃粘膜の蛋白質の分解、従つて α -Amino 基の増加を意味し、これにより胃粘膜の被消化度の充進を推定することが出来る。

なお胃液中に存在する α -Amino 基の量は計算に際して予め除去し、また実験成績は比較に便ならしめるため胃粘膜 1000mg 当りの量に換算して記載した。

実 験 成 績

まず基礎実験として次の2点を確認した。即ち

1) Plasmin のみによる胃粘膜の消化は認められなかつた。

2) Plasmin は一種の蛋白質体であるが、これが胃液

又は人工胃液によつて消化され α -Amino 基の増加を来すことはなかつた。

なお、附図、附表に示す A, B, C, は

A: Plasmin 処理後胃液又は人工胃液を作用させたために増加した量

B: 胃液又は人工胃液のみの作用により増加した量

C: A と B の差即ち Plasmin 処理による被消化性の亢進を表わすものであつて、いずれも N/10 苛性ソーダ量を cc で記してある。

慢性胃炎

慢性胃炎 4 例の被消化度 C は、胃液使用の場合は第 1 表の如く、胃体部大彎側 0.00~0.10, 平均 0.08cc, 胃体部小彎側 0.06~0.10, 平均 0.08cc, 幽門部小彎側 0.00~0.06, 平均 0.02cc, 人工胃液使用の場合は第 2 表の如く、胃体部大彎側 0.04~0.26, 平均 0.14 cc, 胃体部小彎側 0.04~0.20, 平均 0.13cc, 幽門部小彎側 0.00~0.06, 平均 0.02cc であつて、胃体部の大彎側及び小彎側に於てやゝ増加の傾向がみられ、この傾向は胃液を使用した場合でも人工胃液を使用した場合でも同様である。

第 1 表 慢性胃炎 (胃液使用)

| | 胃体部大彎側 | | | 胃体部小彎側 | | | 幽門部小彎側 | | |
|-------|--------|------|------|--------|------|------|--------|------|------|
| | A | B | C | A | B | C | A | B | C |
| 1 小田切 | 0.34 | 0.24 | 0.10 | 0.16 | 0.10 | 0.06 | 0.10 | 0.10 | 0.00 |
| 2 勝山 | 0.30 | 0.20 | 0.10 | 0.16 | 0.10 | 0.06 | 0.16 | 0.10 | 0.06 |
| 3 藤原 | 0.26 | 0.16 | 0.10 | 0.20 | 0.10 | 0.10 | 0.14 | 0.12 | 0.02 |
| 4 小平 | 0.20 | 0.20 | 0.00 | 0.10 | 0.01 | 0.06 | 0.08 | 0.08 | 0.00 |
| 平均 | 0.28 | 0.20 | 0.08 | 0.16 | 0.08 | 0.08 | 0.12 | 0.10 | 0.02 |

第 2 表 慢性胃炎 (人工胃液使用)

| | 胃体部大彎側 | | | 胃体部小彎側 | | | 幽門部小彎側 | | |
|-------|--------|------|------|--------|------|------|--------|------|------|
| | A | B | C | A | B | C | A | B | C |
| 1 大池 | 0.36 | 0.10 | 0.26 | 0.26 | 0.10 | 0.16 | 0.24 | 0.00 | 0.24 |
| 2 勝山 | 0.24 | 0.04 | 0.20 | 0.24 | 0.12 | 0.12 | 0.16 | 0.16 | 0.00 |
| 3 小田切 | 0.24 | 0.20 | 0.04 | 0.20 | 0.16 | 0.04 | 0.10 | 0.10 | 0.00 |
| 4 小平 | 0.26 | 0.22 | 0.04 | 0.24 | 0.04 | 0.20 | 0.06 | 0.06 | 0.00 |
| 平均 | 0.28 | 0.14 | 0.14 | 0.24 | 0.11 | 0.13 | 0.14 | 0.08 | 0.06 |

胃癌

胃癌の被消化度 C は、胃液使用 5 例の場合は第 3 表の如く、胃体部大彎側 0.00~0.08, 平均 0.05cc, 胃体部小彎側 0.06~0.10, 平均 0.07cc, 幽門部小彎側

0.00cc で、人工胃液使用 7 例の場合は第 4 表の如く、胃体部大彎側 0.00~0.16, 平均 0.03cc, 胃体部小彎側 0.00~0.10, 平均 0.06cc, 幽門部小彎側 0.00cc であつて、胃癌の胃粘膜は胃液及び人工胃液に対して抵抗性が大きい。又 Plasmin に対しても抵抗性が大きい。Plasmin を増量すれば、第 5 表の如く、被消化性が亢進することがわかる。

第 3 表 胃癌 (胃液使用)

| | 胃体部大彎側 | | | 胃体部小彎側 | | | 幽門部小彎側 | | |
|------|--------|------|------|--------|------|------|--------|------|------|
| | A | B | C | A | B | C | A | B | C |
| 1 下平 | 0.08 | 0.00 | 0.08 | | | | 0.06 | 0.06 | 0.00 |
| 2 関 | 0.08 | 0.00 | 0.08 | 0.10 | 0.00 | 0.10 | | | |
| 3 中村 | 0.08 | 0.00 | 0.08 | 0.10 | 0.02 | 0.06 | | | |
| 4 牟礼 | 0.10 | 0.10 | 0.00 | | | | | | |
| 5 永田 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.06 | 0.00 | 0.06 | | | |
| 平均 | 0.07 | 0.02 | 0.05 | 0.08 | 0.01 | 0.07 | 0.06 | 0.06 | 0.00 |

第 4 表 胃癌 (人工胃液使用)

| | 胃体部大彎側 | | | 胃体部小彎側 | | | 幽門部小彎側 | | |
|-------|--------|------|------|--------|------|------|--------|------|------|
| | A | B | C | A | B | C | A | B | C |
| 1 下平 | 0.14 | 0.00 | 0.16 | | | | 0.06 | 0.06 | 0.00 |
| 2 中村 | 0.16 | 0.08 | 0.08 | 0.10 | 0.00 | 0.10 | 0.06 | 0.06 | 0.00 |
| 3 秋山 | 0.04 | 0.00 | 0.04 | | | | | | |
| 4 大久保 | 0.04 | 0.00 | 0.04 | | | | | | |
| 5 関 | 0.08 | 0.08 | 0.00 | 0.20 | 0.20 | 0.00 | | | |
| 6 永田 | 0.06 | 0.06 | 0.00 | 0.16 | 0.06 | 0.10 | | | |
| 7 布山 | 0.02 | 0.02 | 0.00 | 0.06 | 0.00 | 0.06 | | | |
| 平均 | 0.06 | 0.03 | 0.03 | 0.13 | 0.07 | 0.06 | 0.06 | 0.06 | 0.00 |

第 5 表 胃癌 (Plasmin を増量して人工胃液使用)

| | Plasmin 1 単位 | | | Plasmin 2 単位 | | | Plasmin 3 単位 | | |
|-------|--------------|------|------|--------------|------|------|--------------|------|------|
| | A | B | C | A | B | C | A | B | C |
| 1 中村 | 0.16 | 0.08 | 0.08 | 0.38 | 0.08 | 0.30 | 0.40 | 0.08 | 0.32 |
| 2 秋山 | 0.02 | 0.00 | 0.02 | 0.02 | 0.00 | 0.02 | 0.22 | 0.00 | 0.20 |
| 3 大久保 | 0.02 | 0.00 | 0.02 | 0.02 | 0.00 | 0.02 | 0.16 | 0.00 | 0.16 |

胃潰瘍

胃潰瘍の被消化度 C は、胃液使用 5 例の場合は第 6 表の如く、胃体部大彎側 0.22~0.32, 平均 0.26cc, 胃体部小彎側 0.02~0.40, 平均 0.22cc, 幽門部小彎側 0.08~0.32, 平均 0.20cc で、人工胃液使用 8 例の

場合は第7表の如く、胃体部大彎側0.20~0.52, 平均0.35cc, 胃体部小彎側0.00~0.30, 平均0.17cc, 幽門部小彎側0.12~0.34, 平均0.23ccであつて、いずれの部位に於ても Plasmin で処理した後は胃液、又は人工胃液に対する胃粘膜の抵抗性が減弱することが明らかである。部位別の差をみると、胃液使用の場合には殆んど差がないが、人工胃液使用の場合には胃体部の大彎側に於ける増加は小彎側のそれよりも著しく、幽門部小彎側の増加はこれらの中間に在る。

第6表 胃潰瘍(胃液使用)

| | 胃体部大彎側 | | | 胃体部小彎側 | | | 幽門部小彎側 | | |
|------|--------|------|------|--------|------|------|--------|------|------|
| | A | B | C | A | B | C | A | B | C |
| 1 外戸 | 0.44 | 0.08 | 0.32 | 0.52 | 0.12 | 0.40 | 0.32 | 0.00 | 0.32 |
| 2 依田 | 0.32 | 0.04 | 0.28 | 0.42 | 0.40 | 0.02 | | | |
| 3 西沢 | 0.44 | 0.20 | 0.24 | 0.26 | 0.02 | 0.24 | 0.14 | 0.00 | 0.14 |
| 4 三村 | 0.46 | 0.24 | 0.22 | | | | 0.14 | 0.06 | 0.08 |
| 5 上条 | 0.44 | 0.22 | 0.22 | 0.48 | 0.28 | 0.20 | 0.48 | 0.24 | 0.24 |
| 平均 | 0.42 | 0.16 | 0.26 | 0.42 | 0.20 | 0.22 | 0.28 | 0.08 | 0.20 |

第7表 胃潰瘍(人工胃液使用)

| | 胃体部大彎側 | | | 胃体部小彎側 | | | 幽門部小彎側 | | |
|------|--------|------|------|--------|------|------|--------|------|------|
| | A | B | C | A | B | C | A | B | C |
| 1 滝沢 | 0.76 | 0.24 | 0.52 | 0.28 | 0.00 | 0.28 | 0.28 | 0.00 | 0.28 |
| 2 鈴木 | 0.42 | 0.00 | 0.42 | 0.20 | 0.20 | 0.00 | 0.26 | 0.14 | 0.12 |
| 3 丸山 | 0.52 | 0.10 | 0.42 | 0.64 | 0.34 | 0.30 | 0.64 | 0.30 | 0.34 |
| 4 三村 | 0.34 | 0.00 | 0.34 | | | | 0.24 | 0.04 | 0.20 |
| 5 渡辺 | 0.30 | 0.00 | 0.30 | 0.12 | 0.04 | 0.08 | 0.26 | 0.10 | 0.16 |
| 6 古屋 | 0.40 | 0.10 | 0.30 | 0.16 | 0.16 | 0.00 | 0.42 | 0.12 | 0.30 |
| 7 小林 | 0.34 | 0.08 | 0.26 | 0.32 | 0.00 | 0.16 | 0.12 | 0.00 | 0.12 |
| 8 正村 | 0.20 | 0.00 | 0.20 | | | | 0.32 | 0.00 | 0.32 |
| 平均 | 0.41 | 0.06 | 0.35 | 0.29 | 0.12 | 0.17 | 0.32 | 0.09 | 0.23 |

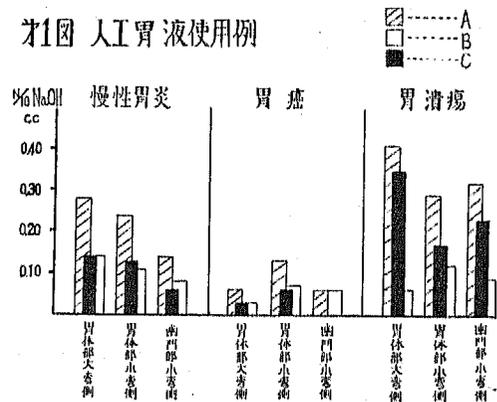
各種切除胃に於ける成績の比較検討

以上の慢性胃炎、胃癌及び胃潰瘍について得た成績を要約して図示すれば第1図及び第2図の如く、胃癌の胃粘膜はいずれの部位に於ても胃液或は Plasmin に対して抵抗性が大で消化され難く、胃潰瘍の胃粘膜はいずれの部位に於ても抵抗性が小さく、消化され易い状態にあるものと考えられる。

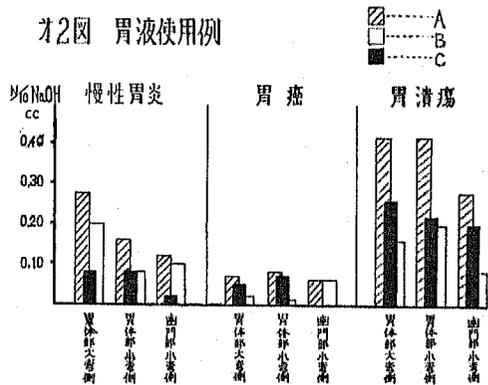
余は以上の実験成績を裏づけるに足る2臨牀例を有するので次に簡単に記載する。

臨牀的にも病理組織学的にも明らかに潰瘍癌である

第1図 人工胃液使用例



第2図 胃液使用例



ことを確めた症例(58才, ♂)の胃粘膜を型の様に Plasmin で処理した後に人工胃液を使用した成績は、第8表の如く、胃潰瘍に於ける胃粘膜と全く同様の成績を示している。又、出血性胃潰瘍(51才, ♂)についての成績は第9表の如く、その胃粘膜の胃液或は Plasmin に対する抵抗性は慢性胃潰瘍に比して著しく小さく、消化され易いことを示している。即ち胃潰瘍の胃粘膜の被消化性には特殊性があるものゝ如く、特

第8表 潰瘍癌(人工胃液使用)
胃体部大彎側

| A | B | C |
|------|------|------|
| 0.40 | 0.00 | 0.40 |

第9表 出血性胃潰瘍例(胃液使用)

| 胃体部大彎側 | | | 胃体部小彎側 | | | 幽門部小彎側 | | |
|--------|------|------|--------|------|------|--------|------|------|
| A | B | C | A | B | C | A | B | C |
| 0.70 | 0.30 | 0.40 | 1.44 | 1.16 | 0.28 | 1.18 | 0.80 | 0.38 |

に胃癌のそれと比較する場合にこの傾向が明白に認められる。

考 按

胃粘膜抵抗減弱部の発生に胃粘膜中の蛋白分解酵素が関与しているとする所謂酵素説は Katheptase (Willstätter 等^②) を中心として唱えられて来た。

即ち為末^③、石川^④、早川^⑤等は、胃粘膜局所が循環障害に陥つて酸素の供給が不充分となれば、Katheptase の活性化によつて抵抗減弱部が形成されて Pepsin に消化されやすくなると述べ、しかも一方胃潰瘍の好発部位である胃体部小彎側には局所循環障害がおこり易い事実^⑥~^⑩があることを指摘して、Katheptase は胃潰瘍の発生と密接な関係があると主張している。

余は第1編に於て、胃壁中に Plasmin 様物質の活性は胃潰瘍特にその辺縁部組織に於て著しく大で、癌組織では潰瘍部に於ても非潰瘍部に於ても明らかに小であることから、胃潰瘍の発生或は慢性化には胃壁中の Plasmin 様物質が密接な関係を有するであろうと考え、その詳細に就ては更に追求する必要があると述べた。本編に於ては Plasmin の胃粘膜蛋白質に及ぼす影響を究明し、Plasmin が果して胃粘膜に抵抗減弱部を発生せしめるか否かを検討した。余の成績によれば胃潰瘍の胃粘膜蛋白質は Plasmin 作用後は胃液又は人工胃液による被消化性は亢進し、特に進行性過程にある潰瘍の胃粘膜蛋白質の被消化性は著しく亢進し、これに反して胃癌の胃粘膜蛋白質の被消化性は最も低下していることを知つた。この様な Plasmin に対する胃粘膜の抵抗性の差は癌或は潰瘍等の疾患自体に因る二次的現象ではなく、むしろこれら疾患の胃粘膜自体に本質的差異があると考えらるべきであつて、潰瘍癌に於ける成績が胃潰瘍のそれと全く同様の傾向を示していることはかゝる考え方の妥当性を裏書しているものである。既に第1編に於ても述べた如く、Plasmin 様物質の活性は胃潰瘍発生の全身的或は局所的因子によつて著しく左右されるものである。Selye^⑪ は警告反応期及び疲憊期に胃潰瘍が発生しやすいと述べ、多くの Stressor をあげている。臨牀的には、火傷^⑫~^⑭、外傷及び手術^⑮~^⑰、精神不安^⑱、酸素欠乏症^⑲等が胃潰瘍発生の原因となり得る Stressor であることが報告されているが、Stress 潰瘍は一般に大きい急性潰瘍であつてその発生日位も必ずしも一定せず、その成因については未だ充分な説明はない^⑳。火傷、手術、精神不安或は酸素欠乏症等の際には血液中の Plasmin 様物質の活性が増大することが知られている^㉑~^㉓。血液中の Plasmin 様物質の活性の増大

は更に胃粘膜内の Plasmin 様物質の活性の増大をもたらすものと考えられる。胃粘膜の Plasmin 様物質の活性が増大すると胃液に対する胃粘膜の抵抗性が低下することは余の実験成績の示すところであるから、胃粘膜の Plasmin 様物質の活性は Stress 潰瘍の発生とは特に密接な関係を有するものと考えられる。

胃潰瘍発生の全身的因子の一つとして体質的素因が考えられ、臨牀的にも多くの報告がある^㉔~^㉖が、かかる問題の取り扱いには中々困難で軽々しく結論すべきではない。しかしながら余の成績に於て、Plasmin に対する胃粘膜の抵抗性は多種多様で、特に胃潰瘍の胃粘膜は Plasmin に対して抵抗性が低下し、これに反して胃癌のそれは亢進している事實は、胃潰瘍の発生に体質的素因があり得ることを示唆するもので、同一の Stress に於て Plasmin に対する抵抗性の低下している粘膜にのみ潰瘍が発生するものと考えられる。

胃潰瘍発生の局所的因子はいずれも Plasmin 様物質の活性の大きさと密接な関係にあることは既に第1編に於て述べたが、Plasmin 様物質の活性が増大すれば、胃液に対する胃粘膜の抵抗性は低下して消化性潰瘍が発生し、又潰瘍組織辺縁部に於ける Plasmin 様物質の活性の増大は組織の再生を阻害し、従つて潰瘍の慢性化を招来するものと考えられる。

結 論

1. 慢性胃炎の胃粘膜の Plasmin 作用後の胃液による被消化性は胃癌例と胃潰瘍例の中間にある。
2. 胃癌の胃粘膜の Plasmin 作用後の胃液による被消化性は明らかに低下しているが、Plasmin を増量して作用せしめればそれに伴つて被消化性も亢進する。但し潰瘍癌の胃粘膜の被消化性は胃潰瘍例のそれと全く同様の傾向を示している。
3. 胃潰瘍の胃粘膜の Plasmin 作用後の胃液による被消化性は亢進し、特に出血性胃潰瘍の如く、進行性過程にある潰瘍の胃粘膜の被消化性は著しく亢進している。
4. 即ち胃潰瘍発生の全身的或は局所的因子が存在すれば胃壁中の Plasmin 様物質の活性が増大して胃粘膜蛋白質に著しい影響を及ぼし、胃液による被消化性を亢進せしめ、かゝる機転により Plasmin 様物質の活性は潰瘍の発生のみならずその慢性化にも関与するものと考えられる。

(本論文の要旨は第44回日本消化器病学会總會に於て報告した。)

文 献

- ①Sørensen: Biochem. Zs., 7, 45, 1908 ②Willstätter u. a.: Ztschr. physiol. Chem., 180, 127,

- 1929 ③為末：福岡医科大学雑誌，27，1065，昭9
 ④石川：実験消化器病学，15，765，昭15 ⑤Haya-
 kawa：The Tohoku Journ. Exp. Med.，53，309，
 1951 ⑥長与：日本病理学会雑誌，4，154，1915
 ⑦Reeves：Surg. Gynec. & Obst.，30，374，1920
 ⑧Jatrou：Dtsch. Z. Chir.，159，196，1920
 ⑨Hofmann：Arch. f. klin. Chir.，115，650，1921
 ⑩Barclay：Brit. J. Radiol.，20，394，1947
 ⑪Benjamin：Surg. Gynec. & Obst.，92，314，1951
 ⑫Benjamin：Surg. Gynec. & Obst.，93，672，1953
 ⑬Bergmann：Berl. klin. Wchchr.，55，524，1918
 ⑭武田：信州医誌.，7，659，1958 ⑮Westphal：
 Deutsch. Arch. klin. Med.，114，327，1914 ⑯
 Berg：Am. J. Digest. Dis.，7，78，1940 ⑰Gun-
 dermann：Arch. klin. Chir.，101，546，1913
 ⑱Virchow：Arch. f. path. Anat. 5，361，1853
 ⑲大井：胃潰瘍症，東京，昭32 ⑳Selyé：J. Clin.
 Endocr.，6，117，1946 ㉑Curling：Med. chir.
 Trans.，25，260，1842 ㉒Harkins：Surg.，3，
 698，1938 ㉓Mears：Surg.，34，640，1953
 ㉔Weigel et al：Surg.，34，826，1953 ㉕Nusko
 et al：Hautarzt，5，209，1954 ㉖McDonnell
 et al：Ann. Surg.，137，67，1953 ㉗Woldmann
 : J. A. M. A.，149，984，1952 ㉘Fletcher et
 al：Surg.，36，212，1954 ㉙Davis：Surg. Gy-
 nec. & Obst.，100，51，1955 ㉚Gilchrist：Ann.
 Surg.，147，728，1958 ㉛Wolf et al：Amer.
 Med. Ass.，120，670，1942 ㉜Wyatt et al：Ar-
 ch. Path.，47，110，1949 ㉝Tagnon et al：Am.
 J. Med. Sci.，211，88，1946 ㉞折茂：日外会誌，
 52，193，昭26 ㉟Smith et al：Science，102，
 253，1945 ㊱Leach et al：J. Exp. physiol.，32，
 67，1943 ㊲宮崎：信州医誌.，2，235，昭28
 ㊳豊田：東京医誌.，60，50，昭27 ㊴Latuer：
 Lancet，i，194，1947 ㊵豊田他：臨外.，5，547，
 昭25 ㊶碓沢他：日血会誌.，17，284，昭29
 ㊷赤沢他：手術，9，132，昭30 ㊸木本他：日血会
 誌.，19，450，昭31 ㊹徳沢他：日血会誌.，19，
 281，昭31 ㊺Macfarlane et al：Blood，3，1167，
 1948 ㊻Ungar：Lancet，ii，742，1952 ㊼
 Riecker：Ann. int. Med.，24，878，1946 ㊽
 Bonne et al：Am. J. Cancer，33，265，1938
 ㊾Draper et al：Arch. Int. Med.，49，616，1932，
 ㊿Hurst et al：London Oxford University Press.，
 1924 ㉀Robinson et al：Am. J. Digest. Dis.，
 7，365，1940 ㉁Mittelman et al：Psychosom.
 Med.，4，5，1942 ㉂堀見：診療，6，538，1953
 ㉃池見：日消誌.，5，347，1956