

実験的胃潰瘍の研究

— Shay の方法を中心として —

第三編 実験的胃潰瘍に対するフェノチアジン系薬物の影響

昭和33年8月16日受付 (特別掲載)

信州大学医学部第一外科教室 (指導: 星子教授)

東 城 源 嘉

緒 言

フェノチアジン系薬物, 特にクロルプロマジンはその多方面にわたる薬理作用により最近特に注目されてきた。

Courvoisier^①(1953) らはクロルプロマジンの自律神経遮断作用と共に中枢抑制作用を明らかにし, Dasgupta^②(1954) はクロルプロマジンの脳幹中枢遮断作用を指適した。Laborit^③(1954) らはクロルプロマジンが Stress に対する体内の内分泌系殊に下垂体副腎皮質系反応を抑制することから, これを人工冬眠麻酔乃至は強化麻酔に用いた。渋沢^④(1955)はクロルプロマジンが視床下部の神経分泌に対して抑制的に作用するといっている。一方フェノチアジン系薬物の一種である塩酸プロメサジンは抗ヒスタミン作用が強く, 両者はオピスタンと共に所謂 lytic cocktail として現在強化麻酔や人工冬眠麻酔に於て, 単に麻酔剤の作用を強化するばかりでなく, 手術侵襲に伴う自律神経系, 内分泌系の変動を少なくして生体反応を抑制し, 手術侵襲を最小限にいとめる目的で使用されている。

著者は Shay の方法に従いラットの幽門を結紮して実験的胃潰瘍を作り, これに迷走神経切断, 副腎摘出, 諸種の Stress (寒冷, 温熱, 光線, X 線, 神経刺戟) を加えると共に, クロルプロマジン, 塩酸プロメサジンをカクテルとしてこれに併用して, 実験的胃潰瘍に対するフェノチアジン系薬物の影響について検討した。

実験方法

実験動物は Wistar 系白ネズミの雄で, 体重 120~250g のものを使用した。幽門結紮による胃潰瘍の作成及び諸種の Stress, 迷走神経切断, 副腎摘出並びに検査方法等は第一編に於けると同様である。クロルプロマジン, 塩酸プロメサジンは各 1mg/kg を 1 日 1 回手術前 3 日間連続筋注した。

実験条件を列記すると次の如くである。

1) Shay の方法 + クロルプロマジン及び塩酸プロ

ロメサジン

- 2) Shay の方法 + 迷走神経切断 + クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン
- 3) Shay の方法 + 副腎摘出 + クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン
- 4) Shay の方法 + 寒冷刺戟 + クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン
- 5) Shay の方法 + 温熱刺戟 + クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン
- 6) Shay の方法 + 人工太陽燈照射 + クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン
- 7) Shay の方法 + X 線照射 + クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン
- 8) Shay の方法 + 神経刺戟 + クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン

実験成績

表 1 は対照群, 表 2 はクロルプロマジン及び塩酸プロメサジンを使用した群の成績をまとめたものである。表の数値はすべて平均値であらわしてある。

Shay の方法にクロルプロマジン, 塩酸プロメサジンを投与したラットの胃液性状は Shay ラットの胃液性状とは異なる性状を示し, 胃液分泌量は正常空腹時の 3 倍の分泌亢進を示している。塩酸, ペプシン値も Shay ラットと同様の高値を示しているが, 潰瘍発生は全例にみられず, 潰瘍の発生は防止される。Shay ラットに迷走神経切断, 副腎摘出を施行すれば胃液分泌亢進は抑制され, 塩酸, ペプシン値共に Shay ラットに比較して著明な低下をみるが, 尚潰瘍発生はわずかながらみられる。Shay ラットに迷走神経切断, 副腎摘出を施行してクロルプロマジン, 塩酸プロメサジンを投与したものでは, 胃液分泌亢進は抑制され, 塩酸, ペプシン値共に低下し, 潰瘍発生も全くみられない。Shay の方法に諸種の Stress を加えたラットでは胃液分泌, 塩酸, ペプシン値はわずかに Shay ラットを上回り潰瘍は頻発する。これらにクロルプロマジン, 塩酸プロメサジンを投与すると, 胃液分泌, 塩酸,

実験方法	動物数	体重(g)	胃液				潰瘍発生例	潰瘍数前(本)胃
			全量 cc/100g	遊離塩酸 mEq/l	総酸度 mEq/l	ペプシン u/cc		
1. Shay	8	162	6.0	34.5	63.6	222.7	7	6 (2)
2. Shay + 迷走神経切断	6	200	3.3	20.3	43.3	129.5	2	2 (1/2)
3. Shay + 副腎摘出	6	181	3.2	30.1	56.1	146.0	4	0 (5/3)
4. Shay + 寒冷刺戟	3	197	6.7	44.3	77.3	207.3	3	4 ² /3 (2 ² /3)
5. Shay + 温熱刺戟	3	187	6.6	43.3	76.6	211.3	3	6 ² /3 (8 ² /3)
6. Shay + 人工太陽燈照射	3	186	7.8	37.6	70.0	214.0	3	13 ² /3 (3)
7. Shay + X線照射	3	193	7.2	44.6	79.3	216.3	3	12 ¹ /3 (6)
8. Shay + 神経刺戟	3	193	7.8	35.6	67.3	214.3	3	10 ² /3 (8 ¹ /3)

表 1 Shay 潰瘍に対する諸種 Stress の影響 (対照群)

実験方法	動物数	体重(g)	胃液				潰瘍発生例	潰瘍数前(本)胃
			全量 cc/mg	遊離塩酸 mEq/l	総酸度 mEq/l	ペプシン u/cc		
1. Shay + {クロルプロマジン 塩酸プロメサジン	3	172	6.3	45.0	69.0	206.0	0	0 (0)
2. Shay + 迷走神経切断 + {クロルプロマジン 塩酸プロメサジン	3	128	3.6	23.3	45.3	108.6	0	0 (0)
3. Shay + 副腎摘出 + {クロルプロマジン 塩酸プロメサジン	3	138	3.2	24.3	39.6	104.0	0	0 (0)
4. Shay + 寒冷刺戟 + {クロルプロマジン 塩酸プロメサジン	3	169	4.9	37.6	52.3	216.6	0	0 (0)
5. Shay + 温熱刺戟 + {クロルプロマジン 塩酸プロメサジン	3	135	4.5	37.6	63.3	121.3	0	0 (0)
6. Shay + 人工太陽燈照射 + {クロルプロマジン 塩酸プロメサジン	3	138	5.8	35.3	65.6	138.0	0	0 (0)
7. Shay + X線刺戟 + {クロルプロマジン 塩酸プロメサジン	3	130	4.4	38.6	63.0	147.6	0	0 (0)
8. Shay + 神経刺戟 + {クロルプロマジン 塩酸プロメサジン	3	183	5.6	43.6	72.6	209.3	1	2/3 (0)

表 2 Shay 潰瘍に対するフェネチアジン系薬物の影響

ペプシン値はかなりの低値を示すとともに、Stressとして神経刺戟を行ったラット3例中1例の前胃に2ヶの小さな潰瘍発生をみた以外には潰瘍の発生は全くみられなかった。

病理組織学的所見

Shayの方法にクロルプロマジン及び塩酸プロメサジンを投与したラットの前胃には充血があり、血管は拡張している。Staseは軽くみられるが、血栓形成白血球浸潤、出血などはみられない。本胃にも充血、血管拡張がみられ、軽いStaseはみられるが、血栓、出血はほとんどみられない。胃腺の分泌亢進像も Shayラットに比較してその程度は軽度である。潰瘍は前胃、本胃共に全くみられなかった(図1)。

Shayの方法に迷走神経切断、副腎摘出を行いクロ

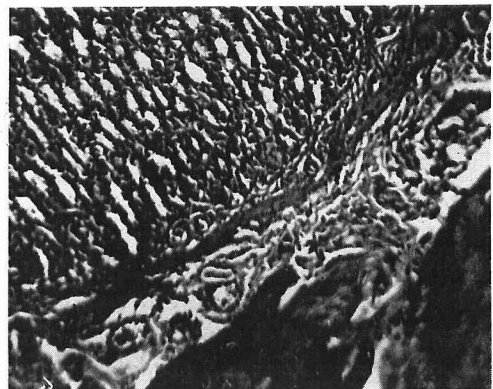


図 1. Shay + クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン (本胃) 軽度の Stase, 胃腺分泌像がみられる。

ルプロマジン及び塩酸プロメサジンを投与したラツテでは軽い充血、血管拡張以外に特別な所見がなく、Stase もほとんどみられず血栓形成、白血球浸潤、エロジオンもなく、潰瘍の発生は全くみられなかつた。Shay の方法に諸種の Stress を加え、更にクロルプロマジン及び塩酸プロメサジンを投与したラツテでも、前胃、本胃共に充血と血管拡張、軽い Stase がみられる程度で、白血球浸潤、出血、血栓は認められなかつた。Shay の方法に神経刺激を加えクロルプロマジン及び塩酸プロメサジンを投与して前胃に 2 ケの小さな潰瘍を発生したラツテでは、前胃に充血、血管拡張、白血球浸潤、潰瘍周辺部では Stase、血栓がみられ、本胃にも充血、血管拡張と共に Stase がみられ、胃腸の分泌像もやゝ著明であつた。

考 按

Shay^⑥は Shay 潰瘍の成因を胃液分泌亢進による胃液の直接的作用によるものとしたが、石原^⑦は幽門結紮、飢餓のもつ Stress 因子が視床下部を經由して胃に働き、胃壁脈管系に作用してまず抵抗減弱部を作り、これに胃液が作用して出来る一種の Stress 潰瘍と考えた。山口^⑦は幽門結紮に Reilly 氏の要素があるとして、Shay 潰瘍は Reilly 現象によつて発生する潰瘍とみている。Shay ラツテにフェノチアジン系薬物特にクロルプロマジン及び塩酸プロメサジンを投与すると、胃液性状は Shay ラツテとほぼ同様の所見を示すにもかかわらず、潰瘍の発生はみられなかつた。このことは Shay 潰瘍の成因に於て胃液の作用を第一義的な因子と考えることに疑義を示すものであつて、Shay 潰瘍の発生に対しての胃液の意義は、あくまで補助的なものと考えるのが妥当と思われる。Laborit^③らによればフェノチアジン系薬物は Reilly 氏現象を抑制し、Stress に対する下垂体副腎皮質系反応を抑制するという。渋谷^④も視床下部の神経分泌の抑制を認めている。Shay ラツテにフェノチアジン系薬物を投与して潰瘍発生が抑制されることは、これら薬物のもつ作用機序からいつて、Shay 潰瘍の成因としての Stress 乃至 Reilly 氏因子が抑制されるためと考えられる。Shay ラツテに迷走神経切断、副腎摘出を行えば胃液性状の低下をみると共に潰瘍の発生は抑制されるが、これにフェノチアジン系薬物を投与すれば胃液性状の低下は更に著明となり、潰瘍の発生は全くみられない。Shay ラツテに諸種の Stress を加えこれにフェノチアジン系薬物を投与したものゝ胃液性状は、フェノチアジン系薬物を投与しないものに比較して、胃液分泌、塩酸、ペプシンともかなり著明な低下を示すと共に、潰瘍の発生が著明に抑制されている。即

ち Shay 潰瘍は Stress を加えることにより発生が増加するものであるが、フェノチアジン系薬物を投与すると、これら Stress を遮断すると共に、飢餓、幽門結紮のもつ Stress 乃至 Reilly 氏の要素をも抑制して潰瘍の発生を阻止するものと考えられる。神経刺激を行つた 1 例に発生した潰瘍は、その Stress があまりにも強大であつたために投与したフェノチアジン系薬物の量では阻止しきれずに発生したものではなからうか。

結 論

ラツテに於ける Shay 潰瘍に対しフェノチアジン系薬物であるクロルプロマジン及び塩酸プロメサジン投与が如何なる影響を及ぼすかを検討し、次の結論を得た。

1. Shay 潰瘍の発生はフェノチアジン系薬物であるクロルプロマジン及び塩酸プロメサジンの投与により殆ど全く阻止される。
2. Shay ラツテにフェノチアジン系薬物を投与しても胃液分泌量及びその性状には著変がないにもかかわらず、潰瘍の発生は明らかに阻止される。このことは、Shay 潰瘍の成因として Stress 乃至 Reilly 氏の要素が考えられ、胃液は補助的な意義をもつことを示すものであろう。
3. Shay の方法に迷走神経切断、副腎摘出を行つたラツテにフェノチアジン系薬物を投与すると、胃液分泌量及び酸度、ペプシン値は低下し、潰瘍の発生も全くみられない。
4. Shay の方法に諸種の Stress を加えたラツテでは潰瘍が頻発するが、これにフェノチアジン系薬物を投与すると潰瘍の発生は殆ど全く阻止される。即ちフェノチアジン系薬物は Stress を遮断して潰瘍の発生を抑制するものと考えられる。

参 考 文 献

- ①Courvoisier, S. et al: Arch. int. Pharmacodyn. 92: 305, 1953. ②Dasgupta, S. R. et al: Brit. J. Pharmacol. 9: 385, 1954. ③Laborit, H. et al: Presse Méd. 64: 1324, 1954. ④渋谷喜守雄: 最新医学. 10: 2393, 1955. ⑤Shay, H. et al: Gastroenterology. 5: 43, 1945. ⑥石原恵三・他: 臨牀外科. 9: 565, 1954. ⑦山口与市・他: 最新医学. 11: 908, 1956.

Experimental Studies on Gastric Ulcer by Shay's Method

Part 3: Influences of Phenothiazine Derivatives on Experimental Gastric Ulcer

Motoyoshi Tojo

Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. N. Hoshiko)

Studies were carried out to find the influences of the administration of phenothiazine derivatives such as chlorpromazine and pyrethiazine hydrochloride on the experimental gastric ulcer in rats. The ulcer was produced by ligating the pylorus according to Shay's method as described in Part 1. The results obtained were summarized

as follows:

The administration of chlorpromazine and pyrethiazine showed a tendency to inhibit the formation of gastric ulcer in rats, even though gastric secretion and its acidity remained almost similar to those of the control animals. Such a tendency was also found in vagotomized animals, adrenalectomized animals as well as in those exposed to stresses. The results may indicate that the phenothiazine derivatives inhibit the effects of stresses and Reilly's factor which are thought primarily responsible for the formation of gastric ulcer and that the changes of gastric secretion and gastric acidity are rather secondary as a causative factor of gastric ulcer.

実験的胃潰瘍の研究

—Shayの方法を中心として—

第四編 十二指腸, 胃前庭, 胃体部結紮及び 幽門部薬物浸潤と実験的胃潰瘍

昭和33年8月14日受付 (特別掲載)

信州大学医学部第一外科教室 (指導: 星子教授)

東 城 源 嘉

緒 言

今日胃液分泌の機序としては神経相(脳相), 化学相(胃相)とが考えられており, Gray^{①②}(1951)は更に副腎皮質相をも強調している。脳相は迷走神経を通しての分泌刺激であり, 胃相は Gastrin による体液性の分泌刺激とされている。Straaten^③(1933)は幽門部が迷走神経を通じての分泌機能と重要な関係があり, 両者の間には協同作用があると述べている。近時 Dragstedt^{④⑤}(1945)も実験的研究から幽門前庭部の機能を重要視し, 胃液の分泌亢進は前庭部の機能亢進乃至は異常の結果 Gastrin が長期にわたって分泌されるためであり, 胃潰瘍の治療上前庭部切除の必要性を強調している。西山^⑥(1957), 中谷^⑦(1954)らもほぼ同様のことをのべている。著者は Shay の方法に準じて十二指腸結紮, 胃前庭部結紮, 胃体部結紮を施し, 更に幽門部に薬物浸潤を行って, Shay 潰瘍成因としての幽門, 前庭部の意義について検討した。

実験方法

実験動物は Wistar 系白ネズミの雄で, 体重 120~250g のものを使用した。実験方法は第一編~第三編と同様であるが, 十二指腸結紮は幽門より 2~3mm 離れ胆管の開口部の口側, 胃前庭部結紮は幽門より 3~4mm の口側, 胃体部結紮は本胃中央部において行つた。この際血管には特に注意をはらい, 損傷を起さないように努めた。幽門部薬物浸潤には, 48時間絶食后, エーテル麻酔の下に上正中切開を加えて開腹し, 幽門部漿膜下に薬液を 0.3cc 宛全周に亘って浸潤した。実験条件を列記すると, 次の如くである。

(A) 十二指腸結紮を中心とした群

1. 十二指腸結紮
2. 十二指腸結紮+迷走神経切断
3. 十二指腸結紮+副腎摘出
4. 十二指腸結紮+寒冷刺激
5. 十二指腸結紮+温熱刺激