

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時間絶食後、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

6. 十二指腸結紮+人工太陽燈照射
 7. 十二指腸結紮+X線照射
 8. 十二指腸結紮+神経刺激
- (B) (A) 1~3の各例に ACTH, Cortison, DOCA を投与した群
- (C) 胃前庭部結紮を行つた群
- (D) 胃体部結紮を行つた群
- (E) 幽門部薬物浸潤を中心とした群
1. 0.5% フォルマリン 0.3cc 幽門部浸潤
 2. 75% エチルアルコール 0.3cc 幽門部浸潤
 3. 2.5% $\left. \begin{array}{l} \text{クロルプロマジン} \\ \text{塩酸プロメサジン} \end{array} \right\}$ 等量混和液 0.3cc
幽門部浸潤
 4. 0.5% フォルマリン 0.3cc 幽門部浸潤+
 $\left. \begin{array}{l} \text{クロルプロマジン} \\ \text{塩酸プロメサジン} \end{array} \right\}$ 各 1mg/kg 投与
 5. 75% エチルアルコール 0.3cc 幽門部浸潤+
 $\left. \begin{array}{l} \text{クロルプロマジン} \\ \text{塩酸プロメサジン} \end{array} \right\}$ 各 1mg/kg 投与
 6. 2.5% $\left. \begin{array}{l} \text{クロルプロマジン} \\ \text{塩酸プロメサジン} \end{array} \right\}$ 等量混和液 0.3cc
幽門部浸潤+Shay の方法

実験成績

(A)~(B)群の成績をまとめると表2の如くである。表の数値はすべて平均値であらわしてある。表1は対照群の成績をまとめたものである。

十二指腸結紮ラツテの胃液分泌量は正常空腹時の約3倍弱に達し、胃液分泌量、塩酸、ペプシン値は Shay ラツテに比較して大差がみられなかつたのに、Shay ラツテでは8例中7例に潰瘍の発生をみたが、十二指腸結紮では潰瘍の発生は全くみられなかつた。十二指腸結紮時迷走神経切断及び副腎摘出などを行つたラツテの胃液性状は、Shay の方法に迷走神経切断及び副腎摘出などを行つたラツテの胃液性状に近い値を示したが、潰瘍の発生は全くみられなかつた。十二指腸結紮に ACTH, Cortisone 投与を行つたラツテの胃液性状は Shay ラツテと略々同様な値を示したが、潰瘍の発生はみられなかつた。十二指腸結紮に DOCA を投与したもので潰瘍はみられず、胃液性状は十二指腸結紮ラツテよりやや低値を示した。十二指腸結紮に迷走神経切断、副腎摘出を行つたラツテと、これに ACTH, Cortisone, DOCA 投与を行つたラツテとを比較すると、后者に軽度の胃液性状の亢進がみられるが、潰瘍の発生は后者にはみられなかつた。十二指腸結紮に諸種の Stress を加えたラツテの胃液性状は、ほぼ Shay ラツテに近い性状を示すが、神経刺激を加えた3例中2例の前胃に潰瘍の発生をみた以外、他の Stress を加えたラツテには潰瘍の発生が全くみられなかつた。

(C), (D) の成績をまとめると表3の如くである。表の数値はすべて平均値であらわしてある。

胃前庭部結紮を行つたラツテでは、胃液分泌量は正常空腹時の約4倍に及び、塩酸、ペプシン値は Shay ラツテと同様な値を示した。潰瘍発生は全例にみられ、Shay 潰瘍は前胃に発生するものが多い傾向を示しているのに、胃前庭部結紮ラツテの潰瘍は、前胃にもみられるが、本胃にやゝ多く発生する傾向を示した。胃体部結紮を行つたラツテでは、胃液性状は Shay ラツテより低値を示し、潰瘍の発生も全くみられなかつた。

(E) の成績をまとめると表4の如くである。表の数値はすべて平均値であらわしてある。

0.5% フォルマリン幽門部浸潤を行つたラツテでは、全例に潰瘍の発生がみられ、Shay 潰瘍と同様にやゝ前胃に多くみられた。75% エチルアルコール幽門部浸潤を行つたラツテでは全例に潰瘍の発生がみられ、潰瘍は前胃、本胃ともほぼ同数であつた。0.5% フォルマリン又は75% エチルアルコール幽門部浸潤を行い、これにクロルプロマジン及び塩酸プロメサジン投与を行つたラツテでは全例に潰瘍発生がみられず、又2.5% クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン等量混和液のみを幽門部に浸潤したラツテでも潰瘍発生はみられなかつた。これに Shay の方法を併せ行つたラツテでも潰瘍の発生は全くみられなかつた。

病理組織学的所見

十二指腸結紮を行つた (A)~(B) 群のラツテでは、潰瘍の発生は神経刺激を行つた2例の前胃に小さな潰瘍がみられた以外には全くみられず、各例の病理組織学的所見もほぼ同様であつた。即ち充血、血管拡張は前胃、本胃に共にみられ、処々に白血球浸潤はみられるが、出血、Stase, 血栓形成はほとんどなく、本胃々腺の分泌像は Shay ラツテとほぼ同様であつた (図1)。

胃前庭部結紮した (C) のラツテでは、Shay ラツテと同様の所見がみられ、前胃には充血、炎症があり、潰瘍は比較的小さく凝血様物質がつまつており、血管拡張、出血、白血球浸潤と共に Stase, 血栓形成も著明であつた。本胃にも充血、血管拡張がみられ、白血球浸潤、出血、Stase, 血栓形成と共に、胃腺の分泌像も著明に認められた (図2, 図3)。

胃体部結紮した (E) のラツテでは、前胃、本胃共に充血、血管拡張及び処々に白血球浸潤もみられたが、Stase は軽度であり胃腺の分泌像も Shay ラツテに比較して軽度であつた。潰瘍はみられなかつた (図4)。

実験方法	動物数	体重(g)	胃				発生例	潰瘍
			全量 cc/100g	遊離塩酸 mEq/l	總酸度 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 + 寒冷刺激	3	197	6.7	44.3	77.3	207.3	3	4 ² / ₃ (2 ² / ₃)
5. Shay + 温熱刺激	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 + 神経刺激	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				発生例	潰瘍
			全量 cc/100g	遊離塩酸 mEq/l	總酸度 mEq/pl	ペプシン u/cc		
1. 十二指腸結紮	3	155	5.3	39.0	72.0	201.3	0	0 (0)
2. 十二指腸結紮+迷走神経切断	3	196	5.0	29.0	55.0	124.0	0	0 (0)
3. 十二指腸結紮+副腎摘出	3	164	3.7	28.3	51.0	116.6	0	0 (0)
4. 十二指腸結紮+寒冷刺激	3	175	4.6	37.6	69.6	193.3	0	0 (0)
5. 十二指腸結紮+温熱刺激	3	169	4.4	39.0	68.6	213.3	0	0 (0)
6. 十二指腸結紮+人工太陽燈照射	3	169	4.6	38.0	68.6	212.0	0	0 (0)
7. 十二指腸結紮+X線照射	3	171	4.9	36.0	65.6	202.0	0	0 (0)
8. 十二指腸結紮+神経刺激	3	177	5.8	39.3	78.3	216.0	2	3/2 (0)
9. 十二指腸結紮+ACTH	3	166	5.7	40.6	75.0	214.3	0	0 (0)
10. 十二指腸結紮+迷走神経切断+ACTH	3	179	3.9	31.0	63.0	118.0	0	0 (0)
11. 十二指腸結紮+副腎摘出+ACTH	3	154	4.0	35.6	68.3	118.6	0	0 (0)
12. 十二指腸結紮+Cortisone	3	194	6.1	43.0	77.6	223.0	0	0 (0)
13. 十二指腸結紮+迷走神経切断+Cortisone	3	200	3.0	33.6	54.3	108.6	0	0 (0)
14. 十二指腸結紮+副腎摘出+Cortisone	3	193	3.7	34.0	55.3	106.6	0	0 (0)
15. 十二指腸結紮+DOCA	3	194	3.8	36.3	69.3	202.0	0	0 (0)
16. 十二指腸結紮+迷走神経切断+DOCA	3	175	2.9	29.6	50.6	119.3	0	0 (0)
17. 十二指腸結紮+副腎摘出+DOCA	3	203	3.9	34.0	57.6	108.3	0	0 (0)

表 2 十二指腸結紮に対する迷走神経切断, 副腎摘出, 脳下垂体及び副腎皮質ホルモン並びに諸種の Stress の影響

実験方法	動物数	体重(g)	胃				発生例	潰瘍
			全量 cc/100g	遊離塩酸 mEq/l	總酸度 mEq/l	ペプシン u/cc		
胃前庭部結紮	3	210.0	8.0	42.0	78.3	214.0	3	2 ² / ₃ (3 ¹ / ₃)
胃体部結紮	3	226.6	5.8	29.0	53.0	194.0	0	0 (0)

表 3 胃前庭部結紮及び胃体部結紮

実験方法	動物数	体重(g)	胃			液		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	発 生 例	
1. 0.5% フォルマリン 0.3cc 幽門部浸潤	3	166	/	/	/	/	3	3 ² / ₃ (1 ² / ₃)
2. 75% エチルアルコール 0.3cc 幽門部浸潤	3	172	/	/	/	/	3	2 ² / ₃ (2)
3. 2.5% クロルプロマジン } 塩酸プロメサジン } 等量混和液 0.3cc 幽門部浸潤	3	178	/	/	/	/	0	0 (0)
4. 0.5% フォルマリン 0.3cc 幽門部浸潤 + クロルプロマジン } 塩酸プロメサジン } 各 1mg/kg 投与	3	146	/	/	/	/	0	0 (0)
5. 75% エチルアルコール 0.3cc 幽門部浸潤 + クロルプロマジン } 塩酸プロメサジン } 各 1mg/kg 投与	3	152	/	/	/	/	0	0 (0)
6. 25% クロルプロマジン } 塩酸プロメサジン } 等量混和液 0.3cc 幽門部浸潤 + Shay の方法	3	158	4.3	36.0	64.6	209.3	0	0 (0)

表 4 幽門部薬物浸潤

幽門部にフォルマリン又はアルコール浸潤を行つたラツテでは、本胃、前胃共に Shay ラツテとほぼ同様な所見がみられた (図5, 図6)。幽門部にフォルマリン又はアルコール浸潤を行い、クロルプロマジン及び塩酸プロメサジン投与を行つたラツテ及び、クロルプロマジン、塩酸プロメサジンを幽門部浸潤したラツテ、更にこれに Shay の方法を行つたラツテでは、前胃、本胃共に著明な充血、血管拡張以外に著変なく、処々に白血球浸潤のみられるものもあつた。

考 按

Komarov⁽⁸⁾(1944) らによれば正常空腹時ラツテの胃液分泌は体重 100g 当り毎時 0.1cc とされている。Shay ラツテの胃液分泌は、これに比較すると 3 倍の分泌量を示し、十二指腸結紮ラツテでも、胃液分泌及びその性状はほぼ Shay ラツテに近い値を示しているにもかかわらず、Shay ラツテでは潰瘍が発生し、十二指腸結紮では潰瘍は全くみられなかつた。Shay⁽⁹⁾ は Shay 潰瘍の成因を胃液過分泌による胃液の直接作用に帰し、石原⁽¹⁰⁾ は幽門結紮及び飢餓のもつ Stress 因子による一種の Stress 潰瘍としている。Shay 潰瘍が胃液の直接作用によるものとすれば、十二指腸結紮ラツテでも潰瘍が発生してもよいはずである。また石原のいう如く、Stress 潰瘍としての立場でみれば、幽門結紮と十二指腸結紮とは Stress として大差がないと思われるので、十二指腸結紮ラツテでも潰瘍の発生がみられてよいと思われる。しかるに十二指腸結紮によつては潰瘍の発生をみない。これよりみれば Shay 潰瘍の成因としては Stress 乃至 Reilly 氏現象と共に幽門結紮のもつ局所性因子をも考える必要がある。胃前庭部結紮を行つたラツテでは Shay ラツテを上回る胃液性状と共に潰瘍の発生がみられ、胃体部結紮を行つたラツテでは胃液性状も Shay ラツテより低値を示し潰瘍の発生もみられなかつた。従つて胃前庭部結紮は幽門結紮と同様な意義をもつものと思われ、Shay 潰瘍の成因の一要素として幽門乃至前庭部への直接的局所性因子の加入を考慮する必要があると思われる。フォルマリン、アルコールの幽門部浸潤により Shay 潰瘍と同様な潰瘍の発生が胃液貯留なしにみられ、クロルプロマジン、塩酸プロメサジン投与によつて阻止された。このことは幽門部浸潤が単なる局所への侵襲であるばかりでなく、Stress 乃至 Reilly 氏的要素をも合せもつているものと考えられる。以上の成績から Shay 潰瘍成因の一要素として Stress 乃至 Reilly 氏的要素と共に幽門乃至胃前庭部の局所性因子をも考慮する必要があると思われる。

結 論

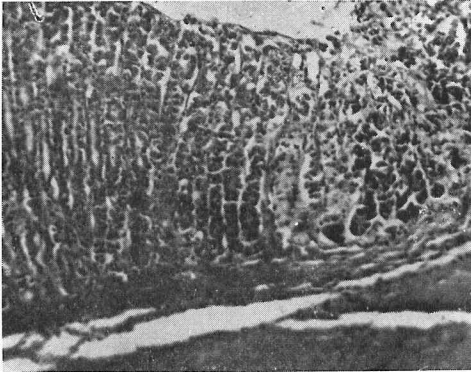


図 1. 十二指腸結紮ラツテ (本胃)
胃腺の分泌像と白血球浸潤がみられ、
Stase, 血栓, 出血などはみられない。

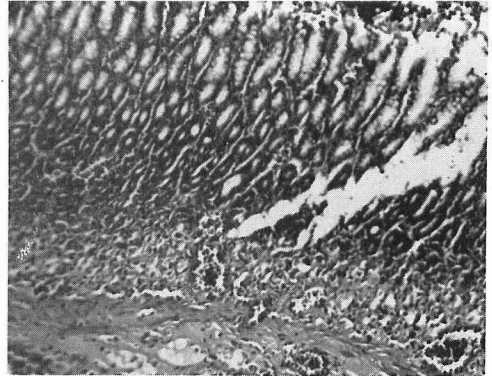


図 4. 胃体部結紮 (本胃)
胃腺の分泌像と白血球浸潤, 軽度のStase
がみられる。

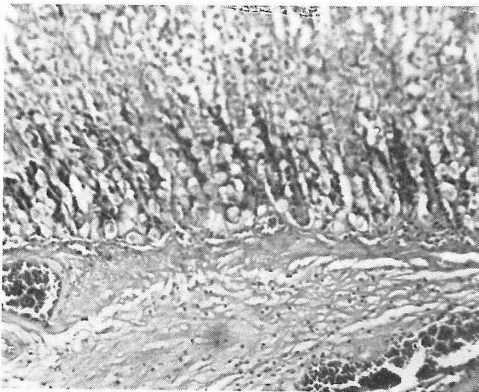


図 2. 胃前庭部結紮 (本胃)
胃腺の分泌亢進像とStae, 白血球浸潤
とがみられる。

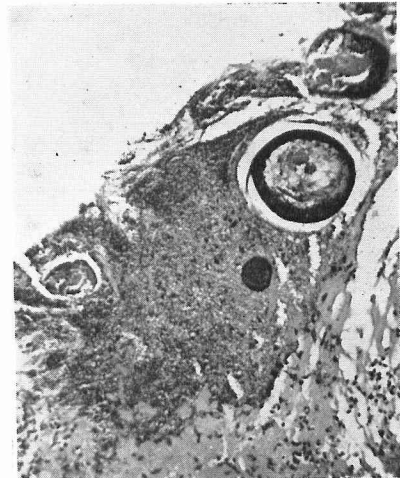


図 5. 0.5%ホルマリン幽門部浸潤 (前胃)
潰瘍部の壊死像, 血栓形成, 白血球浸潤
がみられる。

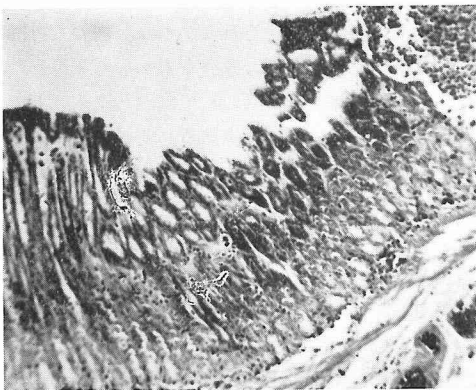


図 3. 胃前庭部結紮 (本胃)
潰瘍部の出血, 白血球浸潤, 血栓形成と
がみられる。

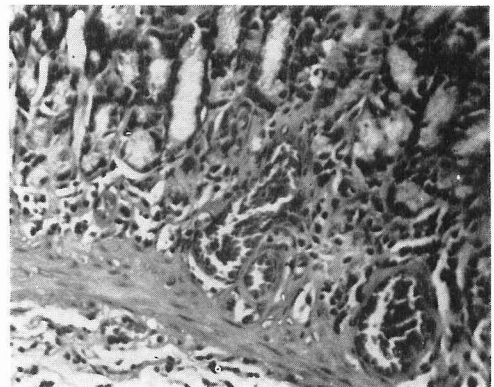


図 6. 75%エチルアルコール幽門部浸潤
(本胃)
本胃々腺の分泌亢進像と Stase, 血栓と
がみられる。

ラツテを用い、Shay の方法に準じて十二指腸、胃前庭部、胃体部を夫々結紮し、又幽門部に諸種薬液を浸潤して、胃液の性状並びに潰瘍の発生をしらべ、次の結論を得た。

1. 十二指腸結紮では胃液性状の変化はほゞ Shay ラツテに近いのに潰瘍の発生はみられなかつた。胃体部結紮でも潰瘍は発生しなかつた。之に反し胃前庭部結紮では潰瘍の発生をみた。

2. 0.5% フォルマリン、75% アルコールの幽門部浸潤により潰瘍の発生がみられ、フェネチアジン系薬物投与により、潰瘍発生は阻止された。

3. Shay 潰瘍の成因としては Stress 乃至 Reilly 氏の要素が考えられるが、これと共に幽門乃至胃前庭部の局所性因子の加入をも考慮する必要があると思われる。

摺筆するに当り御指導を戴いた恩師、星子直行教授、岩月賢一助教授、病理組織学的御指導を戴いた信州大学病理学教室、那須教授に深謝致します。

尚本論文要旨は昭和32年4月、第57回日本外科学会總會に於て報告した。

参 考 文 献

- ① Gray, S, J., et al.: Proc. soc. exper. Biol. Med. 78: 338, 1951. ② Gray, S, J., et al: J. A. M. A. 147: 1529, 1951. ③ Straaten, R.,: Arch. Klin. Chir. 176: 236, 1933. ④ Dragstedt, L, D., et al: Ann. Surg. 122: 973, 1945. ⑤ Dragstedt, L, D., et al: Ann. Surg. 132: 626, 1950. ⑥ 西山正己: 外科. 19: 312, 1957. ⑦ 中谷隼男: 臨牀外科. 9: 555, 1954. ⑧ Komarov, S, A., et al: Gastroenterology. 3: 406, 1944. ⑨ Shay, H., et al: Gastroenterology. 5: 43, 1945. ⑩ 石原恵三・他: 臨牀外科. 9: 565, 1954.

Experimental Studies on Gastric Ulcer by Shay's Method

Part 4: Duodenum, Antrum and Corpus Ligation and Infiltration of Certain Drugs in Pylorus with Reference to Experimental Gastric Ulcer

Motoyoshi Tojo

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

Studies Were made in rats on the changes of gastric secretion and of gastric acidity with reference to ulcer formation after the ligation of the duodenum, the antrum and the corpus as well as the infiltration of certain drugs in pyloric regions. The results obtained were as follows:

The ligation of the duodenum resulted in similar changes of gastric secretion and of gastric acidity to those observed in pyloric ligation, while no ulcer was produced by this procedure. No ulcer was observed also in corpus ligation. The results of antrum ligation were almost similar to those in pyloric ligation, with definite ulcer formation and an increase in gastric secretion and in gastric acidity. The infiltration of 5% formalin or 75% alcohol in pyloric regions caused ulceration, which was, however, inhibited by the administration of chlorpromazine and pyrethiazine. These results may indicate a certain significance of the pylorus and the antrum as a local factor for the formation of Shay's ulcer, in addition to the stresses as well as the Reilly element.