



急性胃・十二指腸潰瘍発生と胃粘膜、胃液糖蛋白とムコ多糖の関係についての実験的研究

飯村, 正彦

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1978-11-08

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0554

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000554>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	飯 村 正 彦 (茨城県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第472号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	昭和53年11月8日
学位論文題目	急性胃・十二指腸潰瘍発生と胃粘膜, 胃液糖蛋白とムコ多糖の 関係についての実験的研究

審査委員	主査	教授	光野孝雄	
		教授	馬場茂明	教授 木幡 陽

論文内容の要旨

I 緒 言

胃粘膜から分泌された粘液が粘膜表面を被覆して、胃粘膜を保護することはよく知られている。Men-guy らは胃内腔を覆っている粘液層を gastric mucous barrier と考え、Hollander はこの mucous barrier が粘膜表面を覆う粘液層とその下の上皮層の二つの要素から成り立つことを指摘した。近年粘液物質が生化学的に測定されるようになり、その成分である糖蛋白とムコ多糖が注目されてきた。

著者は、これらの粘液物質と潰瘍発生との関係を具体的に知るために、イヌに胃・十二指腸潰瘍を作成して、酸、ペプシン、胃液および胃粘膜の糖蛋白とムコ多糖を経時的に測定し、また潰瘍発生を認めなかった迷走神経切断犬にも同様に測定し、興味ある知見を得たので報告する。

II 実験方法

A 実験群

体重 10 ~ 12 kg の雑種成犬を雌雄別なく実験動物として使用し、実験前 24 時間は水のみを与えて絶食とした。

潰瘍作成方法は次の 4 群に分けた。すなわち reserpine 0.2 mg/kg を筋注投与し、定位脳固定装置を用いて計測により視床下部へ Toyomycin 0.5g を glycerin 4 ml で溶解した液の 0.025 ml を長針で注入した併用群、reserpine 0.2mg/kg のみを筋注投与した reserpine 単独群、Toyomycin 0.025 ml を視床下部へ注入のみを行なった Toyomycin 単独群、さらに迷切犬に、reserpine 0.2 ml/kg を筋注投与し、視床下部へ Toyomycin 0.025 ml を注入した迷切併用群に分類した。

B 測定方法

1 胃・十二指腸粘膜および胃液採取法

胃・十二指腸粘膜は、正常犬と実験群各操作犬を、6, 12, 24, 48, 72時間の各時間に開腹し、胃・十二指腸粘膜を摘出し、胃体部、胃幽門部、十二指腸上部（以下C, A, Dと略す）に分けて粘膜層のみを採取した。

胃液はイヌの胃幽門部大彎側に全胃瘻を装着し、4週以上経過した24時間絶食犬の各操作前に15分間採取し、次いで各操作後6, 12, 24, 48, 72時間後に各15分間採取した。

2 酸およびペプシン測定法

胃液の酸度はpH-meterを用いてNaOHで滴定し、ペプシン活性は、ペプシン測定法委員会試案によって測定した。

3 糖蛋白とムコ多糖の抽出および測定法

胃粘膜は、脱脂、脱水後に、胃液はそのままNaOHを加え、4℃で20時間放置後、プロナーゼで蛋白分解し、トリクロル酢酸で除蛋白後、透析して粗ムコ多糖として抽出し、糖蛋白の指標として、ヘキソースをフェノール硫酸法、フコースをシスチン硫酸法を用いて測定した。またムコ多糖の指標として、ウロン酸をカルバゾール硫酸法の改良法を用いて測定した。

III 実験成績

A 各実験群の胃・十二指腸粘膜の肉眼所見

併用群では、早期に胃全体と十二指腸上部にうっ血を認め、やがて胃前庭部と十二指腸上部に多発性びらんをみるようになり、さらに48時間後に単発または多発性の潰瘍が、胃幽門部および十二指腸上部に認められた。

reserpine 単独群では、うっ血、びらんを認めたが潰瘍は発生しなかった。Toyomycin 単独群と迷切併用群では、少数のイヌにうっ血、びらんを認めたが潰瘍は発生しなかった。

B 胃・十二指腸粘膜および胃液中糖蛋白量とムコ多糖量

1 正常犬および迷切犬

正常犬の粘膜ヘキソース量、粘膜フコース量および粘膜ウロン酸量はともに $A \geq C > D$ であり、迷切犬は正常犬にくらべて、CとAで有意に減少していたが、Dでは有意差なかった。

2 併用群と迷切併用群

併用群のCとAの胃・十二指腸粘膜ヘキソース量、フコース量、ウロン酸量は、操作直後より減少し始め、48時間後に有意に減少し、72時間後も低値を示した。減少は $A > C$ であった。しかしDでは著明な変動はなかった。迷切後の胃・十二指腸粘膜ヘキソース量、フコース量、ウロン酸量は、C, A, Dとも著明な変動を認めなかった。

併用群の胃液中ヘキソース、フコース、ウロン酸の各濃度は操作直後より減少し、6時間後に有意に減少して最低に達し、以後回復傾向を示し、72時間後にほぼ前値に回復した。しかし迷切犬では変動はなかった。併用群の各排出量は、操作直後より増加し、6時間または12時間後に有意に増加して最高に達し、以後漸減して72時間後に操作前値にもどった。迷切群の各排出量は、操作前には正常犬よ

り有意に少なかったが、操作後は、直後より増加し6時間後には有意の増加を認めた。そして72時間後に回復したが、正常犬の操作後より少なかった。

3 reserpine 単独群

胃・十二指腸粘膜のヘキソース量、フコース量およびウロン酸量は、著明な変動がなかった。胃液中ヘキソース、フコースおよびウロン酸濃度は、操作直後より減少して6時間後に有意に減少し、12時間後に最低となり72時間後に回復した。排出量は、直後より増加して6時間後に有意の増加を示し、12時間後に最高になり、72時間後には操作前値に回復したが、併用群よりも全排出量は少なかった。

4 Toyomycin 単独群

胃・十二指腸粘膜ヘキソース量、フコース量およびウロン酸量は、操作後も経時的に有意差はなかった。胃液中ヘキソース、フコースおよびウロン酸濃度は、有意差がなく、各排出量は、操作後より増加し、6時間後に有意に増加して12時間後に最高に達した。しかし併用群よりも全排出量は、少なかった。

C 胃液酸濃度と排出量

胃液酸度は、併用群とreserpine 単独群においては、操作直後より過酸状態になり、6時間後に最高に達し、以降併用群では72時間後も過酸状態であった。reserpine 単独群では24時間以降徐々に減少して48～72時間後には基礎分泌にもどった。Toyomycin 単独群では、6時間後軽度過酸になったが、48～72時間後には基礎分泌にもどった。各群の胃液排出量も操作直後より増加し、6時間後に最高に達したが、その後漸減し、48～72時間後には操作前に回復した。胃液排出量は、併用群、reserpine 単独群、Toyomycin 単独群の順に多かった。迷切併用群の胃液酸度と排出量は、操作前値がともに正常犬よりも低値であり、操作後にはともに増加したが、正常犬の基礎分泌以上にはならなかった。

D ペプシン活性

ペプシン活性は各群とも操作後有意に増加したが、併用群、reserpine 単独群、Toyomycin 単独群の順に強かった。迷切併用群では、基礎分泌のペプシン活性は正常犬にくらべ著明に減少していた。操作後の活性は、増加したが、正常犬の基礎分泌時の活性以上にはならなかった。

IV 考 察

著者は、イヌの胃・十二指腸粘膜をC、A、Dに区別して糖蛋白とムコ多糖を測定し、それらは、ともに $A \geq C > D$ であった。

併用群とreserpine 単独群では、胃・十二指腸粘膜の肉眼的変化として、早期にうっ血とびらんがみられた。この時期には、胃・十二指腸粘膜糖蛋白とムコ多糖に変化を認めず、胃液糖蛋白とムコ多糖は排出量の増加があったが、胃液量が著明に増加したために濃度の減少をきたした。他方胃液酸度は増加し、ペプシン活性も上昇していた。以上より早期のうっ血とびらんは、reserpine の強い影響が出て胃血流障害と胃液糖蛋白とムコ多糖の濃度の減少のためbuffering capacityの低下、胃液酸度の上昇と胃液ムコ多糖の濃度減少によるペプシン活性抑制の低下によるペプシン活性の上昇のため発生した。

併用群では、48～72時間後に潰瘍が発生した。この時期には、reserpine の作用とToyomycin

の中樞刺激作用が重なり、胃液中に糖蛋白とムコ多糖の排出量が増加したのと胃粘膜血流障害により、胃粘膜糖蛋白とムコ多糖の減少がおこったと考えられる。以上より潰瘍は、過酸状態が持続したのとペプシン活性上昇および胃粘膜糖蛋白とムコ多糖は、操作後変動を認めなかったが、正常犬で $A \geq C > D$ であったので、過酸とペプシン活性上昇による自己消化を受け潰瘍が発生したものと考えられた。

他方迷切犬の胃粘膜糖蛋白とムコ多糖は、正常犬にくらべて低値であった。迷切犬で操作後軽度排出量が増加したが、胃粘膜糖蛋白とムコ多糖は変動しなかった。また濃度は変化しなかったのと胃液酸度とペプシン活性上昇が正常犬の基礎分泌程度であったので潰瘍は発生しなかった。

V 結 語

著者はイヌに急性胃・十二指腸潰瘍を作成して次の結果を得た。

- 1) 正常犬の胃・十二指腸粘膜糖蛋白とムコ多糖を測定して $A \geq C > D$ であった。
- 2) 実験早期のうっ血とびらんは、reserpine により buffering capacity の低下、胃液酸度の上昇、ペプシン活性上昇そして胃粘膜血流障害により発生した。
- 3) 潰瘍は、胃液酸度とペプシン活性の上昇が持続したのと胃粘膜糖蛋白とムコ多糖の減少のため発生した。
- 4) 迷切犬では、胃粘膜糖蛋白とムコ多糖は、正常犬よりも低値だったが、操作後変動せず胃液酸度もペプシン活性も軽度上昇しただけであったので潰瘍は、発生しなかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

いわゆるストレス潰瘍は近代生活の複雑化に伴って増加の傾向にあるが、その治療法は困難であり、重要な課題であり、治療法に適確なものないのは、その発生機序が十分解明されていないことにも起因するといえる。著者の教室ではこのストレス潰瘍について一連の研究を行っているが、著者は本潰瘍発生時における糖蛋白とムコ多糖の動きを検索し、本潰瘍発生におけるそれらの役割を実験的に検討した。

実験には雑種成犬を使用し、潰瘍作成法は著者の教室で開発したレセルピン筋注とトヨマイシン微量視床下部注入法（併用群）に従い、対照としてレセルピン単独筋注群、トヨマイシン視床下部注入単独群、迷切後レセルピン、トヨマイシン併用群についても検討した。これら各群について胃体部、胃幽門部、十二指腸上部の粘膜を経時的に採取して糖蛋白（ヘキソース、フコース）とムコ多糖（ウロン酸）を測定するとともに全胃瘻による採取胃液の酸度およびペプシン活性、糖蛋白、ムコ多糖を測定した。

その結果粘膜の糖蛋白とムコ多糖は正常犬では幽門部、胃体部に多く、十二指腸上部は最も少なかった。これに対して併用群では胃粘膜の糖蛋白、ムコ多糖はともに低下したが、十二指腸上部では著しい変動がなかった。またこの場合胃液中の糖蛋白、ムコ多糖は操作直後より濃度が減少し6時間で最低に達したが、排出量は増加し、6～12時間で最高に達し72時間で何れも前値に復した。そして胃液は過酸を示し、排出量も増加し、ペプシン活性も高かった。これに対して迷切後胃粘膜の糖蛋白、ムコ多糖は正常犬より減少しており、併用後も変動しなかった。またレセルピン単独注射群、トヨマイシン視床下部注入単独群ではこれらの変化が殆んどないが、あっても軽度であった。

これらのことより併用実験早期にうっ血とびらんを生じたのは、レセルピンによって胃液の糖蛋白とムコ多糖の濃度が減少し、それによる buffering capacity の低下とペプシン活性抑制の減少、および過酸と胃血流障害が主な原因と考えた。びらんが潰瘍に進展するには buffering capacity の低下、胃液酸度の上昇とムコ多糖の濃度の減少によるペプシン活性抑制の低下に伴うペプシン活性の上昇が引き続いており、さらに胃液中に糖蛋白とムコ多糖の排出量が増加したのと胃粘膜血流障害による組織障害のため、胃粘膜内での生産がおいつけずに胃粘膜糖蛋白とムコ多糖の減少が起こったためと考えた。

本研究は実験的急性胃・十二指腸潰瘍について、胃粘膜胃液の糖蛋白とムコ多糖の動きを研究したものであるが、従来殆んど行われなかったこの方面の検討よりの発生機転考察について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。