

## 十二指腸潰瘍の成因に関する実験的研究

第1篇 ラット Cysteamine 潰瘍における十二指腸粘膜微小循環障害について

芳村 裕 矢花 剛

札幌医科大学内科学第1講座 (主任 谷内 昭 教授)

### Experimental Studies on Pathogenesis of Duodenal Ulcer

#### I. Impaired Duodenal Mucosal Microcirculation in Cysteamine-induced Duodenal Ulcer in Rats

Yutaka YOSHIMURA and Tsuyoshi YABANA

*Department of Internal Medicine (Section 1), Sapporo Medical College*

*(Chief : Prof. A. Yachi)*

In attempt to clarify the pathogenesis of cysteamine-induced duodenal ulcer in rats, duodenal mucosal blood flow (DMBF) and duodenal mucosal vascular architecture were examined using hydrogen gas clearance method and intra-arterial infusion technique with India ink as a tracer. The effect of pretreatment with secretin, somatostatin, atropine, cimetidine, cetraxate and proglumide on the impaired duodenal microcirculation induced by cysteamine administration was also investigated.

The results were as follows ;

- 1) A significant decrease of the DMBF occurred as early as 5 min after cysteamine administration and lasted up to 60 min later, whereas no significant changes in the DMBF were found in the control group treated with saline alone. The dramatical reduction of the DMBF seemed to be in parallel with the degree of the duodenal mucosal alteration with an initial edema caused by cysteamine administration. On the other hand, cysteamine did not exert any influence on the gastric mucosal blood flow (GMBF).
- 2) Pretreatment with either secretin, somatostatin, atropine, cimetidine or cetraxate significantly inhibited the reduction of the DMBF induced by cysteamine administration. In any event, these agents appeared to have beneficial effects to prevent the weakness and/or breakdown of the duodenal mucosal protection mechanism, but no similar effect was found in the group pretreated with proglumide, an anti-gastrin agent.
- 3) Intraduodenal instillation of 0.1 N HCl did not produce an effect on the DMBF compared with that in the control group with saline administered into the duodenum.
- 4) Using India ink as a tracer, it was demonstrated that cysteamine induced morphological and functional changes in the duodenal mucosal microcirculation system as an early effect and that these mucosal changes were prevented by pretreatment with secretin or cetraxate.

These results strongly suggested that the morphological and functional alterations in the duodenal

---

#### Abbreviations ;

Atr	: atropine	GMBF	: gastric mucosal blood flow
Cet	: cetraxate	PAS	: periodic acid Schiff
Cim	: cimetidine	Prog	: proglumide
Cyst	: cysteamine	Sec	: secretin
DMBF	: duodenal mucosal blood flow	Somat	: somatostatin
DU	: duodenal ulcer		

mucosal microcirculation system, which is an important mechanism of duodenal mucosal protection, might greatly be associated with the pathogenesis and development in the cysteamine-induced duodenal ulcer.

(Received November 12, 1987 and accepted November 27, 1987)

**Key words:** Duodenal ulcer, Cysteamine, Duodenal mucosal microcirculation, Duodenal mucosal protection system, Hydrogen gas clearance method

## 1 緒 言

消化性潰瘍は自然治癒傾向を示す反面、再発・再燃、遷延化をきたしやすい罹患率の高い疾患である。わが国においても、特に食習慣の欧米化の影響を受けて十二指腸潰瘍(DU)の増加傾向がうかがわれ、社会医学的見地からも注目されているのは周知のとおりである。

しかしその発症機序については多岐にわたる因子<sup>1)</sup>が推測されながら未だその全貌は明らかにされていない。ヒトを対象としたDUの発生機序の追究は、おのずと大きな制約を伴うことから、教室では Selye and Szabo<sup>2)</sup>による cysteamine (Cyst) 投与による実験的DUモデルを用いて病因論に関わる各種関連因子について検討を重ね<sup>3,4)</sup>、特に Cyst 投与後比較的早期に十二指腸起始部粘膜に出現し、時間経過に伴って肛門側へ進展する浮腫性変化の重要性を推論してきた<sup>4)</sup>。

本研究では、その粘膜変化の背景因子の一つと想定される十二指腸粘膜血流(DMBF)を測定して胃粘膜血流(GMBF)動態と対比すると共に、動脈内墨汁注入法を用いて局所微小循環系に及ぼすCystの影響について観察し、Cyst潰瘍の発生機序を追究した。

## 2 実験方法

### 2.1 DMBF動態に関する検討

#### 2.1.1 ラットにおけるCyst投与方法

水のみ自由に与え24時間絶食させたWistar系雄ラット(体重170—360g)を対象として用い、檜崎・矢花<sup>3)</sup>に従って塩酸Cyst(400mg/kg)を皮下投与し、対照群には生理的食塩水(生食水:4ml/kg)のみを同様に皮下に投与した。なお長時間の麻酔にはウレタン(1.25g/kg)を実験開始1時間前にラット背部皮下に投与し、短時間の麻酔にはエーテル麻酔を用いた。

#### 2.1.2 水素ガス・クリアランス法による粘膜組織血流量の測定

粘膜組織血流量は、Aukland *et al.*<sup>5)</sup>によって報告され、近年組織血流測定法として普及をみた水素ガス・クリアランス法(UHメーター-PHG-201, ユニークメディカル社製)を用いて測定した。

実験開始1時間前にウレタン麻酔を行い、正中線上で開腹し、直視下で白金製ワイヤー電極(関電極)を幽門輪よりおよそ5mm肛門側の十二指腸前壁粘膜内に漿膜側より慎重に刺入・固定し、不関電極を腹部皮下に埋め込み固定してDMBF量を測定した。さらに胃体部前壁粘膜内に関電極を同様に刺入・固定してGMBF量を測定、Cyst投与に伴うDMBF動態との対比を試みた。

DMBF及びGMBF量は水素ガス(600ml/min)を吸入させ粘膜組織内水素ガスの減衰曲線を記録し、

$$\text{血流量 (ml/min, 100g)} = \frac{\lambda \times 0.695}{t/2} \times 100$$

( $t/2$ : 組織内水素ガス濃度半減時間,  $\lambda$ : 血液組織係数)の式から、Aukland *et al.*<sup>5)</sup>の報告に基づいて $\lambda = 1$ として二回繰り返してクリアランス・カーブを描き、その再現性と安定性を確認したうえで、Cystあるいは生食水を投与し、その5、15、30及び60分後のDMBF及びGMBF量をそれぞれ測定した。

#### 2.1.3 各種抗潰瘍薬と投与量

Cyst投与ラットのDMBF動態及び各種薬剤処置の影響はFig.1に示した手順で観察した。セクレチン(Sec: エーザイ研究所, 東京)は10units/kg, hrを、ソマトスタチン(Somat: 蛋白質研究奨励会ペプチド研究所, 大阪, Lot # 4023-V 301121)は16 $\mu$ g/kg, hr及び32 $\mu$ g/kg, hrをウレタン麻酔下で頸静脈から持続的に投与(600 $\mu$ l/hr)した。硫酸アトロピン(Atr)

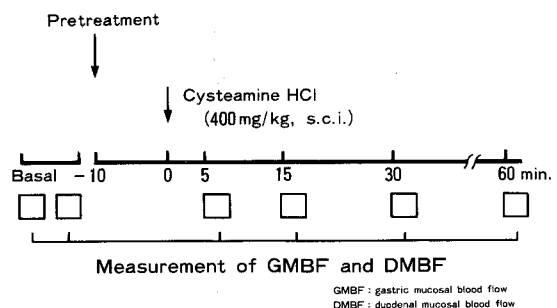


Fig. 1 Schedule for measurement of gastric and duodenal mucosal blood flow (GMBF and DMBF) in cysteamine administered rats.

及びシメチジン (Cim) はそれぞれ 1 mg/kg 及び 10 mg/kg を Cyst 投与 10 分前に皮下に投与した。さらに胃微小循環改善効果<sup>9)</sup>のあるセトラキサート (Cet: 第一製薬株式会社, 東京) 10 mg/kg を 1 回静脈内投与したほかに, 抗ガストリン作用のあるプログルミド (Prog: 500 mg/kg, s. c. i.) についても影響を検討した。

なお, 対照群には生食水 0.5 ml を 1 回皮下投与あるいは頸静脈内投与し, また持続的静脈内投与実験では生食水のみを 600  $\mu$ l/hr の速度で注射した。

#### 2.1.4 十二指腸内塩酸刺激による DMBF 動態

幽門輪より 1.5 cm 肛門側の十二指腸前壁に小切開を加え, 内径 3 mm のシリコン製チューブを挿入・固定し, まず生食水を十二指腸内腔に持続的に注入 (400  $\mu$ l/min) 開始 10 分後の基礎 DMBF 量を測定し, 次いで同速度で 0.1 N 塩酸溶液を注入し, その 5, 15, 30 及び 60 分後の DMBF 量を測定した。なお対照群には継続して生食水のみを 60 分間注入し, 同様に DMBF 量を測定した。

#### 2.2 動脈内墨汁注入による十二指腸粘膜微小循環系に関する検討

Cyst 投与 1, 3 及び 6 時間後, エーテル麻酔下で正中線上で開腹し, 左右腎動脈分岐部付近の腹部大動脈に翼状針 (テルモ, 23 ゲージ) を刺入, 結紮・固定し門脈及び下大静脈を切断後, 直ちにヘパリン加生食水 (50 units/ml) で 2 倍に希釈した墨汁 (Pelikan-17, Black) を注入 (1 ml/min) した。

消化管の漿膜側が十分黒染したのを確認後, 速やかに胃・十二指腸を摘出し, 大彎を切開し氷冷生食水で軽く洗浄後, 10% 緩衝ホルマリン溶液で 24 時間固定, periodic acid Schiff (PAS) 染色標本を作製し粘膜微小循環系の組織学的観察に供した。

本項の実験では Sec 及び Cet 前処置の影響についても検討した。

#### 2.3 推計学的検定

各項目の有意差検定は, 基礎粘膜血流量との対比には対応のある t 検定, 各時点における各種抗潰瘍薬前処置群と対照群の粘膜血流量との対比には対応のない t 検定により行った。

### 3 実験成績

#### 3.1 DMBF 及び GMBF 動態に関する検討

##### 3.1.1 Cyst 投与に伴う DMBF 動態

Cyst 投与後 5, 15, 30 及び 60 分後の DMBF 量は Fig. 2-a のごとく, それぞれ平均 97.7 $\pm$ 26.9 (SE),

70.5 $\pm$ 12.6, 53.4 $\pm$ 10.0 及び 42.0 $\pm$ 14.7 ml/min, 100 g と急速に低下し, 投与前の基礎 DMBF 量 147.0 $\pm$ 22.9 ml/min, 100 g に比較して有意に低下した (15 分  $p < 0.02$ , 30 及び 60 分でそれぞれ  $p < 0.01$ )。

生食水のみ投与した対照群の基礎 DMBF 量, Cyst 投与後 5, 15, 30 及び 60 分の DMBF 量はそれぞれ平均 157.3 $\pm$ 14.7, 145.0 $\pm$ 18.8, 157.8 $\pm$ 19.7, 162.4 $\pm$ 28.3 及び 166.1 $\pm$ 22.4 ml/min, 100 g と有意な変動はみられなかった。Cyst 投与群における DMBF 量は対照群の各時点の DMBF 量に比較して有意に低かった (15 分  $p < 0.05$ , 30 分  $p < 0.02$  及び 60 分  $p < 0.01$ )。

基礎 DMBF 量に対する各時点の DMBF 量の変化率 (%DMBF) を算出してその経時的変化をみると, Fig. 2-c のごとく Cyst 投与 5 分後から低下し, 15 分後では平均 49.0 $\pm$ 7.1% と半減, このような血流低下は 60 分後まで持続し, 対照群との間に有意差が認められた (5 分  $p < 0.05$ , 15 分  $p < 0.02$ , 30 分  $p < 0.02$  および 60 分  $p < 0.01$ )。

##### 3.1.2 Cyst 投与に伴う GMBF 動態

Cyst 投与による GMBF 量に対する影響は, Fig. 2-b のごとく時間経過に伴ってやや低下傾向がみられたが, 基礎 GMBF 量に比較して有意差はなかった。また生食水のみ投与した対照群との間にも, 各時点の GMBF 量に明らかな差異は認められなかった。

同様に %GMBF の経時的推移を観察したが, Fig. 2-d のごとく両群共に明らかな増減はみられず, 各時点の %GMBF 間にも有意な差異は認められなかった。

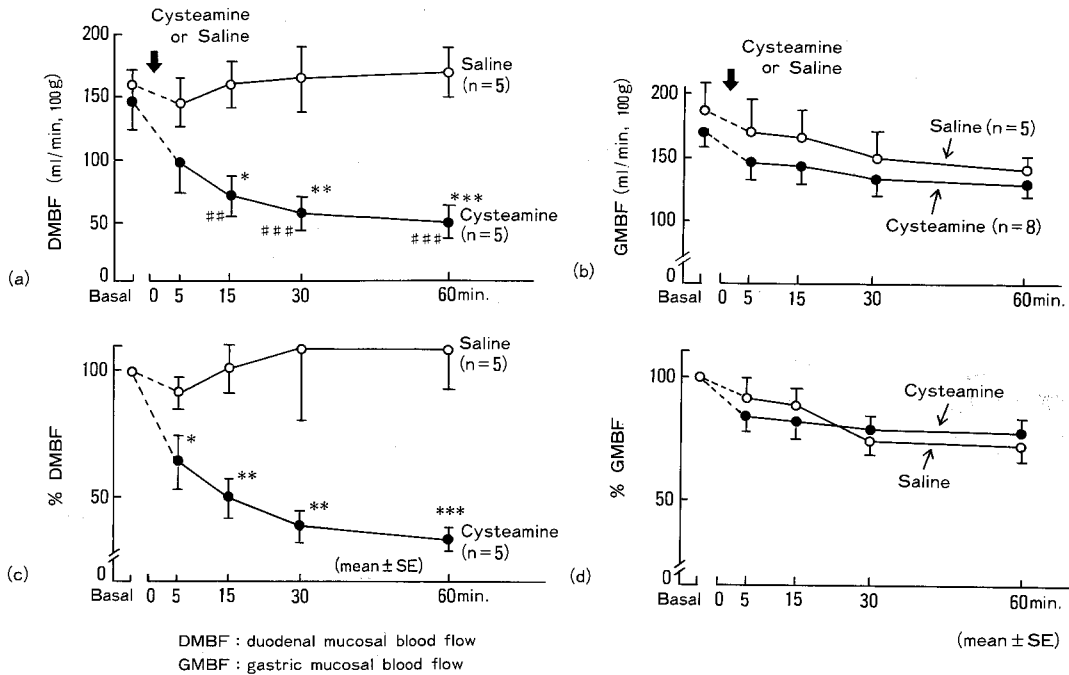
##### 3.1.3 各種抗潰瘍薬前処置の DMBF 動態に対する影響

3.1.1 で Cyst には DMBF 低下作用が認められたので, これに対する各種抗潰瘍薬前処置の影響を観察しその成績を Table 1 に一括して示した。

##### 3.1.3.1 Sec 及び Somat 前処置の影響

Cyst 投与 5 分後の DMBF 低下は Sec 前処置群で有意に抑制され (15, 30 及び 60 分の各時点で  $p < 0.01$ ), %DMBF 低下も Fig. 3-a のごとく 30 及び 60 分の時点で有意に抑制された (それぞれ  $p < 0.01$  及び  $p < 0.02$ )。

Somat 前処置群では測定値の分散が大きかったため対照群との間に有意差を見いだすには至らなかった。これを %DMBF の上で対照群と比較すると, Fig. 3-b のごとく Somat 16  $\mu$ g/kg, hr 投与群の 30 分後に Cyst 投与による DMBF 低下の抑制が認められた ( $p < 0.05$ )。しかし Somat 16  $\mu$ g/kg, hr 及び 32  $\mu$ g/kg, hr の両投与量群の間には有意差は認められなかった。



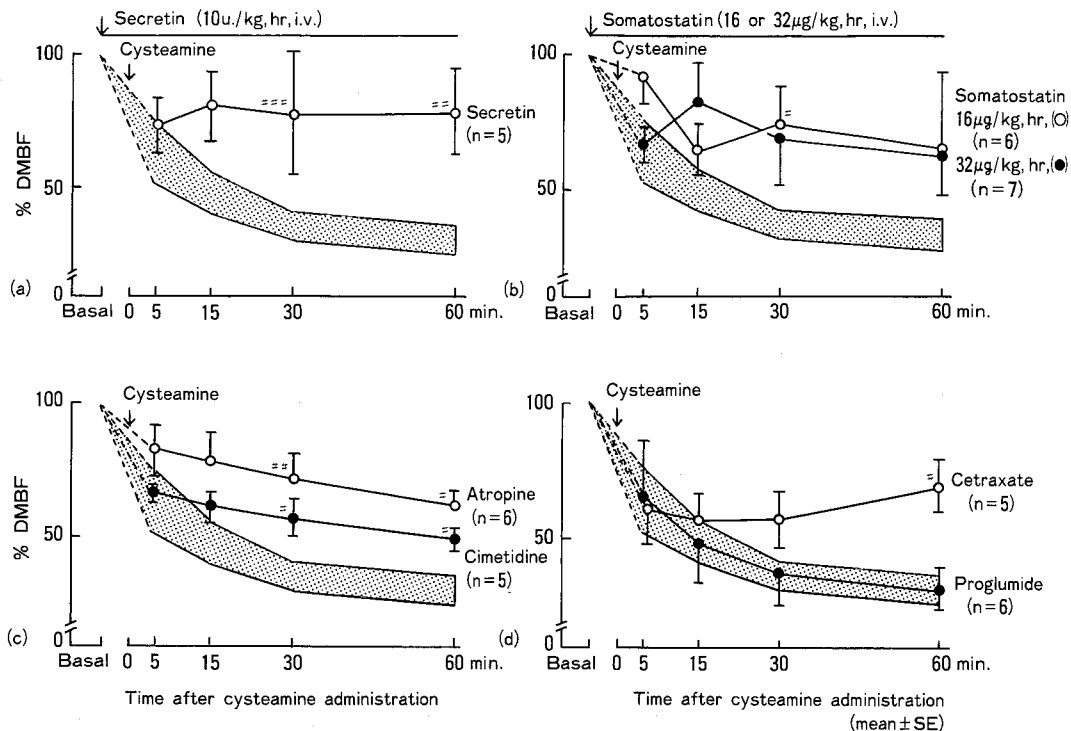
**Fig. 2** Changes in duodenal and gastric mucosal blood flow (DMBF and GMBF) after cysteamine or saline administration in rats.

%DMBF and %GMBF mean the ratio of the DMBF and GMBF to the basal DMBF and GMBF, respectively. Significant differences are seen between the control group and the cysteamine administered group (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$  and \*\*\* $p < 0.01$ ). DMBF significantly decreases after cysteamine administration compared with the basal DMBF (# $p < 0.02$  and ## $p < 0.01$ ).

**Table 1** Inhibitory effect of various anti-ulcer agents on the reduction of duodenal mucosal blood flow (DMBF) after cysteamine administration in rats.

Pretreatment groups	No.	Body weight (g)	Basal DMBF (ml/min, 100 g)	DMBF after cysteamine administration (ml/min, 100 g)			
				5 min	15 min	30 min	60 min
Saline (control)	5	214 ± 5.7	147.0 ± 22.9 (100%)	97.7 ± 26.9 (64.0 ± 11.8)	70.5 ± 12.6 (49.0 ± 7.1)	53.4 ± 10.0 (36.7 ± 5.0)	42.0 ± 5.9 (30.8 ± 4.0)
Secretin 10 units/kg, hr	5	184 ± 2.8	176.0 ± 33.6 (100%)	120.0 ± 17.8 (72.3 ± 12.0)	128.0 ± 10.2*** (80.5 ± 13.6)	125.3 ± 17.8*** (78.2 ± 23.2)###	122.8 ± 17.9*** (78.6 ± 16.3)##
Somatostatin 16 µg/kg, hr	6	206 ± 3.6	181.7 ± 32.6 (100%)	155.2 ± 29.1 (91.9 ± 9.8)	110.6 ± 32.4 (64.9 ± 9.1)	101.9 ± 23.2 (73.5 ± 14.9)#	102.2 ± 36.8 (65.6 ± 28.3)
32 µg/kg, hr	7	211 ± 6.8	175.7 ± 28.4 (100%)	113.9 ± 19.6 (66.2 ± 6.2)	110.5 ± 17.9 (83.7 ± 33.6)	112.6 ± 30.3 (69.1 ± 16.2)	103.0 ± 27.7 (63.5 ± 14.9)
Atropine 1 mg/kg	6	210 ± 7.5	146.1 ± 26.4 (100%)	114.8 ± 20.9 (82.9 ± 9.0)	106.0 ± 22.6 (78.1 ± 11.5)	103.2 ± 25.1 (71.2 ± 9.1)##	92.6 ± 26.2 (62.9 ± 4.6)#
Cimetidine 10 mg/kg	5	198 ± 11.9	177.9 ± 26.8 (100%)	115.8 ± 14.1 (65.9 ± 2.4)	104.5 ± 7.9* (61.1 ± 6.2)	98.0 ± 11.5** (56.9 ± 6.6)#	86.5 ± 13.7** (49.2 ± 2.3)#
Cetraxate 10 mg/kg	5	275 ± 9.9	174.5 ± 21.7 (100%)	105.8 ± 27.8 (62.4 ± 14.9)	107.0 ± 28.3 (57.7 ± 9.6)	96.4 ± 14.7 (57.8 ± 10.1)	114.6 ± 11.8*** (69.7 ± 9.8)#
Proglumide 500 mg/kg	6	256 ± 4.2	167.1 ± 31.2 (100%)	116.7 ± 20.9 (64.2 ± 23.6)	96.7 ± 18.6 (48.7 ± 14.2)	77.0 ± 18.6 (36.7 ± 10.1)	76.0 ± 25.5 (30.1 ± 9.7)

Mean ± SE is shown in each group. %DMBF is shown in parenthesis. %DMBF means ratio of duodenal mucosal blood flow (DMBF) to the basal DMBF. Significant differences are seen between DMBF in control group and those in groups pretreated with secretin, cimetidine or cetraxate (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$  and \*\*\* $p < 0.01$ ). Significant differences are seen between %DMBF in control group and those in groups pretreated with secretin, somatostatin, atropine, cimetidine or cetraxate (# $p < 0.05$ , ## $p < 0.02$  and ### $p < 0.01$ ).



**Fig. 3** Effect of pretreatment with various anti-ulcer agents on %DMBF in the cysteamine administered rats. %DMBF means the ratio of the DMBF to the basal DMBF. a) Group pretreated with secretin, b) group pretreated with somatostatin, c) groups pretreated with atropine or cimetidine, and d) groups pretreated with cetraxate or proglumide. Significant differences are seen between %DMBF in the pretreatment groups and that in the control group (# $p < 0.05$ , ## $p < 0.02$  and ### $p < 0.01$ ). Mean  $\pm$  SE in the control group is shown in stippled area.

### 3・1・3・2 Atr 及び Cim 前処置の影響

Atr 前処置群では, Cyst による DMBF 低下が抑制される傾向がみられたが, 対照群と比較して有意差を見いだすには至らなかった. Cim 前処置群ではこの DMBF 低下は有意に抑制された (15分  $p < 0.05$ , 30分  $p < 0.02$  及び 60分  $p < 0.02$ ).

%DMBF で対照群と比較すると, Fig. 3-c のごとく Atr 前処置群では Cyst 投与 30分及び 60分後で (それぞれ  $p < 0.02$  及び  $p < 0.05$ ), Cim 前処置群では 30分後及び 60分後の 2時点 (それぞれ  $p < 0.05$ ) で有意な粘膜血流改善効果が観察された.

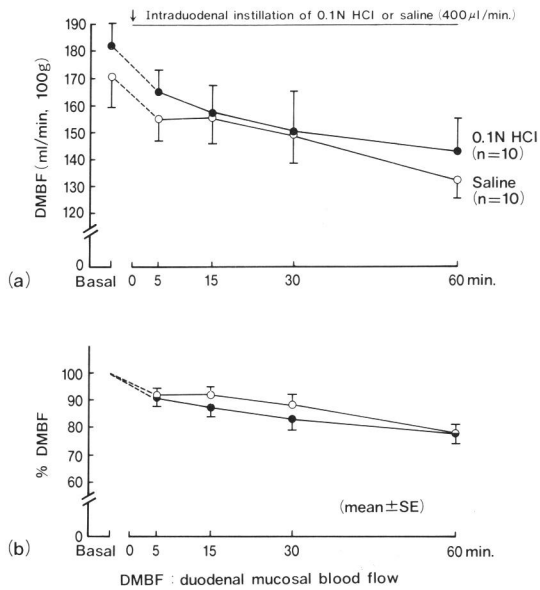
### 3・1・3・3 Cet 及び Prog 前処置の影響

Cet 前処置群の DMBF 量は, Cyst 投与後 30分まで低下傾向を示した後, 回復傾向が認められ, 対照群と比較して 60分の時点で有意な血流回復が認められた ( $p < 0.01$ ). さらに %DMBF でみると, Fig. 3-d のごとく Cyst 投与 60分の時点で対照群との間に明らかな差異が認められた ( $p < 0.05$ ).

Prog 前処置群の各時点の DMBF 及び %DMBF は, いずれも対照群とほぼ同じ血流動態を示し, 明らかな血流回復は認められなかった.

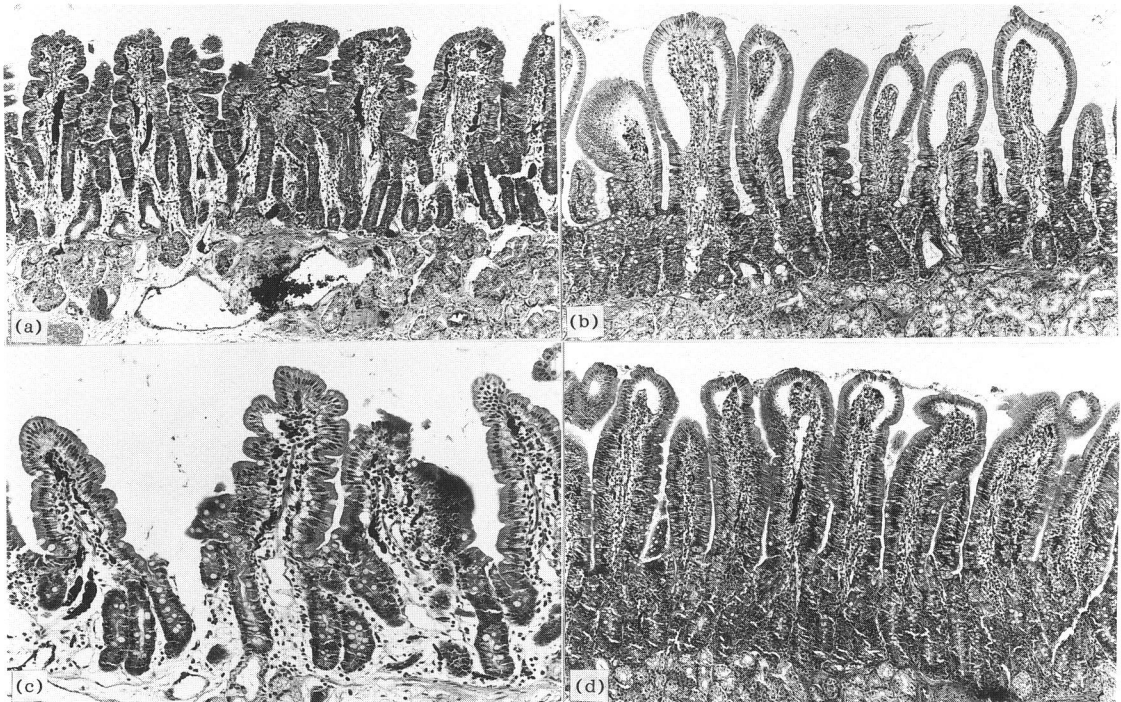
### 3・1・4 十二指腸内塩酸刺激に伴う DMBF 動態

0.1 N 塩酸溶液の十二指腸内注入刺激に伴う DMBF 動態は, Fig. 4-a のごとく 5, 15, 30 及び 60 分後でそれぞれ平均  $165.2 \pm 9.0$ ,  $157.3 \pm 10.1$ ,  $150.2 \pm 16.1$  及び  $142.2 \pm 12.7$  ml/min, 100 g であり, 刺激前の基礎血流量  $181.4 \pm 9.0$  ml/min, 100 g に比較して低下は有意でなかった. 生食水を注入した対照群の 5, 15, 30 及び 60 分後の DMBF 量は, それぞれ平均  $155.2 \pm 8.9$ ,  $155.5 \pm 9.7$ ,  $149.8 \pm 11.4$  及び  $132.9 \pm 8.5$  ml/min, 100 g で, 基礎 DMBF 量  $170.3 \pm 10.6$  ml/min, 100 g に比較して有意な変動は見いだされなかった. 両群の各時点の %DMBF 間にも Fig. 4-b のごとく有意差は認められなかった.



**Fig. 4** Effect of intraduodenal instillation of 0.1 N HCl solution on duodenal mucosal blood flow (DMBF).

a) DMBF and b) %DMBF. %DMBF means the ratio of the DMBF to the basal mucosal blood flow. Differences are not significant from the control group.



**Fig. 5** Histological findings stained with hematoxylin-eosin of the duodenal mucosa in rats treated with India ink as a tracer. a) Control group, b) group of 1 hour after cysteamine administration, c) group pretreated with secretin (10 u/kg, hr, i.v.) 1 hour after cysteamine administration, and d) group pretreated with cetraxate (10 mg/kg, i.v.) 1 hour after cysteamine administration (magnification: ×50).

### 3・2 動脈内墨汁注入による十二指腸粘膜の組織学的観察—十二指腸粘膜微小循環系の変化について—

#### 3・2・1 対照及び Cyst 投与群

墨汁を動脈内注入して得られた十二指腸粘膜の組織学的所見を Fig. 5 に示した. 生食水を投与した対照群は, Fig. 5-a に示したように, 絨毛構造の破壊や吸収上皮細胞の変化はほとんどみられず, 墨汁顆粒は絨毛細動脈の部位に密に分布し, 十二指腸粘膜微小循環系機能が良好に営まれていると判断される.

一方, Cyst 投与 1 時間後の十二指腸粘膜の PAS 染色所見は, Fig. 5-b に示したように粘膜固有層と一部吸収上皮細胞の基底膜に接して明らかな浮腫性変化が出現し, 墨汁顆粒は粘膜固有層の先端部の中心集合静脈血管内に極くわずかに散見されるのみで, 著明な血流障害が生じている可能性が推測された.

#### 3・2・2 Sec 及び Cet 前処置群

Sec 前処置群では, Fig. 5-c のごとく Cyst 投与 1 時間後の十二指腸粘膜の絨毛構造には軽度の浮腫と吸収上皮の剝離を認めるにとどまった. 墨汁顆粒が粘膜固有層の主絨毛細動脈に分布しているが, その程度は対

照群(Fig. 5-a)に比較して少ない印象を受けた。一方、Cet 前処置群では、Fig. 5-dのごとく絨毛先端の吸収上皮細胞基底側に浮腫性変化が見られたが、Cyst 投与群に比較してその程度は軽度で、粘膜固有層の主絨毛細静脈に墨汁顆粒が残存しているのが観察された。

#### 4 考 察

本研究においては、Cyst-DU モデルを用いて Cyst 投与に伴う DMBF 動態及び動脈内墨汁注入法を用いた十二指腸粘膜微小循環系に対する影響について検討し、十二指腸粘膜防御機構並びに DU 発生機序の解明を試みた。以下、項目を分けて考察する。

##### 4・1 水素ガス・クリアランス法による粘膜血流測定について

消化管粘膜血流測定法として、アミノピリン・クリアランス法<sup>9)</sup>、放射能標識 microsphere 法<sup>9)</sup>、散乱スペクトル法<sup>10)</sup>、レザードプラー法<sup>11)</sup> などさまざまな方法があるが、本研究では Aukland *et al.*<sup>5)</sup> によって発表された水素ガス・クリアランス法を用いて GMBF 及び DMBF を測定した。本法ではセンサーが粘膜内に確実に刺入・固定されているか、センサー刺入時の粘膜組織損傷がどの程度なのかの問題となるので、センサー部分が可能な限り細径(0.5 mm)のものを使用した。正確に粘膜内に固定されている場合、クリアランスカーブが正確に基線に戻るから、基礎血流量を2回測定しその安定性と再現性を十分確認した上で、以後の測定をすすめた。今回測定された血流量が池田<sup>12)</sup>や Kurabayashi *et al.*<sup>13)</sup> の報告に近似したことから、今回の実験成績の解釈には支障ないと考えられた。

Cyst 投与後比較的早期に、しかも選択的に十二指腸にみられる著明な粘膜血流低下の病因論的意義については、必ずしも一定の見解は得られていない<sup>12,13)</sup>が、Cyst 投与5~60分後にかけて出現し、時間経過に伴って増強する十二指腸起始部粘膜の浮腫・びらん性の変化<sup>4)</sup>の背景因子として重要な役割を演じている可能性がある。

GMBF 動態にほとんど変化がみられないのに、幽門輪を狭んで隣接する十二指腸粘膜でこのように著明な血流低下が認められるのは何故なのか。Piasecki<sup>14)</sup>は幽門輪直下の十二指腸前壁の粘膜支配血管は比較的疎に分布し、しかも形態学的にも終末血管として特徴的な血管構築を呈し、胃粘膜のそれと明らかに異なると報告している。このような血管構築の解剖学的な差異が、Cyst 投与に伴う胃と十二指腸の血流動態の間に著しい相違が見られることに関係しているのかもしれない。

い。

Granger *et al.*<sup>15)</sup>によれば消化管粘膜血流は、神経性、筋原性、代謝性因子の影響の他に消化管ホルモンなどの作用を受けて調節されている。Cyst による粘膜初期変化を防止して DU 形成を抑制する<sup>4)</sup>ことが確認されている Sec と Somat 前処置の影響について検討した。

Sec は著明な膵及び胆汁内重炭酸塩分泌を促し<sup>16)</sup>、十二指腸内腔のアルカリ環境を維持するばかりでなく、粘膜血流増加作用<sup>17)</sup>を示す。Cyst は比較的早期に血中 Sec 値を低下させるばかりでなく、十二指腸内塩酸投与刺激による内因性 Sec 分泌応答をも低下<sup>3)</sup>させる。外因性 Sec 前処置によって、Cyst の DMBF 低下作用が有意に抑制されたことは、DMBF 調節機構における Sec の役割を無視できないことを示唆する。

DU 患者では幽門前庭部粘膜内 Somat 濃度の低下と D 細胞分布の変化がみられる<sup>18)</sup>。ラットについて Seiler *et al.*<sup>19)</sup>は、Cyst が胃粘膜内 D 細胞を減少させると報告している。パラクリン型分泌を介して直接的に内・外分泌を調節する局所ホルモンとしての Somat の役割はさらに重要と考えられる。Somat も Cyst 投与による十二指腸粘膜初期変化を強力に抑制する<sup>4)</sup>が、Cyst の DMBF 低下作用に対しては Somat 16  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , hr 及び 32  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , hr (i. v.)前処置群の間に用量依存的な効果はみられなかった。しかし Cyst 投与 30 分後の %DMBF が対照群に比較して有意に高かった点から、Somat にも十二指腸粘膜における微小循環系に対する調節的役割を有するであろうことは否定できない。

Sec は GMBF を増加させ、Somat は胃酸分泌抑制作用を介して二次的に GMBF を低下させると報告されている<sup>20)</sup>が、DMBF への影響についての観察は行われていない。また Sec 及び Somat が Cyst の DMBF 低下作用に対して抑制的に作用する知見は他に報告をみない。このような DMBF 低下防止作用が、十二指腸粘膜の初期変化ばかりでなく、塩酸、ペプシンの強力な粘膜侵襲作用から粘膜を保護する結果、DU の発生を抑制すると考えられる。

一般にヒスタミンは消化管粘膜血流を増加させ、その初期には H<sub>1</sub> 受容体、ついで H<sub>2</sub> 受容体が主役を演じると考えられている<sup>15)</sup>。Cyst は血中ヒスタミンを過剰に遊離して血圧降下を招く<sup>21)</sup>が、最近 Man *et al.*<sup>22)</sup>が Cyst によって放出されたガストリンが胃粘膜内ヒスタミン産生能を高め、その量を増加させると報告している。Cyst の過剰なヒスタミン放出作用を介した全身的・局所的な影響により血流低下と血管透過性亢進<sup>23)</sup>を生

じる可能性が推測される。Cim は出血性ショックによるストレス下の GMBF 低下を防止して胃粘膜細胞保護作用<sup>25)</sup>を有するが、その背景に胃粘膜微小循環系を構成する動脈吻合(AV シャント)への影響が推測されており<sup>26)</sup>、十二指腸粘膜微小循環系にも同じ様な機序を介して Cyst による DMBF 低下を防止する可能性も考えられる。

Cyst には迷走神経を介した作用<sup>27)</sup>が確実視されているので、次に Atr 前処置の影響について検討した。消化管粘膜血流には、周知の通り自律神経機能が深く関与するが、小腸では一般に迷走神経の影響は少ない<sup>15)</sup>と考えられている。一方、内臓神経はその刺激初期は血管攣縮によって粘膜血流は低下し、徐々にそれが回復する現象がみられ、それを Folkow *et al.*<sup>28)</sup>は autoregulatory escape 現象とよんでいる。さらにその刺激を中止すると逆に一過性の血流増加がみられる。Atr 前処置が相対的なしかも持続的な交感神経優位の生体内環境を形成し、いわゆる autoregulatory escape 現象を介して Cyst による DMBF 低下を抑制した可能性もある。

さらに Cet 及び Prog の影響についても検討した。Cet 前処置群では Cyst による DMBF 低下作用はその 60 分後で有意に抑制されたが、Prog 前処置群では影響は全く見いだされなかった。このことはガストリンの十二指腸微小循環系に及ぼす影響は比較的少ないことを示唆しているのかもしれない。

以上、神経性・体液性調節を受ける DMBF が、Cyst の全身的・局所的作用を直接・間接に受けて急速に低下し、十二指腸粘膜の初期変化<sup>4)</sup>を誘発して粘膜防御機構の著しい障害を招くことだけは間違いないと考えられる。

#### 4.2 十二指腸内塩酸刺激に伴う DMBF 動態について

Cyst には著しい胃酸・ペプシン分泌促進作用<sup>3,27,29)</sup>がみられることから、過剰な H<sup>+</sup>の十二指腸内への流入が、十二指腸に選択的に粘膜血流を低下させる可能性も否定できない。

十二指腸内塩酸刺激が内因性 Sec 分泌反応を促進<sup>30)</sup>して局所粘膜血流を増加させると予想されたが、今回の検討では粘膜血流に明らかな変動は見られず、少なくとも十二指腸内に流入した大量の H<sup>+</sup>が、DMBF 低下の主因になっていないことだけは確かなようである。

DU 患者では十二指腸内塩酸刺激による内因性 Sec 分泌応答が低下し、Sec 分泌機構に何らかの失調が見られる<sup>30,31)</sup>。実験的にも同様の成績<sup>4)</sup>が得られており、しかも前述のごとく Sec 前処置によって Cyst の DMBF

低下作用が明らかに抑制されたことより、Sec が十二指腸粘膜防御機構の調節因子として重要な役割を演じている可能性は一層濃厚となった。

#### 4.3 動脈内墨汁注入による Cyst 投与ラットの十二指腸粘膜微小循環系について

十二指腸絨毛の血管構築は一定のパターンはなく、人間の場合とラットの場合とで大きな差異はないと考えられている<sup>32)</sup>。Cyst 投与 1 時間後のラットでは、角田・矢花<sup>4)</sup>が報告したように基底膜に接して浮腫性変化が見られ、粘膜固有層の先端に墨汁顆粒が散見される程度の著しい循環障害が生じ、一方、Sec 及び Cet 前処置群ではそれぞれ主絨毛細動脈及び主絨毛細静脈に墨汁顆粒が残存し、粘膜の浮腫性変化も軽度であった。

Cyst による著しい十二指腸粘膜血流低下現象には、このような絨毛微小循環系の形態学的変化が平行してみられ、しかもこれらの変化は Sec 及び Cet 前処置によって明らかに軽減されたことや、メルコックス樹脂を用いて鋳型血管の走査電顕所見上毛細血管、集合静脈の分断あるいは樹脂の漏出が見られたという池田ら<sup>12)</sup>の報告を照合してみると、Cyst の十二指腸微小循環系の形態・機能面に及ぼす影響はかなり大きいと見なければならぬ。その機序については推測の域を出ないが、おそらくは神経性・体液性調節機構上の変化が深く関与していると考えられる。最近ではヒスタミンやセロトニン、ドパミンなどの血管作動物質の関与が推測されている<sup>15,33)</sup>ので、今後はかかる観点から追究したい。

## 5 結 論

Cyst 投与に伴う DMBF 動態及び動脈内墨汁注入法を用いた十二指腸粘膜微小循環系の変化と、それに対する各種薬剤投与の影響について検討し、十二指腸粘膜防御機構並びに DU 発生機序を解析し、以下の成績を得た。

5.1 Cyst には著明な DMBF 低下作用がみられ、その作用は Cyst 投与後早期の 5 分後から出現し、60 分後まで持続した。この血流低下現象は、十二指腸起始部粘膜の浮腫性変化の出現とその程度にはほぼ平行するものと考えられた。なお Cyst は GMBF 動態に対しては明らかな影響を及ぼさなかった。

5.2 Sec, Somat, Atr, Cim 及び Cet のいずれもが、Cyst の DMBF 低下作用を抑制し、十二指腸粘膜防御機構の減弱・破綻を防止する可能性が推測されたが、抗ガストリン作用を有する Prog にはそのような作用は認められなかった。



5・3 十二指腸内塩酸刺激によるラット十二指腸粘膜血流動態には有意な変化はみられず、生水を注入した対照群との間にも明らかな差異は認められなかった。

5・4 動脈内墨汁注入法による十二指腸粘膜の組織学的観察から、Cyst が十二指腸粘膜微小循環系の形態・機能に対して障害的に作用していることを認め、Sec 及び Cet はこの様な変化の発生を防止した。

以上より、粘膜防御機構の重要な因子である十二指腸粘膜微小循環系の形態学的・機能的変化が、Cyst 投与による DU の発生及びその進展過程に大きな影響を及ぼしていると考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただいた谷内 昭教授に謝意を表わすと共に、十二指腸粘膜微小循環系の形態学的観察に御教示いただいた本学病理学第2講座小川勝洋助教授に深謝し、また本研究に御協力いただいた教室の諸先生に深謝する。

## 文 献

1. Boyd, E. J. S. and Wormsley, K. G.: Etiology and pathogenesis of peptic ulcer. In: Berk, J. E.: Bockus Gastroenterology, 4th ed., 1013-1059, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico city, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo (1985)
2. Selye, H. and Szabo, S.: Experimental model for production of penetrating duodenal ulcers by cysteamine in the rat. *Nature* **244**, 458-459 (1973)
3. 檜崎義一, 矢花 剛: 消化性潰瘍に関する実験的研究—ラットにおけるシステアミン十二指腸潰瘍の発症機序について. *札幌医誌* **48**, 415-428 (1979)
4. 角田 了, 矢花 剛: 消化性潰瘍の成因に関する実験的研究—Cysteamine 十二指腸潰瘍について. *札幌医誌* **49**, 281-302 (1980)
5. Aukland, K., Bower, B. F. and Berliner R.: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ. Res.* **14**, 164-187 (1964)
6. Hashizume, T., Aibara, S., Hirokawa, K., Nishida, A., Ogawa, H. and Kasahara, A.: Protective effects of cetraxate, a new-antiulcer drug, against serotonin-induced ulcer. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **240**, 314-327 (1980)
7. Magous, R. and Bali, J. P.: Evidence that progumide and benzotript antagonize secretagogue stimulation of isolated gastric parietal cells. *Regul. Pept.* **7**, 233-241 (1983)
8. Jacobson, E. D., Linford, R. H. and Grossman, M. I.: Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technic. *J. Clin. Invest.* **45**, 1-13 (1966)
9. Archibald, L. H., Moody, F. G. and Simons, M.: Measurement of gastric blood flow with radioactive microspheres. *J. Appl. Physiol.* **38**, 1051-1056 (1975)
10. Kamada, T., Sato, N., Kawano, S. and Fusamoto, H.: Gastric mucosal hemodynamics after thermal or head injury. *Gastroenterology* **83**, 535-540 (1982)
11. Nilsson, G. E., Tenland, T. and Oberg, P. A.: Evaluation of a laser doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **BME-27**, 597-604 (1980)
12. 池田義毅, 北島政樹, 上田光久, 相馬 智: Cysteamine 投与による実験的十二指腸潰瘍成因に関する研究 (第1報), *日消誌* **78**, 2308-2315 (1981)
13. Kurebayashi, Y., Asano, T., Hashizume, T. and Akashi, A.: Changes in duodenal mucosal blood flow and mucus glycoprotein content during cysteamine-induced duodenal ulceration in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **276**, 152-162 (1985)
14. Piasecki, K.: Patterns of blood supply to human gastroduodenal mucosa: a basis for local ischaemia. In: Fielding, L. P.: *Gastro-intestinal Mucosal Blood Flow*. 3-16, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York (1980)
15. Granger, D. N., Richardson, P. D. I., Kviety, P. R. and Mortillaro, N. A.: Intestinal blood flow. *Gastroenterology* **78**, 837-863 (1980)
16. Chey, W. Y., Chang, T. M., Lee, K. Y., Rominger, J., Rhodes, R. A. and You, C. H.: Secretin physiology. In: Bloom, S. R. and Polak, J. M.: *Gut Hormones*, 2nd ed., 213-219, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York (1981)
17. 森賀本幸: セクレチン. *Medicina* **16**, 2210-2212 (1979)
18. Chayvialle, J. A. P., Descos, F., Bernard, C., Martin, A., Barbe, C. and Partensky, C.: Somatostatin in mucosa of stomach and duodenum in gastrointestinal disease. *Gastroenterology* **75**, 13-19 (1978)
19. Seiler, M., Szabo, S., Ourieff, S., McComb, D. J., Kovacs, K. and Reichlin, S.: The effect of the duodenal ulcerogen cysteamine on somatostatin and gastrin cells in the rat. *Exp. Mol. Pathol.* **39**, 207-218 (1983)
20. Konturek, S. J., Tasler, J., Cieszkowski, M.,

- Coy, D. H. and Schally, A. V.: Effect of growth hormone release-inhibiting hormone on gastric secretion, mucosal blood flow and serum gastrin. *Gastroenterology* **70**, 737-741 (1976)
21. Mundy, R. L., Demaree, G. E., Jacobus, D. P. and Heiffer, M. H.: Betamercaptoethylamine and cysteamine-induced histamine release in the dog. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **165**, 64-70(1967)
22. Man, W. K., Boesby, S. and Spencer, J.: Gastric mucosal histamine, histamine formation capacity (HFC) and plasma gastrin after cysteamine administration. *Br. J. Exp. Path.* **65**, 759-765 (1984)
23. Nagata, H. and Guth, P. H.: Effect of histamine on microvascular permeability in the rat stomach. *Am. J. Physiol.* **145**, G201-G207 (1983)
24. Levine, B. A., Schwesinger, W. H., Sirinech, K. R., Jones, D. and Pruitt, B. A. Jr.: Cimetidine prevents reduction in gastric mucosal flow during shock. *Surgery* **84**, 113-119 (1978)
25. Bommelaer, G. and Guth, P. H.: Protection by histamine receptor antagonist and prostaglandin against gastric mucosal barrier disruption in the rat. *Gastroenterology* **77**, 303-308 (1979)
26. 北島政樹, 相馬 智: 胃潰瘍発生機構に対する粘膜血流の役割—H<sub>2</sub>レセプター拮抗薬と迷切術の影響. *胃と腸* **19**, 535-541 (1984)
27. Ishii, Y., Fujii, Y. and Honma, M.: Gastric acid stimulating action of cysteamine in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* **36**, 331-336 (1976)
28. Folkow, B., Lewis, D. H., Lundgren, O., Mellander, S. and Wallentin, I.: The effect of graded vasoconstrictor fibre stimulation on the intestinal resistance and capacitance vessels. *Acta. Physiol. Scand.* **61**, 445-457 (1964)
29. 芳村 裕, 檜崎義一, 角田 了, 近藤哲夫, 関山伸男, 矢花 剛, 谷内 昭, 佐藤勝巳: システアミン胃液分泌作用とソマトスタチンおよびシメチジン投与の影響. *胃分泌誌* **13**, 51-54 (1981)
30. 土井澄美, 矢花 剛: 胃・腸・膵相関からみた消化性潰瘍に関する病態生理学的研究. *札幌医誌* **53**, 649-661 (1984)
31. Bloom, S. R. and Ward, A. S.: Failure of secretin release in patients with duodenal ulcer. *Br. Med. J.* **1**, 126-127 (1975)
32. 岡 繁樹: 胃及び小腸粘膜の微小循環と血管構築. *最新医学* **25**, 1705-1713 (1970)
33. Guth, P. H. and Ballord, K. W.: Physiology of the gastric circulation. In: Johnson, L. R.: *Physiology of the gastrointestinal tract.* 709-731, Raven Press, New York (1981)

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学内科学第1講座 芳村 裕