616.33-002.44-02 : 612.349

膵内分泌の胃潰瘍発生因子に関する実験的研究

第 1 編

インシュリン潰瘍について

岡山大学医学部砂田外科教室（主任：砂田輝武教授）

大学院学生　森　本　浩　平

〔昭和35年9月8日受稿〕

目　次

第1章　緒　言
第2章　実験材料および実験方法
　第1節　実験動物
　第2節　実験方法
　　第1項　NPH インシュリンによる急性胃潰瘍発生
　　第2項　インシュリンと胃液分泌機能
　　第3項　NPH インシュリンによる慢性胃潰瘍発生
　　第4項　副腎剔出法
　　第5項　迷走神経切断法
　　第6項　組織標本作製法
　第3節　測定方法
　　第1項　血糖値
　　第2項　血清 Na および K 濃度
　　第3項　副腎重量
　　第4項　胃液酸度
第3章　実験成績
　第1節　NPH インシュリン1回投与による急性胃潰瘍発生実験
　　第1項　インシュリン投与量との関係
　　第2項　血糖値との関係
　　第3項　血清 Na および K 濃度との関係
　第2節　各種薬物および迷走神経切断がインシュリン急性胃潰瘍の発生におよぼす影響
　第3節　副腎剔出がインシュリン急性胃潰瘍の発生におよぼす影響およびその場合における迷走神経切断の効果
　第4節　インシュリン・ノボ・レンテが胃液分泌におよぼす影響
　第5節　NPH インシュリンによる胃変化の組織学的検索
　　第1項　正常ラット
　　第2項　迷走神経切断ラット
　　第3項　副腎剔出ラット
　第6節　NPH インシュリンの連日投与による慢性胃潰瘍発生実験
第4章　総括ならびに考按
第5章　結　論

第1章　緒　言

胃・十二指腸潰瘍の成因に関しては古くから幾多の研究があるにかかわらずいまだに定説を得ず，その発生因子が決して単一のものでないことは周知の事実である．内分泌機能異常が潰瘍発生に関与することはすでに多くの学者により推測され，種々の内分泌臓器についてその検討がなされてきた．さらに最近慢性のストレスが潰瘍発生因子となることが注目され[1)2)]，その場合下垂体・副腎系の機能が重要な役割を演ずることがわかつて[3)4)5)6)]，内分泌機能と潰瘍発生の関連性が再び考慮されるにいたつた．

田辺[7)]はラットの副腎剔出後に発生する急性胃潰瘍性変化が副腎剔出による電解質および血糖代謝の異常に際して発生し易くなることを報告し，これらの代謝異常が胃粘膜細胞の機能に大きな障害を与え，粘膜細胞の抵抗性の減弱を招き，潰瘍が発生すると考えた．そして下垂体・副腎系の各種ホルモンの平衡失調による糖代謝障害が潰瘍発生因子となることを暗示した．

潰瘍患者の糖代謝機能に関しては古くから注目され，潰瘍患者の血糖値，耐糖曲線あるいはインシュ

リン抵抗性に異常を認める報告が多い[8][9]．また糖尿病患者に潰瘍の合併することが少いといわれており[10][11][12]，これらの事実から，糖代謝に関して重要な内分泌臓器の膵が潰瘍発生と何か関係を有するものと推察される．

Dragstedt[13] は犬に膵管結紮，膵瘻造設および膵剔出を施行し，アルカリ性である膵液が十二指腸に流入しなくすることにより十二指腸に潰瘍を発生させたが，その場合膵剔出犬では潰瘍発生頻度が低いことを指摘し，膵内分泌がその潰瘍の発生に関与していると考えた．

Poth[14]，大貫[15] らはインシュリンを動物に投与して潰瘍を発生させた．インシュリンは生体において組織酵素に作用し，糖，脂肪および蛋白代謝を調節する膵の代表的ホルモンで，このホルモンにより潰瘍が発生するのはインシュリンの組織代謝におよぼす直接作用によるのか，あるいはインシュリンによる低血糖が何らかの細胞機構の障害を惹起させ，胃粘膜の組織抵抗性を減弱させるためか，あるいはまた，一般に知られているように，インシュリンによる低血糖が刺戟となり，迷走神経を興奮させる，2次的作用によるものか不明である．従つて膵内分泌異常による低血糖に潰瘍発生作用がそのあるかどうかを検討することは興味深い問題である．

この問題を解明するため，私は長時間持続的に作用を現わす NPH インシュリンをラットに投与し，いわゆるインシュリン潰瘍の発生機序の究明と，その潰瘍の慢性化をくわだて，種々の実験を行つた．

第2章 実験材料及び実験方法

第1節 実験動物

白ラットを小麦，青野菜および入干雑魚で飼育し，体重 115～185 g のものを使用した．

第2節 実験方法

第1項 NPH インシュリンによる急性胃潰瘍発生

ラットは，常に胃内に食物を充満しているので，潰瘍発生における胃内容の影響を除き，また食餌による血糖の変化をさけ，インシュリン低血糖をなるべく一定にたもつため，実験前12時間は絶食させ，水のみ与えた．NPH インシュリン（武田製薬）の投与量は 0.1, 0.5 および1.0単位/匹の 3 種類とし，これをラットの後肢筋肉内に投与した．7 時間後にラットをエーテルの吸入で軽く麻酔し，頸静脈より採血し，直ちに開腹して胃および両側副腎を剔出した．胃を大彎側で切開し，粘膜変化を検し，副腎重量，血糖値，血清 Na，K濃度を測定した．なおラットは NPH インシュリン投与後 2，3 時間で低血糖症状を現わし，高度のものでは 4 ないし 6 時間で痙攣を起し，次第にショック状態におちいつて数時間のうちに死亡するので，かかるものは全身衰弱して死亡する前に検査した．

次にラットおよび迷走神経切断後 1 ケ月経過したラットの副腎を剔出し，いずれも術後 4 日目に NPH インシュリン 0.01 単位/匹を投与して同様の検査を行つた．またラットに体重 1 kg 当りクロルプロマジン（コントミン）1 mg, 5 mg，ヘキサメトニウムブロマイド（メトブロミン）5 mg, 10 mg，ジエタジン（エチレミン）5 mg, 10 mg 皮下投与の 6 種類の処置を行つたうえ，各々に直ちに NPH インシュリンを 1 単位/匹，また術後 1 ケ月経過した迷走神経切断ラットにも NPH インシュリンを同量投与し，その胃粘膜に現れる変化を無処置ラットに NPH インシュリンを投与した場合と比較した．

さらに上述の諸実験による胃変化を組織学的に検索し，とくに血管変化について観察した．

第2項 NPH インシュリンと胃液分泌機能

インシュリンの胃液分泌におよぼす作用をみる場合，市販インシュリンはグルカゴンを含有するので，その作用の介入が問題となる．私はこの点を考慮し，グルカゴンを含有しないといわれるインシュリン・ノボ・レンテ（ノボ会社製）を使用して実験を行つた．

ラットは実験前24時間風取り用の金籠に 1, 2 匹あて入れ絶食させ，糞は籠の網目から下に落ちるようにしてこれを食うのを防ぎ，胃を完全に空虚にした．インシュリン・ノボ・レンテ0.1単位/匹をこのラットに投与したうえ，エーテル麻酔下にその上部腹壁を正中で 1 cm の長さ切開し，胃を幽門輪上で，血管を損傷しないように注意して，単結紮し，胃液の胃内貯溜をはかつた．6 時間後に再開腹し，胃内貯溜液を採取し，その量と酸度を測定した．対照として，インシュリンを投与しないラットについても同条件で胃液を採取した．この方法でラットの胃液分泌機能を量的に測定する場合，100 g 以内の体重の差と性別に影響されずに信頼しうる値がえられることは Shay[16] により証明されている．

第3項 NPH インシュリンによる慢性胃潰瘍発生

ラットを2群に分け，毎日 NPH インシュリンを1群には0.5単位/匹，他群には2単位/匹投与し，胃に現われる変化を観察した．その間食物は充分に与え，また実験中にラットがショック状態におちいつているのを発見すれば，直ちにブドウ糖を投与して全身状態の回復をはかり，低血糖死に至るのを防いた．

第4項 副腎剔出法

ペントバルビタール・ナトリウム（ネンブタール）の腹腔内投与により麻酔したラットを腹位に固定し，背部に正中皮切を加え，背筋を開き，腹膜外的に副腎を両側同時に剔出した[17]．

第5項 迷走神経切断法

前法と同様に麻酔したラットを背位に固定し，上部腹壁を正中で切開し，胃を下方に引き，腹部食道を引き出し，双眼実体拡大鏡を用いて両側迷走神経を確認したのち，できるだけ高位で，胃血管の損傷をさけて，それを切断した．迷走神経切断後の胃粘膜分泌機能の回復は大井[18]によると1ケ月以上もかかるといわれ，本実験には術後1ケ月を経過したラッテを使用し，手術による影響を除いた．

第6項 組織標本作製法

剔出した胃はただちに10%ホルマリン溶液で固定し，チエロイジン包埋，ヘマトキシリン・エオジン染色により標本を作製した．

第4節 測定方法

第1項 血糖値

Crecelius-Seifert 氏法に準じ，エルマ段階式血糖比色計を使用して，頸静脈より流出する血液の血糖値を測定した[19]．本法は操作が簡単で臨床的に広く利用され，ただ血糖値が 40 mg/dl 以下になると測定誤差が大きくて使用できないが，血糖値の大きな変動をみるには充分に役立つた．

第2項 血清 Na および K 濃度

Coleman Flame Photometer, model 21 を使用して測定した．

第3項 副腎重量

剔出した両側副腎はその周囲に附着する結締織を充分に取り除き，Torsion-Balance で重量を測定した．

第4項 胃液酸度

Töpfer-Michaelis 氏法に従い[19]，胃液の遊離塩酸濃度を N/10 NaOH で滴定した．酸度（mEq/l）×分泌量（cc）は塩酸分泌量（mEq）である．

第3章 実験成績

第1節 NPH インシュリン1回投与による急性胃潰瘍発生実験

18匹の正常ラットに NPH インシュリンを投与した場合の結果は表1に示した．ラットの胃は前胃と本胃（腺胃）からなり，両部は明瞭な境界隆起で区別され，形態学的に顕著な差がある．前胃は重層扁平上皮でおおわれ，分泌腺がなく，筋層は薄く，血管分布は疎であり，本胃は体部と幽門部に分けられ，胃腺をもつ粘膜があり，筋層は厚い．NPH インシュリンを投与すると，胃においては出血が主として体部粘膜にみられるほか，暗黒色の凝血様壊死物質がつまつた潰瘍様変化が認められた．この潰瘍様変化は写真1のようにすべて体部に，また主として前後壁に対称的に，皺壁の項部および側面に発生し，多くは約1～2 mm 直経の点状であるが，時に皺壁にそつた線状のものもみられ，後述するごとく組織学的にはエロジオンの像を呈した．

第1項 インシュリン投与量との関係

NPH インシュリンの投与量を 0.1, 0.5, 1.0 単位/匹の3種にして胃粘膜の変化を観察したところ，表1のように1単位投与群では8例中7例に胃出血あるいはエロジオンを認めたが，0.1および0.5単位投与群では胃に著明な変化のあるものと，血糖値が低下せず胃変化のないものがあり，胃変化は投与した NPH インシュリンの量には密接な関係がないことが判つた．

第2項 血糖値との関係

ラットのインシュリン感受性は個体差がはげしく，一定量の NPH インシュリンを投与してもその血糖値の低下する程度は種々である．NPH インシュリンを投与した全ラットを，血糖値の低下しなかつたもの，中等度低下したもの，高度低下したものに分類し，血糖値と胃変化の関係をみると，表2のように低血糖の著明なものにとくに胃変化が発生することが判つた．しかも胃に変化のあるものはすべてショックにおちいつたラットであつた．

第3項 血清 Na および K 濃度との関係

血糖値と共に血清電解質濃度の測定ができた10例について観察すると，表3に示したように NPH インシュリンにより胃に変化をきたした群では，無変化群および対照の無処置正常ラットに比較し，K の著明な低下があり，Na の上昇傾向が強いことを認めた．

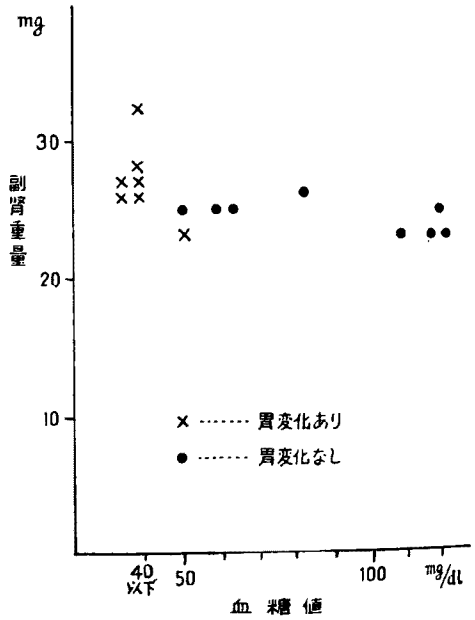
表 1 NPH インシュリン投与による諸変化

	体重	NPH インシュリン投与量	血糖値	低血糖ショック	血清 Na	血清 K	胃出血	胃エロジオン	副腎重量
1	115g.	0.1 単位	120mg/dl	−	/	/	−	−	23mg.
2	120	〃	60	−	148mE/1	5.8mE/1	−	−	25
3	123	〃	40以下	(+)	/	/	(+)	(+)	27
4	125	〃	110	−	/	/	−	−	23
5	130	〃	120	−	144	6.4	−	−	25
1	115	0.5	40以下	(+)	/	/	(+)	−	27
2	120	〃	120	−	148	6.2	−	−	23
3	120	〃	80	−	/	/	−	−	26
4	120	〃	50	(+)	148	5.4	−	−	25
5	135	〃	40以下	(+)	148	5.3	(+)	(+)	32
1	120	1.0	50	(+)	/	/	(+)	−	23
2	122	〃	40以下	(+)	153	5.4	(+)	(+)	26
3	125	〃	40以下	(+)	148	5.4	(+)	(+)	26
4	126	〃	60	−	/	/	−	−	25
5	135	〃	40以下	(+)	/	/	(+)	(+)	28
6	136	〃	40以下	(+)	149	5.3	(+)	(+)	/
7	136	〃	40以下	(+)	148	5.4	(+)	−	/
8	138	〃	40以下	(+)	147	5.4	(+)	−	/

表2 血糖値との関係

血糖値 mg/dl	例数	ショック	胃変化 出血	胃変化 エロジオン
80以上	5	0	0	0
70〜50	4	2	1	0
40以下	9	9	9	6
計	18	11	10	6

図1 副腎重量との関係



第4項 副腎重量との関係

副腎の重量はラットの性別および体重により差があるが[17]，副腎重量を測定した15例についてみると，図1のように血糖値の低い胃変化群では明らかに副腎重量の増加を認めた．

第2節 各種薬物および迷走神経切断がインシュリン急性胃潰瘍の発生におよぼす影響

NPH インシュリン1単位/匹投与により発生する胃変化がクロルプロマジン，C_6，ジエタジンの注

表 3 血液変化との関係

	例数	ショック	平均血糖値 mg/dl	平均血清 Na mEq/l	平均血清 K mEq/l
エロジオン発生群	6	6	40以下(〜40)	149(147〜153)	5.4(5.3〜5.4)
無変化群	4	1	88(50〜120)	147(144〜148)	6.0(5.4〜6.4)
対照群	5	—	108(100〜120)	144(139〜148)	6.4(5.9〜6.9)

射および迷走神経切断の各処置を行うことによつて阻止されるかどうかをみたところ，表4に示すような成績を得た．クロルプロマジンおよび副交感神経遮断剤であるジエタジンを投与した群では各々6例中1例に胃変化のないものがあつた．迷走神経切断ラットでは5例全例に胃変化の発生が阻止され，なお胃は弛緩し，容易に平面的に伸張して，迷走神経が完全に切断されているのを知つた．

表4 各種処置がNPHインシュリン1単位/匹投与による胃変化の発生におよぼす影響

	投与量 mg/kg	例数	胃変化
クロルプロマジン投与	1	3	3
	5	3	2
C_6 投与	5	3	3
	10	3	3
エチレミン投与	5	3	2
	10	3	3
迷走神経切断		5	0
対照		8	7

第3節 副腎剔出がインシュリン急性胃潰瘍の発生におよぼす影響およびその場合における迷走神経切断の効果

5匹の副腎剔出ラットおよび5匹の迷走神経切断・副腎剔出ラットにNPHインシュリン0.01単位/匹を投与した場合の成績は表5に示した．副腎剔出ラットはインシュリン感受性が非常に高まり，NPHインシュリン0.01単位でも全例が低血糖性ショックにおちいり，写真7のように胃粘膜に特に著明なエロジオンが発生した．そしてあらかじめ迷走神経を切断しておいても，この発生は阻止できなかつた．

表5 副腎剔出後4日目にNPHインシュリン0.01単位/匹投与した場合の変化

	例数	平均体重 g	平均血糖値 mg/dl	ショック	胃変化	
					出血	エロジオン
ラット	5	137(135～142)	40以下(～40)	5	5	5
迷走神経切断ラット	5	133(128～140)	40以下(～40)	5	5	3

第4節 インシュリン・ノボ・レンテが胃液分泌におよぼす影響

11匹のラットにインシュリン・ノボ・レンテを0.1単位/匹投与し，6時間胃液分泌量，遊離塩酸度，塩酸分泌量を測定したが，そのうち7例はショック状態におちいつた．インシュリン投与ラットをショック群と非ショック群に分けてその成績を対照の5匹の無処置ラットのそれと比較すると表6のごとくである．インシュリン・ノボ・レンテ投与非ショック群ではたしかに胃液分泌が対照に較べて亢進したが，ショック群ではかえつて分泌が低下した．

表6 胃液分泌機能

		例数	胃液総量 cc/6時間	遊離塩酸度 単位	塩酸分泌量 mEq/6時間
インシュリン・ノボ・レンテ0.1単位/匹投与群	無ショック	4	5.4 (4.5～6)	94 (82～110)	0.51 (0.37～0.66)
	ショック	7	2.8 (2～3)	39 (32～45)	0.11 (0.06～0.14)
対照群		5	4.8 (4～6)	86 (70～100)	0.41 (0.28～0.60)

第5節 NPHインシュリンによる胃変化の組織学的検索

NPHインシュリンを投与して発生した肉眼的潰瘍部胃組織標本をみると，全体として粘膜下静脈，粘膜層内の細静脈および毛細血管の拡張が著明で，拡張血管は血球を充満し，粘膜下動脈は収縮像を呈す．また粘膜下組織の軽度の浮腫もある．潰瘍様病巣は楔状，半月状あるいは長い下底を胃内に向けた逆台

状に粘膜が壊死におちついており，エロジオンである．変性した腺上皮細胞は染色性を失い，核は濃縮され，赤血球，多核白血球が浸潤し，その表層部は消化脱落が起つており，底部には血栓化した血管も認められる．壊死病巣に隣接した部位の粘膜は特に血管の拡張および赤血球の充満が著明で，壊死部への出血の像がみられる．壊死の激しいものでは粘膜筋板の変性像もみられたが，これを破壊穿通した真の潰瘍はみられなかつた（写真2，3）．

次にインシュリンショックにおちいつたラットにブドウ糖を投与して回復させ，一度発生した胃病巣の治癒過程を組織学的に観察した．NPH インシュリン投与後4時間でブドウ糖を投与し，ショックより回復して4時間たつたものでは血管変化が消退し，壊死部は変性をまぬがれた腺上皮細胞との境が明瞭となり，白血球浸潤が著明で，また上皮細胞はヘマトキシリンに濃染する大きい核をもつた細胞が索状に発育して，再生の像を呈した（写真4，5）．ショック死をまぬがれ，1日経過したものでは，すでに粘膜は再生し，肉眼的に異常部位を発見することができなかつた．

第2項　迷走神経切断ラツト

迷走神経切断ラットに NPH インシュリンを投与すると胃粘膜に壊死はみられないが，正常ラットにそれを投与した場合のような粘膜下層および粘膜層の血管変化はなお軽度に認められた（写真6）．

第3項　副腎剔出ラツト

副腎剔出ラットに NPH インシュリンを投与すると正常ラットにそれを投与した場合にみられるような血管変化と出血性エロジオンが認められ，特に粘膜の壊死がはげしく，壊死病巣底部の出血像も著明であつた（写真8，9）．

第6節　NPH インシュリンの連日投与による慢性胃潰瘍発生実験

NPH インシュリン0.5単位/匹を連日投与した10匹のラットでは血糖値が低下せず，体重増加が著明で，また2単位/匹を連日投与した10匹では低血糖が激しくて死亡したり，あるいは次第にインシュリン抵抗性を確得して血糖値が低下しなくなり，いずれも低血糖を維持することが困難で，20日間の観察期間中に慢性潰瘍を発生させることはできなかつた．

第3章　総括ならびに考按

自然のラットに胃潰瘍を認めることは，Ivy[20] の集計では1464例中16例であり，稀なこととされている．私はラットに NPH インシュリンを投与し，その本胃の粘膜に出血性エロジオンが発生するのを観察した．

動物にインシュリンを投与して潰瘍が発生することについては，すでに Poth[14] が正常犬と膵剔出犬の各10匹に PZI インシュリンを連日投与し，空腹時血糖値を 50 mg/dl 以下に維持して実験を行つている．これによると，犬は10日ないし1ケ月の間に低血糖のため死亡し，培検により両群の半数に消化性潰瘍が発生することを認めた．この潰瘍の発生部位および組織像についての記載はないが，さきの実験から潰瘍は恐らく全例に発生するが，インシュリンを投与して常時低血糖を維持することは困難で，一時的に血糖値が正常を示すとき，一度発生した粘膜表在細胞の破壊がすみやかに治癒するものと推論している．

大貫[15] は18匹の犬に PZI インシュリンを連日投与し，最高24日の観察期間で，14例に幽門部潰瘍を発生させ，その中には組織学的に慢性像のあるものも認めた．そしてインシュリン低血糖による持続性の迷走神経性胃液分泌亢進がこの潰瘍発生の主たる因子であることを示した．

本庄[21] は膵・十二指腸全剔，総胆管・空腸および胃・空腸吻合術を行つた犬にインシュリンを投与して術後高血糖の調節をはかつたところ，一部の犬の胃・空腸吻合部に潰瘍が発生するのを認めた．しかもこの潰瘍はインシュリン投与により低血糖性ショックを起した犬にすべて発生し，逆に潰瘍の発生しなかつた犬はすべてショックを経験しない犬で，低血糖がこの潰瘍の発生に関係があることを知つた．

一般に胃潰瘍が発生する場合，主として胃液による胃粘膜破壊作用と，これに対する胃壁自体の防禦力の2要素の変化が考慮される．したがつてインシュリンによる潰瘍の発生機序を解明するにあたつて，インシュリンの胃液分泌におよぼす影響，解剖学的あるいは神経機能的に胃血管にあたえる変化，および血管因子以外の胃壁障害作用について検討を加えねばならない．

昔から Ohne saureren Magensaft kein peptisches Geschwür[22] といわれてきたように，胃液は潰瘍の発生に重要であり，インシュリンが胃液分泌亢進剤であることから当然，インシュリンによる胃エロジオンの発生機序においても胃液因子は重大な役割を演ずるものと期待される．インシュリンの胃液分泌亢進作用は，それによる低血糖が神経中枢を刺戟

し，迷走神経を興奮させる結果と考えられているが[23]，なおそのほかに下垂体・副腎系に作用し，体液性に胃に達する刺戟経路があることは Porter[4]，Shay[24]，Stempien[25] らにより証明されている．大貫らは犬におけるインシュリン潰瘍の原因として迷走神経興奮による胃液分泌亢進を強調したが，私のラットの実験では，インシュリンによりエロジオンを惹起する高度の低血糖状態になつたラットの胃液分泌機能は，予想に反して，かえつて低下していることから，ラットのインシュリンエロジオンの発生に胃液因子は重要でないと思われる．インシュリンの胃液分泌におよぼす影響，とくにインシュリン投与量との関係は Necheles[26]，Sharick[27]，Levy[28] らにより検討され，投与量が大なる場合に胃液分泌抑制が現われることが犬において観察された．

副交感神経ないし迷走神経の過緊張により胃潰瘍が発生することは既に知られており，古く Westphal (1914)[29] は家兎にピロカルピンを注射して迷走神経を刺戟し，潰瘍を発生させ，Bergmann の自律神経失調による機能的血行障害説 (1913) の実験的裏付けとなつたことは有名である．Talma[30]，Keppich[31] は直接迷走神経を，黒津[32] は視床下部の副交感帯を電気刺戟して胃粘膜に出血，エロジオンないし潰瘍を発生させ，また近藤[33] はこれらを追試し，胃に出血性エロジオンが発生し，とくに胃底腺部に出現するの認めた．これらの実験において胃血管に変化があることは，それが血管えの直接作用によるとしても，あるいは胃壁筋の攣縮により血管が2次的に圧迫されるためとしても，いずれにせよ局所の循環障害をきたし，潰瘍が発生すると考えられる．Baronofsky[34]，Key[35] は鬱血により，Lillehei[36] は動脈阻血により出血性エロジオンが発生することを示している．したがつてインシュリンによるエロジオンの発生原因においても，インシュリンが低血糖を介して迷走神経を興奮させる作用を有することから，この迷走神経を介する血管因子が問題となる．勝木[37] はインシュリンが低血糖を介することなく直接に自律中枢に作用し，神経反射的に胃出血をきたすという．ラットに NPH インシュリンを投与して発生するエロジオンは胃体部に出現し，その形態は Mannの分類した1型[38][39] に属し，組織学的に見ても粘膜下静脈，粘膜血管の著明な拡張と血球充満，粘膜下動脈の収縮が認められ，出血性エロジオンの像を呈する等，その発生に血管因子の関与の大きいことが推測される．そして迷走神経切断およびジエタジン投与がこのエロジオンの発生を阻止し，血管変化を軽減することは迷走神経を介する作用の大きいことを示すものである．

インシュリンによる低血糖が潰瘍発生に関与するのは，上述のごとく主として迷走神経を介する作用によるが，なおそのほかに低血糖そのものは，ある別の機序により胃粘膜細胞の代謝異常をきたし，胃粘膜の組織抵抗性を減弱させ，潰瘍の発生を促進させることが考慮される．ラットに NPH インシュリンを投与して発生する胃エロジオンはその低血糖の程度に関係し，また副腎摘出して糖代謝異常を生じたラットではごく小量の NPH インシュリンにより血管変化に比して著明なエロジオンが出現し，しかもこのエロジオンの発生はあらかじめ迷走神経を切断しておいても阻止できないことからエロジオン発生に低血糖そのものの関与することが推察される．本庄は膵・十二指腸全摘犬にインシュリンを投与して発生する胃・空腸吻合部潰瘍において，その発生が低血糖と関係のあることを認めた．田辺はラットの副腎摘出後，電解質，血糖代謝の不均衡に際して胃に出血性エロジオンが発生しやすいことを知り，この発生機序として，これらの代謝異常が胃粘膜とくに胃底腺部粘膜細胞の機能に大きな障害を与え，粘膜細胞の抵抗性の減弱を招くことを強調した．

インシュリンにより胃にエロジオンが発生したラットは電解質代謝にも変動があり，血清 Na 濃度の増加とK濃度の減少を認めた．インシュリン低血糖時に血清K濃度の減少することは一般に認められており，Fenn[40] は血清Kの減少が組織内にはいる糖の量に比例するといい，Dury[41] はこれを糖の中間代謝における変化と説明しているが，血中から消失したKがどこえ行くか今日なお明らかでない．Cook[42] によると血清Kが減少する場合は細胞内Kが失われ，細胞内に Na^+ と H^+ が増加するので，細胞外液の pH は上り，細胞内は下るとされている．したがつて血清Kの変動は細胞内 pH の変動を併つていると考えられ，胃粘膜細胞においてもこの変化をうけ，エロジオンの発生に影響を与えることが想像される．

インシュリンによる低血糖そのものが直接胃エロジオンの発生に関与することは膵内分泌異常による糖代謝障害が潰瘍発生因子となりうることを暗示する．糖代謝異常と潰瘍の関係は古くから注目されているが，糖代謝の調節において膵内分泌のもつ役割は von Mering と Minkowski の糖尿病に関する

歴史的に有名な研究以来とくに重視されてきた．正常動物の耐糖曲線は投与されたブドウ糖により膵が刺戟され，インシュリンが分泌されるためと説明されてきたが，最近になり Soskin[43] により，もし一定の血糖値を維持するだけのインシュリンが存在しさえすれば，肝が正常なら正常の耐糖曲線を示し，血糖調節のための膵からのインシュリン追加分泌を必要としないことが証明され，血糖の調節は肝の内因性機転が主役を演じ，これに膵，甲状腺，下垂体，副腎皮質等による内分泌性調節がなされ，さらにそのほかに中枢神経系と副腎髄質による危急機転が存在すると考えられるにいたつた[44]．したがつて臨床的に耐糖曲線に異常を認め，糖代謝障害がある場合，ただちにこれを膵内分泌障害に結びつけることはできない．しかし肝[45]，甲状腺[46]，下垂体・副腎皮質[47] の各々の機能異常により潰瘍が発生することは糖代謝と潰瘍の関係を推測させる．また，共に糖代謝障害に関連して発生する，ラットの副腎剔出による胃エロジオンと，インシュリン投与によるそれとが，発生部位，形態等類似していることは興味深い．

インシュリンによる胃エロジオンはラットが低血糖性ショックにおちいつた場合に発生する点から，いわゆるストレス潰瘍との関連性についても検討を加えねばならない．生体は種々の侵襲にさらされた場合，一様の非特異性症状を伴つて反応を示すものである[48]．Selye[1] はこれに汎適応症候群という概念を導入し，適応反応における内分泌機能の役割を強調したが，彼はこの症候の一つとして胃腸潰瘍を取り上げ，生体の警告期および疲憊期に発生することを示してから，これが潰瘍発生に関する新しい考えとして注目された．ストレス潰瘍の発生機序については不明な点も多いが，Selye 自身も認めているように，これには自律神経が大きく関与すると解され，主として迷走神経を介して作用するが[49][50]，さらに下垂体・副腎系の体液性経路も注目される[3][5]．そして潰瘍は胃体部に発生し，形態は Mann の1型に属し，胃壁血管には動脈痙攣と鬱血が認められ，胃液分泌は亢進することが知られている[51][52]．インシュリンによる低血糖性ショックは生体にとつて大きなストレスであり，Bliss[53] はその末梢血中に副腎皮質ステロイドの増加するのを認めており，ラットに NPH インシュリンを投与した場合，胃エロジオンの発生にストレスの機序が加わつていないと云い切ることはできない．実際その副腎重量に増加を認め，エロジオンの発生部位，形態，胃血管の変化およびエロジオン発生におよぼす迷走神経切断とクロルプロマジンの影響などストレス潰瘍に類似した性質を備えている．

実験的に急性潰瘍を作製することは比較的簡単であるが，人間にみられるような慢性胃潰瘍を動物に作ることは非常に困難である．実験的潰瘍は人間の慢性潰瘍を研究する手段であるが，実験的急性潰瘍が慢性化するかどうかはその価値を決定するものである．エロジオンが急性潰瘍，慢性潰瘍に進行する過程は病理学上でも承認された事実であるが，すべてのエロジオンがこの過程をとつて慢性潰瘍化するのか，あるいは特別のエロジオンのみがこの過程をとるものか明らかでなく，慢性潰瘍の前段階としてエロジオンないし急性潰瘍を考えることについては異論がある．

私はラットに NPH インシュリンを投与して本胃の体部に出血性エロジオンを発生せしめたが，このエロジオンは原因が去ると1日の間に完全に治癒し，さらに NPH インシュリンを連日投与して慢性潰瘍の発生を図つたが成功しなかつた．

大貫は犬に PZI インシュリンを連日投与して慢性潰瘍を作つたが，その発生はインシュリンが迷走神経刺戟作用により持続的に胃液分泌を亢進さすためと考えた．迷走神経刺戟による潰瘍発生実験ではこのほかに Kirsner[54] がアセチルコリン様作用のあるメコリールを犬に持続的に投与して慢性潰瘍を発生させており，大井[46] はこの慢性化に成功した2種の潰瘍がどちらも幽門部粘膜に発生し，他の副交感神経刺戟実験や，そのほかの実験によるエロジオンないし急性潰瘍が体部粘膜に発生していることに注目し，エロジオンが慢性潰瘍に移行するとしても，何か別の因子があつて，幽門部粘膜のエロジオンのみが慢性化するものと考えた．

インシュリン投与により低血糖を持続的に保つことは困難で，またインシュリンにより発生する胃粘膜欠損は，血糖値が正常にもどつている間にすみやかに治癒し，慢性潰瘍の作製が困難なことは Poth も指摘している．そもそも潰瘍の発生と慢性化の条件は別々に検討さるべきものと考えられるが，両者は常に同時に作用していて，両者を別々に切り離して論ずることは容易でない．ラットにおけるインシュリンエロジオンが慢性化しないことはこの発生条件が慢性化の条件としては不充分であることを示し，このエロジオンの慢性化には，発生原因としてあま

り重視しなかつた胃液因子が大いに関与すると考えられる．ラットは胃内に常に食物を充満しており，胃液の作用はそれにより緩和され易く，このエロジオンの慢性化しない原因として実験動物の特異性も考慮しなければならないであろう．

第5章 結　　論

胃・十二指腸潰瘍の発生に膵内分泌が関与することを証明するため，ラットにNPHインシュリンを投与して胃粘膜に現われる変化を種々の観点から追求した．

NPHインシュリン投与により休胃の本部粘膜に出血性エロジオンが発生した．エロジオンの発生は低血糖の程度に関係があり，しかもエロジオンの発生したものは低血糖性ショックにおちいつたラットであつた．エロジオンの発生したラットの副腎重量は増加し，血清K濃度は減少し，Na濃度は増加した．

エロジオンの発生は迷走神経切断により阻止され，またクロルプロマジンとジエタジンにより軽度に抑制された．

副腎剔出ラットではインシュリンによるエロジオンが著明に現われ，この際には迷走神経を切断するもエロジオンの発生は阻止されなかつた．

エロジオン発生時の胃液分泌機能はかえつて低下を示した．

胃変化を組織学的に検索すると，胃血管の変化が著明で，粘膜下動脈の収縮と粘膜下静脈および粘膜血管の拡張鬱血があり，粘膜に壊死を認め，出血性エロジオンの像を呈した．迷走神経切断ラットではインシュリンによる血管変化が軽度に認められ，副腎剔出ラットではインシュリンによる出血性エロジオンが著明であつた．

NPHインシュリンをラットに連日投与したが慢性潰瘍の作製には成功しなかつた．

（本論文の要旨は第60回日本外科学会総会において発表した）．

稿を終るに臨み御指導を賜わつた恩師津田誠次名誉教授および御指導，御校閲を賜わつた恩師砂田輝武教授に心から感謝すると共に，終始御助言，御鞭撻を賜いた田辺憲一講師に厚く御礼を申上げます．

文　　献

1) Selye, H.: The Story of the Adaptation Syndrome, 1952, 田多井訳，医歯薬出版．
2) Dragstedt, L. R., Ragins, H., Dragstedt, L. R., II, Evans, S. O., Jr.. Stress and Duodenal Ulcer, Ann. Surg., 144: 450, 1956.
3) Gray, S. J., Ramsey. C., Reifenstein, R. W., Benson, J. A., Jr.. The Significance of Hormonal Factors in the Pathogenesis of Peptic Ulcer, Gastroenterology, 25: 156, 1953.
4) Porter, R. W., Movius, H. J., French, J. D.. Hypothalamic Influences on Hydrochloric Acid Secretion of the Stomach, Surgery, 33: 875, 1953.
5) French, J. D., Longmire, R. L., Porter, R. W., Movius, H. J.. Extravagal Influences on Gastric Hydrochloric Acid Secretion Induced by Stress Stimuli, Surgery, 34: 621, 1953.
6) Sandweiss, D. J.: Effects of Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) and of Cortisone on Peptic Ulcer; I. Clinical Review, Gastroenterology, 27: 604, 1954.
7) 田辺憲一：ホルモン失調性潰瘍に関する実験的研究；I．副腎剔出後の潰瘍発生におよぼす諸因子の影響に関する実験的研究，岡山医会誌，71: 527, 昭34.
8) Abrahamson, E. M.. Hyperinsulinism as a Factor in Peptic Ulcer, Am. J. Digest. Dis., 12: 379, 1945.
9) Platt, W. D., Jr., Dotti, L. B., Beekman, R. S.: Glucose Tolerance in Patients with a Peptic Ulcer, Gastroenterology, 13: 20, 1949.
10) Rothenberg, R. E., Teicher, I.. Diabetes Mellitus and Peptic Ulcer, Am. J. Digest. Dis., 5: 663, 1938.
11) Wood, M. N.: Chronic Peptic Ulcer in Ninety-Four Diabetics, Am. J. Digest. Dis., 14: 1, 1947.
12) Ellison, E. H.: In discussion of Mayo, H. W.,

et al. 's Endocrine Influences of the Pancreas on Gastric Secretion, Surgery, 44: 91, 1958.

13) Dragstedt, L. R.: Pathogenesis of Gastroduodenal Ulcer, Arch. Surg., 44: 438, 1942.

14) Poth, E. J., Fromm, S. M., De Young, R., Aldridge, M.: Pancreatic Secretion to Peptic Ulcer; II. Effect of Hypoglycemia with and without Pancreatectomy, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 74: 514, 1950.

15) 大貫 誠, 上杉辰美：持続性 Insulin 及び抗 Cholinesterase 剤 Folidol の連続注射による胃腸管の実験的潰瘍, 昭31, 大井[46]より引用.

16) Shay, H., Sun, D. C. H., Gruenstein, M.. A Quautitative Method for Measuring Spontaneous Gastric Secretion in the Rat, Gastroenterology, 26: 906, 1954.

17) 白井 豹, 安藤啓三郎：実験動物の実際, 金原商店, 昭7.

18) 大井 実：胃十二指腸潰瘍症における2・3の基礎的事項に対する再検討, 日外会誌, 55: 698, 昭29～30.

19) 金井 泉：臨床検査法提要, 金原出版, 昭30.

20) Ivy, A. C., Grossman, M. I., Bachrach, W. H.. Peptic Ulcer, Blakiston Co., 1950.

21) 本庄一夫：膵全切除の臨床と実験, 日外会誌, 55: 795, 昭29～30.

22) Schwarz, K.. Über Penetrierende Magen- und Jejunalgeschwür, Beitr. klin. Chir., 67: 96, 1910.

23) Babkin, B. P.: Secretory Mechanism of the Digestive Glands, Hoeber, Inc., 1950.

24) Shay, H., Sun, D. C. H.: Stress and Gastric Secretion in Man, Mechanisms Involved in Insulin Hypoglycemia, Am. J. M. Sc., 228: 630, 1954.

25) Stempien, S. J., French, J. D., Dagradi, A., Movius, H. J., II, Porter, R. W.: The Early and Delayed Phases of Gastric Acid Secretion in Response to Insulin Hypoglycemia, Gastroenterology, 34: 104, 1958.

26) Necheles, H., Olson, W. H., Scruggs, W.: The Effect of Insulin on Gastric Secretion, Fed. Proc., 1: 62, 1947.

27) Sharick, P. R., Campbell, D. A.: Gastric Secretory Response to Insulin Hypoglycemia, Influence of Insulin Dosage and Blood Sugar Level, Am. J. M. Sc., 221: 364, 1951.

28) Levy, E. M., Dell Cort, A. P., Logan, V. W.: Gastric Acid Responce to Massive Dosis of Insulin; I. Prolonged Observation on One Individual, Gastroenterology, 21: 547, 1952.

29) Westphal, K.: Untersuchungen zur Frage der nervösen Entstehung peptischer Ulcera, Dtsches Arch. klin. Med., 114: 327, 1914.

30) Talma, S.: Untersuchungen über Ulcus ventriculi simplex, Gastromalacie und Ileus, Ztschr. klin. Med., 17: 10, 1890.

31) Keppich, J.: Kunstliche Erzeugung von chronischen Magengeschwüren mittels Eingriffe am Magenvagus, Wien. klin. Wchnschr., 34: 118, 1921.

32) 黒津敏行：胃潰瘍成立の中枢性要因, 最新医学, 8: 152, 昭28.

33) 近藤進：視床下部刺戟の胃に及ぼす影響, 慈恵医大誌, 71: 640, 昭31.

34) Baronofsky, I., Wangensteen, O. H.: Obstruction of Splenic Vein Increases Weight of Stomach and Predisposes to Erosicn or Ulcer, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 59: 234, 1945.

35) Key, J. A.: Intravascular Agglutination and Vascular Stasis in Peptic Ulceration, Ann. Surg., 135: 470, 1952.

36) Lillehei, C. W., Dixon, J. L., Wangensteen, O. H.: Relation of Anemia and Hemorrhagic Shock to Experimental Ulcer Production, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 68: 125, 1948.

37) 勝木司馬之助, 中村裕一, 村上和之：胃十二指腸潰瘍と植物神経系, 最新医学, 14: 654, 昭34.

38) Mann, F. C.: The Mechanism of Peptic Ulceration, A Review of the Results ot Experimental Investigation, Brit. M. J., 1: 707, 1939.

39) Mann, F. C.. A Critical Analysis of the Various Experimental Ulcers and Their Relationship to Human Ulcer, Sandweiss's Peptic Ulcer, W. B. Saunders Co., 1951, 大井[46]より引用.

40) Fenn, W. O.: The Role of Potassium in Physiological Processes, Physiol. Rev., 20: 377, 1940.
41) Dury, A.: Mechanisms of Insulin and Epinephrine Effect on the Level of Plasma Potassium, Endocrinology, 53: 564, 1953.
42) Cook, R. E., Segar, W. E., Reed, C., Tzwiller, D. D. E., Vita, M., Brusilow, S.: The Role of Potassium in the Prevention of Alkalosis, Am. J. Med., 17: 180, 1954.
43) Soskin, S., Allweiss, M. D., Cohn, D. J.: Influence of the Pancreas and the Liver upon the Dextrose Tolerance Curve, Am. J. Physiol., 109: 155, 1934.
44) Soskin, S., Levine, R.: Carbohydrate Metabolism, 1952, 吉田訳, 医歯薬出版.
45) Pollak, H.: Hepatic Dysfunction in Peptic Ulcer, Observations with the Hippuric-acid Test, Lancet, 253: 131, 1947.
46) 大井 実：胃潰瘍症，南江堂，昭32.
47) Gray, S. J.: Present Status of Endocrine Influences upon the Stomach and their Relationship to Peptic Ulcer Disease, Gastroenterology, 37: 412, 1959.
48) Laborit, H.: Réaction organique à l' Agression et Choc, 1955, 山口ら訳, 最新医学社.
49) 鈴木嶺雄ら：胃潰瘍の発生要因に関する実験的研究，日外会誌，57: 766, 昭31.
50) 望月正英：ストレス潰瘍の発生に及ぼす腹腔神経剔除の影響，慈恵医大誌，大井46) より引用.
51) 鳥海達弥：Stress 潰瘍の実験的研究，慈恵医大誌，71: 1876, 1956.
52) 垣花昌彦：Stress による胃の病変に関する実験的研究，外科の領域，7: 1047, 1959.
53) Bliss, E. L., Migeon, C. J., Nelson, L. D. H., Samuels, L. T., Branch, C. H. H.: Influence of E. C. T. and Insulin Coma on Level of Adrenocortical Steroids in Peripheral Circulation, Arch. Neurol. & Psychiat., 72: 352, 1954.
54) Moeller, H. C., Kirsner, J. B.: The Effect of Druginduced Hypermotility on the Gastrointestinal Tract of Dogs, Gastroenterology, 26: 303, 1954.

"Experimental Study on the Ulcerogenic Factors of Pancreatic Endocrine Function"

Part I. Relationship of Insulin to Gastric Ulcer

By

Kōhei Morimoto

Department of Surgery, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Terutake Sunada, M. D.)

It has been suggested, since many years, that endocrine function of the pancreas may be related to the peptic ulceration of the stomach. There has been, however, no unanimous opinion on this item. To clarify this problem, the author investigated, from several points of view, the changes in gastric mucosa following administration of NPH-Insulin to the rat.

By the intramuscular administration of NPH-Insulin hemorrhagic erosion of the gastric mucosa, instead of ulceration, was observed especially on the corpus of the glandular stomach. The occurrence of erosion was related to the severity of hypoglycemia produced by the Insulin and the rats showing erosion of the gastric mucosa were always associated with hypoglycemic shock. In the rats with gastric erosion weight of their adrenal glands was increased, concentration of K in sera was decreased, and concentration of Na in sera was increased. The

occurrence of erosion in the gastric mucosa following administraticn of NPH-Insulin was completely hindered by vagotomy and was slightly depressed by administration of Chlorpromazin and of Dietazin. In the adrenaletomized rat, the erosion was more marked even after administration of small dosis of NPH-Insulin, and was not hindered by vagotomy. Gastric secretory function in rat with erosion of the gastric mucosa was depressed by administration of the Insulin. In the histological study of the stomach, contraction of the arteries in the submucosa, dilatation and stagnation of the veins in the submucosa and the mucosa were observed. The erosion did not develop to chronic ulcer even after repeated administration of the Insulin.

It was, therefore, confirmed that circulatory disturbance in the gastric mucosa caused by vascular change which was produced by means of vagal stimulation played a main role on the occurrence of erosion in the administration of the Insulin, and was also surmized that the reduced resistance of the gastric mucosa caused by hypoglycemia promoted formation of erosion.

森本論文附図

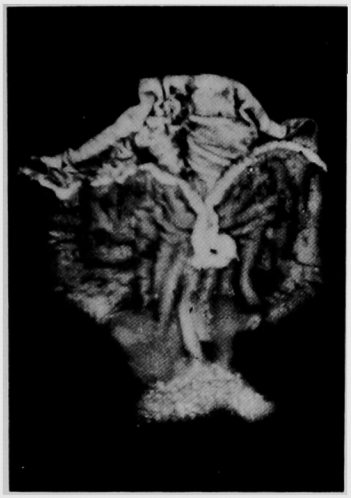


写真1　ラットの胃粘膜肉眼像(NPHインシュリン1単位投与，エロジン発生)

写真2　エロジオン発生部粘膜組織像

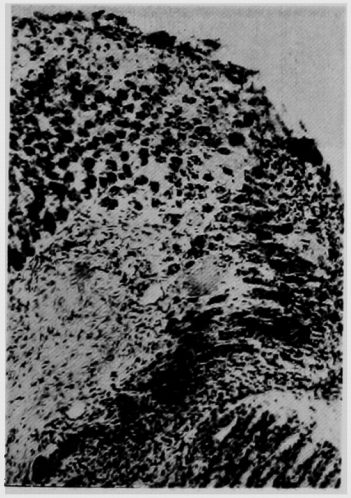


写真3　写真2の拡大像

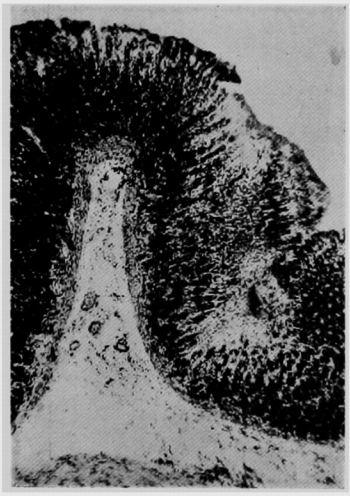


写真4　低血糖性ショックより回復したラットの胃粘膜（NPH インシュリン投与後8時間）

森本論文附図

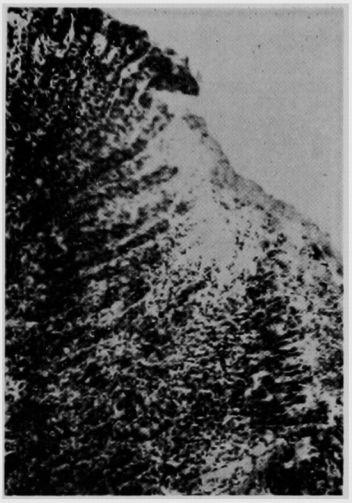


写真5　写真4の拡大像

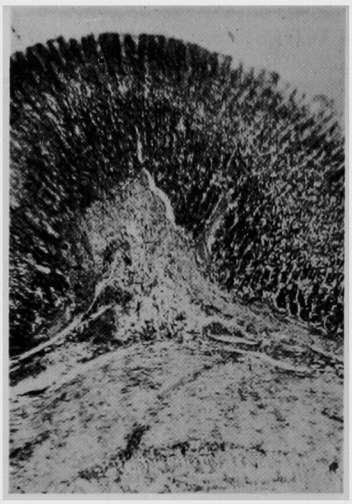


写真6　迷走神経切断ラット（NPHインシュリン1単位投与）

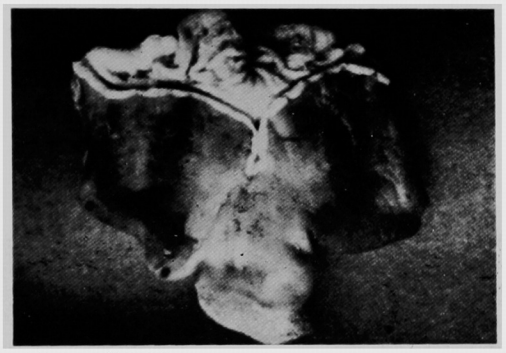


写真7　副腎剔出ラットの胃粘膜肉眼像（NPHインシュリン0.01単位投与，エロジオン発生）

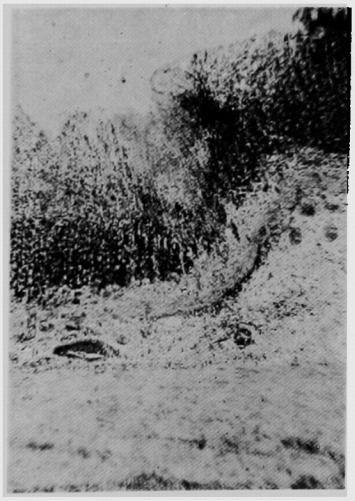


写真8　副腎剔出ラットのエロジオン発生部粘膜組織像

写真9　写真8の拡大像