特集 6*

急性出血性胃病変を含む急性胃潰瘍の成因と対策

横浜市立大学第2外科

杉 山 貢 山 中 研
渡 辺 桂 一 土 屋 周 二

PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF ACUTE GASTRIC MUCOSAL LESION AND ACUTE GASTRIC ULCER

Mitsugi SUGIYAMA, M.D.

Second Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine

索引用語: acute gastric mucosal lesion, microcirculation, hexosaminidase, ⁸⁶Sr-microsphere,
Curling ulcer

I. はじめに

近年、急性上部消化管出血の主な原因疾患として、急性出血性胃病変を含む急性胃潰瘍に対して関心が向けられ、数多くの研究がみられる。しかしその成因はいまだ明確ではなく、したがって治療も一定せず、また治療成績も甚だ不良である。一般に急性出血性胃病変、(acute hemorrhagic gastric erosion) および急性胃病変 (acute gastric mucosal lesion, AGML) と呼ばれる変化は中枢神経系の障害(脳卒中、脳外傷など)や重度熱傷、敗血症、ショック、呼吸不全、手術、骨折、心筋硬塞、精神的ストレスなどのストレス状態下、またアルコール摂取、レセルピン、アスピリン、副腎皮質ホルモン剤などの胃粘膜の障害を起こす薬剤等により惹起される。今回、これらの急性胃病変の病態を実験的に熱傷というストレス負荷により再現し、以下の3項目について検索した。

①、ストレス負荷後の消化管における微小循環の経時的变化を形態学的に観察する。

変化を測定する。

②、胃・十二指腸の壁内における血流量の変化を測定する。

③、消化管壁、とくに粘膜の抵抗性(防御機構)を粘膜内糖蛋白の消長より観察する。

また以上の検索より、本症の病態面よりみた対策を臨床例を含めて、文献的考察を加え報告する。

II. 実験的急性胃病変の病態

われわれは、日常診療上、熱傷後に発生する上部消化管出血(Curling's ulcer¹⁾)によく遭遇する。これらの症例に対し最近では、まずその病変を把握するため、緊急胃内視鏡検査を施行し、広範囲にわたる粘膜面からの出血とびらん、などの急性出血性胃病変(AGML)像を観察しその治療方針が決定される。そこで今回、実験的に Wister 系ラットを用い、熱傷後の急性胃病変の再現を試み、本症における病態を検索し、またこれに対する2・3の対策についても検討した。

1)、熱傷による実験的急性胃病変の作成

Wister 系雄ラット(250~400g)を用い、24時間絶食後 Walker²⁾らの方法に準じ、熱傷をラット背部に作成した。すなわちアクリル樹脂により背部のみを露出させる器具を作成し、これにエーテル麻酔下にてラットを固定し、90~100°Cの熱湯中に10秒間浸した。この操作により体表面積(体重2/3×10)の25~30%に full thickness burn が形成された(図1)。熱傷後直に、生食水(100ml/kg)を腹腔内に注入し蘇生を行い1, 2, 4, 6, 24, 48, 72時間群に分け各項目について検索した。熱傷形成後、経時的に胃・十二指腸部を観察すると、1時間後では21例中15例(71.4%)の胃に明らかな3ヶ月以上の出血点が見られ、粘膜は著明に発赤し、浮腫状で

* 第13回日消外総会シンポ1

胃潰瘍(急性ならびに慢性)の成因と外科治療

図1 熱傷作成に用いたアクリル樹脂の器具とラット30%熱傷 (full thickness burn)

図2 熱傷後2時間の胃(黒い斑点が出血部位)

あった。2時間を経過すると28例中27例(96.4%)に性出血性胃病変が観察された(図2)。また4, 6時間と時間の経過と共に出血点の数と浮腫状の変化は著明となった。しかし48時間後では、17例中10例(58.8%)に出血点も認められるが、これより発赤と浮腫の方が目立った。さらに72時間後では出血点の認められるのは13例中6例(46.1%)のみとなり、明らかに減少してくることが観察された。

2). 胃壁内の微細血管構築(微小循環)の経時的变化
熱傷後1, 2, 4時間群に分け, 比較的早期における

胃壁内微細血管構築の変化を対照群(非熱傷, 絶食)と比較した。各群を決められた時間にエーテル麻酔下で開胸開腹し, 胸部大動脈にシリコンカテーテルを挿入し, ヘパリン生食水を100cm水柱圧で灌流させる(3~5分間)。その後同部より色素(indian black)を120cm水柱圧で注入し, 5~7ml注入後胃・十二指腸壁の漿膜面が着色したところで, 直に胃・十二指腸を摘出し, あらかじめ用意しておいたドライアイス, メチルアルコール(-78°C)中で瞬間凍結固定した³⁾。これを50~100μの厚さに切り出し, サリチル酸メチルにより結合組織を脱色させて透明標本を作成し顕微鏡下で観察した。一般に消化管の微小循環系(microcirculatory system)は, 動脈系では細動脈(arteriole)→meta arteriole→true capillaries→固有毛細管(capillaries prop.)→静脈側へと移行する⁴⁾が, 今回はことに急性胃病変の発生過程を観察するために主として粘膜表層の変化を観察した。対照群(非熱傷)では粘膜表層の先端まで色素の粒子が観察され, しかもその像は規則正しい構造を呈していた。

(図3-a)熱傷後1時間経過すると, 胃粘膜の表層面では色素粒子が観察されず, この部位では血流が閉ざされているものと思われた。なお, 血流の保たれている粘膜中層(いわゆる濃染帯)への色素粒子の集合状況は一樣ではなく, 特に出血点の部位ではこの濃染帯から粘膜下層の幅は縮小し, 粘膜表層の脱落もみられた(図3-b)。熱傷後1時間目になると, 胃全体に血流障害のため色素粒子が到達しない粘膜表層の幅はさらに拡がり, 反面, 血流が保たされている濃染帯(粘膜中層)の濃淡が一樣でなくなり, しかも粘膜下層までの幅はさらに短縮した。この時期になると, 一部粘膜上層は所々で壊死脱落し肉眼的にもほぼ100%に点状出血が観察された。一方, 粘膜下層においては, 拡張した血管が豊富となりしかも所々に怒張した静脈も観察された(図3-c)。さらに4時間経過すると, 粘膜上層には広範に壊死脱落がみられた。血流の保たれている濃染帯の濃淡は様々で, またその幅は一樣ではなく, しかも, この帯が欠損する部位もみられた(図3-d)。この時期において, 胃の粘膜面から特殊レンズを使用し, 生体観察⁵⁾をすると, 対照群に比べて毛細管の血流は障害され, sludging現象がみられた。また集合細静脈の樹板状拡張がみられ, 出血点は所々で癒合しながら拡がりその中心では粘膜が脱落し, またその周辺では浮腫状の変化とびらんが観察された(図4)。以上の形体学的観察より, 熱傷後2~4時間までの早い時期においては, 時間の経過とともに胃粘膜の表層

図3—a:×60, 図3—b:×40, 図3—c:×40,
図3—d:×60
ラット胃の色素注入後の透明標本〔熱傷後の経時的変化〕

図4 熱傷後4時間の生体観察×6 (中心の不在の黒色部は癒合した出血点, 周りの白色部は一部びらんと浮腫を示す)

から深層へと進行する微小循環の障害, それにともなう組織の壊死脱落と出血により急性胃病変が完成するものと思われた。

3), 胃壁内の血流量の経時的変化

実験的熱傷によるストレス負荷後, 1～6時間という早期においては胃壁内の微小循環障害が認められ, 殊にこの変化は粘膜上層において顕著であり, 肉眼的にも2時間以後ではほぼ100%に急性出血性胃病変が観察された。この胃壁内での微小循環障害, すなわちストレス負荷が胃壁内の血流量に及ぼす影響を数値的に検索した。実験的急性胃病変の作成は2), の項目と同様であり, 熱傷後の経過時間は1, 2, 4時間までとした。血流量の測定には Rudolph⁶⁾ らが開発した, ^{85}Sr microsphere 法を用いた。すなわち本法の原理は indicator dilution 法の一つであり, その indicator には ^{85}Sr で標識化された $25\pm 5\mu\text{m}$ (ISD) の大きさで 1gm 中に 2.57mCi の specific activity を有した, 生物学的に不活性な炭素球を使用した。この標識 microsphere 左心房より注入し, 拍出された全量 (拍出量) は各臓器へ血流量に比例して分布するという考えのもとに, 組織血流量を心拍出量に対する組織分布率より求める方法である。しかし対象がラットという小動物であるため左頸動脈から左心室及び一部大動脈に注入した量 (注入量) を cardiac output として, これに対する各部位への分布を算定した。すなわち各部の %cardiac output を比較した。なお, ラットの臓器 (胃・十二指腸) は小さく薄く筋層, 粘膜層の分離が困難なため全層を用いて, auto γ counter にて測定した。対照群 (非熱傷群) のラット前胃での %cardiac output は前胃で $0.18\pm 0.03\%$, 後胃では $0.24\pm 0.08\%$, 十二指腸では $0.33\pm 0.10\%$ であった。熱傷後の胃壁内の血流量の変化は時間の経過と共に著明に減少した。すなわち1時間後では各々, $0.07\pm 0.02\%$, $0.14\pm 0.06\%$, $0.20\pm 0.08\%$ であり, さらに4時間後では各々, $0.04\pm 0.01\%$, $0.10\pm 0.03\%$, $0.09\pm 0.01\%$ に低下した (図5-a)。この結果はあくまでも胃・十二指腸壁の変化であるが, 2.2) の項で前述した形態学的変化 (粘膜内微小循環障害) からみても, また虚血時の胃血流減少は粘膜層に著明であるという大橋⁷⁾ らの報告から推察しても, 本病態下の胃壁全層を含めての血流減少は, 主として粘膜内血流量減少によるものと考えられる。

4), 消化管壁, とくに粘膜内糖蛋白の消長

熱傷後の急性胃病変発生過程において, 胃壁の低抗性 (防御機構) に変化が生じるかどうか, またストレス負荷後に観察された粘膜面での虚血性変化が粘膜内の糖蛋白量の消長に影響するかどうかを検索した。胃壁の防御因子については, mucous barrier の構成成分 hexosamine

図5-a 30%熱傷後、胃壁内血流量の変化 (^{85}Sr microsphere 法ラット) 図5-b 30%熱傷後、胃壁内血流量の変化 (^{85}Sr microsphere 法ラット)

の分解酵素である, hexosaminidase の活性を胃壁(組織)内で測定することにより検索した. 測定法⁹⁾は, 4-methyl-umbelliferone-glucosaminide (-galactosaminide) を基質とする蛍光法により, N-acetyl- β -D-glucosaminidase (-galactosaminidase) 活性を測定した. 測定組織はラット胃・十二指腸壁の全層をホモジェナイズしたものを用い, 活性単位 (hexosaminidase activity) は units/mg, wet. wt. により判定した. 熱傷ストレス負荷前, 後胃(胃腺部)では glucosaminidase 活性が60単位だったものが, 負荷後15分以内に一時的に上昇をみ, 以後,

図6-a hexosaminidase 活性(後胃)(30% burn による経時の変化) n=10

図6-b hexosaminidase 活性(後胃) P.O.B. cimetidine 処置群(30% burn による経時の変化) n=5

徐々に活性値が低下し, 4時間後では39単位(熱傷前の65%)と有意に低下をみた. 一方, galactosaminidase 活性は全体的にその変化率は小さく, 18単位から10単位へと低下したがその pattern は glucosaminidase 活性の変化と近似していた(図6-a). 著者ら⁸⁾はすでにイヌで, 胃への血流障害(虚血)により, 胃粘膜内酵素活性(主に glucosaminidase 活性)が低下することを報告してきたが, この結果とを考え合わせると, 本実験においても熱傷により早期に発生する胃壁内(粘膜内)虚血性変化が粘膜の抵抗減弱を若起させたものと思われる.

III. 急性胃病変を含む急性胃潰瘍の対策

1), 実験的急性胃病変の予防

実験的急性胃病変の対策を予防面より検索するため, phenoxybenzamine (POB) 0.2mg/kg, H2-receptor antagonist (cimetidine) 0.1mg/kg の影響を観察した. POB を熱傷3時間前より, 熱傷後4時間まで30分毎に連続筋注投与した. また cimetidine を24時間前より(前:6回, 後:30分毎)経口投与した. 両群では熱傷後4時間を経ても胃病変は軽度であり, 特に POB と cimetidine 併用例では明らかに非投与群に比べて粘膜病変は軽く,

出血点はほとんど認められなかった。また、POB 投与群における熱傷後の胃壁内血流量の変化を2,3)の項と同様の方法で⁸⁵Sr-microsphere 法により検索したが、熱傷単独例に比べてその変化は明らかに軽く、壁内血流がよく保たれているものと思われた。すなわち前胃では、熱傷前は0.18%であったものが2時間後で0.16%にとどまり、4時間後には回復が認められた。後胃でも各々0.24%から0.23%、十二指腸では3.3%から0.30%とその変化は軽く、4時間後では明らかに回復傾向が認められた。なお、POB 投与のみによる血行動態の変化は明らかでないが、それに熱傷というストレス負荷した場合には明らかに胃壁内の血流、ことに粘膜内の微小循環が保たれるものと考えられる(図5-b)。

次に各種薬剤の予防効果を防御因子の面からみるために、熱傷後の胃壁内の hexosaminidase 活性の推移を検索した。無処置群では4時間目で glucosaminidase 活性の低下(熱傷前の65%)が顕著であったのに対して、POB 群では熱傷前の86%の酵素活性が保たれていた。また cimetidine の処置群でも4時間値で熱傷前の81%であった。すなわち両者ともに無処置群でみられた2~4時間後の著明な酵素活性の低下を予防することができた(図6-b)。

2), 実験的急性胃病変から潰瘍化への因子と迷切: 熱傷による実験的急性胃病変は48~72時間と日時の経過とともに回復がみられ出血点の数も減少していた。また5日を経ると組織学的には一部再生上皮が観察される。そこで著者らはこの急性胃病変が急性潰瘍に進行して行く因子として、特に胃酸分泌の亢進について注目した。熱傷前1時間と熱傷後は3時間毎にヒスチミン2mg/kg を皮下に連続投与した。熱傷単独群では48~72時間後に治癒傾向のある、びらんないし点状出血が観察されたのに対して、ヒスチミン投与群では明らかに出血を伴った UI Ⅲ~Ⅳの深い急性胃潰瘍が認められた。(潰瘍部の色素注入後瞬間凍結透明標本×40)(図7)。一方、ヒスチミン投与による酸分泌を抑えるために術後3カ月を経過した迷切群(全迷切兼幽門形成)に熱傷を与え、ヒスチミン連続投与を行ったところ、熱傷単独群で見られた様な浅いびらんとどまり深い急性潰瘍は認められなかった。すなわち急性胃病変から急性胃潰瘍への進行には酸分泌の亢進、それに伴うペプシン分泌などが大きく関与することが推測された、これらの深い潰瘍化への進行を抑えるのに迷切は予防的効果があった。

3), 上部消化管出血にする薬物迷切の効果と限界:

図7 ヒスチミン2mg/kg 連続投与と熱傷による胃潰瘍形成×40

過去15年間に経験した上部消化管出血例は163例であった。その内出血早期に保存的治療としていわゆる薬物迷切を30例に行った。方法は⁹⁾ hexamethonium bromide (C₆) 25~50mg と硫酸アトロピン0.5mg を6時間毎に筋注し、経口的には冷却した Maalox (制酸剤)を投与し、また鎮静のため diazepam なども使用した。それらの内止血し、治癒にむかった著効例は30例中10例(33.3%)、一時止血後再出血した有効例は7例(23.3%)、無効例13例(43.4%)であった。これらの内、最終的に手術を行った症例は16例で53.3%であった。薬物迷切の効果と潰瘍の深達度についてみると、著効例は病変がびらん~UI Ⅱであった15例中7例(46.7%)に対し、UI Ⅲ~UI Ⅳの15例中3例(20%)であった。すなわち老人で病変が筋層を越え深くまで達したものには有効でなく、熱傷後に発生した急性胃病変や潰瘍が浅いものには有効であった(表1)。

表1 薬物迷切の効果と UI (深達度)(上部消化管大量出血例)

	著効	有効	無効
びらん	4	0	5
UI-Ⅱ	3	2	1
UI-Ⅲ	3	3	4
UI-Ⅳ	0	2	3
	10	7	13

非手術例は所見より推定

IV. 考 察

急性胃病変、急性胃潰瘍および慢性胃潰瘍の病態と成因は必ずしも同質のものとは考えにくい点があるが、こ

れらは一連の病期の差であるのか、もしくは全くの異質のものであるのか現在でも不明である。Schwarz¹⁰⁾らの、“no acid no ulcer”という考えの時代から、radio-immunoassayの進歩により消化管ホルモン(ガストリン、セクレチン、GIP、VIP、モチリン、ソマトスタチン等)が血中で測定されるに至り、種々の調節機構(胃分泌や消化管ホルモン等)が明らかになりつつある。しかし今日でも、これらの胃病変は粘膜に対する defensive factor と aggressive factor との力関係で潰瘍が発生するという考えが一般的となっている。そこで慢性胃潰瘍発生の原因を考える場合、これとの関係が推察される急性胃病変もしくは急性潰瘍をとりあげることも一方法であろう。その発生誘因としては、中枢神経障害から薬剤の作用などと数え切れない。しかし最近では急速に都市化し、複雑化した社会に反映してか急性出血性胃病変、いわゆるストレス潰瘍が増加している。1935年、Hans Selye¹¹⁾によって最初にストレスという概念が医学に導入され、また1936年には general adaptation syndrome (汎適応症候群)の一部分症に、胃・十二指腸の潰瘍性変化¹²⁾が発生すると報告されている。1948～1950年頃より外傷・手術・火傷・感染・疲労・情動緊張などを原因とするストレスがalarm reactionを生み出し、その歪みが胃・十二指腸に病的所見として表われるものを一般にストレス潰瘍(acute stress ulcer, stress-induced ulcer, stress-associated ulcer)と呼ぶようになった。著者らは、日常よく遭遇する熱傷後に発生する消化管出血に注目し、stressorとして熱傷を選び、実験的に急性胃病変を再現してその発生過程と対策に関して検討した。Harkins¹³⁾らによると1823年 Swanは死亡した熱傷患者を剖検し、胃の病変を指摘したという、さらに1842年¹⁾ Curlingが熱傷患者の急性十二指腸潰瘍6例を報告して以来、熱傷に続発する胃・十二指腸病変をCurling ulcerと呼び、その後、数多くの報告が見られる。その結果、臨床像についてはかなり明確になって来たがその成因に関しては多くの実験的研究にもかかわらず不明な点が多い。著者らはこれまで各種の病的状態における消化管の微小循環(微細血管構築)の変化の研究を行ったが、今回の結果より、熱傷後早期においては粘膜表層より深層へと波及する微小循環障害が観察され、それに伴って胃病変が進行することを明らかにした。この経時的推移を分析してみると以下のように考えられる。まず熱傷というストレス負荷により視床下部を介し、まず交感神経の興奮が起り(alarm reaction)、胃壁内の細動脈が収縮し、胃粘膜は

虚血状態になる、これに平行して細静脈の収縮も起り(集合静脈の拡張と血球のsludging, stasis)、毛細血管内の血流のうっ滞と途絶、さらに粘膜先端の微小血栓が発生すると思われる。またこれらの背景に、粘膜下における多数の動静脈吻合が交感神経刺激などにより作動したり、平滑筋の攣縮などが加わり粘膜血流量が著しく減少すると思われる。この原因物質としてヒスタミン、セロトニン等が血管作動性アミン¹⁴⁾としてあげられ、またFriesen¹⁵⁾らはこの循環不全を熱傷時微細血管の透過性亢進により血漿成分が漏出し、血液の粘稠度亢進によるものと報告している。その他敗血症¹⁶⁾、血液凝固障害¹⁷⁾¹⁸⁾などはその一因であるという報告もある。少なくとも熱傷後早期にはこの様な胃壁内、ことに粘膜の微小循環障害が急性胃病変の素地となっているものと思う。熱傷後の循環動態の変化を数値的に把握するため、われわれは⁸⁵Sr-microsphere法を使用した。その他Xeクリアランス法、熱電対、アミノピリンクリアランス、水素クリアランス法と各種の血流測定法¹⁹⁾があり、それぞれに一長一短があるが、胃壁内の微細血管構築標本作成と同一条件で施行出来るという利点のため、⁸⁵Sr-microsphere法を用いた。ラットでは胃全層の血流についての測定しかできなかったが、熱傷後早期、1～4時の間は著明に血流の低下が観察された。しかしこの変化を直に粘膜内血流量の低下とすることが出来るかどうかには問題がある。すなわち、Pruitt²⁰⁾らの報告の様な熱傷後のhypovolemia, cardiac outputの低下、全末梢血管抵抗の増加なども考えなければならない。しかし今回の測定方法による胃血流はcardiac outputに対する相対的数値であるので、胃への血流量の低下を論ずるかぎりには問題ないと思われる。したがって著者らが得た胃全層での血流の減少は、粘膜下の動静吻合の作動⁹⁾および大橋⁷⁾の胃虚血時においてはまず粘膜の血流量が低下するという事実より、主に粘膜の血流量の低下とみて良いと思う。この粘膜血流の低下(粘膜虚血)により粘膜抵抗に変化がおこるという考えの下に、著者らはhexosamineの分解酵素を測定した。一般にglucosaminidaseは主にヘパラン硫酸、ヒアウロン酸に関係をもち、粘液産生に関与し、galactosaminidaseはコンドロイチン硫酸に関与するといわれる。熱傷後では胃粘膜のglucosaminidase活性の低下が明らかとなり、粘液産生が低下したり、mucous barrierが破壊されたりして、粘膜抵抗が減弱したと思われる。この様な粘膜環境の下に、酸やペプシンがその量・濃度は低くても作用する事により粘膜が

図8 ストレス潰瘍発生機序

破壊されるものと考えられる。しかし、O'Neill²¹⁾ の報告のように熱傷時における胃酸分泌は決して亢進しているとは思われない。実験的には、熱傷単独では粘膜びらん(出血点)のみにとどまり、72時間後には回復傾向がみられる。一方、ヒスタミン、ガストリン等の酸分泌刺激剤を投与したり、稀釈塩酸を直接注入すると、深い急性胃潰瘍となった事実、また迷切処置例に同様な負荷を与えても潰瘍形成はみられなかったことより、潰瘍化への因子にはペプシンや酸等の攻撃の要素が必要である事が判った。ここで当然 Davenport²²⁾ の H^+ 逆拡散の理論が引きあいに出されるが、最近(1978年)の William, A. Mersereau²³⁾ らの報告では、 H^+ 逆拡散の要素として粘膜の損傷があり、しかも粘膜血流の維持があげられている。これを言い変えて見ると、たとえ粘膜損傷があっても熱傷早期の様な粘膜虚血状態時には、 H^+ 逆拡散は起こりにくいであろう。

急性胃病変・急性胃潰瘍の対策については、これらの悪循環を断ち切る事になる。臨床的には、緊急胃内視鏡検査により病変および出血状況を把握し治療方針を確立する。すなわち病変が急性胃病変のようなびらんや浅い潰瘍の際は、いわゆる「薬物迷切」を主とした保存的療法を行う。われわれは未だ臨床的には POB や cimetidine は使用していないが今後検討すべきものと思う。潰瘍病変が深く、また血管露出例では内視鏡の処置などの保存的治療を応用することにより、重篤な状況下での緊急手

術を避け救命率を上げる事ができよう(図8)。

結 語

今回臨床的に Carling's ulcer に注目し、また実験的に急性胃病変を再現した。熱傷後まず、視床下部-交感神経系を介した血管性変化、すなわち粘膜下では動脈閉塞が開き、それにより粘膜面では微小循環が障害され胃粘膜は著明な虚血性変化をきたす。これを微細血管構築と microsphere 法により証明した。引き続き起る防御機構の破綻を hexosaminidase の消長により観察した。これまでの早期過程では POB, cimetidine は有効であった。熱傷のみでの胃病変は比較的浅いものとどまる事が多い。これに副交感神経を介した胃分泌、ペプシンの亢進が加わったり、循環障害で損傷を受けた粘膜から一部水素イオンの back diffusion 現象が加わりびらんから深い急性潰瘍へと進行して行くものと思われる。迷切はこれらの深い潰瘍化に対して予防効果があったといえよう。

(本研究は昭和53年度文部省科学研究費を使用した。)

文 献

- 1) Curling, T.B.: On acute ulceration of the duodenum in cases of burn. Med. chir. Trans., 25: 260, 1842.
- 2) Walker, H.L. and Mason, A.D.: A standard animal burn. The Journal of Trauma, 8: 1049, 1968.
- 3) 岡 繁樹: 胃粘膜の微細。日本脈管学会誌, 9:

- 19, 1969.
- 4) 土屋雅春他：微小循環の機能と調節。医学のあゆみ, **57**: 265, 1966.
- 5) 杉山 貢：ダンピング症候群における腸管の微小循環の変動。日消外会誌, **7**: 341, 1974.
- 6) Rudolph, A.M., et al.: The circulation of the fetus in utero. *Circ. Res.*, **21**: 163, 1967.
- 7) 大橋俊文他：胃血流遮断による胃血流分布および胃液分泌の変動。第65回日消病総会, 口演, 東京, 1979. 4.
- 8) 渡辺桂一他：消化管組織内のhexosaminidase活性に関する研究。第64回日消病総会, 口演, 札幌, 1978. 5.
- 9) Gillespie, I.E., et al.: Effect of medical and surgical vagotomy on the augmented histamine test in man. *Brit. Med. J.*, **1**: 1557, 1961.
- 10) Schwarz, K.: Über penetrierende Magen und Jejunalgeschwür. *Beitr. Klin. Chir.*, **67**: 96, 1910.
- 11) Selye, H.: Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxication. *Brit. J. Exper. Path.*, **17**: 234, 1936.
- 12) Selye, H.: Perforated peptic ulcer during airraids. *Lancet*, **2**: 252, 1943.
- 13) Harkins, H.N.: Acute ulcer of the duodenum (Curling's ulcer) as complication of burns: relation to sepsis. *Surg.*, **3**: 608, 1938.
- 14) Harjora, P.T.: Gastric ulceration following experimentally induced hypoxia and hemorrhagic shock: In vivo study of pathogenesis in rabbits. *Ann. Surg.*, **163**: 21, 1966.
- 15) Friesen, S.R.: The genesis of gastroduodenal ulcer following burns. *Surg.*, **28**: 123, 1950.
- 16) Le Gall, J.R.: Acute gastrointestinal lesion related to severe sepsis. *Surg. Gynec. & Obst.*, **142**: 377, 1976.
- 17) Mcmanus, W.F.: Disseminated intravascular coagulation in burned patients. *J. trauma*, **13**: 416, 1973.
- 18) Atik, M.: Platelet dysfunction: An important factor in massive bleeding from stress ulcer. *J. trauma*, **12**: 834, 1972.
- 19) 土屋周二：腸管の循環とその障害, 日本脈管学会, **9**: 37, 1969.
- 20) Pruitt, Jr.: Hemodynamic change in the early postburn patient the influence of fluid administration and of a vasodilation. *J. trauma*, **11**: 36, 1971.
- 21) O'Neill, J.A.: The influence of thermal burn on gastric acid secretion. *Surg.*, **67**: 267, 1970.
- 22) Davenport, H.W., et al.: Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea. *Gastroenterology*, **54**: 175, 1968.
- 23) William, A., Mersereau, Ph.D., et al.: Interactions of gastric blood flow, barrier breaker, and hydrogen ion back diffusion during ulcer formation in the rat. *Surgery*, **3**: 248, 1978.