消化性潰瘍における H^+ back diffusion の 臨床的測定について

日本大学大学院医学研究科外科系外科学 I 専攻
(主任：森田 建教授，指導：富永幹洋専任講師)
西 田 茂

CLINICAL DETERMINATION OF H^+ BACK DIFFUSION ON PEPTIC ULCER PATIENTS

Shigeru NISHIDA

1st Department of Surgery, Nihon University School of Medicine
(Director: Ken MORITA, Instructor: Mikihiro TOMINAGA)

消化性潰瘍の発生には、粘膜を中心に攻撃因子と防禦因子の均衡の失調という概念が重視されている。胃粘膜の防禦因子については、Davenport のいう胃粘膜関門 gastric mucosal barrier (GMB)，胃内腔から胃粘膜への H^+ イオンの逆透過 H^+ back diffusion (HBD) の変動が注目されている。著者は Ivey, Skillman らの方法（第 1 法）と、胃液採取法に十二指腸内容の逆流を防止するため独自に考案した balloon つきの tube を用いた変法（第 2 法）とによって、胃潰瘍，十二指腸潰瘍とその選近迷切 (SPV) 術後などの症例を対象として HBD の測定を行った。

その結果，第 1 法では胃潰瘍，SPV 術後などで HBD の増加，また十二指腸潰瘍では経幽門喪失量，酸分泌量の増加などが認められた。

しかし，この方法では測定上問題を多く含むので第 2 法を考案した。十二指腸内容の逆流を可及的に防止した第 2 法では，明らかに採取液に十二指腸内容の混入を認める例が殆んどなくなり，経幽門喪失量も全般的に著明に減少した。胃潰瘍例では，非壁細胞性分泌の増加，十二指腸潰瘍例における壁細胞性分泌の増加は認められた。しかし HBD はいずれも対照例とほぼ同様な値を示し，第 1 法で得られた胃潰瘍と SPV 術後例における HBD の増加は認められず，HBD の面からは積極的に GMB の障害を示す成績は得られなかった。

Ivey, Skillman の測定法では，十二指腸内容の混入があると，算出上 HBD の値が大きくなる危険を含んでいる。この方法によって，胃潰瘍における HBD 増加の結果を示した先人の成績は著者の第 1 法と同様に，少量の十二指腸内容逆流によることを否定できない。この点より臨床例における HBD を介しての GMB の研究には，誤差の多い Ivey, Skillman らの方法には限界があり，新しい観点からの方法の開発が必要であると思われる。

緒 言

消化性潰瘍の成因に関しては，古くから多くの学説があり広く検討されてきたが，最近は攻撃因子と防禦因子

の均衡の失調と捉えられている。攻撃因子としては，酸とペプシンが主因子とされ，とくに酸の存在は潰瘍発生に不可欠なものと考えられており，過酸を伴う十二指腸

潰瘍の発生には、最も重要視されている。一方正酸ないし低酸の症例が稀ではない胃潰瘍では、その発生に胃粘膜の防禦因子の面が重視されている。

胃粘膜の防禦因子については、Teorell¹⁾が胃粘膜における H^+ と Na^+ とのイオン交換を想定して ion exchange theory を提唱し、Davenport²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾ は、gastric mucosal barrier (胃粘膜関門) の概念を提唱し、この barrier を障害する物質、すなわち barrier breaker によって、gastric mucosal barrier は障害され、胃内腔から粘膜への H^+ の back diffusion が増加し、潰瘍発生の誘因となるとした。この概念は多くの注目をひき、 H^+ back diffusion に関する報告が相次いでいる。しかしその殆んどが、急性潰瘍ないし acute gastric mucosal lesion を対象とする実験的研究であり、臨床例の慢性胃潰瘍に関する研究は極めて少い。

教室の齊藤⁶⁾は消化性潰瘍患者における bile reflux の変動を検討し、胃潰瘍症例に bile reflux の頻度が高い事実から、胃潰瘍における胃粘膜関門の障害を示唆した。

これらの点より、著者はさらに一歩進め消化性潰瘍を中心とした臨床例、また胃粘膜機能に影響を及ぼすと考えられる選近迷切例の術後を対象にして、Ivey⁷⁾, Skillman⁸⁾の方法によって H^+ back diffusion を測定した。とくにこの方法における誤差の主因と思われる十二指腸内容の逆流防止の点で、独自の改善を加えて検討したので報告する。

研究対象

対象はすべて臨床例で、1978年6月より1980年1月までの間に、日本大学板橋病院第1外科、一部は関連病院において診療した胃潰瘍30例、十二指腸潰瘍24例、胃十二指腸併存潰瘍4例、および十二指腸潰瘍で選択的選近迷切術単独 selective proximal vagotomy (SPV と略す)の術後例19例の計77例である。また対照例として既歴、胃透視、内視鏡により胃十二指腸に異常を認めない22例を選んだ。

潰瘍の存在部位と大きさは、X線透視および内視鏡検査所見から確認した。なお胃潰瘍症例では、潰瘍周辺組織生検ならびに手術時の病理学的検査より、胃底腺領域にあるものを高位とした。また潰瘍の大きさが直径2cm以上のものを giant ulcer とした。

測定はいずれも術前に施行したが、SPV 施行例は術後1カ月から3年にわたった。

これらの対象例は、採液法により Ivey⁷⁾, Skillman⁸⁾

表 1 研究対象

研究対象	第 1 法	第 2 法
胃潰瘍 (うち高位潰瘍)	15例 (平均53.6才) (4例)	15例 (平均60.8才) (4例)
十二指腸潰瘍	13例 (平均43.1才)	11例 (平均35.5才)
胃十二指腸潰瘍	4例 (平均38.8才)	
SPV 術後	9例 (平均37.6才)	10例 (平均39.1才)
対 照	9例 (平均40.4才)	13例 (平均38.1才)
計	50例	49例

の原法に従った第1法と、十二指腸内容の逆流を防止した第2法との2群に分けたが、その内訳は表1のごとくであり、両者とも分布はほぼ同様とした。

研究方法

1) H^+ back diffusion の測定原理の概略

H^+ back diffusion (HBD と略す) の測定は、Ivey⁷⁾, Skillman⁸⁾に従ったが、この測定原理を簡単にいうと、胃を1つの袋と考え、一定の H^+ 量を注入し、15分後に吸引回収した H^+ 量との差を、この間における胃壁に逆透過した H^+ 量とするものである。しかし実際の胃においては、この間に① 幽門から流出し喪失した H^+ 量 (経幽門 H^+ 喪失量, pyloric loss [Hav], PL [Hav] と略す)、② 胃壁からの分泌量 (volume secreted, VS と略す)、この胃分泌量には、壁細胞からの分泌された H^+ 量 (胃内 H^+ 分泌量, H^+ secreted, HS と略す)、非壁細胞から分泌された HCO_3^- により中和された H^+ 量 (胃内 H^+ 中和量, H^+ neutralized, HN と略す) とがある。③ さらに吸引によって多少とも胃内容液は残存するので、これらの残存量 (residual volume, RV と略す) に対する修正が必要となる、従って臨床的に HBD を算出する場合、これらの諸因子を測定、算出することが必要で、表2—10) 式のような複雑な式となる。

2) 胃液採取と採取液の測定

第1法: Ivey⁷⁾, Skillman⁸⁾らの原法に従い、被検者は検査前24時間投薬を中止し、検査前12時間絶食、早期空腹時に検査を施行した。採液には、Levin tube を経鼻または経口的に胃内に挿入、被検者を左側臥位に維持し、50ml の試験液を注入し殆んど全量が吸引できる“Free flow”の状態、tube を固定した。洗浄液 (160mEq/l-HCl 液、浸透圧312mEq/l) 300ml にて、胃内を充分に

洗浄, 吸引, 破棄した後, 試験液 (phenolsulfonphthalein 8mg を含む 160mEq/l-HCl 液) 200ml (test volume, TV と略す) を胃内に注入し, 30秒間充分に混和し, 約20ml の sample 液を採取した (S_1). 15分間放置した後, できるかぎり吸引した (S_2). つぎに再度洗浄液 (160mEq/l-HCl 液) 200ml を胃内に注入, すぐにできるかぎり吸引した (S_3).

$S_1 \sim S_3$ の過程を 2~3 回くり返し, その平均値をその症例の成績とした. なを唾液は全経過中でできるかぎり排除した.

第 2 法: 第 1 法の Levin tube にかえ, 著者の考案した十二指腸挿入用 guide wire を入れた balloon 付 tube

図 1 著者の考案した tube

図 2 著者の考案した tube 挿入時状況

(図 1) を胃内に挿入し, 透視下にて, 十二指腸球部に balloon を挿入し, 十二指腸内容逆流を遮断, 口側胃内にある側孔より, 第 1 法に従い採液した (図 2).

第 1 法, 第 2 法ともに採取した S_1, S_2 について量 (sample volume, SV と略す, volume recovered, Vr と略す), H^+ イオン濃度 ($[Hs_1], [Hs_2]$), Na^+ イオン濃度 ($[Nas_1], [Nas_2]$), Cl^- イオン濃度 ($[Cls_1], [Cls_2]$) を測定し, また S_1, S_2, S_3 の PSP 濃度 ($[PSPs_1], [PSPs_2], [PSPs_3]$) を測定した. H^+ イオン濃度は TTT 60 titrater により, 0.1N NaOH で PH7.0 にまで滴定し, Na^+ イオン濃度は蛍光光度計, Cl^- イオン濃度は電量滴定法, PSP 濃度は日立 323 spectrophotometer により少数点第 1 桁まで測定した.

十二指腸内容混入の有無は, 検体の一部について bilirubin の定量と icotest を施行し検討したが, 肉眼的所見が十二指腸内容混入の有無を最もよく反映していることが判明したので, 肉眼的に判定することにし, 混入を認めれば破棄した.

3) 算出方法 (表 2)

a) 胃内残存量 (RV) による補正

測定原理で述べた如く, HBD 測定の基本は注入 H^+ 量と吸引回収 H^+ 量との差であるが, 注入した H^+ 量は注入時に胃内に残存している胃液量 (RV_0) によって希釈される. この希釈された液内の各イオンや PSP 濃度を測定するため S_1 を採取する. 従って $TV + RV_0 - SV$ が実際の測定当初の胃内量となる. 一方 15 分後に採取した胃液量 (Vr) には吸引できず残存した胃液量 (RV_f) を加えなければならず, この $Vr + RV_f$ が 15 分後に実際に胃にあった量である. この RV_0, RV_f は (表 2-1) 式に示す Davenport⁹⁾ の式によって, 試験液, S_1, S_2, S_3 の PSP 濃度と TV から算出される. 試験液の PSP 濃度を $[PSP_i]$ とした.

b) 経幽門 H^+ 喪失量 (PL [Hav])

幽門から流出する量の測定原理は, 一定量の PSP を胃内に注入し, 15 分後に採取回収した PSP 量との差から算出する. 実際には測定がはじまる当初の PSP 量は $[PSPs_1] \times (TV + RV_0 - SV)$ であり, 15 分後の回収されるべき PSP 量は $[PSPs_2] \times (Vr + RV_f)$ である. これから (表 2-2) 式の Hunt¹⁰⁾ の式によって経幽門喪失量 (PL) が測定でき, PL [Hav] は $PL \times \frac{[Hs_1] + [Hs_2]}{2}$ の積として算出できる (表 2-3) 式.

c) 胃分泌による修正法

測定の 15 分間における胃分泌量 (VS) は, 測定当初の胃内量 ($TV + RV_0 - SV$), 15 分後における胃内量 ($Vr +$

表 2 H^+ back diffusion の算出法 (Ivey⁹⁾, Skillman⁹⁾ の方法による)1) Residual volume (RV) (Davenport⁹⁾ の式より)

a. First flux period

$$RV_0 = TV \times \frac{[PSP_i] - [PSP_{s_1}]}{[PSP_{s_1}]}, \quad RV_f = TV \times \frac{[PSP_{s_2}]}{[PSP_{s_2}] - [PSP_{s_1}]}$$

b. Second flux period

$$RV_0 = TV \times \frac{[PSP_i] - [PSP_{s_1}]}{[PSP_{s_1}] - [PSP_{s_2}]}, \quad RV_f = TV \times \frac{[PSP_{s_2}]}{[PSP_{s_2}] - [PSP_{s_1}]}$$

但し, RV_0 の式における $[PSP_{s_2}]$ のみ a の $[PSP_{s_1}]$ である2) Pyloric loss per 15 minutes (PL) (Hunt¹⁰⁾ の式より)

$$PL = \frac{[PSP_{s_1}] (TV + RV_0 - SV) - [PSP_{s_2}] (Vr + RV_f)}{[PSP_{av}]}, \quad \text{但し, } [PSP_{av}] = \frac{[PSP_{s_1}] + [PSP_{s_2}]}{2} \text{ である}$$

3) Pyloric loss $[Hav] = PL \times \frac{[Hs_1] + [Hs_2]}{2}$ 4) Volume Secreted (VS) (Hunt¹⁰⁾ の式より)

$$VS = (Vr + RV_f) + PL - (TV - SV + RV_0)$$

5) Na^+ Secreted (NaS)

$$NaS = [Na_{s_2}] (Vr + RV_f) + PL [Na_{s_2}] - [Na_{s_1}] (TV + RV_0 - SV)$$

6) $VNP = \frac{NaS}{150}$ (NaS is from equation 5)7) $VP = VS - VNP$ 8) H^+ secreted (HS)

$$HS = VP \times 160$$

9) H^+ neutralized (HN)

$$HN = VNP \times 25 = \frac{NaS}{6}$$

10) $HBD = [Hs_2] (Vr + RV_f) + PL [H_{av}] + HN - HS - [Hs_1] (TV + RV_0 - SV)$

RV_f), この間に幽門から流出した量 (PL) の 3 つから,
表 2—4) 式による Hunt¹⁰⁾ の式から求められる。

しかしこの VS は, 壁細胞の分泌量 (parietal volume, VP と略す), 非壁細胞からの分泌量 (non-parietal volume, VNP と略す) の和であり, H^+ については VP 中の H^+ 分泌量 (HS), VNP 中の HCO_3^- による H^+ 中和量 (HN) によって変化し, 直接 VP および HS を測定できない。Hollander¹¹⁾ の two component hypothesis (表 3) に従い, 15 分間における Na^+ の分泌量 (NaS) を測定して, VNP, HN, さらに VP や HS を算出する方法がとられる。

基本となる NaS は, 測定当初の胃内 Na^+ 量 $[Na_{s_1}] \times (TV + RV_0 - SV)$ と 15 分後の胃内 Na^+ 量 $[Na_{s_2}] \times (Vr + RV_f)$, この間における幽門から喪失した Na^+ 量 PL $[Na_{av}] = PL \times \frac{[Na_{s_1}] + [Na_{s_2}]}{2}$ の値から (表 2—5) 式によって算出し, 非壁細胞分泌 Na^+ 濃度が 150mEq/l として VNP を求める (表 2—6) 式。この VNP を 15 分間の胃分泌量 (VS) から引けば, これが壁細胞から分泌された VP として求められる (表 2—7) 式。さらに VP

表 3 Hollander's two component hypothesis¹¹⁾ による分泌胃液のイオン濃度

Parietal secretion	H^+	160mEq/l
	Cl^-	160mEq/l
Non-parietal secretion	HCO_3^-	25mEq/l
	Cl^-	125mEq/l
	Na^+	150mEq/l

の H^+ 濃度を 160mEq/l, VNP の HCO_3^- 濃度を 25mEq/l として (表 2—8) 式 9) 式の如く HS, HN を各々算出する。

研究成績

第 1 法と第 2 法のそれぞれについて, (1) 経幽門 H^+ 喪失量 (PL $[Hav]$), (2) 胃分泌量 (VS), (3) 胃内 H^+ 分泌量 (HS), (4) 胃内 H^+ 中和量 (HN), (5) Na^+ 分泌量 (NaS), (6) H^+ back diffusion (HBD) の順に述べる。以下に述べる数字の単位は, 胃分泌量は ml/15 分, その他はすべて mEq/15 分であるが, 各項では単位を省略する。

図3 経幽門 H^+ 喪失量 (PL [Hav])

図4 胃分泌量 (VS)

第1法による成績

(1) 経幽門 H^+ 喪失量 (PL [Hav]) (図3, 上)

対照 4.1 ± 2.4 , 胃潰瘍 3.4 ± 2.5 , 十二指腸潰瘍 6.9 ± 5.7 , 胃十二指腸潰瘍 6.9 ± 5.0 , SPV術後 5.1 ± 3.2 で、対照に比し十二指腸潰瘍, 胃十二指腸潰瘍で増加していたが、胃潰瘍では逆に減少傾向を示した。

(2) 胃分泌量 (VS) (図4, 上)

対照 27.5 ± 14.8 , 胃潰瘍 41.0 ± 16.7 , 十二指腸潰瘍 55.0 ± 18.8 , 胃十二指腸潰瘍 67.5 ± 9.7 , SPV術後 33.3 ± 14.2 と、胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 胃十二指腸潰瘍で増加を示した。VSをVPとVNPに分けると、塩酸を分泌するVPは、対照 15.0 ± 14.2 , 胃潰瘍 17.1 ± 8.9 , 十二指腸潰瘍 31.8 ± 16.5 , 胃十二指腸潰瘍 36.4 ± 6.8 , SPV術後 20.7 ± 13.3 で、対照に比し、胃潰瘍, SPV術後ではわずかの増加をみるのみであったが、十二指腸潰瘍, 胃十二指腸潰瘍では有意に増加していた。VNPは対照 12.5 ± 12.2 , 胃潰瘍 23.9 ± 14.2 , 十二指腸潰瘍 23.3 ± 12.1 , 胃十二指腸潰瘍 31.1 ± 6.6 , SPV術後 12.6 ± 3.6 と、対照に比し胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 胃十二指腸潰瘍で増加をみたが、SPV術後は対照と差を示さなかった。またSPV術後は術前に比し、VP, VNPともに減少を示した。

図5 H^+ イオン分泌量 (HS)

(3) 胃内 H^+ 分泌量 (HS) (図 5, 上)

対照 2.4 ± 2.3 , 胃潰瘍 2.7 ± 1.4 , 十二指腸潰瘍 5.1 ± 2.6 , 胃十二指腸潰瘍 5.8 ± 1.1 , SPV 術後 3.3 ± 2.1 と, 胃潰瘍, SPV 術後ではわずかに, 十二指腸潰瘍, 胃十二指腸潰瘍で著明に HS の増加を認めた. なお SPV 術後の第 1 法による減酸率は 35% で, 十分な減酸効果とは言えなかった.

(4) 胃内 H^+ 中和量 (HN) (図 6, 上)

VNP に含まれる HCO_3^- により, 胃内で中和された H^+ 量で, 対照 0.3 ± 0.3 , 胃潰瘍 0.6 ± 0.4 , 十二指腸潰瘍 0.6 ± 0.3 , 胃十二指腸潰瘍 0.8 ± 0.2 , SPV 術後 0.3 ± 0.1 と, 対照に比し胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 胃十二指腸潰瘍において著明に増加していた.

(5) Na^+ 分泌量 (NaS) (図 7, 上)

対照 1.9 ± 1.8 , 胃潰瘍 3.6 ± 2.1 , 十二指腸潰瘍 3.5 ± 1.8 , 胃十二指腸潰瘍 4.7 ± 1.0 , SPV 術後 1.9 ± 0.9 と, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 胃十二指腸潰瘍で増加していた. SPV 術後は対照に比し差はみられなかった.

(6) H^+ back diffusion (HBD) (図 7, 上) (図 8, 上)

対照 -1.8 ± 1.0 , 胃潰瘍 -2.5 ± 1.1 , 十二指腸潰瘍

図 6 胃内中和 H^+ 量 (HN) 図 7 H^+ back diffusion (HBD), Na^+ secreted (NaS) 図 8 H^+ back diffusion (HBD)

-1.9 ± 0.8 , 胃十二指腸潰瘍 -3.6 ± 0.2 , SPV 術後 -2.6 ± 1.1 と, 対照に比し胃潰瘍, 胃十二指腸潰瘍, SPV 術後において, HBD の増加傾向をみた. 胃潰瘍を高位と高位以外の部位別に検討してみたが, HBD の差がみら

れなかった。大きさ別にみると、直径 2cm 以上の giant ulcer に HBD 増加傾向があった。

第 2 法による成績

(1) 経幽門 H^+ 喪失量 (PL [Hav]) (図 3, 下)

対照 2.4 ± 0.9 , 胃潰瘍 2.4 ± 2.2 , 十二指腸潰瘍 3.9 ± 3.2 , SPV 術後 2.8 ± 2.8 であり、大差はなく、第 1 法に比して著しく減少していた。

(2) 胃分泌量 (VS) (図 4, 下)

対照 27.4 ± 12.0 , 胃潰瘍 31.2 ± 11.2 , 十二指腸潰瘍 39.1 ± 19.9 , SPV 術後 18.0 ± 9.3 と、対照に比し胃潰瘍では差を示さず、十二指腸潰瘍で増加を、SPV 術後では減少していた。VP は対照 14.1 ± 7.8 , 胃潰瘍 12.3 ± 9.8 , 十二指腸潰瘍 29.0 ± 14.6 , SPV 術後 8.7 ± 8.1 と、対照に比し十二指腸潰瘍では著明に増加していた。胃潰瘍、SPV 術後では対照に比し、有意差はないが減少傾向を示した。VNP は対照 13.3 ± 9.5 , 胃潰瘍 19.1 ± 7.6 , 十二指腸潰瘍 10.1 ± 7.3 SPV 術後 9.4 ± 5.2 と、対照に比し胃潰瘍では増加を示したが、十二指腸潰瘍、SPV 術後では、対照とほぼ同じ値を示した。第 1 法に比し、対照を除き VNP はすべて減少していたが、胃潰瘍では第 2 法でも増加していた。

(3) 胃内 H^+ 分泌量 (HS) (図 5, 下)

対照 2.4 ± 1.3 , 胃潰瘍 2.0 ± 1.6 , 十二指腸潰瘍 4.6 ± 2.3 , SPV 術後 1.4 ± 1.3 で、対照に比し十二指腸潰瘍では著明な増加を示したが、胃潰瘍、SPV 術後は減少傾向を示していた。なお第 2 法による SPV 術後の減酸率は 70% で、第 1 法より高い減酸率を示した。

(4) 胃内 H^+ 中和量 (HN) (図 6, 下)

対照 0.3 ± 0.2 , 胃潰瘍 0.5 ± 0.2 , 十二指腸潰瘍 0.3 ± 0.2 , SPV 術後 0.2 ± 0.1 と、胃潰瘍においてのみ増加をみた。

(5) Na^+ 分泌量 (NaS) (図 7, 下)

対照 2.0 ± 1.4 , 胃潰瘍 2.9 ± 1.2 , 十二指腸潰瘍 1.5 ± 1.0 , SPV 術後 1.4 ± 0.8 で、胃潰瘍のみ増加傾向をみた。

HN と NaS は、第 1 法に比して十二指腸潰瘍で著しく低い値を示した。

(6) H^+ back diffusion (HBD) (図 7, 下) (図 8, 下)

対照 -1.5 ± 1.1 , 胃潰瘍 -1.5 ± 0.7 , 十二指腸潰瘍 -1.5 ± 1.0 , SPV 術後 -1.6 ± 1.0 と、第 1 法の成績と異なり、全てにおいて差はみられなかった。また胃潰瘍における部位別、大きさ別でも変化を示さなかった。

以上に述べた成績の中から、第 1 法と第 2 法とで特に差を認めた点をとりあげてみると、第 2 法では第 1 法に比し、PL [Hav] は著明に減少していた。これは十二指腸球部を遮断しているのが当然であろう。対照群においては PL [Hav] のほかは、第 1 法、第 2 法に成績の差は認められなかった。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、SPV 術後においては、第 2 法では第 1 法に比し、VS, VNP, VP, HS, HN, NaS, HBD 全て減少又は減少傾向を示した。とくに第 2 法により、十二指腸潰瘍では VP の増加が明らかとなり、VNP, HN, NaS は対照に比して第 1 法でみられたような差はなくなった。また、胃潰瘍、SPV 術後において、第 1 法でみられた HBD の増加は第 2 法では明らかでなくなった。しかし、第 2 法でも胃潰瘍においては VNP, HN, NaS の増加がみられた。

考 按

H^+ back diffusion (HBD) の臨床的測定法には、Davensport⁹⁾ の概念にもとずき、 H^+ および Na^+ の移動から測定されるが、現在では電氣的に膜電位差から測定する方法と、イオン透過性を化学的に測定する方法とがある。

胃粘膜の膜電位差 (potential difference, electrical resistance, short circuit current) によって胃粘膜におけるイオン移動を測定する方法は、極めて魅力的な方法であるが、HBD のみならず、胃分泌の状態で変化し、Smith¹²⁾ らは臨床例の gastric mucosal barrier (GMB と略す) 測定には必ずしも正確でないと述べている。

後者の測定方法は、胃または胃囊内に、一定量の塩酸を負荷し、一定時間後の H^+ イオン出納を測定する方法で、著者が用いた Ivey⁷⁾, Skillman⁸⁾ の方法もこの原則にもとづいている。この際、測定時間中の胃分泌や幽門からの喪失が問題となるので、atropine を用いて胃分泌の抑制を企てたり⁷⁾、実験前後の胃分泌量¹³⁾、または作製した double lumen の胃囊の一方の胃分泌量を対照として実験期間の分泌量の代用としたり¹⁴⁾¹⁵⁾、全く胃分泌量を無視¹⁶⁾ したりする方法がとられている。これらはほとんど動物実験であるのに対して Ivey⁷⁾, Skillman⁸⁾ らは、Hollander¹¹⁾ の two component hypothesis に基づいた胃内 H^+ 分泌量、中和量の補正、volume marker による経幽門喪失量の補正を加え、臨床応用を可能にした。

以上より、著者は HBD の測定法として Ivey, Skillman らの方法を用いることにした。

本法では、経幽門喪失量や胃分泌量の測定に volume

marker が必要である。これには polyethylene glycol (PEG と略す), ^{14}C -標識 PEG, $^{51}\text{CrCl}_3$, PSP が用いられている。これらの volume marker の優劣については、PEG はその測定が濁度法によるので、測定方法が複雑な欠点があること、 ^{14}C は半減期が長く、臨床例の応用には問題があること、PSP は一部胃粘膜で吸収されるという報告もあるが、Ivey¹⁷⁾らは強酸下では PEG, Cr^{51} , PSP のいずれも96~98%の再現率(15分間)があるとしているので、臨床的に最も使用しやすいとの点で PSP を用いることにした。

PSP を用いた Ivey, Skillman らに従った第1法の成績では、胃潰瘍、胃十二指腸併存潰瘍、SPV 術後においては、対照に比して HBD の増加傾向を示し、 Na^+ 分泌量 (NaS) も胃潰瘍、胃十二指腸潰瘍で多く、いずれも Davenport²⁾のいう GMB の障害を示した。また胃潰瘍、SPV 術後において、従来の tetragastrin 刺激胃液検査の酸分泌は低酸傾向を示したが、胃内 H^+ 分泌量 (HS) は増加傾向を示し、Davenport⁴⁾のいうように胃酸分泌は HBD のためみせかけ上低い値を示すように思われた。

GMB に関するいままでの報告をみると、1965年 Davenport²⁾にはじまり、Ivey¹⁰⁾, Black¹⁹⁾らは胆汁を、Davenport²⁾, Overholt²⁰⁾, Moody¹⁴⁾らは aspirin を用いて実験し、HBD の増加を報告している。すなわち種々の barrier breaker といわれる薬剤と、酸の混合液を胃内に注入し HBD の増加を観察したが、これのみでは acute gastric mucosal lesion (AGML と略す)といった形態的な粘膜障害を生ずるにはいたらなかった。そこでさらに出血性 shock²⁰⁾¹⁴⁾²¹⁾, endotoxemia¹⁴⁾¹⁵⁾, 黄疸²²⁾, 肝疾患²³⁾, 寒冷ストレス¹³⁾, 熱傷²⁴⁾など胃粘膜の血流障害をきたす異常環境下において、酸を注入し、AGML を作製する実験が次々になされた。これにより AGML の発生は増加したが、同時に測定した HBD は正常~低下を示す報告が多く、形態と機能との関係が必ずしも一致しない傾向を示していた。

さらに Ritchie²⁵⁾らは vasopressin 投与、Cheung²⁶⁾らは出血性 shock により粘膜虚血を作った上で、barrier breaker と酸の混合液を注入する実験を行い、HBD および AGML 発生が著明に増加することを報告し、一般に barrier breaker, 粘膜虚血と酸の3者が、AGML 発生に大きく関与することが明らかとなってきた。とくに Mersereau²⁷⁾, Ritchie ら²⁸⁾は、AGML 発生や HBD の増加の程度が注入する酸の濃度によらず、酸の存在がこ

れらの潰瘍病変発生に最も必要な条件であるとした。

一方、慢性潰瘍の発生病態に関連して臨床的に HBD を検討した研究は少なく、胃潰瘍症例における HBD の増加を認めた Chapman²⁹⁾, Overholt³⁰⁾ Ivey³¹⁾らの報告をみるのみである。また Ritchie³²⁾は萎縮性胃炎作製犬における HBD の増加を報告し、これが消化性潰瘍発生の原因であろうとしている。著者の第1法の成績でも胃潰瘍において HBD が増加傾向を示し、胃潰瘍発生に Davenport⁵⁾のいう GMB の障害が関与していると思われた。

しかし、本法の実施上問題と考えられるのは、測定中における十二指腸内容の逆流混入の点であり、Ivey⁷⁾, Skillman⁸⁾らは十二指腸内容混入の多いのは測定に適しないと述べているが、著者の場合も明らかに十二指腸内容の混入の強いものが半数近くにみられ、破棄せざるを得なかった。さらに測定に用いた検体においても、少量の混入は必ずしも否定し得ないと思われた。教室の斉藤⁹⁾は胃潰瘍例の85%に bile reflux があり、とくに高位になるに従いその程度も強くなったことを認めている。また Du Plessis³³⁾は87%の胃潰瘍例と、一部の十二指腸潰瘍例に逆流が認められたとし、Wormsley³⁴⁾は酸の注入により胃への逆流が多くなると報告している、これらの点からみて、多数の胃潰瘍例を対象として本法を実施することは相当に困難であり、しかも十二指腸内容の逆流を少量でも含んだまま測定することは、測定結果を誤らす危険性があると考え、さらに精度の高い成績を得るため、胃液の採取に当り十二指腸内容の逆流を防止する第2法を考案して実施した。

この第2法の成績では、対象とした各潰瘍例の HBD は対照例と比較してその差はみられなくなり、胃潰瘍において NaS の少量の増加がみられるのみとなった。また第1法の成績と比較すると、まず異なった点は第2法では当然ながら経幽門 H^+ 喪失量 (PL (Hav)) が全般的に著明に減少した。潰瘍例では胃分泌量 (VS)、壁細胞性分泌量 (VP)、非壁細胞性分泌量 (VNP)、胃内 H^+ 分泌量 (HS)、胃内 H^+ 中和量 (HN) の胃分泌に關係する諸量がすべて減少ないし減少傾向を示した。一方、第1法、第2法ともに同様な傾向を示したのは、胃潰瘍例において対照に比し VNP および HN の増加がみられた点であり、Baron³⁵⁾のいうように、胃潰瘍において壁細胞の減少がおこり、非壁細胞におきかわっていることが推定された。また十二指腸潰瘍でも VP の増加とそれの反映である HS の増加がみられ、本潰瘍の特長

である壁細胞過分泌の状態を示した。

この第1法と第2法における成績に認められた差異の原因については、次の3つのことが考えられる。

まず第1に、第1法と第2法とでは対象とした症例が異なるためではないかという点についてである。対象とした各潰瘍症例数はほぼ同様であり、tetragastrin 刺激の胃液検査成績や血清 gastrin 値をはじめ臨床的にはとくに差異を認めなかったため、この対象例の相違によるものではないと考えられる。つぎに第2法において、十二指腸球部に balloon を挿入して膨満したことによる生理的な影響、とくに消化管ホルモンを介しての胃分泌に対する影響も考えられよう。しかし、用いた balloon を手術中に挿入し、同一条件下で同様に膨満させたが、十二指腸球部は緊満状態には至っておらず、さしたる影響を及ぼしていないと考えられた。第3は前述のごとく、十二指腸内容の逆流による誤差がこの結果になったものとする考えである。15分間の測定中に、十二指腸内容の胃内逆流がおこった場合、測定の誤差となる因子は幾つか考えられるが、HBD のみせかけの増加となるのは逆流液中の HCO_3^- による中和と、逆流液中の Na^+ 濃度が非壁細胞性分泌の Na^+ 濃度 $150mEq/l$ より低いことである。本法の算出上、逆流液中の Na^+ 量は非壁細胞性分泌量 (VNP) の増加ひいては HN の増加となるが、非壁細胞性分泌の Na^+ 濃度と逆流液中の Na^+ 濃度の差は VP の増加、ひいては HS の増加として算出され、HN の増加に比して大きな数値となり、結果的に HBD のみせかけの増加として現われる。

この点からみると、胃潰瘍例における HBD の増加を認めた Ivey³¹⁾、Chapman²⁹⁾ らの成績も、このように十二指腸内容の逆流による誤差が影響していることも否定できない。

それでは、十二指腸内容の逆流を可及的に防止した著者の第2法によって示された成績から、直ちに胃潰瘍における HBD の増大や GMB の障害を否定し得るかとなるとこれにも問題がある。すなわち HBD の概念の基本は胃粘膜を通じての H^+ と Na^+ との ion exchange であるのに対して、著者が第1法、第2法ともに準拠した Ivey, Skillman の算出方法においては、15分間の測定中に胃内腔に増加した Na^+ はすべて非壁細胞性分泌によるとして計算されている点である。

しかし最近 Silen³⁰⁾ は GMB は構造的なものではなく、胃分泌状態、酸塩基平衡、粘膜血流などで刻々変動する dynamic な現象であり、HBD は H^+ 濃度勾配に

比例した passive diffusion であって、HBD の絶対量をもって GMB の機能、あるいは粘膜障害の反映とすることはできないと述べている。Smith³⁷⁾、O'Brien³⁸⁾ とも実験的に胃液分泌状態にある胃の方が胃分泌抑制状態にある胃よりも、AGML 発生や HBD の程度が少ないと報告し、胃液分泌状態を重視している。また Ritchie³⁹⁾ は AGML 発生例には胃粘膜組織の非代償性 acidosis があるといい、Cheung⁴⁰⁾ は $NaHCO_3$ の静注で AGML の発生を防ぐことができたと報告し、いずれも HBD の程度よりも粘膜組織の H^+ 中和能力や局所循環の状態を重視する考え方を示している。

このように最近 GMB, HBD に対する考え方、捉え方が変わりつつあり、HBD の量的変動のみを重視することも問題であろう。いずれにしても、臨床的に消化性潰瘍とくに胃潰瘍例を対象として HBD から GMB の問題を上げる場合には、Ivey, Skillman らの方法では著者の成績が示す如く限界があり、新しい観点からの方法の開発が必要と思われる。

結 語

胃粘膜の防禦因子について、胃粘膜関門 gastric mucosal barrier (GMB) の反映として、 H^+ back diffusion (HBD) を臨床例について測定した。方法は Ivey, Skillman らの方法 (第1法) と、採液法について、balloon 付 tube を用い十二指腸内容の逆流を遮断する著者の変法 (第2法) を用い測定した。

第1法の成績では、胃潰瘍、胃十二指腸潰瘍、SPV 術後において HBD の増加があり、その3者について Davenport のいう GMB の障害が疑われた。しかし十二指腸内容が多いものは破棄したが、少量の混入は必ずしも否定できなかった。

第2法では、明らかに十二指腸内容の混入を認める例は殆んどなくなり、経幽門 H^+ 喪失量は全般的に著明に減少した。胃潰瘍では非壁細胞性分泌量、胃内 H^+ 中和量の増加、十二指腸潰瘍で壁細胞性分泌量、胃内 H^+ 分泌量の増加がみられ、各々の潰瘍の胃分泌の特徴を示した。しかし HBD はいずれも対照例とほぼ同様な値を示し、第1法で得られた胃潰瘍、SPV 術後例における HBD の増加は認められず、HBD の面からは GMB の障害を示す成績はなかった。

Ivey, Skillman の用いた方法では、十二指腸内容の混入により、算出上 HBD の値が大きくなる危険があり、臨床例における HBD を介しての GMB の研究には限界があり、新しい観点からの方法の開発が必要であると

思われる。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師 森田建教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、終始直接御指導、御教示を戴きました富永幹洋専任講師に深く感謝致します。また、本研究の共同研究者武豪先生はじめ、御協力戴きました上部消化管研究班および、教室員諸兄の御厚意を心から感謝いたします。

(なお、本論文の要旨は、第41回日本臨床外科医学会総会、第9回迷切研究会および、第66回日本消化器学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Teorell, T.: Untersuchungen über die Magen-saftsekretion. Skand. Arch. Physiol., 66: 225—317, 1933.
- 2) Davenport, H.W.: Gastric mucosal injury by fatty and acetylsalicylic acids. Gastroenterology, 46: 245—253, 1964.
- 3) Davenport, H.W.: Functional significance of gastric barrier to sodium. Gastroenterology, 47: 142—152, 1964.
- 4) Davenport, H.W.: Is the apparent hypo-secretion of acid by patients with gastric ulcer a consequence of a broken barrier to diffusion of hydrogen ions into the gastric mucosa? Gut, 6: 513, 1965.
- 5) Davenport, H.W.: The gastric mucosal barrier. Digestion, 5: 162—165, 1972.
- 6) 斎藤 浩: 消化性潰瘍における Bile-Reflux の意義に関する研究。日大医誌, 34: 599—618, 1975.
- 7) Ivey, K.J. and Clifton, J.A.: Ionic movement across the gastric mucosa of man: Reproducibility and effect of intravenous atropin. J. Lab. Clin. Med., 78: 753—764, 1971.
- 8) Skillman, J.J., Gould, S.A., Chung, R.S.K., etc.: The gastric mucosal barrier: Clinical and experimental studies in critically ill and normal man, and in the rabbit. Ann. Surg., 172: 564—584, 1970.
- 9) Davenport, H.W.: Fluid produced by the gastric mucosa during damage by acetic and salicylic acid. Gastroenterology, 50: 487—499, 1966.
- 10) Hunt, J.N.: The secretory pattern of the stomach of man. J. Physiol., 113: 169—184, 1951.
- 11) Hollander, F.: Gastric secretion of electrolytes. Fed. Proc., 11: 706—714, 1952.
- 12) Smith, B.M., Skillman, J.J., Edwards, B.G., et al.: Permeability of the human gastric mucosa. New Eng. J. Med., 23: 716—720, 1971.
- 13) Gerety, D.C. and Guth, P.H.: Restraint induced gastric erosions. Dig. Dis., 17: 1012—1017, 1972.
- 14) Moody, F.G. and Aldrete, J.S.: Hydrogen permeability of canine gastric secretory epithelium during formation of acute superficial erosions. Surgery., 70: 154—166, 1971.
- 15) Cheung, L.Y., Stephenson, L.W., Moody, F.G., et al.: Direct effects of endotoxin on canine gastric mucosal permeability and morphology. J. Surg. Res., 18: 417—425, 1975.
- 16) Edwards, J.L. and Aubrey, D.A.: Relation between transmucosal potential difference, ionic flux and the intraluminal supply of H^+ in the ferret stomach. Am. J. Surg., 137: 585—592, 1979.
- 17) Ivey, K.J. and Schedl, H.P.: Gastric non-absorbable indicators for studies in man. Gastroenterology, 59: 234—239, 1970.
- 18) Ivey, K.J., Devesten, L.A. and Clifton, J.A.: Effect of bile salts in ionic movement across the human gastric mucosa. Gastroenterology, 59: 683—690, 1970.
- 19) Black, R.B., Rhodes, J. and Hole, D.: Measurement of bile damage to the gastric mucosa. Dig. Dis., 18: 411—415, 1973.
- 20) Overholt, B.F. and Rolland, H.M.: Acetylsalicylic acid and ionic fluxes across the gastric mucosa of man. Gastroenterology, 54: 538—542, 1968.
- 21) Davenport, H.W. and Barr, L.L.: Failure of ischemia to break the dog's gastric mucosal barrier. Gastroenterology, 65: 619—624, 1973.
- 22) 沖永功太, 玉熊正悦, 金山知新: 胃粘膜関門

- (Gastric mucosal barrier) の病態と急性潰瘍。
診断と治療, 49: 510—516, 1974.
- 23) Schneider, R.P. and Bernstein, R.B.: A comparison of gastric acid back-diffusion in control and alcoholic patients. *Dig. Dis.*, 18: 567—572, 1973.
- 24) 北島政樹, 相馬 智: 熱傷と急性出血性病変。胃と腸, 14: 1263—1269, 1979.
- 25) Ritchie, W.P.: Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid and ischemia. *Gastroenterology*, 68: 699—707, 1975.
- 26) Cheung, L.Y. and Chang, N.: The role of gastric mucosal blood flow and H^+ back-diffusion in the pathogenesis of acute gastric erosions. *J. Surg. Res.*, 22: 357—361, 1977.
- 27) Mersereau, W.A. and Hinchey, E.J.: Effect of gastric acidity on gastric ulceration induced by hemorrhage in the rat, utilizing a gastric chamber technique. *Gastroenterology*, 64: 1130—1135, 1973.
- 28) Ritchie, W.P. and Cherrey, K.J.: Influence of hydrogen ion concentration on bile acid induced acute mucosal ulcerogenesis. *Ann. Surg.*, 189: 637—641, 1979.
- 29) Chapman, M.A., Werther, J.L. and Janowitz, H.D.: Response of the normal and pathological human gastric mucosa to an instilled acid load. *Gastroenterology*, 55: 344—353, 1968.
- 30) Overholt, B.F. and Pollard, H.M.: Acid diffusion into the human gastric mucosa. *Gastroenterology*, 54: 182—188, 1968.
- 31) Ivey, K.J. and Clifton, J.A.: Back diffusion of hydrogen ions across gastric mucosa of patients with gastric ulcer and rheumatoid arthritis. *Brit. Med. J.*, 5: 16—19, 1974.
- 32) Ritchie, W.P., Bulter, B.A. and Delaney, J.P.: Studies on the pathogenesis of benign gastric ulcer: Increased back diffusion of hydrogen ion in experimental atrophic gastritis. *Ann. Surg.*, 175: 594—600, 1972.
- 33) Du Plessis, D.J.: Pathogenesis of gastric ulceration. *Lancet*, 2: 974—978, 1965.
- 34) Wormsley, K.G.: Aspects of duodeno-gastric reflux in man. *Gut*, 13: 243—250, 1972.
- 35) Baron, J.H.: Clinical test of Gastric Serection. 1978. The Macmillan press
- 36) Silen, W.: New concepts of the gastric mucosal barrier. *Am. J. Surg.*, 133: 8—12, 1977.
- 37) Smith, P., O'Brien, P., Fromm, D., et al.: Secretory state of gastric mucosa and resistance to injury by exogenous acid. *Am. J. Surg.*, 133: 81—85, 1977.
- 38) O'Brien, P. and Silen, W.: Influence of acid secretory state on the gastric mucosal tolerance to back diffusion of H^+ . *Gastroenterology*, 71: 760—765, 1976.
- 39) Ritchie, W.P., McRae, D.B. and Felger, T.S.: Arteriovenous acid-base balance during acute gastric mucosal ulcerogenesis. *Am. J. Surg.*, 139: 22—26, 1980.
- 40) Cheung, L.Y. and Porterfield, G.: Protection of gastric mucosa against acute ulceration by intravenous infusion of sodium bicarbonate. *Am. J. Surg.*, 137: 106—109, 1979.