

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨牀と研究 (1994.04) 71巻4号:869～873.

胃・十二指腸潰瘍の成因と治療  
病態生理と成因  
ストレスと潰瘍

上原 聡、並木正義

— 特集 — 胃・十二指腸潰瘍の成因と治療 —

病態生理と成因

ス ト レ ス と 潰 瘍

上 原 聡 並 木 正 義\*

は じ め に

古くから「胃腸は心の鏡」といわれるように、消化管は精神的ストレスの影響を最も受けやすい臓器の一つである。ストレスが関与する消化管病変は多いが、そのなかでも胃・十二指腸潰瘍が代表的疾患といえる。1930年代にストレス学説を提唱したハンス・セリエ<sup>1)</sup>は、ストレスによって生じる生体反応として、胃・十二指腸潰瘍の発生、胸腺萎縮および副腎皮質の肥大の3徴候を指摘しており、当時からストレスと胃・十二指腸潰瘍の密接な関連性に注目している。

社会生活の複雑化に伴い、世は正にストレス時代といわれる今日、胃・十二指腸潰瘍の発症や再発にストレス、特に精神的ストレスの密接に関与する例が増えつつある。

胃・十二指腸潰瘍の成因は多元的であり、複雑である。したがって、その発症にストレスが関与する場所があるからといって、ストレスだけで潰瘍が発生するとか、ストレスが第一義的要因であるなどと短絡的に考えるわけにはいかない。しかし、日常診療において、潰瘍の発症や再発にストレスが関与したと思われる例が多くなってきた今日においては、潰瘍患者を心身両面から全体的なものとして、つまり全人的 (bio-psycho-socio-ecologico-ethical) に把握し、その上でストレス要因がどのようなかたちで、どの程度かかわり合いをもっているかを的確に判断し、それぞれに応じた適切な対処の仕方を指導することは極めて大事である。

本稿では、ストレスによる胃・十二指腸潰瘍の成因および発症機序について最近の知見を交えて概説する。

I. ストレスと急性潰瘍

消化性潰瘍といえは、一般的に慢性の胃潰瘍および十二指腸潰瘍を意味する。ストレスは慢性潰瘍にも影響をもたらすが、なんといっても急性潰瘍の

発生に密接な関係のあることが古くから知られている。この急性潰瘍の代表が、いわゆる「ストレス潰瘍」である。従来、急性潰瘍と慢性潰瘍は別個のものともみえず考え方が強かったが、われわれの多数例の検討結果から、ストレスによる急性潰瘍から慢性潰瘍へ移行する例が多く存在することがわかってきた。その意味からも、まずストレスと急性潰瘍の問題、つまりストレス潰瘍から話をすすめたい。

ストレス潰瘍の概念についての考え方は人によって異なるが、筆者らは「種々のストレスラーによって引き起こされたストレス状態において、胃・十二指腸をはじめとする消化管に発生した急性の潰瘍性変化」と定義している<sup>2)</sup>。

ストレス潰瘍といっても、本来の潰瘍、つまり粘膜筋板を切ってより深層に及んだ組織欠損だけでなく、びらんや粘膜出血の変化までも含まれている。これは慣習的なものである。ラットなどの動物を用いた実験的ストレス潰瘍も、そのほとんどは出血性びらんであるが、それを慣習として従来からストレス潰瘍と呼んできた。

臨床の実際において、急性の出血時に胃壁内面の組織欠損の深さを潰瘍かびらんか判別するのは困難なことが多い。したがって、筆者らは、潰瘍とびらんを含めて「潰瘍性変化」という表現を用いている。いい換えれば、ストレス潰瘍とは、ストレスによって引き起こされた急性胃粘膜病変 (acute gastric mucosal lesions: AGML) とみなしてよい。

ストレス潰瘍の発生は胃が主体であるが、十二指腸にもよくできるし、胃と十二指腸に同時に発生することもある。熱傷や頭部外傷、手術侵襲などの身体的ストレスでは、食道・空腸・回腸さらには大腸にも潰瘍性変化をみることがあるが、精神的ストレスでも腸管にストレス潰瘍をみた例を4例経験している。このようにストレス潰瘍は確かに胃や十二指腸に発生頻度が高いとはいえ、他の消化管にも発生する可能性のあることを念頭におかなければならない。

## Ⅱ. ストレス潰瘍の成因

日常診療において遭遇する AGML の成因について、われわれは早くからストレスによるもの、各種薬剤によるもの、および飲食物によるものなどを挙げてきた<sup>3)</sup>。

われわれが1988～1992年の最近5年間に経験した360例(平均年齢45.5±16.4歳)のAGMLにつき、その成因をみると、ストレスによるものが200例(55.6%)で過半数を占めていた。以下、各種薬剤によるものが80例(22.2%)、アルコール・にんにく・激辛食品などの飲食物によるものが25例(6.9%)、内視鏡検査後のものが12例(3%)、その他が15例(4.2%)、成因の明らかでないものが28例(7.8%)であった(未発表データ)。

ストレス潰瘍の発生におけるストレス要因としては、いろいろなものが挙げられる。熱傷による Curling 潰瘍、頭部外傷や脳手術に際してみられる Cushing 潰瘍などは古くからストレス潰瘍のカテゴリーに入るものとして知られているが、頭部以外の外傷(例えば四肢の骨折など)や脳以外の手術(心・肺・腹部などの手術)侵襲によっても同様の変化は発生する。さらに、筆者らが早くから指摘しているように、精神的ストレスによってもこれらの潰瘍性病変が起こる。要するに、生体のホメオスタシスを急激に乱すような要因があり、しかも生体がそれ

にうまく適応できないとき往々にしてストレスによる AGML が発生する。

しかし実際には、ストレス要因が一つでなく複数の場合もあるし、それを明確に判断し得ない例もある。

また、感染、低血圧、低酸素、循環血液量の減少などの病態は、ストレス潰瘍の発生を促したり、助長する因子でもあるし、時にはそれ自体がストレス要因ともなり、悪循環を来すことが少なくない。

精神的ストレスの関与については、的をえた巧みな問診によって聞き出し、ストレスの内容を把握するようにしなければならない。また、同じストレスでもそれを受けとめる生体側の諸条件、特に性格傾向を考慮する必要がある。ストレスに対して過剰に適応する性格や失感情症的な性格傾向(自分の感情をうまく口に出して表現できない性格傾向)は心身症的な潰瘍患者にしばしば認められるものである。

## Ⅲ. ストレス潰瘍の発症機序

### 1. 全体像

ストレス潰瘍の発症機序に関しては未だ解明されていない点も多いが、現在における一つの考え方を図1に模式的に示す。

生体は自律神経系と内分泌系、つまり神経性と体液性の巧妙な調節によってホメオスタシスを保ち、円滑な機能を営んでいる。この生体にストレスが加わった場合、そのストレス刺激は大脳皮質から視床下部へと伝わり、これにより副交感神経系、交感神経系、下垂体-副腎系の三つのルートを通じて胃に影響を及ぼし、結局攻撃因子を強め、防御因子を弱めるといった両方の働きかけをし、潰瘍性変化の発生へとつながる。

具体的には、交感神経系の興奮によって細動脈の収縮や動静脈吻合の開口が起こり、胃粘膜は虚血状態となる。また、静脈側の収縮によりうっ血が生じ、粘膜先端に血栓形成をきたし、一層血流障害が強まる。これらにより胃粘膜の抵抗性は減弱する。

一方、副交感神経系の興奮は、迷走神経を介して胃に働き、塩酸・ペプシン、さらにガストリンの分泌を促し(すなわち攻撃因子の増強)、かつ胃の運動・緊張の亢進をきたす。これによって胃壁の筋層が痙攣性に収縮し、そのためこれを貫く血管が強く圧迫を受ければ、当然粘膜の血流障害が起こり、虚血を助長し、粘膜抵抗は弱まる。そこへ胃液の作用が加わり、また障害をきたした胃粘膜組織から血管作動性アミン(ヒスタミン・セロトニンなど)が遊

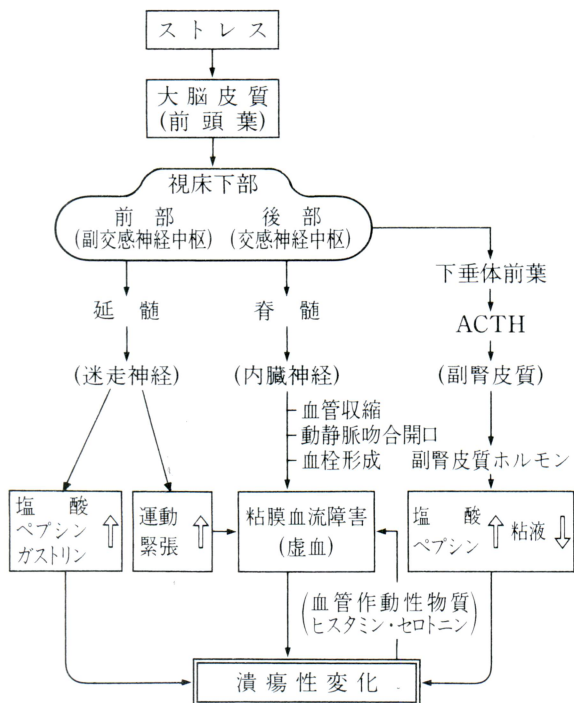


図1 ストレス潰瘍の発症機序(文献<sup>2)</sup>からの引用)

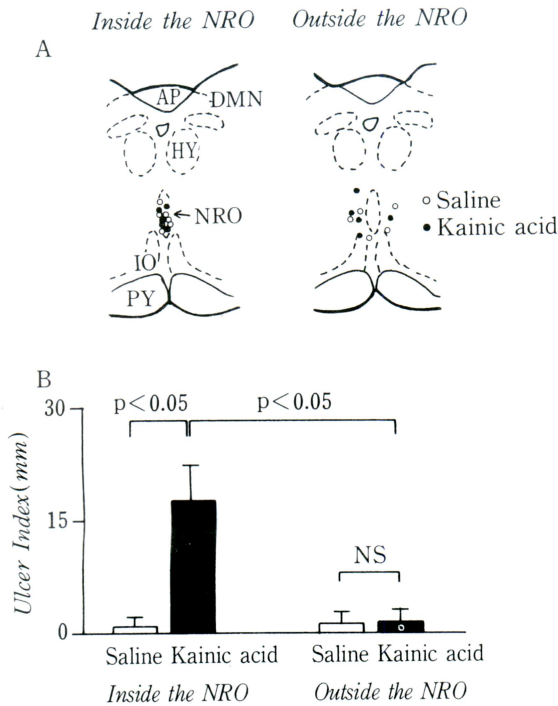


図2 延髄縫線核 (nucleus raphe obscurus : NRO) への長時間作動性神経細胞興奮剤カイニン酸注入による胃粘膜病変の形成 (文献<sup>4)</sup>からの引用)

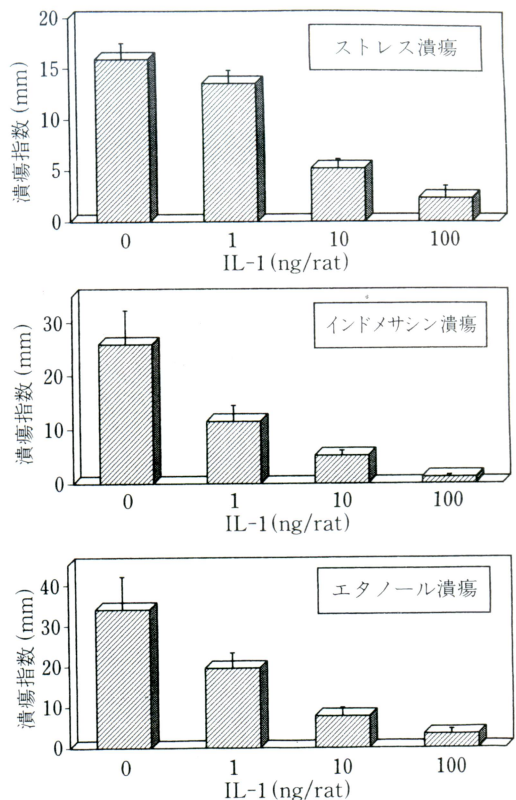


図3 インターロイキン-1 (IL-1) の抗潰瘍作用 (側脳室内投与)

離され、これらがさらに虚血を増強するといった悪循環も生じてくる。また、最近の研究により、粘膜虚血が活性酸素の産生を引き起こし、これが粘膜障害の発生に深く関与していることが明らかにされつつある。

今ひとつのルートである下垂体-副腎系については、視床下部より分泌される ACTH 放出因子が下垂体前葉から ACTH の分泌を促進して、さらにその刺激によって副腎皮質ホルモンの分泌が亢進する。副腎皮質ホルモンは、壁細胞や主細胞に働いて胃酸・ペプシンの分泌を促し、粘液細胞に働いて粘液の分泌を抑制する。つまり、このホルモンの作用により潰瘍性変化の発生がより促進される。

さらに、ストレス潰瘍の発生機序との関連で、胃粘膜局所でのプロスタグランジン産生の変動、粘膜結合織のコラーゲン代謝の変化、胃粘膜内一酸化窒素の関与なども検討されている。

## 2. 中枢神経機序

ストレス潰瘍の形成における脳内メカニズムはあまり解明されていない。胃粘膜病変の形成に関与することが現在までに明らかにされている中枢神経部位は、間脳では外側視床部、視床下部室旁核および扁桃体であり、脳幹ではわずかに延髄迷走神経背側核のみである。最近われわれは延髄縫線核 (nucleus

raphe obscurus : NRO) の刺激により胃粘膜病変が生じることを見いだしたので、以下にその成績を紹介する<sup>4)</sup>。

微小ガラス管電極を用いて神経細胞の長時間興奮性物質であるカイニン酸を NRO 内へ注入したところ、多発性の胃粘膜病変が生じた (図2)。生食を投与した群やカイニン酸が NRO 以外に注入された群では病変を認めなかった。しかも、NRO へのカイニン酸注入によって生じる胃粘膜病変は、迷走神経胃枝切除によって完全に阻止された。以上より、NRO の興奮は迷走神経を介して胃粘膜病変を惹起することが明らかとなった。胃を支配する迷走神経胃枝の起始細胞は延髄の迷走神経背側核に存在すること、および NRO の細胞はこの神経核に軸索投射していることが知られているので、NRO は迷走神経背側核へ興奮性入力を送る上位中枢の一つであることが推測される。

ストレス潰瘍発生の中枢メカニズムの解明は、ストレス潰瘍の予防や治療の観点からも非常に重要な課題である。例えば、パーキンソン病が黒質一線状体におけるドーパミン欠乏という病因が明らかにされ、その病態に応じた治療薬の開発が臨床的な福音をもたらしている。ストレス潰瘍においても、

その病変部位と神経伝達物質の解明が切に望まれる。

### 3. 「免疫-脳-胃腸」軸からみた機序

近年の遺伝子工学の進歩により、サイトカインが種々の疾病の病因や病態生理に深く関与していることが明らかにされつつある。それは消化性潰瘍学の領域でも例外ではなく、サイトカインの潰瘍に及ぼす作用が解明されつつある。筆者らは胃・十二指腸潰瘍の病因・病態生理の新たな解明を目指して、ここ数年にわたり免疫神経内分泌学的研究を展開してきた。そして、インターロイキン-1 (IL-1) が強力な抗潰瘍作用および胃酸分泌・胃運動抑制効果を発揮する事実を見いだした<sup>6)</sup>。これは、免疫系も消化性潰瘍の病態に関与していることを示すものである。同時に、生体内で抗潰瘍薬が産生されることを意味するわけで、潰瘍治療を考える上で興味深い知見といえよう。以下、その基礎的研究結果の一端を示しながら、免疫神経内分泌学的にみたストレス潰瘍の病態について述べてみたい。

図3は実験潰瘍モデルにおけるIL-1の効果を示している。IL-1は、ストレス潰瘍ばかりでなく、非ステロイド系抗炎症剤やエタノールといった薬剤性の胃粘膜傷害に対しても、強力な胃粘膜保護作用を発揮することが分かった。次に、IL-1の抗潰瘍作用のメカニズムを検討するために、潰瘍発症における代表的な攻撃因子である胃酸分泌と胃運動に及ぼすIL-1の効果を検討した。その結果、IL-1の潰瘍作用の発現メカニズムにはIL-1の持つ攻撃因子(胃酸分泌と胃運動)に対する抑制作用が大きな役割を果たしていると考えられた。しかし、エタノー

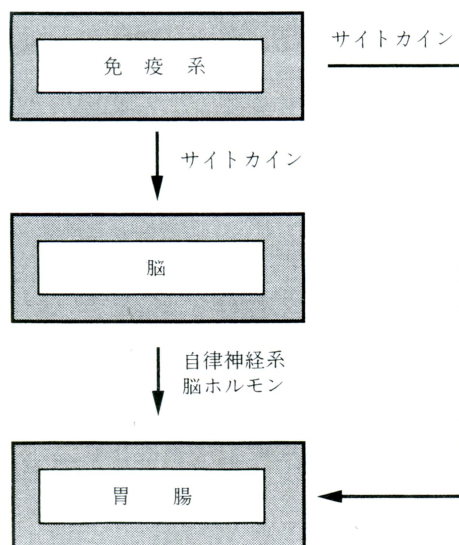


図4 「免疫-脳-胃腸」軸 (文献<sup>6)</sup>からの改変引用)

ル潰瘍モデルにおけるIL-1のサイトプロテクション作用は胃酸分泌や胃運動だけでは説明できず、IL-1の胃内プロスタグランジンの産生などに及ぼす影響についても検討する必要がある。いずれにしても、サイトカインのIL-1が強力な抗潰瘍作用を有するという事は、今まで顧みられることのなかった免疫系も消化性潰瘍の病態に関与していることを明確に示すものである。

IL-1の持つこれらの作用は、IL-1を脳内へ投与しても、末梢へ投与しても観察されるが、中枢投与の場合は末梢投与と比較して約100分の1の用量で同等の生物活性が発現する。従って、IL-1の作用部位としては、中枢神経系と末梢組織(胃)の両方が考えられる。これらの結果に基づき、筆者らは「免疫-脳-胃腸」軸(図4)という新しい臓器軸の存在を提唱している<sup>6)7)</sup>。すなわち、免疫系で産生されるサイトカインが中枢神経系へ作用し、脳ホルモンや自律神経系を介して胃機能を調節するルートと、サイトカインが直接的に消化器系へ作用するルートを想定している。

この「免疫-脳-胃腸」軸に関連して、最近大きな論争的となっている論文を紹介する。それは1992年12月4日号のScienceに掲載された論文<sup>8)</sup>で、*in situ hybridization*のテクニックを用いてガストリン、ヒスタミンおよびアセチルコリンの受容体の存在を検討したものである。この論文では、現在の胃酸分泌生理学の常識に反して、壁細胞上にはガストリン、ヒスタミン、アセチルコリンの受容体は一切存在せず、胃粘膜に存在する細胞のなかでこれらの受容体を有しているものは粘膜固有層に点在するマクロファージを中心とする免疫細胞であることを示している。もとより、*in situ hybridization*という実験手法の感度の問題もあり、この実験結果を直ちに受け入れることは到底できない。事実、最近になり同じScience誌上に反論<sup>9)</sup>が掲載され、激しい議論が続いている。しかし、胃粘膜内の免疫細胞が胃潰瘍の病態へ関与していることを示す非常にインパクトの強い成績であることには違はなく、今後の研究の進展が期待される。

### お わ り に

胃・十二指腸潰瘍の発生や病態生理にストレスが密接に関わっていることを、これまで得た研究成果と臨床経験をもとに述べた。ストレスへの対応を含めた全人的アプローチが、潰瘍患者の診療に極めて重要であることをあらためて強調したい。

## 文 献

- 1) Selye, H.: A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 138: 32-33, 1936.
- 2) 並木正義: ストレス潰瘍の概念と問題点. 並木正義編, ストレス潰瘍, 新興医学出版, 東京, p. 1-8, 1978.
- 3) 原田一道, 水島和雄, 林英樹, 並木正義: 急性胃粘膜病変の成因と背景. *消化器科*, 4: 12-17, 1986.
- 4) Okumura, T., Uehara, A., Taniguchi, Y. et al.: Kainic acid injection into the medullary raphe produces gastric lesions through the vagal system in rats. *Am. J. Physiol.*, 264: G655-G658, 1993.
- 5) Uehara, A., Okumura, T., Kitamori, S., Takasugi, Y., Namiki, M.: Interleukin-1: A cytokine that has potent gastric antisecretory and anti-ulcer actions via the central nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 173: 585-590, 1990.
- 6) Uehara, A., Okumura, T., Kitamori, S. et al.: Gastric antisecretory and anti-ulcer actions of interleukin-1: Evidence for the presence of an "immune-brain-gut" axis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 14: S149-S155, 1992.
- 7) Uehara, A., Namiki, M.: Immunopathology of ulcer disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 697: 260-268, 1993.
- 8) Mezey, E., Palkovits, M.: Localization of targets for anti-ulcer drugs in cells of the immune system. *Science*, 258: 1662-1665, 1992.
- 9) Scott, D.R., Hersey, S.J., Prinz, C., Sachs, G.: Actions of antiulcer drugs. *Science*, 262: 1453-1454, 1993.