日消外会誌　16（5）：858～868，1983年

腎障害時における胃粘膜変化に関する実験的研究

和歌山県立医科大学消化器外科（指導：勝見正治教授）
山　本　誠　己

EXPERIMENTAL STUDY OF GASTRIC MUCOSAL LESIONS IN RENAL INSUFFICIENCY

Seiki YAMAMOTO
Department of Gastroenterological Surgery Wakayama Medical Collage
(Director：Prof. Masaharu Katsumi)

近年慢性腎不全患者において多量の消化管出血を伴う急性胃十二指腸病変が増加している．本研究は実験的腎障害時における胃粘膜病変の観察とその予防を目的とした．腎障害時には表在上皮細胞の変性，脱落，粘液顆粒の減少がみられ粘膜防御因子の低下がある．主細胞内に多量のペプシノーゲン顆粒の蓄積がみられ，ストレス負荷後にはこれが消失することから，一過性ペプシン分泌による攻撃因子の増強が考えられた．prostaglandin E_2 を投与すると表在上皮細胞の粘液顆粒の充満と分泌がみられ，又ストレス後のペプシノーゲン顆粒の放出が抑制され，その結果腎障害時にみられる胃粘膜病変発生の減少がみられた．

索引用語：uremic ulcer, prostaglandin E_2，腎不全，stress ulcer

緒　言

腎不全における胃粘膜変化については1859年のTreitzの報告[1]以来数多くの報告があるが[2)~4)]，近年慢性腎不全患者に対する血液透析療法の普及に伴い，本患者における多量の消化管出血を伴う急性胃十二指腸病変の発生が増加しつつあり，一つの臨床的問題となっている[5)~7)]．その死亡率は本教室の成績では約57％と高率であり，事は重大と考える．教室では腎不全が潰瘍発生に対して何らかの影響を及ぼしていると考え“uremic ulcer”と称しとその治療にあたっているが，その発生病理には不明な点が多く，透析療法がストレッサーとなったストレス潰瘍の一種である可能性も考えられる．著者には“uremic ulcer”の発生病理解明のため，実験的に腎不全ラットを作成し，その胃粘膜変化を特に胃腺主細胞，表在上皮細胞について観察し，合わせて水浸拘束ストレスを負荷して，その反応を検討した．また近年抗潰瘍作用を有すると言われているプロスタグランディン E_2 を投与して，腎不全ラット胃に対する効果を合わせて検討した．

実　験

実験 1

実験方法：ウィスター系雄性ラット65匹を使用し，Lehr[8]，岡野ら[9]の方法に準じて，腎障害物質であるNa-sulfacetylthiazole（以下S.A.T.と略す）を体重100gあたり20mgを週2回，4週間，反復腹腔内に投与して，腎不全ラットを作成した．

ストレッサーとしては23—25°C，4時間の水浸拘束ストレスを採用した．

実験動物を正常群（以下N群と略す），ストレス負荷群（S群），腎障害群（RF群），腎障害＋ストレス負荷群（RF-S群）とに分け，無処置群は4週間飼育後，腎障害群は腎不全作成後に，エーテル麻酔下に採血，取材し，以下の項目を検討した．

1．血清ガストリン値，血中尿素窒素値，血清クレアチニン値の測定．

2．実体顕微鏡下に胃粘膜表面を観察し，Robert法[10]に準じて潰瘍係数を測定．

3．ヘマトキシリン—エオジン染色．鉄ヘマトキシリン染色，PAS染色にて組織学的に観察，（特に胃腺主細胞の分泌顆粒，すなわちペプシノーゲン顆粒，及び表在上皮細胞のPAS陽性物質について）．

4．2％gultaraldehyde, 1％ osmium tetroxide二重固定後，透過型電顕（J.E.M. 100-C）にて主細胞，表在上皮細胞を観察．

5．2.5% gultaraldehyde 固定，臨界点乾燥後，走査電顕（日立S-450）により，胃粘膜表面を観察．

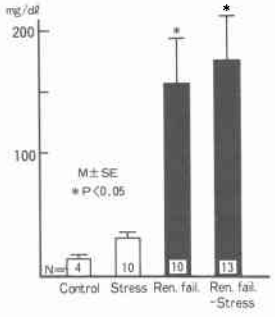
結　果

1．RF群の腎は正常腎に比較して，著明に浮腫状に腫大して，表面には線維性被膜の癒着がみられる（**写真1**）．組織学的にはリンパ球，好中球の浸潤を示し，腎盂腎炎ないし間質性腎炎を示した．

2．RF群，RF-S群においては血清クレアチニン値はそれぞれ1.8mg/dl，2.2mg/dl，血中尿素窒素は165 mg/dl, 176mg/dl と有意（P＜0.05）に増加して血清学的にも腎不全を示した（**図1**）．

写真1　上：sulfacetylthiazole 投与後の摘出腎下：正常腎

図1　血中尿素窒素



3．S群，RF群，RF-S群においては血清ガストリン値はそれぞれ98pg/ml, 125pg/ml, 120pg/ml と上昇傾向にあったが有意ではなかった（**図2**）．

4．RF群においては血清ガストリンの上昇と血中尿素窒素の上昇の間には有意（P＜0.05）の相関があった（**図3**）．

5．RF群の33%に肉眼的に胃粘膜糜爛を認め（**写真2**），組織学的には粘膜壊死，出血，浮腫，胃底腺の嚢状変性がみられた．

6．RF-S群はS群に比較して病変発生が強く，腺胃部に多量の出血を伴った糜爛がみられ（**写真3**），最も高い潰瘍係数を示した（**図4**）．

7．RF群の胃腺主細胞内には粗大でしかも大小不揃の分泌顆粒（ペプシノーゲン顆粒，以下P顆粒と略

図2　血清ガストリン

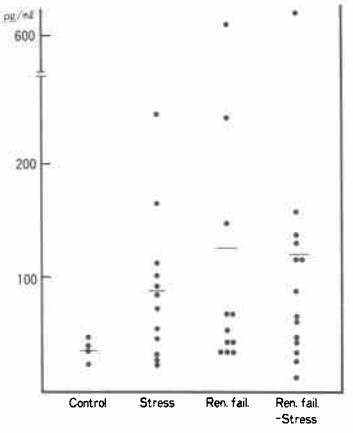


図3　血清ガストリンと血中尿素窒素

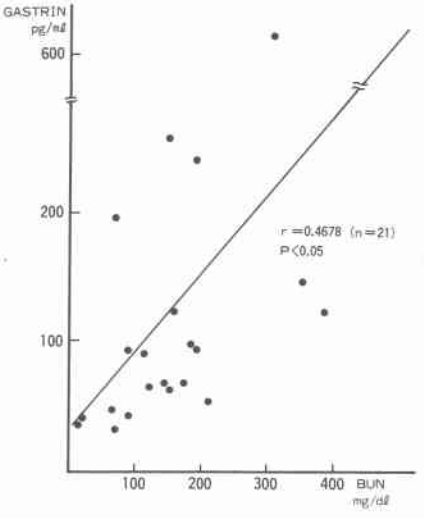


写真2　腎障害時の胃摘出標本　腺胃部に数個のびらんがみられる.

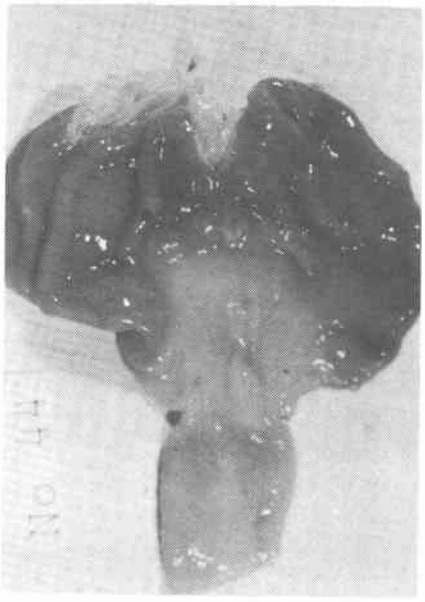
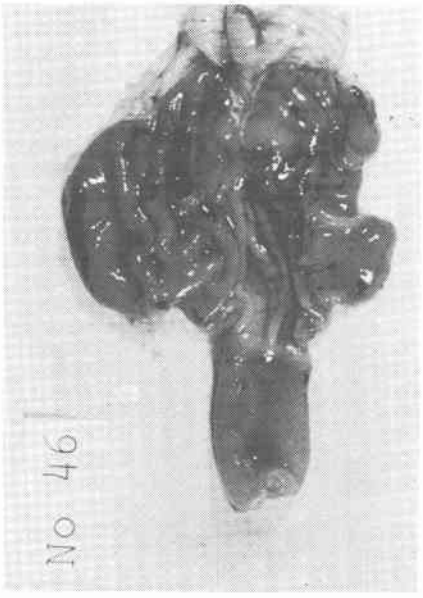


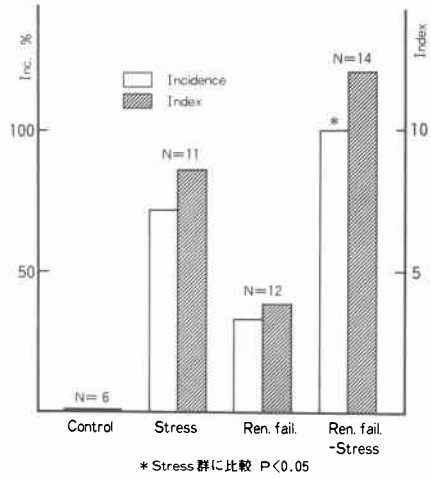
写真3　腎障害時にストレスを負荷した際の胃摘出標本　腺胃部に多数の出血びらんがみられる.



す.)が，核上部から核側部にわたり多量に蓄積している（**写真4 a**）．ストレス負荷後（RF-S 群）ではP顆粒は減少ないし消失していた（**写真4 b**）．

8．正常の胃粘膜表在上皮細胞では核上部に粘液顆粒が充満しているが（**写真5 b**）．RF 群の表在上皮細胞では粘液顆粒の減少がみられた（**写真5 a**）．

図4　潰瘍の発生頻度と係数



9．正常胃粘膜の走査電顕的観察では，表在上皮細胞は胃小窩を囲んで規則正しく配列しているが（**写真6 a**），RF 群では表在上皮細胞の変性，配列の乱れ（**写真6 b**）のみならず，所どころ剝離もみられ（**写真6 c**），さらには胃小窩内の上皮細胞，いわゆる foveolar cell も脱落し，胃粘膜固有層の結合組織が格子状に露出した像が観察された（**写真6 d**）．

実験2

実験方法，ウィスター系雄性ラット35匹を使用し，SAT 投与3週間目より，プロスタグランディン E_2（以下 PGE_2 と略す.）を毎日体重100g あたり0.02mg を一週間経口投与した．腎障害ラットに PGE_2 を投与した群（以下 RF-P 群と略す）．PGE_2 投与腎障害ラットに実験1と同様のストレスを負荷した群（RF-P-S 群）に分け，以下の項目を検討した．

検討項目

1．実体顕微鏡下に潰瘍係数の測定．

2．鉄ヘマトキシリン染色による胃腺主細胞内P顆粒，PAS 染色による表在上皮細胞 PAS 陽性物質の観察．

3．透過型および走査型電顕による胃腺主細胞，表在上皮細胞および胃粘膜表面の観察．

結　果

1．RF-P 群は実験1の RF 群に比較して潰瘍係数の低下がみられ（**図5**），ストレス負荷後の RF-P-S 群は RF-S 群に比して有意に潰瘍係数は低下した（**図6**）．

写真4　腎障害時のストレス前（a）後（b）の胃鉄ヘマトキシリン染色像，ストレス後にペプシノーゲン顆粒の減少がみられる．×1,000

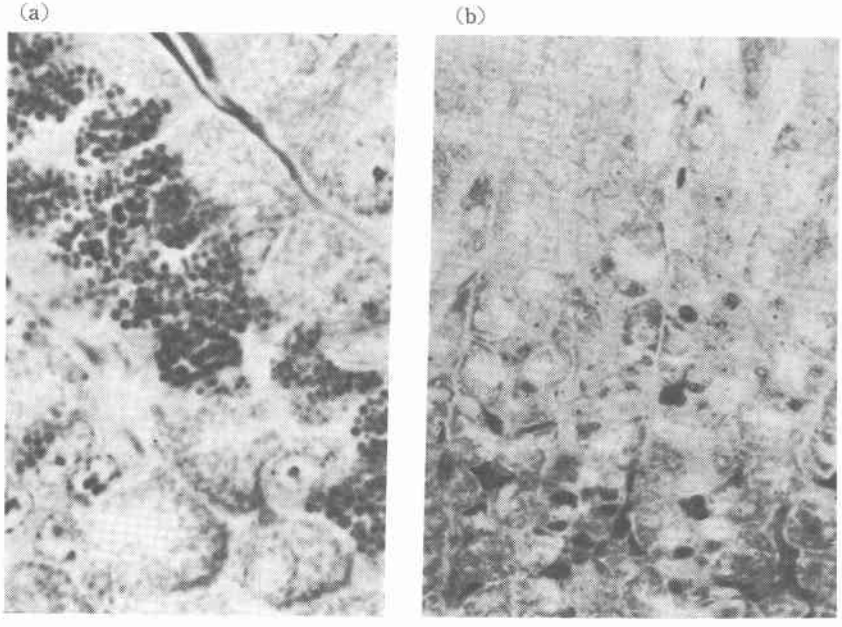


写真5　胃表在上皮細胞の電顕像，腎障害時（a）には正常時（b）に比較して粘液顆粒の減少がみられる．×5,000

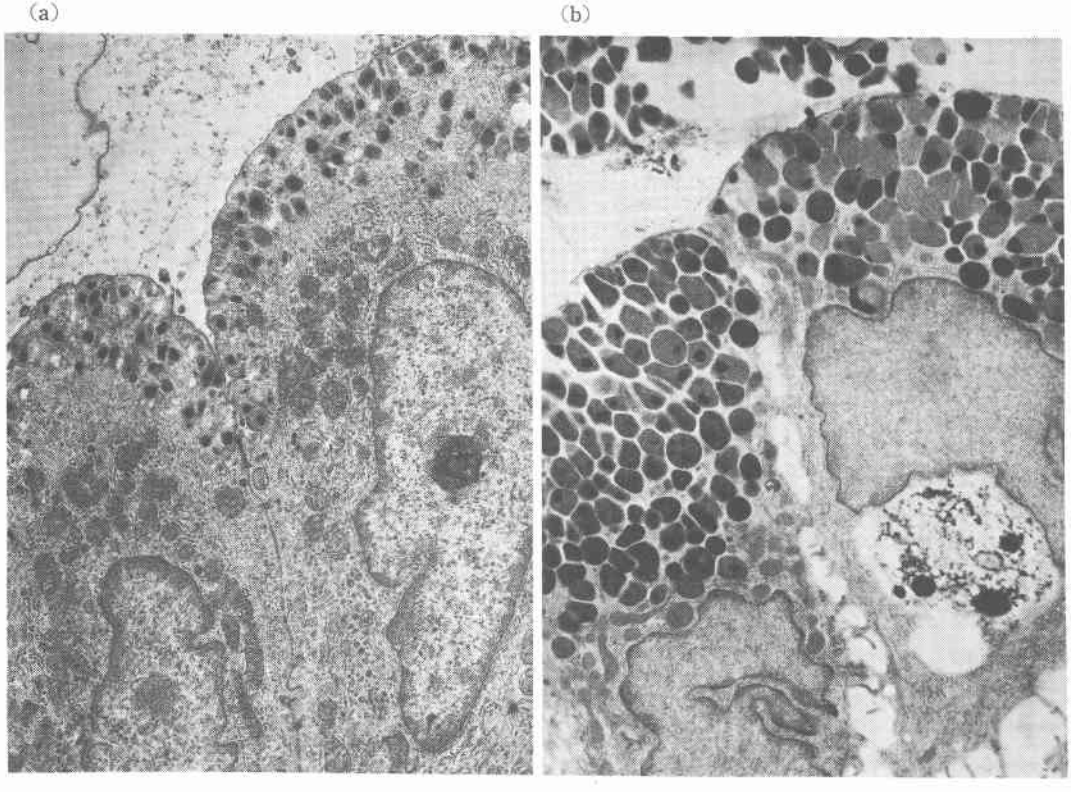


写真6　正常時（a）と腎障害時（b，c，d）の胃粘膜表面走査電顕像，腎障害には種々の障害像がみられる．×4,000

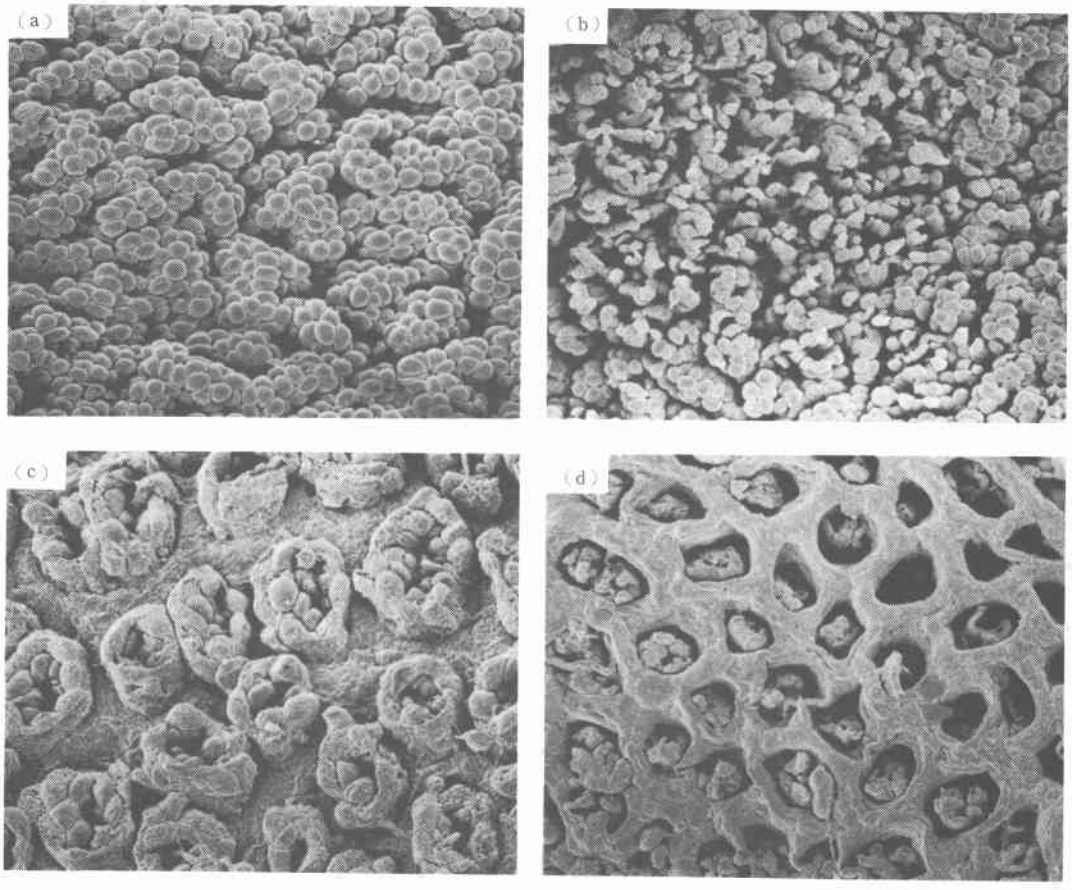


図5　PGE_2 投与前後の潰瘍の発生頻度と係数

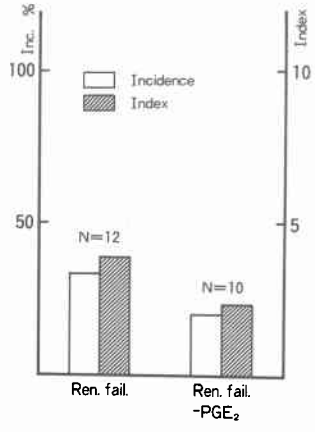
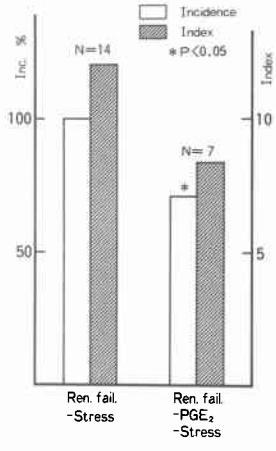


図6　ストレス負荷群における PGE_2 投与前後の潰瘍の発生頻度と係数



2．RF-P 群は RF 群と同様に主細胞内に多量の P 顆粒の蓄積がみられた（**写真7 a**）ストレスを加えた RF-P-S 群では RF-S 群（**写真4 b**）に比較して P 顆粒

写真7　腎障害時にPGE_2を投与した際の胃鉄ヘマトキシリン染色像，ストレス前（a）後（b）でペプシノーゲン顆粒の変動は少ない．×1,000

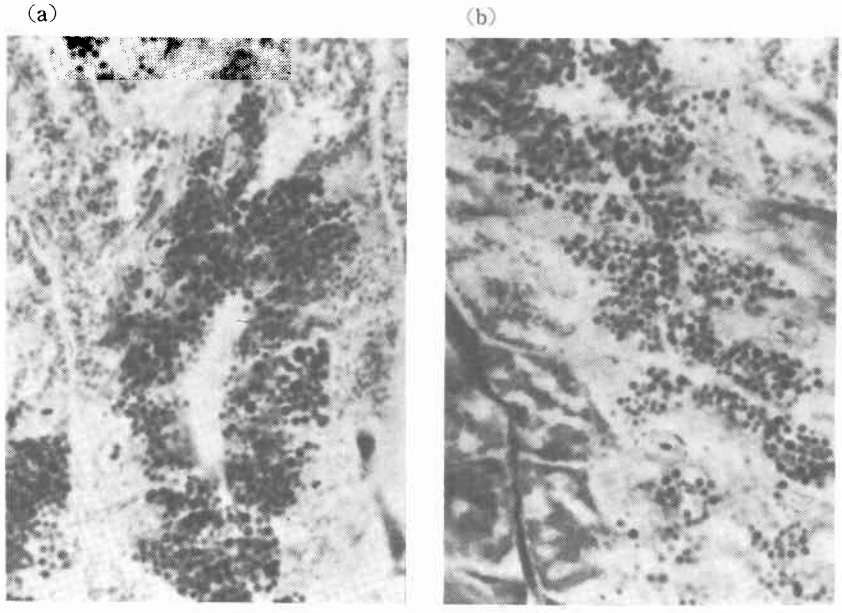


写真8　腎障害時にPGE_2を投与した際の表在上皮細胞走査電顕像，粘液顆粒の分泌像が多数認められる．×5,500

写真9　腎障害時における胃 PAS 染色像，PGE_2 投与の際（a）には非投与例（b）に比較して表在上皮細胞内の PAS 陽性物質の増加がみられる．×1,000

(a)　(b)

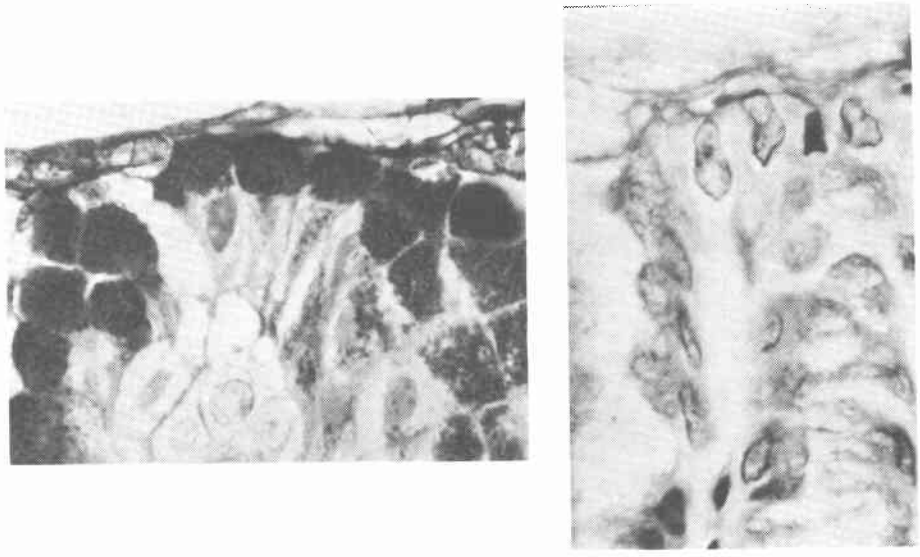
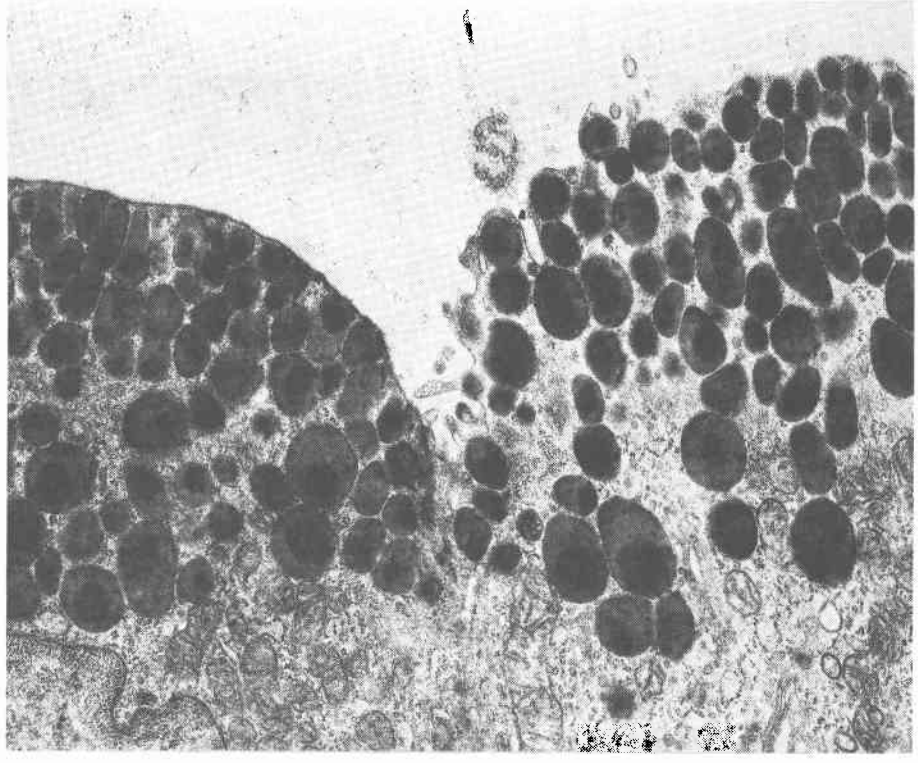


写真10　腎障害時に PGE_2 投与の際の表在上皮細胞電顕像，逆 pinocytosis による粘液顆粒の分泌像がみられる．×7,000



の減少は，はるかに軽度であった（**写真7b**）．

3．RF-P群の走査電顕による観察では表在上皮細胞は腫大，粗糙化し，ところどころにざくろ様の粘液顆粒の分泌像がみられ，分泌中の細胞間には粘液の附着がみられた（**写真8**）．

4．RF-P群（**写真9a**）ではRF群（**写真9b**）に比較して，表在上皮細胞内PAS陽性物質が多量に認められ(**写真9a**)，電顕による観察では表在上皮細胞内粘液顆粒の充満があり，逆pinocytosis像が多数観察された（**写真10**）．

考　察

腎不全患者に消化管病変が高率に合併することは古くから知られており，Treitz以来uremic ulceration[3]，urämische Gastritis[2]，urämische Gastropathie[11]などの名称で呼ばれているが，近年慢性腎不全患者に対する血液透析療法の普及に伴い，潰瘍病変の増加を報告するものが急増し，一つの臨床的問題となってきている[5)~7)12)14)]．その発生原因に関しては，尿毒症の状態では消化管から排出された尿素が炭酸アンモニアを生成し，それが粘膜を刺激するとするもの[1]，粘膜の血栓が潰瘍を形成するとするもの，感染と細菌毒素が原因であるとするもの[3]，高ガストリン血症，高酸分泌を報告するもの[12]，あるいは胃粘膜抵抗の低下が原因であるとするもの[13]など多様である．腎不全時の胃病変をストレス潰瘍の中に入れる多くの人は急性腎不全時にみられるmultiple organ failureの一部分現象としてとらえているように思われる．著者の教室においても透析療法開始1～4週間以内に多量の消化管出血を伴う急性胃十二指腸病変を経験しているが，組織学的には線維化の少ない急性潰瘍の所見を呈する例が多く，また透析療法開始より比較的短期間に出血がみられることが特徴で，慢性腎不全の存在下に透析療法という内部環境の変化が，ストレッサーとなったストレス潰瘍の一種ではないかと考えられる節が多い．他方透析機器を患者の足元に置き，機器が見える様な状態で透析すると，機器を頭側に置き隠した状態で行う場合と比較して，胃分泌が亢進するという報告もあり透析療法は肉体的ストレスのみならず，精神的にも十分ストレッサーとなりうると考えられた[15]．

実験的腎不全作成法としては，尿管結紮[16]，腎の部分摘出[17]，腎血管結紮，白金，鉛，ウランなどの重金属投与，glycopeptideの投与，馬杉腎炎などがあるが，馬杉腎炎では一定のB.U.Nクレアチニンの上昇は得がたく，かつ操作が煩雑であるので，腎血管結紮，腎の部分摘出モデル[17]が多く用いられている．しかし，腎摘出による腎不全例は臨床上僅少であり，ことに最近問題になっているガストリンを中心とした消化管ホルモンの代謝部位[18)~20)]としての腎を摘出してしまう方法は本実験では不適当と考えられる．難溶性のスルファミド化合物であるNa-sulfacetylthiazoleによる腎障害作成法はLehr[8]，田中[21]，岡野[9]らによって広く使用されている．S.A.T.は難溶性であるため，尿細管内に沈着して物理的に尿細管を閉塞し，腎盂腎炎ないし間質性腎炎を起すといわれ，また血管を中心として石灰化をきたすとも報告されており[21]，人間における腎不全時にみられる血管の石灰化に近似する．またその石灰化は上皮小体摘出により防止できるので，ホルモンを介するものと考えられており[9]，ガストリン測定を一目的とした本実験には適当であると考え採用した．

腎不全時の酸分泌については種々の報告があり，shepherdらは[12]は腎不全患者は高ガストリン血症，高酸症で消化性潰瘍が多くみられると報告しており，また反面刺激後の酸分泌は正常であると報告するものもあり[22]，日野ら[23]は腎不全では胃液分泌は全般に低下しているものが多く，数例では無酸症であったともいう．浜辺ら[24]は腎機能の低下するほど胃分泌能も低下するという相関関係を示している．

しかし血清ガストリンが高値を示すことについては多数の報告が一致しているが[19)24)~27)]高ガストリン血症の機序に関しては，意見は必ずしも一致しないようである．腎におけるガストリン代謝障害により，ガストリンが上昇するというもの[28]，胃液の低酸に対するfeed backにより2次的にガストリン分泌が増加したと考えるもの[24]など種々である．Maxwell[25]は両側腎摘出患者では空腹時血清ガストリンは5～100倍の高値を示し，腎移植によって低下するという．又尿管結紮による腎障害ではガストリンは上昇しないので，腎実質がガストリン代謝に重要な役割を演じているとする報告[16]もある．高ガストリン血症が高酸症を促し，胃十二指腸病変を増加させるという報告もあるが[12)24]，他面腎不全時における高ガストリン血症はbig gastrinを主とするもので little gastrinの上昇は少ないとするものもある．big gastrinはlittle gastrinの5～6分の1しか酸分泌刺激能がないといわれ[30]，腎不全時に同時にみられる高セクレチン，GIP，グルカゴン，ソマトスタチン，パンクレアティクポリペプタイドなど[27)31]，他の消化管ホルモンとの相互関係がむ

しろ重要で，高ガストリン血症は必ずしも高酸症に結びつくものではないと考えることもできる．本実験においては血清ガストリンの上昇傾向がみられ，これがB.U.N.と相関的な関係を示したことは，腎障害によるガストリン代謝障害が，2次的にガストリン上昇をもたらしたものと考えられる．

腎不全時のペプシン分泌についての報告は少なく，Pointner[32]は酸，ペプシン分泌ともコントロールとの差はないといい，浜辺ら[24]は基礎ペプシン分泌量は正常の下限を示し，最大ペプシン分泌量は低値を示したと報告しているが，腎不全時における胃腺主細胞内のP顆粒の動態を形態学的に観察した報告はない．著者の得た所見では腎障害時の胃腺主細胞には一見粗大で，かつ大小差の著しい分泌顆粒が核上部のみならず核側部にまで蓄積することが確認された．この像は主細胞の分泌顆粒放出機能が抑制された状態と解される．近藤[33]が報告した迷走神経切離によってもたらされる胃腺主細胞の機能像が著者のえた所見に近似することは興味深い．

ストレスを負荷すると，主細胞内P顆粒は急速に減少し僅少となる．この充満したP顆粒が速かに放出されることは消化性潰瘍の攻撃因子を増大せしめ病変発生を容易にする結果になるのではないかと考えられる．

腎不全時における胃粘膜防御因子についてみると，Shapira[34]は腎不全時には胃粘膜の透過性が高まり，透析6カ月後には一部の症例で透過性が改善したと報告している．またHardyら[35]は腎不全時にはH^+-back diffusionの増加があるという．Krempien[36]は腎不全時には胃粘膜のPAS陽性物質の減少があるといい，Kreinsen[11]らは腎不全時に胃表在上皮細胞の空腔化，軟化が起きるといっている．著者の実験においてもPAS陽性物質の減少とともに粘膜表在上皮細胞がまず剝離し，次に胃小窩の上皮，いわゆるfoveolar cellも脱落し結合組織が格子状に露出するのをみた．このような走査電顕像は必ずしも腎不全に特異的なものではなく，低酸素状態[37]，butyric acid[38]を投与した際にもみられている．Kelly[38]はこの種の上皮細胞の脱落，結合組織の露出は，H^+-back diffusion亢進があることを示していると述べていることから，著者のえた腎不全時の所見を，腎不全時にH^+-back diffusionが増加するというHardy[35]らの報告と一致せしめることができる．

胃粘膜防御因子の一つと考えられている表在上皮細胞内の粘液顆粒が著明に減少していたことより，腎不全時には防御因子の低下があるものと思われた．このように著者は，腎不全には胃粘膜防御因子の一つと考えられている表在上皮細胞の変性，脱落，および粘液顆粒の減少を認めること，また主細胞内に多量に蓄積されたP顆粒が，ストレス負荷により消失することの2点から，胃粘膜防御因子の減弱状態に加えて，一過性の多量のペプシン分泌による攻撃因子の増強が胃粘膜病変の発生を促したものと考えた．

PGE_2は胃における酸ペプシン分泌抑制作用の他に，Robertら[39]の命名によるcytoprotection作用が考えられている．その機序に関しては粘液分泌の促進[41][42]，Naポンプの刺激，Clイオン輸送の刺激，adenylate cyclaseの活性化，胃粘膜血流に対する作用，胃粘膜バリアーの保護など[42]があげられており，ストレスを含めてアスピリン，インドメサシンなどによる胃腸障害を抑制する効果を有することが明かにされつつある[42]．腎不全時におけるPGE_2の動態については詳細は不明であるが，正常腎においては腎髄質に多量のPGE_2活性があるといわれている．McGiff[44]らは犬に片側腎動脈狭窄による高血圧をつくり，両側腎静脈の血中prostaglandin様活性物質を測定し，腎動脈を狭窄することにより対側腎静脈血中のprostaglandin活性物質の明らかな増加をみたと報告し，吉永ら[45]は腎不全時における高血圧に対してPG投与が著明な降圧作用を示したことより，腎不全のような腎組織の荒廃が高度な際には腎髄質のPG産生が低下し，PGの欠乏状態になると推測しうるとしている．現在血中PGをRIAで測定することは可能であるが，操作が煩雑な上に血中PG含有が非常に少ないため一定の回収率を常に維持することはむつかしいといわれ，血中変化については現在詳細は不明である．腎不全時におけるPGの動態は今後の検討が必要と考えられる．

著者は腎不全時には，胃粘膜防御因子の一つと考えられている胃粘膜表在上皮細胞の粘液顆粒の減少をきたしていることより，粘液分泌刺激作用を有するといわれる[40][41][46] PGE_2を投与して，腎不全時における胃粘膜障害を防止出来ないかと考えた．PGE_2投与例では表在上皮細胞内に粘液顆粒の充満や分泌を示す所見がみられ，又腎不全単独の場合とほぼ同様に胃腺主細胞内に多量のP顆粒蓄積がみられた．これにストレスを負荷しても主細胞P顆粒の減少は軽度であり，PGE_2がP顆粒の生成を障害せずむしろその放出に対

して抑制的に作用していることを示した．これが結果的には腎不全時における潰瘍性病変の発生を抑制したと考える．PGは人工透析時における抗不整脈作用[47]や降圧作用等をもつという報告[43]もあり，これの使用は，著者のえた効果をも考え合わせると尿毒症状態下の全身に好影響を与えることは確かで，十分臨床的応用も可能ではないかと考える．

まとめ

実験的腎不全時には，胃粘膜防御因子の一つと考えられる胃粘膜表在上皮細胞に変性，脱落および粘液顆粒の減少を認め，また胃腺主細胞内には多量に蓄積したP顆粒がみられる．ストレス負荷によって主細胞内のP顆粒は急速に消失し，胃粘膜防御因子の減弱状態に加えて，ストレス負荷により分泌された多量のペプシンにもとづく攻撃因子の増強が加わり，胃粘膜病変の増発を促す結果になるものと考えられる．

PGE_2 投与は胃粘膜表在上皮細胞に粘液顆粒の充満や，その粘液分泌を促進することを認めたことより，粘液産生，および分泌の亢進といった防御因子の増強が想定される．ストレス負荷によっても，胃腺主細胞内P顆粒の放出が軽度にとどまったことより攻撃因子の減弱が考えられ，結果的には PGE_2 は腎不全時にみられる胃粘膜病変発生に対して抑制的効果を示したといえる．

稿を終えるに臨み，御指導御校閲を賜わった勝見正治教授，ならびに組織学的検索に親しく御指導を賜わった本学第2解剖学教室藤江君夫教授に深謝する．また種々御協力いただいた消化器外科河野暢之助教授，岡村貞夫元講師，第2解剖平岡純一講師，辻秀子氏ならびに教室胃研究斑諸氏に感謝の意を表する．

本論文要旨はFouth International Conference for Experimental Ulcer，第17，18回日本消化器外科学会総会，第81回日本外科学会総会にて発表した．

文献

1) Treitz: Über urämische Darmaffektionen. Vrtljschr f d prakt Heilk **64**: 143, 1859（文献3より引用）
2) Wanke M, Krempien B, Mannherz J et al: Das morphologische Bild der "Urämischen Gastritis". Med Welt **22**: 1461—1467, 1971
3) Jaffé RH, Laing DR: Changes of the digestive tract in uremia. Arch Int Med **53**: 851—864, 1934
4) Murisasco A, Unal D, Lieutaud R et al: Etude clinique, biologique et histologique de l'estomac urémique au cours de l'insuffisance rénale chronique. Marseille-Médical **101**: 159—164, 1964
5) Shepherd AMM, Stewart WK, Wormsley KG: Peptic ulceration in chronic renal failure. Lancet **1**: 1357—1359, 1973
6) Doherty CC, O'Connor FA, Buchanan KD et al: Treatment of peptic ulcer in renal failure. Dialysis Transplantation Nephrology **14**: 386—395, 1977
7) 大島行彦，比企能樹，内田久則ほか：腎不全例における上部消化管出血．外科診療 **8**: 1009—1014, 1980
8) Lehr D, Antopol W, Churg J et al: Acute toxicity of sodium salts of sulfapyridine, sulfathiazole and sulfamethylthiazole. Proc Soc Exp Biol and Med **45**: 15—20, 1940
9) 岡野一年，藤田拓男，折茂 肇ほか：Na-Sulfacetylthiazole投与による実験的腎障害時における骨粗鬆症の研究．骨代謝 **14**: 107—112, 1971
10) Robert A, Nezamis JE: Effect of cortisol on gastric ulcers of the shay rat. PSEBM **98**: 9—12, 1958
11) Kreinsen U, Krempien B, Bauer VH et al: Elektronenmikroskopische Untersuchung zur Pathogenese der urämischen Gastropahie. Verh Dtsch Ges Path **57**: 451, 1973
12) Shepherd AMM, Stewart WK, Thjodleifsson B et al: Further studies of gastric hypersecretion in chronic renal failure. Brit Med J **1**: 96—98, 1974
13) Moynihan BGA: Uremic ulcer of the duodenum in peptic ulcer 2nd. Philadelphia, WB Saunders Co, 1912, p44—67
14) 稲垣 豊，天野 泉，加納英行ほか：透析患者の消化管出血の問題点とその対策．日消病会誌 **78**:（臨増）: 526, 1981
15) Goldstein H, Murphy D, Sokol A et al: Gastric acid secretion in patients undergoing chronic dialysis. Arch Intern Med **120**: 645—653, 1967
16) Davidson WD, Moore TC, Shippey W et al: Effect of bilateral nephrectomy and bilateral ureteral ligation on serum gastrin levels in the rat. Gastroenterology **66**: 522—525, 1974
17) Krempien VB, Ritz E, Schrecker K et al: Magenschleimhautveränderungen bei experimenteller Urämie. Z Gastroenterol **9**: 639—645, 1971
18) 中目千之，石森 章，後藤由夫ほか：腎におけるガストリン代謝．三好秋馬，松尾 裕編，消化管ホルモンの進歩1．ガストリン，東京，中外医学社，1979，p180—187

19) 石川　正：肝，胆道ならびに腎障害時におけるガストリンの動態および代謝に関する臨床的ならびに実験的研究．日消病会誌　73：779—789，1976
20) Hällgren R, Landelius J, Fjellström KE et al: Gastric acid secretion in uraemia and circulating levels of gastrin, somatostatin, and pancreatic polypeptide. Gut 20：763—768，1979
21) 田中章慈：実験的腎障害ラットにおける大動脈壁石灰化の組織学的，組織化学的研究．和歌山医 29：123—143，1978
22) Gordon EM, Johnson AG, Williams G: Gastric assessment of prospective renal-transplant patients. Lancet 1：226—228，1972
23) 日野理彦：腎疾患における胃液分泌（ペプシン分泌及び血中ガストリン）第17回日消病会秋季大会予報集97：53，1975
24) 浜辺　順，黄　呂銘，二見芳孝ほか：慢性腎不全症における胃液分泌能．三好秋馬，松尾　裕編，消化管ホルモンの進歩1，ガストリン，東京，中外医学社，1979，p172—179
25) Maxwell JG, Moore JG, Dixon J et al: Gastrin levels in anephric patients. Surg Forum 22：305—306，1971
26) Korman MG, Laver MC, Hansky J: Hypergastrinaemia in chronic renal failure. Brit Med J 1：209—210，1972
27) Hällgren R, Karlsson FA, Londgrist G: Serum level of immunoreactive gastrin: influcence of kidney function. Gut 19：207—213，1978
28) 大原弘通：糖尿病，腎疾患における血清ガストリンの上昇機序．三好秋馬，松尾　裕編，消化管ホルモンの進歩1，ガストリン，東京，中外医学社，1979，p195—199
29) Wesdrop RIC, Falcao HA, Banks PB et al: Gastrin and gastric acid secretion in renal failure. Am J Surg 141：334—338，1981
30) Taylor IL, Sells RA, McConnell RB et al: Serum gastrin in patients with chronic renal failure. Gut 21：1062—1067，1980
31) Owyang C, Miller LJ, Dmagno EP et al: Gastrointestinal hormone profile in renal insufficiency. Mayo Clin Proc 54：769—773，1979
32) Pointner VH, Flegel V, Schmidt P et al: Magensäure-und Pepsinsekretion bei Patienten unter chronischer Hämodialyse. Wien Klin Wschr 86：693—696，1974
33) 近藤　孝：選択的近位迷走神経切離術後の胃粘膜変化に関する実験的研究．日外会誌　81：481—493，1980
34) Shapira N, Skillman JJ, Steinman TI et al: Gastric mucosal permeability and gastric acid secretion before and after hemodialysis in patients with chronic renal failure. Surgery 83：528—535，1978
35) Hardy BM, Shirazi SS, Brubacher M: Gastric secretion and H^+ back-diffusion in uremic dogs. Surg Forum 27：397—399，1976
36) Krempien VB, Wank M, Ridz E: Histochemische Untersuchungen zur Bildung der Mucosubstanzen in der Magenschleimhaut bei Urämie. Acta Histochemica Suppl-Bd 13：215—222，1973
37) 相地正文：急性低酸素血症下におけるラット胃粘膜障害の発生に関する実験的研究．日消病会誌 77：1223—1233，1980
38) Kelly DG, Code CF, Lechago J et al: Physiological and morphological characteristics of progressive disruption of the canine gastric mucosal barrier. Dig Dis Sci 24：424—441，1979
39) Robert A, Nezamis JE, Lancaster C et al: Cytoprotection by prostaglandins in rats. Gastroenterology 77：433—443，1979
40) Odonkor P, Mowat C, Himal HS: The role of mucus glycoproteins in prostaglandin cytoprotection. Am J Gastroent 73：496—499，1980
41) Bolton JP, Palmer D, Cohen MM: Stimulation of mucus and nonparietal cell secretion by the E_2 prostaglandins. Am J Dig Dis 23：359—364，1978
42) 岡部　進，石原安信：消化管．現代医療編集委員会編，プロスタグランディンとその周辺．東京，現代医療社，1980，p99—104
43) 保嶋　実，阿部圭志，千葉　知ほか：腎．現代医療編集委員会編，プロスタグランディンの基礎と臨床．東京，現代医療社，1978，p39—45
44) McGiff JC, Crowshaw K, Terrago NA et al: Release of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in restonse to angiotensin II. Circ Res 27：Suppl I：121—130，1970
45) 吉永　馨，阿部圭志，宮崎青爾ほか：腎不全とProstaglandin．日臨　32：535—541，1974
46) 今村　洋，石沢光郎：Prostaglandin E_1のラット胃粘液分泌および急性胃粘膜障害に対する作用．日消病会誌　77：1717—1723，1980
47) 丹羽豊郎，佐々寛己，大久保溝ほか：人工透析．現代医療編集委員会編，プロスタグランディンとその周辺．東京，現代医療社，1980，p239—247