

## タウロコール酸投与による胃粘膜病変発生に およぼす閉塞性黄疸の影響

東北大学第1外科

松尾 哲也 佐々木 巖 神山 泰彦  
内藤 広郎 舟山 裕士 松野 正紀

ラットを用いて胃粘膜に necrotizing agent の1つである Taurocholate (TCA) を投与して黄疸時および減黄術を行った時の胃粘膜病変の発生について検討した。潰瘍係数は対照群に比べ黄疸群で有意に高く、減黄群では対照群とほぼ同じ値を示した。胃粘膜 hexosamine 量は、TCA 投与前は、黄疸・減黄群で対照群に比べ低値を示したが、投与後の低下は対照群に比べ軽度であった。胃粘膜 potential difference (PD) は、黄疸群で TCA 投与後の低下が著明で、その後の回復も遷延し、減黄群は両群の中間の値を示した。胃内 pH は、TCA 投与2時間後までは3群間に差を認めないが3時間以降は対照群に比べ黄疸群で高値を示し、減黄群は両群の中間の値を示した。以上より、necrotizing agent 投与による胃粘膜障害は黄疸時に発生しやすく、減黄術により改善し、これには胃粘膜 PD などの防御因子の改善が関与していると思われた。

**Key words:** cytoprotection, taurocholate, hexosamine, gastric mucosal potential difference, intragastric pH

### I はじめに

閉塞性黄疸（以下、黄疸）患者に手術などのストレスが加わると高頻度に急性潰瘍が発生することが臨床的に知られている。その発生の病態に関してはいまだ不明な点が多いが、実験的には黄疸時に急性潰瘍の発生が助長され、その原因として防御因子の減弱を指摘する報告が多い<sup>1)~3)</sup>。教室では、これまでラット水浸拘束ストレスモデルを用いて黄疸時の胃粘膜攻撃・防御の両因子について種々の指標を用いて検討してきた。その結果、黄疸時には全身的ストレスの下、胃粘膜 potential difference や胃粘膜血流などの防御因子が減弱するために急性潰瘍が発生しやすくなるとの成績を得ている<sup>3)</sup>。また、減黄術は黄疸時に低下した防御因子を改善し潰瘍発生を予防するとの成績を得、その有用性について報告している<sup>4)</sup>。しかし、黄疸時の胃粘膜自体の脆弱性を検討するためには、これまで著者らが検討した水浸拘束ストレスのような全身的ストレスモデルに加えて、Robert<sup>5)~8)</sup>が胃粘膜 cytoprotection に関する一連の実験において検討したごとく、胃粘膜に

直接 necrotizing agent を投与した際の胃粘膜防御機構を検討することが必要と思われる。

そこで、今回著者らは胃粘膜に necrotizing agent の1つであるタウロコール酸 (Taurocholate, 以下、TCA) を投与して黄疸時および減黄術を行った時の胃粘膜病変発生について検討した。

### II 対象および方法

#### 1. 予備実験

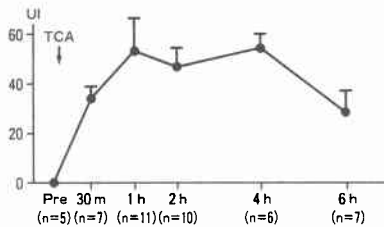
本実験を行う前に TCA 投与後何時間を評価に用いるかを決定するために、以下の予備実験を行った。

#### 1) 対象と方法

体重250g 前後の Sprague-Dawley 系雌性ラット46匹を用いて、TCA 投与後の潰瘍係数 (ulcer index 以下、UI) の経時的変化を検討した。

24時間の絶食後、軽度のエーテル麻醉下に金属カニューレを用いて100mM TCA/0.2N HCl 2ml を経口投与し、水浸拘束用金網ケージに入れ単拘束状態とした。30分、1、2、4、6時間後にそれぞれエーテル麻醉下に胃を摘出した。10ml の1%ホルマリンを胃内腔に注入して約1時間固定した後、大弯に沿って切開し、胃体部に発生した潰瘍の長径 (mm) を実体顕微鏡下に測定し、その累積数を UI とした。

**Fig. 1** Ulcer index (UI) after the administration of 100mM Taurocholate (TCA)



## 2) 成績

30分, 1, 2 および 4 時間における潰瘍係数はおのおの  $34.1 \pm 4.8$ ,  $52.6 \pm 13.5$ ,  $46.6 \pm 7.8$  および  $53.8 \pm 6.0$  となった。また, 6 時間後では胃内出血はほとんど認められなくなり潰瘍辺縁も不鮮明となり潰瘍係数は  $28.0 \pm 9.1$  と減少した (Fig. 1)。

諸家の報告<sup>6)9)</sup>でも通常 necrotizing agent 投与 1 時間後にその効果を評価していることから necrotizing agent 投与 1 時間後にその効果を評価することは妥当であると判断し, 以下の本実験においては投与 1 時間後で評価することとした。

## 2. 本実験

### 1) 対象および方法

予備実験と同様にラット 210 匹を用いて以下に述べるとく対照群, 黄疸群および減黄群の 3 群を作成し, 2 週間後に約 24 時間の絶食の後, 各群に necrotizing agent として 0.2N HCl を添加した 100mM TCA 2ml を経口投与し, UI, 胃粘膜 potential difference (以下, 胃粘膜 PD), 胃粘膜 hexosamine 量および胃内 pH を測定した。また, 同時に各群の肝機能を測定した。

### 1) 実験モデルの作成

エーテル麻酔下に開腹し以下の 3 群を作成した。

- (1) 対照群: 単開腹のみ施行した。
- (2) 黄疸群: 胆管を結紮切離した。
- (3) 減黄群: 末端を閉塞した外径 1 ミリのシリコンチューブを胆管に挿入し 2 週間後に開放して外瘻化した。

### 2) 測定項目および方法

#### (1) 肝機能

エーテル麻酔下に心臓穿刺にて採血し, GOT 値, GPT 値, 血清総ビリルビン値及び血清総蛋白量を測定した。GOT, GPT は Reitman-Frankel-百瀬変法により, 血清総ビリルビン値は Evelyn-Malloy 法により, 血清総蛋白量は Biuret 法により測定した。

#### (2) UI

前述の 3 群に対し予備実験と同様の手技にて 1 時間後に UI を測定した。

#### (3) 胃粘膜 hexosamine 量

前述の 3 群に対し 100mM TCA を経口投与し, 1 時間後にエーテル麻酔下に胃を摘出し, 肉眼的非潰瘍部の胃全層を摘出し, hexosamine 測定用材料として加熱乾燥させた。以下, 桶谷らの方法 (Neuhaus 法)<sup>10)</sup>にて hexosamine 量を測定した。

#### (4) 胃粘膜 PD

エーテル麻酔下に開腹して PD 測定用の銀塩化銀電極 (エム・ティ技研社製, Tokyo) を前胃部より胃内に挿入し, 電極の先端が前胃・腺胃境界部より約 1cm 遠位側の胃体部粘膜に接するように挿入部で固定した。また, 不関電極として, PD 測定用と同様の銀塩化銀電極をラット耳介後方の皮下に埋設した。電極を装着した後, ラットを水浸拘束用金網ケージに入れ単拘束状態にして, 電極を記録計 (東海医理工社製, TI-102, Tokyo) に接続し胃粘膜 PD 値が安定するのを待った。PD 安定後, 前述の 3 群に対し 100mM TCA/0.2N HCl 1ml を経口投与し投与後 6 時間まで連続測定した。

#### (5) 胃内 pH

エーテル麻酔下に開腹し, 前胃部よりポリエチレン・チューブ (TOP 社製, X2-50, Tokyo) を胃内に挿入固定し胃瘻を造設した。ラットを水浸拘束用のケージに入れ単拘束状態にして, 胃瘻より微小複合 pH 電極 (クラレ社製, pH-2135, Okayama) を胃内に挿入し胃内 pH を測定した。胃内 pH の測定は pH 電極を記憶装置内蔵型ポータブル pH モニター (クラレ社製, KR-5010, Okayama) に接続し投与前および投与後 6 時間まで 1 時間ごとに測定した。

### 3) 統計学的処理

実数値は予備実験, 本実験とも平均値 ± 標準誤差 (M ± SE) であらわし, 有意差検定は Student's t-test を用い危険率  $p < 0.05$  をもって有意差ありと判定した。

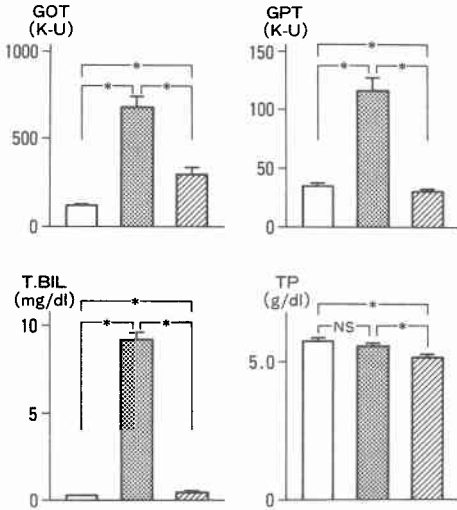
## III 成績

### 1) 肝機能

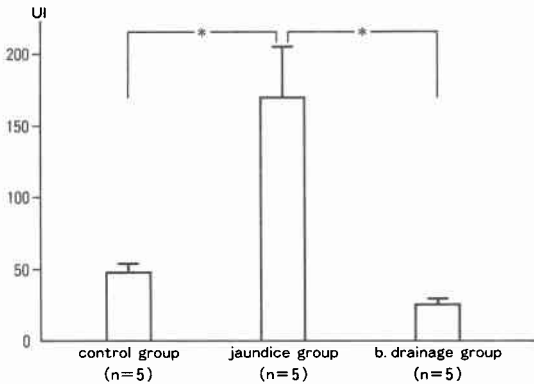
各群の肝機能については, 血清総ビリルビン値は, 対照群, 黄疸群および減黄群でおのおの  $0.3 \pm 0.0$ ,  $9.2 \pm 0.4$ ,  $0.5 \pm 0.1$  mg/dl であり黄疸群で対照群・減黄群に比べ有意に高値を示した。GOT 値は対照・黄疸・減黄の各群でおのおの,  $120 \pm 6$ ,  $678 \pm 58$ ,  $300 \pm 34$  K-U,

**Fig. 2** Liver function of the each group

□: control group, ▨: jaundice group, ▩: biliary drainage group (M±SE, \*p<0.05)



**Fig. 3** Ulcer index (UI) 1h after the administration of 100mM Taurocholate (TCA) (M±SE, \* p<0.05)



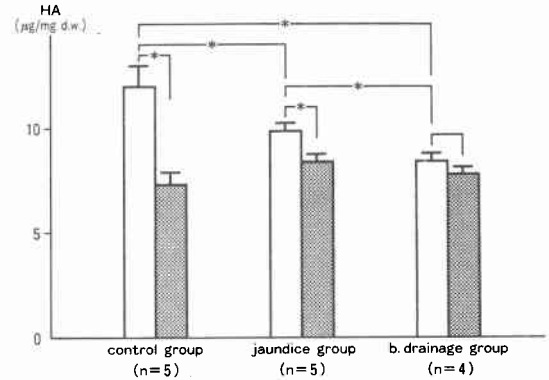
GPT 値はおのおの、35±2, 116±11, 29±2K-Uといずれも黄疸群で他の2群に対し有意に高値を示した。また、血清総蛋白量は対照・黄疸・減黄の各群でおのおの、5.7±0.2, 5.5±0.4, 5.1±0.6と減黄群で対照・黄疸の両群に比べ有意に低値を示した (Fig. 2)。

2) UI

3群とも TCA 投与前には潰瘍の発生を認めないが TCA 投与1時間後には対照群で49.2±4.3, 黄疸群で170±35, 減黄群で28.8±2.9となり黄疸群では対照群に比べ有意に高値を示したが、減黄群では対照群との間に差を認めず黄疸群に比べ有意に低値を示した

**Fig. 4** Hexosamine contents (HA)

□: before the administration of 100mM TCA, ▨: 1h after the administration of 100mM TCA (M±SE, \*p<0.05)



(Fig. 3).

3) 胃粘膜 hexosamine 量

対照群では、TCA 投与前は12.0±1.0μg/mgdwであったが TCA 投与1時間後には7.3±0.5μg/mgdwと有意に低下した。黄疸群では、TCA 投与前は9.9±0.3μg/mgdwと対照群に比べ有意な低値を示し、TCA 投与1時間後は8.4±0.3μg/mgdwと黄疸群の投与前値に比べ有意な低値を示した。減黄群では、TCA 投与前は8.4±0.4μg/mgdwと対照・黄疸の2群に比べ有意な低値を示し、TCA 投与1時間後は7.8±0.3μg/mgdwと TCA 投与後の低下は他の2群に比べ軽度であった (Fig. 4)。

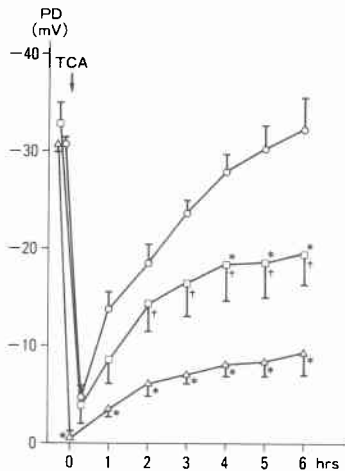
4) 胃粘膜 PD

対照群においては、TCA 投与前の-30.5±0.6mVより投与直後急激に低下し-4.7±1.2mVとなった。その後は徐々に回復し、1時間後で-13.5±1.8mVとなった。さらに5時間後では-30.1±2.5mVとほぼ投与前値にまで回復し、6時間後には-32.3±3.4mVとなった。

黄疸群においては TCA 投与前は対照群と有意差はなく-30.8±0.6mVであったが、投与直後-0.6±0.4mVまで低下し対照群に比べ有意な低値を示した。1時間後にも-2.5±0.9mVまでしか回復しなかった。さらに、その後の回復も遅延し6時間後でも-9.2±2.5mVにとどまった。6時間後までの全経過を通して対照群に比べいずれの時点においても有意な低値を示した。

一方、減黄群においては TCA 投与前は-32.5±2.5

**Fig. 5** The gastric mucosal potential difference  
 ○—○ : control group (n=5), △—△ : jaundice group (n=4), □—□ : biliary drainage group (n=4) (M±SE, \*p<0.05 VS control group, †p<0.05 VS jaundics group)



mVで、投与直後急激に低下し $-4.1 \pm 2.0$ mVとなったが他の2群と有意差を認めなかった。1時間後は $-8.5 \pm 2.4$ mVとなり、黄疸群に比べ良好な回復を示した。さらに、2～6時間値は黄疸群に比べ有意な高値を示し、6時間後は $-19.4 \pm 3.2$ mVまで回復した (Fig. 5)。

#### 5) 胃内 pH

対照群においては TCA 投与前は $2.0 \pm 0.2$ であり、投与後1時間値は $2.7 \pm 0.3$ となった。さらに、2時間値は $3.2 \pm 0.5$ となり徐々に上昇したが、その後はあまり変動せず6時間値で $3.1 \pm 0.6$ となった。

また、黄疸群においては TCA 投与前は対照群と差を認めず $1.8 \pm 0.2$ であり、投与後1時間で $2.3 \pm 0.3$ となった。さらに、4時間までは経時的に上昇をつづけ、2時間値 $3.4 \pm 0.6$ となり、4時間値は対照群に比べ有意な高値を示し $4.5 \pm 0.6$ となった。その後はあまり変動せず、6時間値は $4.3 \pm 0.4$ となった。

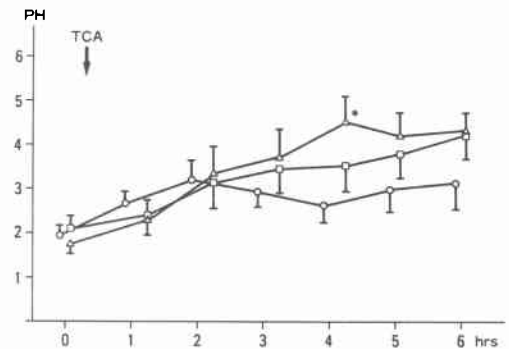
一方、減黄群においては TCA 投与前は $2.1 \pm 0.3$ と他の2群と有意差はなく、投与後1時間では $2.4 \pm 0.4$ となった。さらに、2時間値 $3.2 \pm 0.6$ 、4時間値 $3.6 \pm 0.6$ 、6時間値 $4.3 \pm 0.5$ と6時間まで経時的に上昇を続けたが黄疸群に比べやや低値を示す傾向が認められた (Fig. 6)。

#### IV 考 察

Robert ら<sup>9)</sup>は H2受容体拮抗剤や抗コリン剤などの

**Fig. 6** Intra gastric PH

○—○ : control group (n=7), △—△ : jaundice group (n=5), □—□ : biliary drainage group (n=6) (M±SE, \*p<0.05 VS control group)



酸分泌抑制薬、あるいは制酸剤では抑制されない強塩酸、強アルカリ、純エタノール、熱湯、非ステロイド系抗炎症薬などの強烈な necrotizing agent によって惹起される胃粘膜病変の発生を、酸分泌抑制作用を示さない PGF<sub>2α</sub> や、酸分泌を抑制しない程度の低容量の PGE<sub>2</sub> が、阻止することを報告し、この概念を細胞保護作用 (cytoprotection 作用) とよんだ。閉塞性黄疸時には全身のストレスにより急性潰瘍が発生しやすいことが報告されているが、一方ではこのような necrotizing agent を投与したとき、すなわち局所的な因子が主体を占める方法での胃粘膜自体の陰弱性についてはこれまで十分な検討がなされておらず、不明であった。

これまでの諸家の報告について cytoprotection の検討に使われている代表的な necrotizing agent としては absolute ethanol, 0.6N HCl, 0.2N NaOH, 25% NaCl, 80mM acidified taurocholate, boiling water などがあるが<sup>9)</sup>、今回著者らは、胆汁酸の一種である TCA を necrotizing agent として用いた。これは以下の2つの理由による。まず第1に、実際に TCA が実験的に検討、報告されていること<sup>9)</sup>。第2に、教室の神山ら<sup>12)</sup>がラットの血清胆汁酸を分画し、黄疸時の胃粘膜障害に TCA の関与を示唆しているためである。TCA の投与方法としては、濃度は100mM とし、従来の報告<sup>9)</sup>に準じ胃酸の影響をのぞくために0.2N HCl を添加して使用した。

まず、病変の発生程度を UI からみると、黄疸時には UI は増加し胃粘膜の necrotizing agent に対する抵抗性の低下を認めるが、減黄処置により UI は低下し、胃粘膜の脆弱性の改善が認められた。この結果は教室

の宮川ら<sup>3)</sup>、成井ら<sup>4)</sup>が水浸拘束モデルを用いて得た成績と矛盾しないものであった。

病変発生の病態を検討する指標として、防御因子の面から粘液糖蛋白としての胃粘膜 hexosamine 量と胃粘膜 PD を、攻撃因子の面から胃酸分泌をみる指標として胃内 pH を測定した。なお、胃粘膜内胃粘液量の指標としての胃粘膜 hexosamine 量の測定に胃全層を使用することに関しては諸家の報告<sup>11)</sup>により妥当であると思われる。

胃粘膜 hexosamine 量に関してみると、黄疸 2 週においては対照群に比べ有意に低下しており、胃粘液量の減少を示していると思われる。しかし、減黄処置によっては改善されておらず、減黄群で認められた UI の低下を胃粘液の面から説明することは難しいと考えられた。胃粘膜 hexosamine 量を決定する因子としては hexosamine の“合成”，“分泌”，“分解”がある。そして、絶食時には hexosamine 量は低下するが、合成酵素である glucosamine synthetase 活性および分解酵素である glucosaminidase 活性が増加すること<sup>11)</sup>、また、necrotizing agent 投与による胃粘膜障害時には、hexosamine 量は低下し、glucosamine synthetase 活性も glucosaminidase 活性も低下するが、その後まず glucosamine synthetase 活性の上昇が認められ、その後に hexosamine 量と glucosaminidase 活性が上昇してくることなどが報告されている<sup>11)</sup>。これらの点から考えると、黄疸・減黄時における酵素活性を測定した報告はまだみられないが、黄疸時に各種酵素活性が低下しており、減黄時には低下した酵素活性が回復上昇することが推定される。その際に、酵素により回復程度に差があり（例えば、分泌・分解の酵素活性の回復が合成酵素活性の回復を上回るなど）、そのために減黄時の hexosamine 量が黄疸時のものより低下していることも考えられる。また、TCA 投与後の hexosamine 量の減少は投与前値の低い減黄、黄疸、対照群の順に少なく、この点に関しても TCA 投与後の各酵素の変化の仕方が各群において異なることも考えられる。またさらに、すべての群における hexosamine 量の減少が  $8\mu\text{g}/\text{mgdw}$  前後までであることは、胃粘膜内に TCA の直接的な影響を受けない基礎量ともいふべき一定量の hexosamine が存在していることを示しているとも考えられるが、これまでにそういった報告はみられていない。胃粘膜防御機構に関する糖蛋白は粘液層および粘膜層内の両層に存在し、それぞれ異なる機序によりコントロールされて

いる可能性も考えられる。しかし、今回は両層を区別せず合計量を測定しているため、今後粘液層、粘膜層おのおのの変化を検討する必要がある。

胃粘膜 PD に関しては、黄疸群では対照群に比べ低値を示し、防御因子の減弱が認められたが、減黄処置により黄疸時に低下した胃粘膜 PD の改善が認められた。この結果はこれまで当教室で水浸拘束ストレスモデルを用いて得られた減黄処置により減弱した胃粘膜防御因子が改善されるとの成績<sup>3)4)</sup>を支持するものであり、黄疸時に低下した胃粘膜防御因子の改善に対して減黄術が有効であることを示していると思われる。

攻撃因子である胃酸分泌の指標としての胃内 pH に関しては、投与 2 時間以降に関してみると、対照群を除いた黄疸群および減黄群では TCA 投与後経時的に胃内 pH が上昇している。この胃内 pH の上昇は病変の少ない対照群では軽度であるように思われる。この胃内 pH の上昇の原因の 1 つとして胃粘膜から分泌される  $\text{HCO}_3^-$  の関与が考えられるが、 $\text{HCO}_3^-$  の胃内腔への分泌は粘液・粘膜が障害を受けたときに低下するとの報告<sup>13)14)</sup>からすると否定的であると思われる。また、胃粘膜病変発生の原因の 1 つとして水素イオンの胃粘膜への back diffusion が言われている<sup>15)</sup>が、岸本ら<sup>16)</sup>は、低濃度のタウロール酸を長期間ラットに投与したモデルで水素イオンの back diffusion の増加を報告しており、今回の胃内 pH の変化に水素イオンの back diffusion が関与している可能性が示唆される。しかし、一方では、障害を免れた粘膜壁細胞からの酸の分泌によるものも考えられる。すなわち、胃粘膜が障害を受けない場合は本来の酸分泌能が保たれ pH が低いが、TCA による障害では直接壁細胞機能を傷害する機序により酸分泌能が低下すると考えられる。しかし、この点に関しては本実験に加えて H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤投与などで酸分泌を抑制したときのモデルでの検討などが必要であると考えられる。

稿を終えるにあたり、本研究にご協力を頂いた第 1 外科実験室の渋谷恵美子氏、千葉 緑氏、尾張佳子氏、芳賀良子氏に深く感謝致します。

#### 文 献

- 1) 佐藤寿雄, 佐々木巖, 今村幹雄ほか: 閉塞性黄疸と潰瘍. 臨科学 20: 1377-1382, 1984
- 2) Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW: Upper gastrointestinal bleeding. A significant complication after surgery for relief of obstructive jaundice. Ann Surg 199: 271-275, 1984
- 3) 宮川英喜, 亀山仁一, 成井英夫ほか: 閉塞性黄疸の

- 急性潰瘍におよぼす影響, 日外会誌 86: 173—178, 1985
- 4) 成井英夫, 佐々木巖, 今野喜郎ほか: 閉塞性黄疸時の急性潰瘍発生に関する実験的研究, 日外会誌 87: 510—517, 1986
- 5) Robert A: Effect of prostaglandins on the stomach and the intestine. *Prostaglandins* 6: 523—532, 1974
- 6) Robert A, Nezamis JE, Lancaster C et al: Cytoprotection by prostaglandins in rats. *Gastroenterology* 77: 433—443, 1979
- 7) Robert A, Lancaster A, Hanchar A et al: Mild irritants prevent gastric necrosis through prostaglandin formation: histological study. *Gastroenterology* 74: 1086, 1978
- 8) Robert A, Nezamis JE, Lancaster C et al: Mild irritants prevent gastric necrosis through “adaptive cytoprotection” mediated by prostaglandins. *Am J Physiol* 245: 113—121, 1983
- 9) Chaudhury TK, Robert A: Prevention by mild irritants of gastric necrosis produced in rats by sodium taurocholate. *Dig Dis Sci* 25: 830—836, 1980
- 10) 桶谷 清, 村上 学, 藤崎秀明ほか: ヘキサミンを指標とした粘液糖蛋白質の簡易比色定量法, 医のあゆみ 131: 745—749, 1984
- 11) 内田秀一, 依岡省三, 瀧野辰郎ほか: 酢酸・グリセリン混合液の経口投与による障害ラット胃粘膜内粘液糖蛋白代謝の変化, 日消病会誌 85: 1060—1068, 1988
- 12) 神山泰彦, 佐々木巖, 松野正紀ほか: 閉塞性黄疸および胆汁酸の胃粘膜防御・攻撃因子におよぼす影響—特に, 胃粘膜細胞での電解質輸送機能と胃酸分泌について, 日外会誌 91: 464—471, 1990
- 13) Ventura U, Ceriani T, Moggio R et al: Gastric mucosa permeability and HCO<sub>3</sub> secretion ‘in vivo’ during perfusion of damaging and protective agents across canine Heidenhain pouches. *Scand J Gastroenterol* 19: 55—58, 1984
- 14) Flemstrom G, Johnson LR: Gastric and duodenal mucosal bicarbonate secretion. Edited by Johnson LR. *Physiology of gastrointestinal tract*. 2nd Ed. Vol 1. Chapter 35. Raven Press, New York, 1987, p1011—1029
- 15) Davenport HW: Back diffusion of acid through the gastric mucosa and its physiological consequence. Edited by Glass GBJ. *Progress in gastroenterology*. Vol 2. Grune and Stratton, New York. 1970, p42—56
- 16) 岸本真也, 大徳邦彦: 胃炎治療の現況と展望—水素イオン逆透過性の面から—, 竹本忠良編. 胃炎・消化性潰瘍と胃粘膜防御機構. メディカルトリビューン, 東京, 1988, p110—118

### Taurocholate-induced Gastric Damage in Rats with Obstructive Jaundice and Biliary Drained Rats

Tetsuya Matsuo, Iwao Sasaki, Yasuhiko Kamiyama, Hiroo Natioh, Yuji Funayama and Seiki Matsuno  
The First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

To investigate the effects of obstructive jaundice and biliary drainage on taurocholate (TCA)-induced gastric lesions, male Sprague Dawley rats weighting about 200 g were divided into three groups as follows; control group, obstructive jaundice group and biliary drained group. In obstructive jaundiced rats the ulcer index (UI) after administration of 100 mg of TCA was higher than in control rats. Biliary drainage reduced the UI. In both obstructive jaundiced rats and biliary drainage reduced the UI. In both obstructive jaundiced rats and biliary drained rats the hexosamine contents of the mucosa was lower than that of the control rats. The gastric mucosal potential difference (PD) was more markedly decreased after administration of TCA and didn't recover as well in obstructive jaundiced rats as in the control rats. In biliary drained rats the PD was improved. Intragastric pH was not changed immediately after TCA administration in any of the groups but 3 hours later it was higher in obstructive jaundiced rats. These results suggested that TCA causes a more severe gastric lesion in obstructive jaundiced rats, and that biliary drainage reduces ulcer formation by improving the defense mechanism.

**Reprint requests:** Tetsuya Matsuo The First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine  
1-1 Seiryomachi Aoba-ku, Sendai, 980 JAPAN