

原 著

## 実験的急性胃粘膜病変に対する H<sub>2</sub>-receptor antagonist と 粘膜防御因子増強剤の効果

横浜市立大学第2外科, 同 救命救急部\*

国崎 主税 杉山 貢\* 山本 俊郎 片村 宏

急性胃粘膜病変に対する予防法と治療法を確立する目的で実験的に検討した。Wistar 系雄性ラットを用い、薬剤非投与群、H<sub>2</sub>-receptor antagonist である cimetidine 投与群、粘膜防御因子増強剤である teprenone 投与群の3群に分け、水浸拘束ストレスを負荷した。Cimetidine 投与群；酸分泌抑制作用に加え dose dependent に胃粘膜血流量を保持する dual action を示した。水浸拘束負荷前値を1.0 とすると薬剤非投与群では、6時間後に0.154±0.007と低下したが、cimetidine 100mg/kg 投与群では0.278±0.07と抑制傾向を示した。Teprenone 投与群；胃粘膜血流量は、3時間後には0.303±0.081, 6時間後には0.225±0.038と有意に抑制された。Potential difference, 胃粘膜内ヘキソサミン量も低下が抑制される傾向を示し、攻撃因子としての胃粘膜内 glycosidase 活性や活性酸素も活性化が抑制された。急性胃粘膜病変の予防、治療に H<sub>2</sub>-receptor antagonist, 防御因子増強剤の投与が有用と考えられた。

**Key words:** acute gastric mucosal lesion, defensive factors, aggressive factors

### I. はじめに

Acute gastric mucosal lesion (以下、AGML) という概念は、1968年に初めて Katz ら<sup>1)</sup>により定義され、本邦では急性胃粘膜病変と訳され繁用されてきた。しかし、この AGML という疾患名に疑問を投げかける声もある。というのはその概念が原因疾患・因子の多元性、病態の複雑さ、臨床像の多様性から見て実に大きな範囲を含み1つの疾患というよりは症候群と理解した方が良いと思われるからである。しかし、現時点ではその病態生理がすべて解明されたわけではなく不明の点が多い。したがってその名称も“ある種の病態下における AGML”という意味で使用すべきと考えられる。临床上、外科領域においても AGML はさまざまな手術侵襲を加えた後で発症することは、日常の診療の中で時に経験されることであり、その治療に難渋することもまれでない。また、閉塞性黄疸、腎不全、呼吸不全、敗血症などの合併症を有している症例、すなわち胃粘膜血流量が減少している病態で発生しやすいことも報告されている<sup>2)~4)</sup>。近年、とくにこの胃粘膜血流を初めとする防御因子の減弱化が AGML 発症に

重要とされている。著者らもこの AGML の病態を防御因子である粘液とそれを分解すると考えられる胃粘膜内 glycosidase 活性を中心に基礎実験的に検討し報告してきた<sup>5)6)</sup>。今回われわれは、臨床的に AGML が発症しやすいと考えられる閉塞性黄疸下における病態生理を解明しそれに対する予防法と治療法を検討する目的で、ラットを用いて閉塞性黄疸を作成後水浸拘束を負荷し、H<sub>2</sub>-receptor である cimetidine と胃粘液合成促進、胃粘膜血流量保持作用を有するとされる粘膜防御因子増強剤の1種である teprenone を加えた群で実験し、その有用性を検討したので報告する。

### II. 実験方法

Wistar 系雄性ラット (250~300g, 各群 n=5~7) を用い、総胆管結紮により閉塞性黄疸を作成し2週間後に実験に供した。Takagi らの方法<sup>7)</sup>により6時間まで水浸拘束を負荷し、以下の3群に分けて検討した。

#### a. 実験群

- ① 薬剤非投与群 (n=7)
- ② Cimetidine 投与群 (n=7) ; cimetidine (SKB 社製) を実験的 AGML 抑制効果があるとされている50 mg/kg, 100mg/kg<sup>8)</sup> を実験負荷15分前に腹腔内投与した群
- ③ Teprenone 投与群 (n=5) ; 総胆管結紮後1週目

から teprenone (Eisai 社製) を 100mg/kg×2/day<sup>9)</sup> を 1 週間経口投与した群

#### b. 検討項目

##### 攻撃因子

##### ① 胃内 pH

ガラス電極 (ユニークメディカル社製) を用い、前胃に小切開を加えた後、腺胃大彎側で測定した<sup>10)</sup>。

② 胃粘膜内 glycosidase ( $\beta$ -N-acetyl-D-glucosaminidase,  $\beta$ -glucuronidase) 活性<sup>11)</sup>

ラットを屠殺後、胃を摘出し腺胃体部を切離し冷 NaCl (154mM) で洗浄し粘膜層を剝離した。250mM sucrose を含有する冷 Tris HCl (5mM, pH 7.4) に混合し、homogenizer を用いて 1,000rpm (3 分間, 4℃) でホモジナイズした後、冷凍遠心分離器を用いて、600g, 10分間遠心分離した。上清を希釈し、substrate mix と同量加えたものを sample とした。Substrate mix は 10mM 4-Methylumbelliferyl-2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside ( $\beta$ -glucuronidase では 4-Methylumbelliferyl- $\beta$ -D-galactopyranoside), 0.2M Na Citrate pH 4.5, 20% Triton X-100, H<sub>2</sub>O (Triton X-100) を添加しない群では、450 $\mu$ l) を一定の比で調整した。

Standard は 1,000 倍希釈の 1mM, 4-Methylumbelliferone に 0.25M SIE (250mM sucrose, 3mM Imidazole, 0.1% ethanol) を同量加えた。

Blanks は 100 $\mu$ l substrate mix に 100 $\mu$ l SIE を加えた。これらを 37℃ shaking water bath で 20 分間 incubate した後、stopping solution (5mM EDTA を含む 50mM glycine pH 10.4) を加え、fluorospectrophotometer (em 450nm, ex 365nm) で測定した。

Fig. 1 の計算式に従って enzyme 活性を算出後、lysosomal membrane の安定性を latent enzyme activity として表し、Triton X-100 を添加した群を total activity とし、添加しない群を free activity とし次式により算出した。

Latent enzyme activity (%) =

$$\frac{\text{Total activity} - \text{Free activity}}{\text{total activity}} \times 100$$

##### ③ 胃粘膜内 thiobarbituric acid reactants

Uchiyama ら<sup>12)</sup>の方法により測定した。1.15% の冷 KCl により 10% の homogenate を作成し、1% phosphoric acid 3ml と 0.6% TBA aqueous solution 1ml を加え、熱湯中で 45min 加熱した。冷却後、 $\eta$ -butanol を加え抽出し 10min 2,000rpm で遠心分離した。

Fig. 1

Sam. read-blk/Std. read-blk×1/10×1/1,000×1/incubation time (min)×Assay dilution×10×Fraction dilution  
Sam. read=meter reading at same gain as standard  
Std. read=meter reading at gain 300 for 0.1 nmole methylumbelliferone

blk=reading of SIE blank at gain as standard

1/10=to change reading to value for 1 mole

1/1,000=to change nmoles to  $\mu$ moles

1/incubation time (min)=to get rate per minute (usually 20 min)

Assay dilution=amount sample was diluted just prior to this assay

10=to correct for fact that only 100 $\mu$ l of the diluted sample was used; changes units to ml

Fraction dilution=amount sample was diluted at time of fractionation

Butanol 上層を採液し spectrophotometer (em 535 nm, ex 520nm) で測定した。

##### 防御因子

##### ① 胃粘膜血流量

白金電極 (ユニークメディカル社製) を用い、腺胃大彎側で測定し、水素ガスクリアランス法<sup>13)</sup>で算出した。薬剤非投与群の水浸拘束負荷前値を 1.0 とし比較検討した。

##### ② Transmucosal potential difference (PD)

4N-KCl 寒天充填銀-塩化銀電極 (生体電位差測定器, FL-5D, ユニークメディカル社製) を用いて、前胃に小切開を加えた後、腺胃大彎側で測定した<sup>10)</sup>。

##### ③ 胃粘膜内 hexosamine 量

Neuhaus ら<sup>14)</sup>のイソアミル抽出法により測定した。4N HCl を加え、100℃ で 9hr 加水分解後 4N NaCl で中和した。DW で濾過後、1ml の濾液に同量の acetylacetone reagent を加え、100℃ 20分間反応させ isoamylalcohol を加えた。3,000rpm, 10分間遠心分離し、上澄み 1ml に 0.5ml の ehrlich reagent を加え、室温で 15分間反応させた。OD 530nm で吸光度を測定後、standard curve から hexosamine 量を求めた。

##### ④ Lectin (WGA, UEA-1, RCA-1, ConA, PNA) 染色

Lectin を用いて胃粘膜内の糖残基の染色性の変化を検討した。Lectin (WGA) triticum vulgaris agglutinin (WGA), ulex europeus agglutinin (UEA-1), ricinus communis agglutinin (RCA-1), concanavalin A (ConA), arachis hypogae agglutinin (PNA) の 5 種を用いた。ビオチン化抗 lectin 抗体 (フナコシ薬

品)を用いて, avitin biotin complex (ABC; Vector. Lab) 法により染色した。

なお, 統計学的処理はmean±SEを算出し, Student't testにより有意差検定を行い, p<0.05を有意差ありと判定した。

### III. 結果

#### a. Cimetidine 投与群 (n=7)

Cimetidine 投与群における胃粘膜膜血流量を検討した。前値を1.0としその後の経時的な変化を比で表すと, 薬剤非投与群では時の経過とともに低下し6時間後には0.154±0.007と著しく低下したが, cimetidine 50mg/kg 投与群, 100mg/kg 投与群において6時間後にはそれぞれ0.255±0.06および0.278±0.07と有意差を認めた (Fig. 2)。

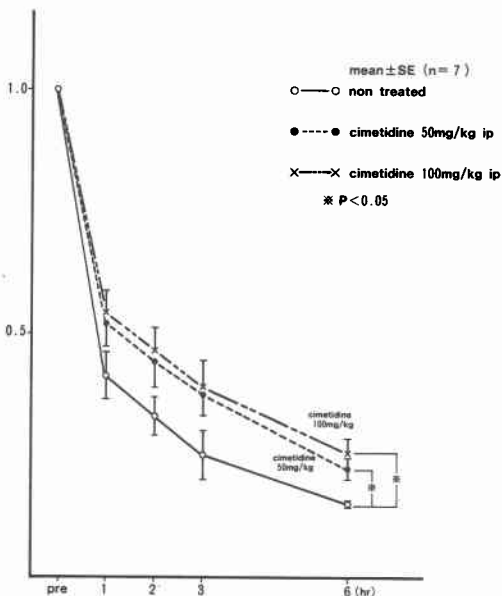
#### b. Teprenone 投与群 (n=5)

##### ① 攻撃因子

##### 1. 胃内 pH

薬剤非投与群では, 水浸拘束負荷1時間後からすでにpHが3.07±0.24と上昇し, 以後6時間までほぼ同様の値を示した。Teprenone 投与群では, 非投与群と

**Fig. 2** Gastric mucosal blood flow (corpus). Gastric mucosal blood flow at greater curvature of corpus decreased gradually after stress in three groups. But in cimetidine treated group, the decrease was suppressed dose-dependently but not significantly.



比較して有意差は認められず, 酸分泌には影響を及ぼさなかった。

##### 2. 胃粘膜内 glycosidase 活性

まず, 胃粘膜内  $\beta$ -glucuronidase を検討すると, 3時間後には15.6±2.4%と最低値を有する変化を示した。Teprenone 投与群では, その低下が抑制される傾向を示し, 2時間後には24.8±2.9%, 3時間後には24.8±3.4%と有意差を示し, 6時間後には28.0±1.8%と有意差を示した (Fig. 3)。同様に,  $\beta$ -N-acetyl-D-glucosaminidase を検討すると薬剤非投与群では3時間後に最低値を有する変化を示し, teprenone 投与群では有意差はないものの, その低下を抑制する傾向を示した。

##### 3. 胃粘膜内 thiobarbituric acid reactants (TBA reactants)

薬剤非投与群における胃粘膜内の TBA reactants は, 水浸拘束後15分から上昇し始め, 30分後には192.8±9.3nmol/g wet weight と最高値に達し以後徐々に低下する傾向を示した。Teprenone 投与群では, 有意差はないもののその上昇を抑制する傾向を示した (Fig. 4)。

##### ② 防御因子

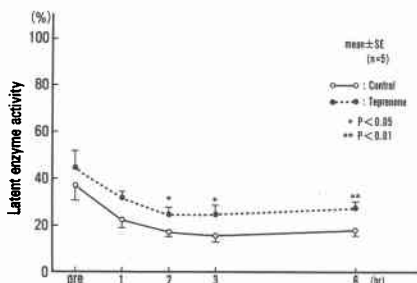
##### 1. 胃粘膜血流量

Teprenone 投与群では, 胃粘膜血流量の著しい低下を抑制し2時間後には0.393±0.031, 3時間後には0.303±0.081と有意差を示し, 6時間後には0.225±0.038と有意差を認めた (Fig. 5)。

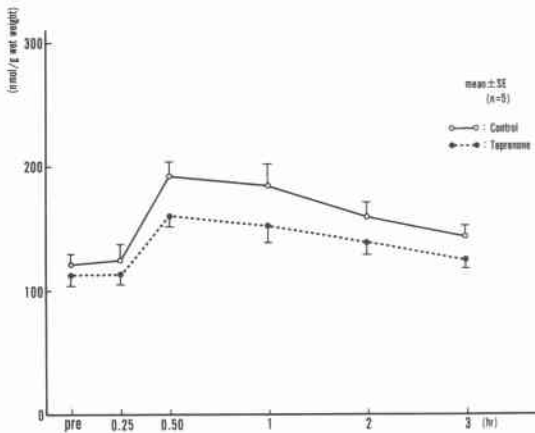
##### 2. Transmucosal potential difference (PD)

胃粘膜の防御因子の指標となるPDを測定すると胃粘膜血流量とほぼ同様の変化を示し, 薬剤非投与群で

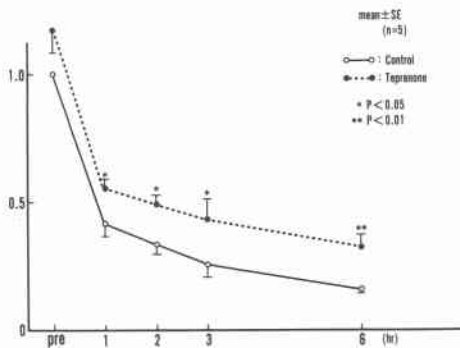
**Fig. 3**  $\beta$ -glucuronidase (cold-restraint stress). Latent enzyme activity representing lysosome membrane stability decreased promptly after stress in non-treated group. In teprenone group, its change was suppressed significantly.



**Fig. 4** Thiobarbituric acid reactants (cold-restraint stress). TBA reactants representing lipid peroxidation in gastric mucosa increased immediately after stress. In teprenone group, its increase was suppressed not significantly.



**Fig. 5** Gastric mucosal blood flow (cold-restraint stress). Gastric mucosal blood flow decreased promptly up to 1 hr and gradually decreased to 6 hr in non-treated group. In teprenone group, its decrease was suppressed.

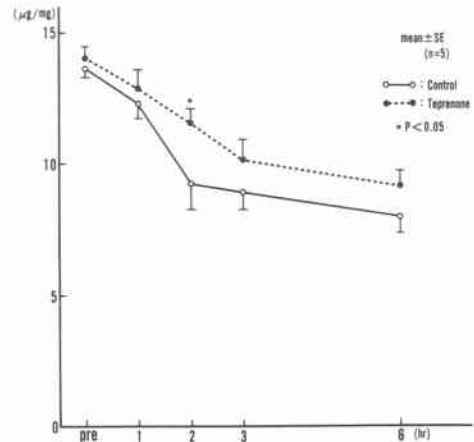


は経時的に低下したが、teprenone 投与群ではその低下が抑制され、3 時間後には  $-17.3 \pm 1.8$  mV、6 時間後には  $-13.3 \pm 1.8$  mV と有意差を認めた。

### 3. 胃粘膜内 hexosamine 量

Teprenone 非投与群では、他の防御因子、すなわち胃粘膜血流量や PD と同様に経時的に低下したが、teprenone 投与群では 1 週間の連続投与により閉塞性黄疸にともなう hexosamine の低下を抑制する傾向を示し、さらに水浸拘束負荷後には有意差はないもののその低下を抑制する傾向を示した (Fig. 6)。

**Fig. 6** Hexosamine contents (cold-restraint stress). Gastric mucosal hexosamine contents was evaluated biochemically. It decreased gradually similar to other defensive factors. In teprenone group, its decrease was suppressed but not significantly.



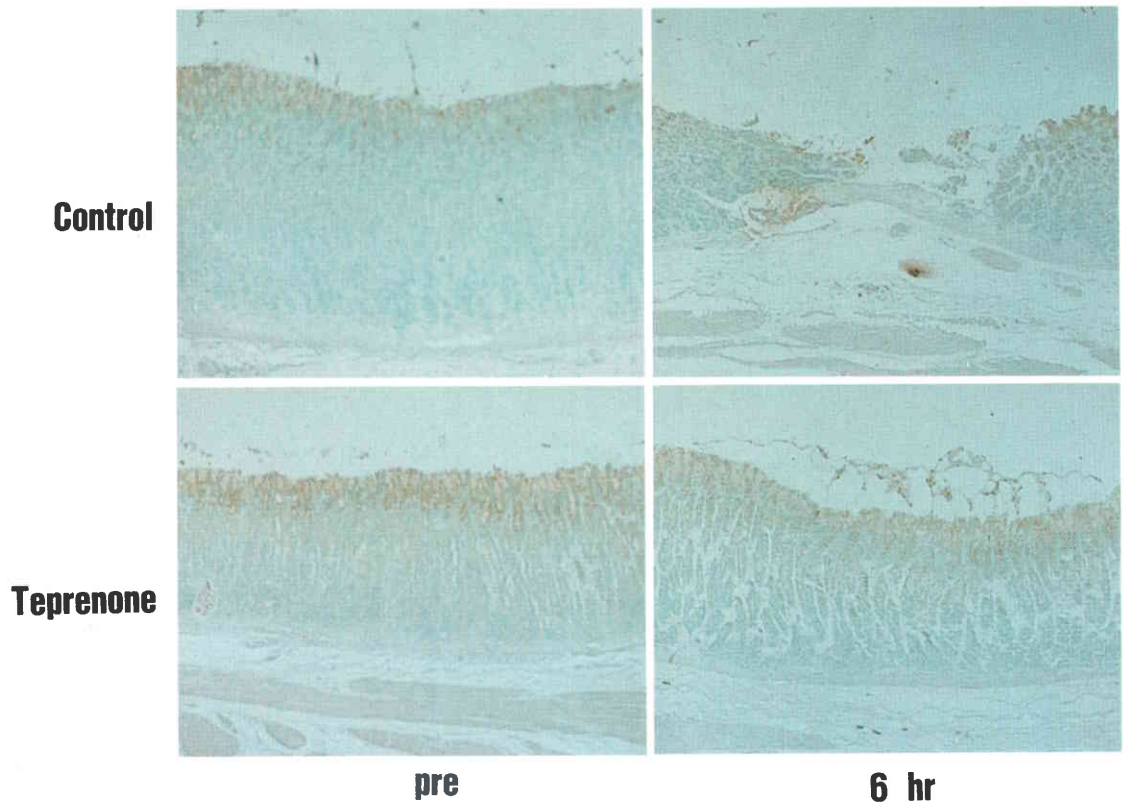
### 4. Lectin 染色

UEA-1を用いて染色した。正常ラットでは胃粘膜表層の被蓋上皮細胞に茶褐色に染色された。実験前 1 週間の teprenone 連続投与により被蓋上皮細胞群の陽性反応物の染色性が保持され、teprenone 非投与群では水浸拘束負荷後、徐々にその染色性が減弱したが、teprenone 投与群では減弱化を抑制した (Fig. 7)。ほかの lectin である WGA, RCA-1, ConA, PNA を用いた検討でも被蓋上皮細胞、副細胞などの粘液分泌細胞群のみならず、攻撃因子である酸を分泌する壁細胞での染色性も保持された。

### 考 察

1968年、Katzら<sup>1)</sup>により定義された AGML は、① acute erosive gastritis, ② acute gastric ulcer, ③ hemorrhagic gastritis の 3 病態に分類され内視鏡的診断に基づくとされている。本邦においては、1973年川井ら<sup>15)</sup>が、acute gastric lesions; AGL という疾患概念を取り上げ「突発する胃症状を伴い X 線、内視鏡検査により胃粘膜に異常所見を認める症候群」と臨床的立場から定義した。しかし、現実にはその多岐にわたる背景疾患・因子と病理組織学的所見から定義が曖昧となり AGML, AGL などの言葉が濫用されてきた。これらに対して竹本<sup>16)</sup>は、その病態を急性胃粘膜病変は胃粘膜全体に及ぶ変化である。その変化の中には、びらん、出血、潰瘍が形成される。しかし、その発生

**Fig. 7** Lectin staining with UEA-1:  $\times 100$  (cold-restraint stress). In normal rats, the reactive products was mainly observed in surface epithelial cells. In obstructive jaundice group, its staining was already decreased before stress, but in teprenone group its decrease was suppressed and furthermore teprenone suppressed its decrease after stress.



部位，程度は背景粘膜によって影響されると推定し，その定義を“頭出血，上腹部痛などの急激な腹部症状の出現後できるだけ早期に内視鏡検査を行い，出血性びらん，出血性胃炎，急性潰瘍の所見の認められたもの”とした。

現時点では最も包括的かつ合理的なものと判断される。著者らは，AGMLの診断に木村ら<sup>17)</sup>の内視鏡分類を用いているが，病理組織学的に解釈が一定ではない病型分類を重視せず，粘膜の浮腫，発赤，びらんなどの内視鏡所見を丁寧に観察する様にしている。またその病理組織像の定義，分類もいまだ一定の見解は得られていないが，渡辺ら<sup>18)</sup>は肉眼型と経時的病期分類から虚血性大腸炎のそれにきわめて類似していることを指摘し急性胃粘膜病変を“虚血性胃炎”に変更してはどうかと提唱している。急性胃粘膜病変の病因から考察してこの名称は妥当と思われる。このように，

AGMLの病態生理は複雑かつ繁雑であるために安易にこの言葉を濫用するのは差し控えるべきかもしれない。近年においては，前述した虚血性胃炎という言葉に代表されるように胃粘膜血流を初めとする防御因子の減弱化が大きな要因であるとの報告が多く<sup>19)</sup>，著者ら<sup>20)~22)</sup>も熱傷ストレスを用い実験的に胃粘膜微小循環障害を証明した。また，胃粘膜血流量，胃粘液についても基礎実験的に検討してきた<sup>5)6)</sup>。

すなわち，ストレス負荷により胃粘膜血流量の著しい低下を認め，同時に transmucosal potential difference の減少や粘液量の経時的な減少も確認され，胃粘膜血流量減少を trigger とする一連の防御因子低下が重要と報告した。もちろん，この病変の形成には胃酸の存在はすこぶる重要である。それは，cimetidine を初めとする  $H_2$ -receptor antagonist の投与によりその病変の発生が抑制されることから容易

に判断できる。しかし、著者らは本病変の形成には胃酸分泌の亢進は必要ではなく、その存在自体が大きな要因であると考えている。今回の検討では、H<sub>2</sub>-receptor antagonist が閉塞性黄疸下においても胃酸分泌抑制作用に加え防御因子である胃粘膜血流の低下を抑制する dual action<sup>8)</sup>を有することが dose dependent に認められた。H<sub>2</sub>-receptor antagonist の予防的投与を含めた幅広い使用に伴い AGML の発生頻度が著しく減少してきたことは、酸分泌抑制に加え、この dual action に起因している部分も大きいと思われる。次に、粘膜防御因子増強剤である teprenone を投与した基礎実験的<sup>23)~27)</sup>、臨床的<sup>28)</sup>な報告がなされているが、閉塞性黄疸下における報告はない。Teprenone はビタミン A が消化管粘液合成促進作用を持つことを契機に発見された鎖状ポリイソプレノイド化合物である。現段階で teprenone の吸収経路は解明されておらず、脂溶性物質としての teprenone が胆汁が消化管に存在しない閉塞性黄疸下において効果が認められるかどうかについて検討する必要があると思われる。今回の検討から、teprenone は閉塞性黄疸下において攻撃因子である胃酸分泌には影響を及ぼさず、胃粘膜内 glycosidase の活性化および free radical の反応産生物としての TBA reactants の産生増加を抑制する傾向を示した。Free radical の活性化が lysosome membrane などの細胞膜の脆弱化をもたらし lysosomal enzyme の活性化を促す可能性があることを考え合わせると今回の実験結果から teprenone が scavenger としての直接作用を持っている可能性も示唆された。しかし、この結果からは胃粘膜血流や胃粘液の減少抑制作用に伴う細胞保護による 2 次的な結果である可能性も考慮しなければならず、in vitro の系などを用いた詳細な検討を行わなければならない。今回の結果から、閉塞性黄疸下においても防御因子の重要性が改めて認識されると同時に粘膜防御因子増強剤の有用性が確認された。しかし、今回の実験的検討では水浸拘束前 1 週間の連続投与がなされており、実際の臨床的な症例における投与方法を考慮する必要がある。AGML の発症は諸家の報告からも明らかなように閉塞性黄疸、腎不全、呼吸器不全あるいは脳血管障害などの胃粘膜血流量が低下する合併症を持つ症例に多いとされている。とくに、死亡症例では何らかの合併症を持っており、1 度発症すると保存的治療に抵抗し外科治療などの根治的治療も施行できない症例も多いことから、合併症のある症例や過大侵襲が予想されてい

る症例では H<sub>2</sub>-receptor antagonist や粘膜防御因子増強剤などの予防的な投与が重要であると考えている。今回の基礎実験から AGML の発症には、防御因子の減弱化が trigger となり攻撃因子が accelerator となるという機序が想定された。さらに、この発症の予防、治療に胃粘膜防御因子増強剤や H<sub>2</sub>-receptor antagonist が有用と考えられ、特に合併症を有する症例では周術期、非周術期を問わず予防的投与が必要と思われた。

#### 文 献

- 1) Katz D, Siegel HI: Erosive gastritis and acute gastrointestinal mucosal lesions. Edited by Glass GB. Gastroenterology. vol 1. Grune and Stratton, New York, 1968, p67-96
- 2) 裏川公章, 安積靖友, 熊谷仁人ほか: 閉塞性黄疸時の上部消化管出血と対策, 腹部救急診療の進歩 7: 57-62, 1987
- 3) 加藤元一, 川合 満, 村上元庸ほか: 「合併症としての AGML の病態生理」呼吸器疾患—気管支喘息を中心に, 最新医 44: 2070-2094, 1989
- 4) 真辺忠夫, 記井英治, 田村新一郎ほか: 「合併症としての AGML の病態生理」多臓器不全における AGML の成因と発症機序, 最新医 44: 2045-2049, 1989
- 5) 国崎主税, 杉山 貢, 土屋周二: 急性胃粘膜病変における glycosidase 活性の変化, Prog Med 10: 587-591, 1990
- 6) 国崎主税, 杉山 貢, 土屋周二: 急性胃粘膜病変における Glycosidase 活性と粘膜内 Glycosaminoglycan の変化, Ther Res 11, 137-144, 1990
- 7) Takagi K, Okabe S: The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. Jpn J Pharmacol 18: 9-18, 1968
- 8) 裏川公章, 安積靖友, 長畑洋司ほか: 水浸拘束ストレス下におけるシメチジンの胃粘膜血流低下阻止作用—ノルアドレナリンとの関連にて—, 日外会誌 12: 1959-1964, 1989
- 9) 村上 学, 桶谷 清, 藤崎秀明ほか: Tetra-prenylacetone (TPA) のエタノール胃粘膜病変に対する効果, 消化器科 7: 613-616, 1987
- 10) 前田宣包: エンドトキシン血症に合併する急性胃粘膜病変発症に関する基礎的研究, 日消病会誌 87: 1483-1490, 1990
- 11) Nagorney DM, Larusso NF, Dosois RR: Developemnt and application of methodology for assessing the role lysosomes in experimental ulcerogenesis in the guinea pig. Gastroenterology 85: 548-556, 1983
- 12) Uchiyama M, Mihara M: Determiantion of malondealdehyde precursor in tissues by

- thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 86 : 271-278, 1978
- 13) Ketty SS: The theory and applicaton of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Parmaicol Rev* 3 : 1-41, 1951
  - 14) Neuhaus OW, Letzring M: Determiantion of hexosamines in conjunction with electrophoresis on starch. *Anal Chem* 29 : 1230-1233, 1957
  - 15) 川井啓市, 赤坂裕三, 木本邦彦ほか: 急性胃病変の臨床-胃出血の面から. *胃と腸* 8 : 17-23, 1973
  - 16) 竹本忠良: 急性胃病変とその関連疾患概念について. 竹本忠良 編. 急性胃病変の臨床. 医学図書出版, 東京, 1979, p1-28
  - 17) 木村 健, 吉田行雄, 橋本 実: 急性胃粘膜病変の診断. *臨床内科* 3 : 1397-1406, 1988
  - 18) 渡辺英伸, 本山悌一, 岩淵三哉ほか: 急性胃病変 (AGL) とは-病理の立場から-. *最新医* 44 : 2022-2026, 1989
  - 19) 北島政樹, 松田博青: 熱傷, AGML の成因と発生機序. *最新医* 19 : 2039-2044, 1989
  - 20) 杉山 貢, 山中 研, 渡辺桂一ほか: 急性出血性胃病変を含む急性胃潰瘍の成因と対策. *日消外会誌* 12 : 417-424, 1979
  - 21) 杉山 貢, 土屋周二: 実験的胃潰瘍に対する胃壁微小循環と粘膜血流の変動. 川井啓市 編. 消化管粘膜の防御機構-粘膜血流を中心として. 医学団書出版, 東京, 1982, p160-169
  - 22) 杉山 貢, 山中 研, 衛藤俊二ほか: ストレス潰瘍の病態と対策-血管構築と粘膜血液量の変化からみた迷切および H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤の効果-. 土屋雅春, 長尾房大, 浅野牧茂 編. 消化器微小循環障害. 日本医学館, 東京, 1985, p41-48
  - 23) 比嘉昭彦, 大門佳弘, 吉田隆亮ほか: 水浸拘束 stress 負荷によるラット胃粘膜液たんぱく質および胃粘膜血流の変動 (第 2 報) -tetra-prenylacetone による抗潰瘍効果-. *臨と研* 65 : 248-250, 1988
  - 24) 佐々木巖, 松田好郎, 神山康彦ほか: 肝硬変ラットにおける急性胃粘膜障害に対するテブレノンの効果. *臨と研* 66 : 271-276, 1989
  - 25) Murakami M, Oketani K, Fujisaki H et al: Antiulcer effect of Geranylgeranylacetone, a new acyclic polyisoprenoid on experimentally induced gastric and duodenal ulcers in rats. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 31 : 799-904, 1981
  - 26) Terano A, Hiraishi H, Ota S et al: Geranylgeranylacetone, a novel anti-ulcer drug, stimulates mucus synthesis and secretion in rat gastric cultured cells. *Digestion* 33 : 206-210, 1986
  - 27) Bilski J, Murty VLN, Nadziejko C et al: Protection against alcohol-induced gastric mucosal injury by geranylgeranylacetone: Effect of indomethacin. *Digestion* 41 : 22-33, 1988
  - 28) 森瀬公友, 鈴木 孝, 岡 勇二ほか: 胃潰瘍に対するテブレノン(セルベックス)の再発防止効果. *臨と研* 67 : 271-278, 1990

### Effect of H<sub>2</sub>-receptor Antagonist and Teprenone on Experimental Acute Gastric Mucosal Lesion

Chikara Kunisaki, Mitsugi Sugiyama\*, Toshiro Yamamoto and Hiroshi Katamura  
 Second Department of Surgery, Critical Care and Emergency Medicine\*,  
 Yokohama City University School of Medicine

This investigation was performed to study the prophylactic and therapeutic effects of drugs for acute gastric mucosal lesions (AGML) in a pathophysiological model. Male Wistar rats (250-300 g) with obstructive jaundice were exposed to cold water immersion stress and divided into three groups: controls, a cimetidine (50-100 mg/kg i.p.) group and a teprenone (200 mg/kg/day p.o.) group. Various defensive factors and aggressive factors were evaluated biochemically and histologically at intervals. When gastric mucosal blood flow was estimated as 1.0 at the preexposure, Cimetidine maintained it in a dose-dependent manner in addition to suppressing gastric acid secretion even 6 hours after stress exposure at a degree of  $0.278 \pm 0.07$  as compared to  $0.154 \pm 0.007$  in non-treated group. Teprenone maintained some defensive factors such as gastric mucosal blood flow, transmucosal potential difference and gastric mucosal hexosamine content, and suppressed aggressive factors such as gastric mucosal glycosidase and gastric mucosal thiobarbituric acid reactants without inhibition of gastric acid secretion after stress. The decrease in gastric mucosal blood flow was suppressed to a degree of  $0.303 \pm 0.081$  and  $0.225 \pm 0.038$  at 3 hours and 6 hours, respectively. From the results, it was concluded that H<sub>2</sub>-receptor antagonists and agents such as teprenone which increase defensive factors are useful as prophylaxis and therapy for AGML.

**Reprint requests:** Chikara Kunisaki Department of Surgery, Fujisawa City Hospital  
 2-6-1 Fijisawa, Fujisawa City, 251 JAPAN