日消外会誌　27（4）：849～857，1994年

実験的急性胃潰瘍発生におよぼす閉塞性黄疸の影響に関する胃粘膜壁細胞ミトコンドリアの電子顕微鏡学的組織計測による検討

東北大学第1外科
松田　好郎　　佐々木　巌　　神山　泰彦
舟山　裕士　　内藤　広郎　　松野　正紀

閉塞性黄疸時の急性潰瘍発生における胃粘膜エネルギー代謝についてSprague-Dawley ratを用い，実験1では対照群，黄疸2，4，6，8週群および減黄群（黄疸2週後減黄3日間）を作成し，実験2では対照群，黄疸2週群および減黄群に対して水浸拘束ストレスを負荷し，それぞれ壁細胞ミトコンドリア（Mt）の超微形態を組織計測学的に検討し以下の成績を得た．1）黄疸2週では対照群に比べMt数，クリステ数は有意に増加した．2）黄疸4週，8週ではMtの膨化などの形態異常が出現した．3）減黄群ではMt数，クリステ数，Mt断面積が対照群とほぼ同様レベルに回復した．4）水浸拘束時のMtは対照群に比べ黄疸群でより高度の障害像を呈した．以上より，黄疸時の急性潰瘍発生には壁細胞Mtの超微形態像で示される胃粘膜エネルギー代謝障害が深く関与すると考えられた．また，これらは減黄により改善されることが確かめられた．

Key words: acute gastric ulcer, obstructive jaundice, ultrastructure of parietal cell, water-immersion restraint stress, effect of biliary drainage

はじめに

臨床的に閉塞性黄疸時に手術などのストレスが加わった場合，急性潰瘍の発生が高頻度に認められ，いったん発生すると治療に難渋し予後はきわめて不良である[1)~4)]．これらの急性潰瘍の発生機序については，臨床および実験的に種々の検討がなされているがいまだ不明な点が多い．Percutaneous transhapatic bile drainageなどの減黄操作によりその発生が抑制されるとの報告があるが[5)~7)]，これまでの教室での検討では閉塞性黄疸時には胃粘膜potential difference，胃粘膜血流量，胃粘膜ATP量，エネルギーチャージで示されるエネルギー代謝などの防御因子の低下が著しくなることにより，急性潰瘍の発生しやすい状態にあると考えられ，減黄術はこれらの防御因子の低下を改善し，潰瘍発生を防ぐ効果があることが示唆されている[8)~12)]．しかし，これまで黄疸時の胃粘膜エネルギー代謝に関する超微形態学的な検討は少ない．そこで本研究では，閉塞性黄疸時の急性潰瘍発生機序に関する胃粘膜エネルギー代謝の一端を解明するため，胃粘膜エネルギー代謝の大部分を担うと考えられる壁細胞ミトコンドリア[13)]について組織計測的手法を用いて超微形態学的に検討した．

＜1993年12月8日受理＞別刷請求先：松田　好郎
〒980　仙台市星陵町1の1　東北大学医学部第1外科

I. 対象および方法

体重約200grのSprague-Dawley（SD）雄性ラットを対象として用いた．実験群としては単開腹群（対照群），総胆管結紮切離による黄疸作成群（黄疸群），および胆管にシリコンチューブをカニュレーションしてこれを結紮して黄疸を作成後2週目に3日間開放した群（減黄群）の3群を作成した．

1．実験スケジュール

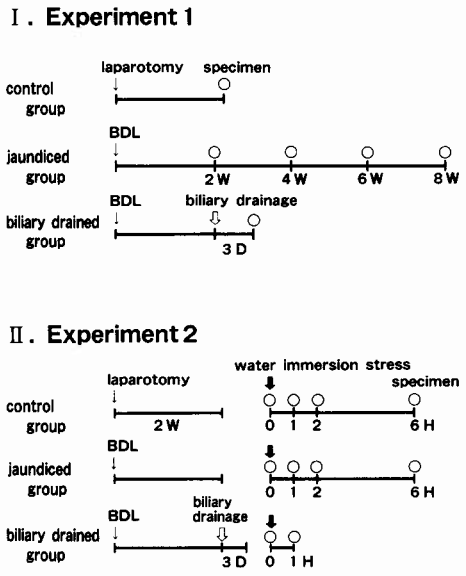
1）実験1

ストレスが加わらない場合の閉塞性黄疸期間および減黄術の胃粘膜に対する影響を検討する目的で，対照群と黄疸継続期間の異なる，黄疸2，4，6，8週群，および黄疸2週後減黄群をおのおの3頭ずつ作成し，約18時間の絶食の後，以下に述べる方法にて胃を摘出し，胃粘膜を電子顕微鏡にて観察した（**Fig. 1**）．

2．実験2

ストレス負荷時の胃粘膜に対する黄疸および減黄術

Fig. 1 Schedule of experiments. BDL; common bile duct ligation



の影響を検討する目的で，対照群，黄疸2週群に対して，18時間絶食後に高木らの方法[14]に従い6時間の水浸拘束を負荷し，拘束前，拘束後1，2，6時間の各時点で胃粘膜を摘出して壁細胞を電子顕微鏡にて観察した．減黄群では拘束前および拘束後1時間について同様に検討した（**Fig. 1**）．

2．電顕試料作成法

試料作成については，エーテル麻酔下に開腹したのち腺胃に触れないように，食道および十二指腸を結紮し，前胃より2.5%グルタールアルデヒドを2～2.5ml注入したのち，迅速に胃を摘出し，約50mlの2.5%グルタールアルデヒドに5分間浸漬した．水浸拘束時に潰瘍の最もできやすい部位である胃体部前壁で潰瘍発生を認めない一定部位を実体顕微鏡下に1mm×1mmの大きさに胃腺の縦断面を切り出した．これを2.5%グルタールアルデヒド，0.1Mカコジル酸バッファーで，1.5時間室温で前固定，1%オスミウム酸0.1Mカコジル酸バッファーで2時間0℃で後固定した．50，60，70，80，90，95，100，100，100%のエタノール系列にて各15分脱水し，プロピレンオキサイド置換した後エポキシ樹脂（エポン812）に包埋した．これを37℃で24時間，60℃で48時間熱重合した．ついで，Porter-Blumウルトラミクロトーム MTIIを用い800Åに超薄切し，酢酸ウラニル，クエン酸鉛で重染色し，透過型電顕（Hitach H-300，Tokyo）にて，2,000倍および5,000倍で観察撮影し，また電顕写真を用いて組織計測を行った．

3．組織計測による検討

壁細胞ミトコンドリアの変化を5,000倍の電子顕微鏡写真により，Weibelの組織計測法[15)16)]をもとにして，半自動画像解析装置ニコン・コスモゾーン®（ニコン社，Tokyo）にて次の項目を計測した．

① 単位細胞質断面積に対するミトコンドリア数（各群n＝3×10）

② ミトコンドリア断面に出現するクリステ数（各群n＝3×200）

③ ミトコンドリア1個あたりの断面積（各群n＝3×1,000）

④ ミトコンドリアの細胞質に対する体積分率（各群n＝3×10）

⑤ ミトコンドリアの傷害の程度（各群n＝3×20）

この場合，ミトコンドリアの内部構造については，その傷害の程度により以下のごとくgrade 1～grade 3に分類し，それぞれの100分率を求めた．すなわちgrade 1．内部構造に異常を認めないもの（無傷害像），grade 2．クリステの一部分の破壊像，小さな空砲化を認めるもの（軽度傷害像），grade 3．クリステの破壊，内部構造の不鮮明化を認めるもの（高度傷害像）である．

4．各群の肝機能検査

実験に用いたラットは，組織採取と同時に心腔穿刺を行い採血し，血清総ビリルビン値，GOT値，GPT値およびアルカリフォスファターゼ値（以下ALP）を測定した．ビリルビン値は，Evelyn-Malloy法を，GOT値とGPT値はReitman-Frankel百瀬変法を，ALP値はKind-King法を用いた．

5．統計学的処理

統計学的処理については，実測値は平均値（M）±標準偏差（SD）で表し，有意差検定は，Student's t-testを用い，$p<0.01$をもって有意差ありと判定した．

II．成　績

A．実験1，壁細胞ミトコンドリアに及ぼす黄疸持続期間の影響について

1．各群の肝機能検査

血清総ビリルビン値，GOT値，GPT値，ALP値は，黄疸2週群で最も高値をとり，その後高値をとりながら緩やかに低下する傾向を示した．減黄により，いずれの検査値も対照群とほぼ同様の値となった．しかし，いずれの検査値も，各群間で統計学的な有意差は認め

られなかった（**Fig. 2**）.

2. 黄疸および減黄術の胃粘膜細胞に対する影響について

1）壁細胞の超微形態の変化

対照群の壁細胞は円形，四角形，三角形の大型の細胞で類円形の核を有した．細胞質には細胞内分泌細管が存在し，多数の卵円形から円形の大型のミトコンドリアが介在していた（**Fig. 3**）．ミトコンドリア内はクリステが密に配列していた．黄疸時の変化としては，黄疸2週群で，ミトコンドリアがやや小型化し，染色性が増し，その数が増加し，高倍率での観察では，クリステの配列がより密になることが認められた．4週群，6週群，8週群では，検討した各群のほとんどすべての壁細胞でミトコンドリアの形態が不整となり，分裂あるいは癒合と考えられる像が増加し，ミトコンドリア外膜の染色性が増した（**Fig. 4**）．一方，いずれの群でもミトコンドリア内のクリアランスは保たれていた．減黄群では対照群のミトコンドリアに類似する傾向であった．核および細胞内分泌細管にはいずれの群においてもとくに変化は認めなかった．

Fig. 2 Liver function test after 2, 4, 6, and 8 week of bile duct ligation and 3 days after biliary drainage of 2 week jaundiced model.

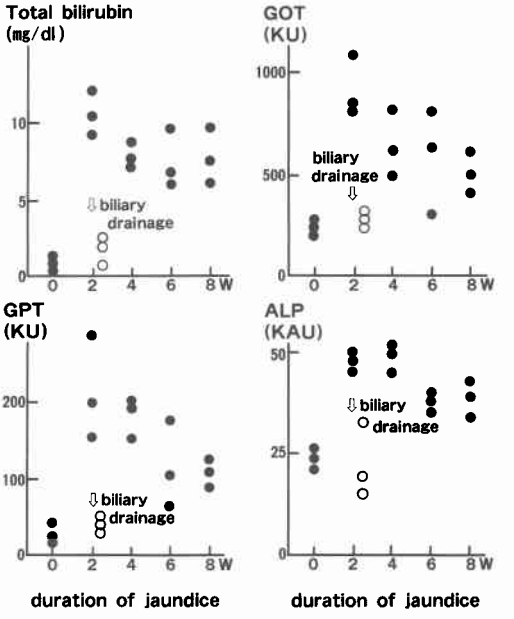
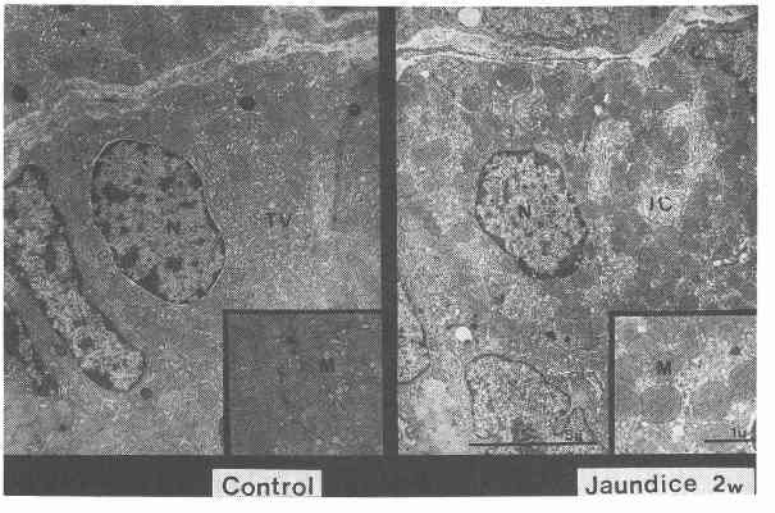


Fig. 3 Electronmicroscoppic findings of parietal cells in control and 2 week jaundiced group. Shrincage of mitochondria and densely arranged crystae are seen in 2 week jaundiced group.



2）壁細胞の組織計測

① 単位細胞質断面積に対するミトコンドリア数

対照群では85.3±22.6（n/100μm^2 area of cytoplasma）のミトコンドリア数であり，黄疸2週群では114.7±22.5と対照群に比べ有意に増加したが，黄疸4週以降は対照群とほぼ同様の値となった．また，黄疸2週後減黄群では83.5±13.5と黄疸2週群に比べ有意に減少し，対照群と同様の値に回復した（**Fig. 5**）．

② ミトコンドリア断面に出現するクリステ数

対照群ではミトコンドリア1断面に出現するクリス

Fig. 4 Mitochondrial structures on electronmicroscopic findings in 2, 4, 6, and 8 week jaundiced groups. Number of crystae was increased in 2 week jaundiced group, fusion and deformity of mitochondria were seen in 4, 6 and 8 week models.

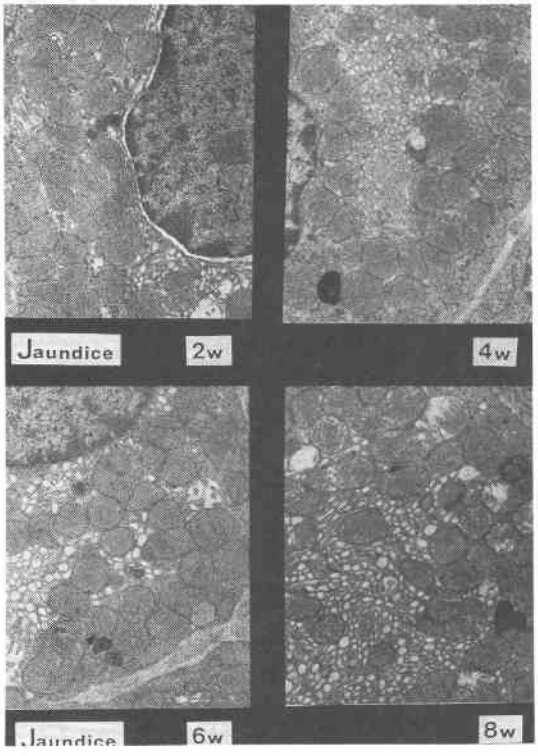
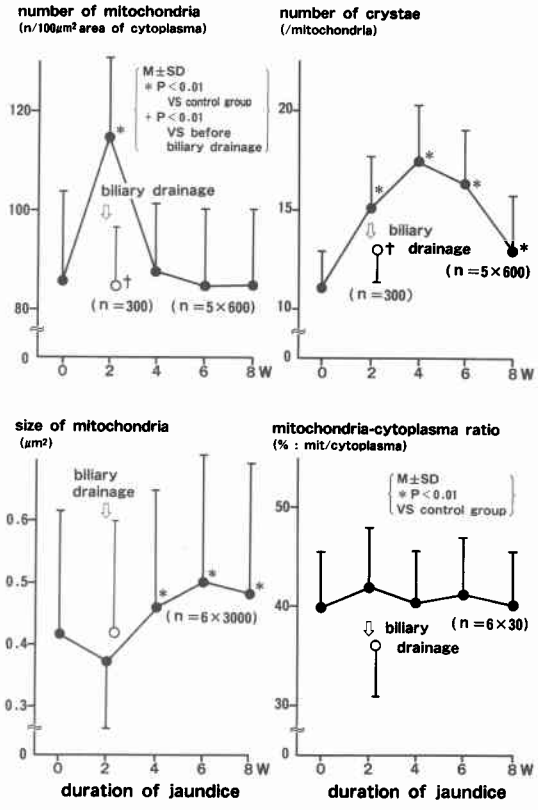


Fig. 5 Influence of jaundice on mitochondrial structures on electronmicroscopic findings in rat.



テ数は，11.0±2.2であったが，黄疸2週群では15.1±2.7，黄疸4週群では，17.4±3.0といずれも対照群に比べ有意に増加していた．一方，減黄群では，13.0±2.0と黄疸2週群に比べ有意な減少を示した(**Fig. 5**).

③ ミトコンドリア1個あたりの断面積

対照群では，ミトコンドリア1個あたりの断面積は0.42±0.19μm^2であったが，黄疸2週群では0.37±0.18μm^2とミトコンドリアが対照群に比べ有意に小型化した．しかし，黄疸4週以降対照群に比べ有意に大型となっていた．一方，減黄群では0.42±0.18と対照群と同様の大きさに回復した（**Fig. 5**).

④ ミトコンドリアの体積分率

対照群は40.0±6.2%であり，黄疸2週群で42.35±5.6%，4週群で40.5±5.6%，6週群で41.2±6.3%，8週群で40.3±6.2%と対照群に比べて有意な変化は認められなかった．また，減黄群では36.0±5.7%とやや低下したが，有意差は認められなかった(**Fig. 5**).

B. 実験2，水浸拘束時の胃粘膜壁細胞の変化に及ぼす黄疸および減黄術の影響について

1) 壁細胞の超微形態の変化

水浸拘束前の壁細胞は，前述のごとく豊富なミトコンドリアを含有しており，細胞内分泌細管の拡大も認められないが，水浸拘束後1時間では，ミトコンドリアの膨化が認められ，細胞内分泌細管の拡大も認められた．水浸拘束後2時間では，それらの変化が一層明らかとなり，水浸拘束後6時間では，ミトコンドリアの膨化が著明となり，空胞化クリステの破壊像も認められた．また細胞内分泌細管は目立たなくなった．黄疸群においては拘束前においては実験1のごとくミトコンドリアの小型化とミトコンドリア数およびクリステ数の増加が認められ，拘束後の変化は質的には対照群と同様の変化ではあったが，対照群に比べてより早期により高度なミトコンドリアの傷害像が認められた(**Fig. 6**).

Fig. 6 Electronmicroscopic views of parietal cell in control and jaundiced models after 2 and 6 hours water immersion stress.

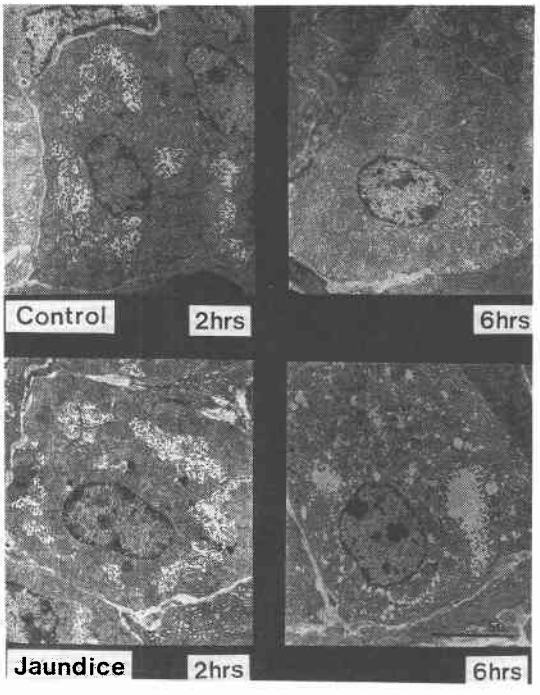
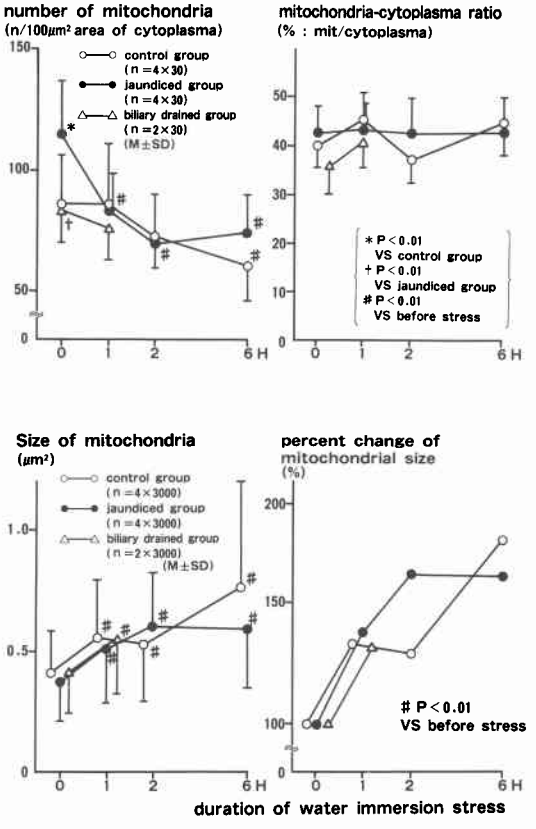


Fig. 7 Influence of water immersion stress on mitochondrial structure of parietal cells.



2）水浸拘束時の壁細胞ミトコンドリアの組織計測

① 単位細胞質断面積に対するミトコンドリア数

対照群は水浸拘束前85.3±22.6であり水浸拘束後1時間で85.7±21.3と前値と同様の値をとった後，負荷後2時間より低下し，負荷後6時間で59.8となった．一方，黄疸群では，負荷前値114.7±22.5より急激に低下し，負荷後1時間で84.1±13.4と有意な低下となり，その後も低下した．減黄群では，前値83.5±13.2より低下し，負荷後1時間で74.4±12.4となった(**Fig. 7**).

② ミトコンドリアの細胞質に対する体積分率

細胞質に対するミトコンドリアの体積分率については，対照群では水浸拘束前40.0±6.2%，拘束後1時間で45.3±5.5%，拘束後2時間で37.4±4.5%，拘束後6時間で44.3±6.6%となった．黄疸群では水浸拘束前42.3±5.6%であり水浸拘束による変化はほとんどなく，拘束後6時間で43.5±5.2%となった．また減黄群では水浸拘束前36.0±5.7%で，拘束後1時間で40.6±4.7%であり，3群とも水浸拘束前後のいずれの時点でも経過による有意の差は認めなかった（**Fig. 7**).

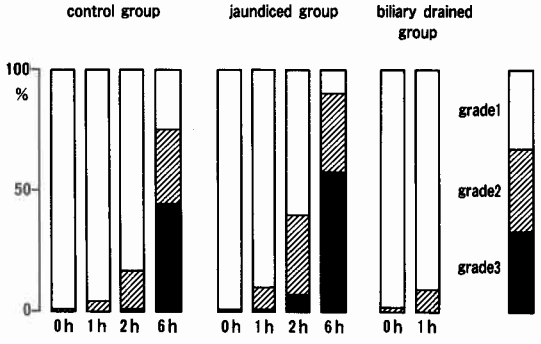
③ ミトコンドリアの断面積

対照群では水浸拘束前の0.42±0.19μm^2より拘束1時間後0.56±0.27μm^2，拘束2時間後0.52±0.26μm^2，拘束6時間後0.77±0.47μm^2と断面積が拡大し膨化が進行した．黄疸群でも拘束前0.37±0.18μm^2より拘束1時間後0.51±0.21μm^2，拘束2時間後0.60±0.26μm^2と同様に膨化が進行し，また減黄群でも，拘束前0.42±0.18μm^2より拘束1時間後0.56±0.21μm^2と膨化した．各群の拘束前のミトコンドリアの断面積の平均値を100%としたときの拘束負荷後のミトコンドリアの膨化率を比較すると，対照群では拘束1時間後133.3%，拘束2時間後123.8%となったが，減黄群では拘束1時間後137.8%，拘束2時間後162.2%とより早期に膨化が進行した（**Fig. 7**).

④ ミトコンドリアの内部構造の異常について

対照群は水浸拘束前はgrade 1が99.5%，grade 2が0.3%であり，ほとんどのミトコンドリアの内部構造に異常を認めなかった．水浸拘束後経時的にgrade 2およびgrade 3の占める割合が増し，負荷後6時間ではgrade 1：25.9%，grade 2：30.5%，grade 3：43.8%

Fig. 8 Variation of mitochondrial damage before and 1, 2, 6 hour after water immersion stress in control, jaundiced and billiary drained group. grade 1 ; normal. grade 2 ; slight injured. grade 3 ; severe injured.



となった．一方，黄疸群では，水浸拘束前は grade 1が98.9%, grade 2が1%と対照群と同様の割合であったが，負荷後は対照群に比べより grade 2および grade 3の占める割合が大きくなった．減黄群では，負荷前は，grade 1：97.9%，grade 2：1.8%と対照群，黄疸群と同様の値であり，また，負荷後1時間では対照群，黄疸群の中間の値をとった（**Fig.** 8）．

III. 考　　察

これまで閉塞性黄疸時の急性潰瘍発生について教室では胆管結紮2週目のラットに水浸拘束を負荷し，種々のパラメータについて検討している．宮川ら[8]は攻撃・防御両因子の指標として胃内 pH および胃壁 potential difference（PD）を用い，閉塞性黄疸時には対照群に比べ攻撃因子には差はないが，防御因子がさらに低下するため急性潰瘍が発生しやすくなると報告している．また，乾ら[9]は同様の実験モデルで防御因子の低下について胃粘膜エネルギー代謝が閉塞性黄疸時では水浸拘束により障害されること，今野ら[10]は胃粘膜血流の低下が黄疸群でより著明であること，成井ら[11]は減黄により胃粘膜血流の低下が抑制され，同時にエネルギー代謝障害も改善することを報告している．

そこで今回は，胃粘膜エネルギー代謝の大部分を占めると考えられる[13]．壁細胞ミトコンドリアに注目し，その超微形態を検討し，閉塞性黄疸時の急性潰瘍発生について，その病態をさぐった．

まず，本実験に用いたモデルと方法に関して，実験モデルの妥当性についてみると，実験期間中の肝機能の推移については，前述のごとき成績であり，黄疸モデル，減黄モデルとしてこれまで教室で行った実験の場合[8)~11)]と同等のモデルと考えられる．電顕標本の作成法については，今回採用した浸漬固定法のほかに，灌流固定法があるが，実際にコントロールモデルにおいて灌流固定を行った場合，粘膜固有層および細胞間が著明に開大し，生理的な条件での観察に不向きと考え浸漬固定法を採用した．組織計測法については Weibel の組織計測法[15)16)]をもとにしたが，point counting method よりもより実測値に近く計測可能である半自動画像解析装置を用いた．

黄疸の胃粘膜壁細胞ミトコンドリアに対する影響は，今回の検討では黄疸2週群ではミトコンドリアが小型化し，ミトコンドリア数およびクリステ数の増加が認められ，また，4週群，6週群，8週群ではミトコンドリアの膨化，形態異常が出現した．黄疸の胃粘膜エネルギー代謝に及ぼす影響については，これまで乾ら[9]，成井ら[11]は，黄疸群の胃粘膜 ATP 含量およびエネルギーチャージはストレス負荷前には対照群と差は認めないが，ストレス負荷により有意に低下し，減黄により，対照群に近く回復すると報告している．電顕を中心とする超微形態の近年における急速な進歩により，細胞のエネルギー代謝についてミトコンドリアの機能と形態が密接に関連づけられてきているが[17]，これまで胃粘膜細胞，とくに壁細胞ミトコンドリアに対する水浸拘束時を含んだ黄疸の影響を超微形態的に検討した報告は著者らの検索では見うけられない．黄疸の肝細胞ミトコンドリアに対する影響については多くの研究があるが，小山ら[18]はラットを用いて胆道閉塞期間とミトコンドリア機能を検討し，ミトコンドリアの無傷性を表現する呼吸調節 RC, ATP 生成量とも胆道閉塞期間とともに低下し，とくに3週以降は対照例の40%にまで障害されたと述べている．形態学的変化については Takasan ら[19]は黄疸肝ミトコンドリアの呼吸酵素量と形態的な関係について，酸素量からみてエネルギー代謝の代償が行われている肝においてはクリステ数の増加と matrix density の増加が認められるが，代償が十分に行えない状態ではクリステ数の減少とミトコンドリアの膨化が生じると述べている．Jezequel ら[20]は，閉塞性黄疸患者の肝 biopsy の検討にてミトコンドリアクリステの surface density が増加していることを認め，また，タウロコール酸による負荷によっても同様の変化がおこると報告している．Yamauchi ら[21]は胆管結紮ラットについて，経時的に7週間，肝組織を電顕的に観察し，ミトコンドリアは

一般に膨化しクリステのcurlingを認め，その数と容積比が経時的に増加すると述べている．また鈴木ら[22]は黄疸2週群では対照肝に比べ，ミトコンドリアの大きさに不均一性があり著明に腫大したものがある一方，分布をみると全体として対照より小さい傾向がみられることを指摘している．今回検討した胃粘膜壁細胞におけるミトコンドリアの変化については，黄疸2週群でミトコンドリアが小型化し，ミトコンドリア数およびクリステの増加がみられ，Takasanら[19]，鈴木ら[22]の肝での報告にみられるごとく黄疸時には，胃粘膜においても細胞内呼吸障害が存在し，黄疸2週では，これらに対する代償性の変化が生じているものと考えられた．また，黄疸期間の延長に伴い膨化およびミトコンドリアの形態異常が出現したことについては，代償が破綻していく形態的な変化と考えられ，Takasanら[19]，Yamauchiら[21]の述べた肝における変化と類似している．黄疸時のミトコンドリア機能障害について小山ら[23]は，黄疸肝の分離肝細胞を用いた検討で，黄疸肝ミトコンドリアの機能低下の機序はそれ自体の障害よりもむしろミトコンドリアをとりまく環境因子，すなわちビリルビン・胆汁酸などによる呼吸阻害が主体と考えられることを指摘している．

次に，減黄による影響についてみると，今回の検討ではミトコンドリア数，クリステ数・ミトコンドリア断面積がすべて対照群とほぼ同様の値に回復していた．神山ら[12]によると同様のモデルで黄疸2週群の血中総胆汁酸濃度は対照に比べ約180倍，成井ら[11]によると血中総ビリルビン値は約70倍と報告されている．さらに，成井ら[11]によると，減黄時の血清ビリルビンは1日目で5.4mg/dl，3日目で1.6mg/dlと急速に改善し，村田ら[24]によると血中胆汁酸はビリルビンよりも早期に低下すると述べられている．閉塞性黄疸時に血中に増加するビリルビン[25][26]や胆汁酸[27]が，酸化的リン酸化のuncouplerであること[25)~27]を考えると，黄疸時には胃粘膜細胞内呼吸障害が存在し，それに対する生体の代償が行われてミトコンドリアの形態変化が生じるが，減黄によりその生体環境が改善するに伴って，ミトコンドリアの形態変化も急速に正常化するものと考えられる．

次に，ストレス負荷時の変化をみるために水浸拘束時の胃壁細胞ミトコンドリアの変化とそれに及ぼす黄疸および減黄の影響について検討した．水浸拘束時の胃粘膜の超微形態を検討した報告は数少なく，津村[28]，大橋ら[29]の報告があるが，いずれも壁細胞，主細胞，粘液上皮細胞の分泌状態を検討したもので，壁細胞ミトコンドリアについては，十分に検討されていない．熱傷ストレスについては，鳥居[30]は熱傷負荷後2時間でミトコンドリアの膨化，融合，内部クリステの破壊，ミエリン化など低機能あるいは無機能状態を呈し，またATP，エネルギーチャージも有意に減少したと述べている．北島ら[31]は，熱傷ストレスにより正常状態で観察されなかった動静脈吻合が開大し，粘膜血流の減少をまねくとしており，この胃粘膜の微小循環障害が細胞のエネルギー代謝に直接的影響を及ぼすと述べている．今回の検討においては，対照群，黄疸群とも水浸拘束時ミトコンドリアの膨化，クリステの破壊，ミトコンドリアの空胞化が経時的に進行したがその程度は黄疸群でより高度であった．このことは，もともと細胞内呼吸障害の存在する黄疸群において，水浸拘束後より早期に細胞内呼吸障害に対する代償が破綻し，ミトコンドリアの傷害像が出現しやすいものと考えられる．乾，成井は水浸拘束時の胃粘膜エネルギー代謝について，対照群では変化を認めないが，黄疸群では低下が認められると報告しているが，今回のミトコンドリアの形態的変化についての成績では，乾ら[9]，成井ら[11]の報告を形態的に支持する結果と考えられた．

また，減黄操作の影響については，拘束1時間についてのみしか検討できなかったが，その成績では黄疸群の拘束後1時間で認められたミトコンドリアの形態的変化が減黄群では改善されることが認められた．このことは減黄操作が黄疸群におけるストレス負荷時の胃粘膜エネルギー代謝を改善させるものと考えられた．

文　献

1) 佐藤寿雄：黄疸と外科―とくに急性消化管出血に関連して．日外会誌　87：941―944，1986
2) 神山泰彦，松野正紀，佐々木巌ほか：閉塞性黄疸に合併した術後急性潰瘍発生例の検討．腹部救急診療の進歩　7：51―55，1987
3) 亀山仁一，鈴木　晃，鈴木祐子ほか：黄疸の合併症としての消化管出血．救急医　12：673―679，1988
4) 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
5) 羽生富士夫，高田忠敬，浜野恭一ほか：閉塞性黄疸と手術のRisk．臨外　30：305―310，1975
6) 柴　徳郎：閉塞性黄疸に対する手術後に併発する急性上部消化管出血．信州医誌　36：107―123，1988
7) 深井泰俊，堀田敦夫，桜井隆久ほか：閉塞性黄疸と

上部消化管出血—特に手術式と予防対策の検討—. 腹部救急診療の進歩 7：45—50, 1987
8) 宮川英喜, 亀山仁一, 佐々木巌ほか：急性潰瘍に対する実験的研究—閉塞性黄疸と迷切の影響を含めて—. 日外会誌 84：113—118, 1983
9) 乾　秀, 佐々木巌, 成井英夫ほか：閉塞性黄疸時における急性潰瘍についての実験的研究—特に胃粘膜エネルギー代謝の面から—. 日外会誌 85：1465—1471, 1984
10) 今野喜郎, 佐々木巌, 成井英夫ほか：閉塞性黄疸時における急性潰瘍についての実験的研究—特に胃粘膜血流からみて—. 日外会誌 86：298—303, 1985
11) 成井英夫, 佐々木巌, 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—特に, 減黄術の胃粘膜血流と胃粘膜エネルギー代謝におよぼす影響について—. 日外会誌 87：510—517, 1986
12) 神山泰彦, 佐々木巌, 内藤広郎ほか：閉閉塞性黄疸の胃粘膜細胞機能におよぼす影響—ラット胃粘膜を用いた電気生理学的検討—. Ther Res 8：142—149, 1988
13) Muller O: The quantitation of the rat gastric mucosa by morphometric methods. Scand J Gastroenterol 19：1—6, 1984
14) Takagi K, Okabe S: The effect of drugs on the stress ulcer and recover processes of the stress ulcer. Jpn J Parmacol 18：9—18, 1968
15) Weibel ER, Kistler GS, Scherle WF: Practical stereological methods for morphometric cytology. J Cell Biol 30：23—38, 1966
16) Weibel ER, Elias H: Introduction to stereologic principles. Edited by Weibel ER and Elias H, Quantitative Methods in morphology. Springer—Verlag, New York, 1967, p89—98
17) 若林　隆：ミトコンドリアの構造. 小川和朗, 木村恒雄, 松村正実ほか編. 細胞生物学 4. 細胞のエネルギー代謝. 理工学社, 東京, 1978, p1—69
18) 小山研二：閉塞性黄疸の病態と外科臨床上の諸問題. 日外会誌 86：1004—1007, 1985
19) Takasan H, Yamada T, Ozawa K et al: Morphological alteration through changes in respiratory enzyme levels in the liver mitochondria of jaundiced patients. J Electron Microsc (Tokyo) 24：19—32, 1975
20) Jezequel AM, Lipbrari ML, Mosca PG et al: The human liver in extrahepatic cholestasis: ultrastructual morphometric data. Liver 3：303—314, 1983
21) Yamauchi H, Koyama K, Otowa T et al: Morphometric studies on the rat liver in biliary obstruction. Tohoku J Exp Med 119：9—25, 1976
22) 鈴木克彦, 小山研二, 浅沼義博ほか：閉塞性黄疸の分離肝細胞ミトコンドリア機能について. 日外会誌 89：703—708, 1988
23) 小山研二, 浅沼義博：閉塞性黄疸の病態. 消外 10：19811—1988, 1987
24) 村田宣夫, 小菅智男, 別府倫兄ほか：閉塞性黄疸解除後の血中胆汁酸組織の変動. 日消病会誌 84：2572—2578, 1987
25) Zetterstron R, Brnster L: Bilirubin an uncoupler of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria. Nature 178：1335—1337, 1956
26) Mustafa M, Cowger M, King T et al: Effect of bilirubin on mitochondrial reactions. J Biol Chem 244：6403—6414, 1969
27) 小山研二, 伊藤賢司, 音羽　剛ほか：閉塞性黄疸肝のミトコンドリア機能について. 肝臓 20：597—585, 1979
28) 津村秀憲：水浸拘束ストレスラット胃の生理学的ならびに電顕学的研究. 日消外会誌 16：1313—1323, 1983
29) 大橋広丈, 林　幸貴：ラット中枢性ストレス潰瘍モデルにおける胃壁細胞の電顕的検討. 土屋雅春編. 胃潰瘍と壁細胞レセプター. 日本医学館, 東京, 1987, p67—74
30) 鳥居治文：ストレス潰瘍発生における酸分泌動態と粘膜エネルギー代謝に関する実験的研究. 日消外会誌 21：1930—1938, 1988
31) 北島政樹, 木内立男, 酒井憲孝：胃微小循環調節機構と潰瘍発生のメカニズム. 竹本忠良, 小林絢三, 北島政樹 編. 胃粘膜防御の仕組み. 医歯薬出版, 東京, 1988, p67—78

Influence of Obstructive Jaundice on Experimental Acute Gastic Ulcer with Electronmicroscopic Study of Histometric Mitochondrial Structures of Gastic Mucosal Parietal Cells in Rats

Yoshio Matsuda, Iwao Sasaki, Yasuhiko Kamiyama, Yuji Funayama, Hiroo Naito and Seiki Matsuno
The First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

To determine the effect of obstructive jaundice on electronmicroscopic changes of mitochondrial structures of parietal cells during water-immersion restraint stress, male Sprague-Dawley rats weighing about 200 g were used. Experiment 1, control (sham operation), 2-, 4-, 6-, and 8-week jaundiced (bile duct ligation) rats and biliary drained rats were used to study the effect of duration of jaundice. Experiment 2. 2-week jaundiced rats and biliary drained rats were used to study the effect of the stress on jaundice and biliary drainage. The number of crystae was significantly higher in the 2-week jaundiced group than in the control group. Fusion and deformity of mitochondria were seen in the 4-, 6-, and 8-week jaundiced groups. In the 2-week jaundiced group, the mitochondria were restored to normal by biliary drainage. Mitochondrial damage during the stress in the 2-week jaundiced group was more severe than in the control group. These results indicate that an acute gastric mucosal lesion can easily occur in obstructive jaundice owing to severe disturbance of energy metabolism, which is demonstrated by histometry of the mitochondrial structure in parietal cells. Biliary drainage will protect this ulceration by reducing mitochondrial damage.

Reprint requests: Yoshio Matsuda The First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine
1-1 Seiryocho, Aobaku, Sendai, 980 JAPAN