

## 閉塞性黄疸時の胃粘膜 adaptive cytoprotection についての実験的検討

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

閉塞性黄疸時の急性潰瘍発生病態における胃粘膜 adaptive cytoprotection (以下, AC) 発現を知る目的で, ラットを用いて対照群, 黄疸群, 減黄群の3群を作製し taurocholate (以下, TA) 投与による急性潰瘍を作製し検討した。Mild irritant (以下, MI) としては低濃度 TA を用いた。潰瘍係数は対照群に比べ黄疸群で有意に高値であったが減黄群では対照群と差を認めなかった。MI 投与ではいずれの群も非投与群に比べ低値となったが, indomethacin 投与で MI 投与の効果は消失した。高濃度 TA 投与時の胃粘膜ヘキサミン量の低下が MI 投与群では抑制され, また胃粘膜 potential difference は TA 投与後の回復の促進が認められた。胃内 PH は MI 投与群で非投与群に比べ低値を示した。以上より, 黄疸時においても AC が発現し, 内因性 prostaglandin の関与が示唆され, また減黄操作においてもその効果が維持されると考えられた。

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

### 1. はじめに

閉塞性黄疸 (以下, 黄疸と略記) 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が, その発生の病態に関してはいまだ不明な点が多い。教室では, これまで水浸拘束ストレスモデルを用いて黄疸時には胃粘膜 potential difference (以下, 胃粘膜 PD と略記) 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>1)~3)</sup>。また, さらに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>。

一方, 著者らは水浸拘束のような全身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, 胃粘膜自体の脆弱性を検討するために胃粘膜に直接 necrotizing agent であるタウロコール酸 (taurocholate: 以下, TCA と略記) を投与して黄疸時および減黄術を行ったときの胃粘膜病変の発生について検討した。そしてその結果, TCA 投与による胃粘膜障害も黄疸時により発生しやすく, 減黄術によりその改善が認められ,

その機序として防御因子が関与しているとの成績を得た<sup>9)</sup>。

一方, Robert らは, わずかの量の necrotizing agent を前処置することにより障害性を有する量の necrotizing agent を投与した場合に比べて, 潰瘍発生が抑制されることを発見し, adaptive cytoprotection の概念を提唱したが, その発現機序については粘膜防御機構が高まるためと理解されている。

今回著者らは, 前述のごとく胃粘膜防御因子が低下した状態にある閉塞性黄疸時において adaptive cytoprotection がいかなる発現をするかを検討し, あわせて減黄術の効果についても検討した。

### 2. 対象および方法

#### 1) 実験モデルの作成

体重250g 前後の Sprague-Dawley 系雄性ラット250匹を用いて24時間絶食後, エーテル麻酔下に開腹し以下の6群を作製した。

- (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週間後に開放外瘻化した。
- (4) 対照兼 MI 投与群: 対照群に mild irritant (以下, MI と略記) として5mM TCA/0.2N HCl 1ml を後述する Irritant 投与15分前に軽度のエーテル麻酔下

に経口投与した。

なお、MI の投与方法 (薬剤の濃度および投与時間) に関しては諸家の報告に準じた<sup>7)8)10)</sup>。また、Irritant としては100mM TCA/0.2N HCl 2ml を用いた。

(5) 黄疸兼 MI 投与群：(4)同様に黄疸群に5 mM TCA を前投与した。

(6) 減黄兼 MI 投与群：(4)と同様に減黄群に5 mM TCA を前投与した。

## 2) 測定項目および方法

モデル作製の2週間後に以下の検討を行った。

### (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およ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) 潰瘍係数 (ulcer index : 以下、UI と略記)

前述の6群に対し、24時間絶食後軽度のエーテル麻酔下に金属カニューレを用いて100mM TCA/0.2N HCl 2ml (以下、Irritant) を経口投与したのち水浸拘束用金網ケージに入れ単拘束状態とした。1時間後、エーテル麻酔下に胃を摘出し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、大彎に沿って切開し、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。なお、MI 投与群に関しては、prostaglandin 合成酵素である cyclooxygenase の阻害剤 Indomethacin 5mg/kg (以下、INDO と略記) を MI 投与1時間前に皮下投与した際の UI についても検討した。また、各群における薬剤投与前の潰瘍の有無を確認するために、irritant を投与せずにエーテル麻酔下に胃を摘出し UI を測定した。

### (3) 胃粘膜 hexosamine 量

前述の6群に対し Irritant 投与前および投与1時間後に胃を摘出し、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>11)12)</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、不関電極として同型の銀塩化銀電極を左耳

介後方の皮下に埋没固定した。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6群に対し Irritant 投与前および投与後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 Irritant 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。

## 3. 成績

### 1) 肝機能

血清総ビリルビン値は、対照群および対照兼 MI 投与群 (以下、対照2群) で  $0.30 \pm 0.0 \text{ mg/dl}$ 、黄疸群および黄疸兼 MI 投与群 (以下、黄疸2群) で  $9.2 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ 、減黄群および減黄兼 MI 投与群 (以下、減黄2群) で  $0.5 \pm 0.1 \text{ mg/dl}$  であり黄疸2群で対照2群・減黄2群に比べ有意に高値を示した。

GOT 値は対照2群・黄疸2群・減黄2群のおおの、 $120 \pm 6$ 、 $678 \pm 58$ 、 $300 \pm 34 \text{ K-U}$ 、GPT 値はおおの、 $35 \pm 2$ 、 $116 \pm 11$ 、 $29 \pm 2 \text{ K-U}$  といずれも黄疸2群で対照2群および減黄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2群・黄疸2群・減黄2群のおおの、 $5.7 \pm 0.2$ 、 $5.5 \pm 0.4$ 、 $5.1 \pm 0.6 \text{ mg/dl}$  と減黄2群で対照2群および黄疸2群に比べ有意に低値を示した (Table 1)。

Table 1 Liver function of the each group

	Control	Jaundice	Biliary drainage
T.bil (mg/dl)	$0.30 \pm 0$	$9.2 \pm 0.4$	$0.5 \pm 0.1$
GOT (K-U)	$120 \pm 6$	$678 \pm 58$	$300 \pm 34$
GPT (K-U)	$35 \pm 2$	$116 \pm 11$	$29 \pm 2$
TP (mg/dl)	$5.7 \pm 0.2$	$5.5 \pm 0.4$	$5.1 \pm 0.6$

2) UI

(1) 対照群, 対照兼 MI 投与群

投与前には両群とも潰瘍の発生を認めないが, Irritant 投与 1 時間後では対照群で  $49.2 \pm 4.3$  であったのに対して, MI を前投与した対照兼 MI 投与群では潰瘍の発生は抑制され  $3.8 \pm 0.8$  と対照群に比べ有意な低値を示した。しかし, INDO の投与により  $40.6 \pm 4.0$  となった。

(2) 黄疸群, 黄疸兼 MI 投与群

投与前には両群とも潰瘍の発生を認めないが, Irritant 投与 1 時間後では黄疸群は  $170 \pm 35$  であったのに対して, 黄疸兼 MI 投与群では潰瘍の発生は黄疸群に比べ有意に抑制され,  $47 \pm 25$  となった。しかし, INDO を投与すると  $158 \pm 17$  となった

(3) 減黄群, 減黄兼 MI 投与群

投与前には両群とも潰瘍の発生を認めないが, Irritant 投与 1 時間後では減黄群が  $28.8 \pm 2.9$  であったのに対して, 減黄兼 MI 投与群では  $9.2 \pm 3.4$  となり減黄群に比べ有意な低値を示した。しかし, INDO を投与すると  $35.5 \pm 6.6$  となった (Fig. 1)。

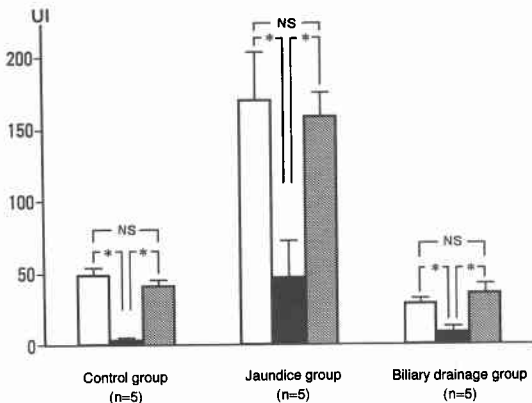
3) 胃粘膜 hexosamine 量

(1) 対照群, 対照兼 MI 投与群

Irritant 投与前は  $12.0 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{mgdw}$  であり, Irritant 投与 1 時間後には対照群で  $7.3 \pm 0.5 \mu\text{g}/\text{mgdw}$  となったが, MI を前投与した対照兼 MI 投与群では  $8.6 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{mgdw}$  となり MI を投与しなかった場合

Fig. 1 Effect of mild irritant on ulcer index (UI) 1h after the administration of Irritant (100mM TCA)

□: Irritant (I) only, ▨: Mild Irritant (MI) + I, ▩: Indomethacin (INDO) + MI + I (M ± SE, \* p < 0.05)



に比べ有意に高値を示した。

(2) 黄疸群, 黄疸兼 MI 投与群

Irritant 投与前は  $9.9 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{mgdw}$  であり, Irritant 投与 1 時間後には黄疸群で  $8.4 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{mgdw}$  となったが, 黄疸兼 MI 投与群では  $9.0 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{mgdw}$  となり, 減少が抑制される傾向がみられたが, 有意差はなかった。

(3) 減黄群, 減黄兼 MI 投与群

Irritant 投与前は  $8.4 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{mgdw}$  であり, Irritant 投与 1 時間後は減黄群で  $7.8 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{mgdw}$  となったが, 減黄兼 MI 投与群でも  $8.2 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{mgdw}$  となり, MI 投与による変化は軽度であった (Fig. 2)。

4) 胃粘膜 PD

(1) 対照群, 対照兼 MI 投与群

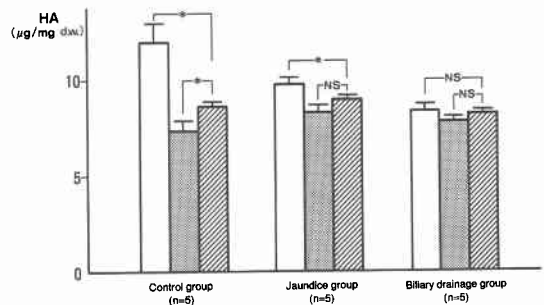
両群とも Irritant 投与前は  $-31\text{mV}$  前後であり投与後急激に低下し  $-5.0\text{mV}$  前後となったが, 両群間に有意差を認めなかった。しかし, 投与後の回復は対照群に比べ MI 投与群で早く, 1 時間値, 2 時間値は対照群でおおの  $-13.5 \pm 1.8\text{mV}$ ,  $-18.4 \pm 2.0\text{mV}$ , 対照兼 MI 投与群ではおおの  $-20.8 \pm 2.1\text{mV}$ ,  $-27.7 \pm 3.3\text{mV}$  となり対照群に比べ対照兼 MI 投与群で有意な高値を示した。4 時間後で投与前値にまで回復した。

(2) 黄疸群, 黄疸兼 MI 投与群

両群とも Irritant 投与前は,  $-32.0\text{mV}$  前後であり, 投与後は急激に低下し  $-3.0\text{mV}$  前後となったが, 両群間に有意差を認めなかった。しかし, その後の回復は黄疸群に比べ MI 投与群で早く, 黄疸群, 黄疸兼 MI 投与群のおおの 1 時間値  $-3.5 \pm 0.9\text{mV}$ ,  $-8.3 \pm 1.5$

Fig. 2 Effect of mild irritant on hexosamine contents (HA)

□: before the administration of Irritant (100 mM TCA), ▨: Irritant (I) only 1h after the administration of Irritant, ▩: Mild Irritant (MI) + I 1h after the administration of Irritant (M ± SE, \* p < 0.05)



mV, 6時間値 $-9.2 \pm 2.5$ mV,  $-19.1 \pm 3.0$ mV と全経過を通じ黄疸群に比べ黄疸兼 MI 投与群で有意な高値を示した。

(3) 減黄群, 減黄兼 MI 投与群

Irritant 投与前は減黄群で $-32.5 \pm 2.5$ mV, 減黄兼 MI 投与群で $-25.8 \pm 1.6$ mV であり MI 投与群で低値を示した。投与後は両群とも $-5.0$ mV 前後と急激に低下した。その後は, 減黄群, MI 投与群のおおの1時間値 $-8.5 \pm 2.4$ mV,  $-11.7 \pm 1.4$ mV, 6時間値 $-19.4 \pm 3.2$ mV,  $-30.0 \pm 4.3$ mV となり全経過を通して減黄群に比べ減黄兼 MI 投与群で回復が早く, 6時間値は有意な高値を示した (Fig. 3)。

5) 胃内 PH

(1) 対照群, 対照兼 MI 投与群

Irritant 投与前は対照群, 対照兼 MI 投与群ともに 2.0前後と両群間に差を認めないが, 対照群では, 1時間値 $2.7 \pm 0.3$ , 2時間値 $3.2 \pm 0.5$ と pH が上昇したの

に対して MI 投与群では 1時間値 $1.8 \pm 0.2$ , 2時間値 $1.9 \pm 0.2$ と Irritant 投与後も PH の上昇を認めず, その傾向は投与後6時間まで続いた。

(2) 黄疸群, 黄疸兼 MI 投与群

Irritant 投与前は両群とも 2.0前後と両群間に有意差を認めなかった。Irritant 投与後は両群とも徐々に pH が上昇するものの黄疸群および黄疸兼 MI 投与群でおおの1時間値 $2.3 \pm 0.3$ と $1.6 \pm 0.1$ , 2時間値 $3.4 \pm 0.6$ と $1.8 \pm 0.1$ , 4時間値 $4.5 \pm 0.6$ と $3.1 \pm 0.3$ , 6時間値 $4.3 \pm 0.4$ と $3.9 \pm 0.4$ と全経過を通して黄疸群に比べ黄疸兼 MI 投与群で低値を示した。

(3) 減黄群, 減黄兼 MI 投与群

Irritant 投与前は減黄群で $2.1 \pm 0.3$ , 減黄兼 MI 投与群で $2.8 \pm 0.5$ とやや MI 投与群が高値を示した。Irritant 投与後は両群とも徐々に pH は上昇したが,

Fig. 3 Effect of mild irritant on the gastric mucosal potential difference (PD)

○—○: Control group (n=5), ●—●: Control+Mild Irritant (MI) group (n=5), △—△: Jaundice group (n=4), ▲—▲: Jaundice +MI group (n=4), □—□: Biliary drainage group (n=4), ■—■: Biliary drainage+MI group (n=4) (M±SE, \*p<0.05)

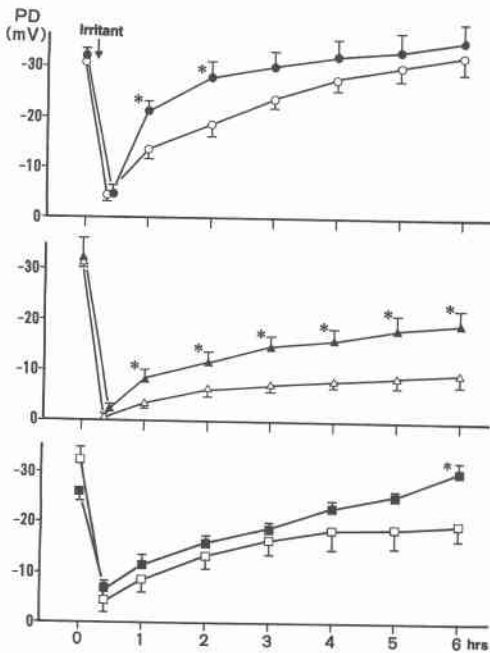
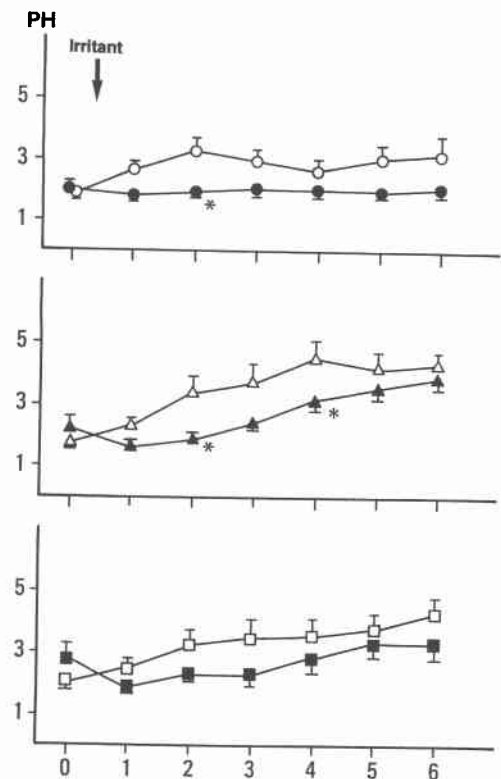


Fig. 4 Effect of mild irritant on intragastric PH  
○—○: Control group (n=7), ●—●: Control+Mild Irritant (MI) group (n=5), △—△: Jaundice group (n=5), ▲—▲: Jaundice+MI group (n=5), □—□: Biliary drainage group (n=6), ■—■: Biliary drainage+MI group (n=5) (M±SE, \*p<0.05)



減黄群および減黄兼 MI 投与群でおのおの 1 時間値  $2.4 \pm 0.4$  と  $1.9 \pm 0.1$ , 2 時間値  $3.1 \pm 0.6$  と  $2.4 \pm 0.3$ , 4 時間値  $3.6 \pm 0.6$  と  $2.9 \pm 0.5$ , 6 時間値  $4.3 \pm 0.5$  と  $3.3 \pm 0.6$  と全経過を通して減黄群に比べ減黄兼 MI 投与群で低値を示したが、有意差を認めなかった (Fig. 4).

#### 4. 考 察

1974年以降 Robert は、まず胃粘膜 cytoprotection に関して、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤や抗コリン剤などの酸分泌抑制剤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、非ステロイド系抗炎症剤などの necrotizing agents によって引き起こされる胃粘膜病変の発生を、酸分泌抑制作用を示さない prostaglandin F<sub>2α</sub> や、酸分泌を抑制しない程度の低容量の prostaglandin E<sub>2</sub> が阻止することを報告し、この概念を cytoprotection 作用と呼んだ<sup>5)6)</sup>。その後さらに、わずかの量の necrotizing agent の前処置により障害性を有する量を投与した際の胃粘膜病変の発生を阻止することを発表し、この機序を内因性 prostaglandin 産生の促進による adaptive cytoprotection の概念を発表した<sup>7)8)10)</sup>。閉塞性黄疸時には胃粘膜防御因子が低下することにより潰瘍が発生しやすいことがこれまでに報告されており著者ら<sup>9)</sup>も報告しているが、adaptive cytoprotection の発現に関しては不明であった。

今回の成績における病変の発生程度を UI からみると、黄疸時には UI は増加し胃粘膜の Irritant に対する抵抗性の低下を認めるが、減黄処置により潰瘍係数は低下し胃粘膜の脆弱性の改善が認められ、さらに、対照群と同様に黄疸および減黄の両群でも MI の前投与による adaptive cytoprotection 機構の発現が認められた。

一方、対照群と同様に黄疸および減黄の両群でも INDO の前投与により MI の効果が認められなくなり、adaptive cytoprotection 機構の発現には内因性 prostaglandin が関与していることが示唆された。

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見る指標として胃内 PH を検討した。

まず、胃粘膜 hexosamine についてみると、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思われる。一方、MI の前投与についてみると対照群、黄疸群および減黄群のいずれにおいても Irritant 投与後の hexosamine 量の低下が抑制される成績であった。

prostaglandin の cytoprotection 作用における機序として、粘液の産生と分泌の亢進が推定されているが<sup>13)14)</sup>、桑田ら<sup>15)</sup>は、エタノールを用いて胃粘膜の hexose 量の変化を検討し、MI の使用により Irritant 投与後の hexose 量の減少が抑制されることを認め、その原因が prostaglandin の粘液糖蛋白の合成・分泌亢進にあるとしている。

次に、胃粘膜 PD についてみると、MI の前投与により対照、黄疸および減黄の全群で胃粘膜 PD の改善が認められた。adaptive cytoprotection に関する報告では産生された内因性 prostaglandin により粘液産生が亢進し、Na 能動輸送は促進されると報告<sup>16)17)</sup>されている。胃粘膜 PD が Na などの電解質の能動輸送を反映するとされている<sup>10)</sup>ことからこの胃粘膜 PD の改善は、MI により産生された内因性 prostaglandin による 2 次的作用によると推測される。

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、各実験グループにおいて MI 投与群のほうが MI 非投与群に比べ PH が低値を示していた。このことは、障害の少ない群ほど PH が低いことを示しており、壁細胞を中心とした酸分泌機能の障害の有無が影響しているように考えられるが、一方では内因性の胃酸自体が adaptive cytoprotection に関与する可能性も考慮される。しかし、この点に関しては今回の成績からは不明であり、今後さらに検討を重ねる必要があると思われる。

今回の成績では MI 投与により黄疸時においても adaptive cytoprotection が発現することが確かめられたが、その機序として胃粘膜防御因子を高めることが確かめられ、減黄操作はさらにその効果を増強させるものと考えられた。臨床的には黄疸時において経口的に胆汁還元や胆汁酸投与などが全身管理の面を考慮して行われている。著者らもこの点に関してこれまで臨床例や実験例においてその有用性を報告しているが<sup>18)</sup>、急性潰瘍発生の面についても、今回の実験成績から低濃度の胆汁酸の投与が黄疸時に減弱した胃粘膜防御機構を回復させる可能性を示唆するものである。しかし、胆汁還元するときの至適投与量や投与期間および胆汁酸の種類などについては今後の検討が必要と考えられた。

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, 佐々木蔵, 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, 佐々木蔵, 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: 1086-1087, 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) 松尾哲也, 佐々木蔵, 松野正紀ほか: 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. 日消外会誌 25: 2139-2144, 1992

- 10) Chaudhury TK, Robert A: Prevention by mild irritants of gastric necrosis produced in rats by sodium taurocholate. *Dig Dis Sci* 25: 830-836, 1980
- 11) 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
- 12) Neuhaus OW, Letzring M: Determination of hexosamines in conjugation with electrophoresis on starch. *Anal Chem* 29: 1230-1233, 1957
- 13) Sewell RB: Prostaglandin role in gastric mucosal cytoprotection. *Med J Aust* 142: 10-13, 1985
- 14) Robert A: Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 77: 761-767, 1979
- 15) 桑田 肇, 岡部治弥, 堀田恭子ほか: エタノール投与による adaptive cytoprotection におけるラット胃粘膜液糖蛋白質の変動. 薬理と治療 16: 805-813, 1988
- 16) Bolton JP, Palmar D, Cohen MM et al: Stimulation of mucous and non parietal cell secretion by the E2 prostaglandins. *Am J Dig Dis* 23: 359-364, 1987
- 17) Bowen JC, Kuo YJ, Pawlik W et al: Electrophysiological effects of burimamide and 16,16-dimethyl prostaglandin E2 on the canine gastric mucosa. *Gastroenterology* 68: 1480-1484, 1975
- 18) 神山泰彦, 佐々木蔵, 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一特に, 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

### Taurocholate-induced Gastric Damage in Rats with Obstructive Jaundice and Biliary Drained Rats on the Side of Adaptive Cytoprotection

Tetsuya Matsuo, Iwao Sasaki, Yasuhiko Kamiyama, Hiroo Naitoh,  
Yuji Funayama and Seiki Matsuno

The First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

To determine the effects of obstructive jaundice and biliary drainage on adaptive cytoprotection of the gastric mucosa, Sprague-Dawley rats were used and grouped as follows: 1) control group, 2) jaundiced group, 3) biliary drainage group. High and low doses of taurocholate were orally administered as an irritant and mild irritant, respectively. The ulcer index was significantly higher in the jaundiced group than in both the control and drainage groups. The mild irritant decreased the ulcer index in each group compared with the irritant groups. These phenomenon were eliminated by indomethacin. The mild irritant reduced the decrease in the hexosamine content of the gastric mucosa induced by the irritant, and enhanced recovery of the gastric potential difference level after administration of the irritant. We conclude that gastric mucosal adaptive cytoprotection occurs even in obstructive jaundice and biliary drainage. Prostaglandin may play an important role in these mechanisms.

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