

門脈圧亢進症ラットにおける胃粘膜血流量と胃壁プロスタグランدينE1,E2に関する検討：  
門脈狭窄ラットと肝硬変ラットの比較

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9382">http://hdl.handle.net/2297/9382</a>

## 門脈圧亢進症ラットにおける胃粘膜血流量と 胃壁プロスタグランジンE<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>に関する検討

—門脈狭窄ラットと肝硬変ラットの比較—

金沢大学医学部医学科内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

老 子 善 康

本研究では、門脈圧亢進症の胃粘膜病変の成因における肝障害の有無の関与を明らかにすることを目的として、肝障害のない門脈狭窄 (portal vein stenosis, PVS) による門脈圧亢進症ラット (PVS群) と、ジメチルニトロサミン (dimethylnitrosamine, DMNA) 投与による肝硬変ラット (DMNA群) を作製し、胃粘膜血流量 (gastric mucosal blood flow, GMBF) と胃壁プロスタグランジン (prostaglandin, PG) E<sub>1</sub> と E<sub>2</sub> 量を測定し比較検討した。GMBFは電解式水素ガスクリアランス法を用い、PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>量は、ラジオイムノアッセイ法にて測定した。PVS群 (12.8 ± 0.8mmHg) と DMNA群 (12.3 ± 1.5mmHg) の門脈圧の間に、差はみられなかった。GMBFの検討においては、前庭部ではPVS群 (38.2 ± 3.4ml/分/100g) およびDMNA群 (39.6 ± 3.1ml/分/100g) は、それぞれ模擬手術 (sham-operation, SO) 群 (45.1 ± 2.8ml/分/100g)、対照群 (45.8 ± 3.0ml/分/100g) に比較し、有意に低下していた (p<0.01, p<0.01)。他方、胃体部ではPVS群 (71.7 ± 4.5ml/分/100g) はSO群 (55.5 ± 3.7ml/分/100g) に比較し有意に増加していた (p<0.01) が、DMNA群 (54.0 ± 5.8ml/分/100g) は対照群 (57.4 ± 2.9ml/分/100g) に比較し有意に低下しており (p<0.05)、異なった病態を示した。胃壁PGE量の検討では、PVS群、DMNA群ともにGMBFと同様な相違が認められた。胃壁PGE<sub>1</sub>量はPVS群の胃体部 (15.9 ± 8.2ng/g) では、SO群 (9.5 ± 3.8ng/g)、DMNA群 (8.7 ± 6.1ng/g) より有意に高値を示した (p<0.001)。一方、胃壁PGE<sub>2</sub>量は、前庭部においてはPVS群 (65.2 ± 26.3ng/g)、DMNA群 (49.7 ± 25.9ng/g) とともにSO群 (108.0 ± 61.7ng/g)、対照群 (118.0 ± 39.3ng/g) に比較し有意に低下していた (p<0.01, p<0.001)。体部においてDMNA群 (69.9 ± 29.1ng/g) は対照群 (159.2 ± 21.0ng/g) に比較し有意に低下していた (p<0.001)。次にPVS, DMNA群にPGE<sub>1</sub>誘導体 (オルノプロステル) を経口投与し、GMBFの反応性の相違を検討した。経口投与90分以降においてGMBFはDMNA群の前庭部と胃体部、およびPVS群の胃体部で各々対照群、SO群より高値を持続した。すなわち、門脈圧亢進症ラットのGMBFは特に胃体部で肝障害の有無により相違が認められ、胃壁PG量はGMBFと平行した差異を示した。以上より門脈血流障害によるGMBFの低下に加え、肝障害に伴う液性因子の一つとして胃壁PG量の低下が肝硬変の胃粘膜障害に関与する可能性が考えられた。また、PGE<sub>1</sub>誘導体は門脈圧亢進症ラットにおいても、GMBFの増加をもたらし、門脈圧亢進症における胃粘膜障害に対する治療薬となりうる可能性をもつことが示唆された。

**Key words** portal hypertension, liver cirrhosis, gastric mucosal blood flow, prostaglandin E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub>

門脈圧亢進症をきたす代表的な疾患である肝硬変症においては、高率に胃粘膜病変が合併し、食道静脈瘤とともに死に至るような出血をきたすことがあるため、臨床的に問題となっている<sup>1)~3)</sup>。その成因としては、門脈圧の上昇における胃粘膜微小循環の障害による胃粘膜防御機構の低下が考えられている<sup>10)~9)</sup>。一方、肝障害を伴わない特発性門脈圧亢進症においては、胃粘膜病変の合併は低率であると報告されており<sup>10)11)</sup>、門脈圧亢進症に伴う胃粘膜病変の成因において、併存する肝障害の関与についても考えられている。

プロスタグランジン (prostaglandin, PG) は局所において胃粘膜血流量 (gastric mucosal blood flow, GMBF) 増加作用<sup>12)</sup>、粘

液産生・分泌亢進作用<sup>13)</sup>や、細胞保護作用<sup>14)</sup>などを有し、また血流調節因子としての作用<sup>15)</sup>を有するため、胃粘膜微小循環において重要な働きをし、胃粘膜防御機構の一因子となっている<sup>16)</sup>。肝硬変症あるいは門脈圧亢進症における胃粘膜内のPG濃度に関しては上昇しているとする報告<sup>17)18)</sup>、反対に減少しているとする報告<sup>8)9)19)20)</sup>があり一定の見解は得られていない。しかし、胃粘膜内のPGが肝硬変症あるいは門脈圧亢進症における胃粘膜病変の成因になんらかの関与をしていると推察されている<sup>8)9)17)~20)</sup>。

これらの背景から、門脈圧亢進症に伴う胃粘膜病変の成因における肝障害の有無との関連を明らかにすることを目的とし

平成10年11月6日受付, 平成10年12月1日受理

Abbreviations : DMNA, dimethylnitrosamine; GMBF, gastric mucosal blood flow; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; PG, prostaglandin; PHG, portal hypertensive gastropathy; PVS, portal vein stenosis; SO, sham-operation

て、同等に門脈圧が亢進した状態を呈する門脈狭窄 (portal vein stenosis, PVS) ラットとジメチルニトロサミン (dimethylnitrosamine, DMNA) (和光, 大阪) による肝硬変ラットを作製し, GMBFおよび胃壁PGE<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>量を測定比較した。

#### 対象および方法

##### I. 実験動物

実験には体重250g前後のウイスター系雄性ラット100匹を使用し, 各モデルの作製中には, 固形飼料, 水を自由に摂取させた。

##### 1. PVSによる門脈圧亢進症ラットの作製法

門脈血流障害モデルとして, Sikulerら<sup>21)</sup>の方法に準じてラットの門脈を露出させ, 先端を鈍とした20ゲージの針と一緒に結紮し, その後に針を抜いてつくるPVSラットを25匹作製した (PVS群)。本群の対照として結紮せず, 門脈を露出するのみの模擬手術 (sham-operation, SO) 群も同数作製した。

##### 2. DMNAによる肝硬変ラットの作製

肝硬変類似の肝障害ラットは, 福本ら<sup>22)</sup>の方法に準じて25匹作製した。体重250g前後のラットにDMNAを生理食塩水に溶解し, 毎週腹腔内注入を行った。第1週目はDMNA 30mg/kg/3mlを投与し, 第2～6週目は20mg/kg/3ml, 7, 8週目は10mg/kg/3ml投与し, 10週目に実験を行った (DMNA群)。なお, 本群の対照として同じ方法で同量の生理食塩水を注入した25匹のラットを対照群として用いた。

##### II. GMBF, 血圧, 門脈圧の測定

##### 1. 測定方法

24時間絶食したラットをウレタン (和光, 大阪) 麻酔下 (1.0 g/kg皮下注) にて37℃の保温手術台に固定し, 直腸温を測定した。気管切開した後, 気管内にカニューレを挿管し, 大腿動脈にPE50 (Becton Dickinson and Co., Flanklin Lakes, USA) を挿入し, 血圧を測定した。正中切開にて開腹し上腸間膜静脈を露出した上で, 23ゲージの留置カテーテル付針で門脈に穿刺し, 門脈圧を測定した。次に胃を露出し, 胃漿膜側より電解式2本電極 (直径200 μmの白金電極) を挿入し, 刺入対側の粘膜下に留置し, 電解式水素ガスクリアランス組織血流計モデル RBF-2 (バイオメディカルサイエンス社, 東京) にて前庭部および胃体部のGMBFを測定した<sup>23)</sup>。

##### 2. 基礎的検討

基礎的検討として繰り返し測定, 体重差 (個体差) によるGMBFの変動をみるために, 24時間絶食させ, 体重が215～345gの間のラット6匹を用いて, 体温を36.5～37.5℃に設定し, 前庭部, 胃体部のGMBFを測定した。繰り返し測定は, 同一部位に電極を留置したまま, 約15分間隔で3回行った。またPVS群の検討において門脈結紮2, 5, 7, 14, 21日後にそれぞれ5匹ずつ開腹し, 門脈圧およびGMBFを測定し, その推移を検討した。

##### III. 肝組織, 脾重量, 血液生化学データ

測定終了後, 各群の5匹ずつを用いて大腿静脈より採血し, 脾臓および肝臓の一部を切除した。脾臓は脾重量を測定し, 肝の一部は病理組織標本を作製し, 光学顕微鏡 (生物顕微鏡 OPTIPHOT, 日本光学, 東京) を用いて観察を行った。採血した血液は血清を保存し, 血清総蛋白はBiuret法<sup>24)</sup>にて, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (glutamic oxaloacetic transaminase, GOT) およびグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (glutamic pyruvic transaminase, GPT) は日本臨床化学

会報告法<sup>25)</sup>にて, 総ビリルビンは酵素法<sup>26)</sup>にて生化学自動分析機 (島津CL7000, 京都) を用いて測定した。

##### IV. 胃壁PGの測定

PVS群, SO群, DMNA群, 対照群のそれぞれ10匹ずつを用い, モデル作製終了時より24時間絶食し, 断頭屠殺した後, 直ちに胃を摘出した<sup>27)</sup>。生理食塩水にEDTA (10mM) とインドメタシン (0.1mM) を加えた溶液にて濯いだ後, 体部, 前庭部に分け, 軽く濾紙上で水分を除き, 湿重量を測り, 液体窒素で速やかに凍結した。その後胃壁組織の均質化処理を行い, 川野ら<sup>28)</sup>の方法に準じてラジオイムノアッセイ法によるPGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>の測定を行った。得られた測定値は湿重量当り (ng/g) に換算した。

##### V. PGE<sub>1</sub>誘導体 (オルノプロスチル) の経口投与方法

PG製剤としてPGE<sub>1</sub>誘導体である17S, 20-ジメチル-6-オクソ-PGE<sub>1</sub>メチルエステル (オルノプロスチル) (小野薬品, 大阪)<sup>29)</sup>を用い, 10 μg/kg/4ml<sup>30)</sup>を, 胃内に挿入した金属ゾンデで3分間かけて各群5匹のラットに投与した。オルノプロスチル投与時には, 投与開始後より, 15分毎に2時間後まで前庭部および胃体部のGMBFを測定した。またGMBFの測定時に血圧, 門脈圧を測定し, レコーダー (日本光電, 東京) に記録した。

##### VI. 統計処理

測定値はすべて $\bar{x} \pm SD$ で表した。PVS後の各時点での2群間のGMBFの比較はStudentのt検定を用いた。4群間の比較には, 二元配置分散分析法を用い, 有意差がでた場合の群間の多重比較はSchefféのF検定を用いた。オルノプロスチルの投与実験における2群間のGMBFの比較では, 繰り返し測定のある分散分析法を用い, 各時点での2群間のGMBFの比較はStudentのt検定を行った。いずれも両側検定で危険率が5%以下の場合を統計的に有意差ありとした。

## 成 績

### I. PVS群とDMNA群の肝組織像および生化学検査

#### 1. 肝組織像

PVS群の肝組織像は, 肝細胞壊死, 炎症細胞浸潤や肝の線維化を認めなかった (図1)。PVS群の脾体重比は $0.34 \pm 0.05$ であり, SO群の1.61倍であった。DMNA群の肝組織像は, 門脈域

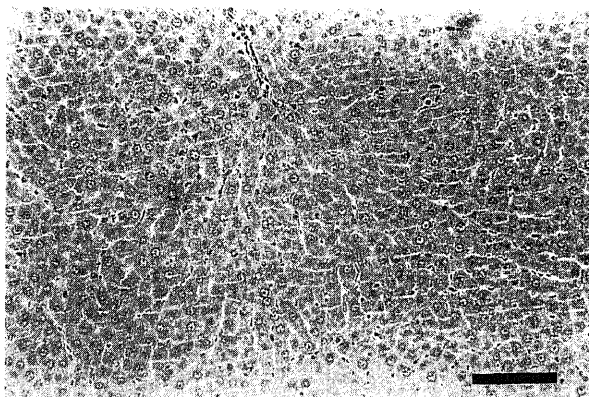


Fig. 1. Histological findings of the liver in a portal vein stenotic rat stained with hematoxylin and eosin. Hepato-cellular necrosis, inflammatory cell infiltration and fibrosis are absent. Bar indicates 100 μm.

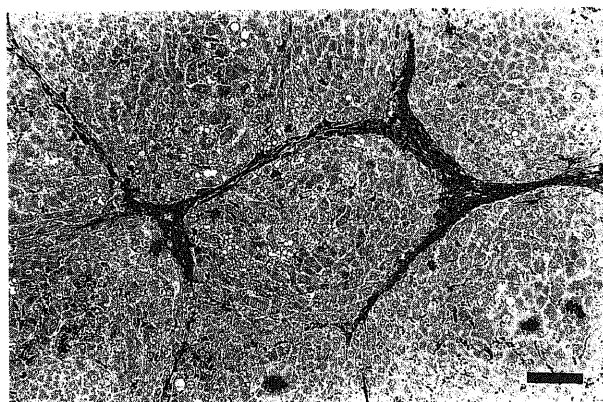


Fig. 2. Histological findings of the liver in a DMNA-administered rat stained with Azan-Mallory. Nodules of regenerating liver cells of different sized are intersected by fibrous proliferation with expanded portal zones. DMNA, dimethylnitrosamine. Bar indicates 100  $\mu$ m.

の拡大を伴った線維の増生がみられ、大小不同の再生結節よりなる甲'型の肝硬変に類似した像であった(図2)。DMNA群の脾体重比は $0.37 \pm 0.04$ であり、対照群の1.74倍であった。PVS群およびDMNA群の脾体重比の間には有意差はみられなかった。

## 2. 血液生化学データ

各モデルの採血から得られた生化学データを表1に示す。手術後14日目のPVS群では、各項目ともSO群と有意な差はみられなかったが、DMNA群で総蛋白の低値( $5.2 \pm 0.18$ g/dl)、GOT ( $301 \pm 62.4$  IU/l), GPT ( $122 \pm 47.1$  IU/l), 総ビリルビン ( $0.32 \pm 0.08$ mg/dl)の高値を認め、対照群との差は有意であった(4項目とも,  $p < 0.01$ )。またDMNA群とPVS群との比較では、総蛋白、GOTおよびGPTの値に有意差を認めた(3項目とも,  $p < 0.01$ )。

## II. GMBFに関する基礎的検討

36.5~37.5℃に体温を保ち、同一個体、同一部位の15分間隔で3回測定したGMBFの変動係数は前庭部、胃体部ともに

Table 1. Serum chemical examinations in sham-operated, portal vein stenotic, control and DMNA-administered rats

Group	No. of subjects	TP (g/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	TB (mg/dl)
SO	5	$6.6 \pm 0.21$	$109 \pm 32.3$	$60.5 \pm 18.4$	$0.26 \pm 0.19$
PVS14D	5	$6.4 \pm 0.18$	$123 \pm 33.8$	$50.7 \pm 14.1$	$0.25 \pm 0.13$
Control	5	$6.4 \pm 0.17$	$117 \pm 30.1$	$56.9 \pm 13.1$	$0.19 \pm 0.03$
DMNA	5	$5.2 \pm 0.18$	$301 \pm 62.4$	$122 \pm 47.1$	$0.32 \pm 0.08$

Results are expressed as  $\bar{x} \pm SD$ . DMNA, dimethylnitrosamine; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; PVS14D, portal vein stenosis 14th days after operation; SO, sham-operated; TP, total protein; TB, total bilirubin. \* $p < 0.01$  compared with each group by analysis of variance (ANOVA) with Scheffe's comparison.

Table 2. Repeatability of gastric mucosal blood flow (GMBF) in six different rats

Rat No.	BW (g)	No. of repeated measurements (once per 15 min)	GMBF ( $\bar{x} \pm SD$ , ml/min/100g tissue)	
			Antrum	Body
1	215	3	$48.2 \pm 6.1$ (12.6) <sup>a)</sup>	$52.2 \pm 4.4$ (8.4)
2	230	3	$45.1 \pm 3.6$ (7.9)	$56.7 \pm 5.0$ (8.8)
3	260	3	$41.4 \pm 4.9$ (11.8)	$55.4 \pm 4.6$ (12.0)
4	280	3	$47.0 \pm 2.2$ (4.7)	$52.5 \pm 6.0$ (11.4)
5	320	3	$42.7 \pm 3.7$ (8.6)	$61.3 \pm 2.7$ (4.4)
6	345	3	$44.4 \pm 4.6$ (10.4)	$56.6 \pm 4.7$ (8.3)

Each value regarding GMBF is obtained from three repeated measurements in each rat. BW, body weight.

<sup>a)</sup> Coefficients of variation (%).

Table 3. Variability of gastric mucosal blood flow (GMBF) in rats with variant body weights at each time of measurement

Time of measurement	No. of rats	GMBF ( $\bar{x} \pm SD$ , ml/min/100g tissue)	
		Antrum	Body
1st	6	$41.9 \pm 3.1$ (7.3) <sup>a)</sup>	$65.6 \pm 5.3$ (8.1)
2nd	6	$44.4 \pm 3.7$ (8.3)	$53.9 \pm 6.1$ (11.3)
3rd	6	$48.2 \pm 4.0$ (8.3)	$57.9 \pm 3.1$ (5.4)

Each value regarding GMBF is obtained from six rats with variant body weights which are 215g, 230g, 260g, 280g, 320g and 340g.

<sup>a)</sup> Coefficients of variation (%).

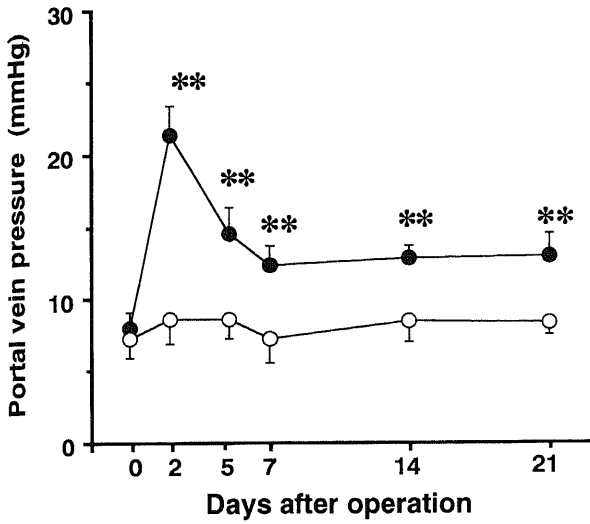


Fig. 3. Changes of portal vein pressure following operation. ●, portal vein stenotic rats; ○, sham-operated rats. Each point indicates  $\bar{x} \pm SD$  (n=5). \*\* p<0.01 versus sham-operated rats on each day by paired t-test.

10%前後であり、再現性を認めた(表2)。同様の体温および手順で、215~345gの異なる体重のラット6匹についてGMBFを測定し、その変動係数をみると、前庭部、胃体部ともに10%前後であった(表3)。以上より、36.5~37.5℃に体温を保った場合、繰り返し測定および体重差によるGMBFの変動係数は、10%前後であった。そこで以下の実験はラットの体温を36.5~37.5℃に保って行った。

Ⅲ. PVS後の門脈圧とGMBFの変化

PVS前の門脈圧は、 $8.0 \pm 1.0\text{mmHg}$ であり、PVS後の門脈圧は、2日目には $21.0 \pm 1.9\text{mmHg}$ と上昇し、経過とともに門脈圧は低下し、7日目には $12.8 \pm 1.4\text{mmHg}$ 、14日目 $12.8 \pm 0.8\text{mmHg}$ となり、以降21日まで近似した値で推移し、PVS後の門脈圧は、SO群より全経過を通じて高値であった(p<0.01)(図3)。PVS後の前庭部および胃体部のGMBFは図4 A, 図4 Bで示すごとく、2日目には、SO群(前庭部 $46.0 \pm 4.1\text{ml/分/100g}$ 、胃体部 $58.3 \pm 2.2\text{ml/分/100g}$ )に比して、前庭部 $32.4 \pm 3.4\text{ml/分/100g}$ 、胃体部 $45.2 \pm 4.4\text{ml/分/100g}$ と両部位ともに有意に低下しており(p<0.01, p<0.01)、低下したGMBFは、5日目から7日目にかけて増加し、前庭部では、5日目に $47.8 \pm 5.6\text{ml/分/100g}$ と前値に復し、胃体部では、7日目 $77.0 \pm 5.9\text{ml/分/100g}$ と増加した。前庭部、胃体部ともに7日目以後GMBFは減少傾向を示し、14日目に前庭部 $37.8 \pm 3.5\text{ml/100g}$ 、

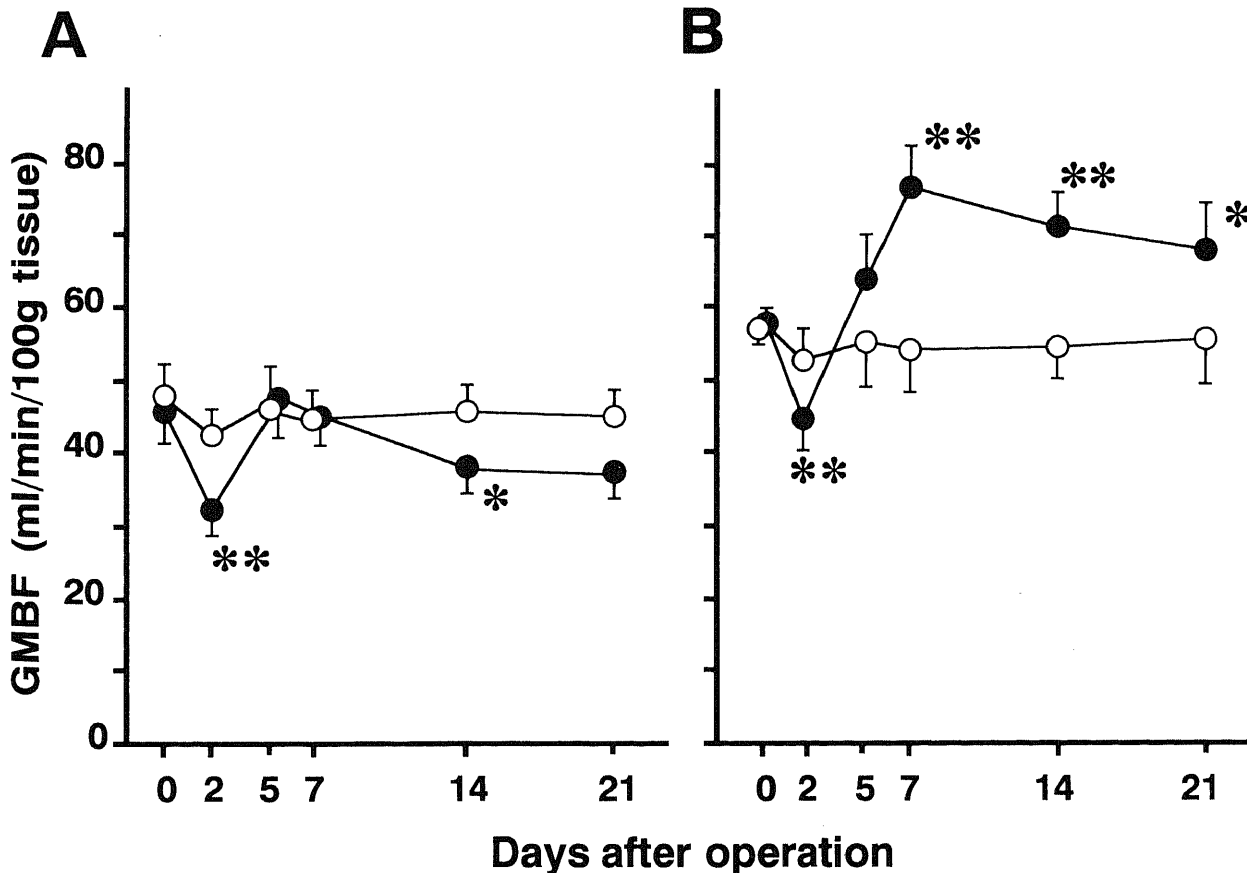


Fig. 4. Changes of gastric mucosal blood flow (GMBF) in the antrum (A) and body (B) following operation. ●, portal vein stenotic rats; ○, sham-operated rats. Each point indicates  $\bar{x} \pm SD$  (n=5). \*p<0.05, \*\* p<0.01 versus sham-operated rats on each day by paired t-test.

胃体部  $70.1 \pm 5.0$  ml/分/100g, 21日目には前庭部  $37.6 \pm 3.6$  ml/分/100g, 胃体部  $68.4 \pm 6.4$  ml/分/100gであり, 14日目では胃体部でSO群に比し有意に高値であり ( $p < 0.01$ ), 前庭部で有意に低値を示した ( $p < 0.05$ ). PVS14日目以降は, 門脈圧, GMBFともに安定した値を示すことより, 以後PVS群の検討はPVS14日目後のラットを用いて行った.

#### IV. PVS群およびDMNA群における門脈圧, GMBFの比較

門脈圧は, SO群  $7.8 \pm 1.7$  mmHgに対し, PVS群  $12.8 \pm 0.8$  mmHgと有意に高値であり ( $p < 0.01$ ), DMNA群は  $12.3 \pm 1.5$  mmHgで, 対照群  $8.0 \pm 2.9$  mmHgに対し有意に高値であった ( $p < 0.01$ ) が, PVS群とDMNA群との間に有意差は認められな

った (図5). 前庭部のGMBFは, SO群  $45.1 \pm 2.8$  ml/分/100gに対し, PVS群  $38.2 \pm 3.4$  ml/分/100gと有意に低値であり ( $p < 0.01$ ), またDMNA群は  $39.6 \pm 3.1$  ml/分/100gで, 対照群  $45.8 \pm 3.0$  ml/分/100gに対し有意に低値を示した ( $p < 0.01$ ). なお, PVS群とDMNA群の比較で有意差は認められなかった. 胃体部では, SO群  $55.5 \pm 3.7$  ml/分/100g, PVS群  $71.7 \pm 4.5$  ml/分/100gであり, PVS群が有意に上昇していた ( $p < 0.01$ ). 他方, 対照群  $57.4 \pm 2.9$  ml/分/100gに対し, DMNA群  $54.0 \pm 5.8$  ml/分/100gであり, DMNA群が有意に低下していた ( $p < 0.05$ ). またPVS群とDMNA群の比較ではPVS群が有意に上昇していた ( $p < 0.01$ ) (図6).

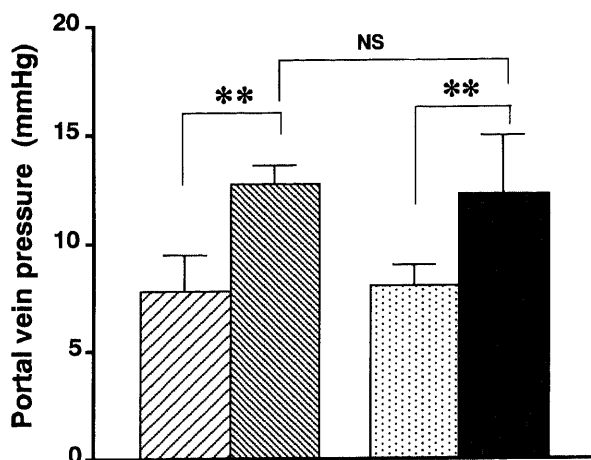


Fig. 5. Portal vein pressure in each mode. ▨, sham-operated rats; ▩, portal vein stenotic rats; ▤, control rats; ■, DMNA-administrated rats. Each bar represents  $\bar{x} \pm SD$  ( $n=10$ ). DMNA, dimethylnitrosamine. \*\*  $p < 0.01$ , NS, not significant by analysis of variance (ANOVA) with Scheffe's comparison.

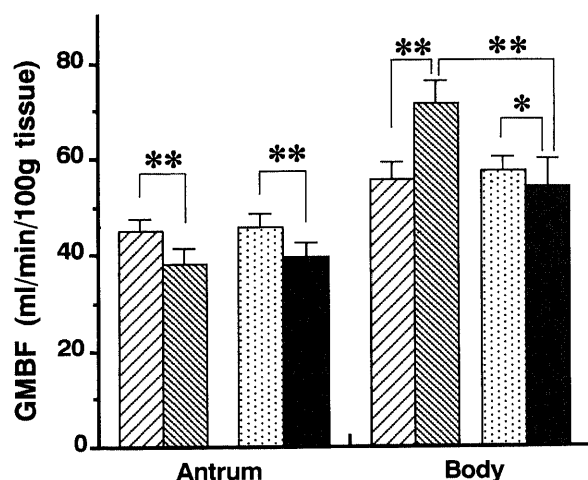


Fig. 6. Gastric mucosal blood flow (GMBF) in the antrum and body of each model. ▨, sham-operated rats; ▩, portal vein stenotic rats; ▤, control rats; ■, DMNA-administrated rats. Each bar represents  $\bar{x} \pm SD$  ( $n=10$ ). DMNA, dimethylnitrosamine. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  by ANOVA with Scheffe's comparison.

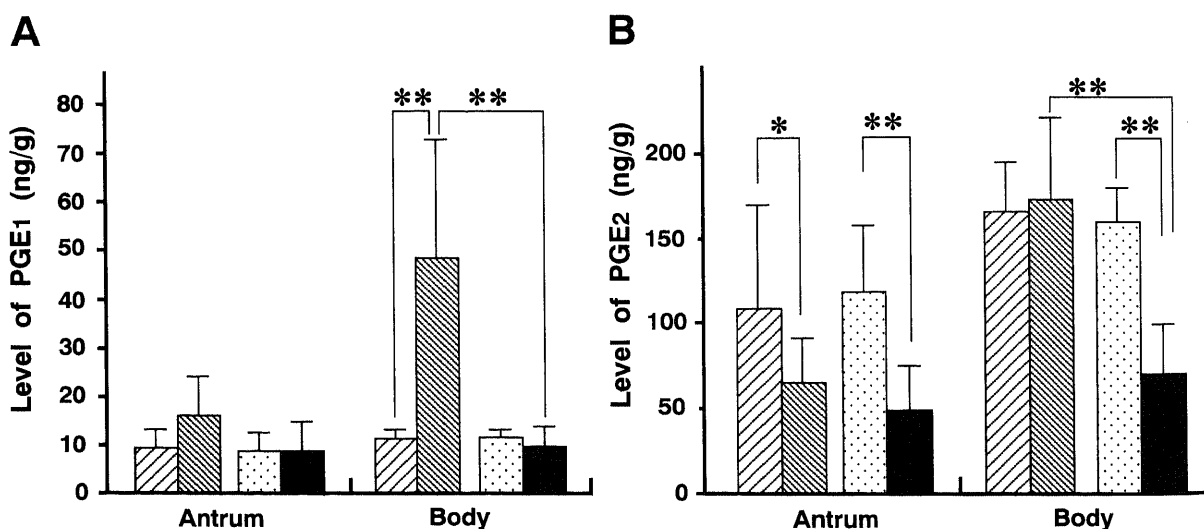


Fig. 7. Levels of PGE<sub>1</sub> (A) and PGE<sub>2</sub> (B) in the gastric wall (antrum and body) of each group. ▨, sham-operated rats; ▩, portal vein stenotic rats; ▤, control rats; ■, DMNA-administrated rats. Each bar represents  $\bar{x} \pm SD$  ( $n=10$ ). \*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.001$  by ANOVA with Scheffe's comparison.

V. PVS群およびDMNA群における胃壁PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>量の比較

胃壁PGE<sub>1</sub>量は、前庭部では、SO群 9.5 ± 3.8ng/g, PVS群 15.9 ± 8.2ng/g, 対照群 8.6 ± 4.0ng/g, DMNA群 8.7 ± 6.1ng/gであり、PVS群は、SO群, 対照群, DMNA群より高値を示したが、各群間で有意差は認められなかった。胃体部では、SO

群 11.2 ± 1.9ng/g, PVS群 48.5 ± 24.6ng/g, 対照群 11.4 ± 1.6ng/g, DMNA群 9.7 ± 4.0ng/gであり、PVS群は、SO群とDMNA群より、有意に高値を示した (p<0.001, p<0.001) (図7 A)。

胃壁PGE<sub>2</sub>量は、前庭部では、SO群 108.0 ± 61.7ng/g, PVS群 65.2 ± 26.3ng/g, 対照群 118.0 ± 39.3ng/g, DMNA群 49.7 ±

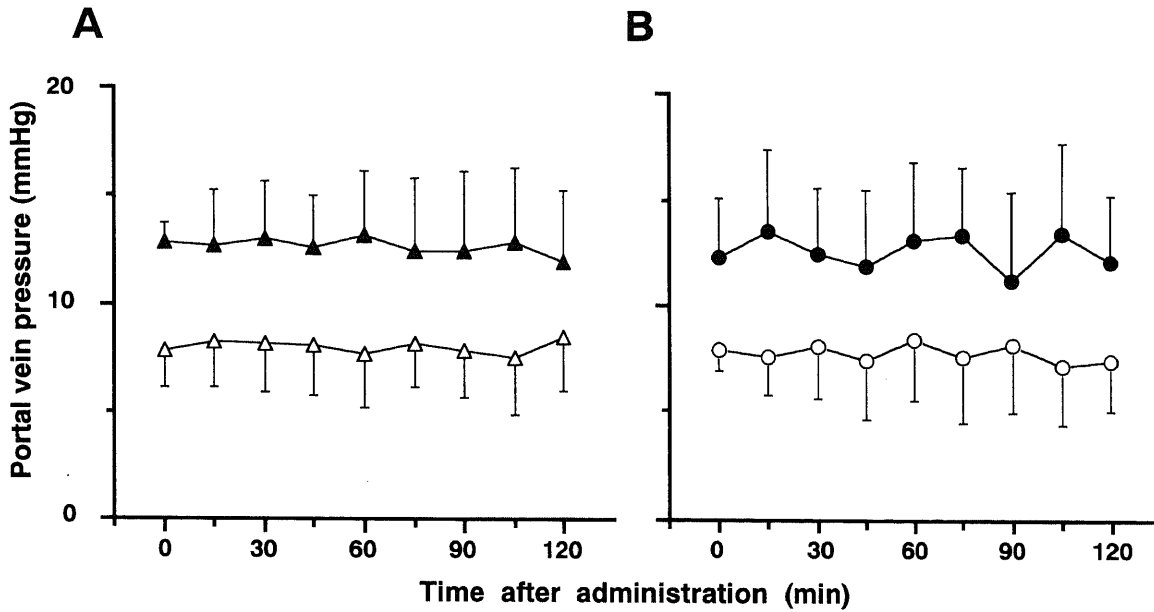


Fig. 8. Serial changes of portal vein pressure in each model after peroral administration of ornoprostil (10 μg/kg/4 ml). (A) portal vein stenotic rats and sham-operated rats. (B) DMNA-administrated rats and control rats. ▲, portal vein stenotic rats; △, sham-operated rats; ●, DMNA-administrated rats; ○, control rats. Each point indicates  $\bar{x} \pm SD$  (n=5). DMNA, dimethylnitrosamine.

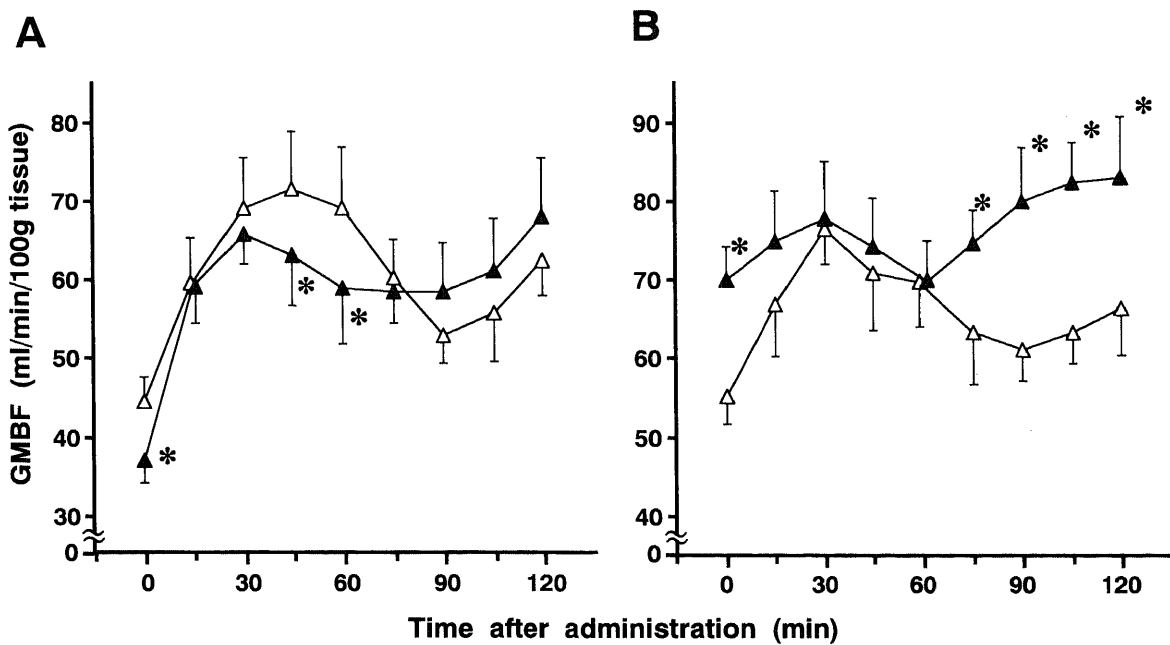


Fig. 9. Serial changes of GMBF of the antrum (A) and body (B) in portal vein stenotic and sham-operated rats after peroral administration of ornoprostil (10 μg/kg/4ml). ▲, portal vein stenotic rats; △, sham-operated rats. Each point indicates  $\bar{x} \pm SD$  (n=5). GMBF, gastric mucosal blood flow. \*p<0.05 versus sham-operated rats at each time by paired t-test.

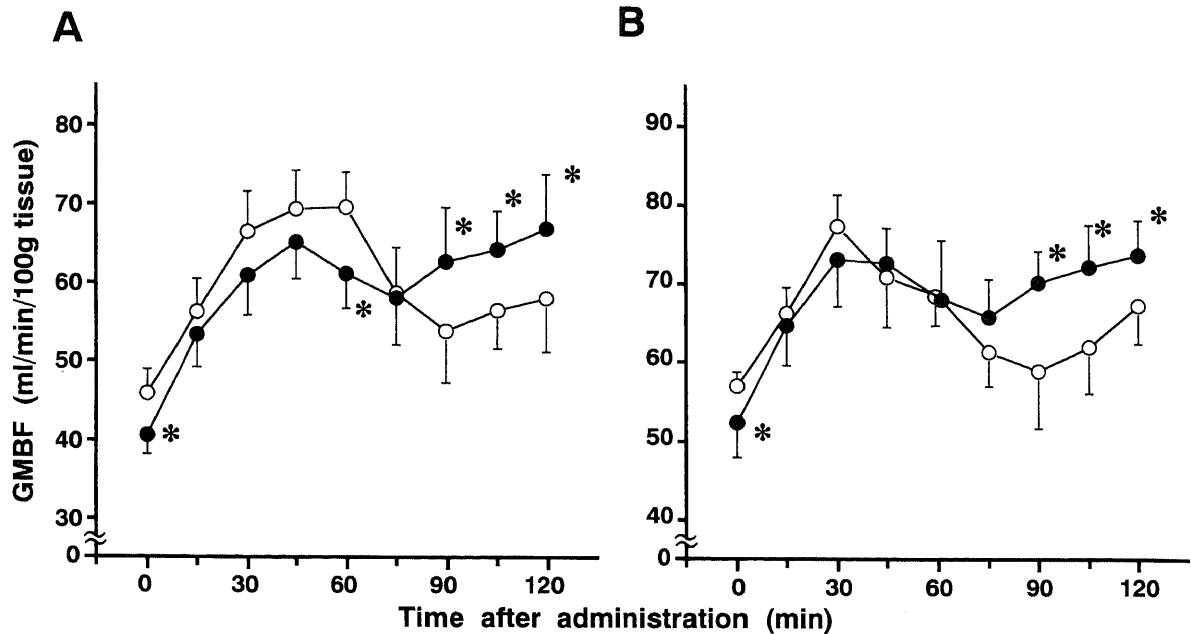


Fig. 10. Serial change of GMBF of the antrum (A) and body (B) in DMNA-administrated and control rats after peroral administration of ornoprostil ( $10 \mu\text{g/kg/4ml}$ ). ●, DMNA-administrated rats; ○, control rats. Each point indicates  $\bar{x} \pm \text{SD}$  ( $n=5$ ). DMNA, dimethylnitrosamine; GMBF, gastric mucosal blood flow. \* $p < 0.05$  versus control rats at each time by paired t-test.

25.9ng/gであり、PVS群およびDMNA群は、それぞれSO群、対照群に比し有意に低値であった ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ )。なお、PVS群とDMNA群の両者には有意差は認められなかった。胃体部では、SO群  $166.0 \pm 28.7\text{ng/g}$ 、PVS群  $172.3 \pm 48.7\text{ng/g}$ 、対照群  $159.2 \pm 21.0\text{ng/g}$ 、DMNA群  $69.9 \pm 29.1\text{ng/g}$ であり、PVS群は、SO群より有意差は認められないものの高値であり、一方DMNA群は、対照群より有意に低値であった ( $p < 0.001$ )。またPVS群とDMNA群の2群の比較では、DMNA群の方が有意に低値であった ( $p < 0.001$ ) (図7B)。

#### VI. オルノプロスチル投与のGMBFに及ぼす効果

オルノプロスチルの経口投与により門脈圧は、各群とも、投与後120分間有意な変化を示さなかった (図8)。PVS群およびDMNA群のGMBFは、それぞれSO群、対照群と同様増加し、その効果は120分間持続した。また、4群のいずれにおいても投与後30分～60分後と120分以降にピークを持つ2相性の変化を示し、さらに90分以降には、SO群、対照群に比べて、PVS群、DMNA群のGMBFは高値を示した。PVS群の前庭部におけるGMBFは、45分、60分においてSO群より有意に低値であり、75分以降SO群と有意差を示さなかった (図9A)。またPVS群の胃体部のGMBFは、投与前からSO群より高値であるが ( $p < 0.05$ )、30分、45分、60分に増加したSO群と有意差を示さず、75分以後に漸増し、SO群より有意に高値であった ( $p < 0.05$ ) (図9B)。DMNA群の前庭部におけるGMBFは、45分後まで対照群と有意差はなく、90分以後漸増し、対照群より有意に高値を示した ( $p < 0.05$ ) (図10A)。DMNA群の胃体部のGMBFは、75分後まで対照群と有意差を示さず、90分以後漸増し、対照群より有意に高値を示した ( $p < 0.05$ ) (図10B)。なお、生理食塩水の同量経口投与では、各群のGMBFは、有意な変

化を示さなかった。

#### 考 察

従来より肝硬変症において、高頻度に消化性潰瘍が合併することは数多く報告されてきた。その機序としてSwisherら<sup>1)</sup>は、門脈圧亢進による胃腸管壁内のうっ血、重症肝障害や門脈側副路の発達による胃酸分泌亢進物質の代謝不全、栄養障害による胃粘膜防御機構の減弱、胆汁酸塩の欠如による胃液中和作用の低下、アルコールによる胃酸分泌亢進、アルコールによる直接的な胃粘膜障害、栄養障害と血清蛋白の変化、ステロイド代謝の変化、精神・身体的ストレス、などをあげてきた。さらに、消化管ホルモンの異常<sup>2)</sup>や胃液中の粘液物質<sup>3)</sup>および胃粘膜組成中のヘキサミンの減少<sup>4)</sup>などの胃粘膜防御機構の低下もあげられ、近年、Arakawaら<sup>5)</sup>はPGの関与を強調している。

肝硬変症における胃粘膜病変として、高率な胃潰瘍の発症とは別に特異的な発赤所見を特徴とする門脈圧亢進性胃症 (portal hypertensive gastropathy, PHG) という疾患概念が報告されている<sup>33)34)</sup>。このPHGは、食道静脈瘤からの出血とともに門脈圧亢進症における消化管出血の原因として臨床的に問題となる<sup>35)</sup>。その機序として別名うっ血性胃症 (congestive gastropathy) と称されるごとく<sup>36)</sup>、門脈圧亢進による胃粘膜におけるうっ血、血管内圧上昇<sup>37)</sup>もたらす胃粘膜微細血管の脆弱化<sup>38)</sup>、あるいは胃粘膜防御因子の減弱<sup>39)40)41)</sup>などが考えられている。

門脈圧亢進症の基礎疾患として臨床的には肝硬変が圧倒的に多くを占めるが、重篤な肝疾患を伴わない特発性門脈圧亢進症あるいは肝外門脈閉塞症などもあげられる。これらを比較することにより胃粘膜病変の成因における肝障害の関与が明らかに



なると思われるが臨床的に比較した報告は少ない。真辺ら<sup>9)</sup>は、肝硬変家兎と門脈枝結紮家兎を用いて、マイクロシフェア法によるGMBFの測定を行い、門脈枝結紮家兎では、胃体部、前庭部ともにGMBFが低下しているのに対し、肝硬変症では胃体部でのGMBFの増加と胃液分泌亢進、前庭部のGMBFの減少が、胃潰瘍の発生に関連すると推論している。実際臨床的に肝障害を伴わない特発性門脈圧亢進症においては潰瘍性病変の合併が少ないと報告されている<sup>10)11)</sup>。そこで肝硬変による門脈圧亢進症ラットモデルと、単に門脈に狭窄をつくり、肝障害を伴わない門脈圧亢進症ラットモデルを作製し、胃粘膜病変の成因における肝障害の有無の関与について検討した。

基礎的な検討において今回作製した門脈圧亢進症のPVSラットは、血液生化学データ、肝組織所見ともに、SO群と差がなく、門脈圧が上昇し安定した14日目のモデルでの検討であり、肝障害を伴わない慢性門脈圧亢進症の実験モデルとして妥当であると考えられる。またDMNA投与10週目の肝硬変ラットは、低蛋白血症、トランスアミナーゼの上昇を伴い、甲'型の肝硬変に類似した組織像を呈し、脾体重比も対照群に比し1.7倍であり肝硬変症として矛盾しない。また門脈圧の上昇については両モデル群において同等であった。

胃粘膜病変成立の重要な背景因子として粘膜内微小循環障害があげられ、その指標としてGMBFを測定した。胃粘膜の血流測定において、小動物にも測定可能で、簡便で短時間に測定可能である電解式水素ガスクリアランス法<sup>12)</sup>による胃粘膜血流測定法を用いた。本法は問題点として変動係数が大きいことがあげられるが<sup>23)</sup>、基礎的な検討において、繰り返し測定、体重差による変動係数を測定したところ、いずれも10%前後で安定し、方法論に問題はないと考えられる。

PVSおよびDMNA群におけるGMBFの検討では、前庭部において、両群のGMBFはそれぞれSO群、対照群に比較し有意に低下し、胃体部において、PVS群では上昇、DMNA群では下降と相違がみられた。Sikulerら<sup>24)</sup>やVorobioffら<sup>30)</sup>、その他の諸家ら<sup>17)37)</sup>はPVSモデルにおいてGMBFは増加していると報告し、その機序としてシャント血流の増加に伴って起こる高循環動態が関与している可能性があるとして推論し、今回PVS群における胃体部でのGMBFの上昇に同様な機序の関与も推測しうる。他方、福本ら<sup>22)</sup>は肝硬変ラットでの検討で胃体部、前庭部のGMBFは低下しているとしている。また臨床的にも足立ら<sup>7)</sup>は肝硬変症において水素ガスクリアランス法、および臓器反射スペクトル解析法にて胃粘膜血行動態を測定したところ、GMBFは、胃体部で有意に低下し、胃粘膜血流量は胃体部で軽度増加していたと報告している。今回の我々の結果はこれらの報告とはほぼ合致するものであった。このPVS群とDMNA群の体部でのGMBFの違いは、門脈圧は両群で差がなかったことより、単に門脈圧の上昇による胃粘膜局所におけるうっ血では説明できず、他の可能性として両群での肝障害の有無あるいは肝障害と関連する液性因子の関与が推測される。肝硬変に伴う胃粘膜病変の成因に関与する液性因子として、今までPG<sup>8)9)17)~20)38)~42)</sup>、エンドトキシン<sup>43)</sup>、カテコールアミン、エストロゲン<sup>43)</sup>、血管作動性腸管ポリペプチド<sup>44)</sup>、ガストリン<sup>45)47)</sup>、セクレチン、グルカゴン<sup>46)</sup>、最近では一酸化窒素<sup>39)~41)</sup>、エンドセリン<sup>20)</sup>、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ )<sup>42)49)</sup>など多くが報告されている。

今回の実験系ではPVS群とDMNA群でのGMBFの相違を説

明する一因子としてのPGに着目し、微小循環調節作用を有する<sup>15)</sup>胃壁PG量を比較検討した。内因性のPGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>は胃粘膜においていずれも細胞保護作用<sup>16)</sup>および酸分泌抑制作用<sup>40)</sup>のほか血流維持作用<sup>15)</sup>を有するとされている。肝硬変(とくにアルコール性肝硬変)における胃粘膜内PGE<sub>2</sub>量の検討においては、Arakawaら<sup>8)</sup>は健常者に比してPGE<sub>2</sub>量は減少していると報告している。一方、Saperasら<sup>18)</sup>は、逆に胃粘膜の血管拡張が著明な肝硬変症では、前庭部、胃体部ともに胃粘膜内PGE<sub>2</sub>量は健常者や胃粘膜に血管拡張のない肝硬変症より増加していると報告している。今回の検討で、PVS群の胃体部の胃壁PGE<sub>1</sub>量は、SO群、DMNA群の胃体部より有意に高値を示し、胃壁PGE<sub>2</sub>量はPVS群とDMNA群の前庭部において、SO群、対照群に比し低値であり、胃体部においてはDMNA群の胃壁PGE<sub>2</sub>量が、対照群、PVS群より有意に低値を示したことなど、GMBFの結果と平行するものであった。GMBFと胃壁PG量は胃粘膜の防御因子であり、PVS群、DMNA群ともに前庭部を中心に両者の減少傾向が認められ、門脈圧亢進症における胃粘膜病変の成因としてGMBFおよびPGが関連していることが示唆された。特に胃体部で両因子の肝障害の有無により相違が認められ、DMNA投与による肝硬変ラットでは有意な低下、PVSによる肝障害を伴わない門脈圧亢進症ラットでは上昇が認められた。これらは臨床的に肝硬変症では胃体部を中心にPHGの合併頻度が高いこと<sup>9)7)</sup>、あるいは特発性門脈圧亢進症においては胃粘膜病変の合併が低率であること<sup>10)11)</sup>などの病態の相違を説明する一つの因子である可能性が示唆される。

これらの背景から外因性にPGE<sub>1</sub>製剤を投与し、門脈圧亢進症、特に肝硬変に伴う胃粘膜障害の治療薬としてのPG製剤の可能性について検討した。また胃粘膜血流の反応性を比較することにより、肝障害の有無による外因性PGのGMBFに対する増加効果の相違についても検討した。

PG製剤は、現在、抗潰瘍剤として臨床応用され、その薬理作用は、酸分泌抑制作用<sup>46)</sup>や、粘液分泌刺激作用<sup>47)</sup>、細胞膜の安定化<sup>48)</sup>、血管拡張作用によるGMBF増加<sup>12)49)</sup>などの細胞保護作用<sup>16)49)</sup>があるとされている。またPG製剤は特に15-ヒドロキシ-PG-デヒドロゲナーゼによる分解に抵抗性を示し、その抗潰瘍作用は内因性PGの50~100倍以上に増強されている<sup>30)</sup>。今回オルノプロスチルを経口投与した結果、PVS群、SO群、DMNA群、対照群のいずれの群においても門脈圧には有意な変化を及ぼさなかったが、GMBFは胃体部、前庭部ともに投与後より増加し、30分~60分にピークを示し一端下降後、再上昇するという2相性変化を示した。この結果から、オルノプロスチルは門脈圧亢進症や肝硬変症においても門脈圧に影響を与えずにGMBFの増加作用を有し、防御因子増強剤としての可能性が示唆された。Beckら<sup>50)</sup>は、総胆管結紮ラットに外因性PGE<sub>1</sub>を30日投与するとエタノールによる胃粘膜の障害が抑えられ、予防薬の可能性も報告している。Payenら<sup>51)</sup>は、アルコール性肝硬変のPHGへのPGE<sub>2</sub>誘導体エンプロスチルの臨床効果、特に胃粘膜ポテンシャルディファレンスについて検討している。さらに2相性を示すことに関しては、経口投与直後から30分は、局所への直接作用により胃粘膜微小血管の拡張をもたらす、胃粘膜血流量を増加させた<sup>12)20)</sup>ものと考えられ、それ以降は吸収されたPGの全身的效果が出現したためと想像された。またPVS群のGMBFは、前庭部では45分と60分を除けば、SO群と有意差はなく、胃体部では75分以降SO群より有

意に高値を持続した。それに対し、DMNA群では前庭部、胃体部ともに90分以降対照群より有意に高値を持続した。すなわち、肝障害が加わることによりオルノプロステルの特に前庭部におけるGMBFの増加持続効果が顕著であり、その理由として内因性PGがDMNA群の胃体部、前庭部で低値であることに加えて、肝障害の存在によるオルノプロステルの代謝の遅延<sup>20</sup>も関与すると考えられた。

今回の実験により、PVSによる門脈圧亢進症ラットとDMNA投与による肝硬変ラットの胃体部、前庭部でのGMBFと胃壁PG量が平行した変化を呈し、門脈圧亢進症における胃粘膜病変の原因として胃粘膜血流障害とともに、内因性のPGの低下が関与している可能性が推察された。さらに外因性のPGE<sub>1</sub>誘導体であるオルノプロステルを経口投与したところ、PVSによる門脈圧亢進症ラットおよびDMNA投与による肝硬変ラットともにGMBFの増加が認められ、SO群、対照群に比べてGMBFの増加が持続したことより、門脈圧亢進症および肝硬変症における胃粘膜病変の治療薬としての可能性が示唆された。

### 結 論

門脈圧亢進症に伴う胃粘膜障害の機序について明らかにするために、PVSによる門脈圧亢進症ラットとDMNA投与による肝硬変ラットを作製し、GMBFおよび胃壁PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>量を測定し検討した。

1. 門脈圧が同等で、PVSによる肝障害を有しない門脈圧亢進症ラット (PVS群) およびDMNA投与による肝障害を有する肝硬変ラット (DMNA群) が作製された。

2. PVS群のGMBFはSO群と比較すると前庭部で低下し、胃体部で増加し、DMNA群のGMBFは対照群と比較すると前庭部、胃体部で低下していた。

3. 胃壁PGE<sub>1</sub>量は、前庭部で有意差はなく、PVS群の胃体部でSO群、DMNA群より有意に高値を示した。胃壁PGE<sub>2</sub>量は、前庭部でPVS群、DMNA群ともにそれぞれSO群および対照群に比し低値で、DMNA群の胃体部で対照群およびPVS群より有意に低値を示した。

4. PGE<sub>1</sub>誘導体製剤 (オルノプロステル) を経口投与した検討では、門脈圧に影響せず、DMNA、PVS、SO群および対照群のいずれの群においても胃体部、前庭部ともにGMBFは投与後より増加し、2相性の上昇を示した。またDMNA群ではPVS群と比較すると前庭部でのGMBFの増加効果が著明であった。

以上の結果より、門脈圧亢進症に伴う胃粘膜病変の成因として、門脈血流障害によるGMBFの低下に加え、肝障害に伴う液性因子の一つとして胃壁PGE<sub>1</sub>およびPGE<sub>2</sub>量の低下が関与していると考えられた。さらに外因性PGE<sub>1</sub> (オルノプロステル) は、GMBFの増加をもたらす、門脈圧亢進症に伴う胃粘膜病変の治療薬として有効である可能性が示唆された。

### 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲をいただいた恩師金沢大学医学部内科学第一講座小林健一教授に深甚なる謝意を表します。また、直接御指導いただいた富山県立中央病院内科鶴浦雅志先生、金沢市立病院内科米島 学先生、金沢大学医学部内科学第一講座金子周一助教授、金沢大学附属病院光学医療診療部卜部 健助教授および御協力いただいた金沢大学医学部内科学第一講座第二研究室の諸先生方に感謝致します。

### 文 献

- 1) Swisher WP, Baker LA, Bennet HD. Peptic ulcer in Laennec's cirrhosis. *Am J Dig Dis* 22: 291-294, 1955
- 2) Waldram R, Davis M, Nunnerley H, Williams R. Emergency endoscopy after gastrointestinal haemorrhage in 50 patients with portal hypertension. *BMJ* 12: 94-96, 1974
- 3) Schlichting P, Christensen E, Fauerholdt L, Poulsen H, Juhl E, Tygstrup N. Main causes of death in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 18: 881-888, 1983
- 4) 真辺忠夫, 鈴木 敏, 本庄一夫. 肝硬変症時の胃潰瘍発生機序—胃血行動態面よりの検討—. *日消誌* 74: 40-51, 1977
- 5) 福田益樹, 川野 淳, 佐藤信紘, 島津 亮, 永野公一, 辻 晋吾, 房本英之, 鎌田武信. 肝硬変症患者の胃粘膜血行動態および酸素需給動態の検討. *日消誌* 83: 26-32, 1986
- 6) 下津浦康裕, 豊永 純. 肝硬変胃粘膜病変の内視鏡所見と微小循環動態の検討 (肝硬変胃粘膜所見程度分類の試み) *Gastroenterol Endosc* 28: 1133-1135, 1986
- 7) 足立ヒトミ. 肝硬変症における胃粘膜病変及びその成因に関する検討. *Gastroenterol Endosc* 29: 455-471, 1987
- 8) Arakawa T, Satou H, Fukuda T, Nakamura H, Kobayashi K. Endogenous prostaglandin E<sub>2</sub> in gastric mucosa of patients with alcoholic cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 93: 135-140, 1987
- 9) Parodi MC, Vigneri S, Marugo M, De Angelis P. Aggressive factors or altered protective capacity of the gastric mucosa in chronic liver disease. *Hepatogastroenterology* 37: 345-349, 1990
- 10) 稲垣芳則. 門脈圧亢進ratの胃粘膜変化に関する実験的研究. *慈恵医大誌* 96: 197-211, 1981
- 11) Sarin SK, Sreenivas DV, Lahoti D, Saraya A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 102: 994-999, 1992
- 12) Holm-Rutili L. Effects of prostaglandin E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> and 16, 16-dimethyl-E<sub>2</sub> on gastric mucosal microcirculation and basal acid output in the rat. *Acta Physiol Scand* 127: 313-321, 1986
- 13) Menguy R. Gastric mucus and gastric mucous barrier. *Am J Surg* 117: 806-812, 1969
- 14) Arakawa T, Kobayashi K, Nakamura H, Chono S, Yamada H, Ono T, Yamamoto S. Effect of water-immersion stress on prostaglandin E<sub>2</sub> in rat gastric mucosa. *Gastroenterol JPN* 16: 236-241, 1981
- 15) 小林絢三. 胃粘膜血流の調節とプロスタグランディン. 消化器の血流の研究2 (消化器血流研究会編) 第1版, 33-43頁, メディカルトリビューン社, 東京, 1985
- 16) Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 77: 433-443, 1979
- 17) Pique JM, Leung FW, Kitahora T, Sarfeh IJ, Tarnawski A, Guth PH. Gastric mucosal blood flow and acid secretion in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 95: 727-733, 1988
- 18) Saperas E, Perez Ayuso RM, Poca E, Bordas JM, Gaya J,

- Pique JM. Increased gastric PGE<sub>2</sub> biosynthesis in cirrhotic patients with gastric vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 85: 138-144, 1990
- 19) Weiler H, Weiler C, Gerok W. Gastric mucosal prostaglandin E<sub>2</sub> levels in cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 11: 58-64, 1990
- 20) Ackerman Z, Karmeli F, Amir G, Rachmilewitz D. Gastric and colonic inflammatory and vasoactive mediators in experimental portal hypertension. *Liver* 16: 12-18, 1996
- 21) Sikuler E, Kravetz D, Groszmann RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. *Am J Physiol* 248: G618-G625, 1985
- 22) 福本陽平, 松田和也, 新開泰司, 水町宗治, 安永 満, 沖田 極, 竹本忠良. 実験的肝疾患モデルにおける消化管胃粘膜障害の検討. *山口医学* 35: 81-86, 1986
- 23) 宮本二郎, 福富久之, 島倉秀也, 中原 朗, 川北 勲, 山形 迪, 小山捷平, 武藤 弘, 大菅俊明, 崎田隆夫. 電解式組織血流量計による胃血流動態の検討. *Gastroenterol Endosc* 25: 1658-1665, 1983
- 24) 水野映二, 仁利甫啓, 北村元仕. 血清総蛋白定量法の改良—界面活性剤によるBiuret反応の吟味1—.*臨床病理* 19: 427-430, 1971
- 25) 小口真実. 臨床化学検査. 臨床検査法提要(金井 泉, 金井正光編), 第30版, 656-662頁, 金原出版, 東京, 1993
- 26) Otsuji S, Mizuno K, Ito S, Kawahara S, Kai M. A new enzymatic approach for estimating total and direct bilirubin. *Clin Biochem* 21: 33-38, 1988
- 27) 荒川哲男, 中村 肇, 蝶野慎治, 山田博明, 小林絢三. ラット胃粘膜 prostaglandin E<sub>2</sub>に関する研究(第1報)—測定法の確立と非ステロイド系抗炎症剤による影響について—. *日消誌* 77: 1052-1059, 1980
- 28) 川野克己, 杉田増夫, 岡 昌則, 田幡 昇. Thromboxane B<sub>2</sub>, 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> および prostaglandin E<sub>2</sub> の同時抽出法に関する検討. *炎症* 7: 511-515, 1987
- 29) 無量林 堯, 岡田和正, 奈良川慶彦. 17S, 20-Dimethyl-6-oxo-prostaglandin E<sub>1</sub> methyl ester (OU-1308) のラット胃粘膜血流量に対する影響. *現代医療* 18: 15-22, 1986
- 30) 無量林 堯, 岡田和正, 奈良川慶彦. 17S, 20-Dimethyl-6-oxo-prostaglandin E<sub>1</sub> methyl ester (OU-1308) のラットにおける実験的胃潰瘍に対する効果. *現代医療* 18 (増1): 1-8, 1986
- 31) Benoit JN, Barrowman JA, Harper SL, Kviety PR, Granger DN. Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 247: G486-493, 1984
- 32) 鶴田一郎, 立岩二郎, 水野孝子, 鮫島美子. 肝硬変に合併する胃潰瘍について. *日消誌* 81: 656, 1984
- 33) McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, Triger DR. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut* 26: 1226-1232, 1985
- 34) 豊永 純, 岩尾 忠, 下津浦康裕, 村山俊二, 谷川久一. Portal hypertensive gastropathy. 消化器血流の研究4(消化器血流研究会編) 第1版, 41-47頁, メディカルトリビューン社, 東京, 1987
- 35) Quintero E, Pique JM, Bombi JA, Bordas JM, Sentis J, Elena M, Bosch J, Rodes J. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. *Gastroenterology* 93: 1054-1061, 1987
- 36) Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 244: G52-G57, 1983
- 37) Blanchet L, Lebrec D. Changes in splanchnic blood flow in portal hypertensive rats. *Eur J Clin Invest* 12: 327-330, 1982
- 38) 中村 肇, 小林絢三, 荒川哲男, 畑山 充, 鎌田悌輔, 小野時雄. ラット胃粘膜 Prostaglandin E<sub>2</sub>に関する研究(第5報)—CCI, 肝障害による影響—. *日消誌* 78: 1915-1919, 1981
- 39) Casadevall M, Panes J, Pique MJ, Marroni N, Bosh J, Whittle BJR. Involvement of nitric oxide and prostaglandins in gastric mucosal hyperemia of portal-hypertensive anesthetized rats. *Hepatology* 18: 628-634, 1993
- 40) Wu Y, Burns RC, Sitzmann JV. Effects of nitric oxide and cyclooxygenase inhibition on splanchnic hemodynamics in portal hypertension. *Hepatology* 18: 1416-1421, 1993
- 41) Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, Viladell F, Mourelle M, Moncada S. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 18: 1139-1144, 1993
- 42) Ferraz JG, Wallace JL. Underlying mechanisms of portal hypertensive gastropathy. *J Clin Gastroenterol* 25 Suppl 1: S73-S78, 1997
- 43) 蓮見昭武, 青木春夫, 勝俣隆二, 坂本賢也, 山尾 令, 石田 保, 木村浩三, 畑川幸生, 中西英和, 藤野和己, 湯浅誠. 門脈系循環動態に及ぼす高エストロゲン血症の関与に関する実験的研究. *日消誌* 79 (臨): 504, 1982
- 44) Henriksen JH, Staun-Olsen P, Fahrenkrug J, Ring-Larsen H. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in cirrhosis: Arteriovenous extraction in different vascular beds. *Scand J Gastroenterol* 15: 787-792, 1980
- 45) Ohta M, Tarnawsky AS, Itani R, Pai R, Tomikawa M, Sugimachi K, Sarfeh IJ. Tumor necrosis factor  $\alpha$  regulates nitric oxide synthase expression in portal hypertensive gastric mucosa of rats. *Hepatology* 27: 906-913, 1998
- 46) Nezamis JE, Robert A, Stowe DF. Inhibition by prostaglandin E<sub>1</sub> of gastric secretion in the dog. *J Physiol* 218: 369-383, 1971
- 47) 荒川哲男, 中村 肇, 蝶野慎治, 山田博明, 佐藤博之, 福田 隆, 樋口和秀, 小野時雄, 小林絢三. 16, 16-dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub>の長期投与によるラット胃粘膜上皮構成に及ぼす影響. *日消誌* 80: 1269-1271, 1983
- 48) Ferguson WW, Edmonds AW, Starling JR, Wangenstein SL. Protective effect of prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) on lysosomal enzyme release in serotonin-induced gastric ulceration. *Ann Surg* 117: 648-654, 1973
- 49) Main IHM, Whittle BJR. The effects of E and A prostaglandins on gastric mucosal blood flow and acid secretion in the rats. *Br J Pharmacol* 49: 428-436, 1973
- 50) Beck PL, McKnight GW, Kelly JK, Wallace JL, Lee SS.

Hepatic and gastric cytoprotective effects of long-term prostaglandin E<sub>1</sub> administration in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 105: 1483-1489, 1993

51) Payen JL, Cales P, Pienkowski P, Sozzani P, Kervran A, Frexinos J, Pascal JP. Weakness of mucosal barrier in portal

hypertensive gastropathy of alcoholic cirrhosis. Effects of propranolol and enprostil. *J Hepatol* 23: 689-696, 1995

52) 宮本茂敏, 岡田和正, 石堂雅恒. OU-1308のラットにおける体内薬物動態試験. *現代医療* 18: 113-136, 1986

**Gastric Mucosal Blood Flow and Gastric Wall Prostaglandin E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> Levels in Portal Hypertensive Rats : Comparison between Portal Vein Stenotic Rats and Cirrhotic Rats** Yoshiyashu Oiko, Department of Internal Medicine ( I ), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — *J. Juzen Med Soc.*, **107**, 462 — 472 (1998)

**Key words** portal hypertension, liver cirrhosis, gastric mucosal blood flow, prostaglandin E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub>

#### Abstract

The present study was performed to examine the gastric mucosal blood flow (GMBF) and prostaglandin E (PGE<sub>1</sub> and PGE<sub>2</sub>) levels of the gastric wall in portal vein stenosis induced portal hypertensive rats with no liver cell damage (PVS group) and in rats with liver cirrhosis induced by dimethylnitrosamine (DMNA group), to elucidate the mechanisms of gastric mucosal injury in portal hypertension, with or without liver cirrhosis. GMBF was measured by electrolyzed hydrogen gas clearance, and PGE<sub>1</sub> and PGE<sub>2</sub> levels of the gastric wall were evaluated using radioimmunoassay. Portal vein pressure in the PVS group ( $12.8 \pm 0.8$  mmHg) did not differ from that in the DMNA group ( $12.3 \pm 1.5$  mmHg). In the antrum, GMBF of the PVS and DMNA groups ( $38.2 \pm 3.4$  ml/min/100g,  $39.6 \pm 3.1$  ml/min/100g) were significantly lower than those of the sham-operated (SO) and control groups ( $45.1 \pm 2.8$  ml/min/100g,  $45.8 \pm 3.0$  ml/min/100g), ( $p < 0.01$  and  $p < 0.01$ ). In the body, GMBF of the PVS group ( $71.7 \pm 4.5$  ml/min/100g) was significantly higher than that of the SO group ( $55.5 \pm 3.7$  ml/min/100g) ( $p < 0.01$ ), whereas GMBF of the DMNA group ( $54.0 \pm 5.8$  ml/min/100g) was significantly lower than that of the control group ( $57.4 \pm 2.91$  ml/min/100 g) ( $p < 0.05$ ). A similar pattern was also noted when PGE levels of the gastric wall were measured. In the body, PGE<sub>1</sub> level of PVS group ( $15.9 \pm 8.2$  ng/g) was significantly higher than those of the SO and DMNA groups ( $9.5 \pm 3.8$  ng/g and  $8.7 \pm 6.1$  ng/g) ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ). In the antrum, PGE<sub>2</sub> levels of both the PVS group ( $65.2 \pm 26.3$  ng/g) and DMNA group ( $49.7 \pm 25.9$  ng/g) were significantly lower than those of the SO and control groups ( $108.0 \pm 61.7$  ng/g,  $118.0 \pm 39.3$  ng/g) ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ ). In the body, PGE<sub>2</sub> level of the DMNA group ( $69.9 \pm 29.1$  ng/g) was significantly lower than that of the control group ( $159.2 \pm 21.0$  ng/g) ( $p < 0.001$ ). Furthermore, to study the effect of a PGE<sub>1</sub> derivative (ornoprostil) on GMBF of the PVS and DMNA groups, changes in GMBF following peroral administration of ornoprostil were traced. GMBF in the body of the PVS group, as well as in the antrum and body of the DMNA group were clearly more elevated than those of the SO and control groups at 90 minutes after administration. In summary, the differences in GMBF between the PVS and DNMA groups showed the same tendencies as the differences in PGE levels. These results suggest that insufficient GMBF due to portal flow block and decreased gastric prostaglandin biosynthesis in chronic liver cell damage were involve in the mechanisms of gastric mucosal injury in hepatic cirrhosis. Then, ability of ornoprostil to increase GMBF in portal hypertensive rats suggests this agent may be able to play a beneficial role in the treatment of gastric mucosal injury in portal hypertension.