



Title	アルコール性急性胃粘膜病変の発生機序に関する検討 : アルコールの胃循環への影響と内因性エンドセリン の作用について
Author(s)	増田, 栄治
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39368">https://hdl.handle.net/11094/39368</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	増 田 栄 治
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 4 5 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 5 月 19 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	アルコール性急性胃粘膜病変の発生機序に関する検討－アルコールの胃循環への影響と内因性エンドセリンの作用について－
論 文 審 査 委 員	<p>(主査) 教 授 鎌田 武信</p> <p>(副査) 教 授 志賀 健 教 授 萩原 俊男</p>

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目 的]

高濃度のアルコールは、胃粘膜に対して急性の浮腫、出血、壊死などの病変発生の原因物質と考えられている。その病態として、胃内にエタノール投与後早期に起こる胃粘膜微小循環障害による組織低酸素状態が、病変発生の主因として注目されている。しかし、血管内アルコールの胃循環に及ぼす影響や chemical mediators については、不明な点が多い。一方、エンドセリン (ET) は血管内皮細胞由来の血管収縮ペプチドとして発見され、血管内に投与されたETはその血管収縮作用により、胃粘膜循環障害を生じさせ、急性胃粘膜病変の惹起物質として報告されている。本研究では、アルコール性胃粘膜病変の発生機序の解明のため、血管内アルコールの胃血流（内因性ETの関与を含めて）に対する役割を検討するとともにアルコール性胃粘膜病変発生における内因性ETの関与について検討を加えた。

#### [方 法]

##### ① 血管灌流胃におけるエタノールの胃血管系への影響

家兎 (2.0 ~ 2.5kg, 日本白色種) をペントバルビタール麻酔下に腹部正中切開し、脾動脈、大網動脈、胃十二指腸動脈、固有肝動脈を胃血行を妨げない部位で、結紮後、腹腔動脈より 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> の混合ガスで飽和した Krebs - Henseleit 緩衝液 (pH7.4, 37°C, hemoglobin free) を 40ml/100g/min で定流量灌流し、門脈を肝門部で結紮後、上腸管膜静脈にカニューレを挿入する開放系回路を作成した。灌流液中エタノール濃度変化に対する胃血管灌流圧の変化は、圧トランスデューサーを用いて測定した。また、血管灌流流出液中の ET - 1 濃度は、EIA 法にて測定した。さらに抗 ET - 1 抗血清をエタノールと同時に灌流したときの灌流圧の変化も検討した。

##### ② エタノールの胃血行動態に対する影響

SD系雄性絶食ラット (230 ~ 280g) をペントバルビタール麻酔後、循環血中エタノール濃度を上昇に伴う胃粘膜血行の変化を見るため、20% エタノールを 0.1ml/min で 60 分間、下部腹腔内に投与した。血圧測定およびエタノール濃度測定のため頸動脈カテーテルを挿入した。胃粘膜血流の変化は、上腹部正中切開後、前胃を切開し腺胃より臓器反射スペクトル法を用いて、胃粘膜ヘモグロビン濃度 (IHb) および胃粘膜酸素飽和度 (ISO<sub>2</sub>) を測定した。

### ③ アルコール性胃粘膜障害における内因性ET-1の役割

SD系雄性絶食ラットをペントバルビタール麻酔後、胃内に60% エタノール2mlを投与し、30分後までの胃粘膜および門脈血中ET濃度、胃粘膜血流の変化および出血性胃粘膜病変面積を経時に検討した。さらに、10%、30% エタノールについては、エタノール投与30分後の胃粘膜ET-1濃度と出血性胃粘膜病変面積を検討した。

胃内エタノール投与による微小循環障害および病変発生における内因性ET-1の役割を検討するため、抗ET-1抗血清を静脈内に前投与し、15分後に胃内に60% エタノール2mlを投与し30分後までの胃粘膜血行動態の経時的变化と30分後の病変を観察した。

#### [成績]

##### ① エタノールの胃血管系への反応とETの関与

胃血管系に10~400mMまでのエタノールを灌流したとき、エタノールの濃度依存性に灌流圧は上昇した。流出灌流液中のET-1濃度は、50mMより上昇を認め、100mM以上で有意な上昇となった。エタノールによる灌流圧上昇と流出灌流液中ET-1濃度の間に正の相関が認められた。抗ET-1抗血清を100mM エタノールと同時に投与したときに、抗ET-1抗血清の濃度依存性に灌流圧の上昇は抑制された。

##### ② 血中エタノールの胃血行動態に対する影響

胃粘膜血流(IHbおよびISO<sub>2</sub>)は、血中エタノール濃度上昇とともに低下した。

##### ③ アルコール性胃粘膜病変における内因性ET-1の役割

胃粘膜および門脈血中ET-1濃度は、60% エタノールを胃内投与2.5分後において上昇し、30分後まで有意な上昇を認めた。胃粘膜血流は、エタノール胃内投与直後よりIHb上昇、ISO<sub>2</sub>低下を示し、この変化は30分間観察された。出血性胃粘膜病変は、5分後より認められた。また、エタノール胃内投与30分後の胃粘膜中ET-1濃度と投与したエタノール濃度および病変面積には有意な相関が認められた。

抗ET-1抗血清を、前投与することにより60% エタノール胃内投与により生じる胃粘膜血流の変化および出血性胃粘膜病変形成は抑制された。

#### [総括]

アルコール性急性胃粘膜病変において、内因性ET-1は、胃血管内エタノール濃度上昇による血管収縮反応に関与しており、その結果、胃粘膜局所の循環障害を惹起させ病変発生に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

アルコール性急性胃粘膜障害の病因として、胃粘膜血流障害の関与が従来より指摘されているが、その血流調節に関するchemical mediatorsについては不明であった。本研究ではアルコール性胃粘膜病変の発生機序を解明するため、まず循環血中のエタノールの胃循環に及ぼす影響と血管内皮由来の収縮ペプチドであるエンドセリン-1の関連性の検討が行われた。さらに、胃内にエタノール投与後の胃粘膜病変および胃粘膜血流に対する胃粘膜局所のエンドセリン-1の役割についての検討も行われた。胃血管内エタノール濃度上昇によって、エンドセリンA受容体を介したエンドセリン-1の血管収縮反応が起こり血流低下を起こすこと、そして胃内にエタノール投与は、胃粘膜中のエンドセリン-1を上昇させ、その結果胃粘膜血流障害を惹起し病変発生を起こすことを明らかにした。これらの結果は、胃血管あるいは粘膜局所で産生あるいは放出されたエンドセリン-1がエタノールによりもたらされる血流障害の重要な局所の循環調節因子であることを示唆するものである。

本研究は、アルコール性胃粘膜病変発生における血管収縮に伴う胃粘膜血流障害機序を解明した点で、独創的であり、加えて臨床的な示唆に富むことから学位の授与に値すると考えられる。