

ラット小腸における実験的インドメタシン縦走潰瘍の発生機序 —特に潰瘍と微小血管形態との関係について—

徳 元 攻

鹿児島大学医学部内科学第二講座

(主任; 有馬暉勝教授)

(原稿受付日 平成15年4月9日)

Mechanism for the Occurrence of Experimental Indomethacin-Induced Longitudinal Ulcers in Rat Small Intestine: Special Reference to the Relationship between the Shape of Ulcers and Microvascular Architecture

Katashi Tokumoto

The 2nd Department of Internal Medicine (Director : Prof. Terukatsu Arima, M. D.),
Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima 890-8520, Japan

Abstract

One of the most important and distinctive features of Crohn's disease is the formation of longitudinal ulcers on the intestinal mesenteric site. The precise mechanism for the occurrence of longitudinal ulcers, however, still remains unclear. Similar longitudinal ulcer is experimentally made by the oral administration of indomethacin to rats. The purpose of this study is to clarify the reason why the longitudinal ulcer occurs on the mesenteric site by indomethacin in rats. This study may help to elucidate the mechanism for the occurrence of longitudinal ulcers in Crohn's disease.

Male Wistar rats weighing 250-300g were used. Indomethacin-induced intestinal injury to the rats were investigated at 6, 12, 24 and 48 hours after the single oral administration of indomethacin (40mg/kg). The intestines were opened along the anti-mesenteric site and the macroscopic findings and microangiographic appearances in each group (n=5-7) were investigated.

In the macroscopic findings, spotty erosions and scattered small ulcers were visible at an early phase in the experiment. Multiple ulcers, fused ulcers, short and narrow longitudinal ulcers and finally the formation of long and broad longitudinal ulcers along the mesenteric site were observed to be formed by the time. Spotty erosions and small ulcers are considered to be the initial appearances of longitudinal ulcers. On the microangiographic appearances of the vessel architecture in the normal rat small intestine, the long branches distributed on the anti-mesenteric site were large in diameter and rich in submucosal collateral circulation, which indicates compensatory hemodynamics. On the other hand, the short branches distributed on the mesenteric site were small in diameter and poor in submucosal collateral circulation. Early morphologic changes in the microangiogram showed discontinuous multifocal interruptions of the short and long branches in the submucosal layer on the mesenteric site. Continuous interruptions of the short and long branches appeared with time along the mesenteric site, and then longitudinal ulcers were observed.

Therefore, the mechanisms for the occurrence of longitudinal ulcers on the mesenteric site could be explained as the microcirculatory disturbances based on the anatomical distribution of arteries in the intestinal wall.

Key words : Indomethacin; Rat; Small intestine; Longitudinal ulcer; Microangiography.

緒 言

炎症性腸疾患の中でも、クローン病 (CD) は小腸大腸に多彩な形態の潰瘍を生じることが特徴であり、その中でも縦走潰瘍は、腸管の狭窄 (腸閉塞)、瘻孔形成、癒着、穿孔などの原因となる本疾患を代表する重要な病変の一つである。この縦走潰瘍の発生機序を明らかにすることは、その発生を防止し重篤な合併症を抑制することにより大きく貢献することになる。すなわち、CDを完治させる治療方法がない現在、少しでも高いQOLを維持するために治療の変革に必要なものと考えられる。

実験的に縦走する潰瘍発生を証明した研究は、1969年 Kentら¹⁾ のindomethacin (IND) 大量投与による報告が最初である。しかし、これはNSAIDによる消化管粘膜障害としての研究であり、炎症性腸疾患との関連性は追求していない。また、短時間に発生した潰瘍が炎症性腸疾患研究の実験モデルになりうるか、あるいはCDのように長期間を経て完成した腸管の縦走潰瘍と同レベルで検討可能か疑問点は存在するが、縦走潰瘍の発生機序を腸壁の微小血管の形態変化の異常として微小循環の障害という観点から捉えられる可能性がある。

本研究では、ラットにINDを経口投与することで生じる小腸の腸間膜付着側の潰瘍の経時的変化を肉眼的に観察することで、ビランや小潰瘍、縦走潰瘍の成り立ちを検討し、さらにはそれに対応する微細血管像の所見を分析することで、最終的な縦走潰瘍の発生に至る経時的変化から、腸間膜付着側に集中して発生する機序は何かあるいはなぜ縦走潰瘍なのかを明らかにすることを目的としている。

材料と方法

動物は、体重250g~300gのWistar系雄性ラット33匹を用いた。空調設備の整った飼育室で実験期間中、一定の室温で金属ケージに収容し個体識別のため体表にマーキングを行った。これらのラットをエーテル麻酔下にIND (Nacalai tesque, Inc.) 40mg/Kgを蒸留水約2mlに懸濁しゾンデを用いて経口投与した。その後、飲料水ならびに固形飼料 (日本クレア製 CE-2) は自由に摂取させた。

無処置ラット及びIND投与後、6時間、12時間、24時間、48時間のラットを各群5または7匹をエーテル過量投与により屠殺した後、開腹し、腹部大動脈よりカニュレを挿入し腸間膜動脈を生理食塩水で灌流後、ゼラチン加硫酸バリウム (100W/V %) を緩徐に注入し、小腸の腸間膜付着側の動脈にバリウムが充満されるのを確認し腸管全体を約4℃の氷水で冷却した。その後、摘出し腸管内容物を生食で洗浄後、内腔に10%ホルマリン液を満

たし固定した。固定後、動脈内へのバリウム注入標本を超軟X線で血管像について撮影した。さらに、腸間膜付着対側にて腸管を切開展開し同様に撮影した。これと同時に腸管粘膜面の肉眼病変の観察を行った。これらの検索には全て中部小腸を使用した。動物実験は鹿児島大学医学部動物実験指針にそって行った。

結 果

1. ラット小腸の正常血管構築

上腸間膜動脈の最終枝vasa rectaは、marginal arteryより分枝し腸管壁へ達した後、固有筋層を貫いて粘膜下層へ入り細動脈となり分枝し、さらに、粘膜筋板を貫いて絨毛動脈となり、絨毛のほぼ中央を垂直に上行し、絨毛内の密な毛細血管網へ移行する。

vasa rectaは、腸間膜付着側の両外側へ分布する長枝 (long branch) と付着側正中部へ分布する短枝 (short branch) に分けられる。図1 a, b, 図2はラット小腸の正常動脈血管像とシェーマを示したものである。

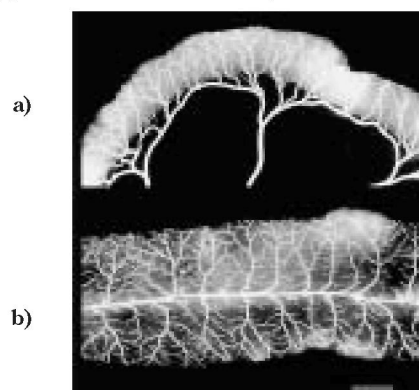


Fig. 1. Microangiographic appearance of the normal rat small intestine. The arterial system was filled with barium. a) closed segment, b) opened segment. Bar=0.5 cm

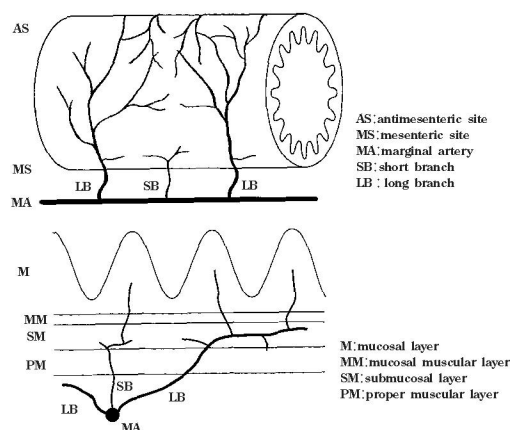


Fig. 2. Schema of the rat intestine indicating the arterial blood supply. Long and short branches of feeding vessels arising from the marginal artery supply the antimesenteric and the mesenteric sites, respectively.

Rat No.	Erosions				Spotted ulcers				Lined spotted ulcers				Longitudinal ulcers			
	6h	12h	24h	48h	6h	12h	24h	48h	6h	12h	24h	48h	n · w	n · w	n · w	n · w
	6h	12h	24h	48h	6h	12h	24h	48h	6h	12h	24h	48h	6h	12h	24h	48h
1	●	●				●	●			●	●			●	●	●
2	●	●				●	●			●	●				●	●
3	●	●				●	●	●		●	●	●		●	●	●
4	●	●			●	●	●			●	●				●	●
5	●	●			●	●	●		●	●	●			●	●	●
6	●	●			●	●	●	●	●	●	●	●			●	●
7	●	●			●	●	●	●	●	●	●	●			●	●

(n : narrow w : wide)

Fig. 3. Indomethacin induced mucosal injury in the rat small intestine. Macroscopic findings and its frequency observed by the lapse of time.

long branchとshort branchを比較すると、前者の方が径が太く数多く分布している。long branchは固有筋層を貫き粘膜下層へ入ってすぐに正中側へ小さな分枝を出した後、葉脈状に分枝しながら隣接血管と互いに吻合し粗大な血管網を形成しながら付着部対側へ向かって分布する。また、反対側から同様に分布する血管と付着対側において密な吻合網を形成している。long branchの付着側では吻合血管も細く分布が粗であった。後者のshort branchはlong branchと比較し数も少なく血管径が細く隣接血管との連絡網は粗であった。

以上より、腸間膜付着部対側では吻合枝は密であるため相補う血行動態を示すのに対し、付着側では血管径が細く隣接する血管との連絡網は粗であった。

2. 経時的肉眼所見

摘出小腸約10cmを用い、経時的肉眼所見の変化を観察した。図3はIND投与後、6時間、12時間、24時間、48時間の経時的に見た粘膜障害の所見とその出現頻度を図示したものである。所見はビラン、明らかな陥凹をもつ小潰瘍、長軸方向に1.0cm以上の潰瘍を縦走潰瘍として分類した。さらに、小潰瘍配列を長軸の方向性の有無、縦走潰瘍は、幅を腸管壁の1/3周で広狭に分類した。これらの所見が認められた標本を黒丸印で表している。図4a, bは経時的にみた各時間における代表的な腸間膜付着対側で切開した標本の肉眼所見とそのシェーマを示したものである。6時間、12時間の早期群ではビランや小潰瘍が腸間膜付着側に並び12時間群では隣接する小潰瘍が癒合していた。24時間、48時間の晩期群では癒合は更に進み縦走潰瘍の形態を呈していた。

すなわち、6時間後の所見は、ビラン、小潰瘍が主体で縦走潰瘍の出現は認めなかった。

12時間後では、ビランや小潰瘍に加え小潰瘍の長軸方向の並びが全例に認められた。そのうち3例に狭く短い縦走潰瘍が認められた。

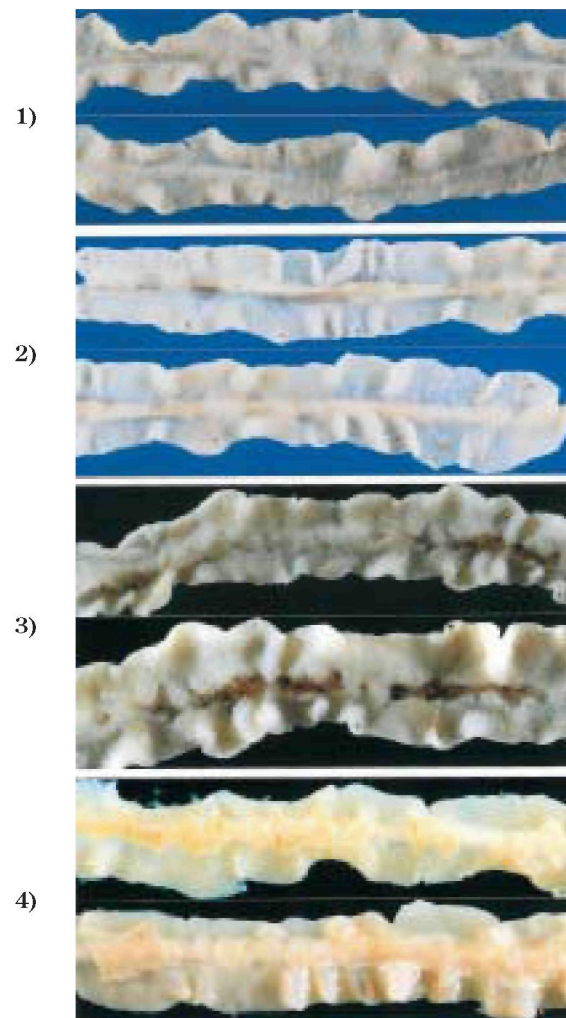


Fig. 4a. Opened segments of the rat small intestine showing the changes of macroscopic findings occurring along the mesenteric side.

- 1) Multiple erosions and ulcers occurring. (6 hours after dosing)
- 2) Ulcerative lesions increased in number and size. (12 hours after dosing)
- 3) Fused ulcers and short and narrow longitudinal ulcers. (24 hours after dosing)
- 4) Long and broad longitudinal ulcer. (48 hours after dosing)

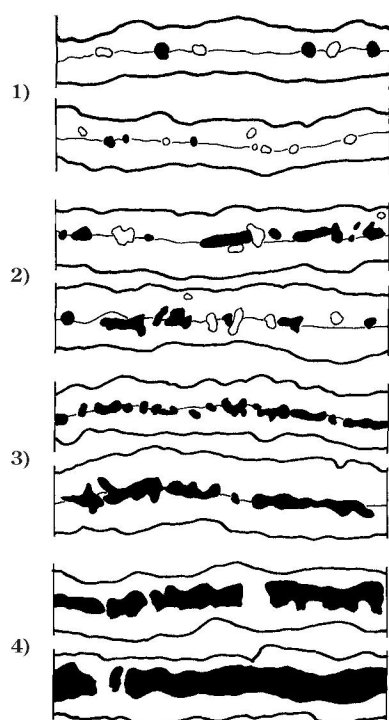


Fig. 4b. Distribution of erosions and ulcers on the mesenteric side. (Schema of Fig. 4a). ○ : erosion ● : ulcer

24時間後では、全例に長軸方向の潰瘍の配列と縦走潰瘍を認めた。しかし、縦走潰瘍は全て長さ5cm以下で、幅は腸管壁の1/3周以下のもので、細長い線状潰瘍であった。

48時間後では、腸間膜は肥厚し、腸管の変形癒着を認め、全例に長さ5cm以上で、幅は腸管壁の1/3周以上の縦走潰瘍が認められた。

時間の経過とともに、ビラン、小潰瘍、小潰瘍の長軸方向の配列、小潰瘍癒合による幅の狭い短い縦走潰瘍、幅の広い長い縦走潰瘍の順に出現していく過程を確認できた。

3. 経時的血管像の変化

図5はIND投与後、6時間、12時間、24時間、48時間の経時的にみた血管中断によるavascular areaとビラン・潰瘍の所見の発現頻度を示したものである。血管中断の所見は隣接する2つのlong branchの間を1領域とし、この中にavascular areaを認めた場合を1病変とした。avascular areaは血管の中断を示し、この中にビランや潰瘍も発生していた。病変数を総領域数で除した値を病変の発生頻度とし、総病変の発生頻度、short branch及びlong branchそれぞれの中断による病変の発生頻度を経時的にグラフに示した。

6時間後の検討結果では、総病変発生頻度47.8%, short branchの中断による病変発生頻度45.9%, long branchの中断による病変発生頻度25.4%であった。long branchに比しshort branchの中断による病変発生頻度が高い傾向であった。

12時間モデルでは、総病変発生頻度62.2%, short branchに関しては59.2%, long branchは46.4%であった。

24時間モデルでは、総病変発生頻度84.4%, short branchに関しては84.4%, long branchは71.9%であった。時間の経過とともに発生頻度は高くなった。この時間では腸間膜付着側で連続して中断が観察された。特にlong branchの中断による病変の発生頻度の方が時間経過に対する上昇率が高い傾向にあった。

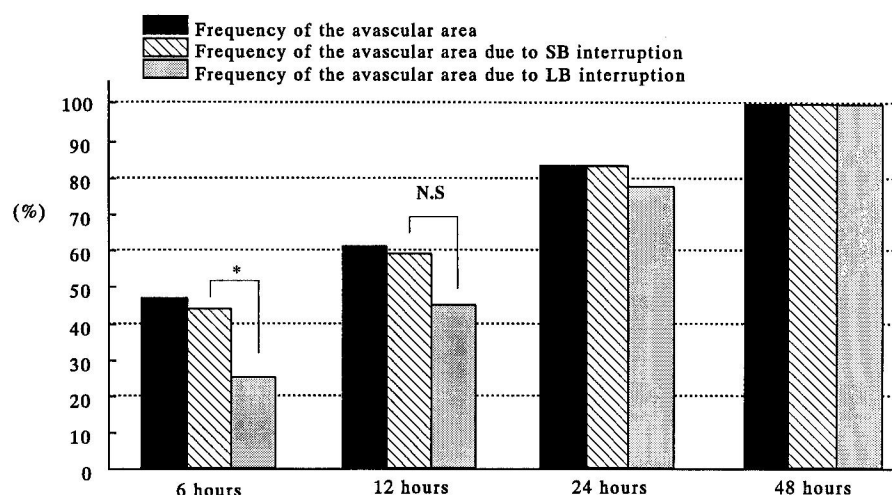


Fig. 5. Frequency of avascular area (erosion and ulcer) in the microangiography induced by the interruption of short branches (SB) and long branches (LB). Each group was composed of 5 rats. *: $P < 0.01$ (Mann-Whitney's U test)

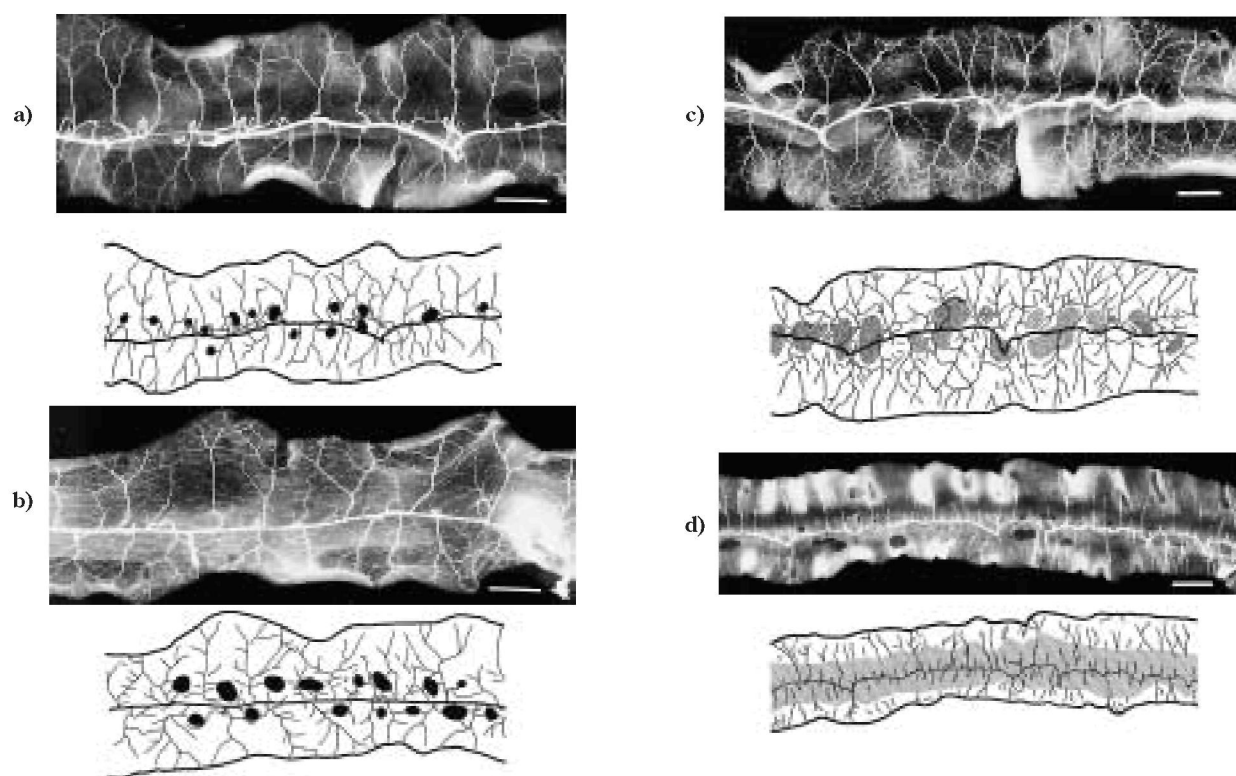


Fig. 6. Microangiographic changes on the mesenteric side of the rat intestine with time and its schema. a) 6 hours after dosing, b) 12 hours after dosing, c) 24 hours after dosing, d) 48 hours after dosing. Bar=0.5 cm. ● : avascular area

48時間モデルでは、全例において、vasa rectaは連続性に中断し、全領域に病変が認められた。そのため、総病変発生頻度、short branch, long branchの中断による病変発生頻度は100%とした。long branchは本幹で中断されているため、中断血管がshort branch由来か、long branch由来かの詳細な同定は困難であった。

図6 a～dはIND投与後、6時間、12時間、24時間、48時間の経時的にみた腸管壁動脈の微細血管像とそのシェーマを示したものである。腸管壁動脈の中断、avascular areaの出現と潰瘍性病変の出現が確認された部位はシェーマで塗りつぶして示している。6時間、12時間の群では粘膜下層のshort branch, long branchの付着側への分枝の中断、avascular areaによるものであった。24時間群では付着側を中心に連続性に中断、avascular areaが観察された。また、対側へ向かうlong branch本幹の中断、狭小化の所見も認められた。48時間では、さらに長くvasa rectaは連続性に中断し、付着側の血管網は消失していた。血管像の中断やavascular areaと図4の肉眼観察で得られたビラン、小潰瘍、縦走潰瘍の存在部位は腸間膜付着側を中心に出現しており、経時変化も同様に一致する傾向を示していた。すなわち、肉眼像で確認された病変部位と血管の病的変化の部位は対応していることを示していた。

考 察

INDを大量投与することでラット小腸に縦走潰瘍が生じることはすでに確認²⁻⁵⁾されており、その縦走潰瘍はCDの病態解明のモデルとして位置付けている報告^{6, 7)}もある。特に、CDの特徴的所見である縦走潰瘍は腸管の狭窄、瘻孔、癒着、穿孔等と関連し治療上問題である。又、縦走潰瘍の発生機序の解明は病因や病態の解明ならびに治療法の開発に連なるものとして重要である。

実験的には、ラットのIND誘発小腸潰瘍モデルで腸間膜付着側に縦走潰瘍を発生させることが可能であるが、いまだ発生機序の解明には至っていない。

IND小腸潰瘍の発生機序に関しては、腸内細菌や胆汁酸、IND代謝物質、腸肝循環の関与などの腸管内因子⁸⁻¹³⁾と微小循環障害¹⁴⁻²³⁾が考えられている。

微小循環障害の研究としては、Miura¹⁷⁾らは蛍光色素の動脈内注入でIND投与6時間後に白血球の増加、血小板血栓の形成を生体内顕微鏡下に観察し強い循環障害を認めている。病変部周辺の肉眼的には正常部位でも微小循環障害の存在を証明している。中嶋¹⁸⁾は血管内二重色素注入透明標本及び瞬間凍結透明標本を用い、ラット微小循環障害の変化は絨毛内血管のうっ血であり、ついで粘膜下静脈、粘膜下動脈の順に障害が進行し、粘膜障害

部位では早期より血管透過性の亢進を認めたことからIND小腸潰瘍の発生に微小循環障害と炎症性変化が深い関連を持つと報告している。さらにINDによる腸上皮細胞接合部保持機構の障害に起因する透過性亢進などの報告¹⁹⁾がある。

また、胃に関しては内因性prostaglandin (PG) 合成抑制^{14, 16, 22, 23)}や運動亢進^{24, 25)}などが報告されているが、小腸も同様にIND処理の影響は筋収縮の増大^{26, 27)}であり、損傷形成に運動亢進が必要であると報告²⁸⁾している。

しかしながら、これらのアプローチからは腸間膜付着側の縦走潰瘍という潰瘍形態と発生部位を同時に説明することはできない。この動物モデルの特徴的な小腸の潰瘍形態の発生過程に関してmicroangiographyを用いた検討した報告はない。この縦走潰瘍の成因を解明するためには経時的な肉眼的形態変化、血管像の変化と血管構築の検討が必要であり、本研究では微細血管像を分析することで成因解明を行った。

ラット小腸の正常血管構築に関しては走査電顕²⁹⁻³¹⁾や、血管内二重色素注入透明標本¹⁸⁾により粘膜血管構築について詳細に報告されている。本研究ではmicroangiographyを用いた腸間膜動脈の最終枝であるvasa rectaを腸間膜付着側の両外側へ分布するlong branchと付着側へ分布するshort branchに分けて観察した³²⁾。その結果2つの血行動態があり、それぞれ独立した形態であるため循環障害に差が出ることは正常血管像からも予想されることであった。実際に、IND投与後経時的に観察すると、6～12時間の群ではビラン、潰瘍が腸間膜付着側に起こり、癒合を繰り返しながら24～48時間後に縦走潰瘍の形成をみるに至った。すなわち、CDにおけるaphthoid ulcerから縦走潰瘍化する過程³³⁻³⁷⁾に、極めて酷似している。肉眼形態ならびに微細血管像の経時的变化を関連して検討すると、ビラン、小潰瘍性病変は、粘膜下層で、short branchとlong branchの腸間膜付着側への分枝の中断に一致する所見であった。すなわち腸壁の微小循環はIND投与後腸間膜付着側において早期より障害されていることが明らかである。またこの中断の所見は腸間膜付着側を中心に非連続性に多発して出現していた。さらに、細長い線状潰瘍が発生する24時間の晩期群では、連続して粘膜下層のshort branchおよびlong branchの付着側への分枝の中断を認めた。病変の顕著な部ではlong branch本幹の中断を認めた。これに対し、付着部対側では血管網は保たれている。すなわち、粘膜下層の隣接する血管からの吻合枝が比較的太く密であるため、相補的な血行動態を示している。幅の広い縦走潰瘍が発生する48時間の群では更に強く連続性に粘膜下層筋層でshort branchおよびlong branchの本幹の中断が認められ付着側の血管網はほぼ消失していた。縦走潰瘍は連

続したshort branchおよびlong branchの中断に相当することが確認された。

付着側に発生する潰瘍性病変の原因として、INDによるPGの合成抑制がある。すなわち、腸粘膜の小血管の交感神経終末よりのnorepinephrineの放出が増加し^{9, 38, 39)}血管収縮により微小循環障害をきたすが、交感神経支配の強い細小動脈は腸間膜付着側に多い^{9, 40)}ことが考えられている。本研究の潰瘍性病変について、腸管壁における血行動態という観点から、潰瘍形成部位及び形成過程をみると血管構築と明らかに関連しており、付着側に潰瘍が形成される原因として解剖学的血管分布の特異性が考えられた。

以上より、付着側の縦走潰瘍の形成機序を求めると付着側を中心に粘膜下層の血管の中断消失が非連続性に多発性に起こり、それによりビラン、小潰瘍が多発性に出現し、さらに時間の経過に伴い付着側において中断消失が次第に連続性となり縦走潰瘍が形成される。これに対してはさらに、腸管壁における血管構築の部位的特異性や腸管平滑筋の過剰収縮、vasoconstrictionから派生する微小循環障害が関与していると考えられた。

CDにおける縦走潰瘍などの特異的な潰瘍形態や吻合部の術後再発は、病因の一つとして循環障害が考えられている。これについてmicroangiographyの検討から腸間膜付着側の小腸病変はhypovascularであり、血管形態学的には循環障害性病変と報告⁴¹⁻⁴³⁾され、また、縦走潰瘍や潰瘍と線維化との検討から、腸間膜や腸管壁の肥厚のため腸間膜の血流は低下し、潰瘍の治療は遅延化^{41, 44, 45)}する。さらにCD小腸病変ではvasa rectaを中心とする腸間膜動脈にvasoconstrictionが存在しこれがasynchronousに生じるために最終的に長軸方向の虚血領域が腸間膜付着側に形成されるものと推測している報告⁴⁶⁾がある。本研究により、対側に向かうlong branch本幹の中断により短軸方向へ病変が進展し、狭窄を引き起こすことが示唆された。この他にも病理組織学的に血管病変は以前より報告^{47, 48)}されており、一方、動脈中膜の組織計測の結果から末梢小動脈の萎縮が認められ、虚血が潰瘍形成の背景因子とする報告⁴⁹⁾がある。

本研究において作成した潰瘍性病変は組織学的には急性の変化で人間のCD病変と対比するには不十分であることが考えられる。INDによる腸の粘膜障害は組織のPGE₂やPGL₂及びleukotriene B₄などに関与する障害によるもので、さらに胆汁酸が直接上皮を障害^{7, 17, 20)}する。しかし、これのみではなぜ腸間膜付着側に潰瘍が発生し、その形態は縦走潰瘍なのかという疑問は残されたままであった。一方、潰瘍発生に絨毛の微小血管の内皮細胞障害による微小循環障害^{20, 50)}を指摘している報告もある。慢性に形成された人のCDの縦走潰瘍が、INDによる小動

脈の血管病変を画像として実験的に捉えた縦走潰瘍と形態学的に極めて類似していることは、CDにおける潰瘍の病態解明の一助となるものと考えられる。

結 語

IND誘発ラット小腸潰瘍において縦走潰瘍形成までの過程をmicroangiographyを用い正常小腸血管構築に基づいて経時的な肉眼所見の変化、微細血管像の変化を検討し、以下の結論を得た。

- 1) IND誘発ラット小腸潰瘍の肉眼病変の経時的変化を観察することにより腸間膜付着側のビラン、小潰瘍が縦走潰瘍へ進展する傾向を確認した。ビラン、小潰瘍が縦走潰瘍の初期像と考えられた。
- 2) ラット微細動脈血管像において腸間膜付着部対側へ分布するlong branchは血管径が太く粘膜下層の吻合枝は密であるため、相補う血行動態を示すのに対し、付着側を中心とするshort branchは血管径が細く隣接する血管との連絡網は粗であった。
- 3) 血管像の経時的変化を観察することにより、6時間、12時間の早期群では腸間膜付着側のshort branch及びlong branchの腸間膜付着側への分枝の中断が観察された。特に6時間ではshort branchの中断による病変発生頻度が高かった。24時間では次第に腸間膜付着側で連続して中断が観察され、48時間では更に強くvasa rectaは連続性に中断し付着側の血管網は消失していた。
- 4) ビラン、小潰瘍はshort branch, long branchの付着側への分枝の中断により発生し、縦走潰瘍は連続性にshort branch, long branchが中断することにより発生していた。対側に向かうlong branch本幹の中断は短軸方向へ病変の進展に関与していた。
- 5) 腸間膜付着側の潰瘍形成機序として腸管壁における血管構築の部位的特異性が微小循環障害を引き起こす重要な要素であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師有馬暉勝教授に深謝致します。また、本研究を指導して下さいました鹿児島大学第2内科助手鮫島朝之博士、鹿児島市立病院消化器内科部長美園俊明博士、南風病院院長西俣寛人博士に感謝致します。さらに本研究にご協力頂きました政幸一郎医師をはじめとする鹿児島大学第2内科消化器研究グループの先生方、ならびに厚生連病院、南風病院消化器病センターの方々に厚く御礼申し上げます。

本研究の一部は第75回、76回日本消化器病学総会において発表した。

文 献

- 1) Kent TH, Cardelli RM, Stamler FW. Small Intestinal Ulcers and Intestinal Flora in Rats Given Indomethacin. *Am. J. Pathol* 1969; 54: 237-49.
- 2) Brodie DA, Cook PG, Bauer BJ, Dagle GE. Indomethacin-Induced Intestinal Lesions in the Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1970; 17: 615-24.
- 3) Fang WF, Broughton A, Jacobson ED. Indomethacin-induced intestinal inflammation. *Dig. Dis.* 1977; 22: 749-60.
- 4) 徳重 順治, 鮫島 朝之, 宇留島 一郎, 徳元 攻, 上山 教夫, 谷口 鎌一郎ほか. ラットにおけるインドメタシン小腸潰瘍の検討—肉眼形態の経時的変化について. *日本消化器病学会雑誌* 1989; 86(1): 512.
- 5) Matsumoto T, Iida M, Nakamura S, Hizawa K, Kuroki F, Fujishima M. An animal model of longitudinal ulcers in the small intestine induced by intracolonic administered indomethacin in rats. *Gastroenterologia Japonica* 1993; 28: 10-17.
- 6) Banerjee AK, Peters TJ. Experimental non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in the rat: similarities to inflammatory bowel disease and effect of thromboxane synthetase inhibitors. *Gut* 1990; 31: 1358-64.
- 7) Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH. Experimental Models of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 1344-67.
- 8) 武元 和博. 非ステロイド系抗炎症薬による小腸潰瘍の発生機序. *福岡医誌* 1976; 67: 10-23.
- 9) 小島 青志. Indomethacinによる小腸潰瘍の発現機序に関する薬理学的研究. *鹿児島大学医学雑誌* 1983; 35: 61-76.
- 10) Satoh H, Guth PH, Grossman MI. Role of Bacteria in Gastric Ulceration Produced by Indomethacin in the Rat: Cytoprotective Action of Antibiotics. *Gastroenterology* 1983; 84: 483-9.
- 11) Beck WS, Schneider HT, Dietzel K, Nuernberg B, Brune K. Gastrointestinal ulcerations induced by anti-inflammatory drugs in rats. *Arch. Toxicol* 1990; 64: 210-7.
- 12) Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Nonsteroidal

- Anti-inflammatory Drug Enteropathy in Rats: Role of Permeability, Bacteria, and Enterohepatic Circulation. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 109-17.
- 13) 清水 慎介, 金井 淑美, 杉浦 弘和, 宮岡 正明, 齊藤 利彦. ラットindomethacin誘発小腸潰瘍におけるAST-120の潰瘍阻止に関する研究. 日本大腸肛門病会誌 1998 ; 51 : 235-41.
- 14) Gerkens JF, Shand DG, Flexner C, Nies AS, Oates JA, Data JL. Effect of indomethacin and aspirin on gastric blood flow and acid secretion. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1977 ; 203 (3) : 646-52.
- 15) 山田 淳智. 小腸実験潰瘍の走査電子顕微鏡学的研究 第二編 インドメサシン潰瘍における表面微細形態の観察. 日本消化器病学会雑誌 1981 ; 78 : 1029-39.
- 16) Wallace JL, Keenan CM, Granger DN. Gastric ulceration injured by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am. J. Physiol* 1990 ; 259 : G462-7.
- 17) Miura S, Suematsu M, Tanaka S, Nagata H, Houzawa S, Suzuki M et al. Microcirculatory disturbance in indomethacin-induced intestinal ulcer. *Am. J. Physiol* 1991 ; 261 : G213-9.
- 18) 中嶋 太一郎. ラットのインドメタシン小腸潰瘍と微小循環障害に関する研究—血管構築からの検討—. 聖マリアンナ医科大学雑誌 1992 ; 20 : 919-29.
- 19) Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson AJ, Russell AS. Side Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on the Small and Large Intestine in Humans. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 1832-47.
- 20) Arndt H, Plitzsch KD, Scholmerich J. Leucocyte endothelial cell adhesion in indomethacin induced intestinal inflammation is correlated with faecal pH. *Gut* 1998 ; 42 : 380-6.
- 21) Beck PL, Xavier R, Lu N, Nanda NN, Dinanuer M, Podolski DK. Mechanisms of NSAID-induced gastrointestinal injury defined using mutant mice. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 699-705.
- 22) Whittle BJR. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. *Gastroenterology* 1981 ; 80 : 99-102.
- 23) Robert A, Asano T. Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions. *Prostaglandins* 1977 ; 14 (2) : 333-41.
- 24) Okada M, Niida H, Takeuchi K, Okabe S. Role of Prostaglandin Deficiency in Pathogenemic Mechanism of Gastric Lesions Induced by Indomethacin in Rats. *Digestive Diseases and Sciences* 1989 ; 34 : 694-702.
- 25) Takeuchi K, Okada M, Ebara S, Osano H. Increased microvascular permeability and lesion formation during gastric hypermotility caused by indomethacin and 2-deoxy-D-glucose in the rat. *J. Clin. Gastroenterol* 1990 ; 12 (suppl. 1) : S76-84.
- 26) Sanders KM. Evidence that prostaglandins are local regulatory agents in canine ileal circular muscle. *Am. J. Physiol* 1984 ; 246 : G361-71.
- 27) Burleigh DE. The effects of Indomethacin on the Tone and Spontaneous Activity of the Human Small Intestine In Vitro. *Arch. int. Pharmacodyn* 1977 ; 225 : 240-5.
- 28) 陸 雲飛, 水谷 雅年, 中山 沃. インドメサシンによるラット小腸の損傷と摘出小腸運動. 日本平滑筋誌 1990 ; 26 : 436-8.
- 29) Ohashi Y, Kita S, Murakami T. Microcirculation of the Rat Small Intestine as Studied by the Injection Replica Scanning Electron Microscope Method. *Arch. histol. jap* 1976 ; 39 : 271-82.
- 30) Metry JM, Neff M, Knoblauch M. The Microcirculatory System of the Intestinal Mucosa of the Rat. An Injection Cast and Scanning Electron Microscopy Study. *Scand. J. Gastroenterol* 1982 ; 17 (Suppl 71) : 159-62.
- 31) Ohtani O, Juzyta A, Ohtsuka A, Taguchi T, Murakami T. Microvasculature as studied by the microvascular corrosion casting/scanning electron microscope method. I. Endocrine and digestive system. *Arch. histol. jap* 1983 ; 46 (1) : 1-42.
- 32) 徳元 攻, 徳重 順治, 鮫島 朝之, 唐仁原 寛, 美園 俊明, 西俣 嘉人ほか. ラットのインドメタシン小腸潰瘍の検討—特に縦走潰瘍部の動, 静脈の所見について. 日本消化器病学会雑誌 1990 ; 87(臨増) : 503.
- 33) Laufer I, Costopoulos L. Early Lesions of Crohn's Disease. *Am. J. Roentgenol* 1978 ; 130 : 307-11.
- 34) Watier A, Devroede G, Perey B, Haddad H, Madarnas P, Grand-maison P. Small erythematous mucosal plaques'an endoscopic sign of Crohn's disease. *Gut* 1980 ; 21 : 835-9.
- 35) 美園 俊明, 鮫島 朝之, 唐仁原 寛, 西俣 嘉人, 西俣 寛人, 政 信太郎. 大腸クローン病のX

- 線, 内視鏡診断—経過観察例, 微細病変のX線像を中心に—。画像診断 1989; 10: 1143-50.
- 36) 川崎 厚, 飯田 三雄, 平川 雅彦, 松井 敏幸, 八尾 隆史, 岩下 明德 ほか. アфта様潰瘍のみで発症し典型例に進展したCrohn病の2例. Gastroenterol. Endosc 1991; 33: 607-13.
- 37) 松本 主之, 飯田 三雄, 中村 昌太郎, 蔵原 晃一, 江崎 幹宏, 藤島 正敏. アфта様病変のみで診断されたCrohn病の長期経過. 胃と腸 1999; 34: 1267-1276.
- 38) 伊東 祐之. プロスタグランディンズによる自律神経—効果器伝達の調節機構. 日薬理誌 1982; 79: 1-14.
- 39) Kuriyama H, Makita Y. Modulation of neuromuscular transmission by endogenous and exogenous prostaglandins in the guinea-pig mesenteric artery. J. Physiol 1982; 327: 431-48.
- 40) Furness JB. The Adrenergic Innervation of the Vessels Supplying and Draining the Gastrointestinal Tract. Z. Zehforsch 1971; 113: 67-82.
- 41) 下山 孝俊, 清水 輝久, 草野 裕幸, 石川 啓, 中崎 隆行, 吉田 一也ほか. Crohn病の血管構築像. 日臨外医会誌 1993; 54: 1984-91.
- 42) Brahme F. Mesenteric Angiography in Regional Enterocolitis. Radiology 1966; 87: 1037-42.
- 43) Carr ND, Pullan BR, Schofield PE. Microvascular studies in non-specific inflammatory bowel disease. Gut 1986; 27: 542-9.
- 44) 唐仁原 寛, 西俣 寛人. 血管構築像よりみたCrohn病の難治化について. 朝倉 均, 武藤 徹一郎編. 炎症性腸疾患-基礎と臨床-. 東京: 東洋書店, 1992: 52-9.
- 45) Hulten L, Lindhagen J, Lundgren O, Fasth S, Ahren C. Regional intestinal blood flow in ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterology 1977; 72: 388-96.
- 46) 佐々木 巖, 舟山 裕士, 今村 幹雄, 内藤 広郎, 神山 泰彦, 加藤 三博. クロウン病における小腸の縦走潰瘍形成機序について. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班昭和61年業績集 1987: 58-62.
- 47) Knutson H, Lunderquist A. Vascular changes in Crohn's disease. Am. J. Roentgenol 1968; 103: 380-5.
- 48) Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AAM. Pathogenesis of Crohn's disease: Multifocal gastrointestinal infarction. Lancet 1989; 2: 1057-62.
- 49) 舟山 裕士, 佐々木 巖, 今村 幹夫, 内藤 広郎. Crohn病における虚血の意義動脈中膜の組織計測による微小循環動態の検討. 日外会誌1987; 88: 1695-704.
- 50) Kelly D, Anthony A, Piasecki C, Lewin J, Pounder RE, Wakefield AJ. Endothelial changes precede mucosal ulceration induced by indomethacin: an experimental study in the rat. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2000; 14 (4): 489-96.