

Aspirin投與가 Rat의 胃粘膜 細胞에 미치는 微細形態學的研究¹⁾

張 仁 浩

慶北大學校 農科大學 獸醫學科

Effect of Aspirin on the Fine Structure of Rat Gastric Mucosal Cells.

Jang, In Ho

Dept. of Veterinary Medicine, Coll. of Agric., Kyungpook Natl. Univ.

Summary

A study was undertaken on rats in order to clarify the gastric mucosal, morphologic response to oral and subcutaneous administration of acetylsalicylic acid (aspirin).

Aspirin was administered orally (oral group) and subcutaneously (subcutaneous group) at dose rate of 60 mg per kg of body weight per day to 40 normal rats. On the 1st, 3rd, 7th, and 15th day of administration, in addition to clinical observation, 5 rats each from the both groups were sacrificed and examined macroscopically, histologically and electron-microscopically for the morphological changes of gastric mucosal cells with the following results.

Although the clinical, macroscopic and histological changes were not significant, marked ultrastructural changes were observed.

Parietal and chief cells were affected most severely by the administration of aspirin; parietal cells showed increase in the number of SER and intracellular canaliculi, whereas in chief cells fragmentation, luminal dilatation, decrease in the number and structural abnormalities of RER were seen. Relatively mild changes were observed in mucous, mucous neck and basal-granulated cells.

Although the degree of changes was milder than those of oral group, the similar changes were also observed in the subcutaneous group.

From these results, it would be concluded that aspirin injury of gastric mucosa is effected not only by the direct injury to the mucosa but also indirectly by the blood concentration of aspirin.

1) 本論文은 1982年 1月에 日本麻布大學大學院에 獸醫學博士學位論文으로 提出한 것임.

緒 論

Acetylsalicylic acid (aspirin)는 解熱, 鎮痛, 및 抗炎劑로서 臨床領域에서 널리 쓰일 뿐만 아니라 近來에 와서는 家庭의 基本 常備藥으로서 그 適應症이나 使用量에 對한 充分한 考慮도 하지 않은채 濫용되고 있는 實情이어서 醫學界의 問題로 擡頭되고 있다. 즉 모든 藥劑가 다 그렇듯이 aspirin도 使用量이나 既存疾患에 따라서는 여러가지 副作用이 同伴될 수 있으며 사람의 경우 常用量에서도 흔히 胃痛, 惡心, 嘔吐等 胃腸障陽가 招來되는 일이 있으며¹⁾ 多量 服用時에는 胃出血^{12, 28)} 또는 胃潰瘍^{5, 10, 20)} 까지도 誘發된다고 알려져 있다. 또 特異體質의 경우에는 10mg정도의 微量服用으로도 過敏症으로 因하여 死亡하였다는 報告²⁶⁾ 가 있는 만큼 이 藥劑의 使用에도 特別한 注意가 必要하다.

Roth等²⁸⁾ 및 Thorsen等³²⁾ 은 aspirin의 投與에 依하여 胃粘膜의 糜爛과 出血을 觀察하였으며 Pierson等²²⁾ 은 aspirin投與後 糞內에서 多量의 hemoglobin을 檢出한 바 있다. 또 Hahn等¹⁵⁾ 은 guinea pig에 대한 aspirin 投與 實驗에서 粘液細胞(mucous cell)의 變化를 主로하는 胃粘膜의 變化를 報告하였으며 Pfeiffer等²⁷⁾ 은 aspirin投與後에 壁細胞(parietal cell)의 secondary lysosome의 增加와 smooth surfaced endoplasmic reticulum (SER)의 空胞性增殖等의 變性變化가 惹起되고 表層粘液細胞에는 그 變化가 比較的 輕하다고 하였다.

또 Davenport⁷⁾ 및 Hingson等¹⁸⁾ 은 aspirin에 依한 胃粘膜損傷은 mucosal barrier를 破壞시키므로써 일어나는데 여기에는 水素ion 이 크게 關聯한다고 하였다. 그러나 Pfeiffer等²¹⁾ 은 aspirin投與方法의 差異에 따른 胃粘膜의 變化를 觀察한 結果 經口投與群에서는 潰瘍性變化가 그리고 皮下注入群에서도 經한 胃出血이 나타났다고 하였으며 이러한 胃粘膜의 損傷은 aspirin이 直接 mucosal barrier

를 破壞하는 直接的 影響 뿐만 아니라 吸收된 aspirin의 血中濃度에 依한 間接的 影響도 크게 作用할 것이라는 것을 示唆하였다. 이와 같이 aspirin이 胃粘膜에 어떤 損傷을 준다는 데에는 意見이 一致되고 있으나 損傷을 받는 細胞의 種類나 그 機能에 對해서는 아직도 많은 論難이 있다.

著者は 上記한 文獻的 知見에 入脚하여 常用投與量의 aspirin이 胃粘膜에 어떤 變化를 惹起하는지를 究明하고 나아가서는 侵害받는 細胞의 種類와 그 損傷機轉의 一端을 밝히고 저 이 研究를 施行하였다.

材料 및 方法

實驗動物: 正常食으로 繼代飼育한 体重 180~220mg의 Sprague Dawley種 rat 45마리를 實驗動物로 使用하였다.

實驗方法: 實驗에 提供된 rat는 18%단白食(小麥단白 8%, 大豆단白 4%, Casein 6%)으로 飼育하였다. rat는 實驗群과 對照群으로 나누어 實驗하였다. 對照群은 無處理 正常群으로서 5마리를 配定하였다. 實驗群은 다시 I 實驗群과 II 實驗群으로 나누었는데 I 實驗群에 對해서는 1% methylcellulose 溶液에 aspirin粉末(韓國Bayer 藥品株式會社製)을 溶解시켜 体重 1kg당 實量이 60mg이 含有되는 量을 取하여 catheter(Nelton 6F)로서 經口投與하였다. 한편 II 實驗群은 皮下注射로 위와 同量의 aspirin溶液을 臀部에 注入하였다. 兩群에서 aspirin의 投與回數는 1日 1回씩 1日間, 3日間, 7日間 또는 15日間 繼續 投與하였다. 所定期間의 投與를 마친 後에는 最終投與 30分에 各群에서 5마리씩을 放血屠殺하여 即時 肉眼的 變化를 觀察한 後, 胃壁를 採取하여 一部分은 光學顯微鏡用 標本の 作成에 供하고 다른 一部分은 電子顯微鏡用 標本の 作成에 供하였다.

光學顯微鏡用標本の 作成은 通常方法에 따라 formalin固定, Paraffin包埋後 切片을 購

어 Hematoxylin-Eosin 二重染色을 하였다.

電子顯微鏡用標本の作成은 常法에 따라 2.5% glutaraldehyde溶液에 前固定하고 1% osmium tetroxide 溶液으로 後固定한 다음 Propylene oxide로 透明化 하고 Luft法¹⁹⁾에 따라 epon包埋를 하였다. 組織은 1 μ m의 semi-thin 切片을 만들어 methylene blue 로 染色하여 光學顯微鏡下에서 trimming하였다. 超薄切은 Porter-Blum MT2B Ultramicrotome을 使用하여 400~500 \AA 의 切片을 끊어 Reynold法²⁰⁾에 따라 lead nitrate 및 Uranyl acetate로 二重染色을 한 후 Hitachi-Hu-11E-1 電子顯微鏡으로 觀察하였다.

成 績

1) 臨床所見

經口投與群 (I 群)이나 皮下注射群 (II 群)이나 다 같이 aspirin投與後에 斃死한 例는 없었으며 前群에서는 7日間投與例부터 經度の 体重減少가 認定되었다. 한편 皮下注射群에서도 特別한 所見은 認定되지 않았다.

2) 肉眼的所見

多量의 aspirin을 長期間投與할 때는 胃의 出血 또는 糜爛等의 變化가 일어난다고^{13, 23, 28, 32)}한 報告는 많으나 本 實驗結果에서는 肉眼的으로 特記할 만한 所見은 認定할 수 없었다. 이것은 아마도 投與量과 投與期間이 적었음에 기인하였을 것이라 推測된다.

3) 光學顯微鏡의 所見

I 實驗群의 3日間 經口投與例에서는 胃의 粘膜固有層에 經度の 浮腫과 炎症性細胞의 浸潤이 認定되었으나 粘膜細胞의 剝離는 볼 수 없었다. 7日 및 15日投與例에서는 여기에 附加해서 粘膜下血管의 充血이 나타났으나 固有層의 浮腫 및 炎症性細胞의 浸潤은 15日間投與例에서만 觀察되었다.

4) 電子顯微鏡의 所見

對照群의 胃粘膜細胞는 電子顯微鏡의 으로 粘液細胞 (mucous cell), 壁細胞 (parietal cell), 主細胞 (chief cell), 粘液類細胞 (mu-

cous neck cell) 및 基底顆粒細胞 (basal granulated cell)의 5種細胞를 區別할 수 있었으며 그 所見은 先人들에 의한 사람,¹⁸⁾ ferret,²¹⁾ bat,¹⁶⁾ mouse,¹⁴⁾ rat²⁰⁾의 것과 大体로 一致되었다. (Fig. 1~4)

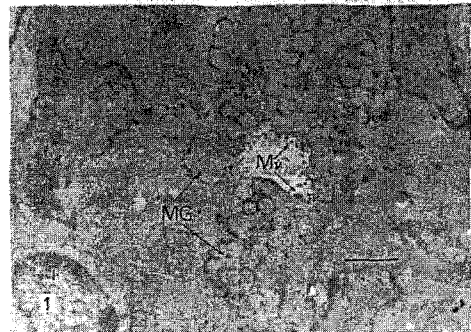


Fig. 1. Mucous neck cell, rat, control. Numerous microvilli (Mv) are present on the free surface of the cell membrane. Round or oval mucin granules (MG) are present in the apical portion of the cytoplasm.



Fig. 2. Parietal cell, rat, control. Most of the cytoplasm is occupied by numerous mitochondria (M).

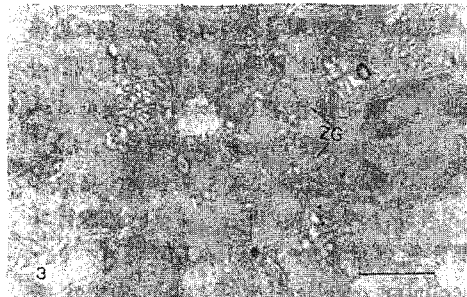


Fig. 3. Chief cell, rat, control. Lamellar structure of RER is prominent (arrow). Zymogen granules (ZG) are appeared in the luminal portion of the cytoplasm.



Fig. 4. Basal-granulated cell, rat, control. A large nucleus (N) is located centrally. Secretory granules (SG) which show high electron density are scattered in the cytoplasm.

實驗群의 所見을 各 細胞別로 記述하면 다음과 같다.

粘液細胞와 粘液頸細胞는 서로 類似하였으므로 함께 記述한다. 核의 變化는 經口投與群에서나 皮下注射群에서 다 같이 投與期間에 關係없이 核邊緣의 不規則像을 보였으며 15日間投與例에서는 經度の 染色質凝集을 나타내었으나 濃縮되지는 않았다. 細胞遊離面의 microvilli는 一回投與例부터 크기 및 數가 多少 減少되는 傾向이었다. 細胞質에 있어서는 RER膜으로부터 ribosome의 脫落과 이로 因한 遊離ribosome의 增加 및 secondary lysosome의 增加가 認定되었다. 細胞質의 apical portion에 있는 粘液性顆粒은 投與期間이 긴 例일수록 서로가 融合하는 傾向이었다.

그러나 電子密度에는 뚜렷한 變化가 認定되지 않았다. (Table 1, Fig. 5)

壁細胞에 있어서는 兩實驗群에서 거의 같이 核邊緣의 不規則이 나타났으나 經口投與群의 7日 및 15日 投與例에서는 核膜間隔이 擴張되고, 染色質은 核膜가 사이에 凝集되어 심한 heterochromatin狀을 나타내었다. SER는 一回投與例부터 水泡狀으로 擴張 增數되기 시작하여 7日 및 15日例에서는 細胞質의 大部分을 차지하였으며 이에 隨伴하여 intracellular canaliculi도 增加하고 內腔이 擴張되었으며 內腔안의 microvilli는 脫落 또는 減數되어 있었으며 어떤 細胞에서는 增加된

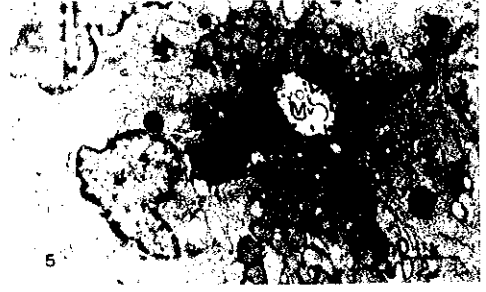


Fig. 5. Mucous neck cell, rat, oral administration of aspirin for 3 consecutive days. Surface microvilli are slightly decreased. In areas, mucin granules are confluent (arrow).

intracellular canaliculi의 microvilli가 內腔 쪽으로 터져 나온 것 같은 所見도 觀察되었다.

mitochondria는 腫脹되어 cristae가 部分的으로 消失되어 있었고 外膜의 一部가 破壞된 곳도 있었으며 隣接하는 몇몇 mitochondria 들이 서로 密着하여 融合하는 所謂 chondriosphere 를 形成하는 所見도 觀察되었다.

lysosome은 大體로 空胞性 및 顆粒性 構造物을 含有하는 secondary type 即 autophagosome 또는 autophagic vacuole에 該當하는 것들이었으며 postlysosome은 드물게 觀察되었다. 이러한 所見들은 皮下注射群보다도 經口投與群에서, 그리고 投與期間이 길어짐에 따라 더욱 심하였다. (Table. 2, Fig. 6, 7)

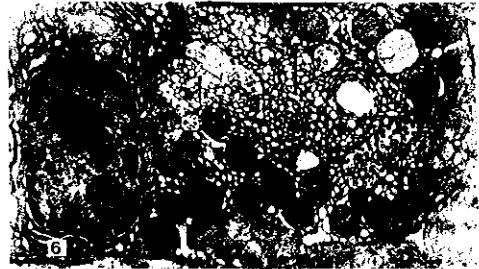


Fig. 6. Parietal cell, rat, oral administration of aspirin for 7 consecutive days. In cytoplasm, SER is markedly increased in number (short arrow). Mitochondria reveals hydropic degeneration and formation of chondriosphere (long arrow). In left, a chief cell is noted.

Table 1. Electronmicroscopic Findings of Mucous and Mucous Neck cells in Gastric Mucosa after Administration of Aspirin.

	Contol	Experiment I				Experiment II			
		1	3	7	15*	1	3	7	15*
Nucleus		±	+	+	+	±	±	+	+
Marginal irregularity	±	-	-	-	-	-	-	-	-
Widening of envelope	-	-	-	-	±	-	-	-	±
Chromatin clumping	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pyknosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cytoplasm									
Surface microvilli									
Decrease in number	-	+	+	+	++	±	±	+	+
Mitochondria									
Swelling	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Destruction of outer membrane	-	-	-	±	-	-	-	-	-
Loss of cristae	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chondriosphere	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RER									
Fragmentation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Luminal dilatation	±	-	-	±	±	-	-	-	±
Detachment of ribosome	-	+	+	+	+	+	+	+	+
SER									
Increase in number	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Free ribosome									
Increase in number	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Golgi complex									
Widening	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lysosome									
Primary lysosome	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Secondary lysosome	-	±	+	+	+	±	+	+	+
Postlysosome	-	-	-	-	±	-	±	-	-
Mucin granule									
Decrease in number	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Union	-	+	+	+	++	+	+	+	++

*Consecutive day(s) of aspirin administration.

Table 2. Electronmicroscopic Findings of Parietal cell in Gastric Mucosa after Administration of Aspirin.

	Control	Experiment I				Experiment II			
		1	3	7	15*	1	3	7	15*
Nucleus									
Marginal irregularity	-	±	+	+	+	±	±	+	+
Widening of envelope	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Chromatin clumping	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Pyknosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cytoplasm									
Mitochondria									
Swelling	±	+	++	++	++	+	+	+	++
Destruction of outer membrane	-	+	++	++	++	+	+	+	+
Loss of cristae	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Chondriosphere	-	-	+	+	+	-	-	-	±
RER									
Fragmentation	-	-	-	±	±	-	-	-	-
Luminal dilatation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Detachment of ribosome	-	±	+	+	+	±	±	+	+
SER									
Increase in number	±	+	++	+++	+++	+	++	++	++
Free ribosome									
Increase in number	-	±	±	±	±	±	±	±	±
Golgi complex									
Widening	±	-	+	-	-	-	-	-	±
Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lysosome									
Primary lysosome	±	±	-	-	-	±	±	-	-
Secondary lysosome	-	+	+	+	+	±	+	+	+
Postlysosome	-	-	-	-	±	-	-	-	-
Intracellular canaliculi									
Loss of microvilli	-	±	+	++	++	±	±	+	+
Luminal dilatation	-	+	+	++	++	±	±	+	+
Increase in number	-	+	+	++	++	±	±	±	±

*Consecutive day(s) of aspirin administration.



Fig. 7. Parietal cell, rat, subcutaneous injection of aspirin for 15 consecutive days. Increase in number of SER is more marked (arrow) and mitochondrial degenerations (dM) are prominent. But nuclear changes are nothing to note.

主細胞는 經口投與群에 있어서는一回投與例부터核邊緣의不規則,核膜의擴張및染色質의凝集等經度の變性變化가 나타나기 시작하여 3日投與例부터變性の程度가 점차 심하여져서 7日投與例에서는核의濃縮및核膜의一部消失等一種의破壞性變化도認定되었다.皮下注射群에서는經口投與群에比하여上記한所見이 다소輕微하였으나 7日 및 15日投與例에서는經口投與群에서와 같은核濃縮의所見이觀察되었다.細胞膜遊離面의microvilli는兩實驗群에서 모두初期부터크기가 작아지고 그數도減少되어 있었으며 완전히消失된 것 같이 보이는部位도 있었다.細胞質에서는 주로 RER 및 酵素原顆粒이 심한變性を 나타내었다.即 RER은正常的인層狀構造가 없어지면서斷裂,擴張되었으며部分的으로는膜으로부터 ribosome이脫落되어 있었다. 특히 經口投與群의 15日投與例에서는 RER의擴張이 매우 심하여膜이部分的으로破裂됨과 동시에 서로融合하여 큰囊狀構造를 이루는 것도 있었다.酵素原顆粒은投與期間에比例하여 그數가減少해 짐은勿論, 크거나 모양이不規則해졌으며内部的電子密度는多樣하였다.

mitochondria도投與初期부터腫脹되기 시

작하여 經口投與群에서는 7日投與例부터 그리고皮下注射群에서는 15日投與例에서는 cristae와 granule이 거의消失되어無構造化되는 한편隣接하는 것끼리 서로融合하여 chondriosphere를形成하는 것도 있었다. 이렇게變性된小器管들 사이에는顆粒性 또는空胞性構造物을含有하는 secondary lysosome이增加하였으며兩實驗群의 7日 및 15日投與例에서는 myelin figure를 나타내는 postlysosome도出現하였다.그밖에 Golgi complex는部位에 따라 lamellae가擴張되어 있었으며 SER은少數로出現하고 있었다. (Table 3, Fig. 8, 9)

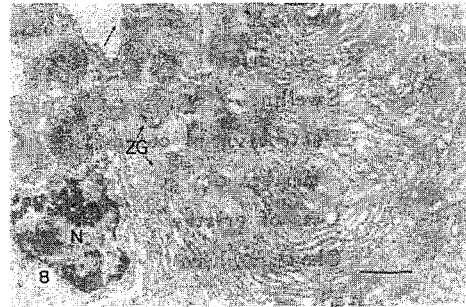


Fig. 8. Chief cell, rat, oral administration of aspirin for 7 consecutive days. A pyknotic nucleus (N) is noted in the left side. Zymogen granules (ZG) are moderately decreased. Loss of microvilli is also prominent (arrow).

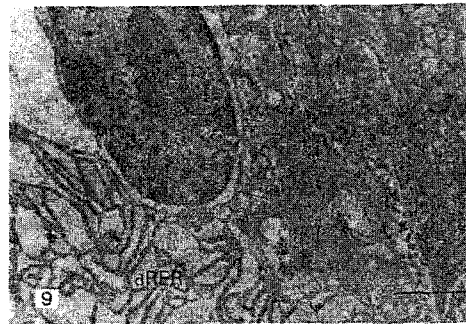


Fig. 9. Chief cell, rat, subcutaneous injection of aspirin for 15 consecutive days. Marked dilation of RER (dRER) including nuclear envelope (short arrow) is noted. Zymogen granules are denatured and decreased (long arrow).

Table 3. Electronmicroscopic Findings of Chief Cell in Gastric Mucosa after Administration of aspirin.

	Control	Experiment I				Experiment II			
		1	3	7	15*	1	3	7	15*
Nucleus									
Marginal irregularity	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Widening of envelope	-	+	++	++	++	+	+	+	+
Chromatin clumping	-	+	+	++	++	+	+	+	+
Pyknosis	-	±	±	+	+	-	-	±	±
Cytoplasm									
Surface microvilli									
Decrease in Number	-	+	++	++	++	+	+	++	++
Mitochondria									
Swelling	±	+	++	++	++	±	+	+	++
Destruction of outer membrane	-	+	+	++	++	±	±	+	++
Loss of cristae	-	+	+	++	++	±	+	+	+
Chondriosphere	-	-	±	±	+	-	-	±	+
RER									
Fragmentation	±	+	+	++	++	±	+	+	++
Luminal dilatation	±	+	++	+++	+++	+	+	++	++
Detachment of ribosome	-	±	+	+	+	±	±	±	±
SER									
Increase in number	-	-	±	±	±	-	-	±	±
Free ribosome									
Increase in number	±	±	±	+	+	±	±	±	±
Golgi complex									
Widening	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lysosome									
Primary lysosome	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Secondary lysosome	-	+	+	+	+	±	+	+	+
Postlysosome	-	-	-	±	+	-	-	-	±
Zymogen granule									
Decrease in number	-	+	++	++	++	+	+	+	+
Disfiguration	-	+	++	++	+++	+	+	++	++

*Consecutive day(s) of aspirin administration.

Table 4. Electronmicroscopic Findings of Basal-granulated cell in Gastric Mucosa after Administration of Aspirin.

	Control	Experiment I				Experiment II			
		1	3	7	15*	1	3	7	15*
Nucleus									
Marginal irregularity	-	±	±	±	±	-	±	±	±
Widening of envelope	-	±	+	+	+	±	+	+	+
Chromatin clumping	-	-	-	±	+	-	-	-	-
Pyknosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cytoplasm									
Mitochondria									
Swelling	-	-	-	±	±	-	-	-	-
Destruction of outer membrane	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Loss of cristae	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chondriophere	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RER									
Fragmentation	-	±	±	±	±	-	-	±	-
Luminal dilatation	±	±	+	+	+	±	±	+	+
Detachment of ribosome	-	-	±	±	±	-	-	-	±
SER									
Increase in number	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Free ribosome									
Increase in number	±	±	+	+	+	±	±	+	+
Golgi complex									
Widening	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lysosome									
Primary lysosome	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Secondary lysosome	-	+	±	+	+	±	±	+	+
Postlysosome	-	-	-	±	±	-	-	-	±
Secretory granule									
Decrease in number	-	±	+	+	+	-	±	±	+

*Consecutive day(s) of aspirin administration.

pyrrolate를 長期間 投與한 개 및 rat에서 觀察한 Posey等²⁴ 과 aspirin을 ferret에 投與한 Pfeiffer等²⁵ 의 實驗에서도 立證된 바 있으며 특히 Pfeiffer等²⁵ 은 增殖된 SER은 intracellular canaliculi와 位置의으로 密接한 連關이 있음을 指適하였다. 正常胃粘膜炎을 微細形態의으로 觀察한 Lillibridge⁸ 에 의하면 壁細胞의 SER은 元來 塩酸을 分泌하는 通路로서 內腔으로 直結되어 있는데 때로는 이들이 잠갑의 손가락을 뒤집듯이 하여 microvilli로 變化한다고 하는 바, 이는 分泌顆粒을 갖지 않는 壁細胞가 塩酸과 intrinsic factor를 分泌하기 위한 手段일 것이라 推定된다.

本 實驗에서도 增殖된 SER은 恒常 intracellular canaliculi와 隣接하여 있고 이면 곳에서는 SER가 microvilli와 類似한 形態를 나타내었던 點은 이를 뒷받침하는 所見이라고 믿어진다. 또 mitochondria가 腫脹되고 cristae 및 外膜이 部分的으로 消失된 것은 secondary lysosome의 增加와 함께 어떤 方法으로든 aspirin은 壁細胞에 直接的인 損傷을 주는 것으로 解釋된다. mitochondria는 細胞呼吸에 關與하고 ATP를 形成하여 細胞에 energy를 供給하는 小器管으로서 各種刺戟에 가장 敏感하게 反應한다고 한다²⁶.

특히 cristae의 膜에는 electron transfer에 關與하는 여러가지 酵素가 附着해 있으며 이 酵素들은 matrix內에서 여러 food staff가 Kreb's cycle을 거치면서 遊離한 電子를 運搬하는 것으로 알려져 있다. 本 實驗에서 mitochondria의 外膜과 cristae가 局所的으로 消失된 것은 적어도 그 膜에 있는 酵素들의 配列狀에 破壞가 招來되어 respiratory chain에 있어서의 coupling phosphorylation 과정에 어떤 障障가 일어나고 그만큼 ATP 生産도 低下되었기 때문에 일어난 可逆性 變性變化라 생각된다. 또 mitochondria가 서로 融合하여 所謂 chondriosphere를 形成하는 것은 一般的으로 mitochondria의 變性變化로

알려져 있으나 de Robertis等⁹은 hamster의 副腎에서는 正常的으로도 볼 수 있는 所見이라고 하였다. 어떻게 變性 되어가는 小器管이 있을 때에는 이를 處理하기 위하여 lysosome이 增加하게 된다. lysosome에는 加水分解酵素만을 가진 primary lysosome, 이들 primary lysosome과 autophagosome 및 heterophagosome과 結合된 secondary lysosome 그리고 secondary lysosome이 消化된 씨꺼기를 가지는 postlysosome으로 大別된다. 本 實驗에서 secondary lysosome이 增加된 것은 그만큼 細胞內 小器管들의 變性變化가 일어났음을 가리키는 것이라 생각된다. 本 實驗結果 主細胞에서는 壁細胞에 비해 核의 變化가 著明하였다. 특히 經口投與群의 7日後에서는 核膜의 擴張 및 染色質凝集과 더불어 核濃縮과 같은 比較的 甚한 變性 所見을 나타내었다. 그러나 aspirin에 의한 胃粘膜炎을 觀察한 Hahn等¹³ Pfeiffer等²⁵ 및 Ycomans等²⁸ 의 報告에서는 核에 對한 言及이 없기 때문에 이를 比較考察할 수는 없지만 本 實驗結果 主細胞의 細胞質에서도 RER의 斷裂을 비롯한 여러가지 甚한 變性 所見이 隨伴된 것으로 보아 aspirin이 단순히 核의 變化만을 일으킨다고 看過할 수는 없으며 aspirin이 主細胞에 獨特한 感受性을 가지는 것인지 아니면 다른 原因이 關與하는 것인지는 앞으로 追究되어야 할 問題라고 생각된다.

특히 酵素原顆粒은 pepsin의 前段階物質인 pepsinogen을 含有하며 分泌作用이 持續될 때에는 그 數가 減少되고 內容物의 密度도 低下된다고 한 報告²⁷를 감안할 때 本 實驗에서 그 數의 減少 및 크기와 電子密度의 多樣性을 보인 것은 aspirin이 顆粒의 分泌機能을 刺戟했다기 보다는 顆粒自体에 損傷을 준 所見이라고 解釋된다. 그밖에 本 實驗의 粘液細胞와 精液顆粒細胞 그리고 basal granulated cell에서 觀察된 所見은 比較的 輕微한 變化에 그쳤는데 이것은 이들 細胞가 壁細胞

나 主細胞에 比하여 aspirin에 低抗한다는 것을 暗示해 주고 있다. 그러나 guinea pig에 對하여 實驗한 Hahn等¹⁸은 오히려 表層粘液細胞가 가장 敏感한 反應을 보였다고 하는 바, 이러한 差異가 動物自體의 aspirin에 대한 感受性的 差異에서인지 다른 原因에 起因하는지는 不明하다.

다음으로 aspirin의 胃粘膜損傷機轉에 對해 살펴보면 一般의 胃粘膜 aspirin은 胃粘膜에서 passive diffusion에 의하여 吸收되지만 粘膜表面의 PH나 粘液의 分泌狀態等 여러가지 要因의 影響을 받으므로 同量의 aspirin을 酸度가 다른 溶液에 溶解시켜 投與해본 結果 酸度가 높을 때에는 粘膜上皮의 變性和 胃出血까지도 일어난다는 것을 確認하고 aspirin은 mucosal barrier에 作用하여 水素ion이 쉽게 粘膜으로 通過할 수 있도록 해 줌으로써 胃粘膜을 損傷시키며 水素ion이 過量으로 存在할 때에는 粘膜의 小血管을 直接 破壞하므로써 胃出血을 惹起한다고 結論하였다. 이와같이 損傷의 主要原因을 水素ion이라 보는 見解는 Hingson等¹⁹에 의한 類似한 實驗에서도 立證된 바 있다. 그러나 이와는 反對로 Pfeiffer等²⁰은 rat에 体重1kg당 62.5mg의 aspirin을 經口, 皮下, 腹腔內 및 直腸內注射等 여러가지 經路로 投與한 後 胃粘膜의 變化를 肉眼的으로 觀察해 본 結果 비록 經口投與에 比할 수는 없지만 皮下로 注入한 群에서도 經度の 胃出血이 있음을 確認하고 aspirin의 胃粘膜損傷은 반드시 粘膜에 대한 直接影響에 의해서만 惹起되는 것은 아닐것이라고 主張하였다. 本成績에서 보면 가장 顯著한 變化를 나타낸 主細胞, 壁細胞 뿐만 아니라 比較的 經한 變化를 보였던 基底顆粒細胞에서까지도 그 程度에 差異는 있으나 皮下注入群에서도 各種變性變化를 보였다는 것은 Pfeiffer等²⁰의 主張과 같이 aspirin의 胃粘膜에 對한 直接損傷外에 血中濃度에 따라서 間接的障隔도 받을 수 있다는 점을 暗示

하고 있다. 特히 本成績 一回皮下注入例에서도 이미 變性所見이 認定되었다는 점은 더욱 血中 aspirin에 의한 間接障隔의 可能性을 뒷받침하는 것이라고 生覺된다. 그러나 血中の aspirin이 어떤 方法으로 胃粘膜에 損傷을 일으키는지에 대해서는 앞으로 더욱 究明되어야 할 課題라 生覺된다.

摘 要

Aspirin이 胃粘膜에 損傷을 일으키는 機轉을 解明하고 侵害받는 細胞의 種類 및 形態를 究明하고자 rat에 体重 1kg당 60mg을 經口 및 皮下로 投與한 後 經時的으로 臨床所見을 觀察함과 同時에 胃粘膜細胞의 形態의 變化를 光學 및 電子顯微鏡의 으로 觀察한 結果를 要約하면 다음과 같다.

aspirin의 經口 및 皮下投與에 依하여 特別한 臨床所見이나 胃粘膜의 肉眼的 및 光學顯微鏡의 所見은 認定되지 않았으나 微細形態學的으로는 投與經路에 關係없이 明白한 變化를 認定할 수 있었다. 即 胃粘膜細胞中 가장 심하게 損傷받는 細胞는 壁細胞와 主細胞로서 壁細胞에서는 SER과 intracellular canaliculi의 增殖이, 그리고 主細胞에서는 RER의 斷裂, 擴張 및 酵素原顆粒의 數的減少와 構造的異常과 같은 可逆的 變性變化가 認定되었으며 粘液細胞, 粘液頸細胞, 基底顆粒細胞는 比較的 經한 變化를 보였다.

經口投與群보다는 經微하지만 皮下注入群에서도 經口投與群에 相應하는 變化를 나타낸 점은 aspirin에 의한 胃粘膜 損傷이 aspirin의 直接의 影響外에 血中 aspirin 濃度에 依한 間接的損傷도 加味된다는 것을 示唆하는 形態의 所見이라고 生覺되었다.

引用文献

1. Baggenstoss, A. H., Christensen, N. A., and Berge, K. G.: Fine structure of liver in hypercholesteremic patients after long-term nicotin therapy. *Mayo Clinic Proc.* 42: 385, 1967.
2. Bloom, W., and Fawcett, D. W.: A textbook of histology, 10th ed. p. 684, W. B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1975.
3. Burger, P. C., and Herdson, P. B.: Penobarbital-induced fine structural changes in rat liver. *Am. J. Pathol.* 48: 793, 1966.
4. Causey, G.: Electron microscopic observations on human gastric mucosal cells. *Anat. Rec.* 136: 175, 1960.
5. Chapman, B. L., and Duggan, J. M.: Aspirin and uncomplicated peptic ulcer. *Gut.* 10: 443, 1969.
6. Davenport, H. W.: Gastric mucosal injury by fatty and acetylsalicylic acids. *Gastroenterology.* 46: 245, 1964.
7. Davenport, H. W.: Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. *New Eng. J. Med.* 276: 1307, 1967.
8. de Duve, C., and Wattiaux, R.: Functions of lysosomes. *Ann. Rev. Physiol.* 28: 435, 1966.
9. de Robertis, E. D. P., Novinski, W. W., and Saez, F. A.: *Cell biology.* 5th ed., Saunders, Philadelphia, 1970.
10. Douglas, R. A., and Johnston, E. D.: Aspirin and chronic gastric ulcer. *Med. J. Australia.* 2: 893, 1961.
11. Goodman, L. S., and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutic.* 5th ed. p. 325, McMillan publishing co., Toronto, London, 1975.
12. Grossman, M. I., Motsumoto, U. K., and Lichter, R. J.: Fecal blood loss produced by administration of various salicylates. *Gastroenterology.* 40: 383, 1961.
13. Hahn, K. J., Krischkofski, D., Weber, E., and Morgenstern, E.: Morphology of gastrointestinal effects of aspirin. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 17: 330, 1974.
14. Helander, H. F.: Ultrastructure of fundus glands of the mouse gastric mucosa. *J. Ultrastruct. Res., Suppl.* 4, May, 1962.
15. Hingson, D. J., and Ito, S.: Effect of aspirin and related compounds on the fine structure of mouse gastric mucosa. *Gastroenterology.* 61: 156, 1971.
16. Ito, S.: The fine structure of the gastric mucosa in the bat. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 16: 541, 1963.
17. Johnson, L. R.: Histamine liberation by gastric mucosa of pylorus-ligated rats damaged by acetic or salicylic acids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 121: 384, 1966.
18. Lillibridge, C. B.: The fine structure of normal human gastric mucosa. *Gastroenterology.* 47: 269, 1964.
19. Luft, Z. M.: Improvement in epoxy resin embedding. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 9: 409, 1961.
20. Menguy, R.: Gastric mucosal injury by aspirin. *Gastroenterology.* 51: 430, 1966.
21. Pfeiffer, C. J., and Lewandowski, L. G.: Comparison of gastric toxicity of acetylsalicylic acid with route of administration in the rat. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 190: 5, 1971.
22. Pfeiffer, C. J., and Weibel, J.: The gastric mucosal response to acetylsalicylic acid in the ferret. An ultrastructural study. *Digestive diseases.* 18: 834, 1973.
23. Pierson, R. N., Holt, P. R., and Watson, R. M.: Aspirin and gastrointestinal bleeding: *Chro*

- mate blood loss studies. *Am. J. Med.* 31: 259, 1961.
24. Posey, E.L., Jr., Elliott, R., Shewmake, B., and Posey, L. III.: Comparative effect of long-term anticholinergic administration with glycopyrrolate and of vagotomy on parietal cell function. Ultrastructure and population. *Am. J. Dig. Dis.* 13: 515, 1968.
 25. Reynolds, E.S.: The use of lead citrate at high PH as electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biology.* 17: 208, 1963.
 26. Richmond, H.A.N.: Idiosyncrasy to aspirin. *Med. J.* 1: 439, 1950.
 27. Robbins, S.L., and Cotran, R.S.: Pathologic basis of disease. 2nd ed. p.7. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto. 1979.
 28. Roth, J. L. A., Valdes-Dapena, A., and Pieses, P.: Topical action of salicylates in gastrointestinal erosions and hemorrhage. *Gastroenterology.* 44: 146, 1964.
 29. Rubin, E.: Akute Wirkungen des Alkohols auf die Leber. *Therapiewoche.* 20: 2291, 1970.
 30. Shibasaki, S.: Experimental cytological and electron microscope studies on the rat gastric mucosa. *Arch. Histol. Jap.* 21: 251, 1961.
 31. Stephens, R.J., and Pfeiffer, C.J.: Ultrastructure of gastric mucosa of normal laboratory ferrets. *J. Ultrastruct. Res.* 22: 45, 1968.
 32. Thorsen, W.B. Jr., Western, D., and Tanaka, Y.: Aspirin injury to the gastric mucosa. Gastrocamera observations of the effect of PH. *Arch. Intern. Med.* 121: 499, 1968.
 33. Vial, J.D., and Orrego, H.: Action of 2, 4-dinitrophenol and iodoacetate on the ultrastructure of the oxyntic cells. *Exp. Cell Res.* 30: 232, 1963.
 34. Yamamoto, T.: The cell. New Science Co. 2: 5, 1970.
 35. Yeomans, N.D., St. Jhon, D. J.B., and de Boer, W. G. R.M.: Regeneration of gastric mucosa after aspirin-induced injury in the rat. *Digestive Diseases.* 18: 773, 1973.