Kor. J. Food Hygiene 5 (4), 187-196 (1990)

랫드에서 스트레스에 의해 유발된 위궤양 모델에 관한 연구

임윤규 · 이종권 · 이영순
서울대학교 수의과대학 공중보건학교실

The Study of New Model for Stress-Induced Gastric Ulcer in Rat.

Yoon-Kyu Lim, Jong-Kwon Lee and Yong-Soon Lee
College of Veterinary Medicine, Seoul National University, 103, Seodun-Dong, Suwon, 440-744

ABSTRACT—This study was carried out to develop new model for gastric ulcer and to investigate some factor which effect it. Rats were immersed for 8 hours. Ulcer index was measured from total length of occured ulcer. Ulcer index (UI) of restraint and immersion group was higher significantly than that of only restraint group ($p<0.001$) and ulcer was occurred within only glandular stomach. UI of low water temperature group was higher significantly than that of high water temperature group ($p<0.001$). UI of fasting group was higher significantly than that of non-fasting group ($p<0.001$) and UI of low aged group (5 weeks) was higher significantly than that of old aged group (10 weeks) ($p<0.001$). However, difference of susceptibility by sex and by strain was not observed

Keywords□Restraint, Immersion, Stress, Gastric Ulcer

위궤양은 사람의 위장관 질환중 흔한 질병으로서 그 발병율이 높아 오래 전부터 연구되어 왔다.(Selye 등, 1937 ; Goldman 등, 1968)

실험적으로 위궤양을 시도한 것은 뇌의 일부분을 박리(ablation) 또는 자극(stimulation) 함으로써 이루워 졌는데(Keller 등, 1936) 뇌의 전시상하부(anterior hypothalamus)를 촉진시킬 경우(Keller 등, 1936 ; Feldman 등, 1961 ; Leonard 등, 1963) 그리고 후시상하부(posterior hypothalamus)를 파괴시킬경우 위산 분비가 증가하여 위궤양을 형성시킨다고 하였다(Davis 등, 1963 ; Skillman 등, 1970).

또한, Selye등의(1937, 1944)연구에 의하면 추위에 노출된다던가, 강한 근육운동을 시키는 것, 창상성 손상(trumatic injury), 그리고 spinal shock 등의 스트레스 인자들은 랫드에 위궤양을 일으키며 이것은 일반적인 적응 기전의 제 1기(first phase)에 나타난다고 하였다. Shay 등은(1945) 랫드 위(stomach)의 유문부를 결찰하면 위궤양이 일어난다고 하였다(shay ulcer). 또한 Brodie, Hanson 등은(1960, 1962) 랫드에 속박(restraint) 스트레스를 가하면 위궤양이 유발된다고 하였고, 1964년 Takagi등은 랫드의 사지를 판자에 고정시켜 물에 침수시키면 고율의 위궤양이 유발된다고 하였으며 Rosenberg(1967)는 랫드에 추위와 함께 전기자극을 가하면 궤양이 발생된다고 하였다.

한편, 화학물질에 의해 위궤양을 유발할려는 시도가 많이 이루워졌는데 Lilliehei 등은(1948) 개를 이용하여 대퇴 정,동맥으로부터 실혈을 시킨 후 histamine을 투여 하면 궤양이 일어난다고 하였고, Haverback 등은(1958) serotonin 전구체인 5-hydrox-

Received for publication 26, November, 1990
Reprint request; Dr. Y.K. Lim at above address

ytryptophan을 투여 하면 궤양이 유발된다고 하였고, Nicoloff 등은 (1965) catecholamines 를 개와 고양이에 투여하면 궤양이 생긴다고 하였다. 또한, Robert 등은(1958) 랫드의 위벽에 formalin을 주입하면 괴사성 궤양(necrotizing ulcer)이 유발된다고 하였다. Lalich(1962)는 Iodoacetamide를 장기투여 하면 선위에 궤양이 유발된다고 하였으며, Robert 등은(1958, 1964) 랫드에 steroids(cortisol, prenisolone 등)를 피하로 투여하면 위궤양이 유발된다고 하였다. Champan 등(1969)과 Okabe 등(1974)은 aspirin이 궤양 유발에 관여 한다는 것을 보였으며 Robert 등은(1970) 랫드에 강한 운동을 시키면 궤양이 유발된다고 하였다(exertion ulcer). 또한 Okabe 등은(1971) acetic acid를 위벽에 주입하면 위궤양이 유발된다고 하였다. 그러나 이들 방법들은 대개 수술적 처치를 요구하는 등 방법이 복잡하거나 임상적 적용이 어려운 점이 단점으로 지적되고 있다.

따라서 본 연구에서는 새롭게 속박틀(restraint cage)를 고안하고 이를 이용하여 수술적 처치를 하지 않고 스트레스만으로도 고율의 위궤양을 일으킴으로서 위궤양 유발 방법을 보다 간단하게 하고 임상적 적용이 가능하게 하여 스트레스에 의한 위궤양 연구에 한 모델을 제시하며 이 모델에 영향을 미치는 몇가지 요인에 관해 연구해 보고자 한다.

재료 및 방법

실험동물－한국 화학연구소에서 분양받은 3주령 Wistar계 랫드 66마리(암컷 10마리, 숫컷 56마리), 8주령 랫드 20마리와 Sprague-Dawley Rat 10마리를 사용하였다. 2주동안 예비사육으로 실험실 환경에 적응시킨 후 건강한 것만 골라 실험 조건에 맞게 5주령 랫드(체중 120-160 g) 84마리, 10주령 랫드(체중 310-340 g) 16마리를 실험에 사용하였다. 예비사육 기간 동안의 사육실 환경은 23± 2℃, 상대습도 60± 10%를 유지 하였고, 자연채광하에서 랫드용 케이지(polycarbonate, 26×24×18 cm, 명진기계제작)에 3마리씩 넣어서 사육하였으며 사료(실험동물용 사료, 제일 사료)와 식수는 충분히 급여 하였다.

실험설계－랫드를 적당한 크기의 속박틀에 넣어 수직으로 세워 다음과 같은 조건하에 8시간(예비 실험을 통해 모두 생존하면서 고율의 궤양이 형성되는 시간을 조사하여 얻은 시간) 두었다. 본 실험에 사용한 속박틀은 나무와 철망을 이용하여 랫드가 들어가서 움직이지 못하도록 제조하였다.

1) 속박 및 침수 스트레스의 효과 비교 : Wistar male 랫드 5주령과 10주령을 가지고 속박만 시킨 것과 속박과 함께 20℃의 물에 8시간 침수시킨 것을 비교하여 조사하였다.

2) 연령에 대한 감수성 비교 : Wistar male 랫드 5주령, 10주령을 사용하여 연령에 대한 감수성을 조사하였다.

3) 성별 감수성 비교 : 5주령의 Wistar랫드 암컷. 수컷을 사용하여 성별 감수성을 비교 하였다.

4) 수온에 대한 감수성 비교 : 5주령의 Wistar male 랫드를 가지고 수온을 각각 20℃와 30℃로 하여 수온에 대한 영향을 조사하였다.

5) 절식에 대한 효과 비교 : 5주령의 Wistar male 랫드를 사용하여 실험처치 24시간 절식 시킨것과 절식시키지 않은 군을 비교함으로써 절식이 스트레스에 유발된 위궤양에 어떤 영향을 미치는 지에 대해 조사하였다.

6) Strain에 대한 감수성 조사 : 5주령의 Wistar male 랫드와 Sprague-Dawley 랫드를 사용하여 조사하였다. 절식에 대한 효과를 비교한 실험인 5)번 실험을 제외한 모든 실험의 랫드는 실험시작 24시간 전에 절식을 시켰으며, 속박 및 침수 스트레스 효과 비교 실험인 1)번과 수온에 대한 감수성 비교 실험인 4)번 실험을 제외한 모든 실험의 랫드는 20℃의 Water Bath에 8시간 공히 침수 시켰다.

궤양 지수(Ulcer Index)의 측정－위를 적출하여 대만부를 따라 절개한 다음, 생리 식염수에 세척하여 불순물을 제거한 후 코르크판에 대나무핀을 사용하여 넓게펴서 입체현미경하에서 궤양이 형성된 길이를 측정하여 그 길이를 합하여 궤양지수(Ulcer Index)를 측정하였는데 점상출혈이 발생한 것은 궤양지수에 포함하지 않았다.

위의 pH측정－위점막의 pH는 Toyo Test Paper Set (pH 0.0-14.0)를 이용하여 측정하였다.

장기의 처리－위는 적출하여 대만부를 따라 절개한 다음 pH를 측정한 후 생리 식염수에 세척하여 불순물을 제거한 후, 대나무 핀을 사용하여 넓게 핀 다음 간장, 비장, 신장, 부신 등 그 밖의 장기들과

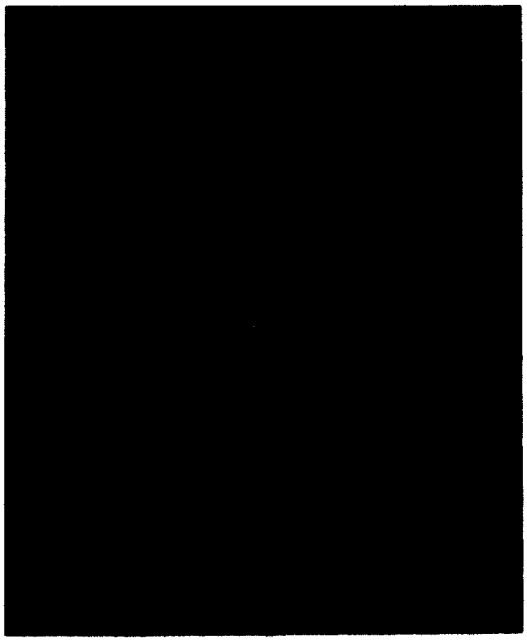

Fig. 1. Gross appearance of gastric ulcer by restraint and water-immersion stress.

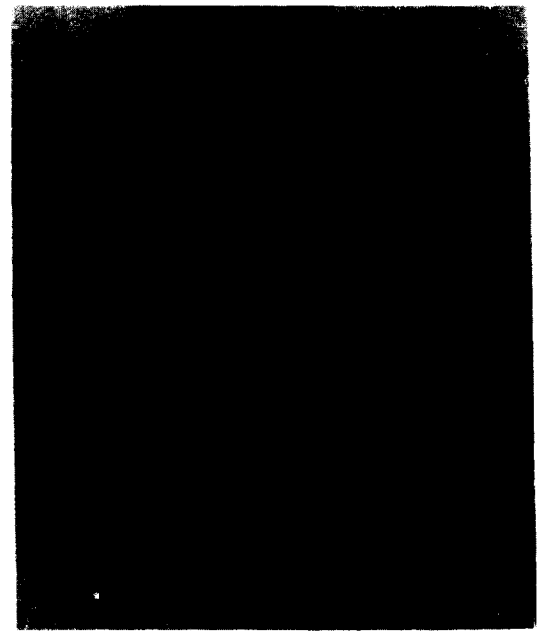

Fig. 2. Microscopic appearance of gastric ulcer. Notice that ulcer lesion disappears mucin substances.

마찬가지로 통상의 10% 중성 포르말린에 고정하였다.

광학 현미경 관찰－위를 포함하여 십이지장, 간장, 비장, 신장, 부신 등을 2-3 mm 두께로 조직을 채취하여 10% 중성포르말린에 고정한 후 통상적인 방법에 따라 파라핀 절편을 만들고 hematoxylin 및 eosin 염색을 하여 병변을 관찰하였고, 아울러 궤양이 일어난 조직에서 mucin존재 여부를 알기위해 PAS(Periodic Acid-Schiff reaction) 염색을 하여 광학 현미경으로 관찰하였다.

자료의 통계처리－시험 결과치는 2-tailed student's t-test를 이용하여 대조값과 비교, 분석하였다. 전 항목에 대하여 공히 95%($p<0.05$), 99%($p<0.01$) 및 99.9%($p<0.001$)의 수준에서 유의성을 검정하였다.

결 과

육안 및 조직학적 소견－1) 육안적 소견 : 속박 및 침수 스트레스를 가한 군에서 길이 1～18 mm 정도의 출혈을 동반한 궤양이 생겼다. 궤양이 발생한 부위는 선위(glandular stomach)에서만 생겼으며 선위 중에서도 위저부(fundus)에 선상으로 발생하였다. 궤양 발생은 대개 10 mm 전후의 병변이 4-7개 정도 발생하였으며 점상출혈도 다수 존재 하였다 (Fig. 1). 몇몇 랫드 에서는 유문부와 십이지장에서도 점상출혈을 볼 수 있었으나 그 밖의 다른 장기에서는 병변을 관찰할 수 있었다.

2) 선위의 위저부, 유문부 그리고 십이지장 부위의 곳곳에서 혈관 확장 및 출혈소견이 보였고(Fig. 3) 위저부의 궤양부위에서는 호중구(Neutrophil)의 침윤도 관찰할 수 있었으나 그 밖의 다른 조직에서는 병변을 관찰할 수 없었다 (Fig. 4). PAS염색을 한 결과 궤양 부위에서 mucin이 관찰되지 않았으나 궤양이 없는 부위에서는 정상위점막과 같이 mucin이 관찰되었다 (Fig. 2).

각종요인에 따른 궤양 형성의 변화－속박 및 침수 스트레스의 효과 비교 실험에서는 속박만 시킨 군과 속박에 침수를 함께 시킨 군을 비교해 볼때 속박에 침수를 함께 시킨군이 5주령, 10주령군 모두 궤양 지수가 유의성 있게 높음($p<0.001$)을 알수 있었으며 연령이 증가할수록 유의성 있게($p<0.05$)감소함을 알 수 있었다 (Table 1).

Fig. 3. Microscopic appearance of ulcer lesion. Notice that hemorrhage occurs in foveolar epithelium.

Fig. 4. Microscopic appearance of pyloric mucosa.

성별 감수성 비교 실험에서는 암컷이 수컷에 비해 궤양 지수가 약간 감소 하였으나 유의성은 없었고 (Table 2), 수온에 대한 감수성 비교 실험에서는 물의 온도가 높은 것이 궤양지수가 유의성있게($p<0.001$) 낮음을 알 수 있었다(Table 3).

또한 절식에 대한 효과 비교 실험에서는 절식시키지 않은 군에서 절식 시킨 군보다 궤양지수가 유의성있게($p<0.001$) 낮음을 알 수 있었으며(Table 4) Strain에 대한 감수성 비교 실험에서는 Wistar 랫드나 Sprague-Dawley랫드나 궤양지수에 있어서 유의성있는 변화는 없었다(Table 5).

Table 1. The Comparison of Restraint Stress with Restraint combined Water Immersion Stress on Gastric Ulcer according to Aging

Weeks		No. of animals	Incidence (%)	Ulcer index (mm)	No. of ulcers	Gastric pH
5	Restraint	8	75	2.45±0.94*	1.64±0.75*	2.47±0.30*
	Restrain+ Water Immersion	10	100	59.65±6.33	6.10±0.83	3.55±0.45
10	Restraint	6	67	2.33±0.94*	1.75±0.50*	2.50±0.25*
	Restrain+ Water Immersion	10	100	45.66±6.10**	6.70±1.42	3.70±0.36

All values represent mean±SE.
*: Significantly different from R+W.I. ($p<0.001$)
**: Significantly different from 5 weeks rat ($p<0.001$)

Table 2. The Comparison of Sex Susceptibility to Stress-Induced Gastric Ulcer

Sex	No. of animals	Incidence (%)	Ulcer index (mm)	No. of ulcers	Gastric PH
Male	10	100	54.50±4.47	6.38±0.70	3.63±0.25
Female	10	100	50.14±4.97	6.50±0.50	3.75±0.13

All values represent mean±SE.

Table 3. The Effect of Water Temperature on Stress-Induced Gastric Ulcer

	No. of animals	Incidence (%)	Ulcer index (mm)	No. of ulcers	Gastric PH
20°C	8	100	59.65±6.33	6.10±0.83	3.55±0.46
30°C	8	100	27.63±3.50**	5.13±1.36	2.56±0.51*

All values represent mean±SE.
*: Significantly different from 20°C rat ($p<0.01$)
**: Significantly different from 20°C rat ($p<0.001$)

Table 4. The Effect of Fasted Rat on Stress-Induced Gastric Ulcer

	No. of animals	Incidence (%)	Ulcer index (mm)	No. of ulcers	Gastric PH
Fasted	7	100	52.14±4.61	7.29±0.88	3.37±0.45
Non-Fasted	7	100	37.14±4.12*	6.14±1.25	3.34±0.71

All values represent mean±SE.
*: Significantly different from Fasted rat ($p<0.001$)

Table 5. The Comparison of Strain Subsceptibility to Stress-Induced Gastric Ulcer

Strain	No. of animals	Incidence (%)	Ulcer index (mm)	No. of ulcers	Gastric PH
Wistar	8	100	53.14±5.11	8.71±0.70	3.57±0.20
SD rat	8	100	52.14±4.97	8.00±1.07	3.51±0.21

All values represent mean±SE.

고 찰

위궤양은 사람의 소화기계 질병중 흔히 발생하는 질병이지만 이에 대한 정확한 발생기전이 알려져 있지 않아 위궤양 발생의 기전 연구를 위해 그리고 위궤양치료제 개발을 위해 적절한 실험동물의 개발이 요구되고 있다 (Robert 등 1970 ; 강 등, 1988 ; 박, 1988 ; 송, 1988). 1945년 Shay 등은 랫드에 유문부를 결찰함에 의해 궤양이 형성됨을 보였고 (shay ulcer) Brodie와 Hanson(1960) 등은 랫드, 햄스타, 마우스 등을 사용하여 속박틀 (galvanized window cage)에 움직이지 못하게 24시간을 두면 위궤양이 형성된다고 보고함으로써 속박스트레스 (restraint stress) 자체가 위궤양을 일으킴을 밝혔다. 또한 Senay 등은(1967) 플라스틱 속박틀을 고안하여 속박에다 추위 스트레스(cold stress)를 가미하면 위궤양 유발에 상승(synergism) 효과가 있음을 보였다.

본 실험에서는 속박자체보다는 속박에다 침수 스트레스를 가미한 것이 궤양 지수가 높게 나타났는데 ($p<0.001$) 이것은 랫드의 위궤양 유발에 있어 속박뿐만 아니라 침수 스트레스를 가미해야 궤양이 확실하게 유발됨을 나타내고 있다. 또한 궤양지수에 있어서는 20℃의 물에 8시간 침수시킨 것이 궤양지

수가 59.65± 6.33(mm)으로서 Takagi 등이(1964) 랫드의 사지를 판자에 고정하여 물에 침수시킴으로써 고율의 위궤양이 일어남을 보인 실험과 Takaeuchi 등이(1976, 1988) 랫드의 유문부를 결찰하고 물에 침수시킴으로써 위궤양이 유발됨을 보인 실험과 병변정도를 비교해 볼때 유사하거나 더 심하게 나타났다.

랫드에서 스트레스에 의해 궤양을 일으키는 기전으로서는 위산분비의 변화, 위점막 혈류 흐름의 감소, 위운동의 변화 등을 들고 있다(Murakami 등, 1985 ; Yabana 등, 1988 ; 장 등, 1989).

랫드에서 스트레스에 의한 위병변이 일어나는 경우 위산분비가 감소하므로 위궤양 형성에 큰 역할을 하지 못하는 것으로 생각하는 견해도 있고(Brodie 등, 1964 ; Okabe 등, 1970 ; Robert 등, 1970 ; Hayase 등, 1986) 이와는 반대로 위산 분비가 증가하므로 위산 분비가 위병변 형성에 중요한 역할을 한다고 보는 견해도 있다(Jones 등, 1958 ; Kitagawa 등, 1979). 한편, Murakami 등은(1985) 스트레스에 의한 위병변 발생에 있어서 위산분비의 증가가 주요 요인은 아닐지 모르지만 허용인자(permissive factor)로 작용한다고 하였다. 본 실험에서 스트레스하의 위점막 pH는 정상 랫드보다 높게 나왔는데 이는 Takeuchk 등의(1988) 연구에서와 같은 결과이지만 스트레스하에서 위점막 pH가 현저하게 떨어진 Murakami등의 연구 결과와는 상이하게 나왔다. 이렇게 위점막의 pH가 높아진 원인은 수소이온 농도의 감소에 기인하는 것으로 사료된다(Takeuchi 등, 1988).

스트레스에 의한 위병변을 설명하는데 있어서 중요하게 대두되고 있는 것이 위점막 혈류흐름의 감소이다(Hase 등, 1973, 1975 ; Menguy 등, 1974). 1974년 Menguy 등은 스트레스를 가했을때 나타나는 저혈성 쇼크(hypovolemic shock)는 에너지 대사에 기인 한다고 하였다. Zinner등은(1975) 위점막 혈류감소로 인한 허혈(ischemia) 상태에서 위손상이 쉽게 유발된다고 하였고 Levine등(1983)과 Ritchie등(1977)은 isoproteronol투여나 내장신경 절제술(Splanchnicectomy)등과 같이 위점막 혈류를 증가시키는 전처치에 의하여 위손상을 막을 수 있다고 하였으며 1979년 Kitagawa등과 1985년 Murakami 등은 스트레스하에서 발생되는 위점막 미세 순환(microcirculation)의 장애에 있어서 혈액점도(viscosity)가 중요한 역할을 하며 이것은 온도에 의해 영향을 받는다고 하였다(Bigelow 등, 1950). 본 실험에서도 수온이 낮은 것이 높은 것 보다 유의성 있게($p<0.001$)증가 하였는데 이는 저온 스트레스에 의해 적혈구의 변형력(deformability)이 감소되고 혈구용적(hematocrit)과 혈장 점도가 증가하여 혈구가 응집됨에 의해 혈류흐름이 감소함에 기인 한다고 보고 있다(Murakami 등, 1985).

한편, Yano등은(1978) kymographion을 이용하여 위운동을 측정한 결과 스트레스를 가한 1시간후부터 위운동이 증가함을 보임과 아울러 근육운동 이완제인 Papaverine HCl를 복강 주사하였을 때 위병변이 유의성 있게 감소한다고 하였으며, Garrick등은(1986) 저온 속박과 같은 스트레스 상황하에서는 마취여부에 관계 없이 스트레스 자체가 미주신경을 전기적으로 자극하였을때 나타나는 고진폭의 위수축파와 동일한 수축파를 야기시킨다고 하여 스트레스를 가했을 때 나타나는 위궤양이 위운동 변화에 의한 것이라고 하였다.

스트레스가 이러한 세가지 변화를 가져다 주는 경로로는 물리적, 정신적인 스트레스 인자들이 대뇌의 변연계(limbic system)를 자극하면 이것이 시상하부(hypothalamus)와 수질 중심(medullary center)을 자극하여 시상하부는 위장운동 및 위산분비등에 변화를 주며 수질 중심은 미세순환에 영향을 주는 것으로 보고 있다(Yabana 등, 1988).

사람에서의 위궤양 발생은 남자가 여자보다 약간 높은 것으로 알려져 있는데(강 등, 1989) 본 위궤양 모델에서는 궤양 지수에 있어서 숫컷(54.50± 4.47)이 암컷(50.14± 4.97)보다 약간 높게 나타났으나 유의성은 없었다. 또한 품종(strain)간 차이에 의한 감수성에 있어서도 SD 랫드나 Wistar 랫드간에 유의성 있는 변화는 없었다. 그러나 24시간 절식시킨 랫드와 절식을 시키지 않은 랫드와는 유의성있는($p<0.001$) 차이를 보여 위내의 음식물이 가득 차 있는 것이 위내의 공격인자인 펩신이나 위산으로부터 어느정도 완충효과가 있음을 나타내고 있다.

국문요약

랫드에서 스트레스에 의한 위궤양 모델 개발과 이에 영향을 미치는 몇가지 요인을 알아보기 위하여 본 실험을 실시하였다.

랫드를 적당한 크기의 속박틀에 넣어 속박만 시킨 것, 속박과 함께 침수를 시킨 것, 수온을 달리한 것(20℃와 30℃), 주령을 달리한 것(5주령과 10주령), 성(sex)을 달리한 것, 절식시킨 것과 절식시키지 않은것, Strain(Wistar 랫드와 Sprague-Dawley 랫드)을 달리한 것 등의 조건을 두어 8시간 있게 하였고, 발생한 궤양의 길이를 합하여 궤양지수(ulcer index)를 구했다.

본 연구의 결과는 속박과 함께 물에 침수시킨 것이 속박만 시킨 것에 비해 궤양지수가 유의성있게($p<0.001$) 높았으며, 궤양은 선위(glandular stomach)에 국한 되어서 발생했다. 또한 수온이 낮은 것이 높은 것보다 궤양지수가 높았고($p<0.001$), 절식 시킨 것이 절식 시키지 않은 것보다 궤양지수가 높았으며($p<0.001$), 연령이 낮은 것(5주령)이 높은 것(10주령)보다 궤양지수가 높았다.($p<0.001$) 그러나, 성별(sex)에 의한 감수성의 차이나 품종간(strain)에 의한 감수성의 차이는 없었다.

주요어 : 속박, 침수, 스트레스, 위궤양, 궤양지수, 수온, 성(sex), 절식, 연령.

참고문헌

1. Bigelow., W.G., Lindsay, W.K. and Greenwood, W.F.: Hypothermia Its pssible role in cardiac surgery: an investigation of factors govern ing survival in dogs at low body temperatures, Annals of Surgery, **132,** 849 (1950).
2. Brodie, D.A., Marshall, R.W. and Moreno, O.M.: Effect of restraint on gastric acidity in the rat, *Am. J. Physiol.*, **202,** 812 (1962).
3. Brodie, D.A. and Hanson, H.M.: A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique, *Gastroenterology,* **38,** 353 (1960).
4. Champan, B.L. and Duggan, J.M.: Aspirin and uncomplicated peptic ulcer, *Gut,* **10,** 433 (1969).
5. Davis, R. and Brooks, F.P.: Experimental peptic ulcer associated with lesions or stumulation of the cintral nervous system, Int, *Abstr. Surg.*, **116,** 307 (1963).
6. Garrick, T., Buack, S. and Bass, P.: Gastric motility is a major factor in cold restraint-induced lesion formation in rats, *Am. J. Physiol.*, **250,** G191 (1986).
7. Goldman, H. and Rosoff, C.B.: Pathogenesis of acute gastric stress ulcers, *Am. J. Path.*, **52,** 227 (1968).
8. Hanson, H.M. and Brodie, D.A.: Use of the restrained rat technique for study of the antiulcer effect of drugs, *J. Appl. Physiol.*, **15,** 291 (1960).
9 Hase, T. and Moss, B.J.: Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats, *Gastroenterology,* **65,** 224 (1973).
10. Hase, T., Anderson, P.R. and Mehlman, B.: Significance of gastric secretory changes in the pathogenesis of stress ulcers, *Am. J. Dig. Dis.* **20,** 443 (1975).
11. Haverback, B.J. and Bogdanski, D.F.: Gastric mucosal erosion in the rat following administration of the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **99,** 392 (1958).
12. Hayase H. and Takeuchi, K.: Gastric acid secretion and lesion formation in rats under water-immersion stress, *Dig. Dis. Sci.*, **31,** 166 (1986).
13. Jones., T.W. and Harkins., H.N.: Evaluation of mechanisms involved in gastric acid secretion of pylorus-ligated rats, *Gastroenterology,* **35,** 309 (1958).
14. Kitagawa, H., Fujiwara, M. and Osumi, Y.: Effects of water-immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats, *Gas-*

troenterology, **77,** 298 (1979).
15. Levine, B.A., Gaskill, H.V. and Sirinek, K.R.: Gastric mucosal cytoprotection by splanchnicetomy is based on protection of gastric mucosal blood flow, *J. Trauma* **23,** 278 (1983).
16. Lillehei, C.W., Dixon, J.L. and Wangensteen, O.H.: Relation of anemia and hemorrhagic shock to experimental ulcer production, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* **68,** 125 (1948).
17. Menguy, R., Desbaillets, L. and Masters, Y.F.: Mechanism of stress ulcers: Influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa, *Gastroenterology,* **66,** 46 (1974).
18. Murakami, M., Lam, S.K., Inada, M. and Miyake, T.: Pathophysiology and pathogenesis of acute gastric mucosal lesions after hypothermic restraint stress in rats, *Gastroenterology,* **88,** 660 (1985).
19. Nicoloff, D.M. and Peter, E.T.: Catecholamines in ulcer provocation, *JAMA.,* **191,** 383 (1965).
20. Okabe, S., Roth, L.A. and Pfeiffer, C.J.: A method for experimental, penetration gastric and duodenal ulcers in rats, *Am. J. Dig. Dis.,* **16,** 277 (1971).
21. Okabe, S., Takeuchi, K., Nakamura, K. and Takagi, K.: Pathogenesis of gastric les ions induced by aspirin in the pylorus-ligated rat, *Jpn. J. Pharmacol.,* **24,** 363 (1974).
22. Okabe, S., Takeuchi, K., Urushidani, T. and Takagi, K.: Effcets of cimetidine, a histamine H-receptor antagonist, on various experimental gastric and duodenal ulcers, *Am. J. Dig. Dis.,* **22,** 677 (1977).
23. Robert, A. and Nezamis, J.E.: Ulcerogenic property of steroids, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* **99,** 443 (1958).
24. Robert, A. and Nezamis, J.E.: Histopathology of steroidinduced ulcers, *Arch. Path.,* **77,** 407 (1964).
25. Robert, A., Nezamis, J.E. and Phillips, J.P.: Exertion ulcers in the rat, *Am. J. Dig. Dis.,* **15,** 497 (1970).
26. Rosenberg, A.: Production of gastric lesions in rats by combined cold and elcetrostress, *Am. J. Dig. Dis.,* **12,** 1140 (1967).
27. Selye, H.: Studies on adaptation, *Endocrinology,* **21,** 169 (1937).
28. Selye, H. and Macleaw. A.: Prevention of gastric ulcer formation during the alarm reaction, *Am. J. Dig. Dis.* **11,** 319 (1944).
29. Senay, E.C. and Levine, R.J.: Synergism between cold and restraint for rapid production of stress ulcers in rats, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* **124,** 1221 (1967).
30. Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.S., Meranze, D., Gruenstein, M. and Siplet, H.: A simple method for the uniform pro duction of gastric ulceration in the rat, *Gastroenterology,* **5,** 43 (1945).
31. Skillman, J.J. and Silen, W.: Acute gastroduodenal "stress" ulceration: barrier distruption of varied pathogenesis, *Gastroenterology,* **59,** 478 (1970).
32. Takagi, K., Kasuya, Y. and Watanabe, K.: Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats, *Chem. Pharm. Bull.,* **12,** 465 (1964).
33. Takeuchi, K. and Okabe, S.: Importance of pepsin and stomach distension in morphological alterations of stress-induced gastric lesions in pylorusligated rats, *Dig. Dis. Sci.,* **33,** 52 (1988).
34. Takeuchi, K., Okabe, S. and Takagi, K.: A new model of stress ulcer in the rat with pylorus ligation and its pathogenesis, *Am. J. Dig. Dis.,* **21,** 782 (1976).
35. Yabana, T. and Yachi, A.: Stress-induced vascular damage and ulcer, *Dig. Dis. Sci.,* **33,** 751 (1988).
36. Yano, S., Akahane, M. and Harada, M.: Role of gastric motility in development of stress-induced gastric lesions of rats, *Jpn, J. Pharmacol.,* **28,** 607 (1978).
37. 강경구, 최규완, 김우호, 김용일 : Cysteamine 투여에 의하여 유발된 흰쥐의 소화성 궤양 모델에서의 위점막내 G세포 및 혈중 개스트린 농도의 변화에

대한 실험적 연구. 대한소화기병학잡지 제 21권 제 1호 : 12(1989).
38. 강양무, 김한선, 손종하(1989) : 수술적 치료를 요하는 위 십이지장궤양. 대한소화기병학잡지 제 21권 제 3호 : 482-492.
39. 박실무(1988) : 소화성 궤양의 역학 및 병인론. 대한소화기병학잡지 제 20권 제 1호 : 1-3.
40. 송인성(1988) : 소화성 궤양의 내과적 치료와 합병증에 대한 대책. 대한소화기병학잡지 제 20권 제 1호 : 14-19.
41. 장영운, 김병호, 이정일, 박충기, 장 린, 민영일, 박승준, 장주호, 정지창(1989) : 속박과 침수로 유도된 흰쥐의 스트레스성 급성 위점막병변 발생에 있어서 위산분비의 역할. 대한소화기병학잡지 제 21권 제 1호 : 22-28.