

氏 名 (本籍) ひら 平 かわ 川 ひで 秀 とし 紀

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1707 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 60 年 9 月 11 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 51 年 3 月
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 慢 性 脾 炎 に お け る 血 清 ト コ フ ェ ロ ー ル の 臨 床 的 検 討

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 後 藤 由 夫 教 授 石 森 章

教 授 佐 藤 寿 雄

論文内容要旨

1. 目的

慢性膵炎患者では膵内外分泌機能障害に対する補充療法の適切さが予後を大きく左右するものと考えられ、そのためにはその機能を十分把握することが不可欠であり、又補充療法の適切さを判定する指標が必要となる。そこで腸管での吸収にあたり膵外分泌機能の十分な関与が必要とされるトコフェロールに注目し、血清トコフェロール濃度が膵外分泌機能低下に伴う消化吸收障害を反映し治療効果判定に有用な指標となり得るか否かを検討した。更に消化吸收機能検査としてのトコフェロール負荷試験を試み臨床的検討を行った。又、十分な補充療法下に負荷試験を行い治療効果を検討した。

2-A 基礎的検討

- 1) 測定法：血清トコフェロール濃度は阿部らの方法に準じて高速液体クロマトグラフィーにて α β γ δ の同族体に分離し測定した。
- 2) 対象：形態学的、組織上所見より慢性膵炎と診断され、セルレイン・セクレチンテスト(CST)と糞便中脂肪の検査がなされた24例を対象とした。年齢は 54.5 ± 2.5 才(M \pm SE)で、全例非発作時未治療時の早朝空腹時に採血した。健常者例は糖尿病や消化吸收障害を認めない男10例女9例で年齢は 53.8 ± 3.6 才であった。全例に明らかな肝障害は認めなかった。
- 3) 結果：本測定法の回収率はいづれも95%以上と良好で十分に信頼に足る方法であった。慢性膵炎例の血清 α トコフェロール濃度は $6.05 \pm 0.47 \mu\text{g}/\text{ml}$ と健常者例 $8.19 \pm 0.59 \mu\text{g}/\text{ml}$ に比し有意に低下していた。 β および γ トコフェロール濃度は有意ではないが低値傾向を示し、 δ トコフェロールは数例に認めただけであった。血清 α トコフェロール濃度は、糞便中脂肪($r = -0.56$)と有意な負の相関($P < 0.05$)を示し、CSTの液量、平均重炭酸塩濯度、アミラーゼ分泌量と $r = 0.70$, 0.74 , 0.71 と有意な相関($P < 0.01$)を認めたことから血清 α トコフェロール濃度は、膵外分泌機能、消化吸収能と密接な関係があることが推察された。一次性糖尿病例の α トコフェロールは $11.23 \pm 0.52 \mu\text{g}/\text{ml}$ と慢性膵炎例、健常者例に比し有意に高値を示した($P < 0.01$)。糞便中脂肪が $5 \text{g}/\text{日}$ 以上を示した14例について血清コレステロールとの α トコフェロール濃度が健常者例のM-S Dより低値を示した例は各々5例(36%)、13例(93%)で血清 α トコフェロール濃度異常例が有意に多かった($P < 0.05$)。慢性膵炎の発作時の血清トコフェロール濃度は発作数日後に半減し重症例では血清値が $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を呈した。2年以上経過を観察し得た9症例のうち十分な補充療法がなされた6症例は血清 α トコフェロール濃度の著明な改善が、 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$

以上を維持できた。

2 - B 負荷試験の臨床的検討

1) 方法：酢酸 α -トコフェロール 300mg 負荷前と負荷 6 時間後濃度を前述の方法にて測定した。更に慢性膵炎患者 7 例に対し重炭酸水素ナトリウム 1 g, ベリチーム 3 g (補充療法) を負荷と同時に投与し治療効果を検討した。

2) 対象：健常者例は男 6 例女 2 例で年齢は 33.8 ± 2.3 才で負荷前の血清 α -トコフェロール濃度は $8.81 \pm 0.95 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。慢性膵炎例は男 11 例女 2 例で、負荷前の血清 α -トコフェロール濃度は $6.43 \pm 0.40 \mu\text{g}/\text{ml}$ と健常者に比べ低値を示していた。

3) 結果：健常者 6 例と同一健常者における α -トコフェロール負荷試験で投与後 6 時間値の変動が少なく、負荷前と負荷 6 時間後濃度を比較することにした。慢性膵炎患者を重炭酸塩分秘量が $20 \mu\text{Eq}/\text{kg}$ 以上以下に分けて負荷による血清 α -トコフェロールの増加量をみると、 $20 \mu\text{Eq}/\text{kg}$ 以下の群では $0.69 \pm 0.24 \mu\text{g}/\text{kg}$ と、健常者群の $4.18 \pm 0.43 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の $1.97 \pm 0.47 \mu\text{g}/\text{kg}$ に比べ著明に低下していた ($P < 0.05$)。負荷による増加量と CST の液量, 平均重炭酸塩濃度, アミラーゼ分秘量と $r = 0.83, 0.82, 0.58$ と有意な相関を認めた。空腹時血清濃度が補充療法により健常者に近い値を示す例でも負荷試験は異常低値を示した。十分な補充療法下に負荷試験を施行すると負荷による増加量は $0.91 \pm 0.31 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $3.46 \pm 0.65 \mu\text{g}/\text{ml}$ に有意に上昇した。

3 結 語

空腹時の血清トコフェロール濃度は、慢性膵炎患者の膵外分泌機能低下に伴う消化吸収障害を鋭敏に示した。 α -トコフェロール負荷試験は既存の消化吸収試験に比べ簡便でかつ膵外分泌機能を良好に反映し有用な検査法と考えられた。十分な補充療法下に α -トコフェロール負荷試験を施行した所、消化吸収能の著明な改善を認め補充療法後の血清 α -トコフェロール濃度は慢性膵炎患者の膵外分泌機能低下に対する補充療法の効果判定の優れた指標と考えられた。

審査結果の要旨

この論文は、ヒト体内で生合成されないトコフェロールを負荷して慢性膵炎の消化吸収障害を検索するトコフェロール負荷試験の確立を試みた研究である。

血清トコフェロールは、ヘキソサミン抽出後、高速液体クロマトグラフィーで α , β , γ , δ の同族体を分離測定し、次の成績を得たという。慢性膵炎24例の空腹時血清 α トコフェロール濃度は健常例に比し有意に低値であったほか、 β , γ トコフェロールも低値をとる傾向であった。この血清 α トコフェロール値は糞便中脂肪量と有意の負の相関を示し、膵外分泌機能検査法であるセルレイン・セクレチン(CS)テストの液量、重炭酸イオン濃度、アミラーゼ分泌量とは正の相関が認められた。糞便中脂肪量が異常高値(5g/日以上)である14例中13例で血清 α トコフェロール濃度が低下していたのに対し、総コレステロール値異常低下していたのは5例であった。2年以上経過を観察し得た9症例の血清 α トコフェロール値の変動からみると、十分な補充療法で異常低値が改善していた。酢酸 α トコフェロール300mg投与後の血中濃度は6~8時間後で一定の値に上昇することより6時間後の投与前との濃度差(増加量)を検討した。慢性膵炎例の増加量は健常例より有意に小さく、またCSテストの重炭酸塩分泌量が $20\mu\text{Eq/kg}$ 以下の群は更に小さかった。負荷による増加量とCSテストの液量、重炭酸イオン濃度、アミラーゼ分泌量の間には有意の正相関がみられた。慢性膵炎例に十分量の重炭酸水素ナトリウムと膵酵素を同時投与すると増加量は健常例と差がなかった。慢性膵炎発作時の血清 α トコフェロール濃度は発作数日後に半減し、重症例では $1\mu\text{g/ml}$ 以下を呈した他、経過からみて食事の影響は考えにくかった。

以上の成績より著者は、慢性膵炎非発作時の空腹時血清 α トコフェロール濃度は慢性膵炎の消化吸収障害を適確に表わし、血清 α トコフェロール濃度と負荷試験は、慢性膵炎の消化吸収障害に膵外分泌機能、特に重炭酸塩分泌が深く関与し、補充療法の効果判定に優れた指標であると結論している。

この研究は、膵外分泌機能検査法としての α トコフェロール負荷試験を確立し、その意義を明らかにしたものであり、学位授与に値する。