

氏 名 (本籍)	か 加	とう 藤	みつ 三	ひろ 博
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	医	第	2001	号
学位授与年月日	昭和63年2月24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56年3月 岩手医科大学医学部医学科卒業			

学位論文題目 小腸大量切除後のintestinal aduptionに関する実験的研究

(主 査)

論文審査委員 教授 佐藤 寿雄 教授 石 森 章

教授 後 藤 由 夫

論文内容要旨

〔目 的〕

小腸大量切除後にはintestinal adaptationが生じ、その際、消化管ホルモンが重要な役割を果たすことが指摘されているが、その機序に関しては不明な点が多い。

そこで、今回著者らは、intestinal adaptationを制御している可能性のある因子の内でも、上部小腸および下部小腸にそれぞれ豊富に存在すると考えられる消化管ホルモンの役割に注目し、これらの分泌細胞が主として存在する部位を切除した犬を作成し、これらのモデルについて消化管ホルモンの変動、残存小腸粘膜の形態学的変化および残存小腸の機能を術後長期にわたり検索することにより、小腸大量切除後のintestinal adaptationの生ずる過程について総合的に検討する。

〔対 象 と 方 法〕

実験には体重9～13kgのビーグル成犬10頭および9～14kgの雑種成犬9頭を用いた。ビーグル犬は5頭ずつ、雑種成犬は5頭、4頭をそれぞれ50%上部小腸切除群（以下、上部切除群）と50%下部小腸切除群（以下、下部切除群）の2群を作成した。ビーグル犬に対しては、以下の(1)、(2)の項目で述べる検索を行ない、雑種成犬に対しては(3)の項目で述べる検索を行った。

(1) 経口的栄養素負荷試験：①高蛋白食を負荷し、intestinal adaptationに重要と思われるエンテログルカゴン、ガストリンなどの分泌動態を検討した。②糖負荷を行ない、enteroinsular axisとの関連で消化管ホルモン分泌と糖代謝の動態について検討した。③バター負荷を行ない、脂質代謝と消化管ホルモン分泌の関係を検討した。

(2) intestinal adaptationを形態学的に検討するために、小腸各部位の組織標本を作成し、絨毛長とクリプトの深さを計測し、両群間で、また経時的に比較検討した。

(3) intestinal adaptationを機能的に評価するために、D-グルコース、 ℓ -グリシンの小腸内灌流時の吸収電位（以下、PD）を測定した。

〔成 績〕

高蛋白食負荷では、小腸切除後のガストリン分泌は亢進を認めず、下部切除群の4週群では、むしろ抑制傾向を示した。GIP分泌は、切除範囲、術後経過期間に関係なく有意に抑制されていた。エンテログルカゴン分泌はGIP分泌とは逆に、著明に亢進していた。

OGTTにおいては、血糖値は対照群と、切除範囲、術後経過期間にかかわらず同様に変動し、

OGTTにおける血糖値からみたグルコース吸収能は上部下部切除群とも、減少していないと考えられた。

バター負荷試験では、血中中性脂肪は低下を認めず、血中中性脂肪よりみた脂肪吸収は良好に保たれていた。インスリン分泌が亢進したが、これに血糖値やGIP値が関与していることは考えられず、その機序に関しては不明であった。OGTTにおいてもそうであったが、エンテログルカゴンの分泌亢進を認めた。

組織学的検討では、有意差はないものの、切除範囲、術後経過期間にかかわらず、hypertrophyの傾向と認めた。

PDは全体が高値を示してきてはいなかった。

〔ま と め〕

50%小腸切除を行った場合は上部、下部の切除部位にかかわらず、血糖値および血中中性脂肪値は術前とほぼ同様の変動を示したことからグルコースおよび脂肪の吸収は吸収面積の減少がintestinal adaptationにより代償されている可能性が示された。

一方、各種栄養素負荷試験における消化管ホルモンの変動をみるとenteroglucagonのみが切除部位および術後期間に関係なく術後著明に上昇していた。

形態学的にはいずれの群でも経時的に残存小腸の粘膜のhypertrophyが認められた。

機能的には残存小腸のブドウ糖、グリシン吸収時誘発電位が術後経過期間、切除範囲にかかわらず著明な変動を示さなかったことから単位面積あたりの吸収能が増加しているとは考えにくかった。

以上の成績より今回行った上部50%、下部50%いずれにおいても術後4週という早期から十分に残存小腸にintestinal adaptationが起こることが判明した。また、このようなMSBR後のintestinal adaptationは残存小腸における小腸粘膜の増殖し吸収面積が増加することによる機能的変化の他に、残存小腸の消化管全体における位置関係によって異なる吸収能の機能的変化が存在すると考えられた。さらに、これらの適応には消化管ホルモンの変動からみて小腸増殖作用や腸管運動抑制作用を有するといわれているenteroglucagonの著明な分泌亢進が関与している可能性が示唆された。

審査結果の要旨

本研究では小腸大量切除後の病態生理について intestinal adaptation の観点から総合的に検討するために、50%上部小腸切除（上部切除群）および50%下部小腸切除（下部切除群）犬を用いて以下の検索を行っている。

小腸大量切除後にみられる栄養状態の把握と intestinal adaptation を制御している可能性のある消化管ホルモンの変動について検討するために、術前、術後4週、18週で高蛋白食負荷、糖負荷、バター負荷の各種経口的栄養素負荷試験を施行している。一方、小腸大量切除後の残存小腸の intestinal adaptation が消化吸収面積の増大によるものか、小腸粘膜単位面積あたりの吸収能の増加によるものかについて検討を加えている。すなわち、上部、下部切除群の初回手術、術後4週、18週経過時に組織標本を採取し、H E染色を行い絨毛長とクリプトの深さを計測して残存小腸粘膜を形態学的に検討している。また、残存小腸粘膜の単位面積あたり吸収能を検討するために初回手術時、術後4週、18週経過時にクリニー社製MA-IIチューブを用いてD-グルコース、1-グリシンについて小腸粘膜吸収誘発電位を測定している。

その成績をみると、まず、50%小腸切除を行った場合は上部、下部の切除部位にかかわらず、経口的糖負荷時の血糖値およびバター負荷時の血中中性脂肪値は術前とほぼ同様の変動を示した。一方、各種栄養素経口負荷試験における消化管ホルモンの変動についてみると enteroglucagon のみが切除部位、術後経過期間に関係なく術後著明に上昇していた。形態学的には、いずれの群でも経時的な残存小腸粘膜の hypertrophy が認められた。機能的には、残存小腸粘膜吸収電位は、術前は空腸に比して回腸で高値を示した。しかし、術後は残存空腸では経時的に上昇し、残存回腸では経時的に低下した。

以上の成績から、小腸大量切除後の intestinal adaptation には、残存小腸において小腸粘膜が増殖し吸収面積が増加することによる形態学的変化の他に、部位によって異なる残存小腸粘膜の単位面積あたり吸収能の変化で示される機能的変化が生じると考えられた。さらにこれらの適応には消化管ホルモンの変動からみて、小腸粘膜増殖作用や腸管運動抑制作用を有するといわれている enteroglucagon の著明な分泌亢進が関与している可能性が示された。

以上より、本研究は小腸大量切除後の intestinal adaptation について、形態的、機能的の両面からその病態生理を検索し、さらに intestinal adaptation に影響を及ぼすと考えられる消化管ホルモンについても検討を加えた多面的、総合的な研究であり、その成果は高く評価される。よって、本研究は学位授与に値するものと認める。