

氏 名 (本籍) 佐 々 木 幸 則

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 2 0 5 6 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 元 年 2 月 22 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
弘前大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 微細粒子 (microsphere) を用いた実験的慢性膵
炎モデル犬における病態の推移に関する研究

(主 査)
論 文 審 査 委 員 教授 松 野 正 紀 教授 石 森 章
教授 豊 田 隆 謙

論文内容要旨

【目 的】

慢性膵炎の発症機序，増悪進展の病態は不明な部分が多い。現在最も有力な説である膵管分枝閉塞後の病態の推移を検索する目的で，微細粒子にて膵管分枝を閉塞し，犬の実験的慢性膵炎モデル作成した。その膵外分泌機能と膵液の組成の推移を中心に慢性炎症に至る初期像を解明し，慢性膵炎の増悪進展の病態を明らかにすることをこの実験の目的とした。

【方 法】

体重12~16kgの雑種成犬5頭を用い，胃前壁及び十二指腸にトーマス式カニューラを装着して慢性膵瘻犬を作成した。手術後約3週間の回復期間を置き，以下のようにして慢性膵炎モデルを作成した。十二指腸側のカニューラを開放し，内径1.6mmのテフロンチューブを経乳頭的に主膵管に挿入固定し，微細粒子200mgを主膵管内に2回注入した。微細粒子は組織反応がなく，マイクローム使用可能な直径37~74 μ mのイオン交換樹脂を用いた。膵液の採取法は，犬を意識下にPavlov台に固定して，胃瘻および十二指腸瘻に装着したトーマス式カニューラを開放して，内径1.6mmのテフロンチューブを経乳頭的に挿入固定し純粋膵液を採取した。Dose response curveの作成と膵外分泌刺激量の決定を，5頭の犬に対して，secretinを0.75, 1.5, 3.0, 6.0 u/kg/hrの4種類の量を投与して，膵外分泌機能の反応値を検索した。また，secretinの1.5 u/kg/hr持続静注しながら，caeruleinの用量を10, 20, 30ng/kg静注を設定し，膵外分泌機能の反応値を検索した。膵外分泌機能は，微細粒子注入後2週目より2週毎に8週まで採液実験を行なった。Secretin 1.5u/kg/hrを持続静注し，20分間刺激し，5分間隔で採液し，最初の1 mlをwash out相とし，最後の2分画の平均値をsecretin相とした。次いで，secretin持続静注下にcaerulein 10ng/kgを静注し，最初の5分分画をsecretin+caerulein相とした。膵外分泌各分画は，液量・重炭酸イオン濃度・アミラーゼ濃度・リパーゼ濃度を測定した。これらより重炭酸イオン排出量・アミラーゼ排出量を算出し，膵外分泌の経時的変動を検討した。膵内分泌機能検査として，glucose 0.5g/kgを用いてIVGTTを施行し，空腹時血糖値，血清IRI値，血中からのブドウ糖の消失率(K値)を膵内分泌機能評価の指標とした。純粋膵液粘稠度は，回転円錐平板型粘度計にて測定し，測定温度を37°Cとし，ロータ回転速度50rpmにおける測定値を指標とした。また，粘稠度に関与する因子としてのヘキサミン濃度はElson-Morgan反応のNeuhaus改良法，蛋白濃度はLowry法にて測定した。膵の形態学的検討として膵管造影を微細粒子注入前，注入後2, 4, 6, 8週に行なった。組織学的検索は屠殺後膵を摘出し，膵5個所の

標本を作成し、Hematoxylin-Eosin染色，Elastica-Masson染色を行なった。経時的に体重の変化，空腹時血清アミラーゼ濃度を測定した。

【成 績】

膵外分泌機能では，膵液量，重炭酸イオン濃度・排出量は共に2週目で有意に低下し，4週まで漸減して以後低値を持続した。アミラーゼ濃度は2週で有意の低下を認めるも4週で前値より上昇し，8週では前値に復した。アミラーゼ排出量は2週で有意の低下を認め，以後低値を持続した。リパーゼ濃度は2週で有意の低下を認め，4週で最低値をとり，以後8週まで漸増し，前値に復し，アミラーゼ濃度と解離を認めた。膵液の粘稠度は経時的に上昇して，wash out相，secretin相にて6週で有意の上昇を認め，特にwash out相にて著しく，secretin相ではヘキサミン濃度も平行して上昇し，粘稠度との相関が認められた。膵内分泌機能には，空腹時血糖，K値とも有意な変動は認めなかった。膵管像では主膵管に拡張は認めなかったが，組織学的には散在性に種々の程度の実質細胞の萎縮・脱落などの変化が認められ，繊維化した組織に置き代わり，膵管上皮に乳頭状増生が認められた。

【結 論】

微細粒子による膵管分枝閉塞により，機能的，形態学的に慢性膵炎類似の所見を認めた。慢性膵炎の膵管分枝閉塞後の病態に，膵液粘稠度の経時の上昇を認め，これにより膵液が流出する際のずり応力が増加し，閉塞機転を助長して慢性膵炎の病態が更に増悪するものと推測された。この原因として膵液量低下に伴う濃縮，膵液中のヘキサミン濃度の上昇の関与が示唆された。慢性膵炎増悪の病態を形成する因子として，膵液系では膵液量の減少・粘稠度の上昇，膵管系では膵管上皮の乳頭状増生による狭小化が重要であることが示唆された。

審査結果の要旨

慢性膵炎は良性疾患にもかかわらず進行性に増悪の経過をとるものが多く、その発症機序や増悪の過程はいまだ不明な点が多い。現在のところ慢性膵炎発症機序の一つとして蛋白栓による末梢膵管の閉塞機転が有力なものとされている。本研究は蛋白栓を想定した微細粒子を犬の末梢膵管に閉塞させて実験的慢性膵炎モデルを作製したが、膵外分泌能および膵液の組成の変化はThomas式カニューラを装着して意識下に純粋膵液を採取することにより経時的に詳細に検討を加えることが可能となった。微細粒子はミクロトーム可能な直径 $37\sim 74\mu\text{m}$ のAmberliteを用い、これを十二指腸にThomas式カニューラを装着した成犬5頭の主膵管内へ逆行性に注入した。注入前、注入後2週毎8週目までセクレチンとセルレインの刺激下に膵液採取実験を行なった。

その結果、膵液量、最高重碳酸塩濃度、重碳酸イオン排出量は2週目から8週目まで有意の低下を示すが、アミラーゼとリパーゼ濃度は一旦低下するが8週目には回復することが示された。膵液の粘稠度は膵管内に貯留していると考えられるwash out相1mlでは、膵炎作製前は平均1.48cpであるが膵炎作製後は次第に粘稠度を増し、8週目には前値の2倍以上となった。また分泌刺激下の膵液の粘稠度も膵炎作製前は平均0.97cpであるが経時的に増加し6週後には平均1.77cpと有意の増加を示し、この膵液中Hexosamineの濃度が8週目では前値の約2倍の濃度になっているのに対して、蛋白濃度の変化は有意でないことより、膵液粘稠度の増加にはHexosamine量で示される粘液糖タンパク質の増加が関与している可能性を示した。組織学的検討ではヒト慢性膵炎と同様の所見が得られ、膵管内微細粒子注入法が臨床像に類似したモデルを得られること、また病態進展の指標として従来指摘されている液量、重碳酸塩濃度、アミラーゼ濃度の他に膵液の粘稠度とHexosamine量の測定が慢性膵炎の病態を表わす可能性が示された。

本研究は慢性膵炎モデル犬において、膵液組成の変化を意識下の採液実験により正確に把握しており、またwash out相のみならず刺激下の膵液の粘稠度とHexosamine濃度が増加しているとの従来得られていなかった結果を得ている。これらの結果は慢性膵炎の病態の進展に膵液の粘稠化による膵液の流出障害（膵管内圧の上昇）が関与する可能性を示唆するものであり、きわめて独創的である。

よって本論文は学位授与に値するものと認める。