

氏名(本籍) あん どう 藤 正

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 第 2200 号

学位授与年月日 平 成 2 年 2 月 28 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  
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 小腸の消化吸収能に及ぼす長期経腸栄養剤投与の影響

(主 査)  
論文審査委員 教授 大井龍司 教授 豊田隆謙

教授 松野正紀

# 論文内容要旨

## 【 目 的 】

現在、数多くの経腸栄養剤が市販され臨床で広く用いられている。小児外科領域でも短腸症など消化吸収能の低下した症例に対し、経腸栄養剤を用いる場合が少なくない。しかし、実際には経腸栄養剤を各種投与してみるという試行錯誤を繰り返しているのが現状であり、消化吸収能に応じた適切な経腸栄養法の設定は困難であった。一方、経腸栄養剤が消化管にとって生理的な栄養源なのか、また経腸栄養剤の長期投与が消化管にどのような影響を及ぼすのか、更にはアミノ酸を窒素源とする成分栄養剤（以下 CDD）とスモールペプチドを窒素源とする CDD とでは吸収に差があるのかを検討した報告は見当たらない。そこで正常の幼若ラットを用いて CDD を若年期までの 3 週間および成熟期までの 6 週間にわたり長期間投与した際の小腸の消化吸収能に与える影響を検討した。更に消化吸収障害を有する病的状態における CDD の長期投与の影響を検討する目的で短腸症モデルの幼若ラットを用いて 3 週間 CDD を投与し、同様の検討を行い正常ラットの 3 週投与の場合とも比較検討した。

## 【 対 象 と 方 法 】

1. 正常幼若ラットを用いた基礎的実験；離乳直後の Wistar 系雄性ラットに対し、crude な一般飼料を投与した場合を対照とし、同一蛋白より分解されたアミノ酸を窒素源とする CDD を投与した群（以下 A 群）とスモールペプチドを窒素源とする CDD を投与した群（以下 P 群）とを paired match により 3 及び 6 週間経口投与した。（各群とも  $n = 6$ ）。糖、アミノ酸、ペプチドの回腸での吸収量を反転腸管を用いて誘発電位 ( $\Delta PD$ ) で測定し、これらの基質の輸送担体の親和性の指標となる半飽和濃度 ( $K_m$ ) および担体の分布、密度の指標となる最大誘発電位 ( $V_{max}$ ) を求めた。又、回腸の二糖類分解酵素活性およびオリゴペプチダーゼ活性を測定し、加えて回腸の組織学的検討もおこなった。また、それぞれの CDD を 6 週間投与の後、CDD の吸収を total な量で検討するために CDD 投与後経時的に門脈採血しアミノグラムを求めた。
2. 短腸症モデル幼若ラットを用いた実験；幼若ラットを用いて小腸の 90% を切除した短腸症モデルを作成し 1 と同様の方法により残存回腸での誘発電位および酵素活性を測定し、組織学的検討もおこなった。

## 【 結 果 】

1. 正常幼若ラットを用いた実験；体重増加率は 3 週および 6 週投与のいずれの場合も群間に

大きな差はみられなかった。糖による $\Delta PD$ は3週投与ではA、P両群は対照よりも低値を示し、6週投与では3群間に大きな差は見られなかったのに対し、アミノ酸とペプチドによる $\Delta PD$ は3週6週ともにA、P両群が対照よりも低値を示した。又、糖やアミノ酸の $K_m$ に3群間の大きな差がなかったのに対し、糖の $V_{max}$ は3週投与ではA、P両群が対照よりも有意に低く、6週投与では3群間の差はなかった。アミノ酸の $V_{max}$ は3および6週投与のいずれの場合もA、P両群は対照よりも低値を示した。しかしA、P群間には差がなかった。酵素活性は3週、6週投与のいずれも3群間に差はなく、組織学的検討でも3週、6週投与のいずれも各群間にはみられなかった。門脈血アミノグラムの経時的変化はA群ではP群に比べ投与後30分の上昇は遅れるが60分ではより高い濃度を示す傾向にあった。

2. 短腸症モデルを用いた実験；短腸症ラットでのCDDの3週間投与では体重増加率は3群間で差はみられず各群とも正常ラットの75%の増加にとどまった。糖、アミノ酸およびペプチドによる $\Delta PD$ はいずれの基質も一般飼料投与の対照群に対し、CDD投与群は有意に低かった。 $K_m$ に大きな差はなく、 $V_{max}$ はA、P両群が対照よりも低値を示した。又、 $\Delta PD$ を短腸症ラットと正常ラットとで比較すると対照群では差が見られなかったのに対し、A、P両群では正常ラットより高値を示した。酵素活性は3群間に差はみられなかった。組織学的には各群とも正常ラットに較べ、短腸症ラットでは絨毛高が2倍に増していたが3群間には差はなかった。

### 【 考案ならびに結論 】

消化吸収能の正常ないしは病的状態のいかに拘わらず、CDDの長期投与により糖、アミノ酸およびペプチドの腸管単位面積当たりの吸収量は一般飼料投与に較べて減少し、アミノ酸主体のCDDとペプチド主体のCDDとの長期投与による吸収量の差はみられなかった。CDD投与による基質の吸収量の減少は担体の親和性の変化ではなく、担体の分布密度の減少によることが示唆された。また、CDDの長期投与は小腸の正常および病的状態のいかにかわらず膜酵素にはinductionをかけないものと思われた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

現在、数多くの経腸栄養剤が臨床で用いられているが、経腸栄養剤としては本来生理的とはいえない難いアミノ酸やスモールペプチドが十分な基礎的検討もなされることなく用いられているのが現状である。本研究は成分栄養剤（以下CDD）を長期間投与した際の小腸の消化吸収能に与える影響を正常および短腸症の幼若ラットを用いて基礎的に検討したものである。

幼若ラットに対し、一般のcrudeな食餌を投与した場合を対照とし、同一蛋白より分解されたアミノ酸を窒素源とするCDDを投与した群（A群）とスモールペプチドを窒素源とするCDDを投与した群（P群）とをpaired matchにより3及び6週間経口投与した。糖、アミノ酸、ペプチドの回腸からの吸収量を誘発電位（ $\Delta PD$ ）で測定した。さらに回腸の二糖類分解酵素およびオリゴペプチダーゼ活性を測定した。また、6週投与のA、P群に対しそれぞれのCDDを単回投与後、門脈血アミノグラムを経時的に求めた。さらに小腸の90%を切除した短腸症モデルの幼若ラットを用いて同様の実験を行った。

正常ラットを用いた実験結果として、(1)糖による $\Delta PD$ は6週では3群間に差は見られなかったのに対し、アミノ酸とペプチドによる $\Delta PD$ は3週と6週ともにA、P両群が対照に対し有意に低値を示した。しかしA、P群間には差がなかった。(2)酵素活性は3週、6週投与のいずれも3群間には差がなく、体重増加率も3群間に差はなく、さらに組織学的検討でも3週、6週投与とも3群間に差を認めなかった。(3)門脈血アミノグラムの経時的变化はA群ではP群に比べ投与後30分の上昇は遅れるが、60分ではより高い濃度を示す傾向にあった。一方、短腸症ラットを用いた実験結果としては(4)糖、アミノ酸およびペプチドのいずれも一般飼料投与の対照群に対し、A、P両群は有意に $\Delta PD$ が少なく、また、短腸症ラットの $\Delta PD$ を正常ラットのそれと比較すると対照では差がみられなかったのに対し、A、P両群では正常ラットより高値を示した。(5)酵素活性には3群間に差は見られなかった。体重増加率は各群とも正常ラットの75%の増加にとどまった。組織学的には各群とも正常ラットに較べ、絨毛高が2倍に増加していたが3群間には差はなかった。以上の結果より消化機能の正常ないしは病的状態のいかに拘わらず、CDDの長期投与により糖、アミノ酸およびペプチドの腸管単位面積当たりの吸収量は減少し、アミノ酸主体のCDDとペプチド主体のCDDとの長期投与による吸収量の差は見られないことが判明した。これらの結果を得た本研究は経腸栄養剤の小腸に及ぼす影響を多方面から詳細に検討したものであり、学位論文に値するものと考えられる。