

氏 名 (本籍) 高 橋 道 長

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 2 2 2 0 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 2 年 2 月 2 8 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 5 8 年 3 月
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 胆 囊 ・ 空 腸 ・ 膀 胱 吻 合 術 の cholecystokinin, pan-
 creatic polypeptide 分 泌 と 臍 形 態 に 及 ぼ す 影 響 に
 関 する 実 験 的 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

Biliary diversion は、胃酸分泌や各種消化管ホルモン分泌へ影響を与えることが報告されているが、膵外分泌へも大きな影響を及ぼしていることが指摘されている。一方、閉塞性黄疸の rat では膵重量や膵蛋白含量の増加がみられ、いわゆる膵栄養効果が発現することが報告されている。そこで、閉塞性黄疸の影響を除外し、biliary diversion 自体の膵に対する影響を知る目的で、犬を用いて胆汁を尿路系へ divert する胆嚢・空腸・膀胱吻合を行なって total biliary diversion モデルを作成し、強力な膵外分泌刺激作用を有する消化管ホルモンである cholecystokinin とそれに拮抗する作用を有すると考えられている膵内分泌ホルモンである pancreatic polypeptide の分泌動態について検討するとともに、膵の組織形態学的変化についての検討も行った。さらに長期間の total biliary diversion が解除され、腸管に再び胆汁が流入した際の変化をみるため、胆嚢・空腸・膀胱吻合術後12週後に再手術を施行し、胆汁を十二指腸内へ内瘻化した検討も行った。

対 象 お よ び 方 法

雑種成犬 6 頭を用いて、総胆管の結紮切離と同時に小腸中央部約20cmの有茎空腸を interposed segment とした胆嚢・空腸・膀胱吻合 (cholecysto-jejuno-cystostomy: 以下 C-J-C と略す) を行ない、胆汁を尿路系へ divert する total biliary diversion モデルとした。C-J-C 施行12週後に空腸膀胱吻合を解除し空腸十二指腸吻合 (cholecysto-jejuno-duodenostomy: 以下 C-J-D と略す) を行ない胆汁の十二指腸への内瘻化を行った。これらの犬に対してバター 3 g/kg を微温湯30mlで懸濁させた試験食を経口的に負荷し、末梢血を経時的に240分まで採血した。負荷試験は C-J-C の術前に 1 回、C-J-C 術後は 4 週と12週の 2 回、C-J-D の術後 4 週に 1 回施行し、C-J-C 術前をコントロール群と、C-J-C 術後は C-J-C 4 週群、C-J-C 12 週群と、C-J-D 術後は C-J-D 群と表した。得られた検体について cholecystokinin (以下 CCK) と pan-creatic polypeptide (以下 PP) を測定した。膵組織は、初回手術時の膵生検をコントロールとし、再手術時のものを C-J-C 12 週膵と、屠殺時のものを C-J-D 8 週膵として光顕的に検討するとともに、あわせて電顕的検討も行った。

成 績

血漿 CCK 値の変動についてみると、コントロール群では 45.4 ± 4.6 pg/ml (mean \pm se) の基礎値から、バター負荷後は漸増し 180 分で 94.5 ± 17.2 pg/ml のピーク値に達した。C-J-C 4 週

群, 12週群では両群とも基礎値から 100 pg/ml 以上の著しい高値を示し, バター負荷後60分以後は両群とも 200 pg/ml 以上の高値に達した。一方, C-J-D群ではC-J-C群と比べていずれの時点でも低値を示し, 基礎値およびピーク値ともにコントロール群とほぼ同じレベル内での変動を示した。バター負荷後のCCKの総反応量についてみると, コントロール群では 8.6 ± 2.8 ng/240 min/mlであったが, C-J-C 4週群ではコントロール群のほぼ3倍の反応量に, C-J-C 12週群では約4倍の反応量に達した。一方C-J-D群では 10.0 ± 0.5 ng/240 min/mlとほぼコントロール群のレベルまで低下した。

血漿PP値の変動についてみると, コントロール群では 121.6 ± 21.8 pg/mlの基礎値からバター負荷後は漸増し約 400 pg/mlの値が持続したが, C-J-C 4週群, 12週群のいずれも基礎値から 300 pg/ml以上の高値を示し, バター負荷後は4週群では約 800 pg/mlの値が持続したのに対して, 12週群では負荷後60分でピーク値 1687.1 ± 272.9 pg/mlと著しい高値に達した。一方, C-J-D群では基礎値およびバター負荷後の変動ともほぼコントロール群と同様の分泌パターンに復した。PPの総反応量をみると, C-J-C 4週群では 65.5 ± 21.5 ng/240 min/mlとコントロール群の総反応量 59.8 ± 10.0 ng/240 min/mlとほぼ等しい値を示したが, C-J-C 12週群では 213.2 ± 52.1 ng/240 min/mlとコントロール群の約3倍の高値が得られた。しかし, C-J-D群ではコントロール群とほぼ等しい値まで低下した。

膵組織についてみると, C-J-C 12週膵の光顕像では, コントロール膵に比べ腺房細胞の cellularity が高く, 個々の細胞が大型化しているうえ明調な細胞が多くみられたが, 電顕的には腺房細胞の粗面小胞体が増量するとともに小胞体腔が拡張し, 個々の腺房細胞が肥大をきたした像であった。一方, C-J-D 8週膵の光顕像では, 腺房細胞の cellularity は低下し, かつ小型化しており, コントロールの膵組織像に復する過程の像と考えられた。

結 語

total biliary diversionではPP分泌の亢進と膵腺房細胞の肥大が認められたが, これらの発生機序にはCCKの分泌亢進が関与するものと考えられ, 胆汁とCCK分泌の間には feedback mechanismが存在することが明らかにされた。また, これらの変化は胆汁の内瘻化によって術前コントロールに復する傾向がみられたことから, 可逆的なものと考えられた。

審査結果の要旨

本研究の特色は、斬新なbiliary diversionモデルを用いてbiliary diversionのCholecystokinin (CCK) 分泌と膵形態に及ぼす影響を長期的に検討したことにある。これまで腸管から胆汁を完全にdivertしたモデルとして、イヌを用いたものでは胆嚢腎盂吻合があるが、このモデルは長期間のbiliary diversionに適しているものの胆嚢の授動が困難なうえ吻合が煩雑であり、手術のリスクが極めて高いと考えざるを得ない。ratではbile-pancreatic-juice diversionモデルが知られているが、長時間の検討は困難であり、総胆管結紮切離のみを行なったモデルは、肝機能障害の影響を除外できないため、内分泌の検討には適していないと考えられる。今回著者がイヌで行ったcholecysto-jejuno-cystostomyはこれまでに報告はなく、手技的には比較的容易なうえ術後の合併症もみられず、安全な手術と考えられた。また、術後の肝機能障害の発生は軽度で、全身状態は極めて良好であり、間置小腸に胆汁が流入するものの、胆汁と食物が同時に消化管内を通過することはなく、黄疸を伴わないchronic total biliary diversionとして適切なモデルと考えられた。

biliary diversionとCCK分泌の関係についてみると、イヌの総胆管へのカニュレーションによる一時的なbiliary diversionによりCCK分泌が上昇するという報告はあるが、長期間のbiliary diversionにおけるCCK分泌や膵組織の変化に関する報告はない。一方、CCKやsecretinは膵栄養効果を有することが指摘されており、CCK単独あるいは両者のratへの連続投与により、ratの膵重量、膵組織中の蛋白量、酵素量、DNA含量が増加することが報告されている。また閉塞性黄疸のratにおいても膵栄養効果が発現することが確かめられており、この際みられる膵栄養効果の発現にはCCK分泌の上昇が関与していることが示唆されているが、CCK分泌上昇の機序は明らかにされてはいない。膵栄養効果に関しては、trypsin inhibitorの経口投与によってratに膵栄養効果がみられたことからそのmechanismの解明が進み、ratではtrypsinとCCKの間にfeedback mechanismが存在することが明らかにされたが、イヌやヒトではその存在については一定の成績が得られていない。今回の研究ではこれらの問題点について、満足すべき解答が得られたものと考えられる。すなわちtotal biliary diversionでは腸管内chymotrypsinとtrypsin活性が著しく低下する結果、イヌにおいてもCCKとこれら蛋白質分解酵素の間のfeedback mechanismが作動し、CCK分泌の著しい亢進が出現すること、また長期間のtotal biliary diversionではCCKの分泌亢進によると考えられる膵腺房細胞の肥大がおこることを明らかにした。

本研究におけるこれらの成績は腸管内胆汁の生理的意義を膵との関連性において解明したものであり消化器外科学の発展に大きく貢献しており、学位に値すると思われる。