

論文内容要旨

潰瘍性大腸炎や家族性大腸ポリポースなどに対し施行されている結腸全摘、直腸粘膜抜去兼回腸囊肛門吻合術 (ileal pouch-anal anastomosis ; IPAA) 後の回腸囊粘膜において形態学的および機能的変化が起こることが知られており、その機構には peptideYY (PYY) などの消化管ホルモンの関与が推測されている。そこで、本研究では、IPAA 後の回腸囊粘膜での形態学的および機能的変化ならびに PYY の関与を明らかにするために、イヌを用い IPAA を施行し、小腸粘膜の組織学的および免疫組織学的変化ならびに血中 PYY 濃度の経時的変化を中心に実験的検討を行った。

対象と方法

実験にはビーグル成犬 10 頭を用い、IPAA を施行した。血液生化学検査、体重測定および便性状の観察を経時的に行い、術後 6 週、6 か月、1 年経過時に全消化管通過時間を測定した。また、術後 2 か月、6 か月、1 年経過時に食餌負荷試験を施行し、前肢静脈から採血を行い、radioimmunoassay (RIA) 法を用いて血中 PYY 濃度を測定した。さらに、手術時および術後 1 年経過時に小腸および大腸壁から全層標本を採取し、ヘマトキシリン・エオジン (H-E) 染色標本を用いて villous height (VH), mucosal thickness (M・Th) および villous index (VI) を算出し、組織形態学的検討を行った。また、これらの腸管壁を用いて免疫染色を施行し、腸粘膜における PYY 含有細胞数を測定し、免疫組織学的検討を行った。

成績

- (1) 血液生化学検査では、IPAA 後に明らかな低蛋白血症、肝機能障害、脂質低下、電解質異常などは生じなかった。
- (2) IPAA 後、体重は著明に低下したが、次第に増加し、1 年経過時にはほぼ術前値に復した。便性状は術後、水様便になったが、3 か月頃から泥状化し、1 年経過時には有形軟便のものもみられた。
- (3) IPAA 後における全消化管通過時間は経時的に延長し、1 年経過時には 6 週経過時に比し有意に延長した。
- (4) 血中 PYY 濃度は、IPAA 後も術前同様に摂食後速やかに上昇した。空腹時血中 PYY 値は術後の全経過を通じて術前値の約半分以下に低下した。摂食後の PYY 値は術後は低下したが、次第に上昇し、術前値に近づいた。食後 3 時間の PYY 増加量も術後は減少したが、経時的に増

加した。

- (5) 回腸囊粘膜での VH, M・Th および VI 値は術前の回腸末端部および回腸囊直上部回腸に比べ有意に低値を示し, 形態学的に結腸粘膜への近似が認められた。
- (6) 回腸囊粘膜内の PYY 含有細胞数は術前の回腸末端部および回腸囊直上部回腸に比し有意に増加し, 結腸粘膜での値に近似してきた。

結 論

- (1) IPAA 後の体重, 便性状および全消化管通過時間の経時的变化と術後経時的に増加した摂食後の血中 PYY 値との関連が示唆された。
- (2) IPAA 後 1 年経過時において回腸囊粘膜の PYY 含有細胞が著増したことから, 摂食時の血中 PYY 値の術後経時的な増加は回腸囊粘膜での PYY 含有細胞の増加によると考えられた。
- (3) 大腸全摘後, 回腸囊粘膜における大腸化は組織形態面のみならず, PYY のような内分泌細胞分布においても生ずることが示唆された。
- (4) IPAA 後における回腸囊粘膜での PYY 含有細胞の増加が大腸全摘後の残存腸管の順応現象を惹起する重要な要因の 1 つとなっていると推測された。

審査結果の要旨

近年、わが国においても、潰瘍性大腸炎や家族性大腸ポリポーシスに対する根治的治療として自然肛門を温存する手術、すなわち結腸全摘、直腸粘膜抜去兼回腸囊肛門吻合術（IPAA）が施行されるようになった。しかし、術後の病態については未だ十分な検討がなされたとはいえない。本研究では、ビーグル犬を用いてIPAAを施行し、術後の残存腸管における順応現象を消化管ホルモンの一つであるPeptide YY（PYY）に注目し、経時的血中濃度の推移と残存腸管でのPYY含有細胞数（免疫染色）の変化とから検討した。PYY含有細胞は小腸末端から大腸にかけて高濃度に分布し、食後に血中に分泌されるPYYは上部消化器（胃、小腸、脾、胆嚢）機能を調節（主に抑制）する。従って、大腸全摘後の病態をPYYの変動から検討することは非常に意義のあることである。本研究ではIPAA後の体重、便の性状、全消化管通過時間についても術後1年時まで観察し、実際に消化管での順応現象がどのように生じているか追跡し、さらに組織形態学的検討により腸管粘膜の順応化についても考察した。

その結果、術後1年時における回腸囊粘膜内のPYY含有細胞数は術前の同部位、すなわち回腸末端部に比べ著明に増加し、結腸粘膜での値に近似した。また、試験食負荷による血中PYY値は術後2カ月時には著明に低下したが、その後、6カ月、12カ月と経時的に増加し、術前値に近づいた。すなわち、IPAAによりPYY含有細胞が最も多く分布する結腸が切除されるため、術後、短期経過時には血中PYY値は著明に低下するが、経過とともに回腸囊においてPYY含有細胞数が増加するため血中PYY値も漸増することが示された。さらに、組織形態計測の結果、術後1年時には回腸囊粘膜におけるvillous height（VH）、mucosal thickness（M.Th）およびvillous index（VI：VH/M.Th）は術前の回腸末端部に比べ有意に低値を示し、結腸粘膜に近似したことが示された。これらの結果から、研究者はIPAA後には回腸囊粘膜においては組織形態のみならずPYYのような内分泌細胞分布においても“大腸化”が生ずることを示した。大腸切除後の小腸粘膜の組織学的大腸化については報告をみるが、消化管機能と密接に関係する消化管ホルモンの1つであるPYY含有細胞分布の“大腸化”についてはこれまで検討されておらず、この方面の病態研究において極めて重要な報告と考えられる。複雑で技術を要するこのような手術を成功させること自体が難儀なことであるが、研究者はさらに術後1年間にわたり栄養状態および消化管機能を追跡し、体重は術後は低下するが経時的に増加すること、便は術直後は水様であるが、次第に泥状から軟便になること、全消化管通過時間は術直後は短いが経時的に延長することを報告し、PYYの生理作用が実際に次第に明らかに出現することを示した。

以上より、本研究は科学的に非常に価値のあるものであり、学位論文として申し分ないものと判断する。