

氏 名（本籍） うえ の たつ や
上 の たつ や

学位の種類 博 士（医 学）

学位記番号 医 博 第 1 6 5 7 号

学位授与年月日 平 成 12 年 3 月 23 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研究科専攻 東北大学大学院医学系研究科
（博士課程）外科学系専攻

学位論文題目 大腸亜全摘犬における Ileo-Jejunal Transposition (IJT) の効果
－特に消化管運動におよぼす効果と臨床応用の可能性について－

（主 査）

論文審査委員 教授 松 野 正 紀 教授 本 郷 道 夫
教授 下瀬川 徹

論文内容要旨

潰瘍性大腸炎や家族性大腸腺腫症などの標準術式である大腸全摘術後には下痢が必発であり、術後のQOLを低下させている。この下痢は水分吸収という大腸機能の喪失によるものである。Ileo-jejunal transposition (IJT) は、回腸末端部をトライツ靱帯直後の空腸に順蠕動性に間置する術式で、正常犬でこれを行うと小腸粘膜の肥厚、食後期胃運動の抑制、胃排出時間の延長が起こることが確認されている。このような結果は大腸全摘にIJTを併施することにより大腸全摘後の下痢を改善しうる可能性を示している。しかし大腸垂全摘犬でIJTを行った場合に小腸粘膜の肥厚が起こることは報告されているが、消化管運動機能の変化については全く知られていない。IJTを臨床応用するにあたり、この点は重要な問題である。本研究は大腸垂全摘術にIJTを併施することで、胃排出の変化、消化管運動の変化、血中 peptide YY 濃度、術前術後の体重変化、排便状態の変化につき検討することを目的とした。

【方 法】

モデルの作成：（1回目手術）全身麻酔下で大腸垂全摘術（回盲移行部より5cm口側と腹膜反転部より5cm口側を切離線とした）を施行した。その後回腸末端部60cmをトライツ靱帯から15cmの空腸に順蠕動性に間置し、その結果最も肛門側となった回腸でパウチを作成しパウチ肛門吻合したIJT群と、大腸垂全摘後そのまま回腸末端部でパウチを作成しパウチ肛門吻合を行い、トライツ靱帯から15、75cmの2ヶ所で単切離、そのまま再吻合したsham群を作成した。パウチの長さは10cmのJ型パウチとした。術後4週間の回復期間の後、便の水分含有率と体重を測定した。（2回目手術）胃排出時間測定用には十二指腸に2ヶ所シリコンチューブを留置し、術後回復期間を1週間おき胃排出を測定した。胃排出は田中らの報告したFreeze drying methodにて行った。この時同時に採血を行い、血中 peptide YY 濃度を radioimmunoassay 法にて測定した。消化管運動測定用には strain gauge force transducer を全消化管に8ヶ所縫着し、術後1週間の回復期間を置き消化管運動を測定した。正常犬での胃排出、消化管運動のデータを対象群とした。

【結 果】

胃排出では、IJT群で固形食の半分が胃から排出される間での時間（T1/2）が 199.3 ± 29.2 分（mean \pm SE）とsham群（ 149.7 ± 9.5 分）対照群（ 158.8 ± 1.8 ）と比べ有意に延長していた。液体食ではIJT群のT1/2が 57.4 ± 7.5 分、sham群 50.0 ± 7.5 分、対照群 78.2 ± 11.8 分と3群間に

差は認めなかった。消化管運動では、胃排出と相関している食後期の長さは IJT 群 (11.7 ± 2.0 時間) が対照群 (5.4 ± 0.8 時間) より延長したが、sham 群 (8.3 ± 2.8) とは有意差はなかった。MMC 周期、MMC 伝播速度は IJT 群、sham 群、対照群に大きな差は認めなかった。MMC の収縮頻度は、IJT 群で間置した回腸の収縮頻度は回腸固有の収縮頻度と差は認めなかった。食後期運動は MMC の形状が一定しないため motor index を算出できず、検討できなかった。血中 peptide YY 濃度は、基礎値に差はないが食後では IJT 群が sham 群に対し有意に上昇した。術後の体重変化では、術前の体重を 100 とした場合 IJT 群 79.1 ± 4.6 と sham 群 82.0 ± 5.3 で有意差は認めなかった。便中水分含有率は IJT 群 $82.1 \pm 0.4\%$ に対し sham 群 $84.2 \pm 0.7\%$ と有様に減少した。

【結 語】

大腸亜全摘術に IJT を併施することで、胃排出の延長、血中 peptide YY 濃度の上昇、便中水分含有率の減少が認められ、大腸全摘後の QOL を改善できる可能性が示唆された。しかし術後の体重変化に差はなく、臨床応用するにあたってはさらに検討が必要と考えられた。

【研究の意義、独創的な点】

食生活の西洋化に伴い近年潰瘍性大腸炎患者数の増加は著しく、重症例や難治例では大腸全摘術が適応となっている。これに伴う著しい下痢を改善する目的で、これまで機械的、物理的に腸内容を停滞させ下痢を防ぐという試みがなされてきた。IJT はこのような試みと異なり、消化管環境を変化させ、残存小腸機能を変化させて下痢を改善しようとするものであり、この点が独創的であり、将来的に IJT が臨床応用されるためには極めて重要で意義のある研究である。

審査結果の要旨

近年、潰瘍性大腸炎患者の増加により、潰瘍性大腸炎に対する外科治療（大腸全摘兼回腸パウチ肛門吻合術）の重要性も増加している。しかし、大腸全摘後には、大腸機能の喪失による下痢が必発であり、術後の生活の質（QOL）の低下が大きな問題となっている。本論文は、こうした大腸全摘後の下痢の改善を目指した新しい術式の開発を目的としたものである。

これまで大腸全摘後の下痢を改善する目的で、小腸を逆蠕動性に間置する方法、パウチを温存する方法、空腸でパウチを作成する方法、腸管に弁を作製する方法等が報告されている。これらは機械的に腸内容の移動を遅らせることで下痢を改善しようとする方法であるが、現在のところ臨床応用されているものはない。今回我々が検討した Ileo-Jejunal Transposition (IJT) は、回腸末端部 60cm（犬の小腸の 1/4 に相当）を近位空腸に順蠕動性に間置する術式である。正常犬では IJT により腸管粘膜増殖作用、消化管運動抑制作用を持つ腸管グルカゴンおよび peptide YY (PYY) が血液中で上昇し、実際腸管粘膜の肥厚および胃排出の遅延が認められている。IJT は、これまでの方法と異なり、回腸をより上部の小腸に間置して消化管ホルモン分泌動態を変化させ、消化管機能を変化させる術式である。通常大腸全摘後は、時間の経過とともに下痢が改善してくることが知られている (intestinal adaptation) が、IJT は大腸全摘後に生じる intestinal adaptation をさらに増強しようとするものであり、大腸全摘術に IJT を併施することで術後の下痢を改善できる可能性が以前より示唆されていた。しかし大腸全摘術に IJT を併施した際の影響については、血液中の腸管グルカゴンの上昇と腸管粘膜の肥厚が知られているのみであったが、本論文で大腸全摘術に IJT を併施することで、固形食の胃排出遅延と便中水分含有率の減少という新知見を得ることができた。イヌで、個体と液体別々に定量的に胃排出を測定できる良い方法はこれまでなかった。本論文では、最近開発された freeze drying method を用い、固形食、液体食の胃排出を定量化し、詳細な胃排出動態を検討できた点が重要である。またこれら大腸全摘術における IJT の効果は、血中腸管グルカゴン（公表済み）および PYY 濃度の上昇が一因と考えられた。これらの結果から IJT を臨床応用できる可能性が強く示唆され、今後の発展がさらに期待されるものである。一方、術後の体重減少や栄養状態を改善する程ではないことも判明し、臨床応用するにあたってはさらなる工夫が必要と考えられる。

近年潰瘍性大腸炎は増加の一途をたどっており、術後の QOL の低下に苦しむ患者も少なくない。従って大腸全摘後の病態生理を考慮した新しい術式の開発が非常に重要と考えられる。本論文は大腸全摘後の病態生理を考慮し intestinal adaptation をさらに増強するという全く独創的な術式の検討であり、学位に値するものと判定する。