

Title	静脈栄養（TPN）施行時胆汁うっ滞における輸液組成の関与について：新生仔家兎TPNモデルを用いて
Author(s)	秦, 信輔
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35995
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	葉 信 輔
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8130 号
学位授与の日付	昭和63年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	静脈栄養(TPN)施行時胆汁うっ滞における輸液組成の関与に ついて—新生仔家兎TPNモデルを用いて—
論文審査委員	(主査) 教授 岡田 正 (副査) 教授 川島 康生 教授 橋本 一成

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

静脈栄養(TPN)施行時における胆汁うっ滞は新生児期TPNの重要な合併症の一つである。その発現には輸液組成、投与量の影響及び、その他様々な因子の関与が考えられているが未だ明確な解答は得られていない。またこれを検討する手段としての適当な実験モデルも確立されていない。そこで本研究では新生仔家兎を用いてTPNモデルを作成し輸液組成、投与量が胆汁うっ滞発現に及ぼす影響を検討した。

[方法ならびに成績]

実験は生後0日、体重40-70gの新生仔家兎35匹を用い、上大静脈内にカテーテルを留置した後metabolic cage内に収容した。実験群は輸液組成に応じて6群に分けた。各群共7日間輸液施行後屠殺し、血清を肝機能検査(総ビリルビン(T-Bil), s-GOT, アルカリフォスファターゼ(ALP), 総胆汁酸(TBA)に供し、肝を生化学的構成成分の定量(水分, グリコーゲン, 脂質)および組織学的検討に供した。なお胆汁うっ滞の程度を組織学的に定量化するために、各家兎より屠殺時に得られた肝組織片においてbile plugを有する小葉間胆管数の全小葉間胆管数に対する比をもってMorphological Cholestasis Index(MCI)とした。

実験1 輸液組成のうち、胆汁うっ滞の因子と考えられている。non-protein calorie及びアミノ酸の過剰負荷による胆汁うっ滞発生の有無を検討した。予備実験にて得られた結果より輸液組成を以下の如く決定した。I群(n=5)はグルコースを主体とした対照輸液群としてグルコース25g/kg/day, 脂肪乳剤2.7g/kg/day, アミノ酸12.5g/kg/dayを投与し、II群(n=7)は脂質を主体とした対照

輸液群としてI群に比しグルコース7.5 g/kg/day, 脂肪乳剤9.1 g/kg/dayとした。Ⅲ群 (n = 7) はアミノ酸の影響を検討するためにI群に比し, アミノ酸投与量を16.7 g/kg/dayに増量し, IV群 (n = 8) はnon-protein calorieの影響を検討するためにI, II群に比してグルコース投与量を25 g/kg/day, 脂肪乳剤投与量を9.1 g/kg/dayに増量した。また, V群 (n = 8) は母乳自由摂取群とした。

結果: 肝機能検査ではT-BilはIV群で 1.44 ± 0.68 mg/dlを示し, 他群 (I群: 0.28 ± 0.04 (mean \pm SD), II群: 0.49 ± 0.12 , III群: 0.21 ± 0.04 , V群: 0.28 ± 0.07) に比し有意に高値であった。s-GOT及び総胆汁酸 (TBA) はIV群でI, II, III群に比し有意に高値であった。s-GOT及び総胆汁酸 (TBA) はIV群I, II, III群に比し有意に高値を示したが, それぞれV群との間には差は見られなかった。肝光顕像ではIV群にて小葉間胆管内のbile plug及び, Kupffer cell, 肝細胞内のbile pigment等, 胆汁うっ滞の所見を示し, 電顕像でも毛細胆管の拡張, microvilliの消失等の所見がみられた。他群では胆汁うっ滞の所見は軽度もしくは全く見られなかった。MCIはIV群 $15.9 \pm 16.1\%$ で他群 (I群: 2.3 ± 3.9 , II群: 4.0 ± 4.7 , III群: 0.0 ± 0.0 , V群: 0.0 ± 0.0) に比し有意に高値を示した。また同時に, 肝細胞のballooningおよび明細胞化が見られ, 従来より言われているoverloading syndromeと呼ばれる状態に類似していた。肝の構成成分の検討にてもIV群のみにグリコーゲンの蓄積が見られた。

実験2 胆汁うっ滞の発生に対して非蛋白カロリー・窒素比 (Cal/N) が如何に関与するかを検討した。VI群 (n = 6) はIV群に対しアミノ酸投与量を16.7 g/kg/dayに増量した。その結果Cal/NはIV群: 132, VI群: 105となり, この2群間で胆汁うっ滞発生の有無を検討した。

結果: アミノ酸投与量を増加させたVI群ではT-Bilは 0.23 ± 0.05 mg/dlと正常値を示した。組織学的検討にてもほぼ正常像を呈しMCIも 1.3 ± 1.8 と低値を示した。また, 肝細胞のoverloading様所見も軽度であり, 肝のグリコーゲン含量も有意に低値を示した。

[総括]

1. 新生仔家兎を用いたTPNモデルを確立し, 動物実験にて初めてTPN施行下に胆汁うっ滞を誘発し得た。
2. 胆汁うっ滞の発生はnon-protein calorie投与量を増加させた群において見られた。更にCal/Nを下げる (アミノ酸投与量を増加させる) 事により胆汁うっ滞の発生が抑制された。
3. 以上の事実により適正なnon-protein calorieの投与量及び, Cal/Nが胆汁うっ滞発現の抑制に重要であると考えられた。

論文の審査結果の要旨

新生児期に静脈栄養 (TPN) を施行した場合高頻度に見られる胆汁うっ滞は様々な角度からの研究にも拘らず今尚原因不明であり, 治療法をも含めて大きな課題とされている。

本研究は新生仔家兎を用いたTPNモデルを新たに確立すると共に, 輸液組成及び投与量が胆汁うっ

滞発現の有無に与える影響を検討したものである。その結果、輸液組成、殊に non-protein calorie の投与量及び、Cal/N比が胆汁うっ滞の発現に大きな影響を与えている事を初めて明らかにした。

本研究は今後益々小児外科領域で広く用いられるであろう静脈栄養の安全な施行に大きな貢献を成すものであると共に、様々な疾患による乳児期胆汁うっ滞のメカニズムを追跡する上で大きな示唆を与えるものであり学位論文に値するものと考えられる。