



Title	静脈栄養が腸管腔内粘液分布および腸管透過性に及ぼす影響に関する実験的研究
Author(s)	飯干, 泰彦
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38968">https://hdl.handle.net/11094/38968</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	飯 干 泰 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 3 1 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 6 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	静脈栄養が腸管腔内粘液分布および腸管透過性に及ぼす影響に関する実験的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岡田 正 (副査) 教 授 松田 暉 教 授 森 武貞

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

静脈栄養（以下 TPN）が各種病態の治療において重要な役割を果たしながら、その反面小腸粘膜防御機構に障害をもたらし、腸管透過性を亢進させ、bacteria（またはendotoxin）の粘膜上皮通過すなわち bacterial translocation を促進する可能性が指摘されている。臨床的にも、静脈栄養時における敗血症の発生や感染症に続発しての肝障害発生の原因として静脈栄養自体による小腸粘膜防御機構の障害が考えられているが、そのメカニズムは明かでない。一方、小腸粘膜上皮を覆う粘液は、高分子物質の腸管透過性を抑制し、bacteria の小腸粘膜への侵入を阻止するのに重要な役割を果たすとされているが、静脈栄養時の変化については報告がみられない。そこで、静脈栄養による小腸粘膜上皮を覆う粘液層の変化とその小腸粘膜防御機構への関与を検討することを試みた。静脈栄養下に粘液の小腸管腔内における分布形態を観察し、同時に蛍光標識された水溶性の高分子プローベ fluorescein isothiocyanate dextran 70000（以下 FITC-dextran）を用いて腸管透過性の変化を検討し、併せて FITC-dextran の小腸管腔内における分布形態を観察した。

#### 【対象ならびに方法】

6 週齢の雄性 SD ラットに、全身麻酔下に TPN ルートおよび胃瘻を作成し、胃瘻からは十二指腸にカテーテルを誘導し、CHOW 群（n=16）、TPN 群（n=16）の 2 群に分けた。CHOW 群は水分および飼料自由摂取下に飼育を行った。TPN 群は、絶食下に 250kcal/kg/day の静脈栄養を施行した。輸液組成は、50% グルコース 40.0ml、アミノ酸 28.4ml、蒸留水 24.7ml、その他：電解質・ビタミン・微量元素、総量 100ml、0.9kcal/ml、NPC/N 180.0 とした。実験動物は、実験開始後 4 日（n=各 8）および 7 日目（n=各 8）に、空腸、回腸における粘液の形態学的検討および FITC-dextran の腸管透過性と形態学的検討を行った。まず、CHOW 群および TPN 群ラットに十二指腸カテーテルより FITC-dextran 750mg/kg を投与し、1 時間後に腹部大動脈より脱血屠殺して、管腔内容を含めた空腸および回腸組織を採取した。また、血漿を分離し、-20℃で分析まで保存した。

#### 1) 小腸管腔内 FITC-dextran および粘液の分布形態の観察：

腸管の採取は、脱血屠殺後、管腔内容物をそのまま保持するため、採取部分の両端を結紮してその外側を切断して行い、液体窒素内に投入して凍結させた。続いて、-25℃の条件下に腸管を 10μm の厚さの輪切り凍結切片とし、室温で乾燥させ、FITC-dextran の分布形態を蛍光顕微鏡にて観察した。また、0.2% celloidin に同一切片を浸漬して粘

液を安定化後 PAS 染色を施行し、粘液層の分布形態を光学顕微鏡にて観察した。

## 2) 血漿 FITC-dextran 濃度の測定：

血漿 FITC-dextran 濃度は、励起波長480nm, 蛍光波長520nm で蛍光分光分析により測定した。

### 【成績】

#### ① 小腸管腔内における粘液の分布形態：

4 日目においても 7 日目においても、粘液の管腔内分布形態に関して、CHOW 群では、空腸、回腸ともに粘液層の連続性が保たれ、villi 間隙が粘液で満たされ、villi 全体が粘液に覆われた。一方、TPN 群では、粘液層が villi 間隙を満たすには至らず、CHOW 群とは明確な差異を示した。

#### ② 腸管透過性に関する検討：

##### イ) 血漿 FITC-dextran 濃度：

FITC-dextran 投与 1 時間後の TPN 群の血漿 FITC-dextran 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) は、4 日目、7 日目とも、 $1.28 \pm 0.44$  ( $n=8$ ),  $1.39 \pm 0.50$  ( $n=8$ ) と CHOW 群の  $0.48 \pm 0.19$  ( $n=8$ ),  $0.45 \pm 0.26$  ( $n=8$ ) に比べてそれぞれ有意の ( $p < 0.01$ ) 高値を示した。

##### ロ) 小腸管腔内における FITC-dextran の分布形態：

CHOW 群では、FITC-dextran は腸管腔内に留まり、crypt および villi の間隙を満たす所見は認められなかった。一方 TPN 群では、FITC-dextran が villi 表面全体を覆い、villi 間隙を満たす所見が認められた。以上、腸管腔内においては、各群とも FITC-dextran と粘液の相補的な分布形態が認められた。

### 【総括】

静脈栄養下、小腸粘膜上皮を覆う粘液層の分布形態の観察を行い、併せて FITC-dextran を用いた腸管透過性の検討および小腸管腔内における分布形態の観察を行って、以下の結果を得た。

#### 1) TPN 群では CHOW 群に比べ、小腸粘膜上皮を覆う粘液層は villi 間隙を満たすに十分な分布を示さなかった。

また、FITC-dextran の分布形態は、粘液層と相補的な分布をとり、villi 全体を覆う所見を示した。

#### 2) FITC-dextran 投与後の血漿濃度は、TPN 群が CHOW 群に比べて有意に高く、腸管透過性の亢進を示すものと考えられた。

#### 3) 以上より、静脈栄養下の腸管透過性亢進は、小腸管腔内の粘液分布形態変化の影響を受けることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

近年各種疾患病態時に腸管由来の敗血症、更に多臓器不全が発症することが知られ、腸管のバリアー機能が注目されている。この点に関し、今まで免疫手法を用いたいくつかの研究が行われてきたのみであるが、本研究では視点を変えて、腸管粘膜上皮を覆う粘液層に着目し、その形態的観察を可能とし、一方で高分子物質の腸管透過性を同時に検しうる方法を確立した。これを用いることにより、静脈栄養時には小腸の絨毛を覆う粘液層が分布形態の変化を起こすことが明かとなり、腸管透過性のプローベとして用いた水溶性の高分子化合物 fluorescein isothiocyanate dextran 70,000 の管腔内分布形態がそれに伴って変化し、同時に同プローベの腸管透過性の亢進が起こり、この亢進に粘液層の分布形態の変化が関与している可能性が示された。本研究は、今後静脈栄養時の小腸粘膜の廃用性萎縮や粘膜防御機構の障害のメカニズムの解明に極めて重要な意義をもち、更に今後各種腸疾患の病因、病態の解明に大きな展開がもたらされることが期待され、学位に値すると思われる。