

Title	エンドトキシン血症ラットの腸管における血流量及び基質出納に関する研究 : Ultrasonic Transit Time Flowmetryの応用
Author(s)	Manzurul, Haque
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39866">https://hdl.handle.net/11094/39866</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#"></a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏 名	マンズール ハック Manzurul Haque
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 2 1 7 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 1 2 月 6 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 外科係専攻
学 位 論 文 名	エンドトキシン血症ラットの腸管における血流量及び基質出納に関する研究 － Ultrasonic Transit Time Flowmetry の応用－
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岡 田 正 (副査) 教 授 門 田 守 人 教 授 吉 矢 生 人

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【 背 景 】

外科疾患患者において敗血症は重要な合併症の一つであるが、この際に見られる代謝や血行動態の多様な変化は、ヒトのエンドトキシン血症或いは実験動物でのエンドトキシン注入実験においても見られる事が知られている。さて、腸管は通常時のみならず、外傷や感染時にも、体内を循環するグルタミンやアラニン等の基質の処理の中心的な役割を担っており、肝をはじめ他臓器と協調的に働いて、アミノ酸のホメオスタシス維持を行っている。これら基質の腸管における出納を測定するためには単なる血清レベルを測定するのみでなく、臓器血流量を考慮した代謝的検討が必要である。このためには腸管血流量の正確な定量的評価が不可欠である。従来、腸管血流量の測定にはもっぱら色素希釈法が用いられてきた。しかしこの方法では、測定の際に腸間膜のいずれかの血管より一定時間をかけて色素を注入するうえ、動静脈の両者から一定量の血液を採取するため、測定結果は腸管血流量や腸管基質出納の真の値を反映しないことが危惧される。

そこで本研究では、新たに開発された Ultrasonic Transit Time Flowmetry (以下本法) を用いて腸管血流量を測定し、従来の色素希釈法で測定した腸管血流量と比較検討し、さらに、本法をエンドトキシン血症時の腸管血流量および腸管基質出納の定量的評価に応用した。また、敗血症時の腸管の基質代謝に加えて、腸管の吸収能、透過性およびそれらの関連についても検討を行った。

### 【 対 象 お よ び 方 法 】

実験動物には雄性SDラット28匹(体重250-300g, 実験1:n=11, 実験2:n=17)を用いた。実験1ではラットを前日より絶食自由飲水とし、麻酔後開腹した。腸間膜の血管分枝より色素注入を開始後、プローベを上腸間膜静脈(SMV)に装着し、開腹直後、10分後、30分後に本法を用いて血流を測定した。30分後の測定直後に頸動脈および上腸間膜静脈から90秒かけてそれぞれ1mlの血液採取を行うと同時に、本法による血流測定も行った。なお、本法による測定値は1~1.5分間の計測値の平均を用いた。

実験2では動物をエンドトキシン注入群(ENDO, n=9)とコントロール群(CONT, n=8)の2群に分け、前日

より絶食自由飲水の後、ENDO群にはエンドトキシン (10mg/kgBW, E.Coli LPS serotype 0127:B8) を、CONT群には同量の生理食塩水を腹腔内注入した。12時間絶食自由飲水の後、D-xylose (0.5g/kgBW) と FITC-dextran (750mg/kgBW) を経口的に投与した。さらに1時間後、実験1と同様に開腹直後のSMVおよび腹部大動脈 (AA) の血流を計測し、同時に平均動脈圧 (MAP)、中心静脈圧 (CVP)、上腸間膜静脈圧 (SMVP) をそれぞれ測定した。血流および圧測定終了後、AAとSMVよりそれぞれ2mlの血液を採取し、血中のアラニン濃度およびグルタミン濃度、D-xylose濃度、FITC-dextran濃度を測定した。また空腸上部を一部採取し、組織中のグルタミナーゼ活性を測定した。値は平均値±SDで表し、統計学的解析には、実験1ではFisherのPLSD法による多群間比較を、実験2ではt検定による2群間比較を行い、 $P < 0.05$ をもって有意とした。

#### 【結果】

実験1: 本法を用いた開腹直後および10分後、30分後のSMVの血流量は、それぞれ $8.19 \pm 0.91 \text{ml}/100\text{gBW}/\text{min}$ 、 $7.22 \pm 0.79 \text{ml}/100\text{gBW}/\text{min}$ 、 $6.74 \pm 0.80 \text{ml}/100\text{gBW}/\text{min}$ であった。開腹10分後及び30分後の血流量は、開腹直後の血流量に比べてそれぞれ12%、17%の有意な減少を示した。また本法を用いた血液採取中のSMVの血流量は、 $3.60 \pm 0.60 \text{ml}/100\text{g BW}/\text{min}$ であり、開腹直後に比べて56%の有意な減少を示した。血液採取前に本法を用いて測定したいずれの値も、色素希釈法を用いて得られた腸管血流量 ( $1.76 \pm 0.72 \text{ml}/100\text{gBW}/\text{min}$ ) に比して有意に高値であった。

実験2: AAの血流量およびSMVの血流量、MAPは、ENDO群がCONT群に比較して有意に低値を示した。またCVPおよびSMVPは、ENDO群がCONT群に比較して有意に高値を示した。腸管吸収能を示すD-xylose血中濃度は、ENDO群がCONT群に比較して有意に低値を示した。一方、腸管透過性を示すFITC-dextran血中濃度は両群間に有意差を認めなかった。腸管によるグルタミンの取り込みおよび腸管のグルタミナーゼ活性は、ENDO群がCONT群に比して有意に低値を示した。またこれに伴い、アラニンの取り込みと放出もENDO群がCONT群に比して有意に低値を示した。

#### 【結論】

ラットの腸管血流量をUltrasonic Transit Time Flowmeterを用いて測定し、これが従来専ら用いられてきた色素希釈法に比べてより正確に評価しうる方法である事を明らかにした。

次いでこれを用いてエンドトキシン注入モデルにおいて測定を行い、腸管血流量の低下及びこれに伴って腸管吸収及びグルタミンuptaketが低下を来すことを認めた。

### 論文審査の結果の要旨

小動物における腸管血流量および腸管基質出納の測定には色素希釈法が広く用いられてきたが、この方法では測定の際に腸間膜のいずれかの血管より一定時間をかけて色素を注入しなければならない上、動静脈の両者から一定量の血液を採取するため、測定された結果は腸管血流量や腸管基質出納の真の値を反映しないことが危惧される。そこで研究者は新たな方法として、超音波血流計を用いて血管内の血流量を直接測定するUltrasonic transit time flowmetry (UTTf) 法を従来の色素希釈法と比較した。その結果、ラットでは色素希釈法では実際の腸管血流量および腸管基質出納は得られないことを明らかにした。続いてこのUTTf法を腸管のエンドトキシン血症下での血行動態とグルタミン代謝の解析に応用した。ラットの腹腔内にエンドトキシン10mg/kgBW (E.coli LPS) を投与して、12時間後にはhypodynamicな血行動態が惹起され、腸管でのグルタミンの代謝が抑制されることを明らかにした。

本研究は以上のように独創性に優れたものであり学位に値する。