

氏 名 (本籍)	ただのそうすけ 只 野 惣 介 (福 島 県)		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	博 甲 第 5462 号		
学位授与年月日	平成 22 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Underlying mechanism of the enhancement of upper gastrointestinal anastomotic healing with early postoperative oral feeding: Mechanical loading is a key factor (上部消化管吻合術後、早期経口摂取が消化管吻合部創傷治癒を促進する機序の検討：機械的刺激の観点から)		
主 査	筑波大学教授	博士 (医学)	水 谷 太 郎
副 査	筑波大学教授	博士 (医学)	南 学
副 査	筑波大学准教授	医学博士	中 原 朗
副 査	筑波大学准教授	博士 (医学)	森 下 由紀雄
副 査	筑波大学准教授	博士 (医学)	坂 根 正 孝

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

術後早期経口摂取とは、「消化管吻合術後、第 1 病日、または第 2 病日に liquid diet を開始すること」と定義される。下部消化管においては、十分な検討がなされており、早期経口摂取を支持するエビデンスが多数、確立している。しかし、経口摂取物が直接吻合部を通過する上部消化管術後に関しては、吻合部リークを危惧し、検討すら行われていない状況であった。そこで、本研究では、ラットの上部空腸吻合モデルを用い、術後早期経口摂取が、空腸吻合部の創傷治癒を促進することを明らかにした。今回、術後早期経口摂取が空腸吻合部の創傷治癒を促進する機序を解明するため、本研究では腸管吻合部への“機械的刺激”に着目し、in vivo, in vitro の実験を行った。

(対象と方法)

6 週齢ラットの空腸を切離、吻合し、同時に中心静脈 (CV) カテーテルと胃瘻カテーテルを挿入した。その後、以下の 4 群にわけ、5 日間飼育した。1) Enteral Nutrition (EN) 群 (N = 20); 胃瘻から栄養剤を投与、2) Total Parenteral Nutrition (TPN) alone 群 (N = 20); CV カテーテルから栄養剤を投与、3) TPN + saline 群 (N = 20); CV カテーテルから栄養剤を投与、かつ胃瘻から生理食塩水を投与、4) TPN + water 群 (N = 20); CV カテーテルから栄養剤を投与、かつ胃瘻から蒸留水を投与。5 日後に吻合部創傷治癒評価として、吻合部耐圧試験 (Anastomotic Bursting Pressure; ABP) と吻合部組織中のコラーゲンを反映する hydroxyproline の定量を行った。また、ラット消化管から線維芽細胞を分離、培養し、ストレッチ刺激を加え、1 型コラーゲン、3 型コラーゲンの mRNA の発現を検討した。

(結果)

EN 群、TPN + saline 群、TPN + water 群は、TPN alone 群に比べ、ABP、hydroxyproline 量ともに有意に

高値を示した。また、60 分のストレッチ刺激により、線維芽細胞における 1 型コラーゲン、3 型コラーゲンの mRNA の強発現を認めた。

(考察)

先行研究では、今回と同様のモデルを用いて EN 群が TPN 群と比べて有意に創傷治癒が促進されていることが報告された。その機序に関し、以下 3 つの仮説が想定された。①吻合部への局所的な栄養成分の作用、②栄養剤の全身的作用（消化管ホルモンなど）、③吻合部へ機械的刺激。本研究では、この仮説を検証するため、TPN + saline 群と、TPN + water 群を設定し、EN 群と同等のレベルまで、創傷治癒が促進されたことを明らかにした。この 2 群は、栄養剤は経静脈的に投与されており、吻合部には栄養を含まない液体のみ投与されているので、仮説①の吻合部への局所的な栄養成分の作用は否定できた。さらに消化管ホルモンは、栄養剤が消化、吸収される過程で分泌されるので、TPN + saline 群や、TPN + water 群においては、それほど分泌されていないと推察できる。よって、③の機械的刺激が重要な役割を果たしていると考えられた。

消化管における機械的刺激の代表として、蠕動運動があげられる。蠕動運動をストレッチ刺激で再現し、線維芽細胞をストレッチ刺激にさらすと、60 分後の 1 型コラーゲン、3 型コラーゲンの mRNA が強発現した。消化器外科領域以外では、このような機械的刺激が創傷治癒に有利に働くことが、多数報告されている。消化管吻合部の創傷治癒に関しても同様に、機械的刺激が重要な役割を担っていると考えられた。

本研究における TPN + saline 群、TPN + water 群は、臨床において上部消化管吻合術後、TPN 管理下で早期から水分摂取を開始する患者を再現している。すなわち、臨床においても、術後早期に経口摂取を開始することにより、消化管吻合部創傷治癒が促進される可能性が示唆された。

(結論)

上部消化管吻合術後、早期経口摂取により吻合部創傷治癒は促進された。その機序として、機械的刺激が重要な役割を担う可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、ラット空腸吻合モデルを用い、早期経口摂取が吻合部創傷治癒を促進することを示した。また、その機序として機械的刺激が重要な役割を果たす可能性が示唆されたのは興味深い結果であり、価値ある論文である。機械的刺激による吻合部創傷治癒促進効果のメカニズムを、血流ないし消化管ホルモン等の観点から更に解明することや臨床応用の実施方法および効果検証が、今後の研究テーマとなり得る。研究の進展に期待したい。

著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。