

短腸症候群ラットモデルにおける残存小腸の adaptationの部位別の違いに関する研究

中島, 雄一郎
九州大学医学部学生(6年生)

増本, 幸二
九州大学大学院医学研究院小児外科学分野

高田, 斉人
九州大学大学院医学研究院小児外科学分野

田口, 智章
九州大学大学院医学研究院小児外科学分野

他

<https://doi.org/10.15017/19225>

出版情報：福岡醫學雑誌. 95 (7), pp.167-172, 2004-07-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

原 著

短腸症候群ラットモデルにおける残存小腸の
adaptation の部位別の違いに関する研究

¹⁾九州大学医学部学生 (6年生)

²⁾九州大学大学院医学研究院小児外科学分野

中島雄一郎¹⁾, 増本幸二²⁾, 高田齊人²⁾, 田口智章²⁾, 水田祥代²⁾

A Study of the Difference in Intestinal Adaptation between the
Residual Jejunum and the Ileum in Rats with Short Bowel Syndrome

Yuichiro NAKASHIMA¹⁾, Kouji MASUMOTO²⁾, Narito TAKADA²⁾,
Tomoaki TAGUCHI²⁾ and Sachiyo SUITA²⁾

¹⁾Medical student, Department of Medicine, and

²⁾Department of Pediatric Surgery, Reproductive and Developmental
Medicine, Kyushu University

Abstract Objectives: Controversy remains regarding which residual segment, namely the jejunum or ileum, is more beneficial for intestinal adaptation in patients with short bowel syndrome (SBS). The aim of our study is to evaluate the residual intestinal adaptation after a massive small intestinal resection and thereby determine which of the two residual segments demonstrates a better intestinal adaptation.

Methods: The SBS rats underwent about a 70% resection of either the jejunum or ileum, respectively. Sham rats underwent an ileal transection with a subsequent reanastomosis of the same portion. The body weight was measured every day after the operation. Two weeks after the operation, all rats were sacrificed. The intestinal length, the hematological and serum chemical data, and the histological findings of the residual intestine were investigated in all rats to evaluate the intestinal adaptation.

Results: The body weight gain in the rats with the residual ileum (ileum group) was similar to that of the Sham group and better than that of the rats with residual jejunum (jejunum group). The length of the residual intestines in the jejunum group was longer than that in both the sham and ileum groups. Regarding hematological and serum chemical studies, the jejunum group tended to demonstrate more anemia and malnutrition than both the sham and ileum groups. In a histological study, the villous height in both the jejunum and ileum groups was significantly larger than in the preoperative condition. In both groups, the degree of crypt depth only significantly increased in the ileum group in comparison to the preoperative condition. Regarding the thickness of the muscular layers, a no difference was observed among all groups. Conclusion: Based on our data, in patients with SBS, the use of the residual ileum was therefore found to be preferable to that of the residual jejunum regarding intestinal adaptation.

Key words: short bowel syndrome, massive small bowel resection, intestinal adaptation, ileum

はじめに

短腸症候群 (以下, 短腸症) は小腸粘膜吸収面積の減少に伴う消化吸収障害を主体とする症候群

と定義される¹⁾。この短腸症を呈する, 小腸大量切除後の経過は, I期 (immediate postoperative period), II期 (intestinal adaptation), III期 (optimal intestinal compensation) に分類されて

いる²⁾。I期は intestinal hurry と呼ばれ、頻回の下痢を来す。II期では小腸の拡張や小腸粘膜絨毛の過形成などの吸収面積の増加により、小腸機能の改善が得られるとされる。III期では消化吸収機能が安定した状態となるが、残存小腸の adaptation が不十分な場合、この状態になるまでに数年を要することもある³⁾。

短腸症による吸収障害の程度は、どれだけ早期に残存腸管が適応し、intestinal hurry の時期を脱し、吸収面積の増加が得られるかに依存している。これには手術時の年齢・残存腸管の長さ・切除腸管の部位・回盲弁の有無・残存小腸の障害の有無などが影響すると考えられている⁴⁾。

この短腸症では、残存小腸の adaptation が不十分な場合、小腸移植が1つの治療の選択肢となってくるが、同じ長さの残存小腸でも、空腸を残した場合と回腸を残した場合では、部位により adaptation の程度が異なる可能性があり、小腸移植の適応を考える上で、部位別の adaptation を検討することは重要である。

本実験では切除部位の異なる短腸症モデルをラットで作成し、残存小腸の部位別による腸管の adaptation への影響を検討し、空腸、回腸のいずれが残したほうが生体に有利かを検討した。

対象と方法

対象は7～8週齢のWistar雄性ラットを用いた。回腸末端から20cmを残して小腸を切除した群(回腸群; n=5)と空腸起始部から20cmを残して小腸を切除した群(空腸群; n=5)の2群の小腸大量切除した短腸モデルと、Sham手術(回腸末端から20cmで回腸を切断し切除せずに端々吻合)を施行した群(Sham群; n=4)の3群を作成した。なお、この20cmの小腸を残存させる大量切除は、小腸全体では約70%の切除を行うことに相当した。

各群は前日絶食とし、エーテル吸入により導入後、ネブタール(20mg/kg)の腹腔内投与にて麻酔した。残存小腸の端々吻合は一層結節縫合にて行った。短腸モデルの2群からは空腸起始部から20cmの部位と、回腸末端から20cmの部位とで小腸組織の一部を採取した。

すべての群で術後、体重を連日観察した。術後

2週間で犠死させ、腸管の長さを測定した。なおSham群に関しては、回腸末端より吻合部までの長さを検討した。さらに腹部大動脈から採血を行い、赤血球、ヘモグロビン値による貧血の評価、アルブミン、コレステロール値による栄養状態の評価、ALT、総胆汁酸による肝機能の評価を行った⁵⁾⁶⁾。また、犠死時に回腸群、空腸群より各腸管組織を採取し、術前との比較を行い組織学的変化を検討した。犠死時の組織採取は回腸群では吻合部より回盲部側10cmの部位で、空腸群では吻合部より十二指腸側10cmの部位にて採取した。組織の検討にはヘマトキシリン・エオジン染色、 α SMA免疫染色を用い、腸管の絨毛長・陰窩長・筋層の厚さの変化について検討した。

結 果

1) 短腸手術後の体重変化

術直前の体重を100%として、術後の体重の変化を%で示した。図1に短腸症モデル作製後2週目までの体重変化を示す。

図1に示すように、空腸群に比べ、回腸群は体重の増加傾向が認められた。一方、Sham群との差はなかった。各群を詳細に検討すると、回腸群は手術翌日から体重増加を認めたのに対し、空腸群は切除後2日目まで体重が減少し、3日目からようやく増加に転じた。術後1日目から7日目では、5日目を除き、空腸群は回腸群よりも有意に体重が低値であった(day 1: p=0.019, day 2: P=0.020, day 3: p=0.028, day 4: p=0.040, day 6: p=0.044, day 7: p=0.037)。7日目以降では3群の増加率に差はなかった。一方、Sham群と空腸群の間では、術後1日目から3日目で有意差を認め(day 1: p=0.008, day 2: p=0.010, day 3: p=0.019)、4日目以降は有意差を認めなかった。Sham群と回腸群の間では、術後3日目のみ有意差を認め(p=0.0128)、それ以外の日では有意差は認めなかった。

2) 残存腸管の長さ

短腸群では、手術時における残存腸管の長さ20cmを100%とし、術後2週間後の増加率を示した(図2)。一方、Sham群では、回腸末端から切断再吻合した回腸部分までの術前の長さ(20cm)

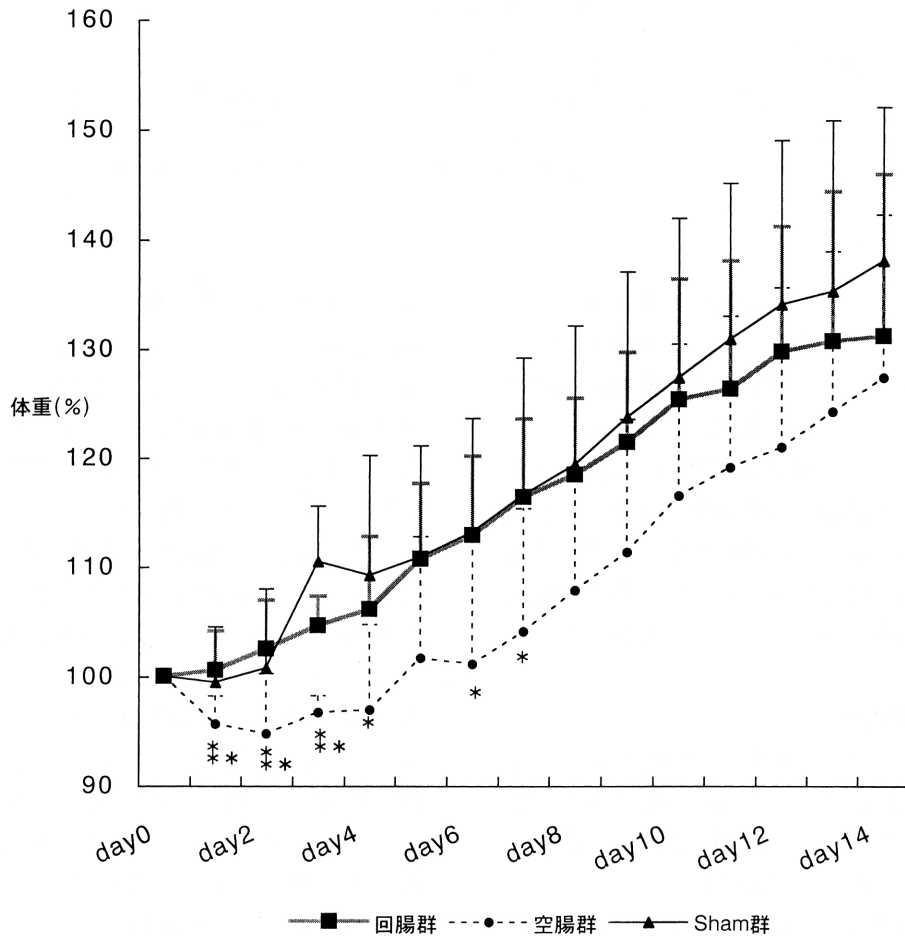


図1 術後の体重変化
術直前の体重を100%として、術後の体重の変化を%で示す。空腸、回腸群の比較では術後5日目を除く、7日目まで、回腸群が有意な増加を認め(*: p < 0.05), Sham群と空腸群では、術後3日目までSham群で有意な増加を認めた(**: p < 0.05)。一方、Sham群と回腸群では、術後3日目にのみ有意差を認めた (p < 0.05)。

を100%として、術後2週間目の増加率を示した。各群ともに手術後2週間では、すでに残存腸管

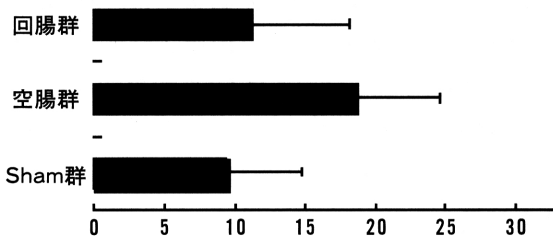


図2 腸管長の変化
各群ともに術後2週間目までの長さの変化では、有意差を認めなかったが、その延長は空腸群でもっとも大きく、回腸群では空腸群に比べ腸管長の増加は小さかった。

の延長が生じるという結果が得られた。各群間に有意差を認めなかったが、残存腸管の延長は空腸群でもっとも大きく、回腸群では空腸群に比べ腸管長の増加は小さかった。Sham群では、術後の腸管長は、他の短腸群に比べ変化が小さかった。

3) 血液学および生化学検査

血液学検査では、MCVとMCHを除く、空腸群のすべての検査項目において、Sham群より低値であり、貧血を示唆していた。一方、回腸群は、MCVとMCHを除くすべての項目にてSham群の値より高値であった(表1)。

アルブミンとコレステロールでは空腸群でSham群の値を下回る傾向にあり、栄養状態の悪

表1 血液学検査結果

	RBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)
回腸群	776±130	16.2±3.18	48.0±6.87	62.3±3.59	21.0±2.16	34.0±2.16
空腸群	607±101	12.8±2.10	39.3±5.57	64.8±2.99	21.0±0.816	32.3±2.36
Sham 群	683±59.4	14.3±0.212	43.0±0.141	63.0±5.66	21.0±1.41	33.0±0.00

化を示していた。一方、回腸群は両項目ともに Sham 群の値より高い値を示した。空腸と回腸の比較では、アルブミンに関し、空腸群は回腸群にくらべ有意に低い値であった ($p=0.007$)。

肝機能に関しては、ALT は回腸群、空腸群ともに Sham 群よりも低値となる傾向であった。総胆汁酸は空腸、回腸群ともに Sham 群より低値であり、空腸群と回腸群の比較では、空腸群が回腸群に比べ有意に低値であった ($p=0.007$) (表 2)。

4) 組織学的検討

絨毛長については、空腸群、回腸群ともに術後 2 週目には手術時に比べて有意の増加を示しており (両群とも $p<0.001$)、回腸群に比べ、空腸群でその変化率は大きかった (図 3)。

陰窩深については、回腸群では術後に有意の増加を認めたが ($p=0.010$)、空腸群では術後の変化はほとんど認められなかった (図 4)。

また、筋層の厚さは両群とも有意に増加しており (回腸群： $p=0.008$ ，空腸群： $p=0.001$)、両群間に増加率の違いはみられなかった (図 5)。

考 察

小腸の大量切除に伴う短腸症では、腸管粘膜の吸収面積が減少し、吸収障害が生じる。また、切除領域を分泌部位とする各種消化酵素の分泌減少による消化吸収障害や、小腸通過時間の短縮、さらには bacterial overgrowth による吸収障害が生じると考えられている⁵⁾⁶⁾。これに対し生体で

は、腸管粘膜の吸収面積の増加を主体とする intestinal adaptation が生じる。一般的には、小腸の部位別特性として、空腸は絨毛の高さが高く、大きな吸収面積を有しており⁵⁾、大量に切除されると、水分、電解質、各種栄養素などの著しい吸収障害が起こるとされる²⁾。一方、回腸は胆汁酸やビタミン B12 が吸収される部位であり、切除されるとこれらの吸収障害のため、悪性貧血や脂肪・脂溶性ビタミンの吸収障害が出現すると考えられている²⁾⁵⁾。しかしながら、これらの合併症をより早く克服するための生体の機能である adaptation がどの部位で最も生じやすく、生体に有利に働くかは未だ結論を得ていない。そこでわれわれは、特に体重の変化、血液データ、腸管の形態学的変化の観点から、短腸症作成後の残存腸管の adaptation を部位別に検討した。

短腸症作成後に生じる体重変化については、50%程度の切除を行った場合、空腸、回腸群の間に差は見られなかったとする報告がある³⁾。今回の検討では、70%切除であったが、空腸群に比べ、回腸群の方が術後早期より体重増加が良好であるという結果であった。一方、空腸群では手術直後には体重減少が認められ、体重増加へ転じたのは術後 3 日目であった。これには、空腸吻合部の浮腫などによる一時的閉塞や術後早期からの消化吸収が関係している可能性が示唆されている⁷⁾。Hermrath らの透視を用いた報告では、Sham 手術を施行したラットの空腸は術後 2 日までは完全閉塞していたが、3 日目には 60%が再開通し、5 日目には完全に再開通したとしている⁷⁾。そのた

表2 血液生化学検査結果

	Alb (g/dl)	Chol (mg/dl)	ALT (IU)	Bil (mg/dl)	総胆汁酸 ($\mu\text{mol/l}$)
回腸群	4.42±0.327*	74.8±16.5	24.8±4.87	0.00±0.00	14.4±8.08*
空腸群	3.70±0.337*	74.8±10.6	26.5±7.68	0.00±0.00	3.00±0.00*
Sham 群	4.00±0.183	71.3±11.0	32.8±12.7	0.00±0.00	15.5±6.95

* Alb および総胆汁酸において、回腸群と空腸群との間に有意差を認めた ($p<0.05$)。

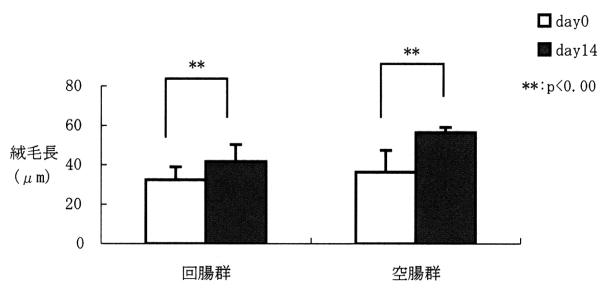


図 3 絨毛長の変化
 両群ともに術前に比べ、術後2週目では、絨毛長は有意な増加を認めた。その増加率は空腸群でより大きかった。

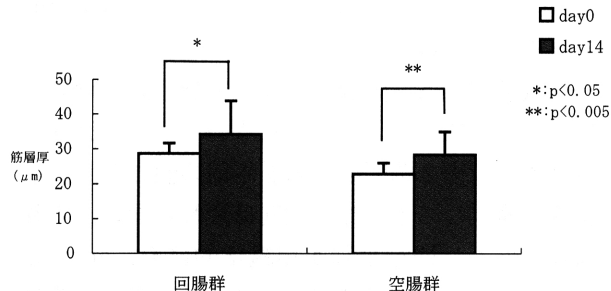


図 5 筋層厚の変化
 α -SMA 免疫染色にて、固有筋層の厚さを術前、術後2週目で比較したが、代償性の肥厚と考えられる、固有筋層の増加が両群ともに認められた。

め、各群でみられる、特に空腸群で認められる術直後の体重増加率の減少はこの腸管の浮腫などに伴う閉塞が原因の一つと考えられた。回腸群でも同じように吻合部の閉塞が起こればと考えられるが、予想に反し、術後早期からの体重増減は顕著でなく、むしろ増加傾向を認めている。そのため、空腸と回腸で吻合部の浮腫などを引き起こす反応が異なり、回腸群では完全閉塞を来しておらず、両群で体重の変化が異なるのかもしれない。これらのことをさらに検討するため、今後、術後早期の吻合部の状態の検討や組織学的検討を加えていきたいと考えている。もし回腸群で吻合部の浮腫が強くなく、内容物の通過があるのであれば、体重の増加は、むしろ回腸の吸収能が増加している可能性もある。しかし、増加に転じた後の2群間および Sham 群との間に、体重増加率の差は認めなかった。そのため、術後早期の体重変動は、この実験で用いたモデルに関係した体重変化とも考えられ、このことは adaptation が関係しているかは不明である。少なくとも、体重変化の観点からは、今回のような70%前後の小腸切除では、術後

の体重の増加は残存腸管の部位に関係ないものと考えられた。

次に残存腸管の長さの変化より検討すると、今回の結果からは、術後の残存腸管長は各群とも延長していたが、回腸群よりも空腸群において、有意差はないものの、より延長している傾向があった。Douらも空腸、回腸を各々10cm残存させた67%切除短腸ラットモデルを作製し、術後2週では空腸がより残存腸管の長さの増加をみている⁸⁾。このことより、2週後の時点では、より延長率の大きい空腸を残した方が有用であるかもしれない。しかしながら、3週目以後の残存腸管の長さは、Douらの実験では、ほぼ同じ長さになっており⁸⁾、術後早期を除き、その腸管長に差はでないものと考えられる。そのため、腸管長のみで、どちらの腸管を残存した場合が adaptation に有効かを結論づけることはできないと考えられる。

血液学的、血液生化学的検討によれば、空腸群では、回腸群に比べ、術後の貧血(赤血球数、ヘマトクリット減少)、低栄養(アルブミン値低下)を来しやすい結果となった。このことは、回腸がビタミンB12や胆汁酸の主な吸収部位であるため生じたものと考えられた。Taguchiらは、70%切除を行った短腸ラットにおける術後100日目の検討で、同様の結果を得、空腸群の生存率が低い理由の一つに貧血が関係していることを示している⁹⁾。また、短腸症モデルでビタミンD3とウルソデオキシコール酸を併用投与した場合、消化吸収障害を著明に改善したとの報告もあり¹⁰⁾、adaptationにおける回腸の胆汁酸吸収の重要性が示されている。これらのことから、血液学的、

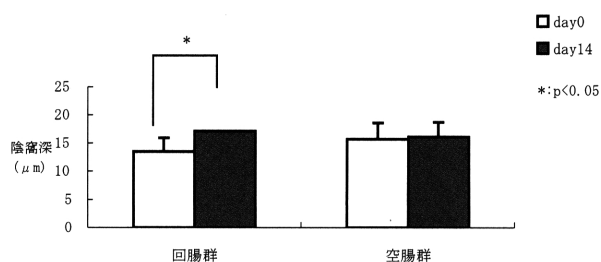


図 4 陰窩の深さの変化
 陰窩の深さは術前と比べ、術後2週目では、回腸群において有意な増加を認めた。

血液生化学的には、回腸を残した切除の方が有効であると考えられる。

組織学的には、両群とも術後に絨毛高や陰窩深、筋層厚が増加していた。これらのパラメーターについて、術後2週間後の値を術前の値との間の増加率で検討しても、その傾向は変わらない。これは両群ともに残存小腸が組織学的にも、adaptationを起こしている所見と考えられ、多くの報告と一致している³⁷⁾。これらの所見を詳細に検討すると、陰窩深は回腸群で、絨毛長は空腸群でより増加していた。一方、筋層厚の増加量は2群間で差を認めなかった。Douらの実験では、術後2週で陰窩深は回腸群でより増加したが、絨毛高と筋層厚は両群に差を認めなかったと報告している⁸⁾。陰窩深の増加は絨毛上皮細胞の増殖を意味するため、組織学的には回腸群がより有効に吸収面積を代償してくるものと考えられた。

ま と め

今回の結果から、回腸群は、残存腸管の延長は空腸群に比べやや小さいものの、体重増加が順調で、貧血や栄養障害などの合併症のリスクも小さいものと考えられた。一方、残存する腸管が空腸の場合、腸管長の延長はあるものの、十分な吸収能の代償ができず、貧血や栄養不良を生じやすいと考えられた。そのため、今回の検討では、回腸を残存させた短腸症のほうが、よりadaptationを生じやすいと考えられるが、残存腸管の機能や吸収面積が、2週間以上の長期にわたり、どのように変化するかについては検討していないため、今後長期にわたる変化についても検討を加えていく必要があると考えられた。

文 献

- 1) 岩中 督, 新井真理, 伊東充宏, 川嶋 寛, 的場公男, 今泉了彦: 短腸症候群の長期予後, 小児外科 32: 1163-1167, 2000.
- 2) 小口 学: 短腸症候群, 児診療 64: 232, 2001.
- 3) 加藤三博, 佐々木巖, 内藤広郎, 高橋道長, 松野正紀: 食事刺激時の消化管ホルモン分泌に及ぼす50%上部, 下部小腸切除術の影響—とくにintestinal adaptationに関連して, 日外会誌 92: 1461-1468, 1991.
- 4) 高木洋治: 成人の短腸症候群, 医学のあゆみ 186: 833-837, 1998.
- 5) 岩淵 眞: 小児の短腸症候群, 医学のあゆみ 186: 838-842, 1998.
- 6) 橋本直樹, 大柳治正: 小腸大量切除後の短腸症候群, 医学のあゆみ, 別冊消化器疾患: 138-140, 1998.
- 7) Helmrath MA, VanderKolk WE, Can G, Erwin GR and Warner BW: Intestinal adaptation following massive small bowel resection in the mouse, J Am Coll Surg 183: 441-449, 1996.
- 8) Dou Y, Lu X, Zhao J and Gregersen H: Morphometric and biomechanical remodeling in the intestine after small bowel resection in the rat, Neurogastroenterol Mot 14: 43-53, 2002.
- 9) Taguchi T, Hirata Y, Hirose R and Suita S: Short segmental intestinal transplantation in rats—functional comparison of jejunal and ileal grafts. Transplantation Proc 24: 1079-1080, 1992.
- 10) 今村幹雄, 山内英生: 小腸大量切除後の病態と治療—実験的ならびに臨床的治療—, 腹部救急診療の進歩 13: 435-441, 1993.
(受付 2004-6-16)