



Improvement of intestinal motility using s-methylisothiourea in postoperative ileus

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード: 作成者: 上野山, 庄一 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/1245 |

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

| | | | |
|-------|---|---------|-------------|
| 学位記番号 | 医博第 392号 | 学位授与年月日 | 平成15年 3月26日 |
| 氏名 | 上野山 庄 一 | | |
| 論文題目 | Improvement of intestinal motility using s-methylisothiourea in postoperative ileus (S-メチルイソチオウレアによる術後イレウスにおける小腸運動機能障害の改善) | | |

博士(医学) 上野山 庄 一

論文題目

Improvement of intestinal motility using s-methylisothiourea in postoperative ileus

(S-メチルイソチオウレアによる術後イレウスにおける小腸運動機能障害の改善)

論文の内容の要旨

〔序文〕

消化管手術の合併症としてしばしば起こる腸管の運動機能障害についてはその原因や機序が現在でも不明な点が多い。以前よりこれについて非アドレナリン非コリン作動性経路による抑制性神経伝達機構が推定されていた。現在ではその神経伝達物質として一酸化窒素(NO)が主要な物質として考えられている。

我々は術後イレウスモデルにおいて誘導型 NO 合成酵素(inducible NO synthase:iNOS)によって生成される NO に着目しそれを選択的に阻害することにより術後の小腸運動機能障害を改善しイレウスの軽減に貢献できると考える。S-methylisothiourea(SMT)は選択的 iNOS 阻害剤として知られ、従来から知られている aminoguanidine などの NO 合成酵素阻害剤に比べ誘導型の isoform に選択的に強い阻害効果を示す。動物実験におけるこれらの腸管運動機能に対する効果は敗血症モデルでの報告は見られるが、術後イレウスモデルにおける知見は得られていない。今回の実験の結果は SMT が術後イレウスにおける小腸運動促進剤として有用となり得ることを示唆している。

〔方法〕

33頭の雑種成犬を使用し、選択的 iNOS 阻害剤として S-methylisothiourea(SMT)を用いて以下の3つの実験を行った。

実験1：一定の開腹侵襲の後 SMT 投与群(2mg/kg/hr, 4mg/kg/hr 各 n=5)と SMT 非投与群(saline 2ml/kg/hr n=5)の3群に分け、術後第1、2、3日目にバリウムを用いて透視下にて全小腸通過時間を経時的に測定した。

実験2：実験1と同様に開腹侵襲の後3群に分け、術中、術後12、24、48、72時間に上腸間膜静脈血の血中硝酸イオンと亜硝酸イオン濃度を経時的に測定した。

実験3：実験1と同様の開腹侵襲後 SMT の投与を行わず、1個体の小腸壁を術後6、12、18、24、48、72時間に生検し、小腸の筋層内の iNOS mRNA の発現を RT-PCR 法で経時的に測定した。

〔結果〕

実験1：術後第1日目における全小腸通過時間は、SMT 非投与群、SMT 2mg/kg/hr 群、SMT 4mg/kg/hr 群、それぞれ428.4±85.3分、170.2±23.1分、94.2±24.3分であった。第2日目と第3日目は3群間において有意差は認められなかった。

実験2：術後24時間における血中硝酸イオン濃度は SMT の投与量の増加に伴って低下し、以後は平衡状態となった。

実験3：筋層内の iNOS mRNA 発現量は術後12から18時間をピークに急速な増加と減少を示した。

〔考察〕

実験1では選択的 iNOS 阻害剤投与で術後の小腸運動機能を大きく改善できたことにより小腸における iNOS 活性がいかに運動機能に大きな影響を与えているかがわかった。また、小腸の運動機能の評価方法も無麻酔下における全小腸通過時間という、全小腸の運動機能をより包括的に、より生理学的に評価可能な方法を用いてあり信頼性が高いと思われた。実験2の血中硝酸イオン濃度の変化においては腸管での NO 産生を明らかに示すことができず、血中硝酸イオンが時間とともに低下していくのは NO 化合物の未摂取が主因と考えられた。各群における全小腸通過時間の経時的変化と血中硝酸イオン濃度との相互関係は明らかでなく実験3での筋層内における iNOS mRNA 発現の推移が小腸通過時間に関係していると推察された。すなわち小腸の運動機能は全身の NO 産生というより局所の NO 産生に影響されていると考えられた。小腸筋層内における iNOS の働きは術後6時間以内や24時間以後では弱くなると推察され、小腸運動促進剤としての投与時期には注意が必要と思われた。また、今回の実験における開腹侵襲は単純かつ低侵襲であるが、より大きな侵襲となれば iNOS の小腸運動機能に対する影響はさらに変化するものと考えられた。

〔結語〕

SMT はイヌモデルにおいて術後早期の小腸運動機能障害を改善させる。その投与時期に注意すれば、術後イレウスに対する小腸運動促進剤となり得ると思われる。

論文審査の結果の要旨

消化管手術の合併症として起こる腸管の運動機能障害は、以前より非アドレナリン非コリン作動性経路による抑制性神経伝達機構が推定され、その主要な神経伝達物質として一酸化窒素(NO)が考えられている。

申請者は誘導型 NO 合成酵素(inducible NO synthase:iNOS)で生成される NO に着目し、iNOS を選択的に阻害することにより術後の小腸運動機能障害を改善しイレウスの軽減に貢献できると考えた。選択的 iNOS 阻害剤として知られている S-methylisothiourea(SMT)を用いて、術後イレウスモデルにおける腸管運動機能に対する効果を検討した。

1) 方法：33頭の雑種成犬を使用し、SMT を用いて以下の3つの実験を行った。

- ・実験1：一定の開腹侵襲の後 SMT 投与群(2mg/kg/hrと4mg/kg/hr、各n=5)と SMT 非投与群(saline 2ml/kg/hr、n=5)の3群に分け、術後第1、2、3日目にバリウムを用いて透視下に全小腸通過時間を測定した。
- ・実験2：実験1と同様に開腹侵襲の後3群に分け、術中、術後12、24、48、72時間に上腸間膜静脈血の血中硝酸イオンと亜硝酸イオン濃度を測定した。
- ・実験3：実験1と同様の開腹侵襲後 SMT の投与を行わず1個体の小腸壁を術中、術後6、12、18、24、48、72時間後に生検し、小腸筋層内の iNOS mRNA の発現を RT-PCR 法で測定した。

2) 結果は以下のとおりであった。

- ・実験1：術後第1日目における全小腸通過時間は、SMT 非投与群、SMT 2mg/kg/hr 群、SMT 4mg/kg/hr 群、それぞれ428.4±85.3分、170.2±23.1分、94.2±24.3分であった。第2日目と第3日目は3群間で有意差は認められなかった。

・実験2：術後24時間における血中硝酸イオン濃度はSMTの投与量の増加に伴って低下し、以後は平衡状態となった。

・実験3：筋層内のiNOS mRNA発現量は術後12から18時間をピークに急速な増加と減少を示した。

このように選択的iNOS阻害剤が術後の小腸運動機能を改善したことから、申請者は小腸におけるiNOS活性の亢進が運動機能に影響を与えていると推測した。一方、血中硝酸イオン濃度の変化から腸管でのNO産生を明らかに示すことができなかったのはNO化合物の未摂取が主因と推測した。各群の全小腸通過時間と血中硝酸イオン濃度とが相関せず、筋層内のiNOS mRNA発現の推移が小腸通過時間に関係することから、小腸の運動機能は全身のNO産生というより局所のNO産生に影響されていると考察した。また、小腸筋層内のiNOSの活性は術後6時間以内と24時間以後では弱かったことから、小腸運動促進剤として投与する時期には注意が必要であると考察した。

以上から申請者は、SMTはイヌモデルで術後早期の小腸運動機能障害を改善したことから、投与時期に注意すれば小腸運動を促進し、術後イレウスの発生を減少させる可能性があるかと結論した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) 種々ある小腸通過時間の検査のなかで本法を選んだ理由は
- 2) SMTはNOだけでなく他の消化管ホルモンにも変化を与えているのではないか
- 3) iNOS mRNAの発現程度と筋肉の運動との相関をみた方が良かったのでは。
- 4) 老人の開腹術では麻痺時間が長くなるが、実験で使用した犬の年齢は群間で差がないか
- 5) 好中球からのiNOS発現が運動低下の主因としているが、好中球の活性化を抑制すれば同じ効果が得られるか
- 6) この研究結果を臨床に応用していけるのか
- 7) 小腸通過時間は十二指腸から測定すべきではないか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点を十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

| | | | | | |
|---------|----|------|----|----|---|
| 論文審査担当者 | 主査 | 佐藤重仁 | | | |
| | 副査 | 中村達 | 副査 | 山田 | 浩 |