慢性大腸閉塞時の消化管運動に関する実験的研究

近畿大学医学部 第一外科学教室

(指導: 安富正幸教授)

杉 本 憲志郎, 康 謙 三

AN EXPERIMENTAL STUDY OF GASTROINTESTINAL MOTILITY DURING CHRONIC LARGE BOWEL OBSTRUCTION

Kensiroh SUGIMOTO and Kenzo KOH

The First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

(Director: Prof. M. Yasutomi)

Gastrointestinal motility and plasma PYY levels were investigated under chronic progressive large bowel obstruction in dogs. The obstruction device was applied around the descending colon at a laparotomy and gastrointestinal motility was recorded with strain gauge force transducers in the conscious state. Complete obstruction occurred at 26 days (21~33 days). The duration of postprandial interruption of motor complex (DIMC) in the antrum and duodenum were prolonged progressively, at partial obstruction (17.7 ± 2.7 hr; $p < 0.05$) and complete obstruction (23.0 ± 4.0 hr; $p < 0.01$) vs in control (13.7 ± 1.9 hr), while DIMC in the small bowel showed no significant changes. Progressive obstruction caused hypermotility in the proximal colon to the obstruction and hypomotility in the distal colon. These dysmotility were improved after resection of the obstructed segment and anastomosis. Plasma PYY levels in the fasting state showed no significant increase at complete obstruction (42.6 ± 14.5 pmol/l) vs in control (32.9 ± 10.2 pmol/l).

Key words: chronic large bowel obstruction, strain gauge force transducer (SG), motility index (MI), Peptide YY (PYY)

I. 結

腸閉塞は日常診療においてしばしば遭遇する疾患であり、腸管運動・電解質平衡をはじめ多くの病態生理学的研究が重ねられてきた。腸閉塞下の消化管運動のうち小腸に関する報告は多いが大腸に関する報告は非常に少ない。また腸閉塞モデルとしては鋼線、絹糸・合成糸あるいはバルーンを用いた機械的な急性の内腔閉鎖が主に用いられており、大腸閉塞に特徴的な慢性かつ進行性の病態を経時的に観察した研究報告は稀である。本研究では、イヌ下部大腸の漿膜側より辺縁動脈とともに腸管をシリコンシートで包み込むという Fraser (1981a) の方法を用

言

い、約4週後に完全閉塞をきたす慢性腸閉塞モデルを作成した。注腸X線検査によって腸閉塞の進行状態を追跡するとともに、strain gauge force transducer (SG) 法によって腸閉塞過程における消化管運動の変化を経時的に胃から大腸にいたる消化管全体で記録した。さらに腸閉塞が完成した後に、閉塞部腸管の切除・吻合により閉塞状態を解除し、大腸閉塞解除後の消化管運動の変化についても検討した。その結果、大腸閉塞時、および閉塞解除後の消化管運動に関していくつかの新しい知見が得られた。また下部消化管に高密度に分布し、その生理作用が注

目されている Peptide YY (PYY) について、大腸閉塞時の血中 PYY 濃度の推移と切除腸管に

おける PYY 分泌細胞を組織化学的に検討した結果もあわせて報告する。

II. 対象と方法

A. 慢性大腸閉塞犬の作成

実験動物には体重 12~18 kg の雑種成犬を用い、図 1 に示す手順で実験を行なった。SG の縫着、シリコンシート装着および腸管切除・吻合の腹腔内操作は、全身麻酔(ケタラル 15 mg/kg im. ペントバルビタール 20 mg/kg iv) 下に気管内挿管を行ない、正中開腹により施行した。実験的腸閉塞の作成は、図 2 に示すように a. mesenterica caudalis 流入部の口側の下行結腸に、縦 5 cm×横 10 cm、厚さ 1 mm のシリコンシート (Dow Corning) を 2 指が通過できる余裕をもたせ辺縁血管とともに輪状に巻いて固定した。自作の SG を腸管の各部位に縫着したが、SG 縫着の部位により I 群 (上部消化管運動観

察群)、II 群(下部消化管運動観察群)に分類し、図 3 に示すように I 群では胃前庭部、十二指腸、空腸上部×2 (トライツ靱帯より肛門側 10 cm および 20 cm)、小腸中部(トライツ靱帯と回盲弁の間点)×2 および回腸終末部×2 (回盲弁の口側 20 cm と 10 cm) の計 8 か所に、SG を漿膜面より輪状筋方向に縫着した。同様に II 群では胃前庭部、十二指腸、回腸終末部×2、大腸×4 (回盲弁より肛門側 5 cm, 15 cm, 25 cm および 35 cm) の計 8 か所に SG を縫着した。採血・薬剤注入ルートとして腰静脈より下大静脈へ 14G アンスロンカテーテル (東レ) を挿入固定した。両ラインを皮下トンネルを通して背部肩甲骨間より体外に導出し、キャストライト (東京衛材) で作成したギプスの 8 チャンネルコネクタに固定した。実験犬には 1 日 1 回 17 時に固形飼料 CD-1 (日本クレア) を与えて飼育した。

B. 注腸 X 線検査

術後 2 週目より適時注腸 X 線検査を行なった。ケタラル 15 mg/kg 筋注後、ガストログラフィン (日本シェーリング) 50~100 ml を注腸し、X 線透視装置 (島津製作所) を用いてシリコンシート装着部の腸管狭窄度をビデオカセットレコーダーに収録した。

C. 閉塞部位の切除・吻合

上記の注腸 X 線検査により腸閉塞が完成したことを確認した後、再開腹を行なって大腸閉塞部を切除し残存腸管を Albert-Lembert 縫合により端端吻合した。切除腸管は 10% ホルマリン固定後、PYY の免疫組織学的検討を行った。一次抗体として抗 PYY 血清 (Milab) を×200 倍で使用し、VECTASTAIN KIT (Vector labo.) を用いて ABC 法による免疫組織染色を行なって、切除腸管の口側拡張部と肛側非拡張部における粘膜内 PYY 陽性細胞数を比較検討した。

D. 消化管運動の記録

開腹手術の侵襲より回復した術後 10 日目頃

Fig. 1. Experimental design

Fig. 2. Experimental model of progressive large bowel obstruction.
a) The obstruction device made from reinforced silicone rubber sheet (5×10 cm).
b) The device was wrapped around the descending colon.

Fig. 3. Eight strain gauge force transducers (SGs) were placed in each sites of the gastrointestinal tract.

Group I: On the serosa of the antrum (SG1), duodenum (SG2), and upper (SG3-4), middle (SG5-6) and lower (SG7-8) small bowel.

Group II: On the serosa of the antrum (SG1), duodenum (SG2), lower small bowel (SG3-4) and large bowel (SG5-8).

より、覚醒下で24時間連続消化管運動の記録を行った。SGの出力をWheatstone bridgeを介して8チャンネルポリグラフRM-6000(日本光電)に接続し、原則として感度は50 mmHg/cm、紙送り速度は2.5 mm/minで記録した。

E. 記録の分析

I群(上部消化管運動観察群)、II群(下部消化管運動観察群)ともに空腹期消化管運動について検討した。

空腹時の上部消化管運動の特性は胃・十二指腸に出現した強収縮波群が順次肛門側へ伝播する、いわゆる空腹期伝播性収縮波群(interdigestive motor complex: IMC)が周期的に繰り返されることである(Szurszewski, 1969; Code and Schlegel, 1974)。この空腹期の運動パターンは食物摂取により胃・小腸全般に持続性収縮がみられる食後期パターンに移行するが、イヌでは食後十数時間で再び空腹期パターンに移行する。一方、空腹期大腸運動にも周期的な大腸収縮波群(colonic motor complex: CMC)の発生がみられるが(Sarna *et al.*, 1984)、上部消化管のように空腹期と食後期の運動パターンの明瞭な差異は認められない。また大腸CMCは小腸IMCに比べ約4倍の頻度で出現し、小腸IMCが100%順行性であるのに対し大腸CMCの伝播様式は複雑であった。そこで本研究では上部・下部消化管ともに空腹期運動について、記録紙上で5 mm (25 mmHg)以上の波形を有意の収縮として、この収縮波が5分以上持続する収縮波群を上部消化管ではIMC、大腸ではCMCとして分析の対象とした。

1. I群(上部消化管運動観察群)では、摂食後の持続性収縮である食後期パターンが消失し周期的なIMCが出現するまでの時間、すなわ

ち食事が消化管運動に与える影響が消失するのに要する時間を食後空腹期パターン停止期間(duration of postprandial interruption of motor complex: DIMC; 康, 1989)として上部消化管の部位別に測定した。

2. II群(下部消化管運動観察群)では空腹期大腸運動につき大腸収縮波群のパターン分類(康, 1989)にしたがって解析し、大腸部位別motility index (MI)と閉塞部口側腸管の順蠕動率(aboral migrating ratio: AMR)を算出した。

F. 外因性PYY投与時の消化管運動

II群のcontrol recording時に下大静脈カテーテルよりPYY (Peninsula labo.)を投与して外因性PYYの消化管運動に対する作用について検討した。

1. 基礎実験として胃前庭部に2個のSGを縫着した慢性犬を作成し、motilin 0.5 μ g/kg $\cdot$ hr持続注入によって誘発される胃のIMC様収縮運動出現時に、PYYを0.5, 1.0, 2.0 pmol/kg/minの用量で3分間bolus注入した。

2. 上記のPYY注入によって胃IMCの消失をもたらした用量でPYYを24時間持続注入した。空腹期パターン出現時にPYY 100 pmol/kg $\cdot$ hrで注入を開始し空腹期運動を6時間記録した後、摂食させ食後期運動を18時間にわたって記録した。

G. 血中PYY濃度の測定

処置前対照、腸閉塞完成時、腸閉塞解除後の空腹時にトラジロール・EDTA入り試験管に採血し遠心分離血清を凍結保存して、血中PYY値をRIA法で測定した。RIA測定にはPYY (porcine) RIA KIT (Peninsula labo.)を用いた。

III. 成

績

A. 慢性大腸閉塞犬の作成

典型例(89-045)の注腸X線像を図4に示す。シリコンシート装着後2週目(図4-a)に大腸の部分的狭窄がみられるが、造影剤の通過は良好で口側腸管の拡張も認められない。4週目ではシリコンシートに一致した大腸はほぼ完全閉塞

となりいわゆるapple-core像を呈しており、口側腸管の拡張が著明である(図4-b)。犬は初期の軟便傾向から次第に排便困難を呈するようになり、典型的な腸閉塞症状を呈した。この犬(89-045)は再開腹時に回腸末端部まで腸内ガスによる拡張を認めた。摘出腸管(図5)はシートに一

(a)

(b)

Fig. 4. Gastrografin enema examination showed partial obstruction at two weeks after application of the device (a), complete obstruction with a remarkable dilatation of proximal colon at four weeks (b).

致した結腸漿膜の肥厚と線維性硬化による内腔の閉塞を示した。シリコンシートの縫着から腸閉塞の完成までに要した期間は平均 26 日 (21～33 日) で慢性腸閉塞モデルとしては理想的であった。

B. 上部消化管運動の経時的变化

I 群の典型的な経過をとった犬 (89-145) の腸閉塞前および閉塞時の空腹期消化管運動を図 6

に示した。上段 (a) は食後 13 時間後より 5 時間、下段 (b) は食後 13 時間後より 4 時間の記録である。(a) 処置前対照犬では食後 14 時間で胃・十二指腸に IMC が発現し、以後順次肛門側へ伝播している。(b) 腸閉塞犬 (腸閉塞作成後 3 週) では胃・十二指腸 IMC が抑制され、食後 17 時間経過しても IMC が出現していない。この腸閉塞犬の胃 DIMC は腸閉塞後 3 週では

Fig. 5. Resected specimen revealed completely obstructed large bowel due to serosal thickness and fibrosis.

Table 1. Changes in duration of postprandial interruption of motor complex (DIMC) in each site

Group		Duration of postprandial interruption of motor complex (hr)			
		Antrum	Upper int.	Middle int.	Lower int.
I (n=3)	Control	13.8±1.3	13.3±1.5	12.2±1.0	12.7±1.5
	Partial obstruction	17.1±1.7	14.5±2.3	12.3±1.0	12.8±1.3
	Complete obstruction	21.3±4.7	16.3±3.5	14.5±1.8	13.7±1.6
II (n=5)	Control	13.6±2.4	—	—	12.3±1.8
	Partial obstruction	18.1±3.3	—	—	12.5±1.2
	Complete obstruction	23.8±3.7	—	—	14.5±2.1
	After resection* ¹	17.5±5.4	—	—	12.7±2.3

*¹ Recordings were done in only three dogs.

21.5時間であり、対照犬での14時間に対し著しく延長していた。一方、中部・下部小腸 DIMC には腸閉塞経過中も大きな変化は認められなかった。経過を追跡しえた犬の部位別 DIMC の経時の変化を表1および図7に示した。胃 DIMC は処置前 13.7±1.9 (n=8)hr に対して部

分閉塞時 (2 週後) 17.7±2.7 (n=8)hr、完全閉塞時 23.0±4.0 (n=8)hr と有意の延長を示し、切除後3週では 17.5±5.4 (n=3)hr と短縮傾向を示した。次いで上部小腸が処置前 13.3±1.5 (n=3)hr に対し、部分閉塞時 (2 週後) 14.5±2.3 (n=3)hr、完全閉塞時 16.3±3.5 (n=3)hr と軽

Fig. 6. Gastrointestinal motility patterns during large bowel obstruction in group I. IMC in antrum started at 14 hours after meal in control (a), but was not recognized until 18 hours after meal as large bowel obstruction progressed (b).

Fig. 7. Changes in DIMC in each sites during large bowel obstruction and its relief.

度の延長を示したが、有意差はなかった。中部・下部小腸 DIMC には大きな変化は認められなかった。

C. 下部消化管運動の経時的変化

II 群の典型例(90-B-25)について腸閉塞前後の空腹期消化管運動の経過を図 8 に示す。上・中・下段ともに食後 13 時間経過した時点より約

a) Control (13-15 hr after meal)

b) Partial obstruction (13-15 hr after meal)

c) Complete obstruction (13-15 hr after meal)

Fig. 8. Gastrointestinal motility patterns during large bowel obstruction in groupII.

More than eighty percent of colonic motor complexes that occurred in colonI migrated aborally in control (a). Oral migrating complexes increased in proximal colon to partial obstruction (b) and complete obstruction (c), while colonic motor complexes decreased in distal colon.

Fig. 9. Proximal colonic motility patterns during large bowel obstruction. As large bowel obstruction progressed, oral migrating and discrete complexes increased.

Table 2. Classification of colonic motor complex and calculation of motility index (MI) small & aboral migrating ratio (AMR). (90-B-25)

	Recording period (hr)	Recording site	Number of colonic motor complex			Total	Duration (min)	MI (%) ^{*1}	AMR (%) ^{*2}
			A	O	D				
Control	10	Colon 1	18	1	2	21	7.2±2.5	25.2	81.8
		2	18	1	3	22	8.5±3.3	31.2	
		3	20	2	2	23	9.7±3.6	37.2	
		4	16	2	3	21	11.5±4.2	40.3	
Partial obstruction	10	Colon 1	11	10	4	25	7.6±3.2	31.7	40.0
		2	10	10	5	25	7.8±3.6	32.5	
		3	10	2	1	13	8.1±4.1	17.6	
		4	6	2	2	10	13.8±5.2	23.0	
Complete obstruction	10	Colon 1	8	14	6	28	7.4±3.2	34.5	25.0
		2	8	14	10	32	9.0±3.8	48.0	
		3	3	1	4	8	8.3±5.3	11.1	
		4	2	1	2	5	18.7±7.6	15.6	
After resection	10	Colon 1	16	2	4	22	7.0±3.1	25.6	69.6
		2	16	2	5	23	8.6±4.1	33.0	
		3	—	—	—	—	—	— ^{*3}	
		4	10	0	6	16	10.3±6.1	27.5	

^{*1} MI = [(total number of colonic motor complex) × (duration)] / (recording period)

^{*2} AMR = A / (A + O + D) in colon 2

^{*3} SG of colon 3 was removed with the resected segment

2時間の記録である。(a)処置前対照犬では胃前庭部と回腸1・2に周期的なIMCが発生する空腹期パターンが認められる。これに対し大腸ではIMCの3~4倍の頻度で収縮波群が出現しており、colon 1に発生した収縮波群の約80%はcolon 3まで到達する順行性収縮波群であった。(b)は腸閉塞作成後2週目の記録である。上部消化管では胃IMCの抑制が生じており、胃DIMCは16時間に延長した。大腸ではシート装着部の口側腸管の収縮運動の亢進と逆行性収縮波群の増加がみられ、逆に肛門側腸管の収縮運動は低下した。(b)完全閉塞時の記録では胃DIMCは23時間に延長した。大腸では閉塞部口側腸管の収縮運動の亢進が顕著となり、順行性の伝播はさらに減少している。図9に別の犬(90-B-30)の閉塞部口側腸管の運動のみをとりあげて経時的变化を示した。腸閉塞の進行につれ伝播性が不明でかつ高振幅の異常収縮

運動がcolon 1・colon 2で頻回に出現してきている。このような大腸運動の変化を定量化するため、大腸収縮波群のパターン分類にしたがって表2のように分類し、部位別運動係数(motility index: MI)と順蠕動率(AMR)を算出した。隣接した記録部位との関連から順行性伝播収縮波群をA(aboral migrating complex)、逆行性伝播収縮波群をO(oral migrating complex)、独立した収縮波群をD(discrete complex)とし、部位別運動係数(MI)=(収縮波群の持続時間)×(収縮波群数)/(観察時間)で算出した。経過を追跡しえた5頭の部位別MIの経時的变化を表3に示した。図10は部位別運動係数(MI)の変化を処置前対照(100%)に対する比率として表わしたグラフである。腸閉塞作成後、口側大腸は部分閉塞時(colon 1: 115.5%, colon 2: 108.8%),完全閉塞時(colon 1: 126.0%, colon 2: 138.0%)と漸次運動亢進

Table 3. Changes in motility index in each site of the colon

		Motility index (%)			
		Colon 1	Colon 2	Colon 3	Colon 4
Control	(n=5)	25.8±4.5	27.4±4.7	34.4±3.2	42.6±6.0
Partial obstruction	(n=5)	29.0±5.3	29.8±4.5	25.0±5.5*	33.1±3.4*
Complete obstruction	(n=5)	32.5±5.8	37.8±6.8*	16.4±4.8**	16.4±4.3**
After resection	(n=3)	27.7±6.7	33.4±6.3	—	27.4±5.6*

* p<0.05, ** p<0.001

Fig. 10. Changes in colonic motility index during large bowel obstruction and its relief.

を示し, colon 2 の完全閉塞時に有意差が認められた($p < 0.05$). 一方, 肛門側大腸では部分閉塞時 (colon 3: 31.4%, colon 4: 45.7%), 完全閉塞時 (colon 3: 21.4%, colon 4: 38.7%) と漸次収縮運動の低下が著明となり, 部分閉塞時($p < 0.05$), 完全閉塞時 ($p < 0.001$) とともに処置前対照に対して有意の差を示していた. 腸閉塞口側大腸の AMR は colon 2 に生じた全収縮波群に占める順行性収縮波群の比率 $AMR = A / (A + O + D)$ によって算出した. 経過を追跡した 5 頭の AMR の経時的变化を図 11 に示す. 処置前 86.0% に対し, 部分閉塞時 38.3%, 完全閉塞時 26.0% と低下したが, 切除によって大腸閉塞を解除した後は再び 69.7% まで回復した.

Fig. 11. Changes in aboral migrating ratio (AMR) in proximal colon during large bowel obstruction and its relief.

Fig. 12. Intravenous infusion of three different doses of PYY (0.5, 1 or 2 pmol/kg · min, for 3 min) caused a dose-dependant inhibition of IMC like activities in antrum induced by intravenous infusion of motilin (0.5 μ g/kg · hr).

a) Control (6~11 hr after meal)

b) Continuous infusion of PYY (14~19 hr after meal)

Fig. 13. Gastrointestinal motility patterns under continuous infusion of PYY. IMC_s (↓) occurred in antrum, duodenum and ileum at 10 hours after meal in control (a). Continuous infusion of PYY (100 pmol/kg · hr) caused a marked inhibition of IMC in antrum and duodenum, while IMC in ileum (A) occurred periodically.

D. 外因性 PYY 投与時の消化管運動

図 12 は空腹期 (phase I) に motilin $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 持続注入することによって誘発される胃の IMC 様収縮 (phase III) に対して, 外因性 PYY の胃運動抑制作用を検討した基礎実験の結果である. ① PYY $0.5 \text{ pmol}/\text{kg}/\text{min}$ の 3 分間 bolus 注入では胃前庭部の収縮運動に変化

はみられないが, ② $1 \text{ pmol}/\text{kg}/\text{min}$, ③ $2 \text{ pmol}/\text{kg}/\text{min}$ の bolus 注入によって用量依存性に胃 phase III 消失をもたらした. この胃 phase III 消失をもたらした PYY $100 \text{ pmol}/\text{kg} \cdot \text{hr}$ で持続注入した時の消化管運動の変化を図 13 に示す. 上段の対照では ↓ で示すように食後 10 時間経過して胃・十二指腸・回腸でほぼ同

Fig. 14. Changes in plasma PYY concentrations during large bowel obstruction and its relief.

Fig. 15. Immunohistochemical staining of the resected segment. $\times 400$
PYY-containing cells in oral colonic mucosa (a) to the obstruction were recognized more than that in anal colonic muscosa (b).

時に IMC が出現したのに対し、下段の PYY 持続注入中には回腸 IMC (A) が周期的に出現している間も胃・十二指腸 IMC は抑制され、PYY の持続投与を中止して初めて $\downarrow$ で示す胃・十二指腸 IMC の発現をみた。

E. 血中 PYY 濃度の経時的变化

処置前対照、腸閉塞完成時、腸閉塞解除後の空腹時血中 PYY 濃度の経時的变化を図 14 に示す、5 頭についての平均値は処置前 32.9 ± 10.2 pmol/l に対し、腸閉塞完成時 42.6 ± 14.5 pmol/l と上昇し、腸閉塞解除後は 35.0 ± 8.8 pmol/l と正常化傾向がみられたが、3 者間に有意の差は

認められなかった。

F. PYY 免疫組織染色

図 15 は代表例 (89-145) の切除腸管の PYY 免疫組織染色による組織像である。大腸粘膜内の PYY 陽性細胞数は左側にあげる閉塞部直下の非拡張部 (crypt 当たり平均 0.8) に比べ、右側の閉塞部直上の拡張腸管 (crypt 当たり平均 3.2) に数多く認められた。しかし摘出腸管の大部分は粘膜の脱落・変性が高度で染色性が不良のため、対象とした 5 頭に有意の差は認められなかった。

IV. 考

腸閉塞は日常の臨床でしばしば遭遇する疾患であり、その病態生理に関する研究も Nothnagel (1882), Hotz (1909) まで溯ることができる。消化管平滑筋の活動電流を導出した Alvarez and Mahoney (1922) 以後、小腸閉塞時の消化管運動についての電気生理学的研究が

察

相次いで報告され、本邦でも Oikawa (1949), Toyama (1953), 西島 (1955) らによる多数の研究業績が挙げられる。閉塞部口側小腸の運動亢進と肛門側小腸の運動低下の共通した所見である。しかしいずれも全身麻酔のもとで急性閉塞の記録であるため、非生理的実験といわざる

をえない。川村 (1983) は慢性犬で体外腸管閉塞装置を用いた単純性小腸閉塞を作成し、浅麻酔下で腸閉塞前後の小腸運動を筋電図によって検討している。また島田ら (1989) は同様の装置を用いて犬大腸閉塞時の小腸運動を無麻酔下で筋電図によって長時間記録し、空腹期運動について検討している。一方, Summers *et al.* (1983) は留置バルーンによる小腸内腔閉塞を行なって無麻酔下で小腸筋電図を記録している。しかしこれらは全て絹糸や鋼線あるいはバルーンを用いた機械的な内腔閉鎖による急性腸閉塞モデルであり、大腸閉塞特有の慢性・進行性の過程をとらえることはできない。Fraser *et al.* (1981a) はシリコンシートを用いて腸管を巻き込む方法により、ラットで7~9日、イヌで15日、サルで12日後に大腸の完全閉塞をきたすモデルを作成した。組織学的には漿膜の線維性増殖による内腔閉塞で、注腸X線検査では、大腸癌による慢性腸閉塞特有のapple-core像を示しており、臨床像を良く反映したモデルである。本研究ではFraserの方法を応用し、約4週後に完全閉塞をきたす下部大腸慢性閉塞犬を作成することに成功した。同時にSG法により胃から大腸にいたる消化管運動を記録し、大腸閉塞の進行過程における消化管全般の運動生理をさらに詳細に観察することができた。

A. 上部消化管運動

大腸慢性腸閉塞の進行とともに上部消化管運動でみられた最も大きな変化は胃・十二指腸DIMCの延長である。すなわち食後十数時間経過して空腸と回腸に周期的なIMCが発生する空腹期パターンに移行した時点でも胃・十二指腸ではIMCが抑制され食後期パターンあるいはphase I から phase II の運動に留まっていた。大腸閉塞部の口側に停滞した腸内容が刺激となって液性あるいは神経性の調節因子が作用した結果で、腸内容の急激な増加を阻止する生体側の合理的な反応と解釈することができる。筆者ら (1989) は、下部消化管に高密度に分布し、胃内容排出の遅延をもたらす (Allen *et al.*, 1984; Savage *et al.*, 1987) enterogastorone の1つであるPYYが胃・十二指腸IMCを選択

的にかつ用量依存性に抑制するという結果を報告している。本研究ではこのPYYを100 pmol/kg・hrでイヌ静脈内に24時間持続注入したところ、胃・十二指腸IMCが選択的に抑制され、見かけ上胃DIMCの延長がもたらされるのに対し、回腸IMCの発生に影響は認められないという大腸閉塞時の消化管運動の変化に合致した結果が得られた。Papass *et al.* (1986) によれば、200 pmol/kg・hrの外因性PYY投与によってもたらされる血中PYY濃度 (Δ PYY = 239 ± 50 pM) は、イヌ小腸内腔へのオレイン酸注入によって出現する血中PYY濃度 (Δ PYY = 395 ± 55 pM) より低い生理的範囲内の用量であり、彼らはこの用量の静脈内投与で有意の胃内容排出遅延が生じたとしている。また最近の知見によれば消化管の部位によるPYY感受性の相違についても、レセプター密度の差異が各部位の感受性の差をもたらしていると考えられている。いずれにせよ今回の腸閉塞モデルでみられた胃・十二指腸DIMCの延長は外因性PYYの作用と良く合致しており、大腸閉塞部の口側腸管由来の内因性PYYの作用によるものではないかと想像された。しかしながら空腹時の血中PYY濃度の比較では、処置前対照 (32.9 pmol/l) に対し腸閉塞完成時 (42.6 pmol/l) には上昇傾向を示したが有意の差を明らかにすることはできなかった。腸閉塞の進行につれ食事摂取の条件が一定とならないため食事刺激による血中PYY濃度の変動を検討することができなかったが、腸閉塞前後で血中PYY値の日内変動を測定することが今後の検討課題の一つであると考えている。

摘出腸管のPYY免疫組織染色によっても、閉塞部口側の拡張大腸で肛門側の非拡張部に比してPYY陽性細胞の増加が認められたが対照群に比べて有意の差はみられなかった。腸閉塞完成時に摘出した大腸の粘膜には高度の炎症性変化が認められ、とくに閉塞部直上の粘膜の脱落・変性が強かったためと考えられる。

B. 大腸運動

本研究の腸閉塞犬モデルの特色はシリコンシート装着後約4週間にわたって消化管運動の

変化を追跡しえた点にある。腸閉塞の進行とともに閉塞部の口側腸管の運動亢進と肛門側腸管の運動低下が認められた。Fraser *et al.* (1980, 1981b, 1984) はサルを用いて S 状結腸にシリコンシートを装着し、腸閉塞の進行過程および切除後の大腸運動を SG と筋電図の併用によって記録している。完全閉塞まで平均 13 日で、閉塞 3 日前より口側 S 状結腸の収縮運動の亢進と異常運動を認めたが、肛門側 S 状結腸には変化はなかったとしている。さらに切除・吻合後 48 時間で S 状結腸の収縮運動は正常化しており、単開腹時に比較しても術後の腸運動機能の開腹は早く、大腸癌腸閉塞に対する一期手術の優位性を強調している。Coxon *et al.* (1985) はミニプタ直腸にシリコンシートを装着し、腸閉塞過程の大腸運動を筋電図によって記録している。完全閉塞まで平均 18.5 日で、口側 S 状結腸の運動亢進は完全閉塞前に正常化に向かい、肛門側直腸では進行性の運動低下を認めたとしている。しかし両者とも単位時間あたりの収縮運動から motility index を算出しているにとどまり、大腸の伝播性収縮波群については言及していない。イヌを用いた我々の実験では、空腹期の大腸運動の特性は上部消化管の IMC に類似した colonic motor complex が周期的に出現して、正常犬ではその約 80% が順行性伝播を示すことである。腸閉塞の進行過程でもこの complex の周期的な出現は変わらず、口側大腸では complex の増加と振幅の増高が、また肛門側大腸では complex の減少と振幅の低下が明瞭に認められた。そして腸閉塞完成時の口側大腸の

収縮運動は、逆行性収縮が頻発するものと逆行性収縮の中に同時性ともいべき伝播性の不明な強収縮が混在する 2 種類のタイプが認められた。後者は、以前に教室の西山が発表した直腸切除吻合術後犬の口側大腸の術後早期の運動(西山: 1986) に類似している。2 種の異なる収縮運動の出現は、閉塞解除によって運動回復がみられたことから器質的变化によるものではなく、腸内容の差(腸内細菌も含めて)や周囲臓器との癒着の影響によるものと考えられた。この大腸収縮運動の変化を定量化するため大腸収縮波群のパターン分類によって順蠕動率(AMR)を算出したところ、腸閉塞前後さらに解除後の伝播性の変化をすっきりとした形で表現することができた。また閉塞部の切除・吻合後 3 週という比較的早期に上部・下部消化管の運動が正常に回復することが明らかとなった。切除後 1~3 週の観察で、見かけ上、大腸運動の回復が胃運動の回復より早期に生じていたが、手術侵襲に比例して消化管運動とくに胃の運動回復が遅れるというこれまでの経験からその判定は困難である。したがって、腸閉塞解除による大腸運動の正常化ひいては体液性因子の正常化が胃運動の回復に先行しているか否か、については今後の検討課題として残されている。イヌには結腸紐が無く、S 状結腸も存在しないという解剖学的相違を考慮すれば、本研究の実験結果の臨床への適用は慎重でなくてはならないが、さらに臨床例も含めて消化管ホルモンを中心に検討をかさね、これらのメカニズムの解明を図っていきたい。

V. ま と め

左側大腸をシリコンシートで巻き込むという Fraser の方法による慢性・進行性の大腸閉塞を、イヌを用い実験的に作成した。腸閉塞過程の消化管運動を SG 法によって覚醒下で連続記録するとともに、腸閉塞前後の血中 PYY 濃度を測定した。

1. イヌを用いた本研究では完全閉塞まで平均 26 日と長く、慢性大腸閉塞時の消化管運動を詳細に検討することができた。

2. 上部消化管運動の経時的記録によれば、腸閉塞の進行とともに胃・十二指腸 DIMC には有意の延長が認められた。上部小腸にも延長傾向がみられたが下部小腸に変化は認められなかった。

3. 下部消化管では、腸閉塞の進行とともに閉塞部口側大腸の運動亢進と肛門側大腸の運動低下が認められた。大腸運動のパターン分類によれば、完全閉塞時の口側大腸の運動亢進は逆

行性伝播性収縮波群と非伝播性収縮波群の異常収縮の増加によるものであった。

4. 外因性 PYY の持続静脈内投与による胃・十二指腸 IMC の選択的な抑制作用は大腸

閉塞時の胃 DIMC の延長と合致していた。

5. 腸閉塞時の空腹時血中 PYY 濃度は処置前対照に比較して高値を示したが、有意の差は認められなかった。

謝

稿を終えるにあたり、終始御指導と御校閲を賜りました恩師安富正幸教授に深謝いたしますとともに、本研究に御協力を戴いた教室の皆様に感謝いたします。

辞

本論文の要旨は第 30 回、第 31 回、第 32 回日本平滑筋学会総会において発表した。

文

献

- Allen, J.M., Fitzpatrick, M.L., Yeats, J.C., Darcy, K., Adrian, T.E., and Bloom, S.R. (1984). Effects of peptide YY and neuropeptide Y on gastric emptying in man. *Digestion* **30**: 255-262.
- Alvaretz, W.C. and Mahoney, L.J. (1922). Action currents in stomach and intestine. *Am. J. Physiol.* **58**: 476-493.
- Code, C.F. and Schlegel, J.F. (1974). The gastrointestinal interdigestive housekeeper: motor correlates of the interdigestive myoelectric complex of the dog. In: *Proceedings of the Forth International Symposium on Gastrointestinal Motility*, edited by E.E. Daniels Vancouver: Mitchell, p. 631-634.
- Coxon, J.E., Dickson, C. and Taylor, I. (1985). Changes in colonic motility during the development of chronic large bowel obstruction. *Br. J. Surg.* **72**: 690-693.
- Fraser, I.D., Condon, R.E., Shulte, W.J., DeCosse, J.J. and Cowles, V.E. (1980). Intestinal motility changes in experimental large bowel obstruction. *Surgery* **87**(6): 677-682.
- Fraser, I.D., Condon, R.E., Shulte, W.J., DeCosse, J.J. and Cowles, V.E. (1981a). A device to simulate the mechanical component of malignant bowel obstruction. *Arch. Surg.* **116**: 194-196.
- Fraser, I.D., Condon, R.E., Shulte, W.J., DeCosse, J.J. and Cowles, V.E. (1981b). Bowel motility after primary resection for colonic obstruction. *Br. J. Surg.* **68**: 113-116.
- Fraser, I.D. (1984). Motility changes associated with large bowel obstruction and its surgical relief. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **66**: 321-326.
- Hotz, G. (1909). Beitrage zur Pathologie der Darmbewegungen. *Mit Grenzgeb Med Chir.* **20**: 257-318.
- 康 謙三 (1989). SG 法による覚醒犬消化管運動についての実験的研究, 日平滑筋誌 **25**; 97-111.
- 川村邦昭 (1983). 単純性イレウスにおける腸管運動機能に関する実験的研究, 日平滑筋誌 **19**: 441-453.
- 西島早見 (1955). 急性イレウス時に於ける腸管活動電流に就いて, 日外会誌 **55**: 1286-1300.
- 西山真一 (1986). 直腸癌外科における術後排便機能障害の病態生理に関する実験的研究, 近畿大医誌 **11**: 247-265.
- Nothnagel, H. (1882). Experimentelle Untersuchungen uber die Darmbewegungen, insbesondere unter pathologischen Verhältnissen. *Zeitsch. F. Klin. Med.* **4**: 532-557.
- Oikawa, M. (1949). Experimental Studies on the action currents of the small intestine in the case of acute intestinal obstruction and peritonitis. *Tohoku J. Exp. Med.* **51**: 313-350.
- Pappas, T.N., Debas, H.T., Chang, A.M. and Taylor, I.L. (1986). Peptide YY release by fatty acids is sufficient to inhibit gastric emptying in dogs. *Gastroenterology* **91**: 1386-1389.
- Sarna, S.K., Condon, R.E. and Cowles, V.E. (1984). Colonic migrating and nonmigrating motor complexes in dogs. *Am. J. Physiol.* **246**: G355-360.
- Savage, A.P., Adrian, T.E., Carolan, G., Chatterjee, V.K. and Bloom, S.R. (1987). Effects of peptide YY (PYY) on mouth to caecum intestinal transit time and on the rate of gastric emptying in healthy volunteers. *Gut* **28**: 166-170.

- 杉本憲志郎, 康 謙三, 香山仁志, 安富正幸 (1989). 覚醒犬の消化管収縮運動に対する PYY の作用. 日平滑筋誌 **25**: 218-220.
- 島田長人, 小沢哲郎, 和田俊幸, 若松茂樹, 蕪木滋彦, 継 行男.(1989). 大腸閉塞時の小腸筋電図に関する実験的研究. 東邦医誌 **35**(6): 562-569.
- Summers, R.W., Yanda, R., Prihoda, M. and Flatt, A. (1983). Acute intestinal obstruction: An electromyographic study in dog. *Gastroenterology* **85**: 1301-1306.
- Szurszewski, J.H. (1969). A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am. J. Physiol.* **217**(6): 1757-1763.
- Toyama K. (1953). Action current of small intestine, particularly during ileus. *Kyushu Mem. Med. Sci.* **4**: 67-95.