

S1-1 消化管疾患における 5-HT₄ 受容体刺激による抗炎症作用

¹東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理, ²東京大学大学院医学系研究科消化器外科

○堀 正敏¹, 土田 泰昭^{1,2}, 畑尾 史彦², 藤澤 正彦¹, 瀬戸 泰之², 尾崎 博¹

消化管において治療濃度の 5-HT₄ 受容体刺激は消化管運動を亢進させることから, 5-HT₄ 受容体作動薬であるモサプリドクエン酸塩が胃や腸の運動亢進剤として広く臨床で使用されている。

NSAID 誘発胃潰瘍は選択的 COX-2 阻害剤の開発後も, 依然として臨床現場で問題となる薬剤誘発性疾患である。NSAID 誘発胃潰瘍の原因の一つとして COX 阻害によるプロスタグランジン E2 産生低下に起因する胃運動亢進が挙げられるが, 胃運動亢進作用を持つ 5-HT₄ 受容体作動薬が NSAID 誘発胃潰瘍にどのような影響を与えるかは検討されていない。一方, 消化管外科領域において開腹手術に伴う術後腸麻痺は重要な疾患の一つであるが, 近年, この予防や病態緩和に消化管運動機能亢進薬が有効であることを示唆する臨床試験が報告されている。しかし, その有効性の科学的実証は十分にされていない。

そこでこれらの点に着目し, 我々は 5-HT₄ 受容体作動薬の NSAID 誘発胃潰瘍モデル, ならびに術後腸麻痺モデルに対する影響と消化管運動機能亢進作用との関係について検討することにした。

その結果, 5-HT₄ 受容体作動薬であるモサプリドクエン酸塩は胃排泄能亢進作用や小腸運動機能亢進作用とは独立して NSAID 誘発胃潰瘍や術後腸麻痺による炎症を軽減させる抗炎症作用を発揮し, 潰瘍や術後腸麻痺の病状を軽減することを見いだした。そしてその作用機序として, 消化管病態時には α7 ニコチンクアセチルコリン (α7nACh) 受容体を発現するマクロファージサブセットが消化管筋層部に出現し, 5-HT₄ 受容体刺激により壁内神経叢から放出された ACh がマクロファージ上のこの α7nACh 受容体を活性化して抗炎症作用を発揮することを見いだした。

以上の成績から 5-HT₄ 受容体作動薬は消化器疾患における新たな抗炎症剤として有望であることが示された。

S1-2 微小電極アレイを用いた消化管ペースメーカ活動の時間空間的解析とセロトニンによる修飾

名古屋大学医学部

○中山 晋介, 谷口 瑞毅, 澤村 健太

消化管は, 内容物を移動しながら碎き栄養を吸収する。これは精妙な連動運動によって達成されている。例えば, 消化管の典型的連動運動である蠕動は, 内在する神経の連携活動によって構築されることはよく知られている。即ち, 消化管内容物は知覚神経, 介在神経を介して口側の興奮性運動神経と肛門側の抑制性運動神経を同時に活性化することにより, 方向性のある内容物運搬が可能になる。

比較的最近になり, 受容体型チロシンキナーゼ c-Kit を多量に発現する特殊な間質細胞が, ペースメーカ細胞として働くことが分かってきた。これは内在する筋層間神経叢を取り囲むようにネットワーク状に存在する形態学的から Cajal の間質細胞 (Interstitial cells of Cajal) と呼称されている。また, このネットワーク状の形態は, この特殊なペースメーカ細胞が消化管運動において何らかの連携活動に寄与するのではないかと推測させる。

そこで 8×8 チャネル微小電極アレイ装置を応用し, マウス小腸筋層の微小領域 (〜1 mm²) におけるペースメーカ活動の時間空間的解析を行った。緩徐なペースメーカ電位を計測するため 0.1 Hz のハイパスフィルターを使用し, nifedipine と TTX を加えて平滑筋と神経活動を抑制した。正常マウスと ICC ネットワークの障害されるモデル動物である W/W^o マウス小腸筋層において計測を行ったところ, W/W^o マウスでは規則正しい電位伝搬が認められない標本が多かった。位相差マッピングは, このような標本間の電位伝搬の差異を明瞭に示した。また, ペースメーカ電位活動の機能的な修飾を調べるため 5-HT の作用を調べた。各チャネルで計測されるペースメーカ電位の相互相関と距離の関係を調べたところ, 5-HT は相関を増強させ位相差を減少した。これは 5-HT₃ 受容体を介する作用と考えられた。

S1-3 セロトニン検出用微小酵素電極の開発

¹名古屋大学大学院医学系研究科細胞生理学講座, ²株式会社インターメディカル

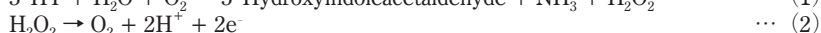
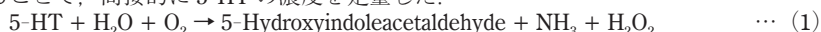
○渡辺 裕¹, 徳納 博幸¹, 今村 敦史², 杉浦 雅孝²

セロトニン (5-Hydroxytryptamine; 5-HT) は小腸粘膜のクロム親和細胞で作られる。5-HT は腸などの筋肉に作用し、消化管の運動に大きく関係し、また中枢神経系では人間の精神活動に大きく影響している。うつ病や神経症などの神経疾患に至るまで 5-HT の影響が注目されるようになり、生体内の 5-HT 濃度を測定することはそれらの疾患の研究に重要である。

今回の研究では、5-HT への選択性を高めるために、高分子膜と酵素を用いて微小電極の開発を行った。

作用電極はカーボンファイバーをガラスキャピラリー (外径 1.5 mm) に封入して作製した。この状態ではアスコルビン酸、5-HT、ドーパミンの順に反応電流が大きく、アスコルビン酸が 5-HT の 3 倍程度の反応電流を示した。このことから、カーボンファイバーだけでは 5-HT 検出用電極では不十分であることが分かった。

次に、高分子膜ナフィオンと、5-HT に対する基質特異性をもつ酵素であるモノアミン酸化酵素 (Monoamine Oxidase; MAO)-A を用いて選択性を向上させた。MAO-A は式 (1) の酵素反応により基質である 5-HT を過酸化水素に変換する。発生した過酸化水素を式 (2) の電気分解反応により流れる電流を測定することで、間接的に 5-HT の濃度を定量した。



ナフィオンを修飾する回数を変えながら測定した結果、修飾する回数が増えるほど選択性があるが、電流値は小さくなることが確認できた。ナフィオンを 4 回塗った膜に酵素を修飾して測定した結果、5-HT に対して、ドーパミンは 1/3 程度、アスコルビン酸は 1/10 程度に抑えられた。また 5-HT 濃度の 10 nM から 2 μM までの変化に対して、高い相関係数 $R^2=0.9982$ で電流が直線的に変化することが確認された。

これらの結果より、今回開発した電極は選択性が向上するような実験条件を揃えることで、腸管や脳において in vivo, in vitro の両方で利用できると考えられる。

今後、他の酵素や高分子膜の組み合わせを変えることにより、選択性、検出感度を上げることが可能であると考えられる。

S1-4 5-HT₄ 受容体の腸壁内神経系再生・新生に果たす役割

¹奈良県立医科大学医学部医学科生理学第二講座, ²奈良県立医科大学医学部医学科分子病理学講座

○松吉 ひろ子¹, 國安 弘基², 川原 勲¹, 後藤 桂¹, 高木 都¹

5-hydroxytryptamine (5-HT: セロトニン) は、脳をはじめとして消化管のクロム親和性 (EC) 細胞に豊富に存在しているが、消化管壁内神経系にも含まれており、様々な消化管機能の調節に関与している。そのセロトニンの受容体として、消化管壁内神経系では、5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₃, 5-HT₄ 受容体等の存在が確認されており、壁内神経細胞の興奮や抑制、消化管運動 (平滑筋の収縮や弛緩) などに関与している。中でも、5-HT₄ 受容体は、Gs protein を介する Adenylate cyclase の活性化による cAMP の増加を起こし、Protein kinase A を活性化することにより消化管運動を亢進させることが知られている。選択的 5-HT₄ 作動薬モサプリドは上部消化管に対する運動機能促進剤として使用されているが、最近の我々の研究で、新奇的作用を見いだした。モサプリドを、腸管切離吻合モデルにおいて、局所または全身投与すると損傷された壁内神経の修復により直腸伸展誘発内肛門括約筋弛緩反射の早期の回復が起こり、この回復は選択的 5-HT₄ 受容体遮断薬 GR113808 の同時投与により阻害された。さらに、修復過程で新しく形成された吻合部肉芽組織においては、損傷後 1-2 週にわたって、神経幹細胞マーカー DLX2 陽性細胞の増加が認められ、2 週目には細胞増殖マーカー BrdU に標識された神経細胞のネットワーク形成が認められた。DLX2 陽性細胞には、5-HT₄ 受容体を共発現する細胞も認められたことから、モサプリドが、神経幹細胞を損傷部位に動員し、壁内神経の再生・新生を促すという新しい機能を示唆したものである。本研究は、5-HT₄ 受容体が壁内神経の減少・損傷による消化管機能低下に対する新たな治療標的と成り得る可能性を強く示唆するものである。

S2-1 High-Resolution-Manometry による食道運動機能の新たな評価法

¹東北大学病院心療内科, ²東北大学病院総合診療部

○町田 知美¹, 町田 貴胤¹, 遠藤 由香¹, 庄司 知隆¹, 本郷 道夫^{1,2}

【背景】High-Resolution-Manometry (HRM) の導入で, 食道全体の機能を連続的に評価することが可能となった。その結果, 体部収縮は横紋筋からなる上部のほか, 平滑筋部は中部と下部の2つのセグメントの計3セグメントに分けることが可能になった。【目的】食道アカラシア患者の体部運動を, 3セグメントに区切り評価する。【対象】2009年3月から2010年12月までに当科を受診した未治療の食道アカラシア患者25名(男性10名, 平均56歳)【方法】HRMで食道内圧測定を行い, 体部3セグメントで30 mmHg以上の体部収縮の有無の判定, 食道透視で各セグメントの最大径(D)の測定, セグメント毎に体部収縮の有無と最大径の関連を検討した。【結果】11/25例で, 体部全体に30 mmHg以上の収縮が確認され, そのうち上部で6例, 中部で2例, 下部で5例に蠕動性収縮を観察した。食道径は, 20/25例で中部食道で最大径を示した。下部食道と上部食道の拡張度は正の相関を示した。食道径と体部収縮の有無の関連の検討では, 上部食道で $D < 28 \text{ mm}$ で7/9例, $D \geq 28 \text{ mm}$ で4/16例, 中部食道では $D < 40 \text{ mm}$ で11/11例, $D \geq 40 \text{ mm}$ で0/14例, 下部食道では $D < 30 \text{ mm}$ で7/9例, $D \geq 30 \text{ mm}$ で4/16例に収縮を認め, セグメント毎に収縮消失の閾値が異なった。【考察】食道アカラシアでは, 中部食道の拡張が最も顕著で, 拡張径が40 mmを超えるもので体部収縮を認めなかった。下部食道と上部食道の拡張は同程度であるが, 収縮消失の閾値は上部で低かった。拡張度と収縮消失閾値が各セグメントで異なることから, 食道体部は3セグメントで異なる機械的特性があると推測される。機能と病態評価の観点からも食道体部を3セグメントに分けて評価することの重要性, アカラシアの分類体系に新たな概念を導入することの必要性が示唆された。

S2-2 高解像度食道内圧検査 (High-resolution manometry : HRM) による食道アカラシア (EA) の検討

¹群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科, ²群馬大学医学部附属病院光学医療診療部

○保坂 浩子¹, 草野 元康², 栗林 志行¹, 下山 康之¹, 河村 修¹, 名越 淳人¹,
前田 正毅¹, 財 裕明¹, 茂木 文孝¹, 堀越 勤¹, 森 昌朋¹

【背景】EAの診断基準は一次蠕動波の消失と下部食道括約部 (lower esophageal sphincter : LES) の弛緩不全 (residual pressure : $RP > 8 \text{ mmHg}$) が広く用いられている。HRMでは食道体部の運動様式が解析可能となり, Kahrilasらは新しい食道運動障害の分類 Chicago classification (CC) を提唱した。EAはaperistalsisかつ $RP \geq 15 \text{ mmHg}$ とし, さらに食道体部の収縮の状態から, type I (圧上昇なし), type II (水嚥下2/10回以上に全食道の圧上昇), type III (2/10回以上にspasm) に分類した。ここでは当施設におけるEAの検討を行った。【方法】2011年2月までのHRM (130例) のうち, 従来の方法でEAと診断された21例(男性8例, 平均年齢56.2歳)を対象とし, 臨床像, バリウム造影所見をCCのsubtype別に検討した。【結果】EA21例中2例はセンサーがLESを通過せず, また5例はRPが15 mmHg未満でCCの診断基準を満たさず, 7例/21例 (33%) がCCにてEAと診断不可能であった。CCのsubtypeは, type I : 10例, II : 9例, III : 2例であった。バリウム食道造影 ($n=19$) での平均最大横径はtype I : 5.3 cm, II : 4.6 cm, III : 3.6 cmであり, フラスコ型, S字型はtype Iに多くみられた。動画による評価 ($n=16$) では, 口側へのバリウムの逆流はtype II, IIIに多かった。臨床症状では, type IIでは飲み込む時にのどにつかえ感が多く, type I, IIIでは口からの食物の逆流が多く認められた。【結語】従来の方法で診断されたEAの33%はCCにてEAと診断不可能であった。しかし, CCのsubtype別に造影所見や臨床症状に特徴があり, 病態や病期が反映されている可能性がある。

S2-3 嚥下困難感に関連する食道運動機能の検討

¹川崎医科大学検査診断学（内視鏡・超音波），²川崎医科大学消化管内科

○眞部 紀明¹，筒井 英明²，春間 賢²

【背景】近年，従来からの内圧法にインピーダンス法を組み合わせた combined multichannel intraluminal impedance and manometry (MII-EM) が開発され，食道内圧 (EM) と bolus transit の同時測定が可能となり，各種食道機能性疾患の診断に臨床応用されている。「嚥下困難感」は食道体部を通過する食塊輸送の異常感によって特徴づけられるが，食道運動機能の各パラメータが症状出現にどの様に関与しているかについては，不明な点が多い。【目的】「嚥下困難感」に関連する食道運動機能の各パラメータについて検討した。【対象および方法】2007年9月～2011年1月の間に当施設で MII-EM を施行した 228 例（男性 116 例，平均年齢 56.5 歳）を対象とした。測定方法については 6 時間以上の絶食の後，鼻腔よりカテーテルを挿入後，生食 5 cc×10 回，ゼリー 5 cc×10 回をそれぞれ嚥下させ，EM と bolus transit を同時に評価した。使用機種は Sandhill Scientific 社製 INSIGHT G3 で，38 チャンネル EFT カテーテルを用いた。EM 所見は Spechler と Castell らの診断基準に従い，bolus transit は complete bolus transit (CBT) の出現率で評価した。また「嚥下困難感」の程度に関する問診調査は，7-point Likert scale を用い，MII-EM 検査前に患者自身から回答を得た。【結果】EM 所見により，対象は ineffective esophageal motility (IEM) 50 例，食道アカラシア (Ach) 45 例，LES 弛緩不全 23 例，DES (diffuse esophageal spasms) 12 例，Hypotensive LES 8 例，Nutcracker esophagus 6 例，強皮症 (SSc) 5 例，SLE 1 例，正常 78 例に分類できた。全対象者の「嚥下困難感」は平均 2.3 ± 0.2 点で，Ach，DES，SSc で症状が強い傾向を認めたが，正常群との間に有意差は認めなかった。次に「嚥下困難感」と食道運動機能の各パラメータの相関について検討したところ，「嚥下困難感」と生食嚥下時の CBT ($r = -0.21, p < 0.01$)，正常蠕動波の出現率 ($r = 0.22, p < 0.01$) との間にそれぞれ相関を認めた。一方，LES 弛緩率 ($r = 0.06, p = 0.38$)，distal esophageal mean amplitude ($r = 0.12, p = 0.03$)，ゼリー嚥下時の CBT ($r = -0.18, p < 0.05$) には相関を認めなかった。また，生食嚥下時の CBT と，正常蠕動波の出現率には互いに関連を認めた ($r = 0.63, p < 0.01$)。【結論】「嚥下困難感」は生食嚥下時の CBT および正常蠕動波の出現率に関係していた。更に，この 2 つのパラメータ間には正の相関が認められた。

S2-4 High resolution manometry (HRM) による LES 弛緩不全の評価

日本医科大学消化器内科

○岩切 勝彦，川見 典之，佐野 弘仁，田中 由理子，梅澤 まり子，琴寄 誠，坂本 長逸

食道運動障害は食道体部運動障害と LES 障害に分類できるが，臨床上問題となるのは LES 弛緩不全である。食道体部運動障害が存在する場合にも LES 弛緩がみられる場合には，臨床上問題となる症例は稀である。しかし，LES 弛緩不全を有するアカラシア患者では治療を行わない限り症状の改善は得られない。しかし，食道の拡張を認めないような食道アカラシア患者では長期にわたりアカラシアと診断されず放置される場合も稀ではない。よって，食道運動障害の最も重要な点は LES 弛緩の評価であるが，一般的に使用されている 5 cm 間隔の微小な圧センサーを有する内圧センサーでは LES が呼吸や嚥下により移動するため，LES 圧の持続的な評価はできない。LES 圧を持続するためには 6 cm の受圧面を有するスリーブセンサーが必要となるが，スリーブセンサーの正確な LES への設置は必ずしも容易ではない。その他の方法で LES 圧を持続的に測定するためには，多数の内圧センサーを設置し，少なくとも 1 つ以上の圧センサーが常に LES と接触し持続的に LES 圧を測定できる HRM システムが必要となる。われわれは 2002 年より胃近位部，LES，遠位食道を 1 cm 間隔の 10 個の圧センサーを使用（食道体部から咽頭は 2-4 cm 間隔の圧センサー）し，測定した圧データをカラー変換し表示する HRM による食道内圧検査を開始した。2011 年 3 月までに約 950 例の検査を行い LES 弛緩の評価を行ってきた。その結果長年にわたりアカラシアの診断が得られなかった症例を含め 110 例のアカラシアを診断し得た。本パネルディスカッションでは HRM の必要性および新たに提案された Chicago 分類，アカラシア分類に基づき LES 弛緩不全を有する症例を最解析した結果を報告する。

S2-5 PPI 抵抗性 GERD 診療における High-resolution manometry (HRM) を用いた食道内圧検査の位置づけ

大阪府済生会中津病院消化器内科

○山下 博司, 福知 工, 蘆田 潔

GERD の診断には逆流と症状の関連のない functional heartburn (FH) を除外しさらに食道運動疾患も除外する必要があるが日常診療ではそれらが混同されていることがある。PPI 抵抗性 GERD の病態と PPI 抵抗性 GERD と紛らわしい病態の検討を行った。【方法】胸やけまたは非定型症状である胸痛、つかえ感を主訴とし常用量 PPI 投与で改善しない 75 例（平均年齢 58.1 歳, 男性 28 例）を対象とした。食道内圧測定は Mano Scan360™ を用いた。また運動疾患を除外し PPI 倍量投与にても症状の改善しない 10 例（平均年齢 52.3 歳, 男性 6 例）を対象に多チャンネル食道インピーダンス-pH 測定を行った。【結果】75 例中食道運動異常を認めたのは 20 例 (27%) であった。内訳はアカラシア 5 例 (7%), ナットクラッカー食道 4 例 (5%), DES2 例 (3%), NEMD (3%), IEM7 例 (9%) であった。症状別では胸やけで 26%, つかえ感で 21%, 胸痛で 38% に運動疾患を認め胸痛例で運動疾患の頻度が高い傾向がみられた。PPI 倍量抵抗性 GERD 症例では総症状回数 254 回のうち逆流関連症状は 81 回 (32%) であった。近位食道への逆流 166 回のうち症状出現は 66 回 (40%) を認めた。遠位食道に留まる逆流 180 回中症状を認めたのは 15 回 (8%) であり、近位食道への逆流で有意に症状の出現を認めた。一次蠕動波の評価を健常ボランティア 8 例 (HV) と比較したところ近位食道の一次蠕動圧は GERD 群 34.5 mmHg vs HV 群 47.4 mmHg ($P < 0.05$), 蠕動率は 63.8% vs 95.2% ($P < 0.02$) であり GERD 群で有意に近位食道の蠕動障害を認めた。遠位食道運動, LES 機能は両群間で差を認めなかった。【結語】PPI 抵抗性 GERD 診療において HRM は運動疾患の除外と病態の評価において有用である。

S2-6 肛門機能における 256 ch. High-resolution 3D manometry

東京慈恵会医科大学外科学講座

○満山 喜宣, 羽田 丈紀, 飯田 直子, 宇野 能子, 中島 紳太郎, 羽生 健, 安江 英晴, 小川 匡市, 柏木 秀幸, 矢永 勝彦

従来, 肛門内圧測定は, 1~12 チャンネルの測定用プローブ (軟性) を用いて引き抜き法 (pull through 法) で行われてきた。測定項目は, 最大静止圧, 最大随意収縮圧, 直腸感覚検査, 機能的肛門管長などである。当科では 2010 年 6 月より, 256 ch. high-resolution 3D manometry を導入した。測定用プローブは硬性で, 直径 10 mm, 有効長 80 mm で, 長軸に 6 mm 間隔で 16 チャンネル, 同軸円周上の 16 方位にチャンネルがあり, 16×16 の計 256 チャンネルのセンサーが装備されている。先端にはバルーン取り付け口があり直腸感覚検査時のバルーンとして使用でき, さらには, 直腸内圧も測定できる。

測定項目は, 従来法に加え, いきみ圧が測定可能である。引き抜き法との最大の相違点は, プローブを引き抜くことなく肛門管内に留置するだけで, 全長・全周にわたる肛門管内圧の経時的变化を測定できることである。検査プローブを動かさないで, 検者による測定のばらつきが少なく, 再現性がより向上する。さらに, その測定値を 3D 画像によってイメージすることで, 経時的な圧変化を立体的に観察できることは, 肛門機能を把握する上で大きな利点である。

256 ch. high-resolution 3D manometry の実際を供覧し, 従来の引き抜き法と比較する。

S3-1 胃横切の胃幽門輪運動に対する効果と幽門保存胃切除術：イヌを用いた基礎的検討を振り返る

東北大学大学院生体調節外科学

○柴田 近, 工藤 克昌, 菊地 大介, 井本 博文, 染谷 崇徳, 鹿郷 昌之, 田中 直樹, 三浦 康, 内藤 剛, 小川 仁, 羽根田 祥, 渡辺 和宏, 大沼 忍, 佐々木 宏之, 佐々木 巖

幽門保存胃切除術（PPG）は、幽門輪の機能を温存してダンピング症候群と逆流性胃炎の発生を低下させる、胃潰瘍に対する術式として提唱された。その後、早期胃癌にも適応が拡大され、機能温存術式として定着している。PPG 提唱の根拠となったのが筋電図・内圧を用いた動物実験であり、その意義を考察したい。実験は全て麻酔下の雑種成犬を用いて行われた。胃体部から前庭部の4か所で筋電図測定を行ったところ、正常の胃では順蠕動が多くを占め、逆蠕動はほとんど認められなかった。次に、胃の短軸に沿った切離（横切）、再吻合を行なった後の筋電図を検討した。横切のレベルとしては、1) 胃上部 1/3, 2) 胃体部と前庭部の境界部, 3) 幽門輪のすぐ口側、の3つを設定した。その結果、1) と 3) では胃筋電図上の変化はほとんど認められなかったが、2) において吻合部の口側では順蠕動が多く、肛門側では逆蠕動の割合が増加しており、その現象は術後長期にわたって認められた。次に、幽門輪の内圧測定、幽門輪近傍の筋電図測定を同時に行い、胃の横切・再吻合を上部 1/3, 胃の中央, 下部 1/3, 下部 1/4, 幽門輪から 4, 3, 2, 1 cm の8か所で行った。その結果、上部 1/3 の横切では幽門輪内圧に変化がなかったが、中央部横切で幽門輪直上での逆蠕動が増加し、幽門輪内圧が上昇した。横切部位が肛門側に移動しても逆蠕動の増加・幽門輪内圧の上昇は持続していたが、幽門輪から 1-2 cm の横切で幽門輪内圧は正常値近くに低下した。これらの結果は、幽門輪から 1.5-2 cm の横切で幽門輪機能を温存できる可能性を示しており、PPG 提唱の根拠となった。また、幽門洞を 4-5 cm 残して横切を行うと幽門洞に逆蠕動が頻発して愁訴の原因となる可能性を示している。イヌの結果がそのままヒトにあてはまらないこともあるとは言え、PPG で残す幽門洞長を考える上で参考になると思われた。

S3-2 胃癌幽門保存（分節）胃切除および噴門側胃切除における切除範囲と術後障害

横浜市立市民病院

○高橋 正純

【目的】 胃癌幽門保存（分節）胃切除および噴門側胃切除例の長期成績からその切除範囲と術後障害の関連を検討する。

【対象と方法】 対象は幽門保存胃切除または分節胃切除を施行した胃癌 156 例と噴門側胃切除・偽 His 角・偽穹窿部形成食道胃吻合再建を施行した胃癌 48 例。胃癌術後障害の評価項目は術前後の体重比、残胃炎、逆流性食道炎、食物残渣、少胃症状とした。

【結果】 A) 幽門保存（分節）胃切除例の検討 1) 体重比：1 年目 95.2% と幽門側胃切除例の平均 90% に比べて良好であった。特に幽門側残胃長 4 cm 以上、小彎切離長 7 cm 未満、迷走神経腹腔枝温存例（72%）の体重減少は少なかった。2) 残胃炎は grade 1/2 が各々 43/13% と軽度で grade 2 は HP 感染陽性や胆汁逆流例に多かった。逆流性食道炎は grade A が 9% と軽度であったが小彎切離長が長く残胃の小さい例に多かった。食物残渣は grade 1/2/3 が各々 14/17/9% で特に幽門側残胃長が 3.5 cm 以下や吻合部のひきつれ症例に多かった。B) 噴門側胃切除例の検討 1) 体重比：1 年目で平均 $89.3 \pm 7.1\%$ で小彎切離長との相関は明らかではなかった。2) 残胃炎は grade 1/2/3 が 43/2/2% と軽度で全例 HP 感染陽性であった。逆流性食道炎は grade A/B が 12.7/8.5% で小彎切離長との関連はなかったが、食道切離長 1.5 cm 以上でその程度が強かった ($p=0.02$)。食物残渣は grade 1/2/3 が 29/33/25% と多かったが、切除範囲との関連は明らかでなかった。

【結語】 胃癌に対する幽門保存（分節）胃切除は術後障害において体重減少、残胃炎、逆流性食道炎が少ない利点を認めたが、食物残渣が多かった。切除範囲は小彎切離長 7 cm 以下、幽門側残胃長 3.5 cm 以上が適当で迷走神経腹腔枝は温存することが機能的に良いと思われた。噴門側胃切除では食物残渣が多いものの小彎切離長 7 cm 以下、食道切離長 1.5 cm 未満の切除範囲であれば術後障害が少ないと思われた。

S3-3 胃分節切除術（横断切除）の残胃形状と臨床像—機能障害のメカニズムと予防対策

¹金沢医科大学一般・消化器外科, ²金沢大学病院胃腸外科

○木南 伸一¹, 甲斐田 大資¹, 大西 敏雄¹, 大野 由夏子¹, 富田 泰斗¹, 野口 美樹¹, 舟木 洋¹, 表 和彦¹, 上田 順彦¹, 中野 泰治¹, 小坂 健夫¹, 藤村 隆², 太田 哲生²

【背景】胃分節切除術（横断切除）とは、胃を横断切除し、口側胃と肛門側胃を端々吻合する機能温存手術である。幽門保存胃切除（PPG）は、口側切離線は通常の幽門側胃切除の切離線・温存する cuff 長は 2-3 cm と、比較的定型的な術式であるのに対し、胃分節切除は、切離線が純粹に腫瘍の位置で決まるため、口側切離線も cuff 長も様々な非定型手術である。PPG と胃分節切除を比較することにより、術後胃の運動機能の一部が解明されるものと期待される。【対象と方法】1) 愁訴アンケート：術後 1 年以上経過した胃分節切除（SR）54 例、PPG 18 例、および幽門側胃切除 B-I 再建 66 例に、38 項目からなるアンケートを郵送した。2) 内視鏡を用いた運動機能調査：術後半年以上経過した SR 29 例に鎮痙剤を投与せずに胃内視鏡を行い、残胃に認められる蠕動を観察した。【結果】1) アンケートは SR 52 例（96%）・PPG 17 例（94%）・B-I 61 例（92%）から回答が得られた。食事摂取量が術前の 90% 以上と回答した症例は、B-I の 41% に対し、SR は 71%（ $p<0.01$ ）・PPG は 59% であった。早期飽満感で食事が減少したと回答した症例は、B-I で 39%・PPG では 47% であったが、SR では 10%（ $p<0.01$ ）と少なかった。ダンピング症状を自覚する症例は、B-I 16% に対し、SR 6%・PPG 6% であった。2) 内視鏡観察では、口側残胃に蠕動が認められた症例はなかったが、93% の症例で antral cuff に蠕動が確認できた。内訳では、吻合部から幽門へと向かう順蠕動が認められたのが 66% と 2/3 を占めた。蠕動の方向は cuff サイズには関係しなかった。一方で食物残渣が認められないもしくは少ない 21 例では cuff の順蠕動は 86% に生じたが、残渣の多い 8 例では順蠕動は 13% に過ぎなかった。【結語】胃分節切除の long antral cuff は、PPG の 2-3 cm の cuff に比べ機能的に劣ることはないと考えられた。胃分節切除を適用する際、理想的な残胃機能温存を図るには、口側残胃は 1/3～2/5 程度のサイズ、一方 antral cuff は良好な血流が保たれる大きめのサイズに仕上げるのが重要と推察された。

S3-4 胃切除術後消化管再建における迷走神経（幽門枝、腹腔枝）温存の意義 — 基礎的検討 —

群馬大学大学院病態総合外科

○持木 彫人, 小川 敦, 矢内 光洋, 緒方 杏一, 大野 哲郎, 桑野 博行

臨床において神経温存手術が盛んに行われ、術後の QOL に寄与していると考えられているが、神経温存がほんとに消化管機能に貢献しているかは不明な点が多い。我々は胃切除術において行われている、迷走神経幽門枝温存および腹腔枝温存の動物モデルを作成し、消化管運動を中心に基礎的検討を行い、迷走神経温存の意義について検討した。

【方法】雑種成犬を用いて全身麻酔下に以下のモデル犬を各 5 頭ずつ作成した。消化管運動は胃、十二指腸、小腸の各部位に force transducer を縫着し、意識下に測定した。モデル犬は 1) コントロール犬, 2) 幽門枝切離犬, 3) 幽門枝温存幽門輪温存胃切除犬（PPPG）, 4) 幽門枝非温存幽門輪温存胃切除犬（RPPG）, 5) 腹腔枝切離犬, 6) 腹腔枝温存幽門側胃切除犬（PGG）, 7) 腹腔枝非温存幽門側胃切除犬（RGG）の 7 種類。胃排出試験は Sitzmark およびアセトアミノフェン法を用いて行った。インスリンの測定は Elisa を用いて行った。

【結果】1) 迷走神経幽門枝：コントロール犬、幽門枝切離犬において正常な phase III が観察された。PPPG 犬、RPPG 犬においては幽門輪の弛緩が消失し、食後期収縮で幽門輪の緊張性収縮が観察され両群ともに胃排出が遅延した。この異常収縮、胃排出は術後 1 カ月で改善した。2) 迷走神経腹腔枝：腹腔枝を切離すると空腹期において十二指腸運動が、食後期において胃・空腸運動が有意に低下した。RGG 犬で食後期、空腹期共に十二指腸以下の収縮能および胃排出が PGG 犬と比較して有意に低下した。インスリン分泌は腹腔枝温存によって周期的血中濃度の変動が温存されたが、RGG 犬では消失した。

【結論】PPG において迷走神経幽門枝温存の必要なく、収縮異常は壁内神経に参与している。迷走神経腹腔枝は胃切除犬で十二指腸以下の消化管運動に参与し、温存することによって収縮、インスリン分泌を改善した。

S3-5 Postoperative ileus の病態とその臨床的アプローチの展開

¹慈恵医大外科学講座消化管外科, ²慈恵医大外科学講座

○中田 浩二^{1,2}, 川村 雅彦^{1,2}, 古西 英央^{1,2}, 岩崎 泰三^{1,2}, 小村 伸朗^{1,2}, 石橋 由朗^{1,2},
三森 教雄^{1,2}, 羽生 信義^{1,2}, 柏木 秀幸^{1,2}, 矢永 勝彦²

腹部外科手術後の急性期には postoperative ileus (POI) と呼ばれる消化管運動機能障害が出現し、種々の要因で遷延化・重症化することが問題となる。POI の克服は、周術期合併症の減少、患者の QOL 向上や医療費の削減に結びつくことから重要なテーマである。POI の病態解明とその予防・治療のためにさまざまな研究や臨床的な取り組みが行われている。意識下の雑種成犬を用いた動物実験により POI の実態と遷延化の要因、および薬物治療の可能性について検討した。検討 1) 消化管の漿膜面に strain gauge transducer (SGT) を縫着し、単開腹術後急性期の消化管運動を測定した。胃、結腸では術後 2-4 日目まで強収縮、大腸収縮波群の抑制がみられたが空腸、回腸では術後 1 日目には回復し、強収縮の抑制は認められなかった。検討 2) 自家小腸移植術後急性期の消化管運動を SGT 法とバリウム造影にて検討した。胃、十二指腸では術後 2 週目まで、空腸、回腸では術後 1 週目まで強収縮の障害がみられた。バリウム造影では術後 3 日目には胃、小腸の蠕動運動が著明に減少し内容物の停滞がみられたが、術後 7 日目には改善が認められた。検討 3) 自家移植術犬の術後急性期に合成モチリンを投与すると、胃に強収縮様の蠕動運動が出現し胃内容物の排出がみられた。次いでオクトレオチドを投与すると小腸に強収縮様の蠕動運動が出現し、小腸内容物が結腸内へと移送され拡張した腸管径の減少がみられた。これらの実験結果を踏まえて、POI の病態とその克服に向けた臨床的な取り組みの今後の展開について考察する。

S3-6 消化器術後における炎症と腸管麻痺の軽減への取り組み

～腹腔鏡手術の有用性と 5-HT₄R 作動薬モサプリドクエン酸塩水和物の効果について～

¹東京大学大学院医学系研究科消化管外科学, ²東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室,

³癌研究会有明病院消化器外科, ⁴東京大学大学院医学系研究科代謝栄養内分泌外科学

○畑尾 史彦¹, 土田 泰昭^{1,2}, 比企 直樹³, 小川 利久⁴, 堀 正敏², 尾崎 博², 瀬戸 泰之¹

消化器術後には全身に炎症反応が惹起され、さらには腸管麻痺 postoperative ileus (以下 POI) が生じる。我々は特に Intestinal Manipulation (以下 IM) による影響に着目し、これまでに取り組んできた術後炎症反応と POI の軽減を目指した基礎的研究について紹介する。

実験 1. ブタ実験モデルにおける IM による術後炎症反応への影響【方法】胃切除を腹腔鏡下手術、通常の開腹手術、腹腔鏡用手術デバイスを用いて開腹下に行う手術の 3 法で行い、術後の炎症反応を比較した。【結果】通常開腹群は腹腔鏡下群、開腹下腹腔鏡デバイス群と比較して有意に炎症反応が高値を示した。【結論】腹腔鏡手術において炎症反応は軽減した。開腹下腹腔鏡デバイス群では炎症反応は軽度なため、術後炎症には IM による影響が大きいと考えられた。

実験 2. 5-HT₄R 作動薬モサプリドクエン酸塩水和物 (以下 MOS) による侵襲後の IL-6 抑制作用【方法】マウスに MOS を投与し胃切開縫合または LPS 投与を行った。【結果】術後血中 IL-6 は対照群と比較して MOS 群では有意に低値を示した。LPS 投与においても同様に MOS 投与による IL-6 抑制がみられた。さらに in vitro において、培養細胞に LPS と共に MOS を加えると、IL-6 抑制の傾向が示された。【結論】MOS 投与は侵襲後の炎症反応を軽減する可能性が示唆された。

実験 3. MOS による IM 後の腸管炎症反応および運動障害の軽減【方法】ラットに IM による POI モデルを作成し、MOS を周術期に投与した。術後に回腸を摘出し、炎症性メディエーターの定量、炎症細胞浸潤、腸管運動障害を評価した。【結果】ラット回腸において、IM 後に炎症性メディエーターの発現増加、漿膜下層への肥満細胞浸潤、消化管通過性遅延・胃排出停滞、漿膜下層・筋層間の常在型マクロファージの増加および滲出性マクロファージ、好中球の著明な浸潤、回腸輪走筋収縮力低下を認めた。すなわち MOS 投与により炎症および腸管運動障害は軽減した。【結論】MOS の投与が消化器術後周術期の運動機能障害に対して有効である可能性が示唆された。