

氏 名	森 本 秀 樹
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1663 号
学位授与の日付	平 成 10 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Mechanisms of Insulin-Induced Relaxation of the Canine Proximal Stomach After Proximal Gastric Vagotomy.

(近位胃迷走神経切除犬におけるインシュリン誘発性近位胃弛緩の機序)

(主査)

論文調査委員 教授 千葉 勉 教授 清野 裕 教授 今村正之

論 文 内 容 の 要 旨

幹部胃迷走神経切除術(迷切)は胃の異所性ペースメーカーを出現させ逆蠕動をきたしたり、前庭部の蠕動を弱め、固形物の胃排出を遅延させる。そのために幽門形成術が必要とされるが、幽門形成術自体もダンピング症候群等の原因となる。これに対し、近位胃迷切では胃の運動性や胃排出は比較的良好に保たれ、通常幽門形成術を要しない。一方、幹部胃迷切は近位胃の受容性弛緩を障害し、液体の胃排出を促進する。インシュリンによる低血糖は迷走神経核の遠心性ニューロンを刺激し近位胃の弛緩を惹起するが、幹部胃迷切によりこの反応は障害され、その機序は近位胃への遠心性迷走神経支配によるものと信じられてきた。しかし、この反応は選択的近位胃迷切犬で保たれることから、上記の機序に加えて、近位胃の弛緩分子としても知られるガストリンが迷走神経刺激により胃前庭部から分泌されることにより惹起される機序も存在するという仮説を検討した。

6匹の雑種成犬に全身麻酔下選択的近位胃迷切及び胃体部に測定用胃瘻を造設し 2週間以上の回復期間をおいた。16時間以上の絶食後、意識下に胃瘻を介して近位胃に測定用バッグを装着し、バロスタットにて弛緩性を測定した。呼吸性圧変動は補正した。インシュリン(1 U/kg)又はガストリン(1 ug/kg)を静脈内投与し、バロスタット容量と血清中グルコース・インシュリン・ガストリン濃度及び胃酸量を薬剤投与前1時間以上・投与後2時間まで測定した。インシュリン又はガストリン投与30分前に静脈内投与されたコレシストキニン(CCK)-A受容体拮抗剤(L-364, 718)とCCK-B受容体(ガストリン受容体)拮抗剤(L-365, 260)の効果(各1 mg/kg)に関しても同様の測定をした。全ての実験は各犬に対して中2日以上あけ、各々の組み合わせに対して原則的に3回実験を行い、その測定値の平均を各犬における結果とし6匹の平均と分散を求めた。有意性は5%の危険率で判定し、多重比較には統計学的補正を行った。

近位胃迷切前はインシュリン投与により胃酸分泌は5.2mEq/15分(基礎値の13倍)に亢進したが、近位胃迷切後は1.3mEq/15分(<2 mEq/15分)であり近位胃迷切の有効性を確認した。インシュリン投与後の血清インスリン値は指数関数的に減少し、60-90分で基礎値に復したが、インシュリン投与は、1) 血清グルコース値を有意に低下させ、2) 血清ガストリン値を上昇させ、3) 近位胃を弛緩させた(バロスタット容量比2.02)。ガストリン基礎値は近位胃迷切前で227±26Pg/ml、近位胃迷切後で240±59pg/mlと有意差を認めなかった(n=3)。血清ガストリン値は近位胃迷切後インシュリン投与30-90分後にピークを形成したが、ピーク値(387±75)と基礎値の間では有意差を認めた。ガストリン投与後の血清ガストリン値は指数関数的に減少し、約2時間で基礎値に復したが、ガストリン投与は、1) 血清グルコースやインシュリン値を低下させることなく、2) インシュリンと同程度に近位胃を弛緩させた。2種類のCCK拮抗剤溶解液の単独投与は各測定値に影響を与えなかった。CCK-B拮抗剤は他の測定値を変動させることなくインシュリン又はガストリン誘発性近位胃弛緩反応を有意に減弱したが、CCK-A拮抗剤は効果を有しなかった。

以上より、近位胃迷切犬におけるインシュリン誘発性近位胃弛緩は迷走神経の直接支配による機序に加えて、迷走神経刺

激による胃前庭部よりのガストリン分泌を介する機序によっても惹起される。

論文審査の結果の要旨

幹部迷走神経切除術（幹迷切）は遠位胃の運動性を弱め固形物の胃排出を遅延させ、近位胃の受容性弛緩を消失させ液体の胃排出を促進する。一方、近位迷切では胃の運動性と胃排出は比較的良好に保たれる。インスリンによる低血糖は迷走神経核の遠心性ニューロンを刺激し近位胃の弛緩を惹起するが、本反応は幹迷切により消失するため、近位胃への遠心性迷走神経支配によるとされてきた。著者らは、本反応が選択的近位胃迷切犬で保たれることから、前述の機序に加えて近位胃の弛緩分子であるガストリンが迷走神経刺激により胃前庭部から分泌され作用する系の関与の可能性を調べた。

（方法）選択的近位胃迷切犬6頭を用いて胃瘻を介し近位胃のパロスタット容量を意識下に測定し弛緩性を測定した。

（結果）外因性インスリンは血清中ガストリン濃度を上昇させ近位胃を弛緩させた。外因性ガストリンは血中インスリン濃度を変化させることなく近位胃を弛緩させた。ガストリンの特異性は2種類のコレシストキニン拮抗剤による反応性により確認された。

（結論）ガストリンはインスリンによる近位胃の受容性弛緩を惹起する機序に関与する。

以上の研究は、近位胃の機能的弛緩性の機序解明に貢献し、胃の機能不全に起因する消化器疾患の理解や将来の治療法確立に寄与するところが多い。

従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成10年6月29日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。