

氏名(生年月日)	ハラ 原	ダ 田	トモ 知	ユキ 幸
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第2414号			
学位授与の日付	平成19年1月19日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	<b>Ethyl pyruvate ameliorates ileus induced by bowel manipulation in mice</b> (エチルピルビン酸の術後麻痺性イレウスに対する抗炎症作用とその効果に関する研究)			
主論文公表誌	Surgery 第138巻 第3号 530-537頁 2005年			
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 忠 (副査) 教授 尾崎 眞, 三橋 紀夫			

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

エチルピルビン酸 (EP) は、敗血症や出血性ショックのマウスモデルにおいて、炎症性サイトカインの減少や臓器障害の改善を認め、生存率の改善をすることが報告されている。今回、著者らは、マウスによる術後麻痺性腸イレウスモデルを作製し、炎症が発生起因と考えられている術後麻痺性イレウスに対し、エチルピルビン酸が有効であるかを検討した。

### 〔対象および方法〕

C57BL/6 マウスを用い下記の5群を作製した。①対象群 (CONT)：手術も治療もしない群。②手術対象群 (SHAM)：開腹のみ行い手術操作も治療も行わない群。③乳酸加リンゲル治療群 (RLS)：術後イレウスに対し乳酸化リンゲルで治療した群。④低濃度エチルピルビン酸加リンゲル治療群 (EP40：投与量 40mg/kg)：術後イレウスに対し低濃度エチルピルビン酸加リンゲルで治療した群。⑤高濃度エチルピルビン酸加リンゲル治療群 (EP80：投与量 80mg/kg)：術後イレウスに対し高濃度エチルピルビン酸加リンゲル治療で治療した群。術後イレウスモデルはこの分野で知られている方法 (bowel manipulation) で作製した。マウスをペントバルビタールで麻酔後、正中切開で開腹、2本の滅菌アプリーケーターにて小腸をはさみ全腸管にわたりアプリーケーターで緩徐にローリングした後閉腹した。これらにより以下の3段階の実験を行った。

実験1) 手術24時間後に非吸収性蛍光マーカー (FD70) を経口より投与し、90分後に胃を含めた全腸管を摘出し非吸収性蛍光マーカーの腸管分布部位を比較検討した。非吸収性蛍光マーカーの腸管内輸送率は、Geometric Center (GC) を用いて測定した。

実験2) 手術24時間後の小腸平滑筋内炎症性サイトカイン (インターロイキン6：IL-6) および誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の産生をRT-PCR法を用いて測定し各群比較検討した。

実験3) 手術24時間後の小腸平滑筋収縮率の測定を、摘出した小腸平滑筋にベタンコールを0.3~300 $\mu$ mol/L漸増的に作用させ、各濃度の収縮力をプロットし、比較検討した。

### 〔結果〕

非吸収性蛍光マーカーの腸管内分布はCONT, SHAMにおいて急速に肛門側に輸送されたが、術後イレウス群では、口側に停滞していた。しかし、EP40治療群、EP80治療群では、RLS治療群と比較すると、マーカーの腸管内分布は腸管の肛門側にシフトしていた。また、GCによる腸管の非吸収性蛍光マーカー輸送率は、RLS治療群に対してEP40治療群、EP80治療群では、有意に改善した ( $p < 0.05$  vs RLS) が、EP40群とEP80群間では有意差が認められなかった。小腸平滑筋におけるIL-6およびiNOSのmRNAの出現は、いずれの群においても統計的有意差は認めなかったが、RLS治療群では著明に発現するのに対し、EP40治療群、EP80治療群では減少する

傾向が認められた。小腸平滑筋の収縮率は、と比較すると、RLS 治療群と CONT 群 ( $p < 0.05$ )、RLS 治療群と EP 40 治療群 ( $p < 0.05$ ) で、有意に収縮率の減少を認め、EP40 治療群では、より正常群に近い収縮率を認めた。

〔考察〕

エチルピルビン酸は in vivo および in vitro において、nuclear factor  $\kappa$ B を抑制し、炎症性サイトカインの発現を抑制することにより抗炎症作用があることが報告されている。また活性化酸素のスキャベンジャーとしての抗炎症作用も報告され、Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) 症例のような炎症による重症症例に対し、乳酸加リンゲル液に代わる細胞外輸液製剤としての可能性が期待されている。今回我々は、術後麻痺性イレウスの原因の一つと考えられている、手術操作により腸管平滑筋内で炎症性サイトカインカスケードが活性化と、それに引き続いて起こる腸管平滑筋内に集積した白血球や、放出されるケミカルメディエーターにより平滑筋の収縮抑制に対し、エチルピルビン酸が有用であるかを、検討した。今回のマウスによる術後イレウスモデルにおいては炎症性サイトカイン産生の統計学的上有意な抑制は認められなかったが、腸管収縮能においては乳酸加リンゲル液のみの治療群に対し有意な改善が認められた。エチルピルビン酸は、術後麻痺性イレウスの腸管蠕動運動に対し効果があることが示唆された。

### 論文審査の要旨

エチルピルビン酸 (EP) は、出血性ショック時に投与すると炎症性サイトカインを減少させ、臓器障害を改善させることが報告されている。今回、開腹下にマニピュレーション法で麻痺性イレウスを作製したマウスに EP を投与し、その有効性を検討した。

検討方法は、①腸管内輸送率による腸管機能回復程度の確認、②小腸平滑筋内の炎症性サイトカイン (IL-6) および iNOS の産生抑制の有無を検討、③小腸平滑筋収縮率の変動の検討、の 3 法で行った。その結果、麻痺性イレウスマウスに EP を投与することにより腸管内輸送率は向上し、小腸平滑筋内の IL-6 および iNOS 産生が抑えられ、小腸平滑筋収縮率は改善した。

麻痺性イレウスに対し、EP が有効であることを確認した点で、本論文は医学的に有用であると思われる。

氏名(生年月日)	三 宅 邦 智
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2415 号
学位授与の日付	平成 19 年 1 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Assessment of lymph node micrometastasis in early gastric cancer in relation to sentinel nodes (早期胃癌におけるリンパ節微小転移の検討—sentinel node に関連して—)
主論文公表誌	Gastric Cancer 第 9 巻 第 3 号 197-202 頁 2006 年
論文審査委員	(主査) 教授 亀岡 信悟 (副査) 教授 山本 雅一, 鈴木 忠

### 論文内容の要旨

〔目的〕

現状における胃癌根治術は、正常リンパ節を含めた系統的リンパ節郭清が基本とされている。近年、内視鏡的切除や縮小手術の普及に伴い、より妥当なリンパ節郭清が検討されている。一方ではセンチネルリンパ節 (SN) を