

ラットモデルを用いた小腸虚血再灌流障害に対する薬剤保護効果についての研究
上山庸佑、徳原克治、菱川秀彦、松島英之、津田匠、中村有佑、中竹利知、
奥村忠芳、権雅憲
代謝機能制御系外科学 外科学講座第3学年

目的

上腸間膜動脈閉塞症に対する IVR での血栓除去術や小腸移植、腹腔大動脈グラフト置換術などの施行症例では、腸管血流の再開によって、虚血中に産生された活性酸素、窒素化合物などが拡散するため、腸管粘膜の吸収障害や bacterial translocation が生じたり、肝不全などの遠隔臓器障害を発症する場合がある。腸管の虚血再灌流は、全身性炎症反応症候群および多臓器不全を惹起するため死亡リスクが高いにも関わらず、虚血再灌流障害を改善させる臨床的治療法や栄養療法は確立していない。

本研究ではラット腸管虚血再灌流モデルを作成し、腸管粘膜障害の程度、炎症性メディエーターの動向、遠隔臓器障害を検討する。また、粘膜保護作用を有していると考えられているアミノ酸誘導体などの栄養剤や抗炎症作用を有する薬剤・漢方などを投与し、腸管保護効果について検討する。

材料と方法

Sprague-Dawley ラット（雄性・週齢 6 週・200g）を開腹して腸間膜動脈主幹部を露出し、クリップで虚血を行う。虚血時間は当初 45 分に設定した。虚血後クリップを除去し再灌流させ、一定時間（1、3、6 時間後）経過した後に再度開腹し、小腸腸管および血液を採取する。realtime-PCR にて、小腸粘膜内の TNF- α 、iNOS、CINC、IL-6 などの mRNA を解析し、産生について評価する。また腸管壁の病理組織所見や、血清における炎症性サイトカインや肝逸脱酵素の値についても評価する。

上記項目にて、ラット虚血再灌流モデルでの粘膜障害・炎症亢進の所見を確認した上で、ラットに対し薬剤投与を行い、前述の所見の軽減について検討する。

結果および考察

ラット虚血再灌流モデルの作成：病理学的検査で、虚血再灌流後の粘膜上皮はコントロール群と比較し、絨毛高の低下などの所見を認め、粘膜障害の進行が示唆された。粘膜内 iNOS、CINC、IL-6 各 mRNA は、再灌流 6 時間の時点で虚血再灌流群において高値を示した。TNF α mRNA は、再灌流 1 時間の時点で虚血再灌流群において高値であったが、有意差は認めなかった。また血清 IL-6 は再灌流 6 時間で虚血再灌流群において著明高値となった。また血清 AST、ALT 値は再灌流 6 時間において虚血群で著明に高値を示した。このラットモデルから、虚血再灌流障害による粘膜障害、炎症所見の亢進、そして肝機能障害が示唆された。薬剤投与実験：今後抗炎症作用を有すると思われる薬剤や栄養剤などの投与後に虚血再灌流操作を行い、採取した検体の評価し、障害の軽減の有無について検討する予定である。