

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10472

研究課題名(和文) 消化管吻合部における創傷治癒促進栄養素の効果

研究課題名(英文) Efficacy of elemental diets in promoting wound healing at the site of intestinal anastomosis

研究代表者

合川 公康 (Aikawa, Masayasu)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20438823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：創傷治癒過程におけるコラーゲン合成は、創傷部の強度を規定する因子である。コラーゲン合成を促進する栄養素の補給が、体表創部のコラーゲン増量に有用であるという報告はあるが、消化管吻合部における報告はない。本研究の目的は、大動物を用い、コラーゲン合成を促進するオルニチンの補給が、消化管吻合部コラーゲン蓄積に及ぼす影響と、それに伴う吻合部の強度を検討した。

雑種ブタを用いた実験では、消化管吻合術後におけるオルニチン投与は吻合部のコラーゲン合成を促進するものの、吻合部の強度を有意に高めることは証明されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後の栄養補給はさまざまなサプリメントが導入されているが、いずれも科学的な根拠が乏しい。本研究で、創傷治癒を促進する物質の科学的エビデンスが、実際行われている消化管吻合で証明されれば、学術的意義は高いと思われる。また、消化管吻合は消化器癌が多い本邦では多く行われている手術手技であり、吻合部の強度を上昇させるサプリメントが証明されれば社会的意義も高いと思われる。

研究成果の概要(英文)：Collagen synthesis is essential in wound healing processes for conferring strength. We designed a large-animal experimental model to investigate the strength of wound healing and collagen deposition at the site of intestinal anastomosis following administration of a elemental diet, which contains high dose ornithine. The elemental diet may promote wound healing by stimulating collagen deposition at sites of intestinal anastomosis site and thereby strengthen the anastomoses. The elemental diet may promote wound healing by stimulating collagen deposition at sites of intestinal anastomosis site and thereby strengthen the anastomoses.

研究分野：消化器外科

キーワード：消化器外科 代謝栄養学

1. 研究開始当初の背景

消化管手術における致命的な合併症のひとつとして縫合不全がある。この合併症を予防することが消化管手術において極めて重要な事項である。消化管吻合は本邦の国民病とも言える消化器癌手術においてはほぼ必須の術式であり、この手術成績を向上させることは社会的意義も高い。消化管吻合部は、通常の創傷と同様に、炎症期、肉芽期を経て安定状態へ到達するが、ほとんどの縫合不全は肉芽期までの段階で発生する(約1週間)。縫合不全を予防するためには、この初期の1週間において吻合部を良好な創傷過程に誘導することが重要である。そこで、消化管吻合部の治癒を促進する栄養学的アプローチとしてオルニチンの役割に注目した。オルニチンは炎症期にはマクロファージを活性化させ、殺菌や異物・壊死物質の除去を行い、肉芽形成期には血管新生とコラーゲン合成を促進させ、創傷治癒過程で極めて重要な役割を果たす。本研究は、大動物(ブタ)を用いてオルニチン投与が消化管吻合部の創傷治癒にどのような影響があるかを検討した。

2. 研究の目的

創傷治癒過程におけるコラーゲン合成は、創傷部の強度を規定する因子である。コラーゲン合成を促進する栄養素の補給が、体表創部のコラーゲン増量に有用であるという報告はあるが、消化管吻合部における報告はない。本研究の目的は、大動物を用い、コラーゲン合成を促進するオルニチンの補給が、消化管吻合部コラーゲン蓄積に及ぼす影響と、それに伴う吻合部の強度を検討することにある。

3. 研究の方法

1. 栄養剤投与時の血中オルニチン濃度上昇の測定

当施設の測定機器故障があり、施設内での測定が不可能であった。外注による測定も、新型コロナウイルス蔓延による流通麻痺や研究費用における制限で不可能であった。

2. オルニチン投与による、消化管吻合部の創傷治癒効果の観察

雑種ブタ(n=6)を全身麻酔下に開腹、小腸を離断し吻合するモデルを作製した。吻合は1個体につき4カ所、空腸を切離し、吻合した(ラピッドバイクルルによる漿膜筋層のみの連続吻合を行った。吻合ピッチは2mm)。このモデルを、通常食に加えてオルニチンを投与する群(OR群; n=3)、通常食のみの群(N群; n=3)の2群に割り当てた。手術7日後、ブタを再開腹し、吻合部を摘出し吻合部の検討をおこなった。検討項目は肉眼的所見、引っ張り試験、耐圧試験、吻合部コラーゲン沈着量である。コラーゲン沈着量は、膠原線維部を画像処理で抽出時のpixelで定量化した。

4. 研究成果

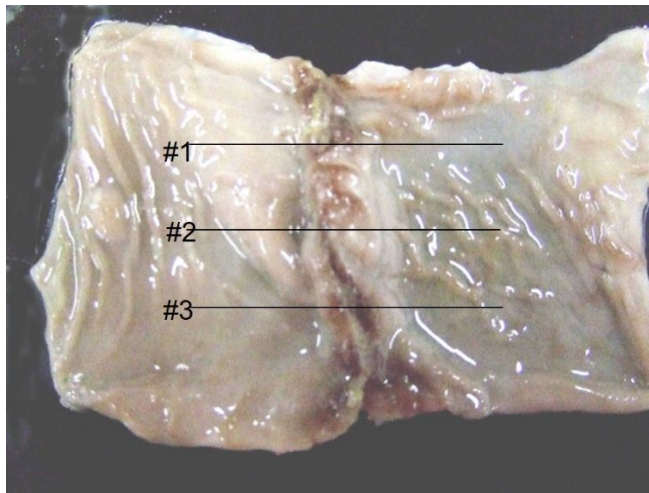
両群ともに、術後の体重減少、手術関連合併症は認められず、吻合部の肉眼所見(図1)に差は認められなかった。吻合部から3カ所切片を作製しそれぞれHE染色、EVG染色を行い、吻合部の状態を観察した(図2)。コラーゲン蓄積量を定量化するために、EVG染色の赤色部分を画像で抽出し(図3)、その面積を算出した。

吻合部におけるコラーゲン沈着量は、OR群 147886(44688-241112)であったのに対し、N群では 44107(18892-78566)であった($p=0.0001$)。吻合部の圧力強度では、OR群が 41.25(32.5-55.5)mmHgであったのに対し、N群では 20.5(16.5-42.5)mmHgであった

($p=0.031$)、引張強度に関して有意差は認めなかった。消化管吻合術後におけるオルニチン投与は吻合部のコラーゲン合成を促進することにより吻合部の強度を高めることが示唆されたが、物理的強度においては有意な効果を証明できなかった。

当初は、さらに多くの動物実験を行い、個体数を増やすことにより、物理的強度の評価を行う予定であったが、豚コレラ蔓延による実験動物の購入制限、また新型コロナウイルス蔓延による人的移動の制限、実験室閉鎖が、追試実験が行えなかった。

(図1) 吻合部の肉眼所見 吻合部を展開し、#1 - #3の3箇所から切片を作製する。



(図2) 吻合部のHE染色、EVG染色

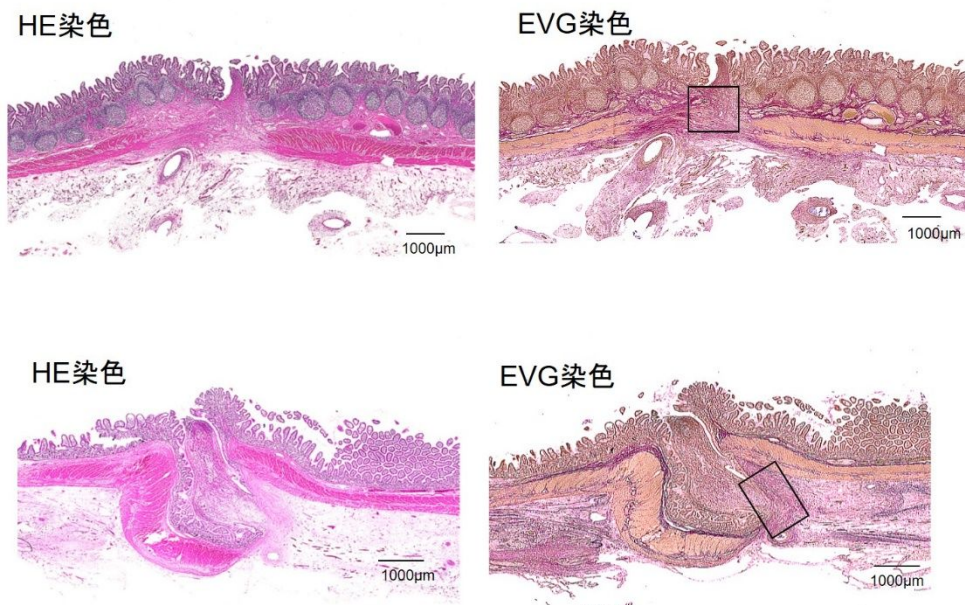


図3 コラーゲン沈着量は、膠原線維部を画像処理で抽出時の pixel で定量化

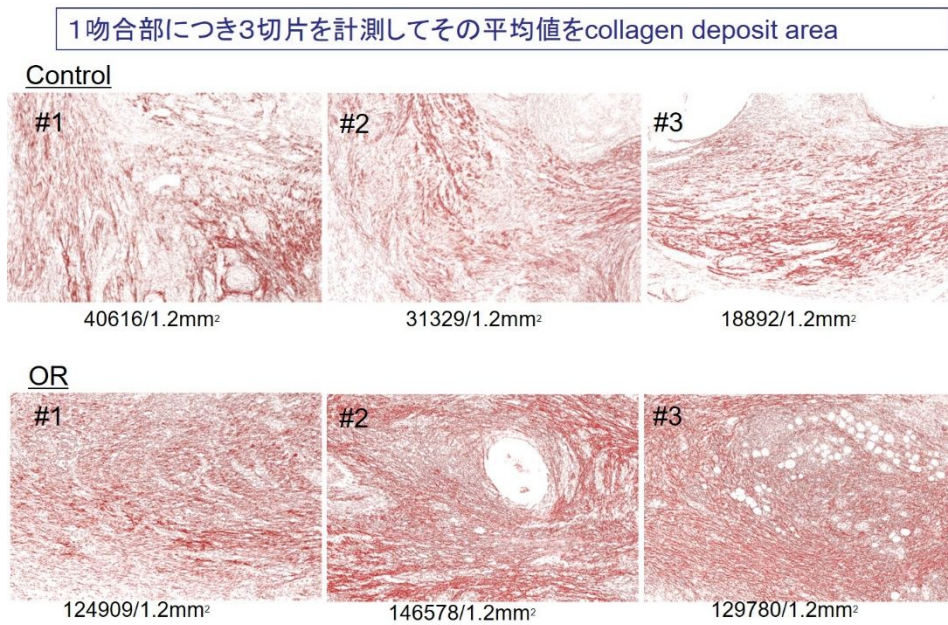
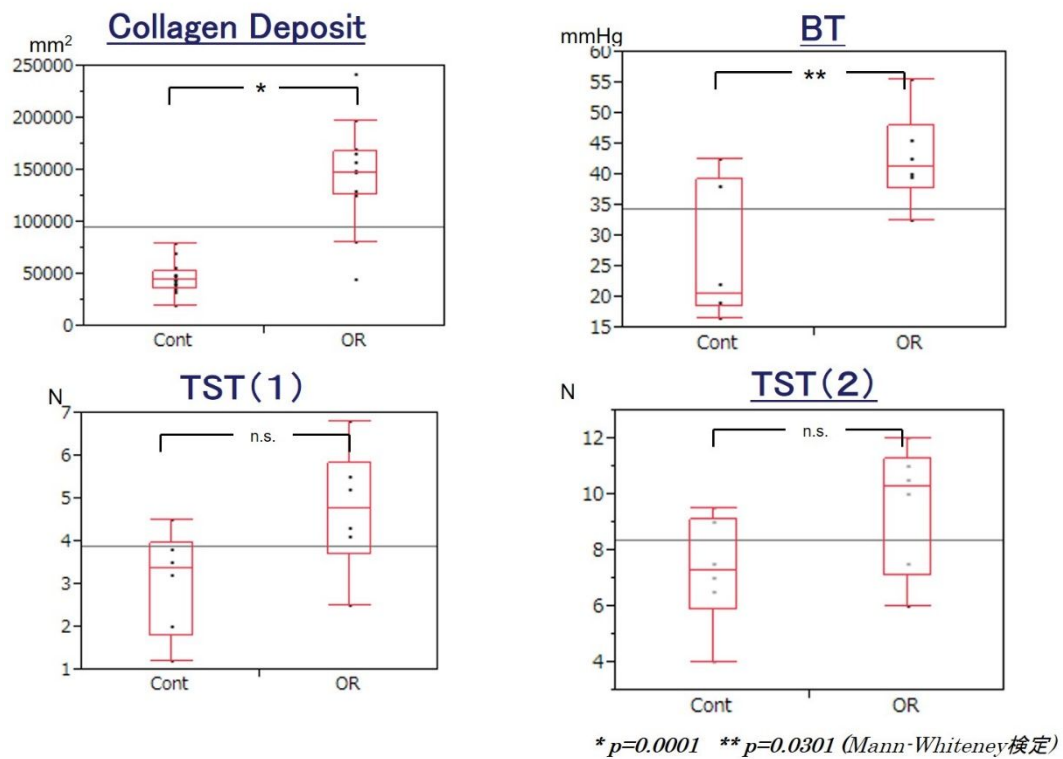


図4 吻合部におけるコラーゲン沈着量、バースト試験、引っ張り試験の比較。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮澤 光男 (Miyazawa Mitsuo) (20200165)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	
研究分担者	佐藤 弘 (Sato Hiroshi) (30766506)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究分担者	渡邊 幸博 (Watanabe Yukihiro) (70747584)	埼玉医科大学・医学部・助教 (32409)	