

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591586

研究課題名（和文） 肥満外科手術の糖尿病改善効果の基礎的検討：重症糖尿病を手術で治す時代に向けて

研究課題名（英文） A basic study on the effect of bariatric surgeries to improve type 2 diabetes: Toward days to cure severe diabetes with surgery.

研究代表者

鹿郷 昌之 (KAKYO MASAYUKI)

東北大学・病院・助教

研究者番号：30455779

研究成果の概要（和文）：膵液、胆汁を一緒にあるいは別個に回腸へと流入させた際の消化管運動・ホルモンの変化をイヌで検討した。胆汁単独と胆汁膵液を回腸に流入させると空腹期と食後期の消化管運動が抑制されること、膵液単独と胆汁膵液の回腸内流により gastric inhibitory polypeptide の血中濃度が低下し、胆汁単独の回腸内流により peptide tyrosine-tyrosine の血中濃度が上昇することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：In dogs, we studied the effect of bile and/or pancreatic juice diversion into the ileum on gastrointestinal motility and hormone secretion. Fasted and postprandial upper gastrointestinal motility was decreased in dogs with bile and bile/pancreatic juice diversions. Plasma levels of gastric inhibitory polypeptide were decreased in dogs with pancreatic juice and bile/pancreatic juice diversions. Plasma levels of peptide tyrosine-tyrosine were decreased in dogs with bile diversion.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：消化管運動、消化管ホルモン、膵液、胆汁、糖尿病、肥満、metabolic surgery

1. 研究開始当初の背景

「肥満大国」であるアメリカ合衆国では、内科的な治療で効果のない病的肥満症例に対して外科手術を行なっているが、その手術症例数は 2006 年の全米で 10 万件以上と言われている。治療肥満外科手術の手技は大きく 3 つに分類することが出来る。すなわち、摂食量を制限する方法、吸収を制限する方法、両者の混合法、である。このうち、アメリカでも

っとも広く行なわれているのは混合法であり、Roux-en Y gastric bypass（以下 RYGB）がその代表である。RYGB により体重が減少し肥満に伴う各種合併症も高率に改善するが、特に糖尿病は劇的に改善する。この糖尿病改善効果は、体重減少が起こるよりも早期に出現する事実から、体重減少とは無関係のメカニズムが存在することが明らかとなって来た。この手技を体重減少目的ではなくて

糖尿病改善目的で施行しようとする動きが世界的に起こりつつあり、**metabolic surgery**と称されている。**RYGB**による糖尿病改善のメカニズムの1つとして有力なのが、回腸粘膜から分泌されインスリン分泌刺激作用を有する消化管ホルモンの血中濃度の上昇である。このようなホルモンの血中濃度は回腸粘膜に対する胆汁や膵液の刺激で上昇することが知られている。**RYGB**においては胆汁、膵液が回腸に直接流入するため、血中の消化管ホルモン濃度は術後に上昇していると考えられている。一方で、消化管運動の制御に胆汁、膵液は重要な役割を担っていると考えられている。しかしながら、胆汁、膵液のどちらが消化管ホルモン分泌や消化管運動制御にとって重要なのか、あるいは胆汁、膵液の消化管ホルモン分泌に対する相乗効果はあるのか、については不明な点が多い。

2. 研究の目的

イヌを用い、胆汁・膵液の小腸への流入部位の変更が消化管ホルモン（特にインスリン分泌刺激作用を有するホルモン）と消化管運動に及ぼす影響を検討し、外科手術で重症糖尿病を改善する時代に備えての基礎的データを取得することが目的である。

3. 研究の方法

【モデルの作製】雌雄の雑種成犬 25 頭を用い、5 頭ずつ 5 群に分けた。すなわち、消化管切離を全く行わない対照 (CTL) 群、胆汁を遠位回腸に流入させる **biliary diversion (BD)** 群、胆汁・膵液を遠位回腸に流入させる **biliopancreatic diversion (BPD)** 群、膵液を遠位回腸に流入させる **pancreatic juice diversion (PJD)** 群、十二指腸を 2 カ所で切離、再吻合した **sham operation (SO)** 群、の 5 群である。以下の手術操作は全てのイヌで共通であり、対照群で行った。ラボナール 200-250 mg の静脈内投与で全身麻酔を導入し、気管内挿管して酸素とハロセンのガス麻酔で麻酔を維持する。開腹に先立ち、術後の点滴・薬物投与のルートとして使用する目的で 右の外頸静脈から上大静脈内にシリコンチューブを留置した。正中切開で開腹し、消化管運動測定用の **strain gauge force transducer** (スターメデイカル社製) を輪状筋収縮が測定出来るように、胃前庭部 (幽門輪から 4 cm)、十二指腸 (下行脚中央部)、近位空腸 (Treitz 靭帯から 10 cm)、遠位空腸

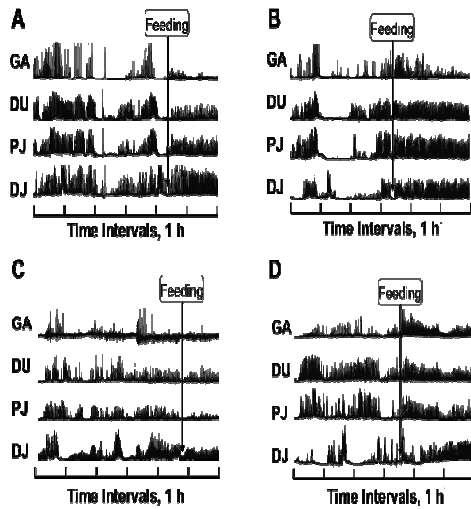
(Treitz 靭帯から 100 cm)、の計 4 カ所に縫着した。**BD** 群では総胆管を結紮・切離した後、胆嚢と回盲移行部から 50 cm 口側の回腸を縫合した。**BPD** 群では、胆管・膵管開口部のすぐ口側と肛門側で十二指腸を切離し、長さ約 5 cm の十二指腸遊離腸管を作製した。遊離腸管口側断端を縫合・閉鎖し、肛門側断端を回盲移行部から 50 cm 口側の回腸と端側吻合で縫合した。残存十二指腸を端端吻合で再建した。**PJD** 群では、**BPD** 群と同様の手術操作に加えて総胆管を結紮・切離し、さらに胆嚢十二指腸吻合を行った。**SO** 群では、**BPD** 群、**PJD** 群と同様の位置で十二指腸を切離、再吻合した **Strain gauge** の導線とシリコンチューブを皮下トンネルを通して肩甲骨間から体外に誘導し、小コネクターと接続した。イヌの上半身をキャンバス性のジャケットで覆い、損傷を避ける目的で導線、小コネクター、シリコンチューブをジャケット内におさめる。術後 1、2 日を絶食とし、3 日目より飲水を開始し、4 日目より食事を開始する。術後 3 日間については、1 日 1000 ml の点滴と抗生物質の投与を行なう。以後の食事投与は全て 1 日 1 回、午後の決まった時間とする。術後 2 週間経ったところで、小コネクターと消化管運動測定用のアンプとを接続し、意識下で消化管運動の測定を開始する。消化管運動の波形は、アンプからコンピューターへと取り込み、消化管運動解析用のソフトウェア (**MacLab**) を用いて解析した。

【実験プロトコール】空腹期上部消化管運動の測定：食事投与前 8 時間の空腹期上部消化管運動を測定した。食後期消化管運動と消化管ホルモンの測定：高蛋白高脂肪食を投与し、食後の消化管運動を測定した。また、投与前 15 分、投与後 180 分まで採血を行ない、3,000 rpm で 15 分間遠心分離を行い、血漿を -25°C で保存し消化管ホルモン測定に用いた。測定した消化管ホルモンは、インスリン、**gastric inhibitory polypeptide (GIP)**、**peptide YY (PYY)**、である。測定には **enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA) Kit** を用いた。

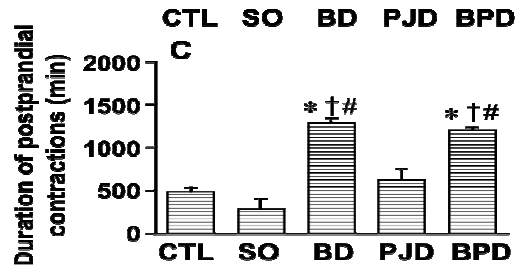
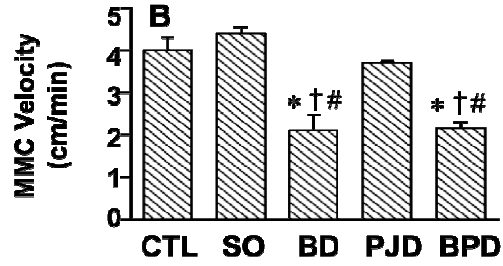
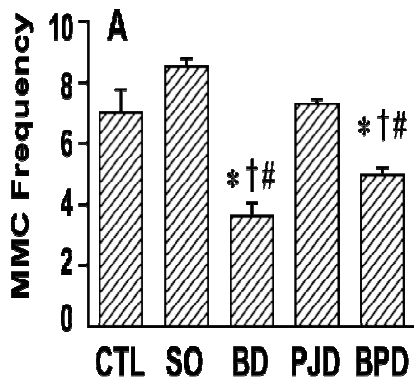
【データの解析】空腹期の消化管運動測定では、遠位空腸における空腹期強収縮 (**migrating motor complex: MMC**) の頻度を計測し、**MMC** の伝播速度は近位と遠位空腸間を **MMC** が伝播するのに要した時間を距離 (90 cm) で除して求めた。食後期消化管

運動の解析項目として、食後器収縮が空腹期パターンに戻るまでの時間（食後期の長さ）は、遠位回腸において食事投与から最初の MMC が出現するまでの時間として計測した。また、食事投与後 120-180 分の食後器収縮の波形下面積を胃前庭部、十二指腸、近位・遠位空腸で求め、これの MMC の phase III 収縮の波形下面積に対する比を motility index として食後器収縮の定量化に用いた。統計解析には ANOVA、post-hoc test として Bonferroni-Dun を用いて有意差検定を行い p 値が 0.05 以下の時に有意差ありとした。

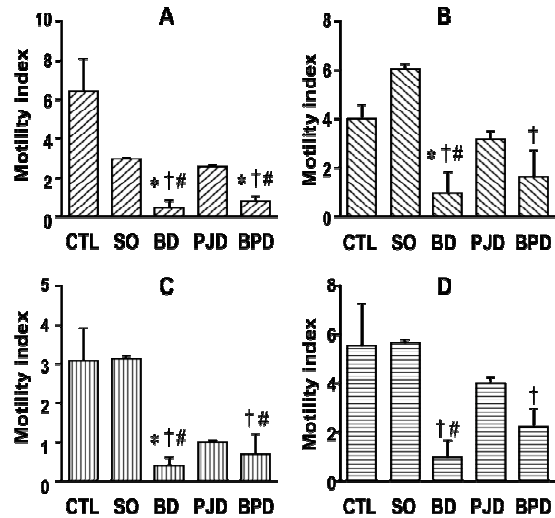
4. 研究成果



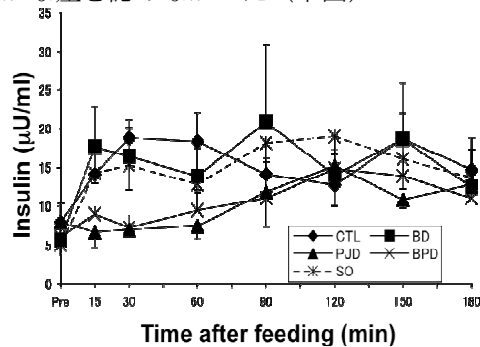
各群の代表的な波形を示す。A が対照群、B が BD 群、C が PJD 群、D が BPD 群である。空腹期の 8 時間当たりの MMC の発現頻度、伝播速度は、BD 群と BPD 群において他の 3 群よりも低かった（下図 A, B）。また、食後器収縮の長さは、BD 群と BPD 群において他の 3 群よりも有意に延長していた（下図 C）。



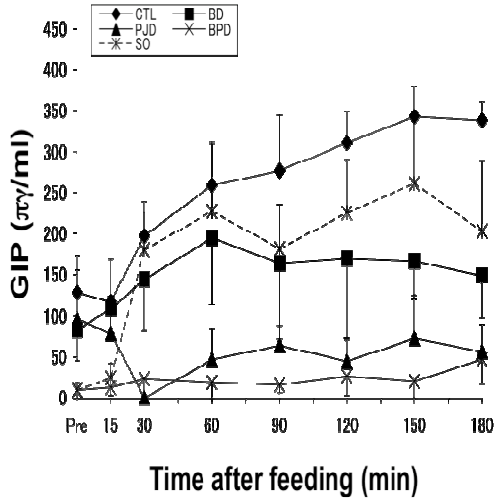
食後期 120-180 分の motility index を比較すると、胃前庭部では BD 群と BPD 群で他の 3 群に比べて有意に低下していた（下図 A）。その傾向は、十二指腸（下図 B）、近位空腸（下図 C）、遠位空腸（下図 D）でも同様であった、



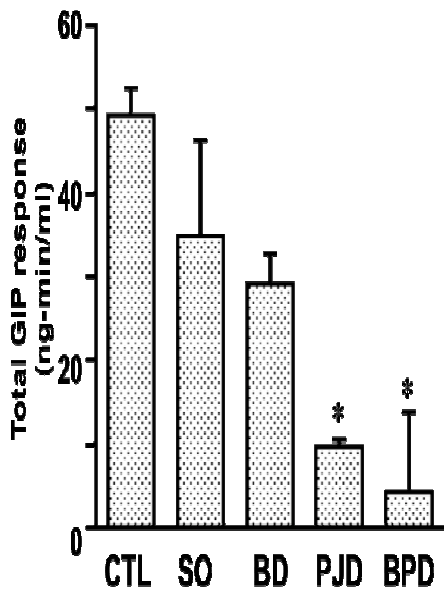
食後の血清インスリンレベルは 5 群間で明らかな差を認めなかった（下図）



一方、血清 GIP の食後期濃度には群間で差が認められた。すなわち、PJD 群と BPD 群で食後の血清 GIP 値は食後 180 分間にわたり対照群に比べ抑制されており（下図）、

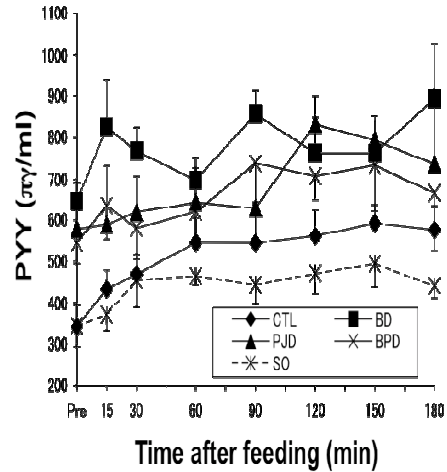


濃度波形下面積を計算して求めた Total GIP response も PJD 群と BPD 群で対照群に比べて有意に低下していた。BD 群でも食後の血清 GIP 値が抑制される傾向があったが、有意差は認められなかった（下図）。

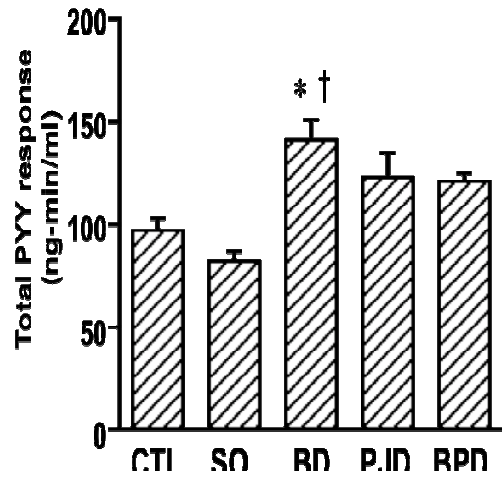


食事投与前の血清 PYY 値（基礎値）は、BD 群、PJD 群、BPD 群で他の 2 群（CTL、SO）よりも上昇しており、食後もこれら 3 群で CTL、SO の 2 群よりも高いまま推移していた。しかしながら、濃度波形下面積を計算して求めた Total PYY response で見ると、CTL 群、SO 群と比べて有意に亢進していたのは BD 群のみであり、PJD 群、BPD 群では亢進の傾向を認めたが有意差がつかなかった（下図）。

A



B



今回の結果は、消化管運動と消化管ホルモン分泌の制御における胆汁と膵液の役割を示している。消化管運動制御において重要なのは、空腹期・食後期共に膵液よりも胆汁であった。胆汁単独、あるいは胆汁と膵液を一緒に回腸に流入させた群では、空腹期の強収縮の頻度の低下、伝播速度の低下が認められ、食後期には胃前庭部、十二指腸、空腸全てにおいて運動の抑制が認められたことは、胆汁の存在がこれら運動の変化に重要な役割を担っていることを示唆している。一方、胆汁単独を回腸に流入させた群では、回腸から分泌される消化管ホルモンの一つである PYY の血清濃度が、空腹期・食後期共に上昇していた。PYY には消化管運動抑制効果があることが知られており、血清 PYY 濃度の上昇が今回認められた食後期運動抑制の作用機序の一つである可能性は高いと思われた。一方、膵液単独、あるいは胆汁と膵液を一緒に回腸に流入させた群では十二指腸～上部空腸から分泌される GIP の血清濃度が低下していた。すなわち、GIP 分泌によって十二指腸～回腸内腔に存在する膵液は極めて重要な役割を担っ

ていると考えられた。これらの結果を糖尿病改善効果と結びつけて考えると、GIPにはインスリン分泌刺激作用があるものの、インスリン抵抗性を上昇させる作用もあるため、血清GIP濃度の低下が糖尿病改善にとって有利なのか不利なのか、を判断するのは容易ではない。一方、PYYと同様に回腸から分泌されるホルモンの一つに glucagon-like peptide-1 (GLP-1)があり、これはインスリン分泌刺激作用、インスリン抵抗軽減作用、を有しており、血清濃度の上昇が糖尿病改善にとって有利なのは間違いないと思われる。また、PYY濃度の上昇はGLP-1濃度の上昇をも強く示唆する結果である。したがって、糖尿病改善効果を期待して胆汁、膵液を回腸に流入させる場合には、胆汁のみでもかなりの効果が期待できると推測された。GIP濃度の低下が糖尿病改善に有利であるならば、さらに膵液をも回腸に流入させることにより効果の増幅が得られることが期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

1) Sato M, Shibata C, Kikuchi D, Ikezawa F, Imoto H, Sasaki I. Effects of biliary and pancreatic juice diversion into the ileum on gastrointestinal motility and gut hormone secretion in conscious dogs. Surgery 2010;148:1012-1019 査読有

[学会発表] (計5件)

- 1) 佐藤学, 柴田近, 鹿郷昌之, 木内誠, 西條文人, 林啓一, 生澤史江, 菊地大介, 井本博文, 佐々木巖. 胆汁・膵液の流入部位変更が消化管運動・消化管ホルモンに与える影響. 第96回日本消化器病学会総会、平成22年4月23日、新潟市
- 2) 佐藤学, 柴田近, 鹿郷昌之, 木内誠, 西條文人, 林啓一, 生澤史江, 菊地大介, 井本博文, 佐々木巖. 胆汁・膵液の流入部位変更が消化管運動・消化管ホルモンに与える影響. 第111回日本外科学会定期学術総会、平成22年4月8日、名古屋市
- 3) 佐藤学, 柴田近, 鹿郷昌之, 木内誠, 西條文人, 林啓一, 生澤史江, 菊地大介, 井本博文, 佐々木巖. 胆汁・膵液の流入部位変更と消化管運動との関連の検討. 第51回日本消化器病学会大会、平成21年10月15日、京都市
- 4) 佐藤学, 柴田近, 鹿郷昌之, 木内誠, 西條文人, 林啓一, 生澤史江, 菊地大介, 井本博文, 佐々木巖. 胆汁・膵液の流入部位変更と消化管運動との関連の検討. 第50回日本平滑筋学会総会、平成21年7月22

日、弘前市

- 5) 佐藤学, 柴田近, 鹿郷昌之, 木内誠, 西條文人, 林啓一, 生澤史江, 菊地大介, 井本博文, 佐々木巖. 消化管運動制御における胆汁・膵液の役割の検討. 第64回日本消化器外科学会総会、平成21年7月16日、大阪市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鹿郷 昌之 (KAKYO MASAYUKI)
東北大学・病院・助教
研究者番号：30455779

(2) 研究分担者

柴田 近 (SHIBATA CHIKASHI)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：30270804

(3) 連携研究者

()

研究者番号：