

学 位 論 文 題 名

内因性オピオイドのヒト胃機能におぼす影響

学位論文内容の要旨

I 研究目的

1975年 Hughes のブタ脳内での内因性オピオイドの発見以来、多種類のオピオイドペプチドが広く生体より発見されている。ヒト消化管内においても enkephalin, endorphin および dynorphin 類に属するオピオイドペプチドが存在することが報告されている。胃壁においては胃前庭部を中心に高濃度に enkephalin が局在し、また迷走神経内にもその存在が報告されている。これら内因性オピオイドは各種のストレス状態で増加することが報告されている。一方実験的あるいは臨床的検討において、急性ストレス負荷状態により胃粘膜病変が発生する事が知られており、このような急性ストレス潰瘍の成因として、粘膜血流低下が重要な因子であることが報告されている。これまでオピオイドと胃機能の関係については運動能、胃酸分泌能の点より検討されているが、粘膜血流との関係についての報告はほとんどない。そこで本研究ではオピオイド受容体拮抗物質であるナロキソンを用い、内因性オピオイドが胃粘膜血流調節に関与しているか否かを検討した。さらに、胃酸分泌が血中への β - endorphin 放出に関係しているかも検討した。

II 対象および方法

消化器症状を有さず、上部消化管内視鏡検査で胃局所病変が存在しない健康男性を対象とした。粘膜血流の測定は内視鏡下に吸入式水素ガスクリアランス法にておこない、血流算出方法については Kety の理論式に基づいて行った。血流への影響を考慮し前処置には抗コリン剤は使用しなかった。通常の咽頭麻酔後、上部消化管内視鏡を胃内に挿入した。白金電極を胃前庭部あるいは胃体部に刺入した後、水素ガスを経鼻カテーテルより吸入し粘膜血流量を測定した。胃酸分泌は日本消化器病学会胃酸分泌検討委員会による方法に準じて測定した。血漿 β - endorphin 及び血清ガストリン、セクレチンはラジオイムノアッセイを用いて測定した。粘膜血流は塩酸ナロキソンを $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で30分間静脈内投与し、投与前、投与開始15分、30分及び投与終了15分

後に測定した。対照は生食とした。更に前庭部に0.6mgのナロキソンを散布し、散布後5分、15分、30分後の粘膜血流を測定した。前庭部での粘膜血流測定時、一部の症例においてガストリン、セクレチンを測定した。酸分泌については粘膜血流測定と同様の濃度の塩酸ナロキソンを投与し、30分間の基礎分泌量を測定、その後ペンタガストリン $6\mu\text{g}/\text{kg}$ を筋注し60分間の刺激分泌量を測定した。また、ペンタガストリン刺激後0分、30分、60分後に採血し β -endorphinを測定した。

成績は平均値 $\pm$ 標準誤差で表し、2群間の比較にはStudentのt-testを、3群以上の比較には分散分析を用い危険率5%以下を有意とした。

Ⅲ 結 果

1) 塩酸ナロキソン投与の胃粘膜血流量及び血清ガストリン、セクレチン濃度に及ぼす影響

塩酸ナロキソン静脈内投与により、前庭部粘膜血流($n=12$)は投与前値 $55.1\pm 5.1\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$ であったが、投与15分後では $47.2\pm 3.0\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$ 、投与30分後では $44.8\pm 3.0\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$ と前値に比べ有意($P<0.05$)に低下した。胃体部の粘膜血流($n=8$)については、塩酸ナロキソン投与により粘膜血流には変化を認めなかった。また、前庭部でのナロキソン散布($n=8$)では粘膜血流は変化を認めなかった。血清ガストリン、セクレチン濃度については塩酸ナロキソン投与により変化を認めなかった($n=7$)。

2) 塩酸ナロキシンの胃酸分泌能および血中 β -endorphin濃度におよぼす影響

塩酸ナロキシンの投与により基礎酸分泌量、およびペンタガストリン刺激での分泌量は対照と比較して差を認めなかった。さらに、ペンタガストリン刺激下での酸分泌状態において血中 β -endorphin濃度には変化を認めなかった。

Ⅳ 考 察

本研究において、塩酸ナロキシンの静脈内投与は胃前庭部での粘膜血流を低下させることが示された。ナロキソンはオピオイド受容体の特異的な拮抗剤であることより、胃前庭部において内因性オピオイドは粘膜血流の維持調節に関与し、特に血流を上昇させる方向に作用していると考えられる。また、胃体部ではこの作用は存在しなかった。胃粘膜血流は、粘膜上皮の好気性代謝にとって重要であるとともに、胃内腔より逆拡散した水素イオンの除去に重要な役目を果している。また、物理的ストレス、精神的ストレスに胃体部を中心に粘膜病変が出現することが知られており、その成因として粘膜血流の低下が重要であることが報告されている。一方、各種ストレス状態では内因性オピオイドが増加することが知られている。本研究では健康成人が対象である

が、ストレス環境下での内因性オピオイドの変化は胃粘膜血流を変化させる可能性があることを示している。

胃粘膜血流は胃局所での代謝性物質あるいは全身血行動態、液性因子、神経性因子など種々の因子により調節されている。そこで本研究で認められたナロキソン投与での血流低下の機序を明らかにする目的で、ナロキソン投与時の体循環動態、胃酸分泌あるいは消化管ホルモン動態において検討したが、有意な変化はなく、血流変化を説明することは出来なかった。ナロキソン投与による血流低下の機序としては、いくつかの可能性が考えられる。第一に胃局所での神経伝達物質、あるいは血管作動性物質の濃度変化との関係である。これまでオピオイドは、神経系において acetylcholine, substance P, vasoactive intestinal polypeptide 等の神経伝達物質の遊離放出に対し、主に抑制的に作用することが知られている。更にオピオイドは、histamine 含有細胞からの histamine 遊離を増強することが報告されており、局所での血流調節作用を有する神経伝達物質、あるいは血管作動性物質の濃度変化が関係した可能性が考えられる。次にナロキソンは血液脳関門を容易に通過するため、オピオイドの中枢での影響により粘膜血流が変化した可能性も考えられる。オピオイドペプチド、オピオイド受容体は視床下部領域に存在することが知られており、同部位での刺激は胃粘膜血流を変化させることが知られている。さらに、ナロキシソンの投与は下垂体前葉ホルモン分泌に影響を与えることが知られており、ホルモン濃度の変化が関与した可能性も考えられるが、今回の検討では明らかではない。

実験潰瘍において、morphin あるいはオピオイドペプチドの投与により潰瘍発生が減少することが報告されているが、本研究で認められた粘膜血流に与える影響が潰瘍発生を抑制している可能性もあり、今後ストレス潰瘍の成因との関係においてオピオイドと粘膜血流との関係については検討が必要と考えられる。

V . 結 語

オピオイド受容体拮抗剤であるナロキシソンの静脈内投与は、胃酸分泌、ガストリン、セクレチン分泌に影響を与えることなく胃前庭部での粘膜血流を低下させた。しかし、胃体部での粘膜血流には影響を与えなかった。このことより内因性オピオイドは、胃前庭部での粘膜血流調節に関与していることが示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 上 義 和
副 査 教 授 小 山 富 康
副 査 教 授 菅 野 盛 夫

目的：胃粘膜はストレスなどの刺激により潰瘍性病変が発生するが、その機序として粘膜血流が重要な役割を果たしていると考えられている。これまで胃粘膜血流調節機構には神経性因子、液性因子など多くの因子が関与していることが報告されてきている。一方内因性オピオイドはストレス状態で増加するとされており、胃壁を含めた消化管全体にその存在が知られている。しかし胃壁におけるオピオイドの意義は十分に明らかにはされておらず、内因性オピオイドが胃粘膜血流調節機構に関与しているか否かは不明であった。

本論文では、健康成人における胃粘膜血流および胃酸分泌における内因性オピオイドの影響を、オピオイドレセプター拮抗物質であるナロキソンを用いて検討したものである。粘膜血流の測定は水素ガスクリアランス法により行い、ナロキソン静脈内投与により12例の胃前庭部粘膜、8例の胃体部粘膜血流量および8例の被験者に対しナロキシンの胃前庭部粘膜散布による血流量を測定した。さらに血流調節の機序を検討するため、血流測定時の体循環動態およびガストリン、セクレチン濃度変化を経時的に測定した。また、胃酸分泌との関係については、血流量測定と同濃度のナロキソン静脈投与によりガストリン刺激酸分泌変化を検討した。

結果：胃粘膜血流は、ナロキシンの静脈内投与により前庭部で有意な低下を示したが、体部では変化を認めなかった。また、胃前庭部での粘膜散布では粘膜血流量は変化しなかった。ナロキソン静脈内投与による前庭部粘膜血流量測定時の体血圧、脈拍数には変化がなく、ガストリンおよびセクレチン濃度にも変化を認めなかった。さらにガストリン刺激での胃酸分泌はナロキソン投与によって変化を認めず、前庭部での粘膜血流変化は酸分泌と関係していないことを報告した。

結論：健康成人では内因性オピオイドは胃前庭部での粘膜血流調節に関与し、血流を増加させる方向に作用しているが、体部ではその調節作用がないことを明らかにした。胃粘膜血流調節に関与する因子として本論文では体循環動態あるいはガストリン、セクレチン分泌動態、さらに胃酸分泌動態について検討したが明らかな変化は認めず、ナロキソンによる血流調節にはこれらの因子は関与していないことを示した。

口答発表にあたり、菅野教授よりオピオイドリセプターとサブタイプの特異性について、小山教授より水素ガスクリアランス法での血流測定における接触法と刺入法の問題、クリアランス曲

線の解析など実験手技的な問題についていくつかの質問があったが、申請者は概ね妥当に答えたと思う。また本間教授より、オピオイドと神経伝達物質あるいはヒスタミンとの関係について質問があった。特にオピオイドとヒスタミンとの関係については審査論文と発表要旨との間に一部違いがあることが指摘された。しかし審査論文における記載には問題ないと考えられ、要旨の誤りについて訂正することとなった。

これまで内因性オピオイドと胃粘膜血流との関係は知られておらず、ヒトでの胃前庭部粘膜血流調節機構に内因性オピオイドが関与することを明らかにしたことは意義あるものと考えられ、よって本論文は博士（医学）に相当するものと認めた。