

学位論文題名

急性膵炎に対するソマトスタチンアナログ,
SMS201-995の治療効果に関する実験的検討

学位論文内容の要旨

I. 目的

急性膵炎および慢性膵炎の急性増悪期の治療法については、膵病態の解明、管理の進歩にもかかわらず、今日もなお困難な問題をかかえており、その治療成績は不良である。急性膵炎の病態生理の本態は、膵酵素の活性化、その間質内逸脱による自己消化にあると考えられており、ソマトスタチンが膵外分泌抑制作用を有することから急性膵炎の治療薬としても期待されている。一方、急性膵炎の病態、特にその発生および重症化について、膵血流の低下および膵虚血が密接に関与しているとの報告がなされている。そこで今回、急性膵炎発生早期におけるソマトスタチンアナログ, SMS 201-995 (Sandostatin^R, Sandoz Co., Switzerland) の投与が急性膵炎の進行にいかなる影響を与えるか、血中膵酵素の変動および組織学的検索とともに膵血流面より実験的に検討した。

II. 実験方法

雑種成犬を麻酔下に開腹し副膵管を結紮、十二指腸に小切開を置き主膵管に 3Fr 節付カテーテルを挿入し、自家胆汁 (0.5ml/kg) を手動で注入し急性膵炎モデルを作成した。また、動脈圧測定のため動脈には 24G 針を留置し、静脈には輸液と採血のため 6Fr カテーテルを挿入した。実験群は、GROUP I (n=5) : 急性膵炎 SMS 非投与群, GROUP II (n=5) : 急性膵炎 SMS 投与群とした。SMS 201-995 の投与は膵管内胆汁注入直後に 10 μ g/kg を静注し、つづいて 10 μ g/kg/h で持続点滴を 5 時間まで行なった。平均動脈圧、脈圧、膵組織血流量の測定は膵管内胆汁注入直前、膵管内胆汁注入後 15 分、1, 3, 5 時間後に行ない、血中膵酵素は膵管内胆汁注入直前、膵管内胆汁注入後 1, 3, 5 時間に測定した。膵炎作成後 5 時間後に犠牲死させ、HE 染色及び TB 染色にて光顕的に観察した。Weibel らの計量組織学的検討に準じて、point counting method により膵断面積に対する間質部の割合 (間質率: Interstitial ratio, IR), 切除断面積に対する壊死部の割合 (壊死率: Necrotic ratio, NR), 実質面積に対する実質壊死部の割合 (実質壊死率: Parenchymal necrotic ratio, PNR), また、腺房に占めるチモーゲン顆粒領域の割合 (顆粒占拠率: Zymogen granules occupied ratio of acinus, AZR) を算出した。また、次式により腺房面積 (Acinar area, AA) およびチモーゲン顆粒領域の面積 (Zymogen granules occupied area, ZA) を算出した。

$$\text{area}(\mu\text{m}^2) = 3/2 \times F \times d \quad (F: \text{point数} \quad d: \text{point間距離})$$

III. 結果

平均大腿動脈圧は、GROUP I で 5 時間後の時点で有意に前値に比べ低下したが、GROUP II との間には有意の差はみられなかった。脈圧については、両群とも 5 時間後には前値と比べ有意に減少したが、両群間の比較では有意の差はみられなかった。脾組織血流量は、GROUP I では急性脾炎作成後早期には一過性の上昇がみられたが、3 時間以後は前値と比べ有意に減少した。一方、GROUP II ではすでに 15 分後の時点で有意の減少がみられた。その後も、どの時点においても前値に比べ有意に減少した。両群間の比較では 1 時間後までは有意の差が認められたが、それ以後は 5 時間まで有意の差はなかった。血中脾酵素については、血中アミラーゼ濃度は、GROUP I および GROUP II とも脾炎作成 1 時間後には、前値に比べ有意に上昇していた。以後も両群とも徐々に上昇したが、両群間の比較では有意の差はなかった。血中リパーゼ濃度についても、脾炎作成 1 時間後では両群とも前値に比べ有意の上昇を示した。以後もこれに近い値を維持していたが、両群間の比較では有意の差はなかった。脾病理組織学的検討では、GROUP I で実質には広範な壊死が認められ、それに伴って脾腺房の出血、血管内うっ滞、閉塞、血栓がみられた。間質については浮腫、細胞浸潤のほか、出血性病変を伴っていた。GROUP II では、一部に広範な実質壊死もみられたが、ほとんどは小葉中心部に局限していた。間質浮腫はみられたが、細胞浸潤および出血は軽度であった。腺房細胞の観察では、GROUP I で胞体内に円形の巨大空胞をもつものが目立っていた。また、正常腺房と比較してみると、両群ともチモーゲン顆粒の減少がみられ、GROUP II で著明であった。計量的には、GROUP II では NR, IR は減少傾向にあり、P NR, Z A, A Z R は有意に減少していた。

IV. 考案

急性脾炎時に脾血流の低下がみられることはすでに報告されているが、報告によるとこの脾血流減少は心拍出量の低下などの全身循環障害の他、脾局所の微小循環障害が深く関与していると考えられている。今回の実験からも SMS 非投与群においては、組織学的に微小循環障害を示す所見がみられ、平均動脈圧の低下もみられた。一方、SMS 投与群では組織学的微小循環障害の所見は軽度であり、平均動脈圧も比較的維持されていた。このことから、SMS 投与群での脾組織血流量の低下は脾炎による脾血流の減少の他、SMS 201-995 の作用そのものによりもたらされたものと考えられた。十分な脾血流の維持は正常な細胞機能の維持とともに逸脱酵素の排除に重要な役割を演じているとされており、脾炎病態下に循環障害が引き起こされると間質に逸脱した活性化脾酵素の貯留が起こり、そのためさらに細胞破壊が増強され脾炎は重症化するものと考えられている。脾組織血流量の変動をみると、どの時点においても脾組織血流量は SMS 投与群で低値を示しており、間質から逸脱した脾酵素の排除という点では SMS 非投与群にくらべ低下していた可能性が高い。また、早期においては有意に脾組織血流量の減少がみられており、脾血流の面より考えると脾炎が一時的に増悪していた可能性すら考えられる。しかし、今回の実験モデルでの脾炎の発生および進展、増悪は脾管内胆汁注入による脾酵素の活性化および脾管内圧の上昇による活性脾酵素の間質内逆流によるもので、それに腺房細胞の自己消化による間質への脾酵素の逸脱が加わり、脾炎は重症化する。この重症化脾炎に対し、SMS 201-995 を投与すると、脾外分泌機能は抑制され脾液の分泌は減少し、脾管内圧の上昇による間質内への脾液の逆流は減少するものと考えられる。また、その作用機序からみて脾酵素の生合成は抑制され、自己消化に伴う間質への脾酵素の逸脱も減少するものと考えられる。今回行なった残存腺房の観察からも SMS 投与群でチモーゲン顆粒領域および顆粒占拠率の有意の減少がみられていた。その結果、SMS 投与群では間質内逸脱脾酵素の増加が抑制され、結果的には間質に貯留した脾酵素そのものは減少し、5 時間後においては脾炎は軽減されていたものと推察された。

結語

SMS 201-995は脾炎に対して一定の治療効果があると考えられたが、脾炎の重症化因子となりえる脾血流減少作用を有しており、急性脾炎治療に用いる際には慎重な配慮が必要と思われた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 加 藤 紘 之

副 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 阿 部 和 厚

学 位 論 文 題 名

急性膵炎に対するソマトスタチンアナログ， SMS201-995の治療効果に関する実験的検討

急性膵炎の病態生理の本態は，膵酵素の活性化，その間質内逸脱による自己消化にあると考えられており，ソマトスタチンが膵外分泌抑制作用を有することから急性膵炎の治療薬としても期待されている．そこで今回，急性膵炎発生早期におけるソマトスタチンアナログ，SMS 201-995の投与が急性膵炎の進行にいかなる影響を与えるかを明らかにする目的で実験的に検討した．

動物は雑種成犬を用い，膵管内胆汁注入による急性膵炎モデルを作成した．実験群は，薬剤投与の有無により2群に分けた．薬剤の投与は膵管内胆汁注入直後に $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注し，つづいて $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で持続点滴を5時間までおこなった．

測定項目は血行動態の検討として，平均動脈圧，脈圧，膵組織血流量の測定をおこない，生化学的検討として血中アミラーゼ，リパーゼ濃度を測定した．病理組織学的検討は，膵炎作成5時間後に犠牲死させ，H E 染色及びT B 染色にて光顕的に観察した．算点法により膵断面積に対する間質部の割合(間質率)，切除断面積に対する壊死部の割合(壊死率)，実質面積に対する実質壊死部の割合(実質壊死率)，また，腺房面積およびチモーゲン顆粒領域の面積，腺房に占めるチモーゲン顆粒領域の割合(顆粒占拠率)を算出した．

その結果，平均大腿動脈圧は，非投与群では，5時間後に前値に比べ有意に低下したが，投与群では，比較的維持されていた．脈圧は，両群とも5時間後では前値に比べ有意に減少した．膵組織血流量は，非投与群で，膵炎作成早期には一過性の上昇がみられたが，3時間以後は前値と比べ有意に減少した．一方，投与群ではすでに15分後の時点で前値に比べ有意に減少した．両群間の比較では1時間後までには有意差が認められた．血中アミラーゼおよびリパーゼ濃度は，両群とも膵炎作成1時間以後は，前値に比べ有意に上昇した．両群間の比較では有意の差はなかった．膵病理組織学的検討では，非投与群で実質には広範な壊死が認められ，間質には，出血，炎症細胞の浸潤がみられた．血管拡張など微小障害を示唆する所見がみられた．投与群では，ほとんどの壊死は小葉中心部に限局していた．間質の炎症細胞浸潤および出血は軽度であった．腺房細胞の観察では，非投与群で胞体内に円形の巨大空胞をもつものが目立っていた．また，正常腺房と比較してみると，両群ともチモーゲン顆粒の減少がみられた．計量的には，投与群では壊死率，間質率は減少傾向にあり，実質壊死率，顆粒領域の面積，顆粒占拠率は有意に減少していた．

以上より, SMS201-995の投与により, 全身循環障害および組織学的微小循環障害は軽度であり, 投与群での脾組織血流量の低下は, この薬剤による効果と考えられた。また, 脾血流の減少は, 脾炎の増悪因子とされており, 脾血流の面よりみると, 薬剤投与早期では, 脾炎は一時的に増悪していた可能性が示唆され, SMS201-995は脾炎に対して一定の治療効果があると考えられるが, 脾炎の重症化因子となりえる脾血流減少作用を有しており, 急性脾炎治療に用いる際には慎重な配慮が必要と思われた。

口頭発表において, 浅香正博教授より, 実験の目的として最も重要視したものについて, 薬剤の投与量, 投与時間, 投与方法について, 薬剤による脾管内圧の変化についての質問があった。つづいて, 阿部和厚教授より, 胆汁注入の脾炎の発生機序について, 分泌顆粒の大きさについて, 腺房細胞の空胞についての質問があった。また, 加藤紘之教授より薬剤により脾血流は減少しているが, 血管系に変化はあったか, との質問があったが, 申請者は, おおむね妥当な回答をした。

急性脾炎に対するSMS201-995の効果について詳細な検討をおこなった本研究の意義は大きく, 審査員一同協議の結果, 本論文は, 博士(医学)の学位授与に値するものと判定した。