

高カロリー輸液施行前後の上部小腸粘膜の形態学的変化ならびに 3大栄養素吸収能の実験的研究

鳥取大学第1外科(指導:古賀成昌教授)

小川 東明

AN EXPERIMENTAL STUDY ON STRUCTURAL, HORMONAL AND ABSORBING ALTERNATIONS IN THE UPPER SMALL INTESTINAL MUCOSA FOLLOWING PROLONGED TOTAL PARENTERAL NUTRITION IN THE DOGS

Haruaki OGAWA

First Department of Surgery, Tottori University School of Medicine

(Director: Prof. Shigemasa Koga)

高カロリー輸液(以下 TPN)が上部小腸の形態・機能に及ぼす影響をみるために、イヌに TPN を 3 週間施行し、TPN 前後で上部小腸粘膜の形態学的変化を顕微鏡ならびに実体顕微鏡にて観察し、3 大栄養素の吸収能を灌流法にて検討した。さらにガストリン動態ならびにガストリンと絨毛高、幅との相関も検討した。TPN 後、絨毛高の減少傾向、幅の減少($p < 0.05$)、腺管の萎縮、絨毛数の増加傾向がみられ、全体として粘膜の萎縮像を呈した。ガストリンは TPN 後低下し($p < 0.01$)、絨毛幅との間に相関がみられた。糖質、アミノ酸の吸収能は TPN 前後で著変はみられなかったが、脂肪では低下傾向がみられた。

索引用語: 高カロリー輸液, 小腸粘膜形態, 腸管吸収能, ガストリン

はじめに

1968年, Dudrick ら¹⁾により, 高カロリー輸液(total parenteral nutrition, 以下 TPN)の有用性が確かめられて以来, 種々の臨床的, 実験的研究がなされ, 今日 TPN は各種病態時に広くかつ安全に行われ, 従来, 救命困難であった病態患者も救命しうようになってきた²⁾. TPN において, 長期間, 生理的な経口(経腸)栄養が断たれた場合には, それにともなう消化管粘膜への種々の影響も予測され, 経口摂取再開時に 3 大栄養素の吸収能にも影響があるのではないかと考えられる。しかし, この方面に関する基礎的研究は少なく, とくに吸収能への影響については, 一定の見解が得られていないように思われる。

TPN によってもたらされる消化管粘膜への形態学的変化に関しては, これまでいくつかの研究報告がな

されてきた³⁾⁻¹²⁾. これらの研究では, TPN 後には luminal nutrient としての経口摂取の途絶により, 消化管粘膜は萎縮するといわれ, また, その一因として消化管粘膜に対して trophic action を有するガストリンをはじめとする消化管ホルモン産生の低下があげられている⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾.

一方, 消化管粘膜の機能的変化に関しては, TPN が糖質, アミノ酸の腸管吸収能に与える影響を検討した報告が散見されるが, いずれも一定した見解は得られていない⁴⁾⁶⁾⁻⁸⁾¹⁰⁾. さらに, TPN の脂肪吸収能に与える影響に関しては著者の検索した限りでは報告がみられない。

このため, 著者は TPN 前後の上部小腸粘膜の形態学的変化と, 3 大栄養素の吸収能についてイヌを用いて検討し, 若干の知見を得たので報告する。

実験方法

1. 実験動物

体重8~13.5kgの健康な雑種成犬16頭を用いた。

表1 TPN 組成と体重 1 kg あたりの 1 日投与量

総輸液量	80ml	Na	8 mEq
総カロリー	70kcal	K	2 "
グルコース	13g	Cl	6 "
アミノ酸	2g	Ca	1 "
脂質	1g	P	0.5 "
		Mg	0.5 "

2. TPN の組成と投与方法

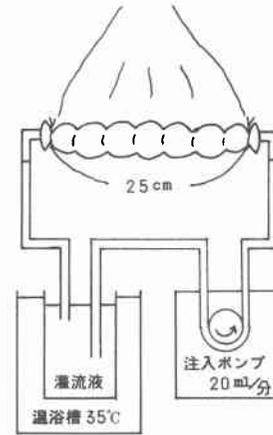
実験犬における TPN には諸家の方法^{14)~16)}を参考にして、表 1 に示す組成の輸液を用いた。実験犬を thiamylal sodium 静脈麻酔下に左外頸静脈をカットダウンしてカテーテル(ダウコーニング社製, シラスコ静脈カテーテル Fr. 5)を上大静脈へむけて約 20 cm 挿入し、カテーテルの末梢側を皮下に通して腰部より体外へ導き、輸液セットに接続した。実験犬をケージ(日本クレア社製, 代謝用ケージ)内に固定し、輸液は自然落下法による 24 時間持続点滴注入によった。TPN は 3 週間にわたって施行され、この間体重変化や特別な合併症がないよう十分な管理を行った。

3. 小腸組織の採取法と組織学的検索

TPN の施行前後において実験犬を全身麻酔下に開腹し、上部小腸組織片の採取と 3 大栄養素の吸収実験を行った。すなわち、各実験犬を 12 時間絶食させたのち、thiamylal sodium 静脈麻酔を行い、respirator(アイカ社製, respirator R⁶⁰)による調節呼吸下に、上腹部正中切開にて開腹した。まず、トライツ靭帯より 15 cm 遠位腸管を切離し、この部より約 1 cm の腸管を組織学的検索のため切除した。採取腸管を腸間膜付着側で開き、注意深く水洗後、直ちに 10%ホルマリン液に固定した。続いて次の項で述べる有茎小腸ループを用いた吸収実験を行った後、使用した小腸ループの両端をそれぞれの切離端で端々吻合を行い閉腹した。術後 2~3 週を経て手術の影響を脱した後 TPN を開始し、TPN 3 週後に再開腹した。前回の近位吻合部の 5 cm 遠位にて TPN 前と同様に小腸を採取し、組織学的検索に供した。

光学顕微鏡(以下光顕)による計測ならびに組織学的検索: TPN 前後に得られた上部小腸を 10%ホルマリンで固定後、その一部を光顕用として採取し、ヘマトキシリン・エオジン染色による観察を行い、絨毛の計測を行った。すなわち、micrometer 計を用い、40 倍で絨毛の高さ、幅を計測した。計測基準としては岡田の方法¹⁷⁾に準じ、絨毛がほぼ垂直にきれたもの 5~8

図 1 灌流実験



個について計測し、その平均値を求めた。

実体顕微鏡による表面形態の観察ならびに計測: 10%ホルマリン固定の小腸を水洗した後、2 分間アルジャンブルー染色を行い、実体顕微鏡下に 40 倍にて表面形態を観察した。絨毛個数については $2.5 \times 2.5 \text{ mm}^2$ の正方形スケール内の絨毛数を算定し、 $10 \times 10 \text{ mm}^2 (1 \text{ cm}^2)$ に換算した。

4. 末梢血中ガストリン値

小腸粘膜におけるガストリンの trophic action を検討する目的で TPN 前の初回開腹直前と、TPN 終了後再開腹直前に末梢血 3 ml を採取し、血清分離を行った後、 -20°C に凍結保存し、ガストリン測定に供した。なお、血中ガストリン測定は RIA キット(ダイナボット社製)によった。

5. 3 大栄養素の吸収実験ならびに測定方法

先に述べたように、小腸を採取後、トライツ靭帯より 15 cm 遠位腸管の切離端より図 1 のごとく L 字型ガラス管をとりつけビニールチューブでペリスターポンプに接続した。この切離端より 25 cm 離れた肛門側の小腸に流出口の L 字型ガラス管をとりつけ、有茎小腸ループを作成し、以下の 4 群(各群 4 頭)について灌流法¹⁸⁾¹⁹⁾により 3 大栄養素の吸収実験を行った。すなわち、糖質に関しては摂食後のヒト空腸内ブドウ糖濃度が $6 \sim 35 \text{ mM}$ であることより²⁰⁾、低濃度として 5 mM 、高濃度として 35 mM 濃度グルコース溶液を用いた 2 群、アミノ酸に関しては市販アミノ酸製剤を用いた群、脂肪については市販静注用脂肪乳剤を用いた群の計 4 群 16 頭について検討した。これら 4 群の溶液の浸透圧はアミノ酸溶液が約 550 mOsm/l と高値であった以外はほぼ生理的範囲内であった。また、non absorbable

marker をとくに使用しなかった。

灌流に先立ち、まず腸管内を微温生理食塩水で十分洗浄した後、各群それぞれの溶液100mlを毎分20mlの速度にて灌流し、灌流開始後、15分、30分、45分、60分に、図1に示した温浴槽内の灌流液の一部(0.5ml)を採取し、経時的濃度の測定を行った。また、灌流終了後、灌流液のすべてを回収し、水分吸収量を求めた。すなわち、灌流前の水分量(100ml)と、灌流終了後、回収された水分量の差をもって、水分吸収量とした。灌流実験後、使用した小腸ループの両端をそれぞれの切離端で端々吻合を行い、閉腹した。術後2~3週を経て手術の影響を脱した後TPNを開始し、TPN3週後に再開腹した。前回の近位吻合部の5cm遠位より、25cmの有茎小腸ループを作成するとともに、TPN前と同様に小腸組織片を採取後、灌流法による栄養素の吸収実験を行った。なお、3大栄養素灌流溶液については一定の電解質(Na, Clのおおの13~15mEq)を含むようにつぎのごとく調節した。すなわち5mM, 35mM濃度グルコース溶液としてグルコース90mg, 630mgをおおの生理食塩水100mlに溶解した。アミノ酸溶液については市販低電解質アミノ酸輸液(モリブロンF, 森下製薬)50mlに10%NaCl9.1mlと蒸留水40.9mlを加えた。また脂肪溶液としては市販静注用脂肪乳剤(イントラファット, 大五栄養)10mlに生理食塩水90mlを加えた。以下、3大栄養素の測定方法について記す。

糖質(5mM, 35mM濃度グルコース): 0.5mlずつ採取した経時的な灌流液から0.2mlずつをとり、さらにおおの5倍、35倍に希釈した。そのうちの0.1mlをとり、グルコース・オキシダーゼ法(新ブラッド・シュガー・テスト, ベーリンガー・マンハイム社製)にて濃度を測定した。

アミノ酸: 各時点での灌流液を冷却遠沈後、上清を採取し、同量の0.5%スルホサリチル酸で除蛋白した。さらにその上清を0.5%スルホサリチル酸で70倍希釈し、その一部を日立高速アミノ酸分析計207型にて測定した。なお、測定アミノ酸は valine, leucine, isoleucine, lysine, threonine, methionine, phenylalanine, glycine, glutamic acid, arginine, aspartic acid, cystine, histidine, tyrosine, proline の計15種であった。

脂肪: 脂肪については中性脂肪の吸収能を検討した。各時点での灌流液0.5mlのうち0.4mlに蒸留水0.8mlを加えた。脂肪乳剤中のグリセリンおよび卵黄リン

脂質を除去するために、上記試料1.2mlのうち1.0mlに35%トリクロル酢酸加10%食塩水2.0ml, n-ヘキサン5.0mlを加え、よく混合し、遠沈後中性脂肪を抽出した。そして抽出液をトリグリセライドテストワコー(和光純薬製)により比色法で測定した。

以上の3大栄養素の吸収能については、灌流液の経時的濃度実測値を灌流開始前値を100%とした場合の相対値で表わした。すなわち、相対値が大きければ、それだけ栄養素の吸収が少なかったことを意味する。

実験成績

1. 上部小腸粘膜の組織学的変化

1) 小腸絨毛の高さと幅

絨毛の高さはTPN後で減少したものは16例中11例(68.8%), 増加したもの5例(31.2%)であった。16例の平均値ではTPN前で $740 \pm 160 \mu$, TPN後で $660 \pm 130 \mu$ であり、TPN前値に比べ、平均11%の減少がみられたが、有意な変化ではなかった。絨毛の幅はTPN後で減少したもの14例(88.0%), 増加したもの1例(6.0%), 不変1例(6.0%)であった。16例の平均値ではTPN前で $200 \pm 50 \mu$, TPN後で $170 \pm 40 \mu$ であり、TPN前値に比べ、平均15%の有意の減少がみられた($p < 0.05$) (図2)。

また、TPN後の組織像では、絨毛構造はよく保たれていたが、腺管の著明な萎縮がみられ、絨毛の幅の減少との関連がうかがわれた(写真1)。

2) 小腸絨毛の数と表面形態

TPN後で増加したもの13例(81.0%), 減少したものの2例(12.5%), 不変1例(6.5%)であった。1cm²あたりに換算した絨毛数の平均値ではTPN前 $1,332 \pm 297$ 個, TPN後 $1,539 \pm 398$ 個とTPN後に増加傾向がみられたが有意差はなかった。表面形態の特徴

図2 TPN前後における絨毛の変化

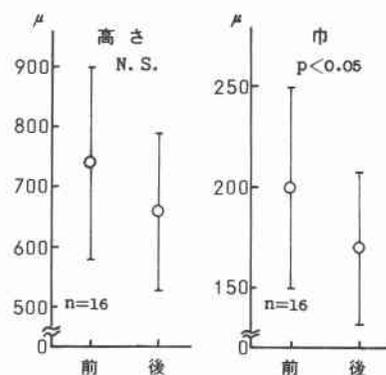
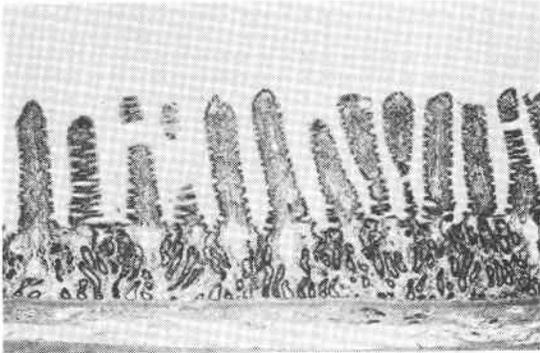
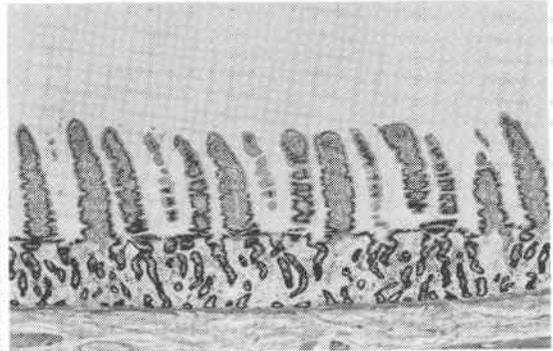


写真1 TPN 後では TPN 前に比較し、絨毛高、幅ともに減少がみられ、腺管の萎縮が著明である。

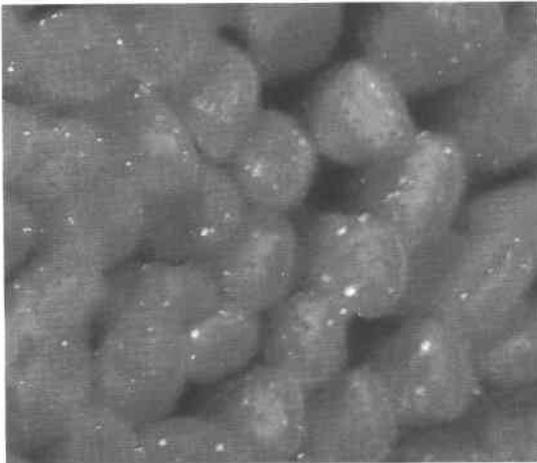


TPN 前 (×25)

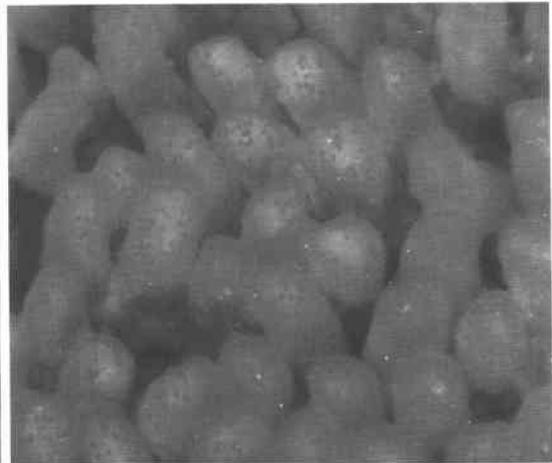


TPN 後 (×25)

写真2 TPN 後では TPN 前に比較し、絨毛幅が減少しており、絨毛数の増加がみられる。



TPN 前 (×30)



TPN 後 (×30)

としては TPN 前の絨毛は親指や舌を思わせるような太い形態を呈していたのに対し、TPN 後では小指のような先細りの絨毛となり、絨毛幅の減少を示した光顕組織像とほぼ一致していた(写真2)。

3) 末梢血中ガストリン値と小腸絨毛の高さ、幅との関係

測定した7例における血中ガストリンの平均値は TPN 前 109.1 ± 27.9 pg/ml, TPN 後 62.4 ± 15.4 pg/ml であり、TPN 後の血中ガストリン値は有意に減少した ($p < 0.01$)。なお、絨毛の高さと血中ガストリン値の間には相関がみられなかったが、絨毛の幅との間に

は $Y = 8.47 + 0.41X$ ($r = 0.524$, $p < 0.05$) で有意の相関がみられた(図4)。

2. 上部小腸における3大栄養素ならびに水分の吸収能

1) 糖質

TPN 前後で5mM, 35mM 濃度グルコースともに60分まで灌流液濃度は直線的な減衰を示した。すなわち、直線的な吸収曲線が得られた。5mM と35mM では濃度の低い前者において吸収率が良好であった。5mM 濃度グルコースでは、60分値で TPN 前値が $54 \pm 14\%$ であったのに対し、TPN 後には $61 \pm 13\%$ と TPN 後で

若干吸収能の低下がみられたが有意差はなかった。35 mM 濃度グルコースにおいても60分値で TPN 前値が $79 \pm 5\%$ であったのに比べ、TPN 後には $83 \pm 5\%$ と

TPN 後に吸収能低下があったが、有意差はなかった(図5)。

2) アミノ酸

アミノ酸の吸収能についても糖質と同様、直線的な灌流液濃度の減衰がみられた。すなわち、総アミノ酸についてみると、TPN 後で経時的に若干吸収能の低下がみられたが、有意差はなかった。総アミノ酸を必須アミノ酸 (valine, leucine, iso-leucine, threonine, methionine, lysine, phenylalanine) と非必須アミノ酸 (glycine, cystine, glutamic acid, arginine, aspartic acid, histidine, proline, tyrosine) に分け、おのこの吸収能についてみると、必須アミノ酸の方が非必須アミノ酸に比べ、TPN 後で吸収能が低下していた(図6)。また、個々のアミノ酸についても、TPN 前後で吸収能に著変はみられなかった。

3) 脂肪

TPN 前の灌流液濃度が経時的に減衰する曲線が示されていたが、TPN 後では15分以降60分値まで、ほとんど不変であり、とくに45分値、60分値において TPN 前のおの $75 \pm 8\%$ 、 $71 \pm 13\%$ であったのに対し、TPN 後 $84 \pm 7\%$ 、 $86 \pm 13\%$ であった。しかし、TPN 前後では有意差はなかった(図7)。

4) 水分吸収量

3 大栄養素灌流液とも TPN 前後で水分吸収量に有意差はなかった。4 群のうち、アミノ酸灌流液の水分吸収量は3ml 前後と極めて少量であった(表2)。

考 察

TPN 前後における消化管粘膜の種々の形態変化のうちで、吸収能と密接に関連するのは小腸絨毛の形態学的変化であり、その変化は粘膜の表面積、すなわち

図3 TPN 前後における絨毛密度の変化

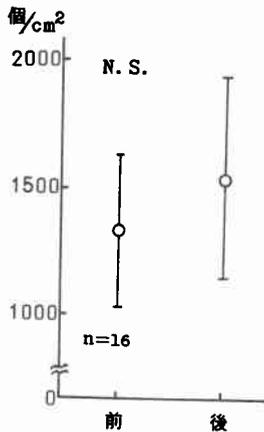


図4 TPN 前後の血清ガストリン値および絨毛の幅との関係

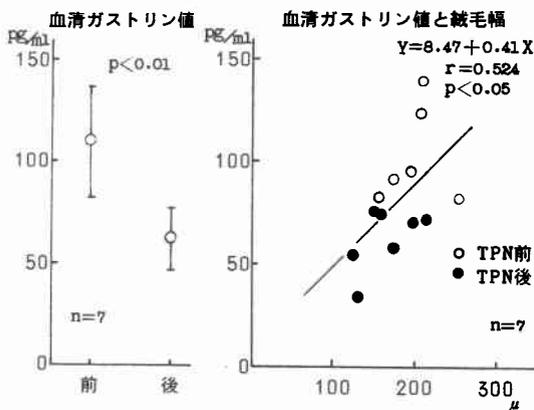


図5 グルコース灌流液濃度の経時的变化

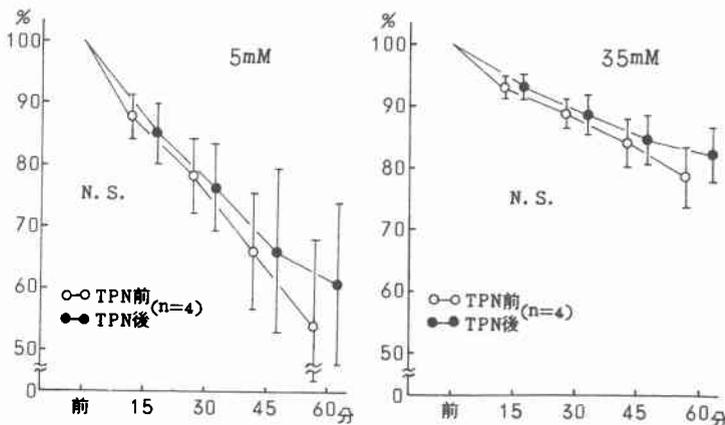


図6 アミノ酸灌流液濃度の経時的変化

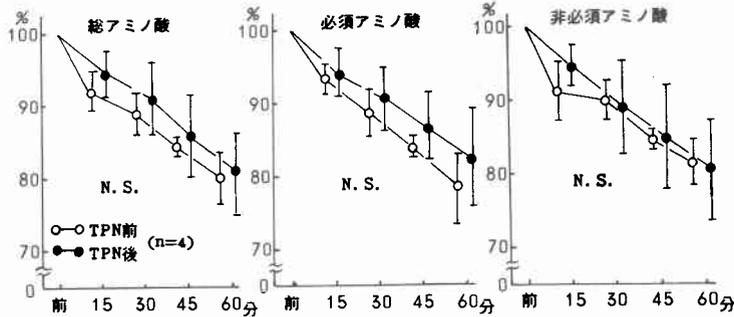


図7 脂肪乳剤灌流液濃度の経時的変化

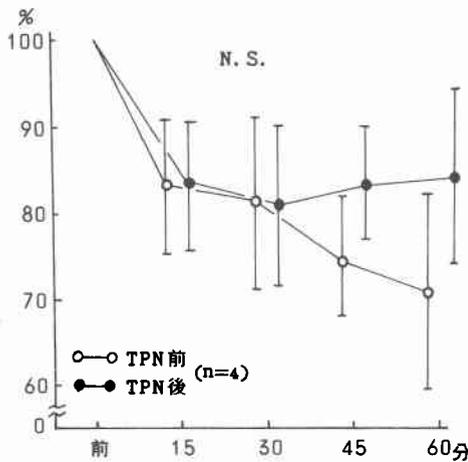


表2 TPN 前後での水分吸収量 (ml/hr)

	前	後
5mMグルコース(n=4)	18.7±2.3	16.3±3.6
35mMグルコース(〃)	18.6±1.4	18.0±3.7
アミノ酸(〃)	3.3±2.8	3.0±1.7
脂肪(〃)	14.4±5.4	12.7±2.2

吸収面積に大きく影響するものと考えられる。そこで、まず小腸絨毛の高さについてみると、著者の成績ではTPNによって上部空腸で平均11%の減少がみられたが、有意差はみられなかった。Meurlingら¹²⁾、Hughesら⁴⁾、Buryら¹¹⁾のラットを用いた実験では上部空腸においておのおの10日、15日、21日間のTPNでおのおの24%、28%、67%と有意の絨毛高の減少をみたすと述べており、また、ラビットを用いたEastwood⁵⁾はTPN後10日目に約20~30%の絨毛高の減少を認めたと報告している。また、著者と同様の成犬を用いたHughes

ら¹⁰⁾はTPN後42日目に約27%の有意な減少をみたとしている。以上のごとく、従来の報告に比べ、TPN 3週間施行後の著者の成績では絨毛高の変化が少なかったが、TPNが絨毛の高さに及ぼす影響には、実験動物種類、TPN期間等種々の条件が大きく関与しているものと思われる。Hughesらのラットとビーグル犬を用いた実験⁴⁾¹⁰⁾で、絨毛の高さがそれぞれ28%、27%と同程度の萎縮をきたすのに要した期間は、ビーグル犬ではラットの3~4倍となっている。また、Hughesら¹⁰⁾とBuryら¹¹⁾の実験成績を比較しても、ラットの方がイヌの約1/2のTPN期間で2.5倍もの萎縮がみられている。したがって著者が行った雑種成犬における3週間のTPNでは小腸絨毛の高さには未だ著明な萎縮がもたらされなかったものと思われ、成人ヒトにおいても3週間程度のTPNではある程度の変化はみられるものの、著明な萎縮はないのではないかと推測される。

絨毛の幅についてはTPN後でnarrow villiをきたしたという報告¹¹⁾と、変化はなかったという報告¹²⁾がある。その他、TPNと絨毛の幅について論じられたものでは、小腸広範切除術後に消化管粘膜に及ぼすTPNの影響をみた報告²¹⁾があるが、これによるとTPN群が経口群よりも絨毛の幅が細いとしている。著者の成績ではTPN後、絨毛の幅が有意に細くなっており、絨毛の高さに比較して幅がTPNの影響を強くうけていることがうかがわれていたが、その機序については明らかではない。

一般にスプルーなどの吸収不良症候群における絨毛萎縮の定義として松谷²²⁾は絨毛の高さの減少、幅の増大としているが、著者の成績では絨毛幅の有意の減少がみられており、上記定義には合致していない。また、粘膜構造はよく保たれており、TPN後の絨毛萎縮は吸収不良症候群などにみられる絨毛萎縮とは異なった

ものではないかと考えられる。

単位面積あたりの絨毛数は著者の成績では、有意ではないがむしろ TPN 後増加傾向がみられた。Ecknauer ら²³⁾、Cameron ら⁸⁾はラットにおいてそれぞれ空回腸、回腸の単位面積あたりの絨毛数を、経口 (chow) 群と TPN 群、消化態の栄養剤である Vivonex High Nitrogen (以下 VHN) 群で比較し、TPN 群、VHN 群共に経口群より絨毛数が増加していたと報告している。これらの結果は著者の成績同様、経口群に比較して腸管への luminal nutrient としての負荷が少ない群にみられている。しかし、Ecknauer ら²³⁾はこれは真の増加というよりは腸管径の減少にひきつづいておこる二次的現象であろうとしている。すなわち、先に述べた絨毛の幅の減少は Cameron ら⁸⁾のいう細く密な絨毛形態を呈し、相対的に絨毛数の増加につながったものと考えられる。

近年 TPN 時には血清ガストリン、幽門前庭部粘膜内ガストリンが低下するとの報告⁹⁾²⁴⁾や、TPN 中、ペントガストリンの投与により小腸の粘膜萎縮を防止できたとの報告¹³⁾がみられ、TPN がガストリンの消化管粘膜に対する trophic action に影響を及ぼすことが指摘されている。小立²⁴⁾によれば、雑種成犬における3週間の TPN 後に、血清ガストリン値は基礎値ならびに刺激後の値がともに有意に低下したが、これらの変化は経口摂取7日目には、TPN 前値へ回復したと述べている。著者の成績でも3週間の TPN 後、血清ガストリン値は有意に低下した。さらに、血清ガストリン値と絨毛の高さ、幅との関係を検討した結果、幅との間に有意の相関がみられ、ガストリンの trophic action を示唆する結果と考えられた。一方、Hughes ら¹⁰⁾は cholecystkinin (以下 CCK) 投与により、TPN 後の消化管粘膜萎縮を防止できたとしており、逆に Breuer ら²⁵⁾は CCK 投与によっても防止できなかったと述べている。このように TPN 時の消化管粘膜に対する trophic action にも、種々の消化管ホルモンが複雑に関与しており、報告者により一致しない点も見出されるので今後解明すべき点が多い。

要するに TPN 後の上部小腸粘膜の形態学的変化の特徴としては絨毛高の減少傾向、絨毛幅の細小化、単位面積あたりの絨毛数の増加傾向、腺管の著明な萎縮など、全体として粘膜の萎縮像がみられた。しかし、これは吸収不良症候群にみられる絨毛萎縮の形態とは異なるものであった。また、血清ガストリンは TPN 後に有意に低下し、絨毛幅との間に相関がみられた。

腸管の吸収能を検討する方法は in vivo と in vitro の2つに大別されるが、著者は in vivo の条件下で、血行遮断のない有茎小腸ループを造設し、笠木らの方法¹⁸⁾¹⁹⁾に準じた灌流法により検討した。笠木らはラットを用いた腸管の糖吸収実験で、腸管の灌流速度を2ml/分としたが、著者はイヌの腸管断面積がラットの約10倍であったことより、20ml/分とした。至適灌流量については諸説²⁶⁾があるが、in vivo におけるブドウ糖の吸収量は灌流液の注入速度よりはむしろブドウ糖の負荷量に密接に関係しているとの報告²⁰⁾もあり、上記の速度にて施行した。ブドウ糖の濃度に関しては先に述べた理由から低濃度として5mM、高濃度として35mM を用いた。アミノ酸に関しては5%アミノ酸製剤を用いた報告²⁷⁾にならい、5%アミノ酸製剤を使用した。一方、脂肪について著者は市販静注用脂肪乳剤を用いた。脂肪乳剤は平均粒子直径0.5 μ 以下と十分乳化されており、著者の実験条件のように胆汁、膵液などの欠如している状態でも吸収されることが判明している^{28)~30)}。なお、灌流液の pH についてはとくに検討しなかった。以下、3大栄養素の実験成績について考察する。

Kotler ら⁷⁾と Hughes ら⁴⁾はラットにおおの7日、10日間の TPN を行った後、灌流法にて糖質吸収能を検討した結果、両者とも TPN 前に比較して有意に吸収能が低下したと報告している。また、Hughes ら¹⁰⁾はビーグル犬に42日間の TPN を施行したにもかかわらず、灌流法による吸収能は不変であったと報告している。吸収能が低下したとするものはその要因として絨毛の高さの減少⁴⁾、腸管重量の減少⁷⁾などの粘膜萎縮を指摘しているが、Hughes ら¹⁰⁾の報告では絨毛の高さが有意に低下したにもかかわらず、吸収能は不変であったという。このことは糖質吸収能が絨毛の高さ、粘膜重量との関係だけでは論じられないことを示し、また動物種によるちがいもあることを示唆している。著者の成績でも絨毛形態に変化はあっても TPN 前後の糖質吸収能に著変はみられなかった。

従来、TPN 前後のアミノ酸吸収に関する報告では phenylalanine¹¹⁾、leucine⁶⁾、valine⁸⁾など、単一の成分をとりあげて検討したものが多い。そして TPN 後のアミノ酸吸収は TPN 前に比較して有意に低下するもの⁶⁾¹¹⁾、TPN 後も TPN 前と変化なく、吸収能が維持されるとするもの⁸⁾など糖質吸収能と同様、報告者により一定の見解はえられていない。これら報告のうち、著者のごとく灌流法を用いた Bury ら¹¹⁾は、こ

の吸収能の低下の原因を絨毛の高さの減少による粘膜の吸収面積の減少によるものであるとしている。これに対し、Cameron ら⁸⁾は *in vitro* の実験ではあるが、経口栄養が途絶していても静脈を通じて栄養が与えられれば、腸管吸収能は維持されると述べている。著者は複合アミノ酸製剤を用いて検討したが、TPN 前後で吸収能に差はみられず、phenylalanine, leucine, valine など個々の分画についてみても変化は認められなかった。このように成犬での3週間のTPNは、糖質吸収能同様にアミノ酸吸収能にもほとんど影響を及ぼさないものと思われる。

脂肪乳剤の吸収についての著者の実験成績では、糖質、アミノ酸の場合と異なり、有意ではなかったがTPN前に比べ、よりTPN後に低下していた。市販静注用脂肪乳剤はトリグリセリドを主成分としており、トリグリセリドは大部分が腸管腔より、リンパ管へ吸収されると言われている。トリグリセリドとリンパ流量は密接な関連があり、腸管リンパ流量は腸管血流量のわずかに約1/300であり、このことが吸収不良症候群で脂肪の消化吸收障害を最もきたしやすい一因とされている³¹⁾。TPNにより萎縮した小腸の支配血流量は減少していたとの報告³²⁾もあり、リンパ流量もTPNにより同様に減少していたと考えられる。さらにトリグリセリドの吸収に関連の深い小腸 alkaline phosphatase³³⁾もTPNにより減少する⁹⁾といわれている。したがって、糖質、アミノ酸と異なり、脂肪吸収能はTPN後により低下傾向を示したものと考えられる。

要するにTPN後の上部小腸の3大栄養素の吸収能に関しては糖質、アミノ酸では著変はみられなかったが、脂肪において低下傾向がみられた。

Cameron ら⁸⁾はTPNの小腸重量へ及ぼす影響を幼若ラットと成熟ラットで比較し、幼若ラットの方が小腸重量の減少が大きかったとしており、ヒトにおいても新生児、乳幼児期ではこのような変化が大きいものと推察され、吸収能へも何らかの影響があるものと考えられる。また、著者を含めて他の報告では、消化を必要としない栄養素の吸収実験であり、食餌として経口摂取された炭水化物、蛋白質、脂肪では、TPNによる消化液の分泌低下など消化の関与も加わり、吸収不良がもたらされることも推測される。しかし、臨床的には比較的スムーズにTPNから経口摂取へ移行できる症例も多く、今後、さらに臨床的検討が必要と思われる。

結 語

雑種成犬に3週間のTPNを施行し、TPNが上部小腸粘膜の形態、ならびに3大栄養素の吸収能に与える影響について検討した結果、以下の成績を得た。

1. TPN後、絨毛の高さは減少傾向を示し、絨毛の幅は有意に減少した。一方、腺管の著明な萎縮がみられたが、単位面積あたりの絨毛数は増加傾向を示し、粘膜構造はよく保たれていた。

2. 血清ガストリンはTPN後で有意に低下し、絨毛の幅の減少との間に相関がみられた。

3. 上部小腸における栄養素の吸収能で、糖質、アミノ酸においてはTPN前後で著差はみられなかったが、脂肪では低下傾向がみられた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った古賀成昌教授に謹んで感謝の意を表します。また直接御指導をいただいた西村興亜講師、ならびに御協力をいただいた教室員の方々に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第70回日本消化器病学会、第21回日本外科代謝栄養学会において発表した。

文 献

- 1) Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM et al: Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 64: 132-142, 1968
- 2) 岡田 正: 消化器外科領域における高カロリー輸液一適応と限界一. *日消外会誌* 13: 1297-1309, 1980
- 3) 古賀禰子, 池田恵一: 完全静脈栄養における消化管の形態学的検討. *外科* 36: 380-384, 1974
- 4) Hughes CA, Dowling RH: Speed of onset of adaptive mucosal hypoplasia and hypofunction in the intestine of parenterally fed rats. *Clin Sci* 59: 317-327, 1980
- 5) Eastwood GL: Small bowel morphology and epithelial proliferation in intravenously alimented rabbits. *Surgery* 82: 613-620, 1977
- 6) Richter GC, Levine GM, Shiau YF: Effects of luminal glucose versus nonnutritive infusates on jejunal mass an absorption in the rat. *Gastroenterology* 85: 1105-1112, 1983
- 7) Kotler DP, Levine GM, Shiau YF: Effect of luminal nutrition and metabolic status on *in vivo* glucose absorption. *Am J Physiol* 240: 432-436, 1981
- 8) Cameron IL, Pavlat WA, Urban E: Adaptive responses to total intravenous feeding. *J Surg Res* 17: 45-52, 1974
- 9) Johnson LR, Copeland EM, Dudrick SJ, et al:

- Structural and hormonal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats. *Gastroenterology* 68 : 1177-1183, 1975
- 10) Hughes CA, Bates T, Dowling RH : Cholecystikinin and secretion prevent the intestinal mucosal hypoplasia of total parenteral nutrition in the dog. *Gastroenterology* 75 : 34-41, 1978
 - 11) Bury KD, Grayston M, Kanarens J : Characteristics of intestinal absorption following prolonged total parenteral nutrition. *Surg Forum* 26 : 22-24, 1975
 - 12) Meurling S, Roos KA : Gut structure changes in rats on continuous and intermittent complete parenteral nutrition. *Acta Chir Scand* 147 : 451-457, 1981
 - 13) Johnson LR, Lichtenberger LM, Copeland EM et al : Action of gastrin on gastrointestinal structure and function. *Gastroenterology* 68 : 1184-1192, 1975
 - 14) 森 孝郎, 竹中 巧, 入山圭二 : 犬を用いた実験的完全静脈栄養における二, 三の工夫. *三重医* 23 : 153-157, 1979
 - 15) 岡田 正, 宗田滋夫, 池田義和ほか : 高カロリー輸液 (VI) - 実験的胃潰瘍の治療過程にもたらす効果について. *外科治療* 30 : 563-566, 1974
 - 16) スワンディ K : 間欠的高カロリー輸液の基礎的実験的研究. *日外会誌* 81 : 381-395, 1980
 - 17) 岡田貞雄 : 小腸生検による吸収不良症候群の基礎的ならびに臨床的研究 - とくに絨毛の形態学的検討ならびに中鎖脂肪酸投与時の影響について. *日消病会誌* 70 : 693-706, 1973
 - 18) 笠木 健, 川口徳久, 日地康武 : 小腸におけるセロース-フロリジンのブドウ糖吸収阻害効果. *医のあゆみ* 119 : 81-83, 1981
 - 19) 川口徳久 : ラット小腸におけるフロリジンのブドウ糖並びに蔗糖に対する吸収阻害作用. *米子医誌* 36 : 131-145, 1985
 - 20) 武藤泰敏 : 消化・吸収, 消化管機能の調節と適応. 東京, 第一出版, 1981, p219-220
 - 21) 高橋秀禎 : 小腸広範切除後の代償に関する形態学的研究 - 術後経口栄養および中心静脈栄養で管理した場合の相違について. *日消外会誌* 9 : 644-656, 1976
 - 22) 松谷嘉夫 : 小腸の病理組織学的研究 - 特に絨毛の萎縮について. *日外会誌* 66 : 560-578, 1965
 - 23) Ecknauer R, Sircar B, Johnson LR : Effect of dietary bulk on small intestinal morphology and cell renewal in the rat. *Gastroenterology* 81 : 781-786, 1981
 - 24) 小立寿成 : 長期高カロリー輸液時におけるガストリン・セクレチン動態. *外科と代謝・栄* 17 : 429-442, 1983
 - 25) Breuer RS, Hatoff DE, Hughes C et al : Is CCK trophic to small bowel and/or pancreas? a study in rats during exclusive parenteral nutrition (EPN). *Gut* 20 : A911, 1979
 - 26) 中井 亨 : rat 摘出小腸灌流による endotoxin の臓器毒性の検討. *日外会誌* 85 : 370-377, 1984
 - 27) 入江氏康, 小越章平, 碓井貞仁ほか : Elemental diet の吸収に関する研究. *術後代謝研会誌* 14 : 302-305, 1980
 - 28) 村上一登, 佐藤忠敏, 貝 栄作ほか : 経腸的脂肪大量投与の実験. *術後代謝研会誌* 10 : 347-350, 1976
 - 29) 平井慶徳, 長谷川史郎, 真田 裕ほか : 胆汁分泌障害例にみられる脂肪消化吸收障害に対する乳化脂肪乳剤の経口投与 - 先天性胆道閉鎖術後症例での効果. *小児外科* 16 : 211-219, 1984
 - 30) 遠藤昌夫, 富田 茂, 中野美和子ほか : ラットに作製した Thiry-Vella loop を用いた脂肪の吸収に関する検討. *外科と代謝・栄* 18 : 324-326, 1984
 - 31) 武藤泰敏 : 消化・吸収, 消化管機能の調節と適応. 東京, 第一出版, 1981, p228-229
 - 32) 山森秀夫, 田代亜彦, 千見寺徹ほか : 中心静脈栄養下におけるラット腹腔内臓器血流分布. *外科と代謝・栄* 18 : 198-199, 1984
 - 33) 三浦総一郎, 朝倉 均, 宮入 守ほか : 腸管リンパよりみた脂肪吸収転送過程 - 長鎖飽和脂肪酸と長鎖不飽和脂肪酸の差異と小腸 alkaline phosphatase の役割. *日消病会誌* 76 : 871-880, 1979