

Title	腸管からのエンドトキシン吸収に及ぼすエタノール投与の影響に関する検討
Sub Title	
Author	玉井, 博修(Tamai, Hironao)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.3 (2003. 9) ,p.6-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030902-0006

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

腸管からのエンドトキシン吸収に及ぼすエタノール投与の影響に関する検討

玉井 博 修

内容の要旨

アルコール性肝障害患者では、しばしばエンドトキシン血症が観察される。実験動物においても、アルコール性肝障害ラットモデルでは、血中のエンドトキシン値が上昇し、抗生物質の投与により血中エンドトキシン値が低下すると肝障害の進展も抑制されることが報告されている。これらの事実により、腸管由来のエンドトキシンがアルコール性肝障害の発生進展機序、特にその重症化に深く関与していることが示唆される。アルコール性肝障害患者でエンドトキシン血症をきたす機序として、網内系細胞の機能低下にともなうエンドトキシン処理能の低下、腸管からのエンドトキシン吸収の亢進の二つの可能性が考えられているが、後者の機序についてはまだ十分に解明されていない。そこで本研究では、急性および慢性的エタノール投与が、腸管の透過性および腸管からのエンドトキシンの吸収にどのような影響をおよぼすかにつき、*in vivo*の系において実験的に検討した。

本研究では、まずラットに急性にエタノールを投与した後にLPSを経口投与すると血中のエンドトキシン値はエタノール非投与群に比べて有意に上昇することが明らかになった。次いで、経静脈的にLPSを投与した後の血中のエンドトキシン値はエタノール投与群とコントロール群で有意差がないことが明らかになった。以上の結果より、急性エタノール投与による血中エンドトキシン上昇には、腸管からのエンドトキシン吸収の亢進が関与していることが示唆された。急性エタノール投与後の小腸の組織学的検討では、投与後240分の時点で、近位小腸の出血性びらんの有無増加が観察された。しかし、小腸にまだびらんが認められないエタノール投与後60分の時点で、血中エンドトキシンが上昇していたことより、びらんが形成される以前に小腸粘膜の透過性が亢進し、エンドトキシンの吸収が亢進していることが示唆された。実際、デキストラン投与でみた小腸の透過性はエタノール投与後30分の時点から亢進し、非特異的な小腸粘膜の透過性の亢進がエンドトキシンの吸収の亢進に関与していると考えられた。

次に慢性的にエタノールを投与したラットにおいて検討した。コントロール群に比べエタノール群では腸管透過性が亢進しており、LPS投与後の血清エンドトキシン値が有意に上昇することが明らかとなった。慢性エタノール投与後の小腸の顕微鏡による観察では、びらんや上皮の脱落といった所見を認めなかったが、顕微鏡による観察では遠位小腸微絨毛の高さの減少と小胞体の変性がみられた。この小腸の組織学的変化が非特異的な透過性亢進を惹起し、LPSおよびデキストランに対する透過性の亢進に関与している可能性が考えられた。

以上の結果より、急性および慢性的なエタノール投与は腸管からのエンドトキシンの吸収を亢進させ、エンドトキシンを介した肝障害の増悪を誘発すると考えられる。臨床的にアルコール性肝障害では、acute on chronicの状態が病態が進展するがその機序の一つにエンドトキシンが関与することが考えられた。

論文審査の要旨

アルコール性肝障害の発生機序に腸管由来のエンドトキシンが深く関与していることが報告されている。アルコール性肝障害患者では、しばしばエンドトキシン血症が観察されるがその機序として、網内系機能の低下にともなうエンドトキシン処理の遅延、腸管からのエンドトキシン吸収の亢進などが報告されているものの、後者の機序については十分に解明されていない。そこで本研究では、急性および慢性的エタノール投与が、腸管の透過性および腸管からのエンドトキシンの吸収におよぼす影響について、ラットの*in vivo*の系で検討した。急性エタノール投与は腸管からのエンドトキシン吸収を亢進させた。急性エタノール投与による近位小腸の出血性びらんおよび小腸における非特異的な透過性の亢進が腸管からのエンドトキシン吸収の亢進の原因と考えられた。慢性エタノール投与は小腸の非特異的な透過性を亢進させ、腸管からのエンドトキシン吸収を増加させた。これには慢性エタノール投与による遠位小腸における微絨毛の高さの減少や細胞内小器官の変化が関与している可能性が示唆された。

審査においてはまず慢性エタノール投与ラットの近位小腸での変化について質問があり、微絨毛の高さの減少は近位小腸では自立的でなかったと回答された。さらに近位小腸にくらべ遠位小腸で組織変化が強い原因について質問があり、遠位小腸では近位小腸にくらべて腸内細菌量が多いため、腸内細菌によるエタノールの代謝によって生じるアセトアルデヒドが遠位小腸においてより多いことが一因となる可能性があるとの回答された。急性エタノール投与の実験でラットの近位小腸にびらんが生じる以外の微細な変化について顕微鏡で観察するべきであったとの指摘がなされた。

次にアルコールにより腸管透過性が亢進する機序について質問があり、アルコール自体の浸透圧の高さが小腸にびらんを生じる原因となり透過性の亢進に関与している可能性があるが、さらにアセトアルデヒドにより腸管透過性が亢進するとの報告もあるとの回答された。さらに腸管透過性を検討するためのマーカーとしてDextranを使用した理由について質問がなされ、エンドトキシンの分子量が4000D以上であることを考慮し、分子量4000DのFD4と20000DのFD20を選択したと回答された。最後に、FD4、FD20の透過性を検討するため腎動静脈を結紮することの影響やアルコール投与による網内系機能の変化、吸収のメカニズムとしてtight junctionの役割などが今後の検討課題であると指摘された。

以上のように、本研究は今後検討されるべき課題を残しているものの、アルコール性肝障害の発生機序に関与しているエンドトキシンの腸管からの吸収がエタノール投与により亢進することを明らかにした点で消化器病学上有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 石井 裕正
外科学 北島 政樹 医化学 末松 誠
微生物学 石川 博通 解剖学 相磯 貞和
学力確認担当者：北島 政樹
審査委員長：北島 政樹

試問日：平成15年4月22日