日消外会誌 9（7）：450～455，1976年

# 胃切除後の乳糖代謝と乳糖分解酵素の影響

福岡歯科大学外科教室
樺木野修郎
久留米大学第1外科教室
栗林信介　重藤　紘
松本秀章　脇坂順一

# LACTOSE ABSORPTION AFTER GASTRECTOMY AND EFFECTS OF LACTASE PREPARATION

**Tadao KABAKINO**
Department of Surgery, Fukuoka Dental College
**Shinsuke KURIBAYASHI, Hiroshi SHIGETO, Hideaki MATUMOTO and Junichi WAKISAKA**
The 1st Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

成人における乳糖不耐症あるいは牛乳不耐症に注目し，私どもは今日まで最大血糖上昇度 Clinitestによつて，胃切除前後の乳糖吸収状態を吟味してきたが，今度は胃切除後の乳糖吸収を $^{14}$C-lactoseにより呼気中の $CO_2$ を測定するとともに，小腸における Lactase 活性値を十二指腸ならびに空腸で測定した．

胃切除後には術前に比較して乳糖不耐症例の頻度が増加し，また，臨床的にも下痢・腹痛を訴えるものが多いが，日本人における小腸の Lactase 活性値は欧米人に比べて非常に低値であり，また，胃切除後の再建方法によつても乳糖吸収に差異を生じた．しかし不耐症状の有無にかかわらず，Lactase 剤投与は乳糖吸収に充分なる効果があることを報告するとともに，小腸における Lactase 活性値が低くとも，下痢などの不耐症状のない人もあることを述べた．

## はじめに

1957年 Borgström ら[1] は乳糖などの二糖類が，小腸内腔でなく，上皮細胞内で消化吸収されることを報告し，その後 Durand[2]，Holzel ら[3]は乳幼児で乳糖尿を来した症例を発表した．

成人における乳糖不耐症については Dahlqvist[4] Haemmerli[5]，Auricchioら[6] の報告がなされ，本邦においては1966年笹川ら[7] が胃切除症候群としてはじめて述べている．

牛乳不耐症の原因は牛乳アレルギーともいわれてきたが，乳糖不耐症の概念が発表されるにいたり，小腸粘膜の乳糖分解酵素の欠乏が原因であるとされている．

私どもは今度，胃切除患者について乳糖吸収試験を $^{14}$C-lactose 吸収試験によつて検索するとともに，これに併せて乳糖分解酵素の影響を検討し，2・3の知見を得たので報告する次第である．

## 研究対象および研究方法

この研究の対象とした症例は，久留米大学脇坂外科において胃・十二指腸疾患により入院した患者の中で，代謝性疾患や呼吸器疾患のない成人を無作為に選んだ．

$^{14}$C-lactose 負荷呼気捕集法による lactose-1-$^{14}$C 吸収試験（$^{14}$C-lactose Absorption Test）は，上田[8]，佐々木[9][10]の方法にしたがい，LTT 施行時に非放射性乳糖の他に，Lactose-1-$^{14}$C 5$\mu$Ci を加え，これを経口投与し，投与前，投与後30分，1，2，3・4時間に呼気中炭酸ガスを捕集した．

乳糖分解酵素＋$^{14}$C-lactose，負荷呼気捕集法による Lactose-1-$^{14}$C 吸収試験（Lactase＋$^{14}$C-lactose Absorption Test)は LLTT 施行時に，非放射性乳糖の他に Lactose-1-$^{14}$C 5$\mu$Ci を加え，経口的に投与し，投与前，投与後30分，1，2，3，4時間に呼気中炭酸ガスを捕集し，$^{14}$C 放射能を各時間ごとに測定し，Lactase 剤添加により乳糖吸収におよぼす影響を検討した．負荷した Lactose の量は20gとした．

なお，$^{14}$C-lactose 負荷呼気捕集法の装置は，上田[8]，Salmon[11] らの方法によつて $CO_2$ を捕集し，乾燥剤 $CaCl_2$ を通し，1m Mol 塩酸 Hyamine 1ml Methanol 2ml, Phenol-phthalein の入つた液体 Scintillation 用 Counting vial 中に導いた．$^{14}CO_2$ 捕集後に Dioxane 350ml, PPO 6g からなる scinillater 15ml を加え，Beckman LS-223 型液体 Scintillation counter で$^{14}$C の放射能を測定し，標準値との吸収の割合を百分率で表わした．標準液は $^{14}$C-1-lactose 原液を10倍に稀択し，その 0.1ml をとり，Counting vial に入れ，同様の操作後標準値を出した．さらに使用した塩酸 Hyamine を 0.1規定塩酸で滴定補正した．

$^{14}$C-lactose 吸収試験では乳糖吸収の指標として，佐々木らが%投与量/m mol $CO_2$×4時間と述べているのにしたがい，各時間における標準値との吸収の割合のグラフ下の累積面積を求めてこれを指標とした．

小腸粘膜の Lactase 活性値の測定にあたつては，手術時に幽門輪より約1cmの十二指腸粘膜ならびに Treitz靭帯より15cm肛門側の空腸粘膜を採取し，ただちに秤量後 homogenize し，上清を1週間以内に Dahlqvist 法によつて測定した．すなわち，検体の上清0.1ml と基質0.1mlとを混和後37℃，60分温浴し，蒸溜水 0.8ml を加え，100℃で2分間煮沸して反応を止め，その0.5mlに TGO 試薬3ml を加えたのち37℃，60分温浴し，420m にて比色し標準曲線と比較した．なお，酵素活性値は小腸粘膜湿潤重量1gあたりの単位（$\mu$M/min/wet.g）で表わした．

排便は採便管にて採取し，便の性状，水素イオン濃度（東洋ロ紙pH試験各種），還元糖の定量は便1容に蒸溜水2容を加え，3000r.p.m 10分間遠心分離後，上清10滴，水様便はそのまま5滴に蒸溜水10滴を加え，Clinitest（Ames 社）1錠を入れ1分後に比色半定量した．また Glucose の半定量は Testape（Lilly 塩野義）によつた．

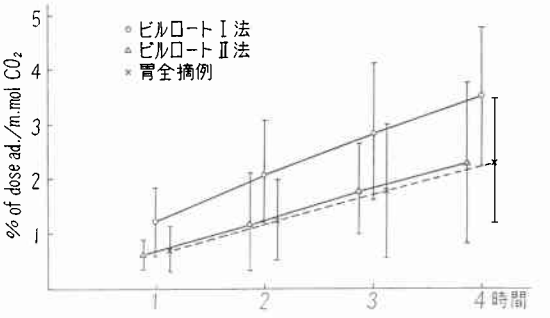
## 成　績

### 1．手術々式別の影響

術後における $^{14}$C-lactose 吸収試験は49例に行つた．その内訳は胃切除では Billroth Ⅰ法19例，Ⅱ法は18例で，胃全摘出8例，その他4例である．

まず，Billroth Ⅰ法19例の負荷後1，2，3，4時間目の平均値ならびに標準偏差は，それぞれ1.20±0.68, 2.12±0.96, 2.84±1.28, 3.44±1.28であり，一方，Billroth Ⅱ法の18例では，それぞれ 0.56±0.20, 1.21±0.91, 1.82±0.86, 2.32±1.56を示し，胃全摘出術の8例では，0.72±0.44, 1.24±0.76, 1.80±1.28, 2.36±1.16で，胃全摘出術と Billroth Ⅱ法とはほぼ同様の経過をたどり，Billroth Ⅰ法はこの2者に比較して高値を示し，これらの乳糖吸収の成績から，十二指腸を経由する術式が最も良好である（表1）．

表1　手術々式による $^{14}CO_2$ 吸収試験

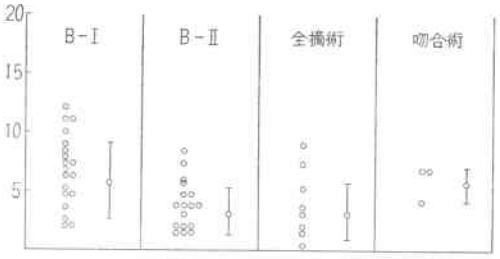



つぎにそれぞれの各術式間の吸収曲線グラフ下の4時間までの累積面積を求めてみると，Billroth Ⅰ法19例における平均値ならびに標準偏差値は6.12±1.97で，その最高値は10.82，最低値は2.40である．また，Billroth Ⅱ法の18例では，その平均値ならびに標準偏差は3.89±1.92と低値で，その最高値は8.28，最低値は1.31を示し，さらに胃全摘術の8例の平均値ならびに標準偏差は3.89±2.93で，その最高値は8.42，最低値は1.40と低い．胃腸吻合術の3例では，その平均値ならびに標準偏差は6.38±1.14と高いが，胃切除が行われていないので比較できない．

これの各術式間を比較すると，Billroth Ⅰ法とⅡ法との間では危険率1%で Billroth Ⅰ法が有意に高く，さらに Billroth Ⅰ法と胃全摘術との間においても，危険率5%で Billroth Ⅰ法が優位を示している．

そして，これらの $^{14}$C-lactose 吸収試験において術式の間で共通することは，術式の如何にかかわらず低い値

表2　手術々式による $^{14}CO_2$ 累積面積

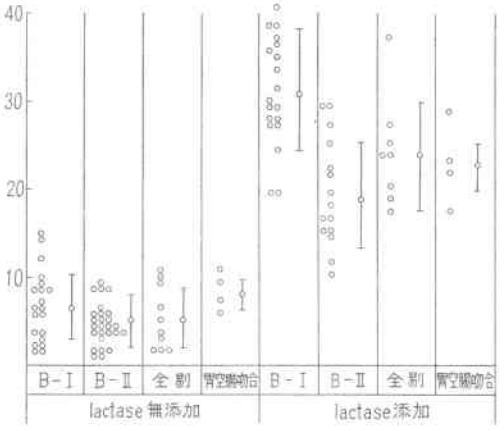



を示すものに乳糖不耐症状と思われる腹部症状，とくに下痢がひどいようである（**表2**）.

一方，Lactase＋$^{14}$C-lactose Absorption Test は Billroth Ⅰ法19例，Billroth Ⅱ法17例，胃全摘術9例，胃腸吻合術の4例に行い，各術式間の吸収曲線下面積について検討した.

まず，Billroth Ⅰ法19例の平均値ならびに標準偏差は31.75±6.03で，その最高値は40.40，最低値は19.38を示し，**表3**左の Lactase 無添加の成績に比較して乳糖吸収は明らかに良好となつている．また，Billroth Ⅱ法の17例では，その平均値ならびに標準偏差は19.07±6.04で，その最高値は30.50，最低値は10.35で，Billroth Ⅰ法には劣るが，Lactase 無添加に比較して乳糖吸収は良好であり，さらに，胃全摘術の9例では，その平均値ならびに標準偏差は23.78±6.12を示し，最高値は37.85，最低値は17.45で，胃腸吻合術の4例の平均値ならびに標準偏差は22.76±2．0である（**表3**）．術式別にみて Lactase 添加の場合，Ⅰ法が他の術式に比較して乳糖吸収は著明

表3　$^{14}$C-lactose 吸収試験ならびに lactase＋$^{14}$C-lactose 吸収試験曲線下面積



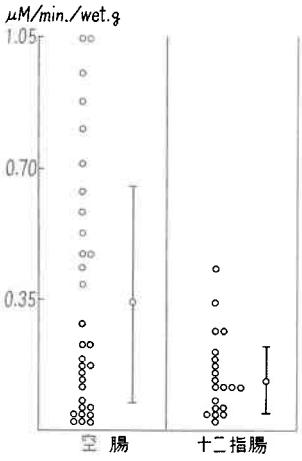

に改善されている．そして，胃全摘はⅡ法よりも平均値は高いが，異常高値の1例を除くと，平均値ならびに標準偏差は 21.86±3.67で，Ⅱ法の 19.07±6.04と比較して，つぎの小腸の Lactase 活性値や腹部症状の有無を考慮して差をみないとするのが妥当であろう.

**2．小腸粘膜の Lactase 活性値**

小腸粘膜の採取にあたつては，Treitz 靭帯より約15cm 肛門側の空腸ならびに十二指腸の幽門輪より ca. 1 cm 肛門側の粘膜を採取した．その検体は空腸粘膜33例，十二指腸粘膜19例である.

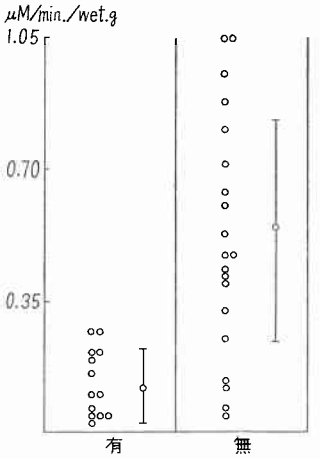
小腸粘膜 Lactase 活性値の平均値ならびに標準偏差は，空腸では 0.351±0.320 単位/wet.g で，その最高値は 1.05単位から30.01単位に亘り，個々の症例によつて変動が大きく，したがつて標準偏差の幅も大きい．十二指腸では，0.135±0.104 単位/wet.g で，その最高値は0.40，最低値は 0.02単位を示し，Lactase 活性値は空腸粘膜に比較してはるかに低く，空腸粘膜における Lactase 活性値は十二指腸粘膜のそれの約2.52倍高い傾向を示している（**表4**）.

表4　腸粘膜 lactase 活性値




まず，空腸粘膜採取例の33例について，不耐症状の有無と，Lactase 活性値との関係をみると，術前に不耐症状をきたさなかつた20例の Lactase 活性値の平均値ならびに標準偏差は 0.513±0.324 単位/wet.g で，不耐症状をきたした13例の平均値ならびに標準偏差は，0.108±0.087 単位/wet.g であり，不耐症状を示さない群の平均値の方が高いが，日本人の乳糖不耐症状の診断基準である 0.5単位/wet.g にかろうじて達している（**表5**）.

表5　不耐症状の有無と小腸 lactase 活性値




### 3.　術前・術後における腹部症状

術前に乳糖負荷を行い，腹部症状を検索したものは73例で，この中何ら腹部症状をきたさなかつたものは37例と約半数を占め，何らかの腹部症状を示した例は36例である．この中でひどい下痢は2例で2.7%，軽度の下痢は7例で9.6%，腹鳴または軟便は27例で全体の37.0%にみられる．一方，術後の例は68例について検索し，何ら腹部症状を訴えないものは24例で，35.3%と減少し，検索例の64.7%は何らかの症状を訴え，その中で激しい下痢は6例(8.8%)と術前の3倍に達し，下痢や軽度の症状を訴えるものを加えると，術後には約4～6%増加している．このように，乳糖負荷後の乳糖不耐症状は術前に比較して全般的に増加するとともに，その程度も激しくなる傾向を示している．そして，下痢便の性状を Clinitest ならびに便の酸度によつてみると，Clinitest による還元糖を含む割合は増加し，術後には還元糖含有の濃度の高い便を排泄する傾向がある．また，術後には便の酸度は低値の方へ移行する傾向を示し，低酸度のものは減少している（表6，7）．

表6　術前，術後，術後 lactase 添加時の便の性状

| 腹部症状 | 術前 | | 術後 | | 術後lactase添加 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 異常なし | 37 | 50.7% | 24 | 35.3% | 66 | 80.4% |
| 腹鳴または軟便 | 27 | 37.0% | 28 | 41.2% | 8 | 9.8% |
| 下痢 | 7 | 9.6% | 10 | 14.7% | 8 | 9.8% |
| 数回の下痢または水様便 | 2 | 2.7% | 6 | 8.8% | 0 | 0.0% |
| 計 | 73 | 100.0% | 68 | 100.0% | 82 | 100.0% |

表7　検便の Clinitest

| Clinitest | 術前 | 術後 |
|---|---|---|
| 0% | 5例(16.1%) | 2例( 5.5%) |
| ¼% | 9例(29.0%) | 2例( 5.5%) |
| ½% | 10例(32.3%) | 11例(30.6%) |
| ¾% | 5例(16.1%) | 11例(30.6%) |
| 2% | 2例( 6.5%) | 10例(27.8%) |
| 計 | 31例(100%) | 36例(100%) |

## 総括ならびに考案

経口的に摂取された糖質は Amylase によつて分解され，小腸粘膜上皮細胞の Brushborder 内に取りこまれて，乳糖はそこに局在する Lactase によつて，単糖類の Glucose と Galactose に分解され，最終的には水と炭酸ガスになる．

しかし，Lactase 欠乏や活性の低下があれば，乳糖は分解されず，吸収されない乳糖は腸内滲透圧を高めるために水様性の下痢便を生じ，また一方，腸内細菌の分解作用を受けて醗酵を起し，多量の乳酸や酢酸を生じるために便は酸性となるといわれている．

とくに日本人では牛乳を飲むとよく下痢を起すといわれてきたが，最近，このような牛乳不耐症が胃切除後患者に多いと溝手[12]，志村ら[13]がいつている．

すなわち，Spencer ら[14]は胃切除後の39%にこれを認め，福田[15]は術後1カ月で37%に牛乳不耐症をみている．

胃切除後の乳糖不耐症の発生機序については，Simoons[16][17]は自然陶汰仮説を述べ，多くの研究者に支持されているが，Auricchio らは術後不耐症を示した症例に Lactase 活性値の低下を認めたといつているが，Drube ら[18]は胃切除後牛乳不耐患者20例では Lactase deficiency はないと述べている．また，Bank[19]，Welch[20]，Kojecky[21]らは胃切除後に牛乳不耐症状を示す例では，術後食物が急速に小腸内を通過するために，2次的に Lactase 活性値の低下をきたすのではないかと述べている．一方，Condon[22] は rapid gastric empting, Newcommer[23] は delayed gastric empting が加わつて，胃切除後は lactase 活性が低くても無症状であつた生体が，わずかな活性値減少でも症状がでやすくなるのではないかといつている．

$^{14}$C-lactose 吸収試験により，乳糖不耐症状を示した症例と示さなかつた症例における吸収試験曲線下面積をみると，両者の間には有意の差をみないが，腹部症状との関係では，面積が増加するにつれて，腹部症状を呈する割合は減少している．Sasaki らは非胃切除者35例に $^{14}$C-

lactose 吸収試験を行い，これらを牛乳不耐群または牛乳不耐の疑いのあるものならびに牛乳耐群に分けて検討し，平均値ならびに標準偏差はそれぞれ 8.75±2.34, 11.93±3.14, 14.66±3.44であつたと述べている．私どもが行つた胃切除後の成績は Sasakiら の牛乳不耐症群より低い値を示している．

$^{14}$C-lactose 吸収試験は比較的新しい検査法のためか，胃切除後の文献はいまだ見出し得ない状態である．私どもの成績では Billroth Ⅰ法のように，十二指腸を経由する術式の方が，Billroth Ⅱ法や胃全摘術などの十二指腸を経由しない術式に比べて有意に高値を示している．

すなわち，$^{14}CO_2$ 累積面積で比較検討してみると，$^{14}CO_2$ 累積面積では Billroth Ⅰ法は 6.12±1.97, Ⅱ法は3.89±1.92で，臨床症状として不耐症状をみる症例は Billroth Ⅰ法で54.5%, Ⅱ法では 67.9%で，Billroth Ⅱ法の方に不耐症状を示すものが多く，よく臨床症状と平行していた．

Lactase 活性値については児玉[24]，斉藤[25]，富永ら[26]は，腸粘膜における Lactase 活性値は，十二指腸，回腸に低く，空腸とくに空腸上部に高いといい，一方，笹川，佐々木らは Lactase 以外の Saccharase, Maltase などの二糖類分解酵素は，Lactase ほど人種差はないといつている．

また，Kern[24]，富永，Littman[28]，Plotkin ら[29]は，二糖類分解酵素は炎症その他の病変で容易に活性値の低下を来たし，その回復は大変遅いといつている．私どもが検索した腸粘膜の Lactase 活性値の成績では，空腸粘膜における Lactase 活性値は十二指腸粘膜のそれの約 2.5 倍高い傾向がみられ，腹部症状を訴えるものに低い値を示すものが多いが，斉藤らの述べるように，日本人の場合の正常値を1.0～0.5単位としても，無症状群の平均値はかろうじて正常値の下限を起えているにすぎない．

検便の結果，私どもの症例では腹部症状を訴える例で pH 6.0以下を示し，松永[30]らも同様な傾向を示していると述べている．

## 結　論

私どもは胃切除後患者に $^{14}$C-lactose 吸収試験ならびに Lactase+$^{14}$C-lactose 吸収試験を行うとともに，小腸粘膜の Lactase 活性値を測定し，つぎのような結果を得た．

1．胃切除患者の $^{14}$C-lactose 吸収試験では，Billroth Ⅰ法が最も良好で，$^{14}$CO 累積面積においても他の手術々式に比較して吸収が最もよかつた．

2．Lactase 添加による $^{14}$C-lactose 吸収試験では，いずれの術式においても乳糖吸収は改善された．

3．小腸における Lactase 活性値は空腸に高く，十二指腸では低値を示した．とくに不耐症状を訴える症例に低い傾向がみられた．

4．胃切除後には乳糖添加により，胃切除前に比較して下痢の頻度は増加した．

## 文　献


1) Borgström, B., Dahlgvist, A., et al.: Studies of intestinal digestion and absorption in the human. J. Clin. Invest., **36**: 1521, 1957.
2) Durand, P.: Lasttosuria idiopathica in una paziente con diarrhea cronica ed acidosi. Minerav Pediat., **10**: 706, 1958.
3) Holzel, A., Schwarz, V. et al.: Defective lactose abssorption causing malnutrition in infancy. Lancet., **1**: 1126, 1959.
4) Dahlqvist, A., Hammond, J.B., Crane, R.K., et al.: Intestinal lactase deficiency and lactose in tolerance in adults. Gastroenterol., **45**: 488, 1963.
5) Haemmerli, V.P., Kistler, H.J., et al.: Lactasemangel der Dunndarmmucosa als Ursache gewisser Formen erworbener Milchintoleranz beim Erwachsenen. Hael. Med. Acta., **30**: 693, 1963.
6) Auricchio, S., et al.: Isolated intestinal lactase deficiency in the adults. Lancet., **2**: 324, 1963.
7) 笹川　力，小越和栄：成人のラクターゼ欠乏症（乳糖不耐症）に関する研究．診断と治療，58：1009, 1970.
8) 上田英雄，佐々木康人ほか：ラクトース負荷呼気捕集法によるラクターゼ欠乏症の診断．内科，24：725, 1969.
9) 佐々木康人，飯尾正宏，亀田治男：成人の原発性牛乳不耐症とその成因について．日本臨床，30：2106, 1972.
10) Sasaki, Y., Iio, M. et al.: Measurement of $^{14}$C-lactose absorption in the diagnosis of lactase deficiency. J. Lab. Clin. Med., **76**: 824, 1970.
11) Salmon, P.R., Read, A. et al.: An isotope technique for measuring lactose absorption. Gut., **10**: 685, 1969.
12) 溝手博義，栗林信介ほか：胃切除後の乳糖不耐症についての臨床的検討，薬物療法，6：559, 1973.
13) 志村秀彦ほか：食道術後の下痢とラクターゼ欠乏症．臨床と研究，50：731, 1973.
14) Spencer, J. and Welbourn, R.B.: Milk intolerance following gastric operation with

special reference to latase deficiency. Brit. J. Surg., **55**: 261, 1968.
15) 福田　稔：胃切除後の牛乳不耐症に対する臨床的並びに生化学的研究．日本消化器病会誌，**71**: 440，1974.
16) Simoons, F.J.: Primary adult lactose intolerance and the milking habit. A problem in biological and cultural interelations I. Am. J. Dig. Dis., **14**: 819, 1969.
17) Simoons, F.J.: Primary adult lactose intolerance and the milking habit. A problem in biological and cultural interelation II. Am. J. Dig. Dis., **15**: 695, 1970.
18) Drube, H.C. et al.: Uber die Disaccharidasen-Aktivitat der Jejunalschleimhaut bei Gsunden und Magenresezierten. Dtsch. Med. Wschr., **92**: 960, 1960.
19) Bank, S. et al.: Post-gastrectomy steatorrhea due to intestinal lactase deficiency. Med. J., **9**: 597, 1966.
20) Welch, J.D., Rohrer, V. and Walker, A.: Human intestinal disaccharidase activity. Arch. Intern. Med., **117**: 495, 1966.
21) Kojecky, Z. et al.: Quantitative difference of intestinal disacchridase activity following the resection of stomach. Gastroenterology., **104**: 343, 1965.
22) Condon, J.R., Wosterholm, P. and Tanner, N.C.: Lactose malabsorption and postgastrectomy milk intolerance, dumping and diarrhea. Gut., **10**: 331, 1969.
23) Newcommer, A.D. and McGill, D.B.: Lactose tolerance tests in adults with normal activity. Gastroenterology., **50**: 340, 1966.
24) 児玉貞介：ラクターゼ欠乏症．日本臨床，**27**：155，1969.
25) 斉藤泰弘，渋谷敏郎ほか：Lactase 欠乏症．日本臨床，**29**：1388，1971.
26) 富永純男，北野義輝ほか：小児小腸大量切除に伴う二次性乳糖不耐症．小児外科・内科，**4**：583，1972.
27) Kern, F., Struthers, J.F.: Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults. J.A.M.A., **195**: 927, 1966.
28) Littman, A., Hammond, J.B.: Diarrhea in adults csused by deficiency in intestinal disaccharidases. Gastroent., **48**: 237, 1965.
29) Plotkin, G.R., Isselbacker, K.J.: Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (Non tropical sprue) and other malabsorption states. New. Eng. J. Med., **271**: 1033, 1964.
30) 松永藤雄：A study of intestinal lactase deficiency in Japanese adults. Modern Gastroent., (VIIIth Intern Congress) p. 861, 1969.