

大腸手術後の各種人工肛門および吻合術に おける腸内細菌叢の変化 —とくに大腸全摘・亜全摘術を中心として—

東京医科歯科大学第2外科(主任:浅野猷一教授)

井上敏直

CHANGES OF INTESTINAL BACTERIAL FLORA IN ILEOSTOMY, COLOSTOMY AND ANASTOMOSIS AFTER COLORECTAL OPERATIONS —IN SPECIAL REFERENCE TO PATIENTS AFTER TOTAL AND SUBTOTAL COLECTOMY—

Toshinao INOUE

Second Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine
(Director: Prof. Kenichi Asano)

大腸手術後、とくに大腸全摘、亜全摘術後の腸内細菌叢の変化を術式別に比較検討した。術後における排泄腸内容の細菌叢は、好気性菌数には著変を認めなかったが、嫌気性菌数と総菌数は著しい減少と変動を示した。嫌気性菌数の減少は、回盲弁の温存、肛門括約筋の温存、残存大腸を長くすること、あるいは腸内容の腸内通過時間が延長すること等により減少の程度が少なくなった。術後における排泄腸内容の細菌叢の変化を経時的に追跡したところ、嫌気性菌が徐々に増加して、2~4ヵ月後には各々の術式に特有な、安定した糞便細菌叢が完成することが明らかになった。この時期は大腸全摘、亜全摘術後の大腸欠損に対する回腸の代償作用、大腸化の始まる時期と一致した。

索引用語: 腸内細菌叢, 大腸腺腫症, 大腸全摘・亜全摘術, 回腸の大腸化, 腸内通過時間

I 緒言

近年、大腸腺腫症や潰瘍性大腸炎に対する治療法の進歩にともない、大腸全摘術あるいは大腸亜全摘術を行う機会が急激に増加しており、これらの術後の病態生理を十分に理解することが必要となってきた。また、嫌気性菌検出法を中心とした腸内細菌叢の検索技術の進歩により、腸管内にはいろいろの細菌が一定のバランスを保ちながら増殖を続け、特定の生態系を形成して、宿主の栄養、老化、発癌、免疫、感染等に関与していることが次々と解明されてきている¹⁾²⁾。これらの腸内細菌叢の構成を左右する因子として、腸管の生理、宿主の防禦機構、細菌相互の関係やいろいろの環境要因があげられる。一方、大腸全摘・亜全摘術による腸管の切除や排泄

経路の変更という消化管の解剖学的、生理学的変化が腸内細菌叢に及ぼす影響、さらにこの腸内細菌叢の変化が宿主におよぼす影響を解明することは、術後の病態生理を理解するうえできわめて重要な問題と思われる。

私どもの教室では、大腸腺腫症の研究の一環として、全結腸切除・回腸直腸吻合術、亜全結腸切除・盲腸直腸吻合術³⁾、全結腸直腸切除・回腸人工肛門造設術、また最近では、大腸粘膜の完全な摘除と自然肛門の温存を目的として、全結腸・直腸粘膜切除・回腸肛門吻合術⁴⁾を多数行っている。これらの症例の他に、各種の人工肛門や大腸切除術の症例を加えて、排泄腸内容(糞便)の細菌叢を好気性菌、嫌気性菌の両面より検索し、大腸切除術後の吻合術あるいは人工肛門造設術という排泄経路の

変更による糞便細菌叢の変化を比較検討したので報告する。

II 症例および細菌学的検索方法

A. 症例

対象とした症例は総計41例で、これらの術式別内訳はつぎのごとくであった。

1. 腹壁人工肛門 (18例)

a) 回腸人工肛門 (12例)

全結腸切除・直腸切断術を行い、回腸末端に Brooke 法⁹⁾により造設した永久的単流性4例。全結腸切除・直腸粘膜切除・回腸肛門吻合術を行い、回腸肛門吻合部の安静の目的で回腸末端より40~60cmの回腸を右下腹部に出し、Turnbull 法⁹⁾により造設した一時的複流性の loop ileostomy 8例。

b) 盲腸人工肛門 (3例)

亜全結腸切除・直腸切断術を行い、回盲弁と盲腸を温存した永久的単流性1例。大腸癌手術に際して減圧の目的で造設した一時的挿管型の tube cecostomy 2例。

c) 横行結腸人工肛門 (2例)

S状結腸切除後に造設した一時的複流性2例。

d) S状結腸人工肛門 (1例)

直腸切断術を行った永久的単流性1例。

2. 吻合術 (23例)

a) 盲腸直腸吻合術 (12例)

回盲弁より約2cm 肛門側部の上行結腸と肛門より約15cm 口側の直腸を切離線とした亜全結腸切除術³⁾。

b) 回腸直腸吻合術 (4例)

回盲弁と回腸末端数 cm を含めた全結腸切除術。

c) 回腸肛門吻合術 (5例)

全結腸切除・直腸粘膜切除術・回腸肛門吻合術を行い、一時的複流性回腸人工肛門を造設し3ヵ月後に人工肛門を閉鎖して回腸肛門吻合術を完成させた⁴⁾。

d) 回腸・横行結腸吻合術 (結腸右半切除術) (1例)

e) 結腸結腸吻合術 (結腸左半切除術) (1例)

疾患別の内訳は、大腸腺腫症30例、潰瘍性大腸炎4例、大腸癌7例であり、性別では男子23例、女子18例で、年齢は11歳から64歳までわたり、平均年齢は40.8歳であった。大腸腺腫症の平均年齢は30.9歳と若年層が多かった。

なお、健康人10例と大腸腺腫症術前10例を対照症例として、人工肛門および吻合術例と比較検討した。

B. 細菌学的検索方法

1. 検体の採取ならびに輸送

新鮮排泄便を無菌的に採取し、その約1gをサンプル輸送培地⁷⁾ 9ml に入れ、ただちに培養検査に供した。

2. 培地の種類 (表1)

腸内細菌叢検索に使用した培地の種類は、3種の非選択培地と10種の選択培地を併用する 光岡の方法⁷⁾により行った。

3. 培養方法 (表1)

好気性菌および通性嫌気性菌 (以下好気性菌と略) の培養には、37°Cで好気性培養を24時間行い、偏性嫌気性菌 (以下嫌気性菌と略) の培養には Gas Pak anaerobic system (BBL) を用い、37°Cで嫌気培養を48~72時間行った。

表1 腸内細菌叢検索に使用した培地の種類、培養法、培養時間

	培地の種類	主として対象となる菌種と特徴	培養方法	培養日数		
非 選 択 培 地	EG寒天培地	嫌気性菌・好気性菌、とくにBacteroidaceae, Catenabacterium, Peptococcaceae	Gas Pak法	2-3		
	BL寒天培地	嫌気性菌、好気性菌、とくに乳酸菌の発育がすぐれ、各菌種のコロニーの特徴がよくでる				
	Trypticase soy 血凝寒天培地 (TS培地)	好気性菌、主として Enterobacteriaceae, Streptococcus, Bacillus, Corynebacterium			好気性培養	1-2
選 択 培 地	BS寒天培地	Bifidobacterium	Gas Pak法	2-4		
	CS寒天培地	Catenabacterium, Peptococcaceae				
	NBGT寒天培地	Bacteroidaceae				
	ネオマイシン Nagler 寒天培地 (NN培地)	レンチナーゼ陽性 Clostridium				
	変法VS寒天培地	Veillonellae, Peptococcaceae				
	変法LS寒天培地	Lactobacillus				
	TATAC寒天培地	Streptococcus			2	
	DHL寒天培地	Enterobacteriaceae			1	
	変法PEES寒天培地	Staphylococcus			好気性培養	2-3
	ポテトデキストロース寒天培地 (P培地)	イースト、糸状菌			2-3	

4. 培養後の成績の読みとり

集落の形態とグラム染色標本の顕鏡によって菌群の同定を行い、各菌の糞便1g中の菌数を計算した。菌数はすべて対数 (log/g) で示した。検出率は各菌群の検出例数の検査例数に対する割合を百分率で示した。なお検出限界菌数は10²/g である。

III 成績

A. 健康人、大腸腺腫症術前ならびに各種大腸手術後長期間経過時における比較

1. 糞便細菌叢の菌数

表2 健康人, 大腸腺腫症術前および大腸全摘・亜全摘術後の糞便細菌叢 (菌数)

菌群	健康人 (10)	大腸腺腫症術前 (10)	回腸人工肛門 (12)	盲腸直腸吻合術 (12)	回腸直腸吻合術 (4)	回腸肛門吻合術 (5)
好気性菌群	8.3±0.56	8.2±0.73	7.8±1.20	7.3±1.25	7.9±0.45	7.7±1.5
Enterobacteriaceae	8.1±0.83	7.5±1.15	7.6±1.35	7.1±1.07	6.9±1.9	7.2±1.1
Streptococcus	4.0±0.77	3.9±0.74	2.47±0.13	3.9±1.28	0	3.6±0.26
Staphylococcus	3.9±1.29	4.1±0.98	4.24±0.87	4.0±0.76	3.8±0.20	5.1±0.76
Yeast	6.4±1.99	6.2±1.39	6.7±1.23	6.9±1.73	5.2±1.1	6.3±1.3
Lactobacillus	8.7±1.86	9.2±0.48	5.0±1.50	8.6±0.99	8.1±0.91	7.9±1.3
Bifidobacterium	8.8±0.93	8.7±1.25	5.6±1.04	8.8±0.91	6.9±2.8	8.2±1.2
Eubacterium	10.1±0.62	10.1±0.41	5.1±1.76	8.4±1.25	9.0±1.3	8.8±1.0
Bacteroidaceae	8.6±1.05	9.0±1.51	5.8±0.86	7.8±1.65	8.2±0.35	8.3±1.3
Peptococcaceae	5.5±2.2	5.6±2.05	5.8±1.34	5.4±1.33	3.5±0.35	5.8±2.6
Clostridium	6.8±0.51	7.4±0.35	5.5±1.25	7.1±1.38	7.4±0.71	7.4±1.4
Veillonellae	8.7±0.49	8.6±0.70	11.4±0.69	8.2±0.83	8.1±0.45	8.1±1.2
Total Aerobes	10.3±0.35	10.4±0.32	7.4±0.55	9.3±0.80	9.4±1.0	9.5±0.53
Total Anaerobes	10.4±0.31	10.4±0.32	11.5±0.73	9.4±0.71	9.4±0.92	9.5±0.51
Total counts	40	63	1/10	13	20	25

a Log₁₀ No. of organisms/g of feces (mean±SD)
 * 健康人に対し P<0.05 で有意の増減を示す。

a) 健康人 (表2)

便通に著変がなく, 抗生物質の服用をしていない健康人10例の糞便1g中の細菌叢は表2のごとくであった。性別は男子6例, 女子4例, 年齢は19歳から58歳までわたり, 平均年齢は38.6歳であった。総菌数は10.4±0.31で, 個体によって多少の変動はあるもほぼ一定していた。嫌気性菌数と好気性菌数の比 (以下 AN/AE 比) は約40であり, 嫌気性菌が優勢であった。嫌気性菌の中でも Bacteroidaceae の菌数は10.1±0.62で最優勢菌であり, つづいて Eubacterium (嫌気性 Lactobacillus を含む。以下同様), Bifidobacterium, Peptococcaceae の順に多かった。好気性菌の Enterobacteriaceae, Streptococcus, Lactobacillus は毎常検出されたが, 好気性菌数は8.7±0.49と嫌気性菌数に比べて少なかった。

b) 大腸腺腫症術前 (表2)

大腸全摘・亜全摘術を施行した大腸腺腫症患者10例 (性別は男子7例, 女子3例, 年齢は12歳から38歳までわたり, 平均年齢は24歳) の手術前の糞便細菌叢は, 健康人と比較して好気性菌とほとんどの嫌気性菌には著しい差は認められなかったが, Veillonellae だけは有意に増加していた。健康人と同じように Bacteroidaceae が最優勢菌であり, AN/AE 比は約63であった。

c) 回腸人工肛門 (表2)

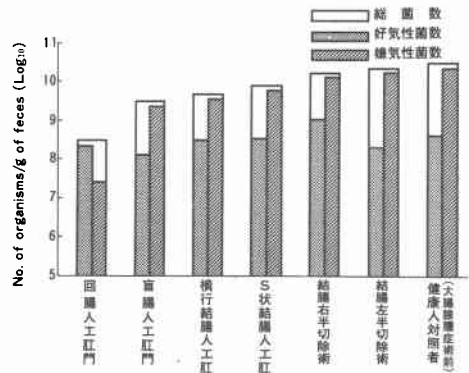
術後4カ月以上, 平均4年2カ月を経過した全結腸切除・直腸切断術の永久的単流性回腸人工肛門4例と全結腸切除・直腸粘膜切除・回腸肛門吻合術における一時的複流性回腸人工肛門8例の計12例の糞便細菌叢をみると, 好気性菌数は健康人および術前と比較してやや減少

傾向はあったが著しい差はなかった。しかし嫌気性菌数が1/1,000に減少したために総菌数は1/100に減少した。AN/AE 比は1/10で好気性菌が優勢であった。菌群別に見ると, 術前の糞便細菌叢の中で優勢菌であった嫌気性菌の Bacteroidaceae Bifidobacterium Eubacterium Peptococcaceae と好気性菌の Staphylococcus が有意に減少した (p<0.05)。他の菌群には著変が認められなかった。

d) その他の各種人工肛門 (図1)

盲腸人工肛門の糞便細菌叢の平均は, 総菌数9.3, 嫌気性菌数9.3, 好気性菌数8.0であり, 回腸人工肛門と比較して, 好気性菌数には著変がなかったが, 嫌気性菌数が約100倍, 総菌数が約10倍と多かった。しかし術前

図1 その他の大腸手術後の糞便細菌叢の変化



および健康人と比較すると嫌気性菌数, 総菌数は約1/10に減少していた。AN/AE 比は約20で嫌気性菌数が優勢であった。横行結腸人工肛門, S状結腸人工肛門と人工肛門の位置が肛門側に移動するにつれて, 糞便細菌叢の中の嫌気性菌数, 総菌数が増加して, 術前および健康人の糞便細菌叢に近づいた。

e) 盲腸直腸吻合術 (表2)

盲腸直腸吻合術を行い2年以上の長期間を経過した12例の糞便細菌叢をみると, 総菌数は9.4±0.71, 嫌気性菌数は9.3±0.80, 好気性菌数は8.2±0.83で術前と比較して, 好気性菌数には著変はなかったが, 嫌気性菌数, 総菌数は約1/10に減少した。AN/AE 比は約13で嫌気性菌が優勢であった。

f) 回腸直腸吻合術 (表2)

回腸直腸吻合術を行い1年以上経過した4例の糞便細菌叢を術前と比較すると, 総菌数は9.4±0.92で約1/10

に減少、嫌気性菌数は9.4±1.03で同じく約1/10に減少した。好気性菌数は8.1±0.45とわずかではあるが減少傾向を認めた。AN/AE 比は約20で嫌気性菌が優勢であった。

g) 回腸肛門吻合術(表2)

全結腸切除・直腸粘膜切除・回腸肛門吻合術を行い、3~4ヵ月後に一時的複流性回腸人工肛門の閉鎖術を行って、自然肛門へと排泄経路を変更し4ヵ月以上経過した回腸肛門吻合術5例の糞便細菌叢をみると、総菌数は9.5±0.15、嫌気性菌数は9.5±0.53、好気性菌数は8.1±1.19で、術前と比較すると、総菌数、嫌気性菌数は約1/10であり、有意に減少した。Yeast は増加傾向があった。AN/AE 比は約25で嫌気性菌が優勢であった。盲腸直腸、回腸直腸の吻合術の糞便細菌叢と近似していた。

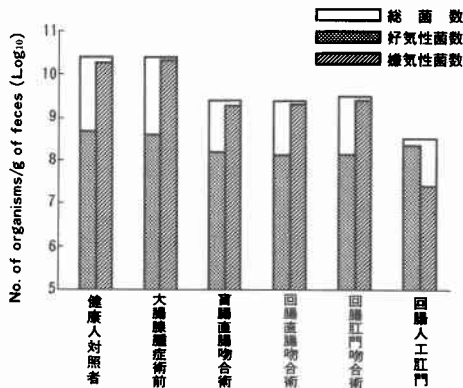
h) その他の吻合術(図1)

結腸を半分切除した結腸右半、左半切除術の糞便細菌叢は、術前および健康人と著しい差はなく、総菌数と嫌気性菌数は10.0を越えていた。

i) 小括

大腸全摘・亜全摘術後の糞便細菌叢の変化を手術々式別に対比すると、術前と比較して、総菌数は吻合術では約1/10、回腸人工肛門では約1/100に減少した。好気性菌数はやや減少する傾向はあったが著変はなかった。嫌気性菌数は著明に減少し、吻合術では約1/10、回腸人工肛門では約1/1,000に減少した(図2)。

図2 大腸全摘・亜全摘術後の糞便細菌叢の変化



菌群別にみると、好気性菌は術後、各術式とも著しい差はなかったが、嫌気性菌では術前に最優勢菌であった Bacteroidaceae を中心にほとんどの菌群が著明に減少した。特に回腸人工肛門では、Clostridium, Veillonellae

図3 大腸全摘・亜全摘術後の糞便細菌叢における嫌気性菌数好気性菌数比

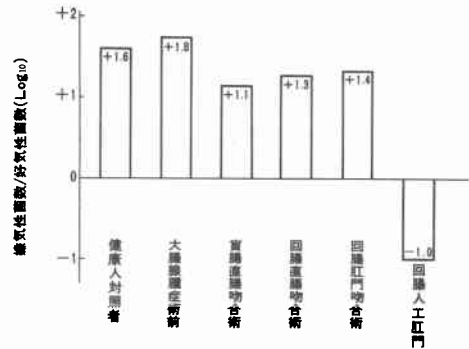


表3 健康人、大腸腺腫症術前および大腸全摘・亜全摘術後の糞便細菌叢(検出率,%)

菌群	健康人 (10)	大腸腺腫症術前 (10)	回腸人工肛門 (12)	盲腸直腸吻合術 (12)	回腸直腸吻合術 (4)	回腸肛門吻合術 (5)
Enterobacteriaceae	100	100	100	100	100	100
好気性菌群	100	100	100	100	100	100
Streptococcus	40	40	25	25	0	40
Staphylococcus	70	50	92	83	50	80
Yeast	100	100	100	100	100	100
Lactobacillus	80	100	42	83	75	80
嫌気性菌群	100	90	50	100	75	80
Bifidobacterium	100	100	83	100	100	100
Eubacterium	70	90	25	83	75	60
Bacteroidaceae	90	90	75	83	50	60
Peptococcaceae	90	90	75	83	50	60
Clostridium	50	60	58	50	50	60
Veillonellae						

以外の嫌気性菌が有意に減少した。回腸肛門、回腸直腸および盲腸直腸の3つの吻合術は同じような糞便細菌叢を示した(表2)。

AN/AE 比を対数化して表わすと、術前は+1.8、吻合術では+1.3前後で嫌気性菌数が幾分減少したが、術前と同じように嫌気性菌が優勢であった。回腸人工肛門では-1.0と反対に好気性菌が優勢であった(図3)。

2. 各種菌群の検出率(表3)

健康人の糞便中からは、好気性菌の Enterobacteriaceae, Streptococcus, Lactobacillus, 嫌気性菌の Bacteroidaceae, Eubacterium が全例より分離され検出率は100%であった。Yeast, Bifidobacterium, Peptococcaceae, Clostridium の検出率は70~90%であり、Staphylococcus, Veillonellae は40~50%であった。

大腸腺腫症術前においては、健康人と比較して、菌群により検出率にいくらかの変動はあったが、著差は認められなかった。

回腸人工肛門では、嫌気性菌で検出率が100%を示したものはなく、術前と比較して、Bacteroidaceae, Euba-

cterium, Bifidobacterium, Peptococcaceae の検出率が低かった。一方、好気性菌の Yeast の検出率は92%と高頻度に検出された。他の菌群には著差は認められなかった。

回腸肛門、回腸直腸および盲腸直腸吻合術では、Bacteroidaceae は100%の検出率であり、その他の菌群もほぼ術前に近い検出率であった。

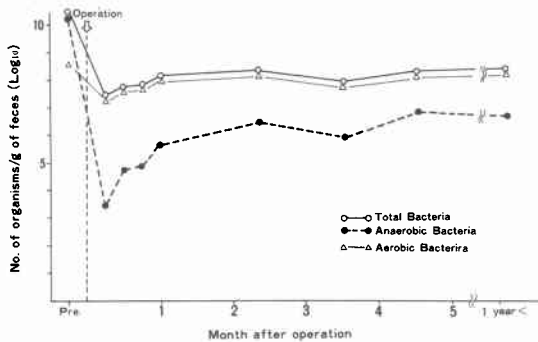
B. 大腸全摘・亜全摘術後の糞便細菌叢の術後経時的変化

1. 回腸人工肛門

a) 菌数 (図4)

経時的に術後の糞便細菌叢を検索した回腸人工肛門は7例であった。回腸人工肛門造設術1週後には、術前と比較して、総菌数は 10.4 ± 0.32 から 7.5 ± 1.34 に、嫌気性菌数は 10.4 ± 0.32 から 3.6 ± 1.71 に、好気性菌数は 8.6 ± 0.70 から 7.5 ± 1.38 に減少した。特に嫌気性菌の減少

図4 回腸人工肛門造設術後の糞便細菌叢の菌数の経時的変化



が著しかった。その後、好気性菌も嫌気性菌も徐々に増加し、術後2~4カ月後には、総菌数 8.6 ± 0.68 、嫌気性菌数 7.3 ± 1.84 、好気性菌数 8.7 ± 0.72 と安定した糞便細菌叢を示すようになった。この術後2~4カ月の安定した回腸人工肛門の細菌叢は、術後4カ月以上の長期間を経過した回腸人工肛門の細菌叢と一致していた。すなわち、回腸人工肛門の糞便細菌叢は、術後2~4カ月経過すると以後は比較的安定した細菌叢を保持するようになった。また術前は嫌気性菌が優勢であったが、手術直後より好気性菌優勢の特有な細菌叢となった。

b) 菌群別にみた菌数と検出率

i. Enterobacteriaceae (図5)

菌数は術後3カ月まではやや減少傾向があったが、著しい減少はなかった。検出率は常に100%で全症例に検

図5 回腸人工肛門造設術後の糞便細菌叢の経時的変化

1) Enterobacteriaceae

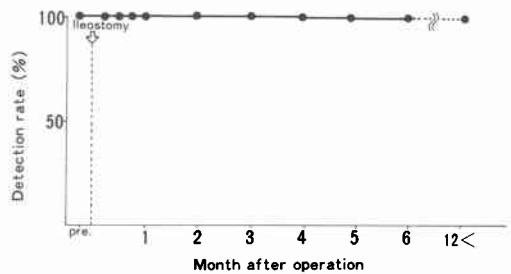
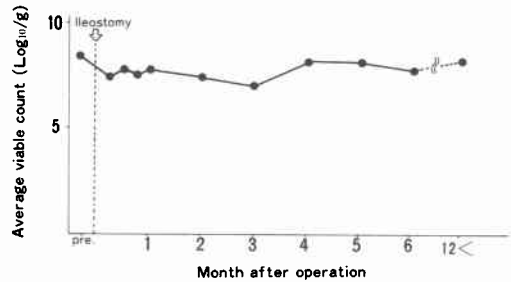


図6 回腸人工肛門造設術後の糞便細菌叢の経時的変化

2) Staphylococcus.

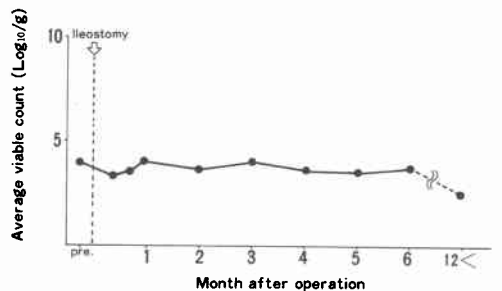


図7 回腸人工肛門造設術後の糞便細菌叢の経時的変化

3) Yeast.



図8 回腸人工肛門造設術後の糞便細菌叢の経時的変化

4) Bacteroidaceae

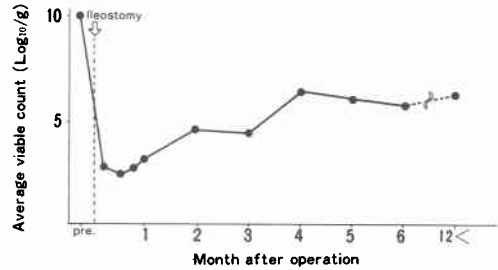
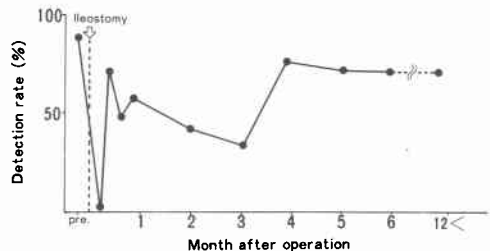
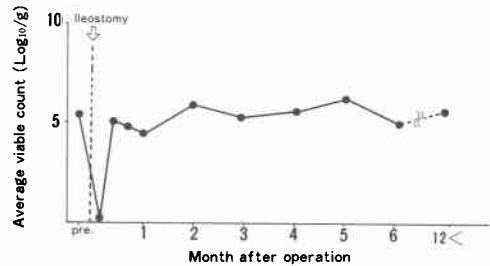


図9 回腸人工肛門造設術後の糞便細菌叢の経時的変化

5) Clostridium



出された。このように術前、術後を通じて菌数の変動が少なく、常に検出された菌群は、この他に Streptococcus, Lactobacillus があつた。

ii. Staphylococcus (図6)

菌数の変動は術前、術後を通じて著変がなかつた。検出率は術後1カ月間は低く、以後徐々に上昇して術後4カ月頃には86%に達したが、6カ月経過後には再び低下して術前の検出率に戻つた。

iii. Yeast (図7)

菌数は術後の経過と関係なく安定してゐた。検出率は術後低下することなく、術後1~4カ月間は上昇し100%に近かつたが、5カ月後頃からは幾分低下し以後は安定した。Staphylococcus と同じような経過をとつた。

iv. Bacteroidaceae (図8)

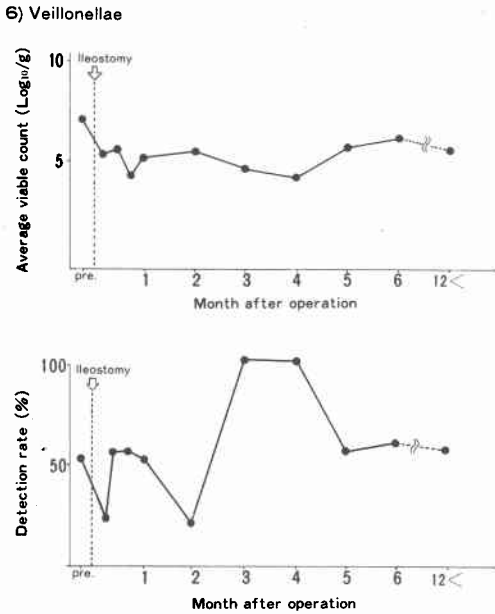
菌数は手術直後には 10.4 ± 0.32 から 2.7 ± 0.52 に著減したが、その後徐々に増加して術後4カ月頃には 6.9 ± 2.0 となり以後大きく変動することなく安定した。検出率は手術直後には100%から20%以下となつたが、以後上昇して術後4カ月頃によ80%となり安定した。このように菌数、検出率が手術直後は著しく低下し、以後徐々に増加して術前よりも低い値に安定した菌群としては、Bacteroidaceae 以外に Bifidobacterium, Eubacterium,

Peptococcus の嫌気性菌があつた。

v. Clostridium (図9)

菌数は術後1週には検出されなかつたが、2週以後は

図10 回腸人工肛門造設術後の糞便細菌叢の経時的变化



術前の値に戻り、以後は大きな変動はなかった。検出率は術後1週には0であり、以後3カ月間は低く、4カ月後には術前に戻り以後安定した。

vi. Veillonellae (図10)

菌数は術後やや減少し、5カ月以後は術前値に戻り以後安定した。検出率は術後3～4カ月頃に一時高値を示したが、5カ月以後は術前値に戻った。

2. 回腸肛門吻合術 (図11)

経時的に術後の糞便細菌叢を検索した回腸肛門吻合術は5例であった。全例とも全結腸切除・直腸粘膜切除・回腸肛門吻合術を行い、吻合部の安静化の目的で一時的複流性回腸人工肛門を造設した。3～4カ月後に人工肛門の閉鎖術を行うことにより回腸肛門吻合術の状態となった。よって術前の糞便細菌叢は回腸人工肛門の好気性菌優勢の細菌叢であったが、人工肛門閉鎖術を行い、腸内容が自然肛門より排泄されるようになると、手術直後より総菌数、嫌気性菌数、好気性菌数の著明な増加を示した。特に嫌気性菌の増加は著しく、好気性菌数とはほとんど同数となった。術後1～2カ月頃までは嫌気性菌数と好気性菌数に著しい差は認められなかったが、2カ月を経過すると、好気性菌数が著明に減少して、嫌気性菌優勢の細菌叢となった。以後は安定して回腸肛門吻合術に特有な糞便細菌叢が完成した。

図11 回腸肛門吻合術後の糞便細菌叢の菌数の経時的变化

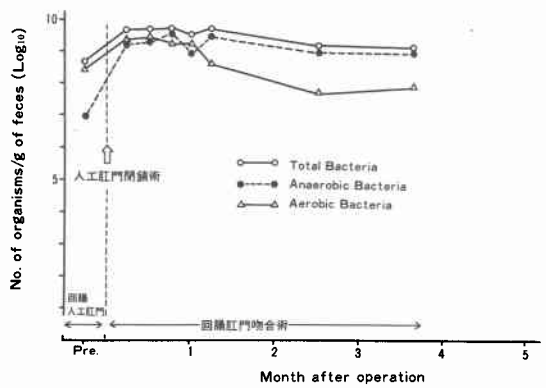
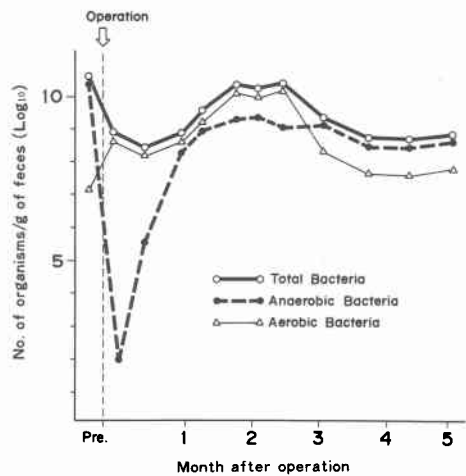


図12 回腸直腸吻合術後の糞便細菌叢の菌数の経時的变化



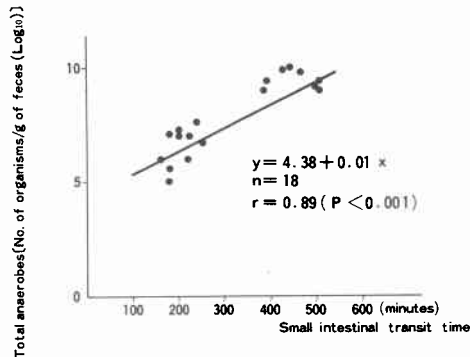
3. 回腸直腸吻合術 (図12)

経時的に術後の糞便細菌叢を検索した回腸直腸吻合術は1例であった。手術直後は嫌気性菌数が著明に減少し、好気性菌はやや増加して好気性菌優勢の細菌叢となった。その後は嫌気性菌が徐々に増加し、一方、好気性菌は減少して3～4カ月後には再び嫌気性菌が優勢となり、以後安定して回腸直腸吻合術に特有な糞便細菌叢を示すようになった。

C. 腸内細菌叢と腸内容の腸内通過時間 (図13)

全結腸切除・直腸粘膜切除術後の一時的複流性回腸人工肛門症例と人工肛門閉鎖術後の回腸肛門吻合術症例の同一時期の腸内細菌叢と教室の今城らが検索した腸内容の腸内通過時間⁴³⁾との関係を見ると、糞便細菌叢におけ

図13 大腸全摘術後の糞便中の嫌気性菌数と腸内容の腸内通過時間の関係



る嫌気性菌数の増加と腸内容の腸内通過時間の延長は良く相関した。

IV 考 察

ヒトの糞便1g中には 10^{10} ~ 10^{11} 個の細菌が存在し、糞便固形成分の40~50%を細菌が占めている⁹⁾¹⁰⁾。糞便細菌叢では嫌気性菌が優勢で、好気性菌数は嫌気性菌数の1/100~1/10,000程度にすぎないと報告されている⁸⁾¹¹⁾。また、消化管各部からの吸引法により、ヒトの消化管各部の細菌叢も多く報告されており、口腔内では好気性菌と嫌気性菌がほぼ同数で、総菌数は約 10^7 /mlである。胃内では胃酸のため菌数が少なく、空腹時には 10^3 /ml以下で *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* 時に *Yeast* が検出され、食事摂取後、pHが上昇すると急速に細菌数の増加をみる。小腸上部では菌数はまだ少なく 10^4 /ml程度であるが、小腸下部では菌数が増加し、大腸への移行菌叢を示し、空腹時でも 10^5 ~ 10^8 /mlの菌が検出される。回盲弁を境として、菌数の著しい変化がおこり、結腸では菌数は 10^8 ~ 10^{10} /mlで、とくに嫌気性菌の増加が著しく、糞便類似の細菌叢となる。直腸の菌叢は糞便細菌叢に相当し、菌数は 10^{10} ~ 10^{11} /gであることがわかってきた^{12)~15)}。

腸内細菌は、細菌と宿主および細菌相互間で密接な関係を保ち、共生関係を形成し、各々の場所、各個体できわめて安定した特徴あるいは細菌叢を構成し、各菌群の菌数の変動は少なく、構成菌種は常に一定のバランスを保持している。この腸内細菌叢の安定しているメカニズムは、現在のところわかっていないが、宿主との間の長い進化の歴史の過程で高度の適応、馴化をかちえたもので、宿主の防禦機構によって排除されることなく、一生にわたって安定している¹⁶⁾。

しかし、大腸全摘・亜全摘術にともなう生体の生理機構、腸内環境の変化が腸内細菌叢に与える影響、さらにこの腸内細菌叢の変化が生体に与える影響についての報告は少ない^{17)~21)}。近年、大腸腺腫瘍や潰瘍性大腸炎等に対して、大腸全摘・亜全摘術が積極的に行われており、術後の腸内細菌叢の変化および新しい生理的環境下の腸管に腸内細菌が棲息、繁殖していく過程を解明することは、大腸全摘・亜全摘後の病態生理を研究するうえで必要である。そこで、著者は今回、大腸全摘・亜全摘術を中心とした各種大腸手術後の長期間経過時における糞便細菌叢の比較と大腸全摘・亜全摘術後の糞便細菌叢の経時的变化の2点について検討を加えた。

A. 各種大腸手術後長期間経過時における糞便細菌叢の比較

回腸人工肛門の糞便細菌叢は、正常の回腸末端部、結腸、健康人の糞便および結腸人工肛門の細菌叢のいずれとも異った特有の細菌叢を示し、*Finegold*ら²⁰⁾によれば、好気性菌数は 4×10^8 /g、嫌気性菌数は 2×10^5 /gで好気性菌が優勢であるという結果に基づいて、*Gorbach*ら¹⁸⁾の好気性菌数(8×10^7 /g)と嫌気性菌数(6×10^7 /g)は同数であるとする報告に反論している。その理由として、*Gorbach*らは嫌気性菌数の算定に血液寒天培地を使用しており、通性嫌気性菌を嫌気性菌に入れているためであろうと言っている。このような失敗をさけるため、今回の検査方法では、嫌気性菌と判定した細菌をさらに好気性培養して、好気的条件下で発育しないことを確認したうえで嫌気性菌と判定した。著者の今回の成績では、好気性菌数は 2.5×10^8 /g、嫌気性菌数は 4.5×10^7 /gであり、全症例において好気性菌が優勢であった。嫌気性菌数は*Gorbach*¹⁸⁾らの報告に近かったが、好気性菌が優勢であった点は*Finegold*²⁰⁾らの報告と一致した。

一般に腸内細菌叢の菌種、菌数は回盲弁を通過すると著しい変化がおこり、特に嫌気性菌の増加が著しく¹⁴⁾、回盲弁は大腸内の多種多数の細菌が小腸へ逆行性に流入し、定住することを防ぐbarrierの役割を果しており²²⁾、今回の成績でも、回腸人工肛門と盲腸人工肛門の糞便細菌叢に著しい差が認められ、回盲弁と盲腸を残した盲腸人工肛門では、嫌気性菌が増加し、好気性菌より優勢であった。

また、*Levine*ら²¹⁾は、大腸は嫌気性菌とくに *Bacteroides* の定住、増殖に関係しており、嫌気性菌の増加は術後に残された大腸の量に関係があると報告している。*Finegold*ら²⁰⁾は回腸人工肛門における嫌気性菌数を1

とすると、横行結腸人工肛門では 10^2 、健康人の糞便では 10^5 であると述べ、Scarpionら¹⁹⁾は下行結腸人工肛門は健康人の糞便細菌叢と近似しているが、横行結腸人工肛門では嫌気性菌数が少なく、健康人の糞便と細菌叢を異にすると述べている。今回の成績でも、回腸、盲腸、横行結腸、S状結腸と人工肛門の位置が肛門側に移動するにつれて糞便細菌叢の嫌気性菌数、総菌数が増加しており、残存大腸の長さとも嫌気性菌数との間には密接な関係があることが推定された。

肛門括約筋と糞便細菌叢における嫌気性菌の関係を論じた報告はないが、今回の結果から、回腸人工肛門と回腸肛門吻合術の細菌叢を比較すると、回腸肛門吻合術では、回腸人工肛門よりも嫌気性菌数が約100倍に増加して嫌気性菌優勢の細菌叢を示しており、このことは、肛門括約筋が存在することが嫌気性菌の定住、増殖に影響を与えていることを示している。

教室の今城らの大腸全摘術後の腸内通過時間、糞便の水分含有量⁴³⁾と糞便細菌叢の関係を比較検討すると、術後の嫌気性菌数の増加と腸内通過時間の延長は良く相関しており、嫌気性菌は腸内容が腸内に長時間停滞することにより増加し、糞便の粘稠度を増加させ、有形化を促進するものと思われた。

以上のことから、大腸全摘、亜全摘術および各種大腸手術後の排泄腸内容における嫌気性菌数の減少は、回盲弁の温存、肛門括約筋の温存、残存大腸を長くすることあるいは、腸内容の腸内通過時間が延長すること等により減少の程度が少なくなった。

B. 大腸全摘・亜全摘術後の糞便細菌叢の術後経時的变化

大腸全摘・亜全摘術後の糞便細菌叢の変化は手術直後より各術式に特有な、安定した細菌叢を示すのか、あるいは、術後ある期間が経過後に完成するのか、この問題を解明するために、今回、著者は手術後の糞便細菌叢を経時的に検索しその変化を検討してみた。なお、全例に術後7～10日間、予防的抗生物質投与を行ったが、中谷ら²³⁾によれば、抗生物質の腸内細菌叢への影響は、投与後4週迄と報告しており、術後1ヵ月以後の糞便細菌叢の経時的变化には、抗生物質の影響はないものと思われる。

回腸人工肛門では、手術直後は嫌気性菌の菌群、菌数が著しく減少したが、徐々に増加して、2～4ヵ月後には、個体によって多少の変動はあるが、比較的安定した、回腸人工肛門に特有な細菌叢が完成した。Gorbach¹⁸⁾ら

によると、正常の回腸末端の腸内細菌叢は、術後長期間を経過した、安定した回腸人工肛門の細菌叢とは違った細菌叢を示し、好気性菌数も嫌気性菌数も回腸人工肛門の方が多く、回腸人工肛門の総菌数は、回腸末端の細菌叢の総菌数の80倍であると報告している。Vince²⁴⁾らは、回腸人工肛門の糞便細菌叢は、正常の小腸および大腸のどの部位の細菌叢とも違った細菌叢を示し、術後1～3週後にはかなり安定した細菌叢を示すと報告している。しかし今回の成績では、術後1～3週後は好気性菌、嫌気性菌が増加している時期であり、安定した回腸人工肛門に特有な糞便細菌叢が完成するには2～4ヵ月を要することが明らかにされた。

大腸全摘・亜全摘術後の大腸機能脱落による術後の頻回な下痢、水分電解質の異常喪失、消化吸収・代謝障害は術後3ヵ月頃より回腸末端に何らかの面で大腸の欠損を代償するような働き、すなわち大腸化 Colonizationが生じ、術後障害も徐々に回復してくる²⁵⁾²⁶⁾。これは、小腸運動の低下²⁷⁾、小腸の吸収面積の増加²⁸⁾、吸収能力の増大²⁹⁾によるものであろうといわれているが、今回の回腸人工肛門における糞便細菌叢の経時的变化を回腸の大腸化の面から考察すると、術後2～4ヵ月経過後に回腸人工肛門の細菌叢は、正常人の回腸末端部の細菌叢¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾よりも嫌気性菌の菌種、菌数が増加し大腸全摘術前の正常の糞便細菌叢に近づいてくることが観察された。この回腸末端部の嫌気性菌増加による細菌叢の術後変化は、大腸欠損による回腸の代償作用と考えられ、腸内細菌叢の面からも回腸の大腸化がうかがわれた。

回腸人工肛門 loop ileostomy を閉鎖して、回腸肛門吻合術の状態にすると、糞便細菌叢は一変し、回腸人工肛門の時期と比較すると、手術直後より、総菌数、好気性菌数とくに嫌気性菌数の増加が著しく、2～3ヵ月後には大腸全摘術前の糞便細菌叢に近い、嫌気性菌優勢の安定した回腸肛門吻合術に特有な細菌叢が完成した。この結果からも、肛門括約筋の存在が、嫌気性菌増加と密接な関連があることを示しており、また術後2～3ヵ月を経過する糞便細菌叢が安定してくることが確認された。

回腸直腸吻合術後の糞便細菌叢の経時的变化をみると、手術直後は好気性菌が優勢であったが、徐々に嫌気性菌数が増加して、3～4ヵ月頃には、再び術前と同じように嫌気性菌が優勢となり、以後は安定した回腸直腸吻合術に特有な細菌叢が完成した。安定した回腸直腸吻合術の糞便細菌叢は、総菌数と嫌気性菌数が術前と比較し1/10に減少したが、好気性菌数には著しい変化はなか

った。また、この術後3~4カ月頃の好気性菌数と嫌気性菌数の逆転の時期を境に、排便回数と便の性状の有形化がおこり、便通も安定してきており、回腸の大腸化の始まる時期³⁰⁾と一致して糞便細菌叢の著しい変化が認められた。

Hubbard³¹⁾、Cole³²⁾、Localio³³⁾らは、大腸腺腫瘍に対して、大腸亜全摘・回腸直腸吻合術後に残存直腸内のポリープが消失した症例を報告しており、これに対して小腸内容に発癌を抑制する因子があるのではないかと、あるいは直腸通過時間が短いために癌原性物質の形成が抑えられるのではないかとの説が提唱されているが、未だその本態は解明されていない。しかし、腸内細菌、主として嫌気性菌の中には、外来物質および内因物質に作用して癌原性物質を作り、大腸癌の発生に促進的に作用することが最近注目されているが³⁴⁾、回腸直腸吻合術による嫌気性菌の減少が、直腸の残存ポリープの消失と関係あるか否かは今後の研究を待つべきものと思われる。

最後に、腸内細菌と発癌の問題に関して、疫学的に大腸癌の発生は著明な人種差があり、それは食事内容の差によることが知られている。Hill³⁵⁾らは、大腸癌多発地域の住民は、動物性蛋白、脂肪とくに牛肉の摂取量が多く、糞便中には多量の嫌気性菌、ことに *Bacteroides* が検出され、嫌気性菌数と好気性菌数の比が高く、糞便中のステロール、総胆汁酸含有量が多いと報告しており、また Reddy³⁶⁾らは大腸腺腫症と大腸癌患者の糞便中には、胆汁酸とコレステロール代謝産物が高濃度に検出されたと報告している。このように大腸癌の発生と腸内細菌、食物、胆汁酸、ステロールの関係は疫学的に実証されている。そこで著者は、大腸にびまん性にポリープが無数に発生し、放置すればそのほとんどが癌死する遺伝性疾患である大腸腺腫症³⁷⁾³⁸⁾を前癌性疾患という点から見た場合、糞便細胞叢に何らかの特異性があるのではないかと考え、健康人の糞便細菌叢と比較検討したが、大腸腺腫症と健康人の間で有意差はなかつた。しかし食物と腸内細菌およびその代謝産物の生体に及ぼす影響は大腸癌発生の研究にあつては、現在、重要な位置を占めており、大腸癌発生における腸内細菌叢の関係についての研究は今後の検討を要する問題であろう。

以上、大腸全摘・亜全摘術を中心に術後の腸内細菌叢の変化について述べたが、術後の腸内細菌叢の変化、すなわち、大腸内の常在細菌が術後、上行性に小腸に定性、増殖することによりひきおこされる栄養素、ビタミ

ン B₁₂ の吸収障害³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾、胆汁酸の代謝異常⁴²⁾などの生体におよぼす影響については、今後解明されるものと考えられる。

V 結 語

大腸全摘・亜全摘術を中心とした41例の各種大腸手術後の糞便細菌叢の変化について検討し、次の結論を得た。

1) 大腸全摘・亜全摘術施行前の大腸腺腫症患者の糞便細菌叢は、健康人と比較し著しい差はなく、総菌数の平均は 2.3×10^{10} g、AN/AE比は約63で嫌気性菌が優勢であった。

2) 回腸人工肛門の糞便細菌叢は、術前と比較して嫌気性菌が1/1,000に減少したため総菌数は1/100に減少した。好気性菌数には著変がなかつた。AN/AE比は約1/10で好気性菌が優勢であった。

3) 回腸肛門、回腸直腸、盲腸直腸吻合術の3つの吻合術式は同じような糞便細菌叢を示し、術前と比較し好気性菌数は著変がなかつたが、嫌気性菌数と総菌数は1/10に減少した。AN/AE比は約20で嫌気性菌が優勢であった。

4) 盲腸人工肛門の糞便細菌叢は嫌気性菌が優勢であった。人工肛門の位置が回腸、盲腸、横行結腸、S状結腸と肛門側に移動するにつれて、糞便細菌叢の嫌気性菌数が増加して、術前および健康人の細菌叢に近づいた。

5) 大腸全摘・亜全摘術および各種大腸手術後の排泄腸内容における嫌気性菌数の減少は、回盲弁の温存、肛門括約筋の温存、残存大腸を長くすることあるいは腸内容の腸内通過時間が延長すること等により減少の程度が少なくなった。

6) 手術後の糞便細菌叢の経時的変化から、回腸人工肛門は術後2~4カ月後に、回腸肛門吻合術では2~3カ月後に、回腸直腸吻合術では3~4カ月後に各々の手術々式に特有な、安定した糞便細菌叢が完成した。この術後平均3カ月以後の細菌叢の安定してくる時期は、大腸欠損による回腸の大腸化の始まる時期であり、排便回数の減少と便の性状の有形化がおこり、便通が安定してくる時期と一致した。

稿を終るに臨み、ご指導、ご校閲を賜った浅野献一教授ならびに本学微生物学教室中谷林太郎教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、直接ご指導、ご教示下さった宇都宮讓二講師、種々ご協力、ご援助を頂いた微生物学教室ならびに第2外科学教室員各位に深く感謝する。

本論文の要旨は、第65回日本消化器病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 光岡知足：腸内細菌叢とその意義。臨床と細菌，**2**：197—239, 1975.
- 2) 中谷林太郎：ヒトの正常腸内細菌叢とその意義。新薬と治療，**7**：10—12, 1974.
- 3) 宇都宮譲二：家族性大腸ポリープ症に対する大腸全全剝除術兼腸直腸吻合術。外科診療，**16**：1127—1132, 1974.
- 4) 宇都宮譲二ほか：全結腸切除・直腸粘膜切除・回腸肛門吻合術—序説—。外科診療，**21**：268—280, 1979.
- 5) Brooke, B.N.: "Ileostomy" In Operative Surgery, Vol. 5, ed., Rob and Smith. Lippincott, Philadelphia, 1969.
- 6) Turnbull, R.B., et al.: The surgical treatment of toxic megacolon. Ileostomy and colostomy to prepare for colectomy. Am. J. Surg., **122**: 325—331, 1971.
- 7) 光岡知足：腸内細菌叢の検査手技。感染症学会雑誌，**45**：406—419, 1971.
- 8) Mitsuoka, T., et al.: Die Faekalflora bei Menschen. IV. Mitteilung: Vergleich des neu entwickelten Verfahrens mit dem bisherigen oblichen Verfahren zur Darmfloraanalyse. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A., **234**: 219—233, 1976.
- 9) Moore, W.E.C., et al.: Human Fecal Flora. The normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. Appl. Microbiol., **27**: 961—979, 1974.
- 10) Eller, C., et al.: Anaerobic roll tube media for nonselective enumeration and isolation of bacteria in human feces. Appl. Microbiol., **22**: 522—529, 1971.
- 11) Mata, L.J., et al.: Fecal microflora in healthy persons in a preindustrial region. Appl. Microbiol., **17**: 596—602, 1969.
- 12) Drasar, B.S., et al.: Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. Gastroenterol., **56**: 71—79, 1969.
- 13) Kalsner, M.H., et al.: Normal viral and bacterial flora of the human small and large intestine. New Eng. J. Med., **274**: 500—505, 558—563, 1966.
- 14) Gorbach, S.L., et al.: Studies of intestinal microflora. II. Microorganism of the small intestine and their relations to oral and fecal flora. Gastroenterol., **53**: 856—867, 1967.
- 15) Hill, M.J., et al.: The normal colonic bacterial flora. Gut, **16**: 318—323, 1975.
- 16) Zubrzycki, L., et al.: Studies on the stability of the normal human fecal flora. J. Bact., **83**: 968—974, 1962.
- 17) Gorbach, S.L.: Progress in gastroenterology. Intestinal Microflora. Gastroenterol., **60**: 1110—1129, 1971.
- 18) Gorbach, S.L., et al.: Studies of intestinal microflora. IV. The microflora of ileostomy effluent. A unique microbial ecology. Gastroenterol., **53**: 874—880, 1967.
- 19) Scarpino, P.V., et al.: Investigation of the types and numbers of a erobic and anaerobic bacteria occurring in intestinal specimens obtained from adult human ileostomy and colostomy subjects. Bact. Proc., p. 103, 1969.
- 20) Finegold, S.M., et al.: The normal flora of ileostomy and transverse colostomy effluents. J. Infect. Dis., **122**: 376—381, 1970.
- 21) Levine, S.M., et al.: Intestinal bacterial flora after total and partial colon resection. Dig. Dis., **15**: 523—528, 1970.
- 22) Richardson, J.D., et al.: Ileocecal valve substitutes as bacteriologic barriers. Am. J. Surg., **123**: 149—153, 1972.
- 23) 中谷林太郎ほか：Cefoxitin 投与によるビーグル犬の腸内細菌フローラの変動に関する研究, 1978. (投稿予定)
- 24) Vince, A., et al.: The development of ileostomy flora. J. Infect. Dis., **128**: 638—641, 1973.
- 25) 佐藤幸雄：大腸全摘術後の小腸の機能適応に関する実験的研究。名市大医会誌，**15**：669—682, 1965.
- 26) LeVeen, H.H., et al.: Physiological adaptation to ileostomy. Am. J. Surg., **103**: 35—41, 1962.
- 27) 入山圭三：大腸全全剝後の下痢回復機構と回腸運動の変化。日平滑筋誌，**6**：20—32, 1970.
- 28) Wright, H.K., et al.: Effect of colonresection on morphology and absorptive capacity of ileum in the rat. Gastroenterol., **54**: p. 1285, 1968.
- 29) Wright, H.K.: Morphology and absorptive capacity of the ileum after ileostomy in man. Am. J. Surg., **117**: 242—245, 1969.
- 30) 藤野敏行：大腸全摘後の病態生理。外科，**86**：671—678, 1974.
- 31) Hubbard, T.B.: Familial polyposis of colon, the fate of retained rectum after colectomy in children. Am. Surgeon, **23**: 577—586, 1957.
- 32) Cole, J.W., et al.: Postcolectomy regression of adenomatous polyps of the rectum. Arch. Surg., **79**: 385—392, 1959.
- 33) Localio, S.A.: Spontaneous disappearance of rectal polyps following subtotal colectomy and ileoproctostomy for polyposis of the colon. Am. J. Surg., **103**: 81—82, 1962.
- 34) 金沢暁太郎ほか：大腸細菌叢。総合臨床，**26**：

- 1042—1050, 1977.
- 35) Hill, M.J., et al.: Bacteria and aetiology of cancer of large bowel. *Lancet*, **1**: 95—100, 1971.
- 36) Reddy, B.S., et al.: Fecal bile acids and neutral sterols in patients with familial polyposis. *Cancer*, **38**: 1694—1698, 1976.
- 37) 宇都宮譲二ほか：わが国に於ける家族性大腸ポリープ症の現況—全国調査（1961, 1972）の集計。日消病会誌, **70**: 707—726, 1973.
- 38) 宇都宮譲二ほか：大腸ポリポージスと遺伝。胃と腸, **9**: 1149—1156, 1974.
- 39) Neale, G., et al.: The metabolic and nutritional consequences of bacterial overgrowth in the small intestine. *Am. J. Clin. Nutr.*, **25**: 1409—1417, 1972.
- 40) Jagenburg, R., et al.: Vitamine B- absorption in patients with continent ileostomy. *Scand. J. Gastroent.*, **10**: 141—144, 1975.
- 41) Schjonsby, H., et al.: Stagnant loop syndrome in patients with continent ileostomy. *Gut*, **18**: 795—799, 1977.
- 42) Rosenberg, I.H., et al.: Abnormal bile-salt patterns and intestinal bacterial overgrowth associated with malabsorption. *N. Engl. J. Med.*, **276**: 1391—1397, 1967.
- 43) 今城真人ほか：大腸全摘術後の病態生理，小腸通過時間及び腸内容の変動について。日消病会誌, **76**: p. 491, 1979.