

潰瘍性大腸炎における小腸機能障害 —とくに手術前後における胆汁酸, 腸内細菌, 脂肪吸収能の変動について—

横浜市立大学第2外科

福島 恒男 石男 直樹 諏訪 寛
松田 好雄 竹村 浩 土屋 周二

DISORDERS OF SMALL INTESTINAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS —COMPARISON OF BILE SALTS, MICROFLORA AND FAT ADSORPTION IN CONSERVATIVE AND OPERATED CASES—

Tsuneo FUKUSHIMA, Naoki ISHIGURO, Hiroshi SUWA, Yoshio MATSUDA,
Hiroshi TAKEMURA and Shuji TSUCHIYA

Second Department of Surgery, Yokohama City University, Yokohama

潰瘍性大腸炎11症例および本症の手術後16症例の小腸機能を検索した。本症の十二指腸液中の細菌は10例中7例(70%)に検出され, *pseudomonas* が多かった。手術後には7例中4例(57.1%)に検出された。本症の胆汁中の遊離型胆汁酸は全例に検出されたが, 手術後には8例中6例(75%)に検出された。抱合胆汁酸 G/T 比は本症および本症の手術後で, 対照群と有意差を認めなかった。胆汁酸分画では両群で deoxychol 酸が変明に減少していた。脂肪吸収障害は本症の7例中2例(28.5%)にみられ, 手術後は9例中5例(55.5%)にみられた。VB₁₂ 吸収障害は本症の4例中2例(50%)にみられ, 手術後には6例中1例(16.7%)にみられた。

索引用語: 潰瘍性大腸炎, 腸内細菌, 胆汁酸, 脂肪吸収能, VB₁₂ 吸収能

潰瘍性大腸炎は非特異性の大腸のびまん性の粘膜病変であり, 一般的には炎症は回盲弁をこえて上行しないとされている。しかしながら潰瘍性大腸炎症例の空腸粘膜生検で炎症細胞の浸潤や絨毛の萎縮を認めたと云う報告¹⁾や空腸の乳糖分解酵素が欠乏しているという報告²⁾³⁾があり, これらの所見は原疾患の活動性に比例して著明になつてくるといふ。

また潰瘍性大腸炎の下痢の原因に便中への胆汁酸と中性ステロール排泄増加が関与しているという報告⁴⁾もあり, 本症では小腸自体も何んらかの影響を受けていると推定される。

著者らは潰瘍性大腸炎症例の手術前後における十二指

腸液中の細菌, 胆汁酸組成, 脂肪とビタミン B₁₂ (VB₁₂) の吸収能などにつき検索したので報告する。

対象

対象は注腸造影, 結腸内視鏡検査 生検によって潰瘍性大腸炎と診断され, 保存的治療中または手術前の11例であつた。罹患部位による分類は全大腸炎型10例, 左側大腸炎型1例であり, 活動性による分類は全例とも再発, 再燃型であつた。検査時には全例がサラゾピリンを3.0~4.5gm/日投与され, 7例が副腎皮質ホルモン(プレドニン)を5~20mg/日投与されていた。

また潰瘍性大腸炎のために手術をうけた症例は以上の11例中5例も含めて16例であり, これらの症例の検査結

果を保存的療法と手術前の症例の検査結果と比較検討した。手術方法の内訳は結腸全摘兼回腸直腸吻合術8例、結腸亜全摘兼盲腸吻合術2例、大腸全摘兼回腸人工肛門5例、左結腸切除術1例であった。

方 法

早朝空腹時に十二指腸ゾンデを嚥下させ、X線透視下でゾンデ先端が十二指腸にあることを確認した。無刺激下に十二指腸液を採取し、同液をガム寒天、血液およびDHL寒天培地で培養した。さらに caerulein 0.2μg/kg を筋注後に得られた濃厚胆汁を胆汁酸測定に用いた。胆汁酸のうち抱合型胆汁酸 G/T比 (glycine/taurine)、遊離型胆汁酸の有無については薄層クロマトグラフィーで、胆汁酸分画はガスクロマトグラフィーで測定した。測定方法の詳細は前著⁵⁾にゆずりたい。

脂肪吸収能は100μCi の I¹³¹-トリオレインとバター20 gm を投与し、以後48時間の便中排泄率を求め、4%以上を異常とした。VB₁₂ の吸収能は0.5μCi の Co⁵⁷-シアノコバラミンを投与し、以後24時間の尿中排泄率を求め、10%以下を異常とした。

結 果

(1) 十二指腸液中の細菌

潰瘍性大腸炎症例の十二指腸液中の細菌は10例中7例(70%)に検出された。菌種では7例中5例に pseudomonas が見られ、その他には, propionibacterium, Klebsiella, E. coli などが検出された。コロニー数は比較的少なく、10⁵/ml 以上のものは2例であった。

一方手術後症例の十二指腸液中の細菌は、7使中4例(57.1%)に検出された。菌種としては、2例に

pseudomonas が検出され、その他には α-streptococcus, Candida が検出された。また同一症例の手術前後における細菌の変化についてみると、4使中3例で細菌数は減少ないし消失した。

症例：S.Y., 20歳, 重症のため他院で一時、回腸瘻、横行結腸瘻を造設した。この際の十二指腸液の細菌は10²/ml の α-streptococcus が検出されたが、その後、結腸全摘術兼回腸直腸吻合術を受け、同手術後には細菌は検出されなかつた(図1)。

(2) 胆汁中の遊離型胆汁酸

抱合型胆汁酸のグリシンやタウリンなどのアミノ基はある種の腸内細菌により切断されて遊離型胆汁酸が生ずる。遊離型胆汁酸の有無を薄層クロマトグラフィーのスポットで判定した。潰瘍性大腸炎保存療法例または手術前症例の胆汁中の遊離型コール酸は9例中9例(100%)に検出され、遊離型ジハイドロキシコール酸は9例中8例(88%)に検出された。

一方、手術後は細菌の検出率と同様に減少し、遊離型コール酸は8例中4例(50%)に、遊離型ジハイドロキシコール酸は同じく8例中4例(50%)に検出されたにすぎなかつた(図2)。

(3) 抱合型胆汁酸 G/T 比

潰瘍性大腸炎保存療法例または手術前症例の抱合型胆汁酸 G/T 比は平均3.7±0.5 (SEM) であり、手術後症例の平均は4.3±0.8でやや上昇していた。しかしながら両群の値は正常対照群の平均3.3±0.3と比較して有意差は認められなかつた(図3)。

(4) 胆汁酸分画

図1 潰瘍性大腸炎症例の十二指腸液中の細菌

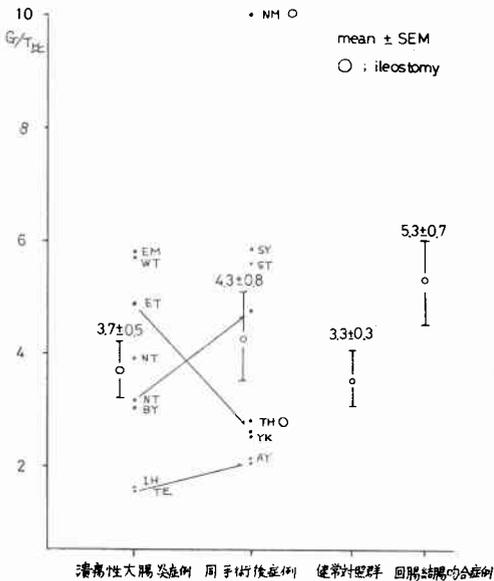
症 例	細 菌	手術後症例	細 菌
N. T. 18 ♂	10 ⁵ /ml ↑ pseudomonas	→ N. T. 18 ♂	10 ³ /ml pseudomonas
N. T. 18 ♂	10 ⁴ /ml pseudomonas		
N. M. 20 ♂	propionibact	→ N. M. 20 ♂	—
T. E. 53 ♂	10 ⁵ /ml pseudomonas	→ T. E. 53 ♂	10 ⁵ /ml pseudomonas
B. Y. 23 ♂	10 ³ /ml pseudomonas	→ B. Y. 23 ♂	Candida
N. T. 17 ♂	pseudomonas		
E. M. 21 ♂	—		
I. H. 37 ♂	—		
W. T. 45 ♂	Klebsiella, E. coli		
		O. K. 38 ♂	—
		S. Y. 20 ♀	10 ² /ml α-streptococcus
		A. Y. 40 ♂	—
細菌検出率	77.7% (全大腸炎のみでは87.5%)		50%

図2 潰瘍性大腸炎症例の胆汁中の遊離型胆汁酸の検出率

症例	Trihydroxy胆汁酸	Dihydroxy胆汁酸	手術後症例	Trihydroxy胆汁酸	Dihydroxy胆汁酸
N.T. 18 ♂	+	+→	N.T. 18 ♂	+	-
N.T. 18 ♂	+	+			
N.M. 20 ♂	+	+→	N.M. 20 ♂	+	+
T.E. 53 ♂	+	+→	T.E. 53 ♂	+	+
B.Y. 23 ♂	+	+	A.Y. 40 ♂	+	-
N.T. 17 ♂	+	+	Y.K. 21 ♀	-	+
E.M. 21 ♂	+	+	N.M. 31 ♀	-	-
I.H. 37 ♂	+	+	S.Y. 20 ♀	-	+
W.T. 45 ♂	+	+	T.H. 51 ♀	-	-
検出率	100%	88%		50%	50%

(回腸結腸吻合例 47.4%, 42.1%)

図3 潰瘍性大腸炎症例の胆汁中の胆汁酸 G/T 比



た症例は左側大腸炎型症例であつた。この例を除き、全大腸炎型症例のみでみると、デオキシコール酸は平均1.2%とさらに減少し、8例中6例でデオキシコール酸は検出されなかつた。

手術後症例のそれぞれの分画比は50.3±10.1:0:47.2±10.1:1.7±2.3:0.8±1.3となり、潰瘍性大腸炎保存療法例または手術前症例の組成比とほぼ同様で、正常対照群の組成比に近づく傾向はみられなかつた(図4)。

(5) 脂肪およびVB₁₂吸収能

潰瘍性大腸炎保存療法例または手術前症例に行つた脂肪吸収試験で、4%以上の便中排泄異常例は7例中2例(25.8%)にみられた。

1例は4.5%と軽度であつたが、他は1例では12.9%

潰瘍性大腸炎保存療法例または手術前症例の胆汁中の各胆汁酸分画を全体量に対する百分率で表した。コール酸:デオキシコール酸:ケノデオキシコール酸:リトコール酸:ウルソデオキシコール酸比は46.8±11.5:3.2±5.3:48.2±9.8:1.7±1.6:1.3±2.1であり、正常対照群の比37.3±2.9:23.8±2.6:34.8±1.4:1.4±0.8:2.6±1.0と比較してデオキシコール酸の減少とケノデオキシコール酸の増加が著明であつた。胆汁酸分画のうち、デオキシコール酸が15.9%と余り減少しなかつ

図4 潰瘍性大腸炎症例の胆汁中の胆汁酸分画

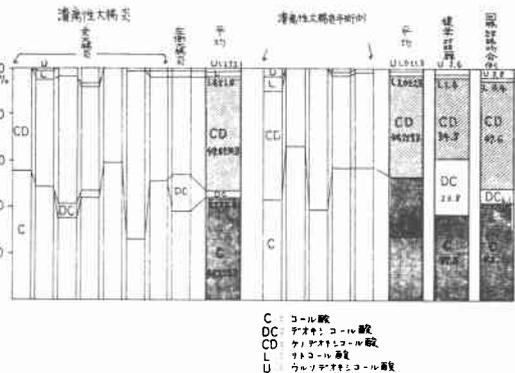
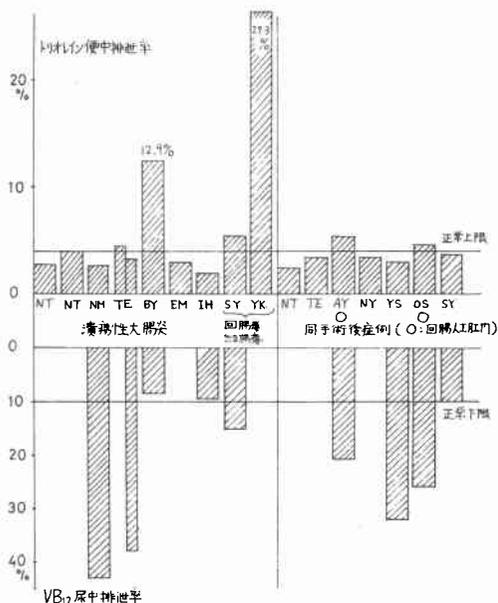


図5 潰瘍性大腸炎症例の脂肪および VB₁₂ 吸収能



であり、後者では Co⁵⁷ シアノコバラミン負荷に対する VB₁₂ の尿中排泄率も8.6%という異常低値を示した。これらの検査施行時、排便回数は2〜3回/日であり、本症の十二指腸液中の細菌は10³/ml の pseudomonas が検出された。細菌が本症以上に検出されても脂肪吸収障害を呈さない症例もあり、脂肪吸収障害と十二指腸液中の細菌、胆汁酸の変化と相関は認められなかった。

一方、潰瘍性大腸炎手術後症例の脂肪吸収障害は9例中5例(55.5%)に見られ、手術前に比べ増加していた。このうち中毒性結腸拡張症を呈し、回腸瘻を一時造設して症例：K.Y.、20歳女性の回腸瘻よりの排泄率は27.3%と高値を示したが、その他の吸改障害例はほぼ5%前後で軽度であった。

Co⁵⁷ シアノコバラミン負荷による VB₁₂ の吸収試験で、尿中排泄率が10%以下の異常を示したのは潰瘍性大腸炎保存療法例または手術前症例の4例中2例(50%)にみられたが、手術後では吸収障害は減少し、6例中1例(16.7%)にみられたのみであった。

考 察

潰瘍性大腸炎は病変部位が大腸に局限し、回盲弁をこえて炎症が上行しないことが特徴であるとされているが、小腸の機能面からみると、いろいろな吸収障害や機能低下が報告されている。

そしてこの機能障害が連続的に腸管を上行して起こる

のか、それとも全身的な機能障害の一面として起こるのかは興味深い問題である。

著者らは潰瘍性大腸炎保存療法例または手術前後、および手術後症例における十二指腸液の細菌、胆汁酸、脂肪および VB₁₂ の吸収能について検索した。

十二指腸液の細菌培養の結果、本症の保存療法例または手術前症例では10例中7例(70%)に細菌が検出された。しかし手術後では7例中4例(57.1%)に検出された。

大西ら⁶⁾は潰瘍性大腸炎症例の回腸上部の細菌を検索し、10^{6.9}/ml の細菌を認め、そのほとんどが通性嫌気性菌であったと報告している。Keighley ら⁷⁾は潰瘍性大腸炎、Crohn 病症例の空腸、回腸、結腸内の細菌を希釈法で検索したが、空腸内では両群と対照群の間に細菌数の差はなかった。しかし潰瘍性大腸炎では対照群、Crohn 病で見られなかった proteus species が検出された。回腸内でも他群との間に有意差はなかったと報告している。報告者により細菌の数、種類は異なるが、潰瘍性大腸炎では恐らく炎症により回盲弁の機能が減弱し、腸内細菌が十二指腸上部にまで上行し、定着しており、手術後には、結腸を切除しており、小腸でも細菌数が減少したと推定された。

一方、胆汁酸は回腸末端の機能や上行した腸内細菌の影響を受けて変化する。細菌によつてグリシンやタウリンなどのアミノ基が切断されて生ずる遊離型胆汁酸は潰瘍性大腸炎保存療法例や手術前症例の胆汁中に高頻度に検出された。遊離型コール酸は100%、遊離型ジハイドロキシコール酸は88%に検出された。手術後には、細菌数が減少したことに伴い、両者の検出率はそれぞれ50%、50%に減少した。遊離型胆汁酸は pH 7 以下ではイオン化せず、水に溶解せず、上部小腸でも受動的に吸収されるため、ミセルの形成低下が起こり、脂肪吸収障害の一因になる⁸⁾。また遊離型胆汁酸は糖質の吸収細胞への取り込みも障害すると云われており⁹⁾、臨床的にも潰瘍性大腸炎症例で炭水化物の吸収障害も報告されている¹⁰⁾。手術後の遊離型胆汁酸の検出率は他の疾患のため回盲部切除をうけ回腸吻合術を受けた症例の検出率とほぼ一致していた¹¹⁾。

抱合型胆汁酸 G/T 比は潰瘍性大腸炎保存療法または手術前症例で3.7±0.5、同手術後症例で4.3±0.8、対照群で3.3±0.3であり、有意差はなかった。

Lenz¹²⁾も潰瘍性大腸炎の胆汁酸 G/T 比を測定し、同様の結果を報告している。

潰瘍性大腸炎保存療法または手術前症例の胆汁酸分画は、8例中6例に二次胆汁酸であるデオキシコール酸が検出されず、分画中に15.9%のデオキシコール酸が検出された1例は左側大腸炎であった。また手術後でもデオキシコール酸は欠除していた。小腸上部に腸内細菌が増殖した場合には細菌によつて生成される二次胆汁酸は増加するのではないかと考えられるが、結果は逆であった。

Vantrappen らは¹³⁾は Crohn 病、潰瘍性大腸炎症例の胆汁酸を測定し、著者らと同様に胆汁酸分画中にデオキシコール酸が9.0%と、対照群の15.3%に比較して減少していたと報告している。潰瘍性大腸炎のため大腸全摘術を行い、回腸人工肛門を造設した症例の胆汁酸分画について、Percy-Robb ら¹⁴⁾は、デオキシコール酸が1例も検出できなかったと報告している。

またコール酸プールの半減期が短縮し、十二指腸における胆汁酸濃度は低下していたと述べている。

回腸末端の機能障害、Crohn 病、回盲部切除例などでデオキシコール酸が減少ないしは消失するという報告^{5)11)15) 6)17)}は多いが、その理由は不明である。

胆汁酸のプールサイズは潰瘍性大腸炎ではほぼ正常であり¹³⁾、便中への胆汁酸喪失もほぼ正常であるという報告もあるが¹⁴⁾、一方、Lenz¹²⁾は潰瘍性大腸炎症例の食後の十二指腸内の胆汁酸濃度は異常に低下しており、その低下度は本症の活動性に比例しているという。そして choly-glycine-1-C¹⁴ を投与後、C¹⁴ の便中排泄量は、本症の活動性に比例していると述べている。このように諸家の報告により多少異なつた結果も見られるが、潰瘍性大腸炎症例は、大腸に限局する炎症にもかかわらず、回腸末端で吸収される胆汁酸の代謝も障害されていると考えられ、その要因の1つとして、回盲弁をこえて上行した腸内細菌の存在が考えられる。

しかし潰瘍性大腸炎の症例 Y.B., 23歳男性では I¹³¹-トリオレイン便中排泄率が12.9%であつたが、十二指腸液中の細菌は10³/ml の pseudomonas が検出されたのみであつた。細菌が本例以上に増殖していても脂肪吸収障害を呈さない症例もあり、細菌のみでは十分説明できない面もある。

Andersson ら¹⁸⁾は潰瘍性大腸炎25例に対していろいろな吸収検査を行った。d-xylose 吸収テストでは21例中4例が正常以下の排泄率であり、脂肪吸収能は約半数の症例が異常な排泄率を示したという。また Salem らも¹⁾22例の潰瘍性大腸炎症例中8例の脂肪吸収障害を認め、

これらの吸収障害例の小腸生検を行うと絨毛の萎縮を認めた例が多かつたと報告している。

青木ら¹⁹⁾は潰瘍性大腸炎で切除した病理標本の回腸末端を組織学的に検索したところ、肉眼では正常に見えても、17例すべての回腸末端に炎症性の細胞浸潤を認め、そのうち1例は著明な回腸炎の所見を呈していたという。これらの病理所見で脂肪吸収障害を説明することも可能であるが、著者らは回腸に縦走潰瘍や敷石状変化を伴う著明な病変を呈した Crohn 病症例で脂肪吸収障害を見なかったのを経験しており、潰瘍性大腸炎における脂肪、VB₁₂ の吸収障害の本態はさらに複雑な機序が関与していると考えられる。また手術後の症例では手術法により病変部位の残存、回腸切除の長さなどが関与しており、それぞれの問題点につき、症例を重ねて検索したい。

結 語

潰瘍性大腸炎保存療法、手術前例および手術後症例に対して十二指腸液の細菌培養、胆汁酸、脂肪およびVB₁₂ の吸収能を検索し、以下の結果を得た。

(1) 潰瘍性大腸炎症例の十二指腸液中の細菌は70%に検出され、pseudomonas が多かった。同手術後には57.1%に減少した。

(2) 潰瘍性大腸炎症例の胆汁中の遊離型胆汁酸は全例に検出され、手術後には75%に検出された。抱合型胆汁酸 G/T 比は本症およびその手術後に対照群と有意差はなかった。

(3) 潰瘍性大腸炎症例の胆汁酸分画ではデオキシコール酸の減少が著明で、手術後にも同様にデオキシコール酸は欠如していた。

(4) 脂肪吸収障害は潰瘍性大腸炎症例7例中2例(28.5%)にみられ、手術後は9例中5例(55.5%)と増加した。VB₁₂ 吸収障害は本症の4例中2例(50%)にみられたが、手術後には6例中1例(16.7%)と減少した。

文 献

- 1) Salem, S.N. and Trulove, S.C.: Small intestinal and gastric abnormalities in ulcerative colitis. Brit. Med. J., **1**: 827, 1965.
- 2) Cady, A.B., Rhodes, J.A., Littman, A., et al.: Significance of lactase deficiency in ulcerative colitis. Clin. Res., **13**: 407, 1965.
- 3) Binder, H.J., Crybodki, J.D., Thayer, W.R. Jr., et al.: Intolerance to milk in ulcerative colitis: A preliminary report. Am. J. Dig.,

- II: 858, 1966.**
- 4) Miettinen, T.A.: The role of bile salts in diarrhea of patients with ulcerative colitis. *Gut*, **12**: 632, 1971.
 - 5) 福島恒男, 石黒直樹, 土屋周二他: クロウン病における胆汁酸, 蓚酸代謝. *日消会誌*, **75**: 457, 1978.
 - 6) 大浜 庸, 田村和民, 西村正二他: 腸内細菌叢—特に上部消化管の細菌叢について吸収不良症候群に関する研究調査研究班, 昭和52年業績集, p. 121, 石川 誠編集.
 - 7) Keighley, M.R.B., Arabi, Y., Dimock, F., et al.: Influence of inflammatory bowel disease on intestinal microflora. *Gut*, **19**: 1099, 1978.
 - 8) Kim, Y.S., et al.: The role of altered bile acid metabolism in the steatorrhea of experimental blind loop. *J. Clin. Invest.*, **45**: 956, 1966.
 - 9) Gracey, M., et al.: Bacteria, bile salt and monosaccharide malabsorption. *Gut*, **12**: 683, 1968.
 - 10) Frazer, A.C., Hood, C., Montgomery, R.D., et al.: Carbohydrate intolerance in ulcerative colitis. *Lancet*, **1**: 7436, 1966.
 - 11) 石黒直樹, 福島恒男, 土屋周二他: 回腸結腸吻合症例の胆汁酸代謝, *日消会誌*, 投稿中.
 - 12) Lenz, K.: Bile acid metabolism and vitamin B₁₂ absorption in ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroent.*, **11**: 769, 1976.
 - 13) Vantrappen, G., Ghoo, Y., Rutgeerts, P., et al.: Bile acid studies in uncomplicated Crohn's disease. *Gut*, **18**: 730, 1977.
 - 14) Percy-Robb, I.W., Jalan, K.N., McMane J.P.A., et al.: Effect of ileal resection on bile salt metabolism in patients with ileostomy following proctocolectomy. *Clin. Sci.*, **41**: 371, 1971.
 - 15) Hardison, W.M.G., et al.: Bile salt deficiency in the steatorrhea following resection of the ileum and proximal colon. *New Eng. J. Med.* **277**: 337, 1967.
 - 16) McLeod, G.M., et al.: Bile salts in small intestinal contents after ileal resection and in the malabsorption syndrome. *Lancet*, **1**: 873, 1969.
 - 17) Hofmann, A.F., et al.: Cholestyramine treatment of diarrhea associated with ileal resection. *Gastroenterology*, **56**: 1168, 1969.
 - 18) Andersson, H., Dotevall, G., Gillberg, R., et al.: Absorption studies in patients with Crohn's disease and in patients with ulcerative colitis. *Acta. Med. Scand.*, **190**: 407, 1971.
 - 19) 青木 暁, 小坂知一郎, 鈴木博孝他: 潰瘍性大腸炎における回腸病変. *日消会誌*, **73**: 113—114, 1976.