日消外会誌　13（7）：863～867，1980年

非絞扼性腸閉塞症における胆汁酸代謝

横浜市立大学第2外科
石黒　直樹　　福島　恒男　　久保　　章
川本　　勝　　仲野　　明　　土屋　周二

BILE ACID METABOLISM IN NON-STRANGULATED INTESTINAL OBSTRUCTION

Naoki ISHIGURO, Tsuneo FUKUSHIMA, Akira KUBO, Masaru KAWAMOTO, Akira NAKANO and Shuji TSUCHIYA
Second Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama

非絞扼性腸閉塞症42例の腸液中の胆汁酸分析を行った．総胆汁酸濃度は減少し，抱合胆汁酸 G/T 比は低下した．腸内細菌の増殖が認められ，遊離胆汁酸の検出率は増加した．胆汁酸分画では deoxychol 酸が減少した．

治療後には G/T 比は上昇し，腸内細菌は減少した．しかし，総胆汁酸濃度，胆汁酸分画組成比，遊離胆汁酸検出率は，手術的治療後には改善がみられたが，非手術的治療では改善が認められなかった．

胆汁酸には腸管における水分，電解質の吸収を阻害する作用のあることが報告されており，腸閉塞時には腸管内の液体貯留の一因となっていると考えられた．

索引用語：腸閉塞症，胆汁酸，deoxychol 酸

はじめに

腸閉塞症の病態生理に関しては数多くの報告が見られるが，その大部分は腸閉塞症に伴うショックの原因ないしその死因に関するものである．本邦では松倉[1]が腸閉塞時の有力な chemical mediator の1つとしてアセチルコリン説を提唱している．松倉[1]，恩田[2]らはその立場から腸閉塞時の胆汁酸の作用について，1．抗アレルギー作用がある．2．腸管組織中のアセチルコリンの血中への移行を阻止抑制し，腸閉塞動物の生存時間を延長させる．3．腸内細菌，特に大腸菌群の腹水中への移行と，その菌体成分エンドトキシンや菌体核酸 DNA 分画などの高分子物質の血中ならびに腹水中への移行を阻止抑制する．などの報告をしている．しかしながら，これらの成績は in vitro あるいは胆汁酸を腸管内に流下させた際のもので，腸閉塞症例における腸管内の胆汁酸濃度やその組成比の経時的変動に関する研究はみられない．

今回著者らは，手術的あるいは非手術的に治療した腸閉塞症例の治療前後における腸液中の胆汁酸を薄層およびガスクロマトグラフィー法で分離測定し，その変動について検討を加えたので報告する．

対　象

昭和51年から54年までに横浜市立大学病院第2外科に入院した非絞扼性腸閉塞症42例を対象とし，手術例，非手術例に分けて検討した．手術例は22例で，男性19例，女性3例であり，閉塞部位は，回腸16例，空腸5例，結腸1例であった．手術々式は，閉塞部解除16例（回腸12例，空腸4例），空腸空腸吻合2例，回腸部分切除，空腸部分切除，閉鎖孔ヘルニア嵌頓解除，S状結腸人工肛門造設各1例であった．非手術例は20例で，男性15例，女性5例であり，閉塞部位は，回腸13例，空腸7例であった．保存的療法としてイレウス管あるいは胃管を用いて消化管の減圧を計った．

方　法

検体は挿入したイレウス管また胃管より採取した腸液を用いた．手術例ではさらに術中閉塞上部腸管を穿刺し

て腸液を採取した.

1.　胆汁酸分析

抱合胆汁酸および遊離胆汁酸の分析は，Gänshirt ら[3]の方法にしたがって薄層クロマトグラフィー法を用いた．腸液 5～10ml を約10倍量の ethanol で抽出し濾過したものを減圧乾固し，methanol 2.0ml に溶解し試料とした．薄層プレートは Kieselgel 60を用いた．抱合胆汁酸の展開には Gänshirt らの solvent system Ⅱ (n-butanol：氷酢酸：水＝10：1：1) を用いた．ヨードガスを用いて発色させたスポットを掻き取り65%硫酸 4.0ml を加えて60℃で60分間加温発色させた．遠心分離後上清を波長386mμ で吸光係数を測定し，検量線より各胆汁酸含有量を求めた．本法では dihydroxy 胆汁酸を分離できないのでこれを chenodeoxychol 酸として扱った．結果は抱合胆汁酸 Glycine/Taurine 比（以下 G/T 比）として表わした．遊離胆汁酸の展開には，Hofmann ら[4]の solvent system Ⅰ (acetic acid：CCl_4：di-isopropyl ether：isoamyl acetate：n-propanol：C_6H_6＝1：4：6：8：2：2) を用いた．遊離胆汁酸はスポットの有無を定性的に検索した．

胆汁酸分画の分析は，ガスクロマトグラフィー法[5]を用いた．腸液0.2ml に20倍量の ethanol を加え24時間後に遠心分離した．この上清1.0～2.0ml に 1N NaOH 水溶液4.0ml を加え，hexan で中性 sterol を除去し，120℃で4時間加水分解した．6N HCl を加えて pH を約1.0とし ethylether で胆汁酸を抽出した．内部標準物質として cholan 酸を用いた．methylesther 化は diazomethan を用い，trimethylsilyl 化は TMS-HT（東京化成）を用いた．装置は島律 GC-4CM 型ガスクロマトグラフ，検出器は FID を用いた．カラムは poly Ⅰ-110/chromosorb W-HP (80～100mesh) を充填した内径3mm，長さ 2m のガラスカラムを用いた．試料注入部および検出器温度は260℃，カラム温度は225℃であった．キャリアーガスは He ガスを60ml/min で流した．得られたガスクロマトグラムより，cholan 酸の peak 面積に対する各 peak 面積の比を算出し，検量線を用いて各胆汁酸の含有量を求めた．

2.　細菌検査

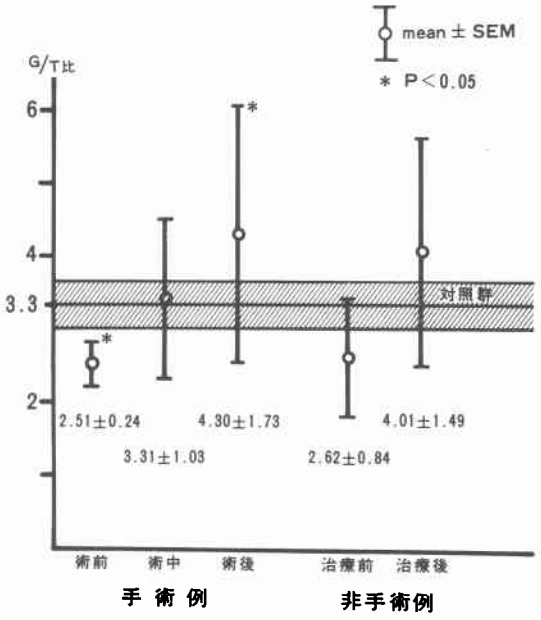
好気性菌は DHL 培地あるいは血液寒天培地を用い，嫌気性菌は Gam 寒天培地を用いて分離同定した．

成　績

1.　抱合胆汁酸 G/T 比の変化（図1）

腸閉塞症例の腸液中の抱合胆汁酸 G/T 比は，手術例では術前2.51±0.24 (SEM)，術中3.31±1.03，術後4.03±1.73であり，非手術例では治療前2.62±0.84，治療後4.01±1.49であった．腸閉塞症例の G/T 比は，対照群の胆嚢胆汁の G/T 比3.32±0.33 (n＝15) と比べて低下しており，治療後には手術例も非手術例も上昇した．とくに手術例において術前から術後への G/T 比の上昇は統計学的にも有意であった ($p<0.05$)．

図1　腸閉塞症における抱合胆汁酸 G/T 比の変化



2.　遊離胆汁酸検出率の変化（図2）

腸液中の遊離胆汁酸は，手術例では術前，術中とも44%の症例に検出されたが，術後は減少し9%の症例にのみ検出されたた．非手術例では，治療前73%の症例に検出され，手術例に比べて高い検出率を呈し，治療後も69%とわずかに減少しただけであった．

3.　総胆汁酸濃度の変化（図3）

総胆汁酸濃度は，手術例では術前1.99±0.33mg/ml，術中0.71±0.23mg/ml，術後6.31±0.49mg/ml であり，非手術例では治療前1.09±0.16mg/ml，治療後0.78±0.43mg/ml であった．腸閉塞症例の腸液中の総胆汁酸濃度は著明に減少するが，手術例では術後に急速な改善がみられた．

4.　胆汁酸分画の変化（図4）

腸閉塞症例の腸液中の胆汁酸分画の組成比を対照群（胆嚢胆汁）の組成比 chol 酸37.3%，deoxychol 酸23.8

図2　腸閉塞症における遊離胆汁酸検出率の変化

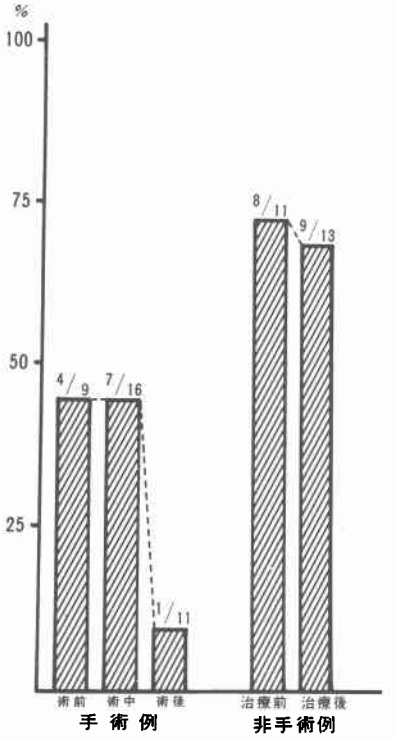
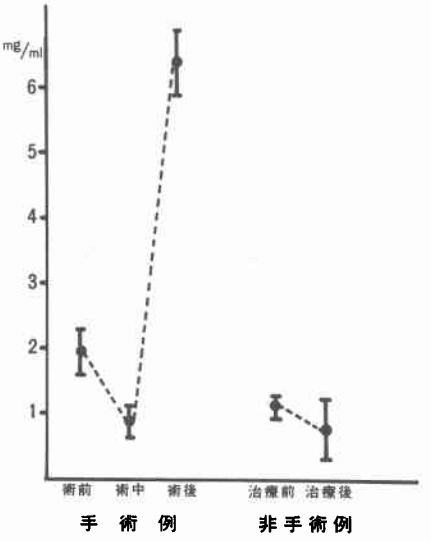
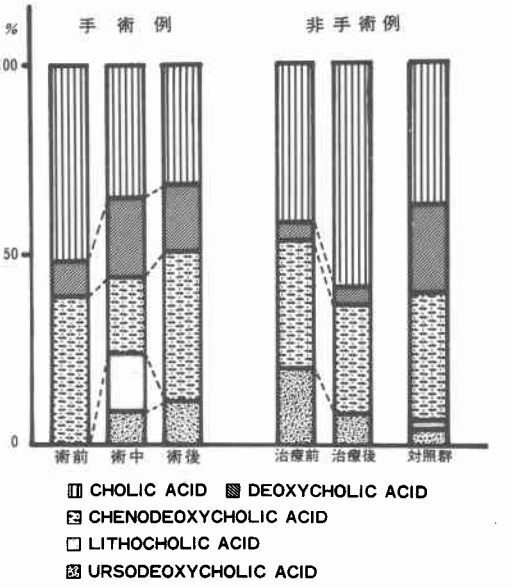


図3　腸閉塞症における総胆汁酸濃度の変化



%, chenodeoxychol 酸34.8%, lithochol 酸1.4%, ursodeoxychol 酸2.6%と比較すると，手術例では，術前は deoxychol 酸が9.2%と減少し，chol 酸と chenodeoxychol 酸が主体の構成をしていた．術中は術前と比べて deoxychol 酸と lithochol 酸の増加が著明であった．術後の chol 酸．deoxychol 酸，chenodeoxychol 酸の組成比は対照群のそれに近いものとなった．一方非手術例でも治療前に deoxychol 酸は減少し chol 酸と chenodeoxychol 酸主体の構成していた．治療後も deoxychol 酸は減少したままで，chol 酸は増加した．

図4　腸閉塞症における胆汁酸分画の変化



5．細菌検査成績

手術例では，術前の腸液の75%に10^5～10^{10}/ml の E. coli, Klebsiella, Enterococcus, Bacteroides などの細菌さが検出されたが，術後には20%に10^5/ml 以下と減少した．非手術例では，治療前の腸液の50%に10^5～10^7/ml の Enterobacter, Enterococcus, Klebsiella 等の細菌が検出されたが，治療後には27%に10^5/ml 以下と減少した．

考　察

胆汁酸は肝臓において cholesterol より生成されて胆汁中に排泄され，通常その大部分が回腸末端で再吸収され腸肝循環を営み，その特異な界面活性作用により腸管における脂肪や脂溶性ビタミン類の消化吸収に重要な役割をはたしている．

腸閉塞症例では，総胆汁酸濃度の低下が著明であった．腸管の閉塞により，閉塞上部の腸管に水分が貯留しこれにより稀釈され，さらに胆汁を含んだ呕吐やイレウス管による腸内容の吸引により胆汁酸の喪失が起り総胆

汁酸濃度が低下したと考えられる．手術例の術中の腸液は，手術時まで臨床的改善がみられず，イレウス管よりの吸引量も多く，発症時よりさらに濃度の低下がみられたと思われる．治療後の総胆汁酸濃度の変化をみると，手術例では改善したが，非手術例ではさらに低下した．手術例では閉塞の解除により腸液により稀釈されず，胆汁酸の腸肝循環も回復し，総胆汁酸濃度は上昇したと考えられる．これに反し非手術例で総胆汁酸濃度がさらに低下したのは，臨床的な改善がみられた後でも胆汁酸代謝に影響をおよぼす何らかの変化が残存しているためと考えられる．

これらの総胆汁酸濃度の変化に伴う胆汁酸分画の組成比の変化をみると，腸閉塞症例では deoxychol 酸が減少し，chol 酸と chenodeoxychol 酸優位の構成となっていた．腸閉塞症例では前述のような過程で胆汁酸は喪失して腸肝循環が行われず，肝臓で直接生成される一次胆汁酸である chol 酸と chenodeoxychol 酸が優位になったと考えられる．手術例の術中の腸液では二次胆汁酸である deoxychol 酸と lithochol 酸の増加が認められた．閉塞上部腸管において増殖した腸内細菌により分解を受けたためと考えられる[6)7)]．治療後の組成比の変化をみると，手術例では対照群の組成比に近いものとなっているが，非手術例では deoxychol 酸は減少したままで chol 酸と chenodeoxychol 酸優位の治療前に近い組成比であり，それぞれ総胆汁酸濃度の変化と対応した変動であった．

通常胆汁酸は glycine または taurine と結合した抱合胆汁酸として胆汁中に排泄される．そこでわれわれは，抱合胆汁酸の glycine 抱合型と taurine 抱合型の比，すなわち G/T 比について検討したところ，腸閉塞症例では対照群と比べて G/T 比は低下していた．著者ら[8)]は胆道手術後に外胆汁瘻としてT字管を留置した症例で手術後数日間 G/T 比の低下するのを観察しているが，これと同様と考えられる．胆汁酸の急速な喪失後肝臓における代償作用としての胆汁酸合成が亢進するまでに時間的な遅延があるのか，あるいは肝臓において glycine 抱合能が低下するのか，今後さらに検討を要する問題である．治療後の G/T 比の変化についてみると，手術例も非手術例も治療後上昇した．これは治療前に喪失した胆汁酸を代償するために肝臓における胆汁酸合成が亢進し，肝臓内で利用できる taurine 貯蔵が少ないために生体内で pool size の大きい glycine と抱合した胆汁酸が優位となり G/T 比が上昇したと考えられる[9)]．著者らは前述のT字管留置症例のその後の経過中に[8)]，また，回腸結腸吻合症例において[10)]，G/T 比の上昇を観察しているが，同様の機序によると考えられる．

腸閉塞症例の腸液中の細菌検索を行ったが，手術例も非手術例も治療前には75～50%に10^5/ml 以上の腸内細菌の増殖が認められた．腸閉塞症における腸内細菌の意義に関しては，古くよりその死因とは関係で数多くの研究がみられ[1)]，松倉ら[11)]，岩間[12)]，Sykes ら[13)]は腸閉塞症における腸内細菌の増殖に関しては詳細な報告をしている．治療後の変化についてみると，手術例も非手術例も20～27%の症例に10^5/ml 以下の細菌が検出されたのみで細菌の検出率は低下した．これは腸管の閉塞解除により腸内容が停滞しなくなったためと考えられる．

小腸内は通常蠕動運動，胆汁酸の存在[14)]，Bauhin 弁の機能等により比較的無菌状態に保たれており[15)]，遊離胆汁酸は検出されない．Northfield ら[16)]は，腸内細菌の過剰増殖の診断のため小腸液中の遊離胆汁酸の有無を検索することが簡便かつ有用な方法であると述べている．今回の検索症例では手術例の44%，非手術例の73%に遊離胆汁酸が検出された．腸閉塞症では前述のように増殖した腸内細菌により抱合胆汁酸が脱抱合[6)17)]されて遊離胆汁酸が検出されるに至ったと考えられる．治療後の遊離胆汁酸の検出率の変化についてみると，手術例では9%に減少したが，非手術例では69%と軽度減少したのみで高値が持続した．腸内細菌の検索では治療後には手術例も非手術例も細菌の検出率は低下しており，両者間に一致をみなかった．著者らはすでに，腸閉塞症例に glycine-1-^{14}C-cholic acid を経口投与して呼気中の$^{14}CO_2$ を経時的に測定し報告した[18)19)]．この成績によると，治療前には投与した標識同位元素の21.4±6.44%が呼気中に排出されるのに対して治療後には2.65±1.73%であった．これは脱抱合によって生じた glycine-1-^{14}C またはその代謝産物が腸管より吸収され，さらに代謝されて呼気中に排出された $^{14}CO_2$ を測定していれるので，実際にはこれ以上の脱抱合が起っていると推測され，今回の検索と同様の傾向を示したと考えられる．呼気テスト法では治療後に脱抱合率は低下していた．

腸閉塞時閉塞腸管内でこのように種々の変化を受けて停滞している胆汁酸は，松倉[1)]，恩田[2)]らの報告のように生体の防禦作用を有するが，一方 Wingate ら[20)]の報告のように，腸管腔における水分，電解質の吸収を阻害する作用をもち，腸閉塞時には腸管内の液体貯留の一因となっていると考えられる．腸閉塞症の病態，特に閉塞

腸管内における胆汁酸の機能の解明が待たれる.

結　語

非絞扼性腸閉塞症例42例を対象とし，手術的あるいは非手術的治療前後の腸液中の胆汁酸組成を薄層およびガスクロマトグラフィー法で分析し検討を加え，以下のような所見を得た.

① 腸閉塞症例の抱合胆汁酸 G/T 比は低下したが，治療後には上昇した.

② 遊離胆汁酸の検出率は，手術例では術前44%であったが，術後9%と減少した. 非手術例では治療例73%，治療後69%と高い検出率を呈した.

③ 総胆汁酸濃度は著明に減少した. 手術例では術後に急速な改善がみられた.

④ 胆汁酸分画の組成比では，deoxychol 酸の減少が著明であった. 手術例の術中の腸液では二次胆汁酸である deoxychol 酸と lithochol 酸の増加が認められ，術後には対照群の組成比に近い値を呈した. 非手術的治療後は治療前に近い値を呈した.

⑤ 細菌検索では，手術例の術前に75%の腸液に，非手術的治療前に50%の腸液に10^5/ml 以上の細菌増殖が認められたが，それぞれ治療後には10^5/ml 以下に減少した.

⑥ 腸閉塞症例の腸液中の胆汁酸分析により，腸管の閉塞状態や治療後の回復状況を観察するための重要な情報が得られる.

本論文の要旨の一部は，第10回日本消化器外科学会総会(1977. 7. 神戸),第78回日本外科学会総会(1978. 4. 福岡）で発表した.

文　献

1) 松倉三郎：イレウス時における胆汁の病態生理学的意義. 日本外科学大系，小腸結腸（Ⅲ）36 C，109—120，中山書店，東京，1971.
2) 恩田昌彦：イレウスの研究—特に胆汁の病態生理学的意義を中心として—. 日外会誌，68：237—258，1967.
3) Gänshirt, H., et al.: Untersuchung zur quantitativen Auswertung der Dünnschichitchromatographie. 2. Mitteilung: Trennung und Bestimmung von Gallensäuren. Arzneimittel-Forsch., **10:** 943—947, 1960.
4) Hofmann, A.F.: Thin-layer adsorption chromatography of free and conjugated bile acids on silicic acid. J. Lip. Res., **3:** 127—128, 1962.
5) 大川　博ほか：Ursodeoxycholic acid の胆汁分泌ならびに胆汁中成分に対する影響. 基礎と臨床，**10**：40—56，1976.
6) Hill, M.J., et al.: Degradation of bile salts by human intestinal bacteria. Gut, **9:** 22—27, 1968.
7) Norman, A., et al.: In vitro formation of deoxycholic and lithocholic acid by human intestinal microorganisms. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **110:** 552—555, 1962.
8) 石黒直樹ほか：胆道手術例における胆汁中の胆汁酸組成の変動. 日消外会誌，**10**：666—671，1977.
9) Garbutt, J.T., et al.: Increased ratio of glycine- to taurine-conjugated bile salts in patients with ileal disorders. Gastroenterology, **56:** 711—720, 1969.
10) 石黒直樹ほか：回腸結腸吻合症例の胆汁酸代謝. 日消誌，**76**：1652—1659，1979.
11) 松倉三郎ほか：イレウス死因と腸内細菌—とくに大腸菌群—. 臨床外科，**21**：39—47，1966.
12) 岩間昭世：イレウスの死因，とくに細菌性因子に関する臨床的ならびに実験的研究. 日外会誌，**76**：405—419，1975.
13) Sykes, P.A., et al.: Alterations in small-bowel microflora in acute intestinal obstruction. J. Med. Microbiol., **9:** 13—21, 1976.
14) Binder, H.J., et al.: Bile acid inhibition of intestinal anaerobic organisms. Am. J. Clin. Nutr., **28:** 119—125, 1975.
15) Drasar, B.S., et al.: Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. Gastroenterology, **56:** 71—79, 1969.
16) Northfield, T.C., et al.: Value of small intestinal bile acid analysis in the diagnosis of the stagnant loop syndrome. Gut, **14:** 341—347, 1973.
17) 進藤邦彦：腸内細菌による抱合胆汁酸分解作用について. 日消誌，**70**：1311—1319，1973.
18) 福島恒男ほか：腸閉塞症における胆汁酸脱抱合能の検討. 日消誌，**73**：1358—1365，1976.
19) Fukushima, T., et al.: Bile acid deconjugation in intestinal obstruction studied by breath test. Jap. J. Surg., **7:** 73—81, 1977.
20) Wingate, D.L., et al.: Effect of glycine-conjugated bile acids with and without lecithin on water and glucose absorption in perfused human jejunum. J. Clin. Invest., **52:** 1230—1236, 1973.