

外科的消化器疾患と腸管内細菌

一肝・胆道疾患における endotoxemia の検討一

鹿児島大学医学部第2外科

小野 二六一 迫田 晃郎

INTESTINAL BACTERIA IN SURGERY OF THE ALIMENTARY TRACT —ENDOTOXEMIA IN HEPATOBILIARY DISEASE—

Jiroichi ONO and Koro SAKODA

2nd Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine

索引用語 : endotoxemia, lactulose, ursodeoxycholic acid (UDCA)

肝硬変症および閉塞性黄疸などに腸管内細菌由来 endotoxin による endotoxemia が高率にみられることが良く知られているが、その意義については必ずしも明確ではない。Endotoxin はしばしば DIC, 肝, 腎不全の発生に関与し病態の増悪をもたらすことは外科治療に際して十分な考慮が必要であろう。Endotoxin に対して Lactulose は anti-endotoxin 作用をもつ¹⁾といわれ胆汁酸はそのミセル構造を可逆的に電離させ発熱活性や致死性を低下させる作用をもつとされている²⁾。我々は肝・胆道疾患における endotoxemia の臨床的分析を行うとともに術前対策として Lactulose 及び ursodeoxycholic acid (UDCA) を投与しその効果を検討し、加えて胆管炎について実験的・臨床的検討を行った。

対 象

外科治療を要した肝疾患（肝硬変症, 肝癌, 肝内結石）58例, 胆・膵疾患（胆石・癌）94例, および胃疾患など肝・胆道系に異常のないもの21例の計173例を対象とした。

方 法

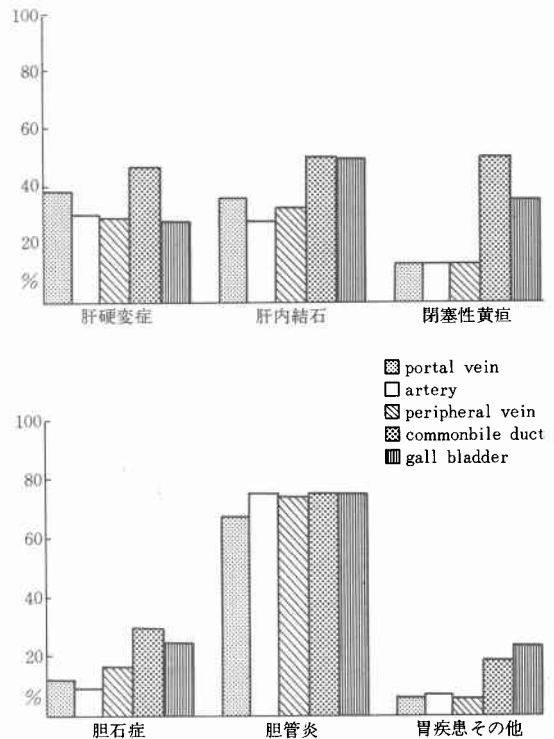
各対象に術前3~4日前より経口的に20~30ml Lactulose を3回/日, 又は UDCA 600mg/日を投与した。手術時に開腹と同時に可及的速かに胆のうおよび総胆管内胆汁, 門脈血, 末梢動・静脈血を約10ml 採取した。これらの検体は Limulus amoebocyte lysate test による endotoxin の検出³⁾, アンモニア及び尿素サイ

クル酵素である ornithine carbamyltransferase (OCT) の測定に供した。

結 果

各疾患における末梢静脈血 endotoxin でみると, 胆管炎で75%と最も高率で次が肝内結石67%, 肝硬変症

図1 各疾患の血液及び胆汁中の Endotoxin



※第20回日消外会総会シンポジウム

37%の順であった。肝に病変のない胃疾患でも約7%にみられた。門脈血動脈血でも同様な傾向がみられた(図1)。

門脈血、動脈血および末梢静脈血において陽性率の高い肝硬変症、肝内結石および胆管炎においても、胆のうおよび胆管胆汁の endotoxin 陽性率は高い。とくに閉塞性黄疸の存在において胆汁内 endotoxin の検出率が高かった。このような疾患に対し、Lactulose および UDCA の術前投与を試みた。Lactulose 投与39例、UDCA 投与30例である。肝硬変症においては Lactulose 使用23例、UDCA 使用8例の計31例であるが、endotoxemia は無処置37%に対し、Lactulose 投与群17%と著明な減少をみたが、UDCA 投与群37%とほとんど変化はみられなかった。胆石症では、無処置18%に対し、Lactulose 投与はすべて陰性であり、UDCA 投与群は6%であった。胆管炎では無処置群75%に比べて Lactulose および UDCA 投与群は50、67%とほとんど変化はみられなかった。全疾患をまとめてみると endotoxemia は無処置29.8%に比

Lactulose 投与群10.3%、UDCA 投与群16.7%と減少がみられた。門脈、動脈、末梢静脈血及び胆管、胆のう胆汁の endotoxin の変化は無処置群すなわち control 群の門脈血16%陽性に対し Lactulose 投与群では10%と低下を示したが、UDCA 投与群では17%とほとんど変化がみられなかった(図2)。動脈および静脈血でも同様であった。胆汁内 endotoxin は胆管胆汁では無処置群36%であり、Lactulose および UDCA 投与群はおのおの10%と著明な減少がみられた。胆のう内でも同様であった。以上、Lactulose は門脈をはじめ、血中 endotoxin の低下がみられ、UDCA は胆汁中 endotoxin の低下がみられた。腸管由来の endotoxin は主として肝の Kupffer 細胞にて detoxification されるといわれているが肝硬変症について検討すると、BSP (30分値) は endotoxin 陰性群平均24%に対して陽性群31%とわずかに高値がみられた。ICG (15分値) では陰性群19%に比べ陽性群35%と陽性群で有意の高値がみられた。門脈圧は陰性群317mmH₂O、陽性群323mmH₂O とほとんど変化はみられなかった。次に肝細

図2 Endotoxin in the blood and bile with administration of lactulose and UDCA

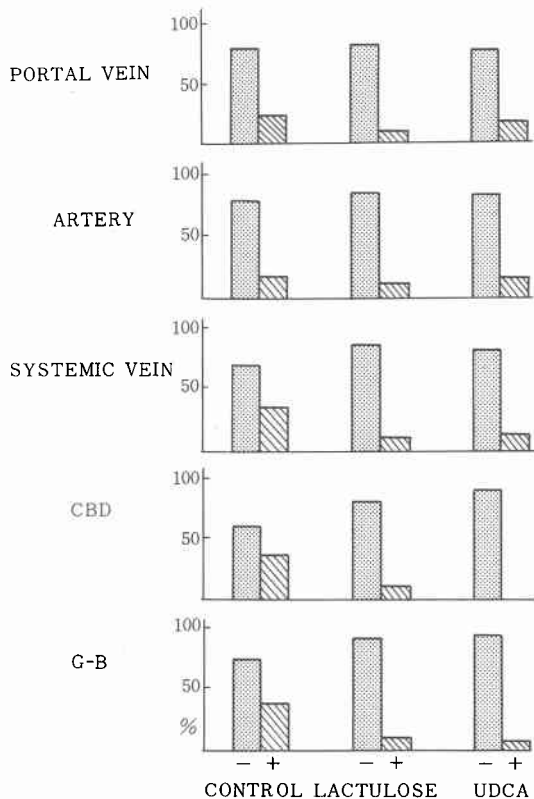
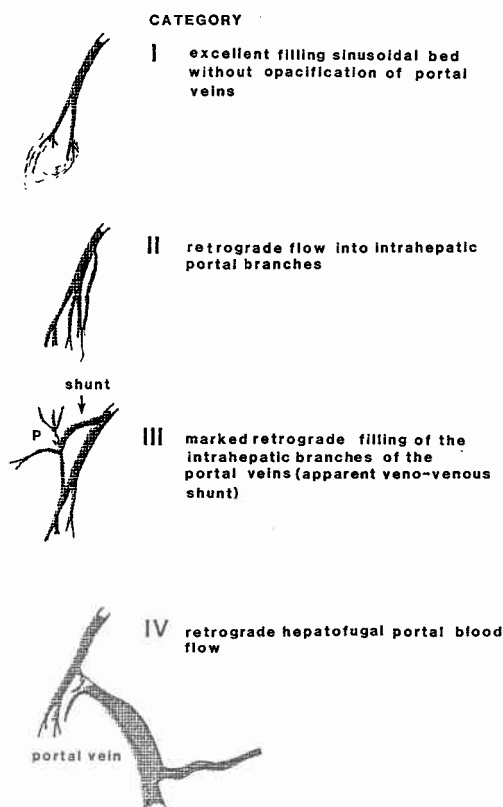


図3 HEPATIC VENOGRAPHY



胞の再構築を示すといわれる肝静脈造影は我々は図3のごとき category に分類している。明らかな Venovenous shunt のある III と II 以下とを分けて肝硬変症における endotoxin を検討した。なお肝静脈楔入圧 (WHVP) は category II ($232.2 \pm 78.6 \text{ mmHg}$), III ($225.0 \pm 89.1 \text{ mmHg}$) 間に変化はみられていない。Category II では門脈血および末梢静脈血の endotoxemia は 25%, 15% であったが III では門脈血 75%, 末梢静脈血 67% と明らかな高値が観察された。Lactulose 投与例と比較すると category II では門脈血は対照群 25% に対し Lactulose 投与群 17% と減少がみられ、末梢静脈血 15% に対し 17% とほとんど変化がみられなかった。category III では門脈血は対照群 75% に Lactulose 投与群 50% と低下がみられ末梢静脈血 67% に対し 20% と著明な減少が観察された (表 1)。

胆汁内細菌と endotoxin との関連であるが、細菌は Klebsiella, E. coli, Proteus などであったが、その検出菌率は 31% であった。胆汁中 endotoxin は有菌率で 63%, 無菌群で 17% であった。Lactulose 投与により検出菌は 15% と減少し、endotoxin は有菌率 60%, 無菌率 7% であった。UDCA 投与では検出菌は 4% で endotoxin は有菌率は 1 例にすぎず、明確さを欠くが無菌群では 7% であった。無菌群については嫌気性菌の影響も否定出来ない。以上、Lactulose 及び UDCA 投与により胆汁内細菌の著しい減少がみられ endotoxin の検出率は UDCA 投与で著明な低下がみられた (表 2)。

NH₃ および OCT の変動 (表 3): 血中および胆汁内 NH₃ ($\mu\text{g/dl}$) の変化は control 群では門脈血 165, 動脈血 105 及び静脈血 94 であった。胆のうおよび胆管胆汁は 817, 478 であった。Lactulose 投与により門脈血は変化はみられなかったが、動静脈血にて有意の低下がみられた。胆管胆汁でも有意の低下がみられた。UDCA 投与では胆管胆汁中のみ変化がみられた。

表 1 Endotoxemia and effect of lactulose on category of the hepatic venography in cirrhosis of the liver.

Category	Cases	Endotoxemia (%)			
		portal vein		peripheral vein	
II	control	1/4	25	1/7	14.3
	lactulose	1/6	16.7	1/6	16.7
III	control	3/4	75	4/6	66.7
	lactulose	2/4	50	1/5	20

表 2 Lactulose 及び UDCA 投与における胆汁内細菌及び Endotoxin の変動

	検出菌の有無		Endotoxin + %	
	無処置群 (51)	有 16	10/16	62.5
	無 35	6/35	17.1	
Lactulose 群 (33)	有 5	3/5	60.0	
	無 28	2/28	7.1	
UDCA 群 (28)	有 1	1/1	100.0	
	無 27	2/27	7.4	

表 3 Changes of ammonia levels of the patients with hepatobiliary disease.

	NH ₃ ($\mu\text{g/dl}$)		
	Control (n=90)	Lactulose (n=30)	UDCA (n=28)
peripheral vein	94 ± 10	65 ± 6*	94 ± 18
artery	105 ± 11	81 ± 9*	111 ± 20
portal vein	165 ± 9	168 ± 14	193 ± 17
G-B	817 ± 96	856 ± 136	689 ± 118
CBD	478 ± 94	201 ± 32*	233 ± 41*

* p < 0.05
G-B: gall bladder, CBD: common bile duct.

Changes of OCT levels of the patients with hepatobiliary disease.

	OCT ($\mu\text{M/min/L}$)		
	Control (n=90)	Lactulose (n=30)	UDCA (n=28)
peripheral vein	6.8 ± 1.0	9.2 ± 1.6	5.2 ± 0.6*
artery	7.2 ± 1.0	9.1 ± 1.5	5.9 ± 0.9
portal vein	7.5 ± 1.2	9.2 ± 1.8	5.9 ± 0.8
G-B	53.3 ± 9.8	41.4 ± 10.2	21.3 ± 6.0*
CBD	32.3 ± 8.5	23.3 ± 5.0	22.8 ± 14.6

* p < 0.05
G-B: gall bladder, CBD: common bile duct.

OCT は Lactulose および UDCA 投与で静脈および胆のう胆汁にて有意の低下がみられた。

胆管炎について: 臨床例 12 例について動・静脈、門脈、胆汁中の endotoxin 検出を試みたがほとんどにおいて陽性であった。動物実験においても類似病態が得られ、endotoxin の総胆管内逆行性注入により容易に cholangiovenous reflux を招来し肝内の微小循環に悪影響を及ぼし肝障害を招き病態の増悪に関与するものと思われた。

考 察

Endotoxemia は心血管系, 神経系, 血液および補体系などに及ぼす影響はすでに明確である。腸内細菌由来の endotoxin は主として肝の Kuffer 細胞にて解毒されるが約10%は血小板に取り込まれ解毒されると言われている。Jacob⁵⁾によると門脈血中97%に endotoxemia がみられるが生理的なものと報告している。しかし傷害肝による網内系の機能低下や門脈の副血行路形成などにより末梢での endotoxemia は起りうる。我々も肝障害において高度の endotoxemia をみた。一方, endotoxin 自体も肝障害の増悪に何らかの役割を果していると思われる。この endotoxin への対策として腸内細菌叢を変化させ門脈由来の endotoxin を減少させる, 生体内の endotoxin を解毒中和させる, 生体の防禦能を高める, 除去するなど各種の方法が考えられる。表4のごとく Lactulose や UDCA は期待しうる作用がある。Lactulose は腸内ではほとんど吸収されず腸管に lactose や acetate を生じ PH を下げ, 腸内細菌叢の変化を来す。投与後4日位はすべての腸内細菌の減少をみるが, その後 Bacteroides や Lactobacillus が繁殖し始める。我々は術前3日前より投与しているので投与期間として適切なものと思われる。Liehr によると Lactulose の anti-endotoxin effect を指摘し, in vitro で endotoxin の Limulus lysate でのゲル化を引き起さず, また Lactulose 投与

表4 Effect of lactulose and UDCA against endotoxin.

Lactulose

- 1) intestinal acidification
(+ pH in stool)
catharsis
bacteriologic alterations
acid trapping of ammonia
incorporation of ammonia into bacterial protein
+ production of endotoxin
+ the size of the intestinal endotoxin pool
- 2) antiendotoxin effect

UDCA

- 1) dissociation to non toxic subunits
depolymerization
- 2) sterilization of the bowel
+ production of endotoxin
- 3) prevention of the endotoxin absorption into the portal blood

ラットで galactosamine の肝障害を予防した。そして Lactulose は肝疾患, グラム陰性敗血症, ショックなどの治療での使用を示唆している。長期使用により endotoxin の陰性化をみた報告もある⁶⁾。我々も陰性化をみたがその機序については更に検討を要する。

Lactulose による NH₃ の変化であるが, 興味あることは門脈血での低下がみられず, 末梢動・静脈血での低下がみられたことである。

これは pH が下がりすぎると腸管内 NH₃ の吸収が促進され Bircher⁷⁾によると pH が6.2以下になると NH₃ の再吸収が起るとされ, また血中 NH₃ は細胞外液と内液とで適宜交換されるが, Lactulose 投与により細胞外 NH₃ が細胞内へ移行し最上皮細胞から腸管内へ拡散され腸内 NH₃ の増加を来すことなどが考えられる。これらのことが門脈血 NH₃ 低下がみられなかった理由かも知れない。胆管胆汁での NH₃ の減少も腸内細菌の減少が主であるが, 一部腸管より吸収され胆汁へと排泄されるがその過程での殺菌作用, Lactulose の胆汁酸排泄促進による細菌の減少などが関与するものと思われる。動・静脈 NH₃ 低下の機序は不明である。

次に胆汁酸と endotoxin との関係であるが, Ribi⁸⁾, Kocsar⁹⁾, Williams¹⁰⁾, Baily¹¹⁾ などにより実験的に胆汁酸の endotoxin への解離作用や吸収抑制が報告されている。我々も endotoxemia に対して UDCA の効果はみられたが, Lactulose に比べて劣るように感じられた。一方有菌胆汁中 endotoxin の減少がみられ, これは UDCA の腸管吸収により腸肝循環を経て胆汁内排泄され, 殺菌, 中和, 排泄促進によるものと思われる。胆管胆汁 NH₃ も減少がみられたが, 胆汁内細菌の減少, 菌産生 NH₃ の減少, 胆汁排泄促進などに起因すると思われるが, その機序は尚検討の余地がある。胆道系で産生された endotoxin は病態の増悪とともに Cholangiovenous reflux をきたし重篤な急性化膿性胆管炎を招来する。迫田⁴⁾によればこのような病態は実験的に endotoxin の逆行性胆管内への注入で容易に作成しうる。この際肝セロトニンなど血管作動物質と相まって肝微小循環障害をきたし著しい肝機能障害を招来する。このことは胆管炎より化膿性胆管炎へと急激に増悪をきたした時点で著明な肝機能障害がみられる臨床所見と合致する。この事は胆道に由来する endotoxin により肝障害が増強するような条件が準備されその結果として endotoxin shock を始めとした急性化膿性胆管炎の病像が展開されることが示唆され

る。endotoxin shock による結果としての肝障害によることも否定し得ない。

まとめ

1. 肝・胆道疾患特に胆管炎、肝硬変症、肝内結石で高率に endotoxemia がみられた。

2. Lactulose 及び UDCA を予め投与することにより約30%の endotoxemia が10及び16%と減少がみられた。

3. 肝硬変症において肝内 shunt の存在により endotoxemia が門脈、末梢血に高率にみられ Lactulose 投与により著減がみられた。

4. 胆管炎の重症化は endotoxin の cholangiovenous reflux により容易に発現し肝セロトニンの増加、肝微小循環の障害とともに肝障害の増悪を伴う。

5. UDCA 投与により胆汁内細菌の著減がみられ endotoxin の陰性化がみられた。

6. Lactulose により有意に末梢血 NH_3 の低下がみられた。

7. Lactulose および UDCA は肝・胆道疾患における endotoxemia に対し有効に作用するものと思われる。

文 献

- 1) Liehr H, Englisch G, Rasenack U: Lactulose — A drug with antiendotoxin effect. *Hepato-Gastroenterology* 27 : 356—360, 1980
- 2) 丹羽 充: 内毒素の構成と活性, 細菌内毒素, 本間 遜他編, 講談社, 東京, 1973, p208
- 3) Levin J, Poore TE, Young NS et al: Gram-negative sepsis: Detection of endotoxemia with the limulus test. *Ann Intern Med* 76 : 1—7, 1972
- 4) Sakoda K, Furukawa T, Akita H: Pathophysiological aspect of the liver in acute obstructive suppurative cholangitis. *Gastroent Jap* 16 : 465—471, 1981
- 5) Jacob AI, Goldberg PK, Bloom N et al: Endotoxin and bacteria in portal blood. *Gastroenterology* 72 : 1268—1270, 1977
- 6) 岩崎正高, 丸山 泉, 池尻直幹ほか: 肝疾患とエンドトキシン. *日消病会誌* 77 : 386—394, 1980
- 7) Bircher J, Haemmerli UP, Trabert E et al: The mechanism of action of lactulose in portal-systemic encephalopathy. Non-ionic diffusion of ammonia in the canine colon. *Rev Fr Etud Clin Biol* 16 : 352—357, 1971
- 8) Ribi E, Anacker RL, Brown R et al: Reaction of endotoxin and surfactants. *J Bacteriol* 92 : 1493—1509, 1966
- 9) Kocsar LT, Bertok L, Varteresz V: Effect of bile acids on the intestinal absorption of endotoxin in rats. *J Bacteriol* 100 : 220—223, 1969
- 10) Williams RC, Showalter R, Kern F: In vivo effect of bile salts and cholestyramine on intestinal anaerobic bacteria. *Gastroenterology* 69 : 483—491, 1975
- 11) Bailey ME: Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. *Br J Surg* 63 : 774—778, 1976