

結腸全摘および回腸人工肛門造設後の renin-angiotensin-aldosterone ホルモン系の変動について

横浜市立大学医学部第2外科

石黒 直樹 福島 恒男 仲野 明 川本 勝
杉田 昭 久保 章 土屋 周二

ALTERATION IN THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE HORMONAL SYSTEM IN PATIENTS WITH ILEORECTAL ANASTOMOSES AND ILEOSTOMTIES

Naoki ISHIGURO, Tsuneo FUKUSHIMA, Akira NAKANO,
Masaru KAWAMOTO, Akira SUGITA,
Akira KUBO and Shuji TSUCHYA

The Second Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine

結腸全摘兼回腸直腸吻合症例7例, 回腸人工肛門症例6例, 盲腸人工肛門症例1例の14例を対象として, 早朝安静空腹時に採血し, 血漿中の renin-angiotensin-aldosterone 系のホルモンの変動について検索した。

回腸切除を伴った回腸人工肛門症例でとくに, 血漿中の renin 活性, angiotensin I 濃度, aldosterone 濃度の上昇が認められた。結腸が全摘されている症例中には, angiotensin II 濃度の上昇するものがみられた。大腸広汎切除後の残存小腸の順応が不十分な症例では, 臨床症状が無いものでも, 大腸の水分・Na 吸収能を代償するために, これらのホルモンの分泌が亢進しているものと考えられた。

薬引用語: renin-angiotensin-aldosterone 系, 回腸直腸吻合, 回腸人工肛門, 水分電解質異常, spironolactone

はじめに

大腸の炎症性疾患や腺腫症の治療では, 大腸を広汎に切除することがある。大腸は水分・電解質の吸収に重要な役割を果しており, 大腸を広汎に切除すると, これらの吸収障害が惹起される。

今回われわれは, このような症例では水分・電解質代謝異常を調節するために, renin-angiotensin-aldosterone 系が重要な役割を持つと考え, これらの変動について検討を加えたので報告する。

対象

結腸全摘兼回腸直腸吻合症例7例, 回腸人工肛門症例6例, 盲腸人工肛門症例1例の合計14例を対象とした。原疾患は潰瘍性大腸炎10例, Crohn病(疑診)2

例, 大腸腺腫症2例(1例は直腸癌を合併)であった。男女老若の7例, 平均年齢は32歳で, 採血時に慢性的な口渇などの脱水やNa欠乏の臨床症状を呈したもののや, 血中電解質濃度の異常をみたものは無く, また高血圧症を合併した症例も無かった。回腸人工肛門症例では, 回腸末端が55~200cmと比較的長く切除されている症例が多く, 他のものでは短いものが多かった。

上記回腸人工肛門症例のうち1例(I.T.)では, aldosterone拮抗作用のあるspironolactone 1日75mgを1週間経口投与し, その前後の尿中および便中の電解質の変化についても検索を行った。

方法

早朝安静空腹時に採血した。血漿中の renin 活性および angiotensin I 濃度は, angiotensin I 抗体コーディングビーズ固相法(レニン・リアビーズキット, ダイナボット社)を用いた radioimmunoassay 法によ

表1 検索症例の内訳

症例	原疾患	手術々式	回腸切除範囲	手術後経過期間
YK 21女	潰瘍性大腸炎	結腸全摘兼回腸直腸吻合術	20 cm	5年7か月
NT 20男	潰瘍性大腸炎	結腸全摘兼回腸直腸吻合術	7 "	3 " 1 "
NY 59女	潰瘍性大腸炎	結腸全摘兼回腸直腸吻合術	15 "	6 " 6 "
SH 21男	潰瘍性大腸炎	結腸全摘兼回腸直腸吻合術	1 "	2 " 1 "
KC 44女	潰瘍性大腸炎	結腸全摘兼回腸直腸吻合術	3 "	1 " 2 "
SY 25女	潰瘍性大腸炎	結腸全摘兼回腸直腸吻合術	15 "	4 " 9 "
NM 20男	潰瘍性大腸炎	結腸至全摘兼上行結腸直腸吻合術	0 "	2 " 3 "
EM 27男	潰瘍性大腸炎	大腸全摘兼回腸人工肛門造設術	55 "	2 "
OS 34女	潰瘍性大腸炎	結腸全摘兼回腸人工肛門造設術	30 "	7 " 8 "
AC 29女	潰瘍性大腸炎	結腸全摘兼回腸直腸吻合術, 回腸人工肛門造設術	20 "	4 "
IT 32男	Crohn病(疑)	結腸至全摘兼回腸部分切除術, 回腸人工肛門造設術	ca. 200 "	5 "
KY 52男	Crohn病(疑)	回盲部切除術, 回腸人工肛門造設術	83 "	1 "
SS 20男	大腸腺腫症	結腸全摘兼回腸直腸吻合術, 回腸人工肛門造設術	23 "	4 "
TT 44女	大腸腺腫症+直腸癌	大腸至全摘兼盲腸人工肛門造設術	0 "	3 " 10 "

り測定した。angiotensin II濃度はdextran-charcoal法(オリジナルキット, 同社)を, aldosteroneおよび抗利尿ホルモン濃度はpolyethyleneglycol法(アルドステロンキット, オリジナルキット, 同社)を用いたradioimmunoassay法により直接測定した。

成績

1. renin活性(図1)

血漿中renin活性は回腸人工肛門症例5例中の2例が, 35.4, 13.2ng/ml/hと高値を呈していたが, 他の症例では異常を認めなかった。renin活性がとくに高値を呈した2例では, 人工肛門造設時に回腸がそれぞれ200, 80cm切除されていた。

2. aldosterone濃度(図2)

aldosterone濃度は回腸を200, 55cm切除した回腸人工肛門症例の2例がそれぞれ306.9, 33.4ng/dlと高値を呈していたが, 他の症例では異常を認めなかった。

3. angiotensin I濃度(図3)

angiotensin I濃度は結腸全摘症例の7例中2例, 回腸人工肛門症例の6例中3例が高値を呈していた。また盲腸人工肛門症例の1例(T.T.)では, angiotensin I濃度のみが221pg/mlと高値であった。

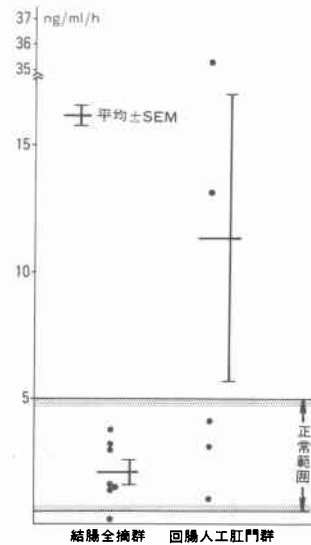
4. angiotensin II濃度(図4)

angiotensin II濃度は結腸全摘症例の7例中3例, 回腸人工肛門症例の6例中2例が高値を呈していた。

5. 抗利尿ホルモン濃度(図5)

抗利尿ホルモン濃度を測定した症例ではいずれも正

図1 血漿中renin活性



常範囲内にあった。

6. spironolactone投与前後の変化(図6, 7)

検索した症例I.T.(32歳, 男性)は難治性腸瘻(Crohn病疑診)のため数回の手術により回腸を合計約200cm切除した回腸人工肛門症例である。最後の手術後5ヵ月目まで, 病院普通食では吸収が不十分のため補助栄養として高カロリー輸液を行っていた。この頃は人工肛門からの排液は1日2,500~3,500ml, 尿量は1日

図2 血漿中 aldosterone 濃度

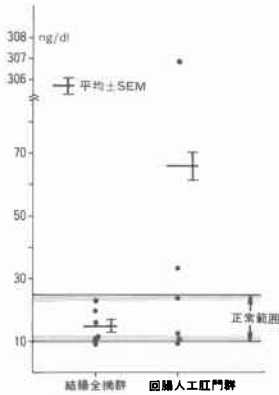


図4 血漿中 angiotensin II 濃度

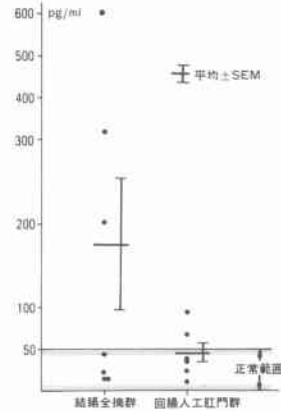


図3 血漿中 angiotensin I 濃度

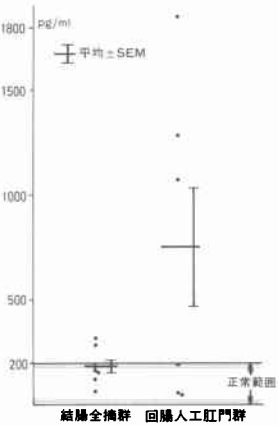


図5 血漿中抗利尿剤ホルモン濃度

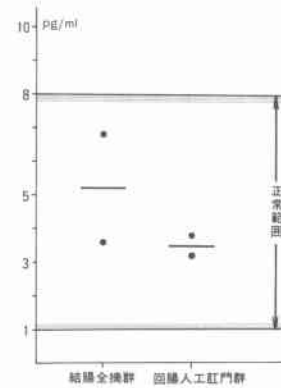
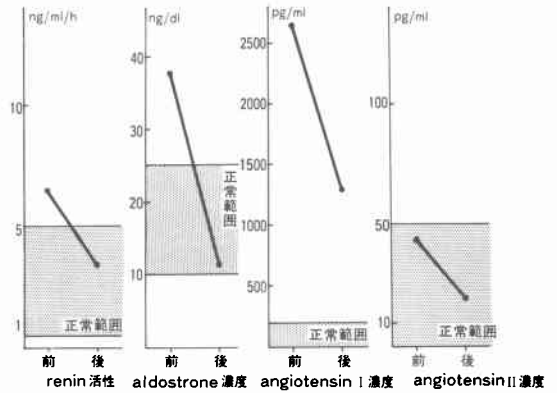


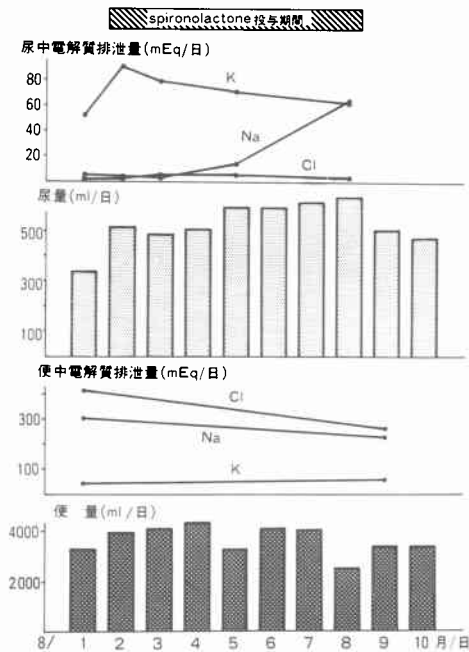
図6 Spirono lactone 投与 (75mg/日, 1週間) の影響 (1) 症例 I, T., 32歳, 男性, 回腸人工肛門症例



400~600mlであった。しかしこの時点で補助栄養を成分栄養食に変更すると、人工肛門よりの排液は1日3,500~4,500mlに増加し、尿量は1日300~400mlに減少し、尿比重は1.037~1.042に上昇した。この状態が1週間続いた時点で、renin-angiotensin-aldosterone系のホルモンを検索すると、前述の成績のようにそれぞれ高値を呈していた。本症例には尿路結石症合併の既往があり、減少した尿量を増やす必要があると考えられた。このために飲水量を増やしたが、人工肛門よりの排液量が増加するだけで効果なく、尿量を増加させるためその後1カ月間1日1,000mlの点滴輸液による補液をした。これによりrenin-angiotensin-aldosterone系の各値はangiotensin I濃度を除いて著しく低下したが、renin活性、aldosterone濃度は正常範囲を上回っていた(図6:おのこのspironolactone投与前値)。またこの時点で全身状態はほ

ぼ良好で、点滴輸液に代わり経口利尿薬が尿量増加に効果あれば、いつでも退院可能な状態であった。点滴輸液による補液を中止した後、aldosterone拮抗作用

図7 spironolactone 投与(75mg/日, 1週間)の影響(2) 症例 I.T., 32歳, 男性, 回腸人工肛門症例



のある spironolactone 1日75mg を1週間にわたり経口投与した。spironolactone 投与前に高値を呈していた renin 活性, aldosterone 濃度, angiotensin I 濃度は投与後著しく低下した(図6)。また spironolactone 投与期間中尿量は490~640ml に増加し, 尿中 Na 排泄量も増加傾向を示した(図7)。この症例のように, 回腸人工肛門からの排泄が多く, 尿量が著しく少ない症例については, spironolactone の投与は長期間では問題があるにしても, 尿量を増やすため一定期間にわたる投与は有効と考えられた。

考 察

今回われわれは, 結腸全摘症例や回腸人工肛門症例で, renin-angiotensin-aldosterone 系の変動について検索した。

通常, 回腸より大腸へ流入する腸内容量は1日1,500~2,000ml であり^{1)~3)}, その水分の98%, Na の99%が大腸で吸収される。回腸人工肛門造設後早期には, 上記の液量そのまま排泄されるが, 排泄量は漸減して安定期に入ると1日500~700ml⁴⁾⁵⁾になる。一方, 便(排泄)中の Na 濃度は, 回腸人工肛門造設後余り変化せず120~130mEq/L⁶⁾⁷⁾なので, Na 排泄量は便量が減少してきた時期でも1日40~60mEq に上り, 健

常人の排泄量の1日2~5mEq に比べてかなり高値である。したがって, 回腸人工肛門症例は慢性的な水分・Na 欠乏状態に陥りやすく, Clarke ら⁸⁾は, 体内総水分量, 総変換性 Na が対照群と比べてそれぞれ11%, 7% 不足していたと述べている。

このような水分・電解質代謝異常を調節するために, renin-angiotensin-aldosterone 系のホルモンの分泌が大きく関与していると考えられる。とくに回腸人工肛門症例では血漿中の renin 活性や aldosterone 濃度, angiotensin I 濃度が上昇すると考えられるが, 自験結腸全摘症例中には, angiotensin II 濃度の上昇するものがみられている。

今城ら⁷⁾, Kennedy ら⁹⁾は回腸人工肛門症例の血漿中 aldosterone 濃度, renin 活性値の上昇を指摘しているが, Isaacs ら¹⁰⁾は回腸人工肛門症例の血漿中 aldosterone 濃度は正常範囲にあったと述べている。また Turnberg らは, ほとんどの症例が正常範囲にあったが, 血漿中 renin 活性や aldosterone 濃度が上昇した数例があったと述べており, この成績は今回のわれわれの成績と同様である。このように報告者により成績に差がみられるが, これは回腸人工肛門造設後の小腸の順応(adaptation)の差に起因するものと考えられる。すなわち, 残存小腸である程度水分や Na を吸収できてはほぼ正常に近い体液の均衡が維持できていれば, これらのホルモン系はとくに変動せず, 一方回腸人工肛門より慢性的に水分や Na を喪失すれば, これを代償するために, 腎臓の Na 再吸収を促進する作用のある renin-angiotensin-aldosterone 系のホルモンの活動が持続的に亢進するものと考えられる。一方 Hill ら¹²⁾は回腸切除をともなった回腸人工肛門症例では小腸の順応は起らないと述べている。今回の検索症例でも renin 活性や aldosterone 濃度が高値を呈したのは, 回腸を比較的長く切除した回腸人工肛門症例で, Hill らの報告から考えると, これらは小腸の順応が不十分なものと考えられる。

今回このような症例の1例(症例 I.T.)に, spironolactone 1日75mg を1週間経口投与した。投与前に高値を呈していた renin-angiotensin-aldosterone 系の各値は, spironolactone 投与後著しく低下し, また投与期間中は尿量や尿中 Na 排泄量が増加した。このような症例に対しては, 尿量や尿中 Na 排泄量の減少は尿路結石の原因ともなるので¹³⁾¹⁴⁾, 尿路結石予防の観点からは spironolactone 投与に意義があるものと考えられた。この間人工肛門からの Na 排泄量は減

少していた。Isaacsら¹⁰⁾は、回腸人工肛門症例に1日25mgまたは50mgのspironolactoneを6時間毎に2日間投与して、便中電解質排泄量に変化がなかったと述べている。spironolactoneは、主として遠位尿細管のaldosterone依存性Na-K交換部位におけるaldosterone拮抗作用により、Naおよび水の排泄を促進し、Kの排泄を抑制するが、aldosteroneの小腸粘膜でのNa吸収促進作用¹⁵⁾に対しては拮抗しないため、このような成績が得られたものと考えられる。一方われわれの用いたspironolactoneとは反対の作用のあるd-aldosterone¹⁶⁾や9- α -fluorohydrocortisone¹⁷⁾¹⁸⁾などを、回腸人工肛門症例に投与した報告もみられるが、残存小腸でNa吸収を促進する効果は無く、かえって尿量や尿中Na排泄量を減少させると報告されており、われわれの症例のように尿量が減少しているものには不相当と考えられた。

これまで結腸全摘後に回腸直腸吻合を行った症例で、これらのホルモン系を検索した報告は無いが、水分、電解質についてはいくつかの報告がある。Singerら¹⁹⁾は、回腸人工肛門症例に比べて回腸直腸吻合症例では尿量や尿中Na排泄量の減少が軽度で、そのために回腸直腸吻合症例では尿路結石の合併が少ないのではないかと推測し、Maratkaら¹⁹⁾は同様の事実から残存直腸のNa吸収の可能性を推測している。今回結腸全摘兼回腸直腸吻合術後症例の血漿中renin活性やaldosterone濃度を測定したところ、これらの上昇した症例は無かったが、このことは直腸残存が関係しているためとも考えられる。しかしこれらの症例中にangiotensin II濃度が高値の3例があったことは、回腸人工肛門群とは対照的であった。しかしangiotensin IIにもとづく高血圧を見たものは無かった。angiotensinは、angiotensin converting enzymeによりangiotensin IからIIに変換されてはじめて生物学的活性を持つが、angiotensin IIの末梢細動脈平滑筋収縮作用は、生体内のNaの充足状況により異なるといわれている²⁰⁾²¹⁾。今回angiotensin II濃度が高値を呈した結腸全摘症例で高血圧を呈さなかったのは、Na不足が併存するためと考えられる。一方、angiotensin IIのaldosterone分泌促進作用が知られているが、今回の検索症例では、angiotensin II濃度が高値の結腸全摘症例にaldosterone濃度が高値のものは無く、反対にaldosterone濃度が高値の回腸人工肛門症例にangiotensin II濃度の高値のものも無かった。これらのことからaldosterone分泌にはrenin-angiotensin

系以外の抑制因子や促進因子²²⁾の関与が考えられるが、詳細は不明である。

結 語

大腸を広汎に切除した14例を対象として、renin-angiotensin-aldosterone系の変動について検索した。これらの検索にあたっては、慢性的な口渇などの脱水やNa欠乏の臨床症状を呈したのものや、血中電解質濃度の異常をみたものは1例も無かったが、renin-angiotensin-aldosterone系の各値の上昇する症例があった。今回これらの値がとくに高値を呈したものは、回腸切除をともなった回腸人工肛門症例であった。これらの症例では、手術後の小腸による代償機能が不十分で、水分、電解質バランス維持のため、これらのホルモン活動が亢進しているものと考えられた。

なお、本論文の要旨の一部は第14回消化吸収研究会(1983, 7, 東京)、第23回日本消化器外科学会総会(1984, 2, 山口)、第70回日本消化器病学会総会(1984, 3, 東京)にて報告した。本研究は厚生省特定疾患消化吸収障害調査研究班補助金および横浜市特定研究(難病)研究費を使用した。

文 献

- 1) Phillips SF, Giller J: The contribution of the colon to electrolyte and water conservation in man. *J Lab Clin Med* 81: 733-746, 1973
- 2) Debongnie JC, Phillips SF: Capacity of human colon to absorb fluid. *Gastroenterology* 74: 698-703, 1978
- 3) MacGregor IL, Wiley ZD, Sleisenger MH: The role of bile acids in determining ileal flow rates in normal subjects following ileostomy. *Digestion* 18: 192-200, 1978
- 4) Gallagher ND, Harrison DD, Skyring AD: Fluid and electrolyte disturbance in patients with long-established ileostomies. *Gut* 3: 219-223, 1962
- 5) Kanaghinis T, Lubran N, Coghill NF: The composition of ileostomy fluid. *Gut* 6: 322-338, 1963
- 6) Smiddy FG, Gregory SD, Smith IB et al: Faecal loss of fluid, electrolytes, and nitrogen in colitis before and after ileostomy. *Lancet* I: 14-19, 1960
- 7) 今城真人, 宇都宮謙二, 岩間毅夫ほか: 大腸全摘後の障害. *手術* 36: 823-834, 1982
- 8) Clarke AM, Chirnside A, Hill GL et al: Chronic dehydration and sodium depletion in patients with established ileostomies. *Lancet* II: 740-743, 1967

- 9) Kennedy HJ, Al-Dujaili EAS, Edwards CRW et al: Water and electrolytes balance in subjects with a permanent ileostomies. *Gut* 24 : 702—705, 1983
- 10) Isaacs PET, Horth CE, Turnberg LA: The electrical potential difference across human ileostomy mucosa. *Gastroenterology* 70 : 52—58, 1976
- 11) Turnberg LA, Morris AI, Hawker PC et al: Intracellular electrolyte depletion in patients with ileostomies. *Gut* 19 : 563—568, 1978
- 12) Hill GL, Mair WSJ, Goligher JC: Impairment of 'ileostomy adaptation' in patients after ileal resection. *Gut* 15 : 982—987, 1974
- 13) Singer AM, Bennett RC, Carter NG et al: Blood and urinary changes in patients with ileostomies and ileorectal anastomoses. *Br Med J* 3 : 141—143, 1973
- 14) 福島恒男, 土屋周二: 大腸広範囲切除後の尿路結石症. *外科診療*, 23 : 1627—1630, 1981
- 15) Spät A, Saliga M, Sturcz J et al: Effect of aldosterone on intestinal transport of sodium and potassium. *Lancet* II : 96, 1963
- 16) Levitan R, Goulston K: Water and electrolyte content of human ileostomy fluid after d-aldosterone administration. *Gastroenterology* 52 : 510—512, 1967
- 17) Goulston K, Harrison DD, Skyring AP: Effect of mineralocorticoids on the sodium/potassium ratio of human ileostomy fluid. *Lancet* II : 541—542, 1963
- 18) Kramer P, Levitan R: Effect of 9-fluorohydrocortisone on the ileal excreta of the ileostomized subjects. *Gastroenterology* 62 : 235—241, 1972
- 19) Maratka Z, Nedbal J: Urolithiasis as a complication of the surgical treatment of ulcerative colitis. *Gut* 5 : 214—217, 1964
- 20) Slack BL, Ledingham JM: The influence of sodium intake in the pressor response to angiotensin II in the unanaesthetized rat. *Clin Sci Mol Med* 50 : 285—291, 1976
- 21) Kaplan NM, Silah JG: The effect of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease. *J Clin Invest* 43 : 659—669, 1964
- 22) 水野兼志, 福地総逸: 鉍質コルチコイドと電解質輸送系. *日臨* 41(秋臨増) : 134—145, 1983