

Blind loop syndrome の病態にはたす腸管内細菌の役割について —特に無菌動物を使用して—

日本医科大学第1外科学教室 (主任教授: 恩田昌彦)

小 西 清 二

ROLE OF INTESTINAL FLORA IN BLIND LOOP SYNDROME —WITH SPECIAL REFERENCE TO GERM-FREE ANIMAL—

Seiji KONISHI

The First Department of Surgery Nippon Medical School

(Director: Prof. Masahiko Onda)

Blind loop syndrome (BLS) に際してみられる腸管吸収障害, 内因性 endotoxin (Et) の血中への出現に腸管内細菌がいかなる役割をはたしているかを検討する目的で無菌および普通ラットに実験的 BLS を作製した。その結果, 血清総蛋白量は普通群では平均6.4から5.8g/dl と無菌群の5.2から5.1g/dl に比べて有意に減少した。血清アルブミン値も全く同様の傾向を示した。また, 普通群の大循環血中より全例 Et を検出し, その際の腸管粘膜は盲嚢部を中心に強い障害を認めたのに対し, 無菌群では軽微にとどまった。以上の結果より本症の病態は摂取物貯留による盲嚢腸管の拡張といった物理的要因よりも腸管内細菌の異常増殖に伴う障害の方がより重要であることを証明した。

索引用語: Blind loop syndrome, 無菌動物, 腸管内細菌, 内因性 endotoxin, 低蛋白血症

結 言

教室では, 長年にわたり消化器疾患の病態と腸管内細菌に関する一連の臨床的ならびに実験的研究を続けており, なかでも腸閉塞症の際には, 腸管内細菌ないしは endotoxin (以下 Et と略す) が本病態と密接に関連する事実を立証報告している^{1)~7)}。

そこで今回, 腸閉塞症と同様に腸管内細菌が異常に増殖することがよく知られている Blind loop syndrome (以下 BLS と略す) をとりあげ, 本疾患の病態におよぼす腸管内細菌の役割を追究するために, 無菌および普通ラットを使用し, 以下に述べる一連の研究を行ったので, その成績を報告する。

実験材料と方法

I. 実験材料

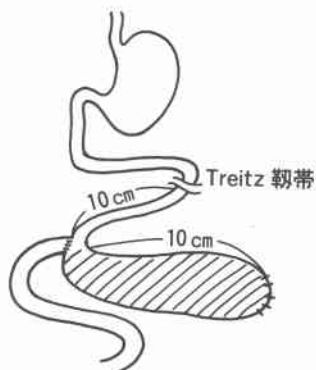
Wistar 系無菌ラットを2群に分け1群を無菌群とし, 他の1群を普通環境下に暴露, 飼育したものを普通群とした。両群とも本研究室で自家繁殖させ, 生後

8週齢に達した体重200~300gの雄のみを実験に供した。無菌群, 普通群ともに, 飼育条件を一定にする目的で, 日本クレア製 CL-2固形飼料と水道水を高圧蒸気滅菌後, それぞれ自由に経口摂取させた。

II. 実験方法

普通群は塩酸ケタミン麻酔下にて上腹部正中切開により開腹し, 図1に示すような盲嚢を作製した⁸⁾。すな

図1 Self filling 型腸管盲嚢作製モデル



わち、Treitz 靱帯より20cm 肛門側の腸管を切離し、その口側断端を埋没縫合閉鎖し、盲端とした。次に肛門側断端を Treitz 靱帯より10cm 肛門側の口側腸管と端側吻合を行った。縫合は5-0針つきナイロン糸(ケイセイ医科工業)による1層結節縫合とした。以上の手術により Treitz 靱帯より10cm 肛門側に長さ10cmの self filling 型盲嚢が形成された。

無菌群においては、前述普通群と同様の盲嚢作製を無菌条件下で行う必要があり、市販の手術用アイソレーターでは、小動物の腸管吻合などの細かい手術操作は非常に困難であった。そこで長さ1.5mの連結用スリーブを利用した特注の手術用スペースを作製し、初めて安定した手術が可能となった。

なお、術前12時間は禁食とし、術後は2日目より水分を与え、3日目より6日目までは高圧蒸気滅菌した5~10%スキムミルク液を自由に摂取させ、7日目より、初めて前述のCL-2固形食にもどした。

普通群、無菌群ともに盲嚢作製後12週目に、塩酸ケタン麻酔下にて再開腹し、以下の実験に供した。

1. 血液生化学値の測定法

屠殺時採血した大動脈血より血清を分離し総蛋白量、アルブミン量、glutamic oxaloacetic transaminase (S-GOT), glutamic pyruvic transaminase (S-GPT), 尿素窒素 (BUN), クレアチニンおよび尿酸値について日立716型自動分析装置を用いて測定した。

2. 腸管各部位の細菌数の測定法

盲嚢を作製した腸管吻合部より口側の輸入脚(以下ALと略す)と盲嚢(以下BLと略す)および吻合部より肛門側10cmの輸出脚(以下ELと略す)の腸管内容物1gあたりの好気性菌、偏性嫌気性菌を検索した。すなわち、無菌的に採取した各部の腸管内容物を生理食塩水を用いて10倍希釈をつづけ、好気性菌については、それぞれの系列より0.1mlをBrain Heart Infusion Agar (Difco)に塗抹、48時間培養してその細菌数を算定した。

なお、偏性嫌気性菌については、すべての操作を嫌気性菌用 glove box (Anaero box AZ 125, 平沢製作所)内にて行い、培地としてはGAM培地(日水)にて72時間培養し、同じくその細菌数を算定した。

3. 血中 Et の検索方法

血液1mlに対しヘパリン75単位となるように準備された注射器で採血した門脈血および大動脈血を3,000rpm, 40秒間遠心分離後、その上清の多血小板血漿を採取し、リムルステストを施行した。測定にはプレゲル

(帝國臓器)を使用した。また、阻害物質を除去するために検体を滅菌生理食塩水で3倍希釈後、100°C, 10分間煮沸⁹⁾し検索に供した。

なお、アンプルを45度に傾けゲル形成および粘稠度の増大に有無により判定した。

4. 腸管の組織形態学的観察方法

屠殺時採取した腸管を生理食塩水で洗浄後20%ホルマリンで固定し、型のごとく系列アルコールにて脱水しパラフィンに包埋した。包埋した組織はJoung型sliding microtomeにて切片を作製し、hematoxylin-eosin染色を施し光学顕微鏡(以下光顕と略す)にて観察した。また電子顕微鏡(以下電顕と略す)的観察には屠殺直後2.5%gutaraldehydeに1~2時間固定後pH7.4のphosphate bufferにて洗浄、1%オスミウム酸に1時間、4°Cにて固定後、系列アルコールにより脱水し、propylene oxideで置換した後、Epon樹脂に包埋薄切し、切片は型のごとく二重染色法を旋して、日立H-500型電子顕微鏡にて観察した。

5. 統計学的処理

得られた成績はmean±SDで表示し、有意差の検定にはt検定を用いた。

結 果

I. 血液生化学測定値

1. 血清総蛋白量 (g/dl)

普通群の無処置対照群(以下C群と略す)においては 6.4 ± 0.3 であったのに対し、盲嚢作製群(以下BL群と略す)では 5.8 ± 0.3 と有意差をもって低下していた($p < 0.05$)。

無菌群においては、C群 5.2 ± 0.3 であったのに対し、BL群では 5.1 ± 0.7 と低下傾向は認めるものの普通群と異なり、両群間に有意差を認めなかった(図2)。

2. 血清アルブミン量 (g/dl)

血清アルブミン量の変動は前述の血清総蛋白量変動と全く同様の傾向を示した。すなわち、普通群においてはC群は 2.3 ± 0.2 であったのに対しBL群では 2.0 ± 0.2 と有意に減少していた($p < 0.05$)。それに対し、無菌群においてはC群 2.2 ± 0.2 であったのに対しBL群では 2.0 ± 0.3 と低下傾向は認めるものの両群間に有意差を認めなかった(図3)。

3. S-GOT値 (u/l)

普通群においては、C群 105 ± 24 であったのに対し、BL群では 210 ± 107 と有意に上昇した($p < 0.05$)。それに対し無菌群では、C群 83 ± 25 であったものがBL群 121 ± 47 と上昇傾向は認めるものの両群間に有意差は

図2 血清総蛋白量

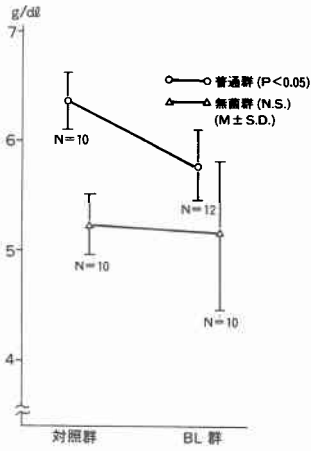


図4 S-GOT 値

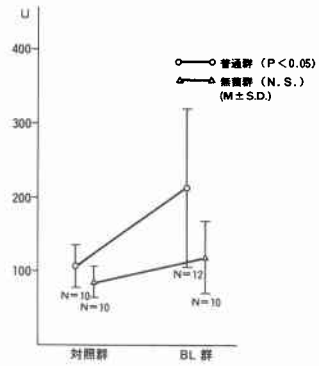


図3 血清アルブミン量

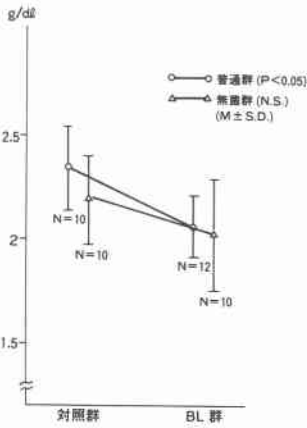
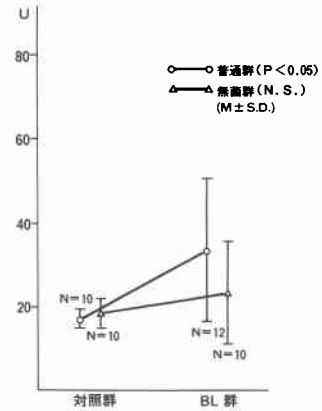


図5 S-GPT 値



見られなかった (図4).

4. S-GPT 値 (U/l)

S-GOT とはほぼ同様な結果であった。すなわちC群で 16.8 ± 2.6 であったのに対し、BL 群では 32.3 ± 19.1 と有意に上昇した ($p < 0.05$)。それに対し無菌群では、C群 19.0 ± 3.0 であったものが BL 群では 23.2 ± 11.2 と上昇傾向は認められたが有意差は見られなかった (図5)。

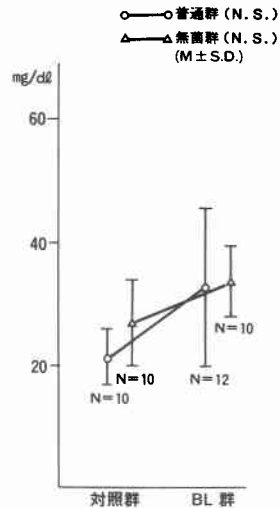
5. BUN 値 (mg/dl)

普通群では、C群 20.6 ± 3.9 、BL 群 32.3 ± 12.3 であり、無菌群においてもC群 27.4 ± 5.6 、BL 群 33.6 ± 5.6 と盲嚢作製後は両群ともに上昇はするものの有意差は見られなかった (図6)。

6. クレアチニン値 (mg/dl)

普通群ではC群 0.74 ± 0.05 、BL 群 0.81 ± 0.14 であり、無菌群においてもC群 0.64 ± 0.08 、BL 群 $0.72 \pm$

図6 BUN 値



0.08と両群ともわずかに上昇するにすぎなかった(図7)。

7. 尿酸値 (mg/dl)

普通群では、C群 2.16 ± 0.29 , BL群 2.70 ± 0.77 であり、無菌群においてもC群 1.62 ± 0.38 , BL群 1.96 ± 0.55 と両群とも上昇するものの有意差は見られなかった(図8)

II. 腸管各部位の細菌数 (\log_{10}/g)

無菌群では当然のごとく、腸管のどの部位においても細菌は全く検出されなかった。

普通群の腸管各部位における好気性菌総数は、ALで 4.7 ± 1.1 であるのに対し、BLでは 9.5 ± 2.4 と著し

い増加を示したばかりか ($p < 0.05$), ELにおいても 7.5 ± 2.2 とALと比べ明らかな増加をみた ($p < 0.05$)。

偏性嫌気性菌総数についても、好気性菌と同様の傾向を示し、ALでは 5.1 ± 1.0 であったのに対し、BLでは 10.6 ± 1.4 と著しく増加した ($p < 0.05$) ばかりか、ELにおいても 8.7 ± 1.4 と明らかな増加がみられた ($p < 0.05$)。

ところで、好気性菌と嫌気性菌の菌数を比較してみると、各部位とも偏性嫌気性菌の方が好気性菌数をはるかに上回っていた(図9)。

III. 血中 Et の検索

無菌群では当然のことながら、すべて陰性であった。また、普通群のC群においても無菌群と同様に、門脈血、大動脈血ともにEtは検出されなかった。それに対し、普通群におけるBL群では門脈血、大動脈血ともに1例の例外もなく全例Et陽性となった(表1)。

IV. 腸管の形態学的変化

1. 光顕的検索

普通群のBLの腸管粘膜は、ほぼ正常所見を示したC群の粘膜と比べ、絨毛がフォーク状に変形し、粘膜筋層は、肥厚し粘膜上皮中の goblet cell の数は増加し

図7 クレアチニン値

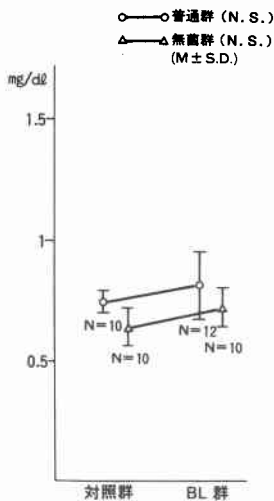


図8 尿酸値

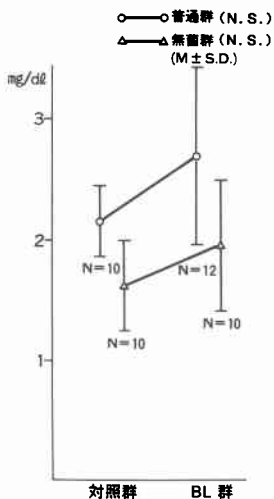


図9 BL群における腸管各部の細菌数 (普通群 N=12)

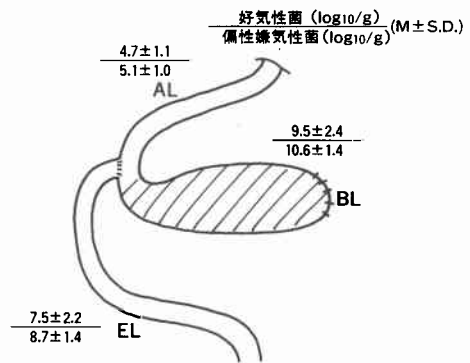


表1 血中 endotoxin の検索

実験群		検体	
		門脈血	大動脈血
普通群	対照群	0/10 (0%)	0/10 (0%)
	BL群	12/12 (100%)	12/12 (100%)
無菌群	対照群	0/10 (0%)	0/10 (0%)
	BL群	0/10 (0%)	0/10 (0%)

ていた(写真1)。

またELにおいても同様の変化が観察されたが、その程度はBLにおける変化と比べ軽微であった。ところが、ALにおいては他の部位と異なりほぼ正常に保たれていた。これに対し、無菌群におけるBLの腸管粘膜は、goblet cellの増加は認められたものの、他の変

写真1 普通群BLの光顕像(H.E染色×125)
粘膜筋層の肥厚、goblet cellの増加絨毛のフォーク状変形がみられる。

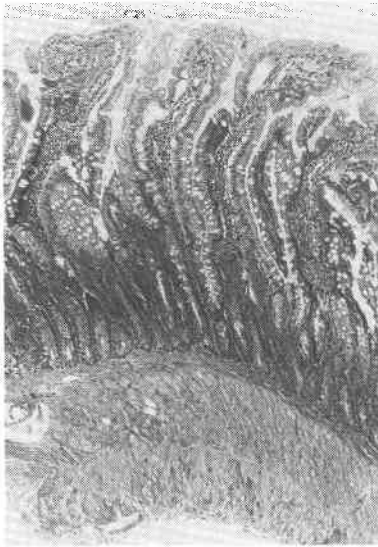
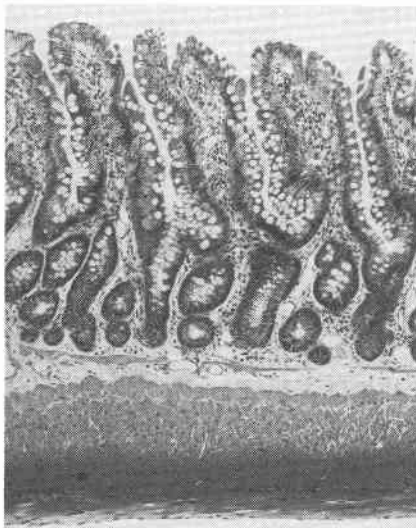


写真2 無菌群BLの光顕像(H.E染色×125)
goblet cellの増加は認めるが、他の変化は普通群に比べ変化が軽度である。



化は極く軽度であるのが特徴的であった(写真2)。またAL, ELにおいてはともに、その変化はほとんど見られず、正常に保たれていた。

2. 電顕的検索

普通群でのBL粘膜細胞を観察したところ、表面のmicrovilliは著しく膨化、腫張、変形しており、terminal webの乱れが見られた(写真3)。細胞内ではmitochondriaの内部構造は破壊され粗面小胞体は長く彎曲していた(写真4)。これに対し無菌群でのBL粘膜細胞は(写真5)、C群(写真6)とはほぼ同様で、普通群の場合と異なり、microvilliの長さも長く均一であ

写真3 普通BLの電顕像(×9,000)
microvilliの膨化、腫脹、変形terminal webの乱れがみられる。

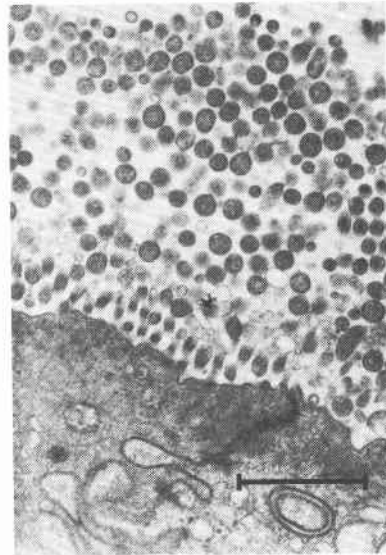


写真4 普通群BLの電顕像(×10,000)
mitochondriaの内部構造の破壊がみられる。

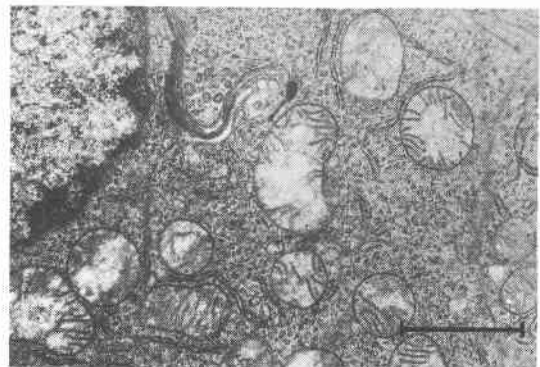


写真5 無菌群の電顕像(×15,000)
ほぼ正常像を呈する。

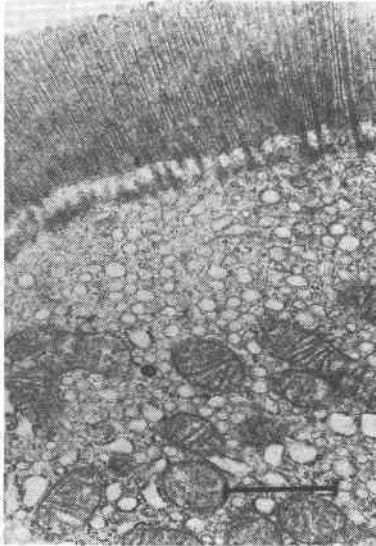
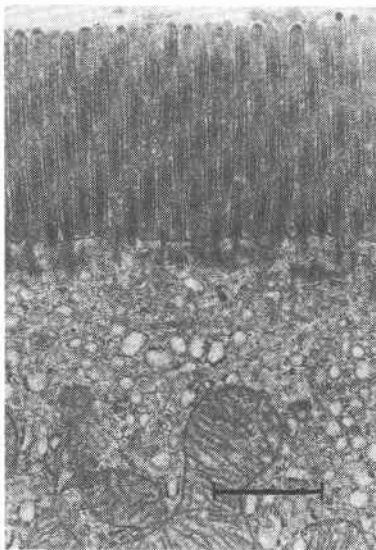


写真6 C群の電顕像(×9,000)



り, terminal web, mitochondria の変化も見られなかった。

考 察

BLS の病態は従来より消化管手術に伴い腸管内容物が盲囊腸管内に停滞することにより生ずる局所の機械的刺激やそれに基づく全身障害と理解されてきた。ところが、最近では各種の腸疾患に起因する小腸の狭窄や内腸痙形成などの際にも腸管内容のうっ滞と細菌

の異常増殖を来すことが知られるようになって以来、腸管手術後に限らず、低栄養に代表される特異な臨床症状を呈するすべての病態を BLS と総称する傾向にある¹⁰⁾¹¹⁾。

他方、BLS を併発しやすい腸管の短絡手術は近年の手術方法の改善に伴い著しく減少してきた。しかしながら、頑固な癒着などに際しやむをえず腸管側々吻合などの短絡手術を余儀なくされる症例も少なくない。過去10年間に日本医科大学第1外科で施行した腸管短絡手術は表2に示すように総数58例であり、同期間に行われた開腹術9,510例の0.67%に過ぎなかった。また、その内訳は小腸結腸側々吻合術46例、小腸小腸側々吻合術11例、結腸結腸側々吻合術1例であった。

ところで、前述のごとく BLS における病態は、盲囊内での内容物の停滞による腸管の拡張だけでなく、同部での細菌の異常増殖も重要な因子との指摘も多くみられる。それらによると蛋白質¹²⁾¹³⁾、脂肪^{14)~16)}、Vitamin B12¹⁷⁾¹⁸⁾、などの消化吸收障害のほか、細菌の異常増殖による直接的な粘膜酵素障害^{19)~22)}、胆汁酸脱抱合亢進のため増量する遊離胆汁酸による粘膜障害があり、これらの粘膜障害が各種栄養物の消化吸収に悪影響を及ぼすと言われている²¹⁾。以上、現在まで解明されている本症の病態をまとめてみると図10のようになる。

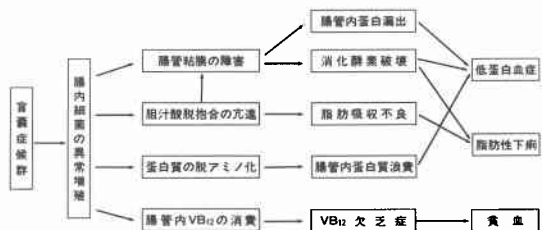
ところで、近年、細菌の全く欠如している無菌動物の研究、開発に伴って本症のように細菌の大きく関与する疾患の病態生理を解明するうえで、本動物の使用

表2 Blind loop syndrome を併発しやすい手術々式

(日本医科大学第1外科)

手術々式	例数
小腸結腸側々吻合術	46例
小腸小腸側々吻合術	11例
結腸結腸側々吻合術	1例
計	58例

図10 盲囊症候群の病態



は最もユニークな手段の一つと考える。

そこで著者は、本症における腸管内細菌の腸管粘膜におよぼす障害や、血清蛋白質、アルブミンに反映される栄養障害、腸管由来の内因性 Et の出現、ないしは肝を中心とする全身障害作用を検討する目的で無菌および普通ラットに、実験的 BLS を作製した。

結果の詳細はすでに述べたごとくであるが、腸管内細菌を有する普通ラットに BLS を作製すると、無菌群に比べ、より高度な低栄養状態を呈した。ところで本病態を代表する低蛋白血症の成因については、Nygaard ら¹²⁾はラットに BLS を作製し、糞便中に窒素排泄の増加を見たことより、内容貯留により障害された腸管粘膜から血液中の蛋白質が腸管内に漏出すると考えた。一方、Jones ら¹³⁾は、摂取された蛋白質が、異常増殖した腸管内細菌により腸管内で脱アミノ化され、アンモニアにまで分解され、有効なアミノ酸として吸収できず、その結果血清蛋白量が低下すると述べている。今回の研究結果でも普通群では対照群と比較して BLS 作製後は有意に血清総蛋白量は減少した。すなわち、本症に伴う低蛋白血症の成因には、盲囊腸管内での内容物貯留による物理的な腸管拡張よりも、腸内細菌の増殖がより強く関与する事実を確認しえた。

ところで、胃から回腸上部までの腸管内細菌数は、通常 10^4 /ml 以下で、グラム陽性菌が主体をなすと言われている。これは胃酸、胆汁酸、小腸の蠕動、小腸粘液、IgA、回盲弁などの存在によるものと考えられている²³⁾。

今回、普通群に BLS を作製したところ、盲囊内容 1g あたりの細菌数 (\log_{10}) は、好気性菌で 9.5 ± 2.4 、偏性嫌気性菌でも 10.6 ± 1.4 とほぼ full growth の状態であった。事実、Bishop¹⁵⁾は、内容物停滞により小腸内で増加した細菌は正常の大腸細菌叢に組類似していたと述べている。以上のごとき BL 内での細菌の異常増殖とその流出により、EL 内の細菌数も好気性菌、 7.5 ± 2.2 、偏性嫌気性菌 8.7 ± 1.4 と増加していた。

ところで、両群とも内容物の停滞のため腸管は著しく拡張し、粘膜に機械的刺激が加わり、絨毛のフォーク状変形や goblet cell の増加が見られた。ところが、無菌群ではその障害の程度が普通群に比べて、明らかに軽微にとどまっていた。また、電顕の変化でも、無菌群では、microvilli, mitochondria などの破壊が普通群に比べて明らかに軽微であった。

ところで、さらに腸管内細菌由来の内因性 Et の本

病態への影響を明らかにするために、血中 Et を門脈血、大動脈血の両方で検索した。その結果、無菌群ではまったく検出されなかった Et が、普通群では、BLS 作製後、門脈血、大動脈血ともに全例陽性を示した。すなわち、細菌の増殖に伴い増量した腸管内 Et が、同じく細菌の増殖により障害された腸管粘膜 barrier を通過して門脈血に流出した結果と推察された。また門脈内 Et は通常、肝 RES で速やかに処理されるが、BLS を作製したラットでは、前述の肝障害により門脈血中 Et は肝で処理しきれず、大循環血中に出現するものと考えられた。この事実も、足立²⁴⁾による閉塞性黄疸や肝胆道系疾患の内因性 Et の発生についての研究結果ともよく一致していた。次に、この際の肝機能値を S-GOT, S-GPT 値で検討すると、普通群では無菌群と異なり、BLS 作製後は有意に上昇しており、前述の内因性 Et 血症や低栄養状態による肝細胞障害を反映したものと思われる。

ところで一方、大循環血中に流出した Et は、肝のみならず、肺、腎をも障害すると言われている。そこで次に腎機能を BUN, クレアチニン、尿酸値で比較検討した。その結果はすでに述べたごとく無菌群、普通群ともに BLS 作製後は同様の上昇傾向を示した。

すなわち、腎障害に関しては、内因性 Et の関与は証明できなかった。しかしながら、腎障害は血中に存在する Et の量に関連することも考えられるため、今後合成基質を用いた定量法を用いてさらに追究していきたい。

以上、今回なしえた一連の研究成績より、本症においては、腸管内容物のうっ滞と腸管内細菌の異常増殖により、蛋白質などの消化、吸収は著しく妨げられるばかりでなく、腸管の粘膜も障害される事実を確認しえた。それに加えて、腸管内で著しく増量した Et は障害された mucosal barrier を容易に通過して、門脈血中へ流入するばかりか、前述した低栄養状態により障害された肝 RES を通過して、ついには全身性の Et 血症へと発展、それにより肝はさらに障害されるという悪循環を繰り返していく事実の一端を無菌動物を使用して明らかになしえたものと考ええる。

結 語

無菌および普通ラットを用いて SF 型の BL を作製し、血清総蛋白量を中心とする栄養状態、肝、腎機能、腸管各部位の細菌数、血中 Et、腸管組織像を検索し次の成績を得た。

1. 血清総蛋白量、およびアルブミン量は普通群 BL

作製後では有意に低下した。それに対し無菌群では有意な低下を示さなかった。

2. S-GPT, S-GOT 値は, BL 作製後, 普通群では有意に上昇した。無菌群では上昇はするものの有意差は見られなかった。

3. BUN, クレアチニン値は, 両群とも上昇はするものの有意差は見られなかった。

4. 腸管各部位の細菌数は, 無菌群では全く検出されなかったのに対し, 普通群では, BL 内で好気性菌, 偏性嫌気性菌ともに, ほぼ full growth にまで増加していた。また, EL 内でも有意な増加を示した。

5. 血中 Et の検索では, 無菌群では全く検出されなかったのに対し, 普通群では BL 作製は門脈血, 大動脈血ともに全例陽性となった。

6. 腸管の組織学的変化は, 光顕的には両群とも, BL 作製後の BL 腸管粘膜内 gobletcell は増加し, 絨毛のフォーク状変形, 粘膜筋層の肥厚等の変化は見られるものの, 普通群とくらべ無菌群の方が変化は軽度であった。電顕的变化では, microvilli, mitochondria, 粗面小胞体などの構造に変化をきたし破壊される部位も見られた。それに対し無菌群では C 群とくらべほとんど変化が見られなかった。

執筆するに臨み, 御校閲を賜った本学第1外科学教室恩田昌彦教授に深謝する。

また本研究に終始直接に御指導をいただいた足立憲治講師, 山田智彦博士に深甚なる謝意を表する。

本論文の要旨は第21回日本消化器外科学会総会および, 第16回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会において発表した。また本研究費の一部は社団法人後楽倶楽部医学研究助成金を使用した。ここに記して感謝の意を表する。

文 献

- 1) 代田明郎, 恩田昌彦, 足立憲治のか: イレウスの lethal agent, とくに細菌性因子について。最新医 27: 1172—1183, 1972
- 2) 足立憲治: 無菌マウスを使用したイレウスの研究。日外会誌 73: 678—689, 1972
- 3) 代田明郎, 恩田昌彦, 足立憲治のか: 腸閉塞症の診断と治療。外科治療 31: 52—73, 1974
- 4) 代田明郎, 恩田昌彦, 足立憲治ほか: 急性腹症(イレウス)。内科 40: 578—582, 1977
- 5) 代田明郎, 恩田昌彦, 足立憲治ほか: 術後イレウス。外科治療 37: 370—382, 1977
- 6) 足立憲治, 鄭 淳, 田代真一ほか: イレウスの病態とエンドトキシン。クリニカ 7: 166—172, 1980
- 7) 別所昭憲: 単純イレウスの病態におよぼす腸管内細菌の影響—とくに無菌動物を使用して—。日外会誌 82: 96—107, 1981
- 8) Cameron DG, Watson GM, Witts LJ: Experimental production of macrocytic anemia by operations on the intestinal tract. Blood 4: 803—815, 1949
- 9) Cooperstock MS, Tukcer PR, Baublis JV: Possible pathogenic role of endotoxin in Reye's syndrome. Lancet I: 1272—1274, 1975
- 10) 土屋雅春, 森下鉄夫: 吸収不良症候群。内科セミナー 6: 147—162, 1981
- 11) 土屋周二: Blind loop syndrome. 外科 33: 1334—1340, 1971
- 12) Nygaard K, Rootwelt K: Intestinal protein loss in rats with blind segments on the small bowel. Gastroenterology 54: 52—55, 1968
- 13) Jones EA, Craigie A, Tavill AS et al: Protein metabolism in the intestinal stagnant loop syndrome. Gut 9: 466—469, 1968
- 14) Kim YS, Spritz N, Sherlock P et al: The role of altered bile acid metabolism in the steatorrhea of experimental blind loop. J Clin Invest 45: 956—962, 1966
- 15) Bishop RF: Bacterial flora of the small intestine of dogs and rats with intestinal blind loop. Br J Exp Pathol 44: 189—196, 1963
- 16) Tabaqchali S, Hatzioannou J, Booth CC: Bile salt decjugation and steatorrhea in patients with the stagnant loop syndrome. Lancet II: 12—16, 1968
- 17) Fromm D: Ileal resection, or disease, and the blind loop syndrome current concepts of pathophysiology. Surgery 73: 639—648, 1973
- 18) Gorbach SL, Tabaqchali S: Bacteria, bile, and small bowel. Gut 10: 963—972, 1969
- 19) Graecy M, Papadmitriou J, Bower G: Ultrastructural changes in the small intestines of rats with self-filling blind loops. Gastroenterology 67: 646—651, 1974
- 20) Toskes PP, Giannella RA, Jervis HR et al: Small intestinal mucosal injury in the experimental blindloop syndrome. Gastroenterology 68: 1193—1203, 1975
- 21) Giannella RA, Rout WR, Toskes PP: Jejunal brush border injury and impaired sugar and amino acid uptake in the blind loop syndrome. Gastroenterology 67: 965—974, 1974
- 22) Dawson AM, Lsselbacker KJ: Studies on lipid metabolism in the small intestine with observations on the role of bile salts. J Clin Invest 39: 730—740, 1960
- 23) Isaacs PE, Kim YS: The contaminated small boweel syndrome. Am J Med 67: 1049—1057, 1979
- 24) 足立憲治: 胆道外科と感染—とくにエンドトキシン血症の発来について—。日消外会誌 13: 968—974, 1980