

腸球菌による胆嚢炎についての臨牀的, 実験的研究

名古屋市立大学第1外科

北野 正義 花井 拓美 品川 長夫
加藤 文彦 由良 二郎

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON ENTEROCOCCAL CHOLECYSTITIS

Masayoshi KITANO, Takumi HANAI, Nagao SHINAGAWA,
Fumihiko KATO and Jiro YURA

1st Department of Surgery, School of Medicine, Nagoya City University

胆石症患者35例の胆嚢内胆汁の細菌と胆汁酸組成の関係について検討した。胆汁中に胆汁酸脱抱合菌, 特に腸球菌が存在する場合には, 細菌陰性例や脱抱合菌陰性例に比べて遊離胆汁酸の割合および遊離型 DCA 濃度が有意に高かった。

腸球菌の病原性と遊離胆汁酸の起炎性を比較検討するために, 家兎胆嚢に腸球菌または腸球菌によって脱抱合された胆汁酸を含む胆汁を接種し, 胆嚢炎の作製実験を試みたところ(n=3), 腸球菌接種によって全例胆嚢炎が起きたが, 遊離胆汁酸を含む胆汁の接種のみでは胆嚢炎は起こらなかった。遊離胆汁酸の胆嚢炎起炎作用に関してはなお検討を要する課題と考える。

索引用語: 腸球菌, 胆嚢炎, 遊離胆汁酸

はじめに

胆嚢炎の原因として以前より細菌感染が考えられてきたが, 近年では脂質や胆汁酸などの化学物質の刺激が大きく関与するものと推察されている¹⁾。

胆汁酸は肝において生成され胆汁中に分泌されるが, 健常人においてはそのほとんどがグリシンないしはタウリンにて抱合された抱合型胆汁酸である。ところが胆道感染症の際には, 胆汁中細菌の種類によって胆汁中に遊離胆汁酸が出現してくることが報告されている²⁾。この遊離胆汁酸には組織障害作用のあることが認められているが³⁾, 二次胆汁酸であるデオキシコール酸では, とくにその組織障害性は強い⁴⁾。したがって胆汁中に遊離胆汁酸, 特にデオキシコール酸が存在するならば胆嚢粘膜に何らかの組織障害作用をひきおこす可能性がある。腸球菌には胆汁酸脱抱合作用があると言われており⁵⁾, 胆汁中に腸球菌が検出された場合には, 胆球菌の直接毒性の他に腸球菌によって脱抱合された遊離胆汁酸が胆道炎に関与することも考

えられる。

今回胆嚢炎または胆嚢内結石にて胆嚢摘出術を施行した35例について胆嚢内胆汁の細菌および胆汁酸15分画を測定し, 胆汁中細菌(特に腸球菌)と胆汁酸組成の変化について検討した。

また, 試験管内で腸球菌による胆汁酸変換能を確認した後, 家兎胆嚢に腸球菌または腸球菌によって脱抱合された家兎胆汁を接種し, 実験的に胆嚢炎を作成した。炎症の程度を組織学的に比較検討した。

1. 胆嚢炎患者における胆汁酸組成の検討

1) 対象患者

1981年10月より1983年1月までに, 当科において胆嚢炎または胆石症にて胆嚢摘出術を施行した35例について行った。

炎症の程度は病理組織学的に決定した。慢性胆嚢炎患者のうち胆嚢管の閉塞により白色胆汁となったものは除外した。

2) 細菌培養法

手術中に胆嚢内胆汁を嫌気ポーターに採取し, 名古屋市立大学中央検査室にて好気培養および嫌気培養を行った。

3) 胆汁酸測定法

手術中に胆嚢胆汁を滅菌試験管に採取し、-80℃に保存、後に胆汁酸を測定した。

奥山の方法⁹⁾に準じ、3 α hydroxysteroid dehydrogenase (3 α -HSD) 固定化酵素カラムを使用した high performance liquid chromatography (HPLC) で分析を行った。

測定胆汁酸はウルソデオキシコール酸 (UDCA), コール酸 (CA), ケノデオキシコール酸 (CDCA), デオキシコール酸 (DCA), リトコール酸 (LCA) の5種類の胆汁酸で、それぞれにつき遊離型, グリシン抱合型, タウリン抱合型として検出した。統計処理は Student t-test または χ^2 検定で行った。

4) 結果

胆汁酸分画を測定した症例の内訳は表1のごとく男性11例, 女性24例で, 年齢は27歳から77歳まで平均56.0歳であった。

急性胆嚢炎が5例, 慢性胆嚢炎が30例であり, 慢性胆嚢炎のうち胆汁中細菌陽性例が15例, 無菌例が15例であった。細菌陽性例のうち胆汁酸脱抱合能を有する細菌が検出された症例が8例, 脱抱合能を持たない細菌のみの症例が7例であった。胆汁酸脱抱合能を有する菌として Proteus sp. が3例, Streptococcus sp. が1例, Enterococcus sp. が4例, Bacteroides sp. が1例に検出された。

胆汁中細菌の種類別に総胆汁酸濃度, 遊離胆汁酸濃度, 遊離型 DCA 濃度をみると表2のごとくである。細菌陰性例では総胆汁酸濃度が34.9 \pm 14.5mmol/l, そのうち遊離型が0.105 \pm 0.138mmol/l と全体の0.30%を占め, 胆汁酸脱抱合能を持たない細菌のみの症例では総胆汁酸濃度が15.7 \pm 6.78mmol/l, 遊離型が

表1 胆汁酸分画を測定した症例

男性11例, 女性24例

年齢27歳~77歳 (平均56.0歳)

急性胆嚢炎	K. pneumoniae	1例	5例
	A. hydrophilia	1例	
	F. meningosepticum	1例	
	C. diversus	1例	
	無菌例	1例	
慢性胆嚢炎			30例
胆汁中細菌陽性			15例
胆汁酸脱抱合菌陽性例			
	Proteus sp.	3例	8例 重複例を含む
	Enterococcus group	4例	
	Streptococcus sp.	1例	
	Bacteroides sp.	1例	
胆汁酸脱抱合菌陰性例			
	E. coli	3例	7例 重複例を含む
	S. epidermidis	1例	
	P. aeruginosa	1例	
	A. hydrophilia	1例	
	other GNB	2例	
	other GPB	1例	
胆汁中細菌陰性			15例

0.021 \pm 0.024mmol/l (0.13%) であった。それに対し胆汁酸脱抱合能を有する細菌が存在する場合には総胆汁酸濃度22.1 \pm 10.4mmol/l のうち遊離型が0.166 \pm 0.137mmol/l と全体の0.75%を占めており, 腸球菌検出例のみを対象にすると総胆汁酸濃度が26.3 \pm 11.5mmol/l, 遊離型が0.271 \pm 0.182mmol/l で1.03%であった。

急性胆嚢炎症例では総胆汁酸濃度1.87 \pm 3.02mmol/l, 遊離型が0.0014 \pm 0.0029mmol/l (0.077%)

表2 有菌例と無菌例における胆汁酸濃度

細菌陰性 n=15	総胆汁酸濃度 (m mol/l)	遊離型胆汁酸 (m mol/l)	遊離型胆汁酸の割合 (%)	遊離型 DCA 濃度 (μ mol/l)
	34.9 \pm 14.5	0.105 \pm 0.138	0.30 \pm 0.39% *	3.9 \pm 11.2 *
脱抱合菌陰性 n=7	15.7 \pm 6.78	0.021 \pm 0.024	0.13 \pm 0.15% **	1.3 \pm 2.5 **
細菌陽性 脱抱合菌陽性 n=8	22.1 \pm 10.4	0.166 \pm 0.137	0.75 \pm 0.65%	27.8 \pm 45.1
腸球菌陽性 n=4	26.3 \pm 11.5	0.271 \pm 0.182	1.03 \pm 0.69% **	55.1 \pm 50.6 **
急性胆嚢炎 n=5	1.87 \pm 3.02	0.0014 \pm 0.0029	0.077 \pm 0.13%	0

* **p<0.05 * **p<0.06

と他の症例に比べ総胆汁酸濃度が有意に ($p < 0.01$) 低かった。

遊離型 DCA 濃度は細菌陰性例が $3.9 \pm 11.2 \mu\text{mol/l}$ 、脱抱合菌陰性例が $1.3 \pm 2.5 \mu\text{mol/l}$ であり、脱抱合菌陽性例では $27.8 \pm 45.1 \mu\text{mol/l}$ 、腸球菌陽性例のみでは、 $55.1 \pm 50.6 \mu\text{mol/l}$ であった。急性胆嚢炎症例では検出されなかった。

細菌陰性例および胆汁酸脱抱合菌陰性例に比べ、脱抱合菌陽性例、特に腸球菌陽性例では遊離胆汁酸の割合が有意に高く ($p < 0.05$)、遊離型 DCA 濃度においても高値を示した ($p < 0.06$)。

個々の症例の遊離胆汁酸濃度、遊離型 DCA 濃度を細菌の種類別にプロットしたのが図 1 である。

遊離型 DCA 濃度をみると腸球菌検出例に $107 \mu\text{mol/l}$ 、 $104 \mu\text{mol/l}$ と 2 例の高値例がみられ、細菌陰性例に 1 例やや高値例がみられるが、他は一般に低値である。

遊離胆汁酸濃度においては胆汁酸脱抱合菌陰性例ではほとんどが低値であるが、胆汁酸脱抱合菌陽性例では検出限界以下が 1 例あるのみで他は腸球菌検出例を中心に $264 \mu\text{mol/l}$ 、 $256 \mu\text{mol/l}$ など高値例がみられた。細菌陰性例では 15 例中 10 例が低値を示したが、脱抱合菌陽性例以上に高値を示す症例も数例みられた。

慢性胆嚢炎症例における胆汁酸分画のそれぞれの割

合を調べた(表 3)。細菌陽性例と細菌陰性例の間では、CA、CDCA、DCA、LCA、UDCA の構成比に有意差を認めなかった ($p < 0.05$)。しかし腸球菌検出例のみを対象にすると、細菌陰性例、胆汁酸脱抱合菌陰性例との間で DCA、LCA が有意に高く、UDCA が有意に低かった ($p < 0.05$)。

急性胆嚢炎症例では総胆汁酸濃度が低いため検定を行わなかった。

2. 家兎における腸球菌の胆嚢炎起炎作用について

実験① 試験管内における腸球菌の胆汁酸脱抱合能についての実験

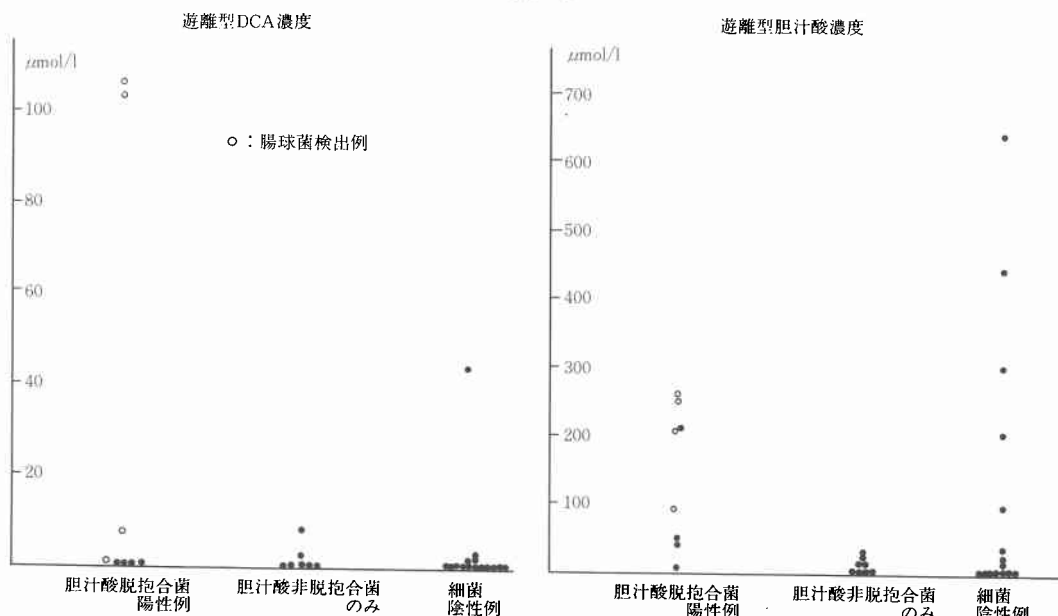
1) 使用菌株および培養法

表 3 有菌例と無菌例における胆汁酸構成比

	UDCA	CA	CDCA	DCA	LCA
細菌陰性 n=15	8.4	38.6	36.1	16.1	0.86
細菌陽性 脱抱合菌陰性 n=7	11.1	37.2	40.8	10.6	0.32
細菌陽性 脱抱合菌陽性 n=8	9.3	35.6	36.2	17.4	1.5
腸球菌陽性 n=4	3.5*	33.2	32.2	28.9*	2.2*

多試料 χ^2 検定
(* $p < 0.05$)

図 1



腸球菌株として *E. faecalis* (IFO 3977) および *E. faecium* (IFO 12227) を使用した。増菌培地にハートインフュージョンブイオン (栄研) を使用し、胆汁酸はグリココール酸 (G-CA), グリコケノデオキシコール酸 (G-CDCA), タウロコール酸 (T-CA), タウロケノデオキシコール酸 (T-CDCA) (東京田辺) を使用した。一群につき 3 例ずつ行った。

ハートインフュージョンブイオンを作製し、2分する。それぞれに *E. faecalis* または *E. faecium* を 1 白金耳接種し 37°C にて 24 時間培養する。つぎに、G-CA, G-CDCA, T-CA, T-CDCA を化学天秤にて計量し、先に作製した腸球菌ブイオンに添加し 37°C にて培養した。胆汁酸は最終的にそれぞれ 4 種類の胆汁酸濃度が 100 μg/ml になるように秤量した。

腸球菌ブイオンに胆汁酸を混和した直後、12 時間後、24 時間後、48 時間後、72 時間後、96 時間後、120 時間後にブイオンをよく攪拌して 2ml の検体を採取、マイクロフィルター (0.22 μm 日本ミリポア) にて濾過後 -80°C に凍結し、後に胆汁酸 15 分画を測定した (図 2)。

また、ハートインフュージョンブイオンに 4 種類の胆汁酸を加えただけのものを 37°C に保温し、対照群として同じ時間に胆汁酸 15 分画を測定した。

2) 胆汁酸測定法

HPLC 法 (三菱油化メディカルサイエンスに依頼) に行った。

3) 菌数計算法

胆汁酸測定時の 0 時間と 120 時間においてブイオン内の生菌数を平板培養法を用いて計算した。

4) 結果

腸球菌を加えない対照群においては 120 時間後においても抱合型胆汁酸の減少はみられず、遊離胆汁酸はほとんど検出されなかった (図 3)。

グリシン抱合型胆汁酸の変化をみると、*E. faecium* 添加群では 12 時間後にほぼ 100% 脱抱合され、*E. faecalis* 添加群では G-CDCA は 48 時間で 50%、120 時

図 3 菌非接種時の抱合型胆汁酸の変化

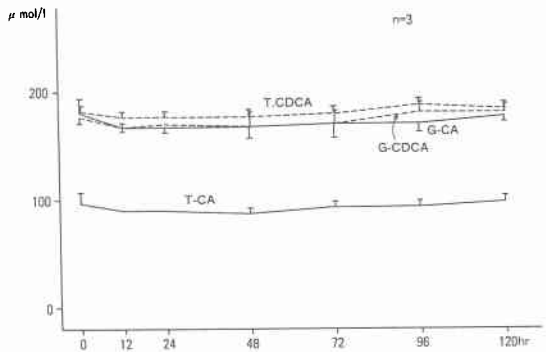


図 4 グリシン抱合型胆汁酸の変化

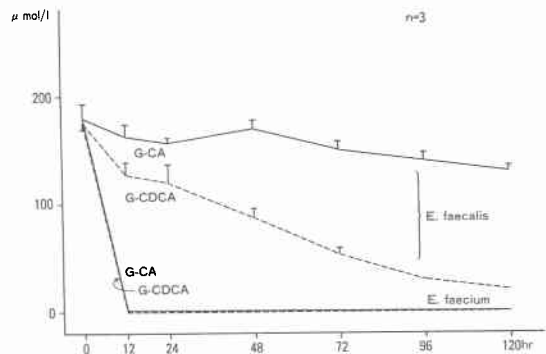


図 5 タウリン抱合型胆汁酸の変化

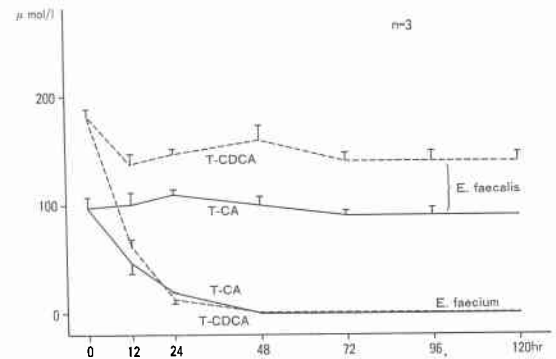
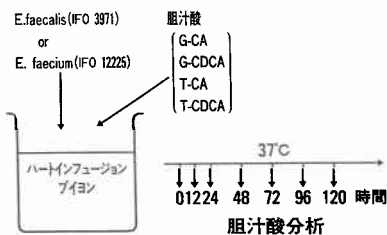


図 2

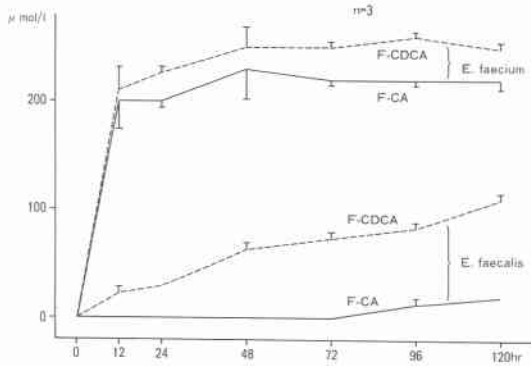


間で 90% が脱抱合された。G-CA は 120 時間後に 30% が脱抱合された (図 4)。

タウリン抱合型胆汁酸の変化をみると、*E. faecium* 添加群では T-CDCA, T-CA とともに 48 時間で 100% 脱抱合され、*E. faecalis* 添加群では T-CDCA が 120 時間で 30%、T-CA は 120 時間で 10% 脱抱合された (図 5)。

以上の変化は遊離胆汁酸の変化に表われており、0

図6 遊離型胆汁酸の変化



時間において検出されなかった遊離胆汁酸が時間の経過とともに増量し、抱合型胆汁酸の減少量と相関している(図6)。

今回の実験では二次胆汁酸は120時間後においても検出されなかった。

ブイオン内の生菌数は0時間において 10^8 個/mlであったが、120時間後においては 10^7 個/mlに減少していた。

実験② 家兎胆嚢内への腸球菌接種による胆嚢炎実験

1) 実験動物

体重2.0~2.5kgの白色家兎(雄)を使用した。日本クレアCR-1にて約2週間飼育観察し健康であることを確認した後、実験に使用した。

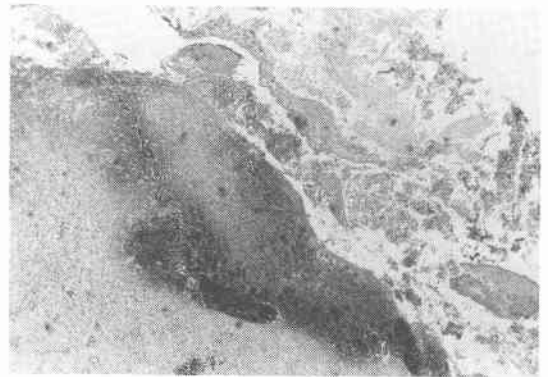
2) 使用菌株および培養法

E. faecalis (IFO 3977) および *E. faecium* (IFO 12227) を用いた。増菌培地としてハートインヒュージョン寒天培地(栄研)を用いた。

E. faecalis および *E. faecium* をハートインヒュージョン寒天培地に接種し37℃にて増菌させた後、白金耳にてコロニーを数個採取し生食に混和する。この菌液の濃度は菌数が 10^8 個/mlとなるように以下の方法で調整した。つまり、あらかじめ何種類もの濃度の菌液を作製し、平板培養法で菌液中の生菌数を計算する。その中で菌数が 10^8 個/mlの濃度のものを選び出し標準液とする。以後この標準液と同じ白濁度のものを菌数 10^8 個/mlの菌液とした。

3) 胆嚢炎作成方法

家兎を背位に固定し、腹部を剃毛、皮膚を消毒用イソジン液にて十分に消毒する。上腹部正中切開を約5cm施し、腹膜を切開、肝臓、胆嚢など腹腔内に異常の

図7 *E. faecalis* 接種7日後の胆嚢組織像(H.E.染色, $\times 40$)

ないことを確かめる。胆嚢管、胆嚢動脈を確認し、胆嚢管を結紮する。皮内針およびツベルクリン用注射器を用い胆嚢を穿刺し、0.2mlの胆嚢内胆汁を採取し、先に用意しておいた菌液0.2mlを注入する。注入後穿刺部位よりの胆嚢内容の漏出を防止するために穿刺部位を結紮し、消毒後閉腹する。創を再び十分に消毒する。

対照群においては菌液の代わりに生食0.2mlを注入した。

なお、胆嚢内より採取した胆汁の0.1mlずつを血液寒天培地(BBL)およびGAM寒天培地(ニッスイ)にそれぞれ塗抹し、血液寒天培地は好気性培養を、GAM寒天培地は嫌気性培養を行った。いずれかの培養で菌が検出されたものは本実験より除外した。

1週間後再開腹して胆嚢を摘出、以下のことを検索した。

4) 結果

A) *E. faecalis* 接種群における開腹所見、組織学的所見および生菌数変動

E. faecalis 接種7日後の開腹所見：胆嚢は緊満腫大し、壁の肥厚が認められた。周囲組織と強く癒着し、用手剥離は困難であった。

組織学的所見：強い壊死性化膿性胆嚢炎の像を示し、肝にも波及している。粘膜は剥奪され好中球浸潤を多数認める(図7)。

細菌数変化： 10^8 個/mlを0.2ml接種し、7日後にも胆嚢内胆汁より 10^8 個/ml確認された。

B) *E. faecium* 接種群における開腹所見、組織学的所見および生菌数変動

E. faecium 接種7日後の開腹所見：*E. faecalis* 接種時と同様の所見を示すが炎症程度はやや軽度であ

り、胆嚢の用手剝離は可能であった。

組織学的所見：粘膜上皮は剝奪され壊死物質をともなう浅い潰瘍が見られる。壁内には線維化を認め軽度好中球の浸潤を認める。炎症の程度は *E. faecalis* 接種時より弱い (図8)。

細菌数変化： 10^8 個/ml を0.2ml 接種し、7日後にも胆嚢内胆汁より 10^8 個/ml 確認された。

C) 対照群における開腹所見および組織学的所見

生食接種7日後の開腹所見：胆嚢と周囲組織の癒着が軽度に見られたが、胆嚢の腫大や壁の肥厚はみられず炎症所見は認められなかった。

組織学的所見：胆嚢粘膜は正常構造を保ち炎症細胞の浸潤はみられない (図9)。

実験③ 家兎胆嚢内への遊離胆汁酸接種による胆嚢炎実験

1) 実験動物

実験②と同様に白色家兎を使用した。

図8 *E. faecium* 接種7日後の胆嚢組織像 (H.E. 染色, $\times 40$)

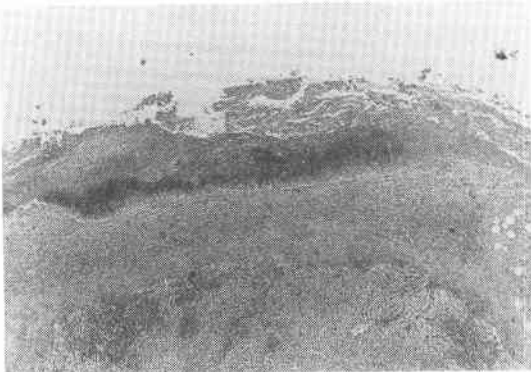
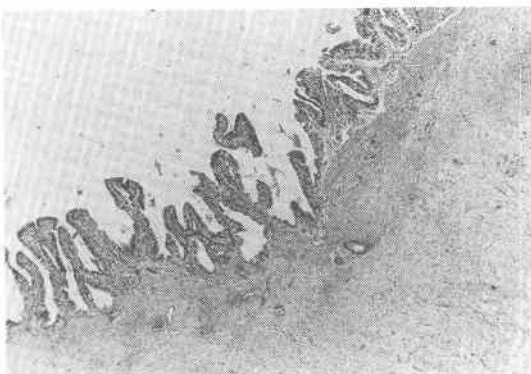


図9 生食注入7日後の胆嚢組織像 (H.E. 染色, $\times 40$)



2) 家兎胆汁収集法

実験②と同様の方法で開腹し、腹腔内に異常のないことを確認する。胆嚢管を結紮し、胆嚢に皮内針を穿刺、胆嚢内胆汁を全部吸引する。実験②と同様無菌胆汁のみを使用した。

3) 使用菌株および培養法

腸球菌として *E. faecium* (IFO 12227) をを使用した。*E. faecium* をハートインヒュージョン寒天培地に塗抹し、 37°C にて24時間培養する。それを収集した家兎の胆嚢胆汁に1白金耳接種し、 37°C にて120時間培養した。途中0時間、24時間、72時間、120時間後に胆汁より検体を採取し、マイクロフィルター ($0.22\mu\text{m}$) を通し除菌した後、胆汁酸を測定した。120時間培養した胆汁はマイクロフィルターを通し除菌後、実験に使用した。

4) 胆汁酸測定法

HPLC 法 (三菱油化メディカルサイエンスに依頼) にて行った。

5) 家兎胆嚢内への胆汁接種法

実験②と同様の方法で手術を行った。胆嚢内胆汁をすべて吸引し、先に作製した胆汁を吸引量と同量注入する。1週間後開腹し、胆嚢を摘出した。

6) 結果

A) 腸球菌による家兎胆汁の胆汁酸変化について

本実験で家兎胆嚢に接種した胆汁の試験管内での胆汁酸変化を検討した (図10)。

抱合型胆汁酸の変化は120時間後にも明らかでなかったが、遊離胆汁酸の変化をみると、0時間では全く検出されなかったが、時間の経過とともに徐々に増量し、120時間後に $3.1\mu\text{mol/ml}$ と総胆汁酸濃度の17.4%を占めた。このうち遊離型 DCA 濃度は2.4

図10 *E. faecium* 接種による家兎胆汁の胆汁酸変化

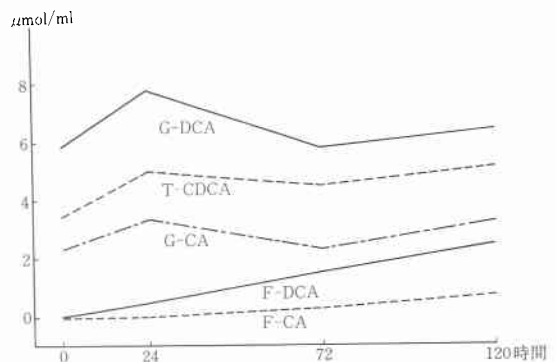
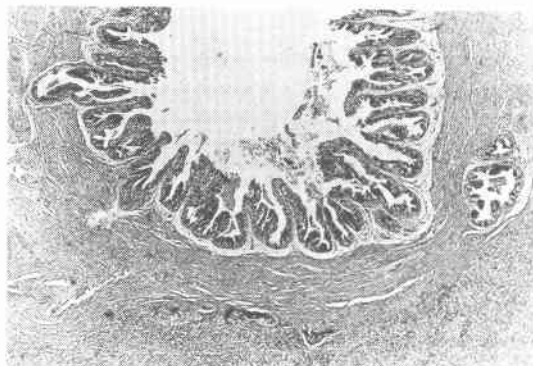


図11 遊離胆汁酸を含む胆汁注入7日後の胆嚢組織像
(H.E. 染色, $\times 40$)



$\mu\text{mol/ml}$ であった。

B) 胆汁置換群における開腹所見および組織学的所見

胆嚢胆汁置換7日後の開腹所見：生食接種群（対照群）と同様に周囲組織と軽度の癒着は認めるものの、肉眼的に胆嚢に炎症は認めなかった。

組織学的所見：粘膜上皮は乳頭状ないし乳頭管状型の増生を示すが、生食注入群同様炎症細胞の浸潤や壁内の線維増生は見られない（図11）。

実験の小括

1) 使用した *E. faecalis* および *E. faecium* は試験管内で胆汁酸の脱抱合作用を有する。

2) *E. faecalis* または *E. faecium* を家兎胆嚢に接種すると急性胆嚢炎が起きるが、生食を注入しただけの対照群では炎症反応は起きなかった。

3) 家兎胆汁に *E. faecium* を作用させると120時間で胆汁酸の17.4%が脱抱合され、遊離胆汁酸に変化した。

その胆汁を除菌後、家兎胆嚢に接種しても炎症反応は起きなかった。

考 察

胆嚢炎の発生機序に関しては、細菌感染説をはじめ胃液や膵液の逆流、アレルギー説など多くの説が上げられているが、最近では胆汁中の脂質や胆汁酸が大きく関与していることが推察されている¹⁾。

一方、腸球菌は胆汁中より高頻度で分離され胆道感染の起炎菌として知られている²⁾。この腸球菌には胆汁酸を脱抱合し遊離胆汁酸を作る作用のあることが認められている。よって、腸球菌による胆道感染においては腸球菌の直接毒性のほか、腸球菌によって脱抱

合された遊離胆汁酸も胆嚢炎起炎作用に関与していることが考えられる。

35例の胆石症例を検討した結果では無菌例や胆汁酸脱抱合能を持たない細菌のみの症例に比べ、胆汁酸脱抱合能を有する細菌が検出された症例では胆汁中の遊離胆汁酸はその割合において有意に高値を示した。腸球菌検出例を対象にするとより高値であった。これは胆汁酸脱抱合菌が作用した結果であると考えられる。

しかし、実際に遊離胆汁酸濃度をみると高値例でも $0.26\mu\text{mol/ml}$, $0.25\mu\text{mol/ml}$ 程度であり、総胆汁酸量に占める割合は1~2%程度である。肝硬変、肝炎などでは数%以下の遊離胆汁酸が胆汁から検出されるという報告もあり⁸⁾、この程度の遊離胆汁酸がどの程度の起炎作用を有するかは疑問である。

遊離胆汁酸濃度の高い腸球菌検出例を検討すると、全例術前に上腹部痛があり2例に 38°C 以上の熱発を認めたが、胆嚢の炎症所見は比較的弱く、軽度に炎症細胞の浸潤、壁の肥厚、線維化を認める程度であった。

また最も起炎作用が強いといわれる遊離型 DCA 濃度を調べると、細菌陰性例では $3.9 \pm 11.2\mu\text{mol/l}$ 、脱抱合菌陰性例では $1.3 \pm 2.5\mu\text{mol/l}$ であるのに対し、脱抱合菌陽性例では $27.8 \pm 45.1\mu\text{mol/l}$ 、腸球菌陽性例のみでは $55.1 \pm 50.6\mu\text{mol/l}$ とかなりの高値を示した。

ハムスター腸管を $4\mu\text{mol/ml}$ の遊離 DCA で灌流すると腸管粘膜の糜爛、損傷が生じたとする報告⁹⁾や、 $1\mu\text{mol/ml}$ の遊離 DCA の灌流でラット大腸に傷害がみられたとする報告⁴⁾がある。またイヌの腸管では $10\mu\text{mol/ml}$ の遊離 DCA の灌流で傷害がみられなかった⁹⁾との報告もある。遊離胆汁酸の組織傷害作用は動物種や組織により異なるものと考えられる。

今回の調査では、遊離 DCA が高い腸球菌検出例の2症例のそれぞれの値は $107\mu\text{mol/l}$, $104\mu\text{mol/l}$ であった。これは無菌例や胆汁酸脱抱合菌陰性例に比べれば数十倍の濃度であり、胆嚢粘膜に何らかの影響を与えることも考えられるが、絶対量としては低い値でありどの程度の作用を持つかは不明である。

急性胆嚢炎症例では総胆汁酸濃度、遊離胆汁酸濃度ともに明らかに低値であり、これは胆汁酸が胆嚢壁より吸収された結果であると考えられる。そのため遊離胆汁酸濃度、遊離 DCA 濃度と炎症程度の関係を検討することはできなかった。また胆汁中の抱合型胆汁酸や脂肪酸は遊離 DCA の毒性を軽減するとも言われており¹⁰⁾、DCA 濃度と胆嚢炎起炎作用の関係については今後も検討を要する課題と思われる。

慢性胆嚢炎症例の胆汁酸5分画を調べると、腸球菌検出例では細菌陰性例や脱抱合菌陰性例に比べDCA, LCAが有意に高くUDCAが有意に低値であったが、これは腸球菌による一次胆汁酸より二次胆汁酸への変換を示唆していると考えられる⁹⁾。

次に腸球菌毒性与遊離胆汁酸の起炎作用を比較するために動物実験を試みた。前実験として試験管内で2種の腸球菌株による胆汁酸変換能をみると、使用した2種類の菌株ではE. faeciumの方が脱抱合能が強かった。胆汁酸変換能は菌株により違う¹¹⁾と考えられるが、使用した菌株では一次胆汁酸より二次胆汁酸への変換はみられなかった。

家兎胆嚢に腸球菌または腸球菌によって脱抱合された胆汁を接種し、胆嚢炎を起こしてみると、腸球菌(E. faecalis, E. faecium)接種によって胆嚢炎はおきるが、腸球菌によって脱抱合された胆汁酸を含む胆汁だけでは胆嚢炎はおきなかった。使用した2種類の菌株ではE. faeciumの方が胆汁酸脱抱合能が強かったが、組織学的にはE. faecalis接種の方に強い炎症反応がみられた。胆汁酸よりも細菌の毒性の方が大きく関与すると思われた。

家兎胆汁にE. faeciumを加え120時間培養したものの、つまり家兎胆嚢に接種した胆汁の遊離胆汁酸濃度は3.1 μ mol/mlであり、総胆汁酸量の17.4%を占めた。そのうち遊離DCA濃度は2.4 μ mol/mlであった。ヒトと家兎では胆汁酸組成がかなり違い、また胆嚢粘膜の遊離胆汁酸に対する抵抗性にも違いがあると思われるが、この程度の遊離胆汁酸濃度では胆嚢粘膜に炎症反応は起きなかった。今回の実験では胆嚢炎は腸球菌毒性のみによって起こったものであり、胆汁酸は関与しないと考えられる。しかし、イヌ胆嚢にDCAを注入すると炎症反応がみられたとする報告もあり¹²⁾、今後検討を要すると思われる。

結 語

1) 胆汁酸脱抱合菌が胆汁中より検出された臨床例では、遊離胆汁酸の割合および遊離型DCA濃度が有意に高く、これには腸球菌が大きく関与していることが考えられた。

2) 腸球菌を家兎胆嚢に接種すると胆嚢炎がひき起

こされるが、腸球菌を作用させた家兎胆汁、すなわち脱抱合された胆汁酸を含む胆汁の接種のみでは胆嚢炎は起きなかった。胆嚢炎の成因と胆汁酸との関係についてはなお検討する必要がある。

本論文の一部は第29回日本消化器外科学会総会(昭和62年2月名古屋)にて発表した。

文 献

- 1) 佐藤寿雄, 松代 隆: 肝・胆・膵の外科臨床. 医学書院, 東京, 1979, p187-188
- 2) 佐藤京子, 島田 馨, 稲松孝思ほか: 胆嚢炎における胆汁酸組成の変化—とくに起炎菌との関連について. 医のあゆみ 108: 348-350, 1979
- 3) Teem MJ, Phillips SF: Perfusion of hamster jejunum with conjugated and unconjugated bile acids: Inhibition of water absorption and effects on morphology. Gastroenterology 62: 261-267, 1972
- 4) Saunders DR, Heddes JR, Sillery I et al: Morphological and functional effects of bile salts on rat colon. Gastroenterology 68: 1236-1245, 1975
- 5) 牧野 勲, 中川昌一: 胆汁酸. 中外医学社, 東京, 1980, p54-67
- 6) 奥山澄彦: 高速液体クロマトグラフィーに固定化酵素カラムを組み合わせた血中遊離および抱合型各胆汁酸分画の高感度蛍光分析測定. 肝臓 20: 1194, 1979
- 7) 那須 勝: 腸球菌. Today's Therapy 9: 20-25, 1985
- 8) Shoenfield LJ, Sjoevall J, Sjoevall K: Bile acid composition of gallstone from man. J lab Clin Med 68: 189-194, 1966
- 9) Mekhjian HS, Philips SF: Perfusion for the canine colon with unconjugated transport, morphology and bile acid absorption. Gastroenterology 59: 120-129, 1970
- 10) Shimada K, Sutter VL, Finegold SM: Effect of bile and desoxycholate on gram negative anaerobic bacteria. Appl Microbiol 20: 737-741, 1970
- 11) 早川昌平: 腸内細菌と胆汁酸. 最新医 37: 1920-1927, 1982
- 12) 三宅 博: 胆石生成機序に関する研究. 最新医 3: 456-463, 1948