

胃全摘後の小腸大量切除による栄養障害の1治療例

—Ursodeoxycholic acidの有用性—

国立仙台病院外科

今村 幹雄 木村 光宏 山内 英生

胃癌に対し胃全摘を施行後、絞扼性イレウスをおこし遠位側小腸大量切除を施行し、術後重篤な栄養障害を生じた症例について蛋白代謝、胆汁酸代謝、消化管ホルモン分泌および治療の面から検討した。

症例は59歳の男性で、胃癌に対し胃全摘術を施行し栄養状態が低下した時期に絞扼性イレウスを生じ回盲弁を含め遠位側小腸を230cm切除した。術後、頻回の下痢便となり、体重は著明に減少し、また、牛乳不耐症、鉄欠乏性貧血、血中総胆汁酸濃度の低下などが発生した。これらに対し、経腸栄養とともにウルソデオキシコール酸、乳糖分解酵素などを投与することにより、臓器蛋白は上昇に転じ、排便回数は減少し、体重減少も止った。また、試験食摂取時の末梢血中総胆汁酸濃度は著明に上昇し、さらに食後のCCK分泌は維持された。

Key words: massive resection of the alimentary tract, short bowel syndrome, treatment with ursodeoxycholic acid

はじめに

小腸大量切除後には短腸症候群が発生し、栄養素の消化吸收障害、胆汁酸代謝異常、カルシウム吸収障害などさまざまな病態が報告されている¹⁾²⁾。今回、胃癌に対し胃全摘術を施行後、絞扼性イレウスをおこし、小腸大量切除を行い、高度の栄養障害に陥った症例を経験したので、術後の栄養状態、胆汁酸代謝、消化管ホルモン分泌および治療の面から検討し報告する。

症 例

患者：59歳、男性。

主訴：心窩部痛および体重減少。

家族歴：父、胃癌（65歳）、母、肺結核（48歳）で死亡。

既往歴：35歳時、気管支喘息、39歳時、高血圧症と診断され、しばらく内服加療す。

現病歴：平成2年7月初旬より心窩部痛が出現し、体重減少もみられた。当院消化器科を受診し、上部消化管透視および胃内視鏡検査で胃小弯側の噴門部から体部にかけて病変を認め、生検にてClass V (adenocarcinoma)で、7月20日、手術のため当科に入院となっ

た。

入院時現症：身長150.2cm、体重46.4kgで栄養状態は悪くなく血圧160/102mmHg、脈拍数72/min、心肺に異常所見なく、腹部は平坦・柔で肝・脾・腫瘤とも触知せず。

血液検査所見：RBC $493 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、Hb 15.5g/dl、Ht 49.8%、WBC $7,500 / \text{mm}^3$ 、carcinoembryonic antigen (CEA) 9.6ng/mlでCEAの軽度上昇がみられた。生化学検査成績はTable 1のごとくである。

手術経過：平成2年8月3日、胃癌 (S₂P₀H₀N₁ : Stage III, 胃癌取扱い規約³⁾による)に対し、胃全摘およびRoux-Yによる食道空腸吻合術を施行す。術後経過良好であったが、同年9月17日、急性腹症の状態となり、癒着性腸閉塞の診断で緊急手術を施行した。開腹すると回盲部付近の腸間膜と小腸壁との間に生じた索状物により広範に小腸が絞扼され、回腸末端近くまで壊死に陥っており、回盲部を含めて遠位側小腸を230cm切除し、空腸と上行結腸とを端々吻合した (Fig. 1)。なお、残存小腸の長さは約2mである。

血液生化学検査成績の変動：血清総蛋白およびアルブミン値は胃全摘後に若干低下し、小腸大量切除後にはさらに低下したが、平成2年1月4日にはやや上昇し、2月14日には胃全摘前の値に復した。肝機能では

<1991年7月3日受理>別刷請求先：今村 幹雄
〒983 仙台市宮城野区宮城野2-8-8 国立仙台
病院外科

Table 1 Blood biochemical analysis

	Before TG	After TG	Before MSBR	After MSBR	At discharge	After discharge	
	(1990.7.23)	(8.14)	(9.14)	(9.26)	(11.6)	(1991.1.4)	(2.14)
TP(g/dl)	6.8	6.5	7.2	6.4	6.1	6.4	7.0
Alb(g/dl)	4.1	3.5	3.9	3.4	3.3	3.5	4.0
GOT(IU/l)	15	17	38	16	13	14	17
GPT(IU/l)	10	10	52	8	9	5	9
LDH(IU/l)	251	340	264	436	207	342	291
T chol(mg/dl)	209	174	168	175	142		125
TG(mg/dl)	111	94	85	94	62		58
Ca(mg/dl)	9.6			9.2	8.9		8.7
P(mg/dl)	2.8			3.5	3.3		3.3
Fe(μ g/dl)	106			29	35		47

TG; Total gastrectomy, MSBR; Massive small bowel resection

Fig. 1 Process of surgery

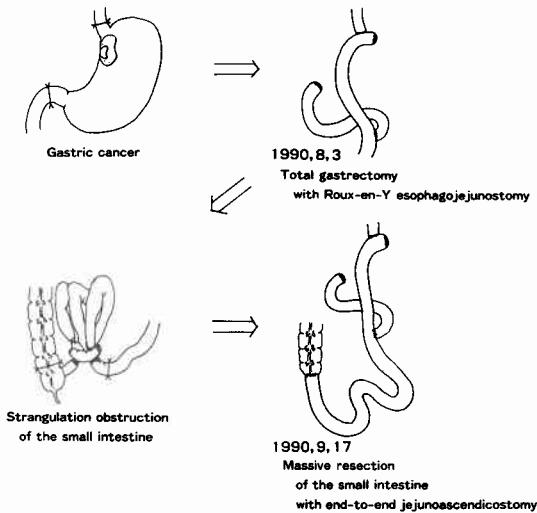
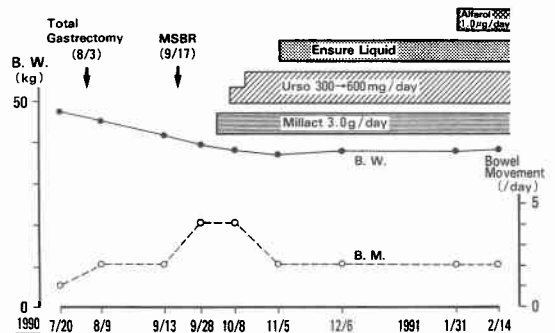


Fig. 2 Effect of medical treatment on body weight and frequency of bowel movement. MSBR; massive small bowel resection, B.W.; body weight, B.M.; bowel movement.



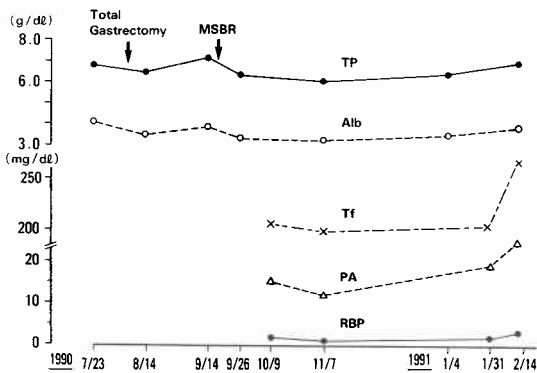
GPT および LDH が一過性に軽度上昇した。血清脂質の総コレステロール、中性脂肪は2回の手術により漸減し、退院後、現在でも減少傾向にある。カルシウム値も低下傾向にあり、血清鉄は著明に低下した (Table 1)。

体重および排便回数の推移：体重は胃全摘と小腸大量切除の2回の手術で漸次減少し、退院時の11月5日には36.5kgとなり胃全摘前に比べ10kgの減少を示した。一方、排便回数は増加し、胃全摘後は平均1日2行であったが、小腸大量切除後は4行の下痢便となった。牛乳不耐症も顕著となったので、乳糖分解酵素製剤(ミルラクト®)の投与を開始し、カルシウム補

給のためにも牛乳を1日1本飲むようにした。また、10月10日より Ursodeoxycholic acid (UDCA：ウルソ®)を、本年1月31日からは活性型ビタミンD製剤(アルファロール®)を投与し、さらに11月始めからは経腸栄養も行った。これらの治療開始後、排便回数は平均1日2行に落ち着き、下痢便から軟便に移行した。また、体重減少も止まり、1月31日には37kg、2月14日には38kgとなり増加傾向にある (Fig. 2)。

Rapid turnover protein 値の推移：小腸大量切除後、トランスフェリン、プレアルブミン、レチノール結合蛋白のいずれも11月7日には10月9日より低値を示した。しかし、本年1月31日にはそれぞれ若干増加し、2月14日にはトランスフェリン266mg/dl、プレア

Fig. 3 Changes in plasma levels of total protein (TP), albumin (Alb), transferrin (Tf), prealbumin (PA) and retinol-binding protein (RBP). MSBR; massive small bowel resection



ルブミン24.5mg/dl, レチノール結合蛋白3.1mg/dl となった。同時に、血清総蛋白およびアルブミン値とも上昇傾向に転じた (Fig. 3)。

食事負荷試験における血清総胆汁酸および Cholecystokinin (CCK) 濃度の変化：末梢血中総胆汁酸濃度の基礎値は UDCA 投与前後で0.2~0.4 μ M/l ときわめて低値を示した。試験食(パン1枚55g, マーガリン10g, ハンバーグ100g, 牛乳200ml : 560kcal)摂取後は UDCA 投与前後の各時期で総胆汁酸濃度は増加し、120分後に最高値を示したが、UDCA 投与前では17.5 μ M/l と低値にあった。一方、UDCA 投与後の時期では57.4 μ M/l にまで達した (Fig. 4)。

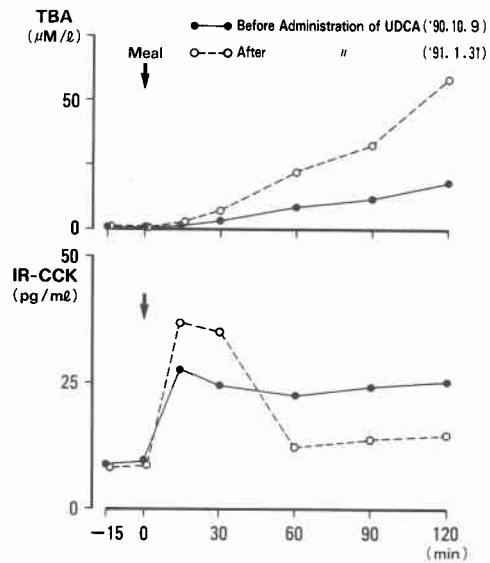
この際の末梢血中 CCK 濃度は、基礎値は UDCA 投与前(8.8~9.4pg/ml)においても投与後(7.9~8.3pg/ml)と同様の値にあった。試験食摂取後はいずれの時期でも CCK 濃度は速やかに上昇し15分後にピークに達したが、UDCA 投与後(36.1pg/ml)で投与前(27.3pg/ml)より高値を呈した。しかし、試験食摂取後120分間の CCK の血中総反応量⁴⁾は UDCA 投与前1.67 ng \cdot min/ml, 投与後1.38ng \cdot min/ml で同様の値であった (Fig. 4)。

なお、UDCA 投与後の時期での検査の際には試験食摂取時に UDCA (200mg) も服用した。また、総胆汁酸濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法で、CCK 濃度は抗血清 OAL656 を用いた Radioimmunoassay 法⁵⁾で測定した。

考 察

本症例では胃全摘および Roux-Y 食道空腸吻合と

Fig. 4 Changes in plasma concentrations of total bile acid (TBA) and cholecystokinin (CCK) in response to a test meal



いう、これだけで十分な栄養障害を生ずる状況⁶⁾において、さらに回盲部切除を伴う遠位側小腸大量切除が施行された。すなわち、胃欠落、食物の十二指腸バイパス、小腸大量欠損、回盲部欠落により生ずるさまざまな障害の発生が考えられる。実際、本症例では術後、消化吸収障害による臓器蛋白および血清脂質の低下、頻回の下痢、体重減少、鉄欠乏性貧血、牛乳不耐症、血中カルシウム値の低下、末梢血中総胆汁酸濃度の低下などが観察され治療を要した。

胃切除は骨代謝障害発生の一因となることが報告されており⁷⁾、胃全摘後にはとくに骨障害の発生頻度が高率とされ⁷⁾、また、牛乳不耐症がカルシウム摂取不足を招き、骨障害の発生を助長していると考えられる⁸⁾。本症例でも牛乳不耐症が生じ、乳糖分解酵素の投与により改善したが、低下した血中カルシウム値の回復にまでは至っていない。

回腸の広範切除後の問題として、胆汁、活性型ビタミンD₃などの腸肝循環障害¹⁰⁾¹¹⁾、エンテログルカゴン、PYY、ニューロテンシンなど回腸に多く存在する消化管ホルモン分泌細胞^{12)~14)}の減少による ileal brake¹⁵⁾の欠落や intestinal adaptation 機能の低下¹⁶⁾が挙げられる。本症例でも末梢血中総胆汁酸濃度は著明に低下し、食事摂取後もわずかに上昇するのみで、胆汁酸プールの低下、およびこれに基づく摂取脂肪の

ミセル化障害、脂肪の消化吸収障害が推測された。さらに、本症例では栄養状態を良好に維持するために重要な回盲部も切除されたため、著明な体重減少を招いたが、このことには先に述べた消化管ホルモンの分泌低下も関与していると考えられる¹⁷⁾。

われわれのビーグル犬を用いて75%遠位側小腸大量切除を施行した実験で、活性型ビタミンD₃に加えUDCAを投与することにより体重の回復、便の性状の改善、食物の全消化管通過時間の延長などがみられたので¹⁸⁾、本症例でも同様の効果を期待してUDCAの投与を行った。その結果、Rapid turnover protein値は上昇に転じ、体重減少も止まり、排便回数も減少した。したがって、今回は経腸栄養および乳糖分解酵素を併用したのではあるが、UDCAの投与は臨床例においても小腸大量切除後の栄養状態の改善に有効であると考えられた。また、UDCA投与後も末梢血中総胆汁酸濃度の基礎値は上昇しなかったが、食事摂取時には十分な上昇が観察されたことより、UDCAは残存腸管より吸収され、脂肪の消化吸収に有効に作用していると考えられる。

本症例では脂肪の消化やUDCA投与との関連で消化管ホルモンとして血中CCK濃度の変化をみた。まず、UDCA投与の有無にかかわらず、食事摂取により明らかなCCKの上昇反応がみられたことから、食物が十二指腸をバイパスしても上部空腸から十分にCCKが分泌されると考えられた。渡辺ら¹⁹⁾は、CCKの分泌には摂取脂肪の加水分解が重要としていることより、食事摂取後のCCKのピーク値がUDCA投与後で高値であったことは、脂肪の消化が改善していることを示唆している。また、Gomezら²⁰⁾は、胆汁酸がCCK分泌調節因子として重要で、上部小腸から胆汁を除去するとNegative feedback機構が破綻し、CCK分泌亢進が生ずると報告している。しかし、一方で、Van Erpecumら²¹⁾はUDCA投与はCCK分泌低下を引き起こさなかったと報告しているが、本症例の場合にもUDCAの長期投与により空腹時および試験食摂取後もCCK値は低下しなかった。このことは脂肪の消化のために膵酵素分泌を維持する上で大いに意義のあることで、小腸大量切除症例へのUDCA投与の有効性をさらに支持するものである。

文 献

1) Hofmann AF: Bile acid malabsorption caused by ileal resection. *Arch Intern Med* 130: 597-605, 1972

- 2) Nunan TO, Compston JE, Tonge C: Intestinal calcium absorption in patients after jejuno-ileal bypass or small intestinal resection and the effect of vitamin D. *Digestion* 34: 9-14, 1986
- 3) 胃癌研究会編: 胃癌取扱規約, 改訂第11版, 金原出版, 東京, 1985
- 4) Taylor IL, Feldman M, Richardson CT et al: Gastric and cephalic stimulation of human pancreatic polypeptide release. *Gastroenterology* 75: 432-437, 1978
- 5) Himeno S, Tarui S, Kanayama M et al: Plasma cholecystokinin responses after ingestion of liquid meal and intraduodenal infusion of fat, amino acids, or hydrochloric acid in man: analysis with region specific radioimmunoassay. *Am J Gastroenterol* 78: 703-707, 1983
- 6) 百瀬隆二, 渡部洋三, 榎原 宣: 胃全摘術後長期経過例における糖・蛋白・脂肪の消化吸収および貧血に関する検討。消化と吸収 13: 48-51, 1990
- 7) 西村興亜, 坂本秀夫, 古本豊和ほか: 胃切除後骨障害に関する検討—とくに骨塩量からみた長期生存例の実態—。日外会誌 88: 1684-1694, 1987
- 8) Imamura M, Yamauchi H, Fukushima K et al: Bone metabolism following gastric surgery: Microdensitometry and single-photon absorptiometry. *Tohoku J Exp Med* 156: 237-249, 1988
- 9) 今村幹雄, 山内英生, 正宗良知ほか: 胃切除後における骨代謝障害と牛乳不耐症の検討。日消外会誌 22: 760-766, 1989
- 10) Dietschy JM: Mechanisms for the intestinal absorption of bile acids. *J Lipid Res* 9: 297-309, 1968
- 11) Kumar R, Nagubandi S, Mattox VR et al: Enteroheptic physiology of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Clin Invest* 65: 277-284, 1980
- 12) Ghatei MA, Bloom SR: Enteroglucagon in man. Edited by Bloom SR, Polak JM. *Gut Hormones*. Churchill Livingstone, London, 1981, p332-338
- 13) Aponte GW, Fink AS, Meyer JH et al: Regional distribution and release of peptide YY with fatty acids of different chain length. *Am J Physiol* 249: G745-G750, 1985
- 14) Iwasaki Y, Ito S, Shibata A: Radioimmunoassay of neurotensin and the distribution and concentration of gut neurotensin in rat and dog. *Tohoku J Exp Med* 130: 129-137, 1980
- 15) Spiller RC, Trotman IF, Adrian TE et al: Further characterisation of the 'ileal brake' reflex in man—effect of ileal infusion of partial

- digests of fat, protein, and starch on jejunal motility and release of neurotensin, enteroglucagon and peptide. *YY. Gut* 29 : 1042-1051, 1988
- 16) Nygaard K: Resection of the small intestine in rats. I. Nutritional status and adaptation of fat and protein absorption. *Acta Chir Scand* 132 : 731-742, 1966
- 17) Imamura M, Toda M, Suzuki Y et al: The role of humoral factors and the ileocecal valve in pathological changes occurring after distal small bowel resection. *Tohoku J Exp Med* 151 : 155-168, 1978
- 18) 今村幹雄, 菊地 秀, 山内英生: 遠位側小腸大量切除後の病態に及ぼす UDCA および活性型ビタミン D の効果. *消化と吸収* 13 : 80-83, 1990
- 19) Watanabe S, Lee KY, Chang T-M et al: Role of pancreatic enzymes on release of cholecystokinin-pancreozymin in response to fat. *Am J Physiol* 254 : G837-G842, 1988
- 20) Gomez G, Upp JR Jr, Lluís F et al: Regulation of the release of cholecystokinin by bile salts in dogs and humans. *Gastroenterology* 94 : 1036-1046, 1988
- 21) Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Stolk MFJ et al: Effects of ursodeoxycholic acid on gallbladder contraction and cholecystokinin release in gallstone patients and normal subjects. *Gastroenterology* 99 : 836-842, 1990

**A Case Undergoing Massive Small Bowel Resection after Total Gastrectomy
—Effectiveness of Ursodeoxycholic Acid on the
Treatment of Malnourished State—**

Mikio Imamura, Mitsuhiro Kimura and Hidemi Yamauchi
Department of Surgery, Sendai National Hospital

We have experienced a case of severe malnutrition after two consecutive operations on the alimentary tract, a total gastrectomy and a massive resection of the distal small intestine together with the ileocecal valve. The patient was a 59-year-old man who underwent a total gastrectomy for gastric cancer, and a massive small bowel resection for strangulation obstruction. After these operations, he suffered from short bowel syndrome manifested by frequent bowel movements, marked loss of body weight, milk intolerance, and iron-deficiency anemia. Plasma levels of total bile acid were also markedly reduced. The patient was treated by enteral hyperalimentation, and was administered ursodeoxycholic acid and lactase in addition to digestive enzymes and conventional steptotics. These treatments were very effective for improving his malnourished state. Postprandial plasma total bile acid concentrations increased and the release of cholecystokinin was kept at a good level.

Reprint requests: Mikio Imamura Department of Surgery, Sendai National Hospital
2-8-8 Miyagino, Miyagino-ku, Sendai, 983 JAPAN