日消外会誌　32（1）：18～26，1999年

原　　著

ラット bacterial translocation の抑制に関する L‐グルタミンとポリデキストロースの効果 ―特に nitric oxide の変動からみて―

獨協医科大学第2外科
山　口　　英　見

bacterial translocation の抑制と一酸化窒素の関与について実験的に検討した．ラットに空腸回腸バイパスモデルを作製し，経腸投与により5％ブドウ糖＋L‐グルタミン投与群（G群），5％ブドウ糖＋ポリデキストロース投与群（P群），5％ブドウ糖単独投与群（C群）を作製し，1週間無拘束自由飼育後に検討した．その結果，C群では小腸粘膜の荒廃と腹腔内リンパ節への大腸菌の移行を認め，肝小葉には著明な脂肪変性がみられた．G, P群ではこれらの変化は軽度であった．また，C群では小腸組織での iNOS mRNA 誘導と門脈血中 NO_2^-/NO_3^- 濃度の増加を認めたが，G, P群では抑制された．ラット空腸回腸バイパスモデルによる bacterial translocation において，小腸組織から一酸化窒素が誘導されることを明らかにし，グルタミンおよびポリデキストロースによる bacterial translocation の抑制と小腸組織での一酸化窒素産生抑制効果を証明した．

Key words： bacterial translocation, nitric oxide, glutamine, polydextrose

I．目　　的

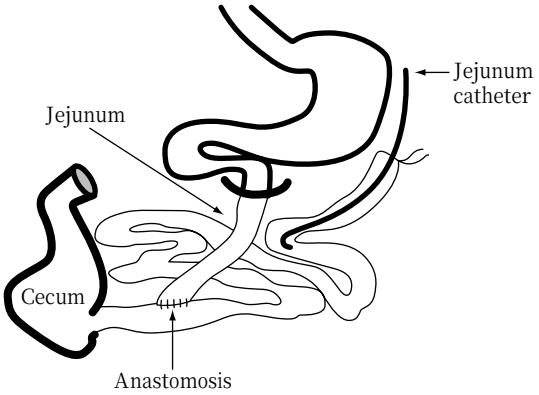
消化器外科分野における長期間の完全静脈栄養法（total parenteral nutrition：以下，TPN と略記）は，癌患者などの栄養障害の治療に著しい効果をもたらした．一方，長期 TPN 施行患者では，消化管粘膜の萎縮が起こることにより腸管の barrier 機能が低下し，細菌やエンドトキシン（endotoxin：以下，ET と略記）などの腸管外への移行を許す，いわゆる bacterial translocation（以下，BT と略記）が発現すると考えられている[1]．この BT が長期 TPN 患者に発症する臓器不全の原因ではないかとの報告[2]もあるが，BT の発現の有無や生体への関与など，いまだ解明されない部分が多い．また，臨床例において BT を証明した報告はなく，BT に対して疑問視する見解もある[3]．一方，BT に対する対策として，TPN に対して早期腸管栄養を行うことにより腸粘膜の萎縮の抑制が認められたことから，経腸栄養法による BT 抑制が示唆されている[4]．

血管拡張物質である nitric oxide（以下，NO と略記）は，細菌や ET，サイトカイン，好中球などの刺激により種々の細胞から放出される．肝実質細胞や Kupffer 細胞からは，各種メディエーターの刺激により NO 産生に必要な誘導型 NO 合成酵素（inducible NO synthase：以下，iNOS と略記）が誘導されることが知られている[5]．BT では，腸管内から門脈に移行した腸内細菌や細菌から誘導された ET，サイトカインなどが iNOS を誘導して NO を産生するものと考えられている．しかし，これまで BT と NO の関係について検討した報告は少ない．以前に，我々は空腸回腸バイパス（jejuno-ileal bypass：以下，JIB と略記）モデルを作製し，BT と NO の関係を検討した．その結果，JIB による腸粘膜の形態の変化や腸間膜リンパ節内への細菌の発現を証明し，加えて門脈血中の NO 増加と腸管内の iNOS mRNA の発現を認め，JIB モデルにおける BT と NO の関係を証明した[6]．

本実験では JIB モデルを用いて，BT の抑制効果があると考えられる[7]遊離アミノ酸である L‐グルタミン（glutamine：以下，Gln と略記）と食物繊維であるポリデキストロース（polydextrose：以下，PD と略記）を投与し，BT の抑制効果を非投与群と NO 発現の関係から比較検討した．さらに，小腸粘膜の形態的変化と肝機能についても検討した．なお，NO の発現は数秒

＜1998年10月14日受理＞別刷請求先：山口　英見
〒321-0293　栃木県下都賀郡壬生町大字北小林880
獨協医科大学第2外科

Fig. 1　Schematic illustration of jejunoileal bypass procedure



と短いため，本実験ではNOの発現についてNOの代謝産物であるNO_2^-/NO_3^-（以下，NOxと略記）を測定した．

II. 方　　法

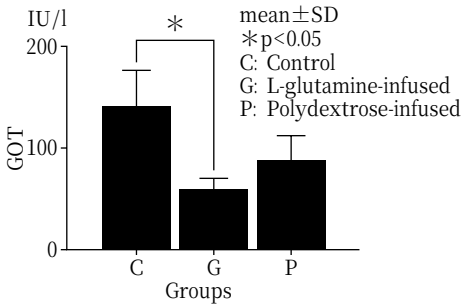
1．JIBモデル作製

Wistar系雄性ラット（250～300g）を用い，ネンブタール（40mg/kg）腹腔内投与による麻酔を行った．腹部正中切開にて開腹し，空腸をTreitz靭帯から約4 cm肛門側で切離して口側切離端を回盲部から約1.5 cmの回腸に端側吻合した．縫合糸は7−0のProleneを用い，全層連続縫合を行った．また，盲管とした肛門側切離端からは，小腸内に直接Gln, PDを投与する目的で，17Gの硬膜外カテーテルを3cm挿入した．カテーテルは皮下トンネル通して頸部に導き，LW95 TwistINアンカーボタンに接続して無拘束下に管理した（**Fig. 1**）．食事，飲水は術翌日より自由摂取とした．このカテーテルを経由して投与する内容により以下の３群に分けて検討を行った．５％ブドウ糖を単独投与した対照群（C群），５％ブドウ糖＋Glnを投与したG群，５％ブドウ糖＋PD投与したP群の３群である．各群とも各７例を作製した．G群，P群のGlnおよびPDは５％ブドウ糖液10mlにて溶解した．Glnの投与速度，投与量はJaimeら[8]の方法に準じ，2ml/hr, 1 g/kg/dayとした．PDの投与速度，投与量もGlnと同様にして５時間で投与した．投与にはシリンジポンプ（テルフュージョンシリンジポンプMODEL STC 525）を用いた．以上の操作は無菌的に行った．

2．門脈血中GOT，GPT，NOx値の測定

JIB作製７日後に再開腹し，門脈より採血した後に

Fig. 2　Serum GOT value 7days after JIB was statistically lower in group G than that in group C（n=7）



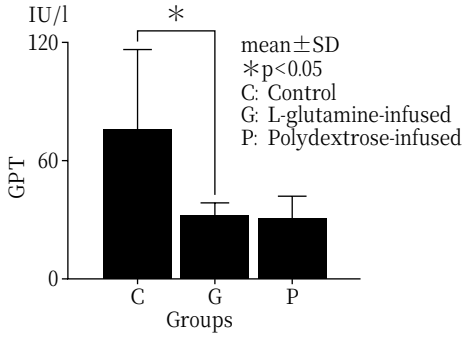
犠死させ，glutamic oxaloacetic transaminase（以下，GOTと略記），glutamic pyruvic transaminase(以下，GPTと略記)，NOxの測定を行った．GOT, GPT値の測定は，血清分離後に日立製作所7170系自動分析装置を使用しUV法にて測定した．NOxの測定は，自動計測器（Model TICNOX1000：東京化生工業社）を用いて以下のように行った．サンプルの作製は，Greenらの方法[9]に準じて35%スルホサリチル酸0.2mlを加え血漿成分を除去，遠沈後，上澄液を５%NH_4Cl/5%NaOHで中和した．その後に，高性能Cd-Cuカラムを用いてNO_3^-からNO_2^-に還元し，Griess reagent（1%sulfonamide，0.1% N-1-naphthyl-ethylene-diamine-dihydrochoride，5%H_3PO_4)を加え，反応後のサンプルの吸光度を540nmの波長で分光光度計を使用して測定した．

3．小腸組織iNOSmRNAの測定

JIB作製７日後に門脈より脱血犠死させ，回盲部より約5cm口側の回腸を摘出後，acidguanidium-phenol-chloroform法にてtotal RNAを抽出した．1μgのtotal RNAを用いて，reverse transcription polymerase chain reation（以下，RT-PCRと略記）法で小腸のiNOSおよびglyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase（以下，GAPDHと略記）のmRNAのレベルの検討を行った．RT-PCRはRNA PCR kit（Takara）を用いて増幅は30サイクルとした．用いたprimerはNOS forward 21-mer，5'-CTGCAGGTCTTTGACGCTCGG-3'；NOS reverse 21-mer，5'-GTGGAACACAGGGGT-GATGCT-3'；GAPDH forward 21-mer，5'-GCAGGT-CTTTGACGCTCGG-3'；GAPDH reverse 21-mer，5'-GTGGAACACAGGGGTGATGCT-3'であった[10) 11)]．その生成物を２%アガロースゲルにて電気泳動し，エチジウムブロマイドで染色し撮影した．

4．組織学的検討

Fig. 3　Serum GPT value 7days after JIB was statistically lower in group G than that in group C（n=7）



肝臓および回盲部より4cm 口側の回腸を摘出した後, 10%ホルマリンで固定し HE 染色を行った. この標本について，光学顕微鏡を用いて100倍で観察した.

5．細菌学的検討

腹腔内腸間膜リンパ節を摘出しステンレス製ホモジェナイザーで無菌的に均一化して，その溶液を好気的条件下で37°C24時間混合希釈定量培養した．菌の同定は血液寒天培地，ドリガルスキー改良培地にて行った.

6．統計学的解析

統計学的処理は Kruskal-Wallis の検定で全体を検定し，個々の差を Mann-Whitney の U 検定で行った．さらに，その結果を Bonferroni 法に従って検定し，有意水準（危険度）5%以下を持って有意差ありとした．なお得られた結果は，平均値±標準偏差で表示した.

Ⅲ．結　　果

1．血清トランスアミナーゼ値

各群の GOT 値は，C 群142.6±35.2IU/*l*，G 群59.2±8.6IU/*l*，P 群88.2±24.2IU/*l* であり, C 群と比較して有意に G 群が低値であった(**Fig. 2**)．また，GPT 値では, C 群は75.8±40.9IU/*l* であったのに対し, G 群では31.8±6.5IU/*l* と有意に G 群が低値であった．P 群は30.8±10.9IU/*l* であったが，C 群と比較して有意差はみられなかった（**Fig. 3**）.

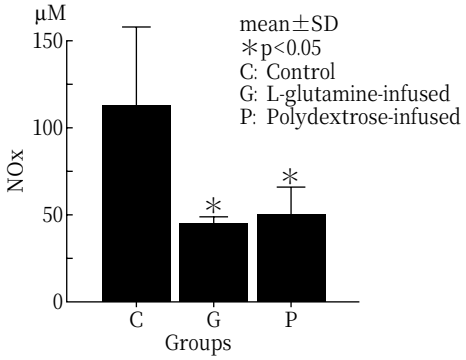
2．NOx 値

門脈血中 NOx 値は，C 群では112.8±44.9μM であったのに対して G 群45.2±5.6μM，P 群50.3±15.7μM と，C 群に比較して G，P 群で有意に低値であった（**Fig. 4**）.

3．小腸組織内 iNOS mRNA

小腸組織内で，C 群では明らかな iNOS mRNA が認

Fig. 4　NOx concentrations in the portal vein 7days after JIB were statistically lower in both groups G and P than that in group C（n=7）



められた．G 群，P 群でも C 群よりも低いレベルではあるが, iNOS mRNA の発現が見られた(**Fig. 5**). また, GAPDH の mRNA レベルは 3 群間に差は認められなかった.

4．病理組織学的検討

C 群では回腸絨毛の萎縮, 絨毛間腔の拡大, リンパ球の浸潤と，粘膜被覆上皮の萎縮および脱落を認めた(**Fig. 6a**). また, G 群では腸粘膜の一部にごく軽度な浮腫がみられたが粘膜の脱落は認められず，上皮細胞形態は保たれていた(**Fig. 6b**)．さらに，P 群では絨毛形態が不均一で，軽度な萎縮と浮腫をみたが，粘膜の明らかな脱落像は認められなかった．また，上皮細胞の一部に萎縮がみられた（**Fig. 6c**）.

肝臓においては，C 群では小葉全体に脂肪浸潤を認めた(**Fig. 7a**)．それに対して G 群では，肝小葉の脂肪浸潤はほとんどみられなかった（**Fig. 7b**）．また，P 群では部分的に脂肪浸潤を認めた（**Fig. 7c**）.

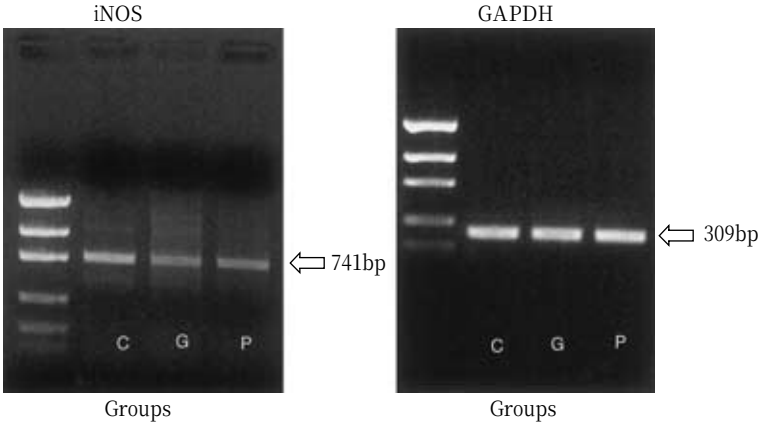
5．腹腔内リンパ節大腸菌量

細菌学的検索を腹腔内リンパ節の大腸菌で比較すると，C 群が22,864±22,059CFU/g に対して，G 群では1,096±1,939CFU/g，P 群672±920CFU/g と，G，P 群ともに C 群と比較して有意に低値を示した（**Fig. 8**）.

Ⅳ．考　　察

1966年に Wolochow ら[12]が BT を提唱し，その定義を，何らかの原因で消化管の有する感染防御機構の破綻が生じ，管内の細菌，あるいは細菌性因子が消化管外臓器へ侵入する現象とした．1970年代後半から感染巣の明らかでない熱傷，外傷，多臓器不全などの患者の剖検時に消化管由来の細菌が消化管以外の臓器で認

Fig. 5　The inducible NOS mRNA expression in the rat intestine. The inducible NOS mRNA expression was clearly shown in the intestinal tissue in group C. It was also found in group G and P, though in the lower levels than that in group C. No differences were noticed in the levels of mRNA in GAPDH among three groups.
Arrows indicate the predicted size of the PCR products. C：control group, G：L-glutamine-infused group, P：polydextrose-infused group



められることが報告されるようになった．そして，この一因が BT ではないかと考えられるようになり，近年まで多くの報告がなされてきた[2]．

BT に関連した実験報告では，長期 TPN 投与モデル，熱傷モデル，放射線照射モデル，閉塞性黄疸モデル[1) 13)～15)]などがあり，それぞれ BT の発現と臓器障害を明らかにしている．今回用いた JIB モデルは，1960 年代に米国で病的肥満患者に対して施行された空腸短絡術後にしばしば肝機能障害が認められたことから，この現象に BT が関与している可能性を考えた Jaime ら[8)]により作製されたものである．彼らは JIB モデルにより肝機能障害が現われ，腹腔内リンパ節中に大腸菌の出現率が増加することを認めたが，これらは Gln の経腸的投与によっても抑制されなかったと報告している．

BT に関しては多くの因子が検討されているが，BT と NO との関係についての検討は少ない．Donald ら[16)]が iNOS の選択的阻害剤である aminoguanidine を用いて，NO 産生阻害により BT を抑制しうることを報告しているにすぎない．NO は L - アルギニンから NOS によって産生されるが，NOS には複数のイソフォームが存在する[17) 18)]．すなわち，カルシウムイオンによって活性化される構成型 NOS としては脳型および血管内皮型があり，一方，カルシウムイオン非依存性である iNOS は，マクロファージをはじめとする種々の細胞において ET やサイトカイン刺激によって発現することが知られている[18)]．NO の有する多彩な作用は，広範な臓器，組織にわたりその機能や病態に関与していることが明らかにされてきた[19)20)]．我々は，JIB モデルでの BT の発現について，NOx 産生と小腸組織内での iNOS mRNA の誘導を明らかにし，BT に NO が関与していることをすでに報告した[6)]．本実験では，BT のモデルとしてラットに JIB を作製し，経腸投与による Gln と PD の BT 抑制効果について検討したものである．その結果，以下に述べるように，経腸投与による Gln と PD に BT を抑制する効果を認め，その抑制に NO が関与していることを初めて証明した．

Gln は遊離アミノ酸で，骨格筋内の遊離アミノ酸プールの約60%，血中遊離アミノ酸の30～50%を占め，体内に豊富に存在している．特に，外科侵襲や重症感染症時などに筋肉から大量に放出され，腸粘膜や免疫系細胞のエネルギー基質になるため，侵襲時には体外からの十分な補充が重要視されている[21)]．また食物繊維は，人間の消化酵素で水解されない食物中の難消化性成分の総体とされている．水に対する親和性から水溶性と不溶性に大別され，腸粘膜構造，吸収能を改善する効果を有している．食物繊維である PD は，ブドウ糖とソルビトールを主原料とし微量のクエン酸を加えて得られた多糖類である．消化酵素によって分解され

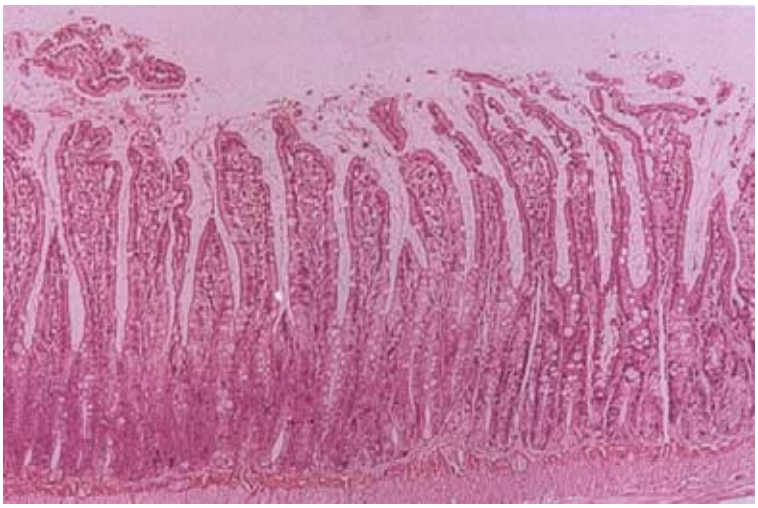


Fig. 6a　Histology in group C demonstrated atrophy of the villi, enlargement of intervillous space, infiltration of lymphocyte and epithelial atrophy with tendency of exfoliation in the ileum (hematoxylin-eosin, ×100).

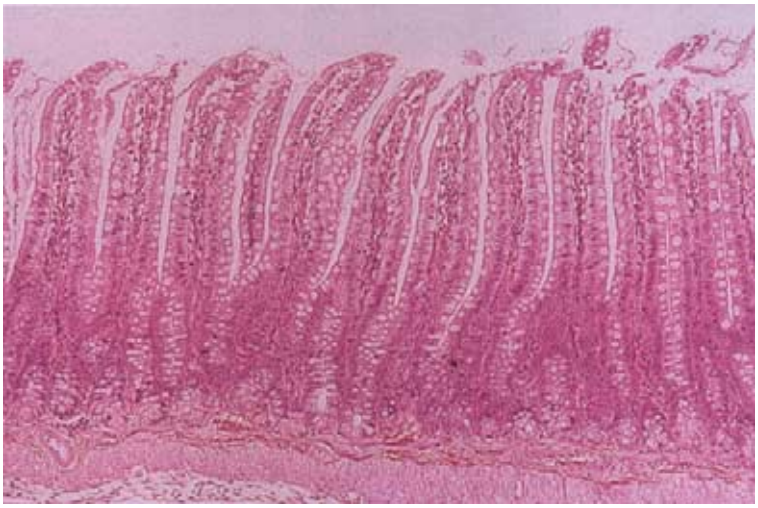


Fig. 6b　In group G, only a very slight edema was partly demonstrated in the intestinal mucosa and mucosal exfolitation was not found. The architecture of the epithelial cells was preserved (hematoxylin-eosin, ×100).

Fig. 6c　Although the architecture of the villi was heterogenous and slight atrophy and edema were demonstrated, mucosal exfolitation was not found in group P. Epithelial atrophy was partly noticed (hematoxylin-eosin, ×100).

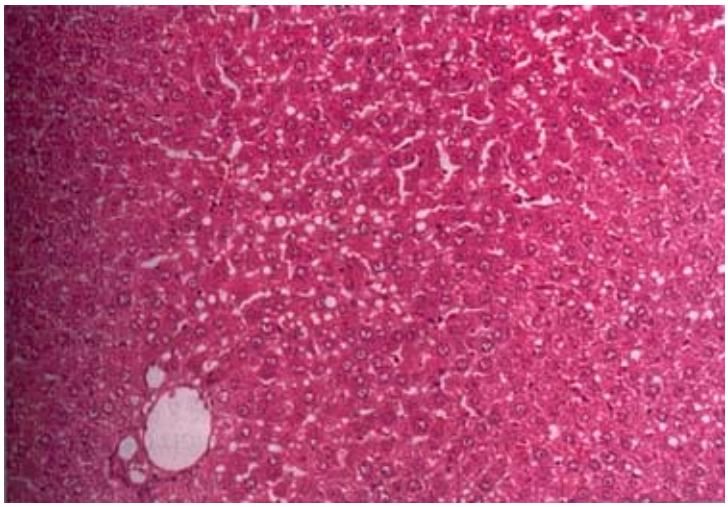


Fig. 7a In group C, fatty infiltration was demonstrated in the whole lobules of the liver (hematoxylin-eosin, ×100).

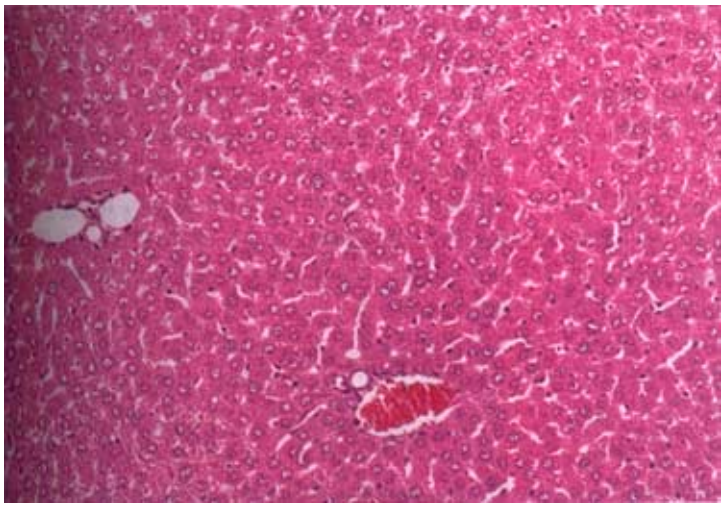


Fig. 7b In group G, almost no fatty infiltration was demonstrated in the liver (hematoxylin-eosin, ×100).

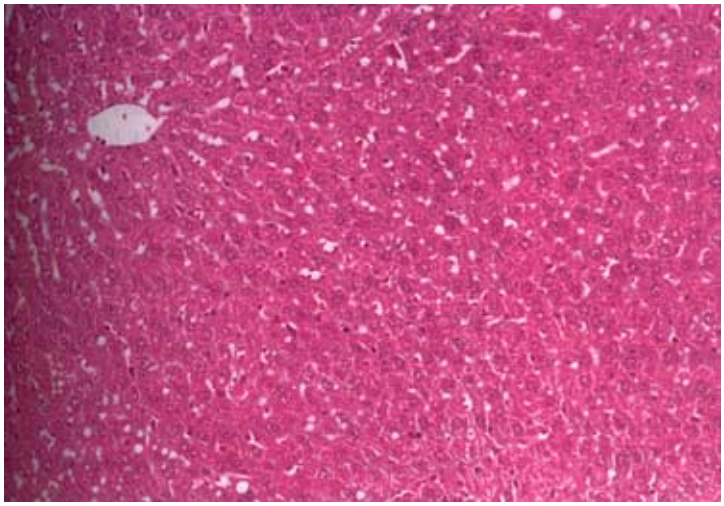
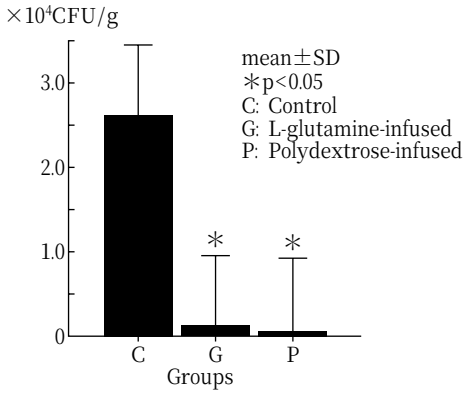


Fig. 7c In group P, fatty infiltration was partially demonstrated in the liver (hematoxylin-eosin, ×100).

Fig. 8　E. coli population levels in the mesenteric lymph nodes. The population levels of E. coli was statistically suppressed in group G and P as compared with that in group C（hematoxylin-eosin，×100）.



ず，腸内細菌による分解も受けにくい水溶性，難消化性多糖類であり，粘膜保護作用があるので本実験に用いた．

本実験において JIB を作製した C 群での小腸の組織学的検討では，回腸における絨毛の萎縮，絨毛間腔の拡大，リンパ球の浸潤と粘膜上皮の萎縮，脱落が認められ，腹腔内リンパ節への大腸菌の著明な移行がみられることから，BT の存在が証明された．一方，G，P 群ラットでは粘膜浮腫をともなってはいるものの，明らかに C 群よりも粘膜の構築が保たれており，腹腔内リンパ節への大腸菌の移行も軽度であることから，Gln および PD 投与による BT の抑制が示唆された．Nakamura ら[22]は，ラット熱傷による BT モデルで，食物繊維投与による腸粘膜の保持が BT の抑制に有用であったと報告している．

次に BT と NOx の関係については，C 群ラットの門脈血中 NOx 濃度は明らかな増加を認めた．ラディカルである NO は，発現時間が数秒と短いため，その作用は局所で発揮されることが前提となる．C 群ラットにおける門脈血中の NOx の増加は，BT の起こる小腸組織内で NO が合成されると考えられる．小腸組織内の iNOS mRNA の発現は C 群ラットで明らかに認められ，門脈血中の NOx の増加が小腸組織内で誘導された iNOS から産生されていることを示唆している．また，G，P 群ラットでは，門脈血中 NOx の上昇が軽度であること，小腸組織内の iNOS mRNA の発現が C 群に比較して弱かったことから，Gln，PD には BT を抑制することで NO 産生を抑制する効果があるものと推測された．したがって，JIB では小腸粘膜の構築が破壊されることで，そこに侵入した細菌，サイトカイン，あるいは好中球などの刺激により，小腸組織から iNOS mRNA が誘導され，NO が産生されたと推測できる．そして，この産生された NO が小腸自身をターゲットとし，cytotoxic に作用し BT をさらに誘導するものと推察された．これに対し小腸組織形態を維持し，BT を抑制するとされている Gln，PD の投与で BT，NOx の抑制と iNOS mRNA の発現の抑制が示唆された．

一方，肝障害に関しては，C 群ラットで GOT，GPT の上昇を認めたが，G 群ラットでは C 群に比較して有意に低値であった．P 群でも有意差は認めなかったものの増加は抑制された．肝の組織学的検討では，C 群ラットでは全体的に脂肪浸潤が認められた．それに対して G 群ラットでは，脂肪浸潤はほとんどみられず，P 群ラットでも軽度の脂肪浸潤のみを認めた．Jaime ら[8]による JIB モデルでは，JIB 作製 3 週間後に肝障害を認めている．本実験では，JIB 作製 1 週間後からも肝機能障害と肝の病理学的変化を認めた．Burke ら[23]は，臨床例の JIB 術後患者で，肝硬変に移行した症例に肝移植を施行したが移植後も肝機能障害が継続し，その原因は不明でありバイパスをもとに戻したことで軽減したと報告している．この例では，長期間の JIB により持続的な BT の状態が継続し肝障害をもたらしたと考えられる．C 群での BT による肝障害に対して，Gln の投与により GOT および GPT 値の増加は有意に抑制され，肝組織の障害も軽度に認められるのみであった．また，PD 投与によって，GOT，GPT 値には有意な抑制は認められなかったが，肝の組織学的変化は軽度であった．これらのことからも Gln および PD による BT の抑制と，それによる肝機能障害の軽減が示唆された．また，Gln の薬理学的な作用として，糖原性アミノ酸であるアラニン，グルタミンの投与がラットの実験的アルコール性肝障害で生じる脂肪蓄積，壊死，線維化を抑制したという報告[24]がある．このように，G 群ラットにおいて脂肪浸潤などの肝障害がより明らかに抑制された原因として，グルタミンが小腸粘膜上皮においてアラニンに変化し，肝臓に至ってグルコース生成などに利用されることから，脂肪浸潤と GOT，GPT 値がより著明に抑制された可能性も考えられる．

また NO の肝に対する影響としては，肝組織に対して cytoprotective に働く報告[25) 26]やミトコンドリア機

能障害をもたらすといったcytotoxicな報告[27]もみられる．このように，肝に対するNOの評価は定まっていない．門脈血中からはG，P群ではC群と比較して少量のNOxがみられた．G，P群でC群と比較して肝機能障害が軽度であった原因として，BTによる肝機能障害の他に，BTにより小腸組織から誘導されたNOの量も関与している可能性もある．小腸で発現された大量のNOでは肝障害をきたし，NOの量が少なければ肝では保護的に働くことも考えられる．この場合は，NOの作用時間は短時間であることから，小腸で誘導されたNOが直接肝障害をもたらすことは考え難い．そのため，サイトカインなどの何らかの液性因子が関与している可能性が示唆される．

以上，ラットJIBモデルによって，BTの発現を小腸粘膜の変化と腹腔内リンパ節大腸菌量により証明した．さらに，BTの発現は，Gln，PD投与により抑制された．また，BTに伴い小腸組織でのiNOS mRNA誘導と門脈血中NOx濃度の増加を認めた．BTによるNO産生は，GlnおよびPD投与により抑制された．一方，BTによりGOT，GPT値の増加と組織学的に肝小葉全般におよぶ脂肪変性が認められた．しかし，この肝機能障害と肝組織の変化は，GlnおよびPD投与によるBTの抑制によって軽度となった．肝障害に関して，NOの関与が示唆された．

本研究の要旨は，第23回日本外科系連合学会学術集会，第52回日本消化器外科学会総会において報告した．また本研究の一部は平成9年度私立大学等経常費補助金特別補助によった．

稿を終えるにあたり，本研究に対して懇切なる御指導と御校閲を賜りました獨協医科大学第2外科学教室小暮洋暉教授，門脇　淳助教授，木多秀彰講師に深謝します．また，終始御指導をいただいた，第1病理学教室正和信英教授に謝意を表します．

文　献

1）John A, Eric A, Moss G：Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. Surgery **104**：185―190, 1988
2）Berg RD：Bacterial translocation from the intestines. Exp Anim **34**：1―16, 1985
3）Peitzman AB, Udekwu AO, Ochoa J et al：Bacterial translocation in trauma patients. J Trauma **31**：1083―1087, 1991
4）Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ et al：Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative sepsis complications. Ann Surg **216**：172―183, 1991
5）下田　貢：閉塞性黄疸におけるnitric oxideの肝細胞保護作用に関する実験的検討．日消外会誌 **29**：684―690, 1996
6）下田　貢, 山口英見, 門脇　淳ほか：ラット空腸―回腸バイパスモデルにおけるbacterial translocationの発現とNO産生の関係．日消外会誌 **31**：1050, 1998
7）片岡祐一, 杉本勝彦, 相馬一亥ほか：重症患者に対する早期グルタミン加経腸栄養の有用性に関する臨床的研究．日救急医会誌 **6**：16―24, 1995
8）Jaime AR, Dantorbati PD, Tyrone W et al：Jejunoileal bypass-induced liver dysfunction and bacterial translocation：effect of intraluminal glutamine infusion. Am Surg **61**：397―402, 1995
9）Green LC, Wagner DA, Glogowski J et al：Analysis of nitrate, nitrite, and[15N]nitrate in biological fluids. Anal Biochem **126**：131―138, 1982
10）Liu S, Adocock IM, Old RW et al：Lipopolysaccharide treatment in vivo induced widespread tissue expression of inducible nitric oxide synthase mRNA. Biochem Biophys Res Commun **3**：1208―1213, 1993
11）Terada Y, Tomita K, Noguchi H et al：Polymerase chain reaction localization of constructive nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase messenger RNAs in microdissected rat nephron segment. J Clin Invest **90**：659―665, 1992
12）Wolochow H, Hildebrand GJ, Lamanna C：Translocation of microorganisms across the intestinal wall of the rat：Effect of microbial size and concentration. J Infect Dis **116**：523―528, 1966
13）Ramon LZ, John FH, Margaret MO et al：Bacterial translocation in burned mice after administration of various diets including fiber and glutamine-enriched enteral formulas. Crit Care Med **22**：690―696, 1994
14）Hwal C, Sasaki M, Fujiyama Y et al：Effect of enteral glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation after abdominal radiation injury in rats. J Gastroenterol **32**：189―195, 1997
15）森野一真, 松本　修, 薄場　修ほか：閉塞性黄疸時におけるbacterial translocationの基礎的検討．日腹部救急医会誌 **16**：913―917, 1996
16）Donald LS, Chris F, Ugur K et al：Inhibition of nitric oxide with aminoguanidine reduces bacterial translocation after endotoxin chllenge in vivo. Arch Surg **131**：1155―1163, 1996
17）Stark ME, Szurszewslo JH：Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. Gasroenterology **103**：1928―1949, 1992
18）Nothan C：Nitric oxide as a secretary product of

mammalian cells. FASEBJ **6**：3051—3064, 1992
19) Gross SS, Levi R：Tetrahydrobiopterin synthesis：An absolute requirement for cytokine-induced nitric oxide generation by vascular smooth muscle. J Biol Chem **267**：25722—25729, 1992
20) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA：Nitric oxide：physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacal Rev **2**：109—142, 1991
21) 斉藤英昭, 平松毅幸, 福島亮治：外科侵襲時の腸管の役割とその重要性．外科　**53**：683—689, 1991
22) Nakamura T, Hasebe H, Yamakawa M et al：Effect of dietary fiber on bowel mucosal integrity and bacterial translocation in burned rats. J Nutr Sci Vitaminol **43**：445—454, 1997
23) Burke GW, Cirocco R, Hensley G et al：Liver transplantation for cirrhousis following jejuno-ileal bypass-regional cytokine differences associated with pathological changes in the transplant liver. Transplantation **54**：374—377, 1992
24) Suzuki H, Tominaga T, Mizuno H：Ethanol and hydrarazine sulfate induced chronic hepatic injury in rats：The curative effect of administration of glucogenic amino acids. Alcohol Alcohol **28**：111, 1993
25) Biliar TR, Curran RD, Harbrecht B et al：Modulation of nitrogen oxide synthesis in vivo：NG-monomethyl-1-arginine inhibits endotoxin induced nitrite/nitrate biosynthesis while promoting hepatic damage. J Leukoc Biol **48**：565—569, 1990
26) Stadler J, Curran RD, Ochoa JB et al：Effect of endogenous nitric oxide on mitochondrial respiration of rat hepatocytes in vitro and in vivo. Arch Surg **126**：186—191, 1991
27) Curran RD, Ferrari FK, Kispert PH et al：Nitric oxide and nitric oxide generating compounds inhibit hepatocyte protein synthesis. FASEB J **5**：2085—2092, 1991

Suppression of Bacterial Translocation by L-Glutamine and Polydextrose in Rats, Particularly Evaluated from Changes of Nitric Oxide

Hidemi Yamaguchi
Second Department of Surgery, Dokkyo University School of Medicine

Using the jejunoileal bypass（JIB）-induced bacterial translocation（BT）model in rats, the effect of L-glutamine and polydextrose was investigated for prevention of BT with changes in local nitric oxide (NO) and inducible NO synthase mRNA. The rats were divided into 3 groups according to the material administered intraluminally：Group C（control）received infusion of only 5%glucose. Group G received infusion of 5%glucose +L-glutamine. Group P received 5%glucose+polydextrose. Seven days after JIB, increases in NOx, GOT, GPT levels in the portal vein were demonstrated in group C. In group G, these three levels statistically showed a tendency of decrease as compared with those in group C. In group P, the level of NOx was statistically suppressed significantly.

Although no statistically significant difference was found in the levels of serum GOT and GPT, there was a tendency of decrease. Translocation of Escherichia coli to mesentric lymph nodes and atrophy of the intestinal mucosa revealed a tendency of decrease in groups G and P.

As a conclusion, intraluminal administration of L-glutamine and polydextrose seems to suppress the appearance of local NO and BT.

Reprint requests：Hidemi Yamaguchi　Second Department of Surgery, Dokkyo University School of Medicine
880 Kita-kobayashi, Mibu, Shimotsuga, 321-0293 JAPAN