

無菌動物を用いた 2, 3 の急性腹症に関する実験外科学

近畿大学医学部第2外科学教室

久 山 健

〔原稿受付：昭和54年7月10日〕

Gnotobiotic Research of Experimental Surgery Concerned with a Few Diseases of Abdominal Emergency

TAKESHI KUYAMA

The Second Department of Surgery School of Medicine Kinki University

This paper deals with gnotobiotic investigations of experimental surgery concerned with a few diseases of abdominal emergency, for instances, intestinal obstruction, acute pancreatitis, perforation of acute gangrenous appendicitis and so on. The results of this research could clarify the three following conclusions. (a) At germfree environment, ethionine acute pancreatitis of choline deficiency feeding is more severe than same attacks at the conventional environment. (b) Gnotobiotic acute pancreatitis always caused the perforation of cecum or appendix. (c) When perforation of cecum or appendix occurs, cecum contents of germfree mice were more toxic than ones of open room mice, because of the pathological metabolism of bile acids in the region of portal circulation.

緒 言

宮川・Reynere・Gustafssonにより1942年無菌動物飼育技術が完成された。1963年にTrexlerによってビニールタンクによる簡便法が開発された。Levenson・代田・久山はこの実験法を実験外科学に導入した⁴⁾¹²⁾。1964年著者はアルバートアインスタイン医科大学外科Levenson研究室において無菌アイソレータ技術を修

得し、無菌性急性膵炎、イレウス・盲腸穿孔性胆汁性腹膜炎の急性腹膜疾患を無菌の世界に再現してみた。可成り興味ある現象を認めたので報告す。この技術は宮川・佐々木・田波によって長足に進歩し臨床外科学にも応用される様になった。著者は菅原の核滅菌法を導入しこの技術を簡素化することに成功した。全く細菌のない世界は別世界の様に奇異な動物がすみ誠に興味ある生物反応をみることが出来る。近畿大学におけ

Key words : Intestinal flora, Bile acids toxicity, Acute pancreatitis, Megacecum, Cecal perforation.

索引語：腸内細菌叢，胆汁酸毒性，急性膵炎，巨大盲腸症，盲腸穿孔。

Present address : The 2nd Department of Surgery, Kinki University, School of Medicine, Sayama Osaka, 589, Japan.

る 6 年間の研究成果を総括し消化器病研究の参考に供するものである^{10,13)}。

実験方法

I) 無菌マウス巨大盲腸穿孔性胆汁性腹膜炎

A) 日本クレア千葉ファームより D. D. S. 無菌マウス一対をえて, germfree アイソレーター内において 4 代繁殖させ 58 匹の無菌マウスを実験に使用し, 飼育法は N・I・H 方式を追試した. 飼料は核滅菌缶詰基準食である. 無菌マウスを 10 週令を germfree アイソレーター内に用意す¹¹⁾. 核滅菌した nembtal 瓶とマントウ針と注射筒にスプレー消毒を追加し無菌タンクに持ち込む. タンク内にて作業グラブを用い nembtal を生理的食塩水により 100 倍に稀釈す. マントウ注射筒にマントウ針をつけ, タンクのビニール板を針により傷をつけさる様にして各マウス腹腔に上記稀釈液を 0.1ml 注入す. この時, 誤って盲腸内に注入したマウスは麻酔にかからない. ベディング(檻

内床にしいたカンナ屑) 上にたおれる. これを金属メッシュ床のケージにうつす. 核滅菌しタンクに入れられた Nail (除毛剤) をマウスの前腹壁にぬり 5 分後,



写真2 無菌生物培養無菌テスト

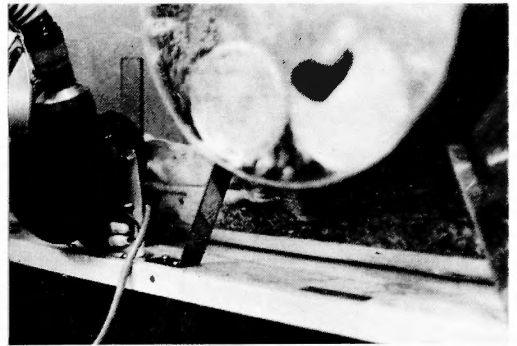


写真1 空輸用無菌アイソレーター

表1 無菌動物基準食

組成	重量ポンド
ビタミンフリーカゼイン	20
トウモロコシ油	11
米粉	50
非栄養ファイバー	5
肝臓乾燥粉末	2
ビタミン C	0.2
エルーイノシトール	0.1
イースト・アルブミン	20
タケダ総合ビタミン	2.0
ミネラル混合	5.0
ビタミン B ₂ 複合	0.5
濃厚ビタミン A (200,000 国際単位/G)	0.2
ビタミン D ₃ (1,500 国際単位/G)	3.0

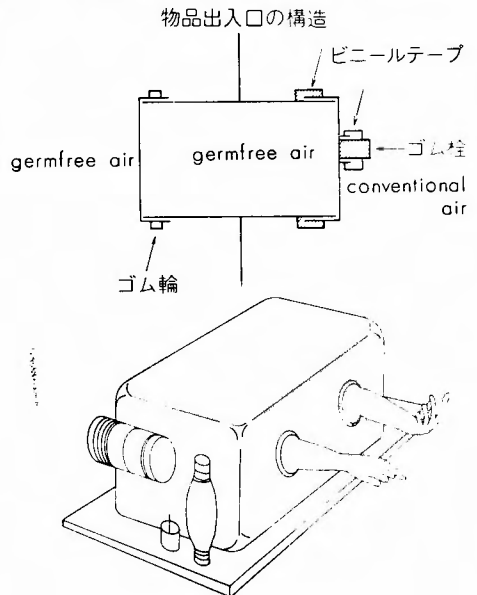


写真3 実験用無菌アイソレーター



写真4 田辺・古川法による無菌マウス胆汁酸負荷胆汁酸毒性脂肪肝巨大盲腸症

飲用水をガーゼにひたし、それにより Nail と腹壁毛をふきとる。Nail を充分に洗い流す。無菌タンクは全く germfree であるから消毒操作は不必要である。次に白線の所にて臍より 1 cm 下から 2 cm 上に向かって腹壁を縦に切開す。その中に暗黒色の巨大盲腸を認める。その軸の方向、中央部に 0.2cm の縦切開を加う。暗黒色の盲腸内容を腹腔内に流し出し再び Johnson & Johnson の proline 糸にて縫合した。この proline 糸も放射線滅菌 5 M・R により殺菌し germfree アイソレーターに入れられたものである。この手術操作を行うとき作業グローブも一対でありそのため全く介助者がいないので腹壁にかけた糸により釣り上げ盲腸内容が腹腔外にもれない様にした。次に 0.00 金属ワイヤーを用い腹壁を一層結節縫合し 6 針にて閉じる。この無菌タンク内手術を♀24匹・♂18匹に行う。これを A1 群とした。次に♀24匹♂18匹の試獣について腹壁を同様に 2 cm 切開し 3 分後に金属ワイヤー 0.00 により結節縫合 6 針にて一層閉腹した。これを A2 群とした。同じく germfree アイソレーター内において♀

14匹♂14匹に盲腸の 0.2mm 切開を行いその儘、自然流出の状態にして同様に閉腹した。これを A3 群とした。

B) open room マウス10週令♀14匹♂14匹を用意した。これは A) の実験に用いたマウスの両親の兄弟姉妹を無菌タンクより出し繁殖させたものである。これらすべての飼育は基準食によって行われた。同一週令、同一食により飼育された同一純系のマウスである。Nail にて除毛、0.01% Hibtain 消毒液で洗滌し、同じ量の nembtal により麻酔す。臍より 1 cm 下方より頭側に向って正中切開 2 cm を加う。この場合は巨大盲腸でないため固い粘土状の糞塊を腹腔に押し出し A) と同様に閉腹した。腹腔に固い粘土様の盲腸内糞塊を押し出すのに時間を要し手術時間は 4 分を要した。次に conventional mice 10週令♀20匹♂15匹を用意し同様に麻酔し腹部正中切開 2 cm を加え閉腹した。開腹しておく時間は 4 分とした。次に同様の実験を行い盲腸に 0.2mm 切開した儘にして閉腹した。この実験にも 10週令♀15匹♂20匹の open room マウスを用いた。盲腸内容を押し出したマウス群を B-I 群、盲腸切開のみのものを B-II 群、開腹のみのものを B-III 群と名づけた。

C) 4 週令♂無菌マウスを無菌環境タンク内において頸部けい引により屠殺す。無菌タンク内にて盲腸内容を 50ml あつめ、金属罐内につめシールする。open room マウス 4 週令の盲腸内容を 10ml の生理的食塩水にそそぎながら溶解し上記無菌マウスの盲腸内容と同量にうすめる。無菌マウス 17 匹により盲腸内容総量 50ml になったので無菌マウスと同数 17 匹の open room マウスから盲腸内容を集めた。両者を罐詰にし大阪府立中央放射線研究所において防護壁附設水槽に沈め放射能を 5 MR を照射す。これによって完全滅菌した。それぞれ 3 ml を別々の 4 週令♂ open room マウスの腹腔に注入した。各群 20 匹のマウスを用意し呼吸停止して全マウスが死亡する時間を測定した。

(A) (B) (C) 各実験マウスの肺・肝・腎の hematoxylin-eosin 染色組織標本を作った。

II) 無菌性急性肝炎の実験

D.D.S. マウスの無菌純系動物を 4 代当研究室において繁殖させた。4 週令♂ D.D.S. 無菌マウス 16 匹を Lambardi 急性肝炎発生 ethionin 飼料*) によって 4

* 註：無菌動物は K₂ の不足をきたし出血傾向を示し肝炎をきたすこともあるのでエーザイ Kaywan 500mg を 1kg に添加した。

日間飼育した。同じ動物の別の14匹を同様に飼育し open room 飼料開始後1日・2日・3日・4日に prostaglandin E₁ 50mg/1kg 腹腔注入した。更に同じ実験を行い13匹に prostaglandin E₂ 50mg/1kg 腹腔注入を同じ日程で行った。次に同じ条件の試験鼠20匹にコントロールとして滅菌生理水 0.5ml を腹腔内に注入した。すべての腹腔注入にはマントウ針を用い5秒間に注入した。次に同じ実験を行い、ただ prostaglandin E₁, E₂ の注入量を1/100量に減量した。E₁ については16匹、E₂ については11匹のマウスに行った。

無菌環境タンク内マウスについて行ったと全く同様な実験を非無菌4週令43匹の雄試験鼠について行った。各グループの注射2回迄の死亡率を検討した。2回以後には全く死亡ラットはなかった。prostaglandin E₁, E₂ の腹腔内注入毒性は基準食無菌及び基準食 open room マウスにも行った。死亡したものを除いて14日目に脱血屠殺し脾臓を中性 Formalin 10%溶液を用い固定し hematoxylin-eosin 染色組織標本により検鏡した。

実験結果

1) 無菌動物巨大盲腸穿孔による胆汁性腹膜炎について

open room マウスは手術後30分においてすべて生存しておいた。これに反して盲腸切開後5分迄に、自然に盲腸内容が流出したのも、手術中しぼり出したものも、無菌マウスの場合盲腸切開試験はすべて死亡した。死亡無菌マウス組織像は乏血性病変等のみにて D.I.C. (Disseminated Intravascular Coagulation) も認めず endotoxin shock を思わせるものはなかった(表3)。

次に核滅菌無菌マウス巨大盲腸内容が示す open room マウス腹膜炎毒性は極めて強い。4分以内にて注入全マウスが死亡した。これに反して open room

表2 中性脂肪注入ラット食

組成	重量ポンド
ビタミンフリーカゼイン	20
トウモロコシ油	0
米粉	50
非栄養ファイバー	5
肝臓乾燥粉末	2
ビタミン C	0.2
エルーイノシトール	0.1
イースト・アルブミン	20
タケダ総合ビタミン	2.0
ミネラル混合	5.0
ビタミン B ₂ 複合	0.5
濃厚ビタミン A (200,000国際単位/G)	0.2
ビタミン D ₃ (1,500国際単位/G)	3.0

表3 発熱テスト

Fever before injection of intralipids, 24Hr, after the last inject. Anal determination
F. Degree and Means value of 4 rats

Date	Conv. No inject.	Conv. Male	Conv. Female	Germ. Male	Germ. Female
before	98	97	96	97	97
11th	97	97	100	99	99
23rd	99	101	99	99	97
29th	98	104	101	96	101

Anal temperature after the third injection, 10th injection and 23rd injection of intralipids, 6 gm per kilogram of bodyweight.

Values of means concerned with 4 rats (F degree of temperature)

Conventional	Before	0	30	60	120 Minuts
3rd Injection	97	97	99	98	98
10th Injection	96	100	102	102	101
23rd Injection	99	103	103	102	101
Germfree	before	0	30	60	120 Minuts
3rd Injection	96	95	96	98	99
10th Injection	95	97	97	98	95
23rd Injection	98	97	98	98	97

表4 静脈注入中性脂肪の組成 (重量)
(スエーデン製イントラリピッド)

大豆油	10%
卵黄レシチンクロマト分画	4%
グリセロール	1.2%
蒸留水	84.8%

表5 静脈脂肪注入ラット成長曲線
() 食物摂取量

週令	♂	無菌	一般	注射しない♂(一般)
3		123 (12)	139 (12)	127 (12)
4		154 (11)	166 (15)	158 (10)
注射				
1		163 (12)	181 (13)	172 (14)
2		166 (13)	193 (11)	185 (12)
3		181 (12)	190 (13)	192 (13)
4		188 (15)	178 (15)	228 (15)
週令	♀	無菌	一般	注射しない♀(一般)
3		109 (12)	112 (12)	110 (12)
4		130 (14)	124 (15)	124 (12)
注射				
1		152 (12)	134 (13)	133 (14)
2		161 (12)	142 (11)	142 (12)
3		170 (12)	140 (6)	153 (13)
4		183 (10)	134 (10)	163 (15)

表6 血液学的所見

a. 血清測定値

	ヘマリット (%)	血漿総蛋白濃度 (%)
無菌♀ ↑	41	8.1
無菌♂	42	7.7
一般♀ ↓	38	8.3
一般♂	38	9.1
注射しない一般♀	43	7.8
注射しない一般♂	46	8.2

b. 血小板 (1000/mm²)

雄群	雌群
無菌♀ 704	無菌♂ 720
一般♀ 714	一般♂ 650

c. 脾臓の体重比

ラット群	%
↑ 一般♀	0.73
注射一般♂	0.81
群無菌♀	0.43
↓ 一般♂	0.36
注射しない一般♂	0.24
注射しない一般♀	0.31

マウス核滅菌盲腸内容注入の場合は15分間生存し、細菌の毒性・菌力を除外しても盲腸内容の毒性は無菌マウスの方が強いことを意味している (表4)。しかしこの無菌動物巨大盲腸内容腹腔注入によるショック死の原因を組織学的に検討したが如何なる結論も得られなかった。しかし組織学検査では静脈血栓が門脈領域に散発している。

Ⅱ) 無菌急性肺炎の実験

表2に示した急性肺炎飼料は Young の choline 欠乏食に 0.5% ethionine を加えたものである。無菌環境タンク内においては4日間のこの特殊食飼育により次の変化を認めた。

16匹の中、4匹は4日目に死亡した。4匹は巨大盲腸穿孔、胆汁性腹膜炎の状態である。8匹は高度の巨大盲腸症、紙の様にうすい盲腸壁、胆汁様腹水とミルク様肥大の脾臓をみとめた。これに反して open room マウスの場合は6日の飼育によってもすべて生存しているが脂肪肝・肝臓萎縮・脾臓壊死を認めた。これは 0.25% ethionine 50%蔗糖を加えた choline 欠乏食により10日飼育した Lambardi の実験結果と一致していた。無菌マウス♀20匹について同じ実験をしたけれども雌雄差は認められなかった。この結果は次のことを示唆している。腸内細菌叢はこの代謝性脾臓死による死亡を間接的又は直接的に抑制している。この様な急性肺炎は無菌マウスの巨大盲腸の穿孔を誘発するものの様である。しかしそればかりでなく脾の泡化は無菌においてきわめて強く、腸内細菌叢は急性肺炎の発生も抑制するものと考えられる。

Ⅲ) 急性肺炎と prostaglandin E₁ E₂

表7 体重と副腎重量

a. 盲腸内容重量を体重より引いた値 g		体重
注射 (-) 一般♂		227
注射 (-) 一般♀		166
一般♂		179
一般♀		134
無菌♂		168
無菌♀		152
b. 副腎重量%		G
ラット群		
無菌♂		0.08
無菌♀		0.20
一般♂		0.10
一般♀		0.09
注射 (-) 一般♂		0.02
注射 (-) 一般♀		0.05

a) prostaglandin E₁ E₂ の腹腔内注入

無菌マウス 50mg/1kg prostaglandin E₁ 又は E₂ の腹腔注入の場合、第1回の注射又は第2回の注射により注射後5~80分以内に呼吸困難、瘻れん、チアノーゼにて死亡するものもあった。E₁ は60%、E₂ は40%の率にて死亡した。これに反し一般試験は基準食飼育においてはE₁ 30%、E₂ 20%の死亡率、急性膵炎食の場合、E₁ 45%、E₂ 20%にて無菌環境タンク内よりも低い⁵⁾⁶⁾。無菌マウス膵炎食飼育にて prostaglandin 0.5mg/1kg を腹腔注入した場合、E₁ では1回目10%、E₂ は2回にわたり10%の致死率を示した。open room マウスでは基準食飼育にて、ethionine 食でも、死亡率はゼロであった。

N) prostaglandin E₁ の急性膵炎予防作用

prostaglandin E₁ 注射をうけ1又は2回の注入にさいして死亡せず生き残ったものは6日目でも急性膵炎の所見は全くない。

無菌群、open room マウス群ともにショックにより死亡しなければ ethionine 急性膵炎の発生を prostaglandin E₁ が抑制する。E₂ とコントロールとは大差を認めない。prostaglandin E₁ 0.5mg/1kg の腹腔注射ではこの毒性膵炎の発生は認めるが、E₂ 群、コントロール群に比較して組織像に見る病変は軽度であった。

考 察

I) 巨大盲腸穿孔による無菌マウスのショック死について

1967年 Gustafsson が報告した通り無菌マウスの盲腸壁は chenodoxalic acid を吸収し肝臓において murecholic acids になり再び胆汁に排泄される。この循環があるかぎり盲腸内容の毒性はつよく open room のマウスの盲腸内容よりも腹腔腔への流出に伴うショックは強い。細菌ショックよりも強いショックをまねく様である。これは原子力完全滅菌盲腸内容の無菌マウスと一般マウスの場合における毒性比較実験によっても明らかである。

著者は1963年以来、腸内細菌叢と消化器外科の研究をつづけてきたけれど、盲腸の内容、巨大盲腸の問題は謎である。胆汁、膵液、腸液中の消化酵素群、胆汁色素が腸内細菌叢により不活性化又は変性をうける。無菌動物ではこれがなくてそのまま保存される。我々はこの盲腸内容が大量にもれると即死することを証明した。無菌動物であるから septic shock はありえな

い。これは conventional の盲腸内容の完全滅菌したものよりも毒性は強い。1970年に著者は臨床において糞便性腹膜炎等の死亡率はきわめて高いことは指摘したが¹⁾ それよりも危険なのは、十二指腸潰瘍穿孔にみられる胆汁性汎発性腹膜炎である。endotoxic shock、胆汁性腹膜炎 shock を純粋に分けて解明出来ることが本研究の特徴である。著者はここに bilirubin と biliverdin の毒性の差、消化酵素が腸内細菌叢により無毒化される可能性は今検討することは困難で複雑と思う。著者はむしろ盲腸粘膜の通過性に重点をおきたい。

無菌動物に腸内細菌の1つである clostridia と bacteroides を感染させると無菌生物盲腸がなくなる。その結果盲腸壁が肥厚する³⁾⁸⁾。一旦汚染した後は、経口抗生物質により腸内細菌叢を減少させても巨大盲腸は生じない。無菌動物の糞便の胆汁酸含量は有菌生物糞便に比較すると1/2量であって、その大半が muricholic acid である⁷⁾。この実験結果に示された無菌生物盲腸内容の腹膜刺激ショック死は P. H の差と云う推測もあったが、実際大差はない。これは飼料組成により、無菌動物の場合はかなり変動すると思う。endotoxin が全くない無菌動物の盲腸の内容の強い毒性は胆汁酸なのか、胆汁色素なのか、P. H なのか結論づけられない。多分、腸内細菌叢の菌体が胆汁、膵液及び腸液の作用を中和するのではなかろうかと想像しうる。無菌動物は腸閉塞が生じて endotoxin shock は生じなくて、電解質、水の平衡等がくずれるまでショック死しない。この事実と類以し無菌動物の巨大盲腸穿孔によって septic shock は生じないから死亡しないと思ったけれどショック死したことは意外であった。急性腹症における下部消化管穿孔はもし腸内細菌 flora がないと胆汁性汎発性腹膜炎に近いものになる。この問題の解決には更に消化管全長にわたる内容の分析が必要である。

Prostaglandin E₁ 及び E₂ の脂質化学における作用

Prostaglandin は1960、Sweden Stockholm Karolinska Institutes の Bergström が発見した作用物質である。これは1962、Western Reserve University、Vanderbilt University の Sutherland が発見した cyclic AMP と共に生殖作用、細胞膜、血栓形成、肺の気管支筋につよい作用が目ざされた。臨床的には婦人科領域、試験的には特発性脱疽の治療にも応用された。無菌動物における非感染性代謝性急性膵炎の病因

的代謝異常が何んであるか、文献的にも、著者自身の研究でも全く不明である。prostaglandine は血小板凝集を抑制又は促進をする。これは脂肪酸不飽和直鎖に対して、peroxidase で酸化された結果、ある場合は血栓形成、又は血栓抑制に働くのである。prostaglandine E₁ は血栓抑制、気管支収縮と細胞膜を強化し細胞内 K⁺ イオン値を上昇せしめる。これに反して prostaglandine E₂ は E₁ より弱い薬理作用であるが、気管支収縮と血栓形成促進 (E₁ と反対) が報告されている。この生化学変化は脂酸の過酸化とトコフェロール vitamine E と密接な関係をもつものである。

研究結果を要約すると、prostaglandine E₁ を常用量の50倍を3回投与すると、60%の shock 死はあっても、生存獣には ethionine acute pancreatitis は著明でない。prostaglandine E₂ の同量投与は40%の shock 死があり、ethionine の急性膵臓炎の所見の改善はない。shock 死は気管支痙攣で、E₁ は細胞膜の賦活による膵酵素血中流出抑制により E₂ の治療効果を見たのである。prostaglandine E₁ 及び E₂ 常用量では初回のみ E₁ 致死率20%、E₂ の死亡率は2回目のみ20%で、1回目後2日間のみ活性が下がるが、それ以後 E₁ E₂ 注射群の活性はコントロールよりすぐれ、E₁ は膵臓の変化は極めて軽度である。非注射群、E₂ 注射群は ethionine 性急性膵臓炎を明らかに認めた。現在、choline 欠乏症に ethionine で methionine 代謝を遮断すると急性膵臓壊死症が生じる。生化学的過程は解明されていない。無菌環境タンクで少量づつ長時間にわたり投与することが技術的に出来ない。このため気管支痙攣が急激に生じ窒息死した。それに耐えた試験獣については prostaglandine E₁ 注射群に対してのみ、prostaglandine は急性膵炎抑制作用を認めた。ethionine と choline 欠乏症状の合併による膵消化酵素の膵消化壊死の発生機序と prostaglandine E₂ の不飽和脂酸の過酸化との関連性は両者の生化学的解明が進むにつれて、この問題はより明瞭になる。代謝性急性膵炎の抑制として prostaglandine E₁ の緩徐な注射が有望であり、脂質の過酸化と急性膵臓壊死病因を追求することも必要である。急性膵臓壊死に対しては trasinol が特効的であって、現況の研究段階では prostaglandine 系には臨床的に採用しうる化合物を指摘することは出来ないが、脂酸過酸化をコントロールする prostaglandine 系作用物質に属する prostaglandine E₁, E₂ 及び H 属、cyclic AMP などと、急性膵臓炎の関係を追跡することは無意味で無いと思

う。仮に prostaglandine E₂ を急性膵炎治療に応用する方法について考慮するならば、肺障害を抑制するために極めて大量を緩徐に注射しなければならない。prostaglandine E₂ の抗急性膵炎作用は腸内細菌叢の欠除で示されるが、腸内細菌叢欠除は ethionine 性急性膵臓炎等を促進する可能性は有りうる。以上の事実から次の事を推測しうる。腸内の細菌が prostaglandine E₂ の拮抗剤を産生するのか、prostaglandine E₂ と同じ作用を示す物質を大量産生するのか不明であるが、いずれかである事は間違いない。こゝに臨床的に抗生物質を静脈注射か経口投与か、急性膵炎治療の場合は前者をまづ選び、後者が万が一採用されるときは腸内細菌叢の変化も考え prostaglandine E₂ 微速点滴注射も考慮してよからう。

飲酒した場合、腸内で methionine よりエタノールの存在下で ethionine に変化することも有りうるであろう。これを抑制する菌、又は、ethionine を分解する菌の欠落は生体にとって危険である。感染がなくとも choline 欠乏症になると、この危険な急性膵炎の発作にみまわれることを示唆し、正常な腸内細菌がこれを予防している。

抗生物質で治癒しない炎症の1つとして、この急性膵炎がある。血栓形成の脂質代謝に関係する prostaglandine E₁ 及び E₂ の本症発生抑制及び促進の効果を検討してみた。胃腸吻合通過障害は全層縫合リークによる感染に基くものである。抗生物質により感染を局在せしめ、その生体反応として腸管癒着が生じ、二次的に胃腸通過障害が発来したものである。この場合、再開腹の必要はあっても救命しうる。抗生物質のない時代では縫合不全から汎発性腹膜炎で死亡したケースであろう。十二指腸断端縫合不全は膵臓損傷が主因とされたが、手術技術の問題とは別に術後代謝異常がある場合に多いと思う。術後血清アミラーゼ値異常上昇を潜在性膵壊死と考えると、これと十二指腸断端縫合不全の間に関連性を想像しうる。静脈性脂肪を含め、術後代謝異常を補正する方法が開発され、完全非経口栄養投与法が完成した現在、膵臓の退行変性と十二指腸断端縫合不全は減少し、この目的には大量の膵酵素中和剤 trasinol 注射も採用された。しかし十二指腸胃吻合后壁固定のため、術後14日に大量出血死をした症例の病理報告に接し、この様に抗生物質と静脈栄養法が発達しても術後性膵壊死の問題は解決していないことを再確認した。特発性急性膵炎とこの術後性潜在性膵炎による縫合不全、腸大量出血の問題の基礎

として、本研究の結果から感染よりは methionine 代謝に関連した ethionine 毒性も考えなければならない。prostaglandine E₁ 及び E₂ は細胞膜保護のために必要な脂質代謝に薬理作用を示す。

最後に脾破裂の様な高度の脾損傷があっても、脾酵素の腹腔内リークによる腸管癒着は生じるが、急性脾炎の様な広範囲な脂肪変性はない。これらの事実を整理すると、急性脾炎の発生には感染よりも、脾損傷よりも常に代謝異常が先行する。菌体毒素も、胎内以来の腸内 dysbacterism による胆汁酸再吸収促進も直接に関与しない。急性脾臓壊死の病因となる代謝異常として、本報で採用した methionine の拮抗剤である ethionine 及び choline 欠乏症の合併の他に、微量金属イオン、たとえば Zn⁺⁺, CO⁺⁺, Mg⁺⁺ の組織代謝異常も取りあげられた。腸内細菌叢が産生することが考へる本ホルモン系の関与することも検討した。更に vitamine K₂ も負荷してこの代謝性急性腹症の病因として胆汁酸代謝異常や、或いはこの他に最近の報告では、急性脾炎の病因として経口避妊剤及び各種利尿物質が報告された。prostaglandine 系の E₁ 及び E₂ 以外のものについても将来検討されるであろう。腸内における ethionine ethanol, methionine, 腸内菌叢等の反応系を更に追求する必要がある。

肝硬変の発生が methionine 代謝異常と関連しているから²⁾、急性脾炎や術後性脾障害についても肝機能は考慮されるべきであろう。最近急性壊疽性胆嚢炎の病因について肝障害病因説が考えられ、これが大腸菌の endotoxin による胆嚢血管内 D.I.C. によるものか？胆嚢粘膜の胆汁毒性防衛機能低下によるか？或いは肝障害による胆汁自身の滅菌力の低下にもとづく上行感染とか、論議はつきない。同じ様に胃腸吻合不全とその出血についても脾酵素 exdotoxin の門脈血管領域での血流内放出について論じられている。これらはすべて肝細胞に終局的に集中する。そこで処理分解される他に胆汁内に排泄され腸管内に出現する可能性もある。これらの処理に腸内細菌叢が関与するであろう。この腸管内処理が出来なければ、再吸収され肝、脾に集り無菌動物では腸内細菌がないからこう云う代謝異常は重積し顕著になる。無菌動物における脾臓の線維化⁹⁾や無菌動物の糖尿病的变化⁹⁾も、この肝、脾代謝という観点から解明の糸口をつかむことも出来よう。腸吻合創の創傷治癒と腸内細菌の関係は、この糖尿病的脾からも想健しう。消化器手術の成功と術後代謝の正常化は、腸内細菌の健康なバランスも含めて

相互密接な相関性が存在すると思う。

腸内細菌保護の見地からも、腸管非吸収性抗生物質の長期経口投与についても注意しなければならない。

結 語

1) 非感染性、代謝性急性脾炎を無菌動物において choline 欠乏症及び ethionine を用い実験的に作製した。本症は広範囲に脂肪変性を生じ、脾外分泌細胞膜 phospholipide の機能障害であると云う想定にて prostaglandine E₁ と E₂ と別々に腹腔内に投与した所、脾炎所見において E₁ 大量投与群に著明な変化をみとめた。

2) 無菌動物盲腸内容は放射線滅菌一般動物の盲腸内容よりもつよい腹膜刺激症を示した。

本研究に多大の御援助をいただいた本教室の田辺広巳講師、本学ライフサイエンス研究所渡辺伸介技師、小林嘉代博士に心より謝辞を表すものである。

参 考 文 献

- 1) Akelly BJ et al : Effects of costridium species upon cecal size of gnotobiotic mice. Proc Soc. Exp Biol Med 110 : 455, 1962.
- 2) 八田重男 : 胆汁酸代謝と腸内細菌に関する実験的研究. 日外会誌 80 466, 1979.
- 3) 久山健 : 急性虫垂炎を除く急性腹症91例の救急手術経験. 手術 24 : 512, 1970.
- 4) Levenson SM, et al : Some metabolic and nutritional studies with germfree animals. Proc Fed 22 : 109, 1963.
- 5) 野里孝雄, 他 : Prostaglandin E₂ の急性毒性試験. 小野薬品工業株式会社中央研究所報告, 東京, 1972.
- 6) Smith RE, et al : Toxicology of the Prostaglandins. 7 : 247, 1974.
- 7) 田辺広巳・谷村弘, 他 : 無菌マウスによる胆汁酸毒性起因の脂肪肝について. 昭和52年1月無菌ノートバイオロジー学会(名古屋)
- 8) 田波潤一郎 : 無菌動物に関する研究. 千葉医学会雑誌 35 : 9, 1959.
- 9) Swell DL, et al : Glucose tolerance, insulin and catecholamine in germfree rats. Proc Soc Exp Biol Med 152 16, 1976.
- 10) Tanami J : Experimental studies on the effects of irritant gas and dust on the respiratory organs of gnotobiology. Jap J Hyg 47 : 177, 1971.
- 11) Tanami J, et al : Polyvinyl isolator procedure. Bullentin of The Experimental Animals 12 8, 1963.

- 12) Tanami J, et al : A few problems concerning to germfree animals research and equipment of germfree isolators. *Modern Media* 7 : 206, 1961.
- 13) Wright HW, et al : Germfree animals research at the National Institutes of Health, Recent Progress in Microbiology at VII Intern. Congress for Microbiology Washington DC, 1958.