
臨 床

腸内細菌叢と胆汁酸代謝

静脈栄養と経口摂取の差異に関連して

久 山 健

〔原稿受付：昭和54年5月18日〕

Intoxication of Bile Acids and Intestinal Flora Concerning
to Discussion with Complete Parenteral Nutrition

TAKESHI KUYAMA

The Second Surgical Department of Medical School, Kinki University

If the intestinal flora does not exist in the gastrointestinal tracts since the birth of animals, as same as germfree lifes, the intoxication of bile acids in liver and cecum causes the giant cecum, soft feces and fatty liver in cases of peroral overloading of bile acids. The unbalances of metabolism in liver and cecum would base on the artificial condition that exchanges from the parenteral nutrition to the enteral nutrition, in time of getting out from uterus, never occurs simultaneously, with the formation of any intestinal flora, in germfree animals. All fetus are fed by the parenteral nutrition inside the germfree environment of intrauterine world, similar to adults of germfree animals. On the other words, germfree isolator of gnotobiotics plays roles as same as the uterus concerned with fetus in life which is in the symbiosis of many microorganism. The fetus in uterus is living by parenteral nutrition through umbilical vessels, without any assistances of intestinal flora. Any infant is fed by enteral nutrition, immediately after its birth, in co-operation with the adequate function of the intestinal flora. All germfree animals inside the germfree isolators, are living by enteral feeding, without any help of intestinal flora. The fetus inside uterus is fed by parenteral nutrition without metabolic assistance of intestinal flora. The germfree animals are fed by enteral nutrition on the same condition as fetus. They

Key words : Germfree, Bile acid, Parenteral nutrition, Intestinal flora Megacecum, Enteral nutrition.

索引語：無菌，胆汁酸，非経口栄養，腸内細菌，巨大盲腸，経口栄養。

Present Address : The 2nd Surgical Department of Medical School, Kinki University, Sayama, Minamikawachi, Osaka, 589, Japan.

are reasons why the giant cecum occurs. The most important factor of such pathological differences between the enteral and parenteral nutrition, on the lack of the intestinal flora, would be related with intoxication of bile acids. On the other words, the absorption and dissolving action of bile acids by intestinal flora, especially, Clostridium and Bacteroides, are important in clarifying the pathogenesis of the giant cecum in germfree mice.

緒 言

1958年, Levenson, Malm 等が無菌動物による実験外科学研究を公表した¹⁾. 著者はその研究報告を見て以来, 新しい外科学理論の展開をこの研究方法応用に求めた. 1963年, 著者は Levenson 研究室 (New York) において, この無菌動物を修得し, 1972年, 無菌動物の研究を公表した. 1975年, 当教室において無菌マウス (D.D.S.) の繁殖に成功した. 更に胆汁酸負荷により無菌マウス胆石形成に成功し, 田辺は1976年それを報告した. 更に胆汁酸負荷により, 無菌マウスの重症胆汁酸中毒が発生することを認めた. これと同時に古川も, 胆石症及び胆汁酸中毒が無菌動物に発生する事を報告した⁹⁾. 既に, 1968年, Kellog は, 無菌動物盲腸内容は普通動物のそれに比較し胆汁酸を10倍以上含有する事を報告した. この問題について, 著者も2, 3の研究を追加して報告した. 腸内細菌叢と胆汁酸解毒の関係は結腸の外科にも関連するため, 著者は, 胆汁酸毒性脂肪肝研究をここに報告する.

無菌動物飼育繁殖とその生物学的特異性

1944年, Raynire が無菌動物飼育繁殖技術を完成した. これと同時に宮川・飯島・Gustafson もこれを研究し, 数多くの注目すべき発見をした²⁾⁶⁾. 多くの医学者が主張し, 著者も消化器系の病態生理解明には, 無菌動物研究が不可欠と考えた¹⁾²⁾. 無菌ラットは腹腔の98%をしめる巨大盲腸をもっている. しかし, 腸内細菌叢中の嫌気性菌クロストリディム及びバクテリオイデスの菌体抽出物 (死菌) 分画によって, この巨大盲腸症を消失せしめる事が出来る⁶⁾. 著者の経験よりすると, 大腸菌単一感染でもこの巨大盲腸は消失した.

日本 CLEA 千葉農場において, 無菌タンク内で繁殖した無菌マウス一対を空輸用無菌アイソレーター (図1 空輸用無菌動物用タンク) に収容し, 全日空で空輸し当教室に用意した無菌アイソレーターにトランスファスリーブを用いて移す. その後6ヶ月かかり繁殖せしめ実験に必要な無菌マウス D.D.S. ストレイ

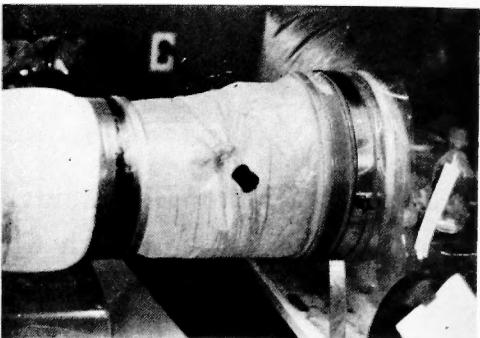


図1 空輸用無菌動物タンク

表1 実験外科学の無菌環境実験のための基準飼料組成

組成の各成分	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
牛肝乾燥粉末	2
ビタミンC末	0.2
l イノシトール	0.1
イースト抽出アルブミン	20
タケダ総合ビタミン	5
塩混合末	5
ビタミン B ₂ 複合体	0.5
上記各成分混合物 803・28ポンドに下記のものを加える.	
1 g 中 Vitamine A 20 万単位含有末	1.816
1 g 中 Vitamine D ₃ 1.5000単位含有オイル	30.260
meradione	68.100
トウモロコシ油	4.540

ン8 4週令の試獣を得た. この間, 4代にわたる繁殖期間すべて, 無菌アイソレーターに生存した. 無菌アイソレーター内の空気はすべて4%過醋酸のスプレーによって消毒されていた. タンクの換気は, すべて松風式細菌フィルターを通して, このタンク内に送風された. アイソレーターよりアイソレーターに移転す

る場合も、接続スリーブで密封し4%過醋酸で消毒した連結路を作って動物を移す。(図2無菌アイソレーター) 過醋酸スプレーには、重松式防毒マスクを装着して行う。繁殖中に用いたケージ、ベデング、給水瓶、飲用水は図3の様な消毒罐に、セロファンで密封しオートクレーブを行い、しかる後に接続スリーブを用い、この消毒罐と無菌アイソレーターを連結し、その連結路を過醋酸スプレーにより消毒した後に、消毒罐よりこれらの材料を無菌アイソレーターに収容した。無菌アイソレーターは月に2回、各動物の糞便を培養しその無菌性を検査した。この培養は、クックドミノブイオンを培養基とし、20°Cと37°Cの2つの湿度によってインキュベーションし、図3の様にその混濁度によって無菌性を確認した。

無菌環境下生物の特異性

人間の無菌生活と云うものは有り得ない。しかし、人間の胎児は無菌生物である。胎児と幼児との間には大いなる差異が存在する。それは出生と共に大いなる改変の原因である。それら改変・差異を箇条書にしてみると、

- (1) 非経口栄養から経口栄養に。
- (2) 静脈ガス交換より肺ガス交換に。

である。後者の方は、ブロンキアルトリーフローラと心の形態的变化をきたす。それから数多くの心奇型より心臓外科学が生まれる運命になる。

本論文の主題は(1)である。著者は、(2)についてもその出発点に関係したが、(1)については1955年以来研究を続けてきた⁴⁾。その総括をしてみると次の様になる。

非経口栄養より経口栄養に、或いは経口栄養より非経口栄養に変換を生後に行う時、特に後者では大問題が生じ、臨床的にも数多くの対応手段が考案された。この根本は次の事実に基因する。非経口栄養によって全く支障なく行われる胎児と我々と本質的にどこか違うかと云うことを考えると“胎児期をすむと細菌の洗礼をうける”と云う事実である。経口摂取が始まると胆汁分泌がよくなり、胆汁色素の門脈系領域内循環が発来す。しかしながら胆汁酸循環に著者は注目した。胆汁色素の腸肝循環は、肺呼吸開始に本来基因するに反し、胆汁酸循環の開始は胎児期の静脈栄養から出生による経口栄養への変換に不可欠である。Kellog, Trexler⁸⁾、田波⁷⁾等が指摘している様に、胆汁酸肝大腸循環に腸内細菌が不可欠である。この様な非経口栄養と経口栄養の出生による変換と云う事より無菌動物

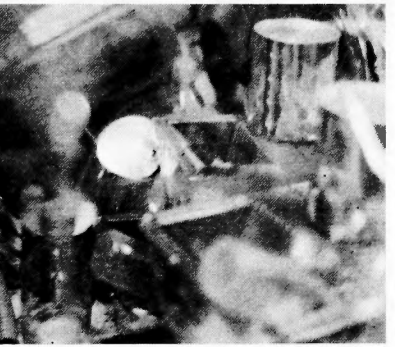


図2 無菌動物飼育タンク

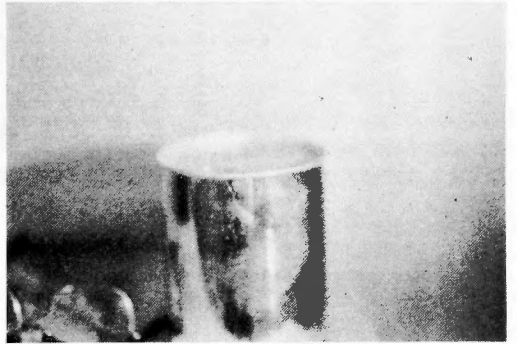


図3 放射能滅菌罐詰無菌動物飼料

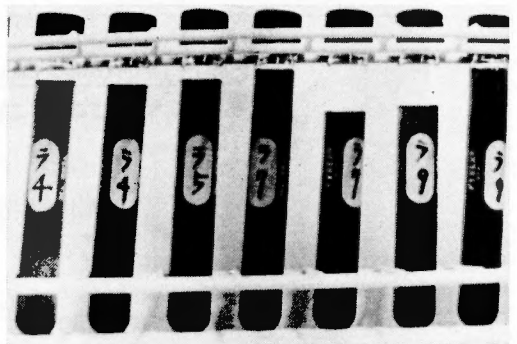


図4 無菌動物細菌学的無菌テスト

再吸収され肝を経て胆汁として盲腸内に戻ると云う無菌生物特有のサークルは切られ、糞便として、胆汁酸組成成分は体外に排泄される。腸内細菌叢は、胆汁酸の分解に役立つので、細菌成分による盲腸壁変性と共に無菌動物の胆汁酸毒性は消失する。非経口栄養によって胆汁分泌は減少し、大腸内容はかなり変化するものである。経口栄養に変化すると、胆汁酸分泌は増加し、もし腸内に無菌動物の様にバクテリオイデスがなければ腸壁変性は生じない。そのため、腸・肝・胆汁間の胆汁酸の循環は切られることなく巨大盲腸症が生じる。田辺は、無菌動物に胆石症を作る目的にて大量の胆汁酸を経口負荷すると高度の脂肪肝が発生することを報告し、古川も、腸内細菌完全欠除の状態で脂肪肝・腸内出血をきたす原因として、やはり胆汁酸経口負荷を証明した(図7・図8)。著者の経口栄養と静脈栄養に関する経験よりするならば、この事実の逆も考えねばならない。1961年、胆汁中のコール酸の含量が低下すると胆石症が発生することを、Cunningham (New York) が報告した。1959年、Levenson は有菌動物に非吸収経口抗生物質ネオマイシンを長期投与すると、腸内細菌叢が破壊されコリン欠乏食等により肝硬変が生じることを報告した³⁾⁶⁾。更に、1967年パンクレアテックサイトーデスの発生も報告した。Kellog が1968年に報告した通り無菌動物の腸内細菌欠除は胆汁酸循環をきたす。非経口栄養により、経口栄養が切れるにもかかわらず腸内細菌叢があると、大量の胆汁酸損失(糞便へ)経口的胆汁酸源は切られ、コレステリン石の発生する素地は否定出来ない。腸内細菌叢、静脈栄養、コリンなどの作用物質の関係は、胆汁酸肝消化管サークルのみに焦点を合わせてみても経口栄養では腸内細菌叢は必要、非経口栄養では腸内細菌叢は有害無益であって、本来の作用を営まない腸内の細菌叢は抗生物質で殺菌しないと胆石症等の原因になることもありうる。著者が指摘したとおり、非経口栄養にはビタミン負荷の必要は無視されているが、こう云う危険よりすると誤りである。再度この問題を取り上げたい。しかしこう云う非経口栄養と腸内細菌叢の関連を論ずる場合は、1年程度の完全非経口栄養を対象とし、術後用いる静脈栄養とは全く異なるものである。1962年、Watkin (Bethesda) は、脂肪乳剤が一度胆汁より腸内に分泌され再吸収される説を立てたが、これは腸内細菌叢の影響がこう云う結論にみちびいたのではない。非経口栄養は胎児栄養の再現である云う説を著者は信ずるが、胎児にない腸内細菌叢が我々の

目ざす外科の完全静脈栄養の状態では存在していて、何らかの代謝上の不都合をもたらす事は想像にかたくない。

(b) 腸内細菌叢と脾臓機構の相関性

この問題は、我々の研究を含め数多くの研究成果が

表2 胆汁酸負荷飼料(古川・日本外科学会雑誌)

表1 基準食 1,000 g に対し(重量%)
2% cholic acid
0.4% Lithocholic acid
1.6% Chenodecholic acid
5.0% Taurocholic acid
を加え、C. M. C. (Croboxymethyl cellulose) 4% を加え固型化し、5 MR 核滅菌を行う。

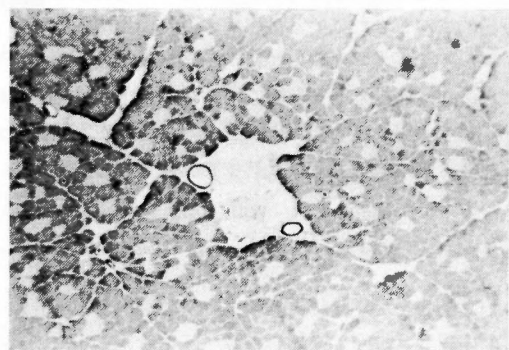


図7 無菌マウス(DDS8)胆汁酸経口負荷による急性毒性発生時の脂肪肝組織像(1978年3月)日本医大第1外科古川の方法による。(田辺法の変法)



図8 無菌マウスにおける胆汁酸毒性による脂肪肝(肉眼写真)

あるにもかかわらず、前述の様な胆汁酸毒性に関する論理上の統一性に類する解明を得ていない。糖尿病の本態について、岡本は、アロクサン糖尿の発見によりその解明に大きな前進をもたらした。1976年、Philips は、腸内細菌完全欠除が糖尿病性膵をもたらすと発表した。膵の内分泌構造の問題は、著者の様な実験外科的立場では論ずるに余りに大きすぎる。1970年、Levenson は、無菌動物に多発性囊腫症を作るに成功し、それは全く代謝的に行ったものであった。著者は1979年、エチオニン急性膵炎を無菌動物に作り、それがヒル急性膵炎同様にプロスタグランディン E_2 で予防しうることを報告した。これら一連の研究は、腸内細菌叢の作用と膵内外分泌の関係を示唆するものであるが、いまだその解明は行われていない。文化病として疫学的に注目されている糖尿病・急性膵炎に、コレステロール結石と共に新しい科学的スポットをあて、更に一段の進歩をきたすものであろう。文化とは、食物・生活圏の清浄化もその一部とすると、腸内細菌叢の変化も考えてよい。そして抗生物質の登場も無視出来ない。

結 語

無菌動物を用い、腸内細菌叢完全欠落による腸肝胆汁酸循環異常の発生を述べ、膵・肝において腸内細菌叢が経口栄養、非経口栄養共に重大な役割を果たすことを示した。胎児と出生後における経口及び非経口栄養、及び腸内細菌叢の有無と云う対比と相関して考察した。ここで注意すべきことは、こういう科学的事実はより安全な静脈栄養発展のために応用すべきであると云うことである。

本研究について御協力戴いた田辺広巳医学士・渡辺伸介技師、小林嘉成技師に心より謝辞を表するものであります。

参 考 文 献

- 1) Levenson SM and Tennant B: Some metabolic and nutritional studies with germfree animals. *Proc Fed* **22** : 109-119, 1963.
- 2) Philips BH and Gorstein F: Effects of different species of bacteria on the pathology of enteric amebiasis in menocontaminated guinea pigs. *A J Trop Med Hyg* **15** : 863-868, 1966.
- 3) Sewell DL, Bruchner-Kardoss E, et al: Glucose tolerance insulin and catecholamine levels in germfree rats. *Proc Soc Exp Biol Med* **152** : 16-19, 1976.
- 4) Skelly BJ and Trexler PC, et al: Effects of clostridium species upon cecal size of gnotobiotic mice. *Pro Soc Exp Biol Med* **110** : 455-458, 1962.
- 5) 白羽 誠, 川合秀治, 他: 高カロリー輸液の現況と考察. *近代医誌* **2** : 15-26, 1977.
- 6) Tanami J: Gnotobiology. *JMA Chiba* **47** : 177-184, 1971.
- 7) Tanami J: A few problems concerning to germfree animals research and equipment of germfree isolators. *Modern Media* **7** : 206-269, 1961.
- 8) Wright HE, and Philips BP, et al: Germfree animal research at The National Institutes of Health. Recent Progress in Microbiology at 8th International Congress for Microbiology. Washington DC National Academy of Science, 1958.
- 9) 八田重男: 胆汁酸代謝と腸管内細菌に関する実験. *日外会誌* **80** : 466-481, 1979.