小腸の両端閉塞に関する実験的研究

Ⅳ 閉塞内容に関する研究

日本医科大学 齊藤外科教室 (主任・齊藤 溥教授)

竹 田 関 治 郎

Tokijiro Takeda

緒 言

齊藤 (正意), Gerard (1922) は腸管両端閉塞の死因は、閉塞内容の毒物の吸収に依る中毒死で、内容中よりヒスタミンを証明している。牛田 (1928) は両端閉塞腸管内に発生する毒物は蛋白質の高級分解産物と考えられるが、この毒物発生には細菌が重要な役割を果していると思われると述べている。Nemir (1949) は絞腸腸管内容の一部はヘミン及びヘモグロビンに由来し、この内容は絞腸腸管壁を透過して腹腔内に出現し、しかる後血行中に吸収され激しい中毒症状を起すと云っている。Tanturi (1950) は絞腸腸管内にレチナーゼ及びヒアルロニダーゼを証明し、このような酵素が絞腸腸管壁の透過性の亢進、壊死の急速な発展を助長すると思われると報告している。その他、両端閉塞のみならず、単純閉塞に於ける腸内容の研究は極めて多く、Amusat (1839) により注意されてから今日に至る迄多数の毒物が提唱されている。

最近肝硬変症及び乳幼児の消化不良性中毒の原因として、腸内菌に依る腸内腐敗産物の問題がとりあげられ、高橋 (1953) は肝硬変症の原因として、腸内に腐敗産物として産生される biogene amines をとりあげ、いろいろのアミンが肝障害を起すことを証明している。又加藤 (1954) は乳幼児の消化不良性中毒症の本態を腸内腐敗に求め、腸内腐敗により下痢がおこり、腐敗産物が人体に或る程度の毒作用を及ぼし、肝機能・造血機構の障碍及びビタミンの破壊或は利用不全の原因となり得ると云い、イレウス等の消化器疾患に広く関係があると記載している。

齊藤溥教授はイレウス死の自家中毒説を信ずる者は勿論のこと、此の閉塞内容に何等かの解決の鍵を求めるのは自然の傾きで、この内容は明らかに正常腸管内容より遙かに強い毒力を有し、その毒性は腸内細菌がその決定の鍵を握っていると云う見解が強化しつつあ

る様であると述べている。

かかる見地より我が教室に於ては、イレウス実験に種々抗生物質を使用し、実験動物の生存日数の延長と諸種イレウス症状の緩解、閉塞解除直後の悪化の防止、回復の促進が見られる等認むべき結果を得た。この事は昭和 28 年日本外科学会総会に始めて発表され、なお同会に於て齊藤溥教授はイレウスに対する化学療法はイレウスの本態に触れたものであると結論された。

小腸両端閉塞に関する私の研究結果をみると、両端閉塞腸管のみならず他の諸臓器にも著しい組織学的変化が出現するが (第Ⅰ報・日本医科大学雑誌 20 巻 11 号)、第Ⅲ報 (日本医科大学雑誌 21 巻 2 号) に述べた如く、抗生物質を使用した場合は以上の変化は著しく軽減し、特に閉塞腸管内に Phthalylsulfathiazole (山之内製薬・エンテジール) を使用した場合に於て最も顯著であつた。

Licht (1951) は両端閉塞腸管内容及びその酒精処理残渣の生理的食塩水溶液を健康な犬の股静脈に注射すると激しいショック症状を起して死亡し、腸粘膜に出血を認め、閉塞内容の有毒なることを確認し、この毒物をリゾチーム様物質に帰した。

そこで私は両端閉塞腸管内容の毒性を Licht と同様な方法により調査し、その作用と抗生物質との関係を明らかにしようと考えて実験を試み得た成績を述べる。

実験方法

実験動物・麻酔・手術方法は拙著第Ⅲ報 (日本医科大学雑誌 21 巻 2 号) に於けると同様で、小腸下 $\frac{1}{3}$ (廻腸) 両端閉塞を作成した。実験動物は A・B・C の群に分類し A 群は抗生物質を使用しないもの、B 群は手術時両端閉塞腸管内に Phthalylsulfathiazole (山之内製薬・エンテジール) (以下 E と略記する)

第1表 実験犬の分類

群	注射用閉塞内容供給犬					被注射犬		
	番号	性	体重(kg)	手術年月日	屠殺年月日	番号	性	体重(kg)
A (無処置)	35	♂	16.5	1951 28/X	1951 8/X	36	♂	19.0
	39	♂	20.0	1951 8/XI	1951 17/XI	40	♂	21.0
	41	♂	16.4	1951 29/XI	1951 9/XII	42	♂	13.5
	83	♂	11.1	1953 6/I	1953 13/I	86	♂	14.0
B (E注射)	72	♂	15.4	1952 24/XI	1952 4/XII	76	♂	16.5
	79	♂	14.4	1952 18/XI	1952 26/XII	81	♂	12.4
	85	♂	9.4	1953 8/I	1953 15/I	88	♂	13.5
C (P筋注)	73	♂	14.8	1952 24/XI	1952 3/XII	75	♂	17.5
	78	♂	17.1	1952 18/XII	1952 25/XII	80	♂	11.4
	84	♂	12.1	1953 8/I	1953 15/I	87	♂	14.5
対 照	43	♂	13.0	—	1951 28/XII	44	♀	12.4

E : フタリールスルファチアゾール (エンテジール)

P : ペニシリン

対照 : 注射用健康全小腸内容供給犬及び被注射犬

10 gr を約 20~30 cc のリンゲル氏液と混じり注入したもの、C群は術後1日30万単位の油性プロカインペニシリン(以下Pと略記する)を全身的に連日使用した。実験動物は術後7~10日目に屠殺し、夫々閉塞内容採取し検査に供した。(第1表)

腸内容は遠心沈澱し(1分3000廻転1時間)、その上澄に等量の純アルコールを加え再び遠心沈澱し、またその上澄に等量のアルコールを加えもう一度遠心沈澱して得た沈澱を空気中で乾燥させ、その20 mgr を約30 cc のリンゲル氏液に溶解し被検液とした。この様にしてA・B・Cの3群から夫々得られた被検液は健康犬の股静脈内に注射し、注射後5~6時間観察した後、心臓内に空気を刺入し屠殺して剖検した。

実験成績

1) A群(両端閉塞の腸内容被検液の注射された場合)

注射されたのち犬の一般状態は直ちに不良となる。即ち悪心・嘔吐・放尿・脱糞等の症状を示し、元氣なく坐臥する。

胃に著変はないが、十二指腸粘膜は暗赤色を呈し出血が認められ、空腸・迴腸粘膜面には所々に拇指頭大の発赤があり、特に1例(No. 86)に於ては迴腸粘膜

は著明な暗赤色を示し凝血の附着する部がある。一般に寄生虫の存在する部は点状の出血が認められる。

腸粘膜の暗赤色を示す部は、組織学的に著明な被覆上皮細胞剝離・絨毛先端の崩壊があり、固有層には強度の鬱血・血行静止及び出血を認める。

2) B群(両端閉塞内にEを使用した腸内容被検液の注射された場合)

注射されたのち、犬の一般状態は少々

不良となる。1例(No. 76)に嘔吐を見たが、概して悪心も嘔吐も軽減している。

小腸粘膜には一般に著変を見ないが、十二指腸粘膜に軽度の発赤を示すものがある。

小腸粘膜は組織学的に軽度の被覆上皮細胞剝離・絨毛先端の崩壊があり、固有層には極めて軽度の鬱血を認めるのみである。

3) C群(Pを筋注した両端閉塞腸管内容被検液の注射された場合)

注射後犬は一般状態不良となり、悪心・嘔吐・放尿・脱糞等の症状を示し、元氣なく坐臥する。

胃には著変を見ない。十二指腸粘膜は1例(No. 87)に於て軽度の発赤を示すのみで、他は暗赤色を呈し出血を認めた。空腸・迴腸粘膜には所々拇指頭大の赤斑があり、寄生虫の存在する部に点状の出血を認め、1例(No. 75)に於ては迴腸末端部内容に凝血を混在している。

小腸粘膜の暗赤色を示す部は、組織学的に著しい被覆上皮細胞の剝離、絨毛先端の崩壊があり、固有層には著明な鬱血・巢状出血を認めた。

4) 対照(健康な犬の全小腸内容を被検液として注射した場合)

第2表 実験犬の分類

群	注射用閉塞内容供給犬			被 注 射 犬			腸内容(沈渣乾燥物) の注射量 (mgr)
	番号	性	体重 (kg)	番号	性	体重 (kg)	
A (無処置)	91	♂	16.4	93	♂	16.5	30
	97	♂	15.4	95	♂	16.7	20
	301	♂	11.1	100	♂	11.0	20
				303	♂	17.0	30
B (E注射)	92	♂	14.4	94	♂	17.0	30
	99	♂	10.6	96	♂	15.0	20
	302	♂	20.5	180	♂	14.0	20
				304	♂	16.5	30

しい中毒症状と小腸粘膜の出血が見られた。

2) B群(閉塞)

上部腸管内にEを使用した腸内容を被検液として注射した場合)

注射後犬の一般状態は良好で、一般に脱糞・放尿を認めるのみで、嘔吐は見られないが、No. 96に於て

注射後犬の一般状態に著変を認めない。胃に著変なく、十二指腸粘膜に極めて軽度の発赤を認めるのみで、空腸・廻腸には特別の所見は認められなかつた。

附：低位腸閉塞上部腸管内容に関する知見補遺

実験方法

両端閉塞実験に於けると同様に麻酔・開腹を行い、廻腸末端部より上方約30cmの所で小腸を横断し、その上下断端を縫合閉鎖して低位腸閉塞を作成した。

実験動物をA・Bの2群に分類し、A群は単純閉塞のみの場合、B群は手術時に腸断端よりE 15 gr をリンゲル氏液約30ccと混じ閉塞上部腸管内に注入したものである。

閉塞第3日目に屠殺し、その腸内容を前記と同様に処理し得た沈渣乾燥物20~30mgを約30ccのリンゲル氏液に溶解し、健康な犬の股静脈内に注射し同様に観察調査した。

実験成績

1) A群(低位閉塞の腸内容を被検液として注射した場合)

注射後4例中2例(No. 100・303)は一般状態に著変なく脱糞・放尿のみを認めた。他の2例中1例(No. 95)は注射後少々元氣なく、2~3回の嘔吐を催し、他の1例(No. 93)は一般状態極めて不良で、数回の嘔吐があり、刺激に対する反応は消失し、注射後2時間目頃には横臥し死直前の様相を呈している。

一般に小腸粘膜は軽度の発赤を示しているだけであるが、No. 100に於ては十二指腸粘膜の発赤が特に著しく、No. 93に於ては十二指腸・空腸粘膜は暗赤色を呈し出血が認められた。即ち4例中1例に於て、著

1回の嘔吐を見た。又No. 94に於ては一般状態は少々不良であつたが、悪心・嘔吐等は全く見られなかつた。

一般に小腸粘膜は軽度の発赤を示すのみであるが、No. 180に於ては十二指腸粘膜の発赤は少々強度で、No. 94では十二指腸・空腸粘膜は暗赤色を呈し出血が認められた。

即ち一般に中毒症状は著明でないが、4例中1例に於て小腸粘膜の出血が認められた。

総括並びに考按

腸管閉塞時その内容に毒物の存在を考えることは最も常識的であつて、それに関する研究も甚だ多いのは当然である。この内容をとつて他動物に注射し研究した業績も亦多い。

齊藤漢教授(1934)は犬の実験的高位腸閉塞に於て、閉塞内容をマウスに注射し、その毒性を確認し、占部(1930)は犬の実験的腸閉塞内容を健康な犬の腹腔内又は静脈内に注射するに、犬は虚脱・嘔吐・裏急後重脱糞・抽搐症状を来し、死体に於ては鬱血・出血等を特に肺臓・大気管枝粘膜・肝臓・脾臓・腎臓等の実質臓器、十二指腸・上部小腸粘膜に認めると報告している。最近 Nemir (1949)は犬の実験的絞縮性イレウス末期に於ける腹腔内貯溜液を健康な犬の腹腔内及び静脈内に注入し、その有毒なることを記載している。

Licht (1951)は両端閉塞腸管内容そのもの自身及び閉塞内容を細菌濾過器により無菌としたもの、又閉塞内容の酒精残渣(閉塞内容を遠心沈澱し、その上澄に等量の純アルコールを加え、再び遠心沈澱し、又その上澄に等量のアルコールを加え遠心沈澱し得た沈渣

竹 田 論 文 附 図 (第Ⅳ報)

附図 1 普通両端閉塞内容被検液の静注
(廻・空・十二指腸粘膜の著明な出血)

附図 2 普通両端閉塞内容被検液の静注
(廻腸粘膜固有層の著明な出血)

附図 3 普通両端閉塞内容被検液の静注
(十二指腸粘膜固有層の著明な出血)

附図 4 フタリールスルファアゾール使用
両端閉塞内容被検液の静注
(廻・空・十二指腸粘膜に出血を認めず)

附図 5 フタリールスルファアゾール
使用両端閉塞内容被検液の静注
(十二指腸粘膜固有層に鬱血・出血を認めず)

附図 6 ペニシリン筋注両端閉塞内容被検液
の静注
(廻・空・十二指腸粘膜の出血)

附図 7 ペニシリン筋注両端閉塞内容被検液の靜注
(十二指腸粘膜被覆上皮細胞剝離と絨毛先端崩壊)

附図 8 ペニシリン筋注両端閉塞内容被検液の靜注
(十二指腸粘膜固有層の鬱血)

附図 9 ペニシリン筋注両端閉塞内容被検液の靜注
(迴腸粘膜固有層の集状出血)

を空气中で乾燥したもの)の生理的食塩水溶液を健康な犬の静脈内に注射すると、犬は激しい中毒症状を起して死亡するものが多く、また小腸粘膜に著しい出血を認め、その有毒なることを証明したが、更に純粹なリゾチームの生理的食塩水の溶液を注射したところ、閉塞内容を注射した場合と同様の結果を得たので、閉塞内容は *lysozym activity* の物質を含有していると思われると述べている。

そこで私は犬に迴腸(下 $\frac{1}{2}$ 小腸)両端閉塞を作成し、その内容をとつて Licht と同様な方法によつて、その実験を追試し、その結果を確認した。即ち閉塞内容の注射後、実験犬は著明な中毒症状を示し、小腸粘膜に出血を認めた。私は更に進んで、被注射犬腸管の病理組織学的検査も行い、抗生物質を使用した場合の閉塞内容の毒力の相違を比較検討したのである。

両端閉塞腸管内に E を注射しておいた場合の閉塞内容を健康な犬に注射するに、中毒症状は軽度に止まり、小腸粘膜出血等の変化が認められない。

私は両端閉塞腸管内に抗生物質を使用した場合の病理組織学的研究を行い(第Ⅲ報・日本医科大学雑誌 21 卷 2 号)、閉塞腸管内の細菌は著しく減少し、諸臓器の組織学的変化も極めて軽度に止まることを認めたのであるが、本実験に於てみられた閉塞内容の毒力の変化と並行的関係のあることを知つたのである。

即ち Licht の方法によつて得られた毒性物質即ちリゾチーム作用物質と云うものは、腸内細菌と密接な関係のあるものと考えられる。両端閉塞腸管内容の毒力に対する腸内細菌の影響は極めて重大であることを知り、絞縊性イレウスの治療に當つては、閉塞内容の毒力の減弱を目的としても、化学療法は有効適切な欠くことの出来ないものであると考える。更にまた、同様な意味に於て閉塞性イレウス腸管内使用の有効である所以も解明されたと信ずる。

次に抗生物質の一つである P を使用した場合は如何。即ち P を筋注するに、前著(第Ⅲ報)に記載にした様に、両端閉塞実験犬の生存日数は明らかに延長し、諸臓器の組織学的変化も軽減するのである。そこで閉塞腸内容をとつて同様に毒力を調べるに、予想に反してそれ程顯著な好成績をみなかつた。

教室の中西・牛尾・黒田等のイレウス内容細菌の培養成績から云うと、P は E よりも優れている。しかし鈴木・犬養等の行つたイレウス動物生存日数から云うと、高位及び低位閉塞に於ては兩種薬剤により生存日数は著しく延長するが、E の方が寧ろ優位にある。

また 両端閉塞腸内容の毒性を Licht の方法で検査するに、Eの方がすぐれている。即ち兩種薬剤の優劣には一定の成績を得ていないことになる。この点に就ては更に検索を要するところであるが、培養によつて得た集落数は参考にはなるが、その増減を以て直ちにこの毒力の強弱を判定することは出来ない。培養し得た細菌の病原性そのものを知ることが必要となろう。これ等の実験結果に基づいて考えるに、むしろその生存日数と内容そのものの毒性がイレウス症状を左右する有力かつ密接な関係にある因子である と考える。従つて、私の実験結果の様に腸内容の毒力の減弱から推論するならば、単純閉塞に於て生存日数の延長するのは当然であろう。しかし私の両端閉塞実験に於て、実験後7日以内の生存率をみると、50%であるが、P筋注例では全例生存し、E注腸例では86%である。即ちPが優れている。これ等兩者の間には、果して有為の差があると断定し得るかは、実験例数の少いこと及び実験方法に関する吟味も考慮しなければ断定出来ないが、教室に於ける諸他の実験成績を総合し考える時、腸の局所使用もPの筋注も有効な結果を示しておるところからみるとそれぞれその作用部位を異にし、イレウス症状は単に腸内細菌によるのみならず、腸壁その他の部位の細菌にも関係する面の少くないことが想像される。即ち両端閉塞に於ては、その局所にのみならず全身的にも化学療法が行われることが最も望ましいと思われる。

次に低位腸閉塞実験を試みた。本実験は内容停滞と腸内圧亢進など、両端閉塞の場合と相一致する条件を有している。このことは教室古賀(1953)の腸壁・肝・肺のヒスタミンを定量した実験結果に於ても明らかである。即ち低位腸閉塞・両端閉塞の何れに於ても、ヒスタミン量は著しい増加を示している。

低位閉塞内容の注射後、4例中1例に於て著しい中毒症状・小腸粘膜の出血を認めたが、他の3例には特に著しい変化を認めなかつた。これは実験の都合上、閉塞3日目と規定して、その腸内容を採取したため、未だ内容の毒力が充分に増強していなかつたか、或は両端閉塞との相違によることかも知れない。之に対しEの注腸された場合には、一般に中毒症状は著明でなく、対照実験に比較し明かに軽減され、4例中1例に於て小腸粘膜の出血が認められた。即ち低位腸閉塞実験に於ては、化学療法の効果は臨牀所見によつて確認されたに過ぎず、極めて明瞭に知り得たとは云えないが、その効果は否定し得ないところである。

即ち腸閉塞は、両端閉塞であると単純閉塞であるとを問はず、何れに於ても閉塞腸内細菌の發育を阻止し、その内容の毒力を低下せしめる目的をもつて、強力な抗生物質の注腸は一つの有力な治療法であると考えられる。

結 論

犬に迴腸両端閉塞又は低位腸閉塞を設け、その閉塞内容に一定の処理を加えた後、その毒力を調べた。抗生物質を使用した場合と、使用しない場合の結果を比較検討し次の諸結果を得た。

1. 両端閉塞腸管内容是有毒で、これを健康犬に注射するに、著明な中毒症状及び小腸粘膜の出血が認められる。
2. 両端閉塞腸管内に Phthalylsulphathiazole(山之内製薬・エンテジール)が使用されていた場合の閉塞内容の毒力は著しく減弱している。
3. ペニシリンが全身的に使用されていた場合の両端閉塞内容に於ては毒力の顯著な減弱は認められない。
4. 低位腸閉塞に於て、閉塞腸管内に phthalylsulphathiazole が使用されていた場合の閉塞内容の毒力は減弱すると考えられる。
5. 両端閉塞及び腸閉塞に於ける閉塞内容の毒性には腸内細菌は重要な役割を演じていると思われる。

本論文の一部は昭和28年4月、第53回日本外科学会総会に於て発表した。

(本研究は文部省研究費に負う所が多い。記して感謝の意を表する)

参 考 文 献

- 齊藤(正意): 日外科学会誌, **24**回, 179(大正11)
 占部: 日内科学会誌, **18**, 747(昭5)
 牛田: 日本外科宝函, **5**, 219(昭3)
 Nemir: Annals of Surgery, **130**, 857, 874(1949)
 Tanturi: Surgery Gynecology and Obstetrics, **90**, 171(1950)
 Licht: Surgery, **30**, 198(1951)
 齊藤(溟): イレウスの臨床(昭25)
 齊藤(溟): 日外科学会誌, **54**回, 488(昭28)
 高橋: 綜合医学, **10**, 14(昭28)
 加藤: 治療, **35**, 9(昭29)
 齊藤(溟): 日外科学会誌, **35**回, 107(昭9)
 竹田: 日医大誌, **20**, 11号(昭28)
 竹田: 日医大誌, **21**, 2号(昭29)
 古賀: 日医大誌, **20**, 7号(昭28)