小腸（粘膜）二糖類分解酵素活性 — 消化器疾患ならびに食餌因子との関連について —

弘前大学医学部内科学第一講座（指導 松永藤雄教授）

後藤 昭平

DISACCHARIDASE ACTIVITY IN THE JEJUNAL MUCOSA —WITH EMPHASIS UPON ITS CORRELATION TO GASTROINTESTINAL DISEASES AND DIETARY FACTORS—

Shōhei Gotō

The First Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine
(Director: Prof. Fujio Matsunaga)

概要 小腸disaccharidase活性の変動を、臨床上もつとも重要な乳糖分解酵素lactaseを中心に、消化器疾患との関連において検討し、また、牛乳、アルコールによる食餌因子の本酵素活性に及ぼす影響を検討するために、1) 乳糖負荷試験 (L T T), 2) 生検による小腸粘膜の光顕的観察, disaccharidase活性測定, 3) アルコール投与白鼠の動物実験, 等を行なった。その結果、L T Tの血糖上昇度は胃切除、過敏性大腸、潰瘍性大腸炎で低く、lactase活性は胃切除等消化器疾患で低かった。しかしmaltase活性、sucrase活性では健康者との間に差がなかった。lactase活性とL T Tの血糖上昇度には有意の相関があつた。牛乳摂取による下痢者は非下痢者に比べてlactase活性が有意に低く、また牛乳摂取者は非摂取者に比べて本酵素活性が有意に高かった。アルコール摂取者、非摂取者のlactase活性には差がなく、動物実験でもアルコール投与によりdisaccharidase活性は抑制されなかつた。

I. 緒 言

二糖類は小腸に達すると小腸粘膜上皮細胞の刷子縁内にそのままとこまれ、そこに局在する二糖類分解酵素disaccharidaseにより単糖類に水解され、はじめて吸収される。

Durand¹⁾ (1958) の乳糖不耐症の報告に続くDahlqvist²⁾ (1961) のdisaccharidase測定法の確立は、本酵素の臨床的意義に多くの研究者が注目する端緒となつた。かくして僅か数年の間にdisaccharidaseにかんする幾多の新知見が報告され、今日では本酵素活性の測定が小腸疾患の研究におい

てもつとも重要な検索の一つに挙げられている。

わたくしは、小腸disaccharidase活性の変動を、臨床上もつとも重要な乳糖分解酵素lactaseを中心に、消化器疾患との関連において検討し、また、牛乳、アルコールによる食餌因子の本酵素活性に及ぼす影響を、臨床症例の分析と食餌負荷による動物実験によつて検討した。

II. 実験対象および方法

1. 乳糖負荷試験Lactase Tolerance Test (LTT)

対象症例は、正常対照（健康人）52例、胃切除27例、胃潰瘍35例、過敏性大腸16例、潰瘍性大腸炎7例、肝疾患16例、その他の消化器疾患28例、消化器以外の疾患13例の総数 194例で、年齢は15

〔昭和48年3月30日受稿〕

才から74才までの分布で平均41.3才である。

負荷試験は乳糖50gを温水に溶解して250mlとした溶液を早朝空腹時に経口的に投与し、投与前と投与後30, 60, 90および120分の血糖値をautoanalyzer (Hoffmann法)で測定した。投与前の血糖値と投与後の最高血糖値の差を血糖上昇度とし、消化器疾患別に比較検討した。

2. 小腸粘膜二糖類分解酵素活性

a. 小腸生検

小腸粘膜のdisaccharidase活性を測定するために小腸生検を施行した。生検器具は東北大式小腸生検器具(Capsule型)とRubinの多目的用吸引生検器具(Tube型)を用い、早朝または午前中の空腹時にX線透視下で一部の例外を除きTreitz靱帯から肛門側約20cmの一定の部位で行なった。胃切除者では吻合部から30~40cmの部位の粘膜を採取した。

生検で採取した小腸粘膜片は二つの切片に分け、一部は採取後直ちにドライアイスで凍結してdisaccharidase活性を測定し、他の一部は10%ホルマリン液で固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行ない光学顕微鏡的に観察した。

小腸生検の対象症例は、正常対照18例、胃切除25例、胃潰瘍29例、過敏性大腸10例、潰瘍性大腸炎10例、肝疾患15例、その他の消化器疾患16例、消化器以外の疾患7例の計130例である。

b. Disaccharidase活性の測定

Disaccharidase活性はDahlqvist法³⁾(基質のdisaccharideと腸粘膜homogenateとを孵置し産生するglucoseをglucose oxidase法で測定する)により測定し、活性はunits/g proteinで表わした。なお蛋白量はFolin-Lowry法⁴⁾で測定した。

活性測定の成績は以下の各項目で比較検討した。

- 1) 消化器疾患別にみた小腸disaccharidase活性
- 2) 小腸lactase活性とLTTとの相関

同一症例でLTTと小腸粘膜lactase活性を測定した102例につき、血糖上昇度とlactase活性の相

関を検討した。

3) 小腸disaccharidase活性と食餌因子

a) 牛乳

i) 牛乳摂取による下痢者・非下痢者群

牛乳180mlで下痢の起こる者を下痢者、下痢の起こらない者を非下痢者として小腸disaccharidase活性を比較検討した。

ii) 牛乳摂取者・非摂取者群

牛乳を毎日飲む者、時々飲む者、ほとんど飲まない者の3群に分類し、各群の小腸disaccharidase活性を比較検討した。

iii) 疾患別にみた牛乳摂取者・非摂取者群

疾患による小腸disaccharidase活性の差異が当然考えられるので、胃切除、胃潰瘍、過敏性大腸の3疾患群につき牛乳を毎日飲む者および時々飲む者を牛乳摂取者、ほとんど飲まない者を非摂取者として小腸disaccharidase活性を比較検討した。

b) アルコール

i) アルコール摂取者・非摂取者群

過去3年以上にわたり、毎日、日本酒に換算して180ml以上飲用していた者をアルコール摂取者、それ以下の量の摂取者を非摂取者として小腸disaccharidase活性を比較検討した。

ii) 疾患別にみたアルコール摂取者・非摂取者群

胃切除、胃・十二指腸潰瘍、過敏性大腸、肝疾患の4疾患群につきアルコール摂取者、非摂取者の小腸disaccharidase活性を比較検討した。

3. 動物実験

a. アルコールと小腸disaccharidase活性 (in vitro実験)

小腸disaccharidaseのアルコールによる影響を調べる目的で以下のin vitro実験を行なった。Wistar系白鼠雄体重約440gを17時間絶食後エーテル麻酔下で開腹し、胃幽門部より約20cm肛門側の小腸を切除し、小腸homogenate液を作製した。homogenate液を等量ずつ10本の試験管にとり、アルコールおよび水を加えて試験管内のアルコール濃度が0, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40,

50%となるように調製した。このアルコールを含有するhomogenate液に基質を加えてDahlqvist法によりdisaccharidase活性を測定し、アルコール濃度0%下のdisaccharidase活性を100%とした比活性を求めた。

b. 長期アルコール投与白鼠の小腸disaccharidase活性 (in vivo実験)

アルコールの経口投与による小腸disaccharidase活性の変動をみる目的で以下の実験を行なった。生後5～6週、体重約130gのWistar系白鼠雄を対照群、アルコール投与群の2群に分類してMF固形食で飼育し、アルコール投与群には水の代わりに20%エタノール溶液を自由に飲ませた（実際に飲んだ量は1日1匹あたり約20mlである）。アルコール投与前および投与群2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24週後に各3～5匹ずつ対照群とともに15～20時間絶食後エーテル麻酔下で開腹し、胃幽門部より約20cm肛門側の小腸を切除し、直ちに凍結し、disaccharidase活性を測定した。また同時に小腸、肝を10%ホルマリン液で固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行ない光学顕微鏡的に観察した。

III. 実験成績

1. 乳糖負荷試験 (LTT)

正常対照の血糖上昇度平均は12.6mg/dlであり、胃切除 6.1mg/dl、胃潰瘍 10.6mg/dl、過敏性大腸

図1. 消化器疾患と乳糖負荷試験 (LTT)

6.8mg/dl、潰瘍性大腸炎 5.9mg/dl、肝疾患10.9mg/dl、その他の消化器疾患 7.0mg/dl、消化器以外の疾患 5.1mg/dlで(図1)、胃潰瘍、肝疾患を除く疾患群では正常対照と比較し低い傾向にある。

2. 小腸粘膜二糖類分解酵素活性

a. 小腸生検

小腸生検施行例で組織学的検索が可能であつた症例は103例で、その内訳は正常対照13例、胃切除18例、胃潰瘍23例、過敏性大腸8例、潰瘍性大腸炎7例、肝疾患11例、その他の消化器疾患16例、消化器疾患以外7例である。生検標本には全般に浮腫や充血もしくは出血がみられたが、これ

表1. 消化器疾患における小腸粘膜disaccharidase活性 (units/g protein)

疾患群	例数	Lactase			Maltase			Sucrase		
		測定値範囲	平均値	標準偏差	測定値範囲	平均値	標準偏差	測定値範囲	平均値	標準偏差
対照群	18	4.7～18.6	9.1	3.5	114.6～806.6	303.9	156.5	28.2～245.9	102.3	45.8
胃切除	25	0.7～12.9	5.4	3.1	110.6～555.6	291.1	106.1	32.2～203.7	99.1	41.4
胃潰瘍	29	0.4～11.7	6.1	2.7	132.9～521.5	282.6	89.1	48.2～162.5	100.4	30.1
過敏性大腸	10	2.6～11.3	6.8	2.7	119.5～300.5	216.6	60.5	46.0～117.7	81.1	21.2
潰瘍性大腸炎	10	2.3～11.6	6.7	2.9	148.4～310.8	227.3	55.0	31.7～150.0	83.1	29.6
肝疾患	15	0.～16.5	7.1	4.5	180.6～475.5	293.7	78.1	53.2～126.6	87.4	20.8
その他の消化器疾患	16	1.9～9.6	6.1	2.2	170.3～548.6	267.6	91.2	59.3～235.9	103.0	38.8
消化器疾患以外	7	1.7～20.1	7.4	5.5	202.2～442.2	317.0	75.7	63.7～160.5	114.7	34.4

図2. 消化器疾患における小腸粘膜lactase活性

は吸引、切断時の人工的なものと考えられた。異常所見は胃切除に1例（びらんを伴った萎縮性小腸炎）、過敏性大腸に1例（慢性小腸炎）、潰瘍性大腸炎に1例（びらんを伴った慢性小腸炎）、慢性肝炎に1例（リンパ管の軽度の拡張）、慢性脾炎に1例（軽度の慢性小腸炎）、結核性腹膜炎に1例（軽度の慢性小腸炎）、計6例に観察されただけでその他は正常であつた。

b. Disaccharidase活性の測定

1) 消化器疾患別にみた小腸disaccharidase活性

Disaccharidase活性を測定した症例は130例でその測定成績は表1に示した。maltase活性、sucrase活性には消化器疾患による差がほとんどみられないが、lactase活性は全般に低い傾向にあり（図2）、正常対照 9.1u/g protに比べて、胃切除 5.4u/g prot、胃潰瘍 6.1u/g protと低くとも有意の差があつた（ $p < 0.001$, $p < 0.001$ ）。

2) 小腸lactase活性とL T Tとの相関

Lactase活性とL T Tの血糖上昇度の相関係数は $r=0.301$ ($n=102$) で、危険率1%で有意の相

図3. Lactase活性とL T T

	例数	Lactase 活性 (units/g protein)	
		5	10
下痢者	22	5.1 ± 2.4	
非下痢者	67	7.2 ± 3.7	

図4. 牛乳摂取による下痢者・非下痢者の小腸粘膜lactase活性

関があつた（図3）。

3) 小腸disaccharidase活性と食餌因子

a) 牛乳

i) 牛乳摂取による下痢者・非下痢者群

牛乳摂取による下痢者22例のdisaccharidase活性の平均はlactase 5.1u/g prot, maltase 233.9 u/g prot, sucrase 86.0u/g prot, 非下痢者67例の平均はlactase 7.2u/g prot, maltase 277.2u/g prot, sucrase 95.1u/g protであつた。maltase活性, sucrase活性には下痢者、非下痢者で差はみられないがlactase活性は下痢者で低く（図4）有意であつた（ $p < 0.05$ ）。

ii) 牛乳摂取者・非摂取者群

牛乳を毎日飲む者39例のdisaccharidase活性の平均はlactase 7.5u/g prot, maltase 316.4u/g prot, sucrase 101.4u/g protであり、時々飲む者24例の平均はlactase 7.9u/g prot, maltase 260.2u/g prot, sucrase 96.3u/g prot, ほとんど飲まない者33例の平均はlactase 5.4u/g prot, maltase 249.3 u/g prot, sucrase 93.1u/g protである。maltase活

図5. 牛乳摂取量別にみた小腸粘膜のlactase活性

図6. 消化器疾患別にみた牛乳摂取者・非摂取者のdisaccharidase活性

性, sucrase活性には各群で差はみられないが, lactase活性は毎日飲む者, 時々飲む者で高く(図5), ほとんど飲まない者に比べてそれぞれ有意の差があつた ($p < 0.01$).

iii) 疾患別にみた牛乳摂取者・非摂取者群

胃切除の牛乳摂取者7例のdisaccharidase活性の平均はlactase 8.0 u/g prot, maltase 312.0 u/g prot, sucrase 111.3 u/g prot, 非摂取者11例の平均はlactase 4.0 u/g prot, maltase 278.2 u/g prot, sucrase 91.6 u/g protである. 両者を比較すると摂取者のlactase活性が高く非摂取者の丁度2倍になる. 胃潰瘍の牛乳摂取者22例の平均はlactase 6.6 u/g prot, maltase 299.2 u/g prot, sucrase 103.3 u/g prot, 非摂取者5例の平均はlactase 4.7 u/g prot, maltase 235.3 u/g prot, sucrase 98.8 u/g protで牛乳摂取者のlactase活性が明らかに高い. 過敏性大腸の牛乳摂取者4例の平均はlactase 7.7 u/g prot, maltase 241.3 u/g prot, sucrase 86.5 u/g prot, 非摂取者5例の平均はlactase 6.4 u/g prot, maltase 188.7 u/g prot, sucrase 76.1 u/g protで牛乳摂取者のlactase活性が高い(図6). 以上のように各

図7. アルコール摂取者・非摂取者のdisaccharidase活性

疾患別の検討でもlactase活性は牛乳摂取者で高い傾向にある.

b) アルコール

i) アルコール摂取者・非摂取者群

アルコール摂取者17例, 非摂取者52例のdisaccharidase活性の平均は図7のようになり, 両者を比較するとlactase活性には差がないが, maltase活性, sucrase活性はいずれもアルコール摂取者で高く有意であつた ($p < 0.05$, $p < 0.001$).

ii) 疾患別にみたアルコール摂取者・非摂取者群

アルコール摂取者・非摂取者のlactase活性, maltase活性, sucrase活性の平均を各疾患別にみると表2のようになる. lactase活性は各疾患群ともアルコール摂取者でやや高い傾向があり, maltase活性も胃切除のアルコール摂取者で同じ傾向があるが, 他疾患ではほとんど差がない. またsucrase活性にもmaltase活性とはほぼ同様の傾向がみられた.

3. 動物実験

a. アルコールと小腸disaccharidase活性 (invitro実験)

アルコール濃度0%のdisaccharidase活性を100%とした比活性は表3のようになる. すなわち, lactase, maltase, sucraseともにアルコール濃度が高くなるにつれて活性が低下する.

b. 長期アルコール投与白鼠の小腸disaccharidase活性 (in vivo実験)

アルコール投与前および投与後2, 4, 6,

表2. 消化器疾患別にみたアルコール摂取者・非摂取者のdisaccharidase活性 (units/g protein)

疾患群	アルコール摂取者				アルコール非摂取者			
	例数	Lactase	Maltase	Sucrase	例数	Lactase	Maltase	Sucrase
胃 切 除	2	9.0	471.9	173.1	11	5.1	255.6	89.7
胃・十二指腸潰瘍	5	5.6	246.9	93.6	7	4.5	261.9	93.0
過敏性大腸	2	10.0	251.3	74.1	4	7.0	214.0	80.5
肝 疾 患	4	6.4	290.0	87.3	3	5.2	307.9	88.9

表3. アルコール濃度と小腸disaccharidase活性 (%)

アルコール濃度 (%)	0	2	4	6	8	10	20	30	40	50
Disaccharidase										
Lactase	100.0	96.3	94.5	85.4	82.3	73.8	66.7	59.3	53.3	44.0
Maltase	100.0	100.3	99.0	—	100.3	96.2	90.6	84.3	70.9	52.9
Sucrase	100.0	95.7	86.1	—	76.6	70.7	72.8	57.1	34.8	10.9

表4. 長期アルコール投与白鼠の小腸disaccharidase活性 (units/g protein)

期間	対 照 群								ア ル コ ー ル 投 与 群							
	動物数	Lactase		Maltase		Sucrase		動物数	Lactase		Maltase		Sucrase		動物数	動物数
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		
前	3	6.1	2.9	101.9	24.5	30.5	10.1									
2 週	3	7.4	0.7	165.5	28.4	44.8	4.8	3	9.5	3.1	199.4	37.8	56.9	19.1		
4 週	4	4.7	0.7	109.8	31.8	35.9	5.6	5	7.1	1.5	149.1	24.1	46.1	10.2		
6 週	3	7.3	2.0	171.0	25.9	46.7	7.7	3	14.3	5.2	212.7	48.9	74.3	15.2		
8 週	1	8.1	—	145.2	—	53.4	—	3	8.0	2.7	101.4	20.3	28.9	7.9		
12 週	1	6.8	—	109.8	—	32.2	—	3	5.2	0.3	111.0	14.0	34.6	5.4		
16 週	1	4.6	—	121.9	—	32.5	—	3	7.3	0.7	129.7	11.8	45.9	4.8		
20 週	2	9.1	—	140.0	—	49.0	—	4	4.8	0.8	86.4	9.5	26.2	7.7		
24 週	3	8.8	3.1	156.6	58.4	48.4	16.4	4	13.1	2.7	192.6	66.1	56.0	16.1		

8, 12, 16, 20, 24週後のdisaccharidase活性を表4に示した。lactase活性, maltase活性, sucrase活性は飼育2週後にアルコール投与群で上昇傾向があり, 6週後には対照群を明らかに超える活性があつた。しかし3酵素とも8週, 12週には次第に低下しそれ以後では前値に近く低下し, 対照群との差がなくなった。

小腸および肝の組織学的所見は表5のようで,

小腸ではアルコール投与後16週頃より絨毛のリンパ管拡張, 粘膜固有層の小円形細胞浸潤がみられるようになり, 20週以後では固有層の線維化がそれに加わる。肝では16週まではほとんど変化がないが, 20週後から24週にかけて一部にグリソン鞘の細胞増加, 線維化があり, また類静脈洞の拡張, Kupffer星細胞の増加, 脂肪変性等もみられる。しかしこれらの変化はいずれも強いものでは

表5. アルコール投与白鼠の小腸, 肝の組織学的所見

アルコール 投与期間	白 鼠	小 腸			肝 臓						
		絨 毛	粘 膜 固 有 層		グ リ ソ ン 精			小 葉			
		リンパ管 拡張	細胞浸潤	線 維 化	細胞浸潤	線 維 化	偽胆管 形成	中心部 变性	類静脈洞 拡張	クッペル星 細胞増加	脂肪変性
前	No. 1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	No. 2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	No. 3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4 週	No. 1	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	No. 2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
8 週	No. 1	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
	No. 2	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
	No. 3	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
12 週	No. 1	(-)	(#)	(±)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
	No. 2	(-)	(#)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	No. 3	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
16 週	No. 1	(±)	(#)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	No. 2	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)
	No. 3	(#)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
20 週	No. 1	(±)	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)	(#)	(-)	(-)	(±)
	No. 2	(-)	(+)	(±)	(#)	(±)	(#)	(-)	(-)	(-)	(+)
	No. 3	(-)	(#)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	No. 4	(-)	(#)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
24 週	No. 1	(#)	(-)	(-)	(-)	(-)	(#)	(-)	(-)	(±)	(-)
	No. 2	(-)	(±)	(±)	(±)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)
	No. 3	(-)	(+)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	No. 4	(-)	(±)	(±)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)

(#) 高 度 (+) 中 等 度 (±) 軽 度 (-) 変 化 な し

なかった。

IV. 考 案

成人で牛乳摂取により下痢や腹痛、腹部不快感等を訴える乳糖不耐症 (primary adult hypolactasia) の頻度には人種差があり、白人でNewcomerら⁵⁾は6%, Sheehyら⁶⁾は16%と報告している。しかし米国黒人では73%⁷⁾と高く、日本人では報告者により異なるが、一般に高頻度の報告が多く、上田ら⁸⁾は55%とし、笹川ら⁹⁾は70%と報告している。

わたくしの施行した50g経口負荷法によるL T

Tで、欧米人の正常と判定される血糖上昇度 (20 mg/dl以上) を示した例は正常対照 (健康人) 52例中16例 (30.8%) と少なく、その平均血糖上昇度は12.6mg/dlで、Newcomerら¹⁰⁾が同じ方法で行なった正常対照18例の平均値28mg/dlと比較するとはるかに低い。種々の消化器疾患群ではさらに低く、とくに胃切除、過敏性大腸、潰瘍性大腸炎で著明であつた。これは胃切除による通過時間の短縮、過敏性大腸における蠕動の亢進等の機能的な変化による影響も考えられるが、L T Tの血糖上昇度の低い主因は小腸粘膜lactase活性の低下であ

と考えられる。

小腸lactase活性は出生時に最も高く、その後漸次低下し、2、3才で成人レベルとなる。加齢とともに牛乳摂取による腹部症状の増加、L T Tの血糖上昇度の低下がみられるとの報告があるが¹⁶⁾年令に伴う生理的現象と解するよりは、加齢とともに牛乳摂取量が減少する結果と考えたい。しかしヒトのlactase活性の消長については詳細な追求がなされていない。

Disaccharidase活性を消化器疾患別に検討した成績では消化器疾患群で全般にlactase活性の低下があり、とくに胃切除、胃潰瘍で著明であつた。しかしながら、maltase活性、sucrase活性には正常対照群と差がなく組織学的にもほとんど異常がみられなかつた（組織学的に軽度の変化のあつた症例でもdisaccharidase活性の低下はなかつた）。以上の点から消化器疾患群にlactase活性の低下がみられたのは絨毛上皮の破壊によるものではなく、ほかの原因によつて起こつていてと考えられる。その原因は多元的と思われるが腸管の蠕動亢進、分泌過多等により乳糖とlactaseの接触が充分でない状態が持続し、その結果酵素の基質誘導が行なわれず、適応酵素¹¹⁾であるlactaseの活性が低下したと考えられる。また種々の消化器疾患に随伴してmaltase、sucraseに比べlactaseは容易に障害をうけ、その回復も遅れるとされており⁶⁾、胃切除者では食物が直接小腸内に入りやすい点や、胃潰瘍で過酸症のみられる例が多いこと等が原因となつてlactaseが障害をうけやすい状態にあるとも考えられる。

同一症例で検討したlactase活性とL T Tの血糖上昇度は個々の症例では必ずしも相関がみられないが全体として危険率1%で有意の相関がみられた。これは小腸粘膜のlactase活性を間接的に知るスクリーニングテストとして、L T Tはlactaseレベルを比較的良好に反映しているといえよう。すなわち、L T Tの血糖上昇度は乳糖液の胃内通過時間、インスリン分泌状態等により或る程度影響を受けるが全腸管のlactase活性を反映する有意義な

指標と考えられる。これに対し、生検標本のlactase活性はその生検部位の活性で、一部分での成績から全腸管のlactaseレベルを推定するという短所がある。この点からもL T Tがlactaseレベルを反映しているということは意義が大きい。

小腸のdisaccharidase活性と食餌因子については近年多くの報告がある¹²⁾¹³⁾。Desaiら¹⁴⁾はインド人のlactase活性が欧米人と比較して低いのは香辛料の摂取が多いためではないかと推論しており、Sriratanabanら¹⁵⁾は低蛋白食で白鼠を飼育するとlactase、maltase、sucraseともに活性が上昇すると述べている。佐々木¹⁶⁾によると牛乳摂取による下痢者は非下痢者に比べてL T Tの血糖上昇度が明らかに低い。これを小腸lactase活性の面から検討したわたくしの成績でも、牛乳摂取による下痢者は非下痢者に比べて有意にlactase活性が低かつた。この成績は、lactase活性が低いために牛乳摂取で下痢が起こるという、牛乳不耐症の考え方を支持するものである。

Cuatrecasasら⁷⁾、井上ら¹⁷⁾は、牛乳を多量に飲用している群に比べてほとんど飲まない群では、L T Tの血糖上昇度が低いとしており、わたくしの牛乳摂取量とlactase活性の検討でも牛乳を毎日飲む者、時々飲む者はlactase活性が高く、ほとんど飲まない者と有意の差があつた。また、胃切除、胃潰瘍、過敏性大腸の各疾患別に検討した成績でも牛乳摂取者でlactase活性が高い傾向にあつた。しかしmaltase活性、sucrase活性ではほとんど差がなかつた。以上の成績は乳糖摂取により小腸のlactase活性が上昇するという本酵素の基質誘導を示唆するものである。動物実験で佐々木¹⁶⁾、Bolinら¹⁸⁾は白鼠を乳糖強化食で飼育し、lactase活性の上昇を認めている。佐々木¹⁶⁾は看護学生に牛乳を1日量360～540ml、52日間摂取させたがL T Tで血糖上昇度に差がなかつたとし、その理由として人間の腸管lactase活性を高めるためにはこの量と期間では不十分だつたのではないかと述べている。

アルコールはin vitroで小腸disaccharidase活性を抑制するが、その際とくにlactaseだけが強く障

害されるわけではなく、maltase, sucraseもほぼ同様に障害される¹⁹⁾。しかし臨床例のアルコール摂取者と非摂取者のdisaccharidase活性の検討ではlactase活性には差がみられず、maltase活性, sucrase活性はアルコール摂取者でむしろ高い傾向にあった。これは日本酒180ml位の摂取では生体がほとんど影響をうけないのか、あるいはむしろアルコールが酵素の生合成には刺激促進的に働くためとも考えられる。Valenzuelaら²⁰⁾もアルコール摂取者にとくに牛乳不耐症が多いわけではなく、またアルコール摂取者と対照者の小腸sucrase活性, alkaline phosphatase活性にも差がなかったとしている。これは少なくともアルコール摂取がlactase活性, sucrase活性を抑制しないという点でわたくしの成績と一致するものである。

長期アルコール投与白鼠の実験で、disaccharidase活性が2週から6週にかけて一時上昇傾向を示したのはアルコールが酵素の生合成を一時的に刺激したためとも考えられるが、その後はいわゆる“慣れ”の状態となつたために対照群との差がなくなつたと推論される。一方、小腸および肝における微小変化がすでに酵素の生合成または局所活性に影響を及ぼしていたことも考えられ、初期には促進的だつた生合成が後半では細胞の変化によつてむしろ一部抑制的となり、そのバランスが測定上の活性値となつて表われてきたことも考えられる。

V. 結 論

乳糖負荷試験、生検による小腸disaccharidase活性の測定等の臨床実験、およびアルコール投与白鼠の動物実験等を行ない、以下の結論をえた。

- 1) 胃切除等消化器疾患の小腸lactase活性は、正常対照に比べて有意に低い ($p < 0.001$)。
- 2) 小腸lactase活性とlactase tolerance test (LTT) の血糖上昇度には、有意の相関がある ($p < 0.01$)。
- 3) 牛乳摂取者の小腸lactase活性は非摂取者に比べて有意に高い ($p < 0.01$)。
- 4) アルコール摂取によつて小腸disaccharidase活性は抑制されない。

文 献

- 1) Durand, P.: Lattosuria idiopathica in una paziente con diarrea cronica ed acidosi. *Minerva Pediat.*, 10: 706, 1958. —2) Dahlqvist, A.: Determination of maltase and isomaltase activities with a glucose-oxidase reagent. *Biochem. J.*, 80: 547, 1961. —3) Dahlqvist, A.: Method for assay of intestinal disaccharidases. *Anal. Biochem.*, 7: 18, 1964. —4) Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193: 265, 1951. —5) Newcomer, A.D. and McGill, D.B.: Disaccharidase activity in the small intestine: Prevalence of lactase deficiency in 100 healthy subjects. *Gastroenterol.*, 53: 881, 1967. —6) Sheehy, T.W. and Anderson, P.R.: Disaccharidase activity in normal and diseased small bowel. *Lancet*, II: 1, 1965. —7) Cuatrecasas, P., Lockwood, D.H. and Caldwell, J.R.: Lactase deficiency in the adult. A common occurrence. *Lancet*, I: 14, 1965. —8) 上田英雄, 亀田治男, 原田尚, 飯尾正宏, 千葉一夫, 佐々木康人, 青柳利雄: 日本人の牛乳不耐症について, 日本医事新報, 2360: 13, 1969. —9) 笹川力, 小越和栄: 成人のラクターゼ欠乏症(乳糖不耐症)に関する研究, 診断と治療, 58: 1009, 1970. —10) Newcomer, A.D. and McGill, D.B.: Lactose tolerance tests in adults with normal lactase activity. *Gastroenterol.*, 50: 340, 1966. —11) 吉田豊, 佐々木義楼, 後藤昭平, 柳谷重利: 成人の二糖類分解酵素活性, とくに乳糖分解酵素活性, 臨牀と研究, 47: 1156, 1970. —12) Rosensweig, N. S. and Herman, R.H.: Control of jejunal sucrase and maltase activity by dietary sucrose or fructose in man. *J. clin. Invest.*, 47: 2253, 1968. —13) Knudsen, K.B., Welsh, J.D., Kronenberg, R.S., Vanderveen, J.E. and Heidelbaugh, N.D.: Effect of a nonlactose diet on human intestinal disaccharidase activity. *Amer. J. Dig. Dis.*, 13: 593, 1968. —14) Desai, H.G., Chitre, A.V., Parekh, D.V. and Jeejeebhoy, K.N.: Intestinal disaccharidases in tropical sprue. *Gastroenterol.*, 53: 375, 1967. —15) Sriratanaban, A. and Thayer, W.R.: Intestinal disaccharidase activity in experimental protein-calorie malnutrition. *Gastroenterol.*, 58: 996, 1970. —16) 佐々木義楼: 日本人(成人)の乳糖不耐症, 日消会誌, 68: 37, 1971. —17) 井上幹夫, 津留寿嗣, 橋本純一, 中山健: ラクターゼ欠乏症, 治療, 51: 559, 1969. —18) Bolin, T.D., Pirola, R.C. and Davis, A.E.: Adaptation of intestinal lactase in the rat. *Gastroenterol.*, 57: 406, 1969. —19) 後藤昭平, 吉田豊: アルコールと小腸二糖類分解酵素, 青果病誌, 17: 392, 1972. —20) Valenzuela, J.E., Peterman, M., Altschiller, H. and Ugarte, G.: Alcoholism and intestinal enzyme activity. *Gastroenterol.*, 58: 1003, 1970.