内科学の展望 (第3回)

消化管疾患を中心として

座長 慶応義塾大学教授 三辺 謙

(3) 小腸疾患研究方法の最近の進歩

弘前大学医学部第一内科

吉田 豊

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1975—GASTROENTEROLOGY— RECENT ADVANCES IN RESEARCH ON DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT

Chairman: Ken SANBE, M.D.

Professor of Keio University

(3) THE CURRENT PROGRESS IN THE METHODOLOGY FOR THE STUDY OF THE DISEASES OF SMALL INTESTINE

Yutaka YOSHIDA, M.D.

The First Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

はじめに

St. Thomas病院のCreamerはその著書の中で、「ある運命の気まぐれによつて、心臓にカテーテルがルーチンに入るようになって久しいのに、日常検査として小腸にチューブが入るようになったのは、つい最近のことである。」と、小腸研究の遅れを指摘している¹⁾。1例を消化器内視鏡にとつてみても、確かに小腸は他の消化管に遅れており、Creamerのこの短い言葉の中にも一つの真実が語られている。しかし、わたくしがこのテーマを与えられて、半年の間に教室の数名の共同研究者と共に集めた国内、国外の小腸の研究にかんする文献は膨大なものであり、わたくし共が眼を通すことが出来た範囲のものだけでも、それぞれここ数年間に大きな進歩があつた事をまず報告したい。小腸疾患の研究には、数多くのアプローチの方法があり、又それぞれの方法論が実際には共用され、明確に分類することは難かしいが、大きく

表1. 小腸疾患の研究手法

1. X線学的研究
2. 内視鏡学的研究
3. 電気生理学的研究
4. 生化学・アイソトープによる研究
5. 小腸生検による研究
 - a. 電子顕微鏡学的研究
 - b. 免疫学的研究
 - c. 酵素学的研究
 - d. その他
6. その他

表1のように分け、これらの方法による研究の最近の進歩のいくつかを、教室の成績をおりまぜながら述べることにする。

1. X線による研究

X線学的研究には、基礎的研究よりは、日常の診療を通しての臨床研究が必然的に多いが、透視の技術には年々創意工夫が加えられている。1944年のPorcherによる低緊張性十二指腸造影法の開発によつて、上部小腸の診断技術に一つの飛躍がみられた²⁾³⁾。また、十二指腸以下の粘膜の微細

図1. 選択的上腸間膜動脈撮影 (細網肉腫⁹⁾)

図2. 胃切除者 (Billroth II) の ERCP

な病変の描写にも、ゾンデ挿入による空気二重造影法が今日最も高く評価されている⁴⁾⁵⁾。しかし実際には、回腸透視の場合、バリウムが小腸液と凝塊をつくり、読影がむずかしい事があり、大腸を介しての回腸末端からの造影法も工夫されている⁶⁾。その一つはColonofiberscopeを介してバリウムを注入し、回腸末端部を写しているわたくし共の方法であり、大腸、とくにS状結腸のバリウムによる読影の妨げがなく下部小腸の選択的透視が可能となる。今後専用のスコープなどの開発も考え検討したい。

X線学的診断法の近年の進歩の一つは、選択的血管造影法がほぼルーチン化しつつあることである⁷⁾⁸⁾。図1は秋田大学齊藤隆之博士らの症例で、胃と空腸に多発した細網肉腫である⁹⁾。選択的上腸間膜動脈撮影で空腸動脈枝の数カ所に屈曲、蛇行、壁不整の腫瘍血管を思わせる変化がみられる。このように血管撮影では、単に病変の存在ということだけではなく、その範囲の推定にも有用であり、最近は出血部位の診断にも採用されている¹⁰⁾。

2. 内視鏡学的研究

内視鏡学的研究は、わが国の研究陣が世界をリ

ードしており、小腸内視鏡の開発にも大きな進歩がある。しかし冒頭にも述べたように、胃や大腸の内視鏡研究に比べて遅れていることも事実であり、それは小腸という臓器の位置と長さの特殊性に主な原因がある。

1970年、十二指腸ファイバースコープがわが国で実用化されるに至り¹¹⁾¹²⁾、十二指腸内視鏡は急速な進歩をとげた。今日では単に診断の為にルーチンの検査であるばかりでなく、生検による電顕、免疫、組織化学的検査に加え、分泌吸収現象の直視観察が色素散布法等の応用により可能となり、竹本忠良教授が言われるいわゆる機能的診断が出来る段階に到っている¹³⁾¹⁴⁾。十二指腸内視鏡にかんする限り胃内視鏡のレベルに達したものといえる。

十二指腸内視鏡の実用化と共に新しく開発された検査法が、内視鏡による逆行性胆・膵管造影法(ERCP)である。この方法の急速な進歩は乳頭部の病変および膵臓、胆道の疾患の臨床と研究に画期的な発展をもたらした¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。図2はBillroth II法で胃切除をうけた患者のERCPで、胆のう胆管結石がみられるが、最近では胃切除後のこのような患者にも輸入脚を介して本法が行なわれるよ

表2. 小腸ファイバースコープの種類

方 式	Push式	Rope-way式	Sonde式	Tube式
有効長(mm)	1,610~2,860	2,800	2,850	3,000
軟性部径(mmφ)	10.0~10.5	8.0	5.5	6.6
アングル機構	(+)	(-)	(-)	(-)
生 検	(+)	(+)	(-)	(+)*
前処置~検査時間	短	長	長	長
観 察 範 囲	上部空腸	全小腸	空腸~回腸の一部	空腸~回腸の一部
視野・操作性	良好	ほぼ良好	やや難	やや難

* 非直視下生検

うになった¹⁸⁾。

Treitz靱帯をこえた深部小腸の観察には小腸ファイバースコープが開発され、現在なお改良が進んでいるが、最近では直視下生検もできるようになった。しかし、長大な小腸の全域の観察と多目的に応用できる生検材料が採取できる、いわゆる多目的スコープの完成は、その太さ、長さ、機構および挿入技術の制限などから、必ずしも容易でない。現在、表2にかかげた種々の方式のスコープが開発され、それぞれの特徴を生かして目的別に使用されている。push式で80~90%を越える空腸上部の挿入率が報告されているが¹⁹⁾²⁰⁾、観察はスコープの機構上、Treitz靱帯をこえて50cm以内の上部空腸に限られている事が多い。rope-way式²¹⁾は全小腸の観察が可能であるが、腸紐の嚥下に長時間を要すること、アコーデオン式に短縮した小腸が観察される事、器質的疾患があれば腸紐の通過が難しく結果的には観察が困難である事、など今後に残された問題がある。広範囲観察のみを目的としたのが次のsonde式であり²²⁾、push式の約 $\frac{1}{2}$ の細いファイバースコープを透視下で用手操作や体位変換などによって深部小腸に挿入する。しかし、本器では生検が出来ないので、このsonde式に吸引生検器具の機構を組み入れたのがtube式である²³⁾。しかし、この場合も他の機器で可能な直視下生検が出来ないことに難点がある。このように、それぞれの機器に長所と短所があるので、これらの改良と組合わせによる今後の発展に期待したい。

3. 電気生理学的研究

Ugolevが膜消化membrane digestionの概念を提

図3. 単糖の輸送電位 (lactase欠乏症²⁷⁾)

唱したのが1965年であり²⁴⁾、以来この膜消化系と物質輸送系との間の種々の生理学的事項がわかって来た。

二糖類の小腸粘膜の接触によつて腸壁の内外で電位差が増大し、この電位差の大きさと基質濃度の間には、Michaelis-Mentenの速度論類似の関係がみられる事が明らかとなった²⁵⁾。この電位を単糖類の輸送電位Hexose-transport potentialと呼ぶが、この電位が刷子縁膜を通る単糖の流れに直接比例することから、二糖類による誘発電位の観察で膜消化に関連した吸収の様相を知ることが出来る²⁶⁾。この生理現象を、東北大学小児科の今野多助博士らは実際の臨床に応用した²⁷⁾。すなわち、電極スコープを作製し、透視下で管腔内挿入用電極をTreitz靱帯を越えた約10cmまで挿入し、不感電極を腹壁に生食でぬらした脱脂綿で固定した。次いで溶液注入用チューブから糖液を一定の速度で滴下注入し、電位の変化を測定する。注入後速やかに管腔内がより負になる方向に電位が発生し、数分で一定のレベルに達する。図3のLactase

欠乏症の患児ではLactose注入で電位の発生が全く起こらない。

このように単糖の輸送電位が臨床診断にまで応用されるようになったが、これを利用して糖や蛋白の吸収生理が一層深く解明されていく事と思う。

4. 生化学・アイソトープによる研究

今日迄、吸収機能の測定および研究に最も多く貢献した検査法は生化学的方法と放射性同位元素の応用による吸収試験であろう。しかしなお一、二の検査だけで小腸機能の大きなリザーブ、代償能力、腸肝循環をのりこえて恒常性のある成績を出す事には困難性がある。従つて、消化吸收不良の疑診の下ではこれら検査の組合わせで診断される事が多く、最も障害され易い脂肪吸収試験がスクリーニングにまず行なわれる²⁸⁾²⁹⁾。これらの中で京都府立医大の細田四郎博士らは¹²⁵I-RISAと¹⁸¹I-trioleinを弁別測定することによつて蛋白質と脂肪の消化吸收機能を一回の試験で知る蛋白脂肪同時負荷吸収試験を考案し、検査時間の短縮と病態の把握の適確さに貢献している³⁰⁾。

腸粘膜の微細構造を機能面から研究する上でオートラジオグラフィーの役割は極めて大きい。近年電顕的マイクロオートラジオグラフィーの進歩によつて、陰窩における細胞の増殖や分化の動態および吸収された物質の輸送や代謝経路などが次第に明確化しつつある³¹⁾³²⁾³³⁾。

5. 生検による研究

小腸の生検はその解剖学的位置関係から、他の消化管の生検ほど一般化されていない。しかし、小腸の消化吸收が病理組織学的にあるいは免疫、酵素学的に追求されつつある今日、小腸生検はこれら研究の最も基礎的な手段である。1958年にShinerがWoodの胃生検器を改良し、小腸生検を行なつて以来、多くの器具が開発された³⁴⁾³⁵⁾ (表3)。それぞれ創意工夫による製作であるが、長所と短所がある。盲目的生検法はメスの作動機序から大きく三つに分類できるが、山形徹一教授らによつて本邦で最初に開発された東北大型(1957)

表3. 小腸生検器具

- I. 盲目的生検
 1. 鋼線を介してメスを作動させる——Tube型
Shiner型, Rubin型
日大型など
 2. 空気圧を利用しバネでメスを作動させる——Capsule型
Crosby型, Carey型
東北大型など
 3. 水圧を利用し連続的にメスを作動させる——Capsule型
Baker型, Ross型, Flick型
Lehmann型, Bolt型など
- II. 直視下生検 (小腸ファイバースコープ)
 1. 吸引式生検
 2. 鉗子式生検

は空気圧でバネとメスを作動させるカプセル型である。次いで、有賀槐三教授らがRubinの生検器具を改良してつくつた日大型(1968)は鋼線を介してメスを動かすTube型のものである。しかし、古くから一般化され国際的にも最も広く使われているのはCrosby型で、機構は東北大型と同じカプセル型のものである。近年、これらに加えて水圧によつてメスを連続的に作動し、多数の生検組織が得られる連続的組織採取用器具が開発された³⁶⁾³⁷⁾。今日のように多くの検査目的で生検が行なわれる時代には最適の器具であり、広い普及が望まれる。

内視鏡の進歩に伴い直視下生検が望まれるのは当然であるが、最近ようやくfiber-scopeによつてTreitz靱帯を越えた上部空腸の生検が可能となつた²⁰⁾。

a. 電顕による研究

小腸生検のルーチン化とともに、ヒト小腸での電顕による形態学が急速に進歩した。とくに、近年の走査電顕の医学への導入は、粘膜表面の微細構造の観察に大きく貢献した³⁸⁾。小腸粘膜の走査電顕による観察で最も大きな障害の一つは粘膜表面に密着している粘液の除去である。その為に種々の洗浄法が考案されているが³⁹⁾⁴⁰⁾、教室ではpro-naseに加えて粘液溶解酵素であるlysozymeを使用し、従来の方法と比較し、より良い洗浄効果を得ている(表4)。この方法でコルヒチン投与による実験的吸収不良症候群の経過を観察した⁴¹⁾。すなわち、第1週目の観察で対照群と比較しコルヒチ

表 4. 粘液処理法

I. 生食洗浄法	
II. Dimethyl-Polysiloxane } 洗浄	EDTA
III. 超音波洗浄法	
IV. プロナーゼ } 洗浄	ヒアルロニダーゼ
V. プロナーゼ } 洗浄	リゾチーム

図 4. 小腸の走査電顕像 (コルヒチン投与ラット)

図 5. 小腸の走査電顕像 (本態性蛋白喪失性腸症)

ン投与群では上皮細胞の一つ一つが突出するような形で画然とみえてくる (図 4)。2 週目になると絨毛の頂点が破壊され全体としてのパターンが完全に消失し、上皮細胞の破壊がはつきりする。この時期には二糖類分解酵素活性も低下してくる。

生検によつて種々の病態が観察されるが、図 5 は本態性蛋白喪失性腸症 primary protein losing enteropathy の症例である。浮腫と下痢を主訴と

し、一時期には血清蛋白が 2.4 g/dl と低下し、 ^{125}I -PVP でも 7.2% と高度の蛋白喪失が認められた。絨毛の先端部の細胞脱落を思わせる所見に加えて、所々に上皮細胞の 1.5 倍位の穴がみられる。今後症例を重ねてこの穴の存在と蛋白喪失との関係を検討する事によつて、粘膜面での本症の病態生理が一層よく解明されて行くことと思う。

透過型電顕による研究には、種々の領域で大きな成果があるが、その一つは消化管内分泌細胞の観察である⁴²⁾⁴³⁾。電顕と免疫の細合わせ等によつて、粘膜上皮の基底顆粒細胞が消化管ホルモンの産生、分泌を行なっていることが証明され、細胞形態と分泌されるホルモンの種類の関係も明らかになりつつある⁴⁴⁾。以下に笹川力博士らの研究の一端を紹介する。図 6 の腸管内腔へ細胞突起を出している open type の内分泌細胞は、素材であるアミノ酸を細胞の基底面から取り込み、これを用いて粗面小胞体でその細胞特有のポリペプチドホルモンを合成し、Golgi 装置に集め顆粒としてまとめ分泌顆粒を作る。又、この内分泌細胞の起源は上皮細胞ではなく、神経系細胞の迷入とも考えられ、腸管内腔への突起は腸内容の感受機能を持つものと推測されている。酸やアルカリ、糖な

図 6. GEP 内分泌細胞の分泌機序 (模式図⁴²⁾)

どの刺激をこの突起で感受し、顆粒を放出する機構が考えられ、実験的にも種々の刺激による顆粒の放出が確認されている⁴⁵⁾。このように電顕を用いての消化管内分泌学には飛躍的な進歩があり、この分野での今後の研究には、なお多くの発展が期待される。

電顕による今一つの最近のトピックは、小腸における水と電解質の動きを形態学的にとらえようとする研究である。コレラ菌を用いた一連の研究は、下痢の病態を一層詳しくしている。慶応大学の朝倉均博士らは、マニラでコレラ患者の内視鏡観察に加えて、生検による小腸粘膜の電顕的観察を詳細に行なつた⁴⁶⁾⁴⁷⁾。図7はその観察で、pseudopodlike cytoplasmic processと呼ばれる大きな囊胞が上皮細胞の表面からmicrovilliを押し分けるように突出し、それがやがて小腸の管腔に放出されるが微絨毛がほとんどintactで残されている、他に、細胞間隙の拡大、胞体の空胞の増加、別の形のcytoplasmic processなどが見られる。これらの所見は、従来の絨毛の剥離、露出から来る水分の喪失という考えを否定することともなり、今後この種の研究は、下痢の病態にも新しい知見をも

図7. Pseudopodlike cytoplasmic process (電顕：コレラ感染症⁴⁷⁾)

たらすものとする。

b. 免疫学的研究

1965年のTomasiの研究以来、腸管とくに小腸は、全身系から独立した、いわゆる分泌型免疫系 secretory immune systemとして、生体防御に重要な役割を果している事が明らかとなつた⁴⁸⁾⁴⁹⁾。粘膜固有層で産生され、粘膜面に分泌される分泌型IgA, secretory IgAは、腸管内腔をおおい、粘膜表面を通過して侵入する病原体や、微生物或いは毒素に対し、免疫学的に働き生体を防御している。近年、ポリオウイルスに対して中和活性を持つcoproantibodyの本態も、このsecretory IgAであることが確認された⁵⁰⁾。secretory IgAの構造は、基本的には4本のheavy chainと4本のlight chainからなり、これに1個のsecretory componentと、J-chainが結合し、dimerとして存在する。その産生分泌機構は図8のようで、腸管の上皮細胞に摂取された抗原は、粘膜下にある局所IgAの産生形質細胞に抗原刺激を与える。抗原量が少ないと10SのIgA dimerが産生され、粘膜上皮の通過の際ここで産生されるsecretory componentと結合してsecretory IgAとして、腸管内に分泌される。粘膜固有層の形質細胞の約85%がIgA産生細胞であるが、他の免疫グロブリン産生細胞も存在する。Shiner⁵¹⁾らは抗IgA血清、抗secretory component血清を用いた蛍光抗体法によつてnon-tropical sprueの局所の免疫学的検討を行ない、本症ではsecretory IgAの輸送、あるいは分泌の段階で障害があ

図8. IgA産生分泌機構⁴⁸⁾

ることを指摘している。同様に腸管感染症の病態についても発生病理との関連において、免疫学的研究が進んでいる⁵²⁾。

c. 酵素学的研究

小腸疾患の酵素学的研究の中で、組織化学的方法による診断学は、既に10年前に今日の域に達していたかの感があるが⁵⁸⁾、研究の手段としては、他の方法による酵素学的研究とともに、今後に期待する面が多い。教室の組織化学の成績に加えて国内、国外の文献を参考にしても⁵⁴⁾⁵⁵⁾、正常者粘膜では部位による活性差もほとんどない。疾患別では酵素活性が低下している原発性スプルー、胃切除、限局性腸炎などの症例はいずれも絨毛の変形、萎縮が強い症例であり、組織学的にもすでに変化があった。このように組織化学的方法による酵素活性の検索からは疾患特異性のパターンが見い出せない。

1958年のDurandによる乳糖不耐症の乳児例の報告以来brush border enzyme, すなわち刷子縁局在酵素がにわかに脚光をあびて来た⁵⁶⁾⁵⁷⁾。二糖類分解酵素disaccharidaseの基質誘導の可能性について多くの研究が開始されたが、以下にこの問題について教室の成績を述べる。

食物として摂取された糖質は、腸管内消化cavitational digestionを受けて二糖類となる。乳糖、麦芽糖、蔗糖など、これら二糖類は、小腸上皮細胞の刷子縁に局在する二糖類分解酵素によつて構成単糖に水解される。これを膜消化membrane digestionというが、この酵素の欠損では二糖類の消化吸収が行なわれず、糖の吸収不良と同時に高浸透圧性下痢、発酵性下痢がおこる⁵⁸⁾。刷子縁は微絨毛microvilliからなるが、そのmicrovilliの膜は構造的には三層構造の単位膜で、他の部の膜と変りないが、機能的には膜消化と担体性輸送を備えている点で特異的である、この膜消化と担体による輸送の機構を図9に示した⁴⁾。すなわち、膜の外層部で二糖類の消化が行なわれ、担体carrierによつて単糖が輸送されるが、この単糖の輸送はNaイオン依存性のあることが解明された⁵⁹⁾。

図9. 膜消化と担体性輸送¹⁾

小腸粘膜の生検は、酵素活性が安定するTreitz靱帯から肛門側約20cmの空腸上部で、正常者および諸疾患患者130例に行なつた。酵素活性の測定はDahlqvistの方法に従い、酵素標品と基質をincubateし、産生するglucoseの量から測定した⁶⁰⁾。

教室の成績を米国のSheehy⁶¹⁾やインドのDesai⁶²⁾のそれと比較すると、正常対照者で日本人では米国白人と比較して、maltase, sucraseには差はないが、lactaseは $\frac{1}{5}$ 以下であり、欧米の基準からすれば日本人は殆どすべてlactase欠乏症である。このことは日本人に牛乳不耐症が米国人と比較してはるかに多い臨床事実と一致する⁶³⁾。正常対照者と消化器疾患患者を比較するとlactaseは殆ど全ての消化器疾患、とくに胃切除者で活性が低く、maltase, [sucraseでは過敏性大腸と潰瘍性大腸炎でやや低い傾向がある⁶³⁾⁶⁴⁾。消化器疾患で大量の牛乳や乳糖を与える際に留意すべき点かと思う。

Lactaseの活性に人種差があることから、それが遺伝的人種差なのか、食物という環境因子によるものなのかの議論がある。すなわち、後者であればlactaseの基質誘導による酵素活性の上昇が起こるという理論が成り立ち、次の実験を行なつた。実験動物(Wistar系ラット)に乳糖強化食を与え、2週、4週後に小腸粘膜の酵素活性を測定した。結果は図10のように添加乳糖量に比例して、2週、4週と次第にlactase活性が上昇し、前値の2倍、3倍となる。MF固形食に変えて3週後には、活性は再び前値にもどつた。基質による酵素誘導の年令差をみる目的で、実験動物を生後4

図10. 乳糖強化食飼育白鼠の小腸lactase活性

週、生後10カ月および生殖力のなくなった老令期の3群で乳糖強化飼育を行なったが、lactaseの基質誘導は年令に関係なく可能であることが証明された⁶⁴⁾。その他種々の臨床成績からして⁶⁵⁾、日本人のlactase欠乏症は、乳糖含有量の少ない食生活が主因であろうと考えられる。胃切除者でlactase活性がとくに低いことに注目し、この活性と微小病変との関係について検討した。Billroth II法による胃切除者の生検組織像を光顕的に絨毛および粘膜固有層について詳しく調べたが、健常対照者と比較してとくに変化がなく、結局、光顕レベルの形態変化がない状態で、lactase活性の低下がおこることが確認された⁶⁶⁾。次にこれを、透過型電顕で観察し、絨毛のcrestの部分の微絨毛の高さを、Brownの基準⁶⁷⁾に従って測定した。微絨毛の高さとlactase活性を疾患別に対比すると、微絨毛の低

図11. Microvilliの高さとlactase活性

いもの程、lactaseが低いという関係が示された。そこで図11のように、対照群も含めた症例で微絨毛の高さとlactase活性の相関を検討すると、有意に正の相関が見られた ($P<0.01$)。lactase活性の低下が微絨毛の短縮によることを示唆する所見と考えた⁶⁸⁾。lactase活性と、粘膜上皮細胞のorganelleの変化との相関も検討したが、lactase活性の低い群でも異常所見は殆どなく、結局は、lactase活性が低い場合でも光顕レベルで形態変化がない場合はorganelleには、変化がないものと解される⁶⁹⁾。コルヒチンによる実験的malabsorption作製におけるlactaseとmaltaseの変動でも、maltaseは2週ではじめて活性が低下するのに対し、lactaseは1週で既に、明らかな低下を示した⁶⁹⁾。すなわち、二糖類分解酵素の中で、lactaseが最も変動しやすい酵素であることが、この実験でも証明された。以上の諸成績から、小腸のび慢性病変の最も早期の微小病変は、微絨毛の短縮とlactase活性の低下であり、これらの変化は、細胞内小器管の変化や、光顕的組織像の変化に先行すると結論した。そしてこの知見は、小腸の早期病変の研究に種々の点で示唆を与えるものと思う。

おわりに

小腸疾患研究の進歩の現況を、研究方法別にいくつかのテーマに代表させて報告した。小腸疾患の研究は、確かに他の消化管疾患と比較して、遅れをとっていた感がある。しかし、現況は、最新の研究方法を導入して着実に進歩しており、ある領域では、既に他を凌駕している。また、最近の小腸の新しい疾患や病態生理に対する一般の関心も徐々に高まりつつあり、種々の進歩した研究方法を駆使して、今日の研究が、急速に進展することが予想される。

最後に、増田正典教授は、既に20年前「小腸は、第2の肝臓とも言うべき代謝臓器である」⁷⁰⁾ことを強調したが、小腸研究の最近の成績は、増増その感を深くするものであることを記したい。

(終りに本講演の機会を与えて下さった恩師松永会長ならびに山形会頭に心から感謝する。また、座長の三

辺教授、貴重な研究資料をお貸し下さった諸先生に深謝する。)

文 献

- 1) Creamer, B.: The small intestine. William Heinemann Medical Books Ltd. London, 1974.
- 2) 武内俊彦, 他: 潰瘍を除く十二指腸病変のX線診断とその問題点. 胃と腸, 8: 1625, 1973.
- 3) 中沢三郎: 消化管X線読影講座. 6—3 低緊張性十二指腸撮影法. 金原出版, 東京, 1971.
- 4) 小林茂雄, 他: 小腸のレントゲン検査法. 臨床放射線, 19: 619, 1974.
- 5) 中村裕一, 他: 経ゾンデ法による小腸X線検査. 胃と腸, 9: 1461, 1974.
- 6) 丹羽寛文: 腸疾患のX線診断. 中外医学社, 東京, 1973.
- 7) 高橋睦正: 小腸・大腸疾患の選択的血管造影法. 臨床と研究, 51: 36, 1974.
- 8) 藤井功衛: 腸疾患の血管造影学的研究 (I, II). 臨床放射線, 16: 173 (I), 279 (II), 1971.
- 9) 斉藤隆之, 他: 胃と空腸に多発した細網肉腫の一治験例. 秋田農村医学会誌, 21: 59, 1974.
- 10) 伊藤勝基, 他: 選択的動脈撮影による消化管出血の診断と Vasopressin を使ったその治療. 第16回日本消化器病学会秋季大会発表 (演題160), 秋田, 1974.
- 11) 小林正文, 他: 十二指腸の内視鏡診断. 内科, 30: 404, 1972.
- 12) 小越和栄, 他: 十二指腸の内視鏡観察および内視鏡的膵胆管造影. Gastroenterological Endoscopy, 12: 83, 1970.
- 13) 田中三千雄, 竹本忠良: シンポジウム「消化器内視鏡と病態生理」. 第16回日本消化器内視鏡学会総会発表, 東京, 1974.
- 14) 竹本忠良: 臨床医学の展望「消化器病学」. 日本医事新報, No. 2653: 3, 1975.
- 15) 原 義雄, 小越和栄: 十二指腸の内視鏡検査. 中外医学社, 東京, 1973.
- 16) 大井 至: 内視鏡的膵・胆管造影法の実験. 医学書院, 東京, 1973.
- 17) 田畑育男: 内視鏡的膵・胆管造影による閉塞性黄疸の診断. 日消会誌, 71: 588, 1974.
- 18) 浦上慶仁: Billroth II 法切除胃の内視鏡的膵・胆管造影法. 日消会誌, 70: 942, 1973.
- 19) 川上当邦, 白川和夫: シンポジウム「小腸疾患診断の開発と進歩」. 第17回日本消化器内視鏡学会総会発表, 東京, 1975.
- 20) 小越和栄, 他: シンポジウム「内視鏡の進歩」. 第14回日本内視鏡学会総会発表, 東京, 1972.
- 21) 平塚秀雄, 他: 小腸の内視鏡診断. 胃と腸, 7: 1679, 1972.
- 22) 多田正大, 他: 小腸 fiberscope の開発に関する試み—ゾンデ式小腸 fiberscope の臨床的評価—. 胃と腸, 9: 1313, 1974.
- 23) 三田正紀, 他: ゾンデ式改称チューブ式小腸ファイバースコープの使用経験. 第13回日本消化器内視鏡学会合同秋季大会発表 (演題25). 長崎, 1975.
- 24) Ugolev, A.M.: Membrane (contact) digestion. Physiol. Rev., 45: 555, 1965.
- 25) 星 猛: 腸管の機能と生理—糖の能動輸送— Tokyo Tanabe Quarterly, No. 13: 19, 1971.
- 26) 星 猛: 吸収細胞膜の構造と機能—特に刷子縁膜の水解機能と担体性輸送機能について. 第19回日本医学会総会誌, p. 345, 1975.
- 27) 今野多助, 他: in vivo における糖輸送電位の測定. 第6回消化吸収研究会発表, 東京, 1975.
- 28) 吉田 豊, 富田重昭: 吸収不良症候群. 診断と治療, 59: 608, 1971.
- 29) 細田四郎, 馬場忠雄: 消化吸収試験. 診断と治療, 63: 1279, 1975.
- 30) 細田四郎, 衣笠勝彦: 消化吸収試験. 診断と治療, 61: 1555, 1973.
- 31) 東 昇: 医学生物学用電子顕微鏡学. 文光堂, 東京, 1969.
- 32) 水平敏知: 電子顕微鏡—医学生物学への応用—. 医歯薬出版株式会社, 東京, 1971.
- 33) Cairnie, A.B.: Renewal of goblet and paneth cell in the small intestine. Cell Tissue Kinetics, 3: 35, 1970.
- 34) Crosby, W.H. and Kugler, H.W.: Intraluminal biopsy of the small intestine. The intestinal biopsy capsule. Amer. J. Dig. Dis., 2: 236, 1957.
- 35) Brandberg, L.L. et al.: A multipurpose instrument for suction biopsy of the esophagus, stomach, small bowel, and colon. Gastroenterology, 37: 1, 1959.
- 36) Flick, A.L. et al.: A peroral hydraulic biopsy tube for multiple sampling at any level of the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 40: 120, 1961.
- 37) Bolt, R.J. et al.: A simplified multiplexer retrieving small bowel biopsy tube. Amer. J. Dig. Dis., 7: 773, 1962.
- 38) 緒方卓郎, 他: 走査電子顕微鏡によるラット胃粘膜の微細構造の観察. 胃と腸, 6: 1191, 1971.
- 39) Kanazawa, K. et al.: Application of scanning electron microscope to gastrointestinal research. Jap. J. Clin. Electron Microscope, 5: 307, 1972.
- 40) Ohashi, Y. et al.: Scanning electron microscopic studies on biopsy specimen of duodenal mucosa.—methods of sample preparation—. Jap. J. Clin. Electron Microscope, 7: 339, 1975.
- 41) 伊藤愛一郎, 他: 小腸粘膜の走査電顕的観察 (第4報)—コルヒチン投与時の粘膜変化. 第91回日本消化器病学会東北支部例会発表 (演題19), 仙台, 1975.
- 42) 笹川 力, 他: ヒトのGEP内分泌系の細胞とそのホルモン. 医学のあゆみ, 84: 499, 1973.
- 43) Sasagawa, T. et al.: Electron microscope studies on the endocrine cells of the human gut and pancreas. In: (ed. by) T. Fujita: GEP endocrine system—A cell-biological approach. Igaku Shoin, Tokyo, 1973.
- 44) 藤田恒夫: 消化管の内分泌細胞. 医学のあゆみ, 94: 444, 1975.
- 45) 藤田恒夫, 他: シンポジウム「消化管ホルモン」1) 消化管ホルモンの分泌細胞とその機構, 日

内会誌, 63: 1014, 1974. —46) Asakura H. et al.: Pathologic findings from intestinal biopsy specimens in human cholera. *Amer. J. Dig. Dis.*, 18: 271, 1973. —47) Asakura, H. et al.: Electron microscopic study on the jejunal mucosa in human cholera. *Gut*, 15: 531, 1974. —48) Tomasi, T. B. et al.: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J. Exp. Med.*, 121: 101, 1965. —49) Crabbé, P.A. et al.: The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing γ A-immunoglobulin. *Lab. Invest.*, 14: 235, 1965. —50) Keller, R. & Dwyer, J.E.: Neutralization of poliovirus by IgA coproantibodies. *J. Immunol.*, 101: 192, 1968. —51) Shiner, R.J. et al.: Mucosal secretory IgA and secretory piece in adult coeliac disease. *Gut*, 14: 778, 1973. —52) 浜島義博, 他: 腸管と免疫グロブリン, 医学のあゆみ, 90: 471, 1975. —53) 吉田 豊: シンポジウム「小腸の診断法」, 第57回日本消化器病学会総会発表, 東京, 1971. —54) 仲屋佐太男: 小腸切除後の吸収不良犬における残存小腸機能に関する研究—とくに酵素組織化学の立場から. 弘前医学, 26: 350, 1974. —55) Dowson, I. and Pryse-Davies, J.: The distribution of certain enzyme systems in the normal human gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 44: 745, 1963. —56) Crane, R.K.: Enzymes and Malabsorption: A concept of brush border membrane disease. *Gastroenterology*, 50: 254, 1966. —57) 武居能樹: 小腸シュクラーゼ—特にその細胞膜での存在部位を中心にして—, 蛋白質・核酸・酵素, 14: 209, 1969. —58)

Haemmerli, U.P. et al.: Acquired milk intolerance in the adult caused by lactose malabsorption due to a selective deficiency of intestinal lactase activity. *Amer. J. Med.*, 38: 7, 1965. —59) Riklis, E. & Quastel, J.H.: Effect of cations on sugar absorbing by isolated surviving guinea pig intestine. *Canada J. Biochem. Physiol.*, 36: 347, 1958. —60) Dahlqvist, A.: Method for assay of intestinal disaccharidases. *Analyt. Biochem.*, 7: 18, 1964. —61) Sheehy, T.W. & Anderson, P.R.: Disaccharidase activity in normal and diseased small bowel. *Lancet*, II: 1, 1965. —62) Desai, H.G. et al.: Intestinal disaccharidases in tropical sprue. *Gastroenterology*, 53: 375, 1967. —63) 佐々木義樹: 日本人の乳糖不耐症. 日消会誌, 68: 37, 1971. —64) 吉田 豊: シンポジウム「消化管の生検」, 第10回日本消化器病学会秋季大会発表, 松本, 1968. —65) 吉田 豊: 日本人の lactase deficiency (ラクテース欠乏症) と牛乳摂取の問題. 医学のあゆみ, 74: 256, 1970. —66) 松永藤雄, 他: 小腸疾患の診断にかんする研究—二糖類分解酵素と生検組織像. 日内会誌, 63: 805, 1974. —67) Brown, A.L.: Microvilli of the human jejunal epithelial cell. *J. cell Biol.*, 12: 623, 1962. —68) Yoshida, Y., et al.: Studies of ultra-microstructure in relation to disaccharidase activity in the jejunal mucosa. *Gastroenterologia Japonica*, 10: 141, 1975. —69) 松永藤雄, 他: 小腸疾患の診断にかんする研究 (第2報) 粘膜上皮細胞の超微細構造. 日内会誌, 64: 1056, 1975. —70) 増田正典: 粘膜代謝と消化器の臨床. 第41回日本消化器病学会総会特別講演, 京都, 1955.

(3) 小腸疾患研究方法の最近の進歩 討論要旨

質問 新潟県立癌センター新潟病院

梶山純一

1) 蛋白喪出性腸性の典型的症例の小腸粘膜位相差電顕像のスライド中で示された「穴」について, 特異的に認められる所見かどうか, 詳しく御説明下さい。

2) 蛋白喪出性腸症の治療に関連してですが, 京都府立医大増田内科では, 局所線溶の亢進が本症の蛋白喪出機序に関与しているとの報告をされていますが, 局所線溶亢進と, 先生の示された「穴」との関係はどのようなものでしょうか。

答

弘前大第一内科 吉田 豊

1) 本症では1例だけしか検索していないが, 他の疾患での生検組織には認められないので, この「穴」は特異的なものかも知れない。症例を重ねて検討したい。

2) 両者の関係はよく分からないが, 大腸の炎症での線溶の検討経験からして, 炎症が蛋白喪出に少しでも関与している症例では抗プラスミン剤が有効と思う。これも今後の問題かと思う。

質問

山形大内科 石川 誠

1) 単糖類の吸収の際のNa-dependantの現象

は、動物の粘膜を用いた実験結果に基づくものと推定されるが、ヒトの生体内小腸ではどうか。

3) 乳糖分解酵素は乳糖負荷によつて、白鼠では年齢によらず増加する、いわゆるenzyme inductionがおこるといわれたが、実際にヒトではどうでしょうか。

3) 乳糖分解酵素が微絨毛に局在し、その減少などが病変の出現より、時期がはやくおこるので、疾患の診断上に有用であると結論されたが、実際には、どのような小腸疾患の診断に応用されるのでしょうか。

答 弘前大第一内科 吉田 豊

1) Na dependentであることは、単糖の能動輸送の説明に好都合であり、Creamerなどはすでにヒトの場合の吸収にもそのようであるかの如く書いている。

2) 牛乳の形でlactose投与を50日行なつたわたくし共の臨床実験では、lactaseの誘導はできなかつたが、臨床例での経験からは、ヒトの場合半年から1年の期間が必要と考えている。

3) 最もよい適応はnon-tropical sprueのようなびまん性小腸疾患の早期診断と考える。胃切除者での吸収障害が起こるまでの経過の追跡による病態生理学の解明などにも有用と考える。

追加 東京女子医大消化器病早期癌センター

竹本忠良

われわれがみたのは内視鏡的にはつきり異常が指適された場所の生検材料について実体顕微鏡レ

ベルで“穴”をみたので、吉田教授の走査電顕レベルの穴とオーダーがちがいますが、おそらく同じ種類の“穴”をみているだろうと思う。内視鏡的、実体顕微鏡レベルでまったく異常ない生検材料でも、走査電顕的により小さな穴ぼこがみつかるのであれば、本症に対する研究の大きな進歩と思う。穴の意味については蛋白喪出のすべてのメカニズムを説明するとは思わないが、きわめて重要なルートだろうと推定している。

質問 慶大内科 三辺 謙

Lactase欠乏症の下痢について、酵素欠乏による不消化の乳糖の存在により、腸内細菌叢に変化が生じ、そのための下痢ではないかを一応検討しておく必要があるのではないかと思う。

答 弘前大第一内科 吉田 豊

わたくしどもは特に細菌叢との関連で検討していないが、インドのDesaiらはその可能性をも考えている。

討論 慶大内科 三辺 謙

蛋白喪出性腸症の小腸粘膜において走査電顕で認められた穴が、喪出に関係あるとすれば興味ある所見である。従来、小腸壁にしばしばみられているリンパ管拡張では蛋白喪出を説明できなかつたからである。ただし、その意味で、ある穴の大きさがアルブミンやIgGの分子量との関連で喪出を許す程の大きさであるかどうかを測定しておいて頂きたい。