

Experimental Studies on the Morphological Changes and the Functional Compensation of Ileum after Extensive Colectomy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8105

大腸大量切除後の回腸における形態学的変化および 機能的代償に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第一講座 (主任: 岩 喬教授)

山 脇 優

(平成1年2月17日受付)

7~8週齢の雄性ドンリュウラットに大腸全摘、回腸・直腸吻合術を施し、大腸大量切除後の回腸の形態学的変化および機能的代償作用について検討した。また術後エンドトキシン、ネオマイシン、deoxycorticosterone (DOC) を投与し、これらが回腸におよぼす影響について検討した。形態学的変化としては、回腸絨毛の高さ、幅、1絨毛当りの細胞数を顕微鏡下に計測した。機能的代償の検討には水分吸収量および sodium and potassium-activated adenosine triphosphatase (Na^+ , K^+ -ATPase) 活性を測定した。水分吸収量は Malawer の polyethylene glycol 濃度の測定により算出し、 Na^+ , K^+ -ATPase 活性は Forstner らの方法に従い粗刷子縁分画の分離をした後 Post らの方法に従い測定した。その結果、大腸全摘、回腸・直腸吻合後1か月で回腸絨毛の高さ、細胞数、水分吸収量および Na^+ , K^+ -ATPase 活性のすべての項目において正常ラットと比較して有意 ($p < 0.05$) の増加が認められた。この絨毛の形態学的変化は長期にわたり継続していた。水分吸収量と Na^+ , K^+ -ATPase 活性との間には有意 ($p < 0.001$) の相関が認められ、 Na^+ , K^+ -ATPase 活性が腸管における水分および電解質の吸収をよく反映していた。一方術後 DOC の投与により体重、回腸絨毛の高さ、1絨毛当りの細胞数、水分吸収量、 Na^+ , K^+ -ATPase 活性のすべてに有意 ($p < 0.05$) の増加を認め、大腸切除後の残存小腸の代償にステロイドホルモンが重要な役割を果たしていることが示唆された。ネオマイシンについて腹腔内投与では非投与群と有意差を認めなかったが、経口投与にて形態学的にも機能的にも残存小腸の代償にたいして有意の抑制を認めた。一方術後の腸内細菌叢を検討すると、Escherichia coli と Enterococcus が増加し、嫌気性菌の著明な減少を認めた。ネオマイシンを経口投与すると Enterococcus 以外は検出されなかった。さらにエンドトキシンの経口投与により、絨毛の高さ、1絨毛当りの細胞数、水分吸収量が著しく増加した。ネオマイシンおよびエンドトキシンの経口投与より得られた結果から、腸内細菌が残存腸管の代償に深く関与している可能性が考えられた。

Key words massive colectomy, ileoproctostomy, ileal compensation, intestinal bacterial flora, deoxycorticosterone

クローン病や、潰瘍性大腸炎、大腸ポリポージスなどは、比較的まれな疾患であるが、大腸の広範囲切除を余儀なくされることが少なくない¹⁻⁴⁾。しかし、成人の大腸は1日2.5lの水と403mEqのナトリウムイオン、462mEqのクロールイオンを吸収でき、45mEqの

カリウムイオンを排泄しうると言われており⁵⁾、これだけの機能を持つ大腸を広範囲に切除すると、切除後の臓器の機能的脱落に伴い、下痢、低栄養、電解質バランスの崩れなど種々の術後障害が起こる。これらの症状は経過とともに次第に回復するが、その回復には

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; DNA, desoxyribonucleic acid; DOC, deoxy-corticosterone acetate; E-coli, Escherichia coli; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; HE, h matoxylin and eosin; L. D.₅₀, median lethal dose; Na^+ , K^+ -ATPase, sodium and potassium activated adenosine triphosphatase; PEG, polyethylene glycol

非常に長期間を要し、その間患者は様々な愁訴に悩まされる。大腸大量切除後の回復については、手術術式の工夫および術後管理の改善の面からこれまで多く検討されてきた⁹⁻¹¹⁾。残存腸管における、形態学および機能的代償についても、小腸運動の低下¹²⁾¹³⁾、吸収能力の増大¹⁴⁾¹⁵⁾、吸収面積の増大¹⁶⁾などに関する臨床あるいは実験報告がなされてきた。しかし、その報告の多くが現象面の追求に留まり、代償がいかなる機序に基づくかについては未だ十分に解明されていない。

著者は、大腸広範囲切除後の残存回腸の形態学的変化および機能的代償を検索するとともに、エンドトキシン (endotoxin)、ネオマイシン (neomycin) およびデオキシコルチコステロン (deoxycorticosterone) が、ラットにおける大腸大量切除後の病態に及ぼす影響について実験を行った。この結果より術後の腸内細菌叢およびステロイドホルモン (steroid hormone) が回腸に及ぼす影響について検討を加えた。

材料および方法

I. 実験動物およびモデル作成法

7~8週齢、体重200~220gの雄性ドンリュウラットを用い、実験モデル作成前後とも、オリエンタル固形飼料および水の自由経口摂取とした。エーテル (diethyl ether) 吸入麻酔下に腹部正中切開にて開腹し、口側は回腸末端部1cmを含めて、肛門側は直腸の腹膜翻転部上1.5cmを残して大腸を切除した (図1)。切除後5-0の吸収糸 (braided polyglycolic acid suture coated with poloxamer 188, Dexon[®]) (Davis+Geck, Manati, USA) を用い、回腸・直腸吻合を端々一層、結節縫合にて行った。吻合後、セフトキシムナトリウム (CZX, Claforan[®]) (Hoechst, W Germany) 100mgを腹腔内に投与し、閉腹した。

II. 実験群の設定

1. 大腸全摘後の回腸の形態学的変化

各群18匹とし、それぞれ6匹づつ術後1か月、3か月、6か月後に屠殺し測定に供した。

1群 無処置群。

2群 大腸全摘群。

2. エンドトキシン、ネオマイシンおよびDOCの投与が大腸全摘後の回腸に及ぼす影響

各群6匹とする。なお、1群、2群については前項、大腸全摘後の回腸の形態学的変化で用いたラットと同一のラットとした。

1群 無処置群。

2群 大腸全摘群。

3群 大腸全摘後エンドトキシン (endotoxin) を

経口投与した群。

エンドトキシンとしてリボポリサッカライド [lipopolysaccharide (Escherichia coli, E coli)] (Difco, Detroit, USA) を40mg/kg 連日投与した。

4群 大腸全摘後ネオマイシン (neomycin sulfate) (和光純薬、大阪) 400mg/kg を連日経口投与した群。

5群 大腸全摘後ネオマイシン 60mg/kg を連日腹腔内投与した群。

6群 大腸全摘後デオキシコルチコステロン (deoxycorticosterone acetate, DOC) (和光純薬) を連日投与した群。

DOCは1mgをオリーブ油0.5mlに溶かして皮下注射した。

3. 腸内細菌叢の変化

前項、エンドトキシン、ネオマイシンおよびDOCの投与が大腸全摘後の回腸に及ぼす影響の1群、2群、4群と同様の処置を施したラット、各群3匹について検索した。

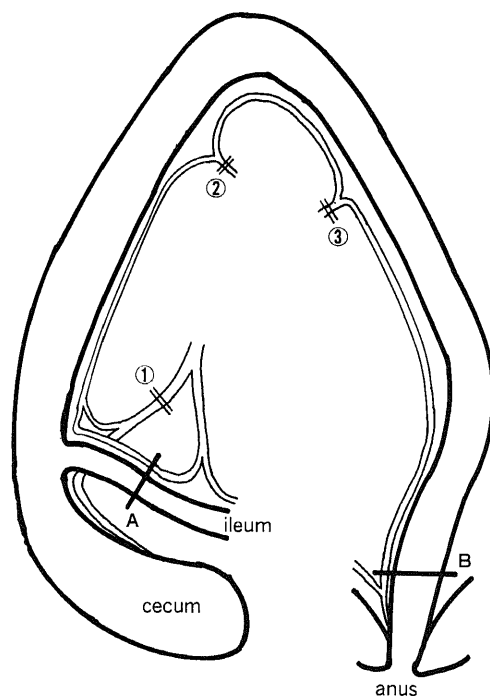


Fig. 1. The extent of resected colon of the rat. A. ileoceco-colica (①), A. colica dextra (②) and A. colica media (③) were ligated and divided. And the whole colon was removed with 1 cm of the terminal ileum (A), leaving the rectum to 1.5 cm from the anus (B).

Ⅲ. 測定項目

1. 大腸全摘後の回腸の形態学的変化

第2群について、術後1か月、3か月、6か月目にそれぞれ6匹の体重を計測した後屠殺し、吻合部より口側1cm離れた部位で、1.5cmの長さの回腸切片を採取した。10%ホルマリン液中に浸漬せしめ固定した後、ヘマトキシリン・エオジン (hämatoxylin and eosin, HE) 染色を行った。マイクロメーターを用いて絨毛の高さおよび幅を1匹のラットについて10本の絨毛を計測しその平均値を算出した。6匹についてそれぞれの平均値を求めさらにそれらの平均±S.D.を求めた。また計測した10本の絨毛につき、基部から先端部までの粘膜上皮細胞数を計測し、その平均値を求めた。6匹のラットの求めた平均値について平均±S.D.を算出した。計測する絨毛の選択にあたっては、絨毛がその全長にわたって垂直に切れたものを選ぶよう留意した。一方、同週齢の無処置ラット6匹について、回腸末端部から2cm口側の部位で、1.5cmの長さの回腸切片を採取し同様の計測を行い比較した。

2. エンドトキシン、ネオマイシンおよびDOCの投与が大腸全摘後の回腸に及ぼす影響

1~6群、各6匹について、術後1か月目に以下の項目について測定した。

1) 体重計測

2) 水の吸収量の測定

岩崎¹⁷⁾らの方法を参考にして1群では回腸末端部より3cm、2~6群では吻合部から3cm口側で、20cmの長さの回腸を用いて水の吸収量を測定した。回腸は血行を保ったまま両端を切離し、口側より灌流液を25 ml/hrの速度で2時間灌流した。灌流液の組成は以下の如くである。塩化ナトリウム (sodium chloride, NaCl) 118 mM, 塩化カリウム (potassium chloride, KCl) 4.74 mM, リン酸2水素カリウム (potassium di-hydrate phosphate, KH_2PO_4) 1.18 mM, 硫酸マグネシウム (magnesium sulfate, MgSO_4) 1.18mM, 塩化カルシウム (calcium chloride, CaCl_2) 0.25mM, 炭酸水素ナトリウム (sodium bicarbonate, NaHCO_3) 24.9mM, non absorbable markerとしてポリエチレングリコール carbowax 4000 (polyethyleneglycol, PEG) (Union Carbide, Dnbury, USA) 5g/lを含んでいる。滲透圧はマンニトール (mannitol) で300mOsmとした。水の吸収量はMalawerのPEG濃度の測定¹⁸⁾により算出した。すなわち、Erlenmeyerフラスコ(50ml容量)に灌流液1.0ml, 水10ml, 20%塩化バリウム (barium chloride, BaCl_2) 1.0ml, 0.3N水酸化ナトリウム (sodium

hydroxide, NaOH) 2.0mlを入れ攪拌した。次に5%硫酸亜鉛 (zinc sulfate, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) 2.0mlを加えパラフィンフィルムで蓋をした後振盪した。10分間静置の後、Whatman No. 42の濾紙を2枚重ねたものの上清および沈渣を注ぎ、濾過し、150mmテストチューブに濾過液1mlを取り12mg/lのアラビアゴム (和光純薬) 溶液3mlを加えた。アラビアゴムを加えるのは、アラビアゴムが乳化剤として比較的長時間溶液の安定化をもたらす、再現性のある測定を可能にさせるためである。これに30%トリクロール酢酸 (trichloroacetic acid, CCl_3COOH), 5%塩化バリウム混合液4mlを逐次加え直ちに攪拌した。90分後ダブルビーム分光光度計200-20型(日立, 東京)を用いて、波長650nm, スリット幅2.0nmにて吸光度を測定した。

3) 絨毛の高さ, 幅, 1絨毛当りの細胞数の計測

1~6群、各6匹とし、1匹のラットについて10本の絨毛を大腸全摘後の回腸の形態学的変化の項で述べた方法で計測、その平均値を算出した。

4) sodium and potassium-activated adenosine triphosphatase (Na^+ , K^+ -ATPase) 活性の測定

水の吸収実験に用いた回腸切片を用い、Forstner¹⁹⁾らの方法に準じ粗刷子縁分画の分離をして後、Postらの方法²⁰⁾に従い Na^+ , K^+ -ATPaseを測定した。すなわち20cm長の回腸を4°Cの冷生食水にて洗浄後、粘膜をスライドグラスで掻き取り、水酸化ナトリウムでpH7.4に調整した10倍量の5mMエチレンジアミン四酢酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 溶液でホモジネートした。ホモジネートにはテフロン乳棒と30ml容量のガラスホモジナイザーを用い、テフロン乳棒を1000rpmで5回上下させて行った。溶液を1枚のガーゼ上に注ぎ、濾液を高速冷却遠心器18PR-3 (ロータRPR 20-2) (日立)を用い、450Gにて10分間遠心した。この沈渣を5倍量のEDTA溶液中に懸濁した後、さらに3回同様の操作にて遠心、懸濁を繰り返して洗浄した。これによって得られた沈渣を粗刷子縁分画とした。次に3本のスピッツにそれぞれ4.5mMアデノシン-5-三リン酸二ナトリウム (adenosine-5-triphosphate, disodium salt, Na_2ATP) (和光純薬), 7.5mM塩化マグネシウム (magnesium chloride, MgCl_2), 0.75mMエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (ethylenediaminetetraacetic acid, disodium salt, $\text{H}_2\text{Na}_2\text{EDTA}$) (同仁, 熊本), 30mMイミダゾール (imidazole) (和光純薬), 30mMグリシルグリシン (glycylglycine) (和光純薬) 含有液1mlを分注し、粗刷子縁分画0.1mlを加えた。1本目のスピッツには1.5M塩化ナトリウム, 0.3M塩化カリウムを0.1ml,

蒸留水 0.3ml を加えた。2 本目には 2.5mM ウアバイン (ouabain) (Aldrich Chemical, Milwaukee, USA) を 0.1ml, 蒸留水 0.3ml を加えた。3 本目には蒸留水 0.4ml を加えた。1 本目と 2 本目は 37°C, 20 分間インキュベートした。1 本目と 2 本目のリン濃度差をもって Na^+ , K^+ -ATPase 活性とした。リン濃度差の測定は高橋法²⁰を用いた。まずインキュベートしたものに 16% トリクロール酢酸溶液 1.5ml を加え除蛋白した。次に 2% のモリブデン酸ナトリウム (sodium molybdate, Na_2MoO_4) 1ml, 1.5N H_2SO_4 1ml, イソブタノール (isobutanol) (同仁) 4ml をスピッツに分注し, 除蛋白液 1ml を加え 10 秒間振盪した後静置した。30~40 秒後イソブタノール層を 2ml 取り 0.5% アスコルビン酸 (sodium L-ascorbate) 2ml, エタノール 1ml を加え, 混和して 37°C にて 30~40 分間放置後室温に冷却した。ダブルビーム分光光度計 200-20 型 (日立) で波長 610nm, スリット幅 2.0nm で吸光度を測定した。結果は蛋白 1mg 当りの無機燐値 (Pi) に換算して求められた ($\mu\text{g Pi/mg protein/min}$)。蛋白量は Lowry 法²¹にて測定した。すなわち, 0.1N 水酸化ナトリウム, 2% 炭酸ナトリウム (sodium carbonate, Na_2CO_3) 溶液, 2% 硫酸銅 (copper (II) sulfate, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) 溶液, および 4% 酒石酸ナトリウムカリウム (sodium potassium tartrate) 溶液を, 100:1:1 の割合に混ぜた。これを 2ml, 試料 0.4ml に添加し, 混和後室温にて 10 分間静置。次に酸度 1N としたフェノール試薬 0.2ml を加え, 室温に 30 分放置後, ダブルビーム分光光度計 200-20 型 (日立), 波長 750nm で比色した。

3. 腸内細菌叢の変化

1, 2, 4 群各 3 匹について, 術後 10 か目に開腹し, 回腸内の内容物を採取。滅菌生食液に 10 倍希釈系列を作り定量培養を行い腸内細菌叢を調べた。

IV. 統計学的検討

各測定値は平均±標準偏差 (mean±S.D.) で表示し, 平均値の差の検定は, 一元配置または二元配置分

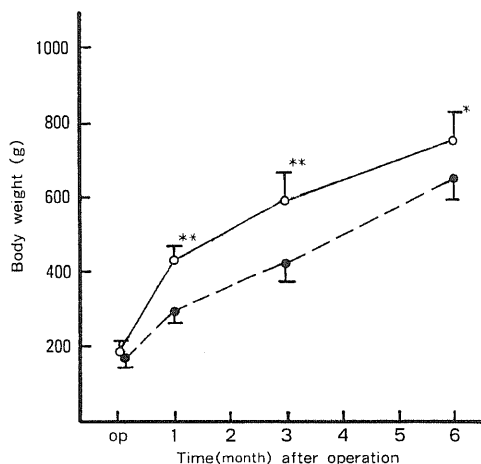
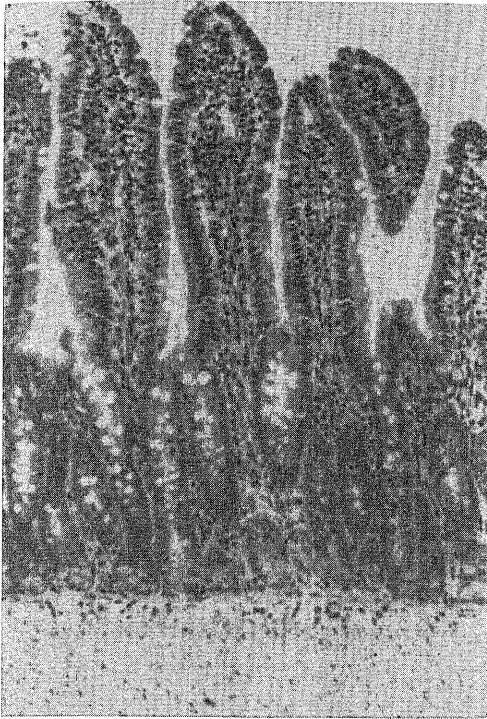


Fig. 2. Changes of body weight in two groups. ○—○, the group received no treatment; ●—●, the group received the operation of subtotal colectomy with ileoproctostomy. Each value represents the mean±S.D. in six rats. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ compared with the group received no treatment by two-way ANOVA followed by Scheffé's multiple comparison.

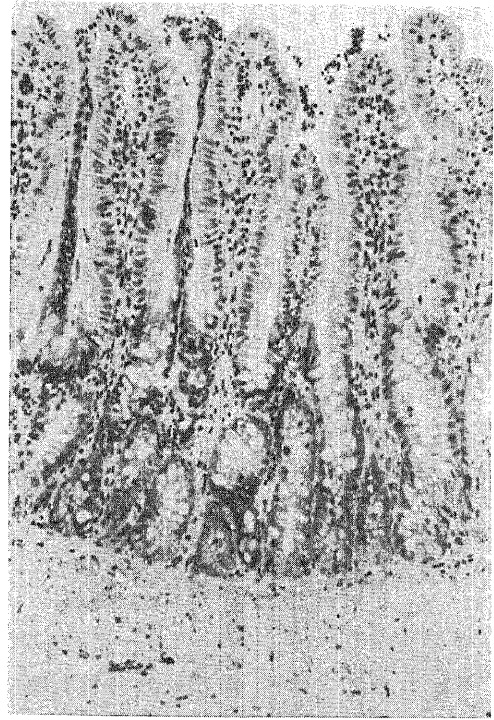
Table 1. Body weight, morphologic and functional studies of rat ileum in 6 groups.

Group	Body weight (g)	Morphologic studies			Functional studies	
		Villus height (μm)	Villus width (μm)	Villus cell count (No. of cells)	Net water absorption ($\mu\text{l} /$ cm of ileum/hr)	Na^+ , K^+ -ATPase activity ($\mu\text{g Pi} /$ mg protein/min)
1	435 ± 29 **	261 ± 17 **	99 ± 7	45.5 ± 3.7 **	39.0 ± 8.0 **	5.78 ± 0.62 **
2	298 ± 25	343 ± 13	107 ± 9	59.3 ± 6.2	69.0 ± 7.0	8.38 ± 0.64
3	291 ± 37	361 ± 18	103 ± 14	67.7 ± 7.7	85.0 ± 12.7 *	8.50 ± 0.82
4	303 ± 24	280 ± 23 **	88 ± 8 *	49.3 ± 5.6 *	48.3 ± 9.3 **	7.13 ± 0.31 *
5	298 ± 35	343 ± 25	89 ± 10 *	59.8 ± 7.3	59.4 ± 10.1	8.47 ± 0.54
6	346 ± 26 *	397 ± 31 **	104 ± 14	71.8 ± 6.4 *	83.4 ± 11.6 *	10.63 ± 0.67 **

Group 1. received no treatment; 2. received the operation of subtotal colectomy and ileoproctostomy; 3. received oral administrations of 40 mg/kg of endotoxin after operation; 4. received oral administrations of 400 mg/kg of neomycin after operation; 5. received injections of 60 mg/kg of neomycin intraperitoneally after operation; 6. received injections of 1 mg of DOC subcutaneously after operation. All oral administrations and injections were given once daily for 1 month. Each group is composed of 6 rats. Values are mean ± S.D. *, $P < 0.05$, **, $P < 0.01$ VS. Group 2 by ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison.



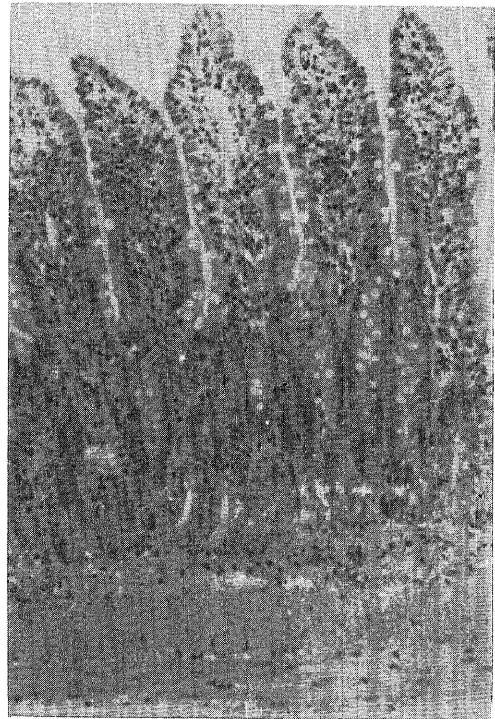
a



b



c



d

Fig. 3

散分析の後、Scheffé または Dunnett の多重比較によった。2変量間の Pearson 積率相関係数の有意差検定には t 検定を用いた。P < 0.05 を有意とした。

成 績

大腸垂全摘、回腸・直腸吻合を施したラットにおける、1) 大腸垂全摘による体重および形態学的変化、2) エンドトキシン、ネオマイシンおよび DOC の投与が大腸垂全摘後の回腸に及ぼす影響、3) 大腸垂全摘による回腸内細菌叢の変化について検討した。

術後1か月における1～6群の体重、回腸絨毛の高さ、幅、1絨毛当りの細胞数、水分吸収量、Na⁺、K⁺-ATPase 活性を一括して表1に示した。

1. 大腸垂全摘による体重および形態学的変化

1. 体重の変化 (図2)

大腸垂全摘後1か月で6匹の体重の平均±S.D. は 298±25g と無処置群の 432±29g に比較して31%の体重減少 (p<0.01) を認めた。その後も3か月で 438±32g、6か月で 647±44g と無処置群の 579±60g、750±54g に比較してそれぞれ24% (p<0.01)、14% (p<0.05) 低値であった。

2. 絨毛の形態学的変化

光顕による組織学的検査所見では、大腸垂全摘後1か月で (図3-a) 絨毛の伸長化が無処置群 (図3-c) に比べ著明で、1絨毛当りの上皮細胞数も増加しているのが観察された。また陰窩 (crypt) の深さも増加していた。6か月でも (図3-b) 絨毛の萎縮は無く無処置群 (図3-d) に比べ伸長化が著明であったが、絨毛幅は著明な増加は認めずほぼ等しいであった。一方では固有筋層の肥厚も認めた。絨毛の高さ、幅、1絨毛当りの細胞数は、1匹のラットについて10本の絨毛の平均を求め、これをそのラットの値とし、各群6匹の平均±S.D. で示した。絨毛の高さについては大腸垂全摘後1か月で 343±13μm、3か月で 395±19μm、6か月で 390±31μm と無処置群の 261±17μm、273±28μm、288±29μm、に比較していずれも有意 (p<0.01) に増加していた。幅は大腸垂全摘後の1か月、3か月、6か月で 107±9μm、96±11μm、98±18μm であり、無処置群の 99±11μm、103±19μm、102±16μm との間に有意差は認められなかった (図

4)。1絨毛当りの細胞数は、大腸垂全摘後1か月で無処置群の 45.5±3.7 に対し 59.3±6.2 と 30% の増加 (p<0.01) を認めた。3か月、6か月でも 67.5±8.2、

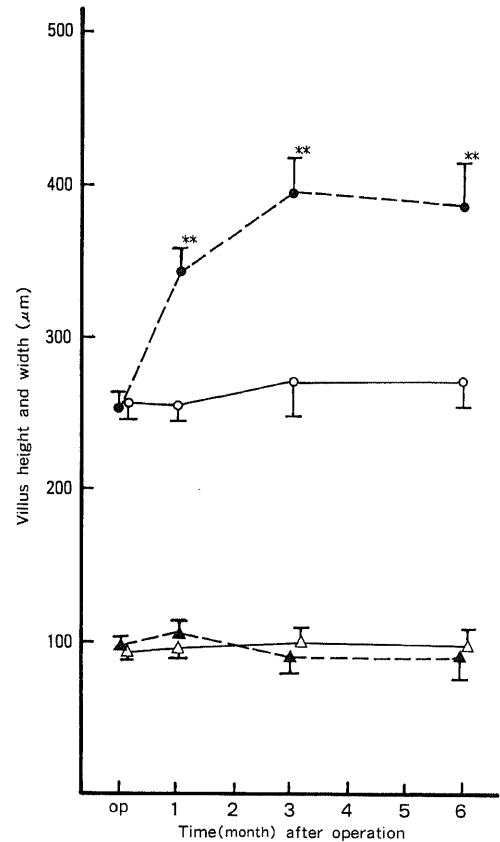


Fig. 4. Changes of villus height and width of ileum in two groups. ○—○, Villus height of ileum in the group received no treatment; ●—●, Villus height of ileum in the group received the operation of subtotal colectomy with ileoproctostomy; △—△, Villus width of ileum in the group received no treatment; ▲—▲, Villus width of ileum in the group received the operation of subtotal colectomy with ileoproctostomy. Each value represents the mean±S.D. in six rats. **, p<0.01 compared with the group received no treatment by two-way ANOVA followed by Scheffé's multiple comparison.

Fig. 3. Light micrograph of the ileal villi of the rat.

a), ileal villi of the rat received subtotal colectomy with ileoproctostomy one month after operation. b), ileal villi of the rat received subtotal colectomy with ileoproctostomy six months after operation. c), ileal villi of the rat received no treatment as same age as the rat of a). d), ileal villi of the rat received no treatment as same age as the rat of b). The increase of ileal villus height and crypt depth is distinct in a) compared with d). And the hypertrophy of muscle layer is observed six months after operation. HE stain, ×50.

67.1±7.5と無処置群44.7±4.9, 47.6±5.2に対し有意 ($p < 0.01$), に増加していた (図5). 絨毛の高さの推移は細胞数の増加と同じ傾向を示し, 両者の間に正の相関があることが示唆された.

II. エンドトキシン, ネオマイシンおよび DOC の投与が大腸亜全摘後の回腸に及ぼす影響

1. 体重の変化

3群 (術後エンドトキシン投与群), 4群 (術後ネオマイシン経口投与群), 5群 (術後ネオマイシン腹腔内投与群) は各群6匹の体重の平均±S.D. はそれぞれ 291±37g, 303±24g, 298±35g と2群 (298±25g) との間に有意差は認められなかったが, 6群 (術後DOC投与群) では 346±26g で2群に比べ16%と有意 ($p < 0.05$) の増加が認められた.

2. 回腸の形態学的変化 (図6)

光顕的には, 術後エンドトキシン経口投与した3群 (図6-b) および DOC を投与した6群 (図6-d) では大腸亜全摘した2群 (図6-a) に比較し絨毛の伸長化が認められ, ネオマイシン経口投与した4群 (図6-c) では抑制されていた. 絨毛10本の平均を1匹のラットの値とし各群6匹の平均±S.D. を計算すると, 2群 (絨毛の高さ, 343±13μm; 幅, 107±9μm; 細胞数, 59.3±6.2) に比べ3群では高さは361±18μmと増加を認めた. 細胞数も67.7±7.7と著明に増加した. 幅には有意差を認めなかった. ネオマイシンを経口投与した4群は高さ280±23μm ($p < 0.01$), 幅88±8μm ($p < 0.05$), 細胞数49.3±5.6 ($p < 0.05$) と2群に比べ有意の差を示した. それに対してネオマイシンを腹腔内投与した5群では幅 (89±10μm, $p < 0.05$) 以外は有意差を認めなかった. 6群では高さ, 幅, 細胞数は397±31μm, 104±14μm, 71.8±6.4であり, 2群に対し高さは16% ($p < 0.01$), 細胞数は21% ($p < 0.05$) の増加を示した.

3. 回腸の機能的変化

大腸亜全摘をした場合, 回腸における水分吸収量および Na^+ , K^+ -ATPase 活性は術後1か月で6匹の平均±S.D. は69.0±7.0μl/cm of ileum/hr, 8.38±0.64μg Pi/mg protein/min と無処置群の39.0±8.0μl/cm of ileum/hr, 5.78±0.62μg Pi/mg protein/min に比べそれぞれ77%, 45%と有意 ($p < 0.01$) に増加していた. すなわち回腸の機能的代償が認められた. 3群では, 水分吸収量は85.0±12.7μl/cm of ileum/hr で2群に比べ有意 ($p < 0.05$) に増加していたが, Na^+ , K^+ -ATPase 活性は8.50±0.82μg Pi/mg protein/min と有意差が認められなかった. ネオマイシンを経口投与した4群では, 水分吸収量および

Na^+ , K^+ -ATPase 活性共に48.3±9.3μl/cm of ileum/hr ($p < 0.01$), 7.13±0.31μg Pi/mg protein/min ($p < 0.05$) と2群に比べ有意に低下していた. 一方腹腔内投与した5群では, 59.4±10.1μl/cm of ileum/hr, 8.47±0.54μg Pi/mg protein/min と2群との間に有意差は認められなかった. 6群では, 水分吸収量は83.4±11.6μl/cm of ileum/hr ($p < 0.05$), Na^+ , K^+ -ATPase 活性は10.63±0.67μg Pi/mg protein/min ($p < 0.01$) と共に2群に比べて有意に高かった.

術後1ヶ月に測定した1~6群の36匹について, 得られた水分吸収量 (X) を横軸に, Na^+ , K^+ -ATPase 活性 (Y) を縦軸に取り相関図を描いた (図7). 回帰直線は $Y (\mu\text{g Pi/mg protein/min}) = 0.063X (\mu\text{l/cm of ileum/hr}) + 4.11$, ピアソンの相関係数 $r = 0.7711$ であり, 有意水準0.1%で有意な正の相関が認められた.

III. 大腸亜全摘による回腸内細菌叢の変化 (図8)

無処置群に回腸内の細菌総数は平均 $1.2 \times 10^9/\text{g}$ でその内嫌気性菌は $1.0 \times 10^9/\text{g}$ と83%をしめていた. 好気性菌では, Lactobacillus が $2.0 \times 10^8/\text{g}$, Escherichia coli (E-coli) $1.4 \times 10^5/\text{g}$, Micrococcus $1.2 \times 10^5/\text{g}$

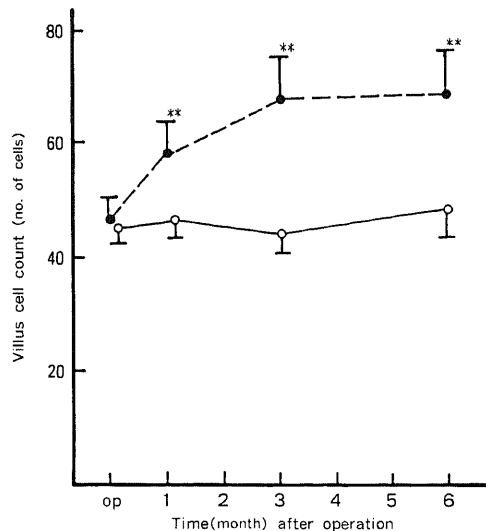
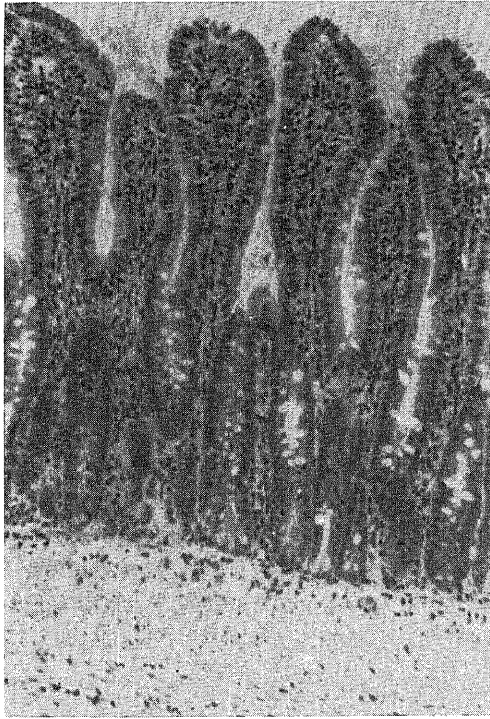
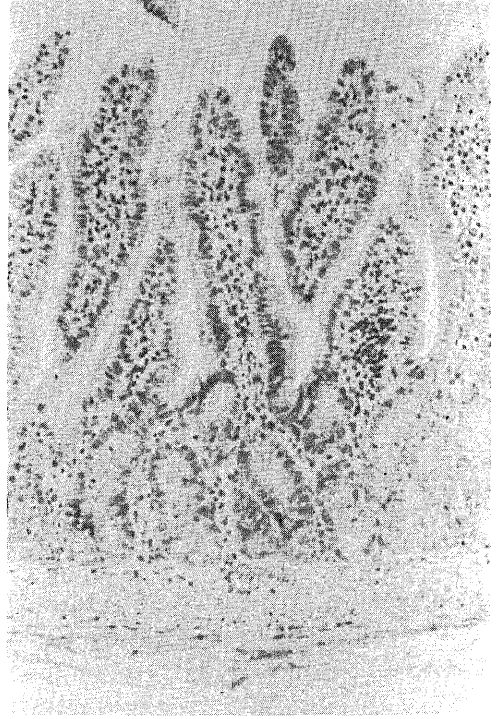


Fig. 5. Changes of villus cell count of ileum in two groups. ○—○, the group received no treatment; ●—●, the group received the operation of subtotal colectomy with ileoproctostomy. Each value represents the mean±S.D. in six rats. **, $p < 0.01$ vs. the group received no treatment by two-way ANOVA followed by Scheffé's multiple comparison.



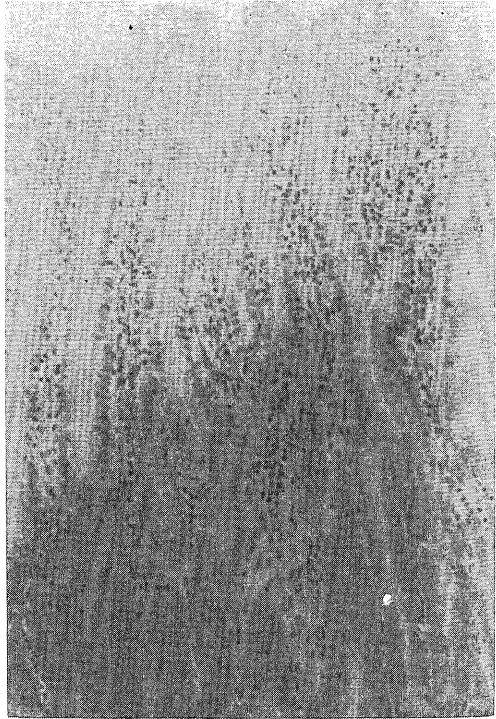
a



b



c



d

Fig. 6

g, *Enterococcus* 8.0×10^4 /g, *Proteus vulgaris* 4.0×10^4 /g であった。大腸全全摘後10日目では嫌気性菌は検出されず (10^4 以下)、細菌総数は 1.0×10^9 /g であった。*Lactobacillus* は 8.8×10^8 /g で最優勢菌であったが、無処置群と有意差はなかった。*E. coli* は 6.0×10^7 /g と著明に増加していた。そのほか *Enterococcus* が 6.0×10^7 /g と著明な増加を示した。大腸全全摘後にネオマイシンを経口投与したラットでは細菌総数は 1.0×10^7 と抑制されており、定量培養によって確認できたのは *Enterococcus* のみで、嫌気性菌その他の菌種は検出されなかった。しかし *Enterococcus* は無処置群に比べ著明に増加していた。

考 察

大腸広範囲切除を施行した場合、臓器の機能的脱落に伴い、下痢、水分および電解質異常、循環血漿量の変化、消化吸収障害などの術後障害が惹起される¹⁶⁾²³⁾²⁴⁾。このような障害は次第に回復するが⁴⁾⁸⁾¹⁴⁾²⁵⁾、生体

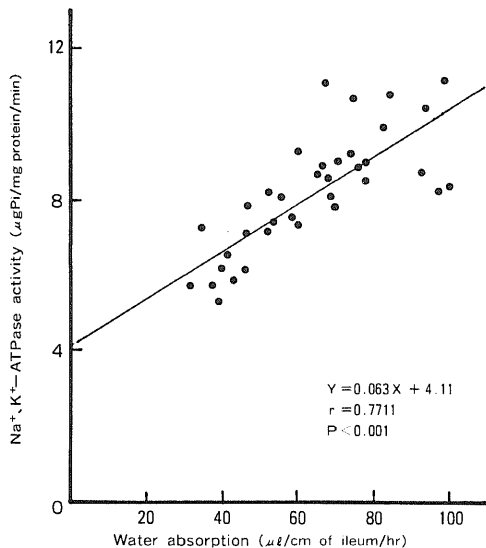


Fig. 7 Correlation between net water absorption (X) and Na^+ , K^+ -ATPase activity (Y) analyzed one month after operation.

が欠如した大腸機能を代償するには長い経緯を必要とする⁹⁾²⁶⁾²⁷⁾。従って大腸大量切除後の残存小腸の速やかな代償を企図するには、残存小腸の形態学的、機能的変化を把握し、代償機序を明らかにすることが必要であると考えた。大腸大量切除後の回復は小腸の運動能、吸収能といった機能的代償および吸収面積の増大といった形態学的な代償の結果であることはこれまで諸家により報告されているが^{1)21)3)~16)27)~32)34)~39)}、その機

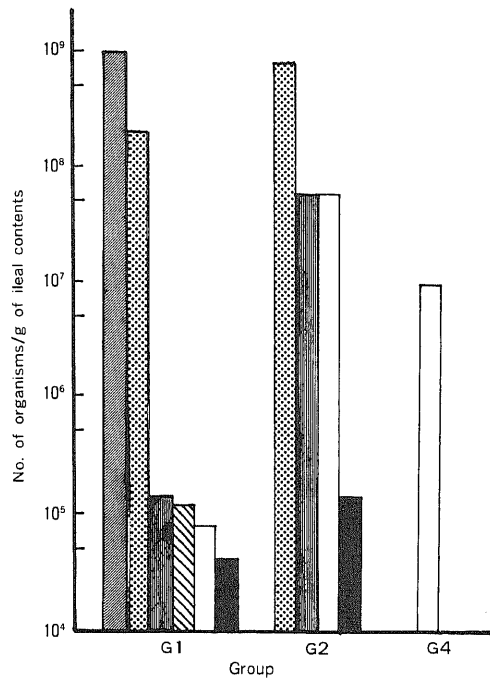


Fig. 8. Number of organisms of ileal contents in G1, G2, and G4 10 days after subtotal colectomy with ileoproctostomy. G1, received no treatment; G2, received the operation of subtotal colectomy with ileoproctostomy; G4, received oral administrations of 400 mg/kg of neomycin intraperitoneally once daily for one month.

Fig. 6. Light micrograph of the ileal villi of the rat.

- a), ileal villi of the rat received subtotal colectomy with ileoproctostomy one month after operation.
- b), ileal villi of the rat received oral administrations of 40 mg/kg of endotoxin after operation.
- c), ileal villi of the rat received oral administrations of 400 mg/kg of neomycin after operation.
- d), ileal villi of the rat received injections of 1 mg of 1 mg of DOC subcutaneously after operation.

The increase of the villus height and number of cell count is remarkable in b) and d) compared with a). On the other hand, the suppression of the villus height and the number of cell count is remarkable in c). HE stain, $\times 50$.

序に関しては未だに十分な解明がなされていない。そこで著者は、大腸大量切除後の回腸の形態学的、機能的変化を検討したのみならず、術後のホルモン環境および腸内細菌叢の変化に着目し、それらが回腸に及ぼす影響について検討し、小腸における代償機序の一端を解明せんとした。

大腸大量切除後の残存腸管の形態学的変化に関しては、以前から小腸造影による観察¹⁾¹⁶⁾、組織学的研究²²⁾⁷が数多くなされてきた。入山¹²⁾、太田²⁰⁾の所見と同様、本実験においても光顕像にて大腸大量切除後の筋層の肥厚が観察された。また、無処置群の回腸絨毛に比較して大腸全摘後1か月で絨毛は有意の伸長化が認められ、Wright¹⁵⁾をはじめとする多くの報告^{28)~32)}と一致した。術後の小腸の筋層肥厚、cryptの増深は形態的に大腸化を思わせる変化であったが、一方で絨毛の伸長化は大腸組織には認められない変化であった。大腸大量切除後の回腸のマイクロビリ(microvilli)には大腸に見られるような短縮像は認めないとの報告³⁰⁾もあり、大腸切除後の小腸は形態学的には必ずしも「大腸化」を示すものではなく、独自に代償化への道を進むと考える。絨毛の変化は術後6か月でも依然伸長化を示し、従って絨毛の伸長化は手術による一過性の変化ではなく長期にわたり継続する、生体の代償のために獲得された変化であると考えた。本実験では小腸絨毛の上皮細胞数も術後増加しており、その増加率は絨毛の伸長率と一致していた。このことは、小腸絨毛の伸長化が個々の上皮細胞の肥大によるのではなく、大腸切除により惹起された細胞増殖因子³³⁾により上皮細胞が増殖した結果であることを示唆する。

本実験で見られた大腸全摘後の水分吸収量の増加は、回腸の機能的代償の表われである。Wrightも同様の報告¹⁵⁾をしたが、その成績は著者の成績のおよそ4倍の数値となっていた。これは1つには灌流液の組成および浸透圧の違いが考えられる。Wrightの実験ではNa, 140 mEq, K, 140 mEq, 浸透圧 280 mOsmであり、本実験では血漿浸透圧にほぼ等しい300 mOsmの灌流液を使用した。また、Wrightが37°Cで実験したのに対し著者は室温で行ったことも理由と考えられる。岩崎ら¹⁷⁾は、著者と同じ実験方法、同じ組成の灌流液を用いて、正常ラットの水分吸収量について、著者の測定値とほぼ同じ成績を得た。

腸管におけるNa⁺, K⁺-ATPaseは、上皮細胞マイクロビリに局在しており、腸管の水・電解質輸送に大きな役割を担っているとの報告がある¹⁷⁾³⁴⁾。本実験でも大腸全摘1か月後のラットと、同週齢の無処置ラットについて、水分吸収量とNa⁺, K⁺-ATPase活性の

間に極めて高い正の相関を認めた。これは、小腸上皮においてNa⁺, K⁺-ATPaseが水分吸収に深く関与しているとの報告を支持するものであり²⁷⁾³⁵⁾³⁶⁾、同酵素活性の上昇は腸管大量切除後の残存小腸における機能的代償を反映すると考える。さらに大腸全摘後の水分吸収量およびNa⁺, K⁺-ATPase活性値は、形態学的変化、すなわち絨毛の高さ、1絨毛当りの細胞数とよく相関した。このことから、大腸全摘後の機能的代償は、小腸における個々の上皮細胞の機能的亢進による影響以上に、形態学的に吸収面積が増加したことが大きく影響していると考えられた。このように生体は大腸の機能的脱落に対してそれを補う方向に代償的变化をもたらし、小腸の形態学的変化も一方で労作性筋層肥大による腸管壁運動の低下²¹⁾³³⁾として、他方で絨毛上皮細胞の増殖による吸収面積の増加として機能的代償に深く関与していると考えられる。

小腸における水・電解質の吸収が副腎皮質ホルモンと深く関係していることは古くから報告されている^{40)~46)}。Stein⁴²⁾らは副腎摘出ラットにミネラルコルチコイド系のステロイドホルモンであるDOCを投与することによってNaとClの吸収を正常に保つことができると述べた。Tilson⁴³⁾は正常ラットにDOCを皮下注射することにより回腸絨毛の高さ、水分吸収量およびNa⁺, K⁺-ATPase活性すべての増加が認められたと報告した。本実験においてもDOCの投与により同様の結果が得られ、大腸大量切除後の回腸の形態学的および諸機能的代償にミネラルコルチコイドが重要な役割を果たしていることを示した。すなわち、大腸大量切除による生体内の水分および電解質の欠乏はrenin-angiotensin-aldosterone系を賦活し⁴⁴⁾⁴⁵⁾、分泌されたミネラルコルチコイド系のDOC, aldosteroneが腸管の形態学的、機能的代償に関与していることが示唆された。これらミネラルコルチコイドの腸管への作用に関しては2つの機序が考えられる。1つは、ミネラルコルチコイドが上皮細胞個々の水分吸収およびNa⁺, K⁺-ATPase活性を上昇させ、この上昇が細胞増殖の発現を促したという考え方である。もう1つは、細胞個々の機能的亢進と無関係にミネラルコルチコイドによって細胞増殖がもたらされたという考えである。しかし大腸大量切除後、0.45%の食塩水を経口投与することによって機能的代償は抑制されたにもかかわらず形態学的変化が発現されたという報告⁴⁰⁾を考慮すると、小腸上皮細胞の増殖にはミネラルコルチコイドが細胞の機能的亢進と無関係に直接作用していると考えられた。

ネオマイシンは経口投与によって腸管から吸収され

ず、抗菌作用としてはグラム陽性菌、グラム陰性菌、抗酸菌、放線菌に作用する⁴⁹⁾。本実験で示したネオマイシン経口投与による形態学および機能的抑制効果については、ネオマイシンが小腸の上皮細胞のイノシトールリン脂質代謝回転と細胞 DNA 合成を阻害し⁴⁹⁾、細胞増殖が抑制されるとの報告によって説明できると考えられる。しかし、ネオマイシンの腹腔内投与では小腸の形態学的、機能的抑制が見られなかったこと、ネオマイシンが腸管壁からほとんど取り込まれないことを考えると、このようにネオマイシンが上皮細胞に直接作用したという考えには疑問がある。一方、大腸切除後の小腸の代償には腸内細菌の変化が関与しているとの報告がある^{49,50)}。本実験の結果、すなわちネオマイシンの経口投与により術後の回腸内に *Enterococcus* 以外の菌が検出されなかったことから、ネオマイシンにより腸内細菌が抑制され、それに伴って小腸の代償が抑制されたという機序が考えられた。さらに、*E. coli* 由来のエンドキシンを経口投与した群では、絨毛の長さ、細胞数で t 検定で有意 ($p < 0.05$) と認められるほどの著明な増加を求め、水分吸収量では有意の増加が見られた。この事と大腸全摘後の回腸内では *E. coli* の著明な増加を認めたことを併せて考えると、腸内細菌により作り出されたエンドトキシンが大腸切除後の小腸の形態学的、機能的変化に深く関与しているものと考えられた。

以上著者は大腸全摘後の回腸の代償機序について、ステロイドホルモンや腸内細菌の果たす役割を、DOC、ネオマイシン、エンドトキシンを実験系に使用し、多角的な面から解明した。その結果、ステロイドホルモンおよび腸内細菌の両者とも大腸大量切除後の形態学的、機能的代償に影響を及ぼしていることを示し、この小腸の変化には単一の因子が作用しているのではないとの結論を得た。大腸大量切除後の残存小腸の代償を促進するためには、ミネラルコルチコイド系のステロイドホルモンの投与は有効であり、一方術後の安定した腸内細菌叢の形成が小腸の代償に重要であり、これを阻害する抗生剤の投与は考慮しなければならないとの知見を得た。

結 論

ラットに用い、大腸大量切除後の残存回腸の形態学的変化の検索、ならびにエンドトキシン、ネオマイシンおよび DOC が大腸切除後の回腸の形態学的変化と機能的変化におよぼす影響について実験を行い、以下の結論を得た。

1. 大腸全摘、回腸・直腸吻合後1ヶ月で体重は

有意の減少を示した ($p < 0.01$)。正常ラットに比べ回腸絨毛の高さ、1絨毛当り細胞数、水分吸収量、 Na^+ 、 K^+ -ATPase ともに有意に増加した ($p < 0.01$)。この絨毛の形態学的変化は長期にわたって継続した。

2. 大腸全摘、回腸・直腸吻合後1か月における水分吸収量 ($X: \mu\text{l}/\text{cm of ileum}/\text{hr}$) と Na^+ 、 K^+ -ATPase 活性 ($Y: \mu\text{g Pi}/\text{mg protein}/\text{min}$) とは、 $Y = 0.063X + 4.11$ の直線に近似し、相関係数 $r = 0.7711$ で有意の相関 ($p < 0.01$) が認められた。

3. 大腸全摘、回腸・直腸吻合後 DOC を投与した群では、体重、絨毛の高さ、細胞数、水分吸収量、 Na^+ 、 K^+ -ATPase 活性ともに術後 DOC 非投与群に比べ有意の増加を示した。

4. 術後ネオマイシンを経口投与した群では、絨毛の高さ、細胞数、水分吸収量、 Na^+ 、 K^+ -ATPase 活性ともに術後ネオマイシン非投与群と比較して有意に低下した。一方腹腔内投与した群では非投与群と比較して有意差は認められなかった。

5. 術後エンドトキシンを経口投与した群では、 Na^+ 、 K^+ -ATPase 活性は非投与群に比べ有意差が認められなかったが、絨毛の高さ、細胞数は著明に増加し、水分吸収量の有意な増加を認めた。

6. 術後の回腸内細菌叢の変化を見ると、*E. coli*、*Enterococcus* が著明に増加し、嫌気性菌が著明に減少していた。ネオマイシン経口投与群では *Enterococcus* 以外は検出されなかった。これより、腸内細菌叢の変化が残存腸管の代償に影響を及ぼすことがわかった。

7. ミネラルコルチコイド系のステロイドホルモンおよび腸内細菌の両者とも大腸大量切除後の形態学的、機能的代償に影響を及ぼしていることが示され、この小腸の変化には単一因子が作用しているのではないと結論された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師岩 喬教授に深甚なる謝意を表します。また本研究を直接御指導いただいた川浦幸光講師に心から謝意を表します。また生化学的測定にあたり御指導を賜った第一生化学教室友田燁夫助教授、ならびに細菌培養に際し御協力をいただいた中央細菌検査室長藤田信一助手に心から感謝いたします。また実験に協力いただいた第一外科学教室の諸兄に感謝いたします。

文 献

1) Rankin, F. W.: Colectomy for adenomatosis and pseudopolyposis. Report of five additional cases. *Ann. Surg.*, **102**, 707-723 (1935).

- 2) **Bacon, H. E., Bralow, S. P. & Berkley, J. L.:** Rehabilitation and long-term survival after colectomy for ulcerative colitis. *J. A. M. A.*, **172**, 324-328 (1960).
- 3) **林田健男, 津崎 滋, 荒川広太郎, 高石清行, 瀬戸律春:** 結腸全摘手術の成績検討. *手術*, **18**, 924-935 (1967).
- 4) **哲夫, 白鳥常男, 町田哲太:** 潰瘍性大腸炎に対する各種外科療法についての吟味. *外科治療*, **15**, 42-50 (1966).
- 5) **Levitan, R., Fordtran, J. S. & Burrows, B. A.:** Water and salt absorption in the human colon. *J. Clin. Invest.*, **41**, 1754-1759 (1962).
- 6) **Kawarasaki, H., Fujiwara, T. & Fonkalsrud, E. W.:** Electric activity and motility in the side-to-side isoperistaltic ileal reservoir. *Arch. Surg.*, **120**, 1045-1047 (1985).
- 7) **Barker, W. F. & Ozeran, R. S.:** Ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Am. J. Surg.*, **106**, 348-356 (1963).
- 8) **五戸達雄:** 大腸全切除および逆蠕動挿入犬における水分電解質の変動. *東邦医学会誌*, **15**, 350-366 (1968).
- 9) **柳田謙蔵:** 大腸全切除犬における脂肪吸収並びに回腸下部における逆蠕動部設置の影響. *東邦医学会誌*, **15**, 174-189.
- 10) **Brooke, B. N.:** The management of an ileostomy including its complications. *Lancet*, **263**, 102-104 (1952).
- 11) **Ray, J. E., Hines, M. O. & Henley, P. H.:** Postoperative problems of ileostomy and colostomy. *J. A. M. A.*, **174**, 48-53 (1960).
- 12) **入山圭二:** 大腸全摘後の下痢回復機構と回腸運動の変化. *日平滑筋誌*, **6**, 20-32 (1970).
- 13) **福西茂二:** 大腸全摘の病態生理に関する実験的研究. *日大腸肛門誌*, **23**, 1-28 (1971).
- 14) **Wright, H. K., Cleveland, J. C., Tilson, M. D. & Herskovic, T.:** Morphology and absorptive capacity of the ileum after ileostomy in man. *Am. J. Surg.*, **117**, 242-245 (1969).
- 15) **Wright, H. K., Poskitt, T., Cleveland, J. C. & Herskovic, T.:** The effect of total colectomy on morphology and absorptive capacity of ileum in the rat. *J. Surg. Research*, **9**, 301-304 (1969).
- 16) **渡辺忠保:** 大腸全摘後の病態生理に関する研究, 特に胃腸管系・肝腎系に及ぼす影響について. *千葉医学会誌*, **34**, 1772-1789 (1959).
- 17) **岩崎良昭, 中条 忍, 馬場忠雄, 細田四郎:** 腸管の水・電解質輸送における微小管の役割に関する研究. *日消病会誌*, **83**, 967-973 (1986).
- 18) **Malawer, S. J. & Powell, D. W.:** An improved turbidimetric analysis of polyethylene glycol utilizing an emulsifier. *Gastroenterology*, **53**, 250-256 (1967).
- 19) **Forstner, G. G., Sabesin, S. M. & Isselbacher, K. J.:** Rat intestinal microvillus membranes. Purification and biochemical characterization. *Biochem. J.*, **106**, 381-389 (1968).
- 20) **Post, R. L. & Sen, A. K.:** Sodium and Potassium-stimulated ATPase. In R. W. Estabrook & M. E. Pullman (eds.), *Methods in Enzymology*, 1st ed., vol **10**, p762-768, Academic Press, New York, 1967.
- 21) **高橋泰常:** 組織中無機燐眞値 Creatine 燐酸の定量法, および豚精子の Phosphoamidase, Creatine Phosphokinase 作用について. *生化学*, **26**, 609-698 (1955).
- 22) **Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J.:** Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275 (1951).
- 23) **吉永孝富:** 大腸広範囲切除に関する実験的研究. *山口医学*, **10**, 1-14 (1961).
- 24) **佐藤幸雄:** 大腸全摘術後の小腸の機能適応に関する実験的研究. *名市大医学会誌*, **15**, 669-682 (1965).
- 25) **Whittaker, L. D. & Bargaen, J. A.:** Observations in the human being following colectomy or colonic exclusion with ileostomy. *Surg. Gynec. & Obstet.*, **64**, 849-862 (1937).
- 26) **LeVeen, H. H., Lyons, A. & Becker, E.:** Physiologic adaptation to ileostomy. *Am. J. Surg.*, **103**, 35-41 (1962).
- 27) **太田 実:** 幼若ラットにおける大腸全摘および半切後の病態に関する実験的研究. *日小外会誌*, **19**, 995-1012 (1983).
- 28) **Buchholtz, T. W., Malamud, D., Ross, J. A. & Malt, R. A.:** Onset of cell proliferation in the shortened gut: Growth after subtotal colectomy. *Surgery*, **80**, 601-607 (1976).
- 29) **Woo, Z. H. & Nygaard, K.:** Small bowel adaptation after colectomy in rats. *Scand. J.*

Gastroent., 13, 903-910 (1978).

- 30) 伊藤八峯: 大腸亜全剝の病態生理に関する実験的研究. 日大腸肛門会誌, 26, 21-29 (1973).
- 31) Massesa, P. C. & Forrestner, J. M.: Consequendes of partial and subtotal colectomy in the rat. Gut, 18, 37-44 (1977).
- 32) 藤野敏行: 大腸全摘後の病態生理. 外科, 36, 671-678 (1974).
- 33) 岩下新太郎: 情報伝達システムとしてのチロキナーゼ活性. 実験医学, 4, 835-838 (1986).
- 34) Charney, A. N., Gots, R. E. & Giannella, R. A.: Na^+ , K^+ stimulated adenosine triphosphatase and isolated intestinal villus tip and crypt cells. Biochem. Biophys. Acta, 367, 265-270 (1974).
- 35) Tilson, M. D. & Wright, H. K.: An adaptive change in ileal Na^+ , K^+ -ATPase activity after jejunectomy on jejunal transport. Surgery, 70, 421-424 (1971).
- 36) Paschal, G. W., Low, R., Tilson, M. D. & Wright, H. K.: Salt loading reduces functional but not morphological adaptation of the ileum after colectomy. Surg. Forum., 28, 438-439 (1977).
- 37) Nuguid, T. P., Bacon, H. E. & Boutwell, J.: An investigation of the volume of output and chemical content of ileal discharges following total colectomy and ileostomy. Surg. Gynecol. Obstet., 113, 733-742 (1961).
- 38) Kramer, P., Kearney, M. M., & Inglefinger, F. J.: The effect of specific foods and water loading on the ileal excreta of ileostomized human subjects. Gastroenterology, 42, 535-546 (1962).
- 39) Bechi, P., Romagnoli, P. & Cortesini, C.: Ilealmucosal morphology after total colectomy in man. Histopathology, 5, 667-678 (1981).
- 40) Clark, W. G.: Effect of adrenalectomy upon intestinal absorption of sodium chloride. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 40, 468-470 (1939).
- 41) Dennis, C & Wood, E. H.: Intestinal absorption in the adrenalectomized dog. Am. J. Physiol., 129, 182-190 (1940).
- 42) Stein, L. & Wertheimer, E.: Effect of adrenalectomy on intestinal absorption involving osmotic work on rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 46, 172-174 (1941).
- 43) Tilson, M. D., Phillips, S. & Wright, H. K.: An effect of deoxycorticosterone upon the ileum simulating compensatory hypertrophy of the gut. Surgery, 69, 730-735 (1971).
- 44) 石黒直樹, 福島恒男, 中野 明, 川本 勝, 杉田 昭, 久保 章, 土屋周二: 結腸全摘および回腸人工肛門造設後の renin-angiotensin-aldosterone 系の変動について. 日消外会誌, 17, 1775-1780 (1984).
- 45) 福島恒男, 石黒直樹, 諏訪 寛, 川本 勝, 久保 章, 杉田 昭, 増沢成幸, 山崎安信, 土屋周二: 大腸広範囲切除後の代謝と管理. 消化器外科セミナー, 22, 206-224頁, ヘルス出版, 東京, 1986.
- 46) Shields, R., Mulholland, A. T. & Elmslie, R. G.: Action of aldosterone upon the intestinal transport of potassium, sodium, and water. Gut, 7, 686-696 (1966).
- 47) 荒木豊成, 三宅 彰, 荒新義和, 小島 博, 横谷 肇, 緒方浩一: Dextromycin の生物学的研究. 武田研究所年報, 13, 1-15 (1954).
- 48) Carney, D. H., Scott, D. L. & Gardon, E. A.: Phosphoinositides in mitogenesis. Neomycin inhibits thrombin stimulated phosphoinositide turnover and initiation of cell proliferation. Cell, 42, 479-488 (1985).
- 49) 井上敏直: 大腸手術後の各種人工肛門および吻合における腸内細菌叢の変化. 日消外会誌, 13, 23-34 (1980).
- 50) Abrams, G. D., Bauer, H. & Sprinz, H.: Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. A comparison of germ-free and conventional mice. Lab. Invest., 12, 355-364 (1963).

Experimental Studies on the Morphological Changes and the Functional Compensation of Ileum after Extensive Colectomy Masaru Yamawaki, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., 98, 367—380 (1989)

Key words massive colectomy, ileoproctostomy, ileal compensation, intestinal bacterial flora, deoxycorticosterone

Abstract

The present study was performed to examine the morphological changes and functional compensation of remaining ileum after massive colectomy. The subtotal colectomy with ileoproctostomy was performed in seven- or eight-week-old Dawley rats. The effect of endotoxin, neomycin and deoxycorticosterone (DOC) administered after operation on ileum was also examined. Morphological changes were studied by measuring the height, width and cell count of villi under the microscope. The functional compensation was examined by analyzing the water absorptive capacity and sodium and potassium activated adenosine triphosphatase (Na^+ , K^+ -ATPase) activity. Water absorptive capacity was calculated after analyzing the concentration of polyethylene glycol by the methods of Malawer, and Na^+ , K^+ -ATPase activity was analyzed by the methods of Post after separation of crude brush-border fraction by Forstner's methods. The result was that all of the villus height, cell count, water absorptive capacity and Na^+ , K^+ -ATPase activity one month after operation increased significantly ($p < 0.01$) compared with those of control rats without colectomy. These morphological changes of the ileum continued for a long period. And a significant correlation between water absorption capacity and Na^+ , K^+ -ATPase activity was observed ($p < 0.001$), which suggested that the increase in Na^+ , K^+ -ATPase activity reflected the increase in water and electrolyte absorption in the gut. On the other hand, the oral administration of DOC promoted a significant increase of body weight, villus height, villus cell count, water absorption capacity and Na^+ , K^+ -ATPase activity of the ileum. It was suggested that the steroid hormone played an important part in compensating the resected colonic function by the remaining small intestine after massive colectomy. There were no significant differences between the group with abdominal injection of neomycin and the one without injection, but oral administration of neomycin inhibited the morphological and functional changes of ileum. Increase of *Escherichia coli* and *Enterococcus* and decrease of *anaerobius* were observed in the intestinal bacterial flora, while no bacteria but *Enterococcus* was detected after oral administration of neomycin. Furthermore the oral administration of endotoxin brought on an increase of villus height, villus cell count and water absorption capacity of the ileum. Taking account of the result brought by the administration of neomycin and endotoxin, it was suggested that the intestinal bacterial flora effected the compensation of the remaining gut.