

## 腸閉塞の病態に関する実験的研究

傳 野 隆 一

札幌医科大学外科学第1講座 (主任 早坂 滉 教授)

### Experimental Studies for Pathophysiology of Intestinal Obstructions

Ryuichi DENNO

*Department of Surgery (Section I), Sapporo Medical College  
(Chief : Prof. H. Hayasaka)*

In order to investigate the pathophysiology of various intestinal obstructions, the author induced experimental obstructions in 40 rabbits, divided into three different groups: a simple obstruction group, a strangulated obstruction group and a superior mesenteric artery obstruction (SMAO) group. In the first experiment, the levels of plasma histamine, serotonin and endotoxin were determined. In the second experiment, the intraluminal pressure of 30cm of water caused the endotoxin to seep through the wall of the intestine. Plasma endotoxin was then measured using MCA-substrate (peptide-4-methylcoumarin amide). The conclusions are summarized as follows;

- (1) No changes were found in the levels of plasma histamine in any of the intestinal obstruction groups.
- (2) An increase in the plasma serotonin levels in all groups was found, especially in the SMAO group where the highest level of serotonin was found.
- (3) In all groups the levels of portal vein endotoxin gradually increased. However, the levels of plasma endotoxin in peripheral blood did not increase.
- (4) There was much to suggest that the portal vein endotoxin levels correlated with the plasma serotonin levels in the simple obstruction group and the SMAO group.
- (5) There was a marked increase in the levels of aerobic and anaerobic organisms in the closed loop of the experimental group.
- (6) The level of endotoxin that seeped through the intestinal wall showed and increased three hours after the operation began.

The author has concluded from these results that a marked increase in the level of portal vein endotoxin will also increase the level of serotonin.

This toxemic change will thus cause those rabbits with intestinal obstructions to die.

(Received December 18, 1981 and accepted January 18, 1982)

### 1 結 言

腸閉塞は腹部外科領域における重要な疾患であり、今日までその病態生理に関する研究は数多くなされている。腸管の閉塞部位、様式ならびにその成因によって病態生理は異なり、また死因についてもはなはだ複雑である。腸閉塞の死亡原因に関しても多くの報告<sup>1,2,3,4)</sup>がなされているが、そのひとつとして腸管の閉塞の場合

は多かれ少なかれ、水分・電解質の喪失をきたす<sup>5)</sup>が、それが高度になるとそれだけでも十分に致命的となり得る。一方、1922年 Gerard<sup>6)</sup>が腸閉塞の死因の本態は histamine であると考えた。その後 1954年松倉<sup>2)</sup>は腸閉塞の毒性物質の本態を acetylcholine 様物質に求めた。1960年 Fine<sup>1)</sup>は腸閉塞と細菌毒素との関係について述べたのに対して、1961年 Janoff, et al.<sup>7)</sup>は上腸間膜動脈結紮ショックにおける死因を serotonin に求めている。

このように腸閉塞の中毒症状の原因については古くから種々のものが問題にされてきているが、閉塞によって傷害された腸管からある種の毒性物質が吸収され、血中に移行するのは確かであろう。しかし現今では有毒物質を単一なものに求めるのではなく、種々の毒性因子を考えるのが妥当と思われる<sup>9)</sup>。一方、腸閉塞の死因に嫌気性菌とくに Welch 菌の毒素を重視したもの<sup>3)</sup>が多いが、1964年 Levin and Bang<sup>8)</sup>により limulus test を用いて血中の endotoxin を容易に検出できるようになってからグラム陰性桿菌の関与が重要視されるようになってきた。すなわち抗生物質の投与により、腸内細菌の死滅をはかり腸閉塞による死亡を減少させることができることから、細菌の重要性については言うまでもない。しかし、絞扼腸管内から毒性物質がどのようにして腸管壁を透過し、全身に広がるかについては依然として不明な点が多い。

著者は上述の問題を解明すべく、3種類の実験的腸閉塞について、経時的に血中 chemical mediators および endotoxin の動態を追求した。さらに腸管より直接遊離してくる endotoxin の動態を追求し、腸閉塞における内因性 endotoxin の血中出現経路および病態生理について検討した。

## 2 実験材料および方法

### 2.1 実験動物

本実験には体重 2.5-3.0 kg の成熟家兔を使用した。条件をできるだけ一定にするため、家兔は実験開始 12 時間前から絶食とし、水分のみ自由摂取するようにした。

### 2.2 実験方法

#### 2.2.1 実験的腸閉塞家兔の作製法

Pentobarbital Sodium (Nembutal) 30 mg/kg の静脈麻酔後、大腿動脈にポリエチレンカテーテルを挿入固定し、採血および血圧測定用とした。その後上腹部正中切開で開腹し、以下の群に分けて操作を行なった。

**2.2.1.1 群別：**30羽の家兔を以下のごとく4群に分けた。I群(10羽)；横行結腸の支配血管を損傷しないように腸管のみを約15cmの間隔で結紮し、腹腔内に還納した単純性イレウス群、II群(7羽)；横行結腸の腸管およびその支配血管を約15cmの間隔で結紮し、腹腔内に還納した絞扼性イレウス群、III群(10羽)；経腹腔的に上腸間膜動脈を根部で結紮した SMAO 群、IV群(3羽)；単開腹術のみを行なった対照群。以上の4群について行なった。上記の操作は無菌的に行なった。

**2.2.1.2 試料の採取：**I群では操作前、操作後30分、3、6、12および24時間に採血した。II群では操作前、操作後30分、1、3、6、12および24時間に採血した。III群では操作前、操作後15、30分、1、3および6時間に行なった。採血にはポリエチレンシリンジを使用し、その内壁をヘパリンでぬらす程度とした。末梢動脈血は3mlずつ採血し、その後同量の生理食塩水を注入した。また門脈血はその都度開腹して約0.8mlずつ採血した。ヘパリン血はただちに3,000rpm、30分間冷却遠心後血漿を分離し、後述の測定実施まで-20℃の冷凍庫に保存した。

**2.2.1.3 動脈圧の測定：**末梢動脈圧は大腿動脈に挿入したカテーテルより圧トランスデューサー(GOULD statham P 50型)を介して、多用途監視記録装置(日本光電 PM-6)にて測定記録した。

#### 2.2.2 試料の測定

**2.2.2.1 血漿 histamine の測定法：**血漿からの histamine の抽出および測定は Shore, et al.<sup>9)</sup>の原法を改良した変法<sup>10,11)</sup>で蛍光分光光度計(島津 RF-510)を用いて定量を行なった。標準 histamine (半井化学薬品)を用いたこの測定法における回収率は約80%であった。

**2.2.2.2 血漿 serotonin の測定法：**血漿からの抽出および測定は Udenfriend, et al.<sup>12)</sup>の変法<sup>13)</sup>により、蛍光分光光度計を用いて定量を行なった。標準 serotonin (SIGMA)を用いたこの測定法における回収率は約83%であった。

**2.2.2.3 血漿 endotoxin の測定法：**血漿 endotoxin の測定は原田ら<sup>14)</sup>の方法に従い、合成基質(Boc-Leu-Gly-Arg-MCA, ペプチド研究所)を用いて定量を行なった。血漿は注射用蒸留水で4倍希釈し、100℃10分間加熱処理したものを検体とした。lysate は プレゲル(帝国臓器)を使用し、発色基質として MCA (4-methylcoumarin amide) を使用した。(Fig. 1)標準 endotoxin として E. coli 0127 : B<sub>8</sub> lipopolysaccharide B (Difco Lab.) を使用した時の検量線を Fig. 2 に示した。この測定法における回収率は約36%であった。

#### 2.2.3 内因性 endotoxin の血中出現の経路

**2.2.3.1 実験装置の作製方法(Fig. 3)：**前記と同様に前処置した家兔を pentobarbital sodium 30 mg/kg で静脈麻酔後、大腿動脈にポリエチレンカテーテルを挿入固定し、採血および血圧測定用とした。その後上腹部正中切開にて横行結腸を体外に引き出した。この時支配血管を損傷しないように腸管のみを約15cmの

間隔で両端を結紮し、腸管内に挿入したポリエチレンカテーテルを空気圧搾器(東芝 CP 5-2 SI)に接続した。圧測定はウォーターマンメトリーにより 30 cm H<sub>2</sub>O を保つようにした。その腸管を生理食塩水液 200 ml を入れた endotoxin free の恒温槽(硬質塩化ビニール製)に浸漬させた。この恒温槽は ethanol-alkali 処理<sup>51)</sup>をして、endotoxin free であることを確認した。

**2・2・3・2** 試料の採取：前記と同様にして操作前、操作後 30 分、1、3 および 6 時間に採血し、血漿 histamine, serotonin および endotoxin の濃度を測定した。それにあわせて恒温槽より浸漬液 1 ml を採取し、endotoxin の定量を行なった。

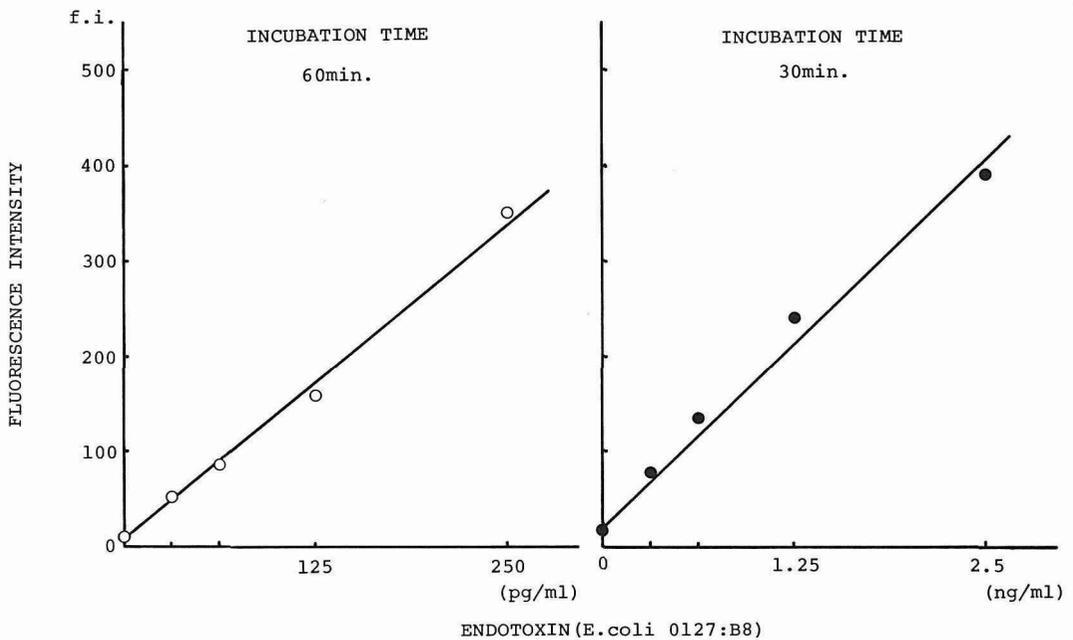
**2・2・3・3** 細菌数の検索：実験家兎の死亡直後に、閉塞部腸管および閉塞直上部腸管より、腸管 5 cm に対して滅菌希釈液<sup>16)</sup>(蒸留水 1,000 ml 中 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 6.5 g, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 4 g, tween80 1 g, *l*-システイン塩酸塩 1 g, 寒天 1 g を含む)5 ml で洗浄したものを試料とした。試料は O<sub>2</sub> free の炭酸ガスを吹きつけながら 10 倍希釈法で 10<sup>-8</sup> まで希釈した。好気性培地には 0.3% 酵母エキスを加えた普通寒天培地(BBL Lab.)を用い、また嫌気性培地には TEP 培地(栄研)を用いて混積平板培養を行ない、48 時間後コロニー数を数えた。嫌気性培養はガスバック法によった。

{	Plasma	0.1 ml
	Aq. dest.	0.3 ml
	↓	shake boil at 100°C for 10min.
	Sample	

{	Sample	0.1 ml
	MCA substrate*	0.05 ml
	Lysate	0.05 ml
	↓	shake incubation at 37°C for 60min.
	11.1% acetic acid	1.8 ml
	↓	
	Assay Activation	380 nm
	Assay Fluorescence	460 nm

Endotoxin: *E. coli* 0127; B8 lipopolysaccharide B  
\* MCA: 4-methylcoumarin amide

**Fig. 1** A new method for assaying bacterial endotoxin in plasma.



**Fig. 2** Standard curves for assaying endotoxin levels using MCA-substrate.

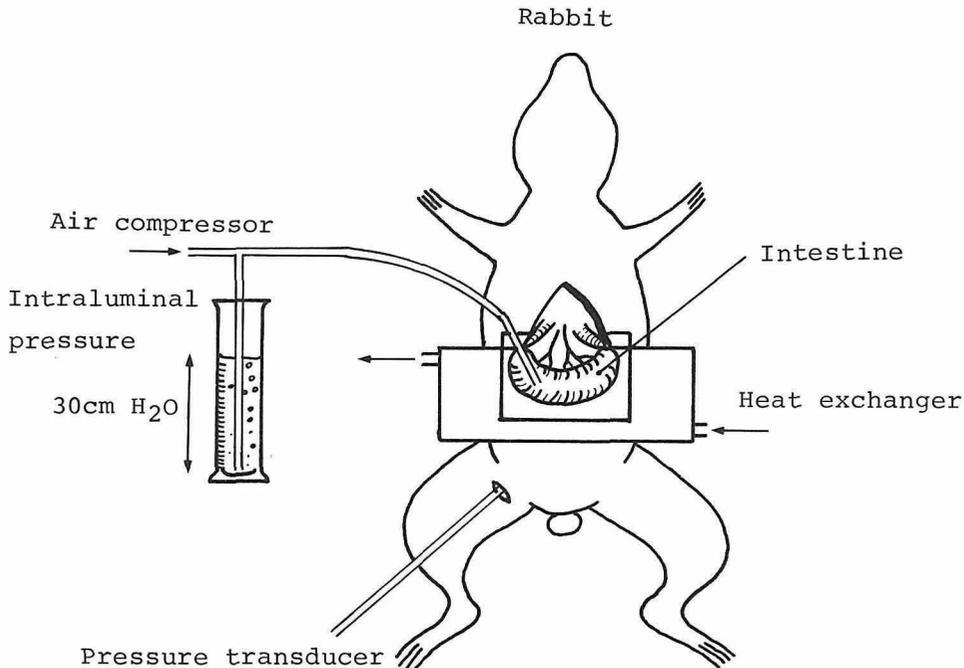


Fig. 3 Actual method and equipment used for the measurement of isolated endotoxin seepage through an intestine.

### 3 実験成績

#### 3.1 各腸閉塞群における成績

##### 3.1.1 動脈圧の検討 (Fig. 4)

末梢動脈圧はI群では単純性イレウス作製24時間後においても著明な変化はみられなかった。II群では絞扼性イレウス作製30分前後よりやや増加するが、3時間後にはもとの血圧にもどり、その後徐々に低下して死に至った。III群では上腸間膜動脈結紮直後、一過性に血圧は上昇するが、数分後にはもとの血圧に復し、その後徐々に血圧は下降しはじめ、6時間前後で死亡した。IV群では単開腹後24時間でもほとんど血圧の変動はみられなかった。

##### 3.1.2 I群における測定値の変動 (Table 1)

血漿 histamine 値は対照群と比較しても有意の変動は認められなかった。血漿 serotonin 値は腸閉塞作製12時間後より徐々に増加しはじめ、24時間後では  $2.065 \pm 0.565$  mcg/ml となり、有意 ( $P < 0.05$ ) の増加を認めた。また門脈血中における血漿 endotoxin 値は腸閉塞作製6時間後より徐々に増加して、12時間後では  $637 \pm 260$  pg/ml となり、対照群と比較して有意 ( $P < 0.0025$ ) の増加を認めた。その後も増加し、24時

間後では  $867 \pm 46$  pg/ml となったのであるが、有意の差は認められなかった。しかし4群の中では最も高値がえられた。また末梢動脈血中 endotoxin 値は実験開始後徐々に増加するものの有意の差はみられなかった。血漿 serotonin 値と門脈血中 endotoxin 値の相関は Fig. 5 に示すように血漿 serotonin 値を横軸に、門脈血中 endotoxin 値を縦軸にとってプロットすると図のような分布が得られた。相関係数  $r = 0.296$  で弱い正の相関を示し、 $P < 0.05$  の危険率で有意であった。この時の回帰直線は  $Y = 236 X + 73$  であり3群中もっとも強い相関が得られた。

##### 3.1.3 II群における測定値の変動 (Table 2)

血漿 histamine 値はI群と同様に有意の変動は認められなかった。血漿 serotonin 値は腸閉塞作製24時間後には  $1.142 \pm 0.437$  mcg/ml と、やや増加の傾向はみられるが有意の差はなかった。門脈血中 endotoxin 値は腸閉塞作製3時間後より徐々に増加して12時間後には  $604 \pm 246$  pg/ml、24時間後には  $660 \pm 295$  pg/ml となり有意 ( $P < 0.05$ ) の差を認めた。末梢動脈血中 endotoxin 値はやはり軽度増加はするものの有意の差は認められなかった。血漿 serotonin 値と門脈血中 endotoxin 値の相関は Fig. 6 に示すように相関係数は  $r =$

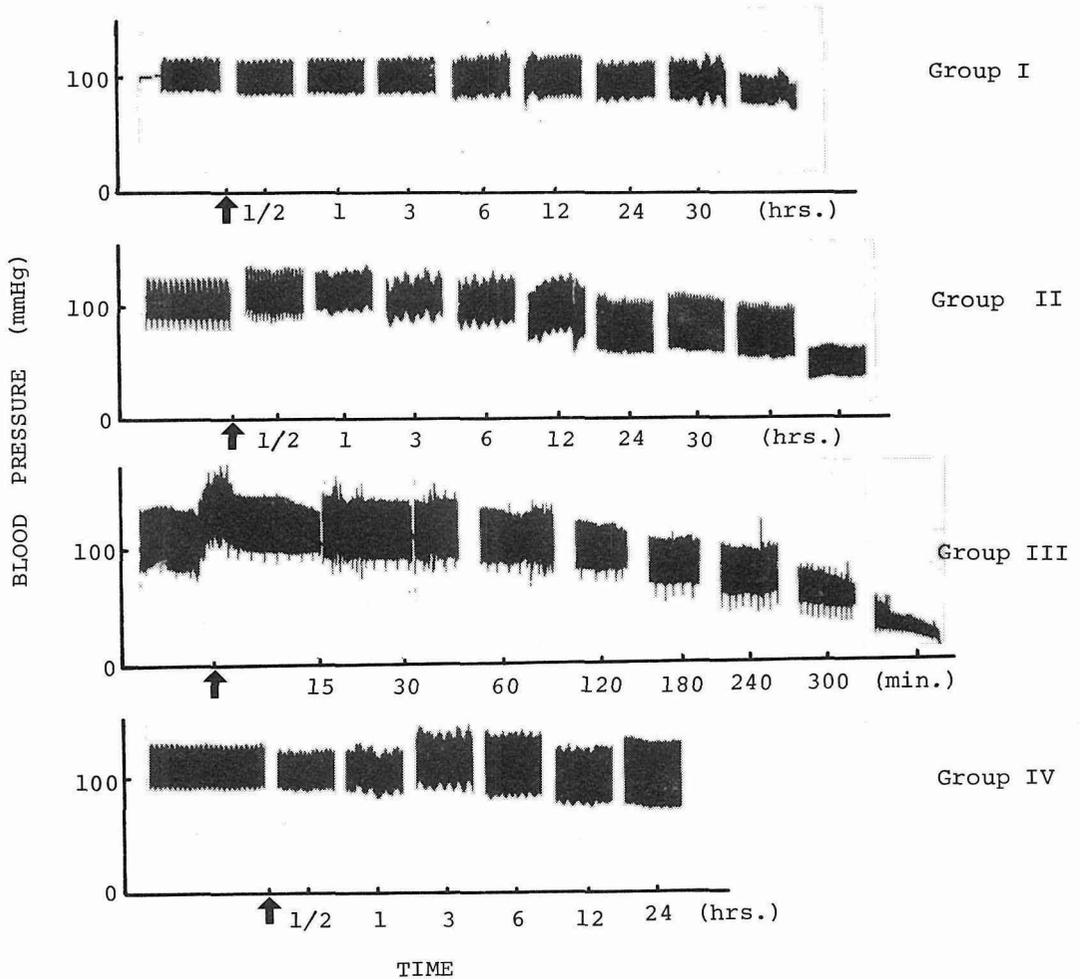


Fig. 4 Hemodynamic changes under various conditions.

Table 1 Changes of plasma histamine, serotonin and endotoxin levels in Group I. (N=10)

	before	after (hours)				
		1/2	3	6	12	24
plasma Histamine (mcg/ml)	0.121±0.029	0.109±0.032	0.105±0.030	0.112±0.026	0.118±0.024	0.130±0.027
plasma Serotonin (mcg/ml)	1.126±0.190	1.015±0.114	0.924±0.188	0.912±0.145	0.987±0.093	2.065±0.565*
portal vein Endotoxin (pg/ml)	212±69	160±87	289±108	321±194	635±260**	867±461
arterial Endotoxin (pg/ml)	95±39	132±55	121±50	151±99	200±100	206±169

(1) \*\*\* symbols show significant difference from control levels.

\* P<0.05, \*\* P<0.025

(2) Values are mean ± S.E..

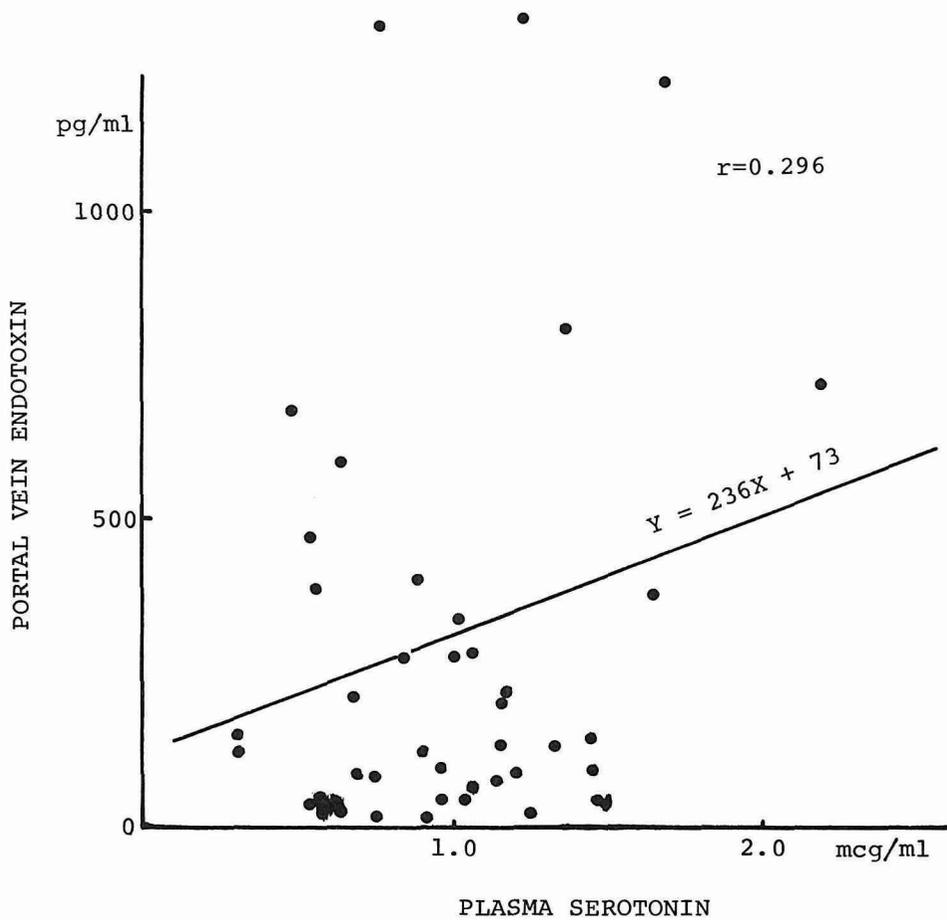


Fig. 5 Correlation between plasma serotonin and portal vein endotoxin levels in Group I.

Table 2 Changes of plasma histamine, serotonin and endotoxin levels in Group II. (N=7)

	before	after (hours)					
		1/2	1	3	6	12	24
plasma Histamine (mcg/ml)	0.093 ±0.017	0.063 ±0.013	0.054 ±0.006	0.085 ±0.022	0.131 ±0.033	0.096 ±0.014	0.098 ±0.013
plasma Serotonin (mcg/ml)	0.810 ±0.127	0.863 ±0.111	0.721 ±0.112	0.666 ±0.095	0.746 ±0.093	0.816 ±0.085	1.142 ±0.437
portal vein Endotoxin (pg/ml)	125±54	138±71	121±63	291±100	422±234	604±246*	660±295*
arterial Endotoxin (pg/ml)	80±32	125±79	112±40	84±36	99±57	167±125	167±86

(1) \* symbol shows significant difference from control levels.

\* P<0.05

(2) Values are mean ± S. E. .

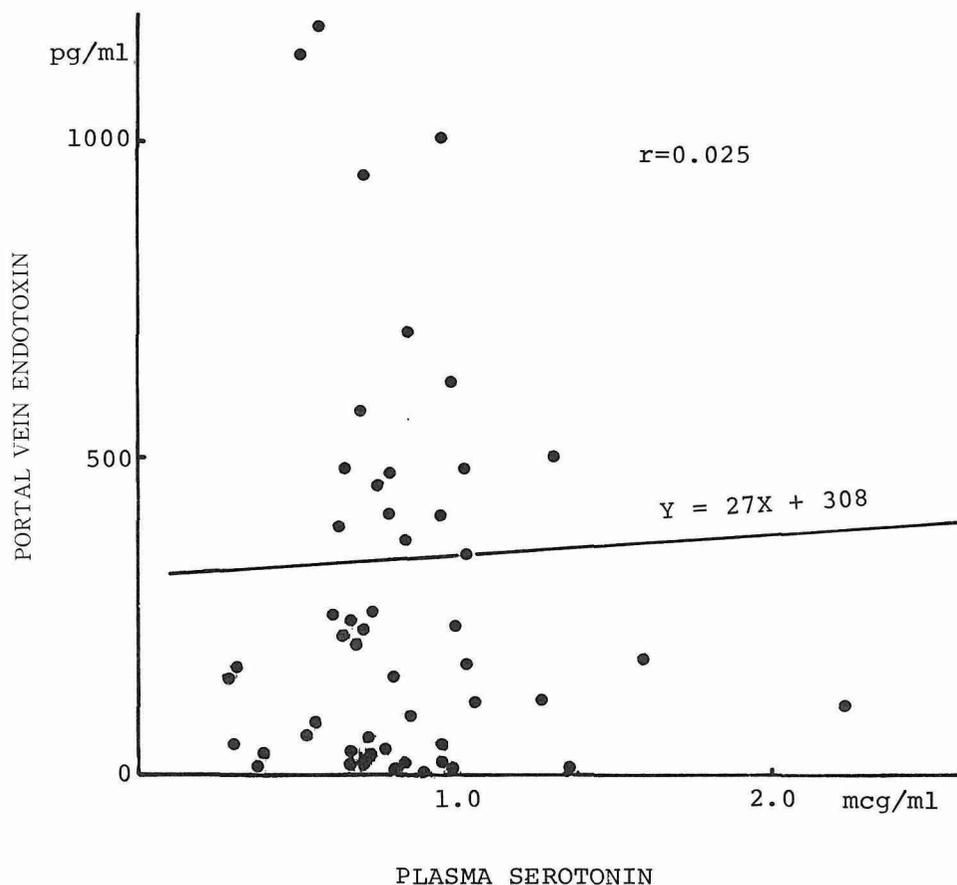


Fig. 6 Correlation between plasma serotonin and portal vein endotoxin levels in Group II.

0.025 で正の相関を示すが有意の差はなかった。この時の回帰直線は  $Y = 27X + 308$  であった。

#### 3・1・4 III群における測定値の変動 (Table 3)

血漿 histamine 値は他の群と同様に有意の変動は認められなかった。血漿 serotonin 値は上腸間膜動脈結紮 1 時間後より増加して、3 時間後では  $1.649 \pm 0.282$  mcg/ml となり有意 ( $P < 0.01$ ) の差を示し、6 時間後では  $2.927 \pm 0.883$  mcg/ml となり有意 ( $P < 0.025$ ) の増加を認めた。これは 4 群の中でもっとも高い値であった。門脈血中 endotoxin 値は 1 時間後より増加して 3 時間後には  $315 \pm 89$  pg/ml となり有意 ( $P < 0.01$ ) の差を認めた。その後も増加を続けるのであるが、対照群と有意の差は認められなかった。末梢動脈血中 endotoxin 値は 1 時間後より増加するのであるが、有意の差は認めなかった。血漿 serotonin 値と門脈血中 endotoxin 値の相関は Fig. 7 に示すように相関係数は  $r =$

0.292 で、この時の回帰直線は  $Y = 106X + 77$  で正の相関を示し、 $P < 0.05$  の危険率で有意であった。

#### 3・1・5 IV群における測定値の変動 (Table 4)

血漿 histamine 値、serotonin 値、門脈血中 endotoxin 値および末梢動脈血中 endotoxin 値は単開腹前値と比較して有意の変動はみられなかった。

### 3・2 内因性 endotoxin の血中出現経路に関する成績

#### 3・2・1 大腿動脈圧の変動 (Fig. 8)

腸管閉塞 1 時間後までは著明な変動はみられないが、3 時間前後では明らかに血圧の低下がみられ、その後は徐々に低下して死亡した。

#### 3・2・2 測定値の変動 (Table 5)

血漿 histamine 値はほとんど有意の変動はないが、血漿 serotonin 値は腸管閉塞 6 時間後で  $2.053 \pm 0.588$  mcg/ml となり有意 ( $P < 0.005$ ) の増加を認めた。末梢動脈血中 endotoxin 値はやや増加するが有意の差は

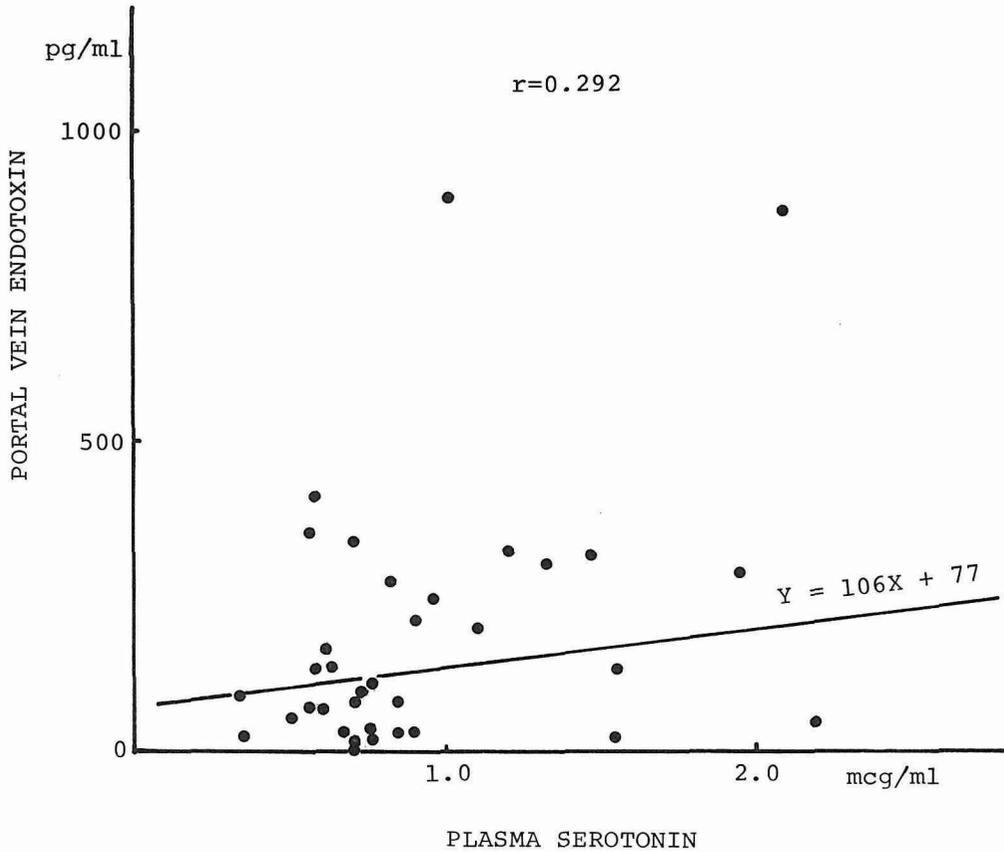
**Table 3** Changes of plasma histamine, serotonin and endotoxin levels in Group III. (N=10)

	before	after (hours)				
		1/4	1/2	1	3	6
plasma Histamine (mcg/ml)	0.142±0.028	0.115±0.019	0.094±0.015	0.098±0.020	0.158±0.033	0.167±0.047
plasma Serotonin (mcg/ml)	0.773±0.042	0.779±0.141	0.608±0.052	0.659±0.066	1.649±0.282**	2.927±0.883*
portal vein Endotoxin (pg/ml)	138±35	149±65	130±38	160±40	315±89*	368±165
arterial Endotoxin (pg/ml)	67±19	104±51	101±29	63±15	233±85	237±62

(1) \*, \*\* symbols show significant difference from control levels.

\* P<0.025, \*\* P<0.01

(2) Values are mean ± S.E..



**Fig. 7** Correlation between plasma serotonin and portal vein endotoxin levels in Group III.

**Table 4** Changes of plasma histamine, serotonin and endotoxin levels in Group IV. (N=3)

	before	after (hours)						
		1/4	1/2	1	3	6	12	24
plasma Histamine (mcg/ml)	0.097 ±0.018	0.089 ±0.017	0.080 ±0.020	0.084 ±0.080	0.083 ±0.009	0.078 ±0.010	0.079 ±0.010	0.064 ±0.011
plasma Serotonin (mcg/ml)	0.860 ±0.149	0.923 ±0.109	0.799 ±0.100	0.776 ±0.109	0.767 ±0.135	0.761 ±0.183	0.760 ±0.137	1.063 ±0.260
portal vein Endotoxin (pg/ml)	64±55	56±24	83±31	97±47	110±54	126±12	75±72	93±48
arterial Endotoxin (pg/ml)	117±48	61±56	104±42	43±35	74±4	124±74	133±52	95±49

Values are mean ± S.E..

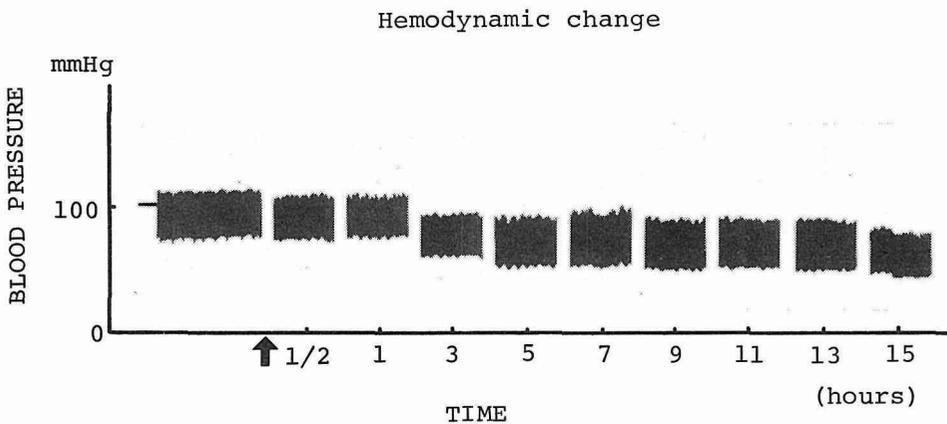
**Table 5** Changes of plasma histamine, serotonin and endotoxin levels. (N=10)

	before	after (hours)			
		1/2	1	3	6
plasma Histamine (mcg/ml)	0.104±0.034	0.094±0.040	0.126±0.040	0.103±0.040	0.065±0.056
plasma Serotonin (mcg/ml)	0.876±0.069	1.135±0.139	1.134±0.153	1.053±0.083	2.053±0.588**
arterial Endotoxin (pg/ml)	47±12	63±18	79±24	72±23	98±41
free Endotoxin (ng/ml)	0.211±0.118	0.122±0.076	0.137±0.061	0.381±0.201*	0.415±0.315

(1) \*, \*\* symbols show significant difference from control levels.

\* P<0.025, \*\* P<0.005

(2) Values are mean ± S.E..



**Fig. 8** Blood pressure course in a rabbit after ligation of the colon.

Table 6 Viable count of organisms expressed per ml. of intestinal fluid.

	control group (N=3)	experimental group (N=4)	
		closed loop	oral site
Aerobic culture method	5.20±0.69	7.17±0.83*	4.62±0.38
Anaerobic culture method	6.53±0.89	8.34±0.38**	7.16±0.57

(Log10 no. organisms per ml.)

(1) \* symbol shows significant difference from oral site levels.

P&lt;0.025

\*\* symbol shows significant difference from control levels.

P&lt;0.05

(2) Values are mean ± S. E. .

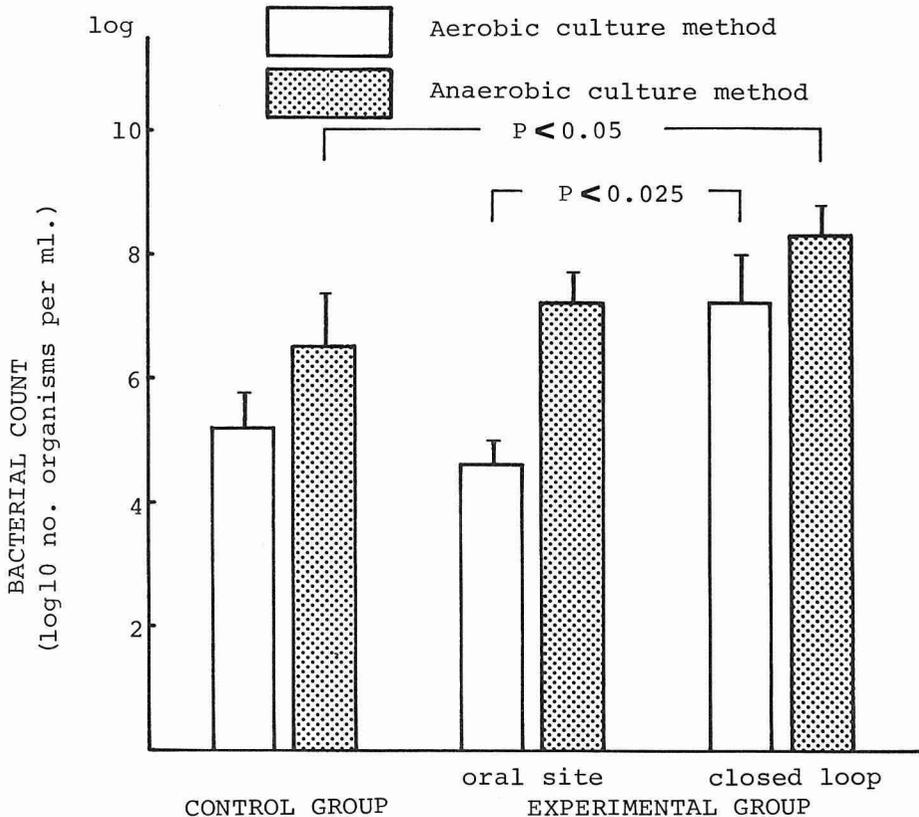


Fig. 9 Comparison of viable count in intestinal fluid under the experimental obstruction.

なかった。一方体外に引き出された腸管から直接遊離してきた endotoxin は血圧の低下と相前後して、3時間後には  $0.381 \pm 0.201$  ng/ml となり有意 ( $P < 0.025$ ) の増加を認めた。その後も増加を続けるが、前値に比較して有意差はみられなかった。

### 3・2・3 細菌数の変動

Table 6 は腸管内の洗浄液 1 ml 当りの細菌数を対数であらわしたものである。閉塞部腸管内の細菌数は対

照群および閉塞直上部腸管のいずれよりも好気性菌、嫌気性菌ともに増加している。好気性培養についてみると、閉塞部腸管内の細菌数は  $10^{7.17 \pm 0.83}$  個で、閉塞直上部腸管内は  $10^{4.62 \pm 0.38}$  個と有意 ( $P < 0.025$ ) の増加を認めた。一方嫌気性培養についてみると閉塞部腸管は  $10^{8.34 \pm 0.38}$  個で、対照群は  $10^{6.53 \pm 0.89}$  と有意 ( $P < 0.05$ ) の増加を認めた。(Fig. 9)

#### 4 考 察

古くから腸閉塞の病態生理に関して研究がなされ、その複雑な死因は徐々にではあるが解明されつつあり、最近の外科技術の進歩とあいまって、死亡率は低下している。しかし依然として10%前後の死亡率である。<sup>17)</sup>

腸閉塞は機能的イレウス、機械的イレウスとに大別され、ここで問題とするのは機械的イレウスである。これはさらに単純性、複雑性とに分けられる。著者は成熟家兎の大腸に単純性イレウス、複雑性すなわち絞扼性イレウス、さらに絞扼性イレウスの特殊型である上腸間膜動脈結紮の3種類の実験的急性イレウスを作製して、主に血漿 histamine, serotonin および内因性 endotoxin の動態について比較検討した。

腸閉塞症の全身的变化の中で第1にあげられるのは水分・電解質の喪失である。閉塞部位によっても異なるが、閉塞上部腸管の吸収機能は次第に減弱し、胃腸管に大量の消化液が貯留し、細胞外液の不足をきたし、hypovolemia へと移行する。また消化液の中には少量のKイオンと大量のNaClを含んでいるので脱水と同時に電解質喪失をきたすのである。<sup>4)</sup>このことはいずれの腸閉塞に関しても程度の差こそあれ、共通の現象であると思われる。

次に腸閉塞の中毒物質について考察する。Gerard<sup>6)</sup>は閉塞腸管内容から histamine を見だし、腸閉塞死因の本態であると考えた。その後正確性、特異性の点で優れた蛍光法が新しく開発され、histamineの動物体内の存在、分布について調べられた。体内における histamine の主要な貯蔵場所は組織肥満細胞である。その他流血中の顆粒白血球に少量含まれている。臓器別ではウサギでは脾臓について肺に多く、消化管にも比較的多く含まれている。<sup>18)</sup>Schayer<sup>19)</sup>が致死量の endotoxin を経静脈的に注入した場合、histamineが増加することを認めてから、Hinshaw, et al<sup>20)</sup>は histamine を shock toxin として重要視した。しかし代田ら<sup>21)</sup>は新しいヒスタミン定量法で再検討したが、イレウス時における血漿 histamine 量はほとんど増加しないと報告している。したがって腸閉塞における死因を histamine に求める根拠は薄弱となり、現在では否定的である。著者の実験成績でも単純性イレウス、絞扼性イレウス、上腸間膜動脈結紮のいずれの型のイレウスにおいても血漿 histamine の有意の変動を認めず、腸閉塞の病態と血漿 histamine との関係はみられなかった。

その後松倉<sup>2)</sup>は腸閉塞における本態を acetylcholine 様物質に求めた。すなわち腸閉塞時には acetylcholine

が腸管支配領域の静脈より過剰に産生され、循環動態を障害し、同時に肝、腎、副腎などの臓器の酸欠乏状態をきたしてショックに陥り、遂には死に至るとしている。またイレウス毒素と想定された物質に serotonin がある。<sup>22,23)</sup>serotonin は哺乳動物の胃腸粘膜に存在する Enterochromaffine 細胞で産生され、血中では血小板に取り込まれて存在し、血小板の凝集、破壊によって血漿中に遊離するとされている。したがって腸閉塞あるいは腸管の虚血によって血漿 serotonin 値が増加するのはうなずける。Fine<sup>1)</sup>がイレウスと細菌毒素との関係について述べたのに対して Janoff, et al.<sup>7)</sup>は上腸間膜動脈結紮ショックにおける死因を serotonin に求めた。Warner, et al<sup>24)</sup>は腸閉塞時には血漿 serotonin 値が増加し、外科的に解除することによって正常値にもどると報告している。また沼田,<sup>25)</sup>Strauss, et al.<sup>26)</sup>は上腸間膜動脈を基始部で結紮した場合、解除後も血漿 serotonin が増加することを認めている。著者の実験成績でも、いずれの型の腸閉塞においても血漿 serotonin は末期では1.4-3.8倍にまで増加した。しかし Halevy, et al.<sup>27)</sup>は血漿 serotonin を radioimmunoassay で測定した結果、上腸間膜動脈を60分間結紮、解除15分後では serotonin の増加は認められなかったと報告している。また大量の合成 serotonin をイスに静注した際、持続的なショック状態は形成されず、これらの事実からみても serotonin のみが必ずしも腸閉塞の毒性物質であるとは言い難い。

その他、腸閉塞の毒性物質と想定されたものにブレイキニン様物質、プロスタグランジンなど多数がある。いずれにしても腸閉塞症状の発現・死因の毒性物質について、さまざま考えられているが、今日なお広く容認されているものではなく、有毒物質は単一なものではないと考えるのが妥当と思われる。<sup>4)</sup>

また腸閉塞の全身症状の発現には細菌が大きく関与しているものと思われる。正常腸管内には多種類の好気性菌、嫌気性菌が含まれているが、下部消化管になるにしたがい多種多様の菌種が多数常在している。その主なものは Bacteroidaceae, Eubacterium, 嫌気性レンサ球菌などの嫌気性菌が最優勢菌叢を構成して、一定のバランスを保っている。しかし腸閉塞時にはこれら腸管内細菌が量的、質的に変動して種々の病態生理に関与するものと考えられる。Laufman, et al.<sup>30)</sup>は腸閉塞時には嫌気性菌の中でも Clostridium welchii 菌の外毒素を重要視している。代田ら<sup>31)</sup>は無菌マウスを使って Cl. welchii の exotoxin がイレウス動物の生存率に密接な関係があるとしている。それとは別に、単

一菌種による毒性ではなくグラム陰性菌の菌体成分である lipopolysaccharide が注目されるようになってきた。さきにも述べたが Fine<sup>31)</sup>は頓脛ヘルニアの手術に際して、術後突然死亡する症例を示し、このような場合には腸内細菌由来の endotoxin がショックの原因であるとしている。

Levin and Bang<sup>8)</sup>はカプトガニ血球成分(リムルスライセート)が endotoxin によって特異的にゲル化をおこすことを利用した endotoxin 検出法(リムルステスト)を開発した。その後この方法の基礎的研究<sup>32,33,34,35)</sup>が進み、迅速簡便で、微量定量が可能なところから、現在広く利用されている。<sup>36)</sup>この測定をおこなうにあたり、ヒトおよび脊椎動物の血漿中にはライセートのゲル化反応を強く阻害する物質がいくつか含まれているので、これらを除去しなければならない。その方法として、1) クロロフォルム法、2) 酸性化法、3) 加熱法、4) エーテル法がある。<sup>37)</sup>現在加熱法がもっともよい成績をえているところから、著者の今回の実験でも血漿を蒸留水で4倍に希釈後 100°C 10 分間加熱する方法<sup>15)</sup>によった。またリムルステストの定量方法には試験管法、濁度法、clot 蛋白法、<sup>125</sup>I monomer 法などがある。<sup>37)</sup>著者は原田<sup>14)</sup>の開発した合成基質を用いる方法によった。この原理は endotoxin によって活性化された clotting enzyme の作用を受けて、合成基質(Boc-Leu-Gly-Arg-MCA)から AMC が遊離してくる。その時の蛍光強度を 380 nm の励起光、蛍光 460 nm で測定するものである。この方法の特徴は、1) clotting enzyme 活性の直接測定であること、2) 0.01 ng/ml までの微量測定が可能であること、3) 測定時間を変えることにより、0.01-100 ng/ml まで幅広く測定できること、4) 極少量のライセートですむことなどである。<sup>37)</sup>本法による endotoxin の回収率は 2-80%<sup>15)</sup>と、負荷される endotoxin の量によって異なる。著者の成績では家兎血漿に 500 pg/ml の endotoxin を負荷した時の回収率は 35% であった。またグラム陰性桿菌の種類によっても標準曲線は異なるので、多種類のグラム陰性桿菌が内在する腸閉塞症の血中に出現した内因性 endotoxin は、著者の実験では E. coli 0127: B<sub>8</sub> lipopolysaccharide B に換算した量になる。ライセートの品質が一定していないので、まだ測定値にはばらつきがあるものの、鋭敏で簡便な endotoxin の検出法なのでこの方法を用いて測定した。

Cohn<sup>3)</sup>は絞扼性イレウスの死因において細菌性因子を重要視している。松倉<sup>38)</sup>はイレウス時には腸管内細菌、とくに大腸菌群の著しい増量をきたし、その大腸菌群

の著しい増量は循環障害を来し、大腸菌体成分リポポリサッカライド・エンドトキシンや菌体核酸 DNA 画分等の高分子物質が血中に出現、増量するところから、イレウスの死因ないしは病態と大腸菌群またはその毒素とは密接な関係があるとしている。Cuevas and Fine<sup>39)</sup>は上腸間膜動脈を一定時間結紮することにより、endotoxemia をおこさせることができ、その時の腸管内常在のグラム陰性菌の endotoxin が重要な役割を演じていると報告している。単純性イレウスの病態に関しては、今まで一般的に、閉塞による水分・電解質の喪失による hypovolemic shock をおこすためと理解されている。<sup>5)</sup>別所<sup>40)</sup>は無菌動物を用いて単純性イレウスにおいても血中に endotoxin が出現することを報告している。他方抗生物質の使用が動物の腸閉塞死を減少させるところから腸閉塞の死因に腸管内細菌が重要な役割をしめていることに関しても異論のないところである。

著者の実験でも単純性イレウス、絞扼性イレウス、上腸間膜動脈結紮いずれの群においても時間の経過とともに、門脈血中 endotoxin 値の有意の増加を認めた。したがって腸閉塞の死因ないしは病態に重要な因子の一つであることが推測された。

腸管の虚血により血中に出現した腸管内由来の endotoxin は histamine, acetylcholine, serotonin, bradykinin, catecholamine など種々の chemical mediators の遊離に trigger 的役割を果していると思われるが、その中でも endotoxin と serotonin の関連性についてみると、島本・小西<sup>41)</sup>は endotoxin 投与家兎で血小板が減少すると同時に血漿中に serotonin が増加することを認めている。Des Prez, et al.<sup>42)</sup>は in vitro で endotoxin を加えた多血小板血漿を incubate すると血小板凝集が起こり、serotonin が遊離すると述べている。沼田<sup>25)</sup>は腸管の血行遮断に伴って、腸管粘膜、粘膜下組織中の serotonin 値も増加してくることを認めている。これらの関係を明らかにするため、血漿 serotonin 値と門脈血中 endotoxin 値の相関を検討した。単純性イレウス群、および上腸間膜動脈結紮群の相関係数はそれぞれ  $r=0.296$ ,  $r=0.292$  と有意の正相関関係が示された。しかし、絞扼性イレウス群では相関係数  $r=0.025$  で正の相関関係ではあるが、有意の差はみいだせなかった。腸管の静脈血行障害が軽度である場合、血漿 serotonin 値の増加が見られるが、血行障害が高度な場合には血漿 serotonin 値の増加は軽度であった。このように門脈血中 endotoxin が生体そのものに果たす役割も重要であるが、chemical mediator の trigger となり、生

体に悪循環をもたらすものとする。この内因性 endotoxin がどのような経路で血中に出現するかを考えてみたい。

閉塞腸管内の細菌叢は正常に比較して、質的にも量的にも著しい変化を示すことはさきに述べた通りである。多羅尾ら<sup>43)</sup>は正常群のヒト糞便 1g 中の好気性菌の検出菌数は平均  $10^{8.3}$  個であったのに対して嫌気性菌は平均  $10^{9.7}$  個で嫌気性菌の出現頻度が多い。中でも Bacteroidaceae, Bifidobacterium が主要菌種を占める。好気性菌では E. coli が最も出現頻度が高い。これに比べ、肝硬変群の嫌気性菌総菌数は  $10^{10.4}$  個と有意に増加していたが、好気性菌の総菌数では両群にほとんど差がなかったと報告している。ウサギでも Bacteroidaceae が圧倒的優勢で、次いで Peptococcaceae および Spirillaceae が  $10^8/g$  程度出現する<sup>44)</sup>他の菌の出現はこれより遙かに少数である。著者も実験的イレウスで、嫌気性培養時の総菌数は正常群の平均  $10^{6.5 \pm 0.9}$  個に比べ、閉塞腸管内総菌数は平均  $10^{8.3 \pm 0.4}$  個と有意 ( $P < 0.05$ ) の増加を示している。また好気性培養時の総菌数は閉塞直上部の平均  $10^{4.6 \pm 0.4}$  個に比べ閉塞部の平均  $10^{7.2 \pm 0.8}$  個で有意 ( $P < 0.025$ ) の増加を示している。このように閉塞部腸管内細菌数は好気性、嫌気性菌ともに増加している。これら腸管内細菌叢の変動は消化管内の pH, 腸蠕動, 腸管内容 (酵素, 胆汁, 粘液, 抗体) などが関係している。福島・進藤<sup>45)</sup>は胆汁酸と腸内細菌叢との関係を検索し、胆汁酸の腸管内濃度が減少しているような状態では、その腸管内で明らかな細菌の増殖がみられるとしている。大腸菌のようなグラム陰性菌の LPS はかなり明らかであるが、嫌気性グラム陰性桿菌の LPS の毒性、生体反応は全ての菌種で明らかにされていない。これまで endotoxin の産生が証明されているのは Bacteridaceae, Veillonellaceae, Fusobacterium, Leptotrichia, Sphaerophorus などである<sup>46)</sup>これらの LPS の力価は全般的に低く、弱毒性と考えられている。しかし、臨床的に問題となるのは endotoxin の比毒素活性と血中量との積に関連し、嫌気性グラム陰性桿菌であっても菌量が問題であるとする。このようにして産生された腸管内 endotoxin がどのような機序で門脈血中に出現するかについて考察する。

閉塞腸管での水分分納の不均衡による貯留液によって腸管壁が圧迫拡張され、血管の血行障害をもたらす、腸壁は酸素欠乏による損傷をうける。したがって壁の透過性亢進のみでなく、壁の張力に伴う微小穿孔も十分に考えられる<sup>47)</sup>それと同時に粘膜の barrier として重要な粘液産生がほとんど不可能になる。またさらに病

像が進行すると腸絨毛の先端部より代謝速度の速い腸粘膜上皮は脱落していく。このようにして生活力の破壊が進行し、腸管内有毒物質はより一層吸収されやすくなる<sup>48,49,50)</sup>Gans and Matsumoto<sup>52)</sup>は酢酸鉛で感作したラットの Thiry-Vella の瘻管にアイソトープでラベルした endotoxin を注入して流血中に出現することを認め、Nolan, et al.<sup>53)</sup>も endotoxin が遊離したラットの腸管壁を透過することを報告している。さらに Walker and Porvaznik<sup>54)</sup>はマウスに致死量の endotoxin を注入した場合、腸上皮細胞間の閉鎖帯 tight junction 等の崩壊によって、腸管内 endotoxin が循環血中に流入することを証明している。

ウサギの大網における中間毛細管圧は  $25 \text{ cmH}_2\text{O}$  であり<sup>55)</sup>腸管内に  $60 \text{ mmHg}$  の圧をかけると腸管血流量は正常の 25% になると言われている<sup>56)</sup>ところから、著者は腸管内圧を  $30 \text{ cmH}_2\text{O}$  に保ちながら、その時の内因性 endotoxin の壁透過性を検討した。結果は Table 5 に示すように腸閉塞作製 3 時間後に腸管内腔より直接壁外に遊離してくる endotoxin は  $0.381 \pm 0.201 \text{ pg/ml}$  となり有意 ( $P < 0.025$ ) の増加を示した。それと前後して末梢動脈圧の低下が観察された。(Fig. 8)

次に内因性 endotoxin が全身に広がる経路に関して考察する。第 1 に腸管粘膜から直接門脈を経て全身循環に入る場合であるが、佐藤・信田<sup>57)</sup>は  $10-15 \text{ mmHg}$  程度の腸管内圧で粘膜層の血流障害は起すが、粘膜下層の血流は十分に保たれているとしており、また limulus test により門脈血中に endotoxin を証明したものが多<sup>58,59)</sup>このことから粘膜の生活力を失った腸管より endotoxin が腸間膜静脈を経て門脈血中に出現する経路も充分考えられる。第 2 に閉塞腸管の粘膜から直接腸管リンパ系に入り、全身の循環系に出現する場合であるが、林<sup>60)</sup>は endotoxin shock 時に胸管リンパ流量の増加を認めているところから、この経路も十分に考えられる。第 3 に閉塞腸管から一度腹腔に出て、それから門脈系に吸収される場合であるが、これに関して証明したものは少ない<sup>61)</sup>今回の著者の実験成績では門脈血中 endotoxin 値は末梢動脈血中に比べて約 1.6 倍から 4.3 倍に達した。しかも体外に引き出した腸管から直接遊離してくる endotoxin 値は腸閉塞作製 3 時間後に有意の増加を示すところから内因性 endotoxin の閉塞腸管壁より一度腹腔に出てそれから門脈系に吸収される場合が考えられた。これらのどの系が優位になるかは腸閉塞の病態の相異によるものと思われる。いずれにせよ門脈血中に吸収された endotoxin は肝の Kupffer 細胞のみならず、肝細胞内でも処理されるため、末梢循環血

中 endotoxin 値は門脈血中のそれに比べて低いものと思われる。しかし、肝の endotoxin 処理能を越えるような場合には、この portal endotoxemia が systemic endotoxemia へと発展し、種々の chemical mediators の trigger となり、全身の循環障害を引き起こし、死に至るものと思われる。

## 5 結 語

著者は腸閉塞の病態生理を解明するために、3種類の実験的腸閉塞を作製し、血漿中 histamine serotonin および endotoxin を経時的に測定し、比較検討した。また死因の重要な因子のひとつと考えられている内因性 endotoxin の腸管より直接遊離してくる endotoxin を測定し、以下の結論を得た。

1) いずれの腸閉塞群でも血漿 histamine 値は有意の変動を示さなかった。血漿 serotonin 値はいずれの群においても増加がみられ、腸閉塞作製前値に比べ、末期には約 1.4 倍から 3.8 倍に達した。特に上腸間膜動脈結紮群において最も著しい増加がみられた。

2) 門脈血中 endotoxin 値もいずれの群でも時間の経過とともに増加がみられた。これは単純性イレウス群において著明な増加を認めた。しかし、末梢動脈血中 endotoxin 値は時間の経過とともに増加するが、有意の差は認められなかった。

3) 血漿 serotonin 値と門脈血中 endotoxin 値の相関は単純性イレウス群と上腸間膜動脈結紮群で正の相関関係が得られたが、絞扼性イレウス群では有意の相関関係はみられなかった。

4) 腸閉塞における閉塞腸管内の細菌数は好気性菌、嫌気性菌ともに増加を認めた。

5) 体外に引き出した閉塞腸管より直接遊離してくる内因性 endotoxin は腸閉塞作製 3 時間後で有意の増加を示し、この時に大腿動脈圧の低下を認めた。

以上の結果より実験的腸閉塞における死因に関して、内因性 endotoxin がまず門脈血中に出現するとともに、それが trigger となり、chemical mediator の中でも特に serotonin の動態が重要視される。また内因性 endotoxin の血中に出現経路に関しては、直接血行性またはリンパ行性に入る経路とともに、一度腹腔内へ出てから門脈系に吸収される経路もあると考えられる。

稿を終るにあたり、ご指導を賜った札幌医科大学第一外科学教室 早坂 汎教授ならびに同微生物学教室 林 喬義教授に深謝いたします。またご校閲をいただいた同麻醉科学教室 高橋長雄教授ならびに同第一外

科学教室 戸塚守夫助教授に謝意を表します。

本論文の要旨は昭和 56 年 2 月、第 17 回日本消化器外科学会総会および昭和 56 年 7 月、第 18 回日本外科代謝栄養学会において発表した。

## 文 献

1. Fine, J.: The cause of death in acute intestinal obstruction. *Surg. Gynecol. Obstet.* **110**, 628-630 (1960).
2. 松倉三郎: イレウス. *日外会誌*. **55**, 631-661 (1954).
3. Cohn, I.: The toxic factor in closed loop obstruction. *Am. J. Surg.* **104**, 482-489 (1962).
4. 植草 実: イレウスの病態生理. 殊に死因を中心として. *外科治療* **9**, 400-406 (1963).
5. Wright, H. K., O'Brien, J. J. and Tilson, M. D.: Water absorption in experimental closed segment obstruction of the ileum in man. *Am. J. Surg.* **121**, 96-99 (1971).
6. Gerard, R. W.: Chemical studies on intestinal intoxication. I. The presence and significance of histamine in an obstructed bowel. *J. Biol. Chem.* **52**, 111-124 (1922).
7. Janoff, A., Nagler, A. L., Baez, S. and Zweifach, B. W.: Pathogenesis of experimental shock. III. A lethal factor in the blood of rabbits following occlusion of the superior mesenteric artery. *J. Exp. Med.* **114**, 205-215 (1961).
8. Levin, J. and Bang, F. B.: The role of endotoxin in the extracellular coagulation of limulus blood. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **115**, 265-274 (1964).
9. Shore, P. A., Burkhalter, A. and Cohn, V. H.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissue. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **127**, 182-186 (1959).
10. 大和谷厚, 和田博: ヒスタミン. 日本生化学会編: 生化学実験講座 II. アミン酸代謝と生体アミン (下), 823-879, 東京化学同人, 東京 (1977).
11. 鈴木 修: 血漿 Histamine 測定法. Shore 法の改良について. *慶応医学* **50**, 263-270 (1973).
12. Udenfriend, S., Weissbach, H. and Brodie, B. B.: Assay of serotonin and related metabolites, enzymes and drugs. *Methods of Biochemical Analysis VI*, 95-130, Interscience Publishers, New York (1958).
13. 佐々木高之輔: アレルギー反応におけるセロトニンの実験的ならびに臨床的研究. *アレルギー* **15**, 831-843 (1966).

14. 原田敏枝, 森田隆司, 岩永貞昭: カプトガニの凝固酵素を用いた内毒素の新しい定量法. 医用酵素 **3**, 43-60 (1978).
15. 小林謙二: 4-Methylcoumarin amide 合成基質を用いた新しいエンドトキシン定量法の実験的応用. 札幌医誌 **50**, 173-186 (1981).
16. 光岡知足: 培地, 希釈液, 添加液の組成と調整法. 腸内菌の世界, 13-39, 叢文社, 東京 (1980).
17. 早坂 滉: イレウスの病態. ショックを中心に. 救急医学 **3**, 733-739 (1979).
18. Anton, A. H. and Sayre, D. F.: A method fluorometric procedure for tissue histamine and its distribution in various animals. J. Pharmacol. Exp. Ther. **166**, 285-292 (1969).
19. Schayer, R. W.: Relationship of induced histidine decarboxylase activity and histamine synthesis to shock from stress and from endotoxin. Am. J. Physiol. **198**, 1187-1192 (1960).
20. Hinshaw, L. B., Jordan, M. M. and Vick, J. A.: Mechanism of histamine release in endotoxin shock. Am. J. Physiol. **200**, 987-989 (1961).
21. 代田明郎, 三樹 勝, 守谷林太郎, 大川共一: イレウス時におけるヒスタミンの再検討. 臨床外科 **15**, 23-32 (1960).
22. Erspamer, V.: Some observations on the fate of exogenous 5-hydroxytryptamine (enteramine) in the rat. J. Physiol. **133**, 1-9 (1956).
23. Ojha, S. C., Sarkar, F. H., Khanna, N. N. and Udupa, K. N.: Changes in blood serotonin in experimental intestinal obstruction in dogs. Indian J. Exp. Biol. **15**, 931-932 (1977).
24. Warner, R. R. P., Feldman, M. G., Warner, G. M. and Parnes, I. H.: Changes in blood serotonin concentration in mechanical obstruction of the small intestine. Surgery **59**, 750-755 (1966).
25. 沼田 稔: 腸管の血行障害と血管作動物質の消長. 信州医誌 **18**, 590-608 (1969).
26. Strauss, R. J., Rubin, K. A., Newman, F. A., Strauss, R. D. and Struckey, J. H.: Serotonin levels in portal vein plasma after occlusion of the superior mesenteric artery in dogs with intact and divided vagus nerves. Surgery **74**, 333-337 (1973).
27. Halevy, S., Spector, S. and Altura, B. M.: Serum serotonin levels determined by radioimmunoassay in normal male and female rats and after intestinal ischemia shock. Biochem. Med. **23**, 236-238 (1980).
28. Gupta, S. Reddy, K. R. R. M. and Sanyal, S. C.: Bacterial flora in acute small bowel obstruction. Chemotherapy **26**, 446-451 (1980).
30. Laufman, H., Tanturi, C. A. and Furr, W. E.: Attempts at detection of lecithinase in the blood and lymph following intestinal strangulation obstruction. Surg. Gynecol. Obstet. **93**, 292-296 (1951).
31. 代田明郎, 大川共一, 恩田昌彦, 吉岡正智, 山下精彦, 紫 積, 森山雄吉, 足立憲治, 宮下正雄, 遠井敬三: 無菌動物を使用したイレウス死因の研究. とくに嫌気性菌, *Cl. welchii* の Exotoxin を中心として. 臨床外科 **27**, 227-234 (1972).
32. Reinhold, R. B. and Fine, J.: A technique for quantitative measurement of endotoxin in human plasma. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **137**, 334-340 (1964).
33. Johnson, K. J., Ward, P. A., Goralnick, S. and Osborn, M. J.: Isolation from human serum of an inactivator of bacterial lipopolysaccharide. Am. J. Pathol. **88**, 559-574 (1977).
34. Elin, R. J. and Wolff, S. M.: Nonspecificity of the limulus amebocyte lysate test. Positive reactions with polynucleotides and proteins. J. Infect. Dis. **128**, 349-352 (1973).
35. 丹羽 允, 原田敏枝: 内毒素の分子構成と活性. 蛋白質核酸酵素 別冊細菌内毒素研究, 188-198 (1976).
36. Jorgensen, J. H., Carvajal, H. F., Chipps, B. E. and Smith, R. F.: Rapid detection of gram-negative bacteriuria by use of the Limulus endotoxin assay. Appl. Microbiol. **26**, 38-42 (1973).
37. 丹羽 允: エンドトキシン定量の諸問題. 最新医学 **35**, 497-501 (1980).
38. 松倉三郎, 代田明郎, 三樹 勝, 内藤委伸, 服部博之, 箱崎 敬, 恩田昌彦, 鎌田文明, 山下精彦, 柴積, 木曾祥久, 森山雄吉, 塚原英之, 埴原忠良, 清水良泰, 相原 薫: イレウスの病態生理と高圧酸素療法. 外科治療 **17**, 676-688 (1967).
39. Cuevas, P. and Fine, J.: Demonstration of a lethal endotoxemia in experimental occlusion of the superior mesenteric artery. Surg. Gynecol. Obstet. **133**, 81-83, (1971).
40. 別所昭憲: 単純性イレウスの病態におよぼす腸管内細菌の影響. とくに無菌動物を使用して. 日外会誌 **82**, 96-107 (1981).
41. 島本多喜雄, 小西藤治: 細菌内毒素による血小板侵襲及びセロトニンの血中放出の発見とその臨床的意義. 日本臨床 **16**, 1087-1100 (1958).
42. Des Prez, R. M., Horowitz, H. I. and Hook, E. W.: Effects of bacterial endotoxin on rabbit platelets. I. Platelet aggregation and release of

- platelet factors in vitro. *J. Exp. Med.* **114**, 857–873 (1961).
43. 多羅尾和郎, 山崎隆一郎, 戸田有亮, 伊藤 章, 小田切繁樹, 福島孝吉: 肝硬変患者の糞便内細菌叢とその抗生剤および lactulose 投与による変動. *日消病会誌* **77**, 1566–1574 (1980).
  44. 光岡知足: 腸内菌の生態. *腸内菌の世界*, 13–39, 叢文社, 東京 (1980).
  45. 福島孝吉, 進藤邦彦: 胆汁酸塩と腸内細菌叢. *最新医学* **33**, 1978–1984 (1978).
  46. Hofstand, T. and Kristoffersen, T.: Chemical characteristics of endotoxin from bacteroides fragilis NCTC 9343. *J. Gen. Microbiol.* **61**, 15–19 (1970).
  47. 土屋周二, 堀江良秋, 加賀美尚: 腸管血行障害の病態生理. *外科* **35**, 1167–1173 (1973).
  48. Chiu, C. J., McArdle, A. H., Brown, R., Scott, H. J. and Gurd, F. N.: Intestinal mucosal lesion in low-flow states. *Arch. Surg.* **101**, 478–483 (1970).
  49. Haglind, E., Haglund, U. Lundgren, O., Romanus, M. and Scherstén, T.: Graded intestinal vascular obstruction: I. Description of an experimental shock model in the rat. *Circ. Shock* **7**, 83–91 (1980).
  50. Johnson, L., Lundquist, P. G., Nordström, H. and Nylander, G.: Experimental studies on fluid pathophysiology in small intestinal obstruction in the rat. IV. Effects of intraluminal hyperosmolarity and simultaneous infusions on mucosal micromorphology. *Scand. J. Gastroenterol.* **13**, 373–384 (1978).
  51. Niwa, M., Milner, K. C., Ribí, E. and Rudbach, J. A.: Alteration of physical, chemical and biological properties of endotoxin by treatment with mild alkali. *J. Bacteriol.* **97**, 1069–1077 (1979).
  52. Gans, H. and Matsumoto, K.: The escape of endotoxin from the intestine. *Surg. Gynecol. Obstet.* **139**, 395–402 (1974).
  53. Nolan, J. P., Hare, D. K., McDevitt, J. J. and Ali, M. V.: In vitro studies of intestinal endotoxin absorption. I. Kinetics of absorption in the isolated everted gut sac. *Gastroenterology* **72**, 434–439 (1977).
  54. Walker, R. I. and Porvaznic, M. J.: Disruption of the permeability barrier (Zonula Occludens) between intestinal epithelial cells by lethal doses of endotoxin. *Infect. Immun.* **21**, 655–658 (1978).
  55. 浅野牧茂: 微小循環. 入内島十郎編集: 臨床医のための循環生理. 148–190, 真興交易株式会社出版部, 東京 (1976).
  56. Ruf, W., Suehiro, G. T., Suehiro, A., Pressler, V. and McNamara, J. J.: Intestinal blood flow at various intraluminal pressures in the piglet with closed abdomen. *Ann. Surg.* **191**, 157–163 (1980).
  57. 佐藤重樹, 信田卓男: 腸管拡張と血流. *医学のあゆみ* **118**, 286–291 (1981).
  58. Triger, D. R., Boyer, T. D. and Levin, J.: Portal and systemic bacteraemia and endotoxaemia in liver disease. *Gut* **19**, 935–939 (1978).
  59. Prytz, H., Lolst-Christensen, J., Korner, B. and Liehr, H.: Portal venous and systemic endotoxaemia in patients without liver disease and systemic endotoxaemia in patients with cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* **11**, 857–863 (1976).
  60. 林 四郎: ショック研究の回顧と今後の展望. *脈管学* **18**, 307–313 (1978).
  61. Caridis, D. T., Cuevas, P. and Fine, J.: Treatment of acute ischemia of the intestine by peritoneal lavage in the rabbit. *Surg. Gynecol. Obstet.* **135**, 199–202 (1972).
  62. Caridis, D. T., Ishiyama, M., Woodruff, P. W. H. and Fine, J.: Role of the intestinal flora in clearance and detoxification of circulating endotoxin. *J. Reticuloendothel. Soc.* **14**, 513–521 (1973).
  63. Ruggiero, G. Andreana, A., Utili, R. and Galante, D.: Enhanced phagocytosis and bactericidal activity of hepatic reticuloendothelial system during endotoxin tolerance. *Infect. Immun.* **27**, 798–803 (1980).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学外科学第1講座 傳野隆一