

維持透析患者における腸管機能の特異性 overview

— 粘膜貧血・易出血性・吸収能・便通・便秘など —

小澤 潔

眞仁会 横須賀クリニック

key words : 胃十二指腸びらん, Brunner 腺過形成, 粘膜上皮増殖刺激, エリスロポエチン, ビタミン D

要 旨

腎不全の進行とともに消化管病変, 消化器症状はほぼ必発する。透析開始後に自覚症状は速やかに改善することが多いが, 消化管粘膜病変は依然高頻度に発生する。腎不全で絶対的に不足するエリスロポエチンに対する受容体は造血細胞のみならず, 胃粘膜細胞にも存在することが証明されつつある。非生理的高濃度の実験系ではあるが, エリスロポエチンは胃粘膜細胞の増殖を促すことがわかってきた。エリスロポエチン同様に, 腎不全で不足する代表的物質であるビタミン D は, 生理的な濃度で十二指腸粘膜細胞の正常構造の維持, 障害に対する修復において大きな役割を有している。

近年, 低回転骨 (副甲状腺機能低下症) となることを避けるため, ビタミン D 投与を控える例が増えてきている。十二指腸炎をはじめとする病変の増加が憂慮される。

はじめに

透析患者の消化管の特徴を簡単に言うと, 粘膜は貧血を呈し, 容易に出血し, 消化吸収能は低下し, 便通は不良となって下剤を要することが多いといえる。しかし, その程度や出血性イベントの頻度などは, 強力な H₂ ブロッカー, プロトンポンプインヒビターの出現やエリスロポエチンの臨床使用により非常に改善してきた。

一方, 便通に関しては, 透析患者に特異的に処方されるイオン交換樹脂, 炭酸カルシウムなどは便通障害を増悪する。特に大きな期待のもとに登場した塩酸セベラマーは消化器症状を高頻度に引き起こし, 最近の透析現場では消化器症状に関する訴えの多くは塩酸セベラマーがらみであると言っても過言ではないように思われる。

本稿では透析患者の消化管の特異性を特にエリスロポエチン, ビタミン D との関連から overview する。

1 尿毒症性腸炎

Jaffe ら¹⁾が提唱したいわゆる古典的な尿毒症性腸炎とは, 下部消化管で大腸粘膜の浮腫, びらん, 出血性水泡などを高頻度に生じることをさす。これらは腸管粘膜の微小循環不全や腸内細菌が関与していると推定されている。

実際, 透析患者では腸管粘膜に対する有害物質を産生する好気性菌の比率が高まっているとされる。好気性菌の持つ酵素によって, 強い細胞毒性を有するアン

表 1 尿毒症性腸炎

1. 腸内細菌の粘膜障害		
大腸粘膜の浮腫	→	微小循環不全, 拡張, 破綻
腸内細菌の浸潤	→	潰瘍, 壊死
2. 腸内細菌の産生する腐敗産物		
好気性菌の増加		
尿 素	→	アンモニア → 細胞毒性
チロシン	→	フェノール → 血小板抑制
トリプトファン	→	インドール → リンパ球抑制

モニアは、尿素からウレアーゼにより産生されるし、チロシンから産生されたフェノール類は粘膜からの出血を促す。また、トリプトファンから産生されるインドール類は免疫を抑制し、細菌の浸潤を許してしまうと考えられる(表1)。

2 消化管の運動

消化管機能は消化管の潰瘍、炎症などの器質的変化の有無、腸管の運動および消化吸収に関与する酵素によって決まる。これらの因子を順に見ていく。

消化管の運動をコントロールしている神経には、外来神経としては自律神経が、内在神経としては Auerbach, Meissner 神経叢がある。自律神経は消化管の運動以外にも膵、消化管の多彩なホルモン分泌も制御し、消化吸収に関与している。

これらの神経障害を生じる結果、胃では胃停滞時間の延長、胃電図で 3cpm の減少、bradycardia (低周期性胃蠕動) を呈し、小腸は時に逆向きの動きを呈する異常や、特に E. coli と Enterobacter による bacterial overgrowth (細菌の過剰増殖) によって神経障害様の異常を示すことが報告されている²⁾。大腸では大腸通過時間の延長が認められ、各分節別では、特に上行結腸と直腸-S 状結腸の通過時間延長が著しく³⁾、これらの運動障害が便秘の主な成因となっている(表2)。

3 消化酵素の面より

多量の脂肪負荷試験で得られた糞便中の解析データ⁴⁾や、生検によって得られた組織での単位蛋白量あたりの酵素活性値の比較では、腎不全状態にあると多くの酵素活性は低下し、炭水化物、脂質、蛋白とも吸収不良状態にあるといえる。さらに、糞便中への蛋白

喪失も報告されているが、小腸は十分な capacity を有しており⁵⁾、吸収不良が臨床的問題となる例は少ないと考えられる。

4 腎不全における胃粘膜血流

最も重要な器質的障害はなぜ生じるのであろうか。障害の原因がなんであろうと、正常粘膜の維持、障害を受けた時の修復には粘膜への血流量が重要な働きをしていることは疑う余地はない。腎不全患者の胃粘膜血流測定に関する報告の多くは伊藤^{6,7)}によってなされている。

伊藤は内視鏡下に電解式組織血流計で胃粘膜血流を測定し、動脈血ガス分析により胃粘膜酸素供給量を求めた。胃粘膜血流量の測定では胃体部で 22% 減少、前庭部で 16% 減少しているのみであるが、酸素供給量からみると胃体部では 61% の減少、前庭部では 59% もの減少を認めたとしている(図1)。そして、これらの変化は胃の細動脈の収縮と胃粘膜のうっ血、浮腫が関係していると考察した。

近年、臓器血流維持における一酸化窒素の重要な役割の認識に伴い、5/6 腎摘腎不全ラットで胃粘膜血流と一酸化窒素の関係が報告⁸⁾されている(図2)。腎不全では胃粘膜下血流は増加していたが、粘膜血流は低下していた。胃粘膜では一酸化窒素合成酵素の mRNA の発現量は対照に比し 47% に減少しており、eNOS 蛋白の発現量は対照に比し 58% に減少していた。また、eNOS 酵素活性は対照に比し 79% に減少していた。腎不全の進行とともに、胃粘膜において一酸化窒素合成能が減少し、粘膜血流が低下することによって粘膜障害を生じやすくなることが推察される。

表2 腸管運動の異常

神経	消化管	報告されている異常
外来神経	胃	胃停滞時間の延長 EGG で 3 cpm の減少, bradycardia (低周期性胃蠕動)
交感神経と副交感神経		
モチリン		
ソマトスタチン		
胃抑制ペプチド	小腸	abnormal motility
ガストリン		
膵ポリペプチド		bacterial overgrowth (細菌の過剰増殖)→ 神経障害様の異常
内在神経		
Auerbach と Meissner 神経叢	大腸	大腸通過時間の延長

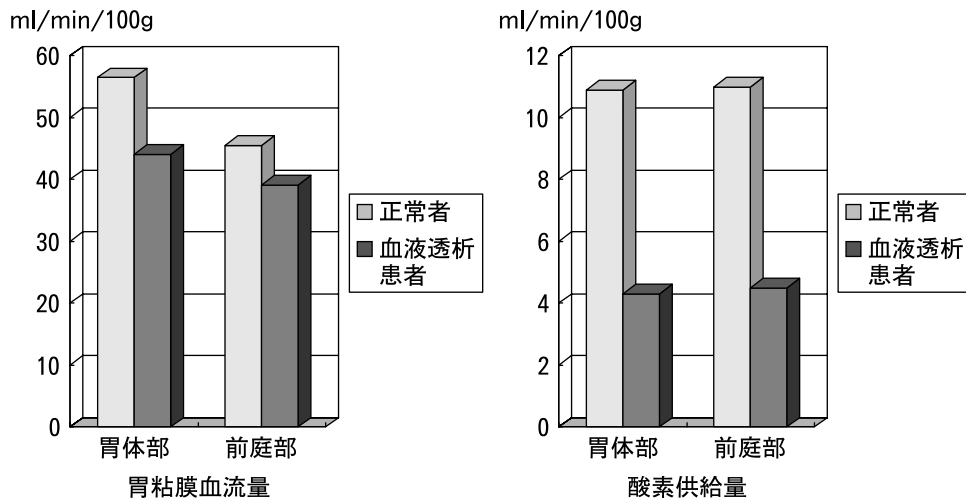


図1 胃粘膜血流量と酸素供給量
(伊藤和郎: 医学のあゆみ, 145; 619, 1989 より)

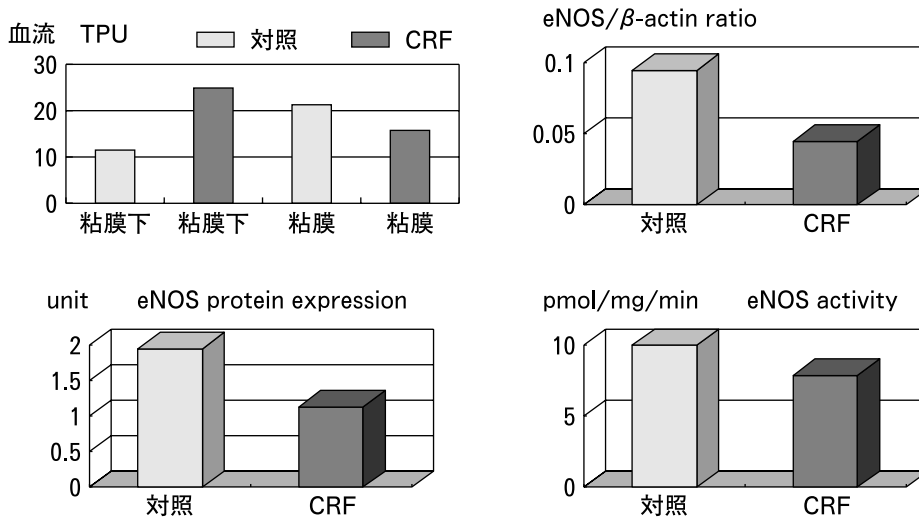


図2 腎不全ラットの胃粘膜で eNOS は減少
(Tomikawa M: Am J Physiol, 274; F 1102, 1998 より)

5 エリスロポエチンによる改善

伊藤^{6,7)}はエリスロポエチン投与後の胃粘膜病変の臨床経過の観察とともに胃粘膜血流, 酸素供給量を再度測定している (図3)。エリスロポエチン投与14週間で平均Hb値は7.5 g/dlから10.0 g/dlに改善した。これに伴い, 胃粘膜血流量は3%増加するのみであったが, 酸素供給量は60%も上昇した。この間, 出血性胃病変に対して抗潰瘍薬は87%に有効であった。出血性病変の改善は果たして抗潰瘍薬と酸素供給量の増加のみで得られたのであろうか。

最近, エリスロポエチンは造血細胞以外のいろいろな細胞で受容体が確認され, 細胞増殖やアポトーシスの抑制, さらには抗酸化作用などを通して影響を与え

ている可能性が報告^{9,10)}されている。胃粘膜に対するエリスロポエチンの効果に関する報告としてはいずれも実験動物での成績であるが, ラット¹¹⁾, ブタ⁷⁾でなされている。

ラットでの成績では (図4), エリスロポエチンは容量依存性にラット培養胃粘膜細胞 (RGM-1) に thymidine の取り込みを増加させる。標識エリスロポエチンは特異的に RGM-1 細胞に結合し, RT-PCR でエリスロポエチン受容体 gene の発現も確認されている。

培養ブタ胃粘膜上皮細胞に対するエリスロポエチンの増殖促進作用では (図5), 添加エリスロポエチン濃度0.063から1.0 μg/mlまで容量依存的な促進効果を認め, エリスロポエチンによって促進された増殖促

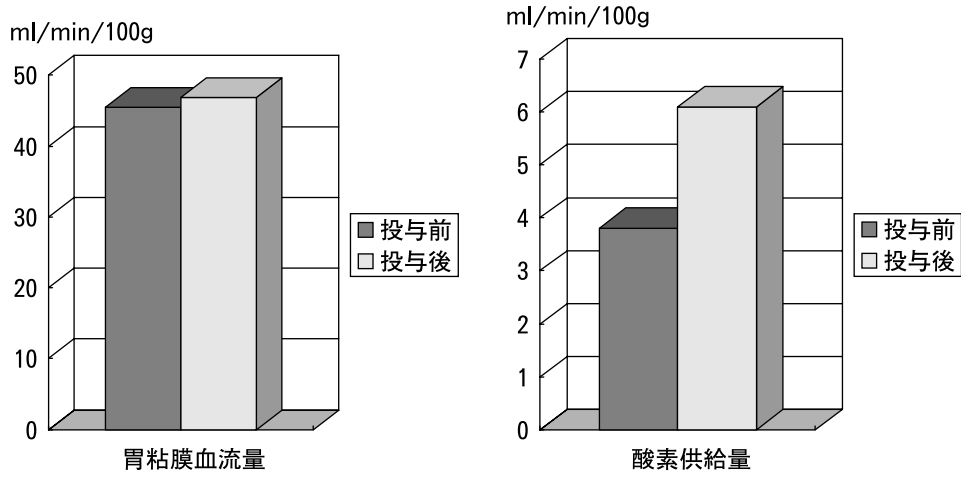


図3 EPO 投与による胃粘膜血流量, 酸素供給量の改善
(伊藤和郎: 医学のあゆみ, 145; 619, 1989 より)

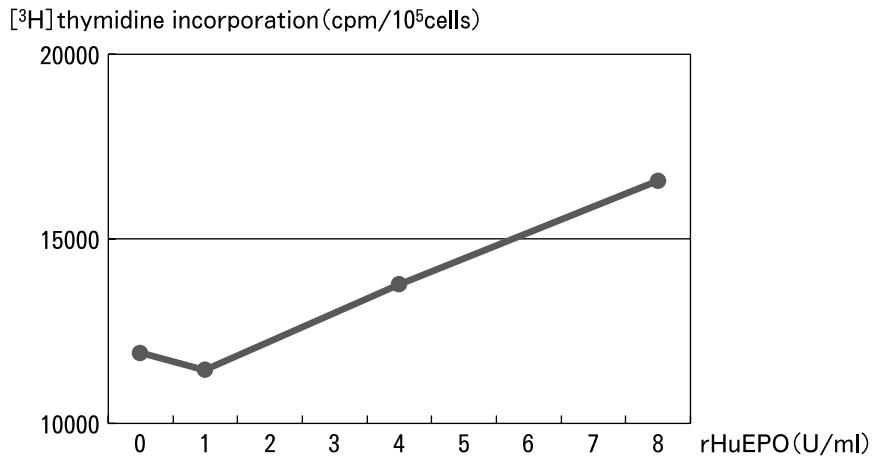


図4 EPO は胃粘膜細胞を直接的に増殖させる (rat gastric mucosal cell)
(Okada A: Digestion, 57; 328, 1996 より)

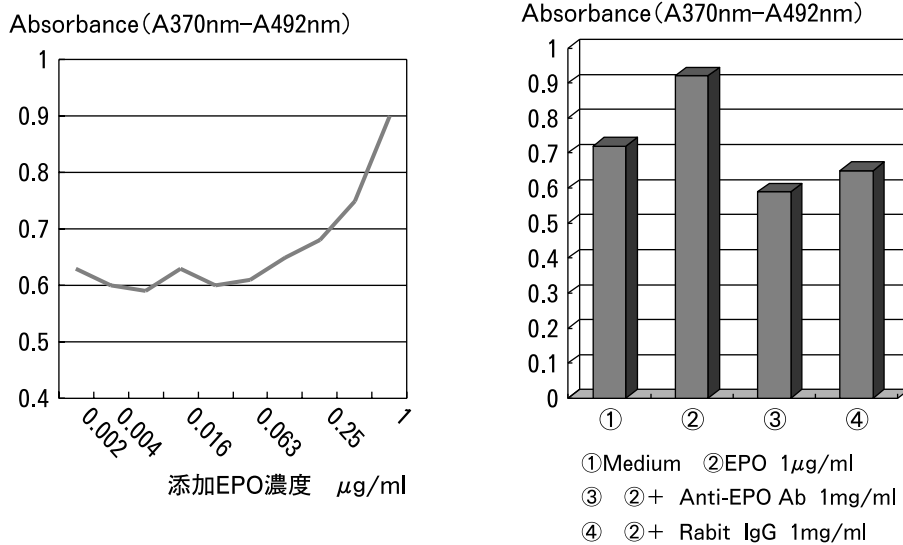


図5 胃粘膜上皮細胞へのEPOによる増殖刺激 (ブタ胃粘膜上皮)
(伊藤和郎: Progress in Medicine, 24; 675, 2004 より)

進作用は抗エリスロポエチン抗体によって抑制された。

これらの知見は、いずれも非生理的な高濃度のエリスロポエチンではあるが、血流や酸素供給量を介さずにエリスロポエチンが直接的に胃粘膜障害を改善させる可能性を示している。

6 Brunner 腺の過形成と腎不全

エリスロポエチンと同じように、腎不全患者で特異的に不足する物質で、消化管粘膜に作用をしている物質はあるだろうか。

図6は筆者が20年前に報告¹⁾した4症例の1人の上部消化管造影である。十二指腸球部に多発性の陰影

欠損を認め、内視鏡では山田II~III型の多数のポリープ様病変を認めた(図7)。4症例は血清Crが5.0 mg/dl~維持血液透析施行中の慢性腎不全患者で、いずれも主訴は食欲不振であった。経口ビタミンDは服用しておらず、血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度は低値であり、ガストリンは高値である一方、胃酸の分泌は正酸~低酸であった。

図8は消化管出血で死亡した69歳男性症例の剖検所見で、十二指腸の多発性ポリープ様病変は著しいBrunner腺の過形成であることが判明した。図9にみられるように、十二指腸粘膜は絨毛の丈が短く不規則で、Lieberkuhn腺窩は広がり、広範囲に単核細胞



図6 上部消化管造影

38歳 男性
主訴：食欲不振
Cr：10.7 mg/dl
 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ：8 pg/ml
ガストリン：121 pg/ml
BAO：1.1 mEq/hr
MAO：15.4 mEq/hr

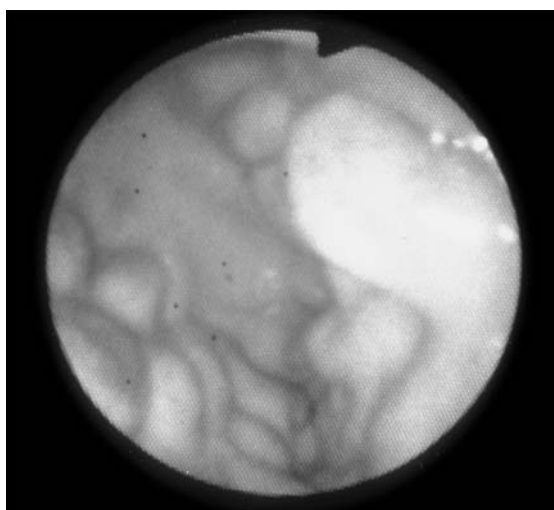


図7 十二指腸球部内視鏡所見

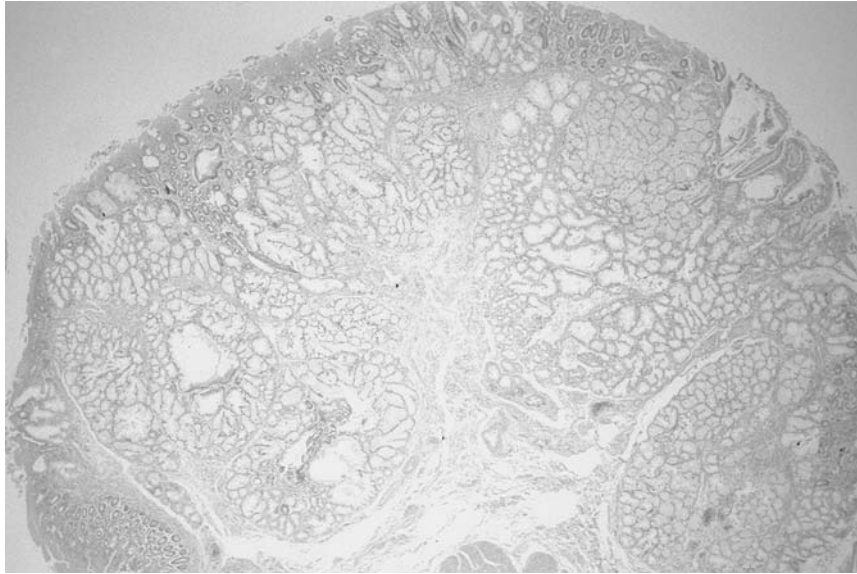


図8 剖検所見：Brunner 腺過形成

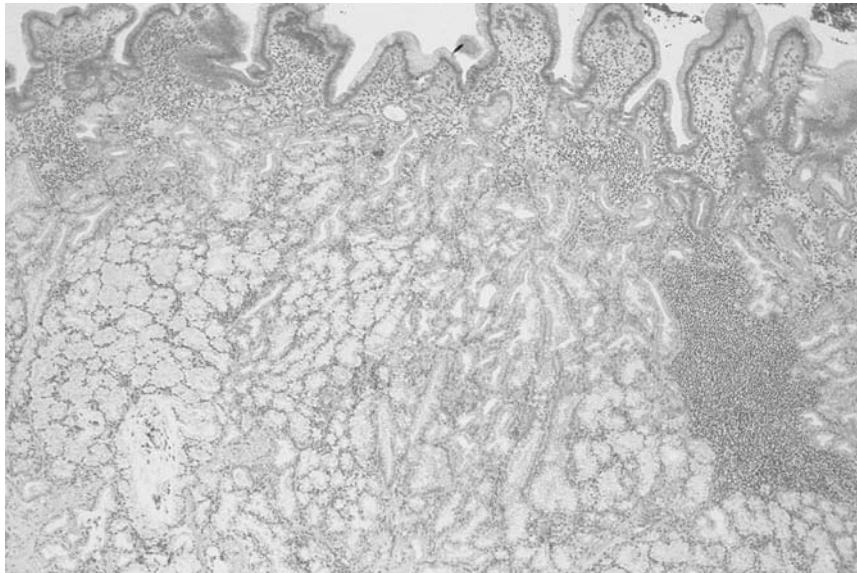


図9 剖検所見

の浸潤を認めた。病理学的には強い十二指腸炎が存在するといえる。

Brunner 腺の過形成と腎不全の関係は、1934年すでに Feyrter が指摘¹²⁾していた。すなわち 2,800 例の連続剖検標本で 14 例 (0.5%) に Brunner 腺の過形成を見出し、過去の 6 例と合わせて検討した結果、①腎不全患者は腎機能正常者に比べて 15 倍の高頻度で Brunner 腺は過形成に陥る、②男性は女性の 4 倍の高頻度に認めた、というものである。

7 ビタミン D と十二指腸粘膜

Goldstein¹³⁾ は保存期腎不全および血液透析患者に

表 3 1,25(OH)₂D₃ の十二指腸粘膜維持作用

保存期腎不全、血液透析患者

十二指腸粘膜生検 → 1,25(OH)₂D₃ 投与(0.5~1.5 μg)後再生検

絨毛の丈は短く、Lieberkuhn 腺窩は浅く広がり、小窩内の細胞の mitotic activity は障害され微絨毛は不規則

Vit D 投与 →

mitotic activity は盛んになり微絨毛は修復され、絨毛は長く、腺窩は深く成長する

(Goldstein DA: Kidney Int, 19; 324, 1981 より)

ビタミン D 投与前後で十二指腸内視鏡所見を観察し、粘膜生検をした (表 3)。Ca 値をモニターし、1,25(OH)₂D₃ の投与量は 0.5~1.5 μg/日とほぼ生理的使用

量に近い。腎不全患者の十二指腸粘膜の絨毛の丈は短く、Lieberkuhn 腺窩は浅く広がり、小窩内の細胞の mitotic activity は障害され微絨毛は不規則となっている。ビタミン D 投与後に再生検すると、mitotic activity は盛んになり微絨毛は修復され、絨毛は長く、腺窩は深く成長していた。

ビタミン D は十二指腸において Ca 結合蛋白を増加させ、Ca の吸収を促す。十二指腸粘膜の正常構造を維持し、障害が生じた場合にはその修復を促す作用を併せ持っていることは合目的性があり容易に理解される。

8 慢性腎不全、十二指腸炎そして Brunner 腺の過形成

Brunner 腺は十二指腸にあり、アルカリを分泌して胃酸を中和する。胃液の過酸状態あるいは十二指腸炎などの刺激に対して過形成を生じることがある。報告した症例で胃酸分泌測定例はいずれも正酸～低酸であった。一方、血中 1,25(OH)₂D₃ 濃度は著しく低値で、強い十二指腸炎を伴っていた。

すなわち、「慢性腎不全→ビタミン D 欠乏→十二指腸炎→Brunner 腺の過形成」を生じるため、腎不全では腎機能正常者に比し、著しく頻度が増加すると理解される。

9 腎不全とピロリ菌感染

筆者は、腎不全の進行とともに、胃酸の分泌は減少

し、低酸状態になり、消化吸収能に影響を与えていると当然のように考えてきた。ところが、ピロリ菌感染の有無により比較した Watanabe らの報告¹⁴⁾によると胃酸の分泌やガストリン濃度は腎不全の有無ではなく、ピロリ菌感染の有無により決定されるという (図 10)。

ピロリ菌は胃粘膜の萎縮とアンモニアによる胃酸の中和を引き起こし、高ガストリン血症を呈する。Brunner 腺過形成例でも低酸、高ガストリン血症を呈していたため、ピロリ菌感染があったのかもしれない。今後の検討は、たえずピロリ菌の感染の有無を含めて考慮しなければならないだろう。

おわりに

潰瘍修復過程において、HGF、TGF-β₁ などの増殖因子と IL-1 などのサイトカインとの複雑なネットワークが組織修復にとってきわめて重要である¹⁵⁾とされている (表 4)。

エリスロポエチンやビタミン D は、腎不全以外では欠乏することはほとんどないため、増殖因子としては取り上げられていない。腎不全においては、ここにあげられている諸因子の異常に加え、エリスロポエチンやビタミン D の不足が特異的に加わり、最も高頻度に認められる胃・十二指腸びらん性病変形成の一因となっているものと考えられる。

特にビタミン D の十二指腸粘膜に対する作用は生理的濃度で確認されている。近年、低回転骨 (副甲状

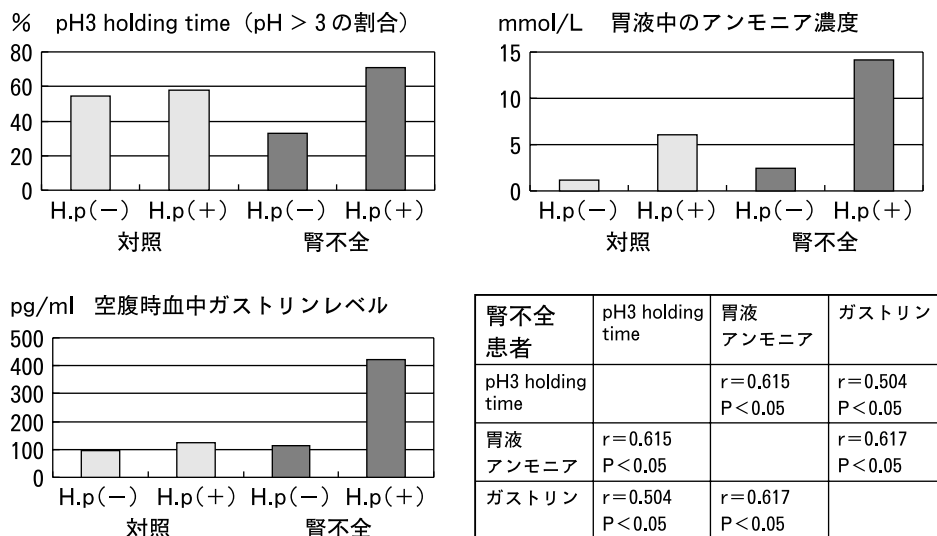


図 10 腎不全患者の胃酸分泌におけるピロリ菌感染の影響 (Watanabe H: J Intern Med, 254; 439, 2003 より)

表4 潰瘍修復過程における反応細胞ならびに増殖因子の消長

	炎症相	増殖相	再形成相
障害後日数	0~3日	3~14日	以後数年
反応細胞	顆粒球, 単球 マクロファージ	線維芽細胞 マクロファージ	線維細胞 マクロファージ
血管反応	血管拡張, 透過性亢進	血管新生	毛細血管網退縮
化学伝達物質	トロンボキサン LT, PG, NO	PG IL-1, IL-6	
増殖因子	PDGF, TGF β_1	HGF α , TGF β_1 EGF, bFGF, ECM	TGF β_1 , PDGF
上皮化	contact guidance		contact inhibition
基底膜形成	Tenascin mRNA	Collagen IV, Laminin Fibronectin	
創収縮		筋線維芽細胞	dynamic equilibrium

(小林絢三: 日本臨床, 56; 2215, 1998より)

腺機能低下症)を回避するためビタミンDの投与を控える例が増加しており, 十二指腸炎の発症など, 十二指腸粘膜にとっては不利益となることが憂慮される。

文 献

- 1) Jaffe RH and Lain DR: Changes of the digestive tract in uremia. Arch Intern Med, 53; 851-864, 1934.
- 2) Strid H, Magnus S, Stotzer PO, et al.: Patients with chronic renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. Digestion, 67; 129-137, 2003.
- 3) Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, et al.: Colonic Transit Time in Long-Term Dialysis Patients. Am J Kidney Diseases, 44; 322-327, 2004.
- 4) Schurr D, Levy E, Goldstein R, et al.: Intestinal fat malabsorption in the uremic rat. Int J Pediatr Nephrol, 8; 129-134, 1987.
- 5) el-Lakany S, Eagon PK, Gavalier JS, et al.: Gastrointestinal function, morphology, and immune status in uremia. Nutrition, 6; 461-468, 1990.
- 6) 伊藤和郎, 松尾 裕: 透析患者の胃粘膜血流一とくに酸素供給量を考慮して. 医学のあゆみ, 145; 619-620, 1989.
- 7) 伊藤和郎, 今井信弘, 菊池勇一, 他: 医粘膜上皮細胞へのエリスロポエチン(Epo)による増殖刺激の検討. Prog Med, 24; 675-679, 2004.
- 8) Tomikawa M, Ohta M, Vaziri ND, et al.: Decreased endothelial nitric oxide synthase in gastric mucosa of rats with chronic renal failure. Am J Physiol, 274; F 1102-F 1108, 1998.
- 9) Diaz Z, Assaraf MI, Wilson H, et al.: Astroglial cytoprotection by erythropoietin pre-conditioning: implications for ischemic and degenerative CNS disorders. J neurochemistry, 93; 392-402, 2005.
- 10) Sekiguchi N, Inoguchi T, Kobayashi K, et al.: Erythropoietin attenuated high glucose-induced apoptosis in cultured human aortic endothelial cells. Biochem Biophys Research Commun, 334; 218-222, 2005.
- 11) 小澤 潔, 東海林隆男, 笹岡拓雄, 他: 慢性腎不全に Brunner 腺の過形成を合併した4症例. 透析, 12; 19-23, 1984.
- 12) Feyrter F: Uber Wucherungen der Brunnershen Drusen. Virchows Archiv. 293; 509-526, 1934.
- 13) Goldstein DA, Horowitz RE, Petit S, et al.: The duodenal mucosa in patients with renal failure: Response to 1,25(OH) $_2$ D $_3$. Kidney Int, 19; 324-331, 1981.
- 14) Watanabe H, Hiraishi H, Ishida M, et al.: Pathophysiology of gastric acid secretion in patients with chronic renal failure: influence of Helicobacter pylori infection. J Intern Med, 254; 439-446, 2003.
- 15) 小林絢三, 加島和俊, 樋口和秀, 他: 消化管粘膜傷害と修復機構. 日本臨床, 9; 2215-2222, 1998.