

総説

生体における腸管免疫の重要性

— 臨床栄養法（経静脈栄養、経腸栄養）に関する検討 —

野村 秀明

The Significance of Intestinal Immunity in Human

— Investigation of Clinical Nutrition of Parenteral Nutrition (PN) and Enteral Nutrition (EN) —

Hideaki NOMURA

SUMMARY

It is well acknowledged that there is a strong correlation between systemic nutrition and immunological state in human. This mutual dependency can be manifested, especially, in the digestive tract. The intestine, which is the first entry organ of the nutrients, is located in the border of internal circumstance and outer one of the body. It, therefore, is furnished the highly developed immunological self-defending system. Recent studies have been clarified the impaired intestinal defense systems allow the bacterial invasion through the mucosal surface of the digestive tract, which is called “ bacterial translocation (BT) ”.

In the clinical nutritional management, it has been often reported that enteral nutrition (EN) has much more beneficial effects, compared with parenteral nutrition (PN) through the maintaining the intestinal integrity. The data of superiority of EN were introduced in this paper in both experimental and clinical studies. On the viewpoints of these evidences, in conclusion, enteral nutrition is more adequate modality of nutritional giving as long as the intestine can be functioned.

キーワード: 腸管粘膜防御機構、パイエル板、Bacterial translocation、経腸栄養、経静脈栄養

はじめに

生体における免疫能は、全身的な栄養状態と密接な相関性をもつことが知られている。低栄養下では、生体は容易にタンパク質・エネルギー欠乏状態 (Protein Energy Malnutrition : PEM) に陥り、体液性免疫では抗体タンパクであるガンマグロブリン

の低下が、細胞性免疫ではT細胞を中心としたリンパ球の減少が著明となり、進行すれば全身の免疫能は高度に障害されることになる。また一方、免疫能が低下すれば、腸内細菌叢の変化や消化管の退縮による消化・吸収能の低下が引き起こされ、さらなる栄養状態の悪化を導くという悪循環に陥る。その結果的、生体は全身性重症感染症に罹患して、致死

的な状況に至る。

このような栄養と免疫の深い連鎖性は、栄養素の first entry 臓器であり、かつ生体内の最大の免疫臓器である消化管において、より顕著である¹⁾と考えられる。最近の研究では、この腸管の免疫学的防御機構の破綻が、感染の first event である腸管粘膜内細菌移入 (bacterial translocation : BT) という生体内への細菌の侵入を起こす原因となることが明らかにされてきている。

ここでは、消化器であり、かつ免疫臓器である、この消化管に注目し、栄養素の消化・吸収能と免疫能 (生体防御機構) について概説する。さらに、栄養投与経路の違いによる消化管免疫機構への影響について、実験および臨床的に検討した結果を紹介し、経静脈栄養 (PN) と経腸栄養 (EN) を比較検討して、臨床栄養管理における至適栄養投与方法について考察を加える。

消化管の生体防御機構

生体はその恒常性維持のため、外的環境との境界縁に防御機構 (バリアー) を具備している。皮膚や気道と同様に、生体の外・内的環境の境界縁である消化管壁にも、精巧かつ強力な防御機構が存在し、外界からの持続的な食餌性異物や細菌の暴露から、

生体を守っている。

体外環境に通じる腸管内腔には、種々の常在細菌が存在し、その数は100種、100兆個以上に及ぶといわれ、さらにこれら常在細菌以外にも膨大な種類と量の微生物や異物に曝されている²⁾。しかし、通常は、皮膚の表面積の200倍以上に相当する腸管粘膜に存在する生体防御バリアーによって、これらの異物の腸管壁侵入を防いでいる (表1)。まず、腸管の免疫機能を中心とした防御システムについて概説する。

1 非特異的防御機構

非特異的防御機構には、大別して機械・物理的バリアーと、化学的バリアーがある。腸管の蠕動や排泄運動などの機械的・物理的バリアーの他、化学的バリアーとして、腸管上皮の絨毛や腸管上皮細胞のライソゾーム融解処理能、マクロファージなどの貪食細胞の存在、腸管粘膜を覆う粘液などがあげられる。そして、これらの非特異的防御機構は各々が独立してその機能を果たすのではなく、次に述べる免疫学的防御機構と深く連携しあって、生体防御にあっている³⁾。

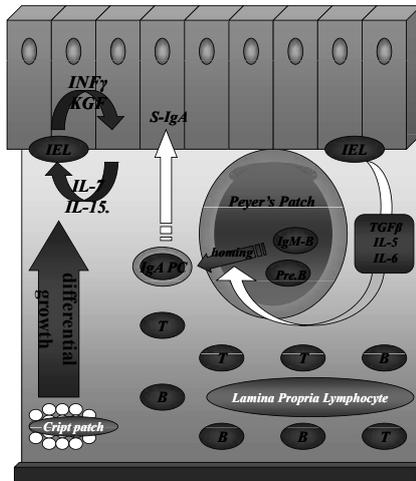
2 特異的防御機構

生体の最大級のリンパ臓器である腸管の生体防御

表1 腸管の生体防御機構

<p>Biological self - defense (barrier) system</p> <p><u>Nonspecific defense system</u></p> <p>1. Mechanical/Physical mechanism</p> <ul style="list-style-type: none"> • bowel movement (excretion, peristalsis) • intestinal villi (covering, movement) • integration of intestinal epithelial cells • tight junction of the intestinal cells • cytotoxic activity of phagocytic cells (monocyte/macrophage, neutrophil, etc) <p>2. Chemical mechanism</p> <ul style="list-style-type: none"> • mucous secretion (mucin glycochain, lysozyme, lactoferrin, peroxydase, surfactant, etc) • defensin (cryptidine) secreted by paneth cells <p><u>Specific defense system</u></p> <p>1. Humoral immunity</p> <ul style="list-style-type: none"> • antigen presenting cells (APC : monocyte/macrophage, dendritic cell, B cell, etc) • IELs (intraepithelial cells : $\alpha\beta$-T cells, $\gamma\delta$-T cells) • LPL (lamina propria lymphocytes : Th1/Th2, CTL) <p>2. Cellular immunity</p> <ul style="list-style-type: none"> • secretory IgA production

Peyer's Patch and Intraepithelial lymphocytes (IELs)



Peyer's patch

Peyer's patch is the aggregates of lymphatic nodules beneath the mucosal epithelium of the small intestine, especially of the ileum.

Intraepithelial lymphocytes (IELs)

IELs exist in the epithelial cells with the ratio of 1:3~5 of all peripheral T lymphocytes. The number of IELs is estimated up to $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$.

The physiological functions of IELs are mentioned as 1. the recognition of virus antigen, impaired cells, and abnormal peptide 2. the lysing exclude of them 3. the promotion of regeneration of normal epithelial cells.

IELs play an important role in renewal system and oral tolerance in intestinal epithelium.

図1 パイエル板と腸管上皮間リンパ球

の主役は、この特異的防御機構、つまり免疫学的防御機構と言える。腸管に付属するリンパ球を中心とした免疫担当細胞および組織は、腸管関連リンパ組織 (gut associated lymphoid tissue : GALT) (図1) と総称される。その容量は、腸管粘膜の25%にも及び、生体における第一線の局所免疫機構である。

1) GALT の構成細胞

GALT には、集合的リンパ濾胞であるパイエル板、孤立リンパ濾胞、腸間膜リンパ節および腸管全体に広く存在するリンパ球からなり、その他に形質

細胞、マクロファージ、樹状細胞、好酸球、肥満細胞なども含まれる (表2)。

パイエル板は、小腸、特に回腸粘膜下に存在する集合リンパ組織であり、特殊に分化した一層の円柱上皮細胞によって被覆されたドーム状になり、未熟なB細胞 (IgA 前駆B細胞) で占められた胚中心と、その周囲にはT細胞の集族した傍濾胞域が認められる (図1)。パイエル板は、粘膜免疫応答の誘導組織として、腸管上皮細胞や粘膜固有層には、その実効組織である腸管粘膜固有層リンパ球 (lamina propria lymphocytes : LPL)、腸管上皮

表2 GALT の構成成分

Gut associated lymphoid tissue (GALT) constituents

- 1 Peyer's patch
- 2 Solitary lymphoid follicles (SLF)
- 3 Mesenteric lymphnodes (MLN)
- 4 Lamina propria lymphocytes (LPL)
- 5 Intraepithelial lymphocytes (IEL)
- 6 Plasma cell
- 7 Macrophage
- 8 Dendritic cell
- 9 Mast cell
- 10 Eosinophilic granulocyte
- 11 Intestinal mucosal epithelial cells

間リンパ球 (intraepithelial lymphocytes : IEL) が存在し、巧妙な関連性を保ちながら、生体防御機構の一翼を担っている。

2) 分泌型 IgA の役割と産生機構

体液性免疫機構として粘液中に分泌される分泌型 IgA は、パイエル板に存在する IgA 前駆B細胞から分化した形質細胞によって産生され、殺菌作用はないが、病原微生物を coating することにより遮断抗体として作用し、異物の侵入を排除する最前線の防御を担う⁴⁾。

粘膜固有層で産生された IgA は、二量体の形で直上の粘膜上皮細胞に取り込まれ、そこで分泌成分 (secretory component : SC) と結合した後、分泌型 IgA として腸管上皮細胞から管腔内に分泌され、抗原の腸管上皮への接着を抑制して侵入阻止に働く。

3) 腸管上皮間リンパ球 (IEL) とその機能

腸管上皮には、その基底膜側に約6個の上皮細胞に1個の割合でリンパ球が存在する (図1)。このリンパ球は IEL と呼ばれ、ユニークな機能を有することが明らかにされてきた。IEL の機能は、腸管上皮の恒常性維持、経口感染に対する局所防御能、食物抗原に対する免疫制御の3つが挙げられる⁵⁾。古くなったり、異物によって損傷を受けた上皮細胞に対して、IEL はパーフォリンやアポトーシスにより排除する一方、ケラチン増殖因子 (keratinocyte growth factor : KGF) を産生して腸管上皮細胞の増殖を促進 (粘膜上皮細胞の更新機構 : renewal system) する。また、腸内細菌や食物抗原に対してインターフェロン (IFN- γ) や腫瘍壊死因子 (TNF- α) を分泌して、直接の侵入に対して局所感染防御を担ったり、腫瘍増殖因子 (TGF- β) 産生によって食物抗原に対するアレルギーを制御する機構 (経口免疫寛容 : oral tolerance) にも関与していると考えられている⁶⁾。

4) 腸管における抗原提示と腸管上皮細胞

以上述べてきたような腸管における免疫防御機構は、腸管粘膜に接触した種々の抗原を取り込む抗原捕捉細胞と、それらの抗原情報をリンパ球に提示す

る抗原提示細胞の働きを発端として誘導される。通常、腸管の最前線で抗原捕捉細胞として機能しているのは、腸管上皮に存在するM細胞と、活発な食食能を有するマクロファージである。取り込まれた細菌や抗原蛋白はパイエル板に存在する単球やマクロファージ (immune macrophage)、樹状細胞に受け渡される。これらの細胞は、その細胞膜上に主要組織適合性抗原 (major histocompatibility : MHC) を有し、T細胞への抗原提示を行い、その後続く免疫反応を誘導するのである。

一方、腸管上皮細胞は、単に栄養素の吸収にあたるのみならず、それ自体が積極的な免疫担当細胞としての機能を備えている。絨毛上皮細胞は、MHCクラス分子が発現していて、抗原提示能を持ち、また他の免疫担当細胞と同様にサイトカインや白血球の遊走・定着を制御するケモカインの産生能を有することが明らかにされてきている⁷⁾。

Bacterial Translocation

腸管には、上記のような種々の生体防御機構が存在するが、これらの精巧かつ高度な防御機構にもかかわらず、腸内細菌やその菌体成分が腸管バリアーを越えて全身に侵入する現象は Bacterial Translocation (BT) と呼ばれる。そして、このBTの過程で産生・放出されるサイトカインなどのメディエーターが、全身の炎症反応の initiator となる可能性が指摘されている⁸⁾。

BTをおこす誘因として、生体防御機構の破綻、腸内細菌の異常増殖、宿主免疫能の低下などが考えられる。そして、実際にBTの起こる病態として、1) イレウス、上腸間膜動脈閉塞などの腸管蠕動運動の低下や腸内細菌の異常増殖 2) 放射線や抗癌剤などによる腸管上皮細胞障害 3) ショックによる腸管血流低下 4) 手術侵襲や広範囲熱傷、急性膵炎などの全身性免疫低下、そして 5) 中心静脈栄養や経口摂取の欠如による腸管上皮の萎縮などが挙げられる。現象としてのBTは、実験モデルのみならず、臨床においても広く認められており、外傷

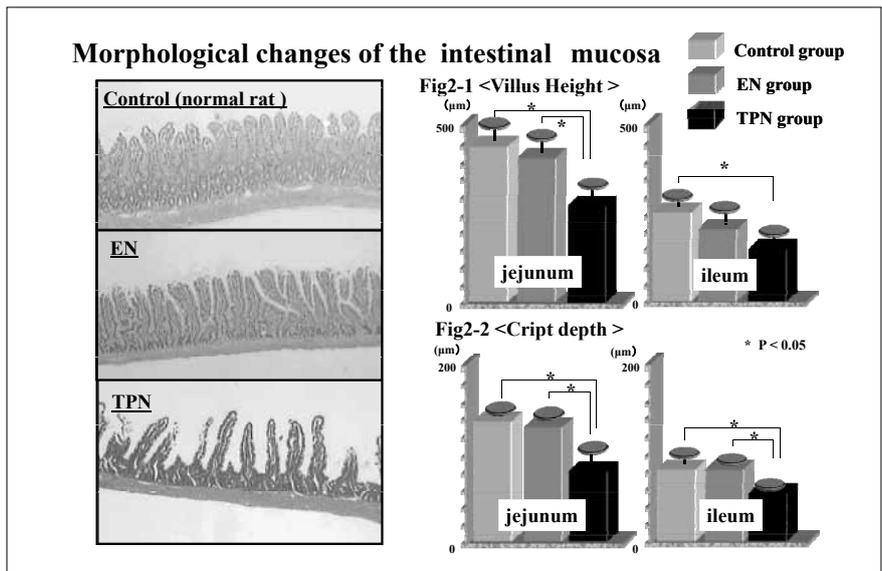


図2 小腸粘膜の形態的变化(絨毛高と陰窩深)

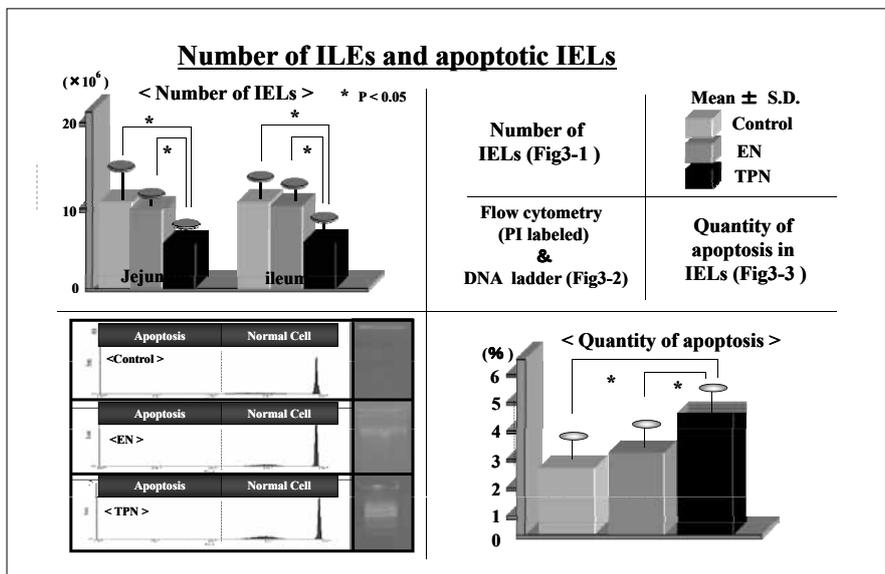


図3 腸管上皮間リンパ球 (IEL) 数とアポトーシス細胞数

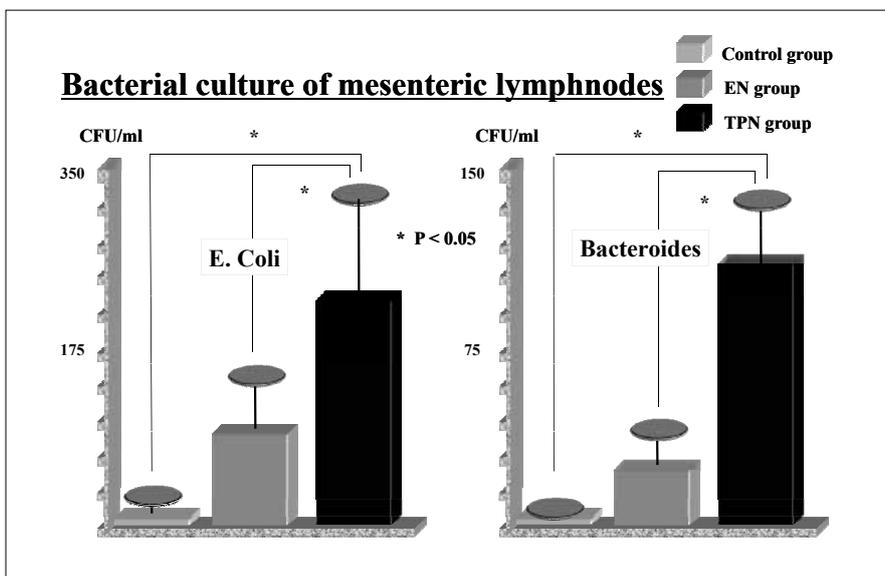


図4 腸間膜リンパ節細菌培養

粘膜形態、腸管上皮間リンパ球 (intraepithelial lymphocytes : IEL) 細胞数とそのアポトーシス細胞数、CD4/CD8 cells ratio、そして BT の指標としての腸間膜リンパ節培養について検討した (表4)。

その結果、小腸粘膜上皮の形態的变化では、絨毛高、陰窩深ともにC群に比べ、TPN 群では有意に低くなっていたが、EN 群ではその萎縮は有意に軽微であった (図2)。さらに、TPN 群では、EN 群に較べて、CD4/CD8 cells ratio の有意な低下が見られた。さらに、上皮間リンパ球 (IEL) 細胞数もC群および EN 群では変わらなかったが、TPN 群ではアポトーシス細胞の有意な増加が見られ、IELs 細胞の有意な減少を認めた (図3)。その結果、これらの腸管粘膜萎縮や IEL 減少に伴うと考

えられる、細菌の腸管粘膜内移入 (BT) は、大腸菌、バクテロイデスともに、TPN 群で EN 群に較べて2~4倍以上に増加していた (図4)¹⁴⁾。

これらの実験結果から、ラットにおける、5日間という短期間の中心静脈栄養管理であっても、腸管粘膜の萎縮や免疫防御機構の破綻が見られ、その結果 BT が数倍量起こりうる事が明らかとなった。

2 臨床的検討

高度侵襲を伴う外科手術術後における栄養管理について、経静脈栄養 (PN) と経腸栄養 (EN) を比較検討した。近畿大学第二外科において、術前から嚥下障害により、十分な経口摂取が不可能な高度進行食道癌症例14例を対象とした。全症例を、術前から経静脈栄養を施行した TPN 群 (7例) と経腸栄養

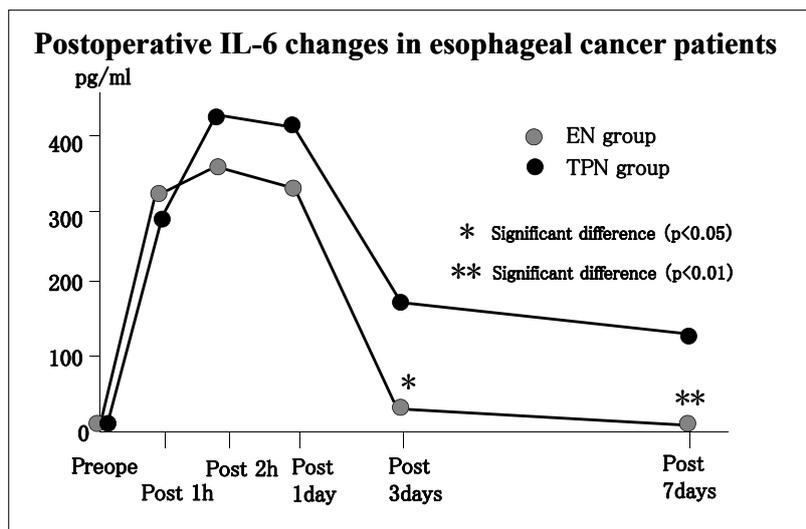


図5 食道癌周術期の術後 IL-6 値の比較

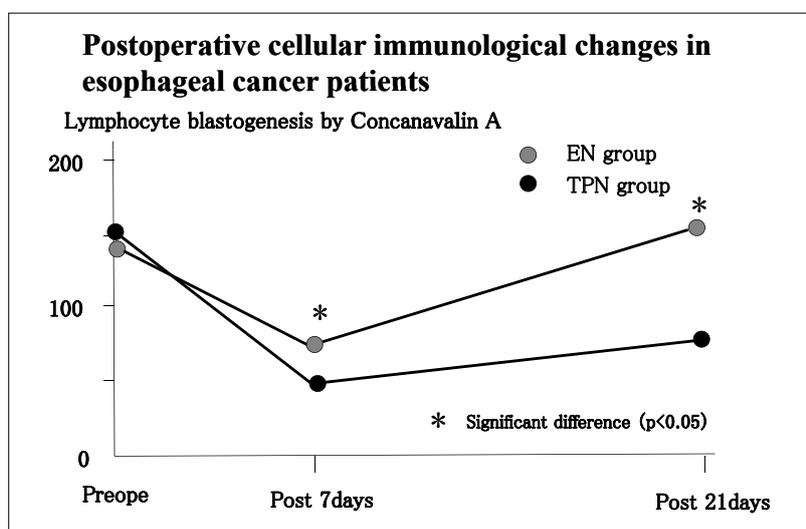


図6 食道癌周術期の細胞性免疫の比較

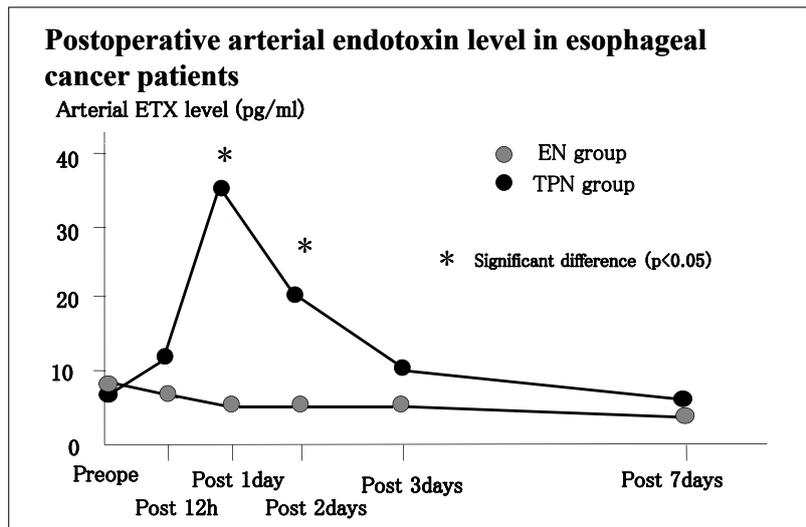


図7 食道癌周術期の動脈血中エンドトキシン値の比較

養管理した EN 群（7 例）に分類し、周術期の各種パラメータ（インターロイキン6 値、患者リンパ球の幼若化能、および動脈血中エンドトキシン値）を測定して、両群間で比較検討した。なお術前の栄養管理は手術 2 週間前より施行し、周術期を通じて両群における投与熱量に有意差はなく、ほぼ同等であった。

その結果、術後の手術侵襲に対する生体の反応を表すインターロイキン6（IL-6）の上昇は、術後3 日目および7 日目で、経腸栄養群で有意に抑えられていた（図5）。また、細胞性免疫能を表すリンパ球の幼若化反応（Concanavalin A による刺激反応）を見ると、術後7 日目および21 日目で同じく経腸栄養群で有意に高く、免疫能の術後回復は経腸栄養群で有意に早いことが示された（図6）。さらに、BT の指標である動脈血中エンドトキシン値の術後の上昇も、術後1 日目および2 日目で、経腸栄養群で有意に抑制されている結果が得られた（図7）。

これらのことから、高度侵襲手術患者における周術期栄養管理において、経腸栄養は生体の免疫能を賦活し、BT を抑制することにより、生体侵襲を軽減できることが示され、他の臨床報告^{15) 16)}と同様に、その有効性が明らかとなった。

以上の実験的、臨床的検討から、同等量の栄養熱量を投与する場合、その栄養投与経路の違い（経静脈経路、経腸経路）により、生体に及ぼす影響には大きな違いがあり、できる限り腸管を使用し、腸管

免疫機構を賦活する経腸栄養の方が臨床的に優れていると考えられた。

おわりに

消化管は、生体に必要な栄養分の選択的な消化・吸収臓器である一方、「体内の体外環境」である管腔から自らを防御する免疫臓器でもあるという二面的機能を有する。この吸収と防御（absorbed-in and excluded-out）という一見相反する営みが、実は互いに密接な関連をもって機能している。この腸管の特異性を損なうことなく、患者の病態、栄養状態、嚥下能の有無、さらに栄養管理の必要な期間などを考慮して、より至適な栄養投与法を選択することが必要である。

経腸栄養は経静脈栄養に比べて、腸管の形態的機能的状態を維持することにより、生体本来の腸管免疫能の損傷を防ぐ。このことにより、臨床栄養管理においては、患者の消化管が機能している限り、腸管を使用する栄養投与を第一選択とし、安易な静脈栄養の濫用は避け、経腸栄養法を行うことが推奨される。

参考文献

1) 野村秀明、安田 篤、安田健司、土師誠二、大柳治正：腸管の生体防御. 消化器外科 24 (1) : 87-

- 95, 2001
- 2) 光岡知足：腸内フローラの意義. 外科と代謝・栄養25：1-9, 1999
- 3) 清野 宏：生態防御の最前線. 清野 宏、石川博通、名倉 宏編「粘膜免疫」中山書店、東京. p2-75, 2001
- 4) McGhee, J.R., Mestecky, J. and Elson, C.O.: Regulation of IgA synthesis and immune response by T cells and interleukin. *J. Clin. Immunol.* 9 (4) : 175-199, 1989
- 5) 吉開泰信：腸管上皮間リンパ球 (IEL) の機能. *Surgery Frontier* 6 (4) : 380-386, 1999
- 6) 松口徹也、吉開泰信：感染症における免疫担当細胞としての γ δ T細胞の役割とサイトカイン *Surgery Frontier* 6 (1) : 29-37, 1999
- 7) Eckmann, L., Jung, H.C., Schurer-Maly, C. et al : Differential cytokine expression by human intestinal epithelial cell lines. *Gastroenterology* 105 : 1689-1697, 1993
- 8) Mainous, M.R., Ertel, W. and Claudry, I.H. : The gut : A cytokine-generating organ in systemic inflammation. *Shock* 4 : 193-199, 1995
- 9) Moore, F.A., Moore, E.E., Poggetti, R.S. et al : Postinjury shock and early bacteremia. *Arch. Surg.* 127 : 893-899, 1992
- 10) O'Boyle, C.J., MacFie, J., Mitchell, C.J. et al : Microbiology of bacterial translocation in human. *Gut* 42 : 29-35, 1998
- 11) Kotani, J., Usami, M., Nomura, H., et al : Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Arch. Surg.* 134 : 287-292, 1999
- 12) 野村秀明、中谷公一、堀裕一ほか：Bacterial translocation に対するウルソデオキシコール酸静脈内投与の効果. 外科と代謝・栄養 30 : 37-44, 1996
- 13) 安田健司、土師誠二、野村秀明ほか：ラット重症急性膵炎における小腸の形態的・機能的変化と IGF-1/IGFBP-3投与効果に関する実験的検討. 外科と代謝・栄養 34 : 283-292, 2000
- 14) 安田篤、土師誠二、野村秀明、他：栄養投与経路の違いにおける腸管免疫防御機構に及ぼす影響について—bacterial translocationとの関連について— 静脈経腸栄養 16 (4) : 83-89, 2001
- 15) Takagi, K., Yamamori, H., Tashiro T., et al : Modulating effects of the feeding route on stress response and endotoxin translocation in severely stressed patients receiving thoracic esophagectomy. *Nutrition* 16 : 355-360, 2000
- 16) Stephen J Lewis, Matthias Egger, Paul A Sylvester, et al : Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery : systematic review and meta-analysis of controlled trials. *British Medical Journal* 323 : 773-778, 2001