

胃切除術前後の血清ガストリン値の変動に関する研究

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠頼則教授）

福 地 浩 三

〔原稿受付：昭和58年10月18日〕

Serum Gastrin Level before and after Gastrectomy Following Oral Administration of Glycine

KOUZO FUKUCHI

The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. YORINORI HIKASA)

Serum gastrin levels following oral administration of 0.5 mol glycine 300 ml were measured before and after partial gastrectomy in 16 gastric cancer patients (a mean age ($\pm$ SEM) of 58 ± 4 years old), 8 gastric ulcer patients (55 ± 4 years old), and 9 duodenal ulcer patients (36 ± 5 years old).

Blood was drawn at fasting time and 5, 15, 30, 60, 120 minutes after feeding of the glycine. The gastrin was measured by the use of CIS (CEA-IRE-SORIN) gastrin radioimmuno assay kits. Total acidity of gastric juice was measured by means of Töpfer-Michaelis' method.

Before the operation, in patients with carcinoma in the body and cardia of the stomach, the mean fasting serum gastrin level (117 ± 21 pg/ml) was greater than those of patients (63 ± 24 pg/ml) with carcinoma in the antrum. Total acidity of gastric juice in carcinoma of the body and cardia was low compared with that in carcinoma of the antrum. The fasting serum gastrin level of 85 ± 14 pg/ml in gastric cancer patients was reduced to 27 ± 4 pg/ml after the gastrectomy. Its reduction was marked and was statistically significant ($p < 0.005$). The peak rise above fasting level, which came 5~30 minutes after feeding of the glycine, was of low grade.

Before the operation, the gastrin level was higher in duodenal ulcer patients than in gastric cancer and ulcer patients. Total acidity of gastric juice was markedly higher in duodenal ulcer patients than in gastric ulcer patients. After the gastrectomy, there was statistically significant difference ($p < 0.05$) in serum gastrin level between duodenal ulcer patients and gastric ulcer patients.

The fasting serum gastrin level of 61 ± 15 pg/ml in gastric ulcer patients was reduced to

Key words: Serum gastrin, Total acidity, Oral administration of 0.5 mol glycine 300 ml, Billroth's I operation, Billroth's II operation.

索引語：血清ガストリン，胃液総酸度，0.5 モルグリシン 300 ml 経口負荷，ビルロート工法，ビルロートⅡ法。

Present address: The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

50±15 pg/ml after the gastrectomy. The peak rise after feeding of the glycine was of very low grade.

The fasting serum gastrin level of 143±24 pg/ml in duodenal ulcer patients was reduced to 88±34 pg/ml after the gastrectomy. But it is statistically not significant. The peak rise of 210±50 pg/ml came 5 minutes after the feeding.

In the case of gastric cancer and ulcer patients, the serum gastrin was higher in Billroth I patients than in Billroth II patients. On the contrary, in comparison between the operated duodenal ulcer patients who underwent gastrectomy with gastro-duodenal anastomosis (Billroth I patients) and gastrectomy with gastrojejunal anastomosis (Billroth II patients), the serum gastrin was higher in Billroth II patients than in Billroth I patients. There is reason to think that vagal release of gastrin (especially duodenal gastrin) has an important role in the pathogenesis of duodenal ulcers.

緒 言

1905年に, Edkins⁹⁾ により胃幽門前庭部粘膜にガストリンの存在が発表されて以来, ガストリンは, とくに, 胃において自律神経と共に胃液分泌に重要な役割を演じていることが明らかとなってきた. とくに, 1964年 Gregory と Tracy¹⁷⁾ により, ガストリンの化学構造が決定され, さらに1968年 McGuigan と Trudeau^{34, 36)}, 1970年 Yalow と Berson^{4, 56)} により, ガストリンのラジオイムノアッセイが確立され, さらに, ガストリン抗体を用いた蛍光抗体法^{35, 40, 45, 48)} や, 電子顕微鏡^{15, 41, 43, 44)} により, 形態学的にもガストリン分泌細胞と自律神経との関係が, 多くの研究者により検討されるようになり, 液性機構と神経性機構の関係が明らかにされるに従い, ガストリンをめぐるフィードバック^{1, 2, 20, 25, 26, 27, 38)}, 消化, 吸収機能などが明らかにされてきた. 消化性潰瘍⁸⁾ の発生機序の原因としては, ガストリンを介する液性—神経性均衡の破綻が考えられるが, これらの病態に対する外科的処置が, ガストリンを介する調節機構に如何に関わっているかについては不明な点が少ない. 本研究では, 各種胃疾患に対する胃切除に伴うガストリン動態を, 強力にガストリン分泌を刺激することで知られているアミノ酸の一つであるグリシン^{1, 10, 11)} 経口負荷テストを用いて観察し, 併せて胃酸との関連性についても言及した.

研 究 対 象

当院第2外科に手術を目的として入院した胃疾患患者: 胃癌16例 (うち男性11例, 女性5例), 平均年齢58

±4才, 胃潰瘍患者8例 (うち男性5例, 女性3例), 平均年齢55±4才, 十二指腸患者9例 (うち男性9例, 女性0例), 平均年齢36±5才を対象. としたこのうち胃癌患者は胃癌取扱い規約にもとづく癌の占拠部位によって, 幽門部癌及び胃体部, 噴門部癌に分け, さらに各症例とも術後の再建術式により, ビルロートⅠ法, ビルロートⅡ法に分けて検討した. これらの個々の患者の手術前後において, グリシン経口負荷による血中ガストリン値, および胃液総酸度の変化を観察した. すなわち, 胃切除術前および胃切除後14日目に朝食絶食の後, 胃管を挿入し, 0.5 モルグリシン液 300 ml を経口負荷⁵⁴⁾ した. 血中ガストリン測定は, グリシン経口負荷前, 負荷後5分, 15分, 30分, 60分, 120分に末梢静脈より約5 ml の採血をおこない, ただちに遠心分離器 (3000 rpm, 10分, 4°C) にて血清分離し, 血清を -22°C に凍結保存した. 胃液酸度測定は, まず, 負荷前60分間, 15分毎に採取し, 基礎分泌能とした. グリシン負荷後は, 胃液を15分, 30分, 60分, 120分後に約10 ml 分割採取した. 血中ガストリン値の測定は, CIS (CEA-IRE-SORIN) の gastrin radioimmunoassay kit を使用した. この kit に関する基礎的検討すなわち, インキュベーションの条件, 血清蛋白の影響, 回収試験, 再現性, 特異性などについては本院放射線科, 井村²⁴⁾ らにより検討され, すぐれた安定性再現性が得られている. このガストリンキットの手技の実際の概略は表1に示す. 最終的に得られたサンプルの radioactivity は, auto well gamma scintillation counter にて測定した. 測定した count 量から standard 液および sample 中の gastrin 濃度を次式によ

表1 CIS (CEA-IRE-SORIN) ガストリンラジオイムノアッセイキットによる測定手技操作法一覧表

Group tube No.	Total activity	Blank	Standard curve		Sample
	1~2 (T)	3~4 (C)	5~6 (O)	7~16 (St)	17~100 (Sx)
(1) Buffer	0.9 ml	0.9 ml	0.8 ml	0.7 ml	0.7 ml
(2) Standard solutin	—	—	—	0.1 ml	
(3) Sample	—	—	—		0.1 ml
(4) ¹²⁵ I-Gastrin	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml
(5) Antiserum	—	—	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml
(6) Incubation	mix→2-4°C 72 hrs.→chill				
(7) Serum for standard	—	0.1 ml	0.1 ml	0.1 ml	—
(8) Charcoal suspension	—	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
(9) Mix	—	vortex mixer→wait 5min. at 2-4°C			
(10) Centrifugation	—	1500~2000g, 10min. at room temp.			
(11) Water	0.5 ml	—	—	—	—
(12) Decant	transfer the supernatants				
(13) Count	γ-counter				

って求めた。

$$\bullet (O)-(C)=100$$

$$\bullet \frac{(St)-(C)}{(O)-(C)} \times 100 = \text{Standard curve}$$

$$\bullet \frac{(Sx)-(C)}{(O)-(C)} \times 100$$

=Gastrin concentration in sample

胃液総酸度定量は、滴定酸度測定法 (Töpfer—Michaelis) によって行なった。疾患別に術前後のグリシン負荷前後の経時的なガストリン値および胃液総酸度を、平均 ±SD によって表わし、術前後の統計学的有意差検定を Student's t test によって行なった。

成 績

1) 胃癌における検討

胃癌患者16例の術前後におけるグリシン負荷後のガストリンレベルおよび総酸度の変化は図1に示す。術前におけるグリシン負荷前および負荷後5分、15分、30分、60分、120分のガストリン値は、85±14, 102±15, 98±19, 109±18, 93±19, 87±17 pg/ml であった。グリシン負荷後ガストリン値は上昇傾向を示し、

30分後はピークに達し、以後、下降傾向を示し、120分後にはほぼ負荷前値にもどった。術後のグリシン負荷前、負荷後5分、15分、30分、60分、120分のガストリン値は 27±4, 32±4, 29±3, 31±3, 27±3, 28±3 pg/ml であり、負荷5分後やや上昇傾向を示したがまもなく低下傾向を示した。術前値に較べると、術後のグリシン負荷前後のガストリン値は有意に低下を示した。(p<0.005) グリシン負荷前、グリシン負荷後15分、30分、60分、120分の術前の胃液総酸度をみると、27±7, 37±4, 39±4, 40±4, 32±2臨床単位で、30分から60分後にピークに達し、以後低下傾向を示した。術後は、術前と同様のパターンを示したが、全体にやや低下傾向を示した。術前のグリシン負荷後のガストリン変動を個々の症例についてながめると、図2の如くであり、癌の占居部位によりグリシン負荷前後の血中ガストリン値はかなり変動することが明らかになった。部位別では、幽門部癌でガストリン値は低値を示し、胃体部癌、噴門部癌では高値を示すが、胃切除後には図3の如く全例とも一様に低下傾向を示した。そこで癌の占居部位を幽門部および胃体噴門部に大きく分け、術前後のガストリン値、胃液総酸度を観察した。

その結果、幽門癌では、グリシン負荷前および負荷後5分、15分、30分、60分、120分後のガストリン値は、 63 ± 24 , 77 ± 22 , 67 ± 17 , 71 ± 23 , 57 ± 16 , 56 ± 13 pg/mlであった(図4)が、胃体噴門癌では、 117 ± 21 , 145 ± 20 , 130 ± 26 , 156 ± 33 , 136 ± 33 , 152 ± 42 pg/mlであり(図5)、幽門癌におけるガストリン値は胃体噴門癌に較べ明らかに低値を示した。術後の血中ガストリン値変化についてはいずれの癌の占居部位についても低値を示し、幽門部癌 19 ± 6 , 31 ± 6 , 25 ± 5 , 33 ± 6 , 22 ± 3 , 22 ± 4 pg/ml 胃体噴門部癌 36 ± 11 , 33 ± 8 , 35 ± 0 , 33 ± 3 , 32 ± 10 , 35 ± 6 pg/ml で、幽門部癌に較べ、胃体噴門部癌において、前値、15分、60分、120分値がやや高い傾向を示したが有意差はなかった。胃液総酸度については、術前値は幽門部癌では、グリシン負荷前後において、 39 ± 20 , 46 ± 10 , 46 ± 8 , 48 ± 7 , 37 ± 3 臨床単位を示し、胃体噴門癌では、 16 ± 1 , 29 ± 4 , 30 ± 3 , 33 ± 3 , 28 ± 3 臨床単位を示し、幽門部癌ではとくに、前値、15分、30分、60分において酸度が高かった。胃体噴門癌では、前値、負荷値共に

低値を示した。術後は、幽門癌では、 21 ± 7 , 34 ± 5 , 35 ± 6 , 36 ± 8 , 26 ± 3 臨床単位、胃体噴門癌では、 17 ± 1 , 25 ± 11 , 35 ± 6 , 32 ± 8 , 19 ± 1 臨床単位で、幽門癌では術前値に較べ各時期とも低下したが、胃体噴門癌では術前値との間に差はなく、また、幽門癌、胃体噴門癌各術後の胃液酸度の間にも差はみとめられなかった(図4、図5)。胃癌術後のガストリン、胃液総酸度の変動を再建術式別にみると、図6の如くで、グリシン負荷前後のガストリン値は、Billroth I法 34 ± 5 , 31 ± 4 , 37 ± 2 , 32 ± 2 , 32 ± 6 , 36 ± 7 pg/ml, Billroth II法 25 ± 5 , 32 ± 5 , 27 ± 4 , 31 ± 4 , 26 ± 4 , 26 ± 3 pg/ml となり、Billroth I法の方がやや高反応を示す傾向が伺われた。胃液総酸度については差がみられなかった。

2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍における検討

胃潰瘍患者8例、十二指腸潰瘍患者9例の術前後におけるガストリン反応、胃液総酸度の変動は図7図8

Serum gastrin and total gastric acidity levels to the oral administration of the glycine (0.5M, 300ml)

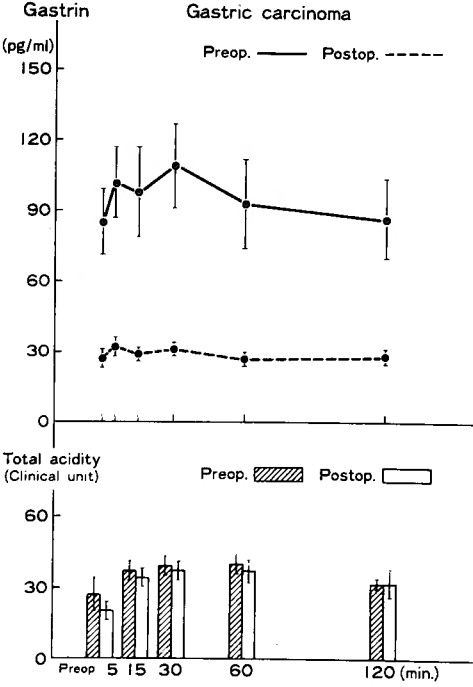


図1

グリシン(0.5M, 300cc)経口負荷による血中ガストリン値

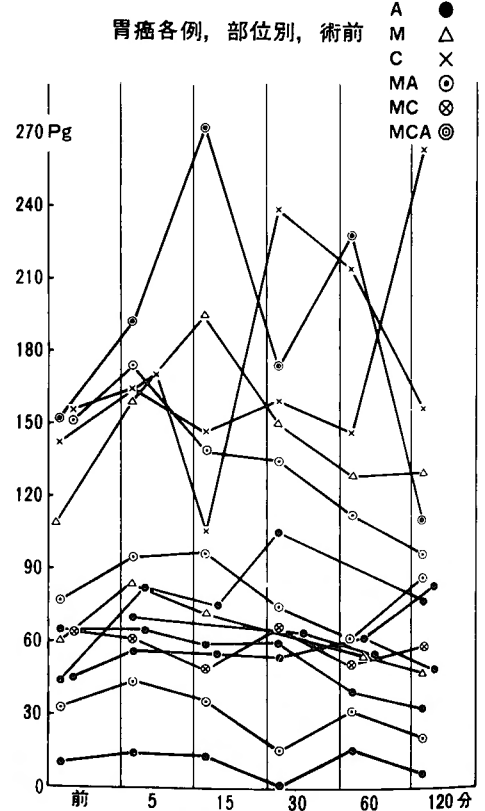
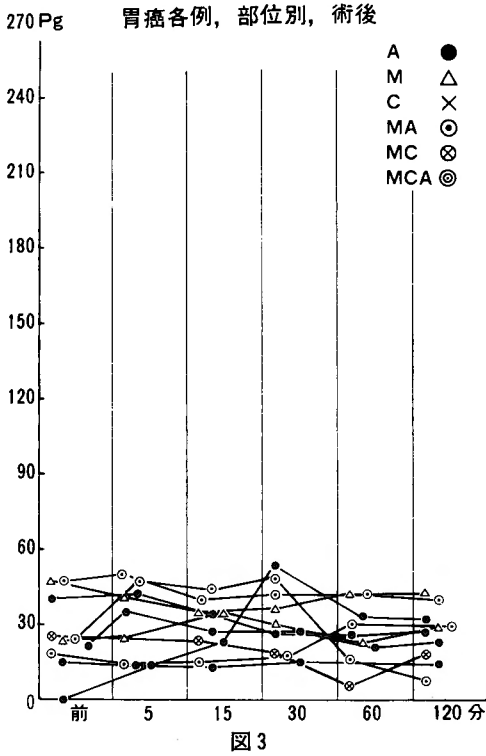


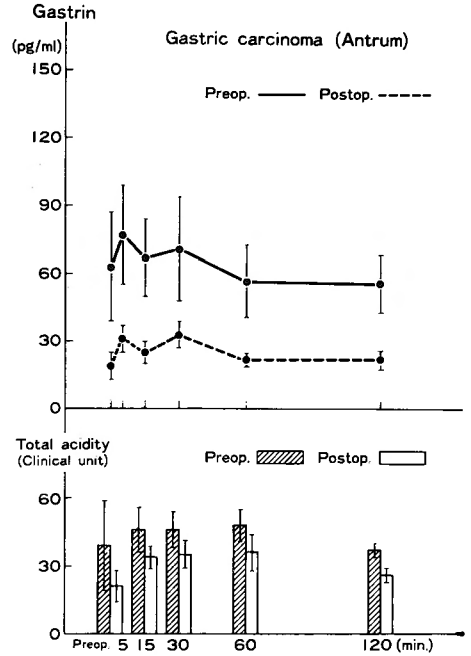
図2

グリシン(0.5M, 300cc)経口負荷による 血中ガストリン値



の如くであった。胃潰瘍患者では、グリシン負荷前、負荷後5分、15分、30分、60分、120分における血中ガストリン値は 61 ± 15 , 67 ± 15 , 56 ± 10 , 57 ± 11 , 51 ± 9 , 47 ± 12 pg/ml を示し、負荷直後一過性に上昇傾向を示したが、直ちに、前値に復し、以後やや低下傾向を示した。この胃潰瘍患者におけるガストリン反応を、次に述べる十二指腸潰瘍患者に較べるとやや低い傾向を示した。胃潰瘍患者の胃切除後グリシン負荷後のガストリン反応は、ほぼ parallel に低下した。胃潰瘍術前後の胃液酸度については、術前値は 17 ± 5 , 38 ± 5 , 42 ± 5 , 47 ± 7 , 42 ± 6 臨床単位と、負荷後上昇傾向を示し、60分後に前値の280%に達し120分後にやや低下傾向を示したが、前値に較べると高値を示し、幽門癌における胃液酸度の反応によく似ていた。術後は術前値にほぼ parallel に低下した。これに対し十二指腸潰瘍患者では、術前のグリシン負荷前後におけるガストリン値は極めて高く、負荷前、負荷後5分、15分、30分、60分、120分では各々 143 ± 24 , 210 ± 50 , 147 ± 28 , 145 ± 34 , 183 ± 49 , 141 ± 35 pg/ml であり、胃潰瘍

Serum gastrin and total gastric acidity levels to the oral administration of the glycine (0.5M, 300ml)



患者に較べてあきらかに高値を示した(しかし有意差はなかった)。胃切除後はグリシン負荷前後いずれの時期においてもガストリン値は低下を示し、各々 88 ± 34 , 78 ± 21 , 105 ± 34 , 69 ± 20 , 68 ± 20 , 52 ± 21 pg/ml であったが、15分後にはガストリン反応がみられ、胃癌、胃潰瘍の術前値に較べると明らかに高値を示し、胃癌、胃潰瘍の術前値にほぼ等しかった。十二指腸潰瘍の術前における胃液酸度の前値、15分、30分、60分、120分値は 38 ± 12 , 48 ± 9 , 47 ± 9 , 61 ± 12 , 59 ± 18 臨床単位で、負荷後は負荷前値より高値を示し、グリシン負荷後60分に至るまで上昇傾向がみとめられ、120分後にも低下傾向はみられなかった。術後においては、グリシン負荷後やや低下傾向を示し、各々 34 ± 19 , 30 ± 1 , 32 ± 4 , 43 ± 14 , 37 ± 9 臨床単位であった。胃潰瘍、十二指腸潰瘍術後のガストリン、胃液酸度の変動を再建術式別にみたのが図9、図10である。胃潰瘍におけるグリシン負荷後5分、15分、30分、60分、120分のガストリン値は、Billroth I 法では 76 ± 27 , 55 ± 15 , 51 ± 23 , 64 ± 49 , 32 ± 12 , 52 ± 2 pg/ml, Billroth II 法では 37 ± 17 , 21 ± 15 , 29 ± 25 , 18 ± 14 , 20 ± 13 , 14 ± 8 pg/ml とな

Serum gastrin and total gastric acidity levels to the oral administration of the glycine (0.5 M, 300 ml)

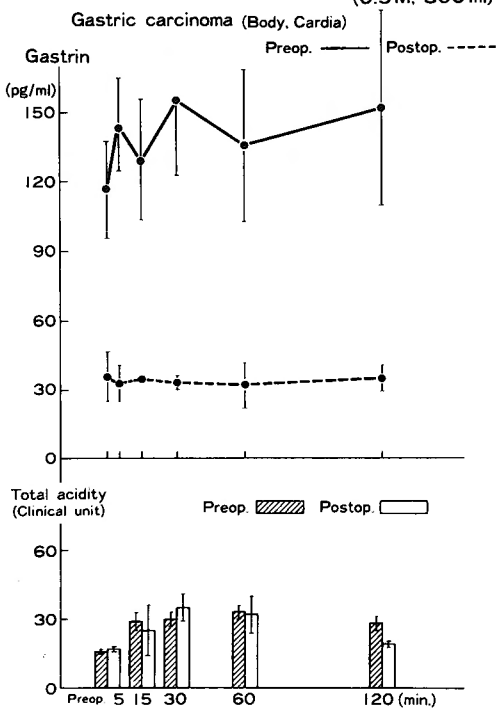


図 5

り, Billroth I 法でグリシン負荷前後を通じて高い傾向を示し, 120 分後には明らかに有意差をもって Billroth II 法に比し, Billroth I 法におけるガストリン値は高かった ($p < 0.01$). 胃液酸度については Billroth I 法ではグリシン負荷前値, 負荷後 15 分, 30 分, 60 分, 120 分の値は 14 ± 2 , 20 ± 2 , 28 ± 2 , 20 ± 4 , 28 ± 0 臨床単位, Billroth II 法では 19 ± 6 , 33 ± 0 , 37 ± 9 , 40 ± 6 , 31 ± 0 臨床単位であり, いずれの術式においてもグリシン負荷後反応性に胃液総酸度が上昇したが, Billroth I 法に比べ, Billroth II 法が高い傾向を示した. 一方, 十二指腸潰瘍術後の術式別グリシン負荷前後のガストリン値は, 胃潰瘍とは逆に Billroth I 法より Billroth II 法においてむしろ高値, 高反応を示した. Billroth I 法におけるグリシン負荷前, 負荷後 5 分, 15 分, 30 分, 60 分, 120 分後のガストリン値は 39 ± 4 , 50 ± 18 , 82 ± 23 , 49 ± 5 , 55 ± 7 , 47 ± 8 pg/ml, Billroth II 法では 88 ± 34 , 94 ± 30 , 119 ± 54 , 79 ± 30 , 74 ± 30 , 55 ± 30 pg/ml であった. 十二指腸潰瘍の Billroth II 法による再建後の胃液総酸度は, グリシン

Serum gastrin and total gastric acidity levels to the oral administration of the glycine (0.5 M, 300 ml)

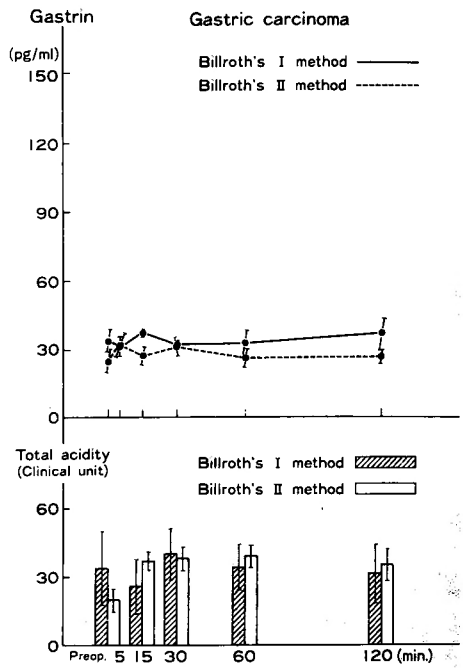


図 6

負荷 60 分後やや上昇傾向を示した.

考 案

ガストリンは胃酸分泌刺激作用をもっており, 迷走神経とともに胃を中心とした消化吸收機構に深く関与している. すなわち頭相では迷走神経刺激^{2,31,33,50}により胃酸とともに直接ガストリンの放出がみられる. 胃相では, 食物刺激などの機械的刺激^{19,33}による胃内の拡張によりガストリン放出がみられるとともに, 食物中の蛋白分解産物^{2,4}であるグリシン, β アラニン, セリン, サルコシン^{10,11}など, また, エタノール^{1,12,33}, コリン, アセチルコリン^{1,20}, カルシウムイオン⁴², ニコチンなどの化学的刺激が, ガストリンを放出させ, さらには食物の Buffer 作用²⁸ (特に蛋白質の影響が大きい) により幽門部の pH^{1,38,39} が上昇すると, ガストリン分泌がもたらされることが知られている. 腸相では十二指腸においてガストリン放出がみられることが^{3,30,46}, あきらかとなっている. 一方, 胃粘膜組織の immunoreactive gastrin の分布に関しては, McGuigan^{34,35} 以来多くの報告がみられるが,

Serum gastrin and total gastric acidity levels
to the oral administration of the glycine
(0.5M, 300 ml)

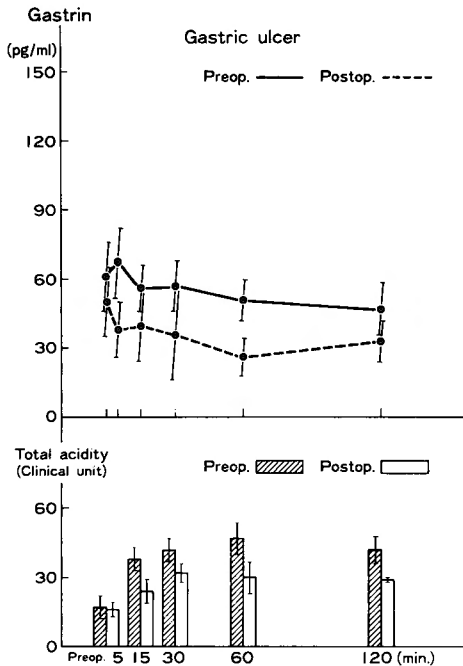


図 7

ヒトガストリンを抗原として得た抗血清を用い蛍光抗体直接法で、胃幽門領域を検索してみると、ガストリン産生細胞は、幽門腺領域粘膜の深層 1/3 のところにあり、ヒトでは胃前庭部に存在し特に幽門に最も多く分布し、ついで十二指腸に分布していてその中では球部に多いことが戸部により明らかになっている。とくに幽門腺領域のガストリン濃度と試験食負荷後の血清ガストリン値はよく相関する²³⁾とされている。従って、消化性潰瘍はもとより胃癌など、胃粘膜に病変が存在する場合や、胃切除に際しては、粘膜障害部位、欠損部位に基づく消化管ホルモンの障害がみられ、ひいてはこれが術後の病像形式に深くかかわると考えられる。従って、ガストリンをはじめとする胃内外分泌機能を把握することは、理論的根拠にもとづく胃切除を行なうためにも極めて重要なことであると考えられる。この研究ではガストリン遊離作用をもつグリシン液^{1,10,11)}経口負荷法を用いて、胃切除の対象となった胃癌、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の胃切除前後の血清ガストリンレベルを経時的に測定し、胃酸とともに胃手術におけるガストリン動態の特徴を観察した。

Serum gastrin and total gastric acidity levels
to the oral administration of the glycine
(0.5M, 300 ml)

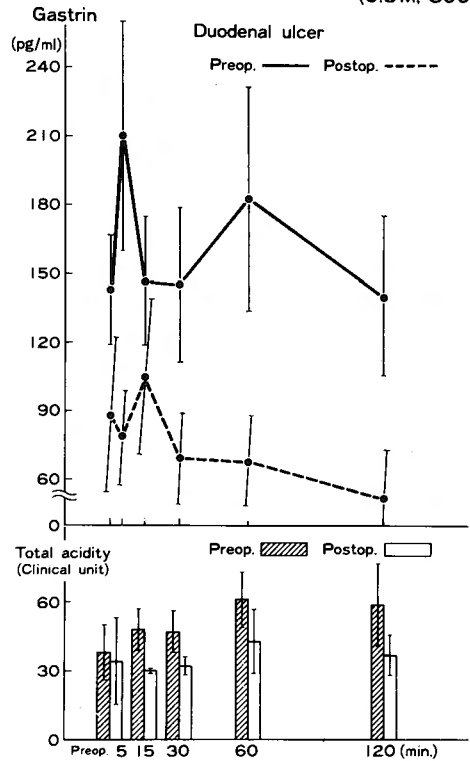


図 8

1) 胃癌における検討

胃癌の患者における血清ガストリン値は、癌の占居部位によって異なった結果をもたらす、胃幽門癌では、空腹時ガストリン値、グリシン負荷ガストリン値は、胃体、噴門癌に較べ明らかに低値を示し、幽門部におけるG細胞領域の障害が示唆された。これに対し、胃体噴門部癌では、空腹時、グリシン負荷後ともにガストリン値は高値を示した。胃体部噴門部癌では壁細胞の障害により胃酸分泌が低下し、幽門部におけるpHが相対的に高くなるためフィードバックによりガストリンの放出が促進されるが、その結果としての胃酸分泌反応は低いため、ガストリンの抑制機構に異常がこり、更にガストリン値は高くなると思われる。胃癌患者について同時に測定した胃液総酸度を観察した結果では、胃体噴門部癌における総酸度は低く、幽門部癌における総酸度は高い傾向を示し、胃における障害部位およびガストリンとの関連性を裏付けていた。胃癌術後、血清ガストリン値は空腹時及び負荷時ともに

Serum gastrin and total gastric acidity levels to the oral administration of the glycine (0.5M, 300 ml)

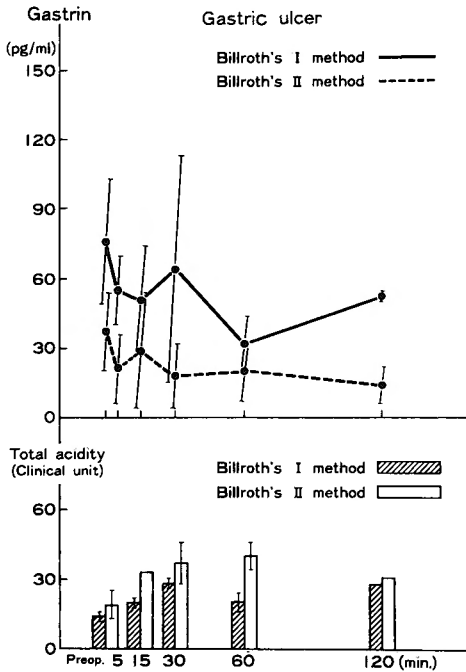


図9

明らかに低下し、G細胞領域である胃幽門腺におけるG細胞の欠落を表わしている。胃癌術後の胃液酸度の変化については、壁細胞領域の減少、幽門由来のガストリン刺激の欠落の結果を表わし、胃幽門癌ではグリシン負荷前後を通じ、酸度は低下した。胃体噴門部癌では、術後の酸度の低下については、術前すでに胃酸低下がみられたことから、術前値との間に明らかな差はみられなかった。

2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍における検討

いわゆる消化性潰瘍⁸⁾における血清ガストリン値については多くの報告があるが、一定の結論は得られていない^{14,51,53)}。血中ガストリン値は胃潰瘍で高く、十二指腸潰瘍で低いとする者^{19,29,31)}、胃潰瘍十二指腸潰瘍ともに高いとする者^{9,37,50)}、胃潰瘍十二指腸潰瘍とも対照との間に差がみられないとする者^{22,55)}などがあるが、これらの差は、併存する胃炎や幽門狭窄^{14,29)}も問題となるのだが、やはり、刺激方法、検査時期により、胃酸による feed back の様相の一段面をとらえているにすぎないからであろうと考えられる。本研究

Serum gastrin and total gastric acidity levels to the oral administration of the glycine (0.5M, 300 ml)

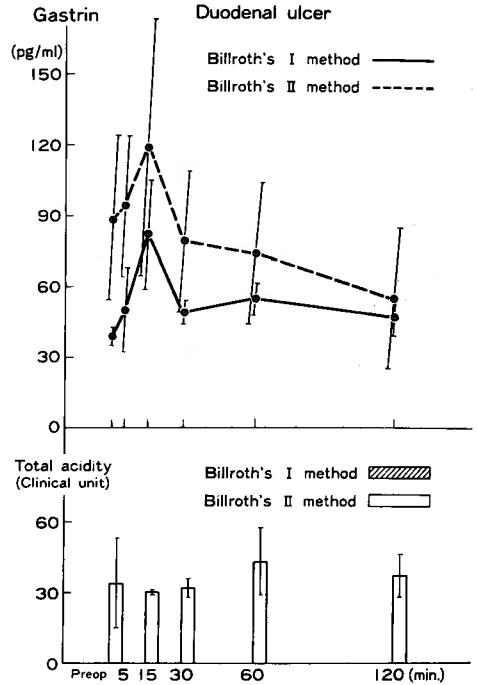


図10

において、胃潰瘍におけるガストリン分泌態度は胃幽門癌と非常によく近似し、全体に低下傾向を示した。さらに総酸度については、グリシン負荷前値は低く、負荷後上昇傾向を示したが、十二指腸潰瘍に較べると、やや低下傾向を示していた。これに対し、十二指腸潰瘍では、グリシン負荷前後のガストリン値は著明に高く、酸度も胃潰瘍、胃癌に較べ高い傾向を示した。十二指腸潰瘍においては種々の刺激方法によってガストリンの分泌態度は異なっても、幽門洞粘膜のG細胞⁴⁷⁾が著明に増加していることは認められており⁴⁷⁾、G細胞がつねに亢進状態にあることから、本実験に用いたグリシンのように、直接G細胞を刺激する場合には容易にガストリンが放出されるものと思われる。十二指腸潰瘍の胃切除後も血中ガストリン値が高い(図8)ことからわかるように、十二指腸潰瘍では十二指腸粘膜におけるガストリン産生細胞^{3,8,11,14,28,40,48)}の過分泌も示唆され、これに胃酸分泌が相まって、十二指腸潰瘍の病因病態を形成しているものと思われる^{4,7,48)}。Gobbel と Adkins¹⁶⁾ はゲラチンに浮遊させた粗精製

ブタガストリンを14日間反復皮下注射することによって、モルモットに十二指腸潰瘍を作成しえたことを報告し、Emås と Grossman は、ブタの幽門前庭部より抽出したガストリン及び、純粋ポリペプチドガストリンⅡを最高胃液分泌刺激量よりも少ない量で、24時間持続注入することによって、猫に十二指腸潰瘍を実験的に作成している等のことからみても、高ガストリン血症が、十二指腸潰瘍形成に重要な役割を演じていることがうかがわれる。一方、ガストリンに拮抗して胃酸分泌抑制作用を示すセクレチンの障害が、十二指腸潰瘍にみられる高ガストリン、胃酸の原因ともいわれており、Bloom⁵⁾ らは、十二指腸内塩酸注入時の血中セクレチン濃度が正常に比し、十二指腸潰瘍群では低いことから、血中へのセクレチン放出機構の障害を指摘している。これと共に、十二指腸潰瘍では胃液酸度は高いにもかかわらず高ガストリン血症であることから、十二指腸潰瘍においては、いわゆるフィードバック機構は正常な regulation 状態ではなく、被刺激性の亢進した迷走神経に対してもガストリン細胞は過刺激状態にあることも推測される。これに対して、胃潰瘍の場合には、むしろ防禦因子の低下の関与が与えられ、胃粘膜血流の低下、 H^+ back diffusion 粘膜の ATP レベルの低下が主因をなす³²⁾ とされている。従って、ガストリン、胃液分泌は本研究結果にみられるように、胃潰瘍による粘膜障害が原因となっており、正常なものは低下するものと考えられる。胃潰瘍切除後、ガストリン値は胃癌切除後におけると同様低下し、胃酸度も同様に低下した。十二指腸潰瘍胃切除後においては、グリシン負荷前後のガストリン値は術前に較べると低下したが、胃癌、胃潰瘍における胃切除後に較べると明らかに高値を示し、諸家の報告⁴⁶⁾ とも一致し、前述したように、十二指腸粘膜におけるガストリン過分泌あるいはセクレチン低下などによる相対的絶対的な十二指腸ガストリン放出過多が示唆された。

3) 再建術式による検討

胃切除後の再建術式としての Billroth I 法 Billroth II 法におけるガストリン分泌の差をみると、胃癌、胃潰瘍においては Billroth I 法による再建後の方が、Billroth II 法に較べ、ガストリン分泌低下はわずかであった。胃切除後には antral gastrin は当然欠落するが duodenal gastrin 分泌は代償的に上昇するとされている。食事の通過によって、十二指腸粘膜が直接刺激されると、それによって、セクレチン、CCK 分泌等と共に duodenal gastrin 分泌がみられるのは当然で

あるため、Billroth II 法に較べ、Billroth I 法においてガストリン分泌が高いものと思われる。これに対し、十二指腸潰瘍では、Billroth I 法に較べ、むしろ、Billroth II 法のガストリン値がより高い傾向を示している。十二指腸潰瘍の場合、前述の如く、十二指腸粘膜内ガストリン細胞は、術前から過分泌状態にあり、迷走神経も異常な興奮状態におかれていると考えられる。この過分泌状態にある duodenal gastrin は迷走神経支配下において、十二指腸内容のアルカル化により産生亢進することが知られていること^{21,49)} から、十二指腸潰瘍に対する術後には、Billroth I 法に比し、より duodenal mucosa がアルカリ化にさらされる Billroth II 法の場合に、ガストリン分泌が異常に高まるのではないかと考えられる。また、過分泌状態にある十二指腸球部の粘膜が、Billroth II 法において、より多く残されていることも関与していると思われる。一般的に胃切除後の生理的な再建については、経口摂取された食物が胃から腸管へ移行し、消化吸収されていく過程で、胃酸は十二指腸でセクレチンを分泌刺激し、セクレチンが膵液分泌を促し、ペプシンにより蛋白質はペプトンに分解され、これが CCK-PZ を分泌する。この CCK-PZ は膵外分泌腺酵素を分泌する。このように十二指腸粘膜には CCK-PZ をはじめ多くの消化管ホルモン²⁵⁾ が存在することから、胃切除後は出来るだけこのようなホルモンに対して合理的な刺激が与えられる再建、すなわち、Billroth I 法による再建法が最も望ましいと考える。幸いなことに、十二指腸潰瘍においても、本研究からも、より効果的にガストリン低下と胃液の減酸効果を期待できる意味で Billroth I 法が望ましいと思われる。

以上、ガストリンは自律神経とともに消化吸収、運搬機能に重要な役割を担っているが、あらゆる外科疾患、就中、胃癌、胃潰瘍、十二指腸潰瘍においては、病変の部位により、また、術後の消化管の欠落、あるいは、再建方法によりガストリン分泌態度に明らかな差がみられ、それぞれの病像形成に重要な役割を演じていることが推察されるのである。

結 論

胃癌患者16名、胃潰瘍患者8名、十二指腸潰瘍患者9名を対象とし、胃切除術前後に0.5モルグリシン300 ml 経口負荷による血清ガストリン値の変動（前値、負荷後5分、15分、30分、60分、120分）を CIS Kit による radioimmunoassay で観察し、併せて、胃液

総酸度を Töpfer-Michaelis 法によって測定した。

その結果

1. 胃癌患者のうち、胃幽門癌の空腹時ガストリン値は 63 ± 24 pg/ml に対し、胃体噴門部癌では 117 ± 21 pg/ml と明らかに低値を示し、グリシン負荷後も低反応を示した。総酸度は幽門部癌において高く、胃体噴門部癌において低く、癌による粘膜損傷および胃酸によるガストリン抑制機序の障害が示唆された。胃切除後は著明な血清ガストリンの低下がみられたが、とくに胃体噴門部癌において著明であった。

2. 胃潰瘍において、空腹時ガストリン値は 61 ± 15 pg/ml で、負荷後も反応は低く、胃酸酸度も高値を示さなかった。

十二指腸潰瘍では、空腹時血清ガストリン値は、 143 ± 24 pg/ml と高値を示し、グリシン負荷後も高値を持続し、総酸度も高い傾向を示した。胃潰瘍切除後、ガストリン値は低下し、酸度も低下したが、十二指腸潰瘍においては低下の割合は少なく、胃癌、胃潰瘍切除後に較べると、明らかにガストリンは高値を示し、十二指腸粘膜に基因するガストリン過分泌が示唆された。

3. 胃癌、胃潰瘍においては、胃切除後、Billroth II 法に較べ、Billroth I 法再建による血清ガストリン値が高い傾向を示し、生理的再建に基づく duodenal gastrin 分泌刺激が示唆された。しかし、十二指腸潰瘍術後では Billroth I 法に較べ、Billroth II 法再建後のガストリン値が高かった。十二指腸潰瘍における迷走神経の被刺激性の亢進に加え、ガストリン過分泌状態にある十二指腸粘膜が、Billroth II 法により隣液などアルカリに直接さらされるためにガストリン分泌が高いものと考えられた。

4. 以上より、胃疾患においては病変の部位により、また、再建の術式により、ガストリン動態は異なった態度を示すが、いずれの疾患においても、Billroth I 法が Billroth II 法に較べより生理的であり、また、とくに十二指腸潰瘍についてもその再発を防ぐ意味からも望ましい術式と考えられた。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師第2外科日笠頼則教授、第1外科戸部隆吉教授に深甚なる謝意を表します。

なお本論文の要旨は、第60回日本消化器病学会総会において報告したものである。

文 献

1) Anderson S, Elwin CE: Relationship between antral acidity and gastrin releasing potency of

chemical stimulants. *Acta Physiol Scand* **83**: 437-445, 1971.

2) Anderson S: Secretion of gastrointestinal hormones. *Ann Rev Physiol* **35**: 431-452, 1973.

3) Berson SA, Yalow RS: Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissues of gastrointestinal tract. *Gastroenterol* **60**: 215-222, 1971.

4) Berson SA, Yalow RS: Radioimmunoassay in gastroenterology. *Gastroenterol* **62**: 1061-1084, 1972.

5) Blooms SR, Wards AS: Failure of secretin release in patients with duodenal ulcer. *Brit Med J* **1**: 126-127, 1975.

6) Byrnes DJ, Young JD, et al: Serum gastrin in patients with peptic ulceration. *Brid Med J* **2**: 626-629, 1970.

7) Dragstedt LR, Oberhelman HA Jr, et al: Experimental hyperfunction of the gastric antrum with ulcer formation. *Ann Surg* **134**: 332-342, 1951.

8) Dragstedt LR: Peptic ulceration—An abnormality in gastric secretion. *Amer J Surg* **117**: 143-156, 1969.

9) Edkins JS: On the chemical mechanism of gastric secretion. *Proc Roy Soc B* **76**: 376, 1905.

10) Elwin CE, Nilson G: Comparison of the effect on gastric acid secretion of some protein compounds releasing gastrin. *Acta Physiol Scand* **59**: (Suppl 213): 37, 1963.

11) Elwin CE, Uvnäs B: Distribution and local release of gastrin. *Gastrin*, ed. Grossman MI, Los Angeles, Univ. Calif. Press: 69-82, 1966.

12) Elwin CE: Stimulation of gastric acid secretion by irrigation of the antrum with some aliphatic alcohols. *Acta Physiol Scand* **75**: 1-11, 1969.

13) Emås S, Grossman MI: Production of duodenal ulcers in cats by infusion of porcine gastrin. *Gastroenterol* **52**: 959-965, 1967.

14) Emås S, Borg I, et al: Antral and duodenal gastrin activity in non-ulcer and ulcer patients. *Scand J Gastroent* **6**: 39-43, 1971.

15) Forssman WG, Orci L: Ultrastructure and secretory cycle of the gastrin-producing cell. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* **101**: 419-432, 1969.

16) Gobbel WG Jr, Adkins RB: Production of duodenal ulcers by exogenous gastrin; an experimental model. *Amer J Surg* **113**: 183-187, 1967.

17) Gregory RA, Tracy HJ: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut* **5**: 103-117, 1964.

18) Grossman MI, Robertson CR, et al: The proof of a humoral mechanism for gastric secretion—the humoral transmission of the distension stimulus. *Amer J Physiol* **153**: 1-9, 1948.

19) Hansky J, Cain MD: Radioimmunoassay of

- gastrin in human serum. *Lancet* **2**: 1388-1390, 1969.
- 20) Hansky J, Soveny C, et al: Effect of secretion on serum gastrin as measured by radioimmunoassay. *Gastroenterol* **61**: 62-68, 1971.
- 21) 林 啓成: 胃外性ガストリン分泌におよぼす迷走神経の作用. *山口医学* **26**: 147-157, 1977.
- 22) 林 慎吾: 消化管疾患における末梢血中ガストリン日内変動について. *日消誌* **75**: 807-817, 1978.
- 23) Hughes WS, Snyder N, et al: Antral gastrin concentration in upper gastrointestinal disease. *Am J Dig Dis* **22**: 201-208, 1977.
- 24) 井村寿男, 鳥塚莞爾, 他: ガストリンキット(CIS-GASK)による血清ガストリンの基礎的並びに臨床的検討. *Medical Postgraduates* **12**: 20-24, 1974.
- 25) 伊藤 漸: 小腸ホルモンによる胃分泌の抑制——胃を中心としたフィードバック機構——. *医学のあゆみ* **85**: 184-195, 昭48.
- 26) Jackson MR, Reeder DD, et al: Dynamic characteristics of gastrin release. *Amer J Surg* **123**: 137-142, 1972.
- 27) Johnson LR, Grossman MI: Intestinal hormones as inhibitors of gastrin secretion. *Gastroenterol* **60**: 120-144, 1971.
- 28) Korman MG, Hansky J, et al: Effect of food on serum gastrin evaluated by radioimmunoassay. *Gut* **12**: 619-624, 1971.
- 29) Korman MG, Soveny C, et al: Serum gastrin in duodenal ulcer. Part I. Basal levels and effect of food and atropine. *Gut* **12**: 899-902, 1971.
- 30) Korman MG, Soveny C, et al: Extragastric gastrin. *Gut* **13**: 346-348, 1972.
- 31) Korman MG, Hansky GAE, et al: Serum gastrin in duodenal ulcer. Part IV. Effect of selective gastric vagotomy. *Gut* **13**: 163-165, 1972.
- 32) 真辺忠夫, 戸部隆吉: 消化性潰瘍と消化管ホルモン. *消化器外科セミナー* **8**: 70-90, 東京, ヘルス出版, 1982.
- 33) 松尾 裕: ガストリンの分泌機構. *医学のあゆみ* **85**: 113-120, 昭48.
- 34) McGuigan JE, Trudeau WL: Immunochemical studies with synthetic human gastrin. *Gastroenterol* **54**: 1005-1011, 1968.
- 35) McGuigan JE: Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence. *Gastroenterol* **55**: 315-327, 1968.
- 36) McGuigan JE, Trudeau WL: Studies with antidiodes to gastrin; Radioimmunoassay in human serum and physiological studies. *Gastroenterol* **58**: 139-150, 1970.
- 37) McGuigan JE, Trudeau WL: Differences in rates of gastrin release in normal persons with duodenal ulcer disease. *N Eng J Med* **288**: 64-66, 1973.
- 38) Nilsson G, Yalow RS, et al: Plasma gastrin and gastric acid responses to sham feeding and feeding in dogs. *Gastroenterol* **63**: 51-59, 1972.
- 39) Oberhelman HA Jr, Dragstedt LR, et al: Physiology of the gastric antrum. *Amer J Physiol* **169**: 738-748, 1952.
- 40) Pearse AGE, Bussolati G: Immunofluorescence studies of the distribution of gastrin cells in different clinical status. *Gut* **11**: 646-648, 1970.
- 41) Pearse AGE, Coulling B, et al: The endocrine polypeptide cells of the human stomach, duodenum and jejunum. *Gut* **11**: 649-658, 1970.
- 42) Reeder DD, Jackson BM, et al: Influence of hypercalcemia on gastric secretion and serum gastrin concentrations in man. *Ann Surg* **172**: 540-546, 1970.
- 43) Sasagawa T, Fujita T, et al: The endocrine cells in the human pyloric antrum. An electron microscope study of biopsy materials. *Arch Histol Jap* **32**: 275-288, 1970.
- 44) Solcia E, Vassallo G: Studies on the G cells of the pyloric mucosa, the probable site of gastrin secretion. *Gut* **10**: 379-388, 1969.
- 45) Solcia E, Capella C: On the standing of the gastrin cell. *Gastroenterol* **61**: 794-795, 1971.
- 46) Stern DH, Walsh JH: Gastrin release in postoperative ulcer patients; evidence for release of duodenal gastrin. *Gastroenterol* **64**: 363-369, 1973.
- 47) 高橋忠雄: 胃十二指腸潰瘍の幽門洞粘膜におけるガストリン細胞分布に関する定量的検討. *日消誌* **75**: 1312-1320, 1978.
- 48) Tobe T, Hemmi K, et al: Distribution of gastrin in human digestive organ demonstrated by direct immunofluorescence. *Arch Histol Jap* **37**: 59-72, 1974.
- 49) 十亀東一: 胃外性ガストリンに関する研究——その分泌機序について. *日外宝* **45**: 279-288, 1976.
- 50) Trudeau WL, McGuigan JE: Serum gastrin levels in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterol* **59**: 6-11, 1970.
- 51) Trudeau WL, McGuigan JE: Relations between serum gastrin levels and rates of gastric hypochloric acid secretion. *New Eng J Med* **284**: 408-412, 1971.
- 52) Uvnäs B: The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion. *Acta Physiol Scand* **4** (Suppl 13): 3-86, 1942.
- 53) Walsh JH, Yalow RS, et al: The effect of atropine on plasma gastrin response to feeding. *Gastroenterol* **60**: 16-21, 1971.
- 54) Wyllie JH, Boulous PB, et al: Plasma gastrin and acid secretion in man following stimulation by food, meat extract and insulin *Gut* **13**: 887-

- 893, 1972.
- 55) 矢花 剛, 阿部 弘, 他: Gastrin の Radioimmunoassay に関する基礎的検討と血清尿および胃液内ガストリンに関する基礎的検討. 日消誌 **69**: 244-246, 1972.
- 56) Yalow RS, Berson SA: Radioimmunoassay of gastrin. *Gastroenterol* **58**: 1-14, 1970.