



小腸広範切除後胃酸過分泌の発生機序に関する実験的研究

関谷，勝行

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

1977-05-11

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0481

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000481>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	せき 関	や 谷	かつ 勝	ゆき 行	(兵庫県)
学位の種類	医学博士				
学位記番号	医博ろ第407号				
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当				
学位授与の日付	昭和52年5月11日				
学位論文題目	小腸広範切除後胃酸過分泌の発生機序に関する実験的研究				

審査委員	主査	教授	光野孝雄	
		教授	杉山武敏	教授 馬場茂明

論文内容の要旨

I はじめに

小腸広範切除（以下小腸広切と略す）後、胃酸分泌が異常に増加することについては多くの報告がある。Stassoff が実験的に胃液分泌の亢進を認めて以来、臨床例でも胃酸分泌の亢進のため、胃・十二指腸潰瘍の発生が認められ、注目をあつめるようになった。

その原因として胃酸分泌刺激物質の増加、あるいは小腸起源の胃酸分泌抑制物質の減少などが推察されているが、その発生機序は判然としていない。またその治療法が種々試みられているが、その評価は一定していない。

著者はイヌに小腸広切を行い、胃酸分泌の亢進を証明し、血中 gastrin 値および secretin 値などを、radioimmunoassay 法などにより測定し、その発生機序を主に消化管ホルモン面より検討して、興味ある知見を得たので報告する。

II 実験動物ならびに研究方法

1. 実験動物

肝および腎機能正常な雑種成犬を用いた。

2. 刺激方法

肉ダンゴ10g/kg とスープ10ml/kg を投与した。一部に試験食刺激後、直ちに secretin を 0.2, 0.4, 0.8CU/kg-hr, 経静脈的に投与した。

3. 採血方法

第1群は小腸広切前および後、1週・2週・3週・4週の早朝空腹時計5回、第2群は小腸広切前およ

び後3週目に、刺激前・刺激後5分・10分・20分・30分・60分・120分の計7回採血した。

4. 胃液採取方法

Heidenhain pouch より、小腸広切前および後3週以上経過してから採液した。

5. 手術方法

第1群は小腸広切のみ、第2群は Heidenhain pouch 作成後、小腸広切を行った。即ち膀胱開口部から約2cm末梢部より、回盲弁までの小腸上部3/5を切除し、端々吻合した。

6. 測定項目および測定法

A. 胃液

i) 液量 (ml/hr)

ii) H^+ 含有量 (mEq/hr)

B. 血液

i) gastrin

第1群は大倉の抗体を用い、第2群は CIS kit を用いた。

ii) secretin

橋の抗体を用い、合成ヒト secretin を standard に使用した。

iii) 肝機能

血清蛋白、コレステロール、ビリルビン、ZTT, AIP, ChE, GOT, GPTなどを測定した。

Ⅲ 実験成績

1. 胃液

A. volume output

i) 術前対照群

基礎分泌時が $0.8 \pm 0.3 \sim 1.0 \pm 0.2$ ml/hr で、刺激1時間後に 8.7 ± 3.5 ml/hr と増加し、以後は徐々に減少し4時間後には 1.5 ± 0.7 ml/hr となった。

ii) 小腸広切群

基礎分泌時が $2.4 \pm 0.8 \sim 2.9 \pm 0.9$ ml/hr で、刺激1時間後に 12.2 ± 2.5 ml/hr と増加し、4時間後には 3.6 ± 0.8 ml/hr と減少した。

B. acid output

i) 術前対照群

基礎分泌時が $0.10 \pm 0.03 \sim 0.09 \pm 0.03$ mEq/hr で、刺激1時間後に 0.99 ± 0.40 mEq/hr と増加し、4時間後には 0.23 ± 0.07 mEq/hr と徐々に減少した。

ii) 小腸広切群

基礎分泌時が $0.25 \pm 0.10 \sim 0.29 \pm 0.11$ mEq/hr で、刺激1時間後に 1.71 ± 0.42 mEq/hr と急激に増加し、2時間後も 1.07 ± 0.16 mEq/hr と高値を持続したが、4時間後には 0.43 ± 0.10 mEq/hr と減少した。

C. secretin 負荷後の acid output

i) 術前対照群

基礎分泌時が 0.03mEq/hr, 負荷 1 時間後が 0.05~0.21mEq/hr, 2 時間後 0.02~0.05mEq/hr, 3 時間後 0.04~0.10mEq/hr, 4 時間後は基礎分泌時の値まで減少した。

ii) 小腸広切群

基礎分泌時が 0.10~0.16mEq/hr, 負荷 1 時間後が 0.27~0.52mEq/hr, 2 時間後 0.19~0.38mEq/hr で以後基礎分泌時の値まで減少した。

2. 血中 gastrin 値

A. 基礎分泌時 gastrin 値 (第 1 群)

対照群の gastrin 値は 80 ± 5 pg/ml で, 小腸広切後 1~4 週では $70 \pm 4 \sim 93 \pm 12$ pg/ml であった。

B. 刺激後 gastrin 値 (第 2 群)

i) 術前対照群

基礎分泌時が 24 ± 3 pg/ml で, 刺激後 5 分で上昇しはじめ, 20 分後に 46 ± 13 pg/ml と最高値になり, 120 分後 30 ± 6 pg/ml と減少した。

ii) 小腸広切群

基礎分泌時が 38 ± 8 pg/ml で, 刺激後 5 分より増加し, 10 分後 58 ± 14 pg/ml と最高値となり, 120 分後 36 ± 7 pg/ml と減少した。

3. 血中 secretin 値 (第 2 群)

A. 術前対照群

基礎分泌時が 52 ± 16 pg/ml で, 刺激後 5 分に 34 ± 10 pg/ml と減少し, 10 分後 54 ± 16 pg/ml と増加, 30 分後 36 ± 11 pg/ml と減少, 60 分後再び 56 ± 21 pg/ml と増加し, 120 分後に 53 ± 23 pg/ml と基礎分泌時の値にもどった。

B. 小腸広切群

基礎分泌時が 25 ± 12 pg/ml で, 刺激後 5 分では変化せず, 10 分後 30 ± 16 pg/ml, 20 分後 18 ± 5 pg/ml と減少したが, 30 分以後は基礎分泌時とほとんど変わらず, 平坦な pattern を示した。

4. 肝機能

小腸広切犬では, 総蛋白 5.0~6.3g/dl, コレステロール 74~88mg/dl, 総ビリルビン 0.2~0.8mg/dl, ZTT 1.5~10.1 U, ALP 1.7~14.0 KAU, ChE 0.3~0.7 Δ PH, GOT 23~60U, GPT 10~1,000 U であった。

5. 小腸広切後の病理組織像

胃体部, 胃幽門部, 十二指腸, 回腸, 肝を検討した。胃体部粘膜層の肥厚が一部に認められたが, 胃は他に著変を認めなかった。十二指腸に一部リンパ濾胞の腫大を認めたが, 粘膜層は十二指腸, 回腸とも著変がなかった。

異常肝機能例では Glisson 鞘に炎症細胞浸潤がみられたが, 他は特に変化を認めなかった。

IV 考 察

小腸広切後の胃酸分泌亢進の発生機序を大別すると, 術後 corticosteroid, 肝障害時に発生する histamine 様物質, gastrin などの胃酸分泌刺激物質が増加し, その刺激によるとするものと, 小腸に存在

する serotonin, histaminase, secretin, cholecystokinin - pancreozymin (CCK-PZ), gastric inhibitory polypeptide (GIP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP) などの胃酸分泌抑制物質が小腸切除により減少するため、胃酸分泌が亢進するという考えがある。

corticosteroid を原因とする説は Osborne らにより否定的であり、histamine 様物質を原因とする説は Landor らが否定した。内因性 gastrin 説は Stasoff らが gastric stasis を認めたことなどによるが、Osborne らはX線透視により、gastric stasis を否定している。

著者が血中 gastrin 値を測定した成績では、基礎分泌時の値は小腸広切前平均 80pg/ml で、小腸広切後 1～4 週の間は 70～93pg/ml と、小腸広切により、有意の増加が認められなかった。小腸広切後 3 週目に、基礎分泌時および刺激後 5～120分にわたってみると、基礎分泌時が平均 38pg/ml で、刺激後は 58～36pg/ml であった。これを術前と比較すると、基礎分泌時、刺激後ともに有意の増加を認めなかった。

組織像でも、胃体部は壁細胞の増生をみたが胃幽門部には著変を認めず、小腸も拡張などの変化はみられなかった。このように組織像からも gastrin の分泌亢進を示す像は得られなかった。

serotonin や histaminase の減少を原因とする説は、それぞれ Fischer らにより否定的である。

著者は secretin 0.2～0.8CU/kg-hr 負荷により、小腸広切前のみでなく、広切後も secretin 負荷の量が増すに依りて、胃酸分泌の抑制効果が表われ、広切前の値に近づくことを認めた。また著者が gastrin と同様に基礎分泌時、刺激後 5～120分にわたって、血中 secretin 値を測定すると、小腸広切前が基礎分泌時、平均 52pg/ml で、刺激後は 34～56pg/ml であった。小腸広切後は基礎分泌時が 25pg/ml で、刺激後は 18～30pg/ml で刺激によっても、基礎分泌時とほとんど変らなかった。即ち小腸広切後は広切前に比べて減少傾向を示した。

これらのことより小腸広切後、胃酸分泌亢進の発生機序は gastrin などの増加によるものではなく、secretin などの胃酸分泌抑制物質の産生部位が切除されたため、常在の胃酸分泌抑制機構が破綻し、胃酸分泌が亢進したものと考えている。

外科的治療法として、胃切除術を行うことは問題が多く、迷切兼幽門形成術を有効とする説が多いが、今後更に検討すべき問題である。保存的治療法として、secretin, crude CCK-PZ の投与により、胃酸分泌の抑制を認めた著者らの成績などより、これら消化管ホルモンの応用も一法かと考える。

V お わ り に

小腸広切後、胃酸分泌亢進の発生機序に関して種々の説があるが、著者はイヌを用い、主に消化管ホルモン面より検討した。

小腸広切により胃酸分泌は増加したが、血中 gastrin は増加せず、血中 secretin の減少傾向を認めた。secretin 負荷により小腸広切後、術前のレベルまで胃酸分泌の抑制をみた。組織学的に小腸広切後肝は正常で、胃は壁細胞が増加したが、幽門部は変化なく、小腸も著変を認めなかった。

これらのことより胃酸分泌亢進の発生機序は、secretin などの消化管ホルモンの減少によるものと考えられる。したがって治療法として、迷切術などの手術療法のほかに、これらの消化管ホルモンの投与も一法かと考える。

論文審査の結果の要旨

小腸広切後、胃酸分泌が異常に増加し、胃潰瘍の発生など、術後新しく病的状態を生ずることは従来知られていた。しかしその原因については術後、コルチコステロイド、肝障害時に発生するヒスタミン様物質、内因性ガストリンなどの胃酸分泌刺激物質の増加、或は小腸広切によって小腸起源のセロトニン、ヒスタミナーゼ、セクレチン、GIP、VIPなどの胃酸分泌抑制物質の減少が推察されているが、まちまちであるので、その治療法、或は予防法でも一定したものがなかった。そこで著者は、その原因の究明のため、実験的に種々検討した。

即ち、雑種成犬に小腸広切だけを行った群と、イヌに Heidenhein pouch 作成して完全回復をまって小腸広切を行った群の2群を作って実験したが、小腸広切は小腸上部2/3切除して端々吻合し、その前後の胃液及び血液を採取して検討した。

その結果、小腸広切後、胃酸分泌は有意に増加した。しかし小腸広切後、肝機能障害は有意に発生せず、また小腸広切後、胃体部壁細胞の増加が認められたが、胃幽門部は著変がなく、小腸にも拡張がなかった。また、血中ガストリン値は試験食刺激前後ともに有意の増加をみなかった。これらのことより小腸広切胃酸分泌の増加は胃酸分泌刺激物質の増加に基づくものではないと考えた。

他方セクレチンについては、試験食刺激後セクレチンを0.2, 0.4, 0.8CUと種々量をかえて負荷し、胃酸分泌状態をみたところ、小腸広切群では負荷量が多くなるにつれて胃酸分泌抑制効果が現われ、胃酸分泌量は0.8UC負荷ではほぼ術前対照群のそれにまで減少した。また試験食刺激後、血中セクレチン値の変動は、小腸広切では術前対照群に比較して明らかな有意差はなかったが、刺激後測定、各時間ともに平均値はすべて低値を示し、セクレチンの減少傾向がみられた。従って小腸広切後胃酸分泌の増加はセクレチンなどの小腸起源の胃酸分泌抑制ホルモンの腸切除による減少が考えられた。そして胃酸分泌亢進の治療法として迷切などのほかに保存的治療法としてセクレチン、crude CCK-PZなど、胃酸分泌抑制ホルモンの投与も一法であろうと考えた。

本研究は、小腸広切後胃酸分泌亢進について、その原因を研究したものであるが、従来定説のなかった本問題に重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認められた。よって本研究者は、医学博士の学位を得る資格があると認められた。