

# 胃分泌抑制機構と胃・十二指腸潰瘍の外科療法

## —とくにセクレチンとガストリンの 相互関係に関する臨床的検討—

横浜市立大学第二外科教室

杉山 貢\* 山中 研\* 滝沢 利男\*  
丹羽 正幸\* 佐藤 一美\* 杉田 秀雄\*  
福島 恒男\* 藤沢 祥夫\* 竹村 浩\*\*  
大久保高明\*\* 土屋 周二\*\*\*

### MECHANISM OF GASTRIC SECRETORY INHIBITION IN THE PATIENTS WITH PEPTIC ULCER: GASTRIN AND SECRETIN

Mitsugi SUGIYAMA, Ken YAMANAKA, Toshio TAKIZAWA, Masayuki NIWA,  
Kazumi SATOU, Hideo SUGITA, Tsuneo FUKUSHIMA, Sachio FUJISAWA,  
Hiroshi TAKEMURA, Takaaki OOKUBO, Shuuji TSUCHIYA

Second Department of Surgery Yokohama City University School of Medicine

**要旨** 生体の調節機構という面から胃酸分泌抑制機構に注目し、消化性潰瘍症例に十二指腸粘膜より抽出したセクレチン (E-286-001) を使用し、手術前後の胃酸とガストリン分泌の変化を検討した。対象は手術前 169 例、手術後 78 例であった。手術前ではセクレチンは、各種の胃疾患により胃酸およびガストリン分泌に対する抑制効果に差が生じた。手術後例では幽門洞 (ガストリン最密区域) を切除してあるか否かにより差が生じ、迷走神経切断による影響は乏しかつた。しかし迷切兼ドレナージ合併術式後では、セクレチンは明らかなる抗ガストリン作用を示した。すなわちセクレチンは、分泌亢進状態のガストリン産生細胞と壁細胞には抑制的に働いていることが判つた。消化性潰瘍症に対する手術術式の選択に関して、従来の胃酸分泌態度に加えて、血清ガストリン値を指標とした試みを紹介した。

### 緒 言

胃・十二指腸潰瘍の外科療法には多くの術式が<sup>1)2)3)4)5)6)</sup>あるが、その目的とするところは主として、胃液酸度の分泌をおさえ、いわゆる攻撃因子を制圧しようという点に主眼がおかれている。これらに関する理論的根拠は、胃分泌の病態生理、とくに迷走神経の支配やガストリンの意義が明らかとなるにつれて、ますます洗練されてきた。しかし、これに比べて胃・十二指腸潰瘍症発生に関する、いわゆる防禦因子の面からの検討はまだ余り

行われていない。防禦因子の主なものの 1 つに粘液産生などの直接的な粘膜防禦機構であり、もう 1 つは胃分泌の抑制機構である。後者については、小腸から分泌される体液性因子としてのエンテロガストロンと総称されるものが古くから想定されており、また十二指腸内腔の酸度の上昇は胃分泌を抑制することが知られ、これには消化管ホルモンの 1 つであるセクレチンが関与しているといわれている。生体の調節機構という面から胃酸の分泌をながめてみると、一方ではガストリン、迷走神経などによる分泌促進機構と、他方においてはエンテロガストロン、セクレチンなどによる抑制機構が作用し、homeostasis を維持し、また粘膜面に対する著しい障害作用を防いでいると考えられ、消化性潰瘍症の発生はこ

\* 横浜市立大学第二外科教室

\*\* 同 講師

\*\*\* 同 教授

これらの調節機構の失調が大きな役割をもっていると考えられる。

われわれは、セクレチンによる分泌抑制機構が、胃・十二指腸潰瘍症の胃酸やガストリン分泌はどのように変動するかを、またこれまで多くの手術術式(広範囲胃切、幽門洞切除、各種の迷走神経切断術)が、これに対しどのような影響をもっているかを検討した。その結果、十二指腸潰瘍症には抑制機構の低下などがみられるものがあるなど、臨床的にも術式検討に応用できるような興味ある知見が得られたので報告したい。

薬剤・対象および方法

1) 使用薬剤

豚の十二指腸粘膜より抽出したセクレチン (E-286-001) は、1アンプル (2 ml) 中に50単位 (Crick, Harper and Raper Unit) のセクレチンを含有している。本剤の化学構造は27個のアミノ酸から成り、11個の異なるアミノ酸を有している helix 構造を形成した強塩基性ポリペプチドである (表1)。

表1 Secretin の構造

His·Ser·Asp·Gly·Thr·Ser·Glu·Leu—Ser·Arg·Leu·Arg·Asp·Ser·Ala·Arg·Leu·Gln—Arg·Leu·Leu·Gln·Gly·Leu·ValNH <sub>2</sub>
--

2) 対象

対象としては胃に対する手術例を選び、手術前のもの169例、((胃・十二指腸潰瘍症例 (16歳より73歳まで) 133症例 (男92・女41)、胃癌症例 (24歳より81歳まで) 36症例 (男21・女15))で、手術後のものは78症例であった。術式別にみると、幽門洞切除及び広範囲切除術31症例、幽門洞切除兼迷切合併術33症例、幽門成形兼迷切合併術14症例であった。なお、術後例はいずれも6カ月以上経過例であった (表2)。

3) 検査方法

早朝空腹時に胃ゾンデを挿入し、テトラガストリン 4γ/kg i.m, ヒスタミン 2mg/kg i.m, レギュラーインシュリン 0.4u/kg i.vなどによる従来より行われている胃液検査を行い、その終了後にセクレチン1u/kg 静注した。そして、静注前、後15, 30, 45, 60分にはほぼ同時に胃液と肘静脈血 2~3 ml を採取した。胃酸濃度測定には Töpfer-Michaelis 法を用いて測定した。また、血清ガストリン値測定には C.I.S 製の Radioimmunoassay kit を用いた。なお、測定の操作法は表3<sup>9)</sup> に示したが、い

表2 対象

手術前		手術後 (6 ヶ月以上)	
疾患別	症例数	術式別	症例数
胃潰瘍	58	幽門洞切除 + 広範囲切除	31
十二指腸潰瘍	47	幽門洞切除 + 迷切合併	33
胃・十二指腸共存潰瘍	28	幽門成形 + 迷切合併	14
胃癌	36	計	78
計	169		

表3 Gastrin Radioimmunoassay の操作法

Group tube No.	Total activity	Blank	Standard	curve	Sample
Step	177	324	508	7516	17700
1) Buffer	0.9 ml	0.9 ml	0.8 ml	0.7 ml	0.7 ml
2) Standard solution	—	—	—	0.1 ml	—
3) Sample	—	—	—	—	0.1 ml
4) <sup>125</sup> 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) Mix	vortex mixer				
9) Charcoal suspension	—	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
10) Mix	vortex mixer → wait 5 min. at 4°C				
11) Centrifugation	1,500~2,000 r.p.m. 15 min. at room temperature				
12) Water	0.5 ml	—	—	—	—
13) Decant	transfer the supernatants				
14) Count	γ-counter				

結果の算出法

- ・(O) - (C) = 100
- ・(St) - (C) / (O) - (C) × 100 = Standard curve
- ・(Sx) - (C) / (O) - (C) × 100 = Gastrin concentration in sample
- ・ガストリン結合能力
- ・(O) - (C) / (T) - (C) × 100 = 30~60%

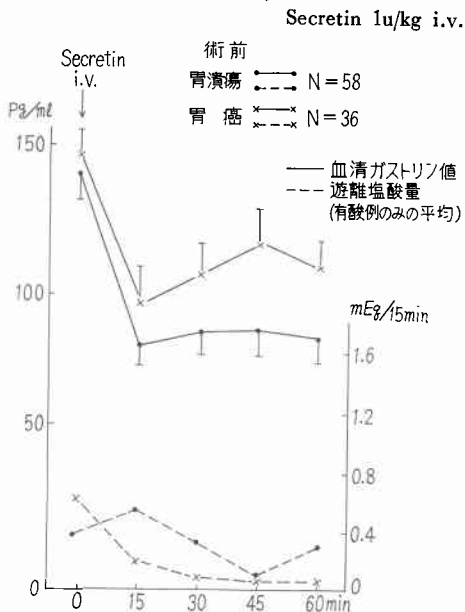
れも duplicate にて施行した。

結果

1) 手術前の外因性セクレチン刺激による胃酸分泌態度と血清ガストリン値の変化

① 胃潰瘍症例: 血清ガストリン値は刺激前 78~150 pg/ml (140.3 ± 8.9 pg/ml) であり、その値は潰瘍の存在部位が噴門側に寄る程高値を呈した。遊離塩酸は低酸から正酸の範囲内にあり、いわゆる高位潰瘍である程低値であった。すなわち、ガストリン、インシュリンによる胃酸分泌態度は、遊離塩酸分泌量 10 mEq/h, 最高遊離塩酸度 60 Cl.U., 基礎分泌量は 4 mEq/h 以下であった。こ

図1 セクレチン刺激による胃分泌・血清ガストリン値の変化 (各疾患別)



これらの症例にセクレチンを静注すると、15分～30分の間に血清ガストリン値は $78.1 \pm 6.2$  pg/mlと低下し、45分後には再び上昇していた。刺激後15分の血清ガストリン値低下率は、 $48.8 \pm 62.1\%$ であった。この採血間隔をさらに5分にて精査すると、20分～25分で最低となった。また、セクレチン $2\mu$ /kg 静注刺激すると、その抑制時間は延長傾向を示した(図1)。遊離塩酸度はセクレチンにより低下し、遊離塩酸分泌量はむしろ上昇する如くであるが、いずれもわずかで有意の差はなかった。

② 胃癌症例：進行胃癌症例の遊離塩酸は低酸例が多く、中には無酸例もあり、胃体部に病変が大きい程著しかつた。血清ガストリン値は刺激前では $142.0 \pm 7.8$  pg/ml であつた(図1)。これらの症例にセクレチン $1\mu$ /kg 静注すると、血清ガストリン値は15分～30分後にかけて低値を示しそのまま持続して、抑制効果は刺激前の $52.4 \pm 9.1\%$  であつた。遊離塩酸も抑制されるがその率は極めて低かつた。

③ 十二指腸潰瘍および胃・十二指腸共存潰瘍症例：大部分は術前、ガストリン、インシュリン刺激による胃酸分泌態度は、遊離塩酸量 $10\text{mEq/h}$ 、最高遊離塩酸度 $60\text{Cl.U.}$ 、基礎分泌量 $4\text{mEq/h}$  以上であつた。刺激前の血清ガストリン値は $51.6 \pm 6.1$  pg/mlであり、共存潰瘍の方がわずかに高かつたが有意の差はなかった。これらの症例にセクレチンを静注した結果、血清ガストリン値は刺激前の平均 $88.0 \pm 10.1\%$  となり、抑制効果は軽度であ

図2 セクレチン刺激による胃分泌・血清ガストリン値の変化 (各疾患別)

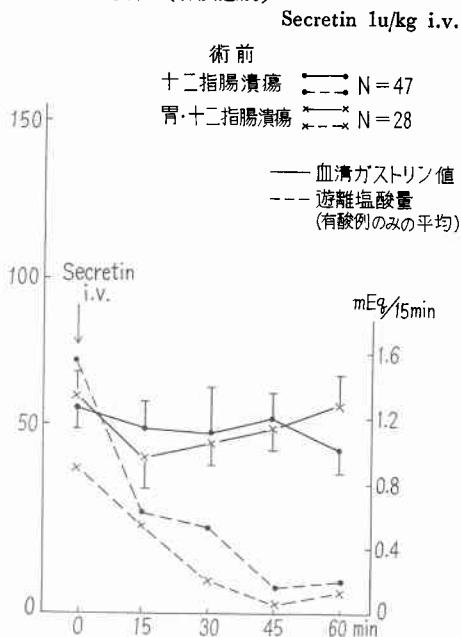
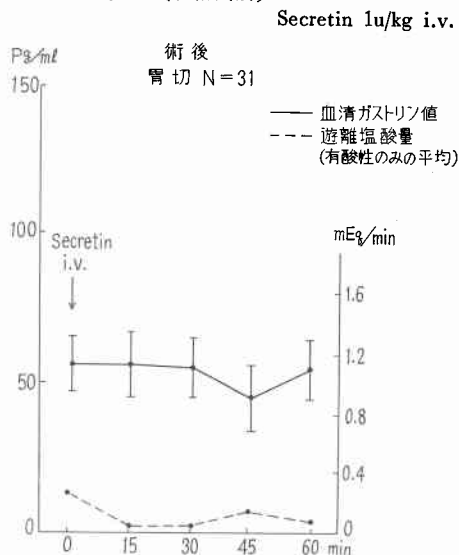


図3 セクレチン刺激による胃分泌・血清ガストリン値の変化 (各術式別)



つた。しかし、遊離塩酸分泌に対する抑制効果は極めて顕著で、15分～30分で $38 \sim 45\%$  となり、45分で $15 \sim 20\%$  になり、これはさらに60分まで持続していた(図2)。

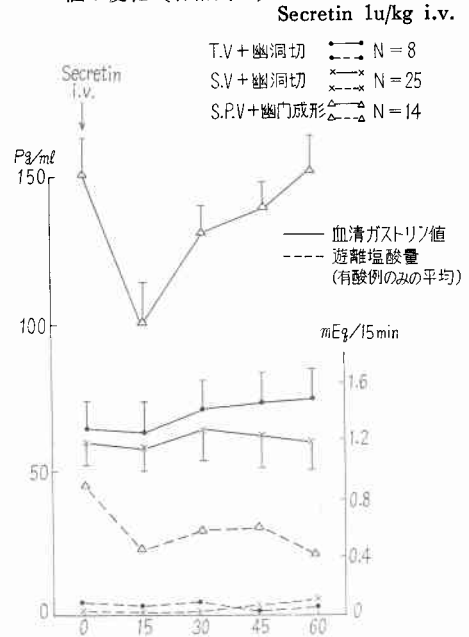
2) 手術後の外因性セクレチン刺激による胃酸分泌態度と血清ガストリン値の変化

術後6カ月以上を経過したものを対象とした。胃潰瘍症例に対する潰瘍を含めた幽門洞切除および胃癌症例に対する胃亜全摘出術後の群では、セクレチン刺激により血清ガストリン値の変化はほとんどみられなかった。また、胃液酸度(図3では有酸例のみをあげている)もその変化は極く軽度であつた。十二指腸潰瘍症例に対する幽門洞切除兼迷切合併例では、全迷切、選択的胃迷切のいずれの場合も、セクレチンによる血清ガストリン値の変化は著明でなく、遊離塩酸量(有酸例のみの平均)も変化に乏しかつた。十二指腸潰瘍に対する近位選迷切兼幽門成形術後例では、手術前に比し空腹時血清ガストリン値は2.0~2.5倍に上昇していた。これにセクレチンを投与すると、投与前の平均66%にさがり明らかな抑制効果がみられた。また、セクレチンの遊離塩酸に対する分泌抑制率は約50%を示した(図4)。

胃・十二指腸潰瘍に対する手術術式の選択への応用  
消化性潰瘍に対する手術術式の選択には、

- 1) 潰瘍の存在部位(胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 共存潰瘍か)
- 2) 選択的手術か救急手術かを念頭におかねばならない。
- 3) つぎに従来検討されている胃液分泌態度に加えて、血清ガストリン動態による選択基準を参考にして行う(図5)。

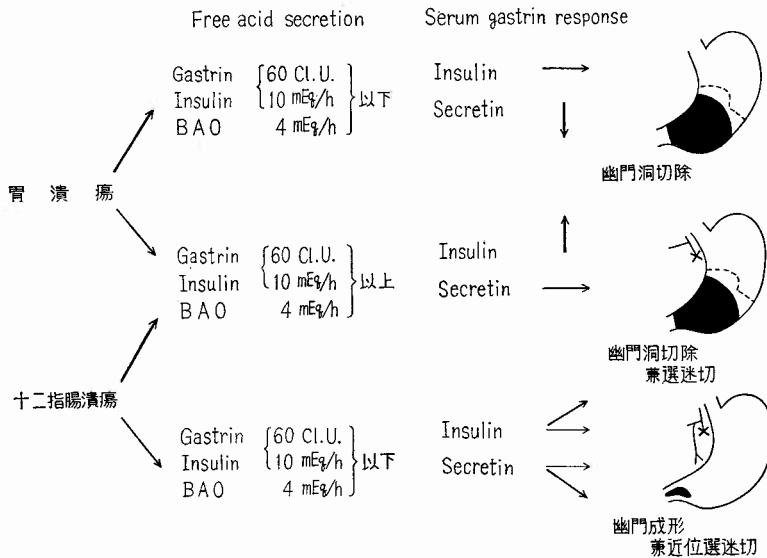
図4 セクレチン刺激による胃分泌・血清ガストリン値の変化(各術式別)



i) 術前, ④ガストリン, インシュリン刺激による胃酸分泌が遊離塩酸量10mEq/h, 最高遊離塩酸度60Cl.U., 基礎分泌量4mEq/h以上である。

⑤ インシュリン刺激に対する血清ガストリン反応が

図5 手術術式の選択



明らかで、その peak 値が空腹時（刺激前の basal serum Gastrin 値）の2倍以上。

㉔ セクレチン刺激による抗ガストリン作用 (anti gastrin pattern) が少ないという条件を備えた症例では、幽門洞切除に迷切を合併し、迷走神経、幽門洞、消化管ホルモンなどに対するあらゆる面での対策をたてる。一方、胃潰瘍を共存する十二指腸潰瘍でも同じ術式を施行するが、胃潰瘍単独でも上記の条件をそなえるものには、十分な減酸をはかる見地から胃潰瘍でも幽門洞切除に迷切を合併する。

ii) 術前㉔ガストリン、インシュリン刺激の胃酸分泌態度が、遊離塩酸量10mEq/h、最高遊離塩酸度60Cl.U.、基礎分泌量4mEq/h以下である。

㉕ インシュリン刺激に対する血清ガストリン反応が軽度の場合。

㉖ セクレチン刺激による抗ガストリン作用が中等度である十二指腸潰瘍には、迷切に幽門成形術を行う。この際の迷切には原則として近位迷切 (S.P.V.) を採用する。

iii) 術前㉔ガストリン、インシュリン刺激の胃酸分泌態度が、遊離塩酸量10mEq/h、最高遊離塩酸度60Cl.U.、基礎分泌量4mEq/h以下である。

㉗ インシュリン刺激に対する血清ガストリン反応が不変、もしくは軽度の場合。

㉘ セクレチン刺激による抗ガストリン作用が著明な場合の胃潰瘍症例には、幽門洞切除のみを採用する。

#### 考 案

セクレチンの胃液分泌抑制作用については古く、1869年 Padow<sup>9)</sup> によつて示唆された。また1902年 Bayliss & Starling によつて、セクレチンがイヌの小腸粘膜より抽出された。しかし、その作用機序については大略表4の如き諸説があり、不明のまままで今日に至っている。その説明として、① セクレチンは血中でガストリンを破壊する、② 血中でガストリンを中和する、③ アミノ酸の構造上の類似による競合作用により抑制するなど諸説があげられてきたが、1968年 Mc Guigan<sup>7)</sup> により血中のガストリンの Radioimmunoassay が始まり、Berson and Yalow らにより血清ガストリン測定が確立されていらい、ガストリンとセクレチンの相互作用が再び注目され、それによりセクレチンの作用機序を、さらに④ ガストリン産生細胞（以下G細胞）のガストリン分泌（遊離）を抑える、⑤ ガストリンに対する非競合的抑制である、⑥ セクレチンが直接胃酸を抑制するのでな

表4 セクレチンの胃液分泌抑制機序の諸説

- ① 血中でガストリンを破壊する。
- ② 血中でガストリンを中和する。
- ③ ガストリンとの競合作用により抑制する。
- ④ ガストリン産生細胞よりのガストリン遊離を抑える。
- ⑤ ガストリンと非競合的に直接抑制する。
- ⑥ 直接胃酸を抑制しないで、重炭酸塩を分泌することにより抑制する。

くて、十二指腸内へ重炭酸塩を分泌するなど、新しい知見があげられている。さて、動物実験では、合成ガストリンなどの胃分泌刺激剤を投与した時の、外因性セクレチンの胃分泌抑制効果に関して多くの報告がある。イヌおよびラットでは、試験食、合成ガストリン (tetra, penta gastrin) による胃分泌に対して、セクレチンは抑制作用を示し、しかも maximal & super maximal dose のガストリン刺激による場合にも、その抑制作用<sup>10) 11) 12)</sup> がみられるという。しかし男全<sup>14)</sup> は、ラットではそのような効果はみられなかつたと述べ、確に実験動物による差がみられる。また、胃分泌は外因性のガストリン刺激によりヒスタミンを介して亢進し、胃におけるガストリン分泌は外因性のセクレチンで抑制されるが、ヒスタミン自身に対するセクレチンの効果はみられない。しかし、セクレチンの submaximal dose 32u/kg ではこれを抑制するといわれている。迷走神経と関係の深いアセチルコリン刺激<sup>15)</sup> による胃酸分泌に対するセクレチンの作用はこれを抑制すると述べ、Greenlee<sup>16)</sup> はインシュリン、2-deoxy glucose 刺激による胃酸分泌は抑制されるが、bethanecol 刺激の場合は抑制されるという。Hansky<sup>17)</sup> らは、外因性セクレチンはG細胞からのガストリン分泌を抑制すると報告している。ガストリンとセクレチンの相互関係を考える場合、両者の生体内における代謝が重要な問題となる。Davidson<sup>18)</sup> の報告によると、腎臓では腎動脈血中のガストリンの平均30%が腎を通過することにより extract される。また、Becker<sup>19)</sup> らは小腸により、内因性ガストリンを平均40%も extract されると述べている。なお、小腸大量切除、とくに上部小腸の大量切除後の胃液分泌亢進に関しては、上部小腸に存在するセクレチンなどの体液性物質による抗ガストリン作用も無視することはできない。また、著者<sup>20)</sup> らはイヌを使用し、内因性ガストリンが肝臓においては不活性化されないことを証明した。なお、これは迷走神経刺激剤である2-deoxy glucose(100mg/kg i.v.) 投与時におい

でも同様であつた。

一方、セクレチンの体内代謝についてはなお不明な点が多いが、消化管の内外分泌の調節機構の1つとして、セクレチンの胃分泌に対する作用をとらえるべきであろう。

今回、胃潰瘍症例、十二指腸潰瘍症例、胃・十二指腸共存潰瘍症例、胃癌症例の総計245例について、手術前後に経静脈的セクレチン刺激を行い、胃酸分泌態度と血清ガストリン値の動態を検討した。手術前の胃潰瘍や胃癌症例では、胃酸分泌が低下している症例が多く、血清ガストリン値は一般に高い。かかる症例ではセクレチンの静注で血清ガストリン値は低下する。すなわち、セクレチンは抗ガストリン作用を呈する。しかし、これら胃潰瘍や胃癌症例の場合、胃酸分泌はもともと低下し、かつセクレチンによつて胃酸分泌が抑制されるかについては明らかな答は得られなかつた。したがつて、少なくともセクレチンは機能が亢進しているガストリン産生細胞からのガストリン分泌を抑えることは間違いないであろう。しかし、このような症例のように機能低下状態にある壁細胞の胃酸分泌を抑制する作用は少ないと考えられる。

十二指腸潰瘍および胃・十二指腸共存潰瘍症例は、ほとんど全例で胃酸分泌は亢進しており、その血清ガストリン値は低値であつた。この症例群では、外因性セクレチンにより胃酸分泌は抑制されたが、血清ガストリンはほとんど影響を受けなかつた。すなわち、セクレチンは過分泌状態にある壁細胞の機能を著しく抑制するが、すでに調節されているガストリン産生細胞への抑制作用は軽度であることを意味していると考えられる。換言すれば、外因性セクレチンは胃液の高酸例に対して、壁細胞からの胃酸分泌の抑制作用を有し、機能亢進状態にあるガストリン産生細胞に対して、抗ガストリン作用を有すると考えられる。

つぎに、各術式別に胃手術後におけるセクレチン刺激に対する、胃酸分泌態度と血清ガストリンの変動について検討した。ただし、今回は同一症例における術前・術後の変化をみるのではなく、術前後についてそれぞれの平均値を求めて考察したものである。

胃切除例（胃潰瘍および胃癌症例）では幽門洞が切除されており、胃酸分泌は低下し、血清ガストリン値もやや低い傾向であつた。これらに対するセクレチンの抑制効果はほとんどなかつた。幽門洞切除兼迷切合併術後では、全迷切および選胃迷切のいずれにおいても胃酸分

泌態度は低下するが、血清ガストリン値は健康人のそれと余り変らない値であつた。この群のセクレチン刺激の結果は、胃切除群のそれとはほぼ同様であつた。しかるに、十二指腸潰瘍に対し幽門成形兼近位迷切を行つた群では、術後でも空腹時血清ガストリン値は術前より高く、また胃液酸度も比較的高い状態にあり、セクレチン刺激により両者とも明らかに抑制された。結局、ガストリン産生細胞の最密区域である幽門洞を切除するか、しないかによつて、外因性セクレチンの胃酸分泌およびガストリン分泌に対する抑制効果に差が生じていることがわかつた。しかも、セクレチンの抗ガストリン作用は、幽門洞への迷走神経支配の有無と関係がなく、幽門洞が残存しているかどうか依存していると考えられた。

著者らはすでに胃・十二指腸潰瘍に対する手術術式の選択基準をもうけているが（図5）、さらに術前にインシュリンおよびセクレチン刺激を行い、その時の血清ガストリン値を指標として、術式選定を行うことをもくろんでいる。すなわち、消化性潰瘍に対する手術術式の選択にあつては、従来検討されている胃液酸度<sup>21)</sup>の面のみならず、空腹時ならびにインシュリン刺激後の血清ガストリン値の動き、さらにこれに対するセクレチン刺激の結果を加味して考慮する必要があること、また外因性セクレチンによる血清ガストリン抑制効果の如何により、幽門洞切除を行うべきか否かを決定すべきではないかと考えさらに症例を重ねている。

#### 結 語

従来、胃・十二指腸潰瘍の外科治療の際には、潰瘍発生の攻撃因子のみが主に論ぜられてきたが、著者らは胃酸分泌抑制機構に注目した。十二指腸粘膜から抽出したポリペプチドホルモンであるセクレチン（E-281-001）を使用し、消化性潰瘍の手術後における胃酸や血清ガストリン値がどのように変動するかを、臨床的に247例を検討し次の結果を得た。

1. 胃潰瘍症例では潰瘍の存在部位が噴門側に寄る程、空腹時血清ガストリン値は高く、また遊離塩酸は低かつた。本症例に対するセクレチンの効果は明らかなる抗ガストリン作用を示し、胃酸に対する抑制作用は少なかつた。すなわちセクレチンは、機能が亢進しているガストリン産生細胞からのガストリン分泌を抑えていた。
2. 十二指腸潰瘍および胃・十二指腸潰瘍共存潰瘍症例では幽門狭窄のない場合は、胃酸が高い程空腹時の血清ガストリン値は低値を示した。本症例に対するセクレ

チンの効果は、胃酸に対しては著しい抑制作用を示したが、抗ガストリン作用はみられなかつた。すなわちセクレチンは過分泌状態にある壁細胞の機能を著しく抑制していた。

3. 1.と2.を含んで換言すると、外因性セクレチンは胃液の高酸例に対して、壁細胞からの酸分泌を抑制し、また機能亢進状態にあるガストリン産生細胞に対しても抑制作用を有していた。

4. 胃手術後に関しては、胃切除例ではほとんど幽門洞すなわちガストリン産生細胞の最密区域が切断されており、胃酸分泌は低下し血清ガストリン値も低い傾向であつた。これらにおけるセクレチンの効果は明らかでなく、またこれに迷切合併術を付加した症例でも同じであつた。一方、幽門洞を切除しない迷切兼ドレナージ合併術後では、空腹時血清ガストリン値はむしろ術前値より高値であり、セクレチンの抑制効果は著明に出現した。少なくとも血清ガストリン値からセクレチンの効果を見ると、その抑制作用は幽門洞を切除してあるか否かにより変化を生じ、また迷切の有無による差は明らかでなかつた。

5. 上述の事項より従来の胃液酸度からみた、胃・十二指腸潰瘍の手術術式を選択に加えて、インシュリン刺激およびセクレチン刺激による血清ガストリン値の反応パターンによる選択を検討し、満足し得る結果を得た。

なお、本論文の要旨は第74回日本外科学会において発表した。

#### 文 献

- 1) 大井 実：胃潰瘍症，南江堂，東京，1957.
- 2) 山岸三木雄，他：十二指腸潰瘍に対する胃半切，迷走神経切断合併術。（特に選択的迷走神経切断術について），手術，17：805,1963.
- 3) 堺 哲朗，他：消化性潰瘍に対する迷走神経切断の価値批判，外科治療，9：167,1963.
- 4) 広田和俊：十二指腸潰瘍に対する新しい手術法の検討，外科治療，23，3,1970.
- 5) 榎 哲夫：難治性胃潰瘍に対する生理的胃切除法，胃と腸，2：105,1967.
- 6) 榎原幸雄：十二指腸潰瘍に対する近位迷走切術

式，手術，28：369,1974.

- 7) Mc Guigan, J.E.: Immunochemical studies with synthetic human gastrin, *Gastroentology*, 54: 1005, 1968.
- 8) 杉山 貢：内因性ガストリンの肝クリアランス，ホルモンと臨床，8：71, 1974.
- 9) Padow, W. et al.: Effect of intestinal mucosal hormones on experimental ulcer formation in rats, *Gastroenterology*, 56: 1259, 1969.
- 10) Nakajima, S. et al.: Effect of secretin on gastric acid pepsin secretion in response to various stimuli, *Am. J. Physiol.*, 216: 87, 1969.
- 11) Grybosky, W.A. et al.: Effects of secretin on gastric secretion, *Am. J. Dig. Dis.*, 9: 87, 1964.
- 12) Tumpson, D.B. et al.: Effects of secretin and cholecystokinin on the response of the gastric fistura Rat to pentagastrin.
- 13) Johnson, L.R. et al.: Characteristics of the inhibition of gastric secretion by secretin, *Am. J. Physiol.*, 217: 1401, 1969.
- 14) 男全正三：セクレチンの胃液分泌抑制作用に関する研究，ホルモンと臨床，20：65, 1972.
- 15) Way, L.W.: Effect of secretin on gastric acid secretion in response to cholinergic stimuli, *Gastroenterology*, 59: 510, 1970.
- 16) Greenlee, H.B. et al.: Inhibitory effect of pancreatic secretin on gastric secretion, *Am. J. Physiol.* 190: 396, 1957.
- 17) Hansky, J. et al.: Effect of secretin on serum gastrin as measured by immunoassay, *Gastroenterology*, 61: 62, 1971.
- 18) Davidoson, W.D.: Renal extraction and excretion of endogenous gastrin in the dog, *Gastroenterology*, 64: 955, 1973.
- 19) Becker, H.D.: Extraction of circulating endogenous gastrin by the small bowel, *Gastroenterology*, 65: 903, 1973.
- 20) 杉山 貢，他：胃・十二指腸潰瘍に対する迷切合併術式の検討〔殊に血清ガストリン値の臨床的意義及び応用〕，第74回日本外科学会，東京，1974.
- 21) 大久保高明，他：胃分泌からみた消化性潰瘍に対する手術術式，外科治療，23：271,1970.