

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

神戸大学医学部第1外科教室 (指導教官: 光野孝雄教授)

関 谷 勝 行

GASTRIC HYPERSECRETION FOLLOWING MASSIVE SMALL BOWEL RESECTION AN EXPERIMENTAL STUDY

Katsuyuki SEKIYA

The First Department of Surgery Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Takao MITSUNO, M.D.)

小腸広範切除後、胃酸分泌亢進の発生機序に関して種々の説がある。イヌを用い radioimmunoassay 法により主に消化管ホルモン面より検討した。小腸広切後血中 gastrin は増加せず、血中 secretin の一部減少傾向を認めた。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、空腸、回腸ともに拡張などの変化を認めなかった。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ている。したがって小腸広切後胃酸分泌亢進の治療には迷切術などの手術療法のほかに、これら消化管ホルモンの投与も一法かと考えられる。

索引用語 小腸広範切除、胃酸分泌亢進、gastrin, secretin, radioimmunoassay

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。1914年 Stassoff¹⁾ が実験的に胃液分泌の亢進を観察して以来、臨床例でも胃酸分泌の亢進を認め、そのため胃、十二指腸潰瘍が発生し、さらに穿孔した症例も報告され、注目をあつめるようになった。Brackney ら²⁾ 一連の研究^{3)~8)} はイヌに Heidenhain pouch を作成し、小腸広切あるいは十二指腸空置に関する実験的研究を重ね、Caridis ら⁹⁾ も Shay ラットを用いて同様の事実を観察し、その機序について考察した。

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、その発生機序は未だ判然としていない。また小腸広切後、胃酸分泌亢進の治療法として、臨床的ならびに実験的に、胃幽門洞切除術と迷走神経切断術 (以下迷切術と略す) 兼幽門形成術などが行われているが、それぞれの術式の効果については、無効とするものもあり、その評価は一定していないようである。

1959年 Yalow and Berson¹⁰⁾ によって radioimmunoassay (以下 RIA と略す) 法が開発され、超微量の活性ペプチドの測定が可能となり、消化管ホルモンとしてはじめて、gastrin が McGuigan¹¹⁾ により RIA 法を用いて測定され、さらに最近 secretin の RIA 法による測定が可能となった。

小腸広切後胃酸分泌亢進の原因について、胃酸分泌の刺激および抑制ホルモンであるこれら両ホルモンの血中レベルを直接定量して、この問題を解明した報告は、現在までのところみられない。そこで著者はイヌに小腸広切を行い、Heidenhain pouch から胃液を採取して、胃酸分泌の亢進を証明し、さらに血中 gastrin 値および secretin 値を RIA 法により測定し、その発生機序を検討して、興味ある知見を得たので報告する。

II. 実験動物ならびに方法

1. 実験動物

10~15kg の肝および腎機能正常な雑種成犬30頭を用いた。

2. 刺激方法

試験食として肉ダンゴ10g/kg とスープ10ml/kg を投与、刺激した。また一部のイヌに試験食刺激後、直ちに secretin (Eisai, E 286—001, 00003)を0.2, 0.4, 0.8 CU/kg-hr, 経静脈的に投与した。

3. 採血方法

全犬にラボナール麻酔下で、採血用ポリエチレンチューブを頸静脈より深部静脈迄挿入留置し、24時間絶食のあと早朝空腹時より実験を開始し、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回採血した。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。

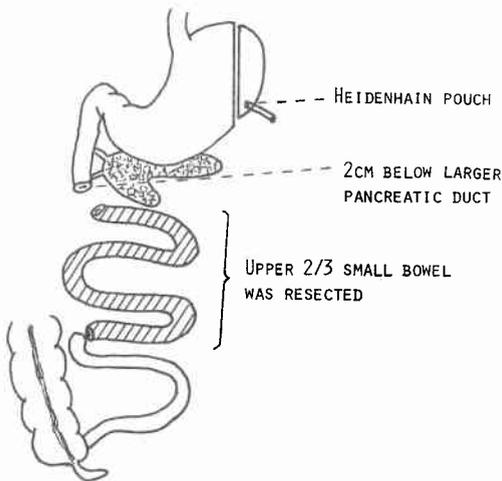
4. 胃液採取法

Heidenhain pouch 作成後3週以上経過してから、pouch にバルーンカテーテルを装着し、採液した。更に小腸広切を行い、3週以上経ってから同様に採液した。

5. 手術方法

全犬に OF 挿管麻酔で、第1群は小腸広切のみ、第2群は Heidenhain pouch 作成後、3週以上経過後、小腸広切を行った。すなわち正中切開で開腹し、膵管開口部から約2cm末梢部より、回盲弁までの小腸上部2/3を切除し、全層一層縫合で端々吻合した(図1)。

図1 Scheme of operation procedure



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)

Beckman pH ASAR-1型の pH メーターを用い、0.1

N NaOH で pH 7.0まで滴定した。

B. 血液

i) gastrin

採血は抗凝固剤を使用せず、生食水でポリエチレンチューブをフラッシュしただけで、ice bath 中で操作を行い、冷凍遠沈機で血清を分離し、-20°Cで血清を保存した。

gastrin の測定は、第1群では大倉の抗体を用いて duplicate, 4°C72時間の incubation を行った。感度は25 pg/ml であった。第2群では CIS (SEA-IRE-SORIN) kit を用い、4°C72時間の incubation を行った。感度は12.5pg/ml であった。

ii) secretin

採血時全血1.0ml 当り1000U/0.1ml の trasylol を加えたが、採血方法および保存方法は gastrin と同様である。secretin の測定は橋の抗体を用い、合成ヒト secretin を standard に使用して行った(表1)。感度は10 pg/ml であった。

表1 Radioimmunoassay system of secretin

| | |
|--|-------|
| Secretin standard or the unknown sample | 0.1ml |
| 0.5% BSA in 0.1M phosphate buffer pH 6.5 | 0.2ml |
| Trasylol (1000U) | 0.1ml |
| 0.01M EDTA pH 6.5 | 0.1ml |
| Anti-secretin-serum (×5000) | 0.1ml |
| Incubation at 4°C for 48 hours | |
| ¹²⁵ I-secretin (3000cpm) | 0.1ml |
| Incubation at 4°C for 48 hours | |
| 0.5% Dextran-coated charcoal | 0.5ml |
| Centrifuge 3,000rpm 15 minutes | |
| Decant, count. | |

iii) 肝機能

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

7. 統計的処理

統計的処理は SEIKO (S-301) table computer を用いて、標準誤差を求め、また student t test を行い、小腸広切前後の値を有意水準5%で検定した。

III. 実験成績

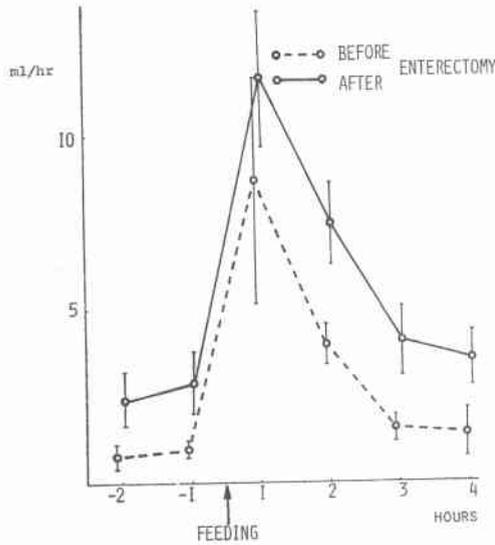
1. 胃液

A. volume output

i) 術前対照群

Heidenhain pouch 犬5頭に対して試験食刺激の結果、volume output は基礎分泌時1時間後が0.8±0.3

図2 Volume output before and after enterectomy.
Means and standard errors of 5 dogs.



ml/hr (M±SE), 2時間後が1.0±0.2ml/hrであつたのに対して、刺激1時間後に8.7±3.5ml/hrと急激に増加し、2時間後も4.0±0.6ml/hrと高値を示したが、3時間後には1.6±0.4ml/hr、4時間後には1.5±0.7ml/hrと徐々に減少し、基礎分泌時の値に近づいた(図2)。

ii) 小腸広切群

小腸広切後対照実験と同様の試験食刺激を行うと、volume outputは基礎分泌時1時間後が2.4±0.8ml/hr、2時間後が2.9±0.9ml/hrで、刺激1時間後に12.2±2.5ml/hrと急激に増加し、2時間後7.5±1.2ml/hr、3時間後4.1±1.0ml/hr、4時間後3.6±0.8ml/hrと減少した。

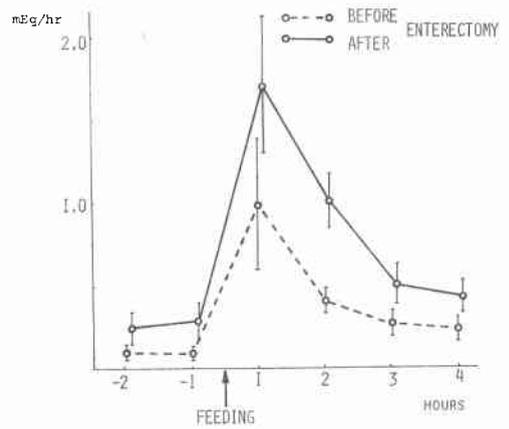
これを術前対照群と比較すると、基礎分泌時および刺激後ともに、平均値はすべて増加しており、刺激後2時間値を除き、明らかな有意差を認められなかったが、6時間全体量としては増加傾向を認めた(図2)。

B. acid output

i) 術前対照群

Heidenhain pouch 犬5頭に対して、試験食刺激の結果、acid outputは基礎分泌時1時間後が0.10±0.03mEq/hr、2時間後が0.09±0.03mEq/hrであったのに対して、刺激1時間後に0.99±0.40mEq/hrと急激に増加し、2時間後0.41±0.08mEq/hr、3時間後0.27±0.08mEq/hr、4時間後0.23±0.07mEq/hrと徐々に減少した(図3)。

図3 Acid output before and after enterectomy.
Means and standard errors of 5 dogs.



ii) 小腸広切群

小腸広切後術前対照群と同様の試験食刺激を行うと、acid outputは基礎分泌時1時間後が0.25±0.10mEq/hr、2時間後が0.29±0.11mEq/hrで、刺激1時間後に1.71±0.42mEq/hrと急激に増加し、2時間後では1.07±0.16mEq/hrと高値を持続したが、3時間後0.52±0.13mEq/hr、4時間後0.43±0.10mEq/hrと減少し、基礎分泌時の値に近づいた。

これを術前対照群と比較すると、試験食刺激による上昇のpatternは同じであるが、刺激後は増加傾向を認め、とくに2時間後には有意に増加した(図3)。

C. secretin 負荷後の acid output

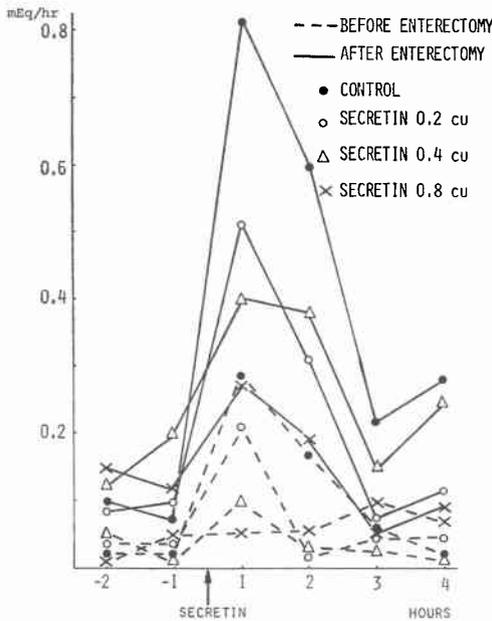
i) 術前対照群

Heidenhain pouch 犬2頭に試験食刺激後、直ちにsecretinを負荷した。

acid outputはsecretin非投与群では基礎分泌時が平均0.02mEq/hrであったのに対して、刺激1時間後が0.29mEq/hrと増加し、2時間後0.17mEq/hr、3時間後0.06mEq/hrと減少し、4時間後0.02mEq/hrと基礎分泌時の値にもどった。

secretin 0.2CU/kg-hr 負荷群では基礎分泌時が0.03mEq/hrであったのに対して、負荷1時間後が0.21mEq/hrと増加し、2時間後0.02mEq/hr、3時間後0.04mEq/hr、4時間後0.05mEq/hrとほぼ基礎分泌時の値にもどった。secretin 0.4CU/kg-hr 負荷群では、基礎分泌時が0.03mEq/hrで、負荷1時間後が0.10mEq/hr、2時間以後は基礎分泌時のレベルまで減少した。secretin 0.8CU/kg-hr 負荷群では基礎分泌時が0.03mEq/hr、負荷後1~

図4 Effects of various doses of secretin.



2時間後も0.05mEq/hrとほとんど変わらず、3時間後0.10mEq/hr、4時間後0.07mEq/hrとわずかに増加した(図4)。

ii) 小腸広切群

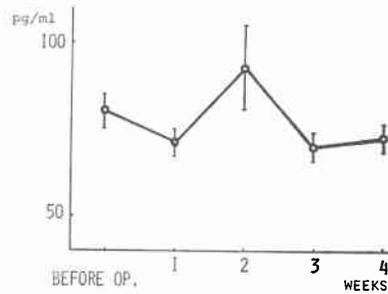
小腸広切後術前対照群と同様に試験食刺激後、直ちにsecretinを負荷した。

acid outputはsecretin非投与群では、基礎分泌時が0.10mEq/hrであつたのに対して、刺激1時間後では0.82mEq/hrと急激に増加し、2時間後0.60mEq/hr、3時間後0.22mEq/hrと減少し、4時間後0.28mEq/hrと再び増加した。

secretin 0.2CU/kg-hr 負荷群では基礎分泌時が0.10mEq/hrで、負荷1時間後が0.52mEq/hrと増加し、2時間後0.32mEq/hr、3時間後0.08mEq/hrと減少し、4時間後0.12mEq/hrと再び増加した。secretin 0.4CU/kg-hr 負荷群では、基礎分泌時が0.16mEq/hrで、負荷1時間後0.40mEq/hr、2時間後0.38mEq/hrと増加したが、3時間後0.15 mEq/hrと基礎分泌時のレベルまで減少し、4時間後0.25mEq/hrと再び増加した。secretin 0.8CU/kg-hr 負荷群では、基礎分泌時が0.13mEq/hrで、負荷1時間後0.27mEq/hrと増加し、2時間後0.19mEq/hrと減少し、以後は0.10mEq/hr以下に減少した。

これを術前対照群と比較すると、secretin 負荷の量が增加するのに応じて、胃酸分泌の抑制効果が現われ、

図5 Serum gastrin concentration before and after enterectomy. Means and standard errors of 5 dogs.



胃酸分泌量はほぼ小腸広切前のレベルまで減少した(図4)。

2. 血中 gastrin 値

A. 基礎分泌時 gastrin 値の経過 (第1群)

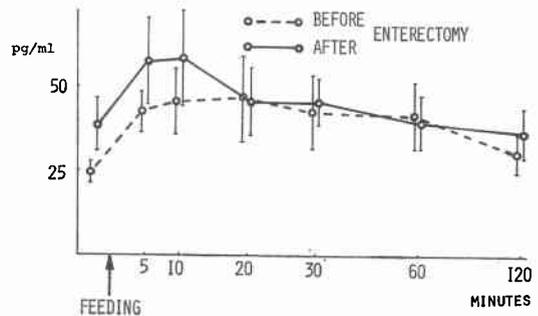
無処置対照犬5頭の基礎分泌時血中 gastrin 値は80±5 pg/mlであり、小腸広切1週後は71±4 pg/ml、2週後93±12pg/ml、3週後70±4 pg/ml、4週後73±4 pg/mlであつた。基礎分泌時血中 gastrin 値は小腸を切後切除前に比べて、有意の変動が認められなかつた(図5)。

B. 基礎分泌時および刺激後 gastrin 値 (第2群)

i) 術前対照群

無処置対照犬7頭に対して試験食刺激の結果、血中 gastrin 値は基礎分泌時が24±3 pg/mlで、刺激後5分

図6 Serum gastrin concentration before and 3 weeks after enterectomy. Means and standard errors of 7 dogs.



で増加しはじめ、20分後に46±13pg/mlと最高値となり、以後は30分後42±11pg/ml、60分後41±10pg/mlと高値を持続し、120分後30±6 pg/mlと減少して、ほぼ基礎分泌時の値にもどつた(図6)。

ii) 小腸広切群

小腸広切後術前対照群と同様に、試験食刺激を行う

と、血中 gastrin 値は基礎分泌時が 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、20分後 45 ± 10 pg/ml、30分後 45 ± 7 pg/ml と高値を維持し、60分後 39 ± 8 pg/ml、120分後 36 ± 7 pg/ml と基礎分泌時の値にもどった。

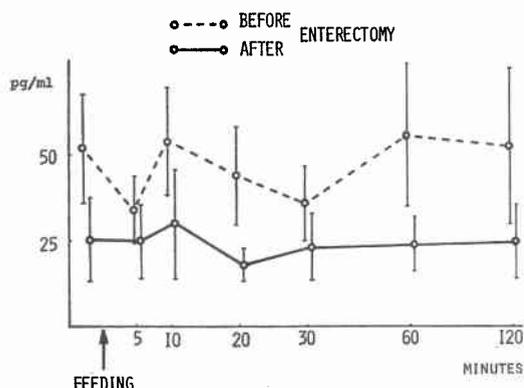
これを術前対照群と比較すると、基礎分泌時、刺激後ともに有意の増加は認められなかった(図6)。

3. 血中 secretin 値 (第2群)

A. 術前対照群

無処置対照犬7頭に対して、試験食刺激の結果、血中 secretin 値は基礎分泌時が 52 ± 16 pg/ml であったのに対して、刺激後5分では 34 ± 10 pg/ml と減少し、10分後には 54 ± 16 pg/ml と増加、20分後 43 ± 14 pg/ml、30分後 36 ± 11 pg/ml と減少、60分後再び 56 ± 21 pg/ml と増加し、120分後には 53 ± 23 pg/ml とほぼ基礎分泌時の値にもどった(図7)。

図7 Serum secretin concentration before and 3 weeks after enterectomy. Means and standard errors of 7 dogs.



B. 小腸広切群

小腸広切後術前対照群と同様の試験食刺激を行うと、血中 secretin 値は基礎分泌時が 25 ± 12 pg/ml で、刺激後5分では変化を認めず、10分後 30 ± 16 pg/ml とわずかに増加、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。

これを術前対照群と比較すると、対照群は2相性の pattern を示したのに対して、小腸広切後は刺激後10分でわずかに反応しただけで、平坦な pattern を示した。また平均値は小腸広切後すべて減少しており、明らかな有意差はなかったが、刺激後20分値および60分値に減少

傾向が認められた(図7)。

4. 肝機能

小腸広切犬4頭の肝機能は、総蛋白 $5.0 \sim 6.3$ g/dl、コレステロール $74 \sim 88$ mg/dl、総ビリルビン $0.2 \sim 0.8$ mg/dl、直接ビリルビン $0 \sim 0.6$ mg/dl、ZTT $1.5 \sim 10.1$ U、ALP $1.7 \sim 14.0$ KAU、ChE $0.3 \sim 0.7$ Δ PH、GOT $23 \sim 60$ U、GPT $10 \sim 1,000$ U であった。

これを神戸大学医学部附属動物実験施設で、実験使用前のイヌ100頭について行われた肝機能検査成績とくらべると、小腸広切後は全体に低蛋白、低コレステロール血症が認められたほかは、4頭中1頭にGPT、ALPの異常が認められたのみであった(表2)。

5. 小腸広切後の病理組織像

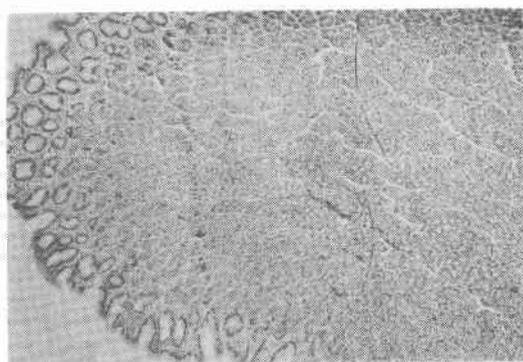
A. 胃体部

全体に粘膜層の肥厚が diffuse にみられ、増生した細

表2 Liver function after enterectomy

| | | No11 | No13 | No15 | No16 | Control (M±SD) |
|-------------|-------|------|-------|------|------|----------------|
| T.prot. | g/dl | 5.0 | 6.3 | 5.0 | 5.2 | 7.4 ± 0.9 |
| Cholest. | mg/dl | 86 | 84 | 88 | 74 | 167 ± 35 |
| T.bil. | mg/dl | 0.5 | 0.8 | 0.2 | 0.2 | 0.2 ± 0.1 |
| Direct bil. | mg/dl | 0.2 | 0.6 | 0.1 | 0 | 0.1 ± 0.1 |
| ZTT | U | 2.6 | 10.1 | 1.5 | 5.6 | 8.4 ± 5.2 |
| ALP | KA-U | 1.7 | 14.0 | 5.5 | 8.1 | 6.7 ± 5.1 |
| ChE | Δ PH | 0.7 | 0.3 | 0.5 | 0.4 | 0.7 ± 0.4 |
| GOT | U | 43 | 60 | 37 | 23 | 40 ± 26 |
| GPT | U | 34 | 1,000 | 64 | 10 | 50 ± 39 |

図8 The gastric body of enterectomized dog



胞は胃固有腺でとくに壁細胞に認められた。しかし炎症像、腸上皮化生などはみられなかった(図8)。

B. 胃幽門部

一部固有層に軽度の炎症像を認めたが、他は特に炎症像、腸上皮化生、肥厚などの変化なく、著変を認めなかった(図9)。

図9 The gastric antrum of enterectomized dog

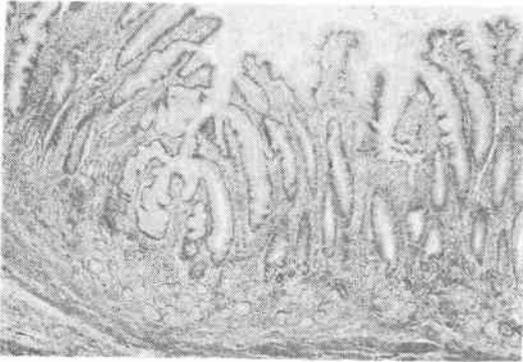
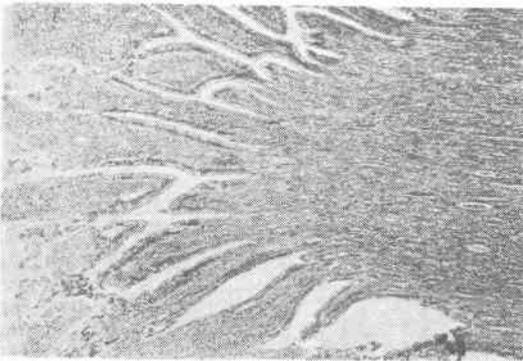


図10 The duodenum of enterectomized dog



C. 十二指腸

全体に粘膜層の肥厚、軽度の炎症像がみられ、一部にリンパ濾胞の腫大が認められた(図10)。

D. 回腸

粘膜層に一部軽度の肥厚が認められたが、全体としては肥厚はほとんどみられず、著変を認めなかった(図11)。

E. 肝

肝機能が正常であった例では、実質細胞 Glisson 鞘ともに、炎症像など特に変化を認めなかった(図12)。

肝機能が異常を示した1例では、実質細胞には著変を認めなかったが、一部の Glisson 鞘に好中球を主体とする比較的限局した炎症細胞浸潤がみられた(図13)。

図11 The ileum of enterectomized dog

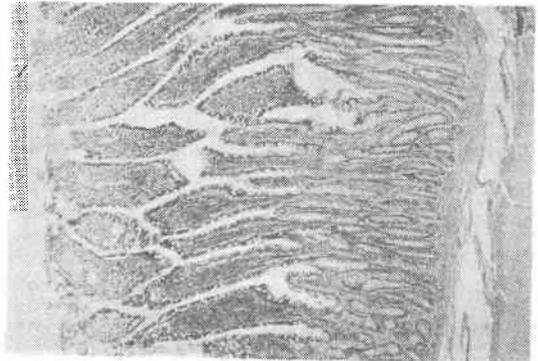


図12 The liver of enterectomized dog which liver function was normal

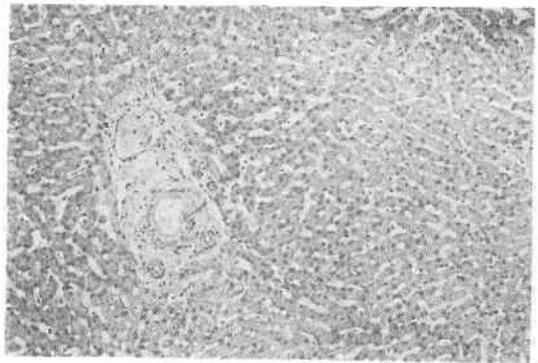
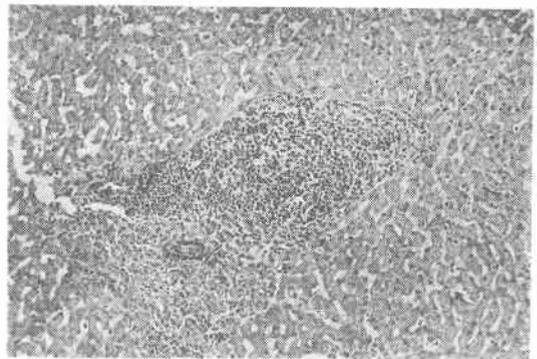


図13 The liver of enterectomized dog which liver function was abnormal



IV. 考 察

小腸広切後、胃酸分泌の亢進する頻度は、臨床例と実験例とは異なっており、ヒトでは約30~80%^{9) 7) 12) 13) 14)}といわれ、一定していないが、イヌおよびラットではほとんど全例に発生している。

Grundberg¹⁵⁾ は、従来小腸広切後合併症として消化性潰瘍発生の報告が少なかったのは、小腸広切による消化吸収障害のみが注視され、胃酸分泌の亢進することが広く知られていなかったためと述べている。しかし術後胃酸分泌の亢進は、消化性潰瘍発生の原因となるのみでなく、消化吸収障害や下痢を増強して、体液電解質の unbalance を来たし、生体に与える影響が大きく、その発生機序を解明して、合理的な治療を行うことが重要である。

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、小腸に存在する胃酸分泌抑制物質が小腸切除により減少するため、常在の抑制刺激が減少した結果、胃酸分泌が亢進するという考えがある。

胃酸分泌刺激物質としては、corticosteroid、肝障害時に発生する histamine 様物質、内因性 gastrin などがあげられる。

corticosteroid は胃酸分泌を亢進する¹⁶⁾が、Osborne⁶⁾ は尿中 corticosteroids を測定して、術後増加のなかったことを報告しているし、Drye and Schoen¹⁷⁾ によれば cortisone は胃酸分泌亢進を起こさないと述べている。

Menguy¹⁸⁾ は胆管や膵管の結紮によって、胃酸分泌が亢進するのは、胆汁、膵液の遮断によって肝機能障害が起こり、腸管から吸収される histamine 様物質を不活性化する能力が低下したためであろうといっている。しかし Devor¹⁹⁾ は膵管結紮後、胃酸分泌の亢進と肝機能障害とは相関しなかったと述べている。また Landor²⁰⁾ は外胆汁瘻から胆汁を排出した後、小腸広切を行っても胃酸分泌が亢進することより胆汁の関与を否定し、Nahrwold and Grossman²¹⁾ は腸管より胆汁を排出させると、胃酸分泌が逆に低下すると述べている。

著者の成績は術後4頭中1頭に肝機能障害を認めたが、この組織像は肝細胞に著変を認めず一部の Glisson 鞘に比較的限局した炎症像であり、手術操作による逆行性感染の可能性が考えられた。他の3頭は肝機能正常で、組織学的にも全く異常が認められなかった。このような著者の成績からも、肝機能障害が原因とは考えられず、これらの因子で小腸広切後の胃酸分泌の亢進を説明するのは困難である。

内因性 gastrin 説としては、小腸広切後消化吸収能の減少を代償するために、残存小腸の運動抑制による内容貯留と腸管拡張が起こり、この小腸内容のうづ滞が残

存腸管を機械的に刺激して、いわゆる enterogastric reflex²²⁾ を起こし、更に gastric stasis を引き起こした結果、内因性 gastrin 分泌を刺激すると考えられている。この考えは Stasoff¹⁾ が胃液の過分泌とともに gastric stasis を観察して以来、Stahlgren²³⁾、Ohashi²⁴⁾ からも同様の現象を認めたことなどによる。また小腸広切により、小腸上部に腸内細菌が異常に多く増殖し、その細菌や細菌の生成物の刺激により、extragastric gastrin の放出を促進する²⁵⁾とも考えられている。また最近 gastrin の不活性化が小腸で行われるとも考えられ、不活性化が行われる部位が切除により減少するため、血中 gastrin が増加すると考えるもの²⁶⁾もある。さらに Straus²⁷⁾ は short bowel syndrome の患者に、Junghanns²⁸⁾ はイヌに小腸広切を行い、いずれも血中 gastrin の増加を認めたという。

これに対して Osborne⁶⁾ はX線透視を行い、gastric stasis の起こらないことを認め、Landor and Columbia²⁹⁾ はあらかじめ、gastrin 産生部位である胃幽門洞を切除した後、小腸広切を行っても、術後の過分泌を防止できなかったと述べている。また Klein and Winawer³⁰⁾ は臨床例で血中 gastrin 値は正常であることを報告している。

著者が胃酸分泌の亢進を証明した小腸広切犬について、血中 gastrin 値を測定した成績では、基礎分泌時血中 gastrin 値は小腸広切前平均80pg/mlであったのに対して、小腸広切後1週～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分～120分にわたってみると、基礎分泌時は平均38pg/ml で、刺激後は58～36pg/ml であった。これを術前対照群と比較すると、基礎分泌時、刺激後ともに有意の増加を認めなかった。なお第1群と第2群の基礎分泌時の gastrin 値にかなりの差異がみられるが、第1群は神大法、第2群は CIS kit を用いて測定したために生じた差である。しかし同一検体について両法で測定した結果、神大法と CIS 法との実測値には2.5対1の差があったので、前述の差異は実質的にはほぼ同値とみなされる。

また組織を検討すると、胃体部は壁細胞の増生をみたが、胃幽門部には著明な変化を認めなかった。小腸は上部に軽度の粘膜肥厚を認めたが、上部、下部とも拡張はみられなかった。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。以上著者の実験成績などから、小腸広切後の胃酸分泌亢進は血中 gastrin の

増加によって、引き起こされるのではないと考えられる。

胃酸分泌抑制物質として、小腸内に存在するものに serotonin, histaminase, secretin, cholecystokinin-pancreozymin (CCK-PZ), gastric inhibitory polypeptide (GIP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP) などがある。

このうち Caridis ら⁹⁾は小腸広切ラットの胃酸分泌亢進は、diamine oxidase の投与で消失することから、histaminase の減少を原因とし、Santillana ら⁸⁾は serotonin inhibitor である reserpine または UML-491 (methyl-d-lysergic acid butanolamide) の投与で、十二指腸液灌流による胃酸分泌の抑制作用が消失したことなどより、serotonin の減少を原因として推察している。一方 Fischer ら³¹⁾は、小腸広切ラットでは胃酸分泌の増加を認めたが、serotonin や histamine およびこれらの生成、分解に関与する酵素には変化がみられなかったことなどから、これらの因子を小腸広切後の胃酸分泌の亢進の原因とすることに否定的である。

Grossman ら³²⁾³³⁾によれば、CCK-PZ は胃酸分泌を抑制するといわれていたが、Brown and Pederson³⁴⁾は10%および40%純度の CCK-PZ preparation を用いて、その作用を比較検討し、CCK-PZ 自身には胃酸分泌抑制効果がなく、これは contamination として含まれている gastric inhibitor のため、pure CCK-PZ はむしろ胃酸分泌促進作用を有しているものと推論した。そして Brown ら³⁵⁾³⁶⁾は約10% CCK-PZ より GIP を抽出し、イヌを用いて、この GIP が pentagastrin および histamine 刺激による胃酸分泌を抑制することを証明した。したがって pure CCK-PZ の胃酸分泌抑制作用は疑問視されている。著者らはイヌの小腸広切前後に CCK-PZ を負荷し、胃酸分泌の著明な抑制を認めたが、この抑制効果はむしろ contamination として含まれている GIP の作用ではないかと考えている。

secretin の胃酸分泌抑制作用は1957年 Greenlee ら³⁷⁾がはじめて明らかにしたもので、Heidenhain pouch 犬、total pancreatic fistula 犬において、食餌性胃酸分泌の亢進を secretin 1.5U/kg 投与で完全に抑制した。しかし insulin や histamine による胃酸分泌の亢進には、ほとんど作用はみられなかったと述べており、それ以来多くの報告³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾がある。

著者はイヌの小腸広切前後に、経静脈的に secretin 0.2~0.8CU/kg-hr 負荷し、小腸広切前のみでなく、小

腸広切後も secretin 負荷の量が増加するのに応じて、胃酸分泌の抑制効果が表われ、小腸広切前の値におおよそ近づいていくのを認めた。これらのことより著者は小腸広切後の胃酸分泌亢進の原因は、腸切除による secretin などの減少によるものと推論し、イヌを用い血中 secretin の測定を RIA 法により行った。

gastrin の RIA 法はすでに完成されているが secretin のそれは力価の高い抗体作成が困難なこと、および secretin には放射性ヨードを標識するために必要な tyrosine 基を欠くためなどにより困難であった。しかし1968年 Young ら⁴¹⁾は、secretin の RIA 法を発表したが、その追試は成功せず、彼らの方法は疑問視されていた。最近これらの問題も徐々に解決され、1973年 Boden and Chey⁴²⁾、Bloom and Ogawa⁴³⁾らにより、secretin の RIA 法が発表され、血中 secretin の測定が可能となった。これは力価の高い抗体が作成されたことと、N 末端 histidine 基をヨード化するか、secretin の一部のアミノ酸を tyrosine 基で置換して、ヨード化を可能にしたものである。

著者が小腸広切前および広切後3週目に、基礎分泌時および試験食刺激後5分~120分にわたって血中 secretin 値を測定した成績では、小腸広切前が基礎分泌時平均52 pg/ml で、刺激後は34~56pg/ml であった。これに対して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わらず平坦な pattern を示した。すなわち小腸広切後は広切前に比較して基礎分泌時、刺激後ともに低値を示した。これは推計学的に明らかな有意差とはいえないが、刺激後20分値および60分値に減少傾向が認められた。

小腸内の secretin 濃度は十二指腸が最も高く、十二指腸から回腸に向かうにしたがって減少するが、全体量としては空腸の方が十二指腸より多い⁴⁴⁾といわれている。著者の行った小腸広切では、上部十二指腸が一部残存しているが、試験食刺激でわずかな反応を認めただけであり、secretin 産生部位のかなりの部分が切除されたと考えられる。また小腸広切後、胃酸分泌亢進の程度は反論⁴⁵⁾もあるが、小腸の切除量に比例する⁴⁶⁾といわれている。

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、secretin 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られる。しかし小腸広切後、胃酸分泌は一部有意に増加したにもかかわらず、血中 secretin 値は減少傾向

を認めたが、明らかな有意差は認められなかった。これは secretin のみでなく、GIP, VIP などの他の小腸起源の胃酸分泌抑制ホルモンが小腸広切により減少し、その効果が重なって現われ、胃酸分泌が亢進したものとも考えられる。

小腸広切後の胃酸分泌亢進に対する外科的治療法として、胃切除術と迷切兼幽門形成術などの2つの方法が考えられる。

Craig and Stewart⁴⁶⁾ は胃潰瘍のため、以前に胃切除を受けた患者では、小腸広切後の予後が良好であったことを報告し、Wiens and Bondar⁴⁷⁾, Windsor⁴⁸⁾らはイヌに胃幽門洞切除を行い、過分泌を抑制したと述べている。しかしこれには反対の成績を述べているもの²⁹⁾もあり、胃切除術の有効性について反論も多い。患者の成績では小腸広切後、血中 gastrin 値の増加がみられなかったため、この点からも幽門洞因子の関与は考えられず、小腸広切後の胃酸分泌亢進に対して、胃切除術を行うには疑問が多い。

Bochenek ら¹⁴⁾はヒトに、Wiens and Bondar⁴⁷⁾, Windsor⁴⁸⁾らはイヌに迷切兼幽門形成術を行っても、胃酸分泌は亢進したと述べているが、Osborne ら⁷⁾, Winawer ら¹²⁾, Leonard ら⁴⁹⁾はヒトで、Santillana ら⁸⁾, Grundberg ら¹⁵⁾, Frederick and Craig⁵⁰⁾らはイヌに迷切兼幽門形成術などを行い、胃酸分泌の抑制を認め、小腸広切後の経過を改善するのに有効であったと述べている。迷切術は刺激が何であれ、壁細胞の感受性を低下させるため、減酸に有効である⁷⁾といわれているが、この問題については、先に述べたように反論もあり、今後さらに検討する必要があると思う。

一方保存的治療法として、一般の制酸剤などの投与もある程度有効と考えられるが、小腸広切前に、secretin, crude CCK-PZなどを投与することにより、胃酸分泌の亢進が小腸広切前のレベルまで、抑制された著者らの成績より、投与方法に実際上の問題はあがあるが、secretin, crude CCK-PZ または GIP, VIP などの胃酸分泌抑制ホルモンの投与が、発生機序の上からも有効な治療法とも考えられる。

V. まとめ

小腸広切後、ある割合で胃酸分泌の亢進することが知られている。その原因として、術後 corticosteroid, 肝障害時に発生する histamine 様物質、内因性 gastrin などの胃酸分泌刺激物質の増加、あるいは serotonin, histaminase, secretin, GIP, VIP などの胃酸分泌抑制物質

の腸切除による減少が推察されているが、その発生機序は未だ明らかでない。そこで著者はイヌに Heidenhain pouch を作成し、術後完全回復をまって、臍管開口部から回盲弁にいたる小腸の上部2/3を切除し、その前後の胃液および血液を採取して、種々の面から検討した。

小腸広切後、胃酸分泌は有意に増加した。小腸広切により、肝機能障害は有意に発生せず、肝機能障害を起こした1例は、組織所見などから手術操作による逆行性感染が考えられた。小腸広切後、胃体部壁細胞の増加が認められたが、胃幽門部には著変なく、小腸上部には軽度の肥厚を認めたが、小腸上部下部とも拡張は認められなかった。

これらの組織所見から、G細胞の増生や enterogastric reflex の発生は考えられなかった。また小腸広切後、血中 gastrin 値は試験食刺激前後ともに、有意の増加を認めなかったが、血中 secretin 値は一部減少傾向を認めた。以上より胃酸分泌亢進の原因は、gastrin などの胃酸分泌刺激物質の増加によるものではなく、secretin 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る。

小腸広切後の胃酸分泌亢進に対す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、今後さらに検討すべき問題である。一方保存的治療法として、イヌに secretin, crude CCK-PZ を投与することにより、胃酸分泌の抑制を認めた著者らの成績より、これら消化管ホルモンの応用も一法かと考えられる。

稿を終るにあたり、ご指導ご校閲を賜った光野孝雄教授ならびに直接ご指導いただいた西村助教に深謝する。また研究にご協力下さった中川昭一先生、セクレチンの測定に多大のご協力をいただいたエーザイ研究所橋真郎博士に感謝する。

本論文の要旨は、第59, 60, 62回日本消化器病学会総会で発表した。

文 献

- 1) Stasoff, B.: Experimentelle Untersuchungen über die kompensatorischen Vorgänge bei Darmresektionen. Beitr. z. Klin. Chir., **89**: 527—586, 1914.
- 2) Brackney, E.L. et al.: Role of duodenum in the control of gastric secretion. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **88**: 302—306, 1955.
- 3) Landor, J.H. and Baker, W.K.: Gastric hypersecretion produced by massive small

- bowel resection in dogs. *J. Surg. Res.*, **4**: 518—522, 1964.
- 4) Westerheide, R.L. et al.: The potential of the upper small bowel in regulating acid secretion. *Surgery*, **58**: 73—83, 1965.
 - 5) Reul, G.J. and Ellison, E.H.: Effect of seventy-five per cent distal small bowel resection on gastric secretion. *Amer. J. Surg.*, **111**: 772—776, 1966.
 - 6) Osborne, M.P. et al.: Mechanism of gastric hypersecretion following massive intestinal resection—Clinical and experimental observations. *Ann. Surg.*, **164**: 622—634, 1966.
 - 7) Osborne, M.P. et al.: Massive bowel resection and gastric hypersecretion, Its mechanism and a plan for clinical study and management. *Amer. J. Surg.*, **114**: 393—397, 1967.
 - 8) Santillana, M. et al.: Changes in gastric acid secretion following resection or exclusion of different segments of the small intestine. *Surgery*, **65**: 777—782, 1969.
 - 9) Caridis, D.T., et al.: The effect of small bowel resection on gastric acid secretion in the rat. *Surgery*, **65**: 292—297, 1969.
 - 10) Yalow, R.S. and Berson, S.A.: Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature*, **184**: 1648—1649, 1959.
 - 11) McGuigan, J.E.: Immunochemical studies with synthetic human gastrin. *Gastroenterology*, **54**: 1005—1011, 1968.
 - 12) Winawer, S.J., et al.: Successful management of massive small-bowel resection base on assessment of absorption defects and nutritional needs. *New. Engl. J. Med.*, **274**: 72—78, 1966.
 - 13) Windsor, C.W.O., et al.: Gastric secretion after massive small bowel resection. *Gut*, **10**: 779—786, 1969.
 - 14) Bochenek, W., et al.: Effects of changes in dietary lipids on intestinal fluid loss in the short-bowel syndrome. *Ann. Intern. Med.*, **72**: 205—213, 1970.
 - 15) Grundberg, A.B., et al.: Effect of intestinal reversal and massive resection on gastric secretion. *Arch. Surg.*, **94**: 326—329, 1967.
 - 16) Gray, S.J., et al.: Chronic stress and peptic ulcer, 1. Effect of corticotropin and cortisone on gastric secretion. *J.A.M.A.*, **147**: 1529—1537, 1951.
 - 17) Drye, J.C. and Schoen, A.M.: Studies on mechanisms of activation of peptic ulcer after non-specific trauma: Effect of cortisone on gastric secretion. *Ann. Surg.*, **147**: 738—745, 1958.
 - 18) Menguy, R.: Pathogenesis of Mann-Williamson ulcer. III. Effect of excluding pancreatic or biliary secretions from the intestine on gastric secretion and liver function. *Surgery*, **54**: 495—502, 1963.
 - 19) Devor, D., et al.: Effect of feeding methionine on hypersecretion from Heidenhain pouches following pancreatic duct ligation. *Surg. Forum.*, **14**: 318—320, 1963.
 - 20) Landor, J.H., et al.: The effect of enterectomy on gastric secretion in dogs with biliary fistulas. *Amer. J. Digest. Dis.*, **15**: 633—636, 1970.
 - 21) Nahrwold, D.L. and Grossman, M.I.: Effect of exclusion of bile from intestine on gastric acid secretion. *Gastroenterology*, **52**: 667—669, 1967.
 - 22) 大橋広文: 小腸大量切除後にみられる胃酸分泌過剰について. *日消病会誌*, **66**: 1084—1101, 1969.
 - 23) Stahlgren, L.H., et al.: A study of intestinal absorption in dogs following massive small intestinal resection and insertion of an antiperistaltic segment. *Ann. Surg.*, **156**: 483—492, 1962.
 - 24) Ohashi, H.: Change of gastric function following massive resection of the small intestine in the rat. *Jap. J. surg.*, **2**: 156—165, 1972.
 - 25) Buxton, B.: Small bowel resection and gastric acid hypersecretion. *Gut*, **15**: 229—238, 1974.
 - 26) Becker, H.D., et al.: Extraction of circulating endogenous gastrin by the small bowel. *Gastroenterology*, **65**: 903—906, 1973.
 - 27) Straus, E., et al.: Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*, **66**: 175—180, 1974.
 - 28) Junghanns, K., et al.: The influence of resection of the small intestine on gastrin levels. *Surg. Gynec. obstet.*, **140**: 27—29, 1975.
 - 29) Landor, J.H. and Columbia, M.: Intestinal resection and gastric secretion in dogs with antrectomy. *Arch. Surg.*, **98**: 645—646, 1969.
 - 30) Klein, M.S. and Winawer, S.J.: Intermittent basal gastric hypersecretion following small bowel resection. *Amer. J. Gastroenterol.* **61**: 470—475, 1974.
 - 31) Fischer, J.E., et al.: Histamine and serotonin metabolism following massive small bowel resection. *Ann. Surg.*, **175**: 260—267, 1972.
 - 32) Gillespie, I.E. and Grossman, M.I.: Inhibitory effect of secretin and cholecystokinin on Heidenhain pouch responses to gastrin extract and histamine. *Gut*, **5**: 342—345, 1964.
 - 33) Johnson, L.R. and Grossman, M.I.: Analysis of inhibition of acid secretion by cholecystokinin in dogs. *Amer. J. Physiol.*, **218**: 550—

- 554, 1970.
- 34) Brown, J.C. and Pederson, R.A.: A multi-parameter study on the action of preparations containing cholecystokinin - pancreozymin. *Scand. J. Gastroenterol.*, **5**: 537—541, 1970.
 - 35) Brown, J.C., et al.: Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. *J. Physiol.*, **209**: 57—64, 1970.
 - 36) Pederson, R.A. and Brown, J.C.: Inhibition of histamine-, pentagastrin-, and insulin-stimulated canine gastric secretion by pure gastric inhibitory polypeptide. *Gastroenterology*, **62**: 393—400, 1972.
 - 37) Greenlee, H.B., et al.: Inhibitory effect of pancreatic secretion on gastric secretion. *Amer. J. Physiol.*, **190**: 396—402, 1957.
 - 38) Tumpson, D.B. and Johnson, L.R.: Effect of secretin and cholecystokinin on the response of the gastric fistula rat to pentagastrin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **131**: 186—188, 1969.
 - 39) Gryboski, W.A. and Menguy, R.: Effects of secretin on gastric secretion. *Amer. J. Digest. Dis.*, **9**: 87—91, 1964.
 - 40) Kamionkowski, M., et al.: The inhibitory effect of secretin on broth-stimulated gastric secretion in human subjects. *Gut.*, **5**: 237—240, 1964.
 - 41) Young, J.D., et al.: Radioimmunoassay of secretin in human serum. *J. Nucl. Med.*, **9**: 641—642, 1968.
 - 42) Boden, G. and Chey, W.Y.: Preparation and specificity of antiserum to synthetic secretin and its use in a radioimmunoassay. *Endocrinology*, **92**: 1617—1624, 1973.
 - 43) Bloom, S.R. and Ogawa, O.: Radioimmunoassay of human peripheral plasma secretin. *J. Endocrinol.*, **58**: 14—15, 1973.
 - 44) Bloom, S.R.: Radioimmunoassay of intestinal hormones. *Gut.* **15**: 502—510, 1974.
 - 45) Frederick, P.L., et al.: Relation of massive bowel resection to gastric secretion. *New. Engl. J. Med.*, **272**: 509—514, 1965.
 - 46) Craig, T.V. and Stewart, W.R.C.: Massive bowel resection in a patient with 75 per cent gastrectomy. *Surgery*, **48**: 678—681, 1960.
 - 47) Wiens, E. and Bondar, G.F.: Control of gastric hypersecretion following massive small intestinal resection. *Surg. Forum*, **21**: 310—313, 1970.
 - 48) Windsor, C.W.O.: Gastric secretion following massive small intestinal resection. *Brit. J. Surg.*, **55**: 392, 1968.
 - 49) Leonard, A.S., et al.: Massive small-bowel resections—Operative and dietary management. *Arch. Surg.*, **95**: 429—435, 1967.
 - 50) Frederick, P.L. and Craig, T.V.: The effect of vagotomy and pyloroplasty on weight loss and survival of dogs after massive intestinal resection. *Surgery*, **56**: 135—143, 1964.