

特別講演

# 消化管ホルモンの臨床

和田 武雄

## 消化管ホルモン, その概要

しばしばいわれる様に, セクレチンの発見からガストリンの存在が注目され, さらにコレチストキニン(CCK/PZ)が見出されるまでには Bayliss & Starling (1902), Edkins (1905), Ivy & Oldberg (1928) および Harper & Raper (1943) らの約40年間にわたる研究上の時間が流れている。消化管ホルモンがその存在を認められるとともに, にわかには新知見を重ねるにいたった理由は, その後30年を経て Gregory & Tracy (1963) がガストリンの構造決定とその全合成の完成を発表したことに触発されたかの様に, ペプチド化学面の研究者がこの点に注目したからである。組織学の段階ではすでに胃腸脾に分布する多様な内分泌細胞(基底顆粒細胞群)の存在はわかっていたが, その分泌内容についての証明は免疫化学的分析法(蛍光抗体法)の発展をみるまでは不可能であった。抽出成分の生物活性から類推することでは混在する各因子の分析は可能であっても, これらの産生起源を明らかにすることは出来ない。ペプチド化学の発展とともに, たまたま軌を一にして細胞の電顕レベルにおける超微構造の解析や免疫化学的手技の進歩による同定法の開発, さらに radioimmunoassay による微量成分の測定が可能とされるに及んで, セクレチン, CCK/PZ が Mutt ら(それぞれ1965, 1968)により構造を決定され, その後は GIP, VIP, モティリン グルカゴンについての知見が Brown, Said, Bodansky らによって相次いで発表された。いずれも1970年以降のことであり, さらに本年はソマトスタチンが有村らによって消化管ホルモンの仲間に加えられた。

しかしホルモンとしての条件を備えるためには, そのものの分泌起源と作用上の標的器官(細胞)が明らかであり, 血中での証明とその分泌フィードバック機構が証明されなければならない。その様な点からすれば消化管ホルモンには一種の局所ホルモンという考え方がありますが, とりまとめてその特徴を考えると表1の様に示されるかと思う。その点 Grossman は Galveston Symposium (1974) において, 「ガストリン, セクレチン, CCK/PZ

表1 消化管ホルモンの定義と特徴的事項

| 定 義                        | 特徴的なことから              |
|----------------------------|-----------------------|
| 1. 内分泌性機序                  | i. 内分泌細胞は胃腸管・脾に分布     |
| 2. 血中にとらえられる               | ii. 消化・吸収・代謝の生理作用に関わる |
| 3. 標的細胞組織器官をもつ             | iii. 食餌内容・摂食の生理に関わる   |
| 4. 一定の分泌刺激に応じて分泌される        |                       |
| 5. 分泌抑制のフィードバック機構がある       |                       |
| 6. ホルモン相互間に分泌ならびに作用上の干渉がある |                       |

については確定的とみるが, なお今後期待されるホルモンとして, 消化管より抽出純化されたペプチドであってまだホルモンの定義を満たさない Chymodinin, GIP, Motilin, VIP と, 消化管作用を示す(消化管以外から抽出される。一著者註)純化ペプチドで, 同様に定義を満足させ得ない Pancreatic peptide, Somatostatin, Coherin, Urogastrone をあげ, さらに消化管作用をもつ不純のペプチドとして gastrone, 生理作用上の存在推定因子として Bulbogastrone, Duocrinin, Enterocrinin, Enterogastrone, Enteroglucagon, Incretin, Villikin, そして Antral chalone, Enteroxyntin, Vagogastrone および5HT を分けている。いかにも胃腸脾組織には多様な生物学的活性因子の存在が推測されるが, 将来へ向けてこれらの中からどれだけ意味のある因子が証明されるか, 機能の複雑さとともに病態時の変化の上でそれらの役割をせん明にしなければなるまい。また Grossman のこうした分類以後において, すでにエンテログルカゴン, ソマトスタチン, 5HT の位置はより確実なものとされているから, ある段階までの整理のためにはそれほど長時間を必要としないかもしれない。

### 生理(薬理)作用スペクトラムについて

消化管ホルモンの生理作用は消化・吸収・代謝の生理機能に関わることを表1に示したが, これらのうち既知の主作用をあげると分泌面と運動面別に表2, 3のごと

表2 分泌作用上のスペクトラム

|                               |
|-------------------------------|
| 1. 水・電解質分泌促進                  |
| 胃・膵・小腸・肝 (胆道系) : ガストリン・CCK/PZ |
| 膵・小腸・肝 : セクレチン                |
| 小腸・肝 : グルカゴン                  |
| 2. 酵素分泌促進                     |
| 胃・膵・小腸 : ガストリン・CCK/PZ・セクレチン   |
| 小腸 : グルカゴン                    |

きそれぞれの特徴をあげることが出来る (これは Galveston Symposium での成績と教室の研究結果を参考にしている)。これらのスペクトラムは生理作用 という よりも、その多くは現段階では体外から与えた薬理作用としてとらえられている。しかしホルモン間の相互作用と消化の生理機能という点からみても興味ある知見が少なくなく、その作用が注目されているガストリンと下部食道括約筋、およびセクレチンと幽門括約筋の関係を radio-immunoassay によって測定した例を後に供覧する。

ガストリンの臨床

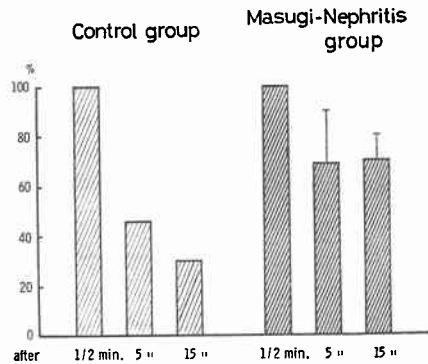
消化管ホルモンの中でも血中濃度を容易に測定出来るのはガストリンのみであり、セクレチンについては困難が多いがようやく近年その測定に成功をみた。

(1) 空腹時血中レベルについて

この点についての研究はすでに枚挙にいとまないが、その血中レベルの上昇には、(a) 産生亢進、(b) 代謝分解低下、(c) フィードバック機構障害 (標的細胞の異常・ガストリンの質的变化) などが考えられる。(a) の代表例は Zollinger-Ellison 症候群 (gastrinoma) であり、(b) の代表例は腎疾患、(c) としては悪性貧血などをあげることが出来る。

ここには (b) の代謝異常に関連したわれわれの成績を紹介する。ガストリンの血中レベルの測定では、腎炎例は BUN, PSP, クレアチニン・クリアランスなどの上

図1 Comparison of <sup>125</sup>I-SHG-Disappearance from Blood



での機能異常の程度に平行して高ガストリン血症を示すし、糖尿病や SLE 例でも同様に腎変化の程度に応じて血中ガストリンは高くなる。

ここにおいて、1つは馬杉腎炎ラットを用いて <sup>125</sup>I-SHG の血中消失態度を調べると図1のごとく明らかに对照群よりも遅延する。次に in vitro に一定量の腎組織と <sup>125</sup>I-SHG の孵置を施して、時間を追って薄層クロマトグラフ上に展開して scannogram をとると、正常腎皮質は15分目にその35%強の分解率を示し、60分目には60%以上に達するが、腎炎腎皮質は15分目13%、60分目38.7%程度の分解率に止まる。さらに一定量の <sup>125</sup>I-SHG をラットに投与して臓器内分布をみると単位重量の上でも、絶対量の上でもガストリンは腎への集積が一番高い。これらの知見の総合からガストリンの代謝部位は腎であると同時に、その障害によって分解能の著明な低下がみられ、それが血中ガストリンの上昇に影響していることが明らかにされた。

(2) 夜間の血中レベルについて

胃液分泌は夜間においても2時間前後の周期を以て増

表3 運動作用上のスペクトラム

| 部 位     | ガストリン | CCK/PZ | セクレチン | モティリン | グルカゴン |
|---------|-------|--------|-------|-------|-------|
| 下部食道活約筋 | +     | -      | -     | -     | -     |
| 胃       | +     | +      | -     | +     | -     |
| 幽門活約筋   | +     | +      | +     | -     | -     |
| 小 腸     | +     | +      | -     | +     | -     |
| 結 腸     | +     | +      | -     | -     | -     |
| 胆 囊     | +     | +      | +     | -     | -     |
| Oddi 筋  | -     | -      | -     | -     | -     |

減する。血中ガストリン値の変動との関係を調べると、対照群は夜半には明らかに低値を示すが、十二指腸潰瘍例ではしばしば夜間の血中ガストリンが著明な高値を示す。EEGの連続検査を同時に行うと、この胃液分泌はREM睡眠期に一致して認められるが、血中ガストリンの変化は必ずしもその点と一致せず、むしろ局所的な影響下にあることを推測させる。

### (3) 絶食療法と血中ガストリン

不安神経症例の治療に絶食療法を実施して、その経過に伴う血中ガストリン値の毎4時間の日内変動を調べた。絶食開始10日目には血中ガストリンは正常の日内変動曲線に比較して著明に平低化する。つまり正常例は一般に日中レベルが高く、夜間に明らかな低下を示すが、絶食中は日中レベルが低下して、時にはむしろ夜間レベルの上昇を示すものがみられる。しかし絶食期を終えて摂食を開始すると、日中レベルが著明な高値を示すにいたる。この様な面からも血中ガストリン値、云いかえればガストリンの分泌は食事刺激の有無と密接な関係下にあることが裏書きされる。

### (4) ガストリン分泌催起試験について

ブイオン試験を構じて血中ガストリン値の上昇態度をみた。対照群では空腹時平均の上で大別2群に分けられるが、ガストリン値がやや高く150pg/ml前後の群(15例)はブイオン投与10分目に平均250pg/mlの上昇を示し、1時間後にも180pg/ml以上のレベルを保つ。この顕著な反応群に比較して空腹時レベル平均が80pg/ml前後の群(22例)は、10分目に最高105pg/ml程度に上昇するが、40分目からは前値のレベルにもどり、云わば低反応を示した。この2群がいかなる理由によって分かれるかは、なお明らかでない。

しかしこれを胃潰瘍例についてMAO 17mEq以上群と7mEq以下群に分けて血中ガストリンの変動をみると、前者のブイオン試験では明らかに後者よりも高いガストリン分泌反応がみられる。

また種々の術式による胃摘除例についてブイオン試験を施すと、幽門部切除例(Billoth-I法、あるいは-II法)はすべてガストリン上昇反応を示さず、この点胃体部切除例では正常の反応がみられた。また幽門側の広範胃切除をうけてダンピング症候群を呈する1例(Billoth-II法)では、ブイオン試験により著明なガストリン分泌がみられるが、その日内リズムは全く平坦なパターンを示して注目された。

これらの所見とインスリン刺激による血中ガストリン

上昇率を合わせて考えると、ブイオン試験とインスリン試験は必ずしも平行せず、十二指腸潰瘍群の血中ガストリン上昇反応はインスリン試験の方がより著明で、ブイオン試験は正常反応を示した。しかし胃潰瘍群では酸分泌の高い群ではブイオン試験の方が、インスリン試験よりも高い反応を示した。

### (5) 抗ガストリン作用をめぐって

胃酸分泌の背景の問題を考えると、いわゆるエンテロガストロンなど種々の因子の抗ガストリン作用が説かれてきた。すなわちエンテロガストロン(Kosaka & Lim, 1930), Urogastron(Gregory, 1970), Bulbogastron(Anderson, 1971), GIP(Pederson & Brown, 1969), Secretin(Wormsley & Grossman, 1964), Enteroglucagon(Knight, 1971)などがこれである。一方従来運動面への作用を通してガストリンは下部食道括約筋の収縮を高め、セクレチンは幽門括約筋の収縮を高めるとされるが、このことは食餌刺激によりガストリン分泌が高まると食道下部が閉ざされて胃内容の逆流が防がれ、一方十二指腸へ食餌粥が移送されてセクレチンが分泌されると、この刺激が幽門を閉ざして胃内への逆流を防ぐ役目をする。つまりそれぞれの合目的性が示されるのである。

ところでアカラジャのさいにはこの下部食道括約筋の収縮が高まりガストリンへの感受性が高まっていると云われるが、26歳の男子例について食道内圧曲線をえがかせながらこれにセクレチンを投与したところ図2に示す様に著明な内圧の下降がみられる。つまりガストリン作用に対するセクレチンの拮抗作用の1例と考えられる。そこで分泌面についての研究を血中セクレチンのradio-immunoassayの結果とともに紹介しよう。

### セクレチンの臨床

#### (1) 血中セクレチンの測定成績について

血中セクレチンの測定法は別に報告したが(医学のあゆみ, 94, 340, 昭50), 0.1 HCl 50mlを5分間にわたり十二指腸へ注入しながら血中セクレチンの測定を行うと、対照群は5分から20分間にわたり500~1,000pg/mlの上昇反応を示し、30分目には旧値へもどる。糖尿病7例では1例を除いて他の6例は低い反応を示し、慢性膵炎5例ではすべて全く上昇を認めなかった。

#### (2) 血中ガストリンとセクレチンの同時測定成績について

あらかじめブドウ酒(50ml)とビフテキ食(300gram)を与えた時の血中ガストリンの上昇をみた同一例につい

図2 アカラジア症例の食道下部内圧曲線におよぼすセクレチンの影響  
(T.Y., 26yrs ♂)

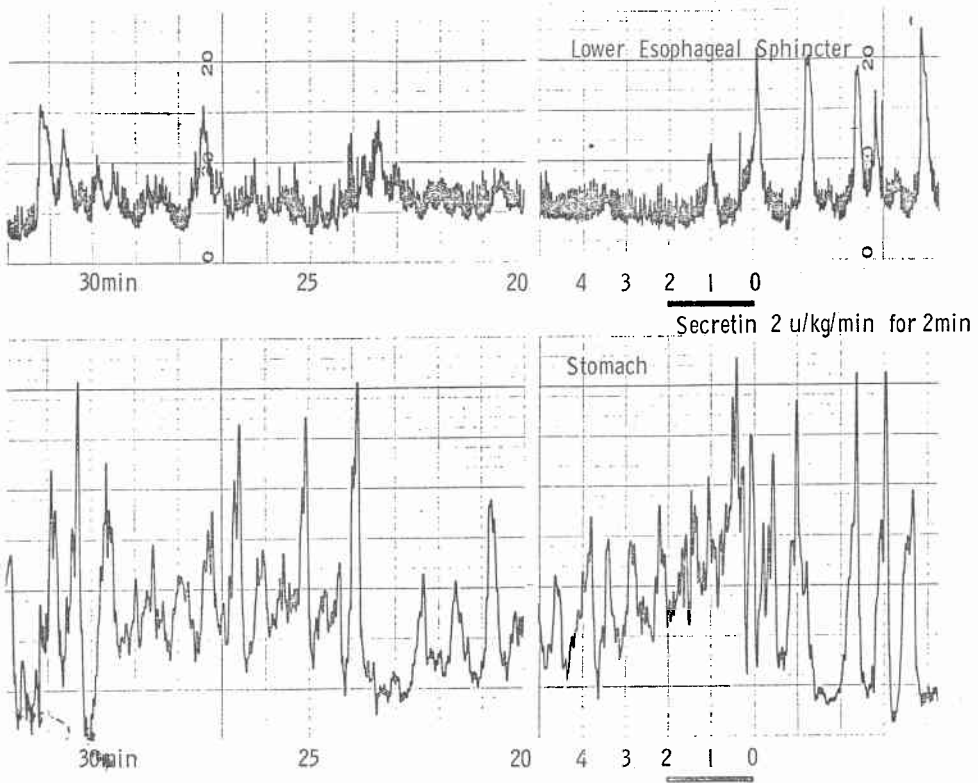
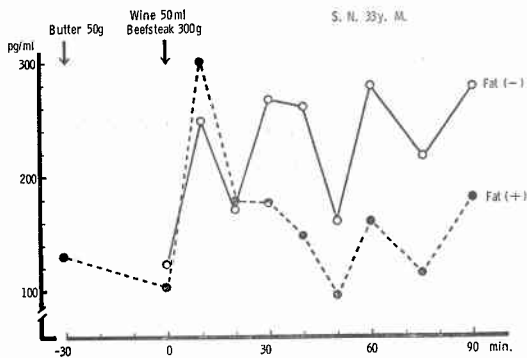
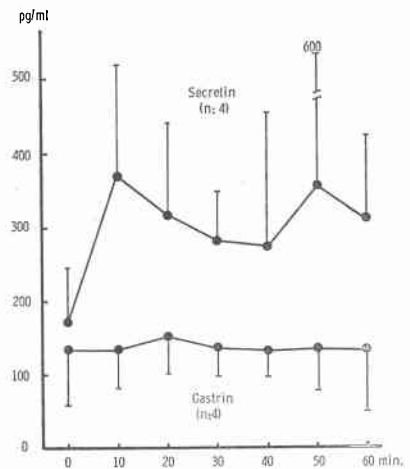


図3 Effect of Butter Ingestion prior to Wine-Beefsteak Meal on Serum Gastrin Response



て、その試験食投与前にバター (50grm) を与えた時の血中ガストリンの上昇態度をみると、図3の様にバター投与例では明らかなガストリン上昇の抑制がみられる。バター投与のみによる4例の血中ガストリンならびに

図4 バター負荷における血中ガストリンおよびセクレチンの動態



セクレチン変動を図4に示すが、血中ガストリンは変化しないが血中セクレチンは明らかな分泌上昇を示す。したがって脂肪投与によってもセクレチン分泌が促されると同時に、そのことと平行してガストリン分泌はむしろ抑制をうけることになる。

こうした現象は、明らかに食餌内容のいかん、またはそれらを摂取する時間的關係のいかんによって、分泌される消化管ホルモンの態度にも違いがもたらされることを意味する。食習慣が、おそらくはこれらの点を通して、消化機能、さらには吸収面の生理現象を規正していることを推測させるものである。

#### 運動性消化管ホルモンについて

1つはモティリンである。家兎の筋条片を用いる *in vitro* の実験を通してみる限り、モティリンの作用は十二指腸縦走筋に対する作用が最も著明にみられ、この点結腸に対する作用は極めて弱い。飢餓収縮を支配するという伊藤のイヌについての実験や Brown らの報告からみても、内因性モティリンの生理作用がどのような役割を示すかは今後に残された興味ある課題である。

この点 CCK/PZ の作用は確かに胆嚢に対して特徴的な収縮作用を示す。モルモットの胆嚢内圧測定の上に見られるペンタガストリン、セクレチンとの比較では、むしろそれぞれの等量を比較することは不可能であるが、胃輪状筋条件の収縮能で得られる成績を基準に対比すると、その点ではほぼ等しい収縮作用を示す濃度（ペンタガストリン  $10^{-6}$ mg と CCK/PZ 0.1U）においては、CCK/PZ の方が明らかに強い胆嚢収縮能を示す。またそれぞれを2分間隔で順次にメジウム中に添加すると、ガストリンやセクレチンの収縮後に CCK/PZ を加えると段階的に著明な収縮の高まりがみられるが、この順序を逆にした時の収縮変化はそれほど著明にはみられない。

#### その他の消化管ホルモンとその臨床

グルカゴンのセクレチンならびに CCK/PZ 作用に対する影響は Wize mann らによってその点への抑制作用

が報告されているが (Digestion 11, 432, 1974), すでにグルカゴンはエンテログルカゴンとの間に分別定量される段階にあるから、これらの点はエンテログルカゴンについても吟味の必要がある。おしなべて言えることは胃・腸・膵の分泌面に対しては大体拮抗的作用をもつということで、その点ではインスリンの示す消化液分泌促進作用との間にも拮抗性を認め得る。

膵内外分泌をめぐる教室の実験では入手し得る消化管ホルモンのほとんどすべてにはインスリン分泌促進作用を認めない。しかしインスリンには明らかに消化管ホルモン分泌刺激と、消化液外分泌刺激作用の両面を認めることが出来る。前者についてはあるいは間接作用であるかもしれないが、後者については胃・膵外分泌に例をとってみても直接的な、しかも持続的な促進作用がみられる。これらのことは消化管ホルモン相互の干渉作用という立場からばかりでなく、他のホルモンとの間にも相互作用を考えなければならないことを示唆する。

さらに今後のこととして他の消化管ホルモンの臨床問題を考えると、VIP の作用については特にその肝門脈循環への特徴的な血流増加が注目されよう。VIP を分泌する刺激もまた必ず食餌条件によって支配されるものと思われるが、その広い生理学的（あるいは薬理的）作用の上からみて、他の消化管ホルモンへの協調的、ないしは拮抗的なはたらきを推測するに難くない。

また、ソマトスタチンが視床下部に属するばかりでなく、腸・胃・膵にも見出され、ガストリン分泌を抑制し、かつ GIP, VIP 分にも抑制的に働らくことが明らかにされた (代謝13, 637, 1976)。おそらくは胃・腸・膵分泌への機能調整的役割を演ずるものであろうと考えられている。

#### 結 語

こんにちにおける消化管ホルモンの生理学的・病態生理学的意義を要約概説し、今後に残されている問題について附言した。