

## 十二指腸潰瘍患者における血清セクレチンの検討

山口大学医学部第1外科 (主任: 八牧力雄教授)

藤井 康宏 宮下 洋

斉藤 永 八牧 力雄

下松記念病院外科

古谷 達男

### STUDIES ON SECRETIN RELEASE IN PATIENTS WITH DUADENAL ULCER

Yasuhiro FUJII, Hiroshi MIYASHITA, Hisashi SAITO,

Rikio YAMAKI and Tatsuo FURUTANI\*

First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine

\* Department of Surgery, Kudamatsu Memorial Hospital

十二指腸潰瘍患者27例を手術群 (13例) と非手術群 (14例) に分け、術前または保存的治療前の胃液酸度および空腹時血清セクレチンを測定したところ、胃液酸度はいずれも高酸であったが大差なく、血清セクレチンは非手術群の $194.4 \pm 43.98 \text{ pg/ml}$  に対し、手術群は $130.1 \pm 37.6 \text{ pg/ml}$  と有意差を以て低値であった。非手術群および手術群 (術前、術後) に対し、塩酸負荷 (経口的投与) を行ったところ、両群間に、特に差異は認められなかったが、血清セクレチンが低値で、しかも負荷に対して、ほとんど反応しなかった症例が手術による減酸効果が不良であった。

今後、十二指腸潰瘍に対する治療において、形態学的変化あるいは胃液酸度の面のみならず、セクレチン分泌動態をも考慮する必要がある。

索引用語: 十二指腸潰瘍, 血清セクレチン, 塩酸負荷, 胃液酸度

### I 緒言

十二指腸潰瘍は胃潰瘍に比し、高酸症例が多く、しかもその高い胃液酸度が潰瘍発生に主役を演じるとされている<sup>1)</sup>。

したがって、本症に対する手術様式も病巣の切除はもちろん、減酸に主眼が置かれ、特に減酸に対する、いろいろな手技<sup>2)3)</sup>が考案されている。

しかし、生体には、胃液酸度を最適な状態に維持するための調節機構があり、消化管ホルモンに関する研究が進むにつれて、本機構に関与する消化管ホルモンとして、セクレチン<sup>4)</sup>、GIP<sup>5)6)</sup> (Gastric Inhibitory Polypeptide)、VIP<sup>7)</sup> (Vasoactive Intestinal Polypeptide) が報告された。とくに、セクレチンはガストリンに対し、非競合的拮抗作用を有し、壁細胞に直接作用するとともに血中のガストリンを低下せしめて胃酸分泌を抑制し、また、腺

よりの重炭酸塩分泌を促進して、十二指腸内容のアルカリ化を行い、さらに胃前庭部の運動を抑制し、十二指腸への胃酸排出を制限することにより、十二指腸内の pH を一定に維持する消化管ホルモンである<sup>8)</sup>。

われわれは手術を行った胃、十二指腸症例について、術前、術後の血清セクレチン値の変動を検討し、すでに報告した如く、健常人、胃癌症例の平均血清セクレチン値はそれぞれ  $140 \pm 50$ ,  $143 \pm 59 \text{ pg/ml}$  とほぼ等しく、胃潰瘍症例は  $172 \pm 48 \text{ pg/ml}$  とやや高値を示したが、十二指腸潰瘍症例では胃液酸度が高いにもかかわらず  $130 \pm 37.6 \text{ pg/ml}$  とむしろ低値を示した。

以上の如く、高酸である十二指腸潰瘍症例において、かえって血清セクレチン値が低値であることに興味を持ち、術前、術後の血清セクレチン値の動態を検討し、併せて、保存的療法のみを行った非手術例のものと比較検

討したので報告する。

## II 対象

当教室および関連病院において、血清セクレチン値を測定し得た十二指腸潰瘍症例は、男性24例、女性3例の計27例で、年齢は15~73歳であった。これらの患者を手術適応の13例（手術群）と保存的療法適応の14例（非手術群）とに分類した。平均年齢は、手術群40.3歳、非手術群36.1歳であった。

手術群の8例には、選択的迷走神経切断術兼幽門切除術を、5例には、広範囲胃切除術を行った（いずれもBillroth II法で再建した）。

## III 方法

### 1. 手術または保存的治療前の胃液酸度および血清セクレチン測定

手術または保存的治療の2~10日前に、合成ガストリン試験法により胃液酸度を測定した（ガストリン負荷後は15分間隔で120分迄測定した）。BAO（Basic Acid Output）およびMAO（Maximal Acid Output）をmEq/hrで表わした。

手術日または保存的治療開始日の早朝空腹時に採血し、第1ラジオアイソトープ研究所製セクレチンRIA-kitを用い血清セクレチンを測定した。

手術または保存的治療の3~9日前に、手術群および非手術群のそれぞれ3症例に対し、稀塩酸（pH 1.6~1.8）100mlを経口投与し、血清セクレチンを測定した。

### 2. 手術後の胃液酸度および血清セクレチン測定

全例（13症例）に対し、術後14~30日に胃液酸度を測定した。これらのうちの12例に術後1, 5, 10, 15, 20日の早朝空腹時に血清セクレチンを測定した。6例には術後13~21日に稀塩酸を経口投与して血清セクレチンを測定した。測定方法は1)と同様であった。

十二指腸潰瘍症例と比較するために、遠位側胃切除術を受けた胃癌の10症例に対しても、経時に血清セクレチンを測定し、また塩酸負荷による血清セクレチンの変動を検討した（Billroth IおよびII法で再建したものが、それぞれ5例ずつであった）。

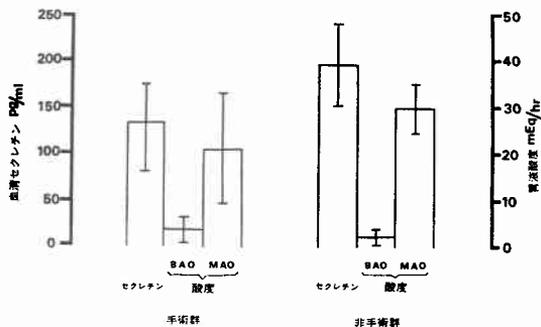
## IV 結果

### 1. 胃液酸度と血清セクレチンの関係

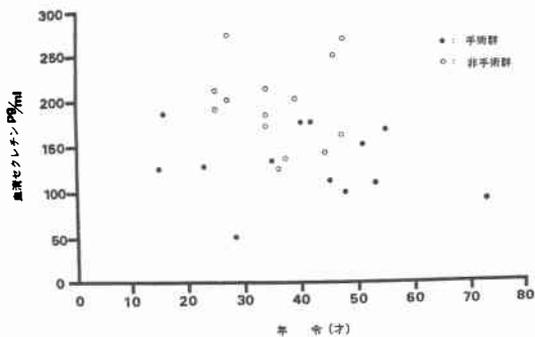
#### 1) 手術または保存的治療以前

胃液酸度は、手術群ではBAO  $3.86 \pm 3.55$  mEq/hr (1.45~13.16 mEq/hr), MAO  $20.89 \pm 14.8$  mEq/hr (6.31~46.7 mEq/hr), 非手術群ではBAO  $2.37 \pm 1.62$  mEq/hr

（図1） 十二指腸潰瘍患者の手術または保存的治療前の胃液酸度と血清セクレチン。手術群および非手術群の胃液酸度はいずれも高酸であるが、統計的有意差はなく、血清セクレチンには有意差（ $p < 0.1$ ）を以て、非手術群が高値である。



（図2） 十二指腸患者（手術または保存的治療以前）における年齢と血清セクレチンとの関係。血清セクレチンは手術群に比し、非手術群では高値に分布しているが、年齢との相関関係は認められない。



(0.3~4.26 mEq/hr), MAO  $29.01 \pm 5.06$  mEq/hr (21.89~33.2 mEq/hr) で両群とも高酸ではあったが、これらの間には統計的有意差はなかった。

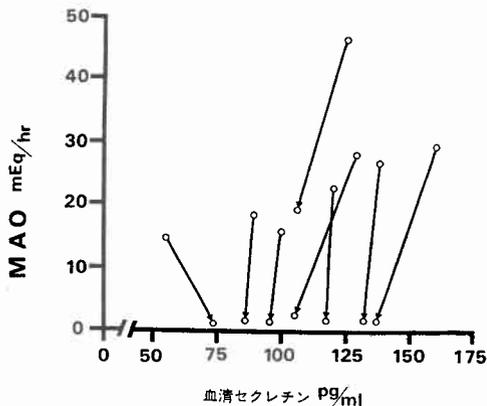
血清セクレチンは、手術群では  $130.1 \pm 37.63$  pg/ml (50~185 pg/ml), 非手術群では  $194.4 \pm 43.98$  pg/ml (125~270 pg/ml) で、後者が有意差を以て高値であった（ $p < 0.1$ ）（図1）。

年齢と血清セクレチン値の間には一定の関係は認められなかった（図2）。

#### 2) 手術後

選択的迷走神経切断術兼幽門切除により、全例に、BAOは1.84 mEq/hr以下に、MAOは1.8 mEq/hr以下に低下したが、広範囲胃切除の1例のみがBAO 2.46 mEq/hr, MAO 18.7 mEq/hrと高値にとどまった（本症例については後述する）。しかし、血清セクレチン値は術

図3 手術によるMAOと血清セクレチンの変動。  
 選択的迷走神経切断兼幽門洞切除によりMAOは1.8mEq/hr以下となったが、血清セクレチンはほとんど術前と同様であった。術後MAOが18.7mEq/hrに止つた1例は広範胃切除を行ったもの。



後も75~158pg/mlの範囲にあり、術前と大差はなかった(図3)。

2. 塩酸負荷に対する血清セクレチンの変動

1) 手術群

十二指腸潰瘍の術前に塩酸を负荷したが、血清セクレチンは有意な変動(50pg/ml以上)<sup>9)</sup>を示さず、僅かに30±10.8pg/ml(26~42pg/ml)の変動をきたしたにすぎなかった。術後には、Billroth II法で再建されたにもかかわらず(セクレチン分泌細胞は主に幽門輪より肛門側5cmの十二指腸粘膜に存在する)、6例中2例に有意な変動を認め、全体としての変動幅は45±30pg/ml(24~76)であった。

胃癌ではBillroth I法で再建したものの5例中1例に有意の変動を認め、全体としての変動幅は28.6±15.6pg/ml(15~51)と、十二指腸潰瘍の場合よりも低く、Billroth II法再建例では5例中2例に有意な変動が認められ、変動幅は44±18.5pg/ml(26~65)であった。

2) 非手術群

有意の変動を認めたものは3例中1例で、変動幅は57±39pg/ml(24~110pg/ml)であった。

しかも、変動幅の小さい症例でも血清セクレチンは手術例に比較して高値に経過した(表1, 図4)。

以上の如く、十二指腸潰瘍症例では術前の塩酸負荷の結果から予測された程、術後の反応は悪くはなかった。

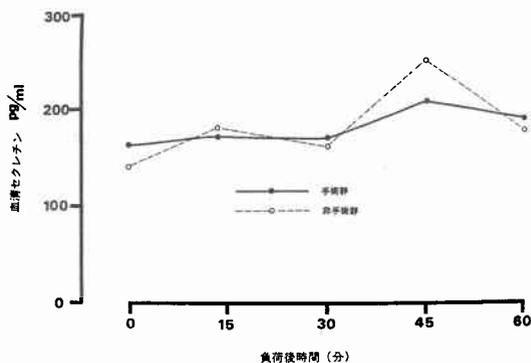
3. 術後の血清セクレチンの変動

十二指腸潰瘍症例では、10例中8例に、術後一過性に

表1 塩酸負荷に対する血清セクレチンの変動

患者群	例数	有意変動例数 (50pg/ml <)	変動値 (pg/ml)
手術	3	0	30±10.8
非手術	3	1	57±39

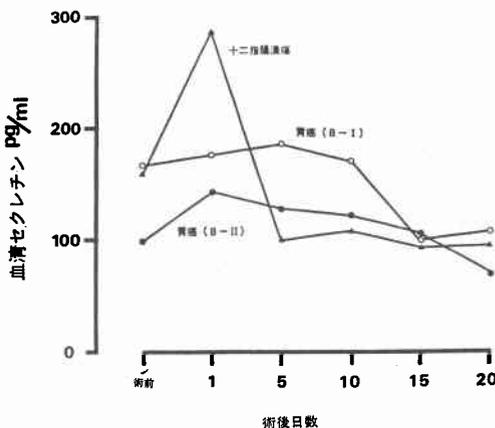
図4 塩酸負荷に対する血清セクレチンの変動(代表的な2症例を示す)。いずれにおいても、血清セクレチンは负荷後30分より上昇し、45分でピークに達した。



血清セクレチンの増加を認めた。

すなわち、術前128.5±46.3pg/mlであったが、術後1日目には192.4±51.7pg/mlと上昇、5日目には112.5±30.5pg/mlを術前よりやや低下し、20日目には116.5±41.8pg/mlとなった。

図5 術後の血清セクレチンの変動(代表的な症例を示す)。



胃癌例では再建術式 (Billroth I または II 法) の如何にかかわらず、血清セクレチンはほぼ同様に変動した。すなわち、術前  $149.2 \pm 50.3 \text{ pg/ml}$ 、術後 5 日目より僅かに低下し、20 日目には  $112.5 \pm 34.9 \text{ pg/ml}$  となった (図 5)。

以上の如く、手術により十二指腸潰瘍例では術後 1 日目に血清セクレチンはかなり増加したが、胃癌例ではこの変動は軽微であった。

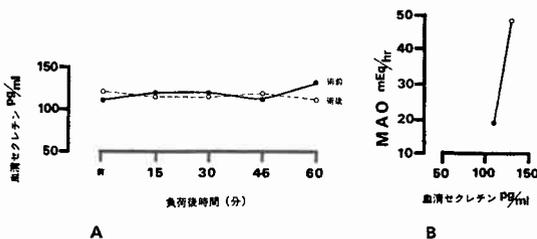
#### 4. 手術による減酸効果不良例

胃・十二指腸潰瘍のため広範囲胃切除を行ったが、減酸効果が不良であった 1 症例 (27 歳、男性) について述べる。

術前、BAO  $13.16 \text{ mEq/hr}$ 、MAO  $46.69 \text{ mEq/hr}$  と著明に高酸であったが、血清セクレチンは  $124 \text{ pg/ml}$  と低値であった。塩酸負荷によっても、セクレチンはほとんど変動せず  $125 \text{ pg/ml}$  前後を経過した。

術後、BAO  $2.46 \text{ mEq/hr}$ 、MAO  $18.77 \text{ mEq/hr}$  と減少したが、なお高値にとどまり、血清セクレチンは  $110 \text{ pg/ml}$  と術前と大差はなく、塩酸負荷によっても、ほとんど変動しなかった (図 6)。

図 6 手術 (広範囲胃切除) による減酸効果不良例。  
A. 手術前後の塩酸負荷に対する血清セクレチンの変動。B. 手術前後の胃液酸度と血清セクレチンとの関係。



#### V 考 按

胃、十二指腸潰瘍の成因に関しては、大井<sup>10)</sup>の二重規制説、Hollander<sup>11)</sup>の攻撃因子と防禦因子の不均衡説、Davenport<sup>12)</sup>の逆拡散説等多くの報告がある。しかし、胃潰瘍と十二指腸潰瘍では、その発生要因は異なり、和田<sup>13)</sup>は実験結果に基づき、胃潰瘍に比し、十二指腸潰瘍では、分泌機序のホメオスタシス異常が、一層大きな役割を演じていると述べ、吉良<sup>14)</sup>は胃および十二指腸被覆上皮の細胞表面には薄いムコ蛋白の層があり、その上を更に糖蛋白が被っており、後者の層は胃では厚いが、十二指腸では薄く、前者の層はその逆であるので胃は胆汁

に対し、十二指腸は酸に対し、それぞれ抵抗が弱いとし、関<sup>15)</sup>は十二指腸潰瘍発生には酸が主役を演じると述べている。

十二指腸潰瘍患者の術前または保存的治療前の早朝空腹時の血清セクレチンを手術群と非手術群に別けて比較するに、両群とも高酸であるにもかかわらず、前者が明らかに後者よりも低値であった。しかし、年齢とは一定の関係が認められなかった。

川井ら<sup>16)</sup>は生理的胃酸分泌状態ではガストリンとセクレチンが均衡を保ち、適度に胃酸が中和されるが、胃酸分泌が異常に亢進するとこの機構に破綻をきたすものと述べ、Konturech<sup>17)</sup>はガストリン潰瘍発生の実験結果に基づき、同様な結論に達した。さらに、Ishimura<sup>18)</sup>等は十二指腸潰瘍患者の十二指腸粘膜内セクレチン活性値は健常者および胃潰瘍患者に比し、高値を示すことより、前者ではセクレチンの産生は亢進しているが、その血中放出が障害されているため、血清セクレチンが低値であると述べ、Love<sup>19)</sup>も十二指腸潰瘍患者における内因性および外因性セクレチンに対する膵外分泌反応の差異より、同様に結論した。

手術あるいは治療前に、手術および非手術の両群に塩酸負荷を行ったが、血清セクレチンが有意な変動をきたしたのは非手術群の 1 例のみであった。十二指腸潰瘍患者に対する塩酸負荷試験において、すでに、Bloom<sup>20)</sup>は健常者に比し、本症では血清セクレチンの反応が不良であることを報告している。しかし、現在、セクレチン誘出のための負荷方法そのものに問題があり、種々検討されているが、われわれは可及的生理的な方法として、稀塩酸の経口的投与を行った。ともあれ、塩酸負荷に対し、反応する症例もあることより、我々は本症において、血清セクレチン値が比較的高いか、または塩酸負荷に反応して有意に変動する症例はガストリン-セクレチン機序がなお健全であると推察できるが、血清セクレチンは低値で、塩酸負荷に無反応な症例は、明らかにこの均衡が破綻していると考えられる。

セクレチンの拮抗ホルモンであるガストリンの分泌は幽門洞を喪失しても次第に回復し、しかも迷走神経支配下において、十二指腸内容のアルカリ化により産生亢進されることは、教室の十亀<sup>21)</sup>および林<sup>22)</sup>、斎藤<sup>23)</sup>が立証し、この胃外性ガストリンは胃内性ガストリンと同様、胃平滑筋運動を亢進せしめることも確認された。従って、幽門洞喪失後も調節機構上セクレチン分泌は必要となる。

すでに三好ら<sup>24)</sup>および川井ら<sup>16)</sup>は十二指腸潰瘍患者に対し、セクレチン製剤の投与が有効であったと述べていることより明らかな如く、十二指腸潰瘍に対し、今後はセクレチン分泌動態をも考慮の上、治療すべきであろう。

## VI 結 語

十二指腸潰瘍症例に対し、手術適応となった13例(手術群)と保存的療法が適応となった14例(非手術群)に対し、血清セクレチン、胃液酸度、塩酸負荷に対する血清セクレチンの変動を検討し、つぎの結果を得た。

1. 手術群と非手術群の胃液酸度はほぼ等しかったが、空腹時血清セクレチンは手術群が $130.1 \pm 7.6$  pg/mlと低値であったのに対し、非手術群は $194.4 \pm 43.9$  pg/mlと高値であった。

2. 検査した非手術群3例中1例が塩酸負荷に対し、血清セクレチンの有意変動をきたしたが、手術群3例中術前に行われた負荷試験に対し、有意な変動をきたした例はなかった。しかし、術後6例中2例に有意な変動を認めた。

3. 選択的迷走神経切断兼幽門洞切除により胃液酸度は全例にBAOおよびMAOとも $1.8$  mEq/hr以下となったが、血清セクレチン値はほとんど変化せず、術後1日目に一過性に上昇したのみで、以後術前値よりやや低値で経過した。

4. 広範囲胃切除(十二指腸潰瘍のみならず胃潰瘍を合併)により減酸効果の不良であった症例は手術前後の血清セクレチンは低値で、塩酸負荷にも反応しえなかった。

本論文の要旨は第11回日本消化器外科学会総会(千葉)にて報告した。

## 文 献

- 1) 三崎文夫, 他: 十二指腸潰瘍の経過観察と酸分泌. 日消誌, 69: 1281, 1972.
- 2) 田北周平: 胃十二指腸潰瘍に対する小範囲胃切除と選択的迷走神経切断について. 臨床と研究, 48: 1415, 1971.
- 3) 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の検討. 外科治療, 23: 271, 1970.
- 4) Bloom, R.S., et al.: Secretin Release in Man after Intraduodenal Acid, Gut, 15: 338, 1974.
- 5) Pederson, R.A., et al.: Inhibition of Histamine-Pentagastrin- and Insuline-Stimulated Canine Gastric Secretion by "Pure" Gastric Inhibitory Polypeptide, Gastroenterology, 62:

393, 1972.

- 6) Polak, J.M., et al.: Cellular localization of Gastric Inhibitory Polypeptide in the Duodenum and Jejunum, Gut, 14: 284, 1973.
- 7) Said, S.I., et al.: Positive Inotropic Action of newly Isolated Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP), Clin. Res., 20: 29, 1972.
- 8) 石森 章: Secretin の基礎と臨床, 21, 山田隆司, 伊藤漸編集, 消化管ホルモン, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1976.
- 9) 宮下 洋, 他: セクレチンのラジオイムノアッセイ. ホルモンと臨床, 26: 485, 1978.
- 10) 大井 実: 消化性潰瘍の発生と二重規制学説, 東京, 南江堂, 1976.
- 11) Hollander, F.: The Two-Component Mucous Barrier, Its Activity in Protecting the Gastro-duodenal Mucosa against Peptic Ulceration, A.M.A. Arch. Int. Med., 93: 107, 1954.
- 12) Davenport, H.W.: The Mucosal Barrier, Digestion, 5: 162, 1972.
- 13) 和田武雄: 胃潰瘍と十二指腸潰瘍の差異. 日消誌, 66: 1146, 1969.
- 14) 吉良勝正: 胃および十二指腸粘膜の自己防御機構と実験的潰瘍発生について. 日消誌, 70: 1182, 1973.
- 15) 関 啓: 正常者の胃液ペプシンに関する研究—Tetraastrin 法と Histalog 法の比較および刺激前後の主細胞電顕像について. 日消誌, 71: 135, 1974.
- 16) 川井啓市, 他: 十二指腸潰瘍と消化管ホルモンの相関—セクレチン製剤 Secrepan の臨床評価—. 現代の臨床, 8: 177, 1974.
- 17) Konturek, S.J.: Effect of Intestinal Hormones on Pentagastrin and Histamine Evoked Gastric Acid Secretion and Duodenal Ulcer in Cats, Digestive Diseases, 18: 135, 1973.
- 18) Ishimura, A., et al.: Secretin like Activity in Duodenal Mucosa and Peptic Ulcer, Gastroenterologia Japonica, 10: 146, 1975.
- 19) Lover, J.W.: Secretin-A Neglected key\*, Gastroenterology, 59: 147, 1970.
- 20) Bloom, S.R. and Ward, S.A.: Failure of Secretin Release in Patients with Duodenal Ulcer, Brit. Med. J., 4: 126, 1975.
- 21) 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: 297, 1976.
- 22) 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, 1977.
- 23) 斉藤 永: 胃平滑筋運動に対するガストリンの効果および作用機序に関する実験的研究. 日外宝, 46: 722, 1977.
- 24) 三好秋馬, 他: Secretin による十二指腸潰瘍の治療効果について. 診療と新薬, 11: 71, 1974.