日消外会誌　11 (12)：995～1000，1978年

胃性ガストリン放出に関する実験的研究

東京医科歯科大学医学部第1外科
杉原　国扶　　駱　　万才　　竹下　公矢
中嶋　　昭　　砂川　正勝　　小嶋　心一
石井　敏勤　　星　　和夫　　村上　忠重

EXPERIMENTAL STUDY ON A RELEASE OF GASTRIC GASTRIN

Kunio SUGIHARA, Loh BAN-CHYE, Kimiya TAKESHITA, Akira NAKASIMA, Masakatsu SUNAGAWA, Shinichi KOJIMA, Toshinori ISHII, Kazuo HOSHI and Tadashige MURAKAMI
First Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

雑種成犬に幽門洞 pouch を作成し，幽門洞刺激下での右胃大網静脈および末梢静脈の血中ガストリン値の変動を比較した．Ach およびグリシン刺激で右胃大網静脈血中ガストリン値は急速に上昇し，幽門洞酸性化によりすみやかに低下した．末梢静脈血では，Ach 刺激に対してはやや遅れてガストリン値の変動がみられるが，上昇の程度は小さい．一方グリシン刺激ではほとんどガストリン値の変動を認めなかった．これは右胃大網静脈血が直接 gastric gastrin の変動をとらえていることを示すとともに，末梢では体循環過程での代謝を受けた結果を測定しているためであろう．胃性ガストリンの放出に関しては右胃大網静脈血で検討することが実験的に有効な方法である．

索引用語　幽門洞 pouch, gastrin release, gastric gastrin, 右胃大網静脈

I　緒　　言

近年，十二指腸潰瘍に対する外科的治療は従来から広く行われてきた広範囲胃切除術にかわり，各種迷走神経切離術（以下，迷切術）を付加した手術が盛んに行われるようになったが，このうち選択的近位迷走神経切離術（以下，選近迷切，SPV）が導入されるにおよんで，温存される迷走神経幽門洞枝の生理的役割，とくに運動機能および分泌機構への関与が注目されている．このうち運動機能に関しては幽門洞枝が重要な役割を果していることが，実験的にも臨床的にもかなり明らかにされているが，一方のガストリン遊離―酸分泌との関連，とくに酸による feed back 過程に幽門洞枝がどのように関与しているかに関しては未だ明確な結論が得られていない．しかしながらこの点は SPV の術後減酸効果を論じる場合の根拠となる重要な問題点と考えられるので，われわれは犬を用いて実験的にこれを検討するために，まず独自の幽門洞 pouch による実験モデルを作成し，幽門洞刺激に対する右胃大網静脈と末梢静脈との血清ガストリン値の変動を比較検討した．またさらにほぼ同様の方法で手術患者においても右胃大網静脈と末梢静脈の血清ガストリン値の変動を比較した．

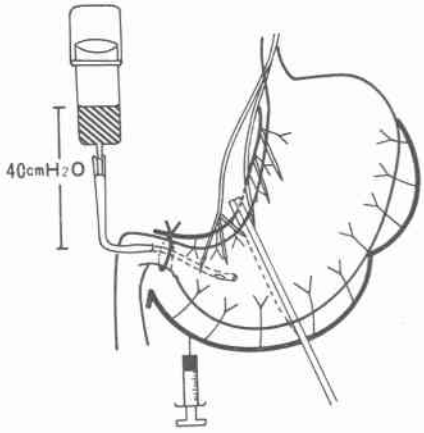
II　研究対象および方法

1．動物実験

1）実験動物および麻酔：体重8～15kg の健康な雑種成犬14頭を用い，チオペンタールにて経静脈的に麻酔した．

2）幽門洞 pouch の作成方法：24時間絶食後上記麻酔下で上腹部正中切開を行い，幽門腺・胃底腺境界線で胃漿膜面に接して大小弯の血管と神経を損傷しないように留意して腸鉗子をかけ，胃底腺より分泌された胃酸が幽門洞内に流入することを防いだ．さらに十二指腸球部前壁より7号ネラトンを幽門洞内に挿入後，幽門輪直上を胃漿膜面に接して7号絹糸で結紮し，十二指腸液の幽門洞への逆流を防ぐとともに，幽門洞への刺激剤注入が

図1　実験犬の幽門洞 pouch 作成方法および採血方法



可能な型の幽門洞 pouch を作製した（**図1**）．なお幽門腺・胃底腺境界線の確定は，森田ら[1] の方法に準じた．

3）刺激方法：刺激剤として pH 6～7.5に保った0.5％アセチルコリン（以下，Ach）あるいは0.5M グリシン溶液を，40cmH_2O の注入圧でネラトンカテーテルより幽門洞内に30分間注入したあと，幽門洞を生理食塩水で数回洗浄し0.1N-HCl を同様に30分間注入して幽門洞を酸性化した．

4）採血方法：刺激前，刺激後5分，10分，15分，20分，30分，および0.1N-HCl 注入後5分，10分，15分，20分，30分に右胃大網静脈と末梢静脈より採血した．

5）血清ガストリン値の測定：採血した血清を－20℃に保存後，CIS gastrin immunoassay kit を用いて測定した．

2．ヒト手術時刺激負荷試験

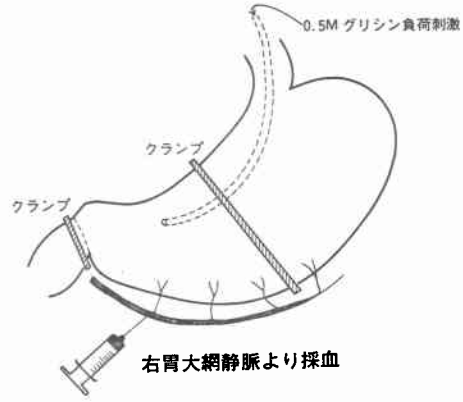
1）対象：胃潰瘍患者3例，十二指腸潰瘍患者4例で，手術目的で開腹された者を対象とした．

2）刺激方法および採血方法：硫酸アトロピン0.5mg およびペンタゾシン30mg の前投薬を行い，チオペンタールと SCC により急速導入後，気管内挿管麻酔（GOF/S.C.）し，20分後に上腹部正中切開により腹開した．経鼻胃管の先端を幽門洞に留置し，胃角部において大弯側に直角に腸鉗子をかけ，つづいて幽門輪直上も腸鉗子でクランプして幽門洞 pouch とした．つづいて0.5M グリシン250ml を経鼻胃管より注入し，右胃大網静脈より開腹直後，注入後5分，10分に採血した．また末梢静脈より早期空腹時，開腹直後，注入後5分，10分に採血した（**図2**）．

III　実験成績

1．動物実験

図2　人手術時の幽門洞 pouch



1）幽門洞刺激の持続に関して

作成した幽門洞 pouch に0.5M グリシンを60分間注入したあと pH 6.8～7.5の生理食塩水で幽門洞を洗浄し，以後30分まで右胃大網静脈より経時的に採血して血清ガストリン値を測定した．

刺激前80±10.0 pg/ml であったガストリン値は10分後142±32.5 pg/ml と有意に上昇し（$p<0.05$），20分後214±42.1 pg/ml，30分後229±24.8 pg/ml とほぼ peak に達して以後60分までほぼ平坦であった．洗浄により幽門洞に対するグリシンの直接刺激を除去したあとも，ガストリンの遊離は持続し，洗浄後5分で319±98.4 pg/ml，15分で299±60.7 pg/ml，30分で277±86.0 pg/ml を示し，グリシン刺激30分後のガストリン値との間に有意の差をみとめなかった（**図3**）．

2）Ach 刺激による血清ガストリン値の変動

Ach 注入により右胃大網静脈血中ガストリン値は急速に上昇した．刺激前では114±37.9 pg/ml であったが，5分後268±35.4p g/ml となり15分後に321±28.2 pg/ml と peak に達し，ほぼ30分まで持続した．そして幽門洞

図3　0.5Mグリシン刺激に対ガストリン値の変化（n＝4）

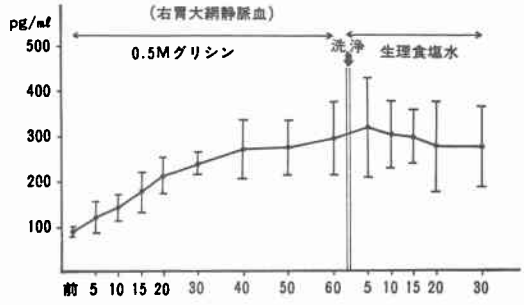
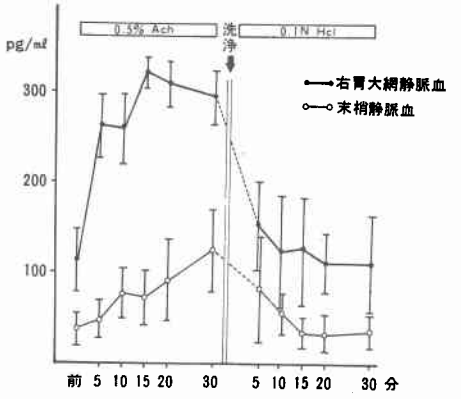


図4　Ach 刺激に対するガストリン値の変化
（n＝5）



酸性化により速やかに低下し，HCl 注入後5分で156±59.5pg/ml となり，以後なだらかに低下し，次第に刺激前値に近づいた．

一方末梢静脈血中のガストリン値は，刺激前で35.3±20.3 pg/ml と右胃大網静脈血に比べて有意に低値を示したが（$p<0.05$），反応もまたゆるやかで，5分後47±26.1 pg/ml，15分後73±30.6 pg/ml と徐々に上昇して30分後に125±49.1 pg/ml と peak に達した．また幽門洞酸性化によっても血清ガストリン値の低下は右胃大網静脈に比べてやや緩徐な傾向を示した（**図4**）．

このように幽門洞 pouch 刺激下では右胃大網静脈血中ガストリン値は末梢に比べて有意に高値であり，変動も速やかで，末梢では右胃大網静脈の変動に遅れて反応が現われる．

3）グリシン刺激によるガストリン値の変動

単一アミノ酸であるグリシンを用いて幽門洞 pouch を刺激した．右胃大網静脈では刺激前45±15.2 pg/ml であった血清ガストリン値は徐々に上昇する．すなわち5分後55±18.3 pg/ml，15分後85±24.2 pg/ml，20分後104±20.6 pg/ml，30分後97±28.1 pg/ml と，20～30分後に peak に達するが，上昇カーブはゆるやかで，10分後までは上昇はみられるものの刺激前と比べて有意差が認められず（$p>0.05$）peak に達する時間も遅延する．また幽門洞を酸性化するとただちに50±25.7pg/ml とほぼ刺激前値に低下した．

一方末梢静脈でみると，刺激前27±10.3 pg/ml であるが，10分後33.2±19.0 pg/ml，30分後33.4±14.1 pg/ml と各時間とも軽度の上昇傾向は示すものの，全く有意差を認めなかった．このようにグリシンによる幽門洞 pouch

図5　グリシン刺激に対するガストリン値の変化

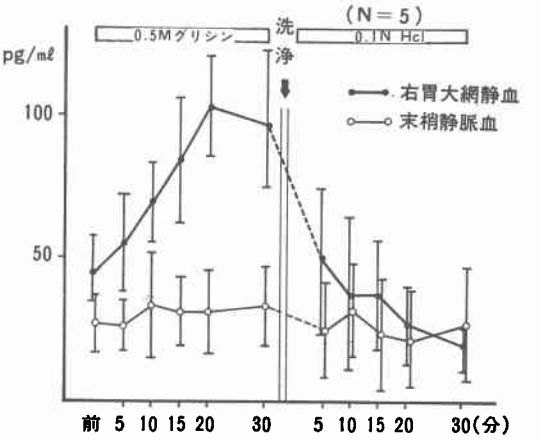
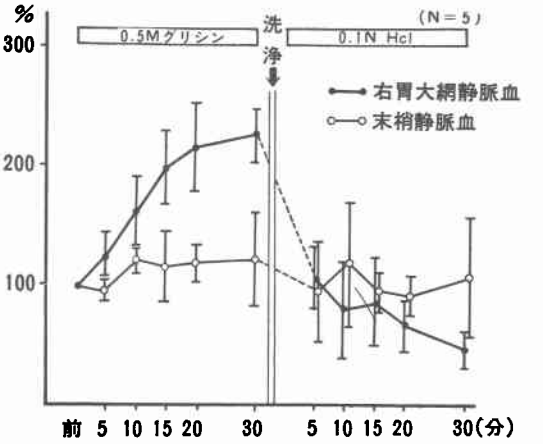


図6　グリシン刺激に対する血清ガストリンの上昇率



刺激は，右胃大網静脈では反応が認められるのに反して，末梢静脈血のガストリン値としては全く反映されていない（**図5**）．

さらに，刺激前値を100とした各刺激時間での血清ガストリン値の百分比を上昇率として表わしたものが**図6**である．右胃大網静脈では10分後167.6±36.2%と有意に上昇し（$p<0.05$），以後直線的な上昇がみられて20分後217±42.7%，30分後221.6±32.3%と peak に達する．そして幽門洞酸性化5分後には106.2±25.2%と刺激前値まで低下した．しかし末梢静脈ではほとんど変動がみられず，最高が30分値の122±21.5%で，各刺激時間ともに上昇率の変化を認めなかった．

図7　十二指腸潰瘍患者におけるグリシン負荷刺激後の血中ガストリン値

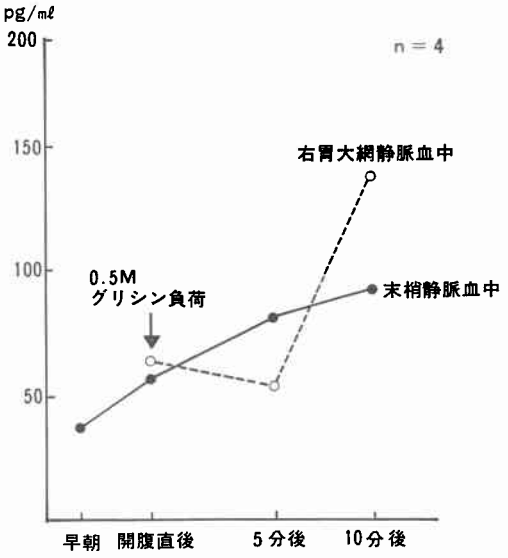
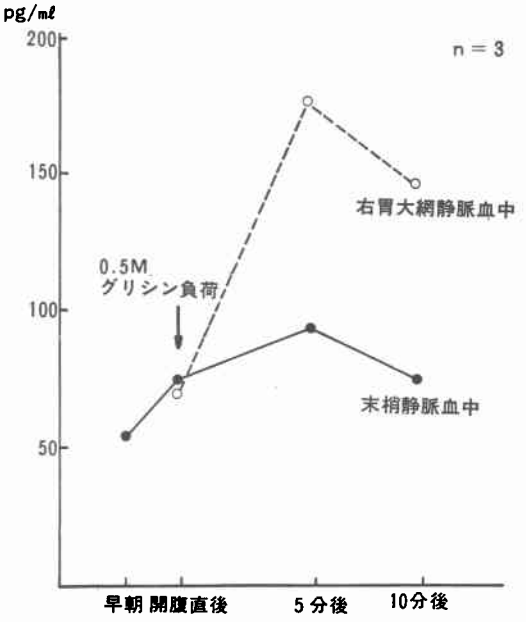


図8　胃潰瘍患者におけるグリシン負荷刺激後の血中ガストリン値



2.　手術時刺負荷試験

1)　十二指腸潰瘍群

末梢静脈では早朝空腹時34.1pg/ml であったが開腹直後66.4 pg/ml に上昇していた．そしてグリシン刺激によりゆるやかに上昇し，5分後 75 pg/ml，10分後 95 pg/ml となった．一方右胃大網静脈では開腹直後73 pg/ml と末梢静脈と比べて高値を示し，刺激後5分では55 pg/ml と一時低下したあと，10分後には急速に上昇して143 pg/ml に達した（**図7**）．

2)　胃潰瘍群

末梢静脈では早朝空腹時40.5 pg/ml，開腹直後66.4 pg/ml，グリシン刺激により5分後85pg/ml とわずかに上昇し，10分後には66 pg/ml と刺激前値に戻った．他方右胃大網静脈では開腹直後65pg/ml，グリシン刺激後5分で急速に上昇し178 pg/ml に達したが，10分後には145 pg/ml と低下した（**図8**）．

3)　十二指腸潰瘍群と胃潰瘍群の比較

右胃大網静脈血中のガストリン値の変動をみると，胃潰瘍群では刺激5分後に peak に達し以後低下しているが，十二指腸潰瘍群では刺激5分後に変化はみられず，10分後に急激な上昇がみられ，十二指腸潰瘍群の方が刺激に対する反応が遅れて現われている．このことは末梢静脈血でもほぼ同傾向であるが，右胃大網静脈の変化がより明瞭である．

IV　考　察

幽門洞枝刺激によるガストリン遊離については，Jaffe[2]らは犬において insulin hypoglycemia の状態にすると門脈血中のガストリン値が上昇することを認め，また Becker ら[3]は幽門洞枝を直接電気刺激すると胃大網静脈血中のガストリン値は上昇し，しかも幽門洞の pH によって影響を受けるとした．しかし Standil ら[4)5)]は SV と SPV の間に insulin hypoglycemia 状態下で血清ガストリン値の有意の差を認めず，insulin hypoglycemia によるガストリン放出が幽門洞枝の有無に影響されないことより，幽門洞枝を介しての G-cell 刺激ではなく，他の経路，例えば視床下部―交感神経系の経路を推定している[6]．

一方幽門洞における迷走神経支配が，局所的な化学的刺激によるガストリン遊離に対して影響を及ぼすか否かについても種々の報告がなされてきた．これらの多くは Heidenhein pouch (H.P.) 犬を作成し，幽門洞への各種刺激による胃分泌の変動から間接的に血清ガストリンの遊離を推定するものである．Dragstedt ら[7]，Nyhus ら[8]は，isolated antral pouch 刺激では H.P. からの胃酸分泌は幽門洞枝の有無に影響されなかったとしたが，Klempa ら[9]，櫛田ら[10]は，non-isolated antral pouch

を刺激した場合，H.P. 犬を用いて SPVから SV へと順次手術を付加していくと，食事刺激に対して SPV の方が SV より H.P. からの酸分泌が少ないことから，幽門洞枝はガストリン遊離を抑制すると考えた．

このように幽門洞枝のガストリン遊離に関しては促進的に働くという説[11]，抑制的に働くという説[12]，また関与しないという説[13]があり，一定した見解は明らかにされていない．そしてこれらの実験および方法を近似して行っても異なる報告がなされる原因としてつぎの諸点を考慮に入れねばならない．第1に，H.P よりの胃液分泌によってガストリン遊離を推定することは，この時の胃分泌が体液性因子により決定されている前提に基づかねばならないこと，第2に，isolated されていない幽門洞 pouch は常に酸による feed back および十二指腸酸性化による セクレチンなどの feed back の影響を多少とも受けることになるため，術前術後の幽門洞の食餌刺激による ガストリン遊離に ついてはこれらの 要因を考慮に入れて論じる心要があること，第3に，末梢静脈血中のガストリン値は，幽門洞より放出された gastric gastrin が，他の extragastric gastrin とともに体循環の過程で代謝された結果であり，末梢静脈血中ガストリン値の変動が gastric gastrin の変動と一致しているとは限らないこと，などである．

したがって，われわれは今回1に対しては直接血清ガストリン値の変動を測定し，2に対しては血流動態，神経支配に影響をおよぼさない型の antral pouch を作成し，3に対しては右胃大網静脈血中ガストリン値の変動を検討する実験モデルを作成した．そして幽門洞刺激による右胃大網静脈血と末梢静脈血の血清ガストリン値の変動を比較検討することによって，幽門洞機能及び幽門洞枝機能を論じるにあたってこのモデルが上記3条件を満足するものであるか否か検討した．

幽門洞 pouch に0.5M グリシンを注入した場合右胃大網静脈血中のガストリン値は直ちに上昇を開始し，20～30分後に peak に達し，洗浄により幽門洞 G-cell への直接刺激を除去しても以後30分間は血清ガストリン値の低下はみられず，G-cell からの ガストリン遊離は持続していた．このことは，この幽門洞 pouch に体液性，神経性の feed back 機構が働いていないことを示していると考えられる．

0.5% Ach 刺激を行うと右胃大網静脈血では急速な上昇を示し，幽門洞酸性化により直ちに低下する．これに比べ，末梢静脈血ではガストリン値の変動はゆるやかで，peak に達する時間も遅延している．これは，幽門洞刺激による G-cell からのガストリン遊離が時間的に遅れて末梢に反映されてくる為と推定される．しかし Ach のような強力な刺激剤を使用すれば，末梢静脈でも血清ガストリン値の変動をとらえることはある程度可能である．

一方0.5M グリシン刺激下に右胃大網静脈血で検討すると，血清ガストリン値の変動は Ach 刺激に比べ立ち上りがゆるやかで，peak がやや遅延するが，刺激効果を十分反映し，また酸性化による変動も明らかであった．しかし末梢静脈血ではほとんど変動を認めなかった．

従来から，単一アミノ酸であるグリシンは G-cell 刺激剤として理想的であるがその刺激効果が小さく，臨床例における検討でも幽門洞機能が十分反映されていない可能性が指摘され，このためさまざまな testmeal が開発利用されてきている．われわれの実験でも Ach 刺激では末梢静脈に血中ガストリン値の変動として反映されてくるが，グリシン刺激ではほとんど変動がみられないことが示された．しかし，右胃大網静脈で検討すると各刺激時間で有意の差の変動を認めており，実験的に検討する場合，右胃大網静脈血中ガストリン値の変動を調べることはきわめて有効な方法であることがわかった．そしてこの結果は，Jackson ら[14]が犬において幽門洞 pouch を作成し，Ach 刺激下で右胃大網静脈血中のガストリン値が末梢静脈と比べて有意に高値であると報告していることと一致している．

以上の結果を考慮に入れて臨床例における右胃大網静脈血と末梢静脈血のグリシン刺激に対する比較を若干例行ってみた．胃潰瘍群と十二指腸潰瘍群の負荷刺激後のガストリン値の変動については胃潰瘍群の方が速やかに上昇するという報告が多いが，両群の間に差を認めないという報告もある．われわれのテストでは，右胃大網静脈血でみると胃潰瘍群では刺激後5分で peak に達し，十二指腸潰瘍群では10分後に上昇を認めるという結果を得た．末梢静脈血でもほぼ同様であったが変動の幅ははるかに右胃大網静脈血の方が大きく，かつ両群の差を著明に表わしていた．しかしこの結果が直ちに両群の差とすることはできず，硫酸アトロピンによる薬物迷切の影響及び開腹操作による交感神経系の刺激下にあることは留意しておく必要があろう．

現在臨床例において各疾患および手術効果の判定などに関して血清ガストリン値の変動を検討する際，inte-

grated gastrin response (I.G.R.) として表現する傾向にある．これは末梢静脈では変動が少ない為，負荷後のガストリン値を total に積分して表現し，その差を刺激効果の差として表わしたものである．この方法は，刺激負荷後一定時間内のガストリン遊離を表わしたものであり，G-cell の反応力は表現することができるが，G-cell が刺激に対してどのような速度で反応しているかという動的状態は表現されていない．もちろんわれわれの行った方法を臨床的に応用することは不可能であるが，右胃大網静脈血で検討する場合，実験モデルとしてはガストリン変動を上昇率としてとらえることができ，この点 I.G.R. の欠点を補った比較的有効な方法であると考えられる．

V 結　語

幽門洞のガストリン遊離機構を検討するために幽門洞 pouch を作成し，右胃大網静脈と末梢静脈の血清ガストリン値の変動を比較して，つぎの結果をえた．

1．幽門洞 pouch をグリシンで刺激すると，右胃大網静脈血中ガストリン値は次第に上昇し20分でほぼ peak に達する．洗浄により G-cell への直接刺激を除去した後も30分間にわたって血清ガストリン値の低下はみられない．この幽門洞 pouch には feed back 機構が関与していないものと考えられる．

2．Ach 刺激を行うと，右胃大網静脈では急速なガストリン値の上昇がみられ，15分後に peak に達する．一方末梢静脈では徐々に上昇し，30分後に peak に達する．強力な刺激剤を使用した場合刺激効果は末梢静脈血中にも反映されるが，その変動は遅延し，かつ小さい．末梢静脈では体循環過程での代謝を受けた結果を測定しているものと考えられる．

3．グリシン刺激を行った場合，右胃大網静脈ではガストリン値の変動を十分知ることができるが，末梢静脈ではほとんど有意の変動差を認めない．グリシンは刺激効果が弱いため，末梢に反映されないものと考えられる．しかし，右胃大網静脈血で検討することは可能であり，これは右胃大網静脈では gastric gastrin の変動を直接とらえることができるためであろう．

4．臨床例で開腹時の血清ガストリン値を測定すると，開腹直後で右胃大網静脈血中ガストリン値は末梢静脈血よりも高く，かつ変動の差が大きい．また胃潰瘍群が十二指腸群よりもグリシン刺激に対し早期に反応して上昇することが分った．

5．以上より，幽門洞 pouch を作成し右胃大網静脈より採血した血清ガストリン値の変動を測定することは，末梢静脈血中ガストリン値の変動と比較して幽門洞機能を検討する上で直接 gastric gastrin をとらえることができるため，比較的有効な実験モデルであると考えられる．

（本研究は文部省科学研究費による）

文　献

1) 森田修平：pH indicator method による幽門洞識別法に関する研究（特に congo red 法について）．横浜医学，19：200～210，1968．
2) Jaffe, B.M. et al.: Immunochemical measurement of the vagal release of gastrin. Surgery **68:** 196—201, 1970.
3) Becker, H.D. et al.: Direct measurement of vagal release of gastrin. Surgery **75:** 101—106, 1974.
4) Standil, F. et al.: Effect of vagotomy on gastrin release during insulin hypoglycemia in ulcer patient. Scand. J. Gastroent. **7:** 225, 1972.
5) Standil, F. et al.: Release of gastrin by epinephrin in man. Gastroenterology **65:** 210, 1973.
6) 塩野　潔：インシュリン低血糖による内因性ガストリン放出機序に関する実験的研究．日消誌，74：1297～1307，1977．
7) Dragastedt, L.R. et al.: Experimental hyperfunction of the gastric antrum with ulcer formation. Ann. Surg. **134:** 332—345, 1951.
8) Nyhus, L.M. et al.: The control of gastrin release: An experimental study illustrating a new concept. Gastroenterology **39:** 582—589, 1960.
9) Klempa, I. et al.: The effect of selective proximal vagotomy and pyloroplasty on gastric secretion. Arch. Surg. **103:** 713—719, 1971.
10) 櫛田俊明ほか：消化性潰瘍外科における迷走神経各枝の意義に関する研究．四国医誌，27：503～504，1971．
11) 渡辺英生ほか：腹部迷走神経ならびに幽門洞の体液性胃分泌におよぼす影響．日消誌，74：589～595，1977．
12) Jonston, D. et al.: Influence of immediately preceding insluin test on response to pentagastrian after highly selective vagotomy. Gut. **12:** 493—494, 1971.
13) Kelly, K.A. et al.: The vagal nerve and the intestinal phase of gastric secretion. Gastroenterology **46:** 163—166, 1964.
14) Jackson, B.M. et al.: Dynamic charactaristics of gastrin release. Am. J. Surg. **123:** 137—142, 1972.