日消外会誌　13（8）：1042～1046，1980年

消化管蠕動促進ホルモン—モチリン—と消化器外科手術に関する検討

千葉大学医学部第1外科
藤本　茂　伊藤　文二　高橋　誠
石神　博昭　南　智仁　宮崎　勝
橘川　征夫　赤尾　建夫　鶴田　好孝

STUDIES ON CORRELATION BETWEEN GUT HORMONE AND ABDOMINAL SURGERY

Shigeru FUJIMOTO, Bunji ITOH, Makoto TAKAHASHI, Hiroaki ISHIGAMI, Tomohito MINAMI, Masaru MIYAZAKI, Yukio KITSUKAWA, Tateo AKAO and Yoshitaka TSURUTA

The First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University, Chiba

消化管ホルモンの内 gastric motility activating hormone といわれている motilin は十二指腸と上部空腸に局在しているが，種々の消化管手術後の血中 motilin の消長を検討した．消化性潰瘍・胃癌症例の内 Billroth Ⅰ法による胃切除術を施行した場合，術直後と腸蠕動音の全く聴取し得ない時点において血中 motilin は最低値を示すが，腸蠕動音が僅かに聞かれる時点においてその血中濃度は急増し，排ガス・排便の見られる術病日迄持続し，以後減少し術前値に復した．胆石症・大腸癌症例の術後の消長も Billroth Ⅰ法の症例と略同一である．また，Roux-Y 吻合を行った胃全摘症例の術後経過は前記の場合と異なり，腸蠕動音聴取可能時の血中濃度の peak は著明ではなかった．以上より，上部小腸粘膜より血中に遊出した motilin が消化管手術後の消化管の蠕動回復と密接に関係している事を推定し得た．

索引用語：消化管ホルモン，モチリン

緒　言

手術，とくに消化管の手術後に起こる麻痺性イレウスは外科医が常に経験し，その原因に関しては消化管そのものに加える手術操作，消化管漿膜の大気への露出とそれによる水分の蒸散，あるいは術中の腸管・腸間膜の牽引などが挙げられている[1]．また，消化管の蠕動あるいは消化管内容物の運搬の役目を主に負うているのは消化管壁構成因子の1つである筋組織と考えられるが，これに対する制禦機構に関しては未だ充分に解明されてはいない．1966年，Brown ら[2]は犬の十二指腸内の alkalinization により，神経系を完全に遮断した胃に著明な収縮が起こり，アトロピンの前投与によりさらに強い収縮波が見られることを観察した．その後の検討により十二指腸粘膜細胞内に gastric motility activating polypeptide が含まれていることを確認し，これを1972年 motilin[3] と命名した．これは現在のところ，十二指腸上部と空腸にのみ存在するものであり，脳下垂体，甲状腺，副腎，卵巣などの1つに限局した器管よりのものとは異なるが，Starling[4] による "hormone" の初めての概念が secretin に由来することを考える場合 hormone の起原は消化管であるといえる．

主として摂取された食物の刺激により消化管粘膜細胞内の内分泌細胞より分泌される幾種類かのいわゆる消化管ホルモンは，消化管の運動・外分泌などを調節し，互いに相乗的あるいは拮抗的に働くとともに，自律神経系との関係を有している事が特徴的である．このような複雑さよりそれら個々の解明が遅れていたが，近年発展した radioimmunoassay により血中に極めて微量に含まれ

ている消化管ホルモンの定量が可能になった．しかしながら，術後の麻痺性イレウスよりの腸蠕動の回復と前記消化管ホルモンの消長に関する検討は内外ともに皆無であるが，それは極めて興味深く，著者らは gastric motility activating hormone である motilin の circulating form の消長を先に報告[5]したが，本稿においてはとくに消化管手術との関係について検討した．

研究対象ならびに研究方法

消化管手術を行った23歳より71歳迄の21例を対象とした．対象疾患は消化性潰瘍4例（胃部分切除 Billroth I法3例，II法1例），胆石症4例（胆嚢摘除術2例，胆嚢摘除兼総胆管内 T-tube 留置2例），胃癌9例（胃亜全摘 B-II 5例，胃亜全摘 B-I法1例，胃全摘 Roux-Y 吻合3例），大腸癌4例である．対照は21—48歳の健常人25名とした．

採血は術前と退院前は早期空腹時に行い，術後は終刀後2—4時間後，術後第1，第2，第3，第4病日早朝に行い，さらに術後7～10日後に行った．採血直後 EDTA（あるいは heparin）と aprotinin (200KIU/ml) により motilin の分解を防止しつつ得た血漿を4℃，3,500rpm により分離し，測定迄−20℃下にて保存した．

測定は Dryburgh & Brown[6] の RIA 法に準拠したものである．^{125}I-motilin, motilin 抗血清，0.01M phosphate buffer (pH 7.4)，検体（血漿）をそれぞれ 200μl ずつ加え，4℃，96時間 incubate した後 dextran-coated charcoal 法により分離した上清 (bound antigen-antibody complex) と沈渣 (free labelled polypeptide) を γ-counter にて測定し，予め定量された motilin により作成した calibration curve により定量した．^{125}I-motilin は今成ブタ motilin を等量の complete Freund adjuvant とともにモルモット皮下に注射し作成した．使用した抗血清は他のホルモンとくに消化管ホルモンとの cross activity は全く認められず，また，同一検体を10回測定することによって確められた本測定法の再現性は2.1～3.4%（10回測定により得られた平均値に対する標準偏差の%）の間であり，充分な再現性を持つものと考えられた．

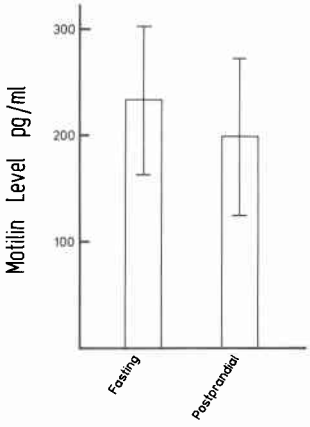
冒頭で述べたように motilin は上部小腸粘膜より放出されて，それが上部消化管の運動性を律すると同時に，上部消化管内 pH などが motilin 放出機作に深く関係していると報告されている[2)7)8)]ので，本稿における対象の分類は，胃を含めた上部消化管に直接外科的操作を加えない疾患——胆石症（胆嚢結石あるいは総胆管結石）と大腸癌——と，胃切除を行った場合胃十二指腸吻合（Billroth I法）を行った症例——術後胃内容物が十二指腸を通過する——と，胃全摘後 Roux-Y 吻合を行った症例——術後胃内容物が十二指腸を通過しない——とした．胃亜全摘症例で Billroth II法を行った6例は経時的測定が不充分であった症例が多かったため今回の検討より除外した．

成　績

1．健常人の血中 motilin 値

図1は空腹時と食後15～30分における血中 motilin 値である．空腹時の方が高値を示したが，食後のそれとの間には有意差を認めなかった．空腹時の25人の値は73～309pg/ml の間に分布している．

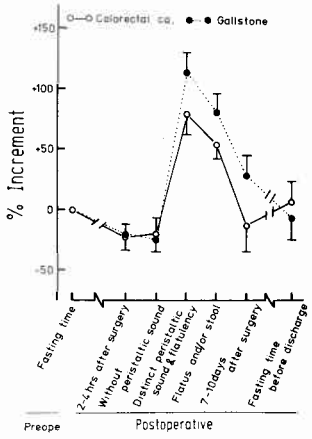
図1　健常人の血中 motilin 値（vertical bar は標準偏差）



2．大腸癌・胆石症症例における血中 motilin 値の手術前後の変動

大腸癌と胆石症のそれぞれ4例の血中 motilin 値は**図2**のようであり，術前空腹時の測定値を基準として増加あるいは減少で表わした．「手術2～4時間後」は手術室よりの帰室直後であり，「腸蠕動音の聴かれない」時点は術後第1病日早朝（手術終了15～20時間後）であり，全ての症例で聴診上腸蠕動音は聴取不能であった．この時点においては血中 motilin 値は術前値と較べて両疾患とも $p<0.1$ をもって有意に低下しており，数症例においてはこの2時点の間での測定を試みたが，これらの2時点の値と全て統計的に有意差を見なかった．"Distinct peristaltic sound & flatulency" は聴診上僅かに腸蠕動音が聴取可能であり，さらに患者自身が軽度で

図2　大腸癌・胆石症症例の術前後における血中 motilin 値の消長（vertical bar は標準偏差）



あっても腹部膨満感を訴えた時点である．一般的に術後第2病日の午前中であることが多いが，胆石症の1例のみは術後34時間（術後第1病日の夜）に前記の所見を見たので，その時点での測定値である．この時点においては未だ排ガスを見ないにも拘らず，血中 motilin 値は**図2**のように急増して大腸癌，胆石症でそれぞれ術前値の＋80％（術前値との差検定 $p<0.001$），＋115％（術前値との差検定 $p<0.001$）を示した．「排ガスあるいは排便」を見た日の早朝の値は**図2**のように稍低下したが，術前値に対しては大腸癌，胆石症でそれぞれ $p<0.002$, $p<0.001$をもって有意高値を示した．また，「腸蠕動音聴取可能」の時点と較べて両疾患ともに $p<0.1$ をもって血中 motilin 値の有意低下を見ている．大腸癌症例の場合はその後は術前値との有意差は見られなかったが，胆石症では術後7～10日の血中 motilin 値は術前，あるいは退院時の値に較べて高値を示した．

3．Billroth Ⅰ法を施行した消化性潰瘍あるいは胃癌症例の手術前後の血中 motilin 値の変動

Billroth Ⅰ法を行った4例の血中 motilin 値の消長は**図3**のようである．術直後と術後第1病日での低下は大腸癌・胆石症症例より著しいが，腸蠕動開始前後に血中 motilin 値は急増して術前値の2倍，術直後の約3倍となり，排ガス・排便時も高値を示したが，その後減少し術前値に近い値に戻った．

4．Roux-Y 吻合により胃全摘術を行った胃癌症例の血中 motilin の変動

図4は胃全摘術（Roux-Y 吻合）を行った3症例の血中 motilin の time course である．術直後と術後第

図3　Billroth Ⅰ法による胃切除術を施行した消化潰瘍・胃癌症例の血中 motilin 値（vertical bar は標準偏差）

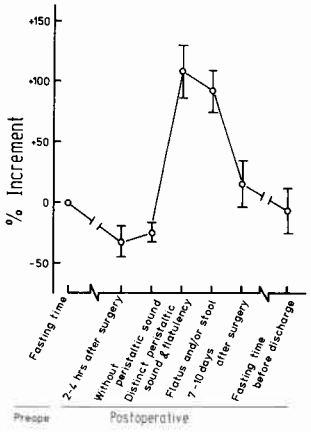
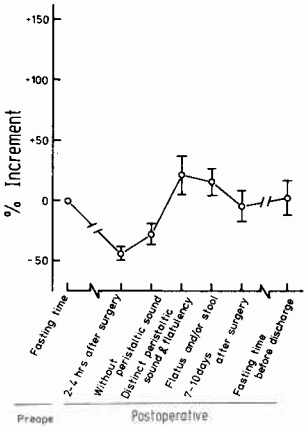


図4　Roux-Y 吻合により胃全摘術を施行した胃癌症例の血中 motilin の消長（vertical bar は標準偏差）



1～2病日の値は最も低く，術直後は術前値と較べて $p<0.005$ をもって有意低下を示した．腸蠕動音の聴取される第3～4病日前後の上昇は**図4**のように著明ではなく，術前値より23％前後の増加のみであり，排ガス・排便日早朝の測定値も術前値と比べて20％弱の増加に留った．しかし，術後7～10日目と退院直前の早朝空腹時の値は術前値と差は見出せなかった．

考　察

消化管ホルモンは酸性消化管ホルモンに属するガストリンに代表される gastrin family と，セクレチンに代表される塩基性消化管ホルモンである secretin family

に大別されるが，上部消化管の運動に与る motilin はこれらの消化管ホルモンとはその化学構造上全く関連性のないものである．motilin は22個のアミノ酸より成る polypeptide であり，その分子量は2,698である[9]．さらに，その体内における存在部位は上部消化管，とくに十二指腸と上部空腸粘膜に最も多く分布しており，胃，大腸粘膜には含まれていない[10]．またこれら上部消化管の enterochromaffin 細胞から分泌されることが免疫組織化学的検討より判っているが，substance P を産生する enterochromaffin 細胞とは別の細胞であり，同一の細胞が motilin と substance P の両方を分泌することはない[11]と報告している．

冒頭で述べたように Brown らが本物質の存在の可能性を最初に報告したが，その場合の実験条件は犬の胃の迷走神経と交感神経を切断した後，幽門より2～3cm 肛門側の十二指腸に Mann-Bollman fistula を作成し，これを介して0.3M Tris buffer (pH 9.0) あるいは豚膵液30ml を注入している．この際 Tris buffer 注入後直ちに十二指腸内 pH は8～8.5となり，その2－3分後に神経を完全に切断した胃に著明な運動亢進の起こることを認めている．一方，Mitznegg ら[7]は6人の健常人に Levin tube を十二指腸内迄挿入し，0.1M/l の HCl 50 ml を注入したところ4分後に血中 motilin 値が注入前値の190%になったが，0.9% NaCl 溶液あるいは0.3M/l の Tris buffer (pH 10.3) 50ml の注入の際は血中 motilin は全く変化しなかったと報告している．さらに，Mitznegg ら[8]はブタの十二指腸組織を15分間 in vitro (37℃, saturated with 95% O_2 and 5%CO_2) にて pH 7.4の phosphate buffered Earle's salt solution により還流した後，還流液の pH を1.5，2.5，3.7に下げて15分間還流した場合の motilin release を検討した．pH 3.7の場合はその release 量はほとんど変化なく，pH 2.5では約7倍，pH 1.5では約14倍の release を観察している．

以上のように，ヒト・ブタと犬では十二指腸内の pH が全く逆であり，これは種の相違に基づいているものと推定されている．本稿での胆石症，大腸癌症例の術後の血中 motilin 値の増加は**図2**のようであり，Mitznegg ら[7]の6人の健常人に対する duodenal acidification の時の血中 motilin 増加とほぼ一致している．これは，術後恐らく酸性胃液が十二指腸内に流入することにより，十二指腸粘膜内の enterochromaffin 細胞より motilin が血中に放出され，その結果として上部消化管の蠕動が始まったものと理解された．Strunz ら[12]はヒトと兎の胃，十二指腸粘膜組織を37℃の Tyrode 液に入れ，これに motilin を5～200ng/ml の濃度加えることにより著明な収縮運動の起る現象を認めており，添加 motilin 量が5～100ng の間は添加量の増加と収縮率はほぼ平行することを観察した．以上は，術後の上部消化管の蠕動開始が血中 motilin の上昇に引続いて起こるとした前述の推定を肯首させるものであろう．

図3は Billroth I 法による胃切除術前後の経過であるが，術後の腸蠕動回復時における血中 motilin 値の上昇は大腸癌，胆石症の場合と同じと見做して良く，術後の胃液による十二指腸内 acidification が血中への motilin release 腸蠕動開始とした前述の推定と矛盾している．少なくとも対象とした4症例は全て2/3の胃切除を受けており，胃液は Mitznegg ら[7][8]の実験条件より遙かに高い pH を示しているはずである．これに対する説明としては motilin 類似物質の存在の可能性と十二指腸内刺激の2つが考えられる．後者の十二指腸内刺激によるとする推定は，Roux-Y 吻合を作った胃全摘症例の術前後の経過（**図4**）を説明するには多少の困難を伴うが，「胃内容物が酸性・中性の如何を問わず十二指腸内に流入することが刺激となって，十二指腸・上部空腸粘膜より motilin が血中に放出され，その結果として上部消化管の蠕動が開始する」とするものである．この場合胃全摘の**図4**の説明としては，恐らく oesophago-jejunostomy を行った上部空腸に恐らく経口的に刺激が加わることにより，この部の空腸粘膜内に存在する motilin が血中に release されると推定し得る．しかも十二指腸の motilin 含量の 165.7±15.9pM/g に対し上部空腸は 37.5±2.8pM/g であり[13]，この空腸粘膜内の低 motilin 値が**図4**の腸蠕動回復時の低い peak の原因とするものである．

一方，motilin 類似物質の存在の可能性であるが，motilin の構造決定より未だ6年しか経過していない今日，この可能性については全く推定の域を出ないものである．しかしながら，ヒトと兎の胃・十二指腸を収縮させる13-norleucine motilin は兎，モルモットのそれには全く作用しないことが報告[12]されており，これより想像されることとして，哺乳動物にはその種に特有の motilin が存在し（それは人，兎のように共通あるいは非常に類似している場合もあり得る），その血中への release の機作に関しても異なる場合が有り得るのではないだろうか．次に，動物の種間における異った motilin 様物質

の存在という事実をさらに敷衍して，ヒトの場合十二指腸内の acidifiaction と alkalinization の場合に，上部消化管に対しては同じ作用を営むにも拘らず，その構造式にわずかの相違がある2種以上の motilin が release される可能性はないだろうか．胃全摘を行った症例の術後腸蠕動の開始時における血中 motilin 値の低い peak は，食道空腸吻合を行った空腸附近よりの release の可能性があると前述した．しかしながら，術後2週以上経過した胃全摘患者の血中 motilin 値（高い場合は450pg/ml に達する）と術前のそれ，あるいは健常人のそれとの間に差を見ないこと，また，血中に release した motilin の代謝は速く，その半減時間は4.4—4.6分である[14]ことなどより，motilin を多く含む十二指腸粘膜由来の motilin を考慮することなしには，胃全摘術1～2週以後の空腹時 motilin 値の説明は不可能である．以上を説明することとして，ヒトの場合も犬と同様に十二指腸内の alkalinization によっても motilin 様物質が release され，現在行われている motilin の radioimmunoassay では同一のものとして測定される（あるいは血漿分離や保存期間中に同一物質となる可能性もあり得る）のではなかろうか．以上の2つの推定は互いに相容れないものではなく，本稿の症例の説明には両方をともに考えた方が相矛盾せず，より説明が容易である．竹内，伊藤[15]は空腹時に十二指腸がアルカリ性になると血中に motilin が放出されて上部消化管の収縮を起こす故，motilin を hunger hormone と想定している．本稿の Billroth I 法の症例を今後増加してその data を解析することにより，十二指腸内刺激が，acidification, alkalinization, neutralization であるのか否か解決される可能性があると思われる．

結　語

消化性潰瘍，胆石症，胃癌21症例の術前と術後経時的に血中 motilin を測定した．血中の motilin は術直後に最低値を示したが，その後の腸蠕動の回復と血中 motilin 値の上昇は平行しており，上部小腸粘膜より血中に遊出した motilin が消化管手術後の麻痺性イレウスよりの回復と密接に関係しているものと推定された．

文　献

1) Cohn, I. Jr.: Gastroenterology (Editor: Bockus, H.L.), Third ed., Vol II, pp. 481—509, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London & Toronto, 1976.
2) Brown, J.C., et al.: Effect of duodenal alkalinization on gastric motility. Gastroenterology, **50**: 333—339, 1966.
3) Brown, J.C., et al.: The further purification of motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide from the mucosa of the small intestine of hogs. Canad. J. Physiol. Pharm., **49**: 399—405, 1971.
4) Starling, E.H.: The chemical correlation of the functions of the body. Lancet, **i**: 339—341, 1905.
5) 藤本　茂，他：手術前後における消化管運動促進ホルモンの動向．医学のあゆみ，**112**：in pess, 1980.
6) Dryburgh, J.R. and Brown, J.C.: Radioimmunoassay for motilin. Gastroenterology, **68**: 1169—1176, 1975.
7) Mitznegg, P., et al.: Release of motilin after duodenal acidification. Lancet, **i**: 888—889, 1976.
8) Mitznegg, P., et al.: Gut hormone (Editor: Bloom, S.R.). Physiology of motilin I. pp. 339—342, Churchill Livingstone, Edinburgh London & New York, 1978.
9) Brown, J.C., et al.: Motilin, a gastric motor activity stimulating peptide: The complete amino acid sequence. Canad. J. Biochem., **51**: 533—537, 1973.
10) Pearse, A.G.E., et al.: Enterochromaffin cells of the small intestine as the source of motilin. Virchows Arch. B. Cell. Pathol., **16**: 111—120, 1974.
11) Polak, J.M., et al.: Differential localization of substance P and motilin. Scand. J. Gastroent., **11**: Suppl. **39**: 39—42, 1976.
12) Strunz, U., et al.: Analysis of the motor effects of 13-norleucine motilin on the rabbit, guinea pig, rat, and human alimentary tract in vitro. Gastroenterology, **68**: 1485—1491, 1975.
13) Bloom, S.R., et al.: Endocrinology, pp. 91—99, Distribution of gut hormones by radioimmunoassay and immunofluorescence. Heinemann Medical Books, London, 1974.
14) Mitznegg, P., et al.: Pharmacokinetics of motilin in man. Gastroenterology, **72**: 413—416, 1977.
15) 竹内真人，伊藤　漸：Motilin. 日本臨床，**36**：147—152，1978.