日消外会誌　17（1）：29～34，1984年

小腸広範切除における胃酸過分泌に対する治療
―とくにcimetidineによる実験的検討―

東京大学第3外科
伊原　治　山本　修　金子　幸二
大原　毅　近藤　芳夫

EFFECT OF CIMETIDINE ON GASTRIC HYPERSECRETION INDUCED BY MASSIVE INTESTINAL RESECTION

Osamu IHARA, Osamu YAMAMOTO, Koji KANEKO, Takeshi OOHARA and Yoshio KONDO
The 3rd Department of Surgery, The University of Tokyo School of Medicine

小腸広範切除後に生ずる胃酸過分泌の対策としてcimetidineを用いて，その減酸効果を実験的に検討した．実験はイヌを使用し，小腸70%切除を行い，胃酸過分泌の状態，ガストリンとの関係，cimetidineの効果を，検索し以下の結果を得た．1）広範切除による胃酸分泌の変化・術前3.09mEq＜術後7.60mEq（5時間），2）広範切除後のcimetidine投与の効果・投与群0.52mEq＜非投与群4.66mEq（3時間），減酸率は約90%．以上の結果よりcimetidineは広範切除後に生じる胃酸過分泌に対し十分な減酸効果が得られた．またこの効果は広範切除後に生ずる高ガストリン血症には何らの影響も及ぼすことなく酸分泌を抑制したので，ガストリンの酸分泌機構のfinal mediatorはヒスタミンである可能性が示唆された．

索引用語：小腸広範切除，胃酸過分泌，ガストリン，Cimetidine

緒　言

小腸広範切除術（以下広切術）後に生じる合併症の一つに胃酸過分泌があるが，その原因は不明であり，適切な治療法も未だ確立されていない．従来より行われている方法として，1）幽門洞切除術，2）迷走神経切除術などがあげられているが，必ずしも満足すべき成績とはいえない．著者らはhitamine H_2 receptor antagonistであるcimetidineを用いてその減酸効果を実験的に検討したので報告する．

方　法

1．手術：雑種成犬4頭（平均体重12.0kg）を使用し，ネンブタール25mg/kg静注麻酔下に開腹，Heidenhain pouchを作製し，これに胃液採取の目的でステンレス製access plugを用いて胃瘻を造設した．胃液検査を行った後，術後20日目に，同上の静脈麻酔下に再開腹し，全小腸の長さを計測したのち，空腸をTreitzより15%，回腸を回盲部より15%残し，70%の小腸広切術を行った．再建は空腸・回腸端々吻合とし，術後約7日間を高カロリー輸液管理下に維持して，下痢による衰弱を予防した．

2．胃液および血清ガストリン検査

i）広切術前・後における比較

a）広切術前：Heidenhain pouch作製後，14日目に行った．刺激は豚ミンチ肉200gを経口摂取させ，胃液採取は刺激前30分，刺激後300分間行い，30分間隔で計11分画を採取した．分画採取と同時に採血し，血清ガストリン値を測定した．

b）広切術後：広切術後14～18日目に前者と同様の方法で行った．

ii）広切術後のcimetidine投与群と非投与群における比較

刺激前にcimetidineを投与した場合（以下投与群）と投与しない場合（以下非投与群）にわけておのおの

＜1983年10月18日受理＞別刷請求先：伊原　治
〒112　文京区目白台3―28―6　東京大学医学部第3外科

別の日に行った．刺激方法および胃液採取と採血は広切術前と同様の方法で行ったが，投与群は刺激前値を採取後，cimetidine 2mg/kg を静注し，その30分後から前二者と同様の採取を行った．

胃液検査は，各々の分画の胃液サンプルについて液量と酸度（0.1N NaOH で滴定）を測定し，この両者を乗じて胃酸分泌量を測定した．血液は採血後直ちに血漿分離して測定日まで－20℃に凍結保存した．血清ガストリン値はダイナボット社の radioimmunoassay キットによる dextran-charcoal 法で行った．測定値は平均値±標準誤差で表わし，平均値間の推計学的有意差は Student's t-test により検定した．

結　果

1）広切術前と広切術後の比較

i）胃液分泌量（図1）

刺激前30分間の総胃酸分泌量は広切術前では0.50±0.18ml，広切術後では0.63±0.21ml で両者の間に有意差はなかった．刺激後は広切術前では60分をピークに漸減するが，広切術後では60分から300分までほぼ一様の高い分泌量を示した．刺激後300分間の総胃液分泌量は広切術前では30.90±2.82ml 広切術後では68.15±5.86ml で広切術後の方が有意に増加した（$p<0.05$）．

ii）胃酸分泌量（図2）

刺激前30分間の総胃酸分泌量は広切術前では0.029±0.005mEq，広切術後では0.031±0.005mEq で両者の間に有意差はなかった．刺激後は広切術前・後とも，ほぼ胃液分泌曲線に一致した．すなわち広切術前では60分でピークに達した後，漸減し広切術後では60分から300分までほぼ一様の高い分泌を示した．刺激後300分間の総胃酸分泌量は，広切術前で3.09±0.42 mEq，広切術後で7.60±0.65mEq で，広切術後は有意に増加した（$p<0.05$）．

iii）血清ガストリン値（図3）

刺激前値は広切術前で10.5±3.0pg/ml 広切術後では16.5±3.6pg/ml で両者の間に有意差はなかった．刺激後は広切術前では30分で45.3±6.8pg/ml のピークに達し，以後漸減したが広切術後は30分で117.8±15.8pg/ml と広切術前より有意に高値を示した後，300分にいたるまで高値が持続した．

図1　広切前・後の胃液分泌量

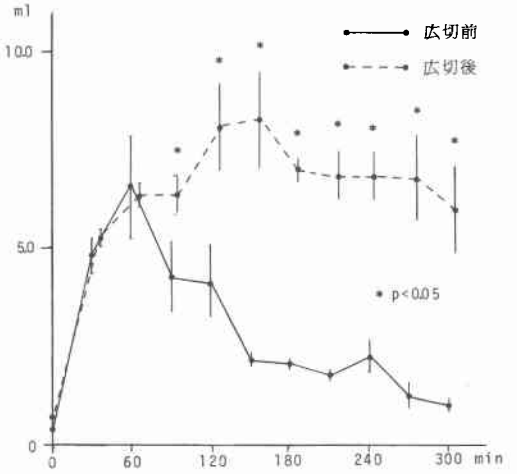


図2　広切前・後の胃酸分泌量

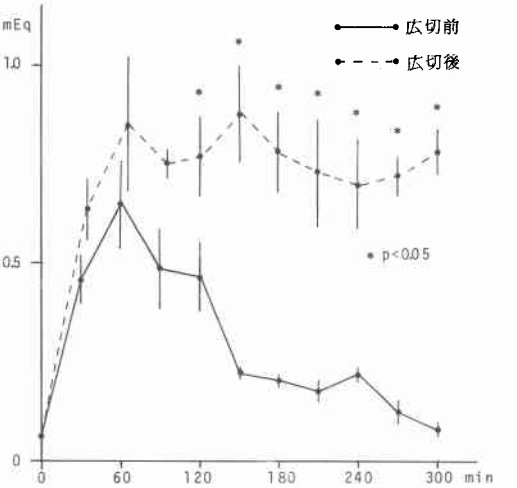
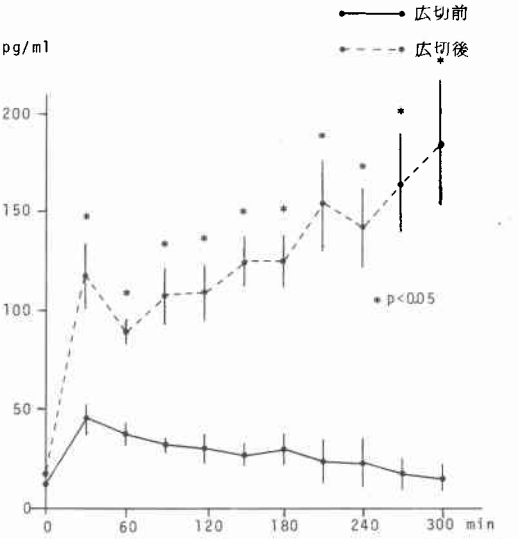


図3　広切前・後の血清ガストリン値



広切術後における胃酸分泌量の広切術前に対する増加量と血清ガストリン値の増加量との間には相関々係が認められた（$\gamma=0.821$, $p<0.05$）（図4）.

2）広切術後の cimetidine 投与の効果

i）胃液分泌量（図5）

投与群では投与直後より低下し180分までの6分画はいづれも非投与群より有意に低かった．しかしこれに続く210分の分画では非投与群とほぼ等しくなり300分の分画まで両者の間に有意差はなかった．刺激後180分間の総胃液分泌量は非投与群で42.93±3.77ml，投与群で12.63±3.32ml で投与群では有意に低下した（$p<0.05$）.

図4　広切後の胃酸分泌増加量と血清ガストリン増加量との関係

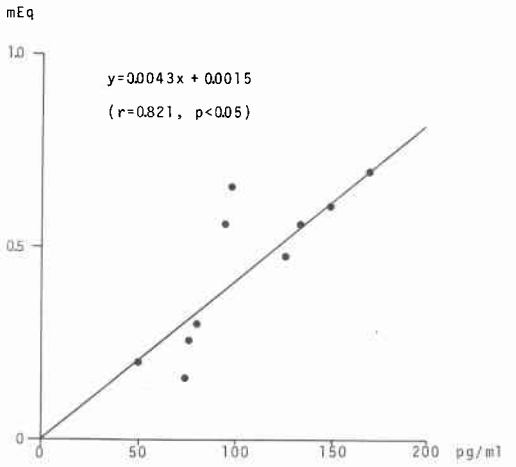
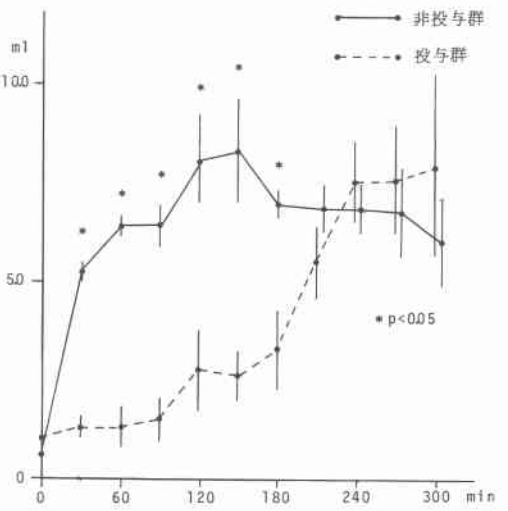


図5　Cimetidine の胃液分泌に及ぼす影響



ii）胃酸分泌量（図6）

投与群の胃酸分泌曲線は胃液分泌曲線にほぼ同じで，180分まで抑制された．210分から300分までの分画では非投与群との間に有意差はなかった．刺激後180分間の総胃酸分泌量は非投与群は4.66±0.45mEq，投与群は0.52±0,17mEq で投与群は非投与群に比べ有意に低下した（$p<0.05$）.

iii）血清ガストリン値（図7）

投与群，非投与群とも著しい高ガストリン血症を呈したが両者の間に有意差はなく，ほぼ一致した値で

図6　Cimetidine の胃酸分泌に及ぼす影響

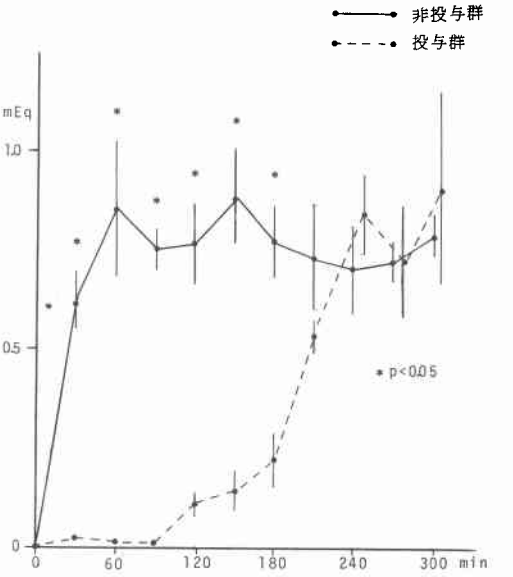
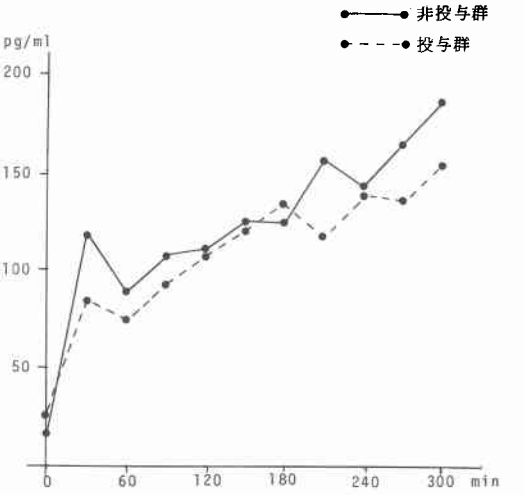


図7　Cimetidine の血清ガストリンに及ぼす影響



あった．そして時間の経過とともに漸増する傾向にあった．

考　察

小腸広範切除後の合併症はshort bowel syndromeとして知られているが，とくに消化吸収障害による低栄養と胃酸過分泌による合併症が未解決の問題とされている．このうち胃酸過分泌については近年とくに注目されてきたが[1]，その過分泌の程度は報告者によって異っている．これは実験動物の種差，刺激方法，切除部位，切除範囲，術後の時間的経過の差などが微妙に影響を及ぼし合っていると考えられる．たとえば臨床例では必ずしも全例が胃酸過分泌になるとは限らないことが指摘されている[2]．切除部位については，上部小腸切除により胃酸分泌が亢進したとするもの[3)~5)]，下部小腸切除により亢進したとするもの[6)7)]などがある．このため著者らは小腸広切術のモデルとして広切術に伴う術後管理が容易にできること（たとえば高カロリー輸液使用など），胃液採取と採血が容易にできること，酸過分泌が従来の報告から確実に期待されること，などの利点からイヌを選択することとした．また広範切除部位は，口側は空腸を15%，肛門側は回腸を15%づつ残して小腸中央部を70%切除することとし，上，下部のいづれにも偏らない切除モデルとした．この広切術を行った結果，明らかに過大な酸分泌を示したが，この酸過分泌は時間の経過とともに減少するといわれており[8]，実験時期の設定が問題となる．著者らは術後の影響がなくなり，酸過分泌が均一に得やすい時期として14～18日後に施行することとした．

酸過分泌の原因としては，本実験がHeidenhain pouchを使用しているところから，何らかの液性因子によるものと推測された．そこで酸分泌の増加量と血清ガストリン値の増加量を検索すると両者はよく相関したことからおそらく血清ガストリンの増加が酸過分泌をもたらす主因と考えられた．広切術による血清ガストリン値についてはWickbomら[9)10)]がイヌの広切術後増加することを報告して以来，多くの報告がある[5)11)]一方，下部小腸切除では変らないとするもの[12)]もある．著者らの成績は酸過分泌と高ガストリン血症の間に高い相関関係があることを裏付ける結果であった．著者らは広切術による高ガストリン血症を確認した上で，これらの治療としてhistamine H_2 receptor antagonistであるcimetidineを使用し減酸率約90%を得，充分な減酸効果をあげることができた．Short bowel syndromeにおける胃酸過分泌の治療としては従来，1）幽門洞切除[13)14)]，2）迷走神経切断[15)~17)]などが行われてきたが，これらの治療法は必ずしも満足すべき成績が得られているわけではない．すなわち前者はダンピング症状の危険性[18)]を，後者はその効果について臨床的評価と実験的評価が一定せず治療方針として疑問視されている[11)]．またpoor riskの患者に広切術後，これらの付加手術を加えることは望ましくないケースもあると思われる．著者らはこれらの点を考慮してcimetidineを使用することによって減酸効果をはかることを試みた．その結果投与後180分間までは十分な効果を認めた．これはone shot投与による抑制効果であるが，臨床上は，症例に応じて，以上の有効期間を考慮した定期的な投与法を工夫すべきと思われる．

減酸効果があったにもかかわらず血清ガストリン値は非投与群とほぼ同じ変化であったことからcimetidineの効果はガストリンの作用機構に対する何らかの抑制機序によるものと考えられる．正常犬では，すでにHirshowitzら[19)]が，ガストリン刺激を行ってcimetidineを投与したところ，血清ガストリン値に変化を与えることなく，酸分泌を抑制することを報告している．さらにH_2 receptor antagonistはガストリンばかりではなくコリン作動性刺激をも遮断するといわれ，これらの事実は胃液分泌機構におけるfinal common mediatorはヒスタミンであるとする説に大きく近づいたといえる．しかしこれについては反対意見もあり[24)]，また多くの動物においては，ヒスタミンの貯臓および遊離について詳細に解明されているわけではない．最近，Sollら[25)26)]が摘出壁細胞を用いて行ったin vitroの実験では上記の仮説を支持することは困難ととし，アセチルコリン，ヒスタミン，ガストリンがそれぞれ単独で胃酸分泌刺激作用をもつことが確認され，壁細胞には3個の受容体が存在すると推定されている．そしてそれぞれが互いに各受容体の感受性を修飾していると考えられており，その中でもとくにH_2受容体がもっとも強くほかの受容体に影響を与えるといわれている．

一般にcimetidineのガストリンに対する影響としては，その強力な胃酸分泌抑制作用のため，antrumのG細胞へのfeed back機構が失われ，血中ガストリンを上昇させる傾向にあるといわれている[20)21)]．本実験ではcimetidine投与群では血清ガストリン値がやや上昇傾向を示すものの，非投与群との間に有意差はなく（**表7**）広切術による強力なガストリン上昇が，こ

の影響をmaskingしているとも考えられた．高ガストリン血症の原因は，1）小腸に存在するガストリン抑制物質の脱落によるもの，2）ガストリンは大半が小腸で変性を受けるため，広範切除によりこの変性機能が脱落するために起る，などが推測されている．前者にはセクレチン，GIPなどの胃液分泌抑制作用のある消化管ホルモンがあげられている．ガストリンの代謝部位としては腎・小腸・肝・胃底部などが知られているが，これらのうち小腸によって不活性化処理される割合は43%に達するとの報告もあり[22]，小腸切除を行うことにより，このガストリン不活性化能が欠如し，高ガストリン血症となるためといわれている．

しかし，これには反対意見もあり[21)23]，今後の課題として残されている．

最近，short bowel syndromeにcimetidineを使用することによって残存腸管におけるpHの低下を防ぎ，腸管粘膜のadaptationを改善するとの報告もあり[2]，cimetidineのshort bowel syndromeに対する，より一層効果のある治療成績が期待される．

結　論

小腸広範切除術後に生ずる胃酸過分泌の対策として，cimetidineを解いてその減酸効果を実験的に検討した．実験はイヌを用いて小腸70%切除を行い，胃酸過分泌の状態，ガストリンとの関係，cimetidineの効果を検索し，以下の結論を得た．

1．小腸広範切除後の胃酸過分泌は，ガストリンの増加が主因と考えられた．

2．Cimetidineを投与すると180分間は十分有効な減酸効果が得られた．減酸率は約90%であった．

3．この効果は血清ガストリンには何らの影響も及ぼすことなく酸分泌を抑制したので，ガストリンの酸分泌機構のfinal mediatorはヒスタミンである可能性が示唆された．

文　献

1）Landor JH, Baker WK: Gastric hypersecretion produced by massive small bowel resection in dogs. J Surg Res **4**：518—522, 1964

2）Vega JET, Haklin MF, Saxon AE et al: Effect of cimetidine on intestinal adaptation following massive resection of the small intestine. Surg Gynecol Obstet **156**：41—50, 1983

3）Ruderman RL, Kamel I: Intestinal control of gastric hyperacidity. Surg Gynecol Obstet **134**：637—639, 1972

4）関谷勝行：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．日消外会誌 **10**：61—71, 1977

5）岸　清志：小腸広範切除後の胃液分泌とガストリン動態に関する実験的研究．日外会誌 **82**：252—261, 1981

6）Frederick PL, Sizer JS, Obsorne MP: Relation of massive bowel resection to gastric secretion. N Eng J Med **272**：509—514, 1965

7）Reul GJ, Ellison EW: Effect of seventy-five percent distal small bowel resection on gastric secretion. Am J Surg **111**：772—776, 1966

8）Murphy LJP, King LCDR, Dubois A: Treatment of gastric hypersecretion with cimetidine in the short-bowel syndrome. N Eng J Med **300**：80—81, 1979

9）Wickbom G, Landor JH, Bushkin FL et al: Changes in canine gastric acid output and serum gastrin levels following massive small intestinal resection. Gastroenterology **69**：448—452, 1975

10）McGuigan JE, Landor JH, Wickbom G: Changes in acid secretion, gastrin release and gastrin metabolism after small intestine resection. Gastroenterology **66**：742, 1974

11）Wolf SA, Dozois RR, Go VLW et al: Effect of proximal gastric vagotomy on gastric acid hypersecretion and hypergastrinemia after massive small bowel resection in dogs. Surgery **81**：627—632, 1977

12）Junghanns K, Kaess H, Dörner M et al: The influence of resection of the small intestine on gastrin levels. Surg Gynecol Obstet **140**：27—29, 1975

13）Hall AW, Moossa AR, Wood RAB et al: Effect of antrectomy on gastric hypersecretion induced by distal small bowel resection. Ann Surg **186**：83—87, 1977

14）Wickbom G, MacGuigan JE, Landor JH: Role of gastrin in the short bowel gastric hypersecretion. Surg Forum **24**：353—354, 1973

15）Osborne MP, Frederick PL, Sizer JS: Mechanism of gastric hypersecretion following massive intestinal resection. Clinical and experimental observations. Ann Surg **164**：622—632, 1966

16）Albo RJ, Angotti D, Sorensen D: Value of selective and truncal vagotomy in massive bowel resection. Am J Surg **128**：234—242, 1974

17）Burrington JD: Surgery after massive small bowel resection. Am J Surg **121**：213—214, 1971

18）小山　真：小腸大量切除．外科 **38**：1443—1452, 1976

19) Hirschowitz BI, Gibson RG: Effect of cimetidine on stimulated gastric secretion and serum gastrin in the dog. Am J Gastroenterol 70: 437—447, 1978
20) Richardson CT: Effect of H_2 receptor antagonist on gastric acid secretion and serum gastrin concentration. Gastroenterology 74: 366—369, 1978
21) Sewing KF: Effect of one-month treatment with cimetidine on gastric secretion and serum gastrin and pepsinogen levels. Gastroenterology 74: 376—378, 1978
22) Becker HD, Reeder DD, Thompson JC: Extraction of circulating endogenous gastrin by the small bowel. Gastroenterology 65: 903—906, 1973
23) Pensler JM, Dhorajiwala J, Go VLW et al: The small intestine: Not a significant source of gastrin metabolism. Surg Forum 26: 177—180, 1980
24) Johnson LR: Control of gastric secretion: No room for histamine? Gastroenterology 61: 106—118, 1971
25) Soll AH: The actions of secretagogues on oxygen uptakes by isolated mammalian parietal cells. J Clin Invest 61: 370—380, 1978
26) Soll AH: Interaction of histamine with gastrin and carbamylcholine on oxygen uptake by isolated mammalian parietal cells. J Clin Invest 61: 381—389, 1978