

## Crohn 病における胃酸分泌および消化管ホルモン分泌動態

東北大学第1外科

福島 浩平 佐々木 巖 舟山 裕士 内藤 広郎  
 高橋 道長 神山 泰彦 柴田 近 土井 孝志  
 瀬上 秀雄 岩附 昭広 大谷 典也 松野 正紀

手術目的で入院した Crohn 病症例30例に対しテトラガストリン刺激による胃液検査を行い、病変部位の長さや切除腸管の長さや胃酸分泌の関係を検討した。また、術後に食事負荷試験を行い血漿ガストリン値, GIP 値, total-GLI 値を測定した。その結果、術前の MAO で高酸を示し小腸病変の長さおよび切除腸管の長さや MAO, PAO の間に相関を認め、おのおの100cm を超える症例では高酸を示した。血漿ガストリン値, GIP 値, total-GLI 値のいずれも対照群と比較し低値をとる傾向が認められたが、とくに小腸を100cm 以上切除された症例では total-GLI の分泌量は対照群の2分の1であった。以上より、Crohn 病の中でも小腸病変の高度な症例や小腸を大量に切除された症例では、術前後の胃酸分泌亢進に十分注意する必要があると思われる。また、この機序としてエンテログルカゴン、GIP などの胃酸分泌抑制物質の減少が関与する可能性が示唆された。

**Key words:** Crohn's disease, gastric acid secretion, gut hormone

### はじめに

Crohn 病は回腸末端部を好発部位とし消化管全域に病変が発生しうる疾患であり、狭窄などの合併症により腸管の切除を要する場合も少なくない<sup>1)</sup>。一方、消化管には種々の消化管ホルモン分泌細胞が分布するために、Crohn 病の病変や切除腸管の範囲により消化管ホルモンの分泌動態が影響を受ける可能性がある。また、従来より小腸大量切除の際には胃酸分泌が亢進することが指摘されている<sup>2)~4)</sup>。しかし、Crohn 病の胃酸分泌動態およびそれと密接に関連する消化管ホルモン分泌について、これらの見地から検討した報告は少ない。Crohn 病は、近年本邦においても症例数の増加がみられ<sup>5)</sup>、また若年者に発症しステロイドの長期投与を要する場合もあることなどを考慮すると、以上の点は解明されるべき課題である。

そこで、われわれは教室で経験した Crohn 病手術症例について、術前、術後の胃酸分泌動態とそれに深くかわる消化管ホルモン分泌について検討を行った。

### 1. 対象および方法

教室に手術目的で入院した Crohn 病症例30例(男19例, 女11例)を対象とした (Table 1)。手術適応は、

<1991年9月4日受理>別刷請求先: 福島 浩平  
 〒980 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学医学部  
 第1外科

Table 1 Patient's profile

	Number	Male : Female	Mean age	IVH	ED
Ileitis	5(2)	5 : 0	25.3±1.2	3	0
Ileocolitis	19(4)	12 : 7	27.0±2.6	11	3
Colitis	5(1)	2 : 3	28.8±2.4	3	0
Total	30(8)	19 : 11	28.1±1.8	17	3

( ) : re-operation (Mean±SEM)  
 IVH : intravenous hyperalimentation  
 ED : elementary diet

腸管の狭窄または閉塞26例, 穿孔2例, 瘻孔2例であった。術前栄養療法として中心静脈栄養が17例に施行され、経腸成分栄養剤が3例に投与されていた。また、小腸型の1例に十二指腸潰瘍の既往があり、小腸大腸型の2例に胃十二指腸病変を合併していた。これらの症例に対し、以下の検査を施行した。

① 胃液検査: テトラガストリン(4μg/kg)皮下注による胃液検査を、術前および経口摂取が十分可能となった術後1か月後に施行した。持続吸引管にて胃液を採取し、basal acid output (以下 BAO), maximal acid output (以下 MAO), peak acid output (以下 PAO) を算出した。中心静脈栄養が施行されている症例では、検査施行中のみ一時的に高カロリー輸液を生理食塩水に変更し、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤が投与されていた症例では、少なくとも検査施行前1週間は投与を中止

した。また、各症例について、手術所見、術中内視鏡所見、摘出標本所見により病変の長さを測定し、胃酸分泌との相関につき検討した。

② 食事負荷試験：術後1か月後に全粥300g、鶏卵1個を経口摂取させ、食後120分まで採血し、血漿ガストリン値は、CIS KIT（ミドリ十字社、東京）を用いて、gastric inhibitory polypeptide (GIP) 値は抗GIP血清R65、(Novoresearch institute, Copenhagen, Denmark)を用いて、また、total-glucagon like immunoreactivity (total-GLI) 値はG25、(大根田らより提供)を用い、教室で従来行っているRIA法<sup>6)</sup>により測定した。

③ 免疫組織学的検討：7症例につき切除した回腸病変部のエンテログルカゴン分泌細胞について、以下の検討を行った。手術摘出標本を直ちにホルマリン固定し、パラフィン包埋後厚さ3 $\mu$ の切片を作製し、抗グリセニン抗体(MILAB ICC-kit)を用いた酵素抗体間接法により免疫組織染色を行った<sup>7)</sup>。

比較対照として、胃酸分泌に関しては年齢構成の一致した黄疸のない胆道良性疾患症例20例を対照群とし、あわせて十二指腸潰瘍症例20例の術前成績との比較も行った。消化管ホルモンについては年齢構成の一致した健常成人10例の成績を、免疫組織学的検討では上行結腸癌手術摘出標本より健常部位を採取し対照とした。

また、おのおの統計学的有意差の判定にはStudent's t検定およびWelch's t検定を用い危険率0.05以下を有意と判定した。

2. 結 果

① Crohn 病症例の胃酸分泌動態

術前値についてみるとBAO  $4.3 \pm 0.7$  mEq/h, MAO  $13.8 \pm 1.0$  mEq/h, PAO  $16.8 \pm 1.2$  mEq/hであり、対照群との間にはMAOにのみ有意差が認められた。十二指腸潰瘍群との比較では、BAO, MAO, PAOのいずれも有意の低値を示した (Fig. 1)。

術前病型別に比較すると、小腸型、小腸大腸型、大腸型の順に胃酸分泌の高い傾向が認められた (Fig. 2)。そこで、小腸病変の長さとの関係についてみると、MAOおよびPAOにおいて有意の正の相関を認め (Fig. 3)、とくに小腸病変が100cmをこえる症例ではMAOおよびPAOの平均がそれぞれ21.9 mEq/h, 23.9 mEq/hと高酸を示した。大腸病変の長さとの関係については、相関は認められなかった。

術前術後ともに胃液検査を施行しえた症例に限り胃

Fig. 1 Gastric acid secretion in pre-operative patients with Crohn's disease. (1)

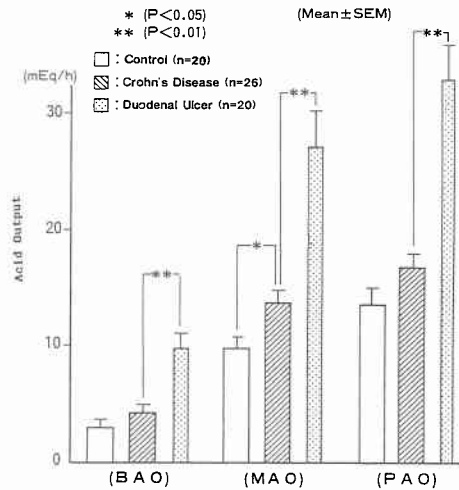
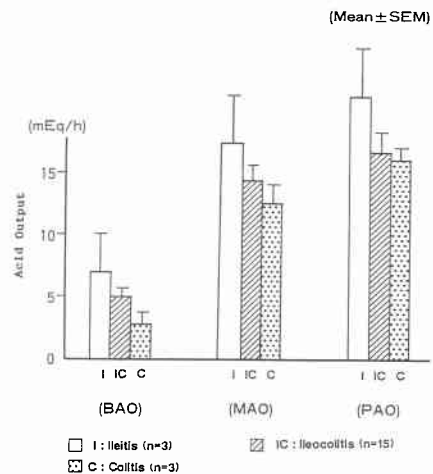


Fig. 2 Gastric acid secretion in pre-operative patients with Crohn's disease. (2)

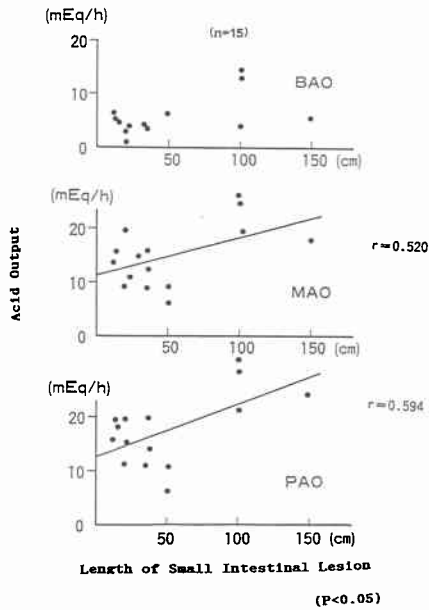


酸分泌動態を比較すると、術前後で相違は認められなかった (Fig. 4)。

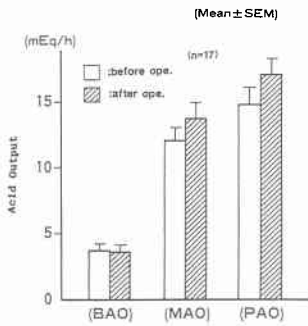
小腸切除腸管の長さとの術後の胃酸分泌動態の関係についてみると、MAOおよびPAOにおいて有意の相関が認められた (Fig. 5)。大腸切除腸管の長さとの関係については、相関は認められなかった。

十二指腸潰瘍の既往を有する症例では、BAO 5.4 mEq/h, MAO 17.8 mEq/h, PAO 24.3 mEq/hと高酸を示し、胃十二指腸病変を有する2症例のうち1例は高酸を、もう1例は正酸を示した。

**Fig. 3** Relationship between length of lesions in small intestine and gastric acid secretion in patients with Crohn's disease.



**Fig. 4** Gastric acid secretion before and after operation in patients with Crohn's disease.



② 消化管ホルモンの分泌動態

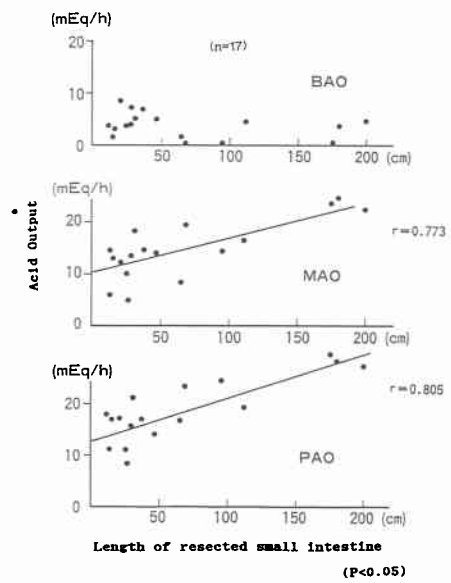
血漿ガストリン値についてみると、対照群と比較し全般に低値を示し、基礎値および食事負荷後30分、90分で有意差が認められた (Fig. 6)。

血漿 GIP 値では対照群と比較し Crohn 病症例では低値をとる傾向を示し、負荷後15分と30分で有意差が認められた (Fig. 7)

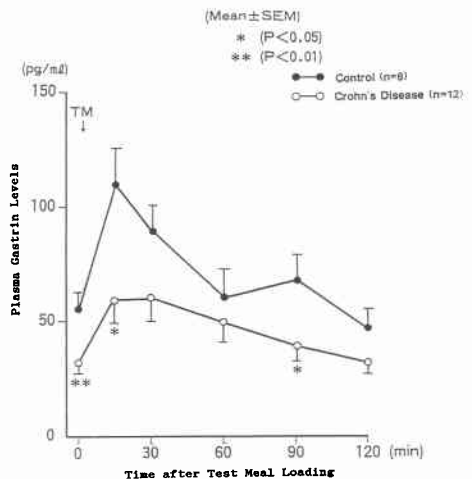
また、total-GIL 値では、対象群と比較し低値であり基礎値および負荷後30分では有意差が認められた (Fig. 8)。

次に、おのおのの総反応量について検討した (Fig.

**Fig. 5** Relationship between length of resected segment in small intestine and gastric acid secretion in patients with Crohn's disease.

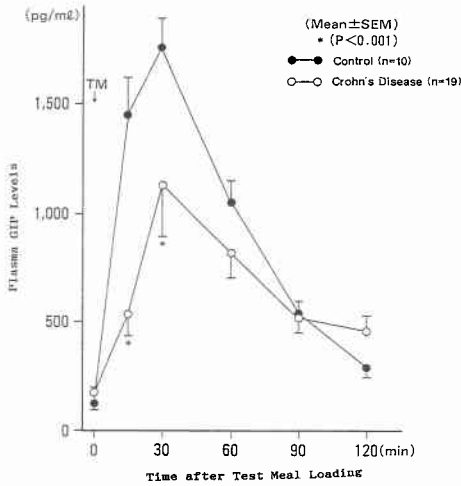


**Fig. 6** Plasma gastrin concentrations in the fasting state and in response to a test meal in patients with Crohn's disease after operation.

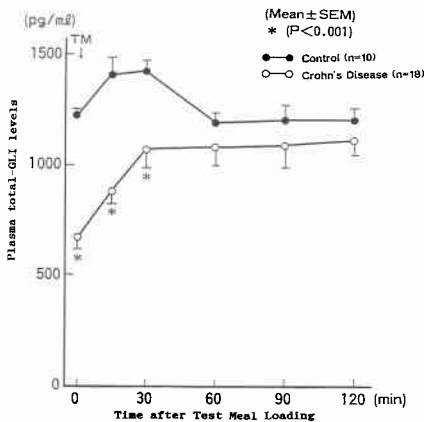


9). ガストリンおよび GIP 値では、対照群と比較し Crohn 病症例では有意の低値を示した。total-GLI では有意差は認められないものの、小腸切除長100cm以上の症例 (n = 3) に限ると、平均4016pg/ml と対照群の約 2 分の 1 の値を示した。

**Fig. 7** Plasma GIP concentrations in the fasting state and in response to a test meal in patients with Crohn's disease after operation.



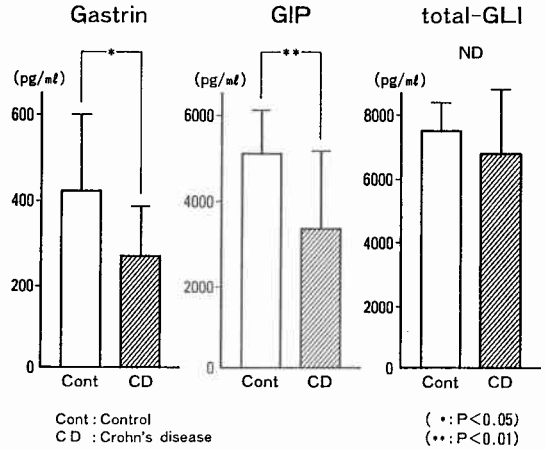
**Fig. 8** Plasma total-GLI concentrations in the fasting state and in response to a test meal in patients with Crohn's disease after operation.



③ 免疫組織学的検討

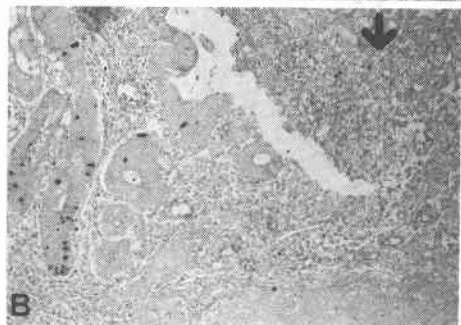
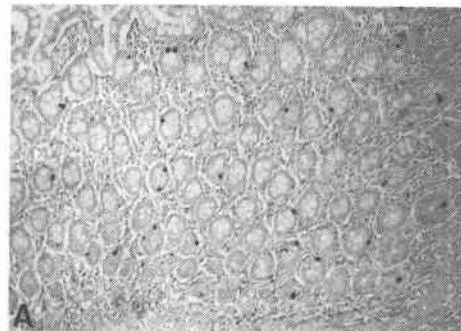
回腸における抗グリセチン抗体陽性細胞は、対照では管腔側表層を除き腺管上皮細胞の間に散在性存在していた (Fig. 10A)。一方 Crohn 病症例についてみると、潰瘍の形成されていない部分ではほぼ対照群と同様の分布を示し、炎症性細胞の浸潤が著しい病変部でも腺管上皮の残存する部位では陽性細胞が認められるのに対し、縦走潰瘍形成部位などの上皮の脱落した部位では陽性細胞の明らかな減少が認められた (Fig. 10B)

**Fig. 9** Total response of gastrin, GIP, and total-GLI after test meal loading.



**Fig. 10A** Distribution of anti-glycetin antibody positive cells in control ileum. (original magnification  $\times 70$ )

**10B** Distribution of anti-glycetin antibody positive cells in ileal lesion in patient with Crohn's disease. Positive cells are observed among remnant epithelium, and are absent in severe lesion (arrows). (original magnification  $\times 70$ )



### 3. 考 察

近年, Crohn 病の胃・十二指腸病変が注目され, われわれもすでに 2 症例について術前後の胃酸分泌動態や術式について報告している<sup>8)9)</sup>。しかし, その一方で Crohn 病に消化性潰瘍が合併しやすいという指摘が欧米ではたびたびなされているものの<sup>10)~13)</sup>, 重要な攻撃因子である胃酸分泌について詳細に検討した報告は, 本邦では文献上ほとんど認められない。われわれの検討では, テトラガストリン刺激による胃酸分泌は MAO で有意に亢進し, さらに MAO および PAO が小腸病変の長さあるいは小腸切除腸管の長さとの相関を示すという結果であった。酸分泌亢進の有無について欧米の報告を見ると, 全体としては報告者により必ずしも一致せず<sup>13)~17)</sup>, 検討症例の病変の広がりや治療内容などが結果に影響していることも予想される。しかし, 遠位小腸切除の有無に注目して再検討してみると, Earnest ら<sup>14)</sup>は BAO, MAO ともに高酸であることを報告しているが, 14 例中 10 例が 60cm 以上の回腸切除の既往を有する症例である。また, Fielding ら<sup>15)</sup>は 60cm 以上の回腸切除を受けた症例では, 十二指腸潰瘍症例と同程度の酸分泌の亢進を示したとしている。一方, 正酸であるとした Sanders ら<sup>13)</sup>の報告でも, 回腸を 80cm 以上切除された症例の半数は高酸を示している。さらに, 対照群を厳密に選んだ Whorwell ら<sup>16)</sup>の報告でも BAO が有意に上昇したとし, 回腸切除の有無が重要であることを指摘している。以上の点からみて, 現在のところ, われわれは Crohn 病症例すべてが高酸を呈するわけではないものの, 回腸を中心として小腸を 100cm を超えるような大量切除された症例では酸分泌が亢進している可能性が強いと考える。また, 外科治療を必要とするような荒廃した病変が小腸に広範に, しかも長期に存在する場合には, 同様に酸分泌亢進に十分注意を払うべきである。

酸分泌亢進の機序については, 回腸病変による胆汁酸の吸収障害と脂肪吸収に際しての胆汁酸の酸分泌抑制効果との関連を指摘する報告がみられるが<sup>15)18)</sup>, 今回は胃酸分泌に密接な関連を有する消化管ホルモンの中から特に重要と考えられる以下の 3 つを取り上げて検討した。

ガストリンは, 主として胃前庭部に存在する G 細胞より分泌され, 胃酸分泌に促進的に働く代表的な消化管ホルモンである<sup>19)</sup>。腎のほか小腸でも代謝されることから<sup>20)</sup>, 小腸病変あるいは小腸切除によりガストリン代謝障害による高ガストリン血症を生ずる可能性

が考えられた。欧米では, Crohn 病においてガストリン分泌は変化しないとする報告が主体であるが<sup>17)11)22)</sup>, 一方, 短腸症候群における検討では, 胃酸分泌の増加とともにガストリン値も上昇することが指摘されている<sup>2)~4)</sup>。今回の検討では Crohn 病症例では経時的分泌パターンでも総反応量でも低値を示しており, ガストリン代謝障害により酸分泌が亢進している可能性は低いものと考えられる。今回のガストリン分泌反応の機序についての詳細は不明であるが, 消化管ホルモンおよび神経系の調節に加えて, 胃酸分泌亢進に対する negative feedback や術前および術直後の食事制限などが影響する可能性も考えられる。

次に胃酸分泌に対し抑制的に働くいわゆるエンテロガストロンの中から上部小腸から分泌されるものとして GIP を, 下部小腸を主体に分泌されるものとしてエンテログルカゴンに注目し検討を行った。

GIP 分泌は対照群と比較し刺激直後には低値を示し, また, 総反応量でも有意の低値を示した。GIP は, 実験的に食事刺激の際のガストリン分泌と Heidenhain pouch からのガストリン刺激による胃酸分泌を抑制することが報告されており<sup>23)</sup>, 生理的条件下においても胃酸分泌抑制作用があるとすれば, その抑制作用低下による酸分泌亢進の可能性が考えられる。一方で, 酸分泌亢進状態にある十二指腸潰瘍ではガストリンとともに GIP 分泌の亢進が報告されているが<sup>24)</sup>, その機序は十分解明されておらず, 現在のところ GIP が胃酸分泌となんらかの関連を有し, しかも抑制的に働いている可能性は否定できない。GIP 分泌低下の機序として, ガストリンの場合と同様に GIP 分泌の至適刺激である脂肪の制限を含めた食事制限の影響のほか, 今回の検討症例は X 線上あるいは内視鏡的に上部小腸に明らかな病変を認めない症例であったが, 肉眼的に捉ええない微細病変が GIP 分泌に影響しさらには胃酸分泌動態にも関与する可能性は否定できないものと考えられる。

一方, エンテログルカゴンは胃酸分泌に抑制的に作用することが報告され, エンテロガストロンの一つとして考えられている<sup>25)</sup>。total-GLI 値は膵グルカゴン値およびエンテログルカゴン値の総和と判断されるが, 食事負荷の際の膵グルカゴン分泌は, 腸管を切除した各種モデルや臨床例において, エンテログルカゴン値と比較すると 10分の 1 程度でありしかもあまり変動しないことが示されており<sup>6)22)</sup>, total-GLI 値はエンテログルカゴンの変動をおおむね反映するものと考えられ

る。今回の検討では total-GLI 値は対照群と比較して低値を示したが、欧米では Crohn 病におけるエンテログルカゴン値はむしろ上昇するという報告がみられ<sup>21)22)</sup>、その機序として病変による末消化物の回腸内流入が想定されている<sup>21)</sup>。しかし、一方では短腸症候群における胃酸分泌亢進の機序について、回腸にはエンテログルカゴンやニューロテンシンなどの分泌細胞が分布しており<sup>26)</sup>、これらの胃酸分泌抑制物質の減少が要因の1つであると指摘されている<sup>23)27)</sup>。われわれの検討では、エンテログルカゴン分泌細胞の稠密領域である遠位小腸の切除腸と胃酸分泌が相関し、切除腸が100cmを超える症例では高酸を示すと同時に total-GLI 分泌量が対照群の2分の1に低下しており後者を支持する結果であった。したがって、以上の症例では短腸症候群などで考えられているように、エンテログルカゴンなどで示されるエンテログασトロン<sup>28)</sup>の減少が、酸分泌の亢進と密接な関係を有する可能性が考えられる。さらに、病変の長さ<sup>29)</sup>と胃酸分泌に相関がみられたことから、荒廃した腸管では切除と同様の機序で酸分泌が亢進しているものと考えられる。免疫組織学的に、高度な病変部においてグリセニン陽性細胞の消失がみられたことは、上記の可能性を裏付けるもの<sup>30)</sup>と考える。

今回の検討で、われわれは Crohn 病において小腸に広範な病変を有する症例あるいは小腸大量切除を受けた症例では胃酸分泌が亢進し、その原因として胃酸分泌抑制物質の減少が深く関与している可能性を指摘した。今後、消化性潰瘍発生の問題も含めて、遠隔期での検討を十分行う必要があるもの<sup>31)</sup>と考える。

#### 文 献

- 1) Farmer RG: Clinical features, laboratory findings, and course of Crohn's disease. Edited by Kirsner JB, Shorter RG. Inflammatory bowel disease. Third edition. Lea & Febiger, Philadelphia, 1988, p175-184
- 2) Reul GJ, Ellison EH: Effect of seventy-five per cent distal small bowel resection on gastric secretion. Am J Surg 111: 772-776, 1966
- 3) Osborne MP, Frederick PL, Sizer JS et al: Mechanism of gastric hypersecretion following massive intestinal resection. Clinical and experimental observations. Ann Surg 164: 622-634, 1966
- 4) Straus E, Gerson CD, Yalow RS: Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. Gastroenterology 66: 175-180, 1974
- 5) 笹川 力: 日本人のクローン病疫学. 日本消化器病学会クローン病検討委員会編. クローン病. 医学図書出版, 東京, 1987, p129-140
- 6) 戸田守彦, 佐々木巖, 内藤広郎ほか: 脂肪負荷試験からみた ileo-jejunal transposition モデルの腸管機能について—とくに脂質代謝と消化管ホルモンの変動から. 日消外会誌 23: 867-874, 1990
- 7) 堤 寛: パラフィン切片による光顕的酵素抗体間接法. 渡辺慶一, 中根一穂 編. 酵素抗体法. 学際企画, 東京, 1985, p72-88
- 8) 福島浩平, 佐々木巖, 舟山裕士ほか: 迷切兼バイパス術を施行した胃・十二指腸 Crohn 病の1例. 臨外 45: 261-264, 1990
- 9) 福島浩平, 佐々木巖, 舟山裕士ほか: 幽門狭窄をきたした胃・十二指腸 Crohn 病の1例. 日消外会誌 20: 2603-2606, 1987
- 10) Cooke WT: Nutritional and metabolic factors in the aetiology and treatment of regional ileitis. Ann R Coll Surg 17: 137-158, 1955
- 11) Chapin LE, Scudamore HH, Bagenstoss AH et al: Regional enteritis: associated visceral changes. Gastroenterology 30: 404-415, 1956
- 12) Jackson BB: Chronic regional enteritis: a survey of 126 cases treated at the Massachusetts General Hospital from 1937-1954. Ann Surg 148: 81-87, 1958
- 13) Sanders MG, Schimmel EM: The relationship between granulomatous bowel disease and duodenal ulcer. Am J Dig Dis 17: 1100-1108, 1972
- 14) Earnest DL, Briggs FT, Walsh JH et al: Gastric acid hypersecretion (GAH) in patients with ileal regional enteritis (RE). Gastroenterology 64: 723, 1973
- 15) Fielding JF, Cooke WT: Peptic ulceration in Crohn's disease (regional enteritis). Gut 11: 998-1000, 1970
- 16) Whorwell PJ, Bennett P, Wright R: Gastric function in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 76: 456-459, 1981
- 17) Gedde-Dahl D, Fausa O: Serum gastrin response to food stimulation and gastric acid secretion in male patients with ileal resection. Scand J Gastroenterol 10: 679-682, 1975
- 18) Menguy R: Studies on the role of pancreatic and biliary secretions in the mechanism of gastric inhibition by fat. Surgery 48: 195-200, 1960
- 19) 伊藤 漸: gastrin とそのグループ. 伊藤 漸, 藤田恒夫, 小林 繁ほか編. 消化管ホルモン. 講談社, 東京, 1980, p135-189
- 20) Thompson JC, Rayford PL, Ramus NI et al:

- Gastrointestinal hormones. Univ Texas Press, Texas, 1975, p125—130
- 21) Spence RAJ, Wilson W, Alam MJ et al: Gastrointestinal hormones in inflammatory bowel disease. *J Royal College Surg Edinburgh* 28 : 313—317, 1983
  - 22) Besterman HS, Mallinson CN, Modigliani R et al: Gut hormones in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 18 : 845—852, 1983
  - 23) Villar HV, Fender HR, Rayford PL et al: Suppression of gastrin and gastric secretion by gastric inhibitory polypeptide (GIP) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *Ann Surg* 184 : 97—102, 1976
  - 24) Cataland S, O'Dorisio TM, Brook R et al: Stimulation of gastric inhibitory polypeptide in normal and duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 73 : 19—22, 1977
  - 25) Kirkegaard P, Moody AJ, Holst JJ et al: Glicentin inhibits gastric acid secretion in rats. *Nature* 297 : 156—158, 1982
  - 26) 佐々木英夫: 消化器の内分泌. *日内分泌会誌* 59 : 1806—1813, 1983
  - 27) Frederick PL, Sizer JS, Osborne MP: Relation of massive bowel resection to gastric secretion. *N Engl J Med* 272 : 509—514, 1965

### Gastric Acid Secretion and Gut Hormone Release in Patients with Crohn's Disease

Kouhei Fukushima, Iwao Sasaki, Hiroo Naito, Michinaga Takahashi, Yuji Funayama,  
Yasuhiko Kamiyama, Chikashi Shibata, Takashi Doi, Hideo Segami,  
Akihiro Iwatsuki, Noriya Ohtani and Seiki Matsuno  
First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

Thirty patients with Crohn's disease who were admitted to our department for surgical treatment were examined regarding gastric acid secretion stimulated by tetragastrin and release of gut hormones such as gastrin, GIP, and total-GLI after test meal loading. The mean MAO of these patients was significantly increased before the operation. MAO and PAO correlated with the length of the small intestinal lesions and the resected segment of the small intestine. Widespread lesions and resection of 100 or more centimeters of the small intestine were associated with increased acid output. Patients with Crohn's disease showed lower gastrin, GIP, and total-GLI levels in the fasting and postprandial state than the control. Immunohistochemical study with anti-glycetin antibody revealed a loss of positive cells in severe lesions of the ileum resected from Crohn's patients for surgical therapy. These results indicate that careful attention to gastric hypersecretion is necessary for the patients with Crohn's disease who have widespread lesions of the small intestine before and after surgery. We speculate that decrease of enterogastrone such as enteroglucagon may cause gastric acid hypersecretion in Crohn's patients.

**Reprint requests:** Kouhei Fukushima First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine  
1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sensai, 980 JAPAN