自己免疫性甲状腺疾患におけるガストリン値の動態

第1報：甲状腺機能状態とガストリン値

近畿大学医学部第二内科学教室

(主任：山本俊夫教授)

綿谷嘉隆, 青木矩彦

Changes of Gastrin Levels in Autoimmune Thyroid Disorders Part I: Thyroid Functions and Gastrin Levels

Yoshitaka WATATANI and Norihiko AOKI

Second Department of Internal Medicine,

Kinki University School of Medicine,

Osaka, Japan

(Director: Prof. T. Yamamoto)

The relationship between thyroid disorders and gastric pathophysiology has been studied mainly from standpoints of gastric histology and gastric acid output capacity. Though anti-gastric antibody has been thought to play a part in this relationship, there have been no clear conclusions obtained about that. Since blood gastrin levels are easily measurable by radioimmunoassay today, the relationship between thyroid disorders and gastric pathophysiology has drawn attention again from a standpoint of gastrin levels. Seino et al. have reported about hypergastrinemia in hyperthyroidism, speculating that β -adrenergic hyperresponsiveness of gastrin-producing cells could be the mechanism of hypergastrinemia. However, there are other reports which mentioned feedback mechanism between gastrin and gastric acid or interaction of gastrointestinal hormones as the main mechanism of hypergastrinemia.

In this study, the problem of gastrin in Graves' disease and chronic thyroiditis were studied by measurement of fasting serum gastrin levels and gastric juice excretion in view of feedback mechanism between gastrin-producing cells and parietal cells which are the target cells of gastrin.

Following results were obtained.

1) Fasting serum gastrin levels in Graves' disease were 236.2 ± 39.1 (mean $\pm$ SE) pg/ml for 39 hyperthyroid patients and 126.3 ± 23.9 pg/ml for 35 euthyroid patients. These levels were significantly higher than those of sex and age-matched control subjects with $P < 0.001$ and $P < 0.05$, respectively. Fasting serum gastrin levels in serial studies of 13 patients with Graves' disease were 222.3 ± 56.7 pg/ml before treatment and 167.3 ± 56.6 pg/ml at the time of euthyroid state after a mean observation period of 6.6 ± 1.1 months. Fasting serum gastrin levels at the time of euthyroid state decreased significantly when compared with

fasting serum gastrin levels before treatment ($P<0.05$).

2) Fasting serum gastrin levels in chronic thyroiditis were 160.7 ± 51.1 pg/ml for 24 hypothyroid patients and 96.4 ± 24.7 pg/ml for 31 euthyroid patients. Each of these levels had no significant differences when compared with sex and age-matched control subjects. Fasting serum gastrin levels in serial studies of 10 patients with chronic thyroiditis were 81.1 ± 18.0 pg/ml at the time of hypothyroid state and 91.5 ± 15.2 pg/ml at the time of euthyroid state after a mean observation period of 7.1 ± 2.1 months. Fasting serum gastrin levels before treatment had no significant differences when compared with fasting serum gastrin levels in euthyroid state.

3) Fasting serum gastrin levels in hyperthyroidism did not correlate with any of serum thyroxine levels, serum triiodothyronine levels and free thyroxine indices. Fasting serum gastrin levels did not significantly correlate with any of anti-thyroid microsomal antibody and anti-thyroglobulin antibody titers in both hyperthyroid and euthyroid state.

4) Fasting serum gastrin levels correlated inversely with the maximum acid output in the study of 22 patients with Graves' disease ($r=-0.44$, $P<0.05$).

5) Two group were differentiated in serial study of 8 patients with Graves' disease. In one group, fasting serum gastrin levels were decreased and normalized immediately in response to decline and/or normalization of thyroid functions. In the other group, fasting serum gastrin levels decreased rather slowly or retained at high levels with labile fluctuation relatively independently of thyroid functions. These results suggested that Graves' disease could be associated with multiple factors to elevate fasting serum gastrin levels, ie, existence of anti-parietal cell antibody, hyperresponsiveness of β -adrenergic receptors, gastric hypoacidity, interaction of gastrointestinal hormones, etc. Measurements of anti-parietal cell antibody are now going on here to clarify further the mechanism of hypergastrinemia observed in patients with Graves' disease.

緒 言

甲状腺疾患と胃の関係は胃組織像, 胃酸分泌能および胃自己免疫の面から検索されてきたが, 明確な結論は得られていない¹⁹⁾。血中ガストリン値がRIA法で容易に測定されるようになった今日, この問題はガストリンの面から再び注目されるようになった。清野ら^{19) 21)}は甲状腺機能亢進症では血漿ガストリン値は高く, 甲状腺機能が正常になると血漿ガストリン値も低下し正常と差がなくなること報告し, 高ガストリン血症の機序としてガストリン分泌細胞の β -受容体過反応性を考えた。一方, 甲状腺機能亢進症における血中ガストリン値は正常者と差を認めなかったという報告もある¹⁷⁾。

空腹時ガストリン値を決定している因子に胃液pH⁵⁾や酸分泌能¹¹⁾がある。従って, 胃液pH, 酸分泌能ひいてはガストリンの標的細胞である壁細胞に関する検討を抜きにしては, 甲状腺疾患での空腹時ガストリン値を検討することはできないと思われる。本研究ではこの問題を血清ガストリン値測定, 甲状腺機能検査, 胃液検査などの検査を通じて総合的に検討した。

対象および方法

I, 対象

対照として当院外来通院患者（男性26名，女性22名），入院患者（男性35名，女性44名），職員および学生（男性22名，女性16名）を選んだ。これらには内分泌疾患，胃および十二指腸潰瘍，胃癌，肝・腎疾患，胆・膵疾患，小腸・大腸疾患，悪性貧血，重篤な脳疾患，糖尿病のいずれも認めなかった。甲状腺疾患患者として本院外来通院中または入院中のGraves病患者と慢性甲状腺炎患者を選んだ。慢性甲状腺炎患者は厚生省特定疾患橋本病調査研究班の橋本病の診断基準（昭和51年3月改訂）で，確実な橋本病と確からしい橋本病に合致する症例を選んだ。治療の有無，治療内容にかかわらず甲状腺機能を臨床症状，甲状腺機能検査によって更に甲状腺機能亢進，正常，低下と細分類した。これらの甲状腺疾患患者には対照を選定した際の諸疾患を合併している者は含まず，治療内容は，Graves病では抗甲状腺剤（プロピールサイオウラシルまたはメチマゾール）療法，放射性ヨード療法，手術療法，抗甲状腺剤と合成サイロキシシン・ナトリウムの併用療法で，慢性甲状腺炎患者では合成サイロキシシン・ナトリウムによる補充療法などであった。全ての対象には β -遮断剤，副交感神経遮断剤を服用している者は含まなかった。

各群の構成は対照群165名（男性83名，女性82名）年令14～81歳とGraves病甲状腺機能亢進群（G病亢進群）39名（男性15名，女性24名）年令16～60歳，Graves病甲状腺機能正常群（G病正常群）35名（男性7名，女性28名）年令17～62歳，慢性甲状腺炎甲状腺機能低下群（甲炎低下群）24名（男性5名，女性19名）年令22～80歳，慢性甲状腺炎甲状腺機能正常群（甲炎正常群）31名（男性5名，女性26名）年令15～70歳であった。血清サイロキシシン値（ T_4 ），血清トリヨードサイロニン値（ T_3 ）およびFree thyroxine index（FTI）はG病亢進群で T_4 ： $19.9 \pm 0.8 \mu\text{g/dl}$ （39） $12.2 \sim 36.8$ ， T_3 ： $376 \pm 24 \text{ng/dl}$ （39） $206 \sim 800$ 以上，FTI： 8.43 ± 0.64 （31） $3.32 \sim 19.17$ ，G病正常群で T_4 ： $9.2 \pm 0.3 \mu\text{g/dl}$ （33） $7.0 \sim 12.8$ ， T_3 ： $137 \pm 5 \text{ng/dl}$ （33） $101 \sim 189$ ，FTI： 2.41 ± 0.09 （27） $1.76 \sim 3.44$ ，甲炎低下群で T_4 ： $4.3 \pm 0.4 \text{ng/dl}$ （24） 1.0 以下 ~ 8.3 ， T_3 ： $84 \pm 6 \text{ng/dl}$ （24） $28 \sim 149$ ，FTI： 1.07 ± 0.11 （18） $0.25 \sim 1.54$ ，甲炎正常群で T_4 ： $9.2 \pm 0.4 \mu\text{g/dl}$ （31） $5.7 \sim 15.7$ ， T_3 ： $117 \pm 4 \text{ng/dl}$ （31） $64 \sim 167$ ，FTI： 2.34 ± 0.10 （21） $1.62 \sim 3.55$ であった。

Graves病患者の場合は甲状腺機能亢進から正常へと，慢性甲状腺炎患者の場合は甲状腺機能低下から正常へと変化した症例について経時的観察を行なった。Graves症例は13名（男性11名，女性2名）平均年令 37.2 ± 2.9 歳で，甲状腺機能亢進時の T_4 は $18.6 \pm 0.9 \mu\text{g/dl}$ （13） $13.4 \sim 24$ 以上， T_3 は $357 \pm 43 \text{ng/dl}$ （13） $206 \sim 800$ 以上，FTIは 7.10 ± 0.78 （12） $4.44 \sim 13.80$ で甲状腺機能正常時の T_4 は $9.7 \pm 0.6 \mu\text{g/dl}$ （13） $6.3 \sim 12.9$ ， T_3 は $146 \pm 6 \text{ng/dl}$ （13） $81 \sim 181$ ，FTIは 2.55 ± 0.20 （11） $1.65 \sim 4.04$ で，平均観察期間は 6.6 ± 1.1 ヶ月であった。慢性甲状腺炎例は10名（男性5名，女性5名）平均年令 45.7 ± 3.5 歳で，甲状腺機能低下時の T_4 は $3.8 \pm 0.5 \mu\text{g/dl}$ （10） 1.0 以下 ~ 6.4 ， T_3 は $77 \pm 9 \text{ng/dl}$ （10） $33 \sim 133$ ，FTIは 1.06 ± 0.18 （6） $0.25 \sim 1.43$ で甲状腺機能正常時の T_4 は $9.5 \pm 0.6 \mu\text{g/dl}$ （10） $5.2 \sim 12.3$ ， T_3 は $122 \pm 6 \text{ng/dl}$ （10） $94 \sim 154$ ，FTIは 2.68 ± 0.19 （9） $2.05 \sim 3.34$ で，平均観察期間は 7.1 ± 2.1 ヶ月であった。

II, 方法

1) ガストリン測定，末梢甲状腺ホルモン測定および血清学的検査

早朝空腹時に採血した血清で空腹時血清ガストリン値（ガストリン値），末梢甲状腺ホルモン値，甲状腺自己抗体価を測定した。ガストリン値はダイナボットRI研究所のガストリン・リアキット[®]

またはガストリン・リアキット[®] IIにて測定した。 T_4 、 T_3 、 $^{125}\text{I}-T_3$ 摂取率(T_3 -RSU)をそれぞれダイナボット RI 研究所の T-4・リアキット II[®]、T-3・リアキット II[®]、トリオソルブ[®] -Sにて測定し、FTIを $T_4 \times T_3$ -RSUで計算した。正常値は T_4 :7.1~12.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、 T_3 :80~180 ng/dl、 T_3 -RSU:22~34%、FTI:1.56~4.32であった。甲状腺自己抗体として、抗マイクロゾーム抗体価と抗サイログロブリン抗体価をそれぞれ富士臓器製薬株式会社のマイクロゾーム・テスト[®]、サイロイド・テスト[®]を用いて、マイクロタイター法にて測定した。

ガストリン値800 pg/ml 以上のもの、25 pg/ml 以下のものはそれぞれ800 pg/ml、25 pg/mlとして処理し、結果を平均値 $\pm$ 標準誤差(mean $\pm$ SE)で表わした。統計はt検定またはt検定階差法を用い、危険率0.05以下を有意の差とした。

2) 胃液検査

Graves病甲状腺機能亢進例20名(T_4 :16.4 $\pm$ 2.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (19) 12.2~24以上、 T_3 :278 $\pm$ 56 ng/dl (19) 189~496)、同病甲状腺機能正常例2名(T_4 :9.3, 9.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、 T_3 :120, 133 ng/dl)の計22名(男性10名、女性12名)平均年齢36.5 $\pm$ 2.5歳に胃液検査を施行した。胃液検査当日検査施行前に採血しガストリン値を測定した。胃液検査はテトラペプチドアミド(テトラガストリン・テイズ[®]一) 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の筋注刺激による日本消化器病学会胃液測定法検討委員会¹³⁾の標準方法によった。ジメチールアミノアゾベンゼンとフェニールフタレインを指示薬として、0.1規定・水酸化ナトリウムの滴定によるTöpfer-Michaelis法で遊離酸度と総酸度を求めた。刺激後1時間の酸分泌量すなわち最高酸分泌量Maximum acid output, mEq/hr (MAO)を計算した。MAOとガストリン値の関係は直線回帰式で求め、危険率0.05以下を有意の相関とした。

3) 性・年齢を一致させた比較の方法

ガストリン値は正常者で性および年齢差を認めないとする報告⁴⁾があるが、逆に加齢とともに上昇するとする報告²²⁾もあり、ガストリン値の性・年齢差について一致をみていない。そこで、G病亢進群、甲炎低下群などの疾患群と対照群でガストリン値を比較する場合は、各性・年齢ごとに疾患群の数と一致する例を対照群の母集団より乱数表を用いた単純無作為抽出法で抽出して行なった。

結 果

I, ガストリン値の比較

1) 疾患別比較

対照群、G病亢進群、G病正常群、甲炎低下群、甲炎正常群のガストリン値を図1に示した。対照群のガストリン値は82.5 $\pm$ 3.3 pg/mlであった。G病亢進群のガストリン値は236.2 $\pm$ 39.1 pg/ml (39)で、性・年齢を一致させた対照例の75.9 $\pm$ 6.3 pg/ml (39)と比べて $P<0.001$ と有意に高く、G病正常群のガストリン値も126.3 $\pm$ 23.9 pg/ml (35)と性・年齢を一致させた対照例の75.4 $\pm$ 5.5 pg/ml (35)と比べて $P<0.05$ と有意に高かった。G病正常群のガストリン値はG病亢進群と比べて $P<0.05$ と有意に低かった。甲炎低下群のガストリン値は160.7 $\pm$ 51.0 pg/ml (24)で、性・年齢を一致させた対照例の77.6 $\pm$ 6.4 pg/ml (24)と比べて有意差なく、甲炎正常群のガストリン値も96.4 $\pm$ 24.7 pg/ml (31)で、性・年齢を一致させた対照例の73.7 $\pm$ 6.1 pg/ml (31)と比べて有意差はなかった。甲炎低下群と甲炎正常群ではガストリン値に有意差はなかった。

ガストリン値の分布様式を見ると、各群ともに50 pg/ml 前後にガストリン値が集中した。対照群に見られなかったが、G病亢進群に2名、G病正常群に1名、甲炎低下群に3名、甲炎正常群に1名とガストリン値800 pg/ml 以上の高値を認めた。

Fig. 1. Fasting serum gastrin levels in Graves' disease, chronic thyroiditis and healthy controls.

Fig. 2. Fasting serum gastrin levels in serial observation of patients with Graves' disease and chronic thyroiditis.

2) 治療前後の比較

同一症例における治療前後のガストリン値を図2に示した。Graves病13例では治療前のガストリン値は 222.3 ± 56.7 pg/mlで、治療経過中平均6.6ヶ月後で甲状腺機能正常となった時点でのガストリン値は 167.3 ± 56.6 pg/mlで $P < 0.05$ と有意に低下した。慢性甲状腺炎10例では治療前のガストリン値は 81.1 ± 18.0 pg/mlで、治療経過中平均7.1ヶ月後で甲状腺機能正常となった時点でのガストリン値は 91.5 ± 15.2 pg/mlで両者間に有意差はなかった。

Fig. 3. Correlation between fasting serum gastrin levels and various parameters of thyroid function in hyperthyroid patients with Graves' disease.
N.S.: not significant

II, Graves病のガストリン値と T_4 , T_3 , FTIおよび甲状腺自己抗体価の関係

G病亢進群のガストリン値と T_4 , T_3 , FTIの関係を図3に示した。ガストリン値は T_4 , T_3 , FTIのいずれとも相関を示さなかった。

G病亢進群とG病正常群のガストリン値と抗サイログロブリン抗体価, 抗マイクロゾーム抗体価の両グレードとの関係を図4に示した。抗サイログロブリン抗体価, 抗マイクロゾーム抗体価ともにグレード1を1:10以下, グレード2を1:10~1:80, グレード3を1:160~1:5120, グレード4を1:10240以上とした。G病亢進群, G病正常群単独および両群で, ガストリン値はいずれの甲状腺自己抗体価のグレードとも有意の相関を示さなかった。

III, ガストリン値と最高酸分泌量(MAO)

Graves病22例におけるガストリン値とMAOの関係を図5に示した。ガストリン値とMAOは相関係数-0.44, 危険率0.05以下で有意の負の相関を示した。

Fig. 4. Correlation between fasting serum gastrin levels and titers of anti-thyroglobulin and anti-thyroid microsomal antibodies in patients with Graves' disease.

Fig. 5. Correlation between fasting serum gastrin levels and MAO in patients with Graves' disease.

Fig. 6. Follow-up observation of fasting serum gastrin levels in patients with Graves' disease.

Fig. 7. Follow-up observation of fasting serum gastrin levels in patients with Graves' disease.

IV, Graves病症例の経過観察

Graves病13例の内数回以上ガストリン値を測定した治療経過中の8例について経過を観察すると、経過観察中にガストリン値の変動様式が異なる2群がみられ、それぞれ図6, 7に示した。図6の症例①, ②, ③の場合は、甲状腺機能亢進時のガストリン値は高値をとり、治療により甲状腺機能が正常化するとすみやかにガストリン値も下降ないし正常化し、その後は大きな変動は見られなかった。しかし症例④のように甲状腺機能正常のままで、ガストリン初回測定値は高く経過とともに下降・正常化した症例もみられた。図7の症例⑥, ⑦, ⑧の場合は、ガストリン値は甲状腺機能が下降ないし正常化しても、症例①, ②, ③でみられた甲状腺機能と呼応するような動きは示さず、ガストリン値は上昇を示したり、高値のままである場合がみられた。図7に明らかなように、甲状腺機能と無関係な短期間におけるガストリン値の大きな変動が特色である。症例⑤はガストリン値の変動はあるが、甲状腺機能と呼応した動きを示した。

考 察

ガストリン値はG病亢進群、G病正常群とともに性・年齢を一致させた対照例と比べて有意に高かった。Lipsonら¹⁷⁾は未治療の甲状腺機能亢進症患者22名のガストリン値は正常であったと報告している。しかし、清野ら¹⁹⁾、小林ら¹⁰⁾、Wiersingaら²⁰⁾、Földesら⁸⁾、青柳ら³⁾、相良ら¹⁸⁾は甲状腺機能亢進症患者のガストリン値は対照と比べて有意に高いことを観察しており、Dahlbergら⁶⁾は甲状腺機能亢進症者の内38%に高ガストリン血症を認め、秋山ら¹⁾も20名の甲状腺機能亢進症者の内8名に高ガストリン血症を認めている。Lipsonら¹⁷⁾の結果を除いて、甲状腺機能亢進症では対照と比べ、その機序は不明ながら、高ガストリン血症を認める症例があるという点で研究者たちの報告は一致している。

しかしながら治療により甲状腺機能正常となった時点でのガストリン値に関しては必ずしも一致を見ていない。清野ら¹⁹⁾、相良ら¹⁸⁾は治療により甲状腺機能正常となった時点でのガストリン値は対照と差がなかったと報告し、Lipsonら¹⁷⁾も正常範囲であったと報告した。Földesら⁸⁾は甲状腺機能正常となるとガストリン値は有意に低下したが対照と比べると若干高いとし、青柳ら³⁾は甲状腺機能正常化群のガストリン値は未治療群、再発群と比べて有意に低かったが、対照群よりは有意に高値であったという結果を得ている。Dahlbergら⁶⁾は甲状腺機能正常となった56名の内14名に55 pmol/l以上のガストリン値をとる例があり、その内11名は基礎酸分泌量が減少しており、6名は無酸症、1名は低酸症であったと報告した。Wiersingaら²⁰⁾も16名の観察で甲状腺機能正常化とともにガストリン値は有意に低下し最高酸分泌量は有意に上昇したが、5名にはまだ高ガストリン血症を認め、それらはすべて低ないし無酸症であり、その内3名に抗壁細胞抗体が陽性であったと報告した。本研究では、G病正常群のガストリン値はG病亢進群よりも有意に低かったが、性・年齢を一致させた対照例よりも有意に高かった。この甲状腺機能の正常化した時点でのガストリン値に関する諸研究者の成績の不一致について更に検討するために約2年間にわたってガストリン値の経過を観察した。図6に甲状腺機能の下降・正常化に呼応してガストリン値も下降・正常化した症例を示し、図7にはガストリン値が甲状腺機能と無関係に短期間に大きな変動をとった症例を示した。第2報で詳細に述べるが、図6の症例は全例抗壁細胞抗体陰性であり、図7の症例は全例抗壁細胞抗体陽性であった。図7の症例⑦, ⑧にみられるように約2年後ではガストリン値は正常化している症例もあった。悪性貧血では抗壁細胞抗体が高頻度に伴い⁷⁾、さらに萎縮性胃炎を認め⁹⁾、ガス

トリン値は高い¹⁰⁾ことが知られている。Graves病にても抗壁細胞抗体を高頻度に認めるとする報告がある。さらに図6, 7でみたように抗壁細胞抗体陰性と陽性ではガストリン値の動態は異なる。先に述べたように甲状腺機能正常の時点でのガストリン値に関しては見解の一致をみていないが、われわれはこの原因として抗壁細胞抗体の関与が大であろうと考えている。従ってGraves病で抗壁細胞抗体を測定することが重要であり、同抗体を測定せずして高ガストリン血症の機序を考察することは無謀と思われる。

また一方では、甲状腺機能亢進によって生じた病態によってガストリン値が上昇し、その病態の一部が甲状腺機能正常となっても存続し、消失するには期間を要することも原因として考えられている。清野ら²¹⁾はガストリン分泌細胞の β -受容体過反応性を高ガストリン血症の機序として考え、Wiersingaら^{23, 24)}も低酸症のみでは説明できず、ガストリン分泌細胞の β -受容体過反応性はあるとしている。Földesら⁸⁾も交感神経系の過感受性は高ガストリン血症のひとつの因子であるが他の因子も考えられるとしている。小林ら¹⁰⁾はトルブタミド負荷によるガストリン分泌刺激試験を行ない、ガストリン値100pg/ml以下のGraves病例で十分な低血糖の得られた群では正常者より有意に強いガストリン分泌が見られたと報告し、ガストリン分泌細胞に β -受容体過感受性があることを示す結果を得ている。秋山ら²⁾は甲状腺機能亢進ラットでガストリン値と胃液pHの正相関を認め、ガストリン分泌細胞の胃液pHによるフィードバック抑制は保存されているとしている。青柳ら³⁾はセクレチン、モチリンとの関係を検索している。Graves病13例のガストリン値の経時的観察では甲状腺機能正常化とともにガストリン値は有意に低下した。この成績は甲状腺機能亢進に二次性に生じられた病態によるガストリン値の上昇があることを示唆するものであるが、今後検討する予定である。

Graves病22例でガストリン刺激によるMAOとガストリン値は有意の負の相関を示した。空腹時ガストリン値を決定づけている要因は、胃液pH⁵⁾、酸分泌能¹¹⁾や前述した交感神経系の因子¹²⁾などが考えられている。MAOとガストリン値が負の相関を示したということは、ガストリン値と壁細胞の酸分泌能との間の調節機構はGraves病例においても保存されており、それは少なくともガストリン値を決定しているひとつの調節因子であることを示唆している。

甲状腺機能とガストリン値の関係については、G病亢進群ではガストリン値は T_4 , T_3 , FTIのいずれとも相関を示さなかった。また、G病亢進群、G病正常群のガストリン値は甲状腺自己抗体価とも有意の相関を認めなかった。

一方慢性甲状腺炎では、性・年齢を一致させた対照例と比べてガストリン値は甲炎低下群、甲炎正常群ともに有意差はなかった。慢性甲状腺炎10例のガストリン値は甲状腺機能正常となっても有意な上昇は示さなかった。清野ら²⁰⁾、相良ら¹⁸⁾はガストリン値は甲状腺機能低下症では対照と比べて有意に低かったが、治療により甲状腺機能正常となると上昇し対照と有意差なくなると報告した。しかし、Wiersingaら²⁴⁾は甲状腺機能低下症のガストリン値は治療後も有意の上昇を示さなかったと報告し一致を見ていない。本研究の甲炎低下群、甲炎正常群のガストリン値は対照と有意差がなかったという成績、および甲状腺ホルモン補充後も治療前と比べて有意の変化はなかったという成績は、甲状腺ホルモン不足状態は少なくともみかけ上ガストリン値には何ら影響を与えていないことを示唆し、甲状腺ホルモンとガストリン値を関係づけることはなお慎重を要する。注目すべきは、前記3研究者は甲状腺機能低下症例にガストリン値800pg/ml以上の症例を認めなかったが、本研究では慢性甲状腺炎55名の内4名にガストリン値800pg/ml以上の症例が存在していたこ

とである。慢性甲状腺炎にても抗壁細胞抗体が高頻度に見られる¹⁰⁾ので、Graves病においてガストリン値を検討する場合同様に、慢性甲状腺炎においても抗壁細胞抗体の測定が今後重要と思われる、この面から自己免疫性甲状腺疾患におけるガストリン値の動態を検討中である。

結 語

- 1) 空腹時血清ガストリン値はG病亢進群(39)で 236.2 ± 39.1 pg/ml, G病正常群(35)で 126.3 ± 23.9 pg/ml で性・年齢を一致させた対照例と比べて、それぞれ $P < 0.001$, $P < 0.05$ と有意に高かった。Graves病13例の治療前ガストリン値は 222.3 ± 56.7 pg/ml で、平均観察期間 6.6 ± 1.1 ヶ月後の甲状腺機能正常となった時点でのガストリン値は 167.3 ± 56.6 pg/ml で、 $P < 0.05$ と有意に下降した。
- 2) ガストリン値は甲炎低下群(24)で 160.7 ± 51.0 pg/ml, 甲炎正常群(31)で 96.4 ± 24.7 pg/ml で性・年齢を一致させた対照例と比べて両群とも有意差はなかった。慢性甲状腺炎10例の治療前ガストリン値は 81.1 ± 18.0 pg/ml で、平均観察期間 7.1 ± 2.1 ヶ月後の甲状腺機能正常となった時点でのガストリン値は 91.5 ± 15.2 pg/ml で有意差はなかった。
- 3) G病亢進群でガストリン値は T_4 , T_3 , FTIのいずれとも相関を示さなかった。G病亢進群, G病正常群単独または両群で、ガストリン値は抗マイクロゾーム抗体価, 抗サイログロブリン抗体価のいずれとも有意の相関を示さなかった。
- 4) Graves病22例で、ガストリン値とMAOは有意の負の相関を示した($r = -0.44$, $P < 0.05$)。
- 5) Graves病8例の経過観察では、甲状腺機能の下降・正常化に呼応してガストリン値も下降・正常化する症例と、甲状腺機能と無関係に短期間で大きな変動を示し高値のままであった症例が見られた。このように、Graves病に見られる高ガストリン血症の機序については、単一の病態でなく、複数の病態の関与が示唆された。高ガストリン血症の機序として抗壁細胞抗体の関与が考えられ、現在抗壁細胞抗体を測定し検討中である。

本稿を終えるにあたり、御指導頂いた山本俊夫教授と近畿大学第2内科・内分泌グループの諸氏に感謝します。

本論文の要旨は、第53回日本内分泌学会総会(横浜, 1980)で発表した。

文 献

- 1) Akiyama, T., Kishimoto, S. and Miyagi, K.: Gastric acid secretion, serum gastrin and parietal cell histology in hyperthyroidism. *Gastroenterol. Jap.*, 17: 42-49, 1982.
- 2) Akiyama, T., Kishimoto, S. and Miyagi, K.: Gastric acid secretion, serum gastrin and parietal cell histology in rat hyperthyroidism. *Gastroenterol. Jap.*, 17: 50-55, 1982.
- 3) 青柳和彦, 村上三郎, 伊藤国彦: 甲状腺機能亢進症治療前後における空腹時血中 gastrin, motilin および secretin の変動。日内分泌会誌, 59: 835-846, 1983.
- 4) Archimandritis, A., Alegakis, G., Theodoropoulos, G., Kalos, A., Drivas, G. and Mellissinos, K.: Serum gastrin concentrations in healthy males and females of various ages. *Acta-Hepato-Gastroent.*, 26: 58-63, 1979.
- 5) Bins, M., Burgers, P.I.C.J., Selbach, S.G.M., Wettum, Th. B., Lamers, C.B.H.M. and Tongeren, J.H.M.: The relation between basal gastric pH and serum

- gastrin. *Digestion*, 23: 271–273, 1982.
- 6) Dahlberg, P.A., Karlsson, F.A. and Lundqvist, G.: High serum gastrin levels in thyrotoxic patients. *Clin. Endocrinol.*, 14: 125–131, 1981.
- 7) DeBoer, W.G.R.M., Narin, R.C. and Maxwell, A.: Pernicious anemia autoantibody to gastric parietal cells. Immunofluorescence test with rat stomach. *J. Clin. Pathol.*, 18: 456–459, 1965.
- 8) Földes, J., Bános, Cs. and Borvendég, J.: Effect of beta-blocking agents on the increased serum gastrin levels in hyperthyroidism. *Acta Med. Acad. Sci. Hungaricae*, 37: 351–356, 1980.
- 9) 福地創太郎, 山田直行, 紫芝良昌, 山崎ゆう子, 西蔭三郎, 原 満, 望月孝規: 悪性貧血における胃粘膜病変とガストリン分泌動態。胃と腸, 15: 187–199, 1980.
- 10) Ganguli, P.C., Cullen, D.R. and Irvine, W.J.: Radioimmunoassay of plasma-gastrin in pernicious anaemia, achlorhydria without pernicious anaemia, hypochlorhydria and in controls. *Lancet*, 1: 155–158, 1971.
- 11) Gedde-Dahl, D.: Fasting serum gastrin levels in humans with low pentagastrin-stimulated gastric acid secretion. *Scand. J. Gastroent.*, 9: 597–599, 1974.
- 12) Hayes, J.R., Ardill, J., Kennedy, T.L., Shanks, R.G. and Buchanan, K.D.: Stimulation of gastrin release by catecholamines. *Lancet*, 1: 819–821, 1972.
- 13) 胃液測定法検討委員会: 胃液測定法検討委員会報告。日消会誌, 70: 1016, 1973.
- 14) Irvine, W.J., Davies, S.H., Teitelbaum, S., Delamore, I.W. and Williams, A.W.: The clinical and pathological significance of gastric parietal cell antibody. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 124: 657–691, 1965.
- 15) Javitt, N.B.: *Gastrointestinal tract*. pp 699–701, Ed. by Werner, S.C. and Ingbar, S.H., The thyroid, Fourth edition. Harper & Row, Publishers, Inc. London, 1978.
- 16) 小林正巳, 下田新一, 笠井貴久男: 正常者, 甲状腺機能亢進症, 原発性甲状腺機能低下症及び糖尿病における Tolbutamide 投与による血中 Gastrin の動態。日内分泌会誌, 54: 143–157, 1978.
- 17) Lipson, A., Hsu, T.H. and Nickoloff, E.L.: Blood gastrin levels in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 176–178, 1980.
- 18) Sagara, K., Shimada, T., Fujiyama, S. and Sato, T.: Serum gastrin levels in patients with thyroid dysfunctions. *Gastroenterol. Jap.*, 18: 79–83, 1983.
- 19) Seino, Y., Matsukura, S., Miyamoto, Y., Goto, Y., Taminato, T. and Imura, H.: Hypergastrinemia in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 852–855, 1976.
- 20) Seino, Y., Matsukura, S., Inoue, Y., Kadowaki, S., Mori, K. and Imura, H.: Hypogastrinemia in hypothyroidism. *Dig. Dis.*, 23: 189–191, 1978.
- 21) Seino, Y., Miyamoto, Y., Moridera, K., Taminato, T., Matsukura, S. and Imura, H.: The role of the β -adrenergic mechanism in the hypergastrinemia of hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 368–370, 1980.
- 22) Trudeau, W.L. and McGuigan, J.E.: Serum gastrin levels in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterol.*, 59: 6–12, 1970.
- 23) Wiersinga, W.M. and Touber, J.L.: Studies on the mechanism of thyrotoxic hypergastrinaemia. *Acta Endocr. (Kbh) Suppl.*, 225: 25, 1979.
- 24) Wiersinga, W.M. and Touber, J.L.: The relation between gastrin, gastric acid and thyroid function disorders. *Acta Endocrinol.*, 95: 341–349, 1980.
- 25) Williams, M.J. and Scott, G.B.: Antigastric antibodies in hyperthyroidism: Their relationship to impaired acid secretion. *Brit. Med. J.*, 1: 388–391, 1966.

(受付日: 58. 9. 12)