血漿蛋白分解酵素活性値の日内変動

Diurnal Rhythm in the Activity Level of Plasma Proteolytic Enzyme

新潟大学医学部衛生学教室（主任 渡辺巖一教授）

松 尾 マ キ 子

Makiko Matsuo

Department of Hygiene, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. G. Watanabe)

まえがき

血清、あるいは血漿が、酸性メディアで蛋白分解能をもつことは、古くから知られていた。

近年、胃に由来する pepsinogen の存在が血清、血漿中に確認された。すなわち、胃粘膜分泌腺から直接血流中に分泌された pepsinogen が血液 pepsinogen (blood plasma pepsinogen¹⁾, blood pepsin²⁾, blood pepsinogen³⁾ plasma pepsinogen⁴⁾, serum pepsinogen⁵⁾) となり、さらに腎から排泄されて尿 pepsinogen (uropepsin), となることが明らかになった^{1) 4)}。

さきに桜井⁶⁾は、uropepsin (以下 Up. と略す) の日内変動について報告し、Up. 排泄値は、夜間睡眠時最低であり、朝労作の開始前後にもつとも高く、漸次夜に向かって下降するような、あざやかな変動をした、と述べている。このことは当然、血液 pepsinogen (以下 Bp. と略す) に、日内律動のあるであろうことが推測されるのである。しかし、強い恒常維持機構の影響をうけるであろう Bp. の血中濃度と、単位時間中排泄される Up. の尿中量とでは、おのずから生理的律動の様相が異なると考えられる。これまでに Bp. の日内変化についておおまかな記載^{7) 9)}をしたものはあるけれども、日内リズムの様子について詳細な観察をしたものは見当たらない。そこで私は、Bp. の日内律動の有無を確かめ、さらに Up. のそれと比較するため、以下本論文に述べるような観察をおこない、知見を得たので、その大要を紹介する。

方 法

被 検 者

起床、食事、就寝などを時間的に一定にしながら、20

歳から38歳までの健康成年女子28人について、まず、覚醒後直ちに（午前6時）臥床させたまま血液を採取し、以後3時間ごとに採血し、1日計6回血液資料を採った。なお、測定日とその前日は、激しい労作および特別な勤務などを避けさせ、可及的普通の生活をさせた。また、月経および排卵日など、とくに異常な生理的影響が考慮される日を除いたことは勿論である。

測 定 法

血漿 pepsinogen (以下 Pp. と略す) の測定には、多くの方法がある。現在主として用いられているのは Anson の原法¹⁰⁾ およびその修正法^{11) 12) 13)} である。私は桜井、田辺ら¹⁴⁾ とともにそれについて吟味検討を加え、さきに発表したので、ここでは、おおよその理解ができるよう簡単に記載する。

この研究は、Spiro 法²⁾ に準拠した。すなわち、2.5% の Bacto-hemoglobin 溶液と $\frac{3}{10}$ N塩酸を3容対1容の割合に混合して基質とする。

この基質10ccに、あらかじめ二重碳酸塩で処置した血漿2ccと蒸留水3ccを加えて総量15ccとし、その中から6ccずつ2本の試験管にとり、一方には直ちに $\frac{3}{10}$ N三塩化酢酸10ccを加えて除蛋白した。この試験管2本を同時に37°Cの恒温槽につけ24時間放置する。24時間後、他の試験管へ $\frac{3}{10}$ N三塩化酢酸10ccを加えて除蛋白し、それぞれ東洋濾紙 No. 131 (Whatman No. 3 に相当) で濾過する。この濾液5ccに $\frac{3}{10}$ N水酸化ナトリウム10ccを加えてアルカリ化し、さらに phenol 試薬3ccを添加し発色させる。5～10分後10mmの厚さの液槽を使い filter S75で比色した。かくして得た値を標準曲線にてらし、tyrosine の microgram/cc 数に換算し、2つの資

料の値の差をもつて求める Pp.の活性値とした。

なお、後述するように、血液中の pepsinogen の所在については、血漿^{11) 12) 15)}、血清^{11) 12)}、繊維素^{16) 17)}、赤血球¹²⁾および白血球^{12) 15)}など、多くの報告がある。血液中 pepsinogen のうち血漿および血清中の酵素は、胃由来のものであるけれども、血球のそれが由来に関してはいまなお疑義がある¹²⁾。けれども、ちなみに、血漿と血清中の pepsinogen 活性度は変らない、とする報告^{11) 13)}がある。すでに述べたように、私は、血漿をもつて資料とした。

結 果

健康成年女子28人について各個の測定結果は第1表に示すとおりである。これらの測定値を仔細にみると、変

第 1 表 血漿 pepsinogen の日内変動
(個人表) (μg tyrosine/cc plasma)

被検者 番号	時間 午前 6時	午前 9時	正午	午後 3時	午後 6時	午後 9時
1	499	589	467	506	454	468
2	455	487	458	403	394	421
3	429	448	394	380	420	384
4	511	672	516	571	458	479
5	441	487	451	418	431	411
6	259	284	231	250	286	235
7	506	542	524	491	449	462
8	356	336	406	323	329	342
9	478	519	483	522	504	498
10	397	534	484	502	487	473
11	539	625	454	456	449	403
12	426	451	491	473	455	430
13	679	701	668	640	647	622
14	384	404	361	365	410	370
15	448	464	554	370	496	465
16	519	508	574	481	503	515
17	466	489	441	424	390	428
18	231	225	249	246	247	221
19	233	165	220	177	190	189
20	327	350	368	333	359	360
22	270	241	278	258	258	247
23	333	311	291	298	295	289
24	402	386	393	406	422	404
25	473	391	389	398	419	377
26	467	415	419	440	433	431
27	347	294	305	315	315	312
28	401	441	448	455	470	467

動の型にしたがつて、3群に分けることができる。その模様は第1図にみるとおりである。第1群は午前9時に最高値を有するものであり28例中13例、第2群は正午に山を描くもので9例、そして、第3群は前2つの類型に属さないもの、すなわち、覚醒直後、あるいは夕方が高いか、または、ほとんど変化のみられないもの6例である。

さて、これら3群をあわせ、平均したものが第2図である。この図から明らかなように Pp. は、覚醒時すでに

第 1 図 血漿 pepsinogen の日内変動(個人)

第 2 図 血漿 pepsinogen の日内変動(女子28例)

高く、起床後さらに上昇して午前9時に最高値となり、午後から夕方にかけて次第に低下し、午後9時に最低となるような日内律動曲線を描いたのであった。図中各棒の長さは、母集団平均値95%信頼限界の幅を示し、棒の中央の横線は、標本平均値を示すものである。第2図でみるように、午前とくに朝方高い Pp. 活性値が、午後から夕方に向かって漸減してゆく傾向に対し、回帰直線を求め、実測値の日内変動とともに描いたものが第3図である。

第3図 血漿 pepsinogen の日内変動(回帰直線)

そこで、個々6回の測定値をもつ28例のすべての数値につき、回帰を含めた分散分析をおこなうに、結果は第2表に示すようになった。時刻間変動、すなわち、朝活性

第2表 血漿 pepsinogen の日内変動
回帰を含めた分散分析

要因	平方和	自由度	平方平均	分散比	危険率
個体差	1732682	28-1	64173.4	33.9	$p < 0.001$
時刻間変動	21898	6-1	4379.6	2.31	$p < 0.05$
残差	160610	27×5	1897.0		
計	1915190	167-1			

値が高く、夜低い逐時的傾向のあるのは5%以下の危険率で有意だといえるのである。また、第2図から、Pp. 活性値にはかなりの個体間の差があることがわかる。

けれども、第2表の分散分析により、0.1%以下の危険率でそれは有意であった。換言すれば、Pp. 活性値には相当大的な個体差があるけれども、各個体はそれぞれ固有の水準で上述のような活性値の日内変動をしているのだということができるのである。そこでさらに、各時

刻間相互の活性値変動の大きさを念のため検定してみると、第3表のような結果を得ることができた。

第3表 時刻間の活性値変動の大きさの検定

午前6時と午前9時	$p < 0.01$
午前6時と午後9時	$0.01 < p < 0.02$
午前9時と午後3時	$0.01 < p < 0.02$
午前9時と午後9時	$p < 0.01$

以上述べたように、Pp. には明らかな日内変動が存在し、律動の形式は、さきに桜井が報告⁶⁾した Up. の日内変動と相似したものであることがわかった。

しかし、両者を仔細に検討すると、次のような差異が認められる。第1に Pp. の日内変動は Up. のそれより個体差が大きく、律動形式は不安定である。これは当然考えられるところであり、後者は一定時間内の平均活性値が示す変動であるのに対し、前者はある一定の時刻の血中活性値が示す変動である。したがって、個々の値は時刻時刻における一切の刺激の影響を受けやすいのである。第2に律動の振幅は Up. ではるかに大きく、Pp. でかなり小さい。Pp. は恒常維持機構の影響を強く受けるから、終日の値が比較的安定なのである。いいかえれば、律動振幅が狭い。Pp. の律動振幅を小さくするためには、Up. の律動振幅を大にしなければならない。すなわち、Up. の日内律動の幅が大であることは、Pp. のそれを小さくするための恒常維持機構の顕現なのである。第3に、Pp. では午前の山が早くあらわれ、Up. では遅くあらわれる。Pp. の変化が Up. の変化に先行するであろうことは、当然考えられるところであろう。

考案

I. 血中 pepsinogen の生理的意義

血清、血漿が、酸性メディアム中で蛋白分解能をもつことは、Saxl (1915年)をはじめ Leoper と Debray, Gottlieb, Kleinman と Schaar, Kammner, Peranio, Bruger などにより証明された¹⁸⁾ところである。

1952年 Mirsky¹⁹⁾ は、健康人の血漿が酸性のもとに蛋白分解能を有することを詳述して、次の3つの系列に分けた。

その1は、pH 3.5~4の間で活性を有し pH 1.5では不活性化されるもので、胃の存在には無関係である。その2は、pH 1.5~3でよく作用するが、pH がたとえ7以上になっても活性があり、しかも、胃の存在には関係がない。その3は、pH 1.5~3で最高の活性を有し、

かつ健全な胃粘膜の存在が必要であり、アルカリ化によって不活性化される。

彼は以上の各系列の酵素を説明して、次のように述べている。すなわち、第1の系列は、cathepsin によると思われる。第2系列の酵素は、血漿の全蛋白分解能のうち、ごくわずかの部分を占めるのみである。

胃全切除術後 Up. は尿中から まったく 消失するが、血漿はなお、hemoglobin 基質をわずかに分解する能力をもつ。それはおそらく、この群の酵素作用によるものであり、しかも、pepsin 以外の蛋白分解酵素によるものであろう、としている。ところが Hirschowitz¹²⁾ は、この現象を説明し、加えた血漿蛋白が塩酸で加水分解され生じたもので、非酵素的なものだ、と主張している。第3の系列は、pH 1.5~3 で最高の活性を示す。血漿蛋白分解能の大部分はこれによるものである。これが pepsin にほかならない。この際、pepsin は血液固有の pH で、急速に非活性化される。そこで、胃から循環系へ分泌されるのは、おそらく pepsinogen であり、pH 1.5~3 で自己触媒的に pepsin へ変化するのであろう、と Mirsky は述べている。Hirschowitz⁴⁾ は、Bp. が量的にあまり少なすぎるので、血液から分離することはできないが、これこそ pepsinogen である、といった。すなわち、未処置血漿の蛋白分解酵素のほとんど大部分の活性につき、pH や温度などを変化せしめ、pepsinogen との異同を確かめたのである。

胃全切除後、Bp. が急速に血漿から消失する¹⁾ことは、本酵素が胃に由来することを示すものでなければならない。なお、この際 Hirschowitz¹²⁾ は、胃を Billroth I の術式で部分切除したけれども、Pp. が格別減少しなかったところから、胃底部にその分泌源があるのだ、といった。

また Kowalewsky¹⁹⁾ は、イヌに histamine を投与する前後の Pp. を、胃動脈、胃静脈、門脈、肝静脈、脳静脈内血液で測定した。その結果、pepsinogen 濃度は、胃動脈より胃静脈に高く、しかもこの差は、histamine 投与後目立つて大となった。pepsinogen 濃度は胃静脈でもっとも高く、末梢にゆくほど漸次減少した、という。この際 histamine は Pp. の上昇と同時に、胃内腔への pepsin (以下 Gp. と略す) 排泄、および、胃の遊離酸ならびに胃液量の上昇をも誘起した。彼はこれらのことから、pepsinogen が胃粘膜の酵素細胞から直接血中へ内分泌されるのであろう、と推論している。ちなみに、Pp. は肝臓で変化をうけない、としている。

かくして、Bp. が胃粘膜から分泌される形式は、一種

の内分泌と考えられる。しかし、このものの生体内における意義やその役割は、今日なお不明である。

Bp. の血中所在に関し、まず Calcar¹⁵⁾ は、イヌの血漿と白血球中にあることを記述した。また、Stadelmann¹⁶⁾ や Leo¹⁷⁾ は、pepsinogen と fibrinogen が結合している、といったが、のちになつて Fuld と Hyrayama²⁰⁾ により否定された。Hirschowitz¹²⁾ は、血漿と血清で pepsinogen 濃度は同一であつた、という。Chinn¹¹⁾ も、血清と血漿の蛋白分解能について比較したが、差はなかつた、と述べている。さらに Hirschowitz¹²⁾ は、赤血球や白血球中にもこの存在を認めた。

しかし、胃全切除後白血球中の pepsinogen 濃度が変わらなかつたことから、白血球中の酵素は白血球内でつくられたものであるか、あるいは胃からの酵素をここに集めて保留しているのであろう、と推論した。白血球中に含まれる酵素の総量は、胃由来の血漿中のものに比し、非常に少ないのである。

Bp. の臨床的知見として、Hoar¹³⁾ は、上部消化器系潰瘍、胃癌、悪性貧血、胃全切除後などにおける Bp. の変化について記載し、かかる際の Bp. 活性値の測定は、診断を確実にする点で、Up. 測定にまさる、と述べている。その他、これに類する臨床報告^{1) 2) 7) 8) 11) 12) 21) 25)} は多い。また、Bp. と妊娠の関係を追究した報告²⁶⁾ もある。

Bp. 濃度に影響をあたえる因子として、まず食事摂取をあげることができる。Gottlieb²⁷⁾ は、イヌについて、パン食から肉食に変えたところ、血中ならびに尿中 pepsinogen が増加した、と報告している。一方 Mirsky⁷⁾ は、健康人につき、とる食事の組成を変えつつ、食事前、後、30~60分間隔で連続的に採血した。Pp. の活性値を比較したけれども、炭水化物、脂肪、蛋白質を別々にあるいは三者を混合してあたえた影響の差が認められぬ、といった。さらに、彼はイヌを6日間断食させたが、Pp. は変化しなかつた、と報じている。その他、Spiro²⁸⁾ も食事による変化はない、と述べ、Goidsenhoven⁸⁾ は、24時間飢餓の前後を測定して、大した差がみられなかつた、といっている。Hoar¹³⁾ は、食事の影響を時間を逐つて、連続的に測定したけれども、その間2回とつた食事の影響をみなかつた、と報じている。

Gp., Up. につきタバコ^{28) 29)}、コーヒー³⁰⁾、茶³¹⁾ などの影響をみた記載はあるけれども、Bp. についての記載は見当たらない。

薬物の影響についての記述も数多くみられるが、その間統一した知見は得られていない。

すなわち、ヒト^{11) 22) 23)} または動物¹⁹⁾ に insulin および

histamine を投与すると Bp. は上昇するとの説^{19) 22)}と、これを否定¹¹⁾するものがある。

また、histamine では上昇し、insulin で下降する、という報告²³⁾もある。chlorpromazine 投与では下降する²²⁾という。次に、atropine 投与は Bp. を下降せしめる、とするもの²²⁾、変化しない²³⁾、と述べているものなどがある。さらに Varro³²⁾ は、adrenalin 0.4 mg 投与で Bp., Up. とともに増加せずと報じ、Hoar¹³⁾ は、イヌの insulin 低血糖による迷走神経刺激、あるいは、直接の電気刺激をしても、Pp. は上昇しなかつた、といっている。

このようにして自律神経剤、またはその刺激と Bp. との関係は明らかでないところが多い。

運動との関係について、桐淵³³⁾ は Up. と関係あり、と報じているが、Bp. に対する影響を論じたものは見当たらない。

さて、近年、Bp. 濃度と副腎皮質機能との関係が論ぜられてきた。Bp. 活性値は皮質機能に影響される、というのである。

Varro³²⁾ は、Pp. 濃度と皮質活性につき、次のような実験をおこなつた。健康人に40~50単位のACTHを1回筋注したのち、0, 1, 2, 4, 6時間目の血液中の pepsinogen を定量した結果、24人中23人において、Bp. 活性値は120分でピークに達し、6時間後に初めのレベルに帰つた。その増加率は14~49%であつた、という。さらに彼は、慢性副腎不全患者7人にACTHを投与したが、Bp. 活性値の増加をみなかつた。そして、ACTH投与後の Pp. 値の変動を観察することは、副腎皮質予備力の有用な検査法である、と結論している。また、中西³⁴⁾ は、手術により胃を小さくしたイヌにACTH毎日20mgを7日間筋注したところ、Bp. および Up. がともに注射直後上昇し、第3日に最高値を示した、といっている。また、Kowalewsky³⁵⁾ も、イヌにACTHをあたえたところ、Pp. は増加した、と報じている。さらに中西³⁶⁾ は、Pawlow 氏小胃イヌに、cinchophen による胃小湾部潰瘍を発生せしめたのち、Thorn 氏テストをおこなつたところ Pp. および Up. の活性値が、尿17KS量、17-OHCS量と密接な相関を示したことから、Pp. や Up. の動揺は、胃の主細胞機能が完全なかぎり、副腎皮質活性を表わす、と報告している。

逆に、Bp. 活性値と副腎皮質機能の関係を否定するものは、以下のとおりである。すなわち、Gray³⁷⁾ は、ACTHまたは皮質ステロイド投与により、胃酸、Gp., Up. などが100~200%上昇したにも拘らず、Bp. は変化しなかつた、といっている。また、Hoar¹³⁾ は、ヒト

では、ACTH, cortisone, comp. F の治療量が Bp. を上昇させなかつたが、イヌにACTHを静注すると、胃静脈の Pp. 活性値は末梢血液のものに比して明らかに増加した、といっている。また Woodward³⁾ が、ヒトにACTHを投与したところ、血清 pepsinogen (以下 Sp. と略す) は変化しなかつた、という。Shapiro ら³⁾ は、steroid ホルモン連続投与をうけた4人の Bp. 活性値はとくに正常と変りなかつた、と。また、イヌ、ネコ、シロネズミに、ACTH, 皮質ホルモンをあたえたところ、副腎皮質機能が明らかに反応を示したにも拘らず、Bp. 活性値は格別増加しなかつた、と述べている。

さて、Bp. が比較的一定であることの機序を説明して、Hirschowitz⁹⁾ は、次のように述べている。健康人にACTHを投与すると、腎クリアランスが増加するため Up. 量は増加するが、Bp. 濃度は影響されない。腎クリアランスの増加によつて血中から失われる Bp. は、胃粘膜から常に補給されていて、比較的一定の値を保つているのである、と。一方、十二指腸潰瘍時は、とくに腎クリアランスが増大しないので Up., Bp. 両活性値ともに上昇するのだ、としている。

Bp. 活性値とストレスの関係について竹腰³⁸⁾ は、Sp. が手術直前にすでに高く、術後もその高値が続くのをみて、肉体的ストレスも Pp. に影響を及ぼすが、精神的ストレスもまた充分影響を及ぼすものだ、といっている。また、中西³⁴⁾ の外科手術後3日目に Bp. が最高活性を示した、などの記載もある。Hoar¹³⁾ もほぼ同様のことを報じている。

さて、Gp., Bp., Up. 3者の関係について報じたものは以下のものである。まず、Up. と Gp. との関係について Janowitz-Hollander³⁹⁾ は、基礎分泌時主細胞は、pepsinogen を99%胃腔に排出し、1%を血中に分泌し、これが Up. として尿中へ排泄されるのだ、としている。Gray ら⁴⁰⁾ も、0.9~2.4%、平均1.4%が血中に分泌されるといい、この際、内外分泌比は、ACTHまたはcortisoneを投与しても、比較的一定であつた、と誌している。次に、Gp. と Bp. の関係について報じたものは次のようである。

Hirschowitz¹²⁾ は、ヒト8人について連日 Bp. を測定し、個々の時刻変動はかなりあつたが、同時に測つた Gp. との関係はおおむね一定で、2者の間に高い相関を認めている。また、Spiro²²⁾ は、胃機能の正常なヒトへ、histamine を投与すると Gp. が増加するが、このときの Gp. を“histamine 投与で生じた基礎 Gp.”と名づけ、“wash-out phenomenon”なのだと述べている。この場

合のいわゆる“基礎 Gp. と Bp.”には平行関係があることを認めている。Kowalewsky¹⁹⁾も、イヌに histamine をあたえると Gp. Bp. ともに上昇し、またモルモットでも同様のことがみられる、と報告している。

この国の研究報告として、日野²²⁾は、7人につき空腹時の Gp. と Pp. 量を測定し相関関係なしとしているのに対し、竹腰⁴³⁾は、健康なヒト41人で測った Up. と Bp. 両活性値の間には相関係数0.78で示されるような関係があった、と報じている。

さらに、Gp., Up., Bp. 3者 を同時に測定した報告もかなり多い。これら3者の間に、相関を認めるものは次のようである。

Goidsenhoven⁶⁾は、正常人、上部消化器系疾患の者、無酸症などについて測定し、Gp. と酸度、Sp. と Up. に正の相関があった、としている。

中西⁴²⁾は、Pp., Up., Gp. いずれも十二指腸潰瘍では高く、胃癌では低く、これら3酵素の間には明らかに相関関係が認められる、と述べている。福地^{22) 43) 44)}は、Gp., Up., Bp. の消長が夜間の基礎分泌²²⁾においてもなおよく相関した、と述べ、これに胃分泌刺激剤⁴³⁾をあてても3者がよく平行するところから、pepsinogen の外分泌と内分泌は同じ分泌支配である、といっている。

これに反し、これら3者間 Bp.のみは比較的一定である、とする説がある。すなわち Woodward⁵⁾は、偽食、ACTH刺激、urecholine 投与で、Gp. ならびに Up. は変化したが、Bp. はすべての場合一定で変化しなかった、という。また、Gray³⁷⁾も、ACTH 投与で Up. と Gp. は増加したが、Bp. は変らなかつた、と報じている。Hirschowitz⁹⁾も、ACTH 投与で Up. は増加したが、Bp. と Gp. は変化しなかつた、と述べている。

II. 血中 pepsinogen の日内変動

Bp. の日内変動については、次のような報告がある。Hirschowitz⁹⁾は、13人の正常人につき2時間ごとに集めた血中の Pp. 濃度変化率は、平均7%であつた、と述べている。Mirsky⁷⁾は、健康男子19人の Bp. を2～4時間の間隔で測定したが、とくに日内変動を認めなかつた。また、Goidsenhoven⁶⁾も、昼間値と夜間値の間に有意の差を認められなかつた、と報告している。しかし、以上の報告には、採血時刻、資料採取の条件などが詳しく記載されていないので、彼らの設定した測定条件が、適切であつたか否か不明である。

私は、既述のように健康成年女子28人について、起床、食事、睡眠などを一定にし、採血時間をこまかく区

切つて得た資料につき Bp. の日内変動をみたのである。その結果、多くは朝覚醒時、すでにかなり高く、起床とともに上昇し、午前9時に最高値となり、その後夜に向かつて漸次下降するような曲線を描いたのであつた。その傾向は、さきに桜井が報告⁶⁾した Up. の日内変動とよく似た変動であつたのである。しかしながら、この2者間には、律動曲線の様子に多少の相違がある。単位時間中尿へ排泄された Up. と、ある特定時刻の血中濃度を示す Bp. とでは、律動上生理的意義を異にするのは当然である。

胃分泌機能促進の機転から推測して、Bp. の日内律動に影響を及ぼす因子として、まず第1に食事摂取の影響が考えられる。桜井⁶⁾は、Up. の日内変動を観察した際、朝食および夕食を欠食して、同様な測定をおこない、これら2者の日内律動曲線が基本的に差のないことを認めた。既述のように、食餌の量および質が Bp. を変化せしめることはない、という報告⁷⁾があり、また、連続的な測定で、その間摂取した食事が Bp. に影響しなかつた¹⁹⁾、とする記載もある。本観察で、食事摂取が Bp. 日内律動曲線に直接影響していると考えられる知見はみられなかつた。第2に考慮すべきは、自律神経緊張状態の日内変動と Bp. のそれとの関係である。Pierach⁴⁵⁾は、ヒトの生理機能が24時間中律動する有様を述べ、これは、自律神経系により強く支配され、かつ間脳一下垂体—副腎皮質内分泌軸がこれに協約している、と述べている。また黒津^{41) 47)}は、自律神経の機能形態学的見地から、Euler⁴⁸⁾は、アドレナリン、ノルアドレナリン尿中排泄量の日内変動からみて、昼間は夜間よりも、より交感神経緊張状態にあると述べている。しかし胃液分泌に対する自律神経の支配関係から考えて、昼間の交感神経優位が、胃ペプシン分泌に大きく関与しているとは思われない。また、前述のような Bp. の日内変動と自律神経の関係を直接に結びうる報告も見当たらない。次に、血液水分量の変化は、Bp. 濃度に影響すると考えられる。Menzel⁴⁹⁾および細谷⁵⁰⁾らは、血液水分が夜間増加し、昼間減少する、と報じている。したがって、Bp. 濃度が昼に高い傾向は助長されるであろう。

さて、私の得た Bp. の日内変動とすでに述べた Up. のそれを比較すると、まず朝覚醒時の値が Bp. 活性値で高いことを注意しなければならない。

Polland ら⁵¹⁾は、ヒトを約12時間絶対安静臥床せしめその間、飲食物を摂らせず、すべての刺激を避けた状態で、胃分泌を測定し、これを胃の“基礎分泌”と称した。そして同一人ではこれがほぼ一定の値を保つものな

のだ、といった。

Hirschowitz⁴⁾ は、pepsinogen の基礎分泌について述べ、少なくともヒトでは連続的であり、その基礎排泄値は、迷走神経刺激（低血糖による）で得られる最高値の20～25%である、といっている。

夜間睡眠中の Bp. に関する詳細な報告はない。私は朝6時覚醒直後、臥床のまま採血した。

一方、最低値は、午後9時だったのである。既述のように、Bp. 活性値の日内変動と、副腎皮質機能のそれとの関係を、後者の信頼できる示標としての尿 17-OHCS 排泄量^{52)・54)}ならびに血中 17-OHCS^{55)・57)} 濃度などの過去に得た知見から案ずるに以下のようなものである。

尿 17-OHCS の日内律動は、朝覚醒後に最高値を示し、午後から下降し、夜間最低値となる。また、血液中 17-OHCS 濃度も、尿中排泄量と相似た周期であることが明らかにされている。ただし、血中濃度の最高を示す時刻が、単位時間尿中排泄量の最高値を示す時刻より、いくらか早かった。すなわち、血中 17-OHCS 濃度の日内変動は、健康な日常生活をおくる場合、夜半12時から午前2時頃に最低となり、早朝6時～9時頃に最高となるのである。

渡辺⁵⁸⁾ は、この間の事情を説明して、睡眠の初期には、外界からの刺激が減少して、皮質ホルモンの分泌が低下する。しかし相当時間の睡眠をとることによって、前日の活動で消耗した副腎皮質予備力をとりもどす。この増加は、夜半から朝にかけて、血中ホルモンの上昇として顕現される、と。

Bp. についても、まったく同様なことがいえるであろう。すでに述べたように、pepsinogen は夜間睡眠時にも間断なく一部血中へ分泌されている。この研究では睡眠中の Bp. 活性値を測らなかつたけれども、血中 17-OHCS と同様、夕方から夜半にかけて漸次下降の傾向にある Bp. は、おそらく夜半のある時間に最低値を示し、やがて、副腎皮質予備力恢復とともに早朝にかけ再びその分泌は上昇に向かうものと推測することができる。

このようなことから朝覚醒直後の値は、夜半から朝にかけての Bp. 増加途上のものでかなり高く、覚醒と同時に外界からの刺激が生体に一齊に加わり、Bp. がさらに上昇するのであろう、と思案される。Bp. は、その瞬間における pepsinogen 濃度を示すものであり、Up. は、単位時間内に排泄せられた pepsinogen の総排泄量の平均をあらわすので、その間おのずから、時間的ズレができるのは当然である。したがって Bp. の日内変動は Up. のそのように、美しい日内リズムを描かぬきらい

がある。そこで小数例の観察では変動に有意差なく、日内変動を確認できないこととなる。したがって、Bp. の日内律動をみるためには、かなり多くの例につき、かつ資料採取の条件を整一にして観察しなければ、律動本来の姿は得られない、というべきであろう。

総括と結論

健康成年女子28人を被検者とし、一日の生活様式を可及的一定にせしめながら、早朝覚醒時（午前6時）から3時間ごとに午後9時まで、1人につき6回の血液資料を得、血漿内 pepsinogen 活性値の日内変動を観察した。測定法は Anson の原法を応用した Spiro 法によるのである。

血漿 pepsinogen 活性値の日内変動様式は、原則として午前高く、午後から夜にかけて次第に低下するようなものであつたけれども、個々の例を仔細にみると3つの型に分けることができた。すなわち、午前9時最高値を示し、以後夜へ向かつて漸次活性値が下降するもの46% (13/28)、正午に山をみせ、その前後は漸次活性が低下しているもの32% (9/28)、ほとんどみるべき変動のなかつたもの22% (6/28)であつた。これら3群の各時刻の活性値を総平均して、その日内変動をみるに、朝活性値が高く、夜低い傾向は有意水準を上回るような充分なものであつた。

かかる血漿 pepsinogen 活性値日内変動は、副腎皮質機能の日内変動とその軌を一にするものである。

ここに述べた血漿 pepsinogen 活性値の日内変動を uropepsin のそれと比較すると、傾向はおおよそ等しいけれども、次の3つの点で異なっている。第1に、uropepsin の日内変動は、健康正常生活をおくるかぎり、律動の形に個体差が少ない。第2に、最高値を顕現する時間は、概して血漿 pepsinogen の方が早く日内変動の山に多少のズレがある。第3に、uropepsin の律動振幅は血漿 pepsinogen のそれよりはるかに大である。すなわち、uropepsin の顕著な日内変動は、血漿 pepsinogen の日内変動を可及的少なくするための生体恒常維持の顕現にほかならない。以上の3点は、両者の生理的意義の相違から当然納得しうべきものであろう。

おわりに、渡辺蔵一教授のご指導、ご校閲、桜井忠作講師のご援助を感謝します。

文 献

- 1) Mirsky, I.A., P. Futterman, S. Kaplan & R.H. Broh-Kahn: Blood Plasma Pepsinogen, I. The

- Source, Properties, and Assay of Proteolytic Activity of Plasma at Acid Reaction, *J. Lab. & Clin. Med.*, 40 : 1, 17-26, 1952.
- 2) Spiro, H. M., A. E. Ryan & C. M. Jones : The Utility of the Blood Pepsin Assay in Clinical Medicine, *New Engl. J. Med.*, 253 : 7, 261-266, 1955.
  - 3) Shapiro, A. P., J. Melhado, A. Fox & J. Lamm : Effect of Stimulation of Adrenal Cortex on Blood Pepsinogen in Animals and Man, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 93 : 2, 334-338, 1956.
  - 4) Hirschowitz, B. I. : Pepsinogen : Its Origins, Secretion and Excretion, *Physiol. Rev.*, 37 : 4, 475-511, 1957.
  - 5) Woodward, E. R., L. Pizak, W. E. Trumbull & H. Schapiro : Influence of Various Gastric Secretory Stimulants on Serum and Urinary Pepsinogen, *Am. J. Diges. Diseases*, 3 : 6, 417-426, 1958.
  - 6) 桜井忠作 : ウロペプシンの日内変動, *日新医学*, 44 : 6, 305-312, 昭32.
  - 7) Mirsky, I. A., P. Futterman & S. Kaplan : Blood Plasma Pepsinogen, II. The Activity of the Plasma from "Normal" Subjects, Patients with Duodenal Ulcer, and Patients with Pernicious Anemia, *J. Lab. & Clin. Med.*, 40 : 2, 188-199, 1952.
  - 8) Goidsenhoven, G. V., L. Wilkopf, B. S. & J. B. Kirsner : Serum and Urine Pepsinogen and Gastric Pepsin ; Simultaneous Analyses for 24 Hour Periods in Normal Persons and in Patients with Duodenal Ulcer, Gastric Ulcer and Achlorhydria, *Gastroenterol.*, 34 : 3, 421-435, 1958
  - 9) Hirschowitz, B.I. & D.H.P. Streeten : Significance of Increased Urinary Pepsinogen (Uropepsin) Excretion during ACTH Administration and in Duodenal Ulcer Patients, *J. Lab. & Clin. Med.*, 50 : 2, 209-215, 1957.
  - 10) Anson, M. L. : The Estimation of Pepsin, Trypsin, Papain and Cathepsin with Hemoglobin, *J. Gen. Physiol.*, 22 : 1, 1, 79-89, 1938.
  - 11) Chinn, A. B. : Studies on a Blood Serum Proteolytic Enzyme with Particular Reference to Gastric Secretory Function, *Gastroenterol.*, 25 : 1, 14-23, 1953.
  - 12) Hirschowitz, B. I. : Pepsinogen in the Blood, *J. Lab. Clin. Med.*, 46 : 4, 568-579, 1955.
  - 13) Hoar, C.S. & J.R. Browning : Plasma Pepsinogen in Peptic-Ulcer Disease and Other Gastric Disorders, *New. Engl. J. Med.*, 255 : 4, 153-158, 1956.
  - 14) 桜井忠作, 田辺一雄, 松尾マキ子 : 血漿ペプシノーゲン測定法の検討, *新潟医誌*に発表予定.
  - 15) Van Calcar, R. P. : Ueber die Physiologisch-pathologische Bedeutung der Weissen Blut Körperchen, *Arch. ges. Physiol.*, 148 : 257-263, 1912.
  - 16) Stadelmann, E. : Ueber Fermente im Normalen Harne, *Ztschr. Biol.*, 24 : 226-260, 1888.
  - 17) Leo, H. : Ueber das Schicksal des Pepsins und Trypsins im Organismus, *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 37 : 223-231, 1885.
  - 18) 1) より引用.
  - 19) Kowalewski, K., S.T. Norvell & W.C. Mackenzie : The Gastric Endocrine and Exocrine Response to Histamine in Dogs and Effect of Passage of Blood through the Gastric and Hepatic Vessels on Its Pepsinogen Content, *Canad. J. Biochem. & Physiol.*, 34 : 2, 244-252, 1956.
  - 20) Fuld, E. und K. Hirayama : Die Ausscheidung der Magenfermente (Lab und Pepsin) durch den Urin, *Ztschr. f. exp. Patholog. u. Therapie*, 10 : 248-278, 1912.
  - 21) 日野志郎, 広川竜夫, 片山敬 : 血漿ペプシノーゲンの定量, *日内誌*, 46 : 4, 419-420, 昭32.
  - 22) 福地益人 : 人胃のペプシノーゲン分泌に関する研究, (第2編) 胃十二指腸疾患におけるペプシノーゲン分泌について, *慈恵会医誌*, 73 : 2, 402-408, 昭33.
  - 23) Spiro, H.M., A.E. Ryan, B.A. & C.M. Jones : The Relation of Blood Pepsin to Gastric Secretion, with Particular Reference to Anacidity and Achylia, *Gastroenterol.*, 30 : 4, 563-579, 1956.
  - 24) Poliner, I. J. & H. M. Spiro : Confirmation of Achylia by Radioactive B₁₂ Uptake and Blood Pepsin Measurement, *Am. J. Med.*, 23 : 6, 894-897, 1957.
  - 25) Weiner, H., M. Thaler, M. F. Reiser & I. A. Mirsky : Etiology of Duodenal Ulcer, I. Relation of Specific Psychological Characteristics to Rate of Gastric Secretion (Serum Pepsinogen), *Psychosomatic Med.*, 19 : 1, 1-10, 1957.
  - 26) Gryboski, W. A., & H. M. Spiro : The Effect of Pregnancy on Gastric Secretion, *New Engl. J. Med.*, 255 : 24, 1131-1134, 1956.
  - 27) Gottlieb, E. : Untersuchungen über die Pepsinmengen im Blut und Harn. *Skand. Arch. f. Physiol.*, 46 : 1-50, 1925.
  - 28) Bornstein, S. & S. Eichen : Influence of Smoking on Urinary Pepsinogen Excretion, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 86 : 3, 619-620, 1954.
  - 29) 川島好兼, 永沢滋, 本田利男, 朝食啓, 岸功, 佐々木喜郎, 佐藤和男 : 喫煙と消化器機能, 第1報, 喫煙の胃液分泌並に胃運動機能に及ぼす影響, *日消化誌*, 53 : 6, 257, 昭31.
  - 30) Strehler, E. : Die Pepsinogen Ausscheidung in

- Urin, ein Spiegelbild der Peptischen Magenfunktion. Schweiz. Med. Wschr., 84 : 2, 99-103, 1954.
- 31) 黒川利雄, 後藤由夫: 胃液分泌機序, 総合臨床, 5 : 2, 72-78, 昭 31.
  - 32) Varro, V., I. Faredin & F. Novaszal: Plasma Pepsinogen Concentration and Adrenocortical Activity, Acta Med. Skand., 153 : 3, 211-219, 1956.
  - 33) 桐淵道雄: 肺結核患者における ウロペプシンの日内変動, 日新医学 7 月号へ掲載予定.
  - 34) 中西達郎: 血漿ペプシノーゲンに関する研究, 第 2 報, 日消化誌, 53 : 12, 661, 昭 31.
  - 35) Kowalewski, K., H.A. Hyde & S. T. Norvell, Jr.: Effect of ACTH and Histamine on Plasma Pepsinogen in Normal, Hypophysectomized, Thyroidectomized, and Adrenalectomized Dogs, Surg. Forum, 6 : 316-320, 1956.
  - 36) 中西達郎: 血漿ペプシノーゲンに関する研究, 第 3 報, 日消化誌, 54 : 5, 265, 昭 32.
  - 37) 23) Discussion of Paper by Drs. Spiro, Ryan and Jones, 580-582.
  - 38) 竹腰昭道, 石原一郎, 小森義隆: Stress と Uropepsin (続), 日内分泌誌, 31 : 9, 544, 昭 30. に追加質問.
  - 39) Janowitz, H. D. & F. Hollander: The Exocrine-Endocrine Partition of Enzymes in the Digestive Tract. Gastroenterol., 17 : 4, 591-593, 1951.
  - 40) Gray, S. J., C. G. Ramsey, R. Villarreal & L. J. Krakauer: Adrenal Influences upon the Stomach and the Gastric Response to Stress, Fifth Annual Report on Stress, 138-169, MD Pub., Inc., New York, 1955/56.
  - 41) 竹腰昭道: 胃分泌に及ぼす内分泌の影響, (第 1 報) 健康人に於ける尿及び血清 ペプシノーゲン値, 日内分泌誌, 31 : 9, 544-545, 昭 30.
  - 42) 中西達郎: 血漿ペプシノーゲンに関する研究, 日消化誌, 51 : 10, 417-418, 昭 30.
  - 43) 福地益人: 人胃のペプシノーゲン分泌に関する研究, 第 1 編, 胃分泌刺激剤および抑制剤のペプシノーゲン分泌に及ぼす影響について, 慈恵医誌, 73 : 2, 390-401, 昭 33.
  - 44) 福地益人: 全胃囊犬におけるペプシノーゲン分泌に関する研究, 慈恵医誌, 73 : 2, 409-415, 昭 33.
  - 45) Pierach, A.: Die Vegetative Tagesrhythmik und Ihr Bedeutung, Munch. Med. Wschr., 96 : 7, 465-469, 1954.
  - 46) 黒津敏行: 自律中枢, 日本医事新報, 1445 : 83-87, 昭 27.
  - 47) 黒津敏行: 自律中枢 (I), 自然, 5 : 11, 2-13, 昭 25.
  - 48) Euler, U.S. V., S. Hellner-Bjorkman & I. Orwen: Diurnal Variations in the Excretion of Free and Conjugated Noradrenaline and Adrenaline in Urine from Healthy Subject, Acta Physiol. Scand., 33 : Suppl. 118, 10-16, 1955.
  - 49) Menzel, W.: Über einen 24 Stunden-Rhythmus im Blutkreislauf des Menschen, Acta Med. Scand., 108 : 166-177, 1940.
  - 50) 細谷英吉, 橋田豊雄: 血液水分及び血清アセチルコリンエステラーゼに及ぼす睡眠の影響 (睡眠の生理及薬理に関する研究), 第 2 報, 日薬理誌, 46 : 4, 224, 昭 26.
  - 51) Polland, W.S. & A.L. Bromfield: Basal Gastric Secretion in Man, Bull. Johns Hopkins Hosp., 49 : 302-311, 1931.
  - 52) Sandberg, A. A., D. H. Nelson, E.M. Glenn, F. H. Tyler & L. T. Samuels: 17-Hydroxycorticosteroids and 17-Ketosteroid in Urine of Human Subjects; Clinical Application of Method Employing- β -Glucuronidase Hydrolysis, J. Clin. Endocrinol. & Metb., 13 : 12, 1445-1464, 1953.
  - 53) Torii, T., S. Sasaki, S. Muranaka, T. Moriyama, S. Kusahana & H. Yoshizawa: 24 Hour Periodicity of Adrenal Corten, Endocrinol. Japoni., 2 : 1, 79-86, 1955.
  - 54) Forsham, P. H., V. D. Raimondo, D. Island, A.P. Rinfret & R. H. Orr: Dynamics of Adrenal Function in Man, Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 8 : 279-302, J. & A. Churchill Ltd., London, 1955.
  - 55) Migeon, C. J., F. H. Tyler, J.P. Mahoney, A. A. Florentin, H. Castle, E. L. Bliss & L. T. Samuels: The Diurnal Variation of Plasma Levels and Urinary Excretion of 17-Hydroxycorticosteroids in Normal Subjects, Night Workers and Blind Subjects, J. Clin. Endocrinol. & Metb., 16 : 5, 622-633, 1956.
  - 56) Bliss, E. L., A. A. Scandberg, D. H. Nelson & K. Eiknes: The Normal Levels of 17-Hydroxycorticosteroids in the Peripheral Blood of Man, J. Clin. Invest., 32 : 9, 818-823, 1953.
  - 57) Doe, R.P., E.B. Flink & M.G. Flint: Correlation of Diurnal Variation in Eosinophils and 17-Hydroxycorticosteroid in Plasma and Urine, J. Clin. Endocrinol. & Metb., 14 : 7, 774-775, 1954.
  - 58) 渡辺巖一, 木村亮太郎: 腎上体皮質機能の日内変動, ホルモンと臨床, 5 : 10, 939-947, 昭 32.

(受付: 1959 年 5 月 1 日)