合成トリプシン阻害剤 camostat mesilate の消化管ホルモン分泌に及ぼす影響

石 川 信^{*1} 鈴 木 義 信^{*1,2} 鈴 木 仁^{*3}土 屋 時 彦^{*1} 村 松 弘 章^{*1} 岡 宗 男^{*1}下 田 新 一^{*1} S. R. BLOOM^{*2}

合成ないし天然のトリプシン阻害剤を実験動物に経口投与すると膵臓の肥大、膵外分泌やインスリン分泌の増加がおこることが知られている^{1,2)}。このトリプシン阻害剤の膵臓への作用の詳細な機序は判明していないが、従来の種々の報告より消化管ホルモンが作用発現に関与していると考えられている³⁾。膵内分泌系への影響としてのインスリン分泌増強は実験糖尿病動物および糖尿病患者の血糖値低下によっても間接的に認められている。一方、種々の消化管ホルモンが相次いで単離同定されこれらのなかに現在のところ最もインクレチン作用の強力な GLP-1 (7-36) 等も含まれている。これら最近発見された消化管ホルモンがトリプシン阻害物質でなんらかの変動を示すか否かについての検討は未だ報告されていない。そこで今回は健康成人を対象としてトリプシン阻害剤の GLP 17-36 を含めた消化管ホルモンに及ぼす急性効果について検討を行った。

方法：健康成人男性 7 名 (29~38 歳) を対象として試験食 580 kcal (食パン 120 g, 牛乳 200 ml, ハム 30 g, 鶏卵 1 個) を摂取させ消化管ホルモンの変動を経時的に採血して検討した。おのおのトリプシン阻害剤として camostat mesilate 600 mg 前投与時ないし非投与時の 2 回、試験食による血糖および消化管ホルモンの分泌の変化について検

討を行った。採血は -30, -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 分の計 10 回について行い血糖値はグルコース・オキシダーゼ法によってまた検討を行った。膵消化管ホルモンは radioimmunoassay にて測定を行った。検討を行った膵消化管ホルモンはインスリン (INS), 膵グルカゴン (PG), グルカゴン様免疫活性物質 (GLI), 膵ポリペプチド (HPP), グルカゴン様ペプチド-1 (GLP 17-36), 胃抑制ペプチド (GIP), コレチストキニン (CCK), ガストリン (GAS), モチリン (MOT), ニュウロテンシン (NT), ペプチド YY (PYY), 7B2 の計 12 種でおのおのの抗体および標識ホルモンの特徴については文献に示した⁴⁾。エンテログルカゴン (EG) は GLI と PG との差として計算によって求めた。個々の膵消化管ホルモンについて各時間ごとに camostat mesilate 投与時と非投与時について検討を行ったほかに、各膵消化管ホルモンの試験食に対する反応性をおのおのの基礎値を減じた値の総和として Σd (ホルモン) として表して検討した。これらの統計学的検討は paired t test を用いて行った。

結果：Camostat mesilate 投与時と非投与時との各時間ごとの比較を行った。INS, PG, EG, GLP 17-36, MOT では血中濃度が camostat mesilate 投与時が非投与時に比べ、より低値の傾向を認めた。7B2 は camostat mesilate 投与時の血中濃度の変動はほとんど認められなかったが非投与時に比べて 2 点で有意の高値を認めた。Paired t test で各時間ごとに比較すると PG, MOT でおのお

^{*1} 獨協医科大学内分内分泌科

〒321-02 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林 880

^{*2} ロンドン大学内科^{*3} 鈴木内科医院

Fig. (a)~(c). □ Cont, ▨ C. M.

の一点で有意差をみとめたが他ホルモンや他時間での有意の変動を認めなかった。全体的変化を検討するため、150 分間の変化の総和 $\Sigma\Delta$ (ホルモン) について検討した。 $\Sigma\Delta$ BS, $\Sigma\Delta$ IRI, $\Sigma\Delta$ PG は camostat mesilate 投与時におおの減少傾向を認めたが有意差は認めなかった。 $\Sigma\Delta$ GIP, $\Sigma\Delta$ GLP 1-36, $\Sigma\Delta$ 7B2, $\Sigma\Delta$ EG でも同様に投与時に減少傾向を認めた。このうち $\Sigma\Delta$ 7B2 は危険率 5% 以下で、また $\Sigma\Delta$ EG は危険率 1% 以下で有意の減少をみとめた (Fig. a, b, c)。

考案：従来よりトリプシン阻害剤の経口投与によって生ずる膵肥大や膵液分泌の亢進には消化管ホルモンの影響があると考えられてきた。間接的なアッセイ法によって CCK がこれらの作用の一因であることが報告されている⁴⁾。今回のわれわれの検討でもトリプシン阻害剤投与によって減少傾向を示す消化管ホルモンの多いなかで CCK や、PYY, NT 等増加傾向を示したホルモンもいく

つかあり、これらのトリプシン阻害剤の膵作用との関連についての検討も必要と考えられる。過去の実験動物を用いた慢性投与ではより大量を長期間にわたって投与することから際立った変化が生じやすい利点があった。事実われわれの行った動物実験でも VIP, CGRP といった神経ペプチドの組織含量に大きな変動を認めたが、その静的な結果から動的な状態を想定するにはかなりの困難があり今回の急性投与実験を行う必要を生じた。慢性投与と実験の結果から類推した結果とは異なり、IRI の分泌反応は camostat 投与で逆に減少傾向を示しインクレチンと考えられている GIP や GLP 1-36 の分泌反応も低下傾向を認めた。CCK は前二者と異なり逆に増加傾向を示したことからなんらかの作用発現に寄与している可能性が示唆された。測定を行ったこれらの膵消化管ホルモンのうちで統計学的に有意差を認めた EG と 7B2 のうち、EG はその解糖系への強力な作用から血糖値の低下に寄与している可能性が高いと思われ、トリプシン阻害剤がインスリン分泌の増強を介してではなく解糖系ホルモンの分泌抑制によって血糖降下作用を示していると考えられた。7B2 は近年ヒトおよび豚の脳下垂体より単離同定されたペプチドで、生体内に広く分布していることが判明しているがその生理作用は未だ不明のままである。多くの内分泌細胞に高濃度に存在すること、流血中にも存在することからなんらかのホルモン作用を発揮する可能性が想定されている⁵⁾。Camostat 投与によるこの 7B2 の変動は今後の検討課題の一つと思われた。

文 献

- 1) Booth, A. N. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **116**: 1067-1069 (1964).
- 2) Arnesjo, B. et al.: Scand. J. Gastroenterol., **8**: 545-554 (1973).
- 3) Yonezawa, H.: Jpn. J. Physiol., **34**: 849-856 (1984).
- 4) Bloom, S. R. and Long, R. G. (Eds.): Radioimmunoassay of Gut Regulatory Peptides, WB Saunders Co. Ltd., London (1982).
- 5) Suzuki, H. et al.: Clin. Chem., **34**: 410-413 (1988).