Pancreozymin-secretin testにかんする研究 とくに肝、胆道疾患における pancreozymin-secretin testの成績とその臨床的意義について

昭和大学医学部第二内科学教室（主任 清水盈行教授）

渡辺 静一

STUDIES ON PANCREOZYMIN-SECRETIN TEST CLINICAL SIGNIFICANCES OF PANCREOZYMIN-SECRETIN TEST IN LIVER AND BILIARY DISEASES

Seiichi WATANABE

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Showa University

(Director: Prof. Mitiyuki Shimizu)

概要 Pancreozymin-secretin試験は膵外分泌機能検査として用いられているが、膵と最も関連のある肝、胆道疾患について上記試験を行ないその臨床的意義について種々の角度より検討を加えた。対象は正常25例、肝硬変20例、慢性肝炎42例、胆石症32例、胆のう炎33例、慢性膵炎42例の計194例で、肝硬変群で液量の増加と各分画にわたる黄疸指数の高値を認め、secretinの肝での不活性化の遅延が推測された。またアミラーゼは他の疾患群と差がなく、アミラーゼ合成分泌異常はそれ程著明でないと考えられた。胆石症と胆のう炎では、胆のう炎に、より著明な膵外分泌機能低下を認めた。また黄疸指数の高値が認められ、これは胆のう収縮能異常によると考えられた。肝疾患でのアルコールの肝、膵に及ぼす影響については、とくにアルコール多飲との関連は証明できなかった。

I. 緒 言

肝疾患と膵との関連、または胆道疾患と膵との関連については多くの面から検討がなされつつあるが、その因果関係についてはなお多くの解決されねばならない問題を包括していることは議論の余地がない。

肝臓および胆道と膵臓とは互に近接している臓器であり、解剖学的には密接な関係を有している。すなわち肝および膵は腹腔動脈の分枝によつ

て栄養を受け、膵からの静脈血は門脈系に入つて肝に流入し、胆管と膵管は膨大部で合流または近接して十二指腸に開口している。また胸管はこれら器管の共通のリンパ路をなし、とくに胆のうおよび胆管の炎症は、リンパ系などを介して膵臓に波及し、しばしば急性膵炎をひき起こす可能性があると考えられる。

さらに機能的にも物質代謝の上で密接な関係をもち、ethionine, CCl_4 , alcoholなどにより肝臓および膵臓がともに障害を受けることが知られている。このように肝臓と膵臓は互いに影響し合い切り離して考えることのできない臓器である。した

〔昭和48年5月7日受稿〕

本論文の要旨は第59回日本消化器病学会総会（1973年3月29日）において発表した。

がつて肝疾患または胆道疾患の際には脾に何らかの機能的あるいは器質的变化を来たしうるものと考えられるが、これらの疾患における脾病変の臨床的知見、組織学的変化、病態生理等についての詳細な報告はかなり提出されてはいるものの現在なお統一の見解に到達していないように思われる。

他方、脾障害時の外分泌機能検査法として、1951年Dreiling¹⁾、1960年Sun²⁾ and Shay³⁾によりpancreozymin-secretin test (以下P-S testと略す)が試みられて以来、本試験はとくに慢性脾炎、脾癌などの外分泌機能検査法として最も信頼され、最近になり急速に普及するに至った。すなわちその診断価値については中等症以上の慢性脾炎、脾石症、脾癌において採取した液のvolume, bicarbonate, amylase outputの3因子について、3ないし2因子以上の低下を示す可能性が多く、その信頼度はかなり高く評価されている。

しかしながら前述のように脾ともつとも関連のある肝、胆道疾患、とくに肝疾患についてP-S testを行なつた報告は余り多くなく⁴⁾⁵⁾、また最近その際のP-S testについての診断的意義についても論じられるようになり同時にpancreozyminによる脾酵素分泌の機序など、本質的な面からも検討が進められるようになった⁶⁾。

これらの観点から著者は脾周囲の臓器、とくに肝、胆道疾患の際にP-S testを行ないその臨床的意義について種々の角度より再検討を加え、これまでの3因子異常による判定について若干の問題点を提起しようと試みた。

II. 対象ならびに方法

1. 対象

対象群 (control) : 当内科外来に軽い腹痛にて受診し、消化器検査および一般の諸検査で器質的異常を認めなかつた15例と当大学の健康なる学生10例で男子20例、女子5例、年令17才から71才までの計25例。

慢性肝炎群 : 当内科入院の患者で肝生検ならびに臨床症状、検査所見で診断した男子29例、女

子13例、年令26才から60才までの計42例。

肝硬変群 : 同じく肝硬変と診断した男子16例、女子4例、年令20才から70才までの計20例。

胆石症群 : 上腹部痛で入院。胆のう造影および諸検査で診断した男子19例、女子13例、年令29才から58才までの計32例。

胆のう炎群 : 上腹部痛、発熱で入院、胆のう炎と診断した男子19例、女子14例、年令21才から62才までの計33例。

慢性脾炎群 : 上腹部痛をくり返し尿アミラーゼの高値を示し日本脾臓病研究会の診断基準に基づき慢性脾炎および脾石症と診断した男子25例、女子17例、年令19才から68才までの計42例、以上合計194例についてのP-S testの成績を比較検討した。

2. 方法

Pancreozymin-secretin test

Sun and Shayの方法と日本脾臓病研究会診断基準に準じて次のように実施した。

1) pancreozymin, secretinアレルギー試験 : pancreozymin, secretinはBoots社のものを使用した。これらはpolypeptideであるのでアレルギーのおこる可能性があり注射前皮内テストを行なつた。すなわちpancreozymin液 (1 u/ml) とsecretin液 (1 u/ml) の0.1mlずつを前膊に皮内注射し15分後直径1 cm以上の発赤を陽性とし対照として生理的食塩水0.1mlを使用した。

2) 抗ヒスタミン薬筋注 :

3) double lumen gastroduodenal tubeを挿入 : X線透視下で行なう。

4) 前採液 : 約10分間、十二指腸内液を十分吸引する。

5) pancreozymin静注 : 生理的食塩水に溶解し体重1 kgあたり1単位の割合で1分以上かけてゆつくり静注し、十二指腸内容を40から60mmHgの陰圧で20分間吸引し、採液を流動パラフィンを重ねた氷冷試験管に集め、分画1 (No. 1) とする。

6) secretin静注 : 生理的食塩水に溶解し、体重1 kgあたり1単位を徐々に静注する。注射後

十二指腸内容を10分間吸引し分画2 (No. 2) とする。

7) その後10分間吸引液を分画3 (No. 3) とし、さらに20分間吸引液を分画4 (No. 4), 最後に20分間吸引し分画5 (No. 5) として各試験管液について以下のように検査を行なった。

8) 各aspirateについてその液量volume (ml), アミラーゼ活性値 (u), 重炭酸塩濃度bicarbonate (mEq/l), 黄疸指数Meulengracht (MG), pHの測定および細胞診を行なった。

9) 検査方法

i) 液量; 目盛り付き大試験管を用いて測定した。

ii) amylase活性値; 光電比色計を用いる amyloclastic法 (Van Loon) を用いた。すなわち十二指腸液 100mlが与えられた条件で30分間に starch 10mgを加水分解するときのamylase活性を1単位 (Smith Roe) とする。

iii) 重炭酸塩; Natelsonの微量ガス分析装置を使用して測定した。

iv) 黄疸指数; Meulengracht比色計を使用した。

v) pH; pH試験紙による。

vi) 細胞診; 氷冷十二指腸液を早期に遠沈し沈渣を塗抹, アルコール固定。なお, 診断をより確実にするため, 同時に低緊張性十二指腸造影を実施した。

III. 実験成績

P-S testの結果は以後示す図表において, 液量についてはpancreozymin注射後20分と, secretin注射後60分, total volumeおよび体重kgあたりについて示し, amylaseについても, 総outputおよび体重kgあたりのoutputを示した。重炭酸塩はminimumとmaximumとに分けて示した。なお対照群と疾患群, あるいは疾患群相互の成績の比較, 相関はstandard deviation (以下SD) およびそれについても検定を行ない, 危険率5%以下の場合を有意とした。

1) 対照群の成績について:

Fig. 1. pH values of duodenal aspirate in normal subjects.

Fig. 2. Values of bicarbonate concentration of duodenal aspirate in normal subjects.

P-S testを行なうにあたって注意すべきことは胃液の混入である。Bartelheimerのdoppel ballon sondeは胃液の混入が少ないといわれるが挿入にやや難があり, Dreilingのdouble lumen tubeは浅く飲ませると胃液が混入しamylaseおよび重炭酸塩の測定は意味をもたなくなってくる。Fig. 1は対照群において胃液混入のおそれのまずないと思われるもののNo. 1からNo. 5までのpHについて, $M \pm 2SD$ を示したものである。各分画においてすべてpH 7以上を示している。したがってpHが7以下である場合には, 胃液の混入が疑われ, 液量, 重炭酸塩濃度, また6以下になるとアミラーゼの測定に意味がなくなると考えられる。

Fig. 2は重炭酸塩濃度の各分画の $M \pm SD$ の

Table 1. Results of P-S tests Data on duodenal contents in 25 normal persons, 42 patients with chronic hepatitis, 20 with liver cirrhosis, 32 with chole-lithiasis, 33 with cholecystitis, and 42 with chronic pancreatitis.

Group	Volume (ml)				Amylase (u)		CO ₂ (mE/L)		M. G
	post. P (20')	post. S (60')	total (80')	total/kg	out put	out put/kg	min (No.2)	max	
1. normal persons Mean $\pm$ standard deviation	41.0 $\pm$ 4.12	148.6 $\pm$ 50.36	190.08 $\pm$ 65.03	3.44 $\pm$ 0.20	136592.0 $\pm$ 53178	2537.2 $\pm$ 1085.7	70.9 $\pm$ 15.4	105.8 $\pm$ 8.8	263.6 $\pm$ 203.7
2. chr. hepatitis Mean $\pm$ standard deviation	37.5 $\pm$ 8.3	109.4 $\pm$ 56.2	139.85 $\pm$ 60.09	2.63 $\pm$ 1.2	102786.9 $\pm$ 54854.1	1979.9 $\pm$ 1140.5	63.6 $\pm$ 22.7	91.1 $\pm$ 20.1	243.8 $\pm$ 210.1
3. liver cirrhosis Mean $\pm$ standard deviation	50.9 $\pm$ 28.5	150.0 $\pm$ 76.7	200.90 $\pm$ 101.76	3.04 $\pm$ 1.49	110060.0 $\pm$ 58104.8	1868.7 $\pm$ 942.1	57.4 $\pm$ 20.3	76.0 $\pm$ 20.2	330.6 $\pm$ 267.3
4. chole-lithiasis Mean $\pm$ standard deviation	37.6 $\pm$ 15.6	103.5 $\pm$ 42.7	138.09 $\pm$ 45.85	2.55 $\pm$ 0.8	115323.9 $\pm$ 53456.9	2089.0 $\pm$ 810.25	73.5 $\pm$ 18.1	96.5 $\pm$ 18.3	175.2 $\pm$ 143.7
5. cholecystitis Mean $\pm$ standard deviation	36.5 $\pm$ 17.3	92.8 $\pm$ 43.1	129.36 $\pm$ 55.13	2.38 $\pm$ 0.96	99371.8 $\pm$ 61668.6	1840.0 $\pm$ 1126.94	74.3 $\pm$ 23.0	97.0 $\pm$ 15.7	203.8 $\pm$ 116.0
6. chr. pancreatitis Mean $\pm$ standard deviation	31.23 $\pm$ 16.76	73.85 $\pm$ 34.77	104.78 $\pm$ 46.26	2.05 $\pm$ 0.80	72570.3 $\pm$ 21322.8	1448.6 $\pm$ 477.84	58.26 $\pm$ 18.68	81.90 $\pm$ 14.09	303.61 $\pm$ 292.87

patternを示したものであるが、No. 3で88mEq/lとmaximumの下界を示している。Dreilingらも88～137mEq/lを範囲としている。したがって重炭酸塩濃度は上記の範囲を一応正常値と考えた。Table 1に示すようにpancreozymin注射後20分の液量については41.0 $\pm$ 4.21 (M $\pm$ S D)で、液量を体重kgで割つたものは0.83 $\pm$ 0.48 (M $\pm$ S D)で、これら両者のどちらを指標とするかについて両者のM $\pm$ S Dの比較を行なつたがとくに差はなかつた。secretin注射後60分の液量は148 $\pm$ 50.36 (M $\pm$ S D)で液量を体重で割つたものは2.65 $\pm$ 0.79 (M $\pm$ S D)で両者のM $\pm$ S Dにもとくに差はない。またtotal volume/kgは対照群の成績では3.44 $\pm$ 0.20 (M $\pm$ S D)でM $\pm$ S Dは小さく、液量の値としてtotal volume/kgを指標としてもよいと思われる。amylaseの値についてはamylase outputとamylase output/kgとのM $\pm$ S Dの比較には差はなく、したがってどちらの値を指標にしてもさしつかえないと考えられる。ただpancreozymin, secretinとも注射時、体重kg宛1単位の静注を行なっていることを考えあわせると液量amylase outputをさらに体重kgあたりで示すことに多少の問題があるように思われる。重炭酸塩は一般にmaximumを目やすとするがmaximumのM $\pm$ S Dは105 $\pm$

8.8で、指標としては前記したようである。黄疸指数はすべてNo. 1でmaximumを示した。その分泌patternについては後述する。

2) 各疾患群におけるpancreozymin注射後のtotal volumeおよび単位体重あたりの液量についての対比：

慢性肝炎においてはtable 1に示したようにpancreozymin注射後20分の液量の平均は37.5 $\pm$ 8.3 (M $\pm$ S D)で体重kgあたりでは0.68 $\pm$ 0.35 (M $\pm$ S D)であつた。またsecretin注射後60分では109.4 $\pm$ 56.2 (M $\pm$ S D)で、体重kgあたりは1.93 $\pm$ 0.92 (M $\pm$ S D)で各二者間に有意の差がみられなかつた。肝硬変症、胆石症、胆のう炎、慢性膵炎でのpancreozymin注射後20分の液量と体重kgあたりの液量のM $\pm$ S Dにも有意の差がなく、secretin注射後60分でも同様であつた。したがってどちらの値で考慮しても比較検討にはさしつかえないと考えられた。それ故以後の液量についてはおもにtotal volumeをもつて比較検討した。

3) Pancreozymin注射後20分とsecretin注射後60分のvolumeおよびtotal volumeについて：

Pancreozymin注射後20分の液量では肝硬変と対照群との間に有意の差は認められなかつたが、

Fig. 3. Values of post pancreozymin duodenal aspirate in normal subjects and patients with chronic hepatitis, liver cirrhosis, cholelithiasis, cholecystitis, and chronic pancreatitis.

Fig. 4. Values of post secretin duodenal aspirate in normal subjects and patients with chronic hepatitis, liver cirrhosis, cholelithiasis, cholecystitis, and chronic pancreatitis.

肝硬変と慢性肝炎、胆石症、胆のう炎および慢性膵炎との間には有意の差をもつて液量の増加が認められた ($P < 0.05$). また慢性肝炎、胆のう炎、胆石症および慢性膵炎相互の間には有意の差を認めなかった (Fig. 3). secretin注射後60分での液量をみると対照群と肝硬変群では有意の差はなく、肝硬変と慢性肝炎、胆のう炎、胆石症とは有意の差が認められ ($P < 0.05$). 慢性膵炎とはとくに著しい有意の差 ($P < 0.01$) を認めた. これは肝硬変の場合他の疾患と比べて液量の増加を示しているものと解釈できる (Fig. 4). total volume

Fig. 5. Values of duodenal aspirate (post pancreozymin, secretin) in normal subjects and patients with chronic hepatitis, liver cirrhosis, cholelithiasis, cholecystitis, and chronic pancreatitis.

についても肝硬変群と対照群との間には有意の差は認められないが、肝硬変と他疾患との間には有意の差が認められ、とくに慢性膵炎とは著しい有意の差を認めた ($P < 0.01$). したがって肝硬変ではtotal volumeについても増加が認められた (Fig. 5). このことは後に述べるamylase output, maximal bicarbonateとの関係において、P-S testの判定に一つの問題を投げかけるものといえよう.

4) Amylase outputの成績について：

Pancreozymin注射後80分までのamylase outputについて対照群、肝硬変、慢性肝炎、胆のう炎、胆石症および慢性膵炎についての平均 ($M \pm S D$) の差をみると、対照群と慢性膵炎では有意の差 ($P < 0.01$) を認めるが、慢性膵炎を除く他の疾患と対照群との間には有意の差は認めなかった. また慢性膵炎と他の疾患群との間にも有意の差を認めた (Fig. 6).

Amylase output/kgについては、対照群と肝硬変群との間には $P < 0.05$ で有意の差を認め、胆石症を除いた他の疾患群の間にも有意の差が認められた. なお慢性膵炎群と他の疾患群との間にも有意の差を認め、対照群とは $P < 0.01$ で有意の差が認められた. したがってこれらの疾患群は対照群

Fig. 6. Amylase output of duodenal aspirates in normal subjects and patients with chronic hepatitis, liver cirrhosis, cholelithiasis, cholecystitis, and chronic pancreatitis.

Fig. 7. Amylase output of duodenal aspirates in normal subjects and patients with chronic hepatitis, liver cirrhosis, cholelithiasis, cholecystitis, and chronic pancreatitis.

と比べamylaseの分泌の低下がみられ、慢性膵炎ではさらに著しいamylase分泌の低下を示すものと考えられる (Fig. 7)。

5) 重炭酸塩濃度の成績について：

最高重炭酸塩濃度についての平均 ($M \pm S D$) をみると、肝硬変と慢性膵炎とは明らかに対照群より低下しており有意の差がみられたが ($P < 0.05$)、肝硬変と慢性膵炎との間にはとくに差がな

Fig. 8. Values of maximal bicarbonate concentration of duodenal aspirate in normal subjects and patients with chronic hepatitis, liver cirrhosis, cholelithiasis, cholecystitis and chronic pancreatitis.

Fig. 9. Values of bicarbonate concentration (No. 3 Tube) of duodenal aspirate in normal subjects and patients with chronic hepatitis, liver cirrhosis, cholelithiasis, cholecystitis and chronic pancreatitis.

く ($P > 0.1$)、また対照群と慢性肝炎、胆石症、胆のう炎の相互間には有意の差を認めなかつた。なお最高重炭酸塩濃度とNo. 3の重炭酸塩濃度との $M \pm S D$ を比較すると同じ pattern を示し (Fig. 8 Fig. 9)、No. 3の重炭酸塩濃度はおおむね maximal 値を示していると考えられた。

6) 各疾患群における黄疸指数について：

Fig. 10およびFig. 11は黄疸指数 (MG) の平均値を示したものであるが、図から明らかなごとく

Fig. 10. Mean icteric indexes of post pancreozymin-secretin duodenal aspirates in normal and patients with liver cirrhosis, chronic hepatitis, and chronic pancreatitis.

対照群と比べて肝硬変群では明らかに濃度曲線に差が認められ、No. 1, No. 2 では大きな差はないがNo. 3, No. 4 で著しい差が認められた。また慢性肝炎、胆石症、胆のう炎、慢性膵炎でもNo. 3 およびNo. 4 で差を認めた。

7) 肝疾患群におけるP-S test成績と数種の肝

Fig. 11. Mean icteric indexes of post pancreozymin-secretin duodenal aspirates in normal and patients with cholelithiasis, and cholecystitis.

機能検査成績との相関について：

Table 2 に示したごとくP-S testにおけるbicarbonate, volume, amylaseと肝機能検査、すなわちBSP, albumin, γ -globulin, alk-P-ase, S-GOT, S-GPTについて比較検討を行なつたが、肝硬変群においてはtotal volumeとBSPのみが相関を示し($r=0.4563$, $P<0.05$)、その回帰直線は、

Table 2. Correlation between result of P-S test and data of several liver function.

	x y	Max. CO ₂ & BSP	Max. CO ₂ & Albumin	Max. CO ₂ & γ -Globulin	Max. CO ₂ & GOT	Total. Vol/kg & BSP	Total. Vol/kg & GOT	Total. Vol/kg & ALP	Total. Vol/kg & Albumin
Liver cirrhosis	$\bar{x}$	75.9500	75.9500	75.9500	75.9500	3.4535	3.4535	3.4520	3.2589
	$\bar{y}$	6.8250	53.7600	27.8500	85.3500	6.8250	85.3500	3.8400	50.9132
	σ_x	20.1193	20.1193	20.1193	20.1193	1.4926	1.4926	1.4937	1.4287
	σ_y	1.8657	7.4426	7.2847	48.3205	1.8657	48.3205	1.9869	11.7957
	r	-0.0093	0.0856	-0.5994	0.1765	0.4653	-0.2963	-0.8352	-0.1089
	P	$P>0.9$	$P>0.7$	$P>0.8$	$P>0.4$	$P<0.05$	$P>0.2$	$P>0.9$	$P>0.6$
		Total. Vol/kg & γ -Globulin	Post. P (20') Vol. & BSP	Post. P (20') Vol. & Albumin	Amyl. out put & BSP	Amyl. out put & Albumin	Amyl. out put & γ -Globulin	Amyl. out put & ALP	
	$\bar{x}$	3.4535	50.9000	50.9000	1928.5578	1853.7300	1853.7300	1853.7300	
	$\bar{y}$	27.8550	6.2550	53.7600	6.7894	53.7600	27.8550	3.8250	
	σ_x	1.4926	28.5526	28.5526	894.8203	933.0302	933.0302	933.0302	
	σ_y	7.2847	1.8657	7.4426	1.9093	7.4426	7.2847	1.9970	
	r	0.2735	0.4358	-0.1844	0.1134	0.4377	-0.1536	-0.2338	
	P	$P>0.2$	$0.1>P>0.05$	$P>0.4$	$P>0.6$	$0.1>P>0.05$	$P>0.5$	$P>0.4$	

n=20, P=Pancreozymin, S=Secretin

Fig. 12. Relationship of volume of duodenal aspirate to BSP percentage.

Fig. 13. Relationship of amylase output of duodenal aspirate to BSP percentage.

Fig. 14. Relationship of maximal bicarbonate of duodenal aspirate to BSP percentage.

$y=1.24X+2.542$ であった (Fig. 12). また慢性肝炎での total volume と BSP との間には相関は認められなかった ($r=0.2905$, $P>0.05$) (Fig. 12). 肝硬変で total volume と BSP との間に相関がみられたので BSP と amylase output との比較を行なったが (Fig. 13), 肝硬変群では $r=0.1134$, $P>0.6$, ならびに慢性肝炎では $r=0.3346$, $0.1>P>0.05$ とくに相関を認めなかった. また BSP と最高重炭酸塩濃度との相関については肝硬変で $r=-0.0093$, $P>0.9$ と全く相関を認めず, 慢性肝炎でも $r=0.1804$, $P>0.3$ と同じく相関

Table 2(continued)

	x y	Max. CO ₂ & BSP	Max. CO ₂ & Albumin	Max. CO ₂ & γ-Globulin	Max. CO ₂ & GOT	Total Vol/kg & BSP	Total Vol/kg & GOT	Total Vol/kg & Al-P	Total Vol/kg & Albumin
	$\bar{x}$ $\bar{y}$	81.3939 7.3333	91.0000 59.4810	90.5000 23.0657	91.1690 93.7183	2.6666 7.2727	2.55195 85.73804	2.6309 3.35476	2.56436 57.43795
	σx σy	23.6166 5.6245	20.2127 4.5997	20.1745 5.0680	24.6923 84.4669	1.1332 5.6666	1.13694 83.33667	1.23932 2.20279	1.18812 70.7783
	r	0.1803	0.1213	-0.2371	-0.0900	0.2905	-0.04246	0.23338	-0.0404
	P	$P>0.3$	$P>0.4$	$P>0.1$	$P>0.3$	$0.1>P>0.05$	$P>0.8$	$P>0.1$	$P>0.8$
	n	33	37	38	42	32	41	42	37
Chronic hepatitis	x y	Total Vol/kg & γ-Globulin	Post. P (20') Vol. & BSP	Post. P (20') Vol. & Albumin	Amyl. out put & BSP	Amyl. out put & Albumin	Amyl. out put & γ-Globulin	Amyl. out put & Al-P	
	$\bar{x}$ $\bar{y}$	2.6929 23.0686	37.56250 7.42187	38.7297 59.4810	2066.2812 7.42189	1993.4322 59.5027	1993.0000 23.06486	1979.5714 3.3547	
	σx σy	1.2370 5.1437	16.74849 5.69112	18.18981 4.59974	1154.5673 5.6911	1169.3714 4.5408	1169.4070 5.1423	1140.6265 2.2027	
	r	-0.1262	0.17679	0.22197	0.3346	0.1968	-0.1733	0.2735	
	P	$P>0.4$	$P>0.3$	$P>0.1$	$0.1>P>0.05$	$P>0.1$	$P>0.1$	$0.1>P>0.05$	
	n	37	32	37	32	37	37	42

Fig. 15 Relationship of amylase output of duodenal aspirate to albumin percentage.

Fig. 16 Values of duodenal aspirate in non alcoholic group and alcoholic group with Liver diseases.

を認めなかつた (Fig. 14). amylase output と albumin との間では、同様に肝硬変で相関を認めず ($r=0.4377$, $0.1 > P > 0.05$), 慢性肝炎でも相関を認めなかつた ($r=0.1968$, $P > 0.1$) (Fig. 15).

8) 肝疾患群における多量飲酒者と少量または非飲酒者との比較について:

慢性肝炎および肝硬変患者について、日本酒にして平均 180ml/2 日までの者と、360ml/2 日以上のものに分けて P-S test 成績を比較検討し、Fig. 16 に示した。pancreozymin 注射後 20 分での非飲酒者の液量は 36.05 ± 15.95 (M $\pm$ S D) で、多量飲酒者では 53.71 ± 29.37 (M $\pm$ S D)

で、これらの間に有意の差が認められた ($P < 0.01$). secretin 注射後 60 分における液量についての非飲酒者の M $\pm$ S D は 111.15 ± 51.58 で、多量飲酒者では 144.9 ± 83.01 と平均値では一見多量飲酒者の液量が多いようであったが、比較において有意の差は認められなかつた ($0.1 > P > 0.05$). また total volume については非飲酒者の M $\pm$ S D は 2.73 ± 1.15 で、多量飲酒者では 3.22 ± 1.68 で両者の間に有意の差はなかつた ($P > 0.05$). amylase output/kg についてみると、非飲酒者の M $\pm$ S D は 2015.71 ± 1114.88 で多量飲酒者では 1719.87 ± 932.76 で両者の間に有意の差はなかつた ($P > 0.5$).

最高重炭酸塩濃度についても非飲酒者と多量飲酒者との M $\pm$ S D はそれぞれ 87.71 ± 22.68 と 84.14 ± 19.78 であり両者の間に有意の差はなかつた。これらの成績を総合すると、飲酒群は液量が多いにもかかわらず amylase output および最高重炭酸塩濃度がやや低値であることは非飲酒群との間に何らかの差異を示唆する結果とも考えられる。

IV. 考 案

Pancreozymin (PZ) は 1943 年 Harper, Raper が、膵酵素分泌作用のあることから pancreozymin と命名し、他方 Ivy and Oldberg⁷⁾ はイヌの胆のう収縮作用のある物質に cholecystokinin (CCK) と命名し両者が同一のものであることは Mutt⁸⁾ らによつてほぼ確認され、さらにそれが 33 個のアミノ酸よりなる単鎖 polypeptide であることが明らかにされた。現在 PZ・CCK または CCK・PZ と呼ばれている。

Secretin は 1902 年 Bayliss, Starling により発見、初めて記載され、Mutt and Jorpes らにより化学構造が明らかにされた。secretin は膵に作用し、水、重炭酸塩の分泌を促進させるが、体外から投与したものは膵に限らず肝からも胆汁中に重炭酸塩の分泌を促すとされている。また pancreozymin は secretin との間に相乗効果を示し、膵外分泌を強く促進させ、単独では胃液分泌をも亢進させるこ

とがわかっているが、両者を同時に使用するとむしろ胃液分泌が抑制されるのではないかと報告もある。

ところで、膵疾患ことに慢性膵炎、膵石症、膵癌の診断に、膵外分泌機能検査として前記hormoneを使つたpancreozymin-secretin testあるいはsecretin-testが行なわれているが、このtest中に膵疾患以外の肝、胆道疾患に際して液量、重炭酸塩、amylaseの3因子の低下、液量と重炭酸塩など2因子の低下、または液量の増加などをみることが報告されている。たとえば肝疾患においてSun⁹⁾らは18例中13例(72%)に、また渡辺¹⁰⁾は54例中30例(56%)にP-S test異常を認めている。

胆石症に伴う慢性膵障害をcholecystopancreatitisあるいはgallstone pancreatitisと呼びそれらの合併率は約50%といわれている。この場合の相関因子として胆道疾患が管内性に膵病変を起こすとするcommonchannal theoryがあるが、近年Kourias¹¹⁾らにより炎症はリンパ行性に膵に及ぶとする考えもなされているが、今だ定説はなく、今後の研究課題でもある。そこで今回著者はP-S testを指標として各疾患群と対照とを比較検討し、本試験の診断的価値について再評価を加えてみた。

肝硬変患者におけるP-S testにおいて総液量の増加、ことにsecretine静注後の液量の増加を示すことは一部の報告を除き認められている⁴⁾⁵⁾¹²⁾。著者の肝硬変患者での成績でも液量の増加が認められたが、低下のあるものもみられ、他疾患群との間には有意の差で増加がみられたものの、対照群とはとくに有意の差は認められなかつた。しかしながら、慢性肝炎、胆のう炎、胆石症では液量の増加はなく、むしろ対照群と比べ著明な低下がみられるということより、肝硬変においては液量の増加に意義を認めてよく、この正常ないしは増加は何に由来するものかは一つの問題点である。secretinはpancreozyminとの間に相乗効果があり、また胆汁の分泌をも促進させ、胆汁中への重炭酸塩の分泌をも促進するとされているが、著者の成績ではpancreozymin注射後20分の液量はとくに肝

硬変群で増加しており、他疾患群とは十分有意の差が認められている。pancreozyminやsecretinには関係なく、肝硬変または慢性肝炎においては十二指腸液量の増加があるのであろうか、また十二指腸液のどの成分が増加するのであろうか、Lenthall¹³⁾によれば慢性肝炎においてT字管を総胆管へ留置して得た胆汁の1日排出量に著明な増加をみており、また肝硬変患者の総胆管へT字管を挿入しsecretinを静注すると、対照の約5~7倍の胆汁量の排出を認めている¹⁴⁾。またGoidsenhoven⁵⁾、広瀬⁴⁾はP-S testにおいて肝硬変患者では十二指腸液の黄疸指数が対照より高値であることを報告しており、その胆汁分泌の増加する原因として障害肝でのsecretinの不活性化の遅延を想定している。またSkillman¹⁵⁾らは正常のイヌを使つた実験で静脈および門脈から、それぞれ一定量のsecretinを注入して静脈注入時に膵液分泌量の増加することを認めており、少なくともsecretinの一部は肝で不活性化されると推定している。Chey¹⁶⁾はラットでのCCl₄投与障害肝での実験よりSkillman¹⁵⁾と同様にsecretinの肝での不活性化の遅延を推測しており、またGoidsenhoven⁵⁾らは液量の増加は胆汁の分泌増加をとらなつてのことより肝に由来するとしている。

著者の成績をみると、pancreozymin注射後20分で増加するのは液量と黄疸指数でありamylase、最高重炭酸塩濃度は対照または他の疾患に比べ著変はない。この成績からみるとpancreozyminも障害肝では不活性化(代謝)の遅延が想定されてよいとも考えられ、したがつてこの場合amylaseの増加があつてもよいと考えられるがこの事については後述する。

以上のような実験成績からヒト肝硬変においては投与されたsecretinの不活性化が遅延し、液量の増加、すなわち胆汁分泌の増加、および膵液の増加が考えられる。またpancreozyminの不活性化の遅延も一応は想定されうる。したがつて肝に障害の比較的少ない慢性肝炎、胆石症、胆のう炎では液量の増加は対照群と比較して有意の差がな

いということも理解できよう。すなわち慢性肝炎ではpancreozyminおよびsecretinの不活性化に影響を与えるほどの障害はなく、胆石症、胆のう炎と同様な経過において膵に何らかの障害を与えており、そのために液量の低下がみられるものと考えられる。またLenthall¹⁸⁾は肝硬変での胆汁分泌増加は肝静脈に障害があるため、肝の間質の水分が漏出して水圧が上昇しその結果肝リンパ流量が増大し、同様に胆汁流出量も増加するものと想定しているが今後検討すべき問題である。

P-S testにおける胆石症、胆のう炎の液量の動態について詳細に検討した報告は少なく、その意義については今だ不明な点が多い。香月¹⁷⁾は胆道疾患、おもに胆石症例において液量では21.4%に、重炭酸塩濃度では44.4%に、またamylaseにおいては59.8%に異常を認めたと報告している。著者の成績では、胆石症と胆のう炎との間に推計学的には全体の液量の差異は認められず、これのみでは断定できないが二者の膵病変に及ぼす影響は同程度であろうと考えられる。他方3因子の異常頻度をみると液量について胆石症では32例中20例(66.6%)、胆のう炎では33例中24例(72.7%)、重炭酸塩については、胆石症で32例中21例(65.6%)、胆のう炎で33例中18例(54.5%)、amylaseについては胆石症で32例中8例(25%)、胆のう炎で32例中16例(50%)である。以上のことより胆石症に比較して胆のう炎に膵外分泌機能低下がより著明に認められる。したがって胆道疾患においては、炎症の波及による膵障害が大きな位置をしめると考えられるが、しかしながらその機序については種々議論のあるところである。

肝疾患とくに肝硬変患者のP-S testにおいてpancreozymin注射後のamylase outputについてはGoidsenhoven⁵⁾らは25例中3例(12%)、Zieve¹²⁾らは34例中14例(41%)、Sunらは20例中11例(55%)にamylaseの低下をみており、一方ではamylaseが対照群より増加していたとする報告⁴⁾⁵⁾¹²⁾もみられその成績は必ずしも一致をみていない。著者の成績では20例中7例(35%)にamylaseの低下を

認めたが、対照群との比較では推計学的に有意の低下は認められていない。当然のことながら慢性膵炎のみに有意の低下(対照群および他の疾患群に対して)を認めている。上記の報告および著者の肝疾患におけるamylase outputの低下あるいは増加はどのような機序によるものであろうか。amylase outputの増加については肝におけるpancreozyminの不活性化の遅延と考えてよいであろうか。これについて他の疾患群、胆石症、胆のう炎において、著者の成績では対照群に比べ有意の低下も、もちろん増加も示しておらずGoidsenhoven⁵⁾らは液量の増加によつて洗い出されてくる酵素量の増加によりamylase outputも増加すると考えているが、総液量とamylase outputとの間に有意の正の相関が認められず、したがって液量が増加してもamylase outputには変化はないと考えられ、amylase outputの有意の増加を認めていないことから、肝におけるpancreozyminの不活性化については説明ができかねる。また胆汁のamylase活性への影響はほとんどないと考えられていることから、やはりamylase outputは膵病変の程度を反映していると考えざるをえない。Bridgwater¹⁶⁾らはイスにおいてpancreozyminを静脈と門脈に注入し、その時のamylaseとtrypsinの活性をみ、有意の差は認めておらず、pancreozyminの肝における不活性化の遅延の証明は上記のような実験の追試、あるいはradioimmunoassay法を用いての測定等にまづほかはないと考える。

肝硬変におけるsecretin注射後の十二指腸液の最高重炭酸塩濃度は低下するという報告があり、Gross¹⁹⁾らは肝疾患9例中5例(56%)に、Goidsenhoven⁵⁾らは肝硬変25例中10例(40%)に、またZieve¹²⁾らは肝硬変34例中14例(41%)に低下をみたと報告している。著者の成績では肝硬変20例中13例(65%)に最高重炭酸塩濃度の低下をみた。この濃度低下については肝硬変群と対照群との比較において推計学的に有意の差を示しており($P < 0.01$)、また慢性肝炎、胆石症、胆のう炎と比較しても、肝硬変と慢性膵炎は有意の差($P <$

0.05)をもつて低下を示している。しかし前二者を除く他の各疾患群と対照群との間には有意の差は認められず、これらの成績から肝硬変における最高重炭酸塩濃度の低下の原因の一つは、液量の増加により希釈されると考えられること、他の一つは肝硬変時の脾において、何らかの脾障害をともなっていると考えられること、この二者が相まって、濃度低下を招来しているものと考ええる。

肝硬変および慢性肝炎時のP-S testにおいて、十二指腸液の黄疸指数が全体に上昇するとの報告があるが⁴⁾⁵⁾、胆石症および胆のう炎についての報告はなく、これらの濃度をみると、肝硬変、慢性肝炎では分画No. 3, No. 4で対照群と比べ高値を示しており、また胆石症、胆のう炎ではNo. 2, No. 3, No. 4では対照群より高値を示し、No. 5では逆に低値となつてはいるが、このことより肝疾患ではやはり胆汁分泌量が増加していると考えられ、Goldsenhovenらのいうようにsecretinの不活性化の遅延によるものと考えられる。また肝障害の比較的少ない胆石症、胆のう炎についての黄疸指数の上昇についてはsecretinの肝での不活性化の遅延では説明できず、また分画No. 1においても肝硬変、慢性肝炎、慢性脾炎より黄疸指数が低くNo. 2, No. 3, No. 4, No. 5分画と対照群の値より全体にわたり高値を示しており、これらは明らかに胆のうの機能に問題があり、胆道の圧迫、炎症、浮腫、 Vater乳頭部の浮腫、濃縮力の低下なども原因かと考えられる。したがって黄疸指数のpatternから考えても肝疾患におけるsecretinの不活性化の遅延が推察されうる。またP-S testを胆道系疾患の診断に役立てようとする試みもうなずけるものである。

肝疾患患者におけるP-S testにおいて、脾外分泌障害の程度と肝機能検査成績との関係でとくにBSPと液量との間に相関関係がみられるとの報告⁴⁾があり、著者の成績でも肝硬変において正の相関関係がみられたが、amylase output, 最高重炭酸塩濃度、および液量と他の肝機能検査成績との間には相関はみられず、これはBSP試験の性

質上からもsecretin代謝との関係がより深いと考えられ、液量との相関が当然考えられるものであり、慢性肝炎では有意の相関はなく肝硬変で相関があるということからみてもsecretin不活性化の遅延は肝障害の様相に関連性を有することも示唆している成績と思われる。

従来アルコールは肝および脾に障害を及ぼす共通の因子の一つと考えられているが²⁰⁾、肝硬変患者におけるsecretin testまたはP-S testでアルコール多飲者とそうでない者との間に相関がみられないとの報告がある⁴⁾¹⁰⁾。著者の成績では肝硬変および慢性肝炎の60例における比較においてpancreozymin注射後20分の液量についてはアルコール多飲者が有意の差をもつて分泌量が多かつたが、総液量、最高重炭酸塩濃度については必ずしも有意の差を認めておらず、このことはアルコール多飲により肝および脾の両者に同時に障害を耐えるということの可能性の外に肝疾患時における脾障害にも大いに問題が秘められているように思われる。またpancreozymin注射後20分の液量の増加については、アルコール性肝障害とpancreozyminの代謝、胆のう胆汁の増加の間に何か関係があるとも考えられるが、これらの問題については今後の検討をまたねばならないであろう。

胆道疾患に伴う脾障害の程度をP-S testの成績から肝疾患のそれと比較してみると胆石症32例中3因子低下は3例(9.3%)、2因子低下は7例(21%)であり、胆のう炎33例中3因子低下は8例(24%)、2因子低下は8例(24%)、肝硬変では20例中3因子低下は2例(10%)、2因子低下は8例(40%)であり、慢性肝炎42例中3因子低下は7例(16%)、2因子低下は12例(28%)であり肝疾患と比べて意外に多くの脾機能低下をみる。以上の成績からみても胆石症、胆のう炎において脾障害を伴う頻度が多くこれら疾患においてP-S testを実施することは、その予後を判定する上にもすこぶる重要なことと思われる。

V. 結 論

肝疾患、胆道疾患および慢性脾炎にP-S testを

施行し、その成績を検討して次の結論をえた。

1) 肝硬変患者におけるP-S testで、総液量の著明な増加と、各分画にわたる黄疸指数の高値、またpancreozymin注射後20分の液量と黄疸指数の増加が見られた。その原因の一つにはsecretinの肝での不活性化の遅延が考えられ、他の一つは胆のうのcapacityの増加、あるいはpancreozyminの肝での不活性化の遅延が想定された。

2) 胆石症と胆のう炎におけるP-S testの際の液量の動態よりみて、胆石症に比較して胆のう炎に膵外分泌機能低下がより著明に認められることより、胆道疾患では、炎症による膵障害が大きな位置を占めると考えられた。このことは胆のう胆石より胆管結石により膵障害が著るしいというこれまでの報告と帰を一にするとと思われる。

3) 肝硬変においてpancreozymin注射後80分のamylase outputについて対照群との間に、また慢性膵炎を除く他疾患との間にも有意の差がないことは本症における膵amylaseの合成分泌異常がそれ程著明でないことを反映していると思われる。

4) 肝硬変において重炭酸塩濃度の低下を認めたが、その原因の主役は液量の増加による希釈と考えられ、これに多少の膵障害を伴つてこの現象を招来させたものと解釈すべきで、直ちに膵の高度障害と判定することは、かなり問題があると考えられる。

5) 肝疾患、胆道疾患では、ともに対照群と比べ、採取液の黄疸指数が高値で、このことから肝疾患ではsecretinの不活性化の遅延があると考えられ、胆道疾患では胆のう収縮能、炎症、浮腫などが原因と考えられた。

6) 肝疾患患者におけるP-S test成績とその肝機能検査との関係でB S Pと液量とに有意の相関関係がみられ、このことはsecretinの不活性化の遅延は肝障害の様相に関係があるものと考えられた。

7) 肝疾患において、アルコールの肝、膵に及ぼす影響をみるためP-S testにおける液量、重炭酸塩濃度、amylase outputを比較検討したが、ア

ルコール多飲との関連性は証明できなかつた。

8) 以上の成績から肝、胆道疾患、ことに前者においてP-S testを施行した際に、その成績を判定するにあたっては、これまでの液量、amylase output、最高重炭酸塩濃度のいわゆる“3因子”判定を直ちに膵病変を反映するものとして判断することは、すこぶる問題があると思われ、amylase outputだけがあまり肝の影響を受けないであろうということを、考慮に入れた上で解釈する必要があると考えられる。

文 献

- 1) Dreiling, D.A.: Studies in pancreatic function, IV. The use of the secretin test in the diagnosis of tumors in and about pancreas. *Gastroenterology*. 18: 184, 1951. —2) Sun, D.C.H.: The use of pancreozymin-secretin test in diagnosis of pancreatitis and tumors of the pancreas. *Gastroenterology*. 45: 203, 1963. —3) Chey, W.Y., Shay, H. and Nielsen, O.F.: Diagnosis of disease of the pancreas and biliary tract, evaluation of pancreozymin-secretin test. *J.A.M.A.* 198: 257, 1966. —4) 広瀬昭一郎: 肝硬変における膵障害に関する研究. *日消誌*, 65: 340, 1968. —5) Goidsenhoven, G.E. Van., Henke, W.G., Vacca, J.B. and Knight, W.A.: Pancreatic function in cirrhosis of the liver. *Amer. J. dig. Dis.* 8: 160, 1963. —6) 八田善夫, 菅田文夫, 田中義丈, 高橋喜重, 渡辺静一, 田口 進: Pancreozymin-secretin test, 酵素分泌を中心として. *最新医学*, 25: 2336, 1970. —7) Ivy, A.C. and Oldberg, E.: A hormone mechanism for gall bladder contraction and evacuation. *Amer. J. Physiol.* 86: 599, 1928. —8) Jorpes, E., Mutt, V. and Toczko, K.: Further purification of cholecystokinin and pancreozymin. *Acta. Chem. Scand.* 18: 2408, 1964. —9) Sun, D.C.H. and Albacete, R.A.: A study of steatorrhea in laennec's cirrhosis. *Gastroenterology*. 48: 508, 1965. —10) 渡辺明治: 肝硬変における膵病態に関する研究. *日消誌*, 64: 823, 1967. —11) Kourias, B. und Papacharalmpous, N.X.: Die chronische Pankreatitis als Begleiter Krankheit des Gallensteinleidens. *Chirurg. Jg.* 37: 11, 1966. —12) Zieve, L. and Mulford, B.: Secretin of pancreatic enzymes, III. Response of patients with cirrhosis to secretin and pancreozymin. *Amer. J. dig. Dis.* 12: 303, 1967. —13) Lenthall, J., Reynolds, T.B. and Donovan, A.J.: Excessive output of bile in chronic hepatic disease. *Surg. Gy-*

nec. Obst. 130: 243, 1970. —14) Bode, C., Neuberger, H.O., Goebell, H. and Zelder, O.: Secretin and bile salt induced choleresis in patients with and without diseases of the liver and biliary tract. Gut. 12: 756, 1971. —15) Skillman, J.J., Silen, W. and Harper, H.A.: Role of the liver in secretin inactivation. Amer. J. Physiol. 202: 347, 1962. —16) Chey, W.Y., Hendricks, J. and Lorber, S.H.: Inactivation of secretin by the liver. Clin. Res. 19: 389, 1971. —17) 香月武人: 胆道疾患と膵疾患との関連, 内科, 27: 699, 1971. —18) Bridgwater, A.B., Kuroyanagi, Y.,

Geisel, T. and Necheles, H.: Pancreozymin—cholecystokinin injected by portal and systemic routes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112: 1056, 1963. —19) Gross, J.B., Comfort, M.W., Wollaege, E. E. and Power, M.H.: External pancreatic function in parenchymatous hepatic disease as measured by analysis of duodenal contents before and after stimulation with secretin. Gastroenterology. 16: 151, 1950. —20) Sarles, H., Lebreuil, G., Tasso, F., Figarella, C. and Clemente, F.: A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and man. Gut. 12: 377, 1971.