シンポジウム 消化管ホルモン

(5) セクレチンの基礎と臨床

慶応義塾大学医学部内科
横浜国立市民病院内科部長
男全 正三

SYMPOSIUM ON GASTROINTESTINAL HORMONES (5) BASIC AND CLINICAL RESEARCH ON SECRETIN

Shozo OMATA, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine Keio University &
Department of Internal Medicine, Yokohama City Hospital, Yokohama

はじめに

Secretinがわが国において今日最も多く臨床的に用いられているのは、secretin test, またはpancreozymin secretin testとして、膵疾患の診断に利用されていることである。

一方われわれは、数年来、消化管ホルモンとその病態生理について研究を進めているので今回 secretinを中心として、主として消化管機能に対する効果について、その得られた結果の一部と、末だ結論の得られていない部分について、その実験経過について述べてみたい。

1. Secretinの胃分泌への影響

a. 自発性胃分泌へのsecretinによる抑制

ハイデンハインポーチ犬のtotal gastric fistula法で、食事性胃分泌のsecretinによる抑制が認められているが、これは壁細胞への抑制ではなくて、幽門のガストリンリリースを抑制するためであるといわれる。

われわれも迷走神経支配のtotal gastric fistula法によりモルフィン、ウレタンによる自発性胃分泌を得て、これに対するsecretinの抑制効果を見たが、4 u/kgで約50%、16u/kgで完全に近い抑制を見た。

b. ヒスタミンによる胃分泌へのsecretinによる抑制

Secretinはヒスタミンに対して、比較的抑制効果がよわいという報告が多い。しかしvagus支配の動物においては、vagusとgastrinに対する壁細胞の感受性等の他の因子も考え合せなければならない。われわれのtotal gastric fistula法によつても、少量では無作用であり、32u/kgの大量で一過性の抑制を認めた。

c. 外因性gastrinによる胃分泌に対するsecretinの抑制

Secretinはgastrin, penta-tetragastrinなどの外因性ペプチドによる酸分泌を、抑制することが認められている。Johnsonによるとこの場合のsecretinの胃分泌抑制は、0.4u/kg/hで50%であり、膵分泌は1.2u/kg/hで50%の促進がみられることから、胃分泌は膵刺激のsubmaximaldoseで抑制されるという。われわれもイスを用いたtotal gastric fistula法において、gastrin様tetra peptideの持続注入により、胃液分泌が一定になったところで、secretinを静注したが、分泌量、酸度に対して2~3 u/kg投与で抑制を認めた。またネコにおいては、胃酸分泌抑制作用がよわいといわれるが、

ラットにおけるわれわれの実験では、イスにおけるよりも抑制作用は弱かった。この作用機序にかんしてはsecretinはgastrinと異なつたreceptor siteに作用し非競合的に抑制を示すが、膵外分泌に対しては増強的に作用するといわれる。

d. 迷走神経刺激胃分泌のsecretinによる抑制
迷走神経が刺激されたときにsecretinはアセチルコリンに対するresponseを阻止出来ないといわれ、cholinergicsの酸分泌の抑制機構には、ant-rumよりのgastrin分泌が関与する。

Total gastric fistula法によるわれわれの実験でも、ベサネコールに対するsecretinの抑制効果は、8~32u/kgで明らかな抑制がみられた。また同じくイスを用いたヒスタミン刺激胃分泌に対して、迷切の影響は認められなかつた。

e. Secretinの自律神経に対する神経生理学的検索

各種消化管ホルモンの内分泌に対して、自律神経が影響を示すことは明らかであるが、逆に消化管ホルモンが自律機能に影響を与えるかどうかということは明らかでない。われわれはネコ、家兎、ラットを用いてそれぞれ調節呼吸をほどこした後に開腹、腹部迷走神経、大内臓神経、頸部迷走神経の活動電位を記録しながら、secretin投与によるこの電位の変化を観察したが、その変化に一定の傾向が認められず結論をうるに到らなかつた。すなわち今回の実験では、secretinの中樞を介する自律神経系への影響は著明なものは見出されなかつたと言えよう、今後さらに研究を続けて行きたい。

f. 血中gastrin levelへのsecretinの作用

Secretinはgastrinの作用を抑制する許りでなく、gastrin releaseをも抑制することが、Hanskyにより認められた。彼はヒトでimmunoreactive gastrinを測定し、secretin投与により内因性血中gastrinが低下することを認めている。

われわれもイスにおいてsecretin 2 u/kg, 4 u/kg, 8 u/kgの静注の血中gastrin levelに及ぼす影響について検討したが、いずれも静注後5分では一過性の上昇を、10分、15分で抑制効果を認めた。そ

図1. Gastrin, IRI, blood sugar by secretin (8 normal human subjects).

の後の回復はsecretinの投与量の多い程遅延した。

しかし一方、近時Zollinger Ellison症候群の一部でsecretin投与により血中gastrin値が上昇するという報告がみられるが、われわれも膵腫瘍を有し、かつ空腹時高gastrin血症を有する患者でsecretin投与により、血中gastrin levelが800pg/mlから1,200pg/mlに上昇した例を認めた。

g. 血中IRIへのsecretinの影響

一方、一般にsecretin投与時には血中gastrin値の低下と、反対にIRI値の上昇を認める場合が多く、Dupreはsecretinはinsulin releaseとcarbohydrate metabolismに影響を与えるという。

われわれの実験においては、イスで8 u/kg secretin投与の場合、門脈血ではIRI値は5分で上昇し30分で元に戻り、末梢血では著変なかつたが血糖はやや低下を示している。また正常人においてsecretin静注の場合、血中IRI, gastrin, 血糖に及ぼす影響をみたが、その平均値はgastrin値は5分で低下、IRIは上昇、血糖は不変であつた(図1)。また別の群の実験では、10人のヒトの平均値で、secretin 1 u/kg投与時において、10分でIRIの上昇、30分でgastrinの低下を認めた。

h. ペプシン分泌に対するsecretinの影響

Steining, Preshawはイスやネコを用いて、膵刺

図2. The effect of secretin on pepsin secretion (dogs).

激以下のsubmaximaldoseの持続点滴でペプシンを分泌し、ペプシン分泌刺激はsecretinの生理作用であるという。

われわれもイヌのtotal gastric fistula法での実験において、モルフィン、ウレタン麻酔下でsecretin 2～8 u/kg投与によつて酸分泌の低下とdose-dependentのペプシン分泌の有意の増加を認めた(図2)。

また臨床においても四重管使用により、胃液検査を行なつた際、secretin 1 u/kg投与の際に胃酸の分泌低下とペプシンの分泌亢進を認めた。

また、胃、十二指腸潰瘍患者計16人にsecretin 1 u/kgを静注して胃液中のペプシン活性を測定したが、前30分の値を100%とすると、後30分は127%に、30～60分後の分泌は88%になつた。

i. 十二指腸の酸と胃分泌

十二指腸の酸はペプシン分泌を刺激し、酸分泌を抑制するといわれる。しかし十二指腸酸性化による酸分泌の抑制がsecretinのみによるばかりでなく、CCK-PZ等の関与も考えられている。

われわれもイヌを用いて、 $1/10$ N HCl (1.5cc/min) を注入した後 0.9% NaCl 注入を行なつた場合、胃分泌量は30分ぐらいより抑制され始め、0.9% NaCl 液の灌流に戻すと30分位して元に戻つた。

この場合血中gastrin値は、投与後45分で最も抑制効果がみられ、NaCl液に換えるとrebound現象ともみられる上昇を認めたがinsulin値には殆ど影響は認められなかつた。

HCl溶液の代りに、イヌ胃液、次いでNaCl液を

図3

用いて十二指腸灌流を行なつた場合も同様の傾向を認めた。

2. Secretinの消化管運動に対する作用

Secretinはgastrinの消化管運動亢進に対して、消化管運動を抑制するといわれる。またヒトでgastric contraction, duodenal motility等の抑制が認められているが、我が国においても須山は同様の傾向を認めている。われわれもイヌにおいて、幽門部から挿入した胃内バルーンの内圧を低圧トランスジューサーで記録した結果、secretin 2～8 u/kgで胃運動の抑制を認めた(図3)。

3. Secretinの消化管血流に対する影響

以上胃におけるsecretinを初めとする二、三の消化管ホルモンの分泌、運動機能に対する効果をのべて来たが、胃の血流状態を解明することがこれらの関係を正しく理解する上に必要なことである。

われわれもイヌについてmagnetic flowmeterを用いて、左胃動脈の血流を、また ^{133}Xe clearance法によつて、胃体部粘膜下の血流を測定し、さらにヒトについても ^{133}Xe clearance法によつて胃血流の測定を試みた。

図4. Analysis of washout curve of xenon-133 from human stomach.

イヌにおける動脈血流は、pentobarbital Naにより麻酔し、血圧は大腿動脈から測定し、心拍数はcardiotachometerにより、血流は非観血的電磁流量計により測定した。

また粘膜血流はpentobarbital Na麻酔下に開腹し、マイクロシリンジを用いて、粘膜下等に5 μ l (25~30 μ Ci) の ^{133}Xe を注入した。そしてそのclearance curveより血流量を推定した。

既にclearance curveより、1) two compartment analysis, 2) initial slope analysis, 3) high over areaの三つの方法により表わした。

ヒトにおける胃血流測定については、volan teerについて12回にわたり、胃fibrescopeで観察下に胃角上部小弯粘膜下に ^{133}Xe 0.1cc (400 μ Ci)を注入し、背部よりscintillation counterで連続記録し、 $\bar{t}$ を算出した(図4)。

イヌにおいて、tetragastrin静注により胃動脈および粘膜の血流の増加が認められ、secretin 2~

8 u/kgの静注では、dose-dependentの左胃動脈の血流の増加を認めたが、しかし粘膜血流には著変が認められなかった。

またtetragastrin点滴静注中にsecretinを投与した場合は、左胃動脈血流の増加と、体部粘膜血流の抑制が認められた。

Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) はsecretinと同様に、左胃動脈血流の増加と、体部粘膜血流の抑制が認められた。

ヒトの胃粘膜においては、gastrin投与により、粘膜血流の増加を、またtetragastrin投与による粘膜血流の増加はsecretinにより抑制される結果が得られた。

4. Secretin抗体の作製

以上主として、外因性secretinの消化管機能に及ぼす影響について述べて来たが、最も重要なことは、radioimmunoassayにより血中secretinを定量して、各種疾患の病態生理、消化管ホルモン相互のinteractionを把握することである。

われわれは数年前よりgastrinに対する抗血清を作製し、二抗体法によつて各種疾患における血中ガストリンを測定して発表して来たが、今回は抗secretin血清を作り、secretin分泌細胞の同定と、二抗体法による血中secretinのradioimmunoassayによる定量を試みた。

Secretin抗血清は、antigenにnatural secretinを用い、Good friendの方法によりcarbodiimideを用いてbovine serum albuminと結合させ、免疫用抗原とした。

免疫はconjugateの2 mgとcomplete Freund's adjuvantを用いて免疫し、counter-immuno electrophoresisによつて抗血清の証明を行なった。

a) Secretin分泌細胞

われわれは既にブタおよびグルカゴンに対する抗体を作製することに成功し、これを用いてラット、豚島グルカゴン胃幽門部上皮内グルカゴンを証明したので、今回われわれの作製したセクレチン抗血清によつて十二指腸における粘膜のセクレチン含有細胞を検索したが、なお固定剤、固定時

図5. Secretin standard curve using ^{125}I -secretin and anti-secretin.

Ab dil. 1:4000 (Lot. 6-5)

間に問題があつて満足のゆく所見はえられていない。

b) Secretinのradioimmunoassay

抗原の標識, secretinはtyrosinを有しないため, iodineによるlabellingは困難とされている。そこでわれわれも「6」のphenylalaninの代りにtyrosinでおきかえた6-tyrosyl secretinを入手し, natural secretinと同様にHunter-Greenwoodのchloramin T methodのmodificationを用いてlabellingを行ない, 精製はBodenおよびCheyのCM cellulose columnによつた。

Radioimmunoassayは二抗体法により, 沈渣抗体結合 ^{125}I secretinの放射能活性(%)は次式により算出した(図5)。

$$\frac{B - \text{Co}}{T - \text{Co}} \times 100$$

Bは沈渣(抗体結合 ^{125}I -secretinのシンチレーションカウンターにおける実測値(cpm) Tは遠心分離前の総カウント数, total (cpm), Coは抗セクレチン血清の代りに希釈液を入れたときのcount数である。

なお今後の問題点としては, よりtiterの高い抗血清の作製, labelling方法自体, assay systemが上げられるが, この点については, 今後さらに検討をつづけて行きたい。

5. 消化性潰瘍に対する臨床的応用

Loveにより指摘されている如く, secretinはその生理作用としてpepsin, insulin分泌亢進作用を示す一方, gastrinの作用およびgastrin releaseを抑制し, 重炭酸が多く酵素の少ない膵液と, 重炭酸の多い胆汁, ブルンネル腺分泌を亢進することが認められているので, 消化性潰瘍の治療に有効であろうと思われる。

動物においても, ネコでpentagastrin持続注入による潰瘍をsecretinが予防し, 膵分泌の亢進と, 腸管のアルカリ化がその場合に重要な意味を有するという。

またBodanskyによると, ラットでpentagastrinとsecretinの同時投与が壁細胞の過形成を予防し, secretinの長期投与が壁細胞のhypoplasiaを来たすという。本邦においてもshay rat, Mann Williamson潰瘍, gastrin潰瘍の治療および予防にsecretinが有効であるという報告が多い。

われわれも広島大学内科, 名古屋大学内科の御協力を得て, 男17例, 女4例の計21例の十二指腸潰瘍患者に20~40日の間, secretin 1日50~100u (prokilo 1 u, 1日1~2回投与)を用いて治療したが, BAO, MAOの軽度低下と各種自覚症状の改善と共に, X線像および内視鏡上において著明な改善を認めたものが多い。

他の機関の研究により, secretinの継続投与が, 膵機能に悪影響を示さないことが確かめられているので, 今後この種疾患の治療に用いられるべきであると思われる。

結 語

以上われわれは, secretinの作用を主として消化管機能との関連について述べてきたが, 我が国においてはこの分野における研究は比較的少ない。これはpureなセクレチンの入手が困難なことも原因の一つと思われる。われわれも例えばradioimmunoassayに合成セクレチンを用いずに抽出セクレチンを用いざるを得なかつた程である。

またわれわれの成績も実験途上のものが多く, 未解決の点が多いが, しかし今後共研究を重ねて, これらの点の解明に努力して行きたい。