第71回日本内科学会講演会 (1974年)

シンポジウム 消化管ホルモン

(7) 消化管ホルモンのヒト消化管運動調節作用 と臨床的意義

山形大学医学部内科

石川 誠

東北大学医学部山形内科

石森 章

SYMPOSIUM ON GASTROINTESTINAL HORMONES

(7) A CLINICAL STUDY OF REGULATION ON MOTILITY OF DIGESTIVE TRACT BY GASTROINTESTINAL HORMONES

Makoto ISHIKAWA, M.D. and Akira ISHIMORI, M.D.

Medical Department of Prof. S. Yamagata,

Tohoku University School of Medicine, Sendai

I. 緒 言

消化管の運動機能の面から、消化管ホルモン相互間の協調作用を検討すると共に、各種の疾患あるいは、障害においては、この関係がどのような変化をこうむるかを特に、ガストリンおよびセクレチンの相互作用について、食道、胃、S状結腸の内圧およびS状結腸筋電図測定ならびに血中ガストリンの定量、胃液pH測定など病態生理学的見地から検討を加えたので報告する。

II. 対象および方法

1. 対象： 健常者および山形内科に入院した逆流性食道炎・食道裂孔ヘルニア・胃潰瘍・十二指腸潰瘍および、便通異常者を対象とした。

2. 食道内圧測定法： Open-tip法により内径1.5mm、長さ1mで先端に直径1.5mmの側孔を有するポリエチレン管3本を束ねたものを用い、低圧力用トランスジューサーに接続し、ペン書きオシログラフで記録した。1本の誘導管は胃液吸引、或いは、胃内の各種刺激剤注入に用いた。検査は、早期空腹時、X線透視下に誘導管を食道・

胃接合部に固定し、トランスジューサーの位置を調整した後行なつた。

3. 胃内圧測定法： 早期空腹時、二重管に付けたバルーンを胃内に挿入し、透視下に、前庭部にあることを確かめた後、50mlの空気を注入して、バルーンを膨らませ、中圧力用トランスジューサーに接続して、内圧曲線を記録した。同時に、二重管の一方からは経時的に少量の胃液を採取して、pHを測定した。

4. S状結腸筋電図および内圧測定法： ゴムバルーンの表面に直径300 μ 、極間距離1mmのプラチナ電極を固定したゴムバルーン電極を直腸鏡誘導下に肛門より約25cm挿入した後、60mlの空気を注入して、バルーンを膨らませ、電極を固定し、筋電図および内圧曲線を同時記録した。なお、胃およびS状結腸の内圧曲線或いは、筋電図所見の表現にあたっては、motility index¹⁾を採用し、単位時間内に出現するそれぞれの波型の振幅と接続時間との積を求め、これらの和を単位時間で除して求めた。

5. 血中ガストリン濃度測定: C.I.S.ガストリン測定用キットを用い, dextran-coated charcoal法²⁾により測定した.

III. 成績

1. 食道・胃接合部括約能

1) ガストリンと健常者: 健常者における基礎的検討においては, ガストリン様テトラペプチド (AOC-TG) の投与が食道・胃接合部圧の上昇をもたらし, セクレチンは逆に低下をもたらすことが確かめられた.

2) 食道炎: 各種doseのAOC-TGに対する括約圧の反応を健常者との比較において検討した. すなわち, 図1の様に健常者においては, 0.3 γ /kgから0.5 γ /kgと増量するにつれて, 括約圧の上昇する事が認められたが, 逆流性食道炎においては, dose-responseが逆転し, 投与量の増加が却つて, 括約圧の減少をもたらす場合もあることが認められた. すなわち, 高度の逆流性食道炎症例について各種の薬剤に対する括約能の反応を検討したところ, AOC-TG 0.5 γ /kgの静注は, 括約圧の上昇をもたらさず, 逆に低下の傾向さえ認められ

図1. 食道・胃接合部静止圧に及ぼすAOC-テトラガストリンの影響

図2. 食道・胃接合部静止圧に及ぼすセクレチンの影響

た. しかるに, メトプロプラミド10mgの静注は, 括約圧の大幅な上昇をもたらし, 極めて対照的な所見を呈することが認められた. よつて, 以上の様な所見を総合すると, 逆流性食道炎にみられる食道・胃接合部の括約能の障害は, 主としてガストリンに対する感受性の低下に基づくものであり, 他の薬剤に対する反応性は比較的良好に保持されている事を示唆するものと考えられた.

3) セクレチンと食道・胃括約能: セクレチンの食道・胃接合部の括約機能に対する影響をみると図2の様に, ガストリンにより高められた括約圧は, セクレチン投与により著明に低下する事が認められるが, 図右の様に, メトプロプラミドの投与により惹起された括約圧の上昇に対しても抑制効果が認められる. よつて, セクレチンの括約圧低下作用は, ガストリンに対してのみ特異的に拮抗するのではなく, 他の刺激剤による括約圧の上昇に対しても抑制効果を示すことが示唆される.

2. 胃の運動

健常者においては, ガストリンは, 胃の運動に促進的に, セクレチンは, 抑制的に作用することが認められたが, 胃潰瘍と十二指腸潰瘍との間における運動の相異の有無を検討するため, 外部よりAOC-TGを投与し, 胃内圧曲線に及ぼす影響を健常者と消化性潰瘍患者について比較検討すると, 図3の様に, 健常者と消化性潰瘍患者との間には, とくに相異は認められなかつた. また, 右の

図3. 胃内圧曲線に及ぼすAOC-テトラガストリン (0.3 γ /kg 静注) の影響

図4. 胃内圧曲線に及ぼすセクレチンの影響

様に胃潰瘍と十二指腸潰瘍との間にも相違は認められなかった。セクレチンの胃内圧に及ぼす影響を検討すると、図4の様に、健康者および胃潰瘍患者では、セクレチンによる胃内圧の低下が一過性にとどまるのに対し、十二指腸潰瘍においては、胃内圧の低下が、高度かつ、長時間に亘り観察された症例も認められた。

3. S状結腸運動

1) 健康者： S状結腸の内圧は、ガストリンでもセクレチンでも高められる事が認められた。

2) 便通異常者： 便通異常者におけるS状結腸内圧と消化管ホルモンとの関係を検討すると、図5の様にAOC-TG 1.0 γ /kgの静注は、健康者および便通異常者のいずれにおいても内圧の上昇をもたらしたが、その程度は、健康者が最も強く、便秘、下痢の順に減少する傾向が認められたが有意差はなかった。

内因性ガストリンについて同様な検討を加えるため、食物摂取時におけるS状結腸内圧を検討し

図5. S状結腸内圧曲線に及ぼすAOC-テトラガストリン(1.0 γ /kg 静注)の影響

図6. S状結腸内圧曲線に及ぼすセクレチンの影響

た成績によると、肉エキスの摂取により血中ガストリンは、健康者においても、便通異常者においても同様に上昇し、それに対して、S状結腸内圧の上昇傾向が認められた。肉エキス投与後の内圧の上昇は健康者に比較して便通異常者においては、一過性ながら一見、より高値を示したが、最高上昇度を比較したところによると、健康者と便通異常者との間に有意の差は認められなかった。セクレチンのS状結腸内圧に及ぼす影響を、健康者と便通異常者との間で比較すると、図6の様に、セクレチン1u/kgの静注は両者において、一過性的内圧上昇をもたらすが、下痢の患者において、より長時間に亘り持続することが注目された。

IV. 考 案

消化管運動と消化管ホルモンとの関係を検討するにあたり、食道・胃接合部の括約機能、胃運動および、S状結腸運動をとりあげ、相互に拮抗作用のあることが知られているが、ガストリンとセクレチンが、これらの運動機能に対してどのような影響を及ぼし、また、各種疾患或いは障害時にどのような変化が起こるかを検討した。

食道・胃接合部の括約機能は、食道への酸性胃内容物の逆流を防止し、胃液の強力な消化力から食道粘膜を防御していると考えられるが、ガストリンは、括約圧の上昇、セクレチンは、低下をもたらす事⁸⁾⁴⁾が、本研究においても確かめられた。しかし、健康者においては外来投与のAOC-TGの増量に対して括約圧は、正のdose-responseを示したが、逆流性食道炎においては、負の反応を示す症例のあることが認められた。さらに、逆流性食道炎においては、AOC-TGに対する括約圧の著明な低下があるにもかかわらず、メトクロプラ

ミドに対しては、かなりの反応を保持している症例のある事も認められた。この様な所見は、逆流性食道炎においては、ガストリンに対する食道・胃接合部の感受性が障害され、異常な反応を呈する様になつている場合がある事を示唆するものと考えられる。逆流性食道炎の血中ガストリンは特に、健常者対照群と相違を示さなかつたが、この事は、Achalasiaの場合のように⁵⁾食道・胃接合部の障害が逆流性食道炎の発生にとつて最も重要であり、ガストリン内分泌機序は、第二義的な意義にとどまることを示すものと考えられる。また、上述の成績は、メトクロプラミドによる逆流性食道炎の治療^{6,7)}の妥当性を支持するものと考えられる。

セクレチンがAOC-TGだけでなく、メトクロプラミド刺激による括約圧の上昇に対して抑制効果を示した事は、セクレチンが、ガストリンに対する単純な拮抗作用を有するだけではなく、その他にも複雑な作用機序を有している事を示唆しているものと考えられる。すなわち、ガストリンは、節後線維を刺激してアセチルコリンの遊離を促し、括約圧の上昇を来す事が指摘されている⁸⁾が、セクレチンは、他の抑制機序も有することが考えられる。

一般に、胃潰瘍に比較して、十二指腸潰瘍における胃運動の亢進が認められている⁹⁾。われわれの成績では、AOC-TGに対する胃運動反応にかんして両者の間に特に著明な差を認めなかつたが、セクレチンに対しては、十二指腸潰瘍において、高度かつ、持続性の運動低下を示す症例が認められ、胃潰瘍と十二指腸潰瘍との間に認められる胃運動の相違の背後には複雑な機序が存在し、他の消化管ホルモンの関与している可能性も考えられる。すなわち、すでに胃潰瘍と十二指腸潰瘍との間には、十二指腸粘膜内に含まれるセクレチン様活性にかんして相違が認められ、十二指腸潰瘍においてより高い活性が認められている¹⁰⁾。よつて、十二指腸潰瘍患者においてみられたセクレチンによる著明な運動抑制は、酸分泌の亢進を特徴

とする十二指腸潰瘍において、酸性胃内容物の十二指腸への排出を遅延させ、その結果アルカリ性膵液による酸の中和が効果的に行なわれることを可能にしているとも考えられる。AOC-TGや肉エキス投与による内因性ガストリンの刺激やセクレチン投与では、S状結腸の運動は、健常者も、便通異常者も亢進を示したことは注目すべきであるが、とくに、便通異常者では、これらのホルモンに対する感受性の異常が第一義的に惹起され、便通異常が発生するものと考えられた。以上のことから、逆流性食道炎、消化性潰瘍、および便通異常者では、いずれも各器官におけるこれら消化管ホルモンに対する感受性の障害があるものと考えられた。

V. 結 論

消化管ホルモンの消化管運動に対する相互協調作用、とくに逆流性食道炎、消化性潰瘍、便通異常などにおけるガストリン (AOC-TG、および内因性ガストリン)、セクレチンの影響について、内圧曲線、筋電図などを測定して検討し、次のような結論をえた。

- 1) 健常者においては、ガストリンは食道・胃接合部の括約筋、胃運動およびS状結腸部の運動を亢進し、セクレチンは、前二者の運動を抑制し、S状結腸の運動を促進する。
- 2) 逆流性食道炎では、他の薬剤よりも、とくにガストリンに対する感受性の低下の存在が示唆される。
- 3) 十二指腸潰瘍患者では、セクレチンによつて著しい運動抑制効果がみられる場合がある。
- 4) 便通異常には、多くの因子が関与し、その機序は複雑ではあるが、逆流性食道炎、消化性潰瘍などにおけると同様に、ガストリン、セクレチンに対する感受性の障害が第一義的に存在するものと思われる。

協同研究者

高橋恒男、長崎明男、山形 迪、三浦義邦

文 献

- 1) Chaudhary, N.A. & Truelove, S.C.: Gastro-

enterology 40: 1, 1961. —2) Yallow, R.S. & Berson, S.A.: Gastroenterology 58: 1, 1970. —3) Giles, G.R. et al.: Gut 10: 730, 1969. —4) Cohen, S. & Lipshutz, W.: J. clin. Invest. 50: 449, 1971. —5) Cohen, S. et al.: J. clin. Invest. 50: 1241, 1971. —6) Stanciu, C. & Bennett,

J.R.: Gut 14: 275, 1973. —7) Dilawari, J.B. & Misiewicz, J.J.: Gut 14: 380, 1973. —8) Lipshutz, W. et al.: Gastroenterology 61: 454, 1971. —9) Drgstedt, L.R.: Rev. Internat. Hepat. 16: 615, 1966. —10) 石森 章, 建部高明: 第15回日本消化器病学会秋季大会シンポジウム, 1973.