

# 胃および十二指腸潰瘍における immunoreactive group I pepsinogen (PG I) の血中動態ならびに胃粘膜組織内分布

藤 井 謙 矢 花 剛  
札幌医科大学内科学第1講座 (主任 谷内 昭 教授)

## Changes in Serum Group I Pepsinogen(PG I) Levels and Distribution of Immunoreactive PG I in Gastric Mucosa in Patients with Gastric or Duodenal Ulcer

Ken FUJII and Tsuyoshi YABANA  
Department of Internal Medicine (Section I), Sapporo Medical College  
(Chief : Prof. A. Yachi)

**ABSTRACT** In order to clarify the mechanism of hyper-group I pepsinogenemia in patients with gastric or duodenal ulcer (GU or DU), fasting serum group I pepsinogen (PGI) and changes of PGI levels in serum and of pepsin secretions in gastric juice following various stimulations were studied. Simultaneously, immunoreactive PGI (IR-PGI) concentrations and the number of PGI positive cell in the gastric mucosa were also examined. The results were as follows:

1) Fasting serum PGI levels were higher in the active, healing and scarring stages of GU and DU patients, respectively than those in normal controls ( $p < 0.01$ ). The levels, however, decreased gradually following the healing of ulcers.

2) In GU and DU patients, serum PGI levels significantly increased following insulin-induced hypoglycemia. The response patterns of serum PGI after insulin-stimulation were roughly classified into three types: fluctuating type (type A), delayed elevation type (type B) and low response type (type C). Gastric mucosal manifestations and excessive acid and pepsin secretions in GU and DU patients were often found in type A. In GU patients, serum PGI levels increased after secretin stimulation. However, they did not increase in DU patients.

3) Pepsin output (POP) in gastric juice of normal controls and patients with GU or DU showed significant increase by insulin-induced hypoglycemia. Secretin stimulation markedly increased POP in DU patients as compared with normal controls or GU patients.

4) IR-PGI concentrations and number of IR-PGI positive cell in fundic mucosa obtained by endoscopy or surgery showed a good correlation ( $r = 0.91$ ,  $p < 0.01$ ) and were significantly higher in DU than in GU patients.

### Abbreviations

A 期 : active stage

AOP : acid output

BPO : basal pepsin output

BZ : betazole hydrochloride

DU : duodenal ulcer

G : gastrin

GU : gastric ulcer

H 期 : healing stage

Ins : insulin

IR-PG I : immunoreactive group I pepsinogen

MAO : maximal acid output

N : normal controls

PAP : peroxidase anti-peroxidase

PG I : group I pepsinogen

POP : pepsin output

S : secretin

S 期 : scarring stage

TG : tetragastrin

ZES : Zollinger-Ellison syndrome

These results suggest that the mechanism involved in hyper-group I pepsinogenemia is different between both ulcers. Namely, the hyper-group I pepsinogenemia in GU patients may be caused relevant to a leakage of PGI from chief cells under breakdown state in the gastric mucosal protection mechanism, whereas in DU patients it may be associated with the marked increase of chief cells.

(Received March 15, 1988 and accepted May 23, 1988)

**Key words:** Group I pepsinogen (PGI), PGI cell, Peptic ulcer, Gastric pepsin secretions, Gastric mucosal protection.

## 1 緒 言

1974年 Samloff and Liebman<sup>1)</sup> がヒト尿中より抽出した group I pepsinogen (PGI) を抗原として特異抗血清を作製し、血清 PGI の radioimmunoassay (RIA) に成功して以来、Räsänen<sup>2)</sup>, Axelsson *et al.*<sup>3)</sup>, 三木ら<sup>4)</sup> によって独自の RIA 系が相次いで報告された。近年、血清 PGI 測定が普及するにつれ、消化性潰瘍の成因・病態生理との関連性を検討しようとする報告が多い<sup>5,6,7,8)</sup>。しかし、PGI の血中への放出機序や消化性潰瘍をはじめ各種胃病変における血中 PGI の変化と病態との関係については十分に明らかにされていないとはいいい難い。

本研究においては、まず胃および十二指腸潰瘍患者の空腹時および各種刺激試験における血清 PGI 動態を観察し、次いで胃粘膜組織内 immunoreactive PGI (IR-PGI) 濃度および IR-PGI 陽性細胞の同定を試み、両潰瘍における高 PGI 血症の成立機序を追究するとともに、さらに PGI の血中放出機序を考察した。

## 2 研究方法

### 2.1 空腹時血清 PGI 値の測定

血清 PGI は既報<sup>9)</sup> のように再現性を十分に吟味した PG キット (CEA・IRE・SORIN : CIS) を用いて測定した。測定対象は、内視鏡所見において軽度の萎縮性胃炎を一部含む正常対照 (normal controls : N) 87 例 (17—75 歳 : 平均 39 歳)、胃潰瘍 (gastric ulcer : GU) 130 例 (21—76 歳 : 平均 48 歳)、十二指腸潰瘍 (duodenal ulcer : DU) 81 例 (14—58 歳 : 平均 33 歳) および Zollinger-Ellison syndrome (ZES) 3 例 (25—41 歳 : 平均 34 歳) である。なお ZES は広範囲胃切除術を受けた 1 例を含む。GU および DU 群は、三輪・崎田の分類<sup>10)</sup> に準じ、活動期 (active stage : A 期)、治癒過程期 (healing stage : H 期) および瘢痕期 (scarring stage : S 期) の 3 病期に分け、2 病期以上にわたり経過を観察しえた症例は 1 例として扱った。

### 2.2 各種刺激試験における血清 PGI および胃液 pepsin 変動

#### 2.2.1 Tetragastrin 刺激試験

早朝空腹時に胃管を挿入してまず前液を十分吸引除去した後、10 分ごとに 60 分間基礎分泌胃液を採取し、採血して速やかに tetragastrin (TG) 4  $\mu$ g/kg (i. m.) を投与し、以後 10 分ごと 60 分間の刺激分泌胃液を採取した。その間 TG 投与後 15, 30, 45 および 60 分の各時点で採血し、血清 PGI の変動を観察した。また胃液については pepsin 活性を測定したが、これについては 2.3.2 に述べる。対象は N 群 5 例、GU-A 群 16 例および DU-A 群 11 例の計 32 例である。

#### 2.2.2 Betazole および Insulin 刺激試験

前項 (2.2.1) 同様に 10 分ごとに 60 分間基礎分泌胃液を採取し、採血した後速やかに betazole (BZ, Lilly 社) 1 mg/kg (i. m.) または insulin (Ins, Novo 社) 0.1 units/kg (i. v.) を投与し 10 分ごと 120 分間の刺激分泌胃液を採取した。また、BZ あるいは Ins 刺激後 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 および 120 分の各時点で採血し、血清 PGI を測定した。

BZ 刺激の対象は N 群 5 例、GU-A 群 5 例および DU-A 群 4 例の計 14 例、Ins 刺激の対象は N 群 6 例、GU-A 群 10 例および DU-A 群 7 例の計 23 例である。

#### 2.2.3 Secretin 刺激試験

前項と同様に 10 分ごとに 60 分間基礎分泌胃液を採取した後採血し、速やかに secretin (S, エーザイ) 2 units/kg (i. v.) を投与して 10 分ごと 60 分間刺激分泌胃液を採取すると共に、刺激開始後 2.5, 5, 10, 20, 30, 40, 50 および 60 分の各時点で採血し、PGI 測定に供した。対象は N 群 5 例、GU-A 群 8 例および DU-A 群 9 例の計 22 例である。

なおこれらの刺激試験はそれぞれ 2.1 の対象の中から同意の得られた症例について行い、また 2 種類以上の試験を実施する場合には 3—7 日の間隔をおいた。

## 2・3 胃液分泌の測定法

### 2・3・1 胃液酸度測定

日本消化器病学会胃液測定法検討小委員会の規定<sup>11)</sup>に従い、pH-stat を用いて酸度を測定し、酸分泌量 (acid output: AOP, mEq), 基礎酸分泌量 (basal acid output: BAO) および最高酸分泌量 (maximal acid output: MAO) を算出した。

### 2・3・2 胃液 pepsin 活性測定

同委員会試案<sup>12)</sup>に従ったが、略述すると2.5%ヘモグロビン溶液を基質として胃液を加えて37℃、10分間反応後、5%トリクロロ酢酸を用いて反応を停止し、phenol reagent を用いて濾液中のL-tyrosine 濃度を比色測定 (波長640 nm) して、pepsin 活性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{min}$ ) を表し、pepsin 分泌量 (pepsin output: POP) を算出した。また基礎 pepsin 分泌量 (basal pepsin output: BPO) および刺激後 pepsin 分泌量 (stimulated pepsin output: SPO) を算出した。

## 2・4 粘膜組織内 IR-PGI 濃度測定

N 群 8 例, GU 群 12 例および DU 群 7 例について生検を行い、胃体中部 (前壁・後壁) 粘膜組織内 IR-PGI 濃度を測定した。このうち N 群 6 例については胃・十二指腸粘膜における PGI 分布を明らかにすべく、胃体部粘膜の他に、十二指腸球部、幽門前庭部および胃角部についても、組織内 IR-PGI 濃度を測定した。

各部位より2点生検して得られた組織の湿重量を測定後、0.1 M リン酸緩衝溶液 (pH 7.3) 1 ml に入れ、テフロンホモジナイザーを用いて氷冷水の中で10秒ずつ3回ホモジナイズし、次いで4℃で遠心 (7,200G, 30分間) し、その上清を凍結保存して PGI のRIA に供した。なお、十二指腸、前庭部および胃角部組織ホモジネートはそれぞれ10, 100 および1,000 倍に稀釈し、胃体部組織ホモジネートはそれぞれ10, 100, 1,000 および10,000 倍に稀釈して血清 PGI に準じて PG キットにより測定した。

## 2・5 IR-PGI 陽性細胞数の測定

N 群 9 例, GU 群 14 例および DU 群 8 例の胃体部粘膜の生検材料、さらに GU 群 5 例 (37—69 歳: 平均 54 歳) および DU 群 6 例 (26—80 歳: 平均 59 歳) の手術材料について IR-PGI 陽性細胞数を測定した。

生検および手術により得た組織を10%formalin 液で固定した後パラフィン包埋して、厚さ5 $\mu\text{m}$ の切片を作製した。標本を脱パラフィン後 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 処理し、さらに0.01 M リン酸緩衝食塩溶液 (PBS; pH 7.4) で洗い、正常ブタ血清をかけた後再び PBS で洗浄後、一次抗体としてウサギ抗ヒト PGI 抗体 (CIS 製) を4℃で8~10

時間反応させ、peroxidase anti-peroxidase (PAP) 法<sup>13)</sup>により IR-PGI 陽性細胞を同定した。Neubauer の血球計算盤の目盛りを利用する方法を工夫して、厚さ5 $\mu\text{m}$ の組織標本1mm<sup>2</sup>当りの IR-PGI 陽性細胞数を求め、これを200倍して1mm<sup>3</sup>当りの IR-PGI 陽性細胞数を算出した。

## 2・6 推計学的検定法

各項目の測定値の有意差検定は、対応のある t-検定あるいは対応のない場合の t-検定により、また二群の分散が異なる場合には Welch の検定を行った。

## 3 研究成績

### 3・1 GU および DU 群における空腹時血清 PGI 値

#### 3・1・1 各病期における空腹時血清 PGI 値の比較

消化性潰瘍の各病期における空腹時血清 PGI 値を N 群と対比して Fig. 1 に示した。

GU 群では A 期  $180.8 \pm 13.6$  (平均値  $\pm$  標準誤差 (SE)), H 期  $129.7 \pm 9.4$  および S 期  $121.3 \pm 10.2$  ng/ml であり、いずれも N 群  $86.6 \pm 4.8$  ng/ml に比較して有意の高値を示した (それぞれ  $p < 0.01$ )。また、GU 群では A 期に比較して H 期および S 期では有意の低値を示した (それぞれ  $p < 0.05$ )。

DU 群における血清 PGI 値は、A 期  $161.7 \pm 16.2$ , H 期  $146.5 \pm 13.4$  および S 期  $119.6 \pm 8.2$  ng/ml で、いずれも N 群に比較して有意の高値を示し (それぞれ  $p < 0.01$ )、A 期に比較して S 期では有意の低値を示した ( $p < 0.05$ )。なお、両潰瘍群間には対応する病期において有意差を認めなかった。

ZES 3 例の血清 PGI 値は平均  $71.6 \pm 24.0$  ng/ml で、N 群と明らかな差異を認めなかった。

#### 3・1・2 GU および DU 群における同一症例についての病期別観察

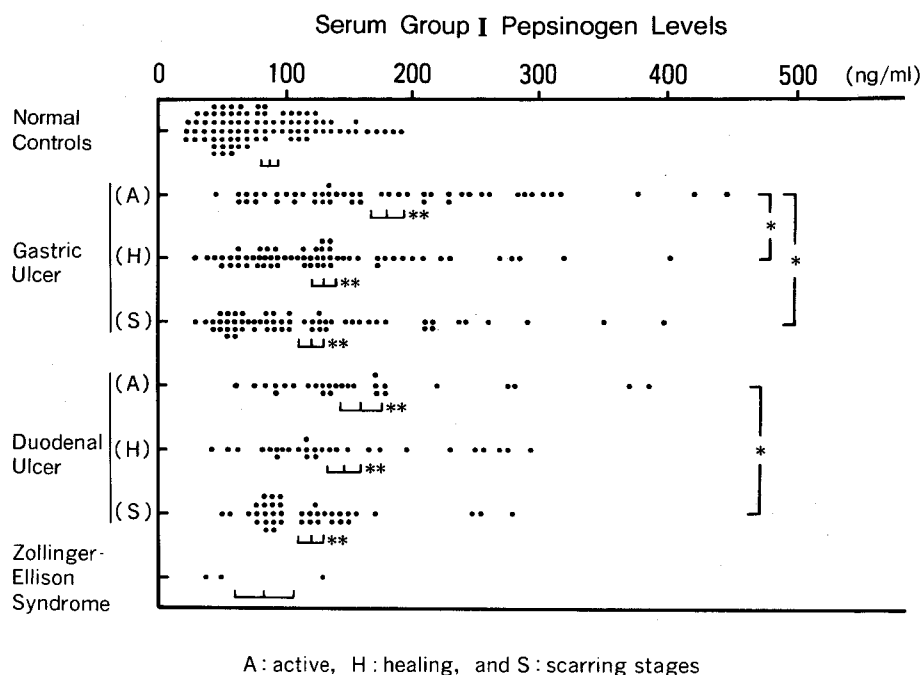
GU および DU 群の中から同一症例の A 期と S 期において、空腹時血清 PGI 値の変動を観察し得た成績を Fig. 2 に示した。

GU 群では A 期  $182.7 \pm 15.1$  で、S 期は  $153.8 \pm 12.5$  ng/ml であり、対応のある t 検定において治療後の値は有意に低下した ( $p < 0.05$ )。DU 群においても A 期  $160.6 \pm 24.7$ , S 期  $130.3 \pm 14.6$  ng/ml であり、治療後に有意に低下した ( $p < 0.01$ )。

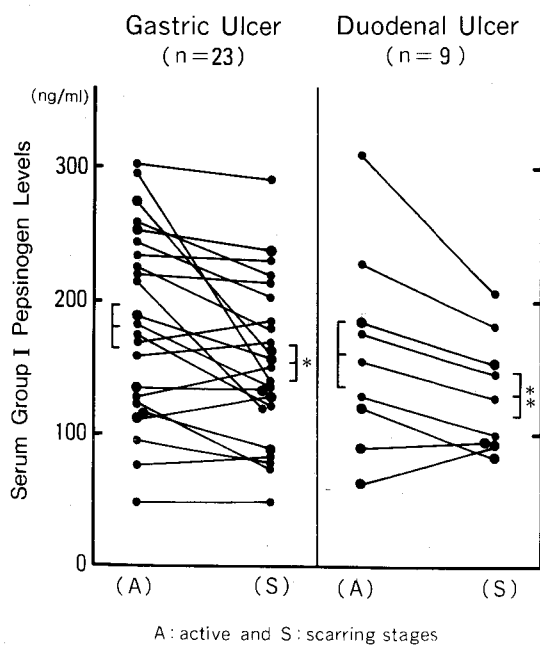
## 3・2 各種刺激試験による血清 PGI 動態および胃液 POP

### 3・2・1 TG 刺激試験

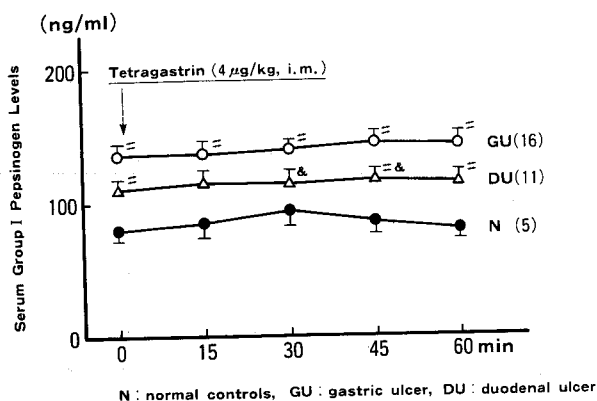
血清 PGI 値: Fig. 3 に示すように、N, GU および DU 群における刺激前血清 PGI 値は、それぞれ  $80.2 \pm$



**Fig. 1** Fasting serum group I pepsinogen levels in normal controls and patients with gastric ulcer, duodenal ulcer or Zollinger-Ellison syndrome. Mean  $\pm$  SE is shown in each group. The mean in active (A), healing (H) and scarring (S) stages in patients with gastric or duodenal ulcer were significantly different from that in normal controls (\*\* $p < 0.01$ ). Significant differences were seen between A and H or S stages in patients with gastric ulcer and between A and S stages in patients with duodenal ulcer (\* $p < 0.05$ ).



**Fig. 2** Changes of serum group I pepsinogen levels in the same individual with gastric or duodenal ulcer from the active (A) to scarring (S) stage. The levels of S stage were significantly lower than those of A stage in gastric ulcer (\* $p < 0.05$ ) and in duodenal ulcer (\*\* $p < 0.01$ ).



**Fig. 3** Effect of tetragastrin administration on serum group I pepsinogen levels in normal controls and in patients with gastric or duodenal ulcer. Mean  $\pm$  SE is shown in each group. No. of cases are shown in parentheses. The mean values in patients with gastric or duodenal ulcer were significantly higher than those for corresponding time after tetragastrin administration in normal controls ( $\#p < 0.05$ ). The mean values in patients with duodenal ulcer were significantly lower than those for corresponding time after the stimulation in patients with gastric ulcer ( $\&p < 0.05$ ).

7.7,  $136.2 \pm 9.6$  および  $110.1 \pm 7.4$  ng/ml で, GU および DU 群は N 群に比較して高値を示した(それぞれ  $p < 0.05$ ) が, TG 刺激後 60 分までの観察では各群とも血清 PGI 値に有意な変動はみられなかった. しかし血清 PGI 値は, GU 群では各時点で N および DU 群に比較して高値を保ち(いずれも  $p < 0.05$ ), DU 群では TG 刺激後 45 分および 60 分で N 群に比較して高値を示した(それぞれ  $p < 0.05$ ).

**Table 1** Changes in gastric pepsin secretions after tetragastrin administration in normal controls and patients with gastric or duodenal ulcer.

Subjects	No	Pepsin Output (mg)			
		Basal	P <sub>0-30min</sub>	P <sub>30-60min</sub>	P <sub>0-60min</sub>
N	5	74.7 $\pm$ 8.8	117.2 $\pm$ 11.5	78.7 $\pm$ 16.6	195.9 $\pm$ 11.4**
GU	16	41.7 $\pm$ 6.2 <sup>#</sup>	83.5 $\pm$ 7.9 <sup>#</sup>	67.8 $\pm$ 7.0	151.3 $\pm$ 13.8**
DU	11	70.8 $\pm$ 17.6	122.9 $\pm$ 14.1 <sup>&amp;</sup>	84.4 $\pm$ 11.7	207.2 $\pm$ 23.6** <sup>&amp;</sup>

N: normal controls, GU: gastric ulcer, DU: duodenal ulcer

Mean  $\pm$  SE is shown in each group. Pepsin output significantly elevated after tetragastrin administration compared with the basal values in all groups (\*\* $p < 0.01$ ). Significant differences were seen between normal controls and patients with gastric ulcer ( $\#p < 0.05$ ) and between patients with gastric ulcer and patients with duodenal ulcer ( $\&p < 0.05$ ).

**胃液 POP:** Table 1 のごとく, BPO は, GU 群が N 群に比較して有意に低く ( $p < 0.05$ ), TG 刺激後の POP (P<sub>0-60min</sub>) は各群ともに BPO に比較して高く ( $p < 0.01$ ), DU 群は GU 群に比較して高値 ( $p < 0.05$ ) を示した. また TG 刺激後の POP を 30 分ごとに観察すると, P<sub>0-30min</sub> 分画は, GU 群では N および DU 群に比較して低かった ( $p < 0.05$ ).

### 3.2.2 BZ 刺激試験

**血清 PGI 値:** Fig. 4 に示すように, N 群における BZ 刺激に伴う血清 PGI 値は, 75 分後 ( $99.4 \pm 7.4$  ng/ml) で刺激前値 ( $85.4 \pm 7.3$  ng/ml) に比較して有意に高かった ( $p < 0.05$ ).

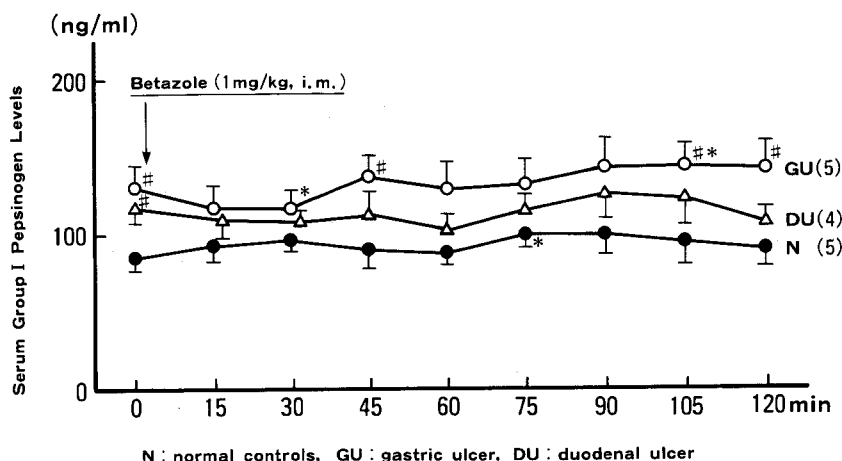
GU 群では BZ 刺激前値 ( $130.5 \pm 15.8$  ng/ml) に比較して 30 分 ( $117.5 \pm 13.2$  ng/ml) でむしろ低下し ( $p < 0.05$ ), その後緩やかに上昇し, 105 分 ( $144.9 \pm 14.6$  ng/ml) で有意の上昇が見られた ( $p < 0.05$ ). また GU 群では刺激前値, 刺激 45 分, 105 分および 120 分の各時点の血清 PGI 値は, N 群に比較して有意の高値を示した ( $p < 0.05$ ).

DU 群では BZ 刺激前値は N 群より高いが ( $p < 0.05$ ), BZ 刺激に伴う血清 PGI 値の明らかな変動はみられなかった.

**胃液 POP:** Table 2 に示すように, BPO は 3 群間に明らかな差異はなかったが, 各群の胃液 POP はそれぞれ BZ 刺激後の P<sub>0-60min</sub> 分画で増加した (N および GU:  $p < 0.01$ , DU:  $p < 0.05$ ). また各群の P<sub>60-120min</sub> 分画も BPO に比較して高かった (いずれも  $p < 0.05$ ).

### 3.2.3 Ins 刺激試験

**血清 PGI 値:** Fig. 5 に示すように, N 群では Ins 刺激後血清 PGI 値は, 15 分 ( $107.3 \pm 13.9$ ) および 75 分



**Fig. 4** Effect of betazole administration on serum group I pepsinogen levels in normal controls and in patients with gastric or duodenal ulcer.

Mean $\pm$ SE is shown in each group. No. of cases are shown in parentheses. The mean values significantly elevated after betazole administration in normal controls and in patients with gastric ulcer (\* $p$ <0.05). The mean values in patients with gastric or duodenal ulcer were significantly higher than those for corresponding time after the stimulation in normal controls (# $p$ <0.05).

**Table 2** Changes in gastric pepsin secretions after betazole administration in normal controls and patients with gastric or duodenal ulcer.

Subjects	No	Pepsin Output (mg)			
		Basal	P <sub>0-60min</sub>	P <sub>60-120min</sub>	P <sub>0-120min</sub>
N	5	34.0 $\pm$ 8.9	207.7 $\pm$ 31.4**	108.6 $\pm$ 19.5*	316.3 $\pm$ 50.3
GU	5	26.7 $\pm$ 7.9	145.4 $\pm$ 18.6**	68.1 $\pm$ 10.9*	213.6 $\pm$ 22.7
DU	4	33.7 $\pm$ 12.8	188.5 $\pm$ 44.4*	113.4 $\pm$ 29.5*	301.9 $\pm$ 73.8

N: normal controls, GU: gastric ulcer, DU: duodenal ulcer

Mean $\pm$ SE is shown in each group. Pepsin output significantly elevated after betazole administration compared with the basal values in all groups (\* $p$ <0.05 and \*\* $p$ <0.01).

(116.9 $\pm$ 18.9 ng/ml) で、刺激前値 (94.9 $\pm$ 17.0 ng/ml) に比較して有意の上昇を認めた ( $p$ <0.05).

GU 群の血清 PGI 値は、Ins 刺激後比較的大きな波動を示し、45 分後 (150.6 $\pm$ 17.9 ng/ml)、60 分後 (159.4 $\pm$ 20.0 ng/ml) および 105 分後 (160.6 $\pm$ 15.9 ng/ml) で、刺激前値 (126.9 $\pm$ 14.4 ng/ml) に比較して高かった (それぞれ  $p$ <0.05).

DU 群の Ins 刺激後血清 PGI 値は、GU 群と同様あるいはそれ以上に波動を示して変動する例があったが、90 分後 (179.3 $\pm$ 22.9 ng/ml) で有意の上昇を示した ( $p$ <0.05).

GU および DU 群において Ins 刺激に伴う血清 PGI 値をみると、2, 3 のピークを示し上昇する高反応群とも

いうべき症例群 (Fluctuating type, type A)、刺激後 75~90 分後に遅く上昇する反応群 (Delayed elevation type, type B)、ほとんど変化を認めない低反応群 (Low response type, type C) のほぼ 3 型に類型化できた。Fig. 6 にその典型例を示したが、GU 群では type A は 3 例、type B は 2 例および type C は 5 例であり、一方 DU 群では type A は 3 例、type B は 2 例および type C は 2 例であった。なお、N 群で 6 例中 1 例に type B を認めたのみで、他の 5 例は type C を示した。

この類型と病態との関係を見ると、GU 群では type A は type C に比較して、MAO が高い症例が多く、Ins 刺激時の POP も高い傾向を示した。また type A は全例に胃粘膜のびらん性変化が観察され注目された。

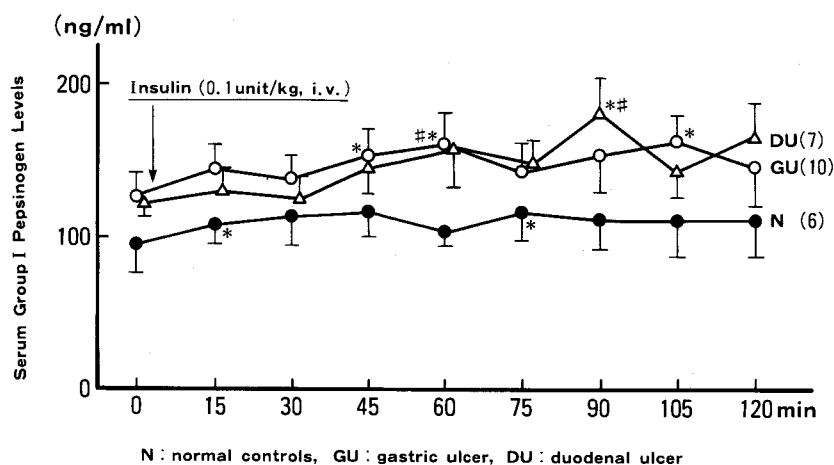


Fig. 5 Effect of insulin administration on serum group I pepsinogen levels in normal controls and in patients with gastric or duodenal ulcer.

Mean  $\pm$  SE is shown in each group. No. of cases are shown in parentheses. The mean values significantly elevated after insulin administration in normal controls and patients with gastric or duodenal ulcer compared with basal levels (\* $p < 0.05$ ). The mean values in patients with gastric or duodenal ulcer were significantly higher than those for corresponding time after the stimulation in normal controls (# $p < 0.05$ ).

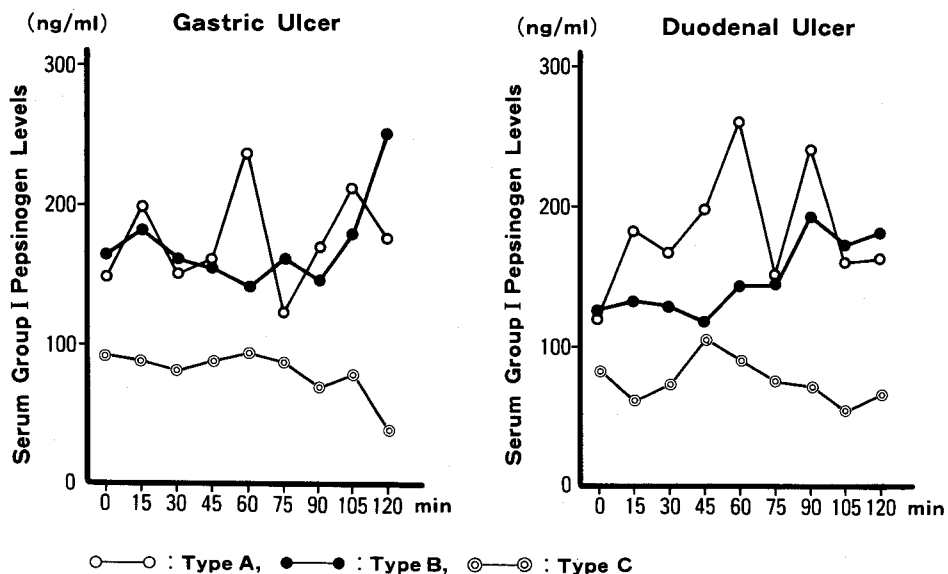


Fig. 6 The response pattern in serum group I pepsinogen levels after insulin-induced hypoglycemia were classified into 3 types; type A, B and C.

Type A: Fluctuated type, type B: Delayed elevation and type C: Low response type

Type B 2 例のうちの 1 例の MAO, POP および胃粘膜所見は type A と同様の傾向を示した。一方, DU 群では type B が type A および type C に比較して Ins 刺激時の AOP および POP が高い傾向を示したが, type B

の 2 例は共に胃粘膜変化が認められなかった。

胃液 POP: Table 3 に示すように, N 群では,  $P_{0-60\text{min}}$  分画と  $P_{60-120\text{min}}$  分画がほぼ同程度の POP を呈し, BPO に比較して有意に高かった (それぞれ  $p <$

**Table 3** Changes in gastric pepsin secretions after insulin administration in normal controls and patients with gastric or duodenal ulcer.

Subjects	No	Pepsin Output (mg)			
		Basal	P <sub>0-60min</sub>	P <sub>60-120min</sub>	P <sub>0-120min</sub>
N	6	35.9±9.2	155.0±16.4*	155.2±32.9*	310.2±42.9
GU	10	39.2±10.3	109.6±23.0*	157.3±29.1**	267.0±50.3
DU	7	68.8±9.9#	239.6±46.1**&	299.2±46.8**&	538.8±82.5#&

N: normal controls, GU: gastric ulcer, DU: duodenal ulcer

Mean±SE is shown in each group. Pepsin output significantly elevated after insulin administration compared with the basal values in all groups (\*p<0.05 and \*\*p<0.01). Significant differences were seen between normal controls and patients with duodenal ulcer (#p<0.05) and between patients with gastric ulcer and patients with duodenal ulcer (&p<0.05).

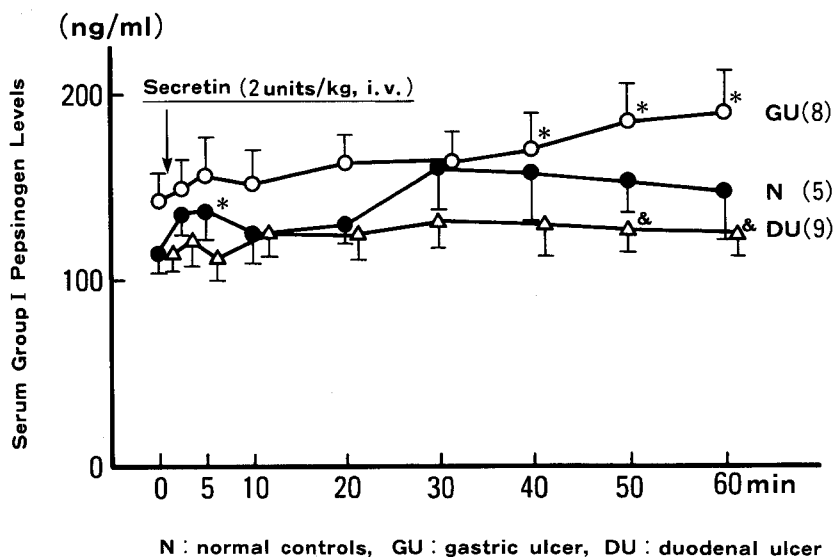
0.05).

GU 群の胃液 POP は, P<sub>0-60min</sub> 分画よりも P<sub>60-120min</sub> 分画で高く, 両分画共に BPO に比較して明らかに高かった (p<0.05 および p<0.01).

DU 群においては BPO は N 群に比較して高値を示し (p<0.05), また P<sub>0-60min</sub> 分画よりも P<sub>60-120min</sub> 分画で高く, 両分画の POP とも BPO に比較して有意に高かった (それぞれ p<0.01). つまり Ins により低血糖

が惹起され, それが持続する 60 分以後における胃液 pepsin 分泌が優位を占めた.

また, DU 群の P<sub>0-60min</sub> 分画の POP は GU 群よりも高く (p<0.05), P<sub>60-120min</sub> 分画の POP は N および GU 群に比較して有意の高値を示し (それぞれ p<0.05), さらに全体の P<sub>0-120min</sub> 分画の POP としても DU 群は N および GU 群に比較して明らかに高かった (それぞれ p<0.05).



**Fig. 7** Effect of secretin administration on serum group I pepsinogen levels in normal controls and in patients with gastric or duodenal ulcer.

Mean±SE is shown in each group. No. of cases are shown in parentheses. The mean values significantly elevated after secretin administration in normal controls and in patients with duodenal ulcer compared with the basal levels (\*p<0.05). The mean values in patients with duodenal ulcer were significantly lower than those for corresponding time after the stimulation in patients with gastric ulcer (&p<0.05).



**Table 4** Changes in gastric pepsin secretions after secretin administration in normal controls and patients with gastric or duodenal ulcer.

Subjects	No	Pepsin Output (mg)			
		Basal	P <sub>0-30min</sub>	P <sub>30-60min</sub>	P <sub>0-60min</sub>
N	5	34.9±2.3	28.3± 6.6	20.4±6.5	48.7±12.4
GU	8	27.8±1.1 <sup>#</sup>	14.5± 1.5	15.4±2.2	30.0± 3.0
DU	9	37.7±3.8 <sup>&amp;</sup>	76.1±14.0 <sup>#&amp;</sup>	45.5±7.5 <sup>#&amp;</sup>	121.6±20.9 <sup>**#&amp;</sup>

N: normal controls, GU: gastric ulcer, DU: duodenal ulcer

Mean±SE is shown in each group. Pepsin output significantly elevated after secretin administration compared with the basal values in patients with duodenal ulcer (\*\*p<0.01). Significant differences were seen between normal controls and patients with gastric or duodenal ulcer (#p<0.05 and ##p<0.01) and between patients with gastric ulcer and patients with duodenal ulcer (&p<0.05 and &&p<0.01).

### 3・2・4 S 刺激試験

血清 PGI 値: Fig. 7 に示すように, N 群では S 刺激前値 (114.7±9.4 ng/ml) に比較して S 刺激後 5 分 (138.2±14.1 ng/ml) で小峰を作り有意な増加を示した (p<0.05). それ以後の時点では増加傾向を認めたが, 比較的偏差が大きく有意差を検出するには至らなかった.

GU 群では S 刺激前血清 PGI 値 (142.2±14.8 ng/ml) に比較して, S 刺激後 5~10 分で小峰を示して増加する例も見られたが, 40 分 (169.7±19.6 ng/ml), 50 分 (184.8±19.8 ng/ml) および 60 分 (190.6±22.7 ng/ml) の時点で有意な上昇が認められた(それぞれ p<0.05). しかし類型化できるような一定の変動パターンは見い出せなかった.

DU 群では, S 刺激に伴う血清 PGI 動態をみると, 2.5 ないし 10 分で小峰を示し増加する例もあるが, 各時点を通じて有意な変動はみられなかった. なお S 刺激後 50 および 60 分の血清 PGI 値は, GU 群に比較してむしろ低かった (p<0.05).

胃液 POP: Table 4 に示すように, BPO は GU 群では N および DU 群に比較して有意に低かった (p<0.01 および p<0.05).

S 刺激後の胃液 POP は, DU 群で著しい増加反応を認め, P<sub>0-60min</sub> 分画では有意に増加し (p<0.01), N および GU 群に比較して有意の高値を示した (p<0.05 および p<0.01).

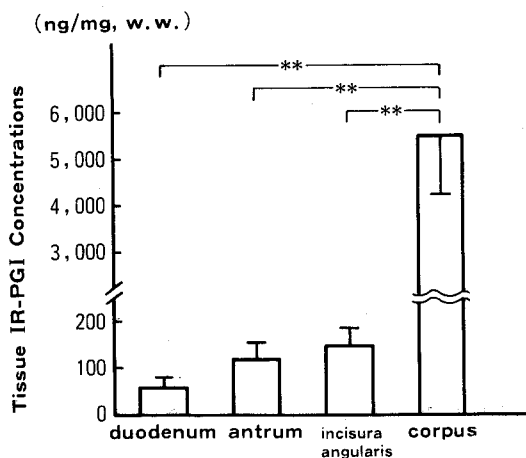
N 群では P<sub>0-30min</sub> 分画が P<sub>30-60min</sub> 分画よりやや高い傾向を認めるが, P<sub>0-60min</sub> 分画は BPO に対して有意の変動を示さなかった. 一方, GU 群でも P<sub>0-60min</sub> 分画は

BPO に比較して有意な変動を示さなかった.

### 3・3 胃粘膜組織内 IR-PGI 濃度

#### 3・3・1 各部位における組織内 IR-PGI 濃度

N 群の 6 例の各部位における粘膜組織内 IR-PGI 濃度を Fig. 8 に示した. すなわち胃体部 5,488.3±1,217.7 ng/mg (w. w.), 胃角部 143.3±33.3 ng/mg (w. w.), 幽門前庭部 126.4±24.4 ng/mg (w. w.) および十二指腸球部 53.1±27.5 ng/mg (w. w.) であ



**Fig. 8** Regional distribution and changes of the immunoreactive group I pepsinogen (IR-PGI) concentrations in gastric and duodenal mucosa obtained by endoscopic biopsy in normal controls.

Mean±SE is shown in each column. The mean values in corpus were significantly higher than those in duodenum, antrum and incisura angularis (\*\*p<0.01).

り、組織内 IR-PGI 濃度は胃体部粘膜に著明に高く ( $p<0.01$ )、胃角より肛門側では明らかに低かった。

### 3.3.2 GU および DU 群における胃体部粘膜組織内 IR-PGI 濃度

そこで胃体部粘膜組織内の IR-PGI 濃度を、N、GU および DU 群についてみると、Table 5 に示すように、DU 群では N 群に比較して高い傾向を示し、GU に比較して明らかに高かった ( $p<0.05$ )。

## 3.4 胃体部粘膜における IR-PGI 陽性細胞の免疫組織学的所見

### 3.4.1 生検材料による胃体部粘膜 IR-PGI 陽性細胞の分布と細胞数

各群における非潰瘍部位でかつ比較的粘膜変化の少ない胃体部粘膜の IR-PGI 陽性細胞分布を Photo. 1-a, b および c に示した。

IR-PGI 陽性細胞は胃体部粘膜の固有胃腺に分布するが、N 群に比較して GU 群では陽性細胞数は少なく、DU 群では多い印象を受けた。そこで、IR-PGI 陽性細胞数を算定すると、Table 6 に示すように、DU 群では GU 群に比較して有意の高値を示した ( $p<0.05$ ) が、N 群との間には差を検出し得なかった。

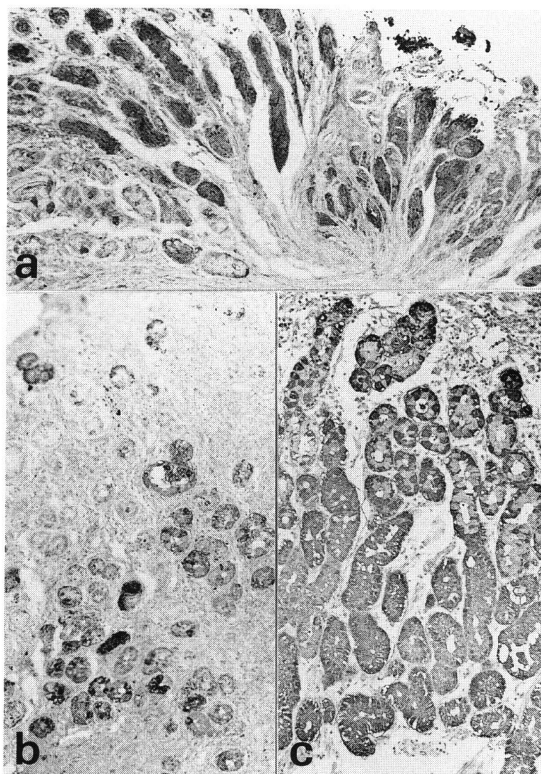
### 3.4.2 手術材料を用いた胃体部粘膜 IR-PGI 陽性細胞分布

次に手術標本を用いて、両潰瘍間の IR-PGI 陽性細胞分布の差異を検討した。GU 群では、Photo. 2-a に示すように、IR-PGI 陽性細胞は固有胃腺中間層から深層にかけて分布するが、明らかにその数は少なく、染色性も比較的弱かった。

一方、DU 群では同 Photo. 2-b のごとく IR-PGI 陽性細胞は固有胃腺の中間層から深層にかけて濃密に分布し、IR-PGI 陽性細胞は著しく増加し、その染色性も

強かった。

さらに胃体部粘膜 IR-PGI 陽性細胞数については生検材料の場合よりもさらに詳細に算定することができた。この場合にも Table 7 に示すように、DU 群における胃



**Photo. 1** Comparison of immunoreactive group I pepsinogen (IR-PGI) positive cells in fundic mucosa obtained by endoscopic biopsy between normal controls and patients with gastric or duodenal ulcer (PAP method,  $\times 64$ ). a) normal controls, b) gastric ulcer and c) duodenal ulcer.

**Table 5** Comparison of immunoreactive group I pepsinogen (IR-PGI) concentrations in fundic mucosa of the stomach between normal controls and patients with gastric or duodenal ulcer.

Subjects	No	Tissue IR-PGI Concentrations ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ , w. w.)
N	8	$5.0 \pm 1.0$
GU	12	$3.7 \pm 0.8$
DU	7	$6.5 \pm 1.2^*$

N: normal controls, GU: gastric ulcer

DU: duodenal ulcer

Meas $\pm$ SE is shown in each group. Significant difference was seen between patients with gastric ulcer and patients with duodenal ulcer ( $*p<0.05$ ).

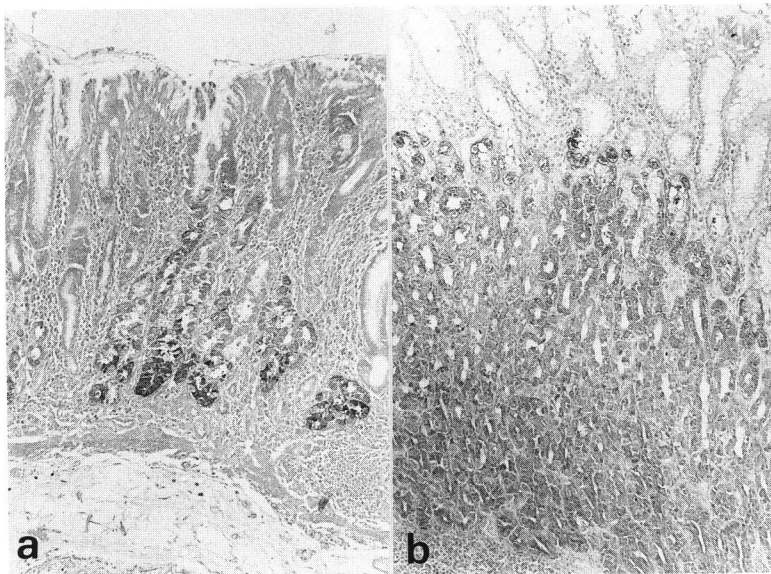
**Table 6** Comparison of number of immunoreactive group I pepsinogen (IR-PGI) positive cell in biopsy specimen of fundic mucosa of the stomach between normal controls and patients with gastric or duodenal ulcer.

Subjects	No	Number of IR-PGI Positive Cell ( $\times 10^3$ )/mm <sup>3</sup>
N	9	$127.7 \pm 23.5$
GU	14	$90.8 \pm 16.0$
DU	8	$159.8 \pm 15.3^*$

N: normal controls, GU: gastric ulcer,

DU: duodenal ulcer

Mean $\pm$ SE is shown in each group. Significant difference was seen between patients with gastric ulcer and patients with duodenal ulcer ( $*p<0.05$ ).



**Photo. 2** Comparison of immunoreactive group I pepsinogen (IR-PGI) positive cells in fundic mucosa obtained by surgical resection between patients with gastric ulcer and duodenal ulcer (PAP method,  $\times 66$ ).  
a) gastric ulcer and b) duodenal ulcer.

体部粘膜 IR-PGI 陽性細胞数は、GU 群に比較して有意の増加を示した ( $p < 0.05$ ).

### 3・4・3 生検による胃体部粘膜組織内 IR-PGI 濃度と IR-PGI 陽性細胞数との相関

生検材料について測定した胃体部粘膜組織内 IR-PGI 濃度と同部の IR-PGI 陽性細胞数の相関をみると、Fig. 9 に示すように密接な正の相関 ( $r = 0.91$ ,  $p < 0.01$ ) が得られた。

## 4 考 察

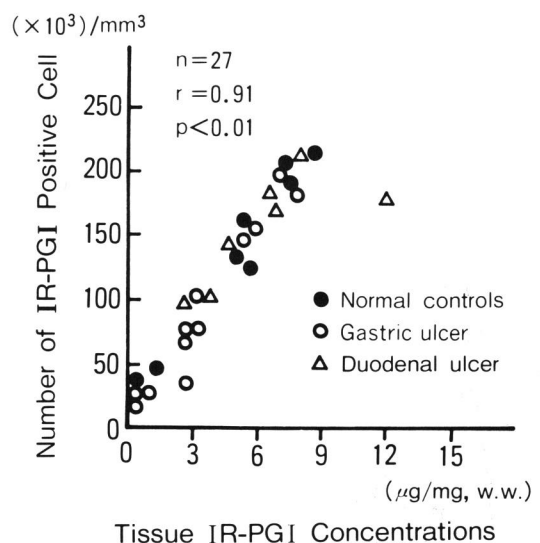
本研究は胃および十二指腸潰瘍の成因および病態生理に関する本講座における研究の一環として行った。まず空腹時血清 PGI 値を GU および DU の各病期におい

**Table 7** Comparison of number of immunoreactive group I pepsinogen (IR-PGI) positive cell in fundic mucosa of resected stomach between patients with gastric ulcer and duodenal ulcer.

Subjects	No	Number of IR-PGI Positive Cell ( $\times 10^3$ )/mm <sup>3</sup>
GU	5	190.4 $\pm$ 16.9
DU	8	303.5 $\pm$ 18.8*

GU: gastric ulcer, DU: duodenal ulcer  
Mean  $\pm$  SE is shown in each group. Significant difference was seen between patients with gastric ulcer and patients with duodenal ulcer (\* $p < 0.05$ ).

て測定し、対比を試みた。次いで胃液 pepsin 分泌促進作用を有する各種薬剤を投与して、血清 PGI 値がいかなる変動を示すかを胃液 POP と共に観察した。さらに胃粘膜組織内 IR-PGI 濃度を測定し、同粘膜 IR-PGI 陽性細胞を免疫組織学的に検討し、両潰瘍の相違点を明らかにすることを目標にした。以下項目を分けて考察を加える。



**Fig. 9** Correlation between immunoreactive group I pepsinogen (IR-PGI) concentrations in fundic mucosa and number of IR-PGI positive cell.

#### 4・1 GU および DU における病期別空腹時血清 PGI 値について

血清 PGI 測定対象については、全例に内視鏡検査を実施し、軽度の萎縮性胃炎を有する症例は N 群に包括した。この N 群の空腹時血清 PGI 値は平均  $86.6 \pm 4.8$  ng/ml であったが、諸家<sup>4,7,14,15)</sup>の報告値の間には多少差があると考えられ、RIA 系における標準 PGI、血清試料の採取法などの違いが関係しているものと推測される。

著者らの測定条件下において、GU および DU 群共に A 期では空腹時血清 PGI 値が N 群に比較していずれも有意に高いことをすでに報告した<sup>9)</sup>が、この研究ではさらに治癒過程に伴う空腹時血清 PGI 値の推移をも検討した。すなわち、DU のみならず GU 群において、A 期に比較して潰瘍治癒に向かう H 期、治癒して瘢痕化した S 期で低下するが、なお N 群に比較して高値にとどまることが明らかになった。さらに同一症例についての経過観察でも、同様の成績を得た。

これに対して萎縮性胃炎高度例や悪性貧血例では血清 PGI 値の明らかな低下がみられる<sup>9)</sup>が、潰瘍に随伴する萎縮性胃炎の拡がりやその程度が GU の血清 PGI 上昇機序に関連するとは考え難い。

また、著しい胃酸分泌亢進を伴う ZES 3 例においても、Samloff and Liebman<sup>1)</sup>が報告するような高 PGI 血症はみられなかった。それゆえ GU および DU にみられる血中 PGI 上昇には胃酸分泌亢進現象よりむしろ粘膜側の因子が大きな影響を与える可能性がうかがわれる。

欧米の諸報告<sup>1,16)</sup>では、DU、GU・DU 合併症例および ZES 例の血清 PGI 値は N 群より高いが、GU 群では N 群と差異を認めなかったとするものが多い。著者らの成績との差異については、DU の頻度が多い欧米と GU が多いわが国では食習慣をはじめとする各種環境因子、胃液分泌能が著しく異なっており、さらに人種差あるいは遺伝因子の差が影響する可能性は否定できない。

最近 Samloff *et al.*<sup>17)</sup>は、表層性胃炎では血清 PGI 値の高値を示す例が多いことを報告している。DU 群や GU-A 群では胃粘膜にびらん性変化あるいは種々の程度の表層性胃炎を合併していることが少なくなく、潰瘍治癒に先立って軽快することが多い。これらの現象が両潰瘍の治癒過程に伴う血中 PGI 低下に影響を及ぼす可能性も考慮しておく必要がある。

#### 4・2 各種刺激試験による血中 PGI 動態について

次に、PGI 血中放出機序を追究する目的で、胃酸分

泌刺激作用を有する TG、BZ および Ins 刺激、さらに胃液 pepsin 分泌促進作用を有する S を用いて血清 PGI 動態に及ぼす影響を検討した。

各種刺激に伴う血清 PGI 値の変動をみると、一定の変動パターンは認め難かった。血中 PGI の増加が認められる場合があるとしても、消化管ホルモンのように、その対応刺激に応じて速やかに著明な血中放出がおこる様相とは異なる。また生理的には食事刺激により血中 gastrin(G)増加および胃酸分泌反応が惹起されるが、その際血清 PGI の増加は認められなかったとする報告が多い<sup>7,15,18,19)</sup>。

また TG 刺激については有意の変動がみられなかったが、Waldum *et al.*<sup>20,21)</sup>も N、GU および DU について血清 PGI への影響はみられなかったとしている。しかし張ら<sup>22)</sup>は過酸あるいは正酸群における pentagastrin 刺激で GU および DU 共に血中 PGI がやや上昇するが、両潰瘍群間には差異は認められなかったとしている。

次に histamine は  $H_2$  拮抗剤の登場により胃酸分泌機構における final common mediator であるという説<sup>23)</sup>が改めて注目されている。Histamine は胃液 pepsin 分泌を促進し、 $H_2$  拮抗剤はこれを抑制する作用がみられることから、本研究では副作用の少ない BZ を用いて観察した。

BZ 刺激によりごく軽度ではあるが N および GU 群においてそれぞれ刺激 75 分後および 105 分後で上昇がみられたが、DU 群では明らかな変動はみられず、一定の血清 PGI の上昇反応はみられなかった。この点 Samloff *et al.*<sup>24)</sup>は、N、GU および DU 群で、刺激後 120 分で上昇傾向がみられたが有意差を検出し得なかったとしており、著者らの成績と差はないものと考えられる。

一方、以上の TG および BZ 刺激においては、胃液 pepsin の分泌は十分に惹起されており、N、GU および DU 群共に TG 刺激では  $P_{0-30\text{min}}$  分面で、BZ 刺激においては  $P_{0-60\text{min}}$  分面で pepsin が優位に高く、刺激後早期に分泌されるが、血中 PGI はむしろ遅れてごく軽度の上昇がみられる場合があるにすぎない。つまり胃液内への pepsin 分泌と血中への PGI 放出は、経時的に平行して起こるものではないことが示唆される。いずれにしても、以上の成績から G や histamine は PGI 血中放出に有効な刺激とは考え難い。

Ins 刺激法は、迷走神経を介した胃分泌反応を観察する上で現在なお高い評価を受け、各種刺激剤の中で最も強力な胃液 pepsin 分泌刺激法として広く認められている<sup>25)</sup>。

Waldum and Burhol<sup>26)</sup> および Paimela *et al.*<sup>27)</sup> は健常人および DU 患者に Ins 0.2 units/kg を持続静注し、120 分で血清 PGI 値に有意の上昇反応が見られたが、わずか 20% 程度の上昇にとどまったと報告している。しかし、Ins による低血糖は刺激後 20 分頃から起り胃液分泌を促進するが、われわれの観察では、この催起刺激は他の刺激と異なり血中 PGI レベルが多峰性あるいは波動を示して変動する型 (type A)、60~90 分以後に上昇する型 (type B) の高反応例がみられ、GU 群の type A ではびらん性変化がみられるなどの病態との関連性が示唆された。Ins 刺激では胃液 POP は  $P_{60-120\text{min}}$  分画が  $P_{0-60\text{min}}$  分画に比較して多く、他の刺激後の分泌態度とは異なることが指摘されよう。この点血中 PGI の type A あるいは type B との直接的な関連性は見出し難いが、低血糖催起による副交感神経刺激を介して血中への PGI 放出がおこる可能性は無視できないと考えられる。

S には pepsin 分泌促進作用と各種刺激に対する主細胞の感受性を高める作用がみられ<sup>28,29,30)</sup>、S が胃液 pepsin 分泌機構を調節する体液因子の一つと考えられている。血清 PGI については、Waldum *et al.*<sup>21)</sup> や Walde and Waldum<sup>31)</sup> は、生理学的に最少量の S (0.05 および 0.25 clinical units/kg/h) 投与で PGI の血中への放出が促進されるが、その増加率は Ins 刺激法<sup>26,27)</sup> の場合と同様に 20% 程度にとどまるとしている。本研究における観察でも、N および GU 群で、血清 PGI 値が S 刺激後 5~10 分の早期に小ピークを作って上昇する例があり、また、S 刺激により胃液 pepsin 分泌に遅れて 40~60 分に血清 PGI の上昇が軽度認められた。一方、DU 群ではその上昇はあまり認められず、むしろ低いし無反応であり、GU 群とは反応態度が異なっていた。この点、胃液 pepsin 分泌に調節的役割をもつ S が、刺激後早期にみられる血中 PGI の軽度な上昇に直接的作用を有しているように思われた。しかし、遅れてみられる GU 群および N 群における血清 PGI 上昇に S が直接関与するかどうかは疑問である。

以上より、各種刺激の中で Ins 刺激が TG、BZ 刺激に比較して N、GU および DU 群共に著しい胃液 pepsin 分泌が惹起されることが示された。また Ins 低血糖により迷走神経を介して胃液 pepsin 分泌のみならず、血中 PGI 放出が促される可能性がうかがわれる。前述のように Waldum and Burhol<sup>26)</sup> は、胃液 pepsin 分泌を著しく亢進する各種刺激条件下において、血中 PGI 値の上昇率がたかだか 20% 程度にとどまるとしているが、本来外分泌作用を営むように機能分化した主細胞は、た

とえ内分泌作用も営む可能性があったとしても極めて弱いと考えられる。DU 群ではとくに Ins 刺激に対する反応性あるいは感受性が高まっているばかりでなく、主細胞レベルにおいて、とくに baso-lateral membrane にも何らかの変化が生じ、PGI の血中放出がおきやすい状態が惹起されていると推測される。

一方、S 刺激後の反応をまとめると、N および GU 群では胃液 POP の増加反応はみられず、DU 群にのみ著明な増加がみられた。血中 PGI 値は N および GU 群で S 刺激後 40~60 分にかけて増加の傾向を示したが、DU 群は S 刺激に対して低あるいは無反応であった。この点、DU 群では S 刺激による胃液 pepsin 分泌と血中 PGI 放出が解離しているように見え、N および GU 群とは異なっていると推測される。つまり、この場合 DU と GU 間には血中 PGI 放出に差異のあることが示唆された。土井・矢花<sup>32)</sup> は DU 群では著明な胃液分泌亢進に対応する十分な内因性 S 分泌応答が得られず、duodenal brake 面に失調を来している可能性を論じた。DU 群では S に対する何らかの機能的変化が主細胞レベルにも生じているのかもしれない。

#### 4.3 胃粘膜組織内 IR-PGI 濃度および IR-PGI 陽性細胞について

このような胃液 pepsin および血中 PGI 放出反応を支配する因子として重要なのは、PGI 産生細胞と考えられるので、とくに胃体部粘膜 IR-PGI 濃度、IR-PGI 陽性細胞数とその分布について検索した。

IR-PGI は胃体部粘膜ばかりでなく胃角部、幽門前庭部および十二指腸粘膜にも広く検出されるが、特に主細胞が高密度に分布する胃体部粘膜に IR-PGI が高濃度に検出されることを明らかにし得た。そこで GU および DU 群の胃体部粘膜における IR-PGI 濃度の測定と、IR-PGI 陽性細胞を免疫組織学的に検出し、その細胞数を算定して対比を試みた。その分布状態は Samloff<sup>33)</sup>、Samloff and Lieberman<sup>34)</sup> の報告にほぼ一致するものといえよう。また、本研究においては粘膜組織内 IR-PGI 濃度と IR-PGI 陽性細胞数は密接な相関を示した。

DU 群における粘膜組織内 IR-PGI 濃度および IR-PGI 陽性細胞数は、GU 群に比較して有意の増加がみられた。生検材料と手術材料では値に差はあるが、上述の傾向は同様に認められた。つまり、血中への PGI 放出は、DU 群では IR-PGI 陽性細胞数が多く、粘膜内の IR-PGI 濃度が高いことと関連性があると推測される。しかし、GU 群では粘膜内 IR-PGI 濃度も低く、IR-PGI 陽性細胞数も少ないにも関わらず、DU 群に匹敵す

程の高 PGI 血症がみられる点に疑問が残る。

GU 群における高 PGI 血症の成立機序を推測すると、DU とは異なる面があると考えられる。GU の成因には  $H^+$  逆拡散<sup>35)</sup> や粘膜血流低下<sup>38)</sup> など胃粘膜防御機構の破綻が重要な役割を演じていると考えられており、これが随伴性胃炎の増悪を招き、主細胞からの PGI の leakage 現象を促進し、高 PGI 血症が惹起されるのではなかろうかと推測される。このような胃粘膜防御機構面の変化は、両潰瘍の A 期でとくに顕著で、治癒過程に伴って改善することが、高 PGI 血症の軽減に関連するものと考えられる。しかし、癒痕化した時期においても両潰瘍群の血中 PGI 値は、N 群に比較してなお高いことは、治療とくに  $H_2$  拮抗剤投与により血中 PG が上昇するという報告<sup>37)</sup> もあり、治療との影響を無視し得ないことが推測される。しかし、再発をくり返しやすすい潰瘍症としての神経性・体液性調節の異常や、高 PGI 血症をきたしやすい遺伝的素因と関連する可能性も否定し得ない。

## 5 結 論

GU および DU にみられる高 PGI 血症の成立機序と共に PGI の血中放出機序を明らかにすべく検討し、以下の知見を得た。

5・1 空腹時血清 PGI 値は、GU および DU 群で A、H および S 期のいずれにおいても N 群に比較して高値を示したが、ZES 群では N 群との間に差を認めなかった。また GU 群、DU 群とも A 期から H、S 期へと治癒に伴って、血清 PGI 値が明らかに低下した。

5・2 各種胃分泌刺激剤による血清 PGI 動態は、N および GU 群は Ins および S 刺激により有意の上昇がみられ、一方、DU 群は Ins 刺激時にのみ有意の上昇が認められ、両潰瘍群においてこれらの刺激に対する反応に差が見られた。

Ins 刺激後の血清 PGI 動態には、高反応を呈する例と低反応例に類型化でき、高反応と胃粘膜びらん性変化、胃酸分泌との間に関連性があることが推測された。

S 刺激では GU 群において血清 PGI 値の上昇がみられたが、DU 群ではそれらの変化はみられなかった。TG および BZ においても、類型化できるような一定の変動パターンは認められなかった。

5・3 胃液 POP は、N、GU および DU 群で TG、BZ および Ins による刺激で著明な分泌反応を認めた。しかし、S 刺激では DU 群のみに著しい分泌反応を見られ、N および GU 群では胃液 POP の上昇は DU 群に比較して低かった。

5・4 胃・十二指腸粘膜組織内 IR-PGI 濃度は、胃体部において他の部位に比較して著しい高値を示した。DU 群の胃体部粘膜組織内 IR-PGI 濃度は、GU 群に比較して有意の高値を示した。

5・5 胃体部粘膜組織内 IR-PGI 陽性細胞数は、生検および手術材料のいずれにおいても、DU 群では GU 群に比較して明らかな増加がみられた。また粘膜組織内 IR-PGI 濃度と IR-PGI 陽性細胞数は、密接な相関を示した。

以上より、GU と DU では主細胞における PGI の血中への放出機序に差があることが推測される。高 PGI 血症の要因として、GU では粘膜防御機構の破綻に伴う主細胞から PGI の leakage が関与し、一方、DU では胃底腺粘膜の主細胞の著しい増加が、血中 PGI 上昇機序に関連している可能性が推測された。

## 謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲をいただいた内科学第 1 講座谷内 昭教授、ご教示をいただいた札幌通信病院第 1 内科部長山田 哲博士、貴重な組織標本を提供下さった札幌厚生病院院長前田 晃博士ならびに協力いただいた諸先生に深謝いたします。

## 文 献

1. Samloff, I. M. and Liebman, W. M.: Radioimmunoassay of group I pepsinogen in serum. *Gastroenterology* **66**, 494-502 (1974).
2. Räsänen, V.: A radioimmunoassay for group I pepsinogen in human serum. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **18**, 700 (1980).
3. Axelsson, C. K., Nielsen, M. D. and Kappelgaard, A. M.: Solid-phase double antibody radioimmunoassay of pepsinogen I in serum. *Clin. Chim. Acta* **121**, 309-319 (1982).
4. 三木一正、一瀬雅夫、丹羽寛文、岡 博、織田敏次、降旗千恵、松島泰次郎、景山 節、高橋健治：Group I ペプシノーゲン (PGI) の radioimmunoassay 法の開発と内視鏡的正常者および消化性潰瘍患者血清 PGI 値。 *胃分泌研究会誌* **14**, 81-83 (1982)。
5. Ichinose, M., Miki, K., Furihata, C., Kageyama, T., Hayashi, R., Niwa, H., Oka, H., Matsushima, T. and Takahashi, K.: Radioimmunoassay of serum group I and group II pepsinogens in normal controls and patients with various disorders. *Clin. Chim. Acta* **126**, 183-191 (1982).
6. 一瀬雅夫、三木一正、降旗千恵、景山 節、丹羽寛文、岡 博、織田敏次、松島泰次郎、高橋健次：

- ヒト血清 group I ペプシノーゲン (PGI) の radioimmunoassay およびその血中濃度に関する検討. **日消誌** 79, 1098-1105 (1982).
7. 中目千之, 赤井裕輝, 後藤由夫: Radioimmunoassay 法による血清 group I pepsinogen (PGI) の臨床的研究. **日消誌** 79, 1568-1575 (1982).
  8. 川村 武, 石森 章, 小泉文明: 血中 group I pepsinogen (PGI) に関する臨床的研究—RIA 法と酸性蛋白分解酵素活性測定法との比較を中心として—. **日消誌** 80, 1720-1725 (1983).
  9. 藤井 謙, 矢花 剛, 植崎義一, 佐藤裕一, 畑 英司, 谷内 昭: 血清ペプシノーゲン・キット法の基礎的検討とその臨床応用知見. **医学と薬学** 12, 1518-1525 (1984).
  10. 崎田隆夫, 福富久之, 多賀須幸男, 三輪 剛, 大森皓次: 胃カメラ研修の実際. 中外医学社, 東京 (1972).
  11. 第9回 胃液測定法検討委員会報告: **日消誌** 69, 125-126 (1972).
  12. 第13回 胃液測定法検討委員会報告: **日消誌** 71, 206 (1974).
  13. 渡辺慶一: 酵素抗体染色法の手技—検出すべき抗原を含む組織細胞標本の処理法—. 渡辺慶一編集: 33-99. 学際企画, 東京 (1984).
  14. Samloff, I. M.: Pepsinogens I and II: Purification from gastric mucosa and radioimmunoassay in serum. **Gastroenterology** 82, 26-33 (1982).
  15. Waldum, H. L., Straume, B. K. and Burhol, P. G.: Radioimmunoassay of group I pepsinogens (PGI) and the effect of food on serum PGI. **Scand. J. Gastroenterol.** 14, 241-247 (1979).
  16. Samloff, I. M., Liebman, W. M. and Panitch, N. M.: Serum group I pepsinogens by radioimmunoassay in control subjects and patients with peptic ulcer. **Gastroenterology** 69, 83-90 (1975).
  17. Samloff, I. M., Varis, K., Ihamaki, T., Siurala, M. and Rotter, J.: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. **Gastroenterology** 83, 204-209 (1982).
  18. Waldum, H. L., Jorde, R. and Burhol, P. G.: The effect of a test meal on group I pepsinogens (PGI) and serum gastrin in persons with normal gastric H<sup>+</sup> secretion and in persons with achlorhydria. **Scand. J. Gastroenterol.** 15, 267-271 (1980).
  19. 川村 武, 石森 章, 佐藤恒明, 小泉文明: 血中 group I pepsinogen (PGI) に及ぼす各種食事負荷の影響ならびに胃液分泌能との対比. **日消誌** 81, 811-816 (1984).
  20. Waldum, H. L., Burhol, P. G. and Straume, B. K.: Serum group I pepsinogens and gastrin in relation to gastric H<sup>+</sup> and pepsin outputs before and after subcutaneous injection of pentagastrin. **Scand. J. Gastroenterol.** 13, 943-946 (1978).
  21. Waldum, H. L., Burhol, P. G. and Straume, B. K.: Serum group I pepsinogens during pentagastrin and secretin in man. **Scand. J. Gastroenterol.** 14, 761-768 (1979).
  22. 張 景明, 三木一正, 降旗千恵, 景山 節, 一瀬雅夫, 丹羽寛文, 岡 博, 松島泰次郎, 高橋健治: ガストリン筋注射刺激による血清 group I および II ペプシノーゲン (PGI および PGII) 値の変動. **日消誌** 80, 1349 (1983).
  23. Code, C. F.: Histamine and gastric secretion: a later look, 1955-1965. **Fed. Proc.** 24, 1311-1321 (1965).
  24. Samloff, I. M., Secrist, D. M. and Passaro, E.: Effect of betazole on serum group I pepsinogen levels: Relationship to gastric acid output in unoperated and postoperative patients. **Gastroenterology** 72, 845-848 (1977).
  25. 谷内 昭, 矢花 剛: 胃液分泌研究手法. **病態生理** 3, 949-957 (1984).
  26. Waldum, H. L. and Burhol, P. G.: The effect of insulin-induced hypoglycaemia on serum group I pepsinogens, serum gastrin and plasma secretin and on gastric H<sup>+</sup> and pepsin outputs. **Scand. J. Gastroenterol.** 15, 259-266 (1980).
  27. Paimela, H., Lalla, M. and Räsänen, V.: Serum group I pepsinogens after consecutive stimulations with insulin and pentagastrin in unoperated duodenal ulcer patients and in duodenal ulcer patients after proximal gastric vagotomy. **Scand. J. Gastroenterol.** 19, 52-55 (1984).
  28. Magee, D. F. and Nakajima, S.: Stimulatory action of secretin on gastric pepsin secretion. **Experientia** 24, 689-690 (1968).
  29. Nakajima, S., Nakamura, M. and Magee, D. F.: Effect of secretin on gastric acid and pepsin secretion in response to various stimuli. **Am. J. Physiol.** 216, 87-91 (1969).
  30. Kowalewski, K. and Kolodej, A.: Effect of secretin on the secretion of acid and pepsin by the totally isolated canine stomach. **Pharmacology** 12, 57-63 (1974).
  31. Walde, N. H. and Waldum, H. L.: The effect of secretin in physiological doses on serum group I pepsinogens (PGI) in man. **Hepatogastroenterology** 28, 322-323 (1981).
  32. 土井澄美, 矢花 剛: 胃・腸・脾相関からみた消化

- 性潰瘍に関する病態生理学的研究. 札幌医誌 53, 649-661 (1984).
33. Samloff, I. M.: Cellular localization of group I pepsinogens in human gastric mucosa by immunofluorescence. **Gastroenterology** 61, 185-188 (1971).
34. Samloff, I. M. and Liebman, W. M.: Cellular localization of the group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. **Gastroenterology** 65, 36-42 (1973).
35. Davenport, H. W.: Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. **N. Engl. J. Med.** 276, 1307-1312 (1967).
36. Kitajima, M., Wolfe, R. R., Trelstad, R. L., Alisop, J. R. and Burke, J. F.: Gastric mucosal lesions after burn injury: Relationship to  $H^+$  back diffusion and the microcirculation. **J. Trauma** 18, 644-650 (1978).
37. 犬飼政美, 伊藤 誠, 宮本忠寿, 安江直二, 友松 武, 横山善文, 勝見康平, 武内俊彦:  $H_2$ -受容拮抗剤の血清ペプシノーゲン動態に与える影響に関する検討. **胃分泌研究会誌** 15, 65-68 (1983).
- 
- 別刷請求先:  
(〒060) 札幌市中央区南1条西17丁目  
札幌医科大学内科学第1講座 藤井 謙