

血清ガストリン・レベルならびにその 日内変動に関する臨床的・実験的研究

打矢 透 矢花 剛

札幌医科大学内科学第一講座 (主任 和田武雄教授)

Clinical and experimental studies on serum gastrin levels and their circadian fluctuation patterns

Toru UCHIYA and Tsuyoshi YABANA

*Department of Internal Medicine (Section I), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. T. Wada)*

Summary

Fasting serum gastrin fluctuations were investigated in the morning. There were few differences in the value of three sera obtained at 5 min. intervals in normal controls, however, significant differences were found in the determinations of serum gastrin levels when obtained at 15 min. and/or one hour intervals in patients with gastric ulcer. Circadian fluctuations of serum gastrin levels were studied at 4 hour intervals for 24 hours. An almost constant pattern of gastrin fluctuation in normal control was found showing a peak during the daytime with a declining curve toward midnight.

Circadian gastrin levels revealed variable patterns, showing two or more peaks during the day or hardly any changes throughout the day in subjects with miscellaneous gastroduodenal diseases. In contrast, patients with duodenal ulcer consistently showed an increase of gastrin levels at night. Conjectures on the interrelationships among the disease states were made from the circadian fluctuation patterns of gastrin levels and the gastric acid secretions.

Serum gastrin levels rose faster in the hyperacidity group after injection of insulin intravenously. However, the increased ratio, expressed in percentage of the maximal gastrin increase against the basal gastrin level, was higher in the hypoacidity group. Therefore, a feedback mechanism regulated by gastric acid was surmised to participate in these results.

Animal experiments were undertaken in rats kept under restrained conditions in the cold (4°C). Rapid increases of serum gastrin levels during the stress period was found. The effects of several anti-peptic drugs upon the circadian serum gastrin levels were investigated clinically and experimentally. After drug administrations hardly any changes of gastrin levels were seen, however, a marked suppression of ulceration of the stomach was observed.

Summarizing the results thus obtained, it was surmised that the variation and/or increase of serum gastrin levels under stressed condition were not direct factors leading to damage of the gastric mucosa.

緒 言

Mc Guigan¹⁾ および Yalow and Berson²⁾ らによって血清ガストリンの radioimmunoassay による測定法が開発されて以来、血清ガストリンをめぐる多数の研究成績が報告されてきた。本来胃分泌は諸家の報告^{3,4,5)} にもみられる様に、空腹時においても一定のリズムを示すものであるから、胃酸分泌を主作用とするガストリンについても、当然それとの関係下に一定の変動を示すことが考えられるが、この点については知見に乏しい。ガストリンは幽門前

庭部のアルカリ性刺激や蛋白質・アミノ酸・アルコールなどの刺激によって、いわゆる G 細胞から分泌されることが知られているが、その分泌には迷走神経機能のいかんが関与し、胃の拡張運動の影響もみられる。したがって早朝空腹時の血中ガストリン・レベルを論ずるさいにはこれらの諸条件を考慮に入れる必要があるし、いわゆるストレスをうけた状態での変動も無視することはできない。

本研究においては、胃液の基礎分泌、および諸種胃・十二指腸疾患に関連して早朝空腹時における血清ガストリンの一定時間内での変動を調査し、次いでその日内変動を観

察すると共に、一定ストレスとしてヒトについてはインシュリン静注による低血糖刺激を施し、動物についてはラットを寒冷拘束下においてその変動態度を調べた。

また血中ガストリンの変動に対する薬物作用を観察するため、臨床的ならびに動物実験的に中枢性・胃局所性諸因子の影響を調査した。

実験方法

A. 臨床実験

1. 対象

内視鏡ならびに生検組織所見によって診断した萎縮性胃炎 34 例、胃潰瘍 62 例、十二指腸潰瘍 17 例、胃癌 8 例、および正常対照 volunteer 18 例である。萎縮性胃炎および胃潰瘍の随伴性胃炎については、これまで発表⁶⁾してきた基準を踏襲したが、今回はこれをさらに 7 点生検法によってその程度を分け、胃・十二指腸潰瘍は内視鏡的にその活動期のみを選んだ。これらの症例は男性 103 例、女性 36 例、計 139 例で、年齢は 17 歳より 75 歳に及ぶが、実験によってはこの中からその年齢・性・病態の上での等質化をはかる様につとめ、またすべての例について本研究に対する協力の承諾を得て調査を進めた。

2. 早朝空腹時血清ガストリン値の変動ならびに胃液分泌について

血清ガストリンの測定法はさきに発表⁷⁾した二抗体法により、胃液測定は経鼻的もしくは経口的に採液管を挿入して 10 分ごとに分画採取し、日本消化器病学会胃液測定委員会規定に準じて行なった。これらの実験はいずれの場合も前日の夕食後から 12 時間以上絶食を保たせ、午前 8 時前後から安静状態で行なった。血清ガストリンの変動については、まず 5 分間隔に 3 回採血してこれを測定したが、この場合にはその後直ちに胃液を基礎分泌とテトラ・ガストリン 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 筋注による刺激分泌とについて測定した。また胃潰瘍患者 5 例の協力を得て 15 分間隔 4 回、および 1 時間間隔 3 回採血による血清ガストリン値の変動を比較し、他の 5 例についての 5 分間隔における変動との間に結果を検討した。(なおこれらの例については続いて第 5 項の実験を行なった)

3. 血清ガストリン値の日内変動について

正常対照、萎縮性胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍および胃癌合計 70 例について、午前 8 時から 4 時間ごとに翌朝 8 時まで 7 回採血してガストリン値を測定した。この場合は特に毎回食前に安静を保たせた状態において実施し、疾患例については 24 時間以上薬物投与を中止して wash-out をはかった。得られた血清ガストリンの日内変動については、その変動の高低を吟味してパターン分類をはかり、さ

らに胃潰瘍例を選んで治療前と治癒期におけるその日内変動パターンの変化を比較した。

4. インシュリン刺激による血清ガストリン値の変動について

あらかじめ胃酸分泌 (maximal acid output, MAO) を測定した胃潰瘍、十二指腸潰瘍および萎縮性胃炎について普通インシュリン 0.1 U/kg を静注し、その注射前と注射後 10 分ごとに採血し、特に血糖値の著明に低下する 20 分目からは 3 分間隔で 50 分目まで採血を続けて血清ガストリン値を測定した。

5. 血清ガストリン値の変動に対する精神安定剤および抗コリン剤投与の影響について

さきにあげた胃潰瘍例 (第 2 項の実験対象) について、就寝前に n-Butylscopolamine, 40 mg を経口投与し、翌朝午前 7 時より 15 分間隔で 4 回、さらに 1 時間間隔で 3 回採血してガストリン値を測定した。同様に Diazepam, 10 mg 経口投与の影響についても調べた。

6. インシュリン刺激による血清ガストリン値の変動に対する精神安定剤および抗コリン剤投与の影響について

MAO 4.4~12.8 mEq/hr の間を示す 5 例の胃潰瘍について、n-Butylscopolamine, 40 mg 静注 10 分後に普通インシュリン 0.1 U/kg を静注し、血糖低下との関係をみつづ血清ガストリン値の変動を調べた。同一対象について日を異にして同様に Diazepam, 10 mg 静注時の影響についても観察した。

B. 動物実験

体重 200 g 前後の Wistar 系雄ラットを用い、24 時間絶食後に金網かごに拘束した状態で 4°C の低温室におき、5 分間、30 分間、および 60 分間拘束状態下のそれぞれ 10 匹を 1 群とし、血清ガストリン値を測定すると同時に、腺胃の びらんないしは潰瘍の形成状態を調べて Shay の潰瘍係数⁸⁾で表わした。

この実験に平行して以下の薬物投与の影響をみた。すなわち Sulpiride (10 mg/rat) および Basic aluminium sucrose sulfate (0.1 g/rat) はそれぞれを懸濁液として実験開始 10 分前に胃内へ注入し、Diazepam (0.1 mg/rat) および n-Butylscopolamine (0.2 mg/rat) はそれぞれを実験 10 分前に筋注し、さらに Urogastrone (1 mg/rat) は実験開始 10 分前に腹腔内へ注射して、前記同様に寒冷拘束下において。それらの 5 分間、30 分間および 60 分間拘束各群 5 匹ずつについて血清ガストリンおよび胃粘膜変化への影響を観察して対照群の成績と比較した。

なお Alcian-blue および PAS 染色による粘膜ムコ多糖の態度を比較調査した。ラットの血清ガストリン測定には

ガストリン・リア・キット (Dinabot Lab.) を使用したが、本法の基礎的吟味成績は別に報告⁹⁾した。

実験成績

A. 臨床実験

1. 早朝空腹時における血清ガストリン値の変動——5分間隔測定値について

Table 1 (a) に示すごとく、各対象群について5分間隔、3回測定値を比較すると、正常対照12例の平均は72.8±21.0 pg/ml を示す。これを各測定時の平均値についてみると、初回69.6±21.6、2回目69.5±18.4、3回目79.2±30.0 pg/ml と、3回目測定値はやや高値を示すが、それらの平均値の間には有意の差を認めない。

これは病的対象群についても同様で、Table 1 (b) のごとく各時点を通しての平均は、胃潰瘍群38.3±10.1、十二指腸潰瘍群57.1±6.0、萎縮性胃炎群79.2±36.6 pg/ml を示し、この場合にもそれぞれの平均値間には有意差を認めない。胃潰瘍ではその萎縮性変化合併の程度別に、また萎縮性胃炎についてもその程度別にみたが、個々の症例による差異は大きい。5分間おきに測定したガストリン値の間には、病的対象群においても著しい差異は認められなかった。

しかし、見方を変えて各例の測定値の変動をみるため、各回ごとの実測値の差の平均について吟味すると、Table 1 (c) のごとく正常対照群では、初回と2回目、初回と3回目、および2回目と3回目それぞれの間の差異は9.0±4.9、17.7±21.2、16.0±17.6 pg/ml を示し、これらの間には有意

Table 1 (a) Comparison of basal serum gastrin levels determined for 3 times at 5 min. intervals on normal controls

Cases	Serum gastrin (pg/ml)				
	1 st	2 nd	3 rd	Difference between maximum and minimum	Mean± S. D.
1	67	74	80	13	73.7±6.5
2	90	74	86	16	83.3±8.3
3	80	74	80	6	78.0±3.4
4	68	58	68	10	64.7±5.8
5	52	54	64	12	56.7±6.4
6	88	91	100	12	93.0±6.2
7	74	84	58	26	72.0±13.1
8	30	35	34	5	33.0±2.6
9	86	96	158	72	113.3±39.0
10	90	74	66	24	76.7±12.2
11	30	44	68	38	47.3±19.2
12	80	76	88	12	81.3±6.1
Mean±S. D.	69.6±21.6	69.5±18.4	79.2±30.0	20.5±18.7	72.8±21.0

Table 1 (b) Mean of basal serum gastrin levels determined for 3 times at 5 min. intervals on normal controls and subjects with various gastroduodenal diseases

Subjects	No. of cases	Serum gastrin (pg/ml)			
		1 st	2 nd	3 rd	Mean± S. D.
Normal control	12	69.6±21.6	69.5±18.4	79.2±30.0	72.8±21.0
Gastric ulcer	16	37.2±9.5	39.3±10.2	38.4±15.6	38.3±10.1
without atr. gastr.	7	35.3±9.3	43.1±13.2	40.3±21.4	39.6±12.9
with slight atr. gastr.	7	37.1±7.5	35.6±6.6	34.9±1.6	35.9±5.1
with advanced atr. gastr.	2	44.0±4.8	38.5±12.0	44.0±19.8	42.2±3.2
Duodenal ulcer	3	54.0±25.1	53.3±17.0	64.0±17.8	57.1±6.0
Atrophic gastritis	22	80.7±40.2	79.1±36.8	77.9±39.5	79.2±36.6
slight	11	71.5±36.5	72.1±30.1	62.5±30.1	68.7±30.8
advanced	11	89.8±43.4	86.2±42.8	93.3±42.9	89.7±40.3

Table 1 (c) Differences of serum gastrin levels among 3 time determinations at 5 min. intervals

Subjects	No of cases	Differences of serum gastrin among each determination (pg/ml)			
		1 st — 2nd	1 st — 3rd	2nd — 3rd	Mean± S. D.
Normal control	12	9.0±4.9	17.7±21.2	16.0±17.6	14.2±4.6
Gastric ulcer	16	6.9±8.3	5.6±8.7	9.0±10.4	7.2±1.7
without atr. gastr.	7	7.8±11.6	7.6±11.1	12.3±14.1	9.2±2.6
with atr. gastr.	9	6.2±5.9	4.0±6.5	6.4±6.0	5.5±1.3
Duodenal ulcer	3	10.0±5.3	10.0±8.7	12.0±8.7	10.7±1.2
Atrophic gastritis	22	16.3±15.8	17.7±13.1	19.8±16.1	17.9±1.8
slight	11	9.8±10.3	14.2±11.9	14.7±15.7	12.9±2.7
advanced	11	22.3±18.0	21.3±13.7	24.9±15.6	22.8±1.9

差が認められる ($p < 0.05$). 同じく胃潰瘍群, 十二指腸潰瘍群および萎縮性胃炎群についても, 例数の少ない十二指腸潰瘍群以外はすべてにおいて, 各測定値間の差を吟味すると有意と測定された ($p < 0.05$).

つまりさきの平均値の比較においては個々の測定値の増減が相殺されるために有意な差異を認め得なかったが, 各回の実測値の上で吟味すると, それらの間には有意の変動が認められた. ただしこれらの変動する幅を測定値の上からみると, 正常対照群の平均値は 14.2, 胃潰瘍群 7.2, 十二

指腸潰瘍群 10.7 pg/ml で, 高度の萎縮性胃炎群の 22.8 pg/ml を除けば全般的には 10 pg/ml 前後の変動を示すに止まる.

念のため Fig. 1 にこれらの血清ガストリン値の平均を対象別に比較したが, 正常対照群と胃炎のない胃潰瘍群との間には有意の差で胃潰瘍群の方が低値を示し ($p < 0.02$), 軽度の萎縮性胃炎群とこれとほぼ同程度の胃炎を伴う胃潰瘍群との比較でも胃潰瘍の方に有意の差で低値を認めた ($p < 0.02$).

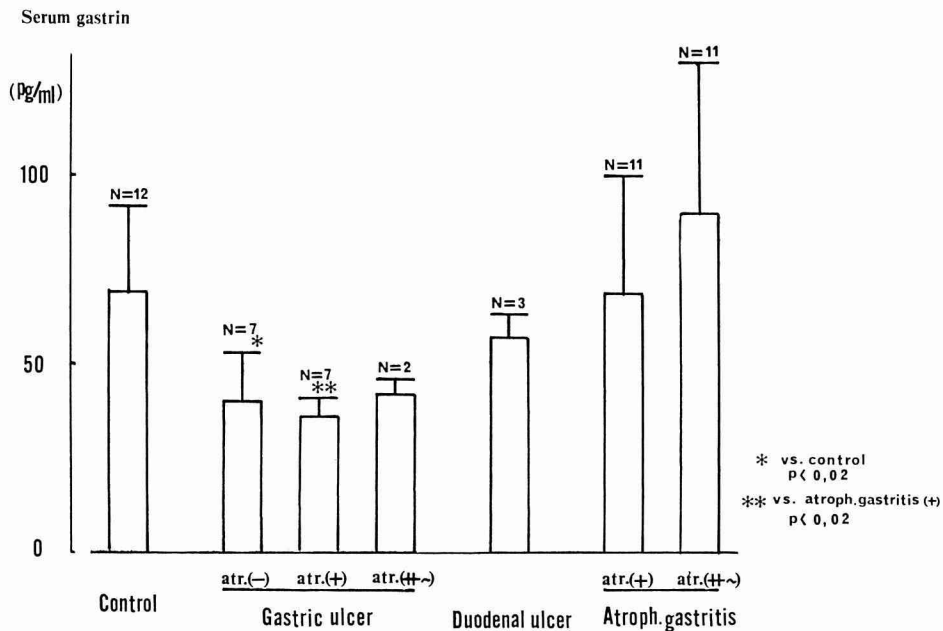


Fig. 1 Comparison of serum gastrin levels of various subjects—mean of the levels determined 3 times at 5 minute intervals

2. 早朝空腹時における血清ガストリン値の変動—
15分間隔測定値について
Table 2(a) に示すごとく, 胃潰瘍 5 例における 15 分間

隔 4 回の測定値について, それぞれの最高値と最低値の差をみると 20, 38, 90, 80 および 40 pg/ml で, それらの平均は 53.6 ± 29.9 pg/ml である. 同時に他の胃潰瘍 5 例につ

いて5分間隔3回測定を行うと、最高値と最低値の差はそれぞれ17, 20, 8, 9および11 pg/mlで、それらの平均はTable 2(b)のごとく13.0±5.2 pg/mlである。したがって15分間隔測定時の方が5分間隔測定のそれよりも明らかに変動が大きく、それらの間には有意の差がみられた(p<0.05)。

Table 2(a) Basal serum gastrin levels determined 4 times at 15 min. intervals on subjects with gastric ulcer

Subjects	Serum gastrin (pg/ml)					
	7:00 a.m.	7:15	7:30	7:45	Difference between max. and min.	Mean±S. D.
T. K.	46	43	51	31	20	42.8±8.5
M. U.	88	120	82	110	38	100.0±18.0
T. M.	210	260	210	170	90	212.5±36.9
Y. A.	270	200	230	190	80	222.5±35.9
N. I.	150	145	170	130	40	148.8±16.5
Mean±S. D.					53.6±29.9	

Table 2(b) Basal serum gastrin levels determined 3 times at 5 min. intervals on subjects with gastric ulcer

Subjects	Serum gastrin (pg/ml)				
	1 st	2 nd	3 rd	Difference between max. and min.	Mean±S. D.
N. K.	30	47	30	17	35.7±9.8
U. E.	50	39	30	20	39.7±10.0
S. T.	38	30	33	8	33.7±4.0
I. W.	38	33	42	9	37.7±4.5
W. T.	58	47	58	11	54.3±6.4
Mean±S. D.				13.0±5.2	

Table 2(c) Basal serum gastrin levels determined 3 times at one hour intervals

Subjects*	Serum gastrin (pg/ml)				
	7:00 a.m.	8:00 a.m.	9:00 a.m.	Difference between max. and min.	Mean±S. D.
T. K.	46	48	50	4	48.0±2.0
M. U.	88	120	110	32	106.0±16.4
T. M.	210	260	260	50	243.3±28.9
Y. A.	270	270	250	20	263.3±11.5
N. I.	150	190	110	80	150.0±40.0
Mean±S. D.				37.2±29.2	

* The same subjects in Table 2(a)

3. 早朝空腹時における血清ガストリン値の変動—

1時間間隔測定値について

Table 2(a)に示した同一群について、毎1時間、3回血清ガストリン値を測定した。すなわちTable 2(c)のごとく症例により最高値と最低値との差は4, 32, 50, 20および

80 pg/mlを示し、その平均は37.2±29.2 pg/mlである。これらの症例の15分間隔測定値についてはTable 2(a)に示したが、変動の大きさは53.6±29.9 pg/mlで両者の間には差異を認めなかった。

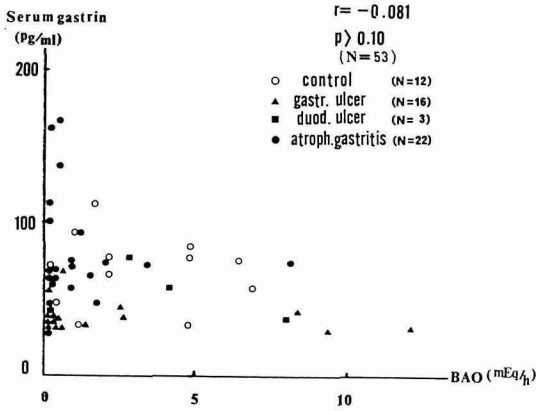


Fig. 2 (a) Correlation between basal acid output (BAO) and serum gastrin level.

4. 早朝空腹時における血清ガストリン値と胃酸分泌 (basal acid output, BAO ならびに maximal acid output, MAO) について

各種対象 53 例についての血清ガストリン値と BAO との関係を図 2(a) に示したが、それらの間には相関性を認められなかった ($r = -0.081, p > 0.10$)。またテトラ・ガストリン刺激による MAO との関係においても、Fig. 2(b) のごとく血清ガストリン値は相関性を示さない ($r = -0.290,$

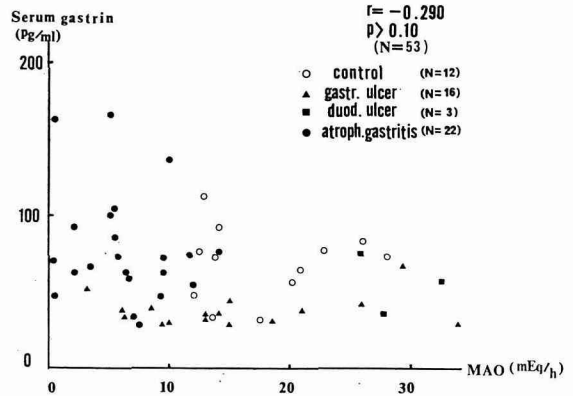


Fig. 2 (b) Correlation between maximal acid output (MAO) and serum gastrin level.

$p > 0.10$)。しかし対象別に吟味すると、萎縮性胃炎高度群 22 例のみは有意ではないが逆相関性の傾向をうかがわれた ($r = -0.369, p < 0.10$)。

5. 血清ガストリンの日内変動について

対象別の各測定時における血清ガストリン値の平均を図 3 に示したが、一見して病的対象群では正常対照群よりも著明な日内変動がみられ、その変動には日内リズムを推測させる様な一定の時間的傾向を認めることができない。

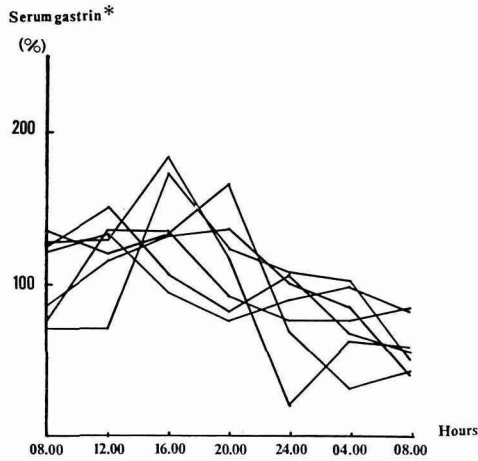
Table 3 Circadian fluctuation of serum gastrin levels of various subjects

Subjects	No	Serum gastrin levels (Pg/ml)						
		8:00 a.m.	12:00 p.m.	4:00 p.m.	8:00 p.m.	0:00 a.m.	4:00 a.m.	8:00 a.m.
Normal control	7	85.0±70.2	93.7±61.9	101.3±69.0	94.0±87.4	57.0±41.8	50.7±29.8	45.9±29.2
Gastric ulcer	36	87.0±74.5	123.4±131.1	210.2±300.2	185.7±301.1	175.3±401.5	83.9±91.0	132.3±231.9
Duodenal ulcer	9	82.9±74.6	125.3±107.1	68.2±43.2	68.7±52.4	67.3±35.6	97.7±67.0	85.8±61.2
Atrophic gastritis	10	92.8±90.6	220.8±292.9	129.1±136.0	373.4±690.3	158.7±298.5	289.1±530.1	87.4±56.9
Gastric cancer	8	73.7±41.8	131.6±98.2	116.1±72.7	193.1±175.9	99.1±69.3	105.3±56.0	111.0±58.9

Fig. 3(a)~(e) には各疾患群についての血清ガストリン値の日内変動を示した。図には個々の動きを、各時点のガストリン値の平均値に対する百分率で表わしてある。すなわち Fig. 3(a) に示すごとく、正常対照群では大体そのピークは日中にみられ、午後 8 時ころまでは一定レベルを保つが、以後は夜半から翌朝にかけて低下する。この様な傾向と共に、その変動の幅も以下に示す疾患群に比較すると狭い。

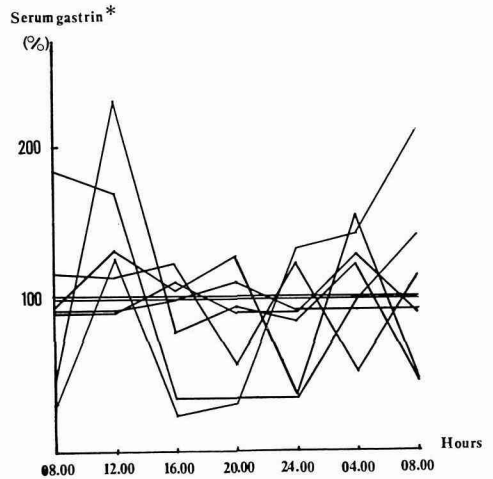
胃潰瘍群では Fig. 3(b) のごとく比較の変動が大きい、そのピークは大体正常対照群と同様にほぼ日中に見られる。しかし中には血清ガストリンの日内変動が極めて少ない例が見られて注目された。この点は十二指腸潰瘍群にお

いても同様で、Fig. 3(c) のごとくガストリン値の動きが極めて少ない例を認めたが、特に日中の血中レベルがむしろ低くて夜間にピークを示す例が認められ注目された。胃癌群は症例数が少ないが、Fig. 3(d) のごとく、午後 8 時にピークを示す例がみられる一方、この場合にも少数の変動の少ない例が見出された。これを萎縮性胃炎群についてみると Fig. 3(e) のごとく、これまでの群に比較してとくに著明な頻回の変動を示す例と、一方ほとんど変動を示さない例がみられた。つまり対照群に比較すると、血清ガストリン値の日内変動は疾患群の方が極めて多種多様な変動を示した。



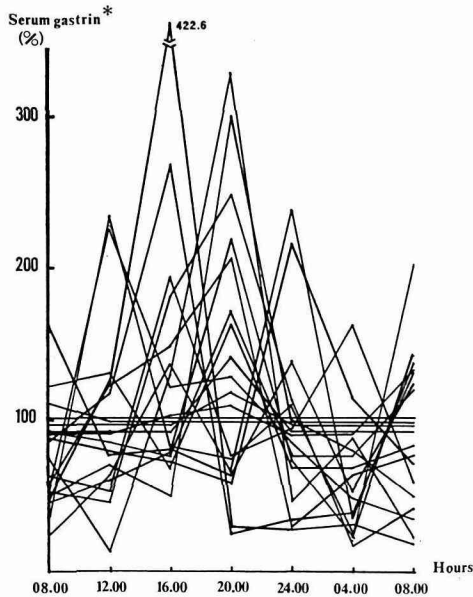
* Each level of serum gastrin indicates per centage against respective mean concentration during 24 hrs.

Fig. 3(a) Circadian fluctuation of blood gastrin levels—on normal control.



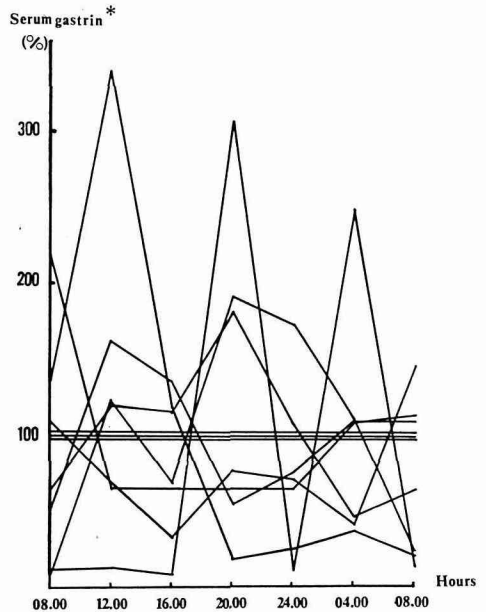
* Each level of serum gastrin indicates per centage against respective mean concentration during 24 hrs.

Fig. 3(c) Circadian fluctuation of blood gastrin levels—on duodenal ulcer.



* Each level of serum gastrin indicates per centage against respective mean concentration during 24 hrs.

Fig. 3(b) Circadian fluctuation of blood gastrin levels—on gastric ulcer.



* Each level of serum gastrin indicates per centage against respective mean concentration during 24 hrs.

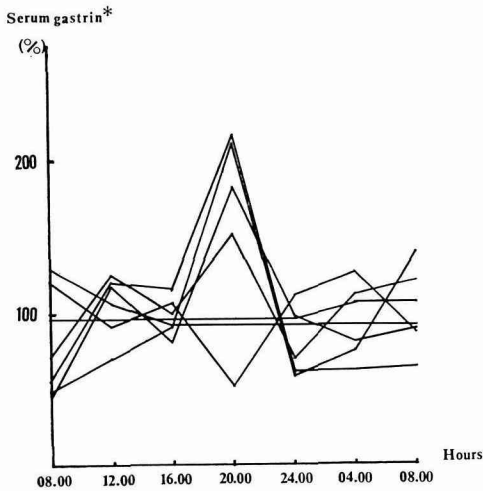
Fig. 3(d) Circadian fluctuation of blood gastrin levels—on gastric cancer.

6. 血清ガストリン値の日内変動の型分類について

これらの日内変動パターンをみると、正常対照群は日中に高値を保ち夜半より翌朝にかけて低下する、いわば正常パターンを示す。この点胃潰瘍群では同様に正常パターンを呈しつつもその高低や変動の回数が比較的著しい例と、一方ではほとんど変動を示さない例がみられ、また十二指

腸潰瘍群ではこのほかに夜間にピークを示す例がみられた。一方萎縮性胃炎群ではさらに時間帯の上で正常パターンとは全く無関係の大きい変動を頻回に示す例と、変動の極めて少ない例とがみられた。

こうした血清ガストリン値の日内変動が標準偏差 ($\pm 1\sigma$)



* Each level of serum gastrin indicates per centage against respective mean concentration during 24 hrs.

Fig. 3(e) Circadian fluctuation of blood gastrin levels—on atrophic gastritis.

の変動範囲内に止まる例を A 型, その範囲を越えるピークが 1 回認められるものを B 型, 2 回以上にわたってみられるものを C 型とすると, Table 4 に示すごとく正常対照群は 7 例すべてが B 型であるのに対して, 胃潰瘍・萎縮性胃

炎・胃癌群ではほぼ各型にわたって認められ, 十二指腸潰瘍群では主として A および C 型が認められた。

7. 血清ガストリンの日内変動パターンとその変動の幅, および胃酸分泌能 (MAO) との関係について

対象のいかに問わずこれを型別にみると, Table 5 のごとく A 型の早朝空腹時血清ガストリン値平均は 41.2 ± 10.7 , B 型は 84.9 ± 28.8 , C 型は 119.2 ± 34.6 pg/ml を示し, C 型の血清ガストリンがやや高い。

それらの MAO は, 十二指腸潰瘍群では血清ガストリンの日内変動パターンのいかに関わりなく高値で, 次いで正常対照群, 胃潰瘍群, 萎縮性胃炎群および胃癌群の順

Table 4 Incidence of three types of circadian fluctuation of serum gastrin levels

Subjects	Type	A	B	C	Total
Normal control		0 (0)*	7 (100)	0 (0)	7
Gast. atr.		3 (30)	6 (60)	1 (10)	10
Ulc. vent.		11 (30.5)	14 (39)	11 (30.5)	36
Ulc. duod.		4 (44)	0 (0)	5 (56)	9
Carc. vent.		1 (12.5)	6 (75)	1 (12.5)	8
Total		19	33	18	70

* parentheses indicates percentage.

Table 5 Basal serum gastrin level, difference of gastrin levels between maximum and minimum during 24 hr., and maximum acid output (MAO) of various subjects classifying A, B and C types on circadian gastrin fluctuation

Type	Subjects	Basal Serum Gastrin (pg/ml)	Difference of gastrin between max. ~ min. during 24 hr. (pg/ml)	MAO (mEq/hr)
A	Ulc. vent.	54.2 ± 49.4	0 ~ 80	8.8 ± 3.06
	Ulc. duod.	40.0 ± 11.5	0 ~ 20	20.8 ± 5.9
	Gast. atr.	31.0 ± 1.7	0 ~ 3	4.1 ± 6.4
	Carc. vent.	50	5	0.14
	Mean \pm S. D.	41.2 ± 10.7		8.5 ± 8.9
B	Normal Control	85.0 ± 70.2	15 ~ 217	17.9 ± 5.7
	Ulc. vent.	60.0 ± 32.5	70 ~ 858	9.2 ± 2.8
	Gast. atr.	125.2 ± 106.4	63 ~ 1050	7.2 ± 5.4
	Carc. vent.	69.2 ± 43.9	33 ~ 270	2.4 ± 4.6
	Mean \pm S. D.	84.9 ± 28.8		9.2 ± 6.5
C	Ulc. vent.	162.6 ± 150.9	80 ~ 1710	14.7 ± 9.1
	Ulc. duod.	116.0 ± 89.3	57 ~ 275	29.2 ± 3.1
	Gast. atr.	78	2044	2.3
	Carc. vent.	120	73	0
	Mean \pm S. D.	119.2 ± 34.6		11.6 ± 13.4

序を示した。型別にこれを見ると、A型 8.5 ± 8.9 , B型 9.2 ± 6.5 , C型 11.6 ± 13.4 mEq/hrを示し、これらの平均値の間には有意の差は認められなかった。

血清ガストリン値の変動の幅については、それが比較的大きいB型とC型との間には著しい差異は認められないが、対象別にこれを見ると Table 5のごとく胃潰瘍と萎縮性胃炎の中には、とくに変動の著しい少数例を認めた。これらの現象と病態との関係を吟味したが、今回調査の限りにおいては特別の変化を見出すことはできなかった。

疾患群ごとに型別のMAOを比較すると、十二指腸潰瘍群のA型のMAOは 20.8 ± 5.9 であるが、C型では 29.2 ± 3.1 mEq/hrと高く ($p < 0.05$)、胃潰瘍群ではA, Bおよび

C型はそれぞれ 8.81 ± 3.06 , 9.2 ± 2.8 , 14.7 ± 9.1 mEq/hrを示した。したがって血清ガストリンの日内変動の大きい例ほどMAOが高い傾向を示すと見える。しかし萎縮性胃炎においては各型間のMAOに差異を認めなかった。

8. 胃潰瘍の治療前後における血清ガストリンの日内変動パターンについて

Table 6のごとく、胃潰瘍の治癒過程に伴う血清ガストリンの変動と胃酸分泌能との間について調査した。血清ガストリン値の平均はその活動期および癒痕期との間に著差はなく、胃酸分泌能においてもBAO, MAOを通じて差異を認めなかった。

Table 6 Circadian serum gastrin fluctuations in patients with gastric ulcer before and after treatment

Case	Age	Sex	Serum gastrin levels (pg/ml)						Type	BAO (mEq/hr)	MAO (mEq/hr)		
			8:00 a.m.	12:00 p.m.	4:00 p.m.	8:00 p.m.	0:00 a.m.	4:00 a.m.				8:00 a.m.	
1	43	M.	Bef.	115	82	180	135	135	125	72	B	0.03	10.16
			Aft.	66	56	88	90	86	86	115	B	0.07	9.90
2	52	M.	Bef.	90	110	104	135	86	75	70	B	0.80	8.44
			Aft.	66	72	78	90	57	64	86	C	1.20	12.00
3	33	M.	Bef.	40	40	40	44	40	40	40	A	3.21	24.01
			Aft.	40	62	52	40	62	60	48	A	4.22	15.50
4	58	F.	Bef.	110	160	108	180	150	104	170	C	0	1.84
			Aft.	86	135	260	210	125	104	105	B	0	0.27
Mean \pm S. D.			Disease stages				Fasting serum gastrin				BAO	MAO	
			Bef. (active stage)				52.0 \pm 32.5				1.0 \pm 1.5	11.1 \pm 9.3	
			Aft. (healed stage)				59.5 \pm 45.7				1.4 \pm 2.0	9.4 \pm 6.5	

しかしこれを血清ガストリンの日内変動パターン、およびその酸度の上からみるとある程度の変化がみられ、活動期にB型を示した1例(No. 2)は治癒期にC型へ移り、BAO, MAOは共に正常域の範囲内ではあるがわずかに上昇を示した。また活動期にMAOが著しく低かったC型の1例(No. 4)は癒痕期にはB型へと移行しMAOはさらに減少を示した。他の2例はBおよびA型のままで変化を示さなかったが、MAO 24.0 mEq/hrと異常高値を示したA型例(No. 3)は癒痕期には15.5 mEq/hrと減少し、B型の1例(No. 1)では活動期にはMAO 10.16 mEq/hr、治癒期には9.9 mEq/hrを示して共に正常域の分泌能を示した。

9. インシュリン静注刺激による血清ガストリンの変動について

Table 7のごとくインシュリン刺激後の血清ガストリンは大体30分ないし45分後にピークに達する変動を示す。このガストリン上昇の最高値と刺激前値との比から上昇率

を求めると150~200%の間を示した。しかしその上昇の傾向は必ずしも全例に等しくみられるわけではないので、血糖低下率とガストリン上昇率との関係を吟味したが、その間には有意の関係は認められなかった ($r=0.274$, $p > 0.05$)。

このストレス下のガストリン上昇率を疾患別にみると、胃潰瘍群は平均 $180.6 \pm 78.4\%$ 、十二指腸潰瘍群は $138.2 \pm 17.5\%$ と前者の方が高く、その間には有意の差異が認められた ($p < 0.05$)。萎縮性胃炎は2例のみであるが上昇率平均は $174.5 \pm 0.7\%$ を示した。

これをさきの血清ガストリンの変動型別に吟味すると、Table 8に示すごとくB型においてはピークに達する時間は平均 38.0 ± 4.8 分、C型の平均は 34.0 ± 1.7 分で、後者つまりガストリン変動の生じやすい群の方が早くピークに達する。しかし血清ガストリンの上昇率はB型の平均 $170.3 \pm 66.3\%$ に対してC型のそれは平均 $147.0 \pm 11.0\%$ で、前者の方がむしろ高かった ($p < 0.05$)。

Table 7 Changes of serum gastrin level after insulin injection and the type of circadian serum gastrin fluctuation

Case	Age	Sex	Dx.	Type	MAO	Time (min.) after insulin injection														Increased ratio (between peak and basal in %)	
						0	10	20	23	26	29	32	35	38	41	44	47	50	60		90
N. J.	41	M.	U. D.	B	37.84	130	110	104	125	105	120	150	120	122	(170)	122	104	140	115	90	130.8
T. I.	38	M.	U. D.	C	28.72	86	80	106	102	178	105	(136)	132	108	128	104	132	108	100	130	158.1
T. K.	28	M.	U. D.	B	23.10	136	122	126	120	124	70	140	118	138	138	(155)	110	140	122	145	114.0
M. N.	43	M.	U. D.	B	18.22	132	160	118	86	155	174	198	195	180	(200)	174	165	148	155	150	151.5
A. K.	20	M.	U. D.	C	18.10	110	126	105	120	104	148	136	(150)	140	122	114	122	112	128	110	136.4
K. H.	24	M.	U. V.	B	20.21	108	66	54	56	75	56	(110)	90	86	105	70	72	75	62	52	101.9
S. K.	70	F.	U. V.	A	17.11	60	220	250	190	140	175	190	240	295	380	(490)	380	280	115	112	816.7
H. T.	20	M.	U. V.	B	12.36	62	75	64	40	72	140	160	(220)	150	190	176	160	90	71	88	354.8
N. T.	57	M.	U. V.	B	8.54	180	190	174	160	192	190	228	290	295	(400)	168	280	295	200	200	222.2
T. K.	60	M.	U. V.	B	6.72	94	114	86	124	126	124	122	148	105	(150)	120	130	146	138	114	159.6
K. M.	45	F.	U. V.	B	5.44	100	92	114	86	80	88	136	(150)	126	136	118	122	115	118	104	154.0
S. K.	61	M.	U. V.	C	5.58	150	110	152	160	148	186	190	(220)	100	170	98	165	180	132	110	146.7
I. K.	52	M.	U. V.	B	4.01	40	46	46	45	40	45	58	58	44	40	(70)	48	52	45	46	175.0
T. H.	21	F.	G. afr.	B	4.56	115	90	104	135	150	(200)	90	90	82	75	72	65	48	86	65	173.9
Y. U.	62	M.	G. afr.	B	4.12	174	180	148	132	170	192	280	(290)	210	305	260	260	240	230	180	166.7

○ : peak value of gastrin level

Table 8 Changes of serum gastrin level after insulin injection on A, B and C types of circadian gastrin fluctuation

Type	No. of cases	Serum gastrin level (pg/ml)		Increased ratio (NB×100)	Time arrived at maximum (min.)
		Before insulin (B)	Maximum(M)after ins.		
A	1	60	490	817	44
B	12	110.9±43.3	184.3±93.2	170.3±66.3	38.0±4.8
C	3	115.3±32.3	168.7±45.0	147.0±11.0	34.0±1.7

Table 9 Comparison of the increased ratios of serum gastrin after insulin injection dividing the subjects with MAO below 8 mEq/hr and over 18 mEq/hr

MAO	NO.	Increased ratio after insulin (%)	Statistical differences
below 8mEq/h	7	191.9±77.4	P<0.05
over 18mEq/h	6	131.4±24.0	

これらのことからすると、インシュリン刺激に応ずる血清ガストリン値の上昇は、B型の方がC型よりもやや遅れはするが、その上昇レベルはむしろ高いといえる。

これを胃酸分泌面からみると、ガストリン上昇率とMAOとの間にはTable 9のごとくMAO 18 mEq/hr以上の群ではガストリン上昇率の平均は131.4±24.0%であるが、MAO 8 mEq/hr以下の群では平均191.9±74.4%を示し、MAOの低い群でのガストリン上昇率の方が明らかに高かった(p<0.05)。つまりインシュリン刺激による血清ガストリンの上昇反応には、同時にもたらされる胃酸

分泌による抑制作用の影響を無視できないものと考えられる。

10. 血清ガストリンの変動に与える抗コリン剤および精神安定剤投与の影響について

さきに対照実験を試みたさいの同一対象(Table 2に相当する)に対して、それぞれ24時間以上の間隔で就寝前にn-Butylscopolamine, 40 mgおよびDiazepam, 10 mgの臨床的常用量を経口投与して、翌朝の血清ガストリン値の変動に対する影響をみた。

早朝空腹時血清ガストリンを15分間隔4回測定時の変動は、Table 10(a), (b)のごとくn-Butylscopolamine投与後においては平均38.2±24.4 pg/ml、Diazepam投与後においては平均66.2±33.8 pg/mlを示した。これらの対象はさきに吟味したさいのガストリン変動は平均53.6±29.9 pg/mlであり、その成績に比較すると有意の影響は認められなかった。この点は1時間間隔に3回ガストリンを測定した結果に比較しても同様でTable 10(b)のごとくn-Butylscopolamine投与時の変動は平均57.6±48.3 pg/mlであるのに対してDiazepam投与時の平均は77.2±46.4 pg/mlを示した。

Table 10(a) *Effects of medicines on serum gastrin level determined at 15 min. intervals*

Subjects treated with	Serum gastrin (pg / ml)					Difference between max. and min.	Mean ± S. D.
	7:00 a.m.	7:15	7:30	7:45			
n-Butylscopolamine:							
1. T. K.	54	52	45	45	9	49.0±4.7	
2. M. U.	150	100	140	152	52	135.5±24.2	
3. T. M.	220	210	230	280	70	235.0±31.1	
4. Y. A.	250	210	220	230	40	227.5±17.1	
5. N. I.	170	180	190	180	20	168.8±23.9	
Mean±S. D.						38.2±24.4	
Diazepam							
1. T. K.	52	80	88	70	36	72.5±15.5	
2. M. U.	105	210	190	120	105	156.3±51.5	
3. T. M.	330	260	230	260	100	225.0±90.4	
4. Y. A.	320	300	280	330	50	307.5±22.2	
5. N. I.	190	190	150	160	40	172.5±20.6	
Mean±S. D.						66.2±33.8	

Table 10(b) *Effects of medicines on serum gastrin level determined at one hour intervals*

Subjects treated with	Serum gastrin (pg / ml)				Difference between max. and min.	Mean ± S. D.
	7:00 a.m.	8:00 a.m.	9:00 a.m.			
n-Butylscopolamine:						
1. T. K.	54	51	51	3	52.0±1.7	
2. M. U.	150	160	165	15	158.3±7.6	
3. T. M.	220	280	170	110	223.3±55.1	
4. Y. A.	250	310	210	100	256.7±50.3	
5. N. I.	170	135	110	60	138.3±30.1	
Mean±S. D.					57.6±48.3	
Diazepam :						
1. T. K.	52	68	58	16	59.3±8.1	
2. M. U.	105	180	230	125	171.7±62.9	
3. T. M.	330	330	450	120	370.0±69.3	
4. Y. A.	320	270	270	50	286.7±28.9	
5. N. I.	190	170	115	75	158.3±38.8	
Mean±S. D.					77.2±46.4	

いずれにしてもこれら条件下の薬物投与は少なくとも翌朝の血清ガストリン変動には影響を与えないといえるが、むしろそれぞれ常用量の範囲内の影響であることと、測定時間と薬効の発揮される時間との間については十分には吟味し得なかった。

11. インシュリン刺激による血清ガストリンの上昇反応に対する抗コリン剤および精神安定剤投与の影響について

胃潰瘍例に3日間の間隔を置いてインシュリン静注刺激前10分にそれぞれ n-Butylscopolamine, 40 mg および

Table 11 Effects of medical treatments on the increase serum gastrin after insulin injection

Case	age	sex	MAO (mEq/h)	Ins. ↓ Time(min.) after insulin injection								Increased ratio (between max. and before in %)	
				before	0	15	30	35	40	45	60		
U. I.	63	M.	8.7	A.	180	220	220	150	170	280	150	160	155.5
				B.	115	160	155	225	230	250	180	200	217.4
T. K.	30	M.	12.8	A.	110	120	88	210	140	125	165	86	190.9
				B.	56	43	100	66	60	64	76	74	178.6
F. K.	62	M.	10.6	A.	165	170	155	390	380	320	290	290	236.4
				B.	115	88	115	240	170	110	140	76	208.7
Y. M.	75	F.	8.5	A.	290	330	430	370	560	740	1150	1000	396.6
				B.	230	370	200	230	500	420	580	540	252.2
T. M.	65	F.	4.4	A.	270	230	290	340	470	470	620	490	229.6
				B.	135	105	115	115	105	115	145	145	107.4
Mean ± S. D.				A.								241.8±92.4	
				B.								192.9±54.5	

A : n-Butylscopolamine medicated B : Diazepam medicated

Table 12 Changes of serum gastrin level and ulcer indices (Shay) of rats kept under restrained condition in the cold (4°C)

Cold-restrained time (min.)	0	5	30	60
Serum gastrin (pg/ml)	59.2±12.8 (N=10)	75.3±18.8 (N=10)	102.0±49.2 (N=10)	81.8±34.3 (N=10)
Ulcer index	0 (N=10)	0.10±0.1 (N=10)	3.08±2.2 (N=10)	6.96±5.4 (N=10)

Diazepam, 10 mg を静注して、前後の血清ガストリン変動に対する影響を調べた。Table 11 のごとくインシュリンによる血清ガストリン上昇率は n-Butylscopolamine 投与時には 241.8±92.4%，Diazepam 投与時には 192.9±54.5% で、後者の前処置の方がガストリン上昇率の上でやや低値を示した。インシュリン・ストレスによってもたらされるガストリン上昇には、わずかではあれ中枢静穏作用の方が局所の抗コリン作用よりも抑制効果が大きいともみれるが、さきに述べた胃潰瘍での対照成績での上昇率は平均 213.1±83.6% であるから (Table 7)，その成績に比較すればむしろ有意といえるわけではない。またガストリン分泌に影響する他の因子、すなわち幽門前庭部の酸度やその拡張運動等への影響についても同時に考慮を払わなければならぬ。

B. 動物実験

1. ラットにおける寒冷拘束ストレス実験と血清ガストリンの変動について

血清ガストリン・レベルがほぼ一定になる様に飼育条件に配慮したラットを用いたが、その対照値は Table 12 のごとく 59.2±12.8 pg/ml を示した。これを寒冷拘束下におくと、拘束 5 分群の血清ガストリンは 75.3±18.8，30 分群 102.0±49.2，および 60 分群 81.8±34.3 pg/ml を示し

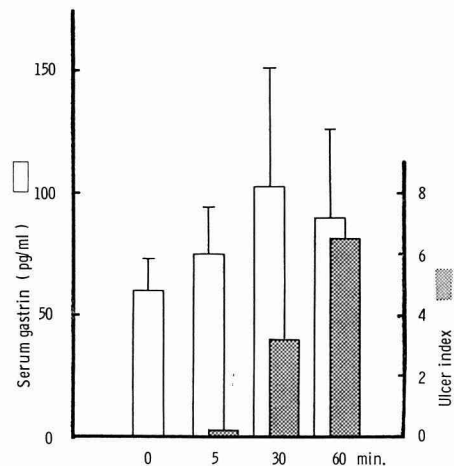


Fig. 4 Changes of serum gastrin levels and ulcer indices in rats under restrained condition in the cold (4°C).

た。すなわち寒冷拘束 30 分目までは明らかに血清ガストリンの上昇がみられ、60 分目においてはやや低下する傾向がみられた。

これらの群の腺胃粘膜の変化を潰瘍係数で表わすと Table 12 および Fig. 4のごとく、5分拘束群 0.10 ± 0.10 、30分拘束群 3.08 ± 2.24 、60分拘束群 6.96 ± 5.39 と経時的にその増加を認めた。

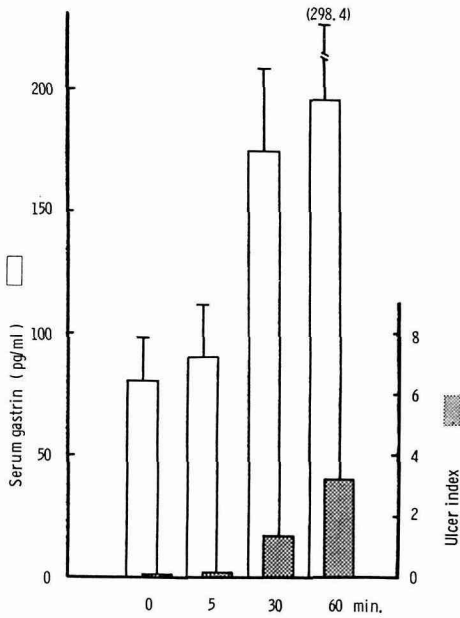


Fig. 5 (a) Changes of serum gastrin levels and ulcer indices under the same condition in Fig. 4—in rats treated with Sulpiride.

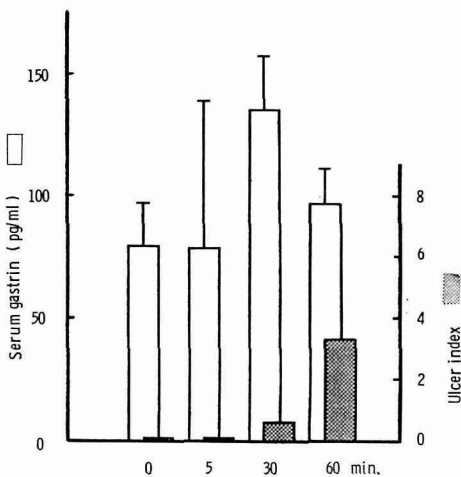


Fig. 5 (b) Changes of serum gastrin levels and ulcer indices under the same condition in Fig. 4—in rats treated with Diazepam.

Alcian-blue ならびに PAS 染色による粘膜ムコ多糖の局在性を鏡検下に調べると、拘束 5 分目以後まず粘膜表面の PAS 陽性物質が失われ、同時に Alcian-blue 可染性ムコ多糖も腺管腔から次第に失われて、これらの変化は時間と共に増強し、60 分群においてはそのいずれをも見出すことができなかった。

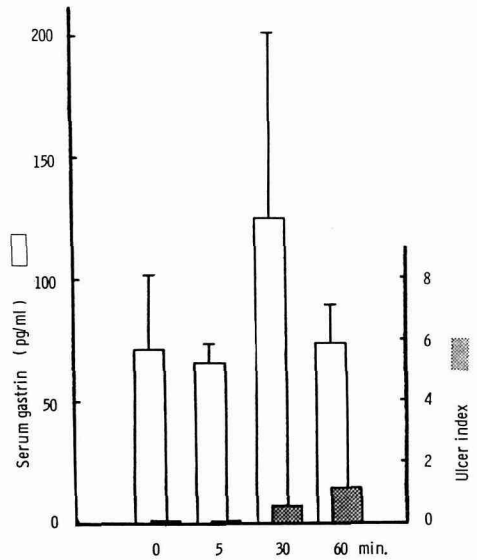


Fig. 5 (c) Changes of serum gastrin levels and ulcer indices under the same condition in Fig. 4—in rats treated with n-Butylscopolamine.

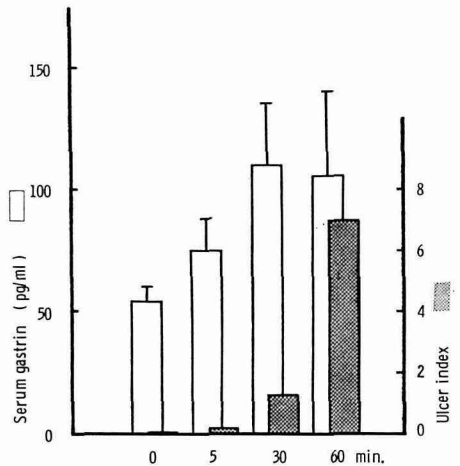


Fig. 5 (d) Changes of serum gastrin levels and ulcer indices under the same condition in Fig. 4—in rats treated with Basic aluminium sucrose sulfate.

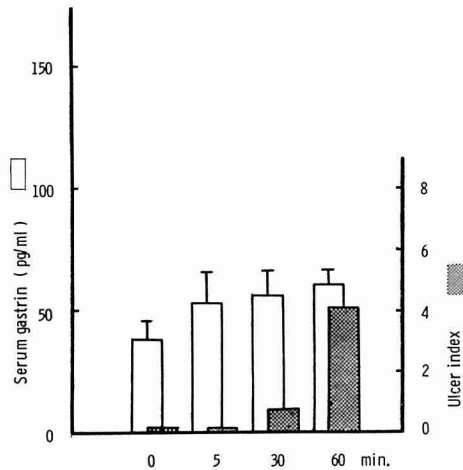


Fig. 5 (e) Changes of serum gastrin levels and ulcer indices under the same condition in Fig. 4-in rats treated with Urogastrone.

2. 2, 3の薬物投与による影響について

以上と同一条件下においた実験群5匹ずつに、あらかじめ薬物による前処置を施してその影響を比較した。すなわち Fig. 5(a)~(e) に示すごとく血清ガストリン値の変動については、Diazepam, n-Butylscopolamine および Basic aluminium sucrose sulfate 投与群はいずれもが正常対照群のそれとほとんど差異を示さないが、Urogastrone 投与群はこの点対照血清ガストリン値も他群よりはやや低かったが寒冷拘束後のガストリン上昇は著明に抑制された。

これを胃粘膜変化の点についてみると、拘束30分群の潰瘍係数は Diazepam 群 0.56 ± 0.58 , n-Butylscopolamine 群 0.56 ± 0.35 および Urogastrone 群 0.72 ± 0.65 を示し、対照群の 3.08 ± 2.24 に比較するといずれの群においても有意の低下を示した ($p < 0.05$)。つまりこれらの因子には本条件下の潰瘍形成に対する明らかな抑制効果を認めた。この点 Sulpiride 群は 1.32 ± 2.32 , Basic aluminium sucrose sulfate 群は 1.28 ± 1.70 を示し、共に潰瘍係数の低下傾向は認められるがさきの三者ほどには抑制効果は著明でなかった。

腺胃粘膜のムコ多糖染色の比較でも潰瘍係数にみられる傾向に一致する結果が得られた。

総括ならびに考察

ガストリンの単離・合成の成功^{10,11)} 以来消化管ホルモンに関する研究は急速に展開され特にその血中動態、組織内存在様式などについての基礎的、臨床的研究が活発^{12~16)} に行われているが、その血中レベルを論ずる研究は始めにとりあげられながら、今日においてもなお未解決の問題を

多数に残している。とくにガストリンがG細胞から分泌される機序には種々の因子が関与するから、他のホルモンにみられる feed-back 機構ほどにはこれを単純化して考えることはできない。消化機能にあずかるホルモンという特殊性にも関連して、各種の食品の接触によってガストリン分泌はそれぞれに応じた刺激をうけ、また前庭部の拡張運動、迷走神経作用、さらには中枢支配下の諸因子によっても影響される¹⁷⁾。したがってそこに関与する諸条件を考えると、正常ないしは病的状態における血中ガストリン濃度を論ずるにあたっては、かりに早朝空腹時の安静状態においてこれを調べるとしても、どの程度の範囲内に諸因子の影響をうけて変動するか、それを明らかにする必要がある。

ここにおいて正常、病的対象それぞれについて早朝空腹時の安静状態での短時間内の変動をみるべく、毎5分おきに3回採血してそれぞれのガストリン値を比較した。その結果、各回の平均値についての吟味においてはいずれの対象においても有意の差異は認められなかった。

しかし平均値を求めて吟味するさいには測定値の増減が相殺されるから、変動そのものの吟味を目的とする場合には実測値の差についての検討が必要となる。今回は試みた3回のそれぞれの成績の間の差について吟味すると正常対照群、病的対象群を問わず、3回の測定値の変動の間には有意の差異が認められた。中でも萎縮性胃炎群のごとく血清ガストリン・レベルの高い例においては特にその差が大きかった。しかしこれらの変動する測定値をみると ± 10 pg/ml 前後であり、これは本測定法そのものの再現性ならびに測定域の吟味のさいに認められる範囲内の数値に相当する。したがって実際上の問題としてはこの radio-immunoassay によって血清ガストリンを測定する場合には、この程度の変動は無視しても差しつかえないものと考えられる。

この様にして測定した早朝空腹時の血中ガストリン値を比較すると、大体これまでに得られた対象別の成績に一致する。しかし今回はとくに胃潰瘍の随伴性胃炎の有無とその程度を分けて、これと大体等質の正常対照群・萎縮性胃炎群との間を比較したが、胃炎合併のみられない胃潰瘍群では正常対照群よりも血清ガストリン値は低く、胃炎合併胃潰瘍群は同程度の萎縮性胃炎群よりも血清ガストリン値は低い。こうした傾向は胃潰瘍の形成に伴う胃酸分泌能の変化との関係をうかがわせるし、その点との間になんらかの意味をもつ現象といえるかもしれない。

次に協力を得られた胃潰瘍例を対象として、さらに毎5分、毎15分および1時間間隔でのガストリン値の変動を比較した。その結果5分間隔に比較すると15分間隔での

測定結果は明らかに大きい変動を示し、15分間隔実験群について再度1時間間隔の変動を調べたが、この間には有意の差はみられなかった。

このことは15分間までの5分ごとの変動をみる場合には、本測定法の測定誤差を含めて考えればその間の変動の程度は許容できるといえるが、それ以上の時間帯にわたって、いわゆる空腹時安静状態での血中ガストリン値を論ずる場合にはそれ相応の変動が存在し得ることを考慮しなければならない。その間には局所的に、あるいは中枢性に種々のG細胞分泌刺激が影響するであろうし、またガストリンそのものの代謝過程も関与することが考えられる。当然胃酸基礎分泌にみられるリズムなどとの間にも関連性が推測されるので、胃酸分泌能との関係を検討した。

結果的には酸分泌低下を示す萎縮性胃炎群のみが血清ガストリン・レベルとの間に逆相関性をうかがわせたが、いずれの対象群についても、また全対象群を通じての結果においても、早朝空腹時の血中ガストリン値と胃酸分泌能との間には相関性を見出すことはできなかった。したがって早朝空腹時の血中ガストリン値の病態生理学的意義を特定の疾病状態に関連して論じようとするれば、その基礎レベルの調査には慎重を要することももちろん、さらにガストリン分泌を促す等の方法を通じて分泌反応の上でこれを見ることも必要であろう。

ところでガストリンの日内リズム、ないしはその変動に関する知見についてであるが、正常対照群は正午から夕刻にかけてほぼ一定した血中レベルの上昇を示し、胃潰瘍の一部にもこれに類する態度がみられるが、その他の病的対象群では一般に日内変動がはげしく多様を極める。中でも十二指腸潰瘍群では、夜半においてもガストリン値の上昇を示す例がみられる一方、24時間を通して平坦なレベルに終始する例がみられる。萎縮性胃炎群にも頻回にその増減する例と変動の少ない例がみられ、胃癌では夕刻から就寝時に上昇する例を認めた。

つまり正常群の示すパターンは大体日中に高値を示す正常パターンと呼べるものであるが、その他の病的対象群においては多様な変動がみられて一定傾向をとらえることができない。しかし対照群に比較すると病的対象群では不特定の時間帯にピークが出現し易いことと、反面また変動の少いことが、比較的特徴的な二様のパターンともみられ、この様な態度は消化性潰瘍において比較的著明であり、萎縮性胃炎のさいにはその変動が不定の傾向を示すといえる。しかしそれらの再現性を臨床的に追求することはむずかしいので、一応日内変動の大きさ(一定時間帯に測定した24時間における血清ガストリン値の増減する幅)によってこれを類型化することを試みた。

すなわち、各測定値の平均を求めてその標準偏差を越えるピークの出現する頻度によってこれを分類した。すべての測定値がその範囲内($\pm 1\sigma$)にあるもの、つまり変動の極めて少ない例をA型、各測定値のうち1回だけその範囲を越えるピークを示すものをB型、そのピークが2回以上にわたって出現するもの、つまり変動の著しい例をC型に分けた。

結果的には正常対照群は全例がB型で、胃潰瘍、胃癌群がこれに次いで高い頻度でB型を示した。しかし萎縮性胃炎群では特に日内変動パターンがまちまちでA、BおよびC型それぞれが認められ、胃潰瘍・胃癌群にもB型以外にAおよびC型を示す例を認めた。十二指腸潰瘍群についてはこの点AとCの2型に分かれる傾向が注目され、今回はB型は見出されなかった。

ガストリンの日内変動については、さきにも教室から発表¹³⁾したが、その場合には夜間の胃液分泌および食餌による分泌応答との関係に注目し、さらに臨床的にその変動についての機序を追求する必要性を指摘した。その後Ketterer, Creutzfeld 一派¹⁸⁾は消化性潰瘍を主な対象として同様の観察を試み、十二指腸潰瘍患者での夜間ガストリン・レベルの上昇に注目すると共に、胃手術例においてはその影響によって幽門部の拡張や迷走神経機能の賦活される状態が血中ガストリンの上昇をもたらすことを説いた。Ganguli¹⁹⁾らは、著者と同様に食餌摂取と夜間の各時点における測定に配慮を加えて正常対照群について検討し、血清ガストリンには特定のリズムは見出されないが、夜間においてはそのレベルに低下を認めることを述べると共に、食前の採血時間に留意してその変動への影響を避けるべきであるとしている。

これらの知見は教室においてさきにも触れ、また今回も再確認したところでMoore⁵⁾らも大体同様の成績を報告している。Moore¹⁹⁾らはしかし食餌摂取の影響下に血中ガストリンにも日内リズムが認められ、日中、特に夕刻のピークが注目されるとしているが、今回対照群にみられた知見はその点に一致するといえよう。さらに24時間絶食下に観察した場合には胃酸分泌は夕刻から一時的に上昇を示したが、血中ガストリンはほとんど変動しなかったとし、食餌摂取の影響を指摘している。

著者らはすでに夜間における胃酸分泌と血中ガストリンの変動を、特に脳波の持続的観察下に吟味して、胃酸分泌はEEG検査の上でのREM睡眠期に一致して認められるが血中ガストリンの動きはこれと無関係であることを報告¹⁴⁾した。その結果基礎胃液分泌には自律性が認められると共に、血中ガストリンの動きには幽門前庭部局所の刺激応答が中枢機能のいかによりも支配的な役割を演ずるこ

とを推論した。この点についてはむしろより多面的に、かつ多数例での検討が必要であるが、今回は関連して特に疾病群での血中ガストリン変動に注目して吟味を加えた。

まず血中ガストリンの日内変動パターンと、早朝における基礎血中ガストリン・レベルおよび胃酸分泌の関係をみたが、血中ガストリン変動が著しいC型はややガストリン・レベルが高値で、その変動が極めて少ないA型は最も低値であった。しかしMAOを通してみた胃酸分泌はガストリン日内変動パターンのいかに関わりなく十二指腸潰瘍群で高く、正常対照群、胃潰瘍群、萎縮性胃炎群の順を示した。

疾患群別に血中ガストリンの変動パターンと胃酸分泌の関係をみると、十二指腸潰瘍群ではC型のMAOは明らかにA型のそれよりも高く、胃潰瘍群でもMAOレベルはC, B, 次いでA型の順を示した。つまりこれらの疾患群においては、血中ガストリンの日内変動の大きい例が比較的胃酸分泌も高いといえる。ただし萎縮性胃炎群はガストリン・パターンのいかにかわりなく胃酸分泌は低値である。したがってMoore¹⁹⁾らも認めている健康対照者でのリズム以外に、病的対象者においては、特に消化性潰瘍の場合にはガストリン分泌がある程度病態に関連して特徴的な変動を示し、これには胃酸分泌能が関係をもつものと考えられる。

これを胃潰瘍の活動期と治癒期について比較すると、治癒経過に伴い胃酸分泌能の正常化が認められる例においては血中ガストリンの日内変動パターンも比較的静穏なBないしA型の動きを示し、反対に夜間にガストリン値の上昇を示したC型の1例では、潰瘍そのものは治癒期に相当しながら胃酸分泌はかえって過酸現象を示した。これらの点は潰瘍の再燃化傾向との関係からすると極めて示唆的な症例であり、今後に追究の余地があるものと考えられる。さきに著者らとの協同研究において奥瀬は²⁰⁾、消化性潰瘍例について血中コルチゾール・パターンをガストリン・レベルと共に検討し、さらにこれを臨床心理分析・自律神経機能検査結果との間に対比した結論として、血中ガストリンの日内変動が著しい例には血中コルチゾール・パターンも正常リズムを脱するものがみられ、心理的にも不安定点が高いことを認めて、これらの変化は、いわゆる心身医学的立場からする平衡失調に該当するものであり、消化管の部分的な病態生理上の異常性に帰することはできないとしている。今回の結果もそうした考え方を裏づけるものとみてよからう。

関連して今回はヒトに対するストレスとしてインシュリン静注刺激を施してガストリン変動を検討した。すでにインシュリンによる低血糖催起が胃分泌刺激法として有用で

あることは確立されているが、近年はこれをガストリン分泌との関係面にも応用して迷走神経切断術の前後、アドレナリン投与あるいはBeta-adrenergic blocker 投与前後等にわたる研究がみられ、特に十二指腸潰瘍例についてはBaron, Hansky 一派のGirvani²¹⁾ら、Stadil and Rehfeld²²⁾、あるいはStadil²³⁾の発表がある。それらの結果によると自律神経機能が正常に保たれ(迷走神経切断術等を施さずに)、特に胃酸によるfeed-backがかからないように配慮をした実験によると、十二指腸潰瘍ではインシュリン投与後には明らかに正常対照よりも血中ガストリン値の上昇率が高いという。

今回は十二指腸潰瘍5例、胃潰瘍8例および萎縮性胃炎2例についてその血中ガストリンの日内変動パターンと胃酸分泌(MAO)を対比しつつインシュリン刺激による血中ガストリンの上昇反応を調べたが、高酸群が必ずしも高い血中ガストリンの上昇を示すとは限らず、むしろ低酸群の中に高い上昇率を示す例が認められた。おそらくはインシュリン刺激後の胃酸増加がG細胞のガストリン分泌を抑制した結果によるものと考えられる。このことはインシュリン刺激のもたらす作用が壁細胞とG細胞とのいずれに効果を及ぼすかが問題であるが、従来インシュリン刺激後の胃酸分泌は血糖値の低下との間に密接な関係があり、本条件下においてはインシュリン注射20分目ころに血糖値の最低低下を認め、胃酸分泌はその前後から急速に高まるものとされている。今回の成績で血中ガストリンの上昇態度をみると、そのピークはほとんどの例が30分以後44分にわたってみられ、明らかに酸分泌に平行するか、むしろそれよりも遅れて認められる。したがってこの場合のG細胞からのガストリン分泌には、壁細胞からの胃酸分泌の影響が密接に関連しているとみることができると

一方これを血中ガストリンの日内変動パターンの上でみると、インシュリン刺激後の血中ガストリン上昇はC型で最も早く平均34分でピークに達するが、その上昇率は147%に止まった。B型ではその上昇ピークはやや遅れて平均38分にみられ、上昇率は170%を示した。ガストリン分泌に対するインシュリン刺激反応の感受性について、時間的にはC型の方がB型よりも鋭敏に反応するとみれないでもないが、その反応態度を上昇率の上からみると早く反応する方がむしろ上昇率が低い。おそらくはさきにも触れた様に、特に十二指腸潰瘍例等では胃酸分泌によって血中ガストリンの上昇にfeed-backがかけられるためと考えるべきであろう。

さてこれらのストレスによるガストリン分泌反応が、どの程度まで消化性潰瘍の治療を目的に一般応用される抗コリン剤・向精神薬等の影響をうけるか、この点についても

調べた。すなわち n-Butylscopolamine および Diazepam の常用量を前夜投与したさいの翌朝の血清ガストリン変動への影響をみたが有意の変化は認められなかった。また当日注射法によってこれらの前処置を施した結果においても、同様に血中ガストリンの変動には影響は見出されなかった。最近 Bennett²⁴⁾ らは、Diazepam は基礎胃液(無刺激状態下の)分泌を抑制するが、ペンタガストリン刺激による胃酸分泌には影響しないことを述べ、十二指腸潰瘍患者においては夜間の基礎分泌亢進が Diazepam によって抑制されることに意義があるといっているが、あるいは夜間に血中ガストリン・レベルの上昇を認める C 型等についてその点への影響を検討すれば、それを抑制することがあるのかもしれない。しかし実際上夜間の胃液分泌と血中ガストリン変動を同時に調べる上には多くの困難を伴うので、これまで得られた知見の一部はさきに述べた通りであるが、なお検討すべき点であろう。

ここにおいて寒冷拘束ストレス下においたラットの実験に訴えて血清ガストリンの変動をみ、この点に対する薬物作用を検討した。すなわち、

寒冷拘束ラットは、これまで発表²⁵⁾してきた通り 5, 30, 60 分と拘束時間を延ばすにしたがって潰瘍係数の上昇を示すが、血中ガストリンは 30 分をピークとして 60 分目にはむしろ低下の傾向を呈した。この場合粘膜ムコ多糖はびらんや潰瘍の形成に平行して著明な変化を示した。

これらの対照成績に対して、中枢への作用薬としては Diazepam ならびに Sulpiride を、抗ガストリン作用の点ではその効果を説かれる Urogastrone を、抗コリン作用を目的にしては n-Butylscopolamine を、さらに局所的に抗ペプシン粘膜底護作用をもつ Basic aluminium sucrose sulfate を、それぞれの適応基準によって投与して比較実験を試みた。その結果程度の差こそあれいずれについても対照群に比較して明らかに潰瘍係数の低下、つまり潰瘍形成予防効果がみられた。このうち血中ガストリン値の低下をもたらしたのは Urogastrone のみで、その他については対照群のレベルとの間に著差を認め得なかった。

これらの事実から推測すれば、ガストリン分泌の亢進は必ずしも消化性潰瘍発生の直接的な原因とは考え難い。むしろそれがもたらす酸分泌亢進が、同時にみられる血中コルチゾールの上昇などに関連して粘膜ムコ多糖の変化を生じ、そこでの barrier の破壊から水素イオンの“back diffusion”が営まれて粘膜内での蛋白分解酵素の活性化がみられたり、あるいは活性アミンの放出によって潰瘍やびらんの形成にいたるのかもしれない。ストレスとは、これらのいずれの場面においてであれ、その“引きがね”を引く因子を共通的に総称するものであるから、その意味では

急速なガストリンの異常分泌も消化性潰瘍のストレス要因の一つに加えることができるのかもしれない。それが潰瘍発生の直接的な役割を演じないことは、Zollinger-Ellison 症候群での潰瘍形成には極めて長期間の高ガストリン血症、過酸現象が条件とされることや、ガストリン静注実験による消化性潰瘍発生の困難性からもうかがえるし、逆に血中ガストリン値の常に低い消化性潰瘍が認められることから推測される。

これらの結論として消化性潰瘍と血中ガストリンとの間を治療の上で考えるとすれば、とくに夜間における胃酸分泌亢進との関係上夜間の血中ガストリン変動には留意すべきであろう。血中ガストリン変動が正常パターンを示すと共に胃酸分泌もまた正常範囲内にあることが、望ましい一つの治療目標といえるのかもしれない。

結 論

いわゆる基礎的血中ガストリン値を論ずるさいの早朝における測定条件を吟味し、同時にその日内変動パターンの有無、ストレスによる変動、さらにその点に対する薬物作用のいかんを臨床的に、また一部動物実験的に検討して以下の知見を得た。

1. 早朝空腹時の血清ガストリン測定については、正常対照人について 5 分間隔で 3 ないし 4 回採血した範囲内においては、多少の変動は認められるにしても大体 radio-immunossay 系の誤差範囲内に止まる。したがって一般にはほぼ一定した測定値を得ることができるといえるが、特に測定値が高値を示す病的対象ではその変動も大きくなる点に留意が必要である。

2. これを 15 分間隔で吟味するとその変動の幅は 5 分間隔の場合よりも大きくなり、その間には有意の差が認められる。この点は 1 時間間隔で吟味しても同様である。当然これらの変動には幽門前庭部局所の刺激条件のほか、中枢性・神経性因子、その他の種々の影響が関与するものと推測される。したがって血中ガストリン・レベルを論ずるには、その基礎的レベルの測定のほかに、分泌刺激を施して反応性をみることも必要であろう。

3. 血中ガストリンの日内変動をみると、正常対照人については、ある程度日中から夕刻にかけての上昇パターンが得られ夜間は低下する。しかし病的対象についてはその変動が大きく、特に十二指腸潰瘍では夜間にも血清ガストリンの上昇をみるのが少なくない。胃潰瘍は正常パターンのほかに、日内変動のほとんどみられない例や、頻りに変動する例がみられ様ではない。萎縮性胃炎においてはその変動はさらに多様である。

4. 以上を通じて血清ガストリンの日内変動がその平均

値の標準偏差 ($\pm 1\sigma$) 以内にある, いいかえれば変動の極めて少ない A 型, 24 時間内に 1 回のみ 1σ を越えるピークを示す B 型, および頻回にピークの出現する C 型に類型化すると, 正常対照群は主として B 型, 十二指腸潰瘍は A ならびに C 型, 萎縮性胃炎, 胃潰瘍および胃癌では B 型を主とするが, A, C 各型にわたって認められた。

5. これらの血中ガストリンの日内変動の病態特徴を胃酸分泌能との関係面から検討し, 胃酸分泌の亢進群には比較的変動パターンが多く, 特に十二指腸潰瘍の C 型では夜間の胃酸分泌に関連することが考えられ, また A 型については胃酸刺激による G 細胞からのガストリン分泌抑制との関係がうかがわれた。

6. 臨床的にはインシュリン静注ストレスによる血中ガストリン上昇率を比較し, 高酸群は低酸群よりもより早期にガストリン上昇を示すが, 上昇率は低値に止まった。これはおそらくは胃酸による feed-back の影響によるものと推測された。

7. これらインシュリン・ストレスによる血中ガストリン上昇反応への薬物効果を吟味したが, 今回の実験範囲においては抗コリン剤・向精神薬の影響はみられなかった。

8. 寒冷拘束ストレス下のラットについての実験を行い, 血中ガストリンの上昇はその潰瘍係数との間に平行することを認めた。

9. この対照実験に対する抗潰瘍剤各種, 向精神薬の前処置による影響をみたが, Urogastrone のみが血中ガストリン上昇を抑制し, その他はガストリンの変動には影響を及ぼさなかった。しかし潰瘍形成の上にはいずれもが対照群との間に差異を示し, それぞれの予防効果を示した。以上を通じ血中ガストリンは必ずしも消化性潰瘍形成の直接的原因とはなり得ないが, その変動条件の一部には病態生理学的意義があることを推論した。

文 献

- McGuigan, J. E.: Immunochemical studies with synthetic human gastrin. *Gastroenterology* **54**, 1005-1011 (1968).
- Yalow, R. S. and Berson, S. A.: Radioimmunoassay of gastrin. *Gastroenterology*. **58**, 1-14 (1970).
- 和田武雄: 胃液分泌の臨床. 日内会誌 **50**, 651-691 (1961).
- Ganguli, P. C. and Forrester, J. M.: Circadian rhythm in plasma level of gastrin. *Nature* **236**, 127-128 (1972).
- Moore, J. G. and Wolff, M.: The relation of plasma gastrin to the circadian rhythm of gastric acid secretion in man. *Digestion* **9**, 97-105 (1973).
- 藤田伊久雄: 胃液分泌の臨床的研究—慢性胃炎について. 札幌医誌 **37**, 1-11 (1970).
- 矢花 剛, 阿部 弘, 谷内 昭: Gastrin radioimmunoassay に関する基礎的検討と血清, 尿および胃液内 gastrin に関する臨床的研究. 日消誌 **69**, 244-263 (1972).
- Shay, M.: Etiology of peptic ulcer. *Am. J. Dig. Dis.* **6**, 29-49 (1961).
- 打矢 透, 矢花 剛, 角本芳隆, 高須重家, 谷内 昭, 和田武雄: ガストリン radioimmunoassay の基礎的検討. 核医誌 **12**, 645-651 (1975).
- Gregory, H., Hardy, P. M., Jones, D. S., Kenner, G. W. and Sheppard, R. C.: The antral hormone gastrin. Structure of gastrin. *Nature* **204**, 931-938 (1964).
- Gregory, R. A. and Tracy, H. J.: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. The isolation of two gastrins from hog antral mucosa. The properties of two gastrins isolated from hog antral mucosa. *Gut* **5**, 103-117 (1964).
- Berson, S. A. and Yalow, R. S.: Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissue of gastrointestinal tract. *Gastroenterology* **60**, 215-222 (1971).
- 阿部 弘, 矢花 剛, 谷内 昭: 血中ガストリンの臨床的研究. 日内会誌 **60**, 1277-1285 (1971).
- Takasu, S., Uchiya, T., Konta, M., Yabana, T., Okuse, S., Satoh, K. and Wada, T.: Clinical studies on the circadian variation of blood gastrin levels. *Gastroenterol. Jap.* **9**, 15-22 (1974).
- Straus, E. and Yalow, R. S.: Studies on the distribution and degradation of heptadecapeptide, big. and big big gastrin. *Gastroenterology* **66**, 936-943 (1974).
- 今田正威, 矢花 剛, 打矢 透, 角本芳隆, 高須重家, 谷内 昭, 和田武雄: ヒト消化器系組織内における immunoreactive gastrin に関する研究. 日消会誌 **72**, 92-100 (1975).
- Olbe, L.: Vagal release of gastrin, Gastrin. edited by M. I. Grossman. Butterworths, London. (1966).
- Feurle, G., Ketterer, H., Becker, H. D. and Creutzfeldt, W.: Circadian serum gastrin concentrations in control persons and in patients with ulcer disease. *Scand. J. Gastroenterol.* **7**, 177-183 (1972).
- Moore, J. G. and Wolff, M.: Circadian plasma-gastrin patterns in feeding and fasting man. *Digestion* **11**, 226-231 (1974).

- 20) 奥瀬 哲: 心身症と血中ホルチゾール・ガストリン. 精神身体医学 **15**, 46-52 (1975).
- 21) Girvan, D. P., Hansky, J., Spencer, J. and Baron, J. H.: The response of gastric secretion and serum gastrin to an insulin infusion test in patients with duodenal ulcer. *Am. J. Dig. Dis.* **19**, 977-986 (1974).
- 22) Stadil, F. and Rehfeld, J. F.: Effect of insulin injection on serum gastrin concentrations in duodenal ulcer patients and normal subjects. *Scand. J. Gastroenterol.* **9**, 143-147 (1974).
- 23) Stadil, F.: Gastrin and insulin hypoglycaemia. *Scand. J. Gastroenterol.* **9**, suppl. 23 (1974).
- 24) Bennett, P. N., Davies, P., Frigo, G. M., Weerasinghe, W. M. T. and Lennard-Jones, J. E.: Effect of Diazepam on unstimulated and on stimulated gastric secretion. *Scand. J. Gastroenterol.* **10**, 101-103 (1975).
- 25) 和田武雄, 高須重家, 奥瀬 哲: 消化性潰瘍. 診断と治療 **63**, 77-81 (1975).