

# 胃膵分泌相関からみた十二指腸潰瘍の発生病理

## 第 1 編

### 外因性刺激に対する胃液および純粋膵液の分泌動態

岡山大学医学部第2内科教室 (主任：木村郁郎教授)

花 房 英 二

(昭和62年3月7日受稿)

**Key words :** 胃膵分泌相関  
十二指腸潰瘍  
純粋膵液, 胃液分泌  
膵外分泌

#### 緒 言

消化管ホルモンの研究の進歩<sup>1-4)</sup>とともに消化器病学の領域においても臓器相関が注目されるようになった。胃膵臓器相関もその一つである<sup>5-7)</sup>。消化性潰瘍、特に十二指腸球部潰瘍の発生病理については、高い胃酸分泌能に対抗してこれを十二指腸球部内腔において中和する能力の不足が重要な一因として従来注目されてきた。この中和能の不足の原因としては、①胃酸の刺激に対する十二指腸粘膜の反応性低下に起因するホルモン(セクレチン)の分泌低下、およびそれに起因する膵重炭酸塩の分泌低下、②セクレチンに対する膵の反応性の低下に起因する重炭酸塩分泌の相対的不足、③分泌された重炭酸塩の十二指腸内腔、特に十二指腸球部への移行の障害、などが考えられているが、そのいずれが主因であるかについてはいまだ結論が得られていない。これらの諸因子のうち、筆者は本研究において、②の可能性について検討を加えた。消化性潰瘍、特に十二指腸球部潰瘍における胃液、膵液の分泌動態に関する報告はすでにみられるが、これらの報告は十二指腸液採取法によって検討したものである<sup>6-10)</sup>。今回の研究においては筆者らが新たに考案した内視鏡的純

粋膵液採取法<sup>11,12)</sup>を用いて膵液分泌動態を検査し、胃液分泌動態との比較検討を行った。本法を用いると、胆汁、胃液、十二指腸液が混入しない純粋膵液を採取でき、また膵の空腹時重炭酸準備能をも測定することが可能であり、十二指腸潰瘍における胃酸の中和能に関して新しい情報が得られると考えたからである。

#### 対象および方法

対象は正常対照者9名、活動期十二指腸球部潰瘍患者10名、活動期胃潰瘍患者6名、合計25名である。年齢は、正常対照群18~69歳(平均41.8歳)、十二指腸球部潰瘍群24~66歳(平均42.3歳)、胃潰瘍群48~67歳(平均56.7歳)である。胃液の採取は日本消化器病学会胃液測定法検討委員会が提案した方法<sup>13)</sup>に従い、AOC-tetragastrin 4  $\gamma$ /kg of body weight)筋注刺激法を用いて行い、基礎酸濃度(BAC)、基礎酸分泌量(BAO)、最高酸分泌量(MAO)を測定した。膵液は、すでに報告した内視鏡的純粋膵液採取法<sup>11,12)</sup>を用いて採取した。すなわち、オリンパス製 JF-B<sub>3</sub>を用い、内視鏡観察下にファーター氏乳頭の開口部からカニューレを選択的に膵管内に挿入し、secretin (Eisai, Secrepan 1 U/kg of body weight) を one shot 静注後20

分間, 1分毎に分画採取し, 続いて CCK-PZ (Boots, 1 U/kg of body weight) を one shot 静注後10分間, 1分毎に分画採取した. 各分画のサンプルについて液量, 蛋白濃度, 重炭酸塩濃度, 酵素濃度 (アミラーゼおよびリパーゼ) を測定した. 重炭酸塩濃度は自動滴定装置 (Copenhagen, Radiometer 社製 ETS 600 titration system) を用いて逆滴定法で測定した. 膵液の蛋白濃度は Lowry 法<sup>14)</sup> により測定した. 酵素活性は各試料を生理的食塩水にて蛋白濃度 0.013~0.016 mg/ml に希釈したのち測定した. アミラーゼ活性は amyloclastic 法 (アミラーゼテスト, ワコー) で測定した. リパーゼは BAL tributyrate を基質としたリパーゼキット, マルピーで測定した. 膵外分泌動態の検討にはセクレチン静注後の第一分画膵液重炭酸塩濃度すなわち空腹時膵管内貯留膵液重炭酸塩濃度 (initial bicarbonate concentration, init.  $\text{HCO}_3^-$  conc.), セクレチン静注後20分間の分泌液量 (total volume/20 min), セクレチン静注後の最高分時分泌液量 (peak flow rate/min), セクレチン静注後20分間の重炭酸塩分泌量 (total  $\text{HCO}_3^-$  op/20 min), セクレチン静注後最高値を示す6分間の重炭酸塩分泌量 (peak  $\text{HCO}_3^-$  op/6 min), セクレチン静注後の最高重炭酸塩濃度 (max.  $\text{HCO}_3^-$  conc.), および CCK-PZ 静注後10分間のアミラーゼ, リパーゼ分泌量 (amylase op/10

min, lipase op/10 min), CCK-PZ 静注後の amylase, lipase の最高分時分泌量 (peak op/min) を算出した. 有意差検定には Student の t 検定法を用い,  $p < 0.05$  をもって有意とした.

### 成 績

#### 1) 各群における胃酸分泌機能の比較

正常対照群 (controls, CS), 十二指腸潰瘍群 (duodenal ulcer, DU), 胃潰瘍群 (gastric ulcer, GU) の3群の胃酸分泌能 ( $m \pm SD$ ) は表1に示すごとくで, BACは CS  $18.6 \pm 15.2$  mEq/l, DU  $31.8 \pm 13.8$  mEq/l, GU  $10.6 \pm 4.0$  mEq/l であり, DUはGUよりも有意の高値を示した ( $p < 0.01$ ). DUとCSおよびCSとGUの間には有意差を認めなかった. BAOは CS  $3.189 \pm 1.118$  mEq/hr, DU  $7.707 \pm 1.884$  mEq/hr, GU  $2.275 \pm 0.988$  mEq/hr であり, DUは他の2群より有意の高値を示した ( $p < 0.001$ ). CSとGUの間には有意差を認めなかった. MAOは CS  $14.717 \pm 3.170$  mEq/hr, DU  $22.552 \pm 4.222$  mEq/hr, GU  $12.110 \pm 4.770$  mEq/hr であり, DUは他の2群より有意の高値を示した ( $p < 0.001$ ). CSとGUの間には有意差を認めなかった.

#### 2) 各群における膵外分泌機能の比較

正常対照群, 十二指腸潰瘍群, 胃潰瘍群における膵外分泌能は表2に示す如くである.

Table 1 Gastric acid secretion in duodenal ulcer, gastric ulcer and normal control

	Duodenal ulcer	Gastric ulcer	Normal control
Basal acid conc. (mEq/l)	$31.8 \pm 13.8$	$10.6 \pm 4.0$	$18.6 \pm 15.2$
Basal acid output (mEq/hr)	$7.707 \pm 1.884$	$2.275 \pm 0.988$	$3.189 \pm 1.118$
Maximal acid output (mEq/hr)	$22.552 \pm 4.222$	$12.110 \pm 4.770$	$14.717 \pm 3.170$

Values are mean  $\pm$  SD

\*\* :  $P < 0.01$     \*\*\* :  $P < 0.001$

Init.  $\text{HCO}_3^-$  conc. は CS  $86.7 \pm 5.7$  mEq/l, DU  $104.9 \pm 3.9$  mEq/l, GU  $88.1 \pm 4.1$  mEq/l であり, DU は他の 2 群より有意の高値を示した ( $p < 0.001$ ). CS と GU の間には有意差を認めなかった.

Total volume/20 min は CS  $45.5 \pm 13.3$  ml, DU  $73.5 \pm 7.7$  ml, GU  $41.4 \pm 6.4$  ml であり, DU は他の 2 群より有意の高値を示した ( $p < 0.001$ ). CS と GU の間には有意差を認めなかった.

Peak flow rate/min は, CS  $2.87 \pm 0.84$  ml/min, DU  $4.28 \pm 0.34$  ml/min, GU  $2.44 \pm 0.29$

ml/min であり, DU は他の 2 群より有意の高値を示した ( $p < 0.001$ ). CS と GU の間には有意差を認めなかった.

Total  $\text{HCO}_3^-$  op/20 min は CS  $5.339 \pm 0.385$  mEq, DU  $9.792 \pm 1.097$  mEq, GU  $5.562 \pm 0.778$  mEq であり, DU は他の 2 群より有意の高値を示した ( $p < 0.001$ ). CS と GU の間には有意差を認めなかった.

Peak  $\text{HCO}_3^-$  op/6 min は各群とも第二～第三分画に始まり, CS  $2.077 \pm 0.646$  mEq, DU  $3.412 \pm 0.376$  mEq, GU  $1.862 \pm 0.177$  mEq で, DU が他の 2 群より有意の高値を示した ( $p < 0.001$ ).

Table 2 Exocrine pancreatic secretion on secretin and CCK-PZ stimulation in duodenal ulcer, gastric ulcer and normal control

	Duodenal ulcer	Gastric ulcer	Normal Control
Init. $\text{HCO}_3^-$ conc. (mEq/l)	$104.9 \pm 3.9$	$88.1 \pm 4.1$	$86.7 \pm 5.7$
Total volume (ml/20min)	$73.5 \pm 7.7$	$41.4 \pm 6.4$	$45.5 \pm 13.3$
Peak flow rate (ml/min)	$4.28 \pm 0.34$	$2.44 \pm 0.29$	$2.87 \pm 0.84$
Total $\text{HCO}_3^-$ output (mEq/20min)	$9.792 \pm 1.097$	$5.562 \pm 0.778$	$5.339 \pm 0.385$
Peak $\text{HCO}_3^-$ output (mEq/6min)	$3.412 \pm 0.376$	$1.862 \pm 0.177$	$2.077 \pm 0.646$
Max. $\text{HCO}_3^-$ conc. (mEq/l)	$142.1 \pm 4.0$	$138.2 \pm 7.0$	$141.3 \pm 3.7$
Total amylase output (U/10min)	$25578 \pm 17641$	$21969 \pm 7000$	$22832 \pm 6646$
Total lipase output (IU/10min)	$2498.55 \pm 2443.96$	$1447.64 \pm 1125.75$	$2016.66 \pm 477.94$
Peak amylase output (U/min)	$5624 \pm 3963$	$5795 \pm 2157$	$6828 \pm 2463$
Peak lipase output (IU/min)	$610.60 \pm 536.18$	$463.25 \pm 291.06$	$658.36 \pm 180.87$

Values are mean  $\pm$  SD  
\*\*\* :  $P < 0.001$

CSとGUの間には有意差を認めなかった。

Max.  $\text{HCO}_3^-$  conc. はCS  $141.3 \pm 3.7$  mEq/l, DU  $142.1 \pm 4.0$  mEq/l, GU  $138.2 \pm 7.0$  mEq/l であり, 3群間に有意差を認めなかった。

Total amylase op/10 min はCS  $22832 \pm 6646$  U, DU  $25578 \pm 17641$  U, GU  $21969 \pm 7000$  U であり, 3群間に有意差を認めなかった。

Total lipase op/10 min はCS  $2016.66 \pm 477.94$  IU, DU  $2498.55 \pm 2443.96$  IU, GU  $1447.64 \pm 1125.75$  IU であり, 3群間に有意差を認めなかった。

Peak amylase op/min, peak lipase op/min はCSでそれぞれ  $6828 \pm 2463$  U,  $658.36 \pm 180.87$  IU, DUでそれぞれ  $5624 \pm 3963$  U,  $610.60 \pm 536.18$  IU, GUでそれぞれ  $5795 \pm 2157$  U,  $463.25 \pm 291.06$  IU であり, 3群間に有意差を認めなかった。

### 3) 胃酸分泌と膵外分泌の相関性

胃酸分泌と膵外分泌の相関性についての検討結果は以下のどとくである。

#### A) 胃酸分泌と Init. $\text{HCO}_3^-$ conc. の相関性

BACと Init.  $\text{HCO}_3^-$  conc.の間には図1に示すごとく相関係数0.581で有意の相関を認めた ( $p < 0.01$ )。BAOと Init.  $\text{HCO}_3^-$  conc.の間には図2に示すごとく相関係数0.817で有意の相関を認めた ( $p < 0.001$ )。MAOと Init.  $\text{HCO}_3^-$

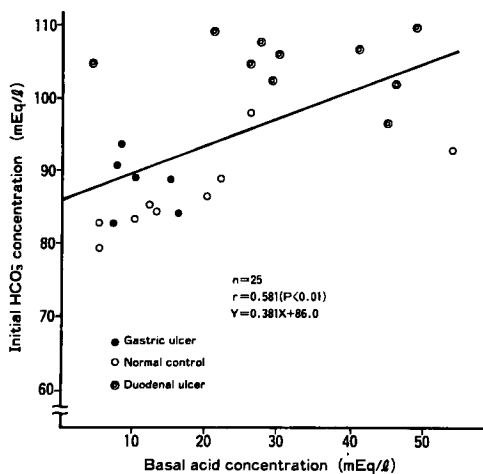


Fig. 1 Correlation between basal acid concentration and initial  $\text{HCO}_3^-$  concentration. Each point represents a result from each subject.

conc.の間にも図3に示すごとく相関係数0.733と有意の相関を認めた ( $p < 0.001$ )。

#### B) 胃酸分泌と膵分泌液量の相関性

BAC, BAO, MAOと膵Total volume/20 minの間にはそれぞれ相関係数0.697, 0.808, 0.718と有意 ( $p < 0.001$ )の相関を認めた (図3~6)。

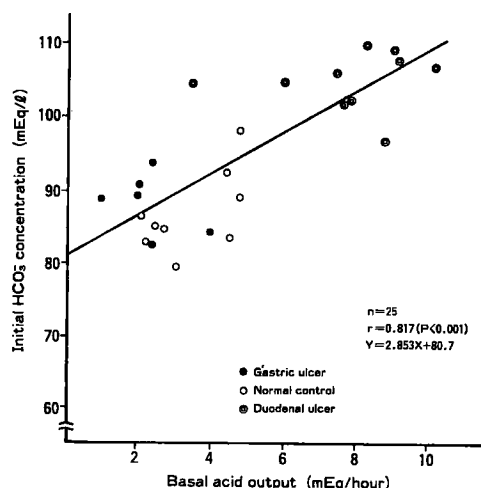


Fig. 2 Correlation between basal acid output and initial  $\text{HCO}_3^-$  concentration. Each point represents a result from each subject.

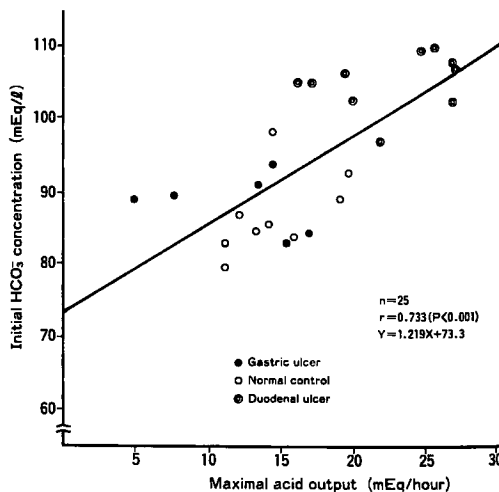


Fig. 3 Correlation between maximal acid output and initial  $\text{HCO}_3^-$  concentration. Each point represents a result from each subject.

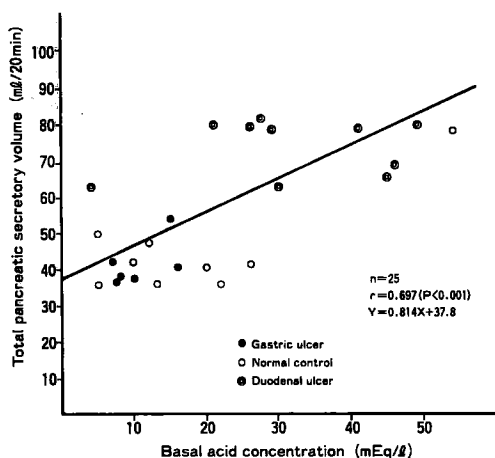


Fig. 4 Correlation between basal acid concentration and total pancreatic secretory volume. Each point represents a result from each subject.

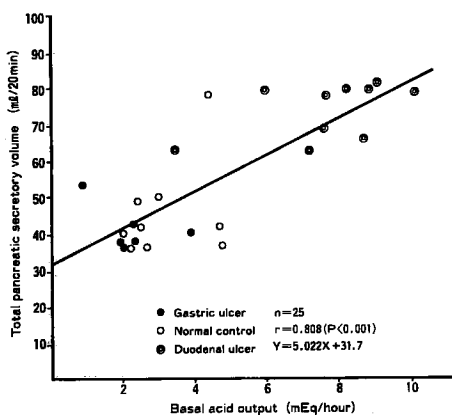


Fig. 5 Correlation between basal acid output and total pancreatic secretory volume. Each point represents a result from each subject.

また、BAO, BAC, MAO と膵の Peak flow rate/min の間にもそれぞれ相関係数 0.658, 0.773, 0.701 と有意 ( $p < 0.001$ ) の相関を認めた (図 7 ~ 9)。

C) 胃酸分泌と膵 Total  $\text{HCO}_3^-$  op/20 min の相関性

BAC と Total  $\text{HCO}_3^-$  op/20 min の間には図 10 に示すごとく相関係数 0.524 で有意の相関を認めた ( $p < 0.01$ )。BAO と Total  $\text{HCO}_3^-$  op/20

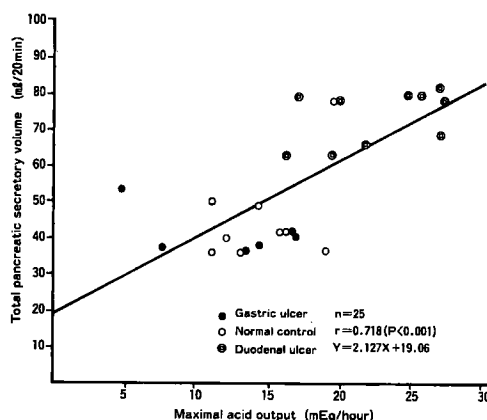


Fig. 6 Correlation between maximal acid output and total pancreatic secretory volume. Each point represents a result from each subject.

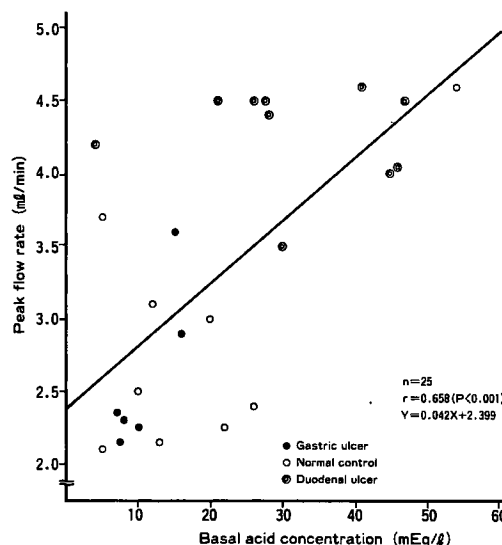


Fig. 7 Correlation between basal acid concentration and peak flow rate. Each point represents a result from each subject.

min の間にも図 11 に示すごとく相関係数 0.849 で有意の相関を認めた ( $p < 0.001$ )。また MAO と Total  $\text{HCO}_3^-$  op/20 min の間にも図 12 に示すごとく相関係数 0.725 で有意の相関を認めた ( $p < 0.001$ )。

D) 胃酸分泌と膵 Peak  $\text{HCO}_3^-$  op/6 min の相関性

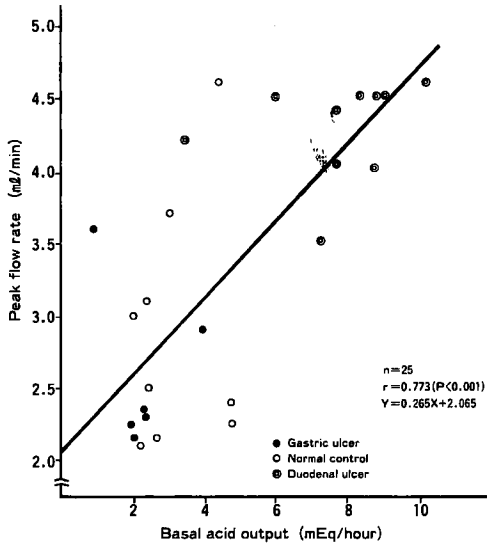


Fig. 8 Correlation between basal acid output and peak flow rate. Each point represents a result from each subject.

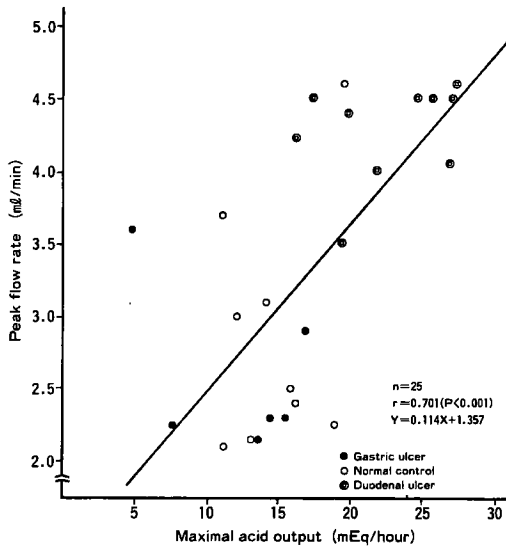


Fig. 9 Correlation between maximal acid output and peak flow rate. Each point represents a result from each subject.

BAC, BAO, MAO と胰 Peak  $\text{HCO}_3^-$  op/6 min の間にはそれぞれ相関係数 0.701, 0.818, 0.772 で有意 ( $p < 0.001$ ) の相関を認めた (図13~15).

E) 胃酸分泌と胰 Max.  $\text{HCO}_3^-$  conc. の相関性

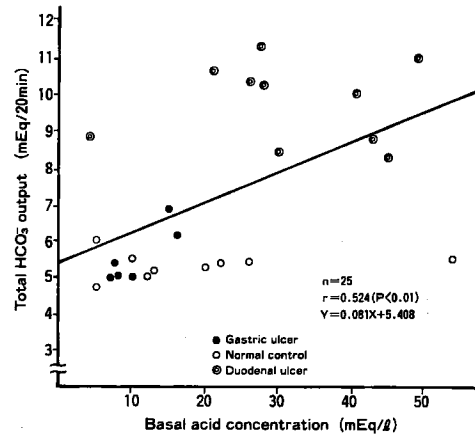


Fig.10 Correlation between basal acid concentration and total  $\text{HCO}_3^-$  output. Each point represents a result from each subject.

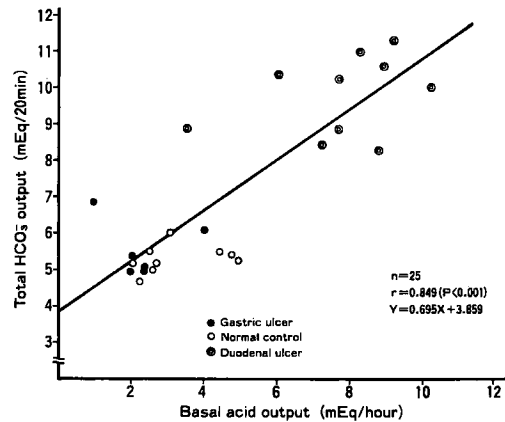


Fig.11 Correlation between basal acid output and total  $\text{HCO}_3^-$  output. Each point represents a result from each subject.

BAC, BAO, MAO と胰 Max.  $\text{HCO}_3^-$  conc. の間には有意の相関を認めなかった。

F) 胃酸分泌と胰酵素分泌の相関性

BAC, BAO, MAO と peak amylase op/min, total amylase op/20 min, peak lipase op/min, total lipase op/20 min の間にはいずれも有意の相関を認めなかった。

以上のごとく、胃酸分泌と空腹時胰管内重炭酸塩準備能の間には有意の相関を認めた。また、胃酸分泌と胰液分泌量および胰重炭酸塩分泌量の間には総量でみても最高値を示す分画でみて

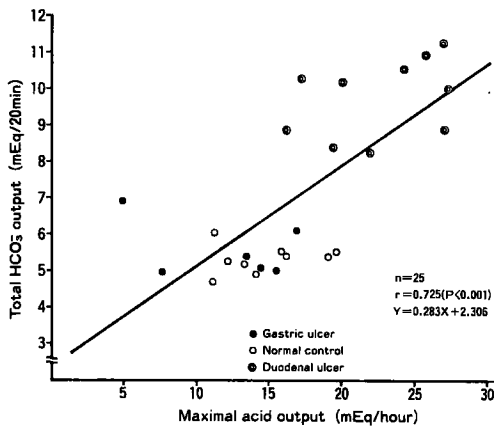


Fig.12 Correlation between maximal acid output and total  $\text{HCO}_3^-$  output. Each point represents a result from each subject.

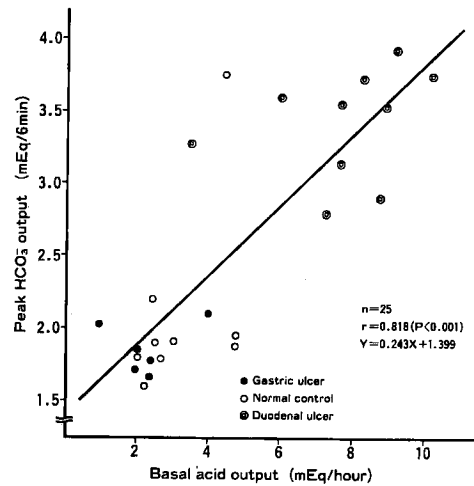


Fig.14 Correlation between basal acid output and peak  $\text{HCO}_3^-$  output. Each point represents a result from each subject.

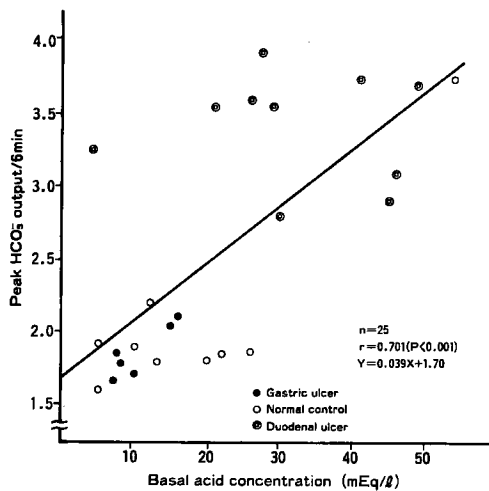


Fig.13 Correlation between basal acid concentration and peak  $\text{HCO}_3^-$  output. Each point represents a result from each subject.

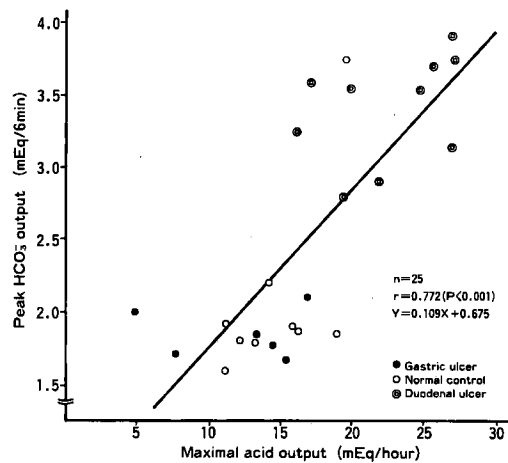


Fig.15 Correlation between maximal acid output and peak  $\text{HCO}_3^-$  output. Each point represents a result from each subject.

も有意の相関を認めた。しかし、胃酸分泌と膵酵素  
酵素分泌との間には相関を認めなかった。

### 考 按

消化性潰瘍の成因を一元論的に説明することは困難であり、従来より、胃酸・ペプシンなどの攻撃因子群 (aggressive factors) と粘液・粘膜抵抗・粘膜血流・重炭酸塩分泌などの防御因

子群 (defensive factors) との間の均衡の破綻が消化性潰瘍の発症に導くとする考えが一般に認められている<sup>15)</sup>。消化性潰瘍のなかでも、十二指腸潰瘍と胃潰瘍ではその病態が異なり、その発症に上記各因子が演じる役割の大きさについても両疾患の間に差異があると考えられている。十二指腸球部潰瘍の最も特徴的な病態は胃酸の過分泌<sup>16,17)</sup>と十二指腸球部内の pH 低下<sup>18)</sup>である。胃酸過分泌の背景としては、壁細胞お

よびガストリン分泌細胞の増生<sup>19-21)</sup>、あるいはガストリン刺激に対する壁細胞の感受性亢進<sup>16,17,22)</sup>、ガストリン分泌細胞の機能亢進が報告されている<sup>23,24)</sup>。十二指腸内に排出された胃酸は正常者では十二指腸液・膵液・胆汁中の重炭酸塩によって中和されるが、十二指腸潰瘍患者では胃酸の過分泌<sup>16,17)</sup>、胃排出能の亢進<sup>25)</sup>、十二指腸ブレーキの障害<sup>26)</sup>のために急速に十二指腸球部に排出された胃酸を中和しがたいことが球部内pH低下の一因と推測されている。十二指腸球部内pH低下のいま一つの原因として、過剰に排出された胃酸に対する十二指腸内重炭酸塩量の相対的あるいは絶対的不足が考えられ、またこの不足の原因には、重炭酸塩の主たる供給源である膵外分泌腺細胞の機能低下、あるいはセクレチンに対する感受性低下、またはセクレチンの産生・放出能低下などの可能性が考えられている。また、膵重炭酸塩分泌が十分であっても重炭酸塩の十二指腸球部への到達障害が球部pHの低下を招く可能性もある。そこで、筆者は本研究において、十二指腸潰瘍患者における胃酸の過剰分泌を確認するとともに、膵重炭酸塩分泌の絶対的あるいは相対的不足が十二指腸球部内pH低下の原因であるか否かを、筆者らが新たに開発した内視鏡的純粋膵液採取法を用いて検討したわけである。本採取法によると、十二指腸液採取法と異なり、胃液・十二指腸液・胆汁が混入しない膵液を採取でき、空腹時膵管内重炭酸塩準備能の検討も可能であり、しかも数分単位という短時間内での膵液分泌動態を明らかにする利点がある。本検査法が膵外分泌機能の評価にも利用でき、その再現性も重炭酸塩分泌について極めて良好であることはすでに確認し、報告してきたところである<sup>27)</sup>。

十二指腸潰瘍患者が胃酸の過分泌を呈することはすでに報告されているが<sup>16,17)</sup>、筆者の今回の胃酸分泌に関する検討でも十二指腸潰瘍群は、基礎酸分泌量・刺激後最高酸分泌量のいずれについても正常対照群、胃潰瘍群より有意の高値を示した。すなわち、十二指腸潰瘍群は空腹時に胃酸分泌亢進状態を示すのみならずテトラガストリン刺激に対しても過分泌反応を示すことを確認した。

一方、純粋膵液分析による膵外分泌反応の検討では、init.  $\text{HCO}_3^-$  conc., total volume/20 min, peak flow rate/min, total  $\text{HCO}_3^-$  op/20 min, peak  $\text{HCO}_3^-$  op/6 min とともに十二指腸潰瘍群は正常対照群、胃潰瘍群にくらべ有意の高値を示した。Max.  $\text{HCO}_3^-$  conc. については、十二指腸潰瘍群が3群間で最も高い傾向を示したが他の2群との間に有意差はなく、3群とも純粋膵液採取法における正常範囲内 ( $140.8 \pm 6.49$  mEq/l) にとどまった。つぎに、胃酸分泌各因子と膵重炭酸塩分泌各因子との相関性については、膵の init.  $\text{HCO}_3^-$  conc., peak flow rate/min, total volume/20 min, peak  $\text{HCO}_3^-$  op/6 min, total  $\text{HCO}_3^-$  op/20 min とともに胃酸分泌の各因子 (BAC, BAO, MAO) との間に有意の相関を示した。

Init.  $\text{HCO}_3^-$  conc. に関して十二指腸潰瘍群が正常対照群、胃潰瘍群よりも有意の高値を示したこと、および Init.  $\text{HCO}_3^-$  conc. と胃酸分泌各因子の間に有意の相関を認めたことから、十二指腸球部潰瘍においては空腹時胃酸分泌能の亢進に対応して空腹時膵重炭酸塩準備能も亢進した状態にあり、空腹時に十二指腸に排出される胃酸に対して十二指腸粘膜S細胞のセクレチン分泌およびその内因性セクレチンに対する膵重炭酸塩分泌が低下しているとは考えがたい。

Total  $\text{HCO}_3^-$  op/20 min に関しても、十二指腸潰瘍群は正常対照群、胃潰瘍群よりも有意の高値を示し、また胃酸分泌各因子との間に有意の相関を認めた。この成績から、十二指腸球部潰瘍においては外因性刺激に対する胃酸分泌亢進に対応して膵重炭酸塩分泌もセクレチン刺激に対して亢進を示す適応状態にあると考えられる。そしてTotal volume/20 min が十二指腸潰瘍群において有意の高値をしめし、胃酸分泌各因子との間に有意の相関を示すのに反し、最高重炭酸塩濃度は各疾患群の間に有意の差を示さず、しかも胃酸分泌各因子との間に有意の相関を示さなかったことからこの適応現象は主として膵液分泌量の増加によってもたらされていると考えられる。すなわち、十二指腸球部潰瘍においては、セクレチン刺激に対する膵導管系細胞の反応性の亢進が存在し、それが主として分



量の増加という形で表現されることが判明した。

つぎにPeak  $\text{HCO}_3^-$  op/6min に関しても、セクレチン刺激2分後にはすでに始まり、十二指腸潰瘍群は正常対照群、胃潰瘍群よりも有意の高値を示し、また胃酸分泌各因子との間に有意の相関を認めた。この成績から、十二指腸球部潰瘍における膵重炭酸塩分泌亢進という適応現象は短時間内に、しかも十分に認められることが明らかになった。

膵酵素分泌に関しては各疾患群の間に有意差を認めず、また胃酸分泌各因子との間にも有意の相関を認めなかった。したがって、導管系細胞とは異なり、腺房細胞の反応性に関しては十二指腸潰瘍群も正常対照群、胃潰瘍群と同様であった。すなわち、胃酸の過分泌に対しては膵重炭酸塩の過分泌で対応し、他の因子を巻き込まない、実に無駄のない適応現象が存在することが確認された。

十二指腸潰瘍における外因性セクレチン刺激に対する膵重炭酸塩分泌反応については、従来、正常群と異ならないが胃酸分泌量に比し相対的に低下しているという報告<sup>7,9)</sup>がある一方、正常群より有意に亢進しており胃酸過分泌反応に十分対応しているという報告<sup>6)</sup>もある。上述のごとく、筆者は純粹膵液採取法を用いて、十二指腸潰瘍においては、①外因性セクレチン刺激に対する膵重炭酸塩分泌反応は亢進状態にあること、②胃酸過分泌に対応した膵重炭酸塩過分泌という適応現象は短時間内に認められ膵分泌反応の遅延はないこと、③この適応現象は重炭酸塩分泌に限定した合目的なものであること、を明らかにしえた。すなわち、十二指腸球部潰瘍の発生において、セクレチンに対する膵導管系細胞の反応性の低下あるいは適応能力の低下による十二指腸内胃酸中和能の低下が原因である可能性は否定しえた。他方、胃酸の刺激による十二指腸粘膜S細胞のセクレチン分泌反応および内因性セクレチン刺激に対する膵外分泌反応に関しても、十二指腸潰瘍においてはセクレチン放出障害が存在することを示唆する報告<sup>28-31)</sup>がある反面セクレチン放出障害は存在せずセクレチン放出pH閾値も正常であるという報告<sup>32,33)</sup>、さらにはセクレチン分泌および内因性セクレチン

ンに対する膵外分泌反応は亢進しているという報告<sup>34)</sup>があり、いまだ一致した結論は得られていない。今回の筆者の空腹時重炭酸塩準備能亢進という結果からは、内因性セクレチン分泌の亢進あるいは正常分泌セクレチンに対する膵外分泌細胞感受性亢進が示唆された。この点に関する詳細な検討は第2編において行う予定である。

## 結 語

十二指腸潰瘍の発生病理を胃・膵分泌相関の面から検討する目的で、正常対照者9名、活動期十二指腸球部潰瘍患者10名、活動期胃潰瘍患者6名を対象として、胃液分泌反応および内視鏡の純粹膵液採取法を用いた膵外分泌反応を比較検討し、以下の結論を得た。

1. 胃酸分泌については、十二指腸潰瘍群は基礎分泌・tetragastrin刺激に対する酸分泌ともに過分泌反応を呈した。

2. 膵重炭酸塩分泌についても、十二指腸潰瘍群は外因性セクレチン投与刺激に対し過分泌反応を呈した。

3. 胃酸分泌と膵重炭酸塩分泌は有意の相関を示した。すなわち、十二指腸潰瘍患者では胃酸分泌亢進に対応して膵重炭酸塩分泌も亢進しており、外因性セクレチン投与刺激の点からは胃酸中和能の障害は考え難い。

4. 空腹時膵管内重炭酸塩準備能の亢進を示す成績から、十二指腸潰瘍患者における内因性セクレチンの放出低下の可能性は少ないことが示唆された。

5. 十二指腸球部潰瘍の発生病理において十二指腸内腔における胃酸中和能の相対的不足がその一因として従来重視されているが、以上の結果から、この酸中和能の不足が外分泌刺激に対する膵の分泌反応性の欠落によるものではないとの結論に達した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲をいただいた恩師木村郁郎教授に深謝するとともに、直接御指導、御教示をいただいた岡山大学医学部環境病態研究施設原田英雄教授に深謝致します。

なお本論文の要旨は、第65回日本消化器病学会総

会において発表した。

### 文 献

1. Berson SA and Yalow RS: Radioimmunoassay in gastroenterology. *Gastroenterology* (1972) **62**, 1061-1084.
2. Straus E: Radioimmunoassay of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology* (1978) **74**, 141-152.
3. McGuigan JE: Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence. *Gastroenterology* (1968) **55**, 315-327.
4. 藤田恒夫, 小林 繁: 消化管と膵臓の内分泌細胞. *医学のあゆみ* (1976) **99**, 874-880.
5. Zollinger RM and Ellison EH: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* (1955) **142**, 709-728.
6. Petersen H: Relationship between gastric and pancreatic secretion in patients with duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* (1970) **5**, 321-326.
7. Wormsley KG and Mahoney MP: Acid and bicarbonate secretion in health and disease. *Lancet* (1967) **25**, 657-658.
8. Banks PA, Dyck WP, Dreiling DA, and Janowitz HD: Secretory capacity of stomach and pancreas in man. *Gastroenterology* (1967) **53**, 575-578.
9. 渡辺伸一郎, 白鳥敬子: 胃膵相関からみた十二指腸潰瘍の病態. *日膵研第10回年次大会プロシーディングス* (1979) **9**, 11.
10. Stasiewicz J, Laszewicz W and Gabryelewicz A: Is there a relationship between gastric acid and pancreatic bicarbonate outputs? *Acta Med Pol* (1982) **23**, 71-77.
11. Harada H, Ono A, Yamamoto N, Ikubo I, Negron A, Hayashi T, Sato T, Mishima K and Kimura I: Studies on human pure pancreatic juice collected by endoscopic retrograde catheterization of the papilla. *Gastroenterol Jpn* (1978) **13**, 383-389.
12. Harada H, Hayashi T, Ono A, Yamamoto N, Ikubo I, Shundo T, Negron A, Mishima K and Kimura I: Analysis of human pure pancreatic juice in chronic pancreatitis and cancer of the pancreas. *Gastroenterol Jpn* (1978) **13**, 461-467.
13. 第13回胃液測定法検討委員会: ヒト胃液ペプシン活性測定法に関する報告. *日消誌* (1974) **17**, 206-207.
14. Lowry OH, Rosebrough AL and Randall RJ: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* (1951) **193**, 265.
15. Sun DCH: Etiology and pathology of peptic ulcer; in *Gastroenterology Bockus ed*, (3rd ed.), Vol. I, W.B. Saunders Co. Philadelphia (1974) pp 579-610.
16. Isenberg JI, Grossman MI, Maxwell V and Walsh JH: Increased sensitivity to stimulation of acid secretion by pentagastrin in duodenal ulcer. *J Clin Invest* (1975) **55**, 330-337.
17. Petersen H and Myren J: Pentagastrin dose-response in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* (1975) **10**, 705-714.
18. Archambault AP, Rovelstad RA and Carlson HC: In situ pH of duodenal bulb contents in normal and duodenal ulcer subjects. *Gastroenterology* (1967) **52**, 940-947.
19. Cox AJ: Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. *A.M.A. Arch pathol* (1952) **54**, 407-422.
20. Royston CMS, Polak J, Bloom SR, Cooke WM, Russell RCG, Pearse AGE, Spencer J, Welbourn

- RB and Baron JH: G-cell population of the gastric antrum, plasma gastrin, and gastric acid secretion in patients with and without duodenal ulcer. *Gut* (1978) 19, 689-698.
21. 高橋忠雄: 胃・十二指腸潰瘍の幽門洞粘膜におけるガストリン細胞分布に関する定量的検討. *日消誌* (1978) 75, 1312-1320.
  22. Hirshowitz BI: Apparent and intrinsic sensitivity to pentagastrin of acid and pepsin secretion in peptic ulcer. *Gastroenterology* (1984) 86, 843-851.
  23. Creutzfeldt W, Arnold R, Creutzfeldt C and Track NS: Mucosal gastrin concentration, molecular forms of gastrin, number and ultrastructure of G-cells in patients with duodenal ulcer. *Gut* (1976) 17, 745-754.
  24. Cowley DJ, Baron JH, Hansky J and Korman MG: The effect of insulin hypoglycaemia on serum gastrin and gastric acid in normal subjects and patients with duodenal ulcer. *Br J Surg* (1973) 60, 438-443.
  25. Harasawa S, Tani N, Suzuki S, Miwa M, Sakita R, Nomiya T and Miwa T: Gastric emptying in normal subjects and patients with peptic ulcer. *Gastroenterol Jpn* (1979) 14, 1-10.
  26. Malagelada JR, Longstreth GF, Deering TB, Summerskill WHJ and Go VLW: Gastric secretion and emptying after ordinary meals in duodenal ulcer. *Gastroenterology* (1977) 73, 989-994.
  27. Harada H: Diagnosis of pancreatic diseases by analysis of endoscopically obtained pure pancreatic juice. *Biliary tract and pancreas* (1980) 1, 585-591 (in Japanese).
  28. Wormsley KG: Response to duodenal acidification in man. III. Comparison with the effects of secretin and pancreozymin. *Scand J Gastroenterol* (1970) 5, 353-360.
  29. Green F and Hobsley R: Defective bicarbonate secretion in response to duodenal acid loads. *Br J Surg* (1974) 61, 330.
  30. Demling VL, Ottenjann R und Gebhardt H: Pankreas und peptisches Geschwür *Gastroenterologia* (1964) 102, 129-134.
  31. Bloom SR and Ward AS: Failure of secretin release in patients with duodenal ulcer. *Br Med J* (1975) 1, 126-127.
  32. Fahrenkrug J, Schaffalitzky De Muckadell OB and Rune SJ: pH threshold for release of secretin in normal subjects and in patients with duodenal ulcer and patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* (1978) 13, 177-186.
  33. Ward AS and Bloom SR: Effect of vagotomy on secretin release in man. *Gut* (1975) 16, 951-956.
  34. Isenberg JI, Cano R and Bloom SR: Effect of graded amounts of acid instilled into the duodenum on pancreatic bicarbonate secretion and plasma secretin in duodenal ulcer patients and normal subjects. *Gastroenterology* (1977) 72, 6-8.

**Studies on the Pathogenesis of Duodenal Ulcer from the Viewpoint  
of the Gastro-Pancreatic Secretory Relationship.**

**1. Gastric and Pure Pancreatic Juice Secretion in Response  
to Exogenous Hormone Stimulation.**

**Eiji HANAFUSA**

**Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School.**

**(Director : Prof. I. Kimura)**

Comparative studies on gastric secretory function and exocrine pancreatic secretory function were made in 9 normal controls, 6 patients with gastric ulcer and 10 patients with duodenal ulcer by analysis of gastric juice and pure pancreatic juice (PPJ). Gastric juice was obtained through a Rehfuess tube at 10-minute intervals for 60 minutes before and after AOC-tetra-gastrin stimulation ( $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ ). PPJ was obtained by endoscopic retrograde catheterization of the papilla at one-minute intervals for 20 minutes after a bolus intravenous injection of secretin (Eisai, 1 U/kg) and for 10 minutes after an injection of CCK-PZ (Boots, 1 U/kg).

Patients with duodenal ulcer had significantly high basal acid output (BAO) and maximal acid output (MAO), a significantly high bicarbonate concentration in the initial fraction of PPJ, and significantly high bicarbonate output during the secretin phase. A significant correlation was noted between the bicarbonate concentration in the initial fraction of the PPJ and the BAO and MAO, and also between the bicarbonate output and the BAO and MAO. These results indicate that bicarbonate secretion of the pancreas in response to secretin is proportionally raised in patients with duodenal ulcer to neutralize the raised gastric acid secretion. These findings were discussed in relation to the pathogenesis of duodenal ulcer.