

甲状腺機能亢進症の血清ガストリン値についての検討-2-甲状腺機能亢進症における高ガストリン血症の成因について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8710

甲状腺機能亢進症の血清ガストリン値についての検討

〔II〕 甲状腺機能亢進症における高ガストリン血症の成因について

金沢大学医学部内科学第2講座（主任：竹田亮祐教授）

本 多 幸 博

（昭和53年3月9日受付）

本論文の要旨の一部は昭和51年第18回日本消化器病学会合同秋期大会（伊勢）、昭和51年度日本消化器病学会東海北陸合同地方会総会（岐阜）において発表した。

著者は先の論文¹⁾において、甲状腺機能亢進症における血清ガストリンについて検討を加え、本症未治療患者の空腹時血清ガストリン値は高値を示し、血中甲状腺ホルモン濃度と一定範囲内で相関を有し、正常者との差が著明なのは20～40才の比較的若年者である事を述べた。しかし、血清サイロキシン値が極端に高い場合や、50才以上の高齢者では、著明な高ガストリン血症がみられなくなる事や、甲状腺機能正常化後も高値を持続する症例の多い事を指摘し、これらの事実より、本症の高ガストリン血症の成因として、胃粘膜の萎縮性変化に基づく胃酸分泌低下がfeedback機構を介してガストリン分泌を亢進させている可能性があるかと推定した。

そこで本論文では、臨床例あるいは実験的に作製した甲状腺機能亢進状態における胃酸分泌及び胃粘膜組織変化を血清ガストリン値との関連において検討し、甲状腺機能亢進症の高ガストリン血症の成因について考察を加えた。

実験対象

1. 臨床例

金沢大学第2内科外来通院あるいは入院中の胃潰瘍合併例1例を含む甲状腺機能亢進症患者21例を対象とし、15例に胃液検査を、9例に胃組織検査を行なった。

2. 実験的甲状腺機能亢進症例

1) 短期実験

21才から27才までの健康成人男子志願者8名を対象とした。

2) 長期実験

体重170～220gのWistar系雄性ラット16匹を用い、5匹にL-thyroxine Na投与を行なった。対照としてNaOH投与群3匹、生食投与群3匹、無処置群5匹を設けた。

実験方法

1. 臨床例

胃液検査は日本消化器病学会胃液測定法検討委員会の方法²⁾に基づき、空腹時胃内容をできるだけ採液排除した後、10分間隔で6回採液し基礎分泌とし、次いで合成テトラガストリン4 μ g/kg体重を皮下注した後10分毎6回採液し刺激後分泌とした。採液には瀬田式バルーン胃管³⁾を用いた。各胃液分画について、pHメーターを用いてN/10 NaOHでpH7.0まで滴定を行ない、酸度をmEq/Lで表わした。また、その値に胃液の量に乗じて酸分泌量をmEq/10'で表わした。基礎胃液分泌量（以下BVR）および最高胃液分泌量（以下MVR）は各々、刺激前、刺激後の各6分画の合計をもってml/hで表わし、同様に基礎酸分泌量（以下BAO）、最高酸分泌量（以下MAO）をmEq/hで表わした。基礎酸濃度（以下BAC）はBAOをBVRで、最高酸濃度（以下MAC）はMAOをMVRで除して1000を乗じ、mEq/Lで表わした。刺激後採取した胃液のうち、酸濃度の最も高い分画をピーク酸濃度（以下PAC）、酸分泌量の最も多い分画をピーク酸分泌量（以下PAO）とし、各々mEq/L、mEq/10'で表わした。正常値として中沢等⁴⁾のデータを引用し比較検討した。

胃組織検査は竹本等⁵⁾の胃7点生検法に準じ、胃内よ

Serum Gastrin Levels in Thyrotoxicosis. [II] Mechanism of Hypergastrinemia in Thyrotoxicosis. **Yukihiro Honda**, The Second Department of Internal Medicine (Director: Prof. R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

り広汎に内視鏡下に生検を行ない、得られた組織について胃粘膜の萎縮の程度を検討した。

各症例につき、空腹時血清ガストリン及びサイロキシン値（以下 T_4 値）を測定した。ガストリンの測定には dextran coated charcoal 法、 T_4 は competitive protein binding assay 法による RIA キット（ダイナボット）を用いた。

2. 実験的甲状腺機能亢進症例

1) 短期実験

L-thyroxine Na 300 μ g/day (帝国臓器) を毎朝食後 13日間連続経口投与し、実験前日と、3, 10, 13, 17, 20日投与後の朝食前に採血し、血清ガストリン及び T_4 値を測定した。このうち 3例には実験前および 13日間終了後に早期空腹時安静にて胃液検査を施行した。

2) 長期実験

i) サイロキシン投与群 (5匹)

L-thyroxine Na を N/10 NaOH 溶液で溶解後、生理食塩水にて稀釈し、0.0025% L-thyroxine Na 溶液 (pH10) を作製、滅菌処理し、これを 1回あたり 0.1 ml/100g 体重 (L-thyroxine Na 2.5 μ g/100g 体重) 筋注投与した。

ii) 対照群

対照として N/10 NaOH の 100倍稀釈生理食塩水溶液 (pH10) を 0.1 ml/100g 体重筋注した群 (NaOH 投与群, 3匹)、生理食塩水 0.1 ml/100g 体重筋注した群 (生食投与群, 3匹) 及び無処置群 5匹を置いた。

筋注はサイロキシン投与群、対照群ともに週 3回隔日に行ない、12週計 36回施行した。実験期間中は市販ラット用固型飼料 (オリエンタル) と水道水を自由に与えた。

最終筋注終了 3日後に 24時間絶食にて無麻酔下に心臓採血し、血清ガストリン及び T_4 値を測定した。同時に全ての実験ラットにおいて胃を剔出し、胃粘膜の萎縮性変化の有無について組織学的に検討した。

実験成績

1. 臨床例

1) 胃酸分泌

空腹時血清ガストリン値が 200pg/ml 以上を示した症例 (hypergastrinemic hyperthyroidism, 以下 HG 群) は 5例 (19才~57才, 平均 39.0才), 200pg/ml 以下のもの (normogastrinemic hyperthyroidism, 以下 NG 群) は胃潰瘍合併例を含む 10例 (15~54才, 平均 34.1才) であった。

各検査項目の平均値はいずれも甲状腺機能亢進症と

正常者との間に大きな差異を示さなかったが、個々の症例でみると、液量、酸濃度、酸分泌量ともに著明な高値を示すものから異常低値のものまで幅広く存在した。

HG 群と NG 群の各項目を比較検討すると明らかな差異が認められた (図 1)。即ち、刺激前後の液量、酸濃度、酸分泌量の各平均値は全て HG 群が NG 群より低値を示し、特に BAC, PAC において両群間の差は推計学的に有意 ($P < 0.05$) であった。更に空腹時血清ガストリン値と BAC, MAC, PAC との間にはそれぞれ推計学的に有意 ($P > 0.05$) の負の相関々係が得られた (図 2)。

初発症状発現からの罹病期間と空腹時血清ガストリン値、及び罹病期間と胃酸分泌との間には相関々係は認められなかった。

15例中未治療の 8例については、血清 T_4 値が高いものの程胃酸分泌が低下する傾向が認められたが、推計学的には有意ではなかった。

胃角部に潰瘍を合併した 54才男性の 1例では胃酸は過分泌を示し、血清ガストリン値は 108pg/ml と正常であった。

2) 胃粘膜組織所見 (表 1)

9例全例に幽門腺領域の粘膜萎縮が認められ、症例 7を除く 8例に軽度から高度の小円形細胞の浸潤を認め、いずれも慢性胃炎と診断された。33才の 1例では生検組織中に殆んど幽門腺を認めない程高度の腸上皮化生を伴った萎縮を認めた。3例は中等度、5例は軽度の萎縮であった。胃底腺領域の萎縮は 4例に認められ、全例空腹時血清ガストリン値は 206~564pg/ml と高値を示した。

空腹時血清ガストリン値が 200pg/ml 以上の高値を示した 4例 (平均 35.5才) はいずれも幽門腺領域から胃底腺領域にかけて広汎な萎縮を示し、200pg/ml 以下の 5症例 (平均 37.0才) では、胃底腺の萎縮を認めず、幽門腺の萎縮の程度も概して軽度であった。

同時に胃液検査を施行した 4例のうち、空腹時血清ガストリン値が 200pg/ml 以下の 3例 (症例 5, 8, 9) はいずれも過酸傾向を示し、空腹時血清ガストリン値が 206pg/ml と若干高値を示した 1例 (症例 3) は正酸と判定された。

2. 実験的甲状腺機能亢進症例

1) 短期実験 (図 3)

血清 T_4 値は L-thyroxine Na 投与前 7.3 \pm 0.5 μ g/dl (mean \pm SEM) であったが、3日後には 12.1 \pm 1.0 μ g/dl と有意 ($P < 0.001$) の上昇を認め、その後も次第に上昇し、13日後には 17.3 \pm

1.9 μ g/dl にまで上昇, 頻脈, 心悸亢進, 不安感, 下痢等が出現し, 甲状腺機能亢進状態に陥っていると判断された. 血清ガストリン値は投与前 89.0 \pm 10.1pg/ml であったが, 次第に上昇し, 13 日後には 115.6 \pm 4.5pg/ml と前値に比し推計学的に有意 ($P < 0.05$) の上昇を認めた. L-thyroxine Na 投与中止後, 血清 T_4 値は速やかに下降し, 7 日後には正常に復したのに反し, 血清ガストリン値は依然として高値を持続していた.

実験前後に胃液検査を施行した 3 例では, 3 例とも L-thyroxine Na 投与後 BAC の増加を認めしたが, MVR, MAO は減少し, 2 例においては BVR, MAC, PAC, PAO の低下を認めた (表 2).

2) 長期実験 (表 3)

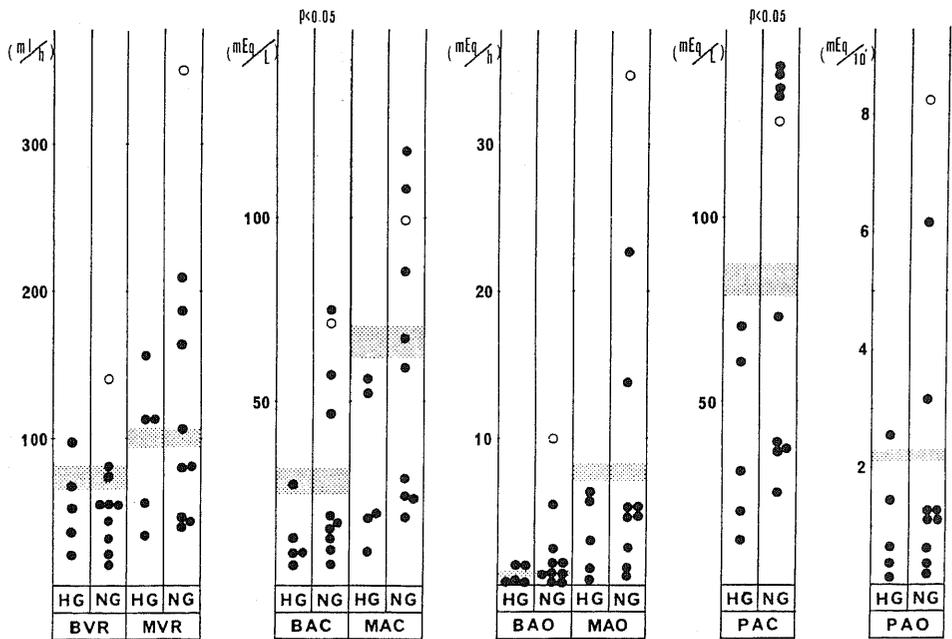
血清 T_4 値はサイロキシン投与群において 8.1 \pm 1.6 μ g/dl (mean \pm SEM) と高く, 未処置群, NaOH 投与群, 生食投与群のいずれの対照群との間にも推計学的有意差を認めた. 血清ガストリン値は未処置群において 72 \sim 257pg/ml と個体差が大きく, その平均値はサイロキシン投与群, NaOH 投与群, 生食投与群に比し高値であったが, 各群間に有意差は認められな

った. 又, 実験終了時, いづれの群のラットにも, 胃粘膜の糜爛, 潰瘍等の形成は認めず, 組織学的にも粘膜萎縮は認められなかった.

考 案

甲状腺の胃分泌に及ぼす影響については古くより幾多の実験的研究があるが, これらは主に甲状腺組織や乾燥甲状腺末の投与, あるいは甲状腺切除による胃分泌の変化について検討された成績である^{6)~9)}. 甲状腺機能亢進症あるいは低下症における胃分泌に関する記載はこれらの実験結果を重視して推定されていた面が多かった. しかし, 近年, 甲状腺組織中よりカルチニンが抽出され¹⁰⁾, これが強い胃酸分泌抑制作用を有する事が明らかにされるに至り¹¹⁾, 甲状腺疾患における胃分泌についての知見は, 改めて整理検討される必要が出て来た.

臨床例では, 甲状腺機能亢進症では胃液, 胃酸及びペプシン分泌がいずれも著しく低下するという報告^{6)7)12)~17)}が多い. Moll 等¹²⁾, Wilkinson¹³⁾ は甲状腺機能亢進症の経過の長いもの程無酸症が多くなると述べ, Wolpe¹⁴⁾, Lerman¹⁵⁾ 等は病態の重症度に比例



○ 胃清湯合併例

図 1 甲状腺機能亢進症の胃分泌
—空腹時血清ガストリン値正常例 (NG) と高値例 (HG) の対比—
(陰影部は健常者平均値を示す)

して、Thiele¹⁶⁾は本症の持続期間と重症度に比例して胃液、胃酸分泌の減少を認めると述べている。一方、経過と重症度との間に相関を認めず、年齢や性との関連を指摘する報告⁷⁾¹⁷⁾もある。又、本症では消化性潰瘍の合併頻度が少ない事をあげ¹⁸⁾、間接的に胃酸分泌低下を支持する見解もある。しかしながら、必ずしも低酸例は多くなく¹⁹⁾²⁰⁾、本症と胃分泌との間に特別の関連性を認めず²¹⁾、消化性潰瘍の合併はむしろ多い¹⁹⁾²²⁾²³⁾とする者もある。本邦では土井等²⁴⁾、青柳等²⁵⁾は、本症には正常の胃分泌機能を有するものは少なく、過酸か低酸のどちらかである事が特徴であるとしている。

胃組織所見の検討でも、本症では胃炎の所見を示すものが多いとするもの¹⁷⁾²⁶⁾、反対に胃生検組織に異常を認めなかったとする者¹³⁾²⁰⁾があり、カルチトニン関与の可能性が論議される以前の混乱を除外しても、甲状腺機能亢進症の胃分泌や胃粘膜変化については、未だ一定の見解が得られていない。

胃液分泌について今回著者が行なった検索では、胃酸分泌がかなり亢進しているものから無酸に近いものまで種々認められた。なお、胃液検査に際しては、胃

液が十分吸引採取される事が重要な条件であるが、今回の検索に先立ち、従来の Rehfuß 管と瀬田式バルーン胃管の比較を数例に行ない、後者の胃液回収が前者に優る事が確かめられたため、全例にバルーン胃管を使用した。本胃管を用い健康者数名に施行した胃液検査では、その数値は従来の正常値に比し、特に刺激後分泌に関して若干高値を示す傾向があった。胃液検査による胃分泌能の評価については、上に触れた手技上の問題や、更に加齢に伴う分泌低下をどこまで正常として扱うかという問題もあり、極端な場合を除けば正常か異常かの判定は困難である。今回の検討でも、分泌のよいものを直ちに異常な高酸症例と断定する事は控えたいが、これらの条件を考慮しても、15例中、胃潰瘍合併例を含む2例は酸分泌過剰と判断された。一方、刺激前後の液量及び酸濃度のいづれも正常値の1/2に達せず、明らかに低酸例と判断しうる症例は3例であった。

空腹時血清ガストリン値と胃酸分泌との関係のみでみると、ガストリンが高値を示す群で明らかに酸分泌の低下が認められ、空腹時血清ガストリン値と酸濃度との間には弱い負の相関関係が認められた。未治療の甲状腺機能亢進症多数例について行った先の検討¹⁾で、血中甲状腺ホルモン濃度とガストリン値との間に相関傾向が認められた事と考え合わせると、未治療者では、甲状腺機能亢進症の重症度と胃酸分泌の低下は相関するものと推定される。今回対象とした15例中8例の未治療者においてもその傾向が認められた。罹病期間と胃酸分泌との間には相関は認められなかった。

胃潰瘍を合併した1例では胃分泌の著明な亢進を認めたが、過去に経験した3例の合併例²⁷⁾では正酸2例、低酸1例であり、必ずしも過酸傾向を示さず、甲状腺機能亢進症における消化性潰瘍発生には当然胃酸以外の因子の関与も考えられるべきである。

胃の組織検査では、萎縮性胃炎の所見を示す症例が多く、特に高ガストリン血症を呈する甲状腺機能亢進症では、幽門腺より胃底腺領域にかけて広汎な強い萎縮を伴っていた。

胃組織所見と分泌機能検査の結果がよく相関する事は従来より指摘されているが^{28)~30)}、今回の検討でも、胃液検査と胃組織検査を同時に行ない得た数例では、広汎に胃粘膜の萎縮を認めたものは胃酸分泌が低下の傾向を示し、逆に胃底腺領域の萎縮がなく、幽門腺領域の萎縮も軽度のものでは胃酸分泌は正常以上に保たれていた。空腹時血清ガストリン値は前者では高値を示し、後者では正常であった。幽門腺領域の強い萎縮所見を認めるにも拘らず、血清ガストリンが高値を示

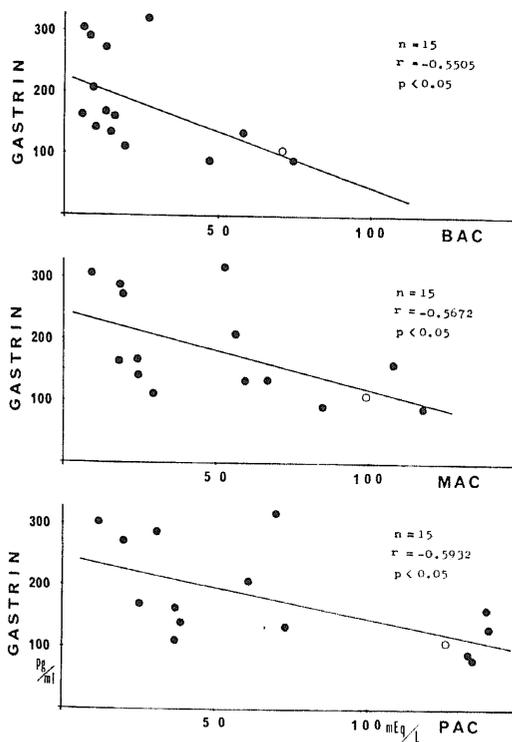


図2 甲状腺機能亢進症の空腹時血清ガストリン値と酸分泌

す症例に関しては、胃外性ガストリンによる可能性も考えられる。

一般に、空腹時血清ガストリン値が胃粘膜の萎縮や胃酸分泌に関係あることは従来より指摘されている³¹⁾。甲状腺機能亢進症においても同様の事実がある事が今回の実験結果で確かめられ、甲状腺機能亢進症の高ガストリン血症の原因として、本症に伴う異常な胃粘膜萎縮、壁細胞の減少に起因する胃酸分泌の低

下が feedback 機構を介してガストリン分泌を亢進させていると推定された。

上述の可能性を実験的に確かめる目的で、人及びラットに L-thyroxine Na を投与し、薬物性甲状腺機能亢進状態を作製し、血清ガストリン値、胃液検査、胃組織所見の変化を検討したところ、人における短期実験では空腹時血清ガストリン値は次第に上昇し、13 日後には推計学的に有意の高値を示した。しかしガス

Case			Gastrin (pg/ml)	T ₄ (μg/dl)	Atrophy	
No.	Age	Sex			pyloric gl.	fundic gl.
1.	33	f.	252	13.0	(+++)	(+)
2.	51	f.	564	13.0	(++)	(+)
3.	32	f.	206	21.3	(++)	(+)
4.	26	m.	480	>25	(+)	(++)
5.	54	m.	108	14.0	(++)	(-)
6.	58	m.	132	13.0	(+)	(-)
7.	37	f.	120	12.5	(+)	(-)
8.	15	m.	88	19.9	(+)	(-)
9.	21	f.	87	17.3	(+)	(-)

表1 甲状腺機能亢進症患者の胃粘膜萎縮性変化

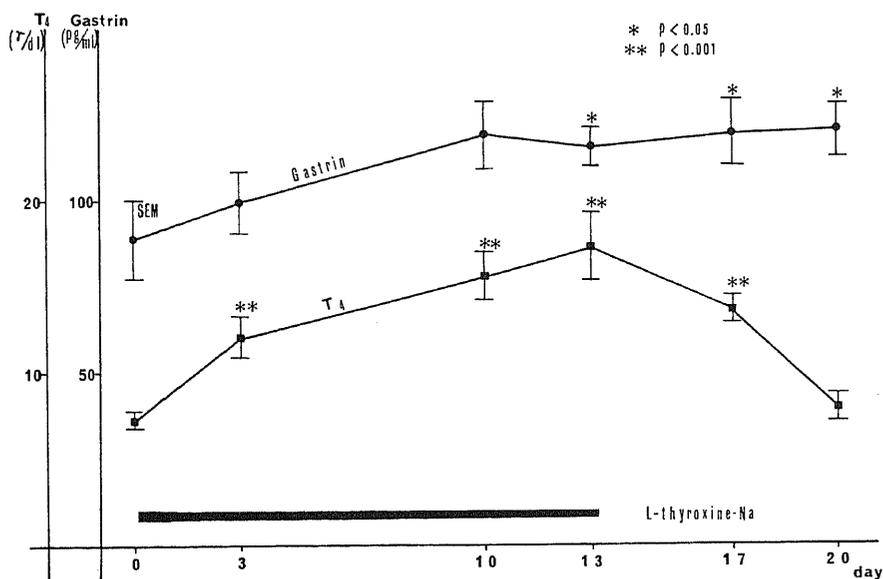


図3 L-thyroxine Na 投与による血清ガストリン値と血清総サイロキシン値の反応

トリンの上昇は前値に比し平均 26.6pg/ml (29.9%) と小さく、臨床例にみられる程の高ガストリン血症のレベルまでには到らなかった。また、L-thyroxine Na 投与中止後、血清 T₄ 値が正常化した時点でも、ガストリン高値が持続した事実から、サイロキシンが直接ガストリン分泌に作用している可能性は否定的であり、むしろサイロキシンが短期間で回復しえない何等かの変化をひき起したものと考えられ、この実験的事実は治療により euthyroid state にした患者でもなお高ガストリン血症を示した例があったという臨床的知見に矛盾しないと思われた。さらに少数例ではあるが、

実験前後の胃液検査の比較で、酸分泌の低下傾向が認められた事もこれを支持する。しかし 13 日間という比較的短時日のうちに果して持続的な胃液分泌機構の形態的变化をもたらすであろうかという疑問が残る。恐らく形態学的な胃粘膜の萎縮性変化が明瞭に現れる以前に、先づ壁細胞の機能が何等かの機序で障害されるのであろう。

Johnsson 等³²⁾は Shay rat を用い、L-thyroxine 5μg/100g 体重を連日皮下注射し、投与 10 日後すでに胃液及び胃酸分泌の低下を認めているが、長期間(30 日)投与では L-thyroxine の効果は不明であったとして

Case	No.	1		2		3	
	Age	27		27		26	
	Sex	m.		m.		m.	
		Before	After	Before	After	Before	After
Gastrin (pg/ml)		94	110	59	98	90	111
T ₄ (μg/dl)		6.2	12.0	7.2	13.5	6.3	14.3
BVR (ml/h)		62	41	64	68	131	125
BAC (mEq/L)		31.1	46.1	23.0	33.5	22.1	26.2
BAO (mEq/h)		1.93	1.89	1.47	2.28	2.90	3.27
MVR (ml/h)		141	100	135	129	151	110
MAC (mEq/L)		51.1	66.6	98.9	94.1	101.7	91.5
PAC (mEq/L)		113.6	150.0	139.5	110.0	126.2	117.7
MAO (mEq/h)		7.21	6.66	13.35	12.14	15.36	10.07
PAO (mEq/10)		1.97	3.04	3.07	2.94	4.29	2.94

表2 L-thyroxine Na 投与前後の胃分泌

	n	T ₄ (μg/dl)	Gastrin (pg/ml)
Untreated	5	3.5 ±0.9	150.6 ±70.5
Thyroxine inj.	5	8.1 ±1.6 *	121.6 ±19.4
NaOH inj.	3	4.1 ±0.1	107.3 ±34.0
Saline inj.	3	3.6 ±1.2	109.3 ±39.7

* p<0.01

表3 L-thyroxine Na 投与ラットにおける血清ガストリン値および血清総サイロキシン値

いる。Dotevall 等⁷⁾は犬に TSH 投与を行ない、1 頭には著明な酸分泌低下を、他の 1 頭には全く変化を認めなかったという。著者は今回、ラットを用いて L-thyroxine Na 投与実験を行なったが、2.5 μ g/100g 体重 4 週間隔日投与後では血清 T₄ 値の有意の上昇を認めなかったため、12 週間長期投与を行なった。血清 T₄ 値は上昇したが、血清ガストリン値の上昇及び胃粘膜の組織変化は全く認められなかった。

甲状腺機能亢進症において空腹時血清ガストリン値が高値を示す事は、最近ではほぼ一致した見解³³⁾⁻³⁵⁾となっているが、その成立機序は不明で、種々の推論がなされているにすぎない。カテコールアミンはガストリン分泌を促す事が知られ³⁶⁾、甲状腺機能亢進症では血中カテコールアミン濃度が高いとされている³⁷⁾ところから、本症の高ガストリン血症成立にはカテコールアミンの関与が示唆されるが、本症のカテコールアミン濃度については高くない³⁸⁾³⁹⁾、あるいはむしろ低下している⁴⁰⁾という報告もあり、結論は得られていない。また甲状腺機能亢進症の臨床像は β 受容体刺激状態に似ている事より、本症ではカテコールアミンに対する β 受容体の感受性亢進があると推定し、これで高ガストリン血症を説明しようとする方向もある⁴¹⁾。また、胃液分泌は低下しているが壁細胞に形態学的異常はないので、ガストリンに対するレセプター機構の障害に高 G 血症の主因を求めようとする報告⁴²⁾もある。いづれの説をとるにしてもまだ本症における高ガストリン血症の機序は明確にされたとは言いがたい。ところで甲状腺機能亢進症では稀に高カルシウム血症を呈する例がある事が知られているが⁴³⁾、この機序も不明で、副甲状腺ホルモンや、近年ではカルシトニンの関与が考えられている。Aliopoulos 等⁴⁴⁾は正常甲状腺組織に比し、過形成を示す甲状腺組織ではカルシトニン含量が少ない事を指摘している。血清ガストリンや胃酸分泌はカルシウム負荷により増加する事が指摘されており⁴⁵⁾、本症の高ガストリン血症の成因にカルシウム代謝が関与している可能性も否定できない。しかし今回の対象例中血清カルシウム値が高値を示した症例は 1 例もなかった。

今回の臨床例での検討では、甲状腺機能亢進症の成因に胃粘膜の萎縮性変化の関与が強く示唆され、人における実験的甲状腺機能亢進状態でも、矛盾しない結果が得られたが、本症に年令に相応しない広汎かつ高度の胃粘膜萎縮を伴う胃炎が引き起こされる機序については今後の検討が必要である。

最近慢性胃炎の発生機序に関して、壁細胞抗体や内因子抗体が胃粘膜障害性を有し、腺の萎縮性変化をひ

き起す事が推定されており⁴⁶⁾、又、サイログロブリン抗体の出現率の高い事も報告され⁴⁷⁾、慢性胃炎が自己免疫疾患的側面を持つ事が指摘⁴⁸⁾されている。一方、甲状腺疾患も同じく自己免疫的性格を有し、本症と悪性貧血との合併⁴⁹⁾もよく知られており、各種自己抗体とともに壁細胞抗体の出現率の高い事も指摘⁵⁰⁾されており、両疾患の関連性が注目されている⁵¹⁾。著者はこの点に関し検索を行っていないが、自己免疫機序が甲状腺機能亢進症の胃病変の進展に関与している可能性⁵²⁾も考えられる。又、本症のガストリン動態や消化器病変の究明にあたっては、ガストリンのみならず、各種の消化管ホルモン(セクレチン、GIP、ソマトスタチン、VIP 等)をはじめ、ヒスタミン、セロトニン等の消化管活性アミンとの相互関係の面からも検討されるべきであろう。

結 語

1. 甲状腺機能亢進症 15 例の胃酸分泌は、亢進しているものから無酸に近いものまで種々の様相を呈したが、高ガストリン血症を伴った甲状腺機能亢進症では胃酸分泌の低下が著明で、空腹時血清ガストリン値と BAC, MAC, PAC との間にいずれも推計学的に有意の負の相関関係が認められた。

2. 甲状腺機能亢進症 9 例で広汎な胃生検を行ない、組織学的に検討したところ、全例に幽門腺領域の萎縮が認められ、特に高ガストリン血症を呈する甲状腺機能亢進症では幽門腺領域の萎縮は高度で、かつ幽門腺領域から胃底腺領域にかけて広汎な粘膜萎縮が認められた。

3. 健康成人志願者に L-thyroxine Na 短期間(13 日)投与を行ない作製された薬物性甲状腺機能亢進状態では、血清ガストリン値の有意の上昇を認め、このガストリン増加は投薬中止後も持続した。一方、胃酸分泌には若干低下する傾向が認められた。

4. L-thyroxine Na 長期間(12 週)投与によるラットの薬物性甲状腺機能亢進状態では、血清ガストリン及び胃粘膜組織に変化を認めなかった。

5. 以上の臨床的、実験的検討より、人における甲状腺機能亢進症にみられる高ガストリン血症は、胃粘膜の萎縮性変化が原因となり、胃酸分泌が低下する結果、幽門洞酸性化によるガストリン分泌の抑制機序が作動しないためにひき起こされた状態であろうと推定された。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚なる謝意を表します。また御教示、御助言を頂いた森本真平助教授、病理組織所見につき

御教示いただいた中央検査部松原藤継教授、日夜多大な御協力をいただきました前川信政、西野逸男、京井優典各医員はじめ第5研究室の諸兄ならびに第2内科学教室員各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 本多幸博：十全医学会雑誌投稿中
- 2) 為近義夫・岡部治弥：胃と腸，10, 74 (1975).
- 3) 及川 司・旗福哲彦・加藤貞之・斉藤純一・旭博史・渡辺正敏・三浦裕一・井関 恒・阿部 正・瀬田孝一 (abstr)：日消会誌，74, 1246 (1977).
- 4) 中沢三郎・小島康彦・服部外志之・瀬川昂生・内藤靖夫・落合英朔・今井健二・中野 浩・石里三雄・松尾信男・山本義樹・神谷直三・塩原正夫・山瀬裕彦・祖父江国雄・山田憲一：日消会誌，71, 463 (1974).
- 5) 竹本忠良・鈴木博孝・吉井隆博：胃と腸，9, 29 (1974).
- 6) Berryhill, W. R. & Williams, H. A. : J. Clin. Invest., 11, 753 (1932).
- 7) Dotevall, G., Rohrer, V., Stefeo, P. & Price, W. : Am. J. Dig. Dis., 12, 1230 (1967).
- 8) Sun, D. C. H., Shay, H., Siplet, H. & Gruenstein, M. : Gastroenterology, 27, 189 (1954).
- 9) Abrams, G. D. & Baker, L. B. : Gastroenterology, 27, 462 (1954).
- 10) Hirsch, P. F., Gauthier, G. F. & Munson, P. L. : Endocrinology, 73, 244 (1963).
- 11) Hesch, R. D., Hufner, M., Hasenhager, B. & Creutzfeldt, W. : Horm. Metab. Res., 3, 140 (1971).
- 12) Moll, H. & Scott, R. A. M. : Lancet, 1, 68 (1927).
- 13) Wilkinson, S. A. : J. A. M. A., 101, 2097 (1933).
- 14) Wolpe, J. M. : Dtsch. Arch. Klin. Med., 107, 492 (1912).
- 15) Lerman, J. & Means, J. H. : J. Clin. Invest., 11, 167 (1932).
- 16) Thiele, W. : Deutsch med. Wschr. 65, 1736 (1939).
- 17) Williams, M. J. & Blair, D. W. : Brit. Med. J., 1, 940 (1964).
- 18) Bockus, H. L. : Gastroenterology 3rd. ed., vol. 1, p.590, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1974.
- 19) Neidhardt, K. & Blaum, E. : Z. Klin. Med., 131, 806 (1937).
- 20) Bock, O. A. A. & Witts, L. J. : Brit. Med. J., 2, 20 (1963).
- 21) McElroy, J. S., Schuman, E. B. & Ritchey, J. O. : Ann. Int. Med., 12, 106 (1938).
- 22) Gill, A. M. & Walton, F. W. : Lancet, 1, 693 (1952).
- 23) Crile, G. : Surg. Gynec. Obstet., 58, 272 (1934).
- 24) 土井英生・原田種信・米村正照 (abstr)：熊本医学会誌，39, 286 (1965).
- 25) 青柳和彦・富永忠彦・仙石耕一・八重樫寛治：外科診療，12, 659 (1970).
- 26) Siurala, M. & Lamberg, B. A. : Acta Medica Scand., 165, 181 (1959).
- 27) 追分久憲・本多幸博・山本 誠・上野敏男・長谷田祐一・三林 裕・宮本正治・万見新太郎・瀬尾迪夫・泊 康男 (abstr.)：日消会誌，72, 628 (1975).
- 28) Joske, R. A., Finkh, E. S. & Wood, I. J. : Quart. J. Med., 24, 269 (1955).
- 29) Krentz, K. : Dtsch. Arch. Klin. Med., 209, 360 (1964).
- 30) Glass, G. B. J., Speer, F. D., Niebungs, H. E., Ishimori, A., Jones, E. L., Baker, H., Schwartz, S. A. & Smith, R. : Gastroenterology, 39, 429 (1960).
- 31) 和田武雄・高須重家・木下 博・打矢 透・今村 洋・笹本和香子：ホと臨，20, 531 (1972).
- 32) Johansson, H. & Nylander, G. : Acta Chir. Scand., 127, 527 (1964).
- 33) 本多幸博・川東正範・上田 操 (abstr.)：日消会誌，73, 1316 (1976).
- 34) Seino, Y., Matsukura, S., Miyamoto, Y., Goto, Y., Tominato, T. & Imura, H. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 43, 852 (1976).
- 35) 露崎和敏・飯島義次・大森浩司・荒井泰道・近藤忠徳・神尾進之・小林 功・小林節雄：医のあゆみ，101, 538 (1977).
- 36) Stadil, F. & Rehfeld, J. F. : Gastroenterology, 65, 210 (1973).
- 37) Hayes, J. R., Ardill, J., Kennedy, T. L., Shanks, R. G. & Buchanan, K. D. : Lancet, 1, 819 (1972).
- 38) Christensen, N. J. : Clin. Sci. Mol. Med., 45, 163 (1973).

- 39) Coulombe, P., Dussault, J. H. & Walker, P. : *Metabolism*, 25, 973 (1976).
- 40) Stoffer, S. S., Jiang, N., Gorman, C. A. & Pikler, G. M. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36, 587 (1973).
- 41) 清野 裕・田港朝彦・森幸三郎・森寺邦三郎・池田正毅・松倉 茂・井村裕夫 : 胃分泌研究会誌, 第9回研究会記録, 33 (1977).
- 42) 若本幸彦・宮地一馬・岡崎 通・秋山俊夫・三崎盛治・森岡一隆・杉浦 武・竹尾雅之・柳田 誠・若本利洋・副島邦彦・金子静生 (abstr.) : 日消会誌, 74, 1233 (1977).
- 43) Twycross, R. G., Vincent Marks : *Brit. Med. J.*, 2, 701 (1970).
- 44) Aliapoulos, M. A., Voelkel, E. F. & Munson, P. L. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 26, 897 (1966).
- 45) Reeder, D. D., Becker, H. D. & Thompson, J. C. : *Surg. Gynecol. Obstet.*, 138, 847 (1974).
- 46) Lopes, J. D., Ito, H. & Glass, G. B. J. (abstr.) : *Gastroenterology*, 70, 910 (1976).
- 47) Fisher, J. M. & Taylor, K. B. : *New Engl. J. Med.*, 272, 499 (1965).
- 48) Irvine, W. J., Cullen, D. R. & Mawhinney, H. : *Lancet*, 2, 482 (1974).
- 49) McNicol, G. P. : *Amer. J. Med. Sci.*, 241, 336 (1961).
- 50) Doniach, D., Roitt, I. M. & Taylor, K. B. : *Brit. Med. J.*, 1, 1374 (1963).
- 51) Irvine, W. J., Davies, S. H., Delamore, I. W. & Williams, A. W. : *Brit. Med. J.*, 2, 454 (1962).
- 52) Williams, M. J., Scott, G. B., Beck, J. S. & Blair, D. W. : *Brit. Med. J.*, 1, 388 (1966).

A b s t r a c t

The relation between fasting serum gastrin levels and gastric acid secretion and/or mucosal changes were investigated in thyrotoxicosis clinically and experimentally.

The results were summarized as follows :

- 1) Gastric acid secretion in thyrotoxic patients showed a wide range of acidities from hypo- to hyperacidity, but in general thyrotoxic patients with hypergastrinemia had hypoacidity and fasting serum gastrin levels had negative correlation with acid concentrations.
- 2) Histologically, all of the thyrotoxic patients with hypergastrinemia showed diffuse and notable atrophic changes in gastric mucosa compatible with the reduced acid secretion.
- 3) In the experimental study, short-term (13 days) administration of L-thyroxine Na to healthy volunteers produced an elevation of the fasting gastrin level and a tendency towards decrease in gastric acid secretion, but after long-term (12 weeks) administration of the drug to rats, neither basal gastrin levels nor gastric histology changed significantly.

From these clinical and experimental results, it can be concluded that the high fasting serum gastrin level in thyrotoxic patients is a reflection of negative feedback mechanism in response to the reduction of acid secretion due to atrophic changes in gastric mucosa.