

甲状腺機能亢進症の血清ガストリン値についての検討-1-甲状腺機能と空腹時血清ガストリン値

| | |
|-------|---|
| 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/2297/8709 |

甲状腺機能亢進症の血清ガストリン値についての検討

〔I〕甲状腺機能と空腹時血清ガストリン値

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50年度日本消化器病学会東海北陸合同地方会総会（津）において発表した。

近年、消化管ホルモン研究の発展にはめざましいものがあり、特に胃分泌と密接な関係を有するガストリンは、radioimmunoassay¹²⁾法が可能となるや、各種疾患について測定され、消化器疾患の病態生理の解明に大きく貢献したのみならず、各種内分泌疾患と消化器病変との関連、各ホルモンとガストリンとの相互関係についても検討されはじめている。

甲状腺機能亢進症では、従来、胃液は低酸あるいは無酸を示すものが多いとされ^{3)~11)}、従って消化性潰瘍を合併する例は稀である¹²⁾とされて来たが、最近では本邦においても、両者の合併例の報告¹³⁾¹⁴⁾が次第に散見される様になり、日常診療においても、この様な合併例に遭遇する事は左程稀ではない。又、甲状腺機能亢進症の胃分泌に関する成績も上に述べた如き従来の見解を必ずしも支持するものばかりでない¹⁵⁾¹⁶⁾ので、著者はガストリンの面より新たな検討を加える事が必要であり、意義ある事と考え、まず本編において甲状腺機能と血清ガストリン値との関連につき検討を加えることとした。

実験対象

1. 正常対照群

一般検査にて異常を認めなかった16才から74才（平均40.0 ± 16.6才，mean ± SD）の健康成人62名（男42名，女20名）を正常対照群とした。

2. 甲状腺疾患群

金沢大学第2内科外来通院あるいは入院中の未治療の甲状腺機能亢進症患者61例（男20例，女41例，平均34.4 ± 14.0才）、甲状腺機能低下症患者24例（男

4例，女20例，平均42.5 ± 12.7才）および、甲状腺機能亢進症のため放射性ヨードあるいは抗甲状腺剤による治療を受けた後 euthyroid state にある者28例（男14例，女14例，平均40.7 ± 12.8才）を対象とし、消化器疾患及び他の重篤な合併症を有する者、腹部手術の既往のある者は除外した。

実験方法

早期空腹時安静臥位にて、肘静脈より採血し、ただちに血清を分離、-20°C以下に凍結保存し、8週以内に以下の測定を行なった。

1. 血清ガストリンの測定

ダイナボット社製、dextran coated charcoal 吸着法によるRIAキットを用い測定した。本キットを用いての intraassay の変動係数は6.3%、interassay のそれは12.9%であり、再現性は良好であった。

2. 甲状腺機能検査

ガストリン測定と同時に、トリオソルブ、血清総サイロキシン(T₄)、血清トリヨードサイロニン(T₃)、血清TSHを測定した。T₄はcompetitive protein binding assay法（正常値6~12μg/dl）、T₃はdextran coated charcoal 吸着法によるRIA法（同80~200μg/dl）、TSHはRIA2抗体法（同2.2 ± 0.6μu/ml）により測定した。一部の症例では合成TRH 500μg 静注後、経時的に採血し、血清TSHの反応と血清ガストリン値の変動とを比較した。

実験成績

1. 甲状腺機能亢進症及び低下症における空腹時血

Serum Gastrin Levels in Thyrotoxicosis. [I] Fasting Serum Gastrin Levels and Thyroid Function. Yukihiro Honda, The Second Department of Internal Medicine (Director: Prof. R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

血清ガストリン値 (図1)

甲状腺機能亢進症未治療者では空腹時血清ガストリンが著明に高値を示す者があり、その平均値は $237.9 \pm 187.3 \text{ pg/ml}$ (mean \pm S.D., $n = 61$) と高く、正常対照 ($120.4 \pm 68.3 \text{ pg/ml}$, $n = 62$)、甲状腺機能低下症 ($116.8 \pm 35.3 \text{ pg/ml}$, $n = 24$) に比し推計学的に有意の差を認めた。甲状腺機能低下症と正常対照との間には有意差はなかった。

2. 血中甲状腺ホルモン値と血清ガストリン値

未治療の甲状腺機能亢進症および低下症の空腹時血清ガストリン値とトリオソルブ値 (図2)、血清 T_3 値 (図3)、血清 T_4 値 (図4) との間の相関々係を調べた。空腹時血清ガストリン値とトリオソルブ値との間に推計学的に有意の相関々係を認めた。血清 T_4 値が測定上限 ($25 \mu\text{g/dl}$) を超えた症例を除外すると、血清 T_4 値との間にも有意の相関々係が得られたが、 T_4 が $25 \mu\text{g/dl}$ 以上の極めて高値を示す症例では著明な高ガストリン血症を示すものはなく、著明な高ガストリン血症を示す例はむしろ、 T_4 は中等度上昇にとどま

る症例が多かった。空腹時血清ガストリン値と T_3 値との間の相関は推計学的に有意ではなかった。

3. 甲状腺刺激ホルモン (TSH) と血清ガストリン値

甲状腺疾患群の32例について、空腹時血清 TSH 値が低値のものは高値のものに比し血清ガストリン値が高い傾向を認めたが、両者の間に推計学的に有意の相関はなかった (図5)。更に TSH の血清ガストリンに及ぼす影響を知るため、甲状腺機能低下症 14 例を対象として、合成 TRH $500 \mu\text{g}$ 静注負荷後の血清 TSH 値とガストリン値の経時的変動を調べたが、血清 TSH の上昇に対応した血清ガストリンの変化は全く認められなかった (図6)。

4. 基礎代謝率 (BMR) と血清ガストリン値 (図7)

BMR が高値を示すものに血清ガストリン値も高い傾向が認められたが、推計学的に有意の相関はなかった。

5. 身体所見と血清ガストリン値

甲状腺機能亢進症に伴う身体所見として、甲状腺腫及び眼球突出の程度と血清ガストリン値との関係を甲状腺機能亢進症未治療者について調べた (図8, 9)。

甲状腺腫の程度は七條の基準¹²⁾に従い、5 度に分類し、眼球突出度は明瞭なもの : (++)、軽度に認めるもの : (+)、認めないもの : (-) に分類した。

甲状腺腫あるいは眼球突出の程度と血清ガストリン値との間には一定の傾向は認められなかった。

6. 年令と血清ガストリン値 (図10, 表1)

甲状腺機能亢進症未治療者及び正常対照者の空腹時血清ガストリン値を年代別に検討すると、正常者では老令になるに従い空腹時血清ガストリン値は次第に高値となる傾向を示したが、これに比し甲状腺機能亢進症では、その平均値は20才代で最高を示し、加齢に伴ない低下する傾向を認めた。両者の差は20~40才では推計学的に有意であったが、50才以上の高令者では両者の間に殆んど差を認めず、甲状腺機能亢進症における高ガストリン血症は40才以下の比較的若い年令層に特徴的な所見である事が示された。

7. 甲状腺機能正常化に伴う血清ガストリン値の変動 (図11)

甲状腺機能亢進症未治療者の空腹時血清ガストリン値を、内科的治療後 euthyroid state となった者の値と比較すると、治療後の群で若干低値を示す傾向が認められたが、推計学的には有意差はなかった。

同一症例にて経過を追跡した27例では、治療後上昇したものの8例 (30%)、低下したものの19例 (70%) で、 100 pg/ml 以上の増減を示した症例は各、2例、8

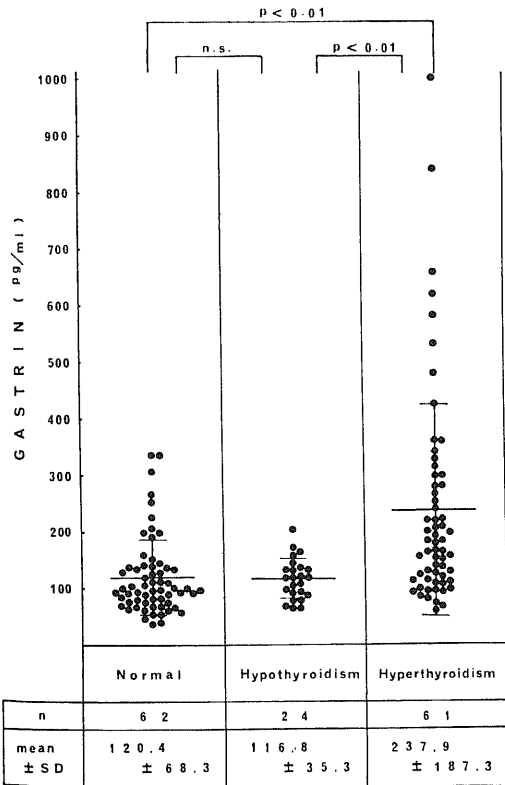


図1 甲状腺機能亢進症および低下症の空腹時血清ガストリン値

例であり、低下を示した症例が多かったが、この変化は推計学的には有意でなかった。治療前空腹時血清ガストリン値が200pg/ml以上の高値を示した14症例に限ってみると、治療後200pg/ml以下に低下した症例は5例(36%)と少ないのに反し、200pg/ml以上の高値を維持している症例は9例(64%)認められた。

考 案

Edkins¹⁸⁾等により、ガストリンは胃酸分泌機構における生理的な体液性物質(ホルモン)として、胃幽门洞粘膜に存在する事が指摘されていたが、GregoryとTracy^{19,20)}によりその構造が決定され、次いで合成されるに至り、radioimmunoassayによる測定法が

開発¹²⁾され、各種疾患における血液中の動態を精細に追求できるようになった。その結果、Zollinger-Ellison症候群²¹⁾、悪性貧血²²⁾、腎不全²³⁾、副甲状腺機能亢進症²⁴⁾等で空腹時血清ガストリン値が著しい高値を示す事が知られてきたが、これらの疾患を除いては、著明なガストリン異常値を示す疾患はないとされていた。

甲状腺機能亢進症における血清ガストリン値に関して青柳等²⁵⁾は24例の検索でほぼ正常範囲内にあったとしたが、1975年我々は²⁶⁾本症では空腹時血清ガストリンが高値を示す症例のある事をはじめて報告した。その後、Seino等²⁷⁾、露崎等²⁸⁾が同様の事実を記載した。著者は今回更に多数例について検討したところ、甲状腺機能亢進症未治療者の空腹時血清ガストリン値

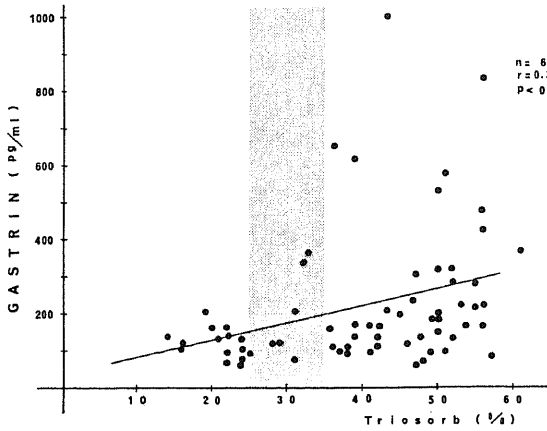


図2 甲状腺疾患未治療者の空腹時血清ガストリン値とトリオソルブ値

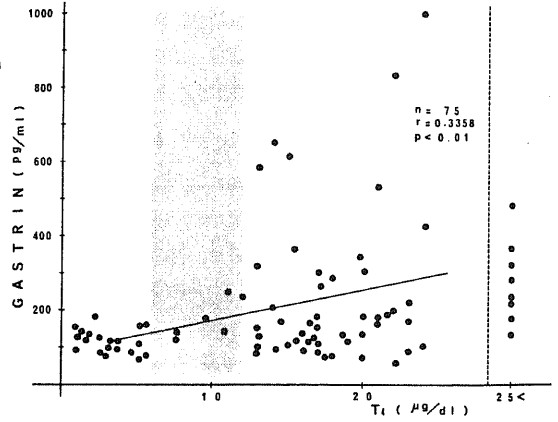


図4 甲状腺疾患未治療者の空腹時血清ガストリン値と血清総サイロキシン値

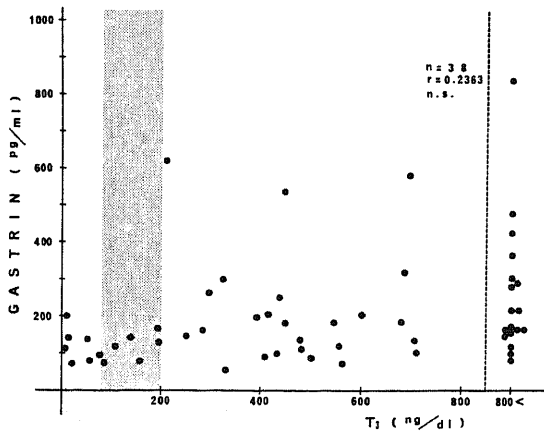


図3 甲状腺疾患未治療者の空腹時血清ガストリン値と血清トリヨードサイロニン値

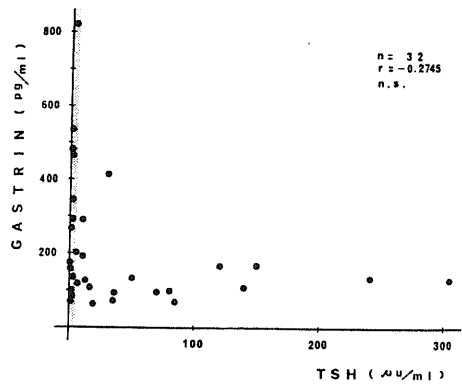


図5 甲状腺疾患未治療者の空腹時血清ガストリン値と甲状腺刺激ホルモン値

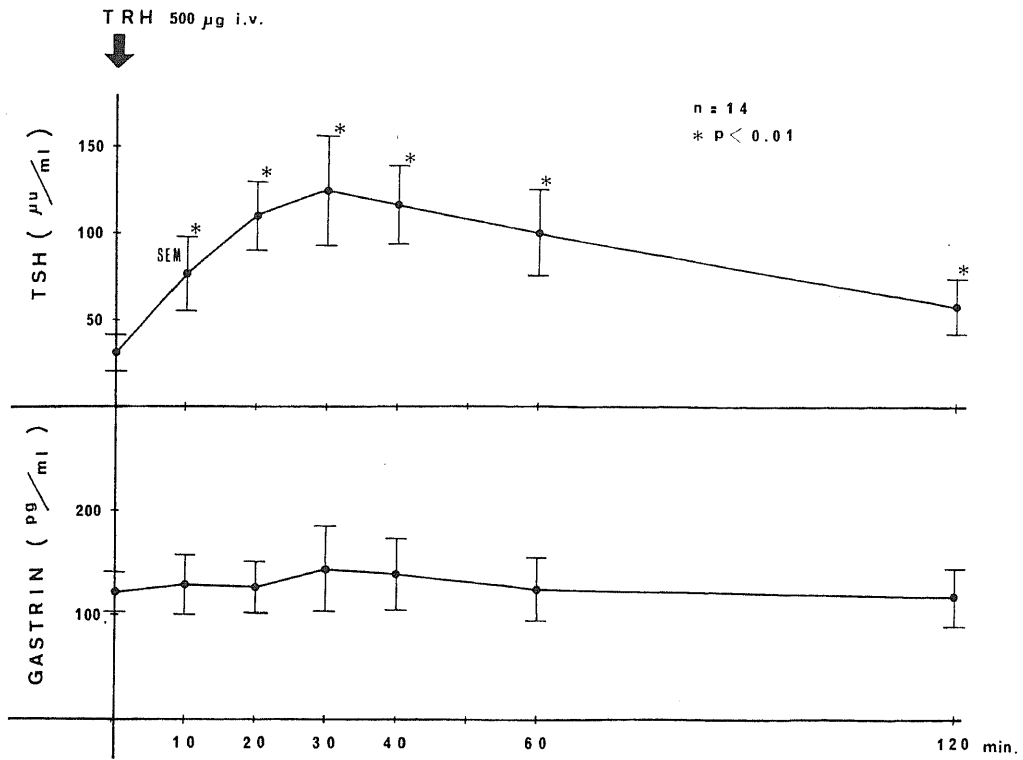


図6 TRH 負荷後の甲状腺刺激ホルモンと血清ガストリンの反応

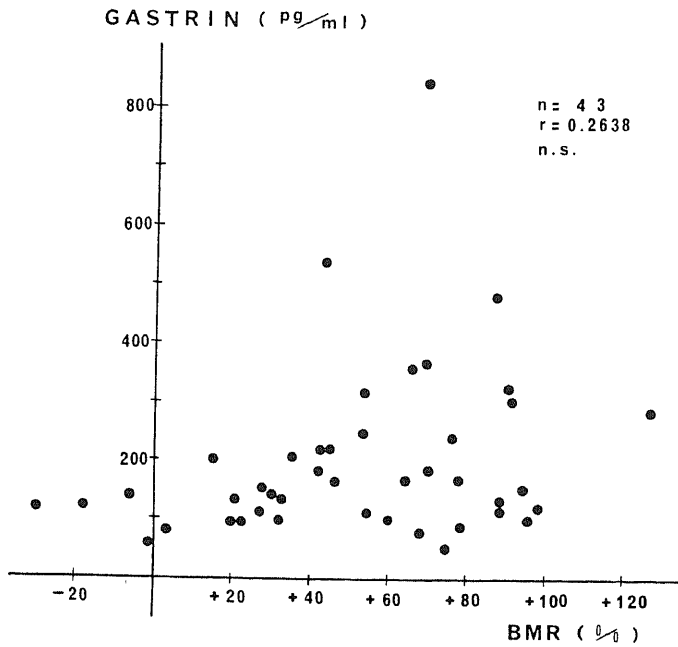


図7 甲状腺疾患未治療者の空腹時血清ガストリン値と基礎代謝率

は正常対照群に比し有意に高値を示し、61例中27例(44.3%)が正常上限(mean + S.D.) 188.7pg/mlを超えている事を確認した。更に未治療の時点では、空腹時血中ガストリンは甲状腺ホルモン濃度とある程度の相関を示し、本症と血清ガストリン値との間には何等かの因果関係が存在する事が示唆された。

ガストリンは主に胃幽門腺領域のG細胞より分泌され²⁹⁾、標的細胞である壁細胞に作用して胃酸分泌を促す³⁰⁾が、分泌された胃酸とG細胞の間にはnegative feedback機構がある事が知られている³¹⁾³²⁾、一方、胃酸分泌の低下を来たす萎縮性胃炎では高ガストリン血症をみる事が知られており³³⁾³⁴⁾、加齢に伴う空腹時血清ガストリン値の上昇も、胃粘膜の生理的萎縮に伴う胃酸分泌低下により高ガストリン血症をきたす機序が成立するものと考えられている³⁵⁾。

甲状腺機能亢進症では胃液酸度は一般に低酸あるいは無酸を呈する場合が多いとされて³⁻¹⁰⁾おり、その原因として本症では胃炎の所見を示すものが多い事^{10)~11)}があげられている。北村等³⁶⁾は萎縮性胃炎が著しく高度になると、空腹時血清ガストリン値は正常かあるいは反って低値を示すと報告しており、今回の検討で血清サイロキシン値が極めて高値を示した症例が、中等度上昇の例に比し空腹時血清ガストリン値が

反って低値を示した事、又、年齢の因子が加わるとむしろ空腹時血清ガストリン値が低下する事等を考え合わせると、甲状腺機能亢進症の高ガストリン血症の機序に、胃粘膜の萎縮性変化による胃酸分泌低下が関与していると考えて矛盾はない。治療前には空腹時血清ガストリン値は血中ホルモン濃度と相関を示しているにも拘らず、治療により甲状腺機能が正常化した後も高ガストリン血症を持続する例が多い事も、上述の可能性を支持しているが、一方、機能正常化に伴ない血清ガストリン値が正常化する症例も存在するので、上記の機序以外に可逆性の因子の関与も否定できない。

眼球突出は甲状腺腫とともに甲状腺機能亢進症患者の特徴的の身体所見であるが、その発生機転については未だ不明確な点が多く、甲状腺機能との関連性についても、治療後反って進行悪化する例もある事が知られており³⁷⁾、機能亢進の程度とは比例しないといわれている。甲状腺腫についても同様に不明な点が多いが、いづれも空腹時血清ガストリン値との間には相関は認められなかった。

更に上位中枢の関与を検討する目的でTRHあるいはTSHとの関連を検討したが、血清ガストリン値に中枢性因子が関与している可能性を肯定する結果は得られなかった。

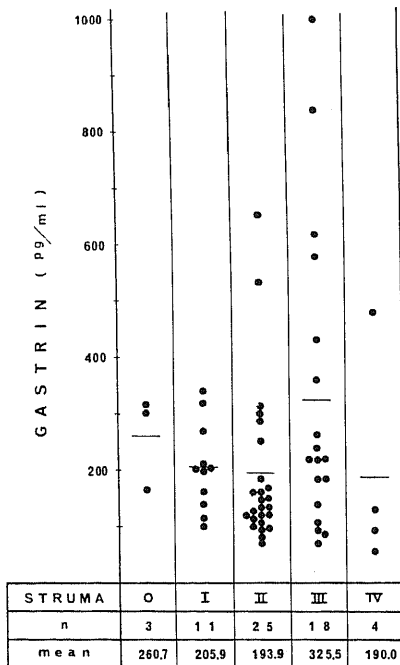


図8 甲状腺機能亢進症未治療者の空腹時血清ガストリン値と甲状腺腫

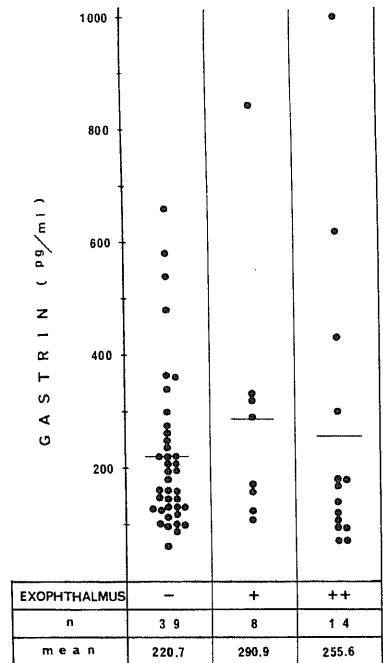


図9 甲状腺機能亢進症未治療者の空腹時血清ガストリン値と眼球突出度

甲状腺機能亢進症における高ガストリン血症が直接、胃粘膜変化、あるいは胃分泌状態の異常を反映しているか否かは不明だが、本症に合併する下痢等の消化器病変³⁸⁾³⁹⁾あるいは耐糖能異常等との関連を考えると更に検討すべき興味深い問題を残している。

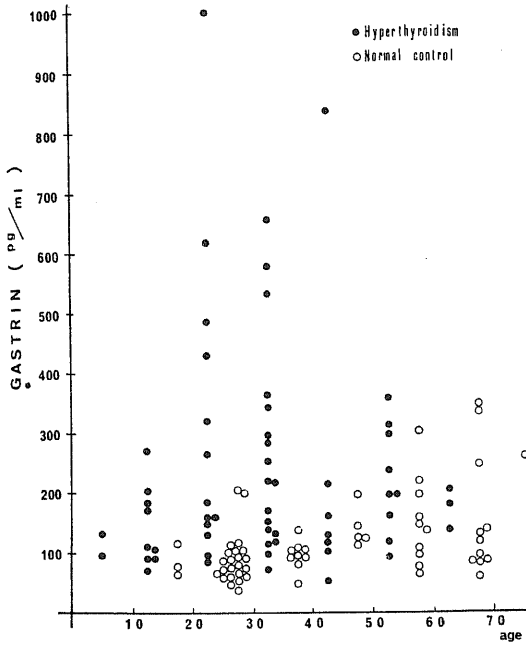


図10 甲状腺機能亢進症未治療者および正常対照者の年齢と空腹時血清ガストリン値

結 語

1. 甲状腺機能亢進症未治療者61例を対象に空腹時血清ガストリン値を測定したところ、正常対照者及び甲状腺機能低下症患者に比し、推計学的に有意の高

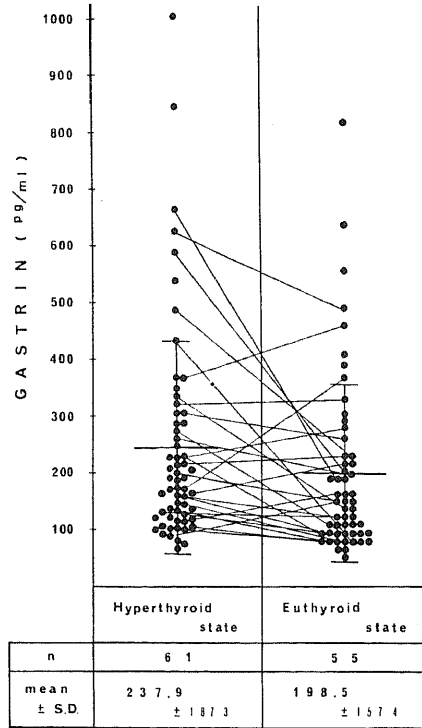


図11 甲状腺機能正常化にともなう血清ガストリン値の変化

| Age | Hyperthyroidism | | Normal | |
|---------|-----------------|----------------|--------|----------------|
| | n | Gastrin(pg/ml) | n | Gastrin(pg/ml) |
| ~10 | 2 | 114.0 | 0 | - |
| 10~20 | 9 | 144.1 | 3 | 88.3 |
| 20~30* | 13 | 314.2 | 23 | 89.6 |
| 30~40** | 18 | 263.7 | 9 | 94.7 |
| 40~50 | 7 | 230.9 | 5 | 143.0 |
| 50~60 | 9 | 221.4 | 10 | 154.1 |
| 60~70 | 3 | 178.0 | 11 | 160.6 |
| 70~ | 0 | - | 1 | 266.0 |
| total* | 61 | 237.9 | 62 | 120.4 |

* p < 0.01 ** p < 0.001

表1 甲状腺機能亢進症未治療者と正常対照者の年代別空腹時血清ガストリン値

値を示した。甲状腺機能低下症と正常対照の間には有意差は認められなかった。

2. 甲状腺機能亢進症未治療者の空腹時血清ガストリン値は、甲状腺腫の程度、眼球突出度との間に全く相関を認めなかった。BMR および血清 T_3 値とは正の、血清 TSH 値とは負の相関傾向が認められたが、いづれも推計学的に有意でなかった。TRH 負荷後の血清 TSH の上昇に対応した血清ガストリン値の変動は認められなかった。

3. 甲状腺機能亢進症未治療者の空腹時血清ガストリン値と、トリオソルプ値及び血清 T_4 値 ($25\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下) との間ではそれぞれ推計学的に有意の相関が認められたが、血清 T_4 値が著しく高い症例では中等度上昇の例に比し、血清ガストリン値はむしろ低値を示した。

4. 正常対照者では、老令に従い空腹時血清ガストリン値は次第に高値となる傾向を示したが、甲状腺機能亢進症患者では 20 才代で最高を示し、加齢に従って低下する傾向を認め、50 才以上の高令者では正常者との間に差異を認めなかった。

5. 甲状腺機能亢進症未治療者の空腹時血清ガストリン値は、治療により機能が正常化するに従い低下する傾向を示すものが多かったが、治療前高値を示した症例の約 2/3 は高値を持続していた。

6. 以上より、甲状腺機能亢進症における高ガストリン血症の成立機序として、胃粘膜の萎縮性変化のため胃酸分泌が低下し、negative feedback 機構を介してガストリン分泌を促している可能性が想定されたが、一部他の可逆性因子の影響も考えられる。

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、川東正範、上田操両医員をはじめ甲状腺グループの諸先生、舟津敏朗博士および第 5 研究室の諸兄に心から感謝いたします。

文 献

- 1) McGuigan, J. E. : Gastroenterology, 54, 1005 (1968).
- 2) McGuigan, J. E. & Trudeau, W. L. : Gastroenterology, 58, 139 (1970).
- 3) Berryhill, W. R. & Williams, H. A. : J. Clin. Invest., 11, 753 (1932).
- 4) Dotevall, G., Rohrer, V., Stefco, P. & Price, W. : Am. J. Dig. Dis., 12, 1230 (1967).
- 5) Moll, H. & Scott, R. A. M. : Lancet, 1, 68 (1927).
- 6) Wilkinson, S. A. : J. A. M. A., 101, 2097 (1933).
- 7) Wolpe, J. M. : Dtsch. Arch. Klin. Med., 107, 492 (1912).
- 8) Lerman, J. & Means, J. H. : J. Clin. Invest., 11, 167 (1932).
- 9) Thiele, W. : Deutsch. med. Wschr., 65, 1736 (1939).
- 10) Williams, M. J. & Blair, D. W. : Brit. Med. J., 1, 940 (1964).
- 11) Siurala, M. & Lamberg, B. A. : Acta Medica Scand., 165, 181 (1959).
- 12) Bockus, H. L. : Gastroenterology 3rd. ed., vol. 1, p.590, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1974.
- 13) 青柳和彦・古林信彦・下村 禎・石岡忠夫 : 医のあゆみ, 66, 241 (1968).
- 14) 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).
- 15) Neidhardt, K. & Blaum, E. : Z. Klin. Med., 131, 806 (1937).
- 16) Bock, O. A. A. & Witts, L. J. : Brit. Med. J., 2, 20 (1963).
- 17) 七條小次郎 : 日内分泌会誌, 29, 155 (1953).
- 18) Edkins, J. S. : Proc. Roy. Soc., 76, 376 (1905).
- 19) Gregory, R. A. & Tracy, H. J. : Gut, 5, 103 (1964).
- 20) Gregory, H., Hardy, P. M., Jones, D. S., Kenner, G. W. & Sheppard, R. C. : Nature, 204, 931 (1964).
- 21) McGuigan, J. E. & Trudeau, W. L. : New Engl. J. Med., 278, 1308 (1968).
- 22) McGuigan, J. E. & Trudeau, W. L. : New Engl. J. Med., 282, 358 (1970).
- 23) Korman, M. G., Laver, M. C. & Hansky, J. : Brit. Med. J., 1, 209 (1972).
- 24) Dent, R., James, J., Wang, C., Deftos, L., Talamo, R. & Fischer, J. : Ann. Surg., 176, 360 (1972).
- 25) 青柳和彦・仙石耕一・中島俊彦・上原孝一郎・浜口栄祐・伊藤国彦 (abstr.) : 日本消化器病学会第 61 回総会講演予報集, 35 (1975, 京都)
- 26) 本多幸博・川東正範・上田 操 (abstr.) : 日消会誌, 73, 1316 (1976).

- 27) Seino, Y., Matsukura, S., Miyamoto, Y., Goto, Y., Tominato, T. & Imura, H. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 43, 852 (1976).
- 28) 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).
- 29) McGuigan, J. E. : Gastroenterology, 55, 315 (1968).
- 30) Grossman, M. I. : Fed. Proc., 27, 1312 (1968).
- 31) Csendes, A., Walsh, J. H., Grossman, M. I. : Gastroenterology, 63, 257 (1972).
- 32) 松尾 裕 : 代謝, 10, 2 (1973).
- 33) 松尾 裕・関 敦子・入江 実・北村達也・高木宏子・対馬敏夫 : 日消会誌, 68, 1245 (1971).
- 34) 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).
- 35) Trudeau, W. L. & McGuigan, J. E. : Gastroenterology, 59, 6 (1970).
- 36) 北村達也・石川 正・森 治樹・関 敦子・松尾 裕 : 胃分泌研究会誌第5回研究会記録, 31 (1973).
- 37) 入江 実 : 内科, 12, 543 (1963).
- 38) Brown, R. B., Pendergrass, E. P. & Burdick, E. D. : Surg. Gynec. Obstet., 73, 766 (1941).
- 39) Maj. Thomas, F. B. & Greenberger, N. J. : Ann. Int. Med., 78, 669 (1973).

A b s t r a c t

Fasting serum gastrin levels were measured by radioimmunoassay in 61 thyrotoxic patients, 24 hypothyroid patients and 62 normal controls and the relation between gastrin secretion and various clinical parameters of thyrotoxicosis was investigated.

The following results were obtained.

- 1) The fasting serum gastrin levels in untreated thyrotoxic patients were significantly higher than in normal controls and patients with hypothyroidism, and correlated with serum thyroid hormone concentrations, except in the cases showing extremely high serum total thyroxine levels, and not correlated with the grade of goiter or exophthalmos.
- 2) There was no increase in the serum gastrin levels after intravenous injection of synthetic TRH regardless of the serum TSH elevation.
- 3) The fasting serum gastrin levels were particularly high in the younger group (20~40) of thyrotoxicosis and tended to decrease gradually with aging in contrast with the trends in the normal controls.
- 4) The fasting serum gastrin levels remained high in euthyroid state after medical treatment in 64% of the thyrotoxic patients with hypergastrinemia.