



Gastric acid secretion stimulated by modified sham-feeding, and the effects of histamine H₂-antagonist and anti-muscarinic agent in patients with duodenal ulcer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大井, 成子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1373

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 96号	学位授与年月日	平成 3年 2月 8日
氏 名	大 井 成 子		
論文題目	Gastric acid secretion stimulated by modified sham-feeding, and the effects of histamine H₂-antagonist and anti-muscarinic agent in patients with duodenal ulcer (十二指腸潰瘍患者における擬食刺激胃液分泌、およびヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤とムスカリン受容体拮抗剤の効果)		

医学博士 大井成子

論文題目

Gastric acid secretion stimulated by modified sham-feeding, and the effects of histamine H_2 -antagonist and anti-muscarinic agent in patients with duodenal ulcer

(十二指腸潰瘍患者における擬食刺激胃液分泌、およびヒスタミン H_2 受容体拮抗剤とムスカリン受容体拮抗剤の効果)

論文の内容の要旨

ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤（以下 H_2 ブロッカー）の登場により消化性潰瘍の治癒率は向上し、治癒期間の短縮がもたらされたが、一方で H_2 ブロッカー抵抗性潰瘍の存在、治癒後の再発率の高さが問題になっている。消化性潰瘍の難治化因子については種々論じられているが、十二指腸潰瘍では酸分泌の亢進が難治化の最大の要因と考えられる。難治性十二指腸潰瘍では H_2 ブロッカーによる減酸効果が低く、 H_2 ブロッカーを増量しても夜間の酸分泌抑制が不十分であるといわれており、vagal toneの亢進状態にあることが推測される。そこで、現在最も生理的な迷走神経刺激法と考えられているmodified sham-feeding法を用いて、十二指腸潰瘍患者の酸分泌における迷走神経の関与について難治群と易治群で比較検討した。

【対象】 H_2 ブロッカー投与3カ月で治癒に至らない H_2 ブロッカー抵抗性十二指腸潰瘍を難治群、治癒した非抵抗性潰瘍を易治群とした。

【方法】 迷走神経刺激による胃液分泌試験法として、試験食を咀嚼した後、完全に吐出させるmodified sham-feeding（以下MSF）法を用いた。

実験Ⅰ：十二指腸潰瘍患者の酸分泌において、迷走神経刺激に対する反応が難治群と易治群で異なるか否かにつき、健常者12例、易治群12例、難治群14例で検討した。胃液を基礎状態で30分採液し、その値を2倍した値を基礎分泌とした。次に30分間のMSF刺激のもとに60分採液し、その値をMSF刺激分泌とした。更にテトラガストリン4 μ g/kgを点滴静注しながら60分採液し、この値をガストリン刺激分泌とした。それぞれ採液した胃液の酸分泌量、酸濃度、ペプシン活性を測定した。また検査前と検査開始60分後、120分後に採血しDinabot kitにてガストリンを測定した。

実験Ⅱ：MSF刺激酸分泌において H_2 ブロッカーであるシメチジン（Cim）と選択的ムスカリン受容体拮抗剤であるピレンゼピン（PZ）を、単独または併用投与した場合の減酸効果について、健常者6例、易治群6例、難治群6例で検討した。各症例で1週以上の間隔をおきPZ 0.3mg/kg/h、Cim 1.0mg/kg/h、PZ 0.3mg/kg/h+Cim 1.0mg/kg/hを点滴静注しながら基礎分泌を60分採液し、その後30分間のMSF刺激のもとに60分採液した。それぞれ採液した胃液の酸分泌量、酸濃度、ペプシン活性を測定した。

【結果】 実験Ⅰ：難治群は健常者に比し基礎酸分泌、MSF刺激酸分泌、ガストリン刺激酸分泌のいずれでも酸分泌量、酸濃度、ペプシン活性が亢進していたが易治群との比較ではMSF刺激酸分泌でのみ有意に亢進していた。ガストリン刺激酸分泌量に対するMSF刺激酸分泌量の割合 MSF-AO/MAOIは、健常者52%、易治群46%、難治群72%と難治群で有意の高値を示した。また血清ガストリン値はいずれの群でもsham-feeding刺激で有意な変化は示さず、血清ペプシノーゲン値は健常者に比し十二指腸潰瘍患者群で高値であったが両群間で有意差はなかった。

実験Ⅱ：MSF刺激酸分泌は、健常者と易治群ではシメチジン、ピレンゼピンの単独投与、併用投与のいずれでも有意に抑制された。一方、難治群ではそれぞれの単独投与によるMSF刺激酸分泌の抑制は不十分であったが、併用投与で有意に抑制された。

【考案】 ガストリン刺激酸分泌は難治群と易治群で有意差を認めなかったが、MSF刺激酸分泌は難治群で有意な高値を示した。これは、両潰瘍群間で機能的壁細胞量（functional parietal cell mass）に差はないが、vagal activityが異なることを推測させる。また難治群では H_2 ブロッカーおよび選択的ムスカリン受容体拮抗剤の単独投与によるMSF刺激酸分泌の抑制は不十分であったが、併用投与で有意に抑制された。これはvagal activityが亢進していると考えられる H_2 ブロッカー抵抗性十二指腸潰瘍における酸分泌抑制に対

し、これらの薬剤の併用投与の有用性を示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

H₂受容体拮抗剤の使用により十二指腸潰瘍治療は著しい進歩を示したが、一方、治療に抵抗性の潰瘍患者もある。又、内視鏡的に治癒したと思われるのに一年以内に再発する患者は非常に多い。この対策の一つを見出すべく行われた研究である。

方法としては、難治性潰瘍の病態を探るべき実験（実験Ⅰ）と、それに対する治療法を探る実験（実験Ⅱ）の2つに分けて行われている。

指標としては、十二指腸潰瘍の原因が胃酸分泌亢進を基本としていることより、酸分泌量、ペプシン活性、血清ガストリンを測定した。一方、刺激方法としては、vagus刺激としてmodified sham-feeding(MSF)法を用い、ガストリン分泌刺激としてテトラガストリン点滴静注法を採用した。

実験Ⅰは、H₂受容体拮抗薬難治患者14例、易治患者12例、健常者12例について行い、実験Ⅱは、各群各々6例をH₂受容体拮抗薬単独、ピレンゼピン単独、併用投与下でクロスオーバー法にてMSF刺激に対する反応を比較している。

データより難治群は、もともと酸濃度が高く、vagus刺激、ガストリン刺激に対する反応の亢進が認められる。従って、この様な事が治療前に分れば、始めからH₂受容体拮抗薬、迷走神経遮断薬の併用を行うことが望ましい治療である事を裏づけた。

以上の研究論文報告の後、審査員より次の質問がなされた。

1. 胃液分泌測定の方法と被験者の苦痛
2. 倫理委員会と同意の問題
3. 難治群、易治群の分類の定義
4. シメチジン、ピレンゼピンの用量設定の根拠
5. 長期投与下での効果
6. ヒスタミン刺激に対する反応
7. 胃液分泌過剰抑制の問題点
8. 迷走神経緊張は原因か、結果か
9. 胃液分泌実験動物としてのラットの問題点
10. 十二指腸粘膜に対するプロスタグランジンの影響
11. ムスカリン受容体拮抗薬の長所
12. 十二指腸潰瘍発生部位と胃酸濃度との関連

これらの質問に対して申請者は概ね適切な解答を行った。従って、本論文は学位論文としての水準に達しているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 中 島 光 好

副査 教授 馬 場 正 三 副査 教授 藤 井 喜一郎

副査 助教授 木 村 泰 三 副査 助教授 中 村 真 一