



Title	ROLE OF BILE AND TRYPSIN IN THE RELEASE OF CHOLECYSTOKININ IN HUMANS
Author(s)	水谷, 伸
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38963">https://hdl.handle.net/11094/38963</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	みず たに 伸
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 11306 号
学 位 授 与 年 月 日	平成6年3月25日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	<b>ROLE OF BILE AND TRYPSIN IN THE RELEASE OF CHOLECYSTOKININ IN HUMANS</b> (総胆管閉塞症例における Cholecystokinin ならびに Neurotensin の分泌調節に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 松田 輝 (副査) 教授 岡田 正 教授 鎌田 武信

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背景ならびに目的】

Cholecystokinin (以下 CCK) ならびに Neurotensin (以下 NT) は、ともに膵酵素分泌促進作用や膵栄養効果を有することが知られており、近年、膵癌増殖因子の可能性が示唆されている消化管ホルモンである。動物実験においては、これらのホルモンが腸管内胆汁や膵液により negative feedback を受けるとの報告も散見される。しかし、この分泌調節のメカニズムは、動物種による差異も指摘されており、ヒトにおける CCK ならびに NT の分泌に対する胆汁や膵液の影響は明らかでない。ことに胆汁あるいは膵液の腸管内欠落病態におけるこれらホルモンの分泌動態は不明である。そこで本研究では、胆管閉塞症例における CCK ならびに NT の分泌調節機序を明らかにすることを目的とした。

#### 【対象ならびに方法】

胆管の完全閉塞を呈する膵頭領域癌症例7例 (46~68歳、平均57.8歳) を対象とし、健常成人10例を正常対照 (NC群) とした。患者に於ては全例経皮経肝胆道ドレナージ (PTCD) により、胆汁を体外へドレナージした。主膵管の造影所見は7例中2例に閉塞、4例に狭窄を認め、1例は閉塞、狭窄とも認めなかった。PFDテストは全例が70%以下であり、全例が膵外分泌機能低下状態であったと考えられた。全症例において、黄疸がPTCDにより完全に消失し、かつ肝機能が正常化したのを確認後、以下の検索を行った。CCK ならびに NT の分泌刺激として脂肪栄養剤 (71%コーン油、Lipomul<sup>®</sup>) 50ml の経口負荷を行った。①早期空腹時に、Lipomul<sup>®</sup> 50ml の経口負荷を行った。(以下胆汁無注入時)。②次に、あらかじめ各症例のPTCDより採取し、凍結保存した自己胆汁を、経鼻的に十二指腸に留置したシリコンチューブを通して20ml/hrで持続注入した。注入開始後3日目の早期に、胆汁の注入速度を100ml/hrとし、その60分後より Lipomul<sup>®</sup> 50ml の経口負荷を行った(以下胆汁注入時)。③胆汁の注入は20ml/hrで持続しつつ、さらにその翌朝、胆汁の注入を100ml/hrに增量するとともに、トリプシン (bovine trypsin) を600mg/hrで同時注入し、その60分後より Lipomul<sup>®</sup> 50ml の経口負荷を行った(以下トリプシン同時注入時)。

これらの条件下において、末梢血を経時的に脂肪負荷後180分にわたって採取し、血漿中 CCK ならびに NT 値を Radioimmunoassay にて測定した。各ホルモンの分泌指標として、累積変化量 ( $\Sigma \Delta CCK$ ,  $\Sigma \Delta NT$ ) を個々の症例について算出し、さらにこれを60分毎に初期、中期、後期に分割し検討した。

#### 【成績】

成績は Mean $\pm$ SEM にて表記した。

### 1) 脂肪負荷後の血中 CCK, NT 値

胆汁無注入時の血中 CCK 値は、脂肪負荷後180分までのいずれの時点においても胆汁注入時、トリプシン同時注入時ならびに NC 群に比し有意に高値であった。胆汁注入時の血中 CCK 値は、シリプシン同時注入時に比し脂肪負荷後10分, 20分の各時点において有意に高値であったが、NC 群とは脂肪負荷後180分までのいずれの時点においても有意に高値であった。トリプシン同時注入時の血中 CCK 値は、NC 群に比し脂肪負荷後20分以降のすべての時点において有意に高値であった。血中 NT 値は、胆汁無注入時、胆汁注入時、トリプシン同時注入時のいずれも、NC 群に比し脂肪負荷後180分までのすべての時点において有意に高値であった。胆汁無注入時の血中 NT 値は、胆汁注入時の脂肪負荷後10, 60, 90, 120分の各時点ならびにトリプシン同時注入時の脂肪負荷後3時間までのすべての時点において、有意に高値であった。胆汁注入時の血中 NT 値は、トリプシン同時注入時に比し脂肪負荷後30, 45, 60, 150, 180分の各時点において有意に高値であった。

### 2) 脂肪負荷後の累積変化量

$\Sigma \Delta CCK (0-180\text{min})$  値は、胆汁無注入時 ( $6.3 \pm 0.7 \text{ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )、胆汁注入時 ( $2.3 \pm 0.5 \text{ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ) はともに NC 群 ( $1.2 \pm 0.2 \text{ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ) に比し有意に高値であったが、トリプシン同時注入時 ( $1.7 \pm 0.2 \text{ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ) は NC 群と有意な差はなかった。胆汁無注入時は胆汁注入時ならびにトリプシン同時注入時に比し有意に高値であった。胆汁注入時はトリプシン同時注入時に比し  $\Sigma \Delta CCK (0-180\text{min})$  値では有意な差はなかったが、 $\Sigma \Delta CCK (0-60\text{min})$  値では有意に高値であった。 $\Sigma \Delta NT (0-180\text{min})$  値は胆汁無注入 ( $16.9 \pm 3.4 \text{ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )、胆汁注入時 ( $9.0 \pm 2.5 \text{ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )、トリプシン同時注入時 ( $4.6 \pm 1.2 \text{ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ) はともに、NC 群 ( $1.5 \pm 0.4 \text{ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ) に比し有意に高値であった。胆汁無注入時は胆汁注入時ならびにトリプシン同時注入時に比し有意に高値であった。胆汁注入時はトリプシン同時注入時に比し有意に高値であった。

### 【総括】

- 1) 脂肪負荷に対する CCK ならびに NT 分泌は、総胆管閉塞状態では健常成人に比し著明に亢進していた。
- 2) この分泌亢進は、胆汁の腸管内注入により脂肪負荷後180分にわたって抑制された。
- 3) 胆汁に加えトリプシンを同時注入することにより、CCK は脂肪負荷後初期に、NT は脂肪負荷後180分にわたって、その分泌はさらに抑制された。
- 4) 以上より、膵頭領域腫瘍による胆管閉塞症例においては、腸管内胆汁及びトリプシンの欠落により、CCK ならびに NT の分泌亢進が惹起されると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

Cholecystokinin (CCK) ならびに Neurotensin (NT) は、ともに膵酵素分泌促進作用や膵栄養効果を有することが知られており、さらに近年、膵癌増殖因子の可能性が示唆されている消化管ホルモンである。これらホルモンの分泌調節のメカニズムの詳細は未だ明らかでなく、ことにヒトにおける胆汁あるいは膵液の腸管内欠落病態におけるこれらホルモンの分泌動態は不明である。本研究は、膵頭領域腫瘍による胆管閉塞症例における CCK ならびに NT の分泌動態ならびにその分泌に及ぼす胆汁あるいは膵液の影響を検討したものである。

脂肪負荷に対する CCK ならびに NT の分泌は、総胆管閉塞状態では健常成人に比し亢進していた。この分泌亢進は、胆汁あるいはトリプシンの腸管内注入より抑制された。これらの事実は、膵頭領域腫瘍による胆管閉塞症例においては、腸管内胆汁及びトリプシンの欠落により CCK ならびに NT の分泌亢進が惹起されることを示すものと考えられる。

以上の知見は、胆管閉塞症例におけるこれら消化管ホルモンの分泌動態、ならびにヒトにおけるこれらホルモンの分泌調節機序を知る上で重要なものであり、学位論文に値すると思われる。