

腎不全の胃・十二指腸に及ぼす 影響についての研究

東京女子医科大学外科学教室 (主任：織畑秀夫教授)
東京女子医科大学第二病院外科 (指導：坪井重雄教授)

蒲 谷 堯
カバ ヤ タカシ

(受付 昭和53年 6月27日)

Influence of Renal Failure on the Stomach and Duodenum

Takashi KABAYA M.D.

Department of Surgery (Prof. Hideo ORIHATA) Tokyo Women's Medical College

Department of Surgery (Prof. Shigeo TSUBOI) The Second Hospital of Tokyo Women's Medical College

The present experiment was carried out to investigate the mechanism of occurrence of upper gastrointestinal hemorrhage and duodenal ulcer associated with renal failure. First, the changes of the stomach and duodenum were observed using the dogs with acute renal failure due to bilateral nephrectomy. Second, in this experiment, we have examined how its mechanism is influenced by gastrin, uremic substance and gastric acid after the administration of gastrin antagonist, hemodialysis and selective proximal vagotomy with pyloroplasty, respectively.

Results

1. In the dogs with acute renal failure due to bilateral nephrectomy, both serum gastrin and gastric acid increased. Moreover, the duodenal erosion, gastric erosion and gastric submucosal edema were seen at autopsy. They were 92%, 50% and 75% in their incidence.

2. Judging from the results of only bilateral nephrectomy group and hemodialysis group with bilateral nephrectomy, there was seen duodenal erosion in the high incidence at $BUN > 200$ mg/dl.

3. The values of serum gastrin decreased at a dose of $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ urogastone. Moreover, the gastric acid decreased and also the occurrence of duodenal erosion was inhibited by this agent.

4. Although hemodialysis did not decrease the value of serum gastrin, the gastric acid decreased and the occurrence of duodenal erosion was inhibited.

5. Although there was an increase in serum gastrin due to selective proximal vagotomy with pyloroplasty, the gastric acid decreased and the occurrence of duodenal erosion was inhibited.

6. To observe the patients with chronic renal failure clinically, gastrin was not considered to be dialyzable on hemodialysis.

As mentioned above, the gastric and duodenal ulcers or their erosions with which the renal

failure was associated can be considered to occur in the two ways as follows; First, the renal failure prevents gastrin from being well-metabolized, induces hypergastrinemia and as a result, we have considered that there can be seen a rise in the gastric secretion, and the gastric and duodenal ulcers or their erosions occur. Second, the accumulation of uremic substance which is something possible to be dialyzed induces a rise in gastric acid and as a result, it might be suggested that there could be the occurrence of gastric and duodenal ulcers or their erosions.

内容目次

第1章	緒言
第II章	実験目的および実験方法
第1節	実験目的
第2節	実験方法
第III章	実験結果
第1節	剖検結果
第2節	各群の BUN 値
第3節	BUN, S-Cr 値と胃, 十二指腸の各変化発生との関係
(1)	BUN, S-Cr 値と胃粘膜ビラン発生との関係
(2)	BUN, S-Cr 値と胃粘膜下浮腫発生との関係
(3)	BUN, S-Cr 値と十二指腸粘膜ビラン発生との関係
第4節	各群の血清ガストリン値
第5節	各群の胃液検査
第6節	動脈血 PH, BaseExcess と十二指腸粘膜ビラン発生との関係
第7節	ガストリンの透析性
第8節	血液学的及び生化学的検査
第IV章	総括並びに考按
第V章	結語
	文献

第I章 緒言

血液透析療法の進歩に伴ない、多くの急性腎不全患者が救命され、慢性腎不全患者も長期の延命を得られるようになった。しかし、同時に、腎不全患者には多くの合併症が認められている。そのうちでも、Kleinknecht¹⁾, Balslov²⁾, Dérot³⁾, Gazmuri⁴⁾, Lunding⁵⁾ らは急性腎不全において、上部消化管出血が高頻度に合併することを報告している。他に急性腎不全患者の合併症として認められる心循環器系障害、感染症と並んで、上部消化管出血の合併は頻度が高く重篤なものの一つであ

る。慢性腎不全においても、Shepherd⁶⁾, Doherty⁷⁾ らは十二指腸潰瘍が高頻度に合併することを報告している。このように、腎不全においては、胃、十二指腸に潰瘍ないし出血をひきおこす何らかの影響の及ぼされることが考えられる。また、腎不全患者に高ガストリン血症の認められることが、Korman⁸⁾, 和田⁹⁾ らにより報告された。更に、Dekkers¹⁰⁾, Shepherd⁶⁾, Doherty⁷⁾, Ventkateswaran¹¹⁾ らが腎不全患者の胃液酸度が高値を示すことを報告した。しかし、これら腎不全時の高ガストリン血症、胃液酸度上昇と、腎不全時の上部消化管出血、十二指腸潰瘍の多発との関係についての明確な結論は未だ得られていない。そこで、腎不全の胃・十二指腸に及ぼす影響につき、ガストリン、胃液酸度との関係を含めて検討し、腎不全時の十二指腸潰瘍および上部消化管出血の発生機序について追及してみた。

第II章 実験目的ならびに実験方法

第1節 実験目的

腎不全により、胃・十二指腸に及ぼされる影響をみるために、両側腎摘術による急性腎不全犬を作製し、胃・十二指腸の形態学的変化を観察するとともに、血清ガストリン値、胃液酸度の測定を行なった。また、血液透析を施行して、腎不全状態の改善された場合との比較を試みた。また、血清ガストリン値、胃液酸度と、胃・十二指腸の形態学的変化との関係をみるために、急性腎不全犬にガストリン拮抗物質の投与、胃液の減酸の目的で胃迷走神経切断術を行なって検討した。その他、動脈血 PH と胃・十二指腸の形態学的変化との関係、ガストリンの透析性等についても検討した。以上の検討により、腎不全時の十二指腸潰瘍ないし上部消化管出血の発生機序につき追及した。

第2節 実験方法 (表1)

10~13kg 雄雑種成犬35頭を用い、すべてに thiopental

表1 実験方法

G1 (12頭) : 両側腎摘術施行, 手術後4日目に胃液検査, 剖検.
G2 (7頭) : 両側腎摘術施行, 手術後1日目より3日目までウロガストン30 μ g/kg/dayの皮下注射を施行, 手術後4日目に胃液検査, 剖検.
G3 (7頭) : 両側腎摘術施行, 手術後3日目と5日目に透析面積0.48m ² のダイアライザーを使用し, 2時間の血液透析を施行, 手術後6日目に胃液検査, 剖検.
G4 (9頭) : 両側腎摘術と同時に選択的近位迷走神経切断術兼幽門形成術施行, 手術後4日目に胃液検査, 剖検.

sodium による全身麻酔下にて, 腹部正中切開による経腹的両側腎摘術を施行した. 両側腎摘術後の処置の違いにより, 次の4群にわけた. Group 1 (12頭) : 両側腎摘術後4日目に胃液検査, 剖検を施行した. Group 2 (7頭) : 両側腎摘術後1日目より3日目まで, ガストリン拮抗物質ウロガストン30 μ g/kg/dayの皮下注射を施行, 4日目に胃液検査, 剖検を施行した. Group 3 (7頭) : 両側腎摘術後3日目と5日目に thiopental sodium による全身麻酔下に, 透析面積0.48m²のダイアライザー (泉工医科工業株式会社, C-20) を使用し, 血液流量約150ml/minで2時間の血液透析を施行した. 6日目に胃液検査, 剖検を施行した. なお, 血液透析液は次の内容のものである. Na⁺132mEq/l, K⁺2mEq/l, Ca²⁺2.5mEq/l Mg²⁺1.5mEq/l Cl⁻105mEq/l CH₃COO⁻33mEq/l, C₆H₁₂O₆200mg%, 総浸透圧285mOsm/l. Group 4 (9頭) : 両側腎摘術と同時に選択的近位迷走神経切断術兼幽門形成術を施行, 手術後4日目に胃液検査, 剖検を施行した. 各群ともその間に採血を施行し, 血清尿

素窒素値 (以下 BUN 値), 血清クレアチニン値 (以下 S-Cr 値), 血清ガストリン値, 血色素量, 赤血球数, 白血球数, ヘマトクリット値, 血小板数, 血清総蛋白量, Na⁺, K⁺, Cl⁻ の各電解質濃度等の測定をした. また, 両側腎摘術のみの群の4頭と血液透析を術後施行した群の3頭, 計7頭について動脈血 PH, Base Excess 等の測定を胃液検査の直前に行なつた. 血清ガストリン値の測定は, ダイナボット社のキットによるRadioimmunoassay (チャコールデキストラン法) を用いた. 各群の胃液検査は thiopental sodium による全身麻酔下にて, 経口的胃ゾンデ挿入による用手吸引法を用い, 4 μ g/kgテトラガストリン法によつた. 胃液検査の対照群として, 10~13kg 雄雑種成犬5頭を用いて胃液検査のみを行なつた. ウロガストンは日本新薬株式会社で製造したものを使用した. 剖検により, 胃・十二指腸の変化を肉眼的, 組織学的に検討した. ガストリンの透析性については臨床的にも検討した.

第III章 実験結果

第1節 剖検結果 (図1)

両側腎摘のみの Group 1 の剖検より, 胃・十二指腸の所見として, 胃粘膜ビラン, 胃粘膜下浮腫, 十二指腸粘膜ビランが著明に認められた (写真1). 胃粘膜ビランは胃体部に認められ, 前庭部には認められなかつた (写真2, 写真3, 4). 胃粘膜下浮腫もビランと同様に胃体部に認められ, 前庭部には認められなかつた (写真2, 写真5, 写真6). 十二指腸粘膜ビランは十二指腸上部に認められ, 粘膜のうつ血も著明に認められた (写真

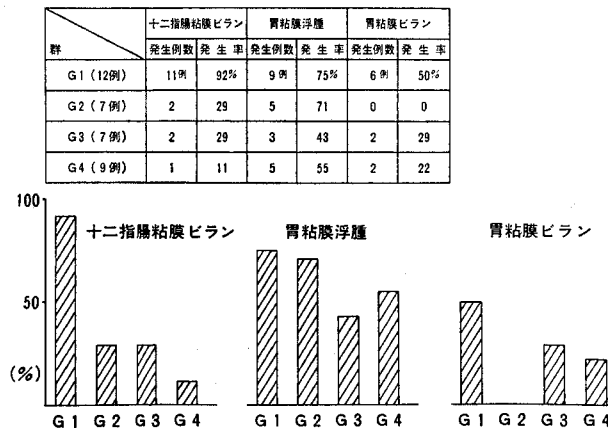


図1 各群における十二指腸粘膜ビラン, 胃粘膜浮腫, 胃粘膜ビランの発生頻度

蒲谷論文付図(1)

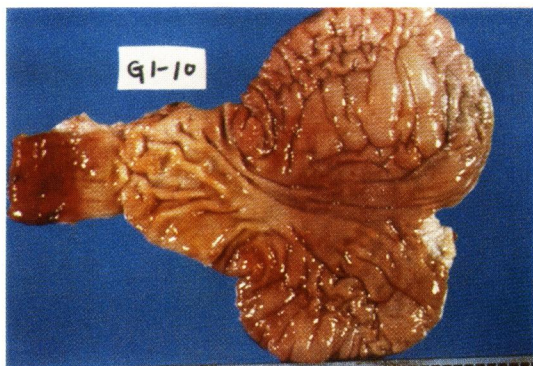


写真1 胃粘膜ビラン，胃粘膜下浮腫，十二指腸粘膜ビラン



写真2 胃粘膜ビラン，胃粘膜下浮腫（ともに胃体部に認められ，前庭部には認められない。）

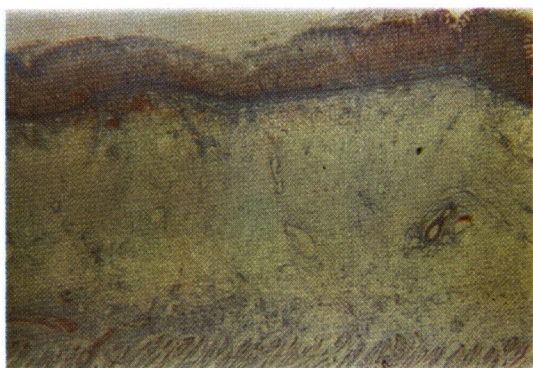


写真3 胃粘膜ビランと胃粘膜下浮腫，マッソン染色，対物1×

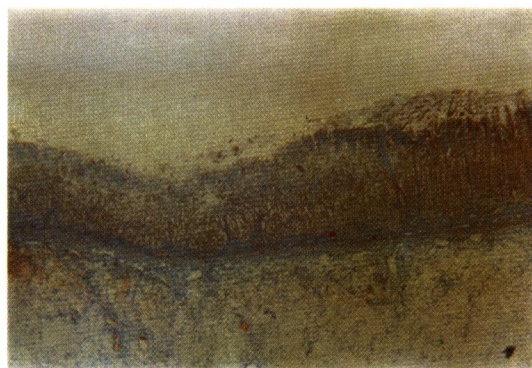


写真4 胃粘膜ビランと胃粘膜下浮腫マッソン染色，対物2×



写真5 胃粘膜下浮腫，マッソン染色，対物1×

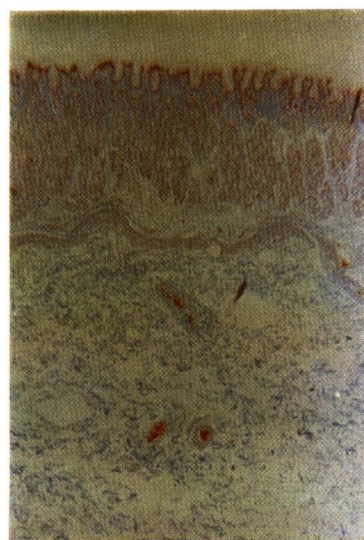


写真6 胃粘膜下浮腫，マッソン染色，対物4×

蒲谷論文付図(2)



写真7 十二指腸粘膜ビラン

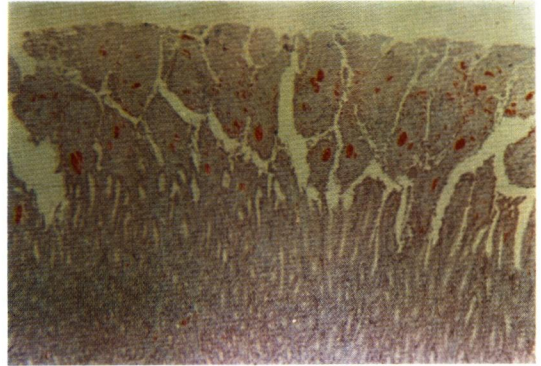


写真8 十二指腸ビラン，マッソン染色，対物4×

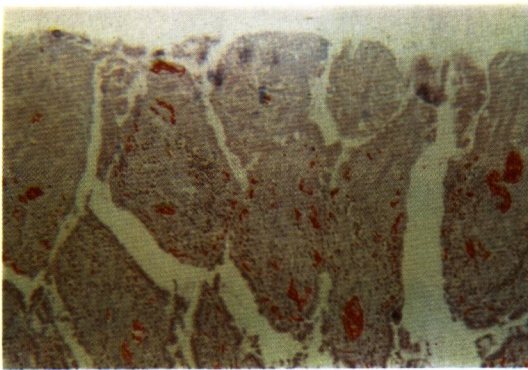


写真9 十二指腸粘膜のビランと壊死，マッソン染色，対物10×

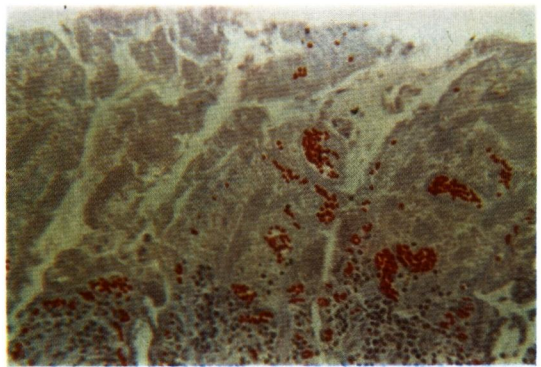


写真10 十二指腸粘膜のビランと壊死，マッソン染色，対物20×

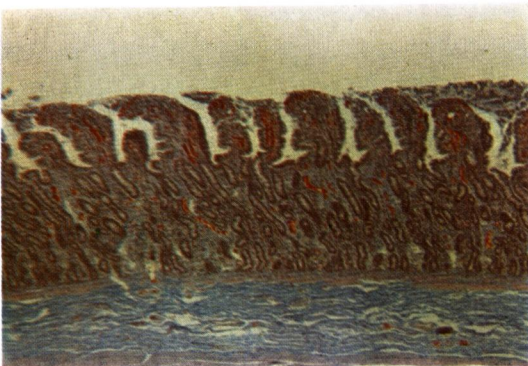


写真11 十二指腸粘膜のうっ血，マッソン染色，対物4×

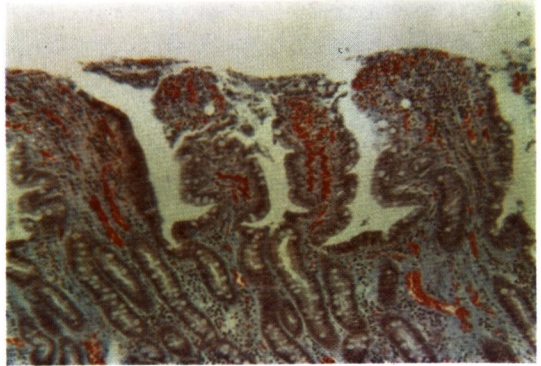


写真12 十二指腸粘膜のうっ血，マッソン染色，対物10×

7,8,9,10, 11, 12). これら各変化の Group 1 (12頭)における発生頻度は、胃粘膜ビラン12頭中6頭50%, 胃粘膜下浮腫12頭中9頭75%, 十二指腸粘膜ビラン12頭中11頭92%であり、十二指腸粘膜ビランの発生頻度が最も高かった。他の群でのこれら各変化の発生頻度は、ウロガストロン投与を施行した Group 2 (7頭)では胃粘膜ビラン7頭中0頭0%, 胃粘膜下浮腫7頭中5頭71%, 十二指腸粘膜ビラン7頭中2頭29%であった。血液透析を施行した Group 3 (7頭)では、胃粘膜ビラン7頭中2頭29%, 胃粘膜下浮腫7頭中3頭43%, 十二指腸粘膜ビラン7頭中2頭29%であった。胃迷走神経切断術を施行した Group 4 (9頭)では、胃粘膜ビラン9頭中2頭22%, 胃粘膜下浮腫9頭中5頭55%, 十二指腸粘膜ビラン9頭中1頭11%であった。Group 1 に比べ他の群はすべて各変化ともに発生率の減少を認めた。特に十二指腸粘膜ビランでは、Group 1 に92%と高頻度に認められるのに比べ、他の群はいずれも30%以下と明らかな減少が認められた。

第2節 各群の BUN 値 (図2)

各群の BUN 値の変化を平均値で見ると、両側腎摘のみの Group 1 では、術前17±5mg/dl, 術後4日目215±25mg/dl であった。ウロガストロ

群	(mg/dl)					
	術前	術後2日目	術後3日目	術後4日目	術後5日目	術後6日目
G 1	17±5			215±25		
G 2	15±3	126±5		220±18		
G 3	12±2		172±35		188±21	197±41
G 4	19±5			229±42		

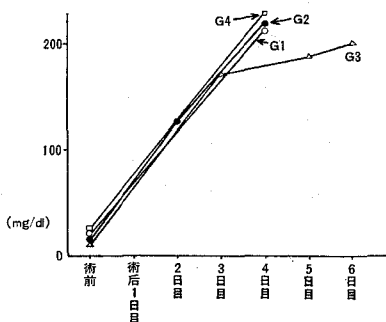


図2 各群の BUN の変化

ンを投与した Group 2 では、術前15±3mg/dl, 術後2日目126±5mg/dl, 術後4日目220±18mg/dl であった。血液透析を施行した Group 3 では、術前12±2mg/dl, 術後3日目血液透析前172±35mg/dl, 術後5日目血液透析前188±21mg/dl, 術後6日目197±41mg/dl であった。胃迷走神経切断術を行なった Group 4 では、術前19±5mg/dl, 術後4日目229±42mg/dl であった。Group 1, Group 2, Group 4では、術後4日目の BUN 値は術前値に比較してともに同様の増加傾向を認めた。Group 3では、術後3日目までは他の群と同様の増加傾向を認めたが、血液透析を施行した3日目以後は、他の群に比べて BUN の増加は抑えられた。

第3節 BUN, S-Cr 値と胃・十二指腸の各変化発生との関係

(1) BUN, S-Cr 値と胃粘膜ビラン発生との関係 (図3)

両側腎摘のみの Group 1 と血液透析を施行した Group 3 において、BUN, S-Cr 値と胃粘膜ビラン

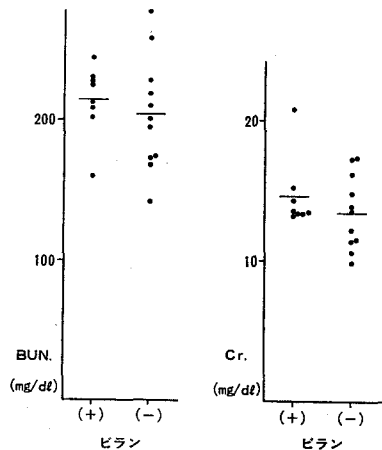


図3 BUN, Cr, と胃粘膜ビラン

発生との関係を見た。BUN 値との関係では、ビランを認めたものの BUN の平均値は214mg/dl であり、ビランを認めなかつたものの平均値は204mg/dl であった。ビランを認めなかつたものの方がわずかに低かった。S-Cr 値との関係では、ビランを認めたものの S-Cr の平均値は14.6mg/dl

であり、ビランを認めなかつたものの平均値は13.4 mg/dl であつた。BUN 値との関係と同様に S-Cr 値との関係でも、やはりビランを認めなかつたものの平均がわずかに低かつた。

(2), BUN, S-Cr 値と胃粘膜下浮腫発生との関係, (図4)

両側腎摘のみの Group 1 と血液透析を施行した Group 3 において, BUN, S-Cr 値と胃粘膜下浮腫発生との関係をみた。BUN 値との関係では, 浮腫を認めたものの BUN の平均値は200mg/dl であり, 浮腫を認めなかつたものの平均値は221mg/dl であつた。S-Cr 値との関係では, 浮腫を認めたものの S-Cr の平均値は13.2mg/dl であり, 浮腫を

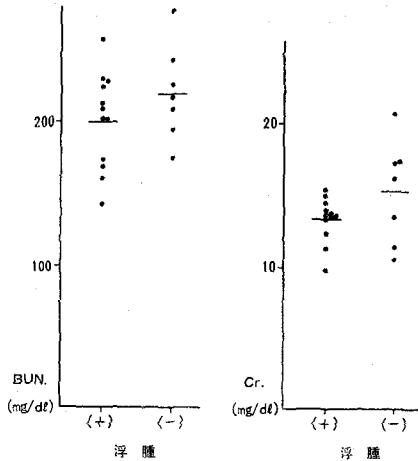


図4 BUN, Cr と胃粘膜下浮腫

認めなかつたものの平均値は15.2mg/dl であつた。BUN, S-Cr 値とも浮腫を認めなかつたものの平均値の方が高い傾向を示した。

(3) BUN, S-Cr 値と十二指腸粘膜ビラン発生との関係 (図5)

両側腎摘のみの Group 1 と血液透析を施行した Group 3 の BUN, S-Cr 値と十二指腸粘膜ビラン発生との関係をみた。BUN 値については, ビラン発生と一定の関係がみられ, BUN 値200mg/dl 以上のものでは13頭中12頭92.3%にビラン発生を認めたが, 200mg/dl 以下のものでは6頭中1頭16.7%にビラン発生をみただけであつた。Group

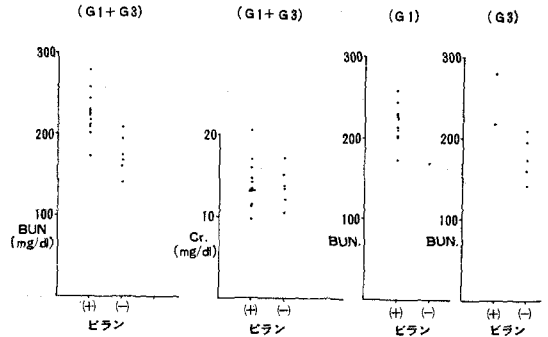


図5 G1, G3における十二指腸粘膜ビランと BUN, Cr との関係

1 についてみると, 12頭中ビランの認められなかつたものは1頭であり, その1頭は BUN 200 mg/dl 以下の2頭中の1頭であつた。Group 3 についてみると, 7頭中ビランを認めたものは2頭であり, その2頭は BUN 200mg/dl 以上の3頭中に認められた。S-Cr 値については, ビランを認めたものの S-Cr の平均値は14.0±2.7mg/dl であり, ビランを認めなかつたものの平均値は13.8 ±2.1mg/dl であつた。ビランの有無による S-Cr 値の違いは認められなかつた。

第4節 各群の血清ガストリン値 (図6)

血清ガストリン値の測定は前日よりの絶食下採血によつた。両側腎摘のみの Group 1 では術前

群	(単位 pg/ml)					
	術前	術後2日目	術後3日目	術後4日目	術後5日目	術後6日目
G 1	22.3±10.5			35.8±23.1		
G 2	24.3±14.1	31.8±12.4		11.6±1.6		
G 3	18.6±12.4		33.4±13.2		34.2±16.4	35.5±20.1
G 4	19.1±11.4			51.6±37.0		

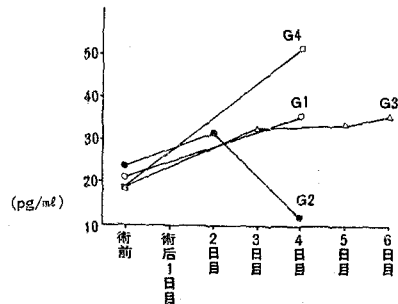


図6 各群の血清ガストリン値の変化

22.3±10.5pg/ml に比べて、術後4日目には35.8±23.1pg/ml と増加を認め、腎不全により血清ガストリン値の増加することが示された。ウロガストロンを投与した Group 2 では、術前24.3±14.1 pg/ml に比べて術後4日目には11.6±1.6pg/ml と減少を認め、ウロガストロン投与による血清ガストリン値の低下をきたしたと思われる。血液透析を施行した Group 3 では、術前18.6±12.4 pg/ml であったものが術後3日目33.4±13.2pg/ml, 5日目34.2±16.4pg/ml, 6日目35.5±20.1 pg/ml と血液透析による血清ガストリン値の低下は認められず、Group 1 の術後4日目の値と近似の値を示した。胃迷走神経切断術を施行した Group 4 では、術前19.1±11.4pg/ml に比べ、術後4日目には51.6±37.0pg/ml と著明な増加を示し、Group 1 の術後4日目よりも高値を示した。これは腎不全による増加と、胃迷走神経切断術による増加の結果と思われた。

第5節 各群の胃液検査 (図7)

basal acid output では対照群が total acid 0.9±0.3mEq/hr, free acid 0.6±0.2mEq/hr であるのに比べて、両側腎摘のみの Group 1 では、それぞれ2.9±1.0mEq/hr, 2.2±0.7mEq/hr と明らかな増加を示した。ウロガストロンを投与した Group 2 では、それぞれ2.3±0.5mEq/hr, 1.8±0.4 mEq/hr, 血液透析を施行した Group 3 では、それぞれ1.5±0.4mEq/hr, 0.8±0.4mEq/hr, 胃迷走神

各群の胃液酸度

		(mEq/hr)				
群		対照	G 1	G 2	G 3	G 4
B A O	Total	0.9±0.3	2.9±1.0	2.3±0.5	1.5±0.4	2.1±0.8
	Free	0.6±0.2	2.2±0.7	1.8±0.4	0.8±0.4	1.0±0.5
M A O	Total	3.2±0.5	7.3±1.5	4.3±1.6	4.6±3.0	2.5±0.3
	Free	2.7±0.5	5.8±1.2	3.6±1.5	3.6±3.1	1.6±0.6

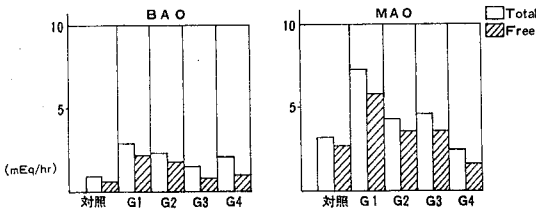


図 7

経切断術を施行した Group 4 では、それぞれ2.1±0.8mEq/hr, 1.0±0.5mEq/hr であつた。Group 2, Group 3, Group 4 はともに、basal acid output において対照群よりは高値を示したが、Group 1よりは低値を示した。maximum acid output では、対照群が total acid 3.2±0.5mEq/hr, free acid 2.7±0.5mEq/hr であるのに比べて、両側腎摘のみの Group 1 はそれぞれ7.3±1.5mEq/hr, 5.8±1.2mEq/hr と著明な増加を認めた。Group 2 では、それぞれ4.3±1.6mEq/hr, 3.6±1.5mEq/hr, Group 3 では、それぞれ4.6±3.0mEq/hr, 3.6±3.1mEq/hr とともに対照群よりわずかに高値を示したが、Group 1 よりは明らかに低値を示した。Group 4 では、それぞれ2.5±0.3mEq/hr, 1.6±0.6mEq/hr と対照群より低値を示した。この胃液検査の結果より、腎不全による胃液の basal acid output, maximum acid output 両方の増加を認め、ウロガストロン投与、血液透析、選択的近位迷走神経切断術兼幽門形成術の三者がともに、腎不全時の胃液の高酸に対して減酸効果を有することが認められた。特に maximum acid output における減酸効果が著明であつた。

第6節 動脈血 pH, Base Excess と十二指腸粘膜ピラン発生との関係 (図8)

両側腎摘のみの Group 1 の4頭、血液透析を施した Group 3 の3頭について、動脈血 PH, Base

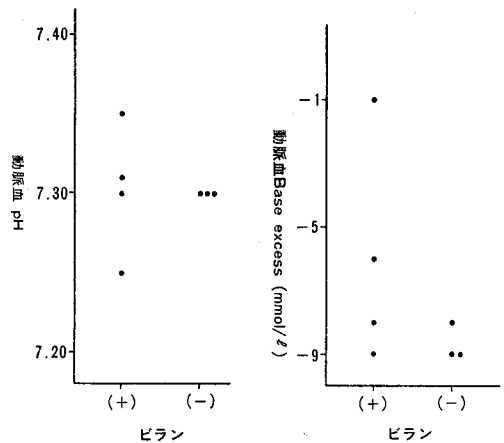


図 8 動脈血 pH と十二指腸粘膜ピラン

Excess の測定を行なった。採血は胃液検査の直前に大腿動脈より行なった。PH については、十二指腸粘膜ビランの認められたものの値は7.31, 7.25, 7.30, 7.35で、平均7.30であつた。ビランの認められなかったものの値は7.30, 7.30, 7.30で平均7.30であつた。PH が低い程十二指腸粘膜ビランの発生がみられるという傾向は全く認められなかつた。また、BaseExcess については、十二指腸粘膜ビランの発生の認められたものの値は、-6, -8, -9, -1であり、ビランの認められなかったものの値は-8, -9, -9であつた。Base Excess が低い程ビラン発生がみられるという傾向は全く認められなかつた。動脈血 PH, Base Excess と十二指腸粘膜ビラン発生との間には一定の関係は認められなかつた。

第7節 ガストリンの透析性 (図9)

慢性腎不全患者5人について、血液透析施行中に、ダイアライザーの inlet 側 (動脈側) と outlet 側 (静脈側) で同時に採血し、血清ガストリン値の測定をした。ダイアライザーの inlet 側での血清ガストリン値の5例の平均は172±121 pg/ml であり、outlet 側での平均値は178±122 pg/ml であつた。ダイアライザーの inlet 側と outlet 側での血清ガストリン値に全く差は認められず、ガストリンの人工腎臓による透析性は全く認められなかつた。なお、使用したダイアライザ

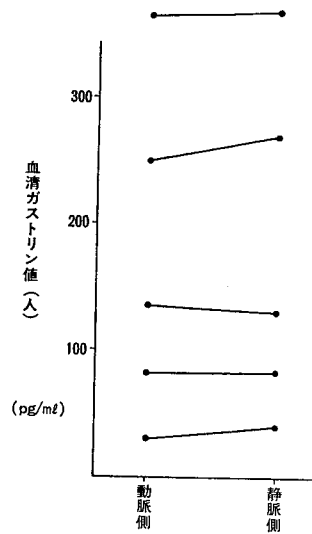


図9 ガストリンの透析性

一の membrane は cuprophane である。

第8節 血液学および生化学的検査 (表2)

各群の術前および剖検時の採血により、血色素量、赤血球数、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、血清総蛋白量、Na⁺, K⁺, Cl⁻ 濃度の測定を行なった。血色素量については、各群の術前および剖検時の平均値は、Group 1: 12.2g/dl, 11.9g/dl, Group 2: 13.7g/dl, 12.7g/dl, Group 3: 12.1g/dl, 11.1g/dl, Group 4: 13.0g/dl, 11.7g/dl であつた。赤血球数については、Group 1: 592×

表2 血液学および生化学的検査

	Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
	術前	剖検時	術前	剖検時	術前	剖検時	術前	剖検時
血色素量 (g/dl)	12.2	11.9	13.7	12.7	12.1	11.1	13.0	11.7
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	592	516	624	580	644	564	569	526
ヘマトクリット値 (%)	37	35	41	35	36	31	40	34
白血球数 (/mm ³)	9600	24775	13133	26028	10700	20800	9880	18371
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	32.3	35.1	38.9	30.4	30.2	19.2	35.1	20.0
血清総蛋白量 (g/dl)	6.2	7.5	7.1	7.6	6.5	6.5	6.6	6.9
Na ⁺ (mEq/l)	145	143	148	139	147	147	149	145
K ⁺ (mEq/l)	4.5	8.4	4.5	8.5	4.1	7.2	4.4	7.5
Cl ⁻ (mEq/l)	103	89	104	84	107	95	105	95

$10^4/\text{mm}^3$, $516 \times 10^4/\text{mm}^3$, Group 2: $624 \times 10^4/\text{mm}^3$, $580 \times 10^4/\text{mm}^3$, Group 3: $644 \times 10^4/\text{mm}^3$, $564 \times 10^4/\text{mm}^3$, Group 4: $569 \times 10^4/\text{mm}^3$, $526 \times 10^4/\text{mm}^3$ であつた。ヘマトクリット値については, Group 1: 37%, 35%, Group 2: 41%, 35%, Group 3: 36%, 31%, Group 4: 40%, 34% であつた。血色素量, 赤血球数, ヘマトクリット値はともに各群とも術前値に比べて剖検時の値は減少を認めた。各群による違いは認められなかつた。白血球数については, 術前および剖検時の平均値は, Group 1: $9,600/\text{mm}^3$, $24,775/\text{mm}^3$, Group 2: $13,133/\text{mm}^3$, $26,028/\text{mm}^3$, Group 3: $10,700/\text{mm}^3$, $20,800/\text{mm}^3$, Group 4: $9,880/\text{mm}^3$, $18,371/\text{mm}^3$ であり, 術前値に比べて剖検時の値は各群とも増加を認めた。血小板数については, Group 1: $32.3 \times 10^4/\text{mm}^3$, $35.1 \times 10^4/\text{mm}^3$, Group 2: $38.9 \times 10^4/\text{mm}^3$, $30.4 \times 10^4/\text{mm}^3$, Group 3: $30.2 \times 10^4/\text{mm}^3$, $19.2 \times 10^4/\text{mm}^3$, Group 4: $35.1 \times 10^4/\text{mm}^3$, $20.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ であり, 術前値と剖検時の値に一定の傾向は認められず, また, 各群による違いも認められなかつた。血清総蛋白量については, Group 1: 6.2g/dl, 7.5g/dl, Group 2: 7.1g/dl, 7.6g/dl, Group 3: 6.5g/dl, 6.5g/dl, Group 4: 6.6g/dl, 6.9g/dl であり, 術前値に比べて剖検時の値は各群とも等値ないし増加を認めた。各群による違いは認められなかつた。血清 Na^+ 濃度については, Group 1: 145 mEq/l, 143mEq/l, Group 2: 148mEq/l, 139mEq/l, Group 3: 147mEq/l, 147mEq/l, Group 4: 149mEq/l, 145mEq/l であり, 術前値に比べて剖検時の値は各群とも等値ないし減少を認めた。各群による違いは認められなかつた。血清 K^+ 濃度については, Group 1: 4.5mEq/l, 8.4mEq/l, Group 2: 4.5mEq/l, 8.5mEq/l, Group 3: 4.1mEq/l, 7.2mEq/l, Group 4: 4.4mEq/l, 7.5mEq/l であり, 術前値に比べて剖検時の値は各群とも著明な増加を認めた。血液透析を施行した Group 3 が最も増加が少なかつた。血清 Cl^- 濃度については, Group 1: 103mEq/l, 89mEq/l, Group 2: 104mEq/l, 84mEq/l, Group 3: 107mEq/l, 95mEq/l, Group 4: 105mEq/l, 95mEq/l であり, 術前値に比べて

剖検時の値は各群とも減少を認めた。各群による違いは認められなかつた。

第IV章 総括並びに考按

腎不全患者の胃, 十二指腸潰瘍並びに上部消化管出血についての報告は多く, Shepherd⁶⁾ らは腎不全患者の53%に十二指腸潰瘍を認め, その一部では Zollinger-Ellison 症候群 なみであつたとし, Doherty⁷⁾ らは慢性血液透析患者の31人中15人(48%)に胃・十二指腸潰瘍の発生をみ, そのうち11人が十二指腸潰瘍であり, 十二指腸潰瘍の多いことを指摘している。Kleinecht¹⁾ らは急性腎不全患者500例の検討より, 消化管出血の合併を112例に認め, 死亡例173例のうち消化管出血による死亡は敗血症50例について2位の41例であり, 敗血症と消化管出血の両方の合併による死亡例は10例であり, 3位を占めたと述べ, Balslov²⁾, Derot³⁾, Gazmuri⁴⁾, Lunding⁵⁾ らは消化管出血の発生を10~40%に認め, そのうち死亡は20~30% であつたとしている。これらいずれの報告も腎不全における胃・十二指腸潰瘍や, 消化管出血特に上部消化管出血の発生頻度の高いことを指摘しており, Jaffe, Mason¹²⁾ らは“Uremic ulceration” としてとりあげている。三輪¹³⁾ らは腎不全患者の胃・十二指腸に多発性ビランが認められることを指摘し, 今後の追及の必要性を述べている。今回の実験では, 急性腎不全犬4日目の剖検より, 十二指腸粘膜ビラン, 胃粘膜ビラン, 胃粘膜下浮腫が認められ, 発生率はそれぞれ92%, 50%, 75% であり, 潰瘍の発生はみられず, 主病変はビランであつたが, 潰瘍の報告にみられる様にビランも十二指腸に多く認められた。特に十二指腸粘膜ビランの発生は BUN 値200mg/dl 以上の場合に認められる傾向を示した。そこで十二指腸の潰瘍ないしはビラン発生の機序を追及することが“uremic ulceration”や上部消化管出血の発生機序の追及につながるものと考えられる。従来, 腎不全患者に高ガストリン血症, 高胃酸酸度が認められることが報告され, これらと胃・十二指腸潰瘍ないしはビラン発生との間に強い関心が持たれている。1968年 Mc. Guigan & Trudeau¹⁴⁾: および Odell¹⁵⁾

らが radioimmunoassay による血中ガストリン測定に成功して以来、特異性の高いガストリン抗体の作製とともに測定法の改良が試みられた。これにより、ガストリンの病態生理学的研究が促進され、臨床的には Zollinger-Ellison 症候群¹⁶⁾、悪性貧血¹⁷⁾¹⁸⁾、萎縮性胃炎¹⁹⁾、胃癌²⁰⁾などに高ガストリン血症のみられることが報告され、さらに腎疾患においても、Korman ら⁸⁾は89例の腎疾患々者を血中クレアチニン値より、機能程度を3群にわけて観察し、血清クレアチニン3.0mg/dl 以上の重症者では空腹時血清ガストリン値が著明に高値を示し、腎機能と胃分泌機能との関連性が十分示唆されるとしている。和田ら⁹⁾は BUN 40 mg/dl 以上と未滿にわけ、血中ガストリン値が前者で有意に高いことを示し、また、PSP (15分値) 20%以上の群の血清ガストリンの平均値は20%未滿の群のものより有意に低値を示したと述べている。石川²¹⁾は腎疾患症例の空腹時血中ガストリン値は BUNとも S-Cr とも推計学的に有意の相関を認めなかつたが、BUN 値が60mg/dl 以上のものはそれ未滿のものより、また、S-Cr 値が14mg/dl 以上のものはそれ未滿のものより空腹時血中ガストリン値200pg/ml 以上を示すものの割合は推計学的にそれぞれ有意に高率であつたと述べている。

著者の両側腎摘による実験では、術前空腹時血中ガストリンの平均値が 22.3 ± 10.5 pg/ml であるのに比べ、術後4日目の空腹時血中ガストリンの平均値は 35.8 ± 23.1 pg/ml と増加傾向を示し、他の報告と同様に、腎不全による血中ガストリンの増加を認めた。これら腎不全の際の高ガストリン血症がもたらされる理由として、ガストリンの腎による代謝の問題があげられる。腎は多くのペプチドホルモンの代謝の場として考えられ、特にインスリン代謝については、腎の役割が多く報告されている²²⁾²³⁾。また、ガストリン代謝においても、Newton ら²⁴⁾は¹²⁵I 標識ガストリンの静脈内投与により、腎皮質への集積が最も多いことを認め、ガストリン代謝における腎の重要性を示している。Booth ら²⁵⁾はアセチルコリン刺激を用い

て、内因性ガストリンの代謝について検討し、刺激後血中ガストリン値が最高になつた時の分時ガストリン量は、動脈血に比較して腎静脈血では約37%の減少をみたが、基礎状態では殆ど差がなく、また、尿中排出は1%であつたと報告している。山形²⁶⁾もグリソンの経口投与による内因性ガストリンの血中放出を促す実験により、Booth ら²⁵⁾と同様に、内因性ガストリンが高くなると不活化も明らかになることを認めた。その理由として、ガストリン代謝における腎の閾値、あるいは血中に放出されるガストリンの分子構造の差異等をあげている。以上の報告にみられるように、腎により内因性ガストリンの不活化が行われることが示された。また、石川²¹⁾は肝、胆道ならびに腎障害時におけるガストリンの動態および代謝の研究より、内因性ガストリンの分解には腎および肝が関与し、その臓器単位重量当りの分解能は腎が肝よりも大であると述べて、腎のガストリン代謝に対する重要性を強調した。これらのことがらより、腎不全時の高ガストリン血症は、ガストリンの腎による代謝が障害されたためにひきおこされるとするのが妥当と思われる。しかし、山形²⁶⁾は塩酸負荷試験を行なつて、正常人の血中ガストリン値の変動率が34%の減であるのに比べて、腎疾患では8%の減少と著しく少なく、さらに腎疾患では明らかに feed back mechanism の発動をみた症例でも、正常ガストリン値の範囲内へ戻らず、依然として高値に留まつたことなどの事実より、ガストリン血中放出の feed back mechanism の障害が高ガストリン血症の発現に対して関与する場合のあることを示唆している。腎不全患者の高胃液酸度については、Dekkers ら¹⁰⁾は腎不全患者の夜間胃酸分泌の異常な高値を報告し、Shepherd ら⁶⁾は夜間胃液分泌も基礎分泌も腎不全群では正常群より著明に亢進していることを報告した。Doherty ら⁷⁾は慢性血液透析患者、非透析慢性腎不全患者、正常者の3群において、BAO, PAOを比較し、非透析慢性腎不全患者は正常者に比べ BAO, PAO 共に増加傾向はみられたがあまり差はなく、慢性血液透析患者では、他の2群に比

較し、BAO, PAO ともに有意に高値を示したとし、また、透析開始前と透析開始後3カ月目における PAO について5例の患者で検討し、透析開始後の方が有意に高値を示すことを報告した。Ventkateswaran ら¹¹⁾も慢性血液透析患者、非透析慢性腎不全患者、正常者の3群について PAO を比較し、Doherty ら⁷⁾と同様に、慢性血液透析患者での著しい高値を認めた。このように、慢性腎不全患者、とくに高度腎障害のため血液透析を施行中の慢性血液透析患者の場合には、胃液酸度が明らかに上昇することが報告されている。著者は両側腎摘後4日目の急性腎不全犬 (BUN 215±25 mg/dl) について胃液検査を施行し、BAO, MAO ともに正常対照群に比べ著明な高値を示すことを認めた。

以上のように、腎不全において胃液酸度の上昇が認められ、また、高ガストリン血症が認められてはいるが、この両者の関係についての明確な説明は現在未だみあたらない。さらには、これらと胃・十二指腸潰瘍ないしはピラン発生との関係については不明である。そこで、著者はこれらの関係を追及するために、次の3つの事柄について検討した。第1は、血中ガストリン値を低下させることにより、胃液酸度、胃・十二指腸に及ぼす影響につき検討した。次に、胃液酸度を低下させることにより、血中ガストリン値、胃・十二指腸に及ぼす影響につき検討した。最後に、透析により尿毒症状態を改善することが血中ガストリン値、胃液酸度、胃・十二指腸にどのような影響を及ぼすかにつき検討した。まず、血中ガストリン値を低下させるために、抗ガストリン物質であるウロガストロンを使用した。抗ガストリン作用を有する消化管ホルモンとして、VIP、ウロガストロンなどが考えられているが、ウロガストロンは Sandweiss ら²⁷⁾が妊婦尿から抗潰瘍作用を有する物質を抽出したことが端緒となり、その後、この尿からの抽出物質を動物あるいはヒトに注射することによつて、胃の酸分泌や運動を明らかに抑制しうることが Gray ら²⁸⁾により報告され、1940年に Gray によりウロガストロンと命名された。そ

の後、Castelli²⁹⁾は動物実験においてウロガストロンの作用機序を検討し、抗潰瘍作用に対して次機序すなわち、(1)体液性分泌抑制作用、(2)胃運動抑制及び結合組織増生作用、(3)粘膜の血管新生、上皮化生成の刺激作用の3つの機序を仮定した。以来、臨床的に胃・十二指腸潰瘍に対するウロガストロンの抗潰瘍作用を証明する報告は多い^{30)~33)}。

しかし慢性腎不全患者の高ガストリン血症、胃・十二指腸潰瘍に対して、ウロガストロンの投与を行つた報告は少ない。丸茂ら³⁴⁾は28例の慢性血液透析患者のうち、17例にウロガストロン14.4 mg/day を経口的連日投与を施行し、11例を非投与対照群としたところ、投与後4週では明らかに投与前及び対照群の血清ガストリン値に比較して投与群での低下を認めた。小越ら³⁵⁾は腎移植後の消化管潰瘍防止のため、移植腎機能不全の際の高ガストリン血症に注目し、19例の腎移植患者にウロガストロンを投与し、消化管潰瘍発生の減少を認めている。蜂巣ら³⁶⁾は腎移植後の消化管潰瘍を防止するためには、血液透析患者に多発する胃・十二指腸潰瘍ないしはピランに対する対策が重要であり、そのためにはウロガストロンの投与が必要不可欠のものであると述べている。著者は両側腎摘による急性腎不全犬を作製し、ウロガストロンの30µg/kg/day を術後1日目より3日間連日皮下注射を施行し、術前血清ガストリン値が24.3±14.1pg/ml であるのに比べ、術後4日目には11.6±1.6pg/ml と低下を示し、両側腎摘のみの群では、術前22.3±10.5pg/ml に対して術後4日目には35.8±23.1pg/ml と増加を認め、明らかにウロガストロン投与による血清ガストリン値の低下を認めた。胃液酸度に対する影響をみると、BAO では両側腎摘のみの群が2.9±1.0mEq/hr であるのに比べ、ウロガストロン投与群は2.3±0.5mEq/hr と減少傾向を認め、MAO では前者が7.3±1.5mEq/hr であるのに比べ後者は4.3±1.6mEq/hr と明らかな減少を示し、ウロガストロン投与による胃液酸度減少が認められた。胃・十二指腸粘膜ピラン発生に及ぼす影響は、両側腎

摘のみの群が十二指腸粘膜ピラン発生率92%、胃粘膜ピラン発生率50%であるのに比べ、ウロガストロン投与群ではそれぞれ29%、0%と十二指腸粘膜ピラン、胃粘膜ピランともに発生率の減少をみた。

以上、ウロガストロン投与により、血清ガストリン値の低下、胃液酸度の減少、胃・十二指腸粘膜ピラン発生率の減少が認められ、ウロガストロン投与が腎不全時の胃・十二指腸粘膜ピラン発生を抑制しうることが認められたと同時に、血清ガストリン値の上昇が胃液酸度を増加させ、胃・十二指腸粘膜ピランを発生させるという機序が考えられる。次に、胃液酸度を減少させる目的で、胃粘膜に外科的侵襲の比較的小さい選択的近位迷走神経切断術兼幽門形成術を両側腎摘術と同時に施行した。選択的近位迷走神経切断術は1957年 Griffith と Harkins³⁷⁾ によつて highly selective vagotomy として報告され、胃の蠕動運動及び排出機能に殆んど障害を起こさず、壁細胞領域の神経のみを切断することにより、外来刺激に対する壁細胞の感受性を低下せしめ、十分な減酸効果の得られる術式として、近年、十二指腸潰瘍の治療に用いられてきた。Thompson ら³⁸⁾ は66人の十二指腸潰瘍の患者に、迷走神経幹切断術兼幽門形成術、選択的近位迷走神経切断術、選択的近位迷走神経切断術兼幽門形成術、胃前庭部切除術兼胃十二指腸吻合術、胃前庭部切除術兼胃空腸吻合術の5つの術式を施行し、血清ガストリン値、胃液分泌に与える影響の比較をしているが、迷走神経切断術により血清ガストリン値の上昇がみられ、そのうちでは選択的近位迷走神経切断術兼幽門形成術が最も血清ガストリン値の上昇が少なかったが、胃液の減酸効果は一番少なかったと報告している。そして彼らは迷走神経切断術後の高ガストリン血症の発生機序として、胃液酸度低下の結果としての酸によるガストリン分泌抑制機構の消失、迷走神経によるガストリン放出機構の消失等をあげている。他に迷走神経切断術後の高ガストリン血症については多くの報告がみられる^{39)~45)}。

著者の実験ではこれらの報告と同様に、両側腎

摘のみの群の $35.8 \pm 23.1 \text{ pg/ml}$ に比較して迷走神経切断術を施行した群は $51.6 \pm 37.0 \text{ pg/ml}$ と増加を認め、減酸効果についても、両側腎摘のみの群では $\text{BAO } 2.9 \pm 1.0 \text{ mEq/hr}$, $\text{MAO } 7.3 \pm 1.5 \text{ mEq/hr}$ であるのに比べて、迷走神経切断術を施行した群では $\text{BAO } 2.1 \pm 0.8 \text{ mEq/hr}$, $\text{MAO } 2.5 \pm 0.3 \text{ mEq/hr}$ と減少を認め、迷走神経切断術による減酸効果が認められた。この群の十二指腸粘膜ピラン発生率の頻度は、両側腎摘のみの群の92% に比べ11%と減少を認め、血清ガストリン値の上昇はみられたが胃液酸度の減少により十二指腸粘膜ピランの発生が減少したと思われる。最後に、血液透析による影響をみると、血清ガストリン値の変化は術前 $18.6 \pm 12.4 \text{ pg/ml}$ 、術後3日目透析前 $33.4 \pm 13.2 \text{ pg/ml}$ 、術後5日目透析前 $34.2 \pm 16.4 \text{ pg/ml}$ 、術後6日目 $35.5 \pm 20.1 \text{ pg/ml}$ であり、両側腎摘のみの群が術後4日目 $35.8 \pm 23.1 \text{ pg/ml}$ であるのに比べ殆んど違いは認められなかつた。ガストリンの透析性については、山形²⁶⁾ は血液透析により極く軽度の血中ガストリン値の低下傾向がみられたとしているが、小越ら³⁵⁾ は36例の血液透析患者の血清ガストリン値について検討し、透析前が $114.9 \pm 17.2 \text{ pg/ml}$ であるのに対し透析後は $124.5 \pm 20.8 \text{ pg/ml}$ であつたことより、人工透析によつて血清ガストリン値が減少することはないとしている。Korman ら⁹⁾ は透析の前後で血清ガストリン値の著変がみられぬことから、恐らく透析膜をガストリンは通過しないと推定している。著者も慢性腎不全患者5例について、血液透析施行中のダイアライザー前後で同時に採血し、血中ガストリン濃度を比較した。ダイアライザー前後の血清ガストリン値に著変は認められず、ガストリンの透析性は認められなかつた。小越ら³⁵⁾ はガストリンの分子量は2000前後であり、透析膜は十分通過するはずであるが実際は透析前後の値は変化しない。これは透析率あるいは除去率が問題にされるべきで、透析されるべき物質の担体あるいは帯電性等いろいろな要因がからみ、ガストリンもその除去率の悪いものの1つであろうとしている。Yallow & Berson⁴⁶⁾⁴⁷⁾ に

よれば、血中の内因性ガストリンはアミノ酸17個、分子量2,100の hexadecapeptide に塩基性蛋白が結合した分子量約7,000の“big gastrin”がその大部分を占め、さらに分子量の大きい“big big gastrin”が存在するとされている。

現在使用されているダイアライザーの透析膜は分子量30,000以下のものは通過するとされているが、内因性ガストリンが分子量7,000の“big gastrin”であるならば、通過はするが透析されにくい物質ではないかと考えられる。血液透析の胃液酸度に及ぼす影響は、両側腎摘群のBAO $2.9 \pm 1.0 \text{mEq/hr}$ 、MAO $7.3 \pm 1.5 \text{mEq/hr}$ に比較して、血液透析を施行した群はBAO $1.5 \pm 0.4 \text{mEq/hr}$ 、MAO $4.6 \pm 3.0 \text{mEq/hr}$ と減少を認め、血液透析による胃液の減酸効果が認められた。このように血液透析により血清ガストリン値の低下が認められないにもかかわらず、胃液酸度の減少をみたことより、腎不全時の胃液酸度の上昇は高ガストリン血症のみによるものでなく、なにか透析可能な尿毒症性物質の関与することも考えられる。血液透析の十二指腸粘膜ピランの発生に及ぼす影響は、両側腎摘のみの群92%に比べ透析群は29%と発生頻度の減少を認め、血液透析による十二指腸粘膜ピラン発生減少をみた。これは胃液酸度減少のためと考えられた。Kleinknecht⁴⁾によれば、早期、頻回の血液透析により、消化管出血の合併例数は72例(279例中)から40例(221例中)と減少を認め、また、消化管出血を含めた合併症による死亡は減少し、消化管出血による死亡は55%から27%に減少したと報告している。また他にも同様の報告がみられ^{48)~52)}、消化管出血の合併に対する血液透析の効果が認められている。

以上、腎不全に対してウロガストロン投与、選択的近位迷走神経切断術兼幽門形成術、血液透析を施行し、これらの血清ガストリン、胃液酸度、十二指腸粘膜ピランに及ぼす影響を検討することにより、腎不全時の胃・十二指腸潰瘍ないしはピランの発生機序を追及した。これらより考えられる発生機序についてまとめてみると、腎不全によ

り血中ガストリンの代謝が障害され、高ガストリン血症となり胃酸分泌過多の状態がひきおこされる。一方、なにか透析可能な尿毒症性物質の畜積により胃酸分泌が亢進されるといふ2つの高胃液酸度をひきおこす機序が考えられ、その結果、胃・十二指腸潰瘍ないしはピランの発生がみられるものと考えられる。その他、動脈血pHと胃液酸度、十二指腸粘膜ピラン発生との関係についても検討したが、腎不全により動脈血pHの低下が認められ、このpHの値と胃液酸度、ピラン発生との間にはなんの関係も認められなかつた。

第V章 結 語

腎不全に伴う十二指腸潰瘍および上部消化管出血の発生機序を明らかにするため犬を用いて実験し、次の結果を得た。

1) 両側腎摘による急性腎不全犬において、血清ガストリン値が術前 $22.3 \pm 10.5 \text{pg/ml}$ であるのに比べ、術後4日目には $35.8 \pm 23.1 \text{pg/ml}$ と増加することを認め、胃液酸度は対照群に比べBAO $2.9 \pm 1.0 \text{mEq/hr}$ 、MAO $7.3 \pm 1.5 \text{mEq/hr}$ と著明に増加した。また、剖検により、十二指腸粘膜ピラン、胃粘膜ピラン、胃粘膜下浮腫が認められ、それぞれの発生頻度は92%、50%、75%であつた。

2) 両側腎摘のみの群と血液透析を施行した群よりの検討から、十二指腸粘膜ピランの発生はBUN 200mg/dl以上のものに高頻度に認められた。

3) ウロガストロン $30 \mu\text{g/kg/day}$ の投与により、血清ガストリン値の低下、胃液酸度の減少、および十二指腸粘膜ピランの発生の抑制がみられた。

4) 血液透析施行により、血清ガストリン値の低下はみられなかつたが、胃液酸度の減少と十二指腸粘膜ピランの発生の抑制が認められた。

5) 選択的近位迷走神経切断術兼幽門形成術施行により、血清ガストリン値の増加を認めたが、胃液酸度の減少を認め、十二指腸粘膜ピランの発生の抑制を認めた。

6) 慢性腎不全患者の臨床的検討により、血液透析によるガストリンの透析性は認められなかつた。

7) 上記の諸成績より、腎不全時の胃・十二指腸潰瘍ないしはピランの発生機序については、腎不全によりガストリンの代謝が障害され、高ガストリン血症を生じ、その結果、胃酸の分泌が亢進され胃・十二指腸潰瘍ないしピランの発生がみられるという機序と、なにか透析可能な尿毒症性物質の蓄積により、胃酸分泌の亢進がおこり、その結果、胃・十二指腸潰瘍ないしピランの発生がみられるという機序の2つの発生機序が考えられる。

稿を終るに臨み、ご指導ご校閲いただいた第2外科学教室、織畑秀夫教授、恩師坪井重雄教授に深謝申しあげるとともに、病理学的検索にご指導ご協力いただいた大学第1病理学教室、今井三喜教授、武石詢教授に厚く御礼申し上げます。また、本研究に直接ご指導いただいた梶原哲郎助教授、ご協力いただいた西田勝元研究員、小野次郎中検課長、鈴木義一検査技師、金子清秀、杉村憲昭、臼井一徳、恩田耕二各人工腎臓技師の諸氏に心から感謝致します。

(本論文の要旨は、昭和53年4月、第78回日本外科学会総会、昭和53年5月、第64回日本消化器病学会総会において発表した。)

文 献

- 1) **Kleinknecht, D., P. Jungers, J. Chanard, C. Barbanel and D. Ganeval:** Uremic and non-uremic complication in acute renal failure. *Kidney International* **1** 190 (1972)
- 2) **Balslov, J.T. and H.E. Jorgensen:** A survey of 499 patients with acute anuric renal insufficiency. *Am J Med* **34** 754 (1963)
- 3) **Dérot, M., J.M. Cormer, J. Morin and M. Petrover:** Les insuffisances rénales aigües post-opératoires. *Mem Acad Chir* **92** 909 (1967)
- 4) **Gazmuri, R. and E. Katz:** Acute renal failure following septic abortion. In: *Proc. Third Internat. Congr. Nephrol. Basel, S. Karger* 180 (1967)
- 5) **Lunding, M., I. Steiness and J.H. Thaysen:** Acute renal failure due to tubular necrosis. *Acta Med Scand* **176** 103 (1964)
- 6) **Shepherd, A.M.M., W.K. Stewart, B. Thjodleitsson and K.G. Wormsley:** Further studies of gastric hypersecretion in chronic renal failure. *Brit Med J* **1** 96 (1974)
- 7) **Doherty, C.C., F.A. O'Conner, K.D. Buchanan, J.M. Sloan, J.F. Douglas and Mary G. McGeown:** Treatment of peptic ulcer in renal failure. *Dialysis Transplantation Nephrology* **14** 386 (1977)
- 8) **Korman, M.G., M.C. Laver and J. Hansky:** Hypergastrinemia in chronic renal failure. *Brit Med J* **1** 209 (1972)
- 9) 和田武雄・高須重家・木下 博・打矢 透・今村 洋・笹本保香子: ガストリン分泌と臨床。ホルモンと臨床 **20** (7) 21 (1972)
- 10) **Dekkers, C.P.M., J.H. Endeman, H. Poen, R.F.M. Jessurun and O.J. Ten Thije:** Upper gastrointestinal complications and gastric secretion studies in advanced renal insufficiency. *Archives Françaises des Maladies de l'Appareil Digestif* **61** 273c (1972)
- 11) **Ventkateswaran, P.S., A. Jeffers and A.G. Hocken:** Gastric acid secretion in chronic renal failure. *Brit Med J* **4** 22 (1972)
- 12) **Jaffé, R.H., et al.:** Changes of the digestive tract in uremia. *Arch Int Med* **53** 851 (1934)
- 13) 三輪 剛・谷 礼夫・阿部 薫: 腎不全と血中ガストリン。胃と腸 **10** 1622 (1975)
- 14) **McGuigan, J.F. and W.L. Trudeau:** Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety. *New Eng J Med* **278** 1308 (1968)
- 15) **Odell, W.D., A.C. Charters, W.D. Davidson and J.C. Thompson:** Radioimmunoassay for human gastrin using unconjugated gastrin as an antigen. *J Clin Endocr Metabol* **28** 1840 (1968)
- 16) **Zollinger, R.M. and E.H. Ellison:** Primary peptic ulceration of jejunum associated with islet cell tumor of the pancreas. *Ann Surg* **142** 709 (1955)
- 17) **Ganguli, P.C., D.R. Cullen and W.J. Irvine:** Radioimmunoassay of plasma-gastrin in pernicious anaemia, achlorhydria without pernicious anaemia, hypochlorhydria and in control. *Lancet* **I**(7691) 155 (1971)
- 18) **Hansky, J., M.G. Koeman, C. Soveny and J.B. St. John:** Radioimmunoassay of gastrin. *Gut* **12** 97 (1971)
- 19) **Korman, M.G., R.G. Strickland and J. Hansky:** Serum gastrin in chronic gastritis.

- Brit Med J 2 16 (1971)
- 20) **McGuigan, J.E. and W.L. Trudeau:** Serum and tissue gastrin concentrations in patients with carcinoma of the stomach. *Gastroenterology* **64**(1) 22 (1973)
 - 21) 石川 正: 肝, 胆道ならびに腎障害時におけるガストリンの動態および代謝に関する臨床的ならびに実験的研究. *日消会誌* **73** (7) 779 (1976)
 - 22) **Narahara, H.T., N.B. Everett, B.S. Simmons and R.H. Williams:** Metabolism of insulin-I and glucagon-I in the kidney of the rat. *Amer J Physiol* **192** 227 (1958)
 - 23) **Rabkin, R., K.M. Simon, S. Steiner and J.A. Colwell:** Effect of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man. *New Eng J Med* **282**(4) 182 (1970)
 - 24) **Newton, W.T. and B.M. Jaffe:** The fate of intravenously administered radiolabeled gastrin. *Surg* **69**(1) 34 (1971)
 - 25) **Booth, R.A.D., D.D. Reeder, U.B. Hjelmquist, E.N. Brandt and J.C. Thompson:** Renal inactivation of endogenous gastrin in dogs. *Arch Surg* **106** 851 (1973)
 - 26) 山形 迪: 高ガストリン血症に関する病態生理学的研究. *臨床と研究* **53** (4) 148 (1976)
 - 27) **Sandweiss, D.J. and M.H.F. Friedman:** Is the beneficial effect of urine extracts on Mann-Williamson ulcers due to the gastric secretory depressant in urine* *Amer J Digest Dis* **9** 166 (1942)
 - 28) **Gray, J.S., E. Wiczorowski and A.C. Ivy:** Inhibition of gastric secretion in man with urogastrone. *Amer J Dig Dis* **7** 513 (1940)
 - 29) **Castelli, V.:** L'Urogastrone, nouveau facteur anti-ulcéreux a caractère hormonal. *Schweizer Med Wschr* **82** 555 (1952)
 - 30) 三好秋馬・他: 消化性潰瘍の新治療の動向. *内科* **19** 1199 (1967)
 - 31) 鮫島美子・他: 胃潰瘍にたいする Urogastrone の二重盲検による薬効評価ならびに治癒機転に関与する因子について. *治療* **57** 1189 (1975)
 - 32) 和田武雄・他: 胃, 十二指腸潰瘍の病態生理学的治療に関する研究. *臨床と研究* **52** (1) 204 (1975)
 - 33) 中馬康男・他: ウガロンの胃潰瘍, 十二指腸潰瘍に対する臨床評価. *薬理と治療* **3** (4) 98 (1975)
 - 34) 丸茂文昭・光瀬キミ・森下甲一: Urogastrone 経口投与による抗ガストリン効果. *薬理と治療* **4** (6) 139 (1976)
 - 35) 小越章平・他: 腎移植後消化器出血について (II). *外科* **38** (7) 699 (1976)
 - 36) 蜂巢 忠・他: 腎移植後の上部消化管出血医療 **32** (1) 82 (1978)
 - 37) **Gri-th, C.A. and H.N. Harkins:** Partial gastric vagotomy; an experimental study. *Gastroenterology* **32** 96 (1957)
 - 38) **Thompson, J.C., H.R. Fender, L.C. Watson and H.V. Villar:** The effects on gastrin and gastric secretion of five current operations for duodenal ulcer. *Ann Surg* **183** 599 (1976)
 - 39) **Becker, H.D., D.D. Reeder and J.C. Thompson:** Effect of truncal vagotomy with pyloroplasty or with antrectomy on food-stimulated gastrin values in patients with duodenal ulcer. *Surg* **74** 580 (1973)
 - 40) **Emas, S. and M.I. Grossman:** Responses of Heidenhain pouch to histamine, gastrin and feeding before and after truncal vagotomy in dogs. *Scand J Gastroenterology* **4** 497 (1969)
 - 41) **Jaffe, B.M., B.G. Clendinnen, R.J. Clarke and J.A. Williams:** Effect of selective and proximal gastric vagotomy on serum gastrin. *Gastroenterology* **66** 944 (1974)
 - 42) **Jaffe, B.M., B.G. Clendinnen, R.J. Clarke and J.A. Williams:** Gastric response to selective and parietal cell vagotomies. *Surg Forum* **38** 324 (1972)
 - 43) **Korman, M.G., J. Hansky, G.A.E. Coupland and V.H. Cumberland:** Serum gastrin in duodenal ulcer. Part IV. *Gut* **13** 163 (1972)
 - 44) **Korman, M.G., J. Hansky, G.A.E. Coupland and V.H. Cumberland:** Gastrin studies after parietal cell vagotomy. *Digestion* **8** 1 (1973)
 - 45) **Thompson, J.C.:** The effect of vagotomy on circulating gastrin. *Latest Advances F. Holle and S. Andersson (eds) New York Springer-Verlag* 59 (1974)
 - 46) **Yellow, R.S. and S.A. Berson:** Further studies on the nature of immunoreactive gastrin in human plasma. *Gastroenterology* **60**(2) 203 (1971)
 - 47) **Berson, S.A. and R.S. Yellow:** Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissues of gastrointestinal tract. *Gastroenterology* **60**(2) 215 (1971)
 - 48) **Easterlin, R.E. and M. Forland:** A five year experience with prophylactic dialysis for acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **10** 200 (1964)
 - 49) **Fischer, R.P., W.O. Griffen, M. Resise and D.S. Clark:** Early dialysis in the treatment of acute renal failure. *Surg Gynec Obstet* **123** 1019 (1966)

- 50) **Kennedy, A.C., R.G. Luke, A.L. Linton, J.C. Eaton and M.J.B. Gray:** Results of hemodialysis in severe acute tubular necrosis. *Scot Med J* **8** 97 (1963)
- 51) **Maher, J.F., G.E. Schreiner and T.J. Waters:** Successful intermittent hemodialysis-longest reported maintenance of life in true oliguria (181 days). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **6** 123 (1960)
- 52) **Scribner, B.H., G.J. Magid and J.M. Burnell:** Prophylactic hemodialysis in the management of acute renal failure. *Clin Res* **8** 136 (1960)
-