

# 膵疾患における cyclic GMP の臨床的検討

三豊総合病院内科（香川県三豊郡豊浜町姫浜708）

松 本 緑 郎

（昭和57年9月17日受稿）

**Key words :** pancreozymin-secretin 試験, amylase, bicarbonate, cyclic GMP, 血中酵素誘発試験

## 緒 言

cyclic nucleotide はホルモン作用の second messenger として生理機能に重要な役割を果たしている。pancreozymin や secretin などペプチドホルモンの標的臓器である膵臓についても同様である。すでに、cyclic AMP (cAMP) が secretin による膵外分泌における細胞内 mediator である可能性については多くの報告がみられる<sup>1-3)</sup>。一方、cyclic GMP (cGMP) は組織内濃度も低く、生理作用の解明が遅れている。しかし、膵を含めて消化器にも cGMP は存在し、消化管ホルモンの作用発現において何らかの役割を果たしている可能性は十分に考えられる。著者も Pancreozymin-Secretin 試験 (PS 試験) の際得られた十二指腸液中の cyclic nucleotide を測定し、検討を加えてきた<sup>4-6)</sup>。今回、PS 試験の際得られた十二指腸液および血漿中の cGMP を測定し、若干の知見を得たので報告する。

## 対象および方法

健常人12例、慢性膵炎16例、慢性膵炎疑診12例、急性膵炎6例、膵癌5例および胆石症5例の計56例に Pancreozymin-Secretin 試験 (PS 試験) を施行した。PS 試験は日本膵臓病研究会、PS 試験委員会試案<sup>7)</sup> によりおこなった。

採液した十二指腸液中の amylase, bicarbonate, cAMP および cGMP を測定した。血清においては amylase を測定し、一部に血漿中の cAMP および cGMP を測定した。

amylase 測定には Caraway 法<sup>8)</sup>を用い、cAMP および cGMP 測定には Yamasa cyclic AMP, cyclic GMP assay kit (Choshi, Chiba)<sup>9)</sup> を使用した。PS 試験の正常下限値は液量 1.6ml/kg (post secretin), amylase output 880 Caraway unit/kg (post pancreozymin), 最高 bicarbonate 濃度 70.2 mEq/L とした。なお、慢性膵炎は臨床症状より、それが疑われ、PS 試験において 2 因子以上低下したか、または最高 bicarbonate 濃度 1 因子低下した症例で、慢性膵炎疑診例は臨床症状および血清 amylase の異常値より慢性膵炎が疑われたが、PS 試験正常であった症例である。急性膵炎は自覚症状が消失し、血清 amylase 値が正常に復した 2-3 週後に PS 試験を施行した。

## 成 績

### (1) 十二指腸液について

健常群および慢性膵炎群における液量, bicarbonate および amylase の各分画の 1 分当りの output を Fig. 1 に示した。各 parameter は両群において類似した分泌パターンを示したが、bicarbonate output は健常群に比し慢性膵炎群では著明に低下した。

各分画における健常群、慢性膵炎群、急性膵炎群および膵癌群の cGMP の濃度は Fig. 2 に示す如く、健常群においては刺激前に比し、pancreozymin 刺激により有意 ( $P < 0.01$ ) に低下し、secretin 刺激によりやや上昇する傾向を示した。一方、膵疾患群では両ホルモンに対して、有意な変化を示さなかった。また、刺激後

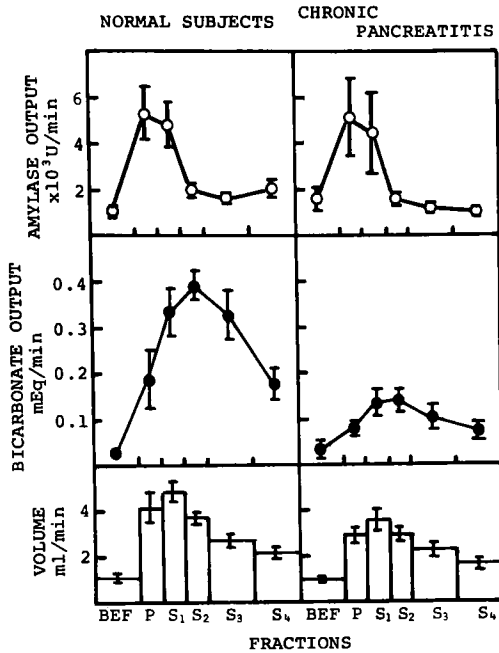


Fig. 1 Secretory patterns of pancreatic parameters in normal subjects and chronic pancreatitis after pancreozymin-secretin administration. BEF: before pancreozymin-secretin administration. P: 10 minute period after pancreozymin administration. S<sub>1</sub>-S<sub>4</sub>: 10-, 10-, 20-, and 20 minute period after secretin administration. The mean values and standard errors of each fraction are indicated by bars.

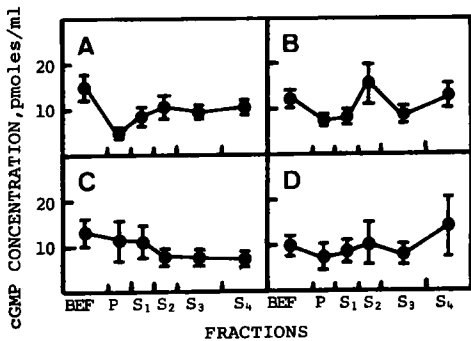


Fig. 2 Duodenal cyclic GMP concentration after pancreozymin-secretin administration. A: normal subjects, B: chronic pancreatitis, C: acute pancreatitis, D: pancreatic cancer. BEF: before pancreozymin-secretin administration. P: 10 minute period after pancreozymin administration. S<sub>1</sub>-S<sub>4</sub>: 10-,

10-, 20-, and 20 minute period after secretin administration. The mean values and standard errors of each fraction are indicated by bars.

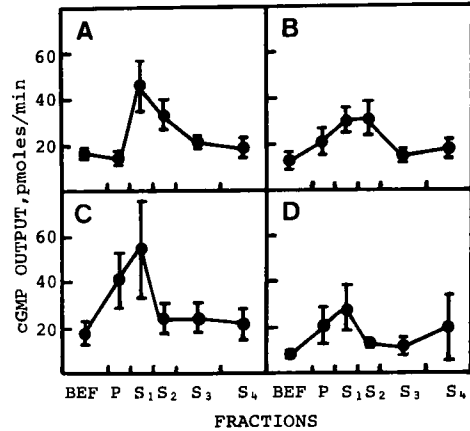


Fig. 3 Duodenal cyclic GMP output after pancreozymin-secretin administration. A: normal subjects, B: chronic pancreatitis, C: acute pancreatitis, D: pancreatic cancer. BEF: before pancreozymin-secretin administration. P: 10 minute period after pancreozymin administration. S<sub>1</sub>-S<sub>4</sub>: 10-, 10-, 20-, and 20 minute period after secretin administration. The mean values and standard errors of each fraction are indicated by bars.

の分画で比較すると S<sub>4</sub> 分画で最も高値を示す傾向にあり、健常群と膵疾患ではほとんど差を認めなかった。

また、各群における cGMP の各分画における 1 分当りの output は Fig. 3 の如くである。cGMP output は pancreozymin および secretin 刺激により増加する傾向にあった。

次に、secretin 刺激後 60 分間の体重 kg 当りの total cGMP output は健常群および各膵疾患群ともバラツキが大きく、各群の間に有意の差を認めなかった (Fig. 4)。

cGMP output に対する bicarbonate output の比は健常群に比し慢性膵炎群は有意 ( $P < 0.05$ ) に低下したが、他の膵疾患群とは有意な差は認めなかった (Fig. 5)。

cGMP output に対する amylase output の比は健常群に比し各疾患群とも有意の差を認め

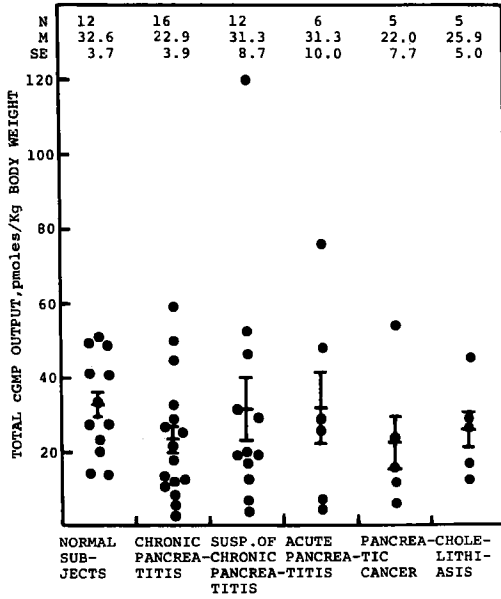


Fig. 4. Total cyclic GMP output after secretin administration. The mean values and standard errors of each group are indicated by bars.

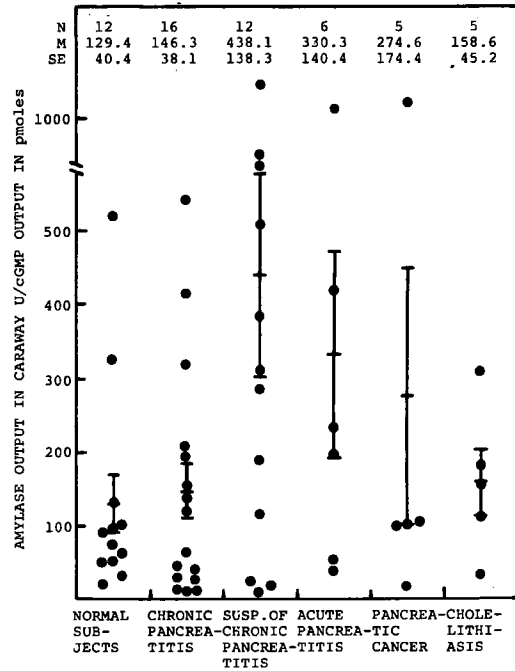


Fig. 6. Ratio of amylase to cyclic GMP outputs after secretin administration. The mean values and standard errors of each group are indicated by bars.

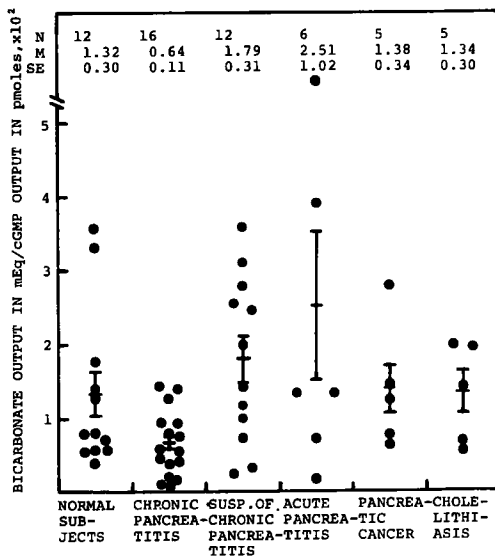


Fig. 5. Ratio of bicarbonate to cyclic GMP outputs after secretin administration. The mean values and standard errors of each group are indicated by bars.

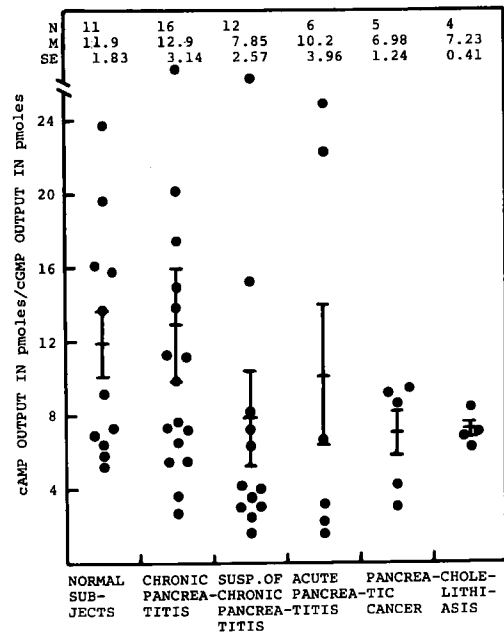


Fig. 7. Ratio of cyclic AMP to cyclic GMP outputs after secretin administration.

The mean values and standard errors of each group are indicated by bars.

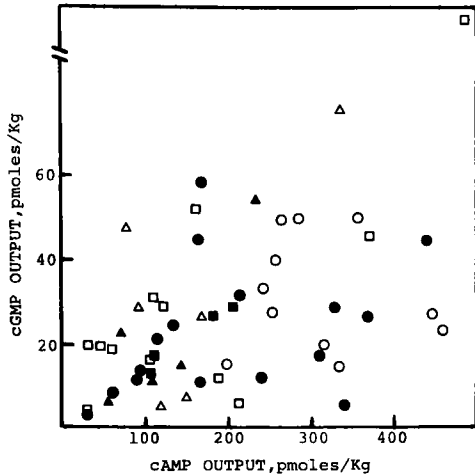


Fig. 8 Relationship of cyclic AMP and cyclic GMP outputs after secretin administration.

- : normal subjects,
- : chronic pancreatitis,
- : susp. chronic pancreatitis,
- △: acute pancreatitis,
- ▲: pancreatic cancer,
- : cholelithiasis

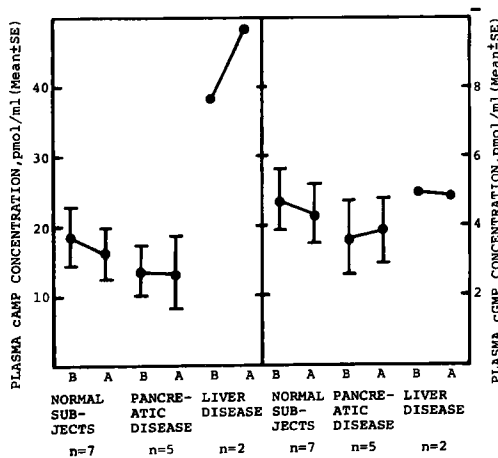


Fig. 9 Plasma cyclic nucleotides provocation by pancreozymin and secretin.

B: before provocation by pancreozymin and secretin.  
 A: after provocation by pancreozymin and secretin.  
 The mean values and standard errors of each group are indicated by bars.

なかった (Fig. 6).

cGMPに対するcAMP outputの比はFig.7の如く、膵癌群では健常群に比し低下する傾向がみられたが、有意ではなかった。

cAMPとcGMPのoutputは相関しなかった (Fig. 8).

(2)血漿について

PS試験時に同時に施行した血中酵素誘発試験はamylaseでは健常群、膵疾患群および肝疾患群すべてにおいて刺激後上昇する傾向にあったが、cAMPおよびcGMPはFig. 9の如くで、健常群および膵疾患群では共にほとんど変化を示さなかった。しかし、肝疾患群(原発性胆汁性肝硬変症とアルコール性肝障害のわずか2例であるが)においては、cAMPは刺激前にすでに高値で、刺激後さらに上昇した。

考 按

cAMPはホルモン作用の細胞内mediatorとして見出され<sup>10)</sup>、その生理的意義についても説明がすすんでいる。一方、cGMPは生理現象とかかわりなく見出されたため<sup>11)</sup>、今日に至るまでその生理作用の解明は充分になされていない。この2つのcyclic nucleotideは膵を含めて消化器にも存在しており<sup>12-15)</sup>、共に消化管ホルモンの作用発現において何らかの役割を果している可能性は十分に考えられる。事実、種々の組織中のcAMPおよびcGMPの測定が可能になって以来<sup>12-17)</sup>、血漿および尿中のcyclic nucleotideの臨床的応用が消化器疾患においてなされており<sup>18-22)</sup>、消化器機能におけるcAMPの意義についての綜説も多くみられるようになった<sup>1-3)</sup>。そこで著者は、今回、膵外分泌におけるcGMPの意義を臨床的レベルで検討した。

cGMPはまだ生理作用の解明が充分にはなされていないが、消化器にはcGMPが存在しており<sup>12-14,23, 24)</sup>、消化管ホルモンの作用発現においてcGMPが何らかの役割を果している可能性は十分に考えられる。膵においてはcholinergic agentやpancreozyminによる酵素分泌にcGMPが関与していることを示唆する報告は多い<sup>25-30)</sup>。一方、Robberechtら<sup>31)</sup>はpancreozyminやpilocarpineが膵のcGMPを急速に、

著明に上昇させることは認めているが、これらの second messenger としての cGMP の役割を実証するにはまだ不十分と述べており、さらに、dibutyl cGMP が pancreozymin による膵酵素分泌を抑制するとの報告もあり<sup>32)</sup>、cGMP の膵外分泌における役割については今後の研究課題である。secretin の膵外分泌作用における cGMP の関与について Thompson ら<sup>14)</sup>は secretin は rat 膵の guanylate cyclase 活性を47% 上昇させたと報告しているが、人において内視鏡下に膵管にカニューレションし、純粋膵液において検討した Domschke ら<sup>33)</sup>が secretin による膵外分泌には cGMP は関与しないと述べた如く、Thompson らを除いては cGMP の secretin による膵外分泌作用に対する役割については否定的な報告が多い。以上より著者は健常群および膵疾患群において、cyclic nucleotide の膵外分泌に対する役割の解明と、臨床的応用を試みるため、PS 試験の際得られた十二指腸液中の cAMP および cGMP を測定し、検討を加えてきた<sup>4-6)</sup>。

Fig. 1 は従来の parameter である液量、bicarbonate および amylase の各分画の分当りの output のパターンを健常群と慢性膵炎群とで比較したものであるが、液量と amylase output は両者で差はなかったが、bicarbonate output は慢性膵炎群では著明に低下した。これは、bicarbonate が膵外分泌機能の最も鋭敏で、再現性のある parameter であるとする従来の報告<sup>7)</sup>と一致する。

cGMP 濃度は Fig. 2 の如く、健常群においては刺激前に最も高値で、pancreozymin 刺激により有意 ( $P < 0.01$ ) に低下したが、secretin 刺激による上昇は有意でなく、膵疾患の各群では pancreozymin および secretin 刺激に対し有意な反応を示さなかった。

十二指腸液中への cGMP output は Fig. 3 の如くで、cGMP output は刺激前にすでに比較的高値であった。Fig. 2 および Fig. 3 の成績は固有の十二指腸分泌液に高濃度の cGMP が含まれているためかもしれない。事実、小腸粘膜内の cGMP は他の組織に比し高値で<sup>16,34)</sup>、小腸分泌液中の cGMP 濃度は膵液や胆汁よりも高値

である<sup>12,13)</sup>。また、cGMP output のピークは amylase output のピークよりも遅れる傾向にあり、pancreozymin 刺激により cGMP が上昇し、amylase 分泌をひきおこすとする諸家の報告と矛盾した。

次に、secretin 刺激後60分間の体重 kg 当りの total cGMP output は Fig. 4 の如くである。cGMP output は各群においてバラツキが大きく、有意の差はみられず、cGMP は膵病態とは無関係と考えられた。

cGMP に対する bicarbonate output の比は健常群に比し慢性膵炎群は有意 ( $P < 0.05$ ) に低下したが、他の膵疾患群とは有意な差は認めなかった (Fig. 5)。bicarbonate 分泌に対して cGMP は無関係と考えられており、これは単に、慢性膵炎では bicarbonate 分泌が健常群に比し著明に低下するのに対し、cGMP output は健常群と慢性膵炎群では有意の差がないという結果に過ぎないと考えられる。

cGMP に対する amylase output の比は Fig. 6 の如くである。amylase 分泌には cGMP が関与しているとの報告は多いが、cGMP に対する amylase output の比は各群においてバラツキが大きく、有意な差は認めなかった (Fig. 6)。

次に、cAMP に対する cGMP output の比は各群において有意な差はなかったが、膵癌群では低下する傾向にあった (Fig. 7)。cGMP が細胞内増殖に先立ち上昇し、腫瘍細胞内には正常細胞内より細胞内 cGMP 量が多いという報告が Morris Hepatoma を用いた実験でなされている<sup>35,36)</sup>。著者の成績ではそれを確認するまでには至らなかったが、症例を増やし、さらに検討する必要があると考えられる。

cAMP と cGMP output は相関せず (Fig. 8)、cAMP と cGMP は異なる機構で分泌されていると考えられた。

## (2) 血漿について

血中酵素誘発試験は PS 試験時に同時に施行され、膵疾患診断の一助となっている。一般に、膵疾患において膵酵素が血中へ逸脱する機序として、膵外分泌機能が保持されている状態で、膵管系の狭窄や閉塞が存在すること、あるいは腺房細胞の破壊や膵管上皮細胞の破綻がおこる

と推測されており、いずれの場合でも膵酵素は細胞間隙に逸脱したのち、直接あるいはリンパ経路を介して、血中へ出現するものと考えられている<sup>37-39)</sup>。この現象の発生機序からみて、膵酵素の産生分泌が高度に減退している病態では刺激を加えても膵酵素の血中への逸脱は期待できず、false negative の多い点が血中酵素誘発試験の診断的価値を落しめる原因になっている。そこで、著者は誘発試験の診断的価値を高めるために新しいparameterとしてcAMPおよびcGMPを測定した。その結果、cAMP誘発試験はFig. 9の如く、健常群においては刺激後に低下する傾向にあるが、症例間のバラツキが大きく、pancreozyminおよびsecretinの血中cAMPへの関与は確認できなかった。一方、膵疾患群でも刺激前後でほとんど変化を認めなかった。ここで注目すべきは肝疾患群である。その内訳は原発性胆汁性肝硬変症とアルコール性肝炎のわずか2例であるが、刺激前の血漿cAMPは健常群に比し、すでに高値で、刺激後さらに上昇した。健常群において、secretin刺激によっても血中cAMPが変化しないのは、その上昇が肝臓によるnucleotideの取り込みのため打ち消されると考えられている<sup>20)</sup>。また、secretinの標的臓器である膵臓の障害によってもcAMPの変化をみないことは血中のcAMPの濃度には膵臓は関与していないことを予想させる。一方、肝疾患群でのこの高値は、肝疾患患者ではnucleotideの産生が増加しているのか、またはcatabolismが減少していることも考えら

れ<sup>20)</sup>、肝機能を検討する上で、簡便な負荷試験になりうる可能性がある。一方、血中cGMP誘発試験はFig. 9の如く、各群とも刺激前後で差を認めず、cGMPは膵機能および肝機能を反映するparameterとはなりえないようである。

## 結 語

cGMP outputはpancreozyminおよびsecretin刺激により増加する傾向にあったが、刺激前に比較的高値で、このことは固有の十二指腸分泌液に高濃度のcGMPが含まれているためかもしれない。

secretin刺激後の体重kg当りのtotal cGMP outputは各群において有意の差を認めなかった。pancreozyminおよびsecretinによる膵外分泌作用においてcGMPの役割を確認することはできなかった。

血漿中cAMPは肝疾患群において刺激前にすでに高値で、刺激後さらに上昇し、肝疾患における簡便な負荷試験になりうる可能性が示唆された。

本研究のご指導を頂いた岡山大学第一内科長島秀夫教授および有馬暉勝講師に深謝いたします。また、膵液採取にあたり、ご協力を頂いた三豊総合病院谷川高内科医長および膵液の分析に際し技術的協力を下さった青山 彰技師、石井義光技師、横山淳三技師に深謝いたします。

なお、要旨は日本消化器病学会第65回総会において発表した。

## 文 献

1. Levine, R.A.: Progress in gastroenterology: The role of cyclic AMP in hepatic and gastrointestinal function. *Gastroenterology* 59, 280-300, 1970.
2. Levine, R.A.: Cyclic AMP in digestive physiology. *Am. J. Clin. Nutr.* 26, 876-881, 1973.
3. Kimberg, D.V.: Progress in gastroenterology. Cyclic nucleotides and their role in gastrointestinal secretion. *Gastroenterology* 67, 1023-1064, 1974.
4. 松本緑郎, 有馬暉勝, 網島武彦, 北 昭一, 長島秀夫: パンクレオザイミン・セクレチン試験におけるcyclic AMPの臨床的意義. *医学と生物学*, 97, 175-178, 1978.
5. 松本緑郎, 有馬暉勝, 網島武彦, 北 昭一, 長島秀夫: パンクレオザイミン・セクレチン試験におけるcyclic CMPの臨床的意義. *医学と生物学*, 98, 23-26, 1979.
6. Matsumoto, R., Arima, T., Kawai, K., Suwaki, K., Tsunashima, T., Tanigawa, T., Kita, S. and Naga-

- shima, H.: Studies on duodenal cyclic AMP content in pancreatic disease after administration of pancreozymin and secretin. *Am. J. Gastroenterol.* **74**, 138—142, 1980.
7. 日本膵臓病研究会編：膵機能検査法，東京，医学図書出版株式会社，1973.
  8. Caraway, W.T.: A stable starch substrate for the determination of amylase in serum and other body fluids. *Am. J. Clin. Pathol.* **32**, 97—99, 1959.
  9. Honma, M., Satoh, T., Takezawa, J. and Ui, M.: An ultrasensitive method for the simultaneous determination of cyclic AMP and cyclic GMP in small volume sample from blood and tissue. *Biochem. Med.* **18**, 257—273, 1977.
  10. Rall, T. and Sutherland, E.W.: Formation of cyclic adenosine nucleotide by tissue particles. *J. Biol. Chem.* **232**, 1065, 1958.
  11. Ashman, D.F., Lipton, R.L., Melicow, M.M. and Price, T.D.: Isolation of adenosine 3', 5' -monophosphate and guanosine 3', 5' -monophosphate from rat urine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **11**, 330—334, 1963.
  12. Schwartzel, E.H., Bachman, S. and Levine, R.A.: Cyclic nucleotide activity in gastrointestinal tissue and fluids. *Fed. Proc.* **35**, 583, 1976.
  13. Schwartzel, E.H., Bachman, S. and Levine, R.A.: Cyclic nucleotide activity in gastrointestinal tissue and fluids. *Anal. Biochem.* **78**, 395—405, 1977.
  14. Thompson, W.J., Johnson, D.G., Lavis, V.R. and Williams, R.H.: Effects of secretin on guanyl cyclase of various tissues. *Endocrinology* **94**, 276—278, 1974.
  15. Constantopoulos, A., Xypolita, A. and Matsaniotis, N.: Adenylate cyclase activity in human tissues. *Biol. Neonate.* **29**, 294—298, 1972.
  16. Ishikawa, E., Ishikawa, S., Davis, J.W. and Sutherland, E.W.: Determination of guanosine 3', 5' monophosphate in tissues and of guanyl cyclase in rat intestine. *J. Biol. Chem.* **244**, 6371—6376, 1969.
  17. Kimura, H., Thomas, E. and Murad, F.: Effects of decapitation, ether and pentobarbital on guanosine 3', 5' -phosphate and adenosine 3', 5' -phosphate levels in rat tissues. *Biochim. Biophys. Acta* **343**, 519—528, 1974.
  18. Broadus, A.E., Kaminski, N.I., Northcutt, R.C., Hardman, J.G., Sutherland, E.W. and Liddle, G.W.: Effect of glucagon on adenosine 3', 5' -monophosphate and guanosine 3', 5' -monophosphate in human plasma and urine. *J. Clin. Invest.* **49**, 2237—2245, 1970.
  19. Francavilla, A., Pansini, F., Sansone, F., Albano, O. and Martellotta, G.: Effect of glucagon infusion on plasma cyclic AMP in patients with cholestatic hepatitis and obstructive jaundice. New test of hepatic cholestasis. *Clin. Chim. Acta* **75**, 351—357, 1977.
  20. Adler, M., Robberecht, P., Poitevin, M.G. and Christophe, J.: Plasma cyclic AMP levels during a secretin-caerulein pancreatic function test in liver and pancreatic disease. *Gut* **19**, 214—219, 1978.
  21. Honma, M. and Ui, M.: cyclic GMP: Response to cholinergic agents. *Eur. J. Pharmacol.* **47**, 1—10, 1978.
  22. Murad, F. and Pak, C.Y.C.: Urinary excretion of adenosine 3', 5' -monophosphate and guanosine 3', 5' -monophosphate. *N. Engl. J. Med.* **286**, 1382—1387, 1972.
  23. Sung, C.P., Jenkins, B.L., Burns, L.R., Hackney, V., Spenny, J.G., Sachs, G. and Wiebelhaus, V.D.: Adenyl and guanyl cyclase in rabbit gastric mucosa. *Am. J. Physiol.* **225**, 1359—1363, 1973.
  24. Amer, M.S.: Cyclic guanosine 3', 5' -monophosphate and gallbladder contraction. *Gastroenterology* **67**, 333—337, 1974.

25. Harvey, R.F., Albano, J., Bhoola, K.D. and Read, A.E.: Effects of cholecystokinin, secretin and acetylcholine on pancreatic enzyme secretion and tissue levels of cyclic GMP and cyclic AMP. *Gut* 16, 837—838, 1975.
26. Albano, J., Bhoola, K.D. and Harvey, R.F.: Intracellular messenger role of cyclic GMP in exocrine pancreas. *Nature* 262, 404—406, 1976.
27. Wojcik, J.D., Grand, R.J. and Kimberg, D.V.: Amylase secretion by rabbit parotid gland. Role of cyclic AMP and cyclic GMP. *Biochim. Biophys. Acta* 411, 250—262, 1975.
28. Haymovits, A. and Scheele, G.A.: Cellular cyclic nucleotides and enzyme secretion in the pancreatic cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, 156—160, 1976.
29. Christophe, J.P., Frandsen, E.K., Conlon, T.P. Krishna, G. and Gardner, J.D.: Action of cholecystokinin, cholinergic agent, and A-23187 on accumulation of guanosine 3', 5' -monophosphate in dispersed guinea pig pancreatic acinar cell. *J. Biol. Chem.* 251, 4640—4645, 1976.
30. Kapoor, C.L. and Krishna, G.: Hormone-induced cyclic guanosine monophosphate secretion from guinea pig pancreatic lobules. *Science* 196, 1003—1005, 1977.
31. Robberecht, P., Deschodt-Lanckman, M., De Neef, P., Borgeat, P. and Christophe, J.: In vivo effects of pancreozymin, secretin, vasoactive intestinal polypeptide and pilocarpine on the levels of cyclic AMP and cyclic GMP in the rat pancreas. *FEBS (Fed. Eur. Biol. Soc.) Lett.* 43, 139—143, 1974.
32. Peikin, S.R., Costenbader, C.L. and Gardner, J.D.: Actions of derivatives of cyclic nucleotides on dispersed acini from guinea pig pancreas. Discovery of a competitive antagonist of the action of cholecystokinin. *J. Biol. Chem.* 254, 5321—5327, 1979.
33. Domschke, S., Sprugel, W., Mitznegg, P. and Domschke, W.: Cyclic GMP in pure human pancreatic juice. *Gastroenterology* 71, 359, 1976.
34. Lee, T.P., Kuo, J.F. and Greengard, P.: Role of muscarinic cholinergic receptors in regulation of guanosine 3': 5' -cyclic monophosphate content in mammalian brain, heart muscle and intestinal smooth muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69, 3287—3291, 1972.
35. Murad, F., Kimura, H., Hopkins, H.A., Looney, W.B. and Kovacks, C.J.: Increased urinary excretion of cyclic guanosine monophosphate in rats bearing Morris Hepatoma 3924 A. *Science* 190, 58—60, 1975.
36. Goldberg, M.L., Bruke, G.C. and Morris, H.P.: Cyclic AMP and cyclic GMP content and binding in malignancy. *Biophys. Biochem. Res. Commun.* 62, 320—327, 1975.
37. Dreiling, D.A. and Richman, A.: Evaluation of provocative blood enzyme tests employed in diagnosis of pancreatic disease. *Arch. Int. Med.* 94, 197—212, 1954.
38. Knight, W.A.Jr., Muether, R.O. and Sommer, A.J.: Chronic recurrent pancreatitis. II. Serial serum diastase levels following prostigmin stimulation. *Gastroenterology* 12, 34—48, 1949.
39. 中村昌男, 近藤孝晴, 川合秀界, 早川昌昭, 武市政之, 中野 哲, 堀口祐爾, 鈴木敏行, 早川哲夫, 戸田安士: PS テスト時の血中酵素誘発試験の臨床的意義. *日消会誌*, 71, 907—916, 1974.



**Clinical studies on cyclic GMP in pancreatic disease.****Rokuro MATSUMOTO****Department of Internal Medicine, Mitoyo General Hospital, Kagawa**

Cyclic GMP(cGMP) in the duodenal contents of 12 normal subjects, 16 patients with chronic pancreatitis, 6 with acute pancreatitis, 5 with pancreatic cancer, 12 suspected of having chronic pancreatitis and 5 with cholelithiasis were measured after a single dose of pancreozymin and secretin. In several patients the plasma level of cyclic nucleotides was measured. Cyclic GMP output was increased, but not significantly, by stimulation with pancreozymin and secretin. No significant difference between the normal and any of the pancreatic disease groups was observed in duodenal cGMP output after secretin administration. The participation of cGMP in human pancreatic secretion could not be confirmed. Cyclic AMP(cAMP) and cGMP were determined to be secreted by different systems. Plasma cAMP level in the liver disease patients was higher than that in normal subjects before stimulation and increased more after stimulation.