

《原 著》

糖尿病患者における胃排出機能

—流動食を用いた核医学的胃排出機能検査法—

多田 明* 小泉 潔* 油野 民男* 分校 久志*
利波 紀久* 久田 欣一* 荒木 一郎** 上野 敏男**

要旨 糖尿病患者21例を含む合計47例の患者に対し、Tc-99m Sn-colloid 200 uCi をよく混和した流動食(オクノソー)を投与し、胃排出時間(Gastric Emptying Time=GET)を測定した。正常者9例のGETは 62.5 ± 7.7 分であり、平均 ± 2 S.D.を正常範囲とすると、47分から78分までが正常値であった。糖尿病患者21例中14例には糖尿病性の合併症が認められたが、3つ以上の合併症がある群ではGETは 86.8 ± 26.9 分であり、正常者、合併症のない糖尿病患者のGETよりも有意に遅れていた。一方合併症のない糖尿病患者では正常者よりも胃排出が早い傾向があった。GETと糖尿病患者の体格、病歴、治療方法、HbA1cとは相関が認められなかった。

I. はじめに

従来消化器病疾患に対する核医学検査方法としては肝スキャン、膵スキャン、など腹部実質臓器のイメージングが主なものであった。消化管の疾患は粘膜の変化を追跡する必要があるため、二重造影法、内視鏡検査が主役を占めていた。

最近胃潰瘍の新しい治療法の導入と、胃の生理学に対する関心の高まりによって、胃排出機能に関する研究が再び注目されるようになった。胃、十二指腸潰瘍の予後の推定^{1,2)}、胃食道逆流の定量的診断³⁾、胃形成術の評価法⁴⁾としての有用性が報告されている。一方、糖尿病における胃腸障害としていわゆる diabetic gastroenteropathy が知られており、その原因として糖尿病性の neuropathy, microangiopathy の関与が考えられている。しかしながら、あらゆる段階の糖尿病患者の胃排出機

能を検討した研究は行われていない。

われわれは Tc-99m Sn-colloid を利用した核医学的胃排出機能検査の基礎的検討を行うとともに、臨床例においては、正常 volunteer 9例、糖尿病患者21例を含めた47例で胃排出時間(Gastric Emptying Time=GET)を測定し、GETの正常値、測定の実現性を検討した。糖尿病患者のGETについては、まず糖尿病合併症の有無によって分類し、さらに合併症のある症例を合併症の数で3群に分類した。患者の身長、体重、病歴、治療方法、空腹時血糖(FBS)など、各種パラメーターとGETとの相関を検討したので報告する。

II. 方法と対象

投与する試験食としては、市販されている経管および経口の流動食(オクノソー)²⁾を利用した。この食品の内容は、重量 213 g, 200 ml, 200 cal であり、材料としては、重湯、牛乳、鶏卵、人参、食パンなどが含まれている。栄養分としては、蛋白質 9.8 g, 脂質 5.2 g, 糖質 28.6 g, 水分 166.8 g が主なものである。この試験食にトレーサーとして Tc-99m Sn-colloid 200 uCi をよく混和して、患者に投与した。患者は前の晩9時より絶食とし、

* 金沢大学医学部核医学科

** 同 第二内科

受付: 58年8月29日

最終稿受付: 58年11月18日

別刷請求先: 金沢市宝町13-1 (☎920)

金沢大学医学部核医学教室

多田 明

インシュリン注射を含め、全ての投薬を中止して検査した。患者はストレッチャーの上で試験食をできるだけ短時間で食べて、直ちに仰臥位になり、検査中は仰臥位のままでできるだけ体動を避けるようにさせた。また検査中は室内を暗くし、安静が保たれるようにし、試験食投与直後と、15分ごとと90分まで合計7回、大視野ガンマカメラにて腹部正面から1分間のデータを収集した。データは64×64 matrixにて microcomputer (VI-P 450 techni-care)へ記録し、画像を9点スムージングした後で、各フレームで手動によるROIを設定し、胃部のカウントを測定した。得られたカウントは、off lineでパソコンPC-8800(日本電気)に入力し、Tc-99mの減衰補正を行い、各時間のemptying rateを下記の方法で計算し、カウントが半分になるまでの時間(Gastric Emptying Time=GET)を測定した。同時に各7点のカウントから、最小二乗法による直線近似を行い、90分以上のGETを求めるようにした。

$$\text{gastric emptying rate} = \frac{G.C.\max - G.C.t}{G.C.\max} \times 100 (\%)$$

G. C. max=胃部の最高カウント
(投与直後の事が多い)

G. C. t=時間tにおける胃部のカウント

統計的検定は母平均の差の検定をF検定によって行った。

1. 基礎的検討

Tc-99m Sn-colloid が試験食とともに投与された場合の胃液内における Tc-99m Sn-colloid の安定性を調べるために、ペーパークロマトグラフィを用いて次の検討を行った。塩酸を加えてpHを2, 3, 5に調製したものと、生食水を加えたものを1時間放置しTc-99m Sn-colloidの標識率を測定した。Tc-99m Sn-colloidと固形成分との結合が離れて胃液中に遊離してしまう可能性については、胃液と試験食を等量混合して4ccずつ5本の試験管に分注し、30分、1時間、2時間、6時間、24時間室温中に放置した後に、2,000回転、10分間遠心し、上ずみから1ccずつを4本に分離

し、ウェルタイプシンチレーションカウンターでそれぞれのカウントを測定して胃液中でのSn-colloidと流動食との結合性と安定性を検討した。2例の臨床例において試験食投与2時間後に、採血と採尿し試料中のカウントを測定した。

3. 正常範囲と再現性

対象は合計47例であり、検査は60回行った。内訳は正常 volunteer が9例(14回)、糖尿病患者が21例(24回)、そのほかが17例(22回)である。2回検査した13例の内、正常 volunteer と病状に変化のない8例で再現性の検討を行った。

3. 糖尿病患者

21例の糖尿病患者の内訳は、男性10例、女性11例、年齢は、21歳から73歳(平均55歳)であり、病歴は、0年から30年(平均9.3年)であった。現在の治療法は、11例がインシュリン注射、8例が食事療法のみで治療しており、2例が経口剤で治療中であった。糖尿病合併症については、1)末梢神経症(振動覚の低下など)、2)自律神経症(起立性低血圧、膀胱直腸障害など)、3)腎症(蛋白尿、PSP試験の異常など)、4)網膜症(眼底所見)で4群に分類した。合併症のない1群では男5例、女2例、平均年齢55歳、合併症が1つの2群では男2例、女3例、平均55歳、合併症が2つの3群では男1例、女2例、平均56歳、合併症が3つ以上の4群では男2例、女4例、平均53歳であった。合併症の内訳は、末梢神経症13例、自律神経症3例、腎症7例、網膜症8例であった。全例でFBSが測定してあり、糖尿病のコントロールの良い指標とされているHbA1cについては、18例で測定した。

III. 結 果

1. 基礎的検討

ペーパークロマトグラフィによる測定では、Tc-99m Sn-colloidの標識率は酸性中でも、1時間の室温中でも、99%以上であった。胃液中でのTc-Sn-colloidと流動食との結合性の検討結果は、Table 1に示した。いずれの時間においても、第一層のうわずみ液中には、全体の1%以下の

Table 1 Settling properties of Tc-99m Sn-colloid semisolid test meal in simulated gastric juice. (% of total radioactivity)

Aliquot number	Time of settling (hours)				
	0.5	1.0	2.0	6.0	24.0
1 top	0.8	0.1	0.1	0.2	0.1
2	8.5	1.4	0.5	10.1	8.0
3	12.4	27.3	37.4	50.1	27.8
4 bottom	78.3	71.2	62.0	38.6	64.1

activity しか検出されなかった。第3, 4層の固形成分からは、90~99%の activity が、回収された。胃液との接触時間が長くなっても Sn-colloid と流動食との結合性に変化はなかった。患者の血液、尿からは、Tc-99m の activity は全く検出されなかった。

2. 正常範囲と再現性

正常 volunteer の21歳女性の胃排出の様子を Fig. 1 に示したが、30分後に小腸内への排出が認められる。正常 volunteer 9例の各時間ごとの gastric emptying rate を Fig. 2 に示した。平均値は、30分で26.6%、60分で48.1%、90分で65.7%が胃から排出されている。全体の変化は直線に近いものである。正常 volunteer の GET は45分から70分であり、平均 ± S.D. は 62.5 ± 7.7 分であった。平均 ± 2 S.D. の値から、正常範囲を47分から78分とした。正常群において GET と身長、体重の間に相関は認められなかった。再現性の結果は Fig. 3 に示したが、2回測定した GET の相関係数は $r=0.97$ 、S.D. は 8.7 分、変動係数 (C.V.) は 13% であった。

3. 糖尿病患者

21例の糖尿病患者の平均 GET は 66.4 ± 25.1 分であり、正常群と有意差がなかった。合併症のない7例では 56.0 ± 21.9 分、合併症のある14例では 71.6 ± 25.7 分であったが、いずれも正常群と有意差がなかった。合併症のある14例をさらに合併症の数で3群に分類して検討すると、合併症が1つの群では GET が 58.0 ± 23.4 分、合併症が2つの群では 83.7 ± 11.9 分、合併症が3つ以上の群では 86.8 ± 26.9 分と、合併症が増加するにしたがい

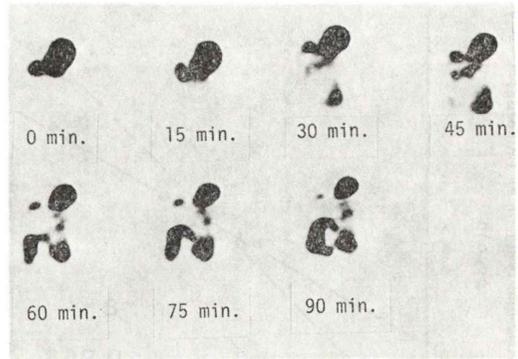


Fig. 1 Serial gastric emptying scintigraphy in normal subjects.

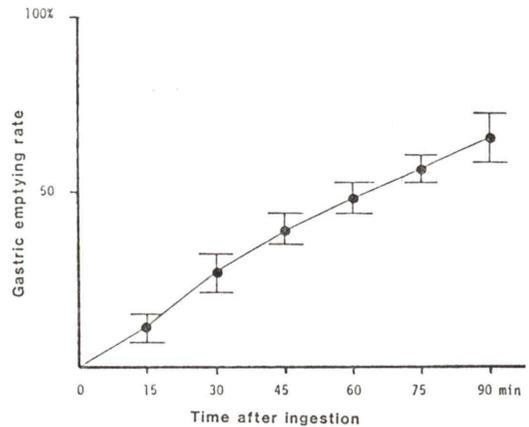


Fig. 2 Gastric emptying rate after test meal ingestion in 9 normal subjects. Each point represents the mean ± S.D. Note that the presence of semisolid test meal approximates a zero order equation.

GET が遅くなる傾向がはっきりしていた。合併症が3つ以上の群の GET は、正常群、合併症のない糖尿病患者群より有意に遅れていた (以上 Fig. 4 参照)。正常値に比べ GET が早かった糖尿病患者は6例あり、その内4例は合併症のない症例であり、2例は末梢神経症のみを合併した症例であった。GET が正常範囲内にあったものは10例で Fig. 5 に示すように、各群の症例が含まれていた。GET が正常値より遅かった症例は5例で、内3例は3つ以上の合併症がある症例であった。

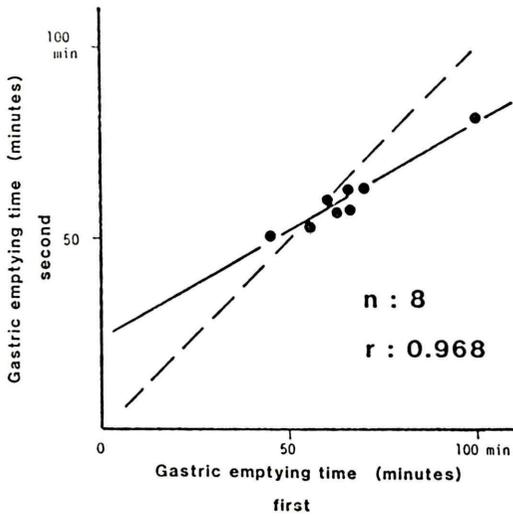


Fig. 3 Reproducibility of the gastric emptying time. Good correlation was noted between first and second.

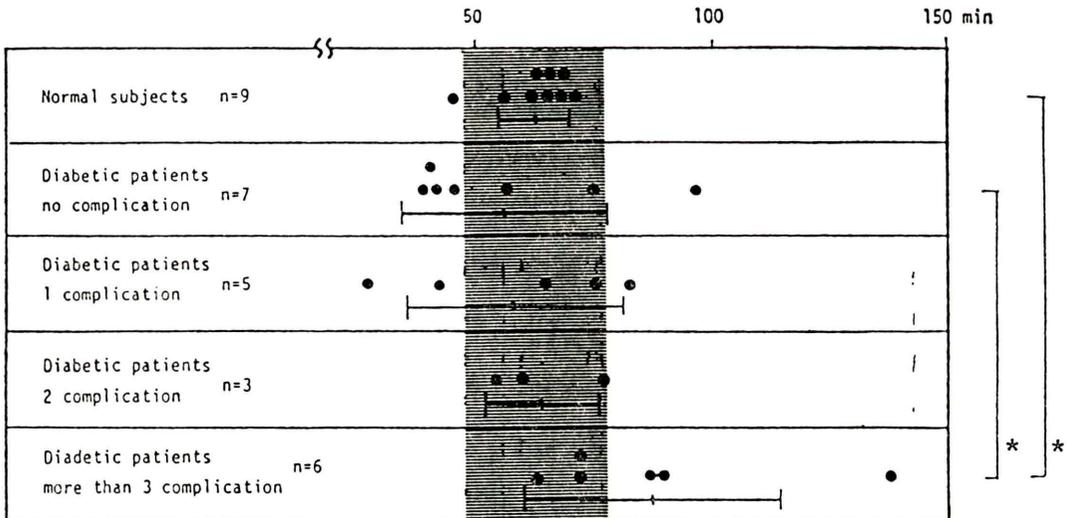
糖尿病患者の GET と身長、体重の間に相関は認められなかった。糖尿病の病歴と GET の間に相関は認められなかった。(Fig. 6A) GET と FBS

との相関係数は $r = -0.41$ であり有意ではなかったが、FBS が 200 mg/dl 以上の高値を示した症例は、GET が早い傾向があった (Fig. 6B)。インシュリン治療群と、食事療法群とを比較して有意差は認められなかった。約1か月間の糖尿病コントロールの指標として利用されている HbA1c の値と GET とは相関しなかった。

IV. 討 論

1. 基礎的検討について

最近、消化性潰瘍の病態生理と新しい治療法に関する研究成果と、胃の生理学的薬理的な関心の高まりによって、胃排出機能検査が注目されるようになった⁵⁾。検査方法としては経管を用いる方法^{6,7)}、X線透視による方法⁸⁾、核医学的方法^{4,5,9-10)}が用いられるが、1966年 Griffithら⁹⁾により始められた核医学的方法は、他の方法に比べ、はるかに非侵襲的であり、簡便で、かつ正確で再現性にすぐれ、定量性があることから、現在は Gold standard として認められている。しかしながらわが国においてこれに関する研究は驚くほど



* $P < 0.05$

Fig. 4 Gastric emptying time in normal subjects and diabetic patients. Diabetic patients with more than three complications showed slower emptying than either diabetics without complication or normal subjects.

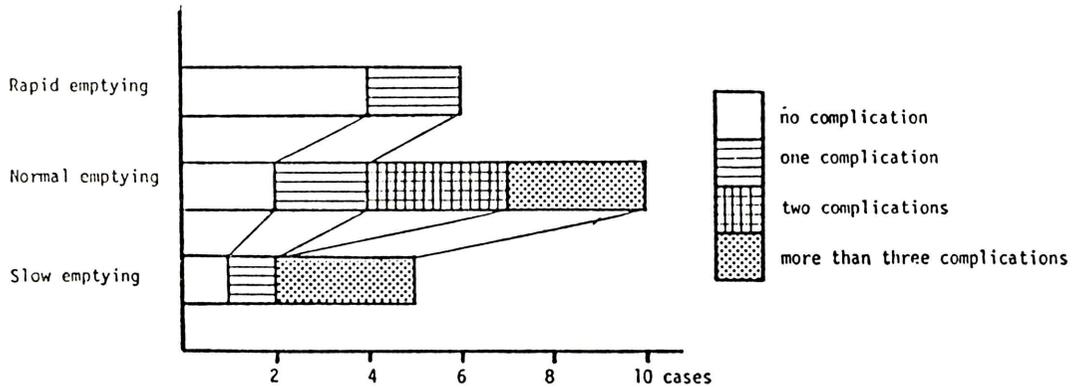


Fig. 5 Gastric emptying time in diabetic patients. The diabetic patients who showed rapid emptying had either no complication or only peripheral neuropathy.

少なく、和歌山医大の鳥住ら¹⁰⁾の報告があるにすぎなかった。

トレーサーとして利用されるアイソトープは Cr-51, I-131 から、現在では Tc-99m, In-111 が主なものであり、試験食としては、液体、固形食、流動食が用いられているが、固形食、液体とを別々のアイソトープで標識した double tracer 法による研究¹¹⁾から、液体の胃排出と固形食の胃排出はそのメカニズムに違いがあることが証明され、液体の排出には主に胃底部、胃体部が関与し、固形食の排出には前庭、幽門部が関与している。液体の排出は固形食よりも早く、time-activity curve は mono-exponential に変化し、病態を反映するには、感度が低いことが報告されている。

固形食への標識方法として最も有名なものは、Meyer ら¹²⁾の生きたニワトリの肝への in vitro 標識法であるが、ニワトリを飼育し、屠殺してさらにそれを料理するというのは、実際臨床では非常に困難であろう。他の方法としては、Tc-99m-colloid を用いた in vitro でのニワトリの肝¹³⁾、あるいは、煎りタマゴ¹⁴⁾への標識法が報告されている。いずれも高い結合率が示されているが、投与する前に調理しなければならない点が煩雑である。最近では、繊維やレジンに標識し、固形食や流動食に混合して投与する簡便な方法が報告されている¹⁵⁾。

核医学的胃排出機能検査法の技術的な要点に関

して Christiar ら¹⁶⁾は、下記のように述べている。

1) 患者に与える試験食が液体か固形食か、あるいは流動食であるのかによって結果が異なる。アイソトープの標識率が高く、固形成分への結合性が強く、胃液中でも安定していることが大切である。

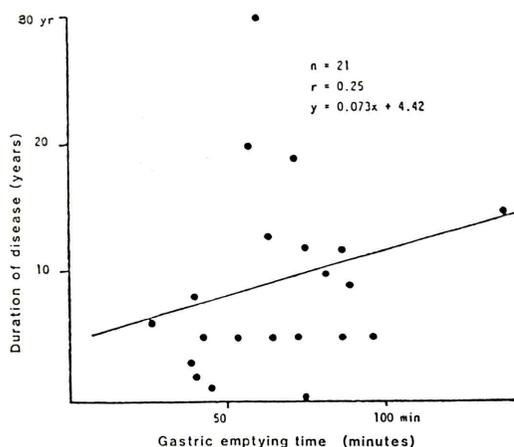
2) 試験食の大きさ、量、成分が一定している。

3) 検査中は患者の体位は一定とする。

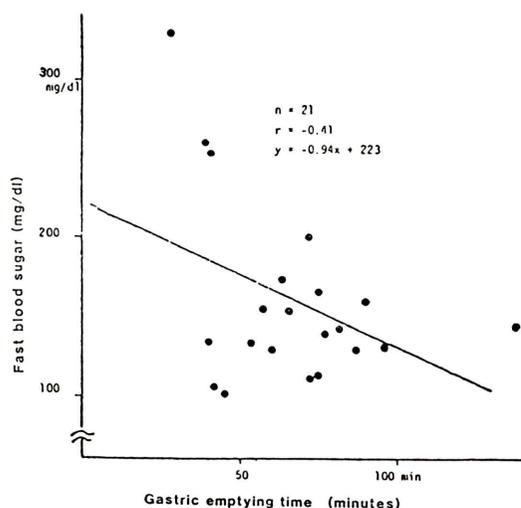
4) データ収集において、減衰補正を行うこと。また、double tracer 法を行う場合には深さ、散乱線、コリメーターの隔壁通過などに対する適切な補正を加えること。

われわれが使用した流動食オクノソーは、市販されているので容易に入手することができるし、内容や成分が一定である点が、自家調理による試験食よりもすぐれている²⁾。Tc-99m Sn-colloid の標識率は強酸中でも 99% 以上と非常に安定していたし、血中、尿中への遊離、排泄はまったく認めなかった。

食物の固形成分との結合性を検討した実験では、胃液中において上清の液体成分への遊離はきわめて少なく、90~99% のものが、沈澱物の中に存在していた。第 2 層に約 10% の activity が認められた点については、分注作業のテクニカル・エラーによるものと考えられるが、一部は遠心で沈澱せずに浮遊している小さな粒子への結合もあると思われる。



A) Correlation between gastric emptying time and duration of disease.



B) Correlation between gastric emptying time and fasting blood sugar (FBS). No significant correlation was obtained, but the patients of high blood sugar tend to show rapid gastric emptying.

Fig. 6

試験食がたとえ液体である場合にでも、その量、pH、カロリー、滲透圧などの違いによってGETが変化することが知られている。試験食の条件として大切なことは、その成分が一般的な食事に近いものであるべきではあるが、同時に検査法としての再現性を確保するために同一の内容であることが最も重要と考えられる。検査中の体位に関し

ては、座位による報告もあるが一般的には仰臥位が多く用いられている。撮影と撮影の間に患者に体動を許すとGETに影響が出る可能性があるため、不自然であっても再現性を保つために患者は仰臥位のままで検査を行った。

いずれにしても、流動食の場合、完全な固形食の胃排出動態とは異なるであろうが、今回得られた結果では、各時間のemptying rateの変化が直線的であり、正常者のGETの値が、固形食を利用した報告の結果と非常に良く一致しており、再現性にすぐれていた。このことから、流動食を利用した核医学的胃排出機能検査法は臨床応用に際して、信頼性の高い検査法と言えるであろう。

2. 糖尿病患者の胃排出機能について

糖尿病患者における胃腸障害としてgastro-entropathyという概念が知られており、重症糖尿病患者において嘔吐、下痢、便秘などの胃腸症状を呈することはしばしば経験されている。

糖尿病患者の胃排出機能に関する研究は1945年Rundles¹⁷⁾が最初に報告しているが、従来の研究では、胃排出機能の障害、つまり排出の遅れについての検討がほとんどであったDotevall⁷⁾、Domstadら¹⁸⁾の報告では、合併症が高度な重症糖尿病患者の胃排出時間が正常者に比べ有意に遅く、糖尿病におけるgastroparesisの存在を確認している。一般的には胃排出の遅れは、神経障害と胃壁の血管障害の両者の関与があると考えられているが、自律神経障害との関係を検討した研究では、自律神経障害の有無によるGETの差を認めなかったという報告¹⁹⁾もあるが、Campbellら²⁰⁾による12例の検討では、心臓血管反射から評価した自律神経障害のある6例の内3例であきらかにGETが遅れており、自律神経障害のない6例は正常範囲にあった。double tracerによる検討から糖尿病患者では、液体と固形食とのGETの差が少ないことが特徴的であり、前庭部の迷走神経の障害が原因であろうと結論している。

一方、糖尿病患者で胃排出が促進されたという結果は20年以上前にDotevall⁷⁾の報告があるのみで、彼等は、750 mlの食塩水を経管法により投

与して胃排出能を検討しているが、糖尿病合併症のない群で有意に排出が早くなっていた。彼等は、胃排出が早いのは胃酸分泌の亢進が原因であると主張している。しかしながらその後の多くの研究では糖尿病患者において胃酸分泌の亢進が認められなかったために、胃排出が亢進する病態については関心が向けられないままとなっている。

われわれの今回の検討においては、いわゆる triopathy を呈する重症糖尿病患者群で有意に胃排出が遅れており、過去の報告と一致する結果であった。一方、合併症のない群では有意差はないものの、胃排出は正常群より早い傾向が認められ、GET が 47 分以内の 6 例中 4 例が合併症のない糖尿病患者であることから、糖尿病の初期の病態としては胃排出が促進されており、神経障害、血管障害が加わることによって胃排出が次第に遅れてくるものと考えられる。

V. 結 論

Tc-99m Sn-colloid と流動食オクノソーを用いた胃排出機能検査を行い、以下の結論を得た。

- 1) Tc-99m Sn-colloid の標識率は 99% 以上であった。胃液中において Tc-99m Sn-colloid と固形成分との結合は 90~99% 以上であり、時間経過による変化は認めなかった。
- 2) 正常値は 47 分から 78 分の範囲であり、再現性も優れていた。
- 3) 糖尿病患者において、糖尿病合併症が 3 つ以上ある群は、正常者、合併症のない糖尿病患者群よりも有意に胃排出が遅れていた。
- 4) 合併症のない糖尿病患者においては、胃排出が正常者よりも早い傾向が認められた。

正常 volunteer として本研究に協力していただいた金沢大学医療技術短大の学生諸君と、アイソトープ部の松平、山田、辻井、飯田、河村の諸氏に対して深謝いたします。

文 献

- 1) Fordtran JS: Acid secretion in peptic ulcer. In *Gastrointestinal Disease*. MH Sleisenger, JS Fordtran (eds), Philadelphia, Sanders, 1973, pp. 174-188
- 2) 原沢 茂, 谷 礼夫, 野見山哲, 他: 消化器疾患と胃排出能. 第 1 報 消化器潰瘍とその再発. 日内会誌 **68**: 733-741, 1979
- 3) Malmud LS, Fisher RS: Radionuclide studies of esophageal transit and gastroesophageal reflex. *Semi Nucl Med* **12**: 104-115, 1982
- 4) Drane WE, Marks DS, Simms SM: Radioisotopic evaluation of gastroplasty patients. *Radiology* **147**: 215-220, 1983
- 5) Malmud LS, Fisher RS, Knight LC, et al: Scintigraphic evaluation of gastric emptying. *Semi Nucl Med* **12**: 116-125, 1982
- 6) Hunt JN, Spurrell WR: The pattern of emptying of the human stomach. *J Physiol (London)* **113**: 157-168, 1951
- 7) Dotevall G: Gastric emptying in diabetes mellitus. *Act Med Scand* **170**: 423-429, 1961
- 8) Horton RE, Ross FGM, Darling GH: Determination of the emptying-time of the stomach by use of enteric coated barium granules. *Br Med J* **1**: 1537-1539, 1965
- 9) Griffith GH, Owen GM, Kirkman S, et al: Measurement of rate of gastric emptying using Chromium-51. *Lancet* **1**: 1244-1245, 1966
- 10) 鳥住和民, 谷口勝俊, 中筋 要, 他: シンチビューを使用したガストロシンチグラムによる胃排出機能検査. *Radioisotopes* **31**: 364-366, 1982
- 11) Heading RC, Tothill P, McLoughlin GP, et al: Gastric emptying rate measurement in man: A double isotope scanning technique for simultaneous study of liquid and solid components of a meal. *Gastroenterology* **71**: 45-50, 1976
- 12) Meyer JH, MacGregor MB, Gueller R, et al: Tc-99m tagged chicken liver as a marker of solid food in the human stomach. *Dig Dis* **21**: 296-304, 1976
- 13) Sheiner HJ: Progress report: Gastric emptying test in man. *Gut* **16**: 235-247, 1975
- 14) MacGregor IL, Martin P, Meyer JH: Gastric emptying of solid food in normal man and after subtotal gastrectomy and truncal vagotomy with pyloroplasty. *Gastroenterology* **7**: 206, 1977
- 15) Wirth N, Swanson D, Shapiro B, et al: A conveniently prepared Tc-99m resin for semisolid gastric emptying studies. *J Nucl Med* **24**: 511-514, 1983
- 16) Christian PE, Datz FL, Sorenson JA, et al: Technical factors in gastric emptying studies. *J Nucl Med* **24**: 264-267, 1983
- 17) Rundles RW: Diabetic neuropathy: General review with report of 125 cases. *Medicine* **24**: 111-160, 1945
- 18) Domstad PA, Kim EE, Coupal JJ, et al: Biologic

gastric emptying time in diabetic patients, using Tc-99m-labeled resin-oatmeal with and without Metoclopramide. *J Nucl Med* **21**: 1098-1100, 1980

19) Scarpello JHB, Barber DC, Hague RV, et al: Gastric emptying of solid meals in diabetics. *Br*

Med J **2**: 671-673, 1976

20) Campbell IW, Heading RC, Tothill P, et al: Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Gut* **18**: 462-467, 1977

Summary

Gastric Emptying Time (GET) with Tc-99m-labeled Semisolid Meal in Diabetic Patients

Akira TADA*, Kiyoshi KOIZUMI*, Tamio ABURANO*, Hisashi BUNKO*, Norihisa TONAMI*, Kinichi HISADA*, Ichiro ARAKI** and Toshio UENO**

**Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University*

***Second Internal Medicine, Kanazawa University*

Measurement of gastric emptying in diabetic gastroenteropathy is of interest because of the gastric atony that may produce signs and symptoms of visceral neuropathy. The purpose of this study is to present the result of GET measurements in diabetic patients. The correlation between GET and complications, fasting blood sugar (FBS), duration of disease, age, sex, and HbA1c was evaluated. Included in this study were 21 diabetic patients. Fourteen patients had diabetic complications such as peripheral neuropathy, autonomic neuropathy, nephropathy and retinopathy.

Following an overnight fast, semisolid test meal mixed with 200 uCi of Tc-99m Sn-colloid was ingested by the patients. In nine normal volunteers, the GET range previously established by this method in our institution was from 47 to 78

minutes (mean 62.5 ± 7.7). In the patients with diabetic complication, particularly with triopathy, GET was significantly prolonged compared to those of normal subjects and diabetic patients without complication. On the contrary, four out of seven patients without complications, showed rapid emptying than normal subjects. This rapid emptying may reveal the early stage of pathophysiological change in diabetics. No correlation between GET and FBS, duration of disease, age sex and HbA1c was seen.

This test of radiolabeled semisolid meal was found to provide a convenient, safe and effective diagnostic tool to examine gastric emptying function in diabetic patients.

Key words: gastric emptying study, semisolid test meal, diabetic mellitus.