

《短 報》

¹³C 標識トリオクタノインによる脂肪消化吸收試験

— 基礎的問題点 —

末広 牧子* 山田 英夫* 飯尾 正宏* 中島みゆき**
 森川 惇二** 大沢劉三郎**

I. はじめに

従来、脂肪の消化吸收試験に用いられてきた¹³¹I-トリオレイン検査法に代わるものとして、Klein らは、¹³C 標識脂肪、脂肪酸による呼気検査を導入した^{1,3)}。われわれは、この新しい検査法を試みるにあたり、基礎的問題点について、検討を行なったので報告する。

¹³C は自然界に約 1% 存在する安定同位元素で、放射線を出さないことから、濃縮¹³C を標識した化合物は、妊婦、乳幼児にも投与できるということが、この検査の利点である。

II. 方 法

1) ¹³C 標識脂肪：90% 濃縮¹³C を標識したトリオクタノイン (Glyceryl-tri [¹³C]-octanoate; Kor 社) を用いた。投与量は、6.5mg/kg 体重とした^{1,2)}。

2) 検査法：被験者は、14~15 時間禁食とし、³¹C 標識物投与前に、呼気採取用バッグに呼気を採取された。次いで、¹³C 標識脂肪+5g バターを経口投与された後、3 時間まで30分間隔で、その後 2 時間、1 時間間隔で、計 5 時間、呼気を採取された。採取した呼気は、20 ml の真空採血管に入れ、分析時まで保管した。

* 東京都養育院付属病院核医学放射線部

** 栄研 I.C.L. 技術

受付：55 年 10 月 31 日

最終稿受付：55 年 12 月 11 日

別刷請求先：東京都板橋区栄町 35-2 (☎ 173)

東京都養育院付属病院核医学放射線部

末 広 牧 子

3) 被験者：東京都養育院付属病院、及び、栄研 I.C.L. に勤務する者のなかから抽出したボランティア 14 人を対象とした。(男 8 人、女 6 人、平均年齢 31.3 歳)

4) ¹³CO₂ の分析：20 ml 真空採血管に採取した呼気試料は、真空ラインを用いて、CO₂ 以外の気体を除去し、分析用試料とした。

CO₂ 中の ¹³CO₂ の分析は、同位体比分析用質量分析計 (Nuclide 社, RMS 型) を用いて行なった。この質量分析法は、微量の ¹³CO₂ を精度、感度ともに良く分析するため、① 標準 CO₂ ガスとの比較法を用いる。② ¹³CO₂ と ¹²CO₂ を同時に測定する、等の特徴を有する。

得られた ¹³CO₂ 分析結果は、次の単位をもって表わすこととした。

$$\delta^{13}\text{C}\% \text{ (per mil)} = \frac{(^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_T - (^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_B}{(^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_B} \times 1000$$

T: ¹³C 標識化合物投与後 T 分の呼気を表わす。

B: ¹³C 標識化合物投与前の呼気を表わす。

この単位は、¹³C 標識化合物投与による呼気中の ¹³CO₂/¹²CO₂ の上昇を、投与前の呼気中の ¹³CO₂/¹²CO₂ を 1 単位として表現したものである。

III. 結 果

1) ¹³CO₂ 分析結果の精度と信頼限界

同一試料を 3~5 回測定した $\delta^{13}\text{C}$ 値のばらつきは、 $\delta^{13}\text{C}$ の値に関係なく、0.084% を中心に標準偏差 0.043% の分布を示した (n=220)。

一方、試料管として用いた、20 ml 真空管中の残存 CO₂ による $\delta^{13}\text{C}$ 測定への影響は、予想以上

に大きく、同一呼気を、異なる真空管に分取した場合の $\delta^{13}\text{C}$ 測定結果のばらつきは、0.136‰を中心、標準偏差 0.076‰の分布を示した (n=44).

したがって、測定機器の性能に帰因する第一の $\delta^{13}\text{C}$ 測定結果のばらつきと、試料管中の残存気体に帰因する第二のばらつきを両方、考慮に入れると、 $^{13}\text{CO}_2$ 分析結果のあいまいさ σ は、

$$\sigma = \sqrt{(\sigma_I)^2 + (\sigma_V)^2}$$

(σ_I : 測定機器によるばらつき, σ_V : 試料管によるばらつき) より、0.160‰となり、 2σ 法によると、0~0.320‰の間に、分析結果のばらつきの95%は入ることになる。この、0.320‰という値を、われわれの分析法の信頼限界と考える。つまり、 ^{13}C 化合物投与前の呼気からの $^{13}\text{CO}_2$ 量の上昇が、0.320‰以下であれば、有意の $^{13}\text{CO}_2$ 上昇と認めることはできないということである。

一方、分析結果の精度を、 $2\sigma/\delta^{13}\text{C}$ により表わすことにすると、 $2\sigma/\delta^{13}\text{C}$: 0.320/ $\delta^{13}\text{C}$ となる。ここで言う精度とは、 ^{13}C 分析値に含まれるあいまいさの割合である。

2) 脂肪消化吸收試験の結果

本検査を行なったボランティアのトリオクタノイン消化吸收の代表例2例を、Fig. 1, 2にあげる。また、Fig. 3に、全被験者の、5時間までの $\delta^{13}\text{C}$ の積分値の分布を示す。

ボランティア14例中7例は、Fig. 1に示したように、シャープなピークの立ちあがりを見せ、ピーク値 $71.5 \pm 6.1\%$ 、積分値 $173 \pm 28\%/5\text{HRS}$ で、ピーク到達は、1.5~2.5時間であった。

5例は、ピークの立ちあがりが遅いか、だらだらしたプラトーを出現し、積分値は、 $126 \pm 25\%/5\text{HRS}$ で、上記7例平均の72.8%、ピーク値は $49.8 \pm 6.3\%$ (69.7%)であった。

他2例は、積分値 $77.2 \pm 20.6\%/\text{HR}$ 、ピーク値は、 $33.5 \pm 7.8\%$ で、軽い吸収障害が示唆された。

IV. 考 察

1) 投与量の問題

トレーサーとして用いる ^{13}C 標識化合物の投与は必要最少限に抑えたい。必要最少限の投与量は、

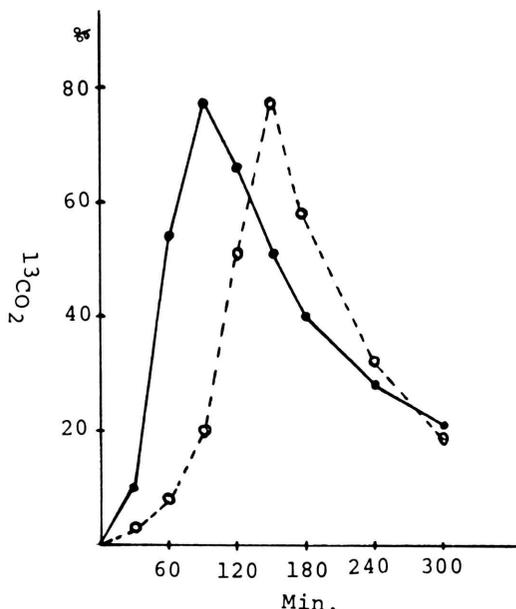


Fig. 1 Time course of $^{13}\text{CO}_2$ production following oral administration of ^{13}C -trioctanoin in 2 volunteers with normal fat absorption.

—•—: M.N., 44 y.o., 60 kg, ♂
 - - - ○ - - - : Y.K., 23 y.o., 70 kg, ♂

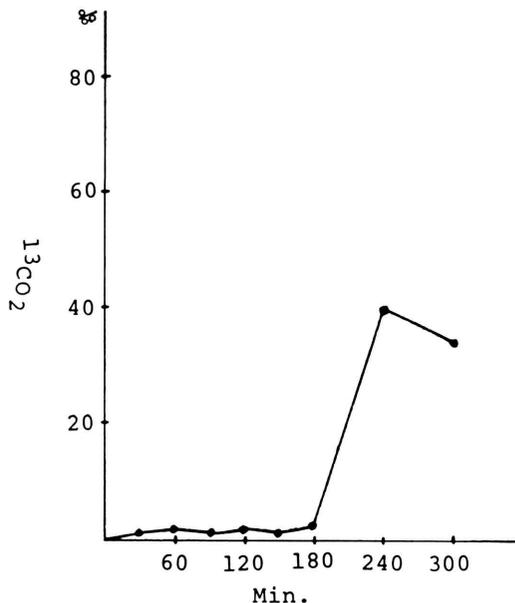


Fig. 2 Time course of $^{13}\text{CO}_2$ production following oral administration of ^{13}C -trioctanoin in a volunteer with abnormal fat absorption.

—•—: K.K., 25 y.o., 50 kg, ♂

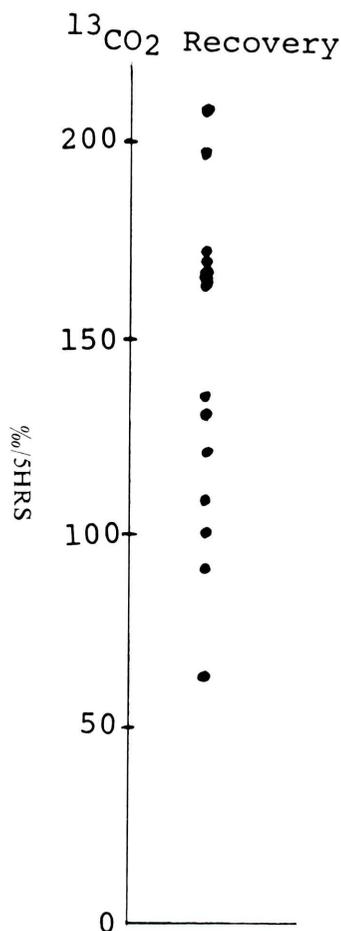


Fig. 3 Cumulative $^{13}\text{CO}_2$ recovery for 5 hours after administration of ^{13}C -trioctanoin in 14 volunteers.

$^{13}\text{CO}_2$ 分析法の精度、感度によって決定される。われわれの分析法の場合、 $\delta^{13}\text{C}$ の測定は、 $0.320/\delta^{13}\text{C}$ で表わされる精度をもって行われる。 0.320% を、 $\delta^{13}\text{C}$ 測定のノイズ(N)、 $\delta^{13}\text{C}$ をシグナル(S)とすると、 $S/N: \delta^{13}\text{C}/0.320$ となるが、ピーク時に、 $S/N=100$ 以上のシグナルが得られるのが望ましいとする。これは、 ^{14}C 測定において、バックグラウンドが約 $30\sim 40$ dpm の時、ピークの ^{14}C カウントが $3000\sim 4000$ dpm である場合に相当する。このように考えると、われわれの分析法の場合、ピーク時に 32.0% 以上の $\delta^{13}\text{C}$ が得られるような投与量が必要ということになる。結果 2) に

述べたように、 ^{13}C -トリオクタノインでは、 6.5 mg/kg 体重の投与で、正常者の場合、平均 71.5% のピークを得たので、必要最少限の投与量は、したがって、 2.9 mg/kg 体重となる。

このように必要最少限の投与量を決めた場合、正常者の 10% のピークしか得られなかった場合でも、分析結果の不確かさは、 10% 以下である。

2) ^{131}I -トリオレイン試験との比較について

^{131}I -トリオレインは、 ^{131}I -オレイン酸のトリグリセライド、 ^{13}C -トリオクタノインは、 ^{13}C -オクタン酸(カプリル酸)のトリグリセライドである。 ^{131}I -オレイン酸と、 ^{13}C -オクタン酸の間には、炭素鎖の長さ、及び、標識元素に、相違がある。

トリグリセライドの消化吸收は、トリグリセライドを構成する脂肪酸の炭素鎖の長さによって異なり、 ^{13}C 標識物を用いた呼気検査を行なった Klein らのデータによる^{2,3)}と、 ^{13}C -トリオクタノインは、 ^{13}C -トリオレインに比し、ピーク出現が早く、かつ、ピーク値も、約 2.5 倍であった。また、疾患別に見た場合にも、両者を用いた検査結果には差があり、消化障害(臍性障害)では、両者とも、ネガティブな結果が得られる反面、胆汁分泌障害、及び、回腸切除例では、トリオクタノインのピーク値は正常と変わらなかったのに対し、トリオレインでは、正常の 20% 以下のピーク値であった、と報告している。したがって、 ^{13}C -トリオクタノインで異常の認められた場合は、消化吸收障害の原因として、直接、臍障害の存在を示している可能性が強い。

われわれは、当初、 ^{13}C -トリオクタノインと ^{13}C -オクタン酸の両検査の併用により、臍性障害と腸性障害の判別を行なうことを計画していたが、吸収試験、即ち、腸性障害検出のための検査には、炭素原子数 $15\sim 20$ の長い鎖を有する脂肪酸を用いるべきかもしれない。今後、検討すべき問題である。

標識 ^{131}I と ^{13}C の相違については、放射性同位体と安定同位体ということのほかに、 ^{13}C -脂肪酸は天然に存在し、 99% を占める ^{12}C -脂肪酸との間に差はほとんどないのに対し、 ^{131}I -脂肪酸は、

類似物ではあるが、天然には存在しないこと、また、 ^{131}I -標識のなかには、血中で遊離の ^{131}I -となるものもあり、検査結果に誤差をもたらす原因ともなるが、 ^{13}C -標識では、そのおそれはないこと、が最も大きな差である。

V. 結 論

現在、 ^{131}I -トリオレイン、オレイン酸の供給が中止されており、消化吸収試験の簡便法がなくなっているが、本法の導入は、これらにとって代わ

るものと考えられる。

文 献

- 1) Watkins JB, Schoeller DA, Klein PD, et al: ^{13}C -trioctanoin: A sensitive, safe test for malabsorption, Proceedings of the 2nd International Conference on Stable Isotopes, 274-281, 1975
- 2) Klein PD: 私信による。
- 3) Watkins JB, Schoeller DA, Klein PD, et al: Detection & Identification of fat malabsorption with non-radioactive $^{13}\text{CO}_2$ breath tests., 米国消化器学会抄録 A-45, 1980

Summary

^{13}C -trioctanoin Breath Test for Diagnosis of Fat Malabsorption

Makiko SUEHIRO*, Hideo YAMADA,* Masahiro IIO*, Miyuki NAKAJIMA**,
Junji MORIKAWA** and Ryuzaburo OHSAWA**

Department of Nuclear Medicine and Radiological Sciences, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

***Eiken Immunochemical Laboratory, Tokyo*

Basic studies were performed to evaluate the ^{13}C -trioctanoin breath test for diagnosis of fat malabsorption.

$^{13}\text{CO}_2$ coming up into the expired air after oral administration of ^{13}C labeled trioctanoin was analyzed by an isotope ratiometer equipped with a dual collector. $^{13}\text{CO}_2$ increase from the basal ^{13}C abundance was expressed as per mil(‰).

Administration dose was determined by the precision and the detection limit of this analytical method; 2.9 milligrams per kilogram of body weight of ^{13}C -trioctanoin were found to be sufficient to give 100 times higher signal of ^{13}C at the peak time than that of noise level.

Fourteen volunteers were chosen for a control study. (Mean:31.3 y.o.) When they were given 6.5 mg/kg of ^{13}C -trioctanoin, 7 cases showed $71.5 \pm 6.1\%$ of peak height at 1.5-2.5 hours after administration and $173 \pm 28\%/5\text{HRS}$. In another 5 cases, the $^{13}\text{CO}_2$ peak was observed to delay up to 3 hours, and the peak height decreased down to $49.8 \pm 6.3\%$. Average $^{13}\text{CO}_2$ recovery in these cases was $126 \pm 25\%\text{HR}$. In other 2 cases, peak height and $^{13}\text{CO}_2$ recovery were $33.5 \pm 7.8\%$, $77.2 \pm 20.6\%\text{HR}$, respectively, which suggested the presence of abnormal fat digestion and absorption.

Key words: ^{13}C -trioctanoin, Fat malabsorption