

学位論文題名

 ^{11}C -酢酸 PET と ^{13}C -酢酸呼気試験による
経口投与された酢酸の体内動態の検討と臨床応用

学位論文内容の要旨

緒言

胃排出の測定法には様々なものがあるが、種々の問題があり一般的な検査として臨床応用されていないのが現状である。 ^{13}C 酢酸呼気試験法 (以下 ^{13}C -BT) は間接法ではあるが、簡便に行える上感度が高く、低侵襲で安全性が高く、かつ安価という長所があり、ルーチンの胃排出検査法として期待されている。しかし実際には経口投与された酢酸の体内動態についてほとんど解明されていないため、酢酸の体内動態を知ることで本試験の理論を裏付けることができ、呼気試験の精度の向上と普及につながると考えられる。一方、胃排出を測定する意義が最も重要視されている疾患のひとつに糖尿病がある。糖尿病患者では自律神経障害などで胃内容物の停滞、排出遅延が起こる (糖尿病性胃麻痺)。胃内容物の排出遅延は血糖コントロールを不安定化させる一因となるため、临床上重要であるが、そのほとんどが自覚症状に乏しく診断に苦慮することが多い。そのため、胃排泄能の簡便な評価法は有用である。今回、 ^{13}C BT の有用性の検討をするために、 ^{11}C -酢酸をトレーサーとした Positron Emission Tomography (以下 PET) と ^{13}C -酢酸 BT を同時に施行して、経口投与された ^{11}C -酢酸の体内動態を調べ、 ^{13}C -酢酸 BT の結果との関連性を検討した (試験 I)。次に ^{13}C -酢酸 BT の臨床応用として、糖尿病患者の胃排出能を検討した (試験 II)。

対象と方法

1. 試験 I

健常人ボランティア 4 名 (男性 4 名, 平均年齢 29.5 歳) を対象とした。検査前 6 時間以上の絶食の後、PET と ^{13}C 酢酸 BT を同時に施行して両者を比較した。胃排出曲線、肝臓曲線、呼気排出曲線より、各パラメータを算出した。胃排出のパラメータとして、胃の最高線量から 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% 排出された時間を、それぞれ T50%, T60%, T70%, T80%, T85%, T90% とした。また、肝臓のパラメータとして線量が最も高くなる時間を T_{max-liver} とした。BT のパラメータとして fitting curve 上の排出速度が最も速くなる時間を T_{max-calcBT} とした。

2. 試験 II

2002年4月から2004年2月までで、インフォームドコンセントの得られた糖尿病患者37名(1型13名;男性2名,女性9名,2型24名;男性17名,女性6名,平均年齢43.3歳,平均罹病期間 9.0 ± 9.0 年,平均空腹時血糖 169.2 ± 52.9 mg/dl,平均HbA1c $9.84 \pm 2.22\%$)を対象とし酢酸BTを施行した。胃排出速度(%dose/hr)が最も速くなる時間の実測値をTmax,計算上のTmaxをTmax-calcとし,いずれかに遅れのあるものを遅延有りとした。正常値には健常人63例のデータのmean \pm 2S.D.を用いた(Tmax-calc: 53.4 ± 20.4 min, Tmax: 43.9 ± 20.6 min)。

結果

1.試験I

1)胃排出曲線は経時的に線量が低下し,ある時点よりplateauになるが,各被験者ともほぼ同様の排出曲線を描いた。肝臓曲線は,各被験者とも経時的に線量が上昇し頂点を迎えた後,緩やかに下降する曲線を描いた。呼気排出曲線は肝臓曲線と同じ曲線を描いており,呼気排出曲線は肝臓での ^{13}C の動態を的確に反映していることを示していた。

2)パラメータ解析結果:胃排出曲線のT50%,T60%,T70%,T80%,T85%,T90%とTmax-liverの相関を検討すると,T85%が最も相関が強かった($r=0.818, p=0.181$)。また,Tmax-liverとTmax-calcBTは有意な相関を示し($r=0.961, p<0.05$)。胃の内容物の85%が排出された時間が肝臓曲線のpeakとほぼ一致すると考えられた。また,胃排出されてから肝臓を経由して呼気に排出されるまでの時間差は 12.9 ± 2.1 分であった。

2.試験II

健常人と糖尿病患者の平均年齢に有意差は認めなかった。健常人の胃排出速度と比べ,糖尿病患者では1型,2型とも有意な胃排出速度の低下を認めた($p<0.01$)。また,正常値を超えるものを胃排出遅延と診断した結果,排出遅延と診断された割合は,糖尿病患者の37.8%(14/37),1型糖尿病患者の69.2%(9/13),2型糖尿病患者の20.8%(5/24)であった。なお,全糖尿病患者,1型,2型の型別での検討を行ったが,罹病期間,空腹時血糖,HbA1cと,Tmax,Tmax-calcの間には相関を認めなかった。

結論

PETを用いた体内動態の検討により, ^{13}C 酢酸呼気試験法が胃排出能を表していることを証明した。また,臨床応用でも有益な結果が得られたため, ^{13}C 酢酸呼気試験法は胃排出能検査として有用であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 宮 坂 和 夫

学 位 論 文 題 名

^{11}C -酢酸 PET と ^{13}C -酢酸呼気試験による 経口投与された酢酸の体内動態の検討と臨床応用

胃排出の測定法には様々なものがあるが一般的な検査として臨床応用されていないのが現状であるが、 ^{13}C 酢酸呼気試験法（以下 ^{13}C -BT）が簡便、低侵襲で安全性が高く、かつ安価という長所があり、ルーチンの胃排出検査法として期待されている。しかし経口投与された酢酸の体内動態についてほとんど解明されていないため、酢酸の体内動態を知ることが、呼気試験の精度の向上と普及につながると考えられる。一方、胃排出を測定する意義が最も重要視されている疾患のひとつに糖尿病があり、胃排泄能の簡便な評価法は有用である。今回、 ^{11}C -酢酸を用いた Positron Emission Tomography（以下 PET）と ^{13}C -酢酸 BT を同時に施行して、経口投与された ^{11}C -酢酸の体内動態を調べ、 ^{13}C -酢酸 BT の結果との関連性を検討した（試験 I）。次に ^{13}C -酢酸 BT の臨床応用として、糖尿病患者の胃排出能を検討した（試験 II）。試験 I は、健常人ボランティア 4 名を対象とし、PET と ^{13}C 酢酸 BT を同時に施行して両者を比較した。試験 II は、インフォームドコンセントの得られた糖尿病患者 37 名を対象とし酢酸 BT を施行し、胃排出速度（%dose/hr）を健常人 63 例のデータのと比較し検討した。試験 I では、呼気排出曲線は肝臓での ^{13}C の動態を的確に反映していること、胃の内容物の 85%が排出された時間が肝臓曲線の peak とほぼ一致すること、胃排出されてから肝臓を經由して呼気に排出されるまでの時間差は 12.9 ± 2.1 分であることを示し、試験

II では、糖尿病患者は有意な胃排出速度の低下を認めることを示した。

口頭発表に際し、副査の宮坂教授より、試験 I について、健常人 4 例のうちの 1 例のデータのずれがある理由、試験 II について、糖尿病の罹病期間、血糖などと胃排出速度の相関がない理由、糖尿病の治療による胃排出速度への影響について質問があり、申請者は、試験 I については吸収、代謝の影響と判断されるが具体的な影響の度合いについては不明であると、試験 II については、神経障害の発症が何らかのスイッチ的なものによる発症である可能性があるが、憶測の域を超えないこと、糖尿病の治療と並行して、胃運動改善薬の投与を行った患者で、排出速度の改善を認めた症例がいたことを回答した。次に、副査の玉木教授より、糖尿病以外で胃排出速度についての報告はあるか、心臓の酢酸代謝に及ぼす影響、また、本試験に影響を及ぼす因子についての報告があるかについて質問があり、申請者は、糖尿病以外の報告に関しては散見されるが、まとまったものがないこと、心臓の影響に関してと、本試験に影響を及ぼす因子についてはわかっていないことを回答した。主査の浅香教授より、投与された ^{13}C の呼気回収率、糖尿病性胃麻痺患者の症状、機能性胃腸症患者について検討したかどうか、糖尿病患者における排出遅延の治療において血糖コントロールと胃運動改善薬のどちらが効果があったか、他の排出検査と比較し本検査は優れていると思うかについての質問があり、申請者は、 ^{13}C の回収率が約 3 割であること、糖尿病性胃麻痺の症状はほぼないこと、機能性胃腸症の患者 2 例に施行し排出遅延がなかったこと、他の検査と比べ簡便、低侵襲、安価で、一般に普及されやすいと回答した。

本研究により、PET を用い酢酸の動態を画像化することで、呼気試験が正確に胃排出を表している可能性を示し、臨床応用でその有用性が証明され、胃排出測定において一般検査として普及することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。