

The Pathogenesis of Gastric Emptying Disorders Associated with Diabetes Mellitus

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8015

糖尿病に伴う胃排出障害の病因に関する研究

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

荒 木 一 郎

(昭和63年1月28日受付)

本研究では、糖尿病における胃運動異常の成因を知る目的で、51例の糖尿病患者及び18例の健常群について胃排出能測定を行い、血中消化管ホルモン・レベルならびに迷走神経機能との関連について検討を加えた。胃排出能測定は、アセトアミノフェン (acetaminophen, N-acetyl-p-aminophenol, APAP) 法を用いた。又、同時にラジオイムノアッセイ (radioimmunoassay, RIA) により血清ガストリン、血漿 pancreatic polypeptide (PP)、血漿モチリン等の消化管ホルモンの測定、及び心臓迷走神経機能検査として heart rate variation (HRV), 30:15 ratio を求め diabetic gastropathy との関連を検討した。血中 APAP 濃度とアイソトープ法における胃内容半減期を比較検討した結果、45分 APAP 濃度がアイソトープ法による値と最もよく相関し 45分値をもって APAP 法による胃排出能の指標とした。本法を用いて、糖尿病患者の胃排出能を測定した結果、自律神経障害合併群では健常群に比し有意の胃排出低下を認めた。HRV, 30:15 ratio との関連では、心臓迷走神経機能低下群で、胃排出能の低下を認めた。さらに迷走神経機能を反映するといわれる消化管ホルモン PP の反応は、糖尿病患者の胃排出能と有意の正の相関を示し、PP の低下例では胃排出能も低下していると思われた。以上の成績より糖尿病患者の胃排出低下には、主として迷走神経機能低下が関与していると思われた。一方末梢神経障害のみを有する糖尿病群では、健常群に比し有意の胃排出能亢進を認め、又血清ガストリン、血漿 PP の高値を認めた。すなわちこの群では、すでに自律神経のアンバランスが存在し、このため胃排出亢進を来す可能性が考えられた。さらに空腹時血漿モチリン濃度は、健常群において胃排出能と高い正相関を示し、モチリンが直接胃排出を促進している可能性も否定できなかった。事実末梢神経障害のみを有する糖尿病群では、血漿モチリンは有意に高値であり、糖尿病患者の胃排出亢進の一因として高モチリン血症の存在も重要と思われる。Diabetic gastropathy では、胃排出低下のみならず、促進例もみられ、その原因として、自律神経異常及び高モチリン血症の関与が示唆される。

Key words gastric emptying, acetaminophen, diabetic gastroparesis, autonomic neuropathy, gut hormones

1945年, Rundles¹⁾が初めて糖尿病患者において胃内容停滞が起こることを報告して以来、糖尿病合併症の1つとして消化管運動異常が知られるようになった。このような異常は現在では、糖尿病性胃腸症と呼ばれ、嘔気、嘔吐、下痢、便秘等の症状を伴うことがあると報告されている。一方, Kassander²⁾は、消化器症状の全くない糖尿病患者においても胃内容の長時間停滞を認める症例を胃透視にて見出し、これを

gastroparesis diabeticorum と記載した。以後、消化器系症状を伴わない症例も数多く見い出され、糖尿病性胃腸症を診断するために新しい検査法の開発が期待されていた。最近になって胃運動検査法としてアイソトープ使用による胃排出能検査³⁾⁻⁵⁾ (以下アイソトープ法) が確立され、胃内容物の停滞を経時的、定量的に測定することが可能となった。本法は、糖尿病性胃腸症の臨床診断に有用であると考えられる。

Abbreviations: APAP, N-acetyl-p-aminophenol; DM, diabetes mellitus; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; HRV, heart rate variation; IGR, integrated gastrin response; IMR, integrated motilin response; IPPR, integrated pancreatic polypeptide response; PP, pancreatic polypeptide; PSP, phenolsulfonphthalein; RIA, radioimmunoassay; T_{1/2}, half time.

糖尿病性胃腸症の原因として Rundles¹¹⁾は、自律神経障害を想定したが、1980年になって Fox ら⁹⁾が初めて糖尿病性胃麻痺の原因は、コリン作働性神経の障害によることを実験的に示唆した。近年、糖尿病患者について胃排出能の測定を行った報告が散見されるが^{7)~14)}、流動食あるいは、固形食等、負荷方法の相違も関係するためか、得られた成績はまちまちで、自律神経障害を伴っていても胃排出能の低下はみられないとの報告⁹⁾もあるなど、必ずしも一定の見解は得られていないのが現状である。

一方、胃排出能検査法としては、胃管挿入法¹⁵⁾、アイソトープ法¹⁶⁾が確立されている。胃管挿入法は経口的にゾンデを胃内に挿入し、経時的に内容液を採取することが必要であり、手抜がやや繁雑かつ非生理的の刺激が加わることが欠点である。これに対し、アイソトープ法はラベルした食物の胃内容半減期をガンマカメラにて測定する方法であり最も信頼性が高く、有用と思われる。しかし、アイソトープが高価で又、設備の問題もあり日常検査として採用し難いという欠点がある。そこで第3の方法として1973年 Heading ら¹⁶⁾は、胃で吸収されず、腸管で吸収される薬物としてアセトアミノフェン [acetaminophen (N-acetyl-p-aminophenol), APAP] を使用し、その血中濃度をもって胃の排出能を間接的に知る方法を考案した。本邦では原沢ら¹⁷⁾¹⁸⁾が、APAP法を簡便かつ信頼性の高い方法として報告している。著者は、APAP法とアイソトープ法とを比較し、それぞれの有用性を吟味した上で、糖尿病患者を対象に、APAP法による胃排出能検査を施行し、合併症の有無及び血清ガストリン、血漿 pancreatic polypeptide (PP)、血漿モチリン等の変動や自律神経機能との関連性を検討し糖尿病性胃症の成因に考察を加えた。

対象及び方法

I. 対象

胃十二指腸疾患の既往のない、健常者18例(男性12例、女性6例)、及びII型糖尿病患者51例(男性30例、女性21例)を対象とした。健常者の年齢は、18~68才(49.0±11.2才、平均±標準偏差)、糖尿病群では、21~70才(53.1±11.8才)であり両群間に年齢的有意差は認めなかった。糖尿病の診断は、75gブドウ糖負荷試験により、糖尿病学会の委員会報告¹⁹⁾に基づいて行った。糖尿病患者は、便宜上、I群：合併症のない糖尿病群、II群：末梢神経障害のみを有する糖尿病群、III群：末梢神経障害に、網膜症ないし腎症を合併又は、糖尿病性三徴を併発した糖尿病群、IV群：III群に自律神経障害を伴う群の4群に分類した。末梢神経障害は、

振動覚の低下又は神経伝導速度(正中、尺骨、脛骨神経)の低下のいずれかを認めれば陽性とした。網膜症は、眼底検査にて診断し、腎障害は明らかな尿蛋白陽性、又はPSP(phenolsulfonphthalein)排泄試験にて15分値25%以下のものを陽性とした。なお、15分値15%以下の症例は対象より除外した。自律神経障害については起立性低血圧、インポテンツ、発汗異常、神経因性膀胱等の臨床症状のうちいずれか一つ以上を有する場合を陽性とした。

II. 胃排出能検査

1. APAP法¹⁶⁾¹⁷⁾

前日夜より絶飲食とし、翌朝空腹時に安静仰臥位にて、APAP 1.5gを含む試験流動食、OKUNOS-A, 200ml(奥野社、蛋白9.8g、脂肪5.2g、炭水化物28.6g、総カロリー200Cal、pH6.3~6.5)を経口投与し、前、15分、30分、45分、60分、90分、120分の各時点で7回採血し、各血中のAPAP濃度をRouthら²⁰⁾のdye methodにて測定した(図1)。すなわち、血清1mlをNa₂SO₃-Na₂SO₄にて脱蛋白後、ethylene dichlorideにてAPAPを抽出し、抽出液に青色の色素として2-2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl dyeを加え80分間反応させ、その減色度を527mμの波長で吸光度計を用い測定した。APAP濃度は吸光度値の読みをも

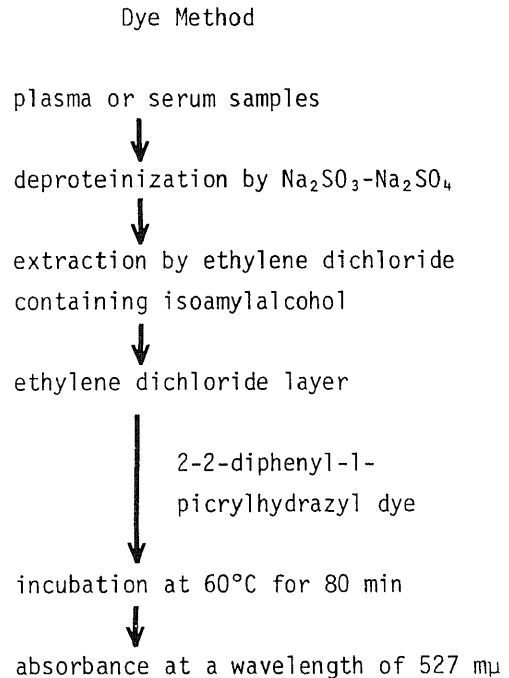


Fig. 1. Experimental procedure for the determination of acetaminophen (APAP) using dye method.

とに既知濃度のコントロール血清より作成された標準曲線にあてはめ算出した。

2. アイソトープ法

試験流動食 200 ml に APAP 1.5 g とともに、 ^{99m}Tc -Sn-Colloid 1mCi を混合し、経口負荷し、直後より安静仰臥位にて 15 分毎に、ガンマカメラにて腹部正面より各 1 分間のデータを収集した。データはマイクロコンピューター (VI-P450 Technicare) に記録し、手動にて胃部に関心領域を設定し胃内容カウントを測定した。こうして得られた減衰曲線 (図 2) にて胃内容カウントの半減する時間 $T_{1/2}$ を求めてアイソトープ法による胃排出時間とした。

3. APAP 法の基礎的検討

無作為に選んだ 11 例に対し、アイソトープ法と APAP 法を同時に施行し比較検討した。又、健常群 18 例中 10 例において、1 ないし 2 週間の間において APAP 法による胃排出能検査を 2 度施行し、再現性についても検討した。

III. 糖尿病 (DM) 患者の胃排出能

健常群 18 例、II 型糖尿病群 51 例に APAP 法による胃排出能検査を施行し、前述の如く、DM 群を 4 群に分類し、健常群と比較検討した。又、DM IV 群 19 例において、APAP 法に腎障害の有無が影響するか否かを検討する目的で PSP 排泄試験 15 分値 25% 以上の A

Time(min.)	Count	Retention(%)
0	25179	100
15	22027	88
30	18312	73
45	14540	58
60	12493	50
75	9551	38
90	7489	30
105	6433	26
120	3889	16

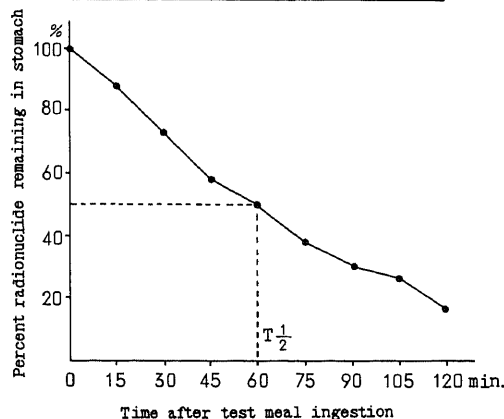


Fig. 2. Gastric emptying rate of liquid test meal measured by isotopic method in one case.

群 6 例、20~25% の B 群 8 例、15~25% の C 群 5 例に分け、3 群間で APAP 濃度を比較した。次に各群において血糖コントロール状態の胃排出能への影響を検討するため、DM 群を HbA_{1c} 値 10 以上と 10 以下の群に分け比較した。

IV. 糖尿病患者における自律神経機能と胃排出能との比較

自律神経機能検査を施行し得た健常群 18 例及び糖尿病群 29 例について APAP 法による胃排出能と自律神経機能との比較検討を行った。自律神経機能の指標は、heart rate variation (HRV) および 30:15 ratio を用いた。いずれも主として迷走神経機能を示すとされ、その変動の消失は迷走神経の機能低下を意味する^{21)~25)}。まず、HRV^{21)~23)}は、安静臥位にて 10 秒間に 1 回の割で深呼吸をさせ、1 分間における最大の心拍数変化量をもって表した。30:15 ratio²⁴⁾は、起立時より 15 拍と 30 拍目の心電図上の R-R 間隔の比で表した。

V. 血中消化管ホルモンの測定及び各ホルモン値と胃排出能との関連

試験食負荷後 60 分まで 15 分毎に採血し、血清ガストリン、血漿モチリン、血漿 pancreatic polypeptide (PP) 測定に供した。ガストリンはダイナボット社 RIA キットにより測定し、PP は、既報²⁶⁾²⁷⁾の如く Dr.

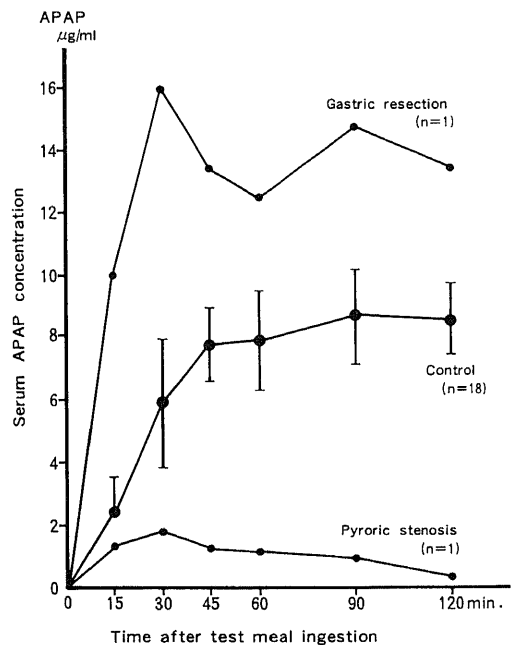


Fig. 3. Changes of serum APAP concentration in normal subjects (n=18).

Results are expressed as mean \pm SD.

Chance 提供のブタ PP を標品とし、ウシ PP 抗体を用いる heterogenous assay にて測定した。モチリンは大塚アッセイ提供のブタ・モチリン及び抗モチリン血清を用いた 2 抗体法により測定した²⁸⁾²⁹⁾。ガストリンは、

健常群 18 例、糖尿病群 42 例で測定し、PP は、健常群 13 例、及びインスリン使用中、あるいは使用歴のある患者や腎障害を有する患者を除く糖尿病群 22 例について測定した。モチリンは健常群 10 例、及び同様の理

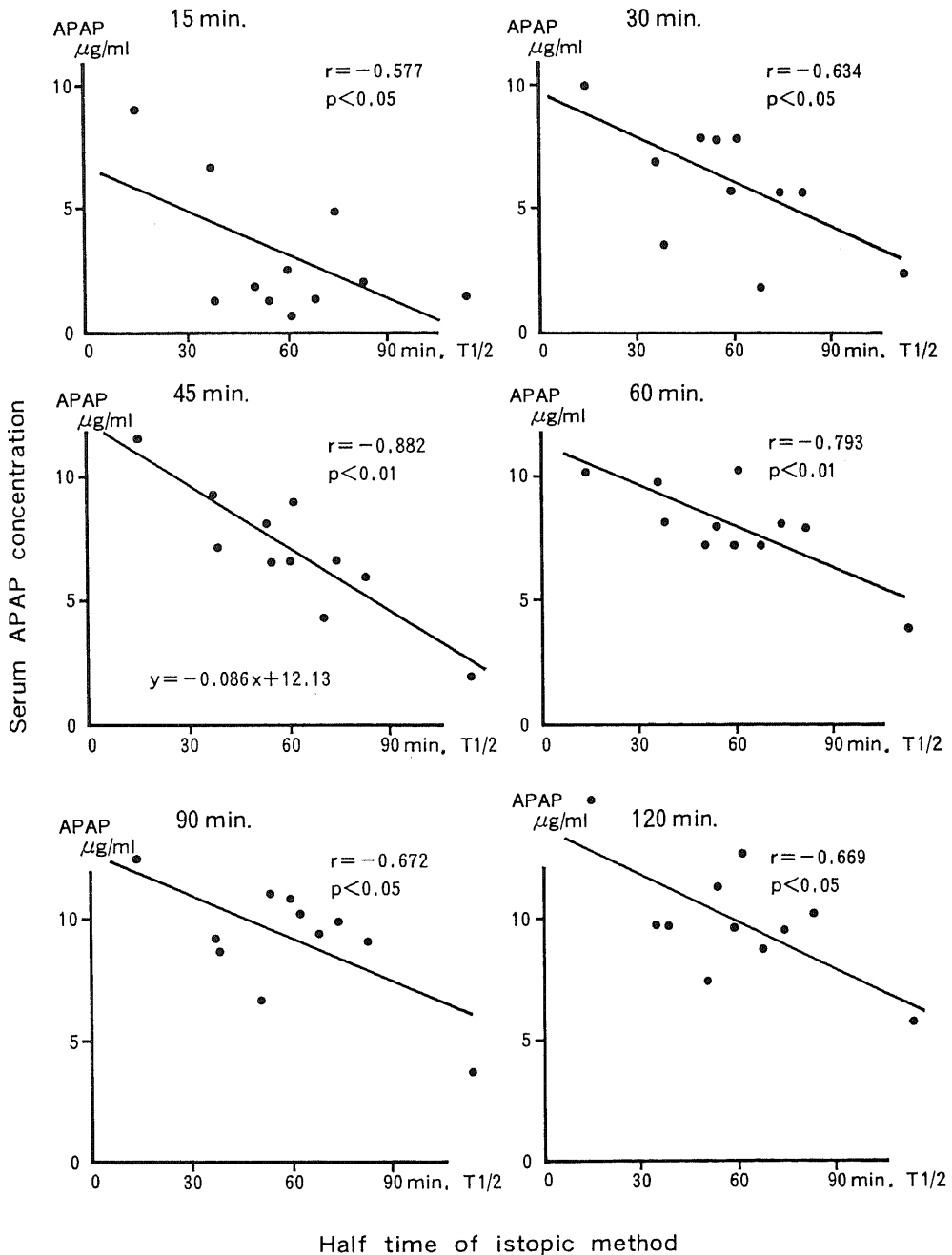


Fig. 4. Correlation between serum APAP concentration in 11 subjects chosen at random and half time (T1/2) of them measured by isotopic method. Serum APAP concentration at 45 min. was best correlated with T1/2 of isotopic method.

由により、不適当者を除いた糖尿病群 22 例について測定した。各ホルモンと胃排出能との関連は、各ホルモンの基礎値と試験食負荷後 45 分時点の増加反応にわ

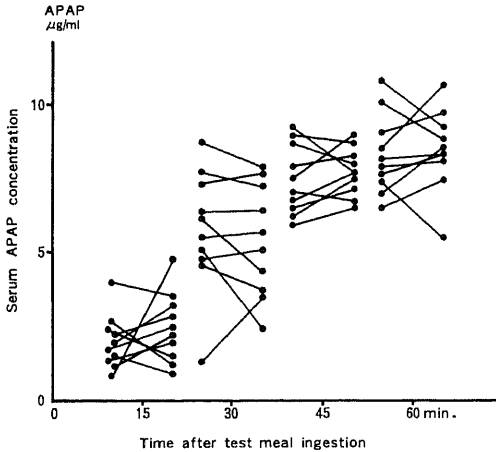


Fig. 5. Reproducibility of APAP method. Second trial was performed one or two weeks after first trial.

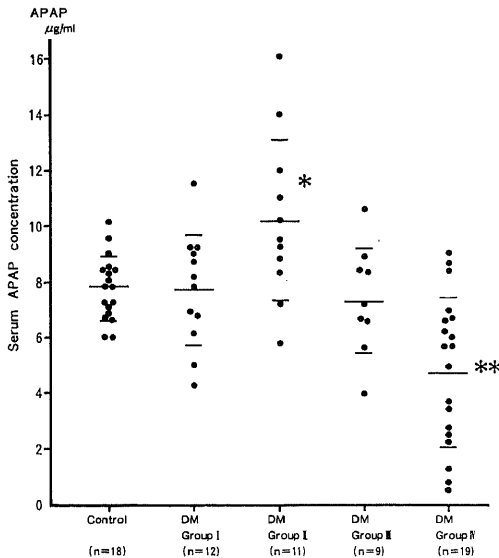


Fig. 6. Serum APAP concentration at 45 min. in four diabetic groups and controls. Four diabetic groups were as follows;
Group I: DM without complications.
Group II: DM only with peripheral neuropathy.
Group III: DM with two complications or triopathy except autonomic neuropathy.
Group IV: Group III DM with autonomic neuropathy.
*, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$, compared with control values.

Results are expressed as mean \pm SD.

けて検討した。

IV. 統計学的検定法

各測定値は、平均 \pm 標準偏差を用い、ガストリン、PP、モチリン等の消化管ホルモンのみ平均 \pm 標準誤差であらわした。

2 群間の有意差検定は、Student の t 検定法を用い、多群間においては、一元配置分散分析後、Duncan の多重比較によった。2 変量間の相関分析では、Pearson の相関係数を求めた。いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

成 績

I. APAP 法の基礎的検討

1. 健常群における血中 APAP 濃度の変動

APAP の血中濃度は、健常群 18 例では図 3 の如く、45 分以後はプラトーとなり 90 分値で $8.89 \pm 1.07 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。また、健常群では、性別、年齢の差による血中 APAP 濃度への影響は認められなかった。幽門狭窄および切除胃症例の各 1 例を図 3 に示したが、幽門狭窄例では血中 APAP 濃度の上昇はほとんど認められず、APAP が胃で吸収されないことが

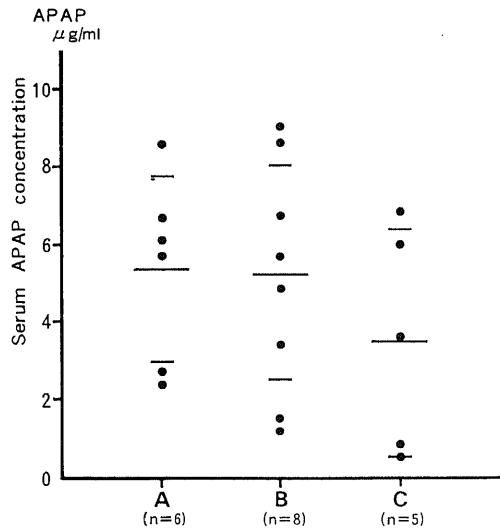


Fig. 7. Influence of diabetic nephropathy on serum APAP concentration at 45 min. in group IV diabetic patients. Group IV diabetics were classified by PSP test (15 min.) as follows;
Group A: DM with normal renal function, $25\% < \text{PSP test}$.
Group B: DM with renal dysfunction, $20\% < \text{PSP test} < 25\%$.
Group C: DM with renal insufficiency, $15\% < \text{PSP test} < 20\%$.
Results are expressed as mean \pm SD.

示された。一方、切除胃例では、30分値ですでに血中 APAP 濃度は $16.0 \mu\text{g/ml}$ と最高値に達し、胃排出の亢進が示唆された。これらの例で明らかなように APAP は胃では吸収されないが、小腸では、速やかに

Table 1. Relationship between serum APAP concentration at 45 min. and HbA_{1c} in each diabetic group

	HbA _{1c} < 10.1	HbA _{1c} > 10.0
Group I	7.34 ± 2.41 (n=8)	8.45 ± 0.62 (n=4)
Group II	10.3 ± 2.81 (n=7)	10.0 ± 3.68 (n=4)
Group III	7.88 ± 2.18 (n=5)	6.80 ± 1.17 (n=4)
Group IV	4.85 ± 2.65 (n=10)	4.78 ± 2.93 (n=9)
All DM	7.31 ± 3.16 (n=30)	6.86 ± 3.19 (n=21)

Classification of diabetic groups was shown in Fig. 6. Values are expressed as mean \pm SD.

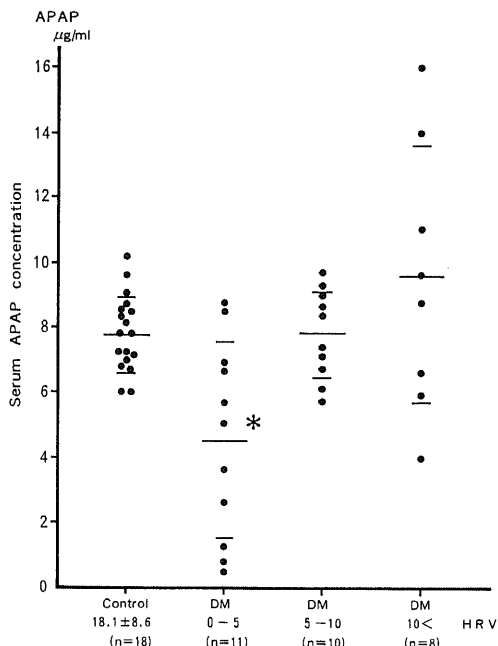


Fig. 8. Relationship between serum APAP concentration at 45 min. and heart rate variation (HRV). Diabetic patients were divided into three groups by HRV value. HRV value in healthy controls was 18.1 ± 8.6 (n=18).

*, $p < 0.01$, compared with control values.

Results are expressed as mean \pm SD.

吸収される薬剤であるのでその血中濃度の測定は、間接的に胃排出能を知る上で有用な指標となりうると考えられた³⁰⁾.

2. アイトープ法と APAP 法との比較成績

図 4 は、各採血時間における血中 APAP 濃度とアイトープ法によって求めた胃内容半減期 T 1/2 との相関関係を示す。15 分値より 120 分値に至る各時点でいずれも有意の負の相関を認め、特に 45 分値は最も高い負の相関を示した ($r = -0.882 \cdot p < 0.01$)。すなわち、血中 APAP 濃度 45 分値が胃排出能を表す最適の指標であると考えられた。

3. APAP 法による胃排出能検査の再現性

図 5 は、健常群 10 例を対象に試験食負荷を 2 度繰り返し行った場合の血中 APAP 濃度を示す。いずれの時間でも第 1 回と第 2 回試験の測定値に有意差を認めず、特に 45 分 APAP 濃度の再現性はすぐれていた。

II. 糖尿病患者の胃排出能

1. 糖尿病 4 群および健常群における胃排出能の比較成績

糖尿病患者 51 例における胃排出能 (45 分血中 APAP 濃度) は、 $7.11 \pm 3.32 \mu\text{g/ml}$ であり、健常群 18

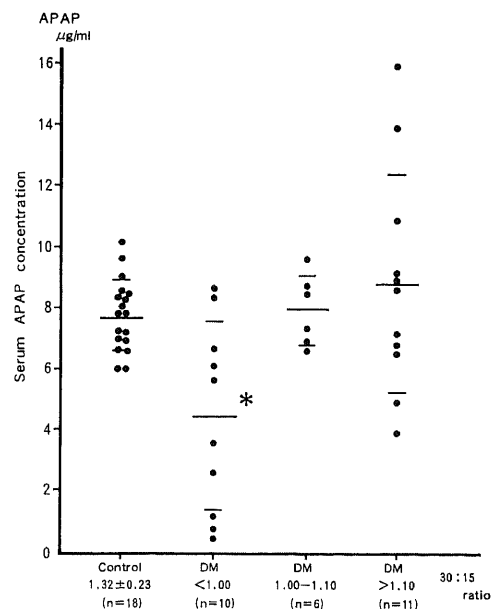


Fig. 9. Relationship between serum APAP concentration at 45 min. and 30:15 ratio. Diabetic patients were divided into three groups by the value of 30:15 ratio, 30:15 ratio in healthy controls was 1.31 ± 0.23 (n=18).

*, $p < 0.01$, compared with control values.

Results are expressed as mean \pm SD.

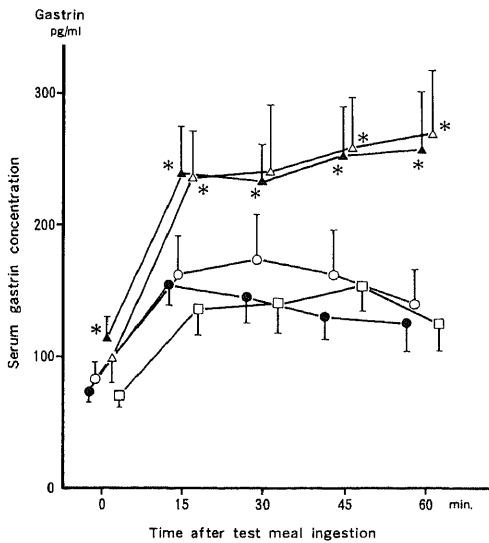


Fig. 10. Changes of serum gastrin concentration after test meal ingestion in controls and each diabetic group. Classification of diabetic groups was as shown in Fig. 6.

(●—●), Healthy control (n=18); (○—○), Group I DM (n=12); (▲—▲), Group II DM (n=11); (△—△), Group III DM (n=9); (□—□), Group IV DM (n=10).

*, $p < 0.05$, compared with serum gastrin levels in controls at each time.

Results are expressed as mean \pm SEM.

例の $7.77 \pm 1.17 \mu\text{g/ml}$ との間には有意差を示さなかった。そこで糖尿病群を合併症の有無により4群にわけて健常群と比較した。DM I群では、 $7.71 \pm 2.03 \mu\text{g/ml}$ 、DM II群 $10.20 \pm 2.97 \mu\text{g/ml}$ 、DM III群 $7.34 \pm 1.93 \mu\text{g/ml}$ 、DM IV群 $4.82 \pm 2.71 \mu\text{g/ml}$ であり、DM II群では有意に胃排出能が亢進し ($p < 0.05$)、IV群では有意に低下 ($p < 0.01$) していた (図6)。

2. 腎機能障害の血中 APAP 濃度に及ぼす影響

APAPは、生体内では肝でグリクロン酸抱合をうけ腎より排泄されるため³¹⁾、腎障害を伴う患者では、血中濃度が上昇する可能性が想定される。そこでDM IV群19例についてPSP排泄値に従って、A、B、Cの3群にわけ胃排出能を検討したが、3群間に有意差は認められなかった (図7)。DM III群においても同様に比較したがやはり腎機能障害の程度と胃排出能との間に関連は認めなかった。

3. Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) と胃排出能

胃排出能とHbA_{1c}値との関連をDM各群で比較検討した (表1)。HbA_{1c}値10未満と10以上の2群に分け、DM4群について検討したがいずれも群においても45分APAP濃度に有意差は認められなかった。

III. 自律神経機能と胃排出能

糖尿病患者29例について自律神経機能検査として、HRVと30:15 ratioを測定し、胃排出能との関係を

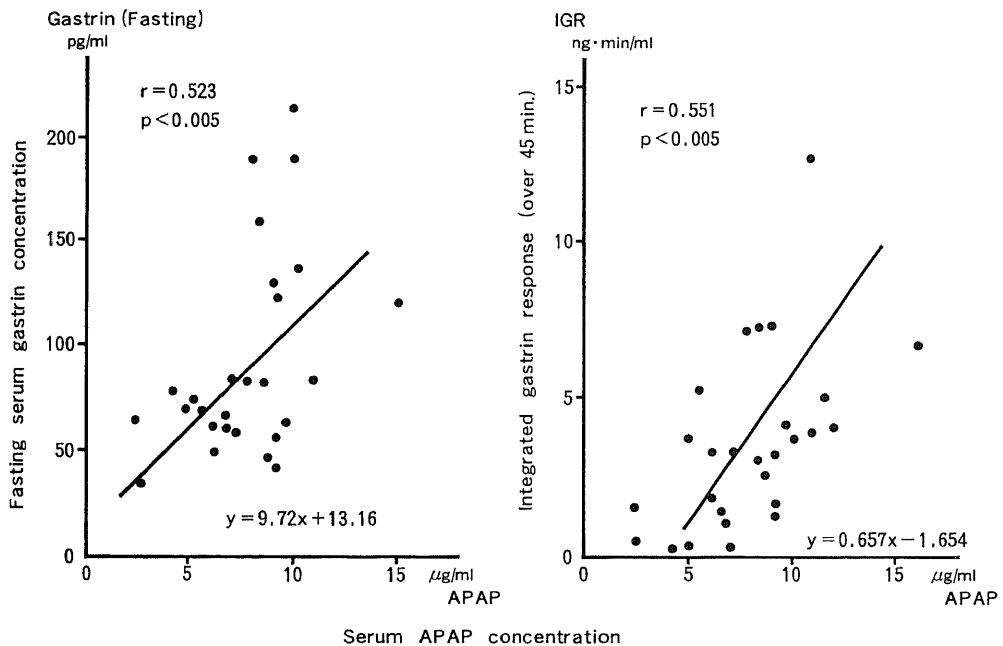


Fig. 11. Correlation between serum APAP concentration at 45 min. and fasting serum gastrin concentration or integrated gastrin response (IGR, over 45 min.) in diabetics.

検討した。健常群 18 例における HRV 測定値は、 18.1 ± 8.6 であった。そこで糖尿病群を HRV 5 以下の低下群、5 から 10 までの中間群、10 以上の正常群にわけ、胃排出能をみると、低下群では $4.55 \pm 3.07 \mu\text{g/ml}$ 、

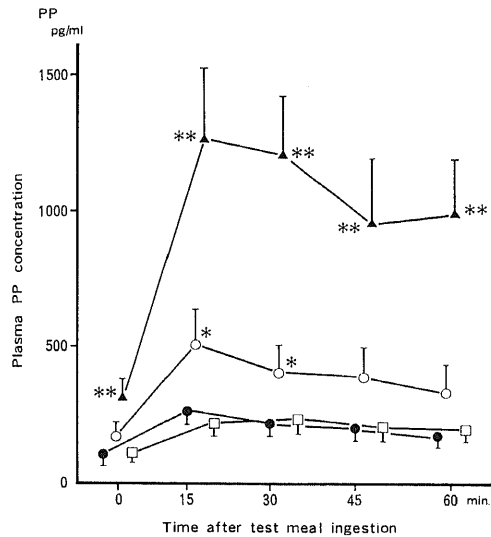


Fig. 12. Changes of plasma pancreatic polypeptide (PP) concentration after test meal ingestion in controls and each diabetic group. Classification of diabetic groups was as shown in Fig. 6. (●—●), Healthy control (n=13); (○—○), Group I DM (n=9); (▲—▲), Group II DM (n=7); (□—□), Group IV DM (n=6). *, p<0.05, **, p<0.01, compared with plasma PP levels in controls at each time. Results are expressed as mean±SEM.

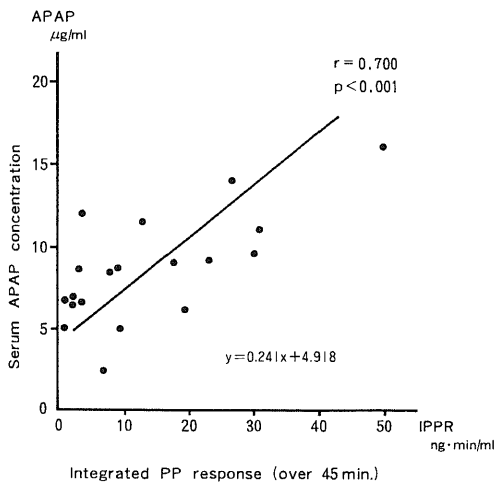


Fig. 13. Correlation between serum APAP concentration at 45 min. and integrated PP response (IPPR, over 45 min.) in diabetics.

中間群 $7.79 \pm 1.38 \mu\text{g/ml}$ 、正常群 $9.63 \pm 4.00 \mu\text{g/ml}$ であり、HRV 5 以下の迷走神経機能低下群では、健常群に比べ、有意に胃排出能が低下していた (p<0.01) (図 8)。

次に 30:15 ratio を測定したが、糖尿病群 29 例のうち、2 例では、起立性低血圧を起こしたため、対象より除外した。健常群 18 例の測定値は 1.32 ± 0.23 であった。そこで、DM 群を 30:15 ratio 1.00 以下の低下群、1.00 から 1.10 の中間群、1.10 以上の正常群にわけて胃排出能を検討した。その結果、低下群では、 $4.42 \pm 3.17 \mu\text{g/ml}$ 、中間群 $8.02 \pm 1.19 \mu\text{g/ml}$ 、正常群 $8.89 \pm 3.36 \mu\text{g/ml}$ であり、30:15 ratio 低下群は正常群に比べやはり有意に胃排出能が低下していた (p<0.01) (図 9)。

IV. 血中消化管ホルモンと胃排出能

1. ガストリン

糖尿病患者では、血清ガストリンが高いとする報告が多く、この原因として腎障害、自律神経障害等が示唆されているが、本態は明らかでない^{32)~34)}。そこで試験食負荷時の血清ガストリン反応を健常群と DM 各

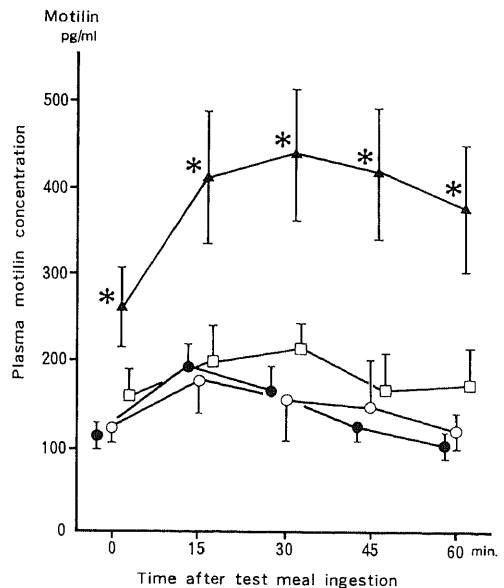


Fig. 14. Changes of plasma motilin concentration after test meal ingestion in controls and each diabetic group. Classification of diabetic groups was as shown in Fig. 6. (●—●), Healthy control (n=10); (○—○), Group I DM (n=9); (▲—▲), Group II DM (n=7); (□—□), Group IV DM (n=6). *, p<0.05, compared with plasma motilin levels in controls at each time. Results are expressed as mean±SEM.

群で比較した結果, DM II, III群は, 負荷後 15 分より 60 分まで, 対照群に比し有意に高値を示したが ($p < 0.05$), I, IV群では有意差は認められなかった (図 10). ガストリンは腎で代謝排泄される³⁵⁾ため, 腎障害を合併しない糖尿病患者 27 例について血清ガストリンと胃排出能との相関も検討した. 血清ガストリン前値, 及び試験食負荷後 45 分値までの増加反応 Integrated gastrin response (IGR) は, それぞれ $r = 0.523$, $p < 0.005$, 及び $r = 0.551$, $p < 0.005$ と, 胃排出能の指標との間に軽度の正の相関を示した (図 11). 一方健常群では, このような相関関係は認められなかった.

2. Pancreatic polypeptide (PP)

血漿 PP レベルは腎障害の影響を強くうけることが知られている. 又各種インスリン製剤には, PP が含まれている可能性があるため³⁷⁾³⁸⁾, 腎障害を伴わず, かつインスリン使用歴のない患者について, 血漿 PP と胃排出能との関連も検討した. 血漿 PP は健常群, 糖尿病各群とも 15 分を頂値とする増加反応を示し, DM I 群, II 群で健常群に比し有意に高く, 特に II 群で顕著であった (図 12). 又, 糖尿病群で, 血漿 PP と胃排出能の相関を検討した結果, 血漿 PP の基礎値との間には相関を認めなかったが, 試験食負荷後 45 分値までの増加反応 Integrated PP response (IPPR) と胃排出

能との間に $r = 0.700$, $p < 0.001$ と有意の正の相関を認めた (図 13). しかし健常群においては PP 基礎値, IPPR いずれも胃排出能との間に相関は認められなかった.

3.モチリン

モチリンも, PP と同様の理由により, インスリン未使用, かつ腎障害を合併しない糖尿病患者についてのみ測定した. 図 14 は負荷前後の健常群, 及び DM 各群での血漿モチリン濃度を示す. 従来の報告²⁸⁾²⁹⁾と異なり, 血漿モチリンは食後むしろ増加反応を示した. 又, DM II 群は, 健常群に比較して有意の高値を示した. 次に血漿モチリンと胃排出能との相関をみたところ, 健常群においてのみ, 血漿モチリン基礎値について有意の正の相関が認められたが ($p < 0.02 \cdot r = 0.787$), Integrated motilin response (IMR) との間には相関がなかった (図 15).

考 察

胃疾患の形態学的診断の分野における進歩は, めざましいものがあるが, 機能面での評価は必ずしも充分とはいえず, 近年になってようやく注目されてきたところである. 胃の運動を客観的に評価する手段の一つとして胃排出検査があり, これまで X 線透視による方法, 胃管挿入による方法等が行われてきた. 前者は透

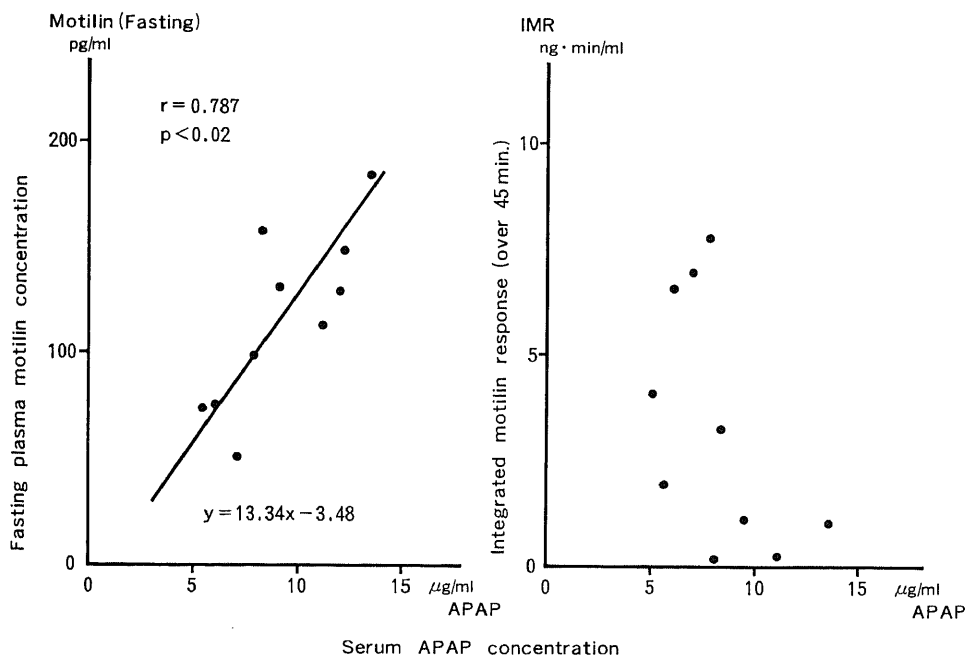


Fig. 15. Correlation between serum APAP concentration at 45 min. and fasting plasma motilin concentration or integrated motilin response (IMR, over 45 min.) in healthy subjects.

視者の主観に左右され正確性、定量性に欠ける。一方、後者は手技が繁雑かつ被検者の苦痛が多いという欠点がある。アイソトープの登場とともに、1966年 Griffithら³⁾は、⁵¹Crをラベルした試験食を用いて初めて核医学的に胃排出を観察した。その後 Harveyら⁴⁾は、ガンマカメラを用いて関心領域を胃に設定し、その内容物のカウントを経時的に測定し、胃内容カウントの半減する時間をもって胃排出能を評価した。この方法により動的画像の記録も可能となり、以後アイソトープ法は最も非侵襲的かつ信用性のある方法として普及してきた。一方胃ではほとんど吸収されず腸管にて速やかに吸収される薬剤を用いてその血中濃度より間接的に胃排出速度を知る方法が検討され、Headling⁶⁾、原沢ら⁷⁾¹⁸⁾によりアセトアミノフェン (APAP) 法として報告された。本研究で著者は、APAP法に基礎的検討を加えた結果、アイソトープ法ともよく相関し測定値の再現性にも問題がないと思われ、信頼に足る方法として採用した。そこで、アイソトープ法の T 1/2 と最もよく相関した負荷後 45 分の血中 APAP 濃度をもって APAP 法による胃排出能の指標とし、糖尿病患者を対象に測定を行い、Diabetic gastropathy と自律神経、消化管ホルモンとの関連につき検討を加えた。

ところで、嘔気、嘔吐等の症状を伴う糖尿病患者に胃運動の停滞が認められることは、1945年 Rundles¹⁾により見出され、以来糖尿病性胃運動異常と自律神経障害の関連が推測されている。糖尿病患者の胃排出能を測定した報告は、近年になって散見されるが^{7)~13)}、流動食固形食等負荷方法の相違や胃排出測定法の相違もあって種々の結果が報告されている。今回著者が得た成績では、糖尿病全体として比較した場合、健常群とは差を認めないが、合併症の有無で分類すると、末梢神経障害のみを有する軽症 DM 群 (DM I 群) で胃排出能はむしろ亢進しており、合併症の増加に伴い低下するという結果を得た。しかし、これらの成績には、腎の代謝排泄や、血糖コントロール状態、自律神経機能、消化管ホルモン等多数の因子が関連していると考えられる。そこで各因子について胃排出能との関連を検討し考案を加えた。

まず腎障害の影響について考察するため、DM IV 群において腎障害の有無で胃排出能をみると、腎障害合併群で APAP 濃度は低下傾向にあった。腎障害下では、APAP の代謝排泄が遅れ、むしろ血中濃度は高くなり誤差が生じると予想されるが、逆の結果が得られた。この原因として腎障害患者に合併する萎縮性胃炎、出血性胃炎による胃排出能の低下が関与している可能性も考えられるが、PSP 15 分値 15% 以上の症例にお

いては、血中 APAP 濃度に及ぼす腎障害の影響はさほど大きくないとも考えられる。次に血糖コントロール状態との関連をみた。ブドウ糖を経静脈的に投与し高血糖にすると胃排出能は抑制される⁴³⁾と報告されているが、今回の検討では DM 各群において HbA_{1c} 値と胃排出能の相関は認められず血糖コントロール状態は胃排出にそれほど影響しないと考えられた。

次に自律神経障害と胃排出能の関連も検討した。糖尿病性胃症の成因としては、従来より自律神経障害が推測されているが、1980年、Foxら⁹⁾が初めて Diabetic gastroparesis は筋自体の障害よりもコリン作働性神経の障害により生じることを実験的に示唆した。しかし自律神経障害の有無で胃排出能には差がないという否定的報告⁹⁾¹⁰⁾も散見され、その本態は充分解明されていない。今回の成績では DM IV 群にて胃排出能は著明に低下しており、自律神経障害との関連が示唆された。又、自律神経機能検査として、HRV²²⁾²³⁾、30:15 ratio²⁴⁾²⁵⁾を施行し検討を加えた。両指標とも主として、心臓における迷走神経機能を反映し、自律神経障害が存在すると ECG 上の R-R 間隔の呼吸性及び立位による変動が減少するとされている。今回、糖尿病群にて、自律神経機能検査と胃排出能の関連を比較したところ、HRV、30:15 ratio の低下群で胃排出能も遅延しており、この点からも自律神経障害が胃排出能低下の一因であると考えられる。Campbellら¹⁰⁾の報告でも心臓迷走神経反射の低下している糖尿病患者 6 例のうち 3 例で明らかな胃排出能低下を認めたとしている。一方一部の糖尿病患者で胃排出能亢進がみられるとの成績が中目ら¹¹⁾、Oliveiraら⁴⁴⁾、Dotevallら⁷⁾により報ぜられており、著者のデータでも DM II 群で胃排出亢進がみられている。この原因について Dotevallら⁷⁾は、胃酸分泌低下を提唱しているが、現在では否定的で、中目ら¹¹⁾は、高モチリン血症の存在を一因として挙げている。Oliveiraら⁴⁴⁾は、胃の伸展性の低下が胃排出亢進につながると述べている。そこで、胃排出亢進の原因を探るため消化管ホルモンとして、血清ガストリン、血漿 Pancreatic polypeptide (PP)、血漿モチリン・レベルと胃排出能の関連性を検討した。これら消化管ホルモンのうち、特に PP は、コリン作働性神経との関連が深く³⁷⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾、血漿 PP 濃度は自律神経活動度の指標となり得ると考えられている。まずガストリンについては、著者の成績では DM II 群及び III 群で高値を示し、又胃排出能とも軽度の相関を認めた。しかし、ガストリンと胃排出能の相関が軽度であること、さらにガストリン自体は胃排出能に影響しないか、むしろ大量では低下させるという報告⁴⁷⁾があることを考えあわせると、DM II 群における高ガストリン血症

が同群でみられる胃排出亢進に直接大きく関与している可能性は少ないと思われる。ごく軽度でも自律神経障害を合併する糖尿病患者で高ガストリン血症がみられるという報告³³⁾³⁴⁾⁴⁸⁾が多く、DM II群ですでに潜在的に自律神経の不均衡が生じている可能性は否定できない。自律神経の不均衡、すなわち迷走神経優位が胃排出亢進につながることは充分考えられる。実際、自律神経、特にコリン作働性神経の活動度の指標となる血漿PPを測定してみるとやはり胃排出亢進のみられるDM II群で高値を示した。又、血漿PPと胃排出能の相関ではIPPRにおいて有意の正の相関を認めた。すなわちこの点においても糖尿病の胃排出亢進の原因としては、迷走神経の活動亢進、又は抑制系神経の活動低下による迷走神経の相対的優位が関与していると考えられる。PP自体は、ガストリン同様胃排出能に直接影響しないと報告されており⁴⁹⁾、これらのホルモン測定結果より、糖尿病の胃排出異常には、自律神経系の関与が強く示唆される。モチリンについては、胃の運動に直接関与するとされており、著者の成績では空腹時血漿モチリン濃度は健康者10例において胃排出能と強い正相関を認めた。生理学的量の外因性モチリン投与が胃排出能を促進させるという報告⁴⁰⁾⁴¹⁾もあり、内因性モチリンが直接胃排出促進に関与していることは充分考えられる。DM II群にてモチリンが有意に高値である点は、糖尿病患者の胃排出亢進の一因として高モチリン血症が直接関与している可能性も考えられ、これは中目ら¹⁴⁾の報告とも一致する。

以上の成績をまとめると、糖尿病患者の胃排出能は末梢神経障害のみでとどまる軽症例で亢進し、合併症の増加に伴い低下しており、特に自律神経障害合併群で明らかな胃排出能の低下を認めた。血清ガストリン、血漿PP、及び自律神経機能指標としての、HRV、30:15 ratioと胃排出能の関連を検討した結果、糖尿病にみられる胃排出遅延には、主として迷走神経機能低下が関与していると考えられた。又、血清ガストリン、血漿PP、血漿モチリン・レベルとの関連より、糖尿病にみられる胃排出亢進は、初期より潜在的に生じる自律神経機能の不均衡、すなわち迷走神経優位の状態、及び高モチリン血症の存在による可能性が示唆された。最近胃排出能の促進は、ストレプトゾトシン糖尿病ラットでもみられるという報告⁶⁰⁾があり、肥満、過食傾向や胃排出亢進との関連は興味深い、その相互関係を今後さらに解明する必要がある。

結 論

糖尿病患者の胃排出能をアセトアミノフェン法により測定した。同時に自律神経機能検査、血漿消化管ホ

ルモンの測定も行い以下の結論を得た。

1. アセトアミノフェン法による胃排出能に基礎的検討を加えた。血中アセトアミノフェン濃度とアイソトープ法における胃内容半減時間、T 1/2は有意に負の相関を示しその45分値は、T 1/2と最もよく相関した。すなわち45分値をもってAPAP法の胃排出能とした。再現性の上でも問題はなかった。

2. アセトアミノフェン法により、糖尿病患者の胃排出能を検討した結果、自律神経障害を有する糖尿病群では有意に胃排出能が低下し末梢神経障害のみを有する軽症糖尿病群では有意に胃排出能が亢進していた。

3. 糖尿病患者において胃排出能と同時に血清ガストリン、血漿Pancreatic polypeptide、血漿モチリンを測定した。胃排出能と血漿PPは有意の正の相関を示し自律神経系の関与が示唆された。胃排出亢進のみられる末梢神経障害のみを有する糖尿病群では空腹時血漿モチリン濃度が有意に高値であった。以上より糖尿病患者にみられる胃排出亢進には、自律神経機能の不均衡による迷走神経優位、及び高モチリン血症が関与していると考えられ、又胃排出能低下には、迷走神経機能低下が主として関与していると考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり御指導と御校閲を賜った恩師竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また、直接御指導、御助言をいただいた上野敏男講師、並びに御協力いただいた第2内科第5研究室の諸先生、金沢国立病院多田明先生、石川県立中央病院三輪梅夫先生に心から感謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第26回日本糖尿病学会総会(1983, 大阪)、第25回日本消化器病学会秋季大会(1983, 山口)にて発表した。

文 献

- 1) Rundles, R. W.: Diabetic neuropathy. *Medicine*, **24**, 111-160 (1945).
- 2) Kassarander, P.: Asymptomatic gastric retention in diabetics (*Gastroparesis Diabeticorum*). *Ann. Intern. Med.*, **48**, 797-812 (1958).
- 3) Griffith, G. H., Owen, G. M., Kirkman, S. & Shields, R.: Measurement of rate of gastric emptying using chromium-51. *Lancet*, **1**, 1244-1245 (1966).
- 4) Harvey, R. F., Mackie, D. B., Brown, N. J. G., Keeling, D. H. & Davies, W. T.: Measurement of gastric emptying time with a gamma camera. *Lancet*, **1**, 16-18 (1970).
- 5) 谷口勝俊: Gastrosintigramによる胃内容排出機能検査。日消誌, **74**, 1699-1707 (1977).

- 6) Fox, S. & Behar, J.: Pathogenesis of diabetic gastroparesis: a pharmacologic study. *Gastroenterology*, **78**, 757-763 (1980).
- 7) Dotevall, G.: Gastric emptying in diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.*, **170**, 423-429 (1961).
- 8) Aylett, P.: Gastric emptying and secretion in patients with diabetes mellitus. *Gut*, **6**, 262-265 (1965).
- 9) Scarpello, J. H. B., Barber, D. C., Hague, R. V., Cullen, D. R. & Sladen, G. E.: Gastric emptying of solid meals in diabetes. *Br. Med. J.*, **2**, 671-673 (1976).
- 10) Campbell, I. W., Heading, R. C., Tothill, P., Buist, T. A. S., Ewing, D. J. & Clarke, B. F.: Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Gut*, **18**, 462-467 (1977).
- 11) 中目千之, 赤井裕輝, 本郷道夫, 今井信行, 豊田隆謙, 後藤由夫, 奥口文宣, 小松寛治: 糖尿病患者における消化管運動障害と高モチリン血症. *日消誌*, **79**, 2207-2215 (1982).
- 12) 多田 明, 小泉 潔, 油野民雄, 分校久志, 利波紀久, 久田欣一, 荒木一郎, 上野敏男: 糖尿病患者における胃排出機能. *核医学*, **21**, 19-26 (1984).
- 13) Loo, F. D., Palmer, D. W., Soergel, K. H., Kalbfleisch, J. H. & Wood, C. M.: Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology*, **86**, 485-494 (1984).
- 14) Wright, R. A., Clemente, R. & Wathen, R.: Diabetic gastroparesis: an abnormality of gastric emptying of solids. *Am. J. Med. Sci.*, **289**, 240-242 (1985).
- 15) George, J. D.: New clinical method for measuring the rate of gastric emptying: the double sampling test meal. *Gut*, **9**, 237-242 (1968).
- 16) Heading, R. C., Nimmo, J., Prescott, L. F. & Tothill, P.: The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br. J. Pharmacol.*, **47**, 415-421 (1973).
- 17) 原沢 茂, 崎田隆一, 三輪正彦, 鈴木荘一郎, 谷礼夫, 三輪 剛: Acetaminophen による胃排出機能検査法. *医学のあゆみ*, **100**, 632-634 (1977).
- 18) 原沢 茂, 谷 礼夫, 野見山哲, 崎田隆一, 三輪正彦, 鈴木荘一郎, 三輪 剛: 消化器疾患と胃排出能, 第1報, 消化性潰瘍とその再発. *日内会誌*, **68**, 37-45 (1978).
- 19) 小坂樹徳, 赤沼安夫, 後藤由夫, 羽倉稜子, 平田幸正, 川手亮三, 葛谷 健, 三村悟郎, 中山秀隆, 坂本信夫, 繁田幸男: 糖尿病の診断に関する委員会報告. *糖尿病*, **25**, 859-862 (1982).
- 20) Routh, J. I., Shane, N. A., Arredondo, E. G. & Paul, W. D.: Determination of N-acetyl-p-aminophenol in plasma. *Clin. Chem.*, **14**, 882-889 (1968).
- 21) Clarke, B. F., Ewing, D. J. & Campbell, J. W.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologica*, **17**, 195-212 (1979).
- 22) Mackay, J. D., Page, M., Mo, B., Cambridge, J. & Watkins, P. J.: Diabetic autonomic neuropathy. The diagnostic value of heart rate monitoring. *Diabetologica*, **18**, 471-478 (1980).
- 23) 景山 茂: 糖尿病性自律神経障害の検査法. *Diabetes J.*, **10**, 39-42 (1982).
- 24) Ewing, D. J., Campbell, I. W., Murray, A., Neilson, J. M. M. & Clarke, B. F.: Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Brit. Med. J.*, **1**, 145-147 (1978).
- 25) 織田一昭, 工藤 守: 糖尿病性自律神経障害, 特に心拍数変動の減少を中心として. *糖尿病*, **23**, 95-102 (1980).
- 26) Chance, R. E., Moon, N. E. & Johnson, M. G.: Human pancreatic polypeptide (HPP) and bovine pancreatic polypeptide (BPP). *In* B. M. Jaffe & H. R. Behrman (eds.), *Methods of Hormone Radioimmunoassay*, 2nd ed. p657-672, Academic Press Inc., New York, 1979.
- 27) 森幸三郎, 田港朝彦, 清野 裕, 松倉 茂, 藤田拓男, 山村武平, 津田謹輔, 桜井英雄, 井村裕夫: Human pancreatic polypeptide. *日本臨床*, **37**, 2305-2307 (1979).
- 28) 田中 彰, 島 健二, 申 貞均: モチリン. *日本臨床*, **38**, 1187-1198 (1980).
- 29) 森幸三郎, 田港朝彦, 清野 裕, 松倉 茂, 藤田拓男, 伊藤 漸, 矢内原昇, 井村裕夫: Motilin. *日本臨床*, **37**, 2302-2304 (1979).
- 30) Clements, J. A., Heading, R. C., Nimmo, W. S. & Prescott, L. F.: Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 420-431 (1978).
- 31) 久保文苗: 日本医薬品集 (日本医薬情報センター編), 第8版, 19頁. 薬業時報社, 東京, 1984.
- 32) Lichtenberger, L. M. & Ramaswamy, K.: Alterations in serum and antral gastrin levels in genetically diabetic mice. *Gastroenterology*, **77**,

1276-1282 (1979).

33) Sasaki, H., Nagulesparan, M., Dubois, A., Straus, E., Samloff, I. M., Lawrence, W. H., Johnson, G. C., Sievers, M. L. & Unger, R. H.: Hypergastrinemia in obese noninsulin-dependent diabetes: a possible reflection of high prevalence of vagal dysfunction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **56**, 744-750 (1983).

34) Kanatsuka, A., Osegawa, M., An, T., Suzuki, T., Hashimoto, N. & Makino, H.: Augmented gastrin responses in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Diabetologica*, **26**, 449-452 (1984).

35) Davidson, W. D., Springberg, P. D. & Falkinburg, N. R.: Renal extraction and excretion of endogenous gastrin in the dog. *Gastroenterology*, **64**, 955-961 (1973).

36) Korman, M. G., Laver, M. C. & Hansky, J.: Hypergastrinemia in chronic renal failure. *Br. Med. J.*, **1**, 209-210 (1972).

37) 井上幸子, 田坂仁正, 小田桐玲子, 平田幸正: 糖尿病患者における血漿 pancreatic polypeptide の分泌動態. *ホルモンと臨床*, **31**, 499-503 (1983).

38) 水野信彦, 小川 正, 石田正矩, 岡田 究, 馬場茂明: インシュリン治療糖尿病患者にみられる pancreatic polypeptide 結合抗体. *糖尿病*, **23**, 219-226 (1980).

39) Christofides, N. D., Bloom, S. R., Besterman, H. S., Adrian, T. E. & Ghatei, M. A.: Release of motilin by oral and intravenous nutrients in man. *Gut*, **20**, 102-106 (1979).

40) Christofides, N. D., Modlin, I. M., Fitzpatrick, M. L. & Bloom, S. R.: Effect of motilin on the rate of gastric emptying and gut hormone release during breakfast. *Gastroenterology*, **76**, 903-907 (1979).

41) Christofides, N. D., Long, R. G., Fitzpatrick, M. L., McGregor, G. P. & Bloom, S. R.: Effect of

motilin on the gastric emptying of glucose and fat in humans. *Gastroenterology*, **80**, 456-460 (1981).

42) Debas, H. T., Yamagishi, T. & Dryburgh, J. R.: Motilin enhances gastric emptying of liquids in dogs. *Gastroenterology*, **73**, 777-780 (1977).

43) MacGregor, I. L., Gueller, R., Watts, H. D. & Meyer, J. H.: The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man. *Gastroenterology*, **70**, 190-196 (1976).

44) Oliveira, R. B., Troncon, L. E. A., Meneghelli, U. G., Dantas, R. O. & Godoy, R. A.: Gastric accommodation to distension and early gastric emptying in diabetics with neuropathy. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, **17**, 49-53 (1984).

45) Schwartz, T. W.: Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control. *Gastroenterology*, **85**, 1411-1425 (1983).

46) 乾 明夫, 水野信彦, 馬場茂明: 臨床病態検査としての血中 pancreatic polypeptide 測定の意義について. *臨床病理*, **33**, 519-526 (1985).

47) Struntz, U.: Hormonal control of gastric emptying. *Acta Hepato-Gastroenterol.*, **26**, 334-341 (1979).

48) Feldman, M., Corbett, D. B., Ramsey, E. J., Walsh, J. H. & Richardson, C. T.: Abnormal gastric function in longstanding, insulin-dependent diabetic patients. *Gastroenterology*, **77**, 12-17 (1979).

49) Adrian, T. E., Greenberg, G. R., Fitzpatrick, M. L. & Bloom, S. R.: Lack of effect of pancreatic polypeptide in the rate of gastric emptying and gut hormone release during breakfast. *Digestion*, **21**, 214-218 (1981).

50) Granneman, J.G. & Stricker, E. M.: Food intake and gastric emptying in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Am. J. Physiol.*, **247**, R1051-R1061 (1984).

The Pathogenesis of Gastric Emptying Disorders Associated with Diabetes Mellitus

Ichiro Araki, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med. Soc., 97, 204—217 (1988)

Key words: Gastric emptying, Acetaminophen, Diabetic gastroparesis, Autonomic neuropathy, Gut hormones

Abstract

Diabetic gastroparesis is one of complications in longstanding diabetic patients and is speculated to be due to vagal neuropathy, but its pathogenesis remains obscure. In this paper, gastric emptying was studied in 51 diabetic patients with and without autonomic neuropathy, and in 18 healthy, non-diabetic controls, using the acetaminophen (APAP) method. Gastrointestinal hormones such as gastrin, pancreatic polypeptide (PP) and motilin in plasma were assayed in order to evaluate a correlation between the hormones and gastric emptying. As an assessment of vagal tone, heart rate responses were measured during the testing. The APAP method was found to be very useful in the measurement of gastric emptying, because the APAP concentration at 45 minutes following a test meal correlated well with the half gastric emptying time independently measured by isotopic studies. Therefore, APAP concentration at 45 minutes was regarded as a good parameter of gastric emptying rate. Diabetic patients with an autonomic neuropathy had a significant delay in gastric emptying of liquid when compared to controls. A group of diabetic patients with a minimal heart rate response also had a delay in the gastric emptying rate which is thought to be related to vagal neuropathy. Moreover, there was a significant positive correlation between the gastric emptying rate and the plasma PP level in diabetic patients. Plasma PP level is thought to be related to cholinergic activity, thus the low plasma PP level, the poor heart rate response and a delay in gastric emptying may be related by vagal hypofunction. Diabetic patients with only a peripheral neuropathy had a significantly more rapid gastric emptying rate than controls. The plasma PP and serum gastrin levels were higher in this group of diabetics, suggesting that disproportion of the autonomic nervous system had already occurred. This disproportion of the autonomic nervous system may be one of causes of rapid gastric emptying. And another cause may be motilin. Fasting plasma motilin level showed a high correlation with the gastric emptying rate in healthy controls, which suggests that a physiological level of motilin may accelerate gastric emptying. Thus the elevated plasma motilin levels seen in the group of diabetic patients with only peripheral neuropathy may also contribute to the rapid gastric emptying of liquid observed in this group.