

— 原著論文 —

半固形試験食を用いた ^{13}C 呼気試験による胃排出能検査の検討 -健常 volunteer による preliminary data の報告-

貝田 佐知子¹⁾, 竹林 克士¹⁾, 大竹 玲子¹⁾, 浦野 あゆみ²⁾,
西田 香²⁾, 栗原 美香²⁾, 村本 圭史¹⁾, 松永 隆志¹⁾, 森 治樹¹⁾,
徳田 彩¹⁾, 前平 博充¹⁾, 東口 貴之¹⁾, 小島 正継¹⁾, 植木 智之¹⁾,
三宅 亨¹⁾, 山口 剛¹⁾, 飯田 洋也¹⁾, 佐々木 雅也²⁾, 谷 眞至¹⁾

1) 滋賀医科大学 外科学講座
2) 滋賀医科大学医学部附属病院 栄養治療部

抄録: **背景:** 胃癌の治療においては根治切除手術が必要不可欠であるが、近年は早期胃癌、高齢者の増加に加え、腹腔鏡手術やロボット支援下手術による低侵襲化が進んでいる。一方で胃切除術後の体重減少やダンピング症候群などの生活の質を低下させる「胃切除後障害」が問題となっている。**目的:** 本試験は流動食のみでなく実際に患者が食すであろう食事にてできるだけ近づけた形態の半固形食を作成し、健常 volunteer に服用してもらい ^{13}C -acetate 呼気試験を行うことで胃排出能の評価を行うことである。**方法:** 試験は過去に行われた同様の ^{13}C -acetate 呼気試験と同様に行い、食事は半固形食を使用することで過去の報告の液状食、固形食との胃排出速度との違いを比較した。**結果:** 健常 volunteer は年齢 45(40-58)歳、男性:女性=5:15、BMI 23.1(20.2-30.5) kg/m²。Cmax の中央値は 32.4 (16.2 - 44.1) (‰), T1/2 の中央値は 36.8 (13.0 - 75.4)分であった。試験食摂取前から摂取 240 分までの呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ 排出変化量を測定したところ、ピークは摂取後 60 分であった。過去の同様の研究報告と比較すると、液状食でピークは摂取後 30 分、固形食では 80 分といずれとも異なる結果であった。**結語:** 健常 volunteer において半固形食を摂取した後の胃排出能は固形食、液状食いずれの結果とも異なるものであった。

キーワード: 胃切除後障害、胃排出速度、 ^{13}C -acetate 呼気試験

はじめに

胃癌は、世界のがん関連死亡原因の第 4 位であり、2018 年には 100 万人以上の新規患者が発生する頻度の高い疾患であり^[1]、その治療として最も効果的なものは原発巣切除である。領域リンパ節郭清を伴う胃癌根治的胃切除術は近年、腹腔鏡手術の普及やロボット手術の発展により低侵襲化が進む。当科でもロボット支援下胃切除術を導入し現在もその症例数を伸ばしている^[2]。一方で、胃を切除した後は、体重減少、食事量の減少、種々の消化器症状、ダンピング症候群といった「胃切除後障害」とよばれる様々な臨床症状を有する後遺症が出現し、患者の生活の質を低下させることが依然として問題となっている^{[3],[4]}。その原因として考えられるのは胃切除による残胃の貯留能低下と排出亢進であるが、その病態を検査するには侵襲的検査が多く、また患者個々により病期、術式、症状も様々であることからそのメカニズムを一元的に説明することは困難であった。そこで今回、我々は非侵襲的で簡

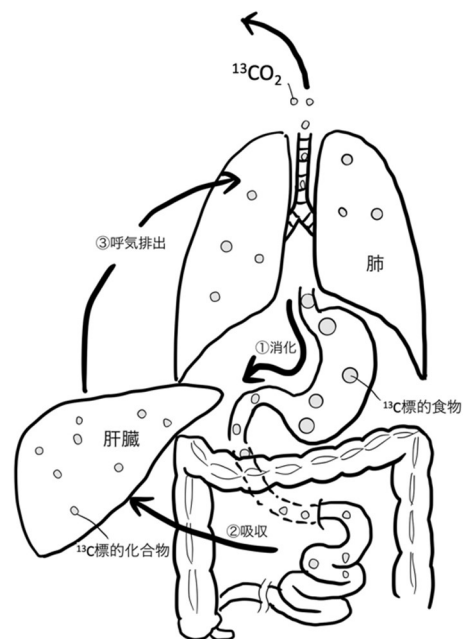


図 1 ^{13}C 呼気試験法消化管機能検査のメカニズム

Received: January 4, 2022 Accepted: February 8, 2022

Correspondence: 滋賀医科大学 外科学講座 貝田 佐知子

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 kaida@belle.shiga-med.ac.jp

便に行いうる ^{13}C 呼気試験法に着目した。 ^{13}C は炭素 (^{12}C) の非放射性・安定同位体で、 ^{13}C で標識した化合物 (固形食、流動食) を摂取することで胃からの排出、小腸からの吸収、肝臓での代謝を経て呼気中に $^{13}\text{CO}_2$ として排出される。 ^{13}C 標識物は小腸からのみ速やかに吸収されるため、呼気中の $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比の増加を見ることで標的化合物の代謝速度をはかることができる (図 1)。

今回は健常 volunteer を対照群として胃癌に対し胃切除術を施行する患者の術前、術後に ^{13}C 呼気試験法による胃排出能検査を行い、健常 volunteer、胃癌を有する患者、そして胃切除術を行った後の患者の胃排出能を評価することで胃切除後障害のメカニズムを解明することを目標として本研究を立案した。実際に胃癌患者および胃切除術後の患者に本試験を施行するにあたり、健常 volunteer の比較対照 data が必要と判断し本試験を施行したので報告する。

方法

2021年4月から6月に、40歳以上で消化器疾患を有しない健常 volunteer 20例を対象とし、身長、体重、握力、体成分分析装置 (InBody®, 株式会社インボディジャパン, 東京, 日本) による体組成測定を行った後、 ^{13}C 呼気試験法胃排出能検査を施行した。実際には栄養剤 (アイソカル100®, ネスレ日本株式会社, 神戸, 日本) 200kcal/100ml にゲル化剤 (つるりんこ®, 株式会社クリニコ, 東京, 日本)、 ^{13}C -acetate 100mg を混和した半固形試験食を摂取し、摂取前、摂取後10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 180, 240分の呼気を採取する方法で行った。呼気試験法は Japan Society of Smooth Muscle Research (JSSMR) [5] の提唱する標準法で行った。呼気中の ^{13}C の変化率を赤外分光分析装置 (図2) (POConePlus®, 大塚製薬株式会社, 東京, 日本) で測定した。呼気排出パラメータとしては、呼気中の同位体比 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 呼気中の最大同位体比 C_{max} (‰)、および Wagner-Nelson 解析法 [6] にて呼気排出量が投与量の50%となるまでの時間 (50%排出時間: T1/2) を計算した。ゲル化剤添加前の栄養剤および半固形試験食それぞれの粘度を測定した。測定機器は TVB10 型粘度計 (東機産業, 東京, 日本) を用いて行い、摂取直前まで冷蔵保存としており5分以内に提供することから5-10℃の環境下で測定することとした。

なお対象となる健常 volunteer には研究の趣旨を説明し、同意を得た。また本研究は滋賀医科大学の倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号 R2020-149)。



出典：大塚製薬株式会社HPより引用

図2. POConePlus®

結果

健常 volunteer は年齢 45 (40-58) 歳、男性:女性=5:15、Body Mass Index (BMI) 23.1 (20.2-30.5) kg/m^2 。胃腸疾患を有さず、消化器疾患の手術を受けていない (虫垂炎を除く)。 C_{max} の中央値は 32.4 (16.2-44.1) (‰) であった。ゲル化剤添加前の栄養剤および半固形試験食それぞれの粘度は以下のとおりであった。

アイソカル 100® : 60rpm/1分 57.7 mPa-s (8.1℃)
半固形食 : 60rpm/1分 4660 mPa-s (8.4℃)

試験食摂取前から摂取後 10-240 分までの呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ 排出変化量は図 2 に示す通りであった。T1/2 の中央値は 36.8 (13.0-75.4) 分であった。

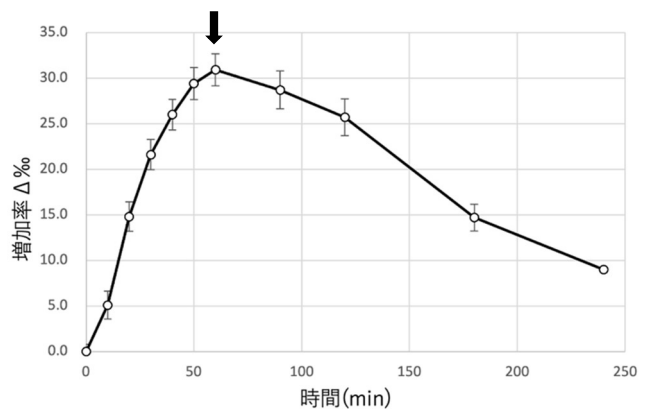


図 3. ^{13}C 呼気ガスによる半固形食の胃排出能検査 (→: 増加率のピーク) 値は中央値 (SEM)。

このように、半固形食では胃排出のピークは 60 分の位置にあることがわかる (図 3→)。

考察

胃切除による胃切除後障害は残胃の貯留能低下と排出亢進によって起こると考えられるが、これらを評価することは容易ではない。造影剤を内服して透視検査を行うことや、ラジオアイソトープを内服させシンチレーションカメラで胃を経時的に測定する方法 (RI 法) [7] などがあるが、いずれも被爆や毒性など患者への侵襲がデメリットとなる。これに比べ ^{13}C 呼気試験法は JSSMR が提唱し多施設共同研究でも用いられている標準的な検査法 [5] であり、非侵襲的で簡便な検査である一方で、呼気が検体であることからその再現性や正確性が問題となる。得られた呼気中の微量な $^{13}\text{CO}_2$ の割合から胃の排出能、貯留能を Wagner-Nelson 解析法 [6] を用いることで RI 法と同等の信頼性で解析できることを報告し、 ^{13}C 呼気試験への信頼度が高まった歴史がある。本研究では、検査食を液体ではなくより日常の食事で胃内に流入する形態に近い半固形食を使用することで、残胃から重力で自然に流れ出る排出ではなく実際に食物を腸へ排出するために必要な機能を測定す

ることとした。過去の本学からの報告^{[8],[9]}では液状食、および固形食による同等の試験が行われており、この結果を今回の結果と重ねることで再検討したところ、ピークは液状食で30分、固形食では80分の位置に見られた(図4)。このことから食事を液状から半固形、さらに固形へと近づけることで胃排出のピークは遅くなることが推察された。

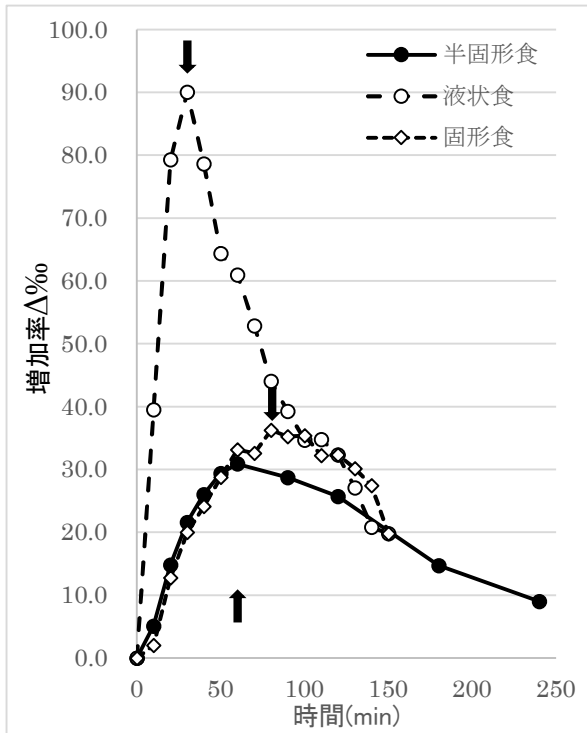


図4. ¹³C呼気ガスによる液状食、半固形食、固形食の胃排出能検査(→:増加率のピーク)(文献[7],[8]より引用)

半固形食による¹³C呼気試験の試みは過去には食道癌術後の胃管再建症例の検討で行われている^[10]が、胃癌に対する胃切除後の検討としては未だ行われていない。また本研究は将来的には胃切除術後患者を全例調査し、術後1ヶ月のみならず6ヶ月、12ヶ月も測定することで術後の継時的な残胃排出能の推移を観察するものであるが、今回の報告では健常 volunteer のみの

preliminary dataとなっている。本結果をもとに、今後の検討では胃癌患者の術前、および術後1,6,12ヶ月後でどのような違いが出るかについて、比較検討が可能である。さらに将来的には種々の消化器疾患や代謝性疾患、胃運動機能異常の検出に、簡便かつ非侵襲的な検査として臨床的に有用と考える。

結語

健常 volunteer において半固形食を摂取した後の胃排出能は固形食、液状食いずれの結果とも異なるものであった。今後は胃癌患者について症例を集積して比較検討する必要がある。

文献

- [1] Bray F, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6):394-424, 2018.
- [2] 貝田佐知子、谷眞至. 当院におけるロボット支援下胃切除の導入と初期成績の報告. *滋賀医科大学雑誌*.32(1)11-14,2019.
- [3] 中田浩二、羽生信義.胃切除後障害の総論.「胃癌術後評価を考える」ワーキンググループ/胃外科・術後障害研究会(編); 外来診療・栄養指導に役立つ胃切除後障害診療ハンドブック.南江堂.2-8,2015.
- [4] Eagon JC, Kelly KA. Postgastrectomy syndromes. *Surg Clin N Am* 72:445-65,1992.
- [5] Sanaka M, Nakada K. Stable isotope breath tests for assessing gastric emptying: A comprehensive review. *J Smooth Muscle Res* 46:267-80, 2010.
- [6] Sanaka M, Nosaka C. The Wagner-Nelson method makes the [¹³C]-breath test comparable to radioscintigraphy in measuring gastric emptying of a solid/liquid mixed meal in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34:641-4, 2007.
- [7] 金泉年郁, 白鳥常男. RI による胃内容排出検査の概説と解決すべき問題点. *J. Smooth Muscle Res.* 30: 1-8, 1994.
- [8] 佐々木雅也, 馬場忠雄.安定同位元素(¹³C)を用いた呼気試験. *最新医学*.60(4)41-46, 2005.
- [9] 石塚泉, 馬場忠雄.¹³C-化合物を用いた胃排泄能検査. *臨消内科* 17:1769-1776,2002.
- [10] Ryotokuji T, Kawano T. Use of the ¹³C breath test to assess late dumping after esophagectomy and subsequent gastric tube reconstruction for esophageal cancer. *J Med Dent Sci* 66:65-73, 2019.

Gastric emptying capacity test by ^{13}C breath test using semi-solid test meal - Report of preliminary data by healthy volunteers -

Sachiko KAIDA¹⁾, Katsushi TAKEBAYASHI¹⁾, Reiko OHTAKE¹⁾, Ayumi URANO²⁾, Kaori NISHIDA²⁾, Mika KURIHARA²⁾, Keiji MURAMOTO¹⁾, Takashi MATSUNAGA¹⁾, Haruki MORI¹⁾, Aya TOKUDA¹⁾, Hiromitsu MAEHIRA¹⁾, Takayuki HIGASHIGUCHI¹⁾, Masatsugu KOJIMA¹⁾, Tomoyuki UEKI¹⁾, Toru MIYAKE¹⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾, Hiroya IIDA¹⁾, Masaya SASAKI²⁾ and Masaji TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Division of Medical Nutrition, Shiga University of Medical Science Hospital

Abstract Background: Radical resection surgery is essential in the treatment of gastric cancer. However, in recent years, in addition to an increase in the number of early-stage gastric cancers and elderly patients, minimally invasive surgery using laparoscopic or robotic gastrectomy has become popular. With this, post-gastrectomy syndromes that reduce patients' quality of life, such as weight loss and dumping syndrome, have become a problem. However, the mechanism responsible for these disorders remains unclear. **Purpose:** In this study, we prepared not only a liquid diet but also a semi-solid diet that was as close as possible to the actual diet that patients would eat. **Materials and Methods:** The ^{13}C -acetate breath test was performed as described in other studies with a semi-solid diet, and the difference in gastric evacuation rate between the liquid and solid diets reported in previous studies was compared. **Results:** Forty-five healthy volunteers were included (age range: 40–58 years, male: female = 5:15, Body Mass Index [BMI] 23.1 [range: 20.2–30.5] kg/m^2). The median C_{max} and median $\text{T}_{1/2}$ was 32.4 (range: 16.2–44.1) % and 36.8 (range: 13.0–75.4) minutes, respectively. The change in $^{13}\text{CO}_2$ emission in exhaled air from before to 240 minutes after ingestion of the test meal was measured, with the peak being 60 minutes after ingestion. A similar study reported the peaks occurred 30 and 80 minutes after ingestion for the liquid and solid diets, respectively. **Conclusion:** Gastric emptying in healthy volunteers after ingestion of a semi-solid diet differed from that after ingestion of solid or liquid diets—the original diets. In the future, more gastric cancer patients must be evaluated in comparative studies.

Keyword Gastric emptying rate, Post gastrectomy syndrome, ^{13}C -acetate breath test