透析患者における胃排出能の検討

伊藤 正典 畠山 収一 久慈 一英 宮内 勉
 森 保人 伊藤 利之 北野 博嗣 泊 康男
 紺井 一郎* 竹田 亮祐*

公立学校共済組合北陸中央病院内科 金沢大学第2内科*

key words : 血液透析, 胃排出能, 自律神経障害, 糖尿病性腎症

〈要旨〉

維持血液透析患者を対象として、アイソトープ法による胃排出能 (GE) を測定し、胃運動機能を評価し、さらに自律神経機能および消化管ホルモンの関連を検討したので報告する。

当院における維持血液透析患者 25 例を対象として、糖尿病性腎症に由来する DM 群 8 例 (男 5 例, 女 3 例, 平均年齢 51.4 歳), 非 DM 群 17 例 (男 9 例, 女 8 例) の 2 群に分け以下の検討を行った。GE の検討では、固形食としてオムレツ食、液体食として市販流動食に、それぞれ ^{99m}Tc スズコロイドを混合したものをを用いた。固形食は、摂食後 60 分の胃内 RI 残存率 (GR), 液体食は、胃内 RI 半減時間 ($T_{1/2}$) を GE の指標とした。なお、健常人 6 例を対照群として同様の検討を行った。自律神経機能の評価は、心電図 R-R 間隔変動係数 ($\text{CV}_{\text{R-R}}$) を計測して、正常健常人 145 例より求めた各年代別の平均値から、 -1SD 以下を自律神経障害 (AD) 群とした。また、消化管ホルモンとして、血清ガストリンおよび血漿モチリンを測定し、GE との関連を検討した。

固形食 GR は、DM 群で平均 $72.0 \pm 11.3\%$ と、非 DM 群 $59.2 \pm 14.3\%$ 、健常者群 $50.1 \pm 9.9\%$ の 2 群に比べ有意に高値をとった。一方、液体食 $T_{1/2}$ は DM 群で平均 162.3 分、非 DM 群で 103.1 分といずれも、健常者群平均 49.5 分と比較して有意に高値を示した。なお、GR と $T_{1/2}$ の間には有意な負の相関関係が見られた。 $\text{CV}_{\text{R-R}}$ の結果から、DM 群では全例が AD 群に属し、GE 遅延と AD との関連が示唆された。非 DM 群でも 43.8% が AD 群に属したが、GE との有意な関連は認められなかった。また、ガストリンおよびモチリンの血中レベルと GE との間に有意な相関関係は見られなかった。

以上、DM 群では固形食、液体食ともに、GE 遅延が認められ、その成因に自律神経障害の関与が示唆された。一方、非 DM 群でも液体食 GE は遅延しており、胃運動機能は障害されている可能性が示唆されたが、自律神経障害以外の要因を検討する必要があると思われた。

Assessment of gastric emptying in hemodialysis patients

Masanori Itoh, Shuichi Hatakeyama, Kazuhide Kuji, Tsutomu Miyauchi, Yasuhito Mori, Toshiyuki Itoh, Hiroshi Kitano, Yasuo Tomari, Ichirou Koni*, Ryoyu Takeda*

Department of Internal Medicine, Hokuriku Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers ; Second Department of Internal Medicine, Kanazawa University*

In order to evaluate gastric motility in patients undergoing hemodialysis (HD), we measured gastric emptying (GE) in 25 HD patients (8 diabetics, 17 non-diabetics) by the radioisotope method. Autonomic nerve function and gut hormone levels were also examined.

^{99m}Tc -labeled solid and liquid meals were used for the estimation of GE. Percentage of gastric retention (GR) of RI at 60 min after ingestion of a solid meal, and the half time ($T_{1/2}$) of a labeled liquid meal were used as indicators marker of GE. GE was also measured in 6 normal controls. Autonomic nerve function was evaluated by the RR interval on an electrocardiogram ($\text{CV}_{\text{R-R}}$), and gut hormone, gastrin and motilin levels were measured

伊藤 正典 現 金沢大学第2内科 〒920 金沢市宝町 13-1 (0762-62-8151)

(受付: 平成 3 年 12 月 9 日, 受理: 平成 4 年 7 月 8 日)

before starting hemodialysis.

A significant positive relationship was observed between the value of GR of a solid meal and the $T_{1/2}$ of a liquid meal. The values of GR of a solid meal in HD diabetics ($72.0 \pm 11.3\%$) were significantly higher than those in HD non-diabetics ($59.2 \pm 14.3\%$) and controls ($50.1 \pm 9.9\%$). The mean values of $T_{1/2}$ of a liquid meal were 103.1 min in HD non-diabetics, and 162.3 min in HD diabetics, which were significantly higher than the values in controls (mean 49.5 min). There was no significant relationship between GE and gut hormone level in either group. Although there was no relationship between GE and CV_{R-R} in HD non-diabetics, autonomic nerve dysfunction as evaluated by CV_{R-R} was observed in all HD diabetics.

It is suggested that in HD diabetics autonomic nerve dysfunction might result in disturbed GE of both solid and liquid meals. In HD non-diabetics, the pathogenesis of disturbed GE should be further investigated.

はじめに

慢性腎不全患者，殊に透析患者においては，食欲不振，悪心，便秘などの消化器症状が高頻度にみられ，それが低栄養状態につながっている．消化管運動は自律神経により支配されているが，透析患者においては，自律神経障害の存在を示唆する所見が多くみられており¹⁻³⁾，今回，アイソトープ法による胃排出能検査を行って，胃運動機能を検討したので報告する．

対象と方法

当院における維持血液透析患者男 14 例，女 11 例，計 25 例を対象とした．これを糖尿病群 8 例 (DM 群：男 5，女 3) と，非糖尿病群 17 例 (非 DM 群：男 9，女 8) の 2 群に分け，以下の検討を行った．DM 群，非 DM 群各々の平均年齢は 65.8 歳および 51.4 歳であり，平均透析期間は，30.0 か月および 90.8 か月であった．DM 群は，非 DM 群に比べ有意に年齢は高値であり，透析期間は有意に短く，全例 Scott II 以上の網膜症を有していた．8 例中 5 例がインスリン療法中であり，また 1 例が経口血糖降下剤を内服していた．

1. 固形食胃排出能の検討

患者は，通常の朝食を摂った後に絶食とし，検査終了まで昼食は待機させ，正午から午後 1 時の時間帯で検査を行った．鶏卵 2 個中に ^{99m}Tc スズコロイド 185 MBq を混合して調理したオムレツと，トースト 1 枚計約 250 kcal を摂取させ，摂食後，患者腹側にガンマカメラを設置して，臥位の姿勢で連続的に胃内の RI カウントを測定した．なお，摂食中の飲水は特に制限せず，また摂食時間も特に制限しなかった．計測時間は最低 90 分間実施したが，既知のごとく，固形食の胃排出には lag time が存在するため，胃排出能の指標として，摂食後 60 分後の胃内 RI 残存率 (GR) を用いた．

2. 液体食胃排出能の検討

液体食は，固形食と同じ条件で三和化学社製サンエット-A (Sanet-A®) 200 ml 中に，固形食と同じく， ^{99m}Tc -スズコロイド 185 MBq を混合して，患者に飲食させ，

固形食と同じく臥位にて胃内 RI カウントを連続的に測定した．排出能の指標は胃内 RI の半減時間 ($T_{1/2}$) を用いた．なお，固形食，液体食とも，明らかな胃腸疾患のない健常人 6 例を対照として同様の検討を行った．

3. 心電図 R-R 間隔変動係数 (CV_{R-R} 値) の検討

簡便かつ非侵襲的，定量的に自律神経機能を評価する目的で，心電図 CV_{R-R} を検討した．透析開始前に，約 10 分間の安静後に心電図を記録し，フクダ電子社製 FCP-3000 により， CV_{R-R} を求めた．1 か月毎に計 3 回測定し，平均値をとった． CV_{R-R} は，加齢とともに低下することが報告されており^{2,3)}，当院におけるドッグ受診者のうち，明らかな不整脈，糖尿病歴のなかった 145 名を対象として CV_{R-R} を計測し，各年代別に平均値および標準偏差 (SD) を求めた．これを対照として， -1SD 以下を自律神経障害 (AD) 群とした．

4. ガストリン，モチリン測定

ガストリンおよびモチリンは生理作用として，胃運動を促進する．透析患者では，血清ガストリンの高値をとる症例が存在し，その成因に腎での排泄低下が考えられている⁴⁾．このことから今回，透析前に採血を行い，血清ガストリン値，および血漿モチリン値を RIA 法にて測定し，胃排出能との関連を検討した．なお数値は，平均値 $\pm$ 標準偏差 (mean $\pm$ SD) で表示し，群間の比較は Student's t-test を用い， $p < 0.05$ をもって有意とした．

結果

1. 固形食胃排出能

今回検討した試験食摂取後 60 分の胃内残存率 (GR) の結果を図 1 に示す．DM 群で平均 $72.0 \pm 11.3\%$ であったのに対し，非 DM 群 $59.2 \pm 14.3\%$ ，対照群 $50.1 \pm 9.9\%$ となり，DM 群では他 2 群に比較して有意に高値を示した．なお非 DM 群においては，対照群と有意差はなかったものの高値をとる傾向が認められた．

2. 液体食胃排出能

図 2 に結果を示す．液体食摂取後の半減時間 $T_{1/2}$ は，DM 群，非 DM 群ともかなりばらつきが多いものの，

図 1 Gastric retention rate of the solid meal

図 3 Relationship between emptying of solid meal (GR) and liquid meal ($T_{1/2}$)

図 2 Gastric emptying half time of the liquid meal

図 4 Relationship between CV_{R-R} and gastric emptying

DM 群で平均 162.3 ± 74.8 分，非 DM 群で 103.1 ± 78.2 分といずれも正常対照 49.5 ± 12.6 分と比べ有意に高値を示した。しかし，非 DM 群と DM 群の間に有意差は認められなかった。

固形食 GR と，液体食 $T_{1/2}$ との間には図 3 に示すごとく， $r = 0.548$ と正の相関関係がみられ，胃排出遅延患者では，固形食，液体食ともに障害されている可能性が考えられた。

3. CV_{R-R} と胃排出能との関連について

図 4 に固形食および液体食胃排出能と CV_{R-R} との関係について示した。図 4 左に示すように，固形食 GR と CV_{R-R} との間には， $r = -0.525$ と有意な負の相関関係が見られ， CV_{R-R} の低下している患者ほど GR は高値をとることが示された。しかし，図 4 右に示すように， CV_{R-R} は液体食半減時間との間には有意な相関関係は見られなかった。なお，非 DM 群の 1 例で CV_{R-R} が

表 The mean value of CV_{R-R} in controls

Age	N	Male	Female
～30	15	4.17 ± 0.49	5.52 ± 1.27
31～40	28	4.56 ± 1.22	4.44 ± 1.27
41～50	38	4.26 ± 1.13	4.32 ± 1.21
51～60	38	3.76 ± 1.23	3.84 ± 0.99
61～	26	2.56 ± 0.93	2.71 ± 1.11

4.59%と高値をとっていたが，棄却検定では有意に棄却されなかった点を附記する。次に，正常対照群より求めた各年代別の CV_{R-R} の平均値を表に示した。従来の報告どおり，加齢とともに CV_{R-R} は低下する傾向を示した。これをもとに， $-1SD$ 以下を自律神経障害群 (AD 群) とすると，DM 群では 8 例全例が AD 群に属した。このことから，AD の存在が，DM 群における胃排出遅延に関与している可能性が示唆された。一方，非 DM 群では 17

図5 胃排空性AD(+)群とAD(-)群の非糖尿病患者

例中7例(43.8%)がAD(+)となった。このことから非DM群においてもADの有無が、胃排出能に影響を及ぼしているかどうかについて検討した。しかし図5に示すごとく、非DM群においては、固形食GR、液体食 $T_{1/2}$ ともに、AD(+)群とAD(-)群の間に有意な差はなく、図2で示された非DM群における有意な液体食排出遅延については、自律神経障害以外の因子も考える必要があると考えられた。

4. 消化管ホルモンと胃排出能との関連について

透析前採血により求めた血清ガストリン値の平均は、非DM群で 869.8 ± 1362.6 pg/ml、DM群で 352.8 ± 278.9 pg/mlとなり、両群に有意差はなかった。一方、血漿モチリン値についても、非DM群で 227.2 ± 176.9 pg/ml、DM群で 354.5 ± 282.8 pg/mlとこちらも有意差はなかった。図6にガストリンおよびモチリン値を固形食GRとの相関関係を示したが、ともに有意な相関関係は得られなかった。液体食 $T_{1/2}$ との間にも同様に有意な相関関係は得られなかった。

考察

慢性腎不全患者、とくに血液透析患者においては、食欲不振、嘔気、便秘などの消化器症状が高頻度に見られる。殊に糖尿病性腎症由来の透析患者においては、その症状が高度で、治療に難渋するばかりか、栄養不良状態が進行し、生命予後に影響を及ぼす可能性もある。近年、器質性病変を認めないにもかかわらず、上腹部不定愁訴を訴える病態について、Non ulcer dyspepsiaという概念が提唱され⁹⁾、その成因に、自律神経障害による消化管運動異常が指摘されている。透析患者においては、尿毒症性神経症の1つの分症として自律神経障害が存在することについて報告が多いが¹⁻³⁾、胃運動機能を検討した報告は少ない^{6,7)}。このことから、今回、我々はアイソト

図6 Relationship between gastric emptying and gut hormone levels in HD patients

プ法による胃排出能(GE)を検討した。現在、胃運動機能の評価法として、GE測定が最も頻繁に使用されており、糖尿病をはじめ各種疾患での報告⁸⁻¹⁴⁾が見られる。GE測定法については、アイソトープ法および、アセトアミノフェン法が代表であるが、後者の方法は、アセトアミノフェンが肝でグルクロン酸抱合をうけ、腎へ排泄されるため、腎機能の廃絶した透析患者においては血中レベルが高値をとる可能性がある。また、アセトアミノフェンの副作用を防ぐため、検査は透析前に実施する方が安全であると、宍戸ら⁹⁾は報告している。一方、アイソトープ法は、再現性も高く、透析患者に実施しても、大きな侵襲にはならない点ですぐれていることから、アイソトープ法によりGEを評価した。

さて、今回の結果では、DM群では、固形食、流動食ともに健常人と比較して、GE遅延が認められた。自律神経機能の検査法である心電図 CV_{R-R} の検討においても、DM群では全例が-1SD以下の値をとり、自律神経障害(AD)が存在すると考えられたことから、DM群ではADとGE遅延との関連が示唆された。糖尿病患者において、GE遅延を認めた報告は多く⁸⁻¹³⁾、その成因にADの関与も示唆したものも多い。Looら⁹⁾は、糖尿病患者のGEは、神経障害が高度になれば、固形食、液体食ともに障害されると報告していることから、今回検討したDM群においては、高度の自律神経障害が存在すると推定される。アセトアミノフェン法を用いて、透析患者のGEを検討した宍戸ら⁹⁾も、DM透析患者でのGE遅延を報告している。なお、DM群は高齢患者が多かったため、加齢のGEに及ぼす影響も検討する必要がある。Mooreら¹⁵⁾の検討では、老年者の液体食の胃排出能は若年者と比較して、有意に遅延していたが、固形食排出には有意差はみられておらず、今回のDM群のGEの結果は加齢のみでは説明できないと考えられる。

一方、非 DM 群については、液体食では健常人と比較して、有意な排出遅延が認められた。しかし、 CV_{R-R} に基づく AD の有無では特に有意差を見出せなかった。従来の報告では、非 DM 群については、GE 遅延の有無については意見が一致していない^{7,16)}。今回の結果からは、自律神経障害以外の因子の関与も GE 遅延の機序として考える必要があると思われる。その 1 つとして、消化管ホルモンの GE に及ぼす影響を検討した。糖尿病患者を対象とした検討では、中目ら¹⁷⁾はモチリンとの関連を、また、鈴木ら¹²⁾はガストリンと GE との関連を示唆しているが、今回は有意な関連は認められなかった。ただし、今回の採血は透析前の採血であり、試験食摂取中のデータではないため、この点についてはさらに検討が必要である。また、Siamopoulos ら¹⁸⁾は透析患者の食道運動機能の低下を報告しているが、その成因の 1 つに平滑筋障害の存在を示唆しており、尿毒症性筋症も GE 遅延に関係している可能性も考えられる。

なお、消化管運動異常に対する薬物治療として、metoclopramide や domperidone などに加え、コリン作働性ニューロンからのアセチルコリン放出を促進する cispripide も高い有効性が指摘され、透析患者に使用した報告も見られる¹⁹⁾。今後、薬剤投与での GE の変化も検討する必要があると思われる。

まとめ

1. DM 群では、固形食、液体食ともに胃排出遅延が認められた。 CV_{R-R} の結果からは、全例が自律神経障害を持つことが示唆され、胃排出遅延も自律神経障害の反映と思われた。

2. 非 DM 群では、液体食で有意な排出遅延がみられたが、 CV_{R-R} の低下の有無との間には有意な関係は見られなかった。

3. 今回の検討では、透析患者の血中ガストリンおよびモチリン値と、胃排出能との間には、有意な関連は見られなかった。

本文の要旨は、第 36 回日本透析療法学会総会(神戸, 1991)において発表した。

文献

- Bondia A, Taberner JM, Macias JF, Martin-Luengo C: Autonomic nervous system in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2: 174-180, 1988
- 石原 哲, 前田真一, 小林 寛, 清 正夫, 羽鳥浩司, 鈴木広明, 北島和一, 看日善男, 小林克寿, 斉藤昭弘, 西浦常雄: 慢性腎不全患者の自律神経障害一心電図 R-R 間隔を指標として一. 透析会誌 19: 905-909, 1986
- 大野 敦, 金澤 昭, 植木彬夫, 伊藤久雄: 慢性血液透析患者の自律神経障害一心電図 R-R 間隔変動係数と自律神経自覚症状スコアを用いた検討一. 自律神経 26: 440-445, 1989
- 武藤重明, 浅野 泰, 宮田正夫: 慢性腎不全とガストリン. 腎と透析 19: 595-601, 1985
- 原澤 茂: 胃の運動異常. 臨床消化器内科 4: 223-234, 1989
- 穴戸 洋, 藤倉良裕, 我妻慎一, 関野 宏, 二木 源, 門間弘道, 高橋 寿, 安海 清, 浅木 茂, 後藤由夫: 慢性透析患者の胃排出能, 小腸透過時間の検討. 透析会誌 19: 819-825, 1986
- Wright AR, Clemente R, Wathen R: Gastric emptying in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Arch Intern Med* 144: 495-496, 1984
- Loo FD, Palmer DW, Soergel KH, Kalbfleisch JH, Wood CH: Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 86: 485-494, 1984
- Varis K: Diabetic Gastroparesis. *Scand J Gastroenterol* 24: 897-903, 1989
- Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LMA, Chatterton BE, Shearman DJC: Gastric and esophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 32: 151-159, 1989
- 林 善峰, 本郷道夫, 佐竹賢三, 豊田隆謙, 後藤由夫, 奥山信一: 糖尿病患者における胃排出能の検討. 日消誌 84: 1-5, 1987
- 鈴木吉彦, 松岡健平: 糖尿病胃症に及ぼす糖尿病性神経障害と血糖コントロールの影響. 糖尿病 33: 635-640, 1990
- 荒木一郎: 糖尿病に伴う胃排出障害の病因に関する研究. 十全医学会雑誌 97: 204-217, 1988
- Domstad PA, Shin W, Humphries L, Deland FH, Digenis GA: Radionuclide gastric emptying studies in patients with anorexia nervosa. *J Nucl Med* 28: 816-819, 1987
- Moore JG, Tweedy C, Christian PE, Datz FL: Effect of age on gastric emptying of liquid-solid meals in man. *Dig Dis Sci* 28: 340-344, 1983
- Sevy N, Snape JW: Gastrointestinal abnormalities In "Textbook of Nephrology" ed Massry

- SG, Glasscock RJ, pl211~1212, Williams & Wilkins Baltimore, 1989
- 17) 中目千之, 赤井裕輝, 本郷道夫, 今井信行, 豊田隆謙, 後藤由夫, 奥口文宜, 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
- 18) Siamopoulos KC, Tsianos EV, Dardamonis M, Bercos C : Esophageal dysfunction in chronic hemodialysis patients. Nephron 55 : 389-393, 1990
- 19) Lazarovits IA, Page D : Intraperitoneal cisapride for the treatment of diabetes with gastroparesis and end-stage renal disease. Nephron 56 : 107-109, 1990