

## 安定同位元素<sup>13</sup>Cによる膵頭十二指腸切除術後の 脂肪消化吸収能の検討

千葉大学第2外科, 千葉県ガンセンター外科\*

坂本 昭雄 碓井 貞仁 豊泉惣一郎  
高石 聡 鍋谷 圭宏 奥山 和明  
小野田昌一 磯野 可一 竜 崇正\*

安定同位元素<sup>13</sup>C標識中鎖脂肪を用いて、膵頭十二指腸切除術後症例の脂肪消化吸収能を胃切除術後症例を対照として比較検討した。<sup>13</sup>C-octanoic acid 呼気テスト法による<sup>13</sup>C呼気中回収率は胃切除術群 $19.2 \pm 3.6\%$ に対し、膵頭十二指腸切除術群では $15.4 \pm 4.9\%$ と低下を認めたが有意の差は認められなかった。一方<sup>13</sup>C-trioctanoic acid 呼気テスト法による<sup>13</sup>C呼気中回収率は胃切除術群 $16.0 \pm 5.0\%$ に対し、膵頭十二指腸切除術群では $5.1 \pm 3.6\%$  ( $p < 0.01$ )と有意の低下が認められ、膵頭十二指腸切除術後症例では膵外分泌機能低下に起因する脂肪の消化能が低下していることが示唆された。

**Key words:** fat digestion and absorption after pancreatoduodenectomy, <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test, <sup>13</sup>C-trioctanoic acid breath test

膵頭十二指腸切除術後には、消化吸収能の低下によると思われる難治性の下痢や時に栄養不良による腹水や浮腫を来す症例が認められる。それら症例には長期にわたって経過観察を行う必要があるが、消化吸収能の把握や下痢の成因の鑑別は治療を行うに当たって有用なものと思われる。栄養素のなかでも脂肪は特に消化吸収能の影響を受けやすいものであり、従来放射性同位元素標識脂肪を用いた脂肪消化吸収試験が広く行われてきたが、この方法は放射能による汚染や被爆が大きな問題となっている。一方安定同位元素標識化合物は被爆や汚染の心配がなく安全に使用できることより、近年さまざまな代謝動態の測定に用いられるようになってきた。われわれは今回新しい消化吸収試験法として安定同位元素<sup>13</sup>Cで標識された中鎖中性脂肪および中鎖脂肪酸を用いて、膵頭十二指腸切除術後の脂肪消化吸収能の検討を行った。

### 対 象

膵頭十二指腸切除術を施行した18例(膵癌6例, 胆管癌8例, 乳頭部癌13例, 慢性膵炎1例)と対照として胃癌で幽門側胃切除術を施行した14例の計42例を対象とした。年齢は膵頭十二指腸切除例 $62.7 \pm 9.4$ 歳, 胃

切除例 $58.7 \pm 7.6$ 歳であり両群間には有意差は認められない。再建術式は膵頭十二指腸切除術ではChild変法20例, 今永変法8例で, 胃切除術ではBillroth I法12例, Billroth II法2例であり, いずれの症例も肝機能に異常は認められなかった。

### 方 法

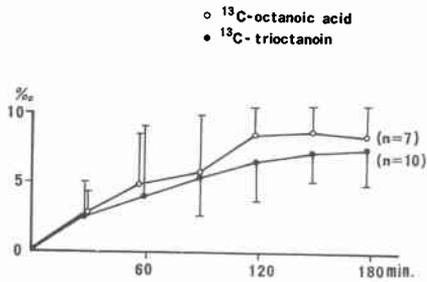
検査前夜から絶食とし, 試験当日に<sup>13</sup>C-trioctanoic acid ( $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6^{13}\text{COOCH}_2)_2\text{CHOO}^{13}\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ ) もしくは<sup>13</sup>C-octanoic acid ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6^{13}\text{CO}_2\text{H}$ ) (KOR, USA) 1mg/kg. BW と負荷食として中鎖中性脂肪15g(マックエイト, 明治乳業)をとともに経口投与した。投与後3時間まで30分間隔で各5分間呼気をテトラバッグ(ガスクロ工業)に採取し, そのうち100mlを真空バイアル(昭光通商)に密閉し, DELTA型質量分析型(Finigan Matt, USA)により呼気中の<sup>13</sup>C存在比を測定した。また $\dot{V}\text{CO}_2$ はレスピロモニターRM200(ミナト医科)により測定した。呼気中<sup>13</sup>C存在比と $\dot{V}\text{CO}_2$ より<sup>13</sup>C標識脂肪投与後3時間の呼気中<sup>13</sup>C回収率を求めた。また膵頭十二指腸切除例中9例にD-xylose(和光純薬)25g吸収試験, および12例に便中キモトリプシン活性(Chymotrypsin test, ベーリン・ガーマンハイム山之内)の測定を行った。

### 結 果

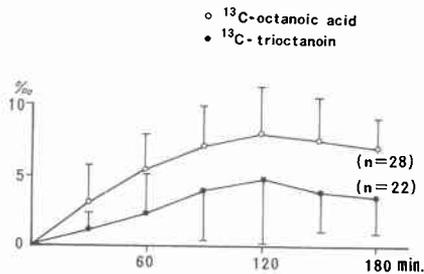
胃切除例の<sup>13</sup>C-octanoic acid, trioctanoic acid 投与後の

<1989年10月11日受理>別刷請求先: 坂本 昭雄  
〒280 千葉市亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第2外科

**Fig. 1** Time-course of <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> production after <sup>13</sup>C-labeled lipids substrates oral administration in gastrectomized patients.



**Fig. 2** Time-course of <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> production after <sup>13</sup>C-labeled lipids substrates oral administration in pancreatoduodenectomized patients.

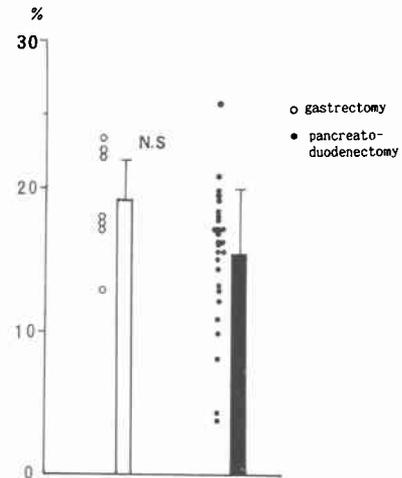


呼気中<sup>13</sup>C存在比の経時的推移をみると、<sup>13</sup>C-octanoic acid 投与群では投与120分以後 plateau となった。<sup>13</sup>C-trioctanoin 投与後の<sup>13</sup>C存在比の推移は<sup>13</sup>C-octanoic acid と同様の傾向であった (Fig. 1)。

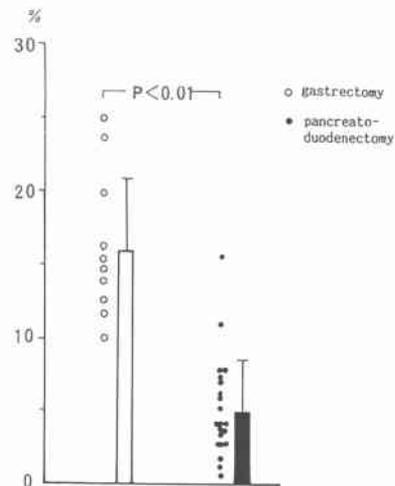
同様に膵頭十二指腸切除例の呼気中<sup>13</sup>C存在比をみると、<sup>13</sup>C-octanoic acid 投与後は Fig. 1 に示した胃切除例と同様の推移を示したが、最高値は120分後で  $8.0 \pm 3.5\%$  と胃切除術症例にくらべてわずかに低くなっていた。一方<sup>13</sup>C-trioctanoin 投与後の<sup>13</sup>C存在比は胃切除例に比べて著明に低下しており、最高値も  $3.0 \pm 2.3\%$  と低値で推移した (Fig. 2)。

<sup>13</sup>C-octanoic acid と<sup>13</sup>C-trioctanoin 投与後3時間の呼気中回収率を胃切除例と膵頭十二指腸切除例で比べてみると、Fig. 3 に示すごとく<sup>13</sup>C-octanoic acid 投与後では胃切除例の呼気中回収率が  $19.2 \pm 3.6\%$  であるのに対し、膵頭十二指腸切除例では  $15.4 \pm 4.9\%$  と低かった。一方<sup>13</sup>C-trioctanoin 投与後では、胃切除術症例が  $16.0 \pm 5.0\%$  であるのに比べ膵頭十二指腸切除例では  $5.1 \pm 3.6\%$  と有意 ( $p < 0.01$ ) に低下していた (Fig. 4)。

**Fig. 3** %dose recovery into the expired breath after <sup>13</sup>C-octanoic acid oral administration.



**Fig. 4** %dose recovery into the expired breath after <sup>13</sup>C-trioctanoin oral administration.

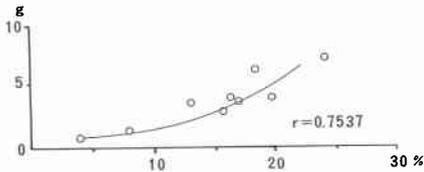


消化吸収試験として広く行われている25g D-xylose 吸収試験および便中キモトリブシン活性と<sup>13</sup>C-octanoic acid と<sup>13</sup>C-trioctanoin 呼気中回収率との相関を膵頭十二指腸切除例でみてみると、Fig. 5 に示すごとく25g D-xylose 吸収試験と<sup>13</sup>C-octanoic acid 呼気中回収率との間には有意 ( $p < 0.05$ ) の相関が認められた。また Fig. 6 で示す便中キモトリブシン活性と<sup>13</sup>C-trioctanoin 呼気中回収率との間にも有意 ( $p < 0.05$ ) の相関が認められた。

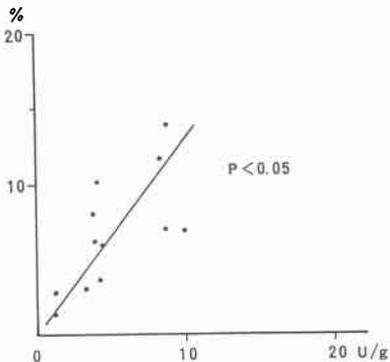
#### 考 察

脂肪消化吸収試験の基本は balance study であり、

**Fig. 5** Correlation between 25g D-xylose absorption test (g) and %recovery of  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid into the expired breath after pan-creatoduodenectomy.



**Fig. 6** Correlation between fecal chymotrypsin activity (U/g) and %recovery of  $^{13}\text{C}$ -trioctanoin into the expired breath after pan-creatoduodenectomy.



従来一定の食事を試験食として1週間ほど投与して脂肪の出納をみる方法が行われていたが、手技が煩雑であるためそれに代わり放射性同位元素を用いる方法が行われるようになった。1949年Rutenburgら<sup>1)</sup>は $^{131}\text{I}$ -trioleinによる脂肪消化吸収試験を動物を用いて試みており、臨床的にはStanleyら<sup>2)</sup>が行って以来 $^{131}\text{I}$ 標識脂肪によるbalance studyが盛んに行われるようになってきた。本邦でも増田ら<sup>3)~7)</sup>や細田ら<sup>8)~10)</sup>により消化吸収異常の病態解明に関する数多くの業績が報告されている。一方便や尿などの採取を行わないより簡便な方法として1962年Schwabeは $^{14}\text{C}$ 標識脂肪投与後の呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ を測定することにより脂肪の消化吸収状態を検討した。これら放射性同位元素標識脂肪による脂肪消化吸収試験は、食事によるbalance studyに比べて手技が簡単であるが、一方で放射能汚染や被爆、さらには保存中の放射能活性低下などの問題点が存在する。近年放射性同位元素に代って安定同位元素 $^{13}\text{C}$ で標識された脂肪を用いた消化吸収試験が試みられるようになってきた。安定同位元素 $^{13}\text{C}$ は放射能

を持たず被爆や汚染の心配がなく、臨床上妊婦や乳幼児にも安全に用いることができる利点がある。carbon標識脂肪投与による消化吸収検査は一般に呼気や便を測定する方法<sup>11)~14)</sup>が行われている。呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ と便中脂肪量とに有意の相関が認められている<sup>14)</sup>ことから、われわれは $^{13}\text{C}$ 標識脂肪経口投与後の $^{13}\text{C}$ 呼気中回収率により脂肪の消化吸収状態を検討した。投与する標識脂肪の種類およびcold mealの負荷量が問題となるが、LossowとChaikoff<sup>15)</sup>は $^{14}\text{C}$ で標識された8-16の炭素鎖の脂肪酸の投与を行い、短い炭素鎖のものほど速やかに吸収、代謝されることを認めている。またWatkinsら<sup>16)</sup>によれば $^{13}\text{C}$ -trioctanoin, triolein, palmitic acid投与後の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$  peak値の出現は、palmitic acid 6時間, triolein 4時間に対しtrioctanoinは2時間と短く、また呼気中の質量比も前2者に比べて著明に高いものとなっており、われわれが行った中鎖脂肪による消化吸収試験は短時間で鋭敏に脂肪の消化吸収動態を表わしうる有用かつ簡便な方法と思われる。標識脂肪とともに負荷するcold mealについて、中元<sup>17)</sup>は非投与時の成績に比べてより良く消化吸収能を反映し、また負荷食を増量するほど異常出現率が高くなることを報告している。われわれもトリカプリリン製剤を負荷食として投与しているが、30g投与では吐き気や灼熱感などの副作用を伴うため15g投与としている。しかし中鎖脂肪は消化吸収された後に門脈経路で肝に運搬され代謝されるため、肝機能障害が認められる時や体内の $\text{CO}_2$  poolが変化する代謝および呼吸性acidosis, alkalosisが認められる場合には、本検査は不適當かと思われる。

膵頭十二指腸切除術後の消化吸収能に関してはpancreatic function diognostant (PFD試験)、便中キモトリプシンやD-xylose吸収試験などを用いて検討した多くの報告<sup>18)~22)</sup>があるが、いずれの検査でも消化吸収能の低下が認められている。今回われわれは膵頭十二指腸切除術後に最も障害されると思われる脂肪の消化吸収能について、膵および上部小腸切除を伴わない幽門側胃切除例を対照として検討した結果、 $^{13}\text{C}$ -octanoic acid呼気中回収率により表わされる脂肪酸吸収能は膵頭十二指腸切除例では胃切除例に比べて約20%の低下をみたが有意の差は認められなかったことから、十二指腸切除や再建に伴う上部小腸欠落による吸収機能の低下は比較的軽度で脂肪酸の吸収能は良く保たれていると思われた。一方 $^{13}\text{C}$ -trioctanoin呼気中回収率で表わされる脂肪消化吸収能は、胃切除例に対

し膵頭十二指腸切除例では有意に低下しており、前述の脂肪酸吸収能の低下がわずかであることを考えるとこの低下は膵切除に伴う膵外分泌能の著明な低下によるものと思われる。Watkinsら<sup>16)</sup>は膵機能不全患者にたいし<sup>13</sup>C-標識脂肪による脂肪消化吸収試験を行った結果、<sup>13</sup>C-palmitic acid 投与では正常者と差は認められず脂肪酸の吸収能は良く保たれていたが、<sup>13</sup>C-trioctanoin 投与後の消化吸収能は著明に低下していたとわれわれと同様の結果を報告している。

膵外分泌機能検査として一般的に行われている便中キモトリプシン活性や小腸吸収能を見る D-xylose 吸収試験<sup>23)</sup>と<sup>13</sup>C 標識脂肪による消化吸収試験とを検討した結果、便中キモトリプシン活性と<sup>13</sup>C-trioctanoin 呼気中回収率、また D-xylose 吸収試験と<sup>13</sup>C-octanoic acid 呼気中回収率との間にはそれぞれ有意の相関が認められ、当然のことながら脂肪の消化・吸収能が膵外分泌能や腸管の吸収面積と密接な関係があることが認められた。便中キモトリプシン活性、PFD 試験、D-xylose 吸収試験などは従来から消化吸収試験として行われてきていた。しかし便中キモトリプシン活性は便の性状や採取部位が問題とされている。桑原ら<sup>24)</sup>は cold meal 負荷による PFD 試験を動物実験や臨床に用いて膵切除後や慢性膵炎患者の膵外分泌能を良く表わしていたと報告しているが、尿中排泄量により測定する PFD 試験は腎機能による影響を受けやすい点がある。D-xylose 吸収試験も同様の問題点を持っており、細田らは加齢による年齢の因子をも考慮に入れて検討しているが、いずれの試験も脂肪の消化吸収状態を直接みているものではない。これら検査法にたいし<sup>13</sup>C-標識脂肪による脂肪消化吸収試験は複雑な操作を必要とせず安全かつ簡便に脂肪の消化吸収状態を把握する上で有用な方法であると思われる。さらに他の<sup>13</sup>C-標識脂肪を組み合わせることによって、種々の消化吸収異常にたいしその成因や治療、ひいてはより生理的な再建術式の工夫などに役立てうるものと思われる。

#### 文 献

- 1) Rutenberg AM, Seligman AM, Fine J: Studies with radioactive iodized fat. (I) Preparation of radioactive fat with observations on the absorption of fat following subcutaneous and intraperitoneal injection in dogs. J Clin Invest 28: 1105-1109, 1949
- 2) Stanley MM, Thannhauser SJ: The absorption and disposition of orally administered <sup>131</sup>

- I-labeled neutral fat in man, J Lab Clin Med 34: 1634-1639, 1949
- 3) 増田正典, 細田四郎: 消化吸収試験の進歩. 日消病会誌 60: 407-411, 1963
- 4) 増田正典, 細田四郎, 西村二郎ほか: 放射性ヨード標識脂肪および脂肪酸による消化吸収試験. 日臨 23: 763-768, 1965
- 5) 増田正典, 細田四郎, 馬場忠雄: 特殊検査—吸収試験と成績の評価. 治療 53: 2071-2076, 1971
- 6) 増田正典, 細田四郎, 馬場忠雄: 腸疾患の消化吸収試験. 内科 28: 1037-1044, 1971
- 7) 増田正典: 小腸の病態生理. 日内会誌 67: 719-734, 1973
- 8) 細田四郎, 衣笠勝彦: 消化吸収試験. 診断と治療 10: 27-33, 1973
- 9) 細田四郎, 中川雅夫: RI による脂肪の吸収試験. 臨放線 19: 419-425, 1974
- 10) 細田四郎, 馬場忠雄: 消化吸収試験. 診断と治療 8: 17-22, 1975
- 11) Schwabe AD, Cozzetto FJ, Bennett LR et al: Estimation of fat absorption by monitoring of expired radioactive carbon dioxide after feeding a radioactive fat. Gastroenterology 42: 285-291, 1962
- 12) Schoeller DA, Klein PD, Maclean WC et al: Fecal <sup>13</sup>C analysis for the detection and quantitation of intestinal malabsorption. J Lab Clin Med 97: 439-448, 1981
- 13) Kaihara S, Wagner HN: Measurement of intestinal fat absorption with carbon-14 labeled tracers. J Lab Clin Med 71: 400-411, 1968
- 14) Burrows PJ, Fleming JS, Garnett ES et al: Clinical evaluation of the <sup>14</sup>C fat absorption test. Gut 15: 147-150, 1974
- 15) Lossow WJ, Chaikoff IL: Carbohydrate sparing of fatty acid oxidation. Arch Biochem 57: 23-40, 1955
- 16) Watkins JB, Klein PD, Scholler DA et al: Diagnosis and differentiation of fat malabsorption in children using <sup>13</sup>C-labeled lipids: triocatanoïn, trioleïn, and palmitic acid breath tests. Gastroenterology 82: 911-917, 1982
- 17) 中元俊夫: <sup>131</sup>I-トリオレïn 消化吸収試験および<sup>131</sup>I-オレïn 酸吸収試験に関する臨床的検討. 日消病会誌 65: 363-382, 1968
- 18) Fish JC, Smith LB, Williams RD: Digestive function after radical pancreaticoduodenectomy. Am J Surg 117: 40-45, 1969
- 19) 高野直樹, 竹下八洲男, 片山寛次ほか: 膵頭十二指腸切除術後の消化吸収能と膵内分泌能よりみた栄養管理. 消化と吸収 7: 141-144, 1984
- 20) 竹下八洲男, 渡辺公男, 磯部次正ほか: 拡大膵頭十

- 二指腸切除術・膵全摘術における消化吸収能より  
みた術前術後の栄養管理. 日臨外医会誌 43:  
626—629, 1982
- 21) 八木雅夫, 関野秀継, 高野直樹ほか: 膵頭十二指腸  
切除術の消化管再建法と術後消化吸収能. 日消外  
会誌 19: 2378—2381, 1986
- 22) 永川宅和, 竹下八洲男, 小西一郎ほか: 膵頭十二指  
腸切除術後の再建法の消化吸収能よりみた検討と  
その栄養管理について. 日消外会誌 29: 925—  
929, 1987
- 23) Benson JA, Culver PJ, Ragland S et al: The  
D-xylose absorption test in malabsorption syn-  
dromes. *N Engl J Med* 256: 335—339, 1957
- 24) 桑原靖道: テストミール併用による膵外分泌機能  
試験(PFD)の診断能向上に関する研究. 日消病会  
誌 76: 2242—2251, 1979

### **Clinical Evaluation of Fat Digestion and Absorption by Means of Stable Isotopes After Pancreatoduodenectomy**

Akio Sakamoto, Sadahito Usui, Soichiro Toyoizumi, Satoru Takaishi, Yoshihiro Nabeya,  
Kazuaki Okuyama, Shoichi Onoda, Kaichi Isono and Munemasa Ryu\*  
2nd Department of Surgery, Chiba University School of Medicine  
\*Department of Surgery, Chiba Cancer Center

This study was performed to investigate fat digestion and absorption after pancreatoduodenectomy by using <sup>14</sup>C-labeled stable isotopes. Fourteen gastrectomized patients and 28 patients who had undergone pancreatoduodenectomy were given either <sup>13</sup>C-octanoic acid or <sup>13</sup>C-trioctanoin with 15 g of medium chain triglyceride. Expired breath samples were collected during 3 hours and <sup>13</sup>C abundance was determined by massspectrometry. The results were as follows. 1) A significant decrease in percent recovery of <sup>13</sup>C-trioctanoin was observed in patients who received pancreatoduodenectomy. 2) Percent recovery of <sup>13</sup>C-octanoic acid was slightly decreased in pancreatoduodenectomized patients, but the decrease was not statistically significant. 3) There was a significant correlation between <sup>13</sup>C-trioctanoin breath tests and fecal chymotrypsin activity. 4) There was a significant correlation between <sup>13</sup>C-octanoic acid breath tests and 25-g D-xylose absorption rates. These results suggest that there is a great reduction in pancreatic exocrine function after pancreatoduodenectomy.

Reprint requests: Akio Sakamoto 2nd Department of Surgery, Chiba University School of Medicine  
1-8-1 Inohana, Chiba, 280 JAPAN