

薬剤負荷による消化管の生理的 [¹⁸F] fluorodeoxyglucose 集積の変化に関する研究

学位論文内容の要旨

【緒言】

2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose(FDG)の正常消化管への集積が、全身 FDG-PET(positron emission tomography)画像で頻繁に認められる。このような生理的な集積があると、正確な診断の妨げになることがある。消化管への FDG 集積の原因として、蠕動している平滑筋、代謝が亢進している粘膜、消化液、腸内細菌などが考えられている。Kim らは、314 症例の消化管 FDG 集積の形態と強さを評価したところ、限局した強い大腸への集積は、下痢や無症状の患者より、便秘の患者で高頻度に見られたと報告した。便秘に伴う大腸の収縮が平滑筋の活動性を高め、FDG 集積が亢進したと考えられた。中駄らは、動物を使った研究で、消化管粘膜が FDG 集積の主要部位であることを示している。さらに、腸管洗浄を行って消化管の FDG 集積を減らそうとする臨床研究もいくつか行われている。Miraldi らは、FDG-PET 検査前に腸管洗浄薬を使用すると、大腸の FDG 集積が低下すると報告している。Stahl らは、腸管蠕動を抑制する薬剤である N-butylscopolamine を注射すると、腸管の FDG 集積が低下すると報告している。消化管への FDG 集積の正確なメカニズムや集積の強さに影響を与える要素はまだわかっていないが、消化管の運動あるいは代謝を抑制することによって、消化管の FDG 集積が減少することが期待される。そこで本研究は、消化管蠕動抑制薬である N-butylscopolamine、あるいは胃分泌を抑制する omeprazole を使用することによって、消化管の生理的な FDG 集積を減少させることができるかどうかを検討した。

【材料と方法】

S-D ラットを使用し、FDG 投与のため一晩のみ絶食とした。消化管前処置として 1) omeprazole 投与群(n=6)、2) N-butylscopolamine 投与群(n=7)、3) control 群(n=6)の三群に分けた。omeprazole 投与群は FDG の静注 45 分前に omeprazole(1.0mg/kg)を尾静脈より静注した。N-butylscopolamine 投与群は FDG の静注 10 分前に N-butylscopolamine(1.0mg/kg)を左大腿筋に筋注した。FDG は 150~200 μ Ci を静注した。FDG の静注 60 分後にラットを全採血致死させ、すぐに食道、胃、小腸、盲腸、大腸などの消化管組織と、消化管以外の組織として血液、脳、心筋、骨格筋、肝臓などを摘出し、重量を計測した。さらにガンマカウンタで ¹⁸F の放射能を計測した。組織への FDG 集積は、体重補正した単位重量当たり投与量に対する集積率(%ID/g/kg)で表した。

【結果】

N-butylscopolamine 投与群における FDG 集積(%ID/g/kg)は、control 群と比較し、食道(0.117 ± 0.039 vs. 0.079 ± 0.004)で 148%、胃(0.161 ± 0.046 vs. 0.148 ± 0.029)で 109%、小腸(0.273 ± 0.035 vs. 0.242 ± 0.022)で 113%、盲腸(0.047 ± 0.004 vs. 0.046 ± 0.007)で 102%、大腸(0.170 ± 0.026 vs. 0.162 ± 0.048)で 105%であり、消化管のいずれの部位でも control 群と N-butylscopolamine 投与群の集積に有意差がみられなかった。omeprazole 投与群における FDG 集積は、control 群と比較し、食道(0.128 ± 0.058 vs. 0.079 ± 0.004)で 162%、胃(0.167 ± 0.087 vs. 0.148 ± 0.029)で 113%、小腸(0.212 ± 0.021 vs. 0.242 ± 0.022)で 88%($p < 0.05$)、盲腸(0.039 ± 0.006 vs. 0.046 ± 0.007)で 85%、大腸(0.144 ± 0.002 vs. 0.162 ± 0.048)で 70%($p < 0.05$)であった。omeprazole 投与群では、小腸と大腸に関しては control 群と比較し FDG 集積が有意に下がるという結果になった。

【考察】

本研究では、N-butylscopolamine による消化管の蠕動抑制、あるいは omeprazole による胃分泌の抑制によって、消化管における生理的な FDG 集積を低減させることができるかどうかについて検討した。その結果、omeprazole は下部消化管の FDG 集積をある程度低下させる可能性があることがわかった。FDG は消化管壁に集積すると考えられ、消化管の FDG 集積を減らすために蠕動を抑制する薬剤を使うのは理にかなっていると思われる。アトロピンは蠕動収縮の振幅、頻度を低下させ、腸管運動を長時間抑制する。アトロピンは消化管の FDG 集積を低下させると予想されたが、投与前後で差が認められなかった。グルカゴンは、消化管造影時などで消化管の動きを抑えるために広く使われているが、グルカゴン投与による高血糖で、腫瘍への FDG 集積が低下してしまう可能性がある。グルカゴンと比較して N-butylscopolamine は、蠕動抑制作用が長く、高血糖を起こす可能性も低い。さらに、定量的な解析は行われていないが、N-butylscopolamine は临床上、腹部の FDG-PET 画像の質を改善する可能性のあることが報告されている。しかし今回の実験では、N-butylscopolamine は消化管のいずれの部位の FDG 集積も低下させなかった。ただし血清 N-butylscopolamine 濃度を計測しなかったが、胃内容物の pH が上昇しており、この薬剤が有効であったことが示唆される。そのため蠕動を抑制する程度の N-butylscopolamine の量では、消化管の FDG 集積を低下させるには不十分であったと考えるのが妥当であろう。あるいは、消化管の FDG 集積を低下させるには蠕動抑制作用時間が短かすぎたということも考えられる。本実験で注目されたのは、omeprazole 投与によって FDG 集積が胃では低下しなかったが、小腸と大腸で有意に低下したことである。omeprazole は、ラットの空腸で $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ や $\text{Ca}^{2+}\text{ATPase}$ といった粘膜における酵素の活性を抑制することが明らかになっている。消化管内腔のグルコースは、 Na^+ 依存性グルコース担体である SGLT1 によって、小腸の刷子縁膜を通過するので、 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ 活性の抑制は、 Na^+ 同様グルコースの吸収不全を引き起こす可能性がある。その結果、小腸の FDG 集積が変化する可能性が考えられる。しかし、20-30%程度の FDG 集積の低下が FDG-PET 画像の読影に際し効果があるのかは不明である。この点からも、臨床的な評価が不可欠であると考えられた。

【結語】

N-butylscopolamine の投与によって消化管のいずれの部位も FDG 集積は低下しない。omeprazole は小腸

および大腸において FDG 集積を低下させる可能性があることが明らかになった。ただし omeprazole の臨床的意義に関しては、さらなる検討が必要である。

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 男

学 位 論 文 題 名

薬剤負荷による消化管の生理的

[¹⁸F] fluorodeoxyglucose 集積の変化に関する研究

2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose(FDG)の正常消化管への集積が、全身 FDG-PET(positron emission tomography)画像で頻繁に認められる。このような集積があると、正確な診断の妨げになりうる。消化管への FDG 集積の正確なメカニズムや集積の強さに影響を与える要素は不明であるが、消化管の運動あるいは代謝を抑制することによって、消化管の FDG 集積が減少することが期待される。そこで申請者は、消化管蠕動抑制薬である N-butylscopolamine、あるいは胃分泌を抑制する omeprazole を使用することによって、消化管の生理的 FDG 集積を減少させようかを検討した。

S-D ラットを使用し、消化管前処置として 1) omeprazole 投与群、2) N-butylscopolamine 投与群、3) control 群の三群に分けた。omeprazole 投与群は FDG の静注 45 分前に omeprazole(1.0mg/kg)を尾静脈より静注した。N-butylscopolamine 投与群は FDG の静注 10 分前に N-butylscopolamine(1.0mg/kg)を左大腿筋に筋注した。FDG は 150~200 μ Ci を静注した。FDG の静注 60 分後にラットを全採血致死させ、それぞれの臓器を摘出し重量を計測した。さらにガンマカウンタで ¹⁸F の放射能を計測した。臓器への FDG 集積は、体重補正した単位重量当たり投与量に対する集積率(%ID/g/kg)で表した。

N-butylscopolamine 投与群における FDG 集積(%ID/g/kg)は、control 群と比較し、食道で 148%、胃で 109%、小腸で 113%、盲腸で 102%、大腸で 105%であり、消化管のいずれの部位でも control 群と比較し有意差がなかった。omeprazole 投与群における FDG 集積は、control 群と比較し、食道で 162%、胃で 113%、小腸で 88%($p<0.05$)、盲腸で 85%、大腸で 70%($p<0.05$)であり、小腸と大腸に関しては control 群と比較し有意に低下した。

N-butylscopolamine は临床上、腹部の FDG-PET 画像の質を改善する可能性のあることが報告されているが、今回の実験では N-butylscopolamine は消化管のいずれの部位の FDG 集積も低下させなかった。ただし胃内容物の pH が上昇しており、この薬剤が有効であったことが示唆される。本実験で注目されたのは、omeprazole 投与によって FDG 集積が胃では低下しなかったが、小腸と大腸で有意に低下したことである。

omeprazole は、ラットの空腸で $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ 活性を抑制することが明らかになっており、消化管内腔のグルコースは、 Na^+ 依存性グルコース担体である SGLT1 によって、小腸の刷子縁膜を通過するので、 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ 活性の抑制は、 Na 同様グルコースの吸収不全を引き起こす可能性がある。その結果、小腸の FDG 集積が変化しうると考えられた。

公開発表後、副査宮坂教授から N-butylscopolamine 投与にて消化管の FDG 集積が低下した論文と本実験の方法論の違いはなかったのか、薬剤投与から FDG 投与までの時間は適切であったのか、考察で消化管のグルコース吸収について述べているが静注製剤の FDG との関係はどうなのかとの質問があり、副査玉木教授から薬剤の複数回あるいは大量投与によってどんな結果になるか、GLUT についての検討はなされているのか、他に消化管集積を減少させる可能性のある薬剤はあるのかとの質問があった。主査浅香教授からプロトンポンプは胃に多く存在するのに、omeprazole が小腸、大腸に作用したのはなぜなのか、便秘と FDG 集積との関係についての質問があった。これらに対し申請者は、今回の結果と過去の文献を引用し、概ね適切に回答した。

本研究は、消化管蠕動抑制薬である N-butylscopolamine が消化管の生理的な FDG 集積を低下させず、胃分泌を抑制する omeprazole が下部消化管の FDG 集積を低下させる可能性があることを明らかにした点で高く評価され、将来、臨床応用が期待される結果と思われた。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定した。