

バリウム粒子を用いた腸管排出機能検査法の開発

—— その基礎的検討と臨床的有用性 ——

田 中 文 彦 中 崎 薫 須 藤 訓
江 藤 哲 哉 橋 本 博 子 鳥 居 明

東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

(受付 平成 15 年 10 月 14 日)

DEVELOPMENT OF A NEW INTESTINAL MOTILITY TEST USING BARIUM GRAINS

Fumihiko TANAKA, Kaoru NAKAZAKI, Satoshi SUTOH,
Tetsuya ETOH, Hiroko HASHIMOTO, and Akira TORII

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine*

We examined a new noninvasive, quantitative method for evaluating intestinal motility with radio-opaque barium grains and abdominal X-ray films. After adult male Wistar rats weighing 200 g were fasted for 24 hours, 1 ml of gruel mixed with 10 barium grains (1 mm in diameter) was placed into the stomach with a catheter. Rats were killed according to a schedule, then dissected to remove the entire intestine. The number and location of the barium grains in the intestine were examined. A comparison of the barium grain method and the indocyanine green method for evaluating intestinal motility showed a good correlation between them. Next, the barium grain method was used to study the effects of cisapride, scopolamine butylbromide, and daikenchu-tou on intestinal motility. We found that intestinal motility decreased by stress was normalized by cisapride. The clinical application of this method was attempted because of the increased prevalence of irritable bowel syndrome. These results show that the barium grain method is a reliable means of quantitatively evaluating intestinal motility.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2004 ; 119 : 63-75)

Key words: barium grain, irritable bowel syndrome, intestinal motility test, intestinal motility disorder

I. 緒 言

日常診療において種々の検査で器質的疾患が認められないにもかかわらず便秘異常, 腹部不快感, 腹痛等を訴える患者を数多く診察する。近年, この様な症状に対して過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome: IBS) という疾患概念が提唱されている。IBS の病因としては, 腸管の運動機能異常と感覚機能異常とが考えられている。しか

しながら消化管運動は自律神経, ホルモンなどによる複雑な支配を受けていると言われており, いまだにその全容は明らかではない。IBS を取り扱う上では, 運動機能異常の側面が強い場合は消化管運動機能改善薬が効果的であるが, 感覚機能異常の側面が強い場合には抗不安薬, 向精神薬などを追加することが必要となる。しかしながら症状が多彩であるため, これらを判別して治療法を選択することは容易ではない。

これまで我々はX線不透過マーカであるバリウム粒子を用いた新しい胃排出機能検査法を開発し、上部消化管の運動機能異常の診断における有用性について報告を重ねてきた¹⁾。ところが下部消化管運動機能検査について目を向けてみると、これまで多くの検査法が提唱されてきたものの臨床応用については検査手技の煩雑さ、放射線被曝などの問題を含んでいる。そこで我々は、安全で簡便であるバリウム粒子を用いた下部消化管運動機能検査法を開発し、基礎的および臨床的な検討を行ったので報告する。なお臨床的検討の際には本人に十分説明を行い、同意を得た上で実施した。

II. 方 法

1. 基礎的検討

1) バリウム粒子腸管排出機能検査法の概要

実験には体重200g前後のWistar系雄性ラット(三協ラボサービス, 東京都)を用いた。Fig. 1は実験に用いたバリウム粒子である。ここに示すのは基礎的検討に用いたもので直径1mmの粒子である。実験に用いたバリウム粒子は砂糖を芯として、表面をメチルセルロースで固めて作製した。日局パドル法にて丸剤強度を水中で試験したが、24時間後も崩壊は認めなかった。バリウム粒子の比重は実験に用いる市販の白粥中に均一に分

布するように作製した。ビーカー内にて本検査で使用する白粥、バリウム粒子、胃液を攪拌混和し3時間観察したところ、バリウム粒子は、白粥内に均一に分布していることが確認された。バリウム粒子が咀嚼されて、その大きさが変化するのを防ぐため、基礎的検討では、ゾンデを用いてラット胃内に直接バリウム粒子を投与した。このため、粒子の大きさはゾンデの内径(1.4mm)以下の大きさであることが必要条件であり、本実験においては直径1mm大の粒子を使用した¹⁴⁾。

24時間の絶食後にゾンデを用いてラット胃内に直径1.0mmのバリウム粒子10個と白粥1mlを注入し3, 6, 8, 12, 24時間後に屠殺した。X線軟線撮影を行い、腸管内に残存したバリウム粒子数を算定した。これらよりバリウム粒子残存率を算出し、コントロール群ラットにおける経時的な腸管排出機能を測定した。

2) 色素法との相関

次に同様に24時間の絶食後にゾンデを用いてラット胃内にインドシアニングリーン(Indocyanine Green: ICG)色素を混入した寒天と直径1.0mmのバリウム粒子10個とを注入した。経時的に3, 6, 8, 12, 24時間後にラットを屠殺して解剖後に消化管を摘出展開し、バリウム粒子の腸管内での局在と撮影されたX線写真上での局在とを比較した。次にラットの胃幽門輪から腸管内のバ



Fig. 1. Barium grains 1 mm in diameter used in the animal study.

リウム粒子および ICG 色素各々の先進部位までの距離を測定した。全腸管長に占める先進部位までの距離を%で表し、色素法と本法との相関を比較検討した。

3) 薬物の腸管運動におよぼす影響

さらに腸管運動機能促進薬のラットの腸管排出に及ぼす効果の検討を試みた。カルボキシメチルセルロース (Carboxy Methylcellulose: CMC) を経口投与した群を対照群とし、大建中湯 (株式会社ツムラ, 東京都中央区) 69 mg/kg+CMC をゾンデを用いて経口投与した薬物投与群とした。さらに同様にシサプリド (株式会社ヤンセン, ベルギー) 100 mg/kg, 臭化スコポラミン・ブチルブロマイド (ペーリンガー・田辺, 大阪府大阪市) 50 mg/kg をゾンデを用いて胃内に直接薬剤を前投与した。投与 30 分後に、直径 1 mm のバリウム粒子 10 粒と白粥 1 ml を同様にゾンデで直接ラットの胃内に注入した。以後、経時的に 6, 8, 12 時間後にラットを屠殺してレントゲン撮影を施行した。腸管に残存したバリウム粒子数からバリウム粒子残存率を算出し腸管排出機能の指標とした。これを用いて腸管排出機能改善薬の排出機能に及ぼす影響について検討した。なおバリウム粒子を注入した後は自由摂食とした。

4) ストレス負荷による腸管運動の低下と薬物の改善効果

胃潰瘍作成モデルとして用いられる水浸拘束負荷法を応用してストレス負荷モデル・ラットを作製し、本法を用いてストレス負荷が腸管機能に与える影響を定量化した。さらにストレスによる腸管運動機能の低下に対する薬剤の改善効果について検討した。ストレス負荷モデルとして、ラットを水浸拘束ストレス・ケージ内に保持し絶食として、22°C, 3 時間の水浸拘束を行った。対照群は室温で 3 時間絶食とした。各群共に 3 時間以後は室温で自由摂食とした。経時的に 6, 8, 12 時間にて屠殺し、レントゲン撮影を施行した。各群ともに腸管内のバリウム粒子の残存率を算定し、水浸拘束ストレスの腸管運動機能に与える影響について検討した。同様にシサプリド 100 mg/kg を直接胃内に注入した。30 分後にバリウム粒子を胃内に注入し、その 1 時間後から水浸拘束を行った。水浸拘束は同様に 22°C, 3 時間に設定した。経時的に 8,

12 時間にて屠殺し、レントゲン撮影を施行した。バリウム粒子の残存率を算定し、腸管運動機能改善薬のストレス下における腸管運動機能の改善効果を検討した。

2. 臨床的検討

胃内の直径 2 mm 以下の食物は幽門輪から順次排出されることから、直径 2 mm のバリウム粒子を作製した。臨床的検討ではバリウム粒子を 20 個含有した胃溶性カプセルを作製した。検査当日、午前 9 時にバリウム粒子含有カプセル 2 個を少量の水とともに内服させた。カプセルは胃内にて溶解し直径 2 mm のバリウム粒子合計 40 個が放出され、消化された食物とともに腸管を通過していく。経時的に、カプセル内服 6, 24, 72 時間後に腹部 X 線写真を仰臥位にて撮影した。残存率は腸管内残存バリウム粒子数と内服バリウム粒子数との比として%で算出した。またバリウム粒子残存部位の検討についても行った。なお、検査中は通常の食事、生活習慣に従わせた。さらに IBS と診断されたグループを、その優位な症状から便秘型、下

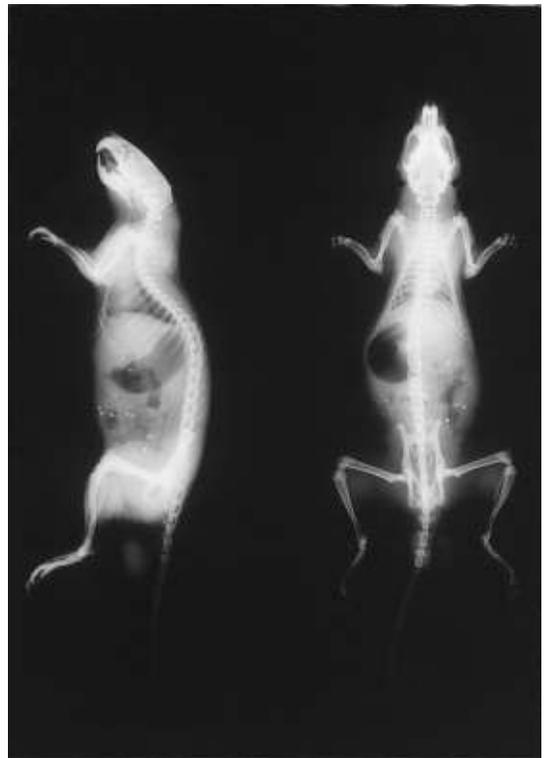


Fig. 2. X-ray photograph taken at 3 hours after administration of 10 barium grains.

痢型とに分類し各々の腸管排出機能と薬剤による改善について検討した。

III. 結 果

1. 基礎的検討

Fig. 2 は投与後3時間で撮影されたラットのレントゲン写真を示している。バリウム粒子が明瞭に確認できる。投与したすべてのバリウム粒子が確認され、残存率は100%と算出された。Fig. 3 は

同時刻の ICG およびバリウム粒子投与後のラット腸管摘出標本写真である。ICG, バリウム粒子ともに明瞭に確認できた。Fig. 4 は投与後3時間の ICG およびバリウム粒子先進部位の拡大写真である。両者の先進部位はほぼ一致していることが観察された。Fig. 5 は ICG 色素とバリウム粒子との先進部位の相関関係を示したグラフである。相関係数 0.696, 回帰直線 $Y = -1.03 + 0.95X$, $p < 0.05$ で両者は有意な相関を認めた ($n=10$)。Fig. 6



Fig. 3. Whole intestine of the rat at 4 hours after administration of ICG reagent and 10 barium grains.



Fig. 4. Magnified view of intestine in rats given ICG reagent and barium grains. The fastest barium grain reached the same place of intestine as ICG reagent.

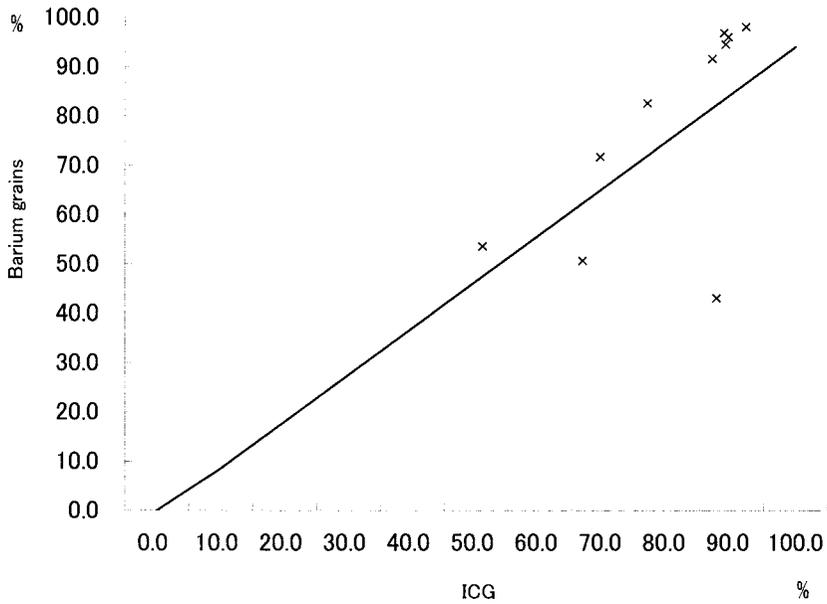


Fig. 5. Correlation between transporting velocity of barium grains and ICG reagent. The whole intestines of rats were removed according to the time schedule. The distance from the pyloric ring to the fastest grain and ICG reagent were measured and divided by the total length of intestine. Positive correlation was found between them. ($n=10$, $r=0.696$, $Y=0.95X-1.03$, $p<0.05$)

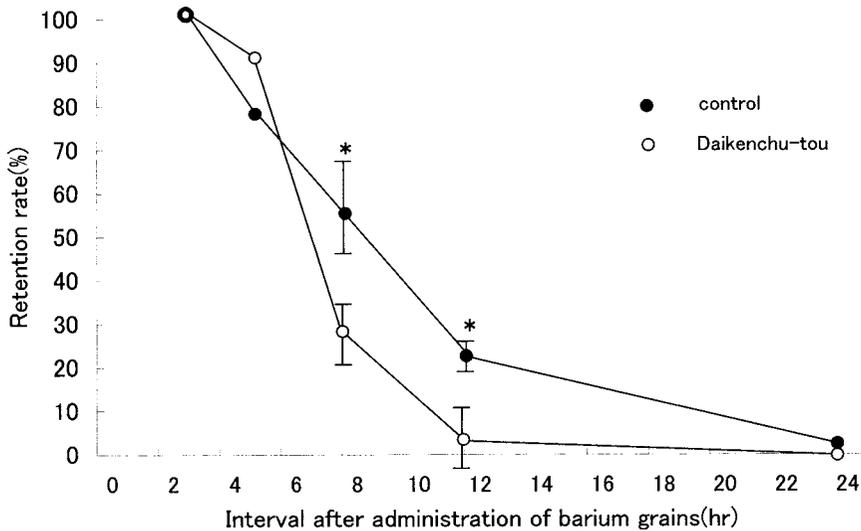


Fig. 6. Retention rate of barium grains in rats given Daikenchu-tou. At 30 minutes after administration of Daikenchu-tou (69 mg/kg) suspended in CMC to rats, 10 barium grains in rice gruel were given. The rats were sacrificed at various intervals after administration of barium grains and those retained in the gastrointestinal tract were enumerated with X-ray photograph. Control rats were given CMC alone instead of Daikenchu-tou in CMC. Retained grains were expressed in percentage of those given. Open and solid circles represent retention rates in the rats given Daikenchu-tou and the control rats, respectively. The circles with error bars represent means \pm SD ($n=8$), *: $p<0.05$.

はコントロール群 (CMC) と大建中湯投与群のバリウム粒子の経時的残存率である。コントロール群は投与後3時間で100.0%, 6時間では76.7±9.7%, 8時間では56.7±24.9%, 12時間では25.0±3.7%, 24時間では5.0±0.5%であった($n=8$)。一方, 大建中湯投与群は投与後3時間では100.0%, 6時間では90.0±18.3%, 8時間では28.7±8.1%, 12時間では5.0±7.6%, 24時間では0.0%であつ

た($n=8$)。大建中湯投与群の排出係数はコントロール群に比して投与後8時間で167%, 12時間で127%と有意に増加していた(t 検定 $p<0.05$)。以上より, 大建中湯が腸管運動の亢進効果を有する事が確認された。Fig.7は臭化スコポラミン・ブチルブロマイドの薬効を示している。臭化スコポラミン・ブチルブロマイド($n=8$)はコントロール群($n=8$)に比して, 8時間と12時間において

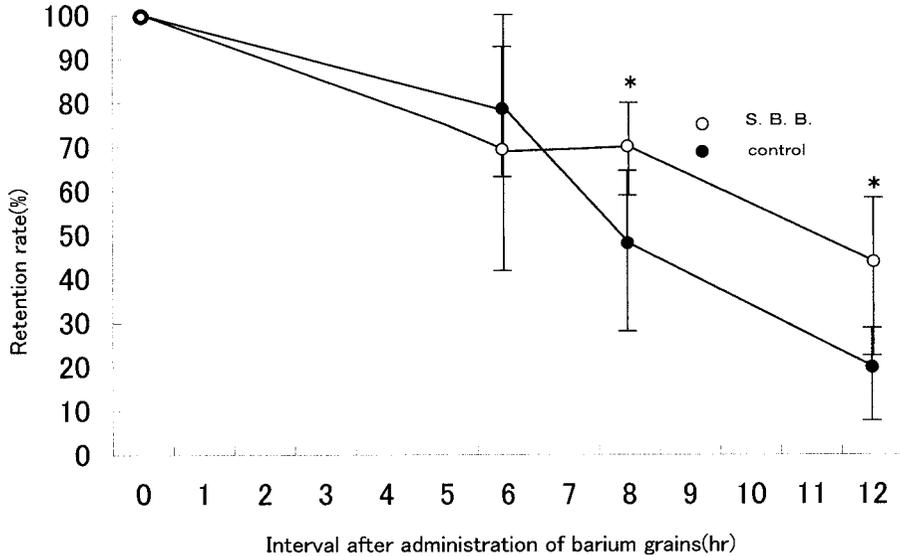


Fig. 7. Effect of scopolamine buthylbromide (S.B.B.) on intestinal motility. Rats were treated as described in the legend for Fig.6 except that S.B.B. (50 mg/kg) was administered instead of Daikenchu-tou. *: $p<0.05$ ($n=7$).

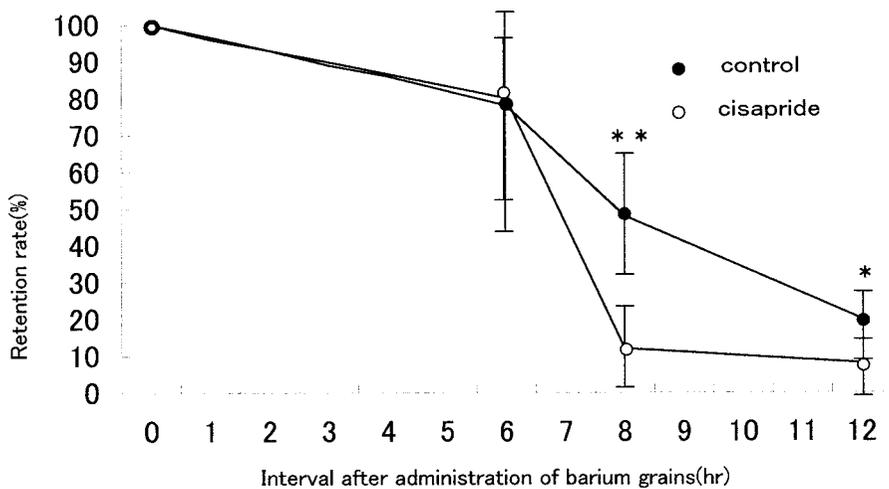


Fig. 8. Effect of cisapride on intestinal motility. Rats were treated as described in the legend for Fig. 6 except that cisapride (100 mg/kg) was administered instead of Daikenchu-tou. *: $p<0.05$ ($n=7$), **: $p<0.01$ ($n=7$).

有意に腸管運動を抑制させることが確認された。Fig. 8はシサプライドの薬効を示している。シサプライド ($n=7$)も同様にコントロール ($n=7$)に比して、8時間と12時間において有意に腸管運動機能を亢進させることが確認された。Fig. 9は水

浸拘束ストレスにおける腸管運動機能の変化を示している。今回行った水浸拘束ストレスによってコントロール群 ($n=7$)に比してストレス群 ($n=7$)は6, 8, 12時間とも有意に腸管運動機能は低下していた。Fig. 10は水浸拘束ストレスによって引

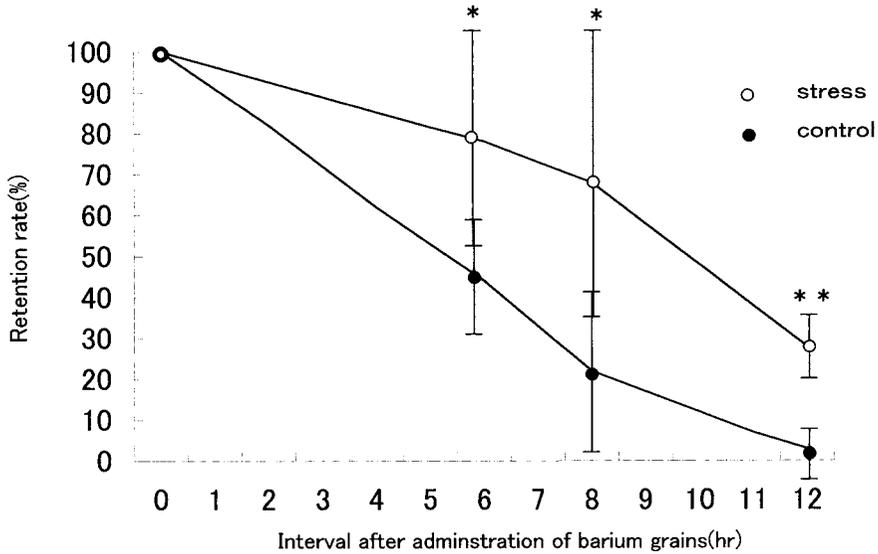


Fig. 9. Effect of water-immersion stress on normal intestinal motility. Rats were fasted and immersed in 22°C water for 3 hours. They were then given barium grains as described in the legend for Fig. 6 and their retention rates were calculated. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.001$ ($n=7$).

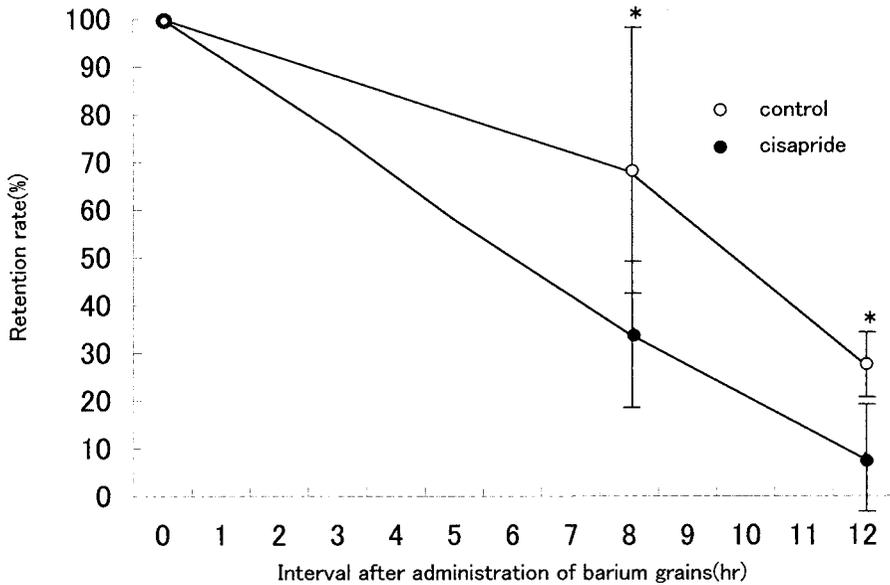


Fig. 10. Effect of cisapride on intestinal motility under water-immersion stress. Rats were immersed in water as described in the legend for Fig. 9. Some rats were given cisapride and their retention rates of barium grains were compared with those in the rats not given cisapride. *: $p < 0.05$ ($n=7$).



Fig. 11 (a)



Fig. 11 (b)

き起こされた腸管運動機能の低下が薬剤によって改善するかを示したものである。シサプリドの腸管運動機能亢進作用は、水浸拘束ストレス下においても8時間と12時間において有意に腸管運動機能の低下を改善あるいは予防することが示された ($n=7$)。

2. 臨床応用

Fig. 11 (a) は26歳の健常者の検査結果である。6時間後のレントゲン写真ではバリウム粒子は胃から腸管に移動していることが確認され40個の粒子が残存しており残存率は100%と算出された。Fig. 11 (b)は同一症例の24時間後のレントゲン写真である。残存率は52.5%と算出された。Fig. 11 (c)は同一症例の72時間後のレントゲン写真である。残存率は0%と算出された。Fig. 12は同様に算出したコントロール群の残存率である。6時間で平均100%、24時間で77.5%、72時間で2.5%であり残存率は時間の経過に従ってほ



Fig. 11 (c)

Fig. 11. Abdominal X-ray photograph taken at 6 (a), 24 (b) and 72 (c) hours after administration of barium grains in a 26-year-old male healthy volunteer.

ほぼ直線的に減少していた($n=13$)。Fig. 13はIBS-下痢型患者($n=9$)の残存率を示している。コントロール群($n=13$)に比して6時間で平均100%、24時間で14.2%、72時間で1.4%と24時間において有意に残存率が低下していた。Fig. 14は24時間の残存率を個々の症例について検討したものである。コントロール群($n=13$)のmean+2SDでカットオフ値を設定すると24時間残存率

15%以下が排出機能亢進状態と考えられた。また、IBS-下痢型患者($n=9$)の個々の症例をみると排出機能は正常範囲内の者がみられ症状を有していても必ずしも排出機能が亢進しているとは言えない事が明らかとなった。Fig. 15はIBS-便秘型患者($n=23$)の残存率である。6時間平均100%、24時間平均89.7%、72時間平均38.7%とコントロール群($n=13$)に比して残存率の増加傾

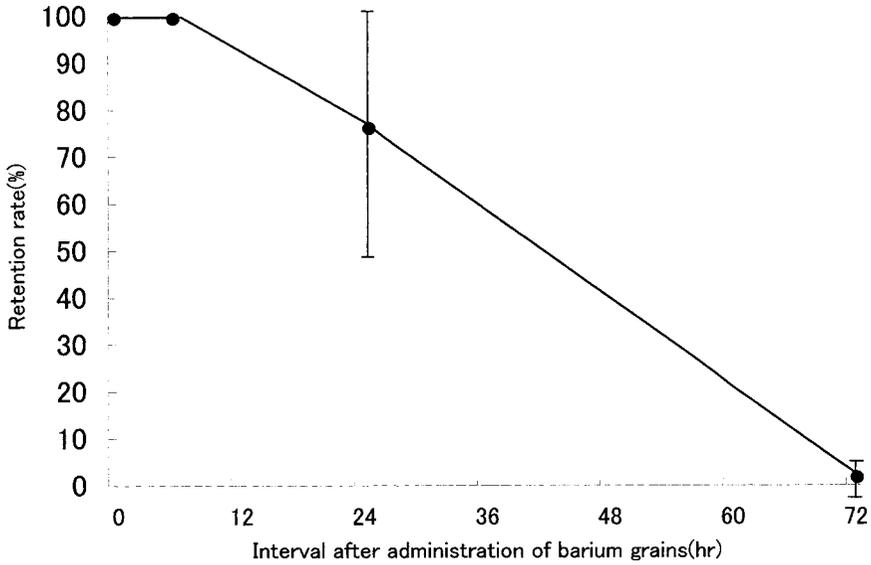


Fig. 12. Intestinal motility of normal control group (human). Thirteen subjects were given barium grains and those retained in their gastrointestinal tracts were enumerated by abdominal X-ray photograph as described in the text.

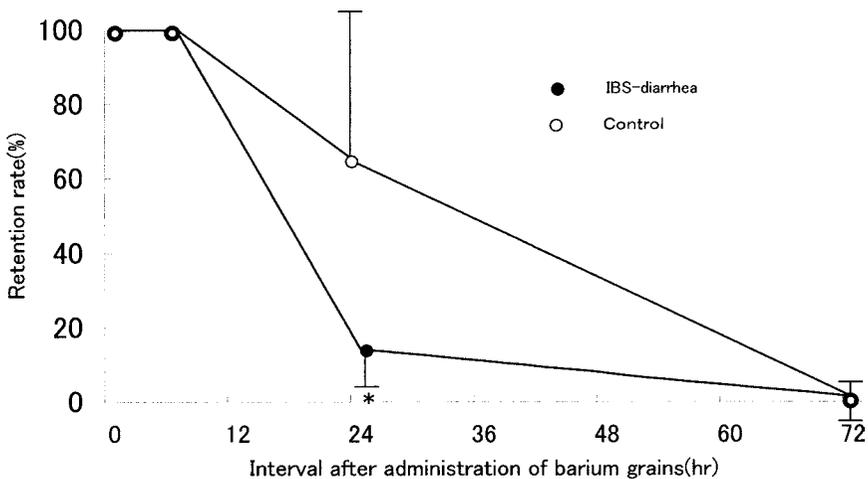


Fig. 13. Intestinal motility of patients with IBS-diarrhea. Nine patients with IBS-diarrhea were given barium grains and enumerated described as Fig. 12. *: $p < 0.05$ (patients with IBS-diarrhea: $n=9$, control subjects: $n=13$)

の効果判定に対してきわめて有用であると考えられた。

以前から IBS の病因として運動機能異常と感覚機能異常とが提唱されてきた⁶⁾¹⁰⁾。とくに近年、消化管運動の異常には腸内在性知覚神経の感受性の変化が深く関わっている可能性が示唆されている。腸管は動物の基本的な臓器であり、どの部位も自律的に運動するという原始的な能力を有している。腸管は中枢神経系や内分泌系からの複雑な支配を受けており、その機能の評価は腸管運動のみに局限しても大変複雑で、いまだに解明されているとは言い難い。

IBS の治療において運動機能異常の側面の強いものはその治療において消化管運動機能改善薬の適応となり、感覚機能異常の側面が強いものに関しては現状では抗不安薬、向精神薬等の適応になる。しかしながら症状が多彩であるうえにこれらのオーバーラップした病態のものも多く見受けられるため、これらの判別、ひいては治療法の選択には難渋することが多かった。

このような複雑な病態を定量化し評価するために、生体における消化管運動機能検査法としてこれまで様々な方法が提唱されてきた。トランスデューサーを用いた検討は患者に対する苦痛が目立つうえ、装着部位の腸管の平滑筋運動をもとに腸管運動をとらえており、腸管内容の移送をとらえていないという問題点もあった。放射性同位元素を用いた方法は汚染の問題もあり、とくに *in vivo* の実験では実施しにくい状況であり、被検者の同意も取りにくいと考えられる。以上を鑑みると現時点で臨床の場において実施の可能性を有する検査法はマーカー法と考えられた¹⁰⁾。

マーカー法がスクリーニング検査法としての位置付けを目的としていることからその条件として、簡便に評価できること、安全かつ苦痛が少ないこと、小規模医療施設でも施行可能であること、低コストで施行可能であること、を念頭において検討を行ってきた。以前からマーカー法による腸管運動機能の評価方法としては区間通過時間やジオメトリック・ミーンが用いられていた¹¹⁾¹²⁾。しかし、頻回にレントゲン撮影を行うことによる被曝量の増加や、計算処理が煩雑である等の問題点を有しており、一般臨床の場において応用する際の

障害になっていた。そこで今回、我々は新たに残存率を算出し、カット・オフ値を設定することによって X 線被曝量の軽減と評価法の簡素化を試みた。これにより、患者への病態説明も容易となり、本法は治療方針を決定する際にも重要な指標となると考えられた。バリウム粒子腸管運動機能検査法は X 線撮影装置を有する施設であれば非侵襲的かつ簡便に腸管の排出機能を客観的に把握することが可能であり、日常診療においてきわめて有用であると考えられた。

現在においても IBS の病態生理は十分には解明されていない。これらの中には運動機能のみでは説明のつかない群が存在する¹³⁾。Whitehead によれば IBS と診断された群の 50% 以上に何らかの精神疾患を見いだしたという⁹⁾。以前から言われているように、本症候群は腸管運動の異常と腸管内圧の知覚異常がその本体である。これらは各々自律神経、消化管ホルモン、ストレス等によって影響を受け、複雑な病態を呈する。したがって治療法も多岐にわたることが多く、心理的アプローチの必要性についての判断に悩むことも多い。そこで我々は症状を中心に規定された過敏性腸症候群という疾患概念に対して機能を中心に規定された腸管排出機能異常症という新しい疾患概念を提唱したい。これは腸管排出機能検査にて診断され、カット・オフ値により 24 時間残存率 15% 以下を排出機能亢進症、72 時間残存率 11% 以上を排出機能低下症と診断する⁴⁾⁵⁾。過敏性腸症候群の病態は運動機能の異常と感覚機能の異常よりなり、その症状がどのような病態によって出現しているかを理解することが重要である。この腸管排出機能異常症という新しい疾患概念は過敏性腸症候群の病態を把握する上でも有用な指標になると思われた。本疾患概念によって純粋な運動機能異常という側面を見いだし治療を行うこと、ひいてはその治療効果を患者に視覚的に解りやすく説明することは患者の精神的な安定にもつながり、臨床応用においてもきわめて有用であると考えられた。

V. 結 語

バリウム粒子を用いたバリウム粒子腸管運動機能検査法は、腸管の運動機能を生理的状态にきわ

めて近い状態で評価可能であり、レントゲン撮影機器を有する施設であればどこでも施行可能な有用な方法であると考えられた。さらに今回我々は症状を中心に規定された過敏性腸症候群という疾患概念に対して機能を中心に規定された腸管排出機能異常症という新しい疾患概念を提唱したい。これは本法を用いて算出された残存率からカット・オフ値を設定し、24時間残存率15%以下を排出機能亢進症、72時間残存率11%以上を排出機能低下症と診断される。これらを用いることは日常臨床において便通異常を主訴とする患者の治療法の選択に際して有用であると考えられた。

文 献

- 1) 桜井隆弘, 鳥居 明, 戸田剛太郎, 田中文彦, 浅川 博, 松岡美佳 ほか. バリウム粒子を用いた胃排出機能検査法の開発: その基礎的検討と薬剤の胃排出機能に及ぼす影響. 日消病会誌 1996; 93: 75-82.
- 2) Williams CL, Villar RG, Peterson JM, Thomas F, Burks. Stress induced changes in intestinal transit in the rat: a model for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988; 94: 611-21.
- 3) 村岡 衛, 安藤勝巳, 美根和典, 中川哲也. ラット腸管輸送機能とセレキノン. *Ther Res* 1992; 13: 506-10.
- 4) 鳥居 明, 田中文彦, 桜井隆弘, 戸田剛太郎. 消化管運動測定法: マーカー法: 消化器疾患の新しい視点. *Res Forum Dig Dis* 1994; 1: 239-44.
- 5) 鳥居 明, 田中文彦. 過敏性腸症候群の臨床像, 重症例について. *クリニカ* 1994; 21: 267-72.
- 6) 下山 孝. 便通とその異常. 亀田治男 編. 消化器病学. 第3版. 東京: 医学書院; 1988. p. 159-73.
- 7) Glavin GB. Restraint ulcer: history, current research and future implications. *Brain Res Bull* 1980; 5: 51-8.
- 8) Enck P, Merlin V, Eckenbrecht JF, Wienbeck M. Stress effects on gastrointestinal transit in the rat. *Gut* 1989; 30: 455-9.
- 9) Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM. Irritable bowel syndrome: physiological differences between diarrhoea-predominant and constipation-predominant patients. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 404-13.
- 10) Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young AC. A new method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut* 1969; 10: 842-7.
- 11) 堀川陽子, 石田多恵, 島谷智彦, 玉木憲治, 木村誠一郎, 峠 千衣, 原田 亘 ほか. IBSの病態とその治療: マーカー法を用いて. *Ther Res* 1994; 15: 19-23.
- 12) 三重野寛, 堀川陽子, 石田多恵, 島谷智彦, 川合幸延, 井上正規 ほか. 3種の放射線不透過性マーカーを用いた消化管通過時間の測定. *J Smooth Muscle Res* 1994; 30: 198-200.
- 13) Martelli H, Devroede G, Arhan P, Duguay C. Alimentary tract: some parameters of large bowel motility in normal man. *Gastroenterology* 1978; 75: 623-31.
- 14) Yoshida N, Omoya H. AS-4370, a novel gastrokinetic agent free of dopamine D2 receptor antagonist properties. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 300: 51-67.
- 15) Jacoby HI, Brodie DA. Gastrointestinal actions of metoclopramide. *Gastroenterology* 1967; 52: 676-84.