

①

糖尿病症例における呼気中水素、メタン濃度測定の臨床的意義

弘前大学第3内科 寺田 明功



はじめに

呼気中水素ガス分析は、1961年Nielsen<sup>1)</sup>によって報告され、乳糖不耐症<sup>2)</sup>、腸内細菌過剰症<sup>3)4)5)</sup>、繊維性食物摂取<sup>6)</sup>、膵外分泌機能不全<sup>7)</sup>、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 ( $\alpha$ -GI) 投与時<sup>8)</sup>、ラクツロース投与時<sup>9)</sup>などで呼気中水素ガス濃度が上昇することが知られている。

一方、呼気中メタンガスはメタン産生者と非産生者があり、日本人ではメタン産生者は少ないと推定されている<sup>10)</sup>。

呼気中水素、メタンガス発生機序として以下のことが考えられる。すなわち、未消化糖、非吸収性糖、非消化糖などの糖質が小腸から吸収されず大腸に到達し、腸内細菌によって発酵を受け、短鎖脂肪酸<sup>8)11)</sup>及び水素、メタン<sup>12)</sup>などを産生する。そのガス成分の一部が大腸粘膜から吸収され、血液を介し肺胞から呼気として排出されることによって呼気中水素ガスは検出される<sup>3)</sup>。

ところで、近年本邦で糖尿病症例は急速に増加し続け、500万~600万人といわれている<sup>13)</sup>。糖尿病の病型には一次性糖尿病の他に膵性糖尿病など消化吸收不良を伴った糖尿病もある。また、糖尿病治療法には食事療法の他に、食後血糖上昇を抑制させるために $\alpha$ -GIなども利用されており、いずれも糖質吸収不良によって糖質発酵反応が発生し得ると考えられる。これら糖尿病治療の基本は食事療法である。糖尿病症例に食事療法を指導する場合、1日に200cc (1本または1パック、乳糖として8~9g) の牛乳摂取は蛋白質、ビタミンB群、カルシウムなどの栄養の面から有用とされている<sup>14)</sup>。しかし、日本人を含めた東洋人には乳糖不耐症の頻度が白人 (コーカシアン人) に比較して多いことが知られている<sup>15)16)</sup>。乳糖不耐症の診断基準は主に臨床症状、小腸粘膜ラクターゼ活性<sup>17)</sup>、乳糖負荷後の血糖上昇でなされてきた<sup>16)</sup>。糖尿病症例は経口血糖降下剤、インスリン治療を行っていることが多いため乳糖を摂取すると血糖上昇は健常者よりもすみやかに上昇するため、乳糖不耐症の診断は乳糖負荷による血糖上昇のみから判断することは困難であると考えられる。このため、糖尿病症例の乳糖不耐症を診断する場合、臨床症状、乳糖負荷による血糖上昇、呼気中水素などから、いずれを用いるかに混乱を生じている。

そこで、著者は、1) 日本人健常者の呼気中水素、メタン濃度の正常値を設定すること、2) 糖尿病症例、 $\alpha$ -GI 投与糖尿病症例、膵性糖尿病 (膵性消化不良) 症例の呼気中水素濃度の変化、3) 糖尿病症例における乳糖不耐症の頻度、乳糖負荷後の血糖と呼気中水素ガスによる両検査法の優位性について検討した。さらに3) のうち乳糖不耐症と考えられる症例に $\beta$ -ガラクトシダーゼ製剤を投与し臨床症状、血糖、呼気中水素の変化についても追求し糖尿病症例の呼気中水素濃度分析の臨床的意義について検討した。

#### 対象及び方法

##### 1) 呼気中水素、メタンガス正常値の設定

対象は健康診断を受診した24才から82才までの893例である。男性271例、女性622



例、平均年齢 $55.8 \pm 9.8$ 才。性別平均年齢、男性 $56.1 \pm 10.6$ 才、女性 $55.7 \pm 9.5$ 才であった。問診で消化管手術歴を有する者、抗生物質を服用している者、便秘のためラクツロースを服用する者、 $\alpha$ -GIを服用する者は除外した。

呼気採取は前日の20時以降絶食とし、早朝7時、空腹時に行った。呼気は5秒間の息こらえの後、コレクションバックに収集し、それを20ccの注射筒で採取した。呼気中水素、メタンの測定にはガスクロマトグラフィー(Microlyzer Model DP<sup>®</sup>; Quintron Instruments, Milwaukee)を用いた。

## 2) 糖尿病症例、 $\alpha$ -GI投与糖尿病症例、胨性糖尿病(胨性消化吸収不良)症例への食事負荷後の呼気中水素濃度の変化

対象は糖尿病症例(消化器合併症なし)42例、 $\alpha$ -GI投与糖尿病症例54例、胨性糖尿病(胨性消化吸収不良)症例5例の計101例である。自律神経障害とくに糖尿病性胃麻痺<sup>18)</sup>、高度の便秘、胃切除、肝硬変症など合併例は除外した。

糖尿病症例42例の平均年齢は $61.8 \pm 9.8$ 才であった。糖尿病治療は食事療法11例、経口血糖降下剤16例、インスリン治療15例で1日平均インスリン使用量は $18.3 \pm 9.6$ 単位であった。

$\alpha$ -GI服用糖尿病症例はボグリボース服用糖尿病症例22例(年齢 $65.0 \pm 7.9$ 才、服用期間 $1.4 \pm 0.7$ 年)、アカルボース服用糖尿病症例32例(年齢 $62.8 \pm 6.2$ 才、服用期間 $1.3 \pm 0.3$ 年)であった。

胨性糖尿病(胨性消化吸収不良)症例5例の平均年齢は $54.8 \pm 3.7$ 才であった。健常者の糞便中脂肪排泄量は5g/日以下である<sup>19)20)</sup>が胨性糖尿病(胨性消化吸収不良)症例5例のそれは $21.8 \pm 14.1$ g/日(10.1~46.4g/日)で中等度以上の脂肪便を認めた。

空腹時呼気採取後、乳製品を除く弁当やおにぎりなど日常食に近い食事を朝食として摂取させ、通常は糖尿病治療薬を投与し1時間毎5時間後まで呼気中水素濃度を分析した。呼気中水素濃度上昇値はそれぞれピーク値と前値の差とした。食後の呼気中水素濃度上昇値が20ppm以上を糖質異常発酵<sup>21)22)</sup>とした。

## 3) 乳糖不耐症の頻度、乳糖不耐症診断のための血糖及び呼気中水素ガス測定

対象は外来通院している糖尿病症例217例( $57.6 \pm 11.0$ 才)である。詳細な問診により牛乳1本以上(乳糖として8~9g以上)飲用して腹鳴、放屁の増加、腹満、腹痛、下痢または軟便などの腹部症状を一つでも反復して出現する者を臨床的に乳糖不耐症とした。

次に、健常者10例(平均年齢は $35.6 \pm 17.0$ 才)と上述の糖尿病症例31例(消化器合併症なし)とについて乳糖負荷試験を施行した。糖尿病症例31例の平均年齢は $59.7 \pm 13.0$ 才、治療内容は食事療法1例、経口血糖降下剤3例、インスリン治療27例であり、インスリン治療を行っている症例の1日平均インスリン使用量は $25.2 \pm 10.8$ 単位であった。

抗生物質を服用しているもの、消化管手術の既往をもつもの、ラクツロースを服用



しているもの、 $\alpha$ -GIを服用しているものは除外した。

乳糖負荷試験は、早朝空腹時に乳糖20gを200mlの微温湯に溶解し摂取させ、血糖は0、15分、30分、60分、90分、120分後に採血しグルコースセンサー法（Glucose AUTO & STAT GA-1122<sup>®</sup>、京都第一科学、京都）で測定した。呼気採取は0、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間後に行った。呼気中水素濃度の測定は1）と同じガスクロマトグラフィーを用い既報<sup>23)</sup>に従った。

乳糖不耐症の診断は、乳糖負荷後12時間以内に腹痛、下痢、腹鳴、放屁の増加、腹部膨満感などの腹部症状のうち1つ以上出現したものを臨床的乳糖不耐症<sup>16)</sup>とした。腹部症状の無い場合には乳糖負荷後の血糖値の上昇が前値に比し10mg/dl以下のもの<sup>16)24)25)26)</sup>、または呼気中水素濃度の上昇が前値に比し20ppm以上のものを検査所見上、乳糖不耐症と診断した<sup>27)</sup>。

乳糖負荷試験が施行された31例の糖尿病症例のうち7例について、乳糖20gを200mlの水に溶解したものに $\beta$ -ガラクトシダーゼ製剤4gを加えて血糖、呼気中水素及び腹部症状の変化について検討し、小腸ラクターゼ活性を間接的に評価した。

糖尿病症例7例の平均年齢は $62 \pm 15.7$ 才、男性5例、女性4例。7例ともインスリン治療で1日インスリン使用量は $21.3 \pm 6.2$ 単位であった。

有意差検定は全ての項目についてMann-Whitney's U testを用い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。また、臨床的乳糖不耐症を基準に血糖値上昇値、呼気中水素濃度上昇値から乳糖不耐症診断の感度、特異度を求めた。

## 結果

### 1) 呼気中水素、メタンガス正常値の設定

健常者893例の空腹時呼気中水素の分布は図1の如くである。空腹時呼気中水素濃度は $6.5 \pm 5.8$ ppm、空腹時呼気中メタン濃度は $1.2 \pm 4.3$ ppmであった。年代別でみると例数の少ない20才代、80才代を除くと30才代から70才代まで空腹時呼気中水素濃度（ $5.4 \pm 4.0 \sim 6.9 \pm 6.0$ ppm）、空腹時呼気中メタン濃度（ $1.4 \pm 3.5 \sim 1.7 \pm 4.2$ ppm）はともにすべての年代間で有意な差はなかった。

空腹時呼気中水素の95%信頼区間は18ppm以下であった。

呼気中水素を検出できなかったのは893例中18人で全体の2%にすぎなかった。一方呼気中メタンを検出できなかったのは806例であり全体の約90%であった。

### 2) 糖尿病症例、 $\alpha$ -GI投与糖尿病症例、胨性糖尿病（胨性消化吸収不良）症例への食事負荷後の呼気中水素濃度の変化

糖尿病症例、 $\alpha$ -GI服用糖尿病症例、胨性糖尿病症例、前述した健常者893例の空腹時呼気中水素濃度は図2の如くである。空腹時呼気中水素濃度では、糖尿病症例 $7.2 \pm 5.8$ ppm（0~26ppm）、ボグリボース服用症例 $9.4 \pm 6.7$ ppm（1~27ppm）、アカルボース服用症例 $17.7 \pm 14.0$ ppm（0~61ppm）、胨性糖尿病（胨性消化吸収不良）症例 $5.0 \pm 4.4$ ppm（0~11ppm）、健常者 $6.5 \pm 5.8$ ppm（0~48ppm）であった。空腹時呼気



中水素濃度はアカルボース服用症例がその他の3群よりも有意 ( $p < 0.05$ ) に高値を示した。また、健常者空腹時呼気中水素濃度 (0~18ppm) から異常発酵と考えられる19ppm以上の頻度は糖尿病症例 (消化器合併症なし) 3例 (7%)、ボグリボース服用症例2例 (9%)、アカルボース服用症例12例 (38%)、胛性糖尿病症例0例であった。

乳製品を除く通常の朝食摂食後の呼気中水素濃度上昇値は図3の如くである。通常の朝食摂食後の呼気中水素濃度上昇値は、糖尿病症例  $5.4 \pm 7.5$  ppm (0~42ppm)、ボグリボース服用症例  $9.0 \pm 15.7$  ppm (0~58ppm)、アカルボース服用症例  $10.7 \pm 11.8$  ppm (0~39ppm)、胛性糖尿病 (胛性消化吸収不良) 症例  $25.6 \pm 18.0$  ppm (10~56ppm) であった。また、呼気中水素濃度上昇値20ppm以上の異常発酵頻度は糖尿病症例1例 (2%)、ボグリボース服用症例2例 (9%)、アカルボース服用症例7例 (22%)、胛性糖尿病 (胛性消化吸収不良) 症例3例 (60%) であった。通常の朝食摂食後の呼気中水素濃度上昇値は胛性糖尿病 (胛性消化吸収不良) 症例が有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇していた。

### 3) 乳糖不耐症の頻度、乳糖不耐症診断のための血糖及び呼気中水素ガス測定

#### イ) 乳糖不耐症の頻度とその腹部症状について

糖尿病外来に通院する217例に、牛乳1本 (乳糖として8~9g) 飲用後の腹部症状の有無について問診した。腹鳴、放屁の増加、腹満、腹痛、下痢または軟便などの症状を一つでも自覚していたのは82例 (37.8%) であった。腹部症状を示した82例における腹部症状の種類と頻度は図4の如くであった。すなわち、82例のうち放屁の増加が一番多く76.8%、次いで下痢は69.5%、腹鳴は42.3%、腹満は40.2%、腹痛は23.2%であった。

#### ロ) 健常者の乳糖負荷試験における血糖および呼気中水素濃度

健常者の乳糖負荷試験における血糖上昇値と呼気中水素濃度上昇値との関係は図5の如くであった。腹部症状ありは黒丸、腹部症状なしは白丸で表した。

腹部症状を示した5例は臨床的に乳糖不耐症と判定した。腹部症状のなかった5例は、いずれも血糖上昇値 (10mg/dlを越えるもの)、呼気中水素濃度上昇値 (20ppm未満) で血糖上昇値、呼気中水素濃度上昇値のどちらから判定しても乳糖不耐症なしと判定できた。

血糖上昇が前値に比し10mg/dl以下の上昇で乳糖不耐症ありと診断された4例のうち3例は呼気中水素からも乳糖不耐症ありと判定できた。残りの1例は呼気中水素からは乳糖不耐症なしと判定されるが、腹部症状から臨床的に乳糖不耐症と判定した。

健常者で臨床的乳糖不耐症 (腹部症状あり) を基準に乳糖不耐症を血糖から判定すると感度80%、特異度83.8%であり、呼気中水素から判定すると感度80%、特異度100%であった。

#### ハ) 糖尿病症例の乳糖負荷試験における血糖および呼気中水素濃度



糖尿病症例の乳糖負荷試験における血糖上昇値と呼気中水素濃度上昇値との関係は図6の如くであった。腹部症状を有するものは31例中9例でこれらは臨床的に乳糖不耐症と判定した。

血糖 (10mg/dl以上) からは乳糖不耐症なしと判定され、かつ呼気中水素濃度上昇 (20ppm以上) からは乳糖不耐症ありと判定されるものが7例存在した。これら7例のうち6例は腹部症状を有する例であった。腹部症状のない22例は、血糖上昇値は10mg/dl以上で、全例乳糖不耐症なしと判定できる。

糖尿病症例で臨床的乳糖不耐症 (腹部症状あり) を基準に乳糖不耐症を血糖から判定すると感度 75%であったが、特異度 22%と異常低値を示し、呼気中水素濃度上昇値から判定すると感度 90%、特異度 100%と良好な結果が得られた。

## 二) 糖尿病症例の乳糖負荷試験と乳糖と $\beta$ -ガラクトシダーゼ負荷試験における血糖および呼気中水素濃度

乳糖負荷試験施行例のうち同意の得られた糖尿病症例7例に乳糖20gに $\beta$ -ガラクトシダーゼ製剤4gを加えて負荷試験を行い血糖上昇値、呼気中水素濃度上昇値及び腹部症状について検討した。 $\beta$ -ガラクトシダーゼ製剤4gを添加しない場合と添加した場合における血糖上昇値と呼気中水素濃度上昇値の推移は図7の如くである。

$\beta$ -ガラクトシダーゼ製剤添加前後でみると血糖上昇値は $18.4 \pm 8.5$  mg/dl (10~33 mg/dl) から $60.6 \pm 17.0$  mg/dl (39~78 mg/dl) と有意 ( $p < 0.05$ ) に増加し、呼気中水素濃度上昇値は $35.0 \pm 19.7$  ppm (1~70 ppm) から $7.7 \pm 9.3$  ppm (0~22 ppm) と有意 ( $p < 0.05$ ) に減少した。また、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ製剤添加によって7例すべて腹部症状は消失した。

## 考察

### 1) 空腹時呼気中水素濃度の正常値設定

呼気中水素は食物中の糖質の影響を受けやすい<sup>9)</sup>ため早朝空腹時に採取した。Permanら<sup>28)</sup>はカナダの健常小児221人、健常成人19人を対象とし空腹時呼気中水素濃度を測定し1ppmから42ppmまで分布し平均 $7.1 \pm 5.0$  ppmと報告している。またCorazzaら<sup>29)</sup>はイタリアの健常成人50人を対象に空腹時呼気中水素濃度は1ppmから14ppmまで分布しており平均 $5.8 \pm 3.1$  ppmと報告している。今回、著者の893例という多数例における検討で空腹時呼気中水素濃度は0ppmから48ppmまで分布し平均 $6.5 \pm 5.8$  ppmであった。空腹時呼気中水素濃度についての既報告は著者の結果とほぼ同じ値であった。この結果から日本人も欧米人も人種差、食生活の差異にかかわらず、空腹時呼気中水素濃度の正常値は18 ppm以下 (95%信頼区間) とすることが適当であると考えられる。

一方、空腹時呼気中メタンは893例中87例 (9.7%) しか検出できず、検出できた者の平均は15.4 ppmであった。日本人健常者のメタン産生者の頻度は星ら<sup>10)</sup>は10% (114例中11例) と報告している。日本人の報告とは異なりBondら<sup>30)</sup>はアメリカの成人280例について呼気中メタン濃度を検討しメタン産生者は33.6%であると報告している。星



ら<sup>10)</sup>はメタン産生者の糞便を寒天培地で培養すると糞便からはメタン産生菌 (Methanobrevibacter 属) が検出されるが、メタン非産生者の糞便からはメタン産生菌は培養で検出できなかつたと報告している。従って、メタン産生者、非産生者は腸内細菌の菌種が異なるものと考えられる。これは、日本人と欧米人のメタン産生者の頻度の差は食生活の差かもしれない。すなわち、日本人の炭水化物摂取量は全熱量の約60%、植物粗繊維摂取量は約4gであるといわれている<sup>31)32)</sup>が、欧米人の炭水化物摂取量の割合は日本人よりも低く<sup>33)34)</sup>、植物粗繊維摂取量も少ない<sup>35)</sup>と言われている。しかし、食生活に差があり、腸内細菌の菌種が異なっていたとしても、著者の結果ではメタン産生者が10%未満のため、今後の分析からは呼気中メタンの臨床的意義については検討しないこととする。

## 2) 糖尿病症例、 $\alpha$ -GI服用糖尿病症例、胛性糖尿病 (胛性消化吸収不良) 症例の空腹時呼気中水素濃度と食後呼気中水素濃度

糖尿病症例の空腹時呼気中濃度は  $7.2 \pm 5.8$  ppm (0~26ppm) で前述した健常群と有意差はなかつた。

アカルボース服用者の空腹時呼気中水素が  $17.7 \pm 14.0$  ppm (0~61ppm) と有意 ( $p < 0.05$ ) に高値であった。この値は空腹時呼気中水素の正常値を18ppm以下とした結果から正常上限である。しかし18ppmを超えるものが12例 (38%) も存在した。ボグリボース服用者の空腹時呼気中水素濃度は  $9.4 \pm 6.7$  ppm (1~27ppm) でアカルボース服用者より有意 ( $p < 0.05$ ) に低く正常範囲であり、18ppmを越えるものは2例 (2%) しかなかつた。これはボグリボースとアカルボースの作用機序の違いによると考えられる。すなわち、ボグリボースはグルコアミラーゼ、マルターゼ、スクラーゼの阻害作用<sup>36)</sup>をもち、アカルボースはそれ以外に $\alpha$ -アミラーゼの阻害作用<sup>37)</sup>も合わせ持っている。そのためにアカルボース投与時はボグリボース投与時より、より多くの未消化糖が大腸へ送られて、腸内細菌で発酵反応を受けていると考えられた。またアカルボース、ボグリボースともに前日までの投薬の影響が残っていると考えられる。

Casparyら<sup>37)</sup>は、人においてアカルボース投与前後で小腸生検を行い小腸粘膜の活性を測定した。その結果、アカルボースはグルコアミラーゼ、マルターゼ、スクラーゼには強い阻害作用を示すが、ラクターゼには無影響だと述べている。すなわち、 $\alpha$ -GI服用により乳糖不耐症を惹起することはなく、 $\alpha$ -GIによる腹満などの腹部症状と乳糖不耐症による腹部症状はそれぞれ独立して存在すると考えられる。

一方、朝食後の呼気中水素濃度上昇値で見ると、糖尿病症例 (消化器合併症なし)、ボグリボース服用症例、アカルボース服用症例に大きな差はなかつた。糖尿病 (胛性消化吸収不良) 症例の空腹時呼気中水素濃度は  $5.0 \pm 4.4$  ppm (0~11ppm) で呼気中水素濃度上昇値は  $25.6 \pm 18.0$  ppm (10~56ppm) と他の3群より有意 ( $p < 0.05$ ) に高値であった。このことは $\alpha$ -GIの投与期間が長くなると腹部膨満感の消失または減少を認める<sup>9)</sup>という臨床的観察と一致する結果である。すなわち、 $\alpha$ -GIの投与期間が長くなると下部小腸の $\alpha$ -Glucosidaseが次第に活性化されて小腸全体での糖質分解能が活性



化<sup>38)</sup>するためと考えられている。一方、胨性糖尿病（胨性消化吸収不良）症例5例中3例は呼気中水素濃度上昇値が20ppm以上であった。これら対象5例は全例 steatorrhea が存在し、膵リパーゼ分泌は著明に低下していると考えられる。さらに膵からのアミラーゼ分泌もパラレルに障害されているために食物中炭水化物は小腸内で消化されず未消化糖が大腸で発酵していると考えられる。事実、胨性糖尿病（胨性消化吸収不良）症例では糞便中短鎖脂肪酸も増加<sup>11)</sup>し呼気中水素も増加していることから大腸内発酵が亢進している<sup>72)</sup>と考えられる。

以上をまとめると、糖尿病のみで消化器合併症が無い場合には大腸内水素ガスの異常発酵は存在しない。また  $\alpha$ -GI 投与症例では薬の影響があるために翌日まで腸内発酵が継続していると考えられる。胨性糖尿病（胨性消化吸収不良）症例ではアミラーゼ分泌が低下しているため空腹時呼気中水素濃度は正常範囲であるが、食後の腸内異常発酵が亢進していると考えられた。

### 3) 乳糖不耐症の頻度、乳糖不耐症診断のための血糖及び呼気中水素濃度測定

日本人を含めた有色人種は白人より乳糖不耐症が多いと言われている<sup>15)</sup>。乳糖不耐症は健常者だけではなく、糖尿病症例でも同頻度に存在すると考えられる。

日本人の成人非糖尿病の乳糖不耐症の頻度について、笹川ら<sup>39)</sup>は胃切除者16例、非胃切除者14例を対象に小腸粘膜生検を行い小腸粘膜のラクターゼ活性値から乳糖不耐症の頻度は70%と報告している。佐々木ら<sup>40)</sup>は糖尿病を除外した110例に対して乳糖50gの乳糖負荷試験を行い85例に下痢を認めたと報告しており、日本人の乳糖不耐症の頻度は77%としている。しかし、小学生から40才までの644例にアンケート調査を行ったところわずか125例（19.1%）にしか腹部症状が存在しなかったと報告している。

中村らは<sup>41)</sup>、外来通院する糖尿病症例に問診を行い牛乳1本以上（乳糖として8~9g以上）飲用時の腹鳴、放屁の増加、腹満、腹痛、下痢または軟便などの腹部症状を有無を検討したところ70才未満では15.8%、70才以上では7.5%であると報告している。

これらの問診やアンケート調査での臨床的乳糖不耐症の頻度は小腸生検や乳糖負荷試験の結果よりも明らかに低い。すなわち、問診やアンケート調査などでは正確な乳糖不耐症の診断は困難であり、かなりの数の乳糖不耐症を見逃すと考えられる。

これまで本邦には糖尿病症例における乳糖不耐症の診断に関する報告<sup>41)</sup>は少なく、海外でも Lerch ら<sup>42)</sup>が報告しているのみである。Lerch ら<sup>42)</sup>は健常者144例と糖尿病症例46例に乳糖負荷試験を行い血糖、呼気中水素濃度の乳糖不耐症診断における有用性を検討した。その結果、健常者では血糖、呼気中水素濃度ともに乳糖不耐症の頻度は43%であった。一方、糖尿病症例では血糖から判定すると乳糖不耐症の頻度は7%と低く、呼気中水素濃度から判定すると乳糖不耐症の頻度は20%であったと報告している。このように、両検査法の診断率に解離が存在する。そこで今回、血糖上昇値、呼気中水素濃度上昇値の両方から乳糖負荷試験の乳糖不耐症診断能について感度、特異度を検討した。健常者において血糖から乳糖不耐症を判定すると感度80%、特異度83.3%、呼気中水素から乳糖不耐症を判定すると感度80%、特異度100%で良好な結果が



得られた。一方、糖尿病症例において血糖上昇値から乳糖不耐症を判定すると感度 75%、特異度 22%と異常に低く乳糖不耐症を見逃す可能性が高い。しかし、呼気中水素濃度上昇値から乳糖不耐症を判定すると感度 90%、特異度 100%と良好な結果が得られた。以上より、糖尿病症例の乳糖負荷試験の判定には血糖上昇値よりも呼気中水素濃度上昇値の方が有用であると考えられた。

さらに、乳糖不耐症と判定される例に乳糖20gと $\beta$ -ガラクトシダーゼ製剤4gを添加した場合には、乳糖は腸管内ですみやかにグルコースとガラクトースに分解される。このため、大腸へ到達する発酵基質が減少し腹部症状の消失と血糖上昇、呼気中水素濃度の低下を認めたと考えられる。この結果から低ラクターゼ症を間接的に確認できた。乳糖20gは牛乳およそ2本分に相当するが糖尿病症例でさえ乳糖不耐症を合併していると血糖は $18.4 \pm 8.5$  mg/dl (10~33 mg/dl) しか上昇しない。従って、乳糖不耐症を有する糖尿病症例の低血糖症状の改善のためには牛乳を積極的に勧めるべきではないと考えられた。

#### まとめ

1)空腹時呼気中水素濃度の正常値は18ppm以下である。メタン産生者は10%と少なく、臨床的意義は見いだせなかった。

2)糖尿病症例の空腹時呼気中水素濃度は $7.2 \pm 5.8$ ppmであり、19ppm以上は7%であった。通常の朝食負荷後の呼気中水素濃度上昇値は $5.4 \pm 7.5$ ppmにとどまり、20ppmを越えることは希であり、糖尿病では糖質異常発酵はほとんどないと考えられた。

3) $\alpha$ -GI投与症例の空腹時呼気中水素濃度においてアカルボース服用症例 ( $17.7 \pm 14.0$  ppm) はボグリボース服用症例 ( $9.4 \pm 6.7$  ppm) より有意に高値を示した。このことは $\alpha$ -GIの種類によって腸内発酵反応の程度が異なることを意味している。

4)糖尿病症例では空腹時呼気中水素濃度は $5.4 \pm 4.4$ ppmと正常であるが、通常の朝食負荷後の呼気中水素濃度上昇値は $25.6 \pm 18.0$ ppmと著明に上昇する。これは膵リパーゼ分泌低下により脂肪便を有する糖尿病は膵アミラーゼ分泌も低下しており糖質分解能低下によって大腸内へ未消化糖質が移行するために食後に大腸内発酵が亢進し食後の呼気中水素濃度が上昇すると考えられる。従って、一次性糖尿病と糖尿病の鑑別の補助診断として利用できると考えられた。

5)健常者では乳糖負荷後の血糖、呼気中水素濃度のどちらを測定しても乳糖不耐症の診断に有用である。しかし、糖尿病症例の乳糖不耐症診断には乳糖負荷後の呼気中水素濃度上昇値を用いるべきである。

以上、空腹時呼気中水素濃度の正常値設定、糖尿病症例における呼気中水素濃度分析による病態把握及び乳糖不耐症診断の有用性について述べた。



## References

- 1) Nielsen JP :Trace constituents in breath as related to flatulence. Presented at Proceedings of Fifth annual Dry Bean Research Conference convened by Western Regional Research Laboratory, United States Department of Agriculture, Denver, Colorado, 49, 1961
- 2) Levitt MD, Donaldson RM :Use of respiratory hydrogen (H<sub>2</sub>) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J Lab Clin Med*, 75: 937-945, 1970
- 3) Newman A : Progress report breath-analysis tests in gastroenterology. *Gut*, 15: 308-323, 1974
- 4) John GB : Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Gastroenterology*, 80 : 834-845, 1981
- 5) Roberts SH, James O, Jarvis EH : Bacterial overgrowth syndrome without "blind loop":A cause for malnutrition in the elderly. *Lancet* ii : 1193-1195, 1977
- 6) Calloway DH : Respiratory hydrogen and methane as affected by consumption of gas-forming food. *Gastroenterology*, 51: 383-389, 1966
- 7) Arvanitakis C, Olsen WA.: Intestinal mucosal disaccharidases in chronic pancreatitis. *Am J Dig Dis*, 19: 417-421, 1974
- 8) Nakamura T, Takebe K, Kudoh K, Terada A, Tandoh Y, Arai Y, Yamada N, Ishii M, Kikuchi H : Effect of an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor on intestinal fermentation and faecal lipids in diabetic patients. *J Int Med Res*, 21:257-267,1993
- 9) Jenkins DJ, Taylor RH, Nineham R, Goff DV, Bloom SR, Sarson D, Alberti KG : Combined use of Guar and Acarbose in reduction of postrandial glycemia. *Lancet*, ii : 924-927, 1979
- 10) 星 徹、北目文郎、本間守男、石川 誠: 呼気中メタン排泄者及び非排泄者の糞便の細菌学的研究. *日消誌* 82: 223-231, 1985.
- 11) Nakamura T, Takebe A, Terada A, Kudoh K, Arai Y, Kikuchi H : Short-chain carboxylic acid in the feces in patients with pancreatic insufficiency. *Acta Gastroenterol Belg*, 56 : 326-331, 1993
- 12) Bjorneklett A, Jenssen E : Relationships between hydrogen (H<sub>2</sub>) and methane (CH<sub>4</sub>) production in man. *Scand J Gastroenterol*, 17: 985-992, 1982



- 13)赤澤好温:糖尿病の疫学に関する研究, 糖尿病学1996, 小坂樹徳・赤沼安夫編, pp189-195, 診断と治療社, 東京, 1996
- 14)豊田隆謙、猪野康子:食品交換表活用のしかた. 糖尿病食事指導の手びき 新しい食品交換表(第5版)にもとづいて 改訂第2版, pp20-28, 南紅堂, 東京, 1995
- 15)Bayless TM, Paige DM, Ferry GD : Lactose intolerance and milk drinking habits. *Gastroenterology*, 60: 605-608, 1971
- 16)中村孝司:牛乳不耐症. 最新内科学大系44、消化管疾患5、吸収不良症候群. 井村裕夫ら編, pp127-148, 中山書店, 東京, 1992
- 17)Newcomer AD, McGill DB : Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology*, 51: 481-488, 1966
- 18)Ishii M, Nakamura T, Kasai F, Onuma T, Baba T, Takebe K : Altered postprandial insulin requirement in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care*, 17 :901-903, 1994
- 19)Nakamura T, Takebe K, Kudoh K, Ishii M, Imamura K, Kikuchi H, Kasai F, Tandoh Y, Yamada N, Arai Y, Terada A, Machida K: Steatorrhea in Japanese patients with chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*, 30: 79-83, 1995
- 20)Nakamura T, Takeuchi T : Pancreatic steatorrhea, malabsorption, and nutrition biochemistry: a comparison of Japanese, European, and American patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*, (in print), 1997
- 21)Ladas SD; Giorgiotis K; Raptis SA :Complex carbohydrate malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* , 34: 984-987, 1993
- 22)Keshavarzian A, Dutta SK : Carbohydrate malabsorption in alcoholic pancreatitis insufficiency. *J Clin Gastroenterol*, 10:528-532, 1988
- 23)寺田明功、中村光男、荒井雄樹、山田尚子、丹藤雄介、須田俊宏:呼気中水素、メタン同時測定の臨床的意義(1) —健常者における空腹時の検討—. *消化と吸収*, 18:62-64, 1995
- 24)吉田 豊、佐々木 義楼、後藤 昭平、柳谷 重利:成人の二糖類分解酵素活性、とくに乳糖分解酵素活性 欠乏症の診断と治療 -. *臨床と治療*,47: 1156-1163, 1970



- 25)井上 幹夫、津留 寿嗣、鶴 コトミ、佐々木 フサ : 牛乳不耐症、臨床と研究, 49: 72-82, 1972
- 26)中村孝司:吸収不良症候群と蛋白漏出性胃腸症 (VI) 牛乳不耐症、日内会誌, 85:1079-1084, 1996
- 27)Calloway DH, Murphy EL, Bauer D : Determination of lactose intolerance by breath analysis. *Am J Dig Dis*, 14 : 811-815, 1969
- 28)Perman JA, Barr TG, Rosenthal P : Fasting breath hydrogen concentration normal values and clinical application. *Gastroenterology*, 87:1358-1363, 1984
- 29)Corazza GR, Stocchi A, Gasbarrini G : Fasting breath hydrogen in celiac disease. *Gastroenterology*, 93:53-58, 1987
- 30)Bond JH, Engel RR, Levitt MD : Factors influencing pulmonary methane excretion in man. An indirect method of studying the in situ metabolism of the methane-producing colonic bacteria. *J Exp Med*, 133 : 572-588, 1971
- 31)Nakamura T, Arai Y, Terada A, Kudoh K, Imamura K, Machida K, Kikuchi H, Takebe K : Dietary analysis of Japanese patients with chronic pancreatitis in stable conditions. *J Gastroenterol*, 28: 759-762, 1994
- 32)Nakamura T, Takebe K, Tando Y, Arai Y, Yamada N, Ishii M, Kikuchi H, Machida K, Imamura K, Terada A : Serum fatty acid composition in normal Japanese and its relationship with dietary fish and vegetable oil contents and blood lipid levels. *Ann Nutr Metab*, 39 : 261-270, 1995
- 33)Marshall JA, Hamman RF : Dietary lipids and glucose tolerance - The San Luis Valley Diabetes Study. *Ann N Y Acad Sci*, 683: 46-56, 1993
- 34)Nuttall FQ; Brunzell DJ : Principles of nutrition and dietary recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes*, 28: 1027-30, 1979
- 35)Morris JN, Marr JW, Clayton DG : Diet and heart: a postscript. *Br Med J*, 2: 1307-1314, 1977
- 36)Okada H, Ikeda H : Voglibose (AO-128):A hypoglycemic agent. *J Takeda Res Lab*, 54:21-33, 1995
- 37)Caspary WF, Graf S : Inhibition of human intestinal  $\alpha$ -glucosidase by a new complex oligosaccharide. *Res Exp Med*, 175: 1-6, 1979



38) 齊藤 登 : 食後過血糖改善剤 グルコバイの臨床. 研究と臨床, 30: 347-353, 1995

39) 笹川 力、小越 和栄: 成人のラクターゼ欠乏症 (乳糖不耐症) に関する研究. 診断と治療, 58:1009-1017, 1970

40) 佐々木義楼: 日本人 (成人) の乳糖不耐症. 日消誌, 68: 37-49, 1971

41) 中村光男、丹藤雄介、渡辺 拓、寺田明功、山田尚子、荒井雄樹、須田俊宏 : 老年者の糖尿病と消化器疾患. 老年消化器病, 8: 19-25, 1996

42) Lerch MM, Rieband HC, Feldberg W, Matern S: Concordance of indirect methods for the detection of lactose malabsorption in diabetic and nondiabetic subjects. Digestion, 42:81-88, 1991



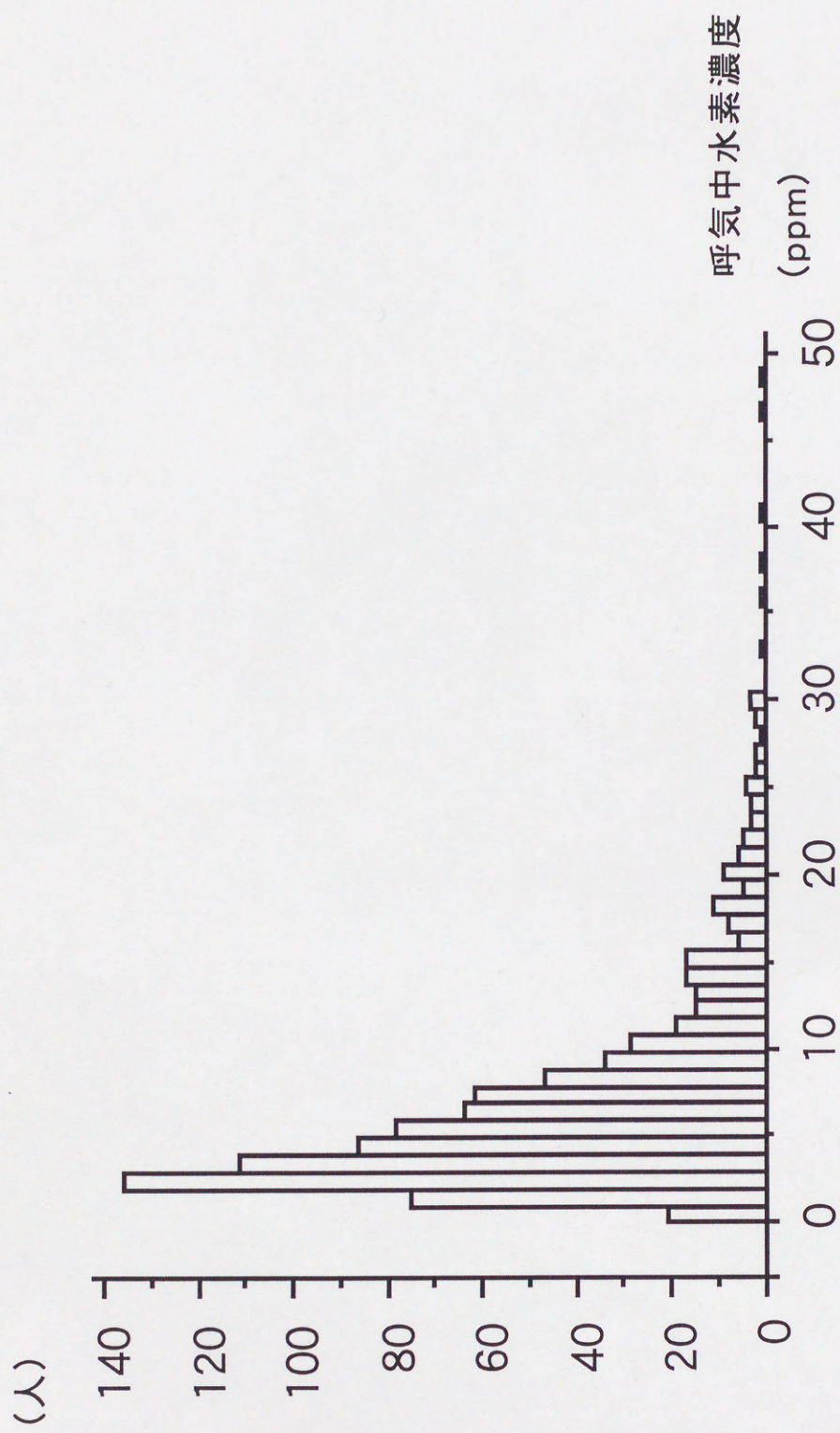


図1 健康者空腹時呼気中水素濃度の分布



呼気中水素  
濃度(ppm)

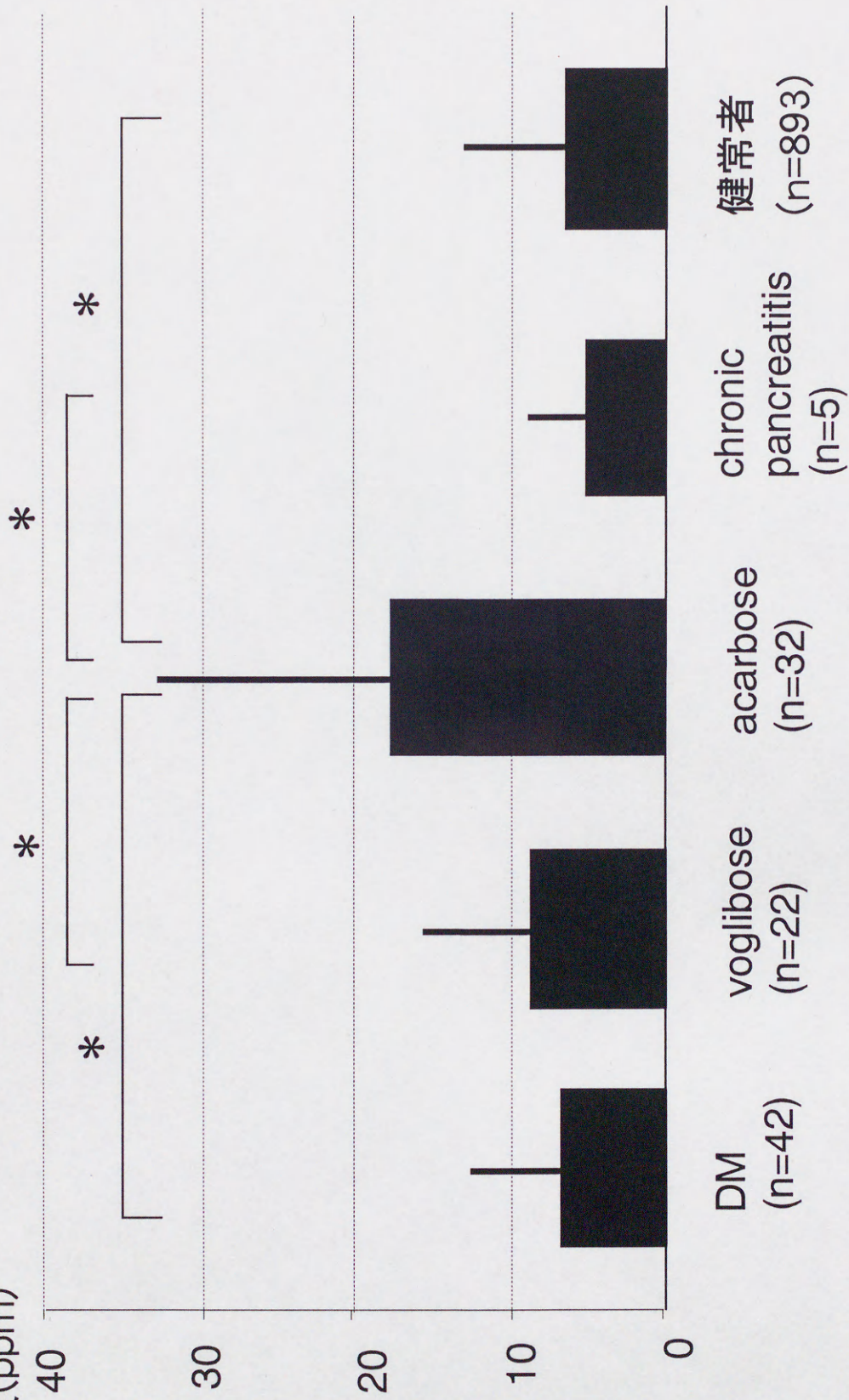


図2  $\alpha$ -GI投与及び膵性糖尿病における空腹時呼気中水素濃度

\* :  $P < 0.05$



呼気中水素濃度  
上昇値(ppm)

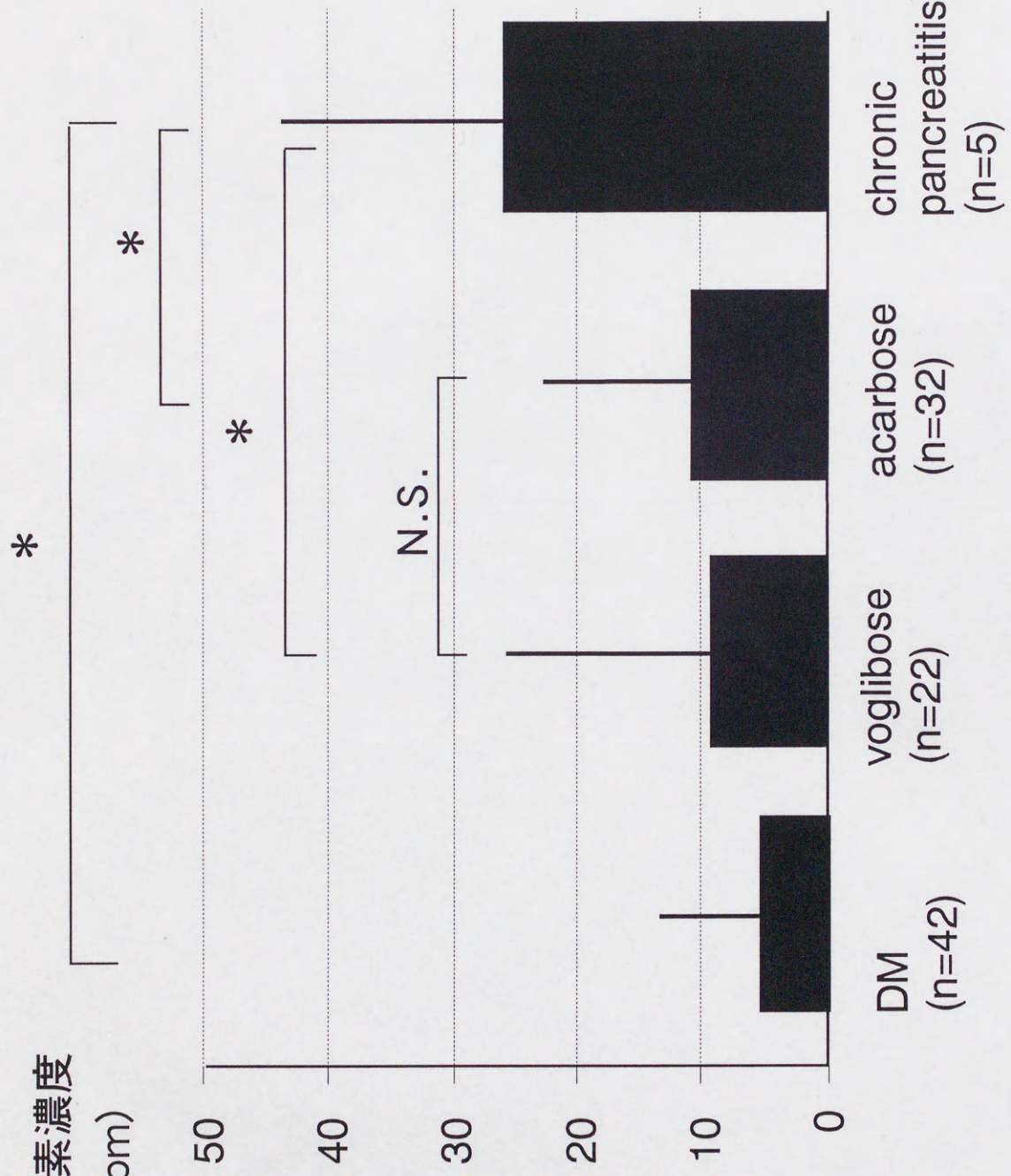


図3 α-GI投与及び慢性糖尿病における食事負荷呼気中水素濃度上昇値

\* : P<0.05



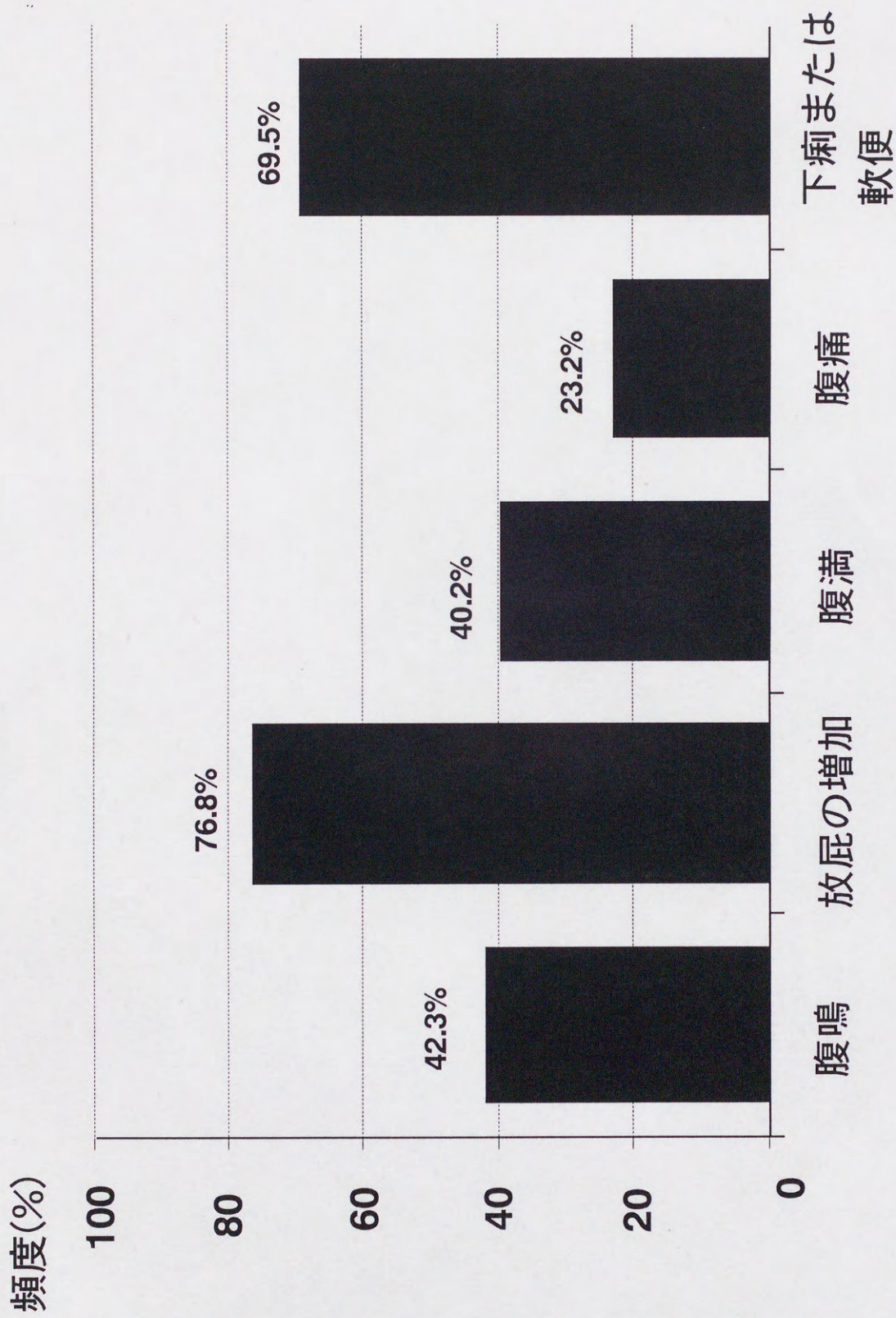


図4 乳糖不耐症を伴った糖尿病患者82例の腹部症状の頻度



呼気中水素濃度  
上昇値(ppm)

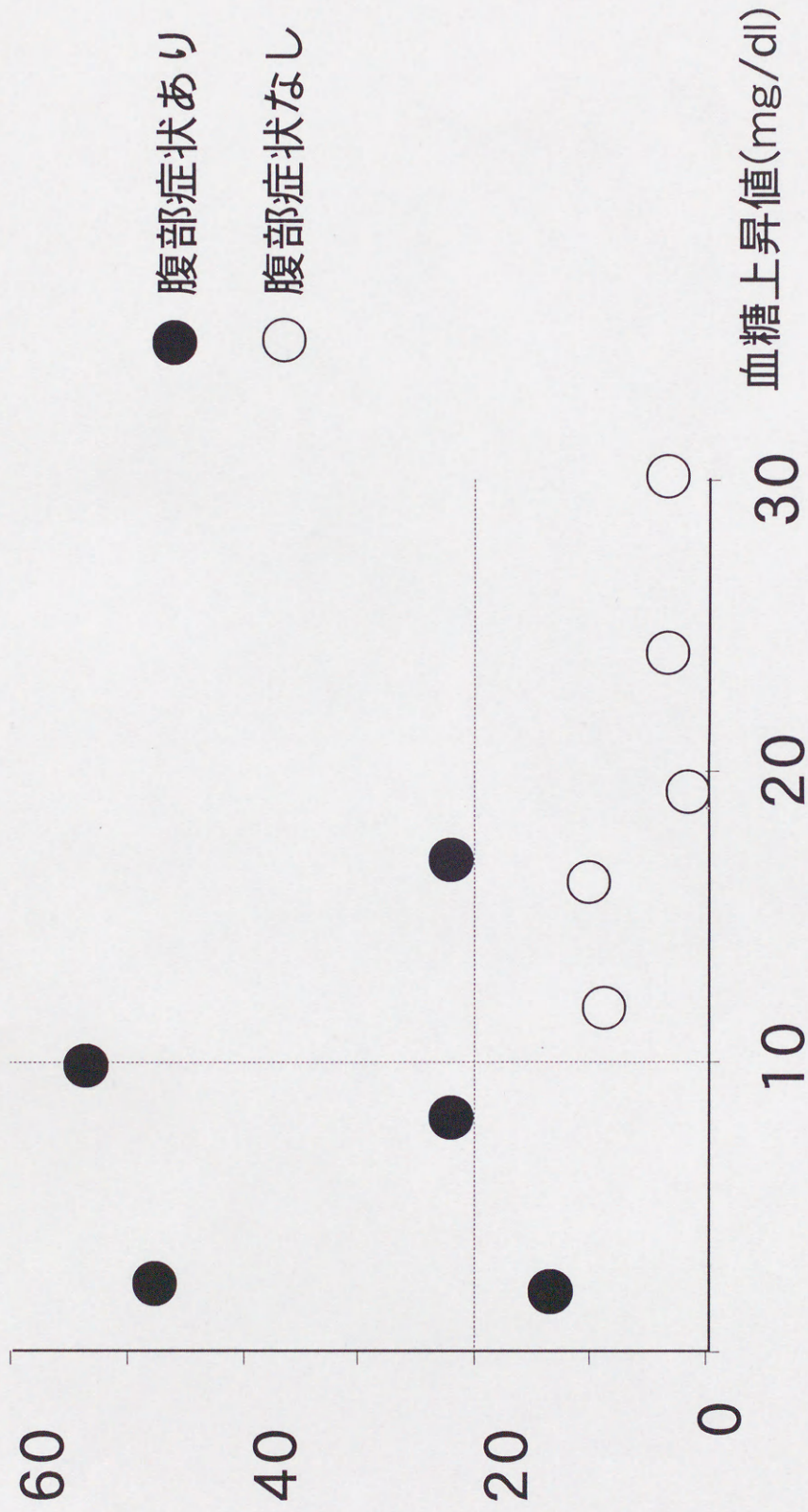


図5 健常者の乳糖負荷試験における  
血糖上昇値と呼気中水素濃度上昇値



呼気中水素濃度  
上昇値(ppm)

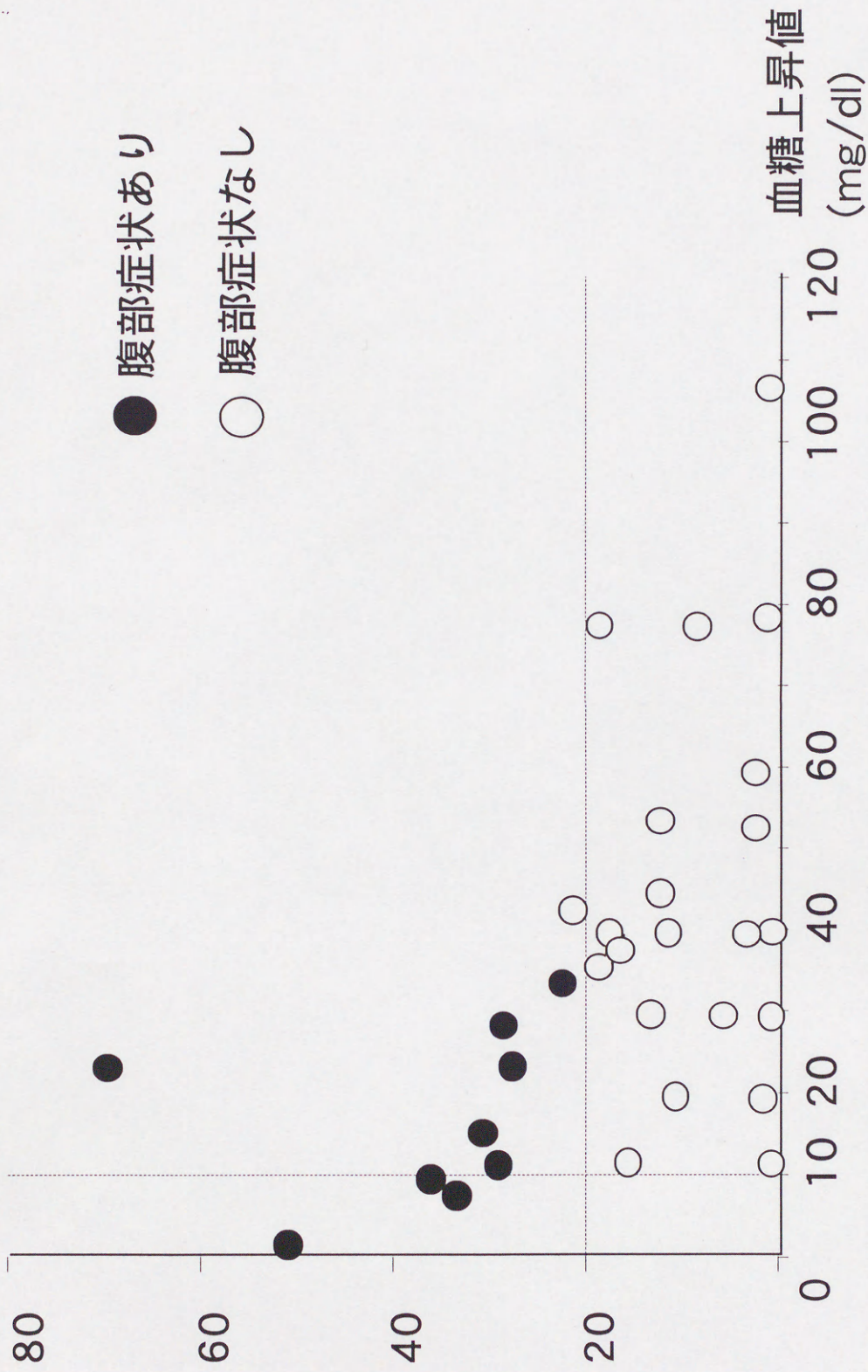


図6 糖尿病患者の乳糖負荷試験における  
血糖上昇値と呼気中水素濃度上昇値



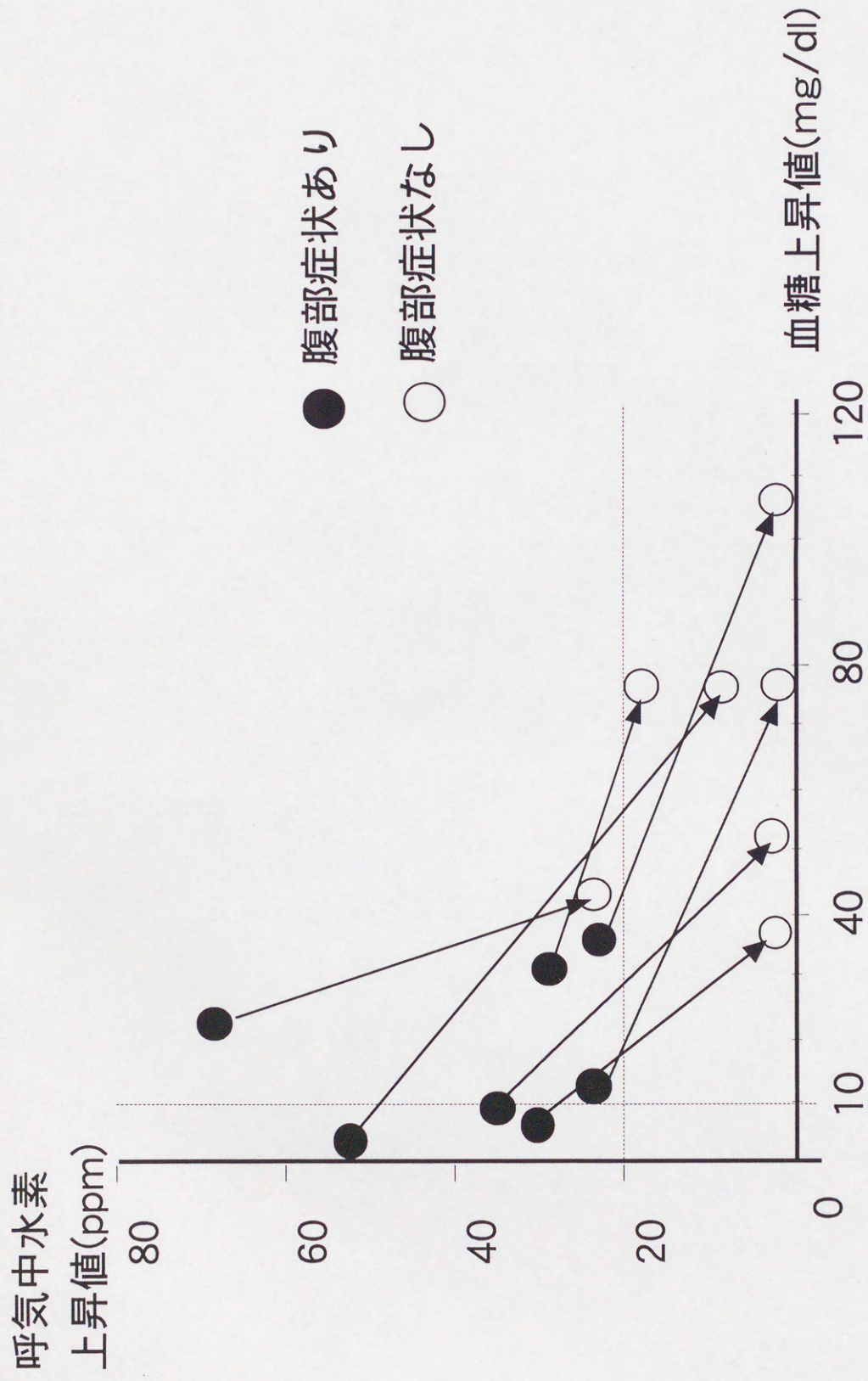


図7 糖尿病患者の乳糖負荷試験と乳糖と $\beta$ -galactosidase 負荷試験における血糖上昇値と呼気中水素濃度上昇値