

《温故知新プロジェクト》

## アルコール飲料の胃内貯留時間（胃排出速度）の男女差の存在

宮坂京子<sup>\*1,2</sup> 堀越美祐紀<sup>\*1</sup> 関目綾子<sup>\*2</sup>

## Sex Difference in the Effects of Alcohol on Gastric Emptying in Healthy Volunteers

Kyoko MIYASAKA, Miyuki HORIKOSHI, and Ayako SEKIME

### 1. 背景

酒と人間の関わりは古く、適量の酒は百薬の長といわれてきた。しかし、一方で、特に、東日本大震災後には、問題飲酒や依存症の存在がクローズアップされている。また依存症まで至らなくとも、肝臓等の臓器障害の発生も、依然として深刻な問題である。女性は男性にくらべて、アルコールによる臓器障害を、より受けやすい（少ない量で障害が生じる）ということが知られている<sup>1)</sup>。その理由として、1) 女性は男性に比べて体脂肪が多く、その水分がすくない。脂肪組織にはアルコールがとけにくいいため、男性と同量（体重あたり）のアルコールが体内にはいっても、（水分の量が少ない）女性では、血中アルコール濃度が上昇しやすい、2) アルコールは、一部胃壁を通過して吸収される。その際のアルコール分解速度が、女性の方が遅い、3) 肝臓の大きさや体重が女性の方が小さい、などがあげられている。経口摂取されたアルコールは、一部は胃から吸収されるが、ほとんどは小腸から吸収される。従って、アルコールが胃から速やかに小腸に移動すれば（胃排出速度が速ければ）、アルコールの吸収速度が亢進し、血中濃度の上昇が速やかとなる。

胃排出速度の測定方法は、長くラジオアイソトープが用いられてきたが、1993年に非放射性的の安定同位元素である<sup>13</sup>Cを用い、呼気中の<sup>13</sup>Cを測定することで胃内容物の排出速度を簡便に測定することが可能となった<sup>2)</sup>。そこで、成人男女で比較したところ、男性ではアルコール飲料の胃内貯留時間は水より長くなるのにくらべ、女性では水との間に差が見られなかった<sup>3)</sup>。その理由のひとつとして、女性における性周期が影響しているのではないかと考えた。

### 2. 目的

本研究では、以下を調べることを目的とした。

1) 女性の性周期（高温相と低温相）がアルコールの胃排出速度に影響するかどうかを呼気テストで調べる。

2) ヒトでは、生活習慣他、環境要因の相違が大きいので、雄雌のマウスを用いて、アルコールの胃排出速度に性差があるかどうかを確認する。

3) アルコール経口投与はコレシストキニン（CCK）を分泌させ、CCK-1受容体（R）を介して胆嚢収縮や胃排出速度を抑制するとされている<sup>4,5)</sup>ので、CCK-1R欠損マウス（KO）を用いて確認する。

### 3. 方法

#### 1) 呼気テスト

(1) 対象は年齢21歳（Body Mass Index: 19~22）で、飲酒喫煙習慣を持たない健康女性6名である。基礎体温測定により、実験日が低温相か高温相かを確定した。

(2) 前夜21時以降の食事を禁止（飲水は可）、当日は朝食抜き（飲水は可）とした。

(3) 実験前に呼気前値を採取し、<sup>13</sup>Cラベル酢酸100 mgを溶解したウォッカ（アルコール濃度14%）または水60 mLを摂取した。

(4) 2時間までは5分ごとに呼気を採取、それ以降は15分ごとに3時間まで呼気を採取した。

(5) <sup>13</sup>C排出量を呼気測定器で測定した。

#### 2) マウスのアルコール胃排出速度測定

##### (1) 動物

生後40~50週の、以下のマウスを使用した。

雄 CCK-1 RKO型31匹 体重36.2 g±1.1 (M±SE)

雌 CCK-1 RKO型38匹 体重27.6 g±0.6

雄 野生型あるいはヘテロ型35匹 体重36.7±0.9

雌 野生型あるいはヘテロ型22匹 体重25.7 g±0.9

##### (2) 実験方法

マウスを一晩絶食させ、翌朝9~10時に実験を開始した。方法は、文献6にそって行い、50%エタノールを含むフェノールレッド溶液0.15 mL、または対照として水を含むフェノールレッド溶液0.15 mLをマウスに経口投与した。投与直後を0分値とし、10分後、30分後にマウスの

\*1 東京家政大学 (Tokyo Kasei University)

\*2 東京家政大学大学院 (Graduate School of Tokyo Kasei University)

断頭を行い、胃を摘出した。

0.1 N NaOH 2.5 mL を分注した遠心チューブに入れ、はさみで切断してから、ホモジナイザーで30秒間粉碎した。既報の方法<sup>6)</sup>にそって、吸光度を測定し以下の計算式にあてはめて、胃から排出された内容物の比率を算出した。数字が大きいほど、排出速度が速いことを意味する。

$$1 - (\text{測定結果} / 0 \text{ 分の結果}) \times 100 = \text{gastric emptying} (\%)$$

#### 4. 結果

##### 1) 呼気テスト

呼気テストによる胃排出速度の結果は、高温相と低温相でパターンが異なっていた。すなわち、低温相では、男性に認められた現象と同様に、アルコールが胃排出速度を遅延させる傾向となった(図1)。しかし、高温相では、アルコールと水の間にほとんど差が認められなかった(図2)。

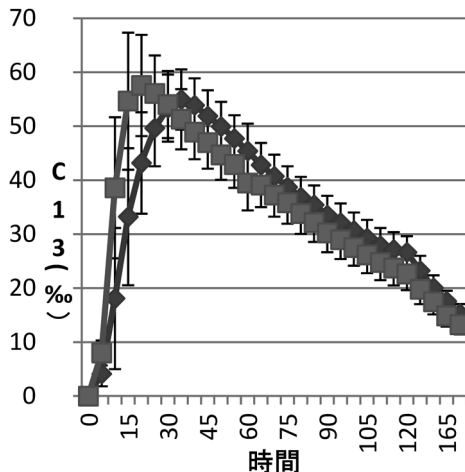


図1 ウオッカと水の、低温相における<sup>13</sup>C排出パターン。ウオッカの方が最大値にいたるまでの時間が長くなる。縦軸が排出された<sup>13</sup>C(単位:パーミル)、横軸が時間(分)、丸がウオッカ(n=6)、四角が水飲用時(n=5)

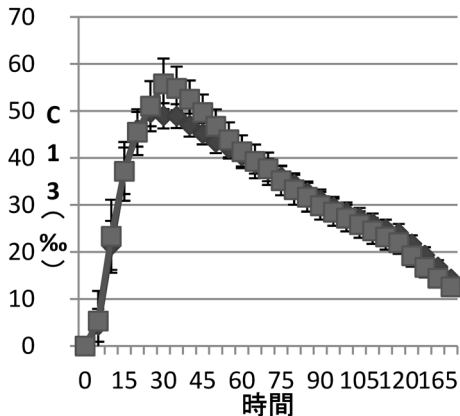


図2 高温相の<sup>13</sup>C排出パターン、水とウオッカとの間に差が見られない。マークその他は図1と同じ。

##### 2) マウスにおける胃排出速度の雌雄差とCCK-1Rの関与(図3、4)

###### (1) 胃排出測定の雌雄差の有無

野生型あるいはヘテロ型マウスで雌雄の結果を比較すると、10分値、30分値ともに、雄マウスの方が高値を示した(胃排出速度が速い)。

###### (2) アルコールとCCK-1R

雄マウスでは、CCK-1RKOマウスの方が、野生型あるいはヘテロ型よりも、胃排出速度が速く、特に30分値では有意の差が見られた(図3)。一方、雌マウスでは両遺伝子型で差が見られなかった(図4)。

#### アルコール排出速度(%)

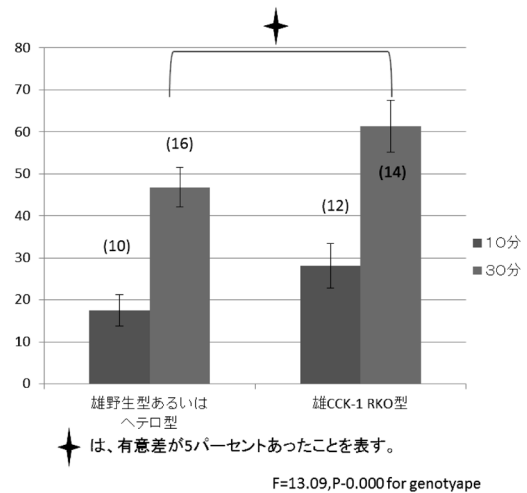


図3 雄マウスの胃排出速度。胃内容物の何パーセントがでていったかを示す。

#### アルコール排出速度(%)

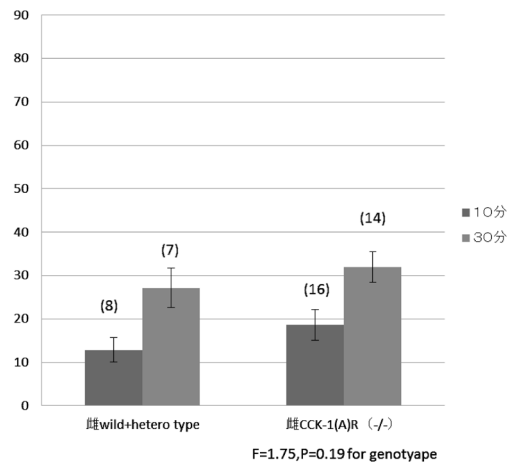


図4 雌マウスの胃排出速度。胃内容物の何パーセントがでていったかを示す。

## 5. 考 察

すでに Inamori ら<sup>7)</sup>が、男性被験者で、50 mL の梅酒の飲用が、流動食の胃排出速度を遅延させることを報告しており、我々も、男性被験者では、60 mL の赤ワインまたは60 mL ウオッカが、パンケーキの胃排出速度を遅延させることを認めた<sup>8)</sup>。しかし女性では遅延効果ははっきりしなかったため、次のステップとして、アルコールそのものの胃内貯留時間に男女差があるのかどうかをしらべてみたところ、男性では14%アルコール濃度のウオッカの胃内貯留時間は水よりも有意に延長するが、女性では、その効果が非常に弱いことがわかった<sup>3)</sup>。今回の実験では被験者数はまだ5~6とすくないが、女性でアルコールの効果が男性ほどはっきり観察できなかったのは、性周期が影響している可能性が高いと考えられた。

胃排出速度の調節は自律神経や消化管ホルモンなどによって調節されている<sup>9)</sup>。中でも、CCKは、迷走神経求心路末端にあるCCK-1Rを介して、胃排出速度を遅延させ、満腹効果を発揮することが知られている<sup>5)</sup>。また、ラットにアルコールを経口投与するとCCKが血中に放出されること<sup>4)</sup>、CCK-1R遺伝子を欠損するラットではアルコールを消化管内に投与しても膵外分泌が増加しないこと<sup>10)</sup>、ヒトでは飲酒時にグレリンが低下すること<sup>11)</sup>が報告されている。これらの知見から、アルコールの経口摂取時にはCCKが放出され、CCK-1Rを介して胃排出速度を遅延させているという仮説をたてた。

CCKは、C末端のアミノ酸6個がガストリンと同一であり、C末端から7つ目にあるスルホン基の存在が活性発現に不可欠である。現在のところ、活性を有するCCKの血中濃度を測定する簡便な方法はない。また、迷走神経求心路末端は胃から上部小腸に分布しているため、分泌されたCCKは、血流に乗って循環せずとも、パラクリンとして作用するので、かならずしも、血中濃度が上昇するとはかぎらない。当研究室で繁殖飼育しているCCK-1RKOマウスを用いれば、アルコール飲用時の胃排出速度にCCKとCCK-1Rが関与しているかどうかを見極めることができる。また、雌雄両方のマウスで検討すれば、アルコールの影響に生物学的性差が存在するかどうかもしらべることができる。その結果、雄マウスでは、アルコールはCCKおよびCCK-1Rを介して胃排出速度を遅延させると結論されたが、雌マウスでは効果がはっきりしなかった。マウスの性周期は3、4日と短いため、性周期別に実験を行うことができなかったが、雌マウスの方が、アルコールの胃排出速度に対する効果が現れにくいという点はヒトと類似しているといえる。

## 6. ま と め

アルコールの胃排出速度は、女性の場合、性周期の影響を受ける可能性がある。またマウスにおいても、アルコールの胃排出速度には雌雄差がある。

## 文 献

- 1) Ely, M., Hardy, R., Longford, N., and Wadsworth, M. E. J. (1999). Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water. *Alcoholic Alcohol*, **34**, 894–902
- 2) Ghooos, Y. F., Maes, B. D., Geypens, B. J., Mys, G., Hiele, M. I., Rutgeerts, P. J., and Vantrappen, G. (1993). Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology*, **104**, 1640–1647
- 3) Sekime, A., Horikoshi, M., Funakoshi, A., and Kyoko, Miyasaka K. (2013). Sex difference in the effects of alcohol on gastric emptying in healthy volunteers, A study using the <sup>13</sup>C breath test. *Biomed. Res.*, **34**, 275–280
- 4) Liddle, R. A., Goldfine, I. D., and Williams, J. A. (1984). Bioassay of plasma cholecystokinin in rats, effects of food, trypsin inhibitor, and alcohol. *Gastroenterology*, **87**, 542–549
- 5) Miyasaka, K., Kanai, S., Ohta, M., Kawanami, T., Kono, A., and Funakoshi, A. (1994). Lack of satiety effect of cholecystokinin (CCK) in a new rat model not expressing the CCK-A receptor gene. *Neurosci. Lett.*, **180**, 143–146
- 6) Miyasaka, K., Ohta, M., Kanai, S., Yoshida, Y., Sato, N., Nagata, A., Matsui, T., Noda, T., Jimi, A., Takiguchi, S., Takata, Y., Kawanami, T., and Funakoshi, A. (2004). Enhanced gastric emptying of a liquid gastric load in mice lacking cholecystokinin-B receptor, a study of CCK-A,B, and AB receptor gene knockout mice. *J. Gastroenterol.*, **39**, 319–323
- 7) Inamori, M., Iida, H., Endo, H., Hosono, K., Akiyama, T., Yoneda, K., Fujita, K., Iwasaki, T., Takahashi, H., Yoneda, M., Goto, A., Abe, Y., Kobayashi, N., Kubota, K., and Nakajima, A. (2009). Aperitif effects on gastric emptying, A crossover study using continuous real-time <sup>13</sup>C breath test (BreathID System). *Dig. Dis. Sci.*, **54**, 816–818
- 8) 秋本紗恵子, 宮坂京子 (2009). 内臓脂肪症候群の形成に関与する社会的性差（飲酒習慣）と生物学的性差の重要度の比較検討. *健康医科学 第24回健康医科学研究助成論文集*, 31–36
- 9) Horowitz, M., Dent, J., Fraser, R., Sun, W., and Hebbard, G. (1994). Role and integration of mechanisms controlling

- gastric emptying. *Dig. Dis. Sci.*, **39**, S7–13
- 10) Miyasaka, K., Kanai, S., Ohta, M., and Funakoshi, A. (2005). Stimulatory effect of ethanol on pancreatic secretion in conscious rats requires CCK-A receptor. *Pancreas*, **30**, e22–28
- 11) Calissendorff, J., Danielsson, O., Brismar, K., and Rojdmarm, S. (2006). Alcohol ingestion does not affect serum levels of peptide YY but decreases both total and octanoylated ghrelin levels in healthy subjects. *Metabolism*, **55**, 1625–1629