

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08297

研究課題名(和文) PPI抵抗性逆流性食道炎を含めた逆流性食道炎発症に及ぼす唾液分泌の影響

研究課題名(英文) Effects of salivary secretion on the development of gastroesophageal reflux disease, including PPI-resistant reflux esophagitis

研究代表者

岩切 勝彦 (Iwakiri, Katsuhiko)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：50221099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：PPI抵抗性重症逆流性食道炎(RE)を含めたRE、非びらん性逆流症(NERD)発症に及ぼす唾液分泌の影響を検討した。PPI抵抗性重症RE(抵抗群)ではPPI反応性重症RE(反応群)に比べ有意な唾液分泌の低下があることを報告した。また軽症RE、NERDについても健常対照に比べ有意な唾液分泌低下があることを報告した。

性別毎に検討を行うと男性の軽症REでは唾液分泌に違いはなかったが、女性軽症REでは唾液分泌の有意な低下がみられることを報告した。NERDについても性別毎の検討を行い、女性NERDでの唾液分泌低下があることを明らかとし投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃食道逆流症患者の唾液分泌には性差が存在し、女性の軽症逆流性食道炎、非びらん性逆流症患者では唾液分泌が病態に関連している可能性があることを示せたことが本研究の研究成果である。現在まで逆流性食道炎、NERD(true NERD)の病態に関しては胃酸逆流を中心に論じられてきた。今回、酸逆流以外に唾液の関与の可能性を示したことが本研究の学術的意義である。本邦にはこれらの患者は多数いることから、薬物に頼らない唾液をターゲットとした新たな治療法の開発への可能性を示した本研究成果の社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：The effects of salivary secretion on the development of RE, including PPI-resistant severe reflux esophagitis (RE), and non-erosive reflux disease (NERD) was investigated. A significant reduction in salivary secretion was reported in PPI-resistant severe RE compared with PPI-responsive severe RE. In addition, salivary secretion was reported to be significantly reduced in mild RE and NERD compared with healthy subjects. When examined by gender, we reported that there were no differences in salivary secretion in male mild RE, but a significant reduction in salivary secretion in female mild RE. A gender-specific study of NERD also showed that salivary secretion is significantly reduced in female NERD. The study is currently being submitted for publication.

研究分野：消化器内科学

キーワード：逆流性食道炎 重症逆流性食道炎 軽症逆流性食道炎 非びらん性逆流症 唾液分泌 唾液中EGF

## 1. 研究開始当初の背景

流性食道炎の発症の原因は食道内の過剰な酸曝露である。食道酸クリアランスは食道蠕動波と唾液により行われる。食道内に酸を注入し 30 秒ごとに嚥下を行うと酸性である食道 pH は徐々に pH が徐々に上昇し元の pH に戻るが、唾液を吸引しながら同様なことを行うと、食道 pH は戻らず、低い pH のままであるとの報告されている。すなわち、嚥下時には唾液を飲み込み、この唾液により酸性の食道粘膜を中性化していることになる。多くの方では唾液分泌は正常であることから、食道酸クリアランスは食道体部運動を指標として扱われてきたが、中には唾液分泌の低下がある方もいる。事実、唾液分泌が不良であることが多いシェーグレン症候群では、高率に逆流性食道炎を合併する。しかしながら、逆流性食道炎患者に対する唾液分泌の検討は十分に行われていない。

また、軽症逆流性食道炎と非びらん性逆流症の食道体部運動(食道酸クリアランス)はほぼ同様であるが、軽症逆流性食道炎では食道粘膜傷害を有するが、非びらん性逆流症では食道粘膜傷害は認めない。この両群の違いについても唾液分泌の違いが影響している可能性があるが、両群に対する唾液分泌についての検討は行われていない。

## 2. 研究の目的

プロトンポンプ (Proton Pump Inhibitor : PPI) 抵抗性逆流性食道炎、軽症逆流性食道炎、非びらん性逆流症の病態に及ぼす唾液分泌、唾液中 salivary epidermal growth factor (EGF) の影響を明らかにする。

## 3. 研究の方法

PPI 抵抗性逆流性食道炎 (PPI を 8 週間投与しても食道粘膜傷害が治癒しない逆流性食道炎)、PPI 反応性逆流性食道炎、軽症逆流性食道炎、非びらん性逆流症、健常者に対して無糖ガム 3 日間咀嚼後の刺激唾液分泌 (分泌量、唾液 pH、酸緩衝能[酸負荷後の唾液 pH]) を測定した。唾液中 EGF は ELISA 法にて測定した。

唾液分泌評価後 (午前 9 時前後) 上部消化管内視鏡検査を行い、逆流性食道炎の有無・程度、ヘルニアの程度、胃粘膜萎縮の程度、膠原病の有無等を調べた。

酸分泌抑制薬の唾液分泌に及ぼす影響はないことが示されていることから、軽症逆流性食道炎、非びらん性逆流症患者は PPI または Potassium-Competitive Acid Blocker (PCAB) により食道粘膜傷害、逆流症状がコントロールされている患者である。

## 4. 研究成果

PPI 抵抗性重症逆流性食道炎 (抵抗群) の唾液分泌能について PPI 反応性重症 RE (反応群) を対照に検討を行った。抵抗群の唾液分泌量、唾液 pH、酸緩衝能は反応群に比べ有意に低下し、唾液分泌の病態への関与が考えられた。また抵抗群の唾液中 EGF は反応群に比べ有意に高値であり、唾液中 EGF も病態に影響している可能性があることを示した。本内容は Esophagus (2021; 18: 676-683) に掲載された。

次に軽症逆流性食道炎の唾液分泌能について健常者を対照に検討を行った。軽症逆流性食道炎でも唾液 pH に差はなかったが、唾液分泌量、酸緩衝能は健常対照に比べ有意に低下していた。唾液中 EGF に関しては、健常者との違いはなかった。軽症逆流性食道炎に関しても病態への唾液分泌の関与が考えられた。唾液中 EGF は健常対照と違いはなかった。本内容は Esophagus (2022; 19: 351-359) に掲載された。

非びらん性逆流症については、唾液分泌量、唾液 pH、酸緩衝能ともに健常対照に比べ有意に低下していた。非びらん性逆流症に関しても、唾液分泌の病態への関与が考えられた。また唾液中 EGF は健常対照に比べ有意に高値であった。われわれは以前の検討において、非びらん性逆流症と軽症逆流性食道炎の食道運動機能はほぼ同一であることを報告している。すなわち、非びらん性逆流症が食道粘膜傷害を認めない原因として唾液中 EGF の影響も考えられる。本内容は Esophagus (2021; 18: 900-907) に掲載された。

抵抗群の検討で女性であることが抵抗群発症に関連することから、唾液分泌量については性別の影響が考えられ、性別を一致させた検討が必要である。軽症逆流性食道炎、非びらん性逆流症での検討では性別比はほぼ同様であったが、軽症逆流性食道炎では既報の如く男性が多く、非びらん性逆流症では女性が多かった。食道運動機能からみると軽症逆流性食道炎と非びらん性逆流症間に違いはないことから、唾液分泌の影響も考えられる。両群間の違いを検討するためには性別を一致させた検討が必要であり、非びらん性逆流症の性別比(1:2)に合わせ軽症逆流性食道炎、健常対照も男女比1:2での検討を行った。両群ともに唾液分泌量、酸緩衝能は健常者の比べ有意に低下していたが、両群間に違いはなかった。唾液 pH に関しても両群間に差はなかったが、非びらん性逆流症の唾液 pH は健常者に比べ有意に低下していた。唾液中 EGF に関しては、両群間に違いはなかった。以上より、軽症逆流性食道炎と非びらん性逆流症の唾液分泌の違いはなく、唾液中 EGF に関しても両群に違いはなかった。唾液中 EGF の違いにより食道粘膜傷害が発症しているのではないことが明らかとなった。唾液中 EGF は pH が高い程、活性化されるとの報告があり、今回の結果は唾液中 pH に影響した結果であると考えられる(抵抗群、非びらん性逆流症の唾液 pH は対照に比べ低下)。本内容は Esophagus(2023, in press)に掲載予定である。

さらに唾液分泌に関しては、健常者では男女差があり、女性で有意に少ないとの報告があることから、軽症逆流性食道炎、非びらん性逆流症についても男女別に検討を行った。男性の軽症逆流性食道炎では唾液分泌量、唾液 pH、酸緩衝能は健常対照と違いはなかった。一方、女性の軽症逆流性食道炎では唾液分泌量は健常対照に比べ有意に低下していた。酸緩衝能も健常対照に比べ低下傾向にあったが、唾液 pH の違いはなかった。以上より、女性軽症逆流性食道炎では唾液分泌が病態に影響している可能性が考えられる。本内容は Digestion (in press)に掲載予定である。

非びらん性逆流症に関しても、男性での唾液分泌は健常対照と同様であったが、女性では唾液分泌量、唾液 pH、酸緩衝能は健常対照に比べ有意な低下を認め、女性では唾液分泌が病態に影響していることが考えられた。現在投稿中である。

また、軽症逆流性食道炎、重症逆流性食道炎、非びらん性逆流症、健常者の唾液分泌を男女別に検討を行った。軽症、重症逆流性食道炎、非びらん性逆流症とも、女性の唾液分泌(唾液分泌量、唾液 pH、酸緩衝能)は男性に比べ有意な低下がみられた。以上の結果から、胃食道逆流症の病態評価には性別を加味し行うことが重要であることを示した。本内容は Cureus (2023, 15(5): e39020)に掲載された。

さらに酸分泌抑制薬(PPI、PCAB)投与前後の唾液分泌への影響を検討し、朝食前の唾液分泌検査において唾液分泌(唾液分泌量、唾液 pH、酸緩衝能)は投与前後で変わらないことを明らかとした。この結果から、酸抑制薬使用中の胃食道逆流症患者においても酸抑制薬を中止せず、唾液分泌の評価が可能であることを示した。本内容は Digestion (2023, in press)に掲載予定である。

以上より、胃食道逆流症(重症、軽症逆流性食道炎、非びらん性逆流症)患者の唾液分泌には性差が存在し、女性の軽症逆流性食道炎、非びらん性逆流症患者では唾液分泌が病態に関連している可能性があることを示せたことが、本研究の研究成果である。

現在まで、逆流性食道炎、非びらん性逆流症の病態に関しては胃酸逆流を中心に論じられ、治療としては酸抑制療法が中心である。今回、酸逆流以外に唾液分泌の関与の可能性を示し、新たな治療法の可能性を示せたことが本研究の学術的意義である。

本邦にはこれらの胃食道逆流症患者は多数いることから、薬物に頼らない唾液分泌をターゲットとした新たな治療法開発への可能性を示した本研究成果の社会的意義は大きいと考えられる。今後、胃酸抑制以外の新たな治療法を開発を目指したい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Koeda Mai, Momma Eri, Tanabe Tomohide, Kitasako Yuichi, Hoshikawa Yoshimasa, Hoshino Shintaro, Kawami Noriyuki, Iwakiri Katsuhiko	4. 巻 20
2. 論文標題 Differences in salivary secretion and epidermal growth factor concentrations in mild reflux esophagitis and non-erosive reflux disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 317 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-022-00966-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hoshikawa Yoshimasa, Momma Eri, Hoshino Shintaro, Kawami Noriyuki, Kitasako Yuichi, Ikeda Masaomi, Iwakiri Katsuhiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Proton Pump Inhibitor Treatment Has Little Effects on Secretion of Saliva in Patients with Proton Pump Inhibitor-Responsive Mild Reflux Esophagitis and Non-Erosive Reflux Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000528086	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Koeda M, Tanabe T, Kitasako Y, Momma E, Hoshikawa Y, Hoshino S, Kawami N, Kaise M, Iwakiri K	4. 巻 19
2. 論文標題 Saliva secretion is reduced in mild reflux esophagitis patients.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 351-359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-021-00880-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Koeda M, Tanabe T, Kitasako Y, Momma E, Hoshikawa Y, Hoshino S, Kawami N, Kaise M, Iwakiri K.	4. 巻 18
2. 論文標題 Saliva secretion is reduced in proton pump inhibitor-responsive non-erosive reflux disease patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 900-907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-021-00845-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe T, Koeda M, Kitasako Y, Momma E, Hoshikawa Y, Hoshino S, Kawami N, Kaise M, Iwakiri K	4. 巻 18
2. 論文標題 Stimulated saliva secretion is reduced in proton pump inhibitor-resistant severe reflux esophagitis patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 676-683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-021-00825-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomohide Tanabe Mai Koeda, Yuichi Kitasako, Eri Momma, Yoshimasa Hoshikawa, Shintaro Hoshino, Noriyuki Kawami, Mitsuru Kaise, Katsuhiko Iwakiri	4. 巻 -
2. 論文標題 Stimulated saliva secretion is reduced in proton pump inhibitor-resistant severe reflux esophagitis patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10388-021-00825-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 肥田 舞、門馬絵理、岩切 勝彦
2. 発表標題 軽症逆流性食道炎と NERD 発症における唾液分泌、唾液中 EGF の影響
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 門馬絵理、肥田 舞、田邊 智英、星川 吉正、星野 慎太郎、川見 典之、岩切 勝彦
2. 発表標題 性別による胃食道逆流症患者の唾液分泌について
3. 学会等名 第76回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田邊 智英、肥田舞、門馬絵理、北迫勇一、星川吉正、星野慎太郎、川見典之、岩切 勝彦
2. 発表標題 PPI抵抗性重症逆流性食道炎患者における唾液分泌能とEGFの検討
3. 学会等名 第30回日本消化器関連学会週間（JDDW2022）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 肥田 舞、田邊 智英、北迫 勇一、門馬 絵理、星川 吉正、星野 慎太郎、川見 典之、星原 芳雄、貝瀬 満、岩切 勝彦
2. 発表標題 NERD患者における刺激唾液分泌能と唾液中EGF
3. 学会等名 第30回消化器疾患病態治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 肥田 舞、田邊 智英、北迫 勇一、門馬 絵理、星川 吉正、星野 慎太郎、川見 典之、星原 芳雄、貝瀬 満、岩切 勝彦
2. 発表標題 軽症逆流性食道炎患者の唾液分泌能と唾液中 EGF
3. 学会等名 第75回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田邊 智英、肥田 舞、北迫 勇一、門馬 絵理、星川 吉正、星野 慎太郎、川見 典之、貝瀬 満、岩切 勝彦
2. 発表標題 PPI 抵抗性逆流性食道炎患者における唾液分泌能と EGF の検討
3. 学会等名 第75回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田邊 智英、肥田 舞、北迫 勇一、門馬 絵理、星川 吉正、星野 慎太郎、川見 典之、貝瀬 満、岩切 勝彦
2. 発表標題 高齢者、非高齢者 PPI 抵抗性重症逆流性食道炎患者発症に及ぼす唾液分泌の影響
3. 学会等名 第75回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田邊 智英、肥田 舞、北迫 勇一、門馬 絵理、星川 吉正、星野 慎太郎、川見 典之、貝瀬 満、岩切 勝彦
2. 発表標題 高齢者、非高齢者PPI抵抗性重症逆流性食道炎患者発症に及ぼす唾液分泌の影響
3. 学会等名 第28回日本消化器関連学会週間 (JDDW2020 KOBE)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 肥田 舞、田邊 智英、岩切 勝彦
2. 発表標題 NERD患者の刺激唾液分泌能と唾液中EGF
3. 学会等名 第28回日本消化器関連学会週間 (JDDW2020 KOBE)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田邊 智英、肥田 舞、北迫 勇一、門馬 絵理、星野 慎太郎、川見 典之、貝瀬 満、岩切 勝彦
2. 発表標題 PPI抵抗性逆流性食道炎患者における唾液分泌能とEGFの検討
3. 学会等名 第17回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	辰口 篤志  (Tatsuguchi Atsushi)  (10350125)	日本医科大学・医学部・准教授   (32666)	
研究 分担者	北迫 勇一  (Kitasako Yuichi)  (30361702)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師   (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------