

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11511

研究課題名（和文）口腔内細菌と内臓脂肪評価による新しい観点からの逆流性食道炎発症メカニズムの解明

研究課題名（英文）Clarification of onset mechanism for reflux esophagitis according to assessment of oral bacteria and visceral fat

研究代表者

曽我部 正弘（SOGABE, Masahiro）

徳島大学・キャンパスライフ健康支援センター・教授

研究者番号：60732790

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：口腔内細菌の解析と質的内臓脂肪評価を活用し、逆流性食道炎発症のリスクの高い健診者の抽出を目指した。メタボリックシンドローム（metabolic syndrome; MS）の重症度や質的内臓脂肪の違いにより逆流性食道炎の発症に及ぼす因子が異なることが明らかとなった。また、一部の対象者では逆流性食道炎の有無により口腔内細菌叢の違いが存在する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

逆流性食道炎は症状によりQOLを低下させるだけでなく、将来のバレット食道・食道腺癌発症に繋がる可能性があるため逆流性食道炎罹患者の増加は健康対策上の大きな課題である。しかし、逆流性食道炎罹患者は推定1,000～1,500万人で、かつ肥満や好ましくない生活習慣を有する逆流性食道炎予備群者は多数存在することから、これらの対象者全員に保健指導などの介入や内視鏡検査を実施することは現実的ではない。我々の検討における質的内臓脂肪や口腔内細菌叢の違いによる逆流性食道炎発症に及ぼす幾つかの因子を既存のリスク因子に加えることで、健診や外来での逆流性食道炎発症の高リスクな対象者を抽出できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We aimed to extract individuals with high risk for the onset of reflux esophagitis according to assessment of oral bacteria and visceral fat. This study showed that factors associated with onset of reflux esophagitis were different among groups based on severity of metabolic syndrome and groups based on qualitative visceral fat. Additionally, there may be different in oral bacterial flora in the limited patients according to presence or absence of reflux esophagitis.

研究分野：消化器内科学

キーワード：逆流性食道炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

食習慣や生活様式の変化により呑酸や胸やけ症状を伴う逆流性食道炎の増加がQOLや社会生産性を低下させるだけでなく、逆流性食道炎からのバレット食道・食道腺癌発症の増加に繋がることから健康対策上の大きな課題となっている。逆流性食道炎は肥満や好ましくない生活習慣と関連していることが知られているが、逆流性食道炎の中にはこれらの関連因子だけでは説明ができない症例もある。また、肥満者の増加や食生活の欧米化により今後も逆流性食道炎罹患者が増加する可能性が高いと考えられる。そのため逆流性食道炎に繋がる可能性のある逆流性食道炎予備群者は膨大な人数になることから、これまでの既存のリスク因子を活用した保健指導などの介入や逆流性食道炎予備群者全員への内視鏡検査の実施はマンパワーや医療資源の観点から非現実的である。そのため新しい観点からの逆流性食道炎発症メカニズムの解明と効率的な逆流性食道炎発症予防対策が望まれている。

## 2. 研究の目的

消化器疾患と体内細菌や肥満の質との関連性に着目し、口腔内細菌の解析ならび質的内臓脂肪の観点から逆流性食道炎発症メカニズムを明らかにする。

## 3. 研究の方法

- (1) 逆流性食道炎症例と非逆流性食道炎症例における身体所見(肥満度・BMI・WC・収縮期血圧・拡張期血圧など)を比較検討する。
- (2) 逆流性食道炎症例と非逆流性食道炎症例における生活習慣関連因子(喫煙・飲酒・食事など)を比較検討する。
- (3) 逆流性食道炎症例と非逆流性食道炎症例における生活習慣病(高血圧・脂質異常・耐糖能異常など)を比較検討する。
- (4) 逆流性食道炎症例と非逆流性食道炎症例における血液検査(肝機能・脂質・血糖など)を比較検討する。
- (5) 超音波検査もしくはCT検査の結果を活用し、総脂肪・内臓脂肪・皮下脂肪・内臓脂肪/皮下脂肪の各指標を逆流性食道炎症例と非逆流性食道炎症例で比較検討し、総合的に質的内臓脂肪を評価する。
- (6) 逆流性食道炎症例と非逆流性食道炎症例における口腔内細菌叢の菌種構成や菌種数などを比較検討する。
- (7) 質的内臓脂肪および口腔内細菌叢と逆流性食道炎の関連性を評価する。

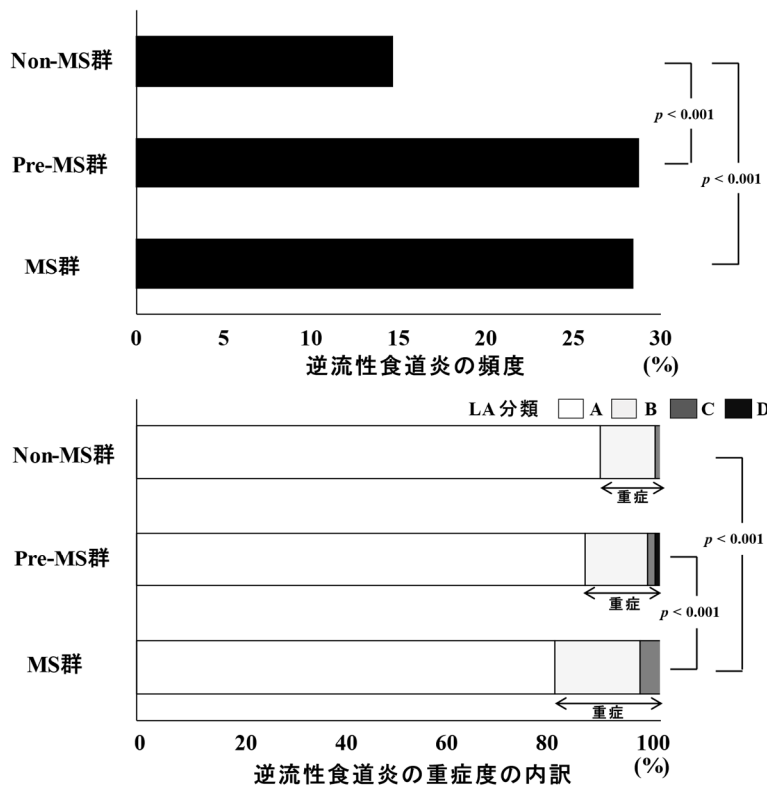
## 4. 研究成果

- (1) 逆流性食道炎症例と非逆流性食道炎症例では、複数の生活習慣関連因子や血液検査結果が異なっていることが明らかになった。
- (2) メタボリックシンドローム(MS)の重症度により逆流性食道炎の頻度や関連因子が異なることが明らかになった(図1)(表1)。

**Table 1. Factors associated with reflux esophagitis according to stage of metabolic syndrome<sup>1,2</sup>**

	Non-MS group (n=4,910) <sup>1,2</sup>			Pre-MS group (n=964) <sup>1,2</sup>			MS group (n=1,223) <sup>1,2</sup>		
	OR <sup>1,2</sup>	95% CI <sup>1,2</sup>	P-value <sup>1,2</sup>	OR <sup>1,2</sup>	95% CI <sup>1,2</sup>	P-value <sup>1,2</sup>	OR <sup>1,2</sup>	95% CI <sup>1,2</sup>	P-value <sup>1,2</sup>
Sex (M/F) <sup>1,2</sup>	2.147 <sup>1,2</sup>	1.716-2.687 <sup>1,2</sup>	< 0.001 <sup>1,2</sup>	1.446 <sup>1,2</sup>	0.965-2.166 <sup>1,2</sup>	0.074 <sup>1,2</sup>	1.269 <sup>1,2</sup>	0.824-1.954 <sup>1,2</sup>	0.280 <sup>1,2</sup>
Age (years) <sup>1,2</sup>	1.011 <sup>1,2</sup>	1.000-1.021 <sup>1,2</sup>	< 0.05 <sup>1,2</sup>				0.974 <sup>1,2</sup>	0.957-0.992 <sup>1,2</sup>	< 0.005 <sup>1,2</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1,2</sup>	1.041 <sup>1,2</sup>	0.984-1.101 <sup>1,2</sup>	0.163 <sup>1,2</sup>						
WC (cm) <sup>1,2</sup>	1.014 <sup>1,2</sup>	0.993-1.035 <sup>1,2</sup>	0.203 <sup>1,2</sup>				1.015 <sup>1,2</sup>	0.997-1.033 <sup>1,2</sup>	0.097 <sup>1,2</sup>
Smoking <sup>1,2</sup>	1.616 <sup>1,2</sup>	1.305-2.001 <sup>1,2</sup>	< 0.001 <sup>1,2</sup>						
Drinking <sup>1,2</sup>	1.117 <sup>1,2</sup>	0.929-1.343 <sup>1,2</sup>	0.238 <sup>1,2</sup>	1.413 <sup>1,2</sup>	1.029-1.940 <sup>1,2</sup>	< 0.05 <sup>1,2</sup>	1.468 <sup>1,2</sup>	1.075-2.005 <sup>1,2</sup>	< 0.05 <sup>1,2</sup>
SBP (mmHg) <sup>1,2</sup>	1.007 <sup>1,2</sup>	0.998-1.016 <sup>1,2</sup>	0.130 <sup>1,2</sup>						
DBP (mmHg) <sup>1,2</sup>	1.006 <sup>1,2</sup>	0.994-1.018 <sup>1,2</sup>	0.304 <sup>1,2</sup>				1.002 <sup>1,2</sup>	0.990-1.015 <sup>1,2</sup>	0.708 <sup>1,2</sup>
Hypertension <sup>1,2</sup>	0.893 <sup>1,2</sup>	0.690-1.156 <sup>1,2</sup>	0.391 <sup>1,2</sup>						
T-CHO (mg/dL) <sup>1,2</sup>									
TG (mg/dL) <sup>1,2</sup>	1.001 <sup>1,2</sup>	0.999-1.003 <sup>1,2</sup>	0.221 <sup>1,2</sup>				1.001 <sup>1,2</sup>	1.000-1.002 <sup>1,2</sup>	< 0.05 <sup>1,2</sup>
HDL-C (mg/dL) <sup>1,2</sup>	1.003 <sup>1,2</sup>	0.998-1.009 <sup>1,2</sup>	0.272 <sup>1,2</sup>						
LDL-C (mg/dL) <sup>1,2</sup>									
Dyslipidemia <sup>1,2</sup>	0.999 <sup>1,2</sup>	0.779-1.283 <sup>1,2</sup>	0.995 <sup>1,2</sup>						
FPG (mg/dL) <sup>1,2</sup>	1.000 <sup>1,2</sup>	0.993-1.008 <sup>1,2</sup>	0.943 <sup>1,2</sup>				1.111 <sup>1,2</sup>	0.995-1.242 <sup>1,2</sup>	0.062 <sup>1,2</sup>
HbA1c (%) <sup>1,2</sup>									
IGT <sup>1,2</sup>	1.008 <sup>1,2</sup>	0.731-1.389 <sup>1,2</sup>	0.963 <sup>1,2</sup>						
UA (mg/dL) <sup>1,2</sup>	1.069 <sup>1,2</sup>	0.990-1.154 <sup>1,2</sup>	0.090 <sup>1,2</sup>						
AST (IU/L) <sup>1,2</sup>							1.002 <sup>1,2</sup>	0.981-1.023 <sup>1,2</sup>	0.868 <sup>1,2</sup>
ALT (IU/L) <sup>1,2</sup>	1.001 <sup>1,2</sup>	0.995-1.007 <sup>1,2</sup>	0.732 <sup>1,2</sup>	1.007 <sup>1,2</sup>	0.998-1.015 <sup>1,2</sup>	0.114 <sup>1,2</sup>	1.003 <sup>1,2</sup>	0.991-1.015 <sup>1,2</sup>	0.662 <sup>1,2</sup>
GGT (IU/L) <sup>1,2</sup>	1.001 <sup>1,2</sup>	0.999-1.002 <sup>1,2</sup>	0.526 <sup>1,2</sup>				1.001 <sup>1,2</sup>	0.999-1.004 <sup>1,2</sup>	0.392 <sup>1,2</sup>
<i>H. pylori</i> <sup>1,2</sup>	0.281 <sup>1,2</sup>	0.193-0.409 <sup>1,2</sup>	< 0.001 <sup>1,2</sup>	0.508 <sup>1,2</sup>	0.311-0.829 <sup>1,2</sup>	< 0.01 <sup>1,2</sup>	0.283 <sup>1,2</sup>	0.176-0.456 <sup>1,2</sup>	< 0.001 <sup>1,2</sup>
Hiatal hernia <sup>1,2</sup>	1.083 <sup>1,2</sup>	0.918-1.278 <sup>1,2</sup>	0.346 <sup>1,2</sup>	1.480 <sup>1,2</sup>	1.111-1.972 <sup>1,2</sup>	< 0.01 <sup>1,2</sup>	1.504 <sup>1,2</sup>	1.154-1.961 <sup>1,2</sup>	< 0.005 <sup>1,2</sup>

All parameters with p-values <0.05 by univariate analysis were assessed using stepwise multivariate logistic regression analysis. <sup>1,2</sup>



**図1 MSの重症度別での逆流性食道炎および重症逆流性食道炎の頻度**

- (3) 内視鏡検査に基づいた逆流性食道炎の重症度分類により、発症に及ぼす影響が異なっている可能性が示唆された。
- (4) 内臓脂肪優位型MSと皮下脂肪優位型MSでは逆流性食道炎の発症頻度に加え、発症に及ぼす関連因子が異なる可能性が示唆された。
- (5) 現在解析中であるが、逆流性食道炎症例と非逆流性食道炎症例を含めた一部の対象者において口腔内細菌叢が異なる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sogabe M, Okahisa T, Kagawa M, Ueda H, Kagemoto K, Tanaka H, Kida Y, Tomonari T, Taniguchi T, Miyamoto H, Sato Y, Nakasono M, Takayama T.	4. 巻 14 (22)
2. 論文標題 Influence of Alcohol Consumption on the Development of Erosive Esophagitis in Both Sexes: A Longitudinal Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 4760-4760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14224760.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sogabe M, Okahisa T, Kurihara T, Kagawa M, Kagemoto K, Kida Y, Tomonari T, Taniguchi T, Okamoto K, Miyamoto H, Sato Y, Nakasono M, Takayama T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Differences in Several Factors in the Development of Erosive Esophagitis Among Patients at Various Stages of Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Metab Syndr Obes.	6. 最初と最後の頁 1589-1600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/DMSO.S298326.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 曾我部正弘, 福家 慧, 岡久稔也, 高山哲治.
2. 発表標題 逆流性食道炎とメタボリック症候群の関連性およびメタボロミクスの可能性.
3. 学会等名 第116回日本消化器病学会四国支部例会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 曾我部正弘, 岡久稔也, 六車直樹, 高山哲治.
2. 発表標題 メタボリック症候群における逆流性食道炎と生活習慣・生活習慣病・質的内臓脂肪の関連性とメタボロミクスの可能性.
3. 学会等名 第124回日本消化器内視鏡学会四国支部例会, 合同シンポジウム.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 曾我部正弘, 岡久稔也, 宮本弘志, 高山哲治.
2. 発表標題 逆流性食道炎発症と飲酒量の関係.
3. 学会等名 第129回日本消化器内視鏡学会四国支部例会, 合同シンポジウム.
4. 発表年 2022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	岡久 稔也  (OKAHISA Toshiya)  (60304515)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・特任教授   (16101)	
研究分担者	武原 正典  (TAKEHARA Masanori)  (60836675)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・徳島大学専門 研究員   (16101)	削除: 2021年3月8日

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
---------	---------