

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860505

研究課題名(和文) 呼気法、超音波法を用いた機能性胃腸症の病態解明の検討

研究課題名(英文) study of the pathogenesis of functional dyspepsia using breath test and ultrasonic method

研究代表者

関野 雄典 (Sekino, Yusuke)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：40622577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：呼気法および超音波法による検討で、片頭痛薬スマトリプタン内服が、胃蠕動運動の低下ではなく、胃弛緩能を増強することで食後の胃排出を遅延することを示した。呼気法を用いた追加研究として、少量のアルコール摂取が胃伸展刺激に対する知覚閾値を上昇することで、胃弛緩能増強を介して食後の胃排出が遅延すること、糖尿病薬シダグリプチン内服が胃運動を変化させないことを示した。過敏性腸症候群治療薬ラモセトロン<sup>®</sup>の常用量内服が胃排出を変化させない一方、低用量ラモセトロン内服が、食後早期の胃排出が増強することを発表した。また、カプセル内視鏡の胃通過時間測定が呼気法の代替法にならないことを示した。

研究成果の概要(英文)：We revealed that oral sumatriptan administration enhanced gastric accommodation after the ingestion of liquid nutrients, but had no significant effect on antral contractions or intragastric distribution in healthy subjects. Single-dose sitagliptin intake had no significant influence on the rate of liquid gastric emptying in asymptomatic volunteers. 100µg ramosetron pre-treatment enhances the early gastric emptying of liquid nutrients, but 5 µg ramosetron pre-treatment enhances the early gastric emptying of liquid nutrients. The gastric transit time (GTT) measured by (video capsule endoscopy) VCE cannot serve as a substitute for the gastric emptying time measured by the <sup>13</sup>C breath test.

研究分野：消化管運動

キーワード：機能性胃腸症 呼気法 超音波法

1. 研究開始当初の背景

(1) 消化器疾患の日常臨床において、心窩部痛や胃もたれ、腹部膨満感などの腹部症状を認めるものの、内視鏡検査や血液検査、放射線検査などによっても症状を説明できる異常を認めない事は非常に多く、これらを機能的胃腸症 (functional dyspepsia ; FD) と定義している<sup>[1]</sup>。FD 症状の原因となる胃運動異常を検索することは、FD 診療において非常に重要な意味をもつが、これまで標準法とされてきた胃運動の検査法には問題点が多く、実地臨床に十分に普及していない。胃排出を測定する標準法はシンチグラフィとされているが、被ばくの危険があること、コストがかかること、測定に特殊な装置が必要であるという欠点がある。胃弛緩を測定する標準法はバロスタット法とされており、被験者の胃底部で定圧に保ったバルーンを留置した状態で流動食を摂取し、バルーンの容量や症状を記録する方法であるが、被験者に苦痛を伴う点や特殊な装置を必要とする点、コストがかかるという問題点がある。

(2) 我々は、これらの標準法に代わる胃運動測定方法として、呼気法による流動食摂取後の胃排出能測定[図 1]と、超音波法による流動食摂取後早期の胃弛緩能と前庭部収縮能の測定[図 2、3]の有用性について報告してきた<sup>[2,3]</sup>。呼気法と超音波法の二つの評価ツールを組み合わせ、FD 症状の病態解明、治療への反応性の検討、新たな治療戦略の開発を目的とする。

2. 研究の目的

- (1) FD 症状と、呼気法・超音波法を用いて測定した胃運動能異常を評価することで、FD 症状と食後早期相・後期相での胃排出能・胃弛緩能・前庭部収縮能・胃内分布・胃十二指腸逆流の各項目との関連性を比較検討する。
- (2) FD 治療に用いる各薬剤の投与前後での症状の変化を問診票で評価すると同時に、胃運動能異常の変化を評価し、患者背景因子との関連性を比較検討する。

3. 研究の方法

呼気法、超音波法を用いて、薬剤投与前後での胃運動の変化を検索する。呼気法としては被ばくりスクのない安定同位体 <sup>13</sup>C を用いた非侵襲的検査法を用いる。超音波法としては、一般的な施設に普及している体外式超音波を用いて、液体食摂取後の胃運動を測定する。

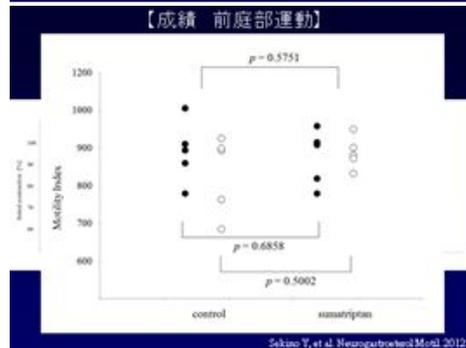
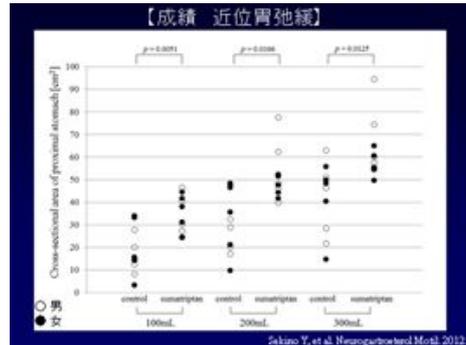
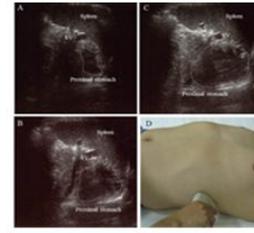
4. 研究成果

(1) 呼気法および超音波法による検討で、片頭痛の治療薬である選択的 5HT<sub>1</sub> 受容体作動薬 (スマトリプタン) 内服が、胃蠕動運動の低下ではなく、胃弛緩能を増強することで食後早期の胃排出を遅延することを証明した。(日本安定同位体・生体ガス医学応用学会)

超音波法による前庭部運動の測定



超音波法による胃弛緩能の測定

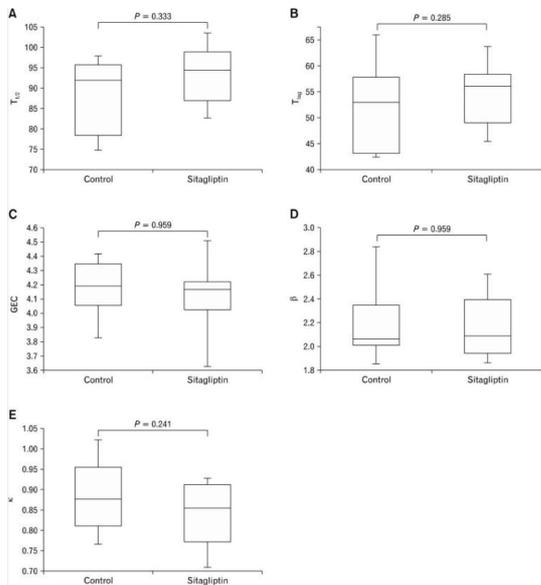


(2) 呼気法を用いた追加研究として、少量のアルコール摂取が胃伸展刺激に対する知覚閾値を上昇することで、胃弛緩能が増強し、食後早期の胃排出が遅延することを証明した。(日本平滑筋学会 2013)

(3) 糖尿病薬として用いられるシダグリブチンの内服が呼気法を用いて評価した胃運動に変化を起こさないことを証明した。(J Neurogastro Motil. 2013)

<sup>13</sup>C呼気試験法による胃排出能の測定





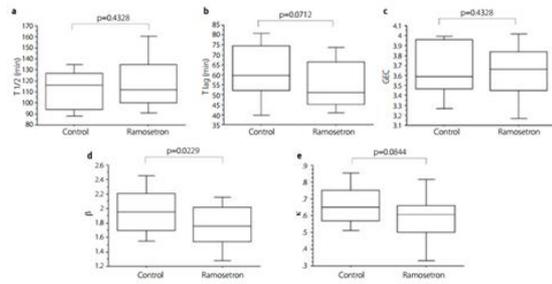
シダグリプチンの内服前後で、各胃運動マーカーのいずれも変化を認めなかった

(4) 過敏性腸症候群の治療薬である選択的5HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬（ラモセトロン）常用量（0.1mg）内服により、呼気法を用いて評価した胃排出が変化しないことを証明した。（Hepatogastroenterology. 2014）

(5) 低用量ラモセトロン（5μg）内服により、呼気法を用いて評価した液体食摂取後早期の胃排出が増強されることを発表した。（Turk J Gastroenterol. 2015）

	Ramosetron	Control	p value
T 1/2	125.96 (81.67-184.68)	116.18 (84.53-138.25)	0.4328
T lag	56.905 (39.46-87.05)	59.785 (39.46-87.05)	0.0712
GEC	3.605 (3.14-4.19)	3.59 (3.19-4.03)	0.4328
β	1.7506 (1.1812-2.1595)	1.9508 (1.4755-2.9269)	0.0229
κ	0.5975 (0.2638-0.9265)	0.6487 (0.4661-0.8872)	0.0844

Median (range). T 1/2: the time required for the emptying of 50% of the labeled meal (min); T lag: similar to the percentage dose recovery peak time (min); GEC: gastric emptying coefficient. β and κ: the regression-estimated constants. A larger (smaller) β indicates slower (faster) emptying in the early phase, and a larger (smaller) κ indicates faster (slower) emptying in the later phase.



低用量ラモセトロンの内服後で、胃運動マーカーの内の早期相の胃排出を示す値が優位に低下し、早期相胃排出の増強が示された

(6) 他の検査法との比較に関して、カプセル内視鏡と呼気法による胃排出能評価の比較し、カプセル内視鏡の胃通過時間測定が呼気法の代替法にならないことを示した。（Hepatogastroenterology. 2014）

#### <引用文献>

Geeraerts B, Tack J. Functional dyspepsia: past, present, and future. J Gastroenterol. 2008;43(4):251-5.

Sakamoto Y, Sekino Y, et al. Effect of sumatriptan on gastric emptying: a crossover study using the BreathID system. World J Gastroenterol. 2012 Jul 14;18(26):3415-9.

Sekino Y, Yamada E, et al. Influence of sumatriptan on gastric accommodation and on antral contraction in healthy subjects assessed by ultrasonography. Neurogastroenterol Motil. 2012 Dec;24(12):1083-e564.

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

Inoue S, Sakamoto Y, Sekino Y, Nonaka T, Iida H, Endo H, Koide T, Takahashi H, Maeda S, Nakajima A, Gotoh E, Inamori M. Turk J Gastroenterol. 2015 Mar;26(2):123-7. doi: 10.5152/tjg.2015.4768. (査読あり) Low-dose ramosetron accelerates gastric emptying in the early phase: A crossover study in healthy volunteers using a continuous real-time 13C breath test (BreathID System).

Nonaka T, Inamori M, Endo H, Matsuura M, Uchiyama S, Yamada E, Sekino Y, Sakai E, Higurashi T, Ohkubo H, Akimoto K, Iida H, Takahashi H, Koide T, Shibata W, Ida T, Kusakabe A, Gotoh E, Nakajima A, Maeda S. Hepatogastroenterology. 2014 Oct;61(135):2159-62. (査読あり) Correlation between gastric transit time measured by video capsule endoscopy and gastric emptying determined by the continuous real-time 13C breath test (BreathID system).

Kusakabe A, Nonaka T, Sekino Y, Iida H, Endo H, Koide T, Takahashi H, Fujita K, Yoneda M, Goto A, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Nosaka C, Inamori M. Hepatogastroenterology. 2014 Jul-Aug;61(133):1279-82. (査読あり) Effects of ramosetron oral disintegrating tablets on gastric emptying: crossover study using the 13C-acetic acid breath test.

秋本恵子, 関野雄典, 飯田洋, 野中敬, 稲森正彦, 中島淳, 前田慎. 呼吸法による胃排出の遅延は近胃弛緩能の増強を表すか? 安定同位体と生体ガス. Vol 5, 34-40. 2013年12月.

Nonaka T, Sekino Y, Iida H, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Higurashi T, Hosono K, Endo H, Koide T, Takahashi H, Fujita K, Yoneda M, Goto A, Kusakabe A, Kobayashi N, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Nosaka C, Inamori M. J Neurogastroenterol Motil. 2013 Apr;19(2):227-32. doi: 10.5056/jnm.2013.19.2.227. (査読あり) Early Effect of Single-dose Sitagliptin Administration on Gastric Emptying: Crossover Study Using the (13)C Breath Test.

〔学会発表〕(計1件)

野中敬, 関野雄典, 稲森正彦. 呼吸試験によける早期胃排出遅延は近位胃弛緩を表すのか? 第55回日本平滑筋学会総会. 2013年8月6日, 旭川市大雪クリスタルホール(北海道旭川市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)  
取得状況(計0件)

〔その他〕  
該当なし

## 6 . 研究組織

(1)研究代表者  
関野 雄典 (SEKINO, Yusuke)  
横浜市立大学・附属病院・助教  
研究者番号: 40622577

(2)研究分担者  
該当なし

(3)連携研究者  
該当なし