

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09289

研究課題名(和文)原因不明の消化器症状と食思不振患者における脳 消化管神経機能の類似性の検討

研究課題名(英文) Examination of similarities of the brain-gut function in patients with functional gastroduodenal disorders and eating disorders.

研究代表者

庄司 知隆 (SHOJI, TOMOTAKA)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：40360870

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：機能性消化管障害および摂食障害を対象に、摂食と消化に関連する共通病態を調査した。多チャンネル胃電図を機械学習にて胃壁電気伝導パターンを見た結果、機能性ディスぺプシア患者群は他疾患群との弁別率は60%と低く、最も弁別率が高かった疾患は慢性悪心嘔吐症候群患者群の80%であった。症状別クラスタリングでは特徴は見いだされなかった。今後は脳機能画像の撮像を施行し、胃電図データおよび臨床データを併せたデータマトリックスを作成し、機械学習にて弁別ならびにクラスタリングの結果から、病態解明、治療反応性および予後予測に寄与すると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

摂食および消化に関連するもの全てが共通の病態プラットフォームを有するとの視点から、機能性消化管障害および摂食障害を広く対象としてその存在解明を行った。最近、摂食障害の一つである回避制限性食物摂取症の研究がアメリカ消化器病学会で取り上げられるようになった。本研究のような精神疾患と消化器疾患を包括する病態研究は世界的潮流であり、今後益々発展するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated common pathological conditions of eating and digestive symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders and eating disorders. Machine learning learned and discriminated the gastric electrical conduction pattern of the multi-channel gastric electrogram in these patients. The discrimination rate of the patients with functional dyspepsia from the other patients was only 60%. The highest discrimination rate was 80% in the patients with chronic nausea and vomiting syndrome. Hierarchical clustering by gastrointestinal symptoms, such as gastric distress, epigastralgia, and nausea, showed no specific features. The pattern of gastric electrical activity couldn't indicate specific pathological features in these patients. Therefore, machine learning using big data combined with functional brain imaging, electrogastragram, and clinical features may elucidate the pathological mechanism, treatment responsiveness, and prognosis prediction.

研究分野：心療内科学、消化管生理学、内科学

キーワード：機能性ディスぺプシア 慢性悪心嘔吐症候群 機能性胃十二指腸障害 胃電図 機械学習

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食思不振および胃もたれは直接生命を脅かす病態ではないが、長期的には栄養障害から生命に負の影響を及ぼす。慢性的に胃もたれおよび胃痛を来す機能性ディスぺプシア (Functional Dyspepsia; FD) および摂食障害 (Eating Disorders; ED) は、それぞれ消化器疾患と精神疾患に分類されているが、両者には、低栄養、消化器症状および気分の障害を高頻度に合併する共通点がある。臨床においても、FDおよびEDとも初期症状は消化器症状が多く見られ、体重の回復とともに心身とも症状が軽減する傾向を示す。近年、Parkinson's disease、Alzheimer diseaseおよび発達障害などの精神神経疾患の発現が胃を発端とする求心性の中枢神経系障害が原因と考えられるようになった。摂食の障害においても胃を起因とした腸脳相関 (Gut-Brain Axis) の存在が仮定されるが、FDおよびEDの脳機能画像研究により内臓知覚および情動の脳領域の変化が見出されているものの結果の多様さから特異脳領域に集約することができていない。中枢神経系および消化管においてFDとEDに共通の特異的な病態を見出すことが摂食と消化を包括する病態の解明に重要と考えられた。

2. 研究の目的

「FDおよびEDは共に、特異的な胃電気活動の異常が存在し、腸脳相関システムの慢性的変調を来す病態であると仮説を立て、これを証明する」

末梢のシグナルの異常が初期病態であると仮定すると、胃自律神経機能にその痕跡が見出されると期待される。胃の自律神経活動を評価する方法として胃電図法が知られている (図1)。胃の壁内ペースメーカーから1分間に3回の電気活動が誘発され、胃体部から前庭部へと胃壁を伝播し、蠕動運動を引き起こす。FDでは不規則な胃周波数活動がみられるものの消化器症状との関連は見いだされていない。最新の報告では、FDに胃壁電気伝搬の異常が示され、正常な電気伝搬を妨げる胃壁自律神経の変調が推察されるようになった (図2)。消化管壁の電気伝搬の異常は、消化管運動のみならず消化管ホルモンの変調を来すと考えられる。さらに、胃電気活動と右) 前島皮質のパルス活動とのリンク (Richter C.G., et al. Neuroimage 146, 951-958, 2017) が示されたことより、胃電気活動の異常は腸脳相関を変調させる可能性が示唆される。これらの知見から、FDおよびEDの消化管自律神経活動に特異的な変調が存在すると仮説を立て、検証を行った。

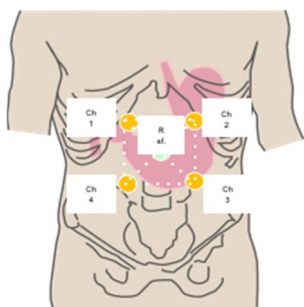


図1

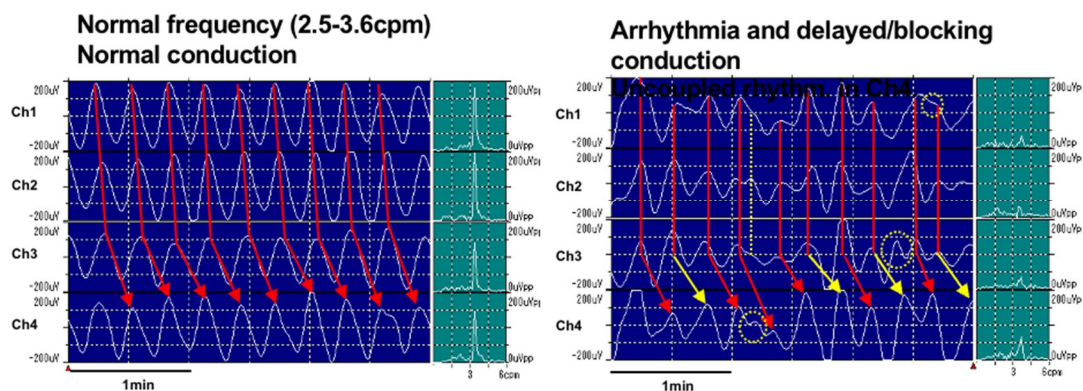


図2

3. 研究の方法

Study 1: FD、慢性悪心嘔吐症候群 (Chronic nausea and vomiting syndrome: CNVS)、過敏性腸症候群、慢性特発性犠牲腸閉塞症、胃潰瘍、神経性やせ症、神経性大食症、回避制限性食物摂取症ならびに分類不能の摂食障害 (計 122 名) を対象とし、4 チャンネル 24 時間胃電図 (Electrogastrography: EGG) を施行した。1) 胃ペースメーカーの時間変化の評価に、一人あたり 1 分毎の周波数 (cpm) のチャンネル×1440 分間のマトリックスを作成。2) 胃壁伝搬の時間的変化の評価に、1 分間毎の周波数を 4 チャンネル×1440 分間のマトリックスを作成 (図 3)。各マトリックスの解析に胃電図解析用機械学習アルゴリズムを構築し、教師あり機械学習は、患者データの 3 分の 2 で学習し、残りの 3 分の 1 で識別テストした。各疾患群が相互に弁別可能か測定した。疾患毎に 10 回弁別を行い、平均弁別率 (%) および弁別率の標準偏差を算出した。

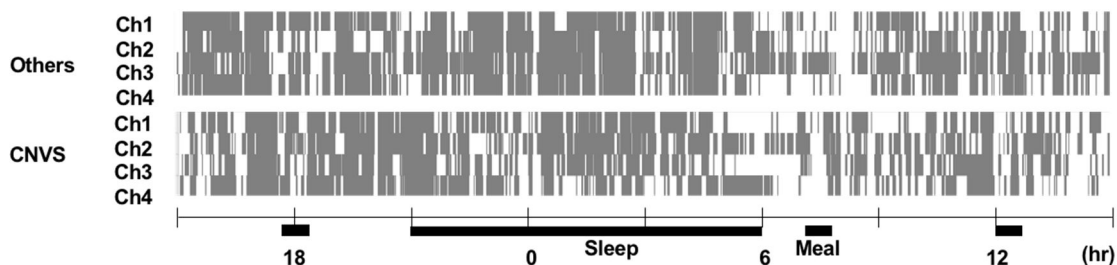


図 3

Study 2: 患者 122 人を 1) CNVS グループ (n = 25、14 女性、35.4 歳) および 2) その他のグループ (n = 97、61 女性、46.6 歳) の 2 群に分類した。胃電図データから朝食時と睡眠時それぞれ 3 時間分を抽出し、時空間と周波数 (1 行 720 列) のみの正答率 (%、Acc) を比較した。

Study 3: 胃もたれ、心窩部痛、悪心および腹痛の消化器症状それぞれに対して、胃電図を 4~6 個の階層的クラスタリングを施行した。

4. 研究成果

Study 1: FD 群の周波数および電気伝搬活動とも平均弁別率は約 60% であった。最も弁別率が高かったものは CNVS 群 (周波数のみ 79.8%、胃壁電気伝搬活動 80.2%) であった。サブ解析により、CNVS 群と悪心症状群 (70.1%) との弁別率に統計学的有意差を認めた (p = 0.0008、Wilcoxon 検定) (図 4)。

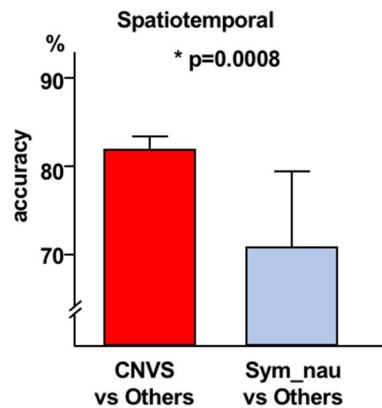


図 4

Study 2: CNVS の弁別率は、周波数活動では食事期 78.7 +/- 1.02%、睡眠期 77.8 +/- 1.02%、電気伝搬活動の弁別率は食事期 80.8 +/- 1.02%、睡眠期 79.1 +/- 1.02%、であった。食事期と睡眠期ならびに周波数活動と電気伝搬活動の弁別率に統計的有意差は認めなかった ($p = 0.087$ 、Wilcoxon 検定)。

Study 3: 各症状に対してクラスタリングされた対象者の疾患名および体重、BMI などの臨床所見を比較では特徴は示されなかった。

FD群では胃電気活動に特異的な特徴は見いだされなかった。有病率の少ない疾患群のため機械学習に必要な症例数未満であるバイアスを考慮する必要がある。FDが弁別されなかった理由としては、EDを含む他疾患と類似の胃電気活動であること、FDが同症状を有する様々な病態の集合体であること、あるいは、病初期の痕跡が消失したため、などが考えられる。あるいは、胃電気活動の異常のみならず、発症にはストレスなど特定の条件が必要かもしれない。一方、CNVSでは胃ペースメーカー活動および胃電気伝搬活動の両方に異常が示唆された。弁別率は80%と高くはないが、悪心のみ群よりも有意に弁別率が高いことから疾患特異性が推察される。また、CNVSの食事期と睡眠期で評価が同等であったことは中神経活動から影響を受けないと推察され、胃電気活動異常が主体であることを支持すると考えられた。今後は、胃電図データに脳機能画像ならびに臨床データを併せたデータマトリックスを作成し機械学習を用いた分類により、生態システムを基盤とした新しい疾患分類を構築し、それぞれの発症要因、治療反応性および予後予測などに寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tomotaka Shoji, Yuka Endo, Yasuhiro Satoh, Daisaku Tamura, Yuhei Yamaguchi, Shin Fukudo
2. 発表標題 Discrimination of patients with chronic nausea and vomiting syndrome (CNVS) by the electrical spatiotemporal activity of the stomach using machine learning.
3. 学会等名 American Gastroenterology Association (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomotaka Shoji, Yuka Endo, Yasuhiro Satoh, Daisaku Tamura, Yuhei Yamaguchi, Shin Fukudo
2. 発表標題 Spatiotemporal differences in gastric electrical activity in patients with chronic nausea and vomiting syndrome.
3. 学会等名 25th World Congress of the International College of Psychosomatic Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tomotaka Shoji, Yuka Endo, Shin Fukudo	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 11
3. 書名 Functional Dyspepsia Evidences in Pathophysiology and Treatment Psycho-gastroenterology	

〔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	遠藤 由香 (Endo Yuka) (00343046)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	佐藤 康弘 (Sato Yasuhiro) (20375033)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	

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