

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K15772

研究課題名（和文）全身性強皮症患者の消化管運動障害の病態解明

研究課題名（英文）Elucidation of pathophysiology of gastrointestinal motility abnormalities in patients with systemic sclerosis

研究代表者

栗林 志行 (Kuribayashi, Shiko)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60726173

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）：全身性強皮症患者において、食道運動障害と皮膚硬化との関連性に関しては一定の見解が得られていなかったが、食道運動が消失したabsent contractilityの患者では食道運動が認められる患者に比べて皮膚硬化が強いことを明らかにした。また、本邦の全身性強皮症患者では16%に薬物治療抵抗性逆流性食道炎が認められ、absent contractilityと食道胃接合部のバリア機能低下の両者を認めることが有意なリスク因子であることを報告した。胃食道逆流と間質性肺疾患との間には有意な関連性があると報告されているが、我々の検討では両者に有意な関連性はみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全身性強皮症患者において食道運動障害と皮膚硬化の重症度との関連性を明らかにした。食道運動の評価を行うことができる施設は限られており、本研究により皮膚硬化が強い症例では食道運動障害を合併している可能性が高いことを明らかにしたことは意義があると考えている。また、全身性強皮症では薬物治療抵抗性逆流性食道炎の頻度が高いこと、およびボノプラザンの有効性を示したことは実臨床において重要である。さらに、全身性強皮症における間質性肺炎は胃食道逆流症による影響より、疾患自体の要因が大きいことを示したが、論文化後すぐに我々の論文に対するletter to editorが投稿され、学術的意義が高いことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We have shown that the skin thickness in systemic sclerosis patients with absent contractility was significantly more severe compared with patients without absent contractility. We also have shown that 16% of Japanese patients with systemic sclerosis had medication-refractory reflux esophagitis. Combined absent contractility and gastroesophageal flap valve Grade III or IV, which indicates weak gastroesophageal barrier function, was a significant risk factor for medication-refractory reflux esophagitis in patients with systemic sclerosis. Although it has reported that there was a significant correlation between number of reflux event and CT score of interstitial pneumonia, our data did not show that there was no significant relationship between presence of gastroesophageal reflux disease and interstitial pneumonia in patients with systemic sclerosis.

研究分野：消化器内科学

キーワード：消化管運動障害 全身性強皮症

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全身性強皮症患者では食道運動が障害されることが多い。しかし、食道運動が障害されていても、胃や小腸、大腸などの他の消化管運動は比較的保たれている患者と、食道運動のみならず全消化管の運動が障害されてしまう患者がみられるが、どのような患者が全消化管の運動が障害されてしまうのかについては明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、全身性強皮症患者での消化管運動障害の頻度と各臓器障害との関連性を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

当初は、全身性強皮症患者に対して、高解像度食道内圧検査 (high-resolution manometry: HRM) および ^{13}C 呼気試験による胃排出測定検査、水素呼気試験による小腸通過時間および小腸内での異常細菌増殖の評価、X線不透過マーカーによる結腸通過時間を行う予定としていた。X線不透過マーカーは本邦では薬事未承認であったが、欧米のメーカーから購入して検査を行う方針であったが、欧米においても発売中止になってしまい、検査を行うことができなかった。 ^{13}C 呼気試験による胃排出測定検査は同じく薬事未承認であったが、本邦で行うことができたため、HRMと ^{13}C 呼気試験による胃排出測定検査を行い、食道運動障害と胃排出機能の関連性を調べる特定臨床研究を行う方針とした。本研究計画を立案している間に臨床研究法が制定され、臨床研究審査委員会による承認を得るまでに時間がかかってしまった。また、承認を得て研究を開始しようと思ったところ、COVID-19感染拡大が生じてしまった。呼気試験は感染リスクが高い検査であることから、研究の遂行が困難になってしまった。

上記の理由から、HRMによる食道運動障害についての詳細と、皮膚硬化および逆流性食道炎、間質性肺炎との関連性について検討する方針とした。

4. 研究成果

(1) 全身性強皮症における食道固有筋層の萎縮

全身性強皮症患者の剖検例での検討では、コントロール群で食道固有筋層の萎縮が認められたケースは5%であったのに対して、全身性強皮症では94%で固有筋層の萎縮がみられたと報告されている。我々は表在型食道癌を併存した全身性強皮症患者に対して内視鏡的粘膜下層剥離術を行った際に穿孔を来し、限局性の固有筋層の萎縮が認められ、穿孔に関与していた可能性が疑われた症例を経験し、全身性強皮症患者における食道病変に対して内視鏡治療を行う際には注意が必要であることを報告した^{1, 2}。

また、消化管ミオパシーにより腹部コンパートメント症候群を来した全身性強皮症の剖検例を経験し、この症例では食道から直腸までの消化管固有筋層の内輪層あるいは外縦層に、交互に分節性の平滑筋の消失と線維化がみられた³。

(2) 全身性強皮症における食道運動と皮膚硬化との関連性

全身性強皮症における食道運動障害と皮膚硬化の関連性については、「関連がある」とする報告と「関連がない」とする報告があり、一定の見解が得られていなかった。皮膚硬化の広がりから、皮膚硬化が前腕より遠位側に限局している限局皮膚硬化型と、皮膚硬化が上腕から近位まで及んであるびまん皮膚硬化型に分類することが多く、従来の検討ではこの2つのタイプと食道運動障害の頻度との関連性を検討されていた。これらの検討では皮膚硬化の分布は加味されているものの、重症度が反映されていないことが、食道運動障害と皮膚硬化との関連性に関して一定の見解が得られない原因であると考え、皮膚硬化の広がりだけではなく重症度も加味して詳細に皮膚硬化を評価することができる modified Rodnan skin score (mRSS) を用いて検討したところ、absent contractility を呈した患者では mRSS が有意に高いことを明らかにした⁴。

(3) 全身性強皮症における薬物治療抵抗性逆流性食道炎の頻度とそのリスク因子

全身性強皮症では食道運動障害に伴い酸クリアランスが低下するため、逆流性食道炎が重症化しやすく、薬物治療抵抗性の逆流性食道炎が認められることが少なくない。本邦ではボノプラザン (VPZ) が使用可能であり、VPZ 抵抗性逆流性食道炎がみられる頻度は極めて低く、全身性強皮症でも VPZ は有効である。しかし、全身性強皮症では VPZ 抵抗性逆流性食道炎が認められることがあり、常用量のプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) および半量または常用量の VPZ を投与していても逆流性食道炎を認めた症例を薬物治療抵抗性逆流性食道炎と定義して、薬物治療抵抗性逆流性食道炎の頻度とリスク因子を検討したところ、188例中30例(16%)で薬物治療抵抗性逆流性食道炎を認め、7例は半量のVPZ、3例は常用量のVPZを内服しているにもかかわらず逆流性食道炎が認められた⁵。またこの検討では、absent contractility が薬物治療抵抗性逆流性食道炎の有意なリスク因子となっており、absent contractility と食道胃接

合部のバリア機能の低下 (gastroesophageal flap valve Grade III または IV) を合併している症例は、より薬物治療抵抗性逆流性食道炎を認めるリスクが高かった。

(4) 全身性強皮症における胃食道逆流と肺病変との関連性

全身性強皮症では間質性肺炎を合併することが多く、予後に関わることも少なくない。胃食道逆流症と間質性肺炎との関連性を指摘する報告があるが、我々の検討では胃食道逆流症と間質性肺炎には有意な関連性が認められず、全身性強皮症患者における間質性肺炎は胃食道逆流が原因というより、原疾患が原因であると考えられた⁴。

引用文献

1. Kuribayashi S, Matsumura N, Sohda M, et al. Risk of perforation during endoscopic resection of esophageal lesions in patients with systemic sclerosis. *Gastrointest Endosc* 2020;91:441-442.
2. Kuribayashi S, Kuwano H, Uraoka T. Possible causes of a focal esophageal muscle defect. *Dig Endosc* 2020;32:1116.
3. 久永悦子, 高山佳泰, 深井泰守, et al. 消化管ミオパシーにより腹部コンパートメント症候群を来した全身性強皮症の1剖検例. *診断病理* 2019;36:215-221.
4. Kuribayashi S, Motegi SI, Hara K, et al. Relationship between esophageal motility abnormalities and skin or lung involvements in patients with systemic sclerosis. *J Gastroenterol* 2019;54:950-962.
5. Kuribayashi S, Nakamura F, Motegi SI, et al. Prevalence and risk factors for medication-refractory reflux esophagitis in patients with systemic sclerosis in Japan. *J Gastroenterol* 2024;59:179-186.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Kuribayashi S, Nakamura F, Motegi SI, Hara K, Hosaka H, Sekiguchi A, Ishikawa M, Endo Y, Harada T, Sorimachi H, Obokata M, Uchida M, Yamaguchi K, Uraoka T. | 4. 巻 59 (3) |
| 2. 論文標題 Prevalence and risk factors for medication-refractory reflux esophagitis in patients with systemic sclerosis in Japan | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Journal Gastroenterology | 6. 最初と最後の頁 179-186 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-024-02076-0 | 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 Kuribayashi S, Kuwano H, Uraoka T. | 4. 巻 32 (7) |
| 2. 論文標題 Possible causes of a focal esophageal muscle defect | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Digestive Endoscopy | 6. 最初と最後の頁 1116 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13818 | 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 Kuribayashi S, Matsumura N, Sohda M, Kuwano H, Uraoka T | 4. 巻 91 (2) |
| 2. 論文標題 Risk of perforation during endoscopic resection of esophageal lesions in patients with systemic sclerosis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Gastrointestinal Endoscopy | 6. 最初と最後の頁 441-442 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gie.2019.08.016 | 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 Kuribayashi S, Motegi SI, Hara K, Sekiguchi A, Hosaka H, Kusano M, Uraoka T | 4. 巻 55 (2) |
| 2. 論文標題 Response to the letter by Dr. Costa-Moreira, Dr. Peixoto, Dr. Ramalho, and Dr. Macedo regarding our manuscript: "Relationship between esophageal motility abnormalities and skin or lung involvements in patients with systemic sclerosis" | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology | 6. 最初と最後の頁 246-247 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01630-5 | 査読の有無 無 |
| 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 Kuribayashi S, Motegi S, Hara K, Shinomaya Y, Hosaka H, Sekiguchi A, Yamaguchi K, Kawamura O, Hisada T, Ishikawa O, Kusano M, Uraoka T. | 4. 巻 54 (12) |
| 2. 論文標題 Relationship between esophageal motility abnormalities and skin or lung involvements in patients with systemic sclerosis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology | 6. 最初と最後の頁 950-962 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01578-6. | 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 該当する |

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 9件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 本多夏穂、栗林志行、保坂浩子、都丸翔太、佐藤圭吾、糸井祐貴、橋本悠、田中寛人、竹内洋司、浦岡俊夫 |
| 2. 発表標題 全身性強皮症患者におけるmultiple rapid swallowsによる食道運動の評価 |
| 3. 学会等名 第20回日本消化管学会総会学術集会 (GI Week 2024) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 栗林志行、保坂浩子、都丸翔太、佐藤圭吾、糸井祐貴、橋本悠、田中寛人、竹内洋司、浦岡俊夫 |
| 2. 発表標題 全身性強皮症患者における 胃食道逆流症状とディスペプシア症状との関連性 |
| 3. 学会等名 第25回日本神経消化器病学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kuribayashi S, Akiyama J, Shimamura Y, Nishikawa Y, Hosaka H, Inoue H, Uraoka T. |
| 2. 発表標題 Difference of intrabulbar pressure between various calculating methods |
| 3. 学会等名 第77回日本食道学会 (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 栗林志行、保坂浩子、浦岡俊夫 |
| 2. 発表標題 全身性強皮症患者における酸分泌抑制薬選択に関する検討 |
| 3. 学会等名 第109回日本消化器病学会総会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 栗林志行、保坂浩子、佐藤圭吾、糸井祐貴、橋本悠、春日健吾、田中寛人、浦岡俊夫 |
| 2. 発表標題 非心臓性胸痛患者における胸痛の特徴は病態に関連している |
| 3. 学会等名 第19回日本消化管学会総会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 栗林志行、保坂浩子、浦岡俊夫 |
| 2. 発表標題 全身性強皮症における胃食道逆流症治療の現状と薬物治療抵抗性逆流性食道炎のリスク因子 |
| 3. 学会等名 JDDW2022 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 栗林志行、保坂浩子、糸井祐貴、佐藤圭吾、春日健吾、橋本悠、田中寛人、浦岡俊夫 |
| 2. 発表標題 食道内圧検査所見と食道造影所見との比較 |
| 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 Kuribayashi S, Nakamura F, Moteji S, Hara K, Hosaka H, Ishikawa M, Endo Y, Obokata M, Harada T, Uchida M, Uraoka T. |
| 2. 発表標題 Vonoprazan or more than double-dose proton pump inhibitor maintenance therapy should be performed in patients with systemic sclerosis with absent contractility |
| 3. 学会等名 UEGW2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 栗林志行、秋山純一、池田晴夫、長井万恵、保坂浩子、濱田麻梨子、鬼丸学、井上晴洋、浦岡俊夫 |
| 2. 発表標題 High-resolution manometry自動診断ソフトの有用性 |
| 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 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 栗林志行 |
| 2. 発表標題 High-resolution manometry を用いた食道運動評価 |
| 3. 学会等名 第75回日本食道学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 栗林志行、保坂浩子、田中寛人、浦岡俊夫 |
| 2. 発表標題 全身性強皮症患者における食道運動障害と食道胃接合部バリア機能の関連について |
| 3. 学会等名 第113回日本消化器内視鏡学会関東支部例会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| | |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | Kuribayashi S, Hosaka H, Motegi S, Hara K, Sekiguchi A, Shimoyama Y, Kawamura O, Kusano M, Uraoka T. |
| 2. 発表標題 | Vonoprazan maintenance therapy is more effective than standard dose proton pump inhibitor maintenance therapy in patients with systemic sclerosis |
| 3. 学会等名 | DDW2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2020年 |

| | |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Kuribayashi S, Hosaka H, Uraoka T. |
| 2. 発表標題 | Efficacy of proton pump inhibitors and vonoprazan for reflux esophagitis in patients with systemic sclerosis |
| 3. 学会等名 | 第99回日本消化器内視鏡学会総会 (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2020年 |

| | |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | 栗林志行、保坂浩子、浦岡俊夫 |
| 2. 発表標題 | 全身性強皮症患者における食道運動障害と逆流性食道炎コントロール及び酸分泌抑制薬選択の違い |
| 3. 学会等名 | 第97回日本消化器内視鏡学会総会 |
| 4. 発表年 | 2019年 |

| | |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | 栗林志行、保坂浩子、茂木精一郎、関口明子、下山康之、石川治、浦岡俊夫 |
| 2. 発表標題 | 逆流性食道炎患者における食道胃接合部形態とGastroesophageal flap valveを組み合わせた新規胃食道逆流症のリスク評価の可能性 |
| 3. 学会等名 | 第16回日本消化管学会学術集会 |
| 4. 発表年 | 2020年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Kuribayashi S, Hosaka H, Motegi S, Hara K, Sekiguchi A, Yamaguchi K, Shimoyama Y, Kusano M, Uraoka T |
| 2 . 発表標題 Gastroesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis |
| 3 . 学会等名 OESO2019 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Kuribayashi S, Hosaka H, Uraoka T |
| 2 . 発表標題 Relationship between dyspeptic symptoms and esophageal motility in patients with systemic sclerosis |
| 3 . 学会等名 JDDW2019 |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Kuribayashi S, Shinomaya Y, Hosaka H, S, Hara K, Sekiguchi A, Yamaguchi K, Kawamura O, Kusano M. |
| 2 . 発表標題 STANDARD DOSE OF PROTON PUMP INHIBITORS CANNOT CONTROL REFLUX ESOPHAGITIS ENOUGH IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS WHO HAVE ABSENT PERISTALSIS AND WEAK ESOPHAGO-GASTRIC JUNCTION BARRIER FUNCTION |
| 3 . 学会等名 DDW2018 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Kuribayashi S, Shinomaya Y, Hosaka H, S, Hara K, Sekiguchi A, Yamaguchi K, Kawamura O, Kusano M, Uraoka T. |
| 2 . 発表標題 Relationship between esophageal motility abnormalities and skin involvements in patients with systemic sclerosis: Multivariate analysis |
| 3 . 学会等名 UEGW2018 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2018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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|