

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月19日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590681

研究課題名 十二指腸酸環境とディスペプシア症状の関連性に関する検討

研究課題名 A study on the relationship between duodenal acidification and dyspeptic symptom

研究代表者

足立 経一（ADACHI KYOICHI）

島根大学・医学部・教授

研究者番号：50192969

研究成果の概要（和文）：明らかな原因がないにも関わらず、胃痛や胃もたれなどの上腹部症状が出現する functional dyspepsia（機能的胃症）における症状出現の機序について、十二指腸の酸度および不安、抑うつ状態との関連性の観点から検討を行った。その結果、胃内に酸を注入した際の十二指腸 pH の変動と胃痛、胃もたれ症状の出現との間には関連性があることが明らかとなり、その成果は海外英文誌に掲載された。

研究成果の概要（英文）：Functional dyspepsia is the condition of the presence of dyspeptic symptoms, such as epigastric pain and discomfort without any organic disorders. In this study, we investigated the mechanism of occurrence of dyspeptic symptoms by examining the relationship with duodenal acidity, anxiety and depression. We could demonstrate that duodenal acidity during acid infusion into stomach correlated with the occurrence of dyspeptic symptoms. The results of this study were published in English medical journal.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：functional dyspepsia・十二指腸・pH・サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

（1）functional dyspepsia（FD）は、心窩部痛、腹部膨満感などの上腹部症状があるにもかかわらず、その原因となりうる器質的所見、あるいは生化学的異常所見が認められず、症状が慢性的に繰り返し出現する状態をいう。欧米においては以前からFDの患者数が多く、社会・経済的な面も含め多くの検討が行われてきた。本邦においてもFD、非びらん性胃食道逆流症、過敏性腸症候群などの機能

性消化管異常症の患者が増加してきており、機能的消化管異常症における症状発現機序の解明、適切な治療法の確立が重要な課題となっている。

FD例における症状発症機序については、胃排出機能異常、食後の胃底部の拡張である適応性弛緩の異常など消化管運動機能の観点や機械的な胃の伸展刺激に対する過敏性など消化管知覚過敏の観点から現在まで多くの検討が行われてきた。しかしながら、FD例

に対する薬物療法の検討では、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) が H₂ 受容体拮抗薬、消化管運動改善薬に比して治療効果が有意に高いことが報告されており、さらに、十二指腸への酸の注入時には、生理食塩水の注入時に比して胃運動が低下すること、胃の伸展刺激に対する感受性の閾値が低下すること、上腹部症状が強く出現することが明らかとなっている。私共も日本人健常ボランティアにおいて、胃内に 0.1 規定の塩酸を注入したところ、真水の注入に比して胃もたれ、心窩部痛などの上腹部症状が有意に高頻度に観察されることを明らかにしてきた。したがって、十二指腸の酸環境と上腹部症状の発現には明らかな関連があると考えられるが、FD 例と健常者において十二指腸の酸環境に違いがあるのか、FD 例において十二指腸酸性化の程度が自覚症状の出現や強さと関連しているのか、PPI などの酸分泌抑制薬を用いた際にどの程度十二指腸酸環境が変化し、それが自覚症状の改善とどのように関連するのかについては明らかとなっていなかった。

(2) 十二指腸 pH を測定する方法には、内視鏡的に有線式の pH センサーを十二指腸にクリップにて固定する方法が考えられるが、一定の位置に固定することは困難である。無線式 pH モニタリングシステムであるブラボー pH センサーは、本来食道 pH を測定するためのものであるが、これを内視鏡的にクリップを用いて胃に固定し、胃内 pH を測定した報告があり、私共はこの方法を応用し、本院倫理委員会にて承認後に、無線式 pH センサー一部に釣り糸を装着し、その一端を胃幽門部の小弯に内視鏡的クリップ装置にて固定し、無線式 pH センサーを十二指腸第 2 部に誘導することで、十二指腸 pH を長時間にわたり測定することに成功した。本研究ではこの方法にて十二指腸の pH を測定し、十二指腸酸環境および各種条件下の変化を測定する。

(3) FD 例においてその症状発症機序にストレスなどの心理的要因が関与していることが知られているが、不安、抑うつ状態の患者や更年期障害患者において上昇していることが明らかとなっている血中インターロイキン (IL)-2、IL-6、IL-8、IL-10 などのサイトカイン濃度が FD 例などの上腹部症状を有する例においてどのような変動を示しているかは全く検討が行われていなかった。

2. 研究の目的

(1) 私共が独自に考案した無線式 pH モニタリングシステムを用いた十二指腸 pH 測定法を用いて、上腹部症状の出現と十二指腸酸環境との関連性を明らかにする。

(2) 不安、抑うつ状態を反映する血中の各種サイトカインの変動と上腹部症状出現との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 健常者と FD 例における通常時および塩酸注入時の十二指腸酸環境の検討

健常ボランティアおよび FD 患者を対象として、内視鏡下に無線式 pH モニタリングシステムであるブラボー pH センサーを胃に固定したのち、十二指腸内に pH センサーを留置し、十二指腸内の pH を 2 日間にわたって連続測定する。その後、十二指腸 pH 記録の 3 日目と 4 日目に、早朝空腹時に 5Fr の ED チューブを X 線透視下に挿入する。常温の 0.1 規定の塩酸または真水を 1 分間に 15ml ずつ 10 分間、計 150ml を胃内に注入し、注入開始から 30 分間にわたって被験者の飽満感、もたれ感、心窩部痛、心窩部灼熱感、胸やけ、その他の症状の有無と程度を visual analogue scale (VAS) を用いて 2 分ごとに記録する。0.1 規定の塩酸、真水の注入は無作為の順で、被験者にはどちらを注入しているかを知らせずに行う。この検討によって、健常者と FD 患者間で、十二指腸酸環境の変化に伴う上腹部症状の出現に違いがみられるか否かを明らかにする。

(2) 上腹部症状を有する例における血中サイトカインの検討

健診受診例を対象として、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 の血清中濃度をヒトサイトカイン測定用 ELISA キットにて測定し、上腹部症状を有する例と有さない例で不安、抑うつ状態を反映する血中サイトカイン濃度に差がみられるかどうかを明らかにする。さらに、胃内に塩酸を注入した際の上腹部症状出現時の血中サイトカインの変動についても検討を行う。

4. 研究成果

(1) 胃内への酸注入時の十二指腸 pH の変動を健常ボランティア 6 名で検討を行ったところ、胃内に塩酸を注入時と生理食塩水注入時では、十二指腸 pH の変動に明らかな違いが認められ、さらに、胃部不快感や胃部鈍痛症状も生理食塩水注入時に比して、塩酸注入時に強く認められた (図 1)。また、塩酸または生理食塩水注入開始後 30 分間における各症例の十二指腸 pH 4.0 未満の % 時間と上腹部症状の強さと間には明らかな相関が認められた (図 2)。これらの成果を、国内外学会で発表するとともに、海外英文誌に投稿し、受理・掲載された。健常者と FD 例の十二指腸 pH の違い、FD 例における十二指腸 pH と上腹部症状との関連については、十分な検討が終了しておらず、今後さらに検討が必要な状況である。さらに、胃内塩酸注入時の上腹部症状の程度が、FD 例において、健常者よりもより強いことが明らかとなり、その成果も海外英文誌に掲載された。

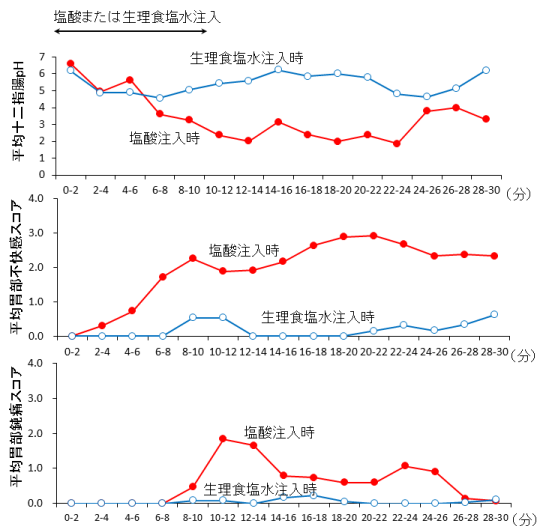


図1: 胃内に塩酸または生理食塩水を注入した際の十二指腸pH、胃部不快感の変動、胃部鈍痛症状の変動

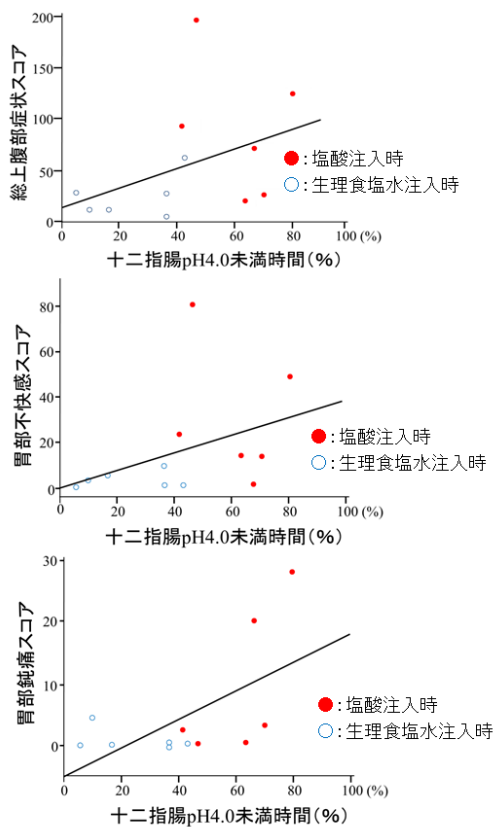


図2: 胃内に塩酸または生理食塩水を注入した際の十二指腸pHと上腹部症状との関連性

(2) 上腹部症状を有する例における血中サイトカインの検討

健診受診 431 例を対象として、血中 IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 の 4 種類のサイトカイン濃度の測定を行った結果、胃食道逆流症状を有する例においては、健常者に比して IL-2 および IL-10 が低値であり、当初予想した結果とは反対の結果であった。今後さらに解析

を行って、英文誌に投稿する予定である。この研究を行う過程で、胃食道逆流症とメタボリック症候群との関連性を検討し、胃食道逆流症の発症にメタボリック症候群の存在が明らかに関連していることを明らかとした。さらに、高血圧にて治療中の患者では胃食道逆流症の発症リスクが増加し、高脂血症や糖尿病治療中の患者では胃食道逆流症の発症リスクが軽減することも明らかとなり、その成果を国内外の学会で発表するとともに、英文雑誌に投稿し、受理・掲載した。その他、FD、胃食道逆流症を含めた上部消化器疾患の病態解明のための研究、胃瘻から半固形化栄養剤を注入時の胃食道逆流についての研究などを行い、それらの成果を国内外の学会で発表するとともに、英文雑誌への掲載を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 33 件)

- ① Niigaki M, Adachi K, Hirakawa K, Furuta K, Kinoshita Y. Association between metabolic syndrome and prevalence of gastroesophageal reflux disease in a health screening facility in Japan. *Journal of Gastroenterology*, 査読有, 48:463-72, 2013. 10.1007/s00535-012-0671-3. Epub 2012 Sep 14.
- ② Ohara S, Furuta K, Adachi K, Shimura S, Fukazawa K, Aimi M, Okamoto E, Komazawa Y, Kinoshita Y. Radially asymmetric gastroesophageal acid reflux in the distal esophagus - Examinations with novel pH sensor catheter equipped with 8 pH sensors. *Journal of Gastroenterology*, 査読有, 47:1221-7, 2012. 10.1007/s00535-012-0595-y. Epub 2012 Apr 25.
- ③ Morita T, Furuta K, Adachi K, Ohara S, Tanimura T, Koshino K, Uemura T, Naora K, Kinoshita Y. Effects of rikkunshito (TJ-43) on esophageal motor function and gastroesophageal reflux. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 査読有, 18: 181-6, 2012. 10.5056/jnm.2012.18.2.181. Epub 2012 Apr 9.
- ④ Adachi K, Furuta K, Miwa H, Oshima T, Miki M, Komazawa Y, Iwakiri K, Furuta T, Koike T, Shimatani T, Kinoshita Y. A study on the efficacy of rebamipide for patients with proton pump

- inhibitor-refractory non-erosive reflux disease. Digestive Disease and Science, 査読有, 57:1609-17, 2012
10.1007/s10620-012-2087-6. Epub 2012 Feb 26.
- ⑤ Aimi M, Furuta K, Saito T, Shimura S, Fukazawa K, Ohara S, Uno G, Tobita H, Adachi K, Kinoshita Y. Influence of full-body water immersion on esophageal motor function and intragastric pressure. Journal of Neurogastroenterology and Motility, 査読有, 18:194-9, 2012
10.5056/jnm.2012.18.2.194. Epub 2012 Apr 9.
- ⑥ Oshima T, Okugawa T, Tomita T, Sakurai J, Toyoshima F, Watari J, Yamaguchi K, Fujimoto Kazuma, Adachi K, Kinoshita Y, Kusunoki H, Haruma K, Miwa H. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 査読有, 35:175-182, 2012/1
10.1111/j.1365-2036.2011.04918.x. Epub 2011 Nov 16.
- ⑦ Shimatani T, Sugimoto M, Nishino M, Adachi K, Furuta K, Ito M, Kurosawa S, Manabe N, Mannen K, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y, and the Acid-Related Symptom Research (ARS) Group. Predicting of the efficacy of proton pump inhibitor with non-erosive reflux disease before therapy using dual-channel 24-h esophageal pH monitoring. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 査読有, 27: 899-906, 2012.
10.1111/j.1440-1746.2011.06975.x.
- ⑧ 足立経一. 非びらん性胃食道逆流症 (NERD) の診断と治療、Medical Science Digest、査読無、38: 526-529、2012
- ⑨ Furuta K, Kushiyama Y, Kawashima K, Shibagaki K, Komazawa Y, Fujishiro H, Kitajima N, Adachi K, Kinoshita Y. Comparisons of symptoms reported by elderly and non-elderly patients with GERD. Journal of Gastroenterology, 査読有, 47: 136-143, 2012
10.1007/s00535-011-0476-9. Epub 2011 Oct 8.
- ⑩ Adachi K, Furuta K, Aimi M, Fukazawa K, Shimura S, Ohara S, Nakata S, Inoue Y, Ryuko K, Ishine J, Katoh K, Hirata T, Ohhata S, Katoh S, Moriyama M, Sumikawa M, Sanpei M, Kinoshita Y. Efficacy of pectin solution for preventing gastro-esophageal reflux events in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 査読有, 50: 190-197, 2012.
- ⑪ Mizuta A, Adachi K, Furuta K, Ohara S, Morita T, Koshino K, Tanaka S, Moriyama M, Sumikawa M, Sanpei M, Kinoshita Y. Different sex-related influences of eating habits on the prevalence of reflux esophagitis in Japanese. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 査読有, 26:1060-1064, 2011
10.1111/j.1440-1746.2011.06707.x.
- ⑫ Tanimura T, Adachi K, Furuta K, Ohara S, Morita T, Koshino K, Miki M, Kinoshita Y. Usefulness of catheterless radiotelemetry pH monitoring system to examine the relationship between duodenal acidity and upper-GI symptoms. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 査読有, 26, 98-103, 2011
10.1111/j.1440-1746.2010.06468.x.
- ⑬ Koshino K, Adachi K, Furuta K, Ohara S, Morita T, Nakata S, Tanimura T, Miki M, Kinoshita Y. Effects of Mosapride on Esophageal Functions and Gastroesophageal Reflux. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 査読有, 25:1066-1071, 2010.
10.1111/j.1440-1746.2010.06280.x.
- ⑭ 足立経一、谷村隆志、古田賢司、三瓶ま
り、木下芳一. 胸が痛い—非心臓性胸痛の診断と治療の実際、診断と治療、査読無、98: 1503-1506、2010
- [学会発表] (計 27 件)
- ① Adachi K, Niigaki M, Hirakawa K, Furuta K, Kinoshita Y. A study on the association between metabolic syndrome and prevalence of gastroesophageal reflux disease in Japanese. United European Gastroenterology Week 2012, 2012 年 10 月 20-24 日. アムステルダム, オランダ
- ② Fukazawa K, Furuta K, Shimura S, Kamiyama K, Aimi M, Ohara S, Kajitani T, Tsurusaki M, Kitagaki H, Adachi K, Kinoshita Y. Study of esophagogastric junction in patients with reflux esophagitis and healthy volunteers using 320 row area detector CT. Digestive Disease Week 2012, 2012 年 5

- 月 19-22 日. サンジェゴ, 米国
- ③ 足立 経一: 講演「PPI 治療を再考する - GERD 治療 求められる PPI とは?」. 第 98 回日本消化器病学会総会 ランチョンセミナー、2012 年 4 月 19 日、京王プラザホテル (東京)
 - ④ Adachi K, Furuta K, Hara A, Sumi A, Nariai Y, Hashimoto Y, Fujii H, Kawaguchi M, Kinoshita Y. Gastroesophageal reflux in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy -comparison of two different methods of nutrient half-solidification. 33th ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) congress, 2011 年 9 月 3-6 日, イエテボリ, スウェーデン
 - ⑤ Ohara S, Furuta K, Shimura S, Fukazawa K, Aimi M, Adachi K, Kinoshita Y. Asymmetrical gastroesophageal acid reflux in distal esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease - Examinations with newly developed pH sensor catheter equipped with 8 pH sensors. Digestive Disease Week 2011, 2011 年 5 月 7-10 日, シカゴ, 米国
 - ⑥ Furuta K, Kushiya Y, Kawashima K, Shibagaki K, Komazawa Y, Fujishiro H, Kitajima N, Adachi K, Kinoshita Y. Comparisons of symptoms reported by elderly and non-elderly patients with GERD. Digestive Disease Week 2011, 2011 年 5 月 7-10 日, シカゴ, 米国
 - ⑦ 足立 経一. GERD・バレット食道の内視鏡診断. 第 20 回日本消化器内視鏡学会四国地方会セミナー、2011 年 1 月 23 日、香川県立がん検診センター (高松)
 - ⑧ 足立 経一. 治療抵抗性上腹部症状に対する治療戦略. DDW Japan 2010 ランチョンセミナー、2010 年 10 月 15 日、パシフィコ横浜 (横浜)
 - ⑨ Shizuku T, Adachi K, Furuta K, Niigaki M, Miyaoka Y, Katoh S, Kobayashi K, Otani M, Kawashima K, Otani J, Kinoshita Y. Efficacy of half-solid nutrient for the prevention of aspiration pneumonia in elderly patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. 32th ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) congress, 2010 年 9 月 5-8 日, ニーズ, フランス
 - ⑩ Tanimura T, Adachi K, Furuta K, Ohara S, Morita T, Koshino K, Miki M, Kinoshita Y. The relationship between upper GI-symptoms and duodenal acidity during acid infusion into stomach.

- Digestive Disease Week 2010, 2010 年 5 月 1-5 日, ニューオリンズ, 米国
- ⑪ Furuta K, Adachi K, Ohara S, Morita T, Tanimura T, Koshino K, Kinoshita Y. Acid inhibition on first and seventh days after starting administrations of two different proton pump inhibitors in Japanese subjects: Randomized two-way crossover study. Digestive Disease Week 2010, 2010 年 5 月 1-5 日, ニューオリンズ, 米国
 - ⑫ Morita T, Furuta K, Adachi K, Ohara S, Tanimura T, Koshino K, Uemura T, Naora K, Kinoshita Y. Effects of *Rikkunshito* (TJ-43) on gastroesophageal reflux, esophageal motor functions, and salivary secretion: placebo-controlled double-blind study. Digestive Disease Week 2010, 2010 年 5 月 1-5 日, ニューオリンズ, 米国

〔図書〕 (計 4 件)

- ① 足立 経一. 南江堂、疾患・症状別今日の治療と看護一改訂第 3 版、2013、429-431
- ② 足立 経一, 森山美香, 秋鹿都子, 三瓶まり, 古田賢司, 木下芳一. 最新医学社、最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 「77」機能性食道疾患—GERD と機能性食道障害—、2013、30-36
- ③ 足立 経一. 協和企画、ガスター大辞典、2011、104-108
- ④ 足立 経一. 中山書店、レジデントのための薬物療法 消化器内科 薬のルール 65! プライマリケアの必須知識、2011、28~33、34~45、50~57

6. 研究組織

(1) 研究代表者

足立 経一 (ADACHI KYOICHI)
島根大学・医学部・教授
研究者番号: 50192969