

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 24 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：22590683

研究課題名（和文）multi-modality 全周性センサーアレイの開発と食道運動能の解析

研究課題名（英文）Development of multi-modality circumferential sensor array and the analysis of esophageal motility

研究代表者

木下 芳一（KINOSHITA YOSHIKAZU）

島根大学・医学部・教授

研究者番号：30243306

研究成果の概要（和文）：

胃食道移行部の収縮運動、胃酸逆流を同時にかつ全周性に評価し胃食道逆流症の詳細な機序を明らかとするために同一平面の全周8方向のpHと内圧を同時に測定することができるセンサーを開発した。また、胃食道移行部の形態変化を評価するために320列のCTを用いた評価方法も開発した。この2つの方法を併用することで胃食道逆流は2つの異なった機序で起こっていることを明らかとした。1つは一過性下部食道括約筋弛緩に伴った大容量の全周性逆流で逆流後に2次蠕動によるクリアランスを伴いやすいものであり、他の1つは一過性下部食道括約筋弛緩をともなわない右前方向の少量逆流であり2次蠕動を誘発しにくいものであった。

研究成果の概要（英文）：

We have developed a multi-modality circumferential sensor array with 8 pH and 8 pressure sensors arranged in 8 different directions for evaluating esophageal contraction and gastro-esophageal acid reflux at the esophago-gastric junction. We have also developed a morphometrical diagnosis on esophago-gastric junction with a 320 row CT. With these two methods, we have found that the gastro-esophageal reflux can be divided in two types. One of them is the volume reflux related with transient lower esophageal sphincter relaxation. This type of reflux is frequently accompanied by the secondly peristalsis with volume clearance. The other type of reflux is the creeping reflux caused by the small volume reflux that occurs mainly on the right anterior wall of the esophagus. This information found in this study facilitates the thorough understanding of the mechanism of gastro-esophageal reflux.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：胃食道逆流、逆流性食道炎、横隔膜、pH

1. 研究開始当初の背景

胃食道逆流症は日本人口の 10～20%にみられる有病率の高い疾患で「胸やけ」「呑酸」等の不快な症状が QOL を大きく低下させることが明らかにされている。胃食道逆流症例の約 1/3 は下部食道にびらんや潰瘍を形成し出血や狭窄の原因になるとともに、バレット食道を形成し食道腺癌の原因となる。日本においても食道の腺癌は 1990 年代から増加が続いており、全国集計で全食道癌の約 3%、島根大学病院での癌登録データでは約 10%に達している。食道腺癌や食道の潰瘍の早期の確実な診断の補助となることを目指して検討を行い、食道びらんやバレット食道、食道腺癌が下部食道の右前壁に多いことを明らかにしてきた。この成績は我々の研究グループの発表に続いて多くの研究グループの追試においても確認され、既に確立された事実として広く認識されている。

ところが、どのような原因で右前方向の下部食道壁に、食道びらん、バレット食道、食道腺癌が発症しやすいのかについては明らかとはなっていなかった。上記 3 病態の原因としては胃酸の食道への逆流と胆汁の食道への逆流が考えられているが、胆汁のみの逆流では食道びらんが形成されることはないとの成績が発表されていたため、我々は胃酸の逆流に注目した。

2. 研究の目的

我々が下部食道のびらん、バレット食道、食道腺癌が右前壁に多く発症する機序として立てた仮説は、「胃酸が何らかの下部食道の構造的特殊性のために、下部食道の右前方向に逆流、停滞しやすく、これが原因となって食道にびらんや腺癌が発症する」というも

のであった。

この目的のために、食道の同一レベルで 360 度の全周の pH 変化を同時に検出できるセンサーが必要であると考えられた。さらに、酸の逆流と食道の収縮能力や形態変化を把握するために、同様に 360 度の食道全周の収縮状態を観察するモニター、および超音波検査か CT 検査で下部食道の運動を検討することも同時に必要であると考えられた。

そこで、本研究の目的の 1 つを下部食道の酸逆流、収縮運動、形態を全周性にリアルタイムに計測できる方法の開発とした。

次いで、上記で開発した方法を用いて、胃食道逆流の発生する機序を立体的に解析することを第 2 の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 下部食道への胃酸逆流、食道収縮運動、形態変化を全周性、リアルタイムで評価する方法の開発

この目的には、ビニールカテーテルの表面の同一レベルの部位に、全周性に 45 度ずつの間隔をもって 8 ケの pH センサーを装着したカテーテルを作成することとした。我々は、従来、このタイプのカテーテルのプロトタイプを作成し、その使用可能性について検討を行った経験を有しているために、この方法で全周性逆流を捉えることができると考えていた。このカテーテルをさらに改良して、ほぼ同一レベルで、同様に 45 度ずつの方向差で内圧を測定できる内圧センサーを装着したカテーテルを開発することとした。

下部食道の形態を立体的にリアルタイムに把握する方法としては、食道内腔に高分解能の超音波プローブを挿し込む方法と、高分解能 320 列 CT を用いて体外より食道壁の三

次元的な動きをリアルタイムで把握する方法の有用性の検討を行った。

(2) 上記の方法論の確立をまって、健常者と逆流性食道炎患者に対して、胃食道酸逆流がどのように起こっているか？逆流時に起こる食道の収縮運動等の運動変化がどのようなものであるかについて、多数例で検討を行うこととした。

4. 研究成果

(1) 全周性 8 方向 pH、内圧同時測定用、食道センサープローブアレイの開発

シリコンチューブの同一レベルの全周 8 方向に pH センサーを装着した全周性 pH センサーアレイを作成し、これと同軸性に結合したビニールチューブの内腔にやはり同一レベル全周 8 方向の食道内圧の測定ができる内圧センサーアレイを組み合わせて、8 方向全周用の pH・内圧センサーアレイを開発した。このアレイの内腔に高分解能の超音波プローブを挿入できるように内腔径を確保し、超音波プローブを挿入すると、カテーテル全体の硬度が高くなり、経鼻的に人体に挿入することが困難であった。そこで、センサーカテーテルは、pH と内圧測定用として、下部食道の形態、運動のモニタリングは 320 列の高分解能 CT を用いて行うこととした。

8 方向の pH・内圧センサーがそれぞれ体内のどの方向に面しているかを把握するため pH センサーが装着されたシリコンカテーテルには、レントゲンマーカーとなる金属を埋め込んで、2 方向の X 線撮影または CT 観察を行うことで、センサーアレイの回転を把握することができるように工夫を行った。図 1 として開発した 8 方向、pH・内圧センサーアレイカテーテルを示す。また図 2 には、このカテーテルを食道に挿入し 2 方向の胸部 X 線撮影で、レントゲンマーカーがどのように示され、カテーテルの回転が把握できるかを示し

ている。

図1 pH・内圧8方向全周センサーアレイカテーテル



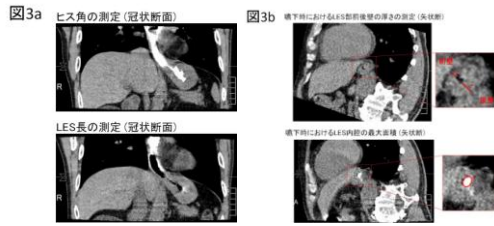
図2 pH・内圧8方向全周センサーアレイカテーテル



(2) 320 列高分解能 CT による下部食道の形態と運動状態の検討

経口的に造影剤を嚥下させた後に 320 列の MD-CT を用いて、約 15 秒間、下部食道の動きと下部食道壁の形態変化を観察した。

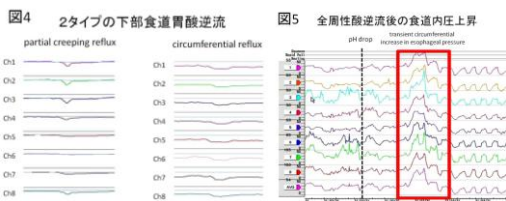
まず、この方法での被験者の被曝放射線量を計測すると 24.3mGy であり、標準的なダイナミック CT とほぼ同レベルであり臨床的に使用可能であると考えられた。次いで、この方向で、ダイナミックな動画として下部食道の動きが把握でき、食道壁の収縮、弛緩の様子、内腔の食物と混合した造影剤の動き、胃食道逆流時の胃から食道への造影剤の流入を全て、詳細に画像化することが可能であることが明らかになった。さらに図 3a, b に示すように、画像上計測を行い、従来から用いられてきた胃食道逆流症例の特徴である LES の短縮、腹部食道の短縮、食道裂孔ヘルニアの存在、His 角の開大等は全て CT 画像上同定できることが明らかになった。さらに、これに加えて食道裂孔周辺部の脂肪組織量の増加、食道下部壁の肥厚の非対称性を明らかにすることができた。即ち、MD-CT を用いることで、下部食道のダイナミックな形態評価が可能であることが明らかになり、MD-CT と pH・内圧センサーアレイカテーテルを組み合わせることで、下部食道の胃酸逆流、食道壁の収縮運動を多面的に評価できる方法論が確立されたことになると考えられた。



(3) 全周 8 方向 pH・内圧同時測定用カテ
テルと MD-CT を組み合わせた胃・食道逆流機
序の解析

食道下端から口側へ 5cm の位置に pH セン
サーカテテルのセンサーを 1 つだけ設置し
て計測を行い、従来は胃食道逆流の原因のほ
とんどは、一過性下部食道括約筋弛緩
(TLESR) に伴う酸逆流であると考えられて
いた。ところがこの考えに対する反対意見も
あり、食道下端から 5cm 口側と比べて食道下
端部は、より長時間にわたって頻回に胃酸に
曝露されているとする報告も行われていた。

我々の検討では、まず、食道下端への胃酸
逆流は 2 種の性状の異なった逆流の混合であ
ることが明らかになった。まず 1 群の逆流は、
食道の全周性に起こり、カテテルの全 pH
センサーが食道内 pH の低下を同時に検出し
ていた。また、この全周性の逆流のほとんど
は食道内 pH が 4.0 以下に低下する強酸逆流
であった (図 4)。さらに、このタイプ全周性
逆流が起こると、その後 10 秒程度の時間内
に 70% 以上の頻度で食道下部の全周性の内
圧上昇が起こり、形態変化からは食道の二次
蠕動が誘発されたものと考えられた (図 5)。



一方、もう 1 群の逆流は、食道の右壁を中
心に起こり、全周に設置された 8 個の pH セ
ンサーのうち、ごく一部のみが胃酸の食道内
逆流を検出していた (図 4)。さらに、逆流量

が少ないためと考えられるが、食道内の pH
の低下が全周性逆流に比べて軽度であった。
また、本逆流に続いて二次蠕動が誘発される
頻度は 40% 程度と低く、二次蠕動が誘発され
るとしても誘発されるまでに 15 秒程度の時
間が必要であることがわかった。即ち、この
タイプの一方向のみの逆流は TLESR は伴わず
少量の胃酸の右壁を中心とした一方向への
逆流として起こり、二次蠕動が誘発されにく
いため右壁の食道下部粘膜は長時間酸に曝
露され続ける可能性が示唆されたことにな
る。我々は、従来から知らされていた TLESR
に伴う全周性逆流を circumferential reflux、
新しく認識された右壁を中心とした一方向
のみの少量逆流を creeping reflux とした。

Circumferential reflux は逆流症状の原因
となり、creeping reflux は右壁への少量逆
流で下部食道の粘膜びらん、バレット食道、
食道腺癌の原因となると仮説を立てること
ができる。このように考えると、逆流症状の
ほとんどない逆流性食道炎やバレット食道
例、そして逆流症状の既往が全くない食道腺
癌例が少なくない事実を明確に説明するこ
とが可能となると考えられる。

このように、本研究において胃食道逆流症
の発症機序について従来の常識を大きく変
えるきっかけとなる現象が発見されたと結
論付けることができる。

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 7 件)

- ① Fukazawa K, Furuta K, Adachi K, Shimura
S, Kamiyama K, Aimi M, Ohara S, Kajitani
T, Tsurusaki M, Kitagaki H, Kinoshita Y:
Continuous imaging of esophago-gastric
junction in patients with reflux

- esophagitis using 320-row area detector CT: a feasibility study. J. Gastroenterol Hepotal, 査読有, in press
DOI: 10.1111/jgh.12267
- ②Aimi M, Furuta K, Morita Y, Fukazawa K, Adachi K, Kinoshita Y: Observations of acid reflux and motor function in distal esophagus using simultaneous measurements of intra-esophageal pH and pressure in 8 directions with novel sensor catheter -a feasibility study- J. Neurogastroenterol Motil. 査読有, 19: 42-46, 2013
DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.42.
- ③Ohara 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. J. Gastroenterol. 査読有, 47: 1221-1227, 2012.
DOI: 10.1007/s00535-012-0595-y.
- ④Morita T, Furuta K, Adachi K, Ohara S, Tanimura T, Koshino K, Uemura T, Naora K, Kinoshita Y: Effect of rekkunshito (TJ-43) on esophageal motor function and gastroesophageal reflux. J. Neurogastroenterol Motil 査読有, 18: 181-186, 2012
DOI: 10.5056/jnm.2012.18.2.181.
- ⑤Aimi M, Furuta K, Saito T, Shimura S, Fukazawa K, Ohara S, Uno G, Tobita H, Adachi K, Kinoshita K: Influence of full-body water immersion on esophageal motor function and intragastric pressure. J Neurogastroenterol Motil, 査読有, 18: 194-199, 2012
DOI: 10.5056/jnm.2012.18.2.194
- ⑥Uno G, Amano Y, Yuki T, Oka A, Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y: Relationship between kyphosis and Barrett' s esophagus in Japanese patients. Int Med, 査読有, 50: 2725-2730, 2011
DOI: 10.2169/internalmedicine.50.6179
- ⑦Koshino K, Adachi K, Furuta K, Aimi M, Fukazawa K, Shimura S, Morita T, Nakata S, Ohara S, Tanimura T, Miki M, Kinoshita Y: Effects of nizatidine and itopride hydrochloride on esophageal motor function. Esophagus, 査読有, 8: 253-257, 2011
DOI 10.1007/s10388-011-0289-1

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木下 芳一 (KINOSHITA YOSIKAZU)
島根大学・医学部・教授
研究者番号：30243306

(2) 研究協力者

相見 正史 (AIMI MASAHITO)
島根大学・医学部・医科医員
深澤 厚輔 (FUKAZAWA KOUSUKE)
島根大学・医学部・医科医員
古田 賢司 (FURUTA KENJI)
島根大学・医学部・講師
足立 経一 (ADACHI KYOICHI)
島根大学・医学部・教授
北垣 一 (KITAGAKI HAJIME)
島根大学・医学部・教授