

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：37104
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：平成 23 年度 ～ 平成 24 年度
 課題番号：23791199
 研究課題名（和文） 小児重症心身障害児の胃食道逆流症に対する新しい診断システムの構築
 研究課題名（英文） The establishment of a novel diagnostic system of gastroesophageal reflux disease in neurologically impaired children
 研究代表者
 深堀 優 (FUKAHORI SUGURU)
 久留米大学・医学部・助教
 研究者番号：90299488

研究成果の概要（和文）：

重症心身障害児に対して 24 時間食道インピーダンスを 2 年間で 63 例、呼気ガス分析は 31 例に施行し、食道インピーダンス検査と胃排出能の解析の成果を発表した。食道インピーダンス検査では GERD を呈した症例群では有意に上部食道まで達している逆流エピソードが多く、噴門形成術後の症例は食道運動機能が軽度低下している可能性が示唆された。また呼気ガス分析を施行した重症心身障害児全症例で胃排出能は遅延していた。

研究成果の概要（英文）：

Combined pH - Multichannel Intraluminal Impedance Measurements and ¹³C-acetate breath test were conducted to 63 and 31 neurologically impaired (NI) children for 2 years, respectively. The results of the analysis of each device's parameters were reported. NI children with pathological GERD showed more reflux episodes reaching proximal esophagus than the others. NI children after fundoplication might have slight esophageal dysmotility. All NI children showed delayed gastric emptying.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3500000	1050000	4550000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・小児外科学

キーワード：先天性消化管疾患学

1. 研究開始当初の背景

重症心身障害児は脳の重度障害に関連した痙攣や呼吸障害、嚥下障害などに伴って消化管運動障害を呈することが多く、GER を合併する頻度が極めて高い。患児は不快な症状を明確に訴えることが出来ないため、

胃内容物の食道への逆流による重篤な誤嚥性肺炎、栄養障害を繰り返し介護者への負担も大きい。また障害児の GER は劇的な病態の改善は望めず、一生涯の治療、栄養管理及び介護を必要とする (1)。

GER の重症度の評価は、従来、24 時間

pH モニタリング(pH 法)が検査法として普及しているが、pH 法は食道内の pH 値の変化を測定しているだけであるため、酸性飲料の嚥下を逆流と評価したり、ミルクや経腸栄養剤を逆流と評価出来ないという欠点がある。さらに近年の研究で pH 法では測定出来ない弱酸性の逆流でも食道粘膜に障害をもたらすという報告や胃排出遅延が GER に密接に関わっていることが解明されており、従来の検査法のみでは病態、重症度を正確に反映出来ていない可能性があるとの報告も認められる(2)。例えば pH 法では重症な GER と診断されていても逆流が誤嚥性肺炎を惹起するほど上部食道まで及んでいなかったり、逆に pH 法では正常と診断されていても、経腸栄養剤が誤嚥性肺炎を起こす高さまで食道内していることもある。

治療法に関しては逆流防止術として噴門形成術がスタンダードな治療法として普及しているものの、術後の合併症、特に噴門形成の効果が問題となっており、さらに詳しい病態を踏まえた低侵襲な治療法を模索する余地が存在する。実際、低侵襲な治療法を積極的に提唱している研究グループもすでに存在しているのも事実である (3)。

従って、従来の診断法を超えたよりきめ細かい客観的な病態の把握が可能な検査法が必要と考えられる。

食道インピーダンス検査(MII/pH)は食物塊の電気伝導性の変化を測定することにより pH の値に関係なく食道通過内容物の状態を解析出来る。この測定装置の利点は液体やガスが食道内を通過すれば通過した方向、酸性か非酸性そして逆流の場合はその高さまで測定出来るため、より正確な情報が得られるのではないかと期待されている。また pH 非依存性であるため、GER に対し

て制酸剤服用中の治療効果についても解析可能である。

一方、呼気ガス分析は $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比が増加することを利用した検査法で、胃排出能、小腸粘膜からの吸収能、膵酵素による消化能、肝における代謝能など様々な生体機能を検体が呼気であるため非侵襲的に調べる事が可能である。これらの機器は欧米では既に確立した医療機器として臨床応用されているが、我が国では依然、研究段階で成人症例において僅かに研究成果が認められているが小児領域では殆ど成果が発表されていないのが現状である。

参考文献

- (1) Menkes JH, Ament ME, Neurologic disorders of gastroesophageal function. *Adv Neurol.* 1988;49:409-16.
- (2) Del Buono R, Wenzl TG, Rawat D, Thomson M, Acid and nonacid gastro-oesophageal reflux in neurologically impaired children: investigation with the multiple intraluminal impedance procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Sep;43(3):331-5.
- (3) Viswanath N, Wong D, Channappa D, Kukkady A, Brown S, Samarakkody U, Is prophylactic fundoplication necessary in neurologically impaired children? *Eur J Pediatr Surg.* 2010 Jul;20(4):226-9. Epub 2010 May 21.

2. 研究の目的

重症心身障害児の胃食道逆流症 (Gastroesophageal Reflux: GER) は患児の QOL に多大な影響を与えるが、その病態の解明は胃酸逆流の検索が中心で十分とはいえないのが現状である。

本研究は食道インピーダンス測定装置及び胃排出能測定用呼気ガス分析装置を用いて従来の検査法では出来なかったアルカリ逆流や正確な胃排出能の測定を行うことが正確な GER の病態の評価に有用であるかを検

討する。将来、導入した2機器がGERの標準検査法として治療方針を最適化し、最終的に重症心身障害児のQOLを向上させることをゴールとしたい。

3. 研究の方法

本研究計画では重症心身障害児のGER 20症例に対し、新しい消化管機能解析機器(食道インピーダンス検査器、呼気ガス分析装置)を用いて検査を行う。これにより食道、胃の運動異常の新しいパラメータを解析することにより詳細なGERの病態が把握できるか検討する。さらに、このパラメータを従来のpH法のパラメータと比較し、従来は分類出来なかったGERのタイプに分類出来るか検討する。

① 2年間でGERを認める治療前の重症心身障害児30例を対象とする

② MII/pHを用いて食道内逆流内容物の種類、逆流回数、逆流の高さ、クリアランス時間をpH非依存性に解析する。

③胃電図による胃の電気活動を測定し、そのリズムの乱れ、振幅の大きさを解析。

④ C^{13} を用いた呼気ガス分析で胃排出時間の測定を行うことにより胃排出能を解析する。

⑤上記3機器から得られた新しいパラメータをpH法のデータと比較し、pH法では区別出来なかったGERの病態をより詳細に分類出来るかを検討する。GERの症状を認める重症心身障害児30例を対象とする。

H23年度 15例

H24年度 15例

各症例に対し検査前に十分なインフォームドコンセントを行った後、各症例の原疾患、年齢、症状、障害の程度、経口摂取の可否等のデータを収集する。検査は入院の上行うこととする(3泊4日)。

(一日目：食道インピーダンス検査、二日

目：胃排出能検査、三日目：胃電図)

1日目：透視下でインピーダンスカテーテル(pHセンサー2チャンネル、インピーダンスセンサー7チャンネル)を食道内に留置(先端のpHセンサーのみ胃内、もう1つのセンサーは胃食道移行部より1椎体頭側)し、24時間測定する。測定後のデータはコンピュータにダウンロードして、コンピュータ内の自動解析ソフトによりデータとして全逆流回数、酸逆流回数、非酸逆流回数、逆流の高さ、bolus clearance time、酸クリアランス時間が自動算出される。

2日目：測定日は絶食とする。測定前にアセテート酸を年齢に応じた量(乳児：50mg、小児：100mg、思春期：150mg)を、経腸栄養剤に溶解して投与。投与30分後から呼気を呼気回収バックに回収し、呼気ガス分析装置を用いて各測定時間での呼気中 $^{13}CO_2$ の存在率を測定する。このデータから呼気中 $^{13}CO_2$ 存在率がピークとなる時間(Tmax)と呼気中に $^{13}CO_2$ として排出される ^{13}C -acetateの総排出量の1/2が排出されるまでの時間(T1/2)を専用ソフトで算出する。

3日目：空腹時及び経腸栄養剤投与後の胃電図を測定する。空腹時と食後(経腸栄養剤投与後)で測定する。測定されたデータはAD変換の後、高速フーリエ変換し、ランニングスペクトルアレイとして表示すると共に、空腹期及び食後期各々のスペクトルの平均加算を行いピーク値の食後における変動を検討する。また、波形のリズムに関しては空腹期、食後期各々でピーク周波数の変動係数を算出し、波形の乱れ具合を定量化して表現し比較検討する。また、ピークパワー値に関しては、食後期と空腹期の値からパワー比と

して算出し比較検討する。

各測定機器で算出したパラメータを解析して患児の GER をタイプ別に分類し(例えば非酸性逆流タイプや胃排泄遅延タイプなど)、pH 法で分類した場合と比較検討する。

4. 研究成果

本研究では2年間で胃食道逆流症が疑われる重症心身障害児症例を中心に食道インピーダンス検査器(MII)及び呼気ガス分析装置(Breath ID)を施行し、測定したパラメータを解析した。

MIIは2年間で63例に検査を施行することが出来、Breath IDは31例に施行することができた。

平成23年度は17症例での食道インピーダンス検査のパラメータの解析の結果の成果を発表した。全逆流回数は800回で、内訳は酸性494回(61.8%)、弱酸性274回(34.2%)、弱アルカリ性32回(4%)であった。

また上部食道まで達していた逆流回数は346回で、内訳は酸性242回(69.9%)、弱酸性100回(28.9%)、弱アルカリ性4回(1.1%)であった(図1)。

pHモニタリングのみで同定できたGERD症例は9例であった。一方、食道インピーダンス検査で同定出来たGERD症例は11例であり、従来のpHモニタリングのみでは同定出来ない2症例を同定することが可能でした。また6症例では逆流の半数以上が上部食道に達していた。食道インピーダンス検査でのみ同定出来た2症例は共に弱酸性優位の逆流を呈し、重症心身障害児であった。

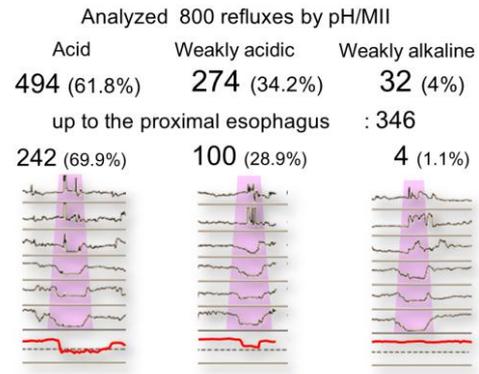


図1

重症心身障害児のそれぞれの10回のdry swallowからBPTとTBTTを計測して平均値を算出し、GERD疑い症例のうち食道インピーダンス検査が正常であった2症例のBPTとTBTTをコントロールとして比較検討しました。BPTの検討では両群の間に有意差は認めませんでしたが、重症心身障害者群は上部のサイトでコントロール群より長い傾向にあった(図2)。

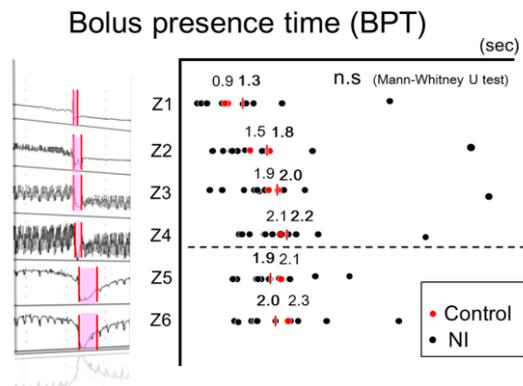


図2

同様に、TBTTの検討でも両群の間に有意差は認めなかったが、重症心身障害者群はコントロール群より長い傾向にあった(図3)。

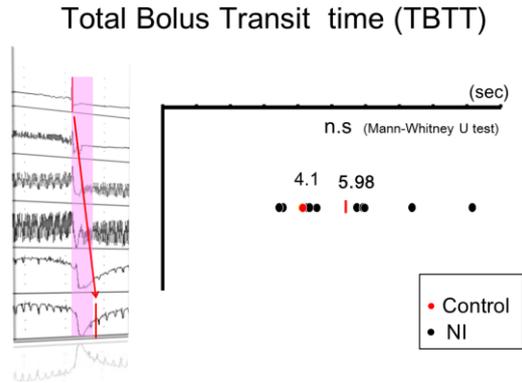


図 3

平成 24 年度は重症心身障碍児 20 症例での食道インピーダンス検査の解析の成果と 11 例の重症心身障碍児症例を含む 23 例での呼気ガス分析による胃排出能の解析の成果を発表した。

食道インピーダンス検査を施行した 20 症例の内訳は経口摂取群 6 例、経鼻胃管栄養群 9 例、噴門形成術後群 5 例であった。24 時間食道インピーダンスで GERD と診断されたのは 21 症例中 12 例で、そのうち 2 症例は食道インピーダンスのみで診断された。

GERD の検討項目は各逆流回数、上部食道に達した逆流回数・率とし、症例を有意な GERD 症例群と GERD を認めなかった群及び経口摂取群、経鼻胃管栄養群と噴門形成術後群に分け検討を行なった。

Dry swallow を用いた食道運動機能の検討は 5 回の Dry swallow から Bolus presence time と Total bolus transit time を計測した後、算出した各値の平均値を上述の 2 グループ間に加え、全症例とコントロール症例で検討を行なった。

全症例での食道インピーダンス検査で同定された逆流イベントは 1079 回で、そのうち弱酸、弱アルカリ性を合わせた非酸性の逆流回数は約 30%であり、上部食道に達する逆流回数は 480 回と約半数であった(図 4)。

		Total	Acid	Weakly acidic	Weakly alkaline
All cases (n=20)	T	1084 (53.2)	761 (38.1)	296 (14.8)	7 (0.3)
	P	477 (23.9)	355 (17.8)	122 (6.1)	0 (0.0)
PG (n=11)	T	660 (60.0)	476 (43.3)	182 (16.5)	2 (0.2)
	P	388 (35.3)	281 (25.5)	107 (9.7)	0 (0.0)
NG (n=4)	T	128 (32.0)	80 (20.0)	45 (11.3)	3 (0.7)
	P	27 (6.8)	15 (3.8)	12 (3.0)	0 (0.0)
FO (n=6)	T	417 (89.5)	311 (51.9)	104 (17.3)	2 (0.3)
	P	263 (43.8)	204 (34.0)	59 (9.8)	0 (0.0)
NGT (n=9)	T	371 (41.2)	245 (27.2)	123 (13.7)	3 (0.3)
	P	152 (16.9)	92 (10.2)	60 (6.7)	0 (0.0)
BN (n=15)	T	788 (52.5)	556 (37.1)	227 (15.1)	5 (0.3)
	P	415 (27.7)	296 (19.8)	119 (7.9)	0 (0.0)
AN (n=5)	T	278 (55.6)	205 (41.0)	69 (13.8)	4 (0.8)
	P	75 (15.0)	60 (12.0)	15 (3.0)	0 (0.0)

T: Total number of reflux episodes P: Number of proximal reflux episodes
PG: Pathological GERD, NG: Non-pathological GERD FO: Fed orally, NGT: Fed via nasogastric tube
BN: Before Nissen's fundoplication, AN: After Nissen's fundoplication (): mean value

図 4

有意な GERD 群と GERD を認めない群間での逆流回数の検討では有意な GERD 群で、総逆流回数、上部食道に達する逆流回数、逆流率全てで有意に多い傾向にあった。

経口摂取可能群、経鼻胃管群及び噴門形成術後群での逆流回数の検討では経口摂取可能群で他群と比較して、上部食道に達する逆流回数が有意に多い傾向にあった(図 5)。

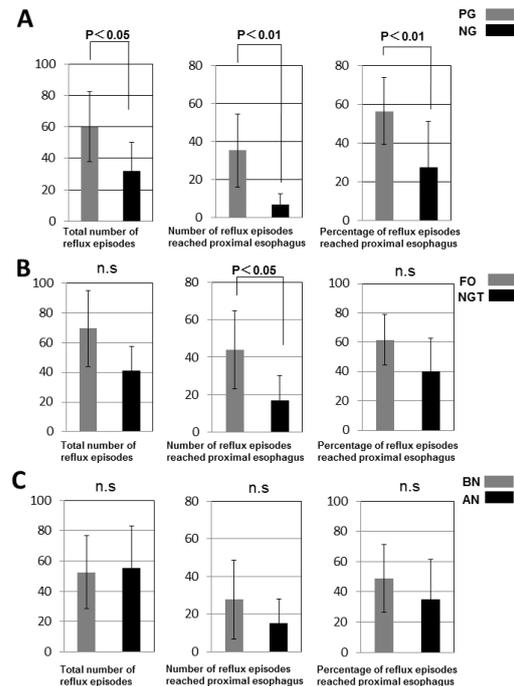


図 5

Dry swallow を用いた食道運動機能の検討ではいずれの群でも明らかな有意差は認めなかったが、経口摂取可能群、経鼻胃管群及び噴門形成術後群での検討では、有意差は認め

ないものの、噴門形成術後群で他群と比較してBPT、TBTTが延長している傾向を認めた(図6)。

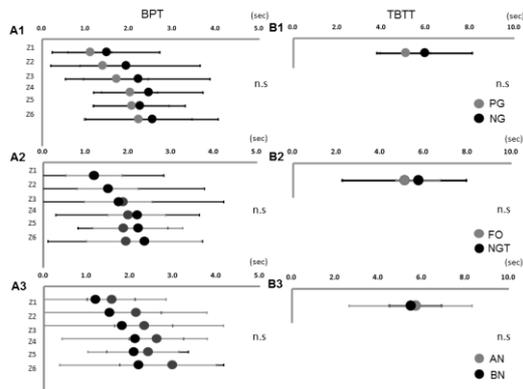


図 6

呼吸ガス分析による胃排出能を施行した 23 例の内訳は重症心身障害者が 11 例、それ以外が 12 例であった。Parameter は lag phase time (T_{lag}) と half gastric emptying time ($T_{1/2}$) を用い、それぞれ delayed gastric emptying を 63 分以上と 98 分以上に設定した。重症心身障害者群では全例で gastric emptying は遅延していた(図 7)。

Gastric Emptying (GE) in NI					
Case	Age(y.o.)	T_{lag} (min)		$T_{1/2}$ (min)	
1	1	26.19	N	133.02	D
2	4	40.82	N	113.85	D
3	18	61.53	N	121.75	D
4	20	69.01	D	117.07	D
5	6	59.64	N	124.94	D
6	3	65.24	D	129.6	D
7	14	82.4	D	136.03	D
8	40	38.75	N	116.26	D
9	14	35.64	N	128.71	D
10	6	60.35	N	109.33	D
11	5	29.47	N	117.34	D
12	25	50.47	N	101.82	D
13	2	43.36	N	101.18	D

NI: neurologically impaired children, N: Normal, D: Delayed

図 7

一方、非重症心身障害者群では 66% に gastric emptying の遅延を認めた(図 8)。

Gastric Emptying (GE) in non-NI					
Case	Age(y.o.)	Dx	T_{lag} (min)		$T_{1/2}$ (min)
14	5	EA post op	54.99	N	84.04 N
15	7	CV	38.46	N	103.27 D
16	4	CV	43.87	N	86.63 N
17	3	Eac	30.88	N	94.26 N
18	11	Eac	62.15	N	100.45 D
19	15	Eac post op	74.43	D	121.06 D
20	3	MR	55.31	N	109.38 D
21	6	EHPO post op	71.23	D	110.38 D
22	0.9	CCHS	26.16	N	80.29 N

non-NI: non neurologically impaired children, N: Normal, D: Delayed
EA: esophageal atresia, CV: cyclic vomiting, EAc: esophageal achalasia, MR: mental retardation
EHPO: extra-hepatic portal obstruction, CCHS: congenital central hypoventilation syndrome

図 8

T_{lag} と $T_{1/2}$ を重症心身障害者群と非重症心身障害者群で統計的に比較したところ、 T_{lag} では明らかな有意差を認めなかったが、 $T_{1/2}$ において有意に重症心身障害者群で遅延していることが分かった(図 9)。

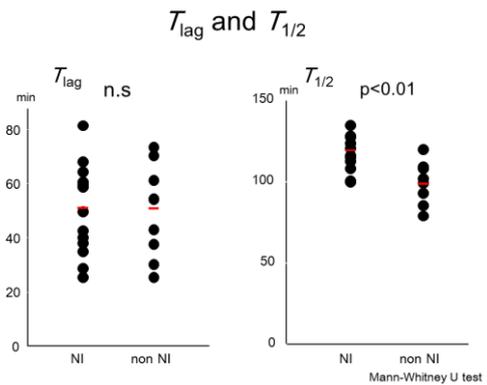


図 9

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① **Fukahori S, Asagiri K, Ishii S, Tanaka Y, Kojima S, Saikusa N, Koga Y, Yoshida M, Masui D, Komatsuzaki N, Seki Y, Yagi M**
Pre and Post-operative Evaluation of Gastroesophageal Reflux and Esophageal Motility in Neurologically Impaired Children Using Combined pH - Multichannel Intraluminal Impedance Measurements
Pediatr Surg Int 2013 29(6): 545-51,
doi: 10.1007/s00383-013-3295-7.

[学会発表] (計 6 件)

- ① **深堀 優**, 小松崎尚子, 升井大介, 古賀義法, 小島伸一郎, 石井信二, 田中宏明, 浅桐公男, 田中芳明, 八木 実
食道 pH インピーダンス法を用いた小児胃食道逆流症の病態把握

第 8 回日本消化管学会学術集会, 2 月 10-11 日, 2011, 仙台

② Suguru Fukahori, Minoru Yagi, Shinji Ishii, Daisuke Masui, Naoko Komatsuzaki, Yoshinori Koga, Shinichiro Kojima, Hiroaki Tanaka, Kimio Asagiri and Yoshiaki Tanaka

The utility of esophageal combined pH - multichannel intraluminal impedance measurements: the experience of our institution and the new trial.

The 24th International Symposium on Paediatric Surgical Research Graz, Austria, 9.8-10, 2011.

③ 深堀 優, 石井信二, 浅桐公男, 田中芳明, 田中宏明, 小島伸一郎, 古賀義法, 升井大介, 小松崎尚子, 八木 実
24 時間食道インピーダンスを用いた重症心身障がい児の GERD と食道運動機能の評価
第 49 回日本小児外科学会学術集会, 5 月 14-16 日, 2012, 横浜

④ 石井信二, 深堀 優, 八木 実, 小松崎尚子, 吉田索, 古賀義法, 小島伸一郎, 七種伸行, 浅桐公男, 田中芳明
重症心身障害者における胃排出能の検討
第 49 回日本小児外科学会学術集会, 5 月 14-16 日, 2012, 横浜

⑤ Shinji Ishii, Minoru Yagi, Suguru Fukahori, Naoko Komatsuzaki, Motomu Yoshida, Yoshinori Koga, Shinichiro Kojima, Nobuyuki Saikusa, Kimio Asagiri and Yoshiaki Tanaka
Evaluation of Gastric Emptying measured by ¹³C-acetate breath test in Neurologically

Impaired Children.

The 25th International Symposium on Paediatric Surgical Research London, UK 9.21-22, 2012.

⑥ Suguru Fukahori, Kimio Asagiri, Shinji Ishii, Yoshiaki Tanaka, Shin-ichiro Kojima, Nobuyuki Saikusa, Yoshinori Koga, Motomu Yoshida, Daisuke Masui, Naoko Komatsuzaki, and Minoru Yagi

Pre and Post-operative Evaluation of Gastroesophageal Reflux and Esophageal motility in Neurologically Impaired Children Using Combined pH - Multichannel Intraluminal Impedance Measurements
The 25th International Symposium on Paediatric Surgical Research London, UK 9.21-22, 2012.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

深堀 優 (FUKAHORI SUGURU)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号 : 90299488