

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460940

研究課題名(和文) ストレス負荷時の食道生理機能変化を指標とした非びらん性胃食道逆流症の病態解析

研究課題名(英文) Effect of intra-venous corticotropin releasing hormone (CRH) on esophageal physiological changes in NERD patients.

研究代表者

三輪 洋人 (Miwa, Hiroto)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：80190833

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：健常人およびNERD患者でのcorticotropin releasing hormone (CRH)投与下での電気刺激に対する食道知覚閾値の変化を検討した。食道電気刺激は、食道下部括約筋(LES)の口側にカテーテルを留置し、電気刺激を施行し刺激を知覚するまでの閾値を決定する。電気刺激は2mA から段階的に増強する。任意の時点でCRHを被験者に知られることなく静注し、電気刺激閾値を経時的に測定し刺激前後で比較した。その結果、CRH投与が健常人、NERD患者において有意に食道知覚閾値を低下させることが判明した。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether intra-venous corticotropin releasing hormone (CRH) administration increases esophageal sensitivity by electrical stimulation in healthy subjects and NERD patients. To evaluate electrical sensitivity, an electrode was inserted and placed above the upper boarder of the lower esophageal sphincter (LES). The electrical stimulation was gradually increased. We quantified the initial perception threshold (IPT: the minimum current intensity at which the subject first perceived the stimulus). After determination of the baseline IPT, we intravenously administered CRH. As a result, CRH significantly decreased electrical threshold of the esophagus after CRH injection in both healthy subjects and NERD patients, thus suggesting that CRH increased esophageal sensitivity to the electrical stimulus.

研究分野：消化管

キーワード：CRH 食道知覚閾値 非びらん性胃食道逆流症(NERD)

## 1. 研究開始当初の背景

これまで、非びらん性胃食道逆流症 (Non-erosive reflux disease : NERD) は酸の逆流をその主たる病態とし、逆流性食道炎の軽症型の疾患であると位置づけられてきた。しかし最近、その病態が酸逆流のみでは説明できず、症状発現に知覚過敏や運動異常などの食道機能異常が深く関与していると考えられるようになってきた。また患者の症状は常にあるわけではなく、時間や季節により消長し、さらに必ずしも酸逆流と症状が一致するものではない。このことは、NERD 患者の食道機能異常は恒常的に出現しているわけではなく、episodic に出現していることを示唆している。

しかし、いつそして何故機能異常が生じるのかは明らかでない。これまで過敏性腸症候群や機能性ディスぺプシアなどの機能性消化管疾患ではストレスを契機として消化管機能が変化し症状を発現すると考えられているが、NERD 患者でも同様な機序で症状が発現している可能性がある。このことより、われわれは NERD 患者の症状はストレスに対する過剰応答性を有し、ストレスにより食道機能変化が誘発され症状が起こるのではないかと考えるに至った。

これまで左右両耳から異なる音楽を聴取させることによる auditory stress により、NERD 患者の食道酸感受性が亢進することが報告されているが、これがストレス負荷と食道機能異常発現との関連を調べた唯一の報告であり、NERD 患者の病態が個体のストレス過剰応答性によるものとの認識は一般的ではない。

## 2. 研究の目的

これまで多くの研究から NERD 患者の病態に関しては弱酸や胆汁、あるいは気体逆流に対する知覚過敏や、食道筋層持続収縮などが報告されており、これらの食道生理機能異常が症状発現に寄与しているとされてきた。しかし、これら食道機能異常は常に見られるのではなく、これらが何を契機にどのように発生するかは不明である。そこで、われわれはこれらが「ストレスに対する過剰応答として発生するのではないか」と考えた。

この仮定を下記の2つの段階で証明することを目的とした。

(1) 疫学的には酸分泌抑制薬 (Proton pump inhibitor : PPI) 投与前後の NERD 患者の逆流症状の回数や程度の消長を調査し、逆流性食道炎患者と比較する。少人数ずつ、数ヶ月間に渡って症状の経過を自己記入法でとらえ、対象と比較することにより、NERD 患者の症状発現が消長すること、社会的・心理的ストレスを契機に症状の増悪が見られることを明らかにしたい。

(2) NERD 患者ではストレスに対して食道機能が過剰に変化することを証明するため、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン

(corticotropin - releasing hormone : CRH) 投与下でストレスを定量的に負荷し、食道機能 (運動・知覚) の変化を経時的にリアルタイムに測定する。逆流性食道炎患者、健常コントロールとの反応性の差から、ストレスに対する個体および臓器応答の差が明らかになると考えられる。CRH 静注下、食道知覚の変化は電気刺激とパロスタットによる圧刺激を用いて、食道運動の変化は高解像度内圧測定検査 ; High resolution manometry (HRM) により知覚・運動の変化を調べる。

また本研究の意義は以下のように考えられる。

NERD という疾患が「機能性消化管疾患」であることが明確に位置づけられる。

NERD の病態における中枢神経、自律神経系の関与の重要性が明確になる。

約半数に存在するとされる PPI 抵抗性 NERD 患者 に対する新たな治療法開発および創薬の糸口が示される。

逆流症状発生そのものに対する理解が深まり、生活習慣やストレスコントロールを含め、胃食道逆流症 (Gastroesophageal reflux disease : GERD) の長期的マネジメントに対する新たなコンセプトの構築がすすむ。

NERD 患者に対して、酸分泌抑制薬のみならず、心身医学的アプローチや抗ストレス薬などを含めた新たな統合的な治療法確立の契機となる。

## 3. 研究の方法

(1) NERD 患者の症状発生のタイミングの特徴を疫学的に明らかにする。

数人ずつの NERD 患者・逆流性食道患者のコホートを設定し、長期間にわたって自己記入式質問票を用いて逆流症状の回数や程度を記録してもらい、NERD 患者の症状発生の特徴を疫学的に明らかにする。これまで臨床疫学的な NERD 患者の背景 (NERD は逆流性食道炎患者に比して女性に多い、若い人に多い、BMI が低い人に多い、喫煙・飲酒の少ない人に多い、PPI の反応性が低い) に関しては報告されているが、NERD 患者の逆流症状の回数や程度の消長を長期間にわたって調査した報告はない。少人数ずつ、数ヶ月間に渡って症状の経過を日誌自己記入法でとらえることにより、NERD 患者の症状発現が社会的・心理的ストレスとどのように関連するかを明らかにしたい。

(2) CRH 投与下での NERD 患者の食道機能 (知覚および運動) の変化を経時的に観察する。

健常人および NERD 患者に CRH を投与し、食道機能 (食道知覚および食道運動) の変化を経時的に観察し、その程度を健常人と比較することにより NERD 患者の症状発現機序を実験的に明らかにする。

(A) 現有の食道パロスタットを用いて下部食道括約筋 (Lower esophageal sphincter : LES) の 10cm 口側に食道バルーンを留置し、間欠的に圧を加えながら初めてバルーン の存在を感じる閾値: IPT (Initial Perception Threshold) を決定する。時に複数回の加圧で閾値が低下しないかを健常人で確認しておく。健常人、NERD 患者を対象に間欠的に加圧しながら任意の時点で CRH 2  $\mu$ g/kg (ヒト CRH 静注用 100  $\mu$ g/ml) を静注し、その後の閾値を経時的に測定し、NERD 患者と健常人を比較する。

(B) 現有の食道電気刺激装置を用いて LES の 10cm 口側に食道内電極を留置し、電気刺激を繰り返してベースラインの閾値を決定する。すなわち 7Fr の経食道ペースングカテーテルを食道に挿入し、刺激を知覚するまでの閾値を測定する。電気刺激は日本光電社製 SEN-3401 を使用し、1Hz の刺激頻度で 200  $\mu$  sec の矩形波の電流を刺激強度ごとに 20 秒間ずつ加え、刺激電流として 2mA から 2mA ずつ段階的に増強する。アイソレーター (日本光電社製 SS-203J) を併用することで、カテーテルに定電圧・定電流の出力が可能となり、過電圧・過電流も防止する (最大刺激電流は 40mA とする)。以下、実験 (A) と同様に健常人、NERD 患者を対象に CRH 2  $\mu$ g/kg を任意の時点で静注し、その後知覚閾値を経時的に測定し比較する。

評価項目の知覚閾値は、刺激電流として 2mA から 2mA ずつ段階的に増強した時に初めて消化器症状を知覚する閾値 (IPT) を CRH 経静脈投与直後、15、30、45、60、75、90、105、120 分後に評価した。

(C) 現有の HRM プローブを食道内に留置し、wet swallow および dry swallow を繰り返し、ベースラインの内圧 parameter を決定する。実験 (A) (B) と同様に健常人、NERD 患者を対象に任意の時点で CRH を静注し、その後 HRM で内圧変化を測定し比較する。

#### 4. 研究成果

NERD 患者と健常人における食道パロスタットを用いた食道知覚閾値 (IPT) を比較すると NERD 患者では有意に食道知覚閾値が低下していた。(図 1)

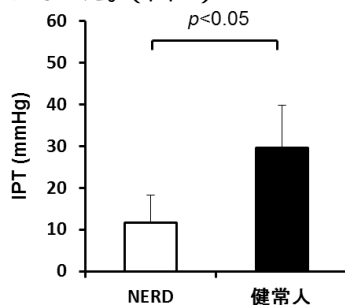
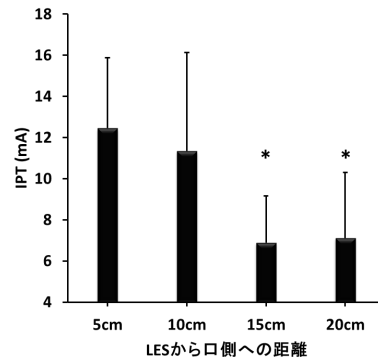


図 1 圧刺激に対する健常人と NERD 患者の知覚閾値

食道の電気刺激感受性は食道の刺激部位により異なっていた。つまり LES より口側 15cm, 20cm の上部食道では LES より口側 5cm の下部食道に比べて有意に電気刺激に対する感受性は高くなっていた。(図 2)



\*  $p < 0.05$  compare with 5cm above the LES

図 2 電気刺激部位による知覚閾値の変化

健常人において経静脈的 CRH 投与は刺激前の IPT 値 ( $16.9 \pm 4.5$ ) と比較し、CRH 投与により、45 分後 ( $13.1 \pm 4.96$ ,  $P < 0.05$ )、60 分後 ( $12.1 \pm 5.65$ ,  $P < 0.01$ ) の IPT は有意に低下していた。つまり、CRH 投与は電気刺激に対する食道知覚閾値を有意に低下させた。また、NERD 患者の IPT 値は CRH 投与前後ともに健常人と比較し低値であり、30 分後 ( $9.3 \pm 4.3$  vs.  $14.1 \pm 4.2$ ,  $P = 0.04$ )、90 分後 ( $9.7 \pm 5.1$  vs.  $15.4 \pm 5.0$ ,  $P = 0.03$ )、105 分後 ( $9.7 \pm 5.3$  vs.  $16.3 \pm 4.9$ ,  $P = 0.01$ ) では有意に低値であった。つまり、NERD 患者では健常人と比較し食道知覚閾値は低下しており、さらにストレス負荷に対して有意に知覚過敏であった。(図 3)

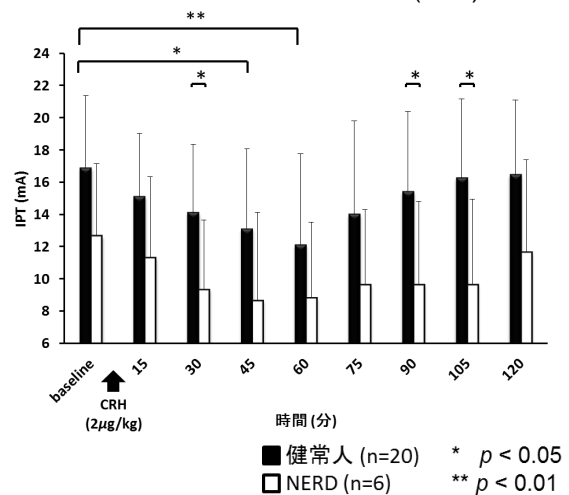


図 3 CRH 負荷にともなう電気刺激に対する食道知覚閾値の変化

#### 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 9 件)

Oshima T, Miwa H. Epidemiology of

functional gastrointestinal disorders in japan and in the world. J Neurogastroenterol Motil, 査読有, 21 巻, 2015, 320-329  
DOI : 10.5056/jnm14165

Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Childhood abuse history is associated with the development of dyspepsia: a population-based survey in Japan. J Gastroenterol, 査読有, 50 巻, 2015, 744-750  
DOI : 10.1007/s00535-014-1014-3

Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K, Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A, Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M, Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. J Gastroenterol, 査読有, 50 巻, 2015, 125-139  
DOI : 10.1007/s00535-014-1022-3

Miwa H, Haruma K, Sakamoto S, Sanada K, Hiroi S, Kinoshita Y. Demography and treatment response in patients with predominant non-erosive reflux disease or functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol, 査読有, 30 巻, 2015, 834-841  
DOI : 10.1111/jgh.12877

大島忠之, 三輪洋人. ストレスと機能性消化管障害(解説), 日本職業・災害医学会会誌 63 巻 5 号, 2015, 270-275  
DOI : なし

Tomita T, Yasuda T, Oka H, Terao S, Arai E, Oshima T, Fukui H, Hori K, Watari J, Miwa H. Atypical symptoms and health-related quality of life of patients with asymptomatic reflux esophagitis. J Gastroenterol Hepatol, 30 巻, 査読有, 2015, 19-24  
DOI : 10.1111/jgh.12745

Miwa H, Haruma K, Sakamoto S, Sanada K, Hiroi S, Kinoshita Y. Demography and treatment response in patients with predominant non-erosive reflux disease or functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol, 査読有, 30 巻, 2014, 834-841  
DOI : 10.1111/jgh.12877.

Kondo T, Oshima T, Koseki J, Hattori T, Kase Y, Tomita T, Fukui H, Watari J,

Miwa H, Effect of Rikkunshito on the expression of substance P and CGRP in dorsal root ganglion neurons and voluntary movement in rats with experimental reflux esophagitis. Neurogastroenterol Motility, 査読有, 26 巻, 2014, 913-921  
DOI : 10.1111/nmo.12342.

三輪洋人. GERD の発症と合併症の新しい概念 (監訳), Therapeutic research, 査読無, 34 巻, 2013, 620-627  
DOI : なし

[学会発表](計6件)

山崎尊久, 瀧本真弓, 河野友彰, 近藤隆, 戸澤勝之, 池原久朝, 應田義雄, 富田寿彦, 大島忠之, 福井広一, 渡二郎, 三輪洋人. 健常人の CRH 負荷にともなう電気刺激に対する食道知覚閾値の検討, 第 57 回日本消化器病学会大会(JDDW2015), 2015/10/8, 東京

三輪洋人, 木下芳一, Chen Lan. 日本人難治性逆流性食道炎患者におけるエソメプラゾール 20 mg 1 日 2 回投与と 1 日 1 回投与の有効性及び安全性の検討, 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会, 2015/5/30, 名古屋

大島忠之, 三輪洋人. ストレスと機能性消化管障害. 第 62 回日本職業・災害医学会 (シンポジウム 13 S13-1), 2014/11/17, 神戸

Yamasaki T, Takimoto M, Kono T, Kondo T, Toyoshima F, Sakurai J, Tozawa K, Ikehara H, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Intra-venous Corticotropin Releasing Hormone (CRH) administration increased esophageal electrical sensitivity in normal subjects, Digestive Disease Week2014, 2014/5/5, Chicago USA

三輪洋人, 逆流性食道炎・GERD, 日本消化器病学会近畿支部第 42 回教育講演会(招待講演), 2013/6/16, 西宮

Yamasaki T, Oshima T, Tomita T, Kondo T, Ikehara H, Fukui H, Watari J, Miwa H. Both of esophageal visceral chemosensitivity and mechanosensitivity were similar in asymptomatic esophagitis (AE) and healthy subjects and were hypersensitive in non-erosive reflux disease (NERD), Digestive Disease Week 2013, 2013/5/21, Orland, USA

〔図書〕(計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

三輪 洋人 (MIWA, Hiroto)  
兵庫医科大学・医学部・主任教授  
研究者番号：80190833

(2)研究分担者

大島 忠之 (OSHIMA, Tadayuki)  
兵庫医科大学・医学部・講師  
研究者番号：00381814

富田 寿彦 (TOMITA, Toshihiko)  
兵庫医科大学・医学部・講師  
研究者番号：60388824

山崎 尊久 (YAMASAKI, Takahisa)  
兵庫医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80648791