

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461032

研究課題名(和文)カプセル内視鏡を用いた過敏性腸症候群の客観的評価

研究課題名(英文)Objective Evaluation for Functional Bowel Disorder Using Video Capsule Endoscopy

研究代表者

中村 正直 (Nakamura, Masanao)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60467321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は以前に小腸カプセル内視鏡画像において、その腸管管腔を表す形態が過敏性腸症候群(IBS)の患者と健常人では異なることを見出した。本研究の目的はIBSにおけるカプセル内視鏡検査の詳細な特徴を調べ、IBSの客観的診断ができないか検討することであった。カプセル内視鏡の消化管通過に影響する因子として腹痛が関与し、有症状時のカプセル内視鏡像は特にIBSに特徴的な画像である可能性が示唆された。一方、大腸カプセル内視鏡の通過に関係する因子を調べたところ便秘は関与するがそれ以外の症状は影響されなかった。故にIBSの診断は有症状時に施行し、その画像解析を行えば有用であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We previously found the irregularity of the images of intestinal lumen on small bowel capsule endoscopy (CE) with irritable bowel syndrome (IBS) patients, comparing with those with healthy subjects. The aim of this study was to evaluate the detailed characteristics of the findings of intestinal lumens shown by CE images and to try to diagnose IBS objectively. The factor, abdominal pain, affected the passage of CE in the gastrointestinal tract. We considered that CE was useful for evaluating IBS with active phase. On the other hand, colon capsule endoscopy was not affected by abdominal symptoms. Therefore, our results suggested that the image analysis of small bowel CE images in active IBS may be important for diagnosing IBS.

研究分野：消化器内視鏡

キーワード：カプセル内視鏡 過敏性腸症候群 客観的評価 消化管運動機能

1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) は3 成因 (消化管運動異常、内臓知覚過敏、心理的異常) が関係するが、消化管運動異常を客観的に評価できればその他の2 成因との関係や治療への応用が可能になるかもしれない。日常生活から受けるストレスなどの刺激によって腹痛と便通異常が発症もしくは増悪する特徴がある。また、IBS 患者はストレスを感じやすく、内臓知覚過敏、うつ・不安症状を伴いやすい。最近の概念に基づく IBS の有病率は概ね一般人口の10-15%、1 年間の罹患率は1-2%と計算される。一般に IBS を客観的に評価することは難しい。慢性的に腹痛あるいは腹部不快感があり、便秘あるいは下痢などの便通異常を伴い、排便によって腹部症状が改善するもので、その症状を説明する器質的疾患あるいは生化学的異常が同定されない疾患である。その原因となる病態としてストレスによる心理的要素、消化管運動機能異常、消化管知覚閾値の異常が複雑に影響するといわれる。(1) ストレスによる心理的要素 GSRs や SF-36 によって当時の心理状態やその経時的変化を評価し、IBS にかかわる病態を検討する。(2) 消化管運動機能異常 - IBS の平滑筋筋電図では結腸の輪状筋の機能を反映する振幅の低い slow wave (3 サイクル/分) の頻度が高く、大腸内圧測定により S 状結腸内圧が高い傾向を認める。(3) 消化管知覚閾値の異常 - 今までの諸家の報告から、下痢型 IBS 患者においては直腸の伸展刺激に対する痛み閾値が低いことが示されており、IBS の客観的診断法の一つとして期待がもたれている。直腸の痛み閾値の測定には直腸内に挿入したバルーンを一定の圧でふくらますバロスタット検査が適切であり、その有用性も報告されてきた。これらの要素は各々で研究され IBS への影響がいわれてきた。今後はこれらの異常がどう絡み合い病態を形成するか検討していく方向

が望まれており、それらを応用した IBS の客観評価が望まれる。

これまで我々は小腸カプセル内視鏡 (CE: capsule endoscopy) を用いて消化管運動機能を研究してきた。従来、CE は小腸の器質的疾患を低侵襲に診断する検査法で、生理的状況の下で小腸全域と一部大腸の運動を観察することが可能である。われわれは器質的疾患を診断するのみならず、画像データを定量解析することにより腸の運動パターンを検討し、IBS 患者の腸管運動に特徴がみられる可能性を報告した。

2. 研究の目的

CE を使って飲み込むだけで生理的な条件下で客観的な消化管機能の評価ができる。本研究の目的は CE による IBS の消化管運動異常の評価と他客観的診断法との比較検討、更には IBS 客観的診断の確立である。また研究期間中に大腸カプセル内視鏡 (colon capsule endoscopy: CCE) が臨床導入されたため、IBS における大腸通過、大腸運動機能に影響を与えるか調べた。

3. 研究の方法

過敏性腸症候群の患者においては腸管運動が不安定になりやすく、CE の胃もしくは小腸通過時間の遅延が危惧されるため、初めに同患者も含めた CE の消化管通過に関する検討を行った。IBS に特異的に関連する因子とその特徴を調べた。CE の通過に影響する背景 (腹部手術歴、小腸狭窄性病変、糖尿病など) に加え、検査中の生活動作の程度を計るため歩数計を装着し、歩行や食事などの活動が消化管運動にどう影響するかカプセル内視鏡の通過を指標に多因子を用いた解析で調べた。事前の研究で得られた画像狭窄を有する患者と生活動作の制限された患者という要素も取り入れた。

当科で粘膜生検材料を用いた消化管生物学的マーカーの探索的研究において、アミノ酸、糖、脂質のトランスポーターや、インクレチンに代表される消化管ホルモンなどを

分泌する細胞に代表される各種腸上皮細胞が全消化管においてどのように分布し、個体差や疾患による差があるのか、消化管内視鏡により得られた生検組織材料を用いて調べること、ヒトにおける消化吸収機構のメカニズムの一端を明らかにし、IBS に特徴的なマーカー発現があるか調べることであった。小腸もしくは大腸内視鏡を行う患者にインフォームドコンセントを得たうえで、十二指腸、上部空腸、深部空腸、深部回腸、回腸末端、上行結腸のうち観察範囲において可能な限り正常粘膜と思われる部位から各所生検を行った。各種生物学的マーカー(SGLT-1、SGLT-5、GIP、GLP-2、LAT1、LAT2、Niemann-Pick C1-Like 1)の粘膜内 mRNA 発現量につきリアルタイム PCR 法を用いて疾患ごとに比較した。

CCE においてその消化管通過時間を前向きに調べ、関連する臨床的因子を解析することにより CCE が IBS を診断可能かどうか検討した。

4 . 研究成果

エントリーされた 100 例における CE の消化管通過時間、通過性から検討した消化管通過に影響する因子として腹部症状あり ($P=0.033$, Odds ratio 3.667, 95%CI 1.109-12.124)、画像狭窄あり ($P<0.001$, Odds ratio 13.725, 95%CI 3.402-55.371)、腹部手術歴 ($P=0.046$, Odds ratio 4.902, 95%CI 1.026-23.430)あり等で消化管通過に強く影響を認めた。IBS においては腹痛などの症状がある場合には CE の通過に影響があるが、症状が落ち着いている時期には消化管機能は整っている可能性が示唆された。

栄養に関係するマーカーの粘膜内 mRNA 量は腸管分布において疾患に関わらず同様の傾向を示した。部位別にみると SGLT-1、SGLT-5 の mRNA 量が小腸腫瘍において他疾患との差を認めたが他に顕著な差は認めなかった。粘膜生検検体における各種免疫染色により栄養マーカーは、LAT1、LAT2 では小腸か

ら大腸まで広く分布し、GIP、Niemann-Pick C1-Like 1 は空腸側で強く発現していた。病理性の評価においても機能構造上の変化は疾患群間で差は認めなかった。

CCE における全大腸観察を達成するために重要な因子を明らかにするために行った検討では、2015 年 6 月から 2016 年 2 月までに前向きに登録した 70 名が対象となった。本解析は 6 名を除外した 64 名で行った。2 名は小腸のみの観察であったため除外、2 名は下剤が内服出来ないため検査を途中で中止したため除外、2 名は機器トラブルのため除外であった。全 CCE 排出率は 81.3%(52/64)であった。平均胃通過時間は 44.6 分、平均小腸通過時間は 61.0 分であった。平均全大腸通過時間は 134.7 分、平均全検査時間は 355.5 分であった。腸管洗浄度については適切と評価された確率(%)は右側大腸、横行結腸、左側大腸、直腸において各々 95.9、98.0、95.9、89.8 と良好であった。全体における有所見率は 95.3%であり、憩室は 62.5%、大腸ポリープは 50.0%の症例で認めた。CCE による滞留などの偶発症と、悪心、嘔吐や腹痛など下剤による副作用は 1 例も認めなかった。CCE 未排出例の最終到達部位は 96.3%(11/12)が左側大腸であり、8.7%(1/12)が右側大腸であった。平均の全飲水量は 3895.8mL であった。全大腸観察を達成するために重要な因子に関する単変量解析では、便秘なし、腹部症状なし、検査中歩数 5.0 歩/分、検査中水分摂取量 12.0mL/分の 4 つの因子が排出率と有意に関連していた。全項目で多重ロジスティック解析を行うと、検査中水分摂取量 12.0mL/分のみ ($P=0.025$, Odds ratio: 46.753, 95%CI 1.630-1,341.248)が有意であり、独立予測因子として同定された。すなわち IBS による症状よりはシンプルに便秘であることが大腸通過と関係し、CCE 通過の速さが IBS の指標とはいえなかった。

結論として、IBS としての症状がある時期に

CE を行い、以前に当科で研究したカプセル内視鏡腸管管腔の画像解析を加えれば IBS の客観的診断に近づくことが示唆された。

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 3 件)

Sato J, Nakamura M, Watanabe O, Yamamura T, Funasaka K, Ohno E, Miyahara R, Kawashima H, Goto H, Hirooka Y. Prospective study of factors important to achieve observation of the entire colon on colon capsule endoscopy. Therapeutic Advances in Gastroenterology 2017;10:20-31. (査読有り)

Nakamura M, Hirooka Y, Watanabe O, Yamamura T, Funasaka K, Ohno E, Miyahara R, Kawashima H, Shimoyama Y, Goto H. Evaluation of the mRNA and Protein Expressions of Nutritional Biomarkers in the Gastrointestinal Mucosa in the patients with Small Intestinal Disorders. Internal Medicine. 2016;55:2145-2152. (査読有り)

Nakamura M, Hirooka Y, Yamamura T, Miyahara R, Watanabe O, Ando T, Ohmiya N, Goto H. The Clinical Usefulness of the Novel Tag-Less Agile Patency Capsule Prior to Capsule Endoscopy for the Patients with Suspected Small Bowel Stenosis. Digestive Endoscopy 2015;27:61-66. (査読有り)

[学会発表](計 10 件)

佐藤淳一、中村正直、渡辺修、山村健史、前田啓子、松下正伸、吉村透、中野有泰、大島啓嗣、松浦倫三郎、齋藤雅之、水谷泰之、澤田つな騎、丹羽慶樹、石川恵里、船坂好平、大野栄三郎、宮原良二、川嶋啓揮、廣岡芳樹、後藤秀実。当院の大腸カプセル内視鏡レジメンについて。第 9 回日本カプセル内視鏡学会学術集会 2016 年 2 月 28 日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

佐藤淳一、廣岡芳樹、渡辺修、中村正直、山村健史、後藤秀実。大腸カプセル内視鏡における全大腸観察を達成するために重要な臨床因子の検討。第 12 回日本消化管学会総会学術集会 2016 年 2 月 27 日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

澤田つな騎、中村正直、後藤秀実。パテンシーカプセル不通過の新たな解釈。JDDW2015 2015 年 10 月 10 日、グランドプリンスホテル新高輪・国際館パミール(東京都品川区)

中村正直、渡辺修、後藤秀実。小腸疾患における小腸粘膜内栄養関連生物学的マーカー mRNA 発現の検討。第 101 回日本消化器病学会総会 2015 年 4 月 25 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)

佐藤淳一、中村正直、渡辺修、山村健史、森瀬和宏、名倉明日香、前田啓子、松下正伸、吉村透、中野有泰、大島啓嗣、廣岡芳樹、安藤貴文、後藤秀実。当院における大腸カプセル内視鏡の使用経験について。第 8 回日本カプセル内視鏡学会学術集会 2015 年 2 月 15 日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

佐藤淳一、中村正直、山村健史、山田志、名倉明日香、吉村透、中野有泰、大島啓嗣、古川和宏、船坂好平、大野栄三郎、宮原良二、川嶋啓揮、廣岡芳樹、渡辺修、安藤貴文、後藤秀実。大腸カプセル内視鏡における大腸通過時間の検討。JDDW2014 2014 年 10 月 26 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

本田巨、中村正直、後藤秀実。カプセル内視鏡読影センターにおける読影支援技師の役割。第 7 回日本カプセル内視鏡学会学術集会 2014 年 7 月 27 日、シェーンバッハサポーター(東京都千代田区)

Nakamura M, Hirooka Y, Yamamura T, Nagura A, Yoshimura T, Nakano A, Oshima H, Furukawa K, Funasaka K, Ohno E, Miyahara R, Kawashima H, Watanabe O, Ando T, Goto H. The Clinical Experiences of Novel Tag-Less Agile Patency Capsule for 100 Cases With Suspected Small Bowel Stenosis. Digestive Disease Week. 2014 年 5 月 5 日、Chicago (USA)

中村正直、大宮直木、後藤秀実。当院における PillCam®パテンシーカプセル検査の現状と今後の課題 第 6 回日本カプセル内視鏡学会学術集会。2013 年 7 月 28 日、都市センターホテル(東京都千代田区)

中村正直、大宮直木、後藤秀実。PillCam®パテンシーカプセルの開通性に関わる因子の検討。第 85 回日本消化器内視鏡学会総会。2013 年 5 月 11 日、国立京都国際会館(京都府京都市)

[図書](計 2 件)

中村正直、大宮直木、後藤秀実。実臨床に役立つ IBD 内視鏡-判断・モニタリング・サーベイランス- 第 8 章 IBD カプセル内視鏡 2 カプセル内視鏡前の消化管開通性評価 260(212-215), 2015 年、日本メディカルセンター。

中村正直、廣岡芳樹、渡辺修、山村健史、後藤秀実。カプセル内視鏡を用いた大腸蠕動運動評価 -過敏性腸症候群の客観的評価に向けて- Medical Science Digest Vol.41 No.10, 45(20-22) 2015 年、ニューサイエンス社。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 正直 (NAKAMURA MASANAO)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：60467321

(2) 研究分担者

後藤 秀実 (GOTO HIDE MI)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：10215501
大宮 直木 (OHMIYA NAOKI)
藤田保健衛生大学・医学部・教授
研究者番号：00335035
山村 健史 (YAMAMURA TAKESHI)
名古屋大学・医学部附属病院・病院助教
研究者番号：10709091