

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461636

研究課題名(和文)非侵襲的手法を用いた重症心身障害児における小腸内細菌増殖の病態解明

研究課題名(英文)The clarification of the pathophysiology of small bacterial overgrowth in neurologically impaired patient by using non-invasive technique

研究代表者

深堀 優 (FUKAHORI, SUGURU)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：90299488

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：重症心身障害者症例33例(1～58才 平均19.0才)に対してグルコース投与による水素呼吸テストを行った。水素呼吸ガステストのSBO判定基準の結果、33例中SBO陽性：3例、疑陽性：6例であった。全例で抗痙攣剤、1例で胃酸分泌抑制剤が投与されていた。食道インピーダンスでは全例で異常胃食道逆流症は認められなかった。13C呼吸ガス分析による胃排出能分析では全例において胃排出遅延を認めた(132.9-241.3min)。

今回の研究で重症心身障害児症例の約1割がSBOを呈している可能性が示唆されたが、臨床パラメータ、酸分泌抑制剤、胃食道逆流、胃排出遅延などの明らかな統計学的な相関は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Hydrogen breath test was conducted for 33 case of neurologically impaired patients (mean: 19.0 years, ranged 1 to 58 years). Three and 6 cases of all patients were determined as positive and pseudo-positive small bowel bacterial overgrowth (SBO), respectively. All cases administered anticonvulsant and one case administered gastric secretion inhibitor. All enrolled cases were not diagnosed as gastroesophageal reflux disease (GERD) by esophageal impedance monitoring, whereas demonstrated delayed gastric emptying (132.9-241.3 min). The present study suggested that approximately 10% of neurologically impaired patients potentially suffers SBO although there was no significant relationship between SBO and clinical parameters, drugs, GERD and delayed gastric emptying, statistically.

研究分野：小児消化管生理学

キーワード：小腸内細菌増殖 重症心身障害児 水素呼吸テスト

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消化管運動障害を呈し、胃食道逆流症を合併する頻度が極めて高い⁽¹⁾。

一方、栄養障害も高率に認めることはよく知られており⁽²⁾、臨床現場では原因が明らかではない成長発達障害、貧血、慢性下痢を呈す症例は少なくない。

制酸剤投与や小腸の蠕動を障害する病態下では小腸内細菌異常増殖が惹起され、腹部膨満や下痢、便秘、腹痛、消化吸収障害などの症状を引き起こすことが知られており、過敏性腸症候群や短腸症候群などでこの病態を高率に認めることが報告されている。

重症心身障害児は胃食道逆流症に対して長期制酸剤を投与されているものが多いこと、経腸栄養剤投与で胃酸が緩衝されている時間帯が長いこと、

原疾患により消化管運動障害を有していることを考えると、小腸内細菌増殖が極めて生じ易い環境に置かれている。しかしながら、健常児症例における小腸内細菌増殖を報告した論文は散見されるが⁽³⁾重症心身障害児を対象にした研究論文はみられない。

小腸内細菌異常増殖に対する非侵襲的検査法として水素呼気テストは用いられており、ヘリコバクター・ピロリ感染の診断法として広く普及している呼気ガス検査法の一つとして確立している⁽⁴⁾。原理は糖質を経口投与後、その糖質が腸管内細菌により分解された際に発生する水素ガスが呼気中に排出されたものが測定される。正常な状態であれば糖質は小腸内で細菌に分解されることはないが、小腸内細菌異常増殖の状態では増殖した細菌に分解され、呼気中に水素もしくは $C^{13}O_2$ の増加を認める。前投薬の糖質としてグルコー

ス、ラクツロース、 C^{13} キシロースを用いた解析が欧米で報告されているが小児での研究報告例はまだ少数である。

【参考文献】

- (1) Schneider AR, Application of the glucose hydrogen breath test for the detection of bacterial overgrowth in patients with cystic fibrosis--a reliable method? Dig Dis Sci. 2009 Aug;54(8):1730-5
- (2) Jones HF, et al Is small-bowel bacterial overgrowth an underdiagnosed disorder in children with gastrointestinal symptoms? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 May;52(5):632-4.
- (3) Dellert SF, The ^{13}C -xylose breath test for the diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997 Aug;25(2):153-8.

2. 研究の目的

重症心身障害児の小腸内細菌増殖の罹患状態を解明することで慢性的な栄養障害に苦しむ患児たちの更なる QOL の向上に寄与したい

3. 研究の方法

3年間で GERD 疑う症状で当科精査予定の重症心身障害児 45 例を対象とする。

水素呼気ガス測定機器を用いて小腸内細菌増殖の有無をグルコースを用いて測定する。

同時に測定する食道インピーダンス測定機器及び胃排出能測定用呼気ガス分析装置から得られる各パラメータとの関連性を解析する。

GERD 疑う症状で当科精査予定の重症心身障害児 45 例を対象とする。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、消化管作動薬、制酸剤の服用の有無、栄養管

理法等のデータを収集する。

水素呼気テスト(グルコース)⁽¹⁾

ベースラインの呼気を採取し測定後、グルコース 1g/kg を投与する。投与後 30 分毎に 4 時間呼気を採取し解析を行う。測定機器は水素呼気ガステスト装置(Gastrolyzer)で行う。

食道インピーダンス検査

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 - 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ーにダウンロードして、コンピューター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。また胃内 pH も同時にモニタリングする。

胃排出能検査

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分後からリアルタイムで各測定時間での呼気中¹³C₂O₂の存在率を測定する。このデータから呼気中¹³C₂O₂存在率がピークとなる時間(Tmax)と呼気中に¹³C₂O₂として排出される¹³C-acetateの総排出量の1/2が排出されるまでの時間(T1/2)が専用ソフトで算出される。エクセレンツ社呼気テストシステムBreath IDを用いて行う。呼気中水素濃度, 食道インピーダンス検査で得られた各パラメータ及び胃内 pH<4.0 の時間率及び胃排出能パラメータから

どのタイプの患児が小腸内細菌増殖

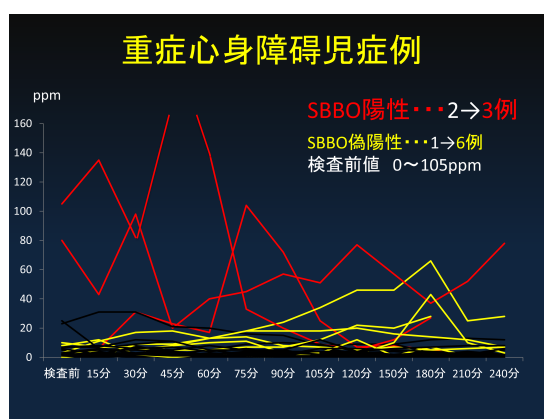
のリスクファクターであるのか

胃食道逆流症の重症度、経腸栄養剤による胃酸の緩衝の程度及び胃排出能と小腸内細菌増殖の関連性

について解析を行う。

4 . 研究成果

最終年度までに重症心身障害者症例 33 例(1 ~ 58 才 平均 19.03 才)に加え、小児外科領域疾患において SB0 を生じる可能性のある胆道閉鎖症術後症例 18 例(1 ~ 16 才 平均 7.72 才)の計 51 症例に対してグルコース投与による水素呼気テストを行った。



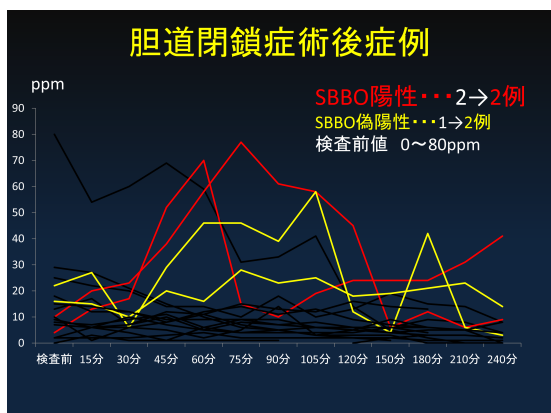
水素呼気ガステストの SB0 判定基準の結果、重症心身障害児においては 33 例中 SB0 陽性 : 3 例、疑陽性 : 6 例であった。

重症心身障害児症例全例で抗痙攣剤、1 例で胃酸分泌抑制剤が投与されていた。食道インピーダンスでは全例で異常胃食道逆流症は認められなかった。13C 呼気ガス分析による胃排出能分析では全例において胃排出遅延を認めた (132.9-241.3min)。

今回の研究で重症心身障害児症例の約 1 割が SB0 を呈している可能性が示唆されたが、臨床パラメータ、酸分泌抑制剤、胃食道逆流、胃排出遅延などとの明らかな統計学的な相関は認められなかった。

一方、課題として、水素呼気ガスの検査前値が異常高値を認める症例が存在し、口腔内細菌の影響が示唆された。また一部の症例で全測定値が低値を示し、呼気が十分採取されて

いない可能性が示唆された。



一方、胆道閉鎖症術後症例においては SBO 陽性：2 例、疑陽性：2 例であった。

臨床パラメータとの統計学的相関は認めなかったが、SBO 陽性症例を詳細に検討すると陽性例は 3 才以下の若年例であり、経時的に観察するとそれらの症例はデータが改善していた。これらの結果から、胆道閉鎖症症例の術後早期は SBO を呈し、年齢が経過するとともに改善する可能性が示唆された。

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)

[学会発表] (計 件)

坂本早希, 深堀 優, 浅桐公男, 八木 実
他: 水素呼気ガステスト装置を用いた Small Bowel Overgrowth(SBO)診断の試み
第 44 回日本小児消化管機能研究会, 2.15, 2014, 大阪

坂本早希, 深堀 優, 浅桐公男, 八木 実
他: 水素呼気ガステスト装置を用いた Small Bowel Overgrowth(SBO)診断の試み
第 11 回日本消化管学会総会学術集会, 2.13-15, 2014, 東京

坂本早希, 深堀 優, 浅桐公男, 八木 実
他: 水素呼気ガステスト装置を用いた Small Bowel Overgrowth(SBO)診断の試み ~ 第 2 報 ~
第 46 回日本小児消化管機能研究会, 2.13, 2014, 倉敷

坂本早希, 深堀 優, 浅桐公男, 八木 実
他: 胆道閉鎖症術後患児における水素呼気

ガステスト装置を用いた Small Bowel Overgrowth(SBO)診断の試み
第 117 回日本外科学会総会学術集会, 4.27-29, 2017, 横浜

Saki Sakamoto, Suguru Fukahori, Kimio Asagiri, Minoru Yagi et al.: Small bowel bacterial overgrowth measuring by hydrogen breath test in biliary atresia patients.
Panpacific association of pediatric surgeons 50th annual scientific meeting, 5.29-6.1, 2007, Seattle, USA

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

深堀 優 (FUKAHORI SUGURU)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号：90299488

(2) 研究分担者

八木 実 (MINORU YAGI)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：90299488

浅桐公男 (KIMIO ASAGI)
久留米大学・医学部・准教授
研究者番号：90268946