

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860506

研究課題名(和文)小腸疾患のpHに関する検討(pHカプセルを用いて)

研究課題名(英文)Measurement of gastrointestinal pH profiles by pH capsule

研究代表者

飯田 洋(IIDA, HIROSHI)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：80600204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々の開発した画像とpHを同時に測定できる「pH capsule」を、健常人20例に施行し、消化管pHを測定した。小腸pHは、空腸から徐々に上昇し回腸末端で最も高くなり、大腸に入ると下降した。1988年にEvansらが「pH sensitive radiotelemetry capsule」を用いて、X線を用いて右下腹部に到達した時点を盲腸と定義し、回腸末端から大腸に到達するとpHが下降するとGutに発表した。しかしEvansらの測定では、視覚的(直接的)に小腸と大腸との境界は明らかにしていない。そこで「pH capsule」を用いて、回腸末端から大腸に到達するとpHが下降することを確認した。

研究成果の概要(英文)：We invented the novel device named "pH capsule" which noninvasively record both sequential images and pH within the gastrointestinal tract (Iida H, et al. A new non-invasive modality for recording sequential images and the pH of the small bowel. Hepatogastroenterology 2011;59:114). The aim of this study was to investigate the pH changes from the terminal ileum to cecum by using the "pH capsule". Evans D F reported the measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects by using pH sensitive radiometry capsule in 1988 (Evans D F et al. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. Gut 1988;29:1035-41). We confirmed by using "pH capsule" that the pH in the normal gastrointestinal increase in pH from the duodenum to the terminal ileum, decrease in the cecum.

研究分野：消化管

キーワード：小腸 pH

1. 研究開始当初の背景

「暗黒大陸」と呼ばれていた小腸は、診断方法はX線診断を中心にした非常に限られたものであった。また治療に関しても従来の内視鏡ではアプローチできる範囲は限られており、開腹を余儀なくされることもしばしば経験された。ところが、カプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡の出現・普及とともに、その画像診断は飛躍的に進歩した。この新たなアプローチ法の進化に伴い、小腸疾患の発見増加とそれまで予期しなかった頻度で小腸疾患が存在することが判明してきた。食道や胃の各種病態におけるpH、内圧、知覚の研究に比較し、小腸のそれらに関する知見は、解析手法が少ない現況では未知の部分が多い。最近、消化管のpH、内圧、温度を同時に測定できるSmartPillが出現し消化管機能異常の解析が進んでいるが、SmartPillは画像を同時に撮影することが出来ない。そこで、我々は小腸の機能異常の解析手段の一つとして小腸の画像とpHを同時に測定する非侵襲的連続小腸内pH測定装置「pHカプセル」の開発を行い小腸の生理的な状態の画像とpHを測定し、報告した。

本研究のpilot studyは横浜市立大学附属病院の臨床研究倫理委員会において平成21年に「無線式pHモニタリングとカプセル内視鏡を用いたボランティアに対する小腸のpHの観察と検討」の題名で承認され、健常ボランティアにおける小腸の画像とpHを同時に測定できることを証明した(Iida H, Endo H, Sekino Y et al. A New Non-Invasive Modality for Recording Sequential Images and the pH of the Small Bowel. Hepatogastroenterology. 59:413-414.2012)。また、このmodalityは国内特許を出願している(特願2009-234745)。前述したように小腸疾患の発見が増加されている。胃、十二指腸潰瘍の原因は、ピロリ菌感染、胃酸分泌が関連していることが種々の研究から明らかになっているが、小腸潰瘍

は難治性で、成因は明らかになっていない。小腸潰瘍の患者に、我々の開発した「pHカプセル」を使用することで、小腸潰瘍とpHの関連を調べることが出来る。

また、潰瘍性大腸炎の患者に行い、潰瘍性大腸炎の効果的な薬剤(現在、効果的に大腸に届く様に時間依存性とpH依存性の2種類が発売されている)の使い方の違いや新規薬剤の開発に繋げたい。

2. 研究の目的

小腸のpHに関しては、1988年にEvansらが測定し報告している(D F Evans, G Pye, R Bramley et al. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. Gut. 29:1035-1041.1988)。Evansらは「pH sensitive radiotelemetry capsule」なるものを用いて、腹部を9分割にし、右下腹部に位置した時にCecumと判断しているが、「pHカプセル」と違い、小腸と大腸の境と画像の撮影が出来ていない。また近年「SmartPill」という、圧、pH、温度を測定できる無線のcapsuleが欧米で使用されているが(Dickman R, Fass R. Ambulatory esophageal pH monitoring: new directions. Digestive Diseases. 24:313-318.2006)、同様に小腸の画像とpHとを同時に測定できるものではない。我々の開発した「pHカプセル」は、小腸の画像とpHを非侵襲的に連続的に記録することができる。

3. 研究の方法

20人の健常成人男性ボランティアに我々が開発したカプセル内視鏡と無線式pHモニターを合体化したデバイス「pHカプセル」を水50mlで嚥下してもらい絶食で10時間通常生活をしてもらい非侵襲的に小腸内pHの変化をモニターした。

4. 研究成果

健常人に対して 20 例を施行し、健常人の消化管の部位ごとの pH 測定と検討した。小腸の pH は、十二指腸から空腸に入ると徐々に上昇し回腸末端で最も高くなり、大腸に入ると下降した。

1988 年に Evans らが「pH sensitive radiotelemetry capsule」を用いて、X 線を用いて右下腹部に到達した時点を盲腸と定義し、小腸と大腸の pH を測定し、回腸末端から大腸に移動すると pH が下降すると Gut に発表した (D F Evans, G Pye, R Bramley, et al. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. Gut. 1988;29:1035-41)。しかし Evans らの測定では、視覚的(直接的)に小腸と大腸との境界は明らかでない。そこで、我々の開発した画像と pH を同時に測定できる「pH capsule」を用いて、回腸末端から大腸にかけて pH が下降することを新たな知見として確認した。

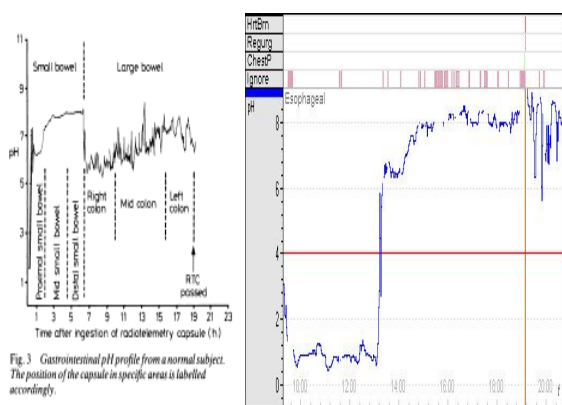
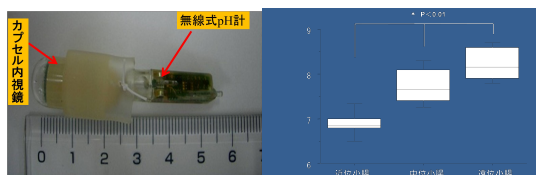


Fig. 3 Gastrointestinal pH profile from a normal subject. The position of the capsule in specific areas is labelled accordingly.

Gut,1998

Hepatogastroenterolog



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 11 件)

Matsuura T, Kanoshima K, Inoh Y, Fujita Y, Umezawa S, Fuyuki A, Uchiyama S, Higurashi T, Ohkubo H, Sakai E, Iida H, Nonaka T, Futagami S, Kusakabe A, Maeda S, Nakajima A. Lubiprostone decreases the small bowel transit time by capsule endoscopy: an exploratory, randomised, double-blind, placebo-controlled 3-way crossover study. Gastroenterol Res Pract. 査読有 2014 Dec ;2014:879595. doi: 10.1155/2014/879595. Epub 2014 Dec 29. Nonaka T, Inamori M, Endo H, Matsuura M, Uchiyama S, Yamada E, Sekino Y, Sakai E, Higurashi T, Ohkubo H, Akimoto K, Iida H, Takahashi H, Koide T, Shibata W, Ida T, Kusakabe A, Gotoh E, Nakajima A, Maeda S. Correlation between gastric transit time measured by video capsule endoscopy and gastric emptying determined by the continuous real-time ¹³C breath test (BreathID system). Hepatogastroenterology. 査読有 2014 Oct;61(135):2159-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713924>

Inamori M, Togawa J, Matsumoto S, Harad K, Matsuura M, Iida H, Akimoto K, Endo H, Nonaka T, Takahashi H, Koide T, Shibata W, Ida T, Kusakabe A, Nagase H, Tominaga S, Tanaka K, Gotoh E, Nakajima A, Maeda S. Protective effect of lactoferrin on acute acid reflux-induced esophageal mucosal damage. Hepatogastroenterology. 査読

有 2014 Sep;61(134):1595-600.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436348>

Kikkawa N, Inamori M, Inoue S, Mori Y, Iida H, Nonaka T, Kusakabe A, Nakajima A, Maeda S, Gotoh E. Comparative study of the QUEST questionnaire and GERDQ questionnaire for Japanese students. *Hepatogastroenterology*. 査読有 2014 Sep;61(134):1605-10.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436350>

Kusakabe A, Nonaka T, Sekino Y, Iida H, Endo H, Koide T, Takahashi H, Fujita K, Yoneda M, Goto A, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Nosaka C, Inamori M. Effects of ramosetron oral disintegrating tablets on gastric emptying: crossover study using the ¹³C-acetic acid breath test. *Hepatogastroenterology*. 査読有 2014 Jul-Aug;61(133):1279-82.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25513081>

稲生優海、飯田洋、中島淳 特集 消化管疾患と漢方薬-Evidence と Experience に基づいた上手な使い方 IBS と漢方薬治療 医学と薬学 査読無 vol.71 No.5 p.817-822, 株式会社自然科学社 2014年4月27日発行
http://www.shizenkagaku.com/igakutoyakugaku/backnumber_71520145.html

Kawamura H, Sakai E, Endo H, Taniguchi L, Hata Y, Ezuka A, Nagase H, Kessoku T, Yamada E, Ohkubo H, Higrashi T, Sekino Y, Koide T, Iida H, Nonaka T, Takahashi H, Inamori M, Maeda S, Nakajima A. Characteristics of the small bowel lesions detected by capsule endoscopy in patients with

chronic kidney disease. *Gastroenterol Res Pract*. 査読有 2013;2013:814214. doi: 10.1155/2013/814214. Epub 2013 Aug 26.

Ohkubo H, Kessoku T, Fuyuki A, Iida H, Inamori M, Fujii T, Kawamura H, Hata Y, Manabe N, Chiba T, Kwee TC, Haruma K, Matsuhashi N, Nakajima A, Takahara T. Assessment of Small Bowel Motility in Patients With Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction Using Cine-MRI. *Am J Gastroenterol*. 査読有 2013 Jul;108(7):1130-9. doi:

10.1038/ajg.2013.57. Epub 2013 Mar 19. Kurita Y, Koide T, Watanabe S, Ogawa T, Sekino Y, Iida H, Nonaka T, Kusakabe A, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Postpyloric decompression tube placement through a gastrostomy for malignant bowel obstruction. *BMC Res Notes*. 査読有 2013 Jun 3;6:217. doi: 10.1186/1756-0500-6-217. PubMed PMID: 23731859; PubMed Central PMCID: PMC3680198.

Nonaka T, Sekino Y, Iida H, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Higurashi T, Hosono K, Endo H, Koide T, Takahashi H, Fujita K, Yoneda M, Goto A, Kusakabe A, Kobayashi N, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Nosaka C, Inamori M. Early Effect of Single-dose Sitagliptin Administration on Gastric Emptying: Crossover Study Using the (¹³C) Breath Test. *J Neurogastroenterol Motil*. 査読有 2013 Apr;19(2):227-32. doi: 10.5056/jnm.2013.19.2.227. Epub 2013 Apr 16.

Iida H, Ohkubo H, Inamori M, Nakajima A, Sato H. Epidemiology and clinical experience of chronic intestinal

pseudo-obstruction in Japan: a nationwide epidemiologic survey. *J Epidemiol.* 査読有 2013 Apr;23:288-94. PubMed PMID: 23831693. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jea/23/4/23_JE20120173/_article

〔学会発表〕(計 7 件)

飯田洋, 山田英司, 大久保秀則, 日暮琢磨, 酒井英嗣, 細野邦広, 遠藤宏樹, 野中敬, 古出智子, 高橋宏和, 米田正人, 後藤歩, 桐越博之, 窪田賢輔, 斎藤聡, 後藤英司, 前田慎, 中島淳, 稲森正彦
Esomeprazole と Omeprazole の単回経口投与における胃内 pH の立ち上がりに関する検討 日本消化器関連学会週間 (JDDW 2014) ポスター 平成 26 年 10 月 23 日 神戸国際会議場 (兵庫)

H Iida THE PH IN THE NORMAL GASTROINTESTINAL DECREASE FROM THE TERMINAL ILEUM TO CECUM BY USING "PH CAPSULE" FOR RECORDING SEQUENTIAL IMAGES AND THE PH OF THE GASTROINTESTINAL TRACT. UEGW2014. October 22, 2014. Austria, Vienna.

飯田洋, 山田英司, 大久保秀則, 日暮琢磨, 酒井英嗣, 細野邦広, 遠藤宏樹, 野中敬, 古出智子, 高橋宏和, 米田正人, 後藤歩, 桐越博之, 窪田賢輔, 斎藤聡, 後藤英司, 前田慎, 中島淳, 稲森正彦
胸焼け患者に対する Roxatidine 単回内服投与の効果に関する検討 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会 ポスター 平成 26 年 5 月 16 日 福岡国際会議場 (福岡)
飯田洋, 石井研, 松浦瑞恵, 内山詩織, 山田英司, 酒井英嗣, 大久保秀則, 日暮琢磨, 遠藤宏樹, 野中敬, 古出智子, 高橋宏和, 後藤歩, 桐越博之, 窪田賢輔, 斎藤聡, 後藤英司, 稲森正彦, 中島淳, 前田慎 Rabeprazole の胃内 pH の立ち上

がりに関する mosapride の効果についての検討 第 10 回日本消化管学会総会学術集会 口演 GERD 平成 26 年 2 月 15 日 ホテル福島グリーンパレス (福島)
飯田洋 GERD に対する消化管運動機能改善薬の可能性 ~ 酸分泌抑制薬の胃内 pH 立ち上がりに関するクエン酸モサプリド併用効果についての検討 ~ 第 15 回日本神経消化器病学会 シンポジウム 消化器 平成 25 年 11 月 8 日 ビックハート出雲 (島根)

飯田洋, 石井研, 松浦瑞恵, 内山詩織, 山田英司, 酒井英嗣, 大久保秀則, 日暮琢磨, 遠藤宏樹, 野中敬, 古出智子, 高橋宏和, 後藤歩, 桐越博之, 窪田賢輔, 斎藤聡, 後藤英司, 稲森正彦, 中島淳, 前田慎 Rabeprazole の胃内 pH の立ち上がりに関する mosapride の効果についての検討 第 15 回日本神経消化器病学会 シンポジウム 消化器 平成 25 年 11 月 8 日 ビックハート出雲 (島根)

飯田洋, 山田英司, 大久保秀則, 日暮琢磨, 酒井英嗣, 細野邦広, 遠藤宏樹, 野中敬, 古出智子, 高橋宏和, 米田正人, 後藤歩, 桐越博之, 窪田賢輔, 斎藤聡, 後藤英司, 前田慎, 中島淳, 稲森正彦
Esomeprazole と Omeprazole の単回経口投与における胃内 pH の立ち上がりに関する検討 日本消化器関連学会週間 (JDDW 2013) ポスター 平成 25 年 10 月 9 日 品川プリンス (東京)

〔図書〕(計 1 件)

稲森正彦, 飯田洋, 井上祥, 田部井正, メジカルレビュー社, 意外と知らない!!? くすりの TIPS, 2015, 302

〔産業財産権〕

出願状況（計 1 件）

名称：無線式 pH モニタリング内視鏡

発明者：飯田洋

権利者：飯田洋、遠藤宏樹、稲森正彦、中島淳

種類：特許

番号：2009-234745

出願年月日：2009 年 7 月 22 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

横浜市立大学大学院医学研究科・医学部医学
科 医学教育学ホームページ

[http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~
goto/](http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~goto/)

横浜市立大学附属病院消化器内科 機能消
化管グループホームページ

[https://www.facebook.com/yokohamakinous
hokakann](https://www.facebook.com/yokohamakinous
hokakann)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

飯田 洋 (Iida Hiroshi)

横浜市立大学・医学研究科・助教

研究者番号：80600204