

平成 30 年 5 月 1 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462706

研究課題名(和文)重症心身障がい児の胃食道逆流症の病因としての上部消化管motility異常の解明

研究課題名(英文)Pathophysiology of gastroesophageal reflux in neurologically impaired children

研究代表者

川原 央好 (Kawahara, Hisayoshi)

浜松医科大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：20224826

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)：重症心身障がい児における胃排出遅延は、胃食道逆流の直接的病因となっている可能性は否定的と考えられた。六君子湯や胃瘻造設術により酸性胃食道逆流が減少したのは、胃の適応性弛緩の改善によって経腸栄養剤の胃内での保持がよくなり、buffering 効果が高まったことが原因と推測された。重症心身障がい児では酸性と非酸性GERがほぼ同程度であったが、異常GERの児では正常GERの児に比べて酸性GERが増加していた。その原因として胃底部受容性弛緩不全によるbuffering actionの障害の関与が推測された。

研究成果の概要(英文)：Neurologically impaired(NI) patients showed a wide range of gastric emptying rates without any significant causal relationship between delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux(GER). The results suggest that the proximal gastric accommodation, which is caused by adaptive gastric relaxation, is a more important factor for controlling GER than the acceleration of gastric emptying. There was an increase in acid GER in NI pediatric patients with abnormal GER, whereas acid and nonacid GER were comparable in NI pediatric patients without abnormal GER. Although the underlying mechanism of our findings could not be fully explained, physiologically appropriate therapeutic approaches for GER disease in NI patients should include the reduction of acid GER to that of nonacid GER rather than the complete prevention of all GER.

研究分野：小児外科

キーワード：胃食道逆流 GER 胃排出遅延 食道インピーダンスpHモニタリング 酸性GER 非酸性GER

1. 研究開始当初の背景

重症心身障がい児は、神経症状だけではなく様々な消化器症状を呈するが、胃食道逆流症 (Gastroesophageal Reflux Disease:GERD)は、経口摂取障害、嘔吐、誤嚥性肺炎などの原因となるとされている。その結果として生じる蛋白栄養障害のために褥瘡が生じたり、反復性呼吸器感染のために肺障害が進行して入退院を繰り返すようになり、重症心身障がい児の Quality of Life を低下させる。申請者は重症心身障がい児の GERD の治療として積極的に腹腔鏡下噴門形成術を行ってきたが、術後に胃内ガスをおくびとして出しにくくなるため腸管内ガスが増加して消化器症状や重篤な腸閉塞の原因となった。更に、呼吸器症状の残存や GERD 再発などの点もあり、重症心身障がい児の GERD に対する外科治療は問題点が多いとの結論に至った (Kawahara H, et al. J Pediatr Surg, 2004)。

重症心身障がい児の GERD の病因は多彩で、その背景にある消化管 motility 異常については不明な点が未だ多い。しかし、消化管 motility 異常の解明が GERD の生理学的に合目的な治療に求められる。従来の検査法では小児の上部消化管 motility に関して得られる情報が非常に限られていた。申請者は High Resolution Videomanometry、食道インピーダンス pH モニタリング、13C 呼気試験胃排出検査などを導入して、重症心身障がい児だけではなく先天性食道疾患や横隔膜ヘルニアの術後患児の GERD の病態の解明を続けてきた。

2. 研究の目的

重症心身障がい児の胃食道逆流 (GER) の発生の主なメカニズムは噴門の一過性弛緩 (transient lower esophageal sphincter relaxation: TLESR) であることを明らかにした (Kawahara, et al. Gastroenterology, 1998)。更に、重症心身障がい児で腹腔鏡補助下胃瘻造設術 (Kawahara, et al. J Pediatr Surg, 2010) や六君子湯 (Kawahara, et al. Pediatr Surg Int, 2007) が酸逆流時間率を低下させることも明らかにした。しかし、重症心身障がい児における非酸性 GER については不明な点が多かった。更に、重症心身障がい児における胃排出遅延と GER との因果関係についても明らかにされていない。本研究において、重症心身障がい児の酸性 GER と非酸性 GER の両方の GER の病態を明らかにすることが主たる目的である。同時に治療としての六君子湯や腹腔鏡補助下胃瘻造設術の酸性 GER と非酸性 GER に対する影響についても解明する。更に、GER の病因としての胃排出遅延の意義について解明するために、GER parameter と胃排出 parameter の相互関係を分析する。これらを分析する方法として、これまでに研究してきた食道インピーダンス pH モニタリングと 13C 呼気試験胃排出検査などを用いる。

3. 研究の方法

【食道インピーダンス pH モニタリング】

従来の食道 pH モニタリングでは食道内 pH が 4 未満となる酸逆流しか評価できないため、非酸逆流を評価することはできなかった。欧米では食道マルチチャンネルインピーダンス pH モニタリングが普及し、我が国でも 2013 年に薬事承認された。本法を用いて、食道管腔内のインピーダンス (抵抗値) の変化から物理的な逆流 (液体、ガス) と、逆流内容の pH を測定から酸性及び非酸性逆流を検知できる。

【13C 呼気試験胃排出検査】

自然界に存在する 13C を含む酢酸ナトリウムを食事や経腸栄養製剤と一緒に摂取させると、十二指腸以下で吸収されて呼気中に排出される。呼気中 13C の量を経時的に測定することによって胃排出能を非侵襲的に測定できる。

4. 研究成果

1) 六君子湯の小児 GERD に対する作用機序
六君子湯は平均酸逆流時間を低下させたが bolus clearance time は不変で、食道クリアランスではなく酸性逆流量に影響したと推測された。インピーダンス pH 評価の acid reflux の回数と時間率が有意に低下したことから、六君子湯が酸性胃内容の逆流を減少させることが示唆された。(論文 1)

2) 腹腔鏡下胃瘻造設術による上部消化管 motility の変化

胃瘻造設術の上部消化管 motility に対する影響は、術前の酸逆流の程度により相反する結果となった。酸逆流正常ないし軽度例では、胃の固定が胃の motility に悪影響を及ぼして酸逆流が増加したと推測された。酸逆流高度例では、胃の位置変化や捻転防止が過度の酸逆流や胃排出遅延に好影響をもたらしたと推測され、GER の病因としての胃の位置や形態の重要性を示唆する所見と考えられた。(論文 2)

3) 重心児者の GER の病因としての胃排出遅延の意義

重心児者における胃排出遅延は、胃食道逆流の直接的病因となっている可能性は否定的と考えられた。六君子湯や胃瘻造設術により酸性胃食道逆流が減少したのは、胃の適応性弛緩の改善によって経腸栄養製剤の胃内での保持がよくなり、buffering 効果が高まったことが原因と推測された。(論文 3)

4) 重心児者における GER の病態の解明

重症児全体でみると酸性と非酸性 GER がほぼ同程度であったが、異常な GER がみられる児では GER が正常範囲内の児に比べて酸性 GER が増加していた。その原因として胃底部受容性弛緩不全による buffering action の障害の関与が推測された。(論文 4)

5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Yoneda A, Fukuzawa M. Physiological analysis of

- the effects of rikkunshito on acid and non-acid gastroesophageal reflux using pH-multichannel intraluminal impedance monitoring. *Pediatr Surg Int.* 2014;30:927-31.
doi: 10.1007/s00383-014-3565-z.
2. Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Yoneda A, Fukuzawa M. Does laparoscopy-aided gastrostomy placement improve or worsen gastroesophageal reflux in patients with neurological impairment? *J Pediatr Surg.* 2014;49:1742-5.
doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.09.008.
 3. Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Usui N, Fukuzawa M. Causal relationship between delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux in patients with neurological impairment. *Pediatr Surg Int.* 2015;31:917-23.
doi:10.1007/s00383-015-3769-x.
 4. Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Usui N, Okuyama H. Characteristics of gastroesophageal reflux in pediatric patients with neurological impairment. *Pediatr Surg Int.* 2017;33:1073-1079.
doi: 10.1007/s00383-017-4139-7.
 5. Muto M, Matsufuji H, Tomomasa T, Nakajima A, Kawahara H, Ida S, Ushijima K, Kubota A, Mushiake S, Taguchi T. Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: a report of a nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg.* 2014;49:1799-803.
doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.09.025.
 6. Soh H, Fukuzawa M, Kubota A, Kawahara H, Ueno T, Taguchi T. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome: A report of a nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg.* 2015;50:2048-50.
doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.08.026.
 7. Yamoto M, Tanaka Y, Fukumoto K, Miyake H, Nakajima H, Koyama M, Mitsushita N, Nii M, Kawahara H, Urushihara N. Cardiac fetal ultrasonographic parameters for predicting outcomes of isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2015;50:2019-24.
doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.016.
 8. Takeda N, Tanaka K, Watanabe E, Kakiyama T, Watanabe M, Kawahara H. Efficacy of the traditional Japanese medicine goreisan for the resolution of spermatic cord hydrocele in children. *Surg Today.* 2018;48:175-179.
doi:10.1007/s00595-017-1566-y.
 9. 川原央好, 深堀 優、田中彩、尾山貴徳、羽鳥麗子、齋藤 武、藤野順子、野田卓男、下野隆一、八木実. 小児 24 時間食道イン

ピーダンス pH モニタリングプロトコール. 日本小児消化管機能研究会 日本小児食道インピーダンス pH モニタリングワーキンググループ 日小外誌 53:1215-1219, 2017.

〔学会発表〕(計 7 件)

1. Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Yoneda A, Fukuzawa M. Does laparoscopy-aided gastrostomy placement improve or worsen gastroesophageal reflux in patients with neurological impairment? 47th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons. 2014 年 5 月 26 日 Banff, Canada
2. 川原央好, 田附裕子, 曹英樹, 米田光宏, 福澤正洋. インピーダンス pH モニタリングを用いた六君子湯の胃食道逆流に対する生理学的効果の検討. 第 51 回日本小児外科学会学術集会 2014 年 5 月 10 日 大阪
3. 川原央好, 小倉薫, 田附裕子, 曹英樹, 臼井規朗, 福澤正洋. 重症心身障がい児者における胃食道逆流の病態における胃排出遅延の意義. 第 52 回日本小児外科学会学術集会 2015 年 5 月 30 日 神戸
4. 川原央好. 重症心身障がい児に対する噴門形成術の是非を問うるか? 非か? 第 116 回日本外科学会定期学術集会 2016 年 4 月 16 日 大阪
5. 川原央好, 田附裕子, 曹英樹, 臼井規朗, 奥山宏臣. 食道インピーダンス pH モニタリングによる重症心身障がい児における胃食道逆流の病態の解明. 第 54 回日本小児外科学会学術集会 2017 年 5 月 12 日 仙台
6. 川原央好, 深堀 優、尾山貴徳、野田卓男、齋藤 武、田中 彩、羽鳥麗子、藤野順子、下野隆一、八木 実. 食道インピーダンス pH モニタリング(MII-pH)による小児胃食道逆流(GER)評価試案. 第 54 回日本小児外科学会学術集会 2017 年 5 月 12 日 仙台
7. Kawahara H. Characteristics of gastroesophageal reflux in pediatric patients with neurological impairment. 14th OESO World Conference Global Perspective in Esophageal Diseases. 2017 年 9 月 2 日 Geneva, Switzerland

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

川原央好（KAWAHARA,hisayoshi）

浜松医科大学医学部附属病院 特任准教授

研究者番号： 20224826

(2)研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

〔その他の研究協力者〕

（ ）