

【要約】

Endoscopy-guided evaluation of duodenal mucosal permeability in functional dyspepsia

(機能性ディスぺプシアにおける内視鏡ガイド下での十二指腸粘膜透過性の評価)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：露口利夫 講師)

石神 秀昭

【背景】

機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia: FD) は、機能性消化管障害に分類される疾患の 1 つであり、現在、その診断基準は RomeIV 基準により定義されている。すなわち、「症状の原因となりそうな器質的疾患がないにも関わらず、つらいと感じる食後のもたれ感、早期飽満感、心窩部痛、心窩部灼熱感の 4 つの症状のうち 1 つ以上の症状が、6 カ月以上前からあり、最近 3 カ月は症状が継続している」場合に FD と診断される。FD の有病率は 10～20%程度と比較的高いことが知られている。FD の病態については、胃適応性弛緩障害、胃排出障害、内臓知覚過敏、社会的因子、心理的要因など、様々な要因が報告されているが、十分に解明されていないのが現状である。近年、FD 患者において十二指腸粘膜のバリア機能異常がみられることが初めて報告された。その研究では、粘膜バリア機能異常の評価の 1 つとして、Ussing Chamber を用いた粘膜透過性の測定を行い、FD 患者では健常対照者と比較して粘膜透過性が亢進していることを明らかにした。Ussing Chamber は粘膜透過性を測定する確立された方法の 1 つであるが、手技が煩雑であるが故に、あまり普及していないのが現状である。近年、内視鏡の鉗子チャネルを通して使用し、抵抗値の逆

数であるアドミタンス値を容易に測定できるカテーテル（tissue conductance meter: TCM）が日本で開発され、注目されている。TCMの腸管での有用性は報告されていないが、既報の結果から、TCMで測定したアドミタンス値は、FD患者で健常対照者よりも高い可能性が考えられた。

【目的】

十二指腸粘膜において、TCMで測定したアドミタンス値とUssing chamberで測定したtransepithelial electrical resistance（TEER）値の相関を決定し、十二指腸におけるTCMの有用性を検討する。

また、FD患者と健常対照者の十二指腸のアドミタンス値を測定し、FD患者でアドミタンス値が高い、すなわち粘膜透過性が亢進しているか検討する。

【方法】

アドミタンス値とTEER値の相関を決定するため、23人の被験者を対象として、十二指腸下行部（主乳頭の肛門側）でアドミタンス値とTEER値を測定した。

また、RomeⅢ基準を満たす21人のFD患者と、つらいと感じる腹部症状を有さない23人の健常対照者を対象として、十二指腸下行部（主

乳頭の肛門側) でアドミタンス値を測定した。FD患者は「治療の有無は問わない」とし、両群の適応基準は「ヘリコバクターピロリ菌に未感染、あるいは除菌後1年以上経過している」とした。「重度の心疾患、腎疾患、呼吸器疾患、肝硬変、糖尿病、炎症性腸疾患、消化管手術の既往、最近の腸管感染症の既往のある患者や、非ステロイド性鎮痛薬 (non-steroidal inflammatory drugs: NSAIDs)、ステロイド、免疫抑制剤、抗血栓薬を内服中の患者」は除外した。FDに過敏性腸症候群を合併した患者は除外しなかった。腹部症状は Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) 問診票を用いて評価した。

【結果】

1つ目の検討では、アドミタンス値とTEER値に有意な負の相関が確認された ($r = -0.67$ 、 $p = 0.0004$ 、Pearson's correlation coefficient)。アドミタンス値とTEER値の平均値は、それぞれ 367.5 ± 134.7 、 $24.5 \pm 3.7 \Omega \text{ cm}^2$ であり、被験者の性別は男性17人、女性6人、平均年齢は70.6歳であった。

2つ目の検討では、FD患者と健常対照者の患者背景のうち、性別、年齢、body mass index、ヘリコバクターピロリ菌の除菌歴などに有意差はみられなかった。FD患者では、プロトンポンプ阻害薬 (proton

pump inhibitors: PPIs)、アコチアミド、六君子湯を内服している者が有意に多かった ($p < 0.0001$ 、 $p = 0.001$ 、 $p = 0.04$ 、Fisher's exact test)。

GSRsで評価した腹部症状は、FD患者で各症状（腹痛、ディスペプシア、酸逆流、下痢、便秘）ともに有意に高かった。FD患者では、11人が食後愁訴症候群、9人が心窩部痛症候群に亜分類され、1人は両症状を合併していた。また、FD患者の8人に過敏性腸症候群の合併がみられた。FD患者と健常対照者の十二指腸のアドミタンス値は、FD患者で有意に高かった (455.7 ± 137.3 vs. 352.1 ± 66.9 、 $p = 0.0024$ 、unpaired *t*-test)。FD患者のアドミタンス値を、食後愁訴症候群と心窩部痛症候群という症状の違いで比較したが、有意差はみられなかった ($p = 0.5$)。また、過敏性腸症候群の合併の有無によっても、アドミタンス値に有意差はみられなかった ($p = 0.5$)。アドミタンス値の測定中に合併症はみられなかった。

【結論】

内視鏡中のTCMによるアドミタンス値の測定は、Ussing chamberを用いた*in vitro*でのTEER値の測定と同様に、十二指腸粘膜の透過性を評価する有用な方法であることが示された。また、FD患者では健常対照者と比較してアドミタンス値が有意に高く、十二指腸粘膜の透

過性が亢進していることが示唆された。カテーテル法による簡便な十二指腸粘膜の透過性の評価は、今後のFD診療に有用であると考えられる。