

博士論文

十二指腸粘膜防御機能からみた機能性ディスぺプシア
(FD) の病態解明

東北大学大学院 医学系研究科 内科学専攻

内科病態学講座 消化器病態学分野

大方 智樹

要約

【研究背景】機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia: FD) は、Rome 基準により器質的疾患がないにも関わらず腹痛や胃の不快感などの上腹部症状を自覚する消化管機能障害である。FD はその症状に応じて、食事によって引き起こされる膨満感や心窩部痛症状を訴える食後愁訴症候群 (postprandial distress syndrome: PDS) と食事に無関係の心窩部痛や灼熱感を訴える心窩部痛症候群 (epigastric pain syndrome: EPS) の2つのグループに分類される。FD の原因は未だ不明であるが、胃の感覚運動機能障害、腸脳神経シグナル伝達の異常、十二指腸粘膜の微細炎症と防御機能傷害など複数のメカニズムが報告され、症状の複雑さや治療の難しさの原因となっている。これらのメカニズムに関与する因子の一つとして、十二指腸内の酸性化が報告されてきた。さらに、近年の研究で十二指腸粘膜防御機能が低下することによって食物アレルゲンや傷害物質の上皮細胞通過が容易となり、好酸球や肥満細胞などの炎症細胞浸潤とケミカルメディエーターの放出が促進されることが FD 発症に関与していると報告された。しかし、十二指腸粘膜の酸に対する防御能と FD 発症との関連についての報告は未だない。

【研究目的】 mini-Ussing chamber model を用いて FD 患者と健常者の酸刺激下でのヒト十二指腸粘膜防御機能を測定し、FD 患者の上腹部症状発症の機序を明らかにする。

【研究方法】 2017 年 9 月から 2020 年 3 月までに東北大学病院消化器内科において、Rome-IV 基準で FD と診断した患者 27 例 (男性 : 女性=8 : 19、PDS : EPS =11 : 16)

と無症状の健常者 23 例 (男性 : 女性=13 : 10) を対象とした。患者群において腹部症状を Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) を用いて、精神ストレス状態は Hospital Anxiety and Depression Index (HADS) を用いてスコア化した。また、患者が内服中の薬剤はすべて中止せずに検討を行った。すべての対象者に対し、上部消化管内視鏡検査を施行し十二指腸下行脚より生検にて粘膜を採取した。生検検体は酸性生理食塩水 (pH3.0 と pH5.0) での刺激下において mini-Ussing chamber を用いて 15 分ごと 120 分間、粘膜防御機能の指標として粘膜電気抵抗値 (transepithelial electrical resistance: TEER) を測定した。FD 患者における粘膜微細炎症について十二指腸粘膜固有層内への T リンパ球、形質細胞、肥満細胞、好酸球そして IgE 陽性形質細胞数を免疫組織学的にそれぞれ抗 CD3、CD138、tryptase、major basic protein (MBP) そして IgE 抗体を用いて測定し、健常者のそれと比較し評価した。

【研究結果】すべての FD 患者は histamine-2-receptor antagonist (H₂RA)、proton pump inhibitor (PPI) もしくは potassium-competitive acid blocker (P-CAB) の酸分泌抑制薬を内服していた。健常者、PDS 患者そして EPS 患者のすべての群において酸性生理食塩水の刺激により TEER は経時的に低下した。健常者と PDS 患者では pH5.0 と pH3.0 刺激における TEER の変化に差を認めなかったが、EPS 患者では pH5.0 よりも pH3.0 刺激で低下を認めた。さらに、EPS 患者では健常者・PDS 患者と比較し酸刺激によって TEER の低下を認めた一方、PDS 患者では健常者と差を認めなかった。EPS 患者では pH5.0 刺激での TEER の低下と GSRS の腹痛スコアとの間に相関を認

めた ($r = 0.43$)。臨床背景が TEER に与える影響について健常者と EPS 患者で比較したところ、pH3.0 刺激条件において EPS の女性患者は男性患者と比較し TEER の低下率が大きかった。免疫組織学的検討において、EPS 患者・PDS 患者共に健常者より十二指腸粘膜固有層内への CD3+細胞の増加を認めた。MBP+細胞と CD138+細胞数は 3 群間で差を認めなかったが、EPS 患者において健常者・PDS 患者より tryptase+細胞数と IgE+CD138+細胞数の増加を認めた。また、EPS 患者において十二指腸粘膜固有層内の tryptase+細胞数と GSRS の腹痛スコアとの間に相関を認めた ($r = 0.51$)。

【結論】 FD 患者のうち EPS 患者では、酸分泌抑制薬内服下においても酸に対する十二指腸粘膜防御機能が低下していることや粘膜固有層内に IgE 陽性形質細胞と肥満細胞の増加を来す事が症状発症に寄与すると考えられた。

略語

BMI: body mass index

EPS: epigastric pain syndrome

FD: functional dyspepsia

GSRS: gastrointestinal symptom rating scale

HADS: hospital anxiety and depression index

H₂RA: histamine h₂-receptor antagonist

H.pylori: Helicobacter pylori

HPF: high power field

MBP: major basic protein,

NERD: non-erosive reflux disease

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

PDS: postprandial distress syndrome

PD: potential difference

PPI: proton-pump inhibitor

P-CAB: potassium-competitive acid blocker

QOL: quality of life

SD: standard deviation

TEER: transepithelial electrical resistance

研究背景

消化器内科診療において上腹部の痛みや胃もたれなどの心窩部中心の腹部症状を慢性的に自覚しているにも関わらず、血液検査や内視鏡検査、CT 検査などの画像検査を行っても症状の原因となる器質的疾患を有さない症例をよく経験する。このような上腹部症状をディスぺプシア (dyspepsia) と呼び、器質的、全身的、代謝性疾患がないにも関わらず慢性的にディスぺプシア症状が持続する疾患が機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia: FD) である¹⁾。本邦における健診受診例を対象とした検討では、約 10~20%程度の例に FD 症状を有すると報告されている^{2,3)}。また欧米における最近の疫学調査では、FD 症状の約 20%がプライマリケア医または病院の専門家を受診しており、FD と診断された患者の約 50%以上が内服加療を受けている。さらに FD の約 30%がその症状によって休職や休学に追い込まれていると報告されており⁴⁾、FD 症状を有する人々は生活の質 (quality of life; QOL) が著しく損なわれ、社会生産性の低下を引き起こす^{5,6)}。

FD の定義は、Rome 基準により器質的疾患がないにも関わらず腹痛や胃の不快感などの上腹部症状を自覚する消化管機能障害と定められており⁷⁾、最新の Rome-IV 基準によると、少なくとも 3 ヶ月間は満腹感や早期膨満感が週に 2 回以上もしくは心窩部痛が週に 1 回以上持続することと定義される。さらに FD 患者は症状によって食後愁訴症候群 (postprandial distress syndrome: PDS) と心窩部痛症候群 (epigastric pain syndrome: EPS) の 2 つのグループに分類される。PDS は、主に食事によって引き起こ

される飽満感や満腹感などの症状で構成されており、EPS は主に食事に関係のない心窩部の痛みや灼熱感で構成されている^{8,9)}。また Rome-IV 基準では FD 患者の症状や分類を再検討することで、これまでの Rome-III 基準と比較して、より明確に PDS と EPS を分類できるようになった⁷⁾。また、本邦ではこれまで FD 症状を呈する患者群を”慢性胃炎”と診断してきた。*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染率が高い本邦において、内視鏡検査時に胃炎所見または組織検査にて診断される慢性炎症を有する患者が多い。しかし、その後の研究で内視鏡的・組織学的胃炎と FD 症状は関連性が低い事が示された¹⁰⁾。従来から用いられてきた慢性胃炎、症候性慢性胃炎等の診断名は FD 症状を訴える器質的疾患を有さない患者に対して用いるべきではなく、症状と除外診断から規定された症候群として明確に FD と診断することが必要である。そこで Rome-IV 基準では、*H. pylori* 除菌治療にて約 10%の患者は FD 症状消失が得られることから¹¹⁾、その様な症例をピロリ菌関連ディスペプシアとして区別している。

FD の原因は未だ不明であるが、胃の感覚運動機能障害、腸脳神経シグナル伝達の異常、腸管粘膜の微細炎症など複数のメカニズムが関与していることが報告され¹²⁾、症状の複雑さや治療の難しさの原因となっている。これらのメカニズムを引き起こす原因として細菌感染や遺伝的要因、食物などが報告されているが¹³⁾、いくつかの研究では胃酸関与の重要性が報告されてきた^{13,14)}。過去に行われた研究で histamine-2 receptor antagonist (H₂RA) や proton-pump inhibitor (PPI) など酸分泌抑制薬が FD 症状を緩和する報告がなされ¹⁵⁾、実際に FD の治療薬として使用されている¹⁶⁾。しかし、

FD 患者の治療において、酸分泌抑制効果が異なるにも関わらず H₂RA と PPI では治療効果に差がなかったとする報告や¹⁵⁾、酸分泌抑制薬の有効性は消化管運動改善薬と比べてわずかだったとする報告があるなど酸分泌抑制薬の FD に対する効果は限定的である¹⁷⁾。また、酸分泌抑制薬は PDS 患者に比べ EPS 患者でより効果が高いことが報告されているが¹⁸⁾、胃酸がどのようなメカニズムで FD 症状に関与するか詳細は未だ不明であり、多くの課題を残している。

これまで十二指腸が FD の原因臓器であることが注目され、十二指腸管腔内の酸性化と FD 症状との関連が報告されてきた^{14,15,19)}。消化管の収縮・弛緩反応や消化管壁の緊張度を測定するバロスタット法を用いて胃の弛緩や膨満に対する感受性を評価した研究では、十二指腸への酸注入が胃の弛緩を誘発し腹部膨満感への感受性を高め、食事に対する胃の調節運動を阻害することが FD 発症に関与することを報告した²⁰⁾。また、FD 患者と健常者に対して十二指腸内に酸を注入したところ十二指腸の運動性や酸クリアランスが FD 患者でより低下したことも示されている¹⁴⁾。さらに日中の十二指腸内 pH を比較した研究では、健常者では平均 pH 4.2 ± 0.2 であったのに対し FD 患者では pH 3.3 ± 0.2 と有意に低く、食後 4 時間後の pH は FD 患者で pH 2.8 ± 0.3 とさらに低下したことを報告している¹⁴⁾。

近年、mini-Ussing chamber 装置を用いて消化管粘膜の生検検体の粘膜電気抵抗値 (transepithelial electrical resistance: TEER) を測定することで粘膜の防御機能を評価することが可能となった。TEER は細胞膜抵抗と細胞間接着構造 (tight junction) で構成さ

れており、その低下が微細な粘膜構造の傷害による粘膜防御機能の低下を反映する²¹⁻²³⁾。

mini-Ussing chamber system を用いた研究において、FD 患者における十二指腸粘膜の電気抵抗値 (TEER) の低下と粘膜透過性の亢進を認め、粘膜防御機能低下が示された²¹⁾。さらに FD 患者で十二指腸粘膜固有層内の好酸球や肥満細胞浸潤が増加していることやその活性化が認められることが報告された^{24,25)}。これらの報告は、傷害された十二指腸粘膜防御機能が管腔内の傷害物質やアレルギー抗原の上皮下への通過を容易にし、微細な炎症を惹起することが FD 症状の一因となることを示唆している。

しかし、現在まで十二指腸粘膜防御機能低下と酸刺激との関係や、PDS 患者と EPS 患者の 2 つの群での十二指腸粘膜防御機能の違いを検討した報告はない。

本研究の目的は、FD 患者を EPS と PDS に分類し、mini-Ussing chamber を用いて酸刺激に対するヒト十二指腸粘膜防御機能と十二指腸粘膜固有層内の微細炎症を評価し、無症状の健常者と比較することで FD 発症の機序を解明することである。

研究方法

1. 研究対象

2017年9月から2020年3月までに東北大学病院消化器内科において Rome-IV 基準を用いて FD と診断した患者と無症候の健常者で本臨床研究参加に同意を得られた方を対象とした【表 1】。症状の原因となる器質的疾患がないことを上部消化管内視鏡検査を含めた画像検査にて確認した。FD 患者はエントリー後、本基準を用いて PDS と EPS にそれぞれ分類した。対象者からは、臨床背景として年齢、身長・体重、喫煙飲酒歴、内服歴そして *H.pylori* 除菌歴を聴取した。*H.pylori* 感染は血中 *H.pylori* 抗体測定 (E Plate “Eiken” *H. pylori* antibody; Eiken Chemical Co., Ltd., 東京, Japan) もしくは尿素呼気試験 (Ubit®; Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 東京, Japan) を施行し感染の有無を判定した。喫煙に関しては、これまでに喫煙したことがない者を喫煙歴無し、現在喫煙を継続している者と過去に喫煙歴がある者を喫煙歴有りとした。飲酒については、週3日以上飲酒している者を習慣飲酒者として飲酒歴有りに分類し、飲酒しない者と飲酒が週2日以下の機会飲酒者を飲酒歴無し群へ分類した。腹部症状は自己記入式質問票である Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) を用いて、精神ストレス状態は Hospital Anxiety and Depression Index (HADS) を用いてスコア化した。GSRS は消化器症状全体を評価できる疾患特異的な QOL 尺度として用いられている評価方法であり^{26,27)}、HADS は一般外来に身体疾患を訴えて来院する患者の不安と抑うつを測定す

ることを目的とした尺度である²⁸⁾。除外基準は、①上部消化管に器質的疾患を有する症例 (*H.pylori* 現感染を含む) ②食道・胃・十二指腸に関する上腹部手術の既往がある症例 ③内視鏡的生検禁忌例 ④妊娠の可能性のある症例 ⑤重篤な全身疾患のある症例 ⑥精神疾患が疑われる症例 ⑦非ステロイド性鎮痛剤 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)・ステロイド・免疫抑制剤を服用している症例 ⑧その他、研究責任医師または分担医師が研究参加を不適と判断した症例とした。また、健常者においては1ヶ月以内に H₂RA、PPI、potassium-competitive acid blocker (P-CAB) など酸分泌抑制薬の内服者を除外した。本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認 (2018-2-178) を得たプロトコールに沿い、すべての対象者から文書による同意を得た上で実施した 【図 1】。

2. 上部消化管内視鏡検査

すべての患者の画像所見は日本消化器内視鏡学会認定の消化器内視鏡専門医が診断・判定した。FD 患者においては内服加療中の酸分泌抑制薬や消化管運動改善薬がある場合には内服継続のまま内視鏡検査を行った。すべての対象で食道・胃・十二指腸 (下行脚部まで) を観察し、症状の原因となる器質的疾患がないことを確認した。胃粘膜萎縮の程度は木村・竹本分類に基づき²⁹⁾、①萎縮なし～軽度 (萎縮無し～closed type 2) ②中等度 (closed type 3～open type 1) ③高度 (open type 2～3) の3群に分類した。組織採取は十二指腸下行脚部の Vater 乳頭対側より生検を3個施行した²⁴⁾。採取

される組織片の直径は 2.5-3.0mm で 【図 2】、採取した 2 検体は速やかに酸素化した 4°C、pH 7.4 の Krebs buffer (Na^+ 152 mM, K^+ 2.5 mM, Ca^{2+} 2.5 mM, Mg^{2+} 1.2 mM, Cl^- 136 mM, HCO_3^- 25 mM, PO_4^{3-} 1.2 mM, glucose 11 mM) (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, 大阪, Japan) で洗浄した後、速やかに mini-Ussing chamber 装置に移送した。残りの 1 検体は病理組織検索用に 10%ホルマリンにより固定した。

3. mini-Ussing chamber model を用いた粘膜防御機能の測定

十二指腸粘膜の酸刺激に対する粘膜防御機能を評価する為に mini-Ussing chamber を用いて TEER を測定した【図 2】²¹⁻²⁴。測定装置 (VCC MC2; Physiologic Instruments Inc. San Diego, CA, USA) には chamber (P2300 Ussing chamber; Physiologic Instruments Inc.) が 2 つ接続されており、同時に 2 つの検体の TEER を測定することが可能である。Ussing chamber 用スライダー (P2308; Physiologic Instruments Inc.) には 0.008cm² の開口部があり、この開口部を覆うように生検検体を固定した。この時、生検検体をルーペで観察し、表面が平滑な粘膜上皮側と塑造な基底膜側を確認し chamber の管腔側に粘膜上皮側が向くように固定した。その後、検体が固定されたスライダーを chamber 中央に挿入した。基底膜側と管腔側はスライダーで隔てられており各々独立した還流リザーバーに接続され、95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガスにて酸素化した状態で、37°Cの温水で還流させ生体内を模倣した²³。管腔側と基底側は、Krebs buffer で満たし 30 分間還流させることで組織を安定化させ、酸刺激直前の値を基底値 (basal value ; T=0) と

した。次に、生理食塩水 (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) を 12N HCl (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) にて pH3.0 または pH5.0 に調整した酸性生理食塩水で各々の管腔側を満たし 15 分毎に TEER を測定し、計 120 分間の酸刺激による変化を検討した。電気生理学的測定は静止膜電位 (potential difference: PD) を測定し、10 μ A の電流を流した際の電位変化を測定し、オームの法則を用いて単位面積あたりの TEER ($\Omega \cdot \text{cm}^2$) を算出した。酸刺激による TEER 変化については、酸刺激直前 (time = 0) の TEER 値 (基底値: basal value) に対する変化率として算出した。

4. 免疫組織学的評価

十二指腸粘膜生検検体における T リンパ球ならびに形質細胞、好酸球、肥満細胞、そして IgE 陽性形質細胞数を免疫組織学的に検討した。T リンパ球は CD3+細胞、形質細胞は CD138+細胞、好酸球は MBP (major basic protein)+細胞、肥満細胞は tryptase+細胞を測定した。IgE 陽性形質細胞は連続切片を用いて CD138+細胞中の IgE 染色細胞をカウントした。

4 μ m のスライス幅のパラフィン包埋組織切片をキシレンにて脱パラフィンし、エタノール処理にて親水化を行った。その後、Target Retrieval Solution (Dako, Glostrup, Denmark) を用いてオートクレーブ (120 $^{\circ}$ C, 10 分間) にて抗原を賦活化し、メタノールを溶媒とした 3%過酸化水素水で内因性ペルオキシダーゼを阻害した。一次抗体として、MBP+細胞は mouse anti-eosinophilic major basic protein (1:20; AbD Serotec,

Kidlington, UK)、tryptase+細胞は rabbit anti-mast cell tryptase (1:200; Dako)、CD3+細胞は mouse anti-human CD3 (1:50; Dako)、CD138+細胞は mouse anti-human CD138 (1:50; Dako)、IgE は mouse anti-IgE (1:100; Invitrogen) を用い、4°Cで一晩反応させた。次に MBP と tryptase に対しては simple stain MAX-PO (Nichirei Bioscience) で、CD3 と CD138、IgE に対しては EnVision™ FLEX (DAKO) を用いて発色を行い、ヘマトキシリンでの対比染色を行った。陽性細胞数は粘膜固有層内の各サンプルのランダムに選択された3つの高倍率視野 (high power field: HPF, 倍率 400 倍) で測定し定量化した。

5. 統計学的処理

本研究で得られた結果は平均値 ± 標準偏差 (standard deviation: SD) で表記し、2 群間の比較検討に際しては Student's *t*-test、3 群間の比較検討に際しては Tukey-Kramer test を用いて検定を行った。2 群間の独立性は Fisher's exact test を用いて検定した。相関分析は Pearson's correlation coefficient を用いた。統計処理は R version 3.5.1 (<http://www.R-project.org/>) を用いて検討した。 $p < 0.05$ の場合に統計学的に有意差ありと判定した。

結果

1. 対象とした健常群と患者群の臨床背景

FD と診断した患者 27 例 (男性 : 女性=8 : 19、PDS : EPS =11 : 16) と無症状の健常者 23 例 (男性 : 女性=13 : 10) をエントリーした。対象の性別、年齢、BMI、胃粘膜萎縮の程度、喫煙歴の有無や飲酒歴の有無について健常者・EPS 患者・PDS 患者の 3 群間で差を認めなかった【表 2】。また、エタノール換算で 60g/日以上 の多量飲酒歴を有する者はいなかった。すでに *H.pylori* 除菌歴のある患者数は、健常者 2 例、EPS 患者 5 例そして PDS 患者 3 例であり 3 群間で差を認めなかった。すべての FD 患者は、酸分泌抑制薬 (rabeprazole または esomeprazole: 13 例、vonoprazan: 13 例および famotidine: 1 例) での加療を受けており EPS 患者と PDS 患者間でこれらの内服薬の違いに差は認めなかった。FD 症状の程度に関しては、GSRS の腹痛スコアは、EPS 患者で PDS と比較し高値を示した (10.1 ± 1.0 vs. 5.7 ± 0.8 , EPS vs. PDS, $p < 0.05$, Student's *t*-test)【表 3】。そのほかの消化不良スコア、酸逆流スコア、便秘スコア、下痢スコアに関しては EPS と PDS 患者間で差を認めなかった。HADS スコアも 2 群間で差を認めなかった。

2. 酸刺激における十二指腸 TEER の経時的変化

Basal value は健常者と EPS 患者、PDS 患者の 3 群間で差を認めなかった (2.7 ± 0.7

vs. 3.0 ± 1.0 vs. $2.7 \pm 1.0 \Omega \cdot \text{cm}^2$, controls vs. EPS vs. PDS, NS: not significant, Tukey-Kramer test) 【図 3】。pH3.0・pH5.0 酸刺激によって健常者、EPS 患者そして PDS 患者のすべての群で経時的に TEER の低下を認めた。健常者と PDS 患者では pH3.0 刺激と pH5.0 刺激において TEER の低下率に差はなかったが、EPS 患者では刺激後 30 分以降で pH3.0 刺激の方が pH5.0 刺激より TEER の低下を認めた 【図 4】。健常者、EPS 患者、PDS 患者の 3 群間で pH3.0 と pH5.0 刺激ごとに TEER の低下率を比較すると、pH3.0 刺激下では健常者と PDS 患者で同程度に TEER が低下したのに対し、EPS 患者では刺激 30 分後より健常者と PDS 患者に比べて TEER の低下を認めた 【図 5】。pH5.0 刺激下でも健常者と PDS 患者では同程度に TEER が低下したのに対し、EPS 患者で刺激後 45 分から 120 分にかけて PDS 患者より TEER が低下した。また pH3.0 と pH5.0 刺激後 90 分の EPS 患者の TEER 低下率の差が、健常者と PDS 患者の両者に対して最大となった。さらにこの時点で pH5.0 刺激における EPS 患者の TEER 低下率は健常者と PDS 患者の両者に対し統計学的に有意な低下を認めた。よって以後の検討において EPS 患者の刺激後 90 分の TEER 低下率を用いて検討を行った。

3. EPS 患者における十二指腸 TEER 低下率と症状スコアとの関連性

EPS 患者において pH5.0 刺激後 90 分の TEER 低下率と GSRS の腹痛スコアとの間に正の相関を認めた ($r=0.43$) 【図 6】。しかし、pH3.0 刺激と TEER 低下率、HADS スコアに関しては相関を認めなかった。

4. EPS 患者における十二指腸 TEER に関連する臨床学的特徴の検討

臨床背景が TEER に与える影響について健常者と EPS 患者で比較したところ、pH5.0 刺激条件においては、臨床背景と TEER 低下に明らかな関係を認めなかった【表 4】。しかし、pH3.0 刺激条件において、EPS の女性患者は男性患者と比較し TEER の低下率が大きかった。内服薬については EPS 患者において酸分泌抑制薬の種類 (P-CAB vs. PPI) や acotiamide 内服の有無と十二指腸 TEER 低下率との間に差は認められなかった【表 5】。

5. 免疫染色による十二指腸粘膜固有層内の微細炎症細胞の比較検討

十二指腸粘膜固有層内の CD3+細胞数を健常者と EPS、PDS 患者の 3 群間で比較すると EPS と PDS 患者は健常者と比較し増加を認めた (29.2 ± 1.6 vs. 44.2 ± 2.1 vs. 41.9 ± 0.9 cell/HPF, control vs. EPS vs. PDS, $p < 0.05$, Tukey-Kramer test)【図 7】。tryptase+細胞数は、健常者と PDS 患者両方と比較して EPS 患者で増加が認められたが (8.9 ± 0.5 vs. 12.1 ± 0.4 vs. 8.5 ± 0.4 cell/HPF, control vs. EPS vs. PDS, $p < 0.05$, Tukey-Kramer test)、MBP+細胞数は 3 群間で差は認めなかった。CD138+細胞数は 3 群間で差はなかったが、IgE+CD138+細胞数は、健常者、PDS 患者両方と比較して EPS 患者で増加が認められた (6.0 ± 0.8 vs. 8.9 ± 0.9 vs. 2.9 ± 1.8 cell/HPF, control vs. EPS vs. PDS, $p < 0.05$, Tukey-Kramer test)。

6. EPS 患者における炎症細胞浸潤と症状スコアとの関連

EPS 患者では、tryptase+細胞数と GSRS の腹痛スコアとの間には正の相関を認めた ($r = 0.51$) 【図 8】。一方で、CD3+細胞数や IgE+CD138+細胞数と症状スコアとの間に相関は見られなかった。

考察

本研究における主たる知見は以下の通りである。十二指腸生検検体を用いた検討において、①無症状の健常者コントロールと比較し EPS 患者では酸刺激によって TEER の低下を認めたが、PDS 患者では TEER 低下に差を認めなかった。②EPS 患者では pH5.0 刺激時の TEER 低下率と GSRS の腹痛スコアとの間に相関を認めた。③EPS 患者では健常者と PDS 患者両群と比較し粘膜固有層内の肥満細胞と IgE 陽性形質細胞数の増加を認めた。この研究から FD 患者の中で EPS 患者と PDS 患者との間に酸刺激に対する十二指腸粘膜防御機能の明確な違いを初めて見出した。EPS 患者では、酸刺激による粘膜防御能低下が十二指腸管腔内に存在するアレルゲンの表層粘膜の通過を容易とし、アレルギー性の機序を介した肥満細胞による粘膜微細炎症を引き起こすことで症状を発症している可能性が考えられた【図 9】。

酸分泌抑制薬はこれまで広く FD 治療に用いられてきた。現在も FD の治療薬として用いられているが、その治療成績は満足させるものではなく症状の残存や治療無効例が少ない¹⁵⁾。本研究においてもエントリーしたすべての FD 患者は酸分泌抑制薬を内服していたにも関わらず症状が残存していた。そこで本研究では FD 患者における酸分泌抑制薬に対する抵抗性に着目し検討することが、病態解明に重要であると考え、エントリーした FD 患者は内服薬を継続した状態で検討を行った。

過去に行われた研究では酸分泌抑制薬非内服下での検討で FD 患者の十二指腸 pH

が約 3.0 まで低下することが報告された¹⁴⁾。しかし、これまでに酸分泌抑制薬内服下での FD 患者における十二指腸内腔の pH 測定を行った検討はない。以前の研究では、PPI の通常量の内服下で胃酸分泌が抑制されることで胃内 pH を中性に上昇・維持させるが、食事や薬物代謝によって日内変動をきたし、pH が 4-5 程度にまで低下することが示されている³⁰⁾。さらに強力な酸分泌抑制作用を持つ P-CAB は PPI と比較し胃内 pH をさらに長時間中性に保つことが可能となったが、時に pH5-6 まで低下することもあると報告されている³⁰⁾。以上より本研究においては、PPI や P-CAB など酸分泌抑制薬内服を継続している FD 患者の十二指腸粘膜の酸に対する粘膜防御機能を評価する為に pH3.0 と pH5.0 の二つの酸刺激条件を設定した。

近年、十二指腸の粘膜防御機能障害が FD の病態生理に関与していることが報告されたが²⁴⁾、詳細な機序に関しては未だ不明な点が多い。本研究では FD 患者のうち、EPS 患者でのみ酸に対する十二指腸粘膜防御機能の低下を認めた。さらに EPS 患者では TEER 低下に酸度依存性を認め、これは健常者ならびに PDS 患者では認められなかった。この EPS 患者に特異的な十二指腸粘膜の酸感受性は、PPI 加療に対し EPS では有効性が認められたが、PDS では認められなかったとする研究結果に矛盾しない¹⁹⁾。加えて本研究では EPS 患者で pH3.0 刺激より弱酸の pH5.0 刺激に対しても健常コントロールならびに PDS 患者と比較し粘膜防御機能の低下を認め、pH5.0 刺激でのみ TEER 低下率と GSRS の腹痛スコアに相関を認めた。EPS 患者では比較的弱酸に対しても十二指腸粘膜の脆弱性を認めることが症状に関与している可能性があり、この事

が H₂RA と PPI での症状緩和に差を認めなかったとする研究結果や¹⁵⁾、本検討でエン
トリーした FD 患者で認められた P-CAB 内服に対する治療抵抗性の一因となると考
えられた。

EPS 患者における臨床背景と十二指腸 TEER の関連について検討したところ、pH3.0
刺激条件において、TEER 低下率に明らかな男女差を認めた。本研究では全ての患者
が酸分泌抑制薬を内服中での検討であることを考慮すると、女性の EPS 患者が潜在
的に十二指腸粘膜の脆弱性を持ち、EPS 発症のリスクに関与する可能性が考えられ、
さらに FD 患者数における男女差に関係していると考えられた^{31,32)}。しかし、EPS 患
者における酸分泌抑制薬の種類別 (PPI vs. P-CAB) での TEER 変化率との比較や本邦
において FD 治療薬として唯一保険適応とされている acotiamide 内服の有無での TEER
変化率との比較においては差がなく、これらの内服状況の違いは十二指腸 TEER に影
響を及ぼさなかった。さらに EPS 患者の抑うつ状態の重症度も十二指腸 TEER には
影響を及ぼさなかった。

近年、十二指腸粘膜防御機能傷害は同部位の粘膜に微細炎症を惹起することや十二
指腸粘膜固有層内に好酸球と肥満細胞を主体とする炎症細胞浸潤が特徴的なアレルギー
性機序の関与が報告された^{24,25,33,34)}。本研究でも同様に EPS 患者では健常者や
PDS 患者に比べて十二指腸粘膜固有層に肥満細胞と IgE 陽性形質細胞浸潤が増加し、
さらに肥満細胞数と GSRS 腹痛スコアに相関を認めた。この結果は肥満細胞が FD 症
状発症の重要な因子であると報告したこれまでの研究に一致する^{24,25)}。酸刺激によっ

て十二指腸粘膜防御機能が傷害されることで管腔内に存在するアレルゲンを含む傷害物質が上皮を容易に通過できるようになり、形質細胞が活性化することで IgE 産生を増加させ、肥満細胞浸潤とヒスタミンや炎症性サイトカインなどのケミカルメディエーター分泌を亢進することが EPS 症状に深く関与すると考えられた。一方、本研究ではこれまでの報告とは異なり FD 患者で十二指腸粘膜固有層内に好酸球増加を認めなかった。過去の研究で omeprazole が食道扁平上皮細胞株における好酸球遊走性ケモカインである Eotaxin-3 の発現を阻害し抗炎症作用を有することが報告された³⁵⁾。加えて P-CAB は PPI 抵抗性好酸球性食道炎に対し有効であることが示されており同様の効能を有する可能性が示唆されている³⁶⁾。よって本研究では殆どの FD 患者が内服していた PPI と P-CAB の好酸球遊走阻害作用が関与していた可能性が示唆された。

CD3+T 細胞に関しては、FD 患者において増加を認めなかったとする報告と本研究と同様に増加するとの報告がなされており一定の見解は得られていない^{24,37)}。腸管 T リンパ球は粘膜内の化学物質や異物を認識する為、EPS 患者では十二指腸粘膜防御機能傷害が腸管内の傷害物質の粘膜透過性を亢進しこれらの炎症細胞浸潤が惹起されたと考えられた。PDS 患者の十二指腸粘膜固有層内には EPS 患者と同程度の T リンパ球浸潤を認めたが、酸に対する TEER の変化は無症状の健常者コントロールと同程度であり、EPS と同様の機序の関与は疑問が残る。PDS 患者では EPS 患者とは異なった機序で微細炎症が惹起されると考えられ、今後の更なる検討が必要である。

本研究の limitation として健常コントロール群は非内服下であるのに対して、FD 群

は全例で酸分泌抑制薬内服下であったことから、これらの薬剤が十二指腸 TEER に影響を与えた可能性が否定できない。しかし、PPI は抗炎症作用を有し、P-CAB も同様の作用を有することが予想されることに加え、この抗炎症作用が食道粘膜防御機能を改善させるという研究結果が報告されていることから³⁸⁾、これらの内服薬は FD 患者において TEER を増加させる可能性が考えられる。よって、健常コントロールと比較し EPS 患者で低下を認めた本研究結果への影響は少ないと考えた。さらに本研究は酸分泌抑制薬内服下にも関わらず症状が残存する EPS 患者と無症状の健常コントロール間で粘膜防御機能の差を明らかとしたことから、実臨床の現状に沿った研究結果を示したと考えられる。また、これまで喫煙や低 BMI が EPS 発症と関連性があると報告されている³⁹⁾。今回の検討では、男女差以外の臨床背景と粘膜防御機能との検討において明らかな関連性を認めなかったが、これらは喫煙歴を有した症例が少なく、統計的検討に十分なサンプル数を得ることが出来なかった事が影響していたと考えられた。よりサンプル数を増やし、喫煙状態をより詳細に分類した検討が必要と考えられた。これまで FD 患者を含め、PPI や P-CAB などの酸分泌抑制薬内服中の十二指腸内腔 pH を測定した研究はない。本研究でも十二指腸内 pH は測定していない為、実験に用いた酸条件が実際の臨床条件に合致したのか検証できなかった。今後、酸分泌抑制薬内服中でも症状が継続する FD 患者の十二指腸内腔の酸度の評価や、より多くの pH 条件や酸以外に対する十二指腸粘膜防御機能、さらに酸に対する十二指腸粘膜の防御機能低下の詳細な機序を解明する分子生物学的なアプローチが今後の課題

である。

本研究結果は、FD 患者の中でも特に EPS 患者で内服薬による酸分泌抑制状態であったとしても、十二指腸管腔内の酸性化に対し粘膜防御機能が低下していることが症状発症に関与することを示唆した。酸分泌抑制不応性の FD 患者では、先ず適切に PDS と EPS に患者を分類することによって、PDS 患者に対する酸分泌抑制薬を中止でき不要な内服薬を減らすことが可能になると考えられた。EPS 患者では、酸分泌抑制薬の増量やより強い酸分泌抑制作用を持つ P-CAB への変更が症状を改善する可能性が考えられた。さらに現在の使用可能な治療薬に加えて、十二指腸内の酸性化に対する粘膜防御薬の開発が今後の EPS 患者の治療戦略の鍵となる可能性が考えられた。

結論

EPS 患者では、酸刺激に対する十二指腸粘膜防御能の脆弱性が症状発症に関与していると考えられた。

謝辞

本研究を行うにあたり、東北大学消化器病態学分野 浅沼 清孝 先生、小池 智幸 准教授そして正宗 淳 教授に多大なるご指導、ご尽力賜りました。この場をお借りしまして厚く御礼申し上げます。

引用文献

1. Tack J, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1466-1479.
2. Hirakawa K, et al. Prevalence of non-ulcer dyspepsia in the Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 14: 1083-1087.
3. Kawamura A, et al. Prevalence of functional dyspepsia and its relationship with *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 16: 384-388.
4. Haycox A, Einarson T, Eggleston A. The health economic impact of upper gastrointestinal symptoms in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol*. 1999; 231: 38-47.
5. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 31-39.
6. Kinoshita Y, et al. Characteristics of Japanese patients with chronic gastritis and comparison with functional dyspepsia defined by Rome III criteria: based on the large-scale survey, FUTURE study. *Intern Med*. 2011; 50: 2269-2276.

7. Stanghellini V, Chan F K, Hasler W L, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1380-1392.
8. Vakil, N., et al. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(5): 767-774.
9. Bisschops R, Karamanolis G, Arts J, et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut*. 2008; 57: 1495-1503.
10. 木下芳一, 天野祐二. 内視鏡的胃炎と上腹部症状の関係. *日消誌*. 2007; 104: 1573-1579.
11. Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for functional dyspepsia: what are we treating?: comment on “Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia”. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 1936-1937.
12. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 1151-1156.
13. Oshima T, Okugawa T, Tomita T, et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35: 175-182.

14. Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, et al. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 1765-1773.
15. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD001960.
16. 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014-機能性ディスぺプシア (FD). 日本消化器病学会編, 南江堂, 東京, 2014.
17. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11: CD011194.
18. Suzuki H, Kusunoki H, Kamiya T, et al. Effect of lansoprazole on the epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study): A multicentre, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *United European Gastroenterol J.* 2013; 1: 445-452.
19. Samsom M, Verhagen MA, vanBergeHenegouwen GP, et al. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology.* 1999; 116: 515-520.
20. Holtmann G, Goebell H, Jockenhoevel F, et al. Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia. *Gut.* 1998; 42: 501-506.
21. Ito H, Iijima K, Ara N, et al. Reactive nitrogen oxide species induce dilatation of the intercellular space of rat esophagus. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45: 282-291.

22. Ara N, Iijima K, Asanuma K, et al. Disruption of gastric barrier function by luminal nitrosative stress: a potential chemical insult to the human gastro-oesophageal junction. *Gut*. 2008; 57: 306-313.
23. Honda J, Iijima K, Asanuma K, et al. Estrogen enhances esophageal barrier function by potentiating occludin expression. *Dig Dis Sci*. 2016; 61: 1028-1038.
24. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014; 63: 262-271.
25. Vanheel H, Vicario M, et al. Activation of eosinophils and mast cells in functional dyspepsia: an ultrastructural evaluation. *Scientific Report*. 2018; 8: 5383.
26. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS-a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci*. 1988; 33: 129-134.
27. Dimenäs E, Glise H, Hallerbäck B, et al. Well-Being and gastrointestinal symptoms among patients referred to endoscopy owing to suspected duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30: 1046-1052.
28. Halling K, Kulich K, Carlsson J, et al. An international comparison of the burden of illness in patients with dyspepsia. *Digestive Diseases Dig Dis*. 2008; 26: 264–273.
29. Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy*. 1969; 1: 87-97.

30. Toshihisa Takeuchi, Takahisa Furuta, et al. Randomised trial of acid inhibition by vonoprazan 10/20 mg once daily vs rabeprazole 10/20 mg twice daily in healthy Japanese volunteers (SAMURAI pH study). *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 534-543.
31. Welen K, Faresjo A, Faresjo T. Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: a case-control study in primary care. *Gend Med.* 2008; 5: 62-73.
32. Kim SE, Kim N, Lee JY, et al. Prevalence and Risk Factors of Functional Dyspepsia in Health Check-up Population: A Nationwide Multicenter Prospective Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018; 24: 603-613.
33. Lucas Wauters, Nicholas J Talley, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut.* 2020; 69: 591-600.
34. Vanheel H, Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 142-149.
35. Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut.* 2013; 62: 824-832.
36. Ishimura N, et al. Sustained acid suppression by potassium-competitive acid blocker (P-CAB) may be an attractive treatment candidate for patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 1203-1204.

37. Futagami S, Shindo T, Kawagoe T, et al. Migration of eosinophils and CCR2-CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 1835-1842.
38. van Rhijn BD, Weijnenborg PW, Verheij J, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12: 1815-1823.
39. Rocco MZ, Graham RL, Lorenzo F, et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology.* 2010; 138: 1302-1311.

図の説明

図 1 対象者のフローチャート

2017年9月から2020年3月までに東北大学病院消化器内科において Rome-IV 基準を用いて FD と診断した患者と無症候の健常者で本臨床研究参加に同意を得られた方を対象とした。FD 患者はエントリー後、本基準を用いて PDS と EPS にそれぞれ分類した。腹部症状は自己記入式質問票である GSRS を用いて、精神ストレス状態は HADS を用いてスコア化した。対象者からは、臨床背景として年齢・身長・体重・喫煙飲酒歴・内服歴・*H.pylori* 除菌歴を聴取した。症状の原因となる器質的疾患がないことを上部消化管内視鏡検査にて確認し、*H.pylori* 感染の有無や胃粘膜萎縮の程度を評価した。

FD: functional dyspepsia, PDS: postprandial distress syndrome, EPS: epigastric pain syndrome,

GSRS: gastrointestinal symptom rating scale, HADS: hospital anxiety and depression scale

H.pylori; *Helicocacter pylori*

図 2 mini-Ussing chamber model

十二指腸下行脚部の Vater 乳頭対側より生検鉗子を用いて粘膜組織を mini Ussing chamber 検体用に2個、病理組織学的検索目的に1個採取した。模式図の Ussing chamber 用スライダー (P2308; Physiologic Instruments Inc) に生検検体を管腔側に粘膜上皮側が

向くようルーペで観察して固定した。その後 chamber デバイスに差し込み管腔側と基底側を Krebs buffer で満たし 30 分間還流させることで組織を安定化させた。その後、管腔側に酸性生理食塩水を加え、基底側は Krebs Buffer で充填したのち 15 分毎に TEER を測定した。計測中は継続的に酸素二酸化炭素混合ガスで酸素化を図るとともに 37°C の温水を還流することで生体内を模倣した環境下においた。

図 3 基底値 (basal value)

Basal value ($\Omega \cdot \text{cm}^2$) について健常者・EPS・PDS 患者間で比較した。

TEER: transepithelial electrical resistance, EPS: epigastric pain syndrome PDS: postprandial distress syndrome,

NS: not significant, Tukey-Kramer test

図 4 健常者、EPS・PDS の酸刺激での経時的十二指腸 TEER 変化率

A: 健常者 (n=23)、B: EPS 患者 (n=16)、C: PDS 患者 (n=11) それぞれの酸刺激後

120 分間の経時的 TEER 変化率 (%) を比較した。TEER 変化率 (%) は basal value に対する割合で、平均値 \pm 標準偏差 (standard deviation: SD) で示した。

TEER: transepithelial electric resistance, PDS: postprandial distress syndrome, EPS: epigastric pain syndrome

* $p < 0.05$, NS; not significant, Student's t -test,

図 5 pH3.0 と pH5.0 の経時的十二指腸 TEER 変化率

酸刺激別 (pH3.0 と pH5.0) の健常者、EPS・PDS の経時的 TEER 変化率 (%) を比較した。

TEER 変化率 (%) は basal value に対する割合で、平均値 ± 標準偏差 (standard deviation: SD) で示した。

TEER: transepithelial electric resistance, PDS: postprandial distress syndrome, EPS: epigastric pain syndrome

* $p < 0.05$: 健常者 vs EPS, † $p < 0.05$: EPS vs PDS, Tukey-Kramer test

図 6 EPS 患者における十二指腸 TEER 低下率と GSRS 腹痛スコア・HADS スコアとの関連性

A: EPS 患者の pH3.0 刺激後 90 分時点での十二指腸 TEER (%) と GSRS の腹痛スコア (点) との相関関係を検討した。

B: EPS 患者の pH5.0 刺激後 90 分時点での十二指腸 TEER (%) と GSRS の腹痛スコア (点) との相関関係を検討した。

C: EPS 患者の pH3.0 刺激後 90 分時点での十二指腸 TEER (%) と HADS スコア (点) との相関関係を検討した。

D: EPS 患者の pH5.0 刺激後 90 分時点での十二指腸 TEER (%) と HADS スコア (点)

との相関関係を検討した。

TEER: transepithelial electric resistance, EPS: epigastric pain syndrome

GSRS: gastrointestinal symptom rating scale, HADS: hospital anxiety and depression index

r: Pearson's correlation coefficient

図 7 免疫染色による十二指腸粘膜固有層内の微細炎症細胞浸潤の比較検討

A,B: CD3+細胞、C,D: tryptase+細胞、E,F: MBP+細胞

G,H: CD138+細胞、I,J: IgE+CD138+細胞

陽性細胞数は各サンプルのランダムに選択された3つの高倍率視野(倍率400倍)で

測定し定量化した。数値は平均 ± 標準偏差 (standard deviation: SD) で表された。

PDS: postprandial distress syndrome, EPS: epigastric pain syndrome, MBP: major basic

protein, HPF: high power field, * $p < 0.05$, NS: not significant, Tukey-Kramer test, Scale bar:

20 μ m

図 8 EPS 患者における炎症細胞浸潤と症状スコアとの関連

A: tryptase+細胞数と GSRS 腹痛スコアとの相関関係を検討した。

B: IgE +CD138+細胞数と GSRS 腹痛スコアとの相関関係を検討した。

C: CD3+細胞数と GSRS 腹痛スコアとの相関関係を検討した。

GSRS: gastrointestinal symptom rating scale, EPS: epigastric pain syndrome, HPF: high

power field, r: Pearson's correlation coefficient

図 9 本研究から考察される EPS 患者の症状発症のメカニズム

酸刺激によって十二指腸粘膜防御が傷害されることで管腔内に存在するアレルゲンを含む傷害物質が上皮を容易に通過できるようになり、形質細胞が活性化することで IgE 産生を増加させ、肥満細胞浸潤とヒスタミンや炎症性サイトカインなどのケミカルメディエーター分泌を亢進することが EPS 症状に深く関与すると考えられた。

表 1 機能性ディスペプシア患者におけるRome-IV基準

	Rome-IV基準	頻度、持続時間、発症時期	備考、その他の症状
機能性ディスペプシア (FD : functional dyspepsia)	症状の原因となる器質的疾患がない 食後の腹満感や早期膨満感、 心窩部痛や灼熱感を自覚	6ヶ月以上前より自覚 過去3ヶ月間のうち症状 が1つ以上持続している	嘔吐はその他の疾患を疑う 症状は便やガスの排泄によって改善しない 逆流性食道炎や過敏性腸症候群と併存する
食後愁訴症候群 (PDS : postprandial distress syndrome)	日常生活や食事摂取に支障をきたす 深刻な食後の腹満感や早期膨満感	6ヶ月以上前より自覚 過去3ヶ月間の間に 1週間に3回以上症状がある	食後の心窩部痛や灼熱感・心窩部膨満感・ 過剰な吃逆や吐き気などが存在する可能性もある
心窩部痛症候群 (EPS : epigastric pain syndrome)	日常生活に支障をきたす 心窩部痛や心窩部灼熱感	6ヶ月以上前より自覚 過去3ヶ月間の間に 1週間に1回以上症状がある	食後の心窩部膨満感や吃逆や 吐き気が存在する可能性がある 痛みは食事摂取により軽減する可能性があり、 空腹により発症する可能性もある 胆道系の痛みの基準を満たさない

Lucas Wauters., et al, *Gut*. 2020 改編

表2 対象者の臨床背景

	健常者 n = 23	EPS n = 16	PDS n = 11	健常者 vs. EPS <i>p</i>	EPS vs. PDS <i>p</i>
性別（男：女）	13：10	6：10	2：9	NS ^b	
年齢（平均値 ± SD）	51.7 ± 3.2	52.4 ± 3.8	54.3 ± 4.8	NS ^a	
BMI（平均値 ± SD）	22.5 ± 0.6	22.0 ± 0.8	20.7 ± 0.7	NS ^a	
喫煙歴（無：有）	20：3	13：3	9：2	NS ^b	
飲酒歴（無：有）	11：12	9：7	9：2	NS ^b	
胃粘膜萎縮 （無～軽度/中等度/高度）	21/2/0	11/3/2	8/2/1	NS ^b	
<i>H. pylori</i> 感染 （未：除菌後）	21：2	11：5	8：3	NS ^b	
内服薬					
PPI or P-CAB 単独	na	4	4		
PPI or P-CAB + acotiamide	na	9	5	NS ^c	
PPI or P-CAB + その他	na	3	2		

胃粘膜萎縮の程度は木村・竹本分類に基づいて、無～軽度；萎縮無し～Closed type1-2、中等度；Closed type3-Open type1、高度；Open type2-3と分類した。BMI；body mass index, EPS；epigastric pain syndrome, PDS；postprandial distress syndrome, PPI；proton-pump inhibitor, P-CAB；potassium-competitive acid blocker, SD；standard deviation, n；症例数, NS；not significant, na；not available
a: Tukey-Kramer test, b: Fisher' s exact test, c: EPS vs PDS, Fisher' s exact test

表3 FD患者のGSRsスコアとHADSスコアの比較

		EPS	PDS	<i>p</i>
GSRs	腹痛	10.1±1.0	5.7±0.8	<i>p</i> < 0.05
	消化不良	9.3±0.7	12.4±1.7	NS
	酸逆流	5.4±0.6	3.9±0.5	NS
	便秘	6.4±0.7	5.7±0.9	NS
	下痢	4.9±0.5	6.2±0.8	NS
HADS	計	13.5±1.7	11.5±1.7	NS

スコアは平均値 ± 標準偏差 (standard deviation: SD) で示した。EPS: epigastric pain syndrome, PDS; postprandial distress syndrome, GSRs: gastrointestinal symptom rating scale, HADS: hospital anxiety and depression index
 NS: not significant, *p* < 0.05, Student' s *t*-test

表4 健常者とEPS患者の十二指腸TEER変化率と臨床学的特徴の関連性

	pH3.0				pH5.0			
	n	健常者	n	EPS	n	健常者	n	EPS
性別								
男	13	77.2±2.2	6	70.9±2.2	13	79.8±1.8	6	74.9±1.8
女	10	80.4±1.9	10	61.9±1.9	10	82.7±1.4	10	74.3±2.8
		NS		*		NS		NS
年齢								
50歳以下	11	76.6±2.9	5	66.3±2.4	11	80.9±2.0	5	75.4±3.6
51歳～70歳	12	82.7±1.5	11	64.7±2.4	12	81.2±1.4	11	73.9±2.2
		NS		NS		NS		NS
BMI								
< 22	13	78.0±1.9	10	63.7±2.3	13	80.7±1.8	10	76.9±2.6
≥ 22	10	79.8±2.4	6	67.9±2.9	10	82.8±1.9	6	70.5±1.4
		NS		NS		NS		NS
喫煙歴								
無	20	79.7±1.9	13	63.4±1.7	20	81.3±1.4	13	75.6±1.8
有	3	80.7±3.1	3	73.1±3.7	3	79.5±0.8	3	69.8±6.1
		NS		NS		NS		NS
飲酒歴								
無	11	77.4±2.7	9	64.2±2.2	11	81.9±1.4	9	73.4±2.8
有	12	82.3±1.8	7	66.6±3.1	12	80.3±1.9	7	76.0±2.4
		NS		NS		NS		NS

TEER変化率 (%) は平均値 ± 標準偏差 (standard deviation: SD) で示した。BMI: body mass index, EPS: epigastric pain syndrome, TEER; transepithelial electrical resistance
n: 症例数, NS: not significant, $p < 0.05$, Student's *t* test

表5 EPS患者における十二指腸TEER変化率と内服薬の関連性

	n	TEER (%)	
酸分泌抑制薬			
P-CAB	11	73.6 ± 2.7] NS
PPI	5	76.1 ± 0.4	
acotiamide			
有	9	75.4 ± 3.6] NS
無	7	73.9 ± 2.2	

TEER変化率 (%) は平均値 ± 標準偏差 (standard deviation: SD) で示した。

EPS: epigastric pain syndrome, PPI: proton-pump inhibitor, P-CAB: potassium-competitive acid blocker, TEER: transepithelial electrical resistance

n: 症例数, NS: not significant, Student's *t*-test

図1 対象者のフローチャート

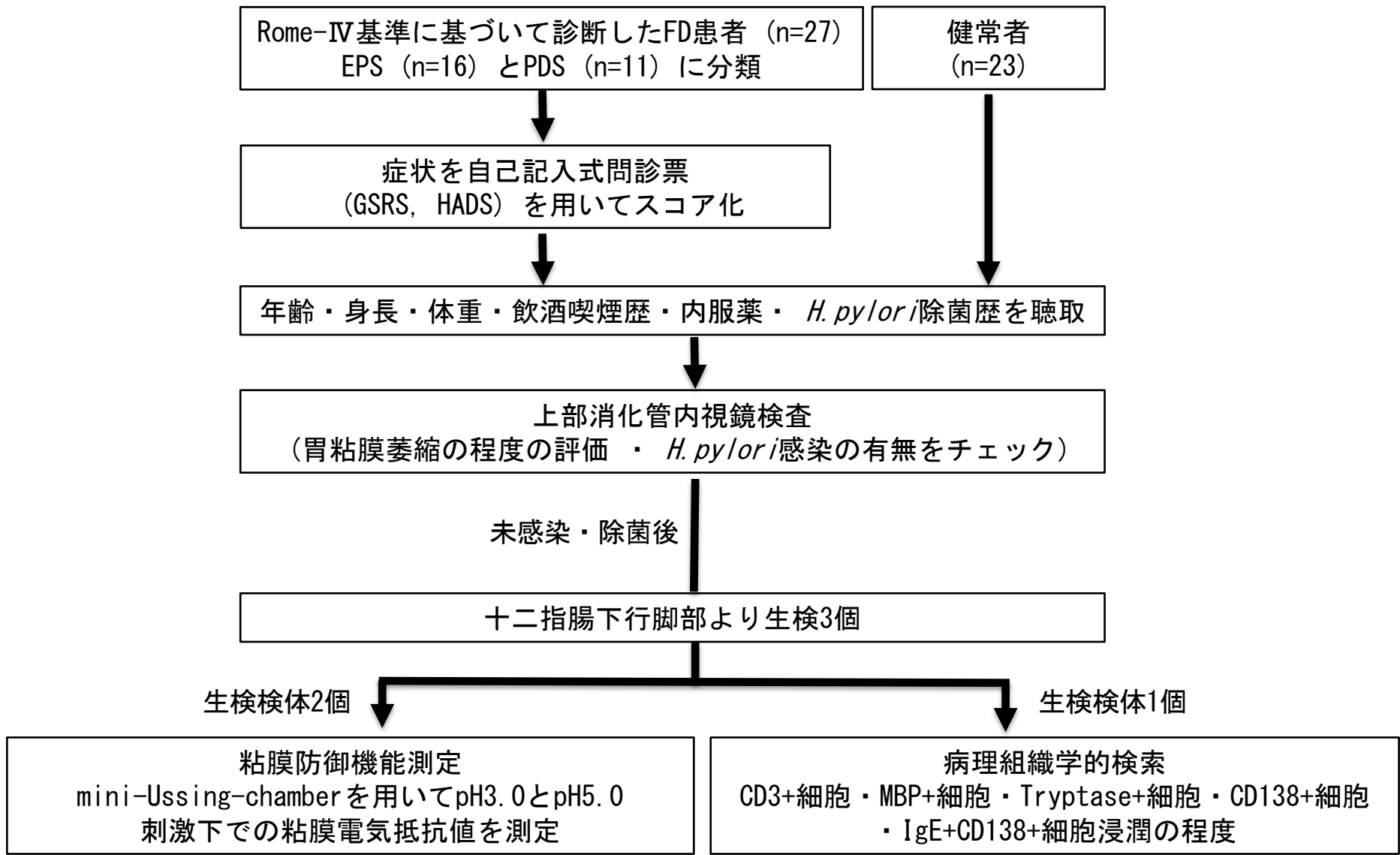


図2 mini-Ussing chamber model

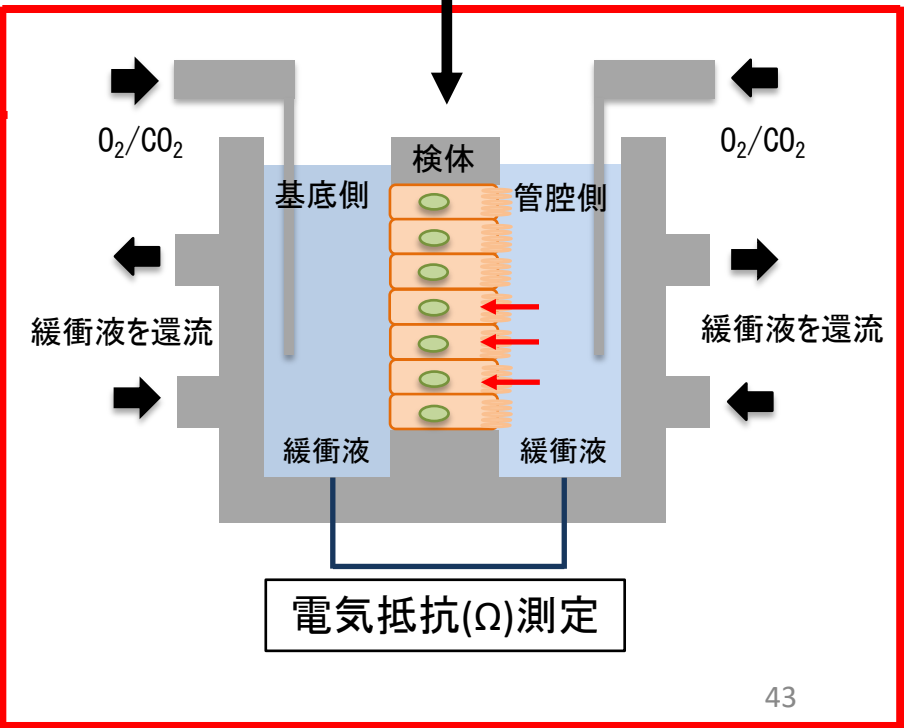
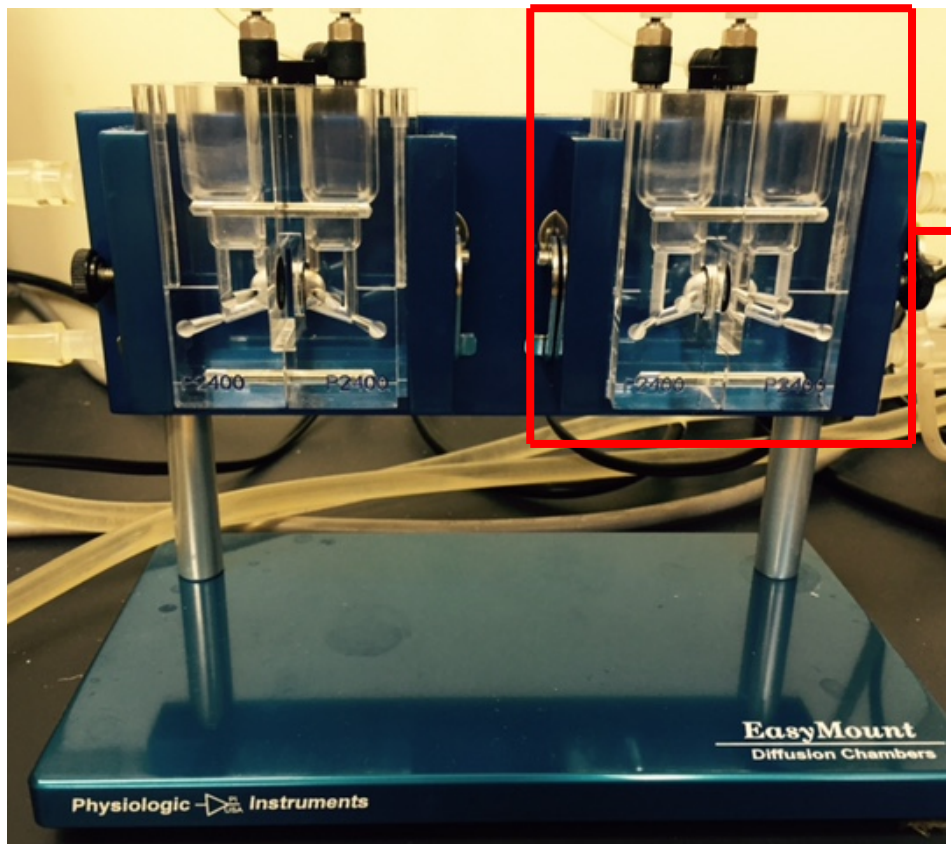
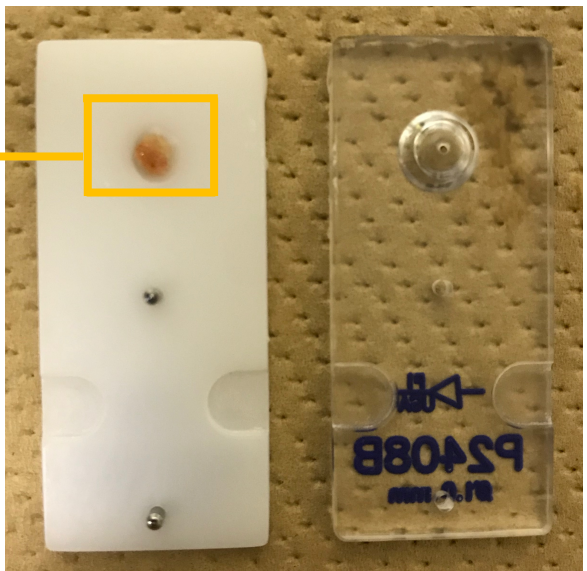
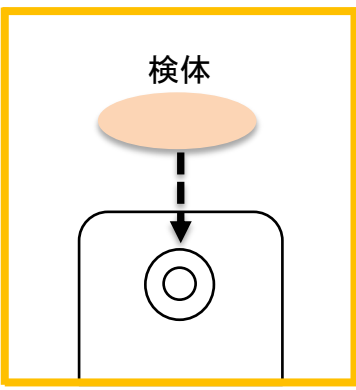


図2 mini-Ussing chamber model

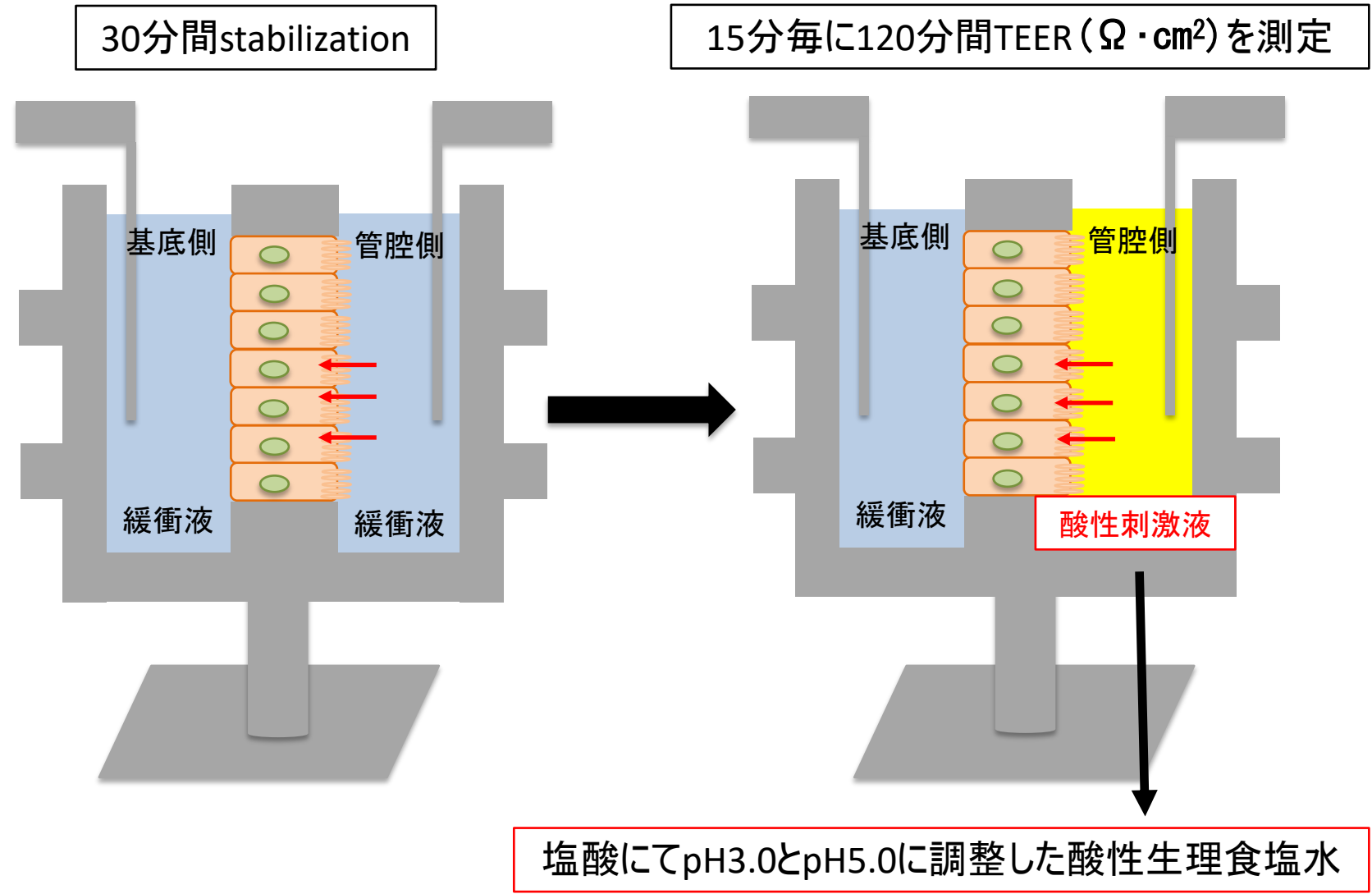


图3 基底值 (basal value)

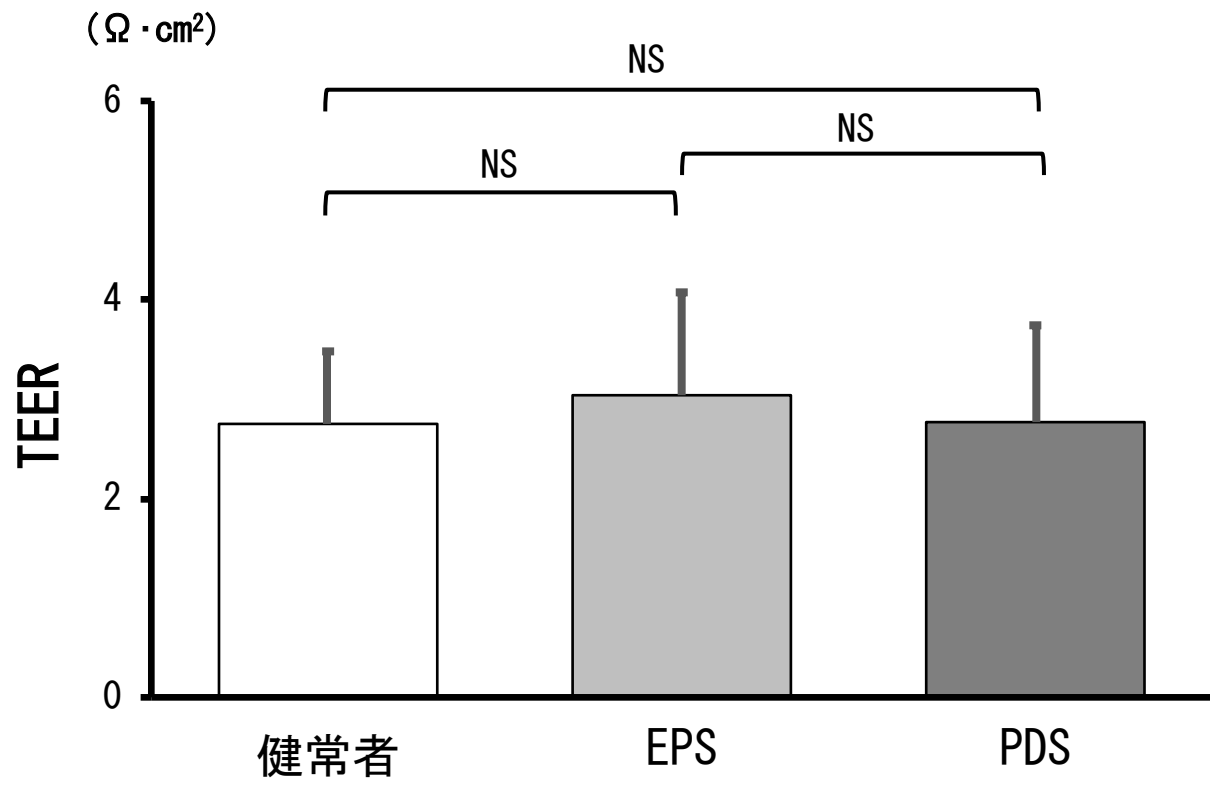


図4 健常者、EPS・PDSの酸刺激での経時的十二指腸TEER変化率

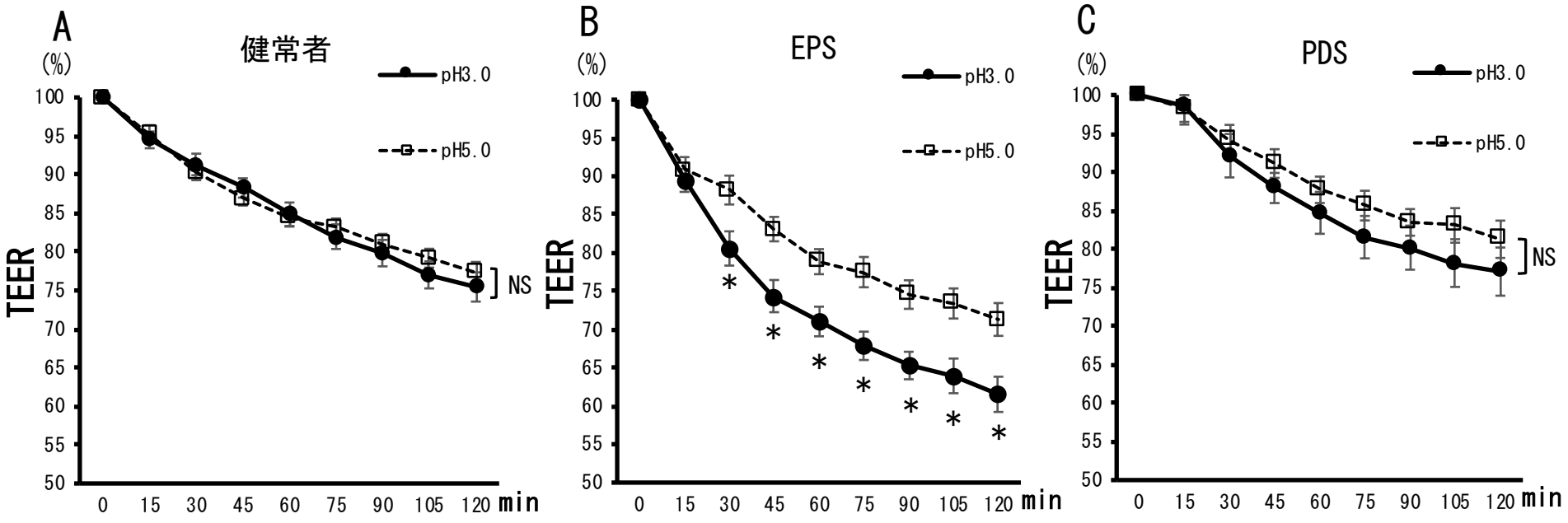
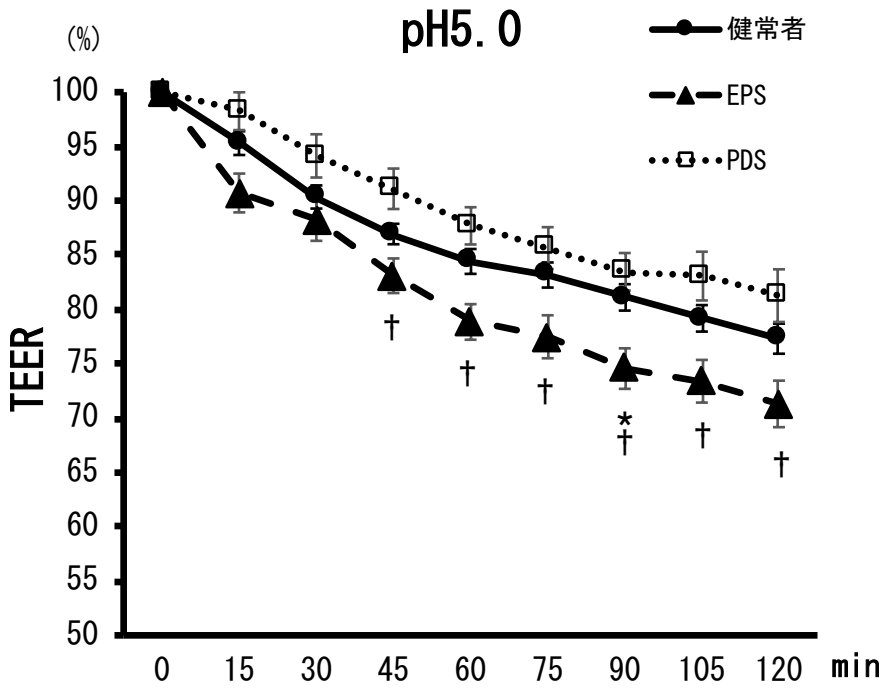
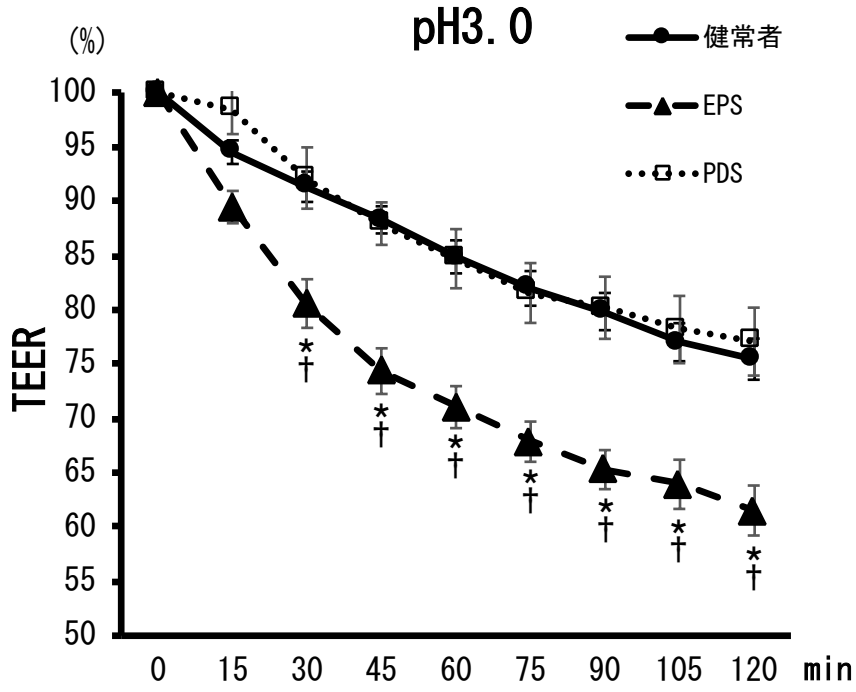


図5 pH3.0とpH5.0の経時的十二指腸TEER変化率



* $p < 0.05$: 健常者 vs EPS, † $p < 0.05$: EPS vs PDS, Tukey-Kramer test

図6 EPS患者における十二指腸TEER低下率とGSRS腹痛スコア・HADSスコアとの関連性

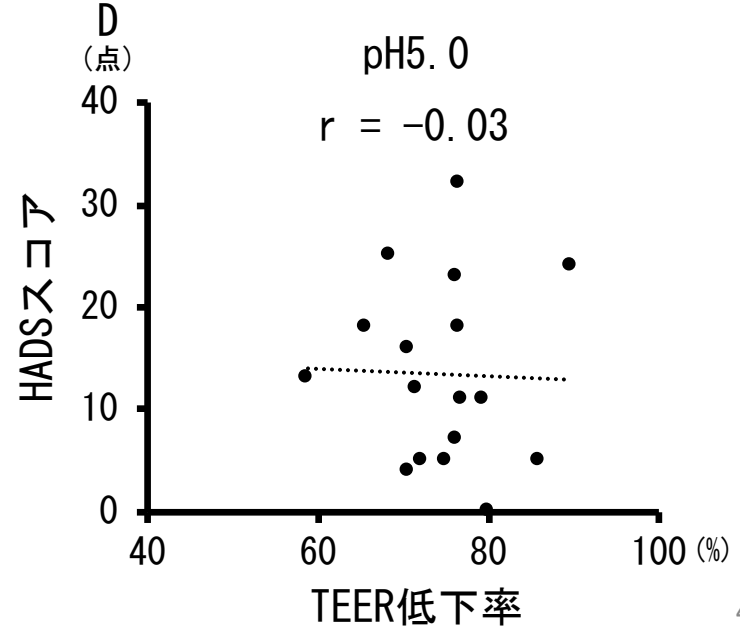
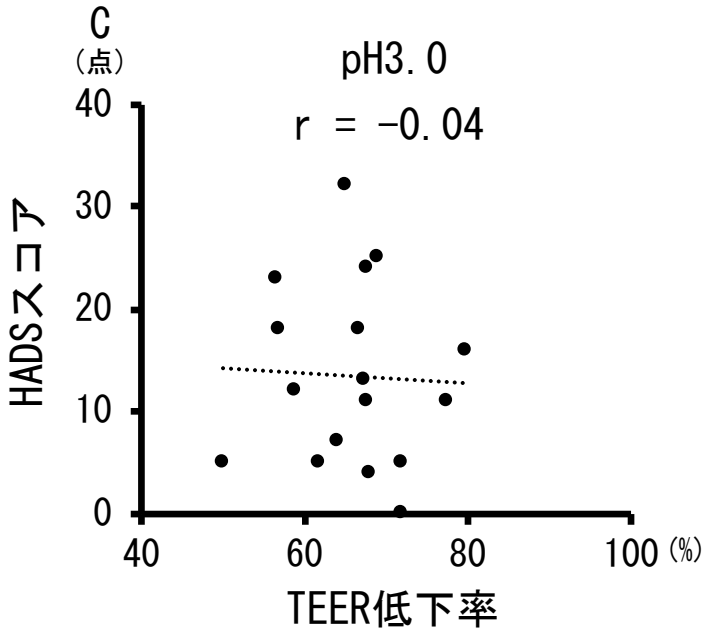
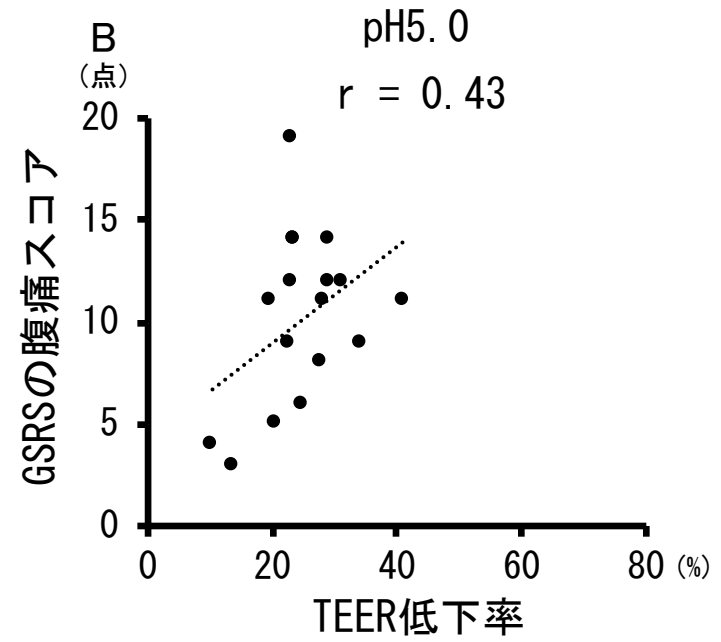
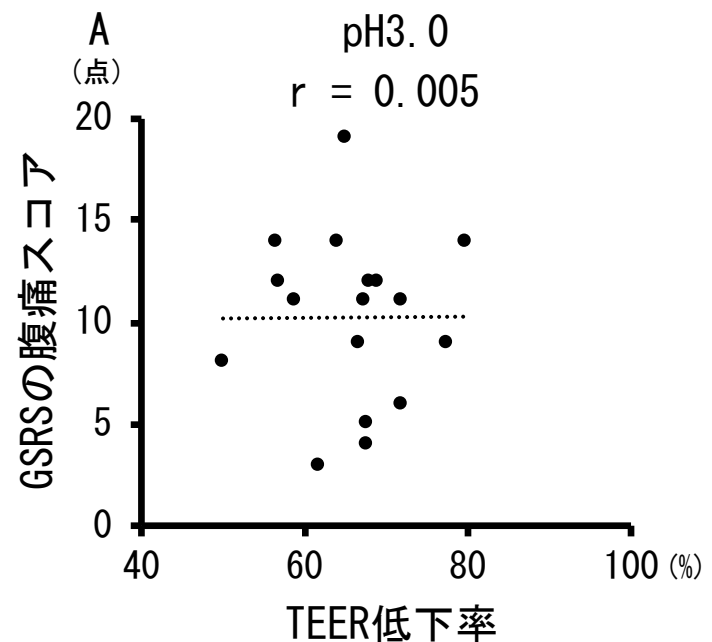


図7 免疫染色による十二指腸粘膜固有層内の微細炎症細胞浸潤の比較検討

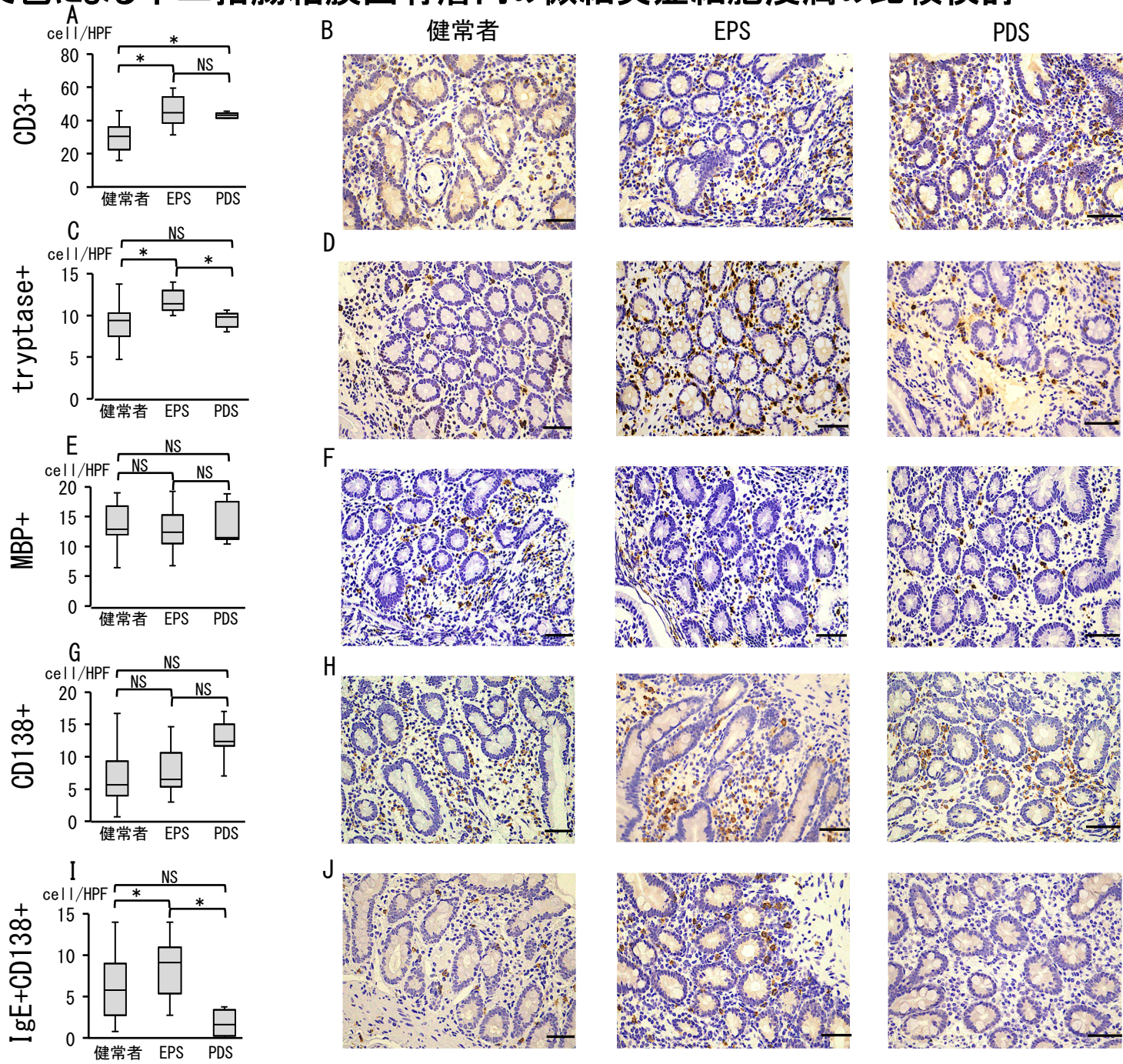


図8 EPS患者における炎症細胞浸潤と症状スコアとの関連

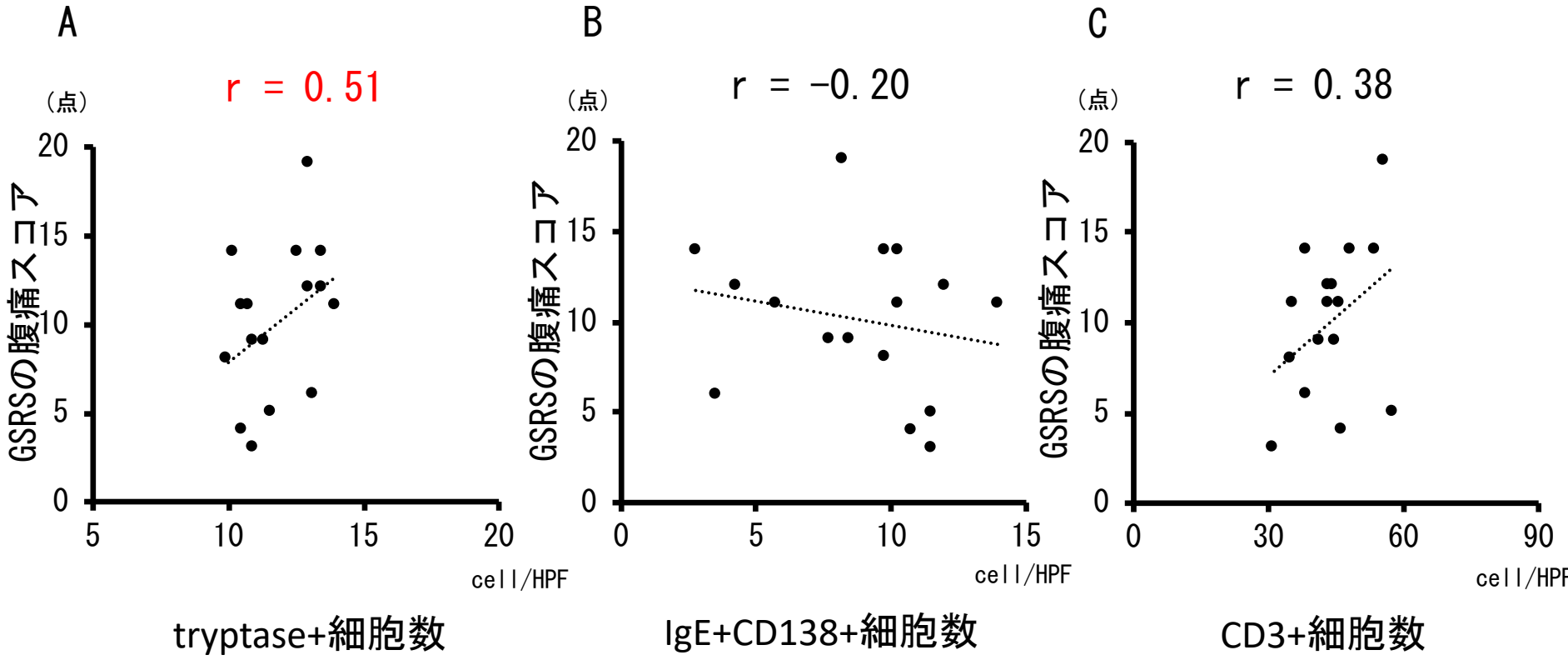


図9 本研究から考察されるEPS患者の症状発症のメカニズム

