

林 健次郎 内容の要旨

氏名	林 健次郎
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 1308 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 3 号に該当

**学位申請論文タイトル及び掲載誌**

胃粘膜萎縮の上腹部ディスペプシア症状および胃生理機能への影響について

**Thesis 論文**

学位審査委員 (主査) 教授 持木 彫人

(副査) 教授 丸山 敬、教授 今枝 博之、准教授 今井 幸紀

## 論文内容の要旨

緒言 上腹部の疼痛やもたれ感、膨満感、いわゆる上腹部愁訴は多くの患者に認められる症状である。以前、これらの上腹部症状の原因として慢性胃炎（萎縮性胃炎）が想定されその上腹部症状が治療対象となってきた。しかし、1984年、ヘリコバクターピロリ（HP）が発見され、HPが慢性胃炎の主な原因であることが明らかにされることによって、胃炎に対する考え方が大きく変化した。さらにHP発見以前は老化に伴う現象として説明されてきた胃粘膜萎縮が、慢性的なHP感染に伴う変化であることも明らかになった。さらに活動性胃炎がHP除菌治療によって治癒することから、HP除菌が上腹部ディスペプシア症状の治療としても大いに期待された。しかし、除菌治療によって上腹部ディスペプシア症状が軽快する頻度は10%程度であり、HP感染のディスペプシア症状発症における意義は否定的であった。すなわち、ディスペプシア症状の原因がHP感染そのものではなく慢性胃炎に伴う変化によることも想定され、胃粘膜萎縮が症状の原因となっている可能性もあるが今日まで結論が出ていない。今回、上部消化管内視鏡検査を予定した患者に対して胃粘膜萎縮の程度と上腹部ディスペプシア症状を評価して、胃粘膜萎縮と上腹部ディスペプシア症状の関連性について検討した。さらに胃の生理的機能の胃排出能やグレリン分泌機能が胃粘膜萎縮の進展と関連して引き起こされているのか検討し、胃粘膜萎縮の上腹部ディスペプシア症状発症への関与の可能性を考察した。

すなわち本研究の目的は、慢性胃炎によって発生する胃粘膜萎縮の上腹部ディスペプシア症状や胃排出能、血中グレリン値に対する影響を評価して胃粘膜萎縮の臨床的および生理学的意義について明らかにすることである。

### 対象・方法

内視鏡検査を予定された症例を対象に、同意が得られた患者(45症例)に対して当科で作成した質問紙を用いて上腹部ディスペプシア症状をスコア化し、内視鏡検査で木村-竹本分類に基づいて胃粘膜萎縮重症度を評価する。また、胃排出能を評価するために流動食に溶解させた<sup>13</sup>C-酢酸による<sup>13</sup>C呼気試験法にて胃排出能検査を行った。また、胃内分泌能の中で食欲亢進ホルモンである活性型グレリンの血中濃度を市販の測定キットにて測定した。

結果 被験者45名に対して上腹部症状を調査した。まず上腹部症状全体に対しては胃粘膜萎縮の

閉鎖型 (C-0、C-1、C-2、C-3) 軽症群において開放型萎縮高度群 (O-1、O-2、O-3) と比較するとスコア値が  $10.8 \pm 1.4$  vs  $6.1 \pm 1.4$  と有意 ( $p < 0.05$ ) に大きいスコアであった。さらに上腹部症状を心窩部痛症状群と食後愁訴症状、さらに食欲不振、消化不良症状に分類して胃粘膜萎縮重症度分類群間で比較すると、心窩部痛症状群においても胃粘膜萎縮閉鎖型において  $2.1 \pm 0.4$  vs  $1.2 \pm 0.3$  と開放型に比較して大きかったが有意ではなかった ( $p = 0.07$ )。さらに食後愁訴症状は  $5.3 \pm 0.6$  vs  $3.0 \pm 0.8$  と閉鎖型において開放型に比較して有意 ( $p < 0.05$ ) に大きかった。食欲不振については  $2.5 \pm 0.6$  vs  $1.4 \pm 0.5$  と差を認めなかった。食後愁訴症状と食欲不振、吐き気を総計した消化不良症状についても萎縮軽症の閉鎖型において重症開放型と比較すると  $8.8 \pm 1.2$  vs  $4.9 \pm 1.2$  と有意 ( $p < 0.05$ ) に大きいスコアであった。

次に流動食に対する胃排出能を萎縮閉鎖型軽症群と高度開放型間で比較すると、2群の間には最大胃排出到達時間  $T_{max}$  (分)  $53.7 \pm 2.8$  vs  $57.4 \pm 2.6$  と相違は認められず、胃粘膜萎縮が流動食胃排出能に影響しないことが示された。次に、血中グレリン値に対する胃粘膜萎縮の影響について検討すると、胃粘膜開放型高度群と閉鎖型軽症群の間には  $25.8 \pm 2.3$  vs  $18.4 \pm 2.4$  (fmol/ml) と有意な差を認め、萎縮高度群において血中グレリン値が低下することが示された ( $p < 0.05$ )。

考察 胃粘膜萎縮を萎縮領域閉鎖型の軽症群と萎縮領域開放型の高度群の2群に分類して上腹部症状を比較すると、萎縮軽度閉鎖型において強いことを示している。すなわち、これらの結果は少なくとも胃粘膜萎縮の進展によって上腹部症状が悪化するのではないことを示している。胃粘膜萎縮に伴う胃生理機能の変化としては胃酸分泌の減少が挙げられる。今回の検討では胃粘膜萎縮が認められないあるいは軽症の症例群において症状が強いが、萎縮軽症群においては胃粘膜萎縮がわずかであり胃酸分泌能が正常に維持されていると思われるので胃酸の存在が症状発現に関与していることも推測することができる。また、胃粘膜萎縮に伴う胃生理機能の変化として胃排出能があげられる。本研究において胃排出能は<sup>13</sup>C-酢酸を用いた<sup>13</sup>C呼気試験法にて測定した。本法は固形食や流動食中に炭素の同位元素を含む<sup>13</sup>C-酢酸を溶解させた試験食を経口摂取して、その後肺から排泄される<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>を測定する方法である。<sup>13</sup>C呼気試験法はgold standardとされているアイソトープ法<sup>15)</sup>と良好な相関を示し信頼できる方法として最近では広く臨床応用されている。今回の検討では胃排出能は胃粘膜萎縮の進展には影響されておらず、胃粘膜萎縮軽度と高度症例において差が無く同様な最大胃排出到達時間( $T_{max}$ )であった。すなわち、胃粘膜萎縮は胃排出能に影響しないことを示唆する結果であった。また、胃粘膜萎縮進展度ごとのグレリン血中濃度を評価したが、胃粘膜萎縮高度群は軽度群と比較して低下している。この結果は、胃粘膜萎縮が特にグレリン産生細胞のX/A細胞が局在する胃体部に拡大するとX/A細胞が減少ないし消失することによってグレリン分泌が減少することが推測できる。血中グレリン濃度の低下が臨床症状に影響するかは結論が出ていない。すなわちグレリン分泌が維持されていると思われる胃粘膜萎縮軽度群においてディスペプシア症状が強いのでグレリン濃度の低下がディスペプシア症状出現に関与していることは否定的である。今回の検討ではディスペプシア症状の強い胃粘膜萎縮軽度群において血中グレリン濃度が高い。ディスペプシア症状が強い胃粘膜萎縮軽度においてはグレリンの持つ酸分泌増加作用によって胃内に停滞する酸の増加を生じディスペプシア症状に関与している可能性がある。

結論 以上、胃粘膜萎縮の上腹部ディスペプシア症状や胃排出能、血中グレリン値に対する影響

を評価したが、胃粘膜萎縮の進展によって上腹部症状は増悪せず胃排出能も変化しないが、血中グレリン濃度は胃粘膜萎縮に沿って低下していることが明らかとなった。上腹部ディスペプシア症状については胃粘膜萎縮の軽度群において症状が強いことが明らかになった。萎縮軽症群においては胃酸分泌能が維持されていることが推測できるのでこれら上腹部症状発症に酸の関与があることが示唆された。