

## 胃食道逆流症 (GERD) の診断と治療

柏 木 秀 幸

東京慈恵会医科大学外科学講座

### THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Hideyuki KASHIWAGI

*Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine*

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common chronic condition that develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms or complications or both. The results of 24-hour esophageal pH monitoring, the gold standard for evaluating acid reflux, were correlated with the severity of esophagitis on endoscopy. Acid reflux was also correlated with the grade of sliding hiatal hernia and the grade of cardiac morphology (valve factor). Proton pump inhibitors and laparoscopic antireflux surgery (LARS) can decrease symptoms and improve the quality of life of patients with GERD. Measuring vector volume with axial computerized manometry of the lower esophageal sphincter before and after antireflux surgery revealed that antireflux surgery prevents gastroesophageal reflux by preventing cardiac opening due to stomach distension, not by increasing lower esophageal sphincter pressure. Surgery for GERD has gradually become more common with the introduction of laparoscopic surgery. More than 90% of patients report symptomatic improvement and long-term resolution of GERD after LARS, but the frequency of dysphagia, flatulence, abdominal distention, and disability of belching may also increase. GERD in the absence of endoscopically visible mucosal injuries is called nonerosive reflux disease (NERD) and shows good improvement with LARS equal to that of erosive GERD when patients are selected on the basis of pH monitoring, ambulatory spectrophotometric monitoring of bile in the esophagus, the response to proton pump inhibitors, the presence of hiatal hernia, and severe typical symptoms. However, symptoms in some patients with NERD are not caused by gastroesophageal reflux. The gold standard for measuring acid reflux in GERD has been 24-hour esophageal pH monitoring, but multichannel impedance pH monitoring has recently been introduced. This new method can detect both acid and non-acid reflux. As a result, hypersensitive esophagus and functional heartburn can be distinguished from GERD. This method might be used to select candidates for LARS from among patients with NERD.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2009; 124: 135-45)

Key words: gastroesophageal reflux disease (GERD), antireflux surgery, hiatal hernia, non-erosive reflux disease (NERD), esophageal function test

#### I. 緒 言

消化液の食道内への逆流による症状・徴候を呈する疾患は胃食道逆流症 (Gastroesophageal reflux disease; GERD) と呼ばれている。1980 年

代より欧米において急増してきたが、我が国でも増加が指摘されている。従来、逆流性食道炎と呼ばれていたが、食道炎を伴わない GERD の存在も指摘されるようになり、食道炎を伴わない場合、非びらん性逆流症 (non-erosive reflux disease;

NERD) と呼ばれるようになってきている。逆流症状や随伴する症状により、そのQOLは低下するが、プロトンポンプ阻害薬 (Proton pump inhibitor; PPI) のような酸分泌抑制薬が治療として用いられている。とくに、PPIの有効性は高いが、治療抵抗例に対しては、腹腔鏡下逆流防止手術 (Laparoscopic antireflux surgery; LARS) の適応が存在する。しかし、外科治療の適応にあたっては、GERDの正確な診断が重要となり、24時間食道内pHモニタリング検査が行われているが、酸以外の逆流の存在が指摘されるようになった。著者が、これまで行ったGERDに関する研究を中心に報告する。

## II. 酸逆流と食道裂孔ヘルニア、食道炎の関係

GERDとは胃食道逆流に関連する症状により健康的な生活を損なう状態であり、食道炎のような合併症をきたすことが特徴である。その定型的な症状としては、胸焼け、逆流感があり、もたれ、食欲不振、おくびのような随伴症状も見られる。一方、非定型症状としての胸痛(非心臓性胸痛)、食道外症状としての呼吸器症状(喘息、慢性咳嗽、呼吸器感染症)、そして咽喉頭症状(咽喉頭違和感、嗝声、喉頭肉芽腫)が見られることがあり、関係領域にて注目を集めている病態でもある。近年、問題となる肥満もGERDの誘因として重要である<sup>1)</sup>。肥満に伴う腹圧の上昇は食道裂孔ヘルニアの誘因となるが、同時に胃内圧の上昇を伴い、胃食道逆流が起こりやすくなる。さらに、肥満細胞から誘導されるadipokinesがバレット食道やバレット腺癌発生の誘因の一つとして指摘されている。GERDの病態を考える上で、攻撃因子である塩酸、ペプシンの存在が重要であるが、防御因子としては逆流防止機構である下部食道括約部(Lower esophageal sphincter; LES)の機能低下が指摘されており、その要因としては食道裂孔ヘルニアの存在が重要となる。外科手術例の90%以上に食道裂孔ヘルニアが認められていることから、GERDの重症度や持続性に関係が深い。

胃食道逆流、とくに酸逆流の程度を客観的に評価する標準的な検査として、24時間食道内pHモニタリング検査が行われている。一方、逆流性食

道炎の評価としては、Los Angeles分類が世界的にも広く用いられている。ところで、逆流性食道炎に対する外科治療の対象症例の重症度を評価するために、国際食道疾患会議では1991年にAFP分類を発表している<sup>2)</sup>。この分類は3つの因子により構成されている。A因子(Anatomy)は上部消化管造影検査や内視鏡検査に基づく食道裂孔ヘルニアの重症度分類である。その程度から、A0(食道裂孔ヘルニアを認めない)、A1(軽度または間歇的な食道裂孔ヘルニアが認められる)、A2(常に滑脱型食道裂孔ヘルニアが認められ、消化管造影において縮小しないか、または内視鏡検査にて横隔膜より3cm以上口側に食道境界部が位置する)、A3(混合型または傍食道裂孔型のヘルニアが認められる)の4段階に分類されている。F因子(Function)は24時間食道内pHモニタリング検査の成績から分類され、とくにpH4.0未満の%holding timeの値より、F0(4.0%未満)、F1(4.0%以上、8.0%未満)、F2(8.0%以上、20.0%未満)、F3(20.0%以上)の4段階に分類されている。そして、P(Pathology)は上部消化管造影検査ならびに内視鏡検査、手術所見に基づく食道炎の重症度分類であるが、Los Angeles分類が登場する前の標準的な分類であったSavary & Miller分類が用いられている。すなわち、P0(肉眼的に粘膜の異常を認めない)、P1(粘膜に認められるびらん性病変は孤立し、癒合していない)、P2(粘膜に認められるびらん性病変は全周性に認められるか、または癒合している)、P3(狭窄や短食道または穿通のような食道壁の慢性病変を伴う)の4段階に分類されている。

GERDならびに食道裂孔ヘルニアにて手術が行われた症例のうち、術前に24時間食道内pHモニタリング検査が行われた114例を対象として、AFP分類のA因子、P因子と酸逆流(24時間食道内pHモニタリング検査)の関係について検討した。その結果、食道炎の程度(P因子)の重症度は有意の正の相関を示し、重症度が高くなるほど、酸逆流が高度であった(Fig. 1)。すなわち、食道への酸逆流の結果として食道炎が出現するわけであるが、その程度が食道炎の重症度に影響を与えていたことになる。しかし、個々のグループで見た場合、食道炎の軽症例でも高度の逆流が認められ

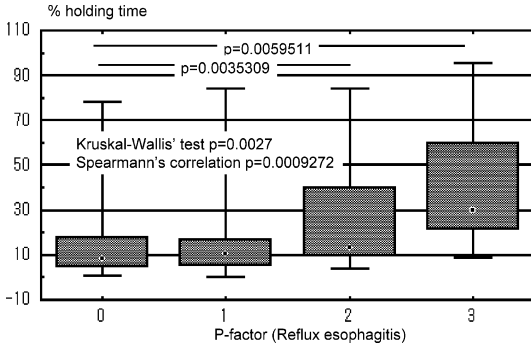


Fig. 1. Relationship between reflux esophagitis (P-factor) and % holding time of 24 hour esophageal pH monitoring  
Percent holding time of acid exposure by 24 hour esophageal pH monitoring is correlated with severity of reflux esophagitis. Patients with grade 2 or 3 esophagitis show significant increase of acid exposure.

る例があることから、食道炎の発生に関しては、酸逆流の程度だけではなく、食道粘膜の持つ防御機能の影響も受けていることが想定される。一方、ヘルニアの重症度に関しては、A0, A1, A2と滑脱型の食道裂孔ヘルニアが重症化するに従って、酸逆流の程度も重症化し、正の相関を示していたが、傍食道型ならびに混合型のA3グループにおいては、酸逆流の程度は少なくなっていた (Fig. 2)。ところで、食道裂孔ヘルニア以外の内視鏡所見として、噴門のゆるみを評価する噴門形態が重要である。そこで、Ismailらの内視鏡的噴門形態 (Valve

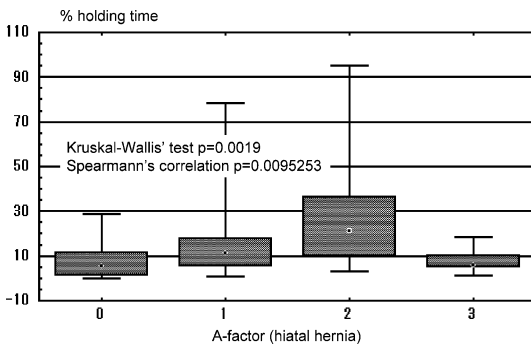


Fig. 2. Relationship between hiatal hernia (A-factor) and % holding time of 24 hour esophageal pH monitoring  
Percent holding time of acid exposure by 24 hour esophageal pH monitoring is correlated with severity of hiatal hernia. But patients with grade 3 hiatal hernia show small acid exposure.

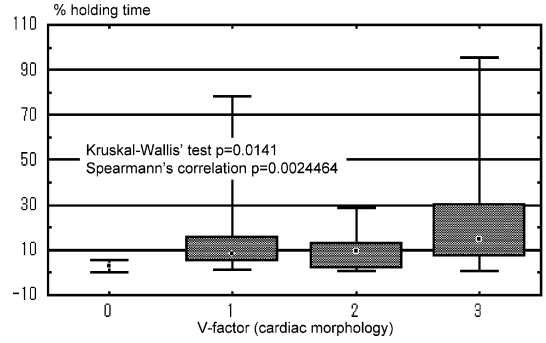


Fig. 3. Relationship between cardiac morphology (V-factor) and % holding time of 24 hour esophageal pH monitoring  
Percent holding time of acid exposure by 24 hour esophageal pH monitoring is significantly correlated with severity of valve factor. Acid esophageal exposure is influenced by hiatal hernia and endoscopic cardiac morphology.

factor)<sup>3)</sup>に関する評価を行った。これは、ヘルニアに加えて、内視鏡による胃内反転像の噴門形態から4段階に分類する方法である。これはV0(食道裂孔ヘルニアはなく、噴門の閉鎖は良好で、送気によっても噴門の閉鎖は良好である)、V1(食道裂孔ヘルニアを認めるが、噴門の閉鎖は良好で、送気によっても閉鎖が維持される)、V2(明らかな食道裂孔ヘルニアはないが、噴門の閉鎖は不良で、送気により容易に開大する)、V3(食道裂孔ヘルニアを認め、噴門は開大しているか、または送気により容易に開大する)の4段階に分類される。この分類でも有意の正の相関関係が見られており、とくにV3グループにおいて、高度の酸逆流が見られていた (Fig. 3)。

食道裂孔ヘルニアの程度や Valve factor は、胃食道逆流の重症度を予測する上で、有用な指標となることが示唆され、外科治療の適応を考慮する上でも有用な指標となりうるであろうと考えられた。

### III. GERD ならびに外科治療の QOL

GERD では多彩な症状が見られるが、手術例 191 例の術前に見られた症状・徴候を見ると (Table 1)、定型的症状である胸焼けは 81.5% の症例に認められた。また、食道炎も 72.8% に見られている。随伴症状としては、心窩部痛が 15.2%

Table 1. Symptoms and signs of patients with GERD before laparoscopic antireflux surgery

1. Typical symptoms and signs		
1) Heartburn	155 Pt	81.5%
2) Regurgitation	33 Pt	17.3%
3) Esophagitis	139 Pt	72.8%
2. Concomitant symptoms and signs		
1) Epigastralgia	29 Pt	15.2%
2) Dysphagia	16 Pt	8.4%
3) Vomiting	14 Pt	7.3%
4) Belching	11 Pt	5.8%
5) Abdominal Fullness	5 Pt	2.6%
6) Body Weight Loss	5 Pt	2.6%
7) Hiccup	1 Pt	0.5%
8) Bleeding	4 Pt	2.1%
3. Atypical symptoms and signs		
1) Chest pain	21 Pt	10.1%
2) Chronic cough	17 Pt	8.9%
3) Laryngo-pharyngeal symptom	5 Pt	2.6%
4) Halitosis	5 Pt	2.6%
5) Abnormal sense of taste	2 Pt	1.1%
TOTAL	191 Pt	

に、嚥下困難が8.4%に見られている。また、まれではあるが、出血、すなわち吐血も2.1%に見られている。ところで、胸痛や慢性咳嗽、咽喉頭症状は非定型症状に分類されるが、各々10.1%、8.9%、2.6%に見られている。GERDの症状は多彩を極め、その存在は個々の患者のQuality of Life (QOL)の低下を招いている。未治療の逆流性食道炎のQOLは、軽度の心不全や狭心症より低いことが指摘されているが、薬物治療やLARSにより、そのQOLは健常者のレベルまで改善する<sup>4)</sup>。QOLの評価の中で、包括的評価としては、一般的にSF-36やPGWB (Psychological General Well-being Index) が用いられているが、臓器特性を考慮した評価法もあり、食道・胃といった臓器に対する特異的評価としては、GSRS (Gastrointestinal symptom rating scale), GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index), そしてVisick's gradingが用いられている。GIQLIはEypaschら<sup>5)</sup>により報告された評価方法であるが、とくにGERDに対するLARSの評価を目的として開発されている。この評価方法はヨーロッパを中心に各国で用いられ、LARSによるQOL

の改善が報告されている<sup>6)~10)</sup>。GIQLIでは、消化器症状、身体症状、精神・心理因子、社会因子、そして疾患特異的な項目を含め、36項目について、4段階評価が行われているが、胃切除術のような上部消化管手術の評価にも有用なことが指摘されている<sup>11)</sup>。

そこで、GERD患者(PPI治療中)10例、LARS術後16例、腹腔鏡補助下幽門側胃切除術後6例、開腹幽門側胃切除術後13例、開腹胃全摘術後6例について、このGIQLIを用いて評価を行った<sup>12)</sup>。GERDに対するPPI治療例やLARS術後、ならびに早期胃癌に対する腹腔鏡補助下幽門側胃切除術後のQOLは保たれているが、胃癌に対する胃全摘術後のQOLは顕著に低下していた (Fig. 4)。

逆流防止手術とPPIであるomeprazole維持療法の比較では<sup>13)</sup>、3年までの追跡で、PGWBによるQOLに差はないが、とくにGSRSによる逆流症状の改善効果は逆流防止手術の方が優れていた。一方において、嚥下困難など、逆流防止手術に伴う合併症により、QOLの低下が生じることになる。LARSの胸焼け、逆流のような定型症状の改善率は92.8%、食事や飲食、睡眠や労働などの

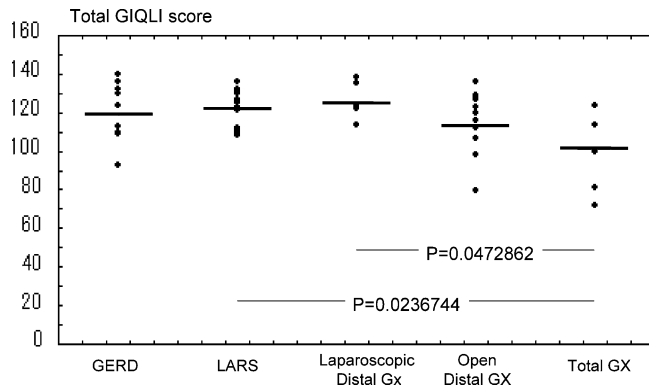


Fig. 4. Quality of life of patients with GERD and patients who had antireflux surgery or gastrectomy. GIQLI score of LARS is equivalent to PPI treatment for GERD. Total gastrectomy shows significantly lower QOL.

正常の生活への回復は84.3%, QOLの改善は72.9%と報告されているが<sup>14)</sup>, 他の術後障害や副作用のない状態は52.9%であり, 嚥下障害, 放屁の増加, 腹部膨満やおくびの排出困難など, 手術自体の影響が少なからず認められることには注意を要する。

#### IV. 逆流防止手術 (噴門形成術) のメカニズム

東京慈恵会医科大学外科学講座(以下, 教室)では, 1994年より従来の開腹手術に替わり, LARSが用いられるようになった。その後, LARS手術例は, 年々増加し, 2000年にピークとなるが, その後も年間20例前後の手術が行われている (Fig.

5)。今日では, GERDに対する標準的な外科治療として, LARSが定着してきた。ところで, 外科治療の逆流防止効果に関しては, 静止時平均LES圧の増加による機序をPursnaniらは指摘している<sup>15)</sup>。一方, 1992年に著者が留学したManchester大学Hope病院のBancewiczらは, 噴門形成術後の逆流防止効果を示す症例でもLES圧の増加が認められなかったと報告している<sup>16)</sup>。

噴門形成術の逆流防止効果の機序に関する検討を行うために, GERDのため手術適応となった17例(男性10例, 女性7例)を対象とした。年齢は $50.5 \pm 19.2$  (18-77)歳であった。内13例に対しては全周型のNissen法が, 残り4例に対しては非全周型のToupet法が施行された。

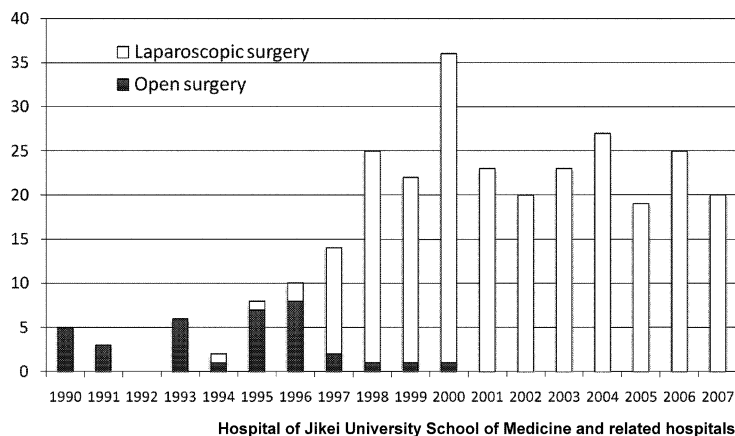


Fig. 5. Chronological changes of laparoscopic antireflux surgery for GERD and hiatal hernia. Laparoscopic antireflux surgery began in 1994 in our hospital. Patients taking LARS had gradually increased until 2000, and about twenty patients per year are taking LARS.

術前, 術後において, 上部消化管造影検査, 内視鏡検査, 24時間食道内 pH モニタリング検査を行い, 国際食道疾患会議の AFP 分類に基づいた評価を行った. また下部食道括約部の機能は computerized axial manometry (CAM) により測定した<sup>17)</sup>.

LES 機能の測定は CAM により測定した. 45° 間隔, 同一レベルで全周性に側孔を設けた内圧カテーテルを用い, open tip 法により測定した. カテーテルは経鼻的に胃内まで挿入してから, 呼吸末期で呼吸を静止した後, 1 cm/秒の motorized pull-through 法にて測定した. この測定を 5~8 回繰り返し, コンピュータの記録画面上にて, LES を反映する波形を選択した後, Polygram (Version 5.0 Gastrosoft Inc.) にて解析した (Fig. 6). そして, ① Vector Volume (VV): 圧帯を圧と長さより体積として換算 (cm<sup>3</sup>), ② 最大圧: 各測定における圧の最高値 (mmHg), ③ 高圧帯の長さ: 高圧帯として求められた部分の長さ (cm), ④ HPZ の長さ: 最大圧の 50% 以上の圧を示す部分の長さ (cm), ⑤ 最大圧の位置: 高圧帯の口側端より最大圧の位置までの距離 (cm), ⑥ Radial Asymmetry: 各チャンネルの平均値に対するばらつき (%) の各指標について検討した. 24 時間食道内 pH モニタリングの指標の内, pH 4.0 未満の holding time (%) に基づく F 分類では, 術前 F1 が 4 例 (24%), F2 が 4 例 (24%), F3 が 9

例 (53%) であった. そして, 術後は 13 例 (76%) が F0 に改善したが, F1 が 3 例 (18%), F3 が 1 例に認められた. そのため, 噴門形成術後における逆流防止効果不良例が CAM の各指標とどのような関係にあるのかについても検討した.

本検査の特色は, 従来の圧や高圧帯の長さだけでなく, 圧帯を体積として求める VV による評価が可能となることである. この指標は逆流防止手術の術前後で有意の変化を示さなかったが, 胃内送気後の VV の値は, 術後に有意に増加していた. 送気前後における VV の変化を術前後で見ると, 術前では, 胃内への送気により, VV は有意の低下を示していたが, 術後では送気にもかかわらず, VV の値は維持されていた (Fig. 7). このことより, 食事摂取などにより, 胃の伸展が出現するとき, 逆流防止に重要な下部食道括約部の圧帯が低下するが, 噴門形成術を行うことにより, 胃の伸展に伴う圧帯の低下が起こらず, これが逆流防止手術の逆流防止効果に影響を与えていると考えられる. 逆流防止手術は食道裂孔を縫縮し, 横隔下に噴門形成を作成することにより, 外圧としての圧帯を食道胃接合部に形成することで, 逆流防止機能を発現している<sup>18)</sup>. 効果的な噴門と不全状態の噴門の違いは内腔を広げていくときの圧の上昇の違いにあるといわれている<sup>19)</sup>. 逆流防止効果の優れた噴門では, 内径が太くなるにつれて, 閉鎖しようと働く力が強く, 噴門形成術は, この閉

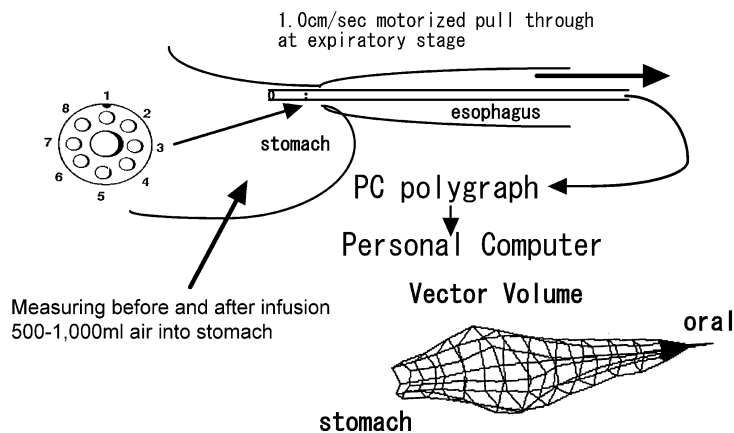


Fig. 6. Computerized axial manometry of lower esophageal sphincter

Manometry of lower esophageal sphincter is performed with eight channel catheter by 1.0 cm/sec motorized pull through method at expiratory stage. Manometry is measured 3 to 5 times before and after infusion 500-1,000 ml air into stomach. Vector volume is calculated by PC polygraph of personal computer.

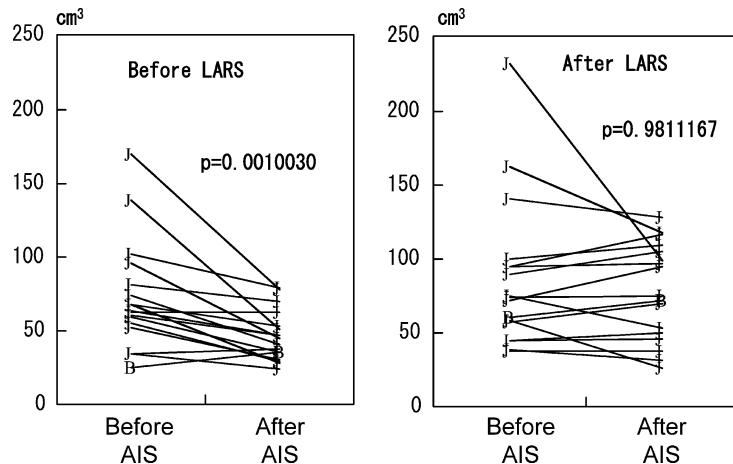


Fig. 7. Vector volume before and after air infusion into stomach (AIS)

Vector volume of lower esophageal sphincter significantly decreased by air infusion into stomach before laparoscopic antireflux surgery, but vector volume was not affected by air infusion after LARS

鎖力に影響を与えていることになる。

## V. GERD に対する治療

GERD に対する治療としては、消化管運動促進薬、粘膜保護薬、抗ペプシン薬、制酸薬、そして酸分泌抑制薬であるヒスタミン  $H_2$ -受容体拮抗薬や PPI が用いられている。とくに PPI では 90% 以上の高い治癒率が得られており、GERD に対する薬物治療の第一選択薬剤となっている。逆流性食道炎の 8 週後の治癒率は酸分泌の抑制時間に相関するため<sup>20)</sup>、酸分泌抑制効果の高い PPI において、高い治癒率が得られることになる。しかし、薬物中止後には 75% 近くの症例で再発が見られることが本疾患の特徴で、その予防のためには維持療法が必要となる。Bradhan ら<sup>21)</sup> によれば、① 内視鏡検査で食道炎陰性例や軽症例、② 発作が年 3 回未満、③ PPI に対する反応良好例、④ 若年者では間欠的投与が推奨されており、一方、① 重症例、② 年 3 回以上の発作、③ PPI に対する反応不良例、④ 高齢者、⑤ 併存疾患を有する場合に維持療法が推奨されている。

LARS は逆流を止める根治的治療であり、同時に効果が持続することが特徴である。一方において、一部の症例に見られる嚥下困難や、あい気(ゲップ)が出ないなどの欠点もあるが、従来の外

科治療の持つ侵襲性を抑えた腹腔鏡手術となることにより、GERD 治療の一端を担っている。PPI 治療抵抗例、高度の食道炎、強い逆流症状、呼吸器症状合併例や、高度の食道裂孔ヘルニアを伴う場合、LARS の積極的な適応となる<sup>22)</sup>。また、若年者で維持療法を必要とするときも、LARS の適応を考慮する。本来、逆流性食道炎の治療として登場した逆流防止手術であるが、逆流性食道炎から GERD へと疾患概念が変わってきており、食道炎を伴わない GERD の取り扱いが問題となってきている。

## VI. NERD に対する外科治療の治療成績

GERD 患者では食道炎が認められることが少なくないが、食道炎がないにもかかわらず、逆流症状が認められる症例がある。内視鏡的に食道炎所見が認められなくても、逆流症状のある症例の 1/2~2/3 に 24 時間食道内 pH モニタリング検査にて酸逆流が認められている<sup>23)</sup>。また、食道炎陽性例では、その 90% 以上が治療中止後の半年以内に症状が出現するのに対し、食道炎陰性例でも 75% の症例で症状の出現が見られ<sup>24)</sup>、これらの症例の症状に胃食道逆流の関与が考えられるようになってきた。そのため、食道炎を伴わない GERD を NERD と呼ぶようになってきている。NERD の

診断は症状に基づくものであるために、これらの症例の症状に、本当の意味での胃食道逆流の関与の有無が重要な意味を持つようになる。NERD症例に対するLARSの治療効果に関しては、食道炎陽性例と比較しても、同等の成績が認められており<sup>25)–27)</sup>、NERDに対してもLARSは有用な治療法となりうる可能性が考えられる。

教室では2007年3月までに23例のNERDに対し、LARSを施行していた。その適応としては、①pHモニタリング検査で酸逆流陽性、②Bilitec2000検査にて十二指腸液逆流陽性、③PPIで症状が制御できるが、長期投与を望まない症例、④明らかな食道裂孔ヘルニアを認め、かつ胸焼けなどの定型症状が強い症例であった。Bilitec2000で得られる吸光度は胆汁酸濃度と相関性を示し<sup>28)</sup>、胆汁の逆流の程度を記録することができ、酸以外の攻撃因子として重要な十二指腸液の逆流を定量的に評価することが可能である。NERDに対する治療成績は、手術時間は平均120分(95–235分)、平均術後在院日数は7日(7–23日)で、これは逆流性食道炎に対する治療成績と遜色なかった。1例に再発が見られているが、他の22例は症状の改善が得られていることから、NERDに対するLARSは、手術適応を選択することにより、有用な治療となりうることを示唆された。ただし、手

術適応にあたっては、症状の発現に逆流の関与を検出できるかどうか重要となっている。

## VII. GERDに対する最新の診断法と外科治療の展望

GERD症状を呈する場合、症状の強い症例では内視鏡検査が行われるが、軽症例では、PPI治療により、症状の改善の有無を見るPPI challenge testも有用な手段となっている(Fig. 8)。通常、内視鏡的に食道炎を伴う症例では、その背景として酸逆流が存在するが、NERD症例で、PPI治療により症状の改善が見られない場合、その病態に関する検索が必要となる。近年、24時間pHモニタリング検査、Bilitec2000検査に加えて、インピーダンスを利用した液体逆流の有無を確認する多チャンネルインピーダンス・pH検査(Multichannel intraluminal impedance pH monitoring: MII・pH)が行われるようになってきた。2点間に存在する物体の電気抵抗を連続して測定し、その電気抵抗(インピーダンス)の程度より、その存在する物体の性状が鑑別できるようになるが、インピーダンスの高いものから、順に①空気、②食道上皮、③唾液、④食物、⑤液体となる。MII・pH検査では、逆流前の平均インピーダンス

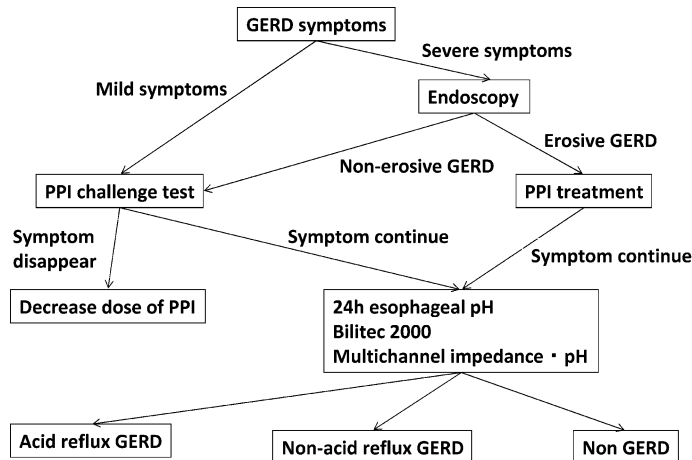


Fig. 8. Diagnostic strategy for patients with GERD

It is clinically important to manage patients with GERD who are resistant to proton pump inhibitor. Esophageal function test reveals pathophysiology of PPI resistant. Recent multichannel impedance and pH monitoring test can distinguish among acid reflux GERD, non-acid reflux GERD and non GERD.



より、50%以上、2秒以上のインピーダンス低下があり、最下部のインピーダンスチャンネルより連続する2チャンネル以上で変化が見られる時に液体逆流と定義されている。そのため、液体逆流そのものが検出可能となり、同時にpHセンサーによりpHの測定を行うことにより、逆流する液体が酸であるのか、酸でないのかを判定することができる。さらに液体逆流から5分以内に症状が発生した時に、液体逆流関連症状と判定することにより、症状と逆流の関係が明らかとなる。

東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認のもとに、臨床研究として逆流症状を呈する12例のGERD症例に対し、MII・pH検査を行ってきた。その結果、8例(67%)は酸逆流であった。しかし、3例(25%)では液体逆流は存在したが、非酸逆流であり、残り1例(8%)は逆流そのものが認められなかった(Fig. 9)。逆流症状を呈する患者では、食道逆流自体は存在しても、非酸逆流によるものや少量に酸逆流の関与する場合や逆流そのものが存在しない場合があることになる。このような病態の多様性を理解する上では、2つの疾患概念が重要となってきている。1つは過敏性食道(hypersensitive esophagus)である。食道由来の胸痛は、逆流や圧・運動が刺激となって誘発されるが、その感受性の程度が問題となる。たとえば、バレット食道では、この感受性の低下が認められている。ところで、NERDでは食道炎合併例と比べ、非酸逆流のパターンに差がないが、酸逆流は少ないため食道粘膜障害は少ないことが指摘されている<sup>29)</sup>。一方、症状自体は強く、逆流に対する感受性は亢進し、食道炎合併例に比べQOLの低下が強

くなっている<sup>27)</sup>。NERD患者で逆流が存在する場合、食道が過敏状態になっていることが示唆される。

潰瘍性病変や腫瘍性疾患がないにもかかわらず、消化器症状が3ヵ月以上持続する状態はROMA III分類では機能性胃腸症と呼ばれており、とくに食道に関連するものは機能性食道疾患(Functional esophageal disorders)と呼ばれている。この疾患は、①機能性胸焼け(Functional heartburn)、②機能性胸痛(食道由来)(Functional chest pain of presumed esophageal origin)、③機能性嚥下困難(Functional dysphagia)、④咽喉頭異常感(Globus)に分類されている。NERDに関しては、とくに機能性胸焼けのグループの関わりが重要となるが、その病因論から、機能性胸焼けを、GERDや食道運動障害から除外されなければならない。そして、MII-pH検査の登場により、機能性胸焼けから食道過敏を伴う非酸逆流のグループを除外することが可能となってきた<sup>30)</sup>。逆流を伴わない機能性胸焼けはLARSの禁忌となる。

MII-pHの登場により、今まで曖昧であったものが次第に明らかになってきた。GERDに対するPPI治療では、確かに酸逆流の程度は減少するが、逆流自体は変化しないことが明らかとなってきている<sup>31)</sup>。また、PPI抵抗性の病態や非定型症状の解析が行われるようになってきた<sup>32)</sup>。さらに、非酸逆流の存在が明らかとなってきており、MII-pH検査を用いることにより、LARSの適応、とくにNERDに対する適応を判断する上で有用な検査となりうると思われる<sup>33)</sup>。

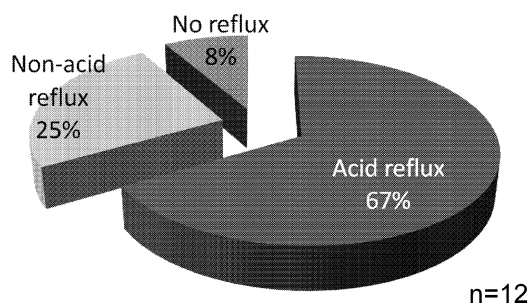


Fig. 9. Classification of GERD patients with multichannel impedance & pH monitoring test. Twelve GERD patients are classified by etiology into three major groups: (1) 64% acid reflux, (2) 25% non-acid reflux, and (3) 11% no reflux according to the result of multichannel impedance and pH monitoring test.

## VIII. 終 わ り に

GERDの病態は多様性を極め、定型症状である胸焼けだけでなく、非定型症状である胸痛や食道外症状である呼吸器症状にも関与することが分かってきた。ところで、胸焼けに関しては、食道過敏や機能的胸焼けも含まれており、その病態に応じた治療の選択が必要となってきた。酸逆流に対し、PPI治療は有用な治療であるが、あくまでも対症療法であり、再発しやすい本疾患に対しては維持療法が必要となる。PPIに対する治療抵抗例や若年者における維持療法例など、外科治療が必要となることがある。逆流防止手術は、GERDに対する根治的治療であるが、低侵襲性の治療であるLARSは、今後も有用な治療法となりうるものと思われる。NERDに対する適応に関しては、MII-pH検査が有用な診断法となるであろう。

## 文 献

- 1) Watanabe S, Hojo M, Nagahara A. Metabolic syndrome and gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol* 2007; 42: 267-74.
- 2) Feussner H, Petri A, Walker S, Bollschweiler E, Siewert JR. The modified AFP score: an attempt to make the results of anti-reflux surgery comparable. *Br J Surg* 1991; 78: 942-6.
- 3) Ismail T, Bancewicz J, Barlow J. Yield pressure, anatomy of the cardia and gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1995; 82: 943-7.
- 4) Glise H, Hallerback B, Johansson B. Quality-of-life assessments in evaluation of laparoscopic Rossetti fundoplication. *Surg Endosc* 1995; 9: 183-8.
- 5) Eypasch E, Williams JJ, Eypasch E, Williams JJ, Wood-Dauphinee S, Ure BM, et al. Gastrointestinal quality of life index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 1995; 82: 216-22.
- 6) Lochegnies A, Hauters P, Janssen P, Nakad A, Farchack E, Defrennes M. Quality of life assessment after Nissen fundoplication. *Acta Chir Belg* 2001; 101: 20-4.
- 7) Varga G, Kiraly A, Moizs M, Horvath OP. Effect of laparoscopic antireflux operation on esophageal manometry, 24 hour pH-metry and quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Acta Chir Hung* 1999; 38: 213-8.
- 8) Barrat C, Capelluto E, Catheline J-M, Campault GG. Quality of life 2 years after laparoscopic total fundoplication: a prospective study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 347-50.
- 9) Granderath FA, Kamolz T, Schweiger UM, Pointner R. Long-term follow-up after laparoscopic refundoplication for failed antireflux surgery: quality of life, symptomatic outcome, and patient satisfaction. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 812-8.
- 10) Zigel N, Jung C, Bruer C, Sommer P, Bretschacht K. A comparison of laparoscopic Toupet versus Nissen fundoplication in gastroesophageal reflux disease. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 386: 494-8.
- 11) Montesani C, D'Amato A, Santella S, Pronio A, Giovannini C, Cristaldi M, et al. Billroth I versus Billroth II versus Roux-en-Y after subtotal gastrectomy: perspective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1469-73.
- 12) 柏木秀幸, 小村伸朗, 矢野文章, 坪井一人. 胃食道逆流症のQOL: 外科治療の観点からみて. *消心身医* 2003; 10: 32-7.
- 13) Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Lamm M, et al. Long-term management of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole or open antireflux surgery: results of a prospective, randomized clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 879-87.
- 14) Kamolz T, Pointner R. Expectations of patients with gastroesophageal reflux disease for the outcome of laparoscopic antireflux surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12: 389-92.
- 15) Pursnani KG, Sataloff DM, Zayas F, Castell DO. Evaluation of antireflux mechanism following laparoscopic fundoplication. *Br J Surg* 1997; 84: 1157-61.
- 16) Bancewicz M, Mughal M, Marples M. The lower oesophageal sphincter after floppy Nissen fundoplication. *Br J Surg* 1987; 74: 162-4.
- 17) 柏木秀幸, 金 哲宇, 小村伸朗, 矢野文章, 青木照明. 外科治療が下部食道機能に及ぼす影響. ク

- リニカ 1999; 26(Suppl) : 44-9.
- 18) Kahrilas PJ, Lin S, Manka M, Shi G, Joehl RJ. Esophagogastric junction pressure topography after fundoplication. *Surgery* 2000; 127 : 200-8.
  - 19) Biancani P, Zabinski MP, Behar J. Pressure, tension, and force of closure of the human lower esophageal sphincter and esophagus. *J Clin Invest* 1975; 56 : 476-83.
  - 20) Bell NJV, Hunt RH. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33 : 118-24.
  - 21) Bardhan KD. Intermittent and on-demand use of proton pump inhibitors in the management of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3 Suppl) : S40-8.
  - 22) 柏木秀幸, 小村伸朗, 坪井一人, 松本 晶, 石橋由朗, 矢永勝彦. GERD. *臨床消化器内科* 2008; 23 : 433-41.
  - 23) Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 : 974-9.
  - 24) Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Haltebakk J, et al. Gastro-esophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *International GORD Study group. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10 : 119-24.
  - 25) Bammer T, Freeman M, Shahriari A, Hinder RA, DeVault KR, Achem SR. Outcome of laparoscopic antireflux surgery in patients with nonerosive reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2002; 6 : 730-7.
  - 26) Desai KM, Frisella MM, Soper NJ. Clinical outcomes after laparoscopic antireflux surgery in patients with and without preoperative endoscopic esophagitis. *J Gastrointest Surg* 2003; 7 : 44-51.
  - 27) Kamolz T, Granderath FA, Schweiger UM, Pointner R. Laparoscopic Nissen fundoplication in patients with nonerosive reflux disease: long-term quality-of-life assessment and surgical outcome. *Surg Endosc* 2005; 19 : 494-500.
  - 28) Barrett MW, Myers JC, Watson DI, Jamieson GG. Detection of bile reflux: in vivo validation of the Bilitec fibreoptic system. *Dis Eso* 2000; 13 : 44-50.
  - 29) Conchillo JM, Schwartz MP, Selimah M, Samsom M, Sifrim D, Smout AJ. Acid and non-acid reflux patterns in patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): a study using intraluminal impedance monitoring. *Dig Dis Sci* 2008; 53 : 1506-12.
  - 30) Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 : 2685-93.
  - 31) Tamhankar AP, Peters JH, Portale G, Hsieh CC, Hagen JA, Bremner CG, et al. Omeprazole does not reduce gastroesophageal reflux: new insights using multichannel intraluminal impedance technology. *J Gastrointest Surg* 2004; 8 : 890-7.
  - 32) Park W, Vaezi MF. Esophageal impedance recording: clinical utility and limitations. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7 : 182-9.
  - 33) del Genio G, Tolone S, del Genio F, Aggarwal R, d'Alessandro A, Allaria A, et al. Prospective assessment of patient selection for antireflux surgery by combined multichannel intraluminal impedance pH monitoring. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 : 1491-6.