

胃食道逆流症に及ぼす嗜好品の影響に関する研究

橋本博子¹ 中崎 薫¹ 根岸道子¹
鳥居 明¹ 和田高士² 松島雅人³

¹ 東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

² 東京慈恵会医科大学健康医学センター

³ 東京慈恵会医科大学臨床研究開発室

(受付 平成 15 年 10 月 14 日)

A STUDY OF THE EFFECTS OF SMOKING AND ALCOHOL ON GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Hiroko HASHIMOTO¹, Kaoru NAKAZAKI¹, Michiko NEGISHI¹,
Akira TORII¹, Takashi WADA², and Masato MATSUSHIMA³

¹*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine*

²*Health Science Center, The Jikei University School of Medicine*

³*Division of Clinical Research and Development, The Jikei University School of Medicine*

Objective : Gastroesophageal reflux disease (GERD) has recently become more common in Japan, but its cause remains unknown. We investigated the effects of potential risk factors, including smoking and alcohol consumption, on GERD.

Methods : The subjects were 223 patients (164 men and 59 women) aged 23 to 86 years (mean 56.7±10.7 years) undergoing health checkups at the Jikei University Hospital. GERD was diagnosed with a questionnaire or endoscopic findings on the basis of the Los Angeles Classification. Multivariate logistic analysis was used to investigate the relations of GERD with smoking, alcohol consumption, gender, age, body mass index, *Helicobacter pylori* infection (urinary antibody titer), and hiatal hernia.

Results : GERD was diagnosed with endoscopy in 60 patients (26.9%) and with a questionnaire in 37 patients (16.6%). No relations were observed between the endoscopically diagnosed GERD and the above factors, except for BMI, which was significantly associated with GERD in men. However, the number of cigarettes smoked was significantly associated with questionnaire-diagnosed GERD.

Conclusion : Smoking is associated with GERD diagnosed with a questionnaire.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2004 ; 119 : 77-85)

Key words : gastroesophageal reflux, smoking, alcohol, questionnaire

I. 緒 言

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD) は、胃酸を中心とする胃内容物が、食道へ逆流することによって生じるさまざまな病態の総称である。従来わが国における GERD の発

生頻度は欧米に比較して低率であるとされてきた。しかし近年の食生活の欧米化、高齢化、*Helicobacter pylori* (HP) 感染率の低下などにより GERD の発生頻度は上昇傾向にある¹⁾。

GERD は内視鏡陽性逆流症 (endoscopy positive reflux disease: EPRD) と内視鏡陰性逆流

症 (endoscopy negative reflux disease : ENRD) に分類される。EPRD は従来の逆流性食道炎と同義語であり、内視鏡検査で食道下部に発赤、びらん、潰瘍などの粘膜障害を認めるものである。一方 ENRD は内視鏡検査で明らかな粘膜障害は認めないが、胸焼けなどの症状を有するものである。

GERD の問題点は内視鏡所見と自覚症状が乖離していることである。さらに胸焼けなどの自覚症状は quality of life (QOL) を障害することから、その症状を評価し、いち早く ENRD をも含めた GERD を診断するために Questionnaire (QUEST) 質問票²⁾³⁾ が開発された。QUEST 質問票 (Table 1) は当初、スウェーデン、イギリスなどの医師グループによって作成された。これは、1. 胸焼け、胸痛といった胃食道逆流に伴う自覚症状の有無、2. 食事との関連性、3. 食事内容との関連性、4. 胃薬に対する反応性、5. 姿勢による症状の変化、6. 腹圧が加わる動作の影響、7. 逆流症状が起こった際の症状の変化という 7 つの設問から構成されている。各設問は逆流症状や誘因・予測因子などを格付けすることにより -2 点から 5 点にスコア化され、合計スコアは最高で 18 点、最低で -7 点になる。またすべての設問において、症状を定型の表現 (あなたの不快感) で表しているため、逆流に伴う漠然とした症状を患者の訴えに関係なく、客観的に判断できる特徴をもっている。この質問票による診断を内視鏡と 24 時間 pH モニターにより評価した場合、スコア 4 点以上で感度 70%、特異度 46%、スコア 6 点以上では感度 54%、特異度 60% であった。わが国においては Table 1 の質問票を日本語化した QUEST 質問票 (Table 2) が使用され、その有用性がいくつかの施設で検討されている。大阪 GERD 研究会の報告⁴⁾ ではスコア 4 点以上で感度 72%、特異度 54%、スコア 6 点以上で感度 65%、特異度 74% と、その有用性を示している。

前述したように GERD はいろいろな原因で増加しているが、その発症には喫煙やアルコールなどの嗜好品の影響も考えられている。しかし、急性影響と慢性影響により異なるなど一定の見解は得られていない。そこで GERD を内視鏡所見と、QUEST 質問票から診断を行い、喫煙とアルコールが GERD 発生に関与するかを検討した。

II. 対象と方法

対象は 2003 年 2 月から 8 月までに東京慈恵会医科大学附属病院健康医学センターにおいて人間ドックを受診し、内視鏡検査を施行した 223 例。男性 164 例、女性 59 例 (23~86 歳、平均 56.7±10.7 歳) である。開腹手術例、非ステロイド系消炎鎮痛薬服薬例、食道・胃疾患治療例、外国人は除外した。

1 日の喫煙本数 (本)、1 週間のエタノール摂取量 (g) を自己申告で確認した。

肥満度の評価は身長と体重を計測し、体重 (kg) ÷ 身長 (m) ÷ 身長 (m) から body mass index (BMI) を算出した。

内視鏡検査前に静かな場所で、受診者自身が QUEST 質問票に回答したものを回収した。受診者からの設問に対する質問には看護師が対応した。QUEST スコア 6 点以上を GERD と診断した。

内視鏡検査で逆流性食道炎の有無を確認した。内視鏡は XQ230 (Olympus Co. Ltd. Tokyo) を使用した。2% Lidocaine hydrochloride にて咽頭麻酔を行った後、Flunitrazepam 0.3 mg を静注して検査を行った。内視鏡検査は熟練した内視鏡医師が行った。逆流性食道炎は現在わが国で広く用いられているロサンゼルス分類⁵⁾ (改変) にて評価した。以下にロサンゼルス分類 (改変) を示す。

Grade N: 内視鏡的に変化をみとめないもの。

Grade M: 色調変化のあるもの。

Grade A: 長径が 5 mm を超えない粘膜障害のあるもの。

Grade B: 少なくとも 1 カ所の粘膜障害の長径が 5 mm 以上あり、それぞれ別の粘膜ひだ上に存在する粘膜障害が互いに連続していないもの。

Grade C: 少なくとも 1 カ所の粘膜障害は 2 条以上の粘膜ひだに連続して拡がっているが、全周性でないもの。

Grade D: 全周性の粘膜障害。

付記項目として食道狭窄、食道潰瘍、Barrett 粘膜の有無を記すこと。

今回の検討では Grade M 以上を EPRD あり、Grade N をなしとした。また、食道裂孔ヘルニア

Table 1. Questionnaire²⁾

Please answer the following questions by ticking one box only, except for question 3, Where you must tick one box for each statement.

1. Which one of these four statements best describes the main discomfort you get in your stomach or chest.

- (5) A burning feeling rising from your stomach or lower chest up towards your neck
 (0) Feeling of sickness or nausea
 (2) Pain in the middle of your chest when you swallow
 (0) None of the above please describe below:

2. Having chosen one of the above, please now choose which one of the next three statements best describes the timing of your main discomfort

- (-2) Any time, not made better or worse by taking food
 (3) Most often within 2 hours of taking food
 (0) Always at a particular time of day or night without any relationship to food

3. How do the following affect your main discomfort

	Worsens	Improves	No effect/Unsure
Larger than usual meals	(1) <input type="checkbox"/>	(-1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
Food rich in fat	(1) <input type="checkbox"/>	(-1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
Strongly flavored or spicy to food	(1) <input type="checkbox"/>	(-1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>

4. Which one of the following best describes the effect of indigestion medicines on your main discomfort

- (0) No benefit
 (3) Definite relief within 15 minutes
 (0) Definite relief after 15 minutes
 (0) Not applicable(I don't take indigestion medicines)

5. Which one of following best describes the effect of lying flat, stopping, or bending on your main discomfort

- (0) No effect
 (1) Brings it on or makes it worse
 (-1) Give relief
 (0) Don't know

6. Which of the following best describe the effect of lifting or straining (or any other activity that makes you breath heavily) on your main discomfort

- (0) No effect
 (1) Brings it on or makes it worse
 (-1) Give relief
 (0) Don't know or this dose not apply to me

7. If food or acid-tasting liquid returns to your throat or mouth what effect dose it have on your main discomfort

- (0) No effect
 (2) Brings it on or makes it worse
 (0) Give relief
 (0) Don't know or this dose not apply to me

Table 2. Questionnaire in Japan⁹⁾

最近のあなたの症状（現在、胃腸薬を服用されている場合は、薬剤服用前の症状）に関して、下の質問1～7にお答え下さい（あてはまるものを1つだけ選び、□に印をつけて下さい。）ただし、質問3については、それぞれの質問についてあてはまるものを1つだけ選び、印をつけて下さい。

Q 1, 次の症状の中で、あなたの胃または胸の不快感に最も近いものはどれですか？

- 胃または胸の下あたりから上がってくる「灼熱感」または「胸やけ」
はき気または気分の悪さ
ものを飲み込むと、胸の中央が痛む
その他（症状を具体的に書いて下さい）

Q 2, 次の項目で、あなたの不快感がおこる時期に最も近いものはどれですか？

- いつも不快で、食事によって良くも悪くもならない
食後2時間以内に起こることが多い。
食事に関係なく、いつも日中または夜間の決まった時間帯に起こる

Q 3, 次のことがらが起こった後、あなたの不快感はどうなりますか？

- | | 悪くなる | 良くなる | 変わらない、わからない |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| いつもより多く食べ過ぎた時 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 脂肪分の多い食事 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 香辛料のきいた食事 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Q 4, 次の項目の中で、あなたの不快感に対して胃薬を服用した時に起こることで最も近いものはどれですか？

- 効果なし
15分以内に症状がなくなる
15分以降に症状がなくなる
あてはまらない（消化剤は服用していない）

の有無も同時に観察した。

さらに *Helicobacter pylori* (HP) 感染の有無を、イムノクロマト法による尿中の抗 HP 抗体検出試薬であるラピラン H. ピロリ抗体（発売元大塚製薬，東京）を用いて判定した。この試薬の性能は、生検組織を用いた迅速ウレアーゼテストの結果を基準にすると、感度 89.4%，特異度 86.7% であり、血清中の抗 HP 抗体検出キット（血清

ELISA キット）とも良好な相関が得られている。

以上の事より、GERD および EPRD について、喫煙本数、エタノール摂取量、性別、年齢、BMI、HP 感染の有無、食道裂孔ヘルニアの有無を説明変数として、ロジスティック解析で検討した。ロジスティック解析では内視鏡所見を目的変数としたモデル（EPRD あり=1，なし=0），および QUEST スコアを目的変数としたモデル

Table 2. Questionnaire in Japan⁴⁾ (Continued)

Q 5, あなたの不快感は、横になったり、前かがみになるとどうなりますか？

変わらない

さらに悪くなる

楽になる

わからない、あてはまらない

Q 6, あなたの不快感は、ものを持ち上げたり、引っ張ったり、あるいは呼吸が激しくなったときどうなりますか？

変わらない

さらに悪くなる

楽になる

わからない、あてはまらない

Q 7, 食べたものやすっぱい液体がのどや口にもどってきたとき、あなたの不快感はどうなりますか？

変わらない

さらに悪くなる

楽になる

わからない、あてはまらない

(QUEST スコア 6 以上=1, 6 未満=2) を用い、GERD, EPRD に対して、上記の説明変数それぞれの独立する影響を検討した。説明変数としてカテゴリカルデータを用いる場合にはダミー変数(あり=1, なし=0)として扱った。統計解析には STATA release8 (発売元 STATA Co, Texas) を使用した。

III. 結 果

対象の内訳を Table 3 に示した。対象 223 例のうち喫煙例は 48 例 (21.5%) で、喫煙例における 1 日の平均喫煙本数は 20.1±11 本であった。アルコール摂取例は 161 例 (72.2%) で、飲酒者におけるエタノールの 1 週間の平均摂取量は 134±156 g であった。

QUEST スコアが 6 点以上で GERD と診断したのは 37 例 (16.6%)、内視鏡検査で EPRD と診断したのは 60 例 (26.9%)、であった。EPRD と診

Table 3. Characteristic of subjects

sex male	164 (73.5%)
female	59 (26.5%)
smoking	48 (21.5%)
alcohol drinking	161 (72.2%)
positivity for anti <i>Helicobacter pylori</i> antibody	110 (49.3%)
hiatal hernia	28 (12.6%)
endoscopy positive reflux disease	60 (26.9%)
Los Angeles Classification	
Grade M	27 (45.0%)
Grade A	22 (36.7%)
Grade B	10 (16.7%)
Grade C	1 (1.7%)
Grade D	0 (0%)
gastroesophageal reflux disease diagnosed by QUEST	37 (16.6%)
total cases	223

断された症例のロサンゼルス分類による重症度別の割合は、Grade Mが27例(45.0%)、Grade Aが22例(36.7%)、Grade Bが10例(16.7%)、Grade Cが1例(1.67%)であり、Grade Dはみられなかった。

内視鏡検査でEPRDと診断したものについて、ロジスティック解析の結果は、上記の説明変数7項目のうち関連性が認められたものはなかった(Table 4)。しかし、対象を男性(164例)に絞って解析したところEPRDとBMIに有意な関連($p=0.039$)が認められた(Table 5)。一方、対象を

女性(59例)に絞った場合は関連性が認められたものはなかった(Table 6)。

QUESTスコアに関するロジスティック解析の結果では、喫煙本数のみに有意差が認められ($p=0.026$)、オッズ比は1.041であった(Table 7)。つまり、喫煙本数が1本増えると、QUESTスコアが6点以上のGERDになる確率が1.041倍になり、喫煙本数が10本増えるとGERDになる確率が1.495倍になるという事を意味している。

また、喫煙者における喫煙本数とQUESTスコアの関連を、Pearsonの相関係数を用いて有意

Table 4. Result of multivariate logistic regression analyses about risk factors for reflux esophagitis diagnosed by endoscopy.

	Odds Ratio	<i>p</i> value	[95% Conf Interval]
body mass index	1.117	0.066	0.993-1.258
number of cigarette/day	1.019	0.239	0.987-1.053
ethanol/week	1.001	0.457	0.999-1.003
hiatal hernia	0.725	0.489	0.293-1.820
sex	0.827	0.664	0.351-1.950
age	1.001	0.927	0.970-1.031
<i>Helicobacter pylori</i> infection	1.001	0.998	0.527-1.901

Table 5. Result of multivariate logistic regression analyses about risk factors for reflux esophagitis diagnosed by endoscopy in males.

	Odds Ratio	<i>p</i> value	[95% Conf Interval]
body mass index	1.160	0.039	1.008-1.336
number of cigarette/day	1.021	0.216	0.988-1.055
hiatal hernia	0.646	0.407	0.230-1.815
ethanol/week	1.001	0.449	0.999-1.003
<i>Helicobacter pylori</i> infection	1.138	0.729	0.547-2.369
age	1.001	0.976	0.966-1.036

Table 6. Result of multivariate logistic regression analyses about risk factors for reflux esophagitis diagnosed by endoscopy in females.

	Odds Ratio	<i>p</i> value	[95% Conf Interval]
<i>Helicobacter pylori</i> infection	0.492	0.322	0.121-2.003
body mass index	0.959	0.749	0.740-1.242
hiatal hernia	1.457	0.753	0.140-15.15
ethanol/week	0.998	0.831	0.979-1.017
age	0.997	0.928	0.932-1.067
number of cigarette/day	—	—	—

— : not evaluated because of small number of cases.

Table 7. Result of multivariate logistic regression analyses about risk factors for GERD diagnosed by QUEST.

	Odds Ratio	<i>p</i> value	[95% Conf Interval]
number of cigarette/day	1.041	0.026	1.005-1.080
sex	1.414	0.469	0.554-3.611
body mass index	0.956	0.523	0.834-1.097
hiatal hernia	0.852	0.770	0.291-2.494
<i>Helicobacter pylori</i> infection	1.072	0.856	0.503-1.097
ethanol/week	1.000	0.902	0.997-1.002
age	0.999	0.955	0.965-1.035

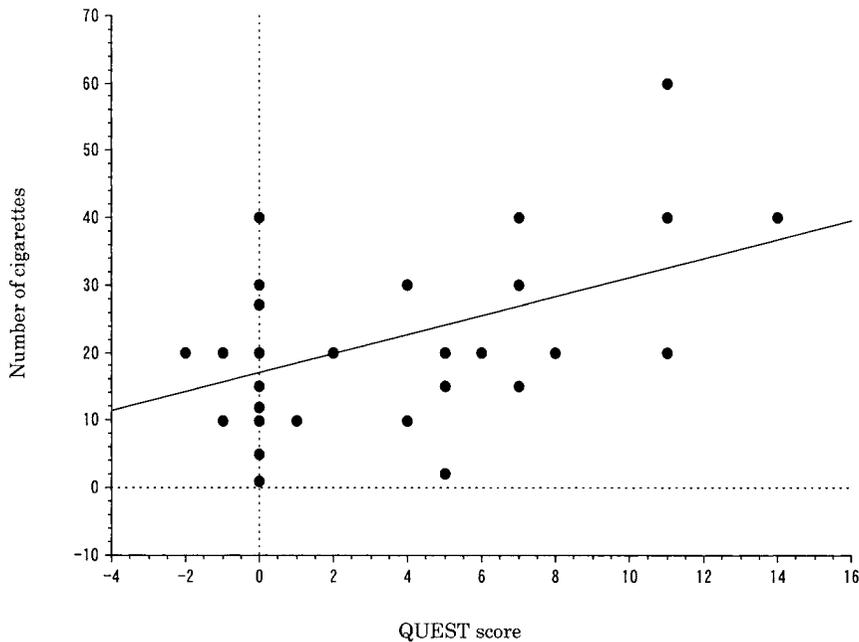


Fig. 1. Correlation between number of cigarettes and QUEST score

性を検討したところ、相関係数は0.495($p=0.0003$)であり、有意な正の相関を認めた(Fig. 1)。

IV. 考 察

今回の人間ドック受診者のEPRDは26.9%、QUEST質問票で診断したGERDは16.6%に認められた。EPRDの割合が、これまでの報告¹⁾の19.1%に比較してやや多いが、それは色調変化のみのGrade MもEPRDに含めたためと思われる。QUEST質問票で診断したGERDについてはわが国における他施設の報告⁴⁾とほぼ一致していた。

EPRDの重症度については、Grade MとGrade Aを合わせて81.7%とほとんどが軽症例であった。これも他施設と同様で、健康診断および外来患者の逆流性食道炎はGrade M, A, Bがほとんどで、Grade C, Dの重症例の発見は少ない⁶⁾。

GERDの発症機序としては、下部食道括約筋群(lower esophageal sphincter: LES)による逆流防止機構の低下、逆流後の食道クリアランスの低下⁷⁾、胃排泄機能遅延⁸⁾などが複雑に関与している。食道裂孔ヘルニアは解剖学的に腹部食道が短縮し、ヒス角が破壊されてLES圧を低下させると言われている⁹⁾¹⁰⁾。さらに、食後の一過性LES弛

緩は、正常人では1~2回/時間であるのに対し、GERD例では5~6回/時間に増加しており¹¹⁾、この事がGERD関連症状が食後に多い事と関係し、GERDの病態生理の基本に考えられている。

一過性LES弛緩は胃底部の拡張により誘発されるため、過食による胃拡張は一過性LES弛緩により逆流の頻度を増加させる¹²⁾。また糖質、脂質により胃排出は遅延する。さらに脂肪食は内因性cholecystokininを増加させLESも低下させる。また食生活の欧米化や過食の結果ともいえる肥満も逆流性食道炎の発症に関連があると言われて¹³⁾。肥満により内臓脂肪が増加しその結果腹圧の上昇をきたし、食道裂孔ヘルニアや食道炎をおこすと考えられている。今回の検討では対象全体で解析した場合には、内視鏡で診断したEPRDとリスクファクターと考えられる項目との間に関連を認めるものはなかったが、対象を男性のみに絞って解析したところ、EPRDとBMIに関連性が認められた。これは、肥満の指標としてBMIを用いたが、男性と女性では肥満のタイプが異なり、男性の肥満は腹圧を上昇させやすい内臓脂肪型であるためと考えられた。一方女性の肥満は皮下脂肪型のため、男女合わせた対象ではEPRDとBMIに関連性が認められなかったと考えられた。

現在では上部消化管疾患の多くはHP感染と関連していると考えられているが、GERDに関してはHP感染との関連は否定的であり、逆にHPの除菌後にGERDが発症する事が注目されている。Labenzら¹⁴⁾は十二指腸潰瘍患者に対して除菌治療を行い、3年間経過観察したところ、除菌成功例には25.6%に逆流性食道炎が発症し、除菌不成功例での12.9%と比較して有意に高い結果であったと報告している。しかし、今回の検討ではHP感染の有無とGERDの発症には関連性は見られなかった。これまでHP感染による胃炎を認める症例では、胃酸分泌が低下していると考えられていた。ところが最近HP感染による宿主反応であるinterleukin-1 β (IL-1 β)の遺伝子多型が報告された¹⁵⁾。IL-1 β の遺伝子多型は酸分泌を抑制するが、GERD患者のHP感染はIL-1 β の遺伝子多型がないため、酸分泌能が保持されていると言われて¹⁶⁾。つまりGERDの発症にはHP感染の有無だけでなく、宿主反応も関係しているた

め無関係という結果が出たと考えられた。

アルコールとGERDの関連も以前より指摘されているが、その機序としてはLES圧の低下¹⁶⁾、食道蠕動運動の低下¹⁷⁾、直接作用としての食道粘膜障害などが考えられている。Hoganら¹⁸⁾は健常ボランティアにエタノール103.5gを経口的に摂取させたところ、LES圧、食道蠕動波ともに一定期間では有意に低下したと報告している。しかし、LES圧、食道蠕動波とも数時間後には正常化しており、アルコールの影響は一過性のものとしている。今回の検討ではアルコールとGERDとの関連性も認めなかったが、それはアルコールの影響が一過性であるためと考えられた。

喫煙とGERDについては多くの報告がされている。Kahrilasら¹⁹⁾は慢性的な喫煙習慣はLES圧を下げ、また喫煙による急性の影響としては、LES圧には変化はないが一過性LES弛緩の回数を増加させると報告している。Kadokiaら²⁰⁾は逆流性食道炎患者に48時間以上の禁煙後と喫煙後にpHモニタリングを行って検討したところ、喫煙後では食道内pHが4以下になる時間の割合が有意に増加し、また患者の自覚する胸焼けも有意に増加したとしている。今回の検討では、QUEST質問票によって診断されたGERDと喫煙に関連性が認められ、さらに喫煙本数が増えるほどQUESTスコアの得点も上昇するという興味深い結果を得た。QUEST問診票を開発したCarlssonら²¹⁾は、QUESTスコアと食道内酸逆流についてをpHモニターを用いて検討しており、QUESTスコアが高いほど食道内の酸逆流時間が長いと報告している。つまりQUESTスコアは、酸逆流をよく反映していると考えられた。

V. 結 語

GERDにおいては、内視鏡所見は陰性あるいはごく軽症でも、自覚症状のある例ではQOLが低下すると考えられる。内視鏡検査に加え、ENRDも拾い上げるためにQUEST質問票を用いて診断を行った。今回の結果から、喫煙により食道酸逆流が増加し、それによって胸焼け症状が出現してQUESTスコアが上昇するという関連性が示唆された。

GERDは今後さらに増加することが予想され、

それが誘因となる Barrett 粘膜や食道腺癌の発生も懸念されている。また、QOL の向上という点からも、胸焼け症状のある例では禁煙あるいは減煙を積極的に指導する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 古川徳昭, 小山孝則, 野田隆博, 桑原淳生, 坂田祐之, 岩切龍一 ほか. 胃食道逆流症(GERD)の頻度: 内視鏡検査による prospective な検討. 日消病会誌 1997; 94: 190.
- 2) Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johansson F, Junghard O, Lauritsen K, et al. The usefulness of a structured Questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 1023-9.
- 3) Carlsson R, Dent J, Glise H, Riley S, Torfogard K, Junghard O, et al. Evaluation of a questionnaire for the diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD). Gastroenterology 1996; 110: A76.
- 4) 永野公一, 久保光彦, 後藤守孝, 竜田正晴, 飯石浩康, 神田 勤 ほか. GERD の診断に関する研究: 上部消化管症状を訴える患者におけるアンケート(QUEST)による検討. 新薬と臨 1998; 47: 841-51.
- 5) Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, DeDombal FT, Galmiche JP, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. Gastroenterology 1996; 111: 85-92.
- 6) Furukawa N, Iwakiri R, Koyama T, Okamoto K, Yoshida T, Kashiwagi Y, et al. Proportion of reflux esophagitis in 6010 Japanese adults: prospective evaluation by endoscopy. J Gastroenterol 1999; 34: 441-4.
- 7) Pope CE. Acid-reflux disorders. N Engl J Med 1994; 331: 656-60.
- 8) Cunningham KM, Horowitz M, Riddell PS, Maddern GJ, Myers JC, Holloway RH, et al. Relations among autonomic nerve dysfunction, oesophageal motility, and gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease. Gut 1991; 32: 1436-40.
- 9) Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. Gastroenterology 1987; 92: 130-5.
- 10) Sloam S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. Gastroenterology 1991; 100: 596-605.
- 11) 小山茂樹. 飽食・過食・脂肪食・高齢化と胃食道逆流症. 総合臨 2001; 50: 2009-14.
- 12) Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxation by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Dig Dis Sci 1991; 36: 1034-9.
- 13) Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2840-4.
- 14) Labenz J, Malfertheiner P. Helicobacter pylori in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? Gut 1997; 41: 277-80.
- 15) El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H, McColl KEL, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404: 398-402.
- 16) Sueoka N, Iwakiri K. Effect of alcohol (brandy) on gastroesophageal reflux. Gastroenterol Jpn 1993; 28: 824.
- 17) Mayer EM, Grabowski CJ, Fisher RF. Effects of graded doses of alcohol upon esophageal motor function. Gastroenterology 1978; 75: 1133-6.
- 18) Hogan WJ, de Andrade SRV, Winship DH. Ethanol induced acute esophageal motor dysfunction. J Appl Physiol 1972; 32: 755-60.
- 19) Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. Gut 1990; 31: 4-10.
- 20) Kadakia SC, Kikendall JW, Maydonovitch C, Johnson LF. Effect of cigarette smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-h ambulatory esophageal pH monitoring. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1785-90.