

氏名	なかがわ けんいちろう 中川 健一郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成27年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学 専攻
学位論文題目	24時間食道pH多チャンネルインピーダンスモニタリングを用いたプロトンポンプ阻害薬抵抗性非びらん性胃食道逆流症の病態に関する検討
論文審査委員	主査 教授 下瀬川 徹 教授 福土 審 教授 海野 倫明

論文内容要旨

背景：非びらん性胃食道逆流症 (non-erosive reflux disease: NERD)患者に対するプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI)の効果は、びらん性胃食道逆流症患者と比較して低く、その病態には不明な点が多い。近年、24時間食道pH・多チャンネルインピーダンスモニタリング (multichannel intraluminal impedance pH monitoring: MII-pH)が導入され、酸もしくは酸以外の液体逆流、気体逆流の評価が可能となり、PPI抵抗性NERD患者における症状と逆流に関わる因子が徐々に明らかになってきた。しかし、本邦におけるPPI抵抗性NERD患者について、気体逆流を加味し逆流と症状との関連性について検討した報告はなく、酸逆流・弱酸逆流の到達部位別に、症状との関連について検討した報告はない。

目的：PPI抵抗性NERD患者に24時間MII-pHを施行し、本邦におけるPPI抵抗性NERD患者の逆流因子(液体・気体・酸・弱酸・到達部位)と症状に関連する因子を明らかにすること。

対象・方法：胸やけ、逆流感といった典型的GERD症状を有し、PPI倍量(ラベプラゾール10mg 1日2回)投与でも症状の改善しない連続35例(男：女=14:21、平均60.4歳)のNERD患者を対象とした。これらの患者に対し、ラベプラゾール10mg 1日2回投与下に24時間MII-pHを行った。液体逆流、気体逆流に関して、胸やけ症状におけるsymptom index (SI) $\geq 50\%$ を陽性と判定し、SI陽性群とSI陰性群に分類し検討を行った。pHについては、胃食道逆流時の食道内pHが4.0未満を酸逆流、 $4 \leq \text{pH} < 7$ を弱酸逆流、pH7以上を弱アルカリ逆流とした。逆流の食道内到達部位については、逆流到達部位が下部食道括約筋(lower esophageal sphincter: LES)上端より15cm以上近位側に達する逆流をproximal reflux、15cm未満の高さまでの逆流をdistal refluxと分類した。

結果：SI陽性群は35例中14例(40.0%)、SI陰性群は21例(60.0%)であった。SI陽性群では、症候性液体逆流は51回、このうち弱酸逆流が37/51回(72.5%)、酸逆流が14/51回(27.5%)、弱アルカリ逆流が0/51回(0%)であり、弱酸逆流が有意に多かった($p < 0.001$)。症候性液体気体混合逆流は29回で認められ、弱酸逆流が21/29回(72.4%)、酸逆流が8/29回(27.6%)、弱アルカリ逆流が0/29回(0%)であり、弱酸逆流が有意に多かった($p < 0.001$)。液体逆流の逆流到達部位別の検討では、症状出現率はdistal refluxで25/325回(7.7%)、proximal refluxで26/58回(44.8%)($p < 0.001$)と、proximal refluxにおいて有意に高値であった。酸逆流のみではdistal refluxで9/44回(20.5%)、proximal refluxで5/13回(38.5%) (N.S.)と有意差がないのに対し、弱酸逆流のみではdistal refluxで16/282回(5.7%)、proximal

(書式 1 2)

reflux で 21/45 回 (46.7%) ($p < 0.001$) と、proximal reflux において有意に高値であった。液体気体混合逆流の逆流到達部位別症状出現率は distal reflux で 6/113 回 (5.3%)、proximal reflux で 23/75 回 (30.7%) ($p < 0.001$) と、proximal reflux において有意に高値であった。酸逆流のみでは distal reflux で 3/21 回 (14.3%)、proximal reflux で 5/17 回 (29.4%) (N.S.) と有意差がないのに対し、弱酸逆流のみで検討すると distal reflux で 3/92 回 (3.3%)、proximal reflux で 18/58 回 (31.0%) ($p < 0.001$) と、proximal reflux において有意に高値であった。

結論：日本人の PPI 抵抗性 NERD 患者のうち SI 陽性例は 4 割であった。PPI 抵抗性 NERD 患者のうち SI 陽性例では、酸は中部食道までの逆流で症状出現に関連していたのに対し、弱酸では上部食道までの逆流が症状誘発に関与していた。

審査結果の要旨

博士論文題目 24時間食道 pH 多チャンネルインピーダンスモニタリングを用いた
プロトンポンプ阻害薬抵抗性非びらん性胃食道逆流症の病態に関する検討.....

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 消化器病態学分野.....

氏名 中川 健一郎.....

【目的】PPI 抵抗性 NERD 患者に 24 時間 MII-pH を施行し、本邦における PPI 抵抗性 NERD 患者の逆流因子（液体・気体・酸・弱酸・到達部位）と症状に関連する因子を明らかにすること。

【方法】典型的 GERD 症状を有し、ラベプラゾール 10mg 1 日 2 回投与でも症状の改善しない連続 35 例（男:女=14:21、平均 60.4 歳）の NERD 患者を対象とした。これらの患者に対し、ラベプラゾール 10mg 1 日 2 回投与下に 24 時間 MII-pH を行った。逆流と症状については、胸やけ症状における symptom index (SI) $\geq 50\%$ を陽性と判定し、SI 陽性群と SI 陰性群に分類し検討を行った。pH については、胃食道逆流時の食道内 pH が 4.0 未満を酸逆流、 $4 \leq \text{pH} < 7$ を弱酸逆流、pH 7 以上を弱アルカリ逆流とした。逆流の食道内到達部位については、逆流到達部位が下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter: LES) 上端より 15cm 以上近位側に達する逆流を proximal reflux、15cm 未満の高さまでの逆流を distal reflux と分類した。

【結果】SI 陽性群は 35 例中 14 例 (40.0%) であった。SI 陽性群では、症候性液体・液体気体混合逆流ともに、酸逆流、弱アルカリ逆流に対し、弱酸逆流が有意に多かった ($p < 0.001$)。液体逆流の逆流到達部位別の症状出現率は、酸逆流のみでは distal reflux と proximal reflux で有意差がないのに対し、弱酸逆流のみでは distal reflux に対し、proximal reflux において有意に高値であった ($p < 0.001$)。液体気体混合逆流の逆流到達部位別症状出現率は、酸逆流のみでは distal reflux と proximal reflux で有意差がないのに対し、弱酸逆流のみで検討すると distal reflux に対し、proximal reflux において有意に高値であった ($p < 0.001$)。

【結論】日本人の PPI 抵抗性 NERD 患者のうち SI 陽性例は 4 割であり、PPI 抵抗性 NERD 患者のうち SI 陽性例では、酸は中部食道までの逆流で症状出現に関連していたのに対し、弱酸では上部食道までの逆流が症状誘発に関与していたことを明らかにした。

第一次審査において指摘された不備が、適切に修正されており、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。