

## 論文審査の結果の要旨

### The mechanisms of acid reflux and how refluxed acid extends proximally in patients with non-erosive reflux disease

非びらん性胃食道逆流症患者の酸逆流のメカニズムと逆流後の酸上昇パターン

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学

研究生 佐野弘仁

Digestion 90:108-115, 2014 掲載

逆流性食道炎 (RE) 患者では健常者に比べ逆流した胃酸は口側へ上昇し易く、REが重症になるに従い、より口側の食道まで胃酸が上昇することを申請者らは報告している。しかし、非びらん性胃食道逆流症 (NERD) 患者における、食道内酸逆流のメカニズムは明らかでない。そこで、申請者は健常者13名、NERD13名、軽症RE12名に対して、High-resolution manometryによる食道内圧測定とPHモニタリングを同時に行いNERD患者の食道内酸逆流メカニズムと酸上昇パターンを検討した。NERDはproton pump inhibitor標準量内服で症状が改善した患者を対象とした。食道内圧は21チャンネルのサイドホールを有するカテーテルを用いて、infused catheter法で測定し、食道pHは下部食道括約筋 (LES) 口側2cmと7cmで測定した。

6時間以上の絶食後にカテーテルを挿入し、10分間の安静後にLES圧、一次蠕動波を評価し、続いて食事 (固形食692kcal, 33%脂肪) 摂取後3時間の食道内圧・pHを同時に座位で測定した。評価項目は、LES静止圧、食道内酸逆流のメカニズム、食道内酸逆流回数、一過性LES弛緩 (TLESR) の頻度、食道内酸暴露時間率、TLESR時食道内酸逆流合併率とした。食道内への酸逆流は三群ともTLESRによるものであった。TLESR頻度とTLESR関連酸逆流回数、LES口側2cmのTLESR酸逆流合併率は三群間で有意差を認めなかった。

一方、LES口側7cmでは、NERDのTLESR酸逆流合併率 ( $42.3 \pm 4.8$ ) は軽症RE ( $28.0 \pm 3.8$ ,  $P=0.0441$ )、健常者 ( $10.8 \pm 2.5$ ,  $P < 0.0001$ ) に比べ有意に高率で、軽症REの合併率は健常者よりも有意に高率 ( $P=0.0127$ ) であった。LES口側2cmの食道内酸暴露時間は軽症REで健常者より有意に高値を示し、NERDと軽症RE, NERDと健常者の間では有意な差はなかった。LES口側7cmでの食道内酸暴露時間は軽症RE、NERDともに、健常者より有意に高値を示した。このようにNERD患者では逆流した胃酸が健常者や軽症REに比べ口側に上昇し易く、RE患者に比べ良好な食道酸クリアランスがあるものと考えられた。

本研究は、NERDの酸逆流が起こるメカニズムを検討した世界で最初の報告であり、学術的に極めて意義深く、NERD患者の病態生理の理解や臨床研究の展開にも影響を与える極めて価値あるものと考えられた。二次審査では、検査中のGERD症状の有無、胸やけ感覚が生じるメカニズム、食道内空気逆流や酸逆流により胸やけを来す生理学的機序、逆流した酸がNERDで上昇しやすい理由、NERDで粘膜障害がおこらない理由に関する考察、NERDの食道粘膜の病理組織学的な変化の有無、NERDの知覚過敏について神経生理学的なアプローチ方法について質疑があり、いずれの質問に対しても的確な応答がなされた。

今回の検討は、食道内圧測定・pHモニタリングを同時に行い食道運動機能と酸逆流の観点から、NERDの酸逆流のメカニズムを世界で最初に明らかにしたものであり、今後のNERDの病態解明、治療の展開に影響を与える学術的に極めて意義深い論文といえ、よって学位論文として十分価値あるものと認定した。