

論文内容の要旨

Stimulated saliva secretion is reduced in proton pump inhibitor-resistant severe
reflux esophagitis patients

PPI 抵抗性重症逆流性食道炎患者は刺激唾液分泌能が低下する

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野

大学院生 田邊 智英

Esophagus 第 18 卷 第 3 号 (2021 年) 掲載

【背景】

逆流性食道炎（RE）発症の原因は食道内の過剰な酸曝露である。食道内へ逆流した酸性の胃液は一次蠕動波により胃に排出され、酸性の食道粘膜は嚥下した唾液内の重炭酸により中和され、食道粘膜の pH は中性化する。酸クリアランスのためには、正常な食道蠕動波とともに、唾液分泌が保たれていることが重要であるが、酸クリアランスに及ぼす唾液の影響についてはほとんど検討されていない。重症 RE 患者の多くの食道体部運動は障害されているが、一部の症例では食道体部機能は維持されているにもかかわらず、PPI 投与によっても治癒が得られない RE 患者を稀に経験し、これらの症例の原因として唾液分泌能低下が考えられる。しかし、PPI 抵抗性重症 RE 発症に及ぼす唾液分泌の影響はこれまで検討されていない。そこで今回、PPI 抵抗性、有効性重症 RE 発症に及ぼす刺激時唾液分泌能と刺激時唾液中の上皮成長因子（EGF）の影響を検討した。

【方法】

PPI 抵抗性 RE の定義は、標準量の PPI を 8 週間投与しても食道粘膜傷害の治癒が得られなかった RE である。対象は、ヘリコバクター・ピロリ感染を認めない 22 人の PPI 抵抗性 RE 患者と、22 人の PPI 有効性 RE 患者である。全員に唾液分泌検査、内視鏡検査及び食道内圧検査を施行した。唾液検査は内視鏡検査当日の空腹時の刺激時唾液分泌機能を評価した。無糖ガムを 3 分間咀嚼した時の刺激時唾液分泌量、pH の測定、唾液 0.5mL に対して 0.1N HCL 50 μ L を注入後の pH を測定し、酸緩衝能の指標とした。唾液中の EGF の測定は、唾液を遠心分離し不要物を除去した後、得られた検体を EGF 濃度測定まで -20°C にて凍結保存したうえで ELISA 法にて測定した。唾液採取後、上部消化管内視鏡検査を施行し、胃粘膜萎縮、食道裂孔ヘルニアの有無を調べた。食道内圧検査は High Resolution Manometry により行い、食道クリアランスに影響する食道体部運動異常の有無を評価した。また各群の患者背景（年齢、性別、Body Mass Index、膠原病合併の有無）についても検討を行った。

【結果】

年齢、萎縮の有無、2cm 以上、4cm 以上の食道裂孔ヘルニアの有無は両群に違いは認めなかった。性別に関しては、PPI 抵抗群において有意に女性が多かった。併存疾患に関しては、PPI 抵抗群の 22 例中 8 例に膠原病（7 例：強皮症、1 例：MTCD）の合併を認めたのに対して、PPI 有効群では膠原病の合併は、23 例中の 1 例（強皮症）のみであり、PPI 抵抗群において有意に膠原病の合併が多かった。刺激時唾液分泌能については、PPI 有効群の唾液分泌量の中央値は 4.9ml（4.0-7.8ml[25-75percentile]）に対して、PPI 抵抗群は 3.7ml（2.2-6.8ml）であり有意（ $p=0.029$ ）に低下していた。唾液の pH は、PPI 有効群の中央値は 7.2（7.1-7.4）に対して、PPI 抵抗群は 6.9（6.7-7.2）であり有意（ $p=0.001$ ）に低値であった。また唾液の酸緩衝能力として酸負荷後の pH は PPI 有効群の中央値は 6.4

(6.1-6.5) に対して、PPI 抵抗群は 5.6 (5.3-5.9) と有意 ($p=0.002$) に低下が認められた。唾液中 EGF 濃度については、PPI 抵抗群において中央値 3211.5pg/mL (1865.0-4121.5) に対して、PPI 有効群では 1816.0pg/mL (1123.5-2792.3) と有意 ($p=0.041$) に低下していた。PPI 抵抗群において、膠原病の有無によって唾液分泌能 (量、pH、緩衝能) に差は認めなかった。食道体部運動異常の有無については、PPI 抵抗群の 22 例中 21 例、PPI 有効群の 22 例中 20 例に食道体部運動異常を認めたが、食道体部運動異常を有する頻度は両群間に違いはなかった。

【考察】

今回の研究から、PPI 抵抗性重症 RE 発症に刺激時唾液分泌能 (量、pH、緩衝能) の低下が関与していることが明らかになった。この刺激唾液分泌量の低下は嚥下回数減少を引き起こし、一次蠕動波の出現減少による volume クリアランスの低下、さらに酸緩衝低下が過剰の酸曝露に繋がる。膠原病、とくに強皮症は PPI 抵抗性重症 RE 患者における唾液の減少に関与している可能性は疑われるものの、抵抗性群において強皮症の有無で唾液分泌能の差異を検討したところ有意差は認められず、唾液分泌能の低下は強皮症の合併の有無が直接的な原因ではないと考えられた。その他、加齢による唾液分泌低下も報告されているが、今回の研究では両群間に年齢の違いはなかった。唾液分泌量の性差に関しては、抵抗性群において有意に女性が多かった。唾液分泌量と性差の関連を検討した報告では、唾液分泌量は男性で多いことが報告されている。その原因として、男性に比べ小柄である女性では唾液腺の大きさも男性に比べ小さく、唾液腺の大きさが影響しているのではないかと考えられている。唾液中 EGF は食道粘膜傷害の治癒に対する中心的な役割を担っていることが報告されている。今回の研究では、EGF は PPI 抵抗性群において有意に増加しており、逆流性食道炎に対する防御的な観点で上昇している可能性が考えられたが、今後の更なる検討が必要である。

【結語】

PPI 抵抗性重症 RE 患者では、重症 RE 患者が有する食道体部運動低下に加え、唾液分泌量の低下による嚥下回数の減少による volume クリアランス低下および酸緩衝能低下も加わり食道内の過剰な酸曝露を引き起こす。