

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### 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の刺激唾液分泌能は低下している

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, volume 18, number 3, 2021 掲載

DOI: 10.1007/s10388-021-00825-1

逆流性食道炎発症の原因は食道内の過剰な酸曝露である。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これまでほとんど検討されていない。Proton pump inhibitor (PPI) 投与によっても治癒が得られない重症逆流性食道炎患者を経験し、これらの症例の原因として唾液分泌能低下も考えられる。そこで今回、PPI 抵抗性、有効性重症逆流性食道炎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)の影響を明らかにすることを目的に本研究を行った。

PPI 抵抗性重症逆流性食道炎の定義は、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重症逆流性食道炎である。対象はヘリコバクター・ピロリ感染を認めない 22 人の PPI 抵抗性重症逆流性食道炎患者と 22 人の PPI 有効性重症逆流性食道炎患者である。全員に唾液分泌能検査、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、唾液 pH 測定、唾液 0.5mL に対して 0.1N HCL 50 $\mu$ 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 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 (BMI)、膠原病合併の有無)についても検討を行った。

性別に関しては、PPI 抵抗群(男:女=7:15)は PPI 有効群(16:6)に比し有意( $p=0.0148$ )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：MTCO)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 22 例中の 1 例(強皮症)

のみであり、PPI 抵抗群において有意( $p=0.0459$ )に膠原病の合併が多かった。BMI は PPI 抵抗群(21.1 [18.6-25.4]、median [25-75 percentile])で PPI 反応群(24.3[21.8-27.0])に比し有意( $p=0.0128$ )に低かった。その他、年齢、胃粘膜萎縮の有無、2cm 以上および 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。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。

刺激時唾液分泌量については、PPI 有効群は 4.9 ml (4.0-7.8)に対して、PPI 抵抗群は 3.7 (2.2-6.8)であり有意( $p=0.029$ )に低下していた。唾液 pH に関しては、PPI 有効群は 7.2 (7.1-7.4)であったが、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。また酸緩衝能力に関しては、PPI 有効群は 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 3211.5 pg/mL (1865.0-4121.5)に対して、PPI 有効群では 1816.0 (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、唾液 pH、酸緩衝能)に差は認めなかった。

第二次審査では、唾液分泌の加齢、性差の影響、一般臨床における唾液分泌低下の指標、食道運動障害の有無で判定しているが存在する場合の食道体部運動の違い、PPI 抵抗性重症逆流性食道炎への治療、EGF の食道粘膜傷害治癒への関わり、酸緩衝能を増加させる唾液成分などについての質問がなされたが、いずれも本研究から得られた知見や文献学的考察からの確かな回答を得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

今回の研究から、PPI 抵抗性重症逆流性食道炎発症に刺激時唾液分泌能 (量、唾液 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、さらに酸緩衝能低下が過剰の酸曝露に繋がることが示された。PPI 抵抗群における刺激唾液中 EGF の有意な増加に関しては更なる研究が必要であるが、今後の展開を期待できる成果を得た。以上より、本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。