

巻頭言

木下 芳一*

おもに胃酸を含む胃内容物が食道内に逆流し長時間停滞するために、食道粘膜が刺激されて不快な症状が出現したり、食道粘膜に傷害が起こる胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease ; GERD) は、人口の 10~20% にみられる有病率の高い疾患であり、高齢者に多い疾患でもある。高齢者人口の増加と *Helicobacter pylori* 感染率の低下が進んでいくことが予想されるため、本疾患は今後も増加していくことが懸念される。GERD は患者の quality of life を低下させるとともにバレット腺癌のリスクとなるため、その治療が重要であると考えられ、さまざまな検討が行われてきた。現在は、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) を用いた治療が基本であり、難治例に対してはより強力なボノプラザンや手術治療も可能であり、診療のフローチャートも、消化器病学会が 2015 年に改訂版を作成した「胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン 2015」に記載されている。

食道に粘膜傷害を認める逆流性食道炎は胃酸の逆流が発症原因であることが明確であり、PPI を中心とした治療の有用性も高く治療に困難を感じることは少ない。一方、食道粘膜に境界明瞭な傷害を認めない非びらん性胃食道逆流症 (non-erosive reflux disease ; NERD) 例では、胸やけなどの逆流症状の出現原因が多様で、簡便な判定方法がなく治療に困難を感じるが多い。実際、NERD 例に PPI を中心とした標準的な治療を行っても治療のプラセボに対する上乗せ効果は 20% 程度であることが多くの研究によって明らかとなっている。

2016 年に改定された Rome IV 基準 (Gastroenterology 150 ; 1368-1379, 2016) では、内視鏡検査で異常がないのに逆流症状を訴える NERD を、pH・インピーダンスモニタリングを行って、病的な食道内酸逆流が存在する狭い意味での NERD、病的な食道内酸逆流はないが逆流と症状の出現が一致する reflux hypersensitivity、病的な酸逆流はなく逆流と症状の出現が一致しない functional heartburn の 3 グループに分類することを提唱している。狭い意味での NERD では酸逆流の関与が症状出現の中心的原因であり、反対に functional heartburn では

Yoshikazu Kinoshita

*島根大学内科学講座第二 (〒 693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1)

酸逆流ではなく知覚過敏が症状出現の原因であると考え、reflux hypersensitivity はその中間であると考え、狭い意味での NERD であれば胃酸分泌抑制療法が有効である可能性が高いが、functional heartburn では知覚過敏を改善するための治療が必要となる。

知覚過敏とはなんだろうか？ 従来は中枢での知覚の認識、処理機構の異常が原因であろうと考えられていた。実際、騒音ストレスや不眠ストレスをかけると知覚過敏が出現することが報告されていた。また、最近では末梢組織での知覚過敏も存在するだろうと考えられている。GERD 例では従来からリンパ球を中心とし好中球や好酸球を含む炎症細胞が上皮細胞層に浸潤していることが報告されており、さらにこれらの炎症細胞の遊走を促進する eotaxin 3, MCP, IL-8, などのサイトカインの産生増加も確認されている。また、リンパ球の増加や粘膜でのプロスタグランジン E₂ の産生が逆流症状の強さに関連する可能性も指摘されている。さらに、食道粘膜での炎症の存在が TRPV1 などの侵害受容体の発現を亢進させることはよく知られており、炎症が末梢レベルの知覚過敏の原因となりうる可能性があると考えられる。

炎症の存在は種々の転写因子の発現を介して増殖因子や AID などの DNA editing enzyme の発現も高め、発癌リスクに結びつく可能性も指摘されている。

GERD の診療は酸分泌抑制療法、逆流防止治療を中心として開発されてきた。この方向性は成功し、多くの GERD 患者の症状を改善し、バレット腺癌のリスクも下げている可能性がある。しかし、この戦略だけではすべての問題を解決できないことも明らかとなっている。PPI 治療抵抗性の逆流症状への対応に関しても、PPI の投薬を中止するとすぐに再発してしまう逆流性食道炎に対しても、バレット腺癌の発症予防に関しても、食道粘膜で起こっている炎症に注目することが解決の糸口になるかもしれない。炎症の原因は酸、胆汁酸、タンパク分解酵素、細菌感染など多岐にわたるため、GERD を多面的にとらえるよう意識改革が必要なのかもしれない。