

上級医が行っている

食道良性疾患の 診かた・治しかた

編集

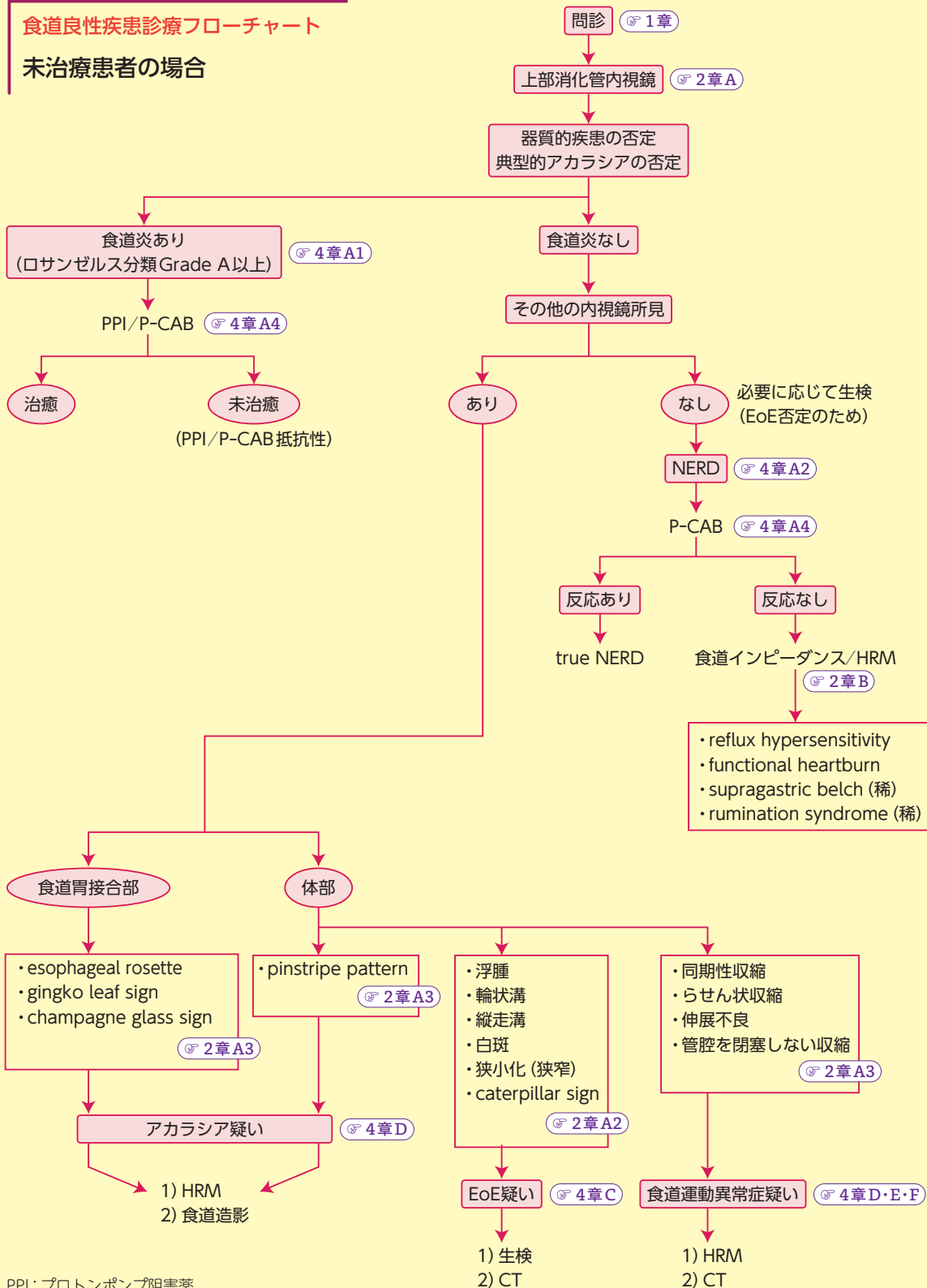
日本医科大学大学院医学研究科消化器内科学分野大学院教授

岩切勝彦

日本医事新報社

食道良性疾患診療フローチャート

未治療患者の場合



PPI：プロトンポンプ阻害薬

P-CAB：カリウムイオン競合型アシッドブロッカー

EoE：好酸球性食道炎

NERD：非びらん性逆流症

HRM：高解像度食道内圧検査

2. 好酸球性食道炎

1 はじめに

好酸球性食道炎 (eosinophilic esophagitis ; EoE) の確定診断には、病理組織学的に食道好酸球浸潤を証明することが必要である。通常、内視鏡下生検で診断に至るため、内視鏡所見の理解は重要である。本項では、EoEの内視鏡像を中心に検査・診断の進め方について私見を交えて述べる。

2 診断基準

初めに2020年に厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班から公表されたガイドラインによる診断基準を示す(表1)¹⁾。「嚥下障害、つかえ感などの自覚症状」と「上皮内食道好酸球浸潤15個以上/HPF」の2つを必須所見とし、白斑、縦走溝、気管様狭窄などの内視鏡所見、プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor ; PPI) への反応性不良、食道壁の肥厚などの参考所見を加味して診断される。表1¹⁾には明記されていないが、他の好酸球性消化管疾患や好酸球増多症候群、胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease ; GERD) など二次的に好酸球浸潤をきたす疾患との鑑別

一步踏みこむ

EoE患者は症状を繰り返すうちに、つかえやすいものを避ける、よく嚙んで飲み込む、食事の際よく飲水するなど、症状を回避する食行動により症状をあまり自覚していないことも多い。そのため、日常の食習慣を含めて問診を行う。

表1 EoEの診断基準

必須項目	
1.	食道機能障害に起因する症状 (嚥下障害, つかえ感等) の存在
2.	食道粘膜の生検で上皮内に好酸球浸潤15個以上/HPFが存在 (数箇所の生検が望ましい)
参考項目	
1.	内視鏡検査で食道内に白斑, 縦走溝, 気管様狭窄を認める
2.	PPIに対する反応が不良である
3.	CTスキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める
4.	末梢血中に好酸球増多を認める
5.	男性

(文献1より改変)

が必要となる。EoEとGERDはしばしば合併するが、一般にGERDによる好酸球浸潤は10個以下/HPFであり、15個以上/HPFであればEoEの診断となる。PPIによる治療への不応性が疾患定義で重視された時期があり、参考所見のひとつに挙げられているが、現在、PPIは治療の第一選択として位置づけられ、診断にPPI反応性は問わない。

わが国におけるEoEの特徴として、検診やドックなどのスクリーニングの内視鏡検査を契機に診断される無症候例、軽症例が多いことが挙げられる。ただし、無症候例の食道好酸球浸潤は現行の診断基準ではEoEと診断されず、その取り扱いはまだ定まっていない。

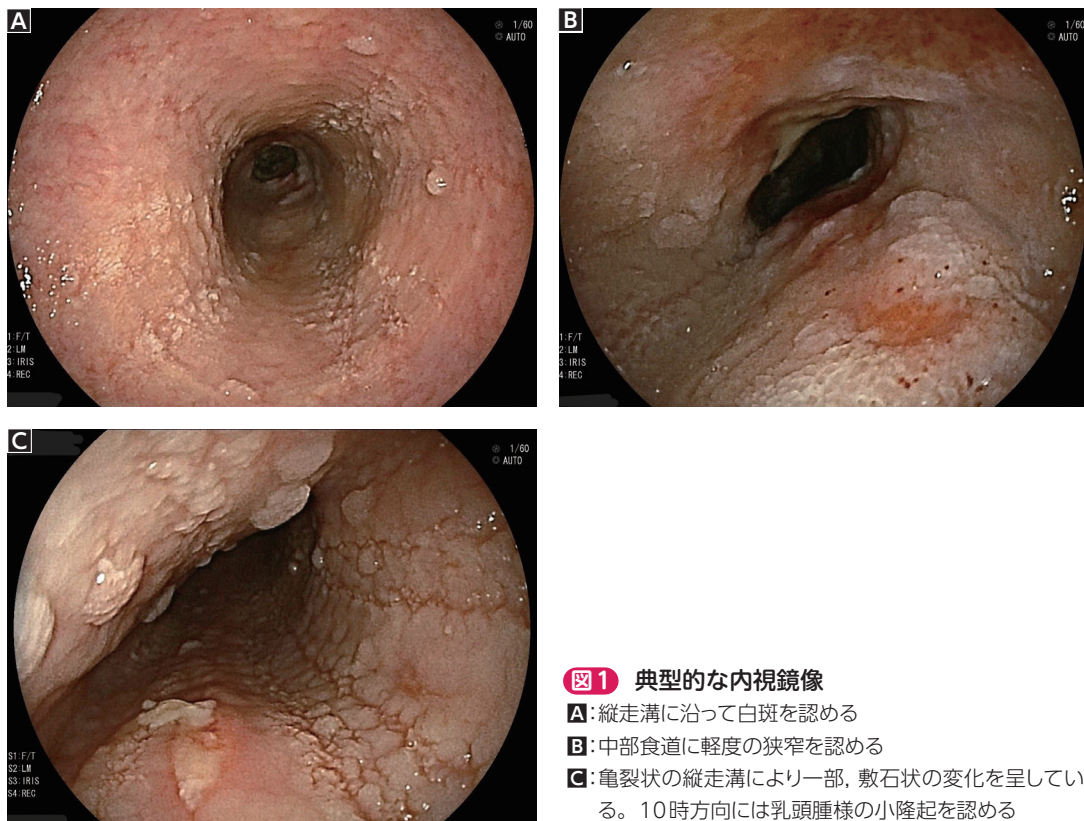
3 内視鏡所見

1 特徴的な所見

粘膜浮腫(血管透見の低下・消失)(Edema)、輪状ひだ(Rings)、白斑(Exudates)、縦走溝(Furrows)、狭窄(Stricture)の5つが特徴的な所見とされている。これらは各々の頭文字をとってEREFS(EoE endoscopic reference score)として報告され、客観的な内視鏡的評価として学術研究や臨床治験などで広く使用されている(1文字目と3文字目のEが同じでわかりにくいいため、“ERExFS”と表記されることがある)。**図1**、**表2**に典型的な内視鏡像と特

ここは押さえておきたい

EREFSでは浮腫、白斑、輪状溝はinflammatory change、輪状ひだ、狭窄はfibrostenotic changeと亜分類される。前者は治療により消退しやすい可逆的な変化、後者は線維化が進んだ状態を示し、好酸球浸潤が消退した後も残存しやすい。



3 食道疾患治療薬の知識と上手な使い方

2. カリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB)

1 酸を取り巻く環境の変化

近年、わが国では食事の欧米化やヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) 感染率の低下、高齢化社会を迎え、酸を取り巻く環境や酸関連の疾病構造が変化してきた。食生活の欧米化により動物性蛋白質や脂質の摂取量が増加し、それに伴って日本人の胃酸分泌能は増加し、さらに *H. pylori* 感染率の低下に伴い萎縮性胃炎の頻度は低下し、胃酸分泌能は低下することなく上昇している。このような酸を取り巻く環境の変化に伴い、これまで酸関連疾患の中心であった消化性潰瘍 (胃潰瘍・十二指腸潰瘍) の頻度は低下し、逆流性食道炎の有病率が増加している (図1)^{1~4)}。

逆流性食道炎に対する治療の基本は胃酸分泌抑制薬を中心とした薬物療法であり、プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor; PPI) がその第一選択薬であるが、今後は従来に比較してより強力な胃酸分泌抑制効果を有するカリウムイオン競合型アシッドブロッカー (potassium-competitive acid blocker; P-CAB) のニーズが高まると考えられる。

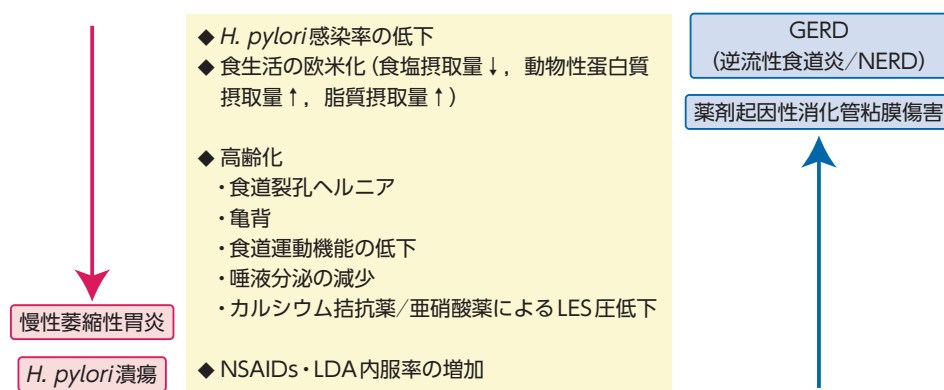


図1 酸関連疾患を取り巻く環境の変化と上部消化管疾患の推移

LES: 下部食道括約筋, NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬, LDA: 低用量アスピリン, GERD: 胃食道逆流症, NERD: 非びらん性逆流症

2 カリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB) の作用機序

1 プロトンポンプ阻害薬 (PPI) から P-CAB へ

PPIはヒスタミンH₂受容体拮抗薬に比較して強力な胃酸分泌抑制効果を有するが、以下の短所がある。

- ①十分な効果発現には数日を要する。
- ②腸溶錠であるため、幽門狭窄や胃排泄能の悪い症例では酸分泌抑制効果が減弱することがある(図2)^{5, 6)}。
- ③PPIは主に肝臓の薬物代謝酵素であるチトクロムP450のサブタイプであるCYP2C19で代謝される。このCYP2C19には遺伝子多型があり、homozygous extensive metabolizer (homo-EM) では poor metabolizer (PM) に比較して胃酸分泌抑制効果が弱い。したがって、PPIの胃酸分泌抑制効果はPPIの種類やCYP2C19の遺伝子多型によりばらつきがある(図2)^{5, 6)}。

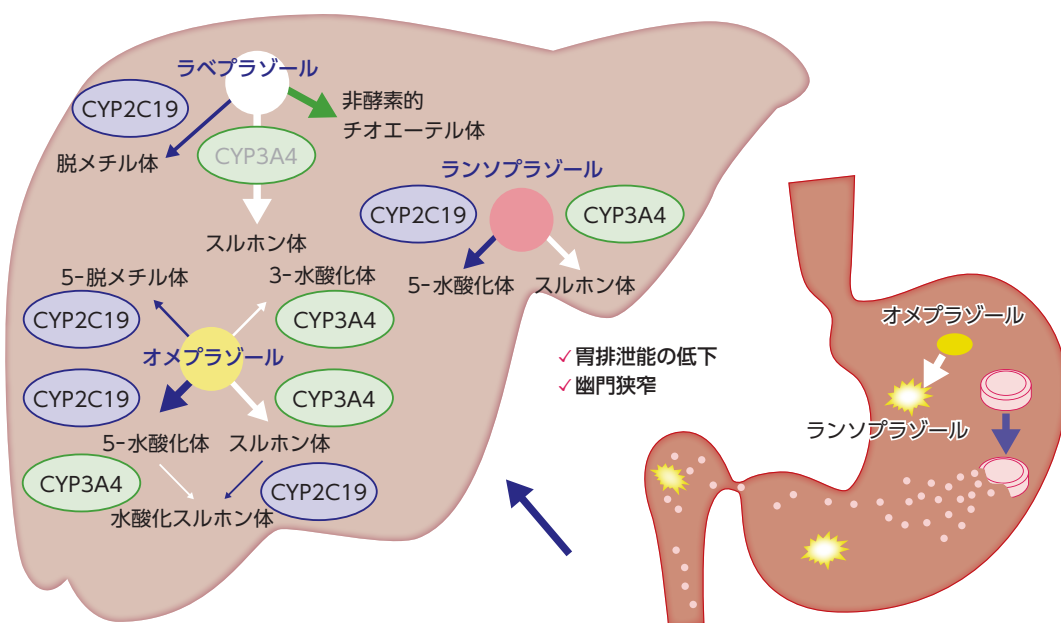


図2 PPIの体内動態

(文献5, 6をもとに作成)

- ④PPI投与にもかかわらず、夜間の胃内pHを十分に上げられない現象(nocturnal acid breakthrough; NAB)を認めることがある⁷⁾。
- ⑤*H. pylori*陰性患者では、陽性患者に比較してPPIの酸分泌抑制効果が減弱する(図3)⁸⁾。したがって、今後*H. pylori*陰性時代を迎えて、ますます強力な酸分泌抑制薬が必要になるとと思われる。

2. 非びらん性逆流症 (NERD) の病態〔プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 抵抗性 NERD の病態も含めて〕

1 はじめに

食生活など生活習慣の欧米化，高齢化，*Helicobacter pylori*感染率の低下などによってわが国における胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease ; GERD) の有病率は増加傾向にあり，びらん性GERDすなわち逆流性食道炎 (reflux esophagitis ; RE) の有病率は約10%である^{1, 2)}。2005年に世界的コンセンサスであるMontreal definition³⁾でGERDは「胃内容物の逆流によってわずらわしい症状あるいは合併症があるもの」と定義された。Montreal definitionでは「非びらん性逆流症 (non-erosive reflux disease ; NERD)」という用語はあえて用いられていないが，症候性症候群の中の定型的逆流症候群に相当する。

世界的な機能性消化管障害の定義であるRome基準は定期的に改訂がなされており，2016年に公刊されたRome IV基準では，食道症候群の中で逆流性過敏 (reflux hypersensitivity ; RH) が初めて定義され，NERDや機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia ; FD) などを含めた機能性疾患への関心が高まってきた。なぜならこれらの疾患ではQOLが著しく損なわれ^{4, 5)}，治療に難渋することが多く，日常臨床で重要な課題となっているためである。本項では，食道粘膜に異常がないにもかかわらず胸やけなどの症状が生じるNERDの病態について概説する。

2 非びらん性逆流症 (NERD) とは？

NERDは，内視鏡検査で食道粘膜に異常を認めないにもかかわらず胸やけなどの症状が生じるGERDの一症候群である (広義のNERD) (図1)⁶⁾。NERD患者では健常者に比べて酸逆流が多いが，RE患者と比べると少なく⁷⁾，食道粘膜傷害の程度は，食道24時間pHモニタリングの検討で酸逆流時間が長くなるとともに強くなるとされている。これらの知見からNERD患者の症状は軽度であると想起されるが，NERD患者の症状強度は

REと同程度である⁸⁾。さらに、RE患者に比べて逆流時間が少ないにもかかわらず強い症状を訴えることがある⁹⁾。またNERDでは食道裂孔ヘルニアが少なく、女性、若年者、やせている人に多いなどの特徴があり、REとは異なっている。NERDからREへの移行は、治療の有無にかかわらず3年で2.7%、6年で3%とかなり少ない¹⁰⁾。以上より、「NERDはREの軽症型」との考えが一部にはあるが、異なる病態であると考えたほうが理解しやすい^{7, 11)}。

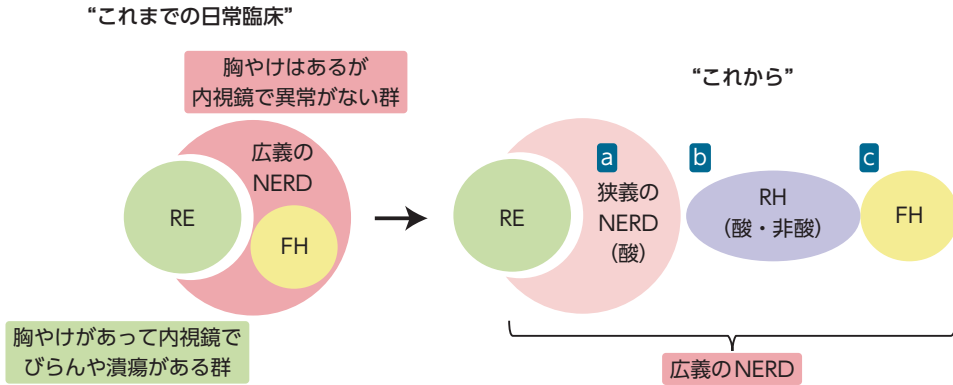


図1 これからのGERD/NERD分類
RE:びらん性胃食道逆流症=びらん性食道炎=逆流性食道炎 (文献6より改変)

3 広義のNERDの分類

これまでの日常臨床では、広義のNERDが用いられてきたが、この定義には異なる病態が含まれており、胃食道逆流症状の原因を考える際には、まず胃食道逆流の有無を確認することが重要となる。胸やけがあっても内視鏡検査で粘膜傷害がない患者に対して24時間食道内インピーダンス・pH検査(24-hour multichannel intraluminal impedance pH monitoring; 24-h MII-pH)を行うと(a)異常酸逆流のある群、(b)異常酸逆流はないが逆流時に症状を認めるSI(symptom index)陽性群、(c)異常な逆流がなく症状発現に胃食道逆流が関与しない群にわけられる(図2)^{12, 13)}。(a)の異常酸逆流がある群が狭義のNERDである。一方、(b)のSI陽性群は異常酸逆流を認めないため、本来なら感じることもない程度の酸や非酸の逆流によって症状が生じる群である。これはRome IV基準でRHと定義され、症状発現に少量の逆流が関与している群である。また、(c)の異常な逆流のない群は、Rome IV基準で機能性胸やけ(functional heartburn; FH)と定義されている。これら3群は広義のNERDに該当するが、症状から3群を区別することは困難である。症状発現に酸が関わっているかどうかについては、プロトンポンプ阻害薬(proton pump inhibitor; PPI)への反応性をみることで簡便に区別できる。

広義のNERDを整理すると

広義のNERDは、(a)異常酸逆流がある狭義のNERD、(b)本来なら感じることもない程度の酸や非酸の逆流によって症状が生じるRH、(c)異常な逆流のないFHにわけられる。

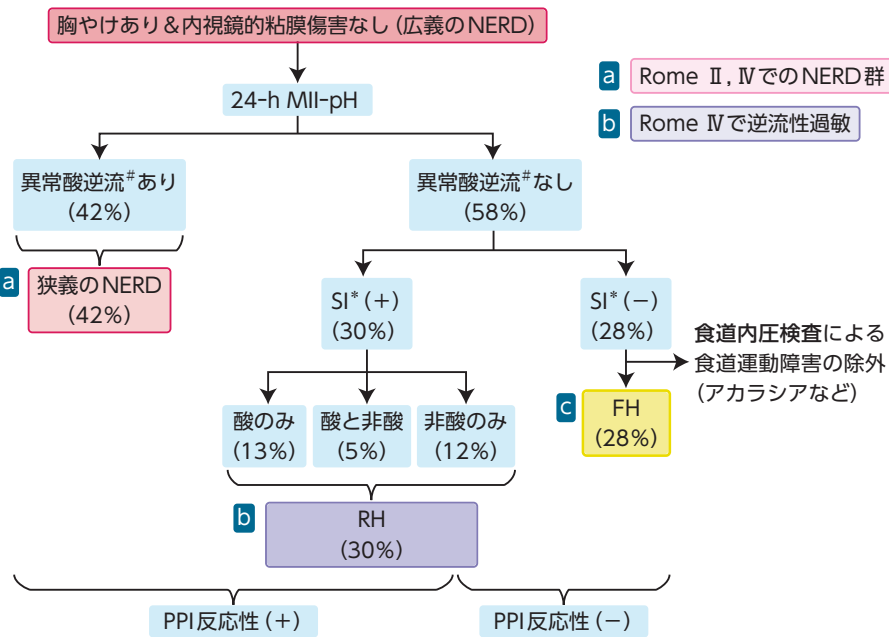


図2 これからのNERDとFH分類

#異常酸逆流:食道内pH 4未満の時間が6%/日以上

*SI:pH 4未満のときにみられる胸やけの数/胸やけの総数×100 (%), SI (+) ≥50%, SI (-) <50%
(文献12, 13をもとに作成)

4 プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 抵抗性 NERD

PPI投与後も胃食道逆流症状が残存するPPI抵抗性NERDにおいて重要なことは、まずPPIによって十分に酸分泌が抑制されているかどうかである。すなわちPPIによる酸分泌抑制効果が十分でなく依然として逆流症状が残存している症例が含まれており¹⁴⁾、24-h MII-pHができない一般診療では臨床的に重要な課題であった。近年、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー (potassium-competitive acid blocker ; P-CAB) であるボノプラザンが登場したことで、この問題は解決された。

P-CAB抵抗性NERDでは酸逆流の残存による症状発現はなく、酸以外の液体あるいは気体逆流がある群 (RH群)、あるいはFH群であることがわかってきた (図3)^{14~16)}。すなわち、P-CAB投与により、狭義のNERDおよび酸逆流が関与するRHは、酸逆流が関与しないRHおよびFHと区別することができる。P-CAB抵抗性NERDでは、酸逆流以外が症状発現に関わっているため、その後の治療戦略に重要な情報となる。

ここは押さえておきたい

NERDの症状発現に酸あるいは弱酸の関与があるかどうかを最も簡便かつ早期に確認できる方法は、P-CABへの反応性を評価することである。