

拡大内視鏡による内視鏡陰性胃食道逆流症の診断と 治療効果判定についての検討

学位論文内容の要旨

緒言

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease; GERD) は臨床症状、内視鏡所見が必ずしも一致しないことを前提に定められた概念である。内視鏡的異常は示さないが胸やけなどの症状を示すものを内視鏡陰性胃食道逆流症 (nonerosive reflux disease; NERD) と呼んでいる。NERD の頻度は GERD 全体の 40~80% と報告されている。拡大内視鏡により、これまでは観察が不可能であった消化管粘膜の微細な構造が観察可能となってきたが、拡大内視鏡による食道粘膜の観察を NERD 診断に関連づけた研究、報告はない。

本研究では拡大内視鏡で観察される下部食道粘膜の乳頭内毛細血管 (intrapapillary capillary loops; IPCL) の形態と、GERD の病理所見および臨床症状との関連性を検討して、拡大内視鏡による NERD 診断および治療効果判定の可能性を探ることを目的とした前向き研究を行った。

対象と方法

2002年4月から2003年8月までに頸部・胸部・腹部症状を自覚して当院外来を受診した患者、計118人を登録した。Proton pump inhibitor (PPI)、H₂ receptor antagonist を内服している患者は本検討より除外した。使用した内視鏡は上部消化管拡大内視鏡 GIF-Q240Z (Olympus Co. Ltd. Tokyo, Japan) および、EG450ZW (Fujinon Co. Ltd. Tokyo, Japan) である。通常観察を行った後に食道胃粘膜接合部直上を拡大観察した。

観察された IPCL を形態により 3 つのタイプに分類した。R (regular) type は IPCL が細く直線的に観察可能で、互いに一定の距離 (100~200 μm) を保って存在するものである。D (dilated) type は IPCL が細かならせん状に蛇行して観察されるものである。O (obscured) type は IPCL が観察できないものとした。拡大観察部位より生検し、基底層の肥厚と、乳頭の伸長、好酸球浸潤の有無の三項目につき検討した。逆流症状の判定には QUEST 日本語版を用い、4 点以上を陽性 (GERD 症状あり)、4 点未満を陰性 (GERD 症状なし) と判定した。

治療効果の判定目的に、胸やけ症状を有する患者のうち拡大内視鏡で D type を認めたものについては、PPI 常用量 (Lansoprazole 30mg) の内服治療を 6 ヶ月間継続し、6 ヶ月後に再度拡大内視鏡を施行した。拡大観察部位から生検し、治療前後における病理パラメータの変化について検討した。治療前後における自覚症状の変化は GSRS 問診票を用いて判定した。

結果

対象者は男性 48 名、女性 70 名の計 118 名であった。このうち 19 名には通常観察で Los Angeles 分類 Grade A~D の mucosal break を認めたため検討対象から除外した。よって検討対象は男性 40 名、女性 59 名の計 99 名となった。平均年齢は男性 60.0(26-84)歳、女性 54.5(19-88)歳で、全体で 56.7(19-88)歳であった。46 名(男性 12 名、女性 34 名)が R type を示し、この群の平均年齢は 53.4 歳だった。49 名(男性 27 名、女性 20 名)が D type を示し、この群の平均年齢は 60.5 歳だった。O type は 4 名で、すべて女性であり、平均年齢は 44.3 歳だった。O type は症例数が少ないため、検討より除外した。拡大内視鏡で D type を示し、胸やけ症状を主訴とした 15 例に対し 6 ヶ月間の PPI 投与を行った。この群は男性 8 名、女性 7 名、平均年齢は 62.9(47-87)歳であった。

QUEST 陽性率は R type で 16.7%(6/36)、D type では 70.8%(34/48)であった。D type で有意に高率に QUEST 陽性を認めた($P<0.001$)。R type 群の基底層厚/上皮厚は $11.2\% \pm 3.2\%$ であった。一方、D type 群の基底層厚/上皮厚は $14.7 \pm 3.3\%$ で、D type 群は有意な基底層の肥厚が認められた($P<0.01$)。また R type 群の乳頭長/上皮厚は $67.0 \pm 10.8\%$ であった。一方、D type 群の乳頭長/上皮厚は $71.3 \pm 11.3\%$ で、D type 群は有意な乳頭の伸長が認められた($P<0.05$)。R type の 12.0%(3/25)、D type の 27.3%(12/44)に好酸球浸潤を認め、両者に有意差を認めなかった。

PPI 常用量内服 6 ヶ月後の拡大内視鏡にて D type から R type に改善した群は 8 名、治療後も D type のままの群は 7 名であった。改善群の基底層厚/上皮厚は治療前に $12.0\% \pm 2.6\%$ 、治療後に $9.1\% \pm 2.8\%$ を示した。一方、不変群の基底層は治療前に $13.8\% \pm 3.4\%$ 、治療後に $12.2\% \pm 2.9\%$ を示した。改善群において有意な基底層肥厚の改善が認められた($P<0.01$)。また改善群の乳頭厚/上皮厚は治療前に $67.0\% \pm 7.8\%$ 、治療後に $52.6\% \pm 12.3\%$ を示した。一方、不変群の乳頭厚/上皮厚は治療前に $71.5\% \pm 8.9\%$ 、治療後に $66.9\% \pm 6.3\%$ を示した。改善群において有意な乳頭伸長の改善が認められた($P<0.05$)。GSRs 逆流スコアは、改善群で治療前に 3.4 ± 1.5 点、治療後に 1.3 ± 0.4 点を示した。一方、不変群は治療前に 2.8 ± 1.7 点、治療後に 1.8 ± 0.8 点を示した。改善群において有意な症状の改善を認めた($P<0.01$)。

考察

今回の検討では病理組織と臨床症状の面から拡大内視鏡所見を評価した。胃酸の食道への逆流による食道上皮障害の初期には上皮全体の構造が保たれたまま有棘層、基底層への酸浸透が生じ、この段階では内視鏡陽性所見を伴わない。しかし上皮障害が進行すると粘膜固有層の毛細血管及び上皮層の IPCL の拡張が認められ、これを GERD 初期像の病理学的マーカーとすることを提唱する報告もある。今回の検討で、IPCL が拡張して観察される D type からの生検標本において、基底層の肥厚や乳頭の伸長といった GERD の病理所見と共通する所見が認められたことにより、拡大内視鏡で観察される IPCL の拡張を GERD の初期像と結論づけることは妥当と考えられた。

臨床症状からの拡大内視鏡所見の評価では、IPCL が拡張して観察される D type においては、QUEST 問診票で判定される GERD 典型症状が高率に認められた。これは NERD 患者を拡大内視鏡によって診断することが可能であることを示唆している。

今回、拡大内視鏡の検討から IPCL の変化と自覚症状、組織学的な炎症とが関連していることが示されたことにより、治療前後の IPCL の変化を観察することで治療効果の客観的な判定が可能になると考えられた。

結語

拡大内視鏡観察によって得られる IPCL の形態変化は胃食道逆流症による炎症を反映していると考えられた。したがって NERD 患者に対する拡大内視鏡を用いた IPCL の観察が、診断および治療効果判定に有用であることが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博
副 査 教 授 長 嶋 和 郎
副 査 教 授 近 藤 哲

学 位 論 文 題 名

拡大内視鏡による内視鏡陰性胃食道逆流症の診断と 治療効果判定についての検討

拡大内視鏡で観察される下部食道粘膜の乳頭内毛細血管(intrapapillary capillary loops; IPCL)の形態と、胃食道逆流症(GERD)の病理所見および臨床症状との関連性を検討して、拡大内視鏡による内視鏡陰性 GERD 診断および治療効果判定の可能性を探ることを目的とした前向き研究を行った。IPCL の形態を 3 タイプ (Regular :R、Irregular :I、Obscured :O) に分類し、拡大観察部位の生検より組織学的評価を行った。D タイプの IPCL を示す食道において通常倍率の観察で内視鏡的に所見を認めなくても病理学的に GERD の所見を認めたほか、高率に GERD 症状が認められた。また、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) を用いた治療前後で拡大内視鏡所見を比較したところ、D タイプの IPCL が PPI 治療 6 ヶ月後に R タイプに改善した群で、病理所見および自覚症状の有意な改善が見られた。本研究では拡大内視鏡による、通常内視鏡では診断できない内視鏡陰性 GERD の診断と治療効果判定の可能性が見いだされた。

口頭発表に際し、副査の長嶋教授より、逆流性食道炎の発生原因について質問があった。申請者は、食道裂孔ヘルニアの存在や食事・体型などによって影響をうけることがわかっていると回答した。次に拡大所見タイプ別の乳頭内毛細血管の病理学的所見について質問があった。申請者は、生検標本では毛細血管は虚脱しているため、病理標本上で乳頭内毛細血管を分類することは困難であると回答した。さらに、内視鏡検査中に食道 pH を測定する手技の是非についての質問があり、申請者より手技的には内視鏡検査時の食道 pH の測定は可能であるが、GERD 患者の下部食道が常に胃酸に暴露されているわけではないため、測定の意義に乏しいとの回答があった。

次に、副査の近藤教授より、病理標本の採取法について質問があり、申請者より 2~3 ヶ所より生検し、少なくとも 3 つの乳頭が平行に認められる部位で計測したとの回答があった。続いて、PPI の適応を拡大内視鏡で判定できるかについて質問があり、申請者は初回観察で R type を示す患者に対しては PPI 以外を選択することが可能になるかもしれないと回答があった。さらに、O タイプの拡大内視鏡所見の意義についての質問があり、申請者より解像度の不足している可能性、技術上の問題で焦点が合っていない可能性、粘膜の混濁が強く観察不能である可能性があるが、検証は困難であるとの回答があった。

主査の浅香教授より、ヘリコバクター・ピロリ感染と拡大内視鏡所見との関連につ

いて質問があり、申請者はヘリコバクター・ピロリ感染と拡大内視鏡所見の間に関連は認められなかったと回答した。次に、ロサンゼルス分類のグレード M と拡大内視鏡所見の関連について質問があり、申請者は D type の患者の 20%において、3 名以上の内視鏡医がグレード M と診断する所見が認められたと回答した。続いて患者の長期経過についての質問があり、申請者は現在までの所 1 年以上の経過を観察した症例は少ないが、内視鏡陽性 GERD に変化した症例はないと回答した。さらに、実際の酸分泌と拡大内視鏡所見とを比較するべきであるとのコメントがあった。また、好酸球浸潤の病理学的意義についての質問には、副査の長嶋教授からサイトカインの関与が考えられているがまだ不明な点が多いとのコメントがあった。

本研究は、拡大内視鏡を用いて、これまでの通常内視鏡では診断し得なかった内視鏡陰性 GERD を診断し、さらに臨床の場において治療効果判定にも用いることをはじめて報告したという点で高く評価され、今なお病態が未解明な内視鏡陰性 GERD に対する新しいアプローチとなることが期待された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。