

博士（医学）早川敏文

学位論文題名

H.pylori 除菌後の長期経過における逆流性食道炎の推移

学位論文内容の要旨

【緒言】

疫学的な研究から逆流性食道炎患者における *H.pylori* 罹患率は対照群と比較して低い関係にあり、*H.pylori* 感染が逆流性食道炎の発症を防御している可能性が指摘されている。しかし、*H.pylori* 除菌成功後に逆流性食道炎の発生リスクが高まるとの報告がある一方、除菌は逆流性食道炎も含め GERD (gastroesophageal reflux disease: 胃食道逆流症) の発症に影響しないとの報告もみられる。GERD は酸性の胃内容物が食道内へ逆流することにより引き起こされる病態の総称であるが、その約半数を占める内視鏡的な逆流性食道炎についても *H.pylori* 除菌後の経過は明らかとなっていない。そこで *H.pylori* 除菌前後の逆流性食道炎の変化を明らかにすることは、*H.pylori* 感染との因果関係を考える上で重要であると考え、*H.pylori* 除菌後 7 年間にわたり定期的に内視鏡検査がなされた症例を対象にして逆流性食道炎の除菌後における長期的な推移について検討を行った。

【対象と方法】

1993 年から 1998 年までの期間に *H.pylori* 除菌に成功した患者において 2005 年までの間に 7 年間連続して年 1 回以上の内視鏡検査で経過観察された患者 77 例を対象とした。内視鏡検査は除菌前、除菌後 1 か月、6 か月、1 年後、その後は 1 年に 1 回継続して行われ、その際、迅速ウレアーゼ試験、培養、組織学的検査、尿素呼気試験で *H.pylori* 陰性が持続していることを確認した。

これらの対象を逆流性食道炎の除菌前後での推移により、除菌前より逆流性食道炎が存在し持続した持続群、除菌後発症がみられた発症群、除菌後一過性に出現がみられた一過性群、逆流性食道炎が全く観察されなかった正常群の 4 群に分類した。

内視鏡的萎縮の程度は木村・竹本分類に基づき O3, O2, O1, C1, C2, C3 に分類し、逆流性食道炎の重症度は Los Angeles 分類で評価した。

血清ペプシノゲン値の評価に際してはプロトンポンプ阻害薬が継続投与されていた一過性群の 1 例を除外した。除菌後 6 か月と除菌後 7 年の血清ペプシノゲン値の推移についてはペラーの保存血清が残っていた 55 例を対象とした。

2 群間の比較には χ^2 test を用いた。除菌 7 年後の血清 PG1/2 平均値の経過群別の比較には Mann-Whitney U-test を用いた。血清 PG1 及び血清 PG1/2 の経時的変化の解析は 7 年後と 6 か月後の値の差をとり、血清 PG1 ではカットオフ <5.0 ng/ml、血清 PG1/2 ではカットオフ <0.4 で高変化、低変化に分類した後 χ^2 test を用いた。有意水準 0.05 未満を統計学的に有意差ありとした。

【結果】

逆流性食道炎の推移による分類では、持続群 11 例、発症群 13 例、一過性群 6 例、正常

群 47 例であった。

除菌後 7 年目での経過群別の内視鏡的な胃粘膜萎縮所見の構成を O3, O2 を萎縮高度群、O1, C3 を萎縮中程度群、C2, C1, non を萎縮軽度群に分類して比較した場合、持続群は萎縮軽度群の占める割合が正常群より有意に高かった ($P=0.014$)。

食道裂孔ヘルニアの合併率を検討したところ、発症群、持続群では正常群と比較して有意にヘルニアの合併率が高かった ($P=0.001$, $P=0.0182$)。

7 年後の血清 PG1/2 の平均値は、持続群では正常群に対し血清 PG1/2 が高い傾向が示されたが、有意差は認めなかった ($P=0.186$)。

除菌前から除菌 7 年後の変化で、木村・竹本分類において萎縮の程度が一段階の改善がみられた症例を改善、変化の無かった症例を不变、悪化した症例を悪化として分類した場合、全体の 77 例中 27 例 (35.1%) が改善、35 例 (45.4%) が不变、15 例 (19.5%) が悪化となった。発症群では正常群と比較して内視鏡的萎縮が改善した割合が有意に高かった ($P=0.035$)。

血清 PG1 の除菌 6 か月後から 7 年後までの変化した値を 5.0ng/ml を境に高変化と低変化に分類した場合、発症群では血清 PG1 の値が 5.0ng/ml 以上の増加がみられた症例が有意に多かった ($P=0.0138$)。血清 PG1/2 の除菌 6 か月後から 7 年後までの変化した値を 0.4 を境に高変化と低変化に分類した場合、有意差はみられなかったが発症群では血清 PG1/2 の値が 0.4 以上の増加が見られた症例が多かった ($P=0.1241$)。

【考察】

今回の検討では *H.pylori* 感染のある日本人を対象に、除菌前後での逆流性食道炎の長期的な推移について検討した。明らかとなった結果の一つは食道裂孔ヘルニアの存在は除菌の有無に関わらず逆流性食道炎発症のリスクになっていることである。

除菌後 7 年間の変化では発症群は正常群に対して内視鏡的萎縮が改善した割合が有意に高く、除菌後の逆流性食道炎の発症には胃粘膜の萎縮の改善が関与していると考えられた。

血清 PG1/2 は以前より胃粘膜の萎縮に伴い低下することが知られており、炎症が消失した除菌後 6 ヶ月後と 7 年後の血清 PG1/2 値は胃粘膜の萎縮状態を表していると考えられる。また、最近になり *H.pylori* 感染のない状態では血清 PG1 値は胃酸の分泌能と良く相關することが報告されている。今回の検討で、発症群と正常群において血清 PG1, PG1/2 の除菌後 6 ヶ月から除菌 7 年後の変化を比較すると発症群では正常群よりも増加の変化が大きいことが示された。すなわち血清 PG1 および血清 PG1/2 の増加は酸分泌能の改善を意味しており、除菌後の胃酸分泌能の改善が逆流性食道炎の発症に関わっていることが示唆された。7 年後の血清 PG1/2 値は持続群では正常群に対し高い傾向が示された。血清 PG1/2 値からは萎縮の少ない胃粘膜が示唆され、これは内視鏡的萎縮所見とほぼ一致するものであった。今回の結果から、*H.pylori* 除菌後に発症する逆流性食道炎のリスクとして食道裂孔ヘルニアの存在と酸分泌能の回復が挙げられた。除菌治療を受けた患者を経過観察する上で血清 PG1 や血清 PG1/2 のマーカーが除菌直後より増加してくる症例については逆流性食道炎の発症を予測できることが可能と思われた。

【結語】

H.pylori 除菌が逆流性食道炎の発症に関与している事が示された。除菌後に発症する逆流性食道炎は胃粘膜の萎縮の改善と関連していることが示唆された。逆流性食道炎の発症と持続には *H.pylori* 除菌の有無に関わらず食道裂孔ヘルニアが大きく関与していた。除菌前から逆流性食道炎が認められた持続群では萎縮の少ない胃粘膜背景をもつ例が多かった。

学位論文審査の要旨

主査 教授 小池 隆夫

副査 教授 浅香 正博

副査 教授 近藤 哲

学位論文題名

H.pylori 除菌後の長期経過における逆流性食道炎の推移

H.pylori 除菌前後の逆流性食道炎の変化を明らかにすることは、*H.pylori* 感染の有無による影響を考える上で重要であり、申請者は除菌後 7 年間の長期にわたり内視鏡検査に基づく逆流性食道炎の推移について 77 症例の検討を行い、迅速ウレアーゼ試験、培養、組織学的検査、尿素呼気試験で *H.pylori* 陰性持続を確認し、除菌後 6 か月目と 7 年目のペアの保存血清が残っていた 55 例を対象として血清ペプシノゲン値の推移について検討を加えた。逆流性食道炎の除菌前後の経過による分類では、持続群 11 例、発症群 13 例、一過性群 6 例、正常群 47 例であった。持続群での 7 年間の経過では逆流性食道炎の grade の変化はほとんどみられず、除菌後 7 年目での胃粘膜萎縮の程度の比較で持続群は萎縮軽度群 (C2, C1, non) の占める割合が正常群より有意に高く、血清 PG1/2 値が高い傾向からも萎縮の少ない胃粘膜が裏付けられた。持続群、発症群では正常群と比較して有意に食道裂孔ヘルニアの合併率が高かった。除菌前と除菌 7 年後で、木村・竹本分類での萎縮の程度の変化を調べた結果、発症群では正常群と比較して内視鏡的萎縮が改善した割合が有意に高かった。血清 PG1 と PG1/2 の除菌 6 か月後から 7 年後までの変化した値をそれぞれ 5.0ng/ml, 0.4 を境に分類した場合、発症群では血清 PG1 の値が 5.0ng/ml 以上の増加がみられた症例が有意に多く、有意差はみられなかったが発症群では血清 PG1/2 の値も 0.4 以上の増加が見られた症例が多かった。これらの増加は酸分泌能の改善を意味し、以上の結果より *H.pylori* 除菌後に発症する逆流性食道炎のリスクとして食道裂孔ヘルニアの存在と胃粘膜萎縮改善に伴う酸分泌能の回復が深く関与している事が示された。

口頭発表に際し、副査 近藤教授より、食道裂孔ヘルニアと除菌による酸分泌能の改善が独立した因子かどうか、今後更に経過を見た場合、経過群の比率が変化する可能性の有無などについての質問が有った。これに対して申請者は、

2つの因子は基本的には独立した因子であること、今後経過観察を続けた場合、比率の変化の可能性はあるが長期になるほど aging の問題が関与するため予想が難しい旨を回答した。次いで主査 小池教授より *H.pylori* 感染期間と胃粘膜萎縮との関連の有無、萎縮の程度と進展の個体差、性差の有無、持続群の背景に特異的なものが存在するか否かについての質問があった。これに対して申請者は、*H.pylori* の菌株、感染者の個々の状態にも影響するとは考えられるが基本的には長期的な感染により徐々に胃粘膜の萎縮が進展すること、持続群では十二指腸潰瘍症例が多く前庭部胃炎が主体であり、除菌前は高酸状態にあり逆流性食道炎が生じやすい状態にあると回答した。次いで副査 浅香教授より、逆流性食道炎に対する除菌と食道裂孔ヘルニアの影響の比較、ヘルニア患者の除菌前のインフォームドコンセントのあり方、GERD 全体を考えた場合の除菌の影響についての質問があった。これに対して申請者は、発症群では食道裂孔ヘルニアの合併率は 85% と高ため、除菌により胃酸分泌が増加する影響とヘルニアの影響の相互作用により生じる可能性が高いと回答した。二番目の質問に対してはヘルニアの存在が除菌後の逆流性食道炎の発症率を増加させることは結果からも明らかであり、該当患者については逆流性食道炎の発症について十分な説明が必要と考えられると回答した。三番目の質問に対しては除菌の GERD 全体像への影響として重大なものは無いと思われると研究結果に基づいて回答した。

本研究は、除菌後の長期経過における逆流性食道炎の発症形態と成因について胃粘膜萎縮の改善との関係を明らかにしたことで高く評価された。

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修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定した。