

GERD 関連疾患の病態機序の解明

藤原靖弘

大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学 教授

好酸球性食道炎 (EoE) 研究の契機

1

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD) の有病率はわが国でも 1990 年代後半より著明に増加してきた。その原因として日本人の酸分泌能亢進や *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染率低下, GERD 疾患概念の確立などが考えられる。その後, 日本人の酸分泌能は横ばいであることや非びらん性胃食道逆流症 (non-erosive reflux disease : NERD) 概念の普及などが GERD 有病率上昇の歯止めの要因となっている。しかし, 除菌療法の普及や睡眠障害の増加によって, 現在でも GERD 有病率は緩やかな増加傾向にある。

筆者は 1995 年から GERD の研究を開始し, さまざまな研究成果を報告してきたが, 最近では好酸球性食道炎 (eosinophilic esophagitis : EoE) に注目している。その契機となったのは, 嚥下困難を訴えた 30 歳代女性症例の経験である。6 年前より食べ物がつまる感じが出現し, 上部消化管内視鏡検査を受けたが, 異常は指摘されなかった。食事の際は水で流し込んでいたが, 症状が増悪してきたため当科に紹介となった。その際, 食道造影で異常はなく, アカラシアを疑って食道内圧検査を実施したが, 特に異常は認められなかった。上部消化管内視鏡検査で食道胃接合部 (esophagogastric junction : EGJ) の著明な狭窄がみられたためクローン病などを疑ったものの, 超音波内視鏡検査で第 1~第 3 層が肥厚しており, 生検をしたところ, 食道上皮内に多量の好酸球浸潤 (>100/HPF) が認められ, microabscess も形成していた。本例では様々なアレルギーを有しており, プ

リックテストではマグロや卵白などで陽性を示していた。フルチカゾン嚥下療法を 8 週間行ったところ, 狭窄は残存していたものの, 組織学的には改善し, スコープも通過できるようになった。

厚生労働省研究班の EoE 診断基準 2015 年版では, 食道機能障害に起因する症状があって, 食道粘膜の生検で上皮内に好酸球数 15/HPF 以上存在していれば診断ができるとされている。この症例の経験後, 1 ヶ月ほどで同様の 2 症例に遭遇した。1 例は逆流性食道炎によるびらんを合併していたが, 食道中上部に縦走溝があり, 生検で好酸球浸潤が認められた。この症例はプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor : PPI) 投与により治癒した。もう 1 例は中下部に白斑, 縦走溝があり, 好酸球が著明に浸潤していたが, 無症状であった。これらの経験から, EoE はわが国でも決して稀な疾患ではないかもしれないと考え, EoE 研究に着手した。

PPI 反応性食道好酸球浸潤 (PPI-REE) と EoE の違い

2

2010 年に当科関連病院と共同で, EoE の疫学調査を開始した。上部消化管内視鏡検査を実施した約 13,000 例中 EoE 疑いは 71 例で, そのうち好酸球が 15/HPF 以上認められたのは 7 例のみであった。食道症状のある 5 例に PPI を投与したところ, 3 例は有効で, 2 例は無効という結果であった。

次に, 自身で上部消化管内視鏡検査を実施した症例について, 縦走溝やリング状所見などが認められ EoE が疑わしい症例に対して生検を行った結果, 15/HPF 以上好酸球が浸潤している症例は 804 例中 4 例で, うち 3 例は逆流性食道炎を合併していた。当初の EoE 定義では GERD や PPI 有効例は除外となっていたが, その後 PPI-REE という疾患概念が提唱された。

最近, PPI-REE と EoE の違いについてさまざま報告されており, 最終的な粘膜局所での免疫反応などはほとんど変わらないことが明らかになってきた。PPI が有効な理由として, 酸が上皮間のタイトジャンクションなどを破壊してアレルギーが入りやすくなっているという説, 酸が上皮細胞を直接刺激して eotaxin-3 などの好酸球遊走因子の産生を増やすという説, PPI 自体が上皮細胞の STAT6 結合を阻害して eotaxin-3 産生を抑制することにより好酸球浸潤が改善するという説がある。しかし, 筆者は何らかの逆流が関連しているのではないかと想定した。

PROFILE



Yasuhiro Fujiwara

ふじわら・やすひろ ● 1988 年大阪市立大学医学部卒業, 1995 年大阪市立大学大学院医学研究科課程修了, 2016 年大阪市立大学消化器内科学教授。