

論文の要旨

Saliva secretion is reduced in proton pump inhibitor-responsive
non-erosive reflux disease patients

プロトンポンプ阻害薬反応性 NERD 患者の唾液分泌は低下している

日本医科大学大学院医学研究科
大学院生

消化器内科学分野
木下 舞

【背景】

胃食道逆流症（GERD）には食道粘膜傷害を伴う逆流性食道炎と、逆流症状はあるものの粘膜傷害を認めない非びらん性胃食道逆流症（NERD）に分類される。逆流性食道炎発症の原因は食道内の過剰な酸曝露である。食道内へ逆流した酸性の液体は一次蠕動波により胃内へクリアランスされ、酸性の食道粘膜は唾液により中和され終了する。酸クリアランスのためには、正常な蠕動波とともに、唾液中の重炭酸による中和作用が保たれていることが重要である。NERD 患者では健常者と蠕動波に違いはないことから、唾液分泌能の低下が NERD 発症に影響している可能性がある。しかし、酸クリアランスに及ぼす唾液の影響についてはほとんど検討されていない。本研究では、NERD 患者における唾液分泌の影響を検討した。また唾液中の上皮成長因子（EGF）は、上部消化管において粘膜保護や組織修復に促進的に働いているとする報告もあり、NERD 発症に唾液中 EGF が及ぼす影響についても検討した。

【方法】

対象は PPI（プロトンポンプ阻害薬）で症状がコントロールされている NERD 患者（true NERD 群）31 例と、症状のない健常者（コントロール群）31 例である。唾液分泌能検査は上部消化管内視鏡検査当日の空腹時における刺激時唾液分泌能を評価した。歯科検査用無糖ガムを 3 分間咀嚼した際の刺激時唾液分泌量、初期 pH、唾液 0.5mL に対して 0.1N HCL 50 μ L を注入した際の pH を酸緩衝能の指標とし測定した。唾液中 EGF の測定は、唾液を遠心分離し不要物を除去した後、得られた検体を EGF 濃度測定まで -20°C にて凍結保存したうえで ELISA 法にて測定した。唾液採取後、上部消化管内視鏡検査を施行し、胃粘膜萎縮、食道裂孔ヘルニアの有無を評価した。また、両群の患者背景（年齢、性別、Body Mass Index）についても検討を行った。

【結果】

年齢、性別、食道裂孔ヘルニアの有無、胃粘膜萎縮の有無、BMI において両群間に差は認めなかった。刺激時唾液分泌量はコントロール群（6.0 mL/3 min [3.9–8.0]、中央値（25-75 percentile））に比較し NERD 群（4.0 mL/3 min [2.0–6.0]）で有意（ $p=0.0131$ ）に低下していた。初期 pH もコントロール群（7.2 [7.0–7.3]）に比較し NERD 群（7.0 [6.8–7.2]）で有意（ $p=0.0100$ ）に低下していた。また酸負荷前後の唾液 pH もコントロール群（6.3 [6.1–6.5]）に比較し NERD 群（5.8 [5.4–6.2]）で有意（ $p=0.0002$ ）に低下していた。酸負荷後の唾液 pH と初期 pH の差はコントロール群（0.8 [0.7–1.1]）に比較し NERD 群（1.2 [0.9–1.5]）でより pH が有意（ $p=0.0021$ ）に低下し、NERD 群の酸緩衝能が弱いことが示唆された。唾液中の EGF 量は、NERD 群（2513.0 pg/mL [1497.5–5005.0]）でコントロール群（1641.0 pg/mL [1139.8–2092.0]）に比較し有意（ $p=0.0032$ ）に高値であった。

【考察】

本研究では、PPI 反応性 NERD 患者において健常者と比較し刺激唾液分泌（唾液量、唾液 pH、酸緩衝能）が有意に低下していること、唾液中 EGF が有意に高値であることが明らかになった。刺激唾液分泌の有意な低下は、酸逆流後の食道内の酸曝露時間を延長させ逆流症状の発生に関連した可能性がある。唾液中 EGF に関しては、既報の PPI 抵抗性重症逆流性食道炎でも唾液中 EGF 高値が指摘されている。NERD 患者においても唾液中 EGF は対照に比べ有意に高値であった。PPI 抵抗性重症逆流性食道炎と NERD の病態（食道粘膜傷害の有無）は全く逆であり、唾液中 EGF は食道粘膜傷害発症には影響はしていないと考えた。唾液中 EGF 高値の理由については、EGF 受容体（EGFR）の活性が pH に依存することが挙げられる。EGFR は pH が高いと活性化される特徴があり、唾液 pH の低下を認める PPI 抵抗性重症逆流性食道炎、NERD 患者では活性 EGFR の割合が減少し、代償として EGF が高値となる可能性があると考えた。

【結語】

PPI 反応性 NERD 患者では刺激唾液分泌の低下および唾液中 EGF の上昇を認めた。刺激唾液分泌能の低下が、食道内の過剰な酸暴露を引き起こし逆流症状の発生に関与した可能性がある。加えて、食道 pH の低下が唾液中 EGF を上昇させる要因となった可能性がある。