

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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 消化器内科学分野
大学院生 木下(肥田) 舞
Esophagus, volume 18, number 4, 2021 掲載
DOI: 10.1007/s10388-021-00845-x

Gastroesophageal reflux disease (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 non-erosive reflux disease (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。食道内の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、食道内の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について検討した。また唾液中の epidermal growth factor (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 発症における唾液中 EGF の関与についても検討を行った。

対象は proton pump inhibitor (PPI) で逆流症状がコントロールされている NERD 患者 31 例と、症状のない健常者 31 例を健常対照とした。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。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。唾液中の EGF の測定は 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。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健常対照群 (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 も健常対照群 (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 も健常対照群 (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。唾液中の EGF は、NERD 群 (2513.0 pg/mL [1497.5–5005.0]) で健常対照群 (1641.0 pg/mL [1139.8–2092.0]) に比較し有意 ($p=0.0032$) に高値であった。

NERD 群において健常対照群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を明らかにした。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対照に比べ有意な唾液中 EGF の高値が指摘されており、食道粘膜傷害がない NERD でも同様であったことを考えると、唾液中 EGF の高値は食道粘膜傷害発症には関与していないと考えられた。唾液中 EGF 高値の原因に関しては、EGF 受容体 (EGFR) は pH が高いと活性化されるとの報告がある。PPI 抵抗性重症逆流性食道炎群、NERD 群での唾液 pH は対照に比べ有意に低下してことから、EGFR 活性は低下し、その代償として EGF が高値となっている可能性があると考えた。

第二次審査では、①なぜ唾液に注目したのか、②唾液検査の方法について、③逆流性食道炎と NERD の病態の違いは、④食道酸クリアランスにおける食道腺の影響は、⑤今後の NERD 治療における可能性についてなどの質問がなされたが、いずれも本研究から得られた知見や文献学的考察からの確かな回答を得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

今回の研究から、NERD 患者では健常対照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を明らかにした。刺激唾液分泌能の低下が逆流後の食道内の酸曝露時間延長を引き起こし、逆流症状の発生に関与した可能性を示し、今後の展開を期待できる成果を得た。以上より、本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。