

Frequency of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) as a Complication in Patients with Chronic Liver Diseases : Estimation of Frequency Scale for the System of GERD

上田, 哲弘

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

遠城寺, 宗近

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

加藤, 正樹

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

山下, 尚毅

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野

他

<https://doi.org/10.15017/8336>

出版情報 : 福岡醫學雜誌. 98 (10), pp.373-378, 2007-10-25. Fukuoka Medical Association
バージョン :
権利関係 :



原 著

慢性肝疾患における胃食道逆流症：
Frequency Scale for the System of GERD による評価¹⁾九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野²⁾国立病院機構九州医療センター 消化器内科上田 哲弘¹⁾, 遠城寺宗近^{1)*}, 加藤 正樹¹⁾, 山下尚毅¹⁾, 堀川 ゆき¹⁾,
田尻 博敬¹⁾, 古藤 和浩¹⁾, 中牟田 誠²⁾, 高柳 涼一¹⁾Frequency of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) as a Complication in
Patients with Chronic Liver Diseases: Estimation of Frequency
Scale for the System of GERDAkihiro UEDA¹⁾, Munechika ENJOJI^{1)*}, Masaki KATO¹⁾, Naoki YAMASHITA¹⁾,
Yuki HORIKAWA¹⁾, Hirotaka TAJIRI¹⁾, Kazuhiro KOTOH¹⁾,
Makoto NAKAMUTA²⁾ and Ryoichi TAKAYANAGI¹⁾¹⁾ *Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical
Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan*²⁾ *Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Kyushu
Medical Center, Fukuoka, Japan*

Abstract Recently, a questionnaire, Frequency Scale for the System of GERD (FSSG), has been estimated to be clinically useful for the initial diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). We investigated the frequency of GERD as a complication in patients with chronic liver diseases by using the questionnaire, FSSG. As a result, it may be considered that, as a complication of chronic liver disease, GERD exists in about 20% of patients and mainly belongs to a dyskinetic type.

Key words : GERD, chronic hepatitis, liver cirrhosis, fatty liver

はじめに

胃食道逆流症 (Gastroesophageal reflux disease : GERD) は, 胃内容物の逆流により, 支障をきたすような症状または合併症を生じることにより発現する病態と定義され, 非心臓性胸痛, 喘息, 咽喉頭異常感症, 副鼻腔炎などに合併する胃食道逆流症およびそれに伴う症状が注目されている¹⁾. 慢性肝疾患にも上腹部症状の合併が知られているが²⁾, 特に肝硬変 (liver cirrhosis : LC) における GERD の合併やそれによる静脈瘤破裂との関

連³⁾⁴⁾, 静脈瘤治療や肝移植が逆流症状を誘導する可能性などが指摘されており⁵⁾⁶⁾, 肝疾患における GERD は臨床的にも意義深い合併症である. しかし, 慢性肝疾患に伴う GERD を詳細に検討した報告はまだ少ない⁷⁾⁸⁾. 今回, 慢性肝疾患における GERD の合併頻度について, GERD 特異的問診票による調査を行った. 我々は, 酸逆流症状と運動不全症状に分けて評価を加えており, このことは他では未調査の項目である.

対象と方法

2006年4月から10月の間に九州大学肝臓膵臓胆道内科を受診した慢性肝疾患患者のうち, 本研究に同意の得られた患者157名を対象とし(表

* Corresponding author :
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
Tel : +81-92-642-5282, Fax : +81-92-642-5287
E-mail : enjoji@intmed3.med.kyushu-u.ac.jp

表 1 疾患別患者背景

疾患群	患者数	年齢	性別 (M/F)
アルコール性肝障害	12	59.6±12.5	12/0
慢性肝炎	80	56.2±13.3	35/45
脂肪肝	21	46.7±16.9	17/6
肝硬変	26	67.5±8.4	17/9
PBC/AIH/PSC	18	64.3±13.6	5/13

図 1 Frequency Scale for the System of GERD (FSSG)

1), 全例に Kusano M ら⁹⁾が開発した GERD 特異的問診票である Frequency Scale for the System of GERD (FSSG: 図 1) に現在の自覚症状を記入してもらった。PPI や H₂-blocker を内服中の患者、食道静脈瘤治療歴や胃切除などの手術歴を有する患者は除外している。GERD の評価に関しては、F-scale 作成者などによる特異度や感度の検討によって、一般的に使用されているカットオフ値を採用し、FSSG トータルスコア 8 点以上を GERD と推定した^{8)~10)}。FSSG の 12 項目の質問を、「胸やけ」や「呑酸」など酸逆流症状に関連する Q1, Q4, Q6, Q7, Q9, Q10, Q12 の 7 項目と、「もたれ」や「早期満腹感」など運動不全症状に関する Q2, Q3, Q5, Q8, Q11 の 5 項目に分け、酸逆流に関する質問 7 項目のスコア合計 (酸逆流スコア) と運動不全に関する質問 5 項目のスコア合計 (運動不全スコア) 各々での検討も行なった¹⁰⁾。

解析方法として、数値は平均±標準偏差 (Mean±SD) で表記し、統計学的検討は連続変数の比較は one way ANOVA 検定、群間比較は Mann-Whitney U 検定を用いた。非連続変数の

比較は Fisher の直接法 (chi-square test) を用い、 $p < 0.05$ を統計的に有意差ありと判定した。

結 果

1. FSSG ≥ 8 の頻度および FSSG 各質問項目別点数

FSSG ≥ 8 で判定した GERD 合併頻度は、全体で 15.3% (24/157) であった (図 2 A)。また 12 の質問項目各々のスコア平均は、Q2「おなかがはるがありますか?」の 0.61 ± 1.02 点が最も高値を示し、次いで Q3 の「食事をした後に胃が重苦しい (もたれる) ことはありますか?」 (0.47 ± 0.80)、Q8 の「食事の途中で満腹になってしまいますか?」 (0.41 ± 0.77) が続き、高値を示す質問は主に運動不全を示唆する項目であった (図 2 B)。

2. 疾患別 FSSG ≥ 8 の割合

疾患別 FSSG ≥ 8 の頻度を図 3 に示す。アルコール性肝障害が最も高値であり (22.2%)、以下順に慢性肝炎群 (18.6%)、肝硬変群 (15.8%) であった。脂肪肝群では 9.1%、原発性胆汁性肝硬

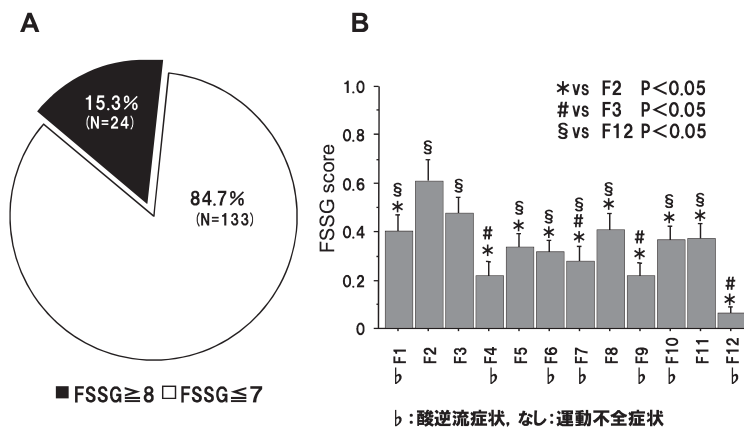


図2 FSSG (総点数) ≥ 8 の頻度 (A) および FSSG 各質問項目別点数 (B). 全患者 (157 名) より算出.

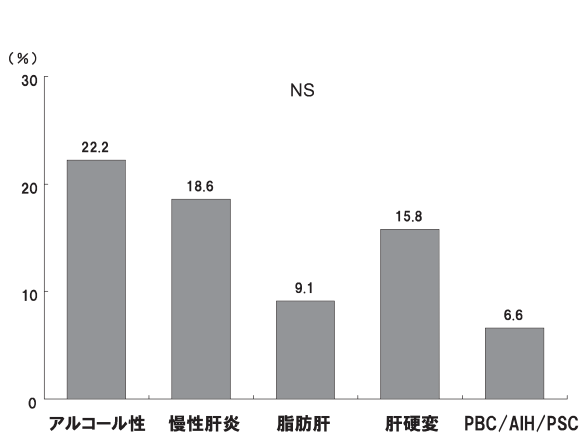


図3 疾患別 FSSG (総点数) ≥ 8 の割合

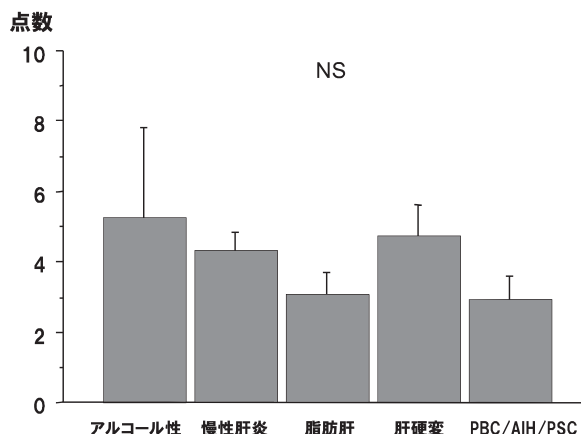


図4 疾患別 FSSG 総点数

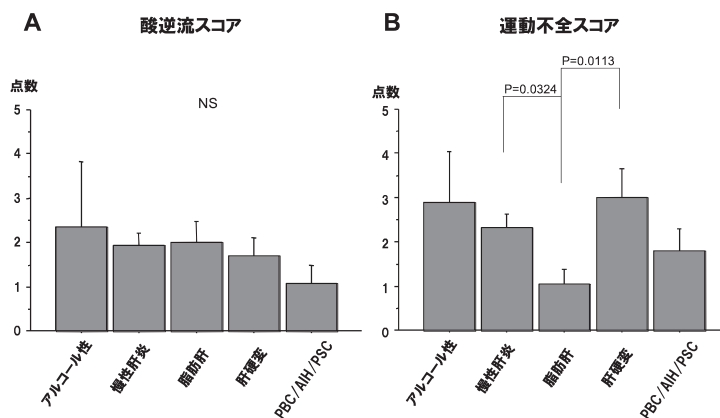


図5 疾患別酸逆流スコア (A) および運動不全スコア (B)

変/自己免疫性肝炎/原発性硬化性胆肝炎群 (PBC/AIH/PSC 群)では6.6%であり,GERD 推定合併頻度 (FSSG \geq 8)は低値であったが有意差はなかった。

3. 疾患別 FSSG トータルスコア

FSSG のトータルスコアを疾患別に示す (図4)。アルコール性肝障害では 5.2 ± 7.6 であり,以下順に肝硬変群(4.7 ± 3.9),慢性肝炎群(4.3 ± 4.5),脂肪肝群 (3.0 ± 2.9),PBC/AIH/PSC 群 (2.9 ± 2.6)と続き,各群間に有意差はなかった。

4. 疾患別酸逆流・運動不全スコア

酸逆流系および運動不全系に分けてスコア化した結果を示す。酸逆流スコアでは (図5A),アルコール性肝障害では 2.3 ± 4.5 であり,以下順に脂肪肝群 (2.0 ± 2.2),慢性肝炎群 (1.9 ± 2.5),肝硬変群(1.7 ± 1.8),PBC/AIH/PSC 群では(1.1 ± 1.7)であり,各群間に有意差はなかった。運動不全スコアに関しては (図5B),Fatty Liver 群 (1.0 ± 1.5)が最も低値であり,慢性肝炎群 (2.3 ± 2.4),肝硬変群 (3.0 ± 2.9)に比べて有意に低値を示した ($p<0.05$)。

考 察

胃食道逆流症 (GERD)は,近年注目されている疾患であるが,その成因には胃酸分泌能亢進,胃排出能低下,下部食道括約筋弛緩などさまざまな要因が関与している¹¹⁾。診断は,通常自覚症状と内視鏡所見によってなされているが,自覚症状の程度と内視鏡所見は必ずしも一致せず,わが国ではGERD患者のうち7~8割が,内視鏡的变化の認められない非びらん性GERD (non-erosive GERD;NERD)であるとの報告もある¹²⁾。CHやLCなどの慢性肝疾患に上腹部症状が合併することはよく知られているが¹⁾,慢性肝疾患に伴うGERDの合併頻度の報告は,特に内視鏡にて確認したものについてはほとんどみられない。今回我々は,GERD特異的問診票であるFSSGの実用性が評価されていることに着目し⁹⁾,慢性肝疾患におけるGERD合併頻度について,FSSGを用いて調査を行なった。FSSGは,トータルスコアの8点をcut off値とすることで,Los Angeles分類Grade M以上のGERDに対して感度62%,特異

度59%とされ,その有用性が報告されている⁹⁾。さらに新しい試みとして,FSSGの質問項目を酸逆流に関するものと運動不全に関するものとに分けて評価し,それぞれの関与について検討を加えた。

今回の結果からは,慢性肝疾患患者全体の約15%にGarde M以上のGERDが合併していると推定された。鈴木らは,慢性肝疾患患者における胃食道逆流症の評価をQUEST¹³⁾にて行い,QUEST 4点以上はCHで32.7% (37/113),LCで40.0% (26/65)と報告している⁷⁾。また柿崎らも,慢性肝疾患におけるGERDの合併頻度をFSSGにて検討しており,その結果FSSGのカットオフ値を満たした症例は21.4% (31/145)であったと報告している⁸⁾。つまりCHやLCなどの慢性肝疾患には約20~30%にGERDが合併することが示唆されており,我々の結果は,上記の報告に比してやや低値であった。

疾患別では,脂肪肝群においては運動不全スコアの項目で,慢性肝炎および肝硬変群に対して有意に低値を示したが,それ以外の群間では有意差がなかった。我々の教室では,糖尿病患者においても同様の調査を行なっているが,その結果では肥満者が値が高い傾向が示されており (未発表),今回の結果は一見これにそぐわないように思われる。今回の調査に加わった脂肪肝群患者について検討してみたところ,トランスアミナーゼ値が正常範囲や軽度上昇,つまり肝障害や線維化がごく軽度の患者が大半であり,糖尿病合併例も少なく,正常者に準じた群といえるのではないかと考えている。さらに全患者をBMI \geq 25 (n=115)とBMI<25 (n=42)に分けてFSSG \geq 8の率を検討してみたが,両者間に明らかな差はなかった (BMI \geq 25 vs BMI<25= 5.2 ± 5.4 vs 4.4 ± 3.9 , $p=8835$)。肥満による影響を検討するためには,さらに高いBMIでの分類が必要かもしれない。また患者年齢についても,60歳以上,以下に分けてFSSG \geq 8の率を検討してみたが,両者間に明らかな差はなかった (結果表示せず)。

今回FSSGを酸逆流スコアと運動不全スコアに分けて検討した結果からみて,酸逆流スコアは運動不全スコアに比べて各疾患群の有意差は少なく,肝疾患に伴うGERDのタイプは運動不全が主症状である可能性がある。肝疾患と酸逆流に関しては,Ahmedらの肝硬変患者に関する24時間

pH モニタリングによる検討で、肝硬変患者の64%で胃食道逆流がみられ、12%でびらん性食道炎がみられると報告している¹⁴⁾。しかし、肝硬変患者では健常人に比較して胃のpHは高値であるとされ¹⁵⁾、肝硬変に合併するGERDは、いわゆる内視鏡所見を伴う逆流性食道炎のような酸逆流を伴うタイプではないことが推測される。GERDの主な症状である胸やけは、食道の酸の暴露時間によるものではなく、食道の痛みに対する閾値の低下に起因するという報告もあり¹⁶⁾、慢性肝疾患においても、少ない酸逆流に対して症状を自覚している可能性を否定できない。逆にFSSGの12項目のうち、慢性肝疾患で高値を示した項目がすべて運動不全を示す項目であり、かつ、各疾患群での有意差が生じることからも、慢性肝疾患におけるGERD症状には運動不全が起因していると考えられる。実際に肝硬変患者においては食後胃部不快感、嘔気、嘔吐などが高頻度で合併し、胃排出遅延などの運動不全が起因している可能性が示唆されている¹⁷⁾。慢性肝疾患におけるGERD症状には、実際のところH2-blockerやPPIが使用されている頻度が高いと思われるが、今後は運動不全に伴う症状などについてFSSG等を用いて注意深く観察し、運動賦活作用を重視した治療に備える必要があるのではないかと考えている。

謝 辞

今回、集積調査資料の解析にご協力いただきました栗林裕子氏に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R and the Global Consensus Group: The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol* 101: 1900-1920, 2006.
- 2) Tsai CJ: Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 43: 1219-1225, 1998.
- 3) Nebel OT: Lower esophageal sphincter function in cirrhosis. *Am J Dig Dis* 22: 1101-1105, 1977.
- 4) Simpson JA and Conn HO: Role of ascites in gastroesophageal reflux with comments on the pathogenesis of bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 55: 17-25, 1968.
- 5) Viazis N, Armonis A, Vlachogiannakos J, Rekoumis G, Stefanidis G, Papadimitriou N, Manolakopoulos S and Avgerinos A: Effects of endoscopic variceal treatment on oesophageal function: a prospective, randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 263-269, 2002.
- 6) Akatsu T, Yoshida M, Kawachi S, Tanabe M, Shimazu M, Kumai K and Kitajima M: Consequences of living-donor liver transplantation for upper gastrointestinal lesions: high incidence of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 51: 2018-2022, 2006.
- 7) 鈴木孝知, 高田洋, 高橋純子, 桑山肇: 慢性肝疾患における胃食道逆流症の検討, *肝臓* 45: 507-508, 2004.
- 8) 柿崎暁, 蘇原直人, 佐藤賢, 中島有香, 角田紀子, 高木均, 森昌朋: 慢性肝疾患における胃食道逆流症 FSSG (Frequency Scale for the Symptoms of GERD) 問診票を用いた検討, *臨床と研究* 83: 419-422, 2006.
- 9) Kusano M, Shimoyama Y, Sugimoto S, Kawamura O, Maeda M, Minashi K, Kuribayashi S, Higuchi T, Zai H, Ino K, Horikoshi T, Sugiyama T, Toki M, Ohwada T and Mori M: Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol* 39: 888-891, 2004.
- 10) Kusano M, Shimoyama Y, Kawamura O, Maeda M, Kuribayashi S, Nagoshi A, Zai H, Moki F, Horikoshi T, Toki M and Mori M: Proton pump inhibitors improve acid-related dyspepsia in gastroesophageal reflux disease patients. *Dig Dis Sci* 52: 1673-1677, 2007.
- 11) Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC and Arnold R: The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease -oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 20: 14-25, 2004.
- 12) Mishima I, Adachi K, Arima N, Amano K, Takashima T, Moritani M, Furuta K and Kinoshita Y: Prevalence of endoscopically negative and positive gastroesophageal reflux disease in the Japanese. *Scand J Gastroenterol* 40: 1005-1009, 2005.
- 13) Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, Johnsson F, Junghard-Olauritse K et al.: The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 33: 1023-1029, 1998.
- 14) Ahmed AM, Karawi AM, Shariq S and Mo-

- hamed AE: Frequency of gastroesophageal reflux in patients with liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterol* 40: 478-480, 1993.
- 15) Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Mansi C, Mele MR, Vigneri-Scutela P, Vassallo A, Dallorto E and Celle G: Evaluation of 24-hour gastric acid acidity in patients with hepatic cirrhosis. *J Hepatol* 25: 152-157, 1996.
- 16) Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, Greenwood-Van Meerveld B and Miner PB Jr: Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 94: 628-631, 1999.
- 17) Verne GN, Soldevia-Pico C, Robinson ME, Spicer KM and Reuben A: Autonomic dysfunction and gastroparesis in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 38: 72-76, 2004.
(受付 2007-6-11)