

## 論文の内容の要旨

論文題目 上部消化管造影検査からみた“逆流性食道炎”の危険因子

指導教官 小俣政男教授

東京大学大学院医学系研究科

平成8年4月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 大野 悦

### はじめに

日本人における逆流性食道炎の成因を調べ、逆流症と関連するとされる胃噴門部、食道の腺癌のハイリスクグループを同定する目的で、多数の一般成人を対象に、さまざまな因子（年齢、性別、食道裂孔ヘルニア、食道逆流、症状）と逆流性食道炎との関係について、X線検査に基づき検討を行った。

### 研究の背景および目的

胃食道逆流症(GERD)は、本邦において近年その増加が指摘されているが、逆流性食道炎の頻度や重症度は欧米と比べると低い。すなわち、本邦では、中高年のきわめて高いH. pylori感染率と胃酸分泌の低下があるため、重症型の逆流性食道炎は少ないが、若年者ではH. pylori感染率や萎縮性胃炎の頻度が低下しつつあり、社会環境の変化とともに胃酸分泌が増加していることも考慮すると、今後、逆流性食道炎は本邦で増加し、重症化する疾患と予想される。

逆流性食道炎の診断は通常は病歴聴取と内視鏡検査で行われている。これは、粘膜の微細所見を上部消化管造影検査で診断することが、内視鏡検査と比較すると容易ではないためといえる。しかし、逆流性食道炎においては症状を含め、食道裂孔ヘルニアの有無と形態、程度、逆流の有無と程度、胃内への排出時間など多角的な把握が重要であり、食道裂孔ヘルニアやバリウムの逆流像

が描出される上部消化管造影検査には多角的な視点から検討できる利点があると思われる。

以上を考慮に入れて、一般成人を対象とする人間ドックの上部消化管造影検査受診者 2260 例において、逆流性食道炎と様々な因子との関連を検討した。

## 方法

**1) 対象**：2000 年 10 月より 2002 年 3 月の間に、東京顕微鏡院において人間ドックの上部消化管直接 X 線検査を受診した者から、胃切除後の者と 1 ヶ月以内に PPI、H<sub>2</sub>-blocker、NSAID を服用している者は除外した。解析対象者は 2260 名（男 1680 名、女 580 名、平均年齢 50.1 才）であった。

**2) 上部消化管直接 X 線検査**：前処置として、禁忌がないものにおいて臭化ブチルスコポラミン 20mg の筋注を行い、210%(w/v) 高濃度バリウム 計 130cc を用いて、食道、胃、十二指腸球部を 22 曝射で 10 枚撮影した。検査法は、食道所見を精密に撮影する方法を用いた。食道内粘液除去のため胃の二重造影の後に食道撮影を行い、腹臥位第 3 斜位を取り入れ、VTR 録画を併用した。

**3) 逆流性食道炎**：逆流性食道炎については、① granular aspect(顆粒像)、② thickening of the longitudinal folds(2mm 以上の皺襞の幅)、③ small erosions (streaks あるいは dots のようにみえる所見)、④ ulcer(食道胃接合部の潰瘍)、⑤ polypoid structure(食道胃接合部の皺襞あるいはポリープ様組織)以上 5 項目のうち 2 項目以上を有する症例を X 線上の逆流性食道炎ありと定義した。筆者が読影した後、放射線科専門医が読影し、95%所見が一致した。一致しなかった 5%については、筆者と専門医が協議して所見を確定した。

**4) 食道裂孔ヘルニア、食道逆流**：腹臥位第 3 斜位二重造影で食道裂孔よりも 2cm 以上口側に SCJ が位置するものを食道裂孔ヘルニアと診断した。仰臥位正面二重造影において噴門部・下部食道にバリウムが充満するもの、または腹臥位第 3 斜位二重造影において胸部食道下端部の膨大部(ampulla)の口側をこえてバリウム逆流像がみられるものを食道逆流ありと定義した。

**5) 症状**：問診票の中の「食べ物が喉につかえる」「はきけ」「胸やけ」「胃のもたれ」「みぞおちの痛み」「胸痛」「せき・たん」「声がしわがれる」の 8 項目について、それぞれの欄に“○”をつけた受診者をそれぞれの症状ありとした。

**6) 統計解析**：比率の差はカイ自乗検定により検定した。多変量解析は多重ロジスティック回帰法を用い、性、年齢を補正したオッズ比と 95%信頼限界を算出した。p 値 0.05 以下を有意と判定した。

## 結果

**1) X 線上の逆流性食道炎頻度**：総数 2260 名中 276 例の逆流性食道炎(平均年齢 57.8 才)が見出され、全体の頻度は 12.2%であった。男女別では、男性が 15.0%、女性が 4.1%で、年齢別では、加齢とともに頻度が上昇する傾向を示した。

**2) 男女別、年齢別の逆流性食道炎頻度**：男性における頻度は、加齢とともに上昇し、60 才代をピークとしてそれ以後低下した。女性における頻度は、50 才代以後、加齢とともに上昇し、特に 70 才以上において顕著であった。

**3) 性、年齢、食道裂孔ヘルニア、食道逆流(腹臥位第 3 斜位)、症状による多変量解析**：逆流性食道炎の危険因子に関して多重ロジスティック回帰法による多変量解析を行った。男性および高齢(60 才未満群に対する 60 才以上群のオッズ比)は有意な危険因子で、性・年齢を補正すると、食道裂孔ヘルニア(+群)、食道逆流(+群)、胸やけ(+群)のオッズ比は、それぞれ(-)群に対して有意に高い危険度を示した。

**4) 食道裂孔ヘルニアの(+), (-), および食道逆流(腹臥位第 3 斜位)の(+), (-)により 4 群に分類した検討**：X 線所見の相互の関連をみるために、全受診者を食道裂孔ヘルニアおよび食道逆流により 4 群に分類し、1 群：両方なし, 2 群：ヘルニアのみ, 3 群：逆流のみ, 4 群：両方ありとした。逆流性食道炎の頻度は、1 群 4.1%, 2 群 13.6%, 3 群 20.8%, 4 群 33.7%と増加傾向を示した。性、年齢を補正すると、1 群に対するオッズ比は、2 群 2.8, 3 群 5.6, 4 群 11.0 であった。

**5) 食道逆流と逆流性食道炎との関係**：仰臥位における食道逆流による逆流性食道炎の診断率は、感度 16.7%、特異度 96.2%で、一方、腹臥位第 3 斜位における食道逆流による逆流性食道炎の診断率は、感度 74.6%、特異度 71.7%であった。

**6) 男女別、逆流性食道炎の危険因子の解析**：逆流性食道炎の危険因子に関して多重ロジスティック回帰法による多変量解析を男女別に行った。60 才未満群に対する 60 才以上群のオッズ比は、女性においてのみ有意に高い危険度を示した。年齢を補正した各因子のオッズ比は、男性では、食道裂孔ヘルニア(+群)、食道逆流(腹臥位第 3 斜位)(+群)、胸やけ(+群)が、それぞれ(-)群に対して有意に高い危険度を示した。女性では、食道裂孔ヘルニア(+群)、食道逆流(腹臥位第 3 斜位)(+群)が、それぞれ(-)群に対して有意に高い危険度を示したが、胸やけ(+群)は X 線上の逆流性食道炎と有意な関連がみられなかった。

**7) 前項で有意差のみられた因子により 8 群に分類した検討**：男性においては、食道裂孔ヘルニア、食道逆流(腹臥位第 3 斜位)、胸やけの 3 因子、女性においては、食道裂孔ヘルニア、食道逆流(腹臥位第 3 斜位)、高齢化(60 才以上)の 3 因子の組み合わせを併せ持つ者が、最も有意な危険度が高い群として同定された。

**8) 男女別、逆流性食道炎と胸やけの関係**：男性においては、胸やけ(+)群は、どの年代においても(-)群よりも危険度が高い傾向を示した。女性においては、60才代までの危険度は胸やけの有無でほとんど差がみられず、70才以上においては、むしろ胸やけ(-)群の危険度が(+)群を上回る傾向を示した。

## 考察

逆流性食道炎のX線診断は、1970年代に二重造影法が食道においても多く用いられるようになって、微細な変化を確実に診断できるようになった。内視鏡検査と比較した逆流性食道炎の診断率は感度73%、特異度96%、一致率84%という報告があり、かなり良好と考えられる。

仰臥位における食道逆流は特異度が高く感度が低かったが、腹臥位第3斜位における食道逆流は感度が高く、逆流性食道炎の拾い上げとしては優れていると考えられる。

男女別、年齢別の検討では、高齢女性の危険度が高いことが示され、その原因としては、閉経後の体重増加、腰椎後彎によるLES圧を超える腹圧の上昇、食道裂孔ヘルニアの合併、H. pylori感染の有無にかかわらず女性の方が高齢となっても酸分泌能が高く維持されていることなどがあげられる。

症状については、本研究において逆流性食道炎と関連するのは胸やけのみであったが、男女別に解析すると、男性においては胸やけが逆流性食道炎に対して強い関連がみられたが、女性においては関連がみられなかった。欧文の‘heartburn’は胸痛に近いニュアンスで解釈されているが、日本語の‘胸やけ’は不快感も含めた包括的な意味合いに解釈されている可能性があり、症状から逆流性食道炎や逆流症の可能性のある者を抽出するためには、単に‘胸やけ’の有無を問診するだけでなく、痛みを伴う‘heartburn’の要素をとり入れた、逆流症に特化した問診が有用であるかもしれない。

## 結論

上部消化管造影検査からみた逆流性食道炎の危険因子としては、男性では食道裂孔ヘルニア、食道逆流(腹臥位第3斜位)、胸やけの3因子、女性では食道裂孔ヘルニア、食道逆流(腹臥位第3斜位)、高齢化(60才以上)の3因子が同定された。逆流性食道炎の診断には食道逆流の所見が重要であるが、仰臥位における食道逆流は特異度は高いが感度は低く、拾い上げとしては腹臥第3斜位が有用である。上部消化管造影検査と客観的・的確な問診を組み合わせることにより、逆流性食道炎のハイリスクグループを早期に囲い込むことができる可能性が示唆された。

本研究においては、‘胸やけ’という表現を用いたが、その意味する内容は広く、人によって受けとりかたが異なる可能性がある(119-121)。日本語の‘胸やけ’は、胃もたれ、嘔気などの胸部の不快感あるいは上腹部不快感、dyspepsiaも包括した意味合いとしてとらえている可能性がある。一方、欧米においては、‘heartburn’という表現が多用されているが、こちらの方がより逆流性食道炎の症状として特異性が高い可能性がある。欧文での‘heartburn’はむしろ胸痛に近いニュアンスで解釈されており、狭心症などとの鑑別がしばしば議論されるところである(122-127)。本研究においては、問診票の中に単に‘胸やけ’と記載されていたために、受診者は包括的な意味合いととらえて“○”をつけた可能性があり、なお、今回の結果として、‘胸やけ’がある者のうちで逆流性食道炎は29.3%(88/300)で、男女別にみると、男性では38.2%(84/220)、女性ではわずかに5%(4/80)であった。また、‘胸やけ’がある者のうち食道逆流があったのは、男性では66.4%(146/220)、女性では45%(36/80)であった。

自覚症状を問診により客観的にとらえてGERDあるいは逆流性食道炎を診断しようと試みたのがQUESTである。これはCarlssonら(83)により開発された患者自記式質問表で、自覚症状をスコアリングして合計スコアにより診断する。最も重い5点が与えられている項目は、「胃または胸の下あたりから首すじに向かって上がってくる灼熱感」であり、これはまさに、‘heartburn’をわかりやすく表現したものになっている。内視鏡で逆流性食道炎(ロサンゼルス分類)と診断された症例とQUESTスコアは良く相関しており(84-88)、カットオフスコア4点の感受性は58-81%、特異性は46-78%、一致率は51-75%であった。また、QUESTスコアと24時間pHモニタリングの成績についての検討では(84)、QUESTスコアの高い症例では逆流時間が長い傾向があり、食道逆流が多い人は逆流性食道炎の有無にかかわらずQUESTスコアが高くなることが判明した。

自覚症状と食道逆流を結び付ける方法としてはPPI-testもあり、欧米ではGERD診断のfirst stepとして行われており(89)、本邦におけるGERDガイドラインワークショップレポート2002(90)でも食道内酸逆流診断法として提唱されている。PPI-testは簡便で低コストな非侵襲的検査であり、症状を有するGERDに対する有用性が報告(91-94)されている。

今回の検討においては、男性では、食道裂孔ヘルニア、食道逆流、胸やけの3因子、女性では、食道裂孔ヘルニア、食道逆流、高齢化(60才以上)の3因子が逆流性食道炎と関連する因子として同定できた。今後、本邦においては、

GERD はますます増加し、その一部は重症化して Barrett 食道や腺癌のリスクも高まることが予想される。上部消化管造影検査は簡便性、低侵襲性、客観性という点で内視鏡検査よりもすぐれた点があり、的確な問診と組み合わせることによりハイリスクグループを早期に同定し、内視鏡検査を受けるべき者や十分な生活指導を行って注意深く経過を観察すべき者を囲い込むことが有用であると考えられる。

#### 謝辞

研究の実施および解析にあたってご尽力をいただいた、東京顕微鏡院 木暮 喬先生、ほかスタッフの方々に、厚く御礼申し上げます。解析および論文作成にあたり、有意義な助言、ご指導をいただいた吉田晴彦先生、山地 裕先生および小俣政男教授に、深く感謝いたします。

### 参考文献

1. Ollyo JB, et al: The natural history, prevalence and incidence of reflux esophagitis. *Gullet* 3(Suppl):3-10, 1993.
2. Furukawa N, et al: proportion of reflux esophagitis in 6010 Japanese adults: prospective evaluation by endoscopy. *J Gastroenterol* 34:441-444, 1999.
3. 鈴木 隆, 服部和彦: 逆流性食道炎の頻度と臨床像. *日消誌* 74:1447, 1977.
4. 土谷春仁ほか: 逆流性食道炎. *IV疫学*, 101-109, 文光堂, 1988.
5. Furukawa N, et al: Proportion of reflux esophagitis in 6010 Japanese adults: prospective evaluation by endoscopy. *J Gastroenterol* 34:441-444, 1999
6. 本郷道夫, 唐橋一人: GERD の疫学的変遷の今後の予測. *消化器内視鏡* 12:1494-1501, 2000.
7. Haruma K, et al: negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in older patients: case-control study in Japan. *Helicobacter* 5:24-29, 2000.
8. Feldman M, et al: Effects of aging and gastritis on gastric acid pepsin secretion in humans: a prospective study. *gastroenterology* 110:1043-1052, 1996.
9. Tahir H, et al: A statistical evaluation on the age and sex distribution of basal serum gastrin and gastric acid secretion in subjects with or without peptic ulcer disease. *Horoshima J Med Sci* 33:125-130, 1984.
10. Kawaguchi H, et al: *Helicobacter pylori* infection is the major risk factor

- for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 91:959-962, 1996.
11. Haruma K, et al: Effect of age and *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion. *J Gastroenterol Hepatol* 15:277-283, 2000.
  12. Chiba T, et al: *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in patients with duodenal ulcer in Japan. *Gut* 48:871-872, 2001.
  13. Moss SF, Calam J: Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer: effect of eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 34:888-892, 1993
  14. Kuipers EJ, et al: Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with long term omeprazole revers gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 53:12-20, 2003.
  15. Schwizer W, et al: *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 357:1738-1742, 2001.
  16. McColl KE, et al: Symptomatic benefit 1-3 years after *Helicobacter pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 95:101-105, 2000.
  17. Labenz JB, et al: Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 112:1442-1447, 1997.
  18. 春間 賢ほか: *Helicobacter pylori* の感染症の疫学. 最新医学 56:982-988, 2001.
  19. Lagergren J, et al: Symptomatic Gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N. Engl J Med* 340(11):825-831, 1999.
  20. Vicari JJ, et al: The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 115:50-57, 1998.
  21. 木暮 喬ほか: 逆流性食道炎と Barrett 上皮. 胃と腸 18(11):1147-1155, 1983.
  22. 星原芳雄ほか: 下部食道縦走血管の内視鏡的観察とその臨床的意義. *Gastroenterol Endosc* 28:941-946, 1986.
  23. 星原芳雄ほか: Short segment Barrette's esophagus の診断. 胃と腸 34(2):133-139, 1999.



24. Sandler RS, et al: The burden of selected digestive disease in the United States. *Gastroenterology* 122:1500-1511, 2002.
25. Schindlbeck NE, et al: Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 155:1808-1812, 1995.
26. 斎藤裕輔ほか: 上部消化管の炎症性疾患における X 線検査の有用性. *胃と腸* 38(7):947-960, 2003.
27. Kressel HY, et al: Radiological features of esophagitis. *Gastrointest Radiol* 6:103-108, 1981.
28. Inamori M, et al: Clinical characteristics of Japanese reflux esophagitis patients as determined by Los Angeles classification. *J Gastroenterol Hepatol.* 18(2):172-6., 2003
29. Fujishiro H, et al: Influence of Helicobacter pylori infection on the prevalence of reflux esophagitis in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 16(11):1217-21, 2001.
30. Jones MP, et al: Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 96(6):1711-7, 2001.
31. Amano K, et al: Role of hiatus hernia and gastric mucosal atrophy in the development of reflux esophagitis in the elderly. *J Gastroenterol Hepatol.* 16(2):132-6., 2001.
32. Wu AH, et al: Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer.* 98(5):940-8, 2003
33. Haag S, et al: Reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy.* 35(2):112-7. 2003.
34. Sellan RJ, et al: Barium radiology, a sensitive for gastroesophageal reflux. *Clin Radiol* 38:303-307, 1987.
35. Ott DJ, et al: Reflux esophagitis: radiologic and endoscopic correlation. *Radiology* 130:583-588, 1979.
36. Armstrong D, et al: The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report observer agreement. *Gastroenterology* 111:85-92, 1996.
37. 星原芳雄ほか: Endoscopy negative gastro-esophageal reflux disease (GERD). *クリニカ* 23:47-50, 1996.
38. 加藤久人: 上部消化管の炎症性疾患における X 線検査の有用性. *胃と腸*

- 38:961-971, 2003.
39. Klauser AG, et al:Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 335:205-208, 1990.
40. Dodds WJ, et al:Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 307:1547-1552, 1982.
41. Mittal RK, et al:Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 109:601-610, 1995.
42. Holloway RH, et al:Gastric distention:a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *gastroenterology* 89:779-784, 1985.
43. 氏家裕明ほか:アカラシアにおける LES 弛緩—セルレインの影響—. *日消誌* 85:2351-2358, 1987.
44. Boullant J, et al:Cholecystokinin and nitric oxide in transient lower esophageal sphincter relaxation to gastric distention in dogs. *Gastroenterology* 107:1059-1066, 1994.
45. Mittal RK, McCallum RW:Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 95:593-599, 1988.
46. Holloway RH, et al:Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal-reflux. *Dig Dis Sci* 36:1034-1039, 1991.
47. Trudgill NJ, Riley SA:Transient lower esophageal reflux. *Dig Dis Sci* 36:1034-1039, 1991.
48. Sifrim D, et al:Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 96:647-655, 2001.
49. Hayashi Y, Iwakiri K, et al:Mechanisms of gastroesophageal reflux in Japan:The rate of acid reflux during transient lower esophageal relaxation (TLESR) is very low, compared with that reported from Western countries. *Gastroenterology* 124:A-412, 2003.
50. 本郷道夫ほか:加齢と食道運動異常. *臨床消化器内科* 12(2):195-201, 1997.
51. 林 良紀, 岩切勝彦ほか:健常者, 軽症, 重症逆流性食道炎患者の胃食道逆流のメカニズム. *日消誌* 101(Suppl):A110, 2004
52. Dent J, et al:Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 29:1020-1028, 1988.

53. Kahrilas PJ, et al: Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 119:1439-1446, 2000.
54. Van Herwaarden MA, et al: Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 119:1439-1446, 2000.
55. Mittal RK, et al: Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology* 92:130-135, 1987.
56. Sloan S, et al: Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 100:596-605, 1991.
57. 岩切勝彦, 坂本長逸: 食道運動機能からみた胃食道逆流の病態: 日消誌 100:1084-1094, 2003.
58. Sloan S, et al: Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 117:977-982, 1992.
59. Delattre JF, et al: The crura of diaphragm and diaphragmatic passage. Applications to gastroesophageal reflux, its investigation and treatment. *Anat Clin* 7(4):271-283, 1985.
60. 本郷道夫: 逆流性食道炎の病態生理. *東北医誌* 109:201-204, 1997.
61. Maekawa T, et al: Relationship between severity and symptoms of reflux oesophagitis in elderly patients in Japan. *Gastroenterol Hepatol* 13:927-931, 1998.
62. Kinoshita Y, et al: Helicobacter pylori independent chronological change in gastric acid secretion in the Japanese. *Gut* 41:452-458, 1997.
63. Stene-Larson G, et al: Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 23:427-432, 1988.
64. Kjellin A, et al: Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol* 31:1047-1051, 1996.
65. 前川 透: 高齢者逆流性食道炎の特徴—ロサンゼルス分類とその有症状率について—. *薬理と治療* 25:1287-1290, 1997.
66. Fujimoto K, et al: Characteristic of gastroesophageal reflux disease in Japan: increased prevalence in elderly woman. *J Gastroenterol* 38(Suppl X

V):3-6, 2003.

67. Johnson DA, et al:Heartburn severity underestimates erosive gastritis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 126(3):660-664, 2004.

68. 西村成夫ほか:胃食道逆流と食道内圧所見—加齢の影響—*クリニカ* 20:172-176, 1993.

69. Vaezi MF, et al:Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 111(5):1192-1199, 1996.

70. Venables TL, et al:Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J gastroenterol* 32(10):965-973, 1997.

71. Fass R, et al:Gastroesophageal reflux disease—Should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 97(8):1901-1909, 2002.

72. Martinez SD, et al:Non-erosive reflux disease (NERD)—acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 17:537-545, 2003.

73. Rodriguez-Stanley S, et al:Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 94:628-631, 1999.

74. Mittal RK:Measuring esophageal distention by high-frequency intra-luminal ultrasound probe. *Am. J. med* 115(Suppl3A):130S-136S, 2003.

75. Kern MK, et al:Identification and characterization of cerebral cortical response to esophageal mucosal acid exposure and distention. *Gastroenterology* 115:1353-1362, 1998.

76. Yamamoto T, et al:Clinical analysis of endoscopy negative gastro-esophageal reflux disease in the elderly. *Nippon Syokakibyō Gakkai Zasshi* 100(3):306-312, 2003.

77. Miwa H, et al:Esophageal hypersensitivity in Japanese patients with Non-erosive gastro-esophageal reflux diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* (in press)

78. Kurosawa A, Miwa H, et al:Decreased expression of tight junction protein and increased cell proliferation in the esophageal mucosa in the endoscopy negative gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 122(4):A418, 2002.

79. Trimble KC, et al: Lower oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GERD. *Gut* 37(1):7-12, 1995.
80. 中村孝司ほか: GERD と自覚症状. GERD の診断と治療—GERD の臨床と今日的意義—:13-23, 1999.
81. 星原芳雄: 内視鏡検査による診断. *日本臨床* 62(8):1459-1464, 2004.
82. Okamoto K, et al: Clinical symptoms in endoscopic reflux esophagitis: evaluation in 8031 adults subjects. *Dig Dis Sci* 48(12):2237-2241, 2003.
83. Carlsson R, et al: Evaluation of a questionnaire for diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD). *Gastroenterology* 110:A73, 1996.
84. Carlsson R, et al: The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 33(10):1023-1029, 1998.
85. 吉田智治ほか: 逆流性食道炎の診断における患者記入式アンケート (QUEST) の有用性の検討. *臨床と研究* 76:185-192, 1999.
86. 永野公一ほか: 上部消化管症状を訴える患者におけるアンケート (QUEST) による検討. *新薬と臨床* 47:841-851, 1998.
87. 稲葉知己ほか: GERD の診断における患者記入式アンケート (QUEST) の有用性に関する検討. *新薬と臨床* 48:1277-1289, 1999.
88. 石岡知憲ほか: 逆流食道炎診断における QUEST の有用性に関する検討. *秋田県医師会雑誌* 51:106-112, 2000.
89. Fass R: Empirical trials in treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 18(1):20-26, 2000.
90. GERD 研究会: GERD ガイドラインワークショップレポート 2002, GERD 研究会, 2002.
91. Schenk BE, et al: Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 92:1997-2000, 1997.
92. Schindlbeck NE, et al: Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 155:1808-1812, 1995.
93. Johnsson F, et al: One week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 33:15-20, 1998.

94. Fass R, et al: Evaluation of the omeprazole test in patients with typical symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 112:A114, 1997.
95. Cano AN, et al: A comparison of symptom resolution in patients diagnosed with NERD and erosive oesophagitis. *Gastroenterology* 124(4 Suppl 1):A504, 2003.
96. Holtmann G, et al: Gastric helicobacter pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with proton pump inhibitor Pantprazole. *Gastroenterology* 17:11, 1999.
97. Kuwayama H: Comparative clinical GERD symptom relief with rabeprazole, lansoprazole, omeprazole: role of H. pylori infection. *Gastroenterology* 124(4 Suppl 1):A543, 2003.
98. Sakai T, et al: CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitor in healthy subject. *Pharm res* 18:721-727, 2001.
99. Lin M, et al: Features of gastroesophageal reflux disease in woman. *Am J Gastroenterol* 99(8):1442-7, 2004
100. Kinoshita, et al: Helicobacter pylori independent chronological change of gastric acid secretion in Japanese. *Gut* 41:452-458, 1997.
101. Manabe N, et al: Clinical characteristics and natural history of patients with low-grade reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 17:949-954, 2002.
102. 木暮 喬: 食道裂孔ヘルニア. 最新内科学体系. 食道炎. 食道癌. 消化管検査総論. 中山書店: 237-243, 1993.
103. 真船健一, 上西紀夫: 逆流性食道炎と食道裂孔ヘルニアとの関係. 逆流性食道炎—最近の常識—. 診断と治療 vol. 91. No. 11: 2075-2082, 2003.
104. Zaino, C. et al: The lower esophageal vestibular complex. C. C. Thomas: 3-16, 1963.
105. 板井悠二: 食道微細病変の X 線診断. 東京大学学位論文: 22
106. Hupscher, D. N. : Radiology of the Esophagus. Thieme Medical Publishers, Inc., 1988
107. Ott DJ, et al: Analysis of a multiphasic radiographic examination for detecting reflux esophagitis. *Gastrointestinal Radiol* 11:1-6, 1986.
108. 木暮 喬, 他: 食道炎の診断と経過. 病理診断と対比した内視鏡診断基準. 胃

- と腸 7:1293-1304, 1972.
109. Itai Y, et al: Diffuse finary nodular lesions of the esophagus. A. J. R. 128:563-566, 1977.
110. McDoermott PKJ, et al: Double contrast examination of the oesophagus: The radiological changes of peptic oesophagitis. Clin. Radiol. 33:259-264, 1982.
111. Ott DJ, et al: Reflux esophagitis is revisited: Prospective analysis of radiologic accuracy. Gastrointest. Radiol. 33:259-264, 1982.
112. Levine MS, et al: Barrett esophagus: Reticular pattern of the mucosa. Radiology. 147:663-667, 1983.
113. Laufer I: Radiology of esophagitis. Radiol. Clin. North. Amer. 20:687-699, 1982.
114. Kressel Y, et al: Radiologic features of esophagitis. Gastrointest. Radiol. 6:103-108, 1981.
115. Creter V, et al: Radiography in the diagnosis of the reflux esophagitis. Radiology. 147:71-75, 1983.
116. Graziani L, et al: Significance of diffuse granularity and nodularity of the esophageal mucosa at double-contrast radiography. Gastrointest Radiol. 10(1):1-6, 1985.
117. Bleshman, MH, et al: The inflammatory esophagogastric polyp and fold. Radiology 128:589-593, 1978.
118. Styles, RA, et al: Esophagogastric polyps; radiographic and endoscopic findings. Radiology 154:304-311, 1985.
119. 高橋盛男, 他: PPI-test の診断的意義. 日本臨床 62(8):1465-1474, 2004.
120. 米田政志, 他: 最近の逆流性食道炎の動向. 診断と治療 91(11):2007-2015, 2003.
121. 常岡健二, 木暮 喬, 他: GERD の診断・治療の現状と展望. GERD の診断と治療—GERD の臨床と今日的意義—:211-241, 1999.
122. Mellow MH, et al: Esophageal acid perfusion in coronary artery disease. Gastroenterology 85:306-312, 1989.
123. Janosi A, et al: Esophageal reflux and variant angina pectoris. Chest 100:1442-1443, 1991.
124. Singh S, et al: The contribution of gastroesophageal reflux to chest pain

- in patients with coronary artery disease. *Ann intern Med* 117:824-830, 1992.
125. Lam HG, et al: Acute noncardiac chest pain in a coronary care unit. *Gastroenterology* 102. 453-460, 1992.
126. Voskuil JH, et al: Prevalence of esophageal disorders in patients with chest pain newly referred to the cardiologist. *Chest* 109:1210-1214, 1996.
127. 澤城大悟, 他: 急性冠症候群と食道胃粘膜病変. *prog Med* 23(3):910-913, 2003.
128. Kaariainen M: Diagnosis of reflux esophagitis. With special reference to double contrast radiography. *Ann Clin Res*, 17 Suppl 45:1-43, 1985.