

# 透析患者における逆流性食道炎

木下芳一 三上博信 岡田真由美

島根大学第二内科

key words : プロトンポンプ阻害薬, 胸やけ, 唾液, 胃酸, 胃食道逆流症

## 要旨

透析患者は糖尿病や高血圧症の合併, 唾液分泌の低下, ヘリコバクター・ピロリ感染率の低下, 腹膜透析例では腹腔内圧の上昇など胃食道逆流症の発症リスク因子を有している。ところが, 実際に透析例に逆流性食道炎を中心とした胃食道逆流症の合併率が高いか否かに関しては十分な検討が行われていない。胃食道逆流症の治療は透析例においてもプロトンポンプ阻害薬を用いれば有効な治療を行うことが可能である。このため, 透析例における胃食道逆流症のエビデンスレベルの高い有病率調査が急がれるとともに, 透析患者に胸焼け症状や貧血, 消化管出血を見た場合には胃食道逆流症も念頭に置くことが必要である。

## はじめに

胃食道逆流症 (gastro-esophageal reflux disease; GERD) は, 胃内容物の食道内逆流と逆流物の長時間の食道内停滞によって食道粘膜が刺激されて胸やけなどの不快な自覚症状が出現したり, 食道粘膜が傷害されて下部食道を中心として粘膜びらんや潰瘍が形成される病態の総称である。患者の生活の質 (QOL) が低下するだけでなく, 出血, 狭窄, バレット腺癌などの様々な合併症が発症しうる病態でもある。胃食道逆流症は胸やけなど胃食道逆流症に特異性の高い症状を有するが, 食道粘膜にはびらんも潰瘍も認めない非び

らん性胃食道逆流症 (non-erosive reflux disease; NERD) と, 食道粘膜にびらんや潰瘍を認める逆流性食道炎 (reflux esophagitis; RE) に分けることができる。非びらん性胃食道逆流症の原因は単一ではないが, 逆流性食道炎の主な原因は胃切除後例でない限り酸性胃内容物の食道内逆流であると考えてよい。

逆流性食道炎は従来は日本では少なかったが, 日本人の胃酸分泌能の上昇にともなって1990年代から急速に増加し, 現在では日本人の10~20%が本疾患を有すると考えられている<sup>1)</sup>。透析患者でも逆流性食道炎が合併することがあり注意が必要である。

## 1 逆流性食道炎の発症メカニズム

胃酸が食道内に逆流して長時間停滞し食道粘膜を刺激するためには, まず胃内に十分な胃酸が分泌されていることが必要となる。ヘリコバクター・ピロリ感染があると, 胃粘膜の慢性炎症と炎症による胃底腺粘膜の機能障害, 破壊のために胃酸分泌は低下をする。このため, ヘリコバクター・ピロリ感染を有しない例のほうが一般的には胃酸分泌能が高く, 逆流性食道炎を発症しやすい。また高たんぱく食や魚の摂取量の減少, 減塩も胃酸分泌を増加させる可能性が報告されており, これらの食生活の変化が逆流性食道炎の発症要因の一つとなりうる。

一方, 高脂肪食や大食は下部食道括約筋部の一過性弛緩を起こしやすくし, 胃食道逆流の誘発因子となる

Reflux esophagitis in patients with hemodialysis

Department of Gastroenterology and Hepatology, Shimane University School of Medicine

Yoshikazu Kinoshita

Hironobu Mikami

Mayumi Okada

ため、このような食習慣も逆流性食道炎の発症リスクとなりやすい。さらに、腹圧が上昇するような状況や胃内圧が上昇する状況でも逆流が発症しやすく、これには腹部を中心とした肥満や腹部を圧迫する服装などが含まれている<sup>2,3)</sup>。胃液が食道内に逆流してもすぐに食道内から胃内に押し戻されれば食道粘膜が胃酸に長時間さらされることはない。このような食道の働きを食道クリアランスと呼んでおり、クリアランスには正常な食道の蠕動運動と食道内の残留胃液を洗浄し中和する唾液の働きが必要となる。このため、食道運動能が低下している例や唾液分泌が低下している例では逆流性食道炎が発症しやすくなる。食道運動能を低下させる疾患としては自律神経障害を伴う糖尿病や強皮症のような膠原病が、唾液分泌を減らす疾患としてはシェーグレン症候群などをあげることができる。

最近、これらの要因以外に、脂肪組織などからの炎症性サイトカインの分泌亢進が食道粘膜に炎症を誘発し逆流性食道炎を悪化させる可能性も指摘されており、軽度の慢性的な炎症の存在も逆流性食道炎発症の原因として無視できないと考えられている。

## 2 透析患者の有する逆流性食道炎の発症リスク

胃食道逆流症は胃酸分泌能が高い場合や胃食道逆流現象が起りやすい場合、さらに逆流物の食道内からのクリアランス能が低下している場合に発症しやすいと考えられる。透析患者はこれらの胃食道逆流症の発症リスクとなりうるいくつかの要因を持っていることが多いと考えられる (表1)。

### 2-1 糖尿病

血液透析が必要となる腎機能障害をひきおこす原疾患には様々なものがあるが、その中でも糖尿病は重要な疾患の一つである。糖尿病例では自律神経障害に伴って食道の運動能が低下し食道体部の蠕動性収縮力が

低下するとともに、嚥下を行っても正常な蠕動性収縮が起りにくくなる。さらに脱水傾向となって唾液の分泌も低下しやすくなり食道クリアランス能が低下をしてしまう。これに加えて自律神経障害を有する糖尿病例では胃運動も低下していることが多く、食物が胃内に長く停滞し胃酸分泌を刺激し続けるとともに胃内圧が上昇し、胃食道逆流が発症しやすくなることが予想される。

実際、糖尿病を有する例では、糖尿病の病歴が長くなり自律神経障害の程度が強くなるに従って逆流性食道炎の発症リスクが高くなることが報告されている<sup>4)</sup>。このため、糖尿病を有する透析患者は逆流性食道炎の発症リスクが高いと推定される。

### 2-2 ヘリコバクター・ピロリ感染率の低下

透析患者は様々な感染合併症のために、透析を受けていない例に比べて抗生物質の使用頻度が高いことが知られている。抗生物質単独では一般的にヘリコバクター・ピロリの除菌率は高くはないが、胃酸分泌が低い例に高用量の抗生物質を頻回に使用した場合にはヘリコバクター・ピロリの感染が除かれる場合があると予想される。

実際にヘリコバクター・ピロリの感染率を透析患者で検討した報告では、透析歴が長くなるほどヘリコバクター・ピロリ感染率が低くなっており、長期の透析患者では除菌に伴って胃酸分泌が回復することが期待される<sup>5,6)</sup>。このため、長い透析歴を有する透析患者では、胃酸分泌の回復に伴って逆流性食道炎の発症リスクが高まる可能性があるとして予想される。

### 2-3 高ガストリン血症

ガストリンは、胃前庭部を中心に分布するG細胞から分泌され胃酸分泌を刺激するホルモンである。透析患者の血清ガストリンを測定した報告の結果は必ずしも一定しないが高値を示すとする報告が多い<sup>7,8)</sup>。これはガストリンが腎から排出、分解されるからであると考えられている。ただ血清ガストリンはその分子サイズが一定ではなく、活性の高いG17と活性が低いG34が混在している。腎不全患者や透析患者では血清総ガストリン値は高値であるが、分画するとG17は高くなく、高値を示しているのは活性の低いG34であるとする報告もある<sup>9)</sup>。このため血清ガストリン

表1 透析患者が有する胃食道逆流症発症リスク因子

1. 糖尿病
2. ヘリコバクター・ピロリ感染率の低下
3. 高ガストリン血症
4. 腹膜透析
5. 唾液分泌の低下
6. 高血圧の治療
7. ストレス
8. ヘパリン使用にともなう出血合併症

値が高値を示す意義がどの程度のものであるかを疑問視する考えもあるが、ガストリンは胃酸分泌を高めて逆流性食道炎の発症リスクを高める可能性と、下部食道括約筋部の収縮を弱めて胃食道逆流を起しやすくし、逆流性食道炎の発症リスクを高める可能性があると考えられる。

#### 2-4 腹膜透析

腹膜透析を行うため腹腔内に透析液を注入すると腹腔内圧が上昇することが知られている。腹腔内圧が上昇すると胃内圧も上昇する。胃内圧の上昇にともなって胃上部が伸展されると、一過性下部食道括約筋弛緩が誘発され胃内容物が食道内に逆流しやすい。さらに胃内圧が高い場合には、胸腔内の陰圧の影響を受けて胸腔内圧が低い食道内に大量の胃内容物が逆流する。このため腹膜透析を受けている患者では健常者と比べて逆流性食道炎が発症しやすいと考えられている。実際、腹膜透析患者と血液透析患者の逆流性食道炎の有病率を検討した報告では、血液透析患者に比べて腹膜透析患者は胃食道逆流症の有病率が高いことが報告されている<sup>10,11)</sup>。このため腹膜透析を受けている患者では、逆流性食道炎発症のリスクが高くなると考えてよいと思われる。

#### 2-5 唾液分泌の低下

透析患者の50%以上が口腔内乾燥症状を訴え、実際に唾液の分泌量を調べた報告では、透析患者の唾液分泌量は健常者よりも少なくなっていると報告されている<sup>12,13)</sup>。唾液分泌が低下する原因に関しては必ずしも明らかとなっているわけではないが、脱水、血液浸透圧の上昇、唾液腺組織の萎縮、薬剤の副作用などが原因として考えられている。唾液分泌量が減少すると唾液の持つ口腔粘膜保護作用、洗浄作用、抗菌作用などが低下するため、虫歯、歯周病、口臭などが出現し透析患者では口腔ケアが重要となる。唾液は口腔内に加えて食道粘膜の洗浄作用、逆流胃酸の中和作用、高濃度に含まれる上皮増殖因子(EGF)による食道粘膜損傷の治癒促進作用を有しており、胃内から逆流した酸性胃内容物の洗浄、中和を含むクリアランスと、胃酸によって起こった食道損傷からの治癒に重要な役割を有している。このため透析患者で唾液分泌量が減少すると、食道クリアランス能の低下と食道粘膜治癒

促進作用の低下のために逆流性食道炎の発症リスクが高まると考えられる。

#### 2-6 高血圧とその治療

高血圧そのものが逆流性食道炎のリスクとなることはないと考えられる。ところが、高血圧の治療に使用される薬剤のうちカルシウム拮抗薬は食道体部の平滑筋の収縮力を低下させ、さらに下部食道括約筋の収縮力を低下させて胃食道逆流を増加させる<sup>14)</sup>。実際、健診受診者を対象として高血圧の病歴およびその治療歴と逆流性食道炎の関係を検討してみると、治療を受けていない高血圧の存在は逆流性食道炎の発症リスクとはならないが、治療中の高血圧は逆流性食道炎の発症リスクとなることがわかっている<sup>3)</sup>。このため、カルシウム拮抗薬の投薬は逆流性食道炎のリスクであり、透析患者でもカルシウム拮抗薬内服中の例は胃食道逆流症発症リスクを有すると考えて対処すべきである。

#### 2-7 ストレス

週3回の維持透析を続けることは身体的にも精神的にも様々なストレスの原因となりうると考えられる。雑音を聞かせることに伴う聴覚ストレスや、睡眠を制限することによる不眠ストレスは食道の酸刺激に対して知覚を過敏にすることが報告されている<sup>15,16)</sup>。このため、少量の胃酸逆流が起こり、短時間食道粘膜が酸に曝されてもストレス下にある例では強い胸やけなどの逆流症状を訴えることが予想される。このため、ストレス下にあることが多いと考えられる透析患者では、食道内への胃酸逆流が同じでも不快な逆流症状を訴えやすく、胃食道逆流症と診断される可能性が高いと考えられる。

### 3 透析患者に逆流性食道炎が発症した場合の特殊性

食道粘膜にびらんや潰瘍が逆流性食道炎のために形成されても、これらの病変の大部分は浅在性の病変であるため、出血が起こり吐血をしたり、慢性的な出血のために鉄欠乏性の貧血を発症することは少ない。ところが透析例では、ヘパリンなどの抗凝固療法が行われ、その効果は透析終了後も数時間持続する。このため、これらの期間は正常な凝固能を有する例では出血しないような病変であっても出血リスクが高くなると考えられ、透析例では逆流性食道炎が発症すれば貧血



となるリスクが高いと考えられる。

#### 4 透析患者の胃食道逆流症の有病率

透析患者の胃食道逆流症の有病率に関しては古くは剖検例での報告が行われている。1985年には78例の透析例の剖検検索が行われ、消化器疾患の有病率が検討されている<sup>17)</sup>。この検討では2例を除くすべての例でなんらかの消化器疾患を認めており、食道炎、胃炎、十二指腸炎などが主なものであると報告されている。実際、食道炎は36%の例に発見されており、胃潰瘍の10%や十二指腸潰瘍の8%よりも高い値となっている。この成績は1979年に発表された腎不全例の37%に内視鏡検査で食道炎を認めるとする報告とも一致する成績であり、透析例には逆流性食道炎が多いものと考えられていた<sup>18)</sup>。

ところが2002年に発表された血液透析患者128例、腹膜透析患者55例、透析治療未施行患者50例を含む233例を対象とした腎不全患者の腹部症状に関する検討では、血液透析治療を受けている患者では、一般人口に比べて上腹部痛、胃もたれ症状、下痢や便秘の症状は多いが胸やけなどの逆流症状は多くないという成績が報告された<sup>11)</sup>。この研究で用いられたコントロールの健常者はまったく別の研究で集積された集団であり、コントロール集団とするには問題があるが、本研究から、血液透析患者では他の腹部症状に比較して逆流症状が少ないことがわかる。一方、本研究では腹膜透析を受けている患者では上腹部痛、胃もたれ症状、下痢と便秘症状に加えて逆流症状も好頻度に訴えられることが示されており、腹膜透析患者と血液透析患者では腹膜透析患者のほうが胃食道逆流症の有病率が高いことを思わせる。腹膜透析にともなう腹腔内圧の上昇が胃食道酸逆流の誘因となり逆流症状の出現に関与している可能性も考えられる。

実際、1999年に発表された検討でも<sup>10)</sup>、2014年に再度行われた検討でも、腹膜透析例は血液透析例に比較して逆流症状の有病率が高く症状も強いことが報告されている<sup>19)</sup>。このような検討結果から、腹膜透析は胃食道逆流症の発症リスクを高める可能性があるが、血液透析が発症リスクを高める可能性は大きくないと考えられる。2003年には腎移植待機例の血液透析患者を対象に、上部消化管の内視鏡検査が行われた206例を用いて、自覚症状と内視鏡検査で発見される異常

所見が検討された<sup>20)</sup>。この報告によると、胸焼け症状は検討症例の8.7%に、食道炎は6.2%に見られたのみであり、一般的なコントロール集団に比べてとくに高いわけではなかった。この検討結果は腹膜透析とはちがって、血液透析は胃食道逆流症のリスク因子ではないことを示していると考えられる。

ところが、2009年になると、胃食道逆流症の診断を問診票を用いた自覚症状に重点の置いた診断方法を用いて418例の血液透析患者を対象とした報告と、内視鏡診断に重点を置いて診断を行った156例の腎不全患者を対象とした報告が行われた<sup>21, 22)</sup>。これらの報告では独自の対照コントロールでの検討が行われておらず、対照は別の検討で集積された一般例をコントロールとして比較がなされている。これらの二つの検討結果は同じで、既報の一般集団と比べて血液透析を受けている例では胃食道逆流症の有病率が高いというものであった。

さらに、2014年には、30例の腹膜透析患者と38例の血液透析患者を対象とした単一施設での検討が韓国から報告された<sup>23)</sup>。この研究でも独自のコントロール集団が用いられているわけではないため確定的なことがわかりにくい。血液透析例での胃食道逆流症、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症の有病率はそれぞれ39.3, 23.7, 13.2%であり、また腹膜透析患者でのそれぞれの有病率は33.3, 16.7, 16.7%であった。いずれも一般人口よりも高率であると報告されている。

前述したように、透析患者に胃食道逆流症が発症しやすいであろうと考えられる要素は多数存在するが、本当に透析例に胃食道逆流症の有病率が高いかどうかに関しては、この節で述べたようにまだ十分なコンセンサスが得られていないと考えられる。透析患者における胃食道逆流症の合併率に関する検討では、独自の健常者コントロール群を比較対照とした、多施設での前向き検討が行われておらず、発表されている観察研究のエビデンスレベルが低いものが大部分である。また症例数が少ないものも多く、本領域のさらなる検討を進める必要があるだろうと考えられる。

#### 5 透析患者の逆流性食道炎診療の注意点

透析患者に逆流性食道炎を含む胃食道逆流症が一般人口に比べて多いか否かについては十分なコンセンサスがまだない。ただし、透析患者は胃食道逆流症の発

症リスクとなると、考えられる多くの特性を有しており、胃食道逆流症の合併率が高い可能性がある。また透析患者に食道に粘膜欠損を有する逆流性食道炎が発症した場合には、急性、慢性の出血合併症を引き起こす可能性が高いとも考えられる。このため、透析患者が胸やけなどの逆流症状を訴えた場合、上部消化管出血がみられた場合、貧血がみられた場合、便潜血検査が陽性になった場合などには逆流性食道炎を中心とする胃食道逆流症を鑑別に加えることが重要であると考えられる。

また、胃食道逆流症が合併している場合には治療の中心はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) となる。PPI は肝臓で主に分解代謝される薬剤であり、腎不全例や血液透析例に使用が可能である。薬剤の投与量の調節も不用であろうと考えられている。この薬剤を用いることで、逆流性食道炎であれば8週間で90%以上の食道粘膜病変の治療と80%程度の逆流症状の消失を達成することが可能である。一方、非びらん性胃食道逆流症に関してはPPIを用いても逆流症状の消失率が50%程度であるが他の疾患に対する薬物療法と比べると胃食道逆流症の薬物療法の有用性は高い。そこで、透析患者の診療では胃食道逆流症併発の可能性を常に念頭に置いた診療が必要であろうと考えられる。

## おわりに

透析患者の逆流性食道炎を中心とした胃食道逆流症の病態と診療に関して解説した。透析患者における胃食道逆流症の有病率に関しては、コントロール群を有する有病率調査が必要である。診療においては胃食道逆流症の合併の可能性を念頭に置いた対応が必要である。

## 文 献

- 1) Kinoshita Y, Kawanami C, Kishi K, et al. : Helicobacter pylori independent chronological change in gastric acid secretion in the Japanese. *Gut*, 41 (4); 452-458, 1997.
- 2) Mizuta A, Adachi K, Furuta K, et al. : Different sex-related influences of eating habits on the prevalence of reflux esophagitis in Japanese. *J Gastroenterol Hepatol*, 26(6); 1060-1064, 2011.
- 3) Niigaki M, Adachi K, Hirakawa K, et al. : Association between metabolic syndrome and prevalence of gastroesophageal reflux disease in a health screening facility in Japan. *J*

- Gastroenterol*, 48(4); 463-472, 2013.
- 4) Kinekawa F, Kubo F, Matsuda K, et al. : Esophageal function worsens with long duration of diabetes. *J Gastroenterol*, 43 (5); 338-344, 2008.
- 5) Cekin AH, Boyacioglu S, Gursoy M, et al. : Gastroesophageal reflux disease in chronic renal failure patients with upper GI symptoms: multivariate analysis of pathogenetic factors. *Am J Gastroenterol*, 97(6); 1352-1356, 2002.
- 6) Moriyama T, Matsumoto T, Hirakawa K, et al. : Helicobacter pylori status and esophagogastroduodenal mucosal lesions in patients with end-stage renal failure on maintenance hemodialysis. *J Gastroenterol*, 45 (5); 515-522, 2010.
- 7) Gold CH, Morley JE, Viljoen M, et al. : Gastric acid secretion and serum gastrin levels in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis. *Nephron*, 25 (2); 92-95, 1980.
- 8) Tani N, Harasawa S, Suzuki S, et al. : Lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with chronic renal failure. *Gastroenterol Jpn*, 15(5); 480-484, 1980.
- 9) Taylor IL, Sells RA, McConnell RB, et al. : Serum gastrin in patients with chronic renal failure. *Gut*, 21 (12); 1062-1067, 1980.
- 10) Anderson JE, Yim KB, Crowell MD : Prevalence of gastroesophageal reflux disease in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Adv Perit Dial*, 15; 75-78, 1999.
- 11) Strid H, Simrn M, Johansson AC, et al. : The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being. *Nephrol Dial Transplant*, 17(8); 1434-1439, 2002.
- 12) 東野信昭, 加藤譲治 : 腎透析療法中患者における耳下腺唾液分泌量の透析時間内変動について. *日本口腔外科学会雑誌*, 34; 2403-2418, 1988.
- 13) 橋本寛文, 三宅範明, 横田武彦 : 血液透析患者の唾液分泌能. *透析会誌*, 21; 939-994, 1988.
- 14) Yoshida K, Furuta K, Adachi K, et al. : Effects of anti-hypertensive drugs on esophageal body contraction. *World J Gastroenterol*, 16(8); 987-991, 2010.
- 15) Fass R, Naliboff BD, Fass SS, et al. : The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 134 (3); 696-705, 2008.
- 16) Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, et al. : Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 133(6); 1787-1795, 2007.
- 17) Vaziri ND, Dure-Smith B, Miller R, et al. : Pathology of gastrointestinal tract in chronic hemodialysis patients: an autopsy study of 78 cases. *Am J Gastroenterol*, 80(8); 608-611, 1985.
- 18) Mitchell CJ, Jewell DP, Lewin MR, et al. : Gastric function and histology in chronic renal failure. *J Clin Pathol*, 32; 208-213, 1979.

- 19) Dong R, Guo ZY, Ding JR, et al. : Gastrointestinal symptoms: a comparison between patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *World J Gastroenterol*, 20(32); 11370-11375, 2014.
- 20) Sotoudehmanesh R, Ali Asgari A, Ansari R, et al. : Endoscopic findings in end-stage renal disease. *Endoscopy*, 35(6); 502-505, 2003.
- 21) Kawaguchi Y, Mine T, Kawana I, et al. : Gastroesophageal reflux disease in chronic renal failure patients : evaluation by endoscopic examination. *Tokai J Exp Clin Med*, 34(3); 80-83, 2009.
- 22) Kawaguchi Y, Mine T, Kawana I, et al. : Gastroesophageal reflux disease in hemodialysis patients. *Tokai J Exp Clin Med*, 34(2); 48-52, 2009.
- 23) Song HJ, Kim SM, Lee YM, et al. : Is there a difference in the prevalence of gastroesophageal reflux disease between peritoneal dialysis and hemodialysis patients? *Korean J Gastroenterol*, 62(4); 206-212, 2013.