日消外会誌　32（8）：2051～2057，1999年

原　著

胃食道逆流症診断における食道内ビリルビンの経時的測定の意義

大阪市立大学第2外科
大杉　治司　東野　正幸　徳原　太豪　綛野　進
高田　信康　西村　良彦　竹村　雅至　船井　隆伸
奥田　栄樹　木下　博明

胃食道逆流症評価における食道内ビリルビン測定の意義を，逆流愁訴を有する24例と無愁訴5例を対象にpH測定と比較検討した．ビリルビン測定にはBilitec 2000を用い，吸光度0.15以上をビリルビン逆流とし，観察時間に対する逆流の百分率を%timeとした．無愁訴例の%timeはともに5%以下であり，有愁訴例中，上部消化管に器質的病変のない3例では酸逆流は5%以下であったが，2例で8%以上のビリルビン逆流を認めた．逆流性食道炎を認めた21例中，胃切除後の4例では全例にビリルビン逆流を認めた．他の17例では食道炎の重症度によって酸逆流に差はなかったが，ビリルビン逆流の%timeに有意の差を認めた．食道内アルカリ化とビリルビン逆流に相関はなかった．食道内ビリルビン逆流測定は胃食道逆流症の診断・重症度評価に有用で，特にachlorhydriaや酸逆流軽度例に診断的意義があると思われた．

Key words： gastroesophageal reflux, bilirubin monitoring, pH monitoring

はじめに

胃食道逆流症（以下，GER）は典型的な症状と内視鏡的食道炎の存在で診断される場合もあるが，通常，酸を指標とし逆流の程度を客観的かつ定量的に評価できる経時的食道内pH測定が広く診断に用いられている[1]．しかし，酸逆流の評価のみでは判定が困難な例もみられる．また最近，十二指腸・胃・食道逆流による十二指腸液の組織傷害性についても注目されている．そこで今回，胃食道逆流症の診断における食道内ビリルビンの経時的測定の意義について検討した．

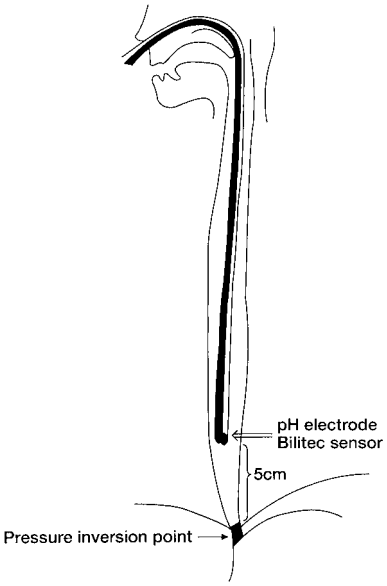
対象および方法

1997年以降当科にて診療した逆流症状を有する患者のうち，少なくとも2か月以上制酸剤や消化管運動亢進剤などの投与が行われていない24例（男：12例，女：12例，平均年齢63歳，28～82歳）を対象とした．このうち4例は幽門側胃切除後（以下，胃切後）で，他の20例には腹部手術の既往はなかった．また，逆流症状および上部消化管に病変のない5例（男：4例，女：1例，平均年齢；67歳，62～77歳）をコントロールとした．

＜1999年3月31日受理＞別刷請求先：大杉　治司
〒545-8585　大阪市阿倍野区旭町1―4―3　大阪市立大学第2外科

経時的食道内ビリルビン測定（以下，ビリルビン測定）には，spectrophotometry法にてビリルビン濃度の計測・記録が可能なBilitec 2000（Synectics Medical AB, Stockholm, Sweden）を用い，吸光度0.15以上をビリルビン逆流ありと判定した．経時的食道内pH測定（以下，pH測定）にはpH用glass electrodeとMedilog 1010（Oxford社製）を用い，pH 4.0未満を酸逆流ありとした．被検者を10時間以上絶食とした後，消化管内圧測定による呼吸相変換点より5cm口側にpH用ガラス電極とBilitec 2000のsensorを留置した（**Fig. 1**）．酸度やspectrophotometryに影響のあるもの（波長470 nmに近い黄色のもの；オレンジジュースなど）を禁止し，原則として1日量，蛋白質；75g，脂肪；55g，糖；280g，塩分；10gを含む1,900Calの食餌を摂取させ，24時間にわたり測定・記録した．食餌および測定機器の管理のため入院し測定したが，体動など制限をせず出来るだけ日常生活に近い状態で行った．そして，酸・ビリルビン逆流の回数，さらにpH 4.0未満のholding timeおよび吸光度0.15以上のholding timeの観察時間に対する百分率を酸およびビリルビン逆流の%timeとして計測した．観察時間に対するpH 7.0以上（食道内アルカリ化）の時間の百分率とビリルビン逆流の%timeも比較検討した．

Fig. 1　Position of Bilitec sensor and pH electrode for intraesophageal bilirubin and pH monitoring.



酸・ビリルビン逆流測定の前あるいは後2週間以内に上部消化管内視鏡検査を行い，Savary-Miller 分類[2]（以下，SM 分類）に準じて逆流性食道炎の程度を判定し，酸・ビリルビン測定結果と比較検討した．

統計学的な2群間の有意差判定には Mann-Whitney *U* test を，2変量相関の有無には Linear regression analysis を用い，p が0.05未満をもって有意とした．なお，既存の pH 測定と同時にビリルビン測定を行う旨を被検者に説明し，全例にインフォームドコンセントを得た．

結　果

1）上部消化管内視鏡検査の結果

腹部手術の既往のない20例中17例に逆流性食道炎がみられた．そこで SM 分類1度の3例を SM 1, 2度の3例を SM 2, 3度の4例を SM 3, 4度の7例を SM 4とした．他の3例は食道・胃・十二指腸に炎症や潰瘍などの器質的病変がみられず，胆道系にも異常がなく，いわゆる reflux like の Non-Ulcer Dyspepsia（以下，NUD）であった．胃切後4例では SM 分類2度の食道炎が1例，3度が3例にみられた．

pH 測定・ビリルビン測定に起因すると思われる合併症はなく，29例全例で24時間の測定が可能であった．

2）酸およびビリルビン逆流の回数

コントロールでは，酸およびビリルビン逆流ともに40回以上であった（**Fig. 2,3**）．NUD 3例の酸逆流はいずれも10回以下であったが，ビリルビン逆流回数は1例で63回と頻回であった．SM 1・2・3・4の17例の酸逆流は28±22回で，ビリルビン逆流は57±30回と，ビリルビン逆流は有意に多かった．胃切後例では酸逆流は全例8回以下であったが，ビリルビン逆流は全例90回以上で，108±16回と酸逆流に比べて有意に頻回であった．

Fig. 2　Number of episode of acid reflux in each group.

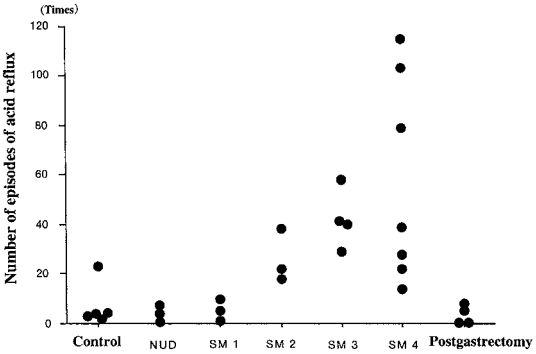
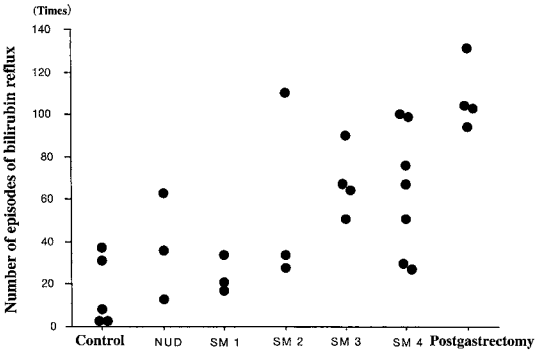


Fig. 3　Number of episode of bilirubin reflux in each group.



3）酸およびビリルビン逆流の%time

コントロールの酸逆流，ビリルビン逆流はともに5%未満であった．NUD 3例の酸逆流はコントロールと同様全例5%未満であったが，ビリルビン逆流は2例で12.0%，8.2%とコントロールに比べ高値であった．SM 1の3例では酸逆流は5%未満であったが，ビリルビン逆流は全例5%以上であった．SM 2, 3, 4の14例についてみると，13例で酸逆流は5%以上であったが，SM 4の1例で3.2%と低値であった．一方，ビリルビン逆流は全例で10%以上であった．また，SM 2, 3, 4の14例に

Fig. 4　%time of acid reflux in each group.

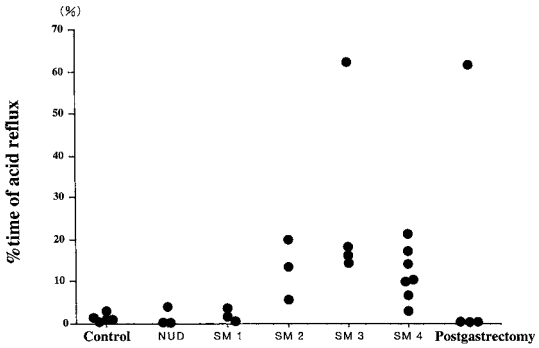


Fig. 5　%time of bilirubin reflux in each group.

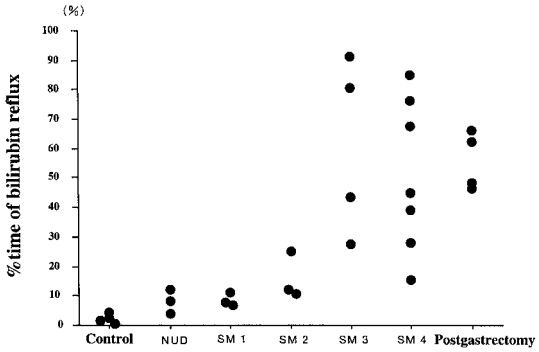
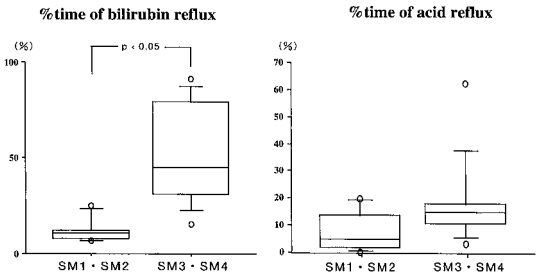


Fig. 6　%time of bilirubin and acid reflux in SM 1・SM 2 and SM 3・SM 4.



おける酸逆流は17.4±14.6%，ビリルビン逆流は43.8±28.4%と，ビリルビン逆流は酸逆流より有意に高値であった（**Fig. 4,5**）．SM 1, 2と SM 3, 4の%time を比較したところ，酸逆流では両群間に差はなかったが，ビリルビン逆流では SM 3,4は SM 1,2より有意に高値であった（**Fig. 6**）．なお，胃切後例では酸逆流を認めたのは４例中１例のみであったが，ビリルビン逆流は全例に認められ，平均55.8%と高値であった．

4）酸逆流の%time とビリルビン逆流の%time の関係

Fig. 7　Correlation between %time of acid and bilirubin reflux in each patient.
There was a significant correlation with R=0.56, p=0.01.

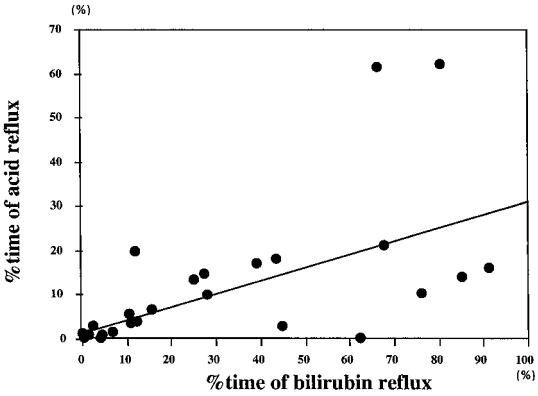
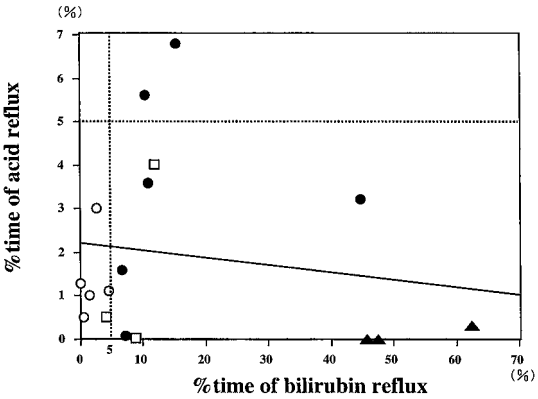


Fig. 8　Correlation between %time of acid and bilirubin reflux in each patient with acid reflux less than 7%.
There was no correlation with R＝－0.16, p=0.54.
○；control, □；NUD, ●；SM 1・2・4, ▲；post gastrectomy

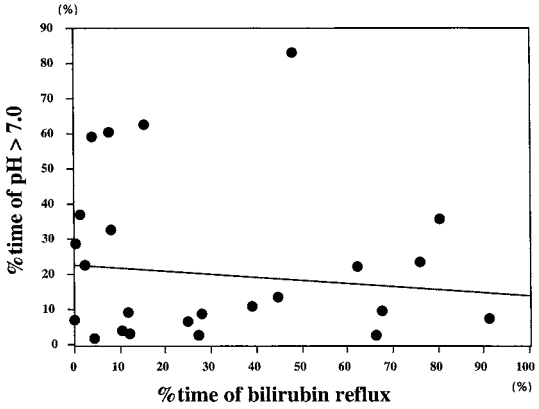


酸逆流の%time とビリルビン逆流の%time には有意の正の相関がみられた（**Fig. 7**）．一方，酸逆流が7%以上でビリルビン逆流が7%未満の例は１例もなかった．そこで，酸逆流が7%未満の17例に限ってみると両者に相関は認められなかった（**Fig. 8**）．

5）pH 7.0以上の%time とビリルビン逆流の%time の関係

pH 7.0以上の食道内アルカリ化の%time とビリルビン逆流の%time には相関はまったく認められなかっ

Fig. 9　Correlation between %time of pH 7 or more and bilirubin reflux in each patient.
There was no correlation with R＝－0.12, p=0.56.



た（**Fig. 9**）.

考　察

GERは典型的な症状と逆流性食道炎の内視鏡所見がそろえばほぼ診断が可能である．しかし，病態の把握，非定型例における逆流の診断，さらには外科的適応の判定などにはGERの客観的，定量的評価が必要で，これには胃酸の逆流を指標としたpH測定が現在最も広く用いられている．これにはむねやけ・胸痛などの症状を引き起こすpH 4未満に食道内酸度が上昇した場合を酸逆流とするのが一般的である[3]．pH測定の結果は総逆流回数，5分以上の逆流回数，1回の最長逆流回数，逆流の%timeなどによって判定されるが，このうち%timeが最も再現性の高いものとして用いられている[4]．その正常上限は報告者によって若干の違いがあるが，おおむね5%前後とされることが多い[5]．

今回のコントロールも全例5%未満であった．しかしながら，逆流性食道炎を認めた17例中4例（24%）で酸逆流の%timeは5%未満であった．著者が以前に行った研究[6]でも総合的にGERと診断された54例中12例（22%）に異常な酸逆流をみいだせなかった．また，明らかな逆流性食道炎を有する患者の23%[7]から29%[8]に異常な酸逆流を検出できなかったとの報告もある．そこで%timeのみならず逆流回数などを含めスコアー化し判定する努力が以前より行われており，DeMeesterら[9]のスコアーが用いられ，sensitivityの向上がはかられている．確かに%timeは食道が酸に暴露される総時間を反映しており，最も重要な要素ではあるが，これのみによって診断が困難な例が少なくないのは酸のみを指標としGERを評価しているのが一因と思われる．

一方，GERにおける症状発現や食道粘膜傷害には胃で分泌される酸・pepsinが重要な役割をはたしているが，十二指腸液も組織傷害性があることが知られている．実験的にはLillehmoeら[10]は酸性胃内容に十二指腸液を加えることにより食道粘膜をより強く傷害し，これはpH 2における抱合型胆汁酸によると報告している．また，pH 7では非抱合型胆汁酸とtrypsinが相乗的に食道粘膜を傷害する[11]．さらに，古くは悪性貧血によるachlorhydria例や胃全摘例でも逆流性食道炎が発生することや，新しくはproton pump inhibitorにて胃酸分泌を完全にブロックしても逆流性食道炎の10%に治癒がみられない[12]ことより，酸を含まない消化液による食道粘膜傷害が臨床的にも確認されている．また，Schindlbeckら[13]によると健常人でも，空腹期，食後期ともに胃内に胆汁酸が確認され，長時間にわたり胃内に十二指腸液の逆流があるものと思われる．以上より酸に加え十二指腸液逆流の測定はGER診断の精度をあげるのみならず病態の把握に有用であると予測される．

十二指腸液の食道内への逆流の判定にはこれまでシンチグラフィや直接吸引法が行われてきた．シンチグラフィではモニターリングが不可能で，チューブ留置による持続吸引法では恒常的なサンプリングが困難なためかGER例では食道内への胆汁酸逆流ありとする報告[14]や，なしとする報告[15]など意見の一致をみていなかった．ところが，Bechiら[16]は胆汁内のビリルビンが波長453nmの光を吸収する点に注目し，1992年にspectrophotometry法にて経時的にビリルビン濃度を測定するBilitec 2000を開発した．径4mmのsensorを挿入することで24時間にわたり消化管内のビリルビン濃度測定が可能となった[17]．その際，コーヒー・オレンジジュースなどに代表される黄色調の食物を摂取せずに食道内での吸光度が0.15以上となった場合，ビリルビンの存在を証明できる[18]．そこで，今回われわれはpH測定に加えBilitec 2000を用いたビリルビン測定を同時に行いGERの診断における意義について検討した．

まず，胆汁排出量や消化管運動は摂食内容によって差がでる可能性があるため，食餌内容を一定にする目的でambulatoryであるが，入院にて検査を施行した．この結果，29例全例で24時間の観察が可能であった．

コントロールの５例ではビリルビン逆流の回数が40回以下で，%time は pH 測定と同様全例5%未満であった．pH 測定と同様ビリルビン測定でも5%が正常上限と思われるがまだ症例数は少なく，正常値の決定には今後の検討が必要と思われる．

逆流性食道炎の程度は必ずしも酸逆流の程度とは相関しないとされている．確かに酸・pepsin は重要な食道粘膜傷害因子であるが前述のごとく，これに加え相乗効果あるいは単独で傷害作用を有する胆汁酸や trypsin を含む十二指腸液の逆流を加味することが詳細な GER の病態や重症度を判定するのに重要と思われる．今回の検討でも，酸逆流の%time には食道炎の比較的軽度な SM 1度，2度の例と重症の SM 3度，4度の例の間の差はみられなかったが，ビリルビン逆流の%time は SM 3度，4度の例では SM 1度，2度の例より有意に高値であった．このことより，やはり酸逆流に加えビリルビン逆流が逆流性食道炎の重症化に強くかかわっていると思われた．

ビリルビン測定は食道内の胆汁酸・trypsin の濃度や量を直接測定するものではないが，ビリルビンを検出することにより十二指腸液の逆流を経時的にモニターできる現在唯一の方法である．Caldwell ら[19]も Barrett 食道合併 GER 例では非合併 GER 例より胆汁逆流が有意に多く，十二指腸液逆流は重症逆流性食道炎の一型である Barrett 食道の重要な成因のひとつであり，ビリルビン測定の意義は高いと報告している．また，臨床的にはビリルビン逆流の%time の高い例では制酸剤に加え，上部消化管運動亢進剤や蛋白分解酵素阻害剤の投与が適応で，保存的療法が無効な場合は Barrett 食道への進展も念頭にいれ，外科治療の適応を考慮すべきと思われた．

近年，上部消化管に由来すると思われる不定愁訴を訴えるが，器質的病変のみられない例を Non-ulcer dyspepsia という用語を用い臨床的に対応されている．清田[20]は本邦の消化器科初診患者のうち実に53%が NUD であったと報告している．Small ら[21]は pH 測定より検討したところ NUD 例にはこれまでの pH 測定の判定基準では検出できない軽度の GER が88例中44例もあると思われ，これら軽症 GER 診断にはこれまでの pH 測定は sensitive でないと述べている．今回の検討では NUD 例はわずかに３例であったが，このうち２例に8%以上のビリルビン逆流を認めた．酸逆流がない場合，軽度のビリルビン逆流のみでは，逆流症状を訴えても食道に器質的病変を形成するに至らず，またこれまでの機能的評価では異常が検出できないため NUD とされる例が存在する．このように reflux like NUD 例のなかにはビリルビン測定にて異常な逆流を検出できる例があるものと思われる．

胃切後の４例では全例にビリルビン逆流が認められたが，酸逆流は１例にみられたのみで，他の３例では全くなかった．これは胃切除により３例では achlorhydria となっていたためと思われ，胃切除後では逆流の評価は pH 測定では困難でビリルビン測定が必要であった．

一方，これまで十二指腸液に HCO_3^- が含まれることより“alkaline reflux"と称し，食道・胃内のアルカリ化をもって十二指腸液逆流と判定されていた[22]．しかし，唾液にも HCO_3^- が含まれており pH は7.8まで上昇しえる．今回，pH 7.0以上の%time とビリルビン逆流の%time を比較したところ，両者間に全く相関はみられなかった．DeVault ら[23]は唾液分泌刺激により食道内 pH は７以上に上昇し，これまで alkaline reflux とされていた状態に酷似していることを示した．また，Mattioli ら[24]は下部食道，噴門直下，幽門部の pH を同時に測定し，食道内アルカリ化と他の部の pH を比較したところ，これら３点が同時に pH 7以上になるのは非常にまれで，食道内アルカリ化は十二指腸液逆流に起因するのではなく，唾液などによるとしている．このことより，十二指腸液逆流の評価には pH を指標とし alkaline reflux を検出するよりビリルビン測定が有用と思われる．

全例ではビリルビン測定と pH 測定の%time に強い相関がみられ，酸逆流が多い例ではビリルビン逆流が多く，ビリルビン測定は pH 測定と臨床的に同じ意義であると思われた．しかし，pH 測定の%time が7%以上の例でビリルビン測定の%time が7%未満の例はなく，pH 測定の%time が7%未満の17例ではコントロールの５例と NUD の１例を除いて，他の11例でビリルビン測定の%time は5%以上で，両者の%time 間に相関はなかった．したがって，酸逆流の程度の低い例においてビリルビン測定は独立した診断的意義があると思われた．以上より，Bilitec 2000を用いた食道内ビリルビン逆流の測定は GER の評価に有用と思われる．

文　献

1）Donald IP, Ford GA, Wilkinson SP：Is 24h ambularoty oesophageal pH monitoring useful in a distric general hospital. Lancet **8524**：89―92, 1987

2) Savary M, Miller G：The esophagus. Gassmann AG. Handbook and atlas of endoscopy Edited by Solothurn, Swizterland, 1978, p135
3) Kahrilas PJ, Quigley EMM：American gastroenterological association medical position statement；Guidelines on the use of esophageal pH recording. Gastroenterology **110**：1981—1996, 1996
4) Johnsson F, Joelsson B：Reproducibility of ambulatory oesophageal pH monitoring. Gut **29**：886—889, 1988
5) 本郷道夫：逆流性食道炎・最近のトピックス2. 診断法の新しい展開. 日外会誌　**98**：922—925, 1997
6) 大杉治司, 酒井克治, 浜中良郎：Gastroesophageal Reflux(GER)の診断における食道内圧・pH 測定, 食道内視鏡検査および食道造影 X 線検査の意義について. 日臨外医会誌　**45**：998—1006, 1984
7) Schlesinger PK, Donahue PE, Schmid B et al：Limitations of 24-hour intraesophageal pH monitoring in the hospital setting. Gastroenterology **89**：797—804, 1985
8) Vitale GC, Cheadle WG, Sadek S et al：Computerized 24-hour ambularoty esophageal pH monitoring and esophago-gastroduodenoscopy in the reflux patients：a comparative study. Ann Surg **200**：724—728, 1984
9) DeMeester TR, Johnson LF：The evaluation of objective measurements of gastroesophageal reflux and their contribution to patient management. Surg Clin North Am **56**：39—53, 1976
10) Lillenmoe KD, Johnson LF, Harmon JW：Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid esophagitis. Surgery **92**：276—284, 1982
11) Vaezi MF, Singh S, Richter JE：Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury：A review of animal and human studies. Gastroentrology **108**：1897—1907, 1995
12) Bardhan KD, Morris P, Thompson M et al：Omeprazole in the treatment of erosive oesophagitis refractory to high dose cimetidine and ranitidine. Gut **31**：745—749, 1990
13) Schindlbeck NE, Heinrich C, Stellaard F et al：Healthy controls have as much bile reflux as gastric ulcer patients. Gut **28**：1577—1583, 1987
14) Johnsson F, Joelsson B, Floren CH et al：Bile salts in the esophagus of patients with esophagitis. Scand J Gastroenterol **23**：712—716, 1988
15) Mittal RK, Reuben A, Whitney JO et al：Do bile acids reflux into the esophagus? A study in normal subjects and patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology **92**：371—375, 1987
16) Bechi P, Falciai R, Baldini F et al：A new fiber optic sensor for ambulatory entero-gastric reflux detection. Edited by Katzir A. Fiber optic medical and fluorescent sensors and applications, Proc SPIE 1648. Bellingham, SPIE, 1992, p130—135
17) Bechi P, Pucciani F, Baldini F et al：Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring, validation of a new fiberoptic technique. Dig Dis Sci **38**：1297—1306, 1993
18) Caldwell MTP, Byrne PJ, Brazil N et al：Ambulatory bile reflux monitoring system；an *in vitro* appraisal. Physiol Meas **15**：57—65, 1994
19) Caldwell MTP, Lawlor P, Byrne PJ et al：Ambulatory oesophageal bile reflux monitoring in Barrett's oesophagus. Br J Surg **82**：657—660, 1995
20) 清田啓介：Non-Ulcer Dyspepsia (NUD) に対する臨床的疫学的研究. 日消病会誌　**89**：1973—1981, 1992
21) Small PK, Loudon MA, Waldron B et al：Importance of reflux symptoms in functional dyspepsia. Gut **36**：189—192, 1995
22) Attwood SEA, Ball CS, Barlow AP et al：Role of intragstric and intraoesophageal alkalinization in the genesis of complications in Barrett's columnar lined lower oesophagus. Gut **34**：11—15, 1993
23) DeVault KR, Georgeson S, Castell DO et al：Salivary stimulation mimics esophageal exposure to refluxed duodenal contents. Am J Gastroenterol **88**：1040—1043, 1993
24) Mattioli S, Pilotti V, Felice V et al：Ambulatory 24-hr pH monitoring of esophagus, fundus, and antrum. A new technique for simultaneous study of gastroesophageal and duodenogastric reflux. Dig Dis Sci **35**：929—938, 1990

Significance of Ambulatory Intraesophageal Bilirubin Monitoring in Diagnosis of Gastroesophageal Reflux

Harushi Osugi, Masayuki Higashino, Taigou Tokuhara, Susumu Kaseno, Nobuyasu Takada,
Yoshihiko Nishimura, Masasi Takemura, Takanobu Funai,
Eiki Okuda and Hiroaki Kinoshita
Second Dept. of Surgery, Osaka City University, Medical School

To evaluate the usefulness of ambulatory intraesophageal bilirubin monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux, 24 patients with reflux symptoms and 5 controls without symptoms were studied, and the results were compared with that of pH monitoring. The bilirubin monitoring was performed by spectrophotometry using Bilitec 2000 (Synectics Medical AB, Stockholm, Sweden). Bilirubin reflux or acid reflux was judged when absorbance was 0.15 or more, or when pH was less than 4 in the esophagus at 5 cm oral to the pressure inversion point, respectively. The duration of each reflux compared to the total observed period was obtained to determine percentage of time. Twenty-four hour monitoring was completed in all of 29 subjects. Percentage of time of bilirubin and acid reflux was less than 5% in all controls. In 3 patients with symptoms and without any evidence of morphological abnormalities in the upper gastrointestinal tract or biliary tree, percentage of time of acid reflux was less than 5%, but percentage of time of bilirubin reflux was more than 8 % in 2 patients. Reflux esophagitis was found in the other 21 patients. Acid reflux was found only in 1 of 4 patients who had a history of subtotal gastrectomy, but abnormal bilirubin reflux was found in all 4 patients. In the other 17 patients, a significant difference was found in the amount of percentage of time of bilirubin reflux by the severity of reflux esophagitis, whereas this difference was not found in that of acid reflux. Intraesophageal bilirubin monitoring using Bilitec 2000 can be performed safely with pH monitoring and is useful in the diagnosis and evaluation of the severity of gastroesophageal reflux. Furthemore, bilirubin monitoring could be essential in patients with hypochlorhydria or minimal reflux.

Reprint requests: Harushi Osugi Second Department of Surgery, Osaka City University, Medical School
1-4-3 Asahimachi Abeno-ku, Osaka, 545-8585 JAPAN