Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	乙第１８７１号
学位記番号	論　第１６４３号
氏名	木村 吉秀
授与年月日	平成 29 年 3 月 24 日
学位論文の題名	Persistent reflux symptoms cause anxiety, depression, and mental health and sleep disorders in gastroesophageal reflux disease patients （持続的な逆流症状は GERD 患者において不安、抑うつ、精神的・身体的障害、睡眠障害を惹起する。） J Clin Biochem Nutr. Vol. 59 : P.71-77, 2016
論文審査担当者	主査：　明智 龍男 副査：　早野 順一郎,城 卓志

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】欧米ではGERD患者の半数以上が強い逆流症状により肉体的・身体的障害、夜間の逆流症状により睡眠障害をきたすことが知られており、一部のGERD患者ではproton pump inhibitor (PPI)を内服していてもそれらの障害が残存することが報告されている。近年、日本でもGERD患者が増加しPPI治療に抵抗を示す患者のQOLが損なわれていることが報告されているが、日本人のGERD患者を対象としたPPIの治療反応とGERD患者のQOLに及ぼす影響についての報告はほとんどない。

【目的】日本人のGERD患者を対象にして、PPIの治療反応と患者のQOL（健康関連QOL、睡眠障害、不安・抑うつ状態）との関係、さらにPPIの治療反応不良に影響する予測因子について検討することを目的とした。

【対象と方法】名古屋市立西部医療センターと名古屋市立大学病院の外来に通院し、内視鏡検査を受けGERDの診断でPPIを8週間以上内服している145人の患者さんを対象にした横断研究を実施した。年齢、性、身長、体重、喫煙・飲酒・NSAID内服、PPI一日量と、gastroesophageal reflux disease questionnaire (GerdQ)、8-item Short Form Health Survey (SF-8)、Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)の4つのアンケートを実施した。GerdQでは過去1週間に、胸焼け、逆流症状、睡眠障害、追加投薬の4項目のうちどれかが0-1日間ありの場合を治療反応良好(良好群)、それ以外を治療反応不良(不良群)と判断した。SF-8は全体的健康感、身体機能、日常役割機能（身体)、体の痛み、活力、社会生活機能、こころの健康、日常役割機能（精神）の8つの下位尺度からなり、身体的な側面と精神的な側面の2つのサマリースコアを導き、それぞれのスコアは日本人を代表するようにサンプリングされた全国データから得られた国民標準値の平均値が50点、標準偏差が10点となるように0-100点で換算した。PSQIは不安障害による睡眠障害の判定に有用で、過去1か月間の睡眠の質と障害を評価するために睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、眠剤使用、日中の眠気などによる日常生活への支障の7つの要素から構成され、合計で0～21のスコアとなり5.5以上を睡眠障害ありと判定した。HADSは身体的疾患を有する患者の精神症状(抑うつと不安)の測定に有用で、不安（HADS-A)と抑うつ（HADS-D)の質問がそれぞれ7つずつあり、それぞれ0～21のスコアとなり7以上の場合深刻な不安障害または抑うつ状態であると判定した。

【結果】GerdQの検討では、良好群 76人、不良群 69人（47%）であった。SF-8の検討では、不良群は良好群と比較して、全体的健康感、活力、社会生活機能、こころの健康、日常役割機能（精神)、精神的な側面のサマリースコアが有意に低かった。PSQIの検討では、良好群と不良群の平均スコアは5.1と9.4であり、不良群は良好群と比較して有意に高かった。HADSの検討では、良好群と不良群のHADS-A、HADS-D、total HADS平均スコアはそれぞれ3.8と6.9、4.8と6.7、8.8と13.4であり、不良群は良好群と比較して有意に高く、重症度の割合でも不良群は良好群と比較して有意に高かった。良好群と不良群間の背景因子の検討では、内視鏡所見（NERD、Grade C）とPPI一日量（通常量内服、倍量内服）で有意差が認められた。多変量解析による不良群予測因子の検討では、NERDとPPI倍量内服で有意差を認めそれぞれのオッズ比は3.3、7.29であった。

【考察】PPI治療を受けているにも関わらずGERD患者の47%がPPI治療反応不良群であった。欧米のsystematic reviewでは、不良群の比率は一次治療患者の17-32%、観察の一次治療と地域密着型治療患者の45%と報告されており、我々の結果が少し高かった一因として基幹病院での調査であることが考えられた。欧米のsystematic reviewでは、不良群は良好群に対して身体的障

害で 8-16%、精神的障害で 2-12%低くなると報告されている。我々の検討では、不良群は良好群に対して精神的障害が多く認められたが、身体的障害は両群に認められるものの差を認めず GERD 患者は一般的な日本人と比較して身体的障害を多く認めることがわかった。また、不良群は良好群に対して深刻な睡眠障害を認め、この結果は欧米やアジアからの既報と同様であった。さらに、欧米やアジアからの既報では一定の見解が得られていない PPI の治療効果と不安障害や抑うつ状態との関係について、不良群は良好群に対して深刻ではないが不安障害や抑うつ状態が多く、不安や抑うつの程度も重いことがわかった。欧米やアジアからの不良群予測因子の既報では女性、低 BMI、NERD、食道過敏性、酸以外の逆流、精神的要因があげられている。我々の不良群予測因子の検討では NERD と PPI の倍量内服があげられ、不良群は逆流症状を軽減させるため PPI の倍量内服が多く良好群は通常量で充分であったためではないかと考えられた。

【結語】PPI 内服中にも関わらず GERD 患者の半数近くに逆流症状が残存し、残存する逆流症状は睡眠障害、不安・抑うつ状態を含む、特に精神的な健康関連 QOL の低下の要因と考えられた。今後、逆流症状に対する効果のさらなる向上と共に、健康関連 QOL に対する対応も考慮した治療戦略が必要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

欧米諸国では、一部の胃食道逆流症（GERD）患者は、GERD 治療の第一選択薬で最も胃酸分泌抑制作用が強いプロトンポンプ阻害薬（PPI)の内服にても逆流症状が残存し、PPI 治療反応不良な患者の比率は一次治療患者の 17-32%、QOL の検討では PPI 治療反応不良群は反応良好群に対して身体的障害で 8-16%、精神的障害で 2-12%障害され、夜間の逆流症状により睡眠障害が引き起こされると報告されている。PPI の治療反応と不安、抑うつとの関係は地域により報告が一定していない。また、PPI 治療反応不良の要因は、女性、低 BMI、NERD、食道過敏性、酸以外の逆流、精神的要因が報告されている。しかし、欧米諸国なみに GERD 患者が増加している日本において、GERD 患者を対象とした PPI の治療反応と患者の QOL に及ぼす影響についての報告はほとんどない。

本研究は、日本人の GERD 患者を対象にして PPI の治療反応と患者の QOL との関係、さらに PPI の治療反応不良に影響する予測因子について検討することを目的とした。GERD の診断で PPI による治療を 2 か月以上受けている外来患者 145 人に対して行った横断研究で、年齢、性、身長、体重、喫煙、飲酒、NSAIDS の内服を問診し、PPI 治療反応の判定に GerdQ、健康関連 QOL の評価に SF-8、睡眠障害の評価に PSQI、不安と抑うつの評価に HADS のアンケートを行った。結果は、PPI 内服治療中にも関わらず、GERD 患者の 47%が PPI 治療反応不良であった。PPI 治療反応不良群は反応良好群と比較して、全体的健康感、活力、社会生活機能、こころの健康、日常役割機能（精神）の 5 つの尺度と精神的な側面のサマリースコアの得点が有意に低く、精神的 QOL 低下が認められた。PPI 治療反応不良群では PSQI スコアが 9.4 と深刻な睡眠障害を認めたが、反応良好群では睡眠障害を認めなかった。PPI 治療反応不良群の HADS-A スコアは 6,9、HADS-D スコアは 6.7 で重度の障害である 7 以上ではなかったが、反応良好群と比較すると有意に不安、抑うつ傾向を認めた。不安、抑うつ状態の重症度割合の比較では、反応不良群は反応良好群と比較して有意に重症の割合が多かった。PPI 治療反応不良群と反応良好群の背景因子の比較では、内視鏡所見による粘膜傷害の有無，PPI の一日内服量（通常量、倍量）で有意な差を認めた。PPI 治療反応不良の予測因子の検討では、NERD、PPI の倍量内服で有意差を認め、それぞれオッズ比が 3.3、7.29 であった。PPI 内服中にも関わらず GERD 患者の半数近くに逆流症状が残存し、残存する逆流症状は睡眠障害、不安、抑うつ状態を含む、特に精神的な健康関連 QOL の低下の要因と考えられた。

審査委員会では、主査の明智より、GERD 治療の臨床的な目標、PPI の服薬アドヒアランス、アンケートの欠損値の取り扱い、精神的要因を予測因子に加えなかった理由ことなど 10 項目の質問を行った。次いで第一副査の早野教授より、GERD の概念、GERD と睡眠時無呼吸症候群との関係、症状のない GERD の診断方法、精神的要因は GERD の原因か結果か、PPI 内服一日量は予測因子ではなく症状の結果ではないか等、5 項目の質問があった。第二副査の城教授より、GERD の定義と手術不能進行胃がんの化学療法についての 2 項目の質問があった。一部の質問に対して窮する場面もあったが、本論文については十分に理解し概ね良好な回答が得られ、医学的な知識を十分習得していると判断された。本研究では、日本人の GERD 患者の半数近くが満足な治療効果を得られておらず QOL が損なわれていることが明らかになり、旧来の PPI 治療だけでなく QOL に対する対応も考慮した治療戦略が必要であることを明らかにした点で、臨床的にも意義ある研究と考えられた。よって本論文の著者には博士（医学）の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者　主査　明智　龍男　　副査　早野　順一郎　　城　　卓志