
総 説

小児胃食道逆流症に対する食道24時間 多チャンネルインピーダンス-pHモニタリングの有用性

坂井 宏平*, 古川 泰三, 田尻 達郎

京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学

Usefulness of Esophageal Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring for Gastroesophageal Reflux Disease in Pediatric Patient.

Kohei Sakai, Taizo Furukawa and Tatsuro Tajiri

*Department of Pediatric Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

胃食道逆流症 (GERD) は小児消化管疾患として様々な疾患の合併症として経験する。その診断手技として24時間pHモニタリングによる酸性逆流の検出が主流であった。しかし、近年プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 抵抗性非びらん性胃食道逆流症 (NERD) の原因の1つとして、非酸性逆流の関与が指摘されている。酸性逆流 (pH 4未満) に加え、非酸性 (pH 4以上) の液体逆流や空気逆流を捉えるためには、食道多チャンネルインピーダンスpHモニタリング (MII/pHモニタリング) による評価が必要となる。PPI投与にもかかわらず逆流症状が持続する患者に対し同検査を施行すると、その多くは非酸性逆流によるものである。非酸性逆流と症状の関連が明らかとなった場合には、逆流症状を改善・消失させるためには、逆流自体を抑制する必要があるが、現状では逆流自体を抑制する薬剤はなく、逆流防止術 (噴門形成術) が治療の選択肢の1つとなる。当科でMII/pHモニタリングにて総逆流回数でGERDと診断された24例のうち半数の13例はpH index 4未満であった。これは従来のpHモニタリングでは検出できなかったGERD症例を基礎疾患にかかわらず発見することができた結果であり、MII/pHモニタリングは手術適応の決定や内科的治療の早期開始にも有用であった。

キーワード：胃食道逆流症，インピーダンスpHモニタリング，小児。

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) develops as a complication of various pediatric gastrointestinal diseases. The detection of the gastric acid reflux by the 24 hours pH monitoring was mainstream as a diagnosis method of GERD until now. However, in late years the participation of the non-gastric acid reflux

平成30年3月15日受付 平成30年4月24日受理

*連絡先 坂井宏平 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地
kohei-sk@koto.kpu-m.ac.jp

is pointed out as one of the causes of proton pump inhibitor (PPI)-resistant non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD). Esophageal multichannel impedance pH monitoring (MII/pH monitoring) is required to capture liquid reflux and air reflux other than gastric acid (more than pH 4) in addition to gastric acid reflux (less than pH 4). When MII/pH monitoring is performed on patients who maintain reflux symptoms despite PPI administration, most of them are due to non-acid reflux. It is necessary to control or improve reflux symptoms when the association between non-acid reflux and symptom becomes clear. However, there is no drug controlling reflux under the present conditions, and fundoplication (anti reflux operation) becomes one of the choices of the treatment. In our institute, 13 of 24 cases diagnosed as GERD by MII/pH monitoring in total number of reflux were pH index less than 4%. We were able to detect the GERD case that be able to detect regardless of an underlying disease by the conventional pH monitoring. The MII/pH monitoring was useful for decision of the operative indication and an early start of the medical treatment.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease, Esophageal multichannel intraluminal impedance-pH monitoring, Children.

I. はじめに

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease ; GERD) は *Helicobacter pylori* 陰性者の増加, 食事の欧米化にともない本邦においても増加が報告され, 一般診療においても日常的に遭遇する疾患となっている。近年, この診断手技として食道24時間多チャンネルインピーダンス pH モニタリング (MII/pH モニタリング) が行われるようになってきている。この検査方法は従来の pH モニタリングが担っていた酸性逆流の検出だけではなく, 非酸性逆流の検出や液体逆流・空気逆流の識別も可能になっている。当科では2016年から同検査を導入しており, これまでに44例に施行している。本稿では MII/pH モニタリングについての概説と当科での結果について報告する。

II. 小児のGERD

胃食道逆流 (GER) は, 胃内容が食道へ逆流する現象であり, 健常児でもある程度は生理的に認められる。GERにより何らかの合併症や症状をともなった場合は胃食道逆流症 (GERD) と呼ばれ治療の対象となる。一般に生理的に下部食道括約筋機能が未熟な新生児, 乳児では溢乳や吐乳としてよくみられるが1歳頃までにはそのほとんどが治療の必要がなく治癒する。

しかし, 先天性食道閉鎖症, 先天性食道裂孔ヘルニア, 先天性横隔膜ヘルニア等に合併する GERD は食道裂孔の開大を合併することが多く自然軽快が困難なことが多い。また, 重症心身障害児 (重心児) においては下部食道括約機構の破綻, けいれん発作や緊張による腹腔内圧の上昇, 食道・胃の蠕動低下や長時間の仰臥位による食道クリアランスの低下で, GERが増悪することが知られている。重心児の GERD は低栄養や誤嚥性肺炎の原因となり, 筋緊張や側彎の進行と共に GERD はさらに増悪し患児の QOL は著しく低下するため, その評価を正確に行うことは重要である。

このように GERD は小児領域においてもあらゆる年齢層に渡り経験する消化管疾患といえる。

III. GERD の診断方法

GERD の診断手技には上部消化管造影検査, 食道内視鏡検査, 食道内圧測定などがあるが, 特に24時間 pH モニタリングは多くの施設で施行され, GERD 評価の主軸とされてきた。pH モニタリングは1997年に日本小児消化管機能研究会において, 6施設が協力して104名の正常の小児から食道内 pH を測定することで日本人の小児食道内 pH の正常域を求め, その結果から「24時間 pH モニタリングにて pH index が4.0%以上を GER とする」とされるクリアカットなガイドラ

インが作成された¹⁾。この基準値は小児外科領域から発展し成人領域でも利用されるようになり、多くの施設で行われるようになった。

pHモニタリングで異常を認めた場合にはproton pump inhibitor (PPI)の投与が推奨され、噴門形成術の適応にも大きく影響してきた。近年、成人領域ではPPI投与下でも症状が改善しない一部の非びらん性胃食道逆流症(non-erosive reflux disease; NERD)において胃酸以外(pH4以上)の液体逆流により症状が出現することが報告されている²⁴⁾。しかし、pHモニタリングのみでは食道内のpH低下を伴わない非酸性逆流の検索は不可能なため、これを検出できる検査法として食道内のインピーダンスをpHと同時に測定し評価する24時間多チャンネルインピーダンス-pHモニタリング(以下MII/pH)が普及しつつあり^{3,5)}、小児領域でもその有用性が報告されている^{6,7)}。また、現在では日本小児食道インピーダンスpHモニタリングワーキンググループが立ち上がっており、同グループにおいて小児24時間食道インピーダンスpHモニタリング(MII-pH)のプロトコール案が作成され、より小児に対しても検査が行われる施設が増加している⁸⁾。

IV. 食道多チャンネルインピーダンスpHモニタリングの概念

インピーダンスは胃酸が最も小さく、食物、唾液、食道粘膜の順に大きくなり、空気が最も大きい。液体、空気がインピーダンスチャンネルを通過するときのインピーダンスの変化により、通過した内容が液体であるのか、空気であるのかを判別できる。液体がインピーダンスチャンネルを通過するとインピーダンスは低下し、通過すると元のレベルに戻る。また、空気がインピーダンスチャンネルを通過するとインピーダンスの上昇がみられる。インピーダンスチャンネルを多数設置することにより、胃からの逆流(逆行性のインピーダンスの変化)なのか、または口腔からの嚥下(順行性のインピーダンスの変化)であるのかを判定できる。更にインピーダンスチャンネルに加え、食道のpHを

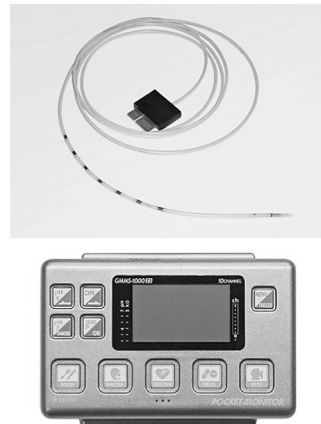


図1 MII/pH検査用カテーテルおよびポケットモニター

同時に測定することにより、食道内の液体が酸であるのか、胃酸以外なものであるかを判別することができる。このMII/pHモニタリングを行うことにより、症状と逆流(液体逆流、液体+空気逆流、空気逆流)との関連性を評価することが可能となる。

V. 食道多チャンネルインピーダンスpHモニタリングの方法

MII/pHモニタリングはスターメディカル社製の10chポケットモニターを使用し、測定用カテーテルはディスポーザブルpH電極ZA-207を使用した(図1)。カテーテルは2つのpHセンサーと6カ所のインピーダンス測定が可能となっている。成人では食道側のpHセンサーを下部食道括約筋(LES)の5cm頭側に留置することとなっている³⁾が、小児ではLESの位置を把握するのは困難なため近位側のpHセンサーは両側横隔膜の基部より2椎体頭側に留置することが推奨されている⁸⁾。当科でもこれに従ってカテーテル留置部位を決定している。24時間の留置時間が終了した後これを抜去しデータを解析する。

データ解析は同社製の解析ソフトを用いて自動解析を行った後、手動による補正を行った。これは小児症例では自動解析では逆流回数を過剰に同定しやすいという点があり⁹⁾、正確な逆流

回数検出には必要な対応である。解析時の評価項目はpH index, 酸性逆流回数, 非酸性逆流回数を各症例において検討した。pH indexはpH測定にて行い, 総記録時間に対するpH4.0未満の時間率とした。

逆流の定義についてはMII-pH日本小児プロトコル案に従い, 最下端のインピーダンスチャンネルにおいて逆流前のインピーダンスより50%以上の低下が観察され, 少なくとも最下端のインピーダンスチャンネルから連続する3チャンネル以上で50%以上のインピーダンス低下を認める場合を逆流と定義した⁸⁾。さらに逆流を認めた時のpH4未満のものを酸性逆流, pH4以上のものを非酸性逆流とした(図2,3)。

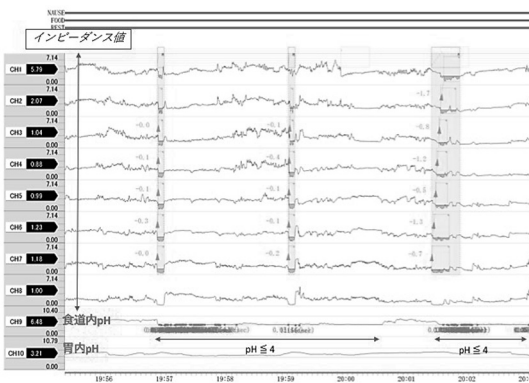


図2 酸性逆流



図3 非酸性逆流

VI. MII/pHモニタリングによるGERDの診断

逆流と症状の関連性を評価する指標として, symptom index (SI)¹⁰⁾, symptom sensitivity index (SSI)¹¹⁾, symptom association probability (SAP)¹²⁾がある。これらの指標は食道pHモニタリングによる酸逆流と症状の関連を明らかにするために開発されたものであり, 酸以外の逆流を含めた逆流の評価法ではないが, MII/pHモニタリングにおいてもこれらの指標が使用されている。SIは症状の総数に占める逆流による症状の割合(50%以上を陽性), SSIは逆流の総数に占める症状をともなった逆流の割合(通常は5%以上を陽性)である。SAPは食道pHモニタリングの測定時間を2分間隔の時間枠に分割し, その2分枠内において症状出現の有無と逆流の有無を調べ2×2の分割表を作成し χ^2 検定(またはFisher's exact test)を行い, P値を算出後, $(1.0 - P値) \times 100\%$ として求められ, 95%以上を陽性とするものである。

国際的にコンセンサスを得た小児のMII-pHの異常値は示されていないが, ドイツの小児インピーダンスグループ(G-PIG)が小児700症例のMII-pH解析結果から得られた基準を提案している¹³⁾。それ以降の多くの論文で本基準に近いものが使われている。最近の海外の小児のMII-pHの論文を参考としてワーキンググループで本邦のMII-pHによる小児GERD評価試案が作成されている(表1)。

しかし, 実際は小児や重心児においては症状を正確に把握することが難しく, SI等を算出するのは困難である。当科ではMII/pHモニタリングによるGERDの診断は小児GERD評価試案における総逆流回数70回以上(1歳以上), または100回以上(1歳未満)とこれまでのゴールドスタンダードであったpH index 4以上を参考とすることとした。

VII. 当科におけるMII/pHモニタリングの結果と考察

2017年までに当科でMII/pHモニタリングを

表1 MII-pHによる小児GER評価基準試案

異常な GER：下記のいずれかが陽性	
1. Reflux index	≥ 10% in patients < 1 year ≥ 5% in patients ≥ 1 year
2. Fluid and mixed reflux episodes	> 100 in patients < 1 year > 70 in patients ≥ 1 year
GER と症状の関連性：下記のいずれかが陽性	
1. Symptom Index (SI)	≥ 50%
2. Symptom association probability (SAP)	≥ 95%

表2 当科でMII/pHにて診断したGERD症例

		総逆流回数		計
		陽性	陰性	
pH index	陽性	11	4	15
	陰性	13	16	29
計		24	20	44

行った症例は全44例であった。性別は男児27例、女児17例であり、年齢中央値は3歳（3カ月～28歳）であった。基礎疾患は脳性麻痺等の重症児例21例、基礎疾患なしの神経学的健常児7例、先天性横隔膜ヘルニア術後4例、先天性食道閉鎖症術後4例、心臓血管外科手術術後3例、その他4例であった。

MII/pHモニタリングにて総逆流回数でGERDと診断されたのは24例あり、そのうちpH indexが4以上であったのは11例であった（表2）。pH indexが4未満であった13例に対しては、基礎疾患の有無に関わらず神経学的健常児にはまずPPI投与を推奨し、重症児には噴門形成＋胃瘻造設を基本治療とし、良好な成績を得ている。MII/pHモニタリングにて治療適応のある患児を拾い上げることができ有用な検査だといえる。

しかし、一方で課題もありpH indexが4以上であるのに対して、検出できた酸性逆流はわずかでありpH indexと逆流回数が乖離した症例も

認められた。これはMII/pHモニタリングではGERにより下部食道に常に液体が貯留し、インピーダンス値が低値の状態となると変化を検出できないためと考えられる。そのため、pHとインピーダンスの同時測定が必須であることが示唆される。

また、今回の対象症例では胸焼けや胸部不快感等の自覚症状を表現できた症例は数例であり、意思表示のできない例が多かった。そのため小児例や重症心身障害児において症状と逆流現象との整合性を図っていくことが検討課題といえる。

VIII. おわりに

食道24時間多チャンネルインピーダンスpHモニタリングは、液体逆流を酸逆流、酸以外の逆流に分類することが可能であり、症状と逆流との関連性の評価に有用である。MII/pHモニタリングのカテーテルはこれまでのpHモニタリン

グのカテーテル径とほぼ同様であり、今後、食道pHモニタリングは、より多くの情報を得ることのできる食道MII/pHモニタリングに置き換わることが予想される。

本邦では小児や重症児に対するMII/pHモニタリングは広まりを見せているが、まだ報告が

少ないのが現状である。今後、検索がより進むことで小児や重症児領域に置ける食道機能の精細な評価やGERDの病態解明が期待される。

開示すべき潜在的利益相反はない。

文 献

- 1) 日本小児消化管機能研究会. 24時間食道pHモニタリングのガイドライン—検査法とその評価の標準化—. 小児外科 1997; 29: 1260-1263.
- 2) 日本消化器病学会編. 胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン2015改訂版2版. 南江堂 2015.
- 3) Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO: Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398-1402.
- 4) Iwakiri K, Kawami N, Sano H, Tanaka Y, Umezawa M, Kotoyori M, Hoshihara Y, Sakamoto C. Acid and non-acid reflux in Japanese patients with non-erosive reflux disease with persistent reflux symptoms, despite taking a double-dose of proton pump inhibitor: a study using combined pH-impedance monitoring. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 708-712.
- 5) 岩切勝彦, 佐野弘仁, 田中由理子, 川見典之, 梅澤まり子, 飯泉 匡, 二神生爾, 星原芳雄, 野村務, 宮下正夫, 坂本長逸. 食道pH・多チャンネルインピーダンスモニタリングによるPPI抵抗性NERD患者の解析. *日消誌* 2010; 107: 538-548.
- 6) 田中 彩, 下野隆一, 久保裕之. 重症心身障害児における24時間多チャンネルインピーダンス-pHモニタリング (MII/pH) の検討. *日小外会誌* 2015; 51: 45-50.
- 7) Wu Jia-Feng, Hsu Wei-Chung, Tseng Ping-Huei, Wang Hsiu-Po, Hsu Hong-Yuan, Chang Mei-Hwei, Ni Yen-Hsuan: Combined multichannel intraluminal impedance and pH monitoring assists the diagnosis of sliding hiatal hernia in children with gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1242-1248.
- 8) 川原央好, 深堀 優, 田中 彩, 尾山貴徳, 羽鳥麗子, 齋藤 武, 藤野順子, 野田卓男, 下野隆一, 八木 実. 日本小児消化管機能研究会日本小児食道インピーダンスpHモニタリングワーキンググループ. 小児24時間食道インピーダンスpHモニタリングプロトコール. *日小外会誌* 2017; 53: 1215-1219.
- 9) Loots CM, van Wijk MP, Blondeau K, Dalby K, Peeters L, Rosen R, Salvatore S, Wenzl TG, Vandenplas Y, Benninga MA, Omari TI. Interobserver and intraobserver variability in pH-impedance analysis between 10 experts and automated analysis. *J Pediatr* 2012; 160: 441-446.
- 10) Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index : a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 358-361.
- 11) Breumelhof R, Smout AJ. The symptom sensitivity index : a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 160-164.
- 12) Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994; 107: 1741-1745.
- 13) Pilic D, Fröhlich T, Noh F, Pappas A, Schmidt-Choudhury A, Kohler H, Skopnik H, Wenzl TG. Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. *J Pediatr* 2011; 158: 650-654.

著者プロフィール



坂井 宏平 Kohei Sakai

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学・助教

略歴：2003年3月 福井医科大学医学部 卒業

2003年4月 京都府立医科大学小児外科 研修医

2005年4月 兵庫青野原病院小児外科 医師

2006年4月 京都第一赤十字病院外科・小児外科 専攻医

2008年4月 京都府立医科大学小児外科 後期専攻医

2013年12月～現職

専門分野：小児外科学一般

- 主な業績：1. Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T. Surgical intervention and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience. *Pediatr Surg Int* 2016; 32: 909-914.
2. Furukawa T, Aoi S, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Tajiri T. Successful laparoscopic extirpation of a large omental lipoblastoma in a child. *Asian J Endosc Surg*. 2015; 8: 473-476.
3. Sakai K, Kimura O, Furukawa T, Fumino S, Higuchi K, Wakao J, Kimura K, Aoi S, Masumoto K, Tajiri T. Prenatal administration of neuropeptide bombesin promotes lung development in a rat model of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1749-1752.
4. Sakai K, Ono S, Fumino S, Shimadera S, Iwai N. Clinical course of obstructive jaundice associated with operated meconium peritonitis in neonates. *Eur J Pediatr Surg* 2010; 20: 222-225.

