

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

小児胃食道逆流症

研究分担者 八木 實 久留米大学医学部外科学講座小児外科部門 教授
川原 央好 浜松医科大学小児外科 准教授

研究協力者 深堀 優 久留米大学医学部外科学講座小児外科部門 准教授

【研究要旨】

本研究の目的は本邦初の小児の胃食道逆流症(GERD)の全国調査を実施し、現状を把握するとともに難病指定が必要な難治性GERD症例の病態分析と症例の抽出である。更に、収集データを基に小児GERD診療ガイドラインの策定を目指す。

H29年度の班会議の結果、小児GERDの全国調査は、難治性GERDに限定したものにする方針となった。しかし、難治性GERDについて文献的に明確な定義・診断基準が存在しないため、難治性GERDに関する事前アンケート調査を施行し、その結果に再検索した文献のエビデンスを加味して定義を下記の様に策定し、班会議で最終的に合意を得られた。

難治性GERDは以下のいずれかに当てはまるものとする

1. 8週間以上の最適な内科的治療*及び逆流防止手術を施行しても症状に改善がみられないもの
2. 最適な内科的治療*を8週間以上施行しても症状に改善がみられず、かつ逆流防止手術の適応にならないか困難なもの
3. 逆流防止手術を行っても症状に改善がみられないもの

* 薬物療法および姿勢療法、食事療法などを含めた行い得る最大限の内科的治療

本研究のアンケート調査は「小児難治性胃食道逆流症の現状に関する全国アンケート調査」として久留米大学倫理委員会から承認を得た(研究番号:18215)。また、アンケート実施予定施設が所属する日本小児外科学会および日本小児栄養消化器肝臓栄養学会からそれぞれ学会承認を得られたのち、一次調査票を小児外科学会認定施設・教育関連施設及び日本小児栄養消化器肝臓栄養学会代議員の所属施設に郵送した。二次調査票は来年度の5月に難治性GERDありの回答のあった施設に郵送予定である。来年度は調査票の回答結果を集計し、本邦での小児GERDの現状を把握すると共に、難病指定が必要な難治性GERDの抽出と病態分析を行う予定である。

A. 研究目的

胃食道逆流(GER)とは非随意的な胃から食道への胃内容物の逆流のことであり、そのうちな

んらかの症状や病的状態が惹起される状況が胃食道逆流症(GERD)と定義されている。健常小児においては4か月以下の乳児で約50%、1才以下

では5 - 10%に嘔吐を主症状とするGERDがみられるが、成長と共に改善していくと報告されている。一方で重症GERDを高率で発症する疾患、いわゆるGERDハイリスク疾患が存在し、食道閉鎖症、先天性横隔膜ヘルニア、重症心身障がい児などでは内科的・外科治療が必要となることが多い。2005年に発表された小児胃食道逆流症診断治療指針では24時間pHモニタリングによるpH 4.0未満の時間率(pH Index)のカットオフ値が4.0%がとされたが、明確な診断基準は示されていない。実際に適用されているGERD診断基準は施設により異なり、実際に行われている治療法も一定ではない。難治性GERD症例も存在すると考えられるが実態は不明である。

本研究の目的は小児におけるGERDの全国調査を実施し、本邦での現状を把握すると共に、難病指定が必要な難治性GERDの抽出と病態分析を行うことである。更に、全国調査収集データを基に小児胃食道逆流症診断治療指針の見直しを行い、現状に適した治療指針作成と小児難治性GERDの診断基準策定を目標とする。

B . 研究方法

小児GERDの現状についての全国一次アンケート調査を行い、集計された症例を分析し、難病指定が必要と考えられる難治性GERDの抽出と病態分析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究の全国アンケート調査は「小児難治性胃食道逆流症の現状に関する全国アンケート調査」として久留米大学倫理委員会から既に承認を得ている(研究番号:18215)。

個人情報の保護に際して、下記のごとく配慮し研究を進める。

) 倫理原則の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って実施する。なお本研究を実施するにあたり、久留米大学の倫理委員会にて審査後、研究機関長の承認を得る。また、二次調査の参加に同意が得られた施設においては、各施設の長に情報提供を行うことを届け出る等、各実施機関の運用に従い本研究に参加することとする。

) 個人情報等の安全管理

研究の実施に関わる者は研究対象者のプライバシー及び個人情報保護に十分配慮する。研究機関の長は研究の実施に際して、保有する個人情報等の保護に必要な体制及び安全管理措置を整備するとともに、研究者等に対して保有する個人情報等の安全管理が図られるよう必要かつ適切な監督を行う。研究で得られた個人データ等を本研究の目的以外で使用する場合は、必要に応じて別途対象者から同意を得る。研究の結果を公表する場合も、個人を特定できる情報は使用しない。

) 匿名化の方法及び対応表について

本研究では、個人情報等の保護のために、各機関においてアンケート配布時に研究対象者の個人情報とは無関係の研究番号を付して管理し、どの研究対象者の情報であるかが直ちに判別できないよう匿名化を行う。また、必要な場合に研究対象者を識別することができるよう対応表を作成する。本研究は共同研究機関において匿名化された情報等の授受を行うが、対応表の提供は行わないため、提供先機関は特定個人を識別できない状態となる。対応表はそれぞれ対応表を作成した各研究機関内で、本研究に関与しない管理者が適切に管理することを相互に

確認する。対応表の保管期間は研究に係る情報等の保管と同様とする。なお、提供元機関において、インフォームド・コンセントまたはオプトアウト等その他の措置が適切にとられているかホームページで確認することによって確認する。

C . 研究結果

H29年度の班会議の結果、小児GERDの現状についての全国調査は、難治性GERDに限定したものにすの方針となった。

難治性GERDの全国調査を行うにあたって、その定義が必要となるが、ESPGHAN, NASPGHAN 合同の小児GERD診断治療指針(2018)(JPGN 66: 516-554, 2018)の中で、難治性GERDにあたる定義として: Refractory GERD: GERD, not responding to optimal treatment after 8 weeks「最適な治療を8週間行っても改善しないGERD」とある。これは成人における「PPI抵抗性GERD」に近いもので、本研究が意図するものではないと思われた。一方、本研究が意図すると思われる難治性GERDとは、ESPGHAN, NASPGHAN 合同の小児GERD診断治療指針((JPGN;49:498-547, 2009)においてChronic severe/resistant GERDと記載されている部分に含まれるものと考えられ、Neurologic Impairment, Obesity, Esophageal Anatomic Disorders and Achalasia, Chronic Respiratory Disorders, Lung Transplantation, The Premature Infantといった基礎疾患を有するGERDが記載されているが、明確な定義の記載は認めなかった。

このように本研究が意図すると思われる難治性GERDの明確な定義を認めないため、専門家の意見を仰いだ上で、難治性GERDの定義案として「内科的加療を6ヶ月以上施行、もしくは外科的加療を行っても症状に改善がみられない

もの」とまず策定した。

その後、小児外科の主要施設に難治性GERDの定義案への賛否と、この定義に該当すると思われる症例について事前調査を行い、16施設より回答を得た。

策定した定義案について6施設で賛成する意見であったが、その他の施設から内科治療期間のエビデンスや期間について、内科治療と外科治療は分けるべきなど様々な意見が出た。

一方、難治性GERDに該当すると思われる症例として回答があったものを集約すると、

内科治療症例:

主に薬物治療による症状コントロール不良で外科手術が困難な症例(循環動態が不安定な重心児(心疾患合併)、横隔膜ヘルニア術後、短食道・小胃症)

外科治療症例

食道閉鎖術後(Long gap(胃管挙上・結腸間置)、噴門形成術術後(Nissen, Collis-Nissen)、一部の重心症例(腹圧上昇・空気嚥下多い・けいれん性疾患)

となり、事前調査でも回答があったのは、やはり基礎疾患を有するGERD症例であった。念のため健常児に難治性GERDに該当する症例を認めるかどうか文献検索すると、健常児では2才以上でGER関連症状が遷延している早産・低出生体重児に該当症例が存在する可能性が示唆された。

これらの経緯を踏まえて、難治性GERDの定義はよりエビデンスのあるものにするため、ESPGHAN, NASPGHAN 合同の小児GERD診断治療指針(2018)中のRefractory GERDの定義からESPGHAN, NASPGHAN 合同の小児GERD診断治療指針(2009)中のChronic severe/resistant GERDまでを含むものにする方針とし、これにアンケートの回答を加味するものとした。また専門家から、定義は1.内科治療+外科治療で

改善しない、2.内科治療で改善しないが外科治療が出来ない、3.外科治療で改善しない、とすれば該当する症例が明確になるのではとの意見を得、これらを勘案して最終的に、難治性 GERD の定義を以下の様に再策定した。

難治性GERDは以下のいずれかに当てはまるものとする

1. 8週間以上の最適な内科的治療*及び逆流防止手術を施行しても症状に改善がみられないもの
2. 最適な内科的治療*を8週間以上施行しても症状に改善がみられず、かつ逆流防止手術の適応にならないか困難なもの
3. 逆流防止手術を行っても症状に改善がみられないもの

* 薬物療法および姿勢療法、食事療法などを含めた行い得る最大限の内科的治療

この難治性 GERD の定義を踏まえて、本研究の全国アンケート調査名は「小児難治性胃食道逆流症の現状に関する全国アンケート調査」とし、

一次調査票の質問項目は、

- ・ GERD と診断された症例の有無及び、有りならその症例数
- ・ 小児 GERD の検査が行われた症例の有無及び、有りならその症例数
- ・ GERD の診断に用いている検査
- ・ GERD の方法と診断基準
- ・ 難治性 GERD の症例の有無
- ・ 二次調査票への協力の意志の有無

二次調査票の質問項目は

- ・ 難治性 GERD 症例の概要(生年月日、治療歴、有害事象、病歴、年齢、性別、入院日、既往歴 等)
- ・ 難治性 GERD 症例に関する症状・診断・治療

と設定し、久留米大学倫理委員会より承認を得た(研究番号:18215)。またアンケート実施予定施設の所属する日本小児外科学会および日本小児栄養消化器肝臓栄養学会からそれぞれ学会承認を得られたのち、まず一次調査票を小児外科学会認定施設 97 施設・教育関連施設 67 施設及び日本小児栄養消化器肝臓栄養学会代議員の所属施設に郵送した。

D . 考察

小児 GERD の現状調査のための全国アンケート調査の方向性について昨年度から紆余曲折があったが、最終的に難治性 GERD に限定したものにす方針となり、また難治性 GERD の定義についても事前アンケート調査を施行し、その結果に再検索した文献のエビデンスを加味して策定し、班会議で最終的に合意を得られた。

E . 結論

本研究の全国調査は「小児難治性胃食道逆流症の現状に関する全国アンケート調査」として2019年2月に一次調査票、2019年5月に二次調査票を一次調査で難治性 GERD ありの回答のあった施設に郵送予定である。次年度は調査票の回答結果を集計し、本邦での小児 GERD の現状を把握すると共に、難病指定が必要な難治性 GERD の抽出と病態分析を行う予定である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Usui N, Okuyama H.

Characteristics of gastroesophageal reflux in pediatric patients with neurological impairment. *Pediatr Surg Int.* 33:1073-1079, 2017

2) Fukahori S, Yagi M, Ishii S, Asagiri

- K, Saikusa N, Hashizume N, Yoshida M, Masui D, Komatsuzaki N, Higashidate N, Nakahara H, Tanaka Y
A baseline impedance analysis in neurologically impaired children: A potent parameter for estimating the condition of the esophageal mucosa. *Neurogastroenterol Motil.* 29(6), 2017
- 3) Fukahori S, Yagi M, Ishii S, Asagiri K, Saikusa N, Hashizume N, Yoshida M, Masui D, Higashidate N, Sakamoto S, Nakahara H, Tanaka Y
Analyses of the relationship between a 'number of reflux episodes' exceeding 70 and the pH index in neurologically impaired children by evaluating esophageal combined pH-multichannel intraluminal impedance measurements. *Scand J Gastroenterol.* 25:1-8, 2017
- 4) Ishii S, Fukahori S, Asagiri K, Tanaka Y, Saikusa N, Hashizume N, Yoshida M, Masui D, Komatsuzaki N, Higashidate N, Sakamoto S, Kurahachi T, Tsuruhisa S, Nakahara H, Yagi M
Severe Delayed Gastric Emptying Induces Non-acid Reflux up to Proximal Esophagus in Neurologically Impaired Patients. *J Neurogastroenterol Motil.* 23(4):533-540, 2017
- 5) Hashizume N, Fukahori S, Asagiri K, Ishii S, Saikusa N, Higashidate N, Yoshida M, Masui D, Sakamoto S, Tanaka Y, Yagi M, Yamashita Y
The characteristics of salivary pepsin in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Brain Dev.* 39(8):703-709, 2017
- 6) 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. 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. *日小外誌* 53巻6号 1215-1219, 2017 11/23-25
- 7) Masui D, Fukahori S, Ishii S, Hashizume N, Saikusa N, Yoshida M, Higashidate N, Sakamoto S, Tsuruhisa S, Nakahara H, Tanaka Y, Yagi M. The assessment of the esophageal motility of children with esophageal disorders by the detailed observation of the pH-multichannel intraluminal impedance waveform and baseline impedance: screening test potential. *Esophagus.* 2018 Aug 25
- 8) 川原央好:【小児の治療指針】 消化器胃食道逆流症. *小児科診療* 81巻増刊 Page675-676, 2018
- 9) 川原央好:【NSTに活かす漢方薬の基本知識】 上部消化管症状に効果的な漢方薬. *臨床栄養* 132巻3号 Page272-278, 2018
2. 学会発表
- 1) 川原央好, 深堀 優, 八木実, 尾山貴徳, 野田卓男, 藤野順子, 齋藤武, 羽鳥麗子, 田中彩, 下野隆一 食道インピーダンス pHモニタリングによる小児胃食道逆流症 評価試案 第54回日本小児外科学会 仙台 2017. 5.11-13
- 2) 川原央好, 田附裕子, 曹英樹, 臼井規朗, 奥山宏臣 食道インピーダンスpHモニタリングによる重症心身障がい児における胃食道逆流の病態の解明 第54回日本小児外科学会 仙台 2017. 5.11-13
- 3) 深堀優, 石井信二, 浅桐公男, 七種伸行,

- 橋詰直樹, 吉田索, 小松崎尚子, 東館成希, 坂本早季, 中原啓智, 田中芳明, 八木実 重症心身障がい児における食道インピーダンスpH検査による逆流回数とpH Indexとの関係の検討 第54回日本小児外科学会 仙台 2017. 5.11-13
- 4) 深堀優, 石井信二, 浅桐公男, 七種伸行, 橋詰直樹, 吉田索, 升井大介, 東館成希, 坂本早季, 鶴久士保利, 田中芳明, 八木実 食道インピーダンスによる重心児/者に対する腹腔症補助下胃瘻造設術の胃食道逆流に及ぼす影響の検討 日本小児栄養消化器肝臓学会 福岡 2017. 10.20-22
- 5) 川原央好 重症心身障がい児のGERDに対する包括的治療戦略 第79回日本臨床外科学会 東京 2017.11.23-25
- 6) 升井大介, 深堀優, 鶴久士保利, 坂本早希, 東館成希, 吉田索, 橋詰直樹, 七種伸行, 石井信二, 八木実, 田中芳明: 当科における下咽頭インピーダンスpH検査による喉頭咽頭逆流症評価の試み(第1報) 第55回日本小児外科学会 新潟 2018. 5.30-6.1
- 7) 深堀優, 石井信二, 橋詰直樹, 吉田索, 升井大介, 東館成希, 坂本早季, 鶴久志保利, 七種伸行, 田中芳明, 八木実: 重症心身障がい児/者119症例におけるGERと年齢・原因疾患との関係の検討 第55回日本小児外科学会 新潟 2018. 5.30-6.1
- 8) 石井信二, 深堀優, 鶴久士保利, 坂本早季, 東館成希, 升井大介, 吉田索, 橋詰直樹, 七種伸行, 浅桐公男, 田中芳明, 八木実: 胃食道逆流症が重症心身障害者の胃運動機能に及ぼす影響の検討 第55回日本小児外科学会 新潟 2018. 5.30-6.1
- 9) 東館成希, 深堀優, 石井信二, 七種伸行, 橋詰直樹, 吉田索, 升井大介, 坂本早季, 田中芳明, 八木実: 重症心身障がい(者)における喉頭機能不全と気管内ペプシン濃度との相関(第2報) 第55回日本小児外科学会 新潟 2018. 5.30-6.1
- 10) 深堀優, 升井大介, 石井信二, 橋詰直樹, 古賀義法, 東館成希, 坂本早希, 愛甲崇人, 七種伸行, 田中芳明, 八木実: 24時間食道インピーダンスpH検査を施行した重心児/者症例の下部食道ベースラインインピーダンス値からみた酸暴露の程度の検討 第15回日本消化管学会 佐賀 2019.2.1-3
- 11) 升井大介, 深堀優, 石井信二, 橋詰直樹, 古賀義法, 東館成希, 坂本早希, 愛甲崇人, 七種伸行, 田中芳明, 八木実: 小児食道疾患における24時間インピーダンスpH検査(pH/MII)を用いた食道運動機能の特徴:スクリーニングテストとしての可能性 第15回日本消化管学会 佐賀 2019.2.1-3
- 12) 升井大介, 深堀優, 石井信二, 橋詰直樹, 古賀義法, 東館成希, 坂本早希, 愛甲崇人, 七種伸行, 田中芳明, 八木実: 重症心身障がい児における下咽頭インピーダンス pH 検査における咽頭逆流症評価の試み ~第2報 食道インピーダンス pH 検査との違いについて~ 第49回日本小児消化管機能研究会 大阪 2019.2.16
- 13) 深堀優, 八木実, 川原央好, 田口智章: 小児難治性胃食道逆流症の実態に関する全国アンケート調査 第49回日本小児消化管機能研究会 大阪 2019.2.16
- 14) 川原央好: 私の勧める漢方治療「GERD」 第22回日本小児外科漢方研究会 神奈川

別添 4 - 1 0

2018.10.26

- 15) 川原央好：胃瘻は良いvs悪い? 重症心身障がい児者における胃瘻は上部消化管の motility の変化をもたらす 第33日本静脈経腸栄養学会 神奈川 2018.2.22-23
- 16) 川原央好：漢方で消化管を癒す 六君子湯が消化管を癒やすメカニズムについての生理学的検討 第14回日本消化管学会 東京 2018.2.9-10

- 17) 川原央好：六君子湯の上部消化管運動に対する作用の生理学的検討 第69回日本東洋医学会 大阪 2018.6.8-10

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし