

## 小児胃食道逆流症

研究分担者 八木 実 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 特任教授

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。

R1年度は「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」を行った。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学会代議員の所属施設に2019年2月に郵送を行った。一次調査票に回答を得た施設は91施設であった。「小児GERD全症例数(91施設)」は5年間では3463例、施設ごとでは0-449(中央値:21)例、また1年間の総数は632-713例、施設ごとでは0-130(中央値:3-5)例であった。難治性GERD症例の有無については「あり」の施設:29、「なし」の施設:62で、策定した難治性GERDの定義に該当すると回答した症例数は81/3463(2.34%)であった。一次調査票において、難治性GERD症例の有無について「あり」と回答した29施設のうち、協力可であった27施設に症例の臨床情報の詳細に関する二次調査票を2019年4月末に郵送を行った。二次調査票に回答を得た施設は20施設であった。策定した難治性GERDの定義に該当する症例として集計出来たものは56症例であった。これらの集計症例の回答内容の詳細を検討した結果、15例が除外となり、最終的に41症例が真の難治性GERDに該当する症例として抽出された。これらの症例の基礎疾患として、食道閉鎖・重心・先天性心疾患が85.4%を占めていた。

今後、難病指定を目指すかどうかを含めて、今回行った全国アンケートの解析結果を参考にしながら、診断基準と重症度分類策定を視野に入れた具体的な議論を進める予定である。

### 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

R1年度は「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」を行った。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学会代議員の所属施設に2019年2月に郵送を行った。一次調査票に回答を得た施設は91施設であった(日本小児外科学会認定施設: 55/97施設、同教育関連施設: 22/67施設、日本小児栄養消化器肝臓学会代議員の所属施設: 14施設)。「小児GERD全症例数(91施設)」は5年間は3463例、施設ごとでは0-449(中央値: 21)例、また1年間の総数は632-713例、施設ごとでは0-130(中央値: 3-5)例であった。一部のハイボリュームセンター(3施設)で年間50例以上の小児GERD症例を認めているが、大多数の施設では年間20症例以下であった。「難治性GERD症例の有無」については「あり」の施設: 29、「なし」の施設: 62で、策定した難治性GERDの定義に該当すると回答した症例数は81/3463(2.34%)であった。

小児難治性胃食道逆流症患者現状調査の一次調査票において、難治性GERD症例の有無について「あり」と回答した29施設のうち、協力可能であった27施設に症例の臨床情報の詳細に関する二次調査票を2019年4月末に郵送を行った。二次調査票に回答を得た施設は20施設であった。策定した難治性GERDの定義に該当する症例として集計出来たものは56症例であった。これらの集計症例で、逆流防止手術が行われた37症例の詳細と、逆流防止術の適応とならないか困難となった19症例の理由の詳細をそれぞれ検討した結果、4例と11例がそれぞれ除外となり、最終的に41症例が真の難治性GERDに該当する症例として抽出された。その該当症例の基礎疾患は重症心身障がい児: 21、先天性心疾患: 12、先天性食道閉鎖症: 10がそれぞれオーバーラップした症例(6/35: 17.1%)を含めて大多数を占め(35/41例)、全体の約85%であった。行

われていた内科的治療として、姿勢療法: 34/41(82.9%)、食事療法: 27/40(67.5%)、薬物療法(全体): 39/40(97.5%) (PPI: 25/40(62.5%), H2ブロッカー: 18/40(45.0%), 六君子湯: 21/40(52.5%), ガスモチン: 23/40(57.5%), その他: 2/40(5%))がそれぞれの割合で施行されていた。噴門形成術は33症例に施行され、開腹15例(Nissen: 8, Collis-Nissen: 2, Dor-Nissen: 2, Toupet: 2, Thal: 1)、腹腔鏡下17例(Nissen: 15, Toupet: 2)で、効果に関してはあり: 15、なし: 17、再手術は7例(開腹: 3, 腹腔鏡下: 4)(21.2%)に施行されていた。8症例では、リスク高: 6例、手術困難: 1例、原疾患のため: 1で、逆流防止術の適応とならないか困難とされており、6症例(75%)が先天性心疾患を有する症例であった。

#### D. 考察

小児難治性胃食道逆流症患者現状調査を行った結果、難治性GERDの定義に該当すると回答した症例数は81/3463(2.34%)であった。最終的に難治性GERDとして集計できたアンケート内容の解析から、真の難治性GERDと考えられるものは41症例であった。その症例の基礎疾患は食道閉鎖・重心・先天性心疾患が85.4%を占めていた。

#### E. 結論

今後、難病指定を目指すかどうかを含めて、今回行った全国アンケートの解析結果を参考にしながら、診断基準と重症度分類策定を視野に入れた具体的な議論を進める予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 川原央好: 六君子湯の上部消化管運動異常に対する生理学的効果 漢方と最新治療 28巻1号 Page77-83, 2019
- 2) 川原央好: 【境界領域の診療】外科的疾患 胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease:GERD) 小児内科51巻10号 Page1489-1492, 2019
- 3) Fukahori S, Kawahara H, Oyama T, Saito T, Shimono R, Tanaka A, Noda T, Hatori R, Fujino J, Yagi M; Japanese Pediatric Impedance Working Group (Japanese-PIG). Standard protocol devised by the Japanese Pediatric Impedance Working Group for combined multichannel intraluminal impedance-pH measurements in children. Surg Today. 2019 [Epub ahead of print]
- 4) Obata S, Ieiri S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M, Taguchi T. Nationwide survey of outcome in patients with extensive aganglionosis in Japan. Pediatr Surg Int. 2019 35(5):547-550.
- 5) Masui D, Fukahori S, Hashizume N, Ishii S, Yagi M. High-flow nasal cannula therapy for severe tracheomalacia associated with esophageal atresia. Pediatr Int. 2019 Oct;61(10):1060-1061.
- 6) Obata S, Ieiri S, Akiyama T, Urushihara N, Kawahara H, Kubota M, Kono M, Nirasawa Y, Honda S, Nio M,

Taguchi T.

The outcomes of transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease according to the mucosectomy-commencing points: A study based on the results of a nationwide survey in Japan. J Pediatr Surg. 2019 Dec;54(12):2546-2549.

### 2. 学会発表

- 1) 川原央好: 小児胃食道逆流症の診断に対する更なる工夫:食道インピーダンスpH検査の有用性 小児胃食道逆流症 これまでとこれから 第56回日本小児外科学会 福岡 2019.5.23-25
- 2) 升井大介, 深堀 優, 愛甲崇人, 坂本早希, 東館成希, 古賀義法, 橋詰直樹, 七種伸行, 石井信二, 八木 實, 田中芳明: 小児胃食道逆流症の診断に対する更なる工夫:食道インピーダンスpH検査の有用性 食道インピーダンスpH検査の有用性 術前後評価と今後の展望 第56回日本小児外科学会 福岡 2019.5.23-25
- 3) 深堀 優, 八木 実, 川原央好, 田口智章: 小児難治性食道逆流症の実態に関する全国アンケート調査 第46回日本小児栄養消化器肝臓学会 奈良 2019. 11.2-3
- 4) 高木祐吾, 橋詰直樹, 右田昌宏, 深堀 優: 特徴的な病歴より疑い診断に至った先天性食道狭窄症の2例第46回日本小児栄養消化器肝臓学会 奈良 2019. 11.2-3
- 5) 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2報) 第50回日本小児消化管機能研究会 金沢 2020.2.15

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