

胃食道逆流症および関連疾患の病態と治療

藤原 靖弘

Citation	大阪市医学会雑誌.
Issue Date	2016-12-25
Type	Journal Article
Textversion	Publisher
Right	© 大阪市医学会. © Osaka City Medical Association. Osaka City Medical Association. https://osakashi-igakukai.com/ .

Placed on: Osaka City University Repository

胃食道逆流症および関連疾患の病態と治療

藤 原 靖 弘

大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学

Pathogenesis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease and its Related Disease

Yasuhiro Fujiwara

(Department of Gastroenterology, Osaka City University, Graduate School of Medicine)

Abstract

I reviewed pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease and its related disease using our data. I described epidemiology, clinical characteristics of non-erosive reflux disease, esophageal epithelial defense, efficacy of treatment including multicenter trials, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma, extra-esophageal manifestations including asthma and sleep disturbances, and eosinophilic esophagitis. Finally, I proposed future plan in this research field.

要 約

胃食道逆流症とその関連疾患の病態と治療について、教室の成績を総説した。疫学、非びらん性逆流症の特徴、食道上皮防御機構、多施設共同研究を含む治療成績、パレット食道・食道腺癌、食道外症状、特に喘息と睡眠障害、好酸性食道炎について論じた。さらに今後の研究の展望について述べた。

1. はじめに

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease; GERD) は胃酸を含む胃内容物の食道への逆流により胸やけ・呑酸などの煩わしい逆流症状を呈する疾患であり、食道粘膜傷害を認めるびらん性 GERD (erosive reflux disease; ERD) と粘膜傷害を認めず症状のみを呈する非びらん性 GERD (non-erosive reflux disease; NERD) に分けられる¹⁾。近年、GERD はさらに幅広い疾患群として提唱され、パレット食道や食道腺癌、非心源性胸痛、喘息、慢性咳嗽、咽頭炎・咽頭痛、閉塞性無呼吸症候群、睡眠障害とも関連するとされる。本稿では GERD とその関連疾患に関する教室の研究成績をまとめて論じるとともに、今後の研究の展望について述べる。

2. GERD の疫学

GERD は欧米に多く、日本を含むアジアでは比較的少ない疾患とされていた。2001 年に行ったわれわれの疫学調査では 6035 人中、胸やけや呑酸といった定型的 GERD

症状の頻度は毎日 124 人 (2.1%)、週に 2 日以上 275 人 (4.6%)、月に 2 日以上 773 人 (12.8%)、それ以下の頻度 1490 人 (24.7%) であった²⁾。週に 2 以上の逆流症状の存在を GERD と定義したところ、GERD の有病率は 6.6% であった²⁾。リスク因子について解析したところ、男性では喫煙や中等量以上の飲酒が同定された³⁾。2008-9 年に実施した調査では、機能的消化管疾患とのオーバーラップについても検討した。2680 人中 GERD は 207 人 (7.7%) に認め、約半数に機能的ディスペプシアや過敏性腸症候群がオーバーラップしていた⁴⁾。GERD と機能的消化管疾患のオーバーラップ群では健康関連 QOL、特に身体的 QOL が低下しており⁴⁾、喫煙が関連因子であった⁵⁾。このような GERD と機能的消化管疾患のオーバーラップについては知覚過敏、消化管運動異常、精神的要因など様々な病態が複雑に関与している⁶⁾。しかしながら、このような単施設の疫学研究では本邦の GERD の特徴の一部を示しているに過ぎない。そこで、本邦で報告された GERD の疫学に関する論文 120 編を包括的に解析した⁷⁾。GERD の有病率

は1900年までは低かったが、1990年代後半より著明に増加していた。その原因として食生活の欧米化、*H. pylori* 感染率の低下、日本人の酸分泌能の亢進、疾患概念の普及などが挙げられた。日本人GERDの60%はNERDであり、残りのERDの中でもロサンゼルス分類Grade AやGrade Bのような軽症例が87%を占めていた。GERDに関連する因子として高齢、肥満、食道裂孔ヘルニアが挙げられるが、特に*H. pylori* 感染や萎縮性胃炎の存在は本邦のGERDに大きな影響を与えている。さらに、本邦独自の特徴として、健診などで偶然見つかる無症候性ERDや自然史、消化性潰瘍に合併するGERD、除菌との関連⁸⁾、高齢者GERDが挙げられる。GERDの有病率が高い疾患として、糖尿病、喘息、睡眠時無呼吸症候群が複数の研究で証明されているほか、われわれは非アルコール性脂肪性肝疾患でもGERDの頻度が高く、中性脂肪やコレステロール値と関連することを報告した⁹⁾。

3. NERDの特徴と病態

NERDとERDとは単に酸逆流の程度の違いのみならず、異なる病態が想定される。NERD 89人とERD 164人について臨床的特徴を比較検討したところ、NERDは女性、低体重、非喫煙、食道裂孔ヘルニア非合併、胃粘膜萎縮の程度と関連することが判明した¹⁰⁾。しかしながら、その後の様々な研究によりNERDのheterogeneityが指摘されている。すなわち、NERDは病的な逆流がなく、正常範囲の逆流に対して過敏反応を示す症例(過敏食道)や逆流の関連しない症例(機能的胸やけ)が含まれている。そこで、プロトンポンプ阻害薬(proton pump inhibitor; PPI)抵抗性NERDを対象に食道インピーダンスpHモニタリング法で病態を検討したところ、真のNERDと過敏性食道、機能的胸やけの鑑別ができて有用な検査法であることが明らかになった¹¹⁾。症状を伴う逆流は近位食道への逆流(proximal migration)が有意に多いこと¹¹⁾や酸逆流に関与する病態では基礎インピーダンス値が低値であることが判明した¹²⁾。一方、NERDは内視鏡的にGrade M (minimal change)を認めるが、その意義については不明な点が多い。Grade M 49例とGrade N(正常粘膜) 66例について比較検討したところ、Grade MではGrade Nに比較して病的な酸逆流の頻度が高く、逆流の程度を示す所見である可能性を報告した¹³⁾。その他の内視鏡所見として、われわれは食道胃接合部以外の部位に着目して、食道中部の血管構造を検討したところ、NERDではproximal migrationと食道中部の血管増生所見とが相関することを見出した¹⁴⁾。

4. 食道防御機構とその破綻

胃粘膜は細胞傷害性の強い酸に晒されているにもかかわらず、

巧妙な胃粘膜防御機構が存在するため、胃粘膜傷害はおきない。一方、食道においても弱いながら防御機構が存在することが報告されている。機能的食道上皮防御機構は細胞増殖、restitution、バッファー機能、イオントランスポーターなどが含まれ、組織の恒常性維持や傷害粘膜の修復に重要な役割を担っている¹⁵⁾。われわれはGERDにおいて*H. pylori* 感染が少ないことに着目し、ラット急性酸逆流性食道炎モデルを用いて*H. pylori* 培養上清液の食道上皮保護作用を検討した。しかしながら、培養上清液中には酸逆流に対して上皮保護作用を有する物質は存在していなかった¹⁶⁾。急性酸逆流性食道炎の治癒過程を検討すると、上皮細胞の増殖とともに基底細胞過形成と上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)の発現増加を認めた¹⁷⁾。慢性逆流性食道炎モデルにおいても上皮細胞増殖とともに、EGFR発現増加とそのリガンドであるtransforming growth factor- α の発現増加を確認した。このようにEGFを含む増殖因子が傷害粘膜の治癒に上皮細胞増殖刺激作用を介して中心的な役割を担っていることが判明した。ラットにおいてEGFの主要産生臓器である唾液腺を摘出したラットでは慢性酸逆流性食道炎が増悪すること¹⁹⁾、EGFはCa-カルモジュリンやPKCシグナルを介してNa⁺/H⁺ exchanger-1(NHE-1)を活性化し、酸曝露による細胞内pH低下に対して細胞内pHの回復や細胞生存率低下の改善作用を有すること¹⁹⁾、EGFがタイトジャンクション蛋白であるZO-1の発現を増強することにより、酸による食道上皮細胞抵抗の低下や上皮細胞間の透過性亢進を改善すること²⁰⁾を報告した。このようにEGFは細胞増殖刺激作用のみならず、NHE-1やZO-1を介して食道防御機構に作用していることが判明した。逆流性食道炎では炎症による防御機構の破綻がみられる。ラット逆流性食道炎では正常食道に比べてIL-1 β 、TNF- α 、MCP-1、MIP-1 α 、CINC-2 α などのサイトカイン発現が増加し、様々な炎症細胞浸潤や関連する接着分子発現の増加を認め、これらはPPIの投与により改善した²¹⁾。一方、炎症局所ではcyclooxygenase-2(COX-2)が誘導されprostaglandin E2(PGE2)が産生されることで知られている。ラット慢性逆流性食道炎でもCOX-2やmicrosomal PG synthase-1(mPGES-1)の発現増加、PGE2量増加、上皮細胞増殖が確認された。COX-2阻害薬投与により急性期病変は抑制されないが、慢性期病変を有意に抑制し、その機序として、COX-2、mPGES-1由来のPGE2がEP4受容体を介して上皮細胞増殖刺激や炎症細胞浸潤に関与することを証明した²²⁾。

5. GERDに対する治療

GERD治療の第一選択はPPIであることはガイドライン¹⁾で推奨されている。Fスケールは簡便でGERDの重

症度を反映し、治療効果判定にも有用な質問紙票であり²³⁾、Fスケールのスコアが低いとPPIに反応性が低いことを報告した^{24,25)}。GERDにおいては薬物治療に加えて様々な生活習慣改善が重要である。われわれは禁煙によるGERD症状改善効果を前向きに検討したところ、禁煙成功群では1年後のGERD症状改善率は43.1%と禁煙失敗群18.2%に比較して有意に良好であった²⁶⁾。多施設臨床試験ではrabeprazole 10 mg, 4週間投与でのGERD症状完全消失率はERD 55.4%に比較してNERD 35.8%と低かった²⁷⁾。しかし、famotidineとomeprazoleの比較試験では*H. pylori*陰性NERDではPPIの効果が高く、*H. pylori*陽性NERDではPPIとH2受容体拮抗薬はほぼ同等の効果であった。このことは本邦のNERDの特徴として挙げられる胃粘膜萎縮(*H. pylori*陽性患者)により酸分泌能が低下しているため、H2受容体拮抗薬でも十分効果が得られる可能性を示している。しかし、GERD治療におけるPPIの有効性は揺るぎないものであり、現状ではPPI抵抗性GERD、特にNERDに対する治療戦略が課題である。東アジア6か国の調査ではPPI抵抗性GERDに対して、韓国、フィリピン、タイではPPI用量増加を第一選択とするのに対して、日本、インドネシア、中国ではPPIと他剤との併用を第一選択とするアンケート結果は興味深い²⁹⁾。多施設臨床試験の結果ではPPIの用量を増量していくことにより症状が改善するという結果³⁰⁾とPPIと六君子湯を併用することが有効であるという結果を報告している³¹⁾。GERD診療ガイドライン2015では、標準用量PPIで症状の改善しない又は内視鏡的に粘膜傷害が治癒しない症例をPPI抵抗性GERDの定義し、PPI倍量を推奨、PPI変更またはPPIと漢方薬または消化管運動賦活薬との併用が提案している¹⁾。PPI間の胃酸分泌抑制効果の違いについては様々な検討が行われているが、健常ボランティアを対象としたrabeprazoleとesomeprazole投与のクロスオーバー試験では食後投与による2剤の胃酸分泌抑制効果はほぼ同等であることを報告した³²⁾。一方、PPI長期内服による合併症(肺炎、骨折、消化管感染症、カルチノイド、ミネラル吸収障害など)が危惧されているが¹⁾、小腸細菌過増殖症については議論が多い。ラクトコース水素呼吸試験を用いた検討では、PPI長期内服患者と非内服患者では小腸細菌過増殖症の有病率に有意差はなかった³³⁾。さて、本来GERDを根本的に治療するには逆流防止術が必要である。しかし、腹腔鏡下噴門形成術は熟練した外科医の技術が必要であることから¹⁾、過去に内視鏡治療が欧米で広く用いられるようになった。当科では内視鏡的噴門形成術(エンドシンチ[®])の第一例を経験し³⁴⁾、またラジオ波凝固療法(ストレッタ[®])の良好な治療成績を報告してきた³⁵⁾。しかし、現在ではデバイス入手が困難な状況となっている。

6. バレット食道・食道腺癌

バレット食道は慢性の胃食道逆流により食道重層扁平上皮が円柱上皮に置き換わった状態であり、食道腺癌の発生母地として重要である。本邦では食道の柵状血管下端を食道胃接合部(esophago-gastric junction; EGJ)とし、重層円柱上皮境界(squamo-columnar junction; SCJ)の間をバレット食道と内視鏡的に定義している。3 cm以上のバレット食道をLSBE, long segment Barrett's esophagus, 3 cm未満をSSBE, short segment Barrett's esophagusと分類できるが、東アジア6か国の調査ではLSBEは欧米と比較して極めて稀であったのに対して、SSBEは日本でのみ有病率が高かった。その理由は上述の定義によるものと考えられている³⁶⁾。われわれの検討でも、548人の上部消化管内視鏡検査を施行した症例中、SSBEは67例(12.2%)に認め、病的なgastro-esophageal flap valveと関連していた³⁷⁾。基礎的な研究では、空腹食道吻合によるラットバレット食道モデルを用いた検討により、バレット食道においてIL-4, IL-10, IL-13といったTh2サイトカインが増加していたこと、さらにバレット食道の腸上皮化生と関連するCDX-2の発現ピークよりIL-4が先に増加することから、初期の段階におけるIL-4の重要性を見出した³⁸⁾。しかし、バレット食道においてTh2系免疫応答を誘導するトリガーは不明であったことから、食道マイクロバイオームに着目して検討した。バレット食道の発生過程において、Clostridiumは増加し、Lactobacillalesは減少をみとめた。腸内細菌構成を変化させるレバミピドを投与すると、食道マイクロバイオーム構成を正常に近づける傾向を認めるとともに、バレット食道の発生率を1/3に減少させた³⁹⁾。以上より食道マイクロバイオームがバレット食道発生に何らかの役割を担うことが判明した。次に食道マイクロバイオームがバレット食道からの発癌に与える影響について検討した。抗生剤投与によりラット食道腺癌発生率は低下したが、有意ではなく、食道マイクロバイオーム変化を来す充分量の抗生剤でなかった可能性などが示唆された⁴⁰⁾。バレット食道由来の食道腺癌株を用いたin vitroの検討では、食道腺癌において強いperoxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ)発現とそのリガンドであるトログリタゾンやPGJ2がオルニチン脱炭酸酵素活性低下を介して細胞増殖抑制、細胞周期G1停止、アポトーシス誘導がみられことを確認した。PPAR- γ リガンドによる食道腺癌の抗腫瘍効果を初めて報告した⁴¹⁾。

7. GERDの食道外症候(喘息と睡眠障害)

GERDに関わる食道外症状・症候として様々なものが挙げられるが、喘息、咽頭痛、咳嗽、胸痛、睡眠障害は代表的なものである。喘息とGERDについて、われわれは

興味深い基礎研究を行った。ラットに慢性酸逆流性食道炎を作成するとともに卵白アルブミン (ovalbumin; OVA) 感作・吸入曝露を行い、喘息を誘導した。肺胞洗浄液を用いて検討したところ、喘息では細胞数とともに好酸球数増加、IL-5、IL-13 など Th2 サイトカイン増加がみられたが、逆流性食道炎を合併することにより好酸球数やサイトカイン濃度は更に増加し、このような増悪は PPI 前投与により廃絶された。酸逆流による喘息悪化の機序を基礎的に証明した研究として評価されている⁴²⁾。一方、GERD と睡眠障害は密接な関連があることが欧米から報告されている。134 人の GERD 患者 (うち 82 人の NERD 患者) についてピッツバーグ睡眠質問紙を用いて睡眠障害について検討したところ、70% (52.2%) に睡眠障害を認め、関連する因子は NERD であった (OR=2.18)⁴³⁾。また睡眠障害を合併する GERD 患者の方が合併しない患者に比べて GERD 症状が強いことが判明した。GERD 以外の患者と比較した研究でも同様に、睡眠障害は GERD 患者群で非 GERD 患者に比べて有意に高かった。さらに睡眠障害を有する患者では GERD の有無に関らず、うつや不安の頻度が高かったことから、うつや不安は GERD 患者の睡眠障害に特徴的でないことが判明した⁴⁴⁾。睡眠障害を有する患者では健康関連 QOL が妨げられていたが、特に GERD 群では身体的 QOL が妨げられており、日中の眠気の頻度が高かったことが特徴であった⁴⁴⁾。433 人の PPI 維持療法中の GERD 患者における検討では、222 人の患者が GERD 症状のコントロールが充分でなく、その関連因子として夜間症状 (OR=2.56)、日中眠気 (OR=1.64)、睡眠質低下 (OR=1.67) が挙げられたことから、睡眠障害は PPI 抵抗性とも関連することが判明した⁴⁵⁾。さて、このような GERD と睡眠障害はどのような機序が関連しているのだろうか? 一般には夜間の逆流により胸やけを自覚し、睡眠時相により入眠困難、中途覚醒、早期覚醒と繋がると考えられる。しかし、このような機序は全体の一部に過ぎない。大部分の夜間逆流は症状が伴わないパターンであり、短時間覚醒による睡眠断片化や覚醒のないためクリアランス低下によって ERD が重症化するパターンであった。一方、睡眠時間の短縮は食道粘膜知覚過敏を誘導し症状増悪因子としても働くことから、GERD と睡眠障害は相互関連にある^{46,47)}。夜間逆流がおこるためには一過性下部食道括約筋弛緩 (transient lower esophageal sphincter relaxation; TLESR) が必須であるが、TLESR は覚醒時におこることが以前より報告されている。17 人の GERD 患者について食道インピーダンス pH モニタリングと小型脳波計を用いて検討したところ、夜間逆流は 46% が睡眠覚醒時、23% が入眠前覚醒時、7% が早朝覚醒時であり、大半は覚醒時に起こっていたことが判明した。残りの 15% は NREM 睡眠期に、8% は REM 睡眠期に起こって

いた。夜間逆流の特徴として睡眠時の逆流は液体逆流が多く、proximal migration が少なかった。また覚醒エピソードの内、逆流関連は 11% に過ぎなかった⁴⁸⁾。この結果から、夜間逆流の起こる時相やその特徴が明らかとなったが、結局、睡眠障害が先か、GERD が先かは解決できない課題であった。ヒトでは様々な因子が睡眠障害と関連しているため、GERD と睡眠障害との直接的な関連性を証明するのは困難である。そこで、ラット逆流性食道炎モデルを用いて検討したところ、逆流性食道炎ラットでは明期 (ヒトでは夜間に相当) において NREM 睡眠時間の減少、覚醒時間の増加、NREM 睡眠の断片化、睡眠質の低下が確認された。さらに PPI を投与すると睡眠障害は改善し、PPI を中止すると再度睡眠障害が誘導されたことから、酸逆流が直接的に睡眠障害を惹起させることが判明した⁴⁹⁾。では、このような睡眠障害を伴う GERD 患者にはどのような治療が必要であろうか? 生活習慣改善、PPI、GABA_B アゴニスト、睡眠薬、逆流防止術などが挙げられるが、大規模なプラセボ対照比較試験において PPI の有効性が証明されている⁵⁰⁾。生活習慣については、就寝前の飲食禁止、頭位挙上、左側臥位が提案されている。われわれの検討では夕食から就寝前までの時間が短いほど (3 時間未満)、GERD のリスクが高くなることを報告しており⁵¹⁾、生活習慣の指導も重要と言える。われわれの行った臨床試験の成績として、rabeprazole 10 mg、8 週間投与は睡眠障害スコアや F スケールスコアを有意に改善すること⁴³⁾ や PPI 維持療法中で GERD 症状がコントロール不十分な症例に対して rabeprazole 10 mg の倍量分割投与を行うと GERD 症状の改善のみならず睡眠障害も改善することを報告した⁵⁰⁾。海外の報告では PPI は主観的睡眠障害を改善するが、客観的睡眠障害の指標は改善しないとされていた⁴⁵⁾。そこで、13 人の GERD 患者に esomeprazole 20 mg を 4 週間投与してアクティグラフを用いて客観的睡眠指標を検討したところ、PPI は GERD 症状改善に加えて、覚醒時間の減少、睡眠潜時の短縮、睡眠率の増加が認められたことから⁵¹⁾、客観的にも睡眠障害を改善することが期待できる。

8. 好酸球性食道炎

好酸球性食道炎 (eosinophilic esophagitis; EoE) は食物抗原に対する慢性のアレルギー性疾患であり、食物のつまり感、嚥下困難などの食道機能障害に基づく症状と生検にて食道上皮内好酸球浸潤が 15/HPF 以上認める症例と定義される。本邦では稀な疾患とされているが、当科では、31 歳女性、狭窄を伴う EoE の一例⁵²⁾ を経験して以来、症例を集積している。最近、EoE 類似病態を呈するが PPI が有効な症例があり、PPI 反応性食道好酸球浸潤 (PPI responsive esophageal eosinophilia; PPI-REE) と呼ばれ

ている。多施設共同研究の結果、上部消化管内視鏡検査を施行した13634例中、有意な好酸球浸潤は7例に認め、無症状の2例を除く5例に対してPPIと投与したところ、3例(0.02%)はPPIが有効なPPI-REE、2例(0.01%)がEoEであった⁵⁴⁾。実際の臨床ではGERDとの鑑別が重要であり、逆流性食道炎患者にEoEに特徴的とされる縦走溝や白斑のような内視鏡所見が見られることから注意が必要である⁵⁵⁾。有意な好酸球浸潤を来しても他疾患の除外が必要であり、当科の経験でも自己免疫性食道炎⁵⁶⁾や特殊なタイプとして下部限局型EoE⁵⁷⁾も見られる。病態としては様々なアレルギー機序が想定されるが、われわれはラット逆流性食道炎にOVA感作暴露モデルを用いて検討したところ、OVA感作暴露により食道局所の好酸球浸潤が増加し、Th2サイトカインの発現増加、RANTES増加を認めたことを報告している⁴²⁾。酸逆流による粘膜傷害が抗原侵入を容易にさせ、PPI-REEの病態がおこることを想定している。またアレルギーの機序について、好塩基球に着目して検討を行った。EoEやPPI-REEともに上皮内好塩基球数が増加し、thymic stromal lymphopoietinの発現増加もみられた。このような好塩基球浸潤増加はステロイド嚥下療法により改善したことから、喘息などと同様に、好塩基球がEoEにおいても重要な役割を担っていることが判明した⁵⁸⁾。

9. おわりに

当科で行ってきたGERDおよびその関連疾患の研究成果をまとめた。GERDは良性疾患で予後は良好である。多くはPPIで十分な効果が認められ、残された課題は少ないかもしれない。しかしながら、まだまだ様々な疑問点や解決すべき問題があり、今後の研究が必要である。

- ① GERDは今後増えるのか？また欧米のようにバレット食道～食道腺癌は増えるのか？むしろ食道胃接合部癌は増えるか？
- ② GERD症状はどのように起こるか？逆流=症状ではない。メカニズムが解明できればPPIが無効なNERD症例の治療につながる。
- ③ 真のNERDと過敏食道や機能性胸やけを区別する簡便なバイオマーカーはないか？
- ④ 食道上皮の傷害修復機序はもう十分に解明されているか？
- ⑤ PPI長期内服のリスクが指摘される中、日本人に必要な適切な胃酸のコントロール方法は？新しいクラスの酸分泌抑制薬であるpotassium channel acid blockerのPPI抵抗性GERDの治療戦略における位置づけは？
- ⑥ デバイスを欧米に頼るのではなく、画期的なGERD内視鏡治療を本邦から発信すべきである。
- ⑦ なぜ慢性の胃食道逆流の一部の患者がバレット食道にな

るのか？LSBE, SSBE, ERDの発症を規定する因子があるはずである。

- ⑧ なぜ食道への逆流が他の臓器に影響を及ぼすのか？特に睡眠障害は様々な消化管疾患(機能性消化管疾患)に影響しているはずである。
- ⑨ GERD関連疾患で何か重要な内視鏡所見を見逃していないか？
- ⑩ PPI-REEはGERDの一亜型なのか？

文 献

- 1) Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:751-767.
- 2) Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:26-29.
- 3) Watanabe Y, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastroesophageal reflux disease in Japanese men. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:807-811.
- 4) Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1151-1156.
- 5) Fujiwara Y, Kubo M, Kohata Y, et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern Med* 2011;50:2443-2447.
- 6) Fujiwara Y, Arakawa T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:447-457.
- 7) Fujiwara Y, Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* 2009;44:518-534.
- 8) Yamamori K, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease in Japanese patients with peptic ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:107-111.
- 9) Fujikawa Y, Tominaga K, Fujii H, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with serum levels of triglyceride and cholesterol but not simple visceral obesity. *Digestion* 2012;86:228-237.
- 10) Fujiwara Y, Higuchi K, Shiba M, et al. Differences in clinical characteristics between patients with endoscopy-negative reflux disease and erosive esophagitis in Japan. *Am J Gastroenterol* 2005;100:754-758.
- 11) Kohata Y, Fujiwara Y, Machida H, et al. Pathogenesis of proton-pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease according to multichannel intraluminal

- impedance-pH monitoring. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:58-62.
- 12) Kohata Y, Fujiwara Y, Yamagami H, et al. Usefulness of baseline impedance in patients with proton pump inhibitor-refractory nonerosive reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:36-40.
 - 13) Joh T, Miwa H, Higuchi K, et al. Validity of endoscopic classification for nonerosive reflux disease. *J Gastroenterol* 2007;42:444-449.
 - 14) Fujiwara Y, Kohata Y, Tanigawa T, et al. Associations between endoscopic findings and functional assessment via multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitors. *Esophagus* 2015;12:244-250.
 - 15) Fujiwara Y, Higuchi K, Tominaga K, et al. Functional oesophageal epithelial defense against acid. *Inflammopharmacology* 2005;13:1-13.
 - 16) Fujiwara Y, Higuchi K, Tominaga K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* culture supernatant on acute reflux esophagitis in a rat model. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1611-1615.
 - 17) Fujiwara Y, Higuchi K, Takashima T, et al. Increased expression of epidermal growth factor receptors in basal cell hyperplasia of the esophagus after acid reflux esophagitis in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:52-58.
 - 18) Fujiwara Y, Higuchi K, Hamaguchi M, et al. Increased expression of transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptors in rat chronic reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:521-527.
 - 19) Fujiwara Y, Higuchi K, Takashima T, et al. Roles of epidermal growth factor and Na⁺/H⁺ exchanger-1 in esophageal epithelial defense against acid-induced injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G665-673.
 - 20) Okuyama M, Fujiwara Y, Tanigawa T, et al. Roles of ZO-1 and epidermal growth factor in esophageal epithelial defense against acid. *Digestion* 2007;75:135-141.
 - 21) Hamaguchi M, Fujiwara Y, Takashima T, et al. Increased expression of cytokines and adhesion molecules in rat chronic esophagitis. *Digestion* 2003;68:189-197.
 - 22) Hayakawa T, Fujiwara Y, Hamaguchi M, et al. Roles of cyclooxygenase 2 and microsomal prostaglandin E synthase 1 in rat acid reflux oesophagitis. *Gut* 2006;55:450-456.
 - 23) Danjo A, Yamaguchi K, Fujimoto K, et al. Comparison of endoscopic findings with symptoms assessment systems (FSSG and QUEST) for gastroesophageal reflux disease in Japanese centers. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:633-638.
 - 24) Komatsu-Tanaka M, Iwakiri R, Fujimoto K, et al. Clinical symptoms of FSSG in gastroesophageal reflux disease are critical for PPI treatment: Japanese multi-centers with 185 patients. *Dig Endosc* 2012;24:407-411.
 - 25) Akutagawa K, Iwakiri R, Hara M, et al. Risk factors for low response to proton-pump inhibitor treatment in reflux esophagitis and non-erosive reflux disease evaluated by the frequency scale for the symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Esophagus* 2015;12:225-232.
 - 26) Kohata Y, Fujiwara Y, Watanabe T, et al. Long-term benefits of smoking cessation on gastroesophageal reflux disease and health-related quality of life. *PLoS One* 2016;11:e0147860.
 - 27) Miwa H, Sasaki T, Furuta T, et al. Efficacy of rabeprazole on heartburn symptom resolution in patients with non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease: a multicenter study from Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:69-77.
 - 28) Fujiwara Y, Higuchi K, Nebiki H, et al. Famotidine vs. omeprazole: a prospective randomized multicentre trial to determine efficacy in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:10-18.
 - 29) Fujiwara Y, Takahashi S, Arakawa T, et al. A 2008 questionnaire-based survey of gastroesophageal reflux disease and related diseases by physicians in East Asian countries. *Digestion* 2009;80:119-128.
 - 30) Furuta T, Shimatani T, Sugimoto M, et al. Investigation of pretreatment prediction of proton pump inhibitor (PPI)-resistant patients with gastroesophageal reflux disease and the dose escalation challenge of PPIs-TORNADO study. *J Gastroenterol* 2011;46:1273-1283.
 - 31) Tominaga K, Iwakiri R, Fujimoto K, et al. Rikkunshito improves symptoms in PPI-refractory GERD patients: a prospective, randomized, multicenter trial in Japan. *J Gastroenterol* 2012;47:284-292.
 - 32) Furuta K, Kohata Y, Fujiwara Y, et al. Intra-gastric pH following single oral administrations of rabeprazole and esomeprazole: double-blind cross-over comparison. *J Clin Biochem Nutr* 2014;55:178-183.
 - 33) Fujiwara Y, Watanabe T, Muraki M, et al. Association between chronic use of proton pump inhibitors and small- intestinal bacterial overgrowth assessed using lactulose hydrogen breath tests. *Hepatogastroenterology* 2015;62:268-272.
 - 34) Higuchi K, Shiba M, Okazaki H, et al. Four-year follow-up of the first case of gastroesophageal reflux disease treated with endoluminal gastroplication in Japan. *J Gastroenterol* 2007;42:325-326.
 - 35) Higuchi K, Fujiwara Y, Okazaki H, et al. Feasibility, safety, and efficacy of the Stretta procedure in Japanese patients with gastroesophageal reflux disease: first report from Asia. *J Gastroenterol* 2007;42:205-210.
 - 36) Ishimura N, Amano Y, Sollano JD, et al. Questionnaire-based survey conducted in 2011 concerning endoscopic

- management of Barrett's esophagus in East Asian countries. *Digestion* 2012;86:136-146.
- 37) Fujiwara Y, Higuchi K, Shiba M, et al. Association between gastroesophageal flap valve, reflux esophagitis, Barrett's epithelium, and atrophic gastritis assessed by endoscopy in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2003; 38:533-539.
- 38) Kohata Y, Fujiwara Y, Machida H, et al. Role of Th-2 cytokines in the development of Barrett's esophagus in rats. *J Gastroenterol* 2011;46:883-893.
- 39) Kohata Y, Nakahara K, Tanigawa T, et al. Rebamipide alters the esophageal microbiome and reduces the incidence of Barrett's esophagus in a rat model. *Dig Dis Sci* 2015;60:2654-2661.
- 40) Sawada A, Fujiwara Y, Nagami Y, et al. Alteration of esophageal microbiome by antibiotic treatment does not affect incidence of rat esophageal adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2016;61:3161-3168.
- 41) Takashima T, Fujiwara Y, Higuchi K, et al. PPAR- γ ligands inhibit growth of human esophageal adenocarcinoma cells through induction of apoptosis, cell cycle arrest and reduction of ornithine decarboxylase activity. *Int J Oncol* 2001;19:465-471.
- 42) Sugawa T, Fujiwara Y, Yamagami H, et al. A novel rat model to determine interaction between reflux oesophagitis and bronchial asthma. *Gut* 2008;57:575-581.
- 43) Fujiwara Y, Kohata Y, Kaji M, et al. Sleep dysfunction in Japanese patients with gastroesophageal reflux disease: prevalence, risk factors, and efficacy of rabeprazole. *Digestion* 2010;81:135-41.
- 44) Iwakura N, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Characteristics of sleep disturbances in patients with gastroesophageal reflux disease. *Intern Med* 2016;55:1511-1517.
- 45) Fujiwara Y, Habu Y, Ashida K, et al. Sleep disturbances and refractory gastroesophageal reflux disease symptoms in patients receiving once-daily proton pump inhibitors and efficacy of twice-daily rabeprazole treatment. *Digestion* 2013;88:145-152.
- 46) Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep disturbances. *J Gastroenterol* 2012; 47:760-769.
- 47) 藤原靖弘, 平本慶子, 朴 成華ほか. 夜間逆流と睡眠との関連. *日本消化器病学会雑誌* 2013;110:965-970.
- 48) Fujiwara Y, Kohata Y, Nakahara K, et al. Characteristics of nighttime reflux assessed using multichannel intraluminal impedance pH monitoring and a portable electroencephalograph. *Dis Esophagus* 2016;29:278-284.
- 49) Nakahara K, Fujiwara Y, Tsukahara T, et al. Acid reflux directly causes sleep disturbances in rat with chronic esophagitis. *PLoS One* 2014;9:e106969.
- 50) Fujiwara Y, Arakawa T, Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42: 57-70.
- 51) Fujiwara Y, Machida A, Watanabe Y, et al. Association between dinner-to-bed time and gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2633-2636.
- 52) Hiramoto K, Fujiwara Y, Ochi M, et al. Effects of esomeprazole on sleep in patients with gastroesophageal reflux disease as assessed on actigraphy. *Intern Med* 2015;54:559-565.
- 53) 藤原靖弘, 村木基子, 木幡幸恵ほか. フルチカゾン嚥下療法が有効であった狭窄を伴う好酸球性食道炎の1例. *Gastroenterological Endoscopy* 2011;53:3523-3528.
- 54) Fujiwara Y, Sugawa T, Tanaka F, T et al. A multicenter study on the prevalence of eosinophilic esophagitis and PPI-responsive esophageal eosinophilic infiltration. *Intern Med* 2012;51:3235-3239.
- 55) Fujiwara Y, Tanigawa T, Yamagami H, et al. Eosinophilic esophagitis-like endoscopic findings in patients with erosive esophagitis. *Esophagus* 2013;10:199-204.
- 56) Kohata Y, Fujiwara Y, Kato K, et al. Successful treatment of betamethasone syrup on autoimmune esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:451-453.
- 57) 藤原靖弘, 岩倉成華, 橋本 篤ほか. プロトンポンプ阻害薬が有効であった下部限局型好酸球性食道炎の一例. *Gastroenterological Endoscopy* 2015;57:2436-2440.
- 58) Iwakura N, Fujiwara Y, Tanaka F, et al. Basophil infiltration in eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:776-784.