

連 載

睡眠障害と関連した心・身疾患の豆知識 第10回

胃食道酸逆流症(GERD)と睡眠

鈴木 雅明

監修：井上 雄一

(東京医科大学睡眠学講座/(医社)絹和会 睡眠総合ケアクリニック代々木)

胃食道酸逆流症(GERD)と睡眠

鈴木 雅明*

はじめに

胃食道酸逆流症(gastroesophageal reflux disease : GERD)は、食道内への胃酸逆流により食道粘膜のびらん性病変、胸焼けや呑酸などの臨床症状が生じる病態である。GERDは内視鏡所見にて粘膜障害やびらんを伴う逆流性食道炎(reflux esophagitis : RE)と、内視鏡所見を伴わない非びらん性逆流症(non-erosive reflux disease : NERD)とを包括する¹⁾。喘息、慢性咳嗽、咽頭炎、非心臓性胸痛などの食道外症状を呈する逆流は食道外逆流(extraesophageal reflux : ER)と呼ばれ、中でも咽頭痛、慢性咳嗽、嗝声、またはのどの圧迫感(globus sensation)を訴える咽喉頭酸逆流症(laryngopharyngeal reflux disease : LPRD)は、GERDと独立した疾患扱いとなる。これらの症状は食道胃接合部の下部食道括約筋(lower esophageal sphincter)の一過性弛緩(transient lower esophageal sphincter relaxation)によって生じるとされ、睡眠障害との関連が注目されている。

本稿では、これら酸逆流の睡眠障害および閉塞性睡眠時無呼吸症(obstructive sleep apnea : OSA)の病態について概説する。

睡眠関連胃食道逆流症の頻度

睡眠障害国際分類第3版(International Classification of Sleep Disorders 3rd : ICSD-3)では睡眠関連胃食道逆流症(sleep related gastroesophageal reflux)が単独の睡眠障害として確立されている²⁾。

睡眠中に胸やけや逆流症状などがあれば診断可能であり、ICSD-2と比較し一般的な病態としてとらえられるようになってきた。この睡眠関連胃食道逆流症は、後述の如くOSAと関連し得るものの、OSAとは別の疾患概念である。

いくつかの疫学データによると、酸逆流症患者における睡眠障害発症の頻度は、コントロール群との相対危険比で表すと1.25~3.2倍となる³⁻⁶⁾。最近のわが国の9,643例を対象としたコホート研究であるNagahama studyによると、FSSG(frequency scale for the symptoms of GERD)スコアが睡眠時間の短さを説明する独立因子として選択され、酸逆流による睡眠障害が示唆されている⁷⁾。

酸逆流メカニズムにおける最近のトピックス

従来、胸やけは酸やペプシンなどの侵害性刺激が食道粘膜内を拡散して食道粘膜深層の侵害受容体を直接的に活性化し、その信号が中枢へと伝えられて症状を感じると考えられてきた(しみこみ説)。一方で、炎症性メディエータを介した自己免疫学的な機序にて間接的に粘膜障害を生じさせているという説が注目されてきている。食道粘膜障害が引き起こされる以前に、食道粘膜上皮から分泌されるインターロイキン(IL)-8やIL-1 β を介した神経免疫学的な機序によって食道粘膜障害が生じ、組織内にリンパ球やマクロファージなどの免疫担当細胞の浸潤が認められることが示されている^{8,9)}。また炎症性サイトカインであるIL-33、上皮から産生される炎症性メディエータであるプロスタグランジンE₂(PGE₂)が食道粘膜の炎症惹起に関連していることが報告されている^{10,11)}。

*すずき まさあき：帝京大学ちば総合医療センター 耳鼻咽喉科

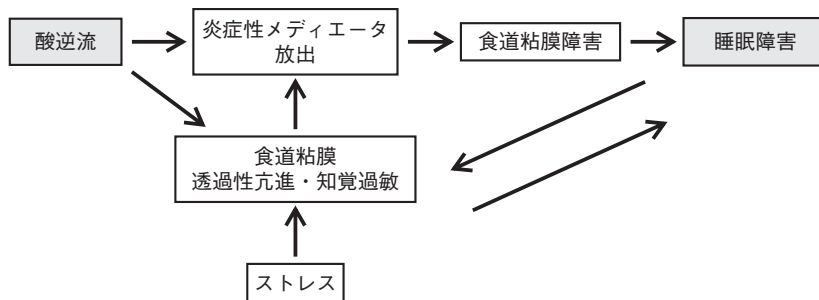


図1 食道粘膜病態と睡眠障害の関連

逆流した酸が直接粘膜に傷害を来す「しみこみ説」のみならず、炎症性メディエータを介した自己免疫機序により間接的に粘膜障害を生じさせている説が注目されている。食道粘膜知覚過敏、透過性亢進は食道粘膜障害を促進し、自発覚醒反応を生じさせ、中途覚醒や早朝覚醒を引き起こし、睡眠障害へと導かれる。一方、睡眠障害をはじめとするストレスは食道粘膜知覚過敏を増悪させている。酸逆流と睡眠障害は相互に影響を及ぼし合っている。

GERD患者では血管作動性腸管ペプチド(vasoactive intestinal peptide:VIP)神経が増加しており、酸逆流時の自律神経求心性線維を介した炎症反応が存在することが、免疫組織学的研究により示されている¹²⁾。NERD患者においても典型的な胸やけを感じ、その症状はRE患者と同様に強いことが、この免疫機序の関与を裏づけていると考えられている。

また、RE患者のみでなくNERD患者においても食道粘膜透過性が亢進しており、そのため侵害刺激が食道上皮と接触し、粘膜上皮からの炎症性メディエータの放出が促進されていると考えられている。さらには、酸逆流病態は深く食道粘膜知覚過敏が関連し、知覚過敏の亢進により上皮からの炎症性メディエータの放出が促進されていると考えられている。NERD患者では酸に対する感受性が亢進していることが食道内酸還流試験によって示されおり、NERD患者では弱酸でも逆流を強く感じていることがわかってきている¹³⁾。この知覚過敏は酸、胆汁酸、ペプシンなどによる酸感受性受容体への刺激の繰り返しにより亢進されるのであるが、加えてストレス自体が促進している可能性が報告されている¹⁴⁾。加えてストレスは食道粘膜知覚過敏のみでなく、粘膜透過性亢進を誘発している可能性も指摘されている¹⁵⁾。

以上のように、酸逆流は多因子が組み合わさって症状が発現していると考えられ、そのメカニズムは複雑で一元的ではない(図1)。

酸逆流が睡眠障害に及ぼす機序

われわれは酸逆流患者において、夜間に自発性覚醒反応(spontaneous arousal)が生じていることを報告した¹⁶⁾。また、Dickmanらによって下部食道括約筋の一過性弛緩は、ステージ2睡眠中に逆流が一番多く生じ、食道内の酸性化されている時間の長さが睡眠障害と関係していると報告されている¹⁷⁾。深睡眠に入らない段階で下部食道括約筋の一過性弛緩が発生し胃酸逆流が生じるため、睡眠が分断化され睡眠障害が生じる。また粘膜透過性、食道粘膜透過性を亢進させているストレスも睡眠障害を助長させていると考えられる。一方で、興味深いことに、睡眠障害を伴うGERD患者群において、酸に対する食道知覚過敏は亢進しており、睡眠障害を来している酸逆流患者は迷走神経を介した食道粘膜知覚が過敏となる可能性が示されている¹⁸⁾。睡眠障害が食道粘膜障害の増悪に関与する可能性を示唆しており、酸逆流と睡眠障害は相互に影響を及ぼし合っているといえる。

なお、酸逆流によって放出される炎症性メディエータが直接視床下部を中心とした睡眠覚醒中枢に影響を与えているかどうかについては、将来の課題と思われる。

覚醒反応は迷走神経知覚線維を経路として生じる嚥下反応や唾液分泌を亢進させ、休止状態の臓器機能を活動化させる。そのため食道クリアランスは促進し、逆流に対して食道粘膜を防御するよ

う作用する。一方で、自発性覚醒反応が乏しい場合、嚥下反応、唾液分泌、食道蠕動波、食道知覚反応は低下している。生体の防御的作用が弱まり、逆流による食道酸曝露時間は延長し、その結果、食道粘膜障害は増悪する¹⁹⁾。食道内に酸を注入しクリアランス時間を検討した研究では、覚醒時と比較してノンレム(NREM)睡眠期、レム(REM)睡眠期ともに食道クリアランス時間は有意に延長していた。また、アクチグラフを用いた検討では仰臥位睡眠時では立位や仰臥位覚醒時と比較し、逆流が少ないことが報告されている²⁰⁾。

さらに、軽症RE(ロサンゼルス分類 grade A, B)では日中の逆流が主体であるのに対し、重症RE(grade C, D)では夜間の逆流が多いことが明らかにされている²¹⁾。覚醒時は逆流回数が多いのに対し、睡眠中の逆流回数は少ないものの食道酸曝露時間は延長するため、逆流性食道炎は重症化しやすくなると考えられている。なお、ゾルピデムなどの非ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬はGABA_A受容体と結合し、酸逆流による覚醒反応を抑制して、酸逆流イベントを増悪させると報告されているので注意したい²²⁾。

自律神経系との関連について

消化管は中枢を起始核とする交感神経、副交感神経、および壁内神経系によって複雑に調節されており、自律神経がその病態に果たす役割は大きい。食道の収縮にはコリン作動性神経が作用し、弛緩には一酸化窒素(nitric oxide: NO)作動性神経が重要な役割を果たしている。下部食道括約筋は迷走神経によりコントロールされており、GERDやRE患者の一部には迷走神経副交感神経系(vagal parasympathetic pathways)における自律神経系(autonomic nervous system)機能低下が存在し、そのため下部食道括約筋の圧低下が生じていると考えられている²³⁾。前述の如くGERD患者ではVIP神経が増加し、自律神経求心性線維を介した炎症反応が存在することが示されている¹²⁾。

酸逆流患者ではこの迷走神経副交感神経系や内臓における交感神経系を介して自律神経性覚醒(autonomic arousals: 心拍数・血圧などの自律神経パラメータの一過性変化)を生じさせ、呼吸に

対する心拍反応に障害を与え、心拍数上昇や末梢血管収縮を生じさせる²⁴⁾。この自律神経性覚醒は、副交感神経のゆらぎ、および交感神経との相互作用など自律神経系調節に影響を与えるのみならず、視床下部下垂体副腎系(hypothalamic pituitary adrenal axis)を含めた神経内分泌システムとも関連し得る。このことは酸逆流患者に喘息や糖尿病性ニューロパチーの合併が多いこととも関連するとされる²⁵⁾。この自律神経性覚醒は、皮質覚醒反応を伴わなくても睡眠の質の低下・睡眠パターンの変化をもたらし、睡眠障害へとつながり得る。

酸逆流とOSA

OSA症例において酸逆流合併例は多くみられるが、閉塞性呼吸イベントのすべてに酸逆流イベントが出現するわけではなく、または酸逆流イベントのすべてに閉塞性呼吸イベントが出現するわけではない²⁶⁻³⁰⁾。われわれのPSG下2点式pHセンサーによる研究において、軽症・中等症OSAにおいては閉塞性呼吸イベントとは関係ない酸逆流イベントを多く認めた一方、重症OSAにおいては閉塞性呼吸イベントと酸逆流イベントはリンクしている傾向を認めた¹⁶⁾。KuribayashiはOSAに酸逆流を合併している症例について食道胃接合部圧を計測し、下部食道括約筋の一過性弛緩をPSG下にインピーダンス法(multichannel intraluminal impedance monitoring)を同時計測して、胸腔内圧が陰圧化しても食道胃接合部の内圧が上昇することを見出した³¹⁾。このことは逆流防止機構が作動していることを示しており、食道内逆流は閉塞性呼吸イベントによる胸腔内圧の陰圧によるのではなく、下部食道括約筋の一過性弛緩そのものにより生じていることが直接的に証明されたといえる。またMorseの報告では、OSAはGERDの重症度に影響されないこと、肥満や加齢がOSAの関連因子であり、GERDとOSAの関連について共通する危険因子の影響が大きいとしている³²⁾。さらに最近、多変量解析にて酸逆流イベントを説明する因子としてbody mass index(BMI)は選択されたものの、AHIは選択されなかったと報告されている³³⁾。

このように、OSAによる胸腔内圧の陰圧化が夜間酸逆流を引き起こしているという直接的な関

連は、現在では否定的となってきた。ただし、横隔膜の上下で行われる夜間の胸腔内圧の変化が長期間にわたると、横隔膜食道靭帯の非可逆性の構造変化をもたらす、下部食道括約筋の収縮力の低下につながることから³⁴⁾、OSAによる長期間の靭帯の疲労が酸逆流症を来しやすくするというメカニズムは存在し得ると考えられる。

酸逆流診断 up to date

日常臨床において自己記入式アンケートである FSSG や QUEST (quality of life and utility evaluation survey technology) は GERD スクリーニングとして有効である。アンケートによる酸逆流症の有病率は 17.9~44.1% とされる¹⁾。一方、われわれが FSSG 問診表にて 10 点以上 (8 点以上で陽性) の酸逆流疑い患者に対して pH モニタリングを行ったところ、2 割 (16/77) の患者は酸逆流が否定された結果であった¹⁶⁾。自己記入式アンケートのみでは感度および特異度が低く、両者とも平均 70% 前後とされているため、逆流症には内視鏡、pH モニタリング、もしくはインピーダンス法などの病態生理学的な客観的診断法が求められる^{1, 35)}。インピーダンス法を用いれば、2 点間の電流の抵抗値 (インピーダンス) を測定することにより、逆流内容の性状 (液体、気体、あるいはその混合物) を判別し、酸逆流なのか非酸逆流なのかが検知できる³⁵⁾。また、下部食道括約筋の一過性弛緩の診断は従来食道内圧法が行われていたが、high-resolution manometry (HRM) は内圧カテーテルに多数の微小トランスデューサが連続して装着されているため、食道両端の括約筋を含めた食道全体部の運動機能の同時測定が可能となっている³⁶⁾。

おわりに

酸逆流による食道粘膜炎症により睡眠障害を来し、睡眠障害が食道粘膜知覚過敏を亢進させているという相互作用があり、両者は密接な関係がある。酸逆流と OSA は肥満や生活習慣など相互に共通する背景をもつ。酸逆流、睡眠障害および OSA のそれぞれの頻度は高く、これらの関係を念頭において診療を行う必要がある。今後、酸逆流と睡眠障害の病態にかかわる研究には、インピ

ーダンス法や HRM などの最新の生理学的手法が必要となろう。

謝辞：ご助言賜りました兵庫大学消化管科教授 三輪洋人先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本消化器病学会胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン委員会：胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン，南江堂，東京，2015。
- 2) American Academy of Sleep Medicine：The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2014。
- 3) Jansson C et al：A population-based study showing an association between gastroesophageal reflux disease and sleep problems. Clin Gastroenterol Hepatol 2009；7：960-965。
- 4) Mody R et al：Effects of gastroesophageal reflux disease on sleep and outcomes. Clin Gastroenterol Hepatol 2009；7：953-959。
- 5) Hungin AP et al：Systematic review：frequency and reasons for consultation for gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 2009；30：331-342。
- 6) Chen MJ et al：Gastroesophageal reflux disease and sleep quality in a Chinese population. J Formos Med Assoc 2009；108：53-60。
- 7) Murase K et al：Gastroesophageal reflux disease symptoms and dietary behaviors are significant correlates of short sleep duration in the general population：The Nagahama study. Sleep 2014；37：1809-1815。
- 8) Souza RF et al：Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. Gastroenterology 2009；137：1776-1784。
- 9) Shan J et al：Acidic deoxycholic acid and chenodeoxycholic acid induce interleukin-8 production through p38 mitogen-activated protein kinase and protein kinase A in a squamous epithelial model. J Gastroenterol Hepatol 2013；28：823-828。
- 10) Shan J et al：Epithelial-derived IL-33 aggravates inflammation in the pathogenesis of reflux esophagitis. J Gastroenterol 2015；50：414-423。
- 11) Kondo T et al：Prostaglandin E₂ mediates acid-induced heart-burn in healthy volunteers. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2013；304：G568-G573。
- 12) Newton M et al：Oesophageal epithelial innerva-

- tion in health and reflux oesophagitis. *Gut* 1999 ; **44** : 317–322.
- 13) Nagahara A et al : Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastro-oesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006 ; **40** : 891–895.
 - 14) Bradley LA et al : The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux : the influence of psychological factors. *Am J Gastroenterol* 1993 ; **88** : 11–19.
 - 15) Vanuytsel T et al : Psychological stress and corticotrophin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014 ; **63** : 1293–1299.
 - 16) Suzuki M et al : Arousals in obstructive sleep apnea patients with laryngopharyngeal and gastro-oesophageal reflux. *Sleep Med* 2010 ; **11** : 356–360.
 - 17) Dickman R et al : Relationships between sleep quality and pH monitoring findings in persons with gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med* 2007 ; **3** : 505–513.
 - 18) Schey R et al : Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007 ; **133** : 1787–1795.
 - 19) Fass R : Effect of gastroesophageal reflux disease on sleep. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; **25** : S41–S44.
 - 20) Poh CH et al : Reassessment of the principal characteristic of gastroesophageal reflux during the recumbent period using integrated actigraphy-acquired information. *Am J Gastroenterol* 2010 ; **105** : 1024–1031.
 - 21) Adachi K et al : Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 ; **16** : 1191–1196.
 - 22) Gagliardi GS et al : Effect of zolpidem on the sleep arousal response to nocturnal esophageal acid exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; **7** : 948–952.
 - 23) Manabe N et al : Autonomic nerve dysfunction is closely associated with the abnormalities of esophageal motility in reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2003 ; **38** : 159–163.
 - 24) Lee YC et al : Heart rate variability in patients with different manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Auton Neurosci* 2004 ; **116** : 39–45.
 - 25) Fujiwara Y et al : Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* 2009 ; **44** : 519–534.
 - 26) Shoenut JP et al : Effect of severe gastro-oesophageal reflux on sleep stage in patients with aperistaltic esophagus. *Dig Dis Sci* 1996 ; **41** : 372–376.
 - 27) Berg S et al : Acidification of distal esophagus and sleep related breathing disturbances. *Chest* 2004 ; **125** : 2101–2106.
 - 28) Öztürk Ö et al : Variables affecting the occurrence of gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004 ; **261** : 229–232.
 - 29) Penzel T et al : Arousals in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnoea. *Eur Respir J* 1999 ; **14** : 1266–1270.
 - 30) Yang YX et al : Gastroesophageal reflux and sleep events in obstructive sleep apnea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; **25** : 1017–1023.
 - 31) Kuribayashi S et al : Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pressure changes act to prevent gastroesophageal and esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2010 ; **137** : 769–776.
 - 32) Morse CA et al : Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; **2** : 761–768.
 - 33) Shepherd K et al : Mechanism of gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea : Airway obstruction or obesity? *J Clin Sleep Med* 2016 ; **12** : 87–94.
 - 34) Demeter P et al : The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *Gastroenterol* 2004 ; **39** : 815–820.
 - 35) Sifrim D et al : Gastro-oesophageal reflux monitoring : review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004 ; **53** : 1024–1031.
 - 36) Kahrilas PJ et al : The Chicago classification esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015 ; **27** : 160–174.