

GERD最近の治療

島根大学医学部 消化器・肝臓内科学 木下芳一

はじめに

逆流症 (GERD: gastro esophageal reflux disease) とは胃内容物が食道に逆流し長時間にわたって停滞するためにおこる種々の症状や傷害を総称したものである。逆流症でおこる症状としては食道に由来すると考えられている胸焼け、呑酸、嚥下障害、胸痛等の症状と、食道以外の臓器に由来すると考えられる慢性咳、喘息様症状、肺炎、咽喉頭部異常感、喉頭肉芽腫、中耳炎等の症状に分けることができる。胸焼けや呑酸の定型的食道症状があれば症状だけでも逆流症と診断することは可能であるが、非定型症状のみの場合には、内視鏡検査を中心とする種々の検索が必要となる。

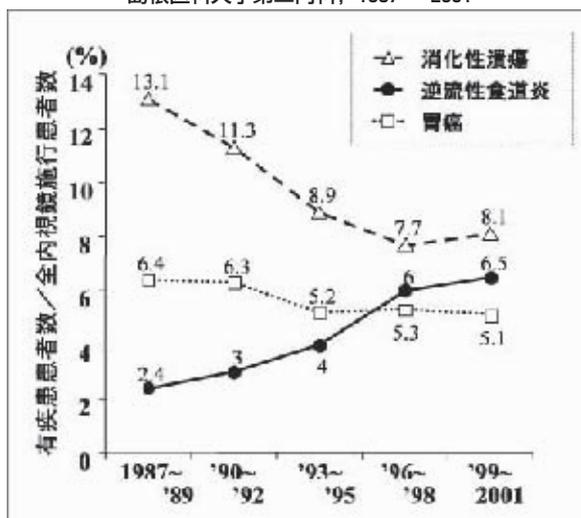
逆流症例に内視鏡検査をおこなうと、一部の例では下部食道に mucosal break と呼ばれる潰瘍やびらんを認めるが、残りの例では食道粘膜に異常をみつけることができない。mucosal break を有する例を erosive esophagitis (EE) と呼び、mucosal break を有しないものを non-endoscopic gastroesophageal reflux disease

(NERD) と呼ぶことが多い。EE 例でも NERD 例でも自覚症状がある場合には症状のために QOL の低下がおこり治療の対象となる。また mucosal break が大きく、食道の横軸方向へ進展している grade の高い EE の場合は狭窄、穿孔、出血、バレット上皮の形成等の合併症がおこりやすいと考えられており、自覚症状が軽微であっても治療対象となる。

GERD 例増加の原因

GERD は最近20年間ぐらいの間に日本でもその頻度が増加してきていると考えられている (図1)。増加の原因は Helicobacter pylori (H. pylori)

(図1) 内視鏡症例における逆流性食道炎の発見率の年代別推移
島根医科大学第二内科, 1987～2001



感染陽性の日本人が若い年齢層を中心に減少しており、この減少が胃粘膜萎縮と萎縮に起因する胃酸分泌の低下を抑制していることが最大の原因となっている。その他に日本人の食事の欧米化も GERD 増加の原因となっている。日本では最近蛋白摂取、脂肪摂取量が増加し、 ω 3系の脂肪酸を含む海産魚類の摂取量は減少を続けている。蛋白摂取の増加は胃酸分泌を増加させ、一方、 ω 系の脂肪酸を含む魚油は胃酸分泌を抑制することが知られている。したがって高蛋白で、魚類をあまり摂取しない欧米型の食事は日本人の胃酸分泌を増加させる結果となっている。一方、脂肪全体の摂取増加は胃酸分泌には有意な影響を及ぼさないが、十二指腸粘膜からのコレシストキニンの分泌増加を介して下部食道括約筋 (LES: lower esophageal sphincter) の収縮を抑制し胃食道逆流を促進させる。さらに、高脂肪食は酸逆流に対する食道粘膜の感受性を高めるとの報告もある。また、一般に高脂肪食は総カロリーも高く、肥満の原因

となるため、肥満に伴った腹圧上昇によっても胃食道逆流が増加しやすくなる。また、最後に消化器系の疾患を有し、医療の対象となる方の年齢が最近20年間で約20才高齢となっている。EEは高齢者に多い疾患であるため、診療対象となる疾患の中でのGERDの頻度が増加する結果となっている(図2)。このような原因で日本では近年GERDが増加し、現在日本での健診受診者の約20%にGERD患者が認められる。

(図2)

逆流症増加の原因

1. H.pyloriの感染率の低下に伴う胃酸分泌の増加
2. 高蛋白質食の摂取増加に伴う胃酸分泌の増加
3. 海産魚類の摂取減少に伴う胃酸分泌の増加
4. 高脂肪食の摂取増加に伴う胃食道逆流の増加
5. 人口の高齢化

GERDの診断

これらのGERDの診断は、胸焼け等の自覚症状を中心としてなされる。内視鏡検査は、EEの診断のためには欠くことのできない検査であるが、GERDの中でnon-endoscopic GERDは約60%を

(図3)



占めると報告されており、GERD全体の診断法としては感度は高くない検査法である(図3)。一方、24時間食道内pHモニタリングは食道内の

ある1点への胃酸の逆流を検出する方法としては優れているが、食道内のpHセンサー存在部位より口側、肛門側の食道内への酸の逆流の程度は判定できず、また胃酸以外の胆汁、中性胃液、空気等の逆流も感知できないため完全な検査法ではない。この欠点をカバーするために食道内胆汁モニタリング装置(Bilitec)や食道内インピーダンス測定装置がつくられているが、これらの検査は経鼻的に挿入したカテーテルを長時間にわたって食道内に留置する必要があるため、コンプライアンスが低く一般的な臨床の場で広く利用されるには至っていない。したがってGERDの診断は現在でもQUESTスコア、Fスコア等の各種の質問表を利用して患者の自覚症状を詳しく聴くことによって主におこなわれている^{1, 2)}。

GERDの治療

GERDの原因の70-80%は胃酸の食道内逆流であるが20-30%では、胸焼け症状の出現機序や、食道粘膜病変の形成機序が十分には明らかとなっていない。胃内の酸以外の胆汁、高浸透圧食品、アルコール、スパイス等の刺激性物質が食道内に逆流して食道粘膜を刺激する可能性、中性胃内容物や空気が食道内に逆流することによっておこる食道壁の伸展を胸焼けと感じている可能性、食道粘膜の知覚神経から中枢神経系にいたる知覚、認識系の過敏状態がおこっている可能性などが考えられているが、各患者において症状発症機序は異なる可能性が高く、どのような頻度で、これらの原因が関与しているかは明らかではない

(図4)

「むねやけ」のおこる機序

- 1) 胃食道逆流症(GER)
酸、高浸透圧食品、アルコール、熱
- 2) 十二指腸内容物の食道逆流(DER)
- 3) 食道運動異常
- 4) 知覚・感受性の異常

(図4)。ところが、これらの例でも胃食道逆流症の名称が示すように何か胃内容物が食道内に逆流することが症状出現の誘因となっているという点は共通している。

大部分の例のGERD症状は胃内に存在する胃酸が胃食道逆流防止機構の機能障害のために食道内に逆流し、食道のクリアランス能の低下のため食道内に長時間にわたって停滞するために食道粘膜を刺激したり、傷害を誘発しておこる。ところが胃酸が症状の出現や食道粘膜傷害の原因となっている80-90%のGERD例においても胃酸分泌は病的に亢進しているわけではなく、正常で生理的な胃酸分泌が維持されているだけで胃酸分泌能に異常があるわけではない。このためGERD治療の最も普遍的であり、また最も生理的な状態へと機能回復が期待できる治療のターゲットは、胃食道逆流防止機構の機能異常を是正することにある。胃酸の逆流が症状をおこしている例でも酸以外の

(図5)

逆流症の理想的治療法

1. 胃食道逆流を防止し食道クリアランスを高める薬剤の投与

GABA-B受容体アゴニスト
CCK-A受容体アンタゴニスト など

2. 外科的操作を行って逆流防止機構を修復する

open surgery
laparoscopic surgery
endoluminal surgery etc

物質の逆流が症状をおこしている例でも有効と考えられる治療法は薬剤や外科手術によって胃食道逆流防止機構を再建することである(図5)。

外科治療の利点と欠点

外科的な治療は開腹手術と腹腔鏡手術にわけることができ、現在はその侵襲性の点から腹腔鏡手術をおこなう施設が増加している。基本的な手術法は開腹手術でも腹腔鏡手術でも同じであり食道下端部を胃底部で取り囲み、LES圧を高めて逆流を防止しようとするものである。外科的な方法は、

理想的な手術がおこなわれれば、胃酸の逆流によって発症している例でも胃酸以外の胃内容物の逆流によって発症している例でも、長期にわたる効果が期待される³⁾。ところが、現在外科的な治療は日本では広く普及しているわけではない。これにはいくつかの理由があると考えられる。まず、内服薬で症状をコントロールすることが可能であるならば、多くの患者は手術を受けることを望まない。また、本手術を専門的にこなう外科医が、特に地方都市には少なく、GERD患者の数が非常に多いのと対照的に手術処理能力はあまり高くないようである。また手術操作そのものについては種々の工夫がおこなわれているにも関わらず、手術後の嚥下障害やゲップを上手にすることが出来ず強い腹満を訴える例等の合併症がおこりうる可能性があると言われている^{4,5)}。さらに、長期的な効果が期待される治療手技ではあるが、実際には胃食道逆流の再発があり、米国での手術後平均9年間follow upした成績では、手術を受けた例の半数以上が経過中に再度、薬剤の内服を必要とする状態となっている⁶⁾。

このように手術的な治療は理想的ではあるが、まだいくつかの改善が必要な点を残す治療でもあり術式の改良による簡略化、一般化、合併症の防止と長期予後のさらなる改善が必要と感じられる。

内視鏡的治療の利点と欠点

内視鏡的治療は、外科的治療と同様に胃食道逆流防止機構の再建を外科的な治療より低侵襲でおこなうことを目的として開発がおこなわれている治療法であり、米国では3種の治療法が臨床使用されている⁷⁾。3種のうちの1つはsuturing methodで日本でも治療が進行しつつあるEndo-Cinch®と呼ばれる方法である⁸⁾。この方法は胃食道境界部直下の胃粘膜に内視鏡下にsutureをおこなって粘膜ひだを2-3個形成し、この粘膜ひだによって逆流を防止しようとするものである。本法では操作はやや複雑ではあるが安全性は高く、術後嚥下障害が生じた場合にはsutureの糸を切ることによってやり直す事も可能である。ところ

(図6) 逆流性食道炎の内視鏡治療の比較 DDW2004
comparison of GERD therapy : Sp581 endoscopic therapy for GERD by P.Fockens

	Endocinch	Stretta	Enteryx	Gate keeper	Plicator
症状	○	○	○	○	○
酸逆流	△	△	○	○	○
長期予後	×	△	△	／	／
安全性	○	○	○	○	×
簡単	△	○	△	○	△
データの質	×	○	×	×	×

が長時間経つと糸が弛んだりはずれることがあり長期的な効果については問題点がないわけではない(図6)。2つめの方法は thermal energy を用いる方法で、Stretta®と呼ばれる特殊なカテーテルを用いて下部食道の輪状筋にラジオ波焼却をおこない平滑筋部に瘢痕収縮をおこすことによって逆流を防止しようとするものである⁹⁾。本法はその有効性に関する臨床的な検討が最も進んでいる方法であり、GERD 例の症状を消失させる点では有効性が証明されているがその機序については問題点も指摘されている。Stretta 治療をおこなったグループと sham 治療をおこなったグループの比較では、治療群ではむねやけ症状も軽快し QOL スコアも改善しているが、食道内への胃酸の逆流は sham 群との間に有意な差を見出すことができず、症状の消失はラジオ波による知覚神経系の損傷によるものの可能性が指摘されている¹⁰⁾。そのためこのように食道の防御能にも関係する知覚神経系を損傷する治療が長期的に有用であるか、反対に将来重症の GERD を誘発することにならないかと議論がおこなわれている。3つめの方法は injection method である。下部食道の壁内に種々の物質を注入することによって物質そのもので、または注入物が誘発した組織反応、線維化によって下部食道を狭くし逆流を防止しようとするものである。FDA は Enteryx® というレントゲン不透過性の tantalum を混入した ethylene vinyl alcohol ポリマーの使用を認めている。Enteryx は食道の筋層に注入され、そこに組織反応をおこし、胃食道酸逆流を防止することは、ほ

ぼ確実にされている^{11, 12)}。また sham 群との比較や長期の効果については、最近その成績が報告されはじめた段階である。¹³⁾このように内視鏡治療は多くのものが開発されているが、その評価は必ずしも定まっておらず、今後のデータの集積が必要である。

薬物治療の利点と欠点

薬物治療は大きく2種に分けることができる。1つは逆流防止機能を改善したり、食道体部の運動能力を改善することによって、酸逆流、非酸逆流すべての原因の GERD 症状や食道粘膜傷害を改善しようとするものである。他の1つは胃酸分泌を抑制することによって GERD 例の70-80%を占める酸逆流による GERD の治療に役立てようとするものである。したがって後者の方法では GERD 例のうち酸以外の逆流によるものには効果がないことになる。

この2種の薬物療法のうち理論的に有用性が高いと考えられるのは前者の逆流防止、食道クリアランス改善薬であると考えられる(図5)。この目的に従来は消化管運動機能改善剤としてシサプリドが用いられ、その有用性が認められていたが、現在シサプリドが使用できないため、これに変わる薬剤の開発がおこなわれている。特に一過性の LES の弛緩 (TLESR) を抑制する薬剤として GABA-B 受容体のアゴニストと CCK-A 受容体のアンタゴニストに期待がもたれている。特に GABA-B 受容体のアゴニストであるバクロフェンは、実験動物においてもヒトにおいても TLESR の出現を強力に抑制し、胃食道逆流を減少させることが明らかとなっている¹⁴⁻¹⁷⁾。ところがバクロフェンも CCK-A 受容体のアンタゴニストも研究以外の目的では現在使用することができず、現実にはこの種の薬剤を臨床の現場で用いることはできない。

一方、もう1種の治療薬である胃酸分泌抑制薬は、強力なものが臨床使用されており入手が易しい。このため多くの GERD 患者では胃酸分泌を抑制することによって胃から食道への酸逆流を抑

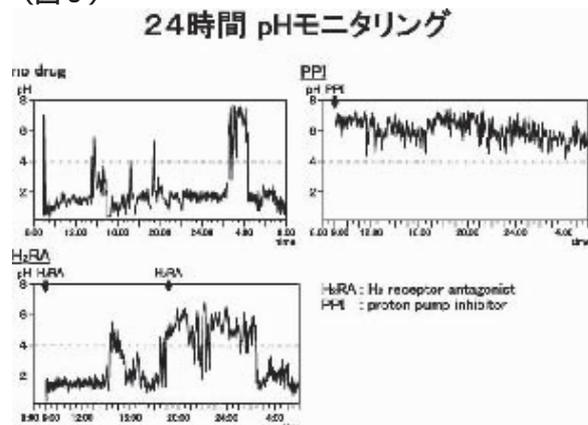
(図7)

**Weak points of
Histamine H₂ Receptor Antagonist**

1. H₂RAs are not strong enough for daytime postprandial acid suppression
2. H₂RAs show tolerance phenomenon after two-week-long administration

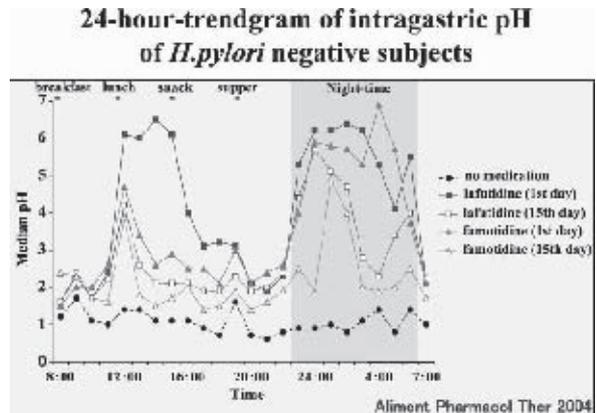
制しようとする治療が主におこなわれている。この目的にはヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (H₂RA) とプロトンポンプ阻害剤 (PPI) が用いられているが、H₂RA は GERD の治療薬としては好ましくない 2 つの特徴を有している (図 7)。まず GERD 例の大部分、特に GERD 例の多くを占める軽症例

(図8)

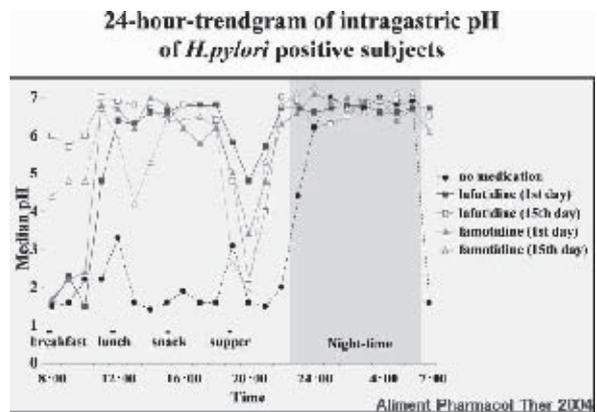


は日中の食後に胃食道逆流がおこる¹⁸⁾。このため GERD に有効な胃酸分泌抑制薬は、日中食後に十分な効果を発揮する必要がある。ところが H₂RA は夜間に強い胃酸分泌抑制作用を示すが、日中はその効果が非常に弱く、十分に食後の刺激酸分泌を抑制することができない (図 8)。また、GERD 例はコントロールの健常者に比べて H. pylori 感染者が少ないことが知られている。H. pylori 非感染者に H₂RA を連日投与した場合、H₂RA の酸分泌抑制力は 2 週間程度で著しく減弱してしまう (図 9)¹⁹⁾。一方、H. pylori 陽性例の場合には H₂RA の酸分泌抑制力は減弱しない (図 10)²⁰⁾。このため H. pylori 感染者がほとんどである消化性

(図9)



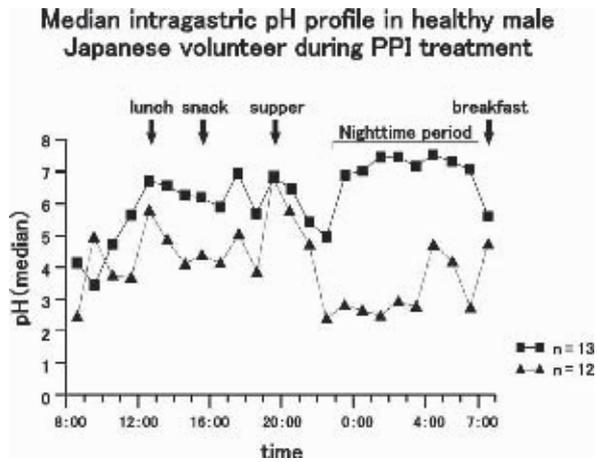
(図10)



潰瘍例では H₂RA は 2 週間以上の長期にわたって内服しても十分な酸分泌抑制力を維持することができた。ところが H. pylori 陰性者が多い GERD 例では、H₂RA を投与していてもその酸分泌抑制力が持続せず、長期にわたる薬剤の投与が必要である GERD 治療には H₂RA は向いていないことになる。

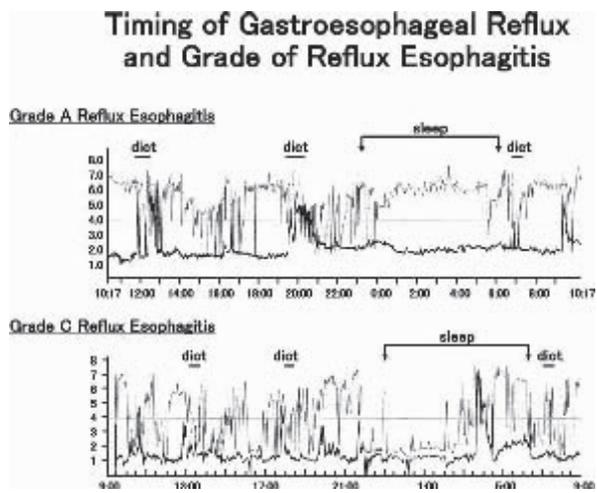
PPI には H₂RA の有するような欠点はなく、日中の酸分泌を強力に抑制し、何年にもわたって連日投与をおこなってもその効果が減弱することはない。このため GERD の治療薬としては H₂RA と比べて PPI の方が優れており、EE 例に投与した場合、8 週間連続投与後の治療率が H₂RA では 50%前後に留まるのに、PPI では 90%前後の高い治療率が得られている。ところが PPI にも欠点がないわけではなく、H. pylori 感染陰性例では、PPI の夜間の胃内 pH 上昇作用は弱く、PPI 内服中でも夜間胃内 pH が pH1-2 にまで低下してしまう

(図11)

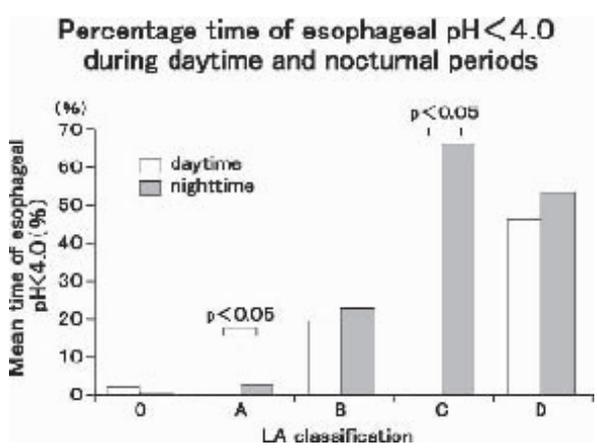


nocturnal gastric acid breakthrough (NAB) と呼ばれる現象が見られる^{21, 22)} (図11)。実際 PPI を投与しているにも関わらず、その食道病変を治癒させることができない EE 例では、ほとんどの

(図12)



(図13)



(図14)

逆流性食道炎症例のPPI治療における治療効果とNABの関係

症例	LA grade	8週治療	NAB on 24h pH monitoring
50 歳男性	A	治療	陰性
72 歳女性	C	治療	陰性
67 歳女性	D	治療	陰性
55 歳男性	A	治療	陽性
54 歳男性	B	治療	陽性
68 歳女性	C	未治療	陽性
48 歳女性	D	未治療	陽性
72 歳女性	C	未治療	陽性
61 歳女性	D	未治療	陽性
78 歳女性	D	未治療	陽性

夜間もPPIが効く (陰性)

夜間はPPIが効かない (陽性)

例で NAB が観察される。また GERD 例のうち、重症度の高い Los Angeles 分類で grade C や D の例では、日中のみならず、むしろ夜間に胃食道逆流がおりやすく (図12, 13)、NAB のために食道病変が治癒しない EE 例はほとんど例外なく grade C や D の例である (図14)²³⁾。PPI のもう 1 つの欠点は、内服を開始してから十分な酸分泌抑制力が得られるまでに時間がかかり、短いもので 1 日、長いものでは数日の日数が必要となる。このため PPI は速効性に欠ける薬剤といえる²⁴⁾。このような PPI の欠点をカバーする目的で新しいタイプの薬剤の開発が進んでいる。この薬剤は PPI と異なって imidazopyridine 系の骨核を持ち、 $pK_a = 6.1$ の弱塩基で壁細胞分泌細管のような酸性領域に集積する。ここで $H^+, K^+ - ATP$ ase (プロトンポンプ) に luminal side から作用し、K と拮抗して競合的にプロトンポンプの機能を阻害する。その作用は可逆的であり、作用の発現も速やかで、内服投与後 2-3 時間で酸分泌抑制効果は最

(図15)

- potassium-competitive acid blocker**
1. substituted imidazopyridine \leftrightarrow substituted benzimidazole (PPI)
 2. $pK_a=6.1$ の弱塩基で酸性領域に集積する ($\times 100,000$)。
 3. $H,K - ATPase$ に luminal side から作用する potassium competitive reversible inhibitor
 4. Rat, dog の検討では経口投与後 その作用は 2-3 時間で最大となり初回投与後でもその最大効果は 6 時間は続く
 5. 血中半減期は 2 時間
 6. 酸分泌活性を 高容量では 97% 以上抑制する

大となり初回投与後でもその最大効果は9時間以上持続するといわれている(図15)。また、PPIは胃酸分泌を90%程度抑制するが、本剤は高容量を投与すると97%程度までは抑制するといわれており効果も強力である。この薬剤はpotassium-competitive acid blocker (P-CAB)と呼ばれており、PPIの欠点を克服した薬剤となると期待されている。

NERDに対する薬物療法

EE例ではPPIを用いると90%程度の例で症状を消失させ、食道病変を治癒させることができる。ところがNERD例ではPPIを用いても60%程度の例の症状を消失させることしかできない。これはNERD例では酸の逆流以外の原因で、症状が出現している例が多いためと解釈されている。実際NERD例はEE例より年齢が若く、女性が多く、食道裂孔ヘルニアが少ない。さらにNERD例にSF-36のQOL評価テストをおこなってみるとmental healthやemotional role functioningの項目が低い値となり心身医学的な側面があるのではないかと考えられている。そこでNERD例にPPIが有効でない場合に抗うつ剤を用いた治療の試みがおこなわれているが、その有用性に関しては十分な成績があるわけではない。

おわりに

GERDに対しては、本来胃食道逆流防御機構の機能回復を目指した治療が主力治療としておこなわれるべきであるが、現在この種の治療の中で侵襲がなく有効性が十分に高いものを利用できない状況がある。そこでGERD発症の80-90%の原因である胃酸に起因した食道病変を治癒させることを目的に胃酸分泌抑制薬を用いた治療がおこなわれている。今後は胃酸分泌抑制薬の効果がなくと考えられる胃酸以外の逆流によって症状が出現している例への対応も必要となり、有力な逆流防止治療の開発が望まれている。

文献

- 1) Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, et al:
The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease.
Scand J Gastroenterol. 33: 1023-1029, 1998.
- 2) Kusano M, Shimoyama Y, Sugimoto S, et al:
Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD.
J Gastroenterol. 39: 888-891, 2004.
- 3) Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al:
Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease.
J Am Coll Surg. 192: 172-179, 2001.
- 4) Vakil N, Shaw M, Kirby R.
Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a U. S. community.
Am J Med. 114: 1-5, 2003.
- 5) Flum DR, Koepsell T, Heagerty P, et al:
The nationwide frequency of major adverse outcomes in antireflux surgery and the role of surgeon experience, 1992-1997.
J Am Coll Surg. 195: 611-618, 2002.
- 6) Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al:
Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial.
JAMA. 285: 2331-2338, 2001.
- 7) Johnson DA. :
Endoscopic therapy for GERD--baking, sewing, or stuffing: an evidence-based perspective.

- Rev Gastroenterol Disord. 3 : 142-149, 2003.
- 8) Rothstein RI, Filipi CJ. :
Endoscopic suturing for gastroesophageal reflux disease: clinical outcome with the Bard EndoCinch.
Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 13 : 89-101, 2003.
- 9) Utley DS. :
The Stretta procedure: device, technique, and pre-clinical study data.
Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 13 : 135-145, 2003.
- 10) Corley DA, Katz P, Wo JM, et al :
Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial.
Gastroenterology. 125 : 668-676, 2003.
- 11) Deviere J, Pastorelli A, Louis H, et al :
Endoscopic implantation of a biopolymer in the lower esophageal sphincter for gastroesophageal reflux: a pilot study.
Gastrointest Endosc. 55 : 335-341, 2002.
- 12) Johnson DA, Ganz R, Aisenberg J, et al :
Endoscopic implantation of enteryx for treatment of GERD : 12-month results of a prospective, multicenter trial.
Am J Gastroenterol. 98 : 1921-1930, 2003.
- 13) Deviere J, Costamagna G, Neuhaus H, et al :
Nonresorbable copolymer implantation for gastroesophageal reflux disease: A randomized sham-controlled multicenter trial. Gastroenterology 128 : 532-540, 2005.
- 14) Lehmann A, Antonsson M, Bremner-Danielsen M, et al :
Activation of the GABA (B) receptor inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations in dogs.
Gastroenterology. 117 : 1147-1154, 1999.
- 15) Lidums I, Lehmann A, Checklin H, et al :
Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA (B) agonist baclofen in normal subjects.
Gastroenterology. 118 : 7-13, 2000.
- 16) Vela MF, Tutuian R, Katz PO, et al :
Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH.
Aliment Pharmacol Ther. 17 : 243-251, 2003.
- 17) Koek GH, Sifrim D, Lerut T, et al :
Effect of the GABA (B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors.
Gut. 52 : 1397-1402, 2003.
- 18) Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, et al :
Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis.
J Gastroenterol Hepatol. 16 : 1191-1196, 2001.
- 19) Komazawa Y, Adachi K, Mihara T, et al :
Tolerance to famotidine and ranitidine treatment after 14 days of administration in healthy subjects without Helicobacter pylori infection.
J Gastroenterol Hepatol. 18 : 678-682, 2003.
- 20) Fujisawa T, Adachi K, Komazawa Y, et al :
Helicobacter pylori infection prevents the occurrence of the tolerance phenomenon of histamine H₂ receptor antagonists.
Aliment Pharmacol Ther. 20 : 559-565, 2004.
- 21) Katsube T, Adachi K, Kawamura A, et al :
Helicobacter pylori infection influences nocturnal gastric acid breakthrough.
Aliment Pharmacol Ther. 14 : 1049-1056, 2000.
- 22) Adachi K, Komazawa Y, Fujishiro H, et al :

Nocturnal gastric acid breakthrough during the administration of rabeprazole and ranitidine in Helicobacter pylori-negative subjects: effects of different regimens.

J Gastroenterol. 38 : 830-835, 2003.

- 23) Adachi K, Komazawa Y, Mihara T, et al: Administration of H₂ receptor antagonist with proton pump inhibitor is effective for long-term control of refractory reflux esophagitis.

J Clin Gastroenterol. 38 : 297-298, 2004.

- 24) Adachi K, Hashimoto T, et al: Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole.

J Gastroenterol Hepatol. 18:1392-1398, 2003.