

小児 24 時間食道インピーダンス pH モニタリング(MII-pH)のプロトコール案

日本小児食道インピーダンスpHモニタリングワーキンググループ

岡山大学	小児外科	野田 卓男	尾山 貴徳
香川大学	小児外科	下野 隆一	田中 彩
久留米大学	小児外科	深掘 優	八木 実
群馬大学	小児科	羽鳥麗子	
千葉大学	小児外科	齋藤 武	
獨協医科大学越谷病院	小児外科	藤野順子	
浜松医科大学	小児外科	川原央好	

はじめに

胃食道逆流症 (Gastroesophageal Reflux Disease : GERD) の診断において食道pHモニタリングがゴールドスタンダードであったが、欧米で非酸性GERも評価できる食道インピーダンスpHモニタリング(以下、MII-pH)が普及しつつある。我が国でもMII-pH測定器機が薬事法の認可を受け、今後、小児を中心に臨床導入が広がると推測されるが、検査方法や結果の分析法などは未だ確立していない。2012年に欧州小児消化器肝臓栄養学会(ESPGHAN)の専門家によるワーキンググループ(EURO-PIG) がMII-pHについての標準的プロトコルを発表した¹⁾。2015年に日本小児消化管機能研究会で小児のMII-pHに関するワーキンググループが結成され、ESPGHANの小児MII-pHのプロトコルを参考に日本版プロトコルを作成することとなった。本プロトコル案は、小児におけるMII-pHの適応、方法、解釈の標準化の基礎となるものである。

1. 概説

1) MII-pHの有用性 (参考1)

- MII-pH は、食道内のインピーダンスの変化により液体、固体、気体の動きを測定する検査である。
- 酸性 (pH<4), 非酸性 (pH>4) の胃内容物の食道への逆流を測定できるとともに、ガスとの混合性逆流(ガスと液体)が検知できる。
- 従来のpHモニタリングと違って食道内のインピーダンスの変化で胃食道逆流を評価するため、胃酸分泌抑制剤投与中でもGERを評価できる。更に、食事や経腸栄養剤の投与などによって胃内pHが高く非酸性となっている時のGERも検知できる。

2) 適応

- MII-pHの適応はpHモニタリングと同様であるが、GERに起因すると考えられる食道外諸症状を示す児でのGERの定量的評価や、逆流防止治療によって症状が改善しない児のGERを評価するのに有用とされている。
- MII-pH の対象となるGERの症状は、食道症状と食道外症状に大別される。
食道症状：嘔気・嘔吐・胸焼け・腹痛
食道外症状：呼吸器症状 (咳・喘鳴・酸素飽和度低下・頻回の呼吸器感染, 中耳炎, 無呼吸発作)、神経症状 (経口摂取困難, 痙攣増悪) 体重増加不良、貧血
- MII-pHは食道内pHが4未満とならないGERによる間歇的の症状、例えば咳嗽発作とGERとの関連性の評価に有用である。

3) 検査説明

- 検査前に保護者に検査の技術的ミス、カテーテルの誤留置、粘膜損傷などの可能性がある

ことを説明する必要がある。

2. 測定

1) 機器及びカテーテル

- 日本では Sandhill 社製 Sleuth ZepHhr™ が薬事法で認可されて市販されている MII-pH 器機である (2016 年 2 月現在)。
- 各児に適した長さの 6 箇所インピーダンスチャンネルと 1 ないし 2 個のアンチモン pH センサーを有するカテーテルを用いる。本カテーテルは Disposable であるので原則的に再使用はできない。
- Sandhill 社より身長に応じたカテーテルが販売されている。

乳幼児 (身長 < 75 cm), (ZIN-BS-51) (1ch pH)

小児 (75 cm < 身長 < 150 cm), (CZPN-BG-57 ZPN-BG-07) (2ch pH)

成人 (身長 > 150 cm), (ZAN-BG-44) (2ch pH)

- インピーダンスリング間の距離と pH センサーの配置場所はカテーテルによって異なる。
乳幼児用のカテーテル (ZIN-BS-51) : インピーダンスリングが 1.5cm 間隔で配置され、pH 電極が一つ含まれている場合は最遠位の MII チャンネルの中央に位置する。
小児用と成人用のカテーテル : インピーダンスリングが 2cm 間隔で配置され、pH 電極は最遠位のインピーダンスチャンネルの中央 (CZPN-BG-57 ZPN-BG-07)、あるいは、そのすぐ頭側 (ZAN-BG-44) に位置する。

2) 検査前の注意事項

- 検査に影響を及ぼすと考えられる内服薬 (H₂ 受容体拮抗剤やプロトンポンプ阻害剤などの制酸剤、消化管作動薬) は検査 3 日以上前に服薬を中止する。
- 臨床的に上記の内服薬を中止できない場合、その点を勘案することと解析レポートに記載する。
- 薬剤の効果を判定する目的で検査を行う場合はその限りでない。
- カテーテル挿入の前に挿入時の嘔吐、誤嚥を避けるため、3 時間以上の絶飲食時間をおく。

3) 検査準備

- MII-pH カテーテルの pH 電極はメーカーの取扱説明通りにキャリブレーションを施行する。
- Sandhill 社カテーテルは pH 4 のキャリブレーション液ないし水に 10 分以上つけておいてからキャリブレーションを開始する。
- キャリブレーション中にインピーダンス及び pH 値が不安定なカテーテルを使うと検査中に異常値を示すことがあるので、そのようなカテーテルは使用してはならない。

4) カテーテル挿入・留置

- MII-pH カテーテルの経鼻挿入のために鼻腔内麻酔スプレーによる局所麻酔が有用なこともあるが、検査に影響するような鎮静剤の使用は避ける方がよい。全身麻酔中にカテーテルを挿入した際は、患者が通常と同じような生理状態に回復してから検査をすることが望ましい。
- カテーテル挿入時に潤滑剤としてキシロカインゼリーなどが使われることがあるが、アンチモン pH 電極に直接つけると正確性を損なうことがあるとされているので避けた方がよい。
- MII-pH カテーテルの食道に留置する pH 電極は、横隔膜の脊椎の位置から 2 椎体頭側に留置する。カテーテル留置位置は透視または透視下で確認するのが望ましい。
- Strobel formula による外鼻腔から下部食道括約筋(LES)までの距離 $[0.252 \times \text{body length [cm]} + 5]$ を MII-pH カテーテルの留置位置の決定に用いることが出来る。この公式は、乳児用であるため身長が高くなると食道長を過大評価するため不正確となることがあるため、非透視下で Strobel formula を用いて MII-pH カテーテルの留置位置を決めた時には、レントゲン写真で MII-pH のインピーダンスリングと pH 電極の位置を確認する必要がある。
- 検査中に pH/インピーダンス電極の位置が移動したり、カテーテルがコイルアップしたりすることもあるので、カテーテル抜去前にレントゲン写真を撮影して電極の位置を確認することもされている。

5) 検査中の留意点

- pH モニタリングと同様に GER は食事中、食後と絶食時、起立時と水平時、起床時と睡眠時で発症率に相違があるため、診断的検査は 24 時間施行するのが望ましい。
- 炭酸飲料はガスを発生するため MII-pH のデータ解析を複雑なものにするため避けるようにする。熱くないし冷たい飲料や食べものも GER に影響を与える可能性があることを理解し、検査中の食事は患者が日常的に摂取しているような内容にすることが望ましい。

6) GER 関連症状の記録

- 検査前に、患児か保護者、ないしは看護師に検査期間中の GER 関連症状が観られた時に、MII-pH 測定器機の前面にある 3 箇所どのボタンを押すかについて充分説明する。目的とする症状と GER の因果関係を正確に評価するためには、できるだけタイムラグなくボタンを押すことが重要であることを理解してもらう必要がある。
- 検査期間中の GER 関連症状については検査結果の解析の正確性を期するために、ボタンを押した症状だけではなく、食事 (開始/終了時刻)、体位 (立位/臥位)、覚醒・睡眠時間に加え、検査中にみられた他の症状や処置なども日誌に記載してもらうことが望ましい。

3. データ解析

- PCへのデータ取り込み
検査終了後、記録媒体に保存されたデータをPCに取り込んで、分析のために専用ソフト (BioView™)でそのデータを開く。
- 日誌記録内容の入力
日誌に記録された内容 (症状、処置などのイベント) を取り込んだデータに入力する。ボタンが押されている場合、日誌の記録と照合する。
- 記録全体をみて、インピーダンスないしpHの記録に異常があればその時間帯を分析から除外する。インピーダンスとpHのどちらかだけを除外範囲とすることもできる。
- 自動分析ソフト(AutoSCAN™)の設定を行ってから自動分析を行う。その設定のためには、逆流分類を acid/weakly acidic/weakly alkaline ないし、acid/nonacidのどちらかに決める必要がある。gas-only refluxは症状との関連を中心に精査する際には有用と報告されており²⁾、患者の症状によっては含めて分析する。
- 小児の記録で正確な自動分析ができるソフトは現時点では存在しない。小児MII-pH解析の報告で、自動解析のみによる精度は感度: 94%、特異度:74%と報告されているが、逆流エピソードを過剰に同定する傾向にある³⁾。一方、目視による解析は解析者間で若干の差異があるとされる。解析者間による目視解析結果の差異は、解析が容易な記録ではほとんどないが、ベースライン低値・生理的信号(啼泣や重心児)の多いことによる解析困難な記録では大きくなる⁴⁾。Sandhill社が推奨しているように、自動分析後の目視分析は解析困難な記録を多く含む小児では、正確な解析結果を得るためにも施行することが望ましい。更に、目視分析することによって患者の食道運動パターンの特徴が分析できる利点もある。
- 目視分析時の注意点
 1. 全体を通して安定している時の下部食道のインピーダンスベースラインが500 Ω以下の時にはインピーダンスによるGERの評価は不正確となる。その際でも、pHデータは使用できる⁵⁾。
 2. 目視分析で電極のトラブルによる異常な記録を削除する。AutoSCAN™が逆流イベントとしたものが適切かどうかをチェックする。逆流イベントとして不適切な場合はマーキングをはずし、反対にAutoSCAN™が逆流イベントを見逃している場合は、マーキングを追加する。over-diagnosisとならないように注意する。
 3. 食道外症状の患者ではProximal refluxが重要であるので、正確に目視で確認することが勧められる。

4. おくび（ゲップ）が多い時には、その原因としてgastric belch、supragastric belch、呑気などが考えられ、目視によるインピーダンス波形パターン分析により診断できる。
5. 波形のみでは解析が困難な症例ではColor contourの画面を用いることで逆流イベントをより正確にチェックすることもできる。

- 主要な MII-pH パラメーター（文献 1 より）

Definition of reflux parameters

Liquid MII-reflux episode: decrease in impedance with $\geq 50\%$ from baseline

Acid MII reflux: with a pH: with a pH <4.0

Non-acid reflux: with a pH ≥ 4.0

Weakly acid reflux: with a pH ≥ 4.0 but <7.0

Weakly alkaline reflux: with a pH ≥ 7.0

Gas MII-reflux episode: sharp increase of impedance $>3000\text{ohm}$

Mean bolus clearance time: time needed for a bolus to be cleared from the esophagus

Bolus exposure index: the percentage of time that a bolus is present in the esophagus

Mean acid clearance time: time needed for acid to be cleared from the esophagus (previously known as the reflux index)

Bolus-liquid reflux

遠位側の 2 インピーダンスチャンネル以上の逆流で、逆流エピソード前のベースライン値の50%以上インピーダンスが低下するものと定義される。

The end of a reflux episode

インピーダンス値が少なくともベースライン値の50%に戻った時点と定義される。

Gas reflux

連続する2個のチャンネルでインピーダンス値が50%以上に急峻に増加し、その1個は $>5000\text{ Ohm}$ 以上となる⁶⁾。

Mixed reflux

liquid と gas refluxの組み合わせ。

- 症状とGERの関連性

1. Symptom Index (SI)

GER 関連症状回数/全症状回数

GER 関連症状は症状前 5 分以内に逆流があったものとする。

50%以上を有意な関連性で見なす。

留意点：全症状の数が少数、あるいは GER に関連した症状の数が多い場合には SI が偽陽性となる傾向にあることを認識しておかなければならない。SI は高感度で低特異度で

ある。

2. Symptom sensitivity index (SSI)

症状関連 GER エピソード数/全 GER エピソード数

症状関連 GER エピソードは症状前 5 分以内にあった GER エピソード

10%以上を有意な関連性で見なす。

留意点：関連症状の数が多し、あるいは GER エピソードの数が少ない場合には SSI が偽陽性となる傾向にある。

3. Symptom association probability (SAP):

全測定時間を 2 分の時間間隔に分割し、分割表を 4 つのカテゴリーの時間間隔数 GER(+)と症状(+), GER(+)と症状(-), GER(-)と症状(+), GER(-)と症状(-)に分類し、Fisher 正確確立検定を用いて統計学的相関を解析

95%以上を有意な関連性で見なす。

SAP は一般的に、GER と症状の回数に最も影響を受けにくいので GER と症状との関連性を解析する上で、もっとも有力な統計的アプローチと認識されている。

留意点：正確で信頼出来る SAP を解析するための症状の回数の下限は不明で、症状によって異なると考えられる。

4. 解析レポート

- 解析レポートには使用したカテーテルタイプ、検査状況、解析方法、結果、臨床経過を踏まえたこれらの結果の解釈を含め、可能であれば治療または追加検査も加える。
- 解析レポートに記載すべきパラメータ
 - Number of Total reflux
 - Number of Acid・Non-acid reflux
 - Number of Proximal reflux (口側から 2 チャンネル目までに到達する逆流³⁾)
 - Acid exposure time (Reflux Index)
 - Bolus exposure index
 - Acid clearance time
 - Bolus clearance time
 - 症状と GER の関連性 (SI, SSI, SAP)
- MII-pH による GERD の判定

MII-pH の正常範囲は確立していないが、ドイツの小児インピーダンスグループ(G-PIG) が 700 小児症例の MII-pH 解析結果から下記のいずれかの要件を満たす場合に GERD としている⁷⁾。

Symptom index (SI) が50%以上

逆流エピソード数が 1 才以上では70回以上、 1 才未満では100回以上

* これまでに報告されている各パラメータの乳児・小児(参考2)、成人(参考3)、新生児(参考4) における正常値を添付する。

5. MII-pH の利点と課題

- MII-pHは酸性・非酸逆流と関連症状との時間的関連性の解析を可能にし、多様なパラメータから従来のpHモニタリングに比べてより多くのGERに関する情報をもたらす。
- 次の状況が MII-pH の特に良い適応となるとされる。
 - PPIによる治療中や摂食関連の逆流中に遷延する症状を認める際の非酸あるいは弱酸性逆流の精査
 - Rumination syndromeの様な逆流疾患の鑑別診断
 - 臨床研究
- MII-pHの施行方法や結果の解釈は欧米でも統一されておらず、記録の分析結果は検者間で相違があるとともに、同一検者でも厳密な再現性に欠けると言われている。
- MII-pHの解析と解釈は、解析のトレーニングを受けて十分な解析経験を有するものによってなされることが望ましいとされている。今後、我が国で MII-pH を普及させていくためには、 MII-pH解析についてのセミナーや意見交換会を通して、解析精度の向上と施設間差を減らすような取り組みを行う必要がある。

(参考1) pH モニタリングと MII-pH の主な測定可能パラメータの違い (文献1 より)

Comparison between pH monitoring and impedance

Parameter	pH monitoring	MII-pH
Acid GER	Yes	Yes
Nonacid GER	Blind	Yes
Superimposed acid reflux	Blind	Yes
Gas reflux	Blind	Yes
Height of reflux	1 or 2 levels	6 levels
Chemical clearance	Yes	Yes
Bolus clearance	Blind	Yes
Postprandial GER	Blind	Yes

GER=gastroesophageal reflux; MII= multiple intraluminal impedance

(参考2) Mousaらによる乳児・小児例を対象とした各パラメータの正常値(2014) (文献8より)
 95パーセントタイルを正常値上限として使用する 方法もある⁹⁾。

	乳児 (3w-11.9m)		小児 (1.3y-17y)	
	Median	95 percentile	Median	95 percentile
Percentage of AGER (酸性ボラス暴露時間)	0.6	1.4	0.4	1.3
AGER frequency (酸性ボラス逆流回数)	20	48	14	55
Number of proximal AGER episodes (高位酸性ボラス逆流回数)	14	44	7	43
Percentage of NAGER (非酸性ボラス暴露時間)	0.7	2.5	0.1	1
NAGER frequency(非酸性ボラス逆流回数)	32	67	6	34
Number of proximal NAGER episodes (高位非酸性ボラス逆流回数)	22	57	3	20
Percentage of GER (ボラス暴露時間)	1.4	2.9	0.6	2.4
GER frequency (全ボラス逆流回数)	54	93	21	71
Mean GER BCT (平均ボラスクリアランス時間)	13	20	15	32

AGER: acid GER, NAGER: non-acid GER、BCT: bolus contact time(seconds)

各パラメータの日本語名は説明のために記載してあるが、正式名称ではない。

(参考3) 成人の正常値 (文献1より)

Published adult normal values of 24-hour MII-pH									
Reference	No. subjects	Country	Acid reflux	WAR	AlkR	Total no. reflux	MACT	MBCT	BEI (%)
Shay et al	60	United States	18 (59)	9 (26)	0 (1)	30 (73)	23s	11s	0.5 (1.4)
Zerbib et al	68	France and Belgium	22 (50)	11 (33)	3 (15)	44 (75)	34s	11s	n.r. (2)
Zentilin et al	25	Italy	18 (51)	14 (38)	4 (18)	16 (48)	28s	12s	n.r.

Number are presented as median (95th percentile). AlkR=weakly alkaline, BEI= bolus exposure index; MACT=mean acid clearance time;

MBCT=mean bolus clearance time; MII=multiple intraluminal impedance; n.r.=not reported; WAR=weakly acidic reflux

(参考4) 新生児の正常値 (文献11より)

GER Events Detected During 24-Hour Stationary Impedance-pH Recordings in 21 Healthy Preterm Neonates

	Total Reflux, n/24h	Acid Reflux, %	Weakly Acidic, %	Volume Exposure, %/24h	Reflux-Related Acid Exposure, %/24h	Total Acid Exposure, %/24h
Median	71	25.4	72.9	0.73	1.66	5.59
95th percentile	100.7	52.3	98	1.21	6.36	20.17

Acid and Weakly Acidic Reflux Episodes During Fasting and Feeding Periods in 21 Healthy Preterm Neonates

	Fasting				Feeding			
	Acid Reflux, n/h	Weakly Acidic Reflux, n/h	Reflux-Related Acid Exposure, %	Total Acid Exposure, %	Acid Reflux, n/h	Weakly Acidic Reflux, n/h	Reflux-Related Acid Exposure, %	Total Acid Exposure, %
Median	1.05	1.35	1.36	7.23	0.21	2.71	0.1	2.35
95th percentile	1.84	3.75	7.99	23.96	2.04	5.25	9.48	12.26

参考文献

1. Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, Salvatore S, Vandenplas Y, Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 ;55:230-234
2. Loots CM, Benninga MA, Davidson GP, Omari TI. Addition of pH-impedance monitoring to standard pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in infants and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 2009;154:248-252.
3. Loots CM, van Wijk MP, Blondeau K, Dalby K, Peeters L, Rosen R, Salvatore S, Wenzl TG, Vandenplas Y, Benninga MA, Omari TI. Interobserver and intraobserver variability in pH-impedance analysis between 10 experts and automated analysis. *J Pediatr.* 2012;160:441-446
4. Pilic D, Höfs C, Weitmann S, Nöh F, Fröhlich T, Skopnik H, Köhler H, Wenzl TG, Schmidt-Choudhury A. Inter- and intraobserver agreement in 24-hour combined multiple intraluminal impedance and pH measurement in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:255-259
5. Advanced Impedance/pH Analysis Tips, Sandhill Scientific, Inc (www.sandhillsci.com)
6. BioVIEW ユーザーガイド インピーダンス-pHモニタリングアプリケーション Z00-0140 第1.6版
7. Pilic D, Fröhlich T, Nöh F, Pappas A, Schmidt-Choudhury A, Köhler H, Skopnik H, Wenzl TG. Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. *J Pediatr.* **2011**158:650-654.
8. Mousa H, Machado R, Orsi M, Chao CS, Alhajj T, Alhajj M, Port C, Skaggs B, Woodley FW. Combined multichannel intraluminal impedance-pH (MII-pH): multicenter report of normal values from 117 children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16:400

9. Mousa HM, Rosen R, Woodley FW, Orsi M, Armas D, Faure C, Fortunato J, O'connor J, Skaggs B, Nurko S. Esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 ;52:129-139.
10. 日本小児消化管機能研究会 24時間食道pHモニタリングのガイドライン 検査法とその評価の標準化 日本小児栄養消化器病学会雑誌 1998;12:77- 78
11. López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macías M, Silny J, Sifrim D. Twenty-four-hour esophageal **impedance**-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics.* 2006 118 e299-308.