

從胃食道逆流疾病到巴瑞特氏食道

王耀廣¹ 胡晃鳴¹ 許文鴻² 吳登強^{1,3,4} 郭昭宏^{1,3,4}

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 ¹胃腸內科 ³癌症中心

高雄市立小港醫院 ²內科

⁴高雄醫學大學醫學院醫學系

摘要

近幾十年胃食道逆流症狀和逆流性食道炎在台灣有明顯增加的情況，這也使得胃食道逆流疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)成爲一個重要的疾病。主要的致病機轉除了陣發性下食道括約肌鬆弛，酸袋(acid pocket)的形成也是另一個造成胃酸逆流重要的因素。氫離子幫浦抑制劑是胃食道逆流疾病的主要治療藥物，但長期服用可能造成的副作用也不斷受到關注。幽門螺旋桿菌和胃食道逆流疾病之間的關係也一直受到討論，雖然目前還未有定論，但統合分析顯示幽門螺旋桿菌的根除治療不會增加胃食道逆流疾病的發生。慢性的胃食道逆流疾病會造成巴瑞特氏食道(Barrett's esophagus)的產生，所以對於有危險因子的病人應進行內視鏡檢查來診斷巴瑞特氏食道。另外對於巴瑞特氏食道病人的定期追蹤也很重要，因爲巴瑞特氏食道有癌化的危險性，及早診斷可以治癒的早期食道癌將會改善病人的預後，所以對於食道黏膜高度異生或黏膜內惡性腫瘤應積極地進行內視鏡或手術治療。

關鍵詞：胃食道逆流疾病(Gastroesophageal reflux disease)
巴瑞特氏食道(Barrett's esophagus)

胃食道逆流疾病在亞洲

在過去，胃食道逆流疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)在西方國家的發生率遠高於亞洲國家，大約是2-4倍之間的差距，這普遍認爲跟東西方不同的飲食習慣和身形體態有關係。但近幾十年的統計卻發現，胃食道逆流疾病在亞洲國家的發生率有顯著地增加，這個現象的發生不單單是因爲檢查技術和資料統計的進步，而是疾病的盛行率確實地有在上升¹。

新加坡在1992年到2001年間的統計發現胃食道逆流疾病的盛行率從4.3%變成10%²，在韓國十年間的盛行率也從1.8%變成9.1%³，台灣在1995年到2002年統計也顯示盛行率從5%上升到12.6%⁴，而最近在2008年到2009年間台灣統計的盛行率爲25%⁵。胃食道逆流疾病已知爲巴瑞特氏食道(Barrett's esophagus)的誘發因子⁶，而巴瑞特氏食道病人發生食道腺癌的機會是一般人的30-60倍⁷。近幾十年在西方國家發現食道腺癌有逐漸增加的趨勢，這個現象被認爲跟

巴瑞特氏食道的增加也有相關性，雖然近幾年在台灣巴瑞特氏食道的發生率並沒有明顯的變化，而食道腺癌仍是屬於少見的病例⁸，但鄰近的先進國家(日本和新加坡)已經發現食道腺癌有增加的現象⁹。隨著過去二十年胃食道逆流疾病的逐漸增加，胃食道逆流疾病的處理也成為愈來愈重要的課題，而胃食道逆流疾病之相關併發症(巴瑞特氏食道、食道腺癌)也將成為臨床醫師不得不面對的挑戰。

胃食道逆流疾病的定義

依據蒙特婁定義(Montreal definition)，胃食道逆流疾病是指胃內容物的逆流而導致的相關症狀及併發症，而胃食道逆流所引起的症狀並不只侷限於食道，還會造成食道外的其它症狀，所以胃食道逆流疾病可分為食道症候群(esophageal syndromes)和食道外症候群(extraesophageal syndromes)。食道症候群包含有典型逆流症狀和食道黏膜組織受損而造成的逆流性食道炎(reflux esophagitis)，其它相關的併發症如食道狹窄、巴瑞特氏食道和食道腺癌等也都屬於胃食道逆流疾病。食道外症候群則包含已經證實跟逆流有相關性的症候群(咳嗽、喉炎、氣喘、牙齒侵蝕)和疑似有相關性的症候群(咽頭炎、鼻竇炎、特發性肺纖維化、中耳炎)¹⁰。除了食道黏膜組織因逆流發炎而形成的糜爛性食道炎(erosive esophagitis)，對於只有逆流症狀但胃鏡下無黏膜發炎破損的情況，則可稱為非糜爛性逆流症(non-erosive reflux disease, NERD)。

胃食道逆流疾病的症狀

胃食道逆流疾病最典型的症狀為胸口灼熱(heartburn)和酸液逆流感(acid regurgitation)¹¹。其他相關症狀包括有吞嚥困難、咳嗽、類似心絞痛的胸痛、咽喉炎、慢性鼻竇炎、牙齒受酸侵蝕、慢性聲音沙啞和中耳炎¹²，甚至有研究發現胃食道逆流疾病會以睡眠障礙¹³、氣喘¹⁴和特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis)¹⁵來表現。雖然研究發現老化並不會造成胃食道逆流疾病的發生率增加，但胃食道逆流疾病在

老年人所表現的症狀卻會有所不同，老年人胸口灼熱的症狀會減少，但糜爛性食道炎發炎的程度卻會加重，另外老年人發生厭食、體重減輕、貧血和嘔吐症狀的情形也會比較高¹⁶。

胃食道逆流疾病的致病機轉

有些胃食道逆流是正常的生理現象，身體也會有保護機制來避免食道受胃酸的侵蝕，像是唾液的稀釋、食道的蠕動和下食道括約肌的收縮。一般認為會造成胃食道逆流疾病的原因有遲滯性的胃排空、下食道括約肌的壓力減低、陣發性下食道括約肌鬆弛增加、食道排酸的能力減低、胃和食道間壓力差增加以及食道黏膜防禦機能受損¹⁷。在台灣的研究顯示男性、橫膈膜疝氣、抽煙、身體質量指數(body mass index, BMI) $>27\text{kg/m}^2$ 、慢性阻塞性肺病為糜爛性食道炎的危險因子^{18,19}，而代謝症候群也是胃食道逆流疾病的危險因子²⁰。雖然陣發性下食道括約肌鬆弛(transient lower esophageal sphincter relaxations)是造成胃食道逆流最主要的原因²¹，但逆流本身卻不是決定症狀唯一的因素，因為研究發現有嚴重逆流的病人(Barrett's esophagus)通常沒有明顯逆流的症狀，但逆流不嚴重的病人(NERD)卻有明顯的不舒服症狀²²⁻²⁴。所以也有研究指出症狀的產生可能是受到多重因素的影響，包含逆流的成分(胃酸、膽汁、胃蛋白酶、液體和氣體)、近端食道的擴張、食道週邊接受器對刺激的敏感性(esophageal hypersensitivity)和中樞神經系統的調控²⁵。此外，研究也發現有些病人的症狀來自於非酸性的逆流(non-acid reflux)²⁶。酸袋(acid pocket)的形成也是一個影響胃食道逆流很重要的因素，酸袋是指進食後胃內會出現一部份未被食物中和的高酸性區域，酸袋的位置愈靠近胃食道交接處或位於橫膈膜之上(例如橫膈膜疝氣)，則出現胃酸逆流的情況會顯著增加²⁷。有些基因多型性也跟胃食道逆流疾病的形成有關係，例如IL-1B、IL-1RN和IL-10的某些基因變異可以減少胃食道逆流疾病的發生，而GSTP1b、CCND1、GNB3和hMLH1的基因變異則會造成

胃食道逆流疾病的增加²⁸。

胃食道逆流疾病的診斷

並不是每個有胸口灼熱症狀的病人都需要接受內視鏡的檢查，對於有典型症狀的病人可以建議先使用氫離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitor, PPI)的經驗性治療^{29,30}。但對於有胃食道逆流症狀的病人施行進一步檢查的目的在於避免誤診、確認併發症的產生以及評估經驗性治療失敗的原因。胃食道逆流症狀的鑑別診斷包括心血管疾病、膽囊疾病、胃或食道的惡性腫瘤、消化性潰瘍和其他可能的食道炎(嗜伊紅性、感染性、腐蝕性)³¹。內視鏡檢查的適應症包括疑似惡性腫瘤(體重減輕、吞嚥困難、上腹腫塊)、胃腸道出血、貧血和對藥物治療無效的病人²⁹，對於這些病人可用內視鏡來做關於食道狹窄、巴瑞特氏食道和其他上消化道疾病的進一步診斷。在一些沒有發現食道黏膜傷害的病人，可能就需要使用24小時食道酸度監測(24-hour ambulatory esophageal pH monitoring)來確定症狀是否跟胃酸逆流有相關性³²。而結合了酸度測試和多管腔食道內阻抗及胃腸道壓力設備(combined 24-h multichannel intraluminal impedance-pH monitoring)可進行酸和非酸(non-acid)逆流的監測，提供逆流與症狀

之間相關性的佐證³³。雖然目前不建議將24小時食道酸度監測當成藥物使用中或停藥後評估的指標，但對於那些藥物治療無效的病人，進行食道酸度監測的意義在於提供客觀的數據來提醒臨床醫師去尋找非胃食道逆流所引起的疾病³⁴。除了上述的檢查方式，病人也可使用自評問卷(表一，Chinese GERDQ)來簡單評估是否有胃食道逆流疾病，問卷分數超過12分表示有很高的機會有胃食道逆流疾病³⁵。

胃食道逆流疾病和巴瑞特氏食道

在過去，巴瑞特氏食道主要被認為是食道長期受胃酸逆流所造成的黏膜病變，是胃食道逆流的一種後遺症，但統計發現慢性逆流的病人中也只有5-10%的人會產生巴瑞特氏食道，而近來也有愈來愈多的證據支持巴瑞特氏食道是由先天的基因變異與後天環境間的交互作用所產生^{36,37}。

各個國家對於巴瑞特氏食道的定義有所不同，日本和英國將內視鏡下發現有柱狀上皮覆蓋的食道(columnar-lined esophagus)就定義為巴瑞特氏食道，但日本與英國不同的地方在於日本將食道內柵狀血管(palisade vessels)分布的末端定義為食道末端；德國和美國則認為除了內視鏡下發現有柱狀化生的食道上皮之外，還需

表一：胃食道逆流疾病評量問卷 (Chinese GERDQ)

	胸口灼熱感	胃部酸液感	胃酸逆流感	使用制酸劑
1. 嚴重程度				
從來沒有	1	1	1	
症狀輕微	2	2	2	
症狀明顯但可忍受	3	3	3	
症狀嚴重	4	4	4	
症狀非常嚴重	5	5	5	
2. 發生頻率				
過去一年沒有發生	1	1	1	1
每月少於一次	2	2	2	2
每月大於一次	3	3	3	3
每星期一次以上	4	4	4	4
每日一次以上	5	5	5	5

要切片證實有特化的腸型化生 (specialized intestinal metaplasia)³⁸。依據美國胃腸病學會 (American Gastroenterological Association, AGA) 的定義，巴瑞特氏食道是指正常食道鱗狀上皮 (squamous epithelium) 化生變成小腸柱狀上皮 (metaplastic columnar epithelium) 而有癌化可能的情形，而腸型化生 (intestinal metaplasia) 為診斷的必要條件，因為腸型化生是唯一會形成癌狀的食道柱狀上皮³⁹。內視鏡下發現典型柱狀化生的食道上皮可稱為鏡檢疑似食道化生 (endoscopically suspected esophageal metaplasia, ESEM)，針對內視鏡下的病灶，可使用布拉格分級法 (Prague C & M criteria) 來評估巴瑞特氏食道⁴⁰，C (circumferential) 表示環狀病灶與胃食道交接處的距離，而 M (maximal) 表示病灶與胃食道交接處的最遠距離。另外也有分類法將黏膜化生長度超過胃食道接口以上三公分則稱為長段巴瑞特氏食道 (long-segment Barrett's esophagus, LSBE)，三公分以下則稱為短段巴瑞特氏食道 (short-segment Barrett's esophagus, SSBE)。

巴瑞特氏食道的病理機轉仍然不明，但普遍認為巴瑞特氏食道是多重因素所造成，相關的危險因子包括有男性、胃食道逆流疾病、肥胖、油膩飲食和抽煙⁴¹。另外研究也發現同時合併有胃液及十二指腸液逆流 (膽汁和胰液) 的病人會比單獨只有胃液逆流的病人更容易出現巴瑞特氏食道，表示膽鹽 (bile salt) 也是造成巴瑞特氏食道的重要因素⁴²。而愈來愈多的研究也顯示巴瑞特氏食道跟某些基因的變異有關係，而這些基因變異會造成個體對於胃酸和膽鹽逆流產生了不同的調適機制和細胞變化，而這些基因變異也與後續的癌化過程有相關性⁴³。雖然食道鱗狀上皮的慢性刺激會造成柱狀化生的變化，但關於柱狀化生上皮的來源卻有許多不同的解釋理論，可分為胃上皮的移行 (migration) 假說、食道鱗狀上皮的轉分化 (transdifferentiation) 假說和幹細胞 (stem cell) 分化假說⁴⁴，而幹細胞分化為柱狀上皮細胞是目前最被接受的理論，不過關於幹細胞的分化來源也有很多的不同的研究提出相關的解釋 (鱗狀上皮、胃賁門部、黏膜下的腺管或骨髓幹細胞)⁴⁵。

巴瑞特氏食道的重要性在於它有較高的機會變成食道腺癌，而病程進展會由一開始的上皮化生 (metaplasia)，變成異生 (dysplasia)，再變成食道腺癌 (adenocarcinoma)。巴瑞特氏食道是組織學上的診斷，所以巴瑞特氏食道必須經由內視鏡檢查來發現病灶，但不是所有胃食道逆流的病人都需接受內視鏡檢查來篩檢巴瑞特氏食道，美國胃腸病學會只建議對具有危險因子的病人進行內視鏡篩檢，而內視鏡檢查時疑似的病灶 (endoscopically suspected esophageal metaplasia) 都需要做切片來進一步診斷⁴⁶。而一些內視鏡檢查方式的進展，如放大內視鏡 (magnification endoscopy)、內視鏡染色法 (chromoendoscopy)、窄頻影像系統 (narrow band imaging)、螢光觀察法 (auto-fluorescence imaging)、共焦點雷射顯微鏡 (confocal laser endomicroscopy) 和光學相干斷層掃描 (optical coherence tomography) 等方式的應用，也大大提升了巴瑞特氏食道和早期食道癌診斷的準確性⁴⁷。

巴瑞特氏食道變成食道腺癌的危險性是一般人的30-60倍，而巴瑞特氏食道病人有食道腺癌的發生率更高出一般人100倍⁷。在荷蘭對42207位病人進行15年的追蹤發現巴瑞特氏食道每年有0.4%的機會變成食道腺癌⁴⁸，而在丹麥對11,028位病人進行17年的追蹤則發現每年有0.12%的機會變成食道腺癌⁴⁹。東方人跟西方人比較起來發生巴瑞特氏食道的機會相對較低，在台灣近幾年統計巴瑞特氏食道的發生率為0.06-1.8%，其中以短段巴瑞特氏食道佔了絕大多數 (75.6%-91.7%)⁵⁰⁻⁵³，而主要的危險因子為高齡、代謝疾病、橫膈膜疝氣和長期胃食道逆流症狀^{52,53}。過去認為對巴瑞特氏食道病人進行定期追蹤是符合成本效益 (cost-effectiveness)^{54,55}，但近來因為低發生率，是否對巴瑞特氏食道病人進行定期追蹤仍有爭議⁵⁶。雖然在台灣巴瑞特氏食道的增加並沒有伴隨食道腺癌明顯增加的趨勢⁵⁷，但對於巴瑞特氏食道病人進行定期追蹤仍然很重要，因為早期食道癌跟晚期食道癌的存活率仍有很大的差距，過去一個小型研究指出巴瑞特氏食道的病人有經過內視鏡追蹤的二年存活率為73%，

而沒有經過內視鏡追蹤病人的二年存活率為12%⁵⁸。

胃食道逆流疾病的治療

一、生活型態的調整

生活型態的調整常被建議是治療胃食道逆流疾病的第一步，一些生活習慣像是抽煙、喝酒和吃宵夜，以及辣和油膩食物、咖啡、巧克力、碳酸飲料，果汁和薄荷，都被認為是胃食道逆流疾病的危險因子，因為它們可能會增加食道的酸度和減少下食道括約肌的壓力，但這些危險因子的控制和胃食道逆流疾病的改善之間並沒有很明確的相關性^{59,60}。實際被認為能真正改善胃食道逆流症狀的方式只有減輕體重以及平躺時將頭提高^{61,62}。肥胖是胃食道逆流疾病很重要的危險因子，高BMI值的人發生胃食道逆流疾病的機會將會增加，而這個現象在女生會更加明顯⁶³，就算是體重在正常範圍的人發生胃食道逆流疾病的機會也會隨著BMI上升而增加，此外BMI的上升也會加重胃食道逆流的症狀⁶⁴。另外肥胖也被證實跟巴瑞特氏食道和食道腺癌有相關性，雖然其間的機轉不明，但普遍認為是從胃食道逆流疾病開始所產生的病程變化⁶⁵。

二、藥物治療

處理胃食道逆流疾病主要的治療方向在於抑制胃酸分泌、促進胃液從食道排空和加強下食道括約肌的張力。治療藥物主要分為：制酸劑(antacids)和海藻酸鹽(alginate)、H2受體拮抗劑(histamine 2-receptor antagonists)、調節胃腸蠕動藥物(promotility agent)、疼痛的調節劑(modulating hyperalgesia)和氫離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitor)。

(一)制酸劑和海藻酸鹽：制酸劑可用於緩解氫離子幫浦抑制劑治療過程中的陣發性疼痛，但除了減少疼痛以外，制酸劑並不能促進逆流性食道炎傷口的癒合。而制酸劑和海藻酸鹽的複合物(Topaal)主要也是用於症狀治療，可用於改善病人飯後胸口灼熱的不適感⁶⁶。

(二)H2受體拮抗劑：除了可以暫時緩解狀態，另外對於治療夜間睡眠中的胃部不適感也

有額外的幫助⁶⁷，但H2受體拮抗劑的長期使用可能會產生身體耐受性⁶⁸，H2受體拮抗劑只能治療輕度到中度的逆流性食道炎，對於治療胃食道逆流疾病的整體效果也不如氫離子幫浦抑制劑⁶⁹。

(三)調節腸胃蠕動藥物：可以分為增加食道及胃的蠕動(mosapride, metoclopramide, bethanechol, domperidone, itopride)和減少陣發性下食道括約肌鬆弛(baclofen)兩種作用機轉，藉由減少酸對食道的刺激來減緩症狀。但這類藥物發揮作用的時間較慢並且效果短暫⁷⁰，另外一些嚴重的副作用(心率不整、震顫、遲發性運動不能、無力嗜睡)也大大地限制這類藥物的使用²⁹，所以促胃腸蠕動藥物一般做為輔助性治療。不過一些新型藥物(ADX10059、arbaclofen placarbil、lesogaberan)的研發，可以減少此類藥物的副作用，相信將來可以做為氫離子幫浦抑制劑治療失敗病人的重要輔助治療⁷¹⁻⁷³。

(四)疼痛的調節劑：如果症狀是因為食道過度敏感(esophageal hypersensitivity)所引起的不舒服，往往對一般抑制逆流和抑制胃酸分泌藥物的反應不好，也常常是治療失敗的原因，針對這些病人，可能就需要使用某些疼痛調節劑(tricyclic antidepressants、trazodone、selective serotonin reuptake inhibitors)做為疼痛控制的輔助治療⁷⁴。

(五)氫離子幫浦抑制劑：氫離子幫浦抑制劑抑制胃酸分泌的效果最好，另外氫離子幫浦抑制劑比促胃腸蠕動藥物和H2受體拮抗劑更能有效改善症狀和促進食道炎傷口的癒合⁶⁹，所以是目前治療胃食道逆流疾病最主要的治療藥物。但隨著氫離子幫浦抑制劑愈來愈廣泛地使用，使用氫離子幫浦抑制劑治療無效的問題也漸漸被注意到。糜爛性食道炎使用氫離子幫浦抑制劑治療的反應最好，但仍有6-15%的人對治療無反應，巴瑞特氏食道對氫離子幫浦抑制劑治療無反應的比例為20%，而非糜爛性逆流症對治療無效的比例最高，約有40-50%⁷⁵。而氫離子幫浦抑制劑治療胃食道逆流症失敗的主要原因為藥物順從性(compliance)不佳、胃排空較慢(delayed gastric emptying)和食道過度敏感

(visceral hypersensitivity)，其他包括生體利用率 (bioavailability)、夜間酸突破現象 (nocturnal acid breakthrough)、快速代謝 (rapid metabolism) 和抗藥性 (PPI resistance) 也可能是造成治療失敗的原因⁷⁶。另外氫離子幫浦抑制劑對於一些食道外症狀 (慢性咳嗽、氣喘、喉炎) 的改善也沒有一致性的效果⁷⁷。爲了改善治療無效的問題，使用雙倍劑量 (double dose) 的氫離子幫浦抑制劑成爲標準的處理方式，雖然雙倍劑量的藥物確實可以增加糜爛性食道炎的恢復，但對於心口灼熱症狀和非糜爛性逆流症就不一定會有幫助。關於傳統氫離子幫浦抑制劑治療失敗的問題，一些新的長效型氫離子幫浦抑制劑 (dexlansoprazole MR、AGN 201904-Z、tenatoprazole) 將來可能可以成爲新的治療方式⁷⁴。

長期使用氫離子幫浦抑制劑可能會造成的併發症有骨折、社區型肺炎和院內型難治型梭狀芽孢桿菌 (*Clostridium difficile*) 腹瀉。氫離子幫浦抑制劑的長期使用也可能會影響到維他命 C 和維他命 B12 的吸收⁷⁸，以及造成低血鎂⁷⁹。之前認爲氫離子幫浦抑制劑和 clopidogrel 併用會增加急性冠狀動脈症發生的危險性，而大型隨機控制實驗 (randomized control trial) 發現 clopidogrel 和 omeprazole 併用並不會增加心血管併發症發生的比率⁸⁰，在台灣的統計發現只有 omeprazole 會增加急性冠狀動脈症的發生，而其它氫離子幫浦抑制劑 (esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole, lansoprazole) 的使用並不會增加心血管疾病的危險性⁸¹，而美國胃腸病學會在 2010 年提出的專家意見認爲不能完全排除氫離子幫浦抑制劑和 clopidogrel 之間交互作用所造成的影響，臨床醫師還是應考量病人情況去做利害之間平衡的取舍⁸²。氫離子幫浦抑制劑跟骨折之間的關係也沒有一致性的答案，統合分析系統性回顧的研究認爲氫離子幫浦抑制劑和骨折之間只有輕微的相關性⁸³，而且因爲氫離子幫浦抑制劑可能造成骨折的機轉也不明確，所以不建議因爲使用氫離子幫浦抑制劑就額外地補充鈣質或維他命 D⁷⁹。

三、手術治療 (antireflux surgery)

如果病人在使用強效制酸藥物 (氫離子幫

浦抑制劑) 後仍持續出現逆流相關的症狀，或者是本身就存在著某些不可逆的結構異常 (如橫膈膜疝氣)，對於這些病人可能就需要進一步的處理逆流的問題，而不只是單純地使用減酸的藥物治療。手術治療分爲腹腔鏡胃底折疊術 (laparoscopic fundoplication) 和內視鏡胃底折疊術 (endoscopic fundoplication) 治療，而以腹腔鏡胃底折疊術爲標準治療⁸⁴。內視鏡胃底折疊術因縫合 (suturing) 技術上的困難造成無法提供良好且持久的治療效力，使得很多病人後續還是需要接受腹腔鏡胃底折疊術的治療，另外內視鏡胃底折疊術並沒有提供較少的併發症和較高的安全性，所以使得內視鏡胃底折疊術只能嘗試用於少數對藥物治療和手術治療皆無效病人的輔助治療⁸⁵。2010 年針對腹腔鏡胃底折疊術和藥物治療的統合分析研究發現，在手術後的 3 個月和 1 年所做的追蹤顯示：手術治療比藥物治療更能有效改善生活品質，雖然手術相關併發症發生的機會很少但也不能全然忽略 (仍有死亡的案例)，治療方式的選擇必需依病人的情況決定⁸⁶。而另一個 2011 年發表的臨床試驗顯示在五年的追蹤期後，藥物治療的緩解率 (remission rate) 略優於腹腔鏡胃底折疊術 (92% 比上 85%)，但研究也顯示兩種治療的效果都可以維持五年以上，而在症狀的分析上，胃底折疊術比藥物治療更能有效減少胃酸逆流，但胃底折疊術對於吞嚥困難和腹脹症狀的改善效果就比不上藥物治療⁸⁷。

胃食道逆流疾病和幽門螺旋桿菌

早期的統合分析研究顯示幽門螺旋桿菌的根除治療並不會增加胃食道逆流疾病發生的危險性⁸⁸，但在有消化性潰瘍病人的身上使用幽門螺旋桿菌的根除治療卻會增加糜爛性食道炎的發生^{88,89}。研究顯示沒有得到幽門螺旋桿菌的人會比有幽門螺旋桿菌的人有較低的食道 pH 值和較長的逆流時間，沒有幽門螺旋桿菌是糜爛性食道炎的一種危險因子⁹⁰。而在亞洲的統計也顯示胃食道逆流疾病和幽門螺旋桿菌盛行率是呈現一種負相關的變化¹。在幽門螺旋桿菌和胃食道逆流疾病之間充滿的爭議性關係，可

能是跟不同型 (phenotype) 的幽門螺旋桿菌感染有關，如果是十二指腸潰瘍型 (duodenal ulcer phenotype) 的幽門螺旋桿菌會增加胃酸的分泌，而全胃炎型 (virulent pangastritis phenotype) 的反而會抑制胃酸的分泌，所以在全胃炎型的幽門螺旋桿菌被根除之後反而會使得胃酸分泌增加⁹¹。此外幽門螺旋桿菌對胃食道逆流疾病的保護作用可能也跟宿主本身的基因型和免疫反應有關⁹²。另一個根除幽門螺旋桿菌會增加胃食道逆流疾病的原因可能是體重的變化，幽門螺旋桿菌殺菌之後病人的體重出現了明顯的增加⁹³，而這個現象可能是因為消化不良 (dyspepsia) 症狀的改善，也可能是因為 ghrelin 激素的上升⁹⁴，如同之前所述，BMI 值的上升會增加胃食道逆流疾病的發生。雖然許多研究顯示幽門螺旋桿菌可能產生保護效果來減少胃食道逆流疾病，但目前最新的統合分析還是認為幽門螺旋桿菌的根除治療不會增加胃食道逆流疾病的產生，此外根除治療也不會造成胃食道逆流疾病短期或長期病情的惡化，而且根除治療可能可以改善逆流的症狀^{95,96}。

巴瑞特氏食道的處理

一、藥物治療

巴瑞特氏食道的藥物治療也是以氫離子幫浦抑制劑為主，H2 受體拮抗劑已被證實無法使巴瑞特氏食道的病灶回復⁹⁷。氫離子幫浦抑制劑

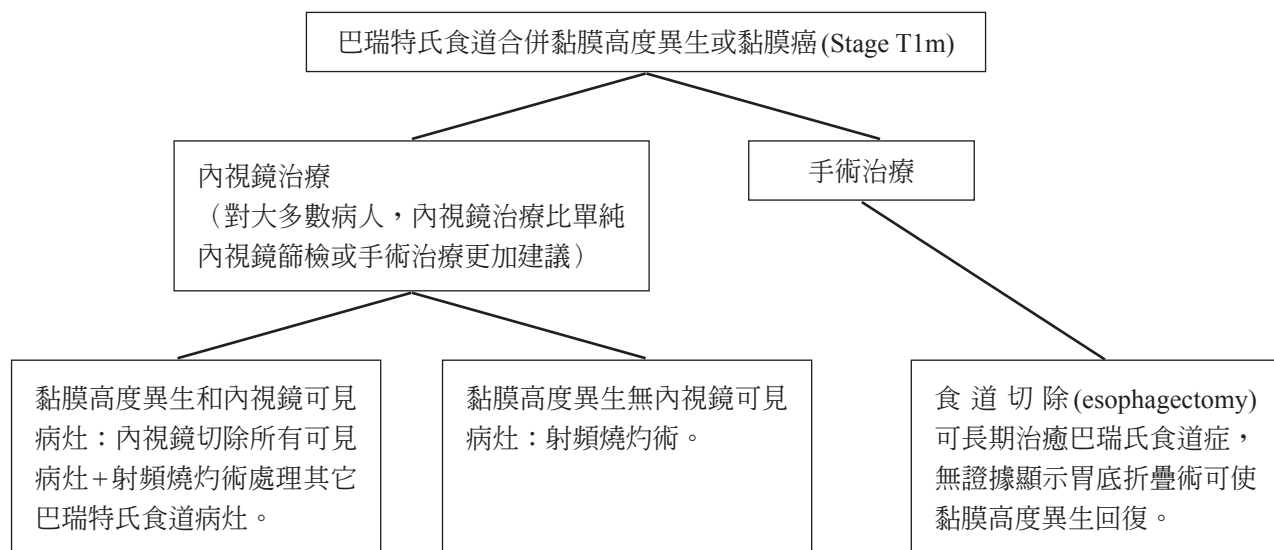
可以使巴瑞特氏食道黏膜化生的區段變短^{98,99}，在長段巴瑞特氏食道的病人使用氫離子幫浦抑制劑後有 2.4% 的病人病灶會完全消失¹⁰⁰，而短段巴瑞特氏食道的病人則有 7.1% 的病人病灶會完全消失¹⁰¹。氫離子幫浦抑制劑不但可以避免黏膜從上皮化生變成異生¹⁰²，也可能可以減少巴瑞特氏食道病人發生食道腺癌的機會¹⁰³。雖然有許多研究顯示非類固醇抗炎藥物 (NSAIDs) 和阿斯匹靈 (aspirin) 的使用與食道腺癌的減少有相關性，但現階段仍不建議將阿斯匹靈當成預防食道腺癌的常規用藥⁴⁶。雖然抗逆流手術 (antireflux surgery) 還未證實能有效減少巴瑞特氏食道變成食道癌，但過去的研究顯示手術治療似乎會比藥物治療更加有效¹⁰⁴。

二、定期追蹤

巴瑞特氏食道病人需要接受定期追蹤以達到早期診斷和早期治療，而接受追蹤的時間則依照內視鏡切片的病理變化來決定，依照美國胃腸病學會在 2011 年的建議，沒有異生 (no dysplasia) 的病人建議追蹤間隔為 3-5 年；低度異生 (low-grade dysplasia) 的病人建議追蹤間隔為 6-12 月；高度異生 (high-grade dysplasia) 的病人建議追蹤間隔為 3 個月⁴⁶。

三、高度異生病灶和黏膜內腫瘤 (intramucosal carcinoma)

食道黏膜高度異生的病灶因日後變成食道腺癌的機會高達 40%¹⁰⁵，所以應進行切除治



圖一：巴瑞特氏食道合併黏膜高度異生和黏膜癌 (Stage T1m) 的處理。

療。而黏膜內食道癌有淋巴結轉移的機會小於3%¹⁰⁶，也可使用局部切除做為治療。依照2012年的專家共識¹⁰⁷，針對這些黏膜層病灶可以使用內視鏡切除 (endoscopic mucosal resection, EMR, and endoscopic submucosal dissection, ESD) 或是進行手術切除 (圖一)，而這些早期病灶使用內視鏡切除的效果良好，在歐洲對169個有早期癌的巴瑞特氏食道病人進行的追蹤發現，在接受內視鏡切除的27個月之後有97.5%的病人腫瘤沒有復發¹⁰⁸，另一個在臺灣對22個早期食道腫瘤病人進行內視鏡切除後的追蹤，結果顯示一年後腫瘤局部再發的比率為0%¹⁰⁹。其它內視鏡治療的方式包括有射頻燒灼術 (radiofrequency ablation)、光化學動力療法 (photodynamic therapy) 和冷凍治療 (cryotherapy)；射頻燒灼術能做為內視鏡切除術的補助治療，減少切除術所造成的食道狹窄；但光化學動力療法因其治療的不便利性和顯著副作用，在近幾年已被內視鏡切除術和射頻燒灼術所取代；冷凍治療在小型研究顯示了良好的治癒率和較高的安全性，但長期的效力仍需要等待後續研究的證實¹¹⁰。

在接受射頻燒灼術的一部份病人身上，會發現到在食道的新生鱗狀上皮 (neosquamous epithelium) 下埋藏著化生腺體 (metaplastic gland)，稱為鱗狀上皮的腸型化生 (subsquamous intestinal metaplasia) 或埋藏化生 (buried metaplasia)，同樣的病灶也可發現在使用氫離子幫浦抑制劑後食道柱狀上皮消退的地方。這些病灶因隱藏在鱗狀上皮無法經由內視鏡直接看到，必須透過切片檢查來發現。有些研究發現在內視鏡治療後 (射頻燒灼術和光化學動力療法) 發生鱗狀上皮腸型化生的比例會增加，但後續的研究也提出在沒有經過內視鏡治療的巴瑞特氏食道病人身上本來就有一定程度埋藏化生的發生率，而目前因缺乏足夠的相關佐證，所以關於鱗狀上皮腸型化生的癌化率、盛行率、內視鏡治療的相關性和臨床的重要性仍待更多的研究提供解答^{111,112}。

近十年因為內視鏡治療技術的進步，食道切除術 (esophagectomy) 不再是處理巴瑞特氏食道癌前病灶唯一的方法，此外食道切除術較內

視鏡治療仍有較高的併發症和死亡率。但有些情況還是以手術治療為首選，目前建議的食道切除術適應症有黏膜下腫瘤、淋巴結轉移、內視鏡治療失敗和高危險表徵，而高危險表徵包括有多層的高度異生 (high-grade dysplasia from multiple level)、凸出型 (protruding) 或挖掘型 (excavated) 病灶、分化不良 (poor differentiated) 腫瘤，以及淋巴管、血管或神經組織的侵犯¹¹³。

結語

在過去20年之間，胃食道逆流疾病的發生率不斷在增加，臨床上對於逆流所造成相關症狀的處理也更加獲得重視，隨著內視鏡檢查的日漸普及，巴瑞特氏食道也成為臨床上另一個重要的課題。除了氫離子幫浦抑制劑的藥物治療，減輕體重也是一個對病人有幫助的生活型態調整，手術治療在某些病人 (藥物治療無效、橫膈膜疝氣) 可能也是需要考慮的處理方式。對於巴瑞特氏食道的病人應定期進行內視鏡追蹤和切片，除了藥物治療之外，對於檢查發現的黏膜高度異生也應適當地進行病灶切除，以減少日後食道癌的產生。

參考文獻

1. Goh KL. Gastroesophageal reflux disease in Asia: A historical perspective and present challenges. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (Suppl 1): 2-10.
2. Ho KY, Chan YH, Kang JY. Increasing trend of reflux esophagitis and decreasing trend of *Helicobacter pylori* infection in patients from a multiethnic Asian country. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1923-28.
3. Kim JI, Kim SG, Kim N, et al. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 787-93.
4. Lien HC, Chang CS, Yeh HZ, et al. Increasing prevalence of erosive esophagitis among Taiwanese aged 40 years and above: a comparison between two time periods. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 926-32.
5. Hung LJ, Hsu PI, Yang CY, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a general population in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1164-8.
6. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1293-7.
7. Cossentino MJ, Wong RK. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis* 2003;

- 14: 128-35.
8. Chen MJ, Lee YC, Chiu HM, et al. Time trends of endoscopic and pathological diagnoses related to gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: eight years single institution experience. *Dis Esophagus* 2010; 23: 201-7.
 9. Chang CY, Cook MB, Lee YC, et al. Current status of Barrett's esophagus research in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 240-6.
 10. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
 11. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-8.
 12. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 75-102.
 13. Chen CL, Robert JJ, Orr WC. Sleep symptoms and gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 13-7.
 14. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99: 613-20.
 15. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1078-84.
 16. Becher A, Dent J. Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 442-54.
 17. Boeckxstaens GE. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 149-60.
 18. Chen TS, Chang FY. The prevalence and risk factors of reflux esophagitis among adult Chinese population in Taiwan. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 819-22.
 19. Ou JL, Tu CC, Hsu PI, et al. Prevalence and risk factors of erosive esophagitis in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2012; 75: 60-4.
 20. Hsu CS, Wang PC, Chen JH, et al. Increasing insulin resistance is associated with increased severity and prevalence of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 994-1004.
 21. Sifrim D, Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2529-32.
 22. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 605-13.
 23. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2470-75.
 24. Baldi F, Ferrarini F, Longanesi A, et al. Acid gastroesophageal reflux and symptom occurrence. Analysis of some factors influencing their association. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1890-93.
 25. Bredenoord AJ. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 8-15.
 26. Vela MF. Non-acid reflux: detection by multichannel intraluminal impedance and pH, clinical significance and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 277-80.
 27. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010; 59: 441-51.
 28. Ghoshal UC, Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 55-62.
 29. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200.
 30. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, et al. Management strategy for patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 267-75.
 31. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1383-91.
 32. Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 668-85.
 33. Dolder M, Tutuian R. Laboratory based investigations for diagnosing gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 787-98.
 34. Vaezi MF. Reflux monitoring: on or off therapy? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 183-5.
 35. Wong WM, Lam KF, Lai KC, et al. A validated symptoms questionnaire (Chinese GERDQ) for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease in the Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1407-13.
 36. Fitzgerald RC. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: how does acid interfere with cell proliferation and differentiation? *Gut* 2005; 54 (Suppl 1): i21-6.
 37. Bus P, Siersema PD, van Baal JW. Cell culture models for studying the development of Barrett's esophagus: a systematic review. *Cell Oncol (Dordr)*. 2012; 35: 149-61.
 38. Takubo K, Vieth M, Aida J, et al. Differences in the definitions used for esophageal and gastric diseases in different countries: endoscopic definition of the esophagogastric junction, the precursor of Barrett's adenocarcinoma, the definition of Barrett's esophagus, and histologic criteria for mucosal adenocarcinoma or high-grade dysplasia. *Digestion* 2009; 80: 248-57.
 39. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-91.
 40. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and

- validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-9.
41. Phillips WA, Lord RV, Nancarrow DJ, Watson DI, Whiteman DC. Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 639-48.
 42. Clark GW, Ireland AP, DeMeester TR. Dysplasia in Barrett's esophagus: diagnosis, surveillance and treatment. *Dig Dis* 1996; 14: 213-27.
 43. Oh DS, Demeester SR. Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3762-72.
 44. Fitzgerald RC. Molecular basis of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2006; 55: 1810-20.
 45. Vieth M, Langner C, Neumann H, Takubo K. Barrett's esophagus. Practical issues for daily routine diagnosis. *Pathol Res Pract* 2012; 208: 261-8.
 46. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-91.
 47. Waxman I, Konda VJ. Endoscopic techniques for recognizing neoplasia in Barrett's esophagus: which should the clinician use? *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 352-60.
 48. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, et al. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 2010; 59: 1030-36.
 49. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365: 1375-83.
 50. Chen PH. Review: Barrett's oesophagus in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: S19-22.
 51. Chang CY, Lee YC, Lee CT, et al. The application of Prague C and M criteria in the diagnosis of Barrett's esophagus in an ethnic Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 13-20.
 52. Kuo CJ, Lin CH, Liu NJ, et al. Frequency and risk factors for Barrett's esophagus in Taiwanese patients: a prospective study in a tertiary referral center. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1337-43.
 53. Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, et al. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1074-9.
 54. Wright TA, Gray MR, Morris AI, et al. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996; 39: 574-9.
 55. Streitz JM, Jr, Ellis FH, Jr, Tilden RL, Erickson RV. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: a cost-effectiveness comparison with mammographic surveillance for breast cancer. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 911-5.
 56. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1049-57.
 57. Lu CL, Lang HC, Luo JC, et al. Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in Taiwan. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 269-74.
 58. Corley DA, Levin TR, Habel LA, et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; 122: 633-40.
 59. Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2692-97.
 60. Holtmann G, Adam B, Liebrechts T. Review article: the patient with gastro-oesophageal reflux disease--lifestyle advice and medication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl 8): 24-7.
 61. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166: 965-71.
 62. Sonnenberg A. Effects of environment and lifestyle on gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2011; 29: 229-34.
 63. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290: 66-72.
 64. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2340-8.
 65. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 340-7.
 66. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 143-53.
 67. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998; 115: 1335-9.
 68. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002; 122: 625-32.
 69. Moayyedi P, Santana J, Khan M, et al. Withdrawn: Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* ; 2011; CD003244.
 70. Vesper BJ, Altman KW, Elseth KM, et al. Gastroesophageal reflux disease (GERD): is there more to the story? *Chem Med Chem* 2008; 3: 552-9.
 71. Zerbib F, Bruley des Varannes S, Roman S, et al. Randomised clinical trial: effects of monotherapy with ADX10059, a mGluR5 inhibitor, on symptoms and reflux events in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 911-21.
 72. Vakil NB, Huff FJ, Bian A, et al. Arbaclofen placarbil in GERD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1427-38.
 73. Boeckstaens GE, Beaumont H, Hatlebakk JG, et al. A novel reflux inhibitor lesogaberan (AZD3355) as add-on treatment in patients with GORD with persistent reflux symptoms despite proton pump inhibitor therapy: a randomised placebo-controlled trial. *Gut* 2011; 60: 1182-8.
 74. Hershcovici T, Fass R. Pharmacological management of GERD: where does it stand now? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 258-64.

75. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 79-94.
76. Bourke MJ. Endoscopic resection of barrett esophagus with high-grade dysplasia and early esophageal cancer. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6: 501-4.
77. Moore JM, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 389-94.
78. McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (Suppl 2): S5-9.
79. Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 93-114.
80. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-17.
81. Lin CF, Shen LJ, Wu FL, et al. Cardiovascular Outcomes Associated with Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors in Patients of Acute Coronary Syndrome in Taiwan. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Feb 24; [Epub ahead of print].
82. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2533-49.
83. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209-18.
84. Rosemurgy AS, Donn N, Paul H, et al. Gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am* 2011; 91: 1015-29.
85. Louis H, Deviere J. Endoscopic-endoluminal therapies. A critical appraisal. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 969-79.
86. Wileman SM, McCann S, Grant AM, et al. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD003243.
87. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 1969-77.
88. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1007-13.
89. Pasechnikov VD, Chotchaeva AR, Pasechnikov DV. [Effect of HP eradication on the development of gastroesophageal reflux disease: results of the prospective study]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011; 3:105-10.
90. Chourasia D, Misra A, Tripathi S, et al. Patients with *Helicobacter pylori* infection have less severe gastroesophageal reflux disease: a study using endoscopy, 24-hour gastric and esophageal pH metry. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 12-21.
91. Lee A, Dixon MF, Danon SJ, et al. Local acid production and *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 461-5.
92. Ghoshal UC, Chourasia D. Gastroesophageal Reflux Disease and *Helicobacter pylori*: What May Be the Relationship? *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 243-50.
93. Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, et al. Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 922-9.
94. Jeffery PL, McGuckin MA, Linden SK. Endocrine impact of *Helicobacter pylori*: focus on ghrelin and ghrelin o-acyltransferase. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1249-60.
95. Qian B, Ma S, Shang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011; 16: 255-65.
96. Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 129-35.
97. Cooper BT, Barbezat GO. Treatment of Barrett's esophagus with H2 blockers. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 139-41.
98. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 1999; 45: 489-94.
99. Wilkinson SP, Biddlestone L, Gore S, Shepherd NA. Regression of columnar-lined (Barrett's) oesophagus with omeprazole 40 mg daily: results of 5 years of continuous therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1205-9.
100. Sampliner RE. Reduction of acid exposure and regression of Barrett's esophagus. *Dig Dis* 2000; 18: 203-07.
101. Weston AP, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of factors predictive of complete regression of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3420-6.
102. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1877-83.
103. Nguyen DM, El-Serag HB, Henderson L, et al. Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1299-304.
104. Wassenaar EB, Oelschlagel BK. Effect of medical and surgical treatment of Barrett's metaplasia. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3773-9.
105. Ferguson MK, Naunheim KS. Resection for Barrett's mucosa with high-grade dysplasia: implications for prophylactic photodynamic therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 824-9.
106. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. *World J Surg* 2003; 27: 1052-7.
107. Bennett C, Vakili N, Bergman J, et al. Consensus statements for management of Barrett's Dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a delphi process. *Gastroenterology* 2012; 143: 336-46.

108. Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, et al. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut* 2010; 59: 1169-77.
109. Lee CT, Chang CY, Tai CM, et al. Endoscopic submucosal dissection for early esophageal neoplasia: a single center experience in South Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 132-9.
110. Konda VJ, Dalal K. Optimal management of Barrett's esophagus: pharmacologic, endoscopic, and surgical interventions. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 447-58.
111. Gray NA, Odze RD, Spechler SJ. Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1899-908.
112. Yachimski P, Falk GW. Subsquamous intestinal metaplasia: implications for endoscopic management of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 220-4.
113. Konda VJ, Ferguson MK. Esophageal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma: when and how? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3786-92.

From Gastroesophageal Reflux Disease to Barrett's Esophagus

Yao-Kuang Wang¹, Huang-Ming Hu¹, Wen-Hung Hsu²,
Deng-Chyang Wu^{1,3,4}, and Chao-Hung Kuo^{1,3,4}

¹*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine;*

³*Cancer Center, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan;*

²*Division of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital;*

⁴*Department of Medicine, Faculty of Medicine, College of Medicine,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

The prevalence of reflux symptoms and reflux esophagitis significantly has increased in recent decades and gastroesophageal reflux disease (GERD) has become an important disease in Taiwan. Besides transient lower esophageal sphincter relaxations, the position of the acid pocket is a major factor that causes acidic reflux in patient with gastroesophageal reflux disease. Proton pump inhibitor (PPI) is the standard pharmacological treatment of GERD and long-term use of PPI has raised the concern about potential adverse effects. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD is still controversial and eradication therapy seems not to increase incidence of GERD by meta-analysis. Chronic GERD is the major risk factor of Barrett's esophagus and endoscopic screening is recommended for patients with GERD who have risk factors of Barrett's esophagus. Regular endoscopic surveillance is suggested for patients with Barrett's esophagus because Barrett's esophagus is a premalignant lesion. Early detection of treatable esophageal adenocarcinoma can reduce mortality and endoscopic therapy or surgical therapy should be considered for patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 254-266)