

# 消化管治療薬の考えかた，使いかた

改訂2版

松本吏弘

自治医科大学附属さいたま医療センター消化器内科

中外医学社

# 1

## 逆流性食道炎・非びらん性胃食道逆流症

### ▶ 1. 疾患の概要

胃食道逆流症（GERD: gastro-esophageal reflux disease）とは胃酸などの消化液が食道へ逆流することにより起こり、胸焼けや呑酸を主症状とする病態である。GERDのうち、内視鏡的に食道炎を認めた場合に逆流性食道炎とし、内視鏡的に粘膜傷害を認めない場合には非びらん性胃食道逆流症（NERD: non-erosive reflux disease）とする。本邦ではGERDは増加傾向にあり、その有病率は約10%程度と推定され、NERDがGERDの半数以上を占めている。

逆流性食道炎は男性、食道裂孔ヘルニア、肥満がリスク因子となる<sup>1)</sup>。一方、NERDの病態は逆流性食道炎と必ずしも同じではないとされ、臨床像においては女性に多く、食道裂孔ヘルニアが少なく、低体重の人に多いという特徴がある<sup>2)</sup>。NERDでは近位食道にまで逆流が及ぶことで症状が出現すると報告されている<sup>3)</sup>。また、PPI抵抗性NERDでは非酸の胃食道逆流や近位食道への逆流が症状に強く関連していることが示されている<sup>4)</sup>。非酸の胃食道逆流については食道知覚過敏の関与が指摘されており、NERDでは物理刺激・化学刺激などで活性化される侵害受容体TRPV（transient receptor potential vanilloid）1の発現が増加することが示されている<sup>5,6)</sup>。

胃食道逆流症は狭心症などの虚血性心疾患と区別が困難な胸痛の原因となることがあり、食道・喉頭への逆流により慢性咳嗽を生じ呼吸器疾患が疑われることもあるため診断の際には注意が必要である。

### ▶ 2. 鑑別疾患

GERDの典型的症状は胸焼けと呑酸である。しかし、胸焼けは様々な症状として多様に理解されており、また医療者間でも胸焼けの理解度が異なることがわかっている。したがって、胸焼け症状の把握は単なる症状の有無の聴取ではなく、具体

的な表現を交えた注意深い問診が必要である。一方、非定型症状が出現することがあり、狭心症に類似した非心臓性胸痛、咳嗽などがあげられる。

GERD 症状があれば逆流性食道炎を疑い、他疾患を除外する目的も兼ねて内視鏡検査を行うかどうかを検討する。内視鏡検査を行った場合には逆流性食道炎の有無とその程度に合わせてPPIを軸に治療を行う。内視鏡検査を施行しない場合には、PPIを2～4週間投与し症状改善を確認するPPIテストを行い、症状改善がみられればいったんPPIを離脱して経過観察し、症状改善がみられなければ内視鏡検査を行う。

### A) 自己記入式アンケート

医療者による評価だけでなく、患者の主観的評価である患者報告アウトカムの重要性が認識されるようになってきている。患者報告アウトカムは、面接もしくは自己記入式質問票により、患者から直接情報を得る。GERD診療において患者の症状を正確に把握し、GERDの診断や治療効果の評価を行うことは必要不可欠であり、様々な問診票が開発されている。感度、特異度は70～80%前後でGERDの初期診断や治療の効果判定に有用であり、本邦発の問診票もある。

### B) PPIテスト・P-CABテスト

PPIテストとは、強力な酸分泌抑制作用を有するPPIを用いて、胸焼けなどのGERD症状の消失の有無で治療的診断を行うことである。内視鏡陽性患者または食道pHモニタリング陽性患者をGERD患者とした場合に、オメプラゾール40mg/日・7日間投与ではPPIテストによるGERD診断の感度は74%であった<sup>7)</sup>(ただし本邦ではオメプラゾール40mgは保険適用外)。メタ解析では、24時間食道pHモニタリング陽性をGERD患者とした場合に、PPIテストによるGERD診断の感度、特異度はそれぞれ78%、54%であった。また、内視鏡陽性をGERD患者とした場合では、PPIテストによるGERD診断の感度、特異度はそれぞれ68%、46%であった。PPIテストの偽陽性の原因として、他の酸関連疾患(特にディスペプシア)、プラセボ効果などでPPIにより症状が改善することがあげられ、PPIテスト偽陰性の原因としては、PPIの用量や投与期間不足により症状の十分な改善が得られないためとしている<sup>8)</sup>。PPIと比較してより早く強力な酸分泌抑制効果を発揮するP-CABによるP-CABテストはPPIテストよりも有益である可能性がある。酸分泌抑制薬としてPPIの代わりにP-CABを用いることでPPIテストの偽陰性の原因として考えられるPPIの用量不足を解決できる可能性がある。

### C) 24時間食道pHモニタリング、食道インピーダンス・pH検査

食道pHモニタリング検査は、pHモニターの装置を鼻から入れて先端部を食道内に留置し、24時間のpHを解析する。pH4以下の時間が5%以上であれば、胃食

道逆流症と診断される。しかし酸以外の逆流の関連が評価できないという弱点があり、この弱点を克服したのが食道インピーダンス・pH検査である。多数電極が配置されているプローブを用いて電極間を通過する電気抵抗値（インピーダンス）を測定することにより、酸もしくは酸以外の液体逆流、気体逆流の評価が可能となり、現時点では逆流を評価する最も感度の高い検査法である。

#### D) 上部内視鏡検査

GERDの内視鏡診断における問題点として、ロサンゼルス分類 Grade Mと Grade Aの判断に苦慮することがあげられる。これらの鑑別としてNBI（narrow band imaging）やLCI（linked color imaging）などの画像強調観察による有用性が報告されている。また、組織学的に確認されたNERD患者の検討では、NBI拡大観察の有用性が報告されている。逆流性食道炎の症状であるつかえ感や違和感などは、食道癌でも認められる症状であり、重症の逆流性食道炎は、食道腺癌が発生しやすいことも知られているため内視鏡検査は積極的にやりたい。

### ▶ 3. 治療内容

診療ガイドラインでは、臨床評価、内視鏡検査の結果を踏まえてNERD、軽症逆流性食道炎、重症逆流性食道炎に分類する。症状や治療の反応性に応じて治療のステップアップを行うが、これと並行して生活習慣指導を適宜行っていく。治療のフローチャートを参照する。

#### A) 生活習慣指導

肥満者に対する減量、喫煙者に対する禁煙、夜間症状発現者に対する遅い夕食の回避、就寝時の頭位挙上がランダム化比較試験によりGERD患者に対して有用性が示されている<sup>9)</sup>。また、GERD患者に対する前向きコホート研究では、インピーダンス・pHモニタリング検査と10秒間隔で睡眠中の体位の測定を行った結果、右側臥位および仰臥位の睡眠姿勢に比べ、左側臥位では食道での酸曝露時間が有意に短縮したと報告されている<sup>10)</sup>。

#### B) NERD

初期治療として生活習慣の改善と並行してPPIを4週間投与する。これで改善が得られれば改善効果を維持できる最低用量を用いる。改善がみられない場合には消化管運動機能改善薬や漢方薬を併用することを検討するが、その前にPPI内服を夕食前にするなど服用のタイミングを変更すること、同量を1日2回に分割して内服すること、もしくは保険適用はないがP-CABへの切り替えなどを検討する。それでも改善がみられない場合には、PPI抵抗性として食道インピーダンス・pH

えない。維持治療に関しては、軽症はPPIもしくはP-CABが推奨され、重症は内視鏡的再燃率の低さからP-CABが提案される。

PPI抵抗性の場合には、PPIの食前投与や1日2回の分割投与が有効であることがある。効率よくPPIの効果を得るためには、食後に分泌細管内のPPIの血中濃度を高くする必要がある。PPIの血中濃度は内服後2～3時間で最も高くなることから、食前投与が有効である。また、PPIの半減期は1～3時間であり、PPIの血中濃度は10～12時間で低下・消失することから、1回に倍量のPPIを内服させるよりも、2回に分割しPPIの血中濃度を2峰性にすることも有効な場合がある<sup>12)</sup>。

◆ オメプラゾール（オメプラゾン<sup>®</sup>、オメプラール<sup>®</sup>）内服

【初期】20mg/日（1錠）分1

【維持】10～20mg/日（1錠）分1・食後

◆ ランソプラゾール（タケプロン<sup>®</sup>）内服

【初期】30mg/日（1錠）分1

【維持】15～30mg/日（1錠）分1・食後

◆ ラベプラゾール（パリエット<sup>®</sup>）内服

【初期】10～40mg/日 分1～2

（40mg/日は内視鏡検査で重度の粘膜傷害を確認しえた場合に限る）

【維持】10～20mg/日 分1・食後

◆ エソメプラゾール（ネキシウム<sup>®</sup>）内服

【初期】20mg/日（1カプセル）分1

【維持】10～20mg/日 分1・食後

◆ ボノプラザン（タケキャブ<sup>®</sup>）内服

【初期】20mg/日（1錠）分1

【維持】10～20mg/日 分1・食後

※初期投与量に関して、PPIは8週間まで、P-CABは4週間まで、ただし効果不十分の場合には8週間まで投与可。維持治療は再発・再燃を繰り返す場合に投与を継続できる。

## B) セロトニン（5-HT<sub>4</sub>）受容体作動薬

消化管運動機能改善薬の単独療法を推奨するエビデンスはない。NERDに対する臨床試験においてモサブリド単独では有意な効果はないが、PPIとの併用による上乘せ効果が認められている<sup>13)</sup>。

◆ モサプリド (ガスモチン®) 内服 15mg/日 (3錠) 分3・食後

### C) 漢方薬

漢方薬の単独療法を推奨するエビデンスはない。PPI 抵抗性 GERD を対象とした試験において、六君子湯、半夏厚朴湯を PPI と併用することにより PPI 倍量投与と同様の効果が認められている。PPI に六君子湯を併用したプラセボ対照比較試験では、六君子湯群とプラセボ群間で症状改善に有意差を認めなかったが、サブ解析では、女性、低 BMI 患者、高齢者において六君子湯群で症状や QOL の改善を認めている<sup>14)</sup>。

◆ 六君子湯 内服 7.5g/日 (3包) 分2～3・食前または食間

◆ 半夏厚朴湯 内服 7.5g/日 (3包) 分2～3・食前または食間

### D) コリンエステラーゼ阻害薬 (アコチアミド)

PPI 抵抗性 GERD を対象とした試験において、アコチアミドを PPI と併用することにより PPI 倍量投与と同様の効果が認められている。PPI・P-CAB 抵抗性 GERD を対象としたプラセボ対照比較試験ではアコチアミド併用群とプラセボ群で症状改善に有意差を認めなかったが、NERD 患者ではアコチアミド併用群で有意に症状の改善がみられ、食道インピーダンス・pH 検査においても逆流パラメーターの改善を認めた<sup>15)</sup>。

◆ アコチアミド (アコファイド®) 内服 300mg/日 (3錠) 分3・食前

## ! 5. 薬剤の副作用、相互作用、合併症、その対策

### A) PPI 長期服用によるビタミン B<sub>12</sub> 欠乏

米国の保険プラン加入者のうち、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症の診断を受けた症例と同診断を受けなかった症例を比較する症例対照研究を行ったところ、2年以上 PPI または H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (H<sub>2</sub>RA) の処方を受けていた人は、いずれもビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症リスクの増大が認められ、オッズ比は、PPI 群が 1.65 (95% CI 1.58-1.73)、H<sub>2</sub>RA 群は 1.25 (95% CI 1.17-1.34) であった<sup>16)</sup>。PPI により胃酸分泌が高度に抑制されることで、食物タンパクからのビタミン B<sub>12</sub> の分離が抑制され、ビタミン B<sub>12</sub> の吸収が阻害される可能性があるとされている。ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏により認知症、骨折、

貧血などの発症リスクが高まることが知られている。

## B) 食道腺癌

GERDの合併症として、貧血、出血、食道狭窄、バレット食道の他に食道腺癌が発生することがある。これらは特に重症逆流性食道炎で認められることが多い。食道腺癌は日本では稀であるが、欧米では過去20年間で2倍に増加しており、扁平上皮癌より多くなっている<sup>17)</sup>。GERDは腺癌のリスク因子であり、胸焼けの期間、重症度、頻度が腺癌の独立リスク因子であるとされている<sup>18)</sup>。20年以上にわたる強度の胸焼けを有する患者は、無症状患者に比べ43.5倍の食道腺癌の相対危険度がある。一方では、PPIやアスピリンによる腺癌のリスク低下が示唆されている<sup>19)</sup>。

## ▶ 6. 治療のコツ，最新の知見

### A) SSBEはフォローすべきか

Barrett食道は、Barrett粘膜（胃から連続性に食道に伸びる円柱上皮で、腸上皮化生の有無を問わない）の存在する食道と定義されている。全周性に3cm以上Barrett粘膜を認める場合をlong segment Barrett食道（LSBE）、Barrett粘膜の一部が3cm未満であるか、または非全周性のものをshort segment Barrett食道（SSBE）と呼び、日本人ではSSBEの頻度が高い。

日本の食道癌の多くは扁平上皮癌であり腺癌は少ないが、Barrett食道からの腺癌発症は増加傾向となっている。欧米の報告では、Barrett食道からの発がんは年率0.3～0.6%とされ、SSBEとLSBEの発がん頻度を比較したメタ解析では、SSBEは年率0.24%であるのに対してLSBEは0.76%と高い<sup>20)</sup>。本邦の報告ではLSBEの発がんは年率1.2%と推定されているが、SSBEの発がん頻度は不明である。Barrett上皮（BE）の有無および長さで食道腺癌の発生を検討した本邦発の多施設共同後方視的研究では、食道腺癌の年間発生率は、BE不在で0%/年、BE 1cm未満で0.0032%（0.00066～0.013%）/年、1～3cmで0.026%（0.011～0.054%）/年、3cm以上で0.58%（0.042～2.11%）/年であり、BEの長さが増えるにつれて癌のリスクが増加することが示されている<sup>21)</sup>。SSBE由来Barrett食道腺癌の好発部位としては、右側の前壁（0～3時方向）に認められると言われ、LSBEではそれ以外の場所に認められると報告されている。これは、下部食道において、右側の前壁における括約筋圧が他の部位よりも弱く、胃酸逆流が完全に抑制できないためではないかと推察されている。

Barrett食道に対する内視鏡サーベイランスについて、LSBEに対しては内視鏡による経過観察が必要である。一方、SSBEに関しては、日本人のSSBEからの発

がん頻度が不明であるがLSBEと比較すると少ないため積極的にサーベイランスすることは非現実的である。

## B) PPIの長期投与に伴う胃粘膜変化

PPIは胃壁細胞に直接作用し、胃酸分泌を抑制する。病理学的には壁細胞は腫大し、壁細胞には過形成性変化もみられる。内視鏡所見では粘膜面がでこぼこした白色の敷石状の粘膜を呈する。また、PPIの長期投与により胃底腺ポリープが発生あるいは増大することが報告されている。PPIで増大する胃底腺ポリープは水腫様に膨化した多房性の形態を示すことが特徴とされ、病理学的には胃底腺の著明な嚢胞状拡張所見がみられる。この場合PPIを中止もしくはH<sub>2</sub>RAに切り替えることでポリープは縮小、消退する。

## C) 好酸球性食道炎

好酸球性食道炎は本邦において増加している疾患である。好酸球性食道炎は粘膜下層や筋層に著しい好酸球浸潤とともに線維化をきたすため、食道蠕動機能の低下、嚥下障害をきたし、進行すると狭窄をきたすこともある。好酸球性食道炎の約半数はアレルギー疾患の病歴を有する。好酸球性食道炎は消化管粘膜に好酸球の浸潤を認める好酸球性消化管疾患の1つであり、好酸球性消化管疾患は厚生労働省の指定難病となっている。

本邦では、男性の比率が70～80%と高く、発症年齢は30～60歳代であり、*Helicobacter pylori*感染陰性者に多いとされている。内視鏡検査では縦走溝、白斑などの特徴的な所見を呈する。好酸球性食道炎の診断基準は、必須項目として、①症状（嚥下障害、つかえ感など）を有する、②食道粘膜の生検で上皮内に15個以上/HPFの好酸球が存在、参考項目として、③内視鏡検査で食道内に白斑、縦走溝、気管様狭窄を認める、④プロトンポンプ阻害薬（PPI）に対する反応が不良である、⑤CTスキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める、⑥末梢血中に好酸球増多を認める、⑦男性、において①と②を満たすものを対象とし、これら以外の他の項目は参考とする。

治療に関しては、PPIが第1選択薬に位置付けられている。PPIが無効な場合にはステロイド局所治療が適応となる。主に気管支喘息用吸入型ステロイド製剤であるプロピオン酸フルチカゾンかブデソニドが用いられ、これら吸入薬を口腔内投与（嚥下）する。ステロイドの全身投与は、ステロイドの局所治療で効果が得られない重症例のみに使用する。なお、現状では好酸球性食道炎に対して上記薬剤はすべて保険適用となっていない。

## D) 食道カンジダ症

カンジダは口腔、咽頭、消化管、皮膚などの常在菌であり、*Candida albicans*が