

GERD 患者に対する 新規 PPI を用いた治療ストラテジー

—東京都蒲田地区開業医における多施設 GERD 研究—

南 雲 晃 彦¹⁾ 横 川 京 児²⁾ 秋 田 博 彰³⁾
 西 尾 泰 信⁴⁾ 宮 島 良 征⁵⁾ 山 田 至 人⁶⁾
 鈴 木 和 雄⁷⁾ 野 溝 明 彦⁸⁾ 田 代 健 一⁹⁾
 広 浜 浩 司¹⁰⁾ 藤 川 亨¹¹⁾ 堀 隆¹²⁾

EVALUATION OF TREATMENT RESPONSE OF 20 mg-ESOMEPRAZOLE FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE BY THE GENERAL PRACTITIONERS IN TOKYO KAMATA DISTRICT

はじめに

胃食道逆流症 (Gastroesophageal Reflux Disease: GERD) に対する第一選択薬はプロトンポンプ阻害薬 (Proton Pump Inhibitor : PPI) である。しかし、近年では GERD 全体において 40～70%が PPI 治療で十分な効果が得られていないことが報告されている^{1)~4)}。背景には食習慣の欧米化やヘリコバクターピロリ (*H. pylori*) 感染率の低下に伴う胃酸分泌の亢進が主な理由として考えられている⁵⁾。

実地臨床において治療に難渋する患者には、GERD の定型症状 (胸やけ、逆流感) 以外に、胃の痛みや胃もたれなどのディスペプシア症状、便秘や下痢などの下部消化管症状を合併する症例も多

い。しかし、患者の訴える様々な症状が GERD に起因する症状であるのか、異なる病因によるものであるのかの診断は容易ではない。これらの患者には他の胃薬の併用が選択されることが多いが、十分なエビデンスは存在しない。したがって、GERD 症状を有する患者であれば、複数症状の合併有無にかかわらず、まず PPI 投与による強力な酸分泌抑制治療が重要となる。

本邦にて新たに承認された PPI であるエソメプラゾール 20 mg (ネキシウム[®]カプセル) は既に世界 120 カ国以上で使用されている。従来から使用されてきたオメプラゾールの単一光学異性体 (S 体) であり、肝薬物代謝酵素 (CYP) による代謝を受けにくく⁶⁾、標準用量にて高い血中濃度を維持す

1) ナグモ医院 2) よこがわクリニック 3) あきた内科クリニック 4) 黒田医院
 5) 医療法人社団誠動会テクノポートクリニック 6) 医療法人社団緑山会山田医院 7) すずきフレンドシップクリニック
 8) 医療法人社団野溝医院 9) 羽田バス通りクリニック 10) 広浜内科クリニック
 11) 藤川クリニック 12) はすぬまクリニック

Key Words : 逆流性食道炎, GERD, PPI, エソメプラゾール, 胸やけ

過去7日間のあなたの症状を振り返ってそれぞれの質問についてあてはまるものを1つだけ選んで口を✓をつけて下さい				
	全くない	1日	2-3日	4-7日
1 胸焼け(胸骨のうしろがやけるような感じ)はどのくらいありましたか。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 胃に入っているもの(液体または食物)が喉や口のほうまで上がってきたこと(逆流)はどのくらいありましたか。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 上腹部中央の痛みはどのくらいありましたか。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 吐き気はどのくらいありましたか。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 胸焼けや逆流のために、夜、快眠がえられなかったことはどのくらいありましたか。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 胸焼けや逆流のために医師から指示された以外の薬(市販の胃薬等)を服薬したことはどのくらいありましたか。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

枠内に✓がある場合を治療反応不良とする。
 枠内に✓がある場合を治療反応良好とする。

図1 GerdQ問診票

ることから、既存のPPIに比し強力な酸分泌抑制効果が得られ、速やかなGERD症状の消失効果を発揮することが報告されている⁸⁾。しかし、これらの報告は欧米にて検討されたものが多く、本邦における検討は十分でない。

本研究は、東京都大田区の蒲田地区にて診療する内科開業医が中心となり、新規PPIのエソメプラゾールの有効性について複数の症状アンケートを用いることで詳細に検討を行ったので、本稿にて報告する。

I. 対象と方法

2012年2月1日から2013年1月末日の期間にて、胸やけ、逆流感を主訴に来院した20歳以上の男女で、主治医により逆流性食道炎と診断された患者を対象とした。消化管切除術既往歴、重篤な心・肝・腎機能障害の合併者は対象から除外した。アンケート調査に同意を得た患者に対して、近年GERDに特異的な問診票として開発されたGerdQ⁹⁾(図1)と、本研究使用目的にて我々が作成した消化器症状アンケート(図2)の記入を依頼した。既に治療薬を服薬している患者には、治療薬の種類および服薬期間を調査した。

GerdQは、GERDの定型症状に関する2項目(胸やけ、胃内容物の逆流)、QOLに関する2項目(睡眠障害、市販薬の使用)にて、過去7日間(1週間)の症状発現頻度が1項目でも「2-3日」以上である場合を「治療反応不良」、すべてが「1日」以下である場合を「治療反応良好」として評価することができる。

	無し ←	→ 耐えられない				
① 胃の痛み	0	1	2	3	4	5
② 胸やけ	0	1	2	3	4	5
③ 満腹感(膨満感)	0	1	2	3	4	5
④ 胃のもたれ	0	1	2	3	4	5
⑤ お腹のはり	0	1	2	3	4	5
⑥ 吐き気・むかむか感	0	1	2	3	4	5
⑦ げっぷ	0	1	2	3	4	5
⑧ 排便時の痛み	0	1	2	3	4	5
⑨ 放屁(おなら)	0	1	2	3	4	5
⑩ 下痢・便秘	0	1	2	3	4	5

図2 消化器症状アンケート

消化器症状アンケートは日常臨床下にて、患者からの訴えが多い10項目〔胃の痛み、胸やけ、満腹感(膨満感)、胃のもたれ、お腹のはり、吐き気・むかむか感、げっぷ、排便時の痛み、放屁(おなら)、下痢・便秘〕について、0点(無し)から5点(耐えられない)の6段階にて評価を行った。

患者にはアンケート記入日より、エソメプラゾール20mg/日を投与し、2週後の再来院時に同様のアンケートを依頼した。

エソメプラゾールの有効性は胃薬未服薬者を新患群、胃薬服薬者を既治療群として層別化後に検討した。有効性評価は、エソメプラゾール投与前後のアンケートが回収できたすべての症例を対象(Full Analysis Set: FAS)とした。主要評価項目は、エソメプラゾール投与2週後のGerdQにおける治療反応良好率の変化とし、副次的評価には消化器症状アンケートにおける項目ごとの平均スコアの変化、症状消失率(「無し」に回答した患者割合)の変化とした。統計解析は治療反応良好率の変化、症状消失率の変化についてMcNemar's検定を用い、平均スコアの変化はPaired t検定を用いた。検定の棄却域を5%未満とした。

II. 結果

1. 患者背景

対象となった55例の患者背景を表1に示す。新患群は24例で、既治療群は31例であった。年齢は、新患群 57.0 ± 16.7 歳、既治療群 57.1 ± 14.9 歳、男女比は両群とも同様に女性の割合が高かった。既治療群における前治療薬の内訳は、PPIが16例、 H_2 受容体拮抗薬(H_2RA)が9例、その他のOTCが6例であり、67.7%(21/31例)の患者では

表1 患者背景

		新患群 (n=24)		既治療群 (n=31)	
		n	%	n	%
年 齢	平均±SD (歳)	57.0±16.7	—	57.1±14.9	—
	≥65歳	9	37.5%	11	35.5%
	<65歳	15	62.5%	20	64.5%
性 別	男性	8	33.3%	11	35.5%
	女性	16	66.7%	20	64.5%
前治療薬	OPZ 20 mg	—	—	10	32.3%
	LPZ 15 mg	—	—	3	9.7%
	RPZ 10 mg	—	—	3	9.7%
	H ₂ RA	—	—	9	29.0%
	OTC	—	—	6	19.4%
胃薬内服期間	≥2カ月	—	—	21	67.7%
	<2カ月	—	—	10	32.3%

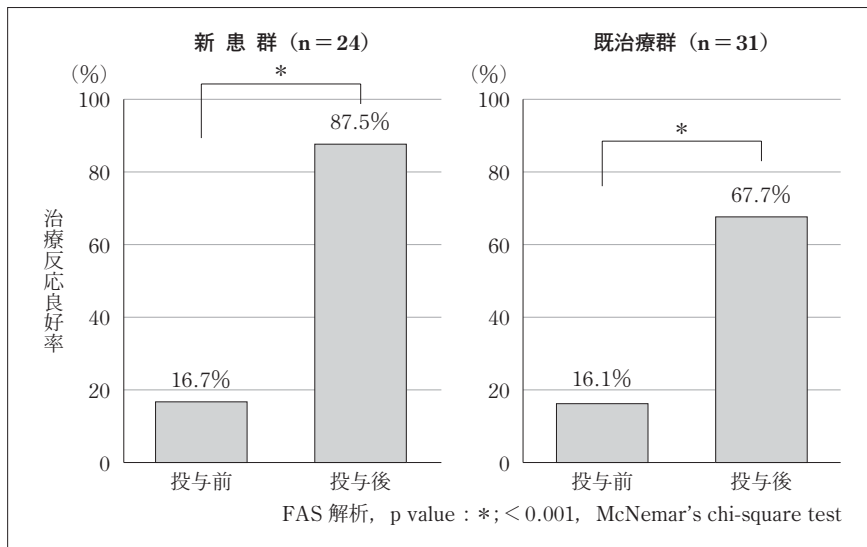


図3 治療反応良好率の変化

2カ月以上の服薬を行っていた。

2. 新患群におけるエソメプラゾールの有効性

新患群の GerdQ 判定における治療反応良好率の変化を図3左に示す。エソメプラゾール投与2週後の治療反応良好率は87.5% (21/24例)であり、投与前の16.7% (4/24例)に比較して有意な改善を認めた (p<0.001)。

消化器症状アンケート (図4) における投与前平均スコアは胸やけ、満腹感、胃のもたれ、吐き気・むかむか感、げっぷの項目にてスコアが高い傾向であったが、エソメプラゾール投与2週間にはすべての項目において有意なスコアの改善を認めた (p<0.01)。また、胃の痛み、お腹のはり、放屁におい

ても投与前と比較して有意なスコアの改善を認めた (p<0.05)。

症状消失率 (図5) は、胸やけ、満腹感、胃のもたれ、吐き気・むかむか感、げっぷの項目にて有意な消失効果を認め、胸やけ、吐き気・むかむか感、げっぷでの消失効果は顕著であった (p<0.01)。

3. 既治療群におけるエソメプラゾールの有効性

既治療群の GerdQ 判定における治療反応良好率の変化を図3右に示す。投与前の治療反応良好率は16.1% (5/31例)であったが、エソメプラゾール投与2週後は67.7% (21/31例)であり、有意な改善を認めた (p<0.001)。

消化器症状アンケート (図6) における投与前平

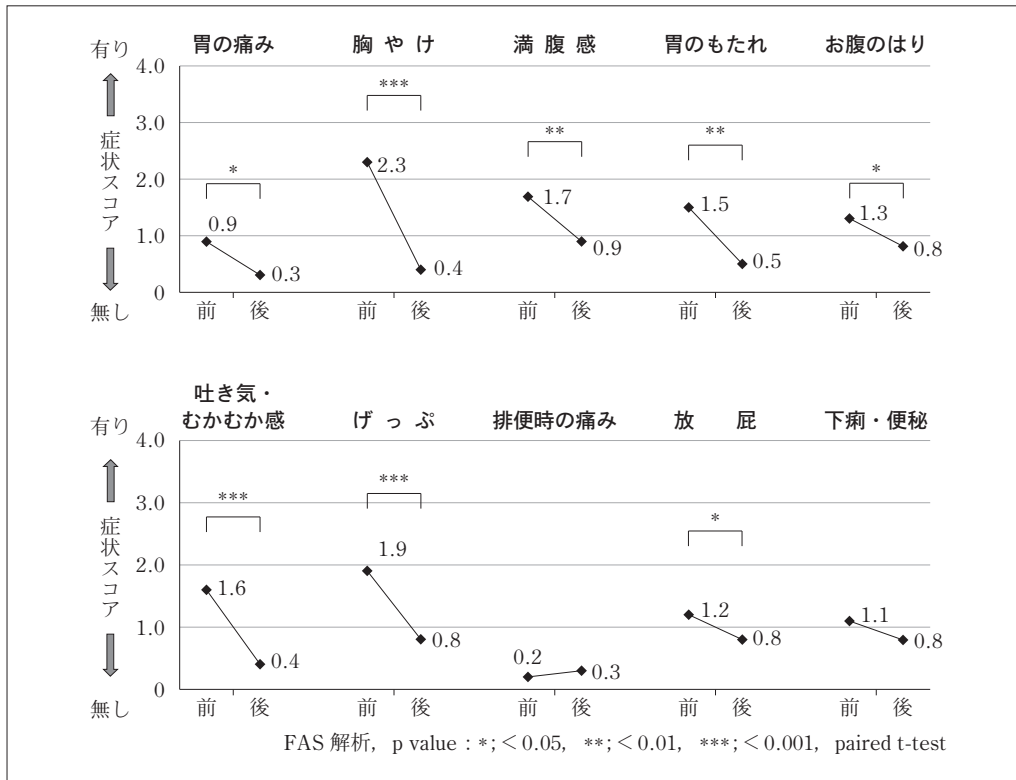


図4 消化器症状スコアの変化 (新患群 n = 24)

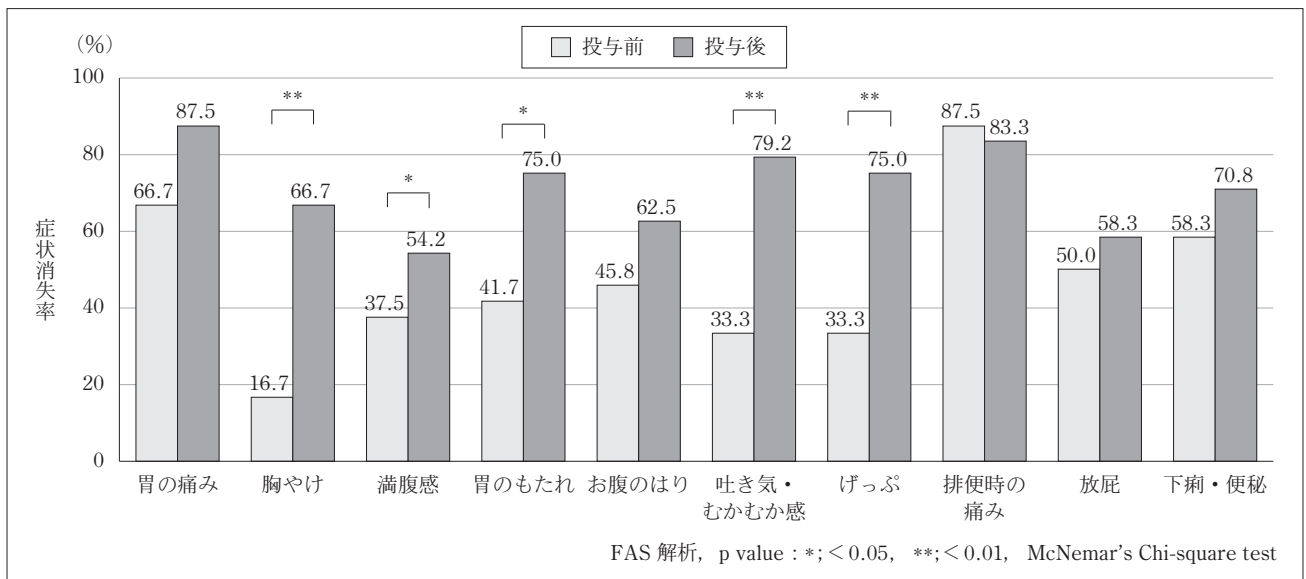


図5 消化器症状消失率の変化 (新患群 n = 24)

均スコアは10項目中8項目(胃の痛み, 胸やけ, 満腹感, 胃のもたれ, お腹のはり, 吐き気・むかむか感, げっぷ, 放屁)にてスコアが高い傾向であった。エソメプラゾール投与後, これらのすべての項目において有意なスコアの改善を認めた ($p < 0.001$)。また下痢・便秘においても有意な改善を認めた ($p < 0.05$)。

症状消失率(図7)は10項目中9項目(げっぷ以外)にて有意な消失効果を認め, 満腹感, 胃のもたれ, お腹のはり, 放屁での消失効果が顕著であった ($p < 0.01$)。

4. 安全性

両群においてエソメプラゾール投与後の副作用は認めず, 忍容性は良好であった。

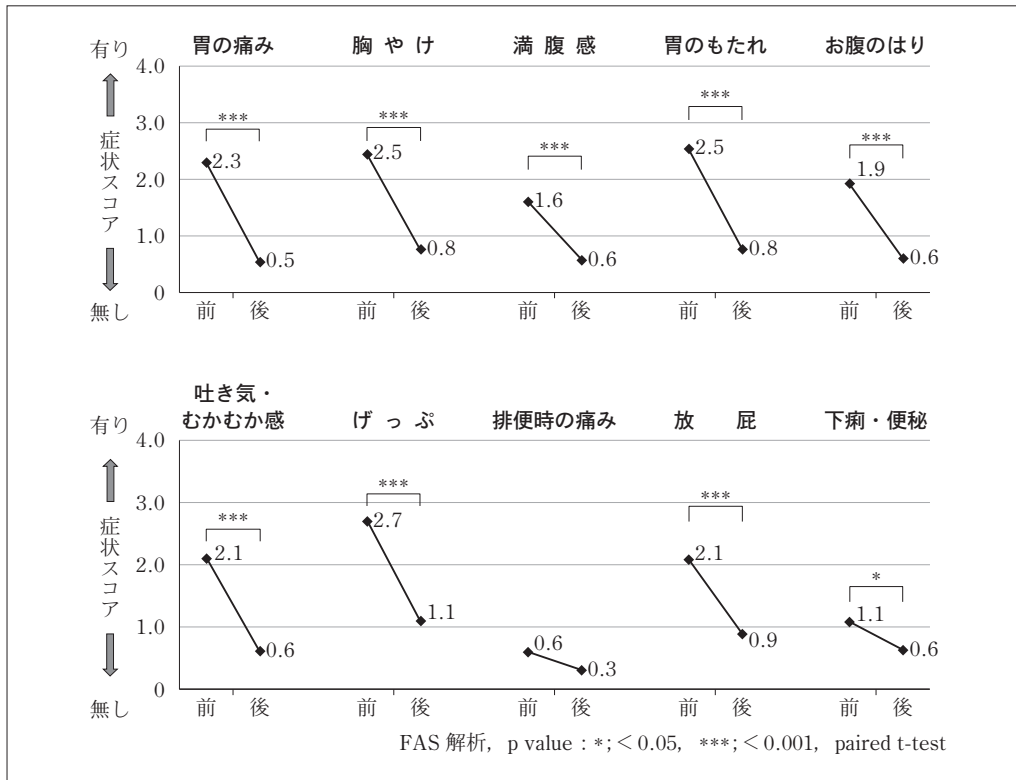


図6 消化器症状スコアの変化 (既治療群 n = 31)

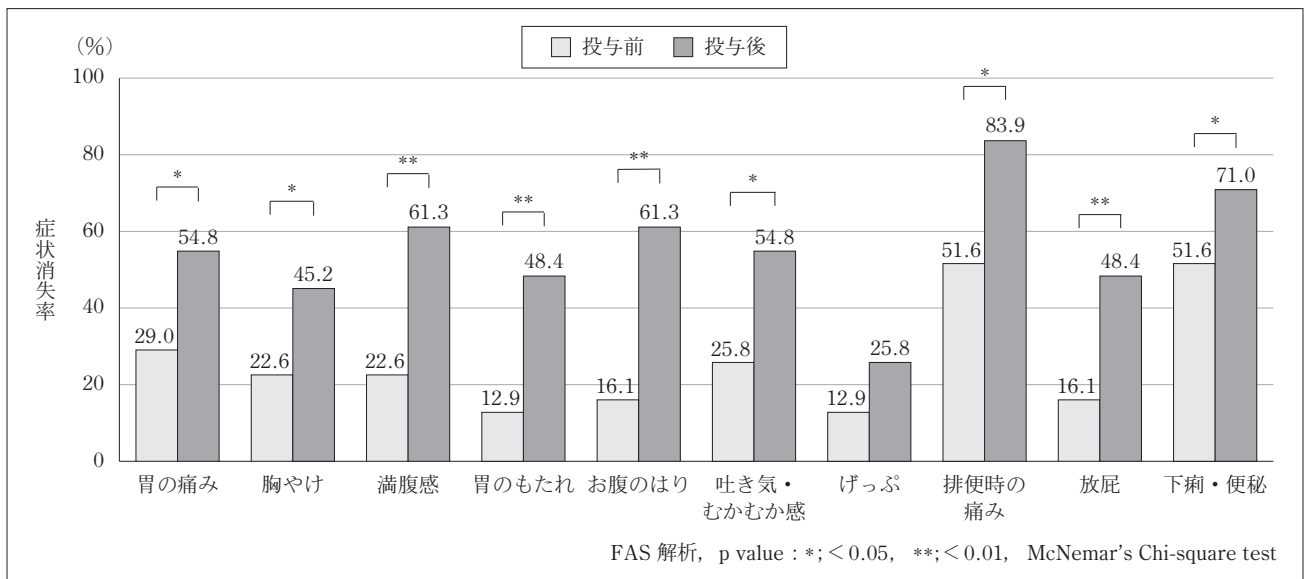


図7 消化器症状消失率の変化 (既治療群 n = 31)

Ⅲ. 考 察

近年では、本邦においても、*H. pylori* 感染率の低下、高脂肪食、高蛋白食の摂取により GERD の罹患率は欧米人とほぼ同等となっている¹⁰⁾。一般診療においても日常的に遭遇する疾患となっており、消化器科以外の診療科においても診療する機会が増

加している。治療においては PPI 投与が一般的となっているが、十分な効果が得られない患者も存在する。これらの患者に対する治療法は、「GERD ガイドライン」¹¹⁾ の記載にあるように PPI の投与方法・投与量の変更によるアプローチを試みる事が重要であると思われる。しかし、わが国で従来用いられてきた 3 種類の PPI (オメプラゾール, ランソ

プラゾール, ラベプラゾール) は, GERD の治療において内視鏡的治癒率, 症状改善のいずれにおいても薬剤間で有意な差は認められていない¹¹⁾¹²⁾。これらに対して本研究で用いたエソメプラゾールは, 強力な胃酸分泌抑制効果を示す新規 PPI として海外では高い評価を得ている^{13)~15)}。以上の背景より我々は, 胸やけ, 逆流感を主訴に来院し, 逆流性食道炎と診断された患者を対象として, エソメプラゾールの症状改善に対する有効性について検討を行った。

エソメプラゾール投与後の GerdQ における治療反応良好率は, 新患群, 既治療群を問わず有意な改善を認めた。GerdQ は胸やけ, 逆流感に対する症状の改善のみならず, それらの症状が引き起こす生活の質 (Quality of Life : QOL) の改善についても客観的に評価するものである。したがって, 本研究にて治療反応良好となった患者においては, 症状の改善に伴う QOL の改善も期待される。

本研究では副次的に消化器症状アンケートを用いて, 胸やけ, 逆流感以外の随伴症状においても評価を行った。投与前において新患群では, 満腹感, 胃のもたれ, 吐き気・むかむか感, げっぷの項目が胸やけ同様に症状スコアが高かった。既治療群では, 上部消化管症状のすべての項目で胸やけ同様にスコアが高かった。

スコアの高い項目の中には, 胃の痛み, 満腹感, 胃のもたれのような機能性ディスペプシア (Functional Dyspepsia : FD) 様症状も含まれていた。PPI の FD 症状に対する有効性は限定的であることが報告されている^{16)~18)} が, 本研究結果は既報に反し, エソメプラゾールの短期投与にて有意な改善を認めた。この理由には, 患者の胸やけ症状に対する認識の違いが関係していると推測される。本邦にて報告された“胸やけ”についてのアンケート調査によると, ある人は「むかつき (嘔気)」や「胃の重い感じ」を胸やけと表現し, ある人は「胃の痛み」や「食欲がない」症状を胸やけがあると表現していることが明らかとなっている¹⁹⁾²⁰⁾。以前から逆流性食道炎に罹患している患者が多く存在する欧米では, 胸やけの意味するところを一般の人が正しく認識しているのに対し, 日本をはじめとするアジア各国では, 胸やけについて正しく認識している一般人の割合が欧米人に比して低いことも明らかになっ

ている²¹⁾。さらに, 投与前の随伴症状項目において, 新患群よりも既治療群の方が多数の項目でスコアが高かったことも, 治療を行っているにもかかわらず十分な症状の改善が得られていなかった患者の不安が, 胸やけ症状を様々な表現に置き換えさせていたことに依存する可能性がある。本研究の対象患者において, エソメプラゾール投与により胸やけ, 逆流感以外の様々な症状に対しても有効な改善が得られた要因は, エソメプラゾールの新たな作用と考えるよりもむしろ, 本来の GERD の定型症状に対する治療効果が, 様々な症状の表現に置き換えられていたと考えることが妥当であると思われる。

IV. 結 論

内科開業医を受診する逆流性食道炎患者には, 消化管疾患に起因する様々な症状を訴える患者が多く存在するが, 胸やけ, 逆流症状を明瞭に訴える患者はほとんどいない。これらの患者に対する治療ストラテジーは, 合併症状に対する治療法を模索する前に, 新規 PPI のエソメプラゾールを用いた強力な胃酸分泌抑制治療を行うことが有用であると考えられた。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり, ご指導を頂いた下記施設の先生方に感謝申し上げます。

医療法人社団泰信会秋田医院 : 秋田 泰先生
 松坂医院 : 松坂 聡先生
 ヨコヤマクリニック : 横山真也先生
 若草クリニック : 太田 斉先生, 太田朝子先生
 医療法人社団快彩会きはら整形外科 : 木原正義先生
 医療法人社団久保田医院 : 久保田和博先生
 医療法人社団明朋会増田外科 : 武田明芳先生
 依田クリニック : 依田浩平先生

(順不同)

参 照 論 文

- 1) 徳永健吾, 田中昭文, 土岐真朗, 他 : 逆流性食道炎に対するプロトンポンプ阻害薬治療の満足度実態調査—日本語版 GerdQ 問診票を用いた検討—。医学と薬学 **66**: 103-109, 2011.
- 2) 古家 乾, 関谷千尋, 定岡邦昌, 他 : 実地医家における逆流性食道炎治療の実態調査—患者の症状コントロールの実態—。医学と薬学 **66**: 681-686, 2011.
- 3) 齋藤壽仁, 川崎孝広, 木村綾子, 他 : 逆流性食道炎患者に対する PPI の治療実態。診療と新薬 **48** : 1143-1147, 2011.

- 4) 鈴木 剛: 当院を受診した胃食道逆流症 (GERD) 患者における実態調査—日本語版 GerdQ 問診票を用いた検討—. *医学と薬学* **66**: 937-942, 2011.
 - 5) Fujiwara Y, Arakawa T: Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* **44**: 518-534, 2009.
 - 6) Klotz U: Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther* **44**: 297-302, 2006.
 - 7) Röhss K, Wilder-Smith C, Nauclér E, et al: Esomeprazole 20 mg provides more effective intragastric acid control than maintenance-dose rabeprazole, lansoprazole or pantoprazole in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* **24**: 1-7, 2004.
 - 8) 木下芳一, 三輪洋人, 春日井邦夫: 逆流性食道炎初期治療におけるエソメプラゾールの有効性と安全性の検討. *日本消化器病学会雑誌* **108**: A184, 2011.
 - 9) Jones R, Junghard O, Dent J, et al: Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* **30**: 1030-1038, 2009.
 - 10) Hongo M, Shoji T: Epidemiology of reflux disease and CLE in East Asia. *J Gastroenterol* **38** (Suppl 15): 25-30, 2003.
 - 11) 日本消化器病学会 編: 胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2009.
 - 12) Caro JJ, Salas M, Ward A: Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* **23**: 998-1017, 2001.
 - 13) Röhss K, Lind T, Wilder-Smith C: Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* **60**: 531-539, 2004.
 - 14) Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, et al: Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* **14**: 861-867, 2000.
 - 15) Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, et al: Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* **98**: 2616-2620, 2003.
 - 16) Kahrilas PJ, Jonsson A, Denison H, et al: Concomitant symptoms itemized in the Reflux Disease Questionnaire are associated with attenuated heartburn response to acid suppression. *Am J Gastroenterol* **107**: 1354-1360, 2012.
 - 17) Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, et al: Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* **37**: 1395-1402, 2002.
 - 18) Wong WM, Wong BC, Hung WK, et al: Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* **51**: 502-506, 2002.
 - 19) 河村 朗, 野中 洋, 八坂成暁, 他: 「むねやけ」についての検討. *消化器の臨床* **6**: 231-234, 2003.
 - 20) Adachi K, Matsumori Y, Fujisawa T, et al: Symptom diversity of patients with reflux esophagitis: effect of omeprazole treatment. *J Clin Biochem Nutr* **39**: 46-54, 2006.
 - 21) Spechler SJ, Jain SK, Tendler DA, et al: Racial differences in the frequency of symptoms and complications of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* **16**: 1795-1800, 2002.
-