



逆流性食道炎合併 2 型糖尿病患者における プロトンポンプ阻害薬の適正使用に関する検討

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／国府田尚矢／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

Assessment of the Proper Use of Proton Pump Inhibitors in Patients with Reflux Esophagitis and Type 2 Diabetes

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Naoya KODA / Satako DOUGUCHI /
Kensuke OFUCHI / Makoto KATOH

Naka Kinen Clinic

抄録

背景：糖尿病は、生活習慣病として高血圧や脂質異常症の他、胃食道逆流症（GERD）を合併している患者の頻度が高い。逆流性食道炎では主にプロトンポンプ阻害薬（PPI）による薬物治療が行われるが、漫然と継続投与されていることがある。そこで、本研究では逆流性食道炎のため PPI を処方した 2 型糖尿病患者を対象に、日常診療下で F スケール問診票（Frequency Scale for the Symptoms of GERD, FSSG）を使用して PPI の治療効果を確認し、その処方の中止または継続の妥当性を後方視的に検討した。

方法：2019 年 12 月～2020 年 10 月までに来院した 2 型糖尿病患者で、逆流性食道炎のため 3 カ月以上 PPI を処方された患者 201 例について、FSSG 問診票を約 2 カ月間隔で 2 回実施して、そのスコアにより中止（7 点以下）あるいは継続（8 点以上）と判断した際の妥当性を検討した。また PPI の HbA1c、Body mass index（BMI）への影響も検討した。

結果：逆流性食道炎合併 2 型糖尿病患者において、201 例（男性：119 例）の来院時の平均年齢は 74.5 ± 9.4 歳、HbA1c は $7.3 \pm 1.1\%$ 、BMI は $23.1 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ であり、1 回目の FSSG スコアの 7 点以下の患者と 8 点以上の患者との間にいずれの項目も有意な差はなかった。1 回目の FSSG 問診票において、スコア 7 点以下の患者は 160 例、8 点以上の患者は 41 例であった。スコア 7 点以下の患者のうち、151 例を PPI 中止とし、中止後ヒスタミン H2 受容体拮抗薬を処方した 12 例を除く 139 例中 133 例に 2 回目の FSSG 問診票を実施した。その 2 回目の FSSG スコアは 7 点以下の患者が 91 例、8 点以上の患者が 42 例であり、FSSG 実施なしの 6 例も含め、最終的に 6 カ月以上 PPI を中止できた患者は 77 例（全対象の 38.3%）であった。また、PPI 中止前後 6 カ月間において、HbA1c および BMI の推移に有意な変化はなかった。次に 1 回目の FSSG スコア 8 点以上の PPI 継続患者 41 例のうち、35 例はカリウムイオン競合型アシッドブロッカーのボノプラザンに切り替え、2 回目の FSSG 問診票を実施した。ボノプラザン切替患者では、切替後の FSSG スコアが有意に低下し、最終的に 6 カ月以上ボノプラザンを中止できた患者は 5 例（ボノプラザン切替患者の 14.3%）存在した。

結論：逆流性食道炎合併 2 型糖尿病患者において、FSSG 問診票を実施することで、4 割弱の患者で PPI 処方を中止できた。また、逆流性食道炎症状が持続する PPI 処方患者ではボノプラザンへ切り替えることで、PPI を中止できる患者もみられた。PPI の適正使用に関して FSSG 問診票の実施は reverse clinical inertia の観点からも有益であると示唆された。

Key words： PPI, ボノプラザン, FSSG 問診票, 逆流性食道炎, 2 型糖尿病

緒 言

胃食道逆流症 (GERD) は、胃内容物の逆流によって引き起こされる胸焼けおよび酸逆流を特徴とする一般的な胃酸関連障害である¹⁾。GERD 患者は、2つの主要な表現型である非びらん性胃食道逆流症またはびらん性胃食道逆流症 (逆流性食道炎) に分類される¹⁾。日本人 GERD 患者の多くを占める軽症例は日中の食後に胃食道逆流がおこる²⁾。近年、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染陽性者が減少し、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 GERD 患者数増加の原因となっている³⁾。逆流性食道炎治療の主な目的は、症状を緩和し、逆流性食道炎の寛解を治癒および維持し、合併症を予防し、健康関連の生活の質 (HRQoL) を改善することである⁴⁾。

逆流性食道炎の標準治療薬として、胃酸分泌抑制作用を有するプロトンポンプ阻害薬 (PPI) とヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (H₂ ブロッカー) がある。H₂ ブロッカー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こと³⁾ や *H. pylori* 非感染者には酸分泌抑制力が2週間程度で著しく減弱してしまうこと⁵⁾ などの短所がある。そのため、PPI が第一選択薬として GERD 診療ガイドライン⁶⁾ でも推奨され、多くのエビデンスにより、その有効性および安全性プロファイルも確立されている。

一方で、PPI はこれまでにカルチノイド腫瘍発生

や胃癌、大腸癌、消化管感染症、市中肺炎、骨折などを増加させる可能性が指摘され⁶⁾、最近では糖尿病発症リスクの上昇が報告されている⁷⁾。これらは PPI の長期使用に関連する様々な懸念点であり、そのため PPI を長期処方している患者においては、引き続きその処方が必要か、用量を減らすことができないかを常に検討すべきとされている。

糖尿病患者では非糖尿病患者に比較して逆流性食道炎の罹患率が2倍高いという報告がある⁸⁾。一方で、逆流性食道炎が PPI により寛解しているにも関わらず、その治療効果が確認されないまま漫然と継続投与されている現状がある。適正使用の観点から漫然投与を是正することは、薬物有害事象の回避、服薬アドヒアランスの改善、過剰医療の回避につながる。F スケール問診票 (Frequency Scale for the Symptoms of GERD, FSSG) は、GERD の診断および治療経過中の効果確認のためのサポートツールとして知られ⁹⁾、当院でも2019年12月から PPI の治療評価のための判断ツールとして取り入れている。そこで、本研究では逆流性食道炎のため PPI を処方した2型糖尿病患者を対象に、日常診療下で FSSG 問診票を使用して PPI の治療効果を確認し、その処方の中止または継続の妥当性を後方視的に検討した。また PPI の HbA_{1c}、Body mass index (BMI) への影響についても調査した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2019年12月～2020年10月までに来院した2型

表1 患者背景

| 項目 | 全患者 | FSSG スコア 7点以下 | FSSG スコア 8点以上 | P 値 | |
|------------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------|---|
| 例数 (男/女, 比率%) | 201 (59.2/40.8) | 160 (60.6/39.4) | 41 (53.7/46.3) | — | |
| 年齢, 歳 | 74.5 ± 9.4 | 74.8 ± 9.2 | 73.4 ± 10.1 | 0.31 | |
| HbA _{1c} , % | 7.3 ± 1.1 | 7.3 ± 1.1 | 7.2 ± 1.1 | 0.61 | |
| BMI, kg/m ² | 23.1 ± 3.1 | 23.0 ± 2.8 | 23.7 ± 4.0 | 0.18 | |
| FSSG スコア | 4.2 ± 5.0 | 2.0 ± 2.2 | 12.5 ± 4.0 | < 0.01 | |
| PPI 内訳, 患者数 (%) | ランソプラゾール | 143 (71.1) | 114 (71.3) | 29 (70.7) | — |
| | エソメプラゾール | 45 (22.4) | 38 (23.8) | 7 (17.1) | |
| | ボノプラザン | 10 (5.0) | 5 (3.1) | 5 (12.2) | |
| | オメプラゾール | 3 (1.5) | 3 (1.9) | 0 (0.0) | |

数値は平均値 ± SD

FSSG スコアの7点以下と8点以上の比較は Student's t-test を実施した。

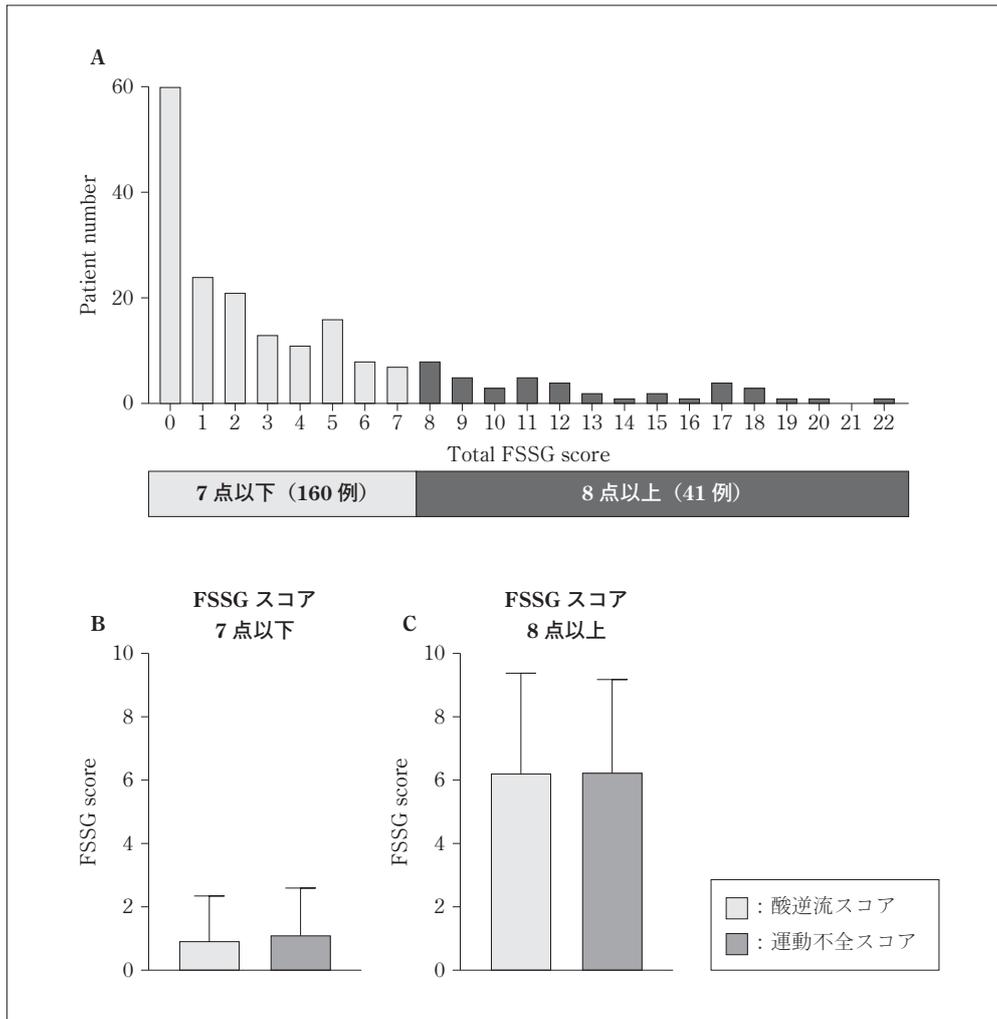


図1 FSSG問診票実施による1回目のFSSGスコアの点数別患者数(A)および酸逆流スコアと運動不全スコアの平均値(B, C)

糖尿病患者で、逆流性食道炎のため3カ月以上PPIを処方された患者201例について後ろ向きに解析した。

なお、本研究実施に先立って、研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会で科学的、倫理的に審査され、承認された。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会)および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)を遵守して実施した。

2. 調査項目

性別、年齢、FSSG問診票、BMI、HbA1c、PPIの種類および投与期間、H2ブロッカーの処方。

3. 評価項目

FSSG問診票実施による初回のFSSGスコアのヒストグラム、FSSGスコア7点をカットオフ値としたときの酸逆流スコアと運動不全スコアの比較、

PPI中止患者の約2カ月後のFSSGスコアのヒストグラム、およびPPI中止前後のHbA1c、BMIの変化、PPI継続患者の約2カ月後のFSSGスコアのヒストグラム、およびカリウムイオン競合型アシッドブロッカーのボノプラザン切替前後のFSSGスコアの変化、PPI中止率。

なお、FSSG問診票⁹⁾は酸逆流症状5つと消化管運動不全症状7つの計12の質問から成り立ち、トータルスコア8以上は症状陽性としてPPI継続を、スコア7以下は症状陰性としてPPI中止を検討した。

4. 統計解析

数値は平均値±標準偏差(SD)で示した。有効性評価は投与前値に対するpaired Student's t-testを、2群間の比較はStudent's t-testを用い、それぞれ有意水準0.05未満を統計学的有意とした。

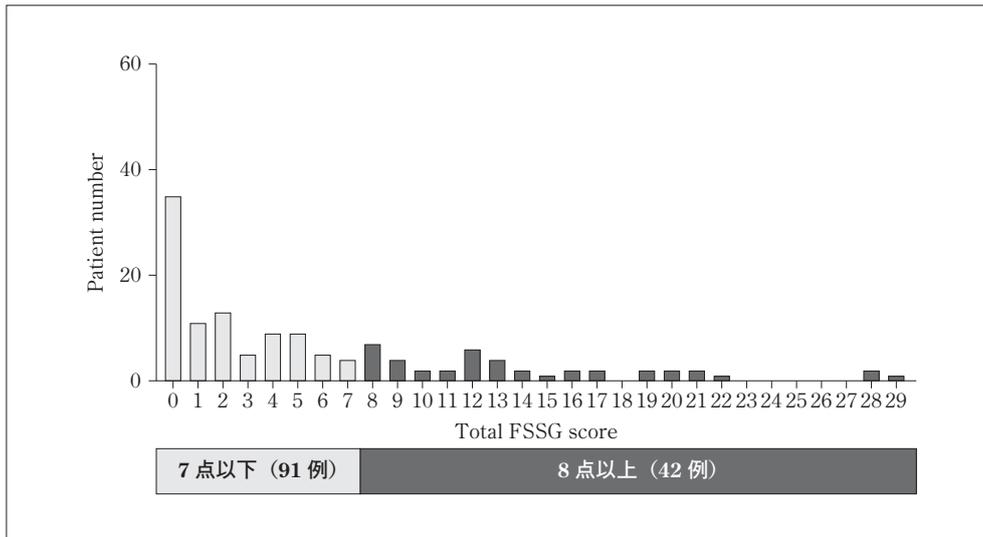


図2 1回目のFSSGスコア7点以下の患者における2回目のFSSGスコアの点数別患者数

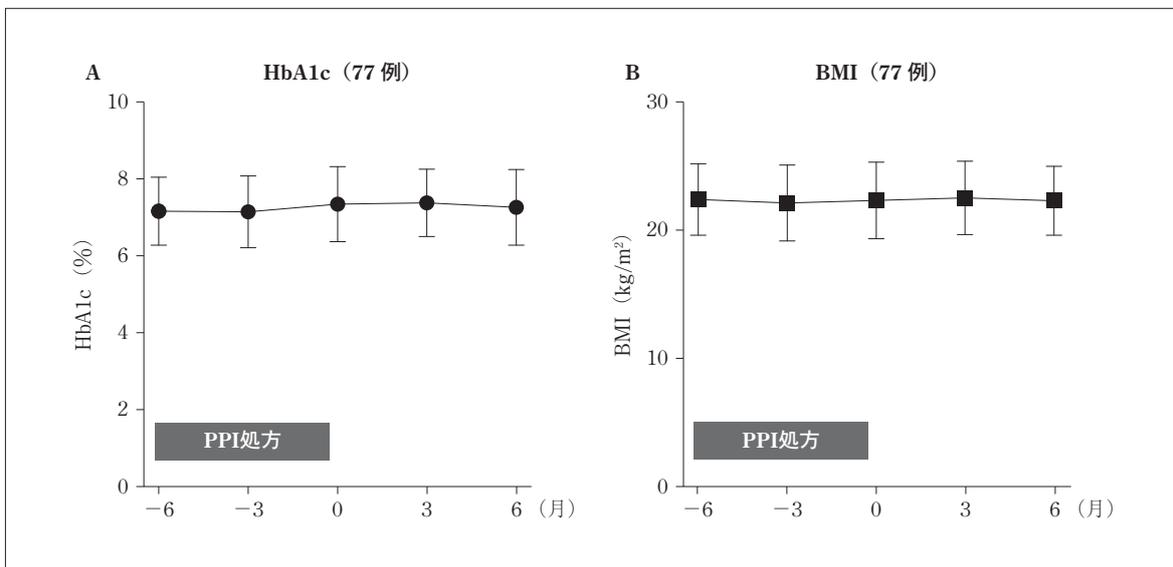


図3 PPI中止前後6カ月間のHbA1c (A) およびBMI (B) の推移

結 果

1. 患者背景

逆流性食道炎のためPPIを処方した2型糖尿病患者201例において、FSSGスコア7点以下と8点以上に層別した患者背景も含め、表1に示した。対象患者全体において、性別では男性が59.2%と多く、平均年齢は74.5歳、HbA1cは7.3%、BMIは23.1 kg/m²、FSSGスコアは4.2点であり、高齢で血糖および体重の比較的 managementされた2型糖尿病患者であった。また、FSSGスコアでの層別比較では、FSSGスコア以外の患者背景に有意差はなかつ

た(表1)。

投与開始時のPPI(処方率)はランソプラゾール(71.1%)、エソメプラゾール(22.4%)、ポノプラザン(5.0%)およびオメプラゾール(1.5%)の順に処方数が多かった(表1)。FSSGスコアでの層別比較では、ポノプラザンの処方がFSSGスコア8点以上の方に多く、その分、他の3つのPPIの処方率は若干低下した。

2. 全対象患者における1回目のFSSG問診票の結果

逆流性食道炎合併2型糖尿病患者において、201例のFSSG問診票実施による1回目のFSSGスコアのヒストグラムを図1Aに示した。FSSGスコア

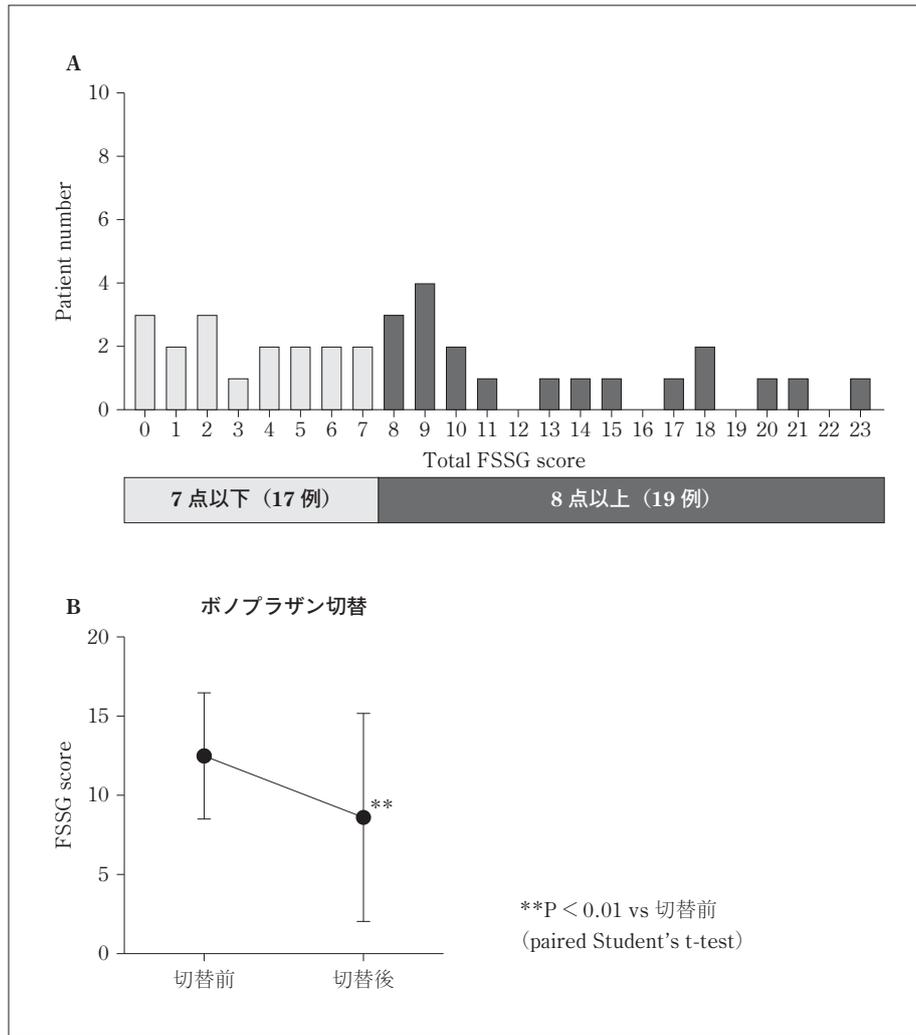


図4 1回目のFSSGスコア8点以上の患者における2回目のFSSGスコアの点数別患者数(A)およびボノプラザン切替前後のFSSGスコア(B)

7点以下は160例、8点以上は41例となった。特にスコア0点は60例と顕著に多く、点数増加とともに患者数は減少する傾向がみられた。また、FSSGスコア7点以下および8点以上に層別して、それぞれ酸逆流スコアと運動不全スコアを検討した結果、どちらも酸逆流スコアと運動不全スコアに差はみられなかった(図1Bおよび図1C)。

3. 1回目のFSSGスコア7点以下の患者における2回目のFSSG問診票の結果

1回目のFSSGスコア7点以下の患者160例のうち、151例をPPI中止とした。残りの9例については、他院での処方、治験、患者希望などの理由で継続した。PPI中止後2カ月以内にH2ブロッカーを処方した12例を除く139例中133例に2回目のFSSG問診票を実施した。2回目のFSSGスコアの

ヒストグラムを図2に示した。2回目のFSSGスコアは7点以下の患者が91例(特にスコア0点は35例と顕著に多かった)、8点以上の患者が42例であり、2回目のFSSG問診票を実施しなかった6例も含め、最終的にPPIを6カ月以上中止できた患者は77例(全対象患者の38.3%)であった。

また、PPIを6カ月以上中止した患者において、PPI中止前後6カ月間のHbA1cおよびBMIの推移を検討し、それぞれ図3Aおよび図3Bに示した。PPI中止前後でHbA1cおよびBMIに有意な変化はみられなかった。

4. 1回目のFSSGスコア8点以上の患者における2回目のFSSG問診票の結果

1回目のFSSGスコア8点以上のPPI継続患者41例のうち、エソメプラゾールを継続した1例お

よびボノプラザンを継続した5例を除き、35例は処方していたPPI（ランソプラゾール29例、エソメプラゾール6例）をボノプラザンに切り替えた。約2カ月後に、41例中36例に2回目のFSSG問診票を実施した。2回目のFSSGスコアのヒストグラムを図4Aに示した。2回目のFSSGスコアは7点以下の患者が17例、8点以上の患者が19例であった。ボノプラザン切替患者では、切替後のFSSGスコアが有意に低下し（図4B）、最終的にボノプラザンを6カ月以上中止できた患者は5例（ボノプラザン切替患者の14.3%）であった。

考 察

本研究において、逆流性食道炎のためPPIを処方した2型糖尿病患者へのFSSG問診票実施は、逆流性食道炎症状のない患者へのPPI処方を中止することができ、その割合は全対象者の4割弱であった。また、FSSG問診票の実施によりPPI処方継続と判断された患者において、ボノプラザンへ切り替えた患者ではFSSGスコアが改善し、一部の患者でPPI処方を中止とすることができた。以上の結果から、PPIの長期投与患者において、定期的にFSSG問診票を実施することは、薬物療法の適正化を図る有用な手段であり、特に高齢者の多剤服用（ポリファーマシー）の観点からも有益であると示唆された。

本研究対象患者の平均年齢は74.5歳であり、75歳以上の高齢者は54%（109例）であった。高齢者の医薬品適正使用の指針の中でも、PPIは安全性が高い薬剤であるが、骨折リスクや感染症リスクの上昇があり、長期処方を避けたい薬剤の1つとして記載されている¹⁰⁾。また、日本の高齢患者において、処方された薬剤数が6種類以上で有害事象リスクが有意に高くなるという報告¹¹⁾もあるため、ポリファーマシーを回避するように処方の適正化を図ることは極めて重要である。今回使用したFSSG問診票は、GERDの診断および治療経過中の効果確認のためのサポートツールとして知られ、12の質問から成り立ち、高齢者でも短時間で記入できる簡便性と酸逆流症状と運動不全の症状を分けて評価できる利点がある⁹⁾。本研究ではFSSGスコアを指標にPPI処方の中止または継続を評価したが、FSSGスコア0点の全く症状なしの患者が約3割も

存在し、4割弱の患者はPPI処方を中止できた。このことは、米国の大規模医療システムデータを用いて65歳以上の高齢者におけるPPI処方の実態を解析した結果、その約36%が不要な処方であったこと¹²⁾とほぼ一致した。このように、PPIはより長く漫然と処方されているケースがあり、日常生活の変化などの情報を踏まえ、適宜処方の適正化を行っていくことが重要と考えられた。

FSSG問診票では12の質問の内訳として、酸逆流症状5つと消化管運動不全症状7つの質問に分かれている。本研究ではFSSGスコア7点以下と8点以上のどちらの患者でも酸逆流スコアと運動不全スコアに差はみられなかった。FSSG問診票によるGERDの臨床症状評価を実施した研究では、逆流性食道炎のFSSGスコア7点以下と8点以上のどちらの患者でも酸逆流スコアの方が運動不全スコアよりも高い点数であったが、PPI処方により両スコアは減少して、点数は同程度になったことが報告されている¹³⁾。GERDでは酸逆流症状の方が出やすく、PPIはそれをより効果的に作用する可能性が考えられた。

最近、PPIの定期的な使用は、使用期間に依存して2型糖尿病の発症リスクが高くなり、また、PPI処方中止後の時間経過とともにそのリスクが低下していくことが報告されている⁷⁾。その機序の1つとして、PPIによる体重増加の可能性が推測されている。そこで、本研究ではPPI中止前後6カ月間のHbA1cおよびBMIの推移を検討したが、どちらも有意な変化はみられなかった。このことは、観察期間が短かったことも考えられたが、2型糖尿病患者ではそのような作用がみられない可能性も考えられた。

FSSGスコア8点以上のPPI継続患者のうち、先行処方されたランソプラゾールまたはエソメプラゾールをボノプラザンに切り替えた結果、そのFSSGスコアは有意に低下し、最終的にボノプラザンを6カ月以上中止できた患者も14%存在した。ボノプラザンはカリウムイオン競合型アシッドブロッカーというK⁺イオンに競合的かつ可逆的に結合し、胃のH⁺、K⁺-ATPaseを阻害する次世代のPPIである¹⁴⁾。従来型のPPIと比較して、作用の迅速な開始、作用の持続時間の長さ、一貫した強力な酸抑制などの優れた特性を有する¹⁵⁾。実際、逆流性

食道炎患者の胸焼け症状をランソプラゾールと比較した研究¹⁶⁾において、ボノプラザンは投与初期(7日間)の連続症状消失率が有意に高値であり、また夜間の胸焼けも有意に軽減したことから、作用発現が迅速で作用持続の長い薬剤であることが示唆されている。本研究では、ボノプラザンは他のPPIからの切り替え約2カ月後で症状軽減が認められ、さらに一部の患者で薬剤中止とすることができたので、より長期間での強力な症状緩和効果が期待できる。これらの点を明らかにするには、クロスオーバー比較試験等のさらなる精密な研究が必要である。

ま と め

逆流性食道炎合併2型糖尿病患者において、FSSG問診票を実施することで、4割弱の患者でPPI処方中止できた。また、FSSG問診票の実施によりPPI処方継続と判断された患者では、ボノプラザンへ切り替えることで、FSSGスコアが改善し、一部の患者でPPI処方を中止とすることができた。PPIの長期投与患者において、定期的にFSSG問診票を実施することは、薬物療法の適正化を図る有用な手段であり、reverse clinical inertiaの観点からも有益であると示唆された。

利 益 相 反

開示すべき利益相反関係にある企業として、武田薬品工業より講演料および研究費提供を受けた。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた伊藤正樹氏、稲葉信照氏、川又賢司氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Maradey-Romero C, Fass R: New and Future Drug Development for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; **20**: 6-16.
- 2) 木下芳一, 足立経一, 河村 朗: 逆流性食道炎の分類と治療. *日本消化器病学会雑誌* 2000; **97**: 1243-1251.
- 3) 木下芳一: GERD 最近の治療. *日本消化器外科学会教育集会 2005 年度前期 プロシーディング* (杉山貢編). *日本消化器外科学会* 2005; 41-49.
- 4) Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al: Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid

blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **43**: 240-251.

- 5) 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* 2003; **18**: 678-682.
- 6) 日本消化器病学会編: 消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 改訂第2版. 南江堂, 東京, 2015.
- 7) Yuan J, He Q, Nguyen LH, et al: Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut*. 2020 Sep 28;gutjnl-2020-322557. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322557.
- 8) 太田敬之, 若崎久生, 早川隆洋, 他: 糖尿病患者における胃食道逆流症の現況. *Gastroenterol Endosc* 2013; **55**: 1453-1459.
- 9) Kusano M, Shimoyama Y, Sugimoto S, et al: Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol* 2004; **39**: 888-891.
- 10) 高齢者医薬品適正使用検討会: 高齢者の医薬品適正使用の指針(総論編). 厚生労働省 2018.
- 11) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al: High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int*. 2012; **12**: 761-762.
- 12) Mafi JN, May FP, Kahn KL, et al: Low-Value Proton Pump Inhibitor Prescriptions Among Older Adults at a Large Academic Health System. *J Am Geriatr Soc* 2019; **67**: 2600-2604.
- 13) 田中未生, 岩切龍一, 藤本一眞, 他: FSSG 質問票による胃食道逆流症の臨床症状の評価はプロトンポンプ阻害薬治療効果に対する指標となる: 185 患者を用いた日本での多施設共同研究. *Gastroenterol Endosc* 2014; **56**: 1589-1596.
- 14) Rawla P, Sunkara T, Oforu A, Gaduputi V: Potassium-competitive acid blockers-are they the next generation of proton pump inhibitors? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2018; **9**: 63-68.
- 15) Sugano K: Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. *Therap Adv Gastroenterol* 2018 Jan 9; **11**: 1756283X17745776. doi: 10.1177/1756283X17745776.
- 16) Oshima T, Arai E, Taki M, et al: Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; **49**: 140-146.