

GERD治療の実際 ～患者様に満足して いただくために～

神戸大学助教授・光学医療診療部長 青山伸郎氏



※GERDはPPI(タケブロン)、H₂RAの承認効能外です。

H.pylori感染率が低下 —50歳未満の7割がH.pylori陰性の時代に

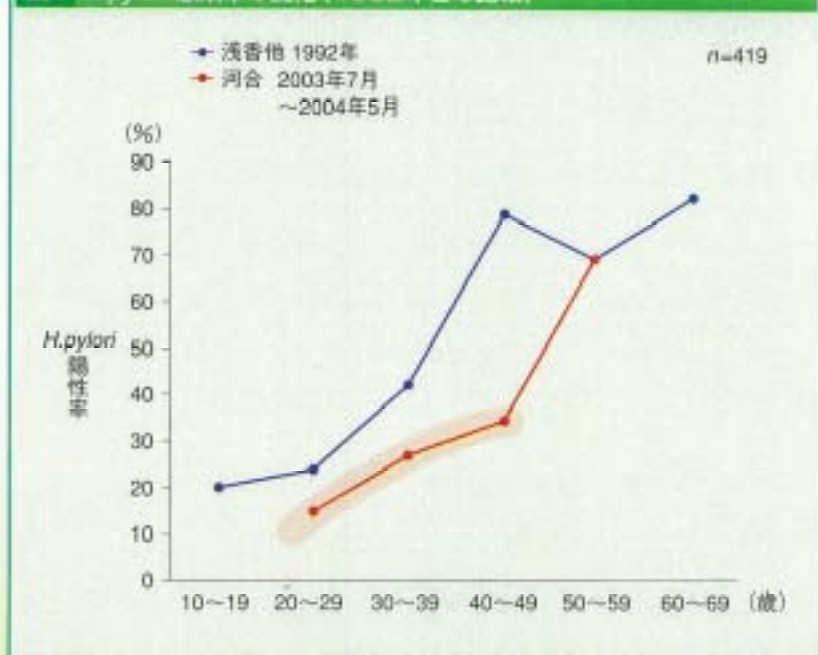
近年、若年者のH.pylori感染率は低下し続けている。H.pylori陰性時代では疾病構造はどのように変わるのだろうか。また、そのような背景を考えた場合、プロトンポンプ阻害薬(以下PPI)はH₂受容体拮抗薬(以下H₂RA)と比較してどのような特性があるのだろうか。これまでの成績や最近行った検討を踏まえて述べてみたい。

H.pylori感染は慢性胃炎の主体を占めるB型胃炎の原因であり、組織学的には炎症細胞の浸潤や粘液ゲル層の破壊、内視鏡的には萎縮性胃炎や腸上皮化生で代表される。しかし2005年米国消化器病学会での河合らの報告によると、2003年7月～2004年5月では、1992年に比べ、50歳未満のH.pylori陽性率は3割と明らかに低下している(図1)。したがって、上部消化管に由来する症状を有する若年者に対峙した場合はH.pylori陰性を想定すべきでありA型胃炎など一部の例を除いて慢性胃炎は該当しない。

では、H.pylori陰性時代にはどのような疾患を念頭に置くべきなのであろうか。木下らの報告では、1970年代に比べ1990年代では日本人のH.pylori感

染陽性者、陰性者ともに酸分泌が亢進していること、特にH.pylori陰性者では陽性者に比べて、酸分泌が亢進していることが明らかにされている(図2)。H.pylori感染の有無に関わらず酸分泌が亢進している背景には食生活に代表される生活習慣の欧米化が関与していると考えられる。したがって、H.pylori陰性例に対峙した際にまず念頭に置くべき疾患は慢性胃炎ではなく胃食道逆流症(GERD: gastric esophageal reflux disease)である(図3)。特に内視鏡

図1 H.pylori感染率の変化(1992年との比較)



(河合 DDW2005 米国消化器病週刊 MAY16)

陰性GERDの場合はFD(functional dyspepsia)と共に診断が自覚症状に依存するため、問診でGERDを疑った場合、早期に診断するためには治療的診断が不可欠であり、PPIやH₂RAの特性を知る必要がある。

逆流性食道炎の治療に必要な 胃内pHは4以上

GERD治療では胃内pHをどの程度にコントロールする必要があるのか。そして、目標のpHに達するために、PPIとH₂RAをいかに使い分けるかが治療を進めるうえできわめて重要である。おおよそその目標pHとしては、消化性潰瘍の(*H.pylori*非除菌)初期治療や再発阻止に対してはpHは3以上、逆流性食道炎はpH4以上と消化性潰瘍より強く酸を抑制する必要がある。つまり、pH4以上の達成が必要な逆流性食道炎ではPPIとH₂RAの効果には大きな差が生ずることは当然で、多くのメタアナリシスにおいて、逆流性食道炎ではPPIが有効なことが証明されている。pH4以上の達成にはPPIの常用量が必要である。

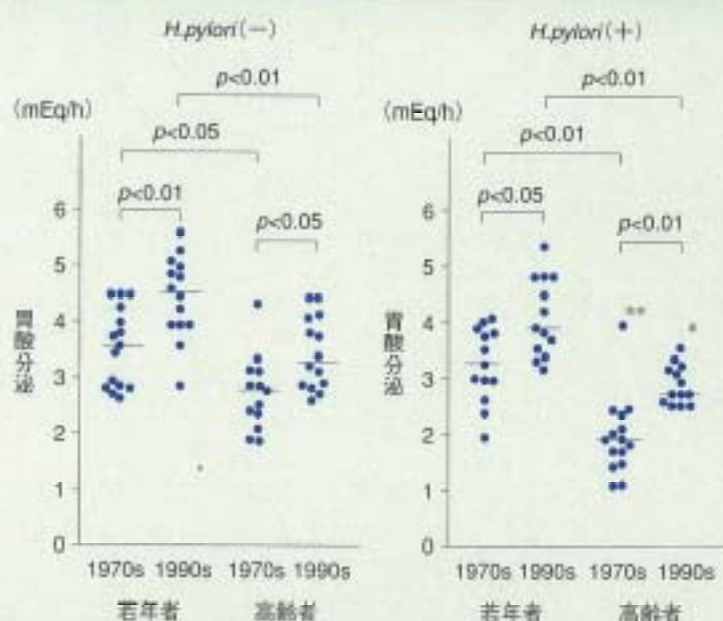
ちなみに*H.pylori*除菌では、使用抗生剤であるアモキシシリンでは特に、クラリスロマイシンではその多くが増殖期に効果を発揮するが、*H.pylori*はpH5以上で増殖期になるためpH5以上と、さらに強く酸を抑える必要がある。したがって*H.pylori*除菌の場合は、常用量のPPIの2回投与が必要になる(表1)。

酸に不安定なPPIが安定した効果を 発揮するための剤形の工夫

酸分泌抑制薬の代表である、PPIとH₂RAとではその特性には大きな違いがある。H₂RAの代謝は腎排泄が主体を占めるため、腎機能障害や透析例では減量する必要がある。一方、肝代謝が大きく関与するPPIは薬物代謝酵素のCYP2C19のサブタイプの影響を受ける(表2)。

酸安定性においても違いがある。H₂RAは酸に安定だがPPIは酸に不安定なため、コーティングが施された腸溶性製剤になっている。PPIを服用すると、胃から排出されて腸へ移行後にコーティングが溶解

図2 酸分泌は*H.pylori*陽性・陰性ともに20年間で亢進



(Kinoshita Y et al. Gut 41: 542-548, 1997)

図3 *H.pylori*陽性時代に
念頭に置くべき疾患はGERD



(出典: 青山伸郎氏)

GERD治療の実際~患者様に満足していただくために~

し、薬物が体内に吸収されて作用を発揮する。胃の排出メカニズムは、ふるい機構で2mm以下の固形物は速やかに腸へ移行するが、それ以上の大きさの固形物は、1~2時間に5~10分間起きる空腹時強収縮によって初めて腸へ移行する。このため、より小型の剤形の方が腸への移行が速やかなため、酸の影響が少なく吸収が速い。PPIの剤形には2mm以下の腸溶性の顆粒や細粒を、カプセルやOD錠に充填するなどの工夫がされているものもある。これは胃排出能が低下している逆流性食道炎の患者様においても、安定した効果を発揮するための大きなメリットだと考えられる。

H₂RAおよびPPI投与 2週間後の胃内pH

H₂RAはH₂受容体に可逆的に結合してヒスタミンの刺激を競合的に抑制するが、ガストリンやアセチルコリンの刺激による酸分泌を抑制することはできない。ヒスタミンによる酸分泌刺激は夜間が中心な

ので、H₂RAは夜間の酸分泌を抑制するが昼間の酸分泌抑制は弱い。またH₂RAは作用発現は速効性だが、連用による作用減弱(耐性)が生ずる。木下らによると、*H. pylori*陰性者ではH₂RA連用により投与1日目に比べて15日目では有意に平均pHが低下しており、欧米に比して酸分泌の低い本邦でも*H. pylori*陰性者では留意する必要があると考えられる(図4)。

一方、PPIは酸分泌の最終的段階であるプロトンポンプのSH基と共有結合するため、強力な酸分泌抑制効果を発揮する。回復にはプロトンポンプの生合成が必要なため、作用時間が長い。また、壁細胞の活性化が必要なため、特に昼間の食後の酸分泌抑制に有効とされる。酸分泌抑制作用の十分な発現には2~3日が必要だが、連用による減弱はない。

H₂RAからPPIへの変更で 自覚症状が大きく改善

我々が、兵庫県下119施設515例の逆流性食道炎の患者様に対して、H₂RAからPPIに変更した場合の自

表1 治療に有効な胃内pHと使用薬剤

目的	胃内pH	薬剤
<i>H. pylori</i> 除菌	5以上	常用量PPI×2
逆流性食道炎	4以上	常用量PPI
消化性潰瘍	3以上	H ₂ RA

(出典:青山神部ら)

表2 PPIとH₂RAの特性

	PPI	H ₂ RA
酸安定性	× ^(注)	○ PPIの粉砕投与はカプセルやOD錠だけが可能
肝代謝	大	> 小 PPIではCYPの関与
腎排泄	小	< 大 H ₂ RAでは腎機能低下で投与量調整が必要
作用発現	やや遅	速
耐性	無	有

(注)腸溶性コーティングを施す必要がある

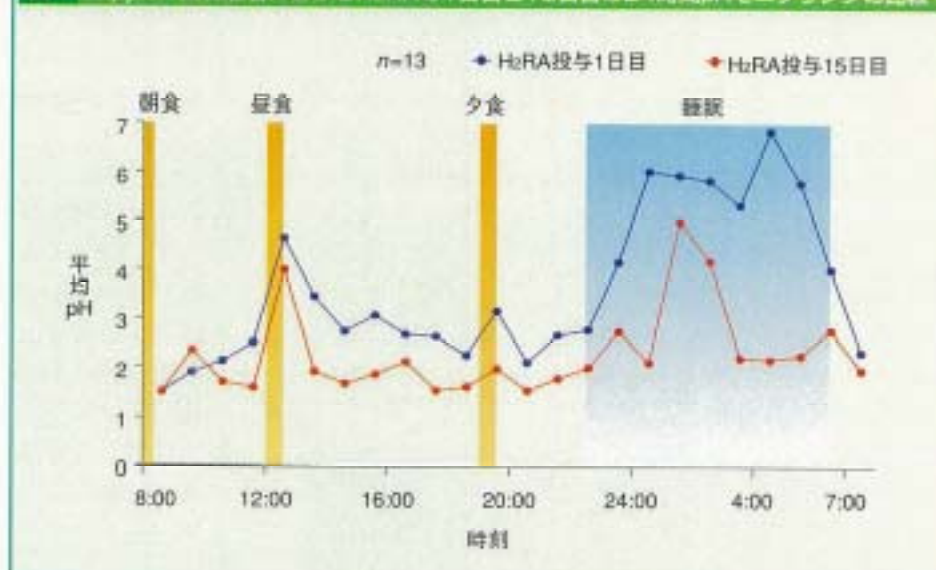
(青山神部ほか:臨床消化器内科 20: 1102, 2005より改変)



覚症状の改善率を検討した結果を報告する。PPIと変更前のH₂RAの薬価はほぼ同等であった。その結果、80%以上の患者様で胸やけなどの定型症状が、また咳や咽喉頭違和感などの非定型症状も改善したが(図5)、特筆すべきはH₂RA服用時に自覚症状としてはほぼ満足していた患者様であっても、PPIへ変更することで、さらにワンランク上の患者満足度が得られたことに注目したい。このようなQOL改善成績からすれば、逆流性食道炎など酸分泌が亢進している疾患では、酸分泌を強力に抑制するPPIが第一選択薬となると考える。

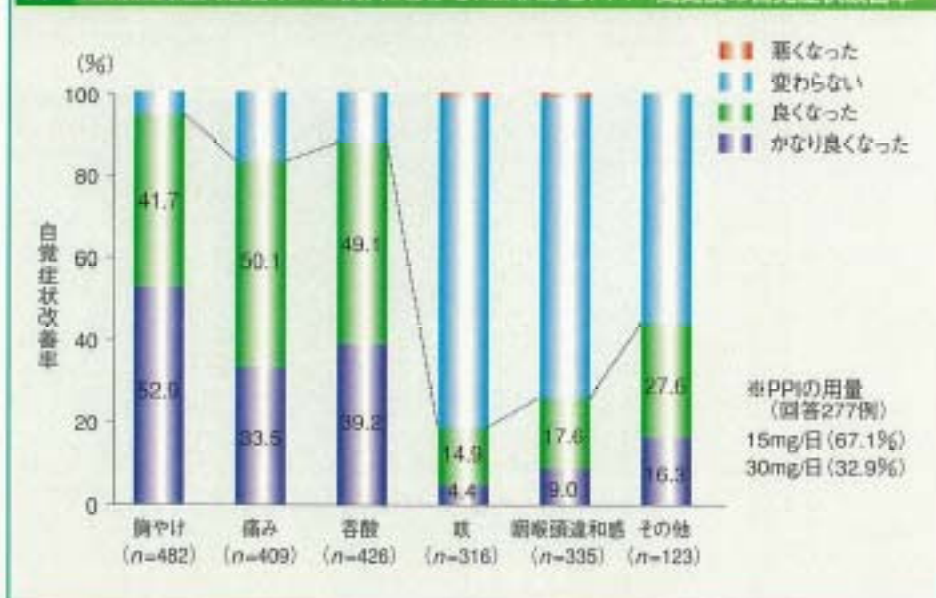
以上、*H. pylori*陰性時代においては、酸関連疾患を念頭に診療にあたることが必要で、GERD治療にはPPIを第一選択とし、H₂RAとの特性の違いを理解して治療することが患者様のQOL改善のためにも重要と考える。

図4 *H. pylori*陽性患者におけるH₂RAの1日目と15日目の24時間pHモニタリングの比較



(Fujisawa, et al.: Aliment Pharmacol Ther, 20: 559-565, 2004より一部改変)

図5 逆流性食道炎患者(515例)におけるH₂RAからPPIへ変更後の自覚症状改善率



(青山伸郎ほか: 新薬と臨床, 51 (10): 998-1004, 2002)