

# 今までの治療で 逆流性食道炎患者さんの 自覚症状は とれていきますか？



神戸大学医学部  
附属病院助教授  
消化器内科科長  
光学医療診療部部長  
青山 伸郎

逆流性食道炎患者の維持療法においてH<sub>2</sub>受容体拮抗薬(H<sub>2</sub>RA)からプロトンポンプ阻害薬(PPI:ランソプラゾール)に変更すると、逆流性食道炎の定型症状である胸やけ、痛み、呑酸は約90%の症例で改善し、非定型症状である咳、咽喉頭違和感も20~25%の症例で改善する(図1)。—このような事実は、H<sub>2</sub>RA投与においてもなお、逆流性食道炎患者さんのQOLが損なわれている可能性を強く示唆するものです。H<sub>2</sub>RAとPPIは共に酸分泌抑制薬であり、逆流性食道炎の内科的治療の中心になっている薬剤ですが、どちらも対症療法であるため、服薬中止により再発・再燃を繰り返す症例が多いことが知られています。そこで、強力かつ持続的な酸分泌抑制効果を示す薬剤による維持療法が望まれています。上述した結果は、H<sub>2</sub>RAでは患者さんは十分な満足が得られていないことを示しています。再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎に対して、PPIによる維持療法が保険適応された現在、患者さんのQOL向上のためにも、より有用な薬剤を選択する時期が来ていると思われます。



図1 H<sub>2</sub>RAからPPI(ランソプラゾール)へ変更後の自覚症状改善率(逆流性食道炎患者へのアンケート調査)



## H<sub>2</sub>RA から PPI への薬剤変更による 自覚症状への影響について調査

私たちは、2001年10月～2002年2月、兵庫県下の119施設に協力いただき、逆流性食道炎の維持療法としてH<sub>2</sub>RAが投与されている515例に対し、H<sub>2</sub>RAをPPI（ランソプラゾール）に変更し、次回来院時に薬剤変更後の自覚症状の変化および日常生活への影響について、アンケート用紙（表1）を用いて調査しました。併せて、来院前の市販H<sub>2</sub>RAの服薬歴および薬剤変更前のH<sub>2</sub>RA服薬状況も調査しました。

515例の男女比はほぼ1：1で、平均年齢は男性59.2歳、女性67.1歳と女性がやや高齢でした（全体では63.6歳）。

回答のあった約2割の患者さんが、来院前に市販H<sub>2</sub>RAを服用していました。薬剤変更前のH<sub>2</sub>RAの

種類については、最も多かったのがファモチジンで、約6割の方が服用していました。H<sub>2</sub>RAの服薬期間（回答症例197例）は6カ月未満が約6割でしたが、その大半は3カ月未満でした。

H<sub>2</sub>RAから薬剤変更後のランソプラゾールの投与量（回答症例277例）は、67.1%が15mg/日でした。また投与期間（回答症例240例）は約76%が4週未満でした（表2）。

## ランソプラゾールへの変更後、 約90%の症例で胸やけ、痛み、呑酸の 定型症状が改善

ランソプラゾールへの変更後、逆流性食道炎の定型症状である胸やけ、痛み、呑酸の改善率は、「良くなった」以上がそれぞれ94.6%、83.6%、88.3%と高く、「悪くなった」と回答した患者さんはいませんでした。また、逆流性食道炎の非定型症状であ

表1 アンケート用紙（使用感調査票）

H<sub>2</sub>ブロッカーを投与していて、ランソプラゾールに薬剤変更した時の下記項目における改善効果についてお教えてください。

- 患者イニシャル( ) 2. 性別(①男性 ②女性) 3. 年齢( 歳)
- 患者さんは来院前、一般薬局でH<sub>2</sub>ブロッカー入りの胃腸薬を買い、服用されていましたか。  
(①服用していた ②服用していない)
- H<sub>2</sub>ブロッカーを投与されている時に関して教えてください。  
①薬名( ) ②投与量( /日) ③投与期間( 年 月)
- ランソプラゾールの変更投与期間。  
投与量(①15mg/日 ②30mg/日) 変更投与期間(①2週間 ②4週間 ③ 週間)
- 自覚症状が改善した項目があれば教えてください。  
(①かなり良くなった ②良くなった ③変わらない ④悪くなった)  
1) 胸やけ、胃酸過多(① ② ③ ④)  
2) 痛み(胸・みぞおち・背中)(① ② ③ ④)  
3) 吐き気、酸っぱい水・苦い水が込み上げてくる感じ、げっぷ(① ② ③ ④)  
4) 咳払い、痰の出(① ② ③ ④)  
5) のどの違和感、声のかすれ(① ② ③ ④)  
6) その他症状改善項目( ) (① ② ③ ④)
- 自覚症状が改善したことで、日頃、楽になったことがあれば教えてください。  
①前かがみの姿勢になった時(重い物上げる・階段の上り下り・雑巾がけ・草刈など)  
②お腹を締め付けた時(コルセット・帯・ベルトなど)  
③横になったり、床に就いた時  
④飲食で、特に、固いもの、コーヒー、紅茶、緑茶、炭酸飲料、甘いもの、酸っぱいもの、香辛料、お酒を飲んだり食べたりした時  
⑤その他、楽になったこと

表2 ランソプラゾールの服薬状況

投与量	症例数(回答症例277例)
15mg/日	186(67.1%)
30mg/日	91(32.9%)
投与期間	症例数(回答症例240例)
2週間	79(32.9%)
4週間	104(43.3%)
4週間以上	57(23.8%)

青山 伸郎ほか：新薬と臨床 2002；51(10)：998

る咳、咽喉頭違和感の改善率は、「良くなった」以上が20～25%でした(図1)。

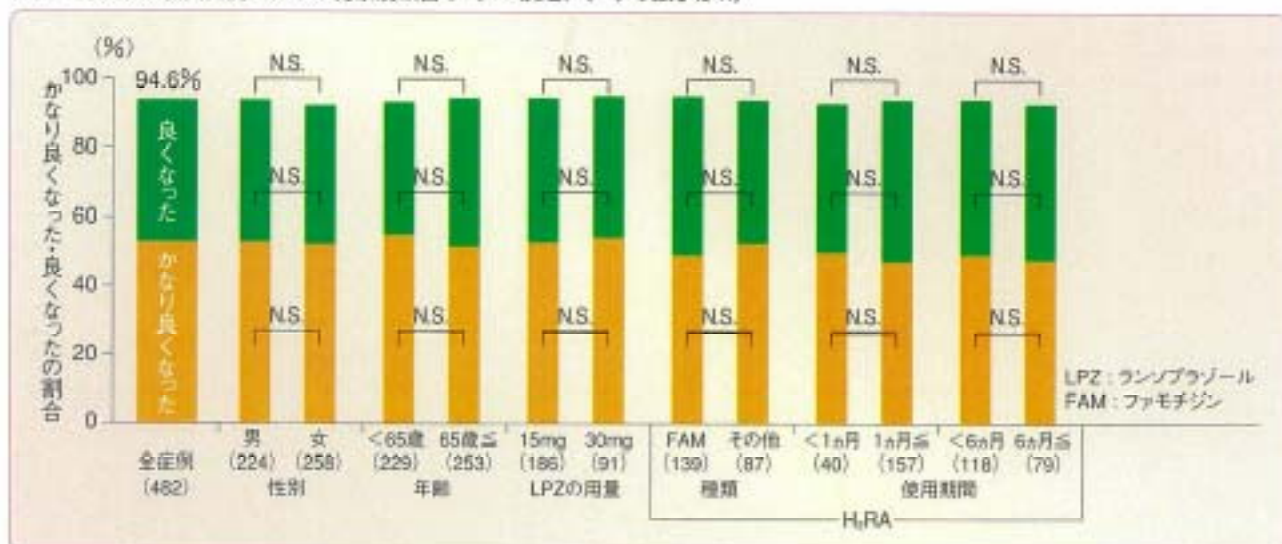
さらに、胸やけの改善が患者背景により異なるかという点についても、検討を加えました。その結果、患者さんの性別、年齢、ランソプラゾールの服薬量やそれ以前に服用していたH<sub>2</sub>RAの種類、服薬期間のいずれにおいても有意差はなく、患者背景とは関係なくランソプラゾールの改善効果が認められることが示されました(図2)。

ランソプラゾールに薬剤変更後、日常生活の中でどのような時に自覚症状が軽快したと感じるかについて尋ねた設問では、「脂っこいもの、甘いものなどを食べた時」や「横になったり、床に就いた時」という回答が多く見られました(図3)。

### 20歳代の若年男性層に 逆流性食道炎の増加傾向

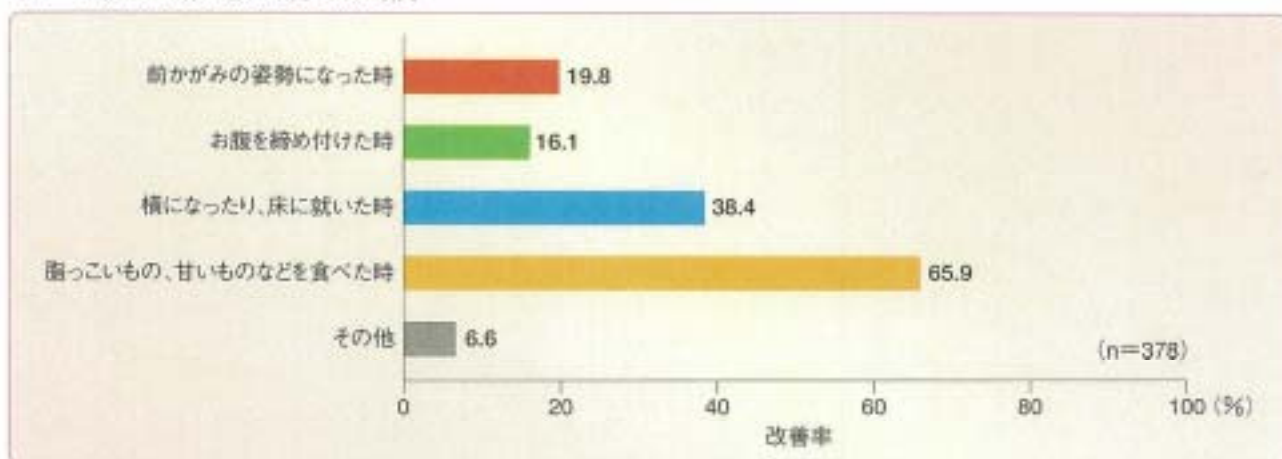
食生活の欧米化や人口の高齢化に伴い、近年、わ

図2 胸やけ症状回答例における背景別改善率(χ<sup>2</sup>検定、( )の数字はn)



青山 伸郎ほか: 新薬と臨床 2002; 51(10): 998

図3 日常生活動作で特に改善された項目



青山 伸郎ほか: 新薬と臨床 2002; 51(10): 998

が国でも逆流性食道炎患者さんが増加しています。ちなみに私たちの施設の上部内視鏡検査に占める逆流性食道炎の頻度は3%で、年間の総症例数は1,700例程度となっています。20歳代の若年男性層における逆流性食道炎の頻度は増加傾向を示しており(図4)、おそらく *H. pylori* 感染率の低さがその要因と思われます。

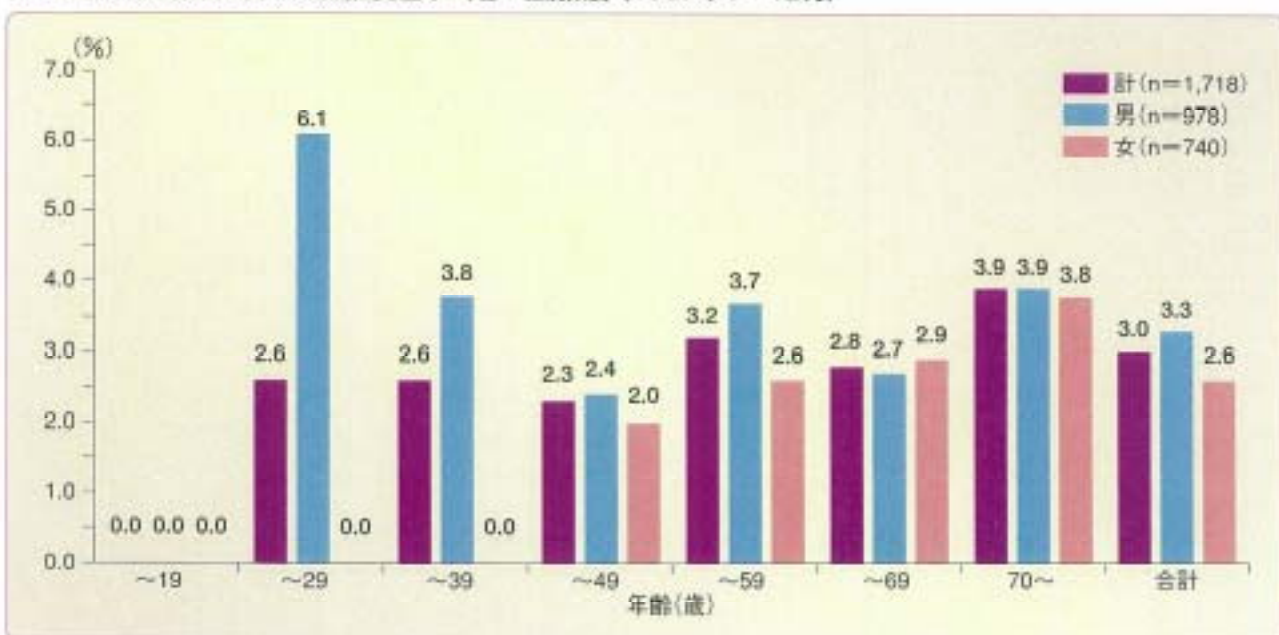
**H<sub>2</sub>RA 投与では  
逆流性食道炎患者さんは、  
十分な満足が得られていない可能性が**

逆流性食道炎の定型的な自覚症状は胸やけ、痛み、呑酸などの食道内への酸逆流に由来するものですが、その主な原因は、胃酸分泌の増加と下部食道括約部の機能異常、食道内に逆流した酸のクリアランス能の低下、粘膜の防御機能や修復力の低下と考えられています。しかし、これらを根本的に治療できる薬剤は現存していません。したがって、その対症療法として酸分泌抑制薬による治療および維持療法

が必要なのです。そのため、安易な治療では、容易に再発・再燃を繰り返すことが多く、その意味で逆流性食道炎はQOLの不良な疾患といえます。主に精神的な健康感のQOL評価尺度であるPGWB (Psychological General well-being) を用いた検討でも、逆流性食道炎のQOLは心不全や狭心症などよりも低いとされており(図5)、患者さんの立場に立った適切な薬剤の選択が望まれます。

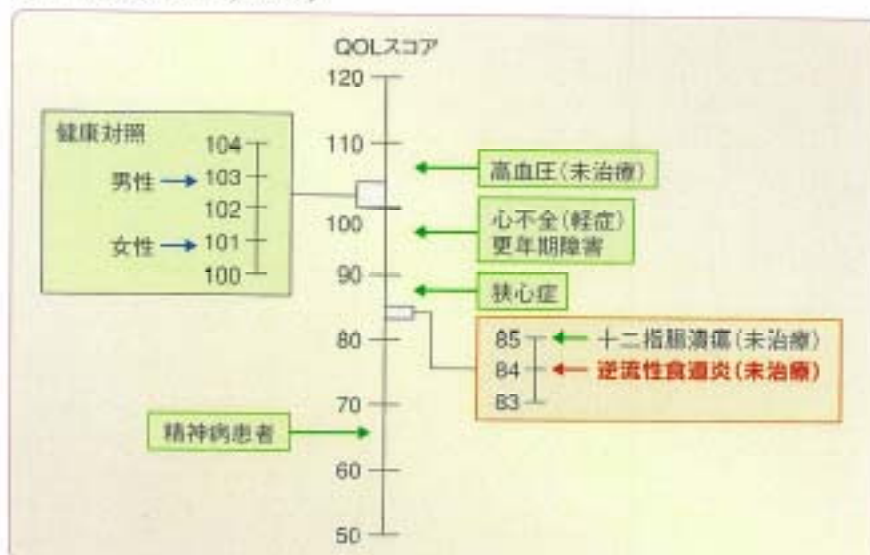
私たちの今回のアンケート調査は、逆流性食道炎のQOLについて患者さんの生の声を評価したおそらく初めての報告と思われます。その結果として、維持療法の薬剤をH<sub>2</sub>RAからPPI(ランソプラゾール)へ変更することで定型症状である胸やけ、痛み、呑酸は約90%の症例で改善されることが示されました。また、食道内に逆流が生じやすい食後の症状出現に対しても60%以上の症例でH<sub>2</sub>RAよりもさらなる改善が認められ、ランソプラゾールはQOL不良の原因となる自覚症状を早期に改善することが明らかになりました。

図4 上部内視鏡検査に占める逆流性食道炎：年齢・性別頻度(1997年1~12月)



提供：神戸大学医学部附属病院

図5 各疾患別QOL (PGWB)



Dimeris E. Scand J Gastroenterol 1993; 28 (Suppl 199): 18

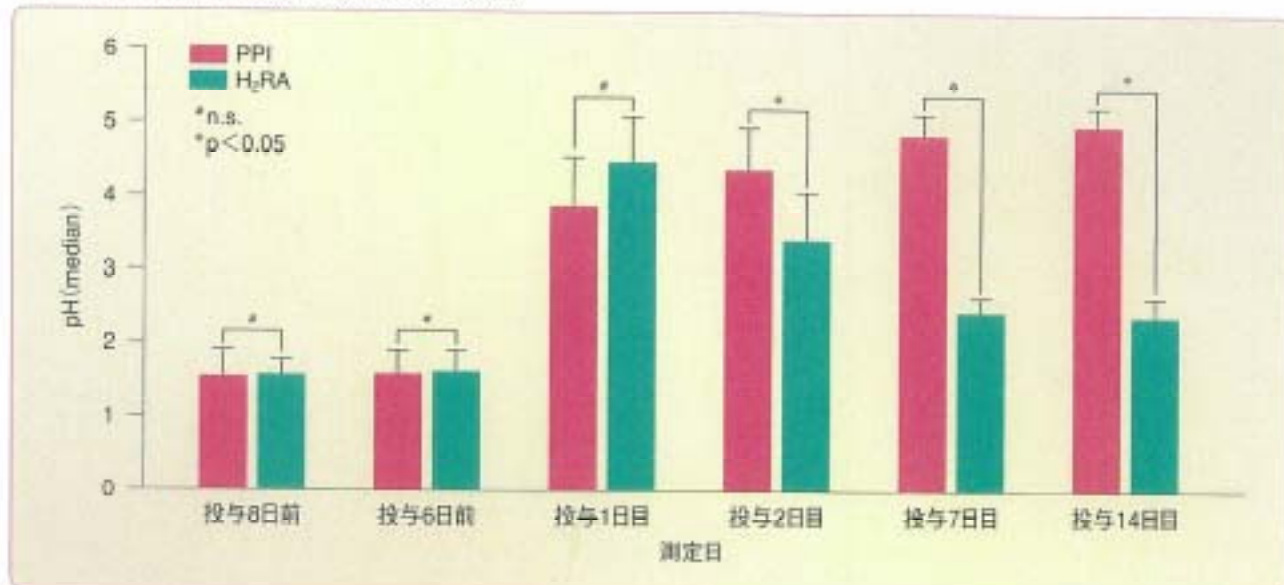
### H<sub>2</sub>RAによる維持療法で認められる tachyphylaxis (タキフィラキシー)

ランソプラゾールがH<sub>2</sub>RAの効果を上回り、自覚症状をさらに改善したことの理論的背景としては、次の二つの要因が考えられます。まず、逆流性食道炎の病態として昼間の胃酸逆流、特に食後期に起こる胃酸の逆流が原因で症状が発生・増悪しています。食後はアセチルコリン、ガストリン、ヒスタミンと様々な刺激により胃酸が分泌されており、ヒスタミンの刺激のみをブロックするH<sub>2</sub>RAでは十分に抑制できないことが知られています。またH<sub>2</sub>RAでは連用時に酸分泌抑制効果の減弱現象 (tachyphylaxis (タキフィラキシー)) があることも一因と考えられます。Hurlimann Sらは、ラニチジン投与後2日目で胃内pHが投与初日に比して低下する、いわゆるtachyphylaxisの存在を示しています (図6)。継続的な薬物療法が必要な症例が少ない逆流性食道炎の維持療法には、H<sub>2</sub>RAよりPPIを用いる方が有利なことを支持するものであり、今回の私たちのアンケート調査からも、それは裏付けられたといえます。

### 腎機能の低下した患者さんに使いやすいこと、抗炎症作用を有することなどもPPIの臨床的メリット

PPIに関する最近の知見として、酸分泌抑制とは独立した抗炎症作用が報告されています。逆流性食道炎の維持療法において、これは食道粘膜の保護という点で利益をもたらすものと期待されています。また、排泄経路の面ではH<sub>2</sub>RAが腎排泄なのに対してPPIは肝排泄ですから、腎機能の低下した患者さんに対しても用量を変更することなく投与できるなど、使いやすいことも臨床的メリットとなるでしょう。一方、H<sub>2</sub>RAに比したPPIの弱点としては、効果の発現が比較的緩やかで、効果がピークに達するまでに2~3日程度を要することがあげられます。しかし、初期治療と違って維持療法では、効果の立ち上がりが悪いことはそれほどデメリットにはならないと考えられます。また、PPIの種類によってはランソプラゾールのように、剤形の工夫などにより効果の発現が速い製剤もあります。

図6 PPI、H<sub>2</sub>RA投与後の24時間胃内pHの変動



Harlmann S et al.: Aliment Pharmacol Ther 1994; 8: 193

**逆流性食道炎は非定型的症状にも留意して積極的に診断し、治療的介入をすることが重要**

逆流性食道炎は定型的な自覚症状があっても、それを患者さん自身が明確に逆流性食道炎という病名に結びつけづらいといわれています。さらに咳や咽喉頭違和感などの非定型的症状にいたっては、医師側の酸分泌抑制の観点からみた留意が必要です。したがって、診断にあたっては医師の側から、胸やけなどの症状がないかを積極的に尋ねる必要があります。明確に逆流性食道炎と診断がつかないようなケースでは、まずPPIを1~2週間投与して自覚症状が軽減するようなら、逆流性食道炎と診断することも可能です<sup>6</sup>。しかし、本邦では胃痛の頻度が高いこともあり、いずれかの時点で内視鏡検査を実施し、悪性疾患との鑑別をすることが必要です。最近、逆流性食道炎と食道腺癌の関連を指摘する報告も散見されており、患者さんが症状を訴える場合には、食道への胃酸の逆流を抑えるための積極的な治療的介入を行う姿勢で臨むこ

とが重要といえるでしょう。

逆流性食道炎では治療を開始してからも、患者さんは自分の症状がどこまで改善するものなのかが良くわからないのが一般的です。したがって、維持療法にH<sub>2</sub>RAを投与してある程度の症状改善が得られると、その後tachyphylaxisなどによりゆっくりと薬剤効果が減弱し、自覚症状の増悪があったとしても、患者さんはそれ以上の改善はないものと考えて、治療に対する不満をあまり訴えない可能性があります。私たちもこれまでに、H<sub>2</sub>RAからPPIに薬剤変更して目覚しい症状の改善が認められた患者さんが、その後は自らPPIの使用を強く希望するようになるという事例をたくさん経験しています。

H<sub>2</sub>RAに比べ、より強力かつ持続的な酸分泌抑制効果を示すランソプラゾールなどのPPIを用いた逆流性食道炎患者の維持療法は、背景因子に関わらず自覚症状をさらに改善し、QOLの改善にもますます貢献するものと考えています。

※本邦においてPPIテストは承認されておりません。