

— 話題 —

逆流性食道炎患者における PPI 治療のコツ

日本医科大学消化器内科学
星野慎太郎, 岩切 勝彦

はじめに

逆流性食道炎は 1990 年以降本邦において急激に増加しているが、その原因として、ピロリ菌感染者の減少、食事の欧米化、肥満者の増加、ストレスによる食道知覚過敏亢進等が考えられている。逆流性食道炎は 50 歳以上において発症が増加する疾患であるが、今後さらに 50 歳以上のピロリ菌陰性者が増加することを考えると、逆流性食道炎患者はさらに増加すると予想される。

逆流性食道炎は良性疾患ではあるが、日常生活の質 (QOL) を低下させ、それによる労働生産性の低下を来たすことが問題となる。しかし、症状が改善すれば QOL は健常者のレベルに戻ることからその治療が重要となる。逆流性食道炎治療の第一選択薬は標準量のプロトンポンプ阻害薬 (PPI) であるが、近年標準量の PPI を使用しても、粘膜傷害や逆流症状が残存する症例が増加している。本稿では標準量の PPI 治療において十分な効果が得られない逆流性食道炎患者への対応について述べる。

逆流性食道炎治療のコツ

逆流性食道炎の成因は食道内の過剰な酸暴露であることから、食道内の酸暴露時間を正常化することにより、食道粘膜傷害を治癒させることができる。標準量の PPI を使用することにより軽症逆流性食道炎の 90~95%、重症逆流性食道炎の 80~85% が治癒すると報告されて来たが、最近の報告では標準量 PPI の重症逆流性食道炎に対する治療成績は 70% 程度までに低下してきている。標準量の PPI で治癒しない逆流性食道炎の原因は食道内の酸暴露時間の抑制が十分でないことを意味することから、PPI の増量 (倍量分割投与) は一つの選択肢であるが、現在での保険診療では使用期間が 8 週間に限定されている。そこで標準量 PPI 抵抗性逆流性食道炎に対する PPI 増量前の治療および増量後の投与方法のコツを紹介する。

1) 生活指導

酸逆流の主なメカニズムは一過性 LES 弛緩 (嚥下を伴わない LES の弛緩, おくびのメカニズム) であることから、一過性 LES 弛緩を誘発しないような生活習慣の改善を行うことが重要である。

一過性 LES 弛緩を誘発する因子は脂肪摂取、胃底部の

伸展刺激である。脂肪摂取はコレシストキニン (CCK) の分泌を促すが、CCK は一過性 LES 弛緩を誘発することから、高脂肪食摂取なども控えるように指導する。胃底部が伸展された状態とは過食時であることから、過食を控えるように指導する。また早食いも空気を嚥下することから、胃の伸展を促し一過性 LES 弛緩を誘発するため、ゆっくり食べるよう指導する。また酸逆流は食後の 2~3 時間以内に起こることが多いが、食後すぐに寝てしまうと就寝時間が食後となり、就寝中に酸逆流が起こる可能性が高くなることから、就寝前 (3 時間以上) の食事摂取を控えることも重要である。

重症逆流性食道炎患者では一過性 LES 弛緩に伴う酸逆流に加え低 LES 圧による酸逆流も存在することから、LES 圧を低下させる薬剤 (Ca 拮抗薬, 亜硝酸薬等) の使用を確認し、変更可能な薬剤が存在する場合には薬剤の変更も考慮する。また脂肪食品は一過性 LES 弛緩を誘発するだけでなく、LES 圧を低下させることから、脂肪摂取を控えることは重要である。

2) 他 PPI への変更

標準量 PPI の逆流性食道炎に対する治療効果を全体で見ると各 PPI とほぼ同様であるが、PPI の効果は各個人間で違いがみられる。その理由としては、肝臓の薬物代謝酵素である CYP2C19 の遺伝子多型 (活性が高い homo extensive metabolizer, 中間型の hetero extensive metabolizer, 活性が低い poor metabolizer) および CYP2C19 の依存度が各 PPI により異なることが影響している。標準量の PPI での治療効果が十分でない場合には他 PPI への変更し、各個人に最適な PPI を見出すことが重要である。

3) PPI 投与時間の変更

プロトンポンプは壁細胞が休止期のときには細胞質内で管状小胞の膜上に存在しているが、食事等による酸分泌刺激により管状小胞が分泌細管側へ移動し、分泌細管膜上に出現したプロトンポンプから酸が分泌される。PPI は分泌細管内での酸により活性化され、活性化された PPI が分泌細管膜上のプロトンポンプと共有結合し酸分泌を抑制する。最大の PPI の効果を得るためには、食後に分泌細管内の PPI の血中濃度を最も高くすることが必要である。PPI の血中濃度が内服後 2~3 時間で最も高くなることを考えると、食前 60 分前投与が有効である。また、PPI の内服時間に関しては、本邦では一般的に食事の摂取量は夕食が最も多く、夕食後に多くのプロトンポンプが分泌細管膜上に出現していることから、PPI の夕食前投与が有効である。

4) 消化管運動機能改善薬、漢方薬の追加

PPI に加え消化管運動機能改善薬や漢方薬 (六君子湯)

がPPI抵抗性GERD治療に有効であることがある。これらの作用機序であるが、軽症逆流性食道炎患者では食道蠕動波高改善による食道の酸クリアランスの改善（重症例では高度な食道運動機能障害があり、消化管運動機能改善薬による食道酸クリアランスの改善効果は期待できない）、胃排出遅延改善による酸逆流の減少、胃排出改善により腸溶錠であるPPIをより早く胃から排出させる効果が考えられている。

5) PPI投与量の変更

逆流性食道炎が食道内の過剰な酸暴露により発症することから、標準量のPPIにて治癒しない場合においても、PPI

倍量投与を行い、より強力な酸分泌抑制を行えば治癒が期待できる。この時にPPIの倍量を一括投与するよりも分割して投与する方が効果的である。分割投与が有効である理由は、PPIの血中濃度は10~12時間で低下・消失するということである。酸により活性化された分泌細管内のPPIは短時間で活性を失うため、分泌細管内にPPIを持続的に供給するためには、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峰性にするのが重要である。

(受付：2016年7月11日)

(受理：2016年7月13日)