

氏名	田中 宏典
(ふりがな)	(たなか ひろのり)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第46号
学位審査年月日	令和 5 年 1 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Examination on factors affecting symptom change after drug withdrawal in patients with mild erosive gastroesophageal reflux disease undergoing symptom-controlled maintenance therapy with acid-secretion inhibition drugs 酸分泌抑制薬による維持療法中の軽症びらん性胃食 道逆流症患者における休薬後の症状変化要因の検討
論文審査委員	(主) 教授 李 相雄 教授 中村 志郎 教授 朝日 通雄

### 学位論文内容の要旨

《諸言》胃食道逆流症（GERD）は、再発率が高く、酸分泌抑制薬（ASIDs）による長期間の管理が必要な消化器疾患である。本邦における GERD の薬物療法では、プロトンポンプ阻害薬（PPI）またはカリウムイオン競合型アシッドブロッカー（P-CAB）が第一選択とされている。ASIDs による初期治療で症状改善後は、必要最小量の ASIDs を長期投与して再発を防止する維持療法やオンデマンド療法が、本邦の胃食道逆流症診療ガイドラインにおいて推奨されている。胃酸分泌抑制を必要最小量にする理由としては、長期の胃酸分泌抑制で懸念される副作用の回避や、費用対効果が挙げられる。加えて、ASIDs 中止後に起こる胃酸分泌の急激な増加に伴う GERD 症状の再燃（リバウンド）回避のためもある。

しかし、どのような背景因子を有する GERD 患者がどれくらいの期間 ASIDs を中止できるのかは不明である。さらに、PPI よりも強力な酸分泌抑制薬である P-CAB の維持療法中止後のリバウンドに関する検討はいまだ報告されていない。本研究では、ASIDs による維持療法で症状がコントロールされている軽症びらん性 GERD (eGERD) 患者を対象に、薬剤中止後の症状の変化と再燃に関連する因子を探索的に検討した。

《方法》本研究は 2017 年 11 月から 2020 年 11 月まで大阪医科薬科大学病院及び関連施設で実施した多施設共同非盲検介入試験である。対象患者は以下の通りとした。

- ① 上部消化管内視鏡検査で Los Angeles (LA) 分類によるグレード A または B の軽度粘膜傷害と診断された eGERD 患者
- ② ASIDs を維持用量で 1 ヶ月以上内服した患者
- ③ ASIDs 内服 1 ヶ月後の GERD 症状に関する問診票である F スケール (FSSG) で症状の合計得点が 8 点未満に改善している患者

既報に基づき、無治療 4 週間後の症状発現率を 40% と仮定し、対象患者数は発症率の 95% 信頼区間が ±10% 以内の精度で得られる 150 名とした。

対象症例は、ASIDs 休薬時に血中ペプシノーゲン I、II 値 (I/II 比を含む)、抗ヘリコバクターピロリ抗体を測定し、休薬開始時及び休薬後 4 週目に血中ガストリン値を測定した。休薬時に FSSG、Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) を被験者に配布し、休薬開始時と 1、2、3、4 週目に記入を依頼し、4 週目に回収した。

FSSG スコアの変動と変動要因の検討を主要評価項目とし、副次的評価項目として、GSRS、FSSG (酸逆流症状、運動不全症状に分けて)、HADS の変動要因の検討を行った。

《結果》設定した症例数を満たさなかったが研究期間内に報告を完了するため、同意が得られた 99 名の登録患者について、休薬直後の FSSG スコアが評価可能であった 93 名を

解析対象とした。休薬後に FSSG が 8 未満（症状非再燃）であったのは 66 例（72.5%）であった。休薬後 FSSG < 8 の患者（症状非再燃）と FSSG ≥ 8 の患者（症状再燃）では、性別・年齢・身長・体重・BMI・喫煙・飲酒・LA 分類による粘膜傷害の程度・食道裂孔ヘルニアの有無・合併症・ヘリコバクターピロリ感染症・GERD 罹病期間・維持療法薬の種類・血中ペプシノーゲン I、II 値（I/II 比を含む）・血中ガストリン値のすべての項目において統計学的な有意差はなく（ $p < 0.05$ ）、症状再燃・非再燃における関連因子は同定し得なかった。

GSRs のトータルスコアおよび酸逆流と腹痛のサブスケールスコアは休薬後から徐々に上昇したが、HADS は変化しなかった。休薬後 4 週目の GSRs サブスケールスコアの変化量に対する単回帰分析では、酸逆流スコアと BMI、腹痛スコアと血中ガストリン値、便秘スコアと年齢に弱い相関が認められた。

評価項目には設定していなかったが、休薬前の維持療法薬が PPI と P-CAB でほぼ同数（N=45:47）であったため、両薬剤別の比較検討を行った。休薬前の血中ガストリン値、血中ペプシノーゲン I・II および I/II 比は P-CAB 群で有意に高かった。血中ガストリン値のそれぞれの薬剤に対する休薬前後の変化量を共分散分析で解析したところ、両薬剤間で有意差はなかった（ $p=0.808$ ）。両群ともに休薬後の FSSG は、各週で休薬前と比較して有意に高かった。PPI 群と P-CAB 群の群間比較では、各週で P-CAB 群は PPI 群と比較して統計学的有意差はないものの、FSSG トータルスコア、酸逆流関連症状、運動不全症状のサブスコアのいずれにおいても P-CAB 群で高い傾向が認められた。

《考察》本研究では、ASIDs による維持療法中の軽症粘膜傷害を有する eGERD 患者の約 70%において、少なくとも 4 週間 ASIDs を休薬可能であることが示された。また、4 週間の休薬後 FSSG ≥ 8 と FSSG < 8 未満に層別化し、症状再燃・非再燃との相関因子を検討したが、相関因子は確認されず、休薬に際して患者背景を考慮する必要性は乏しい可能性が示唆された。PPI 群と P-CAB 群の群間比較では、血中ガストリン濃度、血中ペプシノーゲ

ン I・II 濃度および I/II 比が P-CAB 群において有意に高かったことは、P-CAB の高い胃酸分泌抑制効果に起因しているものと考えられる。

休薬後のリバウンド率に有意な群間差は認められなかったが、PPI 群に比して P-CAB 群では各週で症状再燃が高い傾向が確認された。GERD 治療において胃酸分泌抑制薬の維持療法中に起こりうる副作用の問題や、休薬後のリバウンドを回避するためには、臨床症状が改善・消失されている場合でも、必要以上に強い ASIDs を用いた維持療法を漫然と長期間継続することは避けるべきである。

《結論》eGERD に対する ASIDs の維持療法薬を中止する際に考慮すべき患者背景因子は認められず、70%の患者が少なくとも4週間は再燃しなかった。加えて症状が再燃した患者においても重篤な合併症が確認されなかったことから、ASIDs、特に PPI による維持療法の一時的な中止は臨床的に許容可能と考えられた。

## 論文審査結果の要旨

胃食道逆流症 (GERD) に対しては、本邦ではプロトンポンプ阻害薬 (PPI) またはより強い胃酸分泌抑制効果を有するカリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB) による治療が第一選択として広く行われている。これら酸分泌抑制薬 (ASIDs) 内服により症状改善した場合、長期管理で維持療法やオンデマンド療法が本邦や米国のガイドラインで推奨されているが、長期の胃酸分泌抑制では高ガストリン血症に伴う神経内分泌腫瘍の発生や *Clostridioides difficile* 感染などの副作用が懸念されている。既報で、ASIDs を中止すると中止後に胃酸分泌の急激な増加により GERD 症状の再燃 (リバウンド) が起こり、その際に中止前後の血中ガストリン値の変動が大きいほど胃酸分泌亢進が起こりやすいとの報告もあるが、ASIDs を中止できる GERD 患者に共通する因子は不明である。申請者は、ASIDs による維持療法で症状がコントロールされている軽度の食道粘膜障害を有するびらん性 GERD (eGERD) に対して休薬 4 週間後に症状が再燃する割合を F スケール (FSSG) を用いて検討するとともに、GERD 症状の再燃における関連因子について前方視的研究を行った。その結果、ASIDs による維持療法中の eGERD 患者の休薬 4 週間後に F スケール (FSSG) が 8 未満 (症状非再燃) であったのは 72.5% であった。また、性別・年齢・身長・体重・BMI・喫煙・飲酒・LA 分類による粘膜傷害の程度・食道裂孔ヘルニアの有無・合併症・ヘリコバクターピロリ感染症・GERD 罹病期間・維持療法薬の種類・血中ペプシノーゲン I、II 値 (I/II 比を含む)・血中ガストリン値などを調べたが、症状再燃に関与する明らかな因子は認められなかった。ASIDs による維持療法中の軽症粘膜傷害を有する eGERD 患者の約 70% において、少なくとも 4 週間 ASIDs を休薬可能であることが分かり、患者背景を考慮した休薬は必要ないことが示唆されたことは、臨床に直結する重要な知見と考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。