

# Pharmacotherapy Seminar

## 薬物療法セミナー(6)

Gastroesophageal reflux disease  
(GERD)

胃食道逆流症

(株) スギ薬局

DI 室

2022 年 1 月

## Key Words

- ① 胸焼け・逆流感（定型症状）がない咽喉頭異常感・慢性咳嗽などの GERD（非定型症状）がある。
- ② 消化管アレルギー症状である**好酸球性食道炎**が報告され PPI で改善しない。
- ③ GERD 患者には**左側臥位**が勧められる。

## 1 GERD、NERD、FD という概念について

**GERD**：内視鏡所見を伴わない（炎症なし・障害粘膜なし：NERD）胸やけと逆流性食道炎（erosive esophagitis：EE）を合わせて、総称として GERD（**胃食道逆流症**）という。→ PPI、H2 遮断薬

**NERD**：non-erosive reflux disease：非びらん性胃食道逆流症→ PPI、H2 遮断薬

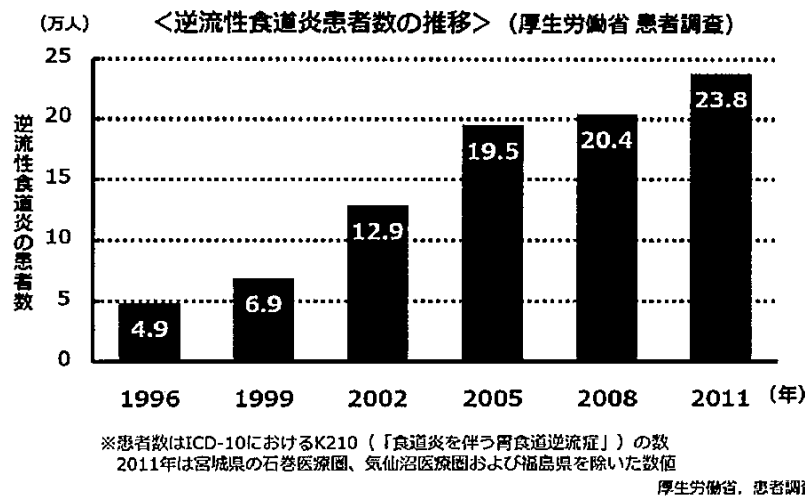
**FD**：functional dyspepsia（機能性胃腸症）、上部消化管愁訴：**胃酸逆流と関連のない機能性胸やけ**（functional heartburn）がある。胃腸機能調整薬、アコチアミド塩酸塩水和物（アコファイド錠：膨満感、2013/6 発売）

## 2 胃食道逆流症（GERD）の疫学

胃食道逆流症は食生活の変化、**肥満**などにより増加している。過体重や過体重の原因となる**食習慣**、生活習慣が関連するといわれている。**脊椎後彎**（せきついこうわん；円背：えんぱい、亀背：きはい）などの関連性も指摘されている。

### 日本における患者数

厚生労働省の患者調査では、逆流性食道炎が約24万人に



（引用：CareNet Continuing Medical Education 2014. 8-9）

## \* ピロリ菌と GERD

・ピロリ菌感染者の割合が高い国は GERD の患者が少ないと言われている。**ピロリ菌によって胃に炎症が起きると、胃酸の分泌が少なくなる**為と考えられている。日本はピロリ菌感染者の割合が高い国であったが、衛生環境の改善からその感染の割合は低くなっている。近年、我が国の GERD が増えたことのひとつの原因と考えられている。

・以前、ピロリ菌を除菌すると GERD が増えるという説があった。最近の研究では、除菌によって GERD が起こったとしても一時的なものであり、多くは軽症である。現在は、除菌後の GERD を気にすることなく、除菌治療が勧められている。

## 3 病態

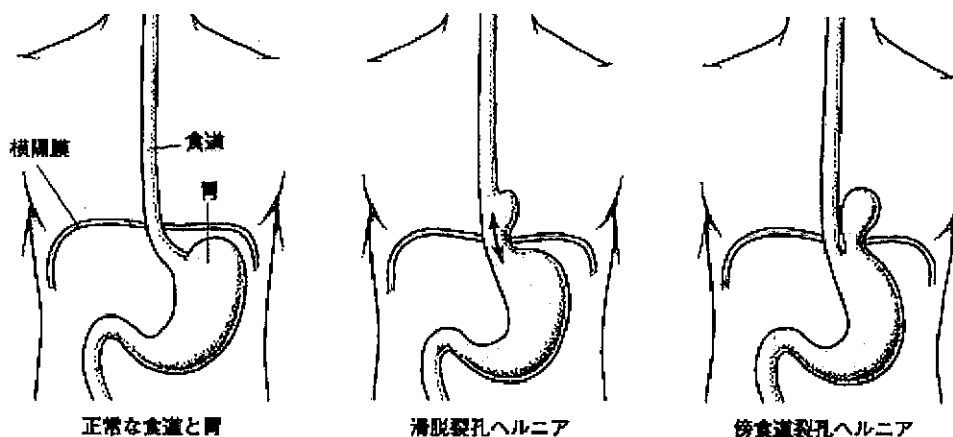
① GERD の食道粘膜障害の主な原因は**胃酸の暴露**である。**胃酸以外の食道内逆流**も GERD の原因となりえる。

② 食道への胃酸暴露の原因には、**食道裂孔ヘルニア**、**下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter: LES) 圧**などが考えられる。

③ 日本を含めた東アジアでは、ヘリコバクターピロリ (H.P) 菌の感染者が高率であった。H.P 感染により酸分泌が低下するため、GERD 有病率が低くなると考えられていた。最近、**H.P 患者感染率が低下したことも GERD が増加した一要因**と言われている。

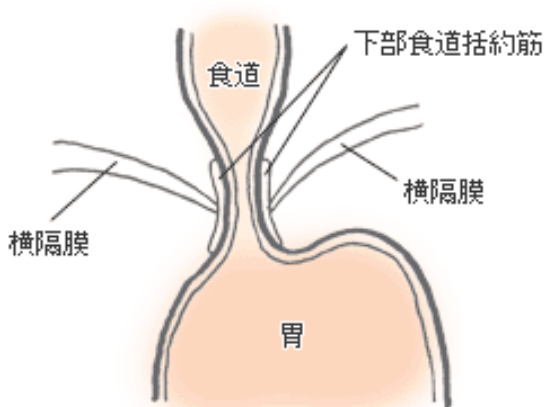
④ 食道癌との関連が言われている**パレット食道** (食道は体表の皮膚と類似した扁平上皮という粘膜でおおわれている。その扁平上皮の粘膜が胃の粘膜に似た円柱上皮に置き換わった状態を言う、報告者の名前からパレット食道と呼んでいる) は、**食道内酸暴露時間と相関関係**があると言われている。GERD は酸の慢性刺激が続くので食道癌のリスクが増加すると報告されている。

### ⑤ 食道裂孔ヘルニア



(引用：メルクマニユアル医学百科 裂孔)

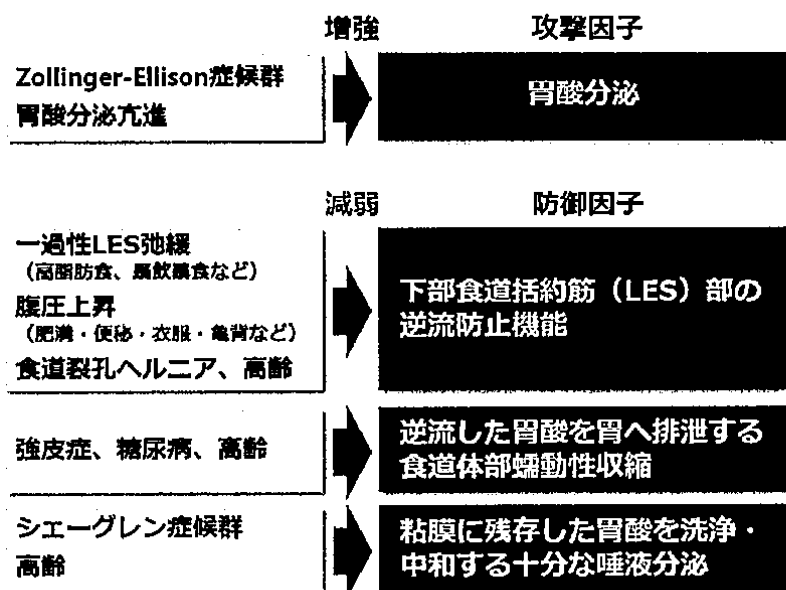
胃酸逆流の要因として、**食道裂孔ヘルニア**が合併していないか確認する。食道と胃は横隔膜の位置で区切られているが、胃の一部がこの位置より上にずれている状態を食道裂孔ヘルニアという。**加齢**に伴う下部食道の周りの靭帯、筋肉のゆるみや、前かがみの姿勢、肥満、妊娠などで腹部の圧力が上昇することで胃が持ち上げられてしまうことが原因である。



(引用：OLYMPUS おなかの健康)

## GERDの原因

攻撃因子の増強と防御因子の減弱が組み合わさって起こる



の原因一覧

Copyright © 2014 CareNet, Inc. All rights reserved.

(引用：CareNet Continuing Medical Education 2014. 8-9 )

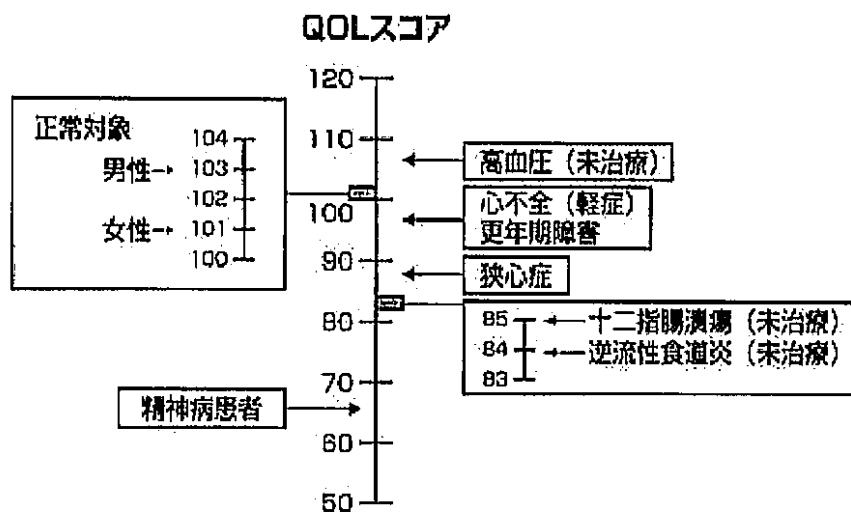
\* Zollinger-Ellison syndrome

膵臓腫瘍からガストリン（胃液分泌促進作用のある消化管ホルモン）が過剰につくりだされ、治療困難な消化性潰瘍が多発する状態。

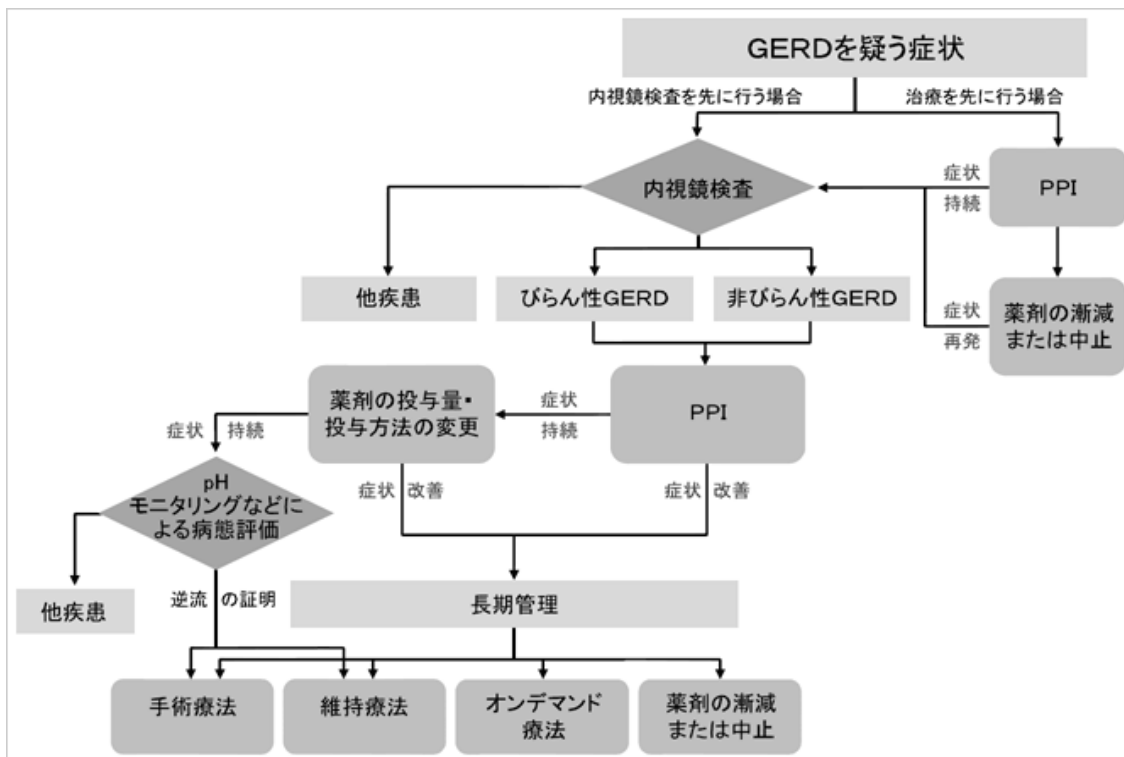
### < 逆流性食道炎の QOL >

逆流性食道炎及び胃食道逆流症が QOL（Quality of Life）を著しく障害する疾患である。未治療の逆流性食道炎は狭心症よりも QOL を損なう疾患とされている。このような理由で、逆流性食道炎及び胃食道逆流症は胃酸関連疾患の中で非常に重要な疾患になっている。

## 各科疾患のQOLスコア



(引用：守口敬仁会病院 逆流性食道炎について)



日本消化器病学会 胃食道逆流症（GER）診療ガイドライン 2009年（南江堂）引用

#### 4 胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン（2015年 改訂第2版）：

日本消化器病学会編集

##### （1）診断

- ① **GERD**（胃食道逆流症）には内視鏡的に食道炎を認める逆流性食道炎（RE：reflux esophagitis）と内視鏡的には食道炎がないのに逆流症状のある **NERD**（非びらん性胃食道逆流症）がある。
- ② **GERD**の定型症状は胸やけと食道への逆流感（呑酸：どんさん）の2つであり、この症状が週に2回以上あればGERDと診断する。
- ③ 胸やけや呑酸以外の症状、すなわちGERDの非定型症状（嘔声、咽喉頭異常感、慢性咳嗽、非心臓性胸痛、睡眠時無呼吸症候群など）にも注意を要する。GERDがもとで喘息になることがある。
- ④ 胸やけなどのGERD症状は必ずしも内視鏡的粘膜傷害の重症度や24時間pHモニタリングでの酸逆流と相関しない。
- ⑤ 一般的に逆流性食道炎の内視鏡分類にはLos Angeles分類が使用されているが、この分類の客観性は高い。重症度が6段階に分けられている。
- ⑥ 正確にGERDを診断するために、問診表のみならず、内視鏡検査や食道内の酸逆流を

検査する目的で 24 時間食道内 pH モニタリングなども必要とされている。代わりとして、プロトンポンプ阻害薬（PPI）を短期間試験的に投与することにより症状の改善があるかどうかをみる **PPI テスト**が行われることが多い。

**\* ロサンゼルス分類（LA 分類）：内視鏡検査**

内視鏡検査にて食道の炎症の程度を調べ、一般的には改訂 **ロサンゼルス分類**に沿って、食道炎の程度を 6 段階にわけている。C 以上の病変が重症といわれている。

<b>Grade N</b>	内視鏡的に変化を認めないもの
<b>Grade M</b>	色調が変化しているもの
<b>Grade A</b>	長径が 5mm を越えない粘膜障害で粘膜ひだに限局されるもの
<b>Grade B</b>	少なくとも 1 ヶ所の粘膜障害が 5mm 以上あり、それぞれ別の粘膜ひだ上に存在する粘膜障害が互いに連続していないもの。
<b>Grade C</b>	少なくとも 1 ヶ所の粘膜障害が 2 条以上のひだに連続して広がっているが、全周性でないもの。
<b>Grade D</b>	全周性の粘膜障害

**(2) 治療**

- ① GERD 治療の目標は、症状を軽減し QOL を向上させることである。
- ② **GERD 治療の第 1 選択薬は PPI である。8 週間の PPI 投与により逆流性食道炎の粘膜傷害が治癒する例がほとんどである。**
- ③ H2 受容体拮抗薬は PPI 抵抗性 GERD の補助療法(併用)として用いられることが多い。
- ④ 過食や脂肪分摂取過多を避ける、腹圧を上げないなどの食事・生活指導も有効であるが、食事・生活指導だけでは不十分なことが多い。
- ⑤ 基本的に PPI 抵抗性の症例が外科手術の適応となるが、現在では腹腔鏡下手術が主体となっている。また最近では内視鏡的逆流防止術も行われている。

(引用：兵庫医科大学病院 消化器内科・上部消化管科 教授 三輪 洋人)

- ⑥ 本邦では、ラベプラゾール（パリエット）、オメプラゾール（オメプラゾン、オメプラール）、ランソプラゾール（タケプロン）、エゾメプラゾール（ネキシウム）の **4 種類の PPI** にカリウムイオン競合型アシッドブロッカー・PPI である **ボノプラザン**（タケキャブ）が加わった（2015/2/26）。
- ⑦ GERD の第一選択は PPI で、効果が得られた場合には薬物治療を中断することもできる

が、薬剤の中断により再発しやすいため、多くの場合、**維持療法が必要**となる。維持療法においても PPI は、H2 受容体拮抗薬より優れた症状寛解や再発抑制を示す。一方、全ての患者に維持療法は必要ないと言われ、軽症に対する**オンデマンド療法**がある。

## 5 抵抗性（難治性）GERD について : PPI 抵抗性 GERD

### : PPI 常用量での不十分な胃酸抑制の要因

PPI の治療効果は非常に高く、PPI 投与後 8 週間の時点での逆流性食道炎の治癒率は、80～90%と報告されている。8 週間の PPI 投与でも治癒が得られない**逆流性食道炎**も存在し、臨床上問題となっている。食道内の胃酸曝露時間をさらに減少させるため、**PPI の倍量投与がガイドラインに推奨**されている。重症患者では、**逆流した胃酸が長時間にわたり食道内に残存することから、食道内酸曝露時間を正常化させるためには、攻撃因子である胃酸を抑制する以外に治療方法はない。**

#### (1) CYP2C19 遺伝子多型

まず考慮しなければならないのは、PPI の代謝に重要である **CYP2C19 遺伝子多型**の関連により **PPI の十分な血中濃度が得られない**場合がある。全ての PPI 製剤は代謝されて**活性型**になる。

CYP2C19 には遺伝子多型が報告され、その酵素活性が遺伝子型により異なり、代謝活性の高い順に homo extensive metabolizer (EM)、hetero EM、poor metabolizer (PM) の 3 群に分類されている。PPI の酸分泌抑制効果は、代謝の遅い PM では強く、**代謝の早い homo EM では弱くなる**ことが推察され、実際に 24 時間胃内モニタリングの結果から、このことが証明されている。この CYP2C19 遺伝子多型のばらつきは、欧米白人に比較して日本人で大きいことが明らかになっており、逆流性食道炎患者の検討で、homo EM では PM に比較して初期治療（8 週後）における治癒率が有意に低く、維持療法においても homo EM の方が有意に再発し易いことが報告されている。**GERD の難治化の要因の一つとして PPI 投与時の CYP2C19 遺伝子多型の影響**が挙げられる。

**【対処法】** CYP2C19 遺伝子多型の影響を受けにくい PPI のラベプラゾール(パリエット)、エソメプラゾール (ネキシウム)、ポノプラザン (タケキャブ) への変更を考慮する。

#### (2) PPI 製剤の特徴

① GERD の難治化の要因として PPI 製剤の特徴があげられている。PPI は酸と接触すると失活する特性がある。PPI は**全て腸溶製剤**となっている。**胃排出遅延がある症例では、胃内で失活し、酸分泌抑制作用が減弱する可能性**がある。このような症例では、逆流性食道炎が難治となることがある。

**【対処法】** PPI 注射剤、PPI を H2 受容体拮抗薬に変更、もしくは PPI の剤形を顆粒に変更してみるのも一つの方法である (タケプロン Cap、ネキシウム Cap の**脱カプセルで腸溶**



性顆粒が得られる)。

② 2015 ガイドラインでは、常用量の PPI の 1 日 1 回投与にもかかわらず食道炎が治癒しない、もしくは強い症状を訴える場合には、PPI の倍量投与など、投与量・投与方法の変更により、食道炎治癒及び症状消失が得られる場合があると記載されている。

**【対処法-1】標準量の PPI 治療に反応しない患者でも、PPI 倍量投与により食道炎治癒及び症状消失がえられるとする報告**があり、常用量の PPI の 1 日 1 回投与で GERD に対する十分なコントロールが得られない場合の対応として推奨されている。

**【対処法-2】倍量投与の際に、朝・夕と分割投与**した方が、酸分泌抑制効果が高いとの報告がある。分割投与を考慮するのも一つの方法である。**ラベプラゾール (パリエット) 1 日 2 回 (1 回 10mg, 20mg) 投与が承認**された (2010.12.21)。

③ PPI は食事により活性化するプロトンポンプを阻害する作用機序である。PPI は**酸に弱い**。しかし吸収された PPI は**胃粘膜壁細胞で酸によって活性体**となる。

**【対処法】錠剤の場合は空腹時強収縮により、小腸に速やかに薬剤が移行し効果が発現する。難治性 GERD の場合は、食前投与にて症状が良好にコントロール**されることがある。

④ モサプリド (ガスモチン) や六君子湯の追加投与がある。

### (3) Nocturnal gastric acid breakthrough (NAB) の関与

NAB とは PPI 投与中の夜間に、胃内 pH 4 未満の時間が連続して 1 時間以上見られる現象をいう。軽症 RE (逆流性食道炎) の胃酸逆流のほとんどは食後の 2~3 時間以内に発生するが、**重症逆流性食道炎では夜間の胃酸逆流も見られることから、NAB の存在が問題となるのは重症逆流性食道炎である**。夜間は唾液分泌が抑制され嚥下に伴う一次蠕動波が見られず、また臥位の姿勢であることから、胃酸逆流が発生した場合の食道内の胃酸排出のメカニズムとして重要なのは二次蠕動波の出現である。しかし、GERD 患者では二次蠕動波の出現率が低下していることから、夜間に胃酸逆流が発生した場合には、長時間の食道内の胃酸曝露を引き起こすことになる。

**【対処法】NAB に関連した胃酸逆流に対しては、就寝前に H2 受容体拮抗薬を追加投与**することによる有効性が報告されている。PPI で効果不十分な難治性 GERD の治療として選択される。しかし、**H2 受容体拮抗薬の夜間分泌に対する耐性は 1 週間程度で発現**するため、長期投与では NAB 抑制効果が減弱することも指摘されている。

#### (4) PPI 抵抗性 NERD (非びらん性胃食道逆流症)

びらん性 GERD より NERD において、PPI の症状改善率が低い傾向にあることが報告されている。NERD には酸以外の逆流要因が多く含まれている可能性がある。NERD に対する PPI 治療の成績は約 50%であり、逆流性食道炎の治療成績と大きく異なる。

PPI 抵抗性 NERD の病態としては、

- 1) PPI を投与しても不十分な胃酸抑制による胃酸逆流による症状出現
- 2) 食道粘膜知覚過敏の存在による胃酸以外の pH4 以上の液体逆流や空気逆流による症状出現
- 3) 食道運動異常の存在
- 4) 精神心理学的要因などが考えられている。

(引用：日本医科大学 消化器内科准 教授 岩切勝彦)

(引用：東北大学 消化器病態学分野 特命教授 小池智幸)

#### <好酸球性食道炎とは>

2000 年以後、消化管にアレルギー症状を起こす好酸球性 (白血球：顆粒球) 消化管疾患が増加している。好酸球性食道炎は、アレルギー疾患のある中年男性に多く、その 50%は PPI で改善しないことが報告されている。内視鏡検査による所見及び生検によって確定診断される。

①好酸球性食道炎は、食道粘膜に限局して好酸球の浸潤を認める。欧米を中心にして急増している。自覚症状は胸のつかえ感、嚥下困難など胃食道逆流症に類似する。嚥下された食物に対する免疫異常が原因と考えられている。

②ピロリ菌感染率の低下に関連していると言われている。ピロリ菌は細胞性免疫に関わる Th1 系 (白血球：リンパ球：キラーT 細胞の分化や働きを助けたり、マクロファージも活性化し、細菌やウイルスなどの異物を攻撃、破壊して感染を防ぐ) を誘導する。感染率が下がると Th2 優位 (白血球：リンパ球：B 細胞に IgE 型抗体を作らせ、IgE 型抗体はアレルギーと結合して、肥満細胞を刺激し、肥満細胞はヒスタミンやロイコトリエンを放出し、アレルギー症状を惹起させる) な状態となり、アレルギー疾患を惹起する。

③治療は、PPI を 8 週間程度投与して反応を見るが、症状が改善しない PPI 不応の好酸球性食道炎にはステロイドを使用する。フルチカゾンやブデソニドの吸入ステロイドのブリストタイプのように薬剤を外に取り出せるものがよいと言われている。取り出したステロイドを舐めて嚥下すると食道に到達する。エアゾール製剤を口内にためて嚥下するようにしても食道にはほとんど到達しない。

(棚橋、村上：診断と治療、vol.102 no.7 2014、 日経メディカル 2016.7.28)

## 6 新規作用機序；カリウムイオン競合型アシッドブロッカー

### ・プロトンポンプインヒビター

：ポノプラザン フマル酸塩錠（タケキャブ錠 10mg, 20mg）

新発売（2015年2月26日）

カリウムイオン競合型アシッドブロッカー

（Potassium-Competitive Acid Blocker: P-CAB）

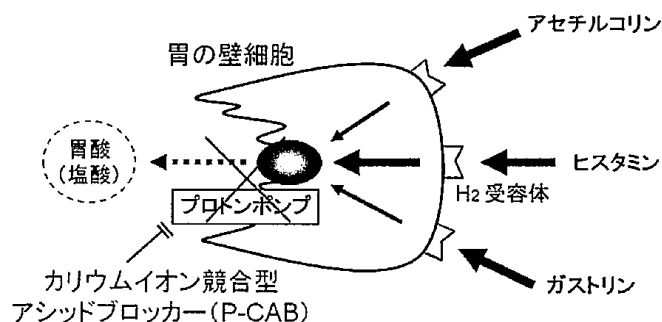
と呼ばれる新しい作用を持つ酸分泌抑制薬で、PPI・タケプロンの後継品に位置づけている。胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時及びNSAID投与時における胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発抑制、H.pyloriの除菌の補助療法などであり、ランソプラゾールとの非劣性を検証した。

#### (1) 胃酸分泌の機序

胃壁細胞にはムスカリン受容体（アセチルコリン）、ガストリン受容体、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体などがある。副交感神経から分泌されるアセチルコリンは**ムスカリン受容体**、胃の幽門前庭部に存在するG細胞から分泌されるガストリンは**ガストリン受容体**、肥満細胞（マスト細胞とも言う、肥満とは関係ない）から分泌されるヒスタミンは**ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体**に結合する。アセチルコリンとガストリンは、肥満細胞に働きヒスタミンの分泌を促す。アセチルコリン、ヒスタミン、ガストリンが、それぞれ胃壁細胞の受容体に結合することによって、細胞内の「H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase」（**プロトンポンプ**）という酵素が活性される。ATPをエネルギー源とするプロトンポンプは、**細胞内にK<sup>+</sup>を取り込み、細胞外にH<sup>+</sup>を出す**。胃壁細胞からは、Cl<sup>-</sup>も分泌されるため、H<sup>+</sup>とによってHClになり、胃内に分泌される。

#### (2) カリウムイオン競合型アシッドブロッカーの作用機序

胃酸分泌にATPをエネルギー源とするプロトンポンプが働いている。プロトンポンプを阻害すれば胃酸分泌を完全に抑えることができる。プロトンポンプが胃酸分泌を行うには、合図としてシグナルが必要であり、シグナルとして**カリウムイオン**がある。**プロトンポンプにカリウムイオンが結合する過程を阻害すれば、プロトンポンプは細胞外へH<sup>+</sup>を放出できないので、胃酸の分泌を止めることができる。**



（引用：役に立つ薬の情報～専門薬学）

### (3) P-CAB と PPI の特色

- ① タケプロンなどの PPI は、腸管から吸収され、胃粘膜壁細胞へ移行した後、**酸と反応して活性体へと構造変換**され「H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase」（プロトンポンプ）の SH 基と結合し、酵素活性を抑制する（即効性がないといわれている）。
- ② PPI は体内で活性化されて初めて作用を発揮するようになる。個人差が大きい、**PPI は 5 日ほどして薬効を発揮**するといわれている。ボノプラザンはプロトンポンプに存在するカリウムイオンを直接阻害するので、**投与初日から最大の効果**をえることができる。代謝による活性化が必要ないため、**個人差が少ない**といわれている。
- ③ PPI は酸に弱いので全て腸溶性製剤である。**ボノプラザンは酸に強い**ため胃酸による**失活がない**といわれている。
- ④ ボノプラザンと抗生剤 2 種によるヘリコバクター・ピロリの除菌率は 92.6%であり、ランソプラゾールでは 75.9%と有意に高率であった。クラリスロマイシン耐性株でも除菌率は 82.0%で、ランソプラゾールは 40.0%と高い除菌率が示された。これらはボノプラザンの強力な酸分泌抑制による。
- ⑤ タケプロン及びボノプラザンの消失は、いずれも肝代謝である。タケプロンなどの PPI は主に **CYP2C19** で代謝され、**遺伝子多型が日本人に多く個人差がある**。  
ボノプラザンは主に **CYP3A4** で代謝され**個人差が少ない**
- ⑥ 臨床成績は、タケプロンに対するボノプラザンの非劣性が示され、副作用はほぼ同様であった。適応症は両剤全く同一である。

### (4) P-CAB の有害事象

- ①胃酸分泌を強力に抑制することによる有害事象に注意する。PPI において、**骨折リスク、肺炎リスク、クロストリジュウム・ディフィシル胃腸感染症リスクの上昇**が報告されているため、ボノプラザンにおいても注意する必要がある（胃酸の減少による菌の増殖）。長期投与例ではリスクは高くないと報告されている。
- ②胃酸分泌が抑制されるとガストリン分泌が増加し、**高ガストリン血症**となる。その影響により、カルチノイド腫瘍、胃神経内分泌腫瘍の発現が懸念される。肝機能障害にも注意が必要である。

## 7 オンデマンド療法

### ① GERD 患者に対する PPI の投与は必要最小量に、米国消化器病学会

米国消化器病学会は GERD に対する PPI 長期使用に、必要最小量での症状コントロールを推奨した。PPI は食道粘膜を傷付ける胃酸を抑制するだけで、逆流を防ぐわけではない。服用を中止すると再発する事が多い。維持療法が浸透しており、医療費を増大させる要因となっている。PPI の**オンデマンド療法（患者自身で服薬を調節）**でも逆流症状をコントロールできることが明らかになっている。我国のガイドラインも長期管理の選択肢の一つに挙げられている。  
(日経メディカル オンライン 2012/9/19)

②酸分泌抑制薬は原則として連日投与するが、軽症の GERD に対しては PPI または H2 受容体拮抗薬を症状が出た時に頓用する。「長期管理において症状コントロールを適宜評価し、必要に応じた最小限の用法・用量を提案する」とオンデマンド療法を 2015 ガイドラインは初めて示した。立ち上がりが悪い PPI は不向きとも言われ、効果発現が短時間で見られるボノプラザンが PPI より適していると考えられる。しかしボノプラザンの添付文書の用法・用量にオンデマンド療法の記載がない。

## 8 GERD に対する PPI の基本的 処方例

① 軽症・重症型逆流性食道炎の場合（以下のいずれかを選択）

- オメプラール錠（20mg） 1 錠 分 1 朝食前
- タケプロンカプセル/OD 錠（30mg） 1 カプセル/1 錠 分 1 朝食前
- パリエット錠（10mg） 1 錠 分 1 朝食前
- ネキシウムカプセル（20mg） 1 カプセル 分 1 朝食前
- タケキャブ錠(20mg) 1 錠 分 1

軽症 4 週間、重症 8 週間までの投与とする（添付文書）。

\*PPI の添付文書は服用時点の記載がないが、H2 受容体拮抗薬の添付文書は朝食後・就寝前などの記載がある。

② 上記の治療で軽快しない難治性 GERD の場合

- パリエット錠（20mg） 1 錠 分 1 朝食前  
（作用機序の異なる PPI のタケキャブ錠 20mg/day が期待される）  
パリエット錠（10mg, 20mg） 2 錠 分 2  
（1 回 20mg の 1 日 2 回投与は内視鏡検査で重度の粘膜障害に限る）

- **NAB**（nocturnal acid breakthrough：夜間胃酸逆流）の関与が考えられる場合には **H2 受容体拮抗薬**（ガスター錠 20mg など）の**就寝前追加投与（併用）**がある。

\*例えば、**朝食前にパリエット/タケキャブ、就寝前にガスターの併用処方**となる。

③ **再燃・再発**を繰り返す逆流性食道炎の維持療法（以下のいずれかを選択）

- パリエット錠（10mg） 2 錠 分 2
- タケプロンカプセル/OD 錠（15/30mg） 1 カプセル/1 錠 分 1 朝食前
- オメプラール錠（10/20mg） 1 錠 分 1 朝食前
- ネキシウムカプセル（10/20mg） 1 カプセル 分 1 朝食前
- タケキャブ錠（10/20mg） 1 錠 分 1

\*PPI の添付文書ではこの場合**投与期間制限がなくなった**。

④ **NERD（非びらん性胃食道逆流症）**の場合（いずれかを選択）

- オメプラール錠（10mg） 1錠 分1 朝食前
- ネキシウムカプセル（10mg） 1カプセル 分1 朝食前
- タケプロンカプセル/OD錠（15mg） 1カプセル/1錠 分1 朝食前

**非びらん性は4週間までの投与とする（添付文書）。**

## 9 GERDの生活指導

① 生活習慣の中には食道内酸逆流を引き起こすものがあるが、その変更や中止が症状改善につながるというエビデンスは少ない。

② **LES（下部食道括約筋）圧を低下させるものに、タバコ、チョコレート、炭酸飲料、右側臥位**がエビデンスレベルの高いものとしてあげられている。

③ 酸暴露時間を延長させるエビデンスレベルの高いものとしてタバコ、アルコール、チョコレート、脂肪食、臥位、右側臥位がある。

④ これらの中で実際に**症状を悪化させるのはタバコ、アルコール、臥位のみ**である。

**LES圧を上昇させるのは左側臥位のみ**であり、酸暴露時間を減少させるのは**体重減少とベッドの頭側挙上のみ**である。

### <生活上の注意点について>

生活習慣の改善として、脂肪制限や禁酒、禁煙、体位の工夫がある。

**食事：胸焼けを起こしやすい揚げ物、炒め物、菓子類、柑橘類、とうがらし、炭酸飲料、アルコール飲料などを控える。夕食は少なくし、食後3時間は横にならないようにする。**

禁酒・禁煙：タバコやアルコールにより、胃酸の逆流が増加することもあるので、禁酒、禁煙を心がける。

体位の工夫：就寝時は頭を高くし、上半身を挙げるように心がけましょう。また、前屈などの腹圧のかかる姿勢を避け、帯で上腹部を常に圧迫している和服などは避けるようにする。

### <飲料別胃食道逆流症リスクの調査研究>

①胃食道逆流症状を軽減するために、コーヒーや紅茶、炭酸入り飲料を避けることが推奨されるが、この推奨をサポートする前向き研究データはなかった。今回、米国マサチューセッツ総合病院は、**前向き研究のNurses' Health Study II**で検討した

②著者らは、Nurses' Health Study IIで「**習慣的な胃食道逆流症状がない**」「**がんではない**」「**プロトンポンプ阻害薬やH2受容体拮抗薬を服用していない**」の条件を満たした**42～62歳の女性4万8,308人のデータ**を収集した。飲料摂取と胃食道逆流症状リスクとの関連は**多変量Cox比例ハザードモデル**を用いて評価した。

③胃食道逆流症状を週1回以上報告した7,961人の女性を特定した。

④各飲料について摂取量が最も多い女性（1日6杯以上）の最も少ない女性（1日0杯）に対する胃食道逆流症状のハザード比（HR）は、**コーヒーで 1.34**（95%CI：1.13～1.59、傾向の  $p < 0.0001$ ）、**紅茶で 1.26**（95%CI：1.03～1.55、傾向の  $p < 0.001$ ）、**炭酸入り飲料で 1.29**（95%CI：1.05～1.58、傾向の  $p < 0.0001$ ）であった。

⑤**カフェインの有無で層別化しても同様の結果が得られた。**水、牛乳、ジュースの摂取と胃食道逆流症状リスクとの関連は認められなかった。

（引用：Care Net 2019.12.10）

### <カルシウム拮抗剤による GERD の悪化>

対象は虚血性心疾患や硝酸薬の使用歴がなく、Ca 拮抗剤を使用していた高血圧患者で、GERD の既往の有無及び Ca 拮抗剤服用前と服用後で GERD 症状に変化があったかどうかについてアンケートを 15 薬局（地域薬局 14、病院薬局 1）で実施された。

Ca 拮抗剤服用前からすでに GERD の症状がある 130 例中 59 例（45.4%）で、Ca 拮抗剤服用により症状の悪化がみられた。**症状の悪化の頻度が最も高かった薬剤はアムロジピン（61.3%、 $P < 0.0001$ ）**で、最も低かったのはジルチアゼパム（12.5%）であった。

Ca 拮抗薬	Ca 拮抗薬 服用前から症状あり		Ca 拮抗薬 服用開始後症状悪化		p 値
	人数	%	人数	%	
ニフェジピン	28	21.5	15	53.6	<0.0001
アムロジピン	31	23.8	19	61.3	<0.0001
フェロジピン	28	21.5	15	53.6	<0.0001
ベラパミル	27	20.8	8	29.6	<0.0160
ジルチアゼム	16	12.4	2	12.5	<0.5000
合計	130	100	59	45.4	

GERD 症状の悪化が最も低かったジルチアゼパムを基準とした場合の GERD 症状の増悪頻度のオッズ比は、**ニフェジピン、アムロジピンで有意に高い**ことが下表のように示された。

Ca 拮抗薬	オッズ比	95%信頼区間
ニフェジピン	4.22	1.10, 14.80
アムロジピン	4.03	1.13, 15.70
フェロジピン	3.58	0.98, 13.12
ベラパミル	1.8	0.49, 6.67

（引用：ケアネット 2018年7月26日）

### <胃全摘後の逆流性食道炎>

① 胃全摘後の逆流性食道炎患者に、消化管運動調整薬やフオイパンなどが投薬されることがある。胸やけが時々ありプリンペランなどの点滴もされることがある。しかし、**胃全摘後逆流性食道炎に対し、PPI の投与により劇的に改善**する胃全摘後逆流性食道炎があると消化器外科医から報告されている。作用機序は不明だが、PPI には胃酸分泌阻害作用以外の作用もあるのではないかと指摘されている。

② 胃全摘後、十二指腸液の逆流が問題となる。十二指腸液には胆汁と膵液が含まれる。無胃酸状態の胃全摘後は、食道内は、中性からアルカリ性で、食道粘膜には**胆汁よりも膵液の方が傷害を与えやすい膵液逆流には、カモスタットメシル酸塩（フオイパン）や六君子湯**（No. 43：食道クリアランス改善；逆流した胃酸を食道から胃内に押し戻す作用）を併用する。



## 処方1 咽喉頭異常感に PPI が何故処方されたか（非定型症状の例：胸やけがない）

前回の処方			
RP	トランサミン Cap 250mg	3 C	
	分3 毎食後		1 4 日分
	クラリシッド錠 200mg	2 T	
	分2 朝夕食後		1 4 日分
今回の処方			
Rp	タケプロン Cap 30mg	1 Cap	
	分1 就寝前		1 4 日分

・45 歳男性、のどに何かつかえているような感じ有り。薬効が得られないので、処方が変更となる。（胸やけがない）

<処方根拠>

①「何かのどにつかえた感じ」「のどが詰まる」「食道に何か張り付いている」と表現されることの多い咽喉頭異常感は、様々な疾患で出現することがあり、中でも頻度の高いのが**慢性副鼻腔炎**である。副鼻腔から後鼻孔に流れ落ちた膿性鼻漏（後鼻漏）が咽喉頭を刺激することで、**咽喉頭異常感**が出現すると考えられている。

②また、慢性化した扁桃炎や喉頭炎が原因になることもある。

③本症例も、慢性副鼻腔炎を疑い抗生物質、抗炎症剤、抗プラスミン剤が処方されたものと推測される。

④咽喉頭異常感があるにもかかわらず、症状に合致した異常所見が認められないケースもある。耳鼻咽喉科では、このような病態を「**咽喉頭異常感症**」と呼び、临床上、一つの疾患単位とみなしている。

⑤これまで、咽喉頭異常感症の多くは、**心因性**と考えられており、治療は、ベンゾジアゼピン系薬剤などの抗不安薬や、柴朴湯、半夏厚朴湯などの漢方薬が使用されてきた。

⑥しかし最近、咽喉頭異常感の原因として、**GERD (gastroesophageal reflux disease : 胃食道逆流症)**が注目されるようになってきた。

⑦GERD は、食道内への胃酸の逆流によって生じる病態を総称した疾患概念であり、内視鏡検査により、それが食道粘膜の障害を伴う場合は、逆流性食道炎と呼ばれる。

⑧GERD の定型的症状は、胸やけ、呑酸（胃液が逆流して酸っぱい液体がこみ上げてくる感じ）などである。

⑨なお、より広い範囲に非定型的症状をもたらす場合がある。その一つが咽喉頭異常感であり、他にも、慢性咳嗽、嗄声（声のかすれ）、発声障害、耳痛などが知られている。

⑩**GERD 患者の 25%が、胸やけなどの下部食道症状を感じておらず、上気道や上部食道の非定型症状だけを感じていた**と報告されている。

⑪非定型症状の出現には、次の二つのメカニズムが考えられている。①咽喉頭等への胃

酸逆流による粘膜の直接障害。 ②胃酸刺激により**食道の迷走神経が興奮**し、咽喉頭等に放散性の症状を起こす。

⑫治療は、一般的な GERD と同様に、胃酸分泌抑制薬の PPI, H2blocker が有効である。PPIの方が胃酸分泌抑制作用が強く、作用持続時間が長いため、昼夜を問わず症状が続く場合は、PPI が選択される。

⑬本症例では、治療の目的を説明し、指示通りに服用するよう指導する。

**\*迷走神経（副交感神経）：胃酸による副交感神経の亢進がある。**

第 10 番目の脳神経（副交感神経）で咽頭や食道など多くの臓器・内臓に分布する。

自律神経

交感神経： $\alpha$ 、 $\beta$  受容体（アドレナリン）

**副交感神経**：M 受容体（アセチルコリン）：**心臓**、唾液腺、消化管（平滑筋）

**副交感神経↑**：消化管亢進、気管支収縮、腺分泌亢進

N 受容体：神経節、運動神経

（笠原英城：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 4、pp. 69-70、2003 改変）

**処方 2 心房細動に PPI が追加された理由**

Rp	シベノール錠 100mg	3 錠	(不整脈用薬)
	分 3 毎食後		30 日分
Rp	タケプロン OD 錠 30mg	1 錠	(PPI)
	分 1 夕食前		30 日分

・**発作性心房細動 (Paroxysmal atrial fibrillation : PAF)** のため、循環器内科に通院している 45 歳男性。

・「動悸が起こるのは夕食後や横になっている時で、胸焼けも一緒に起こることが多い」と主治医に言う。胃カメラの検査により逆流性食道炎と判明した。

・主治医は、「胸焼けの薬を出すか、この薬で胸焼けが治れば、動悸も出なくなる可能性が高いでしょう」と言われた。患者は、胸焼けの薬で動悸も治るのかと質問した。

<処方根拠>

①**心房細動 (atrial fibrillation : AF)** は、QOL の低下をもたらすだけでなく、心不全や心原性脳塞栓の原因にもなる。AF は、糖尿病や高血圧、他の心血管系疾患、甲状腺機能亢進症などの基礎疾患を有していることが多いが、その他の危険因子として、肥満やアルコール摂取、**胃食道逆流症 (GERD)** などが指摘されている。

②特に基礎疾患を有していない孤立性の**発作性心房細動 (PAF)** は、**迷走神経の緊張状態で発生**する場合があります、60 歳以下の男性に多く、睡眠中や安静時、食後に起きやすいこと

が知られている。

③近年、PAF と GERD の関連性を示唆する症例や観察研究の結果が報告されている。AF 発生時における食道内の低 pH 時間が優位に長かったほか、AF 症状の頻度と GERD 症状の頻度が正の相関を示していた。別の研究では、**GERD 症状は**、性別、高血圧、脂質異常症、冠動脈疾患との関連性はなく、唯一 **AF との有意な関連性**が認められた。

④GERD を合併した AF 患者に **PPI を投与**したところ、GERD の症状の改善とともに AF の発生頻度が著明に減少し、**抗不整脈薬の中止**に至ったとする症例報告もある。

⑤GERD による AF の発生機序としては仮説がある。明確な結論が得られていないが、**胃酸の逆流による慢性的な食道粘膜の炎症が、食道に近接する左心房や肺静脈などの AF の発生源に影響**を及ぼすことで、AF が誘発されると考えられている。

⑥本例の動悸発作が夕食後や横になった時に見られることや、上部消化管内視鏡検査で、GERD の所見が認められたことから、**PAF が GERD によって引き起こされている可能性**が高いと判断し、PPI のランソプラゾールを処方したと考えられる。

⑦GERD 治療では、**食前投与が有効**とされる。投薬時には、「食べたら後すぐに横にならない」「腹八分目を心心掛ける」と言った食生活上の注意点を患者に伝える。

(松本弘行 日経D I クイズ ドラッグインフォメーション編 14 pp. 81-82 2014 年)

### 処方 3 GERD 患者に PPI が頓服で処方 (オンデマンド療法)

Rp オメプラール錠 20mg 1錠
痛む時 10回分

・45 歳男性、GERD のため、消化器内科診療所を受診した。みぞおちが週に 2・3 回痛むので、内視鏡検査を受け、食道に軽い炎症があると言われた。これまでは市販のガスター10 を痛みが出たときに服用していた。

<処方根拠>

①GERD の罹患率には人種差があり、日本人の罹患率は 10~20%と欧米人より低い。日本人では軽症の GERD が重症例より多い。GERD の国内の罹患率は、四半世紀の間に 4 倍以上に増加している。これは内視鏡技術の進歩や GERD に対する関心の高まりにより、発見率が上昇しているためといわれている。

②GERD に対しては PPI が第一選択薬である。**H2 受容体拮抗薬は胃酸の基礎分泌のみを抑えるのに対し、PPI は基礎分泌に加え、胃内に食物が入った刺激による胃酸の分泌をも抑える作用**がある。

③本例のような軽症の GERD に対して、PPI のオンデマンド療法を行う。

④国内で軽度の GERD 患者を対象に行なわれた臨床試験では、症状発生時に PPI のオメ

プラゾールを頓用することで、H2 受容体拮抗薬のファモチジンを頓用した場合よりも、症状の出現頻度が有意に減少した。症状消失までに要する時間は、ファモチジンは平均 77 分で、オメプラゾールは 107 分であった。患者満足度はオメプラゾール群 55.2%、ファモチジン群は 44.8%であった。

(今泉真知子：日経 DI クイズ ドラッグインフォメーション編 11、pp. 85-86、2009)

#### 処方 4 胸やけ患者が避けるべき食品・嗜好品は何か (LES 圧に影響する食品)

前回の処方		
Rp	アシノン Cap 150mg	2 Cap
	分 2 朝・夕食後	1 4 日分
今回の処方		
Rp	オメプラール錠 20mg	1 錠
	分 1 夕食後	1 4 日分

・45 歳男性、胸やけがなかなか良くならないので処方変更となった。酸っぱい食べ物や飲み物を避けるように指示があり、他に注意すべき食物や嗜好品はあるか。

<処方根拠>

①胸やけとは、食道下部や胃の噴門部に胃酸が逆流することによって起きる心窩部の異常感や灼熱性の痛みのことである。食べ過ぎたり、食後にすぐ横になることで健常者に起きる事があるが、消化管に何らかの病変がある場合には頻度が高く、症状も強い。

②**下部食道括約筋**は、胃や食道の蠕動運動や、**食道と胃の接合部で胃酸の逆流を防いでいる**。アシノンは、**LES 圧 (下部食道括約筋の圧力、LES: lower esophageal sphincter)**の低下を改善する作用も兼ね備えていると言われている。

③本症例では、胸やけが改善しないことから、**H2blocker** のアシノンから、より制酸作用の強い PPI のオメプラールに切り替えたものと考えられる。

④「**酸っぱいものを避けるように**」という指示は、酸度の高い食物や飲料が、胃酸の逆流で障害された食道上皮を刺激してしまうからである。

⑤上記以外に、胸やけを訴える患者には、コーヒー、チョコレート、アルコール、喫煙、高脂肪食などを控えるように指導するのが一般的である。**これらの食品や嗜好品は、LES 圧を低下させる因子**として知られている。

⑥胃の内圧上昇を防ぐには、**a 食べ過ぎや飲み過ぎを避ける b ベルトなどで胴などを締め付けない c 前かがみの姿勢、力を入れる作業、怒声などを避ける d 肥満や便秘を改善する、**といった生活指導も大切である。

(今泉真知子：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 91-92、2000、改変)

処方 5 喘息患者に H2blocker が何故処方されたか（喘息と GERD の関連）

Rp	テオドール錠 100mg	4 錠	
	オノン Cap. 112.5mg	4Cap.	
	分 2	朝食後・就寝前	14 日分
	ムコダイン錠 500mg	3 錠	
	分 3	毎食後	14 日分
	フルタイド 100	2 ブリスター	
	分 2	朝・夕	14 日分
追加処方			
	アシノン Cap150mg	2 Cap	
	分 2	朝食後・就寝前	14 日分

・73 歳男性、10 年前から喘息の治療を受けている。最近、寝る前に胸やけがあり、喘息も改善しない。

<処方根拠>

- ①近年、**GERD と喘息との関係が指摘**されている。成人喘息患者の **63%**が **GERD** の症状を訴え、**22%**は内視鏡検査により逆流性食道炎と診断されたと報告されている。
- ②喘息と GERD の因果関係は明らかでないが、**喘息が GERD を発症・増悪**させるといふ指摘もある。
- ③これは、a.喘息発作時の肺の過膨張により、横隔膜が下がって胃食道接合部が伸展し、胃内容物の逆流を防いでいる下部食道括約筋の圧力（LES 圧）が低下する、b.喘息発作時の努力呼出時や咳嗽時に胸腔内が陰圧になることで、腹腔と胸腔の圧力差が高まり、胃内容物の逆流が起き易くなる、などのメカニズムによるものと考えられている。
- ④逆に、**GERD を合併することで、喘息が重症化**するとも考えられている。そのメカニズムは、a.逆流した胃内容物を誤嚥することで、気管が障害され、気管抵抗が増加する、b.胃食道逆流による酸刺激が下部食道の迷走神経を刺激し、気道攣縮を引き起こす、などである。
- ⑤実際には、GERD を合併している喘息患者には、重症者が多く、**H2 受容体拮抗薬**や **PPI** を使用して胃酸分泌を抑制することで、**喘息症状が軽減**することが報告されている。
- ⑥**テオフィリン製剤や経口  $\beta$  2 刺激剤は、LES 圧を低下させることが知られている**。特にテオフィリンは、LES 圧低下だけでなく、胃酸分泌をも亢進させるため、GERD との関連性が疑われる。関連性は薄いという報告もある。
- ⑦したがって、GERD を合併した喘息患者には、胸やけの症状を緩和するとともに、喘息の悪化を防ぐために、テオフィリン製剤や  $\beta$  2 刺激剤を休薬・減量したり、H2blocker や PPI などの制酸剤を追加処方することが必要になる。
- ⑧本症例では、1 ヶ月前にロイコトルエン受容体拮抗剤を追加しても喘息が改善しなかつた。

ったことから、GERD の合併を疑い、喘息のコントロールのため、テオフィリンはそのままで、H2 受容体拮抗薬のアシノンが追加処方されたものと思われる。

### GERD を悪化させるもの

**LES 低下食品・嗜好品**：コーヒー、チョコレート、ココア、香辛料、酸性食品、炭酸飲料、高脂肪食品、アルコール、煙草

**LES 低下薬剤**：冠血管拡張薬、ニトロ製剤、気管支拡張薬、Ca 拮抗剤、抗コリン剤

**食道粘膜傷害を引き起こす薬剤**：NSAIDs、テトラサイクリンなどの抗生剤、塩化カリウム、アレンドロン酸（フォサマックなど）

（清水雅子：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 4、pp. 127-128、2003 改変）

### 症例 6 GERD の治療で降圧剤が変更された 65 歳女性（LES 圧に影響する薬剤）

RP. 1	ディオパン錠 40mg	1T	
	1 日 1 回	朝食後	14 日分
RP. 2	タケプロン Cap 30mg	1T	
	1 日 1 回	就寝前	14 日分

①前回までは、バルサルタン（ディオパン）の代わりにニフェジピン（アダラート L 錠 20mg：Ca 拮抗薬）が 1 日 2 錠処方されていた。

②高血圧と胃食道逆流症の治療中である。胸焼けの症状がなかなか良くならないので、血圧の薬を変えてみましょうとのことである。しかし前回までの薬剤で血圧は良くコントロールされていた。

<処方根拠>

①食道内への逆流は、嚥下運動と無関係に起きる一過性の下部食道括約筋（LES）弛緩や腹腔内圧上昇、低 LES 圧などにより食道防御機構が破綻したときに起こると考えられている。

②特に高齢者において、GERD の罹患率が高いことが知られている。その背景には、加齢に伴う食道運動機能の低下、唾液分泌の減少、円背（えんぱい）による腹腔内圧上昇、胃排出能の低下などが関与しているものとみられる。高齢の GERD 患者では複数の疾患を有しており、服用中の薬剤が胃食道逆流を悪化させることも少なくない。GERD を悪化させる薬剤として、

a LES を低下させる薬剤：ニトロ化合物、抗コリン剤、Ca 拮抗剤

b 食道粘膜傷害を引き起こす薬剤：NSAIDs、抗生剤（テトラサイクリン系など）、塩化カリウム、アレンドロン酸（フォサマックなど）

③下部食道括約筋である平滑筋の緊張は筋原性に維持され、Ca イオンがその一役を担っており、Ca 拮抗剤が平滑筋に直接働き、Ca イオンの流れを抑制することで LES 圧を低下させると考えられる。

④ニフェジピンを投与した食道内 pH をモニタリングした報告によると、GERD 患者では酸逆流の増加がみられたが、GERD のない健常者では逆流は認められなかった。Ca 拮抗剤を服用中の酸逆流の増加は、一過性 LES 弛緩によるものではなく、同剤を介して、**もともと低い GERD 患者の LES 圧がさらに低下したもの**と考えられる。

⑤胃酸分泌抑制剤に抵抗性を示す症例に対しては**併用薬の有無を必ず確認すべき**である。**服用中の Ca 拮抗剤が GERD を悪化させている可能性**があり、薬剤を変えても高血圧のコントロールに問題がないと考えたため、他の降圧剤へ変更することで胸焼け症状の緩解を図ったものと思われる。

(平賀淳子：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 8、pp. 119-120、2006)

#### 処方 7 GERD を合併した骨粗鬆症患者 76 歳女性 (高齢者の GERD 例)

RP. 1	アルファロール Cap. 0.5 $\mu$ g	2 Cap.
	1 日 1 回 朝食後	28 日分
RP. 2	パリエット錠 10mg	1T
	1 日 1 回 就寝前	28 日分
RP. 3	アドフィード	6 パック

①前回まで、アドフィードの代わりにバファリン 330mg 錠が 1 日 2 錠処方されていた。また、今回、パリエットが追加処方された。

②患者は、腰や膝 (ひざ) の痛みがひどく、整形外科で骨粗鬆症用薬と痛み止めが投与されていた。

③最近、「胸焼け」を訴えたところ上記の処方となった。胸焼けの原因は、薬剤によるものであったのであろうか。

<処方根拠>

①GERD の一般的な発症因子は、a 高酸状態、b 下部食道括約筋 (LES) 圧の低下、c **食道裂孔ヘルニアの合併**、d 食道蠕動障害、e 胃排出能の低下である。近年、GERD 患者が増加している。その背景には、食生活の欧米化があり、GERD 患者は、揚げ物や脂っこいものを好む傾向にあるといわれている。

#### ② 食道裂孔ヘルニアについて

胸腔と腹腔に連続している大動脈、大静脈、食道は、それぞれ横隔膜にある裂孔を通っている。食道が通る穴が食道裂孔で、この穴を通して腹腔内にあるべき胃の一部が胸腔

側へ脱出している状態を、食道裂孔ヘルニアという。**背中の曲った（亀背：きせ）**人が食道裂孔ヘルニアを合併していることは、まれではない。**喘息や慢性気管支炎などの慢性の咳嗽性疾患のある人は、腹圧が上昇するので食道裂孔ヘルニアになりやすくなる。**肥満も腹圧上昇による食道裂孔ヘルニアが現れやすいといわれている。

<包括的に考察>

**(加齢)**：GERD は高齢者によく見られ、身体的加齢が密接に関連する発症因子が指摘されている。代表的なのは、LES の機能低下である。「**老人食道**」といわれる食道運動障害が引き起こされ、GERD が発症するケースが少なくないと報告されている。

**(姿勢)**：**整形外科的退行性疾患**が発症に関与していることも多い。整形外科疾患によって、日常生活において、立位より**臥位**が多くなり、立位でも**前傾姿勢**多くなり、逆流した胃内容物が食道内に長く滞留し、GERD を発症しやすい。**円背（えんぱい：kyphosis）**の高齢者に GERD が多いのはこのためとられている。また、腰痛で**コルセット**や**腹巻**などの使用で、**腹圧の上昇**を招き、胃内容物逆流を促すことがある。GERD の発症に酸逆流は必須である。

**(薬剤)**：他科では、**高血圧症（Ca 拮抗薬）、慢性気管支炎（テオフィリン）、喘息などに GERD が多い**ことが報告されている。

これらの治療薬の内服剤によって GERD が引き起こされることがある。下部食道内圧低下作用、消化管運動抑制作用を有する Ca 拮抗剤（アダラートなど）、抗コリン剤、テオフィリン、ジアゼパム、冠血管拡張薬（ニトロールなど）、などが報告されている。また、食道粘膜傷害作用を有する NSAIDs、テトラサイクリン系抗生剤、塩化カリウム、アレンドロン酸（フォサマックなど）なども原因になり得るといわれている。

（今泉真知子：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 129-130、2005）



処方 8 食道アカラシアに何故 Ca 拮抗剤が処方されたか（下部食道が括がらない疾患）

Rp アダラート Cap10mg      3 Cap
分 3    毎食前 30 分    噛み砕いて服用    14 日分

- ・45 歳女性、食事や飲み物の時のどがつかえるような感じがする。食道アカラシアと診断された。
- ・食道アカラシアは、食道体部の蠕動運動の消失及び異常拡大と、**下部食道括約筋 (LES) の弛緩不全**を特徴とし、**そのために食事がうまくのどを通らなくなる**という機能性疾患である。
- ・多くは原因不明の特発性だが、家族内に多発する遺伝性のもの、神経変性疾患に伴うものなどがある。
- ・主な症状は、食道内に食物や唾液が貯留することによるつかえ感や口腔内逆流、気道内誤嚥することによる呼吸器感染など。また、食道内に貯留した食物による胸痛や、摂食障害による体重減少が起きることも知られている。
- ・患者は、10 万人当たり 1 人程度とされる。
- ・根本的な治療はなく、**LES 圧の低減を図り、通過障害を改善**することが、治療の目標となっている。
- ・薬物療法に加え、バルーンによる LES の強制拡張術、LES 部の筋層切開などの外科手術が施される。また、LES の平滑筋内にボツリヌス毒素を注射して、興奮性神経を抑制させる治療法も試みられている。
- ・**食道アカラシアの薬物療法は、一般に Ca 拮抗剤が投与**される。これは、LES の平滑筋に Ca 依存性の収縮が見られるからである。Ca 拮抗剤の投与により、LES 平滑筋への Ca 流入を抑制し、LES を弛緩させる効果が期待できる。
- ・Ca 拮抗剤の中で、食道アカラシアの治療に多く使われるのは、**ニフェジピンの軟カプセルである。噛み砕いて、液状の成分を飲み込むという方法で、食道通過障害の患者でも服用し易い。**
- ・ニフェジピンの軟カプセルを噛み砕いて服用した場合、投与後 10～20 分から効果が現れ、15～30 分にピークに達するので、**食事の 30 分ほど前に服用**するのが望ましいとされている。
- ・但し、2002 年 10 月に、「即効性を期待した本剤の舌下投与は、過度の降圧や反射性頻脈を来すことがあるので、用いないこと」という注意書きが、添付文書に追加された。
- ・**ニトロール（硝酸イソソルビド）も LES 圧を低減**させる作用を有することから、食道アカラシアに用いられる。同剤は、LES に対する効果がニフェジピンより優れていると考えられているが、めまい、動悸、起立性低血圧などの副作用が出現する頻度が高く、薬物耐性が生じやすいため、長期的な投与は難しい場合が多い。

（竹之下 史：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 4、pp. 71-72、2003）

## 引用文献

- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 1 1999 年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 2 2000 年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 3 2001 年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 4 2003 年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 5 2003 年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 7 2005 年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 8 2006 年
- 日経 DI クイズ ドラッグインフォメーション編 11 2009 年
- 日経 DI クイズ ドラッグインフォメーション編 14 2014 年
- 兵庫医科大学病院 消化器内科・上部消化管科 三輪 洋人  
胃食道逆流症・外来診療ガイドライン (2009 年)、日経メディカル オンライン
- メルクマニュアル医学百科 裂孔  
<http://merckmanual.jp/media/mmhe2/figures/fg123-1.gif>
- 日本医科大学 消化器内科准 岩切勝彦  
<http://www.pariet.jp/alimentary/vol57/no586/sp06-01.html>
- 平松昌子、他：食道胃切除後の逆流性食道炎、  
臨床消化器内科、vol.23, No.7, 141-146, 2008  
日本メディカルセンター  
<http://www.nmckk.jp/pdf.php?mode=puball&category=CLGA&vol=23&no=7&d1=5&d2=9&d3=0>
- 胃全摘後の逆流性食道炎、めつど、2011 年 11 月  
<http://medic.wordpress.com/2011/11/23/%E8%83%83%E5%85%A8%E6%91%98%E5%BE%8C%E3%81%AE%E9%80%86%E6%B5%81%E6%80%A7%E9%A3%9F%E9%81%93%E7%82%8E/>
- GERD 患者に対する長期の酸分泌抑制作用療法は必要最小量にとどめるべき  
日経メディカル オンライン 2012 年 9 月 19 日  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/t182/201209/526724.html>
- 胃食道逆流症診療ガイドライン 2009 年版 日本消化器病学会  
Minds 医療情報サービス Minds (マインズ)  
[http://minds4.jcqh.or.jp/minds/GERD/gerd\\_4.pdf](http://minds4.jcqh.or.jp/minds/GERD/gerd_4.pdf)
- 知識を整理 GERD 診療  
CareNet Continuing Medical Education 2014.8-9
- 寄稿 難治性 GERD の診療  
CareNet 2014/8/18  
<https://www.carenet.com/special/1408/report/01.html>

- 胃食道逆流症（GERD）の薬物治療  
平尾 郁（山口赤十字病院薬剤部） 2015/7/22  
<https://www.gori-yaku.jp/news/detail/411/>
- 酸分泌抑制治療の展望 ボノプラザンの臨床的位置づけ  
岩切勝彦（日本医科大学消化器内科学教授）  
（株） ライフ・サイエンス Medicament News 第 2222 号 2016/2/15  
<http://www.lifesci.co.jp/pm/outline/>
- PPI 不応の胸焼けに吸入ステロイド嚥下！？  
日経メディカル 2016 年 7 月 28 日  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201607/547682.html>
- 胃食道逆流症  
OLYMPUS おなかの健康  
[https://www.onaka-kenko.com/various-illnesses/esophagus/esophagus\\_04.html](https://www.onaka-kenko.com/various-illnesses/esophagus/esophagus_04.html)
- 誠愛薬局 DI ニュース GERD（胃食道逆流症）  
生活上の注意点について  
[http://www.seiai-riha.com/pdf/di\\_news201110.pdf](http://www.seiai-riha.com/pdf/di_news201110.pdf)
- 守口敬仁会病院  
治療・検査 逆流性食道炎について  
<http://keijinkai-hp.net/chiryo/gyakuryu.html>
- 第 4 回 GERD を発症・増悪させにくい Ca 拮抗薬は？  
論文で探る服薬指導のエビデンス  
Care Net 2018 年 7 月 26 日
- 好酸球性食道炎とは  
棚橋 仁、村上 和成：診断と治療、vol. 102, No. 7, 951-955, 2014
- 飲料別の胃食道逆流リスク～初の前向き研究  
Care Net 2019 年 12 月 10 日  
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/49166>  
Mehta RS, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Nov 28.