



2023年1月19日放送

## 胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン2021

日本医科大学大学院 消化器内科学  
大学院教授 岩切 勝彦

### 胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドラインの改訂

2015年10月に胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン2015 (改訂第2版) が発刊されました。その後も GERD 診療の新たな知見が報告されるとともに、2015年2月には逆流性食道炎治療薬として新規酸抑制薬である Potassium-Competitive Acid Blocker (P-CAB) が世界に先駆けて上梓されました。GERD 診療における新たな知見データをガイドラインに加えるとともに PCAB の位置づけを示す必要があり、2018年7月に開催された日本消化器病学会ガイドライン委員会により、改訂作業の開始が決定されました。本日は今回の改定ポイントについて解説いたします。

消化器病学会ガイドライン委員会での決定より、改定第2版において使用されていた Clinical question は、Background question、Clinical question、Future research question の3つ分類することとしました。Background question はすでに結論が明らかなものであり、過去のガイドラインにおいては100%合意が得られているものです。Clinical question は重要臨床課題であり、診療の方向を左右する疑問かつ網羅的文献検索によって推奨と根拠基準を決定できるもの、Future research question は網羅的文献検索によって推奨と根拠水準が決定できないものであり、十分なエビデンスがなく、今後の研究課題となります。

今回のガイドライン改定における重要臨床課題として、①逆流性食道炎と NERD に分けた治療のアルゴリズムの導入、②逆流性食道炎の重症度別の治療アルゴリズムの導入、③ボノプラザンの逆流性食道炎、NERD 治療への位置づけの3項目と致しました。

重要臨床課題として取り上げた根拠を示します。逆流性食道炎と NERD に分けた治療アルゴリズムの導入については、逆流性食道炎発症の主な原因が胃酸逆流であるのに対して、

NERD の症状の原因として、酸以外の影響、知覚過敏も影響が大きく、NERD に対する PPI の治療効果は逆流性食道炎とは大きく異なることから、逆流性食道炎と NERD とに分けた治療アルゴリズムの導入することを決定しました。

逆流性食道炎の重症度別の治療のアルゴリズム導入に関しては、軽症逆流性食道炎では未治療でも増悪することは少なく、症状に対応した治療が重要であるのに対し、重症逆流性食道炎では症状とは関係なく、狭窄や出血などの合併症の予防のための積極的な維持療法が必要であること、また、逆流性食道炎発症に関連する食道内酸曝露時間に影響する食道内の酸クリアランスは軽症と重症逆流性食道炎では大きく異なり、また PPI 治療成績も異なることから重症度別の治療アルゴリズムの導入を決定いたしました。

また、改訂作業が始まった 2018 年において既にボノプラザンの酸抑制薬市場の 30%程度を占めていたことからガイドラインにおいてボノプラザンの位置づけを示す必要があると判断し、3つの重要臨床課題を設定しました。

本ガイドラインは日本人 GERD 患者のためのガイドラインであることから、国内からのエビデンスレベルが高い論文が存在する場合には、日本からの論文を最優先しガイドラインを作成しました。

## 主な CQ (clinical question) と FRQ (future research question)

ガイドラインにおける主な CQ (clinical question) と FRQ (future research question) を紹介します。

**重症逆流性食道炎の初期治療として、PPI と P-CAB のどちらを推奨するか？** という CQ に対しては、

ステートメントとして、重症逆流性食道炎の初期治療として、ボノプラザン 1 日 20mg を 4 週間投与することを提案しました。推奨の強さは弱 (合意率: 100%)、エビデンスレベルは Cです。

重症逆流性食道炎の初期治療としてランソプラゾールとボノプラザンの非治癒率を比較検討した国内の 2 本のランダム化比較試験をまとめ、メタアナリシスを行いますと、ボノプラザン 20 mg の 4 週、8 週での非治癒率はランソプラゾールに比べ有意に低く、重症逆流性食道炎に対するボノプラザン 20 mg の有用性が示されました。ボノプラザン 20 mg の 4 週と 8 週には違いはなく、ボノプラザンに関しては、4 週投与が妥当であると判断いたしました。その後の実臨床の報告において、PPI 抵抗性逆流性食道炎に対するボノプラザン 20 mg の治癒率が全体で 87.5% であり、治癒が得られなかった症例は強皮症と 8cm の巨大裂孔ヘルニア症例とのことで、それ以外の PPI 抵抗性逆流性食道炎に対してはボノプラザン 20 mg 投与により治癒することが示されていることから、本提案は妥当であると考えています。

**重症逆流性食道炎の長期管理については、PPI と P-CAB のどちらを推奨するか？** とい

う CQ に対しては、

ステートメントとして、重症逆流性食道炎の長期管理については、内視鏡的再燃率の低さからボノプラザン 1 日 10mg の投与を提案しました。推奨の強さは弱（合意率：93%）、エビデンスレベルは Cです。

ボノプラザン 10 mg 投与 7 日目の胃内の Ph4 以上の時間率は 63% であると報告され、この数値は従来の標準量 PPI に比べ高いと報告されています。重症例に対するボノプラザン 10 mg とランソプラゾール 15mg を比較した検討では、24 週後の内視鏡的再燃率はボノプラザン 10 mg で 13.2% であり、ランソプラゾール 15mg の 39% に比べ低いことが明らかとなっています。

また、ボノプラザン 10 mg はラペプラゾール 10 mg の 2 回分割投与と同様な酸抑制効果が報告され、またわれわれの報告でも PPI 抵抗性逆流性食道炎においてボノプラザン 10 mg の 1 年後の非治癒率は 71.4% であり、ラペプラゾール 10 mg の 2 回分割投与時の 1 年後の再発率 73.9% とほぼ同様であります。重症逆流性食道炎では合併症予防の観点から、非治癒率の低さは重要であり、重症例への長期療法としてボノプラザン 10 mg 投与の提案は妥当であると考えられます。

**重症逆流性食道炎の初期治療として、PPI と P-CAB のどちらを推奨するか？** という CQ に対しましては、

ステートメントとして、軽症逆流性食道炎の初期治療において PPI と P-CAB はいずれも内視鏡的食道粘膜傷害の治癒をもたらす、軽症逆流性食道炎の第一選択薬として使用することを推奨するとしました。推奨の強さは強（合意率：100%）、エビデンスレベルは Bです。

軽症逆流性食道炎の初期治療においてはボノプラザン 20 mg とランソプラゾール 30 mg を比較した国内からの 2 本のランダム化比較試験では、4 週、8 週とも非治癒率は両群とも低く差は認めず、両群を第一選択薬としました。

**軽症逆流性食道炎の長期管理については、PPI と P-CAB のどちらを推奨するか？** という CQ に対しては、

ステートメントとしては、軽症逆流性食道炎の長期維持療法に PPI を推奨、P-CAB を提案するとしました。推奨の強さは PPI が強（合意率：100%）、エビデンスレベルは C。PCAB は弱（合意率：86%）、エビデンスレベル Cです。

長期管理に関して、両群ともに非治癒率に差はありませんが、ボノプラザンはガイドライン発刊当時において発売から 5 年の薬剤です。その時点で特に安全性に対する問題はありませんが、PPI は 30 年以上の経過を持つ薬剤であり、GERD は長期観察が必要であることを考えると、長期の安全性を考え、PPI を推奨、PCAB を提案としました。

また、軽症逆流性食道炎では無治療でも重症化する症例は一部であることが明らかとな

っています。今後、症状を重視した長期療法の結果を明らかにしておく必要があります。

**NERD の初期治療として、PPI と P-CAB のどちらを推奨するか？** という FRQ ですが、

回答として、NERD は、①過剰な食道内酸曝露時間を有する NERD、②食道内酸曝露時間は正常範囲内ではありますが、食道の感受性亢進により逆流症状が出現する逆流過敏性食道、③逆流とは無関係に症状が出現する機能性胸やけの 3 つのタイプに分けられます。過剰な食道内酸曝露時間を有する NERD に対しては、PPI と同様に P-CAB も有効である可能性があるとしました。

現状ではボノプラザンは NERD に対する適応はありません。回答でも示したように過剰な酸曝露を有する NERD に対しては有用であると思われます。酸が関与する胸やけに対して酸抑制効果が強いボノプラザン 20 mg を短期間使用し、症状と酸関連の可能性の関連を見極めている先生も多いのではないかと思います。

GERD 診療ガイドライン 2021 の概要を解説しました。本ガイドラインでは逆流性食道炎治療における新規酸抑制薬であるボノプラザンの位置づけも含め、逆流性食道炎の重症度別のフローチャートが示され、実地医科の先生方にとっても使いやすく、GERD 診療の標準化に貢献できるものであると思われます。また、今後の研究課題 FRQ (future research question) も示され、消化器の先生方にも有意義な情報を得られる内容となっています。本ガイドラインが広く使用され、本邦の GERD 診療・研究に貢献することを期待します。