令和２年度厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

プロトンポンプ阻害薬抵抗性逆流性食道炎を有する強皮症患者に対するボノプラザンの有効性と安全性に関する研究

研究分担者　桑名正隆　　日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科　大学院教授
研究協力者　白井悠一郎　日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科　講師（教育担当）

研究要旨
単施設後ろ向きコホートを用いてPPI抵抗性の逆流性食道炎を有する強皮症患者に対するボノプラザンの有効性と安全性を治療前後で検討した。10例のうち6例で逆流性食道炎の内視鏡所見が改善した。FSSGで評価した自覚症状も、合計スコア、酸逆流症状スコアともに改善した。全例が継続し、有害事象は認められなかった。PPI抵抗性の逆流性食道炎に対してボノプラザンは有効な治療選択肢になりうる。

A．研究目的

強皮症（SSc）において食道病変は最も高頻度の臓器病変の一つである。中でも胃食道逆流症（GERD）は逆流性食道炎と関連し、QOLの低下、食道狭窄、食道癌のリスクになりうる[Pakozdi A, et al. Clin Exp Rheumatol 2009]。

欧州のSScの診療ガイドラインでは、プロトンポンプ阻害薬（PPIs）がSScにおけるGERDの第一選択薬とされている[Kowal-Bielecka O, et al. Ann Rheum Dis 2017]。PPIは有効性が高いものの、中には最大用量のPPIを使用してもGERDが改善しない治療抵抗例も存在する。[Shreiner AB, et al. J Scleroderma Related Dis 2016]。SSc患者におけるGERDの治療抵抗性の理由として、SSc患者の食道における酸曝露時間が対照患者と比較して長いことが報告されている[Stern EK, et al. Neurogastroenterology 2017]。そのため、PPI抵抗性GERDはSScでの難治性臓器病変として取り残されていた。

近年、従来のPPIに比べて酸抑制時間が長い新規のカリウム競合的酸抑制薬、ボノプラザンが上市され、PPI治療抵抗性GERDに対しても粘膜障害の改善に有効であることが多数報告されている[Sakurai Y, et al. Aliment Pharmacol Ther 2015. Hoshino S, et al. Digestion 2017]。しかし、SSc患者では十分検証されていなかった。

本研究では、プロトンポンプ阻害薬（PPI）抵抗性の逆流性食道炎を有するSSc患者に対するボノプラザンの有効性と安全性を検討することを目的とした。

B．研究方法

1. 対象

2014年8月以降に当科に受診歴のあるSSc患者を連続的かつ前向きに登録したSScデータベースの中から、以下の症例を選択した。すなわち、①2013年米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会の分類基準を満たし、②上部消化管内視鏡で逆流性食道炎と診断され、③PPI抵抗性のためボノプラザンに切り替えを行い、④10ヶ月以内に上部消化管内視鏡で治療後の評価を行うことができた10例を本研究の対象とした。

2. 臨床評価項目

SScデータベースには、病歴、身体所見検査所見、臓器病変、治療内容を初診時から前向きに登録し、臓器病変や治療内容も定期的に記録されている。

逆流性食道炎の粘膜障害の程度はLos Angels（LA）分類で評価した。治療の反応は粘膜治癒（LA分類M or N）と定義した。自覚症状は問診票（FSSG）[Kusano M, et al. Gastroenterology 2004]を用いて治療前後で比較した。さらにFSSGスコアは、酸逆流症状スコアと運動不全症状スコアに分けて解析した。食道機能は高解像度マノメトリー（Starlet, Star Medical, Inc, Tokyo, Japan）を用いて、下部食道括約筋（LES）静止圧と食道蠕動の積算遠位収縮（DCI）を測定し、食道蠕動の程度はシカゴ分類3.0に基づいて、無蠕動、無効蠕動、正常の3段階に分類した。

3. 統計学的解析

連続変数は平均±標準偏差で表示した。対応のある連続変数の2群間の比較にはWilcoxon testを用いた。

（倫理面への配慮）
本研究は学内倫理委員会で承認済みである。患者本人に対して研究内容を説明し、文書による同意を取得済である。

C．研究結果

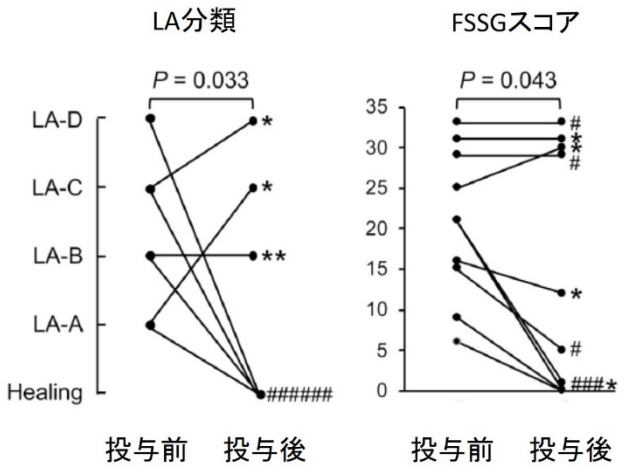
当施設の強皮症データベースに登録された 260 例のうち、15 例が PPI 抵抗性逆流性食道炎を有し、PPI からボノプラザンへの切り替えを要した。うち、5 例が治療後の評価を行えなかったか、追跡不能であり、10 例が 3.4±2.7 ヶ月後に内視鏡と FSSG による治療後評価を実施した。

背景因子を表 1 に示す。10 例中、女性が 9 例、びまん皮膚硬化型が 5 例、登録時年齢は 57±12 歳、非レイノー症状からの罹病期間は 11±8 年で、5 例がびまん皮膚硬化型 SSc であった。全例でランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール最大用量のいずれかを内服していた。LA 分類では Grade A, B, C, D がそれぞれ 2, 3, 3, 2 例見られた。食道機能は 1 例を除き無蠕動であった。

ボノプラザンへの切り替え後、内視鏡所見は有意に改善し（P = 0.033）、6 例（60%）が粘膜治癒を達成し、反応例に分類された（図 1）。FSSG も合計スコアが 21±9 から 14±15 に有意に改善し（P = 0.043）、それは運動不全症状スコアよりも酸逆流症状スコアの改善が寄与していた。反応例 6 例と非反応例 4 例のベースラインでの臨床特徴を比較したところ、下部消化管病変は非反応例 3 例でのみみられた（75% vs 0%）。

全例で 18±11 ヶ月の観察期間内にボノプラザンを継続し、有害事象は認められなかった。

（図 1）



D．考察

PPI 抵抗性逆流性食道炎を有する症例に対するボノプラザン（20mg or 10mg/日）の高い粘膜治癒率が複数報告されている[Hoshino S, et al. Digestion 2017. Yamashita H, et al. Digestion 2017. Iwakiri K, et al. Ther Adv Gastroenterol 2017. Akiyama J, et al. Digestion 2018]。一方、SSc 患者における PPI 抵抗性逆流性食道炎を対象にした本研究では粘膜治癒率は 60%と一般集団に比べ低い成績であった。改善例と非改善例の背景因子を比較したところ、非改善例で下部消化管病変を高率に伴っていた。酸分泌以外に、消化管全体の蠕動運動低下が酸分泌抑制薬に対する抵抗性に関与する可能性が考えられた。
今回は治療群のみの少数例の観察研究であるため、今後無作為化比較試験での検証が必要である。

E．結論

PPI 抵抗性逆流性食道炎を有する SSc に対してボノプラザンは有用な治療選択肢になりうる。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表
1．論文発表
なし

2．学会発表
Shirai Y. Kawami N. Iwakiri K. Kuwana M. ボノプラザン, a novel potassium-competitive acid blocker, for treatment of proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis in patients with systemic sclerosis. The 84th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology (Atlanta). 2019.

白井悠一郎、五野貴久、岳野光洋、桑名正隆. プロトンポンプ阻害薬抵抗性逆流性食道炎を有する強皮症患者に対するボノプラザンの有効性と安全性の検討. 第 64 回日本リウマチ学会. 2020 年 4 月.

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）
1．特許取得
なし
2．実用新案登録
なし

なし

3．その他

表1　研究登録時の背景因子

	n = 10
性別（女性）	9（90%）
開始時年齢（歳）	56.9±12.1
非レイノー症状からの罹病期間（年）	11.3±7.5
病型分類（びまん皮膚硬化型：dcSSc）	5（50%）
自己抗体	
抗 topoisomerase Ⅰ抗体	3（30%）
抗セントロメア抗体	4（40%）
抗 U1RNP 抗体	2（20%）
SSc 関連臓器病変	
手指潰瘍	6（60%）
上部消化管病変	10（100%）
下部消化管病変	3（30%）
間質性肺疾患	7（70%）
心病変	2（20%）
肺動脈性肺高血圧症	1（10%）
腎クリーゼ	0（0%）
研究開始前に投与されていた PPI	
Lansoprazole	4（40%）
Rabeprazole	5（50%）
Esomeprazole	1（10%）
LA 分類	
A	2（20%）
B	3（30%）
C	3（30%）
D	2（20%）
食道内圧検査	
蠕動　無蠕動	9（90%）
無効蠕動	0（0%）
正常	1（10%）
下部食道括約筋静止圧（mmHg）	18.6±12.3
FSSG スコア	
合計スコア	20.6±9.1
酸逆流症状スコア	13.1±5.4
運動不全症状スコア	7.5±4.9

図の説明

図１　ボノプラザン治療前後のLA分類とFSSGの変化
＃は内視鏡的反応例を示し、＊は非反応例を示す。統計学的解析はWilcoxon testを用いた。