

【論文内容の要旨】

Effects of acotiamide on esophageal motility in healthy subjects :  
a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study

健常者の食道運動機能に及ぼすアコチアミドの影響について :

無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野

研究生 星野慎太郎

Esophagus (2017) 14 : 146-152

Esophagus (2017) 14 : 272-273

## 【背景・目的】

Acotiamide は腸内神経系におけるムスカリン受容体に拮抗し、コリンエステラーゼ活性を阻害することによって、アセチルコリンの放出を増強し、消化管運動機能の改善を促す薬剤である。2013 年 6 月、機能性ディスぺプシア治療に適応を有する薬剤として上梓されたが、食道運動機能に対する効果は明らかではない。そこで本研究では、健常ボランティアに対する Acotiamide の食道運動機能に及ぼす影響を high-resolution manometry (HRM) を施行し、検討した。

## 【方法】

症状を認めない健常ボランティア 30 名（男性 30 人、平均年齢 38.2 歳）を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を行った。本研究は日本医科大学千葉北総病院薬物治験倫理委員会の承認（承認番号 526002）を得て施行されている。また、すべての患者は本研究についての説明をうけ同意が得られた患者である。研究は 7 日間のスクリーニング期間（無治療）を置いた後に開始した。健常ボランティアに対し、Acotiamide（100 mg）又は placebo を 1 日 3 回、毎食前、7 日間投与し、28 日間の Wash Out 期間後に被験者をクロスオーバーさせ、Acotiamide 群に対しては placebo を placebo 群に対しては Acotiamide を 1 日 3 回、毎食前、7 日間投与した。治療 8 日目に HRM（Starlet, Star Medical, Inc., Tokyo, Japan）を用いて、esophagogastric junction (EGJ) pressure、

integrated relaxation pressure (IRP)、distal contractile integral (DCI)、distal latency、contractile front velocity、peristaltic break を測定し、EGJ の収縮・弛緩能、食道体部運動を評価した。HRM の評価は、検査当日の朝 6 時に朝食前の Acotiamide または placebo を内服し、その後朝食を摂取、以後は禁食とした。さらに午前 11 時 30 分と来院予定時間の 1 時間前にそれぞれ、Acotiamide または placebo を内服し、16-18 時の間に HRM を施行した。HRM は経鼻から食道内圧カテーテルを挿入し、10 分間の安静後、食道運動機能の測定を開始した。EGJ 圧は安定した 30 秒間の EGJ 圧の平均値として算出した。食道体部運動の評価は 1 回 5ml の生理食塩水を、仰臥位で 30 秒間隔に 1 回嚥下し、合計 10 回の嚥下後の食道体部運動、EGJ 弛緩能を評価した。データの解析は食道運動障害分類(Chicago 分類 2012)に基づき行った。また、研究期間中の有害事象についての検討も行った。

#### 【結果】

EGJ 圧は Acotiamide 群 (28.2mmHg、median) が、placebo 群 (24.0mmHg、median) に比し有意 ( $p=0.0011$ 、Wilcoxon signed rank test) に高値であったが、IRP、DCI、嚥下後の食道体部運動の収縮パターン (intact、weak peristalsis with small or large defect, failed peristalsis, others) の内訳は両群で有意差は認められなかった。食道体部運動異常を認めた 13 人で検討を行うと、両群の IRP、DCI の違いはなかったが、EGJ 圧は Acotiamide 群 (23.4mmHg) が、placebo 群 (21.7mmHg) に比し有意 ( $p=0.0464$ 、Wilcoxon signed

rank test) に高値であった。また食道体部運動収縮パターンは Acotiamide 群において正常蠕動波を有する頻度が有意 ( $p=0.0013$ 、 $\chi^2$  検定) に増加し、13 人中の 5 人の食道体部運動が正常となり、食道体部運動異常を有する頻度が有意 ( $p=0.0128$ 、 $\chi^2$  検定) に減少した。有害事象としては、Acotiamide 群で 2 名に便通頻度の増加が観察された。

#### 【考察】

Acotiamide の EGJ 圧の増加作用は、元来 EGJ 圧が低値である重症逆流性食道炎患者の治療に有効である可能性がある。また逆流性食道炎の原因は食道内の過剰な酸暴露であるが、食道内酸暴露時間の減少には食道酸クリアランス能が重要であり、食道酸クリアランスに重要な因子が正常蠕動波の出現であることを考えると、軽度の蠕動波欠損を有する患者において Acotiamide が食道内酸クリアランスを改善させる可能性があり、軽度蠕動波欠損を有する逆流性食道炎患者の治療にも有用である可能性がある。今後は逆流性食道炎患者での検討において、Acotiamide の EGJ 圧、食道クリアランス能に及ぼす影響を明らかにする必要がある。

#### 【結論】

健常ボランティアでの検討により、Acotiamide は EGJ 圧を有意に増加させること、また食道体部運動異常を有する場合には正常蠕動波の比率を有意に増加させることが明らかとなった。