

## 論文審査の結果の要旨

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, 272-273 掲載

アコチアミドはコリンエステラーゼ活性を阻害することで、アセチルコリンの分解を抑制し、シナプス間隙におけるアセチルコリン量を増加させて、消化管運動機能の改善を促す薬剤である。2013年6月、機能性ディスペ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。そこで申請者は健常ボランティアを対象として、アコチアミドの食道運動機能に及ぼす影響を high-resolution manometry (HRM) を施行し検討を行った。

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。健常ボランティアに対し、アコチアミド（100 mg）又はプラセボを 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、アコチアミド群に対してはプラセボを、プラセボ群に対してはアコチアミドを 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) の収縮・弛緩能、食道体部運動を評価した。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。

EGJ 圧はアコチアミド群 (28.2 mmHg, median) が、プラセボ群 (24.0 mmHg, median) に比し有意 ( $p=0.0011$ ) に高値であったが、EGJ の弛緩能の指標である integrated relaxation pressure (IRP)、食道体部収縮能の指標である distal contractile integral (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 圧はアコチアミド群 (23.4 mmHg) が、プラセボ群 (21.7 mmHg) に比し有意 ( $p=0.0464$ ) に高値であった。また食道体部運動の収縮パターンは、アコチアミド群において正常蠕動波を有する頻度が有意 ( $p=0.0013$ ) に増加し、13 人中の 5 人の食道体部運動は正常となり、食道体部運動異常を有する頻度が有意 ( $p=0.0128$ ) に減少した。

第二次審査においては、アコチアミドの作用機序、他同種薬剤との作用機序、食道運動機能に及ぼす効果の違い、HRMの検査方法、アコチアミド投与後の large defect を有する蠕動波の増加、今後の研究展望などについて多くの質疑が行われたが適切な解答が得られた。

今回の検討により、アコチアミドは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、Small break を有する蠕動波の頻度を減少させ、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。以上より、アコチアミドはEGJ圧の低下がみられる逆流性食道炎患者、また軽度食道蠕動異常を有する逆流性食道炎患者に対する治療薬としての可能性を示すものであり、今後の展開を期待できる成果を得た。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。