第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Prevalence of behavioral disorders in patients with vonoprazan-refractory reflux symptoms.

vonoprazan 抵抗性逆流症患者における behavioral disorder の合併頻度について

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　星川　吉正
Journal of Gastroenterology 第 57 巻　第 2 号（2021）掲載
doi:10.1007/s00535-020-01751-2

Proton Pump Inhibitor（PPI）抵抗性胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease: GERD）患者の原因の多くは functional heartburn（FH）や reflux hypersensitivity（RH）であることが報告されている。しかし、これらの疾患に対する確立された治療法はないのが現状である。近年欧米より PPI 抵抗性 GERD 患者の約半数において supragastric belching（SGB）や rumination syndrome（RS）といった behavioral disorder（BD）の合併が報告され、新たな PPI 抵抗性 GERD に対する治療に繋がる可能性がある。しかし、PPI 抵抗性 GERD に対する BD 合併に関するアジアからの報告は少ない。本邦では 2015 年から PPI に比べより強力な胃酸抑制効果を有する vonoprazan（VPZ）が上市されたが、VPZ 抵抗性 GERD 患者における BD の合併頻度は不明である。そこで申請者は、VPZ 抵抗性 GERD 患者における BD の合併頻度および BD の予測因子を明らかにすることを目的に本研究を行った。

2015 年 1 月から 2020 年 3 月において、当院で VPZ 抵抗性 GERD の精査のために上部消化管内視鏡検査、high-resolution manometry、24-hour esophageal multi-channel intraluminal impedance and pH monitoring (MII-pH)、F スケールによる症状評価を行った患者のデータを後ろ向きに解析した。VPZ 抵抗性 GERD 患者の定義は、逆流症状（胸やけまたは逆流感）で受診し、2 週間以上の VPZ 20mg 内服も逆流症状が持続し、以前に内視鏡的逆流性食道炎の既往がない患者である。

True non-erosive reflux disease (NERD)、 RH 、FH の診断は Lyon Consensus と ROME IV 分類の基準に従い判定した。true NERD は esophageal acid exposure time (AET) > 6%, RH は AET < 4%かつ symptom index (SI) > 50%もしくは symptom association probability (SAP) > 95%, FH は AET < 4% かつ SI < 50% かつ SAP < 95%と定義した。病的 SGB の診断は MII-pH で 1 日に 14 回以上の SGB を認める場合とした（各 SGB イベントは、インピーダンスの急激な 1000ohm 以上の上昇が遠位方向に連続して見られたのちに、急激に口側へ上昇する変化

と定義した)。possible RS の診断は、症状として逆流感を有し、MII-pH で食後逆流回数が 3 回/hour 以上かつ食後 1 時間の SI > 60%である場合とした。なお、本研究では RS 診断のゴールドスタンダードである食後のインピーダンス・内圧検査を施行していないため possible RS とした。まず対象患者を前述の従来の基準に従い true NERD、RH、FH に分類し、各疾患頻度を検討した。さらに SGB と possible RS の分類も加え各疾患の頻度を検討した。SGB、possible RS と診断された場合には、これらの診断を最終診断とし各疾患の頻度を調べ、SGB、possible RS と診断された患者の従来の基準による診断も検討した。次に患者の年齢、性別、body mass index に加え F スケールの項目を用いて、BD の予測因子を多変量解析により検討した。

49 人の VPZ 抵抗性 GERD 患者のうち、従来の基準に従った分類では 31 人(63.3%)が FH、17 人 (34.7%) が RH、1 人 (2.0%) が true NERD の診断であった。SGB、possible RS の分類を加え検討すると 6 人(12.2%)が SGB の基準を満たし、その内 4 人は従来の基準では RH であり、2 人は FH であった。 4 人 (8.2%) が possible RS の基準を満たし、従来の基準では全員が RH であった。従って VPZ 抵抗性 GERD 患者の 20%以上の症例が BD を合併していることが明らかとなった。possible RS の患者は逆流回数が多い傾向を有し、一方で FH の患者は少ない逆流回数の傾向を認めた。F スケールのデータを用いた解析では、過剰な belching を有することは BD の予測因子になりえるが、統計学的な有意差には達しなかった(p=0.058)。

第二次審査では、SGB、RS に対して行う認知行動療法の実際の方法について、SGB、RS に対する VPZ 治療継続の必要性、SGB 患者が症状を感じるメカニズム、SGB、RS と精神疾患との関連、MII-pH の検査方法、今後の研究展望についての質問がなされたが、いずれも本研究から得られた知見や過去の文献学的考察から的確な回答を得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

今回の検討により VPZ 抵抗性 GERD 患者の 20%以上が BD を有していることが明らかなった。この患者群には酸抑制治療よりも認知行動療法が有効であることが報告されており、VPZ 抵抗性 GERD 患者に対する積極的な MII-pH が予後改善に繋がる可能性が示唆され、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。