◉病態を推測しながら薬剤を使い分ける！

5 機能性ディスペプシア治療薬

Profile

『機能性消化管疾患診療ガイドライン2021―機能性ディスペプシア（FD）（改訂第２版）』（以下，ガイドライン）には機能性ディスペプシア治療でエビデンスレベルの高い有効な薬剤として，酸分泌抑制薬，アコチアミド，六君子湯が挙げられ，それぞれ第一選択薬に位置づけられています。一般に，機能性ディスペプシア患者の症状は個々で微妙に異なっていますので，症状から推測される病態によってそれぞれの薬剤をうまく使い分けていく必要があります。大まかには，心窩部痛症候群の場合には酸分泌抑制薬を，食後愁訴症候群の場合にはアコチアミドや六君子湯を選択し，その中でもやせ型の高齢女性で食欲低下を認める場合には六君子湯を使用してみるとよいと考えます。これら３剤の中で，コリンエステラーゼ阻害薬であるアコチアミドは日本人を対象とした臨床試験で，食後愁訴症候群の機能性ディスペプシアにおいてプラセボに比較して有意にその効果が上回り有用性が示されており，わが国で唯一，機能性ディスペプシアに対しての保険適用薬となっています。

機能性ディスペプシアの治療効果判定は，症状の改善あるいは消失および生活の質の改善をもって行うことが望ましいと考えます。通常は外来診療のスケジュールに合わせて２～４週程度で判定を行い，効果の少ない薬剤は極力中止とし，他の薬剤に変更あるいは若干効果を認める場合には併用とし，多くても２剤程度までの必要最小限の薬剤で経過観察する姿勢が重要と考えます。

機能性ディスペプシアの治療経過を考えた場合，器質的疾患の発症率は低いですが，約半数の症例で症状が持続・悪化することも知られているため，注意が必要です。また，いったん症状が落ち着いた後に再燃する場合もありますので，患者には事前にその旨を説明しておくことも重要と考えます。なお，難治な症例の場合には病態確認や器質的・全身性・代謝性疾患などの背景疾患がないか再度慎重に確認する姿勢も重要です。

1. 薬理を知ろう

▶ガイドラインには，機能性ディスペプシア治療薬の中でエビデンスレベルの高い有効な薬剤として，酸分泌抑制薬，アコチアミド，六君子湯が挙げられています。

▶酸分泌抑制薬であるプロトンポンプ阻害薬（PPI）は，胃壁細胞のプロトンポンプに対してジスルフィド結合をすることで酵素の働きを阻害し，強力な酸分泌抑制効果を示す薬剤です。

▶アコチアミドは，アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害作用により副交感神経終末から遊離されるアセチルコリン（ACh）の分解を抑制し，シナプス間隙のAChの量を増加させることで作用を発揮する薬剤です。さらに，神経終末に存在するムスカリンM_1，M_2受容体を阻害し，ACh分泌に対する抑制的なフィードバックを解除することで，アコチアミドがACh分泌を促すと報告されています（**図1**）。

▶六君子湯は，これまでの基礎研究から六君子湯に含まれる成分のうち，ヘスペリジンやL-アルギニンの作用によりNOを介して胃適応性弛緩の改善効果や胃排出促進作用を有することがわかっています。さらに，近年の研究で成分の1つである陳皮（ちんぴ）に含まれるフラボノイドの関与により末梢に存在する$5HT_{2B}$受容体や中枢の$5HT_{2C}$受容体に拮抗作用を有し，食欲亢進作用を有するグレリン分泌にも関与していることが判明しています。

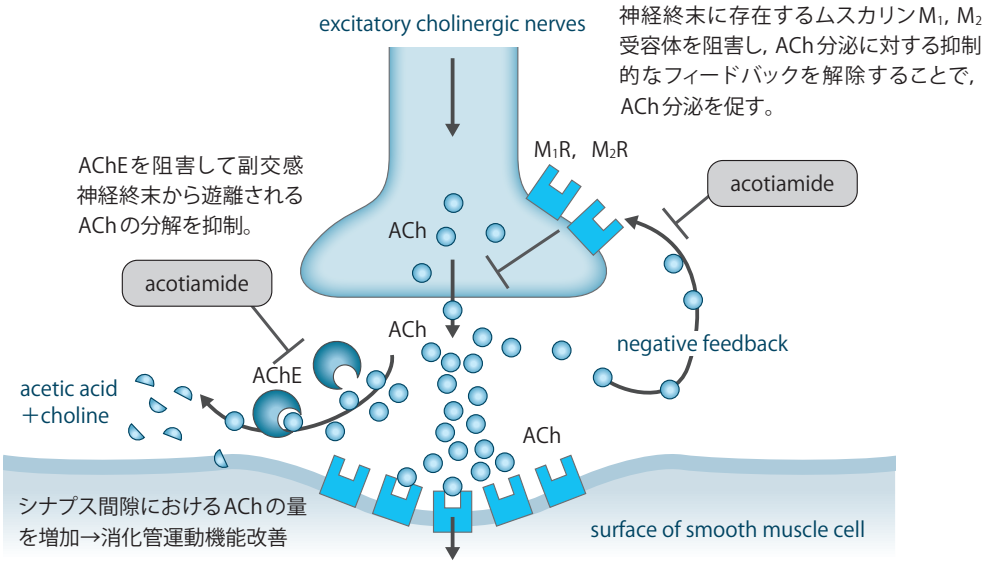


図1　アコチアミドの薬理作用

2. 使いどころとさじ加減を知ろう

1 処方の前にこれだけは確認しておこう！

問診・病歴聴取

❶高齢での新規症状発現，体重減少，再発性の嘔吐，出血，嚥下障害，嚥下痛などのアラームサイン（警告徴候）

❷糖尿病や甲状腺疾患などの代謝性内分泌疾患の治療歴や腹部（特に消化管）の手術歴

❸薬剤起因性疾患の除外のため，低用量アスピリンやNSAIDsの常用の有無

❹食道癌や胃癌などの家族歴

身体診察

❶腹部手術痕，腹部腫瘤，発熱などのアラームサイン

❷リンパ節腫脹の有無

❸甲状腺腫大の有無

❹全身の色素沈着の有無

検査

❶症状の原因となりそうな器質的疾患を上部消化管内視鏡検査で除外しておきましょう。

❷*Helicobacter pylori*（HP）感染による慢性胃炎が除外されているか確認しておきましょう。

❸上記①，②をいずれも満たさない場合には，症状の程度に合わせて適宜，体外式腹部超音波検査や腹部CT検査を行い，症状の原因となりそうな器質的疾患が除外されているか確認しておきましょう。

2 総合判断：だから機能性ディスペプシア治療薬を使う！　その根拠・考え方

機能性ディスペプシアと診断した場合，その病態から治療法を考えます。機能性ディスペプシアの病態の三大要因は内臓知覚過敏，消化管運動異常，精神・社会的ストレスといわれています[1)]。機能性ディスペプシアに対する治療効果の高いエビデンスのある薬剤としては，酸分泌抑制薬，消化管運動機能改善薬のアコチアミド，漢方薬の六君子湯が挙げられ，いずれも診療ガイドラインで一次治療薬に位置づけられています[2)]。

いずれの治療薬を選択するかについては，症例の病態を鑑みて決めることになります。機能性ディス

ペプシアは心窩部痛症候群と食後愁訴症候群に亜分類されます。コリンエステラーゼ阻害薬であるアコチアミドは日本人を対象とした臨床試験で，機能性ディスペプシアの食後愁訴症候群タイプにおいてプラセボに比較して有意にその効果が上回り，その有用性が示されています。この薬剤はわが国で唯一，機能性ディスペプシアに対しての保険適用となっています[3]。

3 処方の作法〜正しく，効果的な投与法をきわめよう！

▶ガイドラインにも記載されていますが，機能性ディスペプシアを治療する際には抗不安薬や抗うつ薬を安易に処方せず，まずは酸分泌抑制薬，アコチアミド，六君子湯から処方を開始し，治療経過をみる必要があります。患者の症状は個々で微妙に異なっていますので，症状から推察される病態によりそれぞれの薬剤を使い分ける必要があります。大まかには，心窩部痛症候群の場合には酸分泌抑制薬，食後愁訴症候群の場合にはアコチアミド，特に高齢者ややせ型の女性の場合には六君子湯をまず使用してみるとよいでしょう[4]。

▶病態を把握するためには特殊検査が必要ではないかと考える医師も多いと思われますが，上部消化管内視鏡検査時の胃前庭部における胆汁の残存の程度や胃内容物の多寡から，十二指腸胃逆流の程度や胃排出の遅延の状態を推察することはできます。また，体外式超音波検査でも胃内容物の停滞状況を評価できますので，従来から用いられている検査を最大限に活用して機能性ディスペプシアの病態把握に活用していただきたいと考えます。

4 効果判定：やめる？　続ける？　切り替える？　〜その根拠・考え方

機能性ディスペプシアの治療効果判定は，症状の改善あるいは消失および生活の質の改善をもって行うことが望ましいと考えます[5]。通常は実臨床のスケジュールに合わせて2〜4週程度で判定を行うことが多いと思います。筆者が所属する施設の機能性ディスペプシア患者の治療経過をみると，8週までは奏効する症例があるため，最低でも8週までは治療経過を観察し，それ以降，同薬剤の治療効果がみられない場合には他の第一選択の薬剤に切り替える姿勢が必要と考えます（**図2**）[6]。なお，心窩部痛症候群と食後愁訴症候群の両者の症状が混在し，アコチアミドで完全に症状が消失しないものの改善傾向がみられている場合には，同薬剤を続け，他の薬剤を追加していくこともあり得ると考えます。しかしながら，極力最小限の薬剤でコントロールすべきですので，多剤併用する場合には根拠をもって行うことが重要です。

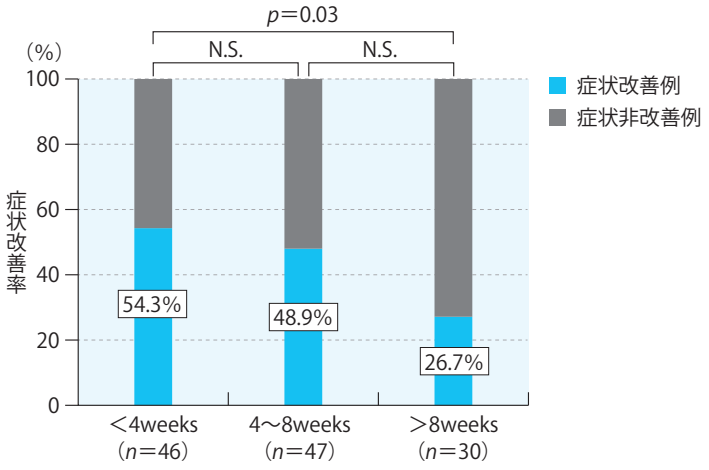


図2　アコチアミド開始後効果判定までの投薬期間

N.S.：not significant

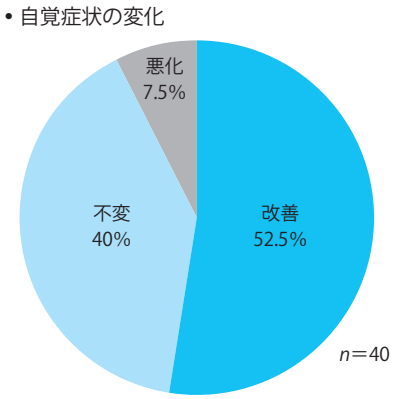
（文献6，p224より転載）

5 覚えておきたいピットフォール

▶機能性ディスペプシアの治療経過をみた場合，器質的疾患の発症率は低いですが，約半数の症例で症状が持続・悪化することが知られており，注意が必要です（**図3**）[7]。また，いったん症状が落ち着いた後に再燃する場合もありますので，患者にその旨を説明しておくことも重要と考えます。

▶なお，難治な症例の場合には専門施設で^{13}C呼気試験法や体外式超音波法による胃排出遅延などの病態確認や背景疾患に器質的・全身性・代謝性疾患がないか再度慎重に確認する姿勢も重要です。

▶また，機能性ディスペプシアに対して多くの薬剤を併用して経過観察している症例を時に見ますが，投薬に際しては薬の効果を適切な時期（4〜8週程度）で判定し，効果の少ない薬剤は中止とし，多くても2剤程度までの必要最小限の薬剤で経過観察する姿勢も重要と考えます。



• 経過観察中（平均観察期間3.0±1.7年）の器質的疾患の出現率＝0／40例（0%）

図3　機能性ディスペプシアの治療経過

（文献7より改変）

6 使用法をさらに深掘り～役立つ知識・エビデンス

▶機能性ディスペプシア治療の第一選択に挙げられている酸分泌抑制薬，アコチアミド，六君子湯のエビデンスを中心に解説します。

1．酸分泌抑制薬

▶酸分泌抑制薬はいずれも機能性ディスペプシアに対する保険適用はありません。2017年5月までのRCTを対象としたCochraneシステマティックレビューでは，プラセボ群に比較してPPIの有効性が示されています[8]。また，同薬剤のnumber needed to treat to benefitは11と報告されています。また，この検討では低用量と標準用量のPPIの比較も行われていますが，有効性には差がなかったとしています。さらにヒスタミンH_2受容体拮抗薬とPPIとの薬効の比較も行われていますが，差を認めないとしています。カリウムイオン競合型アシッドブロッカーについては現時点でエビデンスレベルの高い前向き研究はみられません。

2．アコチアミド

▶日本人を対象とした臨床試験で，食後愁訴症候群の機能性ディスペプシアにおいてアコチアミドの有効性が示されています（**図4**）[3]。また，2013年11月までに発表された7件のRCTのシステマティックレビューによると，機能性ディスペプ

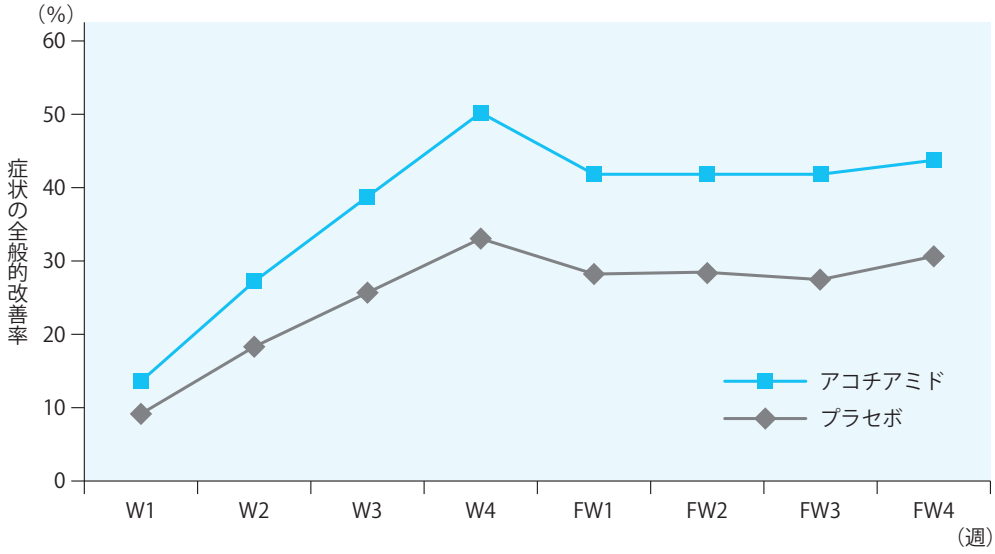


図4　食後愁訴症候群の機能性ディスペプシアにおけるアコチアミドの有効性

（文献3より改変）

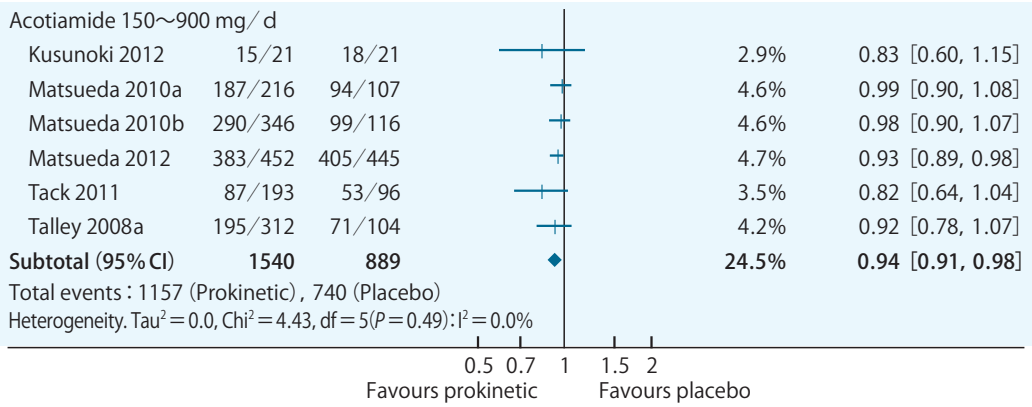


図5　アコチアミドとプラセボを用いた機能性ディスペプシアに対する介入試験のメタアナリシス
（文献9より改変）

シア全体の症状と食後愁訴症候群では対照群に比較してアコチアミドで有意に改善効果が示されています（**図5**）[9]。一方，心窩部痛症候群では両群間に有意差は認められていません。

3．六君子湯

▶六君子湯は胃運動機能改善効果を示すことが多くの報告から明らかにされており，上腹部症状に対して頻用されている漢方薬の1つといえます。近年のプラセボを用いたRCTによると，主要評価項目である全般的治療改善効果がプラセボに比較して有意であることが示されています[4]。また，不安症状に対する改善効果も認められており，六君子湯が脳腸相関を介して治療効果を示す可能性を示しています。

3. おすすめ処方〜組み合わせのバリエーション

プロトンポンプ阻害薬 ＋ アコチアミド併用 → アコチアミド単剤

【症例】

▶60歳代男性。半年前に感冒にかかり食欲が低下し，しばらく食事のとれない状態が続いていました。その後，食事はとれるようになったものの胸やけ，胃もたれが生じてきました。便通はもともと不規則であり，便秘になることも多かった

といいます。体重減少は認めず，採血も異常は認められません。上部消化管内視鏡検査で胃内に残渣を認めるものの，器質的異常は指摘されませんでした。このような場合，胃排出能の低下が推測され，それに伴い胃酸の食道内への逆流も生じている可能性が考えられます。

▶胸やけ症状が強かったため，これに対してPPIを，胃もたれに対しては各種消化管運動改善薬の中で胃排出能改善効果があり機能性ディスペプシアの保険病名を有するアコチアミドを選択し，症状の改善を得ました。最終的にはアコチアミドのみの投薬で症状がコントロールされています。

文献

1） Manabe N, et al：Neurogastroenterol Motil. 2011；23(3)：215-9.
2） Miwa H, et al：J Gastroenterol. 2022；57(2)：47-61.
3） Matsueda K, et al：Gut. 2012；61(6)：821-8.
4） Tominaga K, et al：Neurogastroenterol Motil. 2018；30(7)：e13319.
5） 眞部紀明，他：Med Pract. 2021；38：163-71.
6） 中藤流以，他：消臨. 2018；21(3)：219-26.
7） Kamino D, et al：J Clin Biochem Nutr. 2008；42(2)：144-9.
8） Pinto-Sanchez MI, et al：Cochrane Database Syst Rev. 2017；11(11)：CD011194.
9） Pittayanon R, et al：Cochrane Database Syst Rev. 2018；10(10)：CD009431.

眞部紀明