

日本消化器病学会  
胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン 2021 (改訂第3版)

Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) 2021 (3rd Edition)

# 胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン 2021

改訂第3版



編集

日本消化器病学会

協力学会

日本消化管学会

日本食道学会

# 刊行にあたって

日本消化器病学会は、2005年に跡見裕理事長(当時)の発議によって、Evidence-Based Medicine (EBM) の手法にそったガイドラインの作成を行うことを決定し、3年余をかけて消化器6疾患(胃食道逆流症(GERD)、消化性潰瘍、肝硬変、クローン病、胆石症、慢性膵炎)のガイドライン(第一次ガイドライン)を上梓した。ガイドライン委員会を積み重ね、文献検索範囲、文献採用基準、エビデンスレベル、推奨グレードなどEBM手法の統一性についての合意と、クリニカルクエスション(CQ)の設定など、基本的な枠組み設定のもと作成が行われた。ガイドライン作成における利益相反(Conflict of Interest: COI)を重要視し、EBM専門家から提案された基準に基づいてガイドライン委員のCOIを公開している。菅野健太郎理事長(当時)のリーダーシップのもとに学会をあげての事業として継続されたガイドライン作成は、先進的な取り組みであり、わが国の消化器診療の方向性を学会主導で示したものとして大きな価値があったと評価される。

第一次ガイドラインに次いで、2014年に機能性ディスペプシア(FD)、過敏性腸症候群(IRS)、大腸ポリープ、NAFLD/NASHの4疾患についても、診療ガイドライン(第二次ガイドライン)を刊行した。この2014年には、第一次ガイドラインも作成後5年が経過するため、先行6疾患のガイドラインの改訂作業も併せて行われた。改訂版では第二次ガイドライン作成と同様、国際的主流となっているGRADE(The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)システムを取り入れている。

そして、2019~2021年には本学会の10ガイドラインが刊行後5年を超えることになるため、下瀬川徹理事長(当時)のもと、医学・医療の進歩を取り入れてこれら全てを改訂することとした。2017年8月の第1回ガイドライン委員会においては、10ガイドラインの改訂を決定するとともに、近年、治療法に進歩の認められる「慢性便秘症」も加え、合計11のガイドラインを本学会として発刊することとした。また、各ガイドラインのCQの数は20~30程度とすること、CQのうち「すでに結論が明らかなもの」はbackground knowledge とすること、「エビデンスが存在せず、今後の研究課題であるもの」はfuture research question (FRQ) とすることも確認された。

2018年7月の同年第1回ガイドライン委員会において、11のガイドラインのうち、肝疾患を扱う肝硬変、NAFLD/NASHの2つについては日本肝臓学会との合同ガイドラインとして改訂することが承認された。前版ではいずれも日本肝臓学会は協力学会として発刊されたが、両学会合同であることが、よりエビデンスと信頼を強めるということで両学会にて合意されたものである。また、COI開示については、利益相反委員会が定める方針に基づき厳密に行うことも確認された。同年10月の委員会追補ではbackground knowledge はbackground question (BQ)に名称変更し、BQ・CQ・FRQと3つのQuestion形式にすることが決められた。

刊行間近の2019~2020年には、日本医学会のガイドライン委員会COIに関する規定が改定されたのに伴い、本学会においても規定改定を行い、さらに厳密なCOI管理を行うこととした。また、これまでのガイドライン委員会が各ガイドライン作成委員長の集まりであったことを改め、ガイドライン統括委員会も組織された。これも、社会から信頼されるガイドラインを公表するために必須の変革であったと考える。

最新のエビデンスを網羅した今回の改訂版は、前版に比べて内容的により充実し、記載の精度も高まっている。必ずや、わが国、そして世界の消化器病の臨床において大きな役割を果たすものと考えている。

最後に、ガイドライン委員会担当理事として多大なご尽力をいただいた榎本信幸理事、佐々木裕利益相反担当理事、研究推進室長である三輪洋人副理事長、ならびに多くの時間と労力を惜しまず改訂作業を遂行された作成委員会ならびに評価委員会の諸先生、刊行にあたり丁寧なご支援をいただいた南江堂出版部の皆様に心より御礼を申し上げたい。

2021 年 4 月

日本消化器病学会理事長

**小池 和彦**

## 統括委員会一覧

---

|     |       |              |
|-----|-------|--------------|
| 委員長 | 渡辺 純夫 | 順天堂大学消化器内科   |
| 委員  | 島田 光生 | 徳島大学消化器・移植外科 |
|     | 福田 眞作 | 弘前大学消化器血液内科学 |
|     | 田妻 進  | JA 尾道総合病院    |
|     | 宮島 哲也 | 梶谷綜合法律事務所    |

## ガイドライン作成協力

---

|       |       |                        |
|-------|-------|------------------------|
| 作成方法論 | 吉田 雅博 | 国際医療福祉大学市川病院人工透析・一般外科  |
| 文献検索  | 山口直比古 | 日本医学図書館協会（聖隷佐倉市民病院図書室） |

# 胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン委員会一覧

協力学会：日本消化管学会，日本食道学会

## 作成委員会

|      |       |                              |
|------|-------|------------------------------|
| 委員長  | 岩切 勝彦 | 日本医科大学消化器内科学                 |
| 副委員長 | 藤原 靖弘 | 大阪市立大学消化器内科学                 |
| 委員   | 秋山 純一 | 国立国際医療研究センター病院消化器内科          |
|      | 飯島 克則 | 秋田大学消化器内科                    |
|      | 石村 典久 | 島根大学消化器内科                    |
|      | 伊原 栄吉 | 九州大学消化器代謝学                   |
|      | 小村 伸朗 | 国立病院機構西埼玉中央病院外科              |
|      | 北迫 勇一 | 外務省大臣官房歯科診療所／東京医科歯科大学う蝕制御学分野 |
|      | 栗林 志行 | 群馬大学消化器・肝臓内科                 |
|      | 小池 智幸 | 東北大学消化器内科                    |
|      | 近藤 隆  | 兵庫医科大学消化器内科                  |
|      | 野村 務  | 日本医科大学消化器外科                  |
|      | 眞部 紀明 | 川崎医科大学検査診断学(内視鏡・超音波)         |
|      | 山下 博司 | 医療法人鳳樹会杉本憲治クリニック             |

## 評価委員会

|      |       |                         |
|------|-------|-------------------------|
| 委員長  | 木下 芳一 | 兵庫県立姫路循環器病センター／製鉄記念広畑病院 |
| 副委員長 | 大原 秀一 | 東北労災病院                  |
| 委員   | 小澤 壯治 | 東海大学消化器外科               |
|      | 河村 修  | 上牧温泉病院                  |

## SR 協力者

|       |                |
|-------|----------------|
| 阿部 泰明 | 山形市立病院済生館消化器内科 |
| 菅野 武  | 東北大学消化器内科      |
| 小森 圭司 | 九州大学病態制御内科学    |
| 齊藤 真弘 | 東北大学消化器内科      |
| 中川健一郎 | 東北大学消化器内科      |
| 保坂 浩子 | 群馬大学消化器・肝臓内科   |

## 作成協力者

|       |                  |
|-------|------------------|
| 川見 典之 | 日本医科大学消化器内科学     |
| 坪井 一人 | 富士市立中央病院外科       |
| 萩原 信敏 | 日本医科大学消化器外科      |
| 星川 吉正 | 日本医科大学消化器内科学     |
| 星野 真人 | 東京慈恵会医科大学上部消化管外科 |
| 増田 隆洋 | 東京慈恵会医科大学上部消化管外科 |
| 矢野 文章 | 東京慈恵会医科大学上部消化管外科 |

# 胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン作成の手順

## 1. 改訂の背景

2015 年 10 月に胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン 2015(改訂第 2 版)が発刊された。その後も GERD 診療の新たな知見が報告されるとともに、2015 年 2 月には逆流性食道炎治療薬として新規酸抑制薬である potassium-competitive acid blocker(P-CAB)が世界に先駆けて上市された。GERD 診療における新たな知見データをガイドラインに加えるとともに P-CAB の位置づけを示す必要があり、2018 年 7 月に開催された日本消化器病学会ガイドライン委員会により、改訂作業の開始が決定された。

## 2. 改訂の手順

ガイドライン委員会での決定より、改訂第 2 版において使用されていた CQ は以下のように分類することが決定された。

- Background Question(BQ)：すでに結論が明らかなもの、過去のガイドラインにおいては 100% 合意が得られているもの。
- Clinical Question(CQ)：重要臨床課題、診療の方向を左右する疑問かつ網羅的文献検索によって推奨と根拠基準を決定できるもの。
- Future Research Question(FRQ)：網羅的文献検索によって推奨と根拠水準が決定できないもの(十分なエビデンスがなく、今後の研究課題)。

### 1) GERD 診療ガイドライン作成委員会の設立

作成委員会は、委員長・岩切勝彦、副委員長・藤原靖弘、方法論作成委員・眞部紀明、委員として飯島克則、小池智幸、伊原栄吉、石村典久、秋山純一、栗林志行、近藤 隆、山下博司、北迫勇一、小村伸朗、野村 務の計 14 名で構成された。また評価委員会は、委員長・木下芳一、副委員長・大原秀一、委員として小澤壯治、河村 修の計 4 名で構成された。

## 3. 作成手順

### 1) スコープの作成

本診療ガイドラインが対象とする主な利用者は、一般臨床医とした。また、GERD 診療に携わる医師以外の医療従事者、患者およびその家族にも参考となる情報を提供するものとした。改訂にあたっては、「胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版」と整合性を有することを原則とした。

[作成基本方針]

- 本ガイドラインは、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 を参考に作成した。
- 改訂第 2 版のガイドラインと同様に GRADE システムの基本概念を取り入れ、総体としてのエビデンスの質の評価を行う。
- 初版、改訂第 2 版では GERD をびらん性 GERD、非びらん性 GERD の 2 群に分類していたが、日常診療において広く使用されている逆流性食道炎(びらん性 GERD)、NERD(非びらん性 GERD)の用語を用いることにした。

## [重要臨床課題]

今回のガイドライン改訂における重要臨床課題として、①逆流性食道炎と NERD に分けた治療のアルゴリズムの導入、②逆流性食道炎の重症度別の治療アルゴリズムの導入、③P-CAB の胃食道逆流症(逆流性食道炎, NERD)治療への位置づけの3項目を決定した。

## 2) CQ, FRQ, BQ の作成と文献検索

- ・スコープでの重要臨床課題に対する CQ, FRQ の作成を行った。また、改訂第2版の CQ (60 件)の見直しを行い改訂第2版ですでに合意が得られているものは BQ(53 個)として採用した。最終的に CQ 10 件, FRQ 9 件, BQ 51 件の計 70 件のクエスチョンが決定した。
- ・完成したクエスチョンは疫学関係が 2 件(BQ 2 件), 病態関係が 8 件(BQ 8 件), 診断関係が 11 件(BQ 10 件, FRQ 1 件), 内科的治療が 15 件(BQ 5 件, CQ 6 件, FRQ 4 件), 外科的治療が 12 件(BQ 6 件, CQ 2 件, FRQ 4 件), 上部消化管術後食道炎 9 件(BQ 8 件, CQ 1 件), 非定型的症状・食道外症状が 6 件(BQ 6 件), Barrett 食道が 7 件(BQ 6 件, CQ 1 件)の合計 70 件であり、改訂第2版の 60 件に比べて 10 件増加してより充実したものとなっている。
- ・これらの CQ, FRQ, BQ の作成後、評価委員会における評価を得て、修正などを行い最終の CQ, FRQ, BQ が確定した。
- ・CQ, FRQ の文献検索は日本医学図書館協会にて系統的検索(検索期間, 英文 1983 年~2019 年 5 月末, 和文 1983 年~2019 年 6 月末)を行い、検索期間外での重要な論文は検索期間外文献として追加した。一部の CQ ではメタアナリシス, システマティックレビュー (SR) を行った。BQ に関しては、各委員によるハンドサーチにより参考文献が検索された。

## 3) 推奨文(回答文), 解説の作成, 推奨の強さの決定

- ・CQ に関しては、「推奨文」、「解説」を作成し、推奨の強さは作成委員会での Delphi 法による審議により決定した。BQ, FRQ に関しては、「回答文」、「解説」を作成した。
- ・完成したガイドライン案は評価委員会の評価を受けたうえで修正を加えた後、学会会員に公開し、パブリックコメントを求め、その結果に関する議論を経て本ガイドラインが完成した。

## おわりに

最後に、本ガイドラインをまとめるにあたって、常に一緒に仕事をしていただいた作成委員会副委員長の藤原靖弘先生、方法論作成委員の眞部紀明先生、評価委員会委員長の木下芳一先生、さらに、それぞれの仕事で多忙なところ文献の収集や評価、そのまとめに多くの時間を割いていただいた作成委員、評価委員の先生方、委員間の連絡、会議の調整、記録のまとめなど事務的な仕事に多くのサポートをいただいた日本消化器病学会事務局と南江堂のみなさんに感謝申し上げます。

2021 年 4 月

日本消化器病学会胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン作成委員長

岩切 勝彦

# 本ガイドライン作成方法

## 1. エビデンス収集

前版（胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 2015）で行われた系統的検索によって得られた論文に加え、今回新たに以下の作業を行ってエビデンスを収集した。

ガイドラインの構成を臨床疑問（clinical question：CQ）、および背景疑問（background question：BQ）、CQ として取り上げるにはデータが不足しているものの今後の重要課題と考えられる future research question（FRQ）に分類し、このうち CQ および FRQ についてはキーワードを抽出して学術論文を収集した。データベースは、英文論文は MEDLINE、Cochrane Library を用いて、日本語論文は医学中央雑誌を用いた。CQ および FRQ については、英文は 1983 年～2019 年 5 月末、和文は 1983 年～2019 年 6 月末を文献検索の対象期間とした。また、検索期間以降 2021 年 2 月までの重要かつ新しいエビデンスについてはハンドサーチにより適宜追加し、検索期間外論文として掲載した。各キーワードおよび検索式は日本消化器病学会ホームページに掲載する予定である。なお、BQ についてはすべてハンドサーチにより文献検索を行った。

収集した論文のうち、ヒトに対して行われた臨床研究を採用し、動物実験に関する論文は原則として除外した。患者データに基づかない専門家個人の意見は参考にしたが、エビデンスとしては用いなかった。

## 2. エビデンス総体の評価方法

### 1) 各論文の評価：構造化抄録の作成

各論文に対して、研究デザイン<sup>1)</sup>（表 1）を含め、論文情報を要約した構造化抄録を作成した。さらに RCT や観察研究に対して、Cochrane Handbook<sup>2)</sup> や Minds 診療ガイドライン作成の手引き<sup>1)</sup>のチェックリストを参考にしてバイアスのリスクを判定した（表 2）。総体としてのエビデンス評価は、GRADE（The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）アプローチ<sup>3～22)</sup>の考え方を参考にして評価し、CQ 各項目に対する総体としてのエビデンスの質を決定し表記した（表 3）。

表 1 研究デザイン

各文献へは下記 9 種類の「研究デザイン」を付記した。

- (1) メタ（システマティックレビュー/RCT のメタアナリシス）
- (2) ランダム（ランダム化比較試験）
- (3) 非ランダム（非ランダム化比較試験）
- (4) コホート（分析疫学的研究（コホート研究））
- (5) ケースコントロール（分析疫学的研究（症例対照研究））
- (6) 横断（分析疫学的研究（横断研究））
- (7) ケースシリーズ（記述研究（症例報告やケース・シリーズ））
- (8) ガイドライン（診療ガイドライン）
- (9) （記載なし）（患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見は、参考にしたが、エビデンスとしては用いないこととした）

表 2 バイアスリスク評価項目

|          |                                                                                                                   |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 選択バイアス   | (1) ランダム系列生成<br>・患者の割付がランダム化されているかについて、詳細に記載されているか                                                                |
|          | (2) コンシールメント<br>・患者を組み入れる担当者に、組み入れる患者の隠蔽化がなされているか                                                                 |
| 実行バイアス   | (3) 盲検化<br>・被験者は盲検化されているか、ケア供給者は盲検化されているか                                                                         |
| 検出バイアス   | (4) 盲検化<br>・アウトカム評価者は盲検化されているか                                                                                    |
| 症例減少バイアス | (5) ITT 解析<br>・ITT 解析の原則を掲げて、追跡からの脱落者に対してその原則を遵守しているか                                                             |
|          | (6) アウトカム報告バイアス<br>・それぞれの主アウトカムに対するデータが完全に報告されているか（解析における採用および除外データを含めて）                                          |
|          | (7) その他のバイアス<br>・選択アウトカム報告・研究計画書に記載されているにもかかわらず、報告されていないアウトカムがないか<br>・早期試験中止・利益があったとして、試験を早期中止していないか<br>・その他のバイアス |

表 3 エビデンスの質

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> ：質の高いエビデンス（High）<br>真の効果はその効果推定値に近似していると確信できる。                                         |
| <b>B</b> ：中程度の質のエビデンス（Moderate）<br>効果の推定値が中程度信頼できる。<br>真の効果は、効果の効果推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある。 |
| <b>C</b> ：質の低いエビデンス（Low）<br>効果推定値に対する信頼は限定的である。<br>真の効果は、効果の推定値と、実質的に異なるかもしれない。                 |
| <b>D</b> ：非常に質の低いエビデンス（Very Low）<br>効果推定値がほとんど信頼できない。<br>真の効果は、効果の推定値と実質的におおよそ異なりそうである。         |

## 2) アウトカムごと、研究デザインごとの蓄積された複数論文の総合評価

## (1) 初期評価：各研究デザイン群の評価

- ・メタ群，ランダム群＝「初期評価 A」
- ・非ランダム群，コホート群，ケースコントロール群，横断群＝「初期評価 C」
- ・ケースシリーズ群＝「初期評価 D」

## (2) エビデンスの確実性（強さ）を下げる要因の有無の評価

- ・研究の質にバイアスリスクがある
- ・結果に非一貫性がある
- ・エビデンスの非直接性がある
- ・データが不精確である
- ・出版バイアスの可能性が高い

## (3) エビデンスの確実性（強さ）を上げる要因の有無の評価

- ・大きな効果があり，交絡因子がない

- ・用量-反応勾配がある
- ・可能性のある交絡因子が、真の効果をより弱めている

(4) 総合評価：最終的なエビデンスの質「A, B, C, D」を評価判定した。

### 3) エビデンスの質の定義方法

エビデンスの確実性(強さ)は海外と日本で別の記載とせずに1つとした。またエビデンスは複数文献を統合・作成したエビデンス総体(body of evidence)とし、表3のA~Dで表記した。

### 4) メタアナリシス

システマティックレビューを行い、必要に応じてメタアナリシスを引用し、本文中に記載した。

## 3. 推奨の強さの決定

以上の作業によって得られた結果をもとに、治療の推奨文章の案を作成提示した。次に推奨の強さを決めるために作成委員によるコンセンサス形成を図った。

推奨の強さは、①エビデンスの確実性(強さ)、②患者の希望、③益と害、④コスト評価、の4項目を評価項目とした。コンセンサス形成方法はDelphi変法、nominal group technique(NGT)法に準じて投票を用い、70%以上の賛成をもって決定とした。1回目で結論が集約できないときは、各結果を公表し、日本の医療状況を加味して協議のうえ、投票を繰り返した。作成委員会はこの集計結果を総合して評価し、表4に示す推奨の強さを決定し、本文中の囲み内に明瞭に表記した。

推奨の強さは「強：強い推奨」、「弱：弱い推奨」の2通りであるが、「強く推奨する」や「弱く推奨する」という文言は馴染まないため、下記のとおり表記した。投票結果を「合意率」として推奨の強さの次に括弧書きで記載した。

表4 推奨の強さ

| 推奨度      |                                 |
|----------|---------------------------------|
| 強 (強い推奨) | “実施する”ことを推奨する<br>“実施しない”ことを推奨する |
| 弱 (弱い推奨) | “実施する”ことを提案する<br>“実施しない”ことを提案する |

## 4. 本ガイドラインの対象

- 1) 利用対象：一般臨床医
- 2) 診療対象：成人の患者を対象とした。小児は対象外とした。

## 5. 改訂について

本ガイドラインは改訂第3版であり、今後も日本消化器病学会ガイドライン委員会を中心として継続的な改訂を予定している。

## 6. 作成費用について

本ガイドラインの作成はすべて日本消化器病学会が費用を負担しており、他企業からの資金

提供はない。

## 7. 利益相反について

1) 日本消化器病学会ガイドライン委員会では、統括委員・各ガイドライン作成・評価委員と企業との経済的な関係につき、各委員から利益相反状況の申告を得た（詳細は「利益相反（COI）に関する開示」に記す）。

2) 本ガイドラインでは、利益相反への対応として、関連する協力学会の参加によって意見の偏りを防ぎ、さらに委員による投票によって公平性を担保するように努めた。また、出版前のパブリックコメントを学会員から受け付けることで幅広い意見を収集した。

## 8. ガイドライン普及と活用促進のための工夫

- 1) フローチャートを提示して、利用者の利便性を高めた。
- 2) 書籍として出版するとともに、インターネット掲載を行う予定である。
  - ・日本消化器病学会ホームページ
  - ・日本医療機能評価機構 EBM 医療情報事業 (Minds) ホームページ
- 3) 市民向けガイドライン情報提供として、わかりやすい解説を作成し、日本消化器病学会ホームページにて公開予定である。

## ■引用文献

- 1) 福井次矢, 山口直人(監修). Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014, 医学書院, 東京, 2014
- 2) Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). <<https://training.cochrane.org/handbook/current>> [最終アクセス 2020 年 3 月 30 日]
- 3) 相原守夫. 診療ガイドラインのための GRADE システム, 第 3 版, 中外医学社, 東京, 2018
- 4) The GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; **328**: 1490-1494 (printed, abridged version)
- 5) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; **336**: 924-926
- 6) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008; **336**: 995-998
- 7) Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008; **336**: 1106-1110
- 8) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ 2008; **336**: 1170-1173
- 9) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: going from evidence to recommendations. BMJ 2008; **336**: 1049-1051
- 10) Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al; GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ 2008; **337**: a744
- 11) Guyatt G, Oxman AD, Akl E, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011; **64**: 383-394
- 12) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011; **64**: 295-400
- 13) Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; **64**: 401-406
- 14) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - study limitation (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011; **64**: 407-415
- 15) Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines 5: rating the quality of evidence - publication

- bias. J Clin Epidemiol 2011; **64**: 1277-1282
- 16) Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. J Clin Epidemiol 2011; **64**: 1283-1293
  - 17) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency. J Clin Epidemiol 2011; **64**: 1294-1302
  - 18) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. J Clin Epidemiol 2011; **64**: 1303-1310
  - 19) Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; **64**: 1311-1316
  - 20) Brunetti M, Shemilt I, et al; The GRADE Working. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol 2013; **66**: 140-150
  - 21) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. J Clin Epidemiol 2013; **66**: 151-157
  - 22) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables- binary outcomes. J Clin Epidemiol 2013; **66**: 158-172

# 本ガイドラインの構成

---

## 第1章 疫学

## 第2章 病態

- (1) GERD の病態
- (2) GERD の要因
- (3) 胃食道逆流(GER)の要因

## 第3章 診断

- (1) 自覚症状の評価
- (2) 内視鏡診断
- (3) 逆流現象の評価

## 第4章 内科的治療

- (1) 治療の目的
- (2) 治療手段

## 第5章 外科的治療

- (1) 外科的治療適応対象の基準
- (2) 外科的治療の効果

## 第6章 上部消化管術後食道炎

- (1) 定義
- (2) 要因
- (3) 術後食道炎の病態評価
- (4) 術後食道炎の治療
- (5) 術後食道炎の長期経過と合併症

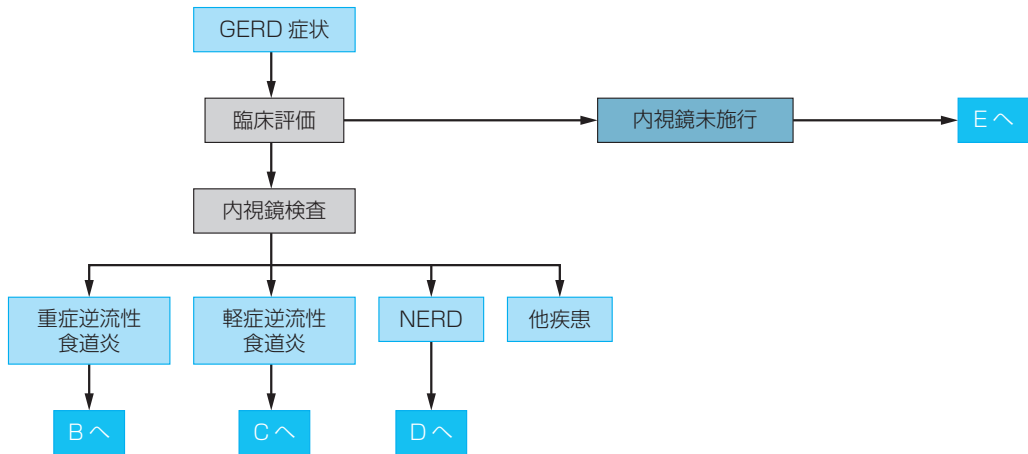
## 第7章 非定型的症状および食道外症状

- (1) 非心臓性胸痛
- (2) 慢性咳嗽・喘息
- (3) 咽喉頭症状
- (4) 睡眠障害
- (5) 酸蝕症
- (6) その他の食道外症状

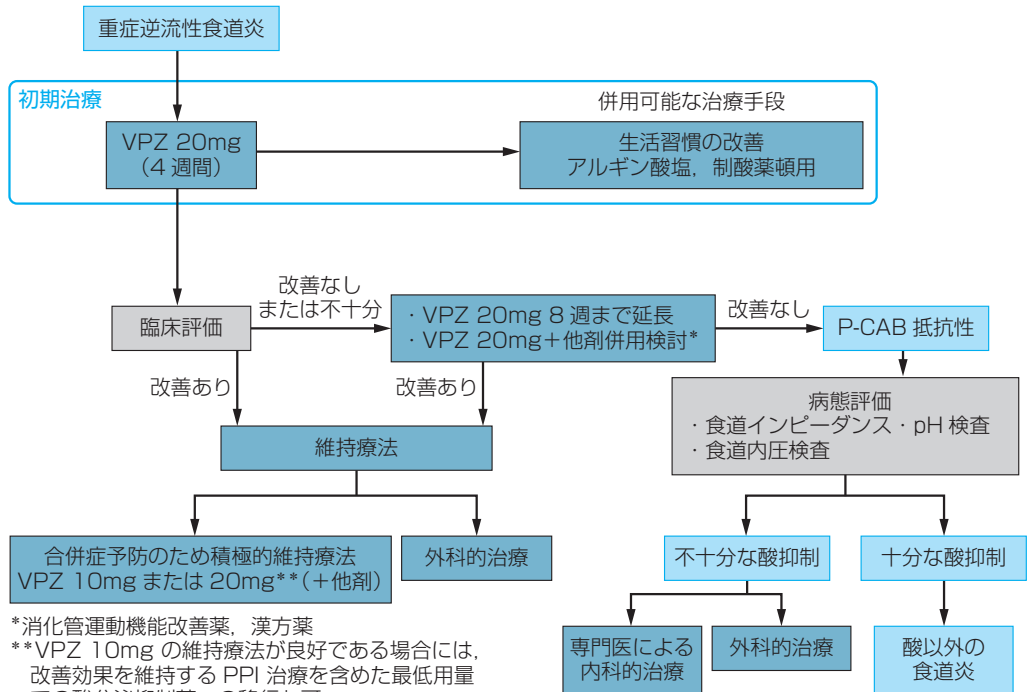
## 第8章 Barrett 食道

# フローチャート

A



B

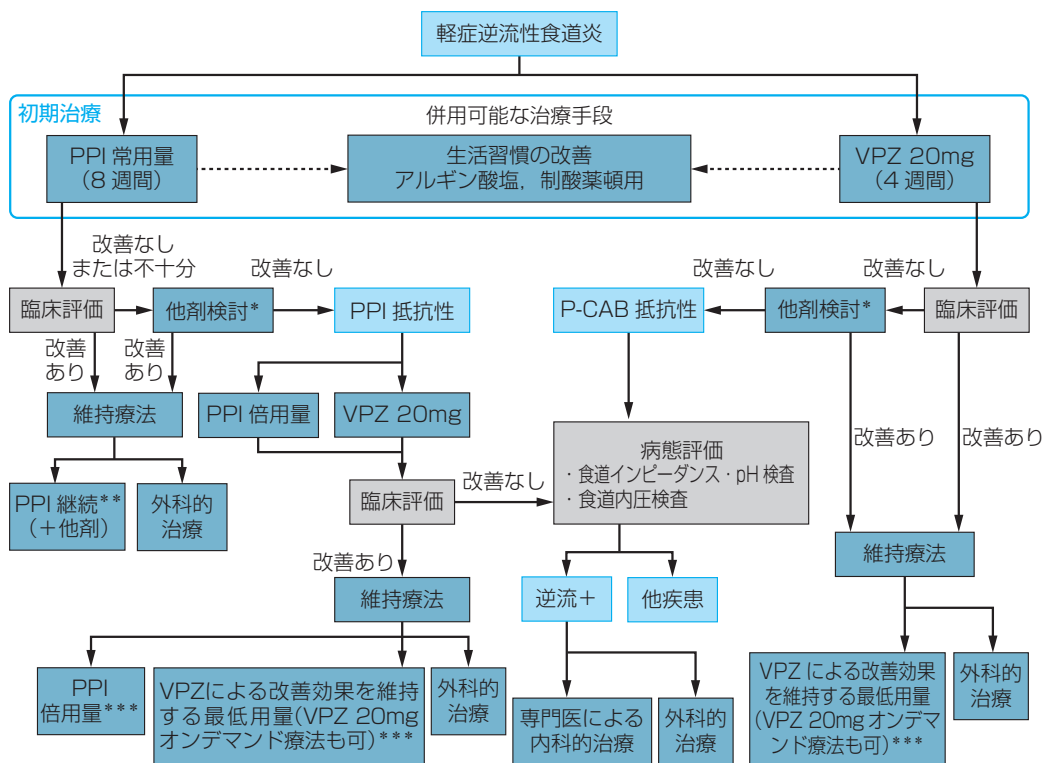


\*消化管運動機能改善薬、漢方薬

\*\*VPZ 10mg の維持療法が良好である場合には、改善効果を維持する PPI 治療を含めた最低用量での酸分泌抑制薬への移行も可

VPZ：ポノプラザン

C

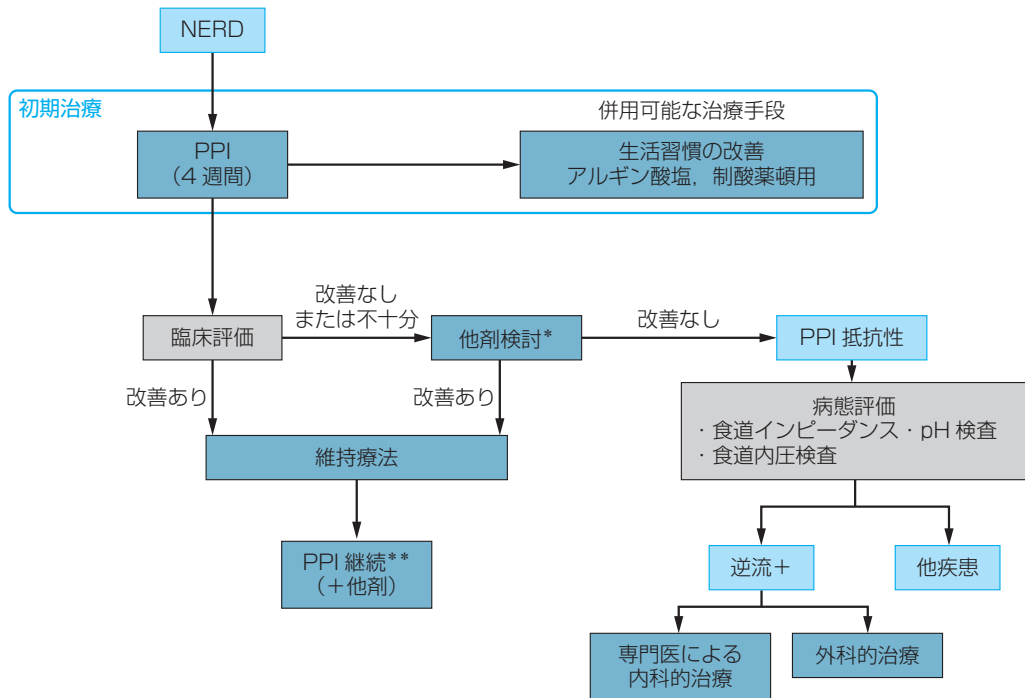


\*消化管運動機能改善薬、漢方薬

\*\*PPI による改善効果を維持する最低用量を用いる (PPI オンデマンド療法も可)

\*\*\*維持療法が良好である場合には、改善効果を維持する PPI 治療を含めた最低用量での酸分泌抑制薬への移行も可

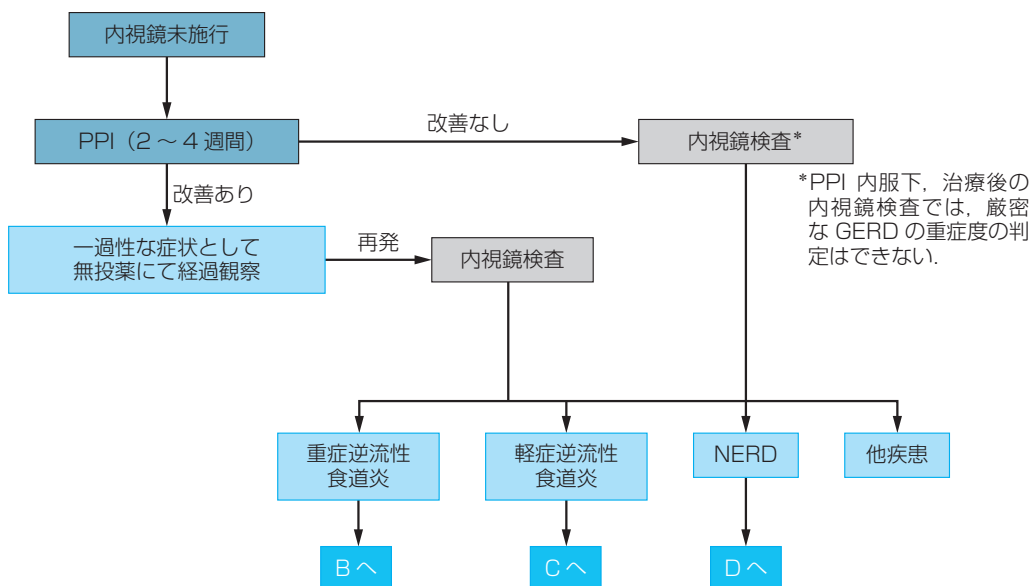
VPZ：ボノプラザン



\*消化管運動機能改善薬、漢方薬

\*\*PPI による改善効果を維持する最低用量を用いる (PPI オンデマンド療法も可)

E



# 用語解説

## 1. 「胃食道逆流症(GERD)」

胃食道逆流(gastroesophageal reflux : GER)により引き起こされる食道粘膜傷害と煩わしい症状のいずれかまたは両者を引き起こす疾患であり，食道粘膜傷害を有する「逆流性食道炎」と症状のみを認める「非びらん性逆流症(non-erosive reflux disease : NERD)」に分類される。

## 2. 胃食道逆流(GER)

胃食道逆流(gastroesophageal reflux : GER)には，「酸の GER」と「酸以外(弱酸，非酸)の GER」が含まれる。

## 3. PPI 抵抗性 GERD

標準量の PPI を 8 週間内服しても①食道粘膜傷害が治癒しない and/or GERD 由来と考えられる逆流症状が十分に改善しない状態と定義する。

## 4. P-CAB 抵抗性 GERD

ボノプラザン 20mg を 4～8 週間内服しても①食道粘膜傷害が治癒しない and/or GERD 由来と考えられる逆流症状が十分に改善しない状態と定義する。

## 5. 術後食道炎

胃切除術(胃全摘術を含む)，食道切除後のほか，GERD に対する逆流防止手術後までを含めることとし，肥満手術後は含めない。

## 6. Barrett 食道

Barrett 食道の定義は，国内外で統一(生検の有無，長さ，食道胃食接合部の判定)されていないのが現状であり，今後定義を統一する必要もあるが本ガイドラインでは日本における『食道癌取扱い規約(第 11 版)』に基づいた定義「Barrett 粘膜(胃から連続性に食道に伸びる円柱上皮で，腸上皮化生の有無を問わない)の存在する食道」を用いた。

# クエスチョン一覧

## 第1章 疫学

- BQ 1-1 日本人の GERD の有病率はどれくらいか？ .....1
- BQ 1-2 逆流性食道炎では食道狭窄，出血を合併するか？ .....4

## 第2章 病態

### (1) GERD の病態

- BQ 2-1 胃酸の GER は GERD の食道粘膜傷害の主な原因か？ .....8
- BQ 2-2 胃酸の GER のメカニズムは？ .....9
- BQ 2-3 食道裂孔ヘルニアは食道の過剰な胃酸曝露の原因になるか？ .....11
- BQ 2-4 食道運動障害は食道の胃酸曝露の原因になるか？ .....12
- BQ 2-5 胃酸以外の GER も GERD の原因になるか？ .....13
- BQ 2-6 NERD の病態は逆流性食道炎の病態と同じか？ .....15

### (2) GERD の要因

- BQ 2-7 日本人の胃酸分泌能は増加しているか？ .....18

### (3) 胃食道逆流 (GER) の要因

- BQ 2-8 GERD の誘発因子は何か？ .....20

## 第3章 診断

### (1) 自覚症状の評価

- BQ 3-1 GERD の定型的食道症状は何か？ .....24
- BQ 3-2 GER により定型的食道症状以外の症状 (胸痛や食道外症状) が出現することがあるか？ .....25
- BQ 3-3 自己記入式アンケートは GERD の診断，治療効果の評価に有用か？ .....26
- BQ 3-4 食道粘膜傷害の内視鏡的重症度は自覚症状の重症度と相関するか？ .....29
- BQ 3-5 PPI テストは GERD の診断に有用か？ .....31
- FRQ 3-1 P-CAB テストは PPI テストよりも有益か？ .....33

### (2) 内視鏡診断

- BQ 3-6 逆流性食道炎の内視鏡的重症度分類にロサンゼルス分類は妥当か？ .....35
- BQ 3-7 内視鏡検査でみられる minimal change はどう取り扱うべきか？ .....36
- BQ 3-8 GERD の診断において画像強調観察・拡大内視鏡観察は有用か？ .....37
- BQ 3-9 薬物治療抵抗性 GERD の鑑別診断は何か？ .....39

### (3) 逆流現象の評価

- BQ 3-10 24 時間食道 pH モニタリング，食道インピーダンス・pH 検査は GERD 診療に有用か？ .....41

## 第4章 内科的治療

### (1)治療の目的

|        |                    |    |
|--------|--------------------|----|
| BQ 4-1 | GERD 治療の目的(目標)は何か？ | 44 |
|--------|--------------------|----|

### (2)治療手段

|         |                                                                   |    |
|---------|-------------------------------------------------------------------|----|
| BQ 4-2  | 生活習慣の改善・変更は GERD の治療に有用か？                                         | 46 |
| BQ 4-3  | 酸分泌抑制薬は GERD の治療に有用か？                                             | 48 |
| BQ 4-4  | アルギン酸塩、制酸薬は GERD の治療に有用か？                                         | 51 |
| BQ 4-5  | 消化管運動機能改善薬、漢方薬など酸分泌抑制薬との併用で上乗せ効果が期待できる薬剤はあるか？                     | 53 |
| CQ 4-1  | 軽症逆流性食道炎の初期治療として、PPI と P-CAB のどちらを推奨するか？                          | 55 |
| CQ 4-2  | 重症逆流性食道炎の初期治療として、PPI と P-CAB のどちらを推奨するか？                          | 59 |
| CQ 4-3  | 常用量の PPI で効果が不十分な場合に推奨される治療法は何か？                                  | 64 |
| CQ 4-4  | 軽症逆流性食道炎の長期管理については、PPI と P-CAB のどちらを推奨するか？                        | 68 |
| CQ 4-5  | 重症逆流性食道炎の長期管理については、PPI と P-CAB のどちらを推奨するか？                        | 70 |
| CQ 4-6  | GERD 治療薬として、PPI の長期維持療法は安全か？                                      | 72 |
| FRQ 4-1 | NERD の初期治療として、PPI と P-CAB のどちらを推奨するか？                             | 75 |
| FRQ 4-2 | 常用量の P-CAB で効果が不十分な場合に推奨される治療法は何か？                                | 77 |
| FRQ 4-3 | 初期治療に反応する NERD の長期管理については、PPI と P-CAB のどちらによる間欠療法、オンデマンド療法を推奨するか？ | 79 |
| FRQ 4-4 | GERD 治療薬として、P-CAB の長期維持療法は安全か？                                    | 81 |

## 第5章 外科的治療

### (1)外科的治療適応対象の基準

|        |                                |    |
|--------|--------------------------------|----|
| BQ 5-1 | 外科的治療の適応となる GERD はどのような病態のものか？ | 84 |
|--------|--------------------------------|----|

### (2)外科的治療の効果

|         |                                             |    |
|---------|---------------------------------------------|----|
| BQ 5-2  | GER 防止手術の長期成績は PPI 治療と同等以上か？                | 86 |
| BQ 5-3  | 外科的治療は PPI 治療よりも費用対効果が良好か？                  | 88 |
| BQ 5-4  | GER 防止手術の成績は外科医の経験と技能に左右されるか？               | 89 |
| BQ 5-5  | 逆流性食道炎の外科的治療として、Nissen 法は Toupet 法より優れているか？ | 90 |
| BQ 5-6  | 開腹手術に比べ腹腔鏡下手術は有用か？                          | 91 |
| CQ 5-1  | 薬物治療抵抗性逆流性食道炎に対する外科的治療は有用か？                 | 92 |
| CQ 5-2  | 薬物治療抵抗性 NERD に対する外科的治療は有用か？                 | 94 |
| FRQ 5-1 | P-CAB 抵抗性逆流性食道炎に対する外科的治療は有用か？               | 95 |
| FRQ 5-2 | P-CAB 抵抗性 NERD に対する外科的治療は有用か？               | 96 |
| FRQ 5-3 | 薬物治療抵抗性逆流性食道炎に対する経口内視鏡的治療は有用か？              | 97 |
| FRQ 5-4 | 薬物治療抵抗性 NERD に対する経口内視鏡的治療は有用か？              | 99 |

## 第 6 章 上部消化管術後食道炎

- (1) 定義
  - BQ 6-1 術後食道炎の原因となる食道粘膜傷害性を持つ逆流内容物は何か？ .....102
- (2) 要因
  - BQ 6-2 術後食道炎の発生に影響する要因は何か？ .....105
- (3) 術後食道炎の病態評価
  - BQ 6-3 術後食道炎の病態評価の診断に有用なものは何か？ .....109
  - BQ 6-4 術後食道炎に特有な病理組織像はあるか？ .....111
- (4) 術後食道炎の治療
  - BQ 6-5 術後食道炎の治療に生活指導は有用か？ .....112
  - BQ 6-6 術後食道炎の治療に薬物治療は有用か？ .....113
  - BQ 6-7 術後食道炎の治療に手術療法は有用か？ .....114
- (5) 術後食道炎の長期経過と合併症
  - BQ 6-8 術後食道炎の自然経過はどうなるのか？ .....116
  - CQ 6-1 噴門側胃切除後の食道残胃再建における噴門形成術は術後食道炎の予防に有用か？ .....117

## 第 7 章 非定型的症状および食道外症状

- (1) 非心臓性胸痛
  - BQ 7-1 GER により虚血性心疾患と見分けのつかない胸痛が生じるか？ .....120
- (2) 慢性咳嗽・喘息
  - BQ 7-2 GER により慢性咳嗽・喘息が生じるか？ .....122
- (3) 咽喉頭症状
  - BQ 7-3 GER により慢性咽喉頭炎(自覚症状のみのものを含む)が生じるか？ .....124
- (4) 睡眠障害
  - BQ 7-4 GER により睡眠障害が生じるか？ .....126
- (5) 酸蝕症
  - BQ 7-5 GER により歯の酸蝕症が生じるか？ .....128
- (6) その他の食道外症状
  - BQ 7-6 GER によりその他の食道外症状が生じるか？ .....130

## 第 8 章 Barrett 食道

- BQ 8-1 本邦において Barrett 食道はどのように定義されるか？ .....134
- BQ 8-2 Barrett 食道の発生の要因は何か？ .....136
- BQ 8-3 一般日本人および日本人 GERD 患者のなかで Barrett 食道の合併頻度は、それぞれどれくらいか？ .....138
- BQ 8-4 日本人の Barrett 食道からの発癌頻度はどれくらいか？ .....140
- BQ 8-5 Barrett 食道における発癌の危険因子は何か？ .....141
- BQ 8-6 日本人の Barrett 食道はすべて内視鏡による経過観察が必要か？ .....143
- CQ 8-1 Barrett 食道の発癌予防に薬物治療は有用か？ .....144

## 略語一覧

|                   |                                                   |                             |
|-------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|
| AFI               | autofluorescence imaging                          |                             |
| BLI               | blue laser imaging                                |                             |
| BMI               | body mass index                                   |                             |
| CCK               | cholecystokinin                                   | コレシストキニン                    |
| CD                | crural diaphragm                                  | 横隔膜脚                        |
| CI                | confidence interval                               | 信頼区間                        |
| CPAP              | continuous positive airway pressure               |                             |
| DCI               | distal contractile integral                       |                             |
| EGJ               | esophago-gastric junction                         | 食道胃接合部                      |
| FICE              | flexible spectral imaging color enhancement       |                             |
| GER               | gastroesophageal reflux                           | 胃食道逆流                       |
| GERD              | gastroesophageal reflux disease                   | 胃食道逆流症                      |
| <i>H. pylori</i>  | <i>Helicobacter pylori</i>                        | ヘリコバクター・ピロリ                 |
| H <sub>2</sub> RA | histamine H <sub>2</sub> receptor antagonist      | ヒスタミン H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬 |
| HGD               | high grade dysplasia                              |                             |
| HRM               | high-resolution manometry                         | 高解像度食道内圧検査                  |
| IPCLs             | intra-papillary capillary loops                   | 上皮乳頭内血管ループ                  |
| LAPG              | laparoscopy-assisted proximal gastrectomy         | 腹腔鏡下噴門側胃切除                  |
| LARS              | laparoscopic anti-reflux surgery                  | 腹腔鏡下逆流防止手術                  |
| LCI               | linked color imaging                              |                             |
| LES               | lower esophageal sphincter                        | 下部食道括約筋                     |
| LPR               | laryngopharyngeal reflux disease                  | 咽喉頭逆流症                      |
| LSBE              | long segment Barrett's esophagus                  |                             |
| MII-pH            | multichannel intraluminal impedance pH monitoring | 食道内インピーダンス・pH 検査            |
| NAB               | nocturnal acid breakthrough                       |                             |
| NBI               | narrow band imaging                               |                             |
| NCCP              | non-cardiac chest pain                            | 非心臓性胸痛                      |
| NERD              | non-erosive reflux disease                        | 非びらん性逆流症                    |
| OR                | odds ratio                                        | オッズ比                        |
| OSAS              | obstructive sleep apnea syndrome                  | 閉塞性睡眠時無呼吸症候群                |
| P-CAB             | potassium-competitive acid blocker                |                             |
| PPI               | proton pump inhibitor                             | プロトンポンプ阻害薬                  |
| PRO               | patient-reported outcome                          | 患者報告アウトカム                   |
| QOL               | quality of life                                   | 生活の質                        |
| RCT               | randomized controlled trial                       | ランダム化比較試験                   |
| SI                | symptom index                                     |                             |
| SSBE              | short segment Barrett's esophagus                 |                             |
| TEAE              | treatment-emergent adverse event                  |                             |
| TRPV              | transient receptor potential vanilloid            |                             |
| USSBE             | ultra-short segment Barrett's esophagus           |                             |
| VPZ               | vonoprazan                                        | ボノプラザン                      |

# 第4章 内科的治療

## GERD 治療の目的(目標)は何か？

### 回答

- GERD 患者の長期管理の主要目的は、症状のコントロールと QOL の改善に加え、合併症の予防である。酸の GER を防ぐ治療は GERD 患者の QOL を改善する。

### 解説

#### 1. GERD の症状と QOL

内科的治療、外科的治療にかかわらず、GERD 症状のコントロールが成就されれば QOL は改善する<sup>1-8)</sup>。症状が消失した場合には低下した QOL は健常者のレベルまで改善する。あるいは健常者のレベル以上にまで QOL の改善がみられることもしばしばある<sup>9)</sup>。症状の完全消失は重要であり、1 週間に 1 回以上の症状発現は、QOL に対して悪影響を与えている<sup>9)</sup>。薬物療法において症状の消失が効率でかつ速やかな薬剤のほうがより高い QOL の改善が得られる<sup>9)</sup>。PPI は H<sub>2</sub>RA や消化管運動機能改善薬よりも QOL 改善効果がある<sup>2, 6, 10-13)</sup>。夜間の酸の GER は、睡眠障害、非心臓性胸痛(NCCP)の誘発原因となることがあり、また夜間の胸やけは最も大きな QOL 低下の要因になっている<sup>14)</sup>。PPI 投与によって夜間の酸の GER を抑制できた場合、睡眠障害の改善、胸痛消失によって QOL の改善がもたらされる<sup>15, 16)</sup>。

#### 2. GERD の治療と合併症の予防

食道粘膜傷害の治療および寛解の維持は、GERD の治療ならびに合併症の予防に最も重要である。逆流性食道炎の治療と維持は、標準量の PPI 投与により 80~90%が可能であり、H<sub>2</sub>RA 投与では 40~70%である<sup>17-20)</sup>。GERD の合併症としては、貧血、出血、食道狭窄、Barrett 食道さらには食道腺癌の発生があげられる<sup>21)</sup>。食道びらんや潰瘍形成の結果として、貧血、出血、食道狭窄が発生する。これらは重症逆流性食道炎に認められる合併症である。逆流性食道炎の重症度は酸曝露時間に相関するため、より強力な酸曝露抑制がより速やかな逆流性食道炎の治療と合併症の抑制をもたらす<sup>17)</sup>。したがって、合併症のある患者では PPI 投与が求められる。最も重篤な合併症は、食道腺癌である。食道腺癌は日本では極めてまれであるが、欧米では過去 20 年間に 2 倍となっており、扁平上皮癌より多くなっている<sup>22)</sup>。GERD は腺癌のリスク因子であり、胸やけの期間、重症度、頻度が腺癌の独立リスク因子であるとされている<sup>21)</sup>。20 年以上にわたる強度の胸やけ患者は、無症状患者に比べ 43.5 倍の相対危険度がある。従来は GERD 治療によってこのリスクを抑制することはできないとされていたが、近年、高用量 PPI(エソメプラゾール 80mg/日)は低用量 PPI(エソメプラゾール 20mg/日(注：本邦では常用量))と比較して腺癌の発生率が低く、またアスピリンの併用は相加的に働くことが報告され、PPI やアスピリンによる腺癌の化学予防の可能性が示唆されている<sup>23)</sup>。

なお、現在本邦において、高用量 PPI(エソメプラゾール 80mg/日)の GERD に対する保険適用はない。

## 文献

- 1) Pace F, Negrini C, Wiklund I, et al. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **22**: 349-356 (ランダム)
- 2) Ofman JJ. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; **98** (Suppl): S8-S14 (メタ)
- 3) Velanovich V. Quality of life and severity of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease: a clinical review. *Eur J Surg* 2000; **166**: 516-525 (メタ)
- 4) Robinson M, Fitzgerald S, Hegedus R, et al. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesopagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**: 445-454 (コホート)
- 5) Meineche-Schmidt V, Hauschildt Juhl H, Østergaard JE, et al. Costs and efficacy of three different esomeprazole treatment strategies for long-term management of gastro-oesophageal reflux symptoms in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19**: 907-915 (ランダム)
- 6) Ponce J, Argüello L, Bastida G, et al. On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice: Effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. *Dig Dis Sci* 2004; **49**: 931-936 (コホート)
- 7) Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, et al. Health-related quality-of-life and quality-days incrementally gained in symptomatic nonerosive GERD patients treated with lansoprazole or ranitidine. *Dig Dis Sci* 2001; **46**: 2416-2423 (ランダム)
- 8) Liu JY. Symptoms and treatment burden of gastroesophageal reflux disease. Validating the GERD assessment scales. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 2058-2064 (非ランダム)
- 9) Bytzer P. Goals of therapy and guideline for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients. *Am J Gastroenterol* 2003; **98** (Suppl): S31-S39 (メタ)
- 10) van Zanten SJ, Henderson C, Hughes N. Patient satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Can J Gastroenterol* 2012; **26**: 196-204 (メタ)
- 11) Hongo M, Kinoshita Y, Miwa H, et al. Characteristics affecting health-related quality of life (HRQOL) in Japanese patients with reflux oesophagitis and the effect of lansoprazole on HRQOL. *J Med Econ* 2009; **12**: 182-191 (コホート)
- 12) Yoshida S, Nii M, Date M. Effects of omeprazole on symptoms and quality of life in Japanese patients with reflux esophagitis: final results of OMAREE, a large-scale clinical experience investigation. *BMC Gastroenterol* 2011; **11**: 15-28 (非ランダム)
- 13) Hongo M, Miwa H, Kusano M. Effect of rabeprazole treatment on health-related quality of life and symptoms in patients with reflux esophagitis: a prospective multicenter observational study in Japan. *J Gastroenterol* 2011; **46**: 297-304 (コホート)
- 14) Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, et al. Health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease under routine care: 5-year follow-up results of the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **29**: 662-668 (コホート)
- 15) Talwar V, Wurm P, Bankart MJG, et al. Clinical trial: chest pain caused by presumed gastro-oesophageal reflux in coronary artery disease: controlled study of lansoprazole vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**: 191-199 (ランダム)
- 16) Fass R, Johnson DA, Orr WC, et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 421-431 (ランダム)
- 17) Jones MP. Acid suppression in gastro-oesophageal reflux disease: Why? how? how much and when? *Postgrad Med J* 2002; **78**: 465-468
- 18) Richter JE. Long-term management of gastroesophageal reflux disease and its complications. *Am J Gastroenterol* 1997; **92** (4 Suppl): 30S-34S; discussion: 34S-35S
- 19) 関口利和, 遠藤光夫, 本郷道夫, ほか. H2 受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎に対する Omeprazole の臨床評価(第2報)―再発予防効果と安全性の検討. *臨床医薬* 2000; **16**: 1387-1404 (ランダム)
- 20) 遠藤光夫, 関口利和, 中村孝司, ほか. H2 受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎に対する AG-1749 の臨床的有用性の検討―第二報 維持効果の検討. *臨床成人病* 1999; **29**: 959-977 (ランダム)
- 21) Katelaris PH. An evaluation of current GERD therapy: a summary and comparison of effectiveness, adverse effects and costs of drugs, surgery and endoscopic therapy. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2004; **18** (Suppl): 39-45
- 22) Jankowski JA, Anderson M. Review article: Management of oesophageal adenocarcinoma- control of acid, bile and inflammation in intervention strategies for Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20** (Suppl 5): 71-80 (メタ)
- 23) Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet* 2018; **392** (10145): 400-408 (ランダム)

## 生活習慣の改善・変更は GERD の治療に有用か？

### 回答

- 生活習慣の改善・変更は GERD の治療に有効であり、薬物治療とともに生活指導を適宜行うべきである。

### 解説

GERD の病態には、生活習慣による影響が少なくなく、治療に際しては、薬物治療とともに生活指導を適宜行うべきである。生活習慣と GERD に関しては、欧米からいくつかのシステムティックレビューでまとめられており<sup>1-3)</sup>、本邦からも GERD 患者に対する生活指導の有用性が報告されている<sup>4)</sup>。このなかで、RCT で、生活習慣の改善、変更(intervention)に関して有効性が示されているものは、肥満者に対する減量、喫煙者に対する禁煙、夜間症状発現者に対する遅い夕食の回避、就寝時の頭位挙上である<sup>3)</sup>。

減量に関しては、肥満者において、食餌療法、運動療法、行動療法、減量手術で減量を達成すると、食道内酸逆流と逆流症状が減少することが示されている。減量に伴う内臓脂肪の減少により、胸腔・腹腔間の圧格差が減少し、胃・食道逆流が減少すると考えられる。

喫煙は、LES を弛緩させ、逆流を誘発することが知られており、喫煙者では、禁煙することで、逆流症状が減少することが示されている。ただし、非肥満者の喫煙者における禁煙は逆流を減少させる効果があるが、肥満の喫煙者では、禁煙による逆流減少効果は弱く、減量がより重要とされている<sup>5)</sup>。

夕食の時間に関しては、早い夕食(就寝前 6 時間)と遅い夕食(就寝前 2 時間)でのランダム化比較がなされ、遅い夕食では、就寝中の酸逆流が有意に多いと報告されている<sup>6)</sup>。本邦からの報告でも、就寝前 3 時間以内に夕食をとることは、4 時間以上開ける場合に比べ GERD の危険因子であることが示されている<sup>7)</sup>。また、ランダム化クロスオーバー試験で、就寝中の頭位挙上(10 インチ=25 cm の挙上)も就寝中の酸逆流を抑制することが示されている<sup>8)</sup>。よって、夜間の逆流症状を訴える患者には、遅い夕食の回避、就寝時の頭位挙上が有効である。

その他、患者によっては、脂肪食、甘食、柑橘系果物摂取によって、胸やけ症状が誘発されることが知られており、該当する食品があれば、それを控える指導も有効である。

### 文献

- 1) Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. Arch Intern Med 2006; **166**: 965-971 (メタ)
- 2) De Groot NL, Burgerhart JS, Van De Meeberg PC, et al. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; **30**: 1091-1102 (メタ)
- 3) Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, et al. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; **14**: 175-182 (メタ)
- 4) Kinoshita Y, Ashida K, Miwa H, et al. The impact of lifestyle modification on the health-related quality of life of patients with reflux esophagitis receiving treatment with a proton pump inhibitor. Am J Gastroenterol 2009; **104**: 1106-1111 (横断)

- 5) Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, et al. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol* 2014; **109**: 171-177 (ランダム)
- 6) Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C, et al. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 2128-2134 (ランダム)
- 7) Fujiwara Y, Machida A, Watanabe Y, et al. Association between dinner-to-bed time and gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 2633-2636 (ケースコントロール)
- 8) Hamilton JW, Boisen RJ, Yamamoto DT, et al. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci* 1988; **33**: 518-522 (ランダム)

## GERD 治療薬として、PPI の長期維持療法は安全か？

## 推奨

- PPI による維持療法の安全性は高いが、長期投与に際しては注意深い観察が必要である。適切な適応症例においては、投与期間について明確な制限は存在しないが、必要に応じた最小限の用量で使用することを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率：93%），エビデンスレベル：B】

## 解説

PPI は GERD をはじめとする酸関連疾患治療に優れた効果を示し、高く評価されてきたが、その長期使用に際していくつかの懸念事項が報告されてきた(表 1)<sup>1)</sup>。しかしながら近年、American Gastroenterological Association(AGA)の Clinical Practice Guideline 2017 において、PPI 関連の有害事象に関するこれらの観察研究、クロスオーバー研究または RCT には、残存交絡因子の影響の可能性、一貫性の問題、観察研究と RCT の間の結果の相違などが存在し、エビデンスの質は「low」または「very low」であると指摘されている<sup>2)</sup>。さらに、現在では開腹下の逆流防止手術とオメプラゾールの GERD 治療に対する臨床効果の比較試験(SOPRAN study)や腹腔鏡下の逆流防止術とエソメプラゾールに対する臨床効果の比較試験(LOTUS study)により、PPI の長期維持療法に伴う安全性が明らかにされている<sup>3)</sup>。以上のことから、GERD の PPI を用いた治療方針に関してはベネフィットとリスクのバランスのうえで決定されるべきではあるが、そ

表 1 PPI による慢性合併症と推測される発症機序

| 臓器 | 合併症                     | 推測される発症機序                                                                 |
|----|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 腎  | 腎機能障害                   | 反復性急性間質性腎炎                                                                |
| 脳  | 認知症                     | a) 酸分泌低下によるビタミン B <sub>12</sub> 欠乏<br>b) $\beta$ アミロイド沈着                  |
| 骨  | 骨折                      | a) 酸分泌低下によるカルシウムおよびビタミン B <sub>12</sub> 吸収低下<br>b) 高ガストリン血症による副甲状腺機能亢進    |
| 心臓 | 心筋梗塞                    | a) CYP2C19 を介したクロビドグレル活性化抑制<br>b) 非対称 dimethylarginine 増加による内皮 NO 低下が血栓形成 |
| 大腸 | C. difficile 感染<br>微小腸炎 | a) 胃内酸度の低下による腸内フローラの変化<br>b) 高ガストリン血症による大腸細胞増殖効果                          |
| 肺  | 肺炎                      | a) 胃内酸度低下と胃内細菌増殖<br>b) PPI の好中球拮抗作用                                       |
| 筋  | ミオパチー                   | CYP3A4 酵素抑制                                                               |
| 血液 | 貧血                      | 酸分泌低下による鉄分およびビタミン B <sub>12</sub> 欠乏                                      |
| 肝  | 肝性脳症                    | a) 胃酸抑制による腸内細菌叢の変化<br>b) 酸分泌低下によるビタミン B <sub>12</sub> 欠乏                  |
| 胃  | 胃底腺ポリープ                 | 酸分泌抑制による壁細胞増殖                                                             |

(Vaezi MF, et al. Gastroenterology 2017; 153: 35-48<sup>1)</sup> を参考に作成)

のベネフィットは大きい。したがって、GERD に対する PPI 治療に際しては、必要に応じた最小限の用量・用法を心がけるべきではあるが、適応症例においては躊躇することなく長期維持療法を一定の注意をしながら行うべきである。以下に、PPI の長期維持療法における現時点での注意事項を列挙する。

### 1. カルチノイド腫瘍発生

PPI 長期投与によるカルチノイド腫瘍発生を明確に示した報告はみられず、今までのところ、臨床上の大きな問題とはなっていない<sup>4-6)</sup>。現時点で酸分泌抑制薬の長期使用がカルチノイド腫瘍に促進的に作用する可能性は低いと考えるが、酸分泌抑制薬の長期投薬が必要な場合には、今後も一定の注意は必要と思われる。

### 2. 消化管感染症・腸内細菌への影響

殺菌作用のある胃酸分泌の抑制により、消化管感染症が増加する可能性が考えられる。PPI 投与と腸管感染症についての 6 編の疫学的研究のシステマティックレビュー<sup>7)</sup>によると、細菌性胃腸炎の発症に関する PPI 投与のオッズ比(OR)は 3.33, 95%CI は 1.84~6.02, また H<sub>2</sub>RA では OR 2.03 (95%CI 1.05~3.92) となった。PPI 投与と *Clostridioides difficile* 腸炎についての 30 の疫学的研究のシステマティックレビュー<sup>8)</sup>によると、*Clostridioides difficile* 腸炎の発症に関して、PPI 投与は OR 2.15 (95%CI 1.81~2.55) であった。PPI の用量や使用期間と感染のリスクについての分析はないものの、PPI の使用により、腸管感染症のリスクがわずかに増大する可能性が示唆されている。また近年では、PPI 服用者では小腸内細菌異常増殖のほか、ガス関連症状や NSAIDs 誘発腸管障害の原因となる Dysbiosis のリスクが報告されている<sup>9)</sup>。上記事象に関しては、更なる検討を要するものの、今後も一定の注意は必要と思われる。

### 3. 薬物相互作用

PPI と他薬剤との相互作用には一定の注意が必要であり、高齢者では多剤併用の傾向があるため特に注意が必要である。一般的に胃酸分泌抑制下では、レボチロキシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、アタザナビル、セフボドキシム、エノキサシン、ジピリダモールなどの吸収が抑制される。一方で、ニフェジピン、ジゴキシン、アレンドロネートなどの吸収は促進される。上記の他に代謝酵素に関連した薬物相互作用を示すことも考えられ、その臨床的効果は CYP 遺伝子多型、人種差、処方内容などで異なることが知られている。特に、ジアゼパム、ワルファリン、フェニトイン、メトトレキサートとの相互作用は臨床的に注意が必要といわれている<sup>9)</sup>。

## 文献

- 1) Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; **153**: 35-48 (メタ)
- 2) Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; **152**: 706-715
- 3) Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **41**: 1162-1174 (ランダム)
- 4) Dawson R, Manson JM. Omeprazole in oesophageal reflux disease. *Lancet* 2000; **356** (9243): 1770-1771 (ケースシリーズ)
- 5) Haga Y, Nakatsura T, Shibata Y, et al. Human gastric carcinoid detected during long-term antiulcer thera-

- py of H<sub>2</sub> receptor antagonist and proton pump inhibitor. *Dig Dis Sci* 1998; **43**: 253-257 (ケースシリーズ)
- 6) Jianu CS, Lange OJ, Viset T, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scand J Gastroenterol* 2012; **47**: 64-67 (ケースシリーズ)
  - 7) Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 2047-2056 (メタ)
  - 8) Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 225-233 (メタ)
  - 9) Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016; **14**: 179 (メタ)

---

### 胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン 2021 (改訂第3版)

---

|             |          |                                      |
|-------------|----------|--------------------------------------|
| 2009年11月25日 | 第1版第1刷発行 | 編集・発行 一般財団法人日本消化器病学会                 |
| 2010年1月25日  | 第1版第3刷発行 | 理事長 小池和彦                             |
| 2015年10月20日 | 第2版第1刷発行 | 〒105-0004 東京都港区新橋 2-6-2 新橋アイマークビル 6F |
| 2016年3月20日  | 第2版第3刷発行 | 電話 03-6811-2351                      |
| 2021年4月30日  | 改訂第3版発行  | 制作 株式会社 南江堂                          |
|             |          | 〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号           |
|             |          | 電話 (出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239 |
|             |          | 印刷・製本 日経印刷株式会社                       |

---

Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) 2021 (3rd Edition)  
© The Japanese Society of Gastroenterology, 2021

---

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。  
転載・複写の際にはあらかじめ許諾をお求めください。