



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ボノプラザン隔日投与による逆流性食道炎維持療法の有効性に関する研究 多施設共同医師主導前向きランダム化クロスオーバー試験 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	松田, 宗一郎
Description	配架番号 : 2809
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15649号
Issue Date	2023-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90961
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MATSUDA_Soichiro_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称

博士（医 学）

氏 名 松田 宗一郎

学 位 論 文 題 名

ボノプラザン隔日投与による逆流性食道炎維持療法の有効性に関する研究

多施設共同医師主導前向きランダム化クロスオーバー試験

(A Study for Every Second day Administration of Vonoprazan for Maintenance Treatment of Erosive GERD: A Multicenter Randomized Cross-over Study)

【背景と目的】

胃食道逆流症（GERD）は、胃内容物の逆流による胸やけや胃酸の逆流などの症状を引き起こす疾患で、日本では罹患率が年々増加している。GERD の治療と再発防止のための維持治療として、プロトンポンプ阻害薬（PPI）を一般的に用いる（Yasuhiko A et al. , 2009）。2015 年、PPI よりも強力で安定した酸抑制効果を発揮するカリウム拮抗型アシッドブロッカー（P-CAB）が日本で発売された（Katsuhiko I et al. , 2015）。P-CAB は、その薬理作用により、PPI に比べて強い酸分泌抑制効果を有し、しかも投与直後から最大に近い制酸効果を示し、投与中止後も制酸効果が数日間持続するという特徴がある（Jenkins H et al, 2015; Sakurai Y et al, 2015; Miyamoto S et al, 2019）。したがって、P-CAB の単回投与は、PPI の 2 回投与に比べて有意な酸抑制効果を示し、PPI 耐性 GERD に対する有効性が確認されている（Oshima T et al. , 2019; Ashida K et al. , 2015; Ashida K et al. , 2016）。GERD の治療において、再発を防ぐために PPI による維持療法が必要である。GERD の維持療法として、PPI の持続投与、間欠投与、不連続（オンデマンド）投与がある（Xiao Y et al. , 2020）。また、GERD 診療ガイドライン 2019 では、GERD 全体の 90%を占める軽度の逆流性食道炎に対する維持療法では、症状のコントロールが可能な場合は薬物投与を最小限に抑えるステップダウン療法が推奨されている（Yasuhiko A et al. , 2009）。連日投与で症状が抑えられた場合は、次のステップとして半量投与またはオンデマンド療法を行うのが一般的である。P-CAB の薬理特性から、P-CAB の連日投与と隔日投与で制酸効果に大きな差はないと推定される。一方、PPI は効果発現が遅く、1 日 1 回服用しても 4～5 日後に最大の制酸効果が得られるため、PPI の隔日投与では制酸効果が十分に得られないと考えられる。PPI の投与中止により症状の再発が起こりやすい再発性 GERD では、GERD 維持療法としての PPI の継続投与から、ステップダウン療法としての減量、間欠投与、オンデマンド投与への移行が困難であり、この場合にも P-CAB の隔日投与が期待できる。しかしながら GERD の維持療法において PPI と P-CAB の隔日投与の有用性を示した研究はなく、P-CAB と PPI の維持療法を比較した研究では新薬申請の臨床試験の結果しかない（Ashida K et al. , 2015）。

【対象と方法】

本研究は、多施設共同前向き、オープンラベル、2 期間のクロスオーバーによる介入研究である。2017 年 12 月から 2019 年 5 月にかけて、日本国内の 16 の医療機関で逆流性食道炎の維持治療を受けている患者で、モントリオールの定義（Vakil N et al. , 2006）に従って内視鏡検査によって逆流性食道炎と診断され、PPI を使用した初期治療で症状が改善し、PPI を使用した維持療法を受けている患者を対象とした。すでに P-CAB が投与されている患者や維持療法に抵抗している患者は除外とした。

研究対象者は無作為に、VPZ（ボノプラザン）先行内服群である VP-LZ 群、LPZ（ランソプラゾール）先行内服群である LZ-VP 群の 2 つのグループに分けた。VP-LZ 群では試験開始から 4 週間 VPZ10mg を 1 日おきに内服し、休薬期間をおかず 5 週目から 8 週まで LPZ15mg を 1 日おきに内服した。LZ-VP 群では逆に 4 週まで LPZ15mg を、5 週目から 8 週まで VPZ10mg を 1 日おきに内服した。

試験期間の 8 週間、本研究で独自に提案した GERD の主要症状である胸焼け、胃食道逆流症状に対し 4 段階（1: なし、2: わずか、3: 時々、4: 頻繁）の評価を毎日記録した。先行研究、GERD 治療ガイドラインに則し、症状の有無に対し 7 日のうち 6 日以上 1: なしを記入した患者を「無症状」、それ以外を「有症状」と定義した。

2つのグループから、VPZ内服中（VP-LZ群の試験開始から4週間とLZ-VP群の5週目から8週までの）の無症状患者と有症状患者を、LPZ内服中（LZ-VP群の試験開始から4週間とVP-LZ群の5週目から8週までの）の無症状患者と有症状患者をカウントし、ペアデータの2×2の表として提示し、McNemar検定を使用して分析し、これを主要評価項目とした。

副次評価項目として、7日のうち6日以上1:なし、2:わずかを記入した患者を「コントロール良好者」、それ以外を「コントロール不良者」と定義し、McNemar検定を使用して分析した。また、7日ごとのコントロール良好者の割合を測定した。4週目終了時と、8週目終了時に有意水準0.05の両側代替法に対し、Fisherの確率検定を使用し分析した。

また、試験開始時、28日目、56日目にFSSG(Frequency Scale for the Symptoms of GERD)、GSRS(Gastrointestinal Symptom Rating Scale)、血清ガストリン値も評価した。

【結果】

8週間の研究期間中に122人の患者が登録され、63人および59人の患者が無作為にそれぞれVP-LZおよびLZ-VPグループに割り当てられた。登録時の特性、胸やけの症状、PPIの投薬期間、服用したPPIの種類などのパラメータにおいて、2グループ間に違いはなかった。主要評価項目については、患者の59.8% (67/112) および54.5% (61/112) がそれぞれVPZおよびLPZの投与中に無症候性であり、対データのマクネマー検定で2つのグループ間に有意差を認めなかった。(P = 0.239)。しかし、患者の93.6% (105/112) と82.1% (92/112) は、それぞれVPZとLPZの投与によって症状コントロールが良好であり、ペアデータのマクネマー検定で2つのグループ間に有意差を示した(P=0.003)。

FSSGでは合計値が、GSRSでは平均値が、PPI連日投与からVPZ隔日投与に移行したグループ、LPZ隔日投与からVPZ隔日投与に移行したグループで有意に症状改善を認めた。血清ガストリン値は、LZ-VP群のボノプラザン隔日投与時に有意に高値を認めた。

【考察】

本研究では、逆流性食道炎の維持治療としてのVPZとLPZの隔日投与の効果を比較し、個々の症状日誌、FSSG、およびGSRSを用いて評価した。

逆流性食道炎の維持療法中に症状が十分に抑制され症状の再発を認めない場合、PPI投与間隔を漸減する試みがなされてきたが、これはまだ十分な検証をされていない(de Varannes SB et al., 2010)。

ボノプラザンは、摂取後に胃でイオン化され活性化される。対照的に、PPIは経口投与後に腸に吸収され、壁細胞の分泌細管で酸の暴露を受けて活性化する。しかし、活性化されたLPZは胃酸で不安定であるため、数時間で消失するが、一方、ボノプラザンは酸に長時間安定である(Kromer W et al., 1998; Hori Y et al., 2011)。先行研究では、VPZの胃酸抑制効果は、20mgを1回投与した翌日まで持続する事が知られている(Miyamoto S et al., 2019)。したがって、連日投与から隔日投与に移行する場合、PPIは1日おきの投与では十分に酸抑制できない可能性がある(Ono S et al., 2009)一方で、VPZの隔日投与では、胃酸抑制効果が維持される可能性が高いため、毎日の投与から隔日投与への移行は比較的容易であると考えられる。

本研究の症状日記では、VPZ隔日投与の際LPZ隔日投与と比べコントロール良好者がGERD症状スコアで有意に改善された。主要評価項目である無症状患者では有意差を示さなかったが、中間バイアスの存在や2変数にしたことが要因となる。他の副次項目も検討すると、VPZ隔日投与は、逆流性食道炎の代替維持療法として提案される可能性がある。

【結論】

本研究では、VPZを隔日投与において、逆流性食道炎の維持療法で、PPIよりも効果的に患者の症状を軽減できる可能性が示唆された。さらに、VPZの隔日投与は医療経済的な面において、効果的な維持療法となる可能性がある。一方で、その長期投与についてはさらなる研究が必要となる。