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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　松田　宗一郎

	主査	教授	平野　聡
審査担当者	副査	教授	豊嶋　崇徳
	副査	教授	村上　正晃

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)

逆流性食道炎の維持療法の効果に関する多施設共同前向き、オープンラベル、２期間のクロスオーバー試験による介入研究を行った。本研究はPPI（proton pump inhibitor)連日投与により症状が良好に管理されている患者を二群に分け、維持療法としてP-CAB (potassium-competitive acid blocker)であるVPZ（ボノプラザン®）10mgの隔日投与、あるいはPPIであるLPZ(ランソプラゾール®) 15mgの隔日投与を４週間ずつクロスオーバーで行い、VPZ投与期間とLPZ投与期間の逆流性食道炎の症状について比較検討したものである。主要評価項目である症状の有無による比較では有意な差を示さなかったものの、副次評価項目として、VPZ投与期間において投与の順にかかわらず症状のコントロール良好例が有意に多いことがFrequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG)、Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)により示され、逆流性食道炎の維持療法におけるVPZ隔日投与の可能性が示された。また、投与の順にかかわらず、VPZ投与後は血中ガストリン値が投与前と比較して有意に上昇することが示されたが、有害事象の発生に影響しなかった。

審査にあたり、まず副査の村上教授からPPI連日投与をしている患者に対して隔日投与による効果について検討した理由と２剤の効果の差の原因について質問があった。申請者は、現在の逆流性食道炎治療ガイドラインでは症状が改善されている患者には維持療法として薬剤投与を最低限とすることが推奨され、その一つに隔日投与があるため、隔日投与での症状差を検討したこと、また、効果の差は各薬剤の酸抑制の機序によるところが大きいと回答した。次に副査の豊嶋教授からは、主要評価項目で統計的に有意な差が示されなかった理由について質問があり、申請者は本研究で使用した症状日誌は４段階の評価としたため中間選択のバイアスが働いた可能性や、症状を２変数(胸焼け、胃酸逆流症状)に分

けたことによりサンプルサイズとしてより多くの対象患者が必要であった可能性が考えられると回答した。さらに、追加検討での BMI や GERD について本来症状が弱い BMI25 未満の患者や、ロサンゼルス分類 grade A といった症状が軽度と考えられる患者群において VPZ 投与が LPZ 投与より有意に症状コントロールが良好ととなった理由に関して質問があった。申請者は、今回は症例数の不足が考えられること、また、今回の対象患者の状態では実際に内服を中止しても無症状である患者が 40%ほど存在することがすでに指摘されており、この結果に影響した可能性があると回答した。最後に、主査の平野教授により論文中の記載に誤りや用語の不統一が多いこと、日本語の表現に不自然な点が目立つこと、多項目で構成される 2 群間の比較方法が不適切であること、論文タイトルの日本語と英語表記の差などが指摘された。また、内容につき、コントロール良好者を「連続 6 日間、症状が無い症例」とした場合、投与前半では PVZ 投与群と LPZ 投与群に有意な差があるが後半では差を認めなくなること、また、コントロール良好者を「時々症状あり、または頻繁に症状ありが 1 週間に 1 日未満」とした場合、投与前半では VPZ 投与群と LPZ 投与群に差はないが後半では有意な差を認めること理由について質問があった。申請者は、明らかな理由は不明であるが、前半と後半で患者自身の症状の自覚の程度や回答の選択傾向が異なった可能性があると回答した。さらに、本症の維持療法における LPZ の隔日投与の有効性や実用性についての質問があり、申請者は LPZ の隔日投与が不十分とまでは言えないものの VPZ の隔日投与がより有効であり、今後は LPZ の隔日投与が維持療法の中心とはとならない可能性が高いと回答した。

本論文の一部は基礎論文として The Japanese Society of Gastroenterology 誌に掲載されており、PPI や P-CAB の隔日投与を多施設で前向きに行った研究は他に無く、今後、逆流性食道炎に対する維持療法における薬剤とその投薬方法の確立に寄与する可能性が期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。