

氏 名	宮崎 博太
(ふりがな)	(みやざき ひろた)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1140 号
学位審査年月日	令和2年1月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Vonoprazan versus proton-pump inhibitors for healing gastroesophageal reflux disease: A systematic review (胃食道逆流症に対するボノプラザンとプロトンポンプ阻害薬の治癒効果の比較：システマティックレビューでの検討)
論文審査委員	(主) 教授 朝日 通雄 教授 田中 慶太郎 教授 玉置 淳子

学位論文内容の要旨

《緒言》

胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease: GERD)の治療は、酸分泌抑制薬であるプロトンポンプ阻害薬 (proton-pump inhibitor: PPI) が第一選択薬として推奨されている。しかし、近年、PPI では粘膜傷害が治癒しない難治性 GERD が注目されてきている。

PPI の作用機序では胃酸による活性化が必要であり、薬効が得られるまでに時間を要する。また、代謝酵素である CYP2C19 には遺伝子多型があり、薬効に個人差が生じる場合がある。

2014 年に本邦で使用可能となったカリウムイオン競合型アシッドブロッカーであるボノプラザンフマル酸塩(以下、ボノプラザン)は、胃酸による活性化を必要とせず、酸性環

境下でも安定である。さらに、ボノプラザンの代謝酵素は CYP2C19 ではなく CYP3A4 であるため薬効に個人差が少なく、より強力で長期的な胃酸分泌抑制が可能である。

GERD に対する粘膜治癒効果を比較検討した先行研究で、ボノプラザンのランソプラゾールに対する非劣性が証明されているが、ランソプラゾール以外の PPI と比較した研究はない。そのため、GERD 患者に対して最良の治療法を選択するには、ボノプラザンと従来の PPI の粘膜治癒効果に違いがあるかを明らかにすることが重要である。

今回の研究では、ボノプラザンと従来の PPI との比較研究、あるいは従来の PPI 間での比較研究を基盤とした体系的なレビューでのネットワークメタアナリシスを用いて、GERD に対するボノプラザンと種々の PPI での 8 週間投与時における粘膜治癒効果を比較検討することを主評価項目とした。また、副次的評価項目として重症びらん性 GERD のみを対象とした粘膜治癒効果を比較検討した。

《方 法》

ネットワーク構築のために文献の検索 (MEDLINE と Cochrane Central Register of Controlled Trials を使用)、スクリーニング、データ抽出を行い、データの統合を行った。試験の対象基準は、英語または日本語の二重盲検無作為化比較試験であり、成人 GERD 患者を対象とし、介入方法はボノプラザンまたは PPI を常用量で投与したもので、対照群は PPI、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬、プラセボとした。また、効果指標は内視鏡的所見による 8 週間の粘膜治癒効果判定とし、薬剤の投与量が推奨用量の範囲に収まり、粘膜治癒効果について記述されている論文を抽出して比較対象とした。粘膜治療の比較効果を推定するために、Bayesian network meta-analysis を実行して、一貫性の仮定を評価した。これを基にサブグループ解析として、重症びらん性 GERD 患者を対象にボノプラザンと PPI の 8 週間での粘膜治療効果を比較した。

《結 果》

データベース検索で得られた 4001 本の論文から、抽出条件に適合した論文 42 本が選択

され、ハンドサーチの1本を追加した43本をデータ抽出の対象とした。8週間の粘膜治癒効果の主分析では、エソメプラゾール 20mg、ランソプラゾール 30mg、オメプラゾール 20mg に対するボノプラザン 20mg のオッズ比は、それぞれ 2.29 (95%CI 0.79–7.06)、2.40 (0.90–6.77)、2.71 (0.98–7.90)であり、先行研究においてボノプラザンとの非劣性が示されているランソプラゾールの他に、エソメプラゾール、オメプラゾールも同様に非劣性が確認された。加えて、ラベプラゾール 20mg に対するオッズ比は 3.94 (1.15–14.03)であり、統計学的に優位性が証明された。

重症びらん性 GERD 患者のサブグループ解析では、エソメプラゾール 20mg、ラベプラゾール 20mg、ランソプラゾール 30mg、オメプラゾール 20mg に対するボノプラザン 20mg のオッズ比は、それぞれ 18.30 (95%CI 1.79–337.65)、30.20 (1.10–1201.11)、24.48 (3.03–386.84)、23.90 (2.66–397.03)であり、これら全ての PPI に対して統計学的にボノプラザンの優位性が証明された。また、1日2回投与であるラベプラゾール 20mg(2回/日)、ラベプラゾール 10mg(2回/日)に対するボノプラザン 20mg のオッズ比は、6.284 (0.160–329.310)、22.176 (0.562–1187.969) で、非劣性であった。

《考 察》

本研究の新規性は、ボノプラザンと直接比較したことのない PPI の GERD に対する粘膜治癒効果をネットワークメタアナリシスによって比較検討し、PPI に対するボノプラザンの高い粘膜治癒効果を証明できたことである。

本研究の問題点は、①有効性に焦点を当てた間接的な比較であるため、ボノプラザンと他の PPI 間の有害事象の差は判定できなかったこと、②症状の改善率に関する研究の数が少ないため、症状の改善に対するボノプラザンと PPI の効果を判定することが困難であったこと、③GERD の有病率にライフスタイルの違いが関係するため、個々の国または地域を考慮した患者の分析ができなかったこと等が挙げられ、今後の課題である。また、将来的に同様の無作為化比較対照試験が増加してそれらを追加解析できれば、オッズ比の信頼区間は狭まり、より意義のある結果が得られる可能性がある。

しかし、ボノプラザンを治療初期から投与すれば高率に粘膜治癒が得られ、特に重症びらん性 GERD 患者では従来の PPI と比較して有意に高率であるという本研究の結果は、GERD 診療に新たなエビデンスを構築し、従来のガイドラインを刷新する知見の一つとなる可能性があると考ええる。

《結 論》

GERD の治療において、ボノプラザンは従来の PPI より有用である可能性が高いことをネットワークメタアナリシスで証明した。

論文審査結果の要旨

胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease: GERD)診療ガイドライン(2015年版)によると GERD 治療の第一選択はプロトンポンプ阻害薬(proton-pump inhibitor: PPI)であるが、すべての患者が PPI で十分な胃酸分泌抑制を得られるわけではない。近年登場した新規酸分泌抑制薬であるボノプラザンは、従来の PPI と比較して胃酸による活性化を必要とせず、酸性環境下で安定であるため、服用後の迅速な胃酸分泌抑制とその効果の安定性が期待されている。しかし、GERD の治療効果についてボノプラザンを従来の PPI と直接比較した報告は少ない。そこで、申請者らは体系的なレビューとネットワークメタアナリシスを行い、ボノプラザンと従来の PPI の粘膜治癒効果を比較検討した。

その結果、エソメプラゾール 20mg、ランソプラゾール 30mg、オメプラゾール 20mg に対するボノプラザン 20mg の粘膜治癒効果に関するオッズ比は、それぞれ 2.29 (95%CI 0.79–7.06)、2.40 (0.90–6.77)、2.71 (0.98–7.90)で非劣性であり、ラベプラゾール 20mg と比較すると 3.94(1.15-14.03)でボノプラザンの優位性が示された。また、重症びらん性 GERD では、エソメプラゾール 20mg、ラベプラゾール 20mg、ランソプラゾール 30mg、オメプラゾール 20mg に対するボノプラザン 20mg のオッズ比は、それぞれ 18.30 (95%CI 1.79–337.65)、30.20 (1.10–1201.11)、24.48 (3.03–386.84)、23.90 (2.66–397.03)で優位性が示され、ラベプラゾール 20mg(2 回/日)、ラベプラゾール 10mg(2 回/日)に対しては、それぞれ 6.28 (0.16-329.31)、22.18 (0.56-1187.97) で非劣性であった。

本研究ではネットワークメタアナリシスにより GERD に対する粘膜治癒効果としてボノプラザンの PPI に対する非劣性以上の効果を示した。また、重症びらん性 GERD ではボノプラザンを治療初期から用いれば高率に粘膜治癒に導けるという結果を示した。これらの知見は、今後の GERD 診療における治療方針の選択に寄与することが期待される。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

Journal of Gastroenterology and Hepatology 34(8): 1316-1328, 2019 Aug
doi: 10.1111/jgh.14664.