

氏 名	尾 崎 晴 彦
(ふりがな)	(おざき はるひこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成30年7月25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, a novel potassium-competitive acid blocker, should be used for the <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy as first choice: A large sample study of vonoprazan in real world compared with our randomized control trial using second-generation proton pump inhibitors for <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy (カリウムイオン競合型酸分泌抑制剤であるボノプラザンはヘリコバクターピロリ除菌療法において第一選択となる。-第2世代プロトンポンプインヒビターを用いたランダム化比較試験による除菌率とボノプラザンを用いた大規模な実臨床での除菌率を比較した-)
論文審査委員	(主) 教授 中 野 隆 史 教授 田 中 慶 太 朗 教授 玉 置 淳 子

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景》

Helicobacter pylori (*H. pylori*)は日本では成人の50%以上で感染していると言われ、慢

性胃炎、消化性潰瘍、MALT リンパ腫、胃癌といった消化器疾患との関連が知られている。*H. pylori* に対する除菌療法はこれらの疾患の治療や予防に有効であると報告されているが、1990年代には90%を越えていた除菌率はクラリスロマイシン（CAM）への耐性などのため現在では70%を下回るまでに低下しており、その改善は喫緊の課題である。除菌療法において本邦では proton pump inhibitor（PPI）と2種の抗菌薬による3剤併用療法が保険適応となっている。一方で近年登場したカリウムイオン競合型酸分泌抑制剤であるボノプラザン（VPZ）は強力な酸分泌抑制効果を有し、VPZを使用した除菌レジメンは第Ⅲ相試験で高い除菌率を示している。しかし、実臨床におけるVPZの除菌率を示した報告は少なく、特に1000例を超える症例集積を行った報告は未だ為されていない。加えて *H. pylori* の除菌率は、地域差があるとされるCAMへの耐性および、酸分泌抑制薬の代謝酵素であるCYP2C19の遺伝子多型の影響を受けるため、実臨床での真なる有用性を検討するためには、これらの影響を極力少なくする必要がある。本研究はこれらの問題を解決するため、近隣地域内にて大規模症例集積を行い、いずれもCYP2C19の影響が少ない第2世代PPIとVPZを使用して行った除菌療法の除菌率を比較することで実臨床における *H. pylori* 除菌療法におけるVPZの有用性を検討した。

《方法》

・First study: 147例の *H. pylori* 感染患者を第2世代PPIであるエソメプラゾール（EPZ）群とラベプラゾール（RPZ）群にランダム割り付けを行った上で、各々でEPZとRPZを使用するレジメンを用いた除菌療法を行い除菌率を検討した。また、各群でのCYP2C19遺伝子多型およびCAM耐性菌の有無の確認し各々の除菌率も検討した。

・Second study : 1688例の *H. pylori* 感染患者に対してVPZを使用するレジメンを用いた一次除菌を行い除菌率を検討した。更に一次除菌不成功例に対してVPZを使用する二次除菌を行い除菌率を検討した。

《結果》

・ First study : EPZ 群 71 例においては除菌成功例 55 例 (除菌率 77.5%)、RPZ 群 76 例においては除菌成功例 52 例 (除菌率 68.4%) であり、両群間に有意差は見られなかった ($p=0.22$)。CYP2C19 遺伝子多型別の解析では、Rapid metabolizer (RM)、Intermediate metabolizer (IM)、Poor metabolizer (PM) のいずれも EPZ 群と RPZ 群の間に有意差は無かった ($p=0.144$)。CAM 耐性別の解析では EPZ 群、RPZ 群とも Sensitive 群 (S 群) が Resistant 群 (R 群) に比べ有意に除菌成功率が高かった ($p=0.013$)。一方、EPZ 群と RPZ 群それぞれの S 群同士、R 群同士の比較では除菌成功率に有意差は見られなかった ($p=0.98/0.61$)。

・ Second study : 1688 例のうち 1534 名が一次除菌に成功し、除菌率は 90.8%であった。一次除菌が失敗した 154 例のうち、二次除菌を希望した 94 例に対して二次除菌を施行し、82 例で二次除菌が成功し除菌率は 86.3%であった。CAM の用量別に解析を行ったところ、CAM400mg 群では 1561 例中 1419 例で除菌成功 (91.0%)、CAM800mg 群では 127 例中 115 例で除菌成功 (90.6%) であった。

・ 副作用 : First study, Second study とともに除菌療法を中止させるような重篤な副作用は見られなかった。

《考察》

本研究の新規性は第一に First study で使用した第 2 世代 PPI、Second study で使用した VPZ とともに CYP2C19 遺伝子多型の影響は少なく、この 3 剤を比較した検討は初めてであること、第二に First study および Second study とともに症例集積を近隣に集中する施設群で行うことで、地域差があるとされる CAM 耐性菌比率に関して、同条件で試験を行ったこと、第三に既報より大規模な症例数であったことが挙げられる。すなわち、*H. pylori* 除菌療法において影響を及ぼすとされる CYP2C19 と CAM 耐性菌比率のいずれもの影響を極力排除し、さらに多数例での比較を行うことで、真に本邦における実臨床での *H. pylori*

除菌率の検討を行ったといえる。その結果、EPZ 群と RPZ 群の除菌率は、それぞれ 77.5% と 68.4% で 2 群間に差は見られず、従来の第 2 世代 PPI を用いた除菌率は概ね 70% 前後であった。一方、VPZ を用いた除菌率は、一次除菌で 90.8%、二次除菌で 86.3% であり、従来の PPI より高い除菌率を示し、これらの結果は第 III 相試験とほぼ同等の結果であった。今回の結果から、実臨床に即した極めて多数の症例解析においても過去の報告とほぼ同様の除菌率が得られ、加えて重篤な副作用はなく安全性も担保もされていたことより、実臨床での VPZ の除菌療法における高い有用性が示された。以上より今後の除菌療法においては VPZ 使用レジメンが第一選択となる可能性が高いことが示唆された。

論文審査結果の要旨

ボノプラザンは強力な酸分泌作用を有するため *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) に対するクラリスロマイシンの治療効果を高める可能性が期待できる。しかし、大規模な症例集積を行いボノプラザン投与下の *H. pylori* 治療効果を検討した報告は少なく、加えてその強力な酸分泌抑制作用ゆえに副作用の出現の懸念が懸念される。一方、*H. pylori* は胃癌などの消化器疾患との関連が知られており、除菌療法はこれらの疾患の治療や予防に有効であることが知られている。申請者は、実臨床レベルで既存薬である第 2 世代プロトンポンプインヒビター (PPI) に比べボノプラザンが *H. pylori* 除菌において有効であるか否かを検討するため、大阪を中心とした地域における (ボノプラザンを用いた症例 1688 例を含む) 症例を集積した。その結果、*H. pylori* 除菌率は、第 2 世代 PPI を用いた除菌率 (RPZ で 78%、RPZ で 68%) と比較し 90.8%であった。また、重篤な合併症は認めなかった。

申請者が実臨床に即した多数例の検討でボノプラザンの *H. pylori* 除菌療法における有効性及び安全性を示したことで、今後のボノプラザンを用いた *H. pylori* 関連疾患の治療・予防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。

(主論文公表誌)

Digestion 97(3): 212-218, 2018