（様式　甲 5）

氏　　名	平　井　　あ　い
（ふりがな）	（ひらい　あい）
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	Comparison of the effects of vonoprazan and lansoprazole for treating endoscopic submucosal dissection-induced artificial ulcers （内視鏡的粘膜下層剥離術後の人工潰瘍治癒効果におけるボノプラザンとランソプラゾールの比較検討）
論文審査委員	（主）　教授　廣　瀬　善　信 教授　田　中　慶　太　朗 教授　髙　井　真　司

学位論文内容の要旨

≪諸言≫

胃腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection：ESD）は、低侵襲で根治性も高いことより、世界的に普及している手技である。一方、ESD の偶発症の一つに、病変部の切除後に形成される胃潰瘍（人工潰瘍）からの出血が問題となっている。そのため、この人工潰瘍をより早期に治癒させることが喫緊の課題である。我々は、proton pump inhibitor（PPI）と histamine-2 receptor antagonist（H2RA）の人工潰瘍治癒速度に有意差がないことを以前に報告した。その後、多くの同様の知見が他施設からも報告され、人工潰瘍治癒と後出血予防の観点から、現在では PPI の 8 週間投与が標準治療となっている。一方、従来の PPI より強力かつ速やかに胃酸分泌を抑制する potassium-competitive acid blocker（P-CAB）である Vonoprazan が、2014 年 12 月に新

規酸分泌抑制薬として登場した。P-CAB はその強い酸分泌抑制効果により、標準治療の PPI（8 週間）投与よりも短期間で人工潰瘍を治癒することが期待されているが、一定の見解は得られていない。

≪目的≫

P-CAB : Vonoprazan（V 群）と PPI : Lansoprazole（L 群）の ESD 後潰瘍治癒効果を、前向き無作為化並行群間比較試験で検討した。

≪対象≫

2015 年 4 月から 2017 年 5 月に大阪医科大学付属病院および第一東和会病院において、日本胃癌学会のガイドラインに準じた内視鏡的粘膜切除術適応病変に対して、ESD を施行した 20 歳以上の患者を対象とした。

≪方法≫

試験の同意が得られた患者を、V 群と L 群に無作為に割り付けた。ESD 後 2 日間は Omeprazole 40mg/日を点滴投与し、その後合併症がなければ V 群は Vonoprazan 20mg/日、L 群は Lansoprazole 30mg/日の内服を開始した。ESD 翌日、4 週後、8 週後に内視鏡検査を施行し、人工潰瘍の長径と短径を測定し、楕円と近似すると仮定して面積を算出した。主要評価項目は 4、8 週後の人工潰瘍治癒率及び縮小率とした。副次的評価項目は ESD 後出血とし、ESD 後 4 週間以内に上部消化管内視鏡検査を必要とする吐下血、あるいはヘモグロビン値 2 g/dl 以上の低下を認める貧血とした。

≪結果≫

最終的な解析対象症例は V 群 61 例、L 群 66 例であった。背景因子では年齢、喫煙歴、抗血栓剤服用、糖尿病において V 群が有意に高く、胃粘膜萎縮において L 群が有意に高かった。人工潰瘍面積は 3mm² 以下を治癒と定義し、4 週後は 3mm² 以下／3 mm² より大

きく 100 mm² より小さい／100 mm² で分類し、8 週後は 3mm² 以下／3mm² より大きいで分類した。その結果、4 週後の V 群での人工潰瘍面積はそれぞれ 10 例／40 例／11 例、4 週後の L 群ではそれぞれ 17 例／40 例／9 例であり、8 週後の V 群での人工潰瘍面積は 53 例／8 例、8 週後の L 群では 60 例／6 例であり、いずれも両群で有意差は認められなかった（p＝0.4024、p＝0.4694）。人工潰瘍縮小率に関しては、4 週後は 90%未満／90%以上 100%未満／100%、8 週後は 100%未満／100%で分類した。その結果、4 週後の V 群の縮小率はそれぞれ 12 例／41 例／8 例、L 群でそれぞれ 13 例／41 例／12 例であり、8 週後の V 群の縮小率は 9 例／52 例、L 群は 9 例／57 例であり、縮小率にも両群で有意差は認められなかった（p＝0.7246、p＝0.8568）。副次的評価項目の後出血に関しては両群 4 例ずつで有意差を認めず（5.4% vs. 5.3%、p＝0.9844）、抗血栓剤内服との相関性はなかった（phi coefficient＝0.019）。また、穿孔についても V 群 1 例、L 群 2 例で有意差はなかった（1.4% vs. 2.7%、p＝0.5676）。

≪考察≫

本研究は、日本胃癌学会ガイドラインに準じた ESD 適応病変での人工潰瘍治癒における、P-CAB と PPI を用いた前向き無作為化並行群間比較試験の初めての報告である。これまでに P-CAB を人工潰瘍治癒に用いた報告は数報あるものの、潰瘍治癒促進効果および後出血予防効果において、一定の見解は得られていない。我々の報告の新規性は、第一に前向き試験であり、既報の同規模試験ではヒストリカルコントロールを用いていた点、第二に P-CAB と PPI 単剤を比較したが、既報では防御因子増強薬を併用しており、純粋に酸分泌抑制薬同士の比較ではなかった点、第三に対象を腫瘍の大きさが 20mm 以下であるガイドライン適応病変とし、既報より厳密な組み入れ基準を設定した点が挙げられる。その結果、P-CAB と PPI の人工潰瘍治癒効果に有意差がないことが示唆された。

逆流性食道炎においては P-CAB が PPI より早期の粘膜治癒に有効であるとされているが、逆流性食道炎と消化性胃潰瘍は、治癒における酸の関係の度合いや病態が異なる。また Shay&Sun のバランス説では、粘膜防御因子と攻撃因子の不均衡から消化性胃潰瘍は発生し、胃酸だけでなく様々な因子が関わっていることが提唱されている。実際、Miwa らは通常の消化性胃潰瘍治癒において、P-CAB と PPI の潰瘍治癒率に有意差はないことを報

告している。人工潰瘍は消化性潰瘍より比較的浅い傾向にあり、P-CAB の優位性が期待されたが、消化性胃潰瘍と同様に、強い酸分泌抑制のみでは潰瘍治癒に対する優位性は認められず、人工潰瘍においても胃粘膜の血流や粘液などの防御機能も重要な因子と考えられた。また、V 群において抗血栓薬を継続していた患者数は L 群の 5 倍であった。人工潰瘍からの後出血率は、抗血栓薬の継続によって上昇するが、両群で後出血率に有意差は認められなかった。抗血栓薬を服用している場合の後出血予防には P-CAB が有用である可能性も示唆されるが、そのためには対象を抗血栓薬服用者に絞って P-CAB と PPI の後出血予防効果を検証する必要がある。

≪結論≫

日本胃癌学会ガイドライン適応病変に対する ESD 後の人工潰瘍治癒効果において Vonoprazan と Lansoprazole に有意差はなかった。

（様式　甲 6）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究により、日本胃癌学会のガイドラインに準じた内視鏡的粘膜切除術適応病変に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection : ESD）後の胃潰瘍治癒効果において、新規酸分泌抑制薬である potassium-competitive acid blocker（P-CAB）と既存の proton pump inhibitor（PPI）は同等であることが示された。ESD は低侵襲で根治性も高いことより、世界的に普及している手技である。病変部の切除後には人工的な浅い胃潰瘍が形成され、潰瘍治癒と後出血予防の観点から PPI の 8 週間投与が標準治療となっている。一方、従来の PPI より強力かつ速やかに胃酸分泌を抑制する P-CAB である Vonoprazan が 2014 年 12 月に新規酸分泌抑制薬として登場し、より短期間で潰瘍治癒に導くことが期待されている。胃酸分泌を抑制するという点では P-CAB が PPI より優れているため、*H.pylori* 除菌治療や逆流性食道炎の治療には P-CAB が有用である。近年、P-CAB は ESD 後潰瘍治癒を促進するという報告や、後出血を予防するといった報告がいくつかなされており、本研究はそれらを明らかにすべく初めて行われた前向き無作為化並行群間比較試験である。本研究により ESD 後潰瘍治癒効果において Vonoprazan と Lansoprazole に有意差はないことが証明され、この結果から ESD 後の人工的な胃潰瘍治癒においては消化性潰瘍と同様に、胃酸だけでなく様々な因子が関わっていることが推察される。そのため酸分泌抑制のみを強くしても、潰瘍治癒速度や後出血予防効果の改善に寄与しないと考えられた。ただし、本研究は腫瘍径 20mm 以下のガイドライン適応病変を対象としており、より大きな病変での検討、あるいは後出血率が高い抗血栓薬服用者に対しての検討が今後の課題である。

ESD 後潰瘍治癒効果において Vonoprazan と Lansoprazole に有意差はないという本研究結果は、今後の早期胃癌に対する内視鏡的治療の術後フォローにおいて、非常に実用的かつ意義深い知見と考えられる。

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）

Digestive Diseases and Sciences　63(4)：　974-981, 2018