

(様式4)

学位論文の内容の要旨

秋山純一 印

(学位論文のタイトル)

Efficacy of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, in patients with proton pump inhibitor-refractory acid reflux

(プロトンポンプ阻害薬抵抗性酸逆流患者におけるボノプラザン(新規カリウムイオン競合型アシッドブロッカー)の効果)

(学位論文の要旨)

【背景】胃食道逆流症 (GERD) の治療としてプロトンポンプ阻害薬 (PPI) が汎用されているが、PPI治療が奏功しないPPI抵抗性GERDは約3割を占めることが報告されている。PPI抵抗性GERDの詳細な病態は、多チャンネル食道内インピーダンス・pH (MII-pH) モニタリング検査により評価可能であり、食道内への酸性逆流の持続、食道内への非酸性逆流の持続、食道内への異常逆流なし、に大別され、各病態に応じて治療方針を決定する。この中で、適正なPPI治療によっても食道内への酸性逆流が持続している症例では、より強力な酸分泌抑制療法が必要である。

ボノプラザン (VPZ) は、本邦で開発された新規のカリウム競合型アシッドブロッカー (P-CAB) であり、従来のPPIと比較して、より速くより強力で胃酸分泌を抑制することが報告されている。さらに、近年では従来のPPIにより治癒に至らない逆流性食道炎症例に対するVPZの有効性に関する報告が散見されるが、MII-pH検査によるPPI抵抗性酸逆流患者に対するVPZの臨床的有用性は未だ不明である。本研究では、従来のPPI治療にも関わらず食道内酸逆流 (EAE) が持続する患者において、VPZの有用性を検討することを目的とした。

【対象および方法】PPI常用量8週間以上の治療にも関わらず逆流関連症状が残存し、PPI投与下でのMII-pH検査にて食道内持続酸逆流 (食道内pH4以下の時間比(EAET) > 4%) が確認され、その後VPZ 20mg 8週間投与して再度MII-pH検査を行った患者を対象とした。VPZ投与前後において、MII-pH検査によるEAETや胃内pH4以下の時間比(GAET)、食道内逆流回数などの指標、Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)による臨床症状、上部消化管内視鏡検査による逆流性食道炎、空腹時ガストリン値を評価した。

【結果】2012年11月から2016年9月にMII-pH検査を受けた124名中、21名でPPI治療にも関わらず食道内持続酸逆流が認められ、13名でVPZ前後の評価が行われた。

1) 患者背景：年齢 69.0歳、女性 64%、BMI 20.3、全身性強皮症の併存 38%、血清*H. pylori*抗体陽性 0%、逆流性食道炎の存在 62%、食道裂孔ヘルニア (>3cm) の合併 31%、バレット食道 (>1cm) の合併 31%であった。

2) 胃酸分泌抑制効果：GAETの中央値はPPIに比べてVPZで低値であり (PPI 41.1%, VPZ 23.8%; $p=0.01$)、日中 (PPI 35.9%, VPZ 16.1%; $p=0.046$) および夜間 (PPI 63.6%, VPZ 33.5%; $p=0.01$) でも同様であった。高度の胃酸分泌抑制 (GAET<4%) は、PPIでは認められなかったが、VPZでは38%で達成された。

3) 食道内逆流：EAETの中央値は、PPIと比較してVPZで低値であった (PPI 10.6%, VPZ 4.5%; $p=0.055$)。EAEはVPZにより46%で正常化し、高度の胃酸分泌抑制達成群において高率であった (GAET<4% 100%, GAET≥4% 13%; $p=0.005$)。食道内総逆流回数は不変 (PPI 57回, VPZ 50回; $p=0.27$) であったが、酸逆流回数はVPZで低値であった (PPI 11回, VPZ 1回; $p=0.03$)。

4) 臨床症状、内視鏡所見、血液検査所見：逆流関連症状は、VPZにより著明に改善した（胸やけ：PPI 4.0, VPZ 2.0; $p=0.003$, 呑酸：PPI 3.0, VPZ 1.0; $p=0.003$ ）が、その他の消化器症状（腹痛、消化不良、下痢、便秘）に変化は認められなかった。内視鏡検査による逆流性食道炎は、PPIでは62%に認められたが、VPZでは8%のみであった（ $p=0.01$ ）。空腹時ガストリン値は、PPIに比しVPZで高値であった（PPI 468, VPZ 851; $p=0.007$ ）。

【考察】VPZは、カリウムイオンに競合して $H^+,K^+-ATPase$ を可逆的に阻害する新しい酸分泌抑制薬であり、従来のPPIの弱点（酸に不安定であること、最大効果まで3-5日を要すること、遺伝子多型による個体差があること）を克服し、より強力な酸分泌抑制効果を発揮する。PPI抵抗性GERDの病態は多岐にわたるが、MII-pH検査により、詳細な逆流の状態を評価し、病態に立脚した治療方針の決定が可能となる。適正なPPI治療にも関わらず食道内酸逆流が残存する頻度は、PPI抵抗性GERDの16%、バレット食道では40-62%と報告されており、本研究では、これらの患者においてVPZによって24時間にわたり胃酸分泌抑制を強化することが可能であり、PPI抵抗性GERD症例における有用な治療選択肢の一つとなり得ることが示唆された。

【結論】PPI抵抗性GERD患者において、VPZはPPIに比べてより強力に胃酸分泌を抑制し、食道内酸逆流の制御、症状の改善、逆流性食道炎の治癒の観点で有用である。