

（様式6-A）A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

秋山 純一 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

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）の有効性）

Digestion (in press)

Junichi Akiyama, Hiroko Hosaka, Shiko Kuribayashi, Shiori Moriyasu, Yuya Hisada, Hidetaka Okubo, Kazuhiro Watanabe, Koh Imbe, Naoyoshi Nagata, Yasushi Kojima, Chizu Yokoi, Naomi Uemura, Yasuyuki Shimoyama, Osamu Kawamura, Masanobu Yamada, Motoyasu Kusano

論文の要旨及び判定理由

新規カリウム競合型アシッドブロッカーであるボノプラザン（VPZ）は、従来のPPIと比較して、より速くより強力に胃酸分泌を抑制することが報告されている。筆者らは、PPI投与下でのMII-pH検査により食道内酸逆流（EAE）が証明された症例に対し、VPZ 20mg 8週間の投与後、再度MII-pH検査を行った患者を対象として、VPZ前後のMII-pH検査による各種パラメータ（食道内pH4以下の時間比（EAET）、胃内pH4以下の時間比（GAET）など）、臨床症状（GSRs質問票）、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の推移について比較検討する後方視的観察研究を行った。

VPZ前後で評価が行われた13名の患者背景は、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。胃酸分泌抑制効果に関しては、GAETの中央値はPPIに比べてVPZで低値であり（PPI 41.1%, VPZ 23.8%; $p=0.01$ ）、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。食道内逆流に関しては、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。また、逆流関連症状は、VPZにより著明に改善し（胸やけ：PPI 4.0, VPZ 2.0; $p=0.003$, 逆流：PPI 3.0, VPZ 1.0; $p=0.003$ ）、内視鏡検査による逆流性食道炎は、PPIでは62%に確認されたが、VPZでは8%に認められるのみであった（ $p=0.01$ ）。空腹時ガストリン値は、PPIに比しVPZで高値であり（PPI 468, VPZ 851; $p=0.007$ ）、VPZの強力な酸分泌抑制を反映しているものと考えられた。したがって、PPI抵抗性GERD患者のうち酸逆流が持続する症例においては、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ことが示唆された。

これらの知見は、VPZによる胃酸分泌抑制の強化が、PPI抵抗性GERDに対する有用な治療選択肢となるエビデンスと考えられ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査 令和 元年 8月 14日）

審査委員

- 主査 群馬大学教授 (医学系研究科)
腎臓・リウマチ内科学分野担任 廣 村 桂 樹 印
- 副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
応用生理学分野担任 鯉 淵 典 之 印
- 副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
消化管外科学分野担任 佐 伯 浩 司 印

参考論文

1. Current and future perspectives in the management of gastroesophageal reflux disease.
(胃食道逆流症治療の現状と将来展望)
Annals of the New York Academy of Sciences 1434(1), 70-83, 2018
Akiyama J, Kuribayashi S, Baeg MK, de Bortoli N, Valitova E, Savarino EV, Kusano M, Triadafilopoulos G.
2. Increase of transient lower esophageal sphincter relaxation associated with cascade stomach
(瀑状胃に伴う一過性下部食道括約筋弛緩の増加)
Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 60(3), 211-215, 2017
Kawada A, Kusano M, Hosaka H, Kuribayashi S, Shimoyama Y, Kawamura O, Akiyama J, Yamada M, Akuzawa M.
3. New endoscopic classification of cascade stomach, a risk factor for reflux esophagitis
(逆流生食道炎の危険因子である瀑状胃の新しい内視鏡分類)
Journal of Gastroenterology 60(3), 211-217, 2017
Kusano M, Hosaka H, Yasuoka H, Kawamura O, Kawada A, Kuribayashi S, Shimoyama Y, Mizuide M, Tomizawa T, Ishihara S, Sagawa T, Akiyama J, Sato K, Kakizaki S, Moki F.