Akita University

氏　名　・（本籍）	菅原　佳恵（山形県）
専攻分野の名称	博士(医学)
学　位　記　番　号	医博甲第 1020 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Is the New Potent Acid Inhibitory Drug Vonoprazan Effective for Healing Idiopathic Peptic Ulcers? A multicenter observational study in Akita Prefecture, Japan （特発性消化性潰瘍におけるボノプラザンの治療効果に関する秋田県多施設共同研究）
論文審査委員	（主査）　本山　悟　教授 （副査）　柴田　浩行　教授　　山田　祐一郎　教授

Akita University

学 位 論 文 内 容 要 旨

Is the New Potent Acid Inhibitory Drug Vonoprazan Effective for Healing Idiopathic Peptic Ulcers? A multicenter observational study in Akita Prefecture, Japan
(特発性消化性潰瘍におけるボノプラザンの治療効果に関する秋田県多施設共同研究)

申請者氏名　　菅原　佳恵

研　究　目　的

H. pylori感染および非ステロイド系抗炎症薬(以下NSAIDs)とは無関係の特発性胃潰瘍(以下 IPU)の発生率は世界的に増加している。最近、IPU はプロトンポンプ阻害薬(以下 PPI)に治療抵抗性があることが報告されている。日本で新たに開発されたボノプラザンは従来の PPI より強力な酸抑制効果が認められる。そこで、本研究では IPU 率の最近の傾向を前向きに調査し、消化性潰瘍のボノプラザンによる治癒率を潰瘍の成因(H. pylori菌感染の有無とNSAID使用歴)毎に検討した。

研　究　方　法

秋田県の6つの総合病院で2016年9月から2018年3月の間に内視鏡で消化性潰瘍を認め、ボノプラザン内服加療を行った患者が対象となった。胃潰瘍の場合はボノプラザン 20 mg/日を 8 週間、十二指腸潰瘍の場合は 6 週間内服し、内服終了後に内視鏡検査にて治癒状態を確認した。各患者から年齢、性別、身長、体重、喫煙習慣、H. pylori感染歴および低用量アスピリンを含むNSAIDsの内服歴を確認した。また、内視鏡所見に関して部位、大きさ、潰瘍の数、胃粘膜委縮の有無および再検時の潰瘍治癒状態を確認した。登録された患者はピロリ菌感染の有無とNSAIDs内服の有無に従って、単純H. pylori潰瘍群、H. pylori/NSAIDs潰瘍群、単純NSAIDs潰瘍群、IPU群に分けられ、各群間で比較検討した。潰瘍の治療抵抗性に関連する要因については、潰瘍治癒状態によって 2 群に分けられ、ロジスティクス回帰分析で検討した。

研　究　成　績

187 症例の消化性潰瘍を認めたが、このうち 2 例は胃癌であることが判明し除外され、4 例はデータ不足のため除外となり、181 症例が登録された。単純 H. pylori 潰瘍群が 91 例(50.3%)、H. pylori/NSAIDs潰瘍群が 37 例(20.4%)、単純NSAIDs潰瘍群が 11 例(11.0%)、IPU 群が 33 例(18.2%)であった。IPU 群の 33 症例のうち 10 例に除菌歴を認め、9 例に胃粘膜委縮を認め、狭義の IPU としては 14 症例(7.7%)であった。

治療開始後 19 例が追跡不能となり、治癒率の比較研究の対象としては 162 症例となった。ボノプラザンによる全体的な治癒率は 85.1%であり、各群では単純H. pylori潰瘍群 93.5%、H. pylori/NSAIDs潰瘍群 74.3%、単純NSAIDs潰瘍群 77.8%、IPU 群 81.2%であった。IPU 群の治癒率は単純 H. pylori 潰瘍群よりも低い傾向にあり(P=0.05)、狭義の IPU では治癒率 71.4%となり、単純 H. pylori 潰瘍群よりも有意に低かった。

さらに潰瘍治癒群(138 例)と非治癒群(24 例)の 2 群間を比較すると、大きい潰瘍(10 ㎜以上)の割合は、治癒群で 51.8%、非治癒群で 79.2%と有意差を認めた (P=0.01)。また、NSAIDs内服歴についても治癒群では 29.7%、非治癒群で 54.2%と有意差を認めた (P=0.02)。多変量解析では治療抵抗性の要因は大きな潰瘍(オッズ比 3.8、95%信頼区間 1.3-11.5)と NSAIDs内服歴あり(オッズ比 3.0、95%信頼区間 1.1-8.7)であった。

結　　論

日本での IPU の割合が増えてきていることを確認され、H. pylori 感染率の低下に加え、高齢化とそれに伴う身体的合併症や心理的ストレスが影響していると考えられる。

IPU は PPI より強力な酸抑制薬であるボノプラザンに対しても治療抵抗性の可能性があり、IPU の治療にはより長期のボノプラザン投与または追加の治療が必要になると考えられる。

Akita University

学位（博士―甲）論文審査結果の要旨

主　査：本山　悟
申請者：菅原　佳恵

論文題名：Is the New Potent Acid Inhibitory Drug Vonoprazan Effective for Healing Idiopathic Peptic Ulcers? A multicenter observational study in Akita Prefecture, Japan
（特発性消化性潰瘍におけるボノプラザンの治療効果に関する秋田県多施設共同研究）

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、世界的に発生率が増加している H. pylori 感染および非ステロイド系抗炎症薬(以下 NSAIDs)とは無関係の特発性胃潰瘍(以下 IPU)の秋田県内での発症状況を、県内の 6 つの総合病院の患者情報から集積し検討したものである。また、治療薬として日本で新たに開発され、プロトンポンプ阻害薬(以下 PPI)より強力な酸抑制効果が認められるボノプラザンに焦点を当て、その治療効果を検討した。その結果、IPU の発症増加には H. pylori 感染率の低下に加え、高齢化とそれに伴う身体的合併症や心理的ストレスが影響していること、さらには IPU は強力な酸抑制薬であるボノプラザンに対しても治療抵抗性の可能性があり、IPU の治療にはより長期のボノプラザン投与または追加の治療が必要になると結論している。

本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1）斬新さ

秋田県内という住民の移動が少ない限定された地域での解析は斬新である。その上で IPU が当地でも全国同様増加していることを明確に示した。また、IPU 群 33 症例のうち 10 例に除菌歴を認め、9 例に胃粘膜委縮を認め、狭義の IPU としては 14 症例(7.7%)であることを示した。新たに開発され、PPI より強力な酸抑制効果が認められるボノプラザンによっても IPU 群の治癒率は 81.2%と単純 H. pylori 潰瘍群よりも低い傾向にあることを示し、狭義の IPU では治癒率はさらに低く 71.4%となることを示したのはまさに斬新である。

2）重要性

IPU は PPI に治療抵抗性があることが報告されていた。そこで筆者は、日本で新たに開発されたボノプラザンによる IPU 治癒率を潰瘍の成因(H. pylori 菌感染の有無と NSAID 使用歴)毎に検討した。さらに治療抵抗性の要因は大きな潰瘍（オッズ比 3.8、95%信頼区間 1.3-11.5）と NSAID s 内服歴（オッズ比 3.0、95%信頼区間 1.1-8.7)であることを示した。この結果は、臨床上極めて重要であり、臨床医学の発展に大きく寄与する新知見である。

3）研究方法の正確性

秋田県の 6 つの総合病院で 2016 年 9 月から 2018 年 3 月の間に内視鏡で消化性潰瘍を認め、ボノプラザン内服加療を行った患者を対象としており、胃潰瘍の場合はボノプラザン 20 mg/日を 8 週間、十二指腸潰瘍の場合は 6 週間内服し、内服終了後に内視鏡検査にて治癒状態を確認する研究方法は客観的かつ正確である。また、各患者から年齢、性別、身長、体重、喫煙習慣、H. pylori 感染歴および低用量アスピリンを含む NSAIDs の内服歴を確認しており十分な検討がなされている。さらに、内視鏡所見に関して部位、大きさ、潰瘍の数、胃粘膜委縮の有無および再検時の潰瘍治癒状態を確認し、登録された患者をピロリ菌感染の有無と NSAIDs 内服の有無に従って、単純 H. pylori 潰瘍群、H. pylori/NSAID s 潰瘍群、単純 NSAID s 潰瘍群、IPU 群に分けて、各患者群間の相違を統計学的に正確に解析している。

4）表現の明瞭さ

IPU の発生率が増加しているという課題を明確に示し、それに対する臨床医学的な対策を明らかにするための研究目的、方法、結果、考察が明瞭に記載されている。豊富な知識と深い思慮の下、極めて優れた考察がなされていることは特筆に値する。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判断された。