

【41】

氏 名	白鳥安利
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第820号
学位授与の日付	令和4年2月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Vonoprazan versus proton pump inhibitors for postendoscopic submucosal dissection bleeding in the stomach : a multicenter population-based comparative study （胃内視鏡的粘膜下層剥離術における後出血抑制効果の検証を目的としたボノプラザンとプロトンポンプ阻害剤の多施設比較試験）
論文審査委員	（主査）教授 玉野正也 （副査）教授 藤田朋恵 教授 石田和之

論文内容の要旨

【背景】

胃内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic submucosal dissection : ESD）は世界で拡く実施されている早期胃癌に対する内視鏡治療である。ESD後の重大な偶発症の一つに後出血がある。後出血とは、ESD後に生じる人工的な胃潰瘍から遅発性出血を来すことである。後出血を減らすため、プロトンポンプ阻害剤（Proton pump inhibitor : PPI）が投与されてきた。PPIは後出血を11%まで減少させることが無作為化比較試験で実証されたが、この効果はまだ十分とは言えず、特に抗血栓剤を服用している高リスク患者では20-30%の高い後出血率を伴う。

新規に導入された経口カリウムイオン競合型酸抑制剤であるボノプラザンは、2014年に日本で使用が開始された。本剤は従来のPPIよりも強力で即効性があり、持続性のある酸抑制剤である。いくつかの研究では、ESD後の潰瘍治癒率において、PPIに対するボノプラザンの優位性が報告されている。しかし、ESD後の後出血の低減に関するボノプラザンの効果に関するエビデンスは十分ではない。

【目的】

胃ESD後の出血率をボノプラザンとPPIで比較し、ボノプラザンの後出血抑制効果を検証する。

【対象と方法】

本研究は日本のDPC（Diagnosis Procedure Combination）データベースを用いて行われた多施設後方視的研究である。データはボノプラザンが導入された2014年1月から2018年12月まで収集され

た。本研究は聖路加国際病院研究倫理委員会の承認を得て、指針に従って行われた。

ESDはリンパ節転移のリスクが極めて低い早期胃癌に対して実施された。ボノプラザンとPPIの重複例、複数の酸抑制剤の服用、解析に関連するデータ欠損がある患者は除外し、ボノプラザン群とPPI群に層別した。

ESD後の管理として、2日間（術後0～1日目）は絶食期間とされ、オメプラゾール（20mg）を投与した。術後2日目の食事開始に際してボノプラザン（20mg）もしくはPPIが経口投与された。PPIにはエソメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール、オメプラゾールが含まれた。後出血はESD後30日以内に出血を来し、内視鏡的止血術を必要とした症例と定義した。なお、ESD後の潰瘍は4週間以内に治癒するとの先行研究があったため、本研究の観察期間は30日とした。本研究の主要評価項目はESD後出血率、後出血による再入院率とした。副次評価項目は輸血率、遅発性穿孔に対する手術追加率、および死亡率とした。

必要なサンプルサイズはPPI使用下の後出血率が15.6%という既報データに基づき、ボノプラザン下の後出血率を7.8%と仮定し、各群265症例以上が必要と判断した。

11項目の患者関連因子を調整し、最近接法を用いて両群間で1：1の傾向スコア解析を行った。評価項目の解析はカイ二乗検定もしくはスチューデントのt検定で行われた。また多変量ロジスティック回帰分析およびCoxハザード回帰分析を行い、主要アウトカムに関連する独立因子を検討した。統計学的有意性は両側P値<0.05と定義した。

【結 果】

ボノプラザンもしくはPPIを投与された患者1254人で検討を行なった。後出血率はボノプラザン群で有意に低く（11.9%対17.2%、 $P=0.008$ ）、絶対リスク減少は5.3%（95%信頼区間、1.4～9.2）であった。後出血による再入院率（2.4%対4.1%、 $P=0.081$ ）、輸血率（2.1%対3.0%、 $P=0.15$ ）、遅発性穿孔による追加手術（0.5%対1.0%、 $P=0.32$ ）について両群間で統計学的有意な差はなかったが、ボノプラザン群で低かった。両群ともに死亡例は認めなかった。多変量ロジスティック回帰分析（オッズ比0.64、95%CI、0.47-0.85、 $P=0.002$ ）及びCox回帰分析（ハザード比0.64；95%CI、0.47-0.85； $P=0.002$ ）では、ボノプラザン群がPPI群に対して後出血率を有意に低下させることが示された。

【考 察】

先行研究では、ボノプラザンがESD後の潰瘍治癒に有効であることが報告されているが、後出血率の低減については報告がなかった。今回、より客観的で臨床的重要性の高い後出血を主要評価項目とし比較試験を行った。

ボノプラザンは、幅広いpH領域での安定性、最大血漿濃度に達するまでの時間が短い、胃酸分泌抑制効果が長時間持続するなど、PPIと比較していくつかの利点がある。さらに、ボノプラザンの薬物動態はCYP2C19多型の影響を受けない。

本研究結果では、後出血率はボノプラザン群の方がPPI群より低かった（リスク差5.3%）。この知見はボノプラザンがESD後の標準的酸抑制剤として望ましいことを示唆している。本研究における後出血率はいくつかの既報（5.6%～11.2%）よりも高かった（14.5%）。これは高い抗血栓薬の投与率

(21.4%)に加え、高齢、NSAID使用、合併症などの潰瘍治癒に影響を及ぼす患者因子の割合が本研究対象患者で高かったことが関係していると考えられた。

多変量解析では、後出血の独立因子として、胃前庭部病変、低用量アスピリンの使用、抗血栓薬の使用、チャールソン併存疾患指数 ≥ 2 が挙げられた。胃前庭部病変は、活発な蠕動運動と胆汁逆流の影響で後出血率が高いと考えられた。また、チャールソン併存疾患指数(≥ 2)は、併存疾患による血管素因や潰瘍治癒に関連する全身状態に関係している可能性があると考えられた。

本研究は後方視的研究デザインであるため、未測定の変数因子が影響を与えた可能性がある。また、使用したDPCデータベースには内視鏡医の熟練度、早期胃癌の肉眼形態や病理所見に関する情報は含まれていなかった。これらの限界はあるものの、本研究はESD後出血に対するボノプラザンの優位性を検証するために行われた、必要サンプル数を満たした初めての比較試験研究だった。

【結 論】

ボノプラザンがPPIに対しESD後出血を低下させることが示唆された。ボノプラザンは、胃癌に対するESD後の標準的な治療法として使用できる可能性がある。本研究結果の妥当性を示すには、さらなる無作為化前向き研究が必要と考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic submucosal dissection : ESD) は世界で広く実施されている内視鏡治療である。ESD後の重大な偶発症の一つに治療後潰瘍からの後出血がある。先行研究では、ESD後の潰瘍治癒率において、プロトンポンプ阻害剤 (Proton pump inhibitor : PPI) に対するボノプラザンの優位性が報告されているが、同薬剤の後出血率低減への効果についてはこれまで報告がなかった。申請論文では、臨床的重要性の高い後出血を主要評価項目とし、後方視的に比較検討を行っている。結果として以下の3点が示された：1) 後出血率はボノプラザン群で有意に低かった (11.9%対17.2%、 $P=0.008$ 、絶対リスク減少5.3%)。2) 再入院率 (2.4%対4.1%、 $P=0.081$)、輸血率 (2.1%対3.0%、 $P=0.15$)、遅発性穿孔による追加手術 (0.5%対1.0%、 $P=0.32$) について両群間で統計学的有意な差はなかったが、ボノプラザン群で低かった。3) Cox回帰分析では、PPI投与、胃前庭部病変、低用量アスピリンの使用、抗血栓薬の使用、チャールソン併存疾患指数 ≥ 2 が後出血の独立因子として挙げられた。以上より、ボノプラザンはPPIと比較しESD後出血率を有意に低減させることが示唆されたことから、同薬剤は胃癌に対するESD後の標準的な治療法として使用できる可能性があると考えられた。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、全国9施設から集められた豊富なDPC (Diagnosis Procedure Combination) データを用いて、潰瘍治療薬であるボノプラザンとPPIによる後出血率を、プロペンシティスコアマッチングした上で群間比較している。解析に必要なデータが不足している症例は、予め研究対象から除外され、適切な症例数と対象群の設定、客観的な統計解析が行われており、本研究方法は妥当なもの

考える。

【研究結果の新奇性・独創性】

胃癌に対するESD後の潰瘍治癒率においては、これまでにPPIに対するボノプラザンの優位性が報告されてきたが、症例数が十分ではなく、後出血率を主要評価項目とした研究は行えていなかった。申請論文では、多施設の豊富なデータを用いて、必要症例数を満たした群間比較からボノプラザンによる後出血率低減を初めて明らかにしている。また、ボノプラザンの薬理作用に言及するとともに、抗血栓薬の有無における副解析も行っている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を適切な対象群の設定の下、確立された統計解析を用いて、主要評価項目を比較している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、消化器病学、薬理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、ESD後の重大な偶発症の一つである後出血に関して、2014年から新規導入されたボノプラザンとそれまで広く使用されていたPPIとの比較を試みている。その結果、後出血抑制効果に関するボノプラザンの優位性を明らかにしている。これは、ESD後の標準的薬剤治療を考慮する上で大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。また、後出血に関与する他の独立因子も同定しており、高リスク患者群の選別にも寄与している。

【申請者の研究能力】

申請者は、消化器学や疫学、統計学の理論を学び実践した上で、仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Gastrointestinal Endoscopy

(95 : 72-79. 2022)