



Comparison of effect of an increased dosage of vonoprazan versus vonoprazan plus lafutidine on gastric acid inhibition and serum gastrin

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 崇弘 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003831

博士 (医学) 鈴木 崇弘

論文題目

Comparison of effect of an increased dosage of vonoprazan versus vonoprazan plus
lafutidine on gastric acid inhibition and serum gastrin

(胃酸抑制および血清ガストリンに対するボノプラザンの用量増加とボノプラザン・ラフチジン併用効果の比較)

論文の内容の要旨

[はじめに]

逆流性食道炎や非ステロイド系抗炎症薬による胃十二指腸粘膜障害などの酸関連疾患に対し、プロトンポンプ阻害薬(PPI)による胃酸分泌抑制が有効である。しかしながら、PPI では夜間の酸分泌抑制が不十分(Nocturnal acid breakthrough: NAB)となり得ることが知られている。治療用量であるボノプラザン(VPZ)1 日 20 mg は十分な酸分泌抑制効果が得られるが、高ガストリン血症を伴うことが多く、懸念点となっている。維持用量として VPZ は 1 日 10 mg に減量することとされているが、減量すると症状が再燃してしまうことがあり、NAB に対しても十分量かどうかはわかっていない。

ここで、H₂ 受容体拮抗薬(H₂RA)であるラフチジン(LAF)は、ファモチジンより胃酸分泌抑制能が強力で、PPI と併用することで NAB を抑制すると知られている。ソマトスタチンの分泌を促進することが知られ、それにより高ガストリン血症を来さないとされている。

VPZ と LAF の併用による胃酸分泌抑制能および血清ガストリン値に与える影響については知られていない。そこで、VPZ 10 mg に LAF 10 mg を併用することの、胃酸分泌抑制能上乗せ効果の有無および血清ガストリン値に与える影響について検討した。

[対象ならびに方法]

本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会(承認番号: 16-058)の承認を得て実施した。2016 年 7 月～9 月にかけて、15 名の健常人ボランティアをリクルートした。既往歴あり、喫煙者、*Helicobacter pylori* 感染者、胃粘膜萎縮のある方、常用薬のある方は除外した。全員が除外基準に抵触しなかった。①VPZ 20 mg、②VPZ 10 mg + LAF 10 mg、③VPZ 10 mg、以上 3 種のレジメンをランダム化クロスオーバー試験にて、7 日間内服時の 24 時間胃内 pH モニタリングを行い、胃内 pH と血清ガストリン値を比較した。各レジメンの間隔は 2 週間以上空けた。すべてのレジメンを完了したのは 13 名であった。

[結果]

①、②、③でそれぞれ、pH 4 以上時間割合(range) は 99 (95-100) %、88 (76-93) %、82 (47-88) %。夜間(22 時～8 時)の pH 4 以上時間割合は 100 (100-100) %、100

(95-100) %、94 (29-100) %。NAB が起きた割合は 0%、8%、38%。内服 7 日目の血清ガストリントラフ値は 504 (400-812) pg/ml、323 (196-521) pg/ml、420 (173-508) pg/ml であった。VPZ と LAF の併用群は VPZ 10 mg 単独群に比べ有意に高い pH が得られ、VPZ 20 mg 群と NAB の割合に有意差を認めなかった。なおかつガストリン値は VPZ 10 mg 単独と有意な差はなく、むしろ下がる傾向が見られた。

[考察]

VPZ 10 mg に LAF を併用すると、胃酸分泌抑制能を向上させつつ、血清ガストリン値は上昇させないことが認められた。高ガストリン血症はカルチノイドや胃がん、大腸がんのリスクとされ、高ガストリン血症は胃酸分泌抑制剤の懸念の一つとされている。また H2RA の併用は NAB 対策の一つとされているが、LAF 以外の H2RA は高ガストリン血症を来すと報告されている。ただし、LAF だけはソマトスタチン分泌促進を介することで高ガストリン血症を来さないことが報告されており、今回はその機構が関与していると考えられる。今後 VPZ 起因性高ガストリン血症に伴う腫瘍発生などを予防する目的で、VPZ 10 mg 抵抗性逆流性食道炎への LAF 10 mg 追加が、VPZ 20 mg 増量に代わる選択肢として挙げられるのではないかと考える。

本研究の限界として、対象が *H. pylori* 未感染で逆流性食道炎のない健常人であること、被験者数が少数であること、長期の経過をみていないこと、ガストリンの日内変動を追っていないこと、ソマトスタチン動態の評価をしていないことが挙げられる。

[結論]

VPZ 20 mg は十分な酸分泌抑制能を有するが、血清ガストリン高値を伴う。VPZ 10 mg は酸分泌抑制能が一部十分ではないことが認められた。VPZ 10 mg と LAF 10 mg の併用にて、VPZ 10 mg よりも有意に強い酸分泌抑制能と NAB 率の減少を、血清ガストリン値の上昇なく得られることが示された。VPZ 20 mg の酸分泌抑制能に及ばないが、維持療法の選択肢としてより安全で有用であると考えられた。