



Rabeprazole reduces the recurrence risk of peptic ulcers associated with low-dose aspirin in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease: a prospective...

佐貫, 毅

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2012-08-08

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙3194

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003194>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(論文博士関係)

学位論文の内容要旨

Rabeprazole reduces the recurrence risk of peptic ulcers associated with low-dose aspirin in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease : a prospective randomized active-controlled trial

ラベプラゾールは心血管および脳血管患者における低用量アスピリン起因性消化性潰瘍の再発を抑制する：前向きランダム化比較試験

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科医科学専攻 東 健 教授)

佐 貫 毅

論文要旨 SUMMARY

Background and Aim

近年、心血管疾患または脳血管疾患に対する一次・二次予防目的で、多くの患者が低用量アスピリン(LDA)を使用しているが、LDA 長期投与により上部消化管粘膜障害、胃腸症状などを生じることが知られている。中でも消化性潰瘍は出血や穿孔など重大な結果をもたらすこともあり、これら合併症による LDA 投与中止を余儀なくされた場合は致死的な血管イベントを生じることがある。LDA 関連消化性潰瘍の危険因子として、消化性潰瘍既往のある患者、他の非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) の併用、抗血小板剤や抗凝固剤の併用、高齢者、H.pylori 菌の存在などが報告されている。実臨床現場では、このような上部消化管粘膜障害の発生を抑制する手段として、攻撃因子抑制薬(酸中和薬、抗コリン剤、H2 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬)または粘膜防御薬などの抗潰瘍薬の併用、プロスタグランジン E1 製剤の併用などが行われているが、どの再発抑制療法が効果的であるか本邦では明確でなかった。今回の試験で、LDA 長期投与に関連した消化性潰瘍、逆流性食道炎、自覚症状などに対し、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) である rabeprazole の予防改善効果を明らかにすることを目的とした。

Methods

研究デザイン

第Ⅲ相一前向きランダム化比較試験で、2008 年 8 月～2010 年 7 月の期間、全国 28 施設において実施した医師主導型・多施設共同研究である。

主な適格基準

下記の全てを満たすもの。

- ・ 心血管疾患または脳血管疾患管理目的で LDA 長期投与を受けている患者。
- ・ 内視鏡検査で、胃潰瘍または十二指腸潰瘍の既往が確認された患者。
- ・ 登録前 2 週間以内の上部消化管内視鏡検査で活動性潰瘍が確認されない。
- ・ 本人の参加同意を文書で得られた患者

主な除外基準

心血管または脳血管疾患急性期患者、副腎皮質ホルモン内服患者、NSAIDs を 1 週間以上併用した患者、重篤な肝疾患・腎疾患を有する患者などは除外した。

登録・割付・目標症例数

登録は Web 上で行い、以下の 3 群 (①~③) にランダム化し、均等に割り付けた。

目標症例数は、各群 95 例=合計 285 例とした。

観察期間は各群とも 12 週間とした。

- ① Rabeprazole 10 mg 群 (国内常用量) × 12 週間
- ② Rabeprazole 20 mg 群 (国内高用量) × 12 週間
- ③ Gefarnate 100 mg 群 (粘膜防御薬) × 12 週間 (実薬対照)

評価方法

- (1) 内視鏡による潰瘍再発、粘膜障害の評価
 - ・登録前および 12 週間後 に実施した。
- (2) 臨床的評価 (自覚症状、QOL 尺度、血液検査、有害事象の有無)
 - ・登録前、4 週間後、8 週間後、12 週間後に下記を用いて実施した。
 - 症例報告書 (CRF)
 - 上部消化管症状スケール (GSRS)
 - 逆流性食道炎症状頻度スケール (FSSG)
 - 健康関連 QOL 尺度 (SF-8)

主要評価項目

- 12 週間の観察期間内に内視鏡検査で確認した胃潰瘍または十二指腸潰瘍再発
 - ・潰瘍再発の有無、潰瘍のサイズ、潰瘍再発部位は、3 名の委員で構成される「内視鏡評価委員会」で盲検的に判定した。
 - ・3 mm 以上の上皮欠損を「潰瘍」と定義した。

副次的評価項目

胃または十二指腸粘膜障害スコア (改訂 Lanza スコア)	検査実施医の評価
逆流性食道炎 (ロサンゼルス分類)	検査実施医の評価
自覚症状や QOL の推移	質問票での評価
有害事象の発生状況	

得られた結果は、それぞれに適切な統計学的検定を行った。

Result

① 試験の流れ

280 人が登録した。このうち初回内視鏡で活動性潰瘍ありと認定されるなど 19 人が除外され、Full Analysis Set (FAS) は 261 人となった。また同意撤回、有害事象での試験中止、初回内視鏡の期間逸脱、禁止併用薬の内服などで 38 人が除外され、Per Protocol Set (PPS) は 223 人となった。

② Baseline Characteristics

患者の平均年齢は 73.0 歳で、71% が男性であった。57% が心血管疾患で、46% が脳血管疾患で LDA を長期内服していた。46% の患者で H.Pylori 菌陰性であった。Baseline Characteristics に関し、3 群間に有意差はなかった。

③ 胃・十二指腸潰瘍再発率

12 週間の試験期間内に発生した累積再発率 (FAS) は、ラベプラゾール 10mg 群で 7.4% (6 例)、ラベプラゾール 20 mg 群で 3.7% (3 例)、ゲファルナート群で 26.7% (20 例) であった。ラベプラゾール群 (10mg 群と 20mg 群を併せた群) とゲファルナート群の間には、統計学的有意差を認めた (5.5% vs. 26.7%; hazard ratio (95%CI) 0.179 (0.082-0.394); $p < 0.0001$)。PPS においても同様の結果が得られた (6.0% vs. 28.5%; hazard ratio (95%CI) 0.200 (0.081-0.495); $p < 0.0005$)。ただしラベプラゾール 20 mg 群と同 10 mg 群との間の累積再発率に統計学的有意差は見られなかったが、20 mg のほうが少ない傾向であった。潰瘍のサイズは、ゲファルナート群で有意に大きかった。

④ 胃・十二指腸粘膜障害

胃および十二指腸の粘膜障害 (modified Lanza score 1 点以上) は、ゲファルナート群で有意に多かった (FAS 解析: ラベプラゾール群 vs. ゲファルナート群; 胃病変 33.5% vs. 62.4%, $p < 0.0001$; 十二指腸病変 5.7% vs. 24.7%, $p < 0.0001$)。

⑤ 逆流性食道炎

12 週後における逆流性食道炎の有病率は、ラベプラゾール群はゲファルナート群より有意に低かった (5.8% vs. 19.4%, $p < 0.0001$)。

⑥ 自覚症状と QOL

登録前に症状を有していた患者の 12 週後における症状改善率 (ラベプラゾール群 53.6% vs. ゲファルナート群 25.0%, $p = 0.017$)、および登録前に無症状であった患者の 12 週後における症状出現率 (ラベプラゾール群 9.2% vs. ゲファルナート群 28.3%, $p = 0.0026$) において、有意差を認めた。QOL スコアについては、有意差を認めなかつ

た。

⑦ 単変量および多変量解析

単変量解析を基にした多変量解析では潰瘍再発に与える因子として、ラベプラゾール群がゲファルナート群より有意に優れていた(ハザード比:0.173, 95% CI 0.075-0.401, $p < 0.0001$)が、H.Pylori感染の有無を含めその他の因子に有意差は認めなかった。

⑧ 有害事象

約27%で有害事象が見られたが、大半は症状に関するものであった。10例に重大有害事象を認めたが、効果安全性評価委員会においていずれも試験薬との関連は否定された。

Discussion

長期LDA内服患者の消化性潰瘍再発に対するプロトンポンプ阻害剤の有用性を示した論文はいくつか存在するが、当論文は日本人患者に対するラベプラゾールの有用性をしめした初めての論文である。

当論文では、ゲファルナートと比較したラベプラゾールの潰瘍再発低減効果は82.1%であり、これは既報告されている同様の論文と近い値であった。また潰瘍のサイズ、粘膜障害の程度、逆流性食道炎の有病率もラベプラゾール群は有意に優れていた。H.Pylori菌は潰瘍再発に寄与するという報告もあるが、当試験では寄与が認められなかった。LDA潰瘍は胃酸濃度に依存するとの報告もあることから、H.Pylori菌による胃粘膜萎縮で胃酸分泌が減少していることも推測される。

当試験では、約1/3近い患者が胃腸症状を有していた。ラベプラゾールは胸焼けや腹満感を有意に改善した。LDA内服後の自覚症状出現による不意な内服自己中断がみられることから、症状改善は重要なことである。QOLについては有意差がなかったが、この結果は既報告と同様であった。

ラベプラゾール群間で潰瘍再発率などに有意差はなかったが、10mg群に比し20mg群では再発率も低く、粘膜障害スコア、潰瘍サイズも小さい傾向にあった。

当試験の限界は、実薬対照であるので患者および担当医にbiasが入った可能性があったこと、また観察期間が12週間と短いことであった。

COI開示 : 本臨床研究に対し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第2109号	氏 名	佐貫 毅
論文題目 Title of Dissertation	Rabeprazole reduces the recurrence risk of peptic ulcers associated with low-dose aspirin in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease: a prospective randomized active-controlled trial. ラベプラゾールは心血管および脳血管患者における低用量アスピリン起因性消化性潰瘍の再発を抑制する：前向きランダム化比較試験		
審査委員 Examiner	主 査 秋田 穂東 Chief Examiner 副 査 西尾 久英 Vice-examiner 副 査 山合 完哉 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

近年、心血管疾患または脳血管疾患に対する一次・二次予防目的で、多くの患者に低用量アスピリン（LDA）が使用されているが、LDA長期投与により上部消化管粘膜障害、胃腸症状などを生じることが知られている。とくに消化性潰瘍既往のある患者はその発症率が高いとされている。本研究は、LDA長期投与に関連した消化性潰瘍、逆流性食道炎、自覚症状などに対し、PPIであるラベプラゾールの予防改善効果を明らかにすることを目的とした。

当試験は第Ⅲ相－前向き比較、医師主導型・多施設共同研究である。対象は消化性潰瘍の既往を有し、心血管または脳血管疾患予防目的で長期的にLDAを内服している患者である。適応基準および除外基準を満たした患者を、Web上で以下の3群（ラベプラゾール群10mg群、ラベプラゾール群20mg群、controlとしてゲファルナート群100mg群）に無作為割付した。

280人を登録したが、主な解析対象であるFull Analysis Set（FAS）は261人、またPer Protocol Set（PPS）は223人となった。登録時患者背景は、3群間に有意差はなかった。12週間の試験期間内に発生した累積再発率（FAS）は、ラベプラゾール10mg群で7.4%（6例）、ラベプラゾール20mg群で3.7%（3例）、ゲファルナート群で26.7%（20例）であった。ラベプラゾール群（10mg群と20mg群を併せた群）とゲファルナート群の間には、統計学的有意差を認めた（5.5% vs. 26.7%；hazard ratio（95%CI）0.179（0.082-0.394）； $p<0.0001$ ）。ラベプラゾール20mg群と同10mg群との間の累積再発率に統計学的有意差は見られなかったが、20mgのほうが少ない傾向を示した。潰瘍のサイズはゲファルナート群で有意に大きかった。胃および十二指腸の粘膜障害（MLS \geq 1）は、ゲファルナート群で有意に多かった（ラベプラゾール群 vs. ゲファルナート群；胃病変 33.5% vs. 62.4%， $p<0.0001$ ；十二指腸病変 5.7% vs. 24.7%， $p<0.0001$ ）。12週後における逆流性食道炎の有病率は、ラベプラゾール群はゲファルナート群より有意に低かった（5.8% vs. 19.4%， $p<0.0001$ ）。登録前に症状を有していた患者の12週後における症状改善率（ラベプラゾール群 53.6% vs. ゲファルナート群 25.0%， $p=0.017$ ）、および登録前に無症状であった患者の12週後における症状出現率（ラベプラゾール群 9.2% vs. ゲファルナート群 28.3%， $p=0.0026$ ）において、有意差を認めた。QOLスコアについては、有意差を認めなかった。多変量解析では潰瘍再発に与える因子として、ラベプラゾール群がゲファルナート群より有意に優れていた（ハザード比：0.173，95% CI 0.075-0.401， $p<0.0001$ ）が、*H. Pylori*感染の有無を含めその他の因子に有意差は認めなかった。約27%で有害事象が見られたが、大半は症状に関するものであった。

長期LDA内服患者の消化性潰瘍再発に対するPPIの有用性を示した論文はいくつか存在するが、本試験は日本人患者に対するラベプラゾールの有用性を示した初めての研究である。本試験でゲファルナートと比較したラベプラゾールの潰瘍再発低減効果は82.1%であり、これは既報告されている同様の試験と近い値であった。また潰瘍のサイズ、粘膜障害の程度、逆流性食道炎の有病率への効果もラベプラゾール群が有意に優れていた。*H. Pylori*菌はLDAによる潰瘍再発に寄与するという報告もあるが、当試験では寄与が認められなかった。

当試験では、約1/3近い患者が胃腸症状を有していた。ラベプラゾールは胸焼けや腹満感を有意に改善した。QOLについては有意差がなかったが、この結果は既報告と同様であった。安全性についても、ラベプラゾールに関連した重篤な有害事象はなく、忍容性に優れていた。

本研究は、LDA関連消化性潰瘍予防に対するラベプラゾールの有用性を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかったラベプラゾールについて重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。