

2024年2月15日

東京大学

公益財団法人 朝日生命成人病研究所

過度の胃酸抑制は胃癌発生を助長する？

——胃酸分泌抑制薬の功罪——

発表のポイント

- ◆1,000万人以上の大規模レセプトデータから抽出した54,000人あまりのピロリ菌除菌後の患者集団の解析を行い、カリウムイオン競合型アシッドブロッカーを長期内服していた群はヒスタミンH2受容体拮抗薬の内服群と比較して胃癌発症リスクが高まることを報告しました。
- ◆世界に先駆けて日本で発売開始されたカリウムイオン競合型アシッドブロッカーは、その強い酸分泌抑制作用により逆流性食道炎を含めた上部消化管諸症状に対して長期処方が散見されますが、本薬剤と胃癌リスクの関連を検証した大規模スタディとしては世界で初めてのものとなります。
- ◆これまでピロリ菌除菌後に発生する胃癌と酸分泌抑制薬、特にプロトンポンプ阻害薬との関連の報告が散見されていましたが、同様の傾向が新たな酸分泌抑制薬であるカリウムイオン競合型アシッドブロッカーでも認められたことになり、今後ピロリ菌除菌後患者に対する処方・内服期間の適正化や内視鏡サーベイランスの徹底が必要になる可能性があります。



カリウムイオン競合型アシッドブロッカーとピロリ菌除菌後胃癌の関連

概要

東京大学医学部附属病院 消化器内科 新井絢也 医師、新倉量太 医師、早河翼 講師、藤城光弘 教授と、東京大学大学院医学系研究科 ヘルスサービスリサーチ講座 宮脇敦士 特任講師、公益財団法人 朝日生命成人病研究所 春日雅人 所長らによる研究グループは、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（以下、PCAB）（注1）使用がピロリ菌除菌後に発症する胃癌のリスクを高めることを明らかにしました。

本研究では大規模レセプトデータを用いた population based study により（図 1）、ピロリ菌除菌後の患者集団において、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬（以下、H2RA）（注 2）内服群と比較して PCAB 内服群の方が胃癌発症リスクが高いことを世界で初めて示しました。

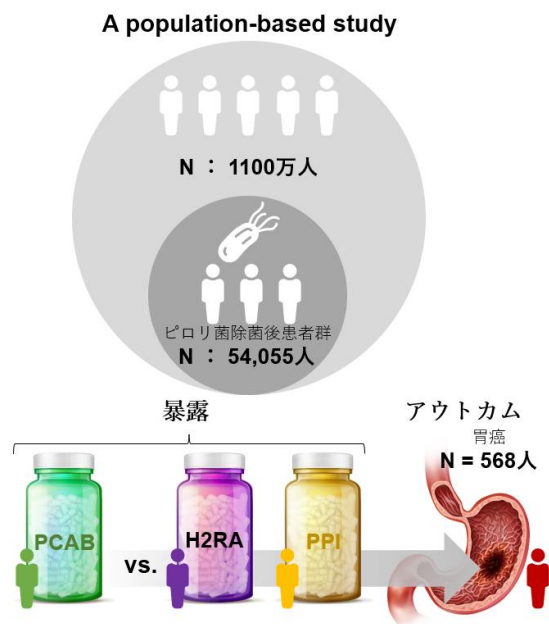


図 1：研究デザイン

国内全体の 10%程度をカバーする大規模レセプトデータを用いた population based study

先行研究では、もう一つの主要な酸分泌抑制薬であるプロトンポンプ阻害薬（PPI）（注 3）とピロリ菌除菌後胃癌との関連が報告されてきましたが、今回新しい酸分泌抑制薬である PCAB においても同様の関連が存在することを示した点に関して新規性があり、この研究成果は今後の酸分泌抑制薬使用期間・内視鏡検査間隔の適正化やピロリ菌除菌後胃癌のリスク層別化に役立つことが期待されます。

発表内容

胃癌の主な原因はヘリコバクター・ピロリ菌の慢性感染であり、ピロリ菌を除菌することにより胃癌発生を一定程度予防できると考えられています。しかしながら、ピロリ菌除菌後の患者の中にも経過とともに胃癌が発生することがあり、除菌後胃癌発生の原因や危険因子に関する研究が進められています。

胃酸分泌抑制剤は逆流性食道炎やその他の上部消化管症状に対して日常によく使用される薬剤です。これまでの先行研究では、胃酸分泌抑制剤の中の PPI を長期内服することによってピロリ菌除菌後胃癌のリスクが上昇するという報告が散見されていました。PCAB 内服に関しては欧米諸国では使用年数が浅く不明な点が多くありました。日本で世界に先駆けて販売/使用されてきた PCAB は PPI とは異なる機序で胃酸を強力に抑制する薬剤で、逆流性食道炎の治療に極めて有効です。この度、本研究チームは PCAB の一種であるボノプラザンに着目して、ピロリ菌除菌後胃癌のリスクとの関連を解析しました。

1, 100 万人規模の大規模レセプトデータより、54, 055 人のピロリ菌除菌後患者を抽出し、PCAB 内服群に対して、H2RA 内服群、PPI 内服群とプロペンシティスコアを用いてマッチング（注 4）を行い、ピロリ菌除菌後の胃癌発症リスク（新規の胃癌病名で定義）を比較しました。既報も

参考にして、今回用いたデータベースでは観察不能な交絡因子、患者背景、背景胃粘膜の状態を揃えるために、胃癌リスクと関連しないとされている H2RA 内服群を対照群としました。

5 年経過後の胃癌累積発症率は PCAB 使用者で 2.36%、H2RA 使用者で 1.22% でした。生存時間分析を行ったところ、PCAB 内服群は H2RA 内服群と比較すると、除菌後胃癌発症リスクが有意に上昇しており（ハザード比（注 5）：1.92）、用量・期間依存性も示されました。

一方 PCAB 内服群と PPI 内服群を比較すると、除菌後胃癌発症リスクに有意差はなく（ハザード比：0.88）、両薬剤は同等の胃癌発症リスクを有すると考えられました。（図 2）

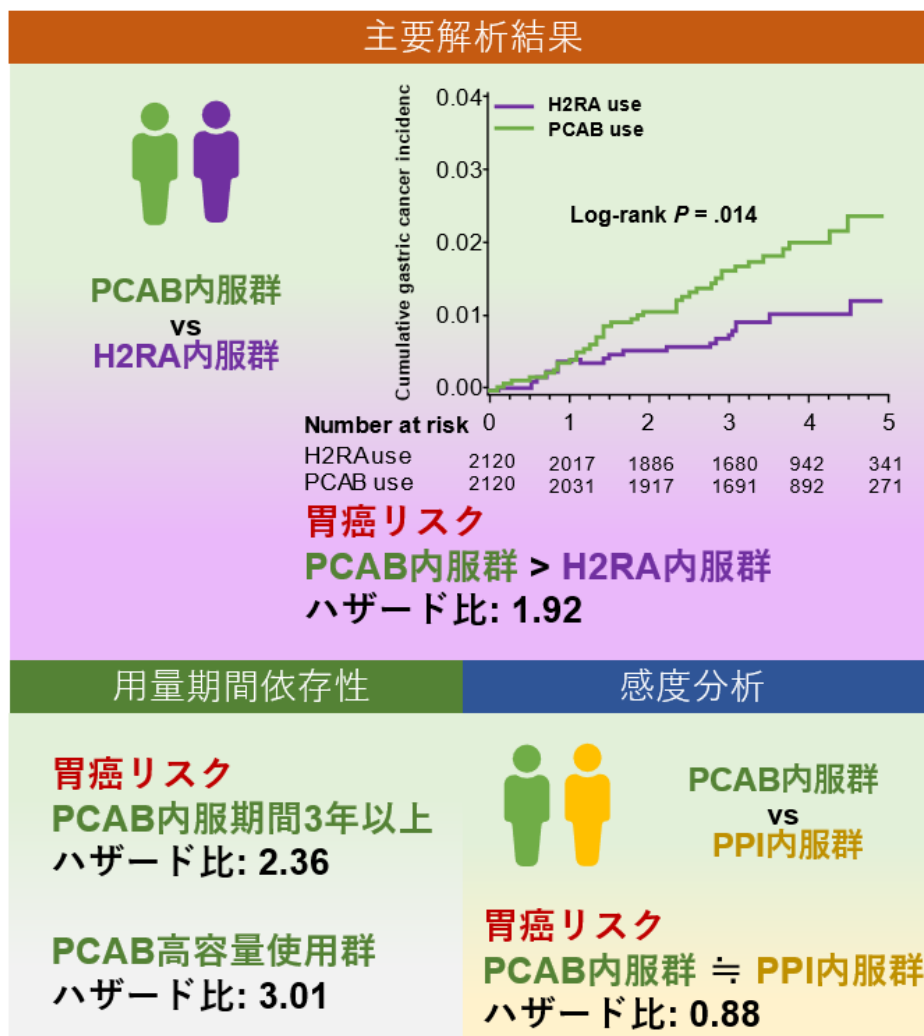


図 2：酸分泌抑制薬とピロリ菌除菌後胃癌の関係

PCAB 内服群では H2RA 内服群と比較して用量期間依存的にピロリ菌除菌後胃癌のリスクが高かったが、PPI 内服群とは同等であった。

今回の大規模レセプトデータを用いた population based study により、PCAB 内服は PPI 内服と同様にピロリ菌除菌後の胃癌発生リスクを上昇させる可能性が考えられます。国内でも PCAB 服用患者は増加傾向ですが、近年欧米諸国でも PCAB が逆流性食道炎諸症状に対して使用されはじめており、PCAB を長期処方される患者は世界中でさらに増加することが予想されます。今後、PCAB の長期使用のリスクに関して、国際的なより大規模の検討がなされることが期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学

医学部附属病院 消化器内科

新井 絢也 届出研究員

兼：公益財団法人 朝日生命成人病研究所 消化器科 主任研究員

新倉 量太 病院診療医

兼：東京医科大学 消化器内視鏡学講座 准教授

医学部

早河 翼 講師

兼：東京大学医学部附属病院 消化器内科

大学院医学系研究科 消化器内科学

藤城 光弘 教授

兼：東京大学医学部附属病院 消化器内科 科長

大学院医学系研究科 ヘルスサービスリサーチ講座

宮脇 敦士 特任講師

公益財団法人 朝日生命成人病研究所

春日 雅人 所長

論文情報

雑誌名：Clinical Gastroenterology and Hepatology

題名：Association between Vonoprazan and the risk of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication

著者名：Junya Arai, Atsushi Miyawaki, Tomonori Aoki, Ryota Niikura*, Yoku Hayakawa*, Hiroaki Fujiwara, Sozaburo Ihara, Mitsuhiro Fujishiro, Masato Kasuga
(*：責任著者)

DOI：10.1016/j.cgh.2024.01.037

URL：<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.01.037>

研究助成

本研究は、大和証券財団「調査研究助成」、科研費（課題番号：23H02744、23K07448）の支援により実施されました。

用語解説

（注1）カリウムイオン競合型アシッドブロッカー

胃壁細胞の酸分泌機能の最終段階にあたるプロトンポンプ（H/K-ATPase）では、カリウムイオンを取り込むと同時に胃酸を分泌しますが、このカリウムイオン取り込みを阻害することで、胃酸分泌を強力に抑える薬剤。

（注2）ヒスタミン H2 受容体拮抗薬

胃壁細胞に存在し胃酸分泌を促進するヒスタミン H2 受容体を競合的に拮抗することで、胃酸分泌を抑える薬剤。

(注3) プロトンポンプ阻害薬

胃壁細胞のプロトンポンプの SH 基に不可逆的に結合して、プロトンポンプの酵素活性を阻害し、胃酸分泌を強力に抑える薬剤。

(注4) プロペンシティスコアマッチング

観察研究において、暴露因子（今回の研究では PCAB の処方）と結果変数（同、胃癌の発症）の間の交絡因子によるバイアスを小さくするために、傾向スコアと呼ばれる暴露に割り当てられる確率値を推定し、傾向スコアが近い群同士をマッチングする手法。

(注5) ハザード比

基準の時点からイベント（今回の研究では胃癌の発症）が発生するまでの経過時間を解析する生存時間分析という統計的手法において算出される、ある時点から見たその後のイベントの発生率を 2 群（暴露群と対照群）で比較したもの。1 より大きい場合は対照群よりもリスクが大きく、1 に近いとリスクは小さい。

問合せ先

（研究内容については発表者にお問合せください）

東京大学医学部附属病院 消化器内科

届出研究員

公益財団法人 朝日生命成人病研究所 消化器科

主任研究員 新井 絢也（あらい じゅんや）

東京大学 医学部

（東京大学医学部附属病院 消化器内科）

講師 早河 翼（はやかわ よく）

〈広報担当者連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

公益財団法人 朝日生命成人病研究所 財団事務局

担当：貴堂 賢哉

Tel : 03-3639-5501 E-mail : k-kidou@asahi-life.or.jp