

全国規模のデータベースを用いた酸分泌抑制薬と 胃癌発癌リスクの関連の検証

朝日生命成人病研究所付属医院
主任研究員 新井 絢也

はじめに

日本人の死因の第一位は癌であり、癌の中でも胃癌は死者数・罹患数ともに上位となっている。胃癌の主たる原因はピロリ菌感染とされ、慢性胃炎・腸上皮化生の変化を経て数十年の経過を経て癌化にいたる。そのため、ピロリ菌除菌により胃癌発癌を1/3程度に抑制できることが知られており、ピロリ菌感染を有する慢性胃炎患者に対してはピロリ菌除菌療法が行われている。

一方、ピロリ菌除菌後にも胃癌が発生することが知られており、近年問題となっている。ピロリ菌除菌後胃癌の原因は確定されていないが、いくつかの危険因子（年齢、男性、進行した腸上皮化生、喫煙など）が報告されてきた。

それに加え、胃酸分泌抑制薬が胃癌発癌のリスクを高めることを示唆する報告が近年相次いでいる。他国から全国規模データを用いた検討が相次いでおり、韓国からの報告では（Gut 2020）、プロトンポンプ阻害薬（以後PPIとする）を内服した群では、PPI非内服群と比較して有意に胃癌発癌リスクが上昇していた。（HR 2.22, 95% CI 1.05-4.67）。また、イギリスからの報告では（Gut 2021）、PPI内服群ではヒスタミンH2受容体拮抗薬（以後H2RAとする）と比較して45%胃癌発癌リスクを上げていた。こうした論文が消化器系トップジャーナルに次々と採択され、世界的な反響を呼んでいる。しかし胃癌大国である日本からの全国規模での報告は未だ無い。

胃酸分泌抑制薬は、これまでH2RAとPPIが広く使用されてきたが、日本では世界に先駆けてカリウムイオン競合型アシッドブロッカー（以後PCABとする）が数年前より使用可能となっている。PCABはPPIやH2RAと比較して、より強力に胃酸分泌を抑制することが知られており、難治性逆流性食道炎や消化性潰瘍に対する治療薬、さらにピロリ菌除菌薬として広く使われ始めているが、世界的に見て胃癌リスクを含む長期使用による影響はまだ検証されていない。

今回population-basedな大規模データベースを用いた、PCAB長期使用によるピロリ菌除菌後胃癌発癌リスクに対する影響を検証することを目指した。

結 果

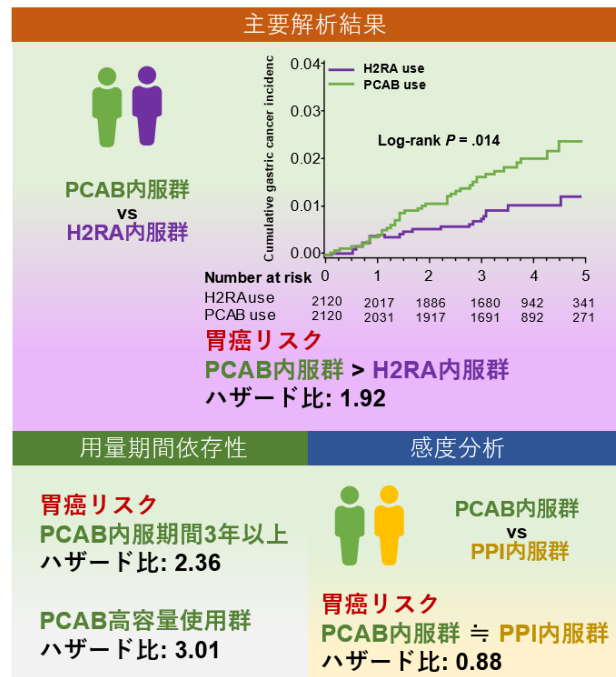
1,100万人規模の大規模レセプトデータより、54,055人のピロリ菌除菌後患者を抽出し、

PCAB内服群に対して、H2RA内服群、PPI内服群とプロペンシテイスコアを用いてマッチングを行い、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）

図



考察

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た。国内でもPCAB服用患者は増加傾向であるが、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る。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る。

要約

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るが、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

のとなった。

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る。

文 献

1. Arai J, Miyawaki A, Aoki T, Niikura R, Hayakawa Y, Fujiwara H, Ihara S, Fujishiro M, Kasuga M. Association Between Vonoprazan and the Risk of Gastric Cancer After *Helicobacter pylori* Eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jun;22 (6) :1217-1225.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2024.01.037. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38354970.
2. Arai J, Niikura R, Hayakawa Y, Aoki T, Yamada A, Kawai T, Fujishiro M. OLGIM staging and proton pump inhibitor use predict the risk of gastric cancer. *Gut*. 2022 May;71 (5) :1043-1044. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325551. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34344784.
3. Arai J, Niikura R, Hayakawa Y, Sato H, Kawahara T, Honda T, Hasatani K, Yoshida N, Nishida T, Sumiyoshi T, Kiyotoki S, Ikeya T, Arai M, Suzuki N, Tsuji Y, Yamada A, Koike K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent gastric cancer associated with the use of proton pump inhibitors after *Helicobacter pylori* eradication. *JGH Open*. 2021 Jun 5;5 (7) :770-777. doi: 10.1002/jgh3.12583. PMID: 34263071; PMCID: PMC8264245.