京都大学	博士（社会健康医学）	氏　名	出　口　尚　人
論文題目	Association between parental history of *Helicobacter pylori* treatment failure and treatment failure in the offspring （親のクラリスロマイシン３剤併用療法の不成功と子のクラリスロマイシン３剤併用療法の不成功との関連）		

（論文内容の要旨）

【背景】 *Helicobacter pylori*（*H. pylori*）は世界の約半数の人口が感染しており、胃・十二指腸潰瘍、胃癌、特発性血小板減少性紫斑病など様々な疾患の併発を引き起こす。世界的に *H. pylori* 除菌治療の主流はクラリスロマイシン（CAM）、プロトンポンプ阻害薬（PPI）およびアモキシシリンからなる CAM 3 剤併用療法であるが、 CAM 耐性菌の増加に伴う除菌成功率の低下が重要な問題となっている。*H. pylori* の感染経路は明らかではないが、主な感染時期は小児期までであること、母子と父子の菌の遺伝子が一致したとする報告があることから、家族内感染が有力である。また、除菌治療で併用される PPI の代謝は CYP2C19 多型の影響を受けるが、この多型は親から子に遺伝する。以上のことから、親子間の CAM 耐性菌の感染と CYP2C19 多型の遺伝を通して、親の除菌不成功がその子の除菌不成功のリスクとなる可能性がある。しかし、この関連を検討した報告はない。本研究の目的は、親の CAM 3 剤併用療法の不成功と子の CAM 3 剤併用療法の不成功との関連を検討することである。

【方法】本研究は、株式会社 JMDC が提供する健康保険組合由来の医科診療報酬データベースを利用した横断研究である。このデータは約 310 万人をカバーしており、企業の従業員とその家族で構成され、匿名化された個人 ID、家族 ID、年齢、性別、診断、医療サービス、処方薬などが含まれる。このうち、2005 年 1 月～2018 年 2 月に子自身とその親の両方が CAM 3 剤併用療法による一次治療を受けた患者を同定した。日本の保険制度で一次治療として認められているのは CAM 3 剤併用療法のみであり、また CAM 3 剤併用療法不成功の場合の二次治療として、メトロニダゾール 3 剤併用療法が認められている。これに基づいて、除菌不成功は、一次治療である CAM 3 剤併用療法の施行後に、二次治療であるメトロニダゾール 3 剤併用療法が施行された者と定義した。なお除菌成功は、一次治療施行後に二次治療が施行されなかった者と定義した。また親の除菌不成功は、父親あるいは母親どちらかの除菌不成功と定義し、親の除菌不成功群と成功群の 2 群に分けた。ロジスティック回帰分析で年齢・性別・糖尿病・消化性潰瘍を調整し、親の CAM 3 剤併用療法の不成功と子の CAM 3 剤併用療法の不成功の関連を表すオッズ比と 95% 信頼区間を求めた。

【結果】親が除菌治療を行った子は 404 人で、除菌不成功割合は 22.5%（91/404 人中）であった。その内訳は、親の除菌不成功群における子の除菌不成功割合は 32.5% （25 人/77 人中）、親の除菌成功群における子の除菌不成功割合は 20.2%（66 人/327 人中）であった。単変量解析のオッズ比は 1.90（95%信頼区間 1.10 - 3.29）、多変量解析のオッズ比は 1.93（95%信頼区間 1.10 - 3.39）であり、親の除菌不成功は子の除菌不成功と関連していた。

【結論】親の CAM 3 剤併用療法の不成功は、子の CAM 3 剤併用療法の不成功の危険因子であった。親の除菌結果を聴取することが除菌不成功のリスク判断の一助となる可能性が示唆された。本研究の限界として、除菌判定の結果がデータベースから直接得られなかったため、除菌不成功の者を一次治療後に二次治療が施行された者と定義したことが挙げられる。今後、より正確な除菌成功／不成功の分類に基づいて本研究の知見を検証すべきであるが、親の除菌不成功とその子の除菌不成功の関連性について初めてエビデンスを創出できたものと考える。

（論文審査の結果の要旨）

本研究は、*Helicobacter pylori* 除菌不成功の危険因子として知られるクラリスロマイシン（CAM）耐性が親子間で受け継がれる可能性に着目し、親の CAM 3 剤併用療法の不成功とその子の CAM 3 剤併用療法の不成功との関連を検討した。

健康保険組合由来のレセプトデータを用いて、CAM 3 剤併用療法による一次治療を受けた子のうち、親も同治療を受けた 404 人を対象とした。子の除菌不成功は、一次治療である CAM 3 剤併用療法の処方後に二次治療であるメトロニダゾール 3 剤併用療法の処方がある者と定義した。また、親の除菌不成功は、父親または母親どちらかの除菌不成功と定義した。

子の除菌不成功割合は、親の除菌不成功群で 32.5% （25 人/77 人）、親の除菌成功群で 20.2%（66 人/327 人）であった。単変量解析のオッズ比は 1.90（95%信頼区間 1.10 - 3.29）、多変量解析のオッズ比は 1.93（95%信頼区間 1.10 - 3.39）であり、親の除菌不成功がその子の除菌不成功と関連していた。したがって、親の除菌結果を評価することは除菌不成功のリスク評価の一助となる可能性がある。

以上の研究は、これまで知られていなかった親の CAM 3 剤併用療法の不成功と子の CAM 3 剤併用療法の不成功との関連を明らかにし、*H.pylori* 除菌不成功を予測するための新たな方略の確立に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 社会健康医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 2 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降