

京都大学	博士（医学）	氏名	幾田 慧子
論文題目	Association of proton pump inhibitors and concomitant drugs with risk of acute kidney injury: a nested case-control study (プロトンポンプ阻害薬および併用薬の使用と急性腎障害発症リスクとの関連性：ネステッドケースコントロール研究)		
(論文内容の要旨) <p>【背景】プロトンポンプ阻害薬 (PPI) は、消化性潰瘍や逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の服用による胃腸障害の予防などを目的に幅広く用いられる医薬品である。近年、PPI の使用が急性腎障害 (AKI) の発症に影響を及ぼすことが示唆されている。PPI は NSAIDs や抗菌薬と併用することが多い医薬品であり、NSAIDs および抗菌薬もまた AKI 発症に影響を及ぼすことが指摘されている。先行研究において、PPI および NSAIDs の使用が及ぼす AKI 発症への影響が検討されている。しかし、各群の患者背景が不明であり、比較対照群が PPI および NSAIDs のいずれも使用していない患者群であるため、研究結果が医薬品の使用による影響を反映しているか不明瞭である。また PPI と抗菌薬の併用が AKI 発症に及ぼす影響を検討した研究は報告されていない。</p> <p>【目的】そこで本研究は、PPI 使用患者における NSAIDs または抗菌薬の併用が及ぼす AKI 発症への影響をネステッドケースコントロール研究により明らかにすることとした。</p> <p>【方法】株式会社 JMDC が保有する健康保険組合レセプトデータベースを用いて 2005 年 1 月から 2017 年 6 月までに PPI、NSAIDs および抗菌薬が処方されたことのある患者を研究対象とした。PPI の曝露は、投与終了日が AKI の診断日前 30 日以内である患者を「Current use」、31-90 日以内である患者を「Recent use」、91 日以上である患者を「Past use」と定義した。併用薬の曝露は、投与終了日が AKI 診断日前 30 日以内である患者を「使用あり」、31 日以上である患者を「使用なし」と定義した。アウトカムは ICD-10 コード N17x の診断記録がある AKI の発症とし、診断記録日を index date とした。条件付きロジスティック回帰分析を使用し、年齢、性別、観察期間、index date より過去 30 日前までに処方記録がある腎毒性のある医薬品、および index date より過去 6 ヶ月前までに診断記録がある併存疾患を共変量として調整した上で、オッズ比およびその 95%信頼区間を算出した。</p> <p>【結果】解析対象者は 219,082 名であった。AKI 発症について、PPI の Past use に対する Current use の調整オッズ比 (95%信頼区間) は 2.79 (2.06-3.79) であった。PPI 単独使用に対する併用薬使用の調整オッズ比 (95%信頼区間) は、PPI と NSAIDs の併用: 3.12 (1.84-5.37)、PPI とセファロsporin系抗菌薬の併用: 1.88 (1.02-3.47)、PPI とフルオロキノロン系抗菌薬の併用: 2.12 (1.12-4.95)、PPI とペニシリン系抗菌薬の併用: 0.83 (0.42-1.59)、PPI とマクロライド系抗菌薬の併用: 0.47 (0.21-0.96) であった。</p> <p>【結論】本研究より PPI の使用が AKI 発症に関連していることが示唆された。また PPI 使用患者において、NSAIDs、セファロsporin系抗菌薬またはフルオロキノロン系抗菌薬の併用が AKI 発症リスク上昇に関連していることが示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

プロトンポンプ阻害薬 (PPI)、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) および抗菌薬の使用は急性腎障害 (AKI) 発症リスクに影響を及ぼすことが示唆されている。しかし、PPI 使用患者において NSAIDs または抗菌薬を併用した際に AKI 発症リスクがどのように変化するかは明らかではない。

そこで本研究では、株式会社 JMDC が保有する健康組合レセプトデータベースを用いて、PPI 使用患者における NSAIDs または抗菌薬の使用が及ぼす AKI 発症リスクへの影響を検討した。

PPI、NSAIDs および抗菌薬の処方歴がある患者を対象としたネステッドケースコントロール研究より、AKI 発症について、PPI の Past use に対する Current use の調整オッズ比 (95%信頼区間) は 2.79 (2.06-3.79) であることが示された。PPI 単独使用に対する併用薬使用の調整オッズ比 (95%信頼区間) は、PPI と NSAIDs の併用: 3.12 (1.84-5.37)、PPI とセファロsporin系抗菌薬の併用: 1.88 (1.02-3.47)、PPI とフルオロキノロン系抗菌薬の併用: 2.12 (1.12-4.95)、PPI とペニシリン系抗菌薬の併用: 0.83 (0.42-1.59)、PPI とマクロライド系抗菌薬の併用: 0.47 (0.21-0.96) であった。

この結果から PPI 使用患者において、NSAIDs、セファロsporin系抗菌薬またはフルオロキノロン系抗菌薬の併用が AKI 発症リスク上昇に関連していることが示唆された。

以上の研究は PPI 使用患者における NSAIDs または抗菌薬の使用と AKI 発症リスクとの関連性の解明に貢献し PPI、NSAIDs および抗菌薬の適正使用に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (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 4 年 12 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