

氏 名	國津 侑貴
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	博士第985号
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項
学 位 授 与 年 月 日	令和6年3月21日
学 位 論 文 題 目	Time until onset of acute kidney injury by combination therapy with "Triple Whammy" drugs obtained from Japanese Adverse Drug Event Report database (日本の副作用報告データベースから得られた「Triple Whammy」薬物併用治療による急性腎障害発現までの期間)
審 査 委 員	主査 教授 芦原 貴司 副査 教授 川崎 拓 副査 教授 西 英一郎

論文内容要旨

※整理番号	984	(ふりがな) 氏名	くにつ ゆうき 國津 侑貴
博士論文題目	Time until onset of acute kidney injury by combination therapy with “Triple Whammy” drugs obtained from Japanese Adverse Drug Event Report database (日本の副作用報告データベースから得られた「Triple Whammy」薬物併用治療による急性腎障害発現までの期間)		
<p>【目的】 近年、レニン・アンジオテンシン系阻害薬 (RASIs)、利尿薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の3剤併用による急性腎障害 (AKI) のリスクが報告されている。これら3剤併用は「Triple Whammy (三段攻撃)」と呼ばれている。日本においてTriple Whammyの影響を調査した報告は少なく、特にAKI発現までの期間を調査した報告はない。これら3剤によるAKIの発現率は1%前後と高くはないものの、使用患者数は多いことから、適切な管理が求められる。しかし、副作用の解析であること、またその頻度から前向き研究や単施設研究等の小規模研究では詳細な解析が困難であり、AKI 発症予防のための情報は依然として不足している。そこで本研究では、日本の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) により公開されている副作用報告データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database : JADER) を用いて、上記3剤の使用もしくは併用開始からAKI発現までの期間を解析することとした。</p> <p>【方法】 PMDAのウェブサイトにて2020年12月時点で公開されていたデータベースを用いて、AKIが報告された症例を抽出し、対象となる薬剤の使用状況を調査した。薬剤の組み合わせ別のシグナル解析について、性別や年齢層、他のAKI リスク薬等を調整した Reporting Odds Ratio (ROR) を以下の式を用いて解析した。</p> $ROR = \frac{\text{対象薬剤を使用していた報告における AKI 報告のオッズ}}{\text{対象薬剤を使用していない報告における AKI 報告のオッズ}}$ <p>AKI発現までの期間について、対象薬の併用パターンとAKI発現までの期間について調査し、Weibull分布の適用、Kaplan-Meier法、一般化Wilcoxon検定を用いた解析を行った。なお、発現までの期間が365日を超えた症例は365日として解析した。いずれの解析も有意水準は0.05とした。</p> <p>今回使用したデータベースは既に匿名化され、広く公開されていることから個人情報には該当しないものの、全国の医療機関等から報告された症例データを使用するにあたり、本研究計画は滋賀医科大学研究倫理委員会による承認を得て実施された (承認番号: RRB20-014)。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、
2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】

利用したデータベースに登録されたAKI症例は18,415例であり、そのうち7,466例において対象となる3剤のいずれかあるいは併用が確認された。いずれか1種類を使用していた場合の調整RORは1.50 [95%信頼区間 (CI) : 1.45-1.56]、2種類の場合の調整RORは2.39 [95%CI: 2.27-2.51]、3種類とも使用していた場合の調整RORは2.82 [95%CI: 2.48-3.21]であった。

AKI発現までの期間については、各薬剤の開始日やAKIの発現日の記録が揃っている2,732例を解析対象とした。Weibull分布を適用した結果、対象3剤の組み合わせパターンのほとんどでそのAKI発現は早期発現型であることが示された。最も新しく開始となった対象薬の開始日からAKI発現日までの期間の中央値は、対象3剤のうち1種類の使用では20日、2種類の併用では44日、3種類の併用では8日であった。併用薬の種類や順序別に解析した結果、全体を通して、NSAIDsを使用・併用した症例でAKIの早期発現が確認された。RASIsと利尿薬の併用にNSAIDsを追加したパターンではAKI発現までの中央値は6.5日、RASIs単独使用にNSAIDsを追加したパターンでは同7日、利尿薬単独使用にNSAIDsを追加したパターンでは同9日、NSAIDs単独使用では同9日であった。

【考察】

対象薬の単剤使用あるいは併用によるAKI発現は、ほとんどが早期発現型であったものの、併用の種類や順序によってはAKI発現までの期間が異なる解析結果が得られた。とりわけNSAIDsが併用開始となった場合、最初の2週間はAKIの発現がないか患者のモニタリングを行う必要があることが示唆された。

今回使用したデータベースは自発的な副作用報告に基づいており、薬剤の使用母数が不明確である他、報告バイアス等のバイアスが存在することが知られている。詳細な薬剤別リスクや患者背景を考慮した評価を行うためには、さらなる調査が必要である。

【結論】

Triple Whammyに関連したAKIは、投与開始から早期に発現する可能性が高い。NSAIDs併用開始から2週間はAKIに関して症状の確認を重点的に行うべきである。

博士論文審査の結果の要旨

整理番号	984	氏名	國津侑貴
論文審査委員	主査	芦原貴司	
	副査	川崎拓	
	副査	西英一郎	
<p>(博士論文審査の結果の要旨)</p> <p>本論文では、日本の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が公開している副作用報告データベース (JADER) を用いて、レニン・アンジオテンシン系阻害薬 (RASIs)、利尿薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) による3剤併用、いわゆる Triple Whammy (三段攻撃) によって急性腎障害 (AKI) が発現するまでの期間とその背景について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 単剤使用もしくは2剤・3剤併用であっても AKI 発現は、概して早期発現型であった。 2) 併用薬の種類や順序によって AKI 発現までの期間が異なっていたが、NSAIDs を使用した際の AKI 発現までの期間は中央値で7～9日であった。 3) NSAIDs を使用・併用した際の AKI 発現は早期であり、腎輸入細動脈収縮作用による腎前性 AKI が発現していると考えられた。 4) RASIs、利尿薬、NSAIDs の3剤併用、とりわけ NSAIDs が開始となった時点から2週間以内は AKI 発現の有無をモニタリングすることが必要と考えられた。 <p>本論文は、RASIs、利尿薬、NSAIDs の3剤併用が AKI 発現に及ぼす影響について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数560字)</p> <p style="text-align: right;">(2023年 8月 22日)</p>			