

氏名・(本籍)	渡邊 健太 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第1080号
学位授与の日付	令和4年9月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Potent Acid Suppression With Vonoprazan vs Proton Pump Inhibitors Does Not Have Higher Association With Clostridioides difficile Infection (プロトンポンプ阻害薬と比較して、より強力な酸抑制によってボノプラザンとクロストリディオイデス・ディフィシル感染症との関連性は高まらない)
論文審査委員	(主査) 野村恭子 教授 (副査) 柴田浩行 教授 脇裕典 教授

学位論文内容要旨

論文題目
(論文題目のと訳)

Potent Acid Suppression With Vonoprazan vs Proton Pump Inhibitors Does Not Have Higher Association With *Clostridioides difficile* Infection
(プロトンポンプ阻害薬と比較して、より強力な酸抑制によってボノプラザンとクロストリディオイデス・ディフィシル感染症との関連性は高まらない)

申請者氏名 渡邊 健太

研究目的

プロトンポンプ阻害薬 (Proton pump inhibitor: PPI) は安全性が高い薬剤と考えられており、しばしば長期投与がなされている。大規模な医療データベースを用いた検討では、腎機能障害や骨折などの様々な有害事象と PPI との関連が指摘されている。これらの有害事象のオッズ比は 1.5 程度と低い傾向にはあるが、世界規模では大勢の PPI 服用者がいることを考えると、PPI 関連の有害事象は相当数にのぼると推定される。

クロストリディオイデス・ディフィシル感染症 (*Clostridioides difficile*: CDI) は院内感染下痢症の主要な原因であり、近年特に先進国における CDI による死亡が増加している。CDI との関連が指摘されている因子としては、高齢、併存疾患の重症度、入院症例、広域スペクトラムの抗菌薬使用の既往、PPI の使用、が以前から指摘されている。通常口腔内細菌は胃酸による殺菌を受けるが、PPI による強力な胃酸抑制によって深部小腸に到達することで腸内細菌叢のディスバイオーシスをきたし、CDI を惹起すると考えられている。

近年処方可能となったカリウムイオン競合型アシッドブロッカーであるボノプラザンは、PPI よりも強力かつ持続時間の長い胃酸分泌の抑制作用を有し、今日では酸関連上部消化管疾患に対して PPI に代わって広く処方されている。しかし、これまでボノプラザンの有害事象についての報告はほとんどなく、CDI 発症についての潜在的なリスクについての検討はまだなされていない。ボノプラザンは PPI よりも強力な酸抑制をもたらすことから、CDI がより高頻度に生じるのではないかと推察される。そこで我々は、本邦の全国医療機関レセプトデータベースを用いて、PPI 服用者とボノプラザン服用者の間の CDI 発症との関連の程度を比較検討することとした。

研究方法

2014 年 4 月から 2019 年 1 月の期間に CDI と診断され、CDI 治療のための抗菌薬 (経口・静注メトロニダゾール、経口バンコマイシン、経口フィダキソマイシン) による治療を受けた 18 歳以上の症例を CDI 症例と定義した。各々の CDI 症例に対して年齢、性別、CDI 発症時の入院の有無、診療科、過去 3 カ月以内の入院日数、チャールソン併存疾患指数 (Charlson comorbidity index: CCI) をマッチさせた非 CDI 症例を 3 例ずつコントロールとして抽出した。CDI 発症前 2 カ月間の胃酸分泌抑制薬の使用に関する情報を収集し (酸分泌抑制薬なし、H2 受容体拮抗薬、PPI、ボノプラザン)、CDI 発症についての胃酸分泌抑制薬の相対的な関連性について、条件付きロジスティック回帰分析を行い、検討した。

研究成績

CDI 症例群 4466 例と非 CDI コントロール群 13220 例が抽出された。症例群とコントロール群の背景の比較では、年齢を除いたパラメータ (性別、過去 3 カ月以内の入院日数、CCI) は統計学的な有意差を認めず、良くバランスがとれていた。年齢については、わずかではあるが有意に CDI 症例群で高齢であった (中央値 [四分位範囲]: 82 [73-88] vs 81 [73-87], $P = 0.004$)。

多変量解析では、PPI およびボノプラザンの使用は軽微ではあるものの、有意に CDI と関連していた (オッズ比 [95%信頼区間]: PPI, 1.3 [1.2-1.4]; ボノプラザン, 1.4 [1.2-1.7])。PPI の使用と比較して、ボノプラザンの使用と CDI 発症の関連には差を認めなかった (オッズ比 [95%信頼区間]: 1.07 [0.91-1.26])。また、PPI およびボノプラザンの用量の違いによるオッズ比の差異は認めなかった。

結論

本邦の医療データベースを用いた検討により、他の酸分泌抑制薬と同様に、ボノプラザンも CDI 発症と有意な正の相関を認めた。ボノプラザンは PPI よりも強力な酸分泌抑制作用を有するが、本研究における CDI との相関の程度は PPI と同等であった。本邦における胃酸分泌レベルはヘリコバクター・ピロリ菌の感染率低下に伴って上昇傾向にあり、CDI とボノプラザンの関連については、今後検証し直す必要があると考えられる。本研究はボノプラザンの潜在的な有害事象に関する最初の報告である。

学位（博士-甲）論文審査結果の要旨

主 査： 野村 恭子
申請者： 渡邊 健太

論 文 題 名
(論文題目の和訳)

Potent Acid Suppression With Vonoprazan vs Proton Pump Inhibitors Does Not Have Higher Association With *Clostridioides difficile* Infection
(プロトンポンプ阻害薬と比較して、より強力な酸抑制によってボノプラザンとクロストリディオイデス・ディフィシル感染症との関連性は高まらない)

要旨

著者らは、本邦の全国医療機関レセプトデータベースを用いて、プロトンポンプ阻害薬 (Proton pump inhibitor: PPI) 服用者とボノプラザン服用者の間の CDI 発症との関連の程度を比較検討した。2014 年 4 月から 2019 年 1 月の期間に CDI と診断された症例に対して年齢、性別、CDI 発症時の入院の有無、診療科、過去 3 カ月以内の入院日数、チャールソン併存疾患指数 (Charlson comorbidity index: CCI) をマッチさせた非 CDI 症例を 3 例ずつコントロールとして抽出した。CDI 症例群 4466 例と非 CDI コントロール群 13220 例が抽出された。多変量解析では、PPI およびボノプラザンの使用は軽微ではあるものの、有意に CDI と関連していた (オッズ比 [95%信頼区間]: PPI, 1.3 [1.2-1.4]; ボノプラザン, 1.4 [1.2-1.7])。PPI の使用と比較して、ボノプラザンの使用と CDI 発症の関連には差を認めなかった (オッズ比 [95%信頼区間]: 1.07 [0.91-1.26])。

1) 斬新さ

PPI は安全性が高く、しばしば長期投与がなされている。近年処方可能となったカリウムイオン競合型アシッドブロッカーであるボノプラザンは、PPI よりも強力かつ持続時間の長い胃酸分泌の抑制作用を有し、今日では酸関連上部消化管疾患に対して PPI に代わって広く処方されている。本研究の斬新さはボノプラザンの CDI 発症についての潜在的なリスクについての検討をはじめて報告したことにある。

2) 重要性

クロストリディオイデス・ディフィシル感染症 (*Clostridioides difficile*: CDI) は院内感染下痢症の主要な原因であり、近年特に先進国における CDI による死亡が増加している。CDI と PPI の関連についてはすでに報告があるものの、近年処方可能となったボノプラザンについては効果が不明であった。本研究では従来の PPI と CDI に与えるリスクは同程度であることを明らかにした点で重要である。

3) 研究方法の正確性

症例群とコントロール群の背景の比較では、年齢を除いたパラメータ (性別、過去 3 カ月以内の入院日数、CCI) は統計学的な有意差を認めず、良くバランスがとれていた。また CDI の定義についても ICD10 の疑い例を除き、CDI 治療のための抗菌薬 (経口・静注メトロニダゾール、経口バンコマイシン、経口フィダキソマイシン) による治療を受けたものとして確認をしている点で正確性が高いと思われた。

4) 表現の明瞭さ

本邦の医療データベースを用いた検討により、扱っている標本から得た結果について、終始一貫して適切な表現を用いて研究結果を記載している。以上、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。