

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第	549号	学位申請者	小瀬戸 一平
審査委員	主査	中川 昌之	学位	博士 (医学)
	副査	西尾 善彦	副査	堀内 正久
	副査	吉満 誠	副査	上村 修司

主査および副査の5名は、令和2年1月16日、学位申請者小瀬戸一平君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) PPIの種類による違いがあるのか。

(回答) 低Mg血症など酸抑制が関与する影響については大きな違いはないと考えられる。ADMAに対する影響については、構造式の異なるポノプラザンにおいては他のPPIと異なる可能性が考えられる。

質問2) CYP2C19による代謝はPPIの種類によって違いがあるのか。

(回答) オメプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾールは主にCYP2C19で代謝されるため遺伝子多型により血中濃度が影響を受ける。ラベプラゾールは非酵素的還元反応が主な代謝経路でありポノプラザンもCYP3A4で主に代謝されるためCYP2C19の寄与は小さい。

質問3) PPI服用患者はそもそも服用が必要である症例であるのか。また服用理由により結果が変わるのか。

(回答) 消化管出血を含めた出血既往歴に有意差はなくPPIの予防的投与が多いと推察され不適切処方が多いと考えられる。本研究ではPPI未服用群で上部消化管出血が1例も認められずPPIの有効性評価は統計学的にできない。

質問4) 観察期間中にPPIを中止した場合の扱い、PPI服用期間及びイベントへの影響はどうなっているか。

(回答) 登録時点でのPPI服用により群分けしており仮に途中で服用を中止した場合もPPI服用群として扱われている。本研究では登録時点及び登録後のPPI服用期間の詳細が不明であり服用期間によるイベントへの影響は不明。

質問5) 抗血栓薬服用症例ではPPIの内服が必要となるのか。

(回答) 抗血小板薬2剤併用においては消化管出血に対する予防的なPPI処方が多く行われているが適応については、米国および欧州のガイドラインでも推奨度が異なっているのが現状である。

質問6) PPI以外の酸抑制薬であるH2ブロッカーでの心血管イベントへの影響はどうか。

(回答) H2ブロッカーは長期使用により耐性が生じるため酸抑制に伴う有害事象が生じにくいと考えられる。

質問7) PPIはどういった機序でQT延長を生じるのか。

(回答) Mgは心筋細胞の内向き整流カリウムチャネル(IKr)及び一過性外向きカリウムチャネル(Ito)に作用して再分極を促進する。また、Mgは脱分極と最も関連しているL型カルシウムチャンネルを抑制する。PPIによる低Mg血症により再分極遅延、脱分極抑制することによりQT延長が生じると考えられる。

質問8) 観察1年後のQT間隔の変化はどうか。

(回答) 今回の研究では1年後評価はイベントのみの評価であったためQT間隔の評価はできていない。

質問9) PPIのDDAH阻害様式はなんですか。

(回答) PPI投与によりDDAHが低下することが報告されているが阻害様式については明らかにされていない。

質問10) 複合アウトカムが全症例で40例(10.6%)に生じているが他のレジストリーと比較して多いのかどうか。

(回答) わが国の透析患者のレジストリーデータでは2017年度の年間粗死亡率が9.8%であるが我々のデータでは全患者の全死亡は7.4%/年でありイベント数としては決して多くはなく妥当な値であると思われる。

## 最終試験の結果の要旨

質問 1 1) 透析導入となった原因 (糖尿病性、非糖尿病性) による違いはどうか。

(回答) 糖尿病性腎症では非糖尿病性と比べ複合アウトカムが多い傾向はあったが有意差はなかった。

質問 1 2) 複合アウトカムが 40 例/年であるがこの値は試験前から想定していたか。

(回答) 研究デザインが観察研究であるため予想されるイベント数からの登録症例数の設定は行っておらず複合アウトカム数の推定は行っていなかったが試験後の評価としては妥当な値であると思われる。

質問 1 3) 2018 年の症例はすべて除外されているのか。

(回答) 2017 年 12 月以降に登録された症例については追跡期間が 1 年未満となるためすべて除外している。

質問 1 4) 観察期間の中央値は。

(回答) 全例で登録開始後 1 年間でイベント確認を行っており観察期間は全例 1 年間となっている。

質問 1 5) イベントの有無で比較した場合、イベントへの関連はどのような因子があったか。

(回答) PPI 以外に年齢、高 P 血症、高 Ca 血症、低 GNRI、心不全・脳卒中既往、PCI 歴、糖尿病が関連してした。

質問 1 6) Table 3 のモデルに心不全を含めなかった理由は。

(回答) 複合アウトカムが 40 であり多変量解析に含めることのできる説明変数に限りがあること、心不全既往と PCI/CABG 歴はいずれもアウトカムに因果関係があるが暴露因子(PPI)との関連をみた場合、抗血栓薬服用が必須となる PCI/CABG 歴のほうがより交絡となっていると考えられ説明変数として PCI/CABG 歴のほうを選択した。

質問 1 7) プロペンシティスコアマッチング解析は EZR を使用しておこなったのか。

(回答) EZR でも可能であるが傾向スコアの差の閾値設定ができないため R で解析をおこなった。

質問 1 8) KIDS レジストリーの登録方法は。

(回答) 各施設の医師により同意取得が得られた場合登録となり基礎データは治験コーディネーターと本研究医師で収集した。1 年後のイベントについては本研究医師が診療録から確認作業を行った。

質問 1 9) 施設間での結果のちがいはあるのか。

(回答) 施設間での複合アウトカムについては症例数の影響も考えられるが有意差は認めなかった。

質問 2 0) 消化管出血の診断はどのように行われたか。

(回答) 大部分の症例で上下内視鏡検査による評価が行われ診断されている。

質問 2 1) 低用量アスピリンや NSAIDs 服用患者での PPI の有効性についてはどうか。

(回答) PPI 未服用群での上部消化管出血が発生しておらず今回の研究では PPI の有効性評価は困難と考えられる。

質問 2 2) 登録開始後からカプランマイヤー法でアウトカムをみているが透析開始時からのアウトカムはどうか。

(回答) 本研究では透析開始時点からのデータをとっていないため解析できていない。

質問 2 3) 前向き観察研究に登録時点での透析歴はどのくらいか。

(回答) 透析歴の中央値は 2322 日であった。

質問 2 4) Fig 2A と比較して Fig 5 で PPI 群と非 PPI 群での複合アウトカムの差が小さくなっているが理由は。

(回答) Fig 5 はプロペンシティスコアマッチングにより交絡を補正した後のカプランマイヤー曲線であるが Fig 2A は単変量解析の結果であり複合アウトカムと関連する交絡により差が大きくなっていることが考えられる。

質問 2 5) 心筋梗塞イベントに差がないのはなぜか。

(回答) 観察期間が 1 年と短いことと透析患者では心筋梗塞の頻度がそれほど多くないことが要因と考えられる。

質問 2 6) 低 Mg 血症は血管石灰化を促進するが実際に何かしらの測定を行っているのか。

(回答) 血管の硬さの指標となる CAVI (Cardio Ankle Vascular Index) を測定し PPI 服用の有無で比較しているが有意差は認めなかった。末梢動脈疾患患者を除外して検討を行ったが有意差は認めなかった。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。