

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Effect of baseline renal and hepatic function on the incidence of adverse drug events: the Japan Adverse Drug Events study

(腎肝機能が薬剤性有害事象の発生率に与える影響の評価 (日本薬剤性有害事象研究より))

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 環境病態制御系

臨床研究学 (指導教授 西口 修平)

氏 名 高橋 悠里

【背景】

臨床試験以外の日常診療において、患者の肝機能や腎機能の低下が薬剤性有害事象 (ADEs: Adverse Drug Events) の発生率や、ADEs が発生した患者の死亡率に与える影響はほとんど分かっていない。

【目的】

全ての入院患者において、肝腎機能が ADEs の発生や死亡率に与える関係について分析した。

【方法】

日本薬剤性有害事象研究 (JADE study) は日本の 3 市中病院で実施された前向きコホート研究であり、対象患者は 15 歳以上の 3459 名であった。今回、ADEs の発生と腎肝機能の関係、更に死亡率に与える影響について評価した。腎機能指標は eGFR を用い、正常 (≥ 60 ml/min/1.73mm)、中等度 ($\geq 30 < 60$ ml/min/1.73mm)、重度 (< 30 ml/min/1.73mm) の 3 カテゴリに分けた。肝機能指標は関連検査値である総ビリルビン、AST、ALT、GGTP のうち以下に定義したカットオフラインを少なくとも 1 つ上回った場合肝機能異常とした。Total bilirubin ≥ 3.0 mg/dL, AST ≥ 100 IU/I, ALT ≥ 100 IU/I, GGTP ≥ 105 IU/I (male), and GGTP ≥ 45 IU/I (female)

【結果】

解析対象は 2508 例であった。腎機能正常、中等度、重度のカテゴリによって ADEs の発現率は有意に異なった (20% (n=336), 26% (n=152), 22% (n=58), $p=0.02$)。肝機能異常の有無によっても ADEs の発現率は有意に異なった (25% (n=197) vs. 20% (n=349), $p=0.01$)。併用薬 5 剤以上未満に分けた場合、腎機能正常では併用薬 5 剤以上の群で有意に ADEs の発現が多かった (25% (n=143) vs. 18% (n=193), $p=0.0005$)。しかし、腎機能中等度、重度ではこの差は得られなかった (中等度; 25% (n=60) vs. 27% (n=92), $p=0.5$ 、重度; 23% (n=35) vs. 22% (n=23), $p=0.8$)。同じく肝機能正常では併用薬 5 剤以上の群では有意に ADEs の発現が多かった (24% (n=159) vs. 18% (n=190), $p=0.007$)。しかし、肝機能異常ではこの差が得られなかった。ADEs が発生した患者の死亡率は ADEs が発生し

ない患者に比べ有意に高かった（腎機能正常：13.7% (n=46) vs 3.9% (n=52), $p < 0.0001$ ；腎機能中等度：15.1% (n=23) vs 8.3% (n=36), $p = 0.02$ ；腎機能重度：24.1% (n=14) vs 10.1% (n=18), $p = 0.01$ ；肝機能正常：13.2% (n=46) vs 4.8% (n=65), $p < 0.0001$ ；肝機能異常：18.8% (n=37) vs 10.9% (n=65), $p < 0.006$)。多変量ロジスティック回帰モデルを当てはめたところ、腎機能中等度と重度、肝機能異常、ADEs の発生は死亡に対する独立した因子であった（腎機能正常に対する中等度のオッズ比；1.49 [95% CI 1.04-2.12]、腎機能正常に対する重度のオッズ比；4.12 [95% CI 2.81-6.02]、肝機能異常のオッズ比；2.08 [95% CI 1.55-2.79]、ADEs のオッズ比；2.36 [95% CI 1.74-3.20]）。

【結語】

肝腎機能が異常である患者ではADEs の危険性は高かった。入院中の死亡に対してADEs は腎機能や肝機能とは独立した因子であった。肝腎機能異常を有する患者に対してはADEs が生じやすく、よりモニタリングシステムの強化、薬剤使用の適正化によって、ADEs 発生の防止、更に合併症、死亡率の減少に繋がる可能性がある。