

氏名	建部 泰尚
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲 第 6176 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	小児患者を対象としたピボキシル基含有抗菌薬による低血糖リスクの検討
論文審査委員	教授 有吉 範高 (主査) 教授 狩野 光伸 准教授 須野 学

学位論文内容の要旨

細菌感染症は小児が医療機関を受診する主要な疾患の一つであり、国内ではその治療にピボキシル基含有抗菌薬 (PCAs) が汎用されている。一方で、小児患者において PCAs は体内のカルニチン量を減少させ、2 次性の低血糖症を引き起こす可能性が指摘されており、2012 年 4 月には医薬品医療機器総合機構 (PMDA) から注意喚起もなされている。しかし、PCAs による低血糖症の報告は症例報告や症例集積のみであり、対照群を設定した研究が存在しないのが現状である。そこで、本論文ではその他の経口抗菌薬を対照として乳幼児における PCAs の低血糖リスクについて大規模レセプトデータベースを用いて検討した。

本論文では、乳幼児に対する PCAs の使用は対照の経口抗菌薬と比較して低血糖頻度を上昇させることを世界で初めて明らかにした。さらに、PCAs は 7 日以内短期使用においても低血糖頻度を高めることも明らかにした。PCAs による低血糖は低年齢の場合や長期処方の場合に生じやすい可能性も示唆された。また、PMDA が PCAs の低血糖に対する注意喚起を行ったにも関わらず、その後も処方数は減少していないことも示した。低血糖の検出方法を変更した感度分析や低血糖を誘発しうる併存疾患・併用薬剤の影響を検討したサブグループ解析においても、PCAs は一貫して低血糖のリスク因子であった。従って、PCAs が低血糖のリスク因子であることの頑健性が示された。

本研究によって、乳幼児に対する PCAs の使用は低血糖頻度を高めることが明らかにされた。小児期の低血糖症は発達遅滞などの神経学的な後遺症を引き起こす可能性があるため、本研究結果は安全な小児薬物療法を遂行する上で重要な情報となることが期待される。

論文審査結果の要旨

審査結果に至った理由: 本審査は、1月22日に主査・副査1名で行われた(同席出来なかった副査からは、事前に主査あて提出されていたコメント文書を申請者に手交)。欠席した副査のコメントに対しては、申請者から即日文書にて回答があり、当該副査は回答を精査した上で十分な内容と判断した。一方、面談・口頭で行った本審査では、主として研究の新規性について、また分析的観察研究ではあるが、横断研究に近い側面をもつ研究内容であるためピボキシル基含有抗菌薬(PCAs)の使用と、小児での低血糖の因果推論の方法に関する妥当性、データソースの信頼性や限界、得られた結果の一般化可能性などについて試問が行われた。当初、量的にやや不足しているのではないかとの意見もあったが議論の中で論文には必ずしも記載されていない解析も多く実施していることが明らかになった。口頭試問における議論に対する考察の大幅な追記や修正依頼に対し、修正原稿が2月4日に提出され副査2名は十分な対応がなされたと判断した。主査からは、新たに見出した10件のマイナーな修正が必要な部分について修正を求め、最終原稿が2月9日に提出された。内容を確認したところ指摘事項に沿って丁寧かつ適切に修正されており、これをもって合判定とした。