

論文の内容の要旨

氏名：西 田 弥 生

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：日本大学臨床データウェアハウスを用いた後向き観察研究による降圧薬の副作用の検証
－臨床データベースを用いた薬剤疫学研究－

臨床データベースを用いた研究は、短期間・低コストに様々な解析ができること、患者への侵襲性が低いこと等、多くのメリットがある一方で、データの精度の問題や選択バイアスの可能性のためランダム化臨床試験より信頼性が劣るとされてきた。しかし近年強力な統計手法と組み合わせることで選択バイアスや交絡因子の影響を調整することが可能になり、十分に信頼性の高い研究を行えるようになってきている。日本大学では 2004 年に、臨床データウェアハウスである日本大学臨床データマネジメントシステム (NUSM's CDMS) を構築し、現在も運用を続けている。このシステムには、数十万～数百万人分の血液、臨床化学、尿、免疫血清等の検査情報や診断情報、投薬情報などが匿名化されて蓄積されており、個人情報に配慮しつつ日常診療の情報を臨床研究に利用することができる。私はこれまでこの臨床データベースを用いて、降圧薬が高血圧患者の血液検査値に与える影響を検討してきた。過去の様々な大規模臨床研究から、いくつかの降圧薬には降圧効果以外に臓器保護等の有用な作用や、貧血等の副作用等があることが知られている。しかし近年、限られた環境下で行われているランダム化臨床試験では把握しきれない実際の臨床現場での薬剤の効果、いわゆる「effectiveness」を検証することが重要視されてきている。この研究では様々な背景をもつ患者が混在する日常診療下での降圧薬の影響を検証するため、高血圧患者において、1.ARB 単剤治療による脂質代謝系検査値の経時変化の観察、2.ARB 間での血液検査値の比較、3.ARB と他の作用機序の降圧薬との間での血液検査値の比較、4.サイアザイド系降圧利尿薬が血液検査値に与える影響の観察、という 4 つの研究を行い、降圧薬の単剤治療や併用治療が高血圧患者の血液検査値にどのような影響を与えるか、データベースを用いた後向き観察研究により検討した。その結果、1.ARB の一つであるカンデサルタン単剤治療は、女性において一過性に HDL 低下を引き起こすこと、2.ARB であるオルメサルタン単剤治療とカンデサルタン単剤治療の比較では、オルメサルタンの方が脂質代謝により影響があること、3.ARB 単剤治療と Ca 拮抗薬単剤治療との比較では、ARB の方が血液学的な有害作用や電解質バランスへの影響が大きいこと、4.トリクロルメチアジドの使用により血清カリウム値の低下、血清尿酸値の増加という副作用がおこるが、低用量のトリクロルメチアジドではこの副作用が抑えられることが分かった。以上の研究により、様々な降圧薬が人体に与える影響について実際の診療下でのエビデンスを提供し、本 NUSM's CDMS のデータベースを用いた観察研究は effectiveness を検証する上で有用であることを示した。