

## 論 文 要 旨

### Use of Proton Pump Inhibitors is Associated with an Increase in Adverse Cardiovascular Events in Patients with Hemodialysis: Insight from the KIDS Registry

〔 維持透析患者においてプロトンポンプ阻害薬の服用は  
有害心血管イベント増加と関連する 〕

小瀬戸 一平

#### 【序論及び目的】

プロトンポンプ阻害薬 ( PPI ) は最も処方されている薬剤の一つで処方の増加に伴い PPI に関連したコラーゲン性腸炎、急性間質性腎炎、慢性腎臓病、骨折 ( 特に透析患者において )、低マグネシウム血症、ビタミン B12 吸収障害などの有害事象も報告されている。一般集団において PPI は心臓病や虚血性脳卒中のリスク、更には死亡との関連も報告されている。透析患者では心血管病が死亡原因として最多であり抗血栓薬を服用する症例も多い。それに伴い予防的な PPI 処方も増加している。しかし、維持透析患者における PPI の心血管イベントへの影響についての十分な検討がなされていない。本研究の目的は維持透析患者における心血管イベントに対する PPI のリスクを評価することである。

#### 【材料及び方法】

透析患者を対象とした前向き多施設観察研究である KIDS レジストリーに登録された患者において検討をおこなった。2015年6月から2018年12月にKIDSレジストリーに登録された531症例のうち追跡期間1年未満の症例を除外した376症例 [ PPI 服用 217 症例 ( PPI 群 )、PPI 未服用 159 症例 ( No PPI 群 ) ] を解析対象とした。PPI 服用による安全性の主要評価項目として総死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合アウトカムについて検討、PPI 服用による有効性の主要評価項目として出血イベントを検討した。

#### 【結 果】

全症例の平均年齢は 66.2 歳で男性 60.6% であった。PPI は 57.7% で処方されていた。患者背景においては、PPI 群で年齢がわずかに高く ( 67.4 歳 vs. 64.5 歳 ;  $P = 0.021$  )、糖尿病 ( 45.2% vs. 34.0% ;  $P = 0.033$  ) が有意に多く逆に高血圧症は有意に低かった ( 82.0% vs. 93.1% ;  $P = 0.002$  )。心筋梗塞、脳卒中、心不全、末梢動脈疾患、心臓手術及び PCI/CABG の既往についても PPI 群で高頻度であった。ECG 所見では、PPI 群で有意に QRS 幅が大きく QTc 間隔が長かった。併用薬については、PPI 群で NSAIDs、アスピリン、チエノピリ

ジン、ワルファリンの処方が効率であった。透析関連パラメータに関しては透析効率の指標である  $spKt/V \geq 1.4$  の頻度については2群間に有意差は認めなかった。低栄養の指標となる  $GNRI < 92$  の頻度はPPI群で高頻度であった。1年の複合アウトカムは単変量解析では、PPI群で有意に高頻度であった(15.2% vs. 4.4%; ハザード比: 3.65, CI: 1.61-8.23,  $P = 0.002$ )。総死亡及び心血管死についてもPPI群で有意に高頻度であった。非致死性心筋梗塞は1症例のみPPI群で認められた。非致死性脳卒中については、PPI群で高い傾向が認められたが有意差は認めなかった。患者背景ではPPI群でリスクの高い症例が多く複合アウトカムについては多変量解析を行った。年齢、性別及び過去の報告で関連がいられている因子(糖尿病、低GNRI、PCI/CABG既往)で補正後もPPI服用は複合アウトカムの独立した危険因子(ハザード比: 2.38, 95%CI: 1.02-5.54,  $P = 0.045$ )であった。感度解析のため傾向スコア分析も行ったが一貫した結果が得られた。全出血イベント出現については両群において有意な差は認めなかった(15.7% vs. 11.3%; ハザード比: 1.46, 95%CI: 0.83-2.59,  $P = 0.19$ )。TIMI(major)出血イベント(2.8% vs. 1.9%; ハザード比: 1.52, 95%CI: 0.38-6.07,  $P = 0.56$ )、及びGUSTO(moderate/severe)出血イベント(4.6% vs. 2.5%; ハザード比: 1.89, 95%CI: 0.59-6.03,  $P = 0.28$ )も2群間で有意差を認めなかった。上部消化管出血に関してはPPI群のみ3例に認められPPI群とNo PPI群で2群間に有意差は認めなかった。

#### 【結論及び考察】

PPI と死亡及び心血管イベントの関連については透析患者での報告は少なくその報告も後ろ向き研究に限られている。前向き多施設観察研究である本研究において維持透析患者に対するPPI服用は上部消化管出血も含めた出血イベントを抑制することなく死亡、心血管イベントを増加させることが示された。心血管イベント増加についてはいくつかの要因が考えられる。PPIは低マグネシウム血症からQT延長を生じることが知られているがQT延長は死亡や心血管イベントと関連することが報告されている。本研究でもPPI群で有意にQTc間隔が延長( $449.5 \pm 29.4$  ms vs.  $440.4 \pm 25.7$  ms,  $P = 0.002$ )しており突然死した2例及び心室頻拍1例においてはQTc延長を認めた。その他の要因としてはPPIのADMAを介した血管内皮機能に対する直接作用が考えられる。ADMAは内因性の一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害剤でありジメチルアルギニンジメチルアミノ加水分解酵素(DDAH)によって代謝される。PPIがDDAHを阻害することによりADMAが上昇しNO合成の低下を介した血管内皮機能障害が生じると考えられる。一般的にはPPIによるADMA上昇作用は軽度であるが透析患者においてはADMAが高いことが知られておりベースラインのADMA値が高い状態ではPPIによるADMA上昇率がわずかであっても心血管イベント増加につながった可能性が示唆された。PPIは最も不適正使用されている薬剤の1つでありPPI処方に際しては予測される治療効果と有害事象の可能性を常に考慮し処方が本当に必要であるかを検討することが重要であると考えられる。