

論文審査の要旨

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

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)

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有害事象も報告されている。一般集団において死亡や心血管イベント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抗血栓薬服用の増加及び予防的 PPI 処方も増加している。しかし、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。そこで学位申請者らは、維持透析患者の心血管イベントに関する多施設前向き観察研究である KIDS (Kagoshima Dialysis) レジストリーのデータから透析患者における PPI と心血管イベントとの関連を検討した。

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 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 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は TIMI 出血基準の大出血及び GUSTO 出血基準の中等度/重度の出血イベントとし検討した。また、PPI 服用と QTc 間隔、QTc 延長との関連についても検討が行われた。その結果、以下の知見が明らかにされた。

- 1) PPI は年齢、性別、PPI 処方と関連する因子、過去の報告から心血管イベントと関連する因子による交絡補正を行った多変量解析においても複合アウトカムと有意な関連を認めた。
- 2) 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。
- 3) 出血イベントは有意差を認めず上部消化管出血も PPI 群に 3 例に認めるのみで低頻度であった。
- 4) PPI 群で QTc 間隔の有意な延長を認め、QT 延長も有意に高頻度であった。
- 5) ロジスティック解析においても PPI は QT 延長と有意な関連を認めた。

PPI による心血管イベント増加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おりイベント増加につながった可能性が示唆される。PPI は骨折増加とも関連し透析患者では骨折後の生命予後が悪いことが報告されている。その他の要因として PPI の ADMA (Asymmetric Dimethylarginine) 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) により代謝されるが PPI が DDAH を阻害することにより NO 合成低下を介した血管内皮機能障害が生じると考えられる。透析患者は ADMA が高いことが知られており PPI による更なる ADMA 上昇が心血管イベント増加につながった可能性が示唆された。今回の研究結果は維持透析患者における PPI と心血管イベントとの関連を明らかにした唯一の前向き観察研究であり PPI 適正使用を考える上でも興味深い研究である。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判断した。