

## 博 士 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文名、和文名の順で両方記入すること)

Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients  
(循環器外来患者においてプロトンポンプ阻害薬の使用は貧血と関連する)

兵庫医療大学大学院薬学研究科

医療薬学専攻

分子循環器病治療学 (指導教員 辻野 健 )

氏 名 志方 敏幸

(注：研究目的、研究方法、研究結果、考察等について具体的に的確に記入すること)

【研究目的】 Proton pump inhibitors (PPI) は安全と考えられてきたが、近年、長期使用例において様々な問題が報告されている。胃酸は非ヘム鉄やビタミン B<sub>12</sub> の吸収を促進するため、PPI の使用は造血に影響を与える可能性がある。一方、貧血は心不全患者の予後不良因子として知られている。近年、一部の PPI に「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の適応が追加され、循環器領域において PPI の長期使用例が増加している。このため循環器領域において PPI の長期使用がヘモグロビン (Hb) 値に与える影響を確認することは非常に重要であると考えられる。

【研究方法】 2011 年 2 月から 2012 年 10 月の期間に、心血管疾患の治療 (虚血性心疾患、心不全、末梢動脈疾患、脳血管疾患、心筋症、不整脈) もしくは心血管疾患のリスク要因 (高血圧、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症) のために兵庫医科大学病院循環器内科外来を受診し、全血球数 (complete blood count : CBC) 検査と血清クレアチニンが同時に測定された連続する 278 名の患者をレトロスペクティブに調査した。次に、PPI 服用患者において、服用開始前後の CBC が得られ、かつ、除外基準 (出血性疾患の合併等) に該当しない 36 名を対象に、PPI 服用開始前後 1 年間における Hb 値の変動と他の薬剤との関連性について解析を行った。

【研究結果】 貧血の頻度は、PPI 服用群 (n=88) において 51% の割合で認められたが、PPI 非服用群 (n=190) では 19% であった (chi-squared test,  $P < 0.001$ )。また、多変量解析の結果、女性 ( $P < 0.001$ )、末梢動脈疾患 ( $P = 0.003$ )、低い白血球数 ( $P = 0.004$ )、加齢 ( $P = 0.007$ )、低い eGFR ( $P = 0.010$ ) と並んで PPI の使用 ( $P = 0.003$ ) は独立して低い Hb 値と関連することが明らかとなった。PPI 服用開始前 1 年間の平均 Hb 値は  $13.52 \pm 1.85$  g/dL であったのに対し、服用開始後 1 年間では  $13.14 \pm 1.85$  g/dL であった。その差は  $-0.38 \pm 0.87$  g/dL [95% 信頼区間:  $-0.67 \sim -0.09$ ] であり、同世代の加齢に伴う減少 (男性:  $0.08 \sim 0.04$  g/dL/年、女性:  $0.05 \sim 0.04$  g/dL/年) を上回るものであった。

【考察】 PPI の使用は循環器外来患者においてヘモグロビンの減少をきたす可能性があり、今後 PPI の使用を適正化するためには、さらに大規模な集団で前向きな調査を行う必要がある。

【結語】 PPI の使用は循環器外来患者において貧血の原因となることが示唆された。