

博士論文審査の結果の要旨および担当者

学位申請者 志方 敏幸

論文担当者

主査 岩崎 剛



副査 安屋敷 和秀



副査 天野 学



学位論文名 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

【論文審査の結果の要旨】

学位申請者は、循環器外来患者を対象に後向き調査を行い、消化性潰瘍治療薬として幅広く使用されているプロトンポンプ阻害薬 (PPI) が造血能に及ぼす影響を解析した。その研究の背景には、近年 PPI の使用頻度が増加する中、これまで安全とみなされてきた PPI に予想外の副作用がある可能性を指摘する論文が発表されていることがある。このことについて、十分な文献検討が行われ、わかりやすくかつ無駄なく記述されている。循環器外来に通院する患者には、アスピリンによる消化性潰瘍を予防するために PPI の処方が多いこと、貧血は循環器疾患の終末像である心不全に良く見られることから、その患者群で PPI の造血に及ぼす影響を調査しようという目的は明確である。1) 後向き調査でデータを収集し、多変量解析を用いて貧血に及ぼす因子を解析している。探索的研究として研究手法、データ収集法は適切である。結果として、高齢、女性、末梢動脈疾患、PPI の使用、白血球数の低値、腎機能低下が関連していることを明らかにした。PPI 投与開始前後の血液学的パラメーターの変化を解析し、PPI 投与後、ヘモグロビン、血小板数が有意に減少し、クレアチニン値が増加することを明らかにした。本研究は、PPI は貧血のみならず、白血球や血小板産生抑制にも関与することを示唆し、PPI の長期使用により造血能が低下する恐れがあるという重要なメッセージを提示しており、薬学の研究として意義のある適切な課題であるといえる。2) PPI 長期使用に伴う貧血の原因として、胃酸分泌抑制に伴う鉄やビタミン B12 吸収障害を推測している。適切な文献を用いて妥当な考察を行っているが、鉄欠乏性貧血で認められる平均赤血球容積 (MCV) 減少や B12 欠乏による巨赤芽球性貧血で認められる MCV 増加を認めず、血清鉄やフェリチン、B12 の測定を行っていない。PPI が 3 系統の血球産生に影響していることは、鉄欠乏よりも B12 欠乏による貧血が考えやすいが、他の原因も考えられ、今後の更なる原因解明を期待したい。3) PPI の長期投与により、腎機能が低下することも注目し、長期 PPI 使用患者は、貧血のみならず腎機能低下にも注意する必要があることを示唆する重要な研究結果と思われる。4) PPI 長期投与が造血能に及ぼす影響は、その作用機構の解明という点では基礎研究としても興味ある研究課題と思われ、今後の更なる研究の発展を期待したい。5) PPI は循環器外来のみならず、広く臨床現場で長期使用されている。実際、医療関係者において PPI は副作用が少ないと認識されている傾向があり、本研究は今後の PPI 使用において再認識する必要があるとの重要なメッセージを提示している。全体を通して一貫性・論理性のある論文であり、論文としての形式が整っており、倫理的事項が遵守されている。

本論文は兵庫医療大学薬学研究科の論文審査基準の全てを満たしている。さらに、IF 4 点以上の国際誌に受理されたことより、広く医学界において興味ある重要な研究と認識されたと思われ、博士論文に相応しい研究であると判定する。