

## 博士論文の要約

博士論文名

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)

博士論文の基盤となる論文

題名

Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients

雑誌名、巻、頁、年

Circulation Journal. 79; 193-200; 2015.

兵庫医療大学大学院薬学研究科 医療薬学専攻 氏名 志方 敏幸

指導教員 辻野 健 (分子循環器病治療学)

【背景】 Proton pump inhibitors (PPI) は、世界中で幅広く使用されている薬剤の一つであり、循環器疾患を有する患者でもその長期使用例が増加している。なぜなら、動脈硬化性疾患患者には、血栓症の予防のためにアスピリンが頻用されるが、その使用による消化性潰瘍の合併症である出血のリスクが問題視されているからである。ある疫学研究では、アスピリン使用による出血のオッズ比は 2.4 と高く、PPI の使用は低用量アスピリンを服用している患者において、上部消化管出血のリスクを 80%減少させると報告している。<sup>1)</sup> よって PPI はアスピリン療法施行中の胃十二指腸潰瘍の再発予防に対し保険適応が認められており、また、ガイドラインにおいても、アテローム性動脈硬化症を有する幅広い患者群において PPI の併用が推奨されている。<sup>2)</sup> PPI は一般的に安全と考えられてきたが、近年、長期使用例において呼吸器感染症、クロストリジウム・ディフィシル感染症、骨折などいくつかの安全性に関する懸念が提起されている。鉄欠乏性貧血もその一つである。<sup>3)</sup> 第二鉄 ( $\text{Fe}^{3+}$ ) は高い pH 条件下では難溶性であるため、PPI による胃酸の減少は鉄吸収を抑制しうる。また、Marcuard ら<sup>4)</sup> は、PPI の使用がビタミン  $\text{B}_{12}$  の吸収率を低下させることを報告している。よって PPI の使用は造血に影響を与える可能性がある。一方、循環器外来患者は、しばしば高血圧または虚血性心疾患を併発しており、心不全を発症するリスクが高い。貧血は左室収縮能が低下した心不全および左室収縮能が保たれた心不全のどちらの心不全患者においても予後不良因子とされている。<sup>5-7)</sup> さらに、貧血は初回の冠動脈血行再建術を受けたそれらの患者の死亡率を予測することが示されている。<sup>8)</sup> これらのことから、PPI の使用が循環器疾患を有する患者において貧血の原因となる場合、適切なケアが実施されるべきである。

本レトロスペクティブ研究は、PPI の使用が循環器外来患者における血中ヘモグロビン (Hb) 値にどのように影響するかを検討することを目的とした。

## 資料 2

【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患者を対象とし、医療記録から患者背景を調査した。除外基準は消化器系の手術、悪性腫瘍、血液透析、再生不良性貧血、溶血性貧血、1年以内の大出血の既往、炎症性疾患、結合組織疾患およびエリスロポエチン、ビタミン、鉄、葉酸製剤の使用とした。推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate : eGFR）（ $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ ）は、 $194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ （女性の場合： $\times 0.739$ ）により算出した。<sup>9)</sup> 糖尿病は空腹時血漿グルコース $\geq 126 \text{ mg}/\text{dL}$ 、HbA1c値 $\geq 6.5\%$ 、高血圧は収縮期血圧 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 、拡張期血圧 $\geq 90 \text{ mmHg}$ 、脂質異常症はLDLコレステロール $\geq 140 \text{ mg}/\text{dL}$ 、HDLコレステロール $< 40 \text{ mg}/\text{dL}$ 、トリグリセリド $\geq 150 \text{ mg}/\text{dL}$ および各疾患に対し適応を有する薬剤の使用と定義した。貧血は、WHOのHb値の基準（男性 $< 13 \text{ g}/\text{dL}$ 、女性 $< 12 \text{ g}/\text{dL}$ ）に従い定義した。

次に、対象患者のうちPPIの投与開始前後1年間において少なくとも1回のCBC検査を受け、心不全を合併していない患者においてPPI投与開始後のHb値の変化を調査した。なお、対象についてはCBC検査の期間内に、PPIの開始以外に定期的に処方されている薬剤に変更がないことを確認した。PPI投与開始後のHb値の変化は、PPI投与開始後1年間の平均Hb値からPPI開始前1年間の平均Hb値を差し引くことにより算出した。

本研究は、兵庫医科大学倫理委員会および兵庫医療大学倫理委員会により承認された。

【統計解析】値は平均  $\pm$  標準偏差 (SD) として示した。群間のカテゴリ変数の差は Chi-squared test を用いて評価した。群間の連続変数の差は、Student's *t* test または一元配置分散分析 (ANOVA) を用い、多重比較については Tukey の事後検定により評価した。連続変数における各変数間の相関は、ピアソンの相関分析を用いた。重回帰分析およびロジスティック回帰分析は、それぞれ Hb 値および貧血を予測する可能性がある変数を識別するために用いた。単変量解析において  $P < 0.10$  の変数は、多変量解析における独立変数として選択した。PPIの投与開始前後のHb値の変化は、Paired *t* test を用いて評価した。検定には、エクセル統計 2010（㈱社会情報サービス）を用い、有意水準は  $P < 0.05$  とした。

表 1 患者の臨床的特徴

| 臨床的特徴                             | 全患者          | 酸分泌抑制剤       |                                 | PPI<br>服用患者    | P値     |
|-----------------------------------|--------------|--------------|---------------------------------|----------------|--------|
|                                   |              | 非服用患者        | H <sub>2</sub> -blocker<br>服用患者 |                |        |
| n                                 | 278          | 166          | 24                              | 88             |        |
| 年齢                                | 69.9 ± 10.8  | 68.4 ± 11.5  | 73.4 ± 8.4                      | 71.8 ± 9.6*    | 0.015  |
| 性別 (男性)                           | 191 (68.7%)  | 115 (69.3%)  | 18 (75.0%)                      | 58 (65.9%)     | 0.675  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 23.8 ± 3.9   | 24.1 ± 4.1   | 22.9 ± 3.0                      | 23.5 ± 3.7     | 0.251  |
| 収縮期血圧 (mmHg)                      | 131.4 ± 20.1 | 133.5 ± 19.8 | 129.7 ± 20.1                    | 127.9 ± 20.4   | 0.130  |
| 拡張期血圧 (mmHg)                      | 76.0 ± 12.8  | 77.2 ± 13.6  | 72.6 ± 10.0                     | 74.6 ± 11.6    | 0.155  |
| 心拍数 (bpm)                         | 73.9 ± 13.2  | 75.1 ± 13.7  | 70.8 ± 11.2                     | 72.2 ± 12.6    | 0.237  |
| RBC (10 <sup>4</sup> /μL)         | 443.7 ± 58.4 | 454.3 ± 57.5 | 445.3 ± 43.4                    | 423.4 ± 58.6** | <0.001 |
| Hb (g/dL)                         | 13.6 ± 1.8   | 14.0 ± 1.7   | 13.4 ± 1.5                      | 12.8 ± 1.8**   | <0.001 |
| Ht (%)                            | 41.0 ± 5.1   | 42.2 ± 4.9   | 40.7 ± 4.2                      | 38.9 ± 5.2**   | <0.001 |
| MCV (fL)                          | 92.6 ± 5.3   | 93.0 ± 5.1   | 91.5 ± 5.1                      | 92.1 ± 5.7     | 0.233  |
| MCH (pg)                          | 30.6 ± 1.9   | 30.9 ± 1.7   | 30.2 ± 2.1                      | 30.2 ± 2.3*    | 0.011  |
| MCHC (g/dL)                       | 33.1 ± 1.0   | 33.2 ± 1.0   | 33.0 ± 1.0                      | 32.8 ± 1.1**   | 0.003  |
| WBC (10 <sup>3</sup> /μL)         | 60.3 ± 17.1  | 60.8 ± 17.5  | 61.9 ± 13.7                     | 59.1 ± 17.2    | 0.685  |
| PLT (10 <sup>4</sup> /μL)         | 19.3 ± 5.5   | 19.3 ± 5.7   | 19.9 ± 3.8                      | 18.9 ± 5.3     | 0.712  |
| eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 65.8 ± 21.2  | 69.2 ± 20.5  | 64.3 ± 15.6                     | 59.8 ± 22.7**  | 0.003  |
| UA (mg/dL)                        | 5.8 ± 1.6    | 5.8 ± 1.4    | 5.6 ± 1.5                       | 6.0 ± 1.8      | 0.448  |
| Na (mEq/L)                        | 139.9 ± 2.7  | 140.2 ± 2.0  | 139.7 ± 1.9                     | 139.4 ± 3.7    | 0.093  |
| K (mEq/L)                         | 4.3 ± 0.4    | 4.3 ± 0.4    | 4.2 ± 0.4                       | 4.3 ± 0.4      | 0.308  |
| Cl (mEq/L)                        | 104.3 ± 2.9  | 104.4 ± 2.4  | 103.9 ± 2.5                     | 104.2 ± 3.7    | 0.668  |
| 併存疾患                              |              |              |                                 |                |        |
| 胃十二指腸潰瘍の既往†                       | 21 (7.6%)    | 11 (6.6%)    | 3 (12.5%)                       | 7 (8.0%)       | 0.587  |
| 逆流性食道炎†                           | 25 (9.0%)    | 10 (6.0%)    | 1 (4.2%)                        | 14 (15.9%)*    | 0.022  |
| 高血圧                               | 193 (69.4%)  | 115 (69.3%)  | 14 (58.3%)                      | 64 (72.7%)     | 0.398  |
| 糖尿病                               | 104 (37.4%)  | 58 (34.9%)   | 13 (54.2%)                      | 33 (37.5%)     | 0.191  |
| 脂質異常症                             | 160 (57.6%)  | 95 (57.2%)   | 12 (50.0%)                      | 53 (60.2%)     | 0.662  |
| 心不全                               | 59 (21.2%)   | 28 (16.9%)   | 4 (16.7%)                       | 27 (30.7%)*    | 0.032  |
| 狭心症                               | 81 (29.1%)   | 43 (25.9%)   | 8 (33.3%)                       | 30 (34.1%)     | 0.352  |
| 陳旧性心筋梗塞                           | 81 (29.1%)   | 34 (20.5%)   | 9 (37.5%)                       | 38 (43.2%)*    | <0.001 |
| PCI の既往                           | 78 (28.1%)   | 34 (20.5%)   | 8 (33.3%)                       | 36 (40.9%)*    | <0.001 |
| 脳梗塞                               | 27 (9.7%)    | 13 (7.8%)    | 3 (12.5%)                       | 11 (12.5%)     | 0.436  |
| 脳出血                               | 5 (1.8%)     | 1 (0.6%)     | 1 (4.2%)                        | 3 (3.4%)       | 0.183  |
| 認知症                               | 3 (1.1%)     | 2 (1.2%)     | 0 (0.0%)                        | 1 (1.1%)       | 0.980  |
| 末梢動脈疾患                            | 22 (7.9%)    | 8 (4.8%)     | 2 (8.3%)                        | 12 (13.6%)     | 0.046  |
| 薬剤                                |              |              |                                 |                |        |
| スタチン                              | 126 (45.3%)  | 67 (40.4%)   | 8 (33.3%)                       | 51 (58.0%)*    | 0.013  |
| 尿酸降下薬                             | 38 (13.7%)   | 25 (15.1%)   | 1 (4.2%)                        | 12 (13.6%)     | 0.348  |
| 経口糖尿病用薬                           | 59 (21.2%)   | 30 (18.1%)   | 10 (41.7%)*                     | 19 (21.6%)     | 0.030  |
| インシュリン                            | 7 (2.5%)     | 4 (2.4%)     | 0 (0.0%)                        | 3 (3.4%)       | 0.818  |
| ARBs                              | 148 (53.2%)  | 81 (48.8%)   | 10 (41.7%)                      | 57 (64.8%)     | 0.026  |
| 利尿薬                               | 83 (29.9%)   | 39 (23.5%)   | 7 (29.2%)                       | 37 (42.0%)*    | 0.009  |
| ACE-I                             | 41 (14.7%)   | 29 (17.5%)   | 2 (8.3%)                        | 10 (11.4%)     | 0.277  |
| カルシウム拮抗薬                          | 120 (43.2%)  | 72 (43.4%)   | 13 (54.2%)                      | 35 (39.8%)     | 0.449  |
| β遮断薬                              | 134 (48.2%)  | 66 (39.8%)   | 15 (62.5%)                      | 53 (60.2%)*    | 0.003  |
| 他の降圧薬                             | 16 (5.8%)    | 12 (7.2%)    | 0 (0.0%)                        | 4 (4.5%)       | 0.490  |
| 抗血小板薬                             | 146 (52.5%)  | 69 (41.6%)   | 14 (58.3%)                      | 63 (71.6%)*    | <0.001 |
| アスピリン                             | 130 (46.8%)  | 58 (34.9%)   | 13 (54.2%)                      | 59 (67.0%)*    | <0.001 |
| DPI                               | 51 (18.3%)   | 19 (11.4%)   | 6 (25.0%)                       | 26 (29.5%)*    | 0.001  |
| ワルファリン                            | 61 (21.9%)   | 28 (16.9%)   | 4 (16.7%)                       | 29 (33.0%)*    | 0.010  |
| ワルファリン + DPI                      | 9 (3.2%)     | 3 (1.8%)     | 2 (8.3%)                        | 4 (4.5%)       | 0.169  |

データは平均 ± 標準偏差もしくは n (%) を示す。3 群間における連続変数およびカテゴリ変数の差は一元配置分散分析および Chi-squared test を用いて評価した。\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  酸分泌抑制剤非服用患者との比較 (1-way ANOVA followed by Tukey post hoc test or Chi-squared test followed by Bonferroni correction)。†ファイバースコープによる診断。ACE-I, アンジオテンシン変換酵素阻害薬; ARBs, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬; BMI, 体格指数; DPI, 抗血小板薬の 2 剤併用; eGFR, 推算糸球体濾過量; H<sub>2</sub>-blocker, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬; Hb, ヘモグロビン; Ht, ヘマトクリット; MCH, 平均赤血球ヘモグロビン量; MCHC, 平均赤血球ヘモグロビン濃度; MCV, 平均赤血球容積; PCI, 経皮的冠動脈形成術; PLT, 血小板; PPI, プロトンポンプ阻害薬; RBC, 赤血球数; スタチン, HMG-CoA 還元酵素阻害剤; UA, 尿酸; WBC, 白血球数。

## 資料 2

### 【結果】単変量解析を用いたヘモグロビンに影響を与える因子の分析：

我々は 634 名の患者をスクリーニングし、278 名の患者(平均年齢 69.9 ± 10.8 歳、男性 68.7%)を登録した。表 1 は患者の臨床的特徴、併存疾患および薬剤を示している。PPI の処方理由は、逆流性食道炎 (n=85)、抗血小板薬の使用 (n=63)、胃十二指腸潰瘍の既往 (n=30) およびワルファリンの使用 (n=7) であった。逆流性食道炎および胃十二指腸潰瘍は、ファイバースコープによって診断された。PPI 使用者は高齢傾向であり、腎機能が低く、利尿薬、抗血小板薬またはワルファリンの服用割合が高かった。また、併存疾患として、心不全、陳旧性心筋梗塞、PCI の既往、末梢動脈疾患を有する割合が高かった (表 1)。278 名の患者のうち、36 名は PPI の投与開始前 1 年間および開始後 1 年間のそれぞれにおいて少なくとも一回の CBC 検査を受けていた。

ピアソンの相関分析の結果、連続変数のうち以下の変数が Hb 値と有意に相関していた：年齢、体格指数 (BMI)、拡張期血圧、白血球数 (WBC)、eGFR および血清 Na 濃度 (表 2)。Student's *t*-test の結果、カテゴリ変数のうち以下の変数が Hb の異なる濃度と関連していた：性別、心不全、末梢動脈疾患および PPI、利尿薬、抗血小板薬の使用 (表 3)。

表 2 ヘモグロビンとの相関

| 因子    | R      | P値     |
|-------|--------|--------|
| 年齢    | -0.361 | <0.001 |
| BMI   | 0.210  | 0.001  |
| 収縮期血圧 | 0.084  | 0.194  |
| 拡張期血圧 | 0.207  | 0.001  |
| 心拍数   | -0.125 | 0.078  |
| WBC   | 0.169  | 0.005  |
| PLT   | 0.054  | 0.372  |
| eGFR  | 0.337  | <0.001 |
| UA    | -0.033 | 0.633  |
| Na    | 0.141  | 0.023  |
| K     | -0.079 | 0.207  |
| Cl    | -0.083 | 0.184  |

ピアソンの相関分析。BMI, 体格指数; eGFR, 推算糸球体濾過量; PLT, 血小板; UA, 尿酸; WBC, 白血球数。

表 3 ヘモグロビン濃度に対する薬剤および疾患の影響

| 患者特性                     | ヘモグロビン (g/dL) |            | P 値    |
|--------------------------|---------------|------------|--------|
|                          | (+)           | (-)        |        |
| 男性 (+) / 女性 (-)          | 14.1 ± 1.7    | 12.5 ± 1.6 | <0.001 |
| 併存疾患                     |               |            |        |
| 胃十二指腸潰瘍の既往               | 13.9 ± 1.3    | 13.5 ± 1.9 | 0.452  |
| 逆流性食道炎                   | 13.4 ± 1.9    | 13.6 ± 1.8 | 0.559  |
| 高血圧                      | 13.6 ± 1.9    | 13.6 ± 1.9 | 0.968  |
| 糖尿病                      | 13.4 ± 1.8    | 13.7 ± 1.8 | 0.234  |
| 脂質異常症                    | 13.5 ± 1.7    | 13.6 ± 2.0 | 0.878  |
| 心不全                      | 13.1 ± 2.1    | 13.7 ± 1.8 | 0.022  |
| 狭心症                      | 13.5 ± 1.8    | 13.6 ± 1.9 | 0.798  |
| 陳旧性心筋梗塞                  | 13.6 ± 1.9    | 13.5 ± 1.8 | 0.631  |
| PCI の既往                  | 13.8 ± 1.8    | 13.5 ± 1.9 | 0.143  |
| 脳梗塞                      | 13.2 ± 1.9    | 13.6 ± 1.8 | 0.303  |
| 脳出血                      | 12.9 ± 2.5    | 13.6 ± 1.8 | 0.418  |
| 認知症                      | 12.2 ± 1.5    | 13.6 ± 1.8 | 0.187  |
| 末梢動脈疾患                   | 12.2 ± 2.0    | 13.7 ± 1.8 | <0.001 |
| 薬剤                       |               |            |        |
| PPI                      | 12.8 ± 1.8    | 13.9 ± 1.7 | <0.001 |
| H <sub>2</sub> -blockers | 13.4 ± 1.5    | 13.6 ± 1.9 | 0.696  |
| スタチン                     | 13.7 ± 1.8    | 13.5 ± 1.9 | 0.408  |
| 尿酸降下薬                    | 14.0 ± 2.0    | 13.5 ± 1.8 | 0.132  |
| 経口糖尿病用薬                  | 13.4 ± 1.7    | 13.6 ± 1.9 | 0.482  |
| インシュリン                   | 12.8 ± 1.8    | 13.6 ± 1.8 | 0.277  |
| ARBs                     | 13.5 ± 1.9    | 13.6 ± 1.8 | 0.799  |
| 利尿薬                      | 13.0 ± 2.0    | 13.8 ± 1.7 | <0.001 |
| ACE-I                    | 13.9 ± 2.1    | 13.5 ± 1.8 | 0.251  |
| カルシウム拮抗薬                 | 13.6 ± 1.8    | 13.5 ± 1.9 | 0.879  |
| β 遮断薬                    | 13.6 ± 2.0    | 13.5 ± 1.7 | 0.757  |
| 他の降圧薬                    | 13.3 ± 2.1    | 13.6 ± 1.8 | 0.559  |
| 抗血小板薬                    | 13.3 ± 1.8    | 13.8 ± 1.8 | 0.039  |
| アスピリン                    | 13.4 ± 1.8    | 13.7 ± 1.8 | 0.199  |
| DPI                      | 13.3 ± 2.0    | 13.6 ± 1.8 | 0.194  |
| ワルファリン                   | 13.5 ± 2.0    | 13.6 ± 1.8 | 0.909  |
| ワルファリン + DPI             | 13.6 ± 2.0    | 13.6 ± 1.8 | 0.993  |

データは平均 ± 標準偏差を示す。グループ間の連続変数の差は Student's *t*-test を用いて評価した。ACE-I, アンジオテンシン変換酵素阻害薬; ARBs, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬; DPI, 抗血小板薬の 2 剤併用; H<sub>2</sub>-blocker, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬; PCI, 経皮的冠動脈形成術; PPI, プロトンポンプ阻害薬; スタチン, HMG-CoA 還元酵素阻害剤。

#### 多変量解析を用いたヘモグロビンに影響を与える因子の分析：

Hb 値に関連する因子を検討するために、単変量解析において  $P < 0.10$  の以下の変数を用いて重回帰分析を行った：年齢、性別、BMI、拡張期血圧、WBC、eGFR、Na、心拍数、心不全、末梢動脈疾患ならびに PPI、利尿薬、抗血小板薬の使用。その結果、女性、末梢動脈疾患、PPI の使用、低い WBC、加齢、低い eGFR は独立して低い Hb 値と関連していた (表 4)。

表 4 重回帰分析：ヘモグロビン値と関連する因子

| 因子      | $\beta$ | $P$ 値  |
|---------|---------|--------|
| 性別 (男性) | 0.367   | <0.001 |
| 末梢動脈疾患  | -0.191  | 0.003  |
| PPI     | -0.178  | 0.003  |
| WBC     | 0.185   | 0.004  |
| 年齢      | -0.173  | 0.007  |
| eGFR    | 0.164   | 0.010  |
| BMI     | 0.088   | 0.158  |
| 拡張期血圧   | 0.082   | 0.184  |
| 利尿薬     | -0.082  | 0.218  |
| Na      | 0.064   | 0.275  |
| 心拍数     | -0.057  | 0.348  |
| 抗血小板薬   | 0.026   | 0.671  |
| 心不全     | -0.008  | 0.903  |

BMI, 体格指数; eGFR, 推算糸球体濾過量; PPI, プロトンポンプ阻害薬; WBC, 白血球数。

#### 貧血に関連する因子の分析：

表 5 は貧血を有する患者と貧血を有しない患者間の臨床的特徴の違いを示している。Student's  $t$  test の結果、連続変数のうち以下の変数が 2 群間で有意に異なっていた：年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、WBC、血小板 (PLT)、eGFR、尿酸、血清 Na および K 濃度。Chi-squared test の結果、カテゴリ変数のうち以下の変数の割合が 2 群間で有意に異なっていた：性別、胃十二指腸潰瘍の既往、心不全、末梢動脈疾患および PPI、利尿薬、 $\beta$  遮断薬、抗血小板薬、アスピリン、抗血小板薬の 2 剤併用 (DPI) の使用。

貧血に関連する因子を検討するために、単変量解析において  $P < 0.10$  の以下の変数を用いてロジスティック回帰分析を行った。年齢、性別、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、WBC、PLT、eGFR、尿酸、血清 Na および K 濃度、胃十二指腸潰瘍の既往、糖尿病、心不全、末梢動脈疾患および PPI、経口血糖降下薬、 $\beta$  遮断薬、抗血小板薬の使用。アスピリンおよび DPI の使用は、抗血小板薬に対する交絡因子として除外した。同様に、利尿薬の使用は、心不全に対する交絡因子として除外した。その結果、PPI の使用、低い eGFR、加齢および低い WBC は独立して貧血と関連していた (表 6)。

表 5 貧血の有無による臨床的特徴

| 臨床的特徴                             | 貧血           | 非貧血          | P値     |
|-----------------------------------|--------------|--------------|--------|
| n                                 | 81           | 197          |        |
| 年齢                                | 75.4 ± 9.7   | 67.7 ± 10.4  | <0.001 |
| 性別 (男性)                           | 50 (61.7%)   | 141 (71.6%)  | 0.019  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 23.1 ± 4.0   | 24.2 ± 3.9   | 0.038  |
| 収縮期血圧 (mmHg)                      | 127.0 ± 21.5 | 133.3 ± 19.3 | 0.026  |
| 拡張期血圧 (mmHg)                      | 71.8 ± 12.0  | 77.8 ± 12.7  | <0.001 |
| 心拍数 (bpm)                         | 75.7 ± 14.6  | 73.2 ± 12.6  | 0.237  |
| Hb (g/dL)                         | 11.4 ± 1.1   | 14.4 ± 1.2   | <0.001 |
| WBC (10 <sup>2</sup> /μL)         | 56.4 ± 17.0  | 61.9 ± 16.9  | 0.015  |
| PLT (10 <sup>4</sup> /μL)         | 18.0 ± 5.4   | 19.8 ± 5.4   | 0.013  |
| eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 52.1 ± 20.3  | 71.5 ± 19.0  | <0.001 |
| UA (mg/dL)                        | 6.2 ± 2.0    | 5.7 ± 1.3    | 0.040  |
| Na (mEq/L)                        | 139.0 ± 3.9  | 140.2 ± 1.8  | <0.001 |
| K (mEq/L)                         | 4.4 ± 0.4    | 4.3 ± 0.3    | 0.022  |
| Cl (mEq/L)                        | 104.3 ± 3.9  | 104.3 ± 2.3  | 0.921  |
| 併存疾患                              |              |              |        |
| 胃十二指腸潰瘍の既往                        | 2 (2.5%)     | 19 (9.6%)    | 0.045  |
| 逆流性食道炎                            | 10 (12.3%)   | 15 (7.6%)    | 0.249  |
| 高血圧                               | 59 (72.8%)   | 134 (68.0%)  | 0.476  |
| 糖尿病                               | 37 (45.7%)   | 67 (34.0%)   | 0.077  |
| 脂質異常症                             | 43 (53.1%)   | 117 (59.4%)  | 0.352  |
| 心不全                               | 29 (35.8%)   | 30 (15.2%)   | <0.001 |
| 狭心症                               | 27 (33.3%)   | 54 (27.4%)   | 0.384  |
| 陳旧性心筋梗塞                           | 29 (35.8%)   | 52 (26.4%)   | 0.146  |
| PCIの既往                            | 23 (28.4%)   | 55 (27.9%)   | 1.000  |
| 脳梗塞                               | 11 (13.6%)   | 16 (8.1%)    | 0.183  |
| 脳出血                               | 3 (3.7%)     | 2 (1.0%)     | 0.150  |
| 認知症                               | 2 (2.5%)     | 1 (0.5%)     | 0.204  |
| 末梢動脈疾患                            | 14 (17.3%)   | 8 (4.1%)     | <0.001 |
| 薬剤                                |              |              |        |
| PPI                               | 45 (55.6%)   | 43 (21.8%)   | <0.001 |
| H <sub>2</sub> -blocker           | 8 (9.9%)     | 16 (8.1%)    | 0.643  |
| スタチン                              | 35 (43.2%)   | 91 (46.2%)   | 0.692  |
| 尿酸降下薬                             | 14 (17.3%)   | 24 (12.2%)   | 0.256  |
| 経口糖尿病用薬                           | 23 (28.4%)   | 36 (18.3%)   | 0.076  |
| インシュリン                            | 4 (4.9%)     | 3 (1.5%)     | 0.199  |
| ARBs                              | 44 (54.3%)   | 104 (52.8%)  | 0.895  |
| 利尿薬                               | 42 (51.9%)   | 41 (20.8%)   | <0.001 |
| ACE-I                             | 14 (17.3%)   | 27 (13.7%)   | 0.460  |
| カルシウム拮抗薬                          | 39 (48.1%)   | 81 (41.1%)   | 0.290  |
| β遮断薬                              | 50 (61.7%)   | 84 (42.6%)   | 0.005  |
| 他の降圧薬                             | 6 (7.4%)     | 10 (5.1%)    | 0.571  |
| 抗血小板薬                             | 55 (67.9%)   | 91 (46.2%)   | 0.001  |
| アスピリン                             | 48 (59.3%)   | 82 (41.6%)   | 0.008  |
| DPI                               | 21 (25.9%)   | 30 (15.2%)   | 0.042  |
| ワルファリン                            | 22 (27.2%)   | 39 (19.8%)   | 0.203  |
| ワルファリン + DPI                      | 3 (3.7%)     | 6 (3.0%)     | 0.723  |

データは平均 ± 標準偏差もしくは n (%) を示す。グループ間の連続変数およびカテゴリ変数の差は Student's *t* test および Chi-squared test を用いて評価した。

ACE-I, アンジオテンシン変換酵素阻害薬; ARBs, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬; BMI, 体格指数; DPI, 抗血小板薬の 2 剤併用; eGFR, 推算糸球体濾過量; H<sub>2</sub>-blocker, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬; Hb, ヘモグロビン; PCI, 経皮的冠動脈形成術; PLT, 血小板; PPI, プロトンポンプ阻害薬; スタチン, HMG-CoA 還元酵素阻害剤; UA, 尿酸; WBC, 白血球数。

表 6 ロジスティック回帰分析：貧血と関連する因子

| 因子          | $\beta$ | $P$ 値  |
|-------------|---------|--------|
| PPI         | 0.893   | <0.001 |
| eGFR        | -1.078  | 0.005  |
| 年齢          | 0.737   | 0.025  |
| WBC         | -0.733  | 0.031  |
| 末梢動脈疾患      | 0.507   | 0.082  |
| 抗血小板薬       | -0.446  | 0.168  |
| Na          | -0.365  | 0.185  |
| PLT         | 0.309   | 0.269  |
| UA          | -0.327  | 0.317  |
| 糖尿病         | 0.372   | 0.323  |
| $\beta$ 遮断薬 | 0.275   | 0.352  |
| 心不全         | 0.249   | 0.361  |
| 拡張期血圧       | -0.303  | 0.384  |
| K           | -0.196  | 0.493  |
| 性別 (男性)     | -0.172  | 0.506  |
| 経口糖尿病用薬     | 0.169   | 0.640  |
| 収縮期血圧       | -0.073  | 0.839  |
| BMI         | 0.040   | 0.888  |
| 胃十二指腸潰瘍の既往  | -0.013  | 0.990  |

BMI, 体格指数; eGFR, 推算糸球体濾過量; PLT, 血小板; PPI, プロトンポンプ阻害薬; UA, 尿酸; WBC, 白血球数。

### 貧血の発生に対する酸分泌抑制剤の影響：

WHO 基準に準じた貧血の頻度は、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,  $P < 0.001$ )。PPI 非服用群のうち、酸分泌抑制剤非服用群 (n=166) における貧血の頻度は 17%であるのに対して、H<sub>2</sub>-blocker 服用群 (n=24) における貧血の頻度は 33%であった。

3 群間における貧血の頻度の違いは、PPI 服用群と酸分泌抑制剤非服用群間でのみ統計学的に有意であった (Chi-squared test followed by Bonferroni correction,  $P < 0.001$ )。

図 1 は Hb 値および平均赤血球容積 (MCV) 値に対する酸分泌抑制剤の影響を示している。Hb 値は PPI 服用群において  $12.8 \pm 1.8$  g/dL、H<sub>2</sub>-blocker 服用群において  $13.4 \pm 1.5$  g/dL、酸分泌抑制剤非服用群において  $14.0 \pm 1.7$  g/dL であった (PPI 服用群 vs 酸分泌抑制剤非服用群、1-way ANOVA followed by Tukey post hoc test,  $P < 0.001$ )。一方、MCV 値は 3 群間において有意な差は認められなかった。

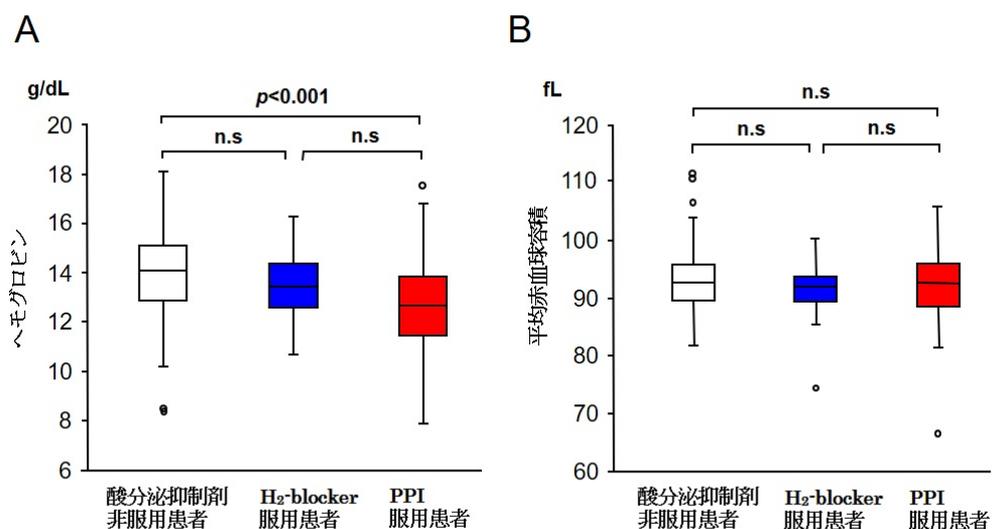


図1 ヘモグロビンおよび平均赤血球容積に対する酸分泌抑制剤の影響

**PPIの開始後のヘモグロビン値の減少：**

278名の患者のうちPPIの投与開始前後1年間において少なくとも1回のCBC検査を受け、心不全を合併していない36名の患者においてPPI投与開始前1年間と開始後1年間の各変数の平均値を比較した。その結果、Hb、平均赤血球ヘモグロビン濃度、PLTおよび赤血球数がPPI投与開始後有意に減少していた(表7)。平均Hb値の減少は $0.38 \pm 0.87$  g/dL (95%信頼区間： $-0.67 \sim -0.09$ )であった。血清クレアチニン値は、PPIの開始後上昇したが、Hb値の変化とクレアチニン値の変化との間に相関は認められなかった( $R = -0.13$ 、 $P = 0.44$ )。

表7 PPI投与開始前後の血液学的パラメーターの変化

|                           | PPI開始前       | PPI開始後       | P値     |
|---------------------------|--------------|--------------|--------|
| Hb (g/dL)                 | 13.5 ± 1.9   | 13.1 ± 1.9   | 0.013  |
| MCH (pg)                  | 30.7 ± 1.7   | 30.6 ± 1.7   | 0.311  |
| MCHC (g/dL)               | 33.1 ± 0.9   | 32.9 ± 0.9   | 0.017  |
| MCV (fL)                  | 92.9 ± 4.0   | 92.9 ± 3.9   | 0.863  |
| PLT (10 <sup>4</sup> /μL) | 19.7 ± 3.4   | 18.8 ± 3.1   | 0.014  |
| RBC (10 <sup>4</sup> /μL) | 439.6 ± 54.9 | 429.4 ± 51.9 | 0.048  |
| WBC (10 <sup>2</sup> /μL) | 65.3 ± 20.0  | 62.2 ± 17.2  | 0.216  |
| Cr (mg/dL)                | 0.86 ± 0.26  | 0.95 ± 0.32  | <0.001 |

データは平均 ± 標準偏差を示す。PPI開始前後のヘモグロビン値はPaired t-testを用いて比較した。

Cr, クレアチニン; Hb, ヘモグロビン; MCH, 平均赤血球ヘモグロビン量; MCHC, 平均赤血球ヘモグロビン濃度; MCV, 平均赤血球容積; PLT, 血小板; RBC, 赤血球数; WBC, 白血球数。

## 資料 2

【考察】本研究の結果、貧血の頻度は PPI 非服用群と比較し、PPI 服用群で有意に高かった。多変量解析では、PPI の投与が低い Hb 値および貧血とそれぞれ独立して関連することを確認した。また、PPI 投与開始前 1 年間の平均 Hb 値と比較し、投与開始後 1 年間の平均 Hb 値の減少は  $0.38 \pm 0.87$  g/dL であり、同世代の加齢に伴う減少（男性：0.08～0.04 g/dL/年、女性：0.05～0.04 g/dL/年）<sup>10)</sup>よりも有意に大きいものであった。これらの知見は PPI の投与が Hb 値を低下させることを示唆している。

PPI はいくつかのメカニズムによって、貧血を引き起こすことが示唆されている。1 つは鉄吸収の抑制である。鉄は細胞生理学上、不可欠な分子である。体内の鉄量は厳密に規制されており、効率的な排泄経路が存在しないため、食事からの吸収に依存している。<sup>11,12)</sup> 食事に含まれる鉄はヘム鉄と非ヘム鉄に分かれ、第二鉄 ( $\text{Fe}^{3+}$ ) と第一鉄 ( $\text{Fe}^{2+}$ ) の 2 つの形態からなり、特定の輸送タンパク質複合体、酸化鉄の状態を変化させる酵素および調節タンパク質の 3 つの要素からなる個別の膜貫通輸送システムを介し吸収される。ヘム鉄は Heme carrier protein-1 (HCP-1) により吸収され、非ヘム鉄は十二指腸シトクロム B (Dcytb) によって第一鉄に変換され、腸上皮の細胞膜上の二価金属トランスポーター 1 (DMT1) を介して吸収される。<sup>13-17)</sup> 胃酸はヘム鉄の吸収には影響を与えないが、非ヘム鉄の溶解性を高めることによりビタミン C などの還元剤による第一鉄への還元に対し補助的な役割を果たしている。<sup>18)</sup> 2011 年 Krieg L ら<sup>19)</sup>は、N-エチル N-ニトロソ尿素によって PPI の作用部位であるプロトンポンプ  $\alpha$  サブユニットをコードする遺伝子 *Atp4a* の変異を誘発し胃酸分泌の抑制された *sublytic* マウスを用い、胃内の高い pH に対する鉄吸収、赤血球形成そして鉄欠乏性貧血との関連性について報告している。

別のメカニズムとして、ビタミン B<sub>12</sub> の吸収抑制が考えられる。胃酸は摂取した食品内でタンパク質に結合しているビタミン B<sub>12</sub> を遊離させ、ビタミン B<sub>12</sub> の回腸末端における最終的な吸収過程である R-タンパク質への結合を促進させる。<sup>18)</sup> このように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 の長期投与は貧血を引き起こす可能性がある。本研究では H<sub>2</sub>-blocker 服用群における貧血の頻度は、統計学的な有意差は認められなかったものの、PPI 服用群よりも低く酸分泌抑制剤非服用群よりも高かった。これらの知見は、PPI が pH 依存性メカニズムを介して貧血を引き起こすことを示唆している。しかしながら、鉄吸収における PPI の影響に関しては疾患によって矛盾する結果が報告されている。例えば、PPI はヘマクロトシス患者では鉄吸収を阻害するが、ゾリンジャー・エリソン症候群の患者の鉄吸収には影響を与えないとされている。<sup>20,21)</sup> 我々の対象患者において、PPI の投与は低 MCV ではなく貧血と関連していたことから、鉄およびビタミン B<sub>12</sub> 欠乏の両方が、貧血の発生に寄与した可能性がある。さらに、近年、PPI の長期暴露が血管内皮細胞の老化を誘発するという興味深い報告がある。<sup>22)</sup> 骨髄内血管である類洞血管の血管内皮細胞は造血幹細胞ニッチの一部を構成しており、その老化が造血能の低下に関与する可能性もある。PPI が貧血をきたすことにより循環器疾患を有する患者の予後に影響を与えるのかどうか、今後検討していく必要がある。

## 資料 2

【本研究における限界】本研究は、いくつかの限界がある。第 1 に、全患者に対する消化管検査を行っていないことである。潜在的な消化管出血が PPI 服用患者の貧血を引き起こした可能性がある。第 2 に、本研究は後方視的な研究であり、貧血の機序が検討できていないことである。患者の血清鉄、フェリチン、ビタミン B<sub>12</sub> 濃度等、貧血の原因に関する検査はほとんど実施されていなかった。

【結論】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。PPI によって誘発された貧血の長期的な影響については、さらに大規模な集団で前向きな調査を行う必要がある。

### 【引用文献】

1. Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2000;343:834-9.
2. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008;118:1894-909.
3. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med.* 2009;122:896-903.
4. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med.* 1994;120:211-215.
5. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:818-27.
6. Kaneko H, Suzuki S, Yajima J, et al. Clinical characteristics and long-term clinical outcomes of Japanese heart failure patients with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction: a prospective cohort of Shinken Database 2004-2011. *J Cardiol.* 2013;62:102-9.
7. Miura M, Sakata Y, Nochioka K, et al. Prevalence, predictors and prognosis of patients with heart failure requiring nursing care. *Circ J.* 2014;78:2276-83.
8. Tanaka S, Sakata R, Marui A, et al. Predicting long-term mortality after first coronary revascularization: – the Kyoto model –. *Circ J.* 2012;76:328-34.
9. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan.

## 資料 2

- Am J Kidney Dis. 2009;53:982-92.
10. Yamada M, Wong FL, Suzuki G. Longitudinal trends of hemoglobin levels in a Japanese population--RERF's Adult Health Study subjects. *Eur J Haematol.* 2003;70:129-35.
  11. De Domenico I, McVey Ward D, Kaplan J. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9:72-81.
  12. Andrews NC. Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000;1:75-98.
  13. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol.* 2011;64:281-286.
  14. Zhang AS, Enns CA. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;1:207-214.
  15. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell.* 2010;142:24-38.
  16. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:129-135.
  17. Anderson GJ, Vulpe CD. Mammalian iron transport. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:3241-3261.
  18. McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(suppl 2):S5-S9.
  19. Krieg L, Milstein O, Krebs P, et al. Mutation of the gastric hydrogen-potassium ATPase alpha subunit causes iron-deficiency anemia in mice. *Blood.* 2011;118:6418-6425.
  20. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:83-98.
  21. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, et al. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56:1291-5.
  22. Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ, et al. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. *Circ Res.* 2016;118:e36-42.