

PPIの長期使用はCKD発症と 関連するか

聖隷浜松病院 総合診療内科

作成 志田麻子、杉山耀一
千葉圭彦、古田茜

監修 本間 陽一郎
渡邊 卓哉

症例

【症例】 **64歳** 男性

【主訴】 **発熱、咳嗽/喀痰、悪寒戦慄**

【現病歴】

受診3日前から軽度の咳嗽と喀痰が出現

来院当日、自宅で悪寒戦慄を認めため救急要請

【既往歴】 34歳 高血圧、50歳 **逆流性食道炎**

【常用薬】 アムロジピン 5mg 1T1X

ランソプラゾール 15mg 1T1X

【生活歴】 喫煙: 5本×50年/飲酒:なし
近医を6ヶ月毎に定期受診

症例

【診断/入院後経過】

細菌性肺炎

入院し、抗菌薬投与(CTRX 2g q24h10日間投与)
→症状/検査所見は軽快し、退院の方針

腎機能低下

補液を行い、経過観察

→軽快したが、腎機能低値の残存あり(退院時eGFR: 58mL/min/1.7)
高血圧は認めるが、その他は明らかな原因を認めず

<胸部CT>



持参薬に症状なく長年使用してきたPPIの処方

→ 長期投与の副作用は?

腎機能低下の一因となっている可能性は??

Clinical Question

**PPIの長期使用は
CKD発症と関連するか**

EBM実践 5steps

- Step 1 疑問の定式化
- Step 2 論文の検索
- Step 3 論文の批判的吟味
- Step 4 症例への適用
- Step 5 1-4の見直し

EBM実践 5steps

Step 1 疑問の定式化

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化

P 逆流性食道炎の患者

E PPIの長期使用あり

C PPIの使用なし

O 腎機能の悪化

Step 2 論文の検索

検索エンジン : Pubmed/MEDLINE
検索語 : Proton pump inhibitor", "Chronic kidney disease"
Sort : Best match

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed ▼ proton pump inhibitor chronic kidney disease
Create RSS Create alert Advanced

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

PubMed Commons
Reader comments
Trending articles

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species
Humans
Other Animals

Format: Summary ▼ Sort by: Best Match ▼ Per page: 20 ▼ Send to ▼

See 5 citations found by title matching your search:
[Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease](#). Klatte DCF et al. Gastroenterology. (2017)
[Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease](#). Lazarus B et al. JAMA Intern Med. (2016)
[Effect of low-dose proton pump inhibitor on preventing upper gastrointestinal bleeding in chronic kidney disease patients receiving aspirin](#). Lim H et al. J Gastroenterol Hepatol. (2015)

Search results

Items: 1 to 20 of 155 << First < Prev Page 1 of 8 Next > Last >>

[Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease](#).
1. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME.
JAMA Intern Med. 2016 Feb;176(2):238-46. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193.
PMID: 26752337 **Free PMC Article**
[Similar articles](#) [1 comment](#)

選定文献

Research

Original Investigation

Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease

Benjamin Lazarus, MBBS; Yuan Chen, MS; Francis P. Wilson, MD, MS; Yingying Sang, MS; Alex R. Chang, MD, MS; Josef Coresh, MD, PhD; Morgan E. Grams, MD, PhD

JAMA Intern Med. 2016 Feb;176(2):238-46

- ◆ JAMAの2016年2月の論文
- ◆ 2つの人口(住民)ベースの前向き観察研究でPPIの使用とCKDの関連について検証した

背景

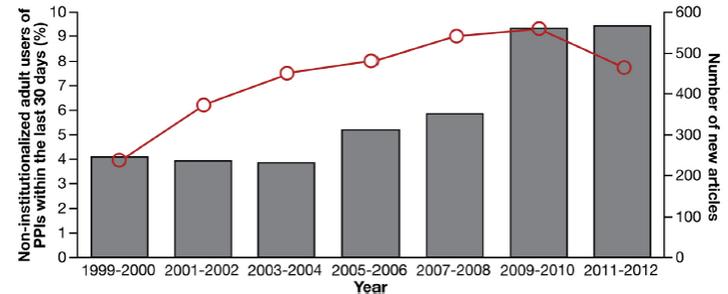
PPIの25-70%は不適切な使用である

BMJ. 2008 Jan 5;336(7634):2-3.

外来患者のPPIの長期使用者は増えており、それに従って副作用も増加している

- 米国の外来患者のPPIを使用する割合は倍増している(1999年: 3.8% → 2012年:7.6%)

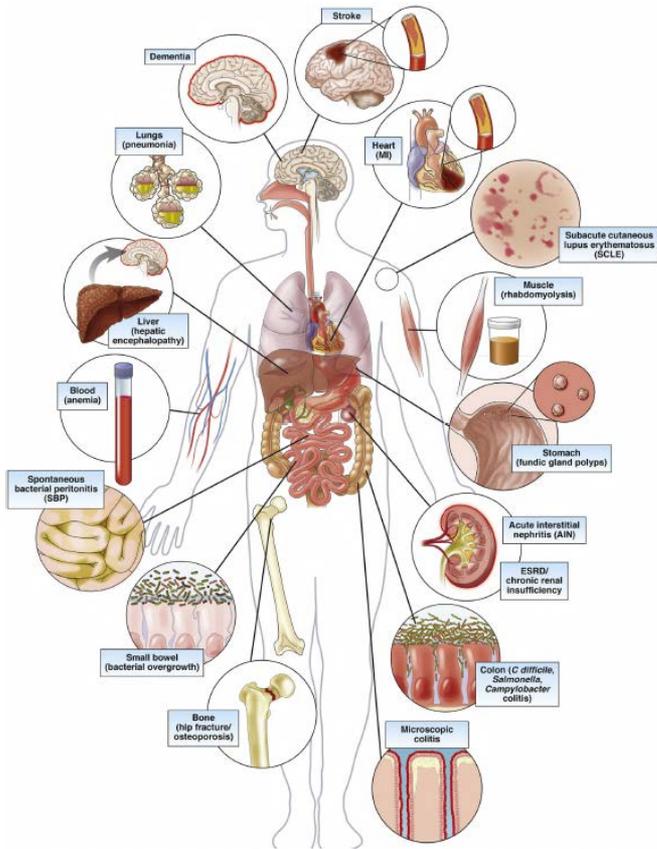
Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):706-715.



◆ 1990年代に米国で発売されてから、副作用を指摘した観察研究が増えてきている

JAMA Intern Med. 2016 Feb;176(2):172-4.

背景



副作用	デザイン	絶対リスク (% per patient/year)
認知症	観察研究のみ*	0.07-1.5
骨折	観察研究のみ*or**	0.1-0.5
C.Difficile 感染症	観察研究のみ**	0.0-0.09
肺炎	観察研究、RCT*	

<研究の質に関して> *: very low、 **: low

Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):706-715.

◆ 研究の質はいずれも高くないが、多くの副作用が報告されている

腎障害に関する報告

Study	Design	対象	結果	
Coca SG 2012	メタ解析 SR※	13のコホート研究 (1472743人)	AKIはCKD/ESRDの単独リスク (CKD: HR8.8 / ESRD: HR3.1)	Kidney Int. 2012 Mar;81(5):442-8.
Harmark L. 2007	症例対照 研究	急性間質性腎炎 7例	PPIはどの種類でも同様にAINを 引き起こす可能性を示した	Br J Clin Pharmacol. 2007 Dec;64(6):819-23.
Park CH 2012	メタ解析 SR※	9つの観察研究 115455人	PPIを内服中の患者では有意差を持つ て低Mg血症を認めた(27.1% vs 18.4%)	PLoS One. 2014; 9(11): e112558.
Tin A 2015	前向き 観察研究	45-64歳のアメリカ 15792人	低Mg血症はCKDとESRDのリスク (CKD: HR1.58 / ESRD: HR2.39)	Kidney Int. 2015 Apr;87(4):820-7.

※SR : systematic review

JAMA Intern Med. 2016 Feb;176(2):172-4.

◆ PPI使用により直接、もしくは低Mg血症による腎障害が生じるためCKD/ESRDを来す可能性が示された

Step 3 論文の批判的吟味

研究のPECO

	ARIC study	Geisinger Health System※
研究概要	<ul style="list-style-type: none">- アテローム性動脈硬化のリスク調査- 前向きコホート研究- 米国4カ所の地域で実施	<ul style="list-style-type: none">- 総合的な医療サービス調査- 前向きコホート研究- 米国ペンシルバニア州で実施
P	腎障害なし (eGFR \geq 60, UCr正常)	腎障害なし (eGFR \geq 60)
E	PPI or H ₂ RA 使用	PPI or H ₂ RA 使用
C	PPI未使用	PPI未使用
O	腎障害の発症率 Primary : CKD発症 Secondary : AKIの発症	

※ARIC studyでの結果が、Geisinger Health Systemでも再現されるか検証されており、この研究を**replication cohort**としている

対象患者と観察期間

	ARIC study	Geisinger Health System
Inclusion Criteria	45-64歳のARIC登録者で eGFR > 60, UCr正常	eGFR ≥ 60以上の外来患者
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none">• eGFR < 60• データが欠けている (eGFR, 教育歴, 健康保険, 喫煙歴, BMI, sBP, 降圧薬や抗凝固薬の 使用歴, 合併症(HT, DM, 心疾患)	<ul style="list-style-type: none">• eGFR < 60
対象期間 人数	1996/02/01-2011/12/31 10482人	1997/02/13-2014/10/09 131997人
追跡期間 中央値	13.9年	6.2年

PPI曝露とアウトカムの設定

	ARIC study	Geisinger Health System
PPI処方の確認		
	研究開始時にPPI使用の確認 年1回の電話調査	外来でPPI処方歴を確認
アウトカムの設定		
CKDの 診断基準	①退院時または死亡時記録に おけるCKDの診断 (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification [ICD-9-CM]) or death (ICD-10-CM)) ②腎障害データベース(United States Renal Data System registry)でESRDの診断	①外来でeGFR<60が持続時 ②腎障害データベース(United States Renal Data System registry)でESRDの診断
AKIの 診断基準	入院または死亡で診断 (ICD-9-CM or ICD-10-CM diagnostic codes of 584.x or N17.x)	入院時(ICD-9-CM code of 584.x)または 死亡時に診断(National Death Index)

- ICDcodeを利用した病名判断は、先行研究でCKD診断の感度35.5%、特異度95.7%であった
- 感度の低さはlimitationとなりうる

統計解析

• アウトカムの計測方法

- PPIとCKD発症との関連をCoX比例ハザード回帰で検証
- アウトカムに影響を与える因子として以下を設定

研究	共通する因子	研究毎の因子
ARIC	年齢、性別、人種、喫煙、BMI、高血圧、糖尿病、心疾患、常用薬(降圧薬、NSAIDs、Aspirin、Statin、抗血小板薬)	利尿薬の併用 教育、健康保険、年収
GHS (Geisinger Health System)		基準のeGFR

• アウトカムの計測にあたり、使用したモデル

- 観察開始時点でのPPIの有無で検証したモデル
- PPI使用を時間依存性変数としたモデル
(time varying PPI ever use)

統計解析

- **感度分析として以下の条件で検証**
 - 対象母集団をPPIもしくはH₂RA使用者に限定
 - PPIと腎障害の関係性を傾向スコアを使用して評価
 - 観察中に新たにPPIを使用した患者に限定
(replication cohortのみ)
 - H₂RA使用とCKD発症の関係を検証(negative control)
 - タンパク尿を有する患者を除外
- **サブグループ解析**
 - 年齢、性別、人種(ARIC studyのみ),糖尿病の有無,併用薬の種類で層別化して解析

倫理的配慮

ARIC study: 書面あり

Replication cohort: 当該文献中には記載なし

and University of Mississippi Medical Center (Jackson). Participants provided written informed consent. All participants

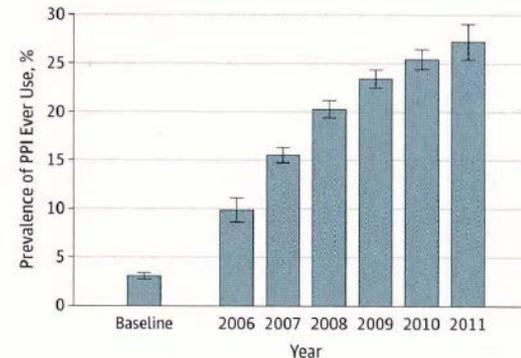
結果-患者背景-

Atherosclerosis Risk in Communities Study

Variable	PPI Users (n = 322)	H ₂ Receptor Antagonist Users ^a (n = 956)	Nonusers (n = 9204)	P Value
Age, mean (SD), y	62.8 (5.5)	63.1 (5.5)	62.5 (5.6)	.008
Male sex, %	42.5	39.3	44.4	.01
White race, %	86.0	84.2	77.9	<.001
Education ≥12 y, %	81.7	79.4	81.8	.18
Health insurance, %	92.2	88.9	85.6	<.001
Annual household income, %				
≥\$25 000	72.0	66.4	66.2	
<\$25 000	23.6	29.7	29.7	.22
No response	4.3	3.9	4.2	
eGFR, mean (SD), mL/min/1.73 m ²	87.8 (13.4)	86.5 (13.5)	88.9 (13.1)	<.001
Ratio of urinary albumin to creatinine, median (IQR), mg/g	4.0 (2.0-7.5)	3.6 (1.8-7.1)	3.7 (1.7-7.5)	.71
Cigarette smoking, %				
Current	11.5	15.5	15.2	
Former	48.4	44.2	43.2	.23
Never	40.1	40.3	41.6	
BMI, mean (SD)	29.4 (5.3)	29.4 (5.8)	28.7 (5.6)	<.001
Systolic blood pressure, mean (SD), mm Hg	126.5 (18.3)	128.2 (18.6)	127.0 (18.8)	.16
Prevalent medical condition, %				
Hypertension	54.3	50.0	44.8	<.001
Diabetes mellitus	14.9	18.0	15.6	.14
Cardiovascular disease	13.7	14.1	10.8	.003
Concomitant medication use, %				
Antihypertensive	55.3	48.5	39.9	<.001
ACE-I/ARB	16.8	13.4	12.9	.12
Diuretic	16.1	12.1	9.6	<.001
Aspirin	64.9	67.6	54.9	<.001
Aspirin	64.9	67.6	54.9	<.001
Nonsteroidal anti-inflammatory drug	27.6	32.8	33.2	.11
Statin	20.2	13.6	10.3	<.001
Anticoagulant	1.9	2.8	1.7	.04

白人の割合、eGFR、BMI、高血圧罹患率、降圧薬/アスピリン/スタチンの内服率に有意差が認められた (H2RA使用者にも同様の傾向あり) **(replication cohortでも同様)**

Figure 1. Prevalence of Proton Pump Inhibitor (PPI) Ever Use Over Time in the Atherosclerosis Risk in Communities Study



PPI内服率は追跡期間で著しく上昇あり

結果-PPIとCKD発症リスク

Variable	ARIC study (n=10482人)		replication cohort (n=248751人)	
	No. of participants		No. of participants	
PPI users	56	522	1921	10900
H ₂ receptor antagonist users	158	956	1022	6640
Nonusers	1224	9204	27204	225221
Association Between PPI Use and Incident CKD	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Unadjusted baseline PPI use vs no PPI use	1.45 (1.11-1.90)	.006	1.20 (1.15-1.26)	<.001
Baseline PPI use vs no PPI use	1.50 (1.14-1.96)	.003	1.17 (1.12-1.23)	<.001
Time-varying PPI ever use vs never PPI use	1.35 (1.17-1.55)	<.001	1.22 (1.19-1.25)	<.001
Baseline PPI use vs no PPI use	1.39 (1.01-1.91)	.05	1.29 (1.19-1.40)	<.001
Baseline PPI use vs no PPI use	1.01		1.16 (1.09-1.24)	<.001
Time-varying PPI ever use vs never PPI use			1.24 (1.20-1.28)	<.001
Baseline H ₂ receptor antagonist use vs no H ₂ receptor antagonist use	1.15 (0.98-1.36)	.10	0.93 (0.88-0.99)	.03

PPI使用者は未使用者と比較して**HR1.35**
(95% CI, 1.17-1.55)

- ◆ 10年間でのCKD発症のリスクはPPI未使用者:8.5% vs PPI使用者:11.8%(absolute risk difference, 3.3% : NNH≒30)
- ◆ H2RA使用群では有意差なし

結果-PPIとCKD発症リスク-

Variable	ARIC study (n=10482人)		replication cohort (n=248751人)	
	No. of participants		No. of participants	
PPI users	56	522	1921	10900
H ₂ receptor antagonist users	158	956	1022	6640
Nonusers	1224	9204	27204	225221
Association Between PPI Use and Incident CKD	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Unadjusted baseline PPI use vs no PPI use	1.45 (1.11-1.90)	.006	1.20 (1.15-1.26)	<.001
Baseline PPI use vs no PPI use	1.50 (1.14-1.96)	.003	1.17 (1.12-1.23)	<.001
Time-varying PPI ever use vs never PPI use	1.35 (1.17-1.55)	<.001	1.22 (1.19-1.25)	<.001
Baseline PPI use	1.39 (1.01-1.91)	.05	1.29 (1.19-1.40)	<.001
			1.16 (1.09-1.24)	<.001
			1.24 (1.20-1.28)	<.001
baseline PPI users				
Negative Control				
Baseline H ₂ receptor antagonist use vs no H ₂ receptor antagonist use	1.15 (0.98-1.36)	.10	0.93 (0.88-0.99)	.03

replication cohortでも同様

HR1.22 (95% CI, 1.19-1.25)

◆ 1日1回使用よりも2回使用の方が有意にCKD発症のリスク (2回/日adjusted HR1.46vs 1回/日HR1.15)
新規にPPI使用した患者もCKDの発症に有意に関与

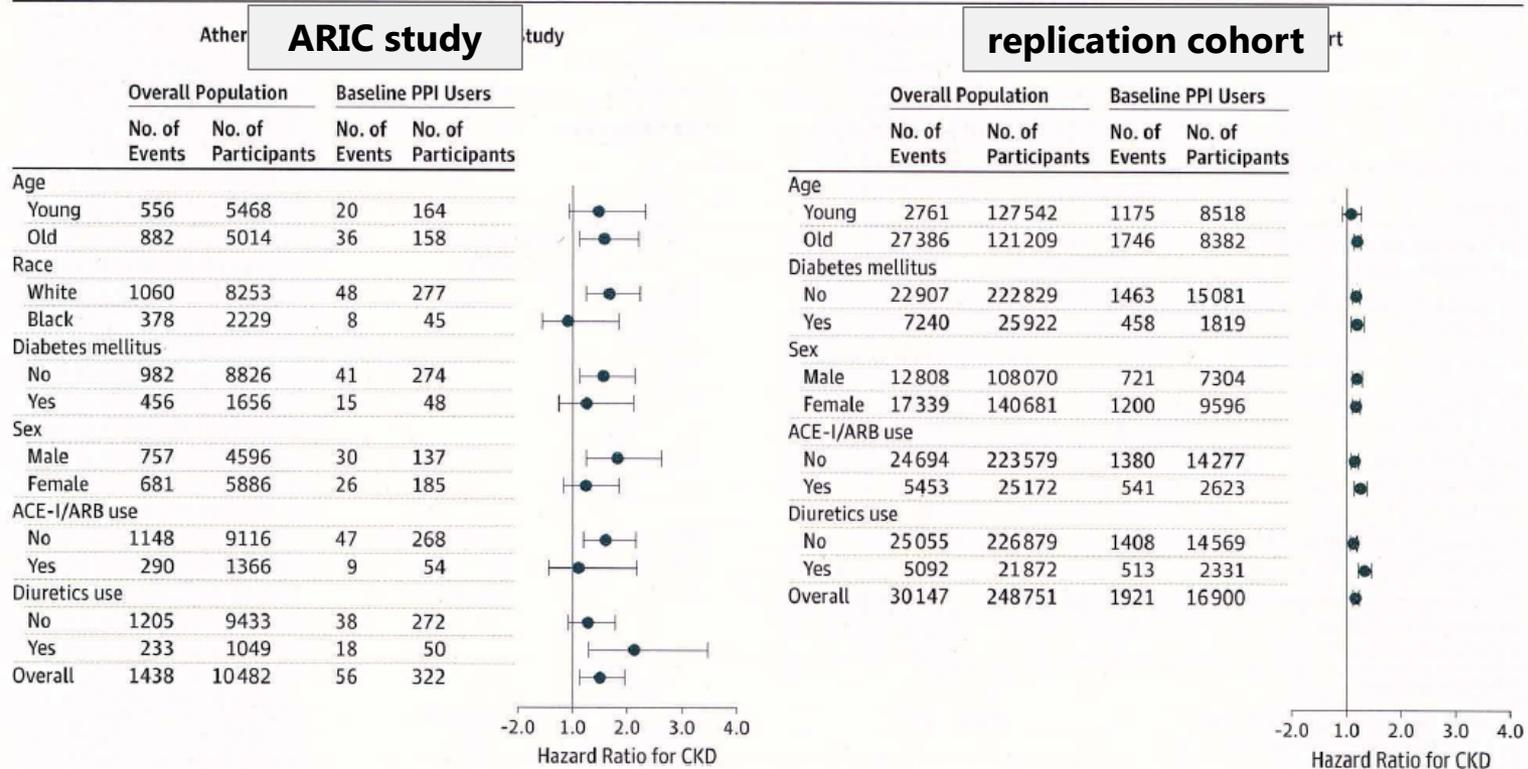
結果-PPIとAKI発症リスク-

Variable	ARIC study (n=11145人)		replication cohort (n=248751人)	
	Atherosclerosis (n = 1077)	No. of Participants	Number of Participants	No. of Participants
PPI users	47	558	720	10900
H ₂ receptor antagonist users	104	1053	347	6640
Nonusers	809	9734	9101	225 211
Association Between PPI Use and Incident AKI	Hazard Ratio (95% CI)		Hazard Ratio (95% CI)	
Unadjusted baseline PPI use vs no PPI use	1.72 (1.28-2.30)	<.001	1.30 (1.21-1.40)	<.001
Baseline PPI use vs no PPI use	1.64 (1.22-2.21)	<.001	1.31 (1.22-1.42)	<.001
Time-varying PPI ever use vs never PPI use	1.49 (1.25-1.77)	<.001	1.54 (1.47-1.60)	<.001
Baseline PPI use vs baseline H ₂ receptor antagonist use	1.58 (1.05-2.40)	.03	1.30 (1.13-1.48)	<.001
Baseline PPI use vs propensity score-matched no PPI use	2.00 (1.24-3.22)	.005	1.29 (1.16-1.43)	<.001
Time-varying PPI ever use vs never PPI use, after excluding baseline PPI users	NA	NA	1.66 (1.57-1.75)	<.001
Negative Control				
Baseline H ₂ receptor antagonist use vs no H ₂ receptor antagonist use	1.03 (0.84-1.26)	.78	0.98 (0.89-1.10)	.78

◆ 両研究とも背景因子を調整後、PPIとAKIに強い関係性が示された

結果-サブグループ解析-

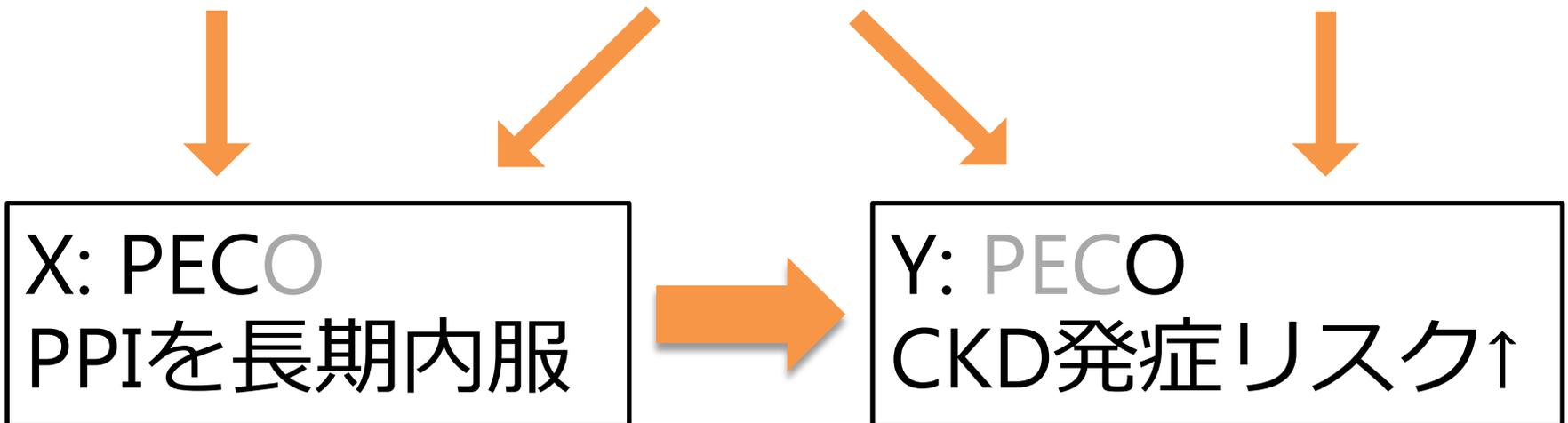
Figure 2. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Incident Kidney Disease Stratified By Subgroups



◆ 年齢、性別、人種(ARIC studyのみ),糖尿病の有無,併用薬の種類で層別化して解析しても、同様の結果であった

考えるバイアスとLimitation

選択バイアス	交絡バイアス	情報バイアス
<ul style="list-style-type: none">・ 米国の患者に限定・ データ不足者を始めから除外(脱落者の設定をしていない)・ PPI使用者の方が医療機関を頻回受診	<ul style="list-style-type: none">・ 未知の交絡因子の可能性はある・ 制酸剤やNSAIDsは薬局でも購入できるため使用していた人が分類されていない可能性	<ul style="list-style-type: none">・ 論文におけるCKD診断の感度の低さ → 診断の正確性に疑問が残る



論文のまとめ

- ✓ PPIの使用はCKDの発症リスクとして関与していた
- ✓ 新規にPPI使用した患者もCKDの発症に有意に関与した
- ✓ 今後はPPIの使用を制限することがCKD発症を実際に減らすかどうかを評価していく必要がある

Step 4 症例への適用

研究患者は実際の患者と似ていたか

◆ Inclusion criteria/Exclusion criteriaについて

<本症例>

- ・ 64歳
- ・ 長期間PPI内服(15年間)
- ・ eGFR=58mL/min/1.73m²

Inclusion criteriaに該当しない
(eGFRが60未満)
Exclusion criteriaに該当する

◆ BaseLineとの相違

<本症例>

- ・ 日本人
- ・ sBP : 126mmHg
- ・ 降圧薬服用 : あり

Study群は白人が大多数であり、
日本人を対象とはしていない
その他の項目はBaseLineと類似

◆ 使用薬剤

<本症例>

- ・ ランソプラゾールを使用

Study群でも使用者を対象
に入れている

患者にとって重要なアウトカムは すべて考慮されたか

◆ 研究のアウトカムを

Primary OutcomeのCKD発症（死亡を含む）と
Secondary OutcomeのAKI発症（死亡を含む）
に分けて広く定義しており、患者にとって重要な
アウトカムは考慮されている

見込まれる治療の利益は、 考えられる害やコストに見合うか

- ◆ 今回のstudyから「PPIの長期使用はCKDと関連する可能性があり、不要な投薬は控えるべき」である
- ◆ 2013年の米国ではPPIのコストが100億ドルであり、そのうち25%が症状改善を認めない長期投与であった
BMJ 2016;352:i128 doi: 10.1136/bmj.i128
- ◆ PPIの長期投与を行わないことで余計な薬剤投与を避けることができ、医療コストは削減できる

◆ 合併症のみならず、医療経済の点からも患者には有用である可能性がある

本症例の経過

- ✓ ガイドライン推奨のPPI使用期間(8週間)は十分投与されており、入院中、中止後も症状出現を認めず

Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease
Am J Gastroenterol 2013; 108:308–328

- ✓ **退院時は処方せず**、退院後に逆流性食道炎の症状がなければ慎重に外来フォローとした
- ✓ 長期的な腎機能のフォローを継続とした
(退院後、半年の時点では腎機能は横ばい)

修正案

PPI適正使用に向けて

- ◆ 本研究を含む5つの観察研究(536,902例)のメタ解析でPPI使用とCKD発症の関係が確認された Dig Dis Sci. 2017; 62: 2821-2827.

- ◆ 米国消化器病学会よりPPIの注意喚起・適正使用にかかわる推奨がなされた

Gastroenterology 2017;152:706-715
More Data on PPI Use and Kidney Disease Nov. 8, 2017
(American Gastroenterological Association)

- ◆ 一方で以下の意見もあり
 - ほとんどが観察研究であり因果関係の実証には至らない
 - 日本人を対象とした研究はなく、日本人への適用にはさらなるデータの蓄積が必要

日本腎臓学会

https://www.jsn.or.jp/member/news/_3378.php

◆ 現時点ではベネフィットがリスクを上回る場合のみPPI継続が望ましい

減薬/中止の戦略例-Choosing wisely Canada-

PPI使用の原因疾患は？

不明

中等度未満の食道炎
GERD(4-8週治療)

消化管潰瘍(2-12週治療)
ストレス性潰瘍(治療後)
NERD
(3日以上は無症状期間あり)
H.pylori除菌
(2週間治療、症状なし)

Barrett食道
NSAIDs慢性使用
重度の食道炎
出血性潰瘍の既往

低用量内服へ変更
もしくは
頓用へ変更

PPI中止

PPI継続

4-12週間の症状フォロー

間欠的症狀がある場合

非薬物療法：食後2-3時間の臥位禁止、
頭高位、食習慣改善、減量
薬物療法：H2RA/PPI/アルギン酸頓用、
H2RA定期内服

症状再燃

PPI再開/増量

今後の展望

- ◆PPI中止後の腎機能の経過を追った研究が必要である
- ◆日本人を対象とした研究での検証が望まれる
- ◆副作用の報告は増加しておりガイドラインの改訂も望まれる

Step 5 1-4の見直し

Step 5 Step 1-4の見直し

STEP1 問題の定式化

PPI長期使用と腎障害の関連について疑問を感じた

STEP2 論文の検索

PubMedを用いた検索を行い、迅速に検索可能であった

STEP3 論文の批判的吟味

フォーマットを参考に批判的吟味を行った

STEP4 情報の患者への適用

PPI長期投与の腎機能性への悪影響が示唆された
この結果と症状持続の有無から必要性を判断し中止した



まとめ

- ✓ PPI長期使用がCKD発症のリスクを上昇させる可能性が示された
- ✓ 世界的に不必要なPPI長期使用が行われており、今後ガイドラインの改訂も期待される
- ✓ PPI使用の必要性を検討し不必要な処方避ける