腹膜透析患者におけるプロトンポンプ阻害薬の使用と 血清マグネシウム値：後ろ向きコホート研究

鈴木大介^{1,2}, 市江敏和^{1,2}, 高嶋祥匡¹, 林 秀樹^{2,3,4}, 甲斐絢子³, 畔柳敏弥¹, 杉山 正^{*2,3,4}

愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院薬剤部¹, 岐阜薬科大学実践社会薬学研究室²

岐阜薬科大学在宅チーム医療薬学寄附講座³, 岐阜薬科大学地域医療薬学寄附講座⁴

Proton Pump Inhibitor Use and Magnesium Concentrations in Peritoneal Dialysis Patients: A Retrospective Cohort Study

Daisuke Suzuki^{1,2}, Toshikazu Ichie^{1,2}, Yoshimasa Takashima¹

Hideki Hayashi^{2,3,4}, Junko Kai³, Toshiya Kuroyanagi¹ and Tadashi Sugiyama^{*2,3,4}

Department of Pharmacy, Aichi Prefectural Federation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare Kainan Hospital¹

Laboratory of Pharmacy Practice and Social Science, Gifu Pharmaceutical University²

Laboratory of Home Team Care Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University³

Laboratory of Community Healthcare Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University⁴

〔 Received August 27, 2018
Accepted November 14, 2018 〕

Recent reports have indicated that proton pump inhibitor (PPI) use affects serum magnesium levels, however few studies have investigated the relationship between PPI use and magnesium levels in peritoneal dialysis patients. This study aimed to clarify the association between PPI use and serum magnesium levels in peritoneal dialysis patients. We retrospectively reviewed the records of 27 patients who had received peritoneal dialysis in stable condition at the Aichi Prefectural Federation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare Kainan Hospital between August 2017 and July 2018. We defined hypomagnesemia as a value < 2.0 mg/dL, and they were divided into hypomagnesemia (n = 19) and non-hypomagnesemia (n = 8) groups according to the serum magnesium level. A comparison of the patient backgrounds in the two groups revealed significant differences in the serum magnesium levels and administration of PPI. Multiple logistic regression analysis showed that the administration of PPI (odds ratio: 8.50, 95% confidence interval: 1.13-63.87, $P = 0.038$) was significantly related to hypomagnesemia. Therefore, the administration of PPI is a risk factor for the development of hypomagnesemia in peritoneal dialysis patients and should be used with caution, such as by monitoring serum magnesium for administration.

Key words — peritoneal dialysis patients, proton pump inhibitor, hypomagnesemia, serum magnesium levels

緒 言

本邦において現在血液浄化療法を行っている患者は30万人を超えているが、その割合は血液濾過、血液濾過透析を含めた血液透析が圧倒的に多く、腹膜透析が占める割合は血液透析との併用を含めても全体の3%にも満たない。¹⁾ そのため腹膜透析患者の疫学情報は血液透析患者と比較して不足しており、大規模なランダム化比較試験が行わ

れることも少ない。結果として腹膜透析患者に対するエビデンスは不足している。一方で、昨今医療経済の面や在宅医療の積極的な推進を背景に腹膜透析が見直されてきており、その患者数の増加が期待されている。²⁾

ここ数年血液透析患者における血清マグネシウム値に対して興味深い疫学研究が報告されている。これまで透析患者と血清マグネシウム値との関連については、主に酸化マグネシウムの投与に

*〒501-1196 岐阜市大学西1-25-4

伴う血清マグネシウム値の上昇が主因となる悪心・嘔吐などの消化器症状の発現やQT延長などの心電図異常などが懸念されてきた。しかし、血液透析患者を対象に透析前血清マグネシウム値と1年後の死亡リスクの関連について検討した報告では、透析前血清マグネシウム値と全死亡、心血管死亡、非心血管死亡のリスクはいずれもU字型であり、血清マグネシウム値が2.7-3.0 mg/dLの範囲で有意に低下していた。³⁾ また、血清マグネシウム値と血清リン値との関係により心血管死亡リスクが変動する可能性⁴⁾ や軽度の高マグネシウム血症は大腿部近位部骨折のリスクを低下させる可能性⁵⁾ が報告されており、今後血清マグネシウム値が血液透析患者の診療方針に影響を与える可能性がある。

血清マグネシウム値と薬剤との関連についてはプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: PPI) についての報告が多い。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は、2011年に一般的な患者集団においてPPIの長期投与による低マグネシウム血症についてアラートを発表している (<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>, 2017年8月4日)。血液透析患者においても本邦からPPIの内服により低マグネシウム血症の発症リスクが2.05倍となるという報告⁶⁾ がなされたが、その対象患者のなかに腹膜透析患者は含まれてはいない。

そこで、本研究では腹膜透析患者の血清マグネシウム値に着目し、低マグネシウム血症の危険因子を患者背景と薬剤疫学的な面から検討を行った。

方 法

1. 調査対象

2018年7月時点で愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院において腹膜透析を行っていた患者で過去1年間に血清マグネシウム値の測定を行っていた患者を対象とした。腹膜透析は安定して3カ月以上施行されていることとした。血液透析患者を対象とした先行研究⁶⁾ を参考にし、条件に該当した患者の調査期間における平均血清マグネシウム値が2.0 mg/dL未満の患者を hypomagnesemia

群、2.0 mg/dL以上の患者を non hypomagnesemia 群としてそれぞれで解析した。

2. 調査方法

患者を hypomagnesemia 群と non hypomagnesemia 群に分類し、2群間の患者背景と処方薬剤歴を比較した。調査項目としては、性別、調査開始時の年齢、腹膜透析歴、体格指数 (body mass index: BMI)、既往歴とした。併用薬に関しては先行研究⁶⁾ を参考に調査開始時でのPPI、アスピリン、クロピドグレル、ワルファリン、シロスタゾール、アンギオテンシン還元酵素阻害薬もしくはアンギオテニンII受容体拮抗薬、フロセミド、ビタミンD₃製剤の有無とした。また、臨床検査値については調査開始時でのヘモグロビン値、尿素窒素値、血清クレアチニン値、血清カリウム値、血清ナトリウム値、血清マグネシウム値、補正カルシウム値、血清リン値とした。なお、血清クレアチニン値については測定機会による変動が大きいため調査期間に測定されたものの平均値とした。また、補正カルシウム値については血清アルブミン値が4.0 g/dL未満の場合には、実測の血清カルシウム値の代わりに、以下のPayneの式により補正した血清カルシウム値を用いた [血清補正カルシウム値 (mg/dL) = 血清カルシウム値 (mg/dL) - 血清アルブミン値 (g/dL) + 4.0]。

3. 方法

本研究の実施にあたっては、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院の倫理審査委員会の承認を得て行った (承認番号: 300809-02)。倫理審査委員会の承認後、当院のオーダーリングシステム (K-pharos; 小西医療器(株), 大阪) から処方歴を検索し、患者の患者背景を当院の電子カルテシステム (MegaOak HR; 日本電気(株), 東京) にて検索した。

4. 統計解析

連続変数は、すべて Mean ± SD にて示した。連続変数の比較にはデータの正規性および分散を確認したうえで Student's *t*-test, Mann Whitney's *U*

test を用い、名義変数の比較には Fisher's exact probability test を用いた。多重ロジスティック回帰分析は強制投入法を用いて因数の選択を行った。統計解析ソフトは SPSS Ver.21.0J を用い、 $P < 0.05$ をもって統計学的に有意な差とした。

結 果

1. hypomagnesemia 群と non hypomagnesemia 群の分類

今回、解析対象となった患者を Fig に示す。調査期間中に腹膜透析を施行していた患者は 33 名であった。調査期間中に血清マグネシウム値の測定が行われていなかった患者 4 名、腹膜透析歴が 2018 年 7 月時点で 3 カ月に満たなかった患者 2 名を除外し、最終解析対象者は 27 名（男性 20 名、女性 7 名）であった。調査期間中の平均血清マグネシウム値による分類では、hypomagnesemia 群が 19 名、non hypomagnesemia 群が 8 名であった。なお、最終解析対象者 27 名において調査期間中に酸化マグネシウムの処方歴は確認できなかった。また、対象患者が使用していた腹膜透析液内のマグネシウム濃度はすべて 0.5 mEq/L であった。

2. hypomagnesemia 群と non hypomagnesemia 群の患者背景の比較

今回、解析対象となった患者の背景を Table 1 に示す。2 群間の患者背景としては、腹膜透析歴は non hypomagnesemia 群で長い傾向が認められたが有意な差ではなかった。臨床検査値においては、血清クレアチニン値が non hypomagnesemia 群で高い傾向が認められたが有意な差ではなかった。また、血清マグネシウム値については hypomagnesemia 群で有意に低かった ($P < 0.001$)。併用薬としては、hypomagnesemia 群で PPI を有意に多く内服していた ($P = 0.04$)。なお、PPI を内服していた患者は全員が調査期間中継続して内服していた。

3. 多変量解析

多重ロジスティック回帰分析は、hypomagnesemia と non hypomagnesemia を従属変数とし、2 群間の患者背景と処方薬剤から「血清マグネシウム値」を除き、有意な差があった「PPI の内服」と $P < 0.1$ であった「透析歴」と「血清クレアチニン値」の 2 因子のなかで血液浄化の影響を受けるため臨床的意義の乏しいと考えられる「血清クレアチニン値」を除き、「透析歴」を独立変数として行った。

Fig Classification of hypomagnesemia and non hypomagnesemia groups according to the serum magnesium level

Table 1 Patients characteristics

	hypomagnesemia (n = 19)	non hypomagnesemia (n = 8)	<i>P</i> value
Male sex, (%)	14 (73.4)	7 (87.5)	0.63 ^{a)}
Age mean, years	66.3 ± 16.3	45.9 ± 11.7	0.66 ^{b)}
Peritoneal dialysis vintage mean, years	22.6 ± 15.2	45.9 ± 32.6	0.08 ^{b)}
Body Mass Index, mean	24.0 ± 3.9	23.9 ± 1.8	0.92 ^{b)}
<i>Type of Peritoneal Dialysis</i>			
CAPD	8	2	
APD	11	6	
<i>Past medical history (%)</i>			
Diabetes mellitus	6 (31.6)	4 (50.0)	0.41 ^{a)}
Ischemic heart disease	5 (26.3)	1 (12.5)	0.63 ^{a)}
Cerebral infarction	2 (10.5)	0	0.57 ^{a)}
Gastric hemorrhage	1 (5.3)	0	1.00 ^{a)}
Atrial fibrillation	1 (5.3)	0	1.00 ^{a)}
<i>Medications (%)</i>			
Proton pump inhibitor	17 (89.5)	4 (50.0)	0.04 ^{a)}
Aspirin	7 (36.8)	1 (12.5)	0.36 ^{a)}
Clopidogrel	3 (15.8)	3 (37.5)	0.32 ^{a)}
Vitamin K antagonist	1 (5.3)	0	1.00 ^{a)}
Cilostazol	2 (10.5)	0	0.57 ^{a)}
ACE-I or ARB	11 (57.9)	6 (75.0)	0.67 ^{a)}
Furosemide	10 (52.6)	7 (87.5)	0.19 ^{a)}
<i>Laboratory measurements</i>			
Hemoglobin (g/dL)	10.6 ± 1.3	11.2 ± 1.7	0.46 ^{b)}
Albumin (g/dL)	3.2 ± 0.5	3.4 ± 0.4	0.30 ^{b)}
Blood urea nitrogen (mg/dL)	59.5 ± 22.7	57.0 ± 14.8	0.74 ^{b)}
Creatinine (mg/dL)	8.5 ± 3.2	11.0 ± 3.2	0.07 ^{b)}
Potassium (mEq/L)	4.2 ± 0.6	4.5 ± 0.8	0.30 ^{b)}
Sodium (mEq/L)	137 ± 3	138 ± 3	0.51 ^{b)}
Magnesium (mg/dL)	1.7 ± 0.2	2.2 ± 0.2	< 0.001 ^{b)}
Calcium (mg/dL)	9.3 ± 0.7	9.4 ± 0.4	0.94 ^{b)}
Phosphorus (mg/dL)	4.8 ± 0.9	4.9 ± 1.2	0.82 ^{b)}
<i>The kinds of proton pump inhibitor (%)</i>			
lansoprazole	11 (64.7)	4 (100)	
esomeprazole	2 (11.7)	0	
rabeprazole	1 (5.8)	0	
vonoprazan	3 (17.6)	0	

Mean ± SD, ACE-I: angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor antagonist, CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, APD: Automated Peritoneal Dialysis, a) Fisher's exact probability test, b) Mann Whitney's *U* test.

その結果, 「PPIの内服」(オッズ比: 8.50, 95%信頼区間: 1.13-63.87, $P = 0.038$) は hypomagnesemia に有意に関連していた (Table 2).

Table 2 Multiple logistic regression analysis for the risk factors related to hypomagnesemia

	Odds ratio	95% CI	<i>P</i> value
Proton pump inhibitor	8.50	1.13-63.87	0.038
Peritoneal dialysis vintage	1.06	0.98-1.12	0.058

CI: confidence interval

考 察

本研究の結果から、血液透析患者と同様に腹膜透析患者においても「PPIの内服」は低マグネシウム血症のリスク因子であることが示唆された。PPI内服中の腹膜透析患者においては適宜血清マグネシウム値の確認を行い、潜在的に不適切な処方（potentially inappropriate medications: PIMs）と思われる場合には適宜処方の見直しが必要であると思われる。

腹膜透析を含む透析患者において死因として最も多いのが心血管系疾患である。その割合は直近のデータで29.6%を占める。¹⁾ 心血管系疾患を既往に有する患者は抗血小板薬等を広く内服しており、本研究における hypomagnesemia 群においても58.8%の患者が抗血小板薬や抗凝固薬を内服していた。抗血小板薬や抗凝固薬はその薬理作用上易出血性を有するが、PPIは抗血小板薬との併用により消化管出血のリスクを低下させるため、⁷⁾ 多くの腹膜透析患者に処方されている。一方で、PPIによるPIMsは非常に多いことが欧米から報告されている。^{8,9)} 昨今、PPIの長期投与による様々な有害事象が報告されている。¹⁰⁾ 血清マグネシウム値への影響に関してもPPIの長期投与は低マグネシウム血症による入院のリスクを2.0倍上昇させることが報告されており、¹¹⁾ 現在PPIに対する適正使用についてその重要性が指摘されている。

米国FDAのアラートによると、PPIに伴う低マグネシウム血症はPPIを3カ月以上服用中の成人患者で報告されており、大半の症例は1年以上の継続投与の後に発症していた。これらの症例の約4分の1はマグネシウムの補充に加え、PPIの服用中止を必要とした。PPIに伴う低マグネシウム血症の発症機序については腸内でのマグネシウム吸収の変化によるものという指摘¹²⁾もあるが、詳細は明らかとなっていない。本研究の対象患者のうちPPIを内服していた患者は全員が1年以上の継続したPPI内服歴があり、上記の条件と合致していた。本研究ではPPIの内服期間について検討を行えてはいないが、1年以上継続して内服している場合は注意が必要である。

昨今、血清マグネシウム値の高低が血液透析患

者の予後に影響を与える可能性が疫学調査により報告されている。現状では血液透析患者の血清マグネシウム濃度を補正することでそれぞれの疫学調査で示されたアウトカムが改善するのかについては明らかではなく仮説の域をでない。しかし、今後の血液透析患者の診療方針に血清マグネシウム値が大きく影響を与える可能性がある。血液透析患者と血清マグネシウム値との関連については、血液透析患者における低マグネシウム血症のリスク因子として「PPIの内服」が挙げられており、⁶⁾ これは米国FDAのアラートが示すように非透析患者も同様である。今回の検討では腹膜透析患者においても同様の結果であった。

血液透析患者と腹膜透析患者との差異については残存腎機能の有無が挙げられる。腹膜透析は血液透析と比較して長期に残存腎機能を保持できる利点を有するため腹膜透析患者では比較的残存腎機能を有する患者が多い。血清のマグネシウムは主に腎臓から排泄されるため一般的に腎機能の低下は血清マグネシウム値を上昇させる。本来腹膜透析患者の残存腎機能は、蓄尿を行い週あたりのクレアチニークリアランスを測定し評価されるが、今回の対象患者では対象期間中に検査が実施された患者が少なく評価できなかった。本研究の対象患者では non hypomagnesemia 群のほうが血清クレアチニン値が高い傾向にあり、血清マグネシウム値との関係について矛盾する。しかしながら、両群ともに血液浄化療法を導入して一定期間が過ぎた患者群であり、十分に腎機能が低下した患者群である。そのため両群間の残存腎機能の差は小さいことが推測されるため残存腎機能が血清マグネシウム値に与える影響は限定的であると考ええる。

本研究では、hypomagnesemia 群と non hypomagnesemia 群の2群間比較の結果、「PPIの内服」に有意な差が認められた。さらに、多重ロジスティック回帰分析により交絡因子を調整後も「PPIの内服」が hypomagnesemia 発症の独立因子として示唆された。しかしながら、本解析結果ではオッズ比の95%信頼区間が1.13-63.87と広い値を示した。これは、本研究の対象患者数が少ないことに加え、解析に用いた危険因子の予測範囲

が「PPIの内服」の有無に限定される離散的なデータであることから、解析結果の表現に限界があるためと考える。

以上より、PPIは腹膜透析患者においても低マグネシウム血症のリスク因子であることが示唆された。本研究は、単施設の限られた症例数での検討であり、因果関係の検討は不十分である。しかしながら、血液透析患者において血清マグネシウム値の重要性が増している現状を鑑みるに腹膜透析患者においてもPPIが処方されている場合には、血清マグネシウム値のモニタリングと処方の必要性について適宜確認していく必要があると思われる。

謝 辞

岐阜薬科大学在宅チーム医療薬学寄附講座は、株式会社ゆうホールディングスの寄附金にて支援されている。岐阜薬科大学地域医療薬学寄附講座は、ウエルシア薬局株式会社の寄附金にて支援されている。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 政金生人, 谷口正智, 中井 滋, 土田健司, 和田篤志, 尾形 聡, 長谷川毅, 濱野高行, 花房規男, 星野純一, 後藤俊介, 水口 潤, 山本景一, 中元秀友, わが国の慢性透析療法の現況 (2016年12月31日現在), 日本透析医学会雑誌, 2018, **51**, 1-51.
- 2) 平松 信, 腹膜透析の歴史と将来への展望, 日本透析医学会雑誌, 2017, **50**, 677-683.
- 3) Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Isaka Y, Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis, *Kidney Int*, 2014, **85**, 174-181.
- 4) Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Iseki K, Tsubakihara Y, Isaka Y, Magnesium modifies the cardiovascular mortality risk associated with hyperphosphatemia in patients undergoing hemodialysis : a cohort study, *PLoS One*, 2014, **9**, e116273.
- 5) Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Hoshino J, Masakane I, Magnesium and Risk of Hip Fracture among Patients Undergoing Hemodialysis, *J Am Soc Nephrol*, 2018. doi: 10.1681/ASN.2017080849.
- 6) Nakashima A, Ohkido I, Yokoyama K, Mafune A, Urashima M, Yokoo T, Proton Pump Inhibitor Use and Magnesium Concentrations in Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Study, *PLoS One*, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0143656.
- 7) Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease, *N Engl J Med*, 2010, **363**, 1909-1917.
- 8) Forgacs I, Loganayagam A, Overprescribing proton pump inhibitors, *BMJ*, 2008, **336**, 2-3.
- 9) Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Mannucci PM, Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly, *Eur J Intern Med*, 2011, **22**, 205-210.
- 10) Abramowitz J, Thakkar P, Isa A, Truong A, Park C, Rosenfeld RM, Adverse Event Reporting for Proton Pump Inhibitor Therapy: An Overview of Systematic Reviews, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, **155**, 547-554.
- 11) Kieboom BC, Kiefte-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ, Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study, *Am J Kidney Dis*, 2015, **66**, 775-782.
- 12) dos Santos LM, Guerra RA, Lazaretti-Castro M, Vieira JG, Portes Ede S, Dias-da-Silva MR, An approach to the diagnosis and management of a case presenting with recurrent hypomagnesemia secondary to the chronic use of a proton pump inhibitor, *Magnes Res*, 2015, **28**, 136-145.