

氫離子幫浦阻斷劑與腎病之關聯

張育霖 陳進生 黃文威

郭綜合醫院 內科部

摘要

氫離子幫浦阻斷劑是醫療上常被使用的藥物。它是一前驅藥物，於胃的壁細胞轉變成活化狀態，不可逆的綁定氫/鉀三磷酸腺苷酶 (H^+K^+ ATPase)，即胃的氫離子幫浦，而抑制胃酸分泌。近十幾年，氫離子幫浦阻斷劑在美、法等世界各地用量愈來愈大。它有效控制胃酸相關疾病，但其副作用的疑慮也陸續被提出。雖無大型隨機前瞻型研究，但新近多篇設計良好的回溯型世代及病例研究還指出氫離子幫浦阻斷劑與腎病有關，對急性腎損傷、慢性腎臟病等，風險比為 1.1 至 4.35。也有研究指出高劑量與長期使用氫離子幫浦阻斷劑和腎病傷害程度有關。雖受限於回溯型研究的未臻完善證據力，但這些研究提醒我們在長期使用氫離子幫浦阻斷劑時應留意病人的腎功能變化。氫離子幫浦阻斷劑可能經由多種機轉包括：急性間質性腎炎、低血鎂症、內皮細胞受損等對腎造成傷害，導致急性腎損傷、慢性腎臟病及末期腎病變。目前無指引列出長期使用氫離子幫浦阻斷劑在腎功能的必要追蹤項目，但我們仍應留意。在無明確適應症或病人症狀已獲改善後，應將氫離子幫浦阻斷劑減量、降階或停止。仍待陸續研究澄清氫離子幫浦阻斷劑與腎病的因果關係，期能更適當調整對應共病的治療與相關追蹤，以利人類健康。

關鍵詞： 氫離子幫浦阻斷劑 (Proton pump inhibitor)
急性間質性腎炎 (Acute interstitial nephritis, AIN)
急性腎損傷 (Acute kidney injury, AKI)
慢性腎臟病 (Chronic kidney disease, CKD)

前言

1989 年 omeprazole 上市，它是一前驅藥物，於胃的壁細胞轉變成活化狀態，不可逆的綁定氫/鉀三磷酸腺苷酶，即胃的氫離子幫浦，而抑制胃酸分泌¹。隨後多種氫離子幫浦阻斷劑被研發出，為臨床常被處方的藥物。

依據美國食品藥品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 許可，氫離子幫浦阻斷

劑用以治療胃食道逆流疾病、胃及十二指腸潰瘍、病態高胃酸分泌疾病如柔林格症候群 (Zollinger-Ellison syndrome)，搭配抗生素治療幽門桿菌，也用來預防非類固醇類消炎藥 (Non-steroid anti-inflammatory drug, NSAID) 導致的消化性潰瘍及出血²。基於美國胃腸協會 (the American Gastroenterological Association, AGA) 的醫學指引，巴瑞特食道症 (Barrett's esophagus) 病人需長期服用氫離子幫浦阻斷劑³。

氫離子幫浦阻斷劑徹底性改革了對胃食道逆流疾病及消化性潰瘍的治療，減少其併發症及住院，也改善胃酸相關疾病者的生活品質！它也成為預防非類固醇類消炎藥導致的潰瘍與出血及治療幽門桿菌上的黃金準則⁴。

近十多年，在美國⁵、法國⁶、中國⁷等世界各地，氫離子幫浦阻斷劑用量大幅增長。且相較指引建議，高劑量及延期使用者增加⁸。

氫離子幫浦阻斷劑在過往被認為是安全的藥物，偶有輕微副作用如：頭疼、脹氣、腹瀉、便秘、噁心及皮疹等。但近年的研究顯示：它可能增加骨折、困難梭菌感染、低血鎂症、社區型肺炎及失智症的風險。新近研究還發現氫離子幫浦阻斷劑與急性間質性腎炎、急性腎損傷 (acute kidney injury, AKI) 及慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD) 有關⁹。

氫離子幫浦阻斷劑與腎病關聯的研究

慢性腎臟病是個快速增長的健康問題，盛行率超過 10%，在高風險族群的盛行率超過 50%¹⁰。藥物是重要的醫源性腎傷害原因之一，藥物引起的腎毒害 (drug-induced nephrotoxicity, DIN)，包括來自社區或住院的治療，佔急性腎損傷的 18 - 27%¹¹。最早於 1992 年即有病例報告指出氫離子幫浦阻斷劑與急性間質性腎炎及急性腎損傷有關¹²。陸續許多研究都提出氫離子幫浦阻斷劑與腎病有關¹³。

因氫離子幫浦阻斷劑有它的重大治療用

處，涉及醫學倫理，不易進行包含其適應症但不使用此藥的大型隨機研究。且隨機型臨床研究的取樣對象單純化，設計時往往排除年老、複雜疾病、多重用藥的病例，可能不足以發現真正臨床應用時會發生的副作用。相較之下，以真實世界 (real-world) 病例為收集對象的大型觀察型研究可提供關於氫離子幫浦阻斷劑潛在風險的重要資訊¹⁴。

依 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 系統來分級證據效力，觀察型研究中世代研究與病例對照研究的證據力遜於隨機對照研究。但若考量文獻證據升級因素如：一、效應值很大，二、劑量 - 效應關係，三、偏差 (bias) 或干擾因子 (confounding factor) 對治療的效應影響低¹⁵，當研究設計及分析得宜時，可提升其證據效力！觀察型研究的品質還可參考紐卡索渥太華評分 (The Newcastle-Ottawa Scale, NOS)，如考科藍合作組織 (Cochrane Collaboration) 即採用它作評斷工具¹⁶。

關於氫離子幫浦阻斷劑與腎病的關聯，迄今無大型隨機對照研究，但有多篇大型觀察型世代研究經調整干擾因子，且研究品質達紐卡索渥太華評分 7 分以上，其發現足以提醒我們氫離子幫浦阻斷劑者對腎病的影響 (表一)。

Lazarus 於 2016 年發表，從美國社區動脈粥樣硬化風險研究 (Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study) 收錄 10,482 位、估

表一：近年探討氫離子幫浦阻斷劑者與腎病關聯的大型觀察型研究

研究	Lazarus 等 ¹⁷	Lazarus 等 ¹⁷	Xie 等 ¹⁸	Arora 等 ¹⁹	Peng 等 ²⁰	Hart 等 ²¹
型態	世代研究	世代研究	世代研究	病例對照	病例對照	世代研究
年份	2016	2016	2016	2016	2016	2019
人數	10482	248751	193591	76462	7616	101795
使用氫離子幫浦阻斷劑者較未使用氫離子幫浦阻斷劑者的風險比	急性腎損傷：1.49 慢性腎臟病：1.35	急性腎損傷：1.31 慢性腎臟病：1.22	血清肌酐濃度倍增：1.53 eGFR 下降超過 30%：1.32 末期腎病變：1.96	慢性腎臟病：1.10	末期腎病變：1.88	急性腎損傷：4.35 慢性腎臟病：1.20
研究品質 (Newcastle – Ottawa Scale)	Selection: 4 Comparability: 2 Outcome: 4	Selection: 4 Comparability: 2 Outcome: 4	Selection: 4 Comparability: 2 Outcome: 4	Selection: 4 Comparability: 2 Exposure: 4	Selection: 4 Comparability: 2 Exposure: 4	Selection: 4 Comparability: 2 Outcome: 4

算腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² 的病人，追蹤 13.9 (median) 年。調整變量 (adjustment variables) 之分析發現，起始即使用氫離子幫浦阻斷劑者較未使用氫離子幫浦阻斷劑者發生急性腎損傷的風險比為 1.64 (95% 信賴區間為 1.22-2.21, $p < 0.001$)，研究期間曾使用氫離子幫浦阻斷劑者較未使用氫離子幫浦阻斷劑者發生急性腎損傷的風險比為 1.49 (95% 信賴區間為 1.25-1.77, $p < 0.001$)。起始即使用氫離子幫浦阻斷劑者較未使用氫離子幫浦阻斷劑者發生慢性腎臟病的風險比為 1.50 (95% 信賴區間為 1.14-1.96, $p = 0.003$)；研究期間曾使用 (time-varying ever-use analysis) 氫離子幫浦阻斷劑者較未使用氫離子幫浦阻斷劑者發生慢性腎臟病的風險比為 1.35 (95% 信賴區間為 1.17-1.55, $p < 0.001$)。

Lazarus 從老年健康系統收錄 248,751 位腎絲球過濾率 ≥ 60 mL/min/1.73 m² 的病人作研究，追蹤 6.2 (median) 年。調整變量之分析發現，使用氫離子幫浦阻斷劑者較未使用氫離子幫浦阻斷劑者發生急性腎損傷的風險比為 1.31 (95% 信賴區間為 1.22-1.42, $p < 0.001$)。使用氫離子幫浦阻斷劑者較未使用氫離子幫浦阻斷劑者發生慢性腎臟病的風險比為 1.17 (95% 信賴區間為 1.12-1.23, $p < 0.001$)；研究期間曾使用氫離子幫浦阻斷劑者較未使用氫離子幫浦阻斷劑者發生慢性腎臟病的風險比為 1.22 (95% 信賴區間為 1.19-1.25, $p < 0.001$)。每日服用 2 次氫離子幫浦阻斷劑者發生慢性腎臟病調整風險比 (adjusted risk ratio) 為 1.46 (95% 信賴區間為 1.28-1.67) 較每日服用 1 次氫離子幫浦阻斷劑者調整風險比為 1.15 (95% 信賴區間為 1.09-1.21) 高。

與使用組織胺第二型受體阻斷劑比較，使用氫離子幫浦阻斷劑者在 ARIC 組發生慢性腎臟病的調整風險比為 1.39 (95% 信賴區間為 1.01-1.91, $p < 0.001$)；在老年健康系統組發生慢性腎臟病的調整風險比為 1.29 (95% 信賴區間為 1.19-1.40, $p < 0.001$)。

使用組織胺第二型受體阻斷劑較未使用組

織胺第二型受體阻斷劑無較高慢性腎臟病風險：在 ARIC 組的調整風險比為 1.15 (95% 信賴區間為 0.98-1.36, $p = 0.10$)；在老年健康系統組的調整風險比為 0.93 (95% 信賴區間為 0.88-0.99, $p = 0.03$)¹⁷。

Xie 於 2016 年發表，從美國退伍軍人部國家資料庫 (Department of Veterans Affairs national databases)，追蹤 5 年，比較 173,321 位新使用氫離子幫浦阻斷劑者與 20,170 位新使用組織胺第二型受體阻斷劑在腎的影響。氫離子幫浦阻斷劑組相較組織胺 H2 拮抗劑組發生估算腎絲球過濾率 < 60 mL/min per 1.73 m² 增加風險比為 1.22 (95% 信賴區間為 1.18-1.26) 及慢性腎臟病增加風險比為 1.28 (95% 信賴區間為 1.23-1.34)。

使用氫離子幫浦阻斷劑治療的病人明顯增加血清肌酐濃度倍增的風險為 1.53 (95% 信賴區間為 1.42-1.65)，eGFR 下降超過 30% 的風險為 1.32 (95% 信賴區間為 1.28-1.37) 及末期腎病變的風險為 1.96 (95% 信賴區間為 1.21-3.18)。研究還發現氫離子幫浦阻斷劑使用時程 (duration) 與腎病發展有分級相關。上述結果顯示使用氫離子幫浦阻斷劑增加慢性腎臟病事件、慢性腎臟病發展與末期腎病變的風險¹⁸。

Arora 於 2016 年發表，從美國紐約州北退伍軍人健康照顧網絡資料系統 (Veterans Affairs Health Care Upstate New York (VISN2) network data system)，分析 2001 年 4 月至 2008 年 4 月 99,269 位病例。初始無慢性腎臟病的 76,462 位病人中，終有 19,311 位罹患慢性腎臟病，罹病者中有 24.4% 使用氫離子幫浦阻斷劑。99,269 位病人在最後有 11,758 位死亡，分析發現使用氫離子幫浦阻斷劑的病人較無使用氫離子幫浦阻斷劑的病人有較高風險罹患慢性腎臟病 (風險比為 1.10, 95% 信賴區間為 1.05-1.16) 及死亡 (風險比為 1.76, 95% 信賴區間為 1.67-1.84)¹⁹。

Peng 於 2016 年發表，從台灣國家健康保險研究資料庫 (Taiwan National Health Insurance Research Database, NHIRD)，分析 2006 年至 2011 年 3,808 位腎病患者且新診斷末期腎病變者與 3,808 位對照組 (腎病但非末期腎病變者) 間，氫離子幫浦阻斷劑與末期腎病變的風險關

聯。在腎病患者，使用氫離子幫浦阻斷劑者有明顯高風險發生末期腎病變（調整風險比為 1.88，95% 信賴區間為 1.71-2.06）²⁰。

Hart 於 2019 年發表，從西紐約健康維持組織 (Health Maintenance Organization, HMO)，分析 1993 年至 2008 年間的資料。分在急性腎損傷隊列的 93,335 位病人中，16,593 位使用氫離子幫浦阻斷劑，其急性腎損傷發生率明顯高於未使用氫離子幫浦阻斷劑者（每千人年 36.4 比 3.54 人， $p < 0.0001$ ），使用氫離子幫浦阻斷劑者發生急性腎損傷的經調整風險比為 4.35（95% 信賴區間為 3.14-6.04， $p < 0.0001$ ）。分在慢性腎臟病隊列的 84,600 位病人中，14,514 位使用氫離子幫浦阻斷劑，其慢性腎臟病發生率明顯高於未使用氫離子幫浦阻斷劑者（每千人年 34.3 比 8.75 人， $p < 0.0001$ ），使用氫離子幫浦阻斷劑者發生慢性腎臟病的經調整風險比為 1.20（95% 信賴區間為 1.12-1.28， $p < 0.0001$ ）²¹。

Karn 於 2017 年跨 5 個研究含 53 萬多位病人的整合分析 (meta-Analysis) 發現：相較無氫離子幫浦阻斷劑者，使用氫離子幫浦阻斷劑者發生慢性腎臟病及末期腎病變的風險比為 1.33（95% 信賴區間為 1.18-1.51）。使用組織胺第二型受體阻斷劑者與慢性腎臟病的發生無關（風險比為 1.02，95% 信賴區間為 0.83-1.25， $p < 0.001$ ）。相較使用組織胺第二型受體阻斷劑者，使用氫離子幫浦阻斷劑者發生慢性腎臟病的風險比為 1.29（95% 信賴區間為 1.22-1.36）²²。

Nochaiwong 回顧 2016 年 10 月 31 日前 110 篇研究氫離子幫浦阻斷劑者與腎病關聯的全文，篩選出 9 篇觀察研究（含 11 個世代研究），於 2018 年發表其整合分析：

一、急性間質性腎病

相較未使用氫離子幫浦阻斷劑者，使用氫離子幫浦阻斷劑者明顯增加急性間質性腎病風險比為 3.61（95% 信賴區間為 2.37-5.51， $p < 0.001$ ）。

二、急性腎損傷

相較未使用氫離子幫浦阻斷劑者，使用

氫離子幫浦阻斷劑者明顯增加急性腎損傷風險比為 1.44（95% 信賴區間為 1.08-1.91， $p < 0.013$ ）。相較使用組織胺第二型受體阻斷劑者，使用氫離子幫浦阻斷劑者亦明顯增加急性腎損傷風險比為 1.32（95% 信賴區間為 1.17-1.51， $p < 0.001$ ）。

三、慢性腎臟病

相較未使用氫離子幫浦阻斷劑者，使用氫離子幫浦阻斷劑者發生慢性腎臟病風險比為 1.36（95% 信賴區間為 1.07-1.72， $p = 0.012$ ）。相較使用組織胺第二型受體阻斷劑，使用氫離子幫浦阻斷劑者發生慢性腎臟病也有較高風險比為 1.28（95% 信賴區間為 1.24-1.33， $p < 0.001$ ）。但在次族群包括參與病人多於 10,000 人者及年齡大於 62 歲者，氫離子幫浦阻斷劑的使用與慢性腎臟病風險無關。

四、末期腎病變

相較未使用氫離子幫浦阻斷劑者，使用氫離子幫浦阻斷劑者有較高風險發生末期腎病變風險比為 1.42（95% 信賴區間為 1.28-1.58， $p < 0.001$ ）。

須注意的是：使用氫離子幫浦阻斷劑與否對於急性腎損傷及慢性腎臟病的分析，其異質性程度為中至高度。以 GRADE 系統評估證據強度 (strength of evidence (SOE)) 基於研究限制及仍具干擾因子等原因，在急性腎損傷及慢性腎臟病的證據強度是低度，在急性間質性腎病及末期腎病變的證據強度是不足。Nochaiwong 的研究指出氫離子幫浦阻斷劑可能增加腎病風險，尤其對於急性腎損傷及慢性腎臟病。但他也提到這些研究結果受收錄研究品質未臻完善且具異質性而影響其效力⁹。

Derk 於 2017 年的回溯分析 2007 至 2010 年北歐健康照護資料庫，排除估算腎絲球過濾率 $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 者，對約 10 萬名新使用氫離子幫浦阻斷劑及約 9 千 5 百名新使用組織胺第二型受體阻斷劑病人追蹤其腎功能約 2.7 年。發現使用氫離子幫浦阻斷劑者較使用組織胺第二型受體阻斷劑者在肌酐 (creatinine) 值升

至兩倍的風險比為 1.26 (95% 信賴區間為 1.05-1.51)；估算腎絲球過濾率降 30% 以上的風險比為 1.26 (95% 信賴區間為 1.16-1.36)。使用氫離子幫浦阻斷劑者發展至末期腎病變的風險比為 2.40 (95% 信賴區間為 0.76-7.58)；急性腎損傷的風險比為 1.30 (95% 信賴區間為 1.00-1.69)。累積氫離子幫浦阻斷劑使用與慢性腎臟病發展呈等差相關 (graded association)²³。

Rodríguez-Poncelasm 於 2018 年發表的回溯世代研究，分析 2005 至 2012 年間西班牙 46,541 位病人，發現標準劑量氫離子幫浦阻斷劑者比無使用氫離子幫浦阻斷劑者有較高風險發生慢性腎臟病 (風險比約為 1.4)，高至兩倍劑量氫離子幫浦阻斷劑者發生慢性腎臟病風險比為 1.92 (95% 信賴區間為 1.00-6.19)。使用氫離子幫浦阻斷劑三至六個月發生慢性腎臟病的風險比為 1.78 (95% 信賴區間為 1.39-2.25)，使用氫離子幫浦阻斷劑多於六個月發生慢性腎臟病的風險比為 1.30 (95% 信賴區間為 1.07-1.72)。研究顯示使用氫離子幫浦阻斷劑對發生慢性腎臟病的風險隨使用高劑量或多於三個月而增加²⁴。

科學界判斷事物間因果關係的依據之一是希爾準則 (Hill Criteria)。Vaezi 於 2017 年發表，以希爾準則的 9 項標準評估長期使用氫離子幫浦阻斷劑與一些被報告的副作用間的因果關係：長期使用氫離子幫浦阻斷劑與對急性間質性腎炎的關聯，有微弱強度 (strength)，有時

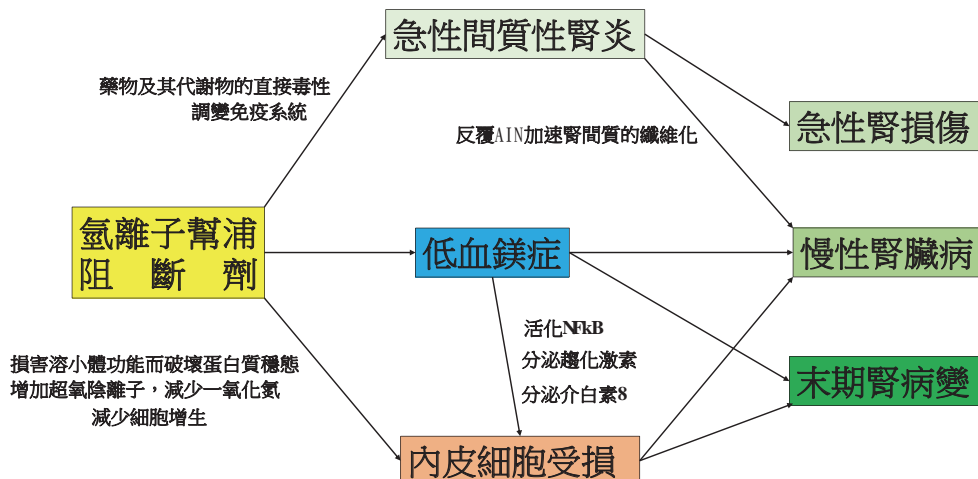
序性 (temporality) 及實驗性 (experiment)，但無一致性 (consistency)、特異性 (specificity)、生物梯度 (biological gradient)、合理性 (plausibility) 及類比性 (analogy)，在連貫性 (coherence) 不可考。長期使用氫離子幫浦阻斷劑與對腎衰竭的關聯，有微弱強度，有時序性，但無一致性、特異性、生物梯度、合理性、實驗性及類比性，在連貫性不可考。Vaezi 認為觀察型研究不論如何精心設計，仍存在著系統性偏差及攪亂因子。貿然依據這些資料作因果判定會有迷失²⁵。

氫離子幫浦阻斷劑可能導致腎病的機轉

一、急性間質性腎炎

氫離子幫浦阻斷劑造成急性間質性腎炎的確切機轉仍未明，與病人氫離子幫浦阻斷劑使用劑量及時程無關²⁶，可能牽涉多種機轉 (圖一)，包括藥物及其代謝物的直接毒性、免疫反應等。氫離子幫浦阻斷劑會調變免疫系統：(一) 升高胞內體 pH 值而抑制胞噬作用的抗原呈現；(二) 影響白血球從血管移至發炎處及使嗜中性球移動附著於內皮細胞；(三) 升高溶小體 pH 值而降低胞內黏連分子的表現²⁷。在 omeprazole 造成急性間質性腎炎的病理組織中可見到輔助性 T 細胞 17(Th17) 引導的發炎²⁸。

急性間質性腎炎可導致急性腎損傷²⁹，急性間質性腎炎多可在移除傷害因子後復原，但



圖一：氫離子幫浦阻斷劑可能導致腎病的機轉。

Geevasinga 追蹤氫離子幫浦阻斷劑引起的 28 位急性間質性腎炎病人，發現在移除氫離子幫浦阻斷劑後 3 至 6 個月，雖腎功能進步但估算腎絲球過濾率大多仍低於原始值³⁰。氫離子幫浦阻斷劑與反覆急性間質性腎炎加速腎間質的纖維化，導致慢性腎臟病⁹。

二、低血鎂症

氫離子幫浦阻斷劑的使用與低血鎂症的發生有關³¹。

Tin 從動脈粥狀硬化風險之社區研究的 13,226 位年齡 45-65 歲參與者的追蹤資料發現低血鎂症 ($\leq 0.7 \text{ mmol/l}$) 與慢性腎臟病及末期腎病變的發生明顯相關³²。

培養於低鎂環境的內皮細胞很快活化核因子活化 B 細胞輕鏈增強子 (NFkB)，NFkB 的活化變動生物激素網絡，分泌趨化激素 (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted, RANTES)、介白素 8 (interleukin 8) 及血小板衍生生長因子 (platelet derived growth factor) 而導致動脈粥樣硬化，造成內皮細胞失能³³。

三、內皮細胞受損

內皮細胞長期接觸 esomeprazole 會：(一) 損害溶小體功能而破壞蛋白質穩態 (proteostasis)；(二) 損害內皮細胞功能，增加超氧陰離子 (superoxide anion)，減少一氧化氮 (nitric oxide, NO)；(三) 減少細胞增生，加速內皮老化。血管老化可能是氫離子幫浦阻斷劑增加心血管疾病、腎衰竭及失智風險的機轉之一³⁴。

對策

氫離子幫浦阻斷劑的啟用多符合適應症，但因少有指引明確限定療程，故常在適應症已消除後仍被延用³⁵。當氫離子幫浦阻斷劑被合宜使用時，其效益勝過風險。但當氫離子幫浦阻斷劑被不當使用時，其效益有限或不再，甚至造成副作用。

使用氫離子幫浦阻斷劑的適應症可依據台灣健保、美國衛生藥物管理局及美國胃腸學會等指引。如何適當的減量或停止氫離子幫浦

阻斷劑使用，目前指引不多，可參考 2017 年加拿大 Farrell 等提出的臨床應用指引，依病人個別病史及病情調整治療。對於胃食道逆流疾病或食道炎未達等級 C 及 D 的病人，在連續使用氫離子幫浦阻斷劑超過 4 周者，可減藥 (deprescribing) 治療。減藥方式包括：一、停藥 (stopping)；二、降階 (stepping down) 轉成組織胺第二型受體阻斷劑；三、減量 (reducing dose) 包括間歇 (Intermittent use) 及依需求調劑量 (“on-demand” dosing) 等。這期間亦衛教病人需配合非藥物的生活調整，如：減少誘發物及刺激食物、減重、避免於就寢前 2 至 3 小時內進食等。於調藥 4 週後、12 週後，依氫離子幫浦阻斷劑對病人的適應症、效用 (是否氫離子幫浦阻斷劑對病人症狀的控制為其它藥難以取代) 及可能的危害之間取平衡點，評估應繼續、降量或停藥³⁶。

使用氫離子幫浦阻斷劑者常具共病 (comorbidities) 如高血壓、糖尿病、心血管疾病，也常併用其它藥物，從觀察及回溯型研究往往無法完全排除擾亂變異 (confounding variables) 及偏差⁴。依多篇研究發現，氫離子幫浦阻斷劑被使用於年老、多重共病及多樣用藥的病人時，各種腎病的風險皆提升⁹。所以我們應持續研究氫離子幫浦阻斷劑與腎病間的明確機轉、共病的影響、其他藥物的干擾等，秉持證據醫學精神，凝聚共識，指引我們在各種共病人於多高劑量及多久療程需監測腎功能。

結論

氫離子幫浦阻斷劑在治療胃酸相關疾病是不可或缺的藥物。氫離子幫浦阻斷劑被正確使用時，其治療效益勝過風險。但當氫離子幫浦阻斷劑被不當使用時，其提升的風險應受注意！

許多研究提醒我們長期使用氫離子幫浦阻斷劑會引發腎病，但因大多為回溯及觀察研究，難免受固有偏誤及干擾因子的影響，證據力等級多為低或很低，尚不能就此確定因果關係。期待未來經更多研究釐清氫離子幫浦阻斷劑引發腎病的確切關聯，對應病人身體狀態、

考量共病，能掌握氫離子幫浦阻斷劑的功效，精準調整治療及追蹤腎功能，以利人類健康。

參考文獻

- Oosterhuis B, Jonkman JH. Omeprazole: pharmacology, pharmacokinetics and interactions. *Digestion* 1989; Suppl 1: 9-17.
- Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, et al. Proton pump inhibitors: Review of emerging concerns. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 240-6.
- Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: Expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152: 706-15.
- Schubert ML. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 451-7.
- Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA* 2015; 314: 1818-31.
- Boucherie Q, Rouby F, Frankel D, et al. Proton pump inhibitors prescriptions in France: main trends from 2006 to 2016 on French health insurance database. *Therapie* 2018; 73: 385-8.
- Luo H, Fan Q, Xiao S, et al. Changes in proton pump inhibitor prescribing trend over the past decade and pharmacists' effect on prescribing practice at a tertiary hospital. *BMC Health Serv Res* 2018; 18: 537.
- Hálfidánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756284818777943.
- Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 331-42.
- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013; 382: 158-69.
- Loghman-Adham M, Kiu Weber CI, Ciorciaro C, et al. Detection and management of nephrotoxicity during drug development. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 581-96.
- Sierra F, Suarez M, Rey M, et al. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 545-53.
- Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med* 1992; 93: 472-3.
- Corsonello A, Lattanzio F, Bustacchini S, et al. Adverse events of proton pump inhibitors: potential mechanisms. *Curr Drug Metab* 2018; 19: 142-54.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
- Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, et al. Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle-Ottawa Scale and the RTIitem bank. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 359-68.
- Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 238-46.
- Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3153-63.
- Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016; 17: 112.
- Peng YC, Lin CL, Yeh HZ, et al. Association between the use of proton pump inhibitors and the risk of ESRD in renal diseases: A population-based, case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3363.
- Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, et al. Proton pump inhibitors and risk of acute and chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 443-53.
- Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chedachai S, et al. Associations of proton-pump inhibitors and H2 receptor antagonists and chronic kidney disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2821-7.
- Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology* 2017; 153(3): 702-10.
- Rodríguez-Poncelas A, Barceló MA, Saez M, et al. Duration and dosing of proton pump inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population-based cohort. *PLoS One* 2018; 13: e0204231.
- Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017; 153: 35-48.
- Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 381-5.
- Namazi MR, Jowkar F. A succinct review of the general and immunological pharmacologic effects of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 215-7.
- Berney-Meyer L, Hung N, Slatter T, et al. Omeprazole-induced acute interstitial nephritis: a possible Th1-Th17-mediated injury? *Nephrology (Carlton)* 2014; 19: 359-65.
- Haas M, Spargo BH, Wit EJ, et al. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 433-47.
- Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 597-604.
- Kieboom BC, Kieft-de Jong JC, Eijgelsheim M, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 775-82.
- Tin A, Grams ME, Maruthur NM, et al. Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. *Kidney Int* 2015; 87: 820-7.
- Ferrè S, Baldoli E, Leidi M, et al. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB. *Biochim Biophys*

- Acta 2010; 1802: 952-8.
34. Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ, et al. Proton pump inhibitors accelerate endothelial senescence. *Circ Res* 2016; 118: e36-42.
35. Li T, Xie Y, Al-Aly Z. The association of proton pump inhibitors and chronic kidney disease: cause or confounding? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018; 27(3): 182-7.
36. Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017; 63: 354-64.
35. Li T, Xie Y, Al-Aly Z. The association of proton pump

Association between Proton Pump Inhibitors and Renal Disease

Yu-Lin Chang, Jin-Sheng Chen, and Wen-Wei Huang

Department of Internal Medicine, Kuo General Hospital, Tainan, Taiwan

Proton pump inhibitor (PPI) is among the most commonly prescribed medicines. It is a prodrug which are converted to its active form at the parietal cell of stomach. There it binds irreversibly with H⁺-K⁺ ATPase, that causes an inhibition of gastric acid secretion. Over past period, the prescription for PPIs was increased much in all world including America and French. Although they treated acid-peptic disorders effectively, studies revealed that PPIs might elevate the risk of rare adverse events. Although lack of large randomized prospective studies, recent several well-designed retrospective cohort studies and case-control studies revealed the relationship between the PPIs and renal diseases: The patients treated with PPIs had elevated risk to acute kidney injury and chronic kidney disease with hazard ratio 1.1-4.5. There were studies detecting a graded association between high-dose and long-duration of PPI exposure and risk of renal outcomes. The power of evidence of these retrospective studies was weak; nevertheless, the studies remind us to pay attention to the possible renal insult in the patients treated with PPIs long. The possible mechanisms for the development of acute kidney injury, chronic kidney disease and end stage renal disease with PPI use include acute interstitial nephritis, hypomagnesemia and endothelial dysfunction. Currently, there is no guideline for the necessary follow up for renal function in long time PPI use. But we should keep it in mind. When the indications for PPI cease or the symptoms of acid-peptic disorders improve, reducing the dose of, shifting to H₂ receptor antagonist or stopping PPIs should be considered. With more studied in future to clarify the causality between PPI and renal disease, we will well adjust the treatment according to comorbidities and the necessary follow up to improve the human health. (*J Intern Med Taiwan* 2019; 30: 239-246)