

消化性潰瘍治療薬

加戸 貴紀[†] 西村 富啓 鈴木 義彦

IRYO Vol. 67 No. 1 (44-47) 2013

【キーワード】 消化性潰瘍, プロトンポンプ阻害薬, H₂ 受容体拮抗薬

疾患

消化性潰瘍は胃酸などの攻撃因子と胃粘膜などの防御因子のバランスの不均衡として理解されている(図1)。十二指腸潰瘍患者では夜間の胃酸分泌亢進が認められることが多く、胃潰瘍の患者では粘膜防御系の低下が認められることが多い。臨床では非ステロイド性抗炎症薬(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs) 関連潰瘍やストレス関連潰瘍にも注意が必要である。また、胃潰瘍発症の病態に *Helicobacter pylori* 感染が関与していることが明らかになり、*Helicobacter pylori* 除菌治療も重要視されている。

薬物治療

1. 消化性潰瘍

消化性潰瘍の初期治療はプロトンポンプ阻害薬(Proton pump inhibitor: PPI) もしくは H₂ 受容体拮抗薬を選択する。PPI は胃酸で失活するため、胃排泄機能が低下している場合は H₂ 受容体拮抗薬の方が有効な場合がある。PPI, H₂ 受容体拮抗薬は内服薬と注射薬があり、消化管出血等がある場合は注射薬を選択し、消化管が安全に使用できる場合は内服薬を選択する。PPI の投与期間は胃潰瘍で8週間、十二指腸潰瘍で6週間と保険上投与期間に制限があることにも注意が必要である。

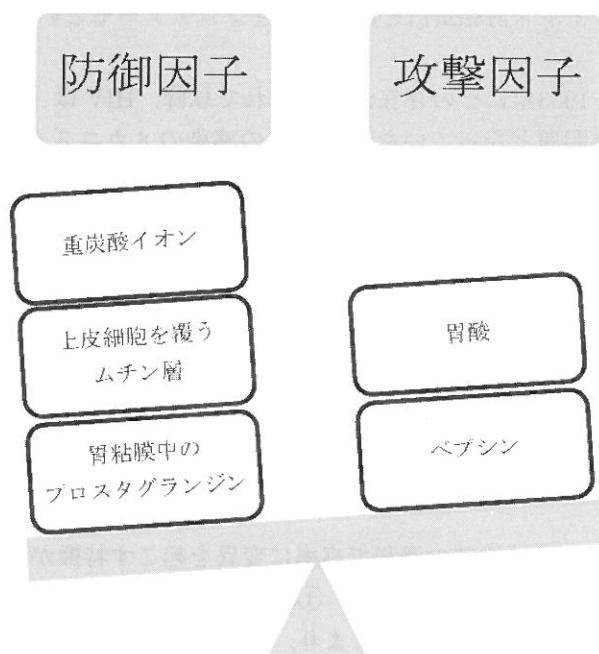


図1 攻撃因子と防御因子のバランス

2. NSAIDs 潰瘍

慢性的な NSAIDs 服用患者は症候性潰瘍、消化管出血をおこす可能性がある。NSAIDs は可能であれば中止し、不可能であれば PPI またはプロスタグランジン製剤により治療を行う。心筋梗塞や脳梗塞の2次予防のため低用量アスピリンを内服している場合、アスピリン中断による虚血性疾患の再発死亡リスクはアスピリン継続投与による潰瘍の再出血による死亡リスクを上回る報告¹⁾があるため、低用

国立病院機構東京医療センター 薬剤科 [†]薬剤師
 別刷請求先: 加戸貴紀 国立病院機構東京医療センター 薬剤科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1
 (平成24年10月28日受付, 平成25年1月16日受理)
 Drugs for Peptic Ulcer Treatment
 Takanori Kado, Takahiro Nishimura and Yoshihiko Suzuki, NHO Tokyo Medical Center
 Key Words: peptic ulcer, proton pump inhibitor, histamine H₂-receptor antagonist

表1 *Helicobacter pylori* 除菌治療

1 次除菌 3 剤を 7 日間服用			
① P P I (以下のうち 1 剤選択)			
オメプラゾール 20mg	1 回 1 錠	1 日 2 回	
ランソプラゾール 30mg	1 回 1 錠	1 日 2 回	
ラベプラゾール 10mg	1 回 1 錠	1 日 2 回	
エソメプラゾール 20mg	1 回 1 錠	1 日 2 回	
② アモキシシリン 250mg	1 回 3 カプセル	1 日 2 回	
③ クラリスロマイシン 200mg または 400mg	1 回 1 - 2 錠	1 日 2 回	
2 次除菌 3 剤を 7 日間服用			
① P P I (以下のうち 1 剤選択)			
オメプラゾール 20mg	1 回 1 錠	1 日 2 回	
ランソプラゾール 30mg	1 回 1 錠	1 日 2 回	
ラベプラゾール 10mg	1 回 1 錠	1 日 2 回	
エソメプラゾール 20mg	1 回 1 錠	1 日 2 回	
② アモキシシリン 250mg	1 回 3 カプセル	1 日 2 回	
③ メトロニダゾール 250mg	1 回 1 錠	1 日 2 回	

量アスピリンの中止には十分な検討が必要である。

3. ストレス関連潰瘍

中枢神経性疾患や外傷によって生じる胃または十二指腸に発生する潰瘍である。胃酸分泌と粘膜の虚血が関与するため、PPI や H_2 受容体拮抗薬の静脈内投与が行われることが多い。急性期におけるストレス関連潰瘍予防も重要である。

4. *Helicobacter pylori* 感染

PPI と 2 種類の抗菌薬の 3 剤を併用し除菌治療を行う (表 1)。

PPI, アモキシシリン, クラリスロマイシンの併用による *Helicobacter pylori* の除菌治療が不成功の場合は, クラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更する。

薬理作用

主な治療薬の薬理作用の特徴について解説する (図 2)。

1. PPI

PPI は壁細胞に入り細胞内の酸分泌細管内に蓄積する。プロトン触媒性の過程を経て活性化し, H^+ , K^+ -ATPase の細胞外ドメインにあるスルフヒドリル基のシステインに共有結合し, 酸分泌抑制効果を

発揮する。オメプラゾールは胃粘膜の炭酸脱水酵素も選択的に阻害し, 酸抑制効果を発揮する。PPI は pH が低いと不安定であり, 胃酸で失活しないように腸溶性の製剤となっているため粉碎投与は不適切である。主に肝臓の代謝酵素 CYP 2C19 と CYP 3A4 によって代謝を受け, 尿または糞便中に排泄される。悪心, 腹痛, 便秘症, 腹部膨満, 下痢等の副作用に注意が必要である。

2. H_2 受容体拮抗薬

ヒスタミンは胃体部に存在する腸クロム親和性様 (ECL) 細胞から遊離され, ヒスタミン受容体を介して壁細胞シグナルである Cyclic AMP 依存性経路を刺激して酸分泌に関わる。 H_2 受容体拮抗薬は壁細胞の側底膜においてヒスタミンと競合的に H_2 受容体に結合することにより可逆的に酸分泌抑制効果を有する。 H_2 受容体拮抗薬は胃酸の基礎分泌に対して抑制作用があり, 夜間の胃酸分泌抑制作用に対して有効である。 H_2 受容体拮抗薬は肝臓で代謝され腎排泄されるため, クレアチニンクリアランス (Ccr) の低下した患者においては, 投与量を下げ必要がある (表 2)。副作用の発生頻度は低いが下痢, 頭痛, 眠気等に注意が必要である。

3. プロスタグランジン (prostaglandin : PG) 製剤 (ミソプロストール)

PGE_2 と PGI_2 は胃粘膜において合成される主要な

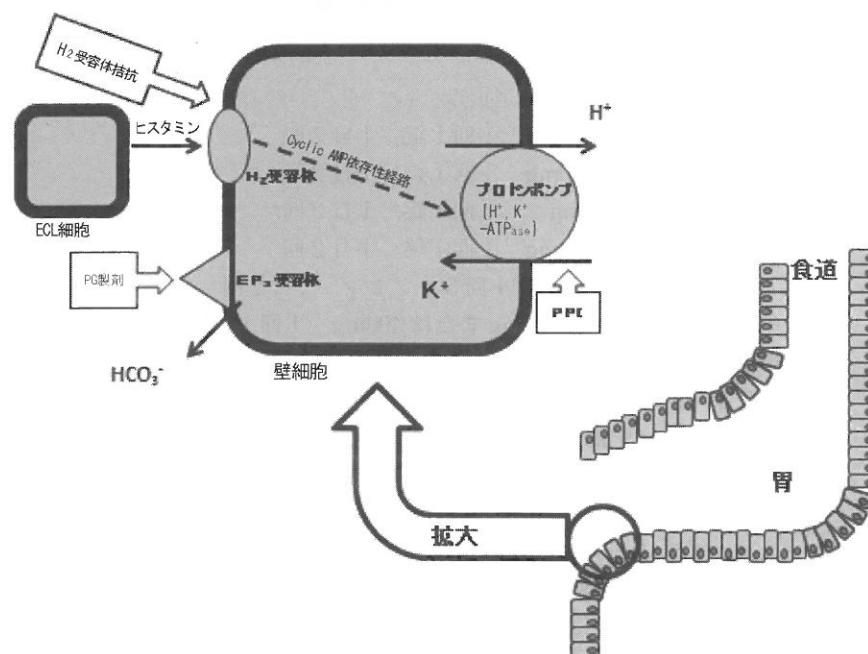


図2 胃酸分泌の生理学と薬理学

表2 腎機能低下時の H₂ 受容体拮抗薬投与量 (文献2)より引用)

一般名	商品名	Ccr (ml/min)		
		>50	10-50	<10
シメチジン	タガメット [®]	400-800mg 分 1-4	400-600mg 分 3	200-400mg 分 1-2
ニザチジン	アシノン [®]	150-300mg 分 1-2	150mg 分 1	75mg 分 1
ファモチジン	ガスター [®]	20-40mg 分 1-2	20mg 分 1-2	10mg 分 1
ラニチジン	ザンタック [®]	150-300mg 分 1-2	150mg 分 2	75mg 分 1
ラフチジン	プロテカジン [®]	10-20mg 分 1-2	減量必要なし	減量必要 なし
ロキサチジン	アルタット [®]	75-150mg 分 1-2	75mg 分 1	37.5mg 分 1

PGであり、壁細胞の EP₃ 受容体に結合することによりアデニル酸シクラーゼが抑制され、細胞内 Cyclic AMP が減少し、酸分泌抑制効果を発揮する。また、ムチンや重炭酸イオン (HCO₃⁻) の分泌刺激や粘膜血流の改善により細胞保護作用も有する。副作用として腹痛や痙攣をとまう下痢がある。下痢は用量依存的であり、投与開始2週間後程度から症状がでる場合がある。また、子宮収縮作用があるため妊娠中は投与禁忌である。

4. スクラルフアート (Sucralfate)

スクラルファートは酸性条件下で粘着性のゲルを産生し、上皮細胞や潰瘍部に粘着する。また、ペプシンによる粘膜の加水分解抑制により細胞保護作用もある。酸性条件下で活性化されるので、食後よりも食前に服用した方が有効である。アルミニウムを含有するため、腎疾患患者には慎重投与が必要である。透析患者は長期投与によりアルミニウム脳症、アルミニウム骨症をおこすことがあるため投与禁忌である。また、ニューキノロン系抗菌薬など、他の

薬剤の吸収阻害をおこす可能性があるため注意が必要である。

トピックス

1. 相互作用

PPIの相互作用としてワルファリンやクロピドグレルはとくに注意が必要である。PPIを併用することにより、同じ酵素で代謝されるワルファリンの血中濃度が高まり効果が増強される可能性や、代謝されて活性化するクロピドグレルは効果が減弱する可能性があるなど相互作用にも注意が必要である。また、近年、PPIと他の薬物との相互作用について、遺伝子多型が関連していると報告がある。PPIは主に肝臓の代謝酵素CYP2C19とCYP3A4によって代謝を受けるが、とくにCYP2C19は遺伝子多型によりEM (extensive metabolizer) とPM (poor metabolizer) に分類され、代謝能に個人差があることが知られている。つまり、前述の相互作用は遺伝子多型により、個人差が大きい可能性が示唆され注意が必要である。

2. 関連事象

臨床においてPPIやH₂受容体拮抗薬は汎用されるが、消化性潰瘍予防と肺炎の関係を指摘する報告²⁾がある。これはPPIやH₂受容体拮抗薬を投与することにより、胃酸が減少し細菌が増え、それが逆流

し肺に入り肺炎をおこすというものである。ストレス潰瘍の予防も重要であるが、肺炎のリスクにもなりえるので注意が必要である。また、同様にPPIやH₂受容体拮抗薬など制酸剤を投与することにより*Clostridium difficile*感染のリスクを増加させる報告³⁾もあり、*Clostridium difficile*関連下痢症に注意が必要である。いずれにしても、PPIやH₂受容体拮抗薬を漫然とした長期投与することなく、上記のリスク等も踏まえて投与を決定する必要がある。

【文献】

- 1) Sung JJ, Lau JY, Ching JY et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1-9.
- 2) 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド. 東京: 東京医学社: p. 113.
- 3) Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009; 301: 2120-8.
- 4) Howell MD, Novack V, Grgurich P et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170: 784-90.