

エビデンスと実践を重視した

シーン別



内科病棟

頻用薬の使い方

編集 大塚勇輝 (岡山大学病院総合内科・総合診療科)

片岡仁美 (京都大学医学研究科医学教育・国際化推進センター)



日本医事新報社

# 1. 消化性潰瘍

## 消化性潰瘍で使用される頻用薬一覧

薬剤分類	主な薬剤
カリウムイオン競合型酸分泌抑制薬 (P-CAB)	ボノプラザン
プロトンポンプ阻害薬 (PPI)	オメプラゾール, ランソプラゾール, ラベプラゾール, エソメプラゾール
H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (H <sub>2</sub> RA)	ファモチジン, ラニチジン, ニザチジン, ラフチジン, ロキサチジン
防御因子増強薬	レバミピド, テプレノン, イルソグラジン, エカベト, スクラルファート

## 臨床経過に対応した処方の実例

### CASE : 70歳代男性。腹痛および吐血を主訴に救急搬送

#### 入院までの経緯

70歳時に心筋梗塞に対して経皮的冠動脈形成術を施行後より近医に通院し、低用量アスピリン (low-dose aspirin ; LDA) の内服加療中、腹痛および吐血を訴え救急搬送となった。来院時、血圧76/45mmHg、脈拍数116回/分とショックバイタルを呈し、血液検査ではヘモグロビン (Hb) 5.8g/dLと異常低値を認め、抗*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 抗体は陽性であった。細胞外液の急速輸液と赤血球輸血4単位を投与し、バイタルサイン安定後に緊急上部消化管内視鏡検査を施行した。内視鏡検査で胃体下部小弯に噴出性出血を伴う胃潰瘍を認めたため、出血部位に対して止血鉗子による熱凝固法で止血処置を行ったあと、入院となった。

#### Scene ① ICU (2日間)

内視鏡的止血術を施行後、ICUに入室。吐血再燃の有無およびバイタルサインの監視を行いつつ絶飲食とし、維持輸液の持続点滴およびランソプラゾールの点滴を開始した。

#### Scene ② 内科病棟 (1~7日目)

上部消化管内視鏡検査を再検し、再出血のないことを確認後に一般病棟へ転出。食事形態に注意しながら食事摂取を再開し、ランソプラゾール点滴からボノプラザン内服へと変更した。

**Scene ③ 退院直前～外来管理**

食事摂取再開後に吐血や黒色便など再出血の徴候が出現しないことを確認した上で退院とし、**ポノプラザン**内服は継続のままで通院管理とした。退院4週後に上部消化管内視鏡検査を施行し、潰瘍治癒を確認後、再発予防として用量を変更した上で**ポノプラザン**内服を継続とした。

**Scene ④ 外来除菌療法**

外来通院治療安定後、潰瘍再発予防目的に**H. pylori**除菌を行うこととなり、一次除菌療法として**ポノプラザン**、**クラリスロマイシン**、**アモキシシリン**の内服を開始した。その後、除菌効果判定として尿素呼気試験を実施したところ除菌不成功が判明したため、あらためて**ポノプラザン**、**メトロニダゾール**、**アモキシシリン**の内服を開始した。

## Scene ごとの処方詳細

**Scene ① ICU (2日間)****処方例**

**1▶** タケブロン<sup>®</sup>30mg 静注用(ランソプラゾール) + 生理食塩液 20mL 1日2回 静注

**解説:** **1**かつて、酸分泌抑制薬の開発は消化性潰瘍の治療とともに進んできた。消化性潰瘍治療薬開発の歴史の中で最初の大きなブレイクスルーはヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬(histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist; H<sub>2</sub>RA)の開発で、H<sub>2</sub>RAの登場により、それまで外科手術を余儀なくされていた消化性潰瘍の頻度は大きく減少した。その後もより強力な酸分泌抑制効果を求めてプロトンポンプ阻害薬(proton pump inhibitor; PPI)が開発され、現在ではPPIをも上回る酸分泌抑制効果を有するカリウムイオン競合型酸分泌抑制薬(potassium-competitive acid blocker; P-CAB)も上市されている。

消化性潰瘍治療の基本は酸分泌抑制薬の投与であり、中でも出血性潰瘍に対する内視鏡的止血術後のPPIの静注はプラセボに比べて有意に再出血率や輸血量、外科手術移行率の減少、入院期間の短縮をもたらすことが報告されている<sup>1, 2)</sup>。特に内視鏡的止血術後では、消化管安静と再出血時の内視鏡再検査に備える目的で絶飲食管理となる場面が多く、投与方法も静注が用いられる。PPIとH<sub>2</sub>RAの比較では、両者間で死亡率に差はないものの、PPIのほうが再出血率が低く、輸血量は少なく、入院期間も短いと報告されており、『消化性潰瘍診療ガイドライン2020』<sup>3)</sup>においてはPPIが推奨されている。

## 参考文献

- 1) Leontiadis GI, et al: Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22(3): 169-74.
- 2) Selby NM, et al: Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14(9): 1119-26.
- 3) 日本消化器病学会, 編: 消化性潰瘍診療ガイドライン2020. 改訂第3版. 南江堂, 2020.

## Scene ② 内科病棟 (1~7日目)

### 処方例

1▶ タケキャブ®20mg錠 (ポノプラザン) 1回1錠 1日1回 内服

**解説:** 1 胃酸分泌の最終段階は、胃壁細胞に存在する $H^+, K^+$ -ATPaseにより細胞外の $K^+$ と細胞内の $H^+$ を交換することで胃液内に $H^+$ を供給する。PPIは、これを直接阻害することで酸分泌抑制効果を発揮する。一方、P-CABは $K^+$ の細胞内への取り込みを競合的に阻害することで胃内への $H^+$ の供給を阻み、酸分泌抑制効果を発揮している。PPIは酸性環境下で不安定であること、酸分泌作用の立ち上がりが遅いこと、代謝酵素に遺伝子多型が存在し効果に個人差が生じることなどの課題があり、これらを克服しているP-CABは、より強力な酸分泌抑制効果を有している。

1990年代に行われた消化性潰瘍に対する酸分泌抑制薬の非除菌治療における内視鏡的潰瘍治癒率の比較では、いずれのPPIも $H_2RA$ に比べ、より早期に潰瘍治癒が得られたことが報告されている。P-CABであるポノプラザンは、ランソプラゾールと比較して同等か、それ以上の効果を示すことも報告されている<sup>1)</sup>。さらに消化性潰瘍とは異なるものの、早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後の人工潰瘍に対する治療に関して、ポノプラザンとPPIであるエソメプラゾールの潰瘍治癒効果を比較した試験においても、ポノプラザンのほうが治癒速度が速いことが示されている<sup>2)</sup>。

## 参考文献

- 1) Miwa H, et al: Aliment Pharmacol Ther. 2017; 45(2): 240-52.
- 2) Ichida T, et al: Intern Med. 2019; 58(2): 159-66.

## Scene ③ 退院直前～外来管理

### 処方例

1▶ タケキャブ®10mg錠 (ポノプラザン) 1回1錠 1日1回 内服

2▶ <1に追加> サイトテック®200 $\mu$ g錠 (ミソプロストール) 1回1錠 1日4回 (毎食後・眠前)

**解説:** ① LDAを含むNSAIDsは、アラキドン酸代謝を司るシクロオキシゲナーゼを阻害するため、プロスタグランジン(PG)の産生が抑制され、粘膜傷害が惹起される。NSAIDs継続投与中の患者で潰瘍再発予防にPPI投与が有効と報告されており<sup>1)</sup>、わが国ではLDA投与時における胃十二指腸潰瘍予防に対して、PPIおよびP-CABの半量投与が保険適用となっている。

②一方で、ボノプラザンの長期投与が高ガストリン血症を惹起するといった報告<sup>2)</sup>や、PPIの長期投与による骨粗鬆症や肺炎リスク増悪の可能性が指摘されるなど、エビデンスは不十分ながらも長期間にわたり酸分泌を強力に抑制することの是非ははまだ議論がわかれている。こうした懸念から、薬剤性潰瘍に対しては適切な量の酸分泌抑制薬に加えてPG製剤を併用するなど、多面的な予防が望ましいとされる。PG製剤であるミソプロストールおよびエンプロスチルは、臨床用量で細胞保護作用に加え酸分泌抑制作用を発揮し、胃潰瘍に対してH<sub>2</sub>RAと同等の治療促進効果があることも報告されている<sup>3)</sup>。

## 参考文献

- 1) Vergara M, et al: Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21(12): 1411-8.
- 2) Kojima Y, et al: Digestion. 2018; 97(1): 70-5.
- 3) 樋口和秀, 他: 診断と治療. 2009; 97: 1202-7.

## Scene ④ 外来除菌療法

### 処方例

#### ①〈一次除菌〉以下を併用

- ▶ タケキャブ®20mg錠(ボノプラザン) 1回1錠 1日2回(朝夕食後) 7日間
- ▶ クラリス®200mg錠(クラリスロマイシン) 1回1錠 1日2回(朝夕食後) 7日間
- ▶ サワシリン®250mg錠(アモキシシリン) 1回3錠 1日2回(朝夕食後) 7日間

#### ②〈二次除菌〉以下を併用

- ▶ タケキャブ®20mg錠(ボノプラザン) 1回1錠 1日2回(朝夕食後) 7日間
- ▶ フラジール®内服錠250mg錠(メトロニダゾール) 1回1錠 1日2回(朝夕食後) 7日間
- ▶ サワシリン®250mg錠(アモキシシリン) 1回3錠 1日2回(朝夕食後) 7日間

**解説:** 消化性潰瘍の二大原因は、*H. pylori*感染とLDAを含むNSAIDsである。このため、消化性潰瘍の急性期治療およびNSAIDs服用者における潰瘍予防目的とした*H. pylori*除菌療法は有効とされる。わが国において保険適用となっている*H. pylori*除菌療法は、PPIまたはP-CAB、クラリスロマイシン(CAM)、アモキシシリンの3剤を用いる一次除菌(①)と、CAMの代わりにメトロニダゾール(MTZ)を使用する二次除菌(②)がある。

しかし、PPIを用いたレジメンによる除菌率は、現在70%を下回るまでに低下している。これにはCAMおよびMTZに対する耐性菌が増加していることが影響しているとされ、除菌率向上の試みが続けられている。*H. pylori*除菌の際には胃内pHを上昇させることが除菌率の向上につながる事が知られており、近年登場したP-CABであるボノプラザンを用いた除菌率の検討が行われている。その結果、一次除菌・二次除菌とも90%に近い除菌率を有することが報告されている<sup>1,2)</sup>。こうした結果から、現在では*H. pylori*除菌の際に用いる酸分泌抑制薬はボノプラザンが第一選択として推奨されている。また、除菌薬についてはパック製剤も上市されており、服薬アドヒアランス向上のため積極的に利用すべきである。

## 参考文献

- 1) Ozaki H, et al: Digestion. 2018; 97: 212-18.
- 2) Murakami K, et al: Gut. 2016; 65: 1439-446.

# 総合考察とピットフォール

## 総合考察

- ▶ 現在、消化性潰瘍治療の中心は酸分泌抑制と*H. pylori*除菌であり、本項に登場する薬剤も両者の中心的役割を果たす酸分泌抑制薬となっている。一方で近年、社会の高齢化に伴い、多種類の薬剤が長期間にわたり使用される機会が増加しており、薬剤性胃・十二指腸傷害の出現も問題となってきている。特にLDAを含むNSAIDsや、そのほかの抗血栓薬に起因する潰瘍や消化管出血も増加傾向にあり、またこれらは従来の消化性潰瘍と異なり、胃酸の影響が及ばない小腸にも粘膜傷害を惹起することが知られている。胃酸の影響がないため、当然ながら酸分泌抑制薬の効果は見込めず、防御因子増強薬やPG製剤などの併用による治療が必要となる。
- ▶ P-CABの登場により、消化性潰瘍治療に限らず酸分泌抑制のみで完結する治療に関しては、完成に近づいた感もある。しかしながら、酸分泌抑制以外の作用が必要となる疾患があることや、長期の酸分泌抑制にリスクがあることも前述の通りである。特に日本人では、酸分泌能が欧米人ほど高くないことも指摘されており、酸分泌抑制だけにとらわれず、広い視野を持って症例ごとに対処することが必要である。

# 3. 頭痛

## 頭痛で使用される頻用薬一覧

	薬剤分類	主な薬剤
急性期治療薬	アセトアミノフェン	アセトアミノフェン(経口, 点滴静注)
	NSAIDs	ロキソプロフェン, ジクロフェナク, インドメタシンなど
	制吐薬	メトクロプラミド(経口, 静注, 筋注), ドンペリドン
	トリプタン	スマトリプタン(経口, 点鼻, 皮下注), ゾルミトリプタン, エレトリプタン, リザトリプタン, ナラトリプタン
	ジタン	ラスミジタン
(主として片頭痛) 予防薬	抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム, トピラマートなど
	抗うつ薬	アミトリプチリンなど
	β遮断薬	プロプラノロールなど
	Ca拮抗薬	ロメリジン, ベラパミルなど
	CGRP関連抗体薬	ガルカネズマブ, フレマネズマブ, エレヌマブ

### 各薬剤の特徴

- ▶ 投薬前に必要なことは、①二次性頭痛の除外、②(二次性頭痛でなければ)一次性頭痛の鑑別の2点である。特に有病率の高い一次性頭痛は片頭痛と緊張型頭痛であるが、片頭痛には片頭痛治療薬があるため診断基準に沿った診断を行う必要がある。
- ▶ 片頭痛急性期治療薬は一般的な鎮痛薬(アセトアミノフェン, NSAIDs)と片頭痛治療薬(トリプタン, ジタン)があるが、軽～中等度の頭痛に対してはまず鎮痛薬を使用して、奏効しなければ片頭痛治療薬を使用する。中～重度の頭痛では最初から片頭痛治療薬を使用したほうが奏効することが多い。
- ▶ 片頭痛治療薬はトリプタンが中心となるが、2022年に発売開始されたラスミジタンも有用である。ただし、いずれの薬剤も後述する副作用を理解しておく必要がある。
- ▶ 急性期治療薬服用時に制吐薬を併用することで治療薬の吸収が促進され、治療効果が高まりやすい。
- ▶ メトクロプラミドは単剤静注でも頭痛改善効果が期待される。
- ▶ 予防薬の中で抗うつ薬のアミトリプチリンは緊張型頭痛の予防、またβ遮断薬のベラ

パミルは群発頭痛の予防にも有用である。

### 処方前の確認事項

- ▶入院中に発生する新規頭痛は二次性頭痛の可能性があるため、必要に応じて画像検査や髄液検査で器質的疾患や感染症を鑑別する。また、症状によっては緑内障や副鼻腔炎による頭痛も念頭に置く。
- ▶「片頭痛と言われたことがある」という患者の訴えを鵜呑みにせず、自身で診断を行う。
- ▶有病率は低いが群発頭痛の頭痛は強度であり、片頭痛と治療法が異なるため必ず鑑別する必要がある。
- ▶群発頭痛では酸素投与（マスクにて6～12L、10～20分程度）で頭痛の軽減が得られることが多い。
- ▶連日続く慢性的な頭痛では、薬剤の使用過多による頭痛（いわゆる“薬物乱用頭痛”）の可能性も考慮する。

### 患者さんへの説明事項

- ▶二次性頭痛が否定できた場合には、一次性頭痛であることを説明して安心感を与える。
- ▶薬剤使用過多による頭痛の場合には頭痛薬を医療者が管理し、不用意に服用しない指導を行う。

## 処方詳細

### 処方例① 20歳代女性。既往に片頭痛あり（片頭痛の診断基準も満たしている）

今回の頭痛がいつもの頭痛と同様であれば、患者自身が効果のある薬剤を理解していることが多い。妊娠の可能性に関しては必ず確認する。

#### 1 〈以下より選択〉

- ▶カロナール<sup>®</sup>500mg錠（アセトアミノフェン）1回1～2錠 内服：妊娠の可能性があっても使用しやすい。片頭痛では1回1,000mgの服用が必要なこともある
- ▶プリンペラン<sup>®</sup>10mg注（メトクロプラミド）静注：単剤静注でも頭痛の軽減が期待できる

### 処方例② 40歳代男性。既往に頭痛なし

二次性頭痛は必ず否定し、一次性頭痛であれば新規発症の片頭痛の可能性を考え診断基準を確認する。

**1▶** カロナール<sup>®</sup>500mg錠(アセトアミノフェン)1回1~2錠 内服:緊張型頭痛および軽~中等度の片頭痛に効果が期待できる

**2▶** <1が奏効しなければ変更>マクスルト<sup>®</sup>10mg錠(リザトリプタン)1回1錠 内服:中~重度の片頭痛に効果が期待できる。他のトリプタンも同様である

## 禁忌・副作用・注意点

- ▶ 片頭痛の有病率は20~40歳代の女性で高いため必ず妊娠の可能性を聴取し、可能性がある場合にはアセトアミノフェンでの頭痛コントロールが中心となる。
- ▶ トリプタンは血管収縮作用があるため、虚血性心疾患や脳血管障害の既往がある場合、または片麻痺性片頭痛や脳幹性前兆を伴う片頭痛には禁忌である。
- ▶ 2022年に販売開始となった片頭痛急性期治療薬のラスミジタンはトリプタンと異なり、血管収縮作用がない。ただし、副作用としてめまいや傾眠が出現する可能性があり、外来患者では車の運転や仕事内容によっては使用しにくい場合もあるが、入院患者ではリハビリ等に注意すれば比較的使用しやすい。
- ▶ 片頭痛予防薬であるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide; CGRP)関連抗体薬は2021年に3剤が販売開始となった。有用性の高い薬剤であるが、2022年時点では使用に際して施設要件や医師要件、投与可能な患者要件(他の予防薬が使用・継続できないこと)などの基準があるため事前に確認が必要である。また、片頭痛予防薬の中では比較的高額な薬剤であることも理解しておく。

## 参考文献

- ▶ 「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会, 編:頭痛の診療ガイドライン2021. 日本神経学会, 他監. 医学書院, 2021.
- ▶ 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会, 訳:国際頭痛分類第3版. 医学書院, 2018.

桐山英樹