

ケーススタディ！

酸分泌抑制薬の使い方

本コンテンツはハイブリッド版です。PDF だけでなくスマホ等でも読みやすい HTML 版も併せてご利用いただけます。

▶HTML 版のご利用に当たっては、PDF データダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶シリアルナンバー付きのメールはご購入から 3 営業日以内にお送り致します。

▶弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することで HTML 版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶登録手続

プロトンポンプ阻害薬 p2

水上一弘 (大分大学医学部卒後臨床研修センター准教授)

村上和成 (大分大学医学部消化器内科学講座教授)

H₂ 受容体拮抗薬 p17

北山嘉隆

(兵庫医科大学消化管内科)

大島忠之

(兵庫医科大学消化管内科准教授)

制酸薬 p23

今枝博之

(埼玉医科大学消化管内科教授)

▶販売サイトはこちら

日本医事新報社では、Webオリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶Webコンテンツ一覧

プロトンポンプ阻害薬

水上一弘

(大分大学医学部卒後臨床研修センター准教授)

村上和成

(大分大学医学部消化器内科学講座教授)

1. 名医から読者へのメッセージ

プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor : PPI) は、胃内における胃酸分泌の最終段階を担うプロトンポンプの働きを抑えることで、酸分泌を抑制する。そのため、酸関連疾患〔消化性潰瘍、逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) 潰瘍など〕の治療において、他剤と比較して優れた治療効果や治癒が期待できる薬剤である。低用量アスピリンおよびNSAIDs投与時における胃潰瘍または十二指腸潰瘍の再発予防としての適応も有しており、同剤服用患者に多大な恩恵をもたらしている。

新しい機序を持つPPIとして、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー (potassium-competitive acid blocker : P-CAB) が登場し、酸関連疾患に関しては、おおむねコントロールできる状況となった。一方で、長期内服例における様々な副作用も懸念されており、適正な使用が求められる。

2. 基本情報

1 作用機序

胃酸は胃底腺粘膜にある壁細胞から分泌されている。壁細胞にはヒスタミン H_2 受容体、ガストリン受容体、ムスカリン M_3 受容体があり、それぞれヒスタミン、ガストリン、アセチルコリンの作用によりプロトンポンプ (H^+ , K^+ -ATPase) を活性化させ、胃酸を分泌する。PPIはこの H^+ , K^+ -ATPaseの活性部位に結合し、酵素活性を阻害して胃酸分泌を抑制する。したがって、ヒスタミンの経路のみを阻害する H_2 受容体阻害薬と比べて、PPI

はすべての酸分泌経路を阻害し、強力な酸分泌抑制効果を発揮できる。

2 プロトンポンプ阻害薬 (PPI) を使用できる疾患と用法・用量

PPIが持つ効能・効果は胃潰瘍，十二指腸潰瘍，吻合部潰瘍，Zollinger-Ellison症候群，逆流性食道炎，非びらん性胃食道逆流症 (non-erosive reflux disease : NERD)，NSAIDsや低用量アスピリン投与時における胃潰瘍または十二指腸潰瘍の再発抑制，*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌療法の補助など多岐にわたる。現在日本で使用できるPPIの効能・効果と用法・用量は表1の通りである。

エソメプラゾールは，NERD以外のすべての適応疾患で1日1回20mgの投与で対応できる点が特徴である。特に胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD) に関して，治療から維持療法へ移行する際も用量変更の必要がないことは大きなメリットである。小児 (1歳から) の適応も有し，安全性の高い薬剤であると言える。

ラベプラゾールは従来型 (P-CAB以外) のPPIの中で最も作用が強いとされているため，用量が他剤と異なることに注意したい。また唯一，1日2回投与が可能な薬剤である点が特徴であり，後述する通常量のPPI投与で治療が困難な酸関連疾患に対して効果が期待できる。

ボノプラザンは前述した“P-CAB”と言われる新しい機序を有したPPIで，従来型のPPIと比較して酸分泌抑制効果が明らかに強い。NERDに適応がないことに注意してほしい。また，各種薬剤で適応や用量が異なるので，使用の際には添付文書をご確認頂きたい。

表1 日本で認可されているPPIの効能・効果と用法・用量

効能または効果	エソメプラゾール	ラベプラゾール	ランソプラゾール	オメプラゾール	ポノプラザン
胃潰瘍	1回 20mg ^{*1} 1日1回	1回 10~20mg ^{*1} 1日1回	1回 30mg ^{*1} 1日1回	1回 20mg ^{*1} 1日1回	1回 20mg ^{*1} 1日1回
十二指腸潰瘍					—
吻合部潰瘍					—
Zollinger-Ellison症候群					—
逆流性 食道炎	治療	1回 10~20mg ^{*2} 1日1回 効果不十分の場合, 1回 10~20mg 1日2回	1回 30mg ^{*2} 1日1回	1回 20mg ^{*2} 1日1回	1回 20mg ^{*5} 1日1回
	維持	1回 10~ 20mg 1日1回	1回 10mg 1日1回 効果不十分の場合, 1回 10mg 1日2回	1回 15mg 1日1回 効果不十分の 場合, 1回 30mg 1日1回	1回 10~ 20mg 1日1回
NERD	1回 10mg ^{*3} 1日1回	1回 10mg ^{*3} 1日1回	1回 15mg ^{*3} 1日1回	1回 10mg ^{*3} 1日1回	—
NSAIDs投与時 における胃潰瘍 または十二指腸 潰瘍の再発抑制	1回 20mg 1日1回	—	1回 15mg 1日1回	—	1回 10mg 1日1回
低用量アスピリン 投与時における 胃潰瘍または 十二指腸潰瘍の 再発抑制	1回 20mg 1日1回	1日1回 5mg 効果不十分の場合, 1回 10mg 1日1回	1回 15mg 1日1回	—	1回 10mg 1日1回
<i>H. pylori</i> の除菌 療法の補助	1回 20mg 1日2回 ^{*4}	1回 10mg 1日2回 ^{*4}	1回 30mg 1日2回 ^{*4}	1回 20mg 1日2回 ^{*4}	1回 20mg 1日2回 ^{*4}

※1: 通常, 胃潰瘍, 吻合部潰瘍では8週間まで, 十二指腸潰瘍では6週間まで

※2: 通常, 8週間まで

※3: 通常, 4週間まで

※4: 7日間

※5: 通常, 4週間まで, 効果不十分の場合は8週間まで

3 副作用

PPIの副作用としては、ショック、アナフィラキシー、汎血球減少、肝障害、間質性肺炎、皮膚障害、急性腎障害、横紋筋融解症など、他の多くの薬剤で報告されるものが存在する。

PPI特有の副作用としては、薬物相互作用によるものとして以下が挙げられる。

1) 薬物相互作用によるもの

薬物相互作用を引き起こす薬剤として、PPI服用による胃内pH上昇により血中濃度が変動するものが確認されている。特にアタザナビル、リルピビリンは併用禁忌となっており、注意が必要である。

ジゴキシン、メチルジゴキシンは酸分泌抑制により加水分解が抑制され、血中濃度が上昇する。イトラコナゾールや、チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブ、ニロチニブ、エルロチニブは、胃内pH上昇による溶解度の低下から作用が減弱する可能性があり、併用注意となっている。また、日本で認可されているPPIの代謝には、チトクロムP (CYP) 450が関与しており、CYP2C19、CYP3A4が代謝に関与する薬剤との併用には注意が必要である。

GERDの維持療法やNSAIDsや低用量アスピリン投与時の潰瘍再発抑制など、PPIの長期投与が必要なケースが多数存在する。PPIの長期処方に関しては、以下の有害事象が懸念されている。

2) PPI長期投与との関連が懸念されている有害事象

① 骨折

メタ解析にて、PPI服用による有害事象の発生リスクのオッズ比 (odds ratio : OR) は、大腿骨骨折1.3、脊椎骨折1.56と報告されている¹⁾。また服用期間が長くなると、骨折リスクが上昇するという報告もある²⁾。

因果関係を証明するほどのエビデンスには至っていないが、高齢者にPPIを投与するにあたっては、骨折リスクを念頭に置くことが必要である。

機序としては、低酸性環境による腸管からのカルシウム吸収低下やPPIの直接的な海綿骨への影響などが考えられている。

② 腸管感染症

メタ解析でPPI服用による*Clostridioides difficile* (*C. difficile*) 感染症の発症リスクはOR 2.34と有意に上昇し、再発例でも上昇を認めた³⁾。また腸管感染症のORは4.28 (サルモネラ腸炎4.84, カンピロバクター腸炎5.09⁴⁾) と、PPI服用によるリスク上昇が指摘されている。機序としては、胃酸分泌抑制による口腔内から侵入した細菌の増殖が考察される。

③ 認知症

7万3679例の高齢者を前向きに観察したところ、PPI服用患者において、新たに認知症が発生するリスクが報告されている(ハザード比1.44)⁵⁾。PPIの使用により、脳のβアミロイド蛋白の除去が減少し、沈着を増加させると言われている。

◎

その他、市中肺炎、院内肺炎、ビタミンB₁₂欠乏症や鉄の吸収障害、慢性腎臓病などとの関連も懸念されている^{5)~11)}。日本消化器病学会が発刊した「胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン2021」に、現段階でPPIによって発症が疑われる慢性合併症の発症機序が記されている(表2)¹²⁾。

表2 PPIによる慢性合併症と推測される発症機序

臓器	合併症	推測される発症機序
腎	腎機能障害	反復性急性間質性腎炎
脳	認知症	a) 酸分泌低下によるビタミンB ₁₂ 欠乏 b) β アミロイド沈着
骨	骨折	a) 酸分泌低下によるカルシウムおよびビタミンB ₁₂ 吸収低下 b) 高ガストリン血症による副甲状腺機能亢進
心臓	心筋梗塞	a) CYP2C19を介したクロピドグレル活性化抑制 b) 非対称 dimethylarginine 増加による内皮NO低下が血栓形成
大腸	<i>C. difficile</i> 感染 微小腸炎	a) 胃内酸度の低下による腸内フローラの変化 b) 高ガストリン血症による大腸細胞増殖効果
肺	肺炎	a) 胃内酸度低下と胃内細菌増殖 b) PPIの好中球拮抗作用
筋	ミオパチー	CYP3A4 酵素抑制
血液	貧血	酸分泌低下による鉄分およびビタミンB ₁₂ 欠乏
肝	肝性脳症	a) 胃酸抑制による腸内細菌叢の変化 b) 酸分泌低下によるビタミンB ₁₂ 欠乏
胃	胃底腺ポリープ	酸分泌抑制による壁細胞増殖

(Vaezi MF, et al. Gastroenterology 2017;153:35-48を参考に作成)

[胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン2021改訂第3版. 日本消化器病学会, 編. 南江堂. 2021. p72より許諾を得て転載]

3. 治療薬の中での位置づけ

ほとんどの酸関連疾患の治療において、PPIは第一選択薬として挙げられている。GERDに関しては、2021年に日本消化器病学会から発刊されたガイドラインで第一選択薬となっており¹²⁾、消化性潰瘍に関してもガイドラインで第一選択薬となっている¹³⁾。また、潰瘍既往のある患者に対する低用量アスピリンやNSAIDs服用時の「潰瘍再発抑制」という予防投与が認められており、同剤の酸分泌抑制効果に対する期待の高さが窺える。

また、*H. pylori*の除菌療法の補助として、PPIは必須となっている。除菌療法は「アモキシシリン (AMPC) + クラリスロマイシン (CAM) or メトロニダゾール (MNZ) + PPI」の3剤併用療法で行われるのが一般的である。*H. pylori*はpHが高いほど増殖期となり、AMPCのような抗菌薬に対して