

Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(16)

Peptic ulcer

消化性潰瘍

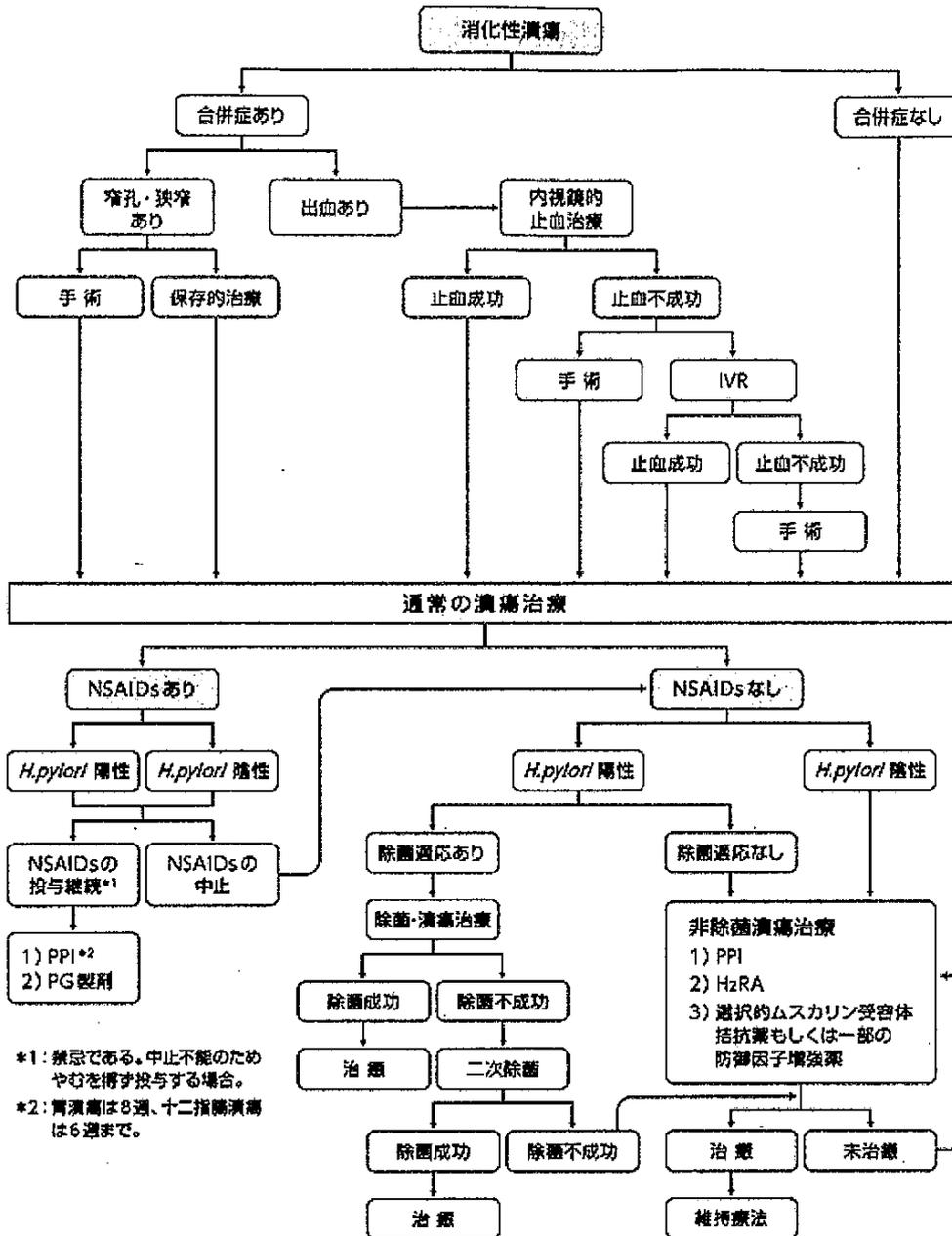
(株) スギ薬局

薬事研修センター

2019年8月

Key words

- ① ピロリ菌感染は**胃がん原因の90%以上**を占める。
- ② 除菌にPPIを使用するのは胃酸を抑制しないと**抗生剤の効果**が不十分となる。
- ③ 除菌不成功の最大の要因は**クラリスロマイシン耐性菌**である。



消化性潰瘍治療のフローチャート

(日本消化器病学会編 消化性潰瘍診療ガイドライン 2009 南江堂)

フローチャートにおけるポイント

①合併症（窄孔・狭窄、**出血性潰瘍**）か ②**NSAIDs 潰瘍**か ③**ピロリ菌の感染**があるか、
これらの3点を check することが重要である。

- * EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン 2003年版：厚労省作成班
- 消化性潰瘍診療ガイドライン 2009年版：日本消化器病学会
- 消化性潰瘍診療ガイドライン 2015年版：日本消化器病学会

1 胃炎に対する薬物療法の基本

- ① 消化性潰瘍治療薬の多くは、胃炎治療薬でもある。
- ② 症状が強い場合や急性期には、攻撃因子抑制薬が用いられることが多い。
- ③ 症状が穏やかな例や長期治療には、防御因子強化薬が用いられることが多い。
- ④ **機能的消化管障害** (FGID: functional gastrointestinal disorders) は、口から肛門までの消化管の運動機能障害である。

機能的胃腸障害 (FD: functional dyspepsia: **機能的ディスペプシア**) とは、「**胃もたれ感、胃痛（心窩部痛、心窩部灼熱感）、早期満腹感などの上腹部消化管愁訴**」をさし、症状の原因となり得るような器質的病変や生化学的異常を同定できない時、古くは、胃下垂、胃痙攣、胃酸過多と診断された。このような病態は、慢性胃炎に伴う上腹部愁訴、あるいは慢性胃炎の急性増悪と呼ばれ、慢性胃炎が症状の診断名である。最近、研究の進展により、これらの上腹部消化管愁訴が長期間にわたって繰り返しみられるが、検査をしても**器質的な異常が認められないものを機能的胃腸症 (FD: functional dyspepsia、国際的診断基準 Rome III 2006.5.)** と呼ばれるようになった。

- ⑤ 機能的胃腸症 (FD) の治療薬としては、消化管運動賦活薬（セレキノン、ガナトン、ナウゼリン、プリンペラン、ガスマチン、アボビス）の有用性が確認されている。

機能的胃腸症

- ・食後愁訴症候群：食後膨満感・早期満腹感 → 消化管運動賦活薬
- ・心窩部痛症候群：心窩部痛・食後や空腹時にも疼痛
→ 胃酸分泌抑制薬 (PPI、H2blockers、制酸薬)
- ・漢方薬：六君子湯、人参湯（心窩部痛）、安中散（心窩部痛・胸焼け）、
柴胡桂枝湯（上腹部痛・胸焼け・不快感）、茯苓飲（胃ガス・胃が張る）
- ・ストレスが加わった難渋例：抗うつ薬ドグマチール（スルピリド）

⑥ 機能的ディスペプシア適応の**アコチアミド（アコファイド錠）**

Rome III 診断基準を満たした FD 患者を対象に臨床試験が行われた。「機能的ディスペ

プシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感」の適応で世界初となるアコフ
アイト錠 100mg が発売（2013.6.）された。本剤は**アセチルコリンエステラーゼを阻害**
することでアセチルコリン量を増加させ、消化管運動の低下を改善する。

(MT-Pro 2013.6.10)

⑦ 慢性胃炎を「**ピロリ感染胃炎**」と「**機能性ディスぺプシア**」に大別

これまで慢性胃炎と言う 1つの保険病名で括られてきたヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
や症候性胃炎である機能性ディスぺプシア (FD) について、今後はそれぞれに保険病名が
つき、別の疾患として診断・治療がおこなわれる。

我が国が国際基準に追いつくことを意味するとされている。(Mix-online 2013.3.21)

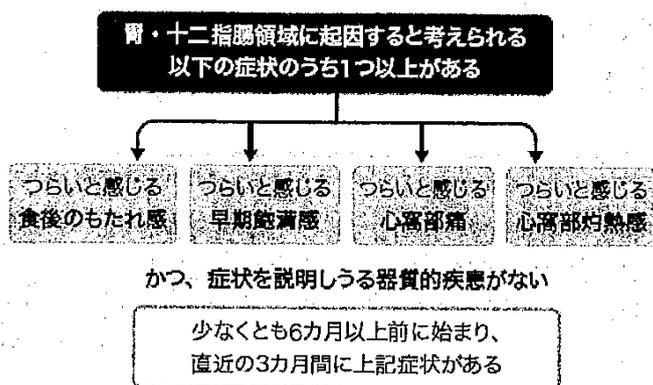
⑧ FD の新基準 : Rome 委員会 (機能性消化管障害国際的作業部会

Rome IV : 2016 年 5 月刊行)

Rome IVの新しい FD (機能性ディスぺプシア) の基準では Disorders of Gut-Brain
Interaction の概念が加わり、FGID は末梢臓器だけの疾患ではないとされ、bothersome (厄
介な、面倒な、煩わしい) が付加された。bothersome は「つらいと感じる」と訳されてき
た。症状を患者が QOL を低下させるほどの「**つらい、厄介な症状**」と感じることが、FD の
必要条件である。

- つらいと感じる食後のもたれ感
- つらいと感じる早期膨満感
- つらいと感じる心窩部痛
- つらいと感じる心窩部灼熱感

Rome IVにおける機能性ディスぺシア (FD) の定義



(Gastroenterology 2016; 150: 1380-1392)

(Medical Tribune 2016.6.13)

2 消化性潰瘍に対する薬物療法の基本

- ① 胃・十二指腸潰瘍の治療で、最も有用な薬剤である酸分泌抑制剤の投与が基本である。**(胃潰瘍：食後の疼痛、十二指腸潰瘍：空腹・夜中の疼痛)**
- ② 防御因子強化薬は、併用薬として用いられることが多い。
- ③ 潰瘍治癒に要する薬物治療の期間は、PPI や H2blocker で**胃潰瘍で 8 週間、十二指腸潰瘍で 6 週間を目安**とするが、臨床症状や患者背景によって、より長期とすることもある。
- ④ 治療効果判定の至適基準は、内視鏡診断であり、可能であれば実施する。
- ⑤ *H.pylori* 陽性例に対しは、除菌治療が第一選択である (EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン；NSAIDs 潰瘍かピロリ菌の感染があるかで分けられる)。除菌療法には、利点と欠点がある。難治性潰瘍や度重なる再発例では、絶対的な適応となる。
- ⑥ 潰瘍治癒後の再発予防を目的とした**維持療法は、除菌を行わない場合の再発のハイリスク例で重要**である。
- ⑦ 再発を繰り返す例では、*H.pylori* 除菌が有力な選択肢となる。

3 Helicobacter pylori について

全世界の**人口の半数以上**が *Helicobacter pylori* に感染しており、このピロリ菌感染症が、胃炎、消化性潰瘍、胃がん、胃 MALT リンパ腫などの発症と関連することが知られている。我国では 2013 年 2 月より、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の診断名のもと、ほぼ全ての成人感染者を健康保険で除菌することが可能になった。除菌は感染の治療であり、感染症であれば予防するのが重要となる。

① 日本人の出生年代別 *H. pylori* 感染率に低下傾向

一般集団における *H. pylori* 感染率 (有病率) のトレンドの変化が、日本での胃がん死亡率の低下をもたらした主な要因と考えられている。愛知医科大学の Chaochen Wang 氏は、*H. pylori* 感染率それ自体が出生コホートパターンを示すかどうかを確認するために、日本人の *H. pylori* 感染率を報告した。

出生年別に予測された *H. pylori* 感染率 (95%CI) は、

1910 年 60.9% (56.3~65.4)、1920 年 65.9% (63.9~67.9)

1930 年 67.4% (66.0~68.7)、1940 年 64.1% (63.1~65.1)

1950 年 59.1% (58.2~60.0)、1960 年 49.1% (49.0~49.2)

1970 年 34.9% (34.0~35.8)、1980 年 24.6% (23.5~25.8)

1990 年 15.6% (14.0~17.3)、**2000 年 6.6%** (4.8~8.9)

1998 年以降に生まれた直近のコホートでは感染率は 10%以下であった。

(Care Net 2017.11.30)

② 日本の H. pylori 除菌率の 10 年推移

ファーストラインとしての PPI、アモキシシリン、クラリスロマイシンの併用療法による H. pylori の年間累積除菌率は 65.3% で、除々であるが 10 年に渡り除菌率は有意に低下していたことが、順天堂大から報告された。セカンドラインとして実施されたアモキシシリンとメトロニダゾールの併用療法の年間累積 H. pylori 除菌率は 84.0% で、年ごとの除菌率に変化はなかった。ファーストラインの除菌率は除々に低下したものの、「日本の根絶戦略は十分 H. pylori 除菌に貢献」したと報告された。

(Care Net 2014.1.27)

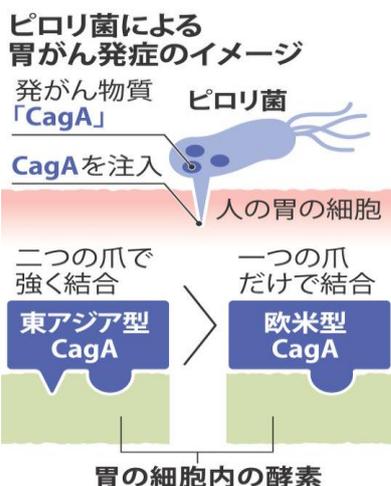
③ ピロリ菌感染から胃癌発症の仕組みを解明

ピロリ菌の産生する毒素である癌たんぱく質 (CagA) は、通常、オートファジーというタンパク質分解システムで壊される。CagA はヒトの胃の粘膜の細胞の中に、打ち込まれた後に、発癌に至るシグナルを誘導する。CagA を作らないピロリ菌もある

(慶應義塾大学医学部 内科 (消化器) 教室：鈴木秀和准教授、2012. 12. 13)。

* ピロリ菌、東アジア強力、他地域より胃がんが多い要因

- ・日本など東アジアに流行するピロリ菌が作る発がん物質の型を調査した結果が、畠山正則・東京大教授 (感染腫瘍学) らのチームによって報告された。
- ・ピロリ菌は胃の細胞に取りつくと、針を差し込んで発がん物質・CagA を注入する。CagA は、細胞を増殖させる酵素と結びつき、異常に活発にすることでがんの発症を促がす。
- ・欧米などでのピロリ菌が出す CagA は 1 本の爪で酵素に結びつくタイプであったが、東アジアの型は別にもう 1 本、爪を持っていた。結び付きの力は欧米型より約 100 倍強く、東アジアで胃がんの発症率が高い原因の一つと考えられる。「爪による結合を阻害する薬剤が創製されれば、胃がんの予防に役立つだろう」と言われている。



(YAHOO ニュース 2017.9.20、毎日新聞)

④ 慢性胃炎におけるピロリ除菌の保険適応が認可

胃癌の原因の9割以上を占める H.pylori 菌感染に対し、慢性胃炎の段階で除菌が出来れば胃癌の罹患・死亡・医療費などの減少が期待される。ピロリ除菌が慢性胃炎にも保険適応として認められた(2013年2月22日より)。より早い段階で治療が受けられるようになり、胃癌予防につながる。2013年を「胃がん撲滅元年」と位置付けされた。胃癌予防へ、市町村レベルで中学・高校生を対象にピロリ菌検査・除菌に取り組む自治体が増えている。

⑤ H. pylori の出現以来、「消化性潰瘍は感染症」とも言われるようになった。H. pylori による胃粘膜障害は、H. pylori 菌によるアンモニアの発生に起因するとされている。他方、H. pylori 陰性潰瘍や除菌後の潰瘍の再発も認められている。しかしながら、H. pylori の除菌療法が消化性潰瘍の再発抑制効果を示すことは事実である。

⑥ H. pylori の除菌により、潰瘍の質の良い治り方がある。

⑦ 一方で、再発を規定する因子は、H. pylori 以外にも存在するとの報告がある。

⑧ 除菌後の逆流性食道炎、胃ビラン、十二指腸ビランの発生等、今後の対策も必要である。治療後の除菌判定に用いる尿素呼気テストの偽陰性の問題がある。

⑨ H. pylori の除菌に成功すれば、年間30~70%の頻度で起こる再発率が年間2~20%まで減らすことが出来る。

⑩ 消化性潰瘍患者の H. pylori 感染率は90~95%で、H. pylori 陰性潰瘍は少ない。

⑪ 除菌に成功しても再発する潰瘍があることから、全ての H. pylori が再発に関与しているわけではない。

⑫ 除菌療法後の副作用発現率は決して低くない。(服薬指導に重要)

下痢や味覚異常：10~30%、アレルギー：数%、出血性腸炎：0.2%

<H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2016年改訂>

本GLは7年ぶりに改訂された。薬物療法における主な改正点を紹介する。

(1)ピロリ除菌後は酸分泌が増加し、逆流症状が出現もしくは悪化するという懸念に対して言及された。2009年GLでは「**ピロリ除菌後に逆流性食道炎の発症増加や症状増悪をほとんど認めないので**、逆流性食道炎の存在が H. pylori 除菌の妨げとはならない」とされていた。2016年GLでは、「胃食道逆流症に対して長期に酸分泌抑制薬投与を行う場合に H. pylori 感染合併例ではあらかじめ除菌しておくことを推奨する。胃前庭部優位胃炎では H. pylori 除菌により胃酸分泌が減少し、胃食道逆流症が改善する」と一歩踏み込んだ文章が加わった。

(2)PPI服用中の患者でヘリコバクター・ピロリ感染診断が行えないのは、「**尿素呼気試験の場合のみ**」。PPI服用中はヘリコバクター・ピロリ感染診断を行うことはできないと誤解するケースがあった。GLでは血清を用いた「**抗体測定法**」について、PPIや防御因子増強薬

の影響を受けないので、休薬を必要としない利点もある。保険診療上も静菌作用を有する薬剤を内服中であっても測定することが可能であるとされた。

米国臨床病理学会は、上記のような場合は、抗体測定法ではなく「**便中抗原測定法**」を推奨している（2015年の論文が根拠）。抗体測定法は感度、特異度が低いとしている。

日本消化器病学会は、総合的に見て最も信頼性の高い検査は**尿素呼気試験**あるいは**便中抗原測定法**としている。

(3) GLには、それぞれのレジメンでの除菌率が掲載されている。**ボノプラザン**は**除菌率が最も高い**ことが示された。

(4) 除菌後の感染診断については、「**除菌治療薬中止後4週以降に行う**」というガイドラインの推奨を、今回も変更していない。

＜小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診療と管理ガイドライン 2018 改訂 2 版＞

（日本小児栄養消化器肝臓学会）

CQ 1 除菌療法は適応疾患・病態を有するすべての小児に推奨されるか？

再感染を考慮して除菌療法は原則的に5歳以上の小児を対象とする。

エビデンスレベル：C（**質の弱いエビデンス**：Low）

CQ 6 *H. pylori* 感染が証明された小児の鉄欠乏性貧血に除菌療法は推奨されるか？

H. pylori 感染が証明された小児の鉄欠乏性貧血では、**鉄欠乏性貧血**の再発例や鉄補充療法に抵抗する場合に除菌療法を行うことを推奨する。

エビデンスレベル：A（**強い推奨**）

CQ 9 無症状の小児の *H. pylori* 保菌者に除菌治療は推奨されるか？

胃癌の予防のために無症状の小児に *H. pylori* 感染診断を行い、陽性者に内視鏡検査を施行せずに除菌療法を行う、いわゆる **test and treat**を行わないことを**推奨**する。エビデンスレベル：C（**推奨なし**）

（Medical Tribune 2018.11.14）

＜ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助としてPPI＞

(1) **タケプロン**を用いた一次除菌用ランサップ 400・800 と二次除菌用**ランピオンパック**が販売中止となる。経過措置期限は2019年3月31日までである。

(2) **パリエット**を用いた *H. pylori* 一・二次除菌**保険適用**

一次除菌用**ラベキュアパック** 400（パリエット 10mgX2Tab、サワシリン 250mgX6Cap、クラリス 200mgX2Tab）、ラベキュアパック 800（パリエット 10mgX2Tab、サワシリン 250mgX6Tab、クラリス 200mgX4Tab）これらの薬剤による一次除菌治療不成功例に対して、**ラベファインパック**（パリエット 10mgx2、サワシリン 250mgX6Tab、フラジール 250mgX2Tab）を1日2回7日間投与する *H. pylori* 二次除菌法も発売された（2014. 2. 13）。

(3) **タケキャブ**を用いた **H. pylori** ー・**二次除菌保険適用** (新発売 : 2016. 6)

ボノサップパック 400 (ボノプラザン 20mgx2Tab、アモリン 250mgX6Cap、クラリス 200mgX2Tab)、**ボノサップパック 800** (ボノプラザン 20mgx2Tab、アモリン 250mgX6Cap、クラリス 200mgX4Tab)、1日2回、7日間経口投与する。上記3剤で除菌不成功の場合は、**ボノピオンパック** (ボノプラザン 20mgx2Tab、アモリン 250mgX6Cap、フラジール 250mgX2Tab) 1日2回、7日間投与する。

(4) **除菌不成功の最大の要因は、クラリスロマイシン (CAM) 耐性菌**であることから、CAMをメトロニダゾールに変えたレジメンが推奨されている。

(5) **PPI を除菌**に使用する理由は、胃酸が十分に抑制されないと、**抗生剤の効果も不十分**となるからである。

(6) **PPI の H. pylori 菌感染診断試験に対する干渉**

① **尿素呼気試験 (UBT : urea breath test)** は、¹³C-尿素製剤を服用し、呼気を採取する検査法で、非侵襲的で感度も高い。ヘリコバクター・ピロリ菌は、高いウレアーゼ (尿素分解酵素) 活性を有し、胃内にピロリ菌が存在する場合、そのウレアーゼ活性によって ¹³C-尿素が CO₂ とアンモニアに分解され呼気中に排泄される。服用前後の ¹³CO₂ 変化量を測定することで、ピロリ菌の存在を検出する。

② 本菌の除菌の前後に確認試験として、尿素呼気試験 (UBT) がよく使用される。**PPI、エカベト Na 水和物 (ガストローム)、ビスマス剤、抗生物質**などは、ピロリ菌の静菌作用を持つので、UBT で偽陰性を示すことがある。

③ 除菌前、除菌後の本検査は、上記薬剤の投与を中止する。ガイドラインでは**投与中止後 2 週間以上経過**する必要があるとしている。除菌の判定は**除菌薬投与終了後 4 週間以上間隔を空けた後** (3 ヶ月以降が望ましい) 行う。

H. Pylori **抗体検査**は、PPI 服用中でも偽陽性を起こす恐れがないので、休薬せずに抗体検査は可能とされている。しかし**米国臨床病理学会**は、抗体検査法の感度が低く、陽性反応の中度は 50%に過ぎないと報告されている。**便中抗原測定法**を推奨している。

④ **ボノプラザンは抗ヘリコバクター・ピロリ活性やヘリコバクター・ピロリウレアーゼ阻害作用を示さない**。偽陽性を示す可能性がないことから継続服用中でも判定試験を行うことができる。

4 H. pylori 陰性胃疾患患者における**他のヘリコバクター菌種の感染**

ヘリコバクター属細菌は **30 種類以上**が見つかっている。**ピロリ菌以外でヒトの胃に感染するヘリコバクター属細菌**として、H. heilmannii (ハイルマニイ) の他に数種報告されている。ピロリ菌以外のこれらの菌を総称して non-Helicobacter pylori Helicobacter、近年で

は広義でハイルマニイ (*H. heilmannii sensu lato*) と呼ぶようになった。

- ① ピロリ菌は委縮性胃炎などを起こすのに対し、ハイルマニイは委縮性胃炎を引き起こさないと報告されている。
- ② ピロリ菌に感染すると好中球が集まり炎症を起こす。ハイルマニイ感染はリンパ球の集積が主体で、**濾胞性胃炎、胃 MALT (マルト) リンパ腫** (粘膜とリンパ球の複合組織) などとの関連が示唆されている。本菌はペットからの感染が指摘されている。

5 消化性潰瘍の非除菌治療

2009年ガイドラインでは、**H. pylori によらない胃潰瘍治療では、PPI を第一選択薬とした**。PPI を使用できない場合には、先ず H2blockers、選択的ムスカリン受容体拮抗薬 (ピレンゼピン塩酸塩: ガストロゼピン) もしくは一部の防御因子増強薬 (スクラルファート: アルサルミン、ミソプロストール: サイトテック、エンプロスチル: カムリード) のいずれかを投与する。その際は H2blockers を優先することが望ましい。上記以外の防御因子増強薬は単剤投与では酸分泌抑制薬と同等の潰瘍治癒効果を期待出来ないことから第一選択薬として勧められない。

6 PPI の保険上の問題点及び Topics

(1) PPI の保険上の問題点

- ① **十二指腸潰瘍で 6 週間、胃潰瘍で 8 週間と期間が限定**され、保険上それ以上の長期投与が認められていないことである。
- ② 副作用の頻度も高率でなく、癌の発生に関しても、従来 H2blocker が開発された時点で問題視されたが、現在まで H2blocker に確証は得られておらず、なぜ長期投薬出来ないのか明確ではないと言われている。
- ③ 消化性潰瘍だけでなく逆流性食道炎での高い治癒率からも、通常 8 週間投薬であるが、近年、「**逆流性食道炎の再発** (治癒した後同一の病気になる)・**再燃** (抑えられていた症状が悪化)」に**長期投与が認められ制限が無くなった**。しかし、**非びらん性胃食道逆流症は 4 週間まで**とされている。
「**低用量アスピリン投与時**における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」「**非ステロイド性抗炎症薬投与時**における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」という名目であれば、処方医に病名が確認できれば長期処方も可能である。

(2) PPI による骨折リスクの増加 (FDA ラベルに追記) (2010/5)

FDA では、PPI と股関節・脊椎・手関節などの骨折との関連を調べた 7 つの報告 (50 歳以上の高齢者を対象) をレビューし、関連性は明確でないとしながらも、PPI を高用量または 1 年以上服用した場合、骨折のリスクが高まる可能性があるとした。

(3) PPI(オメプラゾール：オメプラゾン/オメプラール)とクロピドグレル（プラピックス）の相互作用（2010/4）

厚労省は、上記の相互作用を**併用注意**に追加した。欧米では併用を避ける（**警告**）としている。クロピドグレルは、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2B6により**活性代謝物に代謝**される。オメプラゾールは、CYP2C19を阻害するので、クロピドグレルの薬効が減弱する。

(4) PPI 使用で認知症リスク上昇

① プロトンポンプ阻害薬（PPI）の使用は高齢者で増えているが、同薬が認知機能低下に関係する可能性を示した報告もある。ドイツ・German Center for Neurodegenerative Diseases の Britta Haenisch 氏らは、ベースライン時に認知症のない 75 歳以上の高齢 PPI 使用者 7 万人超の健康保険データを前向きに追跡し、対照集団のデータと比較した。その結果、PPI 使用群では、非使用群に比べて認知症発症リスクが 1.4 倍有意に高かったと JAMA Neurol で報告した。PPI 使用は認知機能に影響を及ぼす可能性が示唆されており、その要因として、**PPI 使用とビタミン B₁₂ 欠乏、脳内アミロイド β (Aβ) 蓄積との関連が指摘**されている。 (Medical Tribune 2016. 2. 18)

② PPI 使用で認知症リスク上昇は認められず

米エモリー大学の Felicia Goldstein 氏らが実施した最新の研究で、PPI による認知症リスクの上昇は認められないことが分かった。詳細は「Journal of the American Geriatrics Society」オンライン版に掲載された。Goldstein 氏らは「最近の研究では PPI の使用が認知症およびアルツハイマー病のリスク増大に関連すると報告されているが、それを裏付ける結果は得られなかった」と結論づけている。 (Care Net 2017.7.17)

③ PPI 死亡・認知症論文で混乱取捨図る：米国消化器病学会

・米国消化器病学会（AGA）は 7 月、プロトンポンプ阻害薬（PPI）の使用と認知症、または死亡リスクの上昇が関連するとの複数の疫学研究の報告を受け、適正使用を呼びかける声明を相次ぎ発表した。疫学研究の報告はいずれも PPI の長期使用者を対象としており、同学会は医師に対し「PPI 長期使用が本当に必要となる適応はごく限定的」と説明。同時に、これらの論文に関する報道で、PPI 服用に不安を感じている患者との対話ガイドも示すなど、混乱の收拾を図っている

・同学会は「他の PPI 有害事象に関連した論文同様、**いずれも長期使用例を対象としたもの**」と指摘。「医師は、PPI が酸関連疾患の治療に非常に有用な一方、長期使用の適応はごく限定的（pH 検査などで確定された真の反復性胃食道逆流症（GERD）やバレット食道、ゾリンジャー・エリソン症候群など）であることを認識すべき」と強調している。**PPI の効能・効果が確認されている疾患に対し、必要最小限の用量と期間での使用にとど**

めるとの考えを示した。患者には、医師に対し「PPI の副作用は何ですか」ではなく、「本当に PPI を服用すべき疾患ですか」と、処方へのベネフィット・リスクを尋ねる質問が適切と提示。PPI の長期使用を避けるために、生活習慣の是正が望ましいとも述べている。

(m3.com 臨床ニュース 2017.7.31)

(5) PPI 併用で抗凝固治療に伴う消化管出血は減少

経口抗凝固薬を使用している患者には、しばしば上部消化管出血が生じる。個々の抗凝固薬を PPI 併用あり/なしで投与した場合の、上部消化管出血による入院の発症率を比較するために後ろ向きコホート研究を実施した米 Vanderbilt 大学医学部の Wayne A. Ray 氏は、入院率はリバーロキサバン（イグザレルト）投与群が最も高くアピキサバン（エリキュース）投与群が最も低く、どの抗凝固薬も PPI を併用すると上部消化管出血による入院リスクは減少していたと報告した。

(日経メディカル 2018年12月18日)

(6) 4成分目の新規 PPI（2011.7.1 承認）：**ネキシウム Cap. 10mg・20mg**（アストラゼネカ社・エソメプラゾールマグネシウム水和物）が承認された。従来の適応症に加えて、「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」が加わる。販売は第一三共。**オメプラゾールの光学異性体**であり、CYP2C19 の関与が小さい。Cap 剤（2018.1）、懸濁用顆粒分包剤（2018.4）に**小児適応**が認められた。

7 新規作用機序；カリウムイオン競合型アシッドブロッカー

・プロトンポンプインヒビター

：**ポノプラザン フマル酸塩錠（タケキャブ錠 10mg, 20mg）** >

新発売（2015年2月26日）

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**)

と呼ばれる新しい作用を持つ酸分泌抑制薬で、PPI・タケプロンの後継品に位置づけている。胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時及び NSAID 投与時における胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発抑制、H.pylori の除菌の補助療法などであり、ランソプラゾールとの非劣性を検証した。

(1) 胃酸分泌の機序

胃壁細胞にはムスカリン受容体（アセチルコリン）、ガストリン受容体、ヒスタミン H2 受容体などがある。

副交感神経から分泌されるアセチルコリンは**ムスカリン受容体**、胃の幽門前庭部に存在する G 細胞から分泌されるガストリンは**ガストリン受容体**、肥満細胞（マスト細胞とも言う、肥満とは関係ない）から分泌されるヒスタミンは**ヒスタミン H2 受容体**に結合する。アセチル

ルコリンとガストリンは、肥満細胞に働きヒスタミンの分泌を促す。

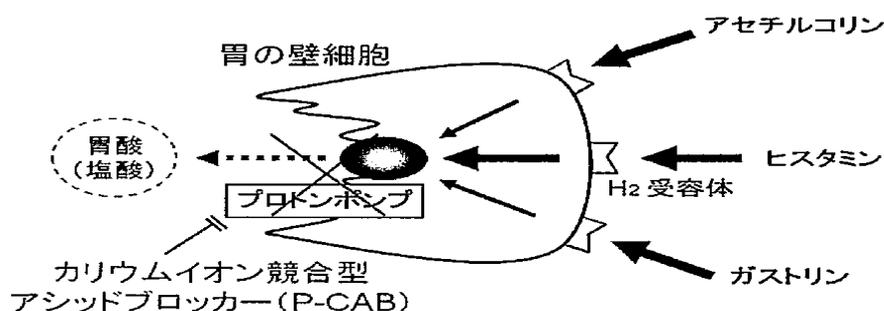
アセチルコリン、ヒスタミン、ガストリンが、それぞれ胃壁細胞の受容体に結合することによって、細胞内の「 H^+ , K^+ -ATPase」(プロトンポンプ)という酵素が活性される。

ATPをエネルギー源とするプロトンポンプは、細胞内に K^+ を取り込み、細胞外に H^+ を出す。胃壁細胞からは、 Cl^- も分泌され、 H^+ とによって HCl になり、胃内に分泌される。

(2) カリウムイオン競合型アシッドブロッカーの作用機序

胃酸分泌にATPをエネルギー源とするプロトンポンプが働いている。プロトンポンプを阻害すれば胃酸分泌を完全に抑えることができる。

プロトンポンプが胃酸分泌を行うには、合図としてシグナルが必要であり、シグナルとしてカリウムイオンがある。プロトンポンプにカリウムイオンが結合する過程を阻害すれば、プロトンポンプは細胞外へ H^+ を放出できないので、胃酸の分泌を止めることができる。



(引用：役に立つ薬の情報～専門薬学)

(3) P-CAB と PPI の特色 ; PPI の製剤学的、生物学的問題点

① タケプロンなどのPPIは、腸管から吸収され、胃粘膜壁細胞へ移行した後、**酸と反応して活性体へと構造変換**され「 H^+ , K^+ -ATPase」(プロトンポンプ)のSH基と結合し、酵素活性を抑制する(即効性がないといわれている)。

② PPIは体内で代謝されて初めて作用を発揮するようになる。代謝には個人差が大きいですが、**PPIは5日ほどして薬効を発揮**するといわれている。ボノプラザンはプロトンポンプに存在するカリウムイオンを直接阻害するので、**投与初日から最大の効果**をえることができる。代謝による活性化が必要ないため、**個人差が少ない**といわれている。

③ PPIは酸に弱いので全て腸溶性製剤である。**ボノプラザンは酸に強い**ため胃酸による失活がないといわれている。

④ ボノプラザンと抗生剤2種によるヘリコバクター・ピロリの**除菌率は92.6%**であり、ランソプラゾールでは75.9%と有意に高率であった。**クラリスロマイシン耐性株でも除菌率は82.0%**で、ランソプラゾールは40.0%と高い除菌率が示された。これらはボノプラザンの強力な酸分泌抑制による。

⑤ タケプロン及びボノプラザンの消失は、いずれも肝代謝である。タケプロンなどのPPIは主にCYP2C19で代謝され、遺伝子多型が日本人に多く個人差がある。
ボノプラザンは主にCYP3A4で代謝され個人差が少ない

⑥ 臨床成績は、タケプロンに対するボノプラザンの非劣性が示され、副作用はほぼ同様であった。適応症は両剤全く同一である。

⑦ボノプラザンの高ガストリン血症について

強力な酸分泌抑制に伴う、ガストリンの上昇がある。これまでの臨床試験では、ボノプラザンを1日1回10mg、または20mgを経口投与した場合、血清ガストリン値はランソプラゾール群に比べてボノプラザン群で持続的に高値を示している。投与終了後の血清ガストリン値は速やかに回復することが確認された（投与終了後2～8週間）。ボノプラザン投与によりガストリン値は上昇するものの、これまでの臨床試験においては神経内分泌細胞腫瘍の発生は認められていない。

(Medical Tribune 2016.4.14)

<ボノプラザンによるピロリ菌除菌療法の実力>

本研究では、ボノプラザンあるいはランソプラゾールのどちらかを用いた一次除菌レジメンにランダム化割り付けされた650例のうち641例が一次除菌を完了し、さらに除菌不成功の50例には二次除菌が施された。プライマリエンドポイントの一次除菌率（一次除菌薬投薬後4週後の判定）はボノプラザン群（300例）で92.6%（95%CI 89.2～95.2）と、ランソプラゾール群（243例）の75.9%（95%CI 70.9～80.5）を16.7%（95%CI 11.2～22.1）も凌駕し、ボノプラザンのランソプラゾールに対する非劣性が確認された。

一次除菌が不成功と診断された50例を対象とした、ボノプラザン、アモキシシリン、メトロニダゾールの3剤併用による二次除菌（二次除菌薬投薬後4週後の判定）においても、98%（95%CI 89.4～99.9）という高い除菌率を示した。（Gut 2016.3.2 オンライン版）

(Medical Tribune 2016.4.14)

表2 3剤1次除菌療法のレジメン別除菌率（「H.pylori感染の診断と治療のガイドライン 2016改訂版」より一部改変）

| レジメン | ランソプラゾール | ボノプラザン | ランソプラゾール | ボノプラザン | ランソプラゾール |
|-----------------------------|------------|--------|------------|------------|----------|
| PPI/CAM/AMPC療法 除菌率 (ITT) | 83.7～91.1% | 78.8% | 85.7～89.0% | 67.5～69.4% | 92.6% |

各胃酸分泌抑制薬は常用量を1日2回、AMPCは750mgを1日2回、CAMは200mgもしくは400mgを1日2回、1週間投与

表3 3剤2次除菌療法のレジメン別除菌率（「H.pylori感染の診断と治療のガイドライン 2016改訂版」より一部改変）

| レジメン | ランソプラゾール | ボノプラザン | ランソプラゾール | ボノプラザン | ランソプラゾール |
|-----------------------------|------------|------------|------------|--------|----------|
| PPI/MNZ/AMPC療法 除菌率 (ITT) | 84.8～93.4% | 92.4～92.9% | 91.6～92.9% | 83.9% | 98.0% |

各胃酸分泌抑制薬は常用量を1日2回、AMPCは750mgを1日2回、MNZは250mgを1日2回、1週間投与

(日経メディカル REPORT 2016.9.29)

8 難治性潰瘍について

- ① 難治性潰瘍の定義については、一定の見解は得られていない。全ての抗潰瘍剤による治療に抵抗して**3 ヶ月以上瘢痕治癒を認めない症例を難治性潰瘍**と報告されている。
- ② 上記の症例は、少なくなっているとされているが、**H2blocker 抵抗性潰瘍、PPI 抵抗性潰瘍**があり、難治性潰瘍の概念に入る。
- ③ **H2blocker 抵抗性潰瘍**であれば PPI へ、**PPI 抵抗性潰瘍**であれば **H2blocker** への変更を行う。
- ④ 併用する防御因子増強剤としてプロスタグランジン製剤（サイトテック、カムリード）が進められている。
- ⑤ **H.pylori 陽性潰瘍**であれば、除菌療法が有効となる症例がある。

9 NSAIDs 潰瘍について

NSAIDs は、プロスタグランジン（PG）の合成酵素であるシクロオキシゲナーゼを阻害して、PG の産生を低下させることで抗炎症作用を発揮する。炎症によって起きる痛み、熱、腫れの原因は、炎症時に細胞膜から生成された PG であり、NSAIDs でその産生を抑制すれば症状が抑えられる。

- ① 一方で、PG は胃液の分泌を抑制したり、胃粘膜の血管を拡張したり、粘液を分泌させるなど、胃粘膜の防御に重要な働きをしている。
- ② NSAIDs 潰瘍の成因に防御因子低下があることから、一般的には防御因子増強薬が使用されている。
- ③ 特にプロスタグランジン製剤である**ミソプロストール（サイトテック）は、唯一 NSAIDs 潰瘍に適応をもつ薬剤**である。
消化性潰瘍用薬 PG 製剤：カムリード（胃潰瘍）、サイトテック（NSAID 投与時の胃・十二指腸潰瘍）
- ④ **H2blocker** あるいは **PPI** を併用することでより良好な治療効果が期待されている。
- ⑤ **特に問題となるのは関節リウマチ（RA）患者**である。日本リウマチ財団の調査では、NSAIDs 服用患者 1008 人中、15.5%に胃潰瘍、1.9%に十二指腸潰瘍、38.5%に胃炎が認められた。
- ⑥ NSAIDs 連用による胃腸障害は、投薬開始 2 週間までにピークがある。RA 患者に NSAIDs を連用する場合には、投与開始 3～4 週間まで、潰瘍を発現させないように管理する。NSAIDs は鎮痛作用があるため、潰瘍が起きていても自覚症状が現れにくいので、定期的に検査を行う。
- ⑦ 最近の研究から、潰瘍の発現率に経口剤と坐剤では有意な差はなく、**むしろ坐剤の方が高い傾向にある**ことが明らかになった。坐剤は、直腸の静脈から吸収された薬剤が肝を經由せずに直接下大静脈へ流入する経路があり、高濃度で NSAID が全身へ分布するためと説明されている。

10 NSAIDs 潰瘍及び低用量アスピリン潰瘍の 1 次予防

ランソプラゾール（**タケプロン Cap**）は低用量アスピリン・NSAIDs 投与時の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の**再発抑制（2 次予防）**の保険適応が認められた（2010 年 8 月）。同様の効果を持つ PPI のエソメプラゾール（**ネキシウム Cap**）が発売（2011 年 7 月）された。

ボノプラザン（**タケキャブ錠**）が加わった（2015 年 2 月）

(1) NSAIDs 潰瘍の 1 次予防について

この場合の**1 次予防**とは、**NSAIDs 潰瘍をまだ発症していなく、発症しないように投薬する場合**である。日本消化器病学会・消化性潰瘍診療ガイドライン 2009 年は、**1 次予防において下記のように推奨**している。

NSAIDs 3 ヶ月未満投与の胃潰瘍の予防：**PG 製剤・PPI（グレード B）**

NSAIDs 3 ヶ月未満投与の十二指腸潰瘍の予防

：**PG 製剤・PPI・H2 ブロッカー（グレード B）**

NSAIDs 3 ヶ月を超える長期投与の予防

：**PG 製剤・PPI・高用量 H2 ブロッカー（グレード A）**

(2) 低用量アスピリン潰瘍の 1 次予防について

- ① 低用量アスピリン（LDA）による潰瘍はガイドラインに、LDA 服用者の潰瘍発生への有効な**1 次予防に関するエビデンスは得られてない**とある。その後、エソメプラゾール（**ネキシウム**）、ファモチジン（**ガスター**）が**LDA 起因性潰瘍の 1 次予防に有効**である研究結果が報告された。
- ② 低用量アスピリン療法時に併用できない PPI は、**オメプラゾール**（オメプラール/オメプラゾン）であり、他の PPI は「薬剤投与時における胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発予防」に適応を有する
- ③ 薬剤溶出ステントを留置した場合、ステント血栓症の予防のために LDA とクロピドグレル（プラビックス）の併用が推奨されている。**クロピドグレルとオメプラゾール**（オメプラール）の併用で、クロピドグレルの作用が減弱する可能性がある。しかしこの減弱作用を否定する報告がされている。**ラベプラゾール**（パリエット）は CYP450 の関与が小さく、相互作用が回避され、複数の**抗血小板薬服用者に本 PPI の併用が期待される**。。
- ④ 低用量アスピリン・ランソプラゾールの配合製剤**タケルダ配合錠**が発売された（2014 年 6 月 12 日）。アスピリンを含む腸溶性の内核錠を、ランソプラゾールを含む腸溶性細粒の外層が包み込んだ構造になっており、割ったり、砕いたりしない。タケルダの使用は、「低用量アスピリンの投与が必要で、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の既往歴ある患者」に限定されている。

11 NSAIDsによる小腸病変

NSAIDs 服用者で顕性出血（顕性：これまで表に出てこなかった症状が明らかになること）やHb値の低下がみられ、内視鏡検査（胃）で出血が見つからない場合、原因病変が小腸にある可能性もある。便潜血陽性でHb値2g/dL以上低下し、内視鏡像で病変を認めなかった者を小腸出血疑い症例として調査した結果、LDA服用群に有意に高かった。また、制酸緩衝剤配合錠（パップアリン・ダイアルミネート）より腸溶錠（バイアスピリン）に頻度が高い傾向が見られた。症例数は多くないが、小腸病変は、腸で溶けることによる局所での直接作用の影響が大きいのではないかとされている（Hb値：M 13.9～16.0g/dL、F11.4～14.8）。

出血までは起こさないような微細病変も含めると、LDA服用者の半数以上で粘膜障害が見られる。これらに対して治療介入すべきかのコンセンサスは無い。Hb値が低下し貧血を来たした場合は、原因薬剤を中止し、防御因子増強薬などを組み合わせて処方することが報告されている。

12 内視鏡処置時の抗血栓薬休薬基準（札幌コンセンサス）

内視鏡時の抗血栓薬の休薬については、休薬による血栓症リスクが懸念されている。そのため、日本消化器内視鏡学会は2005年に「内視鏡治療時の抗凝固薬、抗血小板薬使用に関する指針」を作成し、可能な限り休薬期間を短縮するという方針を打ち出した。アスピリンの中止で血管イベントや脳梗塞が3倍以上増加し、ワルファリン（T1/2：40hr）の中止で1%血栓塞栓症が増加した。

2012年、6学会合同で「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン」が公表された。内視鏡時に抗血栓薬を極力休薬しない下記のガイドラインである。

2014年の学会で、内視鏡に関わる多くの医師に、内視鏡時に抗血栓薬を極力休薬しない方針がかなり浸透していることが確認された。（日経メディカル 2014/12/18）

| 薬剤 | 内視鏡処置 | 観察 | 生検 | 出血低危険度*1 | 出血高危険度*2 |
|-------------------|-------|----|----|----------|---------------------------|
| 抗血小板薬 アスピリン | ◎ | ○ | ○ | ○ | ○または3～5日休薬 |
| チエノピリジン系薬 | ◎ | ○ | ○ | ○ | アスピリン、シロスタゾールに置換または3～5日休薬 |
| チエノピリジン系薬以外の抗血小板薬 | ◎ | ○ | ○ | ○ | 1日休薬 |
| ワルファリン | ◎ | ○* | ○* | ○* | ヘパリン置換 |
| ダビガトラン | ◎ | ○ | ○ | ○ | ヘパリン置換 |

◎：休薬不要（休薬なく施行可能） ○：休薬不要で可能（休薬なく施行しても良い）

*1 出血低危険度：バルーン内視鏡、マーキング、消化管ステント留置など。

*2 出血高危険度：ポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術（EMR）、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）など。

*3 PT-INRが通常の治療域であることを確認する。

表1 ガイドラインにおける抗血栓薬休薬の判断（1剤投与の場合）
（藤本一真ら 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012;54:2074-102.を一部改変）

<H2-blockers の適応外適応>

H2blocker の適応外適応として共通する。

- ① NSAIDs 潰瘍の 1 次**予防（発症予防）**
- ② 誤嚥性肺炎**予防**
- ③ 上部消化管の出血**防止**（特に注射剤。製品によっては内服・注射薬に出血抑制の適応があるが出血防止の適応はない）

(1) シメチジン（タガメット）

癌の転移抑制を目的に適応外使用されることがある。大腸癌やその他の癌で、転移抑制効果を示す報告がある。シメチジンには、血管内皮への癌細胞の接着を阻害する作用があるとされ、これは接着分子の一つである E-セレクトインの発現抑制によるものと考えられている。こうした作用は、H2 ブロッカーの中でも、シメチジンに特有である。

肩関節石灰沈着性腱板炎に効果があるとされ、骨格筋の血管に存在する H2 受容体に作用すると考えられている。同じ目的で、ファモチジンが用いられることもあります。

尋常性疣贅（いぼ）の治療に用いられることもある。

(2) ラニチジン（ザンタック）

腹部手術後には、好中球が活性化されるために臓器障害を招くことがあり、ラニチジンにはこの活性化を抑制する作用（**エラスターゼ放出抑制作用**）があるとされている。注射剤では、**上部消化管の出血防止目的に加えて過剰な炎症を抑制**する目的で使用される。

(3) ファモチアジン（ガスター）

H1 ブロッカーで十分な効果が得られない**蕁麻疹**に用いられることがある。シメチジンと同様、**肩関節石灰沈着性腱板炎**に用いられることもある。

带状疱疹、単純ヘルペス、乾癬、いぼなど、**慢性膀胱炎**、食道静脈瘤・門脈圧亢進症（食道粘膜保護）などの報告もある。

(4) ロキサジン（アルタット）

他の H2 ブロッカーがすべて適応外となる**小児に対して、唯一適応**がある。用量調整を行う必要がある場合は、アルタットが徐放顆粒を含むカプセル製剤であることに注意が必要である。胃粘液増加作用を持っており、**胃粘膜保護作用**がある。

(5) ニザチジン（アシノン）

消化管運動亢進作用と**唾液分泌促進作用（口渇）**がある。この作用は、アセチルコリンエステラーゼ阻害によるものと考えられています。ニザチジンを投与すると、胃潰瘍や慢性胃炎のように胃排出能が低下する疾患では消化管運動を亢進し、十二指腸潰瘍のように亢進傾向の疾患では影響がなかったとする報告がある。

統合失調症治療薬による体重増加が見られる患者に併用すると、**体重減少傾向に働く**ことが国内外で報告されている。機序は不明であるが、視床下部にある摂食行動を調節するホルモン（レプチン）の分泌を抑制するのではないかとされている。
舌痛への報告もある。

(6) ラフチジン（プロテカジン）

抗癌剤による口内炎、舌痛症、末梢神経障害などの副作用症状を緩和する効果があるとされている。これは、ラフチジンがカプサイシン感受性知覚神経を介した作用によるものだと考えられている。

<PPIの適応外適応>

NSAIDs 潰瘍の1次予防、胃食道逆流症の診断（PPIテスト）、慢性咳嗽
肝性脳症、急性胃粘膜障害、血小板凝固抑制薬使用時の消化器粘膜保護
反復性副鼻腔炎（タケプロン OD）、**食道静脈瘤**の破裂予防

処方1 初期治療にはPPI

| | | | |
|-----|---------------------|------|------|
| R p | オメプラール錠 20mg | 1錠 | |
| | 分1 | 就寝前 | 14日分 |
| | アルサルミン細粒 | 3g | |
| | 分3 | 毎食後 | 14日分 |
| | カムリード Cap25 μ g | 2Cap | |
| | 分2 | 朝夕食後 | 14日分 |

ポイント： PPIに粘膜防御因子増強剤を併用

- PPIと粘膜防御因子増強剤を併用する初期治療を行うことで、大多数の消化性潰瘍患者の自覚症状は急速に改善する。
- 初期治療では、酸抑制の程度と潰瘍の治癒速度が相関することが明らかになっている。また、酸分泌抑制効果が強いPPIの方が、H2blockerよりも治癒速度が早い。
- 保険診療上、PPIの投与期間が胃潰瘍で8週間、十二指腸潰瘍で6週間と限定されている。この制限による煩わしさと、治癒率の差を考え合わせると、第一選択としてPPIとH2blockerのどちらを選んでも構わないのが、専門医のおおよそのコンセンサスである。
- オメプラゾール（オメプラール、オメプラゾン）、ランソプラゾール（タケプロン）、ラベプラゾール Na（パリエット）の酸抑制効果は、ほぼ同等である。

- PPI には、微弱ながら抗ヘリコバクター・ピロリ作用があるが、単独では除菌することはできない。
- 初期治療において、自覚症状の改善をし潰瘍を治癒させる目的において、**PPI だけで十分であるが、潰瘍治療の質を高め、再発を防止する粘膜防御因子増強剤が併用**される。
- 粘膜防御因子増強剤の作用機序は、薬剤によってそれぞれ異なる。**アルサルミンは、潰瘍部位の変性蛋白に結合して粘膜を被服・保護する。**ガストロームは、ペプシノーゲン蛋白やペプシン蛋白に結合し、これらの酵素活性を抑制する。また、内因性プロスタグランジンを増加させるとともに、弱い抗ヘリコバクター・ピロリ作用を持つと言われている。
- ガストロームの代わりにプロスタグランジン製剤であるカムリードを使用することがある。
- 高齢者潰瘍については、かつて、加齢とともに酸分泌が低下すると考えられており、高齢者潰瘍には強力な酸分泌抑制剤は必要なしと考えられていたこともあった。
- 実際には、**高齢者で酸分泌能が低下していないことが明らかになり、PPI や H2blocker での治癒率が高齢者でも若年者でも変わらない**ことから、高齢者潰瘍に対しても通常と同じ処方が行われるようになっている。

(服部了司：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 1、医師が処方を決めるまで、pp. 35、1999)

処方 2 胃潰瘍治療が 8 週間を超える場合

| | | | |
|----|----------------------|---------|-----|
| RP | ザンタック錠 75mg | 2錠 | |
| | 分 2 | 朝食後 就寝前 | 14日 |
| | アルサルミン細粒 | 3g | |
| | 分 3 | 毎食後 | 14日 |
| | カムリード Cap 25 μ g | 2Cap | |
| | 分 2 | 朝夕食後 | 14日 |

- ポイント：PPI で初期治療を行い、保険上で認められた期間を過ぎても潰瘍が治癒しない場合や、再発予防には、H2blocker を使用する。塩酸ラニチジン（ザンタック）より酸分泌抑制作用が強いファモチアジン（ガスター）があり、シメチジン（タガメット）、塩酸ロキサチジンアセタート（アルタット；胃粘膜保護作用有り）、ニザチジン（アシノン）、ラフチジン（プロテカジン；胃粘膜保護作用有り）がある。

(服部了司：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 1、医師が処方を決めるまで、pp. 35-36、1999)

処方 3 再発防止には H₂blocker を長期投与

| | | | |
|----|-------------|-----|-----|
| Rp | ザンタック錠 75mg | 1錠 | |
| | 分 1 | 就寝前 | 14日 |
| | アルサルミン細粒 | 3g | |
| | 分 3 | 毎食後 | 14日 |

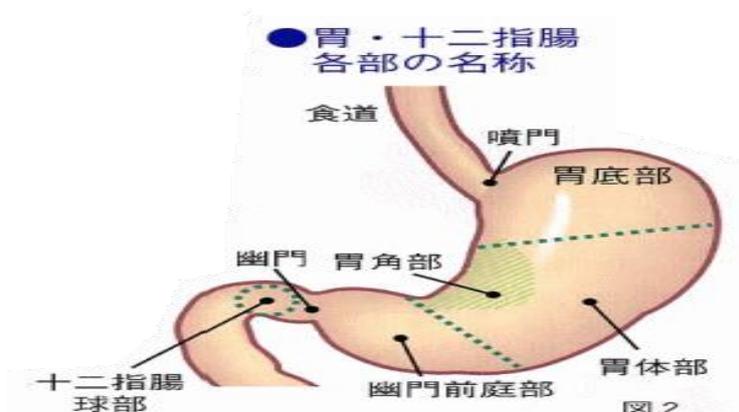
- 潰瘍の再発予防を目的とする場合には、**H₂blocker の半量投与を 1 年間ほど続けることが基本的である**。服用時点を就寝前とするのは、**就寝中の胃酸分泌を抑制し、胃内 pH を高く維持することが、潰瘍の治療や再発防止に効果的である**。
- 維持療法においても、粘膜防御因子増強剤を併用する。
- 患者の性格、体質、生活環境など様々であり、一律の方法で治癒に向かわない。最大の問題は、消化性潰瘍の再発率が高いことである。維持療法中は、自覚症状がないためコンプライアンスの維持が難しい。
- 再発防止には、H. pylori の除菌療法が有効**であることが報告されている。

処方 4 空腹時上腹部痛で受診した 73 歳男性 (NSAIDs 潰瘍)

| | | | |
|----|-----------------|------|------|
| Rp | オメプラール錠 20mg | 1錠 | |
| | 分 1 | 就寝前 | 14日分 |
| | アルサルミン細粒 | 3g | |
| | 分 3 | 毎食後 | 14日分 |
| | カムリード Cap 25 μg | 2Cap | |
| | 分 2 | 朝夕食後 | 14日分 |
| | アロシトール錠 200mg | 2錠 | |
| | 分 2 | 朝夕食後 | 14日分 |
| | アローゼン顆粒 | 0.5g | |
| | 分 1 | 朝食後 | 14日分 |

- ポイント；粘膜防御因子増強剤としてプロスタグランジン製剤を併用
 - 10日ほど前からの激しい空腹時上腹部痛を訴えて来院した。20年以上高血圧があり、また痛風発作を繰り返していた。3年前には、腎機能不全で来院したことがあった。母親は腎臓病で死亡、2人の息子も腎臓病で加療中である。
 - しばしば出現する痛風発作の痛みを抑えるために、親戚の整形外科医から NSAIDs のロキソニンをもらい、日常的に服用していた。
 - 上部消化管 X 線検査及び内視鏡検査で、**胃角部**に巨大な周堤の固い慢性胃潰瘍を認めた。**原因は日常的に服用していた NSAIDs と推測された**。
 - 痛風発作を予防して NSAIDs の服用を減らすために、高尿酸血症の治療を行った。
- (服部了司：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 1、医師が処方を決めるまで、pp. 36-37、1999)

- 消化性潰瘍の好発部位は、**胃角部**と**十二指腸球部**である。



(胃・十二指腸潰瘍、潰瘍のできやすい場所：南東北病院 home-page)

処方5 出血潰瘍の76歳男性

| | | | |
|----|----------------------|------|------|
| Rp | オメプラール錠 20mg | 1錠 | |
| | 分1 就寝前 | | 14日分 |
| | アルサルミン細粒 | 3g | |
| | 分3 毎食後 | | 14日分 |
| | カムリード Cap 25 μ g | 2Cap | |
| | 分2 朝夕食後 | | 14日分 |

- ポイント：上記処方に止血剤と鉄剤を静注
 - 胃潰瘍の再発を繰り返している。過去5回の再発は、全て胃角より口側の胃上部にのみ限局していたが、これは高齢者の胃潰瘍の特徴で、高位胃潰瘍と言われている。胸痛を訴えるケースが多く、狭心症と誤認されやすい。(逆に急性心筋梗塞の症状として、腹痛、吐き気などがあり、消化器の医師を探すことがある)。
 - 1ヵ月前から夜間ベッドにいても胸痛が激しくてよく眠れないことから受診した。
 - 激痛のため体重は63kgから58kgに減り、顔面は貧血のため蒼白であった。
 - 胃X線や内視鏡検査、胃体上部の前後壁に直径3cmの潰瘍が見られた。
 - 潰瘍からの出血の可能性が考えられた。止血剤とブルタール(コンドロイチン硫酸・鉄コロイド)を静脈注射したところ、症状は改善した。重症の潰瘍が出現した理由は不明であるが、実はかなり以前から、はしご受診をしていた。他病院の循環器科から、ユリノーム、ロプレソール、ヘルベッサ、フランドル、フランドルテープS、そして脳神経科からは、アスピリン、MDS、ユベラニコチネートが処方されていた。本人は、強い胸痛が狭心症によるものと信じていた。
 - 本症例は、アスピリンの長期連用が原因のNSAIDs潰瘍であったと考えられる。
 - 本処方以外の薬剤の服用を中止させ、その後、各処方医に処方変更を依頼した。
- (服部了司：日経DIクイズ 服薬指導・実践編 1、医師が処方を決めるまで、pp. 37、1999)

処方 6 H.pylori 除菌に PPI と 2 種の抗生剤が何故処方されるのか

| | | | |
|----|-----------|------|---------------|
| Rp | ランサップ 400 | | |
| | 分 2 | 朝夕食後 | 7 日分 |
| | | | タケプロン 30 2Cap |
| | | | アモリン 250 6Cap |
| | | | クラリス 200 2T |

- 32 歳男性、胃潰瘍の再発を繰り返し、数年間 H2blocker の服用を続けていた。
 - グラム陰性菌の一つである H.pylori は、胃潰瘍や十二指腸潰瘍の発症・再発の最も重要な因子とされている。
 - 疫学的に胃潰瘍の 70～90%、十二指腸潰瘍の 90%以上で胃粘膜への H.pylori の感染が確認されている。除菌によって、再発率が有意に低下する。
 - 従来、人の胃は強酸性であるため微生物が、胃粘膜に感染することはないとされていた。
 - **H.pylori は、胃内の尿素を利用してアンモニアを産生して、周囲の酸を中和することで生息に適した環境を作り、感染する。**
 - 1994 年 NIH (米国立衛生研究所) が、「H.pyroi 陽性の潰瘍患者の治療には、初発、再発を問わず、胃酸分泌抑制剤と抗菌剤を併用すべきである」と勧告した。これを契機に世界的に除菌療法が行われるようになった。我国でも再発を繰り返す消化性潰瘍患者に行う専門医が多い。標準的な方法で、80～90%で除菌が成功している。
 - **PPI、アモキシリン、クラリスロマイシンの 3 剤を 7 日間服用する。**
 - 抗菌剤の併用は、単独の抗生物質による除菌では、効果が低く、また耐性菌の出現が懸念されるからである。
 - PPI は、強力な酸分泌抑制作用により、胃酸による胃粘膜障害を抑制する。また、併用するアモキシリンの抗菌作用が、pH が低くなるほど減弱するため、PPI で胃内の酸度を下げてその抗菌活性を高めることも目的の一つである。
 - なお、抗菌剤ほどではないが、PPI 自体に H.pylori に対する抗菌作用があることも判明している。
 - アモキシリンは、比較的酸に安定であり、H.pylori の細胞壁の合成を阻害して殺菌する。
 - クラリスロマイシンは、H.pylori の発育や増殖を阻害する。エリスロマイシンに比較して、酸に安定である。耐性菌を作りやすいと指摘されている。
- (笹嶋 勝、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 75-76、2000 年)

処方7 何故 H2blocker が変更になったか

| | | | |
|-------|-------------|------|------|
| 前回の処方 | | | |
| Rp | ガスター錠 10mg | 2錠 | |
| | 分2 | 朝夕食後 | 14日分 |
| | アルサルミン細粒 3g | | |
| | 分3 | 毎食後 | 14日分 |
| 今回の処方 | | | |
| Rp | プロテカジン錠 5mg | 2錠 | |
| | 分2 | 朝夕食後 | 14日分 |

- ラフチジン（プロテカジン）は、6成分目の H2blocker である。他の H2blocker とほぼ変わらないが、逆流性食道炎と Zollinger-Ellison 症候群（ガストリン産生腫瘍によるガストリン血症、胃酸過剰分泌、消化性潰瘍）には適応がない。
- 本剤の特徴は、H₂ 受容体拮抗作用による胃酸分泌作用に加え、胃粘膜防御作用を併せ持つことである。
- H2blocker は、消化性潰瘍の初期治療や維持療法に広く使用されているが、一方で、胃粘膜防御因子を減弱させるという指摘がある。そのため、アルサルミンなどの防御因子増強剤が併用される。本剤は、胃粘膜防御作用を兼ね備えているため、単独でも問題がないと考えられている。
- **プロテカジンの胃粘膜防御作用**
唐辛子の辛味の成分であるカプサイシンに反応する一次求心性神経（カプサイシン感受性知覚神経）が関与している。
カプサイシン感受性知覚神経を賦活するバニロイド受容体にカプサイシンが結合すると、神経終末から神経伝達物質の CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）が遊離される。CGRP は CGRP 1 受容体を介して、胃粘膜上皮の再構築、粘液分泌の促進、胃粘膜周辺の血流増加を示す。本剤は、CGRP の放出を促進することにより、胃粘膜保護作用を発揮すると考えられている。
- 前回の処方で2ヵ月を過ぎ、症状は完全に消失している。長期間の維持療法を始めるに当たり、ガスターとアルサルミンの2剤の併用療法から、プロテカジン1剤に切り替えて利便性をたかめ、コンプライアンスを維持しようとした。
- 消化性潰瘍の自覚症状がなくなった時点で、胃酸分泌抑制剤の投与を中断すると、1年以内に十二指腸潰瘍では 80%、胃潰瘍では 50%が再発するとされている。
- 潰瘍の癒痕部より強固なものにする目的で、数ヶ月から数年間の維持療法行う場合がある。
- 長期の維持療法が必要であることをよく説明して、コンプライアンスの維持に努めなければならない。

（今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編2、pp. 115-116、2000年）

処方 8 PPI による視力障害は何故か

| | | | |
|-------|-----------------|------|-------|
| 前回の処方 | | | |
| Rp | タケプロン Cap 30mg | 1Cap | |
| | 分 1 | 朝食後 | 14 日分 |
| | セルベックス Cap 50mg | 3Cap | |
| | 分 3 | 毎食後 | 14 日分 |
| 今回の処方 | | | |
| Rp | ガスターD 錠 20mg | 2T | |
| | 分 2 | 朝夕食後 | 14 日分 |
| | セルベックス Cap 50mg | 3Cap | |
| | 分 3 | 毎食後 | 14 日分 |

- 前回の処方で「かすみ目」が出現した。
- 本症例は、糖尿病で SU 剤の治療を受けている 50 歳男性。十二指腸潰瘍の出血で緊急入院し、内視鏡的止血の後に H2blocker 静注治療を行った。入院 3 日後にタケプロン Cap 1 日 30mg に切り替えたところ、投与開始 2 日目から視力障害を訴えた。タケプロンによる視力障害を疑い、ガスター錠に変更したところ、数日後に視力は回復し、2 週間後にはほぼ視力が投与前の状態に回復した。
- 1994 年ドイツ連邦保険庁が報告し、オメプラゾールによる 19 例の霧視、複視、視力障害を報告しているが、その発症はいずれも投与開始から 1 ヶ月以内で、休薬により回復している。PPI の添付文書には、頻度 0.1%未満だが、「かすみ目」、「目のちらつき」の副作用の記載がある。
- PPI は、胃の壁細胞において、胃酸分泌の最終段階で重要な役割を果たす H⁺、K⁺-ATPase の SH 基と結合することで、酸分泌を抑制する。発現機序は不明あるが、主作用である H⁺、K⁺-ATPase に起因すると考えられている。PPI による ATPase 阻害作用は、胃粘膜壁細胞のみ選択的に作用するのではなく、他臓器の ATPase をも阻害し得る。例えば、視神経周囲の血管平滑筋細胞内の ATPase を阻害した場合、細胞内 pH を低下させて血管収縮を惹起し、前部虚血性視神経症による視力障害をおこす可能性が考えられる。

(今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 4、pp. 83-84、2003 年)

処方 9 維持療法中に何故 V.B12 剤が追加になったか、また、注意すべき
飲食物は何か

| | | | |
|----|---------------------|----|-------|
| Rp | タガメット錠 200mg | 2T | |
| | 分 2 朝食後・就寝前 | | 14 日分 |
| | マーズレン S 顆粒 | 2g | |
| | 分 3 毎食後 | | 14 日分 |
| | メチコパール錠 500 μ g | 3T | |
| | 分 3 毎食後 | | 14 日分 |

- 32 歳女性、OL。軽い胃潰瘍と診断され、1 年半ほど薬剤を服用を続けている。
- タガメットは、薬剤や食物との相互作用種々報告されている。その一つに **V.B12 の消化管からの吸収がタガメットにより阻害される可能性**がある。
- **機序として、**

①V.B12 は酸性下で食物から遊離するが、H2blocker により胃内の pH が上昇するため、食物からの V.B12 の遊離が阻害される。

②胃内で遊離した V.B12 は、胃粘膜壁細胞から分泌される内因子と結合した後に小腸から吸収される。

タガメットは、この内因子の分泌を阻害するため、結果的に V.B12 の吸収が低下する。上記の 2 つの機序が考えられている。V.B12 が欠乏すると、悪性貧血や神経障害などの症状が起きる。

- 一般に、**VB12 は体内に 1 年分以上の蓄積がある**。本症例の場合、**タガメットの服用が 1 年半と長期になってきたため**、担当医は VB12 欠乏症の予防のためにメチコパールを処方したと考えられる。
- なお、パソコンを使用する仕事など、上肢や手のしびれ・痛み・腱鞘炎などを起こしやすいと考えられるため、末梢性神経障害治療薬としても VB12 製剤が有効であろう。
- タガメットは、肝臓におけるカフェインの代謝を抑制し、カフェインの血中濃度を上昇させる作用もある。薬物相互作用が多い。
- **同剤服用中の患者がカフェイン飲料を飲むと、心臓血管系や中枢神経系に対するカフェインの作用が増強する恐れがある**。
- カフェインの作用は個人差があるので、大量に摂取しなければさほど心配はないかもしれない。
- コーヒーなどは、胃粘膜を刺激するため、胃潰瘍患者には量を控えるようにする。

(今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 77-78、2000 年)

処方 10 H.pylori 除菌療法でパーキンソン病が悪化したのは何故か

| | | |
|----------|--------------|-------|
| 神経内科の処方 | | |
| Rp | アーテン錠 2mg | 3T |
| | イーシードパール錠 | 3T |
| | 酸化マグネシウム | 2g |
| | セロクラール錠 10mg | 3T |
| | 分 3 毎食後 | 14 日分 |
| | エフピー錠 2.5mg | 2T |
| | 分 2 朝・昼食後 | 14 日分 |
| 消化器内科の処方 | | |
| Rp | ランサップ 400 | |
| | 分 2 朝夕食後 | 7 日分 |

- 48歳男性、3日前から除菌治療を開始したところ、筋肉のこわばりが出てきた。
- パーキンソン病の治療は、脳内に不足したドパミンの働きを補う目的で、イーシードパールなどのレボドパ含有製剤やドパミン受容体刺激剤（パーロデル、ペルマックス、カバサール）が使用される。ドパミンの分解を抑制する MAO-B 阻害剤のエフピーや、ドパミン不足により相対的に優位になるアセチルコリンの作用を抑制するアーテンなどの抗コリン剤が併用されることが多い。
- 上記のパーキンソン病治療薬は、ほとんど全てが「酸性で易溶、中性からアルカリ性で難溶」という性質を持っている。
- 胃酸分泌が低下した患者が抗パーキンソン病薬を服用した場合、胃内で十分に溶解されずに小腸からの吸収が低下し、薬効が減弱する可能性がある。
- レボドパ製剤の長期服用者で、薬効が減弱した患者を調査した研究では、半数以上の患者で胃酸分泌が低下しており、この患者にレモン汁と同時にレボドパ製剤を服用させたところ、大半で血中レボドパ濃度の上昇と症状改善が認められた。
- 他の研究では、H2blocker を併用していたレボドパ製剤服用者で、H2blocker を制酸作用のない胃粘膜防御因子増強剤に変更したところ、血中レボドパ濃度が上昇し、症状が改善したことが報告されている。
- 本症例は、**3日前から PPI を服用しており、胃酸分泌が低下して胃内 pH が上昇して薬効が減弱した可能性が高い。**
- PPI を中止するか、服用時間をずらすといった対応が必要である。
- 本症例に対しては、**朝夕食後に、まずパーキンソン治療薬を服用し、30分後に PPI などの除菌薬を服用するようにしたところ、体調が回復した。**

（東風平 秀博、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 4、pp. 79-80、2003 年）

処方 11 慢性膵炎に H2blocker が処方されたのは何故か

| | | | | |
|----|------------|-------|--|------|
| Rp | フオイパン錠 | 3錠 | | |
| | タフマック E | 6Cap | | |
| | 分 3 | 毎食後 | | 14日分 |
| | ガスター錠 20mg | 2錠 | | |
| | 分 2 | 朝・夕食後 | | 14日分 |

- ①46歳男性、慢性膵炎の治療中。
- ②膵液中の蛋白分解酵素は、まず不活性な前酵素（proenzyme）として産生され、膵管を經由して十二指腸内に分泌された後に十二指腸内の酵素によって活性化される。通常であれば膵臓自体が膵液で消化されることはないが、**何らかの原因で活性化された膵酵素が膵臓を自己消化し、膵臓に炎症が起きた状態を膵炎と呼ぶ。**
- ③慢性膵炎の原因は、よく解っていないが、飲酒との強い関連が指摘されており、アルコール性と非アルコール性に大別される。
- ④腹痛や腹部圧痛などの症状を伴うのが一般的である。膵実質の脱落や繊維化が非可逆的に進行し、外分泌（膵液の分泌）、内分泌（インスリンやグルカゴンなどの分泌）といった膵臓機能が低下する。
- ⑤**蛋白分解酵素阻害剤のフオイパンは、異所性に活性化された膵酵素の働きを阻害する。膵炎による腹痛症状の緩和、膵炎の進展防止などの効果が期待できる。**
- ⑥消化酵素剤のタフマック E は、慢性膵炎の治療においては、**分泌が低下した膵消化酵素（慢性膵炎の非代償期）を補う目的で常用量の2～10倍程度の投与**される。
- ⑦この時期は、小腸上部の膵酵素量の減少に反応して、膵臓での膵液の産生・分泌が促進されることと関係している。
- ⑧消化酵素剤を服用して、外部から小腸上部に膵酵素を補うことで膵液の分泌亢進を抑え、膵液の過剰産生や流出障害に起因する腹痛症状を緩和することができる。
- ⑨**H2blocker のガスターは、慢性膵炎の治療に使用される。特に消化酵素剤が処方される場合に併用されることが多い。消化酵素の多くが酸性下で不活性化されるため、H2blocker を併用することで胃酸分泌を抑制し、十二指腸から小腸上部の pH を上げて消化酵素剤の効果を高めることが目的である。**
- ⑩胃酸による十二指腸内の酸性化は、膵外分泌刺激ホルモンの分泌を促すことが知られている。
- ⑪代償期に H2blocker を使用して十二指腸の pH を上げることで、間接的に膵液の分泌を抑え、腹痛の軽減や腹痛発作の予防に効果を発揮すると考えられている。

（東風平 秀博、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 4、pp. 73-74、2003年）

処方 12 蕁麻疹に H2blocker が処方されたのは何故か

| | | | |
|----|---------------|-------|-------|
| Rp | ペリアクチン 100 倍散 | 12mg | |
| | 分 3 | 毎食後 | 14 日分 |
| | セルテクト錠 | 2 錠 | |
| | ガスター錠 10mg | 2 錠 | |
| | 分 2 | 朝・夕食後 | 14 日分 |

- ①72 歳男性、3 ヶ月前から蕁麻疹の治療を受けている。今回ガスターが追加となった。
- ②蕁麻疹は、発赤とかゆみを伴う一過性の膨疹であり、症状の出現が 1 回ないし数日程度で終わるものを急性蕁麻疹、1 ヶ月以上続くものを慢性蕁麻疹と呼んでいる。
- ③薬物療法は、対症療法の一つとして、**抗ヒスタミン剤（ヒスタミン H1 受容体拮抗剤）や抗アレルギー剤が処方されるのが一般的**である。慢性蕁麻疹では、通常 2~4 週間程度服用することで皮疹の出現を抑制することができる。
- ④**難治性の蕁麻疹では、H2blocker（ヒスタミン H2 受容体拮抗剤）の併用**が試みられることがある。

（鈴木 篤、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 3、pp. 129-130、2001 年）

処方 13 重症慢性蕁麻疹に H.ピロリ除菌療法は何故か

| | | | |
|----|-----------------|-------|-------|
| RP | アレロック錠 5mg | 2 錠 | |
| | 1 日 2 回 | 朝・夕食後 | 14 日分 |
| | アンテベート軟膏 5g | 5 本 | |
| | 1 日数回 | 患部に塗布 | |
| | ボアラ軟膏 25g | | |
| | ヒルドイドソフト 25g | 混合 | |
| | 1 日数回 | 患部に塗布 | |
| | タケプロン Cap30mg | 2Cap | |
| | クラリシッド錠 200mg | 4T | |
| | サワシリン Cap 250mg | 6Cp | |
| | 1 日 2 回 | 朝・夕食後 | 7 日分 |

- ①23 歳女性、10 年来、慢性蕁麻疹で皮膚科に通院。以前から胃の調子が良くなく検査でピロリ菌が陽性。「**除菌により蕁麻疹もよくなるかもしれない**」と医師より説明があった。何故か。
- ②難治性蕁麻疹の治療に注目されているのが、H.ピロリ除菌療法である。両者に何の関わりもなさそうであるが、消化性潰瘍に難治性蕁麻疹を合併した患者において、**除菌療法後に蕁麻疹も改善した症例が外国で報告**されている。
- ③我が国でも難治性蕁麻疹患者 14 人に除菌療法を行い、4 人（28.6%）は膨疹が消退し、4 人（28.6%）はかゆみが軽減し抗ヒスタミン剤の使用量が減少するなど、症状が軽減した

ことが報告されている。

④Hピロリがどの程度蕁麻疹の発症に影響しているのか、また、Hピロリが蕁麻疹を起こす機序も不明である。

⑤現在のところ、下記の機序が考えられている。

(1)胃粘膜における慢性の免疫刺激状態が皮膚局所や全身の免疫反応を誘導する。

(2)Hピロリ感染で胃粘膜バリアが障害され、食物等に含まれるアレルゲンが血中に移行しやすくなる。

(東風平 秀博、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 6、pp. 55-56、2004年)

処方 14 食道静脈瘤に何故 PPI と降圧剤が処方されたのか

| | | |
|----|-----------------|--------|
| Rp | リーバクト顆粒 (4.15g) | 12.45g |
| | ウルソ錠 100mg | 3錠 |
| | 分3 毎食後 | 7日分 |
| Rp | アルダクトン A 錠 25mg | 1錠 |
| | オメプラール錠 20mg | 1錠 |
| | インデラル錠 10mg | 1錠 |
| | 分1 朝食後 | 14日分 |

①68歳女性、C型肝炎と胃潰瘍のため、消化器内科に通院している。胃カメラ検査の結果、胃潰瘍は良くなっていたが、食道静脈瘤が発見された。

②主治医は、「今日は、取りあえず胃薬を強いものに替えて、血圧を下げる薬も出しておく」と言われた。前回までザンタックが処方されていた代わりに、今回から、オメプラールが処方された。胃潰瘍が良くなっているのに PPI が処方されているのは何故か。患者も疑問に思った。

③本例は、**非代償性肝硬変を適応症とするリーバクトを使用**していることから、肝硬変になっているものと考えられる。

④食道静脈瘤とは

食道静脈瘤は、胃、小腸、大腸、膵臓、脾臓からの血液を**肝臓に流入させる「門脈」という太い静脈の血流抵抗が亢進**する事で生じる。食道静脈瘤の代表的な原因疾患は肝硬変であり、8割の肝硬変患者が食道静脈瘤を合併する。

肝硬変では、肝細胞が壊死して肝臓内の血管が細くなり、血流が悪くなる。このため、門脈血がスムーズに肝臓内に入らなくなり、門脈内部の圧力が高くなってしまう。

行き場を失った血液は、**食道の細い静脈に流れ込んで無理に通過**しようとし、食道静脈を押し広げ、こぶ状の膨らみができる。上部消化管内視鏡検査で容易に発見される。

食道壁は筋層が薄く、非常に破れやすいので、食道静脈瘤が破裂すると、大量に吐血して出血性ショックで死に至ることがある。特に**肝硬変患者は血液凝固因子や血小板が減**

少しているので大量出血につながりやすい。

内視鏡的治療では、硬化剤を注入して瘤を固める硬化術や結紮する結紮術がある。

⑤薬物療法

(1) 静脈瘤によく使用されるのは**プロプラノロール（インデラル）**である。**非選択的β遮断剤**は、門脈血流や肝動脈血流を低下させるβ1遮断作用と、内臓血管抵抗を上昇させて門脈血流を低下させるβ2遮断作用を併せ持つ。これらの作用により、門脈圧を低下させて静脈瘤からの出血や破裂を予防する。

非選択的β遮断剤で静脈破裂を予防するには、安静時心拍数を投与前より25%以上低下させる必要がある。徐々に増量して心拍数を十分に下げるように投与される。

(2) PPI もよく用いられる。胃酸によって**食道粘膜が傷付くと静脈瘤が破裂する危険性**が上昇するが、PPIの強力な酸分泌抑制作用によってリスクを低減させる。

(3) PPI群、H2ブロッカー群、コントロール群で3年間、静脈瘤からの再出血や死亡率を検討した研究ではPPI群は、再出血までの時間の延長、死亡率の減少の2点で、コントロール群に比べて有意に優れていたが、H2ブロッカー群とコントロール群には有意差がなかった。したがって、PPIを使用する事が多い。

⑥日常生活でも、静脈瘤を刺激しないよう注意することが大切である。強い咳をする、硬い食べ物を飲み込む、思いものを持ち上げるなどの刺激で静脈瘤が破れる可能性があるため、このような要因を避けるように指導する。

(掘淵浩二、日経DIクイズ ドラッグインフォメーション編12、pp. 123-124、2010年)

処方15 味覚障害に胃潰瘍治療薬が処方されたのは何故か

| | | | |
|-------|-------------|---------|------|
| 前回の処方 | | | |
| Rp | カプトリル-R | 2Cap | |
| | 分2 | 朝・夕食後 | 14日分 |
| 今回の処方 | | | |
| Rp | ディオパン錠 40mg | 1錠 | |
| | 分1 | 朝食後 | 14日分 |
| | プロマック顆粒 15% | 1g | |
| | 分2 | 朝食後・就寝前 | 14日分 |

- 70歳男性、高血圧症の治療を受けている。最近、食べ物の味をあまり感じない。
- **味覚障害の発症メカニズムは明らかでないが、体内の亜鉛不足との関連性を指摘する報告が多い。**
- 舌の表面や口腔粘膜には、味を感じる味蕾という器官が数千個あり、約10日間の周期で新しい細胞に生まれ変わるが、このときに亜鉛が必要になる。
- 何らかの原因で体内の亜鉛が不足すると、味蕾を形成する細胞の数が減少したり、機能の一部が低下することで、味覚障害が起きると考えられている。

- 味覚障害は、特に高齢者で起き易い。老化による味蕾の減少や機能低下に加え、消化管機能低下による亜鉛吸収量の減少も関与していると推測される。
- また、高齢者の唾液の分泌の減少も、味覚障害の発現に関係がある。**唾液は、食物から味成分を溶かし出す役割をはたしているため**、唾液量が減少して口腔内が乾燥すると、味を感じにくくなる。この場合食事の初めに酢の物を食べるようにすると効果的な場合がある。
- 味覚障害の20～30%は、服用薬剤に原因があるとされている。
- その機序は明らかでないが、一部の薬剤では、亜鉛とキレートを形成することにより、消化管からの亜鉛吸収を低下させることが確認されている。
- カプトリルRの副作用として、「味覚異常」の記載が添付文書にある。ARBのディオパンには、その報告がない。しかし、ニューロタンには味覚障害の副作用の報告がされているので、ディオパンでもその可能性は否定できない。
- 亜鉛の補給には、局方硫酸亜鉛を投与する方法があるが、医療用として販売していないため、試薬の硫酸亜鉛や、亜鉛含有製剤である胃潰瘍治療薬プロマックが処方される。
- **味覚障害に亜鉛の補給の効果が見れるのは、早くても1ヵ月後**で、通常は、服用開始後3ヵ月間程度観察する。軽い胃もたれや下痢などの副作用の起きることがある。
(畝崎 榮、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 3、pp. 125-126、2001年)

処方 16 胃炎の治療中酒に酔いやすくなったのは何故か

| | | | |
|----|--------------|---------|------|
| Rp | ザンタック錠 150mg | 2錠 | |
| | 分2 | 朝食後・就寝前 | 14日分 |
| | ムコスタ錠 100mg | 3錠 | |
| | 分3 | 毎食後 | 14日分 |

- 37歳男性、2ヵ月前から胃炎の治療をうける。酔いが早いような気がする。
- 飲酒後、胃や小腸から吸収され血中に移行したアルコールは、まず、肝臓のアルコール脱水素酵素 (ADH) もしくはミクロゾームエタノール酸化酵素 (MEOS) によってアセトアルデヒドに分解され、次に、肝臓のアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) によって、アセトアルデヒドが酢酸に変換される。最近、**ADH は、胃粘膜にも存在し、アルコール代謝に重要な役割を果たしていることが明らかになっている**。胃粘膜 ADH は、アルコールが吸収される際に作用し、血中アルコール濃度の上昇を抑制する。胃切除患者は、切除しない患者に比較して血中アルコール濃度が高まることを確認されている。
- 胃粘膜 ADH にも個人差があり、男性よりも女性で活性が低く、女性飲酒者にアルコール性肝障害が多い一因とも考えられている。

- 米国人（白人 11 人、黒人 7 人）で胃粘膜 ADH が検出されたのに対し、日本人 3 分の 2（21 人中で 14 人）でこの酵素が欠損していたとの報告がある。
- 胃粘膜 ADH は、一部の H2blocker により、活性が阻害されることが報告されている。**タガメット、ザンタック、アシノン**は、**ADH 阻害作用があり、ガスター、アルタットには阻害作用がない**。阻害の機序は、分子構造の比較から、側鎖部分が関与しているのではないかと推測されている。
- 飲酒時には、普段より量を減らすようにアドバイスする。また、胃粘膜 ADH 阻害作用のない H2blocker への変更を処方医に疑義照会することも可能である。

（東風平 秀博、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 5、pp. 99-100、2003 年）

引用文献

- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 1 2000 年
服部了司：医師が処方を決めるまで・消化性潰瘍
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 2 2000 年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 3 2001 年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 4 2003 年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 5 2003 年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 6 2004 年
- 日経 DI クイズ ドラッグインフォメーション編 12 2010 年
上原 聡：医師が処方を決めるまで・機能性胃腸症
- 日経 DI クイズ ドラッグインフォメーション編 15 2013 年
- 科学的根拠 (evidence) に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班；
EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン、じほう、2003 年 4 月
- 消化性潰瘍ガイドライン 2015 年版 改訂第 2 版 日本消化器病学会
- 胃潰瘍ガイドラインの適応と評価に関する研究班；EBM に基づく胃潰瘍診療ガイド
ライン Q&A、じほう、2008 年 5 月
- 内視鏡処置時の抗血栓薬休薬基準「札幌コンセンサス」の妥当性を検証
日経メディカル オンライン 2012 年 4 月 23 日
- H2 ブロッカーの適応外使用：笹嶋 勝
日経メディカル オンライン 2011 年 10 月 30 日
- NSAIDs 潰瘍はリスクに応じた予防策を、小腸病変も問題に
日経メディカル オンライン 2011 年 11 月 21 日
- NSAIDs 潰瘍ハイリスク者では PPI、H2 ブロッカーの有効例も
日経メディカル オンライン 2011 年 11 月 22 日
- ピロリ菌感染から胃がん発症の直接的な関係と発症の仕組みを解明
鈴木秀和：慶應義塾大学医学部 内科学（消化器）教室、
プレスリリース 2012 年 12 月 13 日
- 胃・十二指腸潰瘍
潰瘍のできやすい場所：南東北病院 home-page
<http://www.minamitohoku.or.jp/up/news/konnichiwa/200603/kaiyou.htm>
- 変わる慢性胃炎の診療、ピロリ感染胃炎と機能性ディスペプシアに大別へ
ミックス オンライン 2013 年 3 月 21 日
- ようやく登場、機能性ディスペプシア適応のアコチアミド
木下芳一：島根大学医学部第二講座教授、 MT-Pro 2013.6.10
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1306/1306022.html>

- 根絶戦略の成果は？日本の H. pylori 除菌率の 10 年推移
 Care Net 2014.1.27
<http://www.carenet.com/news/general/carenet/37286>
- 日本人の出生年代別 H.pylori 感染の顕著な低下傾向が明らかに
 MTPPro 2014.2.3
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1402/1402002.html>
- タケルダ：日本初の低用量アスピリンと PPI の配合剤
 日経メディカル 2014.4.11
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/201404/535956.html>
- ボノプラザンの作用機序：消化性潰瘍治療薬
 役に立つ薬の情報～専門薬学
<http://kusuri-jouhou.com/medi/digestive/vonoprazan.html>
- ヘリコバクターピロリ菌検査の尿素呼気試験法で判定に影響を及ぼす薬剤はなにか？（薬局）
 薬事情報センターに寄せられた質疑応答
<http://www.fpa.or.jp/contents/files/7313/6996/6678/y13k04.pdf>
- 内視鏡でアスピリンは休薬しないが常識に
 日経メディカル 2014 年 12 月 18 日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201412/540000.html>
- タケキャブと PPI はどう違う？
 DI online 2015 年 5 月 20 日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/yamamoto/201505/542125.html>
- ピロリ菌に対する経口能動ワクチンが小児の感染予防に効果
 鈴木秀和 慶応義塾大学内科学 消化器
 Medical Tribune 2015 年 8 月 3 日
<https://medical-tribune.co.jp/mtpronews/doctoreye/dr150801.html>
- Rome IV の改訂ポイントを解説
 鈴木秀和 慶応義塾大学内科学 消化器
 Medical Tribune 2016 年 6 月 13 日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0613503772/>
- P-CAB によるピロリ菌除菌療法の実力のほどは？
 鈴木秀和 慶応義塾大学内科学 消化器
 Medical Tribune 2016 年 4 月 14 日
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2016/0414503204/>

- REPORT 「H.pylori 感染の診断と治療ガイドライン」改訂のポイント
 ピロリ除菌の要不要を内視鏡所見で絞り込む
 日経メディカル 2016年9月29日
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201609/548400.html>
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/201711/553692.html>
- ピロリ菌東アジア強力 他地域より胃がん多い要因
 YAHOO ニュース 2017.9.20 毎日新聞
<https://mainichi.jp/articles/20170920/k00/00m/040/156000c?ck=1>
- 小児に H.pylori の test and test は不要「小児ヘリコバクター・ピロリ感染症の
 診療と管理ガイドライン」改訂
 Medical Tribune 2018年11月14日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/1114516996/>
- 日本の出生年別のピロリ菌感染率～17万人のメタ解析
 CareNet 2017年11月30日
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/45065>
- PPI 使用で認知症リスクが上昇？
 Medical Tribune 2016年2月18日
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0218038430/>
- 胃薬プロトンポンプ阻害薬による認知症リスク上昇は認められず
 CareNet 2017年7月17日
<https://www.carenet.com/news/general/hdn/44254>
- PPI 死亡・認知症論文で混乱取捨図る：米国消化器病学会
 M3.com 臨床ニュース 2017年7月31日
<https://www.m3.com/clinical/news/547973>
- PPI 併用で抗凝固治療に伴う消化管出血は減少
 日経メディカル 2018年12月18日
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/jama/201812/559115.html>
- ピロリ菌の確認は血清抗体検査でもよい？
 日経メディカル 2019年3月7日
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/series/choose/201903/560044.html>