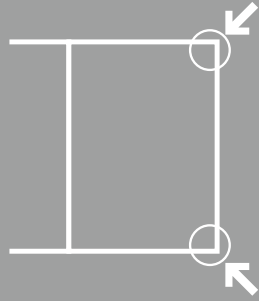
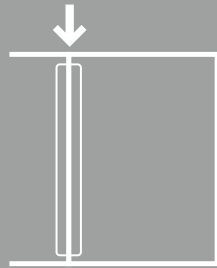


四隅 クリックでページ移動(全8ページ)



中央 クリックで全画面表示(再クリックで標準モードに復帰)



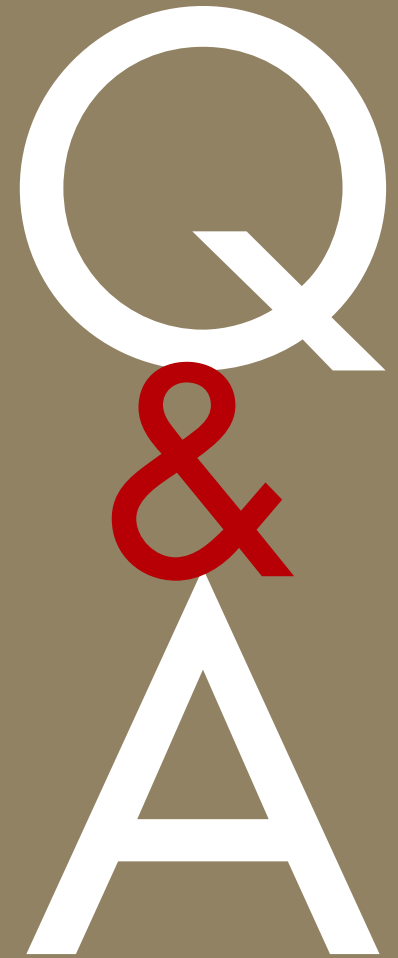
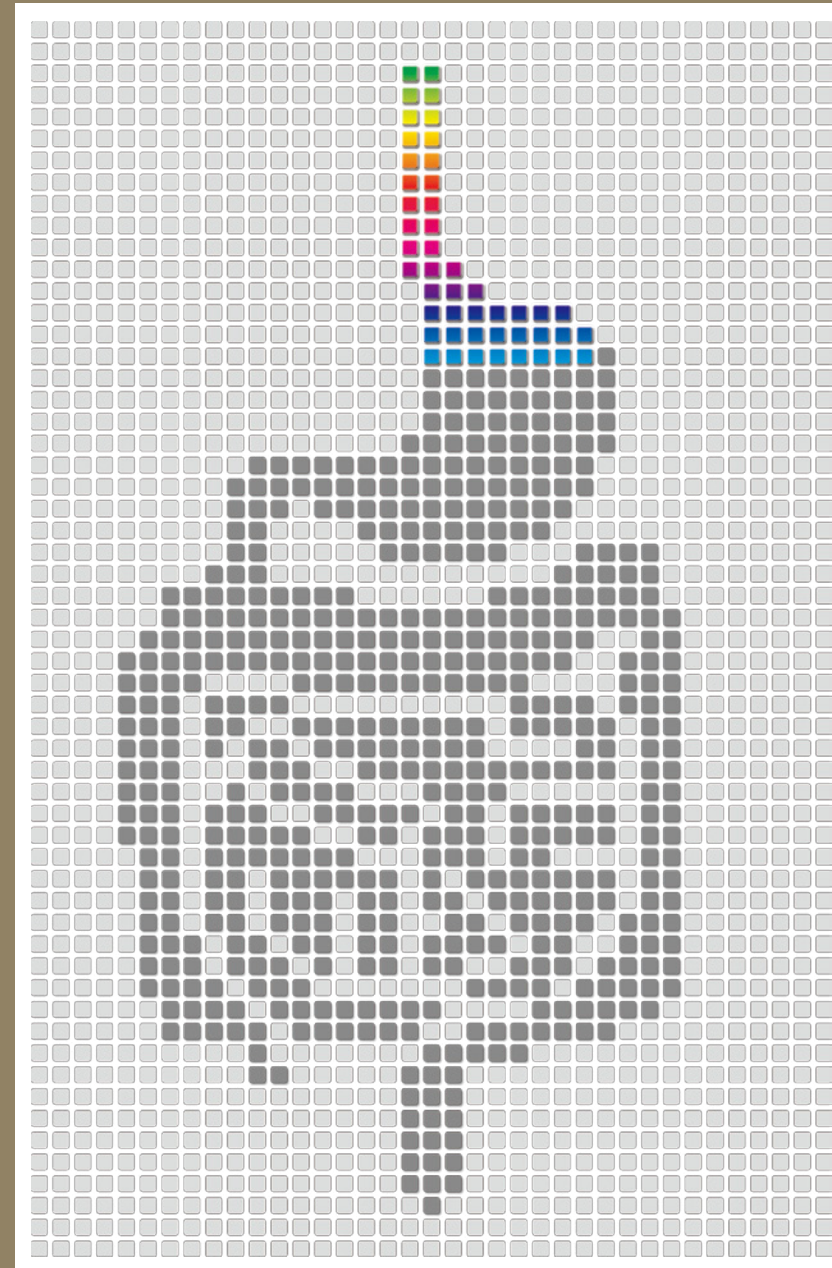
* OS・ブラウザのバージョン等により機能が制限される場合があります。

GERD + NERD 診療

編集

草野元康

群馬大学医学部附属病院
光学医療診療部 准教授



PPIは長期に使用しても安全ですか？ 薬物相互作用も教えてください。

保坂浩子

Point

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD) に対するプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor : PPI) 治療は、比較的 안전한治療法として確立されています。

PPIとの関連が疑われる骨折、肺炎などは、報告によって結果に違いがあり、関連性の有無に一定の見解が得られていません。

PPIと他の薬剤との相互作用は、胃内のpHが上昇することによって薬物の吸収が変化することや、肝代謝酵素のチトクロームP450 (CYP) 2C19を競合的に消費することによって起こります。

PPIの長期投与

- ◆ 現在PPIはGERDの長期維持療法としてのほか、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 内服時の再発予防にも保険適用が追加され、長期間内服することが多い薬剤の1つとなっています。本邦で初めてオメプラゾールが保険適用となってから今年で20年が経過し、長期使用例の症例の蓄積がなされ比較的 안전한薬剤とされています。
- ◆ 胃酸は壁細胞上のヒスタミン (H₂) 受容体に対するヒスタミン刺激、ムスカリン (M₃) 受容体に対するアセチルコリン刺激、およびガストリン受容体に対するガストリン刺激の3種類の刺激により、最終的にプロトンポンプが活性化されて分泌されます。H₂受容体拮抗薬が3種類のうち1つの刺激を阻害し胃酸分泌を減少させるのに加え、PPIでは最終段階のプロトンポンプの活性を阻害することで強力な酸分泌抑制作用を示します。このため、長期間のPPI投与は胃内の細菌叢や食物の消化吸収に大きな影響を及ぼすのではないかと考えられてきました。
- ◆ 現在、PPI長期投与により表1のような副作用が懸念されています。しかし、これ

らのほとんどはPPIの薬学的な特徴 (胃酸の強力な抑制により胃内pHが上昇すること) や、それに伴う生体の変化として考えられる病態であり、実際の臨床で問題となるほどの頻度で報告されているものは少ないと思われます。ここでは主に現在、副作用として心配されている病態について、考えられるメカニズムや臨床的なエビデンスを簡単に説明します。

表1 ▶ PPI長期投与により懸念される病態

1. 高ガストリン血症
胃カルチノイド 長期間投与後のリバウンド 腺癌の発生
2. 吸収障害
骨粗鬆症、骨折 その他の微量元素の吸収障害
3. 肺炎や偽膜性腸炎などの感染症
4. 胃粘膜萎縮の進展・胃癌の発生
5. collagenous colitis

PPIの副作用

■ 高ガストリン血症

- ◆ PPIの常用量を投与することによって、血中のガストリン値が上昇することが確認されています。ガストリンの値はPPI内服開始から2~3カ月で正常値の2~4倍に上昇しますが、ガストリノーマなどでみられる値よりは、はるかに低い値です。また、内服開始から3カ月以降の血中ガストリン値は一般にほぼプラトーとなり、中止後は速やかに低下し正常に戻ることが確認されています。
- ◆ 通常、PPIは肝代謝酵素チトクロームP450 (CYP) 2C19によって代謝されますが、代謝の速さはCYP 2C19の遺伝子多型によって影響の受け方が異なると考えられています。この遺伝子型別でも投与開始3カ月後以降、血中ガストリン値は安定しており、重篤な有害事象発生はありませんでした。
- ◆ 血中ガストリン値が上昇することで心配されるのが胃カルチノイドの発生とPPI中止後のリバウンド (胃酸分泌の亢進) です。

① 胃カルチノイド

- ◆ 動物実験では、PPIの大量投与によりECL細胞由来のカルチノイド腫瘍が報告されています。しかし、ヒトにおいてPPI長期投与に起因すると思われる胃カルチノイド腫瘍発生の報告は今までありません。その理由としてPPIの常用量投与ではカルチノイド腫瘍を催起するほど血中ガストリン値が上昇しないことや、ヒトではラットに比べてECL細胞が少ないことが考えられています。

② リバウンド(胃酸分泌亢進)

- ◆酸分泌抑制薬使用後に胃酸の分泌過多が起こることがH₂受容体拮抗薬服用後で多く報告されてきましたが、PPIでも懸念されています。リバウンドについてはH₂受容体のup regulation, 高ガストリン血症によるECL細胞からのヒスタミン分泌刺激, 壁細胞の増加などがメカニズムとして考えられています。
- ◆2007年に発表されたメタアナリシスでは、PPI投与後のリバウンドは研究デザイン間で結果に相違がありますが、ヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*: *H. pylori*) 感染のない、または*H. pylori*除菌後の酸分泌能の保たれている患者では、リバウンドが起こる可能性があるかと結論しています。また、2009年、2010年に*H. pylori*感染のない健常者に長期間PPIを投与したRCTが報告され、PPI中止後に有意にディスペプシア症状が多く出現し、血中ガストリンの値の変化から胃酸分泌がリバウンドしたことが原因と推測されています。

③ 腺癌の発生の可能性

- ◆ガストリンは種々の上皮細胞の増殖を促進させることが報告されています。特に家族性大腸腺腫症モデルのマウスでは、PPIにより引き起こされた高ガストリン血症によって、腺腫細胞の増殖と生存率の低下を認めたという報告があります。また、疫学研究において血中ガストリンの高い人は大腸癌が多く認められたという報告があります。しかし、PPIと大腸癌の関連について直接検討した報告では、今までのところ関連は確認されていません。

■ 骨折・骨粗鬆症

- ◆2006年頃よりPPI投与による骨折のリスク上昇を示唆する研究が複数報告されていますが、報告の多くはエビデンスレベルが高くありません。主な研究としては、カナダの大規模な後ろ向きコホート試験があり、7年以上のPPI使用で骨折のリスクが増えますが、6年までの使用ではリスクの上昇を認めないことが報告されています。また、2010年に報告された前向き研究では、股関節頸部骨折とPPI使用の関連は否定されました。しかし、前腕骨折や手首骨折などを含む全骨折ではハザード比1.25と、軽度の関連が示唆されています。
- ◆このように、PPI使用と骨折のリスクに関しては結論が一貫していませんが、可能性は否定できず、米国のFDAは「PPIが骨折のリスクを増大するという結論は得られていないが」としながらも、2010年8月に全PPIの添付文書に骨折のリスクについて追記するように指示し、これを受けて2011年5月には本邦の主要PPIメーカーが

添付文書に記載しています。

- ◆メカニズムとして、PPIにより胃内が低酸状態となることにより酸性状態で可溶化するカルシウムの吸収が低下することや、ビタミンB₁₂吸収障害を介することなどが考えられていますが、今までのところ証明はされていません。また、骨粗鬆症とPPIの関連を調べた3年間の前向き試験でもPPIによる骨密度の減少を認めませんでした。

■ その他の吸収障害

① ビタミンB₁₂

- ◆胃酸はビタミンB₁₂の吸収に非常に重要です。食事性ビタミンB₁₂は蛋白に結合していて、胃酸やペプシンにより結合が外れ胃内の内因子と結合し、回腸末端から吸収されます。患者対象研究ではPPIの長期間の使用は血中のビタミンB₁₂欠乏のリスクを4倍高めることや、Zollinger-Ellison症候群の患者を対象にPPI投与の影響を調べた前向き研究では、4.5年の観察で、ビタミンB₁₂の血中濃度の有意な減少を認めています。しかし、これらの報告とは対照的に、ビタミンB₁₂吸収に対する影響を認めないという報告も複数あるため、結論は出ていません。

② 鉄

- ◆食事性の鉄の吸収は小腸の近位で行われ、胃酸の抑制によって影響を受けます。野菜や果物に多い非ヘム鉄は胃酸の存在下で吸収が促進されますが、無酸症や萎縮の進んだ胃では鉄欠乏性貧血の頻度が高いことが知られています。
- ◆先天性のヘモクロマトーシス患者では短期のPPI使用で血清鉄が減少することが報告されていますが、PPI使用と鉄欠乏について、正常の鉄代謝を持つヒトで直接の関係を調査した報告はいまだありません。

③ マグネシウム

- ◆近年、PPI使用者の中で、入院を必要とするような低マグネシウム血症を呈するものが数例報告され、米国のFDAでも注意喚起を行っています。これによると今まで吸収不良症候群や、腎からの異常なマグネシウム喪失がない患者でも低マグネシウム血症を発症しているケースがあり、マグネシウム補充を行っても反応せず、PPIの中止が必要となることも報告されています。
- ◆低マグネシウム血症の起こる機序は不明であり、疫学研究も行われていないことから、本邦では副作用としてあまり認知されていませんが、今後の調査によっては注意が必要となる可能性があります。

■感染症

①肺炎

- ◆PPIを使用している人は使用していない人に比べて市中肺炎を発症しやすいとの研究結果が、2004年から次々に報告されました。さらに、肺炎を発症しやすいのはPPI使用開始直後から1週間程度で、その後長期間にわたって使用していくとリスクは減少し、有意なリスクはなくなると報告されています。これらはすべて後ろ向き研究でありエビデンスレベルは低い研究でしたが、その後2009年に行われた大規模なコホート研究では、酸分泌抑制薬の使用が院内肺炎の発症を30%増加させるとの結果が報告されました。
- ◆肺炎発症の機序は、酸分泌抑制から胃内pHが上昇し、胃内細菌叢が変化しこの胃内容物を誤嚥することによって起こると考えられていますが、前述の研究ではPPI投与後の早い時期ほどオッズ比が高くなっており、矛盾が生じています。最近、消化管出血のハイリスク入院患者に対してPPI、H₂受容体拮抗薬、プラセボを用いた前向き介入試験が行われましたが、これによれば、胃酸分泌抑制薬を使用した群では有意に胃内pHが上昇し、胃内細菌定着率も有意に高くなっていました。しかし、一番知りたいところである院内肺炎の発症率は、酸分泌抑制薬使用の有無で有意な差は認められませんでした。
- ◆これらの結果から、PPI使用により胃内pHの上昇と、胃内の細菌叢の変化する可能性がありますが、これによって肺炎発症の頻度が高くなるとは言い切れません。

②偽膜性腸炎

- ◆*Clostridium Difficile* (*C. Difficile*) による腸炎は、典型的なリスクファクターを持たない患者でも近年増えてきています。動物実験では抗菌薬を投与した場合と同様に、PPI投与にて*C. Difficile* 腸炎が発症することや、pHが上昇した胃液の中に*C. Difficile* が存在することから、PPI使用と*C. Difficile* 腸炎の関連が懸念されています。実際、最近の観察研究ではPPI使用は*C. Difficile* 腸炎発症に関するオッズ比が2前後のリスク上昇が報告されています。しかしながら、その機序を確認できた報告はありません。

③偽膜性腸炎以外の腸管感染症

- ◆2007年に発表された6つの論文をまとめたメタアナリシスによって*C. Difficile* 以外に起因する腸炎が、高度の胃酸分泌抑制によって有意に増加することが報告されました。これらの個々の6つの論文はすべてPPI使用による急性細菌性腸炎のリスクの増大を報告しており、オッズ比は3.33と比較的高値でした。
- ◆その他、患者対象研究ではPPIと感染性腸炎の関係が否定されている報告も存在し

ますが、腸管感染症を引き起こす菌の中では、本来酸に弱く、胃内でほとんどが死滅すると考えられるサルモネラ菌やカンピロバクターが上昇したpHによって生き残り、腸管感染症を引き起こす可能性は否定できません。

■胃炎、胃粘膜萎縮、胃癌

- ◆*H. pylori*の持続感染に起因する組織学的胃炎や胃粘膜萎縮が、胃癌や胃潰瘍の発生と密接に関連していることが判明しています。この*H. pylori*感染とそれに起因する胃炎に対するPPI使用の影響について、報告が散見されるようになりました。
- ◆それらによると、前庭部の胃炎に対しては、PPI投与は*H. pylori*の菌量を減少させ、それに伴い組織学的胃炎の軽快を認めますが、胃体部の胃炎は増悪傾向を示すことが報告されています。しかし、*H. pylori*の菌量については報告によって一定の見解はありません。PPIによる胃体部の胃炎に関しては胃粘膜の免疫反応が局所のpHに依存しているため、pHが上昇することで免疫反応が促進的に働き組織学的胃炎が増悪している可能性が指摘されています。
- ◆胃体部の胃炎の増悪が実際に胃粘膜の萎縮を促進し、胃癌の発生頻度を増加させるかについてはいまだ不明ですが、*H. pylori*感染スナネズミを用いた実験では、PPIの長期投与による萎縮の進展と発癌リスクの増加が報告されています。前述のように高ガストリン血症が胃癌のリスクとなりうる可能性もあるため、胃癌の多い本邦では今後の重要な研究課題と考えられます。

■Collagenous colitis (CC)

- ◆CCは慢性の水溶性下痢と大腸上皮直下の膠原線維帯 (collagen band) の肥厚を特徴とする疾患です。薬剤使用時に発症することが多く、CCと関連が示唆されている薬剤としてPPI、アスピリン、非ステロイド性消炎薬 (NSAID) などが挙げられています。
- ◆PPI投与時のCC発生機序は、大腸上皮上のプロトンポンプの阻害による大腸管腔内のpHの変化による免疫反応ではないかと推測されています。また、PPIの種類によって、大腸上皮のプロトンポンプに対する結合形式が異なるために、PPIの種類によりCCの発生頻度に差異があるのではないかと報告もあります。
- ◆本邦で発売されているPPI3種類の添付文書すべてに、その他の副作用として下痢・軟便が0.1～5%未満で記載されています。ランソプラゾールのみ大腸炎の副作用が頻度不明で記載されています。本邦ではランソプラゾール使用例にCCを発症したという症例報告が比較的多く認められますが、報告例が多い＝発症頻度が高いと

ということにはならず、他のPPIでも報告例が散見されています。

◆現在のところ3つのPPI間でのCCの発生頻度を比較した報告はありません。

他の薬剤との相互作用

- ◆すべてのPPIは主に肝代謝酵素のチトクロームP450 (CYP) 2C19および一部CYP3A4で代謝されるため、併用注意薬もこれらの代謝酵素に対し拮抗的に作用してしまい、併用薬の効果が増強もしくは減弱する可能性があり、注意が必要です。また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇または低下させることがあります。
- ◆これら2つの影響により以下の併用注意薬が提示されています。国内の3つのPPIに共通して併用禁忌薬は抗HIV薬のアタザナビル硫酸塩のみです。併用注意薬として3つのPPIに共通しているものはジゴキシン、メチルジゴキシン、イトラコナゾール、ゲフィチニブ(イレッサ®)ですが、前者2つは胃内pH上昇により薬剤の吸収が促進する可能性があり、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があります。また、後者2つの薬剤および併用禁忌薬のアタザナビル硫酸塩は胃内pHの上昇により吸収が抑制され、血中濃度が低くなる恐れがあります。
- ◆その他、ジアゼパム、フェニトイン、ポリコナゾール、テオフィリン、タクロリムス水和物などは、各PPIの種類によりCYP2C19代謝の影響が異なり、併用注意薬として記載されているものといえないものがあります。最近ではワルファリン、クロピドグレルとの併用の問題が臨床注目されているため、以下に個別に記載します。

ワルファリン

- ◆ワルファリンは、前述の肝臓のチトクロームP450系薬物代謝酵素であるCYP2C19で代謝されるため、PPIによりCYP2C19が使用されるとワルファリンの代謝・排泄が遅延し、ワルファリンの作用が増強する恐れがあると言われています。現在のところ、国内PPIの中で併用注意として記されているのはオメプラゾールのみですが、米国FDAへの相互作用報告数から計算した相互作用の発現頻度は発売量10万箱に対して0.09件で、ランソプラゾール使用時と同等の頻度であり、特にオメプラゾールで注意が必要ということではないようです。
- ◆ワルファリンにはR体とS体の光学異性体があり、PPIは抗凝固活性が弱いR体の代謝を阻害することから影響は限定的と考えられていますが、併用する場合にはPT-INRの変動に注意して下さい。

クロピドグレル硫酸塩

- ◆クロピドグレルは抗血小板作用を有する薬剤ですが、効果発現には肝臓のCYP2C19により活性型となる必要があります。PPI使用時にはCYP2C19がPPIの代謝に使用されることによりクロピドグレルの活性化が抑制され、抗血小板作用が減弱する可能性があると考えられています。
- ◆2008年頃よりクロピドグレルとPPIの併用時に、クロピドグレルの抗血小板作用が減少するという報告や、急性心筋梗塞の発症頻度が上昇したとの報告がされるようになりました。このことを受け、2009年11月に米国FDAはクロピドグレル硫酸塩とCYP2C19に関連する薬剤との相互作用に関して注意喚起を行い、クロピドグレル使用時にはCYP2C19の影響を受けにくいPPIへの変更や、PPIの内服のタイミングをずらすことなどが推奨されました。本邦のオメプラゾールの添付文書には2010年4月に「併用注意」として追加されています。
- ◆しかしその後、2010年10月に、唯一のRCT (COGENT試験)の結果が発表され、クロピドグレルとの併用では、オメプラゾールとプラセボ間で心血管系イベントの発生頻度に違いが認められず、プラセボ投与群に比べて消化管イベントの発生を有意に低下させたという結果が得られています。現在でも併用の可否に関しては議論の多いところ です。

まとめ

- ◆PPIは世界各国で最も多く使用されている薬剤の1つです。GERDや消化性潰瘍の治療に用いられ、特にGERDの患者では長期投与例が増加するとともに、安全性について関心が高まっています。前述のようにPPIは基本的には長期投与しても非常に安全な薬剤であると考えられますが、一方で、その有効性の証でもある胃酸を抑える作用により様々な副作用が起こる可能性も否定できません。現在も副作用についての調査・研究が行われており、今後の動向に注意が必要です。

文献

- 1) Yang YX : Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 139(4) : 1115-1127, 2010.
- 2) Bhatt DL : Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 363(20) : 1909-1917, 2010.