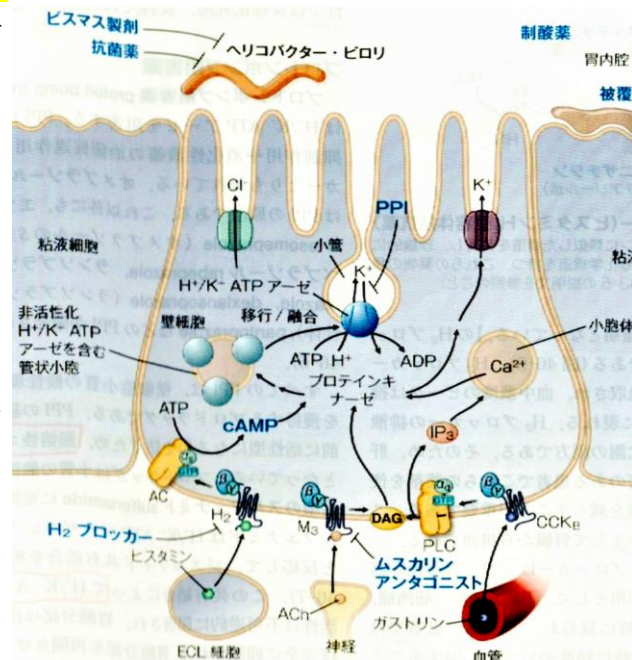


1983 年、ウォレンとマーシャルが胃のピロリ菌を報告するまでは「胃酸なければ潰瘍なし」で「消化性潰瘍」と呼ばれた。現在はピロリ菌、NSAIDs、喫煙、カフェイン、グルココルチコイドなどが重要な外的因子で、消化酵素ペプシンの潰瘍形成への関与が示唆されている。以前は酸を中和するアルカリ制酸剤が潰瘍治療の主流であったが、欧米では「ミルク・アルカリ症候群」として腎不全の例があった。胃酸調節する神経内分泌因子として ①ヒスタミン ②ガストリン ③アセチルコリンの3つが判明。ヒスタミンはエンテロクロマフィン細胞 (ECL) や肥満細胞 (mast cell) で分泌され胃の壁細胞の  $H_2$  受容体に結合、アデニル酸シクラーゼ、cAMP、プロテインカイネース A (PKA) を介して胃酸を分泌。ガストリンは胃幽門部の G 細胞から血中に分泌される。胃酸過剰分泌で起きる消化性潰瘍には試験のヤマの「ゾリンジャー・エリソン症候群」と「クッシング潰瘍」があり、前者は①難治性潰瘍 ②胃酸分泌過剰 ③膵島腫瘍 (G 細胞による異所性ガストリン分泌) の3徴。後者は脳外科手術後の上部消化管潰瘍。Ach は胃粘膜下のマイスナー神経叢から分泌され壁細胞の特異的 G 蛋白質共役型受容体に結合。【ヒスタミン受容体】は4種同定され  $H_1$  受容体はイノシトール 3 リン酸とジアシルグリセロールを介して炎症とアレルギー反応を、 $H_2$  受容体は胃酸の分泌、 $H_3$  受容体は中枢神経系にあり覚醒、食欲、記憶に関与し抗ヒスタミン剤による認知症の原因ともなる。 $H_4$  受容体は肥満細胞、好酸球、好塩基球に分布し免疫反応に関与するとみられる。【 $H_2$  ブロッカー】は1970 年代に Black によって発見され消化性胃潰瘍の治療を一変させた。現在シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ニザチジンの4種 (日本は6種) が使われ、シメチジンは胎盤を通過しチトクローム p450 の障害が強いので注意。【プロトンポンプ阻害剤 PPI】原型はオメプラゾール (ラセミ体)。エソメプラゾール (ネキシウム) はこれの S 異性体<sup>\*1</sup>でクラビットとタリビットの関係と同じ。全ての PPI は壁細胞小管の酸性環境で活性化されるプロドラッグで吸収前に胃で活性化されるのを防ぐために徐放性コーティングされている。酸性下でスルフェナミド (sulfenamide) に変化し (水素イオンと  $K^+$  を交換する)  $H^+/K^+$  ATP アーゼのシステイン残基と結合して不可逆的に不活性化する。胃酸の産生には  $H^+/K^+$  ATP アーゼの再合成が必要で18時間が必要。現在オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾールの6種あり、デクストラプラゾールは最新の PPI で2段階徐放システムを持ち逆流性食道炎が標的。NSAIDs の消化管障害には PPI が有効とされる。パントプラゾールとラベプラゾールは脂溶性で作用の発現は急速で2~6時間で制酸効果は最大となる。PPI 服用者には高ガストリン血症が認められ、中止後リバウンドが認められる。原因は ECL 細胞がガストリンに誘発されて過形成と肥大を起こすためとされる。【クロピドグレルとの併用】はシトクローム P450 (CYP2C19) に対し競合があり両者の作用には逆相関関係がある。FDA はクロピドグレルを継続、PPI を再考するように推奨し、「抗血栓凝固療法を受ける患者は消化管保護療法を受けなければならない」とも記す。



<sup>\*1</sup> 異性体には R,L や d,l, D,L などの記載法がある。IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) の命名法を参照のこと。 <sup>\*2</sup> 現在、さらに tenatoprazole という PPI は田辺三菱だが開発中止? カリウムイオン競合型酸分泌阻害薬 (potassium-competitive acid blocker, P-CAB) 武田の「タケキャブ」が開発中