



抗胃潰瘍薬、プロトンポンプ阻害剤 (PPI)

<https://l-hospitalier.github.io>

2019.11

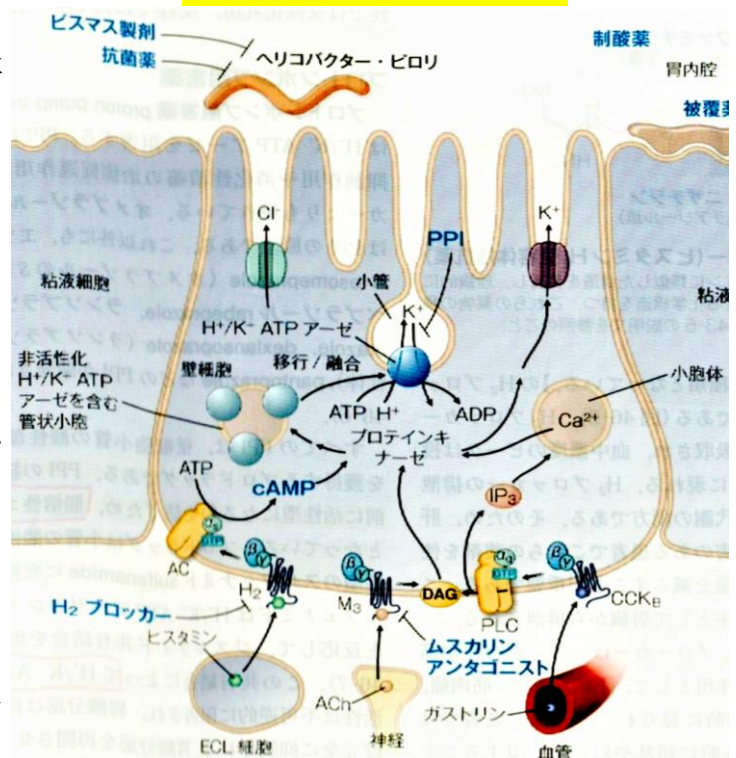
感染対策の基礎知識

#218

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」で胃潰瘍は「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**（高 Ca^{2+} 血症、腎不全を続発）が起きた。胃酸分泌を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種が判明。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する。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内科試験のヤマだった「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をいう。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する。**【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】**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 の阻害作用が強いので注意。**【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 S 異性体^{*1}。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（ H^+ と K^+ を交換する） H^+/K^+ -ATPase 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^+ -ATPase 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。**【クロピドグレルと併用】**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、「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。



^{*1} 光学異性体（エナンチオマー）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。^{*2} 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」が上市されている。