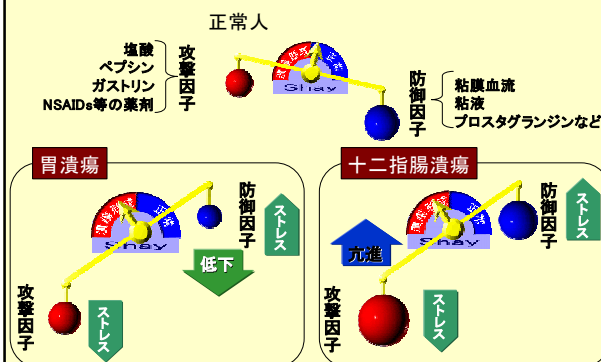


## 処方わかる医療薬理学 ～消化性潰瘍治療薬・制吐薬

播磨薬剤師会 蓬莱 茂希

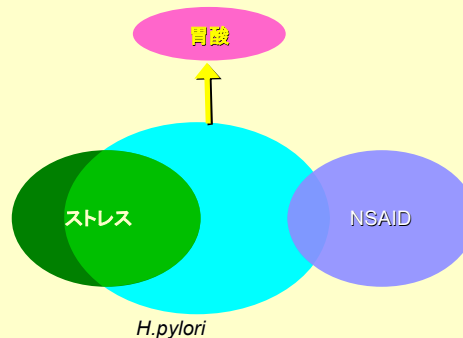
## Shayのバランス説



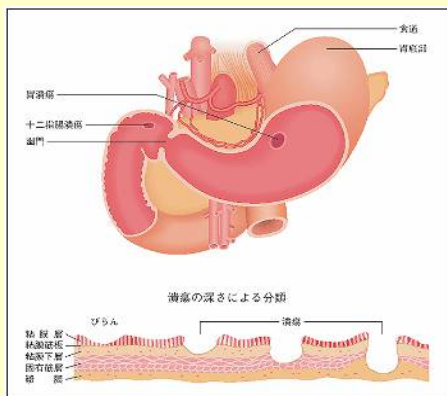
## 消化性潰瘍について

- 患者の男女比で3:1と男性に多くみられる
- 胃潰瘍は40～50歳代に多く、  
十二指腸潰瘍は20～30歳代に多くみられる
- 自覚症状  
胃潰瘍: 心窩部痛、上腹部不快感、胸焼け、ゲップなどがある。胃内容物が排出される食後60～90分に痛みを生じる。  
十二指腸潰瘍: 空腹時に痛みが生じ、夜間や早朝に痛みを訴えることが多くなる。また背中にも痛みが生じることがある。

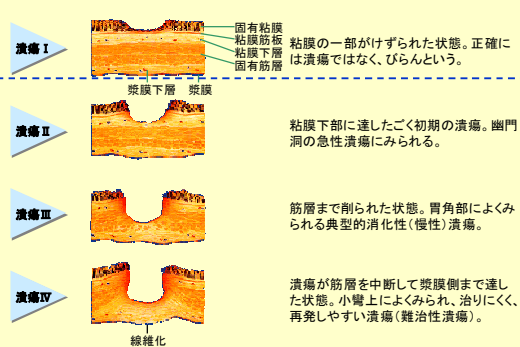
## 消化性潰瘍の三大要因



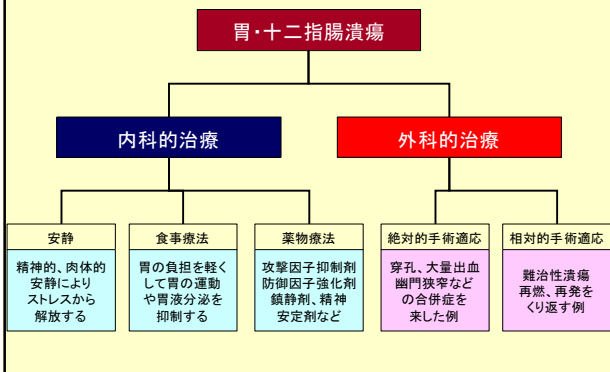
## 胃潰瘍と十二指腸潰瘍



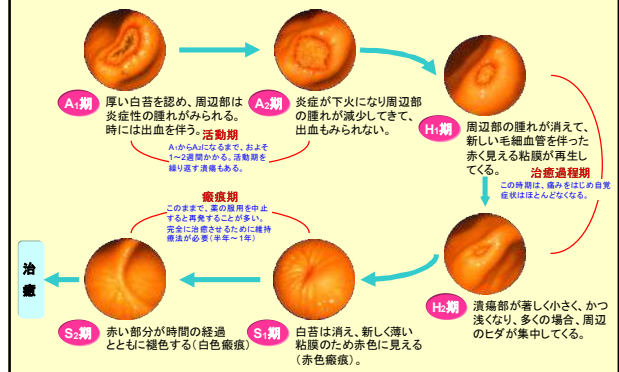
## 潰瘍の進行症状



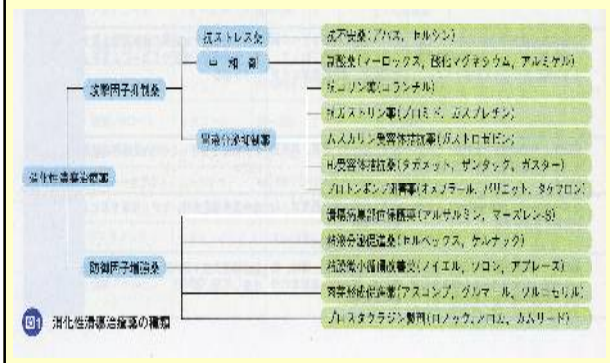
## 消化性潰瘍の治療



## 目で見る潰瘍の経過



## 消化性潰瘍治療薬の種類



## 防御因子増強薬

表1 防御因子増強薬

代表的な商品名	胃酸分泌促進作用	粘膜修復促進作用	粘膜微小循環改善作用	粘膜保護作用	その他
アルサルミン	○	○	○	○	抗ペプシン
プロマック	○	○	○	○	難治性有抗炎症
ズレレン、アズノール	○	○	○	○	抗ペプシン
アルロイドG	○	○	○	○	抗ペプシン
グルマル	○	○	○	○	抗ペプシン
グルミン	○	○	○	○	抗ペプシン
マーズレン-S	○	○	○	○	抗ペプシン
アズロンP、イサロン	○	○	○	○	抗ペプシン
アブアニール	○	○	○	○	抗ペプシン
アスピロン	○	○	○	○	抗ペプシン
ガストロム	○	○	○	○	抗ペプシン
セルベックス	○	○	○	○	抗ペプシン
ケルナック	○	○	○	○	抗ペプシン
ムコスタ	○	○	○	○	抗ペプシン
アロム、ロノック	○	○	○	○	抗ペプシン
カムリード	○	○	○	○	抗ペプシン
サイトテック	○	○	○	○	抗ペプシン
ノイエル	○	○	○	○	抗ペプシン
ドゾマテール、アディリット	○	○	○	○	抗ペプシン
アプレース	○	○	○	○	抗ペプシン
クワスト	○	○	○	○	抗ペプシン
ウルグート、ロシニール	○	○	○	○	抗ペプシン
プロミド	○	○	○	○	抗ペプシン
プロシリン	○	○	○	○	抗ペプシン
ミドリアミン	○	○	○	○	抗ペプシン
キトペジリン	○	○	○	○	抗ペプシン

○中心となる作用 ○補助的作用

## 防御因子増強薬①

潰瘍病巣部位保護作用(アルサルミン・プロマックなど)

- 潰瘍に保護層を形成することで、胃液から潰瘍患部を保護する
- アルサルミンはH<sub>2</sub>受容体拮抗薬と同等の潰瘍治療効果
- プロマックは亜鉛含有製剤なので、適応外で味覚異常に使われる

肉芽形成促進作用(イサロンなど)

- 消化管粘膜に肉芽形成を促進し、潰瘍治療を早める
- イサロンは構造的にアルミニウムを含んでいるので、透析療法中の患者には禁忌

## 防御因子増強薬②

粘液分泌促進作用(セルベックス・ムコスタなど)

- H<sub>2</sub>受容体拮抗薬やPPIに比べると効果が弱いため、補助的な使われ方をとする

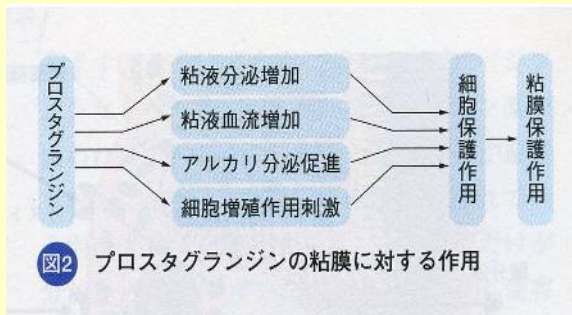
粘膜微小循環改善薬(ノイエル・ソロンなど)

- 胃粘膜の微小循環を改善し、粘膜に酸素や血液を送り込んで粘液合成を促進する
- ノイエルやウルグートには抗プラスミン作用があり、血栓症の方へは慎重投与

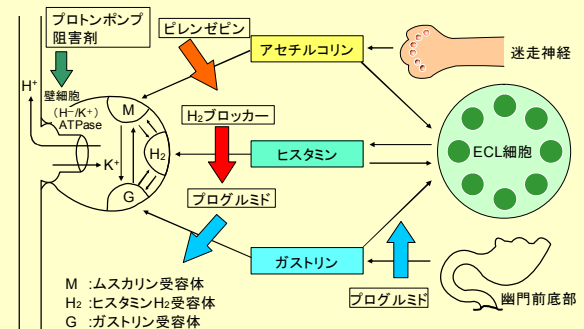
プロスタグランジン作用(サイトテック・カムリードなど)

- 下痢や腹痛などの副作用が比較的多く、妊娠又は妊娠の可能性のある婦人には禁忌

## PGの粘膜に対する作用



## 壁細胞受容体拮抗剤の作用



## 酸分泌抑制薬①

### 抗コリン薬 (コランテル顆粒・マリジンMなど)

- 迷走神経の伝達を遮断する作用とムスカリン受容体においてアセチルコリンと拮抗して酸分泌を抑制する作用がある
- 鎮痙薬として使われることが多い

### 選択的ムスカリン受容体拮抗薬 (ガストロゼピン)

- ムスカリン受容体を選択的に拮抗する作用がある
- 抗コリン薬に比べると副作用も少なく、高齢者にも使いやすい

### 抗ガストリン薬 (プロミド)

- ガストリン受容体でガストリンと拮抗することで胃酸の分泌を抑制する
- H<sub>2</sub>受容体拮抗薬に比べると作用は弱い

## 酸分泌抑制薬②

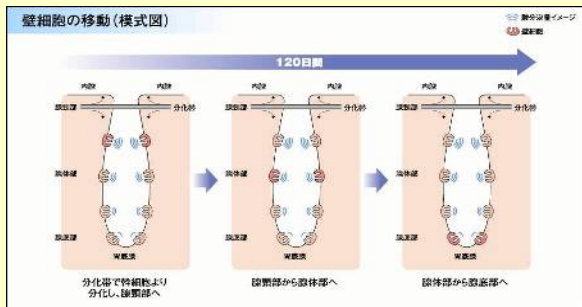
### H<sub>2</sub>受容体拮抗薬 (シメチジン・ガスターなど)

- H<sub>2</sub>受容体においてヒスタミンと拮抗することで酸分泌を抑制する
- ストガーは胃粘膜に見られるカプサイシン感受性知覚神経を介し、胃粘膜の保護や胃粘膜血流増加作用がある
- 昼間よりも夜間の方がよく効く

### プロトンポンプ阻害薬 (オメプラール・タケプロンなど)

- 酸分泌最終段階のプロトンポンプを阻害することにより酸分泌を抑制する
- 十二指腸潰瘍では6週間、胃潰瘍では8週間、逆流性食道炎で再発再熱を繰り返す場合のみ維持療法が認められています。

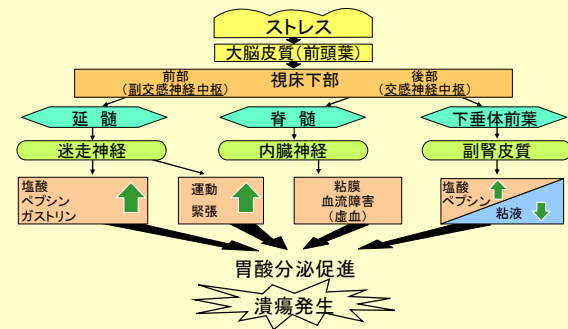
## 分布部位によって異なる壁細胞の酸分泌能



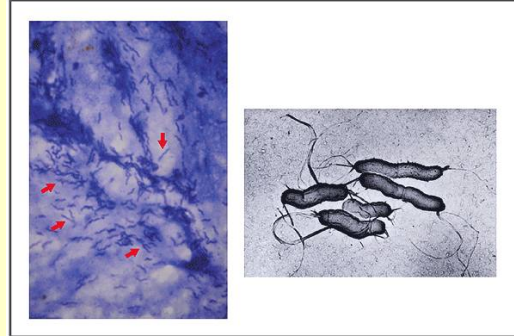
## H<sub>2</sub>受容体拮抗薬とPPIの作用発現時間の違い



## 胃の神経支配と胃酸分泌促進



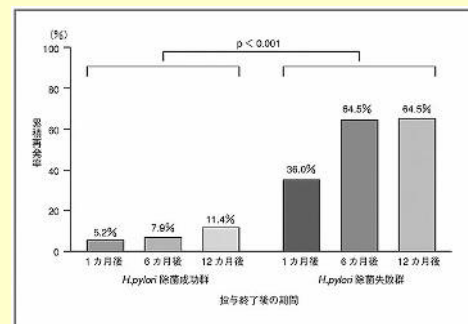
## H.pylori 菌



## H.pylori 菌について

- ・ グラム陰性桿菌でらせん菌である
- ・ 感染経路は経口感染
- ・ 強力なウレアーゼ活性を持ち、アンモニアを作ることによって胃酸を中和している
- ・ ピロリ菌に感染している人は十二指腸潰瘍や胃潰瘍に3~4倍なりやすい
- ・ 十二指腸潰瘍で9割以上、胃潰瘍では6割以上の患者がピロリ菌に感染している
- ・ 潰瘍のない人でも50歳以上では、7割以上の方がピロリ菌に感染している

## 除菌後の累積再発率



## H.pylori 除菌治療: 治療全般

- ① 胃潰瘍の再発予防にはH.pyloriの除菌治療が有効である(グレードA, レベルI)。
- ② H.pyloriの除菌治療法として、プロトンポンプ阻害薬+抗菌薬2剤による3剤療法が有用である(グレードA, レベルI)。
- ③ わが国ではプロトンポンプ阻害薬+アモキシシリン+クラリスロマイシンの1週間治療が勧められる(グレードB, レベルII)。

## 除菌治療に用いられる薬

- ① ランプラゾール30mg+CAM200mg+ AMPC750mg (ランサップ400)
- ② ランプラゾール30mg+CAM400mg+ AMPC750mg (ランサップ800)
- ③ オメプラゾール20mg+CAM400mg+ AMPC750mg

①~③を1日2回朝夕食後 7週間服用

CAM : クラリスロマイシン

AMPC : アモキシシリン

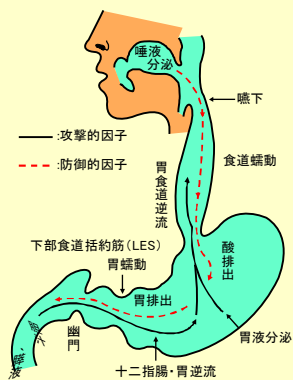
## H.pylori 除菌治療: レジメン

- ① *H.pylori*の除菌療法において3剤療法が2剤療法に比べ除菌率は有意に高率であり有効な治療法である(グレードA, レベルⅡ)。
- ② 3剤療法としては、プロトンポンプ阻害薬(PPI)、アモキシシリン(AMPC)、およびクラリスロマイシン(CAM)の組み合わせが有効である。(グレードB, レベルⅡ)
- ③ クラリスロマイシンの用量400mgと800mgの間で除菌率には差がみられない(レベルⅡ)。
- ④ PPIの種類の違いでは、オメプラゾールとランソプラゾールで除菌率に差はみられない(レベルⅡ)。

## H.pylori 除菌治療: 再発防止

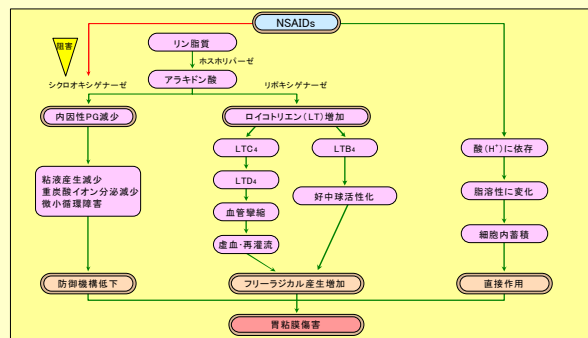
- ① 胃潰瘍の再発予防には、*H.pylori*の除菌治療が有効である(グレードA, レベルⅠ)。
- ② 除菌治療後に逆流性食道炎またはGERD症状が現れるかどうかは明らかではない。

## 逆流性食道炎発症に関する要因



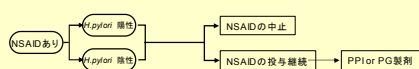
- ① LES圧の低下により胃酸が食道内に逆流
- ② ピロリ菌が産生していたアンモニアがなくなり胃内pHの低下
- ③ 胃粘膜萎縮からの回復により酸分泌が上昇

## NSAIDsによる胃粘膜傷害機序



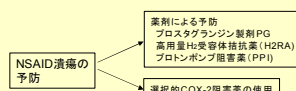
## NSAID潰瘍: 治療

- ① NSAIDは可能ならば中止し通常の潰瘍治療を行う。(グレードB, レベルⅡ)
- ② NSAIDの中止が不可能ならば、プロトンポンプ阻害薬(PPI)あるいはプロスタグランジン(PG)製剤により治療を行う。(グレードB, レベルⅡ)
- ③ NSAID継続下での再発の防止には、高用量のH<sub>2</sub>受容体拮抗薬、PG製剤あるいはPPIが有効である(グレードB, レベルⅡ)。
- ④ *H.pylori*除菌が潰瘍治癒、あるいは再発防止に有効とのエビデンスはない(グレードC, レベルⅡ)。
- ⑤ 採用されたエビデンスは欧米のものがほとんどで、日本人でのエビデンスではない。



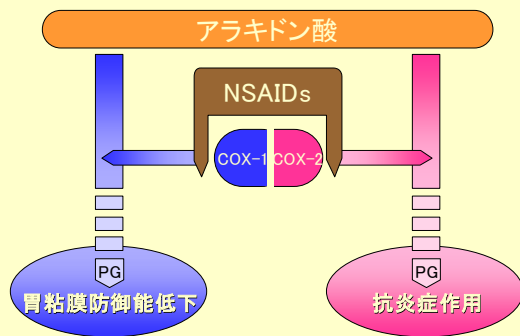
## NSAID潰瘍: 予防

- ① NSAID潰瘍の予防には有効性が示されているPG製剤、PPI、高用量のH<sub>2</sub>受容体拮抗薬が推奨される(グレードB, レベルⅡ)。
- ② 選択的COX-2阻害薬は胃潰瘍の発生頻度が従来のNSAIDに比較すると予防効果が期待される(グレードB, レベルⅡ)。
- ③ 常用量のH<sub>2</sub>受容体拮抗薬、スクラルファートがNSAIDによる胃潰瘍の発生を予防する根拠はないので、これは予防に用いるべきではない(グレードC, レベルⅡ)。
- ④ NSAIDによる胃潰瘍の発生予防における*H.pylori*除菌の有効性に関してはさらに今後の検討が必要である(グレードC, レベルⅡ)。





### NSAIDsによる胃粘膜傷害のメカニズム



### NSAIDsのCOX-1とCOX-2に対する選択性の比較

薬剤	IC <sub>50</sub> COX-1 (μM)	IC <sub>50</sub> COX-2 (μM)	Ratio IC <sub>50</sub> (COX-2/COX-1)
ピロキシカム	0.0005	0.3	600
アスピリン	1.67	278	166
インドメタシン	0.028	1.68	60
ジクロフェナク	1.57	1.1	0.7
エトドラク	34	3.4	0.1
メロキシカム	4.8	0.43	0.09
ロフェコキシブ	15	0.13	0.008
セレコキシブ	15	0.04	0.003

(Vane JR, et al.: Ann Rev Pharmacol Toxicol 38, 97-120, 1998)

### 問題

下記の患者さんより胃痛の訴えがあり、胃カメラを実施したところ胃潰瘍が見つかりました。この患者さんに薬物療法を開始する場合どの薬剤を選択しますか？

58歳女性 身長152cm 体重48kg 副作用歴なし 喫煙(-)  
 CRP: 2+ 赤血球数 $350 \times 10^4 / \mu\text{L}$  白血球数 $9,000 / \mu\text{L}$   
 血小板 $220 \times 10^3 / \mu\text{L}$  GOT: 32 GPT: 25  $\gamma$ -GPT: 10  
 t-Chl: 220mg/mL LDL: 125mg/mL TG: 120mg/mL  
 HDL: 75mg/mL クレアチニン: 0.9mg/dL HbA1c: 5.8%  
 関節リウマチで下記の薬を3年間服用中  
 プレドニン 3錠 1日3回毎食後  
 ボルタレンSR 2C 1日2回朝夕食後

- a. ガスター b. マーロックス(制酸剤) c. オメプラール(PPI)  
 d. サイトテック(PG製剤) e. アルサルミン(抗ペプシン剤)

### 問1

下記の文章で正誤の組み合わせが正しいものをa~eの中から選びなさい

- ①消化性潰瘍の発症男女比は3:1である
- ②胃の体部には酸を分泌する壁細胞とペプシノーゲンを分泌する主細胞がある
- ③胃潰瘍の自覚症状として、空腹時痛があり摂食により痛みは軽減する
- ④一般的に胃潰瘍は40~50歳代に多く、十二指腸潰瘍は20~30歳代に多く見られる
- ⑤消化性潰瘍の三大要因はH.pylori感染、喫煙、ストレスである

### 問2

下記の消化性潰瘍治療薬の説明で正誤の組み合わせが正しいものをa~eの中から選びなさい

- ①ガスターム(エカベトナトリウム): 胃壁細胞のムスカリン受容体に選択的に作用し、胃酸分泌を抑制する
- ②サイトテック(ミズプロストール): プロスタグランジンE1誘導体であり胃酸分泌抑制作用・粘膜保護作用を有する
- ③アルサルミン(スクラルファート): 潰瘍の蛋白と結合して保護層を形成する
- ④タケブロン(ランソプラゾール):  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -ATPaseのSH基と結合し、酸分泌を抑制する
- ⑤コランチル: 消化管の副交感神経末梢を遮断して、平滑筋を弛緩し鎮痙作用を示す

### 問3

下記の文章で正しい組み合わせのものをa~eの中から選びなさい

- ① $\text{H}_2$ 受容体拮抗薬は急に投与をやめるとリバウンドを生じることがある
- ②胃潰瘍の場合、PPIは8週間まで保険適応があり、さらに再発・再熱を繰り返す場合には維持療法として長期に投与できる
- ③オメプラール、パリエットは腸溶錠である
- ④NSAIDの長期服用を中止できない消化性潰瘍患者ではサイトテックを服用することがある

#### 問4

下記の消化性潰瘍治療薬を服用するとき禁忌として、正誤の組み合わせが正しいものをa～eの中からを選びなさい

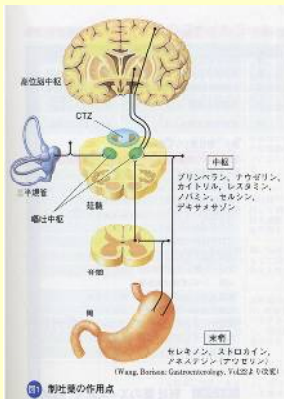
- ① サイトテック(ミソプロストール) : 妊婦または妊娠の可能性
- ② イサロン(アルジオキサ) : 透析療法を受けている患者
- ③ マーロックス : 緑内障・前立腺肥大による排尿障害
- ④ ドグマチール(スルピリド) : 褐色細胞腫の疑い
- ⑤ オメプラール(オメプラゾール) : 腎障害

#### 問5

H.pylori除菌治療で誤った文章を下記より1つ選びなさい

- a H.pylori除菌治療の副作用として、味覚異常や下痢が高い割合で見られる
- b 除菌成功後の1年後胃潰瘍再発率は約10%である
- c バリエットはH.pylori除菌治療の保険適用がない
- d 除菌後の判定は検査の偽陰性を避けるためPPIの服用を中止してから1週間以上してから行う
- e 胃潰瘍診療ガイドラインによればクラリスロマイシンの用量400mgと800mg間で除菌率に差はみられない

#### 制吐薬の作用点



#### 各受容体への作用

受容体	分布	作用
Ach受容体	消化管平滑筋	消化管運動↑
ドパミンD <sub>2</sub> 受容体	上部消化管の副交感神経節後線維	消化管運動↓
	CTZ	嘔吐誘発
5-HT <sub>3</sub> 受容体	消化管の副交感神経節後線維	消化管運動↑
	消化管の求心性迷走神経終末	嘔吐誘発
	CTZ	嘔吐誘発
5-HT <sub>4</sub> 受容体	消化管の副交感神経節後線維	消化管運動↑
オピオイド受容体	消化管壁の交感神経節後線維(高)	消化管運動↑
	消化管壁の副交感神経節後線維(低)	消化管運動↓

#### 制吐薬について

ドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗薬(プリンペラン・ナウゼリンなど)

- ・中枢作用: CTZのD<sub>2</sub>受容体を遮断して制吐
- ・末梢作用: 消化管に作用して消化管運動促進
- ・プリンペランはナウゼリンよりも中枢性の作用が強い

選択的5-HT<sub>4</sub>受容体作用薬(ガスモチン)

- ・末梢作用: 消化管の5-HT<sub>4</sub>受容体を選択的に刺激して消化管運動を高める

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬(カイトリル・セロトーンなど)

- ・CTZの5-HT<sub>3</sub>受容体と胃の求心性迷走神経終末の5-HT<sub>3</sub>受容体を遮断して制吐