

A 総論

4

消化器疾患の治療薬の概要

Point

- 消化器疾患の治療薬には、胃炎や消化性潰瘍などに用いる攻撃因子抑制薬や防御因子増強薬、炎症性腸疾患に用いるサリチル酸製剤や抗 TNF- α 抗体製剤、機能性消化管障害に用いる消化管運動機能改善薬、肝炎に用いる抗ウイルス薬、肝硬変の対症療法薬、膵炎に用いる蛋白分解酵素阻害薬、胆石に用いる催胆薬や排胆薬などがある(表1)。
- ポノプラザンは新しい作用機序をもつ PPI であり、カリウム競合型アシッドブロッカー(P-CAB)ともよばれ、胃潰瘍をはじめとしたすべての胃酸関連疾患において有効性・安全性が認められている。
- C型慢性肝炎の治療において、直接作用型抗ウイルス薬(DAA)による IFN フリー抗ウイルス治療の有効性はきわめて高く(初回投与例でのウイルス排除率:95%以上)、2019年ガイドラインにおいて、ゲノタイプを問わず初回治療・再治療とも DAA 併用による IFN フリー治療が推奨されている。

Keywords▶ プロトンポンプ阻害薬(PPI)、P-CAB、H₂受容体拮抗薬、*H. pylori*除菌、消化管運動機能改善薬、選択的ムスカリン受容体拮抗薬、サリチル酸製剤、抗 TNF- α 抗体製剤、核酸アナログ製剤、直接作用型抗ウイルス薬(DAA)

1 胃食道逆流症(⇒本章 B-1 の表1 (p.32) 参照)

● プロトンポンプ阻害薬(PPI*)

胃粘膜壁細胞に存在するプロトンポンプ(H⁺, K⁺-ATPase)を特異的に阻害し、胃酸の分泌を強力に阻害する。オメプラゾールやランソプラゾールなどの従来のPPIは、H⁺, K⁺-ATPaseに結合し酵素活性を不可逆的に阻害する。ポノプラザンは、H⁺, K⁺-ATPaseの稼働に必要なカリウムイオンを競合的に阻害することで胃酸分泌を抑制する新しい作用機序をもつため、カリウム競合型アシッドブロッカー(potassium-competitive acid blocker:P-CAB)ともよばれている。いずれも通常1日1回の内服で効果を示す。

● H₂受容体拮抗薬(H₂RA*)

胃粘膜壁細胞に存在するH₂受容体を阻害することにより、胃酸の分泌を抑制するが、PPIに比べるとその効果は弱い。シメチジンは肝薬物代謝酵素P450(CYP)の活性を低下させるため薬物相互作用に注意が必要である。ほとんどのH₂RAが腎排泄型であるが、ラフチジンは肝代謝型である。

● 消化管運動機能改善薬*

モサプリドは、胃腸管の5-HT₄受容体を刺激し、アセチルコリン遊離を増大



PPI*

proton pump inhibitor.
⇒本章「B-1 胃食道逆流症」(p.31) 参照。

H₂RA*

H₂ receptor antagonist.
⇒本章「B-1 胃食道逆流症」(p.33) 参照。

消化管運動機能改善薬*

⇒本章「B-1 胃食道逆流症」(p.33) 参照。

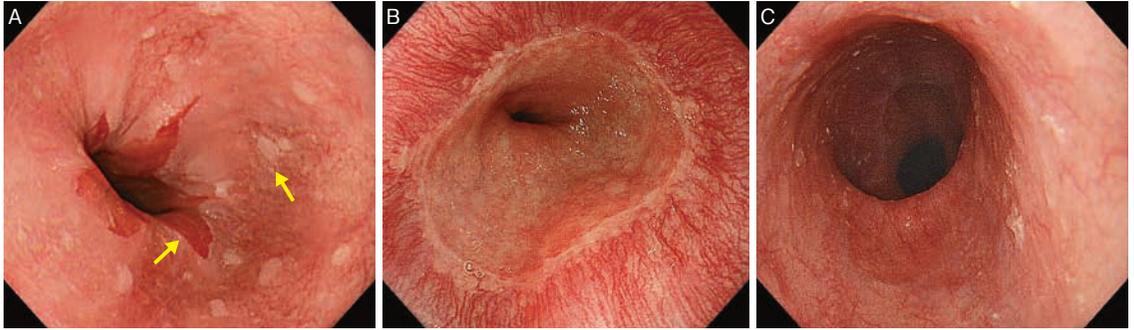


図2 逆流性食道炎の内視鏡写真

逆流性食道炎。酸の逆流による食道粘膜の白濁およびびらん(矢印)が認められる(A)。正常食道・胃接合部(B)。正常食道粘膜(C)。

(昭和大学医学部外科学講座 五藤 哲先生より提供)

5 治療方針

ガイドラインでは、「GERD患者の長期管理の主要目的は、症状のコントロールとQOL*の改善に加え、合併症の予防である」と述べられており、症状の完全消失を目指すことが重要である。

治療には、びらん性/非びらん性のいずれのGERDにおいても、強力な酸分泌抑制薬の使用が推奨されている。酸分泌抑制薬には、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬(H_2RA)およびプロトンポンプ阻害薬(PPI)があるが、PPIは H_2RA よりも高い治癒率と早期の症状寛解をもたらし、さらに費用対効果にも優れているため、GERD治療の第一選択薬とされている。

PPIによる初期治療に反応した場合でも、治療中止により容易に再発するため、とくに重症のびらん性GERDでは積極的に維持療法を行うことが推奨されている。粘膜傷害が軽度のびらん性GERDや非びらん性GERDの長期管理については、自覚症状がみられるときのみPPIによる治療を行うオンデマンド療法*が提案されている。

アルギン酸塩や制酸薬もGERDの一時的な症状改善には効果があるが、頻回の投与が必要となるため単独での使用は現実的ではない。

PPI抵抗性GERD*では、PPIの種類の変更や、消化管運動機能改善薬、漢方薬などの併用により症状改善効果が得られることがある。

薬物療法の効果が十分に得られていない患者や、長期的なPPIの維持投与を要するGERD患者に対しては、外科的治療を行うこともある。

6 治療薬(表1)

プロトンポンプ阻害薬(PPI)

胃の壁細胞に存在するプロトンポンプ(H^+ , K^+ -ATPase)を阻害し、胃酸の



QOL*

quality of life : 生活の質。

オンデマンド療法*

患者が「必要に応じて」服薬する治療法。いったん症状が消失した後、胸やけなどの症状が再発した場合に内服を再開し、症状が消失すれば服薬を終了する。

PPI抵抗性GERD*

GERDのうち、標準量のPPIを8週間内服しても食道粘膜が治癒しない場合や症状が十分改善しないもの。

Column

ヘリコバクターピロリ (*H. pylori*) 除菌療法

H. pylori は胃に生息するらせん型のグラム陰性微好気性細菌で、1983年にオーストラリアのロビン・ウォレンとバリー・マーシャルにより発見された。胃の内部は胃液に含まれる塩酸によって強酸性であるため、*H. pylori* はウレアーゼとよばれる酵素を産生し胃粘液中の尿素をアンモニアと二酸化炭素に分解し、生じたアンモニアで局所的に胃酸を中和することによって胃に生息している。*H. pylori* の感染は、胃潰瘍や十二指腸潰瘍のみならず慢性胃炎、胃癌、MALT*リンパ腫やびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫などの発生につながるほか、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP*)、小児の鉄欠乏性貧血、慢性蕁麻疹などの胃外性疾患の原因となることが明らかとなっている。

現在、*H. pylori* の存在診断の検査には100%信頼できるものはない。とくに、内視鏡で *H. pylori* 感染胃炎が疑われるときには、一つの検査が陰性であっても、もう一つほかの診断法を実施することが推奨されている。なお、「迅速ウレアーゼ試験と鏡検法」か「抗体測定、尿素呼気試験、便中抗原のうち2つ」の組み合わせがよいとされる。とくに、除菌治療後では菌数が減少して偽陰性となる可能性があり、ITP、MALTリンパ腫のように除菌治療が無効な場合に他の治療を要する疾患では、除菌の成否は治療上重要である。

日本における一次除菌治療で最も除菌の成否に影響している因子は、CAM感受性である。CAM感受性菌であれば、三剤PPI/AMPC/CAM療法の除菌率は90%以上が期待できるが、耐性菌では40%程度に低下する。CAM感受性菌に対してはCAMを用い、耐性菌にMNZを用いた場合では94.3%の除菌率が得られる。また、CAMが効かない状況でも、他のPPIより強力な胃酸分泌抑制作用を示すポノプラザンを用いると、AMPCの効果がより発揮できる環境が整うため、比較的高い除菌率が得られる。

ガイドライン³⁾では、除菌療法における薬物の選択は、薬剤感受性試験を行い、最も高い除菌率が期待される組み合わせにすることを推奨している。



MALT*

mucosa associated lymphoid tissue.

ITP*

idiopathic thrombocytopenic purpura.

セチルコリンの放出を抑制し胃酸の分泌を抑制する。

防御因子増強薬

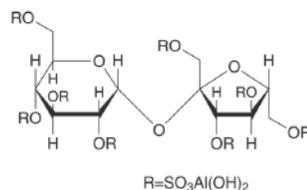
スクラルファートは、潰瘍底のタンパク質成分と強力に結合し、潰瘍部位を覆い保護する。アルミニウムを含有するため、透析療法を受けている患者ではアルミニウム脳症発症のおそれがあることから禁忌である。ミソプロストールはプロスタグランジン E₁ の誘導体であり、胃粘膜を保護する働きがある。

(永田将司, 岩井信市)

●引用文献

1) 厚生労働省, 平成29年患者調査(傷病分類編). 2017. <https://www.mhlw.go.jp/>

◆スクラルファート



◆ミソプロストール

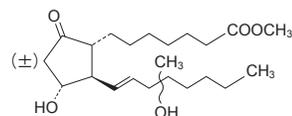


表1 クローン病の重症度分類

	CDAI	合併症	炎症 (CRP 値)	治療反応
軽症	150-220	なし	わずかな上昇	
中等症	220-450	明らかな腸閉塞などなし	明らかな上昇	軽症治療に反応しない
重症	450<	腸閉塞、膿瘍など	高度上昇	治療反応不良

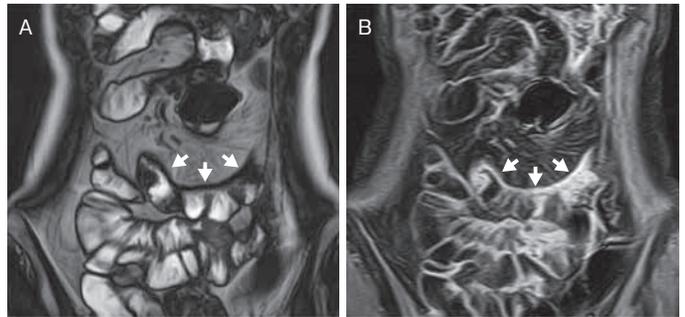
(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班). 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 平成 30 年度改訂版. 平成 30 年度分担研究報告書; 2019. p.27¹⁾より)

CDAI: Crohn's disease activity index. 過去 1 週間の下痢の回数や腹痛の程度, 合併症の有無などをスコア化したもので, とくに臨床試験において使用される指標である.

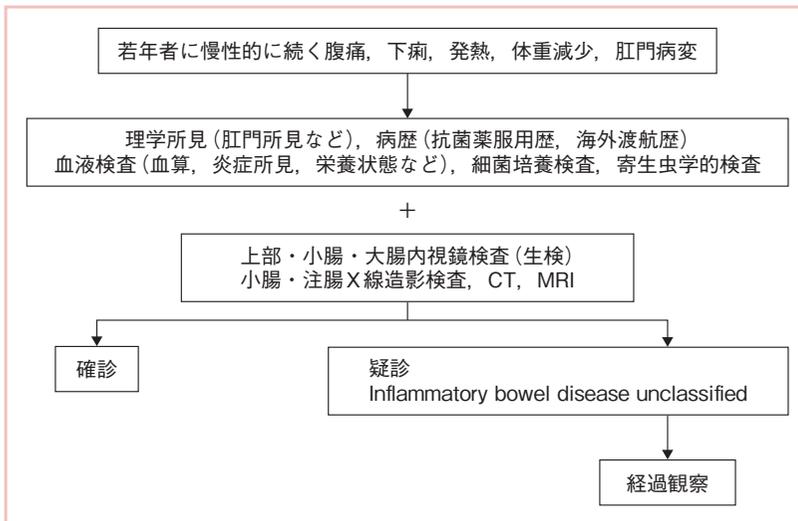
CRP: C reactive protein (C 反応性タンパク質).

**図1** クローン病の大腸内視鏡所見

縦走潰瘍 (←) とその辺縁に数石像 (⇔) を認める。

**図2** クローン病の MRE (MR エンテログラフィー) 所見

縦走潰瘍: 弧状変形を伴い, 腸間膜の脈管は増強され comb sign を呈している (A). 造影では縦走潰瘍部が増強されている (B).

**図3** 診断フローチャート

(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班). 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 平成 30 年度改訂版. 平成 30 年度分担研究報告書; 2019. p.26¹⁾より)

診断は, ①病歴・理学所見, ②血液検査, ③内視鏡検査 (図1), ④病理組織検査, ⑤CT・MRI 検査 (図2) などにより行われる (図3)¹⁾.

表1 感染性角膜炎・結膜炎の分類

疾患	病原体	特記事項
感染性角膜炎	細菌性角膜炎	
	真菌性角膜炎	
	ウイルス性角膜炎	角膜ヘルペスなど
	寄生虫による角膜炎	アカントアメーバ角膜炎
感染性結膜炎	細菌性結膜炎	
	クラミジア結膜炎	生物学的にはクラミジアは細菌と定義される
	ウイルス性結膜炎	流行性角結膜炎など

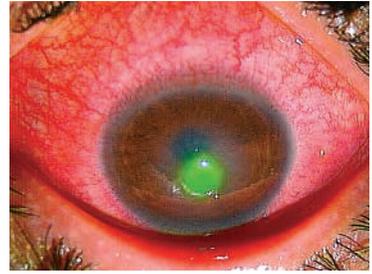


図1 結膜・毛様充血を伴う細菌性角膜炎

ylococcus), 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) であり, そのほかにモラクセラ, セラチア, レンサ球菌などがあげられる. 細菌が角膜内に侵入し増殖することによって好中球を主体とする炎症細胞浸潤が生じ, 角膜に化膿性病変をきたす. さらに周囲の結膜や前房にも二次的に炎症反応(結膜・毛様充血, 結膜浮腫)などを生じる(図1). 透明な組織である角膜の混濁による視力低下のほか, 羞明, 流涙, 眼痛, 異物感あるいは結膜充血などの症状がみられる.

真菌性角膜炎

起炎菌としてはフザリウム (*Fusarium*) 属, アスペルギルス (*Aspergillus*) 属, ペニシリウム (*Penicillium*) 属, アルテルナリア (*Alternaria*) 属などの糸状菌の頻度が比較的高い. また, 副腎皮質ステロイドの長期点眼に伴う日和見感染の場合もある. そのほか感染性角膜炎との鑑別や起炎菌の同定が困難なこともあり, しばしば難治性となり角膜に強い瘢痕を残す. 細菌感染と同様に視力低下のほか, 羞明, 流涙, 眼痛, 異物感あるいは結膜充血などの症状がみられる. 本来比較的可成りまれな疾患であるが, 近年では, コンタクトレンズの不適切使用により, カンジダ (*Candida*) 属による角膜炎が散見される.

ウイルス性角膜炎

代表的な疾患として, 単純ヘルペスウイルスの角膜感染による単純ヘルペス角膜炎があげられる. 単純ヘルペスウイルスは, 大半の人が1~3歳で初感染するが, ほとんどの場合が不顕性感染*である. ウイルスは三叉神経節などに潜伏感染しているが, 再活性化により, 神経節から下行性に角膜に到達し, 感染を起こすことにより発症する. 角膜上皮に特徴的な樹枝状の角膜炎を起こす. 角膜知覚の低下は, 本症の特徴の一つである.



不顕性感染*

感染が成立しているながら臨床的に確認しうる症状を示さない感染様式.

寄生虫による角膜炎

原生動物の一種であるアカントアメーバが角膜に寄生して起こる. 本来, 外傷

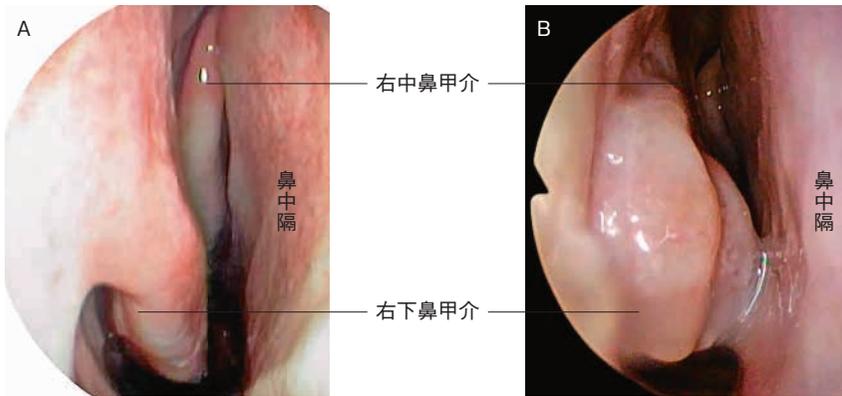


図2 正常 (A) とアレルギー性鼻炎 (B) の下鼻甲介
アレルギー性鼻炎により下鼻甲介が蒼白・腫脹している。水溶性の鼻汁がみられる (B)。

表2 重症度に応じた通年性アレルギー性鼻炎に対する治療法の選択

重症度	軽症	中等症		重症	
病型		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主体とする完全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主体とする完全型
治療	①第二世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③Th2 サイトカイン阻害薬 ④鼻噴霧用ステロイド薬 ①-④のいずれか1つ	①第二世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬 ①, ②, ③のいずれか1つ 必要に応じて①または②に③を併用する	①抗LTs薬 ②抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ③Th2 サイトカイン阻害薬 ④第二世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤 ⑤鼻噴霧用ステロイド薬 ①, ②, ③, ④, ⑤のいずれか1つ 必要に応じて①, ②, ③に⑤を併用する	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第二世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 もしくは 第二世代抗ヒスタミン薬・血管収縮薬配合剤 必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の1-2週間に限って用いる
アレルギー免疫療法					
抗原除去・回避					
鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術					

症状が改善してもすぐには投薬を中止せず、数か月の安定を確かめて、ステップダウンしていく。

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬。抗LTs薬：抗ロイコトリエン薬。抗PGD₂・TXA₂薬：抗プロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂薬。

(鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会。鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症。2016年版(改訂第8版)。ライフサイエンス；2016。p.67¹⁾より)

6 治療薬 (表4)

●クロモグリク酸, トラニラスト, ペミロラスト

いずれも肥満細胞からのヒスタミンやロイコトリエンなどの化学伝達物質遊離抑制作用を有する。クロモグリク酸は局所(点鼻)用, ほかは経口用である。これらの薬物に共通した特徴は, 効果がマイルドなため作用発現には時間を要することである。しかし, 連用により改善率は上昇し, 眠気などの副作用を生じることはない。



図1 乳児期の症状



図2 幼小児期の症状

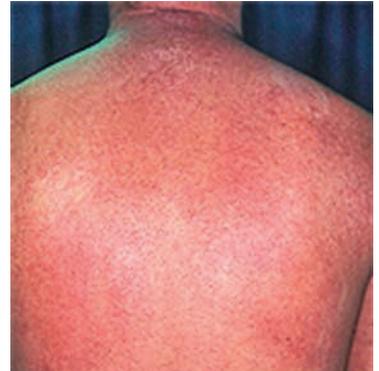


図3 思春期・成人期の症状

表1 アトピー性皮膚炎の診断基準

1. 掻痒
 2. 特徴的皮疹*と分布
 - ①皮疹は湿疹病変
 - ・急性病変：紅斑，湿潤性紅斑，丘疹，漿液性丘疹，鱗屑，痂皮
 - ・慢性病変：浸潤性紅斑・苔癬化病変，痒疹，鱗屑，痂皮
 - ②分布
 - ・左右対側性
- 好発部位：前額，眼囲，口囲・口唇，耳介周囲，頸部，四肢関節部，体幹
- ・参考となる年齢による特徴
- 乳児期：頭，顔にはじまりしばしば体幹，四肢に下降
 幼小児期：頸部，四肢関節部の病変
 思春期・成人期：上半身（頭，頸，胸，背）に皮疹が強い傾向
3. 慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する）
 - ：乳児では2ヶ月以上，その他では6ヶ月以上を慢性とする

（日本皮膚科学会，日本アレルギー学会 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会．アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018．日皮会誌 2018；128（12）：2438¹⁾より抜粋）

一口メモ 皮疹*の特徴

紅斑：皮膚表面が平坦で赤い色調変化がみられる皮疹。
 湿潤性紅斑：滲出液を認めるジクジクした紅斑。
 丘疹：通常1 cm以下の限局性隆起で充実性の皮疹。
 漿液性丘疹：隆起の頂点に漿液がみられる丘疹。
 鱗屑：角質層が厚くなり，小さい板状に細かく剥離または剥離しかけているもの。
 痂皮：血液成分や膿などが乾燥して固着したもの。
 苔癬化病変：皮膚が肥厚した状態。
 痒疹：掻痒感を伴う丘疹や結節。

療に用いたステロイドの有害事象，ステロイド離脱に伴う皮膚炎に合併したものがある。

6 治療方針

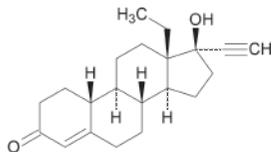
スキンケア，悪化因子の除去，薬物療法が治療戦略の三本柱である。アトピー性皮膚炎治療アルゴリズムを図4に記す¹⁾。

治療目標は，①症状がない，あるいはあっても軽微であり，日常生活に支障がなく，薬物療法もあまり必要としない，②軽微ないし軽度の症状は持続するものの，急性に悪化することはまれで悪化しても遷延することがない，ことである。そのために，悪化因子の検索，生活指導，薬物療法を行う。重症例には，紫外線療法や心身医学的療法の併用も考慮する。

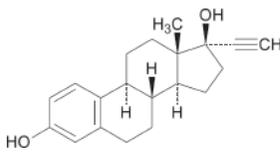
表2 子宮内膜症治療薬（内分泌療法）

分類	一般名（商品名）	用法・用量，特徴・注意事項	
エストロゲン・プロゲステロン配合薬	ノルゲストレル・エチニルエストラジオール（プラノバル® 配合錠）	1日1錠を月経周期第5日より約3週間連続投与する	
低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬（LEP）	ノルエチステロン・エチニルエストラジオール（ルナベル® 配合錠LD/ULD）	1日1錠を毎日一定の時刻に21日間経口投与し，その後7日間休薬．以上28日間を投与1周期とし，出血の有無にかかわらず29日目から次の周期として以後同様に繰り返す．初回は原則として月経第1～5日目に服用を開始する	
	ドロスピレノン・エチニルエストラジオール（ヤーズフレックス® 配合錠）	1日1錠を経口投与する．24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与．25日目以降に3日間連続で出血が認められた場合，または連続投与が120日に達した場合，4日間休薬．休薬後は出血が終わっているか続けているかにかかわらず，連続投与を開始する．以後同様に連続投与と休薬を繰り返す	
プロゲステロン（黄体ホルモン）	ジェノゲスト（ディナゲスト錠1mg/OD錠1mg）	1回1mgを1日2回，月経周期2～5日目より経口投与する 長期使用可能なプロゲステロン	
GnRH アゴニスト	ブセレリン酢酸塩（スプレキュア® 点鼻液0.15%，スプレキュア®MP皮下注射1.8）	点鼻：1回あたり左右鼻腔内に各1噴霧（300μg）ずつを1日3回，月経周期1～2日目より投与する 皮下注：4週に1回1.8mgを投与する．初回投与は月経周期1～5日目に行う	GnRH 誘導体制剤長期投与によりエストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるため，GnRH 誘導体制剤の6か月を超える継続投与は原則として行わない
	ナファレリン酢酸塩水和物（ナサニール® 点鼻液0.2%）	1回あたり片側の鼻腔内に1噴霧（200μg）を1日2回，月経周期1～2日目より投与する	
	ゴセレリン酢酸塩（ゾラデックス®1.8mgデポ）	1回1.8mgを前腹部に4週（28日）ごとに1回皮下投与する．初回投与は必ず月経中に行う	
	リュープロレリン酢酸塩（リュープリン® 注射用1.88mg/3.75mg）	4週に1回3.75mgを皮下に投与する．ただし体重が50kg未満の患者では1.88mgを投与することができる．初回投与は月経周期1～5日目に行う	
その他のホルモン薬	ダナゾール（ボンゾール® 錠100mg/200mg）	1回100～200mgを1日2回，月経周期第2～5日目より約4か月間連続経口投与．女性胎児の男性化を起こすことがある	

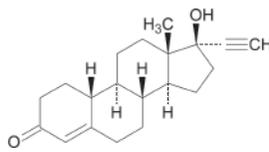
◆ノルゲストレル



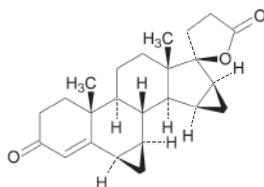
◆エチニルエストラジオール



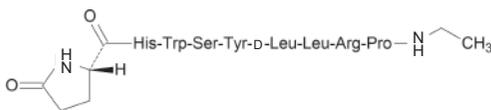
◆ノルエチステロン



◆ドロスピレノン



◆リュープロレリン



◆ダナゾール

