

胃炎・消化性潰瘍：胃炎・消化性潰瘍治療薬

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-09-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 磯部, 伸介, 安田, 日出夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004181

15. 胃炎・消化性潰瘍

胃炎・消化性潰瘍治療薬

Gastritis, Peptic ulcer : treatment and prevention

磯部 伸介* 安田 日出夫*

Keyword *H. pylori*, プロトンポンプ阻害薬, カリウムイオン競合型アシッドブロッカー

はじめに

一般健常人と比べて腎機能低下を認める慢性腎臓病 (CKD) 患者や腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) 施行中の患者では消化器症状の頻度が高いことが知られている。日常診療においても、食不振や心窩部痛などの消化器症状、腎性貧血の診断における消化性潰瘍・腫瘍の鑑別など、腎疾患をみる医療者において胃炎、消化性潰瘍は遭遇する頻度が高い疾患群である。高尿素窒素血症や消化管運動性の低下、消化管へのアミロイド沈着など、CKD そのものが消化性潰瘍のリスクとなることもある。また、CKD 患者では併存疾患治療のため低用量アスピリンや NSAIDs が使用される症例も多く、薬剤性潰瘍の併発も危惧される。介入可能な病態として *H. pylori* (ヘリコバクター・ピロリ) 感染症は重要であるが、RRT 施行中患者では自然除菌が生じること、適切な除菌方法が定まっていないこと、わが国では近年クラリスロマイシン (CAM) 耐性菌が増加してきているなどの問題点も指摘されている。

I. 腎疾患患者における消化性潰瘍

CKD 患者では一般健常人と比較して消化性潰瘍の有病率が高いことが報告されている。台湾の地域住民を対象とした観察研究では、保存期 CKD 患者、RRT を要する患者は非 CKD 患者と比較して消化性潰瘍発症のオッズ比はそれぞれ 3.8 倍、9.74 倍と高く、特に RRT を開始した最初の 3 カ月以内での消化性潰瘍発症は 13.4 倍と高率で

あった¹⁾。CKD 患者は心血管疾患や整形外科疾患の合併率が高く、併存疾患加療のため低用量アスピリンや NSAIDs の併用が多いなど交絡因子の影響も考えられる。しかし、低用量アスピリンを含む NSAIDs 使用患者を除外して *H. pylori* 除菌後の消化性潰瘍発症率を検討した報告においても、CKD 患者では非 CKD 患者より消化性潰瘍再発率が高いことが示されている²⁾。これらは、CKD そのものが非 *H. pylori*・非 NSAIDs 潰瘍のリスク因子となっていることを示唆する報告である。

一方、腎機能低下のない腎炎患者では消化性潰瘍の頻度が増加することはない。これらの患者に対してステロイド加療を行う際、消化性潰瘍予防として PPI 投与が行われることが散見される。しかし、ステロイド投与も消化性潰瘍を増加させないことが知られており、このような患者に対する PPI 投与で消化性潰瘍を予防できる根拠は乏しい。PPI 投与の必要性を評価できない急性期での治療には賛否あるが、後述のように慢性期に漫然と PPI の投与を行わないように努めなければならない。一方、ステロイドに NSAIDs を併用すると、NSAIDs 単独よりも消化性潰瘍発症が増加することが報告されており注意が必要である。

II. 制酸薬の功罪

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) は逆流性食道炎や消化性潰瘍の治療薬として有効であり、腎機能による容量調整が必要ないことから CKD 患者でも広く使用されている。副作用が少なく比較的安全に使用できる薬剤であるが、少なからず副作用が

存在することも忘れてはならない。薬剤性急性間質性腎炎の原因薬剤に関する報告において、PPIは65歳以上の高齢者では抗菌薬に次ぐ2位、65歳未満の患者でも抗菌薬、NSAIDsに次ぐ3位の頻度を占めていた³⁾。また、米国退役軍人を対象に行われた観察研究において、ヒスタミンH2受容体拮抗薬(histamine H2-receptor antagonist: H2B)を使用している患者と比較してPPIを使用している患者ではCKD発症リスクは5年間で1.26倍(95%CI 1.20-1.33)であった⁴⁾。この報告ではPPIの投与期間が30日を超えるとCKD発症リスクが有意に増加することが示されており、少なくとも根拠のはっきりしないPPI投与を漫然と継続することは改め、必要性を定期的に見直すことが肝要と考えられる。日本消化器病学会の「消化性潰瘍診療ガイドライン2020」で明記されているPPIの適応は、低用量アスピリン使用時の薬剤性潰瘍予防、消化性潰瘍発症患者で*H. pylori*陰性症例に使用される。*H. pylori*陽性患者は除菌療法が推奨されており、*H. pylori*陽性だが除菌適応のない症例ではPPIによる加療が推奨されている。NSAIDs潰瘍に関しては、NSAIDs中止が原則である。PPI使用によりNSAIDs潰瘍発症を低減できることが報告されているが保険適用外であることを留意する。

H2Bに関しても、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」において、特に慎重な投与を要する薬物リストに挙げられており、適応を慎重に考慮する必要がある。H2Bの副作用として認知機能低下やせん妄の危険性を増加させる危険性があることから、高齢CKD患者では可能な限り使用を控えることが勧められている。使用する必要性がある場合は腎機能に応じた容量調整や、効果および継続するかの評価、非薬物療法や代替薬の検討などを行う必要がある。

Ⅲ. 腎疾患患者における *H. pylori* 感染症と除菌療法

CKD患者で消化性潰瘍の有病率が高いが、RRTを要するCKD患者では健常者と比較して*H. pylori*感染率は低下することが知られている⁵⁾。

わが国の血液透析患者を対象に行われた*H. pylori*感染率に関する検討では、透析開始1年未満の23.8%から維持透析年数が増加するにつれて漸減し、透析歴10年以上の患者では陽性率は7.8%まで低下する⁶⁾。透析患者で自然除菌が生じる理由として、慢性炎症による胃粘膜萎縮による胃内PH上昇、高窒素血症が*H. pylori*の増殖を阻害すること、併存疾患への抗菌薬使用により除菌が生じることなどが推察されている。*H. pylori*感染症と消化性潰瘍の関係は健常者では明らかだが、RRTを要するCKD患者ではその関係性は弱くなる。しかし、CKD患者での消化性潰瘍の有病率は高く、介入可能な病態として*H. pylori*除菌を考慮する必要がある。

わが国の標準的な*H. pylori*除菌療法として、一次除菌はPPI、アモキシシリン(AMPC)、クラリスロマイシン(CAM)による1週間の併用療法が、二次除菌ではCAMに変えてメトロニダゾール(MNZ)を併用する治療が行われている(表)^{1,2)}。これらの治療により80~90%程度の除菌が期待できるが、わが国では近年CAM耐性株が30%前後まで増加してきており、CAM耐性株のみの治療成績は50%程度まで低下する。このような症例に対し、PPIの代わりにカリウムイオン競合型アシッドブロッカー(potassium-competitive acid blocker: P-CAB)を用いると、除菌率80%程度の治療効果が得られる。*H. pylori*の薬剤耐性検査は一般臨床で行われている検査ではないため、はじめからP-CABを用いたレジメンで治療を行うことを考慮してもよいと考える。一方、CKD患者やRRT施行中の患者における最適な治療レジメンは明らかにされていない。日本ヘリコバクター学会による「*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版」では腎機能に応じて各薬剤の減量が勧められている。Saharaらが行った維持血液透析患者における*H. pylori*除菌法の検討では、AMPC低用量(500 mg 2×)は標準量(1,500 mg 2×)と比較して、除菌率に差がなく副作用は有意に少なく、安全性に優れた治療法であることが報告されている⁷⁾。これらを参考にCKD患者における*H. pylori*除菌療法のレジメンをまとめる(表)^{1,2)}。

表 腎機能に基づく *H. Pylori* 除菌方法

	PPI, P-CAB	AMPC	CAM ¹⁾ または MNZ ²⁾	
eGFR>50	標準量	1,500 mg2X	400-800 mg2X ¹⁾	500 mg2X ²⁾
eGFR 50~10	標準量	250 mg1X-500 mg2X	200 mg1X ¹⁾	250 mg1X ²⁾
CKD 5D	標準量	250 mg1X-500 mg2X	200 mg1X-400 mg2X ¹⁾	250 mg1X ²⁾

PPI：ランソプラゾール (30) 2C2X, オメプラゾール (20) 2T2X, ラベプラゾール (10) 2T2X, エソメプラゾール (20) 2T2X

P-CAB：ボノプラザン (20) 2T2X

AMPC：アモキシシリン, CAM：クラリスロマイシン, MNZ：メトロニタゾール

(Ling CC, et al : Peptic ulcer disease risk in chronic kidney disease : ten-year incidence, ulcer location, and ulcerogenic effect of medications. PLoS One 9 : e87952, 2014¹⁾および Tseng GY, Lin HJ, Fang CT, et al : Recurrence of peptic ulcer in uraemic and nonuraemic patients after Helicobacter pylori eradication : a 2-year study. Aliment Pharmacol Ther 26 : 925-933, 2007²⁾より作成)

また腎機能以外の注意点として、CAMはCYP3A4阻害作用があるため、併用薬の薬物動態を考慮する必要がある。特に、ネフローゼ症候群や腎移植後の維持免疫抑制薬としてキードラッグとなるカルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitor : CNI) やアゾール系抗真菌薬、抗てんかん薬や新規経口抗凝固薬などの濃度に影響を与える (詳細はCAM添付文書を参照)。このため、キードラッグの濃度が不安定になることが問題となる併存疾患急性期治療中は除菌療法の延期を考慮するか、除菌が必要な場合は影響が予想される薬剤の副作用モニタリングや血中濃度測定を行うなど慎重な対応が望まれる。

おわりに

さまざまな消化器症状の訴えはCKD患者の日常診療において、頻繁に対応を迫られる症状である。消化器専門医へ対診を依頼するほどではない症状の場合、漫然と制酸薬の投与で経過をみる事が行われてはいないだろうか。また、ステロイド投与に伴う予防的なPPI投与など根拠の乏しい治療を行ってはいないだろうか。治療可能な病態としてCKD患者における*H. pylori*除菌療法について概説した。同治療においては、腎代替療法や

CNI使用時には注意が必要である。本稿が今後の治療の一助になれば幸いである。

文献

- 1) Ling CC, Muo CH, Wang IK, et al : Peptic ulcer disease risk in chronic kidney disease : ten-year incidence, ulcer location, and ulcerogenic effect of medications. PLoS One 9 : e87952, 2014
- 2) Tseng GY, Lin HJ, Fang CT, et al : Recurrence of peptic ulcer in uraemic and nonuraemic patients after Helicobacter pylori eradication : a 2-year study. Aliment Pharmacol Ther 26 : 925-933, 2007
- 3) Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al : Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. Kidney Int 87 : 458-464, 2015
- 4) Xie Y, Bowe B, Li T, et al : Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. Kidney Int 91 : 1482-1494, 2017
- 5) Sugimoto M, Yamaoka Y : Review of Helicobacter pylori infection and chronic renal failure. Ther Apher Dial 15 : 1-9, 2011
- 6) Sugimoto M, Shahara S, Ichikawa H, et al : Natural course of Helicobacter pylori infection in Japanese hemodialysis patients. Digestion 95 : 302-309, 2017
- 7) Sahara S, Sugimoto M, Ichikawa H, et al : Efficacy of reduced dosage of amoxicillin in an eradication therapy for Helicobacter pylori infection in patients on hemodialysis : A randomized controlled trial. Digestion 97 : 163-169, 2018

* * *