



< 最近の話題 >

侮れない、薬剤による腸内環境変化

2022年7月、東京医科大学消化器内視鏡学分野准教授の永田尚義氏らのグループが、薬剤が腸内細菌叢に与える影響（属、種、遺伝子レベルでの菌叢の変化）について、Gastroenterology 誌オンライン版に報告し、関心を集めています。調査では、日本人約4200人における750種類以上の薬剤投与歴を網羅的に解析し、以下のようなことが分かったということです。

- ・腸内細菌叢への影響について、食習慣、生活習慣、運動習慣よりも薬剤が3倍以上強い
- ・消化器疾患薬、糖尿病薬、抗菌薬の順に影響が強い
- ・消化器系疾患薬の中では、プロトンポンプ阻害薬（PPI）、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（P-CAB）などの胃酸分抑制薬、浸透圧性下剤、アミノ酸製剤、胆汁酸促進薬の影響が強く、糖尿病薬の中ではαグルコシダーゼ阻害薬（α-GI）が最も強く影響する
- ・使用薬剤数が増加するにつれ、院内感染症を引き起こす多剤耐性病原菌と知られる菌種群が腸内に増加し、免疫の恒常性の保持に働く短鎖脂肪酸を産生する菌が減少する

調査では薬剤の投与期間と腸内細菌叢への影響度は比例することが分かり、軽度の胸やけ症状や心窩部痛症状で長期間投与されることが少ないPPIが消化器系疾患薬の中でも最も影響の大きかったようです。

消化器疾患薬に次いで2番目に影響力が強いのは、糖尿病用薬のα-GIであり、通常よりもかなり多くの糖が腸内に流れるため、腸内細菌側からすると糖代謝への負荷が大きくなります。

<調査結果を薬剤師の業務や指導に生かせること>

今回の調査では、過剰な薬剤投与で変化してしまった腸内細菌叢は、薬剤を中止、減薬することで服用前のバランスに戻せることが示唆されており、これは、不必要な薬剤は腸内環境を考えても減らした方がよい、ということ強く勧める根拠となります。

下腹部がガスで張る、下痢、便秘といった腸管症状には、腸内細菌が関与していることが十分にあり得るため、腸管症状の副作用が出ていて、腸内細菌への影響が強い薬剤を長期間服用している患者では、医師と相談しながら変更・減薬を提案することも必要になると思われます。中でも、PPIの長期的な使用については「本当に必要なのか」を意識してみるのが肝要であると思われます。

< お役立ち情報 >

胃液分泌抑制薬の作用機序の違い

上記の記事で、胃酸分泌抑制薬を話題としましたので、胃酸分泌抑制薬について整理したいと思います。

胃酸分泌抑制薬の作用機序について右図に示しました。

ヒスタミン、アセチルコリン、ガストリンが胃壁細胞の受容体に結合することで胃酸が分泌されます。この反応の最終過程では、プロトンポンプという酵素（ H^+ 、 K^+ -ATPase）が関与し、胃壁細胞内から分泌細管腔に H^+ が放出され、それと同時に K^+ が取り込まれます。分泌細管腔に放出された H^+ は Cl^- と結合し、 HCl （＝胃酸）となって分泌されます。

効果発現の速さ： H_2 ブロッカー > タケキャブ(P-CAB) > PPI
 効果の強さ：タケキャブ(P-CAB) ≧ PPI > H_2 ブロッカー

【 H_2 ブロッカーの作用機序と特徴】

<作用機序>胃壁細胞の H_2 受容体を遮断して、胃酸分泌を抑制
 <特徴>

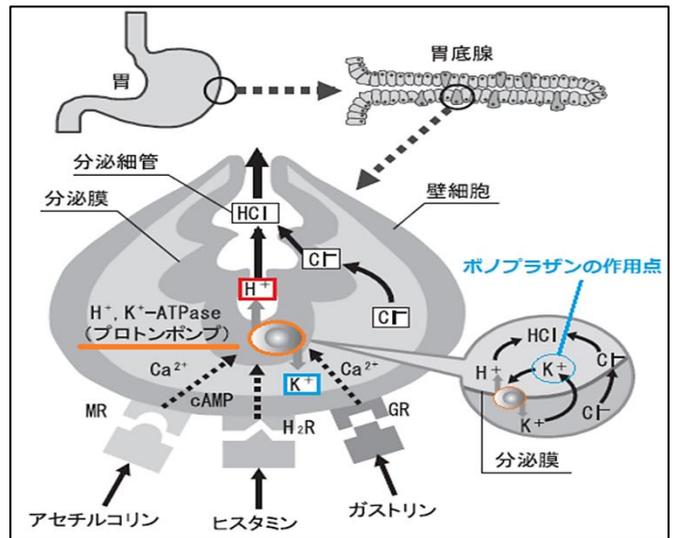
- ① 効果発現は早いですが、胃酸分泌抑制はPPIほど強力くない。
- ② 通常1日2回服用する。
- ③ タケキャブ®やPPIと異なり、腎機能の低下患者には注意。
- ④ ピロリ菌感染の有無によって、効果に差が出る。
- ⑤ 適応外処方されることある
(NSAIDs 潰瘍の発症予防や誤嚥性肺炎の予防)

【PPIの作用機序と特徴】

<作用機序>吸収されたPPIは、胃壁細胞の分泌細管腔に分泌される。分泌細管腔は酸性領域で、この酸によりPPIは活性体（スルフェンアミド体）に変換される。活性体となったPPIはプロトンポンプのSH基と結合し、S-S結合を形成することで酵素活性を阻害し、 H_2 ブロッカーよりも強力に胃酸分泌を抑制する。

<特徴>

- ① 十分な効果発現には数日かかるが、分泌抑制作用は強い。
- ② 通常1日1回の服用



【画像はネキシウム IF より引用、編集】

- ③ 主にCYP2C19で代謝。代謝酵素の影響を受ける薬剤がある。
- ④ ネキシウム®は1歳以上の幼児・小児にも使用可能。

【P-CAB（ポノプラザン®/タケキャブ®）の作用機序と特徴】

<作用機序>ポノプラザンはP-CABに分類され、PPIと同じくプロトンポンプを阻害するが、作用点異なる。

ポノプラザンは、 K^+ に競合的な様式で H^+ 、 K^+ -ATPaseを阻害。その結果、胃壁細胞内から分泌細管腔への H^+ の分泌が阻害され、胃酸分泌が抑制される。

<特徴>

- ① 効果発現は3時間ほどと早く、胃酸分泌抑制効果は強力。
- ② 主にCYP3A4で代謝。
- ③ 20mgを服用すると投与初日から、夜間の胃酸分泌抑制効果が得られる（インタビューフォーム参照）。
- ④ 逆流性食道炎の治療期間はPPIの半分の4週間。
- ④ ピロリ菌の除菌効果が高い。