

プロトンポンプ阻害剤（PPIs）による腸炎（下痢）に注意

薬剤科 医薬品情報管理室

1. はじめに

米国FDAは、2012年2月8日、PPIsがディフィシル菌（Clostridium difficile）関連の下痢症（Clostridium difficile-associated diarrhea:CDAD）のリスク上昇に関わっている可能性があるとして注意喚起しました。

PPIsによる薬剤性腸炎については民医連副作用モニター情報（321）や厚生労働省の「重篤副作用疾患別対応マニュアルー重度の下痢」（平成22年3月）において、「プロトンポンプインヒビター（PPI）など一部の薬剤では、顕微鏡的腸炎（collagenous colitisなど）を介しての下痢がおこりうる」と警告されています。

PPIsは再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法や、タケプロンの場合NSAIDsや低用量アスピリンとの併用で胃潰瘍の予防に長期にわたって使用されることが多い薬剤です。

PPIsによる2つの薬剤性腸炎について紹介します。

2. collagenous colitis(CC)

タケプロンOD錠（ランソプラゾール）による腸炎（下痢）民医連副作用モニター情報（321）

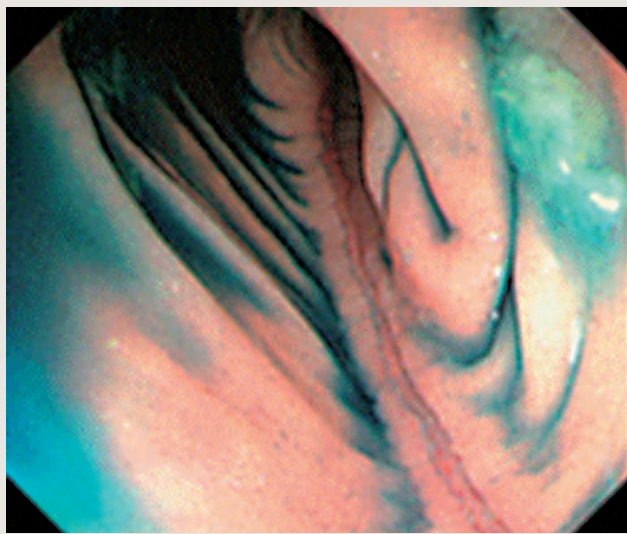
今回の副作用モニター報告で、プロトンポンプ阻害薬（PPI）のタケプロンOD錠による腸炎が報告されました。

症 例（参考図1とは別の症例です）

80代後半女性、逆流性食道炎。併用薬：アムロジピン、リーゼ、プロプレス、パファリン、ポラキス、プレシン（ジクロフェナクナトリウム）、ムコスタ、ベネット。以前より便秘と下痢を繰り返していた。食道違和感があり、タケプロンOD錠30mg開始。1カ月半後も便秘と下痢を繰り返すため、コロネル、ピオフェルミン錠処方されたが、下痢が続くようになった。2カ月半後、1日に7～8回もトイレに行く状態のため、リン酸ジヒドロコデイン散3g（分3）を定期処方に追加。それでも下痢が続くため、タケプロンOD錠の副作用を疑い中止。3カ月後、大腸内視鏡検査と生検を行い、病理検査でコラーゲンバンドが確認されたため、タケプロンOD錠による薬剤性腸炎と診断した。3カ月半後、プレドニン錠15mg開始。タケプロンOD錠の代わりにオメプラール錠20mgを処方したが、服用2～3日で下痢が起きた。逆流症状（口の苦味、胸焼け）があるためラデン錠150mg2錠（分2）へ変更。その後、下痢は改善し、プレドニン錠は漸減している。

薬剤性腸炎の1つにcollagenous colitis(CC)があります。慢性的な水様性下痢を主症状とし、内視鏡検査では肉眼的に大腸粘膜の異常は見られないが、病理組織学的には大腸粘膜下に特徴的なコラーゲンバンドの肥厚を認めます。発症の原因は、いまだ解明されておらず不明です。しかし、薬剤の関与が報告されており、非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAIDs）、PPI、H2ブロッカー、カルバマゼピン、利尿剤などがあげられています。下痢症状が続く患者がいた場合、薬剤性腸炎も疑ってみる必要があります。

ランソプラゾールによるCCは、薬剤開始1～2カ月後に発現すると言われています。病理学的に異常所見を認める大腸炎の報告があったため、2007年2月、タケプロンOD錠・タケプロンカプセルなどでは添付文書に追記されました*注1）。



参考図1：collagenous colitisの大腸内視鏡所見（色素散布像）
下行結腸に縦走潰瘍*注2）を認める。
<http://www.pariet.jp/alimentary/vol56/no576/sp10-01.html>

*注1）下痢が続く場合、collagenous colitis等が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。腸管粘膜に縦走潰瘍*注2）、びらん、易出血等の異常を認めることがあるので下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。（タケプロンカプセル添付文書より）

*注2）縦走潰瘍：Crohn病の時にみられる腸管の潰瘍で、腸間膜や結腸紐（ひも）の上またはその近傍に沿って長く縦走し、幅は狭く、浅いのが特徴である。しばしば狭細な線状裂溝を有し慢性化すると深くなり、他の腸管に穿通したり、腹腔内に穿孔して膿瘍を形成することもある。

3. PPIsとディフィシル菌（Clostridium difficile）関連の下痢症（CDAD）

FDAはPPIsとディフィシル菌（Clostridium difficile）関連下痢症（CDAD）に関する文献のレビューを行い、PPIs服用例では非服用例に比べ、ディフィシル菌関連下痢症（CDAD）をはじめとするディフィシル菌感染症のリスクが高まっていたことが確認されたとしています。Clostridium difficileは、芽胞を形成する嫌気性グラム陽性桿菌で、抗菌薬や抗腫瘍薬の使用等により腸内フローラが攪乱され、毒素を産生し下痢をもたらすとされています。

ディフィシル菌関連下痢症患者の特徴として、

- (1)高齢
- (2)慢性疾患や合併症がある
- (3)ディフィシル菌関連下痢症発症との関連が指摘される広域スペクトル抗生物質を使用している一などが見られます。

PPI服用に加えてこれらの因子を1つ以上持っている場合、ディフィシル菌関連下痢症の転帰が重篤化する可能性があったとしています。

FDAの公表したデータの要約

FDAは、26の公表文献により計28の観察研究もレビューし、そのうち23研究は、PPI非使用者に比べPPI使用者では、C.difficile感染症（CDADを含む）のリスクとの関連がより高いことを示していた。リスク上昇の度合いは研究間で大きく異なっていたが、ほとんどの研究で、PPI使用者のC.difficile感染症（CDADを含む）のリスクは、PPI非使用者に比べ、1.4～2.75倍高いことが示されていた。臨床転帰のデータを示した5研究では、一部の患者で、結腸切除と、まれではあるが死亡が報告されている。

PPIの強力な胃酸分泌抑制作用がディフィシル菌関連下痢症や他の下痢症の発症に関連するともいわれているが、現時点では薬剤の使用期間や用量などと、ディフィシル菌関連下痢症との詳しい関連を検討できるデータは限られたものであった。

それでも、エビデンスはPPI服用とディフィシル菌感染（CDADを含む）との関連性を示唆するだけの重みがあった。

今回、FDAではディフィシル菌関連下痢症の重篤性を重視し、医療関係者向けに以下の注意喚起を行っています。

- PPI服用者で改善しない下痢が見られた場合、ディフィシル菌関連下痢症の可能性を考える
- PPI服用期間中に治まらない水様下痢や腹痛、発熱が見られた場合、直ちに医師の診察を受けるよう患者に伝える
- 患者の状況に応じて、PPIの使用はできるだけ低用量・短期間にとどめる

4. まとめ

わが国でも厚生労働省の「重篤副作用疾患別対応マニュアルー重度の下痢」（平成22年3月）において、「プロトンポンプインヒビター（PPI）など一部の薬剤では、顕微鏡的腸炎（collagenous colitisなど）を介しての下痢がおこりうる」と警告されています。薬事法に基づく副作用報告件数では、2007年に同薬使用例における下痢が5例報告されています。

同マニュアルでは、薬剤による重度の下痢の早期発見のポイントとして、薬剤使用期間中の「便が泥状か、完全に水のように becoming」]「便秘切迫またはしぶり腹（マニュアル中では「裏急後重」）とも表記がある]「便に粘液状あるいは血液が混じっている」などの症状が挙げられています。

また、早期発見に必要な検査として、偽膜性腸炎が疑われる場合には便中のディフィシル菌毒素の検査や内視鏡検査を行うこととされています。

PPIとCCとの関連性については、飯田らは「報告例が国内外で増加しており、発生機序については不明であるが、一つの説として大腸上皮細胞のプロトンポンプを阻害することによって、大腸粘膜局所の免疫反応が増強し、炎症性かつ修復性の膠原線維が沈着するとの推測がなされている。PPIに起因するCCの特徴的な内視鏡所見として縦走潰瘍が挙げられ、縦走潰瘍の発生機序については、コラーゲンの沈着に基づく腸管の伸展不良と腸管内圧の上昇が関与するとの説」を紹介し、「PPIがCCを惹起すること、下痢症状を訴えるPPI内服患者の診察にあたってはCCやLC*注3）発症の可能性を考慮しておく必要がある」と提言しています。(3)

*注3）Lymphocytic colitis(LC)CCと同様の慢性的水様性下痢を呈するが、collagen bandを欠き、粘膜上皮内にリンパ球の増加を認める。CCとLCを合わせてmicroscopic colitisと総称する。

参考資料

- (1) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>
- (2) 医薬品安全性情報 Vol.10 No.05(2012/03/01)：
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>
- (3) <http://www.pariet.jp/alimentary/vol56/no576/index.html>
- (4) http://www.min-iren.gr.jp/ikei-gakusei/yakugaku/zy1/k02_fukusayou/2009/091102.html
- (5) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル
http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html

目の前の一人ひとりの患者さんと真摯に向き合いたい

耳原総合病院で半年間お世話になります、同じ大阪民医連所属の西淀病院から来た落合甲太と申します。10年目の内科医になります。

研修医として社会人の一步目を踏み出したのがこの耳原総合病院で、多くの患者さん・先生方・スタッフの皆様に育てて頂きました。初期研修・後期研修を終え、様々な病院を回り現在は西淀病院で働いておりますが、耳原総合病院は個人的にも思い入れのある大好きな病院です。今回ちょっとでも恩返しできれば、そして研修医指導を通してもう一度学びなおす気持ちでやってまいりました。よろしく願い致します。

現在、日本は超高齢社会を迎え、高齢者・認知症の患

者さんが2025年のピークに向けて急増しています。私自身の専門分野はなく、一般内科医として主に総合病棟・救急外来などで働いていますが、「認知症が強くて入院できない」、「家で介護が続けるのが限界でも施設に入れるお金はない」など、高齢者をめぐる問題は日々増えているのを実感しております。弱い立場に置かれることが多い高齢者をみれば、その社会のありようが見えてきます。

僕自身は「医療に恵まれない方々に寄り添い、断らない医療、多くの人々と連帯して貧困・格差社会を許さない」事をモットーにしております。目の前の一人ひとりの患者さんと真摯に向き合いながら頑張ります。よろしく願い致します。



内科医長
オチアイ コウタ
落合 甲太

奨学金制度のご案内

奨学金貸与額

(医学生・月額)

1・2年 50,000円
3・4年 60,000円
5・6年 70,000円

耳原総合病院が所属する大阪民主医療機関連合会（略称：大阪民医連）では、将来地域に根ざした民医連の医療を担う意志をもった学生が、学生時代により幅広い視野を育て、人間性豊かな医師として成長できるように、経済的にも援助を行うための奨学金制度を設けています。詳細はお気軽にお問い合わせください。

。奨学生活動のとりくみ。

▶ 医療現場を体験できます！

実際に医療の最前線である臨床の現場を体験していただくため、低学年から高学年まで幅広く病院実習を受け入れています。実際の医療現場に身をおく中で「どんな医師になるか」「どんな医療ができるのか」を感じる機会になればと思います。

▶ 医療情報・制度について学べます！

定期的に実施される医学生ミーティングや学習企画に参加して、その時々での医療の問題や関心事と一緒に共有しながら学びあいます。「患者目線の医療って?」「背景をみるとどうなるの?」そういった疑問を職員、学生、時には地域の方も含めて学びあいます。

▶ 全国の学生・先輩スタッフと出会えます！

全国から数百名もの医学生・職員が集まり、企画「医学生をつどい」を運営、参加いたします。地域や職種、環境が全く違う人間同士が地域や職種、年齢の壁をこえて、その時々でのテーマについてディスカッションやフィールドワークを、交流をする中で様々な思いを受け止め、視野を広げ、考えを深める事ができます。

耳原総合病院 医局・医学生担当

Tel.072-241-0501 E-mail:igakusei@mimihara.or.jp