

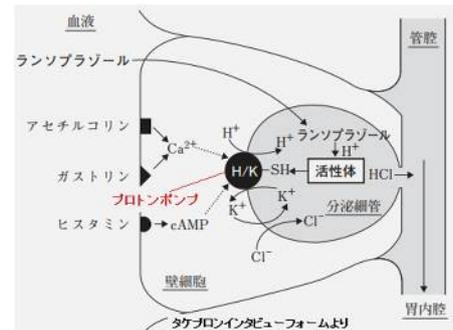
プロトンポンプ阻害薬(PPI)



今月の症例検討の課題はピロリ除菌後の症例でした。今回はプロトンポンプ阻害薬の話題です。

1) 胃酸(塩酸)の生合成 (タケロン®インタビューフォームから)

胃酸は胃の胃腺に存在する壁細胞から合成されます。壁細胞の管腔側にプロトンポンプ(右図では **H/K**)が発現し、細胞内の水由来の H^+ と細胞外の K^+ を ATP を分解しながら交換します。 K^+ と Cl^- の共輸送体も存在しているため最終的に H^+ を Cl^- と共に分泌細管内に放出し、胃内へ塩酸(HCl)を送ります。プロトンポンプ(PP)は上記反応を示すため別名 $H^+, K^+ - ATPase$ と呼ばれます。



2) プロトンポンプ阻害薬(PPI)の体内動態

現在、PPI には機序の異なるボノプラザン(タケガブ®)もありますが、ここでは従来型のランソプラゾールなど全4種類のPPIを内服した時から胃酸分泌抑制までの体内動態の復習になります。

①経口→食道→胃

内服後の移動先の胃内は酸性状態になっています。もしPPIが腸溶性製剤でなかったならば、直ぐに胃酸の作用を受けてスルフェンアミド体に変化するでしょう。これはPPを抑制する活性本体ですが、胃内に入ってきた段階で活性本体になられても、胃腺内にあるPPに到達するには困難が多すぎます。狭い胃腺に逆流するように入っていくより、直ぐに十二指腸への大きな流れにのっていきましょう。また胃内にあるタンパク質の消化残渣のSH基とSS結合をして本来の場所での効果を発揮できないまま流されていくでしょう。従来型PPIは胃内での変化を極力避けるためにも腸溶剤であるべきなのです。

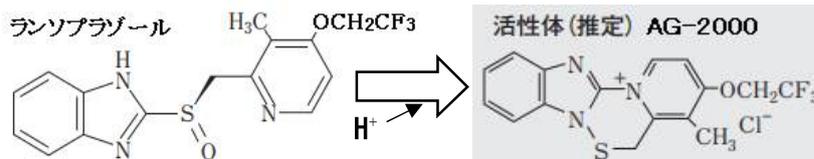
②小腸→門脈→肝臓→静脈→心臓→動脈→胃

腸内で製剤から溶け出したPPIは小腸で吸収され門脈に入り肝臓へ運ばれます。肝臓に運ばれたPPIは主に薬物代謝酵素CYP2C19の攻撃を受けますが、ランソプラゾールのバイオアベラビリティから66%のPPIが薬物代謝をまぬがれて全身の循環系へと移動できます。ただCYP2C19には遺伝子多型が存在しており、日本人の20%がpoor metabolizer(PM)で、35%がextensive metabolizer(EM)とされています。35%の日本人は薬が代謝されやすく薬効が出にくいかもしれません。そのため従来型PPIはCYP2C19への親和性の強弱で2成分ずつ2世代に分類して紹介される場合もあります(ボノプラザンが出てきた今、この分類に意味があるかは私には分かりません)。先のバイオアベラビリティはこれらを区別していない平均的な数値のようです。やがて全身の循環系へ移行したPPIの一部が胃へ到達します。

③胃→胃腺部細胞→壁細胞→分泌細管

一口に胃と言っても色々な部位がありますが、PPIがその目的を果たすためには胃腺部に到達する必要があります。胃腺部には塩酸を分泌する壁細胞の他にも粘膜上皮細胞(粘液や重炭酸分泌)、主細胞(ペプシノーゲン分泌)、副細胞(粘液分泌)などがあります。どの細胞に優先的に到達するかは分かりませんがPPIはとにかく壁細胞内に入ります。壁細胞内のpHは中性なのでPPIが活性化するためには壁細胞から出て分泌細管と呼ばれる空間にでる必要があります。この空間は塩酸が分泌されている酸性領域なのでその酸性度によってPPIは十分な量の活性本体スルフェンアミド体になれます(活性化反応は右

図のように単に酸(プロトン: H⁺)が付加された形ではなく、数段階の反応を必要とするかなり複雑な反応のようです。そして活性本体



となった PPI は分泌細管内で壁細胞の表面に露出している PP のアミノ酸残基の SH 基と SS 結合をして PP の働きをストップさせて胃酸分泌を強力に抑制します。SS 結合は共有結合ですから基本的には次の PP が新生され、十分に置き換わるまで PPI の効果は持続しそうですが、体内のグルタチオンにより SS 結合が切れる還元反応が起こり PP の酵素活性が復活しうります。また PP の新生される時間は不明ですが、不活化された PP が多いほど早めに新生される可能性はあります。

3) プロトンポンプ(PP)とプロトンポンプ阻害薬(PPI)の相性

「薬局で使える実践薬学(2017年)、以下資料」によれば、PP はあまり酸分泌をしない時間帯は壁細胞内にある小胞に多くが隠れ(保管)、酸分泌を必要とする時に小胞から壁細胞表面に発現するとあります。これは PP と PPI には時間的な相性があることを示しており、食事をした時の刺激を受けて副交感神経によるアセチルコリン分泌やガストリン分泌が活発化して最終的にプロトンポンプが表面に出てきた時の壁細胞の分泌細管に十分な PPI が存在していれば PPI は十分に活性化され、プロトンポンプ阻害作用を発揮できることとなります。資料では食後や就寝前投与で PPI の効果が不十分な事例には PPI 投与のタイミングを食前 30~60 分前にするべきだとしています。つまり PPI を服用してから 30~60 分経過すると PPI が分泌細管にマックスに存在するからというわけです。ただ PPI の中でラベプラゾールは弱い酸状態でも活性化体になりうるので食前、食後を問わず有効というデータも付記されていました。

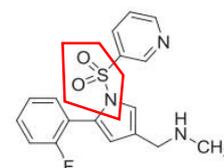
4) ボノプラザン(タケキャブ®)の場合は

ボノプラザンの従来型 PPI との作用の違いはプロトンポンプの直接的な阻害ではない点が挙げられます。プロトンポンプの作用は細胞内 H⁺と細胞外 K⁺の ATP エネルギーを利用した交換反応ですから、K⁺の細胞内流入を阻害すると H⁺の細胞外流出を抑えることが可能になります。ボノプラザンは K⁺イオンと競合的に K⁺の細胞内流入を抑えるタイプの胃酸分泌抑制剤になります。また酸に安定で、酸による活性化も必要としていませんから分泌細管の酸度の影響を受けません。ただ光に対する不安定性からフィルムコーティング製剤とされています。肝臓における代謝は主に CYP3A4 によるため、従来型 PPI と較べて併用薬との相互作用に注意が必要そうですが、遺伝子多型への注意は必要なさそうです。

以上から胃内 pH 上昇持続時間の長さ、速効性が期待されます。除菌療法で利用されるクラリスロマイシンやアモキシシリンのピロリ菌除菌効果は中性付近(pH7.2)が最も効果的とされています。ランソプラゾールの一次除菌率が 75.9%、ボノプラザンでは 92.6%の報告(タケキャブ®インタビューフォーム)があり、ボノプラザンの胃内 pH 上昇の強さや持続時間の長さが背景にありそうです。

5) ボノプラザンの今後について

ボノプラザンは臨床利用されてからまだ間がない薬の一つと言えますから、長期投与による不都合がこれから出てくる可能性は否定できません。今さらですが私が思いつく不都合そうな要因をあげるなら①壁細胞内で H⁺が蓄積される影響はないのか? : 細胞内が酸性化されて細胞内に何らかのダメージを与えているのでは



はないのか? (従来型 PPI では特に不都合はなさそうですが)、また細胞内が K⁺不足になり何か影響はでないのか? 良性ポリープ発生との関連はないか? ②骨折: 破骨細胞プロトンポンプ阻害と関連付けされる骨折の頻度は従来型 PPI より高くないか? ③スルホンアミド骨格(右上図赤枠)の存在の影響はないのか? : スルホンアミド骨格(本ニュース 242、372 号で話題に)の存在(位置的に他薬と異なる印象はありますが)による血糖値や浮腫への影響はないか? さらに COX-2 阻害の可能性はないか? (終わり)