

プロトンポンプ阻害剤と感染症

プロトンポンプ阻害薬（PPI; Proton pump inhibitor）とは胃の壁細胞のプロトンポンプに作用し、胃酸の分泌を抑制する薬です。胃酸分泌抑制作用を持つ薬剤には他にヒスタミン H2 受容体拮抗薬（H2 ブロッカー）がありますがプロトンポンプ阻害薬は H2 ブロッカーよりも強力な胃酸分泌抑制作用を持ち、H2 ブロッカーよりも抑制作用が長時間持続します。このような強い胃酸抑制剤を長期間服用することに対する副作用の危惧は以前よりありましたがここ数年、感染症領域でも PPI の長期服用にともなう副作用報告が散見されるようになってきました。それは胃酸の主たる役目は消化・吸収であることは異論のないところですが、病原菌を胃で殺してしまい消化管のより奥まで侵入させない役目もあるからです。最も新しい報告では今年のスウェーデンの研究があります。成人約 56 万 5,000 人の医療記録を分析したところ、18 万 8,000 人強が PPI または H2 ブロッカーを 1 回以上処方されていました。薬剤を使用していた人は、1999～2013 年にカンピロバクター感染症を発症する確率がコントロール群に比較して約 4 倍多く、院外で C. ディフィシル菌感染症と診断される確率がコントロール群に比較して 70% 高く、院内で診断される確率は 42% 高かったと報告されています。年齢や病歴などの因子を考慮しても、胃酸抑制剤と感染症リスクの間には関連が認められたそうです¹⁾。PPI との関連が強く疑われている colagenous colitis の原因もなんらかの大腸感染症の関与が疑われており²⁾、やはり PPI は胃酸を強度に中和し小腸以下への細菌の侵入を容易にする疑いがあります。

肺炎の増加も指摘されています。11 年以上の間に PPI を服用していた 2 万 6,436 例（PPI 群、平均年齢 66.5 歳、男性 39.9%）および同薬を服用していない 2 万 8,054 例（対照群、同 66.0 歳、44.0%）の比較検討では PPI 服用群は有意に高く院外肺炎を発症していました³⁾。これは PPI 服用により胃内の細菌が増加して、それを微小誤嚥することによる肺炎発症と考えられます。

また、感染症以外にも胃酸不足に伴う栄養吸収障害に起因すると思われる副作用も多く報告されています。

低マグネシウム血症：2011 年に FDA は、長期に PPI を内服している患者の低マグネシウム血症について警告し、PPI を中止しない限りマグネシウムの補充のみでは、血清マグネシウム値は正常化しないと勧告しました。9 試験、109798 例のメタ解析では、PPI 使用者は非使用者と比較し、低マグネシウム血症のリスクが 40% 高かったそうです。

認知症：JAMA の関連医学誌 JAMA Neurology に掲載された「Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia」（JAMA Neurol. 2016;73(4):410-416.）によると、ドイツの公的保険制度の記録を調べ前向きな調査によって得られた結果、逆流性食道炎や胃潰瘍に PPI を使用していると認知症発生リスクは非使用者の 1.44 倍に増加したということがわかりました。この原因については Vit B12 の欠乏によって説明がつけます。Vit B12 は胃酸の存在が吸収に必要なからです。

心血管イベント：心血管イベントが 30% 増加することが報告されています。これは Vit

B12 の吸収障害とともにクロピドグレルとの薬剤相互作用の可能性もあります。

腎機能障害：10439 例を 13.9 年フォローした ARIC 試験では、PPI 使用者が PPI 非使用者と比べ、慢性腎臓病(CKD)のリスクが 50%高かった。急性腎障害(AKI)や低マグネシウム血症が CKD を引き起こしているかもしれないと考察されています。PPI の使用は、急性間質性腎炎のリスクが 2.5-3 倍に上昇するといわれています⁴⁾。

骨折：18 つの観察研究、244109 例の骨折を含んだメタ解析では、PPI の使用により股関節骨折、脊椎骨折、すべての骨折がそれぞれ、26%、58%、33%増加すると報告されています (Gen Intern Med 2012 年 9 月 7 日オンライン版)。その他、鉄欠乏性貧血や視力障害なども報告があります。吸収に胃酸の存在が必要な栄養素が、PPI の長期投与で欠乏するであろうことは容易に想像がつくところです。人間にとって太古から引き継がれた胃酸の存在を簡単に中和させる薬剤を漫然と服用して良いはずがありません。

最近、アメリカ消化器病学会は、症状が落ち着いた酸分泌関連症状の患者さんの PPI を減量～中止するよう勧告し、PPI の副作用への注意喚起を行いました⁵⁾。また平成 27 年 2 月から発売された、P-CAB (Potassium-Competitive Acid Blocker : カリウムイオン競合型アシッドブロッカー) は PPI より強く酸を抑制することがセールスポイントになっていますが、長期の使用は PPI 以上の副作用が懸念されます。

平成 29 年 9 月 1 日

参考文献

1) Suggests long-term use of acid suppressors might open door to C. difficile and Campylobacter bacteria

<https://consumer.healthday.com/gastrointestinal-information-15/heartburn-gerd-and-indigestion-news-369/heartburn-drugs-may-raise-risk-of-stomach-infections-study-718433.html>

2) 藤原 聡史ら:消化管穿孔をきたした collagenous colitis の 1 例 . 日腹救急 2015 ; 35 ; 679 – 682 .

3) Jena AB1 et al : Confounding in the association of proton pump inhibitor use with risk of community-acquired pneumonia. J Gen Intern Med. 2013 ; 28 ; 223 – 230 . 4

4) Schoenfeld AJ et al : Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors JAMA Intern Med 2016 ; 176 ; 172 – 174 .

5) AGA Releases Best Practice Advice on Long-Term PPI Use

http://www.gastro.org/news_items/aga-releases-best-practice-advice-on-long-term-ppi-use