

## 症例報告

胃排出能低下を伴ったプロトンポンプ阻害薬 (PPI)  
抵抗性胃潰瘍の2例西野友紀, 西川 潤, 佐竹真明, 松本俊彦, 赤司景子,  
木藤朋子, 中村弘毅, 沖田 極

山口大学医学部分子制御系・内科学第一講座 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍, H<sub>2</sub>受容体拮抗薬

## 和文抄録

## 緒言

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) を一定期間投与しても治癒しない潰瘍の存在が明らかになり, 注目され始めている。H<sub>2</sub>受容体拮抗薬 (H<sub>2</sub>-RA) の静注により, 一旦止血したにもかかわらず, PPIの内服薬を開始後に再出血を来した出血性胃潰瘍の2例を経験した。症例1では, *H. pylori*陽性で胃潰瘍の再発を繰り返したために胃角が著明に短縮しており, また再発性十二指腸潰瘍による幽門輪の変形も認めていた。症例2では, 幽門狭窄を来しており, 再出血時の緊急内視鏡検査時には内服中のオメプラゾールが錠剤のまま胃内で確認された。幽門狭窄は進行性に強くなり, 最終的には胃癌の確定診断がついた。これらの2例は, 胃排出能が低下していたことにより, 胃内で長く酸性環境下に曝露されたPPIの吸収低下が起これ, 十分な胃酸分泌抑制は得られず, 再出血を来したと考えられた。このような胃排出能低下によるPPIの吸収不良がある場合は, H<sub>2</sub>-RAへの変更や胃運動改善薬の併用などが効果的であり, 本2症例でもH<sub>2</sub>-RAの内服薬へ変更したところ, コントロール良好となった。小弯の著明な短縮や幽門狭窄などで胃排出能が低下している場合, PPI内服薬の効果が十分に得られないことがあるので注意を要すると考えられた。

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) はH<sub>2</sub>受容体拮抗薬 (H<sub>2</sub>-RA) よりも強力で持続的な酸分泌抑制作用を有しており, H<sub>2</sub>-RA抵抗性潰瘍に対する有用性も確認されている<sup>1)</sup>。したがって, PPIは現在, 臨床で使用できる薬剤の中で最も強力な抗潰瘍薬である。しかし, PPIを一定期間投与しても治癒しない潰瘍の存在が明らかになり, このPPI抵抗性潰瘍の病態が注目され始めている。その病態に関して過酸状態, 胃排出能低下, 薬物代謝酵素の遺伝子多型, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染などの関与が推測されている。今回われわれは, H<sub>2</sub>-RAの静注により, 一旦内視鏡的に止血を確認したにもかかわらず, PPIの内服薬を開始後に再出血を来した出血性胃潰瘍の2例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

## 症例1

患者: 62歳, 男性

主訴: 黒色便

現病歴: 頸椎症性脊髄症に対する治療目的で, 平成16年7月6日に当院整形外科に入院した。入院時の血液検査上, Hb7.1g/dlと貧血を認めたため, 当科を紹介受診した。特に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 等の内服歴はなかったが, 黒色便を認め上部消化管出血が疑われたため, 上部消化管内視鏡検査を施行した。

平成17年5月6日受理

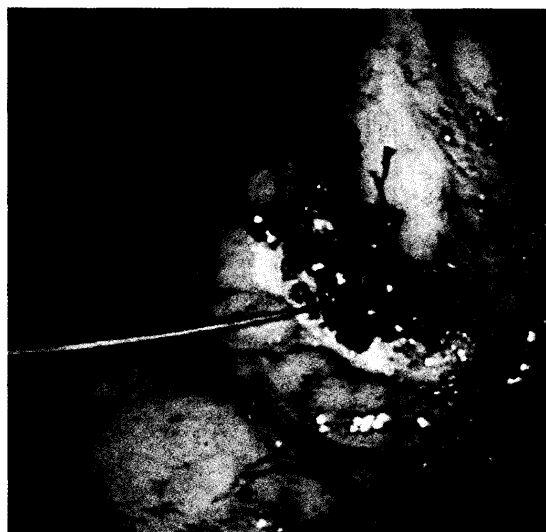


図1 A 症例1上部消化管内視鏡検査 (7月8日)  
spurting bleedingを伴い、厚い白苔を有するやや辺縁不整な潰瘍を認める。



図1 C 症例1上部消化管内視鏡検査 (7月21日)  
潰瘍は縮小しているが、小弯の短縮 (矢印) を認める。

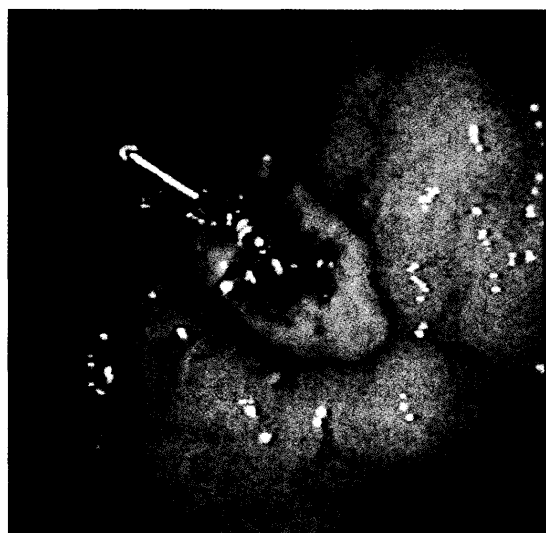


図1 B 症例1上部消化管内視鏡検査 (7月9日)  
潰瘍底に明らかな露出血管は認めない。

理学的所見：血圧98/60mmHg, 脈拍62/min, 体温35.9℃。眼瞼結膜貧血調であった。腹部は平坦・軟で圧痛は認めなかった。その他に異常所見を認めなかった。

入院時血液検査所見：RBC $225 \times 10^4 / \mu\text{l}$ , Hb7.1g/dlと貧血を認める以外に、肝機能、腎機能を含め異常所見を認めなかった。また、抗ヘリコバクターピロリ抗体IgGは陽性であった。

入院後経過：7月8日の上部消化管内視鏡検査では、著明に短縮した胃角小弯にspurting bleedingを伴い、厚い白苔を有するやや辺縁不整な潰瘍を認め

た (図1 A)。露出血管を認めたため、クリップ6個及び周辺に高張エピネフリン・ナトリウム溶液 (HSE) 計18mlを局注し、止血した。絶食とし、補液、ファモチジンの静注 (40mg/day) を行った。翌日の上部消化管内視鏡検査では、すでに潰瘍底に明らかな露出血管は認めなかった (図1 B)。2日後の7月11日からはファモチジンの静注をオメプラゾールの内服 (20mg/day) へと変更した。臨床所見上は再出血を疑う所見なく、食事も開始した。

しかし、経過観察のための7月14日の上部消化管内視鏡検査で、胃角小弯の潰瘍底に露出血管は認められなかったものの、胃内に黒色残渣が多量に貯留していた。同日より再び絶食とし、補液、オメプラゾールの静注 (40mg/day) を行った。7月16日の上部消化管内視鏡検査上、胃内に血液は認めず、胃角小弯の潰瘍は縮小してきており、食事摂取を開始し、7月20日からはファモチジン (40mg/day) とクエン酸モサプリドの内服を開始した。7月21日の上部消化管内視鏡検査では、潰瘍はさらに縮小し (図1 C)、辺縁からの生検もGroup Iで、その後再出血なく退院した。

## 症例2

患者：72歳、男性

主訴：黒色便

現病歴：平成16年5月より心窩部痛、黒色便を認めていたが、6月4日に喘息で受診中の当院第二内科

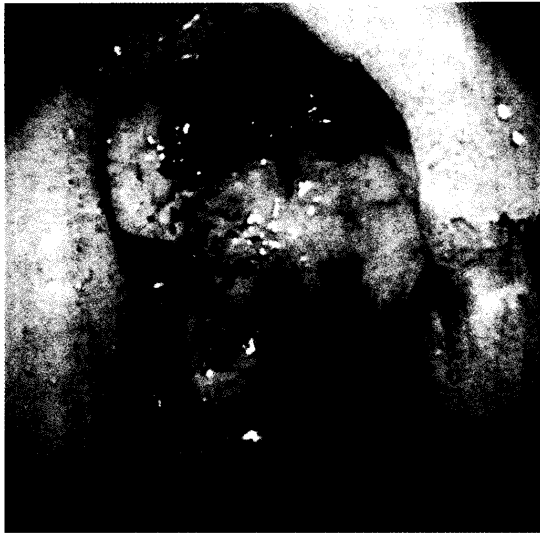


図2 A 症例2 上部消化管内視鏡検査 (6月4日)  
胃前庭部から胃角部小弯にかけて深掘れのA1 stageの潰瘍を認める。

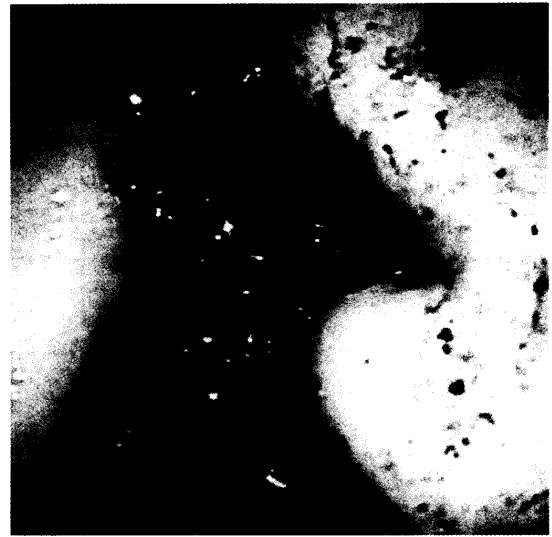


図2 C 症例2 上部消化管内視鏡検査 (6月16日)  
胃前庭部から胃角部小弯の深掘れの潰瘍はcoagulaが付着しており、わずかにoozingも認める。

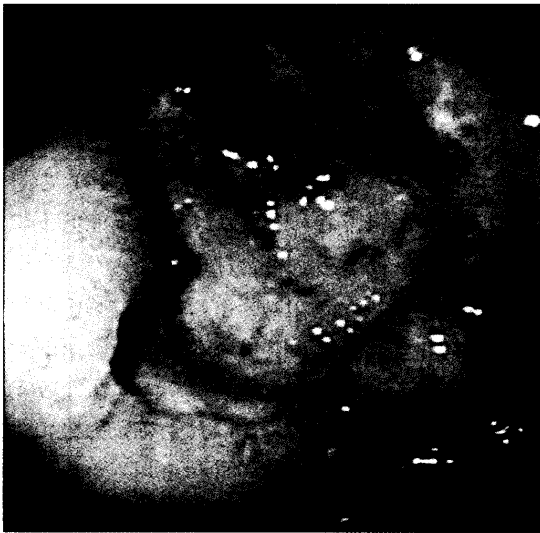


図2 B 症例2 上部消化管内視鏡検査 (6月7日)  
胃前庭部から胃角部小弯の深掘れの潰瘍は浅くなっており、露出血管は認められない。

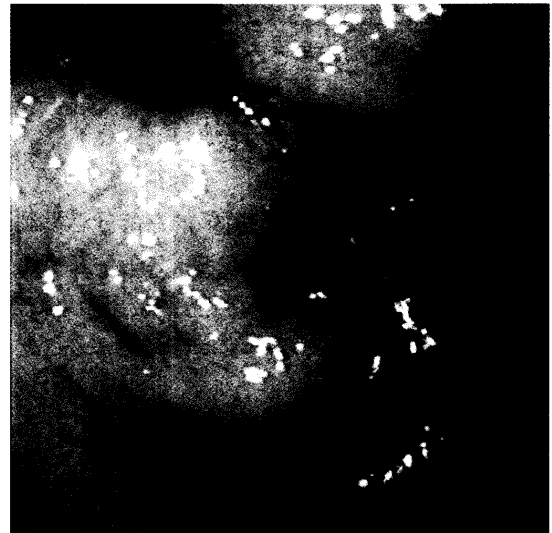


図2 D 症例2 上部消化管内視鏡検査 (6月25日)  
明らかな出血は認めないが、幽門狭窄は強くなっている。

より当科を紹介受診した。これまで特に潰瘍などを指摘されたことはなく、誘因となる内服歴もなかった。上部消化管内視鏡検査の結果、出血性胃潰瘍を認め、貧血も伴っていたため、同日入院となった。

既往歴：気管支喘息と膀胱癌

理学的所見：血圧106/86mmHg, 脈拍80/min, 体温36.7℃。眼瞼結膜貧血調であった。腹部は平坦・軟で圧痛は認めなかった。左鎖骨上窩リンパ節を触知した。

入院時血液検査所見：RBC $299 \times 10^9 / \mu\text{l}$ , Hb8.0g/dl

と貧血を認め、WBC $10220 / \mu\text{l}$ , CRP 2.31と炎症所見を認めた。その他、肝機能、腎機能に異常所見を認めず、CEA, CA19-9も正常であった。

入院後経過：6月4日の上部消化管内視鏡検査では、胃前庭部から胃角部小弯にかけて深掘れのA1 stageの潰瘍を認めた(図2 A)。また十二指腸球部前壁にもA1 stageの潰瘍を認めた。明らかな露出血管はなく、活動性の出血も認めなかったため、内視鏡的止血は行わず、絶食とし、補液とファモチジン静注(40mg/day)を行った。6月7日の上部消

化管内視鏡検査では、胃前庭部から胃角部小弯の深掘れの潰瘍は、入院時よりも浅くなっており、露出血管は認められなかったため (図2B)、食事摂取を開始し、6月9日からはファモチジンの静注をオメプラゾールの内服 (20mg/day) へと変更した。

6月16日に再び少量の吐血と黒色便が認められ、緊急内視鏡検査を施行した。胃前庭部から胃角部小弯の深掘れの潰瘍はcoagulaが付着しており、わずかにoozing bleedingも認めた (図2C)。潰瘍辺縁にHSEを計20ml局注し、トロンビンを散布し、同日より塩酸ラニチジン静注 (200mg/day) を開始した。6月18日の上部消化管内視鏡検査では、明らかな出血、露出血管は認められなかったため、潰瘍辺縁より生検を施行し、poorly differentiated adenocarcinomaと診断された。6月25日の上部消化管内視鏡検査でも明らかな出血は認めなかったが、幽門狭窄は強くなっており (図2D)、手術目的で当院第二外科へ転科となった。

## 考 察

PPIは、H<sub>2</sub>-RAより強力で持続的な酸分泌抑制作用を有しており、H<sub>2</sub>-RA抵抗性潰瘍に対する有用性も確認されている<sup>1)</sup>。しかし、実際の臨床の間では、PPIを投与しても治癒しない潰瘍を経験することがある。蘆田ら<sup>1)</sup>、荒川ら<sup>2)</sup>、竹本ら<sup>3-4)</sup>は、PPI抵抗性潰瘍の頻度は2~10%程度と報告している。自験2症例では、H<sub>2</sub>-RAの静注により一旦は軽快した出血性胃潰瘍が、PPIの内服薬に変更後に再出血した。また、H<sub>2</sub>-RAの内服により最終的にコントロール良好となっており、PPI抵抗性潰瘍の中には、H<sub>2</sub>-RAにより治癒に導かれる潰瘍が存在すると考えられた。

PPIであるランソプラゾールの臨床第I相試験において、ランソプラゾールを蒸留水に懸濁して投与した場合には血中薬物濃度は低く、酸分泌の抑制は認められなかったが、ランソプラゾールを重炭酸ナトリウム水溶液に懸濁して投与した場合には高い血中薬物濃度と強い酸分泌の抑制が認められた<sup>5)</sup>。また、ラベプラゾールナトリウムの水溶液中での安定性はpHが低くなるほど不安定となり、その残存率は時間がたつほど低くなることも報告されている<sup>5)</sup>。このように、PPIは酸性条件下では不安定であるた

め腸溶剤となっており、通常、PPIは小腸で吸収された後、血液を介して胃壁に達し、壁細胞の分泌管に蓄積する。その後、胃内酸性条件下で活性体であるスルフェンアミド体に変化し、H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPaseと結合し酵素活性を不可逆的に阻害する。しかし、吸収される前に胃内で酸性環境下におかれたPPIは分解されやすく、陽性に荷電するため膜の透過性が悪くなり、吸収されにくくなる<sup>5)</sup>。このため、胃運動機能障害や幽門狭窄のために胃排出能が低下した症例では、胃内で長く酸性条件下に曝露されたPPIの吸収低下が起これ、有効血中濃度がえられず、十分な胃酸分泌抑制は得られないと考えられる。尚、症例2は、結果的に悪性腫瘍であったが、H<sub>2</sub>-RAの静注により一旦は潰瘍が治癒傾向にあったこと、PPIの内服開始後に再出血したもののH<sub>2</sub>-RAの静注により止血がえられたことから、やはりPPI抵抗性であったと考えられる。

PPI抵抗性となる原因としては、胃排出能の低下以外にも、Zollinger-Ellison症候群に代表されるような過酸状態、*H. pylori*感染症、プロスタグランジン合成能低下、PPI代謝酵素 (CYP2C19) の遺伝的多型<sup>7)</sup>などが報告されている。胃排出能低下によるPPIの吸収障害がある場合はH<sub>2</sub>-RAへの変更や胃運動改善薬の併用などが効果的であり、過酸状態に対してはPPIの増量や酸中和薬の併用が効果的であると報告されている<sup>2)</sup>。症例1のように*H. pylori*感染症を合併している場合には、*H. pylori*感染により繰り返す潰瘍が小弯短縮を引き起こしている可能性も高く、*H. pylori*除菌療法も適応と考えられる。また、オメプラゾール、ランソプラゾールはCYP2C19遺伝的多型により酸分泌抑制効果が異なるのに対し、ラベプラゾールナトリウムでは差がない<sup>7)</sup>ことから、CYP2C19遺伝的多型によるPPI抵抗性に対しては、PPIの変更が有用と考えられる。

小弯の著明な短縮や幽門狭窄などで胃排出能が低下している場合、PPI内服薬が胃内で不活化して吸収が低下し、十分に効果が得られない場合があるので注意を要する。このような症例ではH<sub>2</sub>-RAへの変更や胃運動改善薬の併用などを考慮する必要があると考えられた。

## 結 語

胃排出能低下が原因となり、PPI内服薬が奏効せず、再出血を来たしたと考えられる胃潰瘍の2例を経験した。PPI投与にても潰瘍が改善せず、胃排出能低下によるPPIの吸収障害が考慮される場合、H<sub>2</sub>-RAへの変更や胃運動改善薬の併用などを行うことが必要と考えられた。

## 参 考 文 献

- 1) 蘆田 潔, 阪口正博, 宮本新太郎, 大坂直文, 深井真澄, 布出泰紀, 奥村泰啓, 藤原祥子, 高尾美幸, 板橋 司, 藤田圭吾, 勝 健一. PPI抵抗性潰瘍の頻度に関するprospective study. *医学と薬学* 1997; **37** (2) : 429-440.
- 2) 荒川哲夫, 樋口和秀, 小林絢三. プロトンポンプ阻害薬抵抗性潰瘍の病態と治療. *治療学* 1994; **28** (4) : 416-420.
- 3) 竹本忠良, 並木正義, 後藤由夫. 胃潰瘍に対するLansoprazole (AG-1749) の臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法によるFamotidineとの比較. *臨床成人病* 1991; **21** : 327-345.
- 4) 竹本忠良, 並木正義, 後藤由夫. 十二指腸潰瘍に対するLansoprazole (AG-1749) の臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法によるFamotidineとの比較. *臨床成人病* 1991; **21** : 613-631.
- 5) 富岡謙二, 松野恒夫, 河井重明, 藤井広久. ラベプラゾールナトリウムの粉碎投与は可能か. *医学と生物学* 1999; **138** (3) : 71-73.
- 6) 中川彰史, 大岡照二, 金 邦源, 佐藤信紘, 鎌田武信, 中村允人. 抗潰瘍剤Lansoprazole (AG-1749) の臨床第I相試験—錠剤による検討—. *臨床医薬* 1991; **7** (1) : 33-50.
- 7) K Adachi, T Katsube, A Kawamura, T Takashima, M Yuki, K Amano, S Ishihara, R Fukuda, M Watanabe, Y Kinoshita. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2000; **14** (10) : 1259-1266.

## Two Cases of Proton Pump Inhibitor (PPI) -resistant Gastric Ulcers Caused by Gastric Emptying Disturbance

Yuki NISHINO, Jun NISHIKAWA, Masaaki SATAKE, Toshihiko MATSUMOTO, Keiko AKASHI, Tomoko KITOU, Hiroki NAKAMURA and Kiwamu OKITA

*Department of Internal Medicine I. and Molecular Science & Applied Medicine,  
Yamaguchi University School of Medicine,  
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

### SUMMARY

Proton pump inhibitors (PPIs) are known to be the most potent anti-ulcer agents, because of stronger inhibitory action of gastric acid secretion in comparison with H<sub>2</sub>-receptor antagonists (H<sub>2</sub>-RAs). PPIs have been used in the treatment of H<sub>2</sub>-RA-resistant ulcers. However, in accordance of accumulation of these cases, it is also known that some peptic ulcers are resistant even to PPIs as well as H<sub>2</sub>-RAs. Two patients who suffered from hemorrhagic gastric ulcers were admitted to our institution. The hemostasis was verified by endoscopy after intravenous administrations of H<sub>2</sub>-RAs. Rebleeding from ulcers occurred after change of intravenous injection of H<sub>2</sub>-RAs to oral administrations of PPIs. H<sub>2</sub>-RAs was given again instead of PPIs, and gastric ulcers were healed. It is not clear why some gastric ulcers are resistant to PPIs. We considered that disturbance of gastric emptying was one of the important factors to develop PPI-resistant ulcers.