

【4】 Q&A H₂受容体拮抗薬について

今回は、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の治療薬であるH₂受容体拮抗薬について、使い分けを理解するために薬物動態と、主作用である胃酸分泌抑制作用とその他の作用の点からまとめました。

Q. H₂受容体拮抗薬の作用機序は？

胃の壁細胞にあるヒスタミンH₂受容体を遮断することによって、胃酸分泌を抑制します。

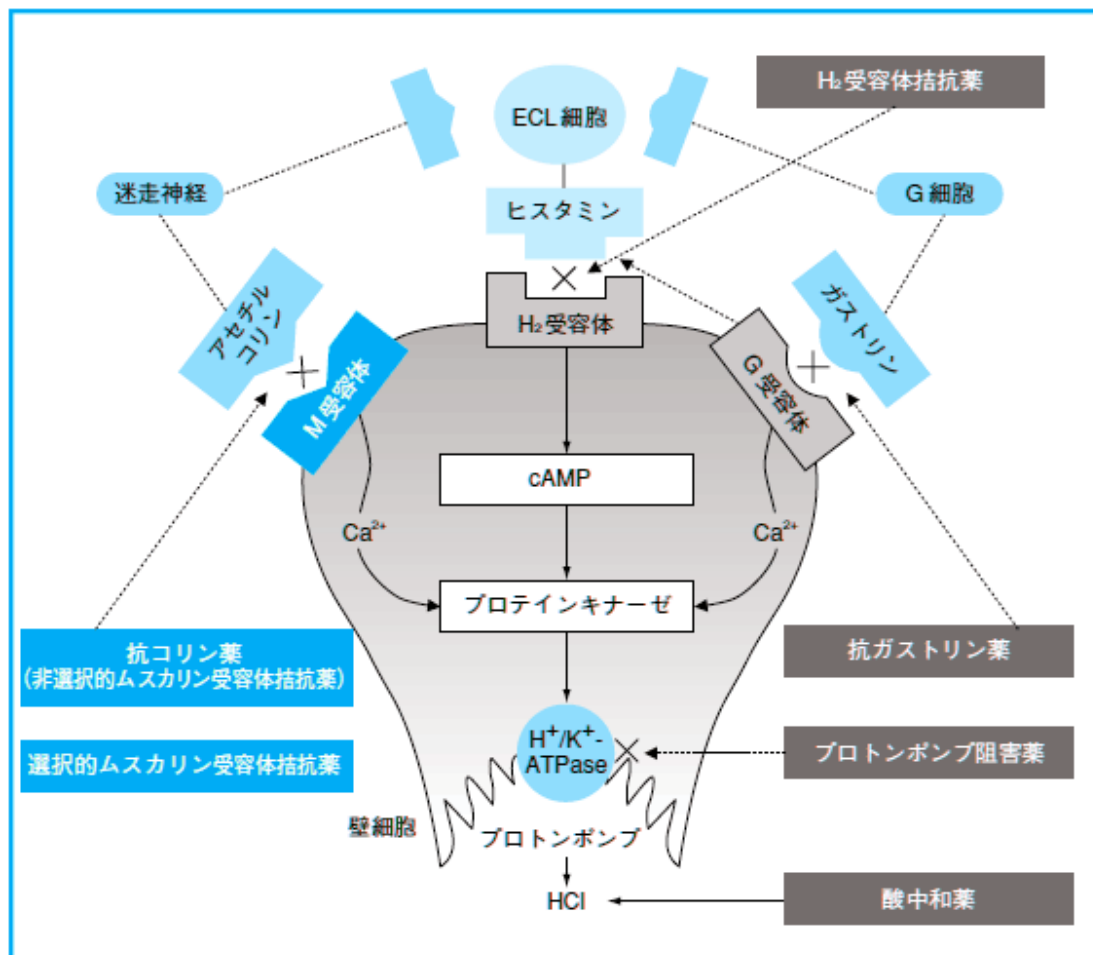


図 H₂受容体拮抗薬の作用機序

Q. H₂受容体拮抗薬の薬物動態の違いは？

A. 各H₂受容体拮抗薬の薬物動態は次表のように異なります。ラニチジン塩酸塩、ファモチジン、ニザチジンでは尿中未変化体排泄率の高さなどから消失過程において、腎機能の影響が大きいと考えられますが、ラフチジンでは、腎機能の影響は小さいと考えられます。H₂受容体拮抗薬はラフチジンを除いてすべてが腎排泄型の薬剤ですので、腎機能に応じた用量調節が必要です。

一般名（商品名）	ラニチジン塩酸塩 （ザンタック）	ファモチジン （ガスター）	ニザチジン （アシノン）	ラフチジン （プロテカジン）
単回投与量（mg）	75～300	10～40	75～300	10
C _{max} （ng/mL）	301～928	63.4 (D錠20mg)	631～3177	174
T _{max} （h）	2.04～2.44	2.2～2.8	1.08～1.25	0.8
AUC（ $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ）	1.628～5.272	0.3633 (D錠20mg)	1.591～6.991	0.793
T _{1/2} （h）	2.29～2.66	2.63～3.05	1.22～1.58	α 1.55 β 3.30
尿中未変化体排泄率（%）	46.3～48.9	21～49	62.8～64.9	10.9
血漿蛋白結合率（%）	26.7～29.0	19.3	62.8～64.9	87.7～88.6
代謝酵素	CYP 1A2 CYP 2D6 CYP 3A4/5	—	—	CYP 3A4 CYP 2D6
全身クリアランス（mL/min）	945～973 (150～300mg)	22.7 (20mg静注)	732～810	88
腎クリアランス（mL/min）	447～453	16.6 (20mg静注)	—	—

表 当院採用のH₂受容体拮抗薬

Q. H₂受容体拮抗薬で注意すべき相互作用は？

A. H₂受容体拮抗薬はラフチジンを除いてすべてが腎排泄型の薬剤ですので肝薬物代謝酵素に関連した相互作用は少ないとされています。ただし、唯一の肝代謝型であるラフチジンは、CYP3A4(一部は2D6)で代謝されるので、CYP3A4に関連した相互作用のある薬剤との併用には注意が必要です。

また、胃酸分泌を抑制することによる相互作用にも注意が必要です。胃内 pH を上げることによって、併用する薬剤の吸収に影響することがあります。

Q. H₂受容体拮抗薬で注意すべき副作用は？

A. H₂受容体拮抗薬はラフチジンを除いてすべてが腎排泄型の薬剤ですので、腎機能に応じた用量調節が必要です。腎機能の低下した患者で、過剰投与による副作用も報告されているので注意してください。

H₂受容体拮抗薬の副作用と言えば、軽微な消化器症状や皮膚症状が副作用としてよくとり挙げられますが、血液障害など、H₂受容体拮抗薬に共通して起こり得る重大な副作用もありますので、投与量および副作用初期症状のチェックが重要です。

・血液障害

血球の減少が各薬剤で報告されています。原因は不明ですが、骨髄にあるH₂受容体の抑制によるものではないかと推察されています。溶血性貧血は、免疫学的機序が推察されています。血液障害での死亡例もあるので、白血球・赤血球・血小板減少の初期症状があった場合には、血液検査を行いましょう。

・精神症状

重大な副作用ではないですが、せん妄や錯乱などの精神症状も報告されています。認知症に似ていた症状を呈することもあります。H₂受容体拮抗薬は、本来は脳内移行が少ないはずですが、脳内には多くのH₂受容体が存在していますから、脳内でのH₂受容体遮断がこの症状の原因と推察されています。

・内分泌系の副作用

女性化乳房、インポテンツなどの副作用も共通して報告されています。これは、抗アンドロゲン作用、プロラクチン分泌作用によるものと推察されています。

その他、特に注射剤で問題になるようですが、ファモチジンで QT 延長の副作用が報告されています。内服薬でも重大な副作用として記載されているため、QT 延長に関連した薬剤との併用には注意が必要です。

Q. 適応外使用はあるのか？

A. ラニチジンは、腹部手術後の好中球活性化を抑制する作用（エラスターゼ放出抑制作用）があり、上部消化管の出血防止目的に加えて過剰な炎症を抑制する目的で使用されます。

ファモチジンは、H₁ 受容体拮抗薬で十分な効果の得られない蕁麻疹患者に用いられることがあります。石灰沈着性腱板炎に用いられることもあります。

ニザチジンは、消化管運動亢進作用と唾液分泌促進作用があります。この作用はアセチルコリンエステラーゼ阻害によるものと考えられている。

ラフチジンは、抗がん剤による口内炎、舌痛症、末梢神経障害などの副作用症状を緩和する効果があるとされています。これはカプサイシン感受性知覚神経を介した作用によるものだと考えられています。

（参考：各種インタビューフォーム、今日の治療指針2011、日経メディカルon line）