



2024年7月1日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

セフトリアキソンとランソプラゾールの併用により 心室性不整脈および心停止リスクが上昇する可能性を明らかに —薬剤の併用による重篤な有害事象回避に貢献—

慶應義塾大学薬学部の三星知共同研究員、今井俊吾専任講師らの研究グループは、注射用抗菌薬のセフトリアキソンと、胃酸分泌抑制薬のランソプラゾールの併用により、両薬剤の併用期間中における心室性不整脈および心停止リスクが上昇する可能性を明らかにしました。

セフトリアキソンは成人や小児における様々な感染症で第一選択として使用される注射用抗菌薬であり、ランソプラゾールは胃潰瘍などの消化器系疾患や鎮痛薬による副作用予防などに汎用されます。これらはその使用頻度の高さから意図せずに併用されるケースがありますが、この両薬剤の血清中濃度が一定以上を超えた場合に、心室性不整脈や心停止などのリスクが上昇することが想定され、非常に重篤な状態となる恐れがあります。

本研究では株式会社 JMDC（東京）が構築した日本の医療機関データベースを用いて、約 10 万人のセフトリアキソン、ならびに対照群に設定したスルバクタム/アンピシリンの使用例を調査し、内服または注射のランソプラゾールとセフトリアキソンが併用された患者において、その投与期間中の心室性不整脈および心停止リスクが高くなることを明らかにしました。一方で、対照群のスルバクタム/アンピシリンや、ランソプラゾール以外のプロトンポンプ阻害薬（胃酸分泌抑制薬）ではほとんどの組み合わせで心室性不整脈および心停止リスクの増加は観察されませんでした。本研究によりこれまで疑われてきたセフトリアキソンとランソプラゾールの相互作用の懸念がさらに高まったと考えられ、これらの併用を回避するための前向き研究の実施の必要性が示されました。

本研究成果は 2024 年 6 月 17 日に国際学術誌『Journal of Infection』（電子版）に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・セフトリアキソンとランソプラゾールの併用は心室性不整脈および心停止リスクを増加させる可能性がある。
- ・この現象は内服と注射のランソプラゾール双方で認められた。
- ・セフトリアキソンと注射用オメプラゾールの併用も心室性不整脈および心停止リスクを増加させる可能性がある。

2. 研究の背景

セフトリアキソンは広域抗菌薬の 1 つであり、成人や小児における様々な感染症の第一選択薬として使用されます。この抗菌薬は 1980 年代より日本で使用されていますが、有効性や安全性が高く、かつ 1 日 1 回投与も可能という利便性から、現在も臨床現場で汎用されています。一

方、ランソプラゾールはプロトンポンプ阻害薬という種類の胃酸分泌抑制薬であり、消化性潰瘍の治療や鎮痛薬などによる消化器系の副作用予防に使用され、その有効性や安全性の高さから日本を含めて世界中で幅広く使用されています。

この両薬剤は使用頻度が非常に高いため、臨床現場では意図せずに併用されるケースが多くあります。しかしながら、セフトリアキソンとランソプラゾールの併用により、両薬剤の血清中濃度が治療域内の一定以上に達した場合に、ヒトの心筋に発現している **human Ether-a-go-go Related Gene (hERG)** チャネル (※1) が阻害され、心室組織の心筋細胞活動電位幅が延長することで、心電図上で **QT 間隔** (※2) が延長する可能性が報告されています。これらの作用は臨床的には心室性不整脈や心停止などを起こすため、非常に重篤となる可能性があります。これまで最も大規模な研究は 2023 年に **JAMA Network Open** に掲載された Bai らによるもので、カナダにおける 31,152 名のセフトリアキソン使用患者を解析したものでした (Bai et al. **JAMA Netw Open**. 2023; 6: e2339893)。ただし、この研究では①セフトリアキソン以外の抗菌薬の影響について検討されていない、②プロトンポンプ阻害薬には内服薬と注射薬があるが、これらを区別した検討がされていない、③心室性不整脈および心停止の発生頻度が実臨床と比較して高いことから、なんらかの交絡因子 (※3) の影響を受けている可能性などが懸念されていました。そこで、本研究ではこれらの懸念事項を考慮しても、両薬剤の併用が心室性不整脈および心停止のリスクを増加させるのかを明らかにするために実施しました。

3. 研究の内容・成果

【研究方法】

本研究は株式会社 JMDC (東京) が構築した日本の医療機関データベース (※4) を用いて実施し、2つの比較対照を定義しました (図 1)。1つはセフトリアキシソンの対照として、スルバクタム/アンピシリンを選択しました。スルバクタム/アンピシリンはセフトリアキソンと同様の広域抗菌薬の1つで、日本ではセフトリアキソンとともに肺炎や尿路感染症の第一選択薬として汎用されます。もう1つはランソプラゾールの対照として、他のプロトンポンプ阻害薬 (ラベプラゾール、エソメプラゾール、オメプラゾール) を選択しました。日本において、この4種類のプロトンポンプ阻害薬はランソプラゾールとほぼ同様の適応症に使用されます。つまり、セフトリアキソンとランソプラゾールの併用における「心室性不整脈および心停止リスクの増加」を検討するにあたり、セフトリアキソン以外の抗菌薬を使用した場合、ならびにランソプラゾール以外のプロトンポンプ阻害薬を使用した場合の、それぞれの薬剤を比較対照として設定することで、より厳密に心室性不整脈および心停止リスクを検討できるようデザインしました。

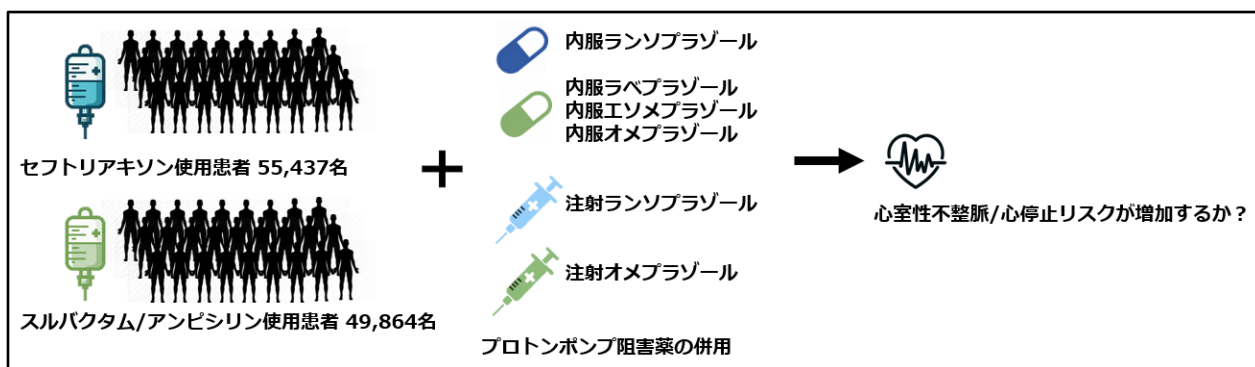


図 1 試験デザインの概要図

【研究結果】

・内服のプロトンポンプ阻害薬とセフトリアキソンの併用

内服のプロトンポンプ阻害薬を検討した結果では、セフトリアキソンとランソプラゾールの併用のみが、心室性不整脈および心停止リスクが増加するという結果が得られました（表1および図2）。

表1 内服のプロトンポンプ阻害薬に関する検討結果

薬剤の組み合わせ	ハザード比（心室性不整脈および心停止の起こりやすさの比率）
スルバクタム/アンピシリン+ランソプラゾール	1.00 (参照)
スルバクタム/アンピシリン+他のプロトンポンプ阻害薬	0.95 (0.57-1.57)
セフトリアキソン+ランソプラゾール	2.92 (1.99-4.29)
セフトリアキソン+他のプロトンポンプ阻害薬	0.49 (0.27-0.88)

・注射のプロトンポンプ阻害薬とセフトリアキソンの併用

注射のプロトンポンプ阻害薬を検討した結果では、内服のプロトンポンプ阻害薬での検討と同様にセフトリアキソンとランソプラゾールの併用により心室性不整脈および心停止リスクが増加し、内服および注射で一貫した結果が得られました（表2および図2）。さらに、セフトリアキソンと注射のオメプラゾールの併用が、心室性不整脈および心停止リスクが増加する結果が得られました。この理由としては、オメプラゾールにもランソプラゾールと比較して弱いながらもhERGチャネル阻害作用があり、かつ日本では注射用のプロトンポンプ阻害薬の投与量が国外と比較して多いため、体内での血清中濃度が内服薬よりも高濃度になることが影響した可能性が考えられました。

表2 注射のプロトンポンプ阻害薬に関する検討結果

薬剤の組み合わせ	ハザード比（心室性不整脈および心停止の起こりやすさの比率）
スルバクタム/アンピシリン+ランソプラゾール	1.00 (参照)
スルバクタム/アンピシリン+オメプラゾール	2.50 (0.75-8.37)
セフトリアキソン+ランソプラゾール	4.57 (1.24-16.80)
セフトリアキソン+オメプラゾール	4.47 (1.44-13.90)

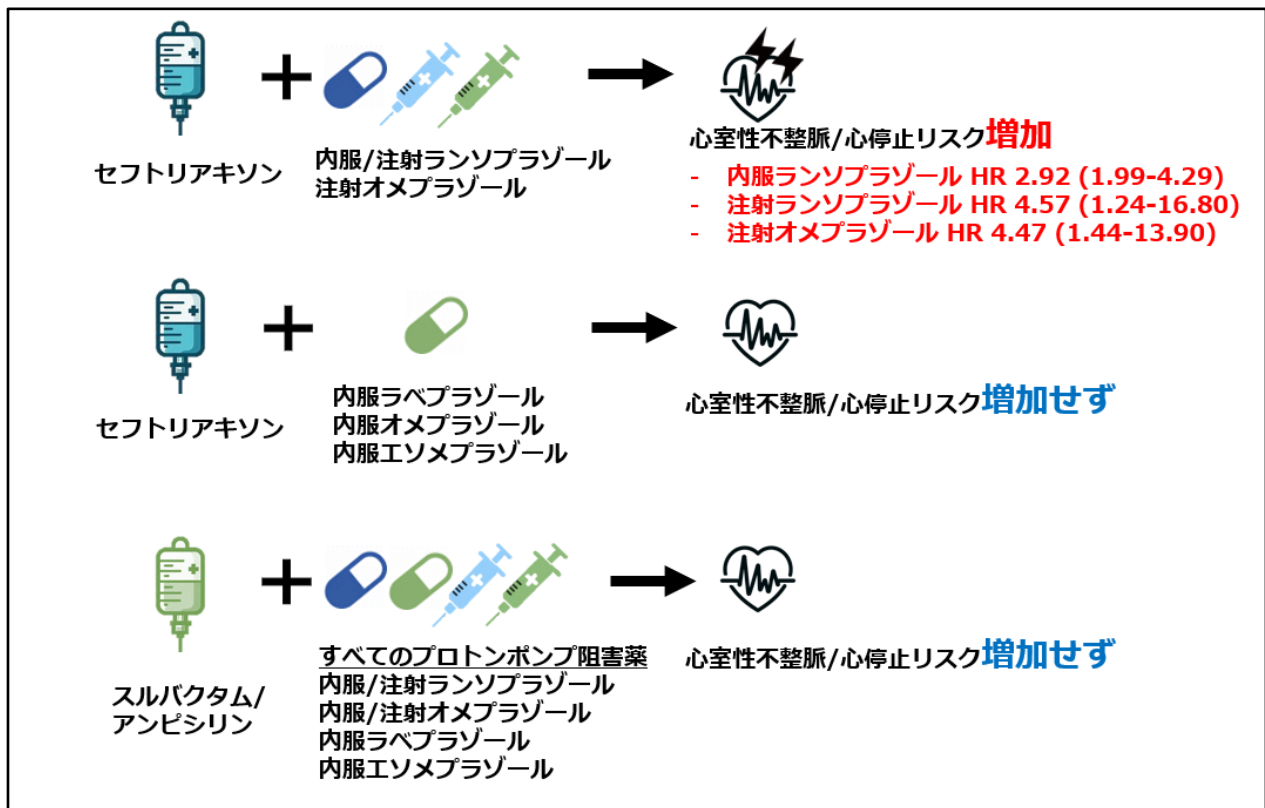


図 2 試験結果の概要図

4. 今後の展開

本研究結果は観察研究から得られた知見であり、この結果をすぐに臨床に導入することはできず、前向き研究などの詳細な研究が必要となります。一方で、セフトリアキソンおよびランソプラゾールはそれぞれで同系統の代替薬が存在するため、臨床現場での薬剤変更は比較的容易です。したがって、特に基礎疾患に心疾患がある患者などではこれらの薬剤の併用を回避することで、薬物治療に起因する予期しない有害事象を回避できる可能性があります。

5. 論文情報

(タイトル) Concomitant use of lansoprazole and ceftriaxone is associated with an increased risk of ventricular arrhythmias and cardiac arrest in a large Japanese hospital database

(著者名) Satoru Mitsuboshi, Shungo Imai*, Hayato Kizaki, Satoko Hori (*責任著者)

(雑誌) Journal of Infection

(DOI) <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106202>

6. 用語解説

※1 human Ether-a-go-go Related Gene (hERG) チャネル：ヒト心臓の心筋に発現している hERG から発現するタンパク質のことで、心筋活動電位の再分極を担うカリウムイオンチャネルです。

※2 QT 間隔：心電図における Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間です。心室興奮の始まりから消退までの時間を示し、この時間が長くなると重篤な不整脈が発症する恐れがあります。

※3 交絡因子：疫学調査等において、調査しようとする因子以外で、結果（疾病の発生など）に影響を与える因子を交絡因子と呼びます。

※4 医療機関データベース：全国の医療機関からレセプトなどの診療情報を収集、統合したデータベースです。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

<研究内容についてのお問い合わせ先>

慶應義塾大学薬学部 医薬品情報学講座

専任講師 氏名 今井 俊吾 (いまい しゅんご)

TEL：03-5400-2799

E-mail：s-imai@keio.jp

本発表資料のお問い合わせ先

慶應義塾広報室（増田）

TEL：03-5427-1541 FAX：03-5441-7640

Email：m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>