

日本では *H.pylori* 感染に
依存する消化性潰瘍が
多いことから、
消化性潰瘍の治療においては
3剤療法であるLACによる
除菌療法を進めるべき
だと考えます。

Focus on
H. pylori
ERAdication no.3



コメンテーター

青山伸郎

神戸大学医学部光学区療養部助教授

Profile

昭和29年生まれ。
昭和55年に神戸大学医学部を
卒業後、第二内科に入局。
昭和62年に神戸大学大学院医学研究科修了。
平成2年より理化学研究所
ライフサイエンスつくば研究センター
奨励研究生としてp53の研究に従事。
平成4年に神戸大学医学部第二内科助手。
平成10年より現職。
専門は、消化器病学、消化器内視鏡学。
多くの学会の評議員として活躍しているが、
日本ヘリコバクター学会では
評議員ならびに事務局幹事を
務めている。



1) J Antimicrob Chemother 34:1025-1029, 1994

2) Scand J Gastroenterol 28 (suppl 196): 12-16, 1993

3) Antimicrob Agents Chemother 36:1133-1135, 1992

4) Lancet 337: 1093, 1991

5) Gut 31: A600 (abstr), 1990

R100

DAIICHI SANKYO PHARMACEUTICALS LTD.

H.pyloriに対する抗菌作用のみならず、PPIの3剤除菌療法を飛躍的に進歩させた

PPIの登場により、古典的3剤療法は新3剤療法へ

MarshallとWarrenによるH.pyloriの分離培養は1982年ですが、すでに、それ以前に次硝酸ビスマスやメトロニダゾールがH₂ブロッカーに比して消化性潰瘍の再発を抑制するとの報告がありました。これは、結果的にはH.pyloriが除菌されたことによるものであったと推測されます。H.pylori発見後は、抗菌作用のある薬剤の検討がより精力的に進められ、除菌によって潰瘍の再発が有意に抑制されることも示されました。しかし、抗菌薬単剤では除菌率が低値であったため、2剤あるいは3剤の併用が試みられました。その中で、ビスマス製剤(コロイドビスマス)、抗原虫薬(メトロニダゾール)、抗菌薬(テトラサイクリン)を併用する「古典的3剤療法」といわれるものが完成したわけです。しかし、この古典的3剤療法は除菌率は90%を超えるものの、副作用が多く、服薬方法も煩雑であったことから、十分に浸透しませんでした。

その後、PPIの登場によりPPIと抗菌薬による2剤療法、3剤療法が検討され、1995年に欧州で実施されたMACH1スタディが、現在の新3剤療法の基本となりました(図1)。これは、倍量のPPIをベースにアモキシシリン、クラリスロマイシン、メトロニダゾールの3剤から2剤を併用するというものです。新3剤療法の特徴はいうまでもなくPPIの併用にあります。ここでPPIは、それ自体がH.pyloriに対する強い抗菌作用を示すという役割に加えて、強力な酸分泌抑制作用によって重要な役割を果たしています。すなわち、胃内のpHを上昇させることで抗菌薬の抗菌活性を増強する(後述)、抗菌薬を安定化させる、中性pHでのH.pyloriの自己毒性を促すなどの働きがあると考えられています。近年では、PPIを用いた新3剤療法がH.pylori除菌療法における世界標準となっています。

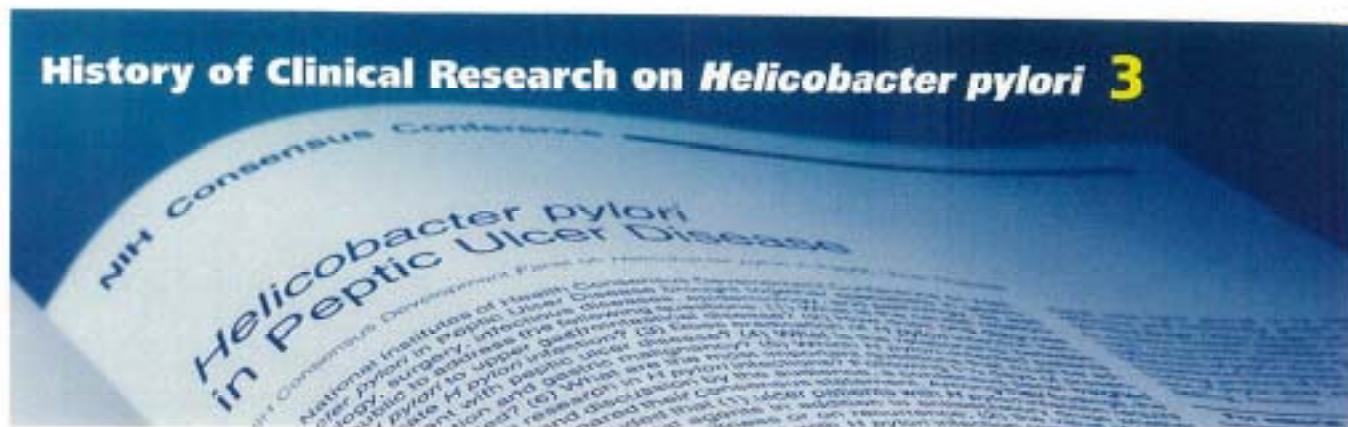
LACは日本人に適したH.pylori除菌レジメン

日本でも、H.pylori除菌療法の基本的な考え方は欧米における新3剤療法と変わりありませんが、保険適用となっているのは、ランソプラゾール(L)、アモキシシリン(A)、クラリスロマイシン(C)の3剤、すなわち“LAC”療法です。日本のH.pylori除菌に関するガイドラインにもメトロニダゾール(MNZ)はfirst line therapyには含まれていません。これは、メトロニダゾールに対する耐性H.pyloriの増加や発癌性に対する懸念があることのほか、抗原虫薬の安易な使用を危惧する考えがあったためです。

アモキシシリンとクラリスロマイシンはPPIとの相性がよく、強力な酸分泌抑制による胃内pHの上昇によって両剤のH.pyloriに対する抗菌力が増強します。アモキシシリンの作用機序は細胞壁合成阻害であり、細菌の細胞増殖期に作用し殺菌作用を発揮します。H.pyloriは発育速度が

図1 H.pylori除菌療法の変遷





*H. pylori*陽性の消化性潰瘍患者に対する除菌療法が、欧米での一般的治療法として確立するきっかけとなった NIHコンセンサス・レポート

NIH Consensus
Development Panel on
Helicobacter pylori
in Peptic Ulcer Disease.
Helicobacter pylori
in peptic ulcer disease.
JAMA.
1994; 272: 65-69.

1982年のMarshallとWarrenによる*H. pylori*分離培養以降、様々な知見の積み重ねによって、「*H. pylori*は消化性潰瘍の主な原因であり、その診断と除菌が適切な治療に不可欠である」との仮説が出されるようになった。そこで米国において、この問題を論じるために、消化性潰瘍における*H. pylori*に関するNIHコンセンサス作成カンファレンスが開催された。このレポートは、消化器病学、外科学、感染症学、疫学、病理学の専門医からなるNIHコンセンサス作成委員会が、一般臨床医を交えて行った1日半のカンファレンスでの議論の結果を、エビデンスに基づき、まとめたものである。

カンファレンスでは、以下の6つのポイントについて議論が行われた。1) *H. pylori*と上部消化管疾患との因果関係はどのようなものか、2) *H. pylori*感染をどのように診断し、除菌を行うか、3) *H. pylori*感染における除菌は、消化性潰瘍患者にとって有益なものか、4) *H. pylori*感染と胃における悪性化の関連性はどのようなものか、5) *H. pylori*陽性患者をどのように治療すべきか、6) *H. pylori*感染における今後の研究で、最も重要な論点と位置づけられるのはどのようなことか。このレポートでは、それぞれのポイントについて、すでにデータが示されて明らかなことと、現時点ではデータが不足しており明らかとはいえないことを整理している。

そのうえで最終結論として、以下の3つを挙げている。1) *H. pylori*陽性の消化性潰瘍患者では、初発、再発にかかわらず、酸分泌抑制薬に抗菌薬を加えた除菌療法が必要である、2) *H. pylori*陽性のnon-ulcer dyspepsia (NUD)患者に対する除菌療法にはまだ議論がある、3) *H. pylori*感染と胃癌との関連性については、興味深いがさらなる検討が必要である。

このNIHコンセンサス・レポートは、医師に対する*H. pylori*感染の診断と治療に関する一種のガイドラインであり、この発表をきっかけに、*H. pylori*陽性の消化性潰瘍患者に対する除菌療法が一般的治療法として欧米で認知されることとなった。

関連の論文

Feldman M. Editorial comment: The acid test. Making clinical sense of the consensus conference on *Helicobacter pylori*. JAMA. 1994; 272: 70-71.