

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。



コメントター
青山伸郎

神戸大学医学部光学医療診療部助教授

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斐然研究生として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、日本ヘル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。



- pH上昇による抗菌活性の増強¹⁾
- 抗菌薬の安定性向上²⁾
- PPIの抗*H.pylori*作用³⁾
- *H.pylori*以外の細菌の過増殖⁴⁾
- 中性pHでの*H.pylori*の自己毒性⁵⁾

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 (abstract), 1990

*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、今までなく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*の認識以前に、消化性潰瘍例にビスマス製剤やメトロニダゾールを使用し、良好な結果を得ることがあった。

1982年の*H.pylori*の分離培養(1983年報告)

*H.pylori*に抗菌力を有する薬剤の選択と単剤療法
*in vitro*で抗菌力を有していても *in vivo*では単剤で除菌困難

多剤併用療法

2剤から3剤へ
ビスマス製剤+メトロニダゾール+テトラサイクリンの古典的3剤療法の完成

PPIを中心とした併用療法

PPI+抗菌薬1剤からPPI+抗菌薬2剤へ
Italian regimen: PPI+クラリスロマイシン+チニダゾールで常用量1週間
MACH1スタディ: アモキシリン、クラリスロマイシン、メトロニダゾールから2剤選択し、倍量のPPI併用1週間

ワクチン療法

強力な酸分泌抑制作用が、



遅く、多くは定常状態にあります。pH5以上で増殖期に誘導されますが、PPIの併用はその環境を整えることになるわけです。

一方、クラリスロマイシンの作用機序は蛋白合成阻害であり、増殖期、定常期を問わず抗菌作用を発揮しますが、アモキシシリン同様、pHの上昇により、*H.pylori*に対する抗菌活性が増強します(表1)。

欧米人に比べて胃酸分泌能が低い日本人では、ランソブロゾールにより十分な酸分泌抑制が得られ、*H.pylori*に対するアモキシシリン、クラリスロマイシンの抗菌作用を十分に引き出すことができます。

このような点から、3剤療法“LAC”レジメンは、日本人にとって非常に理にかなった組み合わせといえるでしょう。

一次除菌不成功例では感受性試験が重要

3剤除菌療法では、下痢、軟便や味覚異常などの副作用が報告されていますが、いずれも軽度なものです。下痢には乳酸菌製剤が有効との報告がありますが、われわれは治療を必要とするような強い下痢は経験していません。多くは、患者さんにあらかじめインフォームしておけば対応できると思います。

LAC療法で最も留意すべき点は、クラリスロマイシンに対する耐性*H.pylori*の存在です。日本では、クラリスロマイシンは上気道炎などの呼吸器感染症に使用頻度の高い抗生剤ですが、近年耐性*H.pylori*の増加が指摘されています。耐性*H.pylori*の増加はクラリスロマイシンの使用量とパラレルであるとの報告もあり、注意が必要です。

LAC療法ではクラリスロマイシンの用量は400mg(LAC400)を基本とし、必要に応じて800mg(LAC800)まで增量できることになっています。しかし、耐性*H.pylori*が原因で初回のLAC療法が不成功であった場合、LAC400をLAC800に增量しても再除菌はあまり期待できません。ですから、除菌不成功例の場合には、クラリスロマイシンに対する感受性試験が必要なので、専門医にご紹介いただくのがよいと思います。また、クラリスロマイシンを長期にわたって投与されていることがあらかじめわかっている患者さんの場合も、やはり感受性を確認したほうがよいでしょう。

一方、除菌不成功後でも感受性が保たれている場合や、不成功的原因がコンプライアンス不良による場合などは、感受性を確認のうえ、LAC800で再除菌してみる価値はあると思います。いずれにしろ、一次除菌失敗例では感受性試験を行うことが重要です。

今後は、*H.pylori*陰性潰瘍や*H.pylori*陽性であっても再発しないような、*H.pylori*に依存度の少ない潰瘍の研究が重要になってくると思われます。しかし、現在のところわが国では、消化性潰瘍のほとんどが*H.pylori*陽性かつ*H.pylori*依存性の潰瘍です。*H.pylori*の除菌により、消化性潰瘍の再発は著明に抑制され、その効果は従来の維持療法をはるかにしのぎます。わが国における消化性潰瘍の治療にとって、3剤療法、“Japanese Regimen LAC”は必要不可欠なものになるでしょう。

MACH1 スタディ

Helicobacter 1:130-144, 1996

それまで少数例で有効性が報告されていた多期併用除菌療法について検討を行った国際的な多作成二重盲検プラセボ対照比較試験で、1996年に *Helicobacter*誌に報告された。PPIであるオメ普ラゾール(O)に、アモキシシリン(A)、クラリスロマイシン(C)、メトロニダゾール(M)のうちの2剤を加えた3剤療法の除菌率を調査している。欧州6カ国43施設の十二指腸潰瘍787例が6群(DAC250, QAC500, OMC250, OMC500, OAM, O)に無作為に割り付けられ、それぞれ1週間投与された。O以外のいずれの群も80%以上の除菌率を認めたが、Oの用量による除菌効果の差は、Aと併用した場合に認められ、Mとの併用では認められなかった。

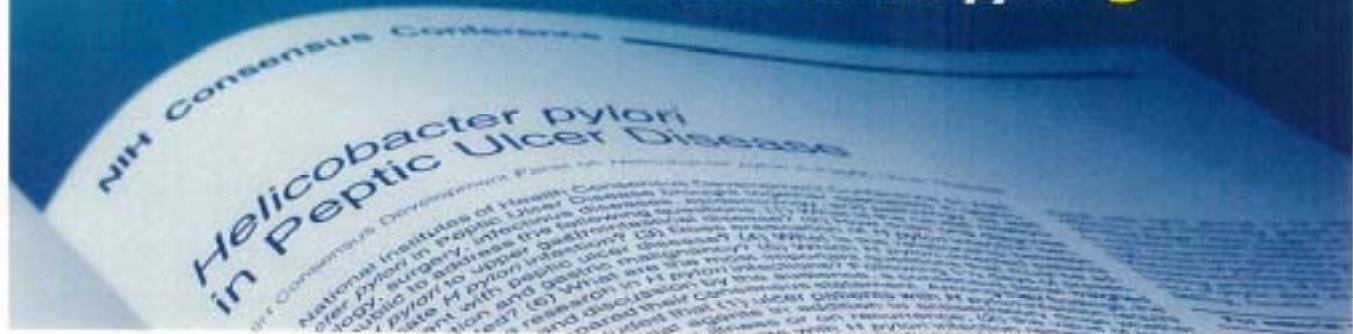
表1 *in vitro*における抗菌薬の抗*H.pylori*作用に及ぼすpHの影響

	菌株数	MIC(mg/L)pH7.2	MIC(mg/L)pH5.5
クラリスロマイシン	25	0.004-0.06	0.06-1.0
アモキシシリン	18	0.004-0.12	0.015-0.25
メトロニダゾール	16	0.25-2.0	1.0-2.0

pHが上昇するとアモキシシリンとクラリスロマイシンではMICが低下するが、メトロニダゾールでは大きな差は認められない。

J Antimicrob Chem 34: 1025-1029, 1994

History of Clinical Research on *Helicobacter pylori* 3



*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になった。

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.