

学 位 論 文 題 名

Effects of lansoprazole plus amoxycillin on the
cure of *Helicobacter pylori* infections in Japanese
peptic ulcer patients

（日本人の消化性潰瘍疾患におけるランソプラゾールとアモキシシリン
の併用治療によるヘリコバクター・ピロリ除菌効果）

学位論文内容の要旨

I 緒言

1983年にオーストラリアのWarrenとMarshallによって発見された*Helicobacter pylori*（以下HP）は、胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃癌、胃リンパ腫との関連性が明らかとなってきた。特に、消化性潰瘍の再発予防における、HP除菌治療の意義は大きく、1994年2月に、米国国立衛生研究所（NIH）が消化性潰瘍患者は初発や再発にかかわらず、酸分泌抑制剤と抗生剤の併用治療が要求されるとの勧告を出している。HPの除菌治療として、bismuth製剤、metronidazoleまたはtinidazole、tetracyclineまたはamoxycillinによる三剤併用療法が用いられていたが、副作用の頻度とコンプライアンスの低さが問題となった。その後、酸分泌抑制剤であるproton pump inhibitor（以下PPI）と抗生剤の併用療法が副作用が少ない利点から用いられてきた。これまでのPPIと抗生剤の併用療法の報告は、多くがomeprazoleにamoxycillinあるいはclarithromycinを併用したものである。lansoprazoleはbenzimidazole系のPPIで、胃酸分泌抑制作用、HPに対する抗菌活性がomeprazoleより強いことが知られている。今回、除菌治療におけるlansoprazoleの効果を検討する目的で、lansoprazole単独群とlansoprazoleとamoxycillinの併用群によるrandomized controlled studyを行った。また、治療後の再発予防についても検討した。

II 対象と方法

迅速ウレアーゼ試験でHP陽性が確認された胃潰瘍68例と十二指腸潰瘍51例を対象とした。胃切除の既往、ペニシリンアレルギー、重篤な合併症、副腎皮質ステロイドやNSAIDsの服用のあるものは除外した。事前にこのstudyの目的と方法を説明して、全患者からinformed consentを得た。対象患者はlansoprazole単独群（A群, n=56）と、lansoprazoleとamoxycillinの併用群（B群, n=63）に無作為に振り分けた。A群はlansoprazole 30mg（1日1回投与）を胃潰瘍患者には8週間、十二指腸潰瘍患者には6週間投与した。B群はA群のレジメに加えて、amoxycillin 2g（1日4回投与）を最初の2週間併用した。投与終了時に、内視鏡で潰瘍の治癒を確認した。潰瘍が治癒した症例については、酸分泌抑制薬による維持療法を行わず、治療後1年間まで経過観察した。経過観察中は3カ月ごとに内視鏡検査を施行し、潰瘍再発の有無とHP

の有無を確認した。潰瘍再発が疑われた場合には、随時内視鏡検査を施行した。H Pの判定は迅速ウレアーゼ試験であるCLOtest (Delta West, Australia)で行った。幽門部大弯、胃体部大弯、潰瘍辺縁の3カ所からの生検を用いて、CLOtestの2時間後の色調変化にて判定した。投与終了後1年までCLOtest陰性が続いている症例を除菌成功とし、経過観察中にCLOtest陰性から陽性に転じる症例は、すべて除菌失敗とした。統計学的検討はStudent t-testと χ^2 検定あるいはFisherの直接確率計算法を用い、危険率5%以下を有意差ありとした。

Ⅲ 結果

胃潰瘍患者のうちA群に33例、B群に35例、十二指腸潰瘍のうちA群に23例、B群に28例が登録された。胃潰瘍と十二指腸潰瘍のA群とB群の背景因子を比較検討したが、両群間には有意差を認めなかった。胃潰瘍の8週治癒率はA群が90.9%、B群が85.7%と両群間には有意差を認めなかった。十二指腸潰瘍の6週治癒率はA群が95.7%、B群が100%と両群間には有意差を認めなかった。副作用はB群で下痢、発疹、肝機能障害が認められ、副作用の発現率は1.3%であった。投与終了後1年間の経過観察が可能だった患者は、胃潰瘍で54例(A群=26、B群=28)、十二指腸潰瘍で45例(A群=18、B群=27)であった。潰瘍の再発率をみると、胃潰瘍のA群が42.3%、B群が28.6%(P=NS)、十二指腸潰瘍のA群が66.7%、B群が11.1%(P=0.001)であり、胃潰瘍の両群間では差を認めなかったが、十二指腸潰瘍ではB群の再発率が低かった。1年後までH Pの判定ができた患者は、胃潰瘍39例、十二指腸潰瘍は50例で、H Pの除菌率は、胃潰瘍のA群が4.2%、B群が38.5%(P<0.01)、十二指腸潰瘍のA群が0%、B群が61.9%(P<0.001)で、胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともB群の除菌率がA群より有意に高かった。H Pの有無で再発率を検討すると、H P陽性例の再発率は胃潰瘍で75%、十二指腸潰瘍で70%となったが、H P除菌が成功したH P陰性例では胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともに1例も再発を認めなかった。

Ⅳ 考察

酸分泌抑制剤による維持療法は潰瘍再発を抑制するが、酸分泌抑制剤を中止すると、高率な潰瘍再発を起こし、再発を繰り返すという消化性潰瘍の自然史を変えことはできない。H Pの発見により、H P除菌が著明に十二指腸潰瘍の再発を抑制することが明らかとなった。十二指腸潰瘍の報告数に比べ数少ないが、胃潰瘍においてもH P除菌後の再発率は明らかに低いことが認められてきている。日本の十二指腸潰瘍と胃潰瘍の比は0.6:1で、胃潰瘍の頻度が高いのが特徴である。この原因については明らかでないが、日本人の萎縮性胃炎の高い発生率が関係している可能性が考えられている。今回の日本人の消化性潰瘍を対象としたstudyでは、胃潰瘍および十二指腸潰瘍ともに、H P除菌が成功した場合には潰瘍の再発はほぼ完全に抑制できた。H Pに対する治療法はまだ確立されていない。旧来の三剤併用療法は副作用の多さとコンプライアンの悪さのため、酸分泌抑制剤であるPPIと抗生剤の併用が新しい治療法として開発された。PPIにはH Pへの抗菌作用、ウレアーゼ活性やATPaseの抑制作用が指摘されているが、PPI単独ではH Pの除菌はできない。しかし、抗生剤との併用で抗生剤の治療効果を高めることが可能である。その理由として、PPIが引き起こす胃内の低酸状態が、酸による抗生剤の不活化を防止し、さらに胃内細菌の増殖によってH Pが排除されやすくなるなどが考えられる。PPI+AMPCでのH Pの除菌率は、PPIの量、PPIの投与回数、抗生剤の量、抗生剤の投与時期に影響を受ける。PPIを1日2回投与、AMPCを1日2g以上の高用量にした2週間投与では、H Pの除菌率は85%まで上昇する。lansoprazoleはbenzimidazole骨格を持つPPIであり、酸分泌抑制作用やH Pへの抗菌作用が、omeprazoleより強いことが知られている。今回の検討では、lansoprazole30mg単独治療によるH Pの除菌率は2.4%であるが、lansoprazole30mgとamoxycillin2gの併用治療では除菌率が48.9%に上昇した。lansoprazoleとamoxycillinの併用はH Pの除菌効果を高めたが、今回のregimenでは不十分な除菌率しか得られなかった。H Pの高い除菌率を得るためには、PPIの用量を増やして1日2回投与にする必要があり、PPIや抗生

剤の用量を増やさないのであれば、抗生剤を2種類使用する除菌法を考慮すべきと考えられた。除菌治療後のH P判定においては、まだ解決されていない問題もあるが、治療終了より1カ月以上経過した時点でH P陰性の場合を除菌成功とされている。その場合のH P検出法として培養、鏡検、尿素呼気試験が用いられ、迅速ウレアーゼ試験は感度の問題から単独では除菌判定には用いられない。しかし、今回のstudyのように判定時期を治療終了後1年までのばすと、迅速ウレアーゼ試験単独でも除菌判定が可能であった。

V 結語

- 1) lansoprazoleによる消化性潰瘍治療に対して、amoxycillinの併用は、潰瘍の治癒率に影響を与えなかった。
- 2) lansoprazole単独治療にはH Pの除菌効果はなく、lansoprazole30mgとamoxycillin2gを併用した場合の除菌率は48.9%で、満足できる成績ではなかった。
- 3) 治療終了1年までの経過観察では、H P除菌に成功した場合にはほぼ完全に潰瘍の再発は抑制できた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 菅 野 盛 夫

副 査 教 授 加 藤 紘 之

副 査 教 授 宮 崎 勝 巳

学 位 論 文 題 名

Effects of lansoprazole plus amoxycillin on the cure of *Helicobacter pylori* infections in Japanese peptic ulcer patients

(日本人の消化性潰瘍疾患におけるランソプラゾールとアモキシシリン
の併用治療によるヘリコバクター・ピロリ除菌効果)

消化性潰瘍（胃潰瘍および十二指腸潰瘍）に対する薬物療法は、ヒスタミン H_2 -受容体遮断薬およびプロトンポンプ阻害薬の開発・導入によって、自覚症状の早期消失および潰瘍治癒促進の二点についてはほぼ満足できる水準に到達したと評価されている。しかし、潰瘍の自然史である潰瘍再発の阻止には不十分であって、如何に強力であってもこれらの酸分泌抑制薬に消化性潰瘍の自然史を変えるだけの効力は期待できない。近年、消化性潰瘍の再発には胃粘膜に感染した *Helicobacter pylori* (HP) が関与していることが示唆され、消化性潰瘍再発予防に対するHPの除菌治療の意義が高く評価される様になり、bismuth製剤、metronidazoleまたはtinidazole、tetracyclineまたはamoxycillinによる三剤併用療法、もしくは、proton pump inhibitor（以下PPI）と抗生物質（clarithromycin あるいはamoxycillin）の併用療法がおこなわれている。この様な状況を背景に、学位申請者は、1)従来のPPIに比べて酸分泌抑制作用が強く、HP抗菌作用が報告されている lansoprazoleの単独投与の、およびamoxycillinとの併用投与のHP除菌効果の有効性の検討、2)胃潰瘍においても十二指腸潰瘍の場合と同様に、HP除菌は再発阻止に有用であるかの検討、を主たる目的に臨床薬理学的研究を行い、その成果をまとめたのが本研究である。

迅速ウレアーゼ試験でHP陽性が確認された胃潰瘍または十二指腸潰瘍患者に事前にこの研究の目的と方法を説明してインフォームドコンセントが得られた119名を対象とし、封筒法によって lansoprazole単独投与群（A群,n=56）と、lansoprazoleとamoxycillinの併用投与群（B群,n=63）に無作為に振り分けている。胃潰瘍患者のA群にはlansoprazole30mg(1日1回投与)を8週間、十二指腸潰瘍患者のA群には6週間投与し、それぞれのB群にはlansoprazoleに加えてamoxycillin2g(1日4回投与)を最初の2週間併用した。投与終了時に、潰瘍の治癒を内視鏡で確認し、その後3カ月ごとに潰瘍再発の有無とHPの有無を確認した。HPの判定は迅速ウレアーゼ試験であるCLOtest（Delta West,Australia)で行い、投与終了後1年までCLOtest陰性が続いている症例を除菌成功とし、経過観察中にCLOtest陰性から陽性に転じる症例はすべて除菌失敗とした。統計学的検討はStudent t-testと

χ^2 検定あるいはFisherの直接確率計算法を用い、危険率5%以下を有意差ありとした。

胃潰瘍患者のうちA群に33例、B群に35例、十二指腸潰瘍患者のうちA群に23例、B群に28例が割り付けられているが、両潰瘍患者の背景因子についてはそれぞれのAおよびB両群間には有意差を認めず、胃潰瘍の8週治癒率および十二指腸潰瘍の6週治癒率にはA群およびB群間に有意差を認めなかった。投与終了後1年間の経過観察が可能だった患者は、胃潰瘍で54例（A群=26、B群=28）、十二指腸潰瘍で45例（A群=18、B群=27）であった。潰瘍の再発率をみると、胃潰瘍のA群が42.3%、B群が28.6%（ $P=NS$ ）、十二指腸潰瘍のA群が66.7%、B群が11.1%（ $P=0.001$ ）であり、胃潰瘍の両群間では差を認めなかったが、十二指腸潰瘍ではB群の再発率が低かった。1年後までHPの判定ができた患者は、胃潰瘍39例、十二指腸潰瘍は50例で、HPの除菌率は、胃潰瘍のA群が4.2%、B群が38.5%（ $P<0.01$ ）、十二指腸潰瘍のA群が0%、B群が61.9%（ $P<0.001$ ）で、胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともB群の除菌率がA群より有意に高かった。HPの有無で再発率を検討すると、HP陽性例の再発率は胃潰瘍で75%、十二指腸潰瘍で70%となったが、HP除菌が成功したHP陰性例では胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともに1例も再発を認めなかった。学位申請者はこれらの成績に様々な観点からの考察を加えて、次のような結論を得ている。すなわち、1) lansoprazoleによる消化性潰瘍治療に対して、amoxycillinの併用は、潰瘍の治癒率に影響を与えない、しかし、2) lansoprazole単独治療にはHPの除菌効果は認められず、amoxycillinを併用することによって除菌率は48.9%と上昇したが、満足できる成績ではなく、用量の増加もしくは他の抗生物質の追加を必要と考えられる、それでも3)治療終了1年までの経過観察では、HP除菌に成功した場合には十二指腸潰瘍ばかりでなく胃潰瘍においてもほぼ完全に潰瘍の再発は抑制できる、の3点である。

学位論文の発表にあたって、副査の加藤教授から、薬剤投与期間および投与量の設定根拠、これら薬剤のHP除菌機序、完全除菌のための手段などについて質問があり、また、副査の宮崎教授からは、PPIと抗生物質併用の抗菌機序の考え方および用いた抗生物質の選択の妥当性をめぐっての質問、主査からは対象患者症例数およびHP検出法の妥当性、HP関連消化性潰瘍の発生頻度などについての質問があったが、学位申請者は豊富な臨床経験と十分なる医学基礎知識から概ね妥当な回答をおこなった。

学位論文発表のあと、主査および副査による審査委員会を開催して学位論文内容について審議をおこなった。この論文はヒトを対象とした臨床薬理学的試験に基づいてまとめられたものであるから、審議はこの試験の倫理性、科学性および合理性、そして、その臨床的意義に集中した。十分なる説明をおこない、対象患者からインフォームドコンセントを得ていることなど倫理面での基準を満足していることを確認し、試験プロトコルについても、症例数、投与薬剤の設定、投与用量および期間など合理的であり科学的であること、得られた成績の統計学的処理も妥当であって、結論に至る思考過程も首肯出来ると全員の意見が一致した。

審査員一同は、日本人に多い胃潰瘍患者を対象にして潰瘍再発要因であるHP除菌の意義を明確にしたこと、および、PPIと抗生物質の2剤併用療法の限界を明らかにしたことにこの研究の臨床的意義を認め、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。