

学 位 論 文 題 名

High-dose ecabet sodium improves the eradication rate
of *Helicobacter pylori* in dual therapy
with lansoprazole and amoxicillin

(ランソプラゾールとアモキシシリンによる2剤療法における
高用量エカベトナトリウムのヘリコバクターピロリ除菌率の改善効果)

学位論文内容の要旨

【背景・目的】

Helicobacter pylori (以下*H.pylori*) 感染が胃粘膜障害を引き起こし種々の胃疾患と関わりのあることが明らかとなってきた。その除菌治療により消化性潰瘍の再発が著明に抑制されることより、わが国においても昨年11月より保険が適用されている。また、胃MALTリンパ腫の第一選択治療法として期待されている。

保険で認められたわが国の除菌治療は、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) とクラリスロマイシンとアモキシシリンの3剤を併用し1週間投与する方法である。しかしこの方法の除菌率は90%前後であり、*H.pylori* 除菌治療失敗後にクラリスロマイシンの耐性菌が出現することは大きな問題となってきている。エカベトナトリウムは局所作用型の抗潰瘍薬で、強い胃粘膜付着作用、抗ペプシン作用を有する粘膜防御因子製剤である。さらに近年ニホンザルへの投与や消化性潰瘍患者に対する除菌治療における併用で抗*H.pylori* 作用が報告されている。

今回、ランソプラゾール (PPI) とアモキシシリンの2剤療法におけるエカベトナトリウム併用による*H.pylori* 除菌率の上乗せ効果について、通常量と倍量を用いてその用量依存的効果について検討した。

【対象と方法】

迅速ウレアーゼ試験にて*H.pylori* 陽性が確認された慢性胃炎患者71例 (男性40例、女性31例、年齢26~79才) を対象とした。検査前に全対象から文書にて同意を得た。対象を無作為に3群に分け、各々エカベトナトリウム投与量を変えた以下の投与方法で14日間除菌治療を行った。

LA群 : ランソプラゾール30mg+アモキシシリン1500mg

LA1E群 : ランソプラゾール30mg+アモキシシリン1500mg+エカベトナトリウム2g

LA2E群 : ランソプラゾール30mg+アモキシシリン1500mg+エカベトナトリウム4g

除菌治療終了4週後に¹³C-尿素呼気試験に加えて上部消化管内視鏡検査下の胃生検を行い培養に供した。除菌判定は¹³C-尿素呼気試験と培養を用いて行い、両者陰性のものを除菌成功とした。

除菌率は、per-protocol分析 (PP) とintention-to-treat (ITT) 分析で算出し、エカベトナトリウム投与量別に比較した。統計学的検討は、Tukeyの多重比較分析を用い、危険率0.05以下を有意差ありとした。

【結果】

71例中68例がプロトコール通り終了した。3群間の年齢、性別などの背景には差はなかった。除菌率はPP分析でLA群43% (10/23, 95%CI: 23~66)、LA1E群62% (13/21, 95%CI: 38~82)、LA2E群79% (19/24, 95%CI: 58~93)。ITT分析でLA群42% (10/24, 95%CI: 22~63)、LA1E群57% (13/23, 95%CI: 35~77)、LA2E群79% (19/24, 95%CI: 58~93)となり、LA2E群はLA群とより有意に高い除菌率を認めた (PP, $p=0.032$, ITT, $p=0.022$)。除菌治療による副作用は10例に認められた。下痢や軟便が多かったが、エカベトナトリウムによると考えられる重大な副作用はみられなかった。

【考按】

エカベトナトリウムは中国に伝わる生薬の松香の成分由来の環状のテルペン骨格を有する胃炎・胃潰瘍治療剤で、我が国で開発されたものである。本剤の薬物動態は腸管吸収は殆ど無く、局所作用性の薬剤である。薬理作用は胃粘液糖蛋白および胃粘膜組織に結合することによる、胃粘膜被覆保護作用、ペプシン活性抑制作用、内因性プロスタグランジン合成促進作用、血流改善、粘液合成で、胃粘膜防御因子増強作用を示す。本剤には*H.pylori*に対する作用が報告されている。*H.pylori*の持つウレアーゼ活性を阻害する作用や、*H.pylori*への直接的な抗菌作用 (MIC) は認めないが、酸性条件下で*H.pylori*に対する殺菌的作用が報告されている。本剤は粘液層から粘膜上皮に至る広範囲に分布するため、胃液中の*H.pylori*にも作用していると考えられている。また、*in vitro*ではあるが、*H.pylori*標準株と同様に、メトロニダゾールやクラリスロマイシン耐性株に対してもエカベトナトリウムの抗菌作用が認められている。

*H.pylori*除菌治療失敗の主な原因が耐性菌に因るものであり、わが国ではクラリスロマイシンやメトロニダゾールに対する耐性の経年的増加がみられている。除菌治療失敗による耐性獲得は、その後の再除菌が困難であることから重要な問題である。しかし、アモキシシリンに対する耐性の報告は極めてまれであり、プロトンポンプ阻害剤とアモキシシリンとの2剤療法は耐性菌への治療や耐性菌の予防には理想的であるが、その除菌率にはかなりばらつきがあり満足できるものではない。

そこで、2剤療法に種々の抗*H.pylori*作用を持つ防御因子製剤を加えて、除菌率の上乗せ効果の検討がなされている。それらの結果は必ずしも有意な上乗せ効果が認められていない。今回の検討では、エカベトナトリウムの併用により、高用量の場合には有意な除菌率の上昇が認められた。対照群と常用量、常用量と高用量の間には有意差を認めないものの、エカベトナトリウムの上乗せ効果は、用量依存的である可能性が示唆された。エカベトナトリウムの2剤療法への併用は、クラリスロマイシン、メトロニダゾールの耐性を考慮する必要が無く、従来の2剤療法より除菌率の向上が得られ、安全性にも富む除菌療法であると考えられた。

【結論】

高用量のエカベトナトリウムはランソプラゾールとアモキシシリンとの組み合わせ治療において、*H.pylori*除菌率を有意に改善した。また、耐性株に対する治療にも有用であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 崎 勝 巳

副 査 教 授 加 藤 紘 之

副 査 教 授 浅 香 正 博

学 位 論 文 題 名

High-dose ecabet sodium improves the eradication rate of *Helicobacter pylori* in dual therapy with lansoprazole and amoxicillin

(ランソプラゾールとアモキシシリンによる2剤療法における
高用量エカベトナトリウムのヘリコバクターピロリ除菌率の改善効果)

Helicobacter pylori (以下*H.pylori*) 感染が胃粘膜障害を引き起こし種々の胃疾患と関わりのあることが明らかとなり、その除菌治療により消化性潰瘍の再発が著明に抑制されることより、わが国においても2000年11月より保険が適用されている。わが国で認可された除菌治療は、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) とクラリスロマイシン (CAM) とアモキシシリン (AMPC) の3剤を併用し1週間投与する方法である。その除菌率は90%前後であるが、CAM耐性菌には極めて除菌率が低く、その経年的増加は大きな問題となってきた。エカベトナトリウム (エカベト) は局所作用型の抗潰瘍薬で、強い胃粘膜付着作用、抗ペプシン作用を有する粘膜防御因子製剤である。本研究は、ランソプラゾール (LPZ) とAMPCの2剤療法におけるエカベト併用による*H.pylori* 除菌率の上乗せ効果について、通常量と倍量を用いてその用量依存的効果について検討した。

迅速ウレアーゼ試験にて*H.pylori* 陽性が確認された慢性胃炎患者71例 (男性40例、女性31例、年齢26~79才) を対象として、無作為に次の3群に分けた。LA群: LPZ30mg+AMPC1500mg、LA1E群: エカベト常用量2g併用、LA2E群: エカベト倍量4gを併用し、14日間投与した。除菌治療終了4週後に¹³C-尿素呼気試験に加えて上部消化管内視鏡検査下の胃生検を行い培養に供した。除菌判定は¹³C-尿素呼気試験と培養を用いて行い、両者陰性のものを除菌成功とした。除菌率は、per-protocol分析 (PP) と intention-to-treat (ITT) 分析で算出し、エカベト投与量別に比較した。統計学的検討は、Tukeyの多重比較分析を用い、危険率0.05以下を有意差ありとした。71例中68例がプロトコル通り終了した。3群間の年齢、性別などの背景には差はなかった。除菌率はPP分析でLA群43% (10/23, 95%CI: 23~66)、LA1E群62% (13/21, 95%CI: 38~82)、LA2E群79% (19/24, 95%CI: 58~93)。ITT分析でLA群42% (10/24, 95%CI: 22~63)、LA1E群57% (13/23, 95%CI: 35~77)、LA2E群79% (19/24, 95%CI: 58~93) となり、LA2E群はLA群とより有意に高い除菌率を示すことが明らかとなった。(PP, p=0.032, ITT, p=0.022)。除菌治療による副作用は10例に認められた。下痢や軟便が多かったが、エカベトによると考えられる重大な副作用はみられなかった。

副査の加藤教授より個別審査を受けた。その際、*H.pylori* 除菌治療後のフォローアップについて質問があった。申請者は、*H.pylori* 再感染は極めて少ないが、慢性胃炎では除菌後も癌発生の可能性があるため、定期的な内視鏡観察が必要であると答えた。次にエカベト併用除菌治療によって耐性菌が生じにくい根拠について質問があった。申請者はShibataらの文献を用いて、*in vitro*において酸性域でのエカベトの*H.pylori*のウレアーゼ阻害作用が濃度依存性で、臨床分離されたCAM耐性菌、メトロニダゾール耐性菌についても、標準株同様に有効であると答えた。

公開発表にあたって、副査の浅香教授から、本研究が消化性潰瘍患者を対象とした場合や、またPPIが60mgであった場合に同様の結果が得られるかどうかについて質問があった。申請者は消化性潰瘍での検討は行っていないが、除菌率に差異は生じないと思われるし、PPIの60mgについても粘液内に生息している*H.pylori*に対する影響は少ないものと考えられると答えた。次にエカベトのpH依存的殺菌効果、抗ウレアーゼ作用の尿素呼気試験への影響、除菌治療の副作用、他の防御因子製剤におけるデータについての質問があった。申請者はエカベトはpH 2、3の酸性領域で強い効果が見られると報告した文献を用いて説明した。また尿素呼気試験への影響は自験例の結果で抑制傾向は見られるも、陰性判定には至らなかったこと、さらに下痢軽減を述べているOhkusaらの文献報告などを参照にしながら答えた。

次に薬剤部菅原助教授より、エカベト殺菌効果が酸性域で強いので、PPIのpH上昇作用はエカベトの作用を低下させる可能性があるのではという質問があった。申請者は、pHモニタリング等での検討はしていないが、考慮されるべきことであり、以後検討したいことを答えた

最後に主査の宮崎教授より除菌率のグラフのエラーバーの意味の確認、本研究の結果についてのばらつきの度合いをどの様に考えているか、除菌治療薬のエカベト、AMPCの物性、疎水性について、局所作用において内服の飲水量の影響についての質問があった。申請者は、エラーバーは信頼区間を示している事、飲水量については今回は検討していない事を答えた。次いでCYP2C19遺伝子多型性の影響についてほかの併用薬について留意していたかという質問があった。申請者は影響が考えられる薬剤の併用については充分調査して排除していると答えた。

本研究はランソプラゾール、アモキシシリン 2 剤療法に高用量のエカベトナトリウムを併用する*H.pylori*除菌治療法により耐性菌を生じさせずに十分な有用性を示すことを明らかにした優れた臨床研究であると思われた。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。