

総 説

消化性潰瘍治療法の変遷

富 所 隆*

消化性潰瘍の治療法はヒスタミンH2受容体拮抗剤の出現によって飛躍的な進歩を遂げた。従来入院治療を行ってきた大部分の潰瘍症患者の外來治療を可能にし、更に、内視鏡的止血法の発達により、穿孔例を除き、外科的に胃切除を必要とする患者は殆どいなくなった。近年、H2受容体拮抗剤より更に強力な酸分泌抑制剤である、プロトンポンプ・インヒビター（PPI）の開発により、潰瘍の治癒期間は更に短縮し、現在では吐血を主訴とする患者の一部までも外來治療を可能にした。現在、消化性潰瘍の治療において残された課題は、再発予防のために内服を続ける患者を無くすこと、つまり、潰瘍症からいかにして永遠に離脱させるかという点に、絞られている。1983年Warren, J.R.とMarshall, B.J.¹⁾によって発見された*Helicobacter pylori* (H. pylori)の研究が進むにつれて、この菌の感染を治療することで消化性潰瘍、殊に十二指腸潰瘍患者の再発を高率に予防しうることが解ってきた。

キーワード：消化性潰瘍、治療法、H2受容体拮抗剤、PPI、H. pylori

はじめに

消化性潰瘍とは胃または十二指腸の粘膜の限局性欠損が粘膜筋板を越えてその深部に達したものをいい、欠損が粘膜下層を越えない“びらん”と区別されている。

従来、“no acid, no ulcer”という言葉に代表されるように、消化性潰瘍の治療の主体は胃酸を中和することと、迷走神経による酸分泌を抑制することに主眼が於かれてきた。すなわち制酸剤と抗コリン剤がH2受容体拮抗剤の開発されるまで消化性潰瘍の薬物療法の主体をなしてきた。1915年にSippy²⁾が考案した“ミルク・アルカリ療法”は制酸剤の有効性を裏付けることとなり広く普及したが、逆にacid reboundの危惧や、アルカリの腸管吸収に伴うアルカローシスを懸念する報告もありその評価は一定しなかった。

有効な薬物療法の無いまま、出血・穿孔・狭窄の三大合併症のみならず、社会的適応の名の下に、つい最近まで、多くの消化性潰瘍患者に対して手術が行われてきた。

ここ数十年の消化性潰瘍治療法の変化には目を見張るものがあり、H2受容体拮抗剤・プロトンポンプ阻害剤の開発、*Helicobacter pylori*の発見とその臨床的意義の解明が消化性潰瘍の治療法のみならず、その認

識を大きく変えたといっても過言ではない。

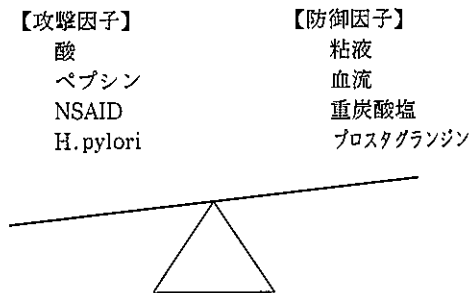
本稿では、最近の抗潰瘍剤がもたらした治療効果と、*Helicobacter pylori*と消化性潰瘍の関係を中心に紹介する。

I：消化性潰瘍の歴史

歴史上、消化性潰瘍によると思われる病状の記載が認められるのは、はるかHippocratesの時代に遡るが、本格的に消化性潰瘍の研究が始まったのは1700年代の後半からである。1800年代にはいと消化性潰瘍の成因として胃液の研究が進み、塩酸やペプシンをその原因とする説や、さらにVirchowは胃粘膜の血流障害をその原因として唱えた。その後も自律神経、迷走神経失調やストレス潰瘍の研究、さらに胃粘膜の防御機構などの研究が進み、1963年にそれらの諸説を総合する形でShay & Sun³⁾のいわゆる“攻撃因子・防御因子のバランス説”が発表された（図1）。Shay & Sunは消化性潰瘍の各種の要因を、天秤の両翼に攻撃因子（酸・ペプシン）と防御因子（粘液・血流など）に分け、その平衡が保たれている間、粘膜障害は起こらず、何らかの原因で攻撃因子側が優位に傾いたときに潰瘍が発生すると考えた。今日、消化性潰瘍の成因については、さらに詳細に研究が進められており、酸やペプシンでは説明しきれなかった潰瘍の成因に対しては、TNF・ILなどのサイトカインや活性酸素など各種の炎症性メディエーターによる胃サイトプロテクション機構の障

*〒940-8653 新潟県長岡市福住2丁目1番5号
長岡中央総合病院内科

図1 消化性潰瘍のバランス説



害がその原因と考えられる様になってきた。しかし Shay & Sun のバランス説は現在でも潰瘍治療の考え方の大きな指針であり、抗潰瘍薬を攻撃因子抑制薬と防御因子増強薬に分けて考える基本となっている。

1982年にH2受容体拮抗剤が登場するまでの潰瘍治療の主体は制酸剤と抗コリン剤および粘膜保護剤に限られ、強い疼痛を訴える場合には入院治療が原則であった。H2受容体拮抗剤を用いることによって自覚症状は速やかに消失し、消化性潰瘍の治療率は、はるかに向上した。

さらに、1991年にはH2受容体拮抗剤の効果を凌ぐ薬剤として、プロトンポンプ・インヒビター (PPI) であるオメプラゾールが発売されるに至り、急性期の潰瘍治療は、ほぼ満足のいく結果を出せるようになった。

この間、Warren, J. R. と Marshall, B. J. によって発見されたH. pyloriの研究が急速に進み、消化性潰瘍の治療は飛躍的な変化と進歩を迎えることになった。すなわち、急性期治療だけでなく再発予防・潰瘍症からの離脱にまで展望が開けることになった。

II：消化性潰瘍の治療薬

1: 攻撃因子抑制薬について

胃内に貯留した酸の中和を目的とした制酸薬の投与は疼痛に対する即効性の面から、H2受容体拮抗剤やプロトンポンプ・インヒビター (PPI) の全盛期である今日でもしばしば使用されている。水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの合剤であるマーロックスは現在もなお多くの施設で用いられている。

一方、酸の分泌そのものを抑制しようという試みも、自律神経末端から遊離される神経伝達物質の研究から始まった。コリン作動性神経、さらにニコチン様受容体やムスカリン受容体の発見に至り、アトロピンに代表される抗コリン剤の消化性潰瘍に対する有効性が1951年、Brown & Collins⁹⁾により報告された。日本で

は1956年に臭化ブチルスコポラミン (ブスコパン) が発売され、潰瘍の疼痛に対して極めて有効であることが確認された。抗コリン薬は酸分泌抑制作用のほかに消化管蠕動運動の抑制作用を持つが、鎮痛効果は後者によるものが主で、実際の潰瘍の治療には先述の制酸剤と併用された。

その後、様々な抗コリン薬が開発されたが、1981年に発売されたピレンゼピン (ガストロゼピン) はそれまでの抗コリン薬の持つ蠕動運動の抑制作用が無く、より強力な胃酸分泌抑制作用を持ち、選択的ムスカリン受容体 (M1) 拮抗剤として、臨床の場で多く用いられた。

これらの攻撃因子抑制剤は、H2受容体拮抗剤が登場するまでの長い間、消化性潰瘍治療薬の中心的役割を担ってきたが、1982年に登場したH2受容体拮抗剤によりその活躍の場を失っていった。

H2受容体拮抗剤

ヒスタミンが胃液分泌を亢進させることは古くから知られていたが、従来の抗ヒスタミン剤がその作用を全く抑制しない事は、早くから疑問視されてきた。AshとSchild⁸⁾は作用上の相違を受容体の違いにより説明し、Black⁹⁾らについては壁細胞膜上のH2受容体の存在をつきとめた。1972年にH2受容体拮抗剤としてヒスタミンと構造が類似したイミダゾール環を有するブリママイドが初めて合成されたが、経口的投与では吸収されなかったため、ついで経口投与で活性のあるメチアマイドが開発された。しかしメチアマイドは骨髄抑制作用のあることがわかり、1975年によく、これまでの副作用が軽減されたシメチジン (タガメット) が合成された。その後H2受容体拮抗剤は次々に開発され、臨床試験も従来の抗潰瘍剤とは比較にならないほどの有効性を示した (表1)。我が国では1982年にシメチジンが発売され、以降ラニチジン (ザンタック)、ファモチジン (ガスター)、ロキサチジン (アルタット)、ニザチジン (アシノン) が次々に発売された。

いずれのH2受容体拮抗剤も従来の抗コリン剤をはるかに凌ぐ酸分泌抑制効果を持ち、それを反映するかのようにより自覚症状を速やかに改善し、高い治療率を示したため、H2受容体拮抗剤は一気に臨床の場に浸透していった。消化性潰瘍治療の歴史において、まさに1980年代は“H2受容体拮抗剤の時代”であった。

しかし、H2受容体拮抗剤によってもたらされたあまりに高い治療率とは裏腹に、新たな問題も生じてきた。第一の問題は高率な潰瘍の再発である。H2受容体拮抗剤で治療した潰瘍も治療後内服を中断することによって高率 (50~90%) に再発することは良く知ら

表1 消化性潰瘍治療薬の治癒率
(多施設二重盲検比較試験)

報告者	薬剤	4週治癒率(%)	8週治癒率(%)
三好秋馬ほか (1980)	シメチジン	36.4	83.0
	ゲファルナート	16.7	48.9
竹本忠良ほか (1983)	ラニチジン	40.0	79.0
	ゲファルナート	18.0	45.0
三好秋馬ほか (1984)	ファモチジン	43.9	83.3
	シメチジン	40.0	75.8
三好秋馬ほか (1985)	ロキサチジン	37.0	81.9
	シメチジン	41.7	80.3
三好秋馬ほか (1989)	ニザチジン	39.7	74.2
	シメチジン	33.1	80.8

れている。H2受容体拮抗剤使用時の高率な再発の原因については、投与中止後のacid rebound、プロスタグランジンE2の低下、防御因子の機能低下、急速な治癒による修復組織の歪み、難治性潰瘍の再発などが考えられている⁷⁾。結局、H2受容体拮抗剤を用いて潰瘍の治癒に至っても、従来通り、治癒後も長期にわたり抗潰瘍剤を内服し続けなければならないという問題が残っている。再発予防に関しては、H2受容体拮抗剤の常用量の半量投与で消化性潰瘍の再発が有意に低下するが、いつまで内服を続けていけば良いかについては一定の見解はない。

第二の問題点は、H2受容体拮抗剤抵抗性の潰瘍の存在である。一般的に、H2受容体拮抗剤を3か月以上投与しても治癒に至らないものを抵抗性潰瘍と定義する報告が多いが、その頻度は10%前後と考えられる。これらのH2受容体拮抗剤抵抗性潰瘍は、後述するPPIの使用や、H. pyloriの除菌により解決するものが多いが、なかにはPPIを以てしても治癒に至らない症例もある。

副作用に関しては、当初予想されたよりはるかに頻度が低く、シメチジンで4%以下、他の薬剤もそれ以下とされている。主な副作用は女性化乳房や肝障害、精神症状などである。極めて稀にはあるが重篤な血液障害による死亡例の報告があり、使用時には厳重な観察をすべきである。

第三の問題点は、長期にわたる強い酸分泌の抑制によるものである。低酸状態ではペプシンによる蛋白消化機能は著しく低下しており、それにより別の症状が出現することである。あまりにも急速にH2受容体拮抗剤が広く用いられたために、本来は酸分泌抑制剤でしかなかったはずの薬剤が、腹部の各種の症状に広く用いられるようになったことの弊害が生じている。本

来は酸を投与されるべきである無酸症のNUD(non ulcer dyspepsia)の患者にまでH2受容体拮抗剤が使用されていることを、臨床で見かけることがある。錦の御旗のようにも思えるH2受容体拮抗剤であるが、いろんな問題点を含んでいる。

プロトンポンプ・インヒビター(PPI)

壁細胞における酸分泌に直接関与する酵素がプロトンポンプ(H⁺/K⁺-ATPase)であるとの報告は、1967年にForteら⁸⁾によってなされた。胃酸分泌の最終段階に位置するプロトンポンプ(H⁺/K⁺-ATPase)をブロックするPPIとして最初に合成されたのは、ベンズイミダゾール誘導体であるオメプラゾールであった。強力かつ持続性の酸分泌抑制作用を有し、その効果はH2受容体拮抗剤であるシメチジンの約11~17倍を示した。オメプラゾールの強力な分泌抑制作用は速やかに発現し、しかも長時間にわたり持続するため、H2受容体拮抗剤と同様血中ガストリン濃度の上昇がみられ、それに関連して本剤の腫瘍催起性(ラット胃粘膜のECL細胞過形成・カルチノイド腫瘍)について一時懸念されたが、現在では、二次的な影響による可逆的な変化であり直接的な腫瘍催起性は無いと考えられている。

本邦では、このオメプラゾールが1991年に発売され、さらに1992年にはランソプラゾールが、1997年にはラベプラゾールが発売されている。いずれのPPIもその特徴として強力な酸分泌抑制作用を長時間にわたって発揮し、その効果は容量依存的に増加することが証明されている。PPIはいずれもH2受容体拮抗剤をはるかに上回る酸分泌抑制効果を持ち、オメプラゾールを例にとると、その潰瘍治癒率は十二指腸潰瘍では4週治癒率88.4%、6週治癒率96.7%、胃潰瘍では4週治癒率58.6%、8週治癒率88.7%とファモチジンの治癒率71.5%、91.1%、43.7%、80.8%に比して有意に勝っていた⁹⁾¹⁰⁾。

PPIを用いた潰瘍治療でも、H2受容体拮抗剤と同様に治療後の再発は高率である。本邦では治療後H2受容体拮抗剤を用いて維持療法が行われるため、中断例の再発率をみることは殆どできないが、欧米では多くの報告がみられ、治療後6ヶ月以内の再発率は、20~76%と高率に再発することが報告されている。PPIは粘膜血流には影響を与えず、プロスタグランジン量や粘液分泌にも影響がないとされているが、高治癒率の抗潰瘍薬を用いて治りにくい潰瘍まで治癒に至らしめる結果として高い再発率は当然のことと考える。

一方、H2受容体拮抗剤の時と同様、PPIのあまりにも強力な酸分泌抑制作用のために引き起こされる長期

間の無酸状態が本来の生理機能であるペプシンの蛋白消化機能を阻害することや、長期の低酸状態によって引き起こされる高ガストリン血症により、胃粘膜ECL細胞の過形成を来すとの報告から、我が国では胃潰瘍で8週間、十二指腸潰瘍で6週間の投与制限が設けられている。

PPIのもう一つの大きな特徴はそれ自身が抗H. pylori作用を有すること（単独では除菌には至らないが、滅菌効果があるとされる）である¹¹⁾。さらに抗生剤のH. pylori除菌効果を増強するために多剤併用療法の基本として用いられるようになった。

このようにPPIはH2受容体拮抗剤より優れた作用を持っているが、本邦での臨床の場合でのPPI使用量は決して多くない。これは、現在H. pyloriの除菌が本邦で認められていないことや使用期間に制限のあることなどが影響していることもあるが、先に発売されたH2受容体拮抗剤の臨床的有用性がいかに大きかったかを伺わせてくれることにもなっている。

2:防御因子増強薬について

H2受容体拮抗剤やPPIの登場で消化性潰瘍の初期治療はほぼ満足のいく成果を上げている。これらの薬剤が単独で95%以上もの8週治癒率を示している現在、防御因子増強剤の役割については懐疑的な意見もみられるようになってきている。しかし、症状の早期消失、潰瘍の早期治癒に関しては確かに解決したが、前述のように、こと再発となると未だに多くの問題を残している。そこで注目されたのが防御因子増強剤である。

そもそも防御因子増強剤はShay & Sunのバランス説に基づき、胃酸やペプシンなどの攻撃因子に対して胃粘膜を保護する、あるいはその抵抗力を増強するといった目的に開発されてきた。胃粘膜防御機能には、粘液分泌・微小循環・プロスタグランジン・重炭酸塩・細

胞回転・上皮増殖因子・フリーラジカル消去などが考えられ、それらを増強するべく各種の薬剤が開発されてきた。各種防御因子増強剤はこれらのいずれかを特徴としているが、多くの薬剤はこれらの機序の殆どを介していると考えられている。(表2)

防御因子増強剤は単独で潰瘍治療に用いるには、その効果が不十分であることは否めない。多くはH2受容体拮抗剤やプロトンポンプ・インヒビターとの併用で用いられている。防御因子増強剤の効果は併用療法での治癒の促進、治癒後の再発率の減少、維持療法での再発予防の他、最近では抗H. pylori作用の面で検討されている。安海ら¹²⁾は、各々の治療成績について諸家の報告を集計し、H2受容体拮抗剤単独では胃潰瘍の8週治癒率は80%であるのに対して、防御因子増強剤と併用する事によってその治癒率は85%に上がり、統計学的に有意差が見られたとしている。さらに初期治療に防御因子増強剤を併用すると、治癒後12ヶ月の累積再発率は23~33%であり、H2受容体拮抗剤単独治療群の50%に比し明らかに勝っていたと報告している。維持療法での防御因子増強剤の効果については、まだ一定の見解がないが、防御因子増強剤の単剤投与での再発予防効果は弱く、H2受容体拮抗剤のそれには及ばない。

現状での防御因子増強剤の役割は、初期治療における潰瘍治癒の質 (quality of ulcer healing : QOUH) を高めることにあると思われる。小越ら¹³⁾は胃潰瘍に対しH2受容体拮抗剤と防御因子増強剤であるテブレノン併用し、潰瘍治癒率に差はないものの、テブレノンを併用した群には有意に白色瘢痕に移行した症例が多く、QOUHを高めることができたと報告している。

防御因子増強剤と抗H. pylori作用については後述する。

表2 防御因子増強薬の種類とその主な機序

薬剤名	粘液刺激	血流改善	被覆作用	PG産生	抗H. P	活性酸素消去
スクラルファート	◎	○	◎	◎	◎	◎
テブレノン	◎	○		◎		
ブラウノール	○	◎		○	◎	
ソファルコン	○	○	○	◎	◎	
ポラプレジック			◎		◎	
レバミピド				◎	◎	◎
エカベトナトリウム			◎	○	◎	
ミソプロストール	◎	◎				
エンプロステル	◎	◎				

III : Helicobacter pyloriと消化性潰瘍

1 : H. pyloriと消化性潰瘍

1983年Warren, J. R.とMarshall, B. J.によって発見されたHelicobacter pylori (H. pylori) は当初、慢性活動性胃炎との関連で研究された。現在H. pyloriが関与している可能性のある疾患は、胃炎・消化性潰瘍・胃癌・胃リンパ腫・MALToma・non-ulcer dyspepsia (NUD)・肝性脳症など消化器病の多岐にわたるのみならず冠動脈疾患・レイノー現象・湿疹や糖尿病などとの関連も検討され始めている。

H. pylori感染が消化性潰瘍の原因とする考えには以下の4点が挙げられている。非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) あるいはガストリン産生腫瘍 (Zollinger-Ellison症候群) に伴う潰瘍を除くと、十二指腸潰瘍の95%、胃潰瘍の80%がH. pyloriに感染していること。10年以上にわたるコホート研究においてH. pylori感染者は陰性者に比して有意に高率に十二指腸潰瘍に罹患し、H. pyloriを除菌することによって消化性潰瘍の再発率が明らかに抑制されること。H. pylori陽性の消化性潰瘍の患者に対して、抗生物質を用いて除菌をするだけで抗潰瘍剤を使用することなく潰瘍治癒効果を得られることである。

一方、H. pyloriが消化性潰瘍の直接原因ではないとする考えもあり、その理由としてH. pyloriの感染者のうち大多数 (85~80%) が生涯を通じて潰瘍には罹患しない事実を挙げている。現在、潰瘍に罹患しない感染者のH. pyloriと潰瘍を発症するH. pyloriとの相違を遺伝子の違いから説明しようとしてされているがまだ詳細は解っていない。

ともあれH. pyloriを除菌することにより、消化性潰瘍ごとに十二指腸潰瘍の再発率が有意に低下することは1988年のMarshallら¹³⁾の報告以来、世界各国で多数報告されている。米国では1994年に米国国立衛生研究所 (NIH)¹⁴⁾より、消化性潰瘍には初発あるいは再発に関わらずH. pylori陽性のものには除菌療法を行った方がよいとする勧告が出され、現在ではH. pyloriに対する除菌療法は殆どの国で消化性潰瘍の第一選択の治療法として市民権を得ている。しかし残念ながら我が国では、H. pyloriに対しては除菌療法どころか、その診断すら一切保険診療適応外となっているのが現状である。

2 : H. pylori感染の診断

H. pyloriの診断法は、内視鏡を用いて行われる侵襲的な方法と、内視鏡を必要としない非侵襲的な方法に大別される (表3)。各々の検査法にはそれぞれ長所

表3 H. pylori感染の診断法

侵襲的方法	非侵襲的方法
培養法	尿素呼気試験
組織鏡検査	血清抗体価測定
迅速ウレアーゼ法	ペプシノーゲンI/II比測定
フェノールレッド散布法	
DNA診断	

と短所があり、一つの方法だけで判定することは不十分と思われ、現段階では複数の検出法を組み合わせる確実なH. pylori感染を診断することが大切である。ただ現時点では、いずれの方法も保険上では認められておらず、経費その他の問題も数多く残されている。

以下に代表的な検査法について簡単に述べる。

培養法

感染症の診断には必須の検査であり、内視鏡を用いて胃粘膜の生検材料より培養検査を行うことができる。しかし、最も重要な検査法であるがH. pyloriが酸素濃度5%という微好気条件でしか発育しないため、技術的に難しい。また、H. pyloriは胃粘膜上では胃全体に瀰漫性には存在せず、斑状に集属して生存しており、わずかな生検材料ではH. pyloriのいない部位を採取してしまう可能性もあり、サンプリング・エラーによる偽陰性の危険がある。

組織鏡検査

生検材料を特殊染色して顕微鏡下に菌を観察する。ヘマトキシリン・エオジン染色標本では菌の観察は難しく、鍍銀染色による観察か、アクリジン・オレンジ染色による蛍光顕微鏡下の観察が賞揚されている。

迅速ウレアーゼ法

胃粘膜の生検材料を直ちに、尿素とpH指示薬 (フェノールレッド) が含まれている試薬に入れて観察する。H. pyloriのウレアーゼで尿素が分解されてアンモニアが発生することを、色調が赤変する事で判定する。数分から数時間で判定でき内視鏡施行医が直接判定できる利点がある。

尿素呼気試験

炭素原子を¹³C同位元素でラベルした尿素を経口的に摂取させ、服用後の呼気を採取して、呼気中に排出される標識炭酸ガスと非標識炭酸ガスを測定し、胃内のウレアーゼ活性を調べる方法で、被験者の苦痛が無く侵襲的検査と違ってサンプリング・エラーが無く除菌効果の判定には必須とされている。

血清抗体価の測定

抗H. pylori抗体を有する血清を、酵素抗体法 (ELISA)、

凝集反応やimmuno-blot法にて判定する方法である。H. pylori感染においてはIgAおよびIgM抗体は感度が低く、現時点ではIgG抗体の測定が臨床的に多用されている。

血清抗体価は除菌終了後もしばらく陽性が続くため迅速な除菌判定には用いられないが、除菌後数ヶ月するとその抗体価が徐々に低下することが明らかとなり、除菌治療後の経過観察の指標として有用性が認められてきている。

3: H. pyloriの除菌法

H. pyloriはバンコマイシンやトリメトプロムなど一部の抗生剤に感受性を有していないが、他の多くの抗生剤には感受性を有している。さらに抗生剤のみならず、in vitroでは多くの抗潰瘍剤に対して感受性を認めることが知られている(表4)。当初、除菌薬はピスマス製剤や抗生剤などが単剤で使用されていたが、除菌効果が悪く、現在では主に、抗生剤や抗菌剤を用いた多剤併用療法が行われている。さらに、抗生剤や抗菌剤の効果を増強するために、胃液酸度を押さえることが大切で、そのため多くの治療法にPPIが併用されている。現在一番多く用いられている治療法はPPIにアンピシリンとクラリスロマイシンを併用する3剤併用療法で、一週間使用での除菌率は95%前後と報告

表4 H. pyloriに対する薬剤感受性

薬剤	MIC (μg/ml)	備考
H2-blocker		
シメチジン	200~1600	
ラニチジン	200~1600	
ファモチジン	200~1600	
PPI		
ランソプラゾール	0.78~6.25	
オメプラゾール	25~100	
ラベプラゾール	0.78~3.23	
防衛因子増強剤		
プラウノトール	3.13~6.25	
塩酸ベネキサート	25~50	
ソファルコン	12.5~50	
抗生剤		
アモキシシリン	0.01~0.05	
オフロキサシン	0.39~12.5	
エリスロマイシン	0.20~0.39	耐性菌あり
クラリスロマイシン	0.05~12.5	耐性菌あり
メトロニダゾール	25~100	耐性菌あり

されている。ただクラリスロマイシンやメトロニダゾールは除菌不成功により高率に新たに耐性を獲得することから、本邦ではPPI+アモキシシリン+防衛因子増強剤の耐性を生じない組み合わせが検討されている。

H. pyloriの除菌により消化性潰瘍の治癒が促進され、再発が有意に抑制されることがほぼ確認され、本邦でもできるだけ早めにH. pylori除菌療法が保険適応となることが期待されているが、耐性菌の出現の他にも、除菌にまつわる問題点がいくつか挙げられている。H. pyloriの除菌後には酸分泌が亢進するという報告が多く、除菌後、逆流性食道炎や胃・十二指腸ピランが新たに発生することが知られている¹⁶⁾。除菌後の逆流性食道炎の発生機序については回復した酸分泌だけでなく、胃内のアンモニアの減少、下部食道括約筋(LS)圧や胃排出能など種々の要因が関与していると考えられており、今後の重要な検討課題である。

IV: 現在およびこれからの潰瘍治療

初発、再発を問わず病初期にはH2受容体拮抗剤やプロトンポンプ・インヒビターを使用し、2カ月を目途に治療を開始する。H2受容体拮抗剤でも80%以上の治癒率が見込まれており何ら問題はないが、自覚症状の消失期間の差や、H2受容体拮抗剤抵抗性潰瘍の存在を考えると、症状の強い症例や、難治が予想される症例(胃角小弯の慢性潰瘍や体部巨大潰瘍など)には、初期からPPIを使用すべきと思われる。内視鏡的に治癒に至った時点でH2受容体拮抗剤の半量投与に減量し長期にわたり内服を継続する必要がある。

残された問題は再発予防であり、今後は、消化性潰瘍患者に対しては先ずH. pyloriの感染診断が行われ、陽性者には除菌療法が選択される時代が来ると考えられる。

おわりに

消化性潰瘍の治療法について、H2受容体拮抗剤の出現からプロトンポンプ・インヒビターの出現まで、そしてH. pyloriと消化性潰瘍との関わりについての知見を述べた。

消化性潰瘍のように有病率の高い一つの疾患が、僅か十数年の間に大きく治療法が変わることは今まで無かった。しかも消化性潰瘍が感染症に分類される可能性まで秘めるようになるとは、誰も予想だにできなかったことである。H. pyloriと消化性潰瘍との詳細な関連性はまだまだ多くの疑問を残している。ただ、H. pyloriの除菌が、長く潰瘍症として患ってきた患者にとって大きな福音となるであろうことは多くの医師が認める

ところである。

一日も早くH.pyloriに対する診断と治療が我が国でも市民権を得ることができるようにと、願うものである。

最後に、本稿に対しご校閲を頂いた長岡中央総合病院杉山一教先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Warren, J.R. and Marshall, B.J.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* i :1273-1275,1983
- 2) Sippy, B.W.: Gastric and duodenal ulcer: medical cure by an efficient removal of gastric juice corrosion. *JAMA* 64 :1625-1630,1915
- 3) Shay, H. and Sun, D.C.H.: Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. *Gastroenterology* (Bockus) I :420-465,1963
- 4) Brown, C.H. and Collins, E.N.: The use of bantnine in the treatment of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 18:26-35, 1951
- 5) Ash, A.S. and Schild, H.O.: Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmacol.* 27:427-439,1966
- 6) Black, J.W., Duncan, W.A., Durant, C.J. et al.: Definition and antagonism of histamine H₂ receptors. *Nature* 236:385-390,1972
- 7) 竹本忠良: 胃潰瘍の診かた治しかた. 羊土社、東京、p312, 1985
- 8) Forte, J.G., Forte, G.M., and Saltman, P.: K stimulated phosphatase of microsomes from gastric mucosa. *J. Cell Physiol.* 69:293-304,1967
- 9) 三好秋馬、谷内昭ほか: Omeprazoleの十二指腸潰瘍に対する臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法によるFamotidineとの比較—, *薬理と治療* 16 : 563-582、1988
- 10) 三好秋馬、谷内昭ほか: Omeprazoleの胃潰瘍に対する臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法によるFamotidineとの比較—, *薬理と治療* 16 : 543-561、1988
- 11) Louw, J.A., Zak, J., et al.: Omeprazole may clear but does not eradicate H. pylori. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 4 :481-485, 1992
- 12) 安海義雄、西元寺克禮ほか: 再発予防(胃潰瘍). 消化性潰瘍と防御因子増強剤. 岡部治弥ほか編. 南江堂. 東京. 1990. pp.135-150
- 13) 小越和栄ほか: 胃潰瘍治療における胃粘膜像の内視鏡所見—新潟県多施設共同研究—, *臨床と研究*、65 : 3678-3683、1988
- 14) Marshall, B.J., Goodwin, C.S., Warren, J.R. et al.: Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* ii : 1437-1442, 1988
- 15) NIH Consensus Development Conference : *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 272 :65,1994
- 16) 佐藤竜吾、久保田利博ほか: *Helicobacter pylori* 除菌後の問題点. *日内会誌* 87 : 881-885、1998

Change in the method of treating peptic ulcer

Takashi Tomidokoro*

Dramatic progress has been made in methods of treating peptic ulcer as a result of the discovery of histamine H₂-receptor antagonists. Most ulcer patients who used to be hospitalized for treatment can now be treated in outpatient clinics. Moreover, as a result of development of the endoscopic hemostatic method, only a few patients require surgical gastrectomy. In recent years, the development of proton pump inhibitors (PPIs), which are even stronger inhibitors of acid secretion than H₂ receptor antagonists, has shortened ulcer healing time even more, and even patients with a chief complaint of hematemesis and melena can now be treated as outpatients. An important problem in the treatment of peptic ulcer that remains to be solved is the elimination of cases that require continuous oral drug therapy to prevent recurrence. In other words, it is necessary to find a way to permanently rid them of ulcers. *Helicobacter pylori* was discovered by J.R. Warren and B.J. Marshall in 1983. Progress in research on this bacterium has revealed that treatment of infection caused by it can efficiently prevent recurrence of peptic ulcers, especially duodenal ulcers.

Key words: peptic ulcer, treatment method, H₂ receptor antagonist, PPI, *H. pylori*

*Department of Medicine, Nagaoka Chuo General Hospital
Fukuzumi 2-1-5, Nagaoka, Niigata 940-8653