

Efficacy of a Triple Therapy with Rabeprazole, Amoxicillin, and Faropenem as Second-line Treatment after Failure of Initial *Helicobacter pylori* Eradication Therapy

Jun-ichi Togawa, Masahiko Inamori, Nobutaka Fujisawa, Hirokazu Takahashi, Masato Yoneda Harunobu Kawamura, Yasunobu Abe, Hiroyuki Kirikoshi, Noritoshi Kobayashi Takashi Sakaguchi, Tomoo Takamura, Atsushi Nakajima, Norio Ueno, Hisahiko Sekihara

Third Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan

Corresponding Author: Dr. Jun-ichi Togawa, Third Department of Internal Medicine

Yokohama City University, 3-9 Fuku-ura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236-0004, Japan

Tel: +81 45 787 2640, Fax: +81 45 784 3546, E-mail: j_togawa@med.yokohama-cu.ac.jp

ABSTRACT

Background/Aims: Triple therapy consisting of lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin (LAC regimen) is widely used to eradicate *Helicobacter pylori* in Japan. However, the need for appropriate treatment after failure of initial therapy to eradicate *H. pylori* has been increasing. We therefore assessed the efficacy of a combination of rabeprazole, amoxicillin, and faropenem for second-line eradication therapy.

Methodology: The subjects were 116 patients positive for *H. pylori* infection. Patients initially received lansoprazole 60mg/day, amoxicillin 1500mg/day and clarithromycin 400mg/day in two divided doses for 7 days. Patients in whom eradication treatment failed were given rabeprazole 20mg/day and amoxicillin 1500mg/day in two divided doses, and faropenem 600mg/day in three divided doses (RAF regimen) for 7 consecutive days. *H. pylori* status was assessed by the ¹³C-urea breath test combined with rapid urease test or *H. pylori* culture method 8 weeks after com-

pletion of therapy. Susceptibility to clarithromycin was determined by the agar dilution method, and genetic polymorphism of CYP2C19 was analyzed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism.

Results: The initial *H. pylori* eradication rate with the LAC regimen was 76.4% (84/110). Assessment of the CYP2C19 genotypes of the patients in whom eradication therapy failed revealed that homozygous extensive metabolizers accounted for 70.0% (16/23) and heterozygous extensive metabolizers for 30.0% (7/23), with no poor metabolizers. The acquired resistance rate for clarithromycin was 52.0% (12/23). The success rate of re-eradication with the RAF regimen was 91.3% (21/23) with no serious adverse effects.

Conclusions: Triple therapy comprising rabeprazole, amoxicillin, and faropenem is effective for second-line eradication treatment of *H. pylori* infection, regardless of the genetic polymorphism of CYP2C19 or the presence of resistance to clarithromycin.

KEY WORDS:

CYP2C19; Genetic polymorphism; Drug resistance; Drug metabolism; Proton pump inhibitor

ABBREVIATIONS:

Triple therapy consisting of Lansoprazole, Amoxicillin, and Clarithromycin (LAC regimen); Triple therapy consisting of Rabeprazole, Amoxicillin, Faropenem (RAF regimen); *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); Proton Pump inhibitor (PPI); Urea Breath Test (UBT); Rapid Urease Test (RUT); Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP); Homozygous Extensive Metabolizers (homEM); Heterozygous Extensive Metabolizers (hetEM); Poor Metabolizers (PM)

INTRODUCTION

Triple therapy consisting of lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin (LAC regimen) is currently widely used to eradicate *Helicobacter pylori* infection in Japan. Generally good results have been reported (1). However, a considerable number of cases do not respond to this regimen, and the need for appropriate treatment after eradication failure has been increasing (2). The success or failure of eradication therapy with LAC regimen is related to the presence of clarithromycin resistance and genetic polymorphism of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) (3,4).

We assessed the safety and effectiveness of triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and faropenem for second-line eradication treatment of *H. pylori*. Rabeprazole was chosen as the proton pump inhibitor (PPI) because the metabolic pathway of rabeprazole is

minimally affected by CYP2C19 (5,6), and faropenem and amoxicillin were selected as antibiotics because of their strong antibacterial activity against and resistance to strains of *H. pylori* (7,8).

METHODOLOGY

The study subjects consisted of 116 patients (mean age, 54 years; range, 19-82 years; male/female, 87/29) who were positive for *H. pylori* infection. They were recruited at our university hospital from December 2000 through March 2002.

The patients initially received lansoprazole 60mg/day, amoxicillin 1500mg/day, and clarithromycin 400mg/day, all given daily in two divided doses (LAC regimen), for 7 days to eradicate *H. pylori* infection. *H. pylori* status was assessed 8 weeks after the completion of treatment.

TABLE 1 Clinical Characteristics of Patients in whom First Treatment Failed to Eradicate *H. pylori* and who Received Re-eradication Triple Therapy with Rabeprazole, Amoxicillin, and Faropenem

| No. | Age | Sex | Endoscopic diagnosis | Genotype of CYP2C19 | Susceptibility to Clarithromycin | Result of Re-eradication |
|-----|-----|-----|----------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------|
| 1 | 36 | M | GU, gastritis | homEM | Resistant | Success |
| 2 | 58 | M | GU, DU, gastritis | homEM | Resistant | Success |
| 3 | 59 | M | DU, gastritis | homEM | Resistant | Success |
| 4 | 81 | M | DU, gastritis | homEM | Resistant | Success |
| 5 | 42 | M | GU, gastritis | homEM | Resistant | Success |
| 6 | 41 | F | Gastritis | homEM | Resistant | Success |
| 7 | 72 | F | Polyp | homEM | Resistant | Success |
| 8 | 54 | M | GU, gastritis | homEM | Susceptible | Success |
| 9 | 57 | M | Gastritis | homEM | Susceptible | Success |
| 10 | 49 | F | GU, gastritis | homEM | Susceptible | Success |
| 11 | 56 | M | GU, DU, gastritis | homEM | Susceptible | Success |
| 12 | 40 | M | DU | homEM | Susceptible | Success |
| 13 | 46 | M | GU, gastritis | homEM | Susceptible | Success |
| 14 | 60 | F | DU, gastritis | homEM | Susceptible | Success |
| 15 | 59 | M | DU, gastritis | hetEM | Resistant | Success |
| 16 | 75 | M | GU, gastritis | hetEM | Resistant | Success |
| 17 | 54 | M | GU, gastritis | hetEM | Resistant | Success |
| 18 | 67 | M | Gastritis | hetEM | Susceptible | Success |
| 19 | 48 | M | GU, gastritis | hetEM | Susceptible | Success |
| 20 | 58 | M | DU, gastritis | hetEM | Susceptible | Success |
| 21 | 25 | M | GU | hetEM | Susceptible | Success |
| 22 | 46 | M | GU, DU, gastritis | homEM | Resistant | Failure |
| 23 | 67 | M | GU, DU, gastritis | homEM | Resistant | Failure |

M: male; F: female; GU: gastric ulcer; DU: duodenal ulcer; gastritis: atrophic gastritis; polyp: gastric polyp; homEM: homozygous extensive metabolizer; hetEM: heterozygous extensive metabolizer.

Patients in whom eradication treatment was unsuccessful were given rabeprazole 20mg/day in two divided doses, amoxicillin 1500mg/day in two divided doses, and faropenem 600mg/day in three divided doses (RAF regimen) for 7 consecutive days. *H. pylori* status was assessed by the ¹³C-urea breath test (UBT) combined with rapid urease test (RUT) or *H. pylori* culture method 8 weeks after the end of therapy. UBT was performed as described previously (9). Values of less than 2.5‰ were taken to indicate that the individual was not infected with *H. pylori*. RUT was performed with the use of commercially available kits (PYLORITEK™, Serim Research Corp., Elkhart, Indiana, USA) according to manufacture's instruction.

Susceptibility to clarithromycin was determined by the agar dilution method (10), and genetic polymorphism of CYP2C19 was identified by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) as described previously (11). Throughout the study period, the investigators and the patients were unaware of the CYP2C19 genotype test results.

This study was approved by the Ethic Committee of Yokohama City University Hospital. Written informed consent was obtained from each patient before the study.

RESULTS

Of the 116 patients enrolled, 110 completed the first treatment. The initial *H. pylori* eradication rate with the LAC regimen was 76.4% (per protocol,

84/110).

Of the 26 patients in whom the first failed to eradicate *H. pylori*, 23 completed the second-line therapy. The success rate of re-eradication therapy with the RAF regimen was favorable, 91.3% (per protocol, 21/23). There was no laboratory or clinical evidence of serious adverse effects with either the LAC or RAF regimen.

The clinical characteristics of 23 patients who did not respond to the first treatment and received re-eradication therapy with the RAF regimen are shown in Table 1. Assessment of the CYP2C19 genotypes of the patients in whom eradication failed revealed that homozygous extensive metabolizers (homEM) accounted for 70.0% (16/23) and heterozygous extensive metabolizers (hetEM) for 30.0% (7/23), with no poor metabolizers (PM) 0% (0/23).

The acquired resistance rate for clarithromycin was 52% (12/23). There was no obvious difference in the success rate of re-eradication therapy between patients with clarithromycin-resistant strains of *H. pylori* and those with clarithromycin-sensitive strains of *H. pylori*.

DISCUSSION

We obtained a very high cure rate (91.3%) in response to triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and faropenem, used as second-line eradication treatment for *H. pylori* infection. The Maastricht Consensus Report recommended that patients in whom *H. pylori* is not eradicated by initial triple therapy with

lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin should receive 4 agents, a PPI, bismuth, tetracycline, and metronidazole, for second-line therapy (12). However, the ideal re-eradication method remains controversial. Recently reported results of re-eradication therapy for *H. pylori* are summarized in Table 2 (13-18). The success rates of re-eradication treatment for *H. pylori* range between 33 and 100%.

CYP2C19 is one of the isoenzymes of cytochrome P450 (CYP450) in the liver and has important roles in the catabolism of PPIs. Two genetically distinct phenotypes of CYP2C19 have been identified: extensive metabolizers and poor metabolizers (5,6,11,19). Variation in genotype affects the acid suppressing activity of PPIs by modifying their rate of catabolism. Although CYP2C19 has an important role in the catabolism of PPIs, the relative contribution of CYP2C19-mediated metabolism to acid suppression is reported to vary among different PPIs (5,20,21).

Assessment of the CYP2C19 genotypes of the patients in whom *H. pylori* persisted after initial eradication therapy with the LAC regimen revealed that homEM accounted for up to 70.0% and hetEM for 30.0%, with no poor metabolizers. The frequencies of homEM and hetEM in the Japanese population have been estimated to be 25% to 35% and 45% to 50%, respectively (5,11,22,23). Gastric acid suppression by lansoprazole is influenced by CYP2C19 genotype, resulting in insufficient suppression of gastric acid in homEM and hetEM (11,19,21). The homEM group clearly accounted for the larger population of unsuccessful cases, suggesting that poor bioavailability of PPI resulting from differences in metabolic activity was an important cause of eradication failure.

Rabeprazole is mainly metabolized by a non-enzymatic pathway to thioether rabeprazole and partially metabolized by CYP2C19 to demethylated rabeprazole (5). Therefore, the pharmacokinetic disposition of rabeprazole is less affected by the CYP2C19 status than that of lansoprazole (11,21). Rabeprazole has also been reported to produce an adequate level of gastric acid suppression (5,11). We therefore attribute the high success rate of re-eradication treatment with the RAF regimen mainly to sufficient acid suppression by rabeprazole.

Faropenem, an orally active penem antibiotic, is active against both clarithromycin-sensitive and -resistant *H. pylori* isolates at clinically achievable minimum inhibitory concentrations (7,8). Resistance of *H. pylori* to faropenem has not been reported (7,8). Thus, faropenem has the potential to be used as an adjunctive drug with amoxicillin, even if *H. pylori* acquires

TABLE 2 The Outline of Recently Reported Results of Re-eradication Therapy for *H. pylori*

| Reference | Initial eradication | Re-eradication | |
|-------------------------------|---|---------------------------|------------------|
| | Regimen | Regimen | Eradication rate |
| Gisbert (1999) ¹³ | OA / 2wk | BTM / 2wk | 61% (14/23) |
| | OC / 2wk | OAM / 1wk | 80% (8/10) |
| | OAC / 1wk | OAM / 1wk | 53% (24/45) |
| | OAC / 1wk | OBTM / 1wk | 78% (7/9) |
| | OAM / 1wk | OAC / 1wk | 85% (17/20) |
| | OCM / 1wk | OACB / 1wk | 70% (7/10) |
| | OCM / 1wk | OBTM / 1wk | 80% (8/10) |
| Rinaldi (1999) ¹⁴ | OAC or PAC or LAC / 1wk | RbTTi / 2wk | 86% (25/30) |
| Gomollon (1999) ¹⁵ | LAC / 1wk | LBTM / 1wk | 95% (20/21) |
| Lee (1999) ¹⁶ | OAC or OCM / 1wk | OBTM / 1wk | 75% (15/20) |
| | OAC or OCM / 1wk | | 33% (4/12) |
| Chan (2000) ¹⁷ | RbAC / 1wk | OAC / 1wk | 75% (3/4) |
| | RbC / 2 wk | | 44% (4/9) |
| | RBMC / 1wk | | 67% (4/6) |
| Miwa (1999) ¹⁸ | PPI+AC | PPI+AC | 51% (18/35) |
| | | PPI+AM | 84% (52/62) |
| Suzuki (1999) ¹⁸ | OAC / 1wk | OAT / 1wk | 11% (1/9) |
| | | OAM / 1wk | 91% (20/22) |
| Okusa (1999) ¹⁸ | OAC or LAC / 1wk | OTM or LTM / 1wk | 93% (14/15) |
| Murakami (1999) ¹⁸ | PPI+C / 2wk or PPI+AC / 1wk or PPI+CM / 1wk | RMiM / 1wk ^a | 89% (8/9) |
| | | RMiF / 1wk ^b | 17% (1/6) |
| Furuta (1999) ¹⁸ | PPI+AC / 1wk | PPI (high dose) + A / 2wk | 100% (6/6) |
| Kawai (1999) ¹⁸ | PPI+A or PPI+AC | PPI+AC ^c | 75% (15/20) |
| | | PPI+AM ^d | 100% (21/21) |

O: omeprazole; A: amoxicillin; C: clarithromycin; M: metronidazole; B: bismuth; T: tetracycline; Rb: ranitidine bismuth; P: pantoprazole; L: lansoprazole; Ti: tinidazole; R: rabeprazole; Mi: minocyclin; F: faropenem. ^a, susceptible to metronidazole, resistant against clarithromycin; ^b, resistant against metronidazole and clarithromycin; ^c, susceptible to clarithromycin; ^d, resistant against clarithromycin. All data modified from reference 13-18.

resistance to clarithromycin after failure to respond to eradication treatment with a regimen including this drug.

In conclusion, our results show that triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and faropenem is safe and effective when used for second-line treatment in patients in whom initial *H. pylori* eradication therapy is unsuccessful. This triple therapy is effective regardless of the genetic polymorphism of CYP2C19 or the presence of resistance to clarithromycin.

REFERENCES

- Asaka M, Satoh K, Sugano K, Sugiyama T, Takahashi S, Fukuda Y, Ota H, Murakami K, Kimura K, Shimoyama T: Guidelines in the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Helicobacter* 2001; 6:177-186.
- Ohkusa T, Watanabe M: A strategy for second-line anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with previously failed treatment. *Nippon Rinsho* 2001; 59:323-327.
- Megraud F, Doermann HP: Clinical relevance of resistant strains of *Helicobacter pylori*: a review of current data. *Gut* 1998; 43 (Suppl):S61-65.
- Furuta T, Ohashi K, Kamata T, Takashima M, Kosuge K, Kawasaki T, Hanai H, Kubota T, Ishizaki T, Kaneko E: Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998; 129:1027-1030.
- Ishizaki T, Horai Y: Review article: cytochrome P450 and

- the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:27-36.
- 6 Shirai N, Furuta T, Moriyama Y, Okochi H, Kobayashi M, Xiao F, Kosuge K, Nakagawa K, Hanai H, Chiba K, Ohashi K, Ishizaki T: Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1929-1937.
 - 7 Hasegawa M, Saika T, Matsuzaki K, Kobayashi I, Fujioka T, Nasu M, Saionji K, Igari J: In vitro activities of faropenem against clarithromycin resistance *Helicobacter pylori* isolates. *Kansenshogaku Zasshi* 1998; 72:207-210.
 - 8 Kobayashi I, Hasegawa M, Saika T, Nishida M, Fujioka T, Nasu M: A new semi-solid agar dilution method for determining amoxicillin, clarithromycin and azithromycin MICs for *Helicobacter pylori* isolates. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:713-716.
 - 9 Furuta T, Baba K, Takashima M, Futami H, Arai H, Kajimura M, Hanai H, Kaneko E: Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric juice pH. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:357-363.
 - 10 Goodwin CS, Mendali MM, Northfield TC: *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1997; 349:265-269.
 - 11 Adachi K, Katsube T, Kawamura A, Takashima T, Yuki M, Amano K, Ishihara S, Fukuda R, Watanabe M, Kinoshita Y: CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1259-1266.
 - 12 European *Helicobacter pylori* Study Group: Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41:8-13.
 - 13 Gisbert JP, Boixeda D, Bermejo F, Nieves RM, Jesus HM, Angles AM, Garcia AI, Martin DAC, Garcia PA: Re-treatment after *Helicobacter pylori* eradication failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:1049-1054.
 - 14 Rinaldi V, Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Winn S, Stoppino V, Faleo D, Attili AF: *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and re-treatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:163-168.
 - 15 Gomollon F, Ducons JA, Ferrero M, Garcia CJ, Guirao R, Simon MA, Montoro M: Quadruple therapy is effective for eradicating *Helicobacter pylori* after failure of triple proton-pump inhibitor-based therapy: a detailed, prospective analysis of 21 consecutive cases. *Helicobacter* 1999; 4:222-225.
 - 16 Lee JM, Breslin NP, Hyde DK, Buckley MJ, O'Morain CA: Treatment option for *Helicobacter pylori* infection when proton pump inhibitor-based triple therapy fails in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:489-496.
 - 17 Chan FK, Sung JJ, Suen R, Wu JC, Ling TK, Chung SC: Salvage therapies after failure of *Helicobacter pylori* eradication with ranitidine bismuth citrate-based therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:91-95.
 - 18 Abstracts of the 5th annual meeting of Nippon Helicobacter Gakkai 1999; pp. 59-62.
 - 19 Pearce RE, Rodrigues AD, Goldstein JA, Parkinson A: Identification of the human P450 enzymes involved in lansoprazole metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277:805-816.
 - 20 Yasuda S, Horai Y, Tomono Y, Nakai H, Yamato C, Manabe K, Kobayashi K, Chiba K, Ishizaki T: Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation status. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58:143-154.
 - 21 Meyer UA: Metabolic interaction of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; (Suppl 1):S21-25.
 - 22 De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA: Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46:594-598.
 - 23 De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA: The major genetic defect responsible for polymorphism of S-mephenytoin metabolism in human. *J Biol Chem* 1994; 269:15419-15422.

胸やけ，げっぷ，吃逆

胸やけ，げっぷ，吃逆とは

◆胸やけ

心窩部から胸骨背面における灼熱感であり，痛みを感じることもある。側腹部や頸部に放散することもある。

◆げっぷ

胃内のガスが，食道を通過して口腔内に上昇して排出される状態である。病的意義はないことが多い。

◆吃逆

横隔膜，肋間筋などの不随意的痙攣で，「ヒック，ヒック」という特徴的な音を生じる。しゃっくり。

成因

胸やけはGERDの典型的な症状である。酸，ペプシンあるいは胆汁，膵液などが食道内に逆流することにより生じる。逆流の機序としてはTLESR，腹圧，下部食道括約帯の機能不全による逆流（free reflux）が知られており，GERDに関してはこのうちTLESRが最も重要なものとされる。

げっぷは胃食道逆流の際胃内のガスが食道を通過して口腔内より排出される状態である。原因は空気嚥下，炭酸飲料などの服用である。

吃逆は横隔膜，肋間筋といった吸気筋の不随意運動の反復現象であり，声門の閉鎖により特徴的な音を生ずる。胎児や新生児には高頻度に出現するが，発達とともに減少することより，通常上位中枢によって抑制されている原始的な反射であると考えられている。

GERD : gastro - esophageal reflux disease (胃食道逆流症)

TLESR : transient lower esophageal sphincter relaxation (一過性下部食道括約部弛緩)

鑑別疾患

胸やけはGERDの典型的な症状である。しかし胃十二指腸潰瘍，食道癌，あるいは胃癌などの悪性疾患などで胸やけを訴えることも，ある。二次的な逆流を起こす幽門狭窄，イレウスなどの消化管閉塞をきたす疾患でも胸やけを生ずる。また糖尿病など代謝性疾患でも，消化管運動機能障害を伴うことにより症状を起こすことが知られている。なお虚血性心疾患でも胸やけを主訴とする症例があり，重要な鑑別診断の1つにあげられる。

げっぷに関しては病的意義のないことが多いが，上部消化管のスクリーニングを勧める。また訴えの背景に精神疾患が隠れていることもある。

難治性の吃逆の原因としては中枢性のもの（多発性硬化症など），

横隔膜刺激（腫瘍、炎症など）などがあげられる。臨床的には麻酔薬投与後にみられることがある。

臨床所見・検査

◆上部消化管内視鏡検査【図1】

逆流性食道炎の分類としてLos Angeles分類が汎用されている。しかし内視鏡所見と逆流、胸やけ症状は必ずしも相関しない。

◆24時間pHモニタリング【図2】

食道の酸曝露時間を定量的に評価できる方法であるが、行われている施設は限られている。

◆問診表（QUESTなど）

胃食道逆流症の症状を定量化できる問診表が考案されている。

◆PPIテスト

試験的に投薬し、胸やけ症状の改善をみる方法である。

治療

胃食道逆流症に伴う胸やけに対して酸分泌抑制薬であるPPIの投与が第一選択となる。PPIの弱点の1つである夜間の酸分泌が症状を増悪している場合（NAB）には、 H_2 受容体拮抗薬を用いることもある。症例により、 H_2 受容体拮抗薬単独でも効果がみられる。また消化管運動改善薬、粘膜保護薬などを補助的に併用する。近年低侵襲の腹腔鏡下手術による噴門形成術が普及しつつあり、その位置づけが議論されている。さらには内視鏡的治療法（Stretta®やEndoCinch®など）も報告されている。

げっぷに対しては胃食道逆流に対する治療のほか、精神安定薬が効くことがある。

吃逆に対してはうがい、息こらえ、胸膝位といった物理療法のほか、メトクロプラミドやクロルプロマジンの投与を行うこともある。柿のへたも効果があるといわれている。難治性の場合、中枢性筋弛緩薬であるバクロフェンが有効であると考えられている。

Side Memo

Los Angeles分類

grade A：長径が5mmを超えない粘膜障害のあるもの。

grade B：粘膜障害の長径が5mm以上のもの。

grade C：別の粘膜襞に存在する粘膜障害がお互いに連続しているもの。

grade D：ほぼ全周性の粘膜障害。

PPI：proton pump inhibitor（プロトンポンプ阻害薬）

Side Memo

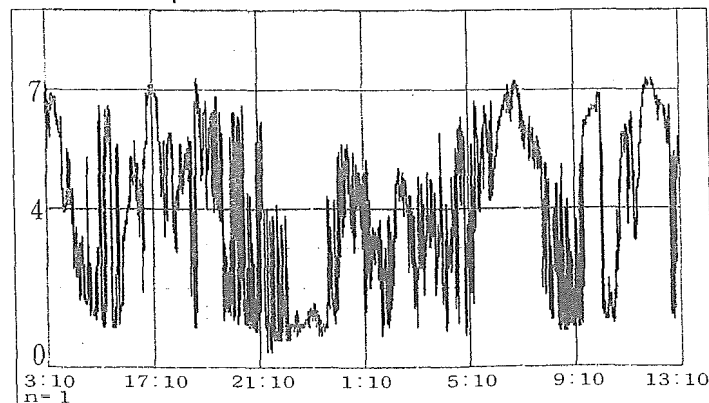
NAB：nocturnal gastric acid breakthrough

PPI投与にもかかわらず夜間に胃内pH<4が1時間以上持続する現象。

図1 上部消化管内視鏡検査



図2 24時間pHモニタリング



参考文献

- 1) 西岡新吾：処方計画. 胸やけ・げっぷ・もたれ感. 総合臨床 49巻増刊：1048-1049, 2000.
- 2) 村松 茂, 三輪 剛：胸やけ・げっぷ. 内科学, 第7版, 123-124, 朝倉書店, 2001.
- 3) 石野祐三子, 菅野健太郎：診療でよくみる病態50. むねやけ・しゃっくり. 総合臨床 50 (5)：996-999, 2001.
- 4) 大島 勉, 土肥修司：GABAとしゃっくり. 呼吸と循環 50 (1)：53-57, 2002.
- 5) 稲森正彦, 中島 淳：逆流性食道炎の内視鏡治療. TECHNICAL TERM 消化管, 第1版, p286-287, 2002.
- 6) Peghini PL, et al：Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole：a controlled study in normal subjects. Gastroenterology 115 (6)：1335-1339, 1998.

Basic Point

●胃食道逆流症の危険因子として疑われているもの

臨床因子：加齢, 食道裂孔ヘルニア, 萎縮性胃炎のないこと, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染のないこと, 胃切除の既往, 肥満, 食道酸クリアランスの低下など。
生活習慣など：ベルト, ガードル, コルセット, 前屈姿勢, 重量物を持ち上げる, 喫煙, 過食, 就寝前の食事, カフェイン, 香辛料, 飲酒など。
薬物：カルシウム拮抗薬, テオフィリン, 亜硝酸剤, 抗コリン薬, 非ステロイド性抗炎症薬など。

Level up View

●PPIとH₂受容体拮抗薬の差異

全般的な酸分泌抑制効果はPPIのほうが優れていることはさまざまな検討で認められているが, 近年の研究によりいくつかの事項が明らかになってきた。そのうちの1つはPeghiniらにより報告されたNABに対するH₂受容体拮抗薬の有用性である。また薬効の立ち上がりに関して, H₂受容体拮抗薬の有用性を示唆する報告も散見される。ほかにはPPIにおける代謝酵素(CYP2C19)の差異による血中濃度のばらつきの問題, H₂受容体拮抗薬においては連続投与による耐性の問題, 薬価などの経済的な問題が指摘されている。こうした情報をふまえ, PPIとH₂受容体拮抗薬の使用法について議論されている。

Self Check

- 胸やけは, 心窩部から胸骨背面における灼熱感であり, 痛みを感ずることもある。
- 吃逆は横隔膜, 肋間筋といった吸気筋の不随意運動の反復現象であり, 声門の閉鎖により特徴的な音を生ずる。
- 胃食道逆流症の診断方法として, 上部消化管内視鏡検査, 24時間pHモニタリング, 問診表 (QUESTなど), PPIテストなどがある。
- 胃食道逆流症に伴う胸やけに対しては, 酸分泌抑制薬であるPPIの投与が第一選択となる。

腹痛

腹痛とは

腹痛は腹部を中心に、生体内に生じた異常あるいは危険を知らせる重要かつ有益な警告である。しかし他方、激しい腹痛が血圧の変動（例えばcholangiovegal reflexなど）の運動機能障害などを招き、二次的に悪影響を生体に引き起こすこともある。したがって腹痛が耐え難い場合には、腹痛を単なる症状としてではなく、それ自体を1つの疾患単位として対応することが必要である。

腹痛の部位、性質、強さ、持続性は多様かつ非特異的であり、腹痛を引き起こす原因も多岐にわたる。また腹痛の感じかたには個人差があり、しばしば精神心理学的な要因に大きく影響される。そのために、実際に腹痛を訴える患者について、必ずしもその原因を理解し、適切な治療を行うことができない場合もある。また腹痛がすべて腹部臓器の異常から生じているというわけではない。例えば心窩部痛を主訴に来院しても心筋梗塞の症例であったり、虫垂炎の症例であることがよくあるので、腹痛の部位のみにこだわらないほうがよい場合も多い。

発生機序と分類

◆神経生理学的見地からの分類

◇内臓痛 (visceral pain)

内臓痛は平滑筋の過伸展、拡張、収縮などによって生じる。管腔臓器では壁の平滑筋に接して自律神経の自由終末がある。胃腸、胆嚢、尿管などの管壁に起こった張力の異常な変化は、内臓知覚神経の自由終末や、筋層間Auerbach神経叢、粘膜内Meissner神経叢を刺激し、C線維を介して腹腔神経叢や交感神経幹などを経て脊髄後角へ痛みを伝える。実質臓器の被膜が急激に伸展された場合にも内臓痛が起こる。肝、脾、腎などに急激な臓器腫大が起こると、強い痛みが現れる。しばしば悪心・嘔吐、顔面蒼白、冷汗、血液低下などの自律神経症状を伴うが、これは内臓痛の伝達路が自律神経系との間に反射弓を形成しているためである。

◇体性痛 (somatic pain)

体性痛は壁側腹膜、腸間膜、横隔膜などに分布する脊髄神経の自由終末を介して伝達される痛みである。伸展や攣縮による物理刺激や発痛物質などの化学的刺激により発生した疼痛刺激は、脊髄神経の求心路を経て脊髄後角へ痛みとして伝達される。

悪心, 嘔吐

悪心, 嘔吐とは

悪心とは胃の内容物を嘔吐しそうになる, きわめて不愉快な感覚である。嘔吐とは胃の内容物が食道を逆行し口腔から噴出する状態である。日常診療において比較的遭遇することの多い疾患であるが, 詳細な発現機序はいまだ不明な点が残されている。またさまざまな原因で起こることが知られており, 可能性の高い疾患からの鑑別診断が重要である。

成因

嘔吐の機序はさまざまであるが, 以下のものがよく知られている。

- ① 第四脳室のCTZに存在するドーパミンD2受容体を介して, 延髄の迷走神経背側核近傍に存在する嘔吐中枢に伝えられる経路。
- ② 咽喉頭, 食道, 胃などの消化管に分布する内臓求心性神経を経て嘔吐中枢に至る経路。
- ③ 視覚, 嗅覚, 味覚や精神的なものに誘発され, 大脳皮質を介して起こる嘔吐。
- ④ 前庭器官, 小脳を介する経路など。

鑑別疾患

鑑別疾患としては, 以下のような種々の疾患があげられる。

消化器系: 胃食道逆流症, 食道癌, アカラシア, 急性胃炎, 胃十二指腸潰瘍, 胃癌など

神経系: 脳腫瘍, 脳血管障害, 髄膜炎, 脳炎, Ménière病, 片頭痛, 緑内障など

循環器系: 虚血性心疾患, 心不全など

代謝系: 尿毒症, 糖尿病など

泌尿器婦人科系: 尿路結石, 卵巣捻転, 妊娠悪阻など

薬剤, 中毒など: 抗癌薬, ジギタリス, モルヒネ, テオフィリン, 食中毒, アルコール中毒など

心因性: ヒステリー, 恐怖, 神経症など

Side Memo

CTZ: chemoreceptor trigger zone (化学受容体引金体) 第四脳室底の最後野に存在し, ここに受けた刺激が嘔吐中枢に送られ嘔吐を引き起こす。

臨床所見, 検査

意識, 体温, 血圧, 脈拍, 呼吸などのバイタルサインをまず把握する。次に吐物の性状(血液の混入や糞便臭など), 腹部所見(腹膜刺激症状や腹部腫瘤の有無など), 神経学的所見(痙攣, 髄膜刺激症状の有無など)を把握し, 次の検査に進む。

一般的なスクリーニング検査として血算、生化学検査、尿検査、単純X線撮影（胸部、腹部）、心電図などを施行し、必要があれば消化管内視鏡検査、頭部CTなどの検査を行う。

生殖可能年齢の女性では常に妊娠悪阻の可能性を念頭におき、尿中妊娠反応を検査する。

治療

悪心、嘔吐の治療に当たっては安易に対症療法を始めるのではなく、原因疾患の診断を行い治療を行うことが原則であり、緊急処置を必要とする疾患を見逃さないようにする。また妊娠の場合、使用薬剤に制限が加わるため、鑑別が重要である。

制吐薬としてメトクロプラミド（経口、静注）、ドンペリドン（経口、坐薬）が汎用されている。抗癌薬投与中の悪心に対しては、わが国では5-HT₃受容体拮抗薬が認可されている。

また保険適応外であるが、抗ヒスタミン薬、メジャー・トランキライザー、マイナー・トランキライザーが効くこともしばしば経験する。

Side Memo

5-HT₃受容体拮抗薬

5HT（5-ヒドロキシトリプタミン（=セロトニン））受容体にはさまざまな種類、機能があることが知られているが、そのうち5-HT₃受容体のアンタゴニストは制吐作用をもつことが知られ、抗癌薬投与時の嘔気に対して用いられる。わが国では granisetron hydrochloride, ramosetron hydrochloride, azasetron hydrochloride, ondansetron hydrochloride, tropisetron hydrochlorideが認可されている。

Basic Point

pathophysiology

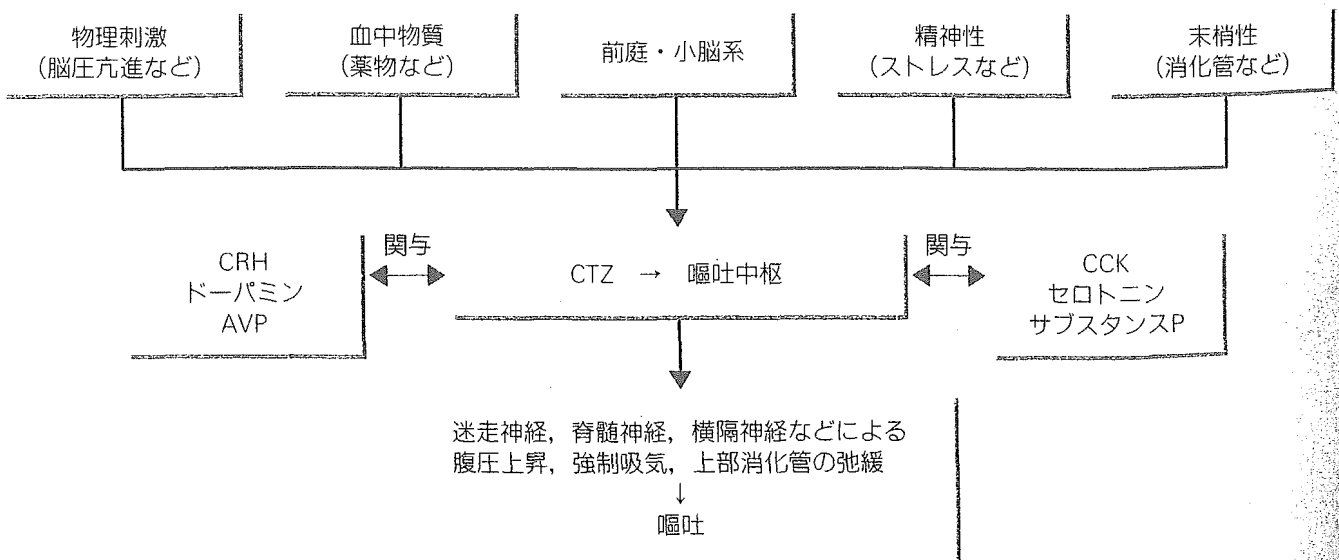
●嘔吐の機序【図A】

CRH（corticotrophin-releasing hormone）：通常ACTHを放出刺激するホルモンとして知られているが、強い情動刺激によりAVP分泌を促進し、嘔気との関係が疑われている。

AVP（arginine vasopressin）：乗り物酔いなどで上昇することにより、嘔気との関係が疑われている。

CCK（cholecystokinin）：最後野のCCK-B受容体を介して悪心を誘発することが推測されている。

図A 嘔吐の機序



◎文献

- 1) 西岡新吾：処方計画. 悪心・嘔吐. 総合臨床, 49巻増刊：1044-1047, 2000.
- 2) 平石秀幸：初診の診断技術. 悪心, 嘔吐. Modern Physician, 21(5)：611-614, 2001.
- 3) 溝端康光：症状・症候と鑑別診断. 悪心・嘔吐. 救急医学, 25(4)：455-459, 2001.
- 4) 龍村俊樹：救急患者のみかた. 症候学からみた救急臨床研修の到達目標. 悪心・嘔吐. 救急医学, 27(3)：348-351, 2003.
- 5) 伊藤清高, ほか：救急疾患最近の対処法. 嘔気・嘔吐. 外科, 61(12)：1414-1418, 1999.
- 6) 本郷道夫, 稲葉ひとみ：症候・病態の分子メカニズム. 消化器 症候・症状, 悪心・嘔吐. Molecular Medicine, 35巻臨増：108-109, 1998.
- 7) 村松 茂, 三輪 剛：悪心・嘔吐. 内科学, 第7版, 122, 朝倉書店, 2001.
- 8) Koch KL : A noxious trio : nausea, gastric dysrhythmias and vasopressin. Neurogastroenterol Motil, 9(3) : 141-142, 1997.
- 9) Sun K, Ferguson AV : Cholecystokinin activates area postrema neurons in rat brain slices. Am J Physiol, 272 : R1625-1630, 1997.

Level up
View

●麻薬使用中の悪心, 嘔吐

末期癌患者の疼痛コントロールにはモルヒネが必須だが、投与初期において副作用として悪心、嘔吐を伴う症例が多いことが知られている。この嘔気に対する耐性は比較的早く起こるので、制吐薬が必要な期間は数日から2週間程度であるが、すべてのモルヒネ開始患者に制吐薬を予防投与する施設もある。具体例：フェノチアジン系薬であるプロクロルペラジンやブチロフェノン系抗精神薬であるハロペリドールなど（保険適応外）。

また消化管運動を抑制し、そのために嘔気を生じていることがあるため、排便のコントロールや消化管運動を改善する薬物が有効なこともある。

Self Check

- 嘔吐の機序は、第四脳室の最後野に存在するCTZ（化学受容体引金体）で受けた刺激が嘔吐中枢に伝えられる経路、あるいは視角、嗅覚、味覚や精神的なものに誘発され、大脳皮質を介して引き起こされる、などいくつかの機序が知られている。
- 悪心、嘔吐の鑑別疾患として、消化器系では胃食道逆流症、食道癌、アカラシア、急性胃炎、神経系では脳腫瘍、脳血管障害、髄膜炎、循環器系では虚血性心疾患、心不全など、さまざまな疾患があげられる。
- 制吐薬としては、メトクロプラミド（経口、静注）、ドンペリドン（経口、坐薬）が汎用されている。

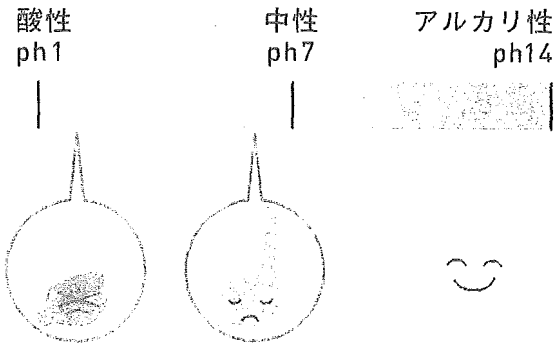
〈稲森正彦, 中島 淳〉

の、食後の胸焼け、のどの違和感、胸のつかえ感、せきこみ、胸痛などが、逆流性食道炎の代表的な症状だといえます。

「ほかに、最近注目されている症状に不眠があります。寝ている間に逆流症状を感じて眠りが浅くなり、それがたび重なって不眠を訴えるようになります。はじめは心療内科などを受診しますが、不眠の原因を調べていくうちに逆流性食道炎が見つかるのです。こういう場合は、逆流性食道炎の治療によって不眠も改善していきます」と稲森氏は話しています。

高脂肪食、ピロリ菌の減少で胃酸の分泌量が増える

逆流性食道炎は、胃酸が食道に逆流することによっておこります。



す。胃液に含まれる胃酸は、食べたものを消化するために強い酸性(pH1・0～1・5)を示します。一方、食道の中はpH7・0と中性に保たれているので、胃の粘膜とは違って、強い酸性に対する防御機構は持ち合わせていません。そのため、胃酸が逆流すると、食道に炎症がおこり、胸焼けなどの症状が現れるのです。

「胃酸が逆流するのは、食事などによる胃酸の増加、加齢による下部食道括約筋のゆるみ(図1)、胃の圧力の上昇などが原因です」と稲森氏は指摘します。

過食や高脂肪食は、消化のための胃酸の分泌を活発にし、過剰になった胃酸が逆流することになります。また、本来は食物の逆流を防ぐバルブの役目をしている食道括約筋が、加齢とともに締まりが悪くなつてゆるんでくると、食物を飲み込むと関係なく開いてしまい、逆流を許してしまいます。さらに、前かがみの姿勢が続いたり、肥満でおなかがでている場合には、胃を圧迫して圧力を高め、胃酸を逆流させてしまいます。

「逆流性食道炎は、背中の曲がった高齢の女性や肥満でおなかの膨らみが多くなる男性に多く見られます。これは前かがみの姿勢をずっと続けているのと同じで、胃を圧迫して圧力を高めているからです」と

稲森氏は説明しています。

さらに、ヘリコバクター・ピロリ(以下ピロリ菌)の除去治療を受けた人にも逆流性食道炎が多いと稲森氏は指摘しています。

「ピロリ菌は胃粘膜を荒らして胃潰瘍をおこすため除去治療が行われますが、この治療を受けると胃粘膜は保護されても、胃酸が増えてしまいます。胃酸は胃粘膜から分泌されるので、ピロリ菌を除去すると本来の胃酸分泌能力が回復してしまふのです」(稲森氏)

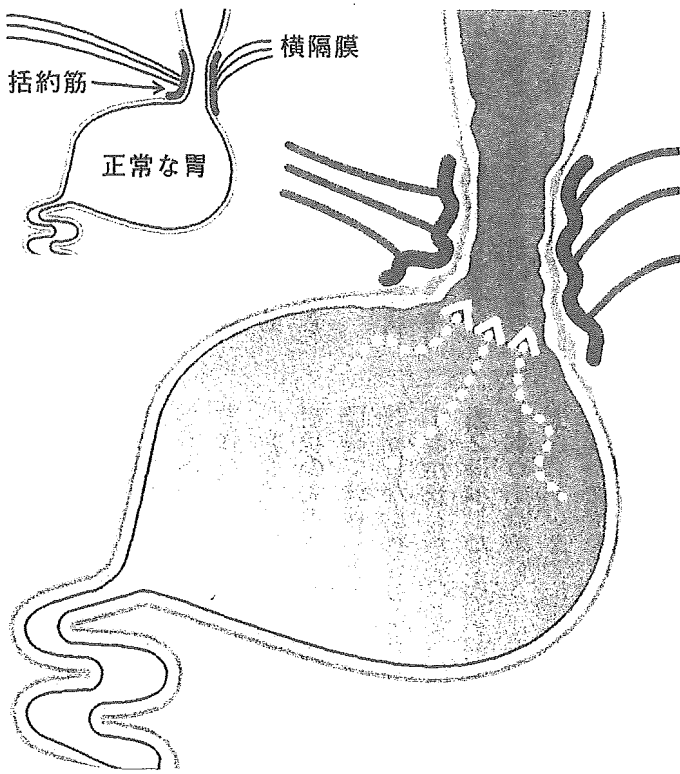
ピロリ菌除去治療を受けたすべての患者さんにおこるわけではあありませんが、それも一つの原因と考えられるということです。

内視鏡検査で重症度を診断し他疾患との鑑別をする

胸焼けやのどのつかえなどの症状がある場合は、消化器内科を受診します。多くは逆流性食道炎による症状ですが、ときには狭心症や肺がんなどの重大な病気による場合もあるので、がまんしないで受診することが大切です。

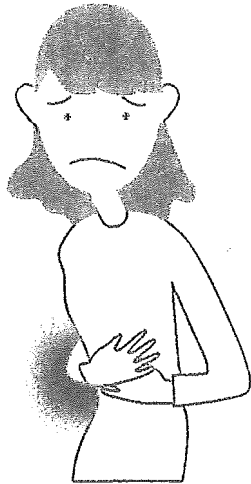
「かかりつけの内科医を受診して、消化器内科を紹介してもらってもよいでしょう。受診すると、はじめに問診をします。どんな症状があるか、どのくらいの頻度でおこるか、食事のあとか、どんな食事をしているかなどについて聞

図1 下部食道括約筋のゆるみ





胸焼けが つらい人へ (逆流性食道炎)



食後、胸焼けがする
のどがつかえる感じがする、せきこむ
げっぷがでる、口の中まで
すっぱい液体がこみ上げてくるといった
症状に苦しむ人が増えています。
これは、胃酸が食道へ逆流しておこる
逆流性食道炎といわれるものです。
多くは内服薬の服用で改善しますが
なかには心臓や肺などの重大な病気による
場合もあるので、症状がある場合は
早めに検査を受ける必要があります。

取材・文/久貝 真澄 イラスト/スタジオピカレスク

専門外来で治療する

症状は食後の胸焼け
のどの違和感、せき、胸痛など

食事のあと、みぞおちのあたり
から胸の下にかけて焼けつくよう
に熱い、食べたものがつかえた感
じがする、のどのほうまで上がっ
てくるような気がするといったこ
とはありませんか。いずれも逆流
性食道炎の典型的な症状です。最
近、こうした症状に悩み、受診す
る人が増えています。

稲森 正彦 いなもり まさひこ
横浜市立大学医学部消化器内科

1996年、横浜市立大学医学部卒業。
1998年、同医学部消化器内科入局、
2000年9月同科に「胸焼け外来」を
開設、現在にいたる。日本内科学会認
定内科医、日本消化器病学会認定専門
医、日本消化器内視鏡学会認定専門医。
おもな研究内容は逆流性食道炎をはじ
めとする消化管機能性疾患。



「患者さんによって、訴える症状、
表現の仕方はさまざまです。胸焼
けということばがとて主観的な
もので、感じ方も人それぞれ異な
るからでしょう。胸がチリチリす
るといふ場合もあれば、胸が痛い
ということもあります」と話すの
は、横浜市立大学医学部消化器内
科の医師で「胸焼け外来」を担当
する稲森正彦氏です。

稲森氏によれば、患者さんに
よって表現の仕方は異なるもの

かれますので、できればメモを持参するとよいでしょう」と稲森氏は話しています。

稲森氏によれば、たいいていは問診で逆流性食道炎の診断はつくものの、重症度を診断したり、ほかの疾患の有無を調べる鑑別診断の目的で内視鏡検査をするそうです。

「内視鏡は以前に比べてかなり細くなり、いちばん細いものの先端は5㎜ほど、とても飲み込みやすくなりました。この検査を受けた患者さんの約50%は食道にびらんが見つかります。つまり半分の方は食道に炎症が見られるのです。残りの半分はびらんなど炎症が見つかりません。それでも胸焼けなどの症状はあるのです。そのため、炎症が見つかった場合を逆流性食道炎、炎症のあるなしにかかわらず症状があるものを胃食道逆流症と呼ぶこともあります」（稲森氏）

ほかに、食道内pHモニタリングという検査を行うこともあります。これは、食道内の酸性度（pH）や逆流している時間、頻度などを二四時間継続して測定するものです。

「この検査を行うのは症状が強い場合で、食道内pHが4未満になったとき逆流していると判断します。pH 4未満になる時間が全体の4%以上あるとき、異常な胃酸逆

流があると診断します。ただし、鼻からセンサーのついた細い管を食道にとおすので、快適な検査とはいえません」と稲森氏は話しています。

プロトンポンプ阻害薬の服用で多くは改善する

治療の主体は、胃酸の分泌を抑制する内服薬（表1）の服用です。「プロトンポンプ阻害薬というたいへんすぐれたくすりがあり、診断と治療を兼ねて処方することがめずらしくありません。一日一回、二〜三週間服用して症状が治まれば、逆流性食道炎と診断できるわけです。初期治療の後は、維持療法として通常の半量を服用していただきます」と稲森氏。


ただし、このくすりは、夜間の

表1 逆流性食道炎のくすり

| くすりの種類 | 服用回数 | 特 色 |
|----------------------|--------|---|
| プロトンポンプ阻害薬 (PPI) | 1日1回 | ・H ₂ ブロッカーよりも強力 ・夜間の胃酸分泌抑制作用がやや弱い |
| H ₂ ブロッカー | 1日1〜2回 | ・速効性がある ・市販されている |

表2 逆流性食道炎を防ぐセルフケア

- ① 食事では、酸味の強いもの、激辛のもの、甘いもの（たとえばあんこ）、熱すぎるものなど、刺激の強いものは控えめにする
- ② 暴飲暴食はやめる
- ③ アルコールは下部食道括約筋をゆるめるので控えめにする
- ④ たばこは胃酸の分泌を増やすのでやめる
- ⑤ 前かがみの姿勢を長時間続けないようにする（たとえば掃除機をかけるときのような姿勢）
- ⑥ 肥満を解消する
- ⑦ 食後すぐに横にならないように注意する
- ⑧ 炭酸飲料は胃の圧力を高めるので控える



胃酸分泌抑制作用が弱いことから、それを補完する目的で、即効性のあるH₂ブロッカーが処方されることもあるそうです。これは一日〜二回の服用です。ほかに、胃粘膜を保護するくすりや、胃酸を中和するくすり、食道のぜん動運動を改善するくすりがもちいられる場合もあります。

「逆流性食道炎は、いったん症状が改善しても再発しやすいという傾向があるので、根気よく服薬を続けることが大切です。若い人の

なかには長い間服薬を続けるのではなく、噴門形成術^{かんもんけいせいじゆつ}といって、食道と胃のつなぎ目を逆流しないように締める腹腔鏡手術^{かくうきやうじゆ}を受けることもありますが、現在の日本ではまれなケースです」（稲森氏）

胸焼け、のどのつかえ感などの症状の大半は、医師の処方による服薬で改善しますが、日常生活でこうした症状をおこさないようにする注意も必要です。稲森氏は、表2に示したようなセルフケアをすすめています。

Japanese Journal of Clinical Medicine

日本臨牀

2005

第63巻・第4号
(通巻第867号)

4

特集 核内受容体 PPARs

—基礎研究の最前線と臨床—

☆カラー図説：PPARsの作用機構

概論

PPARsの最近の研究の動向—基礎と臨床

PPARを標的とした創薬

PPARsの基礎研究の進歩

PPARの構造と機能

PPARsによる細胞内シグナル伝達機構

PPARs反応性の遺伝子

PPARsの内因性リガンド

PPARsの多面的作用の研究

PPARsと発癌

骨代謝とPPARファミリー

PPARsと線維化

PPARsと血管新生

PPARsと抗炎症作用

PPARsの遺伝子多型と疾患

生活習慣病に関わるPPARs

糖尿病

高血圧症

高脂血症

動脈硬化症

その他の疾患とPPARs

心疾患

消化器疾患

腎・泌尿器科疾患

多嚢胞性卵巣症候群

自己免疫疾患

特論

PPAR γ リガンドのRho/Rhoキナーゼ経路を介する降圧作用

脂肪肝におけるPPARsの臨床的意義

綜説シリーズ—現代医学の焦点(269)

新しい大腸癌抑制遺伝子—SFRP—

Clinical Trend

前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法による骨量減少について

消化器疾患

中島 淳¹ 米田正人¹ 高橋宏和¹
藤澤信隆¹ 和田孝一郎²

The roles of PPARs in digestive diseases

¹Atsushi Nakajima, ¹Masato Yoneda, ¹Hirokazu Takahashi,

¹Nobutaka Fujisawa, ²Koichiro Wada

¹Gastroenterology Division, Yokohama City University

²Department of Pharmacology, School of Dentistry, Osaka University

Abstract

Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), one of the nuclear receptors, is expressed at high levels in adipose tissue and is related to adipocyte differentiation and insulin sensitivity. PPAR γ is also expressed at high levels in digestive organs, especially in the colon epithelium. The physiological and pathological roles of PPAR γ in the gastrointestinal tract have been investigated and recognized as an endogenous regulator of innate immunity, inflammation, and cell proliferation. PPAR γ ligands have recently been reported to improve the condition of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Thus, PPAR γ ligands are indeed potential benefit candidates for various digestive diseases. In this review, we will focus on the current knowledge and new insights of the roles of PPAR γ in digestive diseases, especially in (1) inflammatory bowel disease (IBD), (2) colon cancer, and (3) NASH.

Key words: PPAR γ , inflammatory bowel disease, colon cancer, NASH

はじめに

PPAR γ は脂肪組織と並び消化管に PPAR γ 1 が多量に存在することが知られている。特に腸管には多量に存在しており、その生理的意義については腸管での innate immunity としての機能、抗炎症機能、腸管上皮の分化・増殖の調節機能などが推測されている。本稿では PPARs の中で PPAR γ の消化管における知見を①消化器癌、②消化管炎症性疾患、③非アルコール性脂肪性肝炎に分けて概説する。

1. 消化器癌と PPAR γ

大腸癌、胃癌、肝臓癌には本分子が過剰発現していることが知られ、チアゾリジン誘導体などの PPAR γ リガンド投与で培養癌細胞がアポトーシスに陥ることが知られている。

この PPAR γ の過剰発現では、PPAR γ 遺伝子上の mutation は当初考えられていたよりもかなり低頻度であり、本分子の機能を維持したまま過剰発現しているようである¹⁾。リガンド投与により癌細胞がアポトーシスに陥る機序とし

¹横浜市立大学大学院医学研究科分子消化管内科学 ²大阪大学大学院歯学研究科薬理学

では p21^{Waf1/Cip1} や p27^{Kip1} が新たに誘導されアポトーシスが誘導されるとする報告がある³⁾。また、リガンド投与により cyclin D1 や *c-myc* の発現が抑制され、細胞増殖を抑制し、アポトーシスを誘導するとの報告もある。

一方、発癌における本分子の役割についてはかなり混乱している。Evans や Auwerx らは家族性大腸腺腫症の原因遺伝子 APC に変異のある APC^{Min} マウスに PPAR γ のリガンドを投与するとポリープの数が増加することを報告したが^{3,4)}、その後若林らは同じマウスを用いてポリープの数の減少を報告している⁵⁾。糖尿病の治療薬として全世界で使われている薬だけにこの問題は重要であった。著者らはこの discrepancy を解決するために BALB/c マウスを用いて azoximethane (AOM) による化学発癌モデルで検討したところ、PPAR γ のリガンド投与により大腸癌のみならず大腸癌前癌病変 aberrant crypt foci (ACF) の発生が著明に抑制されることを確認することができた⁶⁾。現在では PPAR γ は癌に対して抑制的であると考えられるようになってきており、目下のところ PPAR γ は大腸癌の予防薬として世界で検討が始まっている。糖尿病患者には ACF が多いことが知られているが、今後はチアゾリジン誘導体を服用している患者で ACF が減るかどうかが、大腸癌の発生が減るかどうかに興味をもたれる点であろう。

PPAR γ による大腸発癌抑制のメカニズムに関して Spiegelman らは① PPAR γ のヘテロ欠損マウスで AOM による発癌実験を行ったところ、ワイルドタイプに比べ欠損マウスにおいては多くの大腸癌が発生して、死亡率も著明に高かった、② PPAR γ ヘテロ欠損マウスの大腸上皮にはワイルドタイプに比べ多くの β カテニンが存在した、③ PPAR γ ヘテロ欠損マウスと APC^{Min} マウスとを掛け合わせたマウス (PPAR γ ^{+/-} APC^{Min/-} : PPAR γ ヘテロ欠損かつ APC 異常) を用いた発癌実験ではその対照 (PPAR γ ^{+/+} APC^{Min/-} : PPAR γ ワイルドタイプかつ APC 異常) マウスにおける発癌実験での結果と差がなかったとの彼らの結果⁷⁾から、以下のような仮説を提唱している。

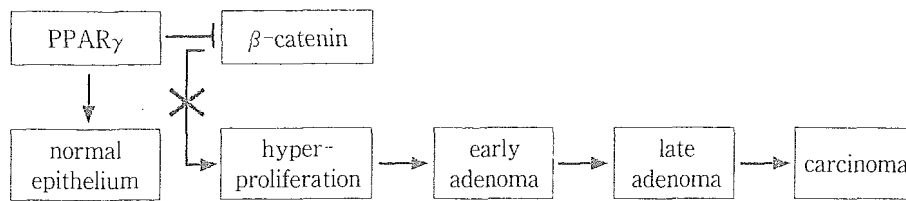
PPAR γ は通常は正常の大腸上皮に多量に存在し、 β カテニンの発現を抑制することで大腸発癌を抑制しているが、大腸癌の多段階発癌の進行とともに APC に mutation が入り β カテニンの分解ができなくなると、PPAR γ による β カテニン発現抑制を上回る多量の β カテニンが細胞内に蓄積し、過剰の β カテニンは核に移行し転写因子として機能し、発癌過程が進行すると提唱している (図 1)。

β カテニンは細胞膜の裏打ち蛋白として細胞内に局在し、APC により分解され、その至適量がコントロールされている。大腸癌では β カテニンが多量に存在し、特に核に移行した β カテニンは転写因子として働き細胞増殖などを亢進させるものと考えられている。Spiegelman らの仮説は大変単純で十分に説得力のあるデータであるが、果たしてそんなに単純であるのだろうか? 追試の報告が期待される。

2. 消化管炎症性疾患と PPAR γ

PPAR γ が腸管上皮に多量に存在することから炎症性腸疾患の治療に使えないかとの検討が Wu らにより報告されている⁸⁾。Wu らは炎症性腸疾患のモデルであるデキストラン硫酸 (DSS) 腸炎モデルを用いて PPAR γ のリガンド投与で腸炎の発症が低減されること、そのメカニズムとして pro-inflammatory cytokine の上流に位置する転写因子 NF- κ B を阻害することを報告している。その後、Auwerx らはハプテンである TNBS を用いた腸炎モデルを用いて同様の報告をしている⁹⁾。著者らもマウス腸管虚血再還流傷害モデルで検討してみたが、PPAR γ のリガンド投与により極めて短時間 (15 分) で虚血再還流傷害が抑制されることを発見した¹⁰⁾。以上の結果から、PPAR γ が腸管に多量にあるのは内因性リガンドにより活性化され抗炎症作用があるためではないかと推測された。そこで著者らは窪田らの作成した PPAR γ のヘテロ欠損マウスを用いて DSS 腸炎を作成したところ、ヘテロノックアウトではワイルドに比べ著明に激しい炎症所見を認めた。また PPAR γ の発現量が極めて少ない胃においてマウス急性胃粘膜傷

a. 正常大腸上皮



b. APC mutation 後

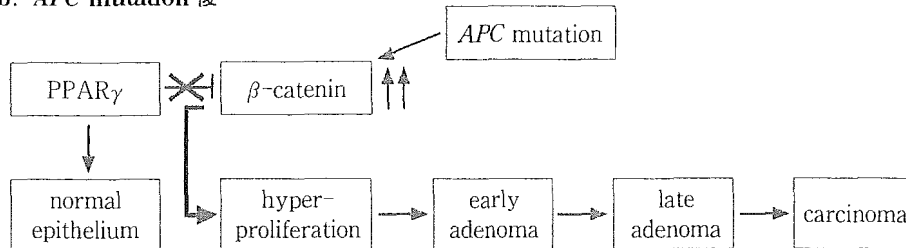


図1 大腸癌における PPAR γ の役割に関する Spiegelman らの仮説⁷⁾

正常大腸では PPAR γ は β -catenin の発現を制御しているが、APC に mutation が生じると β -catenin が分解されず蓄積し、PPAR γ は β -catenin の発現を制御することができず、発癌過程が進行する。

害 (AGML) モデルで検討したところ、やはりワイルドタイプに比べヘテロノックアウトで傷害の有意な悪化を認めた¹¹⁾。以上の結果は内因性の PPAR γ が抗炎症作用を担っていることを示すものである。

PPAR γ が NF- κ B を介して炎症性サイトカインの産生を抑制する機序に関しては、加藤らが詳細に解析している¹²⁾。高田らの報告によれば、リガンドと結合した PPAR γ は核内に移行し NF- κ B とヘテロダイマーを形成することにより NF- κ B が DNA 結合部位に結合できなくなり、その下流の遺伝子の転写が抑制されるとされている (図 2)。

ヒト炎症性腸疾患の治療にチアゾリジン誘導体が有効かについては先の Wu らが検討しているが、結果は期待されたほどではなく、あまり治療効果は認められなかった。著者らはこの結果をマウスモデルで検証してみたところ、DSS 腸炎モデルにおいて、腸炎がピークになってからのリガンド投与は無効であった。その際、腸管における PPAR γ の発現量を調べてみると腸炎の進展に伴い多量にあった PPAR γ が著明に減少することを認めた。そこで著者らはアデノ

ウイルスベクターにより PPAR γ を腸管に強制発現させると後投与でもリガンドは治療効果を示した¹³⁾。以上の検討により、ヒト炎症性腸疾患では炎症の進展に伴い PPAR γ が減少する結果、PPAR γ リガンド投与が無効になるものと考えられた。

以上の知見から PPAR γ リガンドは炎症性腸疾患の治療薬としては寛解維持での適用の可能性はあるのではないかと推測されている。一方、虚血性腸炎には、松橋らがヒトへの投与を検討して有効性を報告している¹⁴⁾。ヒトへの投与においては、著者らの報告したマウスモデルでの知見と同じく極めて短時間に効果が発現するようである。虚血性腸炎は決め手となる治療法がない疾患だけに、今後の発展が期待される。

3. 非アルコール性脂肪性肝炎と PPAR γ

非飲酒者の脂肪肝は従来病的意義がないものとして放置されてきたが、近年アルコールを摂取しないにもかかわらず、脂肪肝から、脂肪性肝炎、肝硬変、肝癌へと進展する非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) が臨床問題になってきている¹⁵⁾。NASH

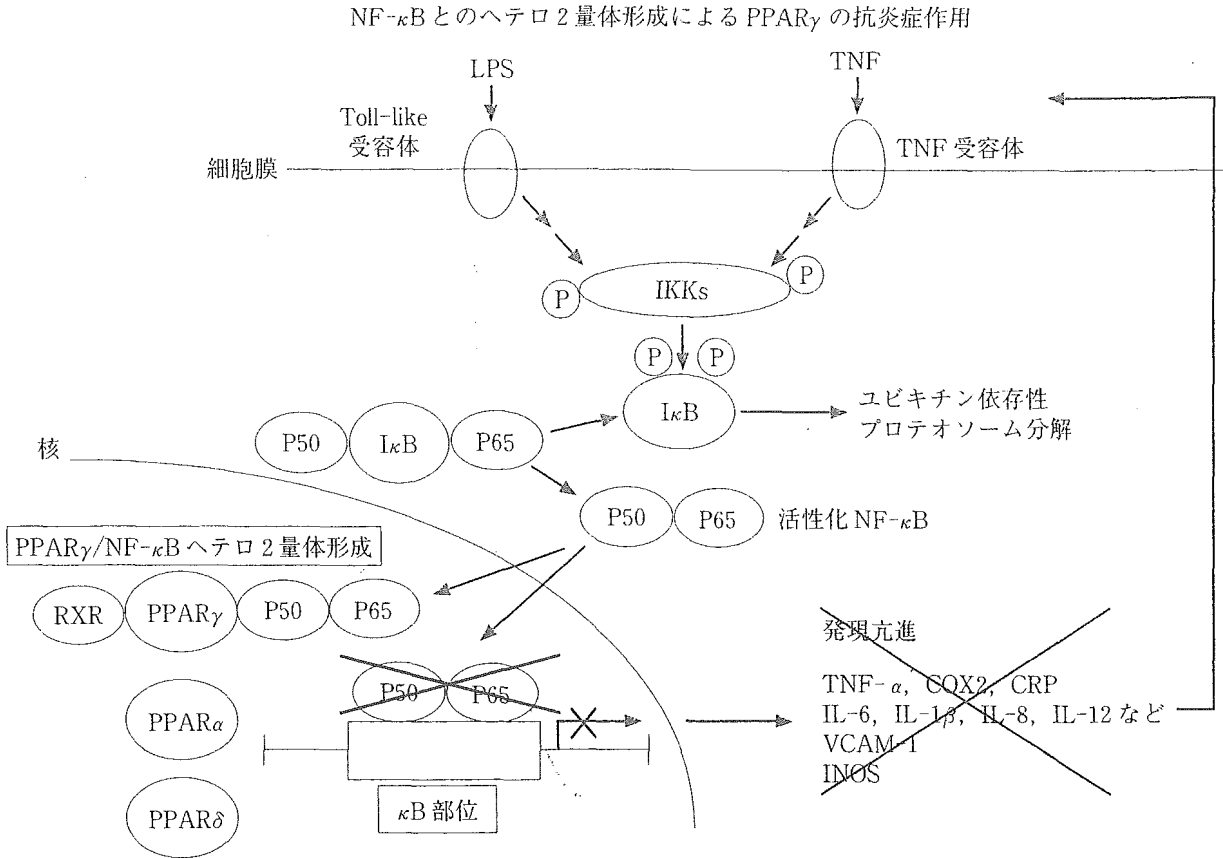


図2 PPAR γ の抗炎症作用に関する高田らの仮説¹²⁾

PPAR γ は炎症性刺激により核内に移行したNF- κ Bとヘテロダイマーを形成することにより、NF- κ BとDNA結合部位との結合を阻害し、その下流の遺伝子の転写を抑制することによって抗炎症効果を示す。

の病態は、肥満や過食・運動不足を背景とした単純性の脂肪肝 (steatosis) を基盤にして、インスリン抵抗性・腸内細菌からのエンドトキシン・酸化ストレスなどが加わることにより炎症を伴う NASH に進展するものと考えられている¹⁶⁾。病理組織上の特徴はウイルス肝炎とは異なり Zone 3 (中心静脈領域) での炎症細胞の浸潤、Mallory body, pericellular fibrosis などを認め、AST・ALT などのトランスアミナーゼの上昇も正常かごく軽度であるにもかかわらず線維化が進行するものと考えられている¹⁷⁾。確定診断は肝生検のみであり、我が国における NASH の現状はいまだ明らかではない。当科において 2004 年 1 月より肝生検を施行した脂肪肝 100 例から診断された、30 例の NASH の病理所見をみると、欧米人で報告されているような炎症細胞の浸潤は極めて少ないのに線維化が強い例を

多く認め、前山らはこのような我が国における NASH の特徴をアルコール性肝障害との組織学的類似性から NASF (non-alcoholic steatofibrosis) の概念を提唱している。当科で経験した脂肪肝患者と NASH 患者の肝生検組織像を図 3 に提示する。

我が国の NASH (NASF の概念を含む) はどれくらいの移行期間を経て肝硬変へと進展するかは今後の課題であるが、当面の NASH の治療において、これまでは vitamin E や vitamin C, ウルソデオキシコール酸などが使われていたが、炎症の軽減と線維化の抑制に対して PPAR γ のリガンドであるチアゾリジン誘導体の pioglitazone が有効であるとするパイロットスタディーが米国 NIH のグループから報告されており¹⁸⁾、今後、本疾患の治療に関してチアゾリジン誘導体が第一選択薬になるものと考えられる。

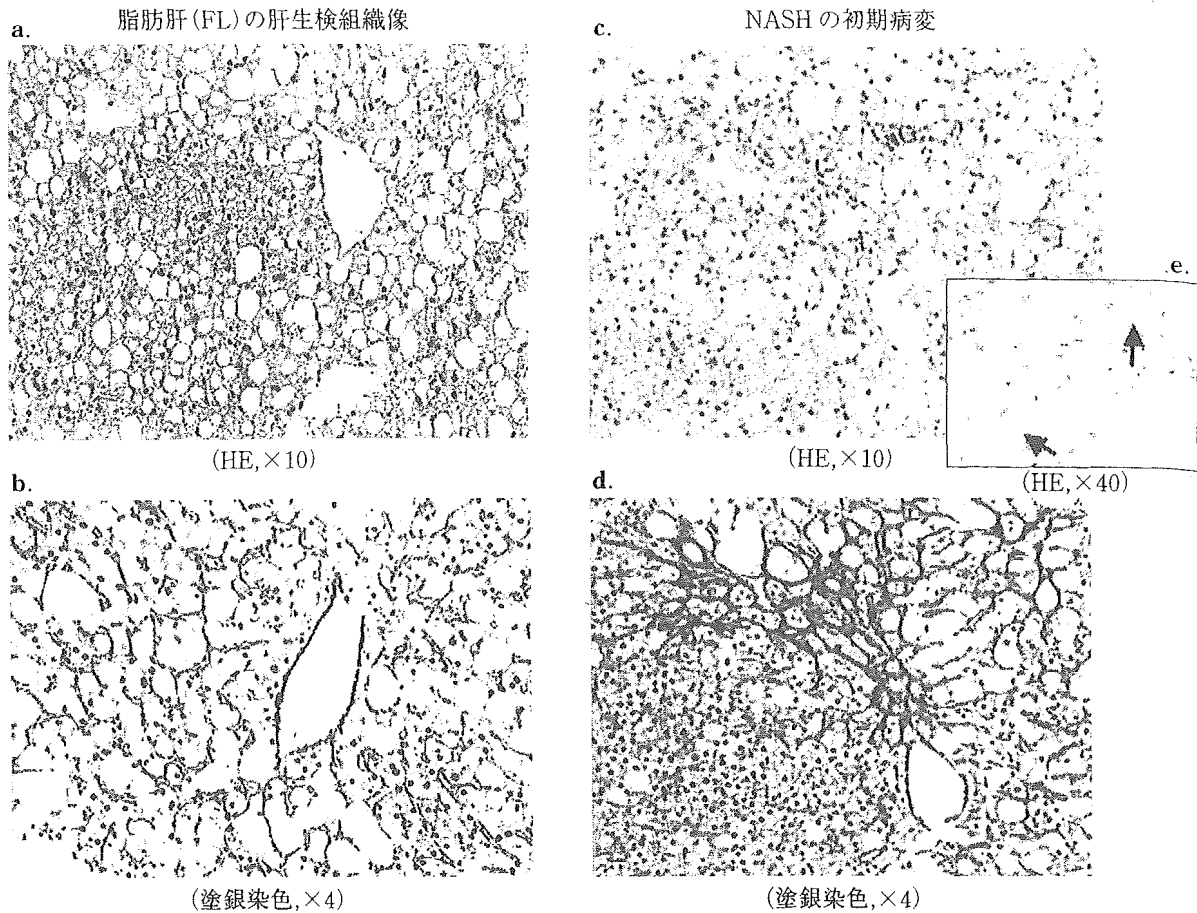


図3 単純性脂肪肝と脂肪性肝炎の組織像

- a. 脂肪肝の肝生検像(対物レンズ10倍): 40歳, 男性.
- b. 脂肪肝患者の塗銀染色(対物レンズ10倍): 中心帯にも門脈域にも線維化を認めない.
- c. NASHの初期病変像(対物レンズ10倍): 49歳, 女性.
- d. NASHの塗銀染色(対物レンズ10倍): アルコール性脂肪肝に類似する線維化パターン, 肝細胞周囲線維化(pericellular fibrosis), 中心静脈周囲線維化(perivenular fibrosis)を示す.
- e. 肝細胞の風船様膨化とMallory Body(矢印)(対物レンズ40倍).

pioglitazoneがNASHを改善させるメカニズムについてはいまだ解明されていないが, チアゾリジン誘導体投与により分泌が増加するアディポネクチンの関与¹⁹⁾が考えられている. 脂肪細胞より分泌されるアディポサイトカインの一種であるアディポネクチンは, 肥満・2型糖尿病の合併により分泌が抑制され, また低アディポネクチン血症の患者は冠動脈疾患と相関があることも報告されている²⁰⁾. 脂肪肝に対するアディポネクチンの関与も研究が進められており, 動物実験では肝臓内に脂肪蓄積を引き起こすTNF- α を抑制すること²¹⁾や, また肝臓の線維化を抑制すること²²⁾が報告されている. ヒトにおいても低アディポネクチン血症が肝臓内への

脂肪蓄積を引き起こすことや, 線維化の進展にも大きく関与していることが報告されており²³⁾, アディポネクチンおよび, その分泌量を増加させるチアゾリジン誘導体に注目が集まっている. 図4に当院での2型糖尿病患者120人の血清アディポネクチン量と, 肝臓内の脂肪含有量を比較したグラフを提示する. 肝臓内の脂肪含有量は腹部単純CTを用い, その肝臓/脾臓のCT値比率を用いて客観的に評価²⁴⁾したが, 肝臓内の脂肪含有量と血清アディポネクチンに有意な相関を認めた.

しかしながら, 我が国ではtroglitazoneの肝障害の痛い経験から, NASHの症例に本薬剤を投与するには大きな抵抗があるのが実状である