症例報告

Helicobacter pylori の除菌を契機に難治性胃潰瘍が治癒した 維持血液透析患者の 1 例

徳島 秀次 田村 展一 叶澤 孝一 松村 治
御手洗 哲也 磯田 和雄 糸山 進次* 関根 進**
廣瀬 ヒロ子**

埼玉医科大学総合医療センター第 4 内科 同病理部* 同中央検査部**

key words: 胃潰瘍, *Helicobacter pylori*, 血液透析, amoxicillin

〈要旨〉

Helicobacter pylori は上部消化管粘膜病変の病因に重要な役割を果たしていると考えられている。*Helicobacter pylori* が検出された維持血液透析患者の難治性胃潰瘍における *Helicobacter pylori* の除菌を試み、その結果潰瘍が治癒した症例を経験したので報告する。

症例は 45 歳、男性で 1990 年 9 月より維持血液透析 (HD) を開始し、1992 年 8 月に胃潰瘍を合併した。潰瘍は omeprazole や ranitidine の投与により H2 stage まで改善したが、再び H1 stage に増悪した。このとき施行した胃粘膜生検組織の培養により *Helicobacter pylori* が検出された。*Helicobacter pylori* の除菌を目的に amoxicillin (750 mg, 毎透析終了時内服) を投与したところ *Helicobacter pylori* は消失し、潰瘍も治癒した。18 か月後の内視鏡検査でも潰瘍の再発はなく *Helicobacter pylori* も検出されていない。

An intractable gastric ulcer which healed after eradication of *Helicobacter pylori* in a hemodialyzed patient

Hidetsugu Tokushima, Hirokazu Tamura, Kouichi Kanouzawa, Osamu Matsumura, Tetsuya Mitarai, Kazuo Isoda, Shinji Itoyama*, Susumu Sekine**, Hiroko Hirose**

Fourth Department of Internal Medicine, Department of Pathology*, Department of Clinical Pathology, Laboratory Medicine**, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

A 45-year-old man who had end-stage renal disease due to diabetic nephropathy and had been on hemodialysis treatment for 2 years, developed a gastric ulcer. Oral administration of omeprazole in a dose of 20 mg/day for 8 weeks resulted in mild improvement, but the ulcer failed to heal. Medical treatment was then switched to ranitidine, 75 mg/day, but an exacerbation of the ulcer was noted during the course of ranitidine therapy. Since *Helicobacter pylori* was identified by culture of a biopsy specimen of the gastric mucosa, eradication of the organism was attempted. Amoxicillin in a dose of 750 mg was administered orally after every hemodialysis session for 8 weeks, during which period neither an H₂-receptor antagonist nor a proton-pump inhibitor was used. Clearance of *Helicobacter pylori* and healing of the gastric ulcer were achieved 7 weeks after initiation of antibiotic therapy. Since then, no recurrence of the ulcer or recolonization of *Helicobacter pylori* has been observed for over 18 months.

Although multiple factors are thought to be involved in the pathogenesis of peptic ulcer in patients with end-

stage renal disease, the present case suggests that *Helicobacter pylori* can be a cause, or a potential contributing factor to gastric ulcer. Eradication of *Helicobacter pylori* with antibiotics may be the treatment of choice for intractable gastric ulcers in hemodialyzed patients.

緒言

Helicobacter pylori (HP) は、1983年に Warren と Marshall らにより上部消化管疾患患者の胃前庭部粘膜から始めて分離されたグラム陰性短桿菌で、胃炎、潰瘍、胃癌などの病因との関連が注目され^{1,2)}、最近では HP の除菌が潰瘍の治癒や再発予防に効果のあることも報告されている³⁾。今回私たちは、維持血液透析患者の難治性胃潰瘍に対して HP の除菌を試み、その結果胃潰瘍の改善が得られた症例を経験したので報告する。

症例

患者：45歳、男性。

主訴：全身倦怠感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：39歳で胃潰瘍に罹患し、内服療法で治癒した。

現病歴：1990年9月(41歳)、糖尿病性腎症由来の慢性腎不全に対して血液透析を開始し、以後、特記すべき合併症もなく週3回の維持透析療法を他院にて継続していた。経過中の血糖のコントロールは食事療法のみで、空腹時血糖は120~150 mg/dl、HbA_{1c}は5.0~6.5%程度だった。1992年8月下旬に特に誘因なく黒色便と全身倦怠感が出現し、この全身倦怠感が増強して9月1日に当科を受診し、高度の貧血が認められ直ちに入院した。

入院時現症：身長 160 cm、体重 63 kg、体温 35.8°C、血圧 112/70 mmHg、脈拍 84/min。身体所見では眼瞼結膜の貧血様所見以外に特記すべき所見はなかった。

入院時検査所見を表に示す。高度の正球性正色素性貧血を認めたが白血球や血小板数は正常範囲だった。生化学検査では血性尿素窒素、血清クレアチニンの高値、軽度の低蛋白血症を認め、血清鉄やフェリチンは正常だった。血中 intact-PTH は 31 pg/ml と軽度上昇、ガストリンは 566 pg/ml と著しい高値を示した。

表 Laboratory findings

CBC :		P	4.2 mg/dl
WBC	6,600/mm ³	GOT	5 IU/l
RBC	147×10 ⁴ /mm ³	GPT	9 IU/l
Hb	4.6 g/dl	LDH	178 IU/l
Ht	14.1%	ALP	61 IU/l
Plt	20.1×10 ⁴ /mm ³	T-Bil	0.2 mg/dl
Coagulation :		TP	5.1 g/dl
APTT	34.6 sec	Alb	3.2 g/dl
PT	100%	TG	226 mg/dl
Fibrinogen	206 mg/dl	T-Chol	134 mg/dl
AT III	75.0%	Fe	79 µg/dl
Biochemistory :		TIBC	220 µg/dl
BUN	89 mg/dl	Ferritin	22 ng/ml
Cr	11.2 mg/dl	Others	
Na	139 mEq/l	HCO ₃	23.4 mmol/l
K	4.9 mEq/l	I-PTH	31 pg/ml
Cl	100 mEq/l	HbA _{1c}	6.0%
Ca	8.9 mg/dl	Gastrin	566 pg/ml

図1 Clinical course. AMPC, amoxicillin; HP, *helicobacter pylori*; OMP, omeprazole; RNT, ranitidine

入院後経過(図1)：入院時に施行した緊急上部消化管内視鏡検査で幽門前庭部小彎側に活動性潰瘍を認め、その部位の露出血管より出血が確認された(第1回内視鏡検査、図2A)。直ちにエタノール、高張ナトリウム・エピネフリン液の注入を行い止血した。潰瘍に対する薬物療法としては omeprazole 20 mg/day, benexate-HCl-betadex 600 mg/day, Marzulen-S® 2.0 g/day の経口投与を行い、中心静脈栄養管理にて経過観察した。9月11日の第2回内視鏡検査で潰瘍は A2 stage に改善

図 2 (A) Endoscopic appearance at the initial examination. A gastric ulcer with massive bleeding (arrow head) is present in the anterior wall of the antrum. The ulcer margins are markedly edematous. (B) Endoscopic appearance at the 4th examination. An improvement in the edema of the ulcer edges is observed. Epithelial regenerations are seen in the ulcer base. (C) Endoscopic appearance at the 5th examination. The ulcer margins are reddish and edematous. In the ulcer base white exudate is observed, while epithelial regenerations disappear. (D) Endoscopic appearance after the eradication of *Helicobacter pylori*. Marked improvement of the ulcer is seen as compared with the previous study (arrow).

図 3 Histological findings of the gastric biopsied specimen obtained at the 5th endoscopic examination. (Left) Numerous bacilli, corresponding to *Helicobacter pylori*, are observed in the epithelium and intraepithelial region. (Warthin-starry stain, 400×) (Right) Marked infiltration of neutrophils and mononuclear cells in the lamina propria. Some neutrophils also appear in the epithelium. Arrow indicates crypt abscess. (May-Geimsa stain, 200×)

し、さらに9月18日(第3回内視鏡検査)でH1 stageに、10月5日(第4回内視鏡検査、図2B)の内視鏡ではH2 stageにまで改善し退院した。健康保険で定められたomeprazoleの投与期間は8週間であるので、10月下旬より抗潰瘍薬はranitidine 75 mg/day, benexate-HCl-betadex 600 mg/day, Marzulene-S® 2.0 g/dayに変更した。11月20日に施行した第5回内視鏡検査において、潰瘍には浮腫、発赤、白苔が出現し、再生上皮は消失しH1～A2 stageに増悪していた(図2C)。

第5回内視鏡検査施行時に幽門、胃角、胃体中部より得られた生検組織を用いて以下に述べる方法でHPの分離培養を試みた⁴⁾。生検組織は採取後速やかにHank's液に入れて輸送し、組織をhomogenizeした後にSkirrow寒天培地に塗抹した。培養はO₂ 5%, N₂ 85%, CO₂ 10%の微好気性条件、37°Cの条件下で6日間行った。培養された細菌については、(a)グラム染色は陰性、(b)ウレアーゼ活性、カタラーゼ活性、オキシダーゼ活性を有する、(c)薬剤感受性としてnalidixic acidに抵抗性でcefalotinに感受性を有する、などの諸条件を満たすものをHPと同定した。さらに生検組織はWarthin-starry染色によって組織学的にHPの同定を試みた。その結果、生検部位のすべてからHPが分離培養され、また組織学的検索でも上皮と上皮間隙に多数のHPが認められた(図3左)。さらに、粘膜固有層には著しい炎症細胞浸潤が認められ、上皮細胞には好中球の浸潤が認められ陰窩膿瘍の形成もみられた(図3右)。

1993年1月8日よりHPの除菌を目的に毎透析終了時にamoxicillin 750 mgを経口的に投与し、さらに抗潰瘍薬としてbenexate-HCl-betadex, Marzulene-S®の内服を継続した。1993年1月22日(第6回内視鏡検査)には潰瘍はH2 stageに改善し、HPは幽門前庭部からの生検組織では陰性となったものの、胃角と胃体中部からは依然として検出されたのでamoxicillinの投与をさらに継続した。2月26日(第7回内視鏡検査、図2D)には潰瘍はS1 stageに改善し、HPは

幽門、胃角、胃体中部からの生検組織培養ですべて陰性となった。組織学的にもHPは観察されず炎症細胞浸潤も消失し、amoxicillinは8週間の投与後に中止した。その後、潰瘍に対する薬物療法としてranitidine 75 mg/day, benexate-HCl-betadex 600 mg/dayを投与し、18か月後の胃内視鏡検査でもHPは検出されず胃潰瘍の再発もない。amoxicillin投与中は自覚症状や身体所見の変化を厳重に観察しつつ、血算や血液生化学検査を毎週施行して副作用の有無を検討したが、全経過を通して自覚的にも臨床検査上も薬剤に起因すると思われる副作用の発現はみられなかった。

考案

HPは非腎不全患者における胃潰瘍で50～70%、十二指腸潰瘍では70～100%に検出され、非腎不全患者の消化性潰瘍の重要な病因の一つであるとの考えが定着している²⁾。一方、透析患者の胃十二指腸粘膜病変の成因には慢性腎不全の病態に基づく種々の因子が関与していると考えられているが⁵⁾、HPの役割に関する検討は少ない。この点に関する私たちの検討では、慢性腎不全患者の胃粘膜病変でも高頻度にHPが認められており、非腎不全患者と同様に胃粘膜障害へのHPの関与を示唆する知見が得られている⁶⁾。

本例では10月下旬に抗潰瘍薬をomeprazoleからranitidineに変更した後に胃潰瘍が増悪した。したがって、omeprazoleは本例の胃潰瘍にある程度有効でranitidineへの変更が潰瘍の増悪の一因になっていた可能性は否定できない。しかし、本例は約3か月間の抗潰瘍療法によってもS stageに至らないいわゆる難治性胃潰瘍で、第5回目の内視鏡検査施行時における胃粘膜生検の組織培養ではHPが分離同定された。非腎不全患者ではHPを除菌することによって消化性潰瘍の治癒が促進されたり、再発が抑制されることが報告されている⁷⁾。そこで私たちは、抗菌薬を用いてHPの除菌を試みた。その際、H₂ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬は使用されていないが、胃潰瘍はHPの消失に伴って改善し治癒に至った。以上のことから本例の胃潰瘍の病因にはHPが深く関与していた可能性が示唆される。

HP が消化性潰瘍の形成にどのような役割を果たしているかについては未だ完全には解明されていないが、いくつかの可能性が指摘されている。HP は強力なウレアーゼ活性を持つので、胃液中でアンモニアの産生が亢進する。アンモニアは胃粘膜上皮細胞に水素イオンの逆拡散をもたらし、その結果粘膜障害が生じる⁸⁾。また、アンモニアから合成されたモノクロラミンが細胞障害性に働く機序も考えられている⁹⁾。私たちは30例の慢性腎不全患者で胃液アンモニア濃度とHPの存否について検討した結果、HP陽性患者の胃液アンモニア濃度はHP陰性患者に比較して有意に高値であった¹⁰⁾。アンモニア以外の粘膜障害機序としては、病変部位に浸潤した炎症細胞がHPによって活性化され、活性酸素、elastase, collagenaseなどを放出し、その結果細胞障害が惹起される可能性も指摘されている¹¹⁾。本例でもHPが存在する部位には高度の細胞浸潤が認められ、HPの除菌後はそれらの細胞浸潤が消失していた。

欧米ではHPの除菌を目的に、種々の抗菌薬、metronidazole, bismuthなどが試みられているが¹²⁾、本邦では副作用や健康保険適応薬でないなどの問題からmetronidazoleやbismuthは使用されていない。一方、HPに対して抗菌力を有する抗菌薬としてはamoxicillin, マクロライド系抗菌薬、ニューキノロン抗菌薬などがあり、これらの中ではamoxicillinのMICが最も低い¹³⁾。従来、非腎不全患者に対してのHP除菌を目的とするamoxicillin投与量は1,000～1,500 mg/day、投与期間は1～4週間とする報告が多かった^{14,15)}。このような背景のもとに、透析患者で安全に使用され、かつ、HPに対するMICが最も低いamoxicillinが本例では選択された。本剤は血液透析での除去率が高いので、750 mgを透析終了時に経口的に投与した。投与期間は、副作用に対する慎重な観察のもとに長期間用いることを目標に設定した。本例ではamoxicillinの投与期間は8週間の長期になったが、何ら副作用の発現はなく、HPは除菌されて胃潰瘍も治癒した。透析患者の消化性潰瘍でHPの除菌を試みた報告は私たちが調べた範囲ではbismuthを用いた検討が

あるのみで¹⁶⁾抗菌薬を用いての報告はみられなかった。

近年、プロトンポンプ阻害薬や一部の粘膜保護薬はHPに対する抗菌力をもつことが知られ、非腎不全患者でのHP除菌にはこれらの薬剤と抗菌薬の併用療法が推奨されている¹⁷⁾。その際のamoxicillinの投与量は1,500～2,000 mg/dayとの報告が多いが、最近はさらに高用量が用いられる傾向がある。今後、透析患者についてもHPの存否の検索を積極的に行い、HPの除菌に適した薬剤の選択と投与量、投与方法、投与期間などの検討が必要である。

結語

通常の抗潰瘍療法では治癒が困難な胃潰瘍症例で、amoxicillin使用によってHPの除菌をはかり、これを契機に潰瘍の治癒が得られ、さらに18か月にわたって再発が認められなかった血液透析患者の1例を報告した。透析患者の上部消化管粘膜病変発生には多因子の関与が考えられているが、HPもその成因の一つである可能性が示唆され、難治性の胃・十二指腸潰瘍で試みるべき治療法の一つとしてHPの除菌が今後重要と考えられる。

文献

- 1) Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet i: 1273-1275, 1983
- 2) 下山 孝, 福田能啓, 殿勝康司, 阿保博巳: Helicobacter pylori と胃粘膜. 日内会誌 82: 286-292, 1993
- 3) 伊藤 武, 平田一郎, 新垣正夫: Campylobacter pylori の検査法. Medical Technology 17: 21-27, 1989
- 4) 福田能啓, 奥井雅憲, 水野 徹, 柏原 歩, 明石裕光, 高見滋人, 殿勝康司, 山本一成, 下山孝: 治療としての Helicobacter pylori の除菌—消化性潰瘍の再発予防. Therapeutic Research 15: 65-70, 1994
- 5) 高安博之, 原澤 茂, 長谷部哲理, 白井孝之, 須賀孝夫, 飛田美穂: 慢性腎不全患者における胃十二指腸粘膜病変. 最新医学 44: 2093-2100,

- 1989
- 6) 徳島秀次, 松村 治, 金 成洙, 広瀬 悟, 新美紀雄, 田村展一, 御手洗哲也, 磯田和雄：慢性腎不全患者における胃粘膜障害と *Helicobacter pylori* との関連について. 第36回日本腎臓学会総会抄録集：209, 1993
 - 7) Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemec H, Schütze K, Tauffr M, Wurzer H : Effect of ranitidin and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 328 : 308-312, 1993
 - 8) Hazell SL, Lee A : *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogen ion back diffusion, and gastric ulcers. *Lancet* II : 15-17, 1986
 - 9) 鈴木雅之： *Helicobacter pylori* による好中球活性化と胃粘膜細胞障害機序. 慶応医学 69 : 825-832, 1991
 - 10) 徳島秀次, 田村展一, 秋庭宏紀, 鈴木博昭：消化器合併症とその対策. 腎と透析36 : 1155-1158, 1994
 - 11) 増淵尚子, 高橋信一, 青柳利雄： *Helicobacter pylori* の障害発生機序. 内科 73 : 419-422, 1994
 - 12) Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Alpert LC, Genta RM : Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 102 : 493-496, 1992
 - 13) 藤岡利生, 川崎紀則： *Helicobacter pylori* とオメプラゾール. *Pharma Medica* 11 : 99-106, 1993
 - 14) Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GN : *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterology* 94 : 33-40, 1988
 - 15) Tytgat GNJ, Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ : Long-term follow up of *C. pylori*-associated gastritis after treatment with colloidal bismuth subnitrate and/or amoxicillin. *Gastroenterology* 94 (5 part 2) : A469 (abstract), 1988
 - 16) Treiber G, Gadziwa U, Klotz U : *Helicobacter pylori* infection in dialyzed patients : bismuth therapy and pharmacokinetics. *Nephron* 61 : 227, 1992
 - 17) Tytgat GNJ, Lee A, Graham DY, Dlixon MF, Rokkas T : The role of infectious agents in peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 6 : 76-89, 1993