●〈臨床研究〉

Sunphenon の *Helicobacter pylori* 排菌効果の検討

小松嘉人¹⁾ 斉藤大三 平山 敦 佃 博
木場崇剛 小野裕之 横田敏広 白尾国昭
近藤 仁 吉田茂昭²⁾ 加藤 勝³⁾ 増田光治⁴⁾

¹⁾国立がんセンター中央病院内科, ²⁾同東病院内科, ³⁾同研究所分子腫瘍部, ⁴⁾太陽化学(株)総合研究所

〔Key Words〕 polyphenol, *Helicobacter pylori*, epigallocatechin gallate

はじめに

Helicobacter pylori (以下 *HP*) 感染は、胃炎や消化性潰瘍などの胃良性疾病との関連のみならず、胃癌および胃悪性リンパ腫などの胃悪性疾病との関連も注目されてきており、*HP* の除菌は極めて重要な問題となっている。本邦においても、抗生剤を含む数種の薬剤による除菌方法が用いられているが、そのコンプライアンス、副作用などの問題もあり、新しい除菌薬の開発が進められている。

われわれは、緑茶ポリフェノールの *HP* 除菌法への有用性について検討した。ポリフェノール化合物は植物、とりわけ緑茶の葉に大量に含有されている。当初、齧歯予防効果が報告¹⁾された緑茶ポリフェノール化合物の1つであるエピガロカテキンガレート (以下 EGCG, Fig. 1) には、抗変異原性作用、抗プロモーター作用、抗腫瘍作用を有することが報告されている²⁾。この EGCG の抗菌効果を *in vitro* にて検討すると、用いた3種の *HP* 株のいずれに対しても MIC が 100ppm 以下という強い抗菌効果が見いだされた³⁾。

そこで、すでに EGCG を含む医薬部外食品として製品化されていたサンフェノン (EGCG を 18% 含む。Table 1) に注目し、胃内 *HP* に対する抗菌効果について検討した。サンフェノンは、ラット、マウスを用

Table 1 Several elements of tea polyphenol (Sunphenon).

total polyphenols	74.5 %
(+) - catechin	3.5 %
(-) - epicatechin	7.0 %
(+) - gallo catechin	14.8 %
(-) - epigallocatechin	15.0 %
(-) - epicatechin gallate	4.6 %
(-) - gallo catechin gallate	11.6 %
(-) - epigallocatechin gallate	18.0 %
caffeine	10.0 %
sugars	4.0 %
amino acid	1.5 %
moisture	

いた急性毒性試験、亜急性毒性試験、またサルモネラ菌を用いた変異原性試験において、すでに安全性が確かめられている。

対象と方法

胃内視鏡検査を施行し、活動性の病変がなく、生検培養にて *HP* の存在が確認され、インフォームドコンセントの得られた患者に 200mg のサンフェノンを含むゼリータイプのものと、167mg のカプセルタイプの製剤を投与した (Fig. 2)。投与量は、腸内細菌改善効果に関する研究⁴⁾、腎不全予防に関する研究⁵⁾ に用いられてヒトに対する毒性が認められなかったとする報告から、ゼリーは 1 日 3 個、カプセルは 1 日 4 カプセルとし、1 日の投与量を 600~700mg で 4 週間連日内服投与とした。

HP の感染および排菌 (クリアランス) の判定は、内視鏡下に胃前庭部大彎および胃体中部大彎から採取した生検組織の培養から判定した。なお、参考として HM-CAP ELISA キットを用いた血清診断法も施行した。また投与前および 1~3 時間後の胃液中のサンフェノン濃度を HPLC 法を用いて測定した。

結 果

Table 2 に、サンフェノン投与後の培養結果 (投与開始 4 週後のクリアランス) と血清抗体価の推移を示す。ゼリー投与の場合には 2 例中 1 例に、またカプセル投与の場合には 5 例中 3 例に菌量の減少が認められた。血清抗体価においては薬剤投与開始後 3 カ月のみ

Fig. 1 Chemical structures of tea polyphenols.

Fig. 2 Sunphenon (polyphenol).

Table 2 Clearance of *H. pylori* by Sunphenon.

Drug type		Treatment			
		Culture		Serology (HM-CAP)	
		before	after	before	after
Jelly	1 T. S.	3+	3+	4.1	9.1 (3M)
	2 A. H.	2+	1+	5.8	5.6 (3M)
Capsule	1 D. S.	3+	1+	9.7	6.8 (3M)
	2 M. K.	1+	—	3.7	4.0 (3M)
	3 W. I.	1+	—	4.7	5.8 (3M)
	4 A. K.	3+	3+	NE	NE
	5 H. Y.	1+	3+	NE	NE

Table 3 Volume of Sunphenon in gastric juice.

Sample Dose	Sampling time	Sunphenon (mg)
167 mg in Capsule	Pre	—
	Post 1hr	—
	Post 2hr	—
200 mg in jelly	Pre	—
	Post 2hr	25.6
	Post 3hr	—

のこともあり、明らかな抗体価の減少は認められなかった。次にサンフェノンの胃内滞留時間についてみると、Table 3 に示すごとく、ゼリーの場合でも2時間後で投与量の10%のみが回収されたにすぎず、カプセル投与の場合では1時間後でもサンフェノンは検出されなかった。

考 察

in vitro の検討において EGCG は3種の *HP* 株に対して、いずれも強い抗菌活性を示したにもかかわらず、EGCG を含むサンフェノンのヒト投与例においては *HP* 除菌法としての満足すべき結果は得られなかった。その理由としては、胃内でのサンフェノンの滞留時間の短さが大きな原因の1つと考えられた。従って、今後①サンフェノン単独での投与量の増量、②サンフェノンの胃内滞留時間延長の工夫、さらには③サンフェノンと他の薬剤との併用における *HP* 除菌効果の増強を検討する予定である。

最近、山根ら⁶⁾はラットにおける N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine による胃癌発生を EGCG が抑制したことを報告し、胃癌の chemoprevention への緑茶ポリフェノールの応用を提唱している。この胃癌の chemoprevention の点においても *HP* 除菌は極めて重要であり、緑茶ポリフェノールの *HP* に対する除菌方法を確立するためにも、さらに検討を加えすすめていく必要があると思われる。

文 献

1) Sakanaka S, Shimura N, Aizawa M, et al: Preventive

- effect of tea polyphenols against dental caries in conventional rats. *Biosci Biotech Biochem*, 56: 592~594, 1992
- 2) Komori A, Yatsunami J, Okabe S, et al: Anticarcinogenic activity of green tea polyphenols. *Jpn J Clin Oncology*, 23: 186~190, 1993
- 3) 加藤 勝, 野田 毅, 斎藤 大三, 他: *Helicobacter pylori* に対する茶ポリフェノールの効果. 第53回日本癌学会総会記事, p117, 1994
- 4) Okubo T, Ishihara N, Oura A, et al: *In vivo* effects of tea polyphenol intake on human intestinal micro flora and metabolism. *Biosci Biotech Biochem*, 56: 58~591, 1992
- 5) 柴田 透, 石田健次, 金子 稔, 他: 透析患者に対する緑茶精製タンニン投与の効果. 日本透析療法学会サテライトシンポジウム講演要旨, 1993
- 6) Yamane T, Takahashi T, Kuwata K, et al: Inhibition of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced carcinogenesis by (–)-epigallocatechin gallate in the rat glandular stomach. *Cancer Res*, 55: 2081~2084, 1995

Clinical study on the eradication of *Helicobacter pylori* with Sunphenon

Yoshito Komatsu¹⁾ Daizo Saito
 Atsushi Hirayama Hiroshi Tsukuda
 Takayoshi Kiba Hiroyuki Ono
 Toshihiro Yokota Kunikai Shirao
 Hitoshi Kondoh Shigeaki Yoshida²⁾
 Masaru Katoh³⁾ Kouji Masuda⁴⁾

Helicobacter pylori (*HP*) has been reported to associate with gastric cancer and the eradication of *HP* would be of great value to reduce the incidence of gastric cancer. Although several treatment, including antibiotics and proton pump inhibitors, are utilized for the *HP* infected patients and effective, these drugs also produce considerable side effects.

We have reported the growth inhibitory effect of epigallocatechin gallate (EGCG), a main constituent of Japanese green tea, on *HP in vitro*. Then we examined the effect of Sunphenon containing EGCG on the eradication of *HP*, clinically. Seven *HP* positive volunteers or patients without gastric diseases were treated with Sunphenon 600~700mg daily for 4 weeks. Endoscopy was performed before and at the end of the therapy and *HP* was detected by culture with two pair biopsy specimens taken from the antrum and upper body of stomach. Whereas the reduction of volume of *HP* was revealed in 4 out of 7 (57%), this results was not satisfactory. This reason was considered to be based on the rapid disappearance of Sunphenon from the gastric lumen. It is necessary to develop the method for remaining Sunphenon in stomach for the sufficient eradication of *HP*, in future.

¹⁾Dept of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital.

²⁾Dept of Internal Medicine, National Cancer Center East Hospital. ³⁾Dept of Genetics division, National Cancer Center Research Institute. ⁴⁾Taiyo Chemical Co General Institute.