

— 綜 説 —

消化性潰瘍の現状

三宅 一昌 楠 正典 進藤 智隆 植木 信江
河越 哲郎 二神 生爾 津久井 拓 坂本 長逸

日本医科大学大学院医学研究科病態制御腫瘍内科学

Current Status of Gastroduodenal Ulcers

Kazumasa Miyake, Masafumi Kusunoki, Tomotaka Shindo, Nobue Ueki,

Tetsuro Kawagoe, Seiji Futagami, Taku Tsukui and Choitsu Sakamoto

Department of Pathophysiological Management/Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and *Helicobacter pylori* infection are the two major causes of peptic ulcers. At present, *H. pylori* eradication is widely recommended as the most effective treatment for preventing the recurrence of peptic ulcer. In Japan, the first-line regimen for *H. pylori* eradication, which consists of a proton pump inhibitors (PPI), amoxicillin, and clarithromycin (CAM), was approved in December 2000. However, the number of CAM-resistant strains causing eradication failure by triple therapy including CAM has been increasing. Previous studies have demonstrated that both misoprostol and PPIs are effective for preventing and curing NSAID-associated mucosal injuries. Proton-pump inhibitors have been reported to be better tolerated than misoprostol. In addition, histamine-H₂ receptor antagonists (H₂RA), when administered at high doses, have preventive effects. However, Japanese patients are expected that not high-dose but even standard-dose H₂RAs are effective, because Japanese originally intend to be lower acidity than Westerners, and have often severe corpus atrophy. For users of NSAIDs, *H. pylori* infection may additively or synergistically increase the risk of peptic ulcers or serious ulcer complications. *H. pylori* eradication has been shown to substantially decrease the recurrence rate of peptic ulcers in new NSAID users, but the efficacy in patients with chronic NSAID ulcers is controversial.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 7-12)

Key words: peptic ulcers, *Helicobacter pylori*, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

はじめに

胃・十二指腸潰瘍は、1910年のSchwartzの言葉“*No acid, No ulcer*”に象徴されるように、胃液中の酸、ペプシンによる消化作用によって形成されるといふ観点から、消化性潰瘍 (Peptic ulcer) と総称され

てきた。

1983年WallenとMarshallにより発見・報告された、胃内に持続感染する*Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) 菌は、バランスの不均衡をもたらす新たな要因として注目され、消化性潰瘍をはじめとする胃病態の解釈に大きな変革をもたらした。現在では、*H. pylori* 感染、非ステロイド性抗炎症薬 (Non-steroidal anti-

Correspondence to Kazumasa Miyake, MD, PhD, Department of Internal Medicine Division of Gastroenterology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: km366@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

inflammatory drugs ; NSAID) およびストレスによる粘膜防御機構の破綻が、潰瘍発症の主因と考えられている。

このような潰瘍に関する認識の変革にも関わらず、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) をはじめとする強力な酸分泌抑制が潰瘍治癒を促進し、かつ高い潰瘍予防効果を発揮する事実のさらなる蓄積は、潰瘍病態における胃酸の重要性を再認識させる¹²。

本稿では消化性潰瘍の現状について、潰瘍の2大要因である、*H. pylori* 感染とNSAIDを中心に概説する。

胃粘膜傷害機序と消化性潰瘍の成因

1. 粘膜防御機構とは

胃粘膜には胃酸だけでなく、ペプシン、十二指腸逆流液(胆汁・膵液)などの内的傷害因子に加え、食塩、アルコール、薬剤など外的傷害因子がある。この傷害因子に対し胃粘膜の恒常性を維持するため粘膜防御因子が存在する³⁴。粘膜防御因子は、前上皮(粘液・重炭酸分泌)、上皮(細胞構築・細胞回転)および上皮下(血流・微小循環)の3段階で構築され、粘膜防御機構と呼ばれている。これらはさまざまなサイトカイン、ホルモン、一酸化窒素、増殖因子など多くの生理活性物質により制御・調節される。

胃粘膜防御機構における様々な生理活性物質の中でもプロスタグランジン (PG) はきわめて重要な働きを有する。そのPG産生における律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) には2種類のアイソザイムが存在し、それぞれ異なった役割や局在を示すことが近年明らかにされてきた。胃粘膜においてCOX-1は恒常的に発現し、Cytoprotectionの主体をなすと考えられている⁵。一方、COX-2は様々な刺激や傷害により炎症部位局所に誘導される。図1に示すように、アスピリンやインドメタシンをはじめとするNSAIDは、おもにCOX-1阻害を介して、胃粘膜内の内因性PGの欠乏、重炭酸分泌低下、粘膜血流の低下などを招き、粘膜傷害を惹起すると解釈されてきた。

COX-1 遺伝子ノックアウトマウス (COX-1KO マウス) は、消化管粘膜の恒常性維持におけるCOX-1の重要性を検証することを目的の一つとした動物モデルである。しかしながら、予想に反し、COX-1KO マウスにおいて胃粘膜傷害が惹起されなかった。興味あることに、選択的COX-1阻害薬 (SC-560) 単独では粘膜傷害をきたさず、選択的COX-1阻害薬と選択的COX-2阻害薬を同時に投与した場合のみ粘膜傷害をきたす⁶。これらの結果は、COX-1だけでなくCOX-2もまた胃粘膜の恒常性維持に重要な役割を果たすことを示唆している。実際、選択的COX-2阻害薬は、低用量アスピリン (COX-1選択性が高い) による消化

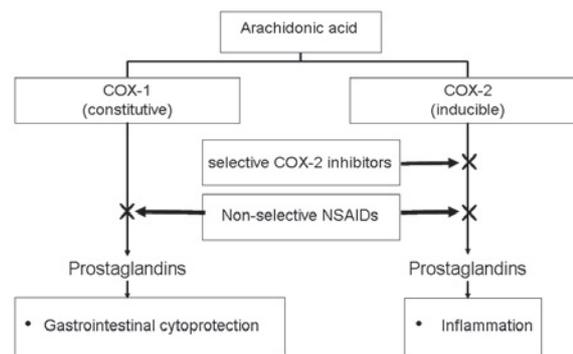


図1 COX アイソザイム (COX-1, COX-2) と NSAID の作用機序

性潰瘍のリスクを高めることが示されている⁷。

当施設では、人および実験動物において、潰瘍底やその辺縁では、線維芽細胞や炎症性細胞を中心にCOX-2が高発現していることを示した⁸。そして、これらの細胞では、線維芽細胞増殖因子 (bFGF) や血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を介してCOX-2が、血管新生と潰瘍修復に重要な役割を果たすことを報告した^{9,10}。さらに、動物実験モデルを用いて、酸性化エタノール (60% ethanol in 0.15M HCl) 0.15 mL を経口投与して発現させたCOX-2蛋白は、粘膜の修復過程に重要な役割を果たしているばかりでなく、COX-1同様、粘膜保護作用の役割を担うことを示した¹¹。

つまり、選択的COX-2阻害剤は、炎症病態において主体をなすPGE2ばかりでなく、PGIやPGJなどほかのPG類の産生を抑制することにより潰瘍治癒の遷延や増悪をもたらす可能性がある。in vitroの検討においてPGE2を選択的に抑制するPGE2合成酵素阻害剤が選択的COX-2阻害剤に比べ、さらに消化管傷害が少なく、安全性の高い抗炎症効果を発揮しうる可能性があり、今後の展開が期待されている^{12,13}。

2. *H. pylori* 感染

H. pylori 菌はいったん胃粘膜に感染が成立すると基本的に持続感染し、粘膜内への炎症性細胞浸潤とともに、上皮、間質系細胞および血管内皮細胞から様々な炎症性サイトカインが産生させる。インターロイキン (IL)-8もその一つで、強い好中球遊走因子である。われわれは、*H. pylori* 感染におけるIL-8やVEGFの役割およびその重要性について、*H. pylori* 培養液および胃癌細胞株MKN28を用いた基礎的検討やヒト胃生検組織を用いた臨床的検討を通して示している^{14,15}。

さらに、*H. pylori* 感染胃炎の粘膜上皮や周囲の間質系細胞にCOX-2が発現していることを示した¹⁶。この誘導型COX-2は、*H. pylori*菌の持続感染にともなう慢性胃炎に寄与している。しかしながら、*H. pylori* 胃炎におけるCOX-2発現がNSAIDs潰瘍発症¹⁷、およ

び *H. pylori* 除菌後の胃粘膜傷害に与える影響¹⁸に関するわれわれの検討は、COX-2が慢性炎症の成立だけでなく粘膜の恒常性維持や粘膜防御としての役割を担っていることを示している。

数多くの精力的な研究により *H. pylori* 感染は、胃粘膜の炎症を引き起こすだけでなく、様々な胃内外の疾患と関連していることが明らかとなってきた^{19,20}。とくに、*H. pylori* 菌の除菌療法による消化性潰瘍の再発予防効果は臨床的に価値が高く、*H. pylori* 菌が及ぼす潰瘍発症への関わりが明確化された²¹。本邦でも、2000年PPI+アモキシシリン (AMPC) +クラリスロマイシン (CAM) による除菌療法が保険適用された。しかしながら、耳鼻科、呼吸器科および小児科領域におけるCAMの使用頻度の増加とともにCAM耐性菌が増えたため、メトロニダゾール (MNZ) を用いた2次除菌レジメンの必要性が生じた。当施設ではMNZを用いた2次除菌におけるCAMの付加的な効果を検証するために、日本で保険適用された3剤の2次除菌レジメンであるPPI+AMPC+MNZと、これにCAMを加えた4剤レジメンによる除菌率と安全性を比較検討した。CAMを加えた4剤による2次除菌は、3剤のレジメンと比べ、より高い除菌率と同等の安全性を維持することを示した²²。取りこぼしなく高い除菌率を得たい2次除菌において、新たなレジメンを用いた除菌率のさらなる向上が期待される。

NSAID 起因性潰瘍

1. NSAID 起因性潰瘍の実態

消化性潰瘍の典型像は、AGMLと異なり、より境界明瞭な深掘れ類円形潰瘍を呈し、再発を繰り返す特徴を有する。一般的に、消化性潰瘍はこのような性格から、時に合併症（出血、穿孔および狭窄）をきたし重篤化する。とくに出血は頻度が高く、臨床的重要である²³。

NSAIDは、解熱・鎮痛薬としてだけでなく、心血管系疾患に対する低用量アスピリンを用いた抗血小板療法など幅広く使用されている。米国では、NSAID服用者のうち、年間10~20万人が上部消化管出血を起こし、そのうちの1~2万人が死亡するという深刻な状況下にある。本邦でも近年の高齢化によりNSAIDおよび低用量アスピリンの使用頻度が増加しており、今後、より大きな社会問題に発展する可能性がある²⁴。

関節リウマチ (RA) や変形性関節症 (OA) を代表とする慢性炎症性疾患では長期継続投与を必要とするため、しばしばNSAIDsによる消化管傷害の実態調査の対象となる。このような調査・研究を通してNSAID潰瘍の危険因子 NSAID潰瘍のリスク因子 (表

表1 NSAIDs 起因性消化性潰瘍合併症の危険因子 (OR = オッズ比)

・消化性潰瘍合併症の既往	(OR 13.5)
・NSAIDの重複使用	(OR 9)
・高用量のNSAIDs服用	(OR 7)
・抗凝固薬の併用	(OR 6.4)
・消化性潰瘍の既往	(OR 6.1)
・高齢 (65歳以上)	(OR 5.6)
・ <i>H. pylori</i> 感染	(OR 3.5)
・副腎皮質ステロイドの併用	(OR 2.2)

1) や予防治療の必要性が啓蒙されてきた²⁵。

NSAID起因性上部消化管病変は、無症候性のびらん・潰瘍から重篤な潰瘍合併症（出血や穿孔）を伴う消化性潰瘍まで多彩である。本邦で行われた大規模な調査は少ないが、1991年に日本リウマチ財団において行われた3カ月以上の長期NSAID服用する関節炎患者1,008人を対象とした疫学調査では、上部消化管病変が62.2%にみられ、そのうち胃潰瘍および十二指腸潰瘍はそれぞれ、15.5%、1.9%であった²⁶。当施設において、2003年2月から2006年6月までに、リウマチ科3カ月以上外来通院する長期NSAID使用関節リウマチ患者を対象として内視鏡的に調査したところ、消化性潰瘍の有病率は21.9% (196人中43人、胃潰瘍36人、十二指腸潰瘍6人、胃十二指腸潰瘍1人)であった²⁷。本調査における消化性潰瘍の有病率が、日本リウマチ財団において行われた疫学調査と比べやや高い。前述したように、加齢がNSAID潰瘍のリスク因子である。NSAID起因性の上部消化管出血のリスク因子に関するメタ解析では、25歳から49歳までのNSAID潰瘍リスクを1としたとき、年齢階層が高くなるほど相対リスクは上昇し、80歳以上では9.2%に達することが示されている²⁸。本施設における対象者の平均年齢61.0歳が日本リウマチ財団の対象者の56.9歳を上回ることが要因の一つと思われる。

ビスフォスフォネート (BP) は、直接的な粘膜傷害作用を有する薬剤であることは古くから知られている²⁹。NSAID起因性潰瘍に対するBPの影響については結論が得られていないが、Grahamらは26人の健康人に対してcross over試験を行い、アレンドロネートとナプロキセンそれぞれ単独投与での潰瘍発症者が2人 (8%)、3人 (12%)であったのに対し、両薬剤を併用すると潰瘍発症が10人 (38%)と有意に増加することを示している³⁰。われわれが行った長期NSAIDを服用するRA患者を対象とした後ろ向きコホート研究でも、BP併用例における内視鏡的潰瘍の発症率は、NSAID単独服用例と比べ高率であった (17%vs 31%)³¹。

2. 予防的治療

(1) NSAID の改良 (Drug delivery system)

従来用いていた NSAID による粘膜傷害を軽減する目的で NSAID の改良が試みられてきた。腸溶剤、坐薬や経皮吸収型など吸収経路を変えた薬剤や局所活性型のプロドラッグは、NSAID による直接的な胃粘膜傷害を回避することを目的に開発された。

近年、胃粘膜傷害の軽減を目的として、選択的 COX-2 阻害剤が開発された。欧米の関節リウマチ患者を対象としたランダム化比較試験により、選択的 COX-2 阻害剤は従来の NSAID に比べ、胃潰瘍の発症率が低く、かつ同等の抗炎症作用を発揮しうることが示され、従来の NSAID に代わり中心的役割を果たすと期待されている³²⁻³⁵。

その一方で、選択的 COX-2 阻害薬 (ロフェコキシブ) の中長期的使用が、心血管系イベント (CV) の発症リスクを高めることが示されたため、ロフェコキシブは市場から撤退し、選択的 COX-2 阻害薬の使用に制限が加えられた。さらに、2006 年米国食品医薬品局 (FDA) は、メタ解析結果から COX-2 阻害薬および NSAID の心血管系イベント (CV) リスクに関して、選択的 COX-2 阻害薬、その他ほとんどすべての従来の NSAID に重大な CV 事象を増加させる可能性があるとの見解を示した。(http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/default.htm)³⁶。今後、本邦でも各 NSAID による消化性潰瘍や心血管系のリスクを独自に調査した上で、個々の症例における消化性潰瘍や心血管系のリスクを考慮した指針づくりが望まれる。

(2) 抗潰瘍薬の併用

NSAID 潰瘍に対する予防的治療の必要性に関しては、前述した NSAID 潰瘍のリスク因子 (表 1) を考慮すべきである³⁷。“胃潰瘍の診療ガイドライン”では、これまでの欧米を中心としたエビデンスから、PG 製剤、PPI および高用量 H2 受容体拮抗薬が、NSAID 潰瘍の予防に有効な薬剤と位置づけている。

PG 製剤は、RA や OA など NSAID 長期継続服用者を対象とした多数のランダム化比較試験およびメタ解析により、消化性潰瘍の発症率および出血率を有意に抑えることが示されている。しかしながら、PG 製剤は腸管運動亢進による下痢や子宮収縮をきたすため、その使用に制限がある。少なくとも投与開始時は、副作用の発現に注意し、低用量から開始することが望まれる^{38,39}。

酸分泌を強力に抑える PPI は、PG 製剤と比べ下痢などの副作用が少なく、安全性・忍容性が高い上、NSAID 潰瘍に対する高い予防効果が示されている⁴⁰。一方、H2 拮抗薬は、*H. pylori* 感染に関連した消化性潰瘍に対し優れた予防効果を示すが、NSAID 潰瘍

に対しては、高用量のみ予防効果が示されている。常用量での予防効果は証明されていないが、日本人は欧米に比べ胃酸分泌量がもともと少なく、*H. pylori* 感染による萎縮性胃炎が多いので、常用量でも予防効果を発揮する可能性がある。

実際、当院における長期 NSAID 服用中の関節リウマチ患者を対象とした実態調査においても、H2 拮抗薬 (常用量) 群または PPI/PG 群における内視鏡的消化性潰瘍の有病率は、コントロール群と比べ有意に低く ($p < 0.05$)、常用量の H2 拮抗薬が潰瘍予防効果を発揮しうると考えられた⁴¹。

(3) *H. pylori* 除菌

Huang らは、2002 年 case-control study のメタ解析を用いて、*H. pylori* 感染、NSAID 両者が潰瘍発症およびその合併症 (主に出血) に対し、それぞれ独立した危険因子であることを示した⁴²。NSAID 起因性出血性潰瘍に関する、当施設を含む多施設共同ケース・コントロール研究でも、両者は相加的に潰瘍合併症 (主に出血) のリスクを高めることが報告されている⁴³。つまり、*H. pylori* 感染と NSAID それぞれが消化性潰瘍および潰瘍出血の独立した危険因子であるとともに、*H. pylori* 感染は NSAID 潰瘍および潰瘍出血を助長させると考えられる。

NSAIDs による潰瘍発症率は、リスクの高い症例が含まれる新規投与例が、長期投与例に比べ、より高い。したがって、NSAID 潰瘍の予防を目的とした、*H. pylori* 除菌の意義は、NSAID 新規投与例と長期継続投与例は区別して議論する必要がある⁴⁴。

つまり、潰瘍リスクの高い新規投与例では、除菌が NSAID 潰瘍予防効果を発揮することが無作為比較試験によって示されているが^{45,46}、長期投与例では、除菌による潰瘍予防効果は認められていない。一方、同じ NSAID でも低用量アスピリンは、長期使用例でも従来型 NSAIDs と異なり、除菌による潰瘍予防効果が示されている⁴⁷。さらに、この効果は除菌後の PPI 投与により有意に抑制される⁴⁸。つまり、低用量アスピリンの長期使用例では、除菌が一定の効果を発揮するが、高リスク群では PPI を併用することが望まれる⁴⁹。

近年、個々の症例における NSAID 潰瘍発症のリスクに合わせた、より繊細な治療戦略が求められ、エビデンスに基づく個別治療の必要性が提唱されている⁵⁰。

おわりに

H. pylori 菌の発見と PPI の登場という大きな変革をもたらす時期に当教室が歩んだ消化性潰瘍病態の解明と治療の工夫について、*H. pylori* 感染と NSAID を中心に述べた。

今後は、さらに増加すると予想される NSAID とく

にアスピリン起因性消化管傷害に関する疫学的調査と予防・対策について検討したい。

謝辞：稿を終えるにあたり，消化性潰瘍の診療・研究に携わりご協力いただいている日本医科大学血液・消化器・内分泌代謝内科教室員一同，消化器外科，リウマチ科，病理部および看護師一同に深謝いたします。

文 献

1. 三宅一昌, 坂本長逸: 上部消化管疾患の新たな治療戦略—*H. pylori*関連疾患の新しい治療戦略—NSAIDs潰瘍の治療. *Progress in medicine* 1999; 19: 2060–2064.
2. 三宅一昌, 楠 正典, 進藤智隆, 平塚哲郎, 二神生爾, 藤森俊二, 坂本長逸: NSAID 起因性消化管病変の治療と予防. *胃と腸* 2007; 42: 1751–1758.
3. 三宅一昌, 坂本長逸: 消化器病セミナー 95—胃粘膜防御機構. 2004; pp 59–70, へるす出版社 東京.
4. Miyake K, Kusunoki M, Shindo T, Ueki N, Kawagoe T, Gudis K, Tatsuguchi A, Futagami S, Tsukui T, Sakamoto C: Duodenogastric reflux induced by endoscopic submucosal dissection: importance of the resection area. *Endoscopy* 2009; in press.
5. 三宅一昌, 坂本長逸: 胃粘膜とプロスタグランディン. *Medicina* 2000; 37: 485–487.
6. Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N: NSAID-induced gastric damage in rats: Requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000; 116: 706–714.
7. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L: Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007; 132: 498–506.
8. Tatsuguchi A, Sakamoto C, Wada K, Akamatsu T, Tsukui T, Miyake K, Futagami S, Kishida T, Fukuda Y, Yamanaka N, Kobayashi M: Localisation of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* related gastritis and gastric ulcer tissues in humans. *Gut* 2000; 46: 782–789.
9. Miura S, Tatsuguchi A, Wada K, Takeyama H, Shinji Y, Hiratsuka T, Futagami S, Miyake K, Gudis K, Mizokami Y, Matsuoka T, Sakamoto C: Cyclooxygenase-2-regulated vascular endothelial growth factor release in gastric fibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G444–451.
10. Sanchez-Fidalgo S, Martin-Lacave I, Illanes M, Motilva V: Angiogenesis, cell proliferation and apoptosis in gastric ulcer healing. Effect of a selective cox-2 inhibitor. *Eur J Pharmacol* 2004; 505: 187–194.
11. Miyake K, Tsukui T, Wada K, Tatsuguchi A, Futagami S, Hiratsuka T, Shinoki K, Iizumi T, Akamatsu T, Sakamoto C, Kobayashi M: Irritant-induced cyclooxygenase-2 is involved in the defence mechanism of the gastric mucosa in mice. *J Gastroenterol* 2002; 37: 164–171.
12. Shinji Y, Tsukui T, Tatsuguchi A, Shinoki K, Kusunoki M, Suzuki K, Hiratsuka T, Wada K, Futagami S, Miyake K, Gudis K, Sakamoto C: Induced microsomal prostaglandin E synthase-1 is involved in cyclooxygenase-2-dependent PGE2 production in gastric fibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G308–315.
13. Gudis K, Tatsuguchi A, Wada K, Futagami S, Nagata K, Hiratsuka T, Shinji Y, Miyake K, Tsukui T, Fukuda Y, Sakamoto C: Microsomal prostaglandin E synthase (mPGES)-1, mPGES-2 and cytosolic PGES expression in human gastritis and gastric ulcer tissue. *Lab Invest* 2005; 85: 225–236.
14. Miyake K, Tsukui T, Shinji Y, Suzuki K, Shinoki K, Hiratsuka T, Sugiura T, Nishigaki H, Futagami S, Wada K, Iwakiri K, Sakamoto C: Teprenone, but not H2-receptor blocker or sucralfate, suppresses corpus *helicobacter pylori* colonization and gastritis in humans: teprenone inhibition of *H. pylori*-induced IL-8 in MKN28 gastric epithelial cell lines. *Helicobacter* 2004; 9: 130–137.
15. 三宅一昌, 辰口篤志, 植木信江, 鈴木健司, 進士陽子, 楠 正典, 飯泉 匡, 平塚哲郎, 西垣 均, 二神生爾, 和田 謙, 津久井拓, 坂本長逸: *H. Pylori* 感染胃粘膜上皮におけるIL-8およびVEGF産生に与えるteprenoneの影響. *Progress in medicine* 2005; 25: 692–696.
16. Tatsuguchi A, Sakamoto C, Wada K, Akamatsu T, Tsukui T, Miyake K, Futagami S, Kishida T, Fukuda Y, Yamanaka N, Kobayashi M: Localization of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in *Helicobacter pylori*-related gastritis and gastric ulcer tissues in humans. *Gut* 2000; 46: 782–789.
17. Futagami S, Hiratsuka T, Wada K, Tatsuguchi A, Tsukui T, Miyake K, Akamatsu T, Hosone M, Sakamoto C, Kobayashi M: Inhibition of *Helicobacter pylori*-induced cyclo-oxygenase-2 aggravates NSAID-caused gastric damage in Mongolian gerbils. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 847–855.
18. Miyake K, Tsukui T, Futagami S, Tatsuguchi A, Shinoki K, Hiratsuka T, Iizumi T, Nagata K, Shinji Y, Wada K, Yamada N, Kobayashi M, Sakamoto C: Effect of acid suppression therapy on development of gastric erosions after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1–7.
19. 三宅一昌, 坂本長逸: 症例から学ぶ胃の病理—消化性潰瘍総論と特殊胃潰瘍. *Modern physician* 2001; 21: 1461–1465.
20. 三宅一昌, 坂本長逸: *H. pylori*除菌後の胃, 十二指腸粘膜障害におけるH2-blockerの効果. *消化器科* 2002; 35: 76–83.
21. 三宅一昌, 坂本長逸: 除菌療法後の萎縮性胃炎の改善はあるか, その判定の問題点. *Modern Physician* 2003; 23: 901–904.
22. Ueki N, Miyake K, Kusunoki M, Shindo T, Kawagoe T, Futagami S, Tsukui T, Inagaki H, Sakamoto C: Impact of quadruple regimen of clarithromycin added to metronidazole-containing triple therapy against *Helicobacter pylori* infection following clarithromycin-containing triple-therapy failure. *Helicobacter* 2009; 14: 91–99.
23. 三宅一昌, 坂本長逸: Annual Review 消化器 2006—消化性潰瘍. 2006; pp 226–228, 中外医学社 東京.
24. 三宅一昌, 坂本長逸: 長期NSAIDs使用関節リウマチ患者における消化性潰瘍の実態調査と予防法の検討. *消化器科* 2007; 45: 265–269.
25. 楠 正典, 三宅一昌, 坂本長逸: 消化性潰瘍. *リウマチ科* 2008; 39: 99–103.
26. 塩川優一, 延永 正, 斎藤輝信, 浅木 茂, 小川暢也: 非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査. *リウマチ* 1991; 31: 96–111.
27. Miyake K, Ueki N, Suzuki K, Shinji Y, Kusunoki M, Hiratsuka T, Nishigaki H, Tatsuguchi A, Futagami S, Wada K, Tsukui T, Nakajima A, Yoshino S, Sakamoto C: Preventive therapy for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in Japanese patients with rheumatoid arthritis: the current situation and a prospective controlled-study of the preventive effects of lansoprazole or famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 67–72.
28. Hernandez-Diaz S: Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of

- epidemiologic studies published in the 1990s. Arch Intern Med 2000; 160: 2093-2099.
29. Sener G: Protective effect of melatonin and omeprazole against alendronate-induced gastric damage. Dig Dis Sci 2005; 50: 1506-1512.
 30. Graham DY: Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. Arch Intern Med 2001; 161: 107-110.
 31. Miyake K, Kusunoki M, Ueki N, Shinji Y, Kawagoe T, Futagami S, Tsukui T, Nakajima A, Sakamoto C: Bisphosphonate increases risk of gastroduodenal ulcer in rheumatoid arthritis patients on long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. J Gastroenterol 2009; 44: 113-120.
 32. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, Stern S, Quan H, Bolognese J: A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. Gastroenterology 1999; 117: 776-783.
 33. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, Verburg KM, Isakson PC, Hubbard RC, Geis GS: Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. Lancet 1999; 354: 2106-2111.
 34. Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, Geis GS: Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1019-1027.
 35. 三宅一昌, 坂本長逸: NSAID 潰瘍予防に関する最近の動向—選択的 COX-2 阻害剤の有効性と除菌療法. 医学のあゆみ 2004; 210: 475-479.
 36. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C: Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006; 332: 1302-1308.
 37. 三宅一昌, 坂本長逸: 上部消化管障害—RA 患者における NSAID 潰瘍の危険因子について. 骨・関節・靭帯 2007; 20: 1033-1038.
 38. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. Ann Intern Med 1995; 123: 344-350.
 39. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH: Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 1988; 2: 1277-1280.
 40. Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG: Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. Clin Ther 2004; 26: 1637-1643.
 41. 三宅一昌, 坂本長逸: *H. pylori* 時代の消化性潰瘍学—NSAIDs 粘膜傷害の予防. 日本臨床 2002; 60: 577-582.
 42. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH: Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002; 359: 14-22.
 43. Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yoshida Y, Tsukui T, Osawa H, Sakurai Y, Yoshino J, Mizokami Y, Mine T, Arakawa T, Kuwayama H, Saigenji K, Yakabi K, Chiba T, Shimosegawa T, Sheehan JE, Perez-Gutthann S, Yamaguchi T, Kaufman DW, Sato T, Kubota K, Terano A: Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 765-772.
 44. Leandro G, Pilotto A, Franceschi M, Bertin T, Lichino E, Di Mario F: Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage: a meta-analysis of controlled clinical trials. Dig Dis Sci 2001; 46: 1924-1936.
 45. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, Lee YT, Chan CS, Li EK, Woo J: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 1997; 350: 975-979.
 46. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, Hui Y, Chan HL, Chan CS, Hui E, Woo J, Sung JJ: Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. Lancet 2002; 359: 9-13.
 47. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lai MS, Chan HL, Sung JJ: Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 2001; 344: 967-973.
 48. Lai KC, Lam SK, Cu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Lau GK, Wong WM, Yuen MF, Chan AO, Lai CL, Wong J: Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 2002; 346: 2033-2038.
 49. 三宅一昌, 坂本長逸: 消化器内科学 低用量アスピリンは潰瘍予防が必要か. 医学のあゆみ 2008; 227: 214-215.
 50. 三宅一昌, 坂本長逸: *Helicobacter pylori* 感染と NSAIDs—除菌の是非のその後 最新の知見—NSAIDs 潰瘍における *Helicobacter pylori* 除菌の意義—国内外のコンセンサスをもとに. Helicobacter Res 2006; 10: 251-258.

(受付: 2009年8月28日)

(受理: 2009年9月11日)