

総 説

本邦での *Helicobacter pylori* 除菌治療における酸分泌抑制の重要性Potent acid inhibition during eradication therapy of
Helicobacter pylori infection in Japan

杉 本 光 繁

Mitsushige SUGIMOTO

東京医科大学消化器内視鏡学分野

Department of Gastroenterological Endoscopy, Tokyo Medical University Hospital

【要旨】 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は消化性潰瘍や胃癌、MALT リンパ腫などの疾患の発症に関与する細菌であり、本邦では世界に先駆けて感染者全員に対して保険診療として除菌治療を行うことが認可されている。現在、除菌治療のレジメンは酸分泌抑制薬と2種類の抗菌薬の組み合わせで行われているが、その除菌治療の成否には抗菌薬への感受性やアドヒアランスの他に24時間を通じた酸分泌抑制が重要な因子であることが報告されている。除菌治療中の酸分泌抑制には酸分泌抑制薬の種類や投与量、投与方法、薬物代謝酵素が影響しているが、最近では本邦においてクラリスロマイシンの耐性菌率が増加している中で、長年使用されてきたプロトンポンプ阻害薬に変わってポタシウムチャンネル拮抗薬であるボノプラザンが除菌治療の際に使用される頻度が増している。本稿では *H. pylori* 除菌治療における酸分泌抑制の重要性と酸分泌抑制薬の特徴、除菌治療におけるプロトンポンプ阻害薬とボノプラザンの違いと除菌治療成績、3次除菌治療や薬剤アレルギー症例などの保険外診療の現状、今後の除菌治療の課題について概説する。

はじめに

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) は強力な酸分泌抑制薬の1つであり、消化性潰瘍や胃食道酸逆流症など酸関連疾患の第一選択治療薬として使用することが診療ガイドラインで推奨されている。実際に胃内の pH は、消化性潰瘍¹⁾、胃食道逆流症²⁾、薬剤性食道胃粘膜傷害³⁾、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染に対する除菌治療⁴⁻⁶⁾ の治療率と密接に関連するため、効率的に酸分泌を抑制する方法を理解して実践することが、酸関連疾患の治療の際には重要と考

えられる。

2015年に既存のPPIよりも強い酸分泌抑制効果を示すボノプラザン (VPZ) に代表されるP-CAB (Potassium-Competitive Acid Blocker) が保険承認された⁷⁾。VPZの特徴は、PPIではその活性化に必須である胃酸の存在が不要で、弱酸-中性域でも酸分泌抑制効果を発揮すること、壁細胞内の分泌細管に長時間とどまることが可能であり、同部位における残存時間がPPIよりも長いことの2つがあげられる⁸⁾⁹⁾。PPIの場合には最大の酸分泌抑制効果を発揮するまでには、初回投与後より75-100時間ほどを

令和2年11月13日受付、令和3年1月20日受理

キーワード: *Helicobacter pylori*、除菌治療、個別化治療、酸分泌抑制薬、ボノプラザン

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学病院消化器内視鏡学 杉本光繁)

TEL: 03-3342-6111 FAX: 03-3345-5359 E-mail: sugimo@tokyo-med.ac.jp

要するが¹⁰⁾¹¹⁾、VPZ の場合では用量依存性に初回投与後2-3時間で、強力、かつ長時間持続する酸分泌抑制効果を発揮する¹²⁾¹³⁾。安定期である投与開始後7日目に行われたpHモニタリングでの検討ではVPZ 40 mgの1日1回投与で、24時間を通じて酸分泌抑制を示すことが報告されている。それ故、VPZはPPIにとってかわり酸関連疾患の治療において第一選択薬になる可能性がある。しかし、長期投与における酸分泌抑制効果や安全性についての報告は未だ限定的であり、今後エビデンスを蓄積していく必要がある。

本邦では *H. pylori* の一次除菌治療はPPIかVPZの酸分泌抑制薬と、アモキシシリン (AMPC) とクラリスロマイシン (CAM) の組み合わせで1日2回の7日間投与が、二次除菌治療はCAMをメトロニダゾール (MNZ) に変更した3剤療法が行われている。しかし、使用頻度の増加に伴い *H. pylori* のCAMに対する耐性菌率が35-45%に増加し、*H. pylori* の一次除菌率が徐々に低下していることが問題となっている¹⁴⁾¹⁵⁾。そのため、*H. pylori* の除菌率が改善できるような除菌レジメンを確立することが必要と考えられている。

本稿では、*H. pylori* 除菌治療の成否に影響を与える因子をあげるとともに、*H. pylori* 除菌治療における酸分泌抑制の重要性と酸分泌抑制薬の特徴、除菌治療におけるPPIとVPZの違いと除菌治療成績、

抗菌薬に対する耐性菌の現状とその対策法、3次除菌治療や薬剤アレルギー症例などの保険外診療の現状、今後の除菌治療の未来予想図について解説する。

1. *H. pylori* 除菌治療の成否に影響を与える因子

H. pylori の除菌治療の成否には表1で示すように抗菌薬の感受性 (CAM、AMPC、MNZなど)¹⁴⁻¹⁶⁾、除菌治療中の酸分泌抑制⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、喫煙などの環境要因、アドヒアランス、*H. pylori* の病原因子 (*cagA* 陰性菌、*vacA* s2型、*dupA* 陰性型¹⁷⁾¹⁸⁾ などが影響を及ぼすことが報告されている。これらの因子の中で、*H. pylori* は感染症であるという観点より、耐性菌の存在が影響を及ぼす最大の要因と考えられているが、近年、除菌治療中における24時間を通じた酸分泌抑制も、除菌の成否に影響する因子であることが再認識されつつある⁴⁾。実際に欧州の研究者が主に作成した *H. pylori* 診療の治療ガイドラインである Maastricht V/Florence Consensus Report では、3剤除菌治療を施行する際に高用量のPPIの1日2回投与を行うことで除菌率を増加させるとのステートメントを掲げ¹⁹⁾、除菌治療中における酸分泌抑制の重要性を示している。

除菌治療中の酸分泌抑制に影響を及ぼす因子としては、酸分泌抑制剤の種類、投与量、投与回数、薬物代謝酵素の遺伝子多型、薬物トランスポーターの遺伝子多型などがあげられる (表1)⁹⁾²⁰⁻²⁶⁾。

表1 *H. pylori* の除菌治療の成否に影響を与える因子⁷⁾

カテゴリー	不成功の要因		
抗菌薬	抗菌薬への耐性	クラリスロマイシン メトロニダゾール レボフロキサシン アモキシシリン	23S rRNA 遺伝子の A2142G, A2142C, A2143 変異 frxA (hp0642), rdxA (hp0954), rpsU (hp0562) 遺伝子変異 gyrA 遺伝子の C261A/G, C271A/T, A272G 変異 pbp1 遺伝子の変異
酸分泌抑制	不十分な酸分泌抑制	CYP2C19 (PPI) CYP2C19*17 (PPI) ABCBI 3435 (PPI) CYP3A5 (VPZ) IL-1B-511 IL-1B-31 投与回数 薬物投与量 薬物種	Extensive metabolizer (*1/*1型) *17 保持者 C/C型 (白人) *1 保持者 C/C型 T/T型 少ない (1日1回投与) 不足 PPI (vs. VPZ)
<i>H. pylori</i>	<i>H. pylori</i> 病原因子	<i>cagA</i> <i>vacA</i> 多型 <i>dupA</i>	陰性 s2型 陰性 大量
環境要因	菌量 喫煙 アドヒアランス		大量 あり 不足

PPI: プロトンポンプ阻害薬、VPZ: ボノプラザン

2. *H. pylori* 除菌治療における 酸分泌抑制の重要性

H. pylori は、胃内の高酸の状態下では生存することができず、*H. pylori* が産生するウレアーゼによりアンモニアを産生し、周囲環境を pH 4-8 に保つことにより胃内で生存することが可能となる²⁷⁾。ただし、ウレアーゼ活性は胃内 pH が 4-6 に上昇した際に最大の効果を発揮するため、酸分泌抑制剤による酸分泌抑制は、*H. pylori* が生存することを助けるとともに、*H. pylori* の増殖を促進し、同時に抗菌薬への感受性も増加させる²⁷⁾。更に、除菌治療に使用する AMPC や CAM は、酸感受性の薬剤であり、強酸下では容易に抗菌作用が失活するため、これらの抗菌薬の効果を期待するためには 24 時間を通じて酸分泌を抑制して胃内環境を整えることが重要とな

る。実際に酸分泌抑制薬により胃内 pH を 3.5 から 5.5 にすると、AMPC の *H. pylori* に対する抗菌活性が 10 倍以上増加し、CAM も pH 5.0 と pH 7.4 で *H. pylori* の抗菌活性を比較すると pH 7.4 で有意に高いことが証明されている²⁷⁻²⁹⁾。

最近、Maastricht V/Florence Consensus Report¹⁹⁾ では、本邦で選択される除菌レジメンとは異なり、一次除菌治療は PPI/AMX/CAM や PPI/MNZ/CAM の組み合わせで行うことを推奨するが、CAM の耐性菌率が 15% 以下の低い地域ではビスマス製剤を使用した 4 剤療法 (PPI/ビスマス製剤/MNZ/テトラサイクリン) も推奨されている。一方、CAM の耐性菌率が 15% をこえる地域ではビスマス製剤を使用した 4 剤療法、非ビスマス製剤の 4 剤療法、4 剤併用療法 (PPI/AMPC/CAM/ニトロイミダゾール) が推奨されている (図 1)¹⁹⁾。このように、推奨レジメ

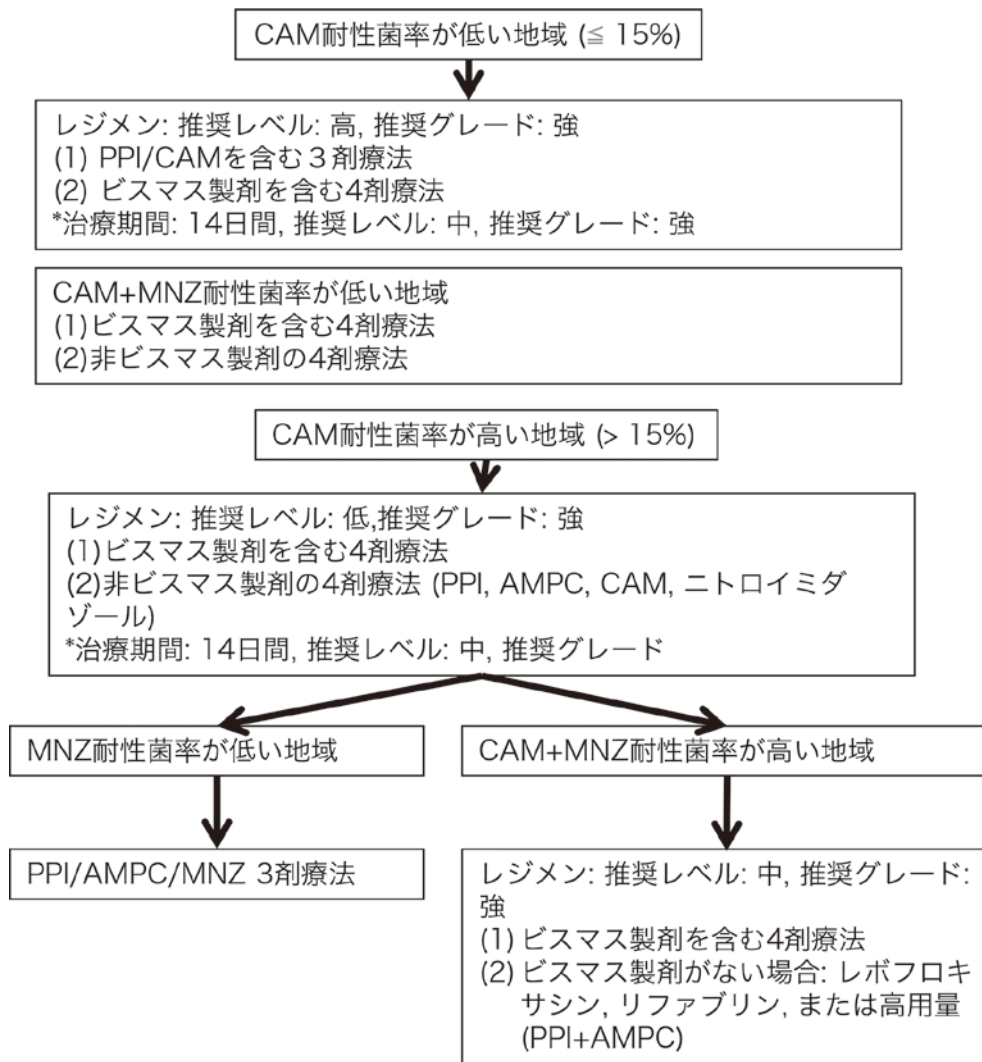


図 1 *Helicobacter pylori* 感染症に対する一次除菌治療における Maastricht V/Florence Consensus Report の推奨¹⁹⁾
AMPC: アモキシシリン、CAM: クラリスロマイシン、MNZ: メトロニダゾール、PPI: プロトンポンプ阻害薬

ンで使用される抗菌薬には多くの酸感受性抗菌薬が含まれ、より高い除菌率を得るためには除菌治療中の酸分泌抑制が重要であることを示唆している。

さて、除菌治療中にどの程度の酸分泌抑制が必要であるのかという疑問が残る。以前、我々はPPI/AMPC/CAMの3剤除菌治療を施行している際に、24時間胃内pHモニタリング試験を施行し、除菌成功者と失敗者で酸分泌抑制の程度が大きく異なり、除菌治療のためには24時間を通じた酸分泌抑制が重要であること(図2A, B)、CAM耐性菌感染者でも平均pH6以上で、pH4以下の時間割合が10%未

満に調節した場合には除菌成功に導かれる可能性が高いことを報告した(図2C)⁴⁾。このことより、除菌治療中には、24時間の胃内pHが常にpH4以上となり、平均の胃内pHが6以上に調整することが重要と考えられる⁴⁾。

では、次に、どのような酸分泌抑制剤を使用して、どのような投与方法を行うのが適切かという疑問がある。PPIは薬理的な特性より1日投与量と同じ場合では、1日1回投与よりも、投与回数を増やして分割投与をした方が、強い酸分泌抑制効果を得ることが可能である(図3Aと3B)⁹⁾。したがって、

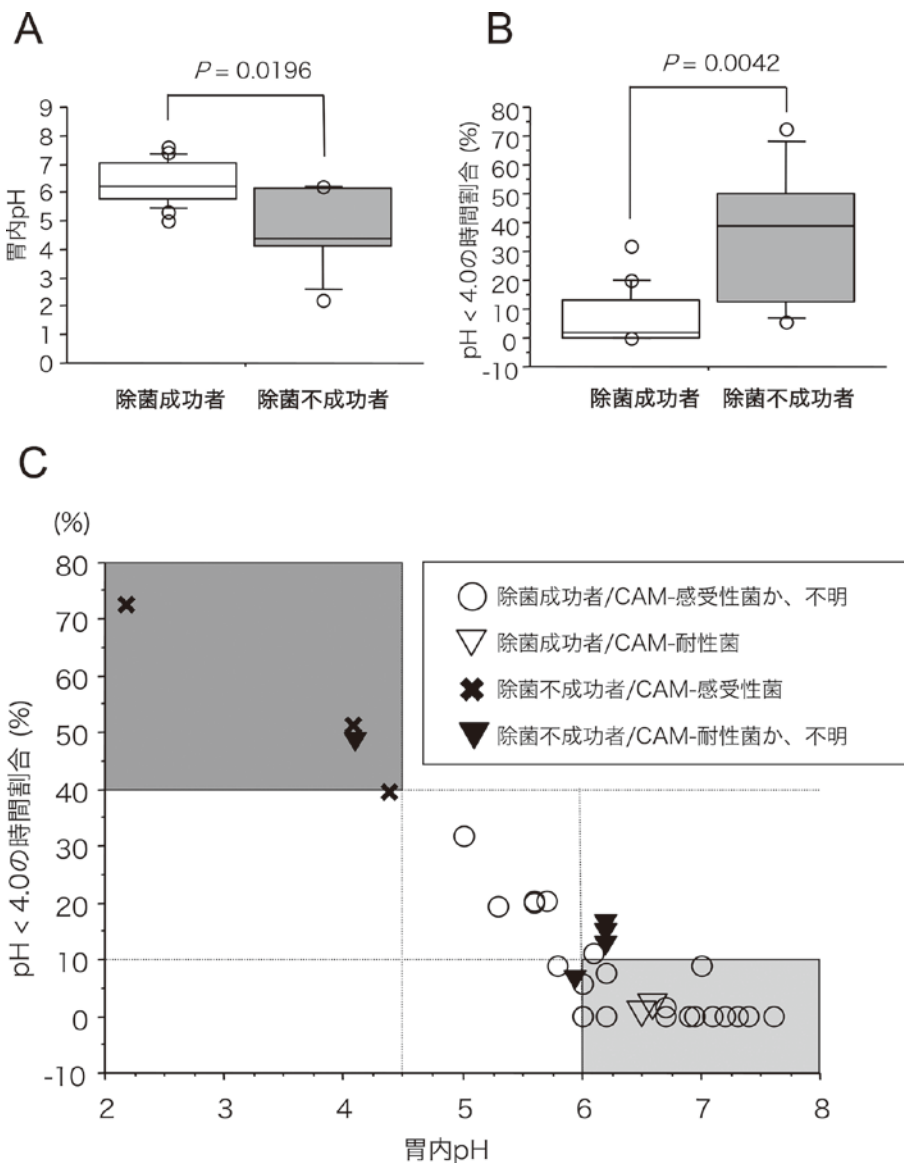


図2 *Helicobacter pylori* 除菌治療中の酸分泌抑制：pHモニタリング検査⁴⁾
 A. 除菌治療成功者と不成功者の24時間胃内pH
 B. 除菌治療成功者と不成功者のpH4以下の時間割合
 C. 除菌治療成功者と不成功者の24時間胃内pHとpH4以下の時間割合の相関
 CAM：クラリスロマイシン

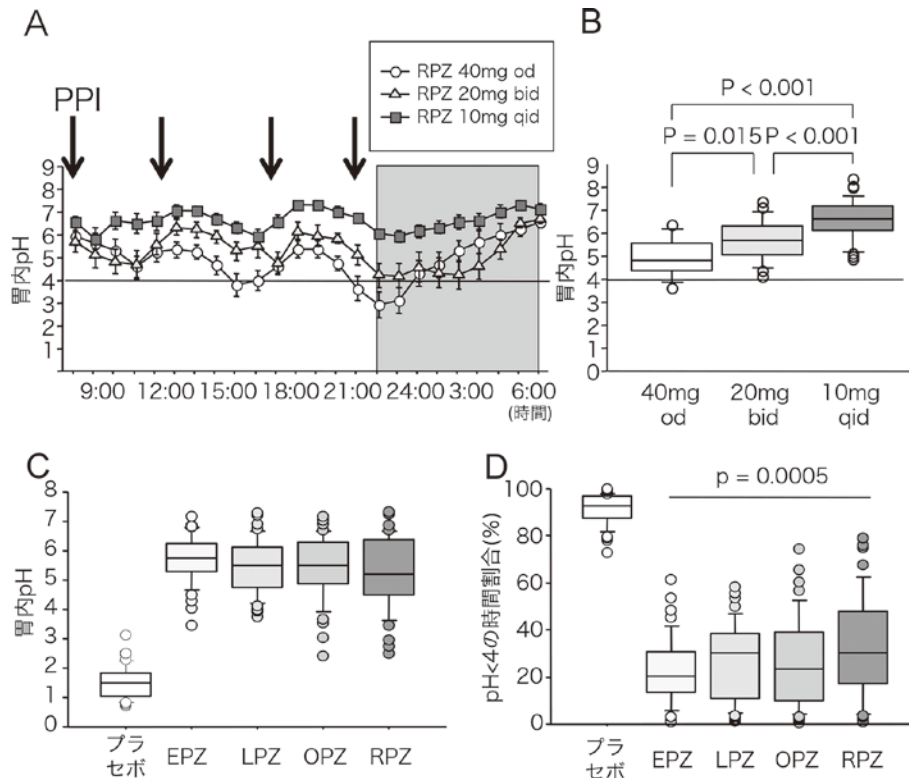


図3 ラベプラゾール 40 mg 投与時の胃内 pH
 A. ラベプラゾール 40 mg 1回、20 mg 2回、10 mg 4回投与時の24時間胃内 pHの推移⁹⁾
 B. ラベプラゾール 40 mg 投与時の分割投与による胃内 pHの違い⁹⁾
 C. プロトンポンプ阻害薬の通常量1日2回投与時の胃内 pH³⁰⁾
 D. プロトンポンプ阻害薬の通常量1日2回投与時の pH 4以下の時間割合³⁰⁾
 bid: 1日2回投与、EPZ: エソメプラゾール、LPZ: ランソプラゾール、od: 1日1回投与、OPZ: オメプラゾール、PPI: プロトンポンプ阻害薬、qid: 1日4回投与、RPZ: ラベプラゾール

図3Aや3Bで示すように保険適応外とはなるものの、PPIの通常量の1日4回投与が除菌治療時の最適な投与方法と考えられる。また、我々は以前に保険診療内のPPIを投与した際に、どのPPIを選択すべきかを明らかにするために、前向きランダム化比較で除菌用量投与時の酸分泌抑制効果を比較検討したところ、図3Cや3Dで示すようにPPI間での酸分泌抑制効果は同程度であった³⁰⁾。ただし、注目すべき点は、全てのPPIともに胃内pHの中央値は6以下であり、日本で認可されている除菌用量でPPIを使用した場合には、全ての対象者に上記の条件を満たす酸分泌抑制効果を得ることができないことを理解する必要がある。

近年、VPZはPPIと比較して強い酸分泌抑制効果を発揮することが示されている(図4A, 4B)¹³⁾。我々は除菌用量のVPZ 20 mgを1日2回投与時の酸分泌抑制効果を検討し、24時間の平均胃内pHが6.8であること、24時間pH 4以上の時間割合が100%であることを報告した(図4C)²⁶⁾。このこと

からも、VPZの使用が*H. pylori*除菌治療時の酸分泌抑制の最適な方法である可能性が考えられる。ただし、PPIとは異なり、VPZを含む除菌治療の際に直接的に酸分泌抑制程度を胃内pHモニタリング試験で評価した論文はなく、今後の検討課題と考えられている。

3. *H. pylori*の一次除菌治療法 (AMPC/CAM) : PPIとVPZの比較

2016年に、Murakamiら³¹⁾により、650人の*H. pylori*陽性者を対象にVPZ/AMPC/CAMによる一次除菌治療の有効性が初めて報告され、ランダム化比較試験(RCT)にてランソプラゾール/AMPC/CAMの75.9%(95%CI: 70.9-80.5%)と比較して92.6%(95%CI: 89.2-95.2%)と高い除菌率であることが報告された。また、他のRCTでもVPZ/AMPC/CAMの除菌率はITT解析で95.8%であり(95%CI: 88.3%-99.1%)、PPIの69.6%(95%CI: 57.3-80.1%, $p < 0.001$)と比較して有意に高かった³²⁾。以降、同

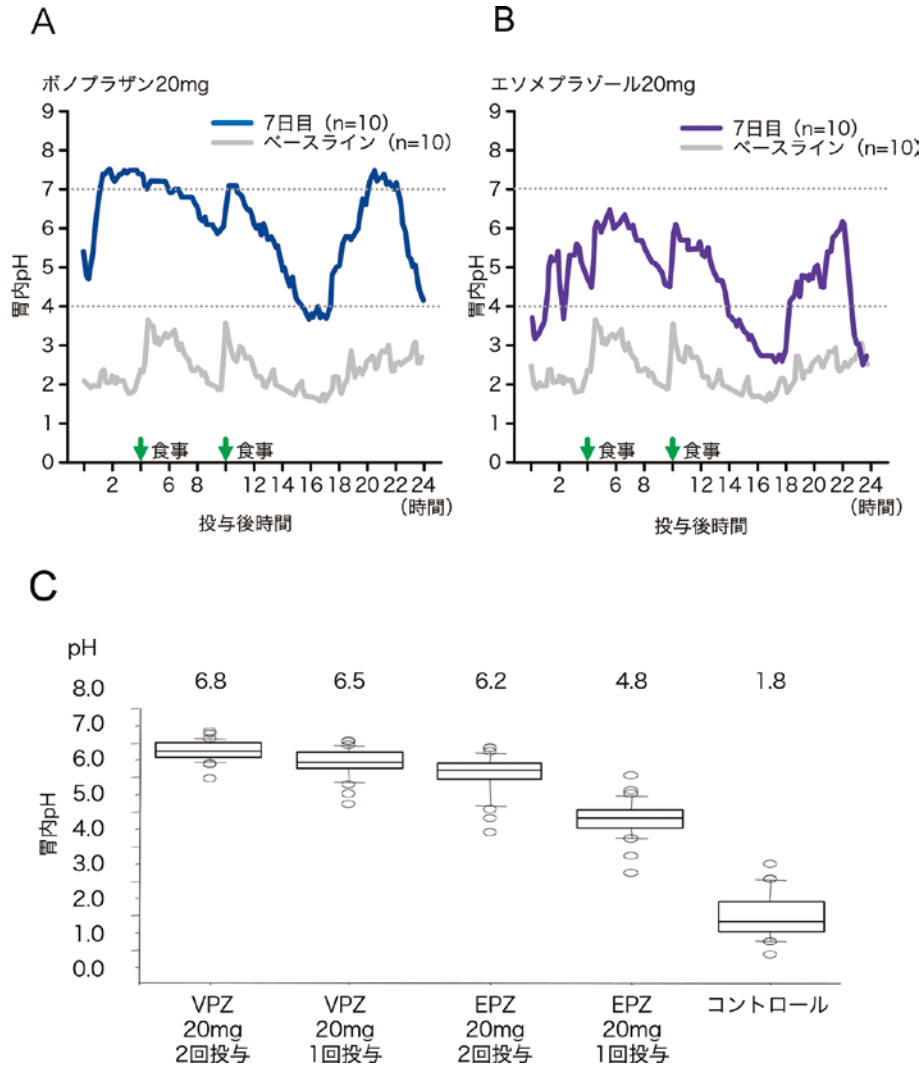


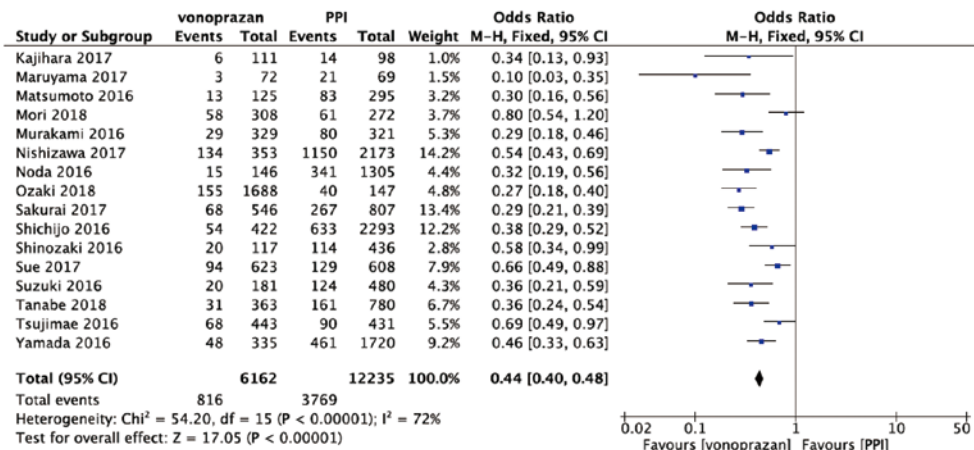
図4 ボノプラザン使用時の胃内 pH
 A. ボノプラザン 20 mg 1 日 1 回投与時の 24 時間胃内 pH の推移¹³⁾
 B. エソメプラゾール 20 mg 1 日 1 回投与時の 24 時間胃内 pH の推移¹³⁾
 C. 除菌治療用量のボノプラザンとエソメプラゾール投与時の胃内 pH²⁶⁾
 VPZ: ボノプラザン、EPZ: エソメプラゾール

様の検討が多数報告され、その有効性を証明するために、2018年9月までに報告された英文報告（RCTと後方視的観察研究）を使用してメタ解析を施行した³³⁾。検討期間内では、一次除菌としてVPZの有効性を検討した論文が23本（21本：VPZ/AMPC/CAM、2本：VPZ/MNZ/CAM）³¹⁾³²⁾³⁴⁻⁵⁴⁾であり、そのうちRCTは3本³¹⁾³²⁾⁵⁴⁾、16本は後方視的検討³⁴⁻⁴⁰⁾⁴²⁻⁴⁴⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁴⁹⁻⁵²⁾で、19本で両薬剤の有効性を比較検討していた。VPZ/AMPC/CAMで除菌治療を受けた7,469人とPPIを使用した12,010人を対象とした21本の論文の要約では、85%以上の除菌率を示した論文はVPZ/AMPC/CAMで61.2%（13/21本）、PPI/AMPC/CAMでは0%であった。*H. pylori* 除菌率は全論文を対象とした際にはVPZ/AMPC/CAMで

86.8%（95%CI：85.9-87.6%、5,346/6,162）、PPI/AMPC/CAMで69.2%（95%CI：68.4-70.0%、8,466/12,235）、RCTのみでの検討では92.0%（95%CI：88.9-94.5%、369/401）と74.1%（95%CI：69.5-78.4%、289/390）であり、論文の形式によらずVPZ使用時の方が除菌治療の有効性が高いことが証明された（図5Aと5B）³³⁾。このことより、VPZを使用した強力な酸分泌抑制が除菌成功に導く重要な因子であることが再認識され、CAM耐性菌率が高い本邦においても有効なレジメンと思われた。ただし、VPZ/AMPC/CAMレジメンでも10%前後の症例は除菌できないため、より高い除菌率が得られるような方法を検討する必要がある。

また、一般的に *H. pylori* 除菌治療は7日間投与

A



B

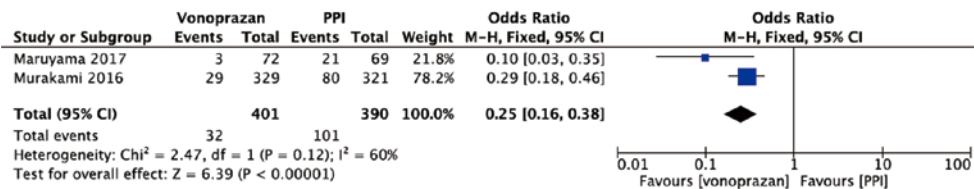


図5 ボノプラザンを使用した一次除菌治療：ボノプラザン/アモキシシリン/クラリスロマイシン vs. プロトンポンプ阻害薬/アモキシシリン/クラリスロマイシンのメタ解析³³⁾
 A. すべての報告
 B. ランダム化比較試験のみ

よりも 10-14 日間投与の方が、除菌率は 5% ほど高いことが知られている⁵⁵⁾⁵⁶⁾。ただし、VPZ/AMPC/CAM レジメンで除菌期間について検討した報告はなく、投与期間を延長した際に除菌率がより向上するか否かは明らかではない。

4. CAM 耐性菌への VPZ を使用した一次除菌治療

H. pylori は胃粘膜に感染する細菌ではあるが、その培養検査には時間と労力がかかるために、多くの国で臨床の現場では培養検査を行わずに除菌療法が行われている。しかし、近年本邦では呼吸器感染症等に対して CAM の使用頻度が増えているために、CAM 耐性の *H. pylori* 出現率が 40% 前後に増加し、CAM を使用した際の *H. pylori* 除菌治療の大きな問題となっている。CAM は *H. pylori* のリボソーム 50S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害し、抗菌効果を発揮する。CAM への耐性は *H. pylori* 23S rRNA 遺伝子の 2142 位または 2143 位の遺伝子変異 (A2142G 変異、A2143G 変異) により

引き起こされる。CAM は一次除菌治療の際に要となる抗菌薬であり、耐性菌の感染は一次除菌の成否を決める重要な要因の一つとなる。

多施設共同前向き研究で、CAM 感受性菌感染者に対する除菌率は VPZ/AMPC/CAM で 87.3% (95%CI: 75.5%-94.7%)、PPI/AMPC/CAM で 76.5% (95%CI: 62.5%-87.2%) であり、両群間で有意差は認めないことが報告された ($P=0.21$)⁵⁴⁾。メタ解析では VPZ/AMPC/CAM と PPI/AMPC/CAM の有効性を比較した 5 つの論文が該当し³¹⁾³⁷⁾³⁸⁾⁴⁶⁾⁵⁴⁾、CAM 感受性菌では VPZ と PPI での除菌率は 95.4% (95%CI: 94.3-98.3%, 349/361) と 92.8% (95%CI: 87.2-92.8%, 427/473) (オッズ比: 1.63, 95%CI: 0.74-3.61, $P = 0.225$) と両薬剤間で同等であった (図 6A と 6B)。

しかし、CAM 耐性菌の場合には、VPZ 使用時の除菌率は 81.4% (95%CI: 75.0-86.9%, 145/178) であり、PPI 使用時の 40.9% (95%CI: 34.4-47.6%, 92/225) と比較して有意に VPZ の除菌率が高いことが証明された (図 6C と 6D)。ただし、VPZ を使

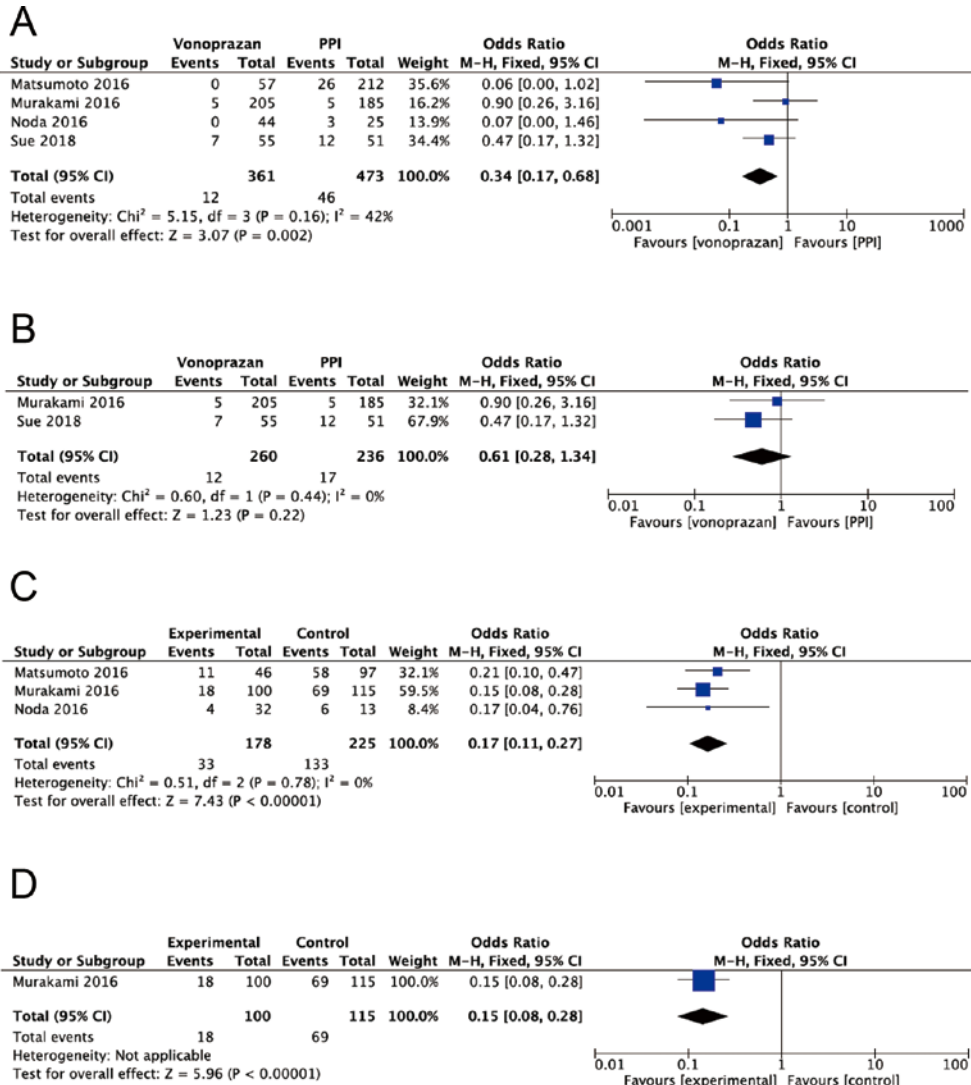


図6 ボノプラザンを使用した一次除菌治療：ボノプラザン/アモキシシリン/クラリスロマイシン vs. プロトンポンプ阻害薬/アモキシシリン/クラリスロマイシンのメタ解析³³⁾
 A. クラリスロマイシン感受性菌感染：すべての報告
 B. クラリスロマイシン感受性菌感染：ランダム化比較試験のみ
 C. クラリスロマイシン耐性菌感染：すべての報告
 D. クラリスロマイシン耐性菌感染：ランダム化比較試験のみ

用しても80%の除菌率は十分なものではなく、さらなる対策も練る必要がある。

5. VPZを使用した2次除菌治療

日本において二次除菌治療を受ける対象者の特徴はCAM耐性菌の感染者で、CYP2C19遺伝子多型がEM (extensive metabolizer)の方、アドヒアランスが悪い方である。現在、本邦では二次除菌治療は酸分泌抑制剤/AMPC/MNZで行うことが保険診療で認められているが、日本ではMNZの耐性菌率が5-12%と低く、除菌率は90%前後と良好な除菌率が報告されている³⁹⁾⁴⁰⁾⁴³⁾⁴⁴⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾。この結果は、欧米

諸国や発展途上国に比較してMNZの耐性菌率が非常に低いためであり、重要かつ希有な事実である。

Murakamiら³¹⁾は、対象症例が50例と限定されているものの、単アームの検討でVPZ/AMPC/MNZの除菌率が98.0% (95% CI: 89.4-99.9%)と報告した。過去には12本の論文でVPZを使用した二次除菌治療の有効性が検討され、5本でVPZ/AMPC/MNZとPPI/AMPC/MNZの有効性が比較検討されているが、全て後向きの観察研究であり、RCTでの有効性は検討されていない。比較検討されている5論文のメタ解析では、PPI使用時の除菌率(82.1%, 1,167/1,421)とVPZ使用時の除菌率(83.4%,

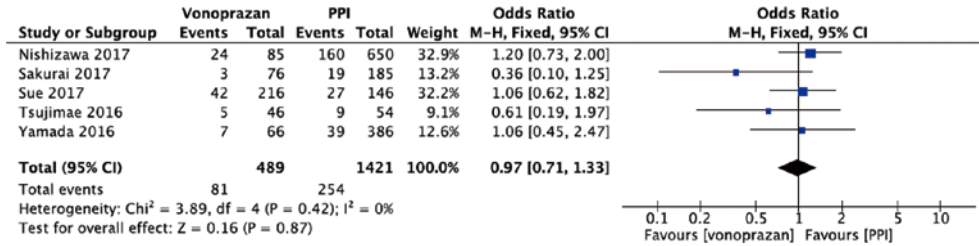


図7 ボノプラザンを使用した二次除菌治療：ボノプラザン/アモキシシリン/メトロニダゾール vs. プロトンポンプ阻害薬/アモキシシリン/メトロニダゾールのメタ解析³³⁾

408/488) は、図7で示すように両群間で有意差は認めなかった。このことは二次除菌ではVPZの除菌治療に対する有用性は限定的であることが示唆される。これは、AMPCは酸感受性の抗菌薬である一方で、MNZは酸感受性の薬剤ではなく、抗菌作用を示すために強力な酸分泌抑制が必要ではないことに起因している。以上のことより、日本においてVPZを使用した二次除菌治療よりも、PPIを使用した方が医療経済を考慮した際には推奨されるべきである。

6. VPZを使用した三次除菌治療

三次除菌治療としてビスマス製剤を使用した4剤療法や4剤交替療法がMaastricht V/Florence Consensus Reportで推奨されているが¹⁹⁾、本邦ではビスマス製剤は使用することができない。更に、本邦では、三次除菌治療は保険制度の中で認可されていない。現在、三次除菌治療は本大学病院を含めて自由診療(保険外診療)で対応している施設が大半であるが、一般的に三次除菌治療を受ける対象者は、CAMやMNZの耐性菌である可能性が強く、除菌治療は酸分泌抑制剤/AMPC(1日4回投与)/シタフロキサシン(STFX)か、酸分泌抑制剤/MNZ/STFXを使用したレジメンが選択されることが多い⁵⁷⁻⁶⁰⁾。キノロン系の抗菌薬であるSTFXは、*H. pylori*に対して最小発育阻止濃度(MIC)が低いことが特徴であり、キノロン系の抗菌薬の中でも高い有効性を示す。また、興味深いことにSTFXは細菌のDNA複製、転写、DNA修復、および組換えに関与する酵素であるDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVの阻害作用がある⁶¹⁾。STFXはin vitroで*gyrA*変異を持つ*H. pylori*の耐性を克服することができること⁶²⁾、STFX耐性菌が10%以下であることも、三次除菌治療で選択される要因となる。

また、STFXも酸感受性の抗菌薬であり、強力な

酸分泌抑制を行うことで抗菌効果が増強する。それ故、VPZ/STFXを含む除菌治療はPPI/STFXのレジメンよりも有効性を示す可能性が考えられる。実際にRCTではVPZ/AMX/STFXの除菌率は75.8%(95%CI: 57.7-88.9%)、PPI/AMX/STFXで53.3%(95%CI: 34.3-71.7%)と両群間で除菌率に有意差を認めた⁶³⁾。

ただし、除菌治療の際にVPZの使用が認可されて以降、二次除菌失敗例は全体の1%前後になることが予想され、活躍の場は限定される可能性が高い。

7. VPZを使用したペニシリンアレルギー症例への治療

AMPCは除菌治療において最も効果的で汎用される抗菌薬であり、多くの推奨レジメンでその使用が推奨されている。しかし、本邦ではペニシリンアレルギー症例は全体で3-7%あり⁶⁴⁾、その場合には除菌治療にはペニシリン誘導体またはベータラクタム環を有する薬剤を含まないレジメンにて保険外診療で除菌治療を行う必要がある⁶⁵⁾⁶⁶⁾。その際には、Maastricht V/Florence Consensus ReportではCAM耐性菌率が低い地域ではPPI/CAM/MNZを、耐性菌率が高い地域ではビスマス製剤が入った4剤療法を使用することが推奨されている¹⁹⁾。CAM耐性菌率が高い地域におけるPPI/CAM/MNZの除菌率は55%-64%であり、本邦で選択するにはリスクが高い⁶⁷⁾⁶⁸⁾。一方、STFXの使用により良好な除菌効果が報告されており、CAM耐性菌率が高い地域では酸分泌抑制剤/MNZ/STFXが適している可能性が考えられる⁵⁷⁾⁵⁸⁾⁶²⁾⁶⁶⁾⁶⁹⁻⁷¹⁾。

ペニシリンアレルギー症例に対するVPZを使用したレジメンでの有効性の検討は、過去に2本行われている。Onoら⁴³⁾は、観察研究においてVPZ/MNZ/STFXとVPZ/MNZ/CAMの除菌率が92.3%(n=17)と92.9%(n=14)であり、Sueら⁴⁹⁾は、VPZ/

MNZ/CAM の除菌率が 100% (95% CI: 86.1-100%; $n=20$) と報告した。両論文ともに感受性検査は未施行であり、耐性菌感染時における効果について検討することが必要と思われる。

8. VPZ を使用した個別化治療：

感受性試験と薬物代謝酵素の遺伝子多型

培養検査による感受性試験の結果をもとに使用する抗菌薬を変更する個別化治療が *H. pylori* の除菌率を向上させることが報告されている。特に抗菌薬への耐性菌率が高い地域では有効性が高く、本邦では CAM 耐性菌の有無別に CAM と MNZ を選択する個別化治療の有用性が示されている⁷²⁻⁷⁶⁾。実際に、Kawai⁷²⁾ らは、CAM 感受性菌には PPI/AMPC/CAM を、耐性菌には PPI/AMPC/MNZ を使用し、除菌率が 71.4% から 94.3% に増加することが報告した⁷²⁾。PPI 使用時には CYP2C19 遺伝子多型別に酸分泌抑制効果が異なるために、薬物代謝酵素も加えた個別化治療は更に高い除菌率を示すことが報告されている。

残念ながら VPZ を使用した個別化治療の前向き研究は報告されていない。CAM 耐性菌における CAM を使用した除菌治療率は 80% 前後であるため、個別化治療により除菌率が改善することが予想される。更に、VPZ の薬物代謝酵素である CYP3A4/5 多型との組み合わせた個別化療法も有効である可能性がある。

9. ま と め

今回は胃内 pH に関連して VPZ を使用した際の除菌治療の有用性を概説した。VPZ は PPI を使用した時よりも有効性が高く、特に一次除菌治療として CAM 耐性菌感染者に VPZ/AMPC/CAM を行う場合、三次除菌治療として VPZ/AMPC/STFX を行う場合、ペニシリンアレルギー症例に VPZ/MNZ/STFX を行う場合に、PPI 使用時よりも有効性を示す。しかし、重要なことは全ての症例で VPZ が除菌率の改善に有効なのではなく、一次除菌治療時の CAM 感受性菌感染者、二次除菌として VPZ/AMPC/MNZ を行う場合には、PPI 使用時と有効性は同程度であるということである。また、有効とはいえ、対象者全員に対して除菌が得られるわけではなく、培養検査と薬物代謝酵素の遺伝子多型を考慮した個別化治療が、100% に限りなく近い数字が得られる

ことができるレジメンと考えられる。

利益相反

本論文の研究内容に関する他者との利害関係について「特に申告なし」

文 献

- 1) Barer D, Ogilvie A, Henry D, et al : Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *N Engl J Med* **308** : 1571-1575, 1983
- 2) Bell NJ, Burget D, Howden CW, et al : Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* **51** Suppl 1 : 59-67, 1992
- 3) Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, et al : Impact of acid inhibition on esophageal mucosal injury induced by low-dose aspirin. *Digestion* **85** : 9-17, 2012
- 4) Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al : Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. *Helicobacter* **12** : 317-323, 2007
- 5) Yang JC, Wang HL, Chern HD, et al : Role of omeprazole dosage and cytochrome P450 2C19 genotype in patients receiving omeprazole-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Pharmacotherapy* **31** : 227-238, 2011
- 6) Labenz J, Stolte M, Blum AL, et al : Intra-gastric acidity as a predictor of the success of *Helicobacter pylori* eradication : a study in peptic ulcer patients with omeprazole and amoxicillin. *Gut* **37** : 39-43, 1995
- 7) Sugimoto M, Yamaoka Y : Role of Vonoprazan in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in Japan. *Front Pharmacol* **9** : 1560, 2018
- 8) Scott DR, Munson KB, Marcus EA, et al : The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H⁺, K⁺-ATPase. *Aliment Pharmacol Ther* **42** : 1315-1326, 2015
- 9) Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al : Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. *Clin Pharmacol Ther* **76** : 290-301, 2004
- 10) Saitoh T, Fukushima Y, Otsuka H, et al : Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intra-gastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers. *Aliment Pharmacol Ther* **16** : 1811-1817, 2002
- 11) Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al : Initial 48-hour acid inhibition by intravenous infusion of omeprazole, famotidine, or both in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. *Clin Pharmacol Ther* **80** : 539-548, 2006

- 12) Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al: Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* **41**: 636-648, 2015
- 13) Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, et al: Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects—a randomised open-label crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* **42**: 719-730, 2015
- 14) Asaka M, Sugiyama T, Kato M, et al: A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter* **6**: 254-261, 2001
- 15) Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al: Eradication rates of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* using either rabeprazole or lansoprazole plus amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* **16**: 1933-1938, 2002
- 16) Furuta T, Shirai N, Takashima M, et al: Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* **69**: 158-168, 2001
- 17) Sugimoto M, Yamaoka Y: Virulence factor genotypes of *Helicobacter pylori* affect cure rates of eradication therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* **57**: 45-56, 2009
- 18) Shiota S, Nguyen LT, Murakami K, et al: Association of *Helicobacter pylori* dupA with the failure of primary eradication. *J Clin Gastroenterol* **46**: 297-301, 2012
- 19) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al: Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* **66**: 6-30, 2017
- 20) Shirai N, Furuta T, Moriyama Y, et al: Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* **15**: 1929-1937, 2001
- 21) Shirai N, Furuta T, Xiao F, et al: Comparison of lansoprazole and famotidine for gastric acid inhibition during the daytime and night-time in different CYP2C19 genotype groups. *Aliment Pharmacol Ther* **16**: 837-846, 2002
- 22) Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al: Comparison of an increased dosage regimen of rabeprazole versus a concomitant dosage regimen of famotidine with rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* **77**: 302-311, 2005
- 23) Kodaira C, Sugimoto M, Nishino M, et al: Effect of MDR1 C3435T polymorphism on lansoprazole in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* **65**: 593-600, 2009
- 24) Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, et al: Rabeprazole 10 mg q.d.s. decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg b.d. or 40 mg o.m., overcoming CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* **36**: 627-34, 2012
- 25) Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, et al: CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther* **65**: 552-561, 1999
- 26) Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, et al: Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* **43**: 1048-1059, 2016
- 27) Scott D, Weeks D, Melchers K, et al: The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut* **43** Suppl 1: S56-60, 1998
- 28) Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, et al: Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **8**: 888-889, 1989
- 29) Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, et al: Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology* **111**: 358-367, 1996
- 30) Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, et al: Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* **38**: 1129-1137, 2013
- 31) Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, et al: Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* **65**: 1439-1446, 2016
- 32) Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, et al: Vonoprazan-Based Regimen Is More Useful than PPI-Based One as a First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Controlled Trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* **2017**: 4385161, 2017
- 33) Sugimoto M, Hira D, Murata M, et al: Effect of Antibiotic Susceptibility and CYP3A4/5 and CYP2C19 Genotype on the Outcome of Vonoprazan-Containing *Helicobacter pylori* Eradication Therapy. *Antibiotics (Basel)* **9**, 2020
- 34) Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al: The Efficacy and Tolerability of a Triple Therapy Containing a Potassium-Competitive Acid Blocker Compared With a 7-Day PPI-Based Low-Dose Clarithromycin Triple Therapy. *Am J Gastroenterol* **111**: 949-956, 2016

- 35) Shinozaki S, Nomoto H, Kondo Y, et al : Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. *Kaohsiung J Med Sci* **32** : 255-260, 2016
- 36) Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, et al : Vonoprazan versus conventional proton pump inhibitor-based triple therapy as first-line treatment against *Helicobacter pylori* : A multicenter retrospective study in clinical practice. *J Dig Dis* **17** : 670-675, 2016
- 37) Noda H, Noguchi S, Yoshimine T, et al : A Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Improves the Efficacy of Clarithromycin-containing 7-day Triple Therapy against *Helicobacter pylori*. *J Gastrointest Liver Dis* **25** : 283-288, 2016
- 38) Matsumoto H, Shiotani A, Katsumata R, et al : *Helicobacter pylori* Eradication with Proton Pump Inhibitors or Potassium-Competitive Acid Blockers : The Effect of Clarithromycin Resistance. *Dig Dis Sci* **61** : 3215-3220, 2016
- 39) Yamada S, Kawakami T, Nakatsugawa Y, et al : Usefulness of vonoprazan, a potassium ion-competitive acid blocker, for primary eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* **7** : 550-555, 2016
- 40) Tsujimae M, Yamashita H, Hashimura H, et al : A Comparative Study of a New Class of Gastric Acid Suppressant Agent Named Vonoprazan versus Esomeprazole for the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Digestion* **94** : 240-246, 2016
- 41) Katayama Y, Toyoda K, Kusano Y, et al : Efficacy of vonoprazan-based second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients for whom vonoprazan-based first-line treatment failed. *Gut* **66** : 752-753, 2017
- 42) Kajihara Y, Shimoyama T, Mizuki I : Analysis of the cost-effectiveness of using vonoprazan-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol* **52** : 238-241, 2017
- 43) Ono S, Kato M, Nakagawa S, et al : Vonoprazan improves the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy with a regimen consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Helicobacter* **22**, 2017
- 44) Sakurai K, Suda H, Ido Y, et al : Comparative study : Vonoprazan and proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* **23** : 668-675, 2017
- 45) Sugimoto M, Ban H, Hira D, et al : Letter : CYP3A4/5 genotype status and outcome of vonoprazan-containing *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* **45** : 1009-1010, 2017
- 46) Sue S, Kuwashima H, Iwata Y, et al : The Superiority of Vonoprazan-based First-line Triple Therapy with Clarithromycin : A Prospective Multi-center Cohort Study on *Helicobacter pylori* Eradication. *Intern Med* **56** : 1277-1285, 2017
- 47) Nishizawa T, Suzuki H, Fujimoto A, et al : Effects of patient age and choice of antisecretory agent on success of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Biochem Nutr* **60** : 208-210, 2017
- 48) Tanabe H, Ando K, Sato K, et al : Efficacy of Vonoprazan-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication : A Multicenter Study and a Review of the Literature. *Dig Dis Sci* **62** : 3069-3076, 2017
- 49) Sue S, Suzuki N, Shibata W, et al : First-Line *Helicobacter pylori* Eradication with Vonoprazan, Clarithromycin, and Metronidazole in Patients Allergic to Penicillin. *Gastroenterol Res Pract* **2017** : 2019802, 2017
- 50) Ozaki H, Harada S, Takeuchi T, et al : Vonoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, Should Be Used for the *Helicobacter pylori* Eradication Therapy as First Choice : A Large Sample Study of Vonoprazan in Real World Compared with Our Randomized Control Trial Using Second-Generation Proton Pump Inhibitors for *Helicobacter pylori* Eradication Therapy. *Digestion* **97** : 212-218, 2018
- 51) Tanabe H, Yoshino K, Ando K, et al : Vonoprazan-based triple therapy is non-inferior to susceptibility-guided proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* **17** : 29, 2018
- 52) Mori N, Nishiura Y, Suga D, et al : Second-line triple therapy in failures with vonoprazan-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Biomed Rep* **9** : 169-174, 2018
- 53) Shinozaki S, Osawa H, Sakamoto H, et al : Pre-treatment with proton pump inhibitors decreases the success of primary *Helicobacter pylori* eradication using a vonoprazan-based regimen. *Kaohsiung J Med Sci* **34** : 456-460, 2018
- 54) Sue S, Ogushi M, Arima I, et al : Vonoprazan- vs proton-pump inhibitor-based first-line 7-day triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* : A multicenter, prospective, randomized trial. *Helicobacter* **23** : e12456, 2018
- 55) Calvet X, Garcia N, Lopez T, et al : A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* **14** : 603-609, 2000
- 56) Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al : Meta-analysis : duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* **147** : 553-562, 2007
- 57) Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al : Sitafloxacin-based third-line rescue regimens for *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* **29** : 487-493, 2014
- 58) Murakami K, Furuta T, Ando T, et al : Multi-center

- randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol* **48** : 1128-1135, 2013
- 59) Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al : Efficacy of 10-day Sitafloxacin-Containing Third-Line Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Strains Containing the *gyrA* Mutation. *Helicobacter* **21** : 286-294, 2016
- 60) Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, et al : High *Helicobacter pylori* cure rate with sitafloxacin-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* **42** : 477-483, 2015
- 61) Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, et al : A critical review of the fluoroquinolones : focus on respiratory infections. *Drugs* **62** : 13-59, 2002
- 62) Suzuki H, Nishizawa T, Muraoka H, et al : Sitafloxacin and garenoxacin may overcome the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* with *gyrA* mutation. *Antimicrob Agents Chemother* **53** : 1720-1721, 2009
- 63) Sue S, Shibata W, Sasaki T, et al : Randomized Trial of Vonoprazan- Versus PPI-Based Third-Line Triple Therapy With Sitafloxacin for *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018
- 64) Muranaka M, Okumura H, Takeda K, et al : Population studies on drug hypersensitivities. *Acta Allergol* **28** : 50-61, 1973
- 65) Harris AW, Pryce DI, Gabe SM, et al : Lansoprazole, clarithromycin and metronidazole for seven days in *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* **10** : 1005-1008, 1996
- 66) Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, et al : Eradication of *H. pylori* infection in patients allergic to penicillin using triple therapy with a PPI, metronidazole and sitafloxacin. *Intern Med* **53** : 571-575, 2014
- 67) Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, et al : *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Dig Liver Dis* **42** : 287-290, 2010
- 68) Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al : *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther* **22** : 1041-1046, 2005
- 69) Murakami K, Okimoto T, Kodama M, et al : Sitafloxacin activity against *Helicobacter pylori* isolates, including those with *gyrA* mutations. *Antimicrob Agents Chemother* **53** : 3097-3099, 2009
- 70) Matsuzaki J, Suzuki H, Nishizawa T, et al : Efficacy of sitafloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* after failures of first- and second-line therapies. *Antimicrob Agents Chemother* **56** : 1643-1645, 2012
- 71) Hirata Y, Ohmae T, Yanai A, et al : Sitafloxacin resistance in *Helicobacter pylori* isolates and sitafloxacin-based triple therapy as a third-line regimen in Japan. *Int J Antimicrob Agents* **39** : 352-355, 2012
- 72) Kawai T, Yamagishi T, Yagi K, et al : Tailored eradication therapy based on fecal *Helicobacter pylori* clarithromycin sensitivities. *J Gastroenterol Hepatol* **23** Suppl 2 : S171-174, 2008
- 73) Furuta T, Shirai N, Kodaira M, et al : Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther* **81** : 521-528, 2007
- 74) Ferenc S, Gnus J, Koscielna M, et al : High antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* and its effect on tailored and empiric eradication of the organism in Lower Silesia, Poland. *Helicobacter* **22**, 2017
- 75) Cho JH, Jeon SR, Kim HG, et al : Cost-effectiveness of a tailored *Helicobacter pylori* eradication strategy based on the presence of a 23S ribosomal RNA point mutation that causes clarithromycin resistance in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018
- 76) Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, et al : Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication treatment based on clarithromycin susceptibility and maintenance of acid secretion. *Helicobacter* **19** : 312-318, 2014