

Rabeprazole を含む三剤療法の *Helicobacter pylori* 一次除菌に対するパック製剤の効果に関する検討

The usefulness of packed product in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication

野尻 俊介 合志 聡 禿 晃仁 鈴木 庸弘 武井 伸一

OBJECT : We compared the usefulness of packed product of rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin named Rabecure[®] (Eisai, Co., Ltd, Tokyo, Japan) with non-packed three drugs in the first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication.

DESIGN : This study was conducted as a retrospective, open-label, single-center study.

SUBJECTS AND METHOD : This study was conducted in totally 396 *H. pylori* positive patients with atrophic gastritis, gastric ulcer or duodenal ulcer in our hospital. 200 patients (male : 126, female : 74, mean age : 60.0) were treated with Rabecure[®] and other 196 patients (male : 123, female : 73, mean age : 59.7) were treated with non-packed three drugs (10mg rabeprazole b.i.d, 750mg amoxicillin b.i.d., and 200mg clarithromycin b.i.d.) in the first-line for *H. pylori* eradication.

RESULT : The eradication rate in Rabecure[®] group or non-packed drugs group was 92.0% and 86.7%, respectively. There was no significant difference in eradication ratio between these two groups. In stratified analysis, the eradication rate in more than 65 years, Rabecure[®] group was 100%, and non-packed group was 86.6%, respectively, showing significant difference. And also, the eradication rate of male in more than 65 years, Rabecure[®] group was 100%, and non-packed group was 84.1%, respectively, showing significant difference.

CONCLUSION : Packed product "Rabecure[®]" is thought useful especially for aged person in treatment of *H. pylori* eradication.

Key words : Rabeprazole ; Rabecure ; *Helicobacter pylori* ; first-line eradication ; atrophy of gastric mucosa

緒 言

胃・十二指腸潰瘍に対する *Helicobacter pylori* (以下 *Hp*) 除菌療法は2000年11月に日本国内で保険適用となって推奨され、2003年4月に胃潰瘍のガイドライン¹⁾が出版されると、*Hp* 除菌療法は速やかに広まった。さらに2013年2月には *Hp* 感染胃炎の除菌療法が保険適用となり萎縮性胃炎まで適用拡大されたため、除菌対象症例が爆発的に増加していることから、今後の胃癌発症の抑制が期待されている。

一方、proton pump inhibitor (PPI) + amoxicillin (AMPC) + clarithromycin (CAM) からなる3剤併用療法は2000年当時の除菌療法開始直後は除菌率が約90%^{2)~4)}と高水準であったが、近年は70~80%と緩やかに低下してきている⁴⁾⁵⁾。除菌療法の結果に影響を及ぼす因子として、年齢、喫煙、アドヒアランス、薬剤感受性、CYP2C19の遺伝的多型が報告されており^{6)~8)}、特にCAM耐性が最も密接に関係している⁹⁾との報告がなされている。日本ヘリコバクター学会が実施している耐性菌サーベイランスによるCAM耐性率は、2002年には18.9%であったが年々増加¹⁰⁾¹¹⁾し、2014年度では40.2%に達した¹²⁾と報告されており、除菌率低下の大きな要因となっている。また一般臨床の現場においては、服薬遵守の徹底の難しさが以前より問題視されており、特に自覚症状の乏しい萎縮性胃炎においては患者の治療意欲の低下が予想され、服薬遵守の低下は今後さらに除菌率低下の原因として重要度を増してくると予想される。このような背景の中、近年各社より服薬遵守の向上を目的としたバック製剤が上市されてきた。Rabeprazole (RPZ) を含んだバック製剤、ラベキユア®バック400 (RBC) もその一つである。今回、われわれは臨床現場において服薬遵守の向上を目的としてデザインされたバック製剤と、院内における一包化製剤との除菌率の差について比較検討を行った。

対象と方法

1) 対象

内視鏡検査にて萎縮性胃炎・胃潰瘍・十二指腸潰瘍と診断され、*Hp* 陽性を確認された患者を対象と

した。2014年5月1日から11月30日までにRBCで一次除菌療法を実施した連続200例と、RBC使用前の2013年1月8日から2014年4月30日までにRPZ 20mg, AMPC 1500mg, CAM 400mgを一包化 (RAC群) で一次除菌療法を実施した連続196例の合計396例での除菌率を後ろ向きに比較した。なお、国内で承認を受けている用法用量に従い、RBC, RAC共に1日2回 (朝・夕)、7日間投与によって一次除菌療法を施行した。*Hp* の感染診断については、人間ドック受診者は迅速ウレアーゼ試験にて、その他健診異常や有症状者に対しては主に培養法にて診断した。検鏡法、血清抗体、尿中抗体、C¹³-尿素呼気試験も一部で併用した。但し、培養法でCAM耐性株と判明した場合にはmetronidazole (MNZ) 併用の除菌治療としたため今回の検討からは除外した。

2) 方法

バック製剤はラベキユア®バック400 (RBC) を使用した。一包化はRPZ 20mg, AMPC 1500mg, CAM 400mg (RAC) を一回内服量ごとにそれぞれ一包化したものを使用した。また、下痢対策のため整腸剤 (ビオスリー®4錠 2×朝・夕) を追加処方した。除菌成功に必要な不可欠な要素である服薬アドヒアランスと禁煙について口頭にて指導し、除菌判定は8~12週間後に尿素呼気試験で2.5%以下を、一次除菌成功とした。但し2.5%~5.0%に関してはdelayed clearanceと考慮して3カ月後に再度、C¹³-尿素呼気試験を施行して最終判定とした。検討事項は両群の除菌率とし、層別解析項目として、性別、年齢、CAM感受性/感受性未確認、萎縮程度を挙げ、各項目別に両群の除菌率を比較検討した。

3) 統計処理

群間の除菌率の比較は、 χ^2 検定を用いて $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

RBC群, RAC群の平均年齢は、それぞれ60.0歳、59.7歳であった。疾患内訳はRBC群で萎縮性胃炎164例・胃潰瘍17例・十二指腸潰瘍19例、RAC群で萎縮性胃炎160例・胃潰瘍17例・十二指腸潰瘍19例であった。両群の患者背景に差は認めなかった (表1)。

除菌率はRBC群92.0% (184/200)、RAC群86.7%

表 1 患者背景

| | RBC 群 | RAC 群 |
|------------------|--------|--------|
| 性別 (男/女) | 126/74 | 123/73 |
| 平均年齢 | 60.0 | 59.7 |
| 疾患 | | |
| 萎縮性胃炎 | 164 | 160 |
| 胃潰瘍 | 17 | 17 |
| 十二指腸潰瘍 | 19 | 19 |
| 胃粘膜萎縮 | | |
| 軽度 (C-I, C-II) | 50 | 48 |
| 中等度 (C-III, O-I) | 91 | 92 |
| 重度 (O-II, O-III) | 59 | 56 |
| CAM 感受性/未確認 | 53/147 | 53/143 |

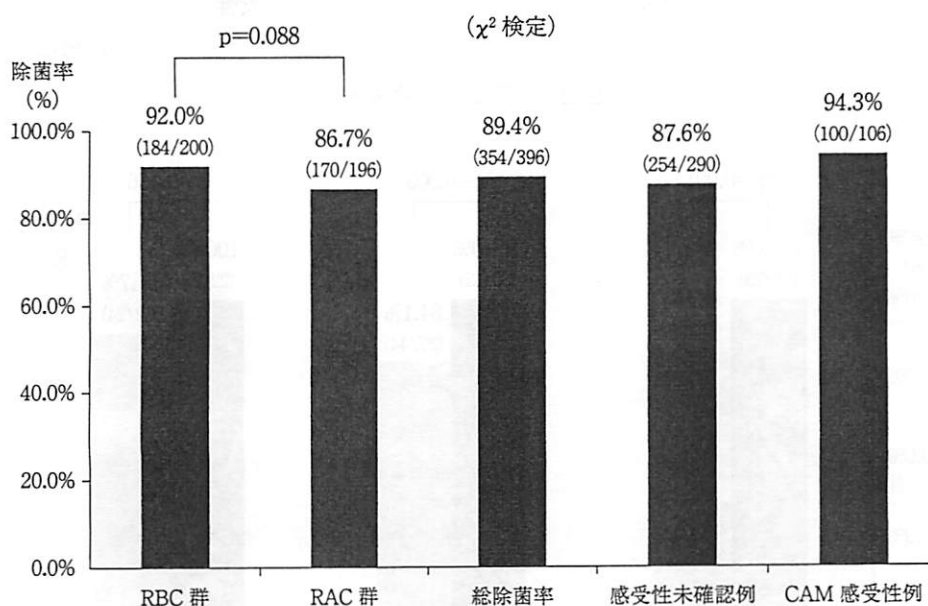


図 1 全体の除菌率

(170/196) で、有意差は認めなかった ($p=0.088$)。全体の除菌率は 89.4% (354/396)、感受性未確認例では 87.6% (254/290) であり、CAM 感受性例に限ると、除菌率は 94.3% (100/106) と高い除菌率であった (図 1)。

性別による各群の除菌率は、男性で RBC 群 95.2% (120/126)、RAC 群 87.0% (107/123) と、RBC 群で有意に除菌率が高かった ($p=0.021$)。女性では RBC 群 86.5% (64/74)、RAC 群 86.3% (63/73) であった (図 2)。

高齢者 (65 歳以上) での除菌率は、RBC 群 100%

(73/73)、RAC 群 86.8% (59/68) と、RBC 群で有意に除菌率が高かった ($p=0.001$)。さらに男女別で比較した結果では、65 歳以上の男性において、RBC 群 100% (52/52)、RAC 群 84.1% (37/44) と、RBC 群で有意に除菌率が高かった ($p=0.003$)。65 歳以上の女性においては、RBC 群 100% (22/22)、RAC 群 91.7% (22/24) であった ($p=0.166$) (図 3)。

CAM 感受性未確認例における除菌率に有意差を認めなかった。同様に CAM 感受性例においても有意差は認めなかったが、両群とも 94.3% (50/53) と高い除菌率を示した (図 4)。

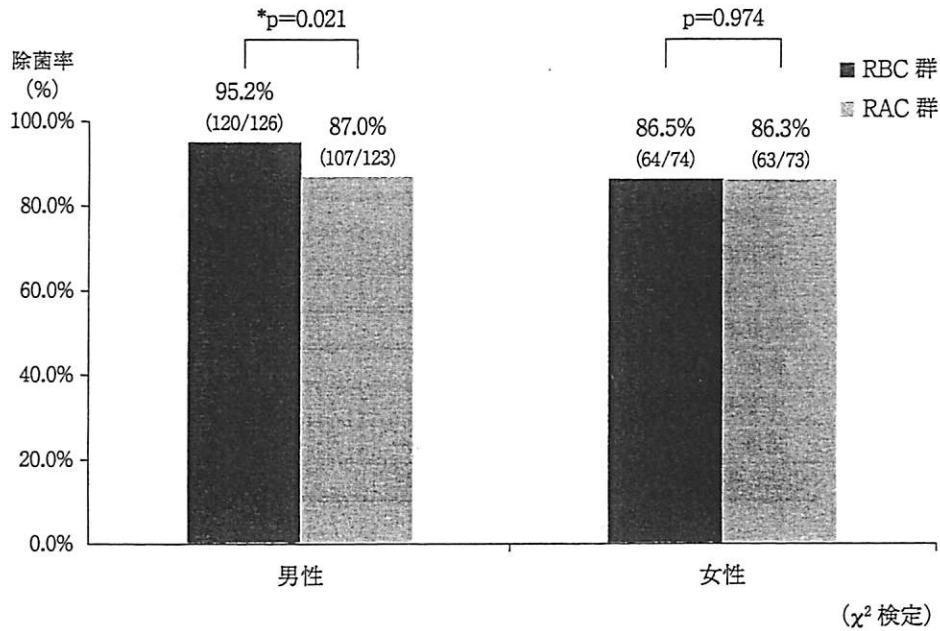


図2 性別ごとの除菌率

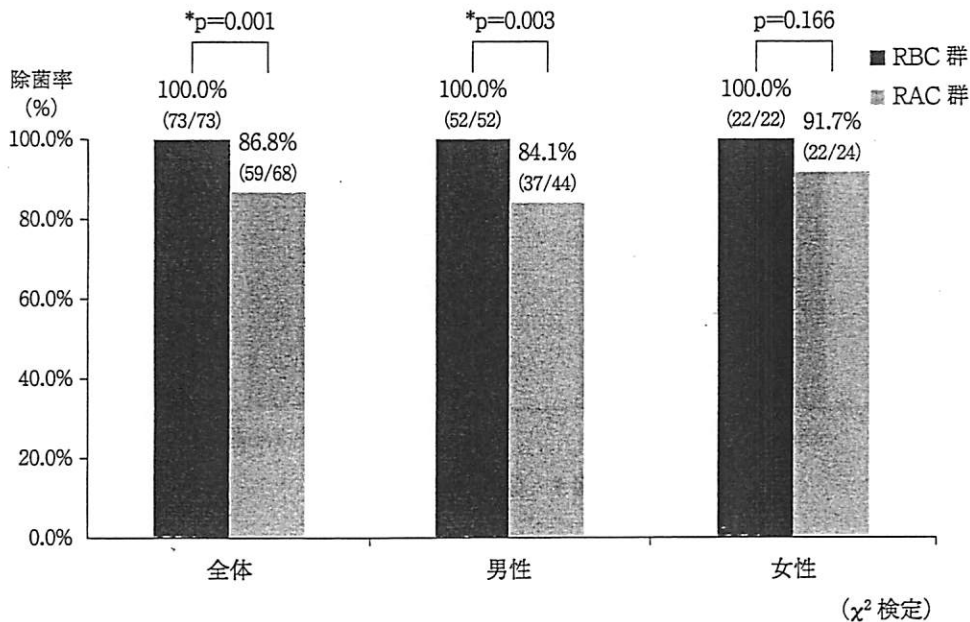


図3 高齢者 (65歳以上) での除菌率

木村・竹本分類に基づく胃粘膜萎縮の進展度別でのRBC群・RAC群のそれぞれの除菌率は、軽度(C-I, C-II)で92.0% (46/50), 91.7% (44/48), 中等度(C-III, O-I)で92.3% (84/92), 84.8% (78/92), 重度(O-II, O-III)で91.5% (54/59), 85.7% (48/56)であった(図5)。

考 察

これまでLansoprazoleパック製剤では、非パック製剤に比較して除菌率が各々14.9%¹³⁾, 10%¹⁴⁾向上したという既報がある。RPZパック製剤においては、非パック製剤からRPZパック製剤に変更し

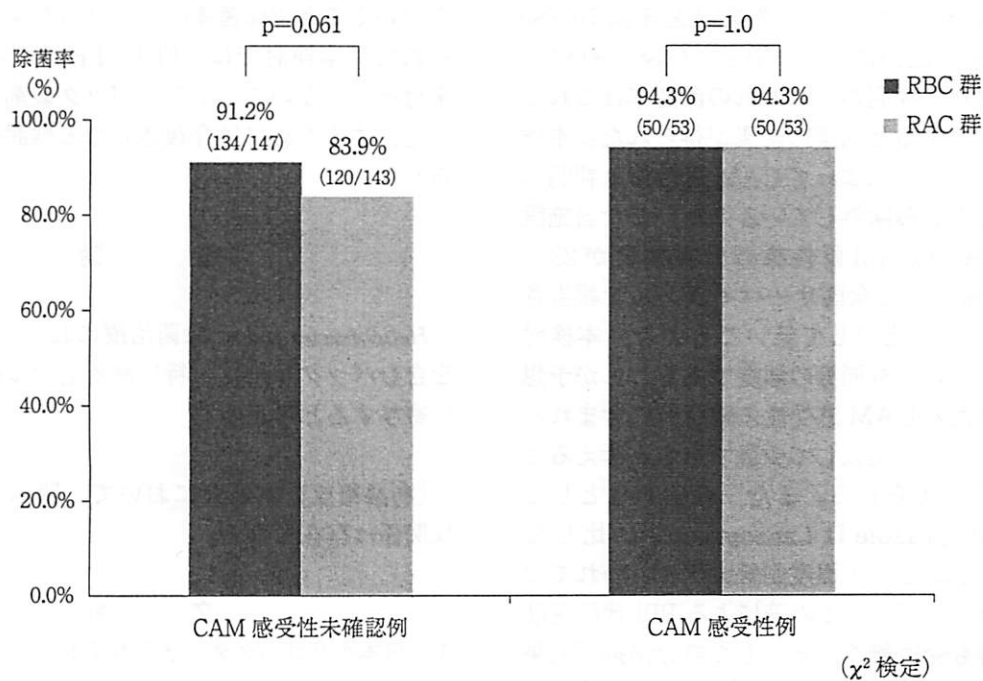


図4 CAM感受性例での除菌率

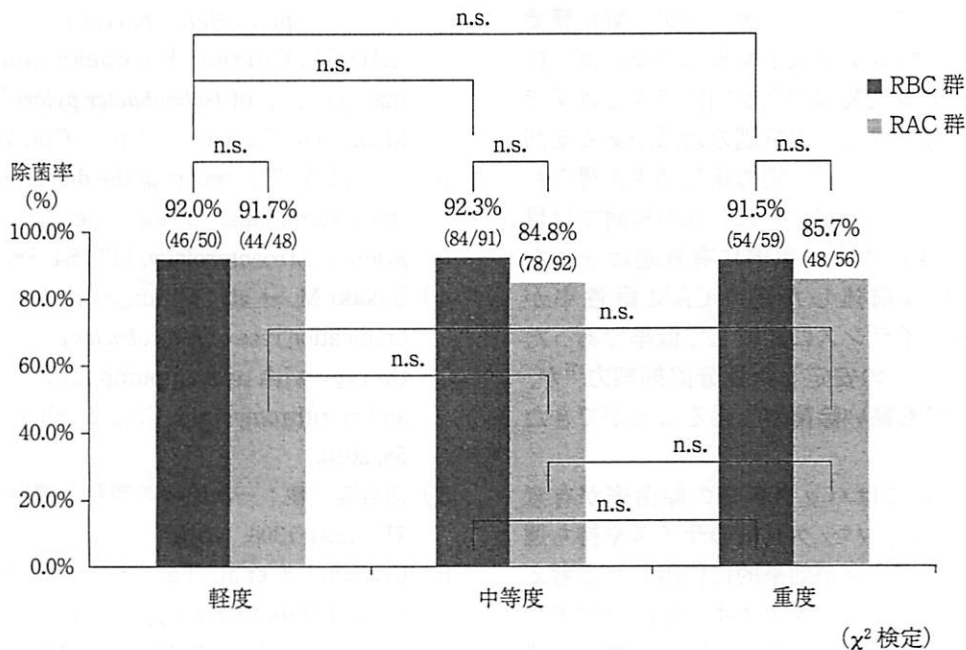


図5 胃粘膜萎縮の進展度別の除菌率

たことで、除菌率が約5%上昇した¹⁵⁾という報告がある。今回、われわれはRPZパック製剤での検討を行い、総除菌率ではRPZパック製剤と一包化で除菌率に差を認めなかったが、各群で90%前後という非常に高い除菌率が得られた。評価期間は一包

化が2013年1月8日から2014年4月30日で、RPZパック製剤が2014年5月1日から11月30日と同時期での検討ではないものの、患者背景に両群で違いがないため、結果に対する影響はないものと考えられる。

一般にわが国において *Hp* の総除菌率は 70~80%⁴⁾⁵⁾, CAM 感受性例に限った場合でも 88~90%⁴⁾¹⁶⁾ といわれており, 今回のわれわれの除菌率はこれらの結果から比較すると高率の結果が得られた。本検討においては培養法によって CAM 耐性株と判明した場合には対象から除外していること, また当施設での 2014 年度の CAM 耐性株の分離頻度が 23% (111 株/482 株中) と全国サーベイランスで報告されている 40%¹²⁾ に比較して低いことより, 本検討の対象期間においても同等の頻度であることが予想され, 計 290 例の CAM 感受性未確認例に含まれる耐性株は全国平均に比較して少数であると考えたと妥当な結果と考えられる。また, 今回 PPI として使用した Rabeprazole は Lansoprazole に比して CYP2C19 の酵素を介す程度が低い¹⁷⁾ といわれており, CYP2C19 の EM/PM の差による PPI 代謝速度の差異の影響も受け難く, 安定した酸分泌抑制効果が期待され, 除菌率の向上に寄与した可能性がある。

最近, 胃粘膜萎縮の進展により除菌率は低率になる傾向が報告されている¹⁸⁾。しかしながら胃粘膜萎縮の進展により胃酸分泌が低下を来したならば, 抗菌活性の上昇による除菌率向上が期待できるはずである。一方で強力な胃酸分泌抑制の効果がある薬剤では萎縮の進展に関わらず一定の除菌効果が得られることも考えられる。今回のわれわれの検討では胃粘膜萎縮の進展度による除菌率に有意差は認めなかったが, それは前述した通り CAM 耐性率が 23% と全国サーベイランスに比較して低率であったことに加えて, RPZ の安定した酸分泌抑制力¹⁷⁾ が, 軽度萎縮においても高い除菌率を得ることができたと考えられた。

65 歳以上においてはパック製剤の除菌率が有意に高かった。これは, パック製剤のサイズや持ち運びにも配慮したデザインが効果的に作用したと考えられた。特にラベキュア®パックは, そのデザインが 2014 年度グッドデザイン賞 (主催: 公益財団法人日本デザイン振興会) を受賞したことから, 服用者目線で開発された薬剤であると考えられる。*Hp* 除菌において, 5 日間服薬と 7 日間服薬では除菌率に約 20% の差が出るという報告¹⁹⁾ もされており, 1 週間の服薬を完遂することが何よりも重要である。非パック製剤では飲み間違いや飲み忘れが報告されている²⁰⁾ ことから, 特に高齢者でパック製剤

を用いることで除菌率の向上に寄与することが考えられた。本検討では, ITT, PP での除菌率の検討を行っていないことから, パック製剤の特性を詳細に把握するためには今後さらなる検討が必要と考えられた。

結 論

Helicobacter pylori 除菌治療において Rabeprazole を含むパック製剤は, 特に高齢者では除菌率の向上に寄与すると考える。

[利益相反] 本研究において, 開示すべき利益相反関係は存在しない。

文 献

- 1) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会: *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン. 日本ヘリコバクター学会誌, 4: Supplement 2-17, 2003.
- 2) The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPS): Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Gut, 41: 8-13, 1997.
- 3) Peura DA: The report of the digestive health initiative international update conference on *Helicobacter pylori*. Gastroenterology, 113: S4-S8, 1997.
- 4) Sasaki M, et al.: Changes in 12-year first-line eradication rate of *Helicobacter pylori* based on triple therapy with proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. J. Clin. Biochem. Nutr, 47: 53-58, 2010.
- 5) 河合隆, 他: 一次除菌の現状と問題点. 日本臨床, 71: 1394-1398, 2013.
- 6) Graham DY, et al.: Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. Gastroenterology, 102(2): 493-496, 1992.
- 7) Broutet N, et al.: Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy--results of an individual data analysis of 2751 patients. Aliment Pharmacol Ther, 17(1): 99-109, 2003.
- 8) 古田隆: *Helicobacter pylori* 除菌療法の現状-薬剤耐性菌との関連も含めて-. Helicobacter Research, 18(5): 398-405, 2014.

- 9) Miwa H, et al. : Clarithromycin resistance, but not CYP2C19 polymorphism, has a major impact on treatment success in 7-Day treatment regimen for cure of *H. pylori* infection. *Dig Dis Sci*, 46 (11) : 2445-2450, 2001.
- 10) 小林寅詰, 他 : わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状 - 平成 18 年度耐性菌サーベイランス集計および 5 年間の集計報告 -. *日本ヘリコバクター学会誌*, 10 : 98-103, 2009.
- 11) 小林寅詰, 他 : わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状 - 2010~2011 年度耐性菌サーベイランス集計および 5 年間の集計報告 -. *日本ヘリコバクター学会誌*, 14 : 102-106, 2013.
- 12) 橋永正彦, 他 : 最近のクラリスロマイシン耐性菌の状況と耐性菌サーベイランスの現状. 第 21 回日本ヘリコバクター学会学術集会, WS3-7.
- 13) Sasaki M, et al. : The effectiveness of packed therapy with three drugs in *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 32 : 243-246, 2010.
- 14) Nagahara A, et al : Efficacy of Lansap combination therapy for eradication of *H. pylori*. *Helicobacter*, 12 (6) : 643-644, 2007.
- 15) 粉川隆文 : 当院における *Helicobacter pylori* 除菌診療の実際と課題. *Helicobacter Research*, 19 (2) : 189-196, 2015.
- 16) Murakami K, et al. : Efficacy of triple therapy comprising rabeprazole, amoxicillin and metronidazole for second-line *Helicobacter pylori* eradication in Japan, and the influence of metronidazole resistance. *Aliment Pharmacol Ther*, 17 : 119-112, 2003.
- 17) Ishizaki T, et al. : Review article : cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors - emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 13 : S3 27-36, 1999.
- 18) 阪口正博, 他 : 多施設におけるヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対するエソメプラゾールを用いた除菌治療の有用性についての臨床的検討 NEXT HERO Study. *Helicobacter research*, 19 (2) : 205-213, 2015.
- 19) Isomoto H, et al. : 5-days and 7-days triple therapy with rabeprazole, clarithromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*, 14 : 1619-1623, 2000.
- 20) Kawai T, et al. : The effectiveness of packaged medicine in eradication therapy of *Helicobacter pylori* in Japan. *J. Clin. Biochem. Nutr*, 38 : 73-76, 2006.