

症例検討会

6月 東長良店

★ヘリコバクターピロリ菌の三次除菌療法について

Mクリニックより、51歳男性患者への処方について問い合わせがあった。
この患者は以前、ランピオンパックによる二次除菌療法で失敗しており、
保険適応はないが、自費でピロリ菌の三次除菌をご希望されているとのこと。

(Rp)

タケプロン OD錠 30mg 2T

サワシリン錠 250mg 8T

クラビット錠 100mg 6T

シナール配合錠 2T

ビオフェルミンR錠 2T

分2 朝・夕食後 7日分

(保険適応外処方となるため実費として、11,100円)

(クラビット錠 100mg は3月末で経過措置迎えたため、4月の三次除菌の処方では、
クラビット錠 250mg 2T 分2 朝・夕食後 へ処方変更しました。)

平成19年8月に二次除菌療法にメトロニダゾールが承認されたことにより、
ヘリコバクターピロリ菌の除菌成功率が著名に改善されてきている。

クラリスロマイシンに対する耐性菌の出現により一次除菌の成功率は70~80%まで低下。
二次除菌療法の出現により、一時除菌失敗例の90~95%に除菌が成功するまでになった。
二次除菌も失敗するケースは全体の1~3%程度に該当することになるが、日本においても、
メトロニダゾールの耐性菌の増加は時間の問題であるため、新たな除菌療法が必要となる。
(※MNZ服用時には、飲酒によりジスルフィラムーアルコール反応が起き、腹痛や嘔吐等が生じるので、飲酒を避ける必要がある。また、ワルファリンカリウムの作用を増強する。)

三次除菌療法として、耐性菌の低いニューキノロン系の抗生剤やミノサイクリンなどを用いた除菌療法が試みられている。

- ・PPI+AMPC+LVFX で、80%の除菌率
- ・PPI+MINO+MNZ で、85%の除菌率
- ・AMPC(1500mg)+MNZ(1200mg)+次硝酸ビスマス 2週間
(次硝酸ビスマスは4週間) で、74%の除菌率

新潟大学医科歯学総合病院にて、

・PPI+AMPC+LVFX

ラベプラゾール 20mg+アモキシシリン 1500mg+レボフロキサシン 600mg を 1~2 週間で、ヘリコバクターピロリの除菌率は、66.7%。

・PPI+MNZ+LVFX

ラベプラゾール 20mg+メトロニダゾール 500mg+レボフロキサシン 600mg を 1 週間で、ヘリコバクターピロリの除菌率は、66.7%。

この処方は、二次除菌失敗例のみならず、**ペニシリンアレルギー症例**に対しても用いることができる。また、薬剤の投与期間を長くして除菌率を上げようとする工夫もある。

また、その他のヘリコバクターピロリの三次療法として、

・PPI+STFX

ラベプラゾール 40mg 1日4回 毎食後+就寝前

グレースビット 100mg 1日2回 朝・夕食後

7日間 内服投与

・PPI+AMPC

ラベプラゾール 40mg

アモキシシリン 2000mg

1日4回（毎食後+就寝前）10日間 内服投与

また、四次除菌療法として、

ラベプラゾール 40mg

アモキシシリン 2000mg

メトロニダゾール 1000mg

レボフロキサシン 400mg

1日2回（朝・夕食後）10日間

等の、RP で処方されるケースもある。

■除菌療法の成否を左右する要因

①薬剤耐性 ②胃内酸度 ③PPI の代謝酵素（CYP2C19）④粘膜血流量

⑤服薬コンプライアンス

（②と③に関しては、PPI を用いることでより中性に傾けることで成功率が上昇する。

また、PPI の効果発現するまでに数日かかるものもあることから、通常 6~8 週間の PPI 治療を行うことにより、すぐに抗生剤が効果を発現し得る環境を作ることが重要である。

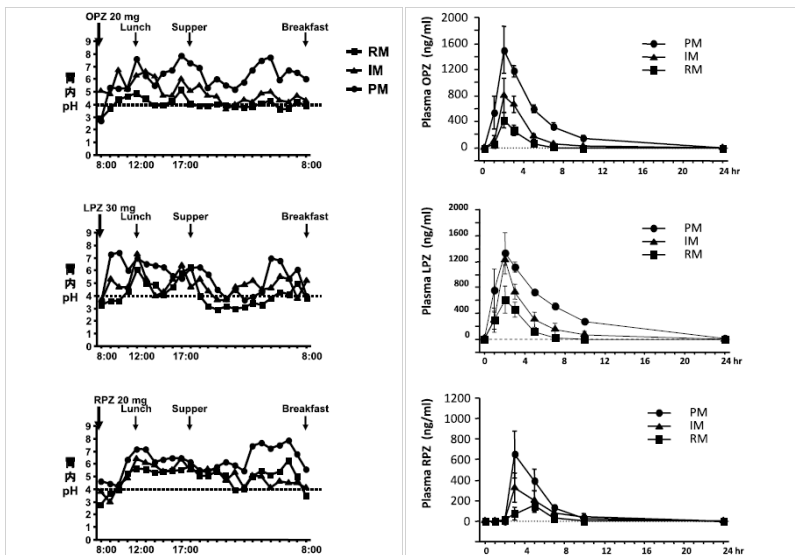
④に関しては、禁煙指導、⑤については服薬指導なども大切である。

■ヘリコバクターピロリ除菌療法後の治療について

1 週間の H. pylori 除菌療法のみでの治療群は、8 週間のその後 PPI で治療した群と比較して有意に治癒率が低く、約半数しか治癒しない。除菌後の抗潰瘍治療が重要といえる。PPI 同様、防御因子増強剤レバミピドによる治療でプラセボに対し有意に治癒率が上昇した。1 週間除菌療法後の抗潰瘍治療は、酸分泌抑制か防御因子増強剤かはエビデンスがまだない。

■日本人の薬物代謝酵素 CYP2C19 について (PPI の選択)

オメプラール、タケプロン、パリエット等の PPI は主に CYP2C19 で代謝される。CYP2C19 の活性には遺伝的に個人差があり、同量の PPI 摂取でも血中濃度は個々に異なる。RM(rapid metabolizer)の人ほど早く薬の効果が切れ、PM(poor metabolizer)の人ほど長い。IM(intermediate metabolizer)の人はその中間。(日本人では、RM35%、IM49%、PM16%)オメプラールは、CYP2C19 の影響が強く、PM で高い血中濃度が持続し易い。タケプロンは、CYP2C19 以外に CYP3A4 の影響もあり OPZ より個人差が少ない。パリエットは、CYP2C19 以外の非酵素的な代謝経路も存在し個人差の影響は少ない。



(エーザイより)

■ランサップ 400 とランサップ 800 の違い

400 と 800 はクラリスロマイシンの 1 日あたりの投与量が 400mg か 800mg による。その使い分けについては、2002 年 4 月にピロリ除菌の保険適応が承認された当初は、1 日量 800mg だったが、2007 年 1 月 31 日に市販後臨床試験において、1 回 400mg と 1 回 200mg といずれも高い除菌率と良好な忍容性が確認されたため用法追加になった。武田のピロリ除菌率の検討によると、ランソプラゾール 30mg/アモキシシリン 750mg と、クラリスロマイシン 1 回 200mg 日 2 回投与の場合、胃潰瘍の治癒率 87.5%、十二指腸潰瘍の治癒率は 91.1%。クラリスロマイシン 1 回 400mg 日 2 回投与の場合、胃潰瘍の治癒率 89.2%、十二指腸潰瘍の治癒率は 83.7%

■なぜPPIが除菌に有用であるか

アモキシシリンは胃酸に対して弱いため、十分に胃酸を抑制する必要がある。

アモキシシリンは時間依存性の抗生剤。(有効血中濃度の時間を長く維持するほど効く。)

■CYP2C19 遺伝子多型に基づくテラーメイドの除菌療法

患者の胃内にいるヘリコバクターピロリが、クラリスロマイシン耐性か感受性かをピロリ菌の遺伝子検査で振り分け可能。(インベーター法やアリル・スペシフィック・プライマーPCR法という遺伝子検査方法)また、血液からCYP2C19多型でどのタイプか遺伝子検査可能。

以上の2点を考慮した、テラーメイドの除菌治療群は、標準治療群70%程度の除菌率に対し、96%の除菌率と非常に良好な除菌率の改善がみられた。

(先進医療として平成19年、浜松医科大学付属病院、三重大学医学部付属病院等で認可。)

■ヘリコバクターピロリとアスコルビン酸(ビタミンC)

微好気性(酸素濃度が低い)条件下では、ピロリ菌の増殖を阻害することを生体外実験で実証した。しかし、好気性(有酸素)条件下ではピロリ菌の生存率は必然的に上昇した。一方、アスコルビン酸の誘導体である、アスコルビン酸パルミチン酸エステルは、有酸素、無酸素のどちらの条件下でも強い抗菌作用を示した。

(研究機関:イスラエル テクニオン ハイファ 食品・生物工学省 研究年:2003年7月)

研究者:M.タバク、R.アーモン、G.ローゼンブラット、I.ニーマン、E.ステルマー)

また、ピロリ菌に感染した胃壁は、「ビタミンE」や「ビタミンC」の濃度が著しく低下する傾向にある。慢性ピロリ菌感染では、慢性的な胃液内低ビタミンC分泌症となる。

ビタミンC、Eは胃粘膜再生や胃粘液分泌や抗酸化作用に非常に重要であり、これらが不足してくると、鉄の吸収阻害から鉄欠乏性貧血を引き起こしたり、胃の中でニトロソアミンなどの発がん物質が生成されると、活性酸素を発生させ、がんを引き起こすことがある。

■ヘリコバクターピロリとラクトフェリン

ピロリ除菌率の改善を目的として、健康食品のラクトフェリンを併用摂取する方法がある。ラクトフェリンは牛乳の乳清分画から発見された、抗菌・抗ウイルス作用や免疫調節作用を有する分子量約8万の鉄結合性糖タンパク質である。

ラクトフェリンと除菌治療薬との併用効果については、標準3剤を投与した群と、それにラクトフェリンと植物性乳酸菌などを含むプロバイオティクス追加した群とを比較したところ、追加群の方が除菌率が有意に高く、下痢も予防されたという報告がある。

ラクトフェリンがヘリコバクターピロリの除菌率を向上させるのは、ラクトフェリンが胃のペプシンで分解されて出来る、ラクトフェリンによる殺菌作用の結果との考えが有力。そのため、併用するものは腸溶性ではなく、森永乳業の『ラクトフェリン(オリジナル)』などの胃で消化されるタイプを選択する必要がある。