

第2章「治療」もくじ

フローチャート

総論 *H. pylori*除菌治療

BQ2-1 除菌治療の適応は何か？

BQ2-2 一次除菌に使用される CAM の最適用量は 400mg/日か、800mg/日か？

BQ2-3 除菌治療期間で最適な除菌治療日数は？

BQ2-4 除菌治療の際に注意すべき薬物間相互作用にはどのようなものがあるか？

BQ2-5 除菌治療の際に注意すべき副作用にはどのようなものがあるか？

CQ2-1 高齢者に対して除菌治療を行うべきか？

CQ2-2 除菌治療時に酸分泌抑制薬は VPZ と PPI のどちらを使用した方が良いか？

CQ2-3 一次除菌治療で通常の保険診療での除菌治療と個別化治療は、どちらが有用か？

CQ2-4 一次除菌治療で感受性検査をした時に選択すべき除菌治療法は何か？

CQ2-5 一次除菌治療で感受性検査をしない時に選択すべき除菌治療法は何か？

CQ2-6 一次除菌治療で AC を選択した時に選択すべき二次除菌治療法は何か？

CQ2-7 CAM 耐性と評価され、一次除菌治療で VPZ or PPI+AMPC+MNZ が不成功であった場合の救済除菌治療は何か？

CQ2-8 三次除菌治療の際に選択すべき治療方法は何か？

CQ2-9 2 剤 VA(PA)療法は、どのような際に選択をするべきか（1 次除菌）？

CQ2-10 アレルギー症例に対する選択すべき除菌治療法は何か？

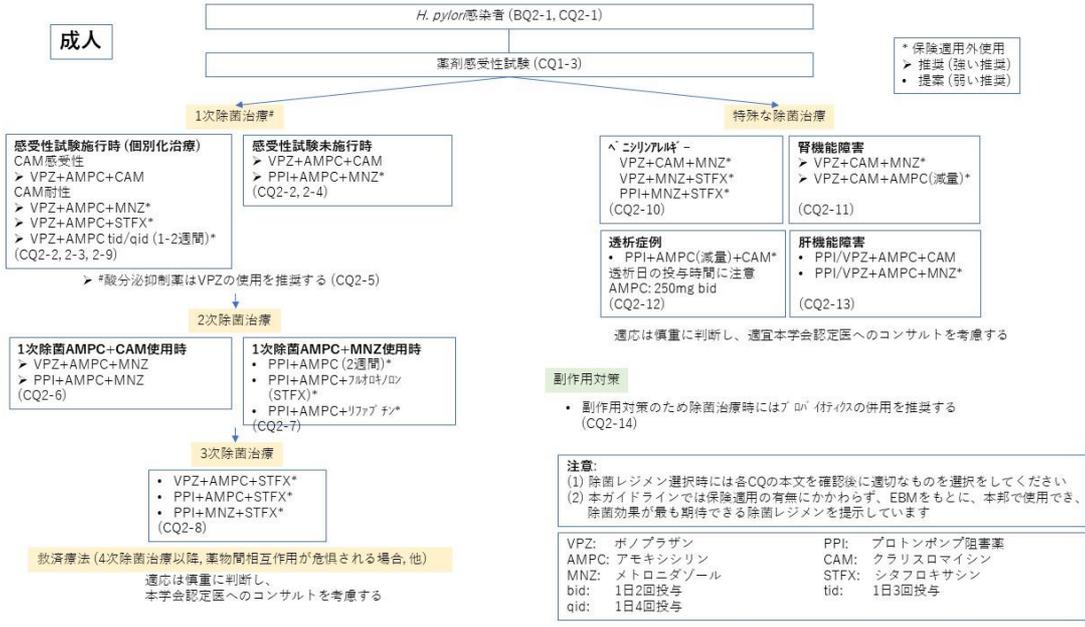
CQ2-11 腎機能低下例に対する選択すべき除菌治療法は何か？

CQ2-12 透析症例に対する選択すべき除菌治療法は何か？

CQ2-13 肝障害の症例に対する選択すべき除菌治療法は何か？

CQ2-14 除菌治療の際に整腸剤は併用するべきか

パンクマウス



総論

ステートメント

*H. pylori*除菌治療レジメンは、その時点かつその地域で最も高い除菌率が期待できるレジメンを選択することを強く推奨する

解説

2016年に本学会が編集した”*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン”に記載されているように、*H. pylori*除菌レジメンは、除菌治療を行う時点で最も高い除菌率が期待できるものから順番に選択されるべきであり、実際に世界各国における診療ガイドラインでも90%以上の除菌率が達成できる除菌レジメンを選択することが適切と考えられている^{1,2}。推奨除菌レジメンは、時代変遷の中で耐性菌率が変化すること、ある薬剤に対する耐性菌率は地域ごとに異なること、また新たな抗菌薬や酸分泌抑制薬などの薬剤も開発されていくことから、常に一定なものではなく、時々で変わる可能性が高いことに留意することが重要である。

*H. pylori*除菌治療の成否には多くの要因が関与するが、使用する抗菌薬に対する耐性菌の感染、除菌治療中の酸分泌抑制の程度、アドヒアランスが3大要因として考えられている³。現在、Maastricht VI/Florence consensus reportを代表とする欧米諸国の診療ガイドラインやコン

センサスレポートでは、除菌治療の際に使用するクラリスロマイシンやメトロニダゾールなどの抗菌薬に対する耐性菌率が増加していることから、除菌治療を行う前に感受性試験を行い、その結果を考慮して抗菌薬を選択することが推奨されている⁴。感受性試験ができない場合には、除菌治療を行う地域におけるクラリスロマイシンの耐性菌率によって異なるレジメンが推奨され、クラリスロマイシンの耐性菌率が15%以上の地域ではビスマス製剤を含む4剤療法が第一に推奨されるが、ビスマス製剤がない地域の場合はビスマス製剤を含まない4剤療法を14日間で行うことが良いとされる。ビスマス製剤を含まない4剤療法の中には複数あるが、プロトンポンプ阻害薬(PPI)、アモキシシリン、クラリスロマイシン、ニトロイミダゾールの4剤併用療法(concomitant therapy)が、逐次療法(Sequential therapy)やハイブリッド療法(hybrid therapy)よりも効果や副作用出現率の観点より推奨されている。

一方、胃癌大国である本邦では*H. pylori*感染者に対する除菌治療が一般診療の現場で普及し、2013年の*H. pylori*感染胃炎の保険適用後は除菌治療回数が前年の2-2.5倍に増加した⁵。現在、本邦の標準的な除菌療法は、PPIもしくはカリウムイオン競合型アシッドブロッカー(P-CAB)、アモキシシリン、クラリスロマイシンの3剤療法が1次除菌治療として保険認可され、クラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更したレジメンが2次除菌療法として保険認可されている。諸外国の診療ガイドラインで推奨されるレジメンとは使用する抗菌薬の種類や使用容量、除菌治療期間も異なることに注意が必要である^{1,2,6}。

本邦では諸外国に先駆けて新たな酸分泌抑制薬としてP-CABが上市され、除菌治療をめぐる環境も大きく変化をしている。本邦で使用可能なPPIは現在4種類が存在しているが、直接比較した試験では薬剤間で除菌率に差がないことが報告されている¹。一方、P-CABはPPIと比較して酸分泌抑制効果は有意に高く、アモキシシリンやクラリスロマイシンなどの酸感受性の抗菌薬を使用する際には除菌成否に多大な影響を及ぼすことが報告されている。ランダム化比較試験(RCT)ではランソプラゾール使用時の75.9%(95%CI: 70.9-80.5%)と比較して、P-CAB使用時は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⁷。また、ネットワークメタアナリシスでも、諸外国で推奨されているビスマス製剤を含む4剤療法や逐次療法などを含む他のレジメンよりもP-CABを使用した3剤療法が、最も除菌効果が高いレジメンであることが報告された⁸。ただし、諸外国でP-CABを使用したレジメンでの有効性の検証は限られており、今後の検討が必要と考えられる⁹。

今回の診療ガイドラインの改訂版では、本邦における最も高い除菌率が期待できるレジメンを選択するために、本邦での保険適用か否かにかかわらず、1次除菌、2次除菌、3次除菌治療時および使用する薬剤に対するアレルギー症例や腎機能障害・肝機能障害症例など本来自由診療での対応が求められる場合でのエビデンスも提示することを目標に、14個のCQと5個のBQが設定された。そのうえで、1次除菌、2次除菌、3次除菌治療ごとの酸分泌抑制薬や抗菌薬の選択方法、感受性試験の考え方などが、比較試験(ランダム化試験を含む)を使用したメタアナリシスの結果をもとにステートメントとして提示されている。

本邦におけるクラリスロマイシンの耐性菌率は30%以上であり、本邦のどの地域でも15%以上であることから、本来であればMaastricht VI/Florence consensus reportに基づく、ビスマス製剤を含む4剤療法が適切な推奨レジメンとなるが、本邦ではビスマス製剤を使用することができないため、ニトロイミダゾールをメトロニダゾールに変更した4剤併用療法が推奨されるレジメンと考えられる。しかし、本邦において4剤併用療法の有効性を検討した報告は少なく、実臨床の現場でも実際に4剤療法が選択される機会は限られているため、本ガイドラインでは3剤療法、あるいは酸分泌抑制薬とアモキシシリンを使用した2剤療法の有効性や安全性を中心にメタアナリシスを行ってガイドラインを作製する方針となった。

今後、様々な抗菌薬の使用歴を有する患者が増加し、種々の抗菌薬に耐性となる菌株も増加することが予想される。その中で、感染症診療の基本概念から考えても、*H. pylori*の除菌療法時も可能な限り抗菌薬に対する感受性試験を行い、適切な抗菌薬を選択することが理想と考えられる。ただし、現行では1次除菌治療の際にクラリスロマイシンに対する感受性検査を行うことしか保険適用とはなっておらず、どのタイミングで、どの抗菌薬に対する感受性試験を行うべきか、コストベネフィットも考慮した検討や対策が必要と考えられる。

参考文献

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. 先端医学者 2016. 【ガイドライン】
2. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007;12:275-8. 【総説】
3. Sugimoto M, Yamaoka Y. Role of Vonoprazan in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in Japan. *Front Pharmacol* 2018;9:1560. 【総説】
4. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022. 【ガイドライン】
5. Tsuda M, Asaka M, Kato M, et al. Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan. *Helicobacter* 2017;22. 【総説】
6. Jung HK, Kang SJ, Lee YC, et al. Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Infection in Korea 2020. *Gut and Liver* 2021;15:168-195. 【ガイドライン】
7. 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* 2016. 【ランダム化試験】

8. Rokkas T, Niv Y, Malfertheiner P. A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults and Children. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2021;55:400-410. 【メタ解析】
9. Chey WD, Megraud F, Laine L, et al. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. *Gastroenterology* 2022;163:608-619. 【ランダム化試験】



BQ2-1: 除菌治療の適応は何か？

回答

原則として *H. pylori* 感染者全員が除菌治療の対象である。

解説

H. pylori は胃粘膜に感染し胃炎を惹起する。この胃粘膜への感染は生涯にわたって持続することが多く、胃粘膜の慢性的な炎症状態を背景として萎縮性胃炎を発症するのみならず、胃・十二指腸潰瘍、胃癌、胃 MALT リンパ腫、胃過形成性ポリープなどの様々な上部消化管疾患の併発を引き起こす。また、免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）や鉄欠乏性貧血など消化管以外の疾患との関連も指摘されている。本邦における *H. pylori* 感染率はおよそ 35～40% と推察され、以前と比べて低下傾向にあるものの、感染人口は未だ多いのが現状である。感染者全員が *H. pylori* 感染胃炎を発症するも、前述の胃・十二指腸潰瘍や胃癌などの関連疾患については全員が発症するわけではないが、感染者はこれら関連疾患発症の高リスク群である。*H. pylori* 除菌に成功すると組織学的胃炎が改善し、これら関連疾患の発症予防が期待される。さらに根治治療である除菌療法は感染経路遮断の観点からも、その必要は高く、将来的な医療費の削減につながることを期待される。したがって予防医学的観点からも原則として感染者全員が除菌治療の対象となりうる。除菌療法は薬剤耐性などの理由で除菌率が 100% ではないこと、また様々な副作用発現の可能性もあることから、十分な説明と同意の確認が必要である。

1) *H. pylori* 感染胃炎に対する除菌について

H. pylori 除菌にて組織学的に胃の炎症が改善する。胃粘膜生検を 10 年間追跡した調査で、除菌成功直後に多形核白血球や単核球の浸潤が著明に改善すること、残存する単核球も除菌後 4～5 年にわたって徐々に改善することが報告されており¹、内視鏡的にも *H. pylori* 除菌により胃の炎症所見が改善することが本邦の多施設共同前向き試験で示されている²。すなわち、胃炎の京都分類でも示されている、胃底腺粘膜のびまん性発赤や点状発赤、胃体部の白濁粘液付着や皺襞腫大などは、除菌成功群と除菌不成功群の間で有意差が認められている。また、胃癌の 1 次予防効果について最近の報告では、2016 年のメタ解析にて罹患率比 0.62 (95% CI: 0.49-0.79)、2017 年のメタ解析にてリスク比 0.67 (95% CI: 0.48-0.95)、と有意に減少させることが報告されている^{3,4}。2022 年の 1630 人を 26.5 年追跡したランダム化試験では、ハザード比 0.57 (95% CI: 0.33-0.98) と有意に減少させることが報告されている⁵。したがって、*H. pylori* 感染胃炎に対しては、胃粘膜炎症の改善効果だけでなく、胃癌の発症予防効果も期待して除菌療法が強く勧められる。

2) 除菌が勧められる疾患および *H. pylori* 感染との関連が推測される疾患について

現在、本邦において保険診療で *H. pylori* の感染診断および除菌療法が可能な疾患名は、(1)胃潰瘍・十二指腸潰瘍（癒痕含む）、(2)早期胃癌に対する内視鏡的治療後、(3)胃 MALT リンパ腫、(4)免疫性血小板減少症、(5)*H. pylori* 感染胃炎、の 5 つである。まず初めに 2000 年 11 月に(1)に対する

1次除菌療法が保険適応となり、次いで2007年8月に2次除菌療法が認められ、2010年6月からは(2)、(3)、(4)にも適応拡大された。そして2013年2月より(5)に対する除菌療法が保険適応となった。(5)の*H. pylori*感染胃炎は*H. pylori*感染症とほぼ同義であり、*H. pylori*感染を有するほとんど全ての患者に健康保険で除菌することが可能となった。除菌療法が強く勧められる疾患としてはこれら(1)~(4)の保険適応疾患のみならず、胃過形成性ポリープや機能性ディスペプシアなども挙げられる。また十分なエビデンスはないが*H. pylori*感染との関連が推測されている疾患として、慢性蕁麻疹、Cap polyposis、胃びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、直腸MALTリンパ腫、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、骨粗鬆症、動脈硬化症などが挙げられる(図表参考)。*H. pylori*感染症とほぼ同義である*H. pylori*感染胃炎が保険適応になって以降は、これら*H. pylori*関連疾患を個別に保険適応疾患名に挙げる必要がなくなり、以後は適応拡大は行われていない。すなわち、*H. pylori*に感染している以上は、「*H. pylori*除菌が強く勧められる疾患」や「*H. pylori*感染との関連が推測されている疾患」を対象に除菌するのではなく、*H. pylori*感染胃炎として除菌すべきである。

3) *H. pylori*陰性の胃MALTリンパ腫や免疫性血小板減少症について

*H. pylori*陰性の胃MALTリンパ腫でも除菌療法が有効な例があり、そのような例の多くに*H. pylori*以外のHelicobacter属(NHPH: Non Helicobacter Pylori Helicobacter)が存在しており除菌療法が有効であると報告されている⁶。*H. pylori*陰性の免疫性血小板減少症では、除菌療法を施行しても血小板数の増加が見られないことが報告されており⁷、まず除菌を試みるというのは推奨されない。

4) 年齢層別にみた除菌について

小児期の除菌療法については、本ガイドラインの第4章を参照されたい。青年期から壮年期にかけての除菌については、まず次世代への感染予防対策として、子育てを通じた家庭内感染を予防するためにも親になる前に*H. pylori*感染者は除菌治療を受けておくことが推奨される。また慢性胃粘膜炎症が胃癌の発生母地としてリスクであることを考えると、感染期間が短ければ短い程、胃癌の予防効果は高くなると考えられる。除菌による胃癌の予防効果に関して、29歳までに除菌をすると99.9%であるが、除菌年齢が40~49歳までの場合は92.7%、50~59歳までの場合は76.2%、60~69歳までの場合は49.8%、70歳以上は44.5%、と年齢とともに低下していくと報告されている⁸。したがって理想的には20~30代まで、できれば50歳までには*H. pylori*感染者は除菌治療を受けておくことが推奨される。高齢者の除菌について年齢上限は定められていない。高齢者における3剤併用除菌療法の有害事象発生率は約10%以下であり、高齢者における*H. pylori*除菌のための3剤併用療法は比較的安全で忍容性が高いことが報告されている⁹。また2018年の7万人以上の除菌患者を追跡したコホート研究では、観察期間中央値7.6年のうちに0.27%が胃癌を発症しているが、60歳以上では胃癌発症リスクが有意に低下しており(罹患率比0.82、95%CI: 0.69-0.97)、特に除菌から10年以上経過した場合は有意に低下していた(罹患率比0.42、95%CI: 0.42-0.84)という報告があり¹⁰、腎機能障害などの基礎疾患や数年以内の短い予後予測などの競合する要因がない限りは、高齢者でも胃癌発症リスクを下げるために*H. pylori*除菌することが推奨される。

表 1

H. pylori 感染症

A. *H. pylori* 除菌が強く勧められる疾患

- H. pylori 感染胃炎
- 胃潰瘍・十二指腸潰瘍
- 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃
- 胃 MALT リンパ腫
- 免疫性血小板減少症
- 胃過形成性ポリープ
- 機能性ディスペプシア
- 胃食道逆流症
- 鉄欠乏性貧血

B. *H. pylori* 感染との関連が推測されている疾患

- 慢性蕁麻疹
- Cap polyposis
- 胃びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
- 直腸 MALT リンパ腫
- パーキンソン病
- アルツハイマー病
- 糖尿病
- 骨粗鬆症
- 動脈硬化症

文献

1. Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after Helicobacter pylori eradication. *Gut*. 2000;46:20–26. 【コホート】
2. Kato M, Terao S, Adachi K, et al. Changes in endoscopic findings of gastritis after cure of H. pylori infection: multicenter prospective trial. *Dig Endosc*. 2013;25:264–273. 【コホート】
3. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150:1113–1124 e1115. 【メタ解析】
4. Seta T, Takahashi Y, Noguchi Y, et al. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. *PLoS One*. 2017;12:e0183321. 【メタ解析】
5. Yan L, Chen Y, Chen F, et al. Effect of Helicobacter pylori Eradication on Gastric Cancer Prevention: Updated Report From a Randomized Controlled Trial With 26.5 Years of Follow-up. *Gastroenterology*. 2022;163:154–162 e153. 【ランダム】
6. Takigawa H, Yuge R, Masaki S, et al. Involvement of non-Helicobacter pylori helicobacter infections in Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma pathogenesis and efficacy of eradication therapy. *Gastric Cancer*. 2021;24:937–945. 【横断研究】
7. Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, et al. Randomized study of Helicobacter pylori eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*. 2005;84:807–811. 【ランダム】
8. Asaka M, Kato M, Graham DY. Strategy for eliminating gastric cancer in Japan. *Helicobacter*. 2010;15:486–490. 【レビュー】
9. Gong H, Xu HM, Zhang DK. Focusing on Helicobacter pylori infection in the elderly. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1121947. 【レビュー】
10. Leung WK, Wong IOL, Cheung KS, et al. Effects of Helicobacter pylori Treatment on Incidence of Gastric Cancer in Older Individuals. *Gastroenterology*. 2018;155:67–75. 【コホート】

BQ2-2: 一次除菌に使用される CAM の最適用量は 400mg/日か、800mg/日か？

回 答

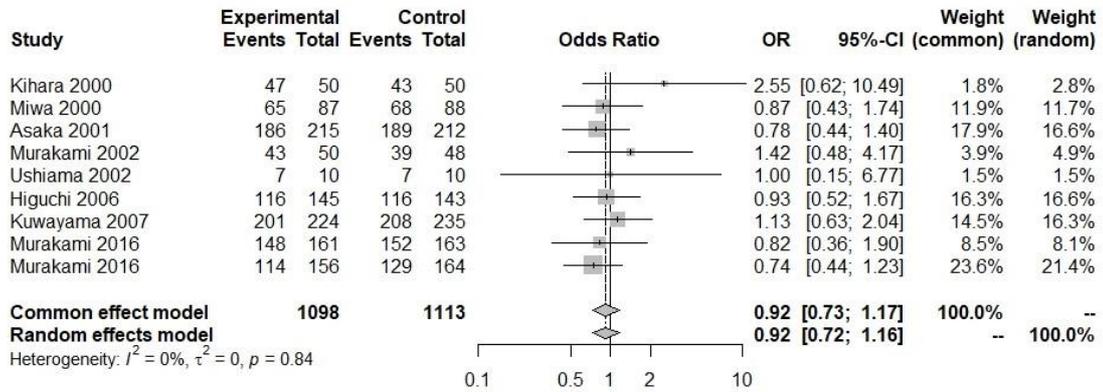
一次除菌に使用される CAM の用量は 400mg/日（1 回 200mg1 日 2 回）が推奨される。

解 説

一次除菌治療においてボノプラザン(VPZ)もしくは PPI、アモキシシリン(AMPC)、クラリスロマイシン(CAM)での 3 剤 7 日間除菌治療を実施する場合の CAM の用量としては 1 回 200mg1 日 2 回 (400mg/日)が添付文書上の用法用量であるが、1 回 400mg1 日 2 回 (800mg/日) を上限として必要に応じて適宜増量することができる²とされている。前述の設定における、CAM の用量に関して 400mg/日（1 回 200mg1 日 2 回）と 800mg/日（1 回 400mg1 日 2 回）の除菌率、副作用の発現頻度を比較するシステマティックレビュー・メタアナリシスを実施した。研究デザインとしては CAM の 400mg/日と 800mg/日をランダム化割付したランダム化比較試験で、一次除菌治療における VPA もしくは PPI、AMPC、CAM での 3 剤 7 日間除菌治療を対象とし、8 つの RCT が抽出された。¹⁻⁸ 除菌率に関しては 8 つの RCT¹⁻⁸、副作用の発現頻度については CAM400mg/日と CAM800mg/日での全体での副作用発現頻度の結果が報告されていた 4 つの RCT を解析に用いた。^{2,3,6,7}

除菌率に関してすべての RCT で CAM400mg/日と CAM800mg/日で除菌率に有意差がないことが報告された。Kihara らはラベプラゾール(RPZ)-AMPC-CAM400(CAM400mg/日)にて 86%(43/50)、RPZ-AMPC-CAM800(CAM800mg/日)にて 94%(47/50)と報告。¹ Miwa らはランソプラゾール(LPZ)-AMPC-CAM400 にて 77.3%(68/88)、LPZ-AMPC-CAM800 にて 74.4%と報告。² Asaka らは LPZ-AMPC-CAM400 にて 89.2%(189/212)、LPZ-AMPC-CAM800 にて 86.4%(186/215)と報告。³ Murakami らは RPZ-AMPC-CAM400 にて 81%(39/48)、RPZ-AMPC-CAM800 にて 86%(43/50)と報告。⁴ Ushiyama らは LPZ-AMPC-CAM400 にて 70%(7/10)、LPZ-AMPC-CAM800 にて 70%(7/10)と報告。⁵ Higuchi らはオメプラゾール(OPZ)-AMPC-CAM400 にて 81.1%(116/143)、OPZ-AMPC-CAM800 にて 80%(116/145)と報告。⁶ Kuwayama らは RPZ-AMPC-CAM400 にて 88.5%(208/235)、RPZ-AMPC-CAM800 にて 89.7%(201/224)と報告。⁷ Murakami らは VPZ-AMPC-CAM400 にて 93.3%(152/163)、VPZ-AMPC-CAM800 にて 91.9%(148/161)、LPZ-AMPC-CAM400 にて 78.7%(129/164)、LPZ-AMPC-CAM800 にて 73.1%(114/156)と報告。⁸ Fig1(CAM400 : control、CAM800 : experimental)に示す通り、メタアナリシスの結果はオッズ比 0.92[95%CI: 0.73-1.17] (Common effect model) 、0.92[95%CI: 0.72-1.16](Random effect model)であり、CAM400 と CAM800 で除菌率に有意な差を認めないという結果が得られた (図 1) 。解析には低バイアスリスクの RCT のみ用いられた。均一性は棄却されず (p=0.84)、I² は 0%であり異質性が低いと評価された。エビデンス総体のエビデンスの確実性は高いと評価した。以上より一次除菌に使用される CAM の用量は 400mg/日と 800mg/日で除菌率に差を認めないと言える。各 RCT において RPZ、LPZ、OPZ、VPZ で同様な結果が得られていることから、PPI の種類や VPZ かどうかによらず、結果は一般化されると考えられる。

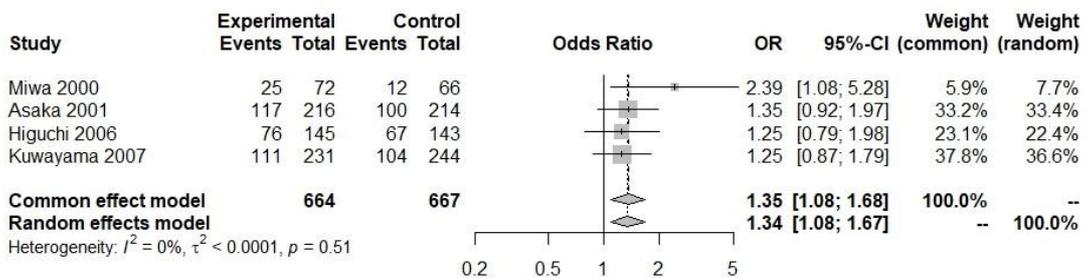
図1



副作用の発現頻度に関して Miwa ら²、Asaka ら³、Higuchi ら⁶、Kuwayama ら⁷の RCT が解析に用いられ、Fig2(CAM400 : control、CAM800 : experimental)に示す通り、メタアナリシスの結果はオッズ比 1.35[95%CI: 1.08-1.68](Common effect model)、1.34[95%CI: 1.08-1.67](Random effects model)であり、有意に CAM800 で副作用の発現頻度が高かった (図 2)。ただし CAM400、CAM800 のいずれにおいても安全性の点から重大な懸念は認めない結果であった。解析には低バイアスリスクの RCT のみ用いられた。均一性は棄却されず($p=0.51$)、 I^2 は 0%であり異質性が低いと評価された。エビデンス総体のエビデンスの確実性は高いと評価した。ただし副作用の発現頻度のメタアナリシスにおいて PPI での RCT が含まれているが、VPZ での RCT は解析に含まれていないという限定がある。VPZ を用いた場合について、詳細データは示されていないため解析に含まれなかったが、Murakami らは CAM400 に比べ CAM800 で味覚障害の頻度が高かったことを報告しており、VPZ でも CAM800 で副作用の発現頻度が高い傾向にあると推察される。以上より CAM800mg/日は副作用の点から懸念があるわけではないと評価できるが、CAM400mg/日より CAM800mg/日で副作用の発現頻度が高いと考えられる。

以上より除菌率に差がなく、副作用の発現頻度は CAM800mg/日で高いため、CAM400mg/日が推奨される。

図2



文献

- [1] Kihira K, Satoh K, Saifuku K, *et al.* Rabeprazole, amoxicillin and low- or high-dose clarithromycin for cure of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000; **14**: 1083-7. 【コホート】
- [2] Miwi H, Murai T, Sato K, *et al.* Comparison of the efficacy of 400mg and 800mg of clarithromycin used with lansoprazole and amoxicillin in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *Journal of gastroenterology*. 2000; **35**: 536-9. 【ランダム化試験】
- [3] 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*. 2001; **6**: 254-61. 【ランダム化試験】
- [4] Murakami K, Sato R, Okimoto T, *et al.* Eradication rates of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* using either rabeprazole or lansoprazole plus amoxicillin and clarithromycin. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002; **16**: 1933-8. 【コホート】
- [5] Ushiyama H, Echizen H, Nachi S, Ohnishi A. Dose-dependent inhibition of CYP3A activity by clarithromycin during *Helicobacter pylori* eradication therapy assessed by changes in plasma lansoprazole levels and partial cortisol clearance to 6beta-hydroxycortisol. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2002; **72**: 33-43. 【コホート】
- [6] Higuchi K, Maekawa T, Nakagawa K, *et al.* Efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and high- and low-dose clarithromycin in Japanese patients: a randomised, double-blind, multicentre study. *Clin Drug Investig*. 2006; **26**: 403-14. 【ランダム化試験】
- [7] Kuwayama H, Asaka M, Sugiyama T, *et al.* Rabeprazole-based eradication therapy for *Helicobacter pylori*: a large-scale study in Japan. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007; **25**: 1105-13. 【ランダム化試験】
- [8] Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. 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*. 2016. 【ランダム化試験】

BQ2-3： 除菌治療期間で最適な除菌治療日数は？

回 答

わが国の *H. pylori* の除菌治療は7日間の投与が推奨される

解 説

PPI+AMPC+CAM の5日と7日間療法の本邦におけるランダム化比較試験によると、intention-to-treat (ITT)解析における除菌率は、それぞれ66% (46/70) と84% (58/69) と7日間療法で有意に良好であった ($p<0.05$)¹⁾。CAM 感受性菌感染例におけるランダム化比較試験においても、5日間療法で75% (36/48)、7日間投与で92.9% (39/42) と7日間療法で有意に良好と報告された($p=0.02$)²⁾。本邦におけるPPI+AMPC+CAMの7日と14日間投与のランダム化比較試験では、両群間に有意差を認めなかった^{3,4)}。これらの結果を踏まえ、わが国の *H. pylori* の除菌治療は7日間の投与が基本となった。

一方、7日間療法と14日間療法を比較した国際的なメタ解析によると、14日間療法で副作用の頻度が増加するものの除菌率は向上することが報告されている。34のランダム化試験が統合され、除菌率はPPI+AMPC+CAMの7日間療法で74.9% (2210/2951)、14日間療法では83.5% (2379/2850) と、14日間療法で有意に良好であった ($p<0.0001$)。一方、副作用の頻度についての解析では、7日間療法で16.0% (265/1660)、14日間療法では19.6%(307/1565)と、14日間療法で有意に増加していた ($p=0.01$)⁵⁾。この報告も踏まえ、Maastricht VIのコンセンサスレポートでもPPI+AMPC+CAMでは14日間投与を推奨している⁶⁾。

最近、VPZ+AMPC+CAMの7日間療法と世界的な標準であるPPI+AMPC+CAMの14日間療法のランダム化比較試験が2編報告された。1編はタイからの報告で、ITT解析における除菌率はそれぞれ98.3% (60/61) と88.5% (54/61) で両群間に有意差はないものの、VPZ7日間療法で良好な傾向があった ($p=0.083$)。もう1編はシンガポールからの報告で、除菌率はVPZ+AMPC+CAM7日間療法で87.4% (104/119)、PPI+AMPC+CAM14日間療法で88.0% (110/125) と同等の成績であった。すなわちVPZであれば7日間で十分であることが示唆された^{7,8)}。

以上より、本邦ではVPZが標準であること、14日間療法で副作用頻度が高まるリスクがあることから、本邦では7日間投与が推奨される。

文献

- 1) Isomoto, Furu H, Morikawa T, et al. 5-day vs. 7-day triple therapy with rabeprazole, clarithromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2000; 14(12):1619-23. 【ランダム化試験】

- 2) Ogura K, Yoshida H, Maeda S, et al. Clarithromycin-based triple therapy for non-resistant *Helicobacter pylori* infection. How long should it be given? Scand J Gastroenterol. 2001;36(6):584-8. 【ランダム化試験】
- 3) Kiyota K, Habu Y, Sugano Y, et al. Comparison of 1-week and 2-week triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in peptic ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection: results of a randomized controlled trial. J Gastroenterol 1999;34 Suppl 11:76-9. 【ランダム化試験】
- 4) 中川学, 大石正枝, 依田有生, 他. 新3剤併用療法1週間法と2週間法の除菌効果の比較, 日本臨床 1999, 57 (1) 144-147. 【ランダム化試験】
- 5) Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. Cochrane Database Syst Rev. 2013;11;(12):CD008337. 【メタ解析】
- 6) Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022; Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Online ahead of print. 【ガイドライン】
- 7) Ang D, Koo S, Chan Y, et al. Clinical trial: seven-day vonoprazan- versus 14-day proton pump inhibitor-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2022;56(3):436-449. 【ランダム化試験】
- 8) Bunchorntavakul C, Buranathawornsom A. Randomized clinical trial: 7-day vonoprazan-based versus 14-day omeprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(12):3308-3313. 【ランダム化試験】

BQ2-4： 除菌治療の際に注意すべき薬物間相互作用にはどのようなものがあるか？

回 答

除菌治療時に使用される酸分泌抑制薬や抗菌薬には、同時併用薬との薬物間相互作用によって除菌治療薬自体や併用薬の薬物動態に影響を及ぼし、有害事象を生じることがあるため注意を要する

解 説

薬物間相互作用は、①使用された薬剤の薬効自体に影響を与える場合、②消化管からの吸収に影響を与える場合、③薬物代謝酵素やトランスポーターを介して代謝が阻害・促進される場合、④排泄が阻害・促進される場合の4つに大別される。図1で示すように本邦で保険認可がされている標準除菌治療時に使用される酸分泌抑制薬(プロトンポンプ阻害薬：PPI やカリウムイオン競合型アシッドブロッカー：P-CAB)や抗菌薬(アモキシシリン、クラリスロマイシン、メトロニダゾール)にも、薬物間相互作用によって除菌治療薬自体や同時併用薬の薬物動態に影響を及ぼして有害事象を生じる可能性があるため、除菌治療を行う際には併用薬の内容を確認することが肝要である^{1,2}。

薬剤の添付文書は、薬事法第52条に定められるように効能・効果、用法・用量、使用上の注意などの情報が記載された文書であり、考慮すべき薬物間相互作用に関連した併用禁忌薬や併用注意薬も記載されている。除菌治療時に使用される日本の保険制度で承認されている薬剤の添付文書に記載されている併用禁忌薬と併用注意薬の一覧を表1にまとめた。

酸分泌抑制薬は、酸分泌を強力に抑制することで酸感受性の抗菌薬の抗菌活性を維持し、胃粘膜の抗菌薬濃度を増加させる。さらに、酸分泌の抑制により *H. pylori* の増殖が促進され、抗菌薬への感受性を増加させる作用も持つため、除菌治療時には強力な酸分泌抑制が必要となる³。しかし、HIV プロテアーゼ阻害剤のアタザナビル硫酸塩や非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤のリルピビルン塩酸塩は胃酸分泌抑制作用により溶解性が低下して血中濃度が低下することがあるため、酸分泌抑制薬との併用は禁忌とされている⁴。一方、吸収が増加する薬剤としてはジギタリス製剤や経口血糖降下薬であるスルホニルウレアが代表薬であり、併用することで血中濃度が上昇し、薬剤の中毒症状や不整脈、低血糖症状が出現する可能性があるため注意が必要となる。

また、薬剤種により異なるものの、除菌治療薬の大半は CYP2C19 や CYP3A4 などの薬物代謝酵素で代謝されるため、同時併用薬が同じ薬物代謝酵素を介する場合には競合阻害を受け、期待する薬効の作用が増強あるいは減弱し、有害事象の出現や効果の減弱・消失につながる可能性がある。この作用機序の薬物間相互作用は除菌治療時に臨床の現場で大きな問題となることは少ないが、ワルファリンの代謝は一部で CYP2C19 にて行われること、さらに抗菌薬内服に伴う腸内細菌叢の変化により抗凝固作用が増強される可能性があり、必要に応じて PT-INR によるモニタリングを考慮すべきである。また、P2Y12 受容体拮抗薬であるクロピドグレルは、CYP2C19 によって2回代謝されて活性型になるため、PPI と併用することで抗血小板作用が減弱することが報告されている⁵。また、薬物代謝酵素のみではなく、小腸のトランスポーターでも薬物間で同様の競合が起こることが知られており、注意が必要となる。

クラリスロマイシンは強力な CYP3A4 の阻害薬であり、表 1 で示すように多くの併用禁忌薬や併用注意薬がある。そのため、1 次除菌治療を行う際には患者の併用薬の確認が重要となる。併用禁忌薬の多くはクラリスロマイシンの CYP3A4 阻害作用によって併用薬の血中濃度が上昇し、副作用の発現が危惧されるものである。CYP3A4 を介する薬剤は非常に多いため、除菌治療以外にも日常診療でクラリスロマイシン処方する際は注意が必要である。

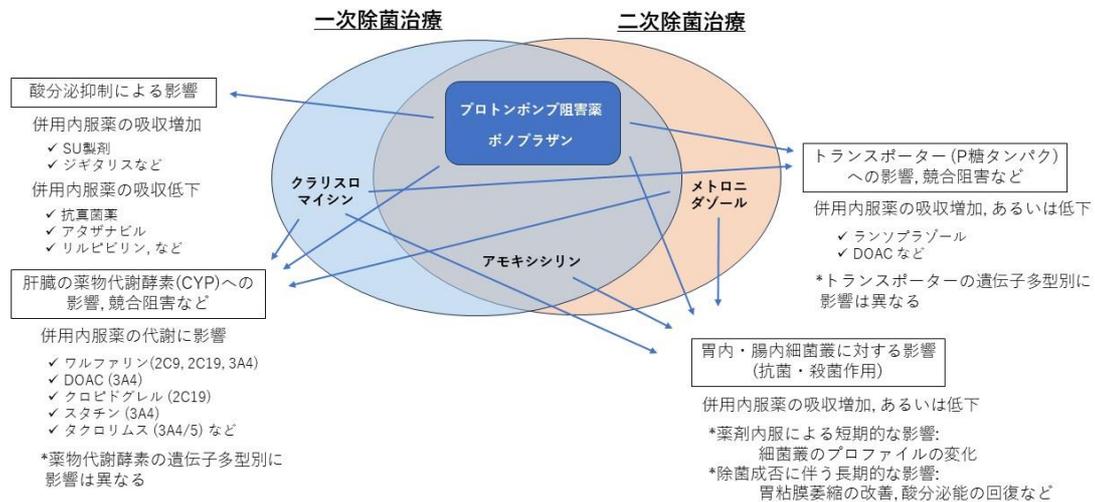
除菌治療時には、臨床の現場で高頻度かつ重篤な副作用の出現に留意をする薬物間相互作用は少ないが、図表でまとめたように大半の除菌薬で多くの作用機序により薬物間相互作用があることは事実であり、時として重篤な事象を引き起こす可能性がある点には留意すべきである。そのため、除菌治療時に使用する薬剤の添付文書に記載された内容を再確認し、安全性に十分に注意して除菌治療を行うことが必要である。

表 1：添付参照

表1. *H. pylori*除菌治療時に使用される薬剤の禁忌薬と併用注意薬の一覧: 添付文書より

除菌治療薬	薬物名 (禁忌薬)		薬物名 (併用注意薬)	
タケキャブ	<ul style="list-style-type: none"> アタザナビル硫酸塩 リルピビリン塩酸塩 		<ul style="list-style-type: none"> ジゴキシン, メチルジゴキシン イトラコナゾール チロシンキナーゼ阻害剤 	<ul style="list-style-type: none"> CYP3A4阻害薬: クラリスロマイシンなど CYP3A4で代謝される薬剤: ミダゾラムなど
プロトンポンプ阻害薬 O: オメプラゾール E: エソメプラゾール R: ラベプラゾール L: ランゾプラゾール	<ul style="list-style-type: none"> アタザナビル硫酸塩 リルピビリン塩酸塩 		<ul style="list-style-type: none"> ジアゼパム, フェニトイン, シロスタゾール (O, E, L) ワルファリン (O, E) タクロリムス (O, E, L) メトトレキサート (O, E, R, L) ジゴキシン, メチルジゴキシン (O, E, R, L) イトラコナゾール (O, E, R, L) チロシンキナーゼ阻害剤 (O, E, L) 	<ul style="list-style-type: none"> ポリコナゾール (O, E) ネルフィナビルメシル酸塩 (O, E) セイヨウオトギリソウ (O, E) サキナビルメシル酸 (O) クロビドグレル (O) 酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有制酸剤 (R) テオフィリン (L)
サワシリン			<ul style="list-style-type: none"> ワルファリン 経口避妊薬 ジゴキシン 	<ul style="list-style-type: none"> プロベネシド
クラリスロマイシン	<ul style="list-style-type: none"> ジモビド エルゴタミン スボレキサント ロミタビドメシル ダダラフィル チカグレル イブチニブ 	<ul style="list-style-type: none"> イバブラジン ベネトクラリス ルラシドン アナモレリン フィネレノン イサブコナゾニウム 	<ul style="list-style-type: none"> スルホニルウレア カルバマゼピン, テオフィリン, アミノフィリン, シクロスポリン, タクロリムス, エベロリムス アトルバスタチン, シンバスタチン, ロバスタチン ベンゾジアゼピン系, 非定型抗精神病薬(一部), ジソピラミド, トルバプタン, エプレレノン, エレトリアタン, カルシウム拮抗薬(一部), リオンダアト, ジエノゲスト, クマリン系抗凝固剤, ドセタキセル, アペマンダリブ, フェンタニル 	<ul style="list-style-type: none"> ベネトクラリス 抗凝固薬 (CYP3A, P-pg): アピキサバン, リバロキサバン 抗凝固薬 (P-pg): ダビガトラン, エドキサバン イトラコナゾール, HIVプロチナーゼ阻害剤 リファブチン, エトラピリン リファンピシン, エラピレンツ, エビラピリン 天然ケイ酸アルミニウム コルヒチン
メトロニダゾール			<ul style="list-style-type: none"> アルコール リトナビル含有製剤 ジスルフィラム ワルファリン リチウム 	<ul style="list-style-type: none"> ブスルファン 5-フルオロウラシル シクロスポリン フェノバルビタール

図1



参考文献

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. 先端医学者 2016. **【ガイドライン】**
2. 古田 隆久. *H. pylori* 除菌治療と薬物間相互作用. 日本ヘリコバクター学会誌 2020;22:27-32. **【レビュー】**
3. 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* 2007;12:317-23. **【コホート】**
4. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:509-33. **【レビュー】**
5. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:333-342. **【コホート】**

BQ2-5 除菌治療の際に注意すべき副作用にはどのようなものがあるか？

回 答

除菌治療に伴う代表的な短期的副作用には、下痢、軟便、味覚異常、皮疹、口内炎、舌炎、出血性腸炎があり、その他、腹痛、頭痛、嘔気、嘔吐、めまい、肝機能異常がある。また、薬物間相互作用によって血中濃度が上昇し、副作用が出現することがあるので、注意が必要である。長期的副作用には、胃食道逆流症、肥満、脂質異常症がある。

解 説

1. 短期的副作用

1) 下痢、軟便

下痢、軟便は除菌によって最も多くみられる副作用である。カリウムイオン競合型アンチプロトンブロッカーであるボノプラザン (VPZ) または従来のプロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾール (EPZ)、ラベプラゾール (RPZ)、オメプラゾール (OPZ)、ランソプラゾール (LPZ) のうち 1 剤にアモキシシリン (AMPC)、クラリスロマイシン (CAM) を併用した一次除菌において、薬剤の承認時までの臨床試験では下痢を 7.5~38.7%、軟便を 10.1~16.4% に認める。また、CAM の用量は 400 mg より 800 mg の方が下痢の頻度は 2.7~12.8% ほど上昇する。VPZ または LPZ、AMPC、MNZ を用いた二次除菌においては、下痢を 4.0~11.0% に認める。下痢、軟便の発症頻度は酸分泌抑制剤単剤では 1% 未満で、抗生物質単剤では 2.0% 前後であることから、これらの薬剤の併用により副作用が増幅されると考えられる。下痢、軟便が生じる原因としては、酸分泌抑制剤および抗生物質による腸内細菌叢の変化が考えられ、除菌時にプロバイオティクスを併用すると予防効果があることが報告されている¹⁾。症状の程度が軽度であれば、症状の変化に注意しながら除菌薬の内服を継続してよいが、重度の下痢をきたした場合は除菌薬の内服を中止する。

2) 味覚異常

薬剤の承認時までの臨床試験では、VPZ、EPZ、RPZ、OPZ、LPZ のうち 1 剤に AMPC、CAM を併用した一次除菌において、味覚異常は 1.4~20.9% に認める。また、LPZ、AMPC、MNZ を用いた二次除菌において、味覚異常は 4.5% に認める。味覚異常は苦みが多く、ほとんどの場合は軽度であり、除菌終了時には症状は改善するため、症状の変化に注意しながら除菌薬の内服を継続する。

3) 皮疹

薬剤の承認時までの臨床試験では、VPZ、EPZ、RPZ、OPZ、LPZ のうち 1 剤に AMPC、CAM を併用した一次除菌において、皮膚・皮下組織障害は 1.3~5.6% に認められる。また、LPZ、AMPC、MNZ を用いた二次除菌において、皮膚・皮下組織障害は 5.4% に認められる。原因薬剤は AMPC が多くと考えられ、女性に多く、薬疹の病型では多型紅斑

型、播種状紅斑丘疹型が多く、中には重症薬疹である皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson syndrome: SJS）や中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis: TEN）となることもあるため²⁾、症状の変化には十分な注意が必要である。重症例ではできるだけ早く専門科へのコンサルテーションを行う。内服開始後数日以内に皮疹が出現する場合と、除菌薬内服終了後に皮疹が出現する場合があるが、内服後数時間以内に全身の皮膚紅潮、喘鳴、腹痛、嘔吐といったアナフィラキシー症状が出現して重症化することもある。除菌前にはペニシリンアレルギーの有無、薬剤過敏症歴やアレルギー体質について、確認しておくことが必要である。除菌にともなう皮疹は薬疹ではなく、大量に死滅したヘリコバクター・ピロリ菌から放出される細菌内毒素が血液に混入することによる Jarisch-Herxheimer 反応であるとする考え方もある³⁾。

4) 口内炎、舌炎

薬剤の承認時までの臨床試験では、VPZ、EPZ、RPZ、OPZ、LPZ のうち 1 剤に AMPC、CAM を併用した一次除菌において、口内炎は 0.2～1.4%、舌炎は 0～1.2% に認める。また、LPZ、AMPC、MNZ を用いた二次除菌において、口内炎は 2.3%、舌炎は 0.8% に認める。症状は口腔内にとどまる軽微なものが多いが、まれに SJS、TEN となることもあるため、症状の変化には十分な注意が必要である。重症例ではできるだけ早く専門科へのコンサルテーションを行う。

5) 出血性腸炎

これまでの文献上は、一次除菌による出血性腸炎の発症頻度は 0.35～0.6% とされている^{4,5)}。原因薬剤は AMPC が多いと考えられている。症状は腹痛、下痢、粘液便、血便、発熱であり、薬剤のアレルギーによって血管攣縮を生じて腸管虚血が起り発症する機序、または大腸内細菌叢の菌交代現象によって発症する機序が考えられている。内視鏡所見では横行結腸～下行結腸を中心に、粘膜内出血、発赤、びらん、浮腫状粘膜を認める。出血性腸炎が疑われる場合には、速やかに除菌薬の中止、禁食・補液を行う。

6) その他の短期的な副作用

その他の短期的な副作用として、薬剤の承認時までの臨床試験では、腹痛（一次除菌 0.2～5.7%、二次除菌 1.5%）、便秘（一次除菌 0.8～2.3%、二次除菌 2.0%）、頭痛（一次除菌 0.3～2.4%、二次除菌 6.8%）、嘔気（一次除菌 0.2～1.3%、二次除菌 1.5%）、嘔吐（一次除菌 0～0.5%、二次除菌 2.3%）、めまい（一次除菌 0.2～0.8%、二次除菌 1.5%）、肝機能異常（一次除菌 0.3～5.6%、二次除菌 9.1%）等がある。

7) 薬物間相互作用について

VPZ、AMPC、CAM を用いた一次除菌による副作用の出現頻度は、EPZ、RPZ、OPZ、LPZ のうち 1 剤に AMPC、CAM を併用した場合の副作用と比較して大きな差はないが、CAM には CYP3A4 阻害作用があるため、VPZ のように CYP3A4 で代謝される薬

剤を併用した場合には血中濃度が上昇する可能性がある。また、CAM をピモジドと併用すると QT 延長をきたし Torsade de pointes を含む心室性不整脈が生じるリスクがあり、エルゴタミンと併用すると血管攣縮作用が増強し、スポレキサント、ロミタピドメシルサン酸塩、タダラフィル等の薬剤と併用すると血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、これらの薬剤は CAM とは併用禁忌となっている。二次除菌に用いる MNZ はアルコールの代謝を抑制するため、飲酒によりジスルフィラム-アルコール反応が起き、腹痛、嘔吐、紅潮が現れることがあるので、二次除菌時には飲酒を避ける必要がある。その他、除菌時に注意すべき薬剤としてワルファリンがあり、除菌に使用する抗生物質は腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制し、また CAM には CYP3A4 阻害作用がありワルファリンの代謝が抑制され、ワルファリンの抗凝固作用が増強することがあるため、PT-INR 値の細かなモニタリングを行うことが望ましい。

2. 長期的副作用

1) 胃食道逆流症

本邦からは除菌後には10.5～27.9%に新たに逆流性食道炎が発症すると報告されている^{6,7)}。一方、海外からは除菌と逆流性食道炎発症との関連は否定的とする報告があり⁸⁾、地域差や除菌対象疾患の違いによっても結果が異なる。ただし、逆流性食道炎が発症したとしてもほとんどがLos Angeles分類grade AまたはBで、一過性であるものが多く、治療が必要となる症例は少数であるため⁷⁾、基本的には除菌後に逆流性食道炎が発症することを危惧して除菌を躊躇する必要はない。本邦において除菌後の逆流性食道炎が発症しやすい原因としては、本邦で多くみられる胃体部胃炎では、低下していた壁細胞からの胃酸分泌量が除菌後に回復するためと考えられている。

2) 肥満、脂質異常症

除菌1年後には肥満、脂質異常症の割合が増加し⁹⁾、また除菌後5年以上経過した症例の調査によると有意にBMIの増加が認められ、25%の症例に脂質異常症の発生がみられたと報告されている¹⁰⁾。除菌後には、糖質・脂質の摂取量は変化しなくても体重増加がみられる場合があるため、患者への生活指導が必要である。

文献

- 1) Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2007 ; 25 : 155-168.【メタ解析】

- 2) Kikuchi S, Nobeyama Y, Saeki H, et al. Characteristics of cutaneous adverse drug reactions caused by triple-combination drug therapy used for Helicobacter pylori eradication. J Dermatol 2020 ; 47 : 277-282.【横断研究】
- 3) Krivisheev AB, Kuimov AD, Krivosheev BN. Differential diagnosis of specific gastric lesions in early syphilis patients with helicobacter infection. Ter Arkh 2006 ; 78 : 35-41.【ケースシリーズ】
- 4) Ishikawa S, Hayami Y, Sugawara K, et al. A study on 19 cases of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. Progress of Digestive Endoscopy. 1999 ; 53 : 132-133.【ケースシリーズ】
- 5) Kashihara W, Hashimoto A, Kou H, et al. Case of antibiotic-associated hemorrhagic colitis during eradication therapy for Helicobacter pylori. Helicobacter Res 1998 ; 2 : 580-581.【ケースシリーズ】
- 6) Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. Increased gastric acid secretion after Helicobacter pylori eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2001 ; 15 : 813-820.【コホート】
- 7) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Helicobacter pylori eradication may induce de novo, but transient and mild, reflux esophagitis: Prospective endoscopic evaluation. J Gastroenterol Hepatol 2009 ; 24 : 107-113.【コホート】
- 8) Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, et al. Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2010 ; 105 : 1007-1013.【メタ解析】
- 9) Kamada T, Hata J, Kusunoki H, et al. Eradication of Helicobacter pylori increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients. Dig Liver Dis 2005 ; 37 : 39-43.【ケースコントロール】
- 10) Fujiwara Y, Higuchi K, Arafa UA, et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on quality of life, body mass index, and newly developed diseases in Japanese patients with peptic ulcer disease. Hepatogastroenterology 2002 ; 49 : 1298-1302.【横断研究】

領域（治療）

CQ 2-1

高齢者に対して除菌治療を行うべきか？

●ステートメント

高齢者に対する除菌治療は短期的には消化性潰瘍を予防することができ、忍容性も高いことから、行うことを提案する。

推奨の強さ；弱い（合意率：強い推奨 38.1%、弱い推奨 33.3%）

エビデンスの確実性；C

●解説

高齢者に対して除菌治療を行うべきかどうかについて、高齢者における胃がんの予防効果、消化性潰瘍の予防効果、除菌治療に伴う有害事象を主たるアウトカムとして定性的システマティックレビューを行った。高齢者の定義については、文献によって60歳以上あるいは65歳以上とするものの2通り存在した。

*H. pylori*除菌治療による高齢者における胃がんの予防効果について調べたものは、2編の観察研究がみられた。Leungらによる73,237名の除菌後の患者コホートにおける胃がん発生率を、年齢と性別をマッチさせた対照コホートと比較した研究では、除菌治療を受けた60歳以上の高齢者では胃がん発生率は有意に低く（標準化発症率比 0.82, 95%信頼区間 [CI] 0.69–0.97）、除菌後年数で層別化すると、除菌後10年以上経過した60歳以上の高齢者では胃がん発生率は有意に低かった（標準化発症率比 0.42, 95%CI 0.42–0.84）¹⁾。対照コホートは一般集団であり、除菌治療を受けていない集団ではないが、特に除菌後10年以上経過した60歳以上の高齢者に対する除菌治療による胃がん予防効果が示唆される。一方、Chenらによる60歳以上の高齢者のうち除菌成功群（128名）、持続感染群（83名）、非感染群（100名）の5年間および10年間の経過観察期間における胃腫瘍性病変の累積発生率を比較した研究では、5年後の胃腫瘍性病変の累積発生率は除菌成功群 1.56%、持続感染群 4.82%、非感染群 1.00%、10年後の胃腫瘍性病変の累積発生率は

除菌成功群 7.81%、持続感染群 13.25%、非感染群 5.00%であり、除菌成功群では持続感染群より胃腫瘍性病変の発生率は低かったものの有意差は認めなかった²⁾。除菌治療時に中等度～高度の腸上皮化生があると胃腫瘍性病変の発症リスクが上昇したことから、背景胃粘膜の状態によっては除菌治療による有益性が得られない可能性がある。

次に、除菌治療による高齢者における消化性潰瘍の予防効果については、1編の観察研究と1編のランダム化比較試験（RCT）がみられた。Pilotto らによる胃・十二指腸潰瘍を有する *H. pylori* 陽性の 65 歳以上の高齢者を対象とした研究では、除菌後 1 年間の経過観察期間における消化性潰瘍の再発率は除菌成功群 2.3%、除菌失敗群 41.7%であり、除菌成功群の方が有意に再発が少なかった³⁾。つまり、高齢者に対する除菌治療は除菌後 1 年以内の消化性潰瘍の予防効果はあるといえる。ただし、この研究はサンプルサイズが 56、イベント数が 6 であり、不精確性は存在する。また、Hawkey らの 60 歳以上のアスピリンを毎日服用している高齢者を対象とした RCT では、除菌治療群（2,677 名）はプラセボ投与群（2,675 名）よりも、最初の 2.5 年間は消化性潰瘍出血による入院または死亡は有意に少なかったが、それ以上長期の経過観察期間においては有意差は見られなかった⁴⁾。したがって、高齢者に対する除菌治療は除菌後 2.5 年以内の消化性潰瘍出血の予防効果はあるといえる。ただし、この研究では除菌治療群に除菌失敗例も含まれている。これらのことから、高齢者に対する除菌治療は除菌後 1～2.5 年以内の短期間においては、消化性潰瘍の予防効果があると考えられる。

さらに、高齢者における除菌治療に伴う有害事象については、2編の観察研究がみられた。Ma らによる 65 歳以上の高齢者 56 名と、65 歳未満の若年者 321 名を対象とした研究では、一次除菌として 7 日間の非ビスマス 4 剤療法を行った結果、有害事象の発生率は高齢者 8.9%、若年者 12.8% で有意差は認めなかった⁵⁾。また、Kobayashi らによる 65 歳以上の高齢者 480 名、65 歳未満の若年者 791 名を対象とした研究では、一次除菌による有害事象の発生率は高齢者 9.7%、若年者 8.7% で有意差を認めず、二次除菌による有害事象の発生率は高齢者 8.5%、若年者 10.2% でやはり有意差を認めなかった⁶⁾。これらのことから、除菌治療による有害事象の発生率は高齢者と若年者の間で差はなく、忍容性は高いと考えられる。高齢者におけるクラリスロマイシン（CAM）耐性、服薬アドヒアランス低下による除菌成功率の低下については、Ma らの研究では CAM 耐性率は高齢者 9.5%、若年者 18.8% で有意差を認めず、服薬アドヒアランスも高齢者 100%、若年者 100% で有意差を認めなかった⁵⁾。ただし、CAM 耐性率について、感受性検査がなされた症例がどのような基準で選ばれたかについては不明であった。

その他、高齢者における除菌治療による費用対効果については、Kowada らによる集団ベースの除菌治療と内視鏡を用いた胃がんスクリーニング検査の胃がん予防における費用対効果を質調整生存年（QALY）を用いて評価した仮想コホート研究では、70 歳代、80 歳代では集団ベースの除菌治療は内視鏡を用いた胃がんスクリーニング検査よりも少ない費用でより高い QALY が得られ、60 歳代でも十分許容できる追加費用負担で

より高い QALY が得られていた。このことから、高齢者に対して除菌治療を行うことは費用対効果に優れていると考えられる⁷⁾。

以上のことから、高齢者に対する除菌治療は短期的には消化性潰瘍を予防することができ、忍容性も高いことから、行うことを推奨する。実臨床においては 80 歳以上の高齢者に対しても除菌治療を行うべきかどうかの判断に迷うことがあるが、現時点でのシステマティックレビュー上は 80 歳以上の高齢者に対する除菌治療の有効性、安全性を示す研究はみられず、今後 RCT や大規模前向き試験を実施することが望まれる。

● 文献

- 1) Leung WK, Wong IOL, Cheung KS, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on incidence of gastric cancer in older individuals. *Gastroenterology* 2018 ; **155** : 67-75.【コホート】
- 2) Chen J, Zhang G, Qin J, et al. Long-term effects and benefits of *Helicobacter pylori* eradication on the gastric mucosa in older individuals. *Saudi J Gastroenterol* 2022 ; **28** : 149-156.【コホート】
- 3) Pilotto A, Franceschi M, Mario FDi, et al. The long-term clinical outcome of elderly patients with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. *Gerontology* 1998 ; **44** : 153-158.【コホート】
- 4) Hawkey C, Avery A, Coupland CAC, et al. *Helicobacter pylori* eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2022 ; **400** : 1597-1606.【ランダム化試験】
- 5) Ma TL, Tai WC, Loke SS, et al. Efficacy and safety of 7-day non-bismuth concomitant quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication in the elderly. *Drugs Aging* 2023 ; **40** : 71-79.【コホート】
- 6) Kobayashi S, Joshita S, Yamamoto C, et al. Efficacy and safety of eradication therapy for elderly patients with helicobacter pylori infection. *Medicine (Baltimore)* 2019 ; **98** : e16619.【コホート】
- 7) Kowada A. A population-based *Helicobacter pylori* eradication strategy is more cost-effective than endoscopic screening, *Dig Dis Sci* 2023 ; **68** : 1735-1746.【コホート】

CQ 2-2

除菌治療時に酸分泌抑制薬は VPZ と PPI のどちらを使用した方が良 いか？

●ステートメント

本邦の保険診療上の1次除菌（アモキシシリン+クラリスロマイシン）治療時の酸分泌抑制薬は、CAMの感受性にかかわらずプロトンポンプ阻害薬（PPI）よりボノプラザン（VPZ）を推奨する。

本邦の保険診療上の2次除菌（AMPC+メトロニダゾール）治療時の酸分泌抑制薬はPPI、VPZのいずれも推奨する。

推奨の強さ；強い（合意率：強い推奨 90.0%）

エビデンスの確実性；A

●解説

*H. pylori*の除菌については世界各国から、様々なレジメンが報告されている。近年の欧米の多施設共同ランダム化比較試験（RCT）⁽¹⁾では668人の対象者（CAM耐性菌の割合は20%強）にアモキシシリン（AMPC）1000mg、クラリスロマイシン（CAM）500mgおよびランソプラゾール（LPZ）30mgもしくはボノプラザン（VPZ）20mgをそれぞれ1日2回、14日間の投与で除菌し、除菌成功率、副作用を比較している。その結果、両群で副作用出現率に差は無いが、除菌成功率はVPZ含有除菌レジメンで84.7%、LPZ含有除菌レジメンで78.8%であり、VPZ含有除菌レジメンの優位性が報告されている。本CQでは主に本邦の保険診療で使用されている除菌レジメンに絞って記述する。（CAM感受性、費用対効果については海外除菌レジメンも含む）

【1次除菌（AMPC+CAM）の除菌成功率と副作用】

2023年10月11日までの本邦からの報告は、ランダム化比較試験（RCT）4編、非ランダム化比較試験（NRCT）14編であった。人数から算出したVPZ含有除菌レジメンとプロトンポンプ阻害薬（PPI）含有除菌レジメンの除菌成功率は、ITT解析ではそれぞれ87.6%と70.8%であり、PP解析ではそれぞれ88.9%と77.5%で、VPZ含有除菌レジメンはPPI含有除菌レジメンよりも除菌成功率が高いことが示された。メタ解析の結果を図1、2に示す。また一次除菌の副作用については、PPI含有レジメンとVPZ含有レジメンで同等であり、有意差は見られなかった。

図1. 本邦におけるPAC療法とVAC療法の除菌率：ITT解析
 (*はランダム化比較試験、それ以外は非ランダム化比較試験)

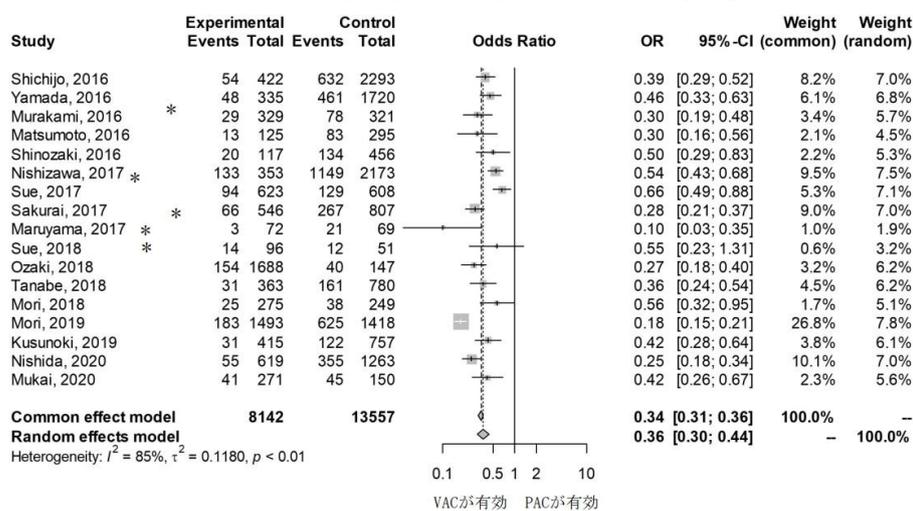
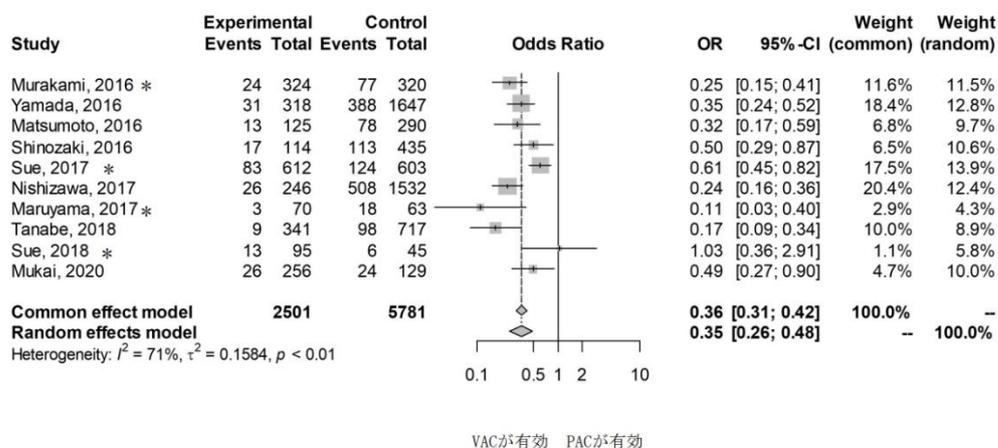


図2. 本邦におけるPAC療法とVAC療法の除菌率：PP解析
 (*はランダム化比較試験、それ以外は非ランダム化比較試験)



【CAMの感受性による1次除菌（AMPC+CAM）成功率】

RCT4編⁽¹⁻⁴⁾、非ランダム化比較試験（NRCT）1編⁽⁵⁾が組み入れられた。クラリスロマイシン（CAM）感受性についてRCTではVPZ含有除菌レジメンとPPI含有除菌レジメンの除菌成功率はそれぞれ94.1%と92.0%、NRCTではそれぞれ94.1%と92.0%で、VPZ含有除菌レジメンはPPI含有除菌レジメンよりも除菌成功率が高いことが示された。さらにCAM耐性株患者ではVPZ含有除菌レジメンの除菌成功率は75%とPPI含有除菌レジメンの除菌成功率38%よりも優れていた。

【2次除菌（AMPC+MNZ）の除菌成功率および副作用】

1次除菌が不成功で2次除菌を行った報告について、NRCT7 編^{(3) (6) (7) (8) (9) (10) (11)}が組み入れられた。VPZ含有除菌レジメンとPPI含有除菌レジメンの除菌成功率はITT解析でそれぞれ82.6%と84.2%、PP解析でそれぞれ88.7%と90.0%であり、VPZ含有除菌レジメンはPPI含有除菌レジメンと同等の除菌成功率であった。メタ解析の結果を図3、4に示す。また、副作用についてはVPZ含有除菌レジメンとPPI含有除菌レジメンのいずれでも下痢や軟便、頭痛、嘔気など見られるものの、両者の間に有意差は見られなかった。

図3. 本邦におけるPAM療法とVAM療法の除菌率：ITT解析
(非ランダム化比較試験)

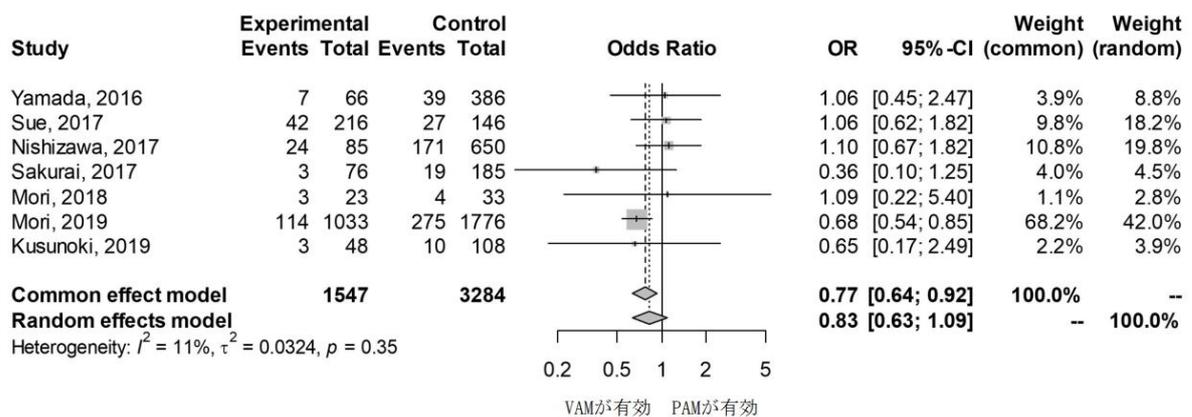
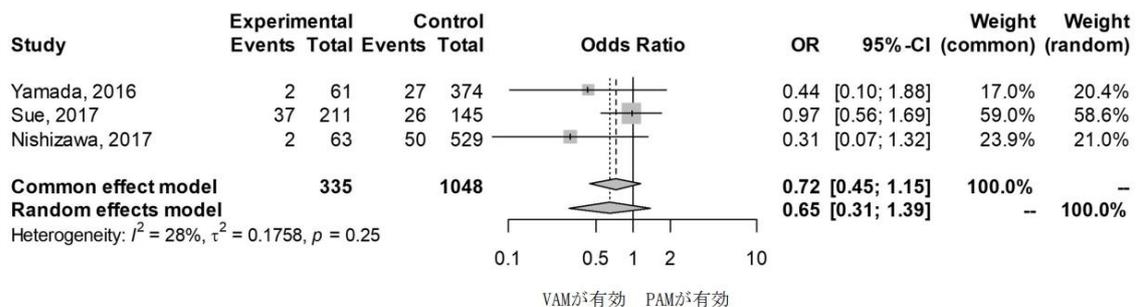


図4. 本邦におけるPAM療法とVAM療法の除菌率：PP解析
(非ランダム化比較試験)



【除菌費用】

RCT2 編⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾、NRCT5 編^(14, 15) ^(16, 17) ⁽¹⁸⁾の合計 7 編の研究が組み入れられ、VPZ 含有除菌レジメンの方が PPI 含有除菌レジメンより高い費用対効果が示された。VPZ 含有除菌レジメンの 1 次除菌成功率は高く、2 次除菌にかかる費用を削減することで、*H. pylori* 除菌療法全体のコスト削減に寄与すると考えられる。

【推奨除菌レジメン】

1 次除菌：VPZ (20mg) bid+AMPC (750mg) bid+CAM(200mg)bid for 1 week

2 次除菌：VPZ (20mg) bid+AMPC (750mg) bid+MNZ(250mg)bid for 1 week

あるいは

PPI(エソメプラゾール 20mg or ラベプラゾール 10mg or ランソプラゾール 30mg)bid

+AMPC (750mg) bid+MNZ(250mg)bid for 1 week

●文献

- 1 Chey WD, Megraud F, Laine L, Lopez LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for Helicobacter pylori Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. *Gastroenterology* 2022; **163**: 608–619.【RCT】
- 2 Ang D, Koo SH, Chan YH, *et al.* Clinical trial: seven-day vonoprazan- versus 14-day proton pump inhibitor-based triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; **56**: 436–449. 【RCT】
- 3 Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. 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* 2016; **65**: 1439–1446. 【RCT】
- 4 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* 2018; **23**: e12456. 【RCT】
- 5 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* 2016; **61**: 3215–3220.【非ランダム化】
- 6 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* 2017; **56**: 1277–1285. 【RCT】

- 7 Kusunoki M, Yuki M, Ishitobi H, *et al.* Effect of Age on Effectiveness of Vonoprazan in Triple Therapy for Helicobacter pylori Eradication. *Intern Med* 2019; **58**: 1549–1555. 【非ランダム化】
- 8 Sakurai K, Suda H, Ido Y, *et al.* Comparative study: Vonoprazan and proton pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2017; **23**: 668–675. 【非ランダム化】
- 9 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* 2016; **7**: 550–555. 【非ランダム化】
- 10 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* 2017; **60**: 208–210. 【非ランダム化】
- 11 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* 2018; **9**: 169–174. 【非ランダム化】
- 12 Yang F, Yu B, Qin L, Dai X. A randomized clinical study on the efficacy of vonoprazan combined with amoxicillin duo regimen for the eradication of Helicobacter pylori. *Medicine (Baltimore)* 2023; **102**: e35610.【RCT】
- 13 Lu L, Wang Y, Ye J, *et al.* Quadruple therapy with vonoprazan 20 mg daily as a first-line treatment for Helicobacter pylori infection: A single-center, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *Helicobacter* 2023; **28**: e12940. 【RCT】
- 14 Tokunaga K, Suzuki C, Hasegawa M, Fujimori I. Cost Analysis in Helicobacter pylori Eradication Therapy Based on a Database of Health Insurance Claims in Japan. *Clinicoecon Outcomes Res* 2021; **13**: 241–250. 【非ランダム化】
- 15 Yunusa I, Love BL. Cost-Effectiveness of Vonoprazan-Based and Rifabutin-Based vs Other Regimens as First-Line Treatment of Helicobacter pylori Infection in the United States. *Am J Gastroenterol* 2023; **118**: 635–644. 【非ランダム化】
- 16 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* 2017; **52**: 238–241. 【非ランダム化】
- 17 Lertsirimunkong J, Thavornwattanayong, W., Napuk, Y., Ajcharoen, W., Chaisitsanguan, V., & Wachiranukornkul, S. Cost-effectiveness Analysis Comparing Vonoprazanbased Triple Therapy with Proton Pump Inhibitorbased Therapy in the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Thailand. *Siriraj Medical Journal* 2021; **73**: 823–831. 【非ランダム化】

- 18 Seko T, Tachi T, Hatakeyama H, Noguchi Y, Teramachi H. Cost-effectiveness analysis and effectiveness of pharmacist-managed outpatient clinics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Clin Pract* 2019; **73**: e13349. 【非ランダム化】

いんこう

CQ 2-3

H. pylori の一次除菌治療で通常の保険診療での除菌治療と個別化治療は、どちらが有用か？

●ステートメント

H. pylori の一次除菌治療では、感受性試験に応じた個別化治療は、通常の保険診療での除菌治療よりも高い除菌率が得られるため有用であり推奨する。
また、除菌薬により有害事象を引き起こすこともあり、個々の症例に応じた配慮が推奨される。

推奨の強さ ; 強い (合意率 : 強い推奨 100%)

エビデンスの確実性 ; A

●解説 (文字数は別紙要項をご参照ください)

感受性試験に応じた個別化本邦では一次除菌治療における標準治療として、ボノプラザン (VPZ) /アモキシシリン (AMPC) /クラリスロマイシン (CAM) の三剤を用いた治療が行われ、高い除菌率を達成できるようになった¹。しかし、VPZ を使用しても CAM 耐性菌での除菌率が有意に低いことが示されており¹、高い除菌率の達成のためには一次除菌から感受性試験に応じた個別化療法を行うことは必要である。

個別化治療の除菌率を比較した Ma ら² の報告において、一次除菌治療における 15 件のランダム化試験に対してメタ解析が行われた。その報告では個別化療法は標準治療より除菌率が高く、個別化療法の有用性が示された (RR, 1.14 [95% CI, 1.08–1.21], I² = 72.2%)。しかしながら、一次除菌治療としてさまざまなレジメンが含まれており、その殆どが本邦の保険診療で行われている標準レジメンと異なり、また、個別化療法のレジメンも様々である。

現在、本邦において保険診療で行われている標準一次除菌治療と同様のレジメンであるプロトンポンプ阻害薬 (PPI) /AMPC/CAM と個別化療法を比較したランダム化試験は 6 件あり³⁻⁸、メタ解析を行った (Fig.1)。その結果、PPI/AMPC/CAM を用いた一次除菌治療に比較しても、感受性試験結果に応じた個別化療法の優越性が示された (RR, 3.11 [95% CI, 1.96–4.94], I² = 60%)。6 報のうち 2 報が日本からであり、CAM 感受性菌では PPI と AMPC と CAM の三剤療法で除菌し、CAM 耐性菌では PPI と AMPC とメトロニダゾール (MNZ) もしくは、高用量の PPI/AMPC 療法が選択されている。なお、これらのメタ解析に用いたランダム化試験はすべて PPI を用いた一次治療である。

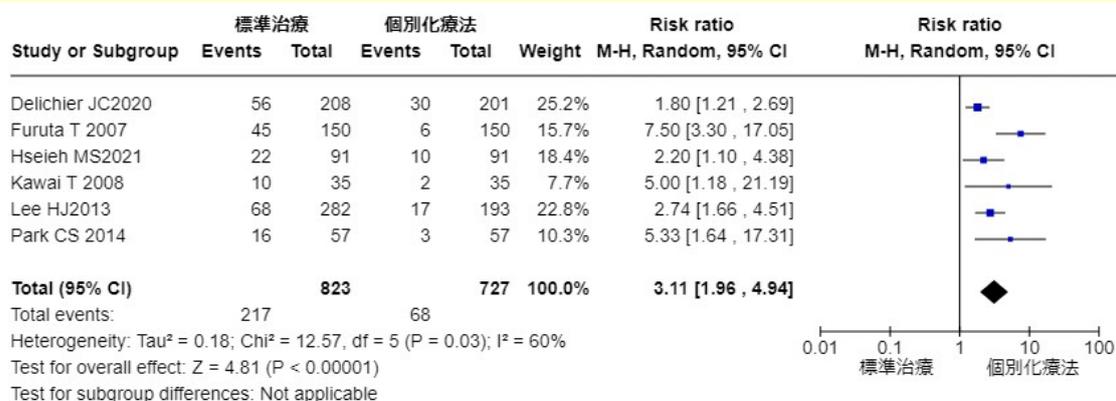
そこで、現在の一次除菌治療の主流である VPZ を用いた VPZ /AMPC/CAM による一次除菌治療を検討した。一次除菌療法で三剤 VPZ /AMPC/CAM 療法と個別化療法を比較した研究では本邦より 2 つの後ろ向きコホート研究が報告されている^{9,10}。佐々木ら⁹の報告では、全国 7 施設から 4,118 症例を解析し、VPZ/AMPC/CAM の除菌率は CAM 感受性では 96.3% (412/428) であるが、CAM 耐性の場合には 82.9% (102/123) と低下し、CAM 耐性菌に対し CAM の代わりにメトロニダゾール (MNZ) を使用した個別化療法群では 98.0% (145/148) と高い除菌率が得られることが報告されている。また単施設ではあるが安藤ら¹⁰の報告でも標準治療群での除菌率が 94.0%であったが、CAM 耐性例で MNZ を使用した個別化療法群で 98.5%と同様の傾向を示した。すなわち、感受性試験を行い CAM 耐性の場合に MNZ を使用することで一次除菌治療で通常の保険診療での除菌治療を上回ることが報告された。

以上より、一次除菌治療で通常の保険診療での除菌治療と比較して、感受性試験に応じた個別化療法はさらに高い除菌率が得られて有用であり、一次除菌療法から感受性試験を実施することを推奨する。

その他の個別化対応

除菌療法の補助薬である胃酸分泌抑制薬として VPZ が使用できず PPI を用いる場合には、PPI の代謝酵素である CYP2C19 の遺伝子多型に応じて PPI の用量を調整することで除菌率が向上することが報告されている³。

CAM は CYP3A4 や pGP(p 糖蛋白)への阻害作用を有するため併用薬との薬物間相互作用を引き起こしたり QT 延長等のリスクがあり^{11,12}、また、MNZ にも CYP3A4 を介して他の薬物との相互作用の報告があり^{13,14}。フルオロキノロンにも薬物間相互作用や不整脈のリスク¹⁵がある。PPI や VPZ にも P450 を介する薬物間相互作用の報告がある^{16,17}。さらに PPI や VPZ の強力な胃酸分泌抑制は併用薬の吸収に影響する¹⁸。従って、個々の症例の基礎疾患や併用薬物を考慮して慎重に対応する必要がある¹⁹。なお、2 剤 VA 療法は Warfarin 内服時の PT-INR に殆ど影響しなかったとの報告がある²⁰。



●文献（文献数は別紙要項をご参照ください）

1. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. 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* 2016;65:1439-46. (RCT)
2. Ma Q, Li H, Liao J, Cai Z, Zhang B. Tailored therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pharmacology* 2022;13:908202. (meta-analysis)
3. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2007;81:521-8. (RCT)
4. Kawai T, Yamagishi T, Yagi K, et al. Tailored eradication therapy based on fecal *Helicobacter pylori* clarithromycin sensitivities. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23 Suppl 2:S171-4. (RCT)
5. Lee HJ, Kim JI, Cheung DY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* according to 23S ribosomal RNA point mutations associated with clarithromycin resistance. *The Journal of infectious diseases* 2013;208:1123-30. (RCT)
6. Park CS, Lee SM, Park CH, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility-guided vs. clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a region with high rates of multiple drug resistance. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1595-602. (RCT)
7. Delchier JC, Bastuji-Garin S, Raymond J, et al. Efficacy of a tailored PCR-guided triple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Med Mal Infect* 2020;50:492-9. (RCT)
8. Hsieh MS, Kuo FC, Wu MC, et al. Tailored susceptibility-guided therapy via gastric juice PCR for the first-line *H. pylori* eradication, a randomized controlled trial. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2022;121:1450-7. (RCT)
9. 佐々木誠人, 前川高天, 西林宏之, et al. クラリスロマイシン耐性がヘリコバクター・ピロリ除菌治療に及ぼす影響 — 多施設共同レトロスペクティブ研究 —. *日本ヘリコバクター学会雑誌* 2018;19:127-32. (case-control)
10. 安藤貴志, 堀江隆介, 村上貴彬, et al. PCAB時代における、ピロリ菌の薬剤感受性を考慮した一次除菌療法の有効性. *日本ヘリコバクター学会雑誌* 2020;21:74-7. (case-control)

11. Zhou S, Yung Chan S, Cher Goh B, et al. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clinical pharmacokinetics* 2005;44:279-304. (Review)
12. Ushiyama H, Echizen H, Nachi S, Ohnishi A. Dose-dependent inhibition of CYP3A activity by clarithromycin during *Helicobacter pylori* eradication therapy assessed by changes in plasma lansoprazole levels and partial cortisol clearance to 6beta-hydroxycortisol. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2002;72:33-43. (Cohort)
13. Howard-Thompson A, Hurdle AC, Arnold LB, Finch CK, Sands C, Self TH. Intracerebral hemorrhage secondary to a warfarin-metronidazole interaction. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6:33-6. (Case report)
14. O'Reilly RA. The stereoselective interaction of warfarin and metronidazole in man. *The New England journal of medicine* 1976;295:354-7. (Cohort)
15. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 2019;42:529-38. (meta-analysis)
16. McCarthy DM, McLaughlin TP, Griffis DL, Yazdani C. Impact of cotherapy with some proton pump inhibitors on medical claims among HMO patients already using other common drugs also cleared by cytochrome P450. *American journal of therapeutics* 2003;10:330-40. (review)
17. Wang Y, Wang C, Wang S, et al. Cytochrome P450-Based Drug-Drug Interactions of Vonoprazan In Vitro and In Vivo. *Frontiers in pharmacology* 2020;11:53. (Cohort)
18. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clinical pharmacokinetics* 2010;49:509-33. (Review)
19. 古田隆久. H. pylori 除菌治療と薬物間相互作用. *日本ヘリコバクター学会誌* 2020;22:27-32. (review)
20. 古田隆久, 山出美穂子, 鏡卓馬, 鈴木崇弘, 樋口友洋. 2 剤 Vonoprazan/Amoxicillin 療法による H. pylori 除菌療法の有用性. *Ulcer Research* 2020;47:4-12. (review)

CQ 2-4

一次除菌治療で感受性検査をした時に選択すべき除菌治療法は何か？

●ステートメント

- ・クラリスロマイシン (CAM) 感受性ならボノプラザン(VPZ)+CAM+アモキシシリン(AMPC)を推奨する。
- ・CAM 耐性ではメトロニダゾール(MNZ)とキノロンの感受性試験の結果に応じて VPZ+MNZ+AMPC, VPZ+AMPC+シタフロキサシン(STFX), VPZ+AMPC (2週間) から選択することを推奨する。

推奨の強さ ; 強い (合意率 : 強い推奨 100%)

エビデンスの確実性 ; B

●解説

薬剤感受性試験により、除菌治療の成功率を高め、不適切な抗生剤使用による耐性菌の蔓延を避けることができる。標準的3剤療法と感受性試験に基づく一次除菌のランダム化比較試験は7件検出された¹⁻⁷⁾。いずれの試験においても標準的3剤療法に比較して感受性試験に基づく除菌治療で有意に除菌成功率が高かった。

23S rRNA 変異に基づく CAM 感受性試験単独で実施された試験は3件であった¹⁻³⁾。CAM 感受性では PPI+CAM+AMPC がいずれの試験でも選択され、CAM 耐性では PPI+MNZ+AMPC¹⁾・高用量 PPI+AMPC 療法²⁾・PPI+MNZ+ビスマス+テトラサイクリン³⁾がそれぞれの試験で使用された。

23S rRNA および gyrA 変異に基づく CAM およびキノロンの感受性試験により実施された試験は2件であった^{4,5)}。CAM 感受性では PPI+CAM+AMPC が選択され、CAM 耐性・キノロン感受性では PPI+レボフロキサシン(LVFX)+AMPC がいずれの試験でも選択された。CAM 耐性・キノロン耐性では PPI+MNZ+AMPC が選択された試験が1件⁴⁾、ハイブリッド療法 (PPI+AMPC+CAM→MNZ) あるいは高用量 PPI+AMPC 療法が選択された試験が1件であった⁵⁾。

寒天平板希釈法で CAM・MNZ・LVFX の薬剤感受性試験を行った試験は2件であった^{6,7)}。CAM 感受性では PPI+CAM+AMPC が選択され、CAM 耐性・MNZ 感受性では PPI+MNZ+AMPC が選択され、CAM 耐性・MNZ 耐性・LVFX 感受性では PPI+LVFX+AMPC が選択された。

以上を踏まえて、感受性検査の結果に基づく除菌治療法の選択を表1に示す。PPIよりVPZが優れており、PPIはVPZに変更している⁸⁾。また非ランダム化試験あるいはランダム化比較試験の感受性別サブ解析でVPZ+CAM+AMPC, VPZ+MNZ+AMPC, VPZ+AMPC(2週間)の有用性が示されている⁹⁻¹¹⁾。LVFXよりSTFXが優れておりSTFXに変更しているが^{12,13)}、一次除菌でのエビデンスは不足している。CAM感受性の場合にはVPZ+CAM+AMPCが推奨される。CAM耐性・MNZ感受性の場合には、VPZ+MNZ+AMPCが推奨される。CAM耐性でMNZ感受性不明の場合には、キノロン感受性でVPZ+STFX+AMPC、キノロン耐性あるいは不明で、VPZ+MNZ+AMPCあるいはVPZ+AMPC(2週間)が推奨される。CAM耐性・MNZ耐性の場合には、キノロン感受性でVPZ+STFX+AMPC、キノロン感受性不明でVPZ+STFX+AMPCあるいはVPZ+AMPC(2週間)、キノロン耐性でVPZ+AMPC(2週間)が推奨される。1次除菌におけるVPZ+AMPC(2週間)としては、AMPC1000mg・1日2回あるいは1日3回でそれぞれ89.1%および87.3%(per protocolでは94.1%と95.9%)の除菌成績が報告されている¹⁴⁾。

コスト分析がなされた研究は2件であった^{2,3)}。Furutaらは、除菌成功コスト(二次除菌まで含めた総コストを除菌成功数で割ったもの)は感受性試験群と標準的3剤療法群で同等だったと報告した。Kimらは、1次除菌の成功率を1%あげるための感受性試験によるコスト増加が2.2ドルと試算し、2次除菌のコストを考慮すれば十分に見合うと考察した。

文献検索

本クリニカル・クエスチョンに対する文献検索の結果、PubMed 71編、Cochrane library 117編、医学中央雑誌 36編の計 224編が検出され、スクリーニングの対象となった。2回のスクリーニングを経て抽出された7編の論文を対象に定性的システマティック・レビューを実施した。

表1 感受性試験結果に基づいて推奨される一次除菌療法

・CAM感受性 → VPZ+CAM+AMPC

・CAM 耐性

		キノロン		
		感受性	不明	耐性
MNZ	感受性	VPZ+MNZ+AMPC	VPZ+MNZ+AMPC	VPZ+MNZ+AMPC
	不明	VPZ+STFX+AMPC	VPZ+MNZ+AMPC VPZ+AMPC (2週間)	VPZ+MNZ+AMPC VPZ+AMPC (2週間)
	耐性	VPZ+STFX+AMPC	VPZ+STFX+AMPC VPZ+AMPC (2週間)	VPZ+AMPC (2週間)

●文献

- 1) Kawai T, Yamagishi T, Yagi K, et al. Tailored eradication therapy based on fecal *Helicobacter pylori* clarithromycin sensitivities. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23 Suppl 2:S171-4. 【ランダム化試験】
- 2) Furuta T, Shirai N, Kodaira M, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(4):521-8. 【ランダム化試験】
- 3) Kim JL, Cho SJ, Chung SJ, et al. Empiric Versus Clarithromycin Resistance-Guided Therapy for *Helicobacter pylori* Based on Polymerase Chain Reaction Results in Patients With Gastric Neoplasms or Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: A Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(9):e00194. 【ランダム化試験】
- 4) Delchier JC, Bastuji-Garin S, Raymond J, et al. Efficacy of a tailored PCR-guided triple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Med Mal Infect.* 2020;50(6):492-499. 【ランダム化試験】
- 5) Hsieh MS, Kuo FC, Wu MC, et al. Tailored susceptibility-guided therapy via gastric juice PCR for the first-line *H. pylori* eradication, a randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(8):1450-1457. 【ランダム化試験】

- 6) Park CS, Lee SM, Park CH, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility-guided vs. clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in a region with high rates of multiple drug resistance. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1595-602. 【ランダム化試験】
- 7) Martos M, Bujanda L, Salicio Y, et al. Clarithromycin for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection after culture in high-resistance regions. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(12):1380-4. 【ランダム化試験】
- 8) 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*. 2016;65(9):1439-46. 【ランダム化試験】
- 9) Shinmura T, Adachi K, Yamaguchi Y, et al. Vonoprazan-Based Triple-Therapy Could Improve Efficacy of the Tailored Therapy of *Helicobacter pylori* Infection. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28:389-395. 【横断研究】
- 10) Sue S, Suzuki Y, Sasaki T, et al. Prospective Study of Vonoprazan-Based First-Line Triple Therapy with Amoxicillin and Metronidazole for Clarithromycin-Resistant *Helicobacter pylori*. *J Clin Med* 2023;12. 【観察研究】
- 11) Chey WD, Megraud F, Laine L, et al. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. *Gastroenterology* 2022;163:608-19. 【ランダム化試験】
- 12) 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*. 2013;48(10):1128-35. 【ランダム化試験】
- 13) Nishizawa T, Munkjargal M, Ebinuma H, Sitafloracin for Third-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021;20;10(12):2722.【総説】
- 14) Hu Y, Xu X, Liu X, et al. Fourteen-day vonoprazan and low- or high-dose amoxicillin dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection: A prospective, open-labeled, randomized non-inferiority clinical study. *Front Immunol* 2023;13;13:1049908. 【ランダム化試験】

CQ 2-5

一次除菌治療で感受性検査をしない時に選択すべき除菌治療法は何か？

●ステートメント

本邦において一次除菌治療で感受性検査をしない時に選択する除菌治療法は、ポノプラザン (VPZ) + アモキシシリン (AMPC) + クラリスロマイシン、またはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) + AMPC + メトロニダゾール (MNZ) のいずれかの組み合わせを推奨する。

推奨の強さ ; 強い (合意率 : 強い推奨 90.5%)

エビデンスの確実性 ; A

●解説

本邦における一次除菌治療は、PPI もしくは VPZ と AMPC + CAM を 7 日間で行うことが保険診療で認められている。一方、欧米諸国のコンセンサスレポートでは、CAM やメトロニダゾール (MNZ) の耐性菌率が増加しているため、治療前に感受性試験を行い、適切な抗菌薬を選択することを推奨している¹。しかし、本邦では保険認可されている感受性試験は CAM に対してのみである。本邦は諸外国と比較して CAM 耐性化率が高く、MNZ 耐性化率が低い²ため、感受性検査を実施しない場合には、薬剤感受性の特徴を理解してレジメンを選択する必要がある。

今回、感受性試験を行わずに一次除菌の有効性を比較検討した RCT を抽出し、(1) PPI を用いた 3 剤療法の抗菌薬別の比較、(2) 3 剤療法時の PPI と VPZ の比較、(3) VPZ を用いた 2 剤療法と 3 剤療法の比較を、メタアナリシスで比較検討した。ただし、今回は、諸外国のガイドラインで推奨されるビスマス製剤を含む除菌治療法、逐次療法、ハイブリッド療法を含む 4 剤療法は、本邦で選択される機会が限られているため検討から除外とすることとした。

1) PPI を用いた 3 剤療法における抗菌薬の選択

現在、本邦で使用可能な PPI は 4 種類あるが、標準 3 剤療法 (PPI + AMPC + CAM; PAC) では、PPI の種類別で除菌率に差が無いことが報告されている³。その中で、PAC とレボフロキサシン (LVFX) を用いた 3 剤療法 (PPI + AMPC + LVFX; PAL) および MNZ を用いた 3 剤療法 (PPI + AMPC + MNZ; PAM) との有効性の比較では、PAC の除菌率は ITT 解析で 79.0% (95%CI: 76.2%-81.5%) に対して、PAL の除菌率は 80.0% (77.3%-

82.6%)と同等であった。また、有害事象発生率も両レジメン間で有意差は認めなかった。

耐性菌率は世界各地で異なるが、地域を限定せずに PAC と PAM の比較を行うと、除菌率・有害事象率ともに有意差はないが、本邦からの RCT のみを使用した解析では PAC の 69.9%(95%CI: 64.1%-75.2%, ITT 解析)に対して、PAM は 89.7%(4.8%-93.4%)と PAM の有用性が示された(図 1)。このことから、日本のように CAM 耐性菌率が高く、MNZ 耐性菌率が低い地域の一次除菌は、感受性試験の未施行時には PAM を選択することを推奨する⁴。ただし、VPZ を使用した 3 剤療法(VPZ+AMPC+MNZ ; VAM)の有用性は、感受性試験に基づく治療時の有効性は示唆されているものの⁵、感受性試験未施行時の有効性のエビデンスはない。

2) 3 剤療法における酸分泌抑制薬の選択

除菌の成否には治療中の酸分泌抑制制度が重要な要素の 1 つである⁶。VPZ は PPI よりも強力な酸分泌抑制を発揮するため⁷、VPZ を除菌に選択した際は高い除菌率を示すことが期待される。

VPZ を用いた一次除菌治療(VPZ+AMPC+CAM ; VAC)と PAC を比較した RCT のメタアナリシスでは、PAC の 79.1% (95%CI: 76.1%-81.8%, ITT 解析)と比較して、VAC の除菌率は 89.4%(87.2%-91.4%)と有意に高い除菌率を示した(図 2)。また、有害事象の発症率に有意差を認めなかった。本邦と諸外国で有効性が異なる可能性もあるが、本邦では感受性試験を行わずに AMPC+CAM を使用する場合には、VPZ を選択することを推奨する。

3) VPZ を用いたレジメンでの抗菌薬の選択

近年、CAM 耐性菌率が高いことから、VPZ と AMPC のみを使用した 2 剤療法の有効性が報告されている⁸。2 剤療法(VPZ+AMPC ; VA)と VAC を比較したメタアナリシスでは、VAC は ITT 解析で 83.9%(95%CI: 80.4%-86.9%)であったが、VA の 75.5% (95%CI: 71.9%-78.7%)と比較して有意差は認めなかった(図 3)。また、両レジメンの有害事象発生率も同等であった。

4) 今後の提言

本診療ガイドラインでは除菌治療前に感受性試験を行い、感受性をもつ抗菌薬を適切に選択して除菌治療に臨むことが推奨されるが、実臨床の現場では感受性試験を行うことができない場合がある。そのような場合には、EBM に基づいたメタアナリシスでは VAC または PAM のいずれかのレジメンが推奨されるが、CAM の耐性菌率が高いことを考慮した場合には、VAM 療法の有効性を明らかにすることが必要と考えられる。また、現在 3 次除菌治療以降の救済療法で有効性を発揮しているシタフロキサシンを使用した 1 次除菌レジメンの効果も期待される。

5) 推奨除菌レジメン

- (1) VPZ(20 mg) bid + AMPC(750 mg)bid + CAM(200 mg)bid for 1 week
- (2) PPI(通常量)bid + AMPC(750 mg)bid + MNZ(250 mg)bid for 1 week

図 1. 本邦における PAC 療法と PAM 療法の除菌率: ITT 解析 (ランダム化比較試験)

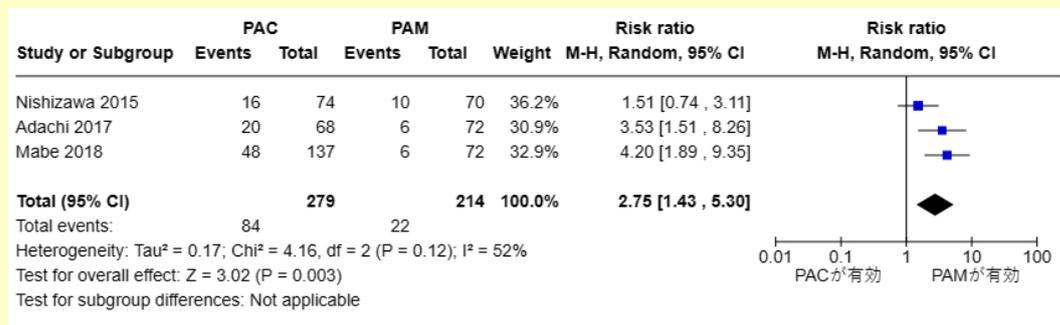


図 2. VAC 療法と PAC 療法の除菌: ITT 解析 (ランダム化比較試験)

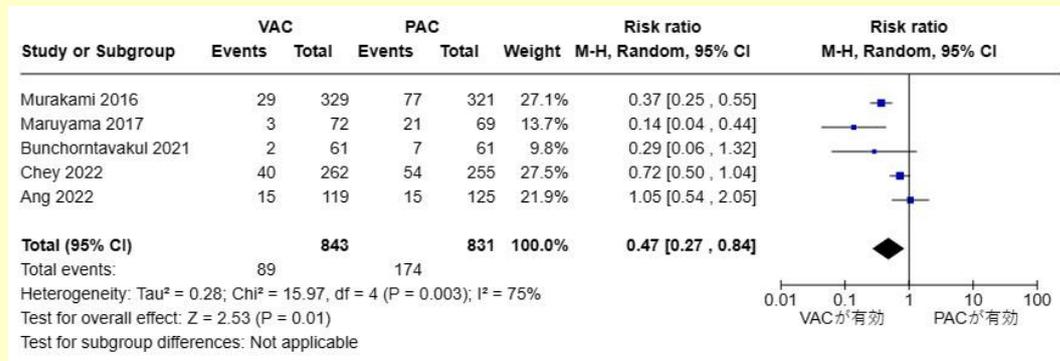
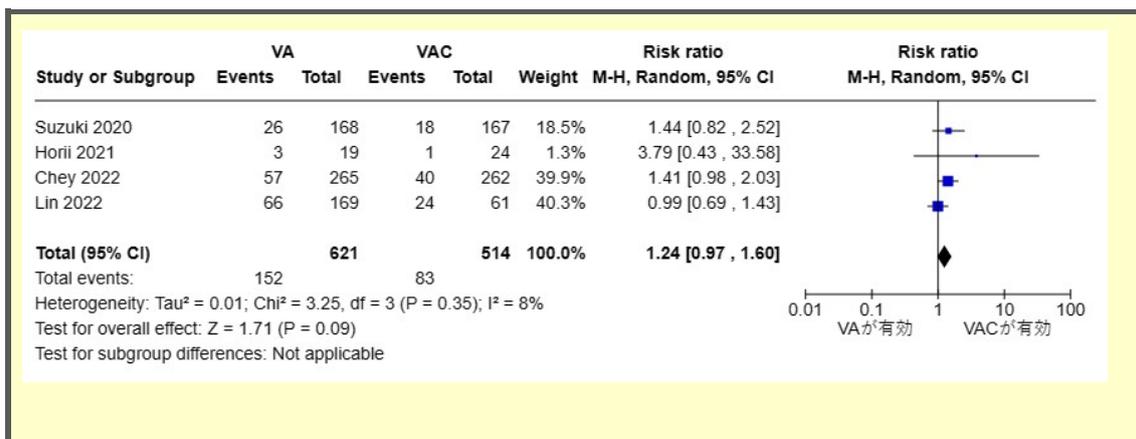


図 3. VA 療法と VAC 療法の除菌率: ITT 解析 (ランダム化比較試験)



● **文献** (文献数は別紙要項をご参照ください)

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut 2022.

【ガイドライン】

2. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*. A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. Gastroenterology 2018;155:1372-1382.e17.

【メタ解析】

3. 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. 先端医学者 2016. **【ガイドライン】**

4. Murata M, Sugimoto M, Mizuno H, et al. Clarithromycin Versus Metronidazole in First-Line *Helicobacter Pylori* Triple Eradication Therapy Based on Resistance to Antimicrobial Agents: Meta-Analysis. J Clin Med 2020;9. **【メタ解析】**

5. Sue S, Suzuki Y, Sasaki T, et al. Prospective Study of Vonoprazan-Based First-Line Triple Therapy with Amoxicillin and Metronidazole for Clarithromycin-Resistant *Helicobacter pylori*. J Clin Med 2023;12. **【観察研究】**

6. 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* 2007;12:317–23. **【観察研究】**
7. Kagami T, Yamade M, Suzuki T, et al. Comparative Study of Effects of Vonoprazan and Esomeprazole on Antiplatelet Function of Clopidogrel or Prasugrel in Relation to CYP2C19 Genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:906–913. **【RCT】**
8. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan. *Gut* 2020;69:1019–1026. **【RCT】**



一次除菌治療で AC を選択した時に選択すべき二次除菌治療法は何か？**●ステートメント**

アモキシシリン、メトロニダゾール、ボノプラザンもしくはプロトンポンプ阻害薬による7日間の3剤併用療法が推奨される。

推奨の強さ；強い（合意率：強い推奨 85.0%）

エビデンスの確実性；A

●解説

本邦の保険診療では、本ガイドライン発刊時点で二次除菌までの除菌治療の保険請求が認められている。2000年に胃十二指腸潰瘍に伴う *H. pylori* 感染症に対して一次除菌として「AC」つまり、アモキシシリン(AMPC)、クラリスロマイシン(CAM)、プロトンポンプ阻害薬(PPI)の3剤併用療法が保険適用となり、2007年にはアモキシシリン、メトロニダゾール、PPIによる二次除菌療法、「AM」が公知申請で認可された。こうした歴史的背景から、本邦では、一次除菌で「AC」、二次除菌で「AM」が一般的に利用されてきた。

耐性菌分布は国・地域での多様性が高く、除菌治療の論文を解釈する場合には常に耐性菌のプロフィールを考慮する必要がある。例えば、日本ではCAMの耐性率が30-40%と高いがメトロニダゾール(MNZ)の耐性率が5%以下と極端に低く、世界的にも稀なシチュエーションである(1, 2)。

こうした背景を基に、「一次除菌でACで治療し不成功だった場合に、MNZを含むレジメンが推奨されるか」「二次除菌治療では経験的治療もしくは薬剤感受性ガイドで個別化医療のどちらかが推奨されるか」「日本の二次除菌治療の除菌成績」についてそれぞれ検討した。

1) 一次除菌でACで治療し不成功だった場合に、MNZを含むレジメンが推奨されるか
AC治療後に、二次除菌治療として施行されたMNZを含むレジメンは、日本で使用される「AM」の他には、レボフロキサシン(LVFX)逐次療法、ビスマス製剤を含む4剤併用、LVFXを含む4剤併用が報告されている。一方、MNZを含まないレジメンは、AMPC-PPI 2剤療法、LVFXを含む3剤併用、MNZをAMPCに置換したビスマス製剤を含む4剤併用、AC、リファブチンを含む3剤併用、モキシフロキサシンを含む3剤

併用が報告されている。MNZ を含むレジメンおよび含まないレジメンの有効性の比較をメタアナライシスにて行い、プールされたイベント発生率、95%信頼区間 (CI)、プールされたオッズ比 (OR) を算出した結果、MNZ 含有レジメンが有意に優れていた (OR : 1.80, 95%CI : 1.28-2.54, $p < 0.001$)。MNZ 耐性率が 15%以上の高リスク地域と低リスク地域に分けて、サブ解析を行ったが、高リスク地域、低リスク地域の双方で MNZ 含有レジメンが優れている結果であった (OR : 1.56, 95%CI : 1.11-2.19, $p < 0.001$, OR : 3.44, 95%CI : 1.36-8.73, $p < 0.001$)。

2) 二次除菌治療は経験的治療もしくは薬剤感受性試験ガイドのいずれが推奨されるか
Ma et al.によるメタアナライシスでは、6編のランダム化比較試験が解析対象となり、2つの治療戦略間に有意差は認められなかった (RR, 1.05 [95%CI, 0.84-1.30]) (3)。この6編の中には日本の論文が2編含まれており、メタアナライシスの結果と同様に二次除菌においては薬剤感受性試験ガイドで治療を支持する結果は得られていない (4)(5)。

3) 日本の二次除菌治療の除菌成績

「AM」の認可後、除菌率の推移をモニターする首都圏エリアの大規模な後方視的多施設共同研究の結果から、2008年以降ITT解析で80%、PP解析で90%以上の水準を維持しており、「AM」は二次除菌として十分な除菌成績を示している(6,7)。更に、日本では2015年より使用可能となった新しい機序の酸分泌抑制薬であるカリウムイオン競合型アシッドブロッカー(ボノプラザン:VPZ)は全てのステージにおける除菌治療成績に大きなインパクトを与えている。第一報において、症例数は少ないものの、AMPC, MNZ, VPZの除菌率は98.0% (95% CI 89.4% to 99.9%)と大変良好な成績を示した(8)。二次除菌においては効果が限定的とする報告もあるが(9)、大規模な後方視的多施設共同研究では、二次除菌の「AM」においてもVPZ含有レジメンは従来のPPIレジメンよりも除菌率が高いとしている (OR, 0.71 [95%CI, 0.57-0.90]) (7)。しかし現状では、RCTによる直接的な比較試験はなく、VAMがPAMよりも優先されるという十分なエビデンスは得られていない。

以上の検討および知見より、一次除菌治療でACを選択した時に選択すべき二次除菌治療法はアモキシシリン、メトロニダゾール、ボノプラザンもしくはプロトンポンプ阻害薬による7日間の3剤併用療法が推奨される。

推奨レジメン

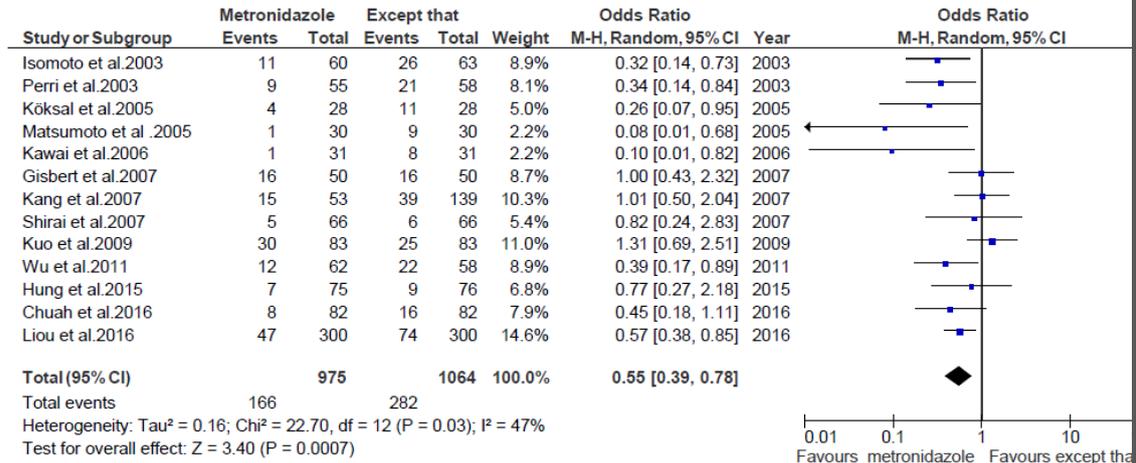
- 1) VPZ 20mg bid + AMPC 750mg bid + MNZ 250mg bid
- 2) LPZ 20mg bid + AMPC 750mg bid + MNZ 250mg bid

図1 一次除菌でACで不成功後の、メトロニダゾール含有レジメンおよび非含有レジメンの除菌率: ITT解析 (ランダム化比較試験)

A. 全体での比較

1 Metronidazole vs except that

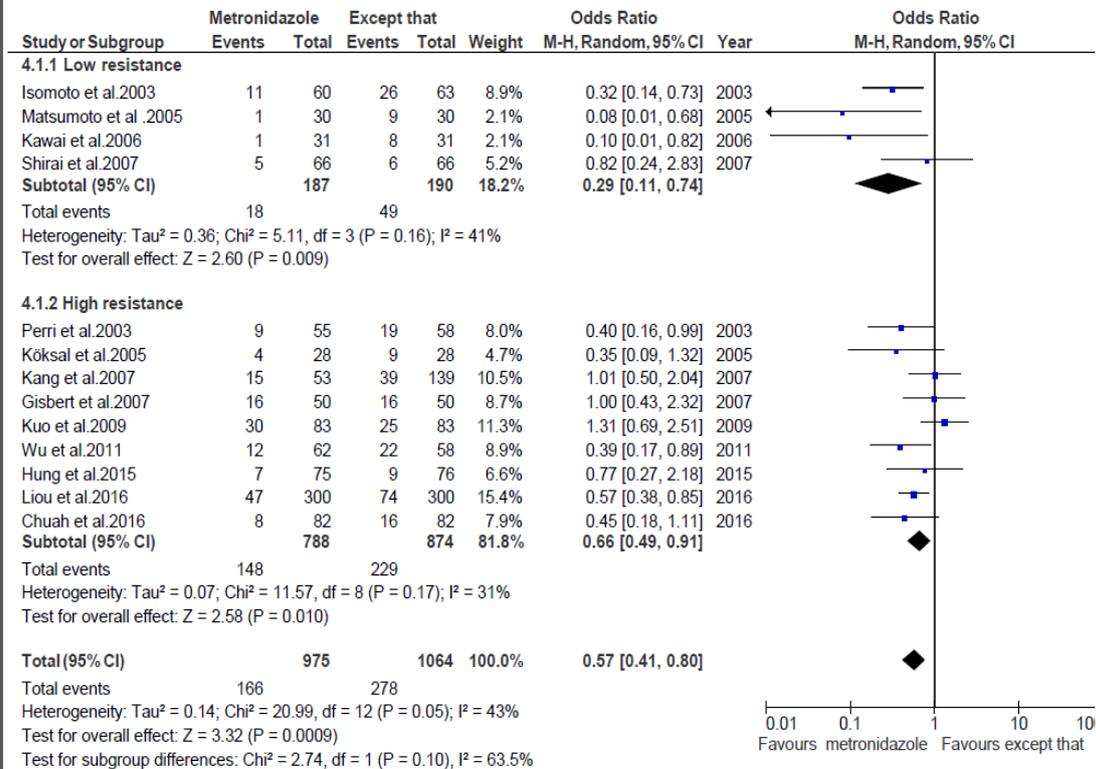
1.1 Eradication failure



B. メトロニダゾール耐性株の高リスク地域および低リスク地域によるサブ解析

2 Sub-analysis

2.1 Eradication failure



● **文献** (文献数は別紙要項をご参照ください)

1. Matsuhisa T, Kawai T, Masaoka T, et al. Efficacy of metronidazole as second-line drug for the treatment of Helicobacter pylori Infection in the Japanese population: a multicenter study in the Tokyo Metropolitan Area. Helicobacter. 2006;11(3):152-8 【コホート】.
2. Suzuki H, Mori H. World trends for H. pylori eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by H. pylori test-and-treat. J Gastroenterol. 2018;53(3):354-61【総説】.
3. Ma Q, Li H, Liao J, et al. Tailored therapy for Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;13:908202【メタ解析】.
4. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of H. pylori. Clin Pharmacol Ther. 2007;81(4):521-8【ランダム化試験】.
5. Miwa H, Nagahara A, Kurosawa A, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before second-line treatment for Helicobacter pylori infection? Aliment Pharmacol Ther. 2003;17(12):1545-51【ランダム化試験】.
6. Asaoka D, Nagahara A, Matsuhisa T, et al. Trends of second-line eradication therapy for Helicobacter pylori in Japan: a multicenter study in the Tokyo metropolitan area. Helicobacter. 2013;18(6):468-72【コホート】.
7. Mori H, Suzuki H, Omata F, et al. Current status of first- and second-line Helicobacter pylori eradication therapy in the metropolitan area: a multicenter study with a large number of patients. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819858511【コホート】.
8. Murakami K, Sato R, Okimoto T, 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. 2003;17(1):119-23【コホート】.
9. 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. 2017;56(11):1277-85【横断研究】.

CQ2-7

CAM 耐性と評価され、一次除菌治療で VPZ or PPI+AMPC+MNZ が不成功であった場合の救済除菌治療は何か？

●ステートメント

プロトンポンプ阻害薬(PPI)・アモキシシリン(AMPC) 14 日間、PPI・AMPC・リファブチン (RFB)、PPI・AMPC・キノロンが候補となる。

推奨の強さ；弱い（合意率：強い推奨 42.1%、弱い推奨 52.6%）

エビデンスの確実性；B

●解説

「クラリスロマイシン(CAM)耐性と評価され、一次除菌治療でボノプラザン(VPZ) or プロトンポンプ阻害薬(PPI)+アモキシシリン(AMPC)+メトロニダゾール(MNZ)を選択し、除菌不成功であった対象」においては CAM 耐性に加え、MNZ 耐性であることが想定される。「CAM 耐性と評価され、一次除菌治療で VPZ or PPI+AMPC+MNZ を選択し、除菌不成功であった対象に対する救済除菌治療」の有効性、安全性を評価した介入研究の結果はこれまでに報告されていないが、「CAM 耐性かつ MNZ 耐性の対象に対する除菌治療」について RCT 3 研究が報告されていた (Miehlke S 2003, Miehlke S 2006, Liang X 2013)。他はサブグループとして CAM 耐性かつ MNZ 耐性の対象への介入結果が含まれている研究が 34 研究(32RCT、2 横断研究、1 症例対照研究)あった。

Miehlke S ら(2003)¹は RCT で「PPI+AMPC 3 g 14 日間」にて 75.6%、「PPI+クエン酸ビスマス 428mg+MNZ 2 g+テトラサイクリン(TC) 2 g 14 日間」にて 81.4%の除菌率で有意差を認めなかったことを報告している (p=0.60)。Miehlke S ら (2006)²は別の RCT で、「PPI+AMPC 3 g の 2 剤 14 日間」にて 69.5%、「PPI+リファブチン (RFB) 300 mg+AMPC 2 g の 3 剤 7 日間」にて 74.0%の除菌率で有意差を認めなかったことを報告している (p=0.58)。Liang X ら(2013)³は「PPI+クエン酸ビスマス 440 mg+TC 2 g+MNZ 1.6 g 14 日間」にて 87.9%、「PPI+クエン酸ビスマス 440mg+TC 1.5 g+フラゾリドン 300mg 14 日間」にて 91.7%、「PPI+クエン酸ビスマス 440mg+AMPC 3 g+TC 2 g 14 日間」にて 83.8%、「PPI+クエン酸ビスマス 440mg+AMPC 3 g+フラゾリドン 300 mg 14 日間」にて 95.2%の除菌率を報告している。これら 4 治療の内、フラゾリドンを含む方法は含まない方法よりも除菌率が高かったことが報告された(p=0.01)。これらの RCT の結果からは「PPI+ビスマス 440mg+AMPC 3 g+フラゾリドン 300 mg 14 日間」と「PPI+ビスマス 440 mg+TC 1.5 g+フラゾリドン 300mg

14日間」が、他の「PPI+AMPC 3 g 14日間」、「PPI+ビスマス+MNZ+テトラサイクリン 14日間」、「PPI+ビスマス+AMPC+TC 14日間」「PPI+RFB+AMPCの3剤7日間」より高い除菌率が期待できる。「PPI+ビスマス 440 mg+AMPC 3 g+フラゾリドン 300 mg 14日間」の報告除菌率は95.2% (95%CI: 91.1-99.3%)、「PPI+ビスマス 440 mg+TC 1.5 g+フラゾリドン 300 mg 14日間」の報告除菌率は91.7% (95%CI: 87.1-96.3%)であり、95%信頼区間の下限が除菌レジメンとして望ましい90%を超えているのは、「PPI+ビスマス 440mg+AMPC 3 g+フラゾリドン 300 mg 14日間」だけであり、RCTの全体集団における主要評価項目結果のレビューからは「PPI+クエン酸ビスマス 440mg+AMPC 3 g+フラゾリドン 300 mg 14日間」が最も高い除菌率が期待される治療と評価される。安全性に関して、4治療の内、「PPI+クエン酸ビスマス+MNZ+TC 14日間」は他の3治療より副作用の発現頻度が多いことが報告された。しかしクエン酸ビスマス、フラゾリドンは国内未承認薬であり、日本人における安全性は確立していない。

サブグループにおける主要評価項目の結果において、サブグループにおける各群の数が20以上でかつ除菌率が9割を超えていた研究は、34研究中、Xie (2018)⁴:「PPI+クエン酸ビスマス 560 mg+MNZ 500 mg+TC 500 mg 10日間」での94.1% (95%CI: 80.3-99.3, n=34)、Chen (2019)⁵:「PPI+AMPC 2 g+レボフロキサシン 500 mg 14日間」での100% (95%CI: 87.2-100, n=27)の2研究であった。これらの結果からはAMPCとキノロン系薬剤を組み合わせた3剤治療が候補になりうることを示している。

以上の「CAM耐性かつMNZ耐性の対象に対する除菌治療」におけるエビデンスを、「CAM耐性と評価され、一次除菌治療でVPZ or PPI+AMPC+MNZを選択し、除菌不成功であった対象に対する救済除菌治療」にあてはめると、最も高いエビデンスが期待されるのは「PPI+クエン酸ビスマス 440mg+AMPC 3 g+フラゾリドン 300mg 14日間」であるが、国内未承認薬を含み、日本人に対する安全性の点で懸念がある。

PPI・AMPC 2剤14日間、PPI・AMPC・RFB 3剤7日間はRCTの全体集団における主要評価項目解析で一定の有効性が示され、かつ国内の臨床試験で有効性・安全性が報告されている。^{6,7}またPPI・AMPC・キノロンの3剤治療はサブグループにおける主要評価項目解析で一定の有効性が示され、かつ国内の臨床試験で有効性・安全性が報告されている。^{8,9}いずれも安全性は許容範囲内であると評価される。

●文献

1. Miehke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter*. 2003;8:310-9. [RCT]
2. Miehke S, Hansky K, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24:395-403. [RCT]

3. Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11:802-7.e1. [RCT]
4. Xie Y, Pan X, Li Y, Wang H, Du Y et al. New single capsule of bismuth, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus quadruple therapy consisting of bismuth, omeprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a Chinese prospective, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jun 1;73(6):1681-1687. [RCT]
5. Chen Q, Long X, Ji Y et al. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Jun;49(11):1385-1394. [RCT]
6. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. The dual therapy with 4 times daily dosing of rabeprazole and amoxicillin as the 3rd rescue regimen for eradication of *H. pylori*. *Hepato-gastroenterology*. 2010; 57: 1314-9. [Prospective study]
7. Hirata Y, Yamada A, Niikura R, Shichijo S, Hayakawa Y, Koike K. Efficacy and safety of a new rifabutin-based triple therapy with vonoprazan for refractory *Helicobacter pylori* infection: A prospective single-arm study. *Helicobacter*. 2020; 25: e12719 [Prospective study]
8. Sue S, Shibata W, Sasaki T, et al. Randomized trial of vonoprazan-based versus proton-pump inhibitor-based third-line triple therapy with sitafloxacin for *Helicobacter pylori*. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018. [RCT]
9. Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Sitafloxacin-based third-line rescue regimens for *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014; 29: 487-93. [RCT]

CQ 2-8

三次除菌治療の際に選択すべき治療方法は何か？

●ステートメント

ボノプラザン(VPZ)+アモキシシリン(AMPC)+シタフロキサシン(STFX) 3 剤 7 日間治療を提案する。

他の選択肢としてプロトンポンプ阻害薬 (PPI) +AMPC+STFX, PPI+メトロニダゾール+STFX が挙げられる。

推奨の強さ ; 弱い (合意率 : 強い推奨 36.8%、弱い推奨 63.2%)

エビデンスの確実性 ; A

●解説

CQ2-8 は、日本国内において保険承認されている一次除菌治療はプロトンポンプ阻害薬(PPI) or ボノプラザン(VPZ)+アモキシシリン(AMPC)+クラリスロマイシン(CAM) の 3 剤 7 日間治療、二次除菌治療は PPI or VPZ+AMPC+メトロニダゾール(MNZ) の 3 剤 7 日間治療であり、これらの一次除菌治療・二次除菌治療で不成功であった場合に選択すべき治療方法は何かということである。この設定に合致する研究のシステマティックレビューを実施したところ、表 1 に示す 17 論文が抽出された。研究デザインは 17 論文中 6 論文が RCT であり、他 11 論文は単群介入研究であった。報告されていた除菌レジメンに関して薬剤数は 2 剤もしくは 3 剤であり、それぞれ、酸分泌抑制薬+抗菌薬の 2 剤、もしくは酸分泌抑制薬+抗菌薬+抗菌薬の 3 剤の組み合わせであった。酸分泌抑制薬としては VPZ もしくは PPI (エソメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール) が用いられていた。2 剤の場合の酸分泌薬は PPI を用いた論文が抽出されたが、ボノプラザンを用いた論文は抽出されなかった。抗菌薬は AMPC、MNZ、キノロン系 (レボフロキサシン(LVFX)、シタフロキサシン(STFX))、リファブチン(RFB)が用いられていた。投与期間は 7 日間から 14 日間であった。報告されていた除菌レジメンを (1)PPI・AMPC 2 剤治療 (PA)、(2)PPI・AMPC・LVFX 3 剤治療 (PAL)、(3)PPI・AMPC・STFX 3 剤治療 (PAS)、(4)PPI・MNZ・STFX 3 剤治療 (PMS)、(5)VPZ・AMPC・STFX 3 剤治療 (VAS)、(6)PPI・AMPC・RFB 3 剤治療 (PAR)、(7)VPZ・AMPC・RFB 3 剤治療 (VAR) に分類した。いずれの除菌治療も安全性に関して重大な懸念がなかったが、PAR については副作用に伴う治療継続困難の理由で、試験の早期中止が報告されていた。

(1)～(5)について RCT 5 論文を用いてネットワークメタアナリシスを実施した。(1)～(5)と(6)・(7)を比較した研究は存在しなかった。ネットワークプロットを図1に示す。図2に示すようにランダムエフェクトモデルでの各治療の効果量(Relative Risk)[95%信頼区間]は PAS を基準として PA 0.46 [0.22-0.96]、PAL 0.36 [0.17-0.76]、PMS 0.87 [0.45-1.67]、VAS 2.73 [0.89-8.34]であり、VAS が最も効果量が多かった。非直線性に関して、対象集団の設定・アウトカム指標は一致していた一方、治療期間、PPI の種類・用法用量の違いの点で直線性が不確かであった。バイアスリスクに関して、すべての RCT が盲検化されていないが、結果には大きく影響しないと評価され、報告バイアスについての懸念もなかった。非一貫性に関して、均一性検定は $p=0.33$ で均一性が棄却されず、異質性は I² 値 10.6%であり、異質性が低いと評価された。VAS の 95%信頼区間の下限は 1 を下回っていたため、不正確さを認めた。以上のネットワークメタアナリシスの結果からは比較した内で VAS が最も高い除菌率の期待できる除菌レジメンと推定できるが、エビデンスの質は効果推定値に対し中等度の確信がある（真の効果は効果推定量に近いと考えられるが、大きく異なる可能性も否めない）と評価した。

表1に示すように、RCT 以外の研究についてはすべて単群介入研究であり、RCT や RCT のネットワークメタアナリシスと比べエビデンスの質が低いと評価された。ネットワークメタアナリシスの結果、最も高い除菌率が期待された VAS については2本の単群介入研究が実施され、90%前後の除菌率が報告された。VAR については90%以上の除菌率を示す単群介入研究の結果が報告され、今後 VAS との RCT での比較が望まれる。リファブチンについては1回 150mg 1日 2回 10日間での安全性が報告されているが、他の用法用量では副作用に注意を要する。^{15,16}

<VPZ+AMOX+STFX 3剤7日間治療の具体的な用法用量>

VPZ 1回 20 mg、AMOX 1回 750 mg、STFX 1回 100 mg 各1日2回 7日間⁵

●文献（文献数は別紙要項をご参照ください）

- [1] 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. *Journal of gastroenterology*. 2013; 48: 1128-35. [RCT]
- [2] Okimoto K, Arai M, Saito K, *et al.* Efficacy of Levofloxacin Based Triple and High-Dose PPI-Amoxicillin Dual Eradication Therapy for Helicobacter pylori after Failures of First- and Second-Line Therapies. *Int Sch Res Notices*. 2014; 2014: 631501. [RCT]
- [3] Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, *et al.* Sitafloxacin-based third-line rescue regimens for Helicobacter pylori infection in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014; 29: 487-93. [RCT]

- [4] 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*. 2016; 21: 286-94. [RCT]
- [5] Sue S, Shibata W, Sasaki T, *et al.* Randomized trial of vonoprazan-based versus proton-pump inhibitor-based third-line triple therapy with sitafloxacin for *Helicobacter pylori*. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018. [RCT]
- [6] Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, *et al.* Rifabutin-based 10-day and 14-day triple therapy as a third-line and fourth-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication: A pilot study. *United European gastroenterology journal*. 2016; 4: 380-7. [RCT]
- [7] Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, *et al.* The dual therapy with 4 times daily dosing of rabeprazole and amoxicillin as the 3rd rescue regimen for eradication of *H. pylori*. *Hepato-gastroenterology*. 2010; 57: 1314-9. [単群介入]
- [8] Nishizawa T, Suzuki H, Maekawa T, *et al.* Dual therapy for third-line *Helicobacter pylori* eradication and urea breath test prediction. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2012; 18: 2735-8. [単群介入]
- [9] 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012; 56: 1643-5. [単群介入]
- [10] 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. *International journal of antimicrobial agents*. 2012; 39: 352-5. [単群介入]
- [11] Saito Y, Konno K, Sato M, *et al.* Vonoprazan-Based Third-Line Therapy Has a Higher Eradication Rate against Sitafloxacin-Resistant *Helicobacter pylori*. *Cancers*. 2019; 11. [単群介入]
- [12] Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, Masaoka T, Kanai T. 10-Year Trends in *Helicobacter pylori* Eradication Rates by Sitafloxacin-Based Third-Line Rescue Therapy. *Digestion*. 2020; 101: 644-50. [単群介入]
- [13] Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Uotani T, Furuta T. High *Helicobacter pylori* cure rate with sitafloxacin-based triple therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015; 42: 477-83. [単群介入]
- [14] Sugimoto M, Hira D, Murata M, Kawai T, Terada T. Effect of Antibiotic Susceptibility and CYP3A4/5 and CYP2C19 Genotype on the Outcome of Vonoprazan-Containing *Helicobacter pylori* Eradication Therapy. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9. [単群介入]
- [15] Hirata Y, Yamada A, Niikura R, Shichijo S, Hayakawa Y, Koike K. Efficacy and safety of a new rifabutin-based triple therapy with vonoprazan for refractory *Helicobacter pylori* infection: A prospective single-arm study. *Helicobacter*. 2020; 25: e12719. [単群介入]

[16] Inokuchi K, Mori H, Matsuzaki J, *et al.* Efficacy and safety of low-dose rifabutin-based 7-day triple therapy as a third- or later-line *Helicobacter pylori* eradication regimen. *Helicobacter*. 2022; 27: e12900. [単群介入]

いんこうせい

2 剤 VA/PA 療法は、どのような際に選択をするべきか?

●ステートメント

一次除菌療法においては、2 剤 vonoprazan + amoxicillin (VA) 療法は、*H. pylori* がクラリスロマイシン耐性であると判明している場合や、クラリスロマイシン、メトロニダゾール、シタフロキサシンの投与で何らかの不利益が危惧される場合の選択肢とすることを提案する。

推奨の強さ ; 弱い (合意率 : 強い推奨 57.9%、弱い推奨 31.6%)

エビデンスの確実性 ; B

●解説

H. pylori の除菌療法に関して、2 剤プロトンポンプ阻害薬(PPI) + amoxicillin (AMPC) 療法 (PA) が行われていたが、近年 vonoprazan (VPZ) + AMPC の 2 剤による除菌(VA 療法)の有用性が報告され注目されている。

I. 一次除菌での 2 剤 PA/VA 療法

- 2 剤 VA 療法の除菌率: 本邦の一次除菌療法である 3 剤 VPZ + AMPC + clarithromycin (CAM) 療法(3 剤 VAC 療法)と 2 剤 VA 療法を比較した論文は RCT が 6 編¹⁻⁶、観察研究が 1 編⁷ がある。メタアナリシスでは 1615 症例が対象となり、2 剤 VA 療法と 3 剤 VAC 療法の除菌率に有意差は認めなかった(pooled RR 0.98 95%CI 0.95-1.01, p=0.100)。従って、2 剤 VA 療法は 3 剤 VAC 療法と同等の一次除菌のレジメンとなり得る。Du 等⁸ のメタアナリシスでも 2 剤 VA 療法は 1 次除菌療法として有効である。Sue 等⁹ の報告でも ITT で除菌率 90.0% を達成していた。また、2 剤 VA 療法の除菌率は 3 剤 PPI + AMPC + CAM 療法よりも高いことが Liu 等¹⁰ のネットワークメタアナリシスで示されている。なお、2 剤 VA 療法の除菌率は海外からの報告にはばらつきがあるが、本邦からの報告は良好である (Table 1)。
- 2 剤 PA/VA 療法での AMPC の投与量と投与回数について: AMPC の抗菌作用は時間依存性で、Postantibiotic effect (PAE) を *H. pylori* のようなグラム陰性桿菌には有さず、半減期が短いため、投与回数を増やして有効な濃度を維持する必要がある。PA の除菌率は AMPC の投与回数に有意に影響し、投与回数が 2 回の報告では除菌率は

60%以下であるが、除菌率 90%以上を達成している報告では 3 回以上であり¹¹、少なくとも 3 回投与が必要である。

2 剤VA療法でのAMPCの用量の差異を比較したRCTが3編存在した。Linら⁴は 750mg1日4回と500mg1日4回の比較、Huら^{12,13}は1000mg1日3回と1000mg1日2回の比較でありいずれも差を認めなかった。本メタアナリシスでは、1日投与量、AMPCの2000mgと3000mgに分けて検討をおこなった。398例が対象となり、両群で除菌率の差は認めなかった。(pooled RR 0.99 95%CI 0.86-1.15, p=0.903)。従って 2 剤 PA/VA療法の除菌率はAMPCの用量には依存しないと考えられる。

2 剤VA療法の本邦からの報告で除菌率90%を達成している2報では^{7,9}、AMPCの1回投与量は500mgで投与回数は3回～4回である。一方、750 mg1日2回の投与は2報^{2,14}で、いずれも除菌率が90%を下回っている。従って、本邦では500 mgの3回～4回投与が推奨される。

3. 2 剤 VA 療法での投与期間について： Yang ら¹⁵は長期間 14 日と短期間 10 日で検討をし、Hu ら¹²は長期間 10 日と短期間 7 日で検討を行った。メタアナリシスでは 516 例が対象となり、治療期間の差で除菌率に有意差は認めなかった (pooled RR 1.0-5 95%CI 0.74-1.48, p=0.637)。従って、1 次除菌での 2 剤 VA 療法は 1 週間を推奨する。
4. 2 剤 VA 療法での CAM 耐性別の使い分け： Suzuki ら²は CAM 耐性株における除菌率は、2 剤 VA 療法の方が 3 剤 VAC 療法より有意に高いことを示した (93.2% vs 76.2%, p<0.05)。Chey 等¹の報告では有意差はなかったが 2 剤 VA 療法で高い傾向を示した (69.6% vs 65.8%)。SR では 4 編が存在し、うち 3 編は VA が 2 剤 VA 療法 C より除菌率が高いと示した¹⁶⁻¹⁸。よって、一次除菌において CAM 耐性の場合に 2 剤 VA 療法が選択肢となり得る。

一方で、CAM感受性菌の場合ではSuzuki等²の報告によれば、3剤VAC療法の除菌率は2剤VA療法と比較して有意に高く (95.1% vs 85.5%)、3剤VAC療法が推奨される。

ただし、Liu等¹⁰によるネットワークメタアナリシス(2剤VA療法, 3剤VAC療法, 3剤PPI-AC療法)では2剤VA療法の除菌率は3剤VAC療法より有意に低かったとしている。Suzuki等²の報告を勘案すれば、3剤VAC療法と2剤VA療法の優劣はCAM感受性菌と耐性菌の割合に影響されると考えられる。従って、*H. pylori*がCAM感受性であり、さらにCAM投与に懸念が無い場合では、2剤VA療法よりは3剤VAC療法を選択することが推奨される。

5. 2 剤 VA 療法での有害事象:有害事象に関して RCT が 5 編、観察研究が 1 編存在した。メタアナリシスでは 1464 例が対象となり、2 剤 VA 療法は 3 剤 VAC 療法に対して有害事象が少ない傾向であった (pooled RR 0.75 95%CI 0.56-1.00, p=0.501)。しかし、funnel plot により出版バイアスがみられた (p=0.001)。有害事象の種類は、下

痢・便秘、嘔気、腹痛、腹部膨満感、皮疹などが含まれた。一般的に、CAM には CYP3A4 や pGP を介する薬物間相互作用¹⁹や QT 延長による不整脈リスクなどの懸念点が報告されている。従って、CAM 耐性の場合に加えて CAM 投与に懸念のある症例では 2 剤 VA 療法が推奨レジメンとなり得る。また、MNZ やフルオロキノロンにも薬物間相互作用²⁰や QT 延長²¹に対する懸念があり、こうした薬物に対して *H. pylori* が耐性の場合に加えて使用しにくい症例にも 2 剤 VA 療法は推奨される。

6. PA について：PA による 1 次除菌療法には多くの報告¹¹があるが、除菌率は 44% から 92% までとばらつきがある。すべてが 2 週間投与である。2 剤 VA 療法と直接比較した報告はないが、本邦では 2 剤 VA 療法が 1 週間で良好な除菌率が報告されており、PA の一次除菌療法での有用性は限定的である。

7. 一次除菌療法での推奨レジメン：以上より、本邦で推奨される 2 剤療法での推奨レジメンは

1. VPZ 20 mg bid + AMPC 500 mg tid for 1 week
2. VPZ 20 mg bid + AMPC 500 mg qid for 1 week

である。*H. pylori* が CAM 耐性である場合、また、CAM や MNZ、STFX の投与に懸念がある場合に選択される。

II. 二次除菌療法での 2 剤 PA/VA 療法

二次除菌療法における 2 剤 VA 療法の報告は認めない。PA と 3 剤 PAM (PPI + AMPC + metronidazole) 療法を比較した RCT は 2 編あり、Shirai 等²²の報告によれば ITT 解析で、PA が 90.9%、3 剤 PAM 療法が 92.4% であり、除菌率に差を認めなかった。しかし、Isomoto 等²³の報告では 59% vs 82% であり、PA の除菌率は不十分であるとしている。Shirai 等²²の PA では AMPC は 500mg の 4 回投与であるのに対し、Isomoto 等²³は 1000 mg の 2 回投与であり、AMPC の投与方法が異なっている。従って、二次除菌での 2 剤療法での推奨レジメンは

RPZ 10 mg qid + AMPC 500 mg qid for 2 weeks

である。二次除菌療法における 2 剤 VA 療法の有用性に関しては今後の検討課題である。

III. 三次以降（救済）除菌療法での 2 剤 PA/VA 療法

PA の 3 次除菌療法は複数あり、除菌率にばらつきがある。いずれも 2 週間投与で、AMPC は 3-4 回投与である (Table 3)。PPI の用量も 1 報をのぞきすべて高用量である。従って救済療法での PA は、PPI を複数回投与して強力に胃酸分泌を抑制した上で AMPC を 3 - 4 回投与することが必要と考えられる。

2 剤 VA 療法での救済療法²⁴では、除菌率は 92.5% で有害事象も少なく 2 剤 VA 療法は救済療法のレジメン候補となり得る。

三次除菌（救済療法）での2剤療法の推奨レジメンは

VPZ 20mg bid + AMPC 750 mg tid for 2 weeks

RPZ 10 mg qid + AMPC 500 mg qid for 2 weeks

である。

一次除菌での2剤VA療法が1週間であることから、三次除菌（救済療法）でも2剤VA療法が1週間と短縮できるかは今後の検討課題である。

Table 1. 2剤VA(VPZ/AMPC)による一次除菌率報告

Author	Dosing scheme of AMPC	Dosing Scheme of VPZ	Duration	n	Eradication rate (%) (ITT)
Furuta, 2019	500 mg tid	20 mg bid	7 days	56	92.9%
Suzuki, 2020	750 mg bid	20 mg bid	7 days	168	84.5%
Gotoda, 2020	750 mg bid	20 mg bid	7 days	60	85.0%
Sue, 2023	500 mg qid	20 mg bid	7 days	20	90.0%
Lin, 2022	750 mg qid	20 mg bid	7 days	84	58.3%
	500 mg qid	20 mg bid	7 days	61	60.7%
Hu, 2022	1000 mg bid	20 mg bid	7 days	24	66.7%
	1000 mg bid	20 mg bid	10 days	37	89.2%
	1000 mg tid	20 mg bid	7 days	21	81.0%
	1000 mg tid	20 mg bid	10 days	37	81.1%
Qian, 2022	750 mg qid	20 mg bid	10 days	125	93.4%
	1000 mg bid	20 mg bid	10 days	125	85.1%
Hu, 2022	1000 mg bid	20 mg bid	14 days	55	89.1%
	1000 mg tid	20 mg bid	14 days	55	87.3%
Zuberi, 2022	1000 mg bid	20 mg bid	14 days	92	93.5%
Chey, 2022	1000 mg tid	20 mg bid	14 days	324	78.5%
Ratana-Amornpin, 2023	500 mg qid	20 mg bid	14 days	21	66.7%
Sanglutong, 2020	500 mg qid	20 mg bid	14 days	19	68.4%
Khoo, 2021	1000 mg tid	20 mg bid	14 days	65	88.2%

Abbreviations: AMPC = amoxicillin, VPZ = vonoprazan AMPC = amoxicillin, bid = twice daily, tid = three times daily, qid = four times daily

Table 2. 2 剤 PA/VA(PPI or VPZ /AMPC)療法による救済療法の除菌率

Author	Dosing scheme of AMPC	Dosing Scheme of PPI	Duration	n	Eradication rate (%) (ITT)
Furuta, 2003	500 mg qid	RPZ 10 mg qid	14 days	17	100.0%
Furuta, 2010	500 mg qid	RPZ 10 mg qid	14 days	49	87.8%
Miehlke, 2003	750 mg qid	OPZ 40 mg qid	14 days	38	83.8%
Miehlke, 2006	1000 mg tid	OPZ 40 mg tid	14 days	72	70%
Miyoshi, 2001	500 mg tid	OPZ 20 mg bid	14 days	98	66.3%
Nishizawa, 2012	500 mg qid	RPZ 10 mg qid	14 days	46	63.0%
Gao, 2022	1000 mg tid/750 mg qid	VPZ 10 mg bid	14 days	43	95.3%
	1000 mg tid/750 mg qid	VPZ 20 mg bid	14 days	143	91.6%

Abbreviations: AMPC = amoxicillin, PPI = proton pump inhibitor, OPZ = omeprazole, RPZ = rabeprazole, VPZ = vonoprazan, bid = twice daily, tid = three times daily, qid = four times daily

●文献

1. Chey WD, Megraud F, Laine L, Lopez LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for Helicobacter pylori Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. *Gastroenterology* 2022;163:608-19. (RCT)
2. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line Helicobacter pylori treatment: a multicentre randomised trial in Japan. *Gut* 2020. (RCT)
3. Ratana-Amornpin S, Sanglutong L, Eiamsitrakoon T, Siramolpiwat S, Graham DY, Mahachai V. Pilot studies of vonoprazan-containing Helicobacter pylori

eradication therapy suggest Thailand may be more similar to the US than Japan.

Helicobacter 2023;28:e13019. (RCT)

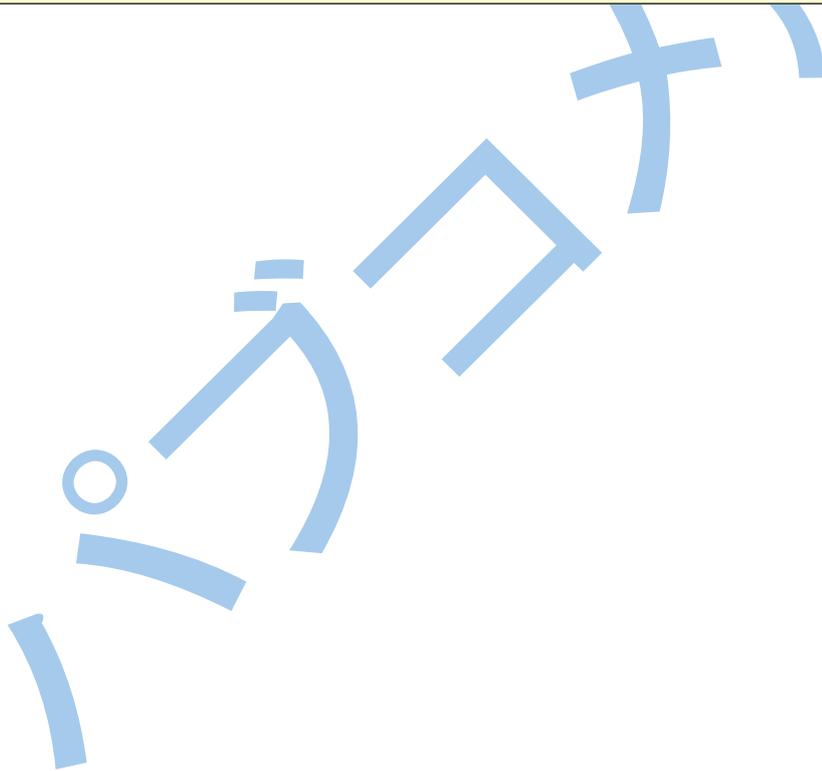
4. Lin Y, Xu H, Yun J, Yu X, Shi Y, Zhang D. The efficacy of vonoprazan combined with different dose amoxicillin on eradication of *Helicobacter pylori*: an open, multicenter, randomized clinical study. *Ann Transl Med* 2022;10:987. (RCT)
5. Sanglutong L, Aumpan N, Pornthisarn B, et al. INEFFECTIVENESS OF 14-DAY VONOPRAZAN-BASED DUAL THERAPY AND VONOPRAZAN-BASED TRIPLE THERAPY FOR *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION IN AREA OF HIGH CLARITHROMYCIN RESISTANCE: a PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY. *Gastroenterology* 2020;158:S-571. (RCT)
6. Khoo S, Chuah KH, Leow AR, Goh KL. Vonoprazan based triple and high dose dual therapies are effective in the primary eradication of *h.pylori* infection- an interim analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:257-8. (RCT)
7. Furuta T, Yamade M, Kagami T, et al. Dual Therapy with Vonoprazan and Amoxicillin Is as Effective as Triple Therapy with Vonoprazan, Amoxicillin and Clarithromycin for Eradication of *Helicobacter pylori*. *Digestion* 2019:1-9. (Cohort)
8. Du RC, Hu YX, Ouyang Y, et al. Vonoprazan and amoxicillin dual therapy as the first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2023:e13039. (Meta-analysis)
9. Sue S, Kondo M, Sato T, et al. Vonoprazan and high-dose amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* first-line eradication: A single-arm, interventional study. *JGH Open* 2023;7:55-60. (Cohort)
10. Liu L, Li F, Shi H, Nahata MC. The Efficacy and Safety of Vonoprazan and Amoxicillin Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 2023;12. (Meta-analysis)
11. Furuta T, Yamade M, Higuchi T, et al. Expectations for the Dual Therapy with Vonoprazan and Amoxicillin for the Eradication of *H. pylori*. *J Clin Med* 2023;12. (Review)
12. Hu Y, Xu X, Ouyang YB, et al. Optimization of vonoprazan-amoxicillin dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection in China: A prospective, randomized clinical pilot study. *Helicobacter* 2022;27:e12896. (RCT)

13. Hu Y, Xu X, Liu XS, et al. Fourteen-day vonoprazan and low- or high-dose amoxicillin dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection: A prospective, open-labeled, randomized non-inferiority clinical study. *Front Immunol* 2022;13:1049908. (RCT)
14. Gotoda T, Kusano C, Suzuki S, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. Clinical impact of vonoprazan-based dual therapy with amoxicillin for *H. pylori* infection in a treatment-naive cohort of junior high school students in Japan. *J Gastroenterol* 2020;55:969-76. (RCT)
15. Yang F, Yu B, Qin L, Dai X. A randomized clinical study on the efficacy of vonoprazan combined with amoxicillin duo regimen for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Medicine* 2023;102:e35610. (RCT)
16. Wang Z, Wang F. Efficacy and safety comparison of *Helicobacter pylori* eradication between vonoprazan dual therapy versus triple therapy: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2022;15:17562848221125308. (meta-analysis)
17. Zhou BG, Mei YZ, Jiang X, Zheng AJ, Ding YB. Vonoprazan-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association* 2023;29:347-57. (meta-analysis)
18. Zhang WL, Lin BS, Li YY, Ding YM, Han ZX, Ji R. Efficacy and Safety of Vonoprazan and Amoxicillin Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion* 2023;104:249-61. (Meta-analysis)
19. Ushiyama H, Echizen H, Nachi S, Ohnishi A. Dose-dependent inhibition of CYP3A activity by clarithromycin during *Helicobacter pylori* eradication therapy assessed by changes in plasma lansoprazole levels and partial cortisol clearance to 6beta- hydroxycortisol. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2002;72:33-43. (Cohort)
20. Howard-Thompson A, Hurdle AC, Arnold LB, Finch CK, Sands C, Self TH. Intracerebral hemorrhage secondary to a warfarin-metronidazole interaction. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6:33-6. (Case report)
21. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 2019;42:529-38. (Meta-analysis)
22. Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and

metronidazole as a rescue regimen for *Helicobacter pylori* infection after the standard triple therapy. *European journal of clinical pharmacology* 2007;63:743-9. (RCT)

23. Isomoto H, Inoue K, Furusu H, et al. High-dose rabeprazole-amoxicillin versus rabeprazole-amoxicillin-metronidazole as second-line treatment after failure of the Japanese standard regimen for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:101-7. (RCT)

24. Gao W, Teng G, Wang C, Xu Y, Li Y, Cheng H. Eradication rate and safety of a "simplified rescue therapy": 14-day vonoprazan and amoxicillin dual regimen as rescue therapy on treatment of *Helicobacter pylori* infection previously failed in eradication: A real-world, retrospective clinical study in China. *Helicobacter* 2022;27:e12918. (Cohort)



CQ 2-10

ペニシリンアレルギー症例に対して選択すべき除菌治療法は何か？

●ステートメント

本邦におけるペニシリンアレルギー症例に対する除菌治療法は、できるだけ事前に薬剤感受性検査を行った上で、ボノプラザン (VPZ) + クラリスロマイシン + メトロニダゾール (MNZ)、VPZ + MNZ + シタフロキサシン (STFX)、またはプロトンポンプ阻害薬 + MNZ + STFX のいずれかの組み合わせが考慮されるが、エビデンス不足のため現時点での推奨提示は困難である。

●解説

アレルギー症例に対する除菌率からみた最適な除菌治療レジメンについて、定性的システマティックレビューを行ったところ、ペニシリンアレルギーに対する報告がほとんどであった。海外では、Long らはエソメプラゾール (EPZ) 20 mg 1 日 2 回、クラリスロマイシン (CAM) 500 mg 1 日 2 回、高用量メトロニダゾール (MNZ) 400 mg 1 日 4 回にビスマス 220 mg 1 日 2 回を追加する 14 日間のレジメンと、追加しないレジメンでランダム化比較試験 (RCT) を行った結果、ビスマスの追加によって intention-to-treat (ITT) 解析での除菌率は 63.6% (95%信頼区間 [CI] 47.2–80.0%) から 84.8% (95%CI 72.6–97.1%) に有意に上昇したとしている¹⁾。Nyssen らによる欧州における 1,084 名のペニシリンアレルギー症例のレジストリデータの ITT 解析の結果、プロトンポンプ阻害薬 (PPI)、ビスマス、テトラサイクリン (TC)、MNZ による除菌率は 91% (95%CI 87–95%) で、PPI、CAM、MNZ による除菌率 69% (95%CI 63–75%) よりも有意に高く、PPI、CAM、MNZ で除菌失敗後の PPI、ビスマス、TET、MNZ による除菌率は 78% (95%CI 67–89%) で、PPI、CAM、レボフロキサシン (LVFX) による除菌率 71% (95%CI 44–90%) と同等であった²⁾。2022 年の Maastricht VI/Florence コンセンサスレポートでは、ペニシリンアレルギー症例に対する除菌治療法としては、CAM/MNZ に対する耐性菌が多い地域では PPI、ビスマス、TC、MNZ の組み合わせを、ビスマスが使用できず CAM/MNZ に対する耐性菌が少ない地域では PPI、CAM、MNZ の組み合わせを推奨している³⁾。

除菌率はその国の抗生物質の使用状況による薬剤耐性率が大きく影響するため、本来は MNZ 耐性率が比較的低い本邦のデータを参考にすることが望ましいが、本ガイドライン作成時点では本邦からのペニシリンアレルギー症例に対する除菌についての RCT

や大規模前向き試験は存在せず、少数例の観察研究のみであった。一次除菌については、Sueらはペニシリンアレルギー症例 20 例に対して前向きにカリウムイオン競合型アシッドブロッカーであるボノプラザン (VPZ) 20 mg 1 日 2 回、CAM 200/400 mg 1 日 2 回、MNZ 250 mg 1 日 2 回を 7 日間投与した結果、除菌率は ITT 解析、per-protocol (PP) 解析ともに 100.0% (95%CI 86.1–100.0%) であったのに対し、対照群としてペニシリンアレルギー症例 30 例に対して従来の PPI、CAM、MNZ を 7 日間投与した後方視的研究のデータでは除菌率は ITT 解析で 83.3% (95%CI 65.3–94.4%)、PP 解析で 82.7% (95%CI 64.2–94.2%) と有意に低かったとしており⁴⁾、Onoら、Adachiらによる後方視的観察研究においても同様の結果であった^{5,6)}。すなわち、ペニシリンアレルギー症例に対する CAM、MNZ を用いた一次除菌レジメンにおいても、併用する酸分泌抑制剤としては従来の PPI に対する VPZ の優越性が示唆される。

次に MNZ、シタフロキサシン (STFX) を用いたレジメンについては、Sueらは 17 例のペニシリンアレルギー症例を対象とした観察研究において、二次除菌として VPZ 20 mg 1 日 2 回、MNZ 250 mg 1 日 2 回、STFX 100 mg 1 日 2 回を 7 日間投与した結果、ITT 解析、PP 解析ともに除菌率は 88.2% (95%CI 63.6–98.5%) であったとしており⁷⁾、Onoらは MNZ 250 mg 1 日 2 回、STFX 100 mg 1 日 2 回を 7 日間投与した場合、一次除菌、二次除菌ともに従来の PPI を併用しても ITT 解析、PP 解析で除菌率は 100.0%であったとしている⁵⁾。Moriらは 57 例のペニシリンアレルギー症例を対象とした観察研究において、薬剤感受性検査を実施した上で一次または二次除菌として EPZ 20 mg 1 日 2 回、MNZ 250 mg 1 日 2 回、STFX 100 mg 1 日 2 回を 10 日間投与した結果、MNZ、STFX ともに耐性の症例では除菌率が 40.0%であったのに対し、それ以外の症例では除菌率は 90.0%以上と有意に高く、全症例における除菌率は 89.5%であったとしている⁸⁾。このことから、薬剤選択が限られるアレルギー症例では事前に薬剤感受性検査を行うことによって、より効率的な薬剤選択を行うことができる可能性がある。内服期間については、Furutaらは 28 例のペニシリンアレルギー症例を対象として PPI、MNZ 250 mg 1 日 2 回、STFX 100 mg 1 日 2 回による一次除菌を行った研究において、7 日間、14 日間の内服期間ともに MNZ に対する耐性の有無にかかわらず、除菌率は 100.0%であったとしていることから⁹⁾、7 日間で十分と考えられる。

以上より、本邦におけるペニシリンアレルギー症例に対する除菌治療法は、できるだけ事前に薬剤感受性検査を行った上で、以下のいずれかの組み合わせで行うことを推奨する。

- ・ VPZ 20 mg 1 日 2 回 + CAM 200/400 mg 1 日 2 回 + MNZ 250 mg 1 日 2 回 × 7 日間
- ・ VPZ 20 mg 1 日 2 回 + MNZ 250 mg 1 日 2 回 + STFX 100 mg 1 日 2 回 × 7 日間
- ・ PPI 常用量 1 日 2 回 + MNZ 250 mg 1 日 2 回 + STFX 100 mg 1 日 2 回 × 7 日間

●文献

1) Long X, Chen Q, Yu L, et al. Bismuth improves efficacy of proton-pump inhibitor clarithromycin, metronidazole triple *Helicobacter pylori* therapy despite a high prevalence of antimicrobial resistance. *Helicobacter* 2018 ; **23** : e12485.

【ランダム化試験】

2) Nyssen OP, Pérez-Aisa Á, Tepes B, et al. *Helicobacter pylori* first-line and rescue treatments in patients allergic to penicillin: Experience from the European Registry on *H pylori* management (Hp-EuReg). *Helicobacter* 2020 ; **25** : e12686.【コホート】

3) Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022 ; **71** : 1724-1762.【ガイドライン】

4) 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.【コホート】

5) 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* 2017 ; **22** : e12374.【コホート】

6) Adachi K, Kato S, Koshino A, et al. A Vonoprazan, Clarithromycin, and Metronidazole Regimen as *Helicobacter pylori* Eradication Therapy for Patients with Penicillin Allergy in Light of Clarithromycin Resistance. *Intern Med* 2023 ; **62** : 2301-2306.【コホート】

7) Sue S, Sasaki T, Kaneko H, et al. *Helicobacter pylori* rescue treatment with vonoprazan, metronidazole, and sitafloxacin in the presence of penicillin allergy. *JGH Open* 2021 ; **5** : 307-311.【コホート】

8) Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Antibiotic resistance and *gyrA* mutation affect the efficacy of 10-day sitafloxacin-metronidazole-esomeprazole therapy for *Helicobacter pylori* in penicillin allergic patients. *United European Gastroenterol J* 2017 ; **5** : 796-804.【コホート】

9) 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* 2014 ; **53** : 571-575.【ケースシリーズ】

CQ 2-11

腎機能低下例に対する選択すべき除菌治療法は何か？

●ステートメント

腎機能低下例では、抗菌薬の用量を腎機能に応じて適宜減じたボノプラザン(VPZ)+クラリスロマイシン(CAM)+メトロニダゾール(MNZ)について VPZ+CAM+アモキシシリン(AMPC)を推奨するが、適応については慎重に判断する。

推奨の強さ；強い（合意率：強い推奨 84.2%）

エビデンスの確実性；C

●解説

血清クレアチニンが2~4 mg/dl 程度の腎機能低下症例での除菌療法に関して、ランソプラゾール(LPZ)+クラリスロマイシン(CAM)+メトロニダゾール(MNZ)と LPZ+CAM+アモキシシリン(AMPC)の比較試験が報告されている¹⁾。AMPCを含む後者にて血清クレアチニンが上昇しその後も改善しなかったことが報告されている。急性腎不全の発症は LPZ+CAM+MNZ の2% (1/44) に対し、LPZ+CAM+AMPC では18% (8/44) と有意に高かった上、7% (3/44) で一時的な透析治療を必要とした。除菌成績も LPZ+CAM+MNZ (84%) が LPZ+CAM+AMPC (66%) より有意に優れていた¹⁾。CAM+MNZ の組み合わせがより有効で安全であることが示唆された。一般的にはPPI およびボノプラザン(VPZ)は腎機能に応じた用量調節は不要とされている。PPI より VPZ で除菌成功率が高いことも含めると²⁾、腎機能低下症例における除菌治療には VPZ+CAM+MNZ が提案される。しかしながら、腎機能低下症例における VPZ のエビデンスは不足している。

腎機能低下症例および健常例において PPI+AMPC+CAM による除菌治療を行った報告が4編あった³⁻⁶⁾。いずれの研究でも、除菌成功率は健常者と同等であった。1編の論文では両群間に副作用の有意差を認めなかったとし⁵⁾、1編の論文では除菌治療前後で腎機能の変化を認めなかったと報告した⁶⁾。用量調節として、2編はクレアチニン・クリアランス (CCr) 30ml/min 以下で CAM と AMPC を半量にして除菌療法がなされ^{3,4)}、1編は末期腎不全の場合に抗生剤を半量としていた⁵⁾。1編では抗生剤の減量を行わなかったが、除菌治療の前後で CCr の変化を認めなかったと報告した⁶⁾。腎機能に応じて適宜用量を減じた VPZ+AMPC+CAM も除菌治療の候補と考えられる。

腎機能に応じた抗菌薬の用量調節としては、CAMはCCr 10-50ml/minで200 mgを1日2回、CCr <10ml/minで200 mgを1日1回、MNZではCCr 10-50ml/minで250 mgを1日2回、CCr <10ml/minで250 mgを1日1回が推奨されている⁷⁾。AMPCを使用する場合は、CCr 10-50ml/minで250-500 mgを1日2回、CCr <10ml/minで250-500 mgを1日1回が推奨されているが、必要に応じて腎臓内科専門医にコンサルとすることが望ましい。用量調節の不可能なパック製剤は使用不可である。

なお、除菌療法を契機に腎機能に不可逆的な悪影響を引き起こす可能性があるため、除菌の適応に関してリスクと利益のバランスを十分考慮する必要がある。

文献検索

本クリニカル・クエスチョンに対する文献検索の結果、PubMed 137 編、Cochrane library 95 編、医学中央雑誌 109 編の計 341 編が検出され、スクリーニングの対象となった。2 回のスクリーニングを経て抽出された 5 編の論文を対象に定性的システマティック・レビューを実施した⁸⁾。

●文献

- 1) Sheu BS, Huang JJ, Yang HB et al. The selection of triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in chronic renal insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 15;17(10):1283-90. 【ランダム化試験】
- 2) 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.* 2016;65(9):1439-46. 【ランダム化試験】
- 3) Alimadadi M, Seyyedmajidi M, Amirkhanlou S, et al. Impact of creatinine clearance on *Helicobacter pylori* eradication rate in patients with peptic ulcer disease. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9(6):427-32. 【症例対照研究】
- 4) Seyyedmajidi M, Falaknazi K, Mirsattari D, et al. Correlation between creatinine clearance and *Helicobacter pylori* infection eradication with sequential and triple therapeutic regimens: A randomised clinical trial. *Arab J Gastroenterol.* 2011;12(3):150-3. 【ランダム化試験】
- 5) Liang CM, Chiu CH, Wang HM, et al. First-Line *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Chronic Kidney Diseases in Taiwan. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3762194. 【症例対照研究】
- 6) Mak SK, Loo CK, Wong AM et al. Efficacy of a 1-week course of proton-pump inhibitor-based triple therapy for eradicating *Helicobacter*

pylori in patients with and without chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2002 Sep;40(3):576-81. 【症例対照研究】

7) 日本腎臓病薬物療法学会. 腎機能低下時の主な薬剤投与量一覧.
<http://jsnp.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20140408235329-AE791D6696DA986E554DBFF97DD91687B61C00ACA99BDE895CF2B7B52237FF28.pdf> 【ガイドライン】

8) Nishizawa T, Sano M, Toyoshima O, et al. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in Patients with Decreased Renal Function: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2024, 13(3), 850. 【総説】



CQ 2-12

透析症例に対する選択すべき除菌治療法は何か？

●ステートメント

透析症例はアモキシシリンの1回投与量を250mgに減量してPPI-アモキシシリン-クラリスロマイシン(PAC)療法にて除菌治療を行うことを提案する。

推奨の強さ；弱い（合意率：強い推奨 58.0%、弱い推奨 42.0%）

エビデンスの確実性；C

●解説

透析症例は嘔気や心窩部痛、排便障害などの消化器症状を自覚することが多く、*H. pylori*感染に関連する消化性潰瘍や胃癌の罹患率が高いことが知られているが、透析症例の*H. pylori*菌の感染率は正常腎機能健常者よりも低いことが報告されている¹。ただし、透析導入前の慢性腎臓病(CKD)症例と透析導入直後の症例との*H. pylori*感染率に差はなく、継続する透析の介入自体が*H. pylori*の自然除菌に影響している可能性が考えられている¹。そのため、CKD症例に対して、どのタイミングで除菌治療を行うべきか(透析導入前か、透析導入後か)、副作用の出現率の多さや重症化する可能性を考慮して除菌治療を行うべきではないのかについて長年議論されてきた。

本邦の保険診療では、一次除菌治療は酸分泌抑制薬とアモキシシリン(AMPC)＋クラリスロマイシン(CAM)を使用(PAC療法)し、二次除菌は酸分泌抑制薬＋AMPC＋メトロニダゾールで行うことが認可されており、投与する薬剤の用法用量が定められている。重篤な肝疾患や腎障害を有する患者の*H. pylori*除菌治療は、治療の適応や投与用量に配慮するなど、症例に応じた慎重な対応が必要と考えられる。

除菌治療時に使用される薬剤の中で、AMPCは腎排泄の薬剤であり、透析症例におけるAMPCの最高血中濃度は健常人の約3倍となり、半減期も8～17時間に延長することが報告されている²。そのため、透析症例に薬物動態を考慮して投与計画をたてる際には、AMPCを1/3～1/2量に減量した除菌療法が適切である。しかし、AMPCの減量で、期待される除菌治療率が担保されるかどうか、副作用出現率を抑制できるかについてEBMは確立していなかった。一方、PPIは主に肝で代謝されるため、薬物動態は正常腎機能者と同様であり、透析症例に減量する必要はない。また、本邦では強力な酸分泌抑制薬であるボノプラザン(VPZ)が上市され、除菌治療をめぐる環境も大きく

変化をしている。現状では透析症例における VPZ の有効性にもエビデンスがないため、今後の検討が必要である。

本学会で発刊された 2016 年度版の診療ガイドラインでは、透析症例に対する除菌療法は、抗菌薬の用量を減量すること、および透析日の薬剤投与は透析後に行うことを推奨した。ただし、現行の保険診療では他の用法用量での治療は認められておらず、自費診療での対応が必要となることには注意が必要であった。薬剤投与のタイミングは薬剤が透析にて排除されるため、午前中に透析をする場合には透析後に薬剤を内服することが推奨される。

今回の診療ガイドラインの改訂版では、本邦における最も高い除菌率が期待できるレジメンを選択することを目的に比較試験を抽出してメタアナリシスが行われたが、(1)透析症例と正常腎機能者との比較(観察研究)、(2)透析症例と非透析の CKD 症例との比較(観察研究)、(3)透析症例同士のランダム化比較試験の 3 種類の検討が行われた。透析症例と正常腎機能者に対して同じ除菌レジメンで比較をした場合は、除菌率は 83%と同程度であったが(図 1)、副作用出現率は透析症例で有意に高率であった(図 2)。副作用発現予防目的のために行われた抗菌薬(主にアモキシシリン)を 1/3~1/2 量に減量したレジメンとの比較では、除菌率や副作用発現率は同程度であり(図 3)、抗菌薬の減量したレジメンでの有用性が示唆された。多くの観察研究は PAC の検討であり、透析症例では抗菌薬を減量した PAC が適切と考えられるが、最適な投与量を示すほどの EBM の提示は困難であり、今後の検討が待たれる。

透析症例同士のランダム化比較試験の大半で PAC が選択されているが、その対象となるレジメンは多岐にわたる。同じレジメンで薬物投与量別に比較した報告は 3 本あるが³⁻⁵、PAC と減量レジメンの除菌率と副作用の出現率は同等であった。そのため、健常人との比較や透析症例同士の比較を参考にすると、投与量を減量した除菌治療が推奨される。

また、除菌治療の成否における最大の因子は抗菌薬への耐性菌の感染である。特に CAM 耐性菌の増加に伴う除菌率の低下が問題となっているが、透析症例を含む CKD 症例の耐性菌の感染率は、非尿毒症症例の 15.2%と比較して 36.4%と有意に高いことが報告されている⁶。そのため薬剤の選択には特に注意が必要と考えられるが、透析症例における感受性試験による個別化療法の有効性の検討はなく、EBM は乏しいと言わざるを得ない。

透析症例の除菌治療は特殊な除菌治療であり、必要に応じて本学会認定医へのコンサルトを行うことを考慮する必要がある。

推奨レジメン:

PPI(通常量)bid + AMPC(250mg)bid + CAM(200mg)bid for 1 week

*午前透析時: 透析日は透析終了後と夕食後に薬物投与を行う

*午後透析・夜間透析時: 透析日は朝食後と透析終了後に薬物投与を行う

図 1. 透析症例と健常人との除菌治療における除菌率の比較: 観察研究

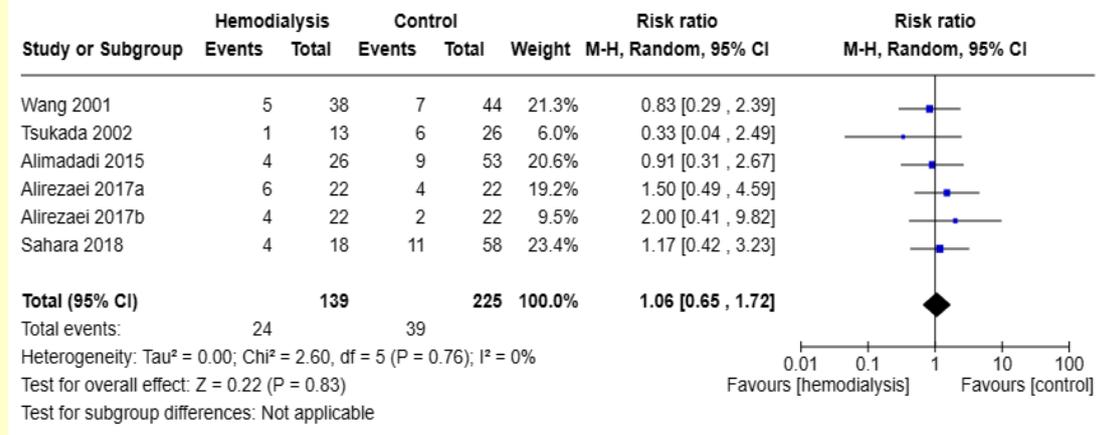


図 2. 透析症例と健常人との除菌治療における有害事象発生率の比較: 観察研究

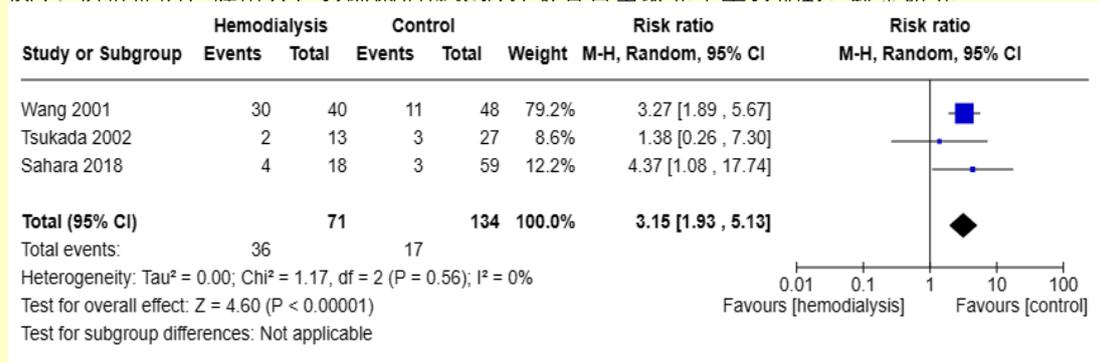
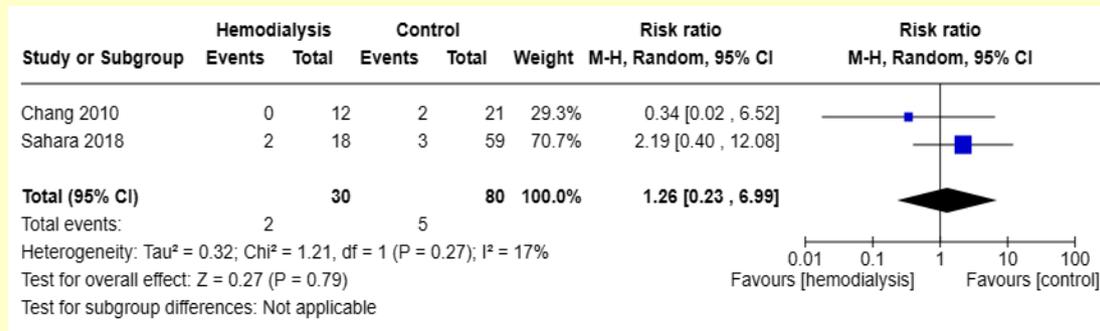


図 3. 透析症例と健常人との除菌治療における有害事象発生率の比較 (透析症例は投与量を減量): 観察研究



● **文献** (文献数は別紙要項をご参照ください)

1. Sugimoto M, Sakai K, Kita M, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009;75:96-103. **【観察研究】**
2. Lawson DH, Henderson AK, McGeachy RR. Amoxycillin: pharmacokinetic studies in normal subjects, patients with pernicious anaemia and those with renal failure. *Postgrad Med J* 1974;50:500-3.
3. Sahara S, Sugimoto M, Ichikawa H, et al. Efficacy of Reduced Dosage of Amoxicillin in an Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection in Patients on Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *Digestion* 2018;97:163-169. **【RCT】**
4. Itatsu T, Miwa H, Nagahara A, et al. Eradication of Helicobacter pylori in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007;29:97-102. **【RCT】**
5. Ehsani Ardakani MJ, Aghajanian M, Nasiri AA, et al. Comparison of half-dose and full-dose triple therapy regimens for Helicobacter pylori eradication in patients with end-stage renal disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014;7:151-5. **【RCT】**
6. Aydemir S, Boyacioglu S, Gur G, et al. Helicobacter pylori infection in hemodialysis patients: susceptibility to amoxicillin and clarithromycin. *World J Gastroenterol* 2005;11:842-5. **【観察研究】**

CQ 2-13

肝障害の症例に対する選択すべき除菌治療法は何か？

●ステートメント

肝障害の症例に対してアモキシシリン+クラリスロマイシンおよびアモキシシリン+メトロニダゾルを用いた除菌治療を提案する。

但し、肝代謝能の低下と除菌適応疾患を十分に考慮した上で、治療適応を決定し、有害事象に注意する必要がある。

推奨の強さ；弱い（合意率：強い推奨 35.0%、弱い推奨 65.0%）

エビデンスの確実性；B

●解説

除菌療法で用いる薬物の代謝には、肝臓が関わっているものが多い。肝障害時には肝臓の代謝能自体が低下している可能性が高いため除菌治療においては薬物代謝に影響する可能性がある。

1. 健常者および肝障害の症例に対する除菌治療の有効性および安全性の比較

肝障害がある対象において、除菌治療法の有効性や安全性を直接比較した報告はないが、肝障害があるものと健常者の除菌治療の有効性・安全性についての観察研究が3編報告されている。2016年の台湾からの報告では、少なくとも6ヵ月間の肝機能異常を認めた肝硬変を含むB型肝炎、C型肝炎患者136人と健常者456人の *H. pylori* 除菌（プロトンポンプ阻害薬(PPI)+クラリスロマイシン(CAM) 500 mg+アモキシシリン(AMPC) 1 gを1日2回7日間投与) の比較を行い、除菌率は肝障害群 86.0%、健常群 84.2%で副作用も含め有意差はなく、肝障害患者においても健常者と同様に除菌が可能であるとしている¹⁾。2011年の日本からの報告では、慢性C型肝炎患者67人と健常者158人の *H. pylori* 除菌（ランソプラゾール(LPZ) 60 mg+CAM 800 mg+AMPC 1500 mgを7日間投与) の比較を行い、除菌率は慢性C型肝炎群が91%、正常群が72.8%で、有意に慢性C型肝炎群で高い結果を認めた²⁾。2000年の日本からの報告では、肝硬変患者28人と胃潰瘍患者85人の *H. pylori* 除菌（LPZ 30 mg 1回+CAM 200 mg 2回+メトロニダゾール(MNZ) 250 mg 2回を14日間投与) での比較を行い、除菌率は肝硬変群 89.3%、胃潰瘍群 83.5%であり、有害事象も軽度なもので差がないとの結果であった³⁾。十分なレベルのエビデンスを示すものではないが、過去の報告からは、肝障害

の有無での *H. pylori* 除菌は、除菌率に遜色はなく、有害事象にも明らかな問題はないと考えられる。

2. 肝障害の症例における除菌後の経時的な変化および除菌群および非除菌群の比較

NAFLD・NASH の *H. pylori* 除菌による脂肪肝の状態の経時的な変化を評価したランダム化試験が 3 編あり、除菌率は 96%, 94%, 100%であった⁴⁻⁶⁾。肝硬変での *H. pylori* 除菌の論文が 2 編あり、除菌率は 91.4%, 82.6%であった^{7,8)}。また、C 型肝炎での *H. pylori* 除菌の論文が 2 編あり、除菌率は 68.1%, 63.3%であった^{9,10)}。各報告においても、ある程度の除菌率を認め、観察期間中における肝障害の有害事象についても特記されるものは存在しなかった。これらの除菌治療の多くは現在本邦で使用されている AMPC+CAM (AC) および AMPC+MNZ (AM) を用いた除菌治療であった。

3. 除菌治療薬の肝障害の症例における代謝

PPI やボノプラザン (VPZ)、CAM や MNZ は、肝チトクロム P450 で代謝される薬剤であり、その代謝において肝障害の影響をうけると考えられる。その代謝を評価した報告では、肝硬変と健常者との除菌の評価を行い、その中で CAM の血中濃度の測定を行っていた³⁾。CAM の血中濃度の AUC が 6 時間までは肝硬変と健常者で違いを認めなかったが、CAM の代謝産物である 14-(R)-hydroxyclearithromycin の血中濃度が Child-Pugh C 群で健常者や Child-Pugh A/B 群より有意に減少を示しており、肝機能低下による CAM の代謝が低下していることが示されている。ただ CAM の排泄、有害事象、除菌率においても大きな違いを認めなかった事も示されている。慢性肝疾患患者においては、薬剤排泄遅延による副作用や肝障害増悪に関しては、その他の薬剤を含め十分なデータは存在しない。治療は可能であるが、代謝の低下の影響を考え正常肝機能者よりもさらに厳重な観察が必要であると考えられる。結論として、AC および AM を用いた除菌治療が肝障害においても選択可能であるが、肝代謝能の低下と除菌適応疾患を十分に考慮した上で、治療適応を決定し、有害事象に注意する必要がある。また、2015 年より本邦で使用可能となったボノプラザンを含む除菌治療に関しても、肝障害の症例に関する十分なエビデンスは存在しないが、慎重な使用が提案される。

推奨レジメン

- 1) VPZ 20mg or EPZ 20mg bid + AMPC 500mg bid + CAM 200mg bid 7 日間
- 2) VPZ 20mg or EPZ 20mg bid + AMPC 500mg bid + MNZ 250mg bid 7 日間

●文献

- 1). Tsai CE, Liang CM, Lee CH et al. First-line Helicobacter pylori eradication among patients with chronic liver diseases in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32:397-402 (横断研究).
- 2). Furusyo N, Walaa AH, Eiraku K, et al. Treatment for Eradication of Helicobacter pylori Infection among Chronic Hepatitis C Patients. *Gut Liver*. 2011;5:447-53(横断研究).
- 3). Azuma T, Ito S, Ito Y, et al. Pharmacokinetics of clarithromycin in Helicobacter pylori eradication therapy in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:216-22(横断研究).
- 4). Jamali R, Mofid A, Vahedi H, et al. The effect of helicobacter pylori eradication on liver fat content in subjects with non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized open-label clinical trial. *Hepat Mon*. 2013;13:e14679(ランダム化試験).
- 5). Yu YY, Tong YL, Wu LY, et al. Helicobacter pylori infection eradication for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022;12:19530 (ランダム化試験).
- 6). Jamali A, Karbalai S, Tefagh G, et al. The Effects of Helicobacter Pylori Eradication on Liver Function and Metabolic Profile in Non-diabetic Non-alcoholic Steatohepatitis: A 5-year Randomized Clinical Trial. *Middle East J Dig Dis*. 2022;14:85-95 (ランダム化試験).
- 7). Chen SJ. Wang LJ. Zhu Q. Cai JT. et al. Effect of H pylori infection and its eradication on hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2008 28;14:1914-8 (横断研究).
- 8). Jung SW. Lee SW. Hyun JJ. et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy in chronic liver disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41:134-40(横断研究).
- 9). Hanafy AS. El Hawary AT. Hamed EF. et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on refractory thrombocytopenia in patients with chronic HCV awaiting antiviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:1171-6(横断研究).
- 10). Takashima T, Enomoto H, Iwata Y, et al. Effects of Helicobacter pylori Eradication on the Platelet Count in Hepatitis C Virus-Infected Patients *J Clin Med Res*. 2016;8:854-858(横断研究).

CQ2-14

除菌治療の際にプロバイオティクスは併用すべきか

●ステートメント

除菌治療の際に副作用の予防のためにプロバイオティクスを併用することを提案する。

推奨の強さ；弱い（合意率：強い推奨 20.0%、弱い推奨 75.0%）

エビデンスの確実性；C

●解説

本 CQ では、除菌の際に副作用予防のため使用される酪酸菌製剤や耐性乳酸菌製剤をプロバイオティクスと定義する。

【プロバイオティクス併用による副作用の予防効果について】

海外の除菌レジメンは本邦の除菌レジメンとは異なっていることが多く、一概に海外の成績をそのまま本邦の臨床に当てはめるわけにはいかないが、プロバイオティクスを併用した 17 件のランダム化比較試験（RCT）をレビューした（表 1）。除菌の副作用としては腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、口苦感などが挙げられ、プロバイオティクスの併用による副作用予防効果がみられたのは 13 論文であった。副作用の中でも腹痛、下痢はプロバイオティクス併用により予防出来る、と言う報告が多くみられた。

【プロバイオティクス併用による除菌成功率の向上について】

プロバイオティクス併用による除菌成功率の向上を有意に認めたのはフォレストプロット（図 1）に示したように 17 論文中 3 論文（*印）のみで、overall で OR は 1.43 であるが、除菌レジメンが本邦と異なる事を考えると、更なる検討の余地があると考えられる。

本邦からはプロバイオティクスによる除菌効果への影響が 3 報報告されている。

Imase ら⁽¹⁾は、*Lactobacillus reuteri* 含有プロバイオティクス内服により *H. pylori* 菌量抑制効果が期待できると報告している。Mukai ら⁽²⁾は、*Clostridium butyricum miyairi* 588 株を併用した除菌治療の効果をプロトンポンプ阻害薬（PPI）群、ボノプラザン

（VPZ）群、PPI+酪酸菌製剤（ミヤ BM；MBM）群で比較したところ、副作用については各群間で有意差を認めないが、除菌率は、PPI 群 70.1%、VPZ 群 84.9%、

PPI+MBM 群 87.1%と PPI 群におけるプロバイオティクス併用による除菌成功率の上

乗せ効果を報告している。友田ら⁽³⁾は、VPZをベースとした除菌治療においては、耐性乳酸菌プロバイオティクスを併用することで、薬剤拮抗作用や酸分泌抑制効果の減弱により却って除菌率が低下する可能性を示唆している。以上より、クラリスロマイシン耐性の増加している地域では、PPIをベースとした除菌治療の際にプロバイオティクスを追加することが、一次除菌成功率の向上および副作用の予防に寄与する一つの策となり得るかもしれない。

【費用対効果について】

Quら⁽⁴⁾は、除菌治療において、プロバイオティクス非併用群と比較して、プロバイオティクス併用群では費用対効果がわずかに高いと報告をしているが、使用されるプロバイオティクスの種類や投与期間まで考慮すると、更なる検討が必要と考える。

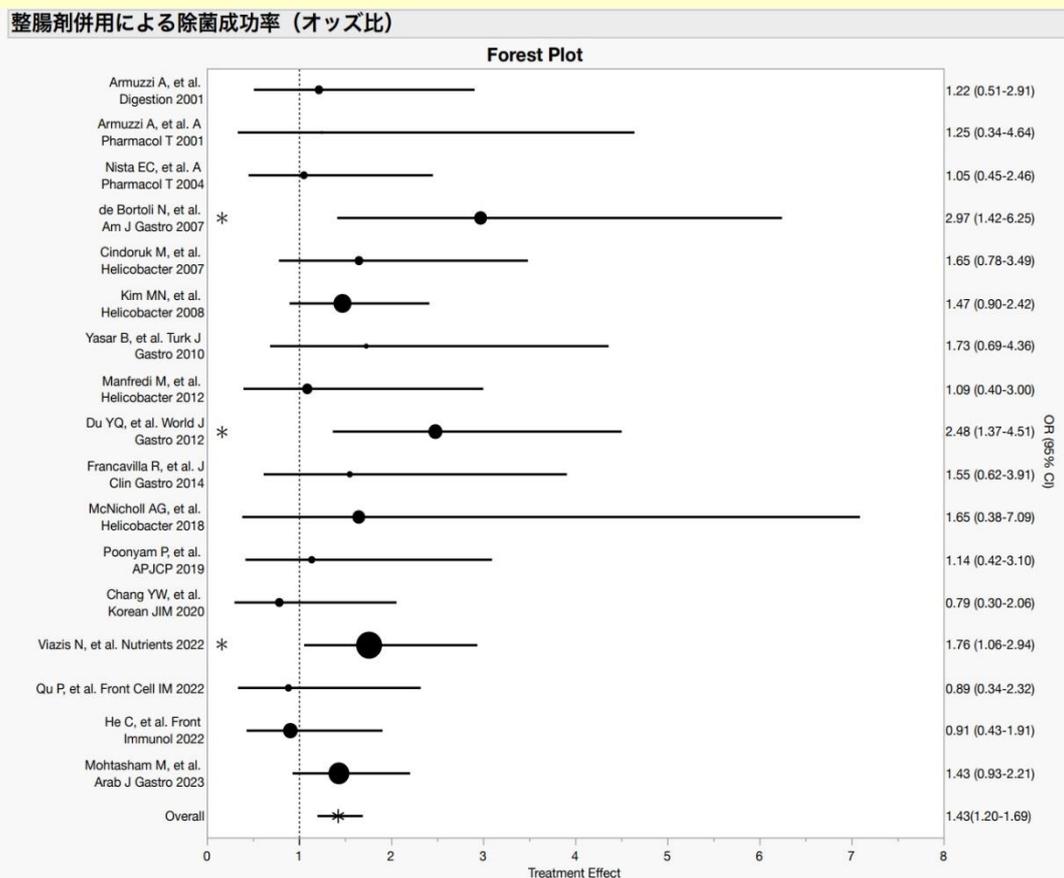


表 1. プロバイオティクス併用による除菌副作用予防効果および除菌成功率向上効果の一覧 (海外レジメン)

筆者 発表誌、発表年	症例数 国	副作用予防効果 副作用発現率 プロバイオティクス 併用あり vs なし 有意差	除菌成功率 プロバイオティクス 併用あり vs なし 有意差	菌株 投与日数	使用した除菌レジメン
Armuzzi A, et al. Digestion 2001	120, Italy	43.3% vs 61.6% 全体で有意差あり	80% vs 76.6% ITT 解析 p = 0.6 有意差なし	L. casei sps.rhamnosus, for 14 days	pantoprazole, tinidazole clarithromycin
Armuzzi A, et al. Aliment Pharmacol Ther 2001	60, Italy	下痢, 嘔気, 口苦で 有意差あり	83.3% vs 80% ITT 解析 N.S. 有意差なし	L. casei sps.rhamnosus, for 14 days	rabeprazole, tinidazole, clarithromycin
Nista EC, et al. Aliment Pharmacol Ther 2004	120, Italy	腹痛, 下痢, 嘔気 有意差あり	72.2% vs 71.15% ITT 解析 有意差なし	Bacillus clausii, for 14 days	rabeprazole, amoxicillin, clarithromycin
de Bortoli N, et al. Am J Gastroenterol 2007	206, Italy	9.5% vs 40.6% 全体で有意差あり	88.6% vs 72.3% ITT 解析 p= 0.005 有意差あり	L. plantarum, L. reuterii, L. casei subsp. rhamnosus, B. infantis, B. longum, L. salivarius, L. acidophilus, S. thermophilus, L. sporogenes, for 7 days	esomeprazole, amoxicillin, clarithromycin
Cindoruk M, et al. Helicobacter 2007	124, Turkey	腹痛, 下痢で 有意差あり	71% vs 59.7% p>0.05 有意差なし	S. boulardii, for 14 days	lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin
Kim MN, et al. Helicobacter 2008	347, Korea	下痢, 口苦で 有意差あり	79.2% vs 72.1% ITT は p=0.124 有意差なし	L. acidophilus HY2177, L. casei HY2743, B. longum HY8001, S. thermophilus B-1, for 21 days	PPI, amoxicillin, clarithromycin
Yasar B, et al. Turk J Gastroenterol 2010	76, Turkey	腹痛, 便秘等で 有意差あり	66% vs 53% p=0.350 有意差なし	B. lactis DN-173, for 14 days	pantoprazole, amoxicillin, clarithromycin
Manfredi M, et al. Helicobacter 2012	238, Italy	腹痛, 下痢, 口苦で 有意差あり	89.0% vs 88.2% ITT 解析 p=0.396 有意差なし	L. acidophilus, B. bifidum, S. thermophilus, L. bulgaricus, for 10 days	esomeprazole, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole

Du YQ, et al. World J Gastroenterol 2012	234, China	有意差なし	79.5% vs 60.8% ITT 解析 p = 0.014 有意差あり	L. acidophilus, for 14 days	omeprazole, amoxicillin, clarithromycin
Francaavilla R, et al. J Clin Gastroenterol 2014	100, Italy	40.9% vs 62.8% 有意差あり	75% vs 65.9% ITT 解析 N.S. 有意差なし	L. reuteri strain combination, for 96 days	PPI, amoxicillin, clarithromycin
McNicholl AG, et al. Helicobacter 2018	209, Spain	有意差なし	97% vs 95% ITT 解析 p=0.721 有意差なし	L. plantarum, Pediococcus acidilactici, for 10 days	PPI, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole
Poonyam P, et al. Asian Pac J Cancer Prev 2019	100, Thai	腹痛, 嘔気, 口苦で 有意差あり	84% vs 84% 有意差なし	L. reuteri, 7 or 14 days	dexlansoprazole, tetracycline, metronidazole, Bismuth
Chang YW, et al. Korean J Intern Med 2020	217, Korea	腹痛, 下痢, 嘔吐 軽減も有意差なし	81.9% vs 85.2% ITT 解析 p=0.744 有意差なし	S. boulardii, for 28 days	pantoprazole, amoxicillin, clarithromycin
Viazis N, et al. Nutrients 2022	664, Greece	17.0% vs 50.7% 全体で有意差あり	92.0% vs 86.8% PP 解析 p = 0.028 有意差あり	L. Acidophilus, Lactiplantibacillus plantarum, B. lactis, S. boulardii, for 10 days	omeprazole, amoxicillin, clarithromycin, metronidazole
Qu P, et al. Front Cell Infect Microbiol 2022	100, China	有意差なし	78.0% vs 80.0% ITT 解析 p = 0.81 有意差なし	S. boulardii, for 14 days	ilaprazole, doxycycline, furazolidone, Bismuth
He C, et al. Front Immunol 2022	276, China	23.6% vs 37.7% 全体で有意差あり	86.6% vs 87.7% ITT 解析 p=0.797 有意差なし	B. Tetragenous, for 28 days	esomeprazole, amoxicillin, furazolidone, Bismuth
Mohtasham M, et al. Arab J Gastroenterol 2023	450, Iran	69.7% vs 98.6% 全体で有意差あり	78.7% vs 72% ITT 解析 p=0.126 有意差なし	L. reuteri, for 14 days	pantoprazole, amoxicillin, clarithromycin, Bismuth

●文献

- 1 Imase K, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Ishida H, Takahashi S. Lactobacillus reuteri tablets suppress Helicobacter pylori infection—a double-blind randomised placebo-controlled cross-over clinical study. *Kansenshogaku Zasshi* 2007; **81**: 387-393.【RCT】
- 3 Mukai R, Handa O, Suyama Y, Majima A, Naito Y. Effectiveness of including probiotics to Helicobacter pylori eradication therapies. *J Clin Biochem Nutr* 2020; **67**: 102-104.【コホート】
- 4 友田博行 片, 角田卓哉, 若林博人. ボノプラザンによる Helicobacter pylori の除菌治療. *竹田総合病院医学雑誌* 2016; **42**: 16-20. 【コホート】
- 5 Qu P, Liu X, Xia X, *et al.* Saccharomyces boulardii Allows Partial Patients to Avoid Reusing Bismuth Quadruple for Helicobacter pylori Rescue Therapy: A Single-Center Randomized Controlled Study. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; **12**: 903002.【RCT】