

# 当院におけるボノプラザンによる *Helicobacter pylori* 除菌治療の成績

市立室蘭総合病院 消化器内科

我妻 康平 村上 佳世

伊志嶺 優 佐々木 基

永縄 由美子 谷 元博

佐藤 修司 清水 晴夫

金戸 宏行

市立室蘭総合病院 臨床検査科

小西 康宏 今 信一郎

## 要 旨

*Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 除菌治療において、ボノプラザンは既存の proton pump inhibitor と比較して優れた除菌率を示すとされ、2015 年 2 年に販売開始となった。発売から間もないため日常診療における治療効果や副作用を検討した報告はまだ少ない。今回我々は当院におけるボノプラザンによる *H. pylori* 除菌治療成績を後方視的に検討した。対象は 2015 年 5 月 14 日から 2015 年 10 月 16 日までに当院でボノプラザンによる *H. pylori* 除菌治療を行った 106 例とした。副作用の検討は、除菌治療開始後の初回受診時に、主治医が副作用の各項目について問診した症例を対象とした。一次除菌療法の判定可能例は 60 例で除菌率は 91.7% であった。二次除菌療法の判定可能例は 9 例で除菌率は 100% であった。一次除菌療法の副作用評価が可能であった症例は 62 例で、発現頻度 35.5% であった。主な内訳は下痢 17.8%、皮疹 9.7% であった。副作用全体・下痢・皮疹の出現の有無と、年齢・性別・体表面積・CCr・Cr・T-Bil・AST・ALT の関連を検討したが、有意な項目はなかった。ボノプラザンによる *H. pylori* の除菌率は既報のように良好であった。副作用として皮疹が多い結果であった。今後症例数を増やして長期的な検討が必要である。

## キーワード

*Helicobacter pylori*、除菌、ボノプラザン、副作用

## 緒 言

*Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 感染は様々な疾患との関連性が確認されている。特に近年、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎にも除菌適応が広がり除菌対象者が拡大した。多くのメディアでも取り上げられ一般にも広く認知されるようになり、*H. pylori* の感染診断や除菌治療件数は増加している。その一方で、耐性菌の増加などにより除菌率の低下が問題視されていたり。そうした中、ボノプラザンは既存の proton pump inhibitor (以下 PPI) と比較して優れた除菌率を示すとされ、2015 年 2 年に販売開始となった。発売から間もないため、日常診療における除菌率や有害事象に関してのまとまった報告は多くはない。今回我々は当院におけるボノプラザンの除菌療法の治療成績を後方視的に検討した。

## 対象・方法

対象は、2015 年 5 月から 2015 年 10 月までに当院でボノプラザンによる *H. pylori* 除菌治療を行った 106 例とした。副作用の検討は、除菌治療開始後の初回受診時に、主治医が副作用の各項目について問診した症例を対象とした (項目：内服完遂、下痢、皮疹、体重増加、食欲亢進、逆流症状、味覚障害、発熱、腹痛、その他)。

## 結 果

### 1) 患者背景 (表 1)

年齢中央値 66 (33-90) 歳、男/女：57/49 (1:0.9)、除菌対象疾患は、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 83 例、消化性潰瘍 30 例、特発性血小板減少性紫斑病 3 例であった。年齢別では、30-40 歳代 11 例、50-60 歳代 61 例、70 歳代以上 34 例であった。ボノプラザンによる除菌は、一次除菌療法のみ 92 例、二次除菌療法のみ 9 例、一次・二

表1 患者背景

症例数		n=106
年齢 中央値 (range)		66 (33-90)
<性別>	男/女	57/49 (1:0.9)
<疾患別>	慢性胃炎	83
	消化性潰瘍	30
	ITP	3
	早期胃癌内視鏡的治療後	0
	胃MALTリンパ腫	0
<年齢別>	30-40歳代	11
	50-60歳代	61
	70歳代-	34
<除菌内容>	一次除菌のみ	92
	二次除菌のみ	9
	一次除菌・二次除菌	5

慢性胃炎=ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎, ITP=特発性血小板減少性紫斑病  
早期胃癌内視鏡治療後=早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

次除菌療法5例であった。

2) *H. pylori* 検査 (表2)

診断時の検査は、尿素呼気試験 (以下UBT) 17例、UBT+鏡検法 56例、UBT+便中抗原 1例、血清抗体 11例、血清抗体+鏡検法 11例、血清抗体+便中抗原 1例、便中抗原 1例であった。一次除菌療法判定時の検査は、UBT 55例、血清抗体 2例、便中抗原 3例であった。なお、当院では迅速ウレアーゼ試験は採用していない。

3) 除菌率 (図1)

一次除菌療法を施行した97例のうち、期間中に効果判定が可能であった症例は60例であった。一次除菌療法開始から効果判定までの日数の中央値は53日 (24-142日) であった。一次除菌率は91.7% (55/60) であった。一次除菌療法不成功の5例は全例二次除菌を施行し、期間中に判定可能であった症例は2例でどちらも二次除菌成功であった。二次除菌療法のみ施行した症例9例のうち、期間中に効果判定が可能であった症例は7例で、全例二次除菌成功であった。二次除菌率は100% (9/9) であった。一次・二次除菌療法を完遂した症例の除菌率は100% (57/57) であった。

年齢別の一次除菌率は、30-40歳代100% (6/6例)、

表2 ピロリ菌診断検査・判定検査

診断時(n=98)		一次除菌判定時(n=60)	
UBT	17	UBT	55
UBT+鏡検	56	血清抗体	2
UBT+便中抗原	1	便中抗原	3
血清抗体	11		
血清抗体+鏡検	11		
血清抗体+便中抗原	1		
便中抗原	1		

※UBT:尿素呼気試験

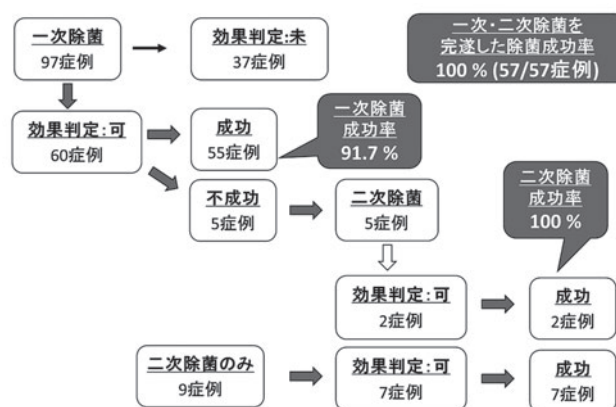


図1 除菌率

50-60歳代86.8% (33/38例)、70歳代以上100% (16/16例) であった。疾患別の一次除菌率は、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎93.9% (46/49例)、消化性潰瘍87.5% (7/8例)、特発性血小板減少性紫斑病66.7% (2/3例) であった。

4) 副作用 (表3、表4)

一次除菌療法において副作用の評価が可能であった症例は62例であった。評価時期は除菌開始後9-101日 (中央値55日) で、内服完遂例は61例であった (皮疹によ

表3 一次除菌副作用

	一次除菌(n=62)
下痢	11 (17.8%)
皮疹	6 (9.7%)
食欲亢進	5 (8.1%)
体重増加	5 (8.1%)
逆流症状	3 (4.8%)
味覚障害	3 (4.8%)
発熱	1 (1.6%)
腹痛	0 (0.0%)
その他*	5 (8.1%)
発現件数	39
発現例数(頻度)	22 (35.5%)

※その他: 倦怠感, 口内炎, 嘔吐, 肝機能障害

表4 一次除菌副作用のrisk factor

	副作用全体 p値*	下痢 p値*	皮疹 p値*
年齢	0.930	0.152	0.416
性別 (男/女)	0.149	0.923	0.868
体表面積	0.394	0.790	0.280
CCr (mL/min, Cockcroft-Gault)	0.370	0.087	0.225
Cr (mg/dL)	0.108	0.410	0.908
T-Bil (mg/dL)	0.071	0.681	0.108
AST (U/L)	0.400	0.373	0.860
ALT (U/L)	0.251	0.129	0.792

※性別: χ<sup>2</sup>検定, その他: t検定

り1例中止)。一次除菌の副作用は、発現件数39件、発現例数22例、発現頻度35.5% (22/62)であった。副作用の内訳は、下痢11例 (17.8%)、皮疹6例 (9.7%)、食欲亢進5例 (8.1%)、体重増加5例 (8.1%)、逆流症状3例 (4.8%)、味覚障害3例 (4.8%)、発熱1例 (1.6%)、腹痛0例 (0%)、その他5例 (8.1%)であった。

一次除菌療法の副作用全体・下痢・皮疹と、年齢・性別・体表面積・CCr (Cockcroft-Gault)・Cr・T-Bil・AST・ALTの各項目との関連を調べたが、有意な項目は認めなかった。

## 考 察

*H. pylori* は世界で約30億人が感染していると考えられており、本邦でも約4000万人が感染していると考えられている<sup>2)</sup>。若年者の感染率は2~3割だが、60歳以上の人の感染率は7~8割になる。感染のほとんどは小児期に起こり、60歳以上の人の高い感染率の原因は主に衛生環境が悪い時期の飲み水によるとされているが、若年者の感染は親子の経口感染と考えられている。*H. pylori* は様々な疾患の原因となることが知られており、2000年に胃・十二指腸潰瘍、2010年にITP・胃MALTリンパ腫・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃への除菌治療が保険適応となった。また、*H. pylori* 感染が惹起する慢性炎症が、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の原因となり、さらに胃発癌と密接に関連することが明らかになった<sup>3),4)</sup>。そのため、2013年2月にヘリコバクター・ピロリ感染胃炎への除菌が保険適応となり除菌対象者が大幅に拡大された。これまでの除菌治療はPPI+アモキシシリン+クラリスロマイシン (一次除菌治療) とPPI+アモキシシリン+メトロニダゾール (二次除菌治療) であり、PPIであるランソプラゾール、エソメプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールはいずれを使用しても除菌率には差がないとされており、近年の一次除菌率は約70%程度、二次除菌率は90%程度と各施設から報告されていた<sup>5)</sup>。一次除菌率は年々低下傾向で、その原因としてクラリスロマイシン (CAM) 耐性菌の増加が考えられている<sup>1)</sup>。

こうした中、2015年2月に既存のPPIとは異なる、新しい酸関連疾患治療薬の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 (商品名: タケキャブ) が発売された。ボノプラザンは胃のH<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPaseを従来のPPIとは異なる様式で阻害する。既存のPPIは酸の活性下で活性体に変換されてプロトンポンプのSH基に非可逆的に結合し、酵素活性を阻害するのに対し、ボノプラザンは既存のPPIよりも塩基性が高く胃壁細胞の分泌細管に高濃度に集積、長時間残存してカリウムイオンと競合的な様式で可逆的に酵素活性を阻害し、強

力かつ持続的な酸分泌抑制作用を示す。また、従来のPPIのようにCYP2C19で代謝されないため、薬効の個人差が少ないとされている。

ボノプラザンを用いた除菌治療の成績に関しては開発試験における国内第3相試験がある。ランソプラゾール群の一次除菌率75.9%に対し、ボノプラザン群の一次除菌率は92.6%であり非劣性が証明された ( $p < 0.0001$ )。特にCAM耐性の有無別で見ると、CAM感受性の場合にはボノプラザン群 (97.6%) とランソプラゾール群 (97.3%) は同程度の除菌率であったが、CAM耐性の場合にはランソプラゾール群40.0%に対し、ボノプラザン群では82.0%と高い除菌率であった。また、ボノプラザン群による二次除菌率は98.0%であった<sup>6)</sup>

本検討でも一次除菌率91.7%、二次除菌率100%と、既報と同様に高い除菌率を得ることができた。参考として、2005年1月から2014年9月までに当院で既存のPPIによる*H. pylori* 除菌治療を行った811例における除菌率を後ろ向きに調べた結果、一次除菌率77.0%、二次除菌率86.3%であった。直接比較はできないが、ボノプラザンは既存のPPIよりも優れた除菌率が得られると考えられる。

一方で、ボノプラザンは発売されて間もないため、これまで安全性についての成績は開発試験に限られており、長期投与の安全性、未成年者、超高齢者、重篤な基礎疾患を有する患者への安全性については不明である。ボノプラザンの長期投与による胃酸分泌抑制の影響としては、既存のPPIと同様に、市中肺炎・骨折・腸管感染症・消化吸収への関与などが危惧される。また、既存のPPIよりも高ガストリン血症がより強く発現する点が指摘されており、カルチノイド腫瘍が発生することも危惧されている<sup>7)</sup>。一方で、除菌治療のような短期間の投与では上述の副作用は問題にならないと思われるが、既存のPPIによる除菌治療と同様に、除菌中に併用する抗生剤の影響も含めた短期的な副作用や、除菌後の逆流性食道炎が問題になると思われる。既存のPPIによる除菌治療の副作用は4.38~66.4%と報告されている。頻度の多いものは、下痢・軟便2~39%、味覚異常0.5~20%、口内炎0.03~1.4%、発疹0.4~2.1%、その他、腹痛、便秘、頭痛、頭重感、肝機能障害、めまい、搔痒感などの報告がある。除菌治療が中止になるような発疹や出血性腸炎などの強い副作用を認めることもある<sup>8)-11)</sup>。また除菌後に逆流性食道炎の発症や増悪が3~19%で認めるとされている<sup>12)</sup>。ボノプラザンによる除菌の副作用の報告に関しても、開発試験における国内第3相試験がある<sup>6)</sup>。ボノプラザン群、ランソプラゾール群を比較した結果、副作用発現率はボノプラザン群で20.4%、ランソプラゾール群で24.6%であった。ボノプラザン群の副作用の

内訳は、下痢 10.6%、味覚障害 4.0%、皮疹および皮下組織障害 1.5% (発疹、蕁麻疹、全身性皮疹、薬疹、紅斑)、逆流症状 0.3%、などであった。

本検討での一次除菌療法の副作用は、下痢 (17.8%) は既報と同程度、一方で皮疹 (9.7%) が多く、逆流症状 (4.8%) が少なかった。参考として、2012 年 1 月から 2014 年 9 月までに既存の PPI による *H. pylori* 除菌治療を行った症例の副作用を後ろ向きに検討したが、327 例の一次除菌副作用発現率は 19% で、主なものは逆流症状 9.8%、下痢 3.4%、皮疹 2.1% であった。本検討で逆流症状が少ない要因は、副作用の評価時期が除菌開始から短い時期であることが関係していると思われる。皮疹に関しては症例数が少ない影響も考えられるが、臨床試験と患者背景が異なっている可能性も否定はできないと思われた。当院では高齢者が多く、基礎疾患や併用薬が多い可能性がある。ボノプラザンは肝臓の P 450 で代謝され尿中へ排泄されるため、肝障害のある患者、腎障害のある患者、高齢者が慎重投与とされている。本検討では、副作用と年齢・体格・肝機能・腎機能との間に関連性は見出すことができなかったが、高齢者では生理的に肝機能や腎機能が低下していることも多い。また、ボノプラザンは肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、クラリスロマイシンなどの併用時にボノプラザンの血中濃度の上昇が起こること、また胃酸分泌抑制作用により併用薬剤の吸収を促進または抑制する可能性もあり、実臨床では高齢者や併用薬剤により副作用が増加する可能性も否定はできない。今後症例数を増やしての検討が必要である。

本検討の問題点としては、まず症例数が少ないことである。また、問診票に記載されていない項目は患者が副作用と考えずに報告しない可能性がある。また、副作用の判定時期を、除菌治療開始後の初回受診時としたが、逆流症状など長期的にみて発症する副作用もあると思われる。

本検討では評価していないが、除菌により期待される効果も今後の検討課題である。消化性潰瘍<sup>13)</sup>や早期胃癌の内視鏡的治療後<sup>4)</sup>は、除菌により異時性発癌は 1/3 程度に抑制されるとされているが、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する除菌治療に関しては、初発胃癌に対する無作為化比較試験は母数や期間が長くなるため有効な介入試験が少なく、有意に胃癌発生が抑制されるかは更なる臨床成績の集積が必要であるとされている<sup>14)–16)</sup>。なお、動物実験では *H. pylori* 感染後早い時期に除菌するほど胃癌発生の抑制効果が高いことを報告されていること<sup>17)</sup>、ピロリ感染者の多くが無症状であることなどから、*H. pylori* 除菌治療の啓蒙活動も重要である。

## 結 語

当院におけるボノプラザンによる *H. pylori* 除菌率は既報のように良好であった。副作用に関しては実臨床において症例数を増やし検討していく必要があると思われる。

## 文 献

- 1) 小林寅喆, 東 健, 池田文昭, 上村直実, 加藤晴一, 加藤元嗣, 高橋信一, 福田能啓, 古田隆久, 村上和成: わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状 2010~2011 年度耐性菌サーベイランスの集計報告. 日ヘリコバクター会誌 14: 102-106, 2013.
- 2) 大和田進, 乾 純和, 乾 正幸, 近藤裕子, 吉川守也, 菊地正悟: 日本人の *Helicobacter pylori* 感染者の変遷と将来の推計 — 高崎市の住民 ABC 検診データに基づいて —. 日ヘリコバクター会誌 15: 56-62, 2013.
- 3) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345: 784-789, 2001.
- 4) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M; Japan Gast Study Group: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 372: 392-397, 2008.
- 5) 徳毛健治, 鎌田智有, 眞部紀明, 楠 裕明, 井上和彦, 塩谷昭子, 吉原正治, 春間 賢: *Helicobacter pylori* 感染率と除菌率の経年的変化 — 一般診療所における 15 年間, 4500 症例の検討. 日ヘリコバクター会誌 14: 79-84, 2013.
- 6) Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M: A newly developed potassium-competitive acid blocker, vonoprazan vs. lansoprazole in first-line triple therapy with amoxicillin, and clarithromycin for *H. pylori* eradication-phase 3, double-blind study. Helicobacter (suppl 1): 79, 2014.
- 7) Nikou GC, Angelopoulos TP: Current concepts on gastric carcinoid tumors. Gastroenterol Res Pract 2012: 287825, 2012.

- 
- 8) Asaka M, Sugiyama T, Kato M, Satoh K, Kuwayama H, Fukuda Y, Fujioka T, Takemoto T, Kimura K, Shimoyama T, Shimizu K, Kobayashi S: A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter* 6: 254-261, 2001.
- 9) Kuwayama H, Luk G, Yoshida S, Nakamura T, Kubo M, Uemura N, Harasawa S, Kaise M, Sanuki E, Haruma K, Inoue M, Shimatani T, Mieno H, Kawanishi M, Watanabe H, Nakashima M, Nakazawa S: Efficacy of a Low-Dose Omeprazole-Based Triple-Therapy Regimen for *Helicobacter pylori* Eradication Independent of Cytochrome P450 Genotype: The Japanese MACH Study. *Clin Drug Investig* 25: 293-305, 2005.
- 10) Higuchi K, Maekawa T, Nakagawa K, Chouno S, Hayakumo T, Tomono N, Orino A, Tanimura H, Asahina K, Matsuura N, Endo M, Hirano M, Sakamoto C, Inomoto T, Arakawa T: 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* 26: 403-414, 2006.
- 11) Fujioka T, Aoyama N, Sakai K, Miwa Y, Kudo M, Kawashima J, Matsubara Y, Miwa J, Yakabi K.: A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol* 47: 276-283, 2012.
- 12) 浅香正博, 上村直美, 太田浩良, 加藤元嗣, 佐藤貴一, 菅野健太郎, 杉山敏郎, 高橋信一, 福田能啓, 村上和成; 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 2009 改訂版. 日ヘリコバクター会誌 10 (Suppl.): 1-25, 2009.
- 13) Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, Oguma K, Okada H, Shiratori Y: The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 100: 1037-1042, 2005.
- 14) Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, You WC, Gail MH: Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 104: 488-492, 2012.
- 15) Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS; China Gastric Cancer Study Group: *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 187-194, 2004.
- 16) Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, Esaki M, Moriyama T, Asano K, Fuyuno Y, Yamaguchi K, Egashira I, Kim H, Kanda M, Hirahashi M, Matsumoto T: Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of meta-chronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 75: 39-46, 2012.
- 17) Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y, Inoue M, Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H, Kumagai T, Kaminishi M, Tatematsu M: Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 94: 235-239, 2003.