

ボノプラザンを用いた3剤併用療法による ピロリ菌除菌治療 1039 例の検討

村井 隆三^{1) 2)} 羽田 丈紀³⁾

1) 医療法人社団おなか会おなかクリニック

2) 八王子市医師会

3) NPO 法人二十歳のピロリ菌チェックを推進する会

【索引用語】

ボノプラザン ヘリコバクターピロリ菌
除菌治療

【要旨】

2015年2月から2016年5月31日までにボノプラザンを用いた一次・二次除菌治療を行った1039例（一次除菌933例、二次除菌106例）とボノプラザン発売前に行った4種 proton pump inhibitor (PPI) を用いた一次・二次除菌治療を行った868例を後ろ向きに検討した。ボノプラザンを用いた群の内2016年7月31日までに除菌判定を行った患者は823例（判定率79.2%）であった。per protocol (PP) 解析による一次除菌率は750例中695例、92.7%、二次除菌率は73例中70例、95.9%と良好な成績であった。ボノプラザンは今後ピロリ菌除菌治療の標準治療となることが期待される薬剤である。

【はじめに】

当院は、東京都八王子市にある消化器内視鏡とデイスージェリーに特化した専門クリニックである。2015年には上部消化管内視鏡検査5580件、下部消化管内視鏡検査3690件、合わせて9270件の消化器内視鏡検査を行っている。

2013年に胃炎の除菌治療が保険適用となったが、2005年の開業以来自由診療として胃炎患者にもピロリ菌の除菌治療を積極的に行ってきた¹⁾。

2015年2月に発売されたボノプラザン (vono-prazan, potassium-competitive acid blocker :

P-CAB、タケキャブ[®]) を用いた3剤併用療法は、治験段階において、除菌薬投与終了4週後の除菌率 (intension to treat : ITT 解析) は一次除菌92.6%、二次除菌98.0%と高値を示し注目されている²⁾。

治験ではドラッグコンプライアンスが一般臨床よりも良好であることから、良い治療成績が得られることが推測される。一般臨床において、ボノプラザンを用いた除菌率が治験データにどこまで迫れるかは、実地医家にとって大変興味あるテーマである。

2015年2月より保険診療として開始したボノプラザンを用いた3剤併用療法を行った一次・二次除菌治療の患者数が1000名を超えた機会に、一開業医における保険診療としての除菌治療成績をまとめた。

本臨床研究については、当法人の経営会議において承認されたものである。

【目的】

実地医家の健康保険診療におけるボノプラザンを用いた3剤併用療法の除菌率を確認することを目的とした。ボノプラザン発売後15か月間の単施設における臨床データ1039例をまとめ、除菌率ばかりでなく、有害事象についても検討した。

【対象と方法】

当院を受診した消化器症状の訴えのある患者ならびに健康診断において精査を指示された患者に上部消化管内視鏡検査を行い、迅速ウレアーゼテ

スト、尿素呼気試験などを用いてピロリ菌感染を確認した。薬剤感受性検査は行っていない。

当院では、診療データを匿名化したうえで、臨床研究として、研究会、学会、学術誌などで発表することがあることを、院内に掲示するとともに、ホームページでも個人情報を外部へ提供する場合として明示してある。また本研究は、文部科学省・厚生労働省の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の第1章第3適用範囲にある指針の対象としない「イ 法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究 ウ 試料・情報のうち、次に掲げるもののみを用いる研究 ① 既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報」であるため、個々の患者から個別の同意は得てはいない。

ボノプラザン発売前の2014年一年間にオメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾールの4種 proton pump inhibitor (PPI) を用いた一次・二次除菌治療を無作為に行った868例中除菌判定ができた708例（一次除菌561例、二次除菌147例）(proton pump inhibitor 群)、2015年2月28日より2016年5月31日までにボノプラザンを用いた3剤による一次・二次除菌療法を行った1039例（一次除菌933例、二次除菌106例）(P-CAB群)における除菌率を後ろ向きに検討した。この期間における除菌治療はすべてボノプラザンを用いた3剤併用療法によって行われた。proton pump inhibitor 群の年齢は20～87歳（平均56.0歳）、男性317例、女

性391例、P-CAB群の年齢は17～87歳（平均54.7歳）、男性418例、女性621例であった(表1)。P-CAB群の一次除菌は、ボノプラザン20mg 2錠、アモキシシリン (AMPC) 250mg 6カプセル、クラリスロマイシン200mg 4錠（高齢者、低体重者は2錠）、分2、7日間投与、二次除菌は、ボノプラザン20mg 2錠、AMPC250mg 6カプセル、メトロニダゾール200mg 2錠、分2、7日間投与とした。効果のばらつきを最小限に抑えるために、クラリスロマイシンのジェネリック医薬品への変更は不可とし、3剤を一包化することでドラッグコンプライアンスの向上を図った。

P-CAB群の原疾患（重複あり）は、胃癌10例（0.96%）、胃潰瘍・潰瘍癒痕53例（5.1%）、十二指腸潰瘍・潰瘍癒痕77例（7.4%）、萎縮性胃炎568例（54.7%）、びらん性胃炎95例（9.1%）、表層性胃炎56例（5.4%）、鳥肌胃炎18例（1.7%）、タコイボ胃炎3例（0.29%）などの胃炎が合計812例（78.2%）であった。

両群ともに投与終了後30日以降に、尿素呼気試験にて除菌判定を行った。尿素呼気試験は、まず呼気を採取し、尿素 (¹³C) 錠100mgを水100mlとともに内服し、左側臥位を5分間保ち、その後座位を15分間保ったのちに再度呼気を採取した。赤外分光分析装置（呼気中¹³CO₂分析装置）POConeを用いて測定した。尿素呼気試験2.5%未満を *H.pylori* 陰性とした。尿素呼気試験にて2.5%以上5.0%未満の判定保留³⁾の患者には、便中抗原検査を追加し陰性の場合には除菌成功と

	proton pump inhibitor 群	P-CAB 群
症例数	868	1039
平均年齢	56.0(20-87)	54.7(17-87)
性別(男性:女性)	317:391	418:621
除菌判定数(率)	708(81.6%)	823(79.2%)
一次除菌	561	933
二次除菌	147	106

表1 症例

判定した。

除菌判定率を上げるため、除菌治療開始時には、スケジュール表を渡して除菌判定のスケジュールを明示している（図1）。また除菌終了後2か月以降も判定に来院されない患者には、受診を促すリマインドメールを郵送するなどの努力を行っている（図2）。

また除菌治療後のフォローアップの重要性を強調するために、除菌成功患者には、除菌判定時に

除菌成功おめでとうカードを渡して、1年後のフォローアップ内視鏡検査を受けるよう指導している（図3・4）。

【結果】

Proton pump inhibitor 群における除菌判定率は、868 例中 708 例、81.6 %であった。Per protocol 解析による一次除菌率は561 例中 454 例、80.9% (95%CI : 77.7-84.2%)、二次除菌率(per

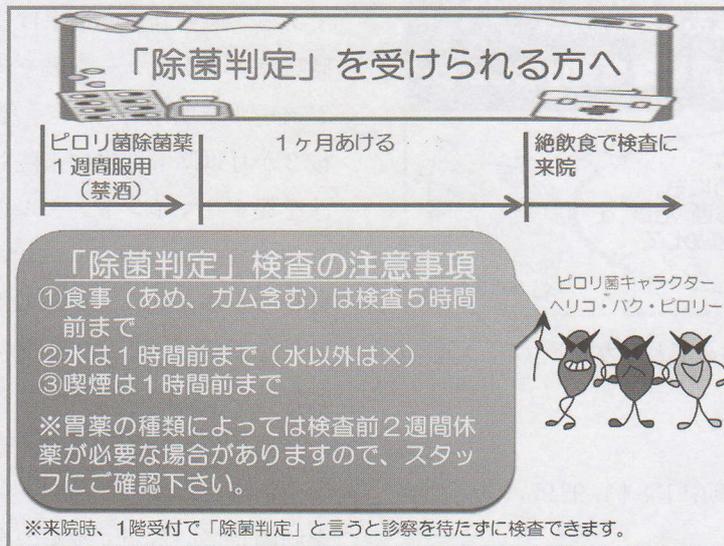


図1 除菌判定のスケジュール表

患者さまへ 検査のお知らせ

★ピロリ菌 除菌判定の時期となりましたのでお知らせいたします。ご都合のよろしい時にご来院をお待ちしております。

「除菌判定」検査の注意事項

- ①食事（あめ、ガム含む）は検査5時間前まで
- ②水は1時間前まで（水以外は×）
- ③喫煙は1時間前まで

※来院時、受付で「除菌判定」とお声掛けください。なお、すでに受診がお済みで行き違いの場合にはご容赦ください。

■お問合せ■
医療法人社団おなか会
おなかクリニック
八王子市旭町 12-12
TEL : 042-644-1127

ピロリ菌キャラクター
ヘリコ・バク・ピロリー

図2 受診を促すリマインドメール

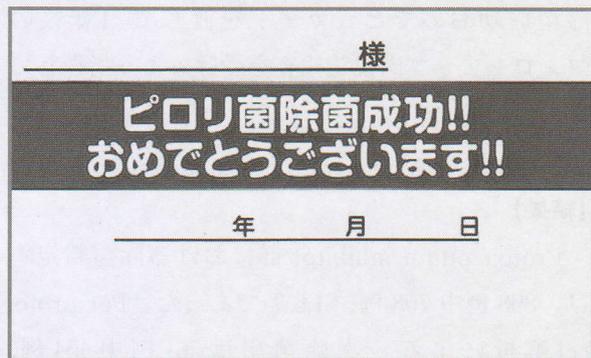


図3 除菌成功おめでとうカード (表)

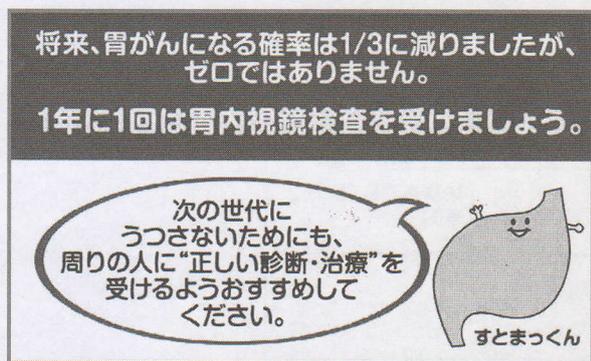


図4 除菌成功おめでとうカード (裏)

protocol 解析) は 147 例中 138 例、93.9% (95%CI: 90.0-97.8%) であった。

P-CAB 群 1039 例中 2016 年 7 月 31 日までに除菌判定を行った患者は 823 例 (判定率 79.2%) で、一次除菌率 (per protocol 解析) は 750 例中 695 例、92.7% (95%CI: 90.8-94.5%)、二次除菌率 (per protocol 解析) は 73 例中 70 例、95.9% (95%CI: 91.3-100.0%) であった。Proton pump inhibitor 群による一次除菌率と比較すると、カイ二乗検定にて P-CAB 群の一次除菌率は有意に高く ($p < 0.05$)、二次除菌率には有意差が認められなかった (図 5)。

P-CAB 群の intention to treat (ITT) 解析では、一次除菌率は 933 例中 695 例、74.5% (95%CI: 71.7-77.3%)、二次除菌率は 106 例中 70 例、66.0% (95%CI: 57.0-75.1%) であった。

P-CAB 群における副作用は、軟便などの軽微なものがほとんどであったが、全身に薬疹と思わ

れる発疹が 5 例、嘔吐が 1 例、腹痛が 1 例のあわせて 7 例 (0.67%) に認められた。

【考察】

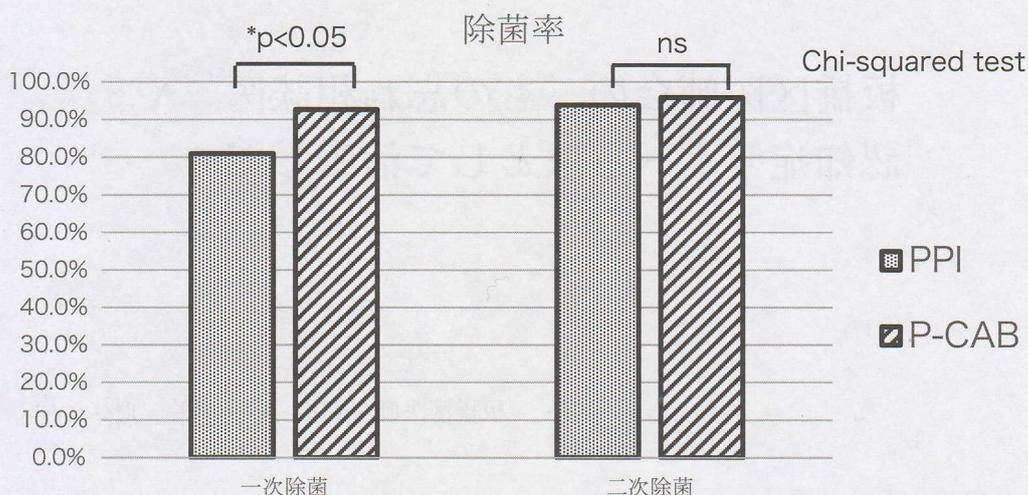
本研究は、開業医における除菌治療成績を後ろ向きに検討したもので、二重盲検による前向き研究ではない。除菌判定に至っていない症例では、実際に除菌治療を行ったか否かも把握することは困難であったため、除菌判定に至らない中断症例についても把握できていない。

一般臨床においては、除菌判定率の向上が課題である。除菌判定率を上げるため、除菌治療開始時には、スケジュール表を渡して除菌判定のスケジュールを明示している (図 1)。また除菌終了後 2 か月以降も判定に来院されない患者には、受診を促すリマインドメールを郵送するなどの努力を行っている (図 2)。リマインドメールを持って受診する患者も少なからず存在し、一定程度の効果を上げているが、除菌判定率は残念ながら 8 割に届かないのが現状である。

除菌治療後の胃癌発生が少なくないことから、除菌治療後のフォローアップ内視鏡検査の重要性を強調しているが、多くの患者が安心してしまい来院されないケースが多い。除菌成功時にはカードを渡し、口頭でも説明しているが、患者の意識の中へはなかなか浸透していない。

今回の検討におけるボノプラザンを用いた除菌成績は、per protocol 解析では従来の proton pump inhibitor を用いた除菌率に比し一次除菌ではカイ二乗検定にて有意に ($p < 0.05$) 良好であった。二次除菌においては、proton pump inhibitor 群と同様に高率であった。

一方、ボノプラザンを用いた除菌成績を intention to treat (ITT) 解析で治験データと比較すると除菌判定率 79.2% と除菌判定に至らない患者が多いため、intention to treat (ITT) 解析では治験データに大きく劣る結果となった。この点が治験と違い一般診療における臨床データに基づく本研究の限界であるが、P-CAB 群において除菌



PER PROTOCOL 解析 I 群の除菌成績 (2014 年) と P-CAB 群 (2015 年) の除菌成績の比較である (PER PROTOCOL 解析解析)。Chi-squared test にて一次除菌率に有意差を認めた ($p < 0.05$)。

図 5 PER PROTOCOL 解析 PPI と P-CAB の除菌率の比較

判定が行われた 823 例という多数の症例で検討できたことの意義は大きい。

一次除菌において proton pump inhibitor 群と比較して P-CAB 群で有意に高い除菌率が得られたのは、ボノプラザンの効果発現が早いこと、proton pump inhibitor に比較して強力かつ持続的に酸分泌抑制作用を示すことによるものと考えられた。

P-CAB 群の副作用発現率は、0.67 % と低率であり重篤なものはみられなかった。

【結語】

ボノプラザン発売後およそ 17 か月間の除菌治療について開業医の一般外来診療における臨床データを後ろ向きに検討した。一次除菌については、per protocol 解析で proton pump inhibitor 群に比較し P-CAB 群は有意に良好な除菌率であった。解析方法が異なるため単純な比較はできないが治験データと同等の除菌成績と推察された。

除菌判定が行われていない患者も多いため評価は不十分であるが、ボノプラザンは今後ピロリ菌除菌治療の標準治療となることが期待される薬剤

である。

【利益相反】

著者ら個人には、一般社団法人日本内科学会「医学研究の利益相反に関する共通指針」に基づき、申告すべき利益相反はありません。

医療法人社団おなか会は、武田薬品工業株式会社より研究費 (治験) を受領しています。

文献

- 1) 村井隆三、松久威史：東京都八王子市の内視鏡専門クリニックにおける *Helicobacter pylori* 診療の実際と課題. *Helicobacter Research* 2012 ; 16 : 546-552
- 2) 村上和成：P-CAB 併用の除菌治療について. *日本ヘリコバクター学会誌* 2015 ; 17 : 8-9
- 3) 徳永健吾、渡辺一宏、田中昭文、他：*Helicobacter pylori* 除菌判定における ^{13}C -尿素呼吸試験の有用性と問題点. *日消誌* 2005 ; 102 : 176-182