
原 著

奈良県の高齢化地域におけるボノプラザンを用いた ヘリコバクター・ピロリ除菌に関する検討

宇陀市立病院内科¹, 奈良県立医科大学地域医療支援・教育学講座², 奈良県立医科大学消化器内科学講座³

瓦谷英人^{1,2}, 久保卓也¹, 築瀬公嗣¹, 藤本優樹^{1,3},
中上純子¹, 小林正尚¹, 丸山直樹¹, 前川勝英¹,
松倉康夫¹, 松島俊裕¹, 吉治仁志³, 西尾健治²

A STUDY ON VONOPRAZAN BASED HELICOBACTER PYLORI ERADICATION WITH IN AN AGING COMMUNITY IN NARA PREFECTURE

HIDETO KAWARATANI^{1,2}, TAKUYA KUBO¹, KOJI YANASE¹, YUKI FUJIMOTO^{1,3},
JUNKO NAKAUE¹, TADANAO KOBAYASHI¹, NAOKI MARUYAMA¹, KATSUhide MAEKAWA¹,
YASUO MATSUKURA¹, TOSHIHIRO MATSUSHIMA¹, HITOSHI YOSHIJI³, KENJI NISHIO²

Internal Medicine, Uda City Hospital¹

Department of Community Medicine, Nara Medical University²

Department of Gastroenterology and Metabolism, Nara Medical University³

Received June 18, 2021

Abstract

Introduction : There are few reports on the efficacy and safety of vonoprazan (P-CAB) based triple eradication therapy in the elderly. In this study, we investigated the efficacy and safety of P-CAB based eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in non-elderly and elderly patients in our community, where the elderly population is high (41.7%).

Methods : 205 patients who underwent primary and secondary eradication for *H. pylori* at our hospital from October 2018 to December 2020, were included in this study.

Results : In primary eradication, the success rate for eradication in non-elderly and elderly patients was 96.6% (57 of 59 patients) and 88.7% (110 of 124 patients) respectively ($P=0.10$). The success rate for eradication in the late-elderly was 90.2% (46 of 51 patients). There was no significant difference compared with non-elderly patients ($P = 0.25$). The success rates for secondary eradication in non-elderly and elderly patients were 100% (7 of 7 patients) and 66.7% (10 of 15 patients), respectively, with no significant difference between the two groups ($P = 0.13$). The success rate for eradication in the late-elderly was low (40.0%: 2 of 5 cases), and there was significant difference compared with that in the non-elderly ($P<0.05$). In the primary eradication, there was only one case of death from other diseases in the late-elderly patients during the first week after treatment.

Discussion : In the elderly, the efficacy of primary eradication was similar to that for the non-

elderly, and the frequency of incidental disease was low. Although the efficacy of secondary eradication was lower in the elderly, it was a safe treatment.

Key words : Helicobacter pylori, Eradication, Elderly people

緒 言

ヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori : H. pylori) は 1983 年に初めて発見されたが¹⁾, その後 H. pylori 感染患者は H. pylori 非感染患者よりも胃潰瘍発症や胃癌発症が多い事が知られるようになった。また H. pylori 陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍は、除菌治療によって再発が抑制されること、出血などの合併症が減少することが、メタアナリシスにて報告されている²⁾。さらに、2013 年には H. pylori 感染胃炎患者に対する除菌治療が保険適応となり、除菌療法は日常診療のなかに定着してきている。わが国での除菌治療は 1 次除菌としてクラリスロマイシン (CAM), アンピシリン (AMPC), プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の 3 剤併用療法が行われている。2 次除菌にはメトロニダゾール (MNZ), AMPC, PPI の 3 剤併用療法が行われる。わが国では CAM の耐性率が近年増加しており 30 ~ 40% とされる³⁾ が, MNZ の耐性率は 5% 以下とされている。当初 90% 前後を誇っていた除菌成功率が CAM 耐性菌の増加により 70% 台にまで低下したが、わが国で 2015 年に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のボノプラザン (P-CAB) が除菌治療において PPI の代わりに使用されるようになり、一次除菌成功率も 90% 以上に回復している⁴⁾。しかし、2020 年 10 月時点でボノプラザンは日本、中国、台湾、シンガポール、フィリピン、タイ、マレーシアの 7 力国でしか使用できず、日本以外での報告は少ない。実臨床における P-CAB を用いた除菌治療の効果に関するメタアナリシスの報告⁵⁾ がなされているが、症例数は多くない。

全人口の 28.4% (2019 年報告) が 65 歳以上の高齢者であるわが国において、高齢者医療に対する注目度が高く、H. pylori 除菌治療においても同様である。Kobayashi ら⁶⁾ は高齢者に対する一次・二次除菌の除菌率はそれぞれ 92.1%, 84.2%, 偶発症は 9.1%, 8.9% であり、H. pylori 除菌治療は高齢者に対しても有効

かつ安全に施行できると報告している。しかし、未だ P-CAB を用いた除菌治療における高齢者の治療効果・安全性に関する報告は少ない。そこで今回は高齢者が 41.7% と多い奈良県宇陀市での P-CAB を用いた H. pylori 除菌に関する非高齢者、高齢者における効果・安全性に関する検討を行った。

方 法

2018 年 10 月から 2020 年 12 月までに当院において H. pylori 除菌治療を行った 251 例のうち内服が完遂出来なかった 1 例、除菌効果判定が行われていない 44 例、三次除菌を行った 1 例を除いた 205 例を対象とした。治療薬剤、治療効果判定の結果をカルテから抽出した。偶発症についてはカルテの診療録を参考に検討を行った。統計解析にはフィッシャーの正確確率検定 (SPSS for Windows) を用い、有意水準を 0.05 未満とした。

なお、本研究は当院の倫理委員会の承認を得ており、患者の同意はオプトアウトを用いて行った。

結 果

全 205 例のうち、非高齢者は 66 例 (うち一次除菌は 59 例)、高齢者は 139 例 (うち一次除菌は 124 例) と高齢者が全体の 67.8% であった。また、75 歳以上の後期高齢者は 56 例 (うち一次除菌は 51 例) と全体の 27.3% であった。全体の年齢中央値は 70 歳、男女比は 103:102 であった。非高齢者の年齢中央値は 55 歳、男女比は 34:32、高齢者の年齢中央値は 72 歳、男女比は 69:70 であった。後期高齢者の年齢中央値は 78.5 歳、男女比は 28:28 であった。一次除菌は 183 例、二次除菌は 22 例 (二次除菌のみ施行は 3 例) であった (Fig. 1A)。使用した酸分泌抑制薬は全例ボノプラザンであった。一次除菌に使用した CAM は 400mg が 160 例、800mg が 23 例であった。

一次除菌の効果判定法は、尿素呼気試験が 177 例、便中抗原が 1 例、H. pylori 抗体が 5 例であった。一

一次除菌全体での除菌成功率は183例中167例91.2%であった。

一次除菌は183例中非高齢者が59例、高齢者が124例、うち後期高齢者が51例であった (Fig. 1B)。一次除菌における非高齢者と高齢者の除菌成功率はそ

れぞれ59例中57例96.6%、124例中110例88.7%であり、両群間に有意な差は認めなかった ($P = 0.10$)。また、後期高齢者の除菌成功率は51例中46例90.2%であり非高齢者と有意な差は認めなかった ($P = 0.25$) (Fig. 2A)。偶発症は、非高齢者で0例、高齢者で治療後1週間での他病死が1例で87歳の後期高齢者であった。また、二次除菌の効果判定法は尿素呼気試験が21例、H. pylori抗体が1例であった。二次除菌は22例中非高齢者が7例、高齢者が15例、うち後期高齢者が5例であった (Fig. 1C)。二次除菌での除菌成功率は22例中17例77.3%であった。二次除菌での非高齢者と高齢者の除菌成功率はそれぞれ7例中7例100%、15例中10例66.7%であり、両群間に有意な差を認めなかった ($P=0.13$)。また、後期高齢者の二次除菌成功率は5例中2例40.0%で低率であり非高齢者と有意な差を認めた ($P < 0.05$) (Fig. 2B)。偶発症は両群共に認めなかった。

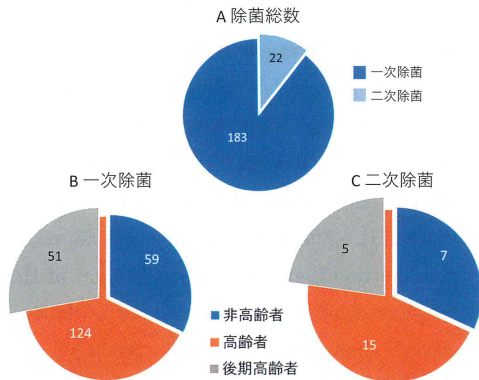


Fig. 1
Number of cases of H. pylori eradication in non-elderly and elderly/late-elderly patients
A. Total number of eradications
B. Number of primary eradications
C. Number of secondary eradications

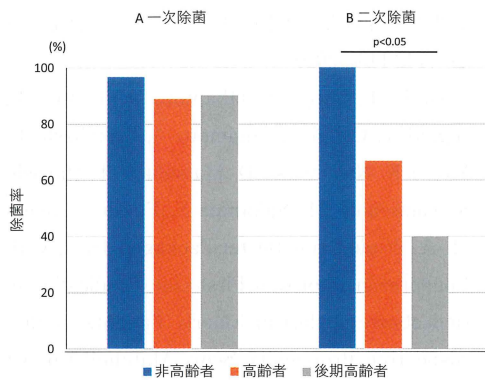


Fig. 2
Success rate for primary and secondary eradication in non-elderly, elderly/late-elderly patients
A. There was no significant difference in the success rate for primary eradication between non-elderly and elderly/late elderly patients.
B. There was no significant difference in the success rate for secondary eradication between non-elderly and elderly patients. There was no significant difference in the success rate for secondary eradication between non-elderly and elderly patients, and the success rate for secondary eradication was significantly lower in elderly patients than in non-elderly patients ($P < 0.05$).

考 察

本研究にて、当院での非高齢者、高齢者別の H. pylori 除菌の効果・安全性を検討した。一次除菌率は全体で91.2%、非高齢者で96.6%、高齢者で88.7%、後期高齢者で90.2%と比較的良好な結果であった。二次除菌率は全体で77.3%、非高齢者で100%、高齢者で66.6%、後期高齢者で40.0%とこれまでの報告よりも高齢者や後期高齢者でやや低い数値であった。東京 H. Pylori 研究会の多施設共同調査による一次・二次除菌率の経年変化の検討では、P-CABによる一次・二次除菌率はともに安定して高率であると報告しており、CAM, AMPC, P-CABによる一次除菌率は89.1%である⁷⁾。しかし高齢者での除菌率はいずれも非高齢者と比べて低いと報告している。その原因として、除菌判定時の尿素呼気試験値が2.5~5.0%である grey zone となる症例が高齢者に多いことが考察されている。この理由として、高齢者における萎縮性胃炎の進行例ではウレアーゼを保有した細菌叢が尿素呼気試験に影響を与える可能性が高いと考えられ、高齢者での尿素呼気試験結果の解釈は慎重にすべきであり、とくに2.5~5.0%のグレーゾーンの場合には便中抗原法での確認や、内視鏡フォローアップ時に培養法などで感染状態の確認を行うことが推奨されている⁸⁾。当

院のデータでも高齢者の除菌不成功例を確認すると、19例中8例で尿素呼吸試験値が2.5～5.0%であり擬陽性の症例が含まれている可能性がある。その他、75歳以上の後期高齢者の除菌率は非後期高齢者と比べて低く、高齢になるほど低くなることが報告されている⁷⁾。当院のデータでは後期高齢者の一次除菌成功率は90.2%と非高齢者と同等であったが、二次除菌では後期高齢者の除菌成功率は40.0%と非高齢者に比し有意に低く ($P < 0.05$) これまでの報告と合致するが、症例が少ないため今後の症例の蓄積が必要と考える。

H. pylori 除菌治療に伴う偶発症に関してガイドライン⁹⁾では、除菌治療に伴う副作用は65歳以上の高齢者と64歳未満との比較において、高齢者で高まることはなく、高齢者に副作用を懸念して除菌を控える必要はないと記載している。しかし、高齢者には重篤な基礎疾患を有する患者も多く除菌に当たって十分に注意する必要がある。また、あまり知られていないが *Clostridioides difficile* 感染による偽膜性腸炎なども報告がある¹⁰⁾。今回の当院のデータは、カルテ上の記載から拾い上げたものであり、軽微な副作用に関しては記載されていない可能性が十分にあると思われるが、少なくとも重篤な偶発症は一例（除菌1週間後に他病死）認めただけであり、治療との因果関係ははっきりしなかった。これらの結果より、高齢者においても *H. pylori* 除菌は安全に行われることが示された。今後の課題としては、一次予防としての *H. pylori* 除菌が高齢者にとってどれほど有用かという事の検討ではないかと思われる。一次予防の効果が何年後から出てくるというデータがはっきりしてくると、平均余命から除菌の是非が検討される時代も来るのではないかと推察される。

結 論

今回、本研究において、P-CABを用いた一次、二次除菌の効果・安全性を検討した。高齢者において、一次除菌の効果は非高齢者と同等であり、偶発症の頻度も低かった。また、二次除菌では高齢者において治療効果が低かったが、安全に治療できることが示された。

利 益 相 反

論文内容に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはない。

引 用 文 献

- 1) Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273-5.
- 2) Hentschel E, Brandstätter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemeč H, Schütze K, Taufer M, Wurzer H. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328: 308-312.
- 3) 沖本忠義・安藤貴志・佐々木誠人・阿部寿徳・前田慎・杉本光繁・下立雄一・田邊裕貴・南條宗八・下山克・中島滋美・伊藤慎芳・池澤和人・青山伸郎・大崎敬子・清水俊明・古田隆久・小林寅哲・村上和成：わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状-2015~2016年度耐性菌サーベイランスの集計報告-。日本ヘリコバクター学会誌。21巻：142-145, 2020
- 4) Nishida T, Tsujii Y, Okamoto A, Tomita R, Higaki Y, Osugi N, Sugimoto A, Takahashi K, Mukai K, Nakamatsu D, Matsubara T, Hayashi S, Yamamoto M, Nakajima S, Fukui K, Inada M. A Triple-Drug Blister-Packaged Drug with Vonoprazan Improves First-Line Eradication of *Helicobacter pylori* in Elderly Patients: A Retrospective Propensity Score-Matched Cohort Study. *Digestion*. 2020;101:608-614.
- 5) Lyu QJ, Pu QH, Zhong XF, Zhang J.: Efficacy and Safety of Vonoprazan-Based versus Proton Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomed Res Int*. 9781212, 2019
- 6) Kobayashi S, Joshita S, Yamamoto C, Yanagisawa T, Miyazawa T, Miyazawa M, Kubota D, Sato J, Umemura T, Tanaka E. Efficacy and

safety of eradication therapy for elderly patients with helicobacter pylori infection *Medicine (Baltimore)*.98: e16619, 2019

- 7) Mori H, Suzuki H, Omata F, Masaoka T, Asaoka D, Kawakami K, Mizuno S, Kurihara N, Nagahara A, Sakaki N, Ito M, Kawamura Y, Suzuki M, Shimada Y, Sasaki H, Matsuhisa T, Torii A, Nishizawa T, Mine T, Ohkusa T, Kawai T, Tokunaga K, Takahashi S. 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
- 8) 杉山敏郎：ヘリコバクター・ピロリ感染症（3）*H. pylori* 感染診断法と除菌法．*BIO Clinica* 2018; 33: 599-604
- 9) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編：*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版，先端医学社，東京，2016.
- 10) Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, , Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* ; 67 : 742-748, 2012