

タイトル ピロリ菌除菌治療における5種類抗菌剤感受性検査の有用性

タイトル英語 Usefulness of five antibiotics susceptibility test for Helicobacter pylori eradication

本文

目的 初回のピロリ菌除菌において、5種類の抗菌剤（アモキシシリン：AMPC、クラリスロマイシン：CAM、メトロニダゾール：MNZ、ミノサイクリン：MIN、シタフロキサシン：STFX）へのピロリ菌の感受性結果に基づき、感受性抗菌剤2種類を選択することの有用性について検討した。

方法 1) 対象：2013年8月24日から2015年12月31日の期間に、当院で便ピロリ抗原検査あるいは呼気試験陽性、もしくは他の医療機関で胃ピロリ菌感染ありと診断された後、胃内視鏡検査で採取された胃粘膜検体について、5種類抗菌剤感受性検査を実施した人64例。（平均年齢54才、年齢範囲31~78才、女性63人）

2) 胃粘膜採取方法：耳原総合病院消化器内科（大阪）の特定の医師（O医師担当62例、他の医師2例）が、経鼻ないし経口で胃内視鏡検査を実施し、2か所（胃幽門部大彎側と胃上部体部大彎側）から生検鉗子で胃粘膜を採取し、直ちにシードチューブHPに保存密閉し、病体生理研究所（東京）に送付した。

3) 培養方法：病体生理研究所に到着後、ニッスイHP寒天培地に採取粘膜をそのまま移し替え、約1週間、微好気性培養した。その後、ウレアーゼ活性試験陽性、グラム染色でのグラム陰性桿菌陽性にてピロリ菌を同定した。培養陽性培地はその容器ごとSRL検査所に送付された。

4) 抗菌剤感受性検査方法：SRL検査所で、寒天平板希釈法で5種類の抗菌剤（AMPC、CAM、MNZ、MINO、STFX）の最少発育阻止濃度（MIC μ g/ml）が測定された。具体的には、培養菌を5種類の抗菌剤それぞれにつき、段階希釈した薬剤濃度含有のMuller-Hinton寒天培地に所定の培養菌を分注し、35度の微好気性培養を3日間行った。培地のPHは7~7.5で、CO₂濃度は5~8%に調整された。

5) 除菌薬処方（63人）（胃がん手術例1人除外）（PPI：プロトンポンプインヒビター）

1.AMPC+CAM+（Lansoprazole 60mg）×10日間、17人、

2.AMPC+MNZ+（Lansoprazole 60mg）×10日間、15人、

3.その他の除菌薬+（Lansoprazole 60mg）×10日間、14人、

4. AMPC+CAM+（Vonoprazan 40mg+probenecid1000mg）×7日間、7人、

5. AMPC+MNZ+（Vonoprazan 40mg+probenecid1000mg）×7日間、4人、

6. その他の除菌薬+（Vonoprazan 40mg）×7日間、6人。

6) 除菌判定方法

内服終了後8週以降に、当院で便ピロリ抗原検査（58例）ないし呼気検査（2例）で行った。

結果

*胃内視鏡所見 64例

所見	64例(重複あり)	備考
慢性胃炎	62	
萎縮性胃炎	2	
腸上皮化生	1	
胃潰瘍	0	
胃ポリープ	2	
胃癌	1	印環細胞がん

*感受性検査結果

MIC (μ g/ml)	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	合計
例数 (AMPC)	57	4	1	1	1	64(うち7例非感性)

MIC (μ g/ml)	≤ 0.03	0.06	0.12	1	2	4	8	16	32	合計
例数 (CAM)	29	4	1	1	2	4	9	10	4	64(うち30例耐性)

MIC (μ g/ml)	1	2	4	8	16	32	64	128	合計
例数 (MNZ)	8	30	15	3	1	5	1	1	64(うち8例耐性)

MIC (μ g/ml)	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	合計
例数 (MINO)	10	18	21	14	1	64(うち耐性1例)

MIC (μ g/ml)	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	1	合計
例数 (STFX)	34	6	19	4	1	64(うち耐性1例)

表 1.H.pylori に対する各種抗菌薬のブレイクポイント

抗生物質	ブレイクポイント (μ g/ml)		
	S	I	R
CAM*1	≤ 0.25	0.5	≥ 1
AMPC*2	≤ 0.03	—	—
MNZ*3	≤ 8	—	≥ 16

*1 CLSI・日本化学療法学会

*2 日本化学療法学会

*3 EUCAST

表 2.ピロリ菌除菌薬感受性判定表 (荒木常男作成)

薬剤名略号	薬剤名	一回投与量 mg	B. 最高血中濃度 : C_{max} (μ g/ml)	C. 血清白結合率	B. \times C	最高血中濃度到達時間 : T_{max} (hr)	血中濃度半減時間 (hr)	血中濃度下面積 (μ g \cdot hr/ml)	尿中未変体化排泄率 24 時間後 (%)	臨床的に除菌可能な菌株の測定 MIC (μ g/ml)	Ca,M a,Al, Feの併用	患者のピロリ菌の MIC (μ g/ml)
CAM	クラリスロマイシン	200	0.47	0.3	0.14	1.78	3.18	2.9	*	≤ 0.14	不可	

MINO	ミノマイシン	100	1.44	0.3	0.4 2	1.8	9.2	12.9 7	主に胆汁排泄	<=0.42	不可	
AMPC	アモキシシリン	750	5.68	0.8	4.5	4.2	1.15	27	*	<=0.06	可能	
AMPC		100 0	10.0 5	0.8	8.0 4	1.67	1	29.0 4	*	<=0.06	可能	
MNZ	メロニダゾール	250	3.7	0.8	2.9 6	2	6	44	10 ~ 20	<=2.96	可能	
STFX	シタフロキサシン	50	0.51	0.5	0.2 6	1.2	6.2	2.62	70	<=0.26	不可	
STFX		100	1	0.5	0.5	1.2	5.7	5.55	70	<=0.5	不可	

*除菌率

胃がんのため胃全摘が行われた1例と、除菌後2か月未経過で除菌後検査までの3人の合計4人を除外した、60例で検討した。

第一回目除菌成功率=53/60≒0.88（内服後便ピロリ抗原陽性5人、18.19.21.31.40. 内服不成功2人、23.64）

第二回目除菌成功率=3/5=0.6（21.再び便ピロリ抗原陽性、23.再び内服不成功）

第三回目除菌成功率=1/1=1（21）

合計3回除菌完遂率=57/60≒0.95（18、23の2人はもう除菌希望せず、64は二回目まだ）

6. 各抗生剤のMICの結果は以下の通りで、あった。

アモキシシリン <=0.03:57例, 0.06:4例, 0.12:1例, 0.25:1例, 0.5:1例 非感性率=7/64=0.11

クラリスロマイシン <=0.03:29例, 0.06:4例, 0.12:1例, 1:1例, 2:2例, 4:4例, 8:9例, 16:10例, 32:4例
耐性率=30/64=0.47

メロニダゾール 1:8例, 2:30例. 4:15例, 8:3例, 16:1例, 32:5例, 64:1例, 128:1例 耐性率=8/64=0.125

ミノサイクリン <=0.03:10例, 0.06:18例, 0.12:21例, 0.25:14例, 0.5:1例, 耐性率=1/64=0.02

シタフロキサシン <=0.03:34例, 0.06:6例, 0.12:19例, 0.25:4例, 1:1例 耐性率=1/64=0.02

*一回目除菌不成功例7例の原因考察

症例番号	感受性番号	年齢	除菌不成功の原因	使用したPPI (L=lansoprazole. V=vonoprazan)	備考	CYP2C19
1	18	67	不明	L		不検査
2	19	70	AMPC 非感性	L	過去に二回除菌不成功	Extensive
3	21	65	不明	L	過去に二回除菌不成功	Extensive
4	23	64	AMPC 内服不可 (AMPCアレルギー)	L	バイアスピリン、チラージンS, プラバスタチン内服中	不検査
5	31	46	不明	L		不検査
6	40	42	飲酒	L		Poor

7	64	42	内服中断（インフルエンザ）	V		不検査
---	----	----	---------------	---	--	-----

結語

第一回目除菌成功率 88%，第二回目除菌成功率 60%（21.23 再び不成功）、第三回目除菌成功率 100%（21）であったことから、初回のみならず二回目以降の除菌治療でも 5 種類抗菌剤感受性検査の結果の参考は個別的には、抗菌剤選択及び除菌成功に有用であった。さらに、全体的に見て、除菌期間の短縮、利用医療保険費用の節約（ほぼ同額）、新薬への耐性菌出現予防、除菌者の常在腸内細菌叢の温存にも有用と考えられた。

しかし、感受性のある抗菌剤を選択したにもかかわらず、除菌不成功が 3 例（18.21.31）（ $3/60 \approx 0.05$ ）あった。その不成功要因として、胃内 pH 濃度補正不良（CYP2C19 の状態、飲酒）、その他未知の因子の存在が疑われた。

Conclusion

It is useful to refer to the results of five antibiotics susceptibility test, not only for the first eradication *H.pylori* but also second and third eradication.

And, on the hole, it is useful for shortening the days, cost-benefit analysis, avoiding appearance of resistant bacteria and protection of the intestinal flora.

In spite of an appropriate selection of antibiotics, three unsuccessful cases were seen. Possible factors associated with the failure are insufficient control of pH in stomach and another unknown factor.

Keyword *Helicobacter pylori* , Eradication , Five antibiotics susceptibility test,
Individual prescription