

演題名（日本語）ピロリ菌除菌における5種類抗**菌剤**感受性検査の有用性（続報）

演題名（英語）Usefulness of five antibiotics susceptibility test for Helicobacter pylori eradication (subsequent report)

第29回日本ヘリコバクター学会学術集会（2023年6月）

堺市 荒木肛門科(旧荒木産婦人科肛門科) 荒木常男

抄録本文

[目的]前報2016年P19-2に引き続き、ピロリ菌除菌に於いて5種抗菌剤(AMPC、CAM、MNZ、MINO、STFX)のピロリ菌の感受性検査結果に基づき、感性薬2種を選択する事の有用性を検討した。

[方法]1)対象：2013年8月~2019年12月に、胃粘膜検体で、結果判明した97例（平均年齢54歳、範囲31~78歳、女性94例、男性3例）2)胃粘膜採取：耳原総合病院（岡田正博医師担当）で胃内視鏡下、胃壁2カ所から採取し、Hp輸送培地で、病体生理研究所に送付3)培養：そこで、微好気性培養、ウレアーゼ活性試験、グラム陰性桿菌陽性にて菌を同定4)最小発育阻止濃度(MIC $\mu\text{g/ml}$):次いでSRL検査所で、寒天平板希釈法を用い、MIC測定5)感性薬の判定基準：CLSI、日本化学療法学会、EUCASTと独自基準(MINO:0.5未満、STFX:1未満)採用6)抗菌剤選択基準：感性薬採用、AMPCとCAM優先、STFXよりMINO優先。院内処方。保険利用7)除菌判定：除菌8週以降、便ピロリ抗原検査(86例)、尿素呼気試験(8例)、抗体価測定(1例)実施。8)便ピロリ抗原検査は日本臨床検査所を通じてSRL検査所で、テストメイトピロリ抗原EIA(日本・わかもと製薬)を使用して測定。尿素呼気試験はユービット錠100mg(大塚製薬)を使用し、日本臨床検査所で測定した。

[結果]1)MIC AMPC 0.03 \leq :80例、0.06*:11、0.12:3、0.25:2、0.5:1 非感性率 $R=17/97\div 0.18$

CAM $\leq 0.03:43$ 、0.06:7、0.12:2、1*:1、2:2、4:4、8:15、16:15、32:7、64:1 $R=45/97\div 0.46$

MNZ $\leq 0.03:1$ 、1:10、2:45、4:23、8:3、16*:2、32:6、64:6、128:1 $R=15/97\div 0.15$

MINO $\leq 0.03:14$ 、0.06:22、0.12:35、0.25:25、0.5*:1 $R=1/97\div 0.01$

STFX $\leq 0.03:45$ 、0.06:11、0.12:29、0.25:9、0.5:1、1*:2 $R=2/97\div 0.02$ 2)除菌率 一回目:87/97 $\div 0.90$ (不成功10は未判定2、内服不可1、残存7)、二回目:4/6 $\div 0.67$ (不成功2は内服不可1、残存1)、三回目:1/1=1、通算除菌率=92/97 $\div 0.95$

3)除菌歴有無別の除菌率は各々6/10=0.6 81/87 $\div 0.93$ 、非感性・耐性薬2剤以上率は各々5/10=0.5、14/87 $\div 0.16$ 。

4)胃がん症例1例。10年前除菌失敗。MICを参考に薬剤選択、術前に除菌成功。(81番)

[結語]初回のみならず二回目以降でも5種抗菌剤への感受性検査結果の参考は、除菌成功に有用であった。

Conclusion (英語)

[Conclusion] It is useful to refer the results of five antibiotic susceptibility test, not only the first time eradication H.pylori but also second and subsequent times.

Keyword

[Keyword] H. pylori, Eradication, Five antibiotics susceptibility test, Multidrug-resistant, Individual prescription

以上で抄録は終了。以下は、詳細。

更新内容（前回 2016.6.24 配布からの）

- 1.対象：除菌症例数が 63 から 97 例に増加。
- 2.結果：除菌歴のある 10 症例を区別して、検討。
- 3.胃内視鏡検査所見集計で、ピロリ現感染に特有な所見を明示。
- 4.考察：AMPC に probenecid 併用することの有用性を述べた文献考察を追加。
5. 除菌治療前の便ピロリ抗原検査の感度、および偽陰性率を追加。
- 6.結論：除菌歴のある 10 症例の除菌成功率の低さ、耐性菌の多さ、除菌阻害するサプリ・飲酒など個別的事情を指摘。
- 7.資料を付け加え、97 例全員の特性、MIC,処方、除菌成否を一覧表で明示。また、AMPC に probenecid 併用することの有用性を述べた文献考察を提示。また、[AMPC に probenecid 併用の具体的処方](#)を提案。
- 8.他院 3 回、当院 3 回、都合 6 回目で、やっと除菌に成功した症例報告を提示。（経過、MIC、処方、検査など）3 点の教訓を述べました。

[目次]

[1.目的](#)

[2.方法](#) [表 1.](#) [表 2.](#)

[3.結果](#)

3-1) 感受性検査結果 5種[抗菌剤別](#) [AMPC 表 3-1.](#) [CAM 表 3-2.](#) [MNZ 表 3-3.](#) [MINO 表 3-4.](#)
[STFX 表 3-5.](#)

3-2)多剤耐性例数 [表 4.](#)

3-3) 除菌成功率（当院初回）[表 5-1.](#)

3-4) 除菌成功率（当院 1～3 回目）[表 5-2.](#)

3-5) 一回目除菌不成功 8 例の最小発育阻止濃度（以下 MIC）（ $\mu\text{g/ml}$ ）と選択薬、及び二回目選択薬と成否 [表 6.](#)

3-6) 胃内視鏡検査での所見出現頻度 [表 7.](#)

[4.考察](#)

4-1) 薬剤組み合わせ種類別の除菌成功率 [表 8.](#)

4-2) Probenecid の使用有無別除菌成功率 [表 9.](#)

4-3) 除菌治療前の便ピロリ抗原検査の感度及び偽陰性率 [表 10-1.](#)

4-4) 過去除菌歴の有無別便ピロリ抗原検査偽陰性率の差の検定 [表 10-2.](#)

4-5) 一回目除菌不成功例 8 例の原因考察（内服不可 1 例を含む）[表 11.](#)

4-6) 以上の 8 例の[補足事項](#)

[4-7\)](#) ピロリ菌除菌の抗菌剤などの薬剤選択に、なぜ抗菌剤の最小発育阻止濃度：MIC（minimum inhibitory concentration）検査が必要なのでしょうか。

[4-8\)](#) 現在の保険診療規約の一次除菌、二次除菌処方の AMPC750mg1 日 2 回投与は最善なのでしょうか。

[4-9\)](#) 一次、二次除菌が失敗した方の、三次除菌に於いて大切なことは何でしょうか。

[4-10\)](#) ピロリ菌除菌に probenecid 併用 AMPC 処方事例の成績は有りますか。

[5.結論](#)

6.資料

6-1) 全症例 97 例の特性一覧 (年齢、身長、体重、BMI) [表 12-1.](#)

及び除菌内容一覧 (MIC、選択薬剤、除菌結果) [表 12-2.](#)

6-2) Probenecid の[効能](#)

AMPC の血中濃度推移(文献 7,8,9 より) [表 13.](#)

AMPC の血中濃度の推移 (散布図スタイル) (文献 7,8,9 より) [グラフ 1.](#)

AMPC の血中濃度の推移 (棒グラフスタイル) (文献 7,8,9 より)[グラフ 2.](#)

Probenecid を使用しない時の、AMPC の薬物動態(文献 9 より) [表 14.](#)

AMPC の薬物動態パラメータ ([文献 7,8,9](#) より) [表 15.](#)

AMPC の薬物動態パラメータ ((文献 7,8,9 より) [グラフ 3.](#)

7. probenecid 活用に関する[提言](#)

8. 症例 6 回目の除菌処方 (AMPC+probenecid) で除菌に成功した、1 例の経過と MIC 値 (同一人物除菌患者番号 74、86) [表 16.](#)

9.[略語説明](#)

10. 文献

1.目的 前報 2016 年 P19-2 に引き続き、ピロリ菌除菌に於いて、5 種抗菌剤 (AMPC、CAM、MNZ、MINO、STFX) へのピロリ菌の感受性検査結果に基づき、感性薬 2 種を選択する事の有用性を検討した。

2.方法

1)対象:2013 年 8 月~2019 年 12 月に、胃粘膜検体で、5 種類抗菌剤へのピロリ菌の MIC 値の判明した 97 例 (平均年齢 54 歳、年齢範囲 31~78、女性 94 例、男性 3 例、平均体重 54.4±10.1kg、体重範囲 29.4~94.4kg)。

過去の除菌歴有無別、胃酸分泌抑制剤種類別例数 [表 1.](#)

胃酸分泌抑制剤	PPI (Lansoprazole)	VPZ (Vonoprazan)	合計
除菌歴無し (初回治療例)	44	43	87
除菌歴のあり (残存ピロリ菌の再除菌治療例)	5	5	10
合計	49	48	97

2) 胃粘膜採取: 耳原総合病院 (主に岡田正博医師担当) で胃内視鏡下、胃壁 2 カ所 (胃幽門部大彎側と胃上部体部大彎側) から採取し、Hp 輸送培地で、病体生理研究所に送付。

3) 培養: 病体生理研究所に到着後、ニッスイ HP 寒天培地に 採取粘膜を移し、約 1 週間、微好気性培養した。ウレアーゼ活性試験、グラム陰性桿菌陽性にてピロリ菌を同定。

4) 最小発育阻止濃度 (MIC $\mu\text{g/ml}$): 次いで SRL 検査所で、寒天平板希釈法を用い、MIC 測定。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) 感性薬の判定基準：CLSI、日本化学療法学会、EUCAST と独自算出基準（MINO：0.5 未満、STFX：1 未満）採用。

表2.H.pylori に対する各種抗菌薬のブレイクポイント（Helicobacter Research vol.18 no.2 2014 引用）

抗生物質	ブレイクポイント（ $\mu\text{g/ml}$ ）		
	S(感性)	I（中間）	R（耐性）
CAM*1	≤ 0.25	0.5	≥ 1
AMPC*2	≤ 0.03	—	—
MNZ*3	≤ 8	—	≥ 16
MINO*4	< 0.5		≥ 0.5
STFX*4	< 1.0		≥ 1

*1 CLSI・日本化学療法学会¹⁾ —：定めず

*2 日本化学療法学会¹⁾

*3 EUCAST

*4 荒木による暫定値

略語：AMPC（アモキシリン） CAM（クラリスロマイシン） MNZ（メトロニダゾール）

MINO（ミノマイシン） STFX（シタフロキサシン）

6) 抗菌剤選択基準：

(1) 感性薬採用。CAM 耐性ならこれは採用せず、他の薬剤を選んだ。また、今回の治療対象においては、MNZ の感性値を独自に 4 以下と設定したので、MNZ の MIC が 8 以上場合、MNZ は忌避した。

(2) 5 種とも感性なら、AMPC と CAM を優先する。

(3) MINO（の MIC が STFX（のそれと同じあるいは、より低ければ、STFX より MINO を優先する。理由は廉価であること。

(4) AMPC と MINO の組み合わせは、特に忌避しなかった。（8 例あり）

(4) 院内処方。健康保険利用。（保険請求には、感受性検査の結果を付記した。）

7) 胃酸分泌抑制剤やペニシリン排泄抑制剤の種類

前期（2014.1.23～2015.4.10）では 49 例全員に PPI として、Lansoprazole 60mg/分 2/10 日間を、後期（2015.4.25～2020.2.18）では 48 例中 46 例に、Vonoprazan 40mg/分 2/7～10 日間を使用した。また、後期では、AMPC を選択した場合、ペニシリン排泄抑制剤の probenecid1000mg/分 2/7 日間を併用した。

8) 投与日数

前期では 49 例全員 10 日間、後期では、44 例 7 日間、4 例 10 日間であった。

9) 除菌判定：除菌後、便ピロリ抗原検査 {テストメイトピロリ抗原 EIA(日本・わかもと製薬)} (86 例)、尿素呼気試験 {ユービット錠 100mg(大塚製薬)} (8 例)、ないし抗体検査 (1 例) で判定した。内、便ピロリ抗原検査と尿素呼気試験と両方実施した人は 1 人。

10) 統計処理 患者データはファイルメーカー-pro(v.8)を用いて集計し、除菌率や耐性化率の有意差検定は、Windows エクセル 2016 を用いた。χ² 乗検定に於いて観察度数の一つに 5 以下の数字があるときは、[Fisher の直接確率検定法](#)を用いて、P 値を求めた。片側検定にて、有意水準は、P<0.05 を採用して判定した。（Fisher の直接確率検定法での P 値を以下、**F-P 値**と略す） [目次へ戻る](#)

3.結果

3-1) 感受性検査結果 5種抗菌剤別 (直接確率検定法 P 値を以下、直 P と略記) 表 3-1.

MIC (μ g/ml)	\leq 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	合計(うち 非感性例 数)	非感性 率	F-P 値(有意差有無)
例数 (AMPC)	80	11	3	2	1	97 (17)	0.18	
内、除菌歴無し	74	9	3	1	0	87 (13)	0.15	0.07 (差なし)
内、除菌歴あり	6	2	0	1	1	10 (4)	0.4	

表 3-2.

MIC (μ g/ml)	\leq 0.03	0.06	0.12	1	2	4	8	16	32	64	合計 (耐 性例 数)	耐性 率	F-P 値
例 (CAM)	43	7	2	1	2	4	15	15	7	1	97(4 5)	0.46	
内、除菌 歴無し	41	7	2	1	2	3	14	11	6	0	87(3 7)	0.43	0.02 7 (差 あり)
内、除菌 歴あり	2	0	0	0	0	1	1	4	1	1	10(8)	0.8	

表 3-3.

MIC (μ g/ml)	\leq 0.03	1	2	4	8	16	32	64	128	合計 (耐 性例 数)	耐性 率	F-P 値
例数 (MNZ)	1	10	45	23	3	2	6	6	1	97(1 5)	0.15	
除菌歴無し	1	10	41	20	3	2	5	4	1	87 (12)	0.14	0.18 3(差 なし)
除菌歴あり	0	0	4	3	0	0	1	2	0	10 (3)	0.3	

表 3-4.

MIC (μ g/ml)	\leq 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	合計(う ち耐性例 数)	耐性率	F-P 値
例数 (MINO)	14	22	35	25	1	97 (1)	0.01	
除菌歴無し	13	19	30	24	1	87 (1)	0.01	0.897

除菌歴あり	1	3	5	1	0	10 (0)	0	(差なし)
-------	---	---	---	---	---	--------	---	-------

表 3-5.

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	合計 (うち耐性例数)	耐性率	直 P 値
例数 (STFX)	45	11	29	9	1	2	97 (2)	0.02	
除菌歴無し	42	10	25	8	1	1	87 (1)	0.01	0.197 (差なし)
除菌歴あり	3	1	4	1	0	1	10 (1)	0.1	

評価：ミノマイシンを除いた 4 種類において、除菌歴ありの人は除菌歴無しの人の約 2 倍の耐性率になっているが、直接確率検定法によると、CAM のみが除菌歴のあるグループでは感受性率は有意に低かった。

3-2) 多剤耐性例数 表 4.

耐性薬剤種類数	初回除菌例 87 (比率)	除菌既往歴のある例 10 (比率)	合計	直接確率検定 F-P 値 (有意差)
0	33 (0.38)	1 (0.1)	34	
1	40 (0.46)	4 (0.4)	44	
2	14 (0.16)	4 (0.4)	18	0.023 (有意差あり)
3	0	1 (0.1)	1	
4	0	0	0	
5	0	0	0	
合計	87	10	97	

評価：初回除菌例では、2 剤以上耐性率は 0.16 だが、除菌既往歴のある例では、0.5 と高い。直接確率検定法によると、F-P 値 \approx 0.023 で、除菌歴ありは多剤耐性化率が有意に大きい。

3-3) 除菌成功率 (当院初回) 表 5-1.

			内、PPI 使用 例	内、VPZ 使用 例	率
初回治療 (除菌歴無し) 87 例	成功	81	40	41	81/87 \approx 0.93
	失敗	3	3	0	3/87 \approx 0.03
	内服不可	1	1	0	1/87 \approx 0.01
	不明	2	0	2	2/87 \approx 0.02

	小計	87	44	43	
除菌既往歴のある、残存ピロリ菌の除菌治療 10 例	成功	6	2	4	6/10=0.6
	失敗	4	3	1	4/10=0.4
	内服不可	0	0	0	
	不明	0	0	0	
	小計	10	5	5	
	総計	97	49	48	

評価：①除菌既往の有無別で除菌成功率を見ると、既往歴無しで、 $81/87 \doteq 0.93$ に対して、既往歴ありでは $6/10 = 0.6$ と大幅に悪化している。(F-P 値 $\doteq 0.0092$ で、有意に除菌有りのグループは失敗率が高い)

②胃酸分泌抑制剤別に除菌成功率を見ると、PPI (Lansoprazole) で、 $42/49 \doteq 0.86$ に対して、VPZ で、 $45/48 \doteq 0.94$ とやや、VPZ が優れており (ただし、F-P 値 $\doteq 0.167$ で有意差なし)、特に、過去の除菌歴のある例では、それぞれ $2/5 = 0.4$ 、 $4/5 = 0.8$ と VPZ 使用が著明に優れていた。(ただし、F-P 値 $\doteq 0.262$ で有意差なし) Vonoprazan 使用症例 48 例においては、AMPC が使用された症例 38 例に於いて、必ず AMPC の排泄を遅らせる働きのある Probenecid を併用しています。

③AMPC+MINO を選択した症例の除菌成功率は、 $7/8 \doteq 0.88$ で、失敗例 1 例 (31 番) は初回除菌で PPI 使用者の 1 例であった。(この処方以外の症例 89 例の除菌率 $80/89 \doteq 0.90$ と比較すると、F-P 値 $\doteq 0.596$ で有意差なし)

④MINO+STFX を選択した症例の除菌成功率は、 $3/5 = 0.6$ で、失敗例 2 例 (21,74 番) は既往除菌例あり、PPI 使用であった。(この処方以外の症例 92 例の除菌率 $84/92 \doteq 0.91$ と比較すると、F-P 値 $\doteq 0.074$ で有意差なし)

3-4) 除菌成功率 (当院 1~3 回目) 表 5-2.

除菌回数	除菌成功率	治療後脱落例数	脱落理由
一回目	$87/97 \doteq 0.90$	2	再除菌保留
二回目	$4/6 \doteq 0.67$	1	薬剤アレルギーで辞退
三回目	$1/1 = 1$	0	
1~3 回目通算除菌率	$92/97 \doteq 0.95$		

内訳詳細

除菌判定してない人 (64,102 番) : 2 例

薬剤アレルギー 2 回のため除菌諦め (23 番) : 1 例

一度失敗したからもうしない。(18 番) (毎年胃カメラ受けます) : 1 例

薬剤感受性検査を 2 回していて、重複している人 (74 番と 86 番は同一人物) : 1 例

合計 5 例 (実例数は 4 例) /97 が未判定あるいは未実施で残った。

3-5) 一回目除菌不成功 8 例の MIC ($\mu\text{g/ml}$) と選択薬、及び二回目選択薬と結果 表 6.

(MIC 値の太字は、感性と判断して除菌に使用された薬剤の MIC) (注記: ≤ 0.03 の意味は、それより

小さい値は測定していないので、MIC 値は、0.03 かもしれないし、もっと小さいかもしれないという意味です。)

除菌患者番号	満年齢	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC	初回除菌薬	当院一回目除菌レジメ	初回、胃酸分泌抑制薬の種類	除菌日数	初回除菌可否	二回目の除菌薬	2回目、胃酸分泌抑制薬の種類	2回目、除菌日数	2回目、除菌可否	以前の除菌暦の回数
18	67	≦0.03	4	1	0.06	0.06	二次	MNZ 2錠、AMPC6C.	L: 4C	10	失敗	辞退				0
19	70	0.05	16	2	0.25	0.25	二次	MNZ 2錠、AMPC9C.	L: 4C	10	失敗	MNZ 2錠、MINO2錠	L: 4C	10	成功	2
21	65	≦0.03	≦0.03	2	0.06	≦0.03	一次	CAM4錠、AMPC6C.	L: 4C	10	失敗	MINO2錠、STFX2錠	L: 4C	10	失敗	2
23	64	≦0.03	16	4	0.25	≦0.03	その他	STFX 錠2錠、AMPC6C	L: 4C	10	内服不可	MINO2錠、AMP C6,C	L: 4C	10	内服不可	0
31	46	≦0.03	2	4	≦0.03	0.06	その他	MINO2錠、AMPC6c,	L: 4C	10	失敗	MINO2錠、STFX2錠	L: 4C	10	成功	0
40	42	≦0.03	≦0.03	12	0.08	0.12	一次	CAM4錠、AMPC6C.	L: 4C	10	失敗	CAM4錠、STFX4錠	V: 2錠	10	成功	0
74	37	0.06	8	64	0.12	0.12	その他	MINO2錠、STFX4錠	V: 2T	10	失敗	中断			中断	3

							他									
8	3	0.	≦	32	≦	0.	そ	CAM4 錠.	L: 4C	1	失	AMP	V: 3 錠	10	成	4
6	8	06	0.		0.	12	の	MINO2 錠.		0	敗	C9C	probenecid:6 錠		功	
			03		03		他					STFX	/分 3			
												3 錠/				
												分 3				

3-6) 胃内視鏡検査所見 表 7.

チェックリストに基づくものではなく、検査報告の記述文から抜き出したものです。

ピロリ菌培養陽性 97 例の胃内視鏡所見 (太字はピロリ菌感染関連所見)	例数 (重複あり)	頻度	該当者の除菌患者番号	備考
慢性胃炎	97	1.00		
胃粘膜の浮腫・発赤	90	0.93		
萎縮性胃炎	63	0.65		
びらん	37	0.38		
噴門滑脱ヘルニア	36	0.37		
細かい凹凸多発	33	0.34		
逆流性食道炎	33	0.34		
生検実施	18	0.19		
十二指腸潰瘍 or 癒痕	17	0.18		
胃ポリープ	13	0.13		過形成ポリープを含む
胃黄色腫	10	0.10		
過形成性ポリープ	9	0.09		
鳥肌胃炎	6	0.06	51,67,85,102,103	
皺襞腫大	5	0.05		
胃潰瘍 or 癒痕	4	0.04	30,75,80,81	
一部に RAC(regular arrangement of collecting venules)	4	0.04	32,44,45,103	点状に規則的に配列する集合細静脈。ピロリ菌非感染を示唆。
腸上皮化生	4	0.04	28,38,88,96	
ヘマチン付着	3	0.03		ピロリ菌非感染を示唆。
毛細血管拡張症	3	0.03		
瀑状胃	2	0.02	74,86	(同一人物)
粘稠な粘液付着	2	0.02		
SMT(胃粘膜下腫瘍)	2	0.02	8,14	

食道 glycoacanthosis	2	0.02	7,18	グリコーゲンを含む扁平上皮の過形成
カンジダ性食道炎	2	0.02	19,56	
胃がん	1	0.01	81	術前除菌成功。幽門側胃切除施行。術後診断 stage I A, signet ring cell. 。5年無再発。
gastric adenoma	1	0.01	56	胃腺腫
胃底腺ポリープ	1	0.01	18	ピロリ菌非感染を示唆。

[目次へ戻る](#)

考察

4-1) 薬剤組み合わせ種類別の除菌成功率 表 8.

除菌薬の組み合わせ種類		成功	内服不可	失敗	未判定	合計	成功率
一次除菌薬 AMPC+CAM (既往歴無し)	PPI 使用	15	0	1	0	16	0.938
	VPZ 使用	18	0	0	1	19	0.947
	小計	33	0	1	1	35	0.943
二次除菌薬 AMPC+MNZ (既往歴なし)	PPI 使用	12	0	1	0	13	0.923
	VPZ 使用	10	0	0	1	11	0.909
	小計	22	0	1	1	24	0.917
三次除菌薬上記以外 (既往歴無し)	PPI 使用	13	1	1	0	15	0.867
	VPZ 使用	13	0	0	0	13	1.000
	小計	26	1	1	0	28	0.929
	合計	81	1	3	2	87	0.931
一次除菌薬 AMPC+CAM (既往歴あり)	PPI 使用	0	1	0	0	1	0.000
	VPZ 使用	0	0	0	0	0	
	小計	0	1	0	0	1	0.000
二次除菌薬 AMPC+MNZ (既往歴あり)	PPI 使用	0	1	0	0	1	0.000
	VPZ 使用	1	0	0	0	1	1.000
	小計	1	1	0	0	2	0.500
三次除菌薬上記以外 (既往歴あり)	PPI 使用	2	1	0	0	3	0.667
	VPZ 使用	3	1	0	0	4	0.750
	小計	5	2	0	0	7	0.714
	合計	6	4	0	0	10	0.600

4-2) Probenecid の使用有無別除菌率の検定 表 9.

(AMPC 使用除菌例 80 の除菌率：72/80=0.9 を母集団の除菌率とした。)

処方	例数	除菌成功	除菌失敗	内服不可	未判定	除菌成功率	失敗率
AMPC+X+Lansoprazol (Probenecid 無し)	42	36	5	1	0	36/42≒0.857	6/42≒0.143
AMPC+X+VPZ+Probenecid	38	36	0	0	2	36/38≒0.947	2/38≒0.053
合計	80	72	5	1	2	72/80=0.9	8/80≒0.1

評価：内服不可 1 例や未判定 2 例を、除菌失敗例に包括した場合、「対立仮説：除菌失敗は Probenecid 使用グループに少ない。」は、Fisher の直接確率検定法での F-P 値≒0.1667 で「対立仮説は採択できません。」でした。他方、未判定 2 例が除菌に成功していると仮定した場合は、F-P 値≒0.0175 で「対立仮説は採択されました。」

4-3) 除菌治療前の便ピロリ抗原検査の感度、および偽陰性率

97 例中、4 例は便ピロリ抗原検査を実施しておらず、それを除いた 93 例で検討した。

その結果、下記の表 12. に示す 4 例が偽陰性であった。

今回の症例に基づけば、**便ピロリ抗原検査の感度は 89/ (97-4) ≒0.957、**

偽陰性率は 4/ (97-4) ≒0.043 となった。ピロリ菌感染の有無につき、便ピロリ抗原検査だけを用いると、偽陰性が約 4.3% あるので、より確実な診断をするためには、尿素呼気試験を併用することが望ましい。

また、表 12-2. に示す、4 分割表で、過去除菌歴の有無別便ピロリ抗原検査偽陰性率の差の検定を行うと、直接確率検定法では、F-P 値≒0.0273 で有意差が認められ、除菌失敗例とか、除菌後検査の未実施の症例では、便ピロリ抗原検査と尿素呼気試験の併用が望ましい。

便ピロリ抗原検査の偽陰性 4 例の詳細 表 10-1.

除菌患者番号	年齢	除菌歴の有無	ピロリ菌陽性の別検査名
43	52	有り	内視鏡下生検培養、尿素呼気試験
62	47	無し	ABC 検診 C 判定、内視鏡下生検培養
64	42	無し	尿素呼気試験、内視鏡下生検培養
99	54	有り	尿素呼気試験、内視鏡下生検培養

4-4) 過去除菌歴の有無別便ピロリ抗原検査偽陰性率の差の検定 表 10-2.

	便ピロリ抗原検査偽陰性例数	便ピロリ抗原検査正解例数	合計
除菌歴あり	2	5	7
除菌歴無し	2	84	86
合計	4	89	93

帰無仮説：便ピロリ抗原検査偽陰性率に除菌既往歴で差はない。

対立仮説：便ピロリ抗原検査偽陰性率は除菌歴ありのグループでより大きい。

直接確率検定法では、F-P 値=0.0273 で有意差あり。帰無仮説は棄却されて、対立仮説が採択される。

4-5) 一回目除菌不成功例 8 例の原因考察（内服不可 1 例を含む） 表 11.

症 例 番 号	除 菌 患 者 番 号	年 齢	除菌不成功の原因	胃 酸 分 泌 抑 制 剤 (L=lansop razole V=vonopr azan)	除 菌 歴 回 数	二回目に行った対 策	CYP2C19
1	18	67	不明	L	0	(本人辞退)	不検査
2	19	70	AMPC 非感性 に AMPC 使用し たこと。	L	2	感性の MNZ と MINO に変更して 成功	Extensive
3	21	65	過去に無効であった一次薬を再 度使用したこと。	L	2	3 回目に感性の MNZ+STFX+V に 変更して成功	Extensive
4	23	64	AMPC アレルギーで内服不可 (他、バイアスピリン、チラー ジン S, プラバスタチン内服中)	L	0	(本人辞退)	不検査
5	31	46	不明。(ビオフェルミン、チョコ ラ BB 常用していた。)	L	0	ビオフェルミン、 チョコラ BB 中止。 MINO+STFX+L に変更して成功	不検査
6	40	42	CAM や MINO と結合する、亜 鉛、Mg の摂取。アルコールの摂 取。	L	0	治療中の禁酒,亜鉛 を含むサプリ、モ サプリド (Mg 含 有) 中止。 CAM+STFX+V に 変更して成功。	Poor
7	74	37	選択した MINO+STFX の MIC が 0.125 と高め。	V	3	中断	不検査
8	86	38	過去に無効であった CAM と MINO を再度使用したこと。 (74 と同一人物) 明治の LG21 ヨーグルトの飲 用。	L	4	明治の LG21 ヨーグ ルト中止。 薬剤量増量し、一日 3 回服用にした。 AMPC9+STFX3+VP	不検査

						C3+probenecid 6/分 3/10 日で成功。	
--	--	--	--	--	--	---------------------------------	--

4-6) 以上の症例の補足。

1.感受性検査番号 18 番は、以前の除菌歴もなく、薬剤選択も適切であった。CYP2C19 遺伝子解析は実施してない原因不明である。再除菌は辞退された。

2.感受性検査番号 19 番は過去に 2 回の除菌失敗歴があり、AMPC 非感性の結果もあり、かつ CYP2C19 遺伝子解析では Extensive Metabolizer であり、非感性の AMPC 選択が一回目の除菌不成功の原因と考えられた。

二回目の除菌薬は、感受性検査の結果から選択した。MNZ と MINO の 10 日間の使用で除菌成功した。

3.感受性検査番号 21 番も過去に 2 回の除菌失敗歴があったが、感受性検査では 5 種薬剤すべて感受性であった。しかし、2 回の除菌失敗歴を考慮すれば、AMPC と CAM の感性は疑わしい。当院 2 回目も、感性の MINO,STFX+lansoprazole を使用したが失敗。結局 3 回目の、ポノプラザン利用の MNZ と STFX の 10 日間内服で除菌できた。CYP2C19 遺伝子解析は Extensive Metabolizer で除菌困難の原因とも考えられた。

4.感受性番号 23 番は、AMPC のアレルギーが内服不能の原因として考えられた。15 年前胃内視鏡検査にて、胃潰瘍あり。グレースビット+AMPC で除菌開始も、3.5 日飲んで顔面浮腫紅潮かゆみ出現し内服中止。。血液検査異常なし。10 日後、薬剤変更して、ミノマイシン+AMPC で 10 日除菌内服再開も一回飲んでめまいでやめた。

AMPC は感性であったので、二回とも使用したが、外すべきであった。

5.感受性番号 31 番は感性の AMPC と MINO を使用したが不成功となり、2 回目は、常用していた、**ピオフェルミン、チョコラ BB を中止し**、STFX と MINO (+lansoprazole) の 10 日の内服で除菌成功した。CYP2C19 遺伝子解析は実施しておらず、原因は不明である。

6.感受性番号 40 番は MNZ 耐性以外すべて感受性あったが、AMPC と CAM の併用では除菌不成功に終わり、2 回目はポノプラザン利用の CAM と STFX 使用の 10 日間の内服で除菌成功した。この方の CYP2C19 遺伝子解析は poor metabolizer であった。当人の反省の弁では、一回目は除菌中もずっと飲酒していたとのことで、2 回目は飲酒,亜鉛を含むサプリ、モサプリド (Mg 含有) を中止した。

7,8 感受性番号 74 と 86 番は同じ人。74 番の MIC では、AMPC,CAM,MNZ の 3 剤とも非感性的耐性で、MINO,STFX も MIC は高めであった。薬剤選定が困難な値であった。あまつさえ、もう一度行った培養感受性検査値に担当医は騙された。結局、AMPC250mg9C、STFX50mg3T、VPC20mg3T、probenecid250mg6T/分 3/10 日と投与量を増量して、成功した。この方は、3 医療機関で合計 6 回の除菌療法を受けたことになる。除菌成功の確認は、便ピロリ抗原、BUT,内視鏡下迅速ウレアーゼ試験で行われました。

注記 1. 上表の 21 番の方は、3 回目の処方を MNZ250mg2T、STFX50mg2T、VPZ20mg2T/分 2/10 日間、として、除菌成功しました。

注記 2. 74 番と 86 番は同じ人です。

4-7) ピロリ菌除菌の抗菌剤などの薬剤選択に、なぜ抗菌剤の最小発育阻止濃度：MIC (minimum inhibitory concentration) 検査が必要なのでしょうか。

答え：保険処方薬で使用される、CAM（クラリスロマイシン）やMNZ（メトロニダゾール）への耐性化率が上昇していて、これらとAMPC（アモキシシリン）との併用でも除菌失敗例があるので、胃内視鏡検査を実施した時に、ピロリ菌を含んだ粘膜を微量採取して、培養し、耐性のある抗菌剤の使用をやめ、感性の薬剤を選択・処方するためです。もし、CAMやMNZに対し患者様のピロリ菌が耐性菌のため、他の抗菌薬保険扱いで採用する場合は、保険請求書（レセプト）にその旨を記載する必要があります。多数例についての耐性化率についての報告は、小林寅喆（こばやし いんてつ）2014の報告²⁾があります。ちなみに、各人の持つピロリ菌への感受性検査しないで、現在の保険診療規約の通りの治療は、**画一的治療あるいは経験主義的治療（empirical therapy）**と称し、反対に各人のピロリ菌への感受性検査をして、効かない薬は避け、効く薬を用いる治療は**個別的治療（individual therapy あるいは tailor made therapy）**と称します。

2) 小林寅喆（こばやし いんてつ）耐性菌サーベイランスの動向 Helicobacter Research vol.18 no.2 p22-29.2014

4-8) 現在の保険診療規約の一次除菌、二次除菌処方のAMPC750mg1日2回投与は最善なのでしょうか。

答え：最善ではありません。なぜなら、AMPCを含めた経口ペニシリン剤はその血中濃度半減時間t_{1/2}が1~1.9時間（一回投与量250~500~750mgの場合）と短く、除菌に有効なAMPCの血中濃度の持続時間として十分でないという欠点があります。それで、一日2回内服ではなく、1日4回（少なくとも3回）の内服が必要です。このペニシリンの特性、対策については古田隆久らの報告があります。³⁾

3) 古田隆久、杉本光繁、山出美穂子、魚谷貴洋、佐原 秀、市川仁美、鏡 卓馬 アモキシシリン耐性の機序とその対策 Japanese Journal of Helicobacter Research vol.18 no.2 p46-52,2014

4-9) 一次、二次除菌が失敗した方の、三次除菌に於いて大切なことは何でしょうか。

答え：胃内視鏡検査検査をやり直して、ピロリ菌への5種類ほどの抗菌剤感受性検査の結果に基づいて、薬剤選択、投与設計を行うことです。（この検査を実施してくれる医療機関は限定されるので、事前に確かめておく必要があります。）失敗している、以前と全く同じ処方は無効です。詳しくは、再び古田隆久らの報告があります。⁴⁾

4) 古田隆久、山出美穂子、樋口友洋、高橋 悟、大澤 恵、杉本 健 治療困難例に対する除菌療法 Japanese Journal of Helicobacter Research vol.24no1 p65-69 2022

4-10) ピロリ菌除菌にprobenecid併用AMPC処方事例の成績は有りますか。

答え：日本ヘリコバクター学会誌やWEB検索しましたが、筆者は発見できませんでした。ただ、谷崎竜太郎らの梅毒治療への利用の有効性の報告がありました。⁵⁾

5) Ryutaro Tanizaki, Takeshi Nishijima, Takahiro Aoki, Katsuji Teruya, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka, Hiroyuki Gatanaga. High-Dose Oral Amoxicillin Plus Probenecid Is Highly Effective for Syphilis in Patients With HIV Infection. CLINICAL INFECTIOUS DISEASES. 61. 2. 177-183 2015.

この報告の薬剤容量は、AMPC3g/分3~4、probenecid0.75~1.5g/分3、治療期間は14~16日か28~30日間、対象は286人男性でHIV感染者、全体の病期の患者対象では、治療率は95.5%。比較対象は

有りません。

上記報告の対象者は、HIV 感染者ですが、池内和彦らは 63 名の梅毒患者 (HIV 感染 47 例、非 HIV 感染 16 例) の治療について、probenecid 併用無しで、AMPC1.5 g /日、4~8 週の内服治療し、全治療者、HIV 感染者、非 HIV 感染者、の各々につき、95.2%、95.7%、93.8% の治癒率を報告しています。参考のため提示します。⁶⁾

6) 池内和彦、福島一彰、田中 勝、矢嶋敬史郎、関谷紀貴、関谷綾子、柳澤如樹、味澤 篤、今村顕史
梅毒に対するアモキシシリ 1500mg 内服治療の臨床効果 感染症学雑誌 第 92 巻第 3 号 358-364 2018

ピロリ菌除菌や淋菌治療の対象者でなく、健常人に対しての、probenecid 併用時の AMPC の血中濃度比較の文献は以下の 2 点^{7)、8)} がありました。

7) D. H. Staniforth, D. Jackson, and R. Horton

Amoxycillin/clavulanic acid : the effect of probenecid Journal of Antimicrobial Chemotherapy.12,273-275.1983

経口投与した、AMPC 量 : 500mg/単回/空腹時 、probenecid の量 : AMPC 内服の 12 時間前と 1 時間前に各々 1g で都合 2 g ということになります。 (mean age 24.97±5.51years and weight 62.5±9.32kg)

[表 13](#)、[グラフ 1](#) の case2-0 (AMPC 単独) と case2-2(AMPC+probenecid2 g) がこの論文の対象者です。

この論文の主題は、Amoxycillin/clavulanic acid の合剤に対して、probenecid を併用したら、AMPC の血清濃度の上昇と同じように、clavulanic acid も上昇するか否かということですが、荒木常男がこの論文から知りたいことは、AMPC が probenecid の併用によって、併用しないときより血漿濃度がどの程度上昇しているかという事です。結果は、平均最大血漿濃度 $\mu\text{g/mL}$ は 14.22 対 10.99 (≈ 1.3 倍)、平均血中濃度半減時間 hr は 1.86 対 1.20 (=1.55 倍)、平均 AUC (薬物血中濃度時間曲線下面積) $\text{mg} \cdot \text{h/L}$ は 48.8 対 27.62 (≈ 1.77 倍) と増加しました。他方、clavulanic acid の変化は僅かでした。

8) R.BARBHAIYA, R.N.TURNER, AND J.WADSWORTH Clinical pharmacological studies of amoxycillin effect of probenecid British Journal of Venereal Disease ,55.211-213.1979

経口投与した、AMPC 量 : 3000mg/単回/朝食の 2 時間後/その後 4 時間絶食、probenecid の量 : 1 g 同時 検査対象の人数は 8 人ですが、4 人ずつに分けて、1 週間隔で probenecid あるなしを入れ替えて検討しています。(healthy adult volunteers, age 22-26 years, weight 60-80 kg) 以下の[表 13](#)、[グラフ 1](#) の case3-0 (AMPC 単独) と case3-2(AMPC+probenecid1 g) がこの論文の対象者です。

この論文の主題は、ずばり、probenecid による AMPC の血清濃度や有効濃度の持続時間の増加がどの程度見られるかを確かめることです。この処方、淋菌治療に使われているものですが、今回の検査対象者は淋菌感染していない健康人です。結果は、平均最大血漿濃度は $34.96 \mu\text{g/mL}$ 対 22.72 (≈ 1.53 倍)、平均 AUC (薬物血中濃度時間曲線下面積) $\text{mg} \cdot \text{h/L}$ は 208.55 対 128.93 (≈ 1.62 倍) でした。Discussion の中で、「薬剤濃度と同様に、有効な抗生物質濃度の持続時間が淋菌治療に重要だ。」と述べています。ピロリ菌の除菌に AMPC を使用する場合も同様のことが必要とされます。

[目次へ戻る](#)

5. 結論

- 1) 5種類抗菌剤感受性検査を利用した、ピロリ菌除菌法の一回目除菌成功率は $87/97 \doteq 0.90$ と良好であるが、過去に除菌失敗例における除菌成功率は $6/10 = 0.6$ と**有意に不良**であった。(直接確率検定法では、 $F-P \doteq 0.0092$) その理由の一つとして、過去の除菌失敗例では、多剤耐性菌が多いことが考えられた。すなわち初回除菌例では、2剤以上耐性率は 0.16 だが、除菌既往歴のある例では、0.5 と**有意に高かった**。(直接確率検定法では、 $F-P \doteq 0.023$)
- 2) 過去の除菌失敗例の再除菌に対しては、その除菌成功率が $6/10 = 0.6$ と不良であったことから、抗菌剤感受性検査結果のみならず、個別的に、除菌の妨げになるサプリや飲酒や乳酸菌製剤の常用などの生活習慣がないか、詳細な検索が必要である。
- 3) 胃酸分泌抑制剤別に除菌成功率を見ると、PPI (Lansoprazole) で、 $42/49 \doteq 0.86$ に対して、VPZ で、 $45/48 \doteq 0.94$ とやや、VPZ が優れており (ただし、直接確率検定法では $F-P$ 値 $\doteq 0.167$ で有意差なし)、特に、過去の除菌歴のある例では、それぞれ $2/5 = 0.4$ 、 $4/5 = 0.8$ と VPZ 使用が著明に優れていた (ただし、直接確率検定法では $F-P \doteq 0.167$ で有意差なし) 少なくとも除菌既往歴のある症例では VPZ の使用が望ましいと考えられた。(ただし、Vonoprazan 使用症例 48 例の内、AMPC が使用された症例 38 例に於いて、必ず AMPC の排泄を遅らせる働きのある Probenecid を併用していたので、その影響があるかもしれません。理屈としては、AMPC を選択した場合は Probenecid の併用が望ましい。)
- 4) ペニシリンアレルギーのため、AMPC 内服不可で除菌中止した例が 1 例あったので、事前のアレルギーの有無問診が重要である。
- 5) 今回の集計では、便ピロリ抗原検査の偽陰性率が約 0.043 ($4/93$) あったので、過去に除菌していて、失敗していたとか、判定していないとかの方には、正確を期すならば、尿素呼気試験の併用が望ましい。
- 5) 胃内視鏡検査において、ピロリ菌感染が疑われる所見がある場合、積極的な培養、感受性検査の実施が、除菌率の 100%化のために重要である。

[考察先頭へ戻る](#)

[目次へ戻る](#)

6) 資料

6-1) 全症例 97 例の特性一覧 (年齢、身長、体重、BMI) 表 12-1.

(欠番 6 例あり。12,33,53,68,79,93)

除菌患者番号	満年齢検査日	身長 m	体重 kg	BMI	性別
1	70	1.565	47	19.2	女性
2	40	1.61	52	20.1	女性
3	61	1.52	48	20.8	女性
4	77	1.53	49	20.9	女性
5	45	1.6	64.7	25.3	女性
6	41	1.63	55	20.7	女性
7	64	1.661	50	18.1	女性

8	66	1.56	70.2	28.8	女性
9	70	1.57	56.1	22.8	男性
10	49	1.5	59	26.2	女性
11	44	1.57	46	18.7	女性
13	60	1.5	48.5	21.6	女性
14	60	1.51	49	21.5	女性
15	41	1.68	53.8	19.1	女性
16	58	1.61	53.4	20.6	女性
17	67	1.65	66	24.2	女性
18	67	1.55	46	19.1	女性
19	70	1.52	49.5	21.4	女性
20	58	1.56	58.9	24.2	女性
21	65	1.54	51.1	21.5	女性
22	70	1.52	44	19	女性
23	64	1.5	47	20.9	女性
24	41	1.62	48	18.3	女性
25	65	1.56	47.4	19.5	女性
26	44	1.62	47	17.9	女性
27	40	1.54	62.6	26.4	女性
28	61	1.56	47	19.3	女性
29	43	1.52	44.2	19.1	女性
30	66	1.53	47.4	20.2	女性
31	46	1.64	51	19	女性
32	64	1.53	46	19.7	女性
34	67	1.5	44	19.6	女性
35	67	1.47	51.3	23.7	女性
36	51	1.565	51	20.8	女性
37	55	1.53	80.4	34.3	女性
38	42	1.5	60.7	27	女性
39	34	1.5	46	20.4	女性
40	42	1.54	47	19.8	女性
41	62	1.53	57	24.3	女性
42	70	1.58	55	22	女性
43	52	1.58	57	22.8	女性
44	31	1.58	74.6	29.9	女性
45	37	1.61	63	24.3	女性
46	51	1.58	52	20.8	女性

47	63	1.65	57	20.9	女性
48	67	1.6	76	29.7	女性
49	57	1.6	49	19.1	女性
50	50	1.56	44	18.1	女性
51	70	1.528	60.1	25.7	女性
52	56	1.54	72	30.4	女性
54	35	1.6	48	18.8	女性
55	42	1.61	61	23.5	女性
56	69	1.54	55	23.2	女性
57	44	1.53	44	18.8	女性
58	66	1.5	65	28.9	女性
59	42	1.7	57.4	19.9	女性
60	43	1.56	45.6	18.7	女性
61	78	1.52	47.6	20.6	女性
62	47	1.59	52.5	20.8	女性
63	47	1.5	55	24.4	女性
64	42	1.63	44.4	16.7	女性
65	51	1.53	55	23.5	女性
66	43	1.64	50	18.6	女性
67	47	1.63	57	21.5	女性
69	41	1.5	36	16	女性
70	70	1.85	45	13.1	女性
71	53	1.53	53	22.6	女性
72	40	1.56	48	19.7	女性
73	58	1.59	58	22.9	女性
74	37	1.63	49	18.4	女性
75	68	1.62	72	27.4	女性
76	77	1.48	65	29.7	女性
77	49	1.66	65	23.6	男性
78	56	1.44	57.2	27.6	女性
80	58	1.57	46	18.7	女性
81	61	1.55	44.1	18.4	女性
82	62	1.74	63	20.8	男性
83	32	1.59	50	19.8	女性
84	68	1.43	52.9	25.9	女性
85	55	1.546	58	24.3	女性
86	38	1.63	49	18.4	女性

87	52	1.59	53	21	女性
88	65	1.49	60.5	27.3	女性
89	61	1.56	52	21.4	女性
90	31	1.58	51	20.4	女性
91	67	1.63	64	24.1	女性
92	39	1.64	51	19	女性
94	31	1.63	94.4	35.5	女性
95	64	1.56	57	23.4	女性
96	56	1.59	59	23.3	女性
97	43	1.52	48.2	20.9	女性
98	32	1.58	47.3	18.9	女性
99	54	1.515	71.2	31	女性
100	43	1.53	41	17.5	女性
101	42	1.65	81.6	30	女性
102	52	1.64	65	24.2	女性
103	50	1.45	29.4	14	女性

[目次へ戻る](#)

6-2) 全症例 97 例の MIC,選択薬剤、除菌結果一覧表 表 12-2.

(欠番 6 例あり。12,33,53,68,79,93)

除菌患者番号	MIC AMPC μg /ml	MIC CAM μg /ml	MIC MNZ μg /ml	MIC MINO μg /ml	MIC STFX μg /ml	治療 後検査の有無	除菌薬の種類 (1:一次除菌薬 2:二次除菌薬 3:その他の除菌薬)	当院一回目除菌 レジメ (タイプロトン 15mg は L: ランゾプラゾール 15mg の商品 名です。) (タケキャブ錠 20mg は V : : ボノプラザン 20mg の商品 名です。)	以前のヘリコバクターピロリ除菌歴	胃酸分泌抑制薬の種類 L:ランゾプラゾール 15mg4C V::ボノプラザン 20mg2T	初回除菌可否	除菌レジメ日数
1	≦0.03	4	2	0.12	0.06	済み	3	保険処方 3 (MINO100mg2錠、AMPC6c、タイプロトン 15mg4C)	有り	L	成功	10

2	≤ 0.03	1	8	0.06	≤ 0.03	済み	3	保険処方 3 (MINO100mg2 錠、AMPC6c、 タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10
3	≤ 0.03	≤ 0.03	2	0.12	0.12	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10
4	≤ 0.03	≤ 0.03	4	0.12	≤ 0.03	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10
5	≤ 0.03	≤ 0.03	32	≤ 0.03	0.06	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10
6	≤ 0.03	≤ 0.03	4	0.06	≤ 0.03	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10
7	≤ 0.03	≤ 0.03	2	0.12	0.12	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10
8	≤ 0.03	≤ 0.03	2	0.25	0.12	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10
9	≤ 0.03	8	2	0.5	0.25	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠)	無し	L	成功	10

								AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)					
10	≤ 0.03	8	2	0.06	0.12	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠 AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
11	≤ 0.03	2	2	0.12	≤ 0.03	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠 AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
13	≤ 0.03	8	1	0.25	≤ 0.03	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠 AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
14	≤ 0.03	16	2	0.25	0.12	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠 AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
15	≤ 0.03	≤ 0.03	8	≤ 0.03	≤ 0.03	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
16	≤ 0.03	≤ 0.03	4	0.12	≤ 0.03	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
17	≤ 0.03	≤ 0.03	2	0.12	≤ 0.03	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
18	≤ 0.03	4	1	0.06	0.06	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2 錠.AMPC6C.タ	無し	L	失敗	10	

								イプロトン 15mg4C)					
19	0.5	16	2	0.25	0.25	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠 AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	有り	L	失敗	10	
20	≦0.03	8	2	0.06	1	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠 AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
21	≦0.03	≦0.03	2	0.06	≦0.03	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	有り	L	失敗	10	
22	≦0.03	≦0.03	1	≦0.03	0.12	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
23	≦0.03	16	4	0.25	≦0.03	未実 施	3	保険処方 4 (STFX 錠 50mg2 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	内服 不可 で失 敗	10	
24	≦0.03	8	1	0.25	≦0.03	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠 AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
25	≦0.03	8	32	0.06	≦0.03	済み	3	保険処方 4 (STFX 錠 50mg2 錠 AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
26	≦0.03	8	2	0.12	≦0.03	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠	無し	L	成功	10	

								AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)					
27	≤ 0.03	8	32	0.12	≤ 0.03	済み	3	保険処方 3 (MINO100mg2 錠、AMPC6c, タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
28	≤ 0.03	4	16	0.06	≤ 0.03	済み	3	保険処方 4 (STFX 錠 50mg2 錠 AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
29	≤ 0.03	8	32	≤ 0.03	≤ 0.03	済み	3	保険処方 3 (MINO100mg2 錠、AMPC6c, タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
30	≤ 0.03	32	4	0.25	0.12	済み	3	保険処方 3 (MINO100mg2 錠、AMPC6c, タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
31	≤ 0.03	2	4	≤ 0.03	0.06	済み	3	保険処方 3 (MINO100mg2 錠、AMPC6c, タイプロトン 15mg4C)	無し	L	失敗	10	
32	≤ 0.03	≤ 0.03	2	0.06	≤ 0.03	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
34	≤ 0.03	0.12	32	0.25	≤ 0.03	済み	3	保険処方 4 (STFX 錠 50mg2 錠 AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	

35	≤ 0.03	≤ 0.03	2	0.12	≤ 0.03	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10
36	≤ 0.03	16	2	0.06	0.06	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠. AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10
37	0.25	≤ 0.03	4	0.12	0.12	済み	3	保険処方 7 (STFX50mg4 錠、CAM4錠、 タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10
38	≤ 0.03	≤ 0.03	1	0.12	≤ 0.03	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10
39	0.06	≤ 0.03	4	0.12	≤ 0.03	済み	3	保険処方 8 (STFX 錠 50mg2 錠.CAM 4錠、タイプロ トン 15mg4C)	無し	L	成功	10
40	≤ 0.03	≤ 0.03	128	0.25	0.12	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	失敗	10
41	0.06	≤ 0.03	4	0.25	0.06	済み	3	保険処方 7 (STFX 錠 50mg4 錠.CAM 4錠、タイプロ トン 15mg4C)	無し	L	成功	10
42	≤ 0.03	16	2	0.12	≤ 0.03	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠. AMPC6C.	無し	L	成功	10

								タイプロトン 15mg4C)					
43	≦0.03	32	4	0.06	≦0.03	済み	3	保険処方 9 (STFX 錠 50mg2 錠 MINO100mg2 錠,タイプロトン 15mg4C)	有り	L	成功	10	
44	≦0.03	≦0.03	2	0.06	≦0.03	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
45	≦0.03	≦0.03	64	0.12	0.25	済み	1	保険 1 次処方 (CAM200mg4 錠.AMPC6C. タイプロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
46	≦0.03	16	2	0.12	≦0.03	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠. AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
47	≦0.03	32	2	0.06	0.12	済み	2	保険 2 次処方 (MNZ2錠 AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
48	≦0.03	32	4	0.06	≦0.03	済み	3	保険処方 4 (STFX 錠 50mg2 錠. AMPC6C.タイプ ロトン 15mg4C)	無し	L	成功	10	
49	≦0.03	4	2	0.12	0.12	済み	3	706. タケキャブ 錠 20mg2 錠 MNZ 錠2錠 MINO 錠 100mg2 錠	無し	V	成功	7	

50	≤ 0.03	16	2	0.25	≤ 0.03	済み	2	701. タケキャブ錠 20mg2錠, MNZ 錠 2錠, AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
51	0.12	≤ 0.03	1	≤ 0.03	0.12	済み	3	704. タケキャブ錠 20mg2錠, クラリス 4錠, MNZ 錠2錠	無し	V	成功	7
52	≤ 0.03	0.06	2	0.12	≤ 0.03	済み	2	701. タケキャブ錠 20mg2錠, MNZ 錠 2錠, AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
54	≤ 0.03	≤ 0.03	4	0.12	0.12	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2錠, CAM4 錠, AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
55	≤ 0.03	≤ 0.03	2	≤ 0.03	0.12	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2錠, CAM4 錠, AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
56	0.06	16	2	0.06	0.12	済み	3	706. タケキャブ錠 20mg2錠, MNZ 錠2錠, MINO 錠 100mg2錠	無し	V	成功	7
57	≤ 0.03	≤ 0.03	2	0.12	≤ 0.03	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2錠, CAM4 錠, AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
58	≤ 0.03	0.06	4	0.12	≤ 0.03	済み	3	703. タケキャブ錠 20mg2錠, STFX 錠 50mg2錠, AMPC6C.	無し	V	成功	7

								ベネシッド4錠				
59	≦0.03	≦0.03	8	≦0.03	≦0.03	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2錠 CAM4錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
60	≦0.03	≦0.03	2	0.25	0.25	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2錠 CAM4錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
61	≦0.03	0.06	4	0.06	0.12	済み	3	702. タケキャブ錠 20mg2錠 MINO100mg2錠、AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
62	≦0.03	≦0.03	4	0.06	0.12	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2錠 CAM4錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
63	≦0.03	16	2	0.06	0.12	済み	2	701. タケキャブ錠 20mg2錠、MNZ錠 2錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	有り	V	成功	7
64	≦0.03	16	1	0.25	0.12	未実施	2	701. タケキャブ錠 20mg2錠、MNZ錠 2錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	不明	7
65	0.06	0.06	2	0.25	≦0.03	済み	3	707. タケキャブ錠 20mg2錠 MNZ錠2錠 STFX錠2錠	無し	V	成功	7

66	≦0.03	≦0.03	2	≦0.03	≦0.03	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2 錠 CAM4 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
67	0.12	16	4	0.25	0.12	済み	3	710. タケキャブ錠 20mg2 錠 MNZ 錠 4 錠 STFX 錠 4 錠	無し	V	成功	7
69	0.06	≦0.03	4	0.25	0.12	済み	3	705. タケキャブ錠 20mg2 錠, クラリス 4 錠、 STFX 錠2錠	無し	V	成功	7
70	≦0.03	8	1	0.12	0.12	済み	2	701. タケキャブ錠 20mg2 錠 MNZ 錠 2 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
71	≦0.03	8	2	0.06	≦0.03	済み	2	701. タケキャブ錠 20mg2 錠 MNZ 錠 2 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
72	≦0.03	≦0.03	2	0.06	≦0.03	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2 錠 CAM4 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
73	≦0.03	≦0.03	1	0.06	0.12	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2 錠 CAM4 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
74	0.06	8	64	0.12	0.12	済み	3	711. タケキャブ錠 20mg2 錠 MINO100mg2 錠、 STFX 錠 4 錠	有り	V	失敗	10

75	≦0.03	≦0.03	2	0.12	0.12	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2 錠 CAM4 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
76	≦0.03	8	2	0.06	≦0.03	済み	2	701. タケキャブ錠 20mg2 錠 MNZ 錠 2 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
77	≦0.03	≦0.03	1	≦0.03	0.12	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2 錠 CAM4 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
78	0.06	32	2	0.12	≦0.03	済み	3	707. タケキャブ錠 20mg2 錠 MNZ 錠2錠, STFX 錠2錠	無し	V	成功	7
80	≦0.03	16	64	0.12	≦0.03	済み	3	703. タケキャブ錠 20mg2 錠 STFX 錠 50mg2 錠. AMPC6C. ベネシッド4錠	有り	V	成功	7
81	0.25	64	4	0.12	1	済み	3	706. タケキャブ錠 20mg2 錠 MNZ 錠2錠, MINO 錠 100mg2 錠	有り	V	成功	10
82	≦0.03	≦0.03	2	≦0.03	≦0.03	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2 錠 CAM4 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
83	≦0.03	32	2	≦0.03	0.06	済み	2	701. タケキャブ錠 20mg2 錠, MNZ 錠 2 錠 AMPC6C.	無し	V	成功	7

								ベネシッド4錠				
84	0.06	0.06	64	0.25	0.25	済み	3	保険処方7 (STFX錠 50mg4錠.CAM 4錠、タイプロ ン15mg4C)	無し	L	成功	10
85	≦0.03	≦0.03	4	0.12	≦0.03	済み	1	700. タケキャ ブ錠20mg2錠 CAM4錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
86	0.06	≦0.03	32	≦0.03	0.12	済み	3	保険11次処方 (CAM4錠 MINO100mg2 錠.タイプロ ン15mg4C)	有り	L	失敗	10
87	≦0.03	≦0.03	64	0.25	0.06	済み	1	700. タケキャ ブ錠20mg2錠 CAM4錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
88	0.12	8	4	0.12	≦0.03	済み	3	保険処方9 (STFX錠 50mg2錠 MINO100mg2 錠,タイプロ ン15mg4C)	無し	L	成功	7
89	≦0.03	≦0.03	2	0.12	0.06	済み	1	700. タケキャ ブ錠20mg2錠 CAM4錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
90	≦0.03	8	64	0.25	≦0.03	済み	3	703. タケキャ ブ錠20mg2錠 STFX錠50mg2 錠.AMPC6C.	無し	V	成功	7

								ベネシッド4錠				
91	≦0.03	0.12	2	0.12	≦0.03	済み	2	701. タケキャブ錠 20mg2 錠 MNZ 錠 2 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
92	≦0.03	≦0.03	2	0.25	0.25	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2 錠 CAM4 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
94	≦0.03	16	2	0.25	0.25	済み	2	701. タケキャブ錠 20mg2 錠 MNZ 錠 2 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
95	≦0.03	0.06	4	0.25	≦0.03	済み	3	703. タケキャブ錠 20mg2 錠 STFX 錠 50mg2 錠. AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
96	0.06	≦0.03	2	0.25	0.06	済み	3	709. タケキャブ錠 20mg2 錠, クラリス 4 錠、 STFX 錠 4 錠	無し	V	成功	7
97	≦0.03	16	2	≦0.03	0.25	済み	2	701. タケキャブ錠 20mg2 錠 MNZ 錠 2 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
98	≦0.03	32	2	0.12	0.12	済み	2	701. タケキャブ錠 20mg2 錠 MNZ 錠 2 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7

99	≤ 0.03	16	4	0.12	0.12	済み	3	702. タケキャブ錠 20mg2 錠 MINO100mg2 錠、AMPC6C. ベネシッド4錠	有り	V	成功	7
100	0.06	0.06	8	0.25	0.5	済み	3	712. タケキャブ錠 20mg2 錠 CAM4 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠. MNZ2 錠	無し	V	成功	7
101	≤ 0.03	≤ 0.03	2	0.12	0.06	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2 錠 CAM4 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7
102	≤ 0.03	≤ 0.03	4	0.12	0.25	未実施	1	700. タケキャブ錠 20mg2 錠 CAM4 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	不明	7
103	≤ 0.03	≤ 0.03	16	0.25	≤ 0.03	済み	1	700. タケキャブ錠 20mg2 錠 CAM4 錠 AMPC6C. ベネシッド4錠	無し	V	成功	7

[目次へ戻る](#)

6-2) Probenecid の効能

AMPC に probenecid を併用した時の、AMPC の最高血清濃度及び有効濃度持続時間の増加を報告した、文献の検索

AMPC の最高血清濃度及び有効濃度持続時間の増加の程度は、AMPC の投与量及び probenecid の投与量により変わります。

文献 7. Amoxicillin/clavulanic acid : the effect of probenecid D. H. Staniforth, D. Jackson, and R. Horton Journal of Antimicrobial Chemotherapy(1983)12,273-275

経口投与した、AMPC 量：500mg/単回/空腹時、probenecid の量：AMPC 内服の 12 時間前と 1 時間前に各々 1g で都合 2g ということになります。(mean age 24.97±5.51years and weight 62.5±9.32kg)

以下の表 13、グラフ 1 の case2-0 (AMPC 単独) と case2-2(AMPC+probenecid2 g) がこの論文の対象者です。この論文の主題は、Amoxicillin/clavulanic acid の合剤に対して、probenecid を併用したら、AMPC の血清濃度の上昇と同じように、clavulanic acid も上昇するか否かということですが、荒木常男がこの論文から知りたいことは、AMPC が probenecid の併用によって、併用しないときより血漿濃度がどの程度上昇しているかという事です。結果は、平均最大血漿濃度 $\mu\text{g/mL}$ は 14.22 対 10.99 (≈ 1.3 倍)、平均血中濃度半減時間 hr は 1.86 対 1.20 ($= 1.55$ 倍)、平均 AUC (薬物血中濃度時間曲線下面積) $\text{mg} \cdot \text{h/L}$ は 48.8 対 27.62 (≈ 1.77 倍) と増加しました。他方、clavulanic acid の変化は僅かでした。

文献 8. Clinical pharmacological studies of amoxicillin effect of probenecid R.BARBHAIYA, R.N.TURNER, AND J.WADSWORTH British Journal of Venereal Disease,1979,55,211-213

経口投与した、AMPC 量：3000mg/単回/朝食の 2 時間後/その後 4 時間絶食、probenecid の量：1 g 同時 検査対象の人数は 8 人ですが、4 人ずつに分けて、1 週間隔で probenecid あるなしを入れ替えて検討しています。(healthy adult volunteers, age 22-26 years, weight 60-80 kg) 以下の表 13、

グラフ 1 の case3-0 (AMPC 単独) と case3-2(AMPC+probenecid1 g) がこの論文の対象者です。

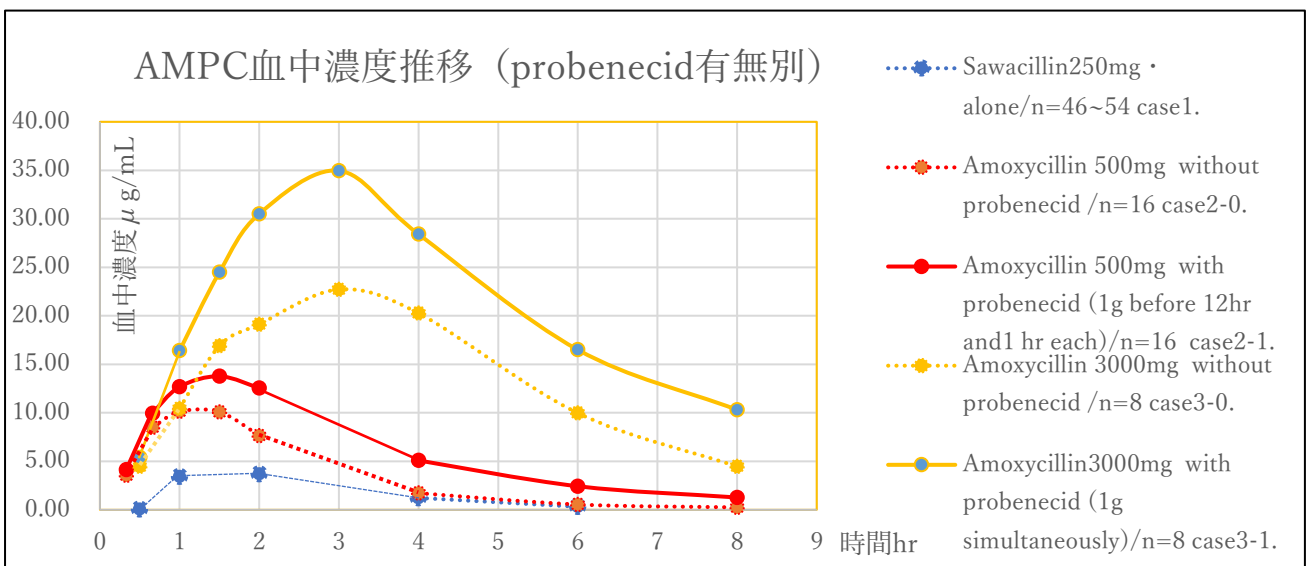
この論文の主題は、ずばり、probenecid による AMPC の血清濃度や有効濃度の持続時間の増加がどの程度見られるかを確かめることです。この処方、淋菌治療に使われているものですが、今回の検査対象者は淋菌感染していない健康人です。結果は、平均最大血漿濃度は $34.96 \mu\text{g/mL}$ 対 22.72 (≈ 1.53 倍)、平均 AUC (薬物血中濃度時間曲線下面積) $\text{mg} \cdot \text{h/L}$ は 208.55 対 128.93 (≈ 1.62 倍) でした。Discussion の中で、「薬剤濃度と同様に、有効な抗生物質濃度の持続時間が淋菌治療に重要だ。」と述べています。ピロリ菌の除菌に AMPC を使用する場合も同様のことが必要とされます。

表 13. AMPC の血中濃度推移

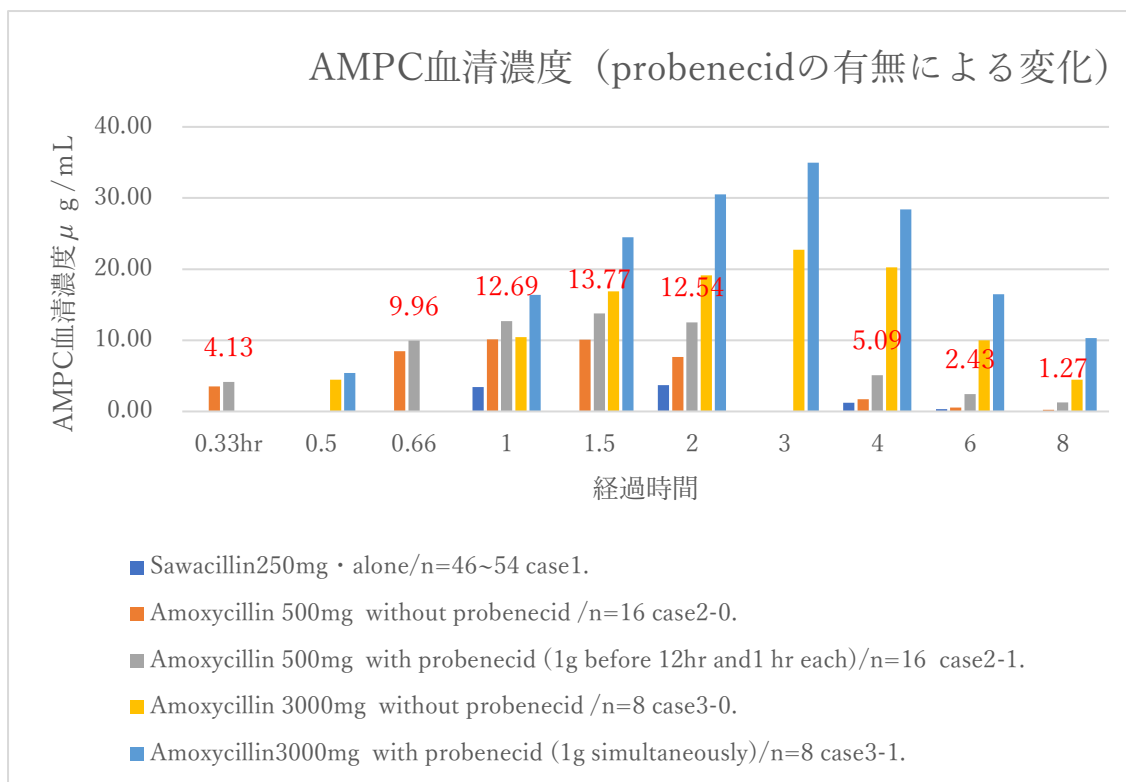
hour	0.33hr	0.5	0.66	1	1.5	2	3	4	6	8	
Sawacillin250 mg alone/n=46~54 case1.		0.06		3.44		3.68		1.23	0.32		
Amoxicillin 500mg without probenecid /n=16 case2-0.	3.53		8.48	10.13	10.09	7.65		1.72	0.55	0.25	
Amoxicillin 500mg with probenecid (1g before 12hr and 1 hr each)/n=16	4.13		9.96	12.69	13.77	12.54		5.09	2.43	1.27	

case2-1.											
Amoxycillin 3000mg without probenecid /n=8 case3-0.		4.4 6		10.45	16.9	19.13	22.72	20.27	9.98	4.46	
Amoxycillin30 00mg with probenecid (1g simultaneously)/n=8 case3-1.		5.4		16.4	24.49	30.51	34.96	28.42	16.5	10.31	

グラフ 1. AMPC の血中濃度の推移 (散布図スタイル)



グラフ 2. AMPC の血中濃度の推移 (棒グラフスタイル)



上のグラフで注目していただきたいことは、case2-1(Amoxyicillin500mg with probenecid1g2回)において、6時間後でも2.43 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の血清濃度があることで、そうならば、この量で一日4回内服すると、時間依存性のAMPCの抗菌性が発揮されやすくなります。

文献9. ピロリ菌除菌一次処方を含めて、Probenecidを使用しない時の、AMPCの薬物動態の報告は、Sawacillinの効能書²⁾に記載されてあります。{16.1.2(case4)、16.1.3(case5)、16.1.4(case6)} 他方、残念ながらAMPC750mgにprobenecidを併用した時の血中濃度の推移のデータは発見できませんでした。

表14. Probenecidを使用しない時の、AMPCの薬物動態

	表題	検査人数	アモキシシリンの投与量 mg	最高血清中濃度 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均)	AUC (薬物血中濃度時間曲線下面積) $\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L}$
16.1.1 (case1.)	アモキシシリン水和物単独投与の場合	46~56	250mg/ 単回 / 空腹時	3.68	不記載
16.1.2(case4)	アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併	6	1000mg/ 単回 / 絶食下	10.05 \pm 1.62	29.04 \pm 7.15

	用の場合				
16.1.3(case5) (これはピロリ菌除菌の一次処方です)	アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びオメプラゾール併用の場合	3~11	750mg 2回/ 7日間最終日	5.687±1.7574	27.06±10.002
16.1.4(case6) (これもピロリ菌除菌の一次処方です)	アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びラベプラゾール併用の場合	16~19	750mg 2回/ 7日間最終日/1日目と7日目の朝は絶食下に内服した)	9.86±2.79	25.82±5.41

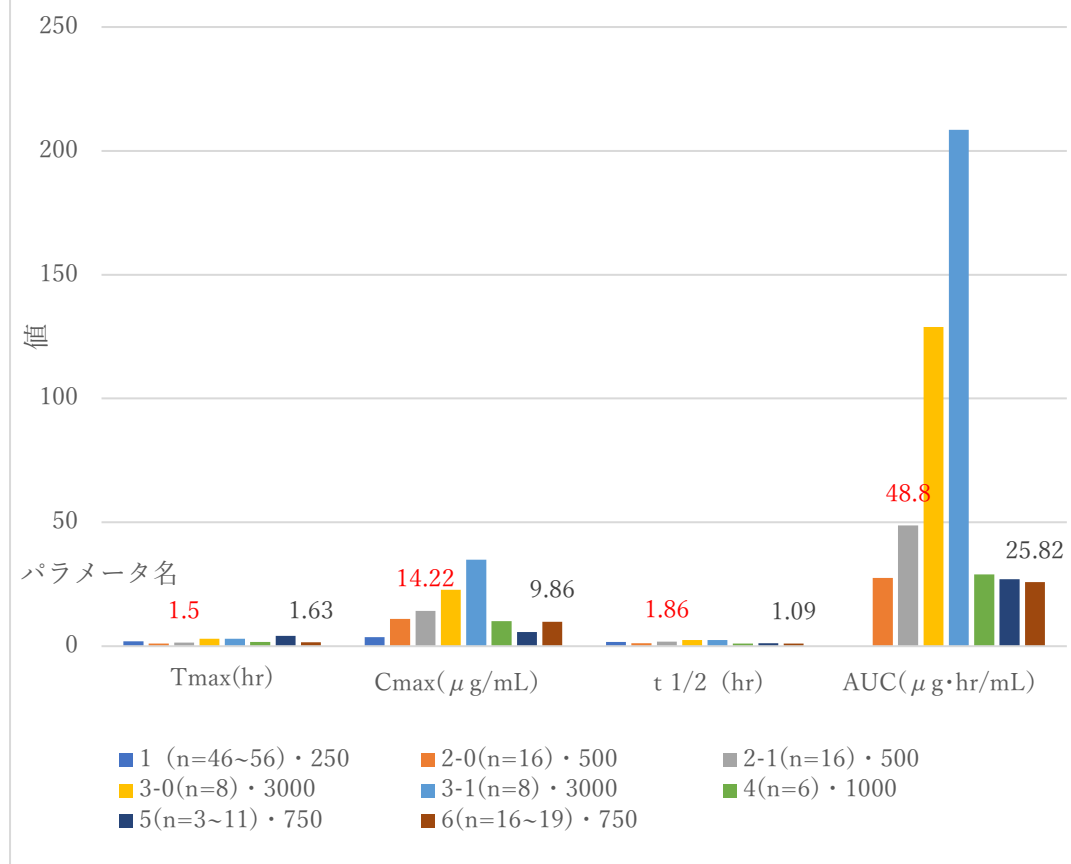
以上の結果の比較のため、下記の一覧表をさらにグラフ表示しました。

表 15. 文献 1~3 を統括した AMPC の薬物動態

AMPC 投与量 mg	case 番号(例数)	Tmax(hr)	Cmax(μ g/mL)	t 1/2 (hr)	AUC(μ g · hr/mL)
250	1 : (n=46~56) · 250mg	2	3.68	1.7	
500	2-0 : (n=16) · 500mg	1	10.99	1.2	27.62
500	2-1 : (n=16) · 500mg	1.5	14.22	1.86	48.8
3000	3-0 : (n=8) · 3000mg	3	22.72	2.5	128.93
3000	3-1 : (n=8) · 3000mg	3	34.96	2.5	208.55
1000	4 : (n=6) · 1000mg	1.67	10.05	1	29.04
750	5 : (n=3~11) · 750mg	4.2	5.6878	1.15	27.069
750	6 : (n=16~19) · 750mg	1.63	9.86	1.09	25.82

グラフ 3. 文献 1~3 の AMPC の薬物動態

AMPC投与量別薬物動態パラメータ



上のグラフで、注目してもらいたいことは、case2-1 (500mgAMPC+1g 二回 probenecid 投与) のグループでは、Cmax も t 1/2 も、AUC の値 (赤色表示) も全て、case4,5,6 の (750mgAMPC など) (case6 を黒字表示) のグループより大きい事です。(検査対象が異なるので、ちょっと比較するには問題がありますが) いずれにせよ、AMPC に probenecid を併用することは、AMPC の血中濃度の最大値の上昇及び濃度維持延長に有効と考えられます。

7.probenecid 活用に関する提言

- 現在日本で行われている、ピロリ菌除菌一次処方薬 (AMPC がある処方) に probenecid1g/1 日 2 回/7 日間を併用することは、AMPC へのピロリ菌の MIC \leq 0.03 μ g/mL である場合、除菌の成功率を高める (除菌成功を確実にする) ことが期待できます。なぜなら、(750mgAMPC+probenecid1g)/1 日 2 回での AMPC の血中濃度の推移のデータがないのですが、500mgAMPC+1g 二回 probenecid 投与のデータより、AMPC 血中最高濃度濃度の増加、除菌有効時間の延長が期待できるからです。
- 一次、二次除菌 (AMPC+MNZ の処方) 不成功の方でのその次の、いわゆる三次除菌において、AMPC へのピロリ菌の MIC が 0.06 μ g/mL 以下である場合 (この程度の非感性ならば)、(500mgAMPC+probenecid500mg)/1 日 4 回/7~10 日の処方は、感受性のある他の抗生剤と併用処方して、除菌成功が期待できます。
なぜなら、先の血中濃度比較によると、(500mgAMPC+probenecid500mg)/1 日 4 回/の処方は (750mgAMPC 単独) /1 日 4 回/7~10 日に匹敵するからです。

8. 症例 6 回目の除菌処方 (AMPC+probenecid) で除菌に成功した、1 例の経過と MIC 値 (同一人物 除菌患者番号 74、86) 表 16.

除菌 順 番	医 療 機 関	除菌開始 日	処方内容	除菌結 果判 定 検査日	尿素 呼気 試験 結果 0/00Δ 13C	胃内視 鏡検査 日	感受性検査結果 MIC μg/mL	備考
1	近 医	2014 年 4 月	一次除菌ランサップ	不実施			除菌後、検診で血液ピロリ 抗体 62U/mL 陽性	
2	B 病 院	2015 年 10 月	一次除菌タケキャブ	2016 年 1 月	陽性 26.7			
	B 病 院					2015 年 11 月	不実施	
3	B 病 院	2016 年 1 月	二次除菌 (AMPC+MNZ)	2016 年 3 月	陽性 25.0			
	M 病 院					2016 年 11 月	MIC (μg/mL) AMPC:0.06 CAM:8 MNZ:64 MINO:0.12 STFX:0.12	
4	A 医 院	2017 年 1 月	三次除菌 1 (10 日間) タケキャブ 20mg2 錠 +MINO100mg2 錠 +STFX50mg4 錠	2017 年 4 月	陽性 26.4			
	M 病 院					2018 年 1 月	MIC (μg/mL) AMPC:0.06 CAM≤0.03 MNZ:32 MINO≤0.03 STFX:0.12	
5	A 医 院	2018 年 3 月	三次除菌 2 (10 日間) タイプロトン 15mg4C +CAM100mg4 錠 +MINO100m g 2 錠			2018 年 6 月 (便ピロリ抗 原陽性)		明 治 の LG21 ヨ ーグルト を常飲

6	A 医 院	2018年9 月	三次除菌3(10日間) タケキャブ20mg3錠 benecid250mg6錠 AMPC250m9C STFX50mg3錠/分3	2018年 12月	陰性 0.5	2018年11月(便ピロリ抗 原陰性)	明治 LG21ヨ ーグルト 中止
	M 病 院					2019年2月(迅速ウレア ーゼ試験陰性)	

教訓1. 第一回目(2016年11月)のピロリ菌の感受性検査結果は、AMPC,CAM,MNZの3剤非感性で、かつMINO,STFXも感性不足でした。手ごわいピロリ菌だったわけです。

3次除菌薬1. {タケキャブ20mg2錠+MINO100mg2錠+STFX50mg4錠}/分2/10日間は、失敗。除菌失敗の原因は、やはり薬剤耐性と考えられます。

教訓2. ところが、第二回目(2018年1月)のピロリ菌の感受性検査結果は、なぜかCAMとMINOのMIC値が改善していました。なぜこのような結果が出るのか、不明ですが、この方には2種類のピロリ菌がいると仮定すれば、有りうることです。いずれにせよ、どちらの結果を信ずるのかと言えば、厳しい方を採用するのが正解と考えます。しかし、筆者は間違いました。(97例中、2回のMIC検査を実施した方は、この方だけでした。)除菌失敗の原因は、やはり薬剤耐性と考えられます。

3次除菌2 {タイプロトン15mg4C+CAM100mg4錠+MINO100mg2錠}/分2/10日間は、失敗。

教訓3. MIC値を参考になっているのに、当院で2回除菌失敗した(他院も含めると5回)ので、担当医は困りました。この方はそれでも除菌を希望されたので、AMPCのMIC値が0.06μg/mLの値に着目しました。すなわち、AMPCの血中濃度や有効濃度の持続時間の延長できる処方として、次の処方を行いました。あわせて、常飲していた、明治LG21ヨーグルトを中止してもらいました。担当医の考えでは、このヨーグルトはピロリ菌を殺菌するものではなく、逆にcoccoid body化して、除菌を妨害するものと考えました。

3次除菌3 {タケキャブ20mg3錠+benecid250mg6錠+AMPC250m9C+STFX50mg3錠}/分3/10日間は、成功。成功の要因は、この処方AMPCの血中濃度の増大や有効濃度の持続時間の延長ができたことだと、筆者は推測します。担当医を信じて、処方を受け入れてくれたこの方に感謝しました。

9.略語説明

1. AMPC(アモキシシリン) CAM(クラリスロマイシン) MNZ(メトロニダゾール) MINO(ミノマイシン) STFX(シタフロキサシン):以上5点はすべて、抗菌剤。
2. MIC(最小発育阻止濃度):抗菌剤の濃度希釈列を作ったマイクロプレートを用いて、どの希釈程度まで、調べたい菌(この論文ではピロリ菌)の増殖が半分まで抑えられるかをみて、その最小値をMICとします。発育阻止であって、殺菌されている濃度ではありません。
3. F-P値(Fisherの直接確率検定法でのP値=確率):二つの調査事項の間で、違いがあるか、無いか

を調べるのに、4分割表を用いた χ 二乗検定法がありますが、その4分割表の枠のどれかに5以下の数字があると、不正確になります。その場合、直接確率を求めるのがFisherの直接確率検定法です。EXCELでは、HYPGEOM.DISTと言う関数を使用します。その検定法でのP値と言うのは、二つの調査事項が起こる確率につき、等しいという仮説（帰無仮説と言う）をたてて、そうした場合、現実には起きている違いが起こる確率をP値と言います。その確率P値が0.05未満の時、現実には起きていることは珍しい頻度だと判断して、等しいという仮説を捨てます。つまり、否定して、0.05の有意水準で二つの調査事項は違いがあると判断します。あくまで統計的な思考です。 [目次へ戻る](#)

10. 文献

- 1) 那須 勝、西野武志ら.日本化学療法学会 抗菌薬感受性測定委員会.ヘリコバクター・ピロリ委員会 Helicobacter pylori 除菌療法における clarithromycin および amoxicillin のブレイクポイント制定に関する報告書. 日本化学療法学会雑誌. vol.48no.7 561-568 2000.
- 2) 小林寅詰 (こばやし いんてつ) .耐性菌サーベイランスの動向.Helicobacter Research. vol.18 no.2 p22-29 .2014
- 3) 古田隆久、杉本光繁、山出美穂子、魚谷貴洋、佐原 秀、市川仁美、鏡 卓馬. アモキシシリン耐性の機序とその対策. Japanese Journal of Helicobacter Research. vol.18 no.2 p46-52 ,2014
- 4) 古田隆久、山出美穂子、樋口友洋、高橋 悟、大澤 恵、杉本 健. 治療困難例に対する除菌療法. Japanese Journal of Helicobacter Research. vol.24no1 p65-69 2022
- 5) Ryutaro Tanizaki, Takeshi Nishijima, Takahiro Aoki, Katsuji Teruya, Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka, Hiroyuki Gatanaga. High-Dose Oral Amoxicillin Plus Probenecid Is Highly Effective for Syphilis in Patients With HIV Infection. CLINICAL INFECTIOUS DISEASES. 61. 2. 177-183 2015.
- 6) 池内和彦、福島一彰、田中 勝、矢嶋敬史郎、関谷紀貴、関谷綾子、柳澤如樹、味澤 篤、今村顕史. 梅毒に対するアモキシシリン 1500mg 内服治療の臨床効果. 感染症学雑誌.第 92 巻第 3 号 358-364 2018
- 7) D. H. Staniforth, D. Jackson, and R. Horton. Amoxicillin/clavulanic acid : the effect of probenecid. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.12,273-275.1983
- 8) R.BARBHAIYA, R.N.TURNER, AND J.WADSWORTH. Clinical pharmacological studies of amoxicillin effect of probenecid. British Journal of Venereal Disease.55.211-213.1979
- 9)Amoxicillin capsule250(Sawacillin capsule250)薬剤説明書.p1-7 .LTL Pharma.2022

[目次へ戻る](#)

2023.4.8WEB 公表。