



# Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of helicobacter pylori eradication with standard triple therapy

渡部, 義則

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2005-03-08

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2811

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002811>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 4 4 】

氏 名・(本 籍)	渡部 義則	(愛媛県)
博士の専攻分野の名称	博士(医学)	
学 位 記 番 号	博ろ第1936号	
学位授与の 要 件	学位規則第5条第2項該当	
学位授与の 日 付	平成17年3月8日	

【 学位論文題目 】

Levofloxacin based triple therapy as a second-line  
treatment after failure of Helicobacter pylori  
eradication with standard triple therapy  
(ヘリコバクター・ピロリ菌の標準三剤併用療法の除菌  
不成功例に対するレボフロキサシンを用いた三剤併用  
再除菌療法について)

審 査 委 員

主 査	教 授	黒田 嘉和
	教 授	奥村 勝彦
	教 授	堀田 博

## 【はじめに】

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)は、消化性潰瘍や萎縮性胃炎の原因であり、胃癌の危険因子であることが近年報告されている。実際、*H. pylori* 除菌を行うと消化性潰瘍の再発が有意に抑制されることは良く知られているが、さらには、胃癌の内視鏡的切除後に除菌を行うと分化型腺癌の異時性発癌を有意に抑制できたとする報告もある。現在、*H. pylori* 除菌療法は、プロトンポンプ阻害剤(PPI) + Amoxicillin(AMPC) + Clarithromycin(CAM)が標準療法であるが、約 10~20%の除菌失敗例が存在し、それらに対する二次除菌は難しく、確立されたレジメンが存在しないのが現状である。二次除菌法として、Metronidazole(MNZ)を用いたレジメンが比較的多く報告されているが、抗原虫薬を用いることへの抵抗や発癌性への懸念があり、MNZ 以外の薬剤を用いる二次除菌法の研究が求められる。他の抗生剤による除菌法として、Cammarotaらは一次除菌ではあるが Levofloxacin (LVFX) を用いて 92%と良好な除菌率が得られたと報告している。また、Matsuzaki らは *in vitro* において、ofloxacin, ciprofloxacin, ampicillin, cefaclor, cefpodoxime, methicillin, benzylpenicillin と比較して LVFX は既報の耐性菌に対しても良好な抗菌活性を呈する薬剤であると報告している。近年、除菌失敗の大きな原因として CAM 耐性菌の存在が広く報告されているが、今回、CAM 耐性菌に LVFX が良好な抗菌活性を示すことを *in vitro* において確認し、二次除菌における効果と安全性を検討した。

## 【対象と方法】

## ①薬剤感受性試験

*H. pylori* 一次除菌の前に上部消化管内視鏡検査を実施し、胃前庭部大弯および胃体部大弯より一か所ずつ生検を行い、*H. pylori* の培養を行った。14 の CAM 感受性菌と 13 の耐性菌が得られ、各種ニューキノロン系抗生物質(levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin and sparfloxacin)に対する寒天希釈平板法による薬剤感受性試験を実施した。方法は National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)に従って行い、CAM は、MIC (minimum inhibitory concentration)  $\geq 1\text{mg/l}$  にて耐性とし、LVFX は今回 MIC  $\geq 1\text{mg/l}$  にて耐性とした。そこで LVFX

は CAM 感受性菌と耐性菌の双方において良好な抗菌活性を示すことを確認し、臨床応用を行った。

## ②二次除菌

LPZ(Lansoprazole)+AMPC+CAM により一次除菌が失敗した連続した症例を対象として、前向き無作為試験を実施した。ただし、胃切除術後、妊婦や授乳婦、重症の慢性疾患患者、薬剤アレルギーを有する者は予め対象から除外し、全例から文章による同意を得た。対象は男性 20 例、女性 13 例、合計 33 例で、平均年齢 46.7 歳 (21~68 歳)、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、慢性胃炎がそれぞれ 11 例ずつであった。上部消化管内視鏡検査を実施し、胃前庭部大弯および胃体部大弯より一か所ずつ生検を行い、*H. pylori* の培養および CAM と LVFX に対する薬剤感受性試験 (Etest) を行った。同時に LPZ60mg + AMPC2000mg + LVFX400mg (分 2) を 7 日間投与し、除菌率、副作用などについて検討した。なお、除菌療法後 4~8 週後に上部消化管内視鏡検査 (鏡検および培養)、尿素呼気試験を行い、すべての検査で陰性の場合に除菌成功と判定した。

## 【成績】

## ①薬剤感受性試験 (表 1)

CAM 感受性菌の LVFX に対する MIC は 0.10~12.5mg/L で MIC<sub>50</sub> は 0.39mg/L、MIC<sub>90</sub> は 6.25mg/L であり、CAM 耐性菌の LVFX に対する MIC は 0.05~25mg/L で MIC<sub>50</sub> は 0.78mg/L、MIC<sub>90</sub> は 12.5mg/L であった。また CAM 感受性 14 例中 11 例 (78.5%) は、LVFX 感受性であり、CAM 耐性 13 例中 7 例 (53.4%) は、LVFX 感受性であった。(表 1)

## ②二次除菌 (表 2)

33 例全例においてコンプライアンスは良好で、服薬を中断したものはなく、23 例が除菌に成功した(ITT, PP: 69.7%、95%信頼限界: 61~79%)。中でも CAM 耐性かつ LVFX 感受性菌に対しては 12 例中 9 例 (75.0%) において除菌に成功した。CAM と LVFX の感受性による除菌率を表 2 に示す。副作用に関して大きなものはなく、軟便と味覚障害がそれぞれ 9.1%(3/33)、全身倦怠感、皮疹、肝機能障害がそれぞれ 3.0%(1/33)であった。

## 【考察】

PPI+AMPC+CAM による *H. pylori* 除菌は、標準療法であり、80～90% の良好な除菌率が得られている。標準療法における除菌失敗例に対する二次除菌は難しく、Maastricht-2 2000 consensus report によると MNZ を用いる除菌法が勧められている。実際 MNZ は二次除菌において良好な除菌率を呈し、その除菌率は四剤併用療法で 77.2%(95%信頼限界：72～82%)、三剤併用療法で 48～88%と報告されている。しかしながら MNZ 耐性菌の増加のために MNZ を含むレジメンは効果が少なくなってきたとの報告もある。一方、MNZ はトリコモナス症に対して最も広く用いられている薬剤であるが、近年、MNZ 耐性トリコモナスの増加が世界中で報告されてきている。我々は MNZ 耐性トリコモナスの増加を防ぐために *H. pylori* 除菌に対して安易に使用することは慎まなければならない。さらに、MNZ の発癌性に対する懸念もある。例えばマウスにおける肺腫瘍、ラットにおける乳房腫瘍、ヒトにおいては気管支癌の発生頻度が 2.5 倍(95%信頼限界：1.3～4.4)になったという報告もある。

*H. pylori* 除菌失敗の原因としてコンプライアンス、薬剤耐性菌、喫煙、PPI による前治療などいろいろな要因が報告されているが、CAM 耐性菌の増加が世界中で報告されており、最大の要因であると考えられている。本論文では薬剤感受性試験①において LVFX は CAM 耐性菌においても良好な抗菌活性を示すことを確認し、二次除菌への応用を試みた。Cammarota らは一次除菌において LVFX を用いているが、500mg/日の用量である。本論文においては 400mg/日（海外では LVFX は一錠 500mg であるが、我が国では一錠 100mg である）を用いており、高用量を使用すればさらに良い結果が得られた可能性は考えられるが、さらなる検討が必要である。

おわりに、LPZ+AMPC+CAM による除菌失敗例に対する LPZ+AMPC+LVFX による二次除菌療法は良好な除菌率、コンプライアンスを有し、安全な除菌方法と考えられた。

表 1：CAM および各種ニューキノロン系抗生物質に対する *H. pylori* の薬剤感受性試験

菌株 (数)	薬剤	MIC ( $\mu$ g/ml)			
		範囲		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
CAM 感受性菌 (14)	CAM	0.006	～ 0.10	0.025	0.10
	OFLX	0.20	～ 25	0.78	25
	LVFX	0.10	～ 12.5	0.39	6.25
	CPFX	0.10	～ 25	0.20	25
	TFLX	0.10	～ 25	0.39	12.5
	SPFX	0.10	～ 12.5	0.39	12.5
CAM 耐性菌 (13)	CAM	6.25	～ 50	50	50
	OFLX	0.10	～ 50	1.56	25
	LVFX	0.05	～ 25	0.78	12.5
	CPFX	0.05	～ 25	0.39	12.5
	TFLX	0.05	～ 12.5	0.78	6.25
	SPFX	0.05	～ 12.5	0.39	6.25
合計(27)	CAM	0.006	～ 50	0.10	50
	OFLX	0.10	～ 50	0.78	25
	LVFX	0.05	～ 25	0.39	12.5
	CPFX	0.05	～ 25	0.39	25
	TFLX	0.05	～ 25	0.78	12.5
	SPFX	0.05	～ 12.5	0.39	12.5

表 2：CAM 感受性菌および耐性菌における二次除菌率

	CAM 感受性菌		CAM 耐性菌		不明	合計
	LVFX 感受性菌	LVFX 耐性菌	LVFX 感受性菌	LVFX 耐性菌		
LA-LVFX	12/17 (70.6%)	0	9/12 (75.0%)	0/1 (0%)	2/3 (66.7%)	23/33 (69.7%)
			9/13(69.2%)			

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 1938 号	氏 名	渡部 義則
論文題目	Levofloxacin based triple therapy as a second-line treatment after failure of <i>Helicobacter pylori</i> eradication with standard triple therapy ヘリコバクター・ピロリ菌の標準三剤併用療法の除菌不成功例に対するレボフロキサシンを用いた三剤併用再除菌療法について		
審査委員	主 査 黒田嘉和 副 査 奥村勝彦 副 査 堀田博		
審査終了日	平成 17 年 2 月 16 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【はじめに】
<i>Helicobacter pylori</i> ( <i>H. pylori</i> )は、消化性潰瘍や萎縮性胃炎の原因であり、胃癌の危険因子であることが近年報告されている。現在、 <i>H. pylori</i> 除菌療法は、プロトンポンプ阻害剤(PPI) + Amoxicillin(AMPC) + Clarithromycin(CAM)が標準療法であるが、約10～20%の除菌失敗例が存在し、その二次除菌は難しく、確立されたレジメンが存在しない。近年、除菌失敗の大きな原因としてCAM耐性菌の存在が広く報告されているが、今回、CAM耐性菌にLVFXが良好な抗菌活性を示すことを確認し、二次除菌における有用性を検討した。
【対象と方法】
①薬剤感受性試験： <i>H. pylori</i> 一次除菌の前に上部消化管内視鏡検査を実施し、 <i>H. pylori</i> の培養を行った。14のCAM感受性菌と13の耐性菌が得られ、各種ニューキノロン系抗生物質(levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin and sparfloxacin)に対する寒天希釈平板法による薬剤感受性試験を実施した。方法はNational Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)に従って行い、CAMは、MIC (minimum inhibitory concentration) $\geq 1\text{mg/l}$ にて耐性とし、LVFXは今回MIC $\geq 1\text{mg/l}$ にて耐性とした。
②二次除菌： LPZ(Lansoprazole)+AMPC+CAMにより一次除菌が失敗した連続した症例を対象として、前向き無作為試験を実施した。ただし、胃切除術後、妊婦や授乳婦、重症の慢性疾患患者、薬剤アレルギーを有する者は予め対象から除外し、全例から文章による同意を得た。対象は男性20例、女性13例、合計33例で、平均年齢46.7歳(21～68歳)、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、慢性胃炎がそれぞれ11例ずつであった。上部消化管内視鏡検査を実施し、 <i>H. pylori</i> の培養およびCAMとLVFXに対する薬剤感受性試験(Etest)を行った。同時にLPZ60mg+AMPC2000mg+LVFX400mg(分2)を7日間投与し、除菌率、副作用などについて検討した。なお、除菌療法後4～8週後に上部消化管内視鏡検査(鏡検および培養)、尿素呼気試験を行い、すべての検査で陰性の場合に除菌成功と判定した。
【成績】
①薬剤感受性試験： CAM感受性菌のLVFXに対するMICは0.10～12.5mg/LでMIC <sub>50</sub> は0.39mg/L、

MIC <sub>90</sub> は6.25mg/Lであり、CAM 耐性菌のLVFXに対するMICは0.05~25mg/LでMIC <sub>50</sub> は0.78mg/L、
MIC <sub>90</sub> は12.5mg/Lであった。またCAM感受性14例中11例(78.5%)は、LVFX感受性であり、CAM
耐性13例中7例(53.4%)は、LVFX感受性であった。
②二次除菌： 33例全例においてコンプライアンスは良好で、23例が除菌に成功した(ITT, PP:69.7%、
95%信頼限界:61~79%)。中でもCAM耐性かつLVFX感受性菌に対しては12例中9例(75.0%)
において除菌に成功した。副作用に関して大きなものはなく、軟便と味覚障害がそれぞれ9.1%(3/33)、
全身倦怠感、皮疹、肝機能障害がそれぞれ3.0%(1/33)であった。
【考察】
PPI+AMPC+CAMによる <i>H. pylori</i> 除菌は標準療法であり、80~90%の良好な除菌率を呈する。
二次除菌法としてMNZを用いる報告が多く、その除菌率は四剤併用療法で77.2%、三剤併用療法
で48~88%とされるが、MNZ耐性菌の増加が報告されている。一方、MNZはトリコモナス症に
対して最も広く使用されているが、近年、MNZ耐性トリコモナスの増加が世界中で報告されてき
ている。我々はその増加を防ぐために <i>H. pylori</i> 除菌に対して安易に使用すべきでない。さらに、MNZ
の発癌性に対する懸念もある。例えばマウスにおける肺腫瘍、ラットにおける乳房腫瘍、ヒトにお
いては気管支癌の発生頻度が2.5倍になったという報告もある。
<i>H. pylori</i> 除菌失敗の原因としてコンプライアンス、薬剤耐性菌、喫煙、PPIによる前治療などが
報告されているが、CAM耐性菌の増加が最大の要因であると考えられている。本研究ではLVFX
がCAM耐性菌においても良好な抗菌活性を示すことを確認し、二次除菌への応用を試みた。
おわりに、LPZ+AMPC+CAMによる除菌失敗例に対するLPZ+AMPC+LVFXによる二次除
菌療法は良好な除菌率、コンプライアンスを有し、安全な除菌方法と考えられた。
本研究は <i>Helicobacter pylori</i> の二次除菌療法におけるLevofloxacinを用いたレジメンの有用性につ
いて研究したものであるが、従来はほとんど行われなかったニューキノロン系抗生物質を用いた二
次除菌療法について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は
博士(医学)の学位を得る資格があると認める。