

—臨床医のために—

H. pylori 除菌療法におけるボノプラザンとエソメプラゾールの比較検討

的場 秀亮¹ 吉田 寛¹ 鈴木 剛² 瀬田 真祐³ 高田 英志¹
 上田 純志¹ 丸山 弘¹ 横山 正¹ 牧野 浩司¹ 内田 英二⁴

¹日本医科大学多摩永山病院外科²東都医療大学研究センター³大坪会東和病院消化器科⁴日本医科大学消化器外科Comparison of Vonoprazan and Esomeprazole for Eradication of *H. pylori* Infection

Hideaki Matoba¹, Hiroshi Yoshida¹, Tsuyoshi Suzuki², Shinsuke Seta³,
 Hideyuki Takata¹, Jyunji Ueda¹, Hiroshi Maruyama¹, Tadashi Yokoyama¹,
 Hiroshi Makino¹ and Eiji Uchida⁴

¹Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital²Research Center, Tohto College of Health Sciences³Department of Gastroenterology, Towa Hospital⁴Department of Gastrointestinal Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Nippon Medical School**Abstract**

The *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication rate has decreased slightly because of the increasing number of clarithromycin-resistant bacteria. However, vonoprazan-based triple therapy (vonoprazan 40 mg/day + amoxicillin 1,500 mg/day + clarithromycin 800 mg/day) retains the potential to eradicate *H. pylori* better than other proton pump inhibitor (PPI)-based triple therapies. Vonoprazan is a potassium-competitive acid blocker that differs from PPIs in its mechanism of action. We compared vonoprazan-based triple therapy and esomeprazole-based triple therapy (esomeprazole 40 mg/day + amoxicillin 1,500 mg/day + clarithromycin 800 mg/day) in terms of the *H. pylori* eradication rate. Vonoprazan-based triple therapy was used to treat patients with a history of *H. pylori*-infected gastritis and gastric or duodenal ulcers caused by *H. pylori* during the period April 2015 to April 2016, and the eradication rates were compared with those obtained in similar patients treated with esomeprazole-based triple therapy between August 2014 and March 2015. The first-line *H. pylori* eradication rate of vonoprazan-based triple therapy was 92%, and the second-line eradication rate was 100%. The corresponding figures for esomeprazole-based triple therapy were 84.8% and 60%. Subgroup analyses of the first-line *H. pylori* eradication rate showed almost the same trends. There was no statistically significant difference between the *H. pylori* eradication rate of vonoprazan-based triple therapy and the eradication rate of esomeprazole-based triple therapy.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 38–41)

Key words: vonoprazan, esomeprazole, *H. pylori*, eradication therapy, eradication rate

Correspondence to Hideaki Matoba, Department of Surgery, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital, 1-7-1 Nagayama, Tama, Tokyo 206-8512, Japan

E-mail: hideaki.pb@gmail.com

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 除菌治療において、lansoprazole や rabeprazole を使用したセット製剤が広く普及している中、vonoprazan は 2014 年 12 月の製造販売承認後の 2015 年 2 月に発売され、そのセット製剤はポノサップ[®]パック、ポノピオン[®]パックとして 2016 年 6 月に発売されるに至っている。vonoprazan を用いた除菌治療では、lansoprazole や rabeprazole を使用した 3 剤併用療法との比較についての報告は散見されるものの^{1,2}、esomeprazole を用いた除菌治療との比較についての本邦での報告はない(医中誌にてタケキャブ、ポノプラザン、vonoprazan, esomeprazole, エソメプラゾールの Key word で検索)。今回われわれは vonoprazan と esomeprazole によるそれぞれの *H. pylori* 除菌治療群の除菌率を比較し、さらに国内で行われた *H. pylori* の除菌に関する第 III 相臨床試験¹での除菌率とも比較、検討し文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

東和病院消化器科において、2015 年 4 月～2016 年 4 月の期間に一次除菌として vonoprazan 40 mg + amoxicillin 1,500 mg + clarithromycin 800 mg (7 日間) 投与にて除菌した 50 例 (男性 27 人, 女性 23 人:

平均年齢 54.0 歳) (以下 vonoprazan 群), 2014 年 8 月～2015 年 3 月の期間に esomeprazole 40 mg + amoxicillin 1,500 mg + clarithromycin 800 mg (7 日間) 投与にて除菌した 33 例 (男性 15 人, 女性 18 人: 平均年齢 59.5 歳) (以下 esomeprazole 群) を対象とした。二次除菌では両群ともに clarithromycin を metronidazole 500 mg に変更し 7 日間投与した。サブグループ解析では、それぞれを男女、および胃・十二指腸潰瘍を有する群、65 歳以上の高齢群、64 歳以下の群に分けて比較検討した (Table 1)。

結果

vonoprazan 群の一次除菌の成功例は 46 例 (92.0%) で、二次除菌を受けた 4 例全例 (100%) 除菌に成功した。esomeprazole 群の一次除菌の成功例は 28 例 (84.8%) で二次除菌を受けた 5 例中 3 例 (60%) で除菌に成功した。vonoprazan 群は esomeprazole 群と比して一次除菌、二次除菌ともに除菌率は高率であったが、有意差は認められなかった (Table 2)。

また両群ともに下痢、口内炎、嘔気などの副作用は認められなかった。

サブグループ解析では、すべてのサブグループにおいて vonoprazan 群は esomeprazole 群に比して除菌率は高率であったが有意差は認められなかった (Table 3)。

Table 1 Vonoprazan vs Esomeprazole

	Vonoprazan (n = 50)	Esomeprazole (n = 33)	P value
Male/Female	27 (54%)/ 23 (46%)	15 (45.5%)/ 18 (54.5%)	0.45
Age	50.6 ± 15.0	54 ± 12.8	0.27
Over 65/64 and under	9 (18%)/ 41 (82%)	10 (30.3%)/ 23 (69.7%)	0.21
Gastric or Duodenal ulcer	18 (36%)	8 (24.2%)	0.25

Table 2 Eradication rate

	Vonoprazan (n = 50)	Esomeprazole (n = 33)	P value
First-line	46 (92%)	28 (84.8%)	0.34
	Vonoprazan (n = 4)	Esomeprazole (n = 5)	P value
Second-line	4 (100%)	3 (60.0%)	0.18

Table 3 Eradication rate (subgroup analyses)

〈male〉	Vonoprazan (n = 27)	Esomeprazole (n = 15)	P value
First-line	25 (92.0%)	13 (84.8%)	0.58
〈female〉	Vonoprazan (n = 23)	Esomeprazole (n = 18)	P value
First-line	21 (91.3%)	15 (83.3%)	0.47
〈over 65〉	Vonoprazan (n = 9)	Esomeprazole (n = 10)	P value
First-line	9 (100%)	8 (80.0%)	0.17
〈64 and under〉	Vonoprazan (n = 41)	Esomeprazole (n = 23)	P value
First-line	37 (90.2%)	20 (87.0%)	0.70
〈gastric or duodenal ulcer〉	Vonoprazan (n = 18)	Esomeprazole (n = 8)	P value
First-line	17 (94.4%)	7 (87.5%)	0.62

考 察

H. pylori 感染胃炎の除菌治療が保険適用疾患として認可され約3年が経過し、消化器関連学会の啓蒙活動もあり除菌症例数は著しく増加しているが³、clarithromycin 耐性菌の増加に伴い一次除菌率は徐々に低下してきている⁴。そのような状況の中で新たな作用機序を有する新しいカテゴリーのプロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor: 以下, PPI) としてカリウムイオン競合型アシッドブロッカー (potassium-competitive acid blocker: P-CAB) である vonoprazan が登場し^{4,5}、ほかの PPI と比較して除菌率の改善が注目されている^{6,7}。*H. pylori* の除菌に関する第 III 相臨床試験¹では vonoprazan を使用した一次除菌の成功率は 92.6%、二次除菌の成功率は 98.0% と高率と報告されている¹。その除菌率改善の理由としては安定して胃内 pH を高く維持することが clarithromycin の作用増強に寄与しているためと考えられている。vonoprazan は胃プロトンポンプ (H⁺, K⁺-ATPase) を従来の PPI とは異なる様式で阻害し、酸に安定して胃壁細胞に高濃度集積し消失が遅いことからほかの PPI よりも作用持続が長く、またほかの PPI とは異なり酸による活性化を必要としないことから胃内 pH を高く上昇させ、薬物における CYP2C19 遺伝多型の影響をほとんど受けないため効果のばらつきも小さく、ほかの PPI よりも有用性が高いことが知られている⁴。clarithromycin や amoxicillin の作用増強が除菌率の改善に寄与している可能と考えられるが、除菌率の上昇効果については pH ホールディングタイムが長いことによるアドバン

テージのみで説明しきれない部分もある。vonoprazan による *H. pylori* への直接的な作用などについては明確ではない。

当院における除菌治療の結果としては、vonoprazan 群は esomeprazole 群と比べて高い除菌率を示したものの、両群間で有意差は認めなかった。vonoprazan を含むレジメンの一次除菌率、二次除菌率ともに第 III 相臨床試験¹の 92.6%、98.0% と比べてほぼ同程度であった。サブグループでは、vonoprazan 群と esomeprazole 群において男女の除菌率ともに vonoprazan 群が全体の傾向と同様に高い除菌率を示したものの有意差は認めず、胃潰瘍、および十二指腸潰瘍を有する比較的重症な症例を比較しても同様であった。64 歳以下の症例を比較しても同様であるが、症例数は少ないものの 65 歳以上の症例の比較においても同様の傾向が見られたことは諸学会における発表、報告と異なる傾向であった。高齢群においては、加齢による胃粘膜の萎縮、および長期間 *H. pylori* に曝露された結果、胃粘膜の萎縮は高度で復元力に乏しく酸分泌能は低下し低酸状態となっており PPI による効果は理論的には限定的と考えられるが⁸、当院での臨床においてはほかの群と同様に高い治療効果を示したことは注目に値すると思われる。当院での除菌率はやや高く、当院周辺の地域は抗生剤の乱用などがあまりなく clarithromycin に対する耐性が比較的低い地域であると考えられるため、65 歳以上の群においても除菌効果が高かった可能性が考えられるが、vonoprazan をほかの PPI と比較した場合、よく知られている優れた pH ホールディングタイム以外にも何らかの抗 *H. pylori* 効果がある可能性も否定できず、症例の蓄積が望まれる。諸学会における最近の発表、

報告では、治療に伴う下痢、口内炎、嘔気などの副作用についての研究報告が散見されたが、今回当院での検討では報告すべき副作用は認めなかった。この点も症例の蓄積とともに注視していく必要があると考えられる。特に vonoprazan は PPI の範疇と雖も新薬であり診療経験とともに各施設で副作用事項を整理していく努力も必要であると思われる。また、clarithromycin 800 mg/日の内服治療は clarithromycin 400 mg/日の内服治療と比べて有意差はなく副作用の頻度が増加するとの報告⁹があるものの当院では明らかな副作用の訴えがないために十二指腸潰瘍例などで除菌率が高い傾向があるとの報告¹⁰に配慮して clarithromycin 800 mg/日の内服として治療を行っているが、今後 clarithromycin による下痢、皮疹などの副作用を認める症例が増加するようであれば clarithromycin を 400 mg/日に減量することも検討する必要があると考えている。全体の総括としては、臨床一般病院 1 施設の結果としては一次除菌、二次除菌ともに第 III 相臨床試験¹と同程度の効果が得られたことは想定内の結果ではあったが、症例数が少ないためか、vonoprazan 群と esomeprazole 群間に有意差が得られていない。更なる症例の蓄積が今後の課題である。

結 論

当院における一次除菌、二次除菌において vonoprazan を使用した除菌成功率は第 III 相臨床試験¹とほぼ同様に良好であったが、統計学的検討では esomeprazole を使用した除菌成功率との間に有意差は認めなかった。今後も症例を蓄積し検討を重ねる必要があると考えられた。

謝辞：本文の寄稿に際して多大なるご協力を頂きました大坪会東和病院のスタッフの方々に感謝致します。また論文執筆にあたりご助言を賜りました日本医科大学多摩永山病院消化器病センターの諸先生方に深謝する次第です。

本文の要旨は 2016 年 6 月 24 日の第 22 回 日本ヘリコバクター学会学術集会（別府）でポスター発表した。

利益相反

開示すべき利益相反はありません。

文 献

1. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M: A newly developed potassium-competitive acid blocker, vonoprazan vs. lansoprazole in first-line triple therapy with amoxicillin, and clarithromycin for *H. pylori* eradication - phase 3, double-blind study. *Helicobacter* 2014; 19 (suppl 1): 79.
2. 三枝陽一, 美原静香, 佐藤 文ほか: ボノプラザンフマル酸塩併用の *Helicobacter pylori* 除菌の当院の成績 従来レジメンから新規レジメンへの除菌率推移. *Helicobacter Research* 2016; 20: 85-88.
3. 米島 學, 守護晴彦, 熊谷将史, 木村真規子, 辻 宏和, 竹内正勇: 感染症時代の除菌診療 その課題とは何か (第 32 回) 市中病院における *Helicobacter pylori* 診療の実際と課題. *Helicobacter Research* 2016; 20: 172-177.
4. 稲富信博: 新規カリウムイオン競合型アシッドプロトカー・ボノプラザンフマル酸塩 (TAK-438) の作用および特長. *潰瘍* 2015; 42: 25-30.
5. 木下芳一, 石原俊治: 消化管 次世代プロトンポンプ阻害薬の可能性. *Annual Review 消化器* 2016; 2016: 15-20.
6. 徳永健吾, 田中昭文, 久松理一, 高橋信一: *H. pylori* に対する CAM 耐性菌の変遷および除菌不成功後の薬剤耐性獲得. *日本ヘリコバクター学会誌* 2016; 18: 2-4.
7. 中島敏雄: *Helicobacter pylori* 一次除菌におけるボノプラザンの有用性 抗菌薬感受性ブレイクポイントとの関連検討. *日本ヘリコバクター学会誌* 2016; 18: 53-60.
8. 三浦恵美, 佐々木愼, 中山 洋ほか: ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対するボノプラザンを用いた除菌治療の有用性についての臨床的検討. *Helicobacter Research* 2016; 20: 279-285.
9. Miwa H, Murai T, Sato K ほか: 日本人に対するヘリコバクター・ピロリ除菌処方における, ランソプラゾールおよびアモキシシリンと併用するクラリスロマイシン用量 400 mg および 800 mg の効果の比較. *Journal of Gastroenterology* 2000; 35: 536-539.
10. 小沼一郎, 小沼宏徳, 傳 光義ほか: *Helicobacter pylori* 感染症時代の除菌診療その課題とは何か (第 12 回) 当院における 15 年間の *Helicobacter pylori* 除菌療法の疾患別成績 最近経験した若年性除菌後胃癌 (28 歳) の報告も含め. *Helicobacter Research* 2012; 16: 321-330.

(受付: 2016 年 10 月 27 日)

(受理: 2017 年 1 月 5 日)