

# 慢性血液透析患者における *Helicobacter pylori* 除菌療法の PK/PD を考慮した最適化の検討

佐原 秀\*1 杉本光繁\*1,2 安田日出男\*1

\*1 浜松医科大学第一内科 \*2 滋賀医科大学医学部附属病院光学医療診療部

key words : 透析, 除菌療法, ヘリコバクターピロリ, アモキシシリン

## 要 旨

本邦では2013年2月よりすべての *Helicobacter pylori* (HP) 感染者に除菌治療が保険適用となった。胃癌や出血性消化管潰瘍等に対する予防効果や栄養状態改善効果のために、除菌治療が期待されることは透析患者においても同様であるが、非透析患者との薬物動態の違いから、透析患者に対する除菌治療は確立しておらず、実臨床においても敬遠されがちである。特に amoxicillin (AMPC) の最高血中濃度や半減期が大きく異なることが問題となる。今回、血液透析 (HD) 患者を対象に現行の除菌レジメンと AMPC 減量レジメンにて除菌を行い、非透析患者群とあわせて有効性と安全性を比較した。その結果、HD 患者の除菌治療では、AMPC を減量しても非透析患者における通常療法と同等の除菌効果が期待できることが判明した。一方、通常用量における有害事象発生率は、非透析者のそれと比べ高かった。このことから、透析患者に対する除菌治療において、有効性と安全性の観点から AMPC を減量することが望ましいと考えられた。

## 1 緒言・目的

*Helicobacter pylori* (HP) 感染に由来する慢性胃炎は、胃十二指腸潰瘍や胃癌、胃 MALT リンパ腫発症

の最大の危険因子であることが知られている。特に胃癌と HP 感染の因果関係については疑う余地がなく、胃癌発症予防のためには HP 除菌療法は重要な治療の一つである<sup>1-3)</sup>。また血液透析 (HD) 患者においては、抗凝固薬や NSAIDs の併用や動脈硬化を伴うことも多いため、しばしば出血性消化管潰瘍を発症し、重篤な状態に陥る機会も少なくない。一方で HP 感染は HD 患者の栄養状態にも関与し、HP 除菌療法で栄養不良が改善することが示されている<sup>4)</sup>。栄養摂食状態は胃で分泌される摂食調節ホルモンである血清グレリン値に依存しているが、一般的に HP 感染者のグレリン値は低く<sup>5)</sup>、除菌によりその発現量が増すことが栄養状態改善のメカニズムと考えられている<sup>6)</sup>。このようなことから非透析患者と同様に、HD 患者においても HP 除菌は予後改善 (抗腫瘍効果、潰瘍発症予防効果、栄養状態改善効果) のためには重要な治療と考えられる。

本邦において、2013年2月にすべての HP 感染者に保険適用となって以降、除菌治療が急速に普及した。除菌治療は一般的にプロトンポンプ阻害剤 (PPI) と AMPC, clarithromycin (CAM) の3剤を併用するが、使用機会の増加に伴う CAM 耐性菌の増加により除菌率が徐々に低下していることが問題となっている。また、HD 患者の薬物動態は腎機能が荒廃している点か

Optimal eradication regimen for *Helicobacter pylori* in patients on hemodialysis

First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Shu Sahara

Hideo Yasuda

Division of Digestive Endoscopy, Shiga University of Medical Science Hospital/First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Mitsushige Sugimoto

ら非透析患者とは異なり、現時点においてHD患者に対する有効かつ安全性の高いHP除菌療法は確立されていない。特にAMPCの最高血中濃度や半減期が大きく異なることが問題となる。そのため、臨床現場において、HD患者に対してHP除菌治療が積極的に行っていない現状がある。

これらのことから、年々増加傾向にあるHD患者に対する安全かつ効率的な除菌治療を確立することは急務と考えられる。今回、HD患者の薬物動態を考慮した適切な除菌レジメンについて検討した。

## 2 対象・方法

### 2-1 対象

2014年11月～2015年8月の期間において、浜松医科大学附属病院およびその関連施設で1カ月以上透析を受けている409名のHD患者を研究対象とした。除菌歴、悪性疾患、胃手術歴、AMPCやCAMに対するアレルギーを持つ患者は対象から除外した。すべての対象者に対して文書および口頭によるインフォームドコンセント後に同意書を取得した。

### 2-2 プロトコール

409名の透析患者のうち、latex coagulating immunonephelometry assay (LIA法, 栄研化学, 東京)を測定原理としたHP抗体価測定により、HP感染が確認され除菌治療を希望したHD患者37名に対し、治療前に上部消化管内視鏡検査にて胃の状態を評価し、感染再確認目的の迅速ウレアーゼ試験とHP培養検査のため、前庭部と体部より数カ所生検し組織を採取した。

治療は二つのレジメンを無作為に割り付けた [A群 (通常療法群) : esomeprazole 20 mg/CAM 200 mg/AMPC 750 mg を1日2回1週間, B群 (AMPC減量群) : esomeprazole 20 mg/CAM 200 mg/AMPC 250 mg を1日2回1週間]。同時期に通常療法にて除菌を行った非透析患者63名を対照群とした (C群)。除菌後次回の外来で、有害事象の有無を確認した。除菌治療の成否は、除菌後6週後に行った尿素呼気テスト (大塚製薬, 東京) で評価し、カットオフ値を2.5%とした。

プロトコールは浜松医科大学倫理委員会の承認を得た。また本研究はUMIN臨床試験登録を行った (UMIN number : 000014910)。

### 2-3 CYP2C19 遺伝子多型とCAM耐性菌

HD患者の生検サンプルからDNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN, 東京)を用いてDNAを抽出した。PCR法により exon4 と exon5 の変異の有無を評価し、肝におけるPPIの主な代謝酵素であるCYP2C19遺伝子多型を分類した (rapid metabolizer; RM, intermediate metabolizer; IM, poor metabolizer; PM)。同様にPCR法によりHPの23S rRNA遺伝子の変異 (A2143G および A2144G) の有無を判定し、CAM耐性を評価した。

### 2-4 統計学的解析

データは平均値±標準偏差で示した。3群間における臨床パラメータの比較はANOVA法または $\chi^2$ 乗検定を用いた。HD患者2群間におけるCYP2C19遺伝子多型分布やCAM耐性菌率は $\chi^2$ 乗検定, Mann-Whitney U検定を用いて比較した。各群の除菌率はITT (intention-to-treat) とPP (per-protocol) で示した。各群における除菌率や有害事象発生率の比較は $\chi^2$ 乗検定を用いた。統計ソフトはStatView 5.0を使用し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 3 結果

### 3-1 透析患者におけるHP感染率

抗体診断法による透析患者のHP感染率は14.7% (60/409)であった。陽性者と陰性者の間では、年齢、身長、体重、性別、生活習慣 (喫煙、飲酒)、基礎疾患の分布に差を認めなかったが、透析期間で有意差を認め、陰性者のほうが長かった ( $p = 0.002$ , 表1)。

### 3-2 除菌治療患者背景

透析患者のHP感染者のうち、上部消化管内視鏡検査への抵抗感、当院への通院困難、高齢、すでにQOLの悪い状態であること、などを理由に23名は除菌治療を希望しなかった。除菌治療を行ったHD患者2群間 (A群 : 18名, B群 : 19名) で、年齢、身長、体重、性別、透析期間、CYP2C19遺伝子多型分布、CAM耐性菌率に有意差を認めなかった。非透析患者群 (C群 : 63名) は、透析患者群に比べ、年齢 ( $p = 0.042$ ) と体重 ( $p = 0.009$ ) に有意差を認めた (表2)。

表 1 透析患者における HP 抗体陽性者、陰性者の比較

	陽性 (60 名)	陰性 (349 名)	p value
年 齢	67.1±10.2	63.9±13.2	0.713 <sup>†</sup>
身 長	162.4±8.7	161.5±9.1	0.523 <sup>†</sup>
体重 (DW)	57.2±11.5	56.2±12.2	0.573 <sup>†</sup>
性 (M/F)	43/17	233/111	0.546 <sup>†2</sup>
透析期間 (年)	4.3±3.8	6.7±6.0	0.002 <sup>†3</sup>
背景腎疾患 (糖尿病性腎症/慢性糸球体腎炎/腎硬化症/その他)	21/21/6/8	112/126/30/67	0.750 <sup>†2</sup>
喫煙 (有・Ex/無)	29/31	125/224	0.065 <sup>†2</sup>
飲酒 (有・Ex/無)	30/30	141/208	0.164 <sup>†2</sup>

† : t test, †2 : chi-square test, †3 : Mann-Whitney's U test

表 2 除菌治療患者の臨床的背景

	A 群 (18 名)	B 群 (19 名)	p value	C 群 (63 名)	p value
年 齢	67.0±9.1	65.5±11.2	0.653 <sup>†</sup>	59.0±15.5	0.042 <sup>†4</sup>
身 長	162.3±9.8	161.4±9.4	0.813 <sup>†</sup>	162.7±18.1	0.956 <sup>†4</sup>
体重 (DW)	57.6±12.1	55.0±13.0	0.537 <sup>†</sup>	63.9±11.5	0.009 <sup>†4</sup>
性 (M/F)	12/6	13/6	0.909 <sup>†2</sup>	43/20	0.991 <sup>†2</sup>
透析期間 (年)	4.5±4.5	3.4±3.4	0.487 <sup>†3</sup>		
CYP2C19 遺伝子多型 (RM/IM/PM)	8/5/3	7/8/2	0.628 <sup>†2</sup>		
CAM-sensitive/-resistant	9/8	9/7	0.849 <sup>†2</sup>		

† : t test, †2 : chi-square test, †3 : Mann-Whitney's U test, †4 : ANOVA 検定

### 3-3 除菌成功率

A 群の除菌率は、ITT で 77.8% (95% CI : 52.3~93.6%), PP で 77.8% (95% CI : 52.3~93.6%) であり、B 群の除菌率 [ITT : 84.2% (95% CI : 60.4~96.6%), PP : 88.9% (95% CI : 65.2~98.6%)] と有意差を認めなかった。このことは、透析患者に対し除菌時の AMPC 使用量を 1/3 に減量しても、同等の除菌効

果が望めることを示唆する。同様に C 群の除菌率は、ITT で 74.6% (95% CI : 62.1~84.7%), PP で 81.0% (95% CI : 68.6~90.1%) であり、透析患者群と比較して有意差を認めなかった (図 1)。

本研究において、透析患者の CAM 耐性菌率は 54.5% (18/33) であり、これまで報告されている非透析患者における CAM 耐性菌率よりも高いものであった。

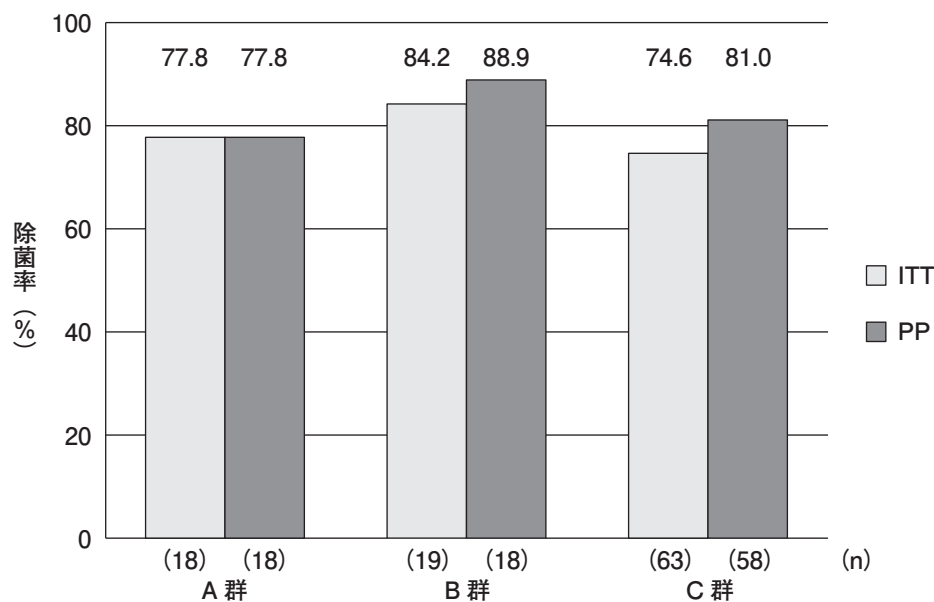


図 1 各群における除菌率

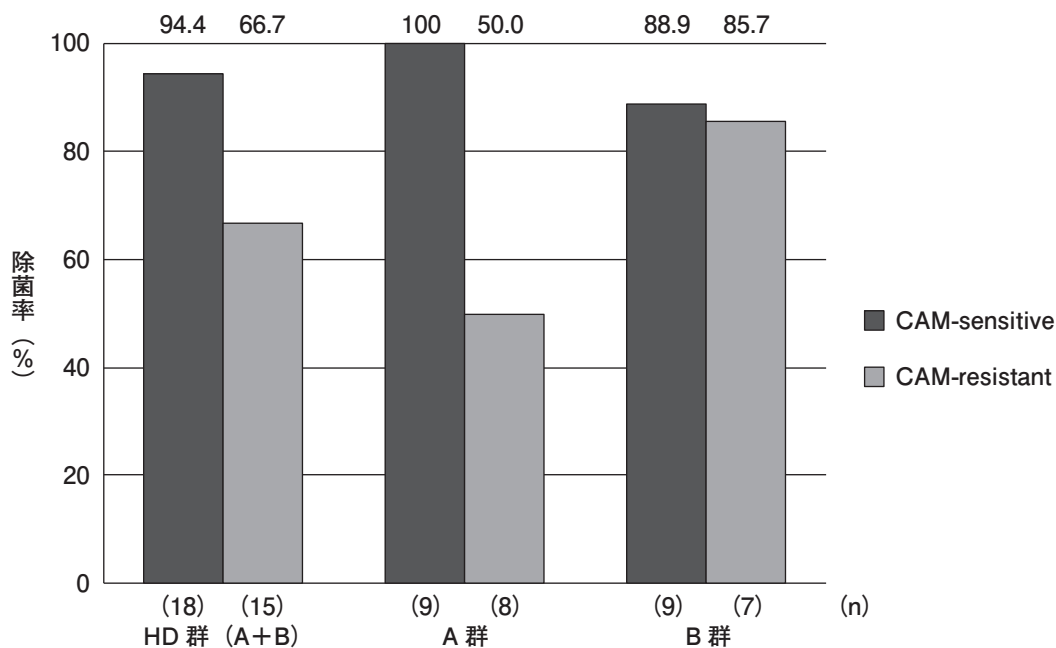


図2 CAM感受性/耐性菌に対する除菌率

透析患者群のCAM耐性菌に対する除菌成功率は66.7% (95% CI: 38.4~88.2%)と、一般的に認識されているCAM耐性菌に対する除菌率より高いものであった(図2)

3-4 有害事象発生率

6名の透析患者と3名の非透析患者で、下痢、嘔気、便秘、味覚障害、舌腫脹、皮疹を含む有害事象を認め、そのうち1名の非透析患者で、高度の嘔気が持続したため、除菌治療が継続できなかったが、それ以外の症例では症状は比較的軽微であったため、除菌治療

を完遂することができた。有害事象発生率に関しては、A群で22.2% (4/18)であり、これはB群の11.1% (2/18)より高い傾向を認め、C群の5.1% (3/59)と比べて有意に高かった (p=0.027, 図3)。

4 考察

今回の検討では、透析患者の除菌治療時にAMPCの用量を通常の1/3に減量(1,500 mg/日→500 mg/日)しても非透析患者における通常療法と同等の除菌効果が期待でき、有害事象発生率は非透析者における治療時と差を認めなかった。一方で、透析患者に対す

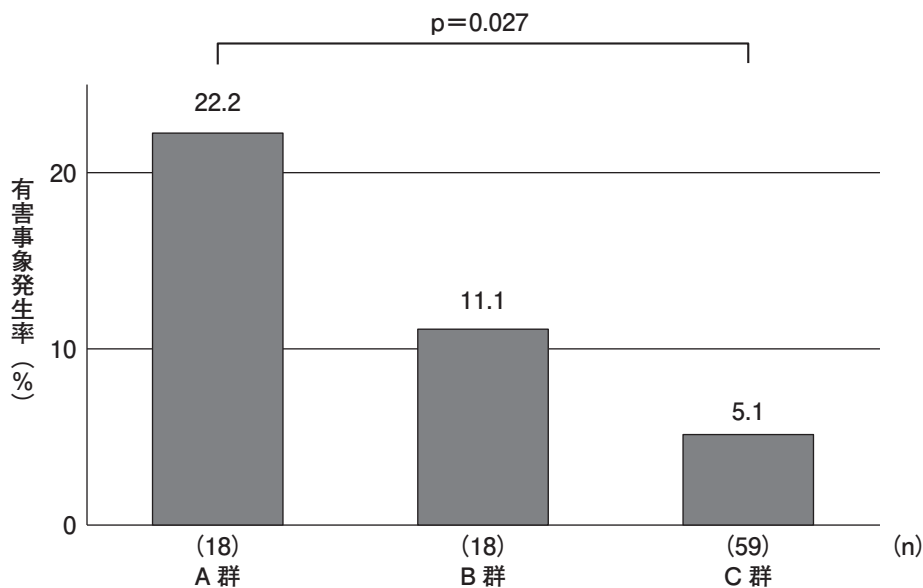


図3 各群における有害事象発生率

る除菌治療のさいに通常療法を用いると、有害事象発生率は非透析者のそれと比べ高くなることが明らかにされた。

通常、一次除菌療法では、PPI、AMPC、CAMの3剤が併用される。抗菌薬と共にPPIが併用される理由として、①酸に弱い抗菌薬の活性を維持する、②HPの抗菌薬に対する感受性を上昇させる、などがある<sup>7-9)</sup>。したがってPPIによる酸分泌抑制効果は、除菌成否に影響を与えうるが、PPIは肝代謝であるため、腎不全や透析患者でも非透析者と同様の薬物動態である。一方、抗菌薬、特にAMPCは腎排泄が優位であり、腎不全患者における最高血中濃度(Cmax)は健常者の2~4倍、消失半減期( $T_{1/2}$ )は健常者の5~20倍とされている<sup>10,11)</sup>。

したがって、腎不全時の適正投与ガイドラインでもAMPCは30%の減量投与が推奨されている<sup>12)</sup>。同様にHP除菌治療のガイドラインでも、安全性の観点から腎不全患者に対してはAMPCの減量が望ましいとしているが、具体的なレジメンは示されていない<sup>13)</sup>。また海外を中心にHD患者における除菌成績を示した報告が散見されるが、それらのほとんどが本邦における保険診療適応外のレジメンを採用している<sup>14-20)</sup>。そのため、臨床現場ではHD患者に対してHP除菌治療が積極的に行えていない。以上の背景から、本検討ではPPIとCAMは常用量でAMPCのみを1/3量に減量したレジメンを設定したが、同レジメンの有効性と安全性を示されたことは大変意義深いと考えられる。

CAM耐性菌に対する通常の3剤併用療法の除菌率は0~33%であるため<sup>21,22)</sup>、本邦における近年のCAM耐性菌の増加に伴う除菌成功率の低下傾向が問題となっている。本邦では2000年以前には10%以下であったCAM耐性率が、2007年以降には30%を超え、CAMを使用する3剤療法の除菌率も、当初の90.6%から74.8%にまで低下している<sup>23)</sup>。透析患者におけるCAM耐性率に関する既報は少ないが、非透析患者に比べると高いとする報告がある<sup>24)</sup>。これは日常診療の中でCAMを使用する頻度が非透析患者に比べ高いことと関連があると推察される。本検討でも、HD患者におけるCAM耐性率は高値であった。それにもかかわらず全体の除菌率は非透析患者群と同等であった。これは、HD患者群におけるCAM耐性菌に対する除菌率が高いことを示唆しているが、その理由として

HD患者では非透析患者群と比べ、耐性がないとされるAMPCの十分な血中濃度が得られたためだと考えられる。A群とB群のCAM耐性菌に対する除菌率が、この説明に相反する結果であったが、これは対象症例数が少ないためだと考えられる。

これまでも非透析患者において、CAM耐性菌や除菌難治例に対する確実な除菌治療・レジメンの開発が試みられてきた<sup>9,25-27)</sup>。これらのレジメンは、現状では本邦において保険適用外であるが、従来のPPIよりもさらに強力な酸分泌抑制能をもち、最近市販化された第3世代PPIであるvonoprazanを使用した除菌治療では、CAM耐性菌に対しても非常に高い除菌成功率が期待されている。本検討におけるHD患者に対する除菌成功率は80%程度であり、非透析患者群における通常療法と比べて遜色はないものの、改善の余地は残されている。今後、健常人とは薬物動態が異なるHD患者においても、より高い有効性と安全性をもつ新たなレジメンの開発が望まれる。

今回の検討ではいくつかのlimitationが存在する。一つ目として、HD患者の除菌症例数が少ないことがあげられる。これはHD患者におけるHP感染率が14.7%と既報に比べ著しく低いことに由来している。HD患者のHP感染率は、非透析患者と比べ、ほとんど差はないとされている<sup>28)</sup>が、透析期間の長期化による感染診断の陰転化も示唆されている<sup>28,29)</sup>。本検討では、一次感染診断法として抗体診断のみとしたが、偽陰性症例が多く含まれている可能性が考えられた。二つ目は、3剤、特にAMPCの血中濃度を測定していない点である。そのため、レジメンや透析/非透析の違いと除菌成績の違いの相関関係を直接関連付けることができなかった。

## 5 結 語

血液透析患者の除菌治療では、AMPCを減量しても非透析患者における通常療法と同等の除菌効果が期待できる。一方、通常用量における有害事象発生率は、非透析者のそれと比べ高くなるため注意が必要である。以上より、透析患者に対する除菌治療においては、有効性と安全性の観点からAMPCを減量することが望ましい。しかし、厳密にはAMPCの減量レジメンは保険適応外治療であり、自費診療となる。そのため、さらなるデータの集積と並行して、学会への働きかけ

などの必要性も今後の検討課題と考えられる。

本研究は、平成 25 年度日本透析医会公募研究助成によってなされたものである。

#### 文 献

- 1) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. : *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345 : 784-789.
- 2) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. : The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 : 1037-1042.
- 3) Ito M, Takata S, Tatsugami M, et al. : Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review. *J Gastroenterol* 2009; 44 : 365-371.
- 4) Aguilera A, Codoceo R, Bajo MA, et al. : *Helicobacter pylori* infection : a new cause of anorexia in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21 : S152-S156.
- 5) Ando T, Mizuno S, Ishida T, et al. : Plasma ghrelin isoforms and gastric ghrelin O-acyltransferase expression are influenced by *Helicobacter pylori* status. *Nutrition* 2012; 28 : 967-972.
- 6) Jang EJ, Park SW, Park JS, et al. : The influence of the eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 : S278-S285.
- 7) Peterson WL : The role of antisecretory drugs in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (Suppl 1) : 21-25.
- 8) Scott D, Weeks D, Malchers K, et al. : The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1998; 43 (Suppl 1) : S56-60.
- 9) Furuta T, Graham DY : Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39 : 465-480.
- 10) 加地正伸, 山路武久, 斎藤 篤, 他 : CAPD (持続的腹膜透析法) 施行時における抗生剤の体内動態にかんする研究, 腎と透析 1985; 19 : 211-215.
- 11) Francke EL, Appel GB, Neu HC : Kinetics of intravenous amoxicillin in patients on long-term dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26 : 31-35.
- 12) 臨牀透析編集委員会編 : 腎不全時の薬物使用—適正投与ガイドライン. 臨牀透析 16. 東京 : 日本メディカルセンター, 2000.
- 13) 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 2009 年改訂版. 日本ヘリコバクター会誌 2009; 10 : 1-25.
- 14) Munoz de BE, Sanchez Tomero JA, et al. : Eradication and follow-up of *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patients. *Nephron* 1998; 79 : 55-60.
- 15) Tokushima H, Tamura H, Murakawa M, et al. : Eradication of *Helicobacter pylori* restores elevation of serum gastrin concentrations in patients with end-stage renal disease. *Intern Med* 1998; 37 : 435-439.
- 16) Mak SK, Loo CK, Wong AM, et al. : Efficacy of a 1-week course of proton-pump inhibitor-based triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with and without chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 : 576-581.
- 17) Sheu BS, Huang JJ, Yang HB, et al. : The selection of triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in chronic renal insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 : 1283-1290.
- 18) Tsenq GY, Lin HJ, Fanq CT, et al. : Recurrence of peptic ulcer in uraemic and non-uraemic patients after *Helicobacter pylori* eradication : a 2-year study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 : 925-933.
- 19) Itatsu T, Miwa H, Nagahara A, et al. : Eradication of *Helicobacter pylori* in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29 : 97-102.
- 20) Chang WC, Jo YI, Park HS, et al. : *Helicobacter pylori* eradication with a 7-day low-dose triple therapy in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14 : 469-473.
- 21) Hoshiya S, Watanabe K, Tokunaga K, et al. : Relationship between eradication therapy and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Japan. *J Gastroenterol* 2000; 35 : 10-14.
- 22) Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. : Eradication rates of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* using either rabeprazole or lansoprazole plus amoxicillin and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 : 1933-1938.
- 23) Sasaki M, Ogasawara N, Utsumi K, et al. : Changes in 12-Year First-Line Eradication Rate of *Helicobacter pylori* Based on Triple Therapy with Proton Pump Inhibitor, Amoxicillin and Clarithromycin. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 47 : 53-58.
- 24) Aydemir S, Boyacioglu S, Gur G, et al. : *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patients: susceptibility to amoxicillin and clarithromycin. *World J Gastroenterol* 2005; 11 : 842-845.
- 25) McColl KE : Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362 : 1597-1604.
- 26) Graham DY, Fischbach L : *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59 : 1143-1153.
- 27) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. : Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61 : 646-664.
- 28) Gu M, Xiao S, Pan X, et al. : *Helicobacter pylori* Infection in Dialysis Patients : A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013 : 785892. doi : 10.1155/2013/785892. Epub 2013 Nov 7.
- 29) Sugimoto M, Sakai K, Kita M, et al. : Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 75 : 96-103.