

ピロリ除菌のアモキシシリン



7月症例検討会でのピロリ除菌関連の話題を381号に引き続きもう一つ。

1) ピロリ除菌療法の現状把握

今回参加された多くの薬局で受け付けるピロリ除菌療法の主流は新しいタイプのプロトンポンプ阻害薬(PPI)ボノプラザン(タケキャブ®)を中心とした一次除菌処方、二次除菌処方になってきているようです。ボノプラザン利用の一次除菌率は92.6%、従来型PPIのランソプラゾール利用の一次除菌率は75.9%と有意差をもってボノプラザン利用除菌療法が優れています(武田薬品資料より)。

代表的な1次除菌療法の**ボノサップパック 400®**の処方内容と1日量は次のとおりです(塩表記は略)。

ボノプラザン	40mg	プロトンポンプ阻害薬(P-CABタイプ)
アモキシシリン	1,500mg	ペニシリン系抗生物質
クラリスロマイシン	400mg	マクロライド系抗生物質

以上を**1日2回**にわけ7日間投与する。

ピロリ菌はpH>5で増殖が活発になり、菌が増殖中に作用する2種類の抗生物質も中性付近で抗菌力が強くなりますから、より胃内を中性に近づけるPPIとの併用が抗菌力を十分に活かせることとなります。ボノプラザンは従来型のPPIよりも胃内の酸性化抑制効果が強く、かつ持続性もあるため、除菌療法の有意性に寄与していると考えられています。しかし、ピロリ菌のクラリスロマイシンへの耐性化が進んでおり、3剤併用の一次除菌療法の抗菌作用はアモキシシリンに依存しているとさえ言われているようです(クラリスロマイシンの1日800mgは400mgと効果がほぼ同じにも関わらず副作用は多くなるため推奨されていません)。ここで**時間依存型**と呼ばれる**アモキシシリン**の用法が何故、本来の1日**3~4回**ではなく、1日**2回**なのだろうか?という疑問が生じてきます。

2) 抗菌薬のPK/PD理論

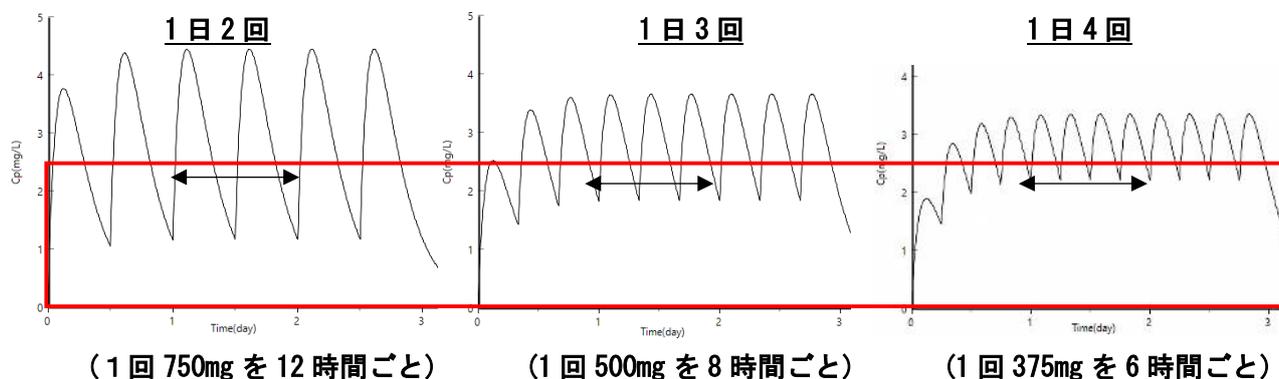
抗菌薬の効率良い治療、耐性菌出現の抑制、副作用防止の観点から、薬物動態学/薬力学(pharmacokinetics/pharmacodynamics: PK/PD)理論に基づいて適正に抗菌薬を利用することが求められています。次のような概念が知られています。

- ①**time above MIC(T>MIC)**: 抗菌薬の血中濃度がMIC(最小発育阻止濃度)を超えている時間という意味で、この時間が長くなる投与方法をするほど抗菌作用が期待できる抗生剤で、ペニシリン系を始めとするβラクタム剤があります。ボノサップパックではアモキシシリンに相当します。
- ②**AUC/MIC**: 抗菌薬の血中濃度曲線下面積(AUC)とMICの比で、この値が大きくなる投与方法をするほど抗菌作用が期待できる抗生剤で、マクロライド系やニューキノロン系があります。ボノサップパックではクラリスロマイシンに相当します。
- ③**Cmax/MIC**: 抗菌薬の最高血中濃度とMICの比で、この値が大きくなる投与方法をするほど抗菌作用が期待できる抗生剤で、ニューキノロン系やアミノグリコシド系があります。ニューキノロン系は従来1日2~3回投与が多かったですが、最近ではCmax/MICを大きくするため1日1回投与としている薬剤(レボフロキサシン「クラビット®」、ガレノキサシン「ジェニナック®」など)が多くなりました。

3) 一次除菌療法のアモキシシリンの体内動態

本来のアモキシシリンの投与法は1日3~4回です。除菌療法では1日2回ですが、1日量1,500mgを同じにして、1日2~4回に分けた血中濃度のシミュレーション図は次のようになります。

アモキシシリンの薬物動態パラメーターはボノサップパック添付文書から引用しました。



ここで仮に赤枠の上辺をMIC(2.5 μ g/L)としておきます。すると服用回数が多くなるほど1日(両矢印部分)に占めるMIC以上の時間が多くなることが分かります。除菌療法の1日2回の投与パターンは、まるでCmax/MICを追求するニューキノロン系抗菌薬のようであり、アモキシシリンのような β ラクタム剤が追求するT>MIC(1日4回)とは異なっていることが分かります。

つまり現在一次除菌で利用されているアモキシシリンの用法ではアモキシシリンが本来もつ抗菌力を十分に発揮できていないという結論になります。

除菌療法開発当初はクラリスロマイシン耐性ピロリ菌が少なく、アモキシシリン1日2回でも十分に効果があり、かつ服用時点を同じにすることでコンプライアンス問題も解決できていたようです。

4) 三次除菌療法からみるアモキシシリンの位置付け

一次除菌療法不発例に対してクラリスロマイシン代替薬メトロニダゾールとの三剤併用二次除菌療法が保険適用されています。それでも除菌が不成功な場合として保険適用外(私費扱い)となりますが、「*H.pylori*感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版、51p~(以下、ガイドライン)」では下記の条件を満たすいくつかの三次除菌処方例が提案されています。

- ・胃内環境を抗生剤の効果がでやすく、かつピロリ菌が増殖しやすい中性に近づける。
 - ▣ピロリ菌の増殖期(細胞分裂期)に抗生剤を投与するほど効果ができるため。
- ・抗菌薬をPK/PD理論に沿った形で投与する。

- ①ランソプラゾール40mg分4+アモキシシリン2000mg分4+シタフロキサシン200mg分2⇒7日間
除菌率：84.1% ↙ ニューキノロン系(クレセプト®)
- ②エソメプラゾール40mg分2+アモキシシリン1000mg分4+シタフロキサシン200mg分2⇒10日間
除菌率：81.0%
- ③ランソプラゾール40mg分4+アモキシシリン1000mg分4(2剤併用)⇒14日間
除菌率：87.8%

以上のように私費扱いではありますが、ガイドラインではアモキシシリンが時間依存性抗菌薬であることや胃内を出来るだけ中性に近づけるという観点からアモキシシリンとPPIの服用回数を増やすとクラリスロマイシンやメトロニダゾールの耐性菌に優れた除菌療法になると紹介されています。

残念ながら最近のPPIであるボノプラザンとの併用例は紹介されていませんでしたが、機序から推察すると「ボノプラザン分2+アモキシシリン分4」を中心とした組み合わせが今後の一次除菌療法の主流となるかもしれません。(終わり)