

## 【短 報】

*Helicobacter pylori* の clarithromycin および amoxicillin の経年的感受性調査

小林 寅詰・雑賀 威・金山 明子・松崎 薫・長谷川美幸・佐藤 弓枝

三菱化学ピーシーエル 化学療法研究室\*

(平成 16 年 11 月 29 日受付・平成 17 年 2 月 7 日受理)

*Helicobacter pylori* の抗菌薬による除菌療法が保険適応となった翌年から 3 年間(2001~2003 年)に、除菌療法前の患者由来臨床検体より分離された *H. pylori* 300 株(各年 100 株)の経年的感受性推移について検討した。

その結果 clarithromycin(CAM)の MIC range は 3 年間ほとんど差がみられず MIC<sub>90</sub> はいずれの年度分離株に対しても 16 µg/mL とまったく変化はなかった。MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub> も同傾向で、ほとんど変化はみられなかった。

Amoxicillin(AMPC)の MIC range の最小値は 3 年間いずれも 0.015 µg/mL と低い値を示し、最大値は 2003 年が最も高く 0.5 µg/mL であった。MIC<sub>50,80,90</sub> は 3 年間ほとんど変化がなかった。CAM に対する耐性率は 2002 年度の株は 19% と若干高かったが、その他の年度は 14~15% と差はなかった。

以上の結果から *H. pylori* 除菌療法に保険適応が認められた翌年からの 3 年間で *H. pylori* の CAM および AMPC の感受性にほとんど変化は認められなかった。

**Key words:** *Helicobacter pylori*, Drug susceptibility, clarithromycin, amoxicillin

わが国における *Helicobacter pylori* 感染消化性潰瘍患者に対し、clarithromycin(CAM)+ amoxicillin(AMPC) および proton pump inhibitor(PPI)の 3 薬剤併用による除菌療法が 2000 年 11 月より保険適応となり、4 年以上が経過している。この除菌治療薬の処方により 80% 以上の除菌率が得られると報告されている<sup>1)</sup>。しかし、一方では CAM に対する耐性株の増加により従来の除菌処方では除菌効果が期待できないとされ、二次除菌処方が求められている。今回、われわれは本除菌療法が保険適応となった翌年より連続 3 年間における *H. pylori* の CAM および AMPC の薬剤感受性を測定し、経年的推移について検討した。

2001 年より 3 年間にわたり、各年 4 月から 6 月の間に関東を中心とした医療機関において胃潰瘍および十二指腸潰瘍患者胃粘膜より分離した *H. pylori* 300 株を試験菌とした。ただし検査依頼書に除菌前と明記された検体から分離した菌株のみを検討に用いた。なお、菌株の収集は各年 100 株を目標とし、100 株以上の除菌前患者からの収集株については菌株選定に無作為性をもたせるために除菌前株の母集団に乱数(Microsoft Excel XP)を発生させ、昇順に並びかえを行い、上位 100 株を抽出した。

被検抗菌薬は CAM(大正製薬)、AMPC(SIGMA)の 2 薬剤、いずれも力価の明らかなものを用いた。MIC 測定は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じた寒天平板希釈法で

実施した。各抗菌薬の耐性 break point は日本化学療法学会抗菌薬感受性測定委員会に準拠し、CAM の MIC が 1 µg/mL を耐性(R)とした。AMPC は耐性の基準がないので 0.06 µg/mL 以上を感性以外(非感性)と分類した。

Table 1 に CAM および AMPC の各年度の MIC と耐性率(AMPC は非感性率)を示した。CAM の MIC range は 2001 年、2003 年分離株に対しまったく同じで 0.015~64 µg/mL で 2002 年分離株に対しては 0.03~32 µg/mL でほとんど差はなかった。MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>80</sub> は 2002 年分離株が 2001 年、2003 年分離株に対して 2 倍高い 0.12 および 0.25 µg/mL で、MIC<sub>90</sub> は 3 年間まったく変化なく 16 µg/mL であった。

AMPC の差は MIC range では最小値が 3 年間いずれも 0.015 µg/mL と低い値を示し、最大値は 2001 年から 2003 年に各年 0.25 µg/mL, 0.12 µg/mL, 0.5 µg/mL と 2003 年が最も高かった。しかし MIC<sub>50,80,90</sub> でみた場合、ほとんど変化はなく、2001 年の MIC<sub>80</sub> が 0.03 µg/mL に対し、2002 年および 2003 年のそれは 2 倍高い 0.06 µg/mL であった。MIC<sub>90</sub> はいずれの年度分離株に対しても同じで 0.06 µg/mL であった。

各薬剤に対する耐性率も MIC 値を反映して CAM には 2001 年より 15%, 19%, 14% と 2002 年が若干高い率であった。AMPC に対する非感性率は 2001 年 11% に対

\*東京都板橋区志村 3 30 1

Table 1. *In vitro* activity of clarithromycin and amoxicillin against clinical isolates of *Helicobacter pylori* over 3 years

Antimicrobial	Year	MIC: $\mu\text{g/mL}$			Resistance (%)	
		range	50	80		90
Clarithromycin	2001	0.015-64	0.06	0.12	16	15
	2002	0.03-32	0.12	0.25	16	19
	2003	0.015-64	0.06	0.12	16	14
Amoxicillin	2001	0.015-0.25	0.015	0.03	0.06	11 *
	2002	0.015-0.12	0.015	0.06	0.06	22 *
	2003	0.015-0.5	0.015	0.06	0.06	22 *

\* Other than susceptible

し、2002年、2003年とともに22%と2倍高い率であった。

*H. pylori* の除菌治療において、その不成功例に対する最も大きな要因はCAMに対する耐性化とされている。過去にわれわれが実施した調査<sup>3)</sup>においても *H. pylori* のCAM感受性株に対する除菌成功率は98%に対し、耐性株の除菌成功率は19%と明らかな差異を認めた。除菌不成功のその他の要因として服薬コンプライアンスの問題等が挙げられている<sup>4)</sup>が、十分な検討はなされていない。*H. pylori* のCAM耐性化については多くの国々で論じられているが、それぞれの環境の違いによってその値も多様である。除菌療法前の患者から分離された *H. pylori* が耐性株である場合、その原因には呼吸器感染症や他の感染症治療のために投与されたマクロライド薬による感染株の耐性化と、マクロライド耐性 *H. pylori* 株による新たな感染が考えられる。

わが国において、日本ヘリコバクター学会で2002年度に実施した全国的な大規模サーベイランスの報告<sup>5)</sup>によると、*H. pylori* 1,069株のCAMのMIC<sub>50</sub>は0.06  $\mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub>は16  $\mu\text{g/mL}$ と今回われわれが行った調査とほぼ同じ値であった。また、同報告によるとCAMの耐性率は全体で18.9%、各地域によって12.2~27.6%に分布している。その中でも関東における耐性率は14.2%と報告されており、今回われわれの2001年および2003年度の耐性率ときわめてよく一致する。また、今回実施した2002年株の耐性率は19%で日本ヘリコバクター学会の全体における耐性率と類似する値である。

各年100株と全体的な感受性分布を調査するには、若

干少ない株数ではあったが、関東中心に収集した株であることも含め、日本ヘリコバクター学会の関東の値と近似する成績が得られていた。

本調査では、除菌治療前の条件を満たせば、それ以外の疾患や年齢など患者背景に制限を設けずに収集した株に対する成績であるが、*H. pylori* のCAM感受性分布をある側面より把握できたものと考ええる。また、承認申請後の3年間で *H. pylori* のCAM耐性率にほとんど変化は認められないものと考えられた。しかし、これらの除菌治療の普及とともに耐性株の増加は避けられない問題であることから、今後も継続した監視が必要と考える。

#### 文 献

- 1) Asaka M, Sugiyama T, Kato M, et al: A multicenter, double-blind on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter* 6: 254~261
- 2) 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。日化療会誌 48: 561~568, 2000
- 3) 小林寅詰, 雑賀 威, 村岡宏江, 他: *Helicobacter pylori* に対する clarithromycin の breakpoint と 23S rRNA 遺伝子の point mutation の相関について。日化療会誌 49: 236~240, 2001
- 4) Graham D Y, Lew G M, Mlaty H M, et al: Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterol* 102: 493~496, 1992
- 5) 村上和成, 加藤元嗣, 加藤晴一, 他: わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状 平成14年度耐性菌サーベイランスの集計報告。日本ヘリコバクター学会誌 6: 42~47, 2004

Annual survey of *Helicobacter pylori* susceptibility to clarithromycin and amoxicillin after approval of antibiotic eradication *H. pylori*

Intetsu Kobayashi, Takeshi Saika, Akiko Kanayama, Kaoru Matsuzaki,  
Miyuki Hasegawa and Yumie Sato

Chemotherapy Division, Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Inc.,  
3 30 1 Shimura, Itabashi-ku, Tokyo, Japan

We studied annual changes in the susceptibility of 300 strains of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*, 100 strains/year) isolated from clinical specimens of untreated patients for 3 years from the year after the application of the reimbursement of medical fee to antibiotic eradication of *H. pylori*.

We found little difference among MIC ranges of clarithromycin (CAM) in 3 years and MIC<sub>90</sub> for strains isolated yearly was 16 µg/mL, unchanged in these 3 years. Similar trends were seen in MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>80</sub>, which also showed little change. The minimum amoxicillin (AMPC) MIC range was 0.015 µg/mL annually for 3 years and the maximum MIC was 0.5 µg/mL in 2003. Little change in MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub> and MIC<sub>90</sub> was seen in these 3 years. *H. pylori* strain resistance to CAM in 2002 was slightly higher at 19% over the 14-15% seen in the other 2 years.

We concluded that *H. pylori* susceptibility to CAM and AMPC change little in the 3 years from the year the application of medical fee reimbursement was approved for *H. pylori* eradication.