

ピロリ菌感染患児と親から分離した菌株の抗菌薬耐性率に関する検討

北海道小児科医学会／札幌厚生病院

今野武津子、藤原伸一、戸板成昭、高橋美智子

【目的】

当科ではピロリ菌感染患児の除菌治療を成功させるために、1998年からピロリ菌の薬剤感受性検査をもとに除菌治療を行ってきた。また、患児とともにピロリ菌陽性の両親にもインフォームドコンセントを得た後に、上部内視鏡検査を行い胃粘膜生検組織の培養を行っている。

北海道小児科医学会にも上腹部痛や貧血の精査として便中ピロリ菌抗原検査を提案し、郵送にて検査を施行してきた。陽性の場合には、胃液採取の上培地に塗布し輸送をお願いし、当院で菌の培養と抗菌薬感受性検査を行ってフィードバックし、感受性のある抗菌薬による除菌治療を提案してきた。その際に希望により親の検査も同時に行ってきた。

今回、約20年間にわたり菌株の抗菌薬感受性検査を行い、小児と親のピロリ菌の抗菌薬耐性率の推移を検討した。

【方法】

1998年4月から2017年3月までに札幌厚生病院において上部消化管内視鏡検査による胃粘膜生検組織あるいは胃液培養でピロリ菌が分離された小児174例とピロリ菌陽性の親を対象とした。インフォームドコンセントが得られた親のうち99例は内視鏡検査を施行し、胃生検組織よりピロリ菌培養に成功した。小児とその親のピロリ菌株の抗菌薬感受性検査はすべて除菌療法前に寒天平板希釈法で行い、5種類の抗菌薬の最小発育阻止濃度(MIC $\mu\text{g}/\text{mL}$)を測定した。対象薬剤はAMPC、クラリスロマイシン(CAM)、メトロニダゾール(MNZ)、トスフロキサシン(TFLX)(2008年～)、シタフロキサシン(STFX)(2013年～)とした。各抗菌薬耐性のブレイクポイント(MIC)の基準はCAM $\geq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、MNZ $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、TFLX $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、STFX $> 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ とされ、AMPCのみ $> 0.03 \mu\text{g}/\text{mL}$ が非感性与とされている。

【結果】

20年間をI期(1998～2000年)、II期(2001～2006年) III期(2007～2017年)の3期に分けて後方視的に検討した。CAM耐性率は小児でI期11.6%(5/43)、II期28.6%(14/49)、III期50%(41/82)と明らかに上昇した(図1)。

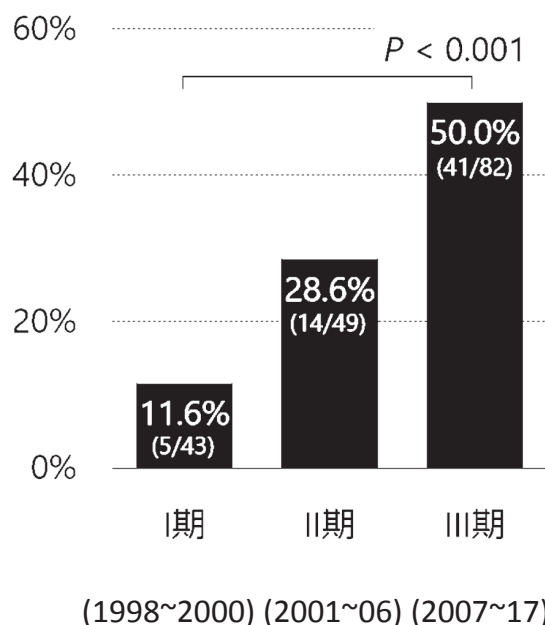


図1 小児のCAM耐性率の期間別推移(N=174)

親ではI期6.7% (1/15)、II期35.7% (5/14)、III期35.7% (25/70)とI期からII期には上昇したが、II期とIII期は変わらなかった(図2)。

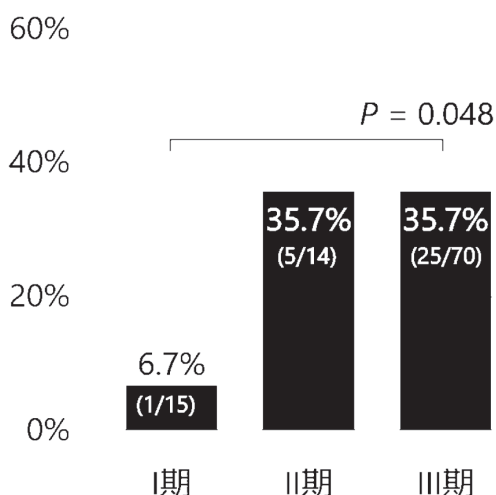


図2 親のCAM耐性率の期間別推移(N=99)

MNZ耐性率は小児でI期0% (0/43)、II期4.1% (2/49)、III期4.9% (4/82)、親ではI期0% (0/15)、II期0% (0/14)、III期4.3% (3/70)といずれも低値のままであった(図3)。

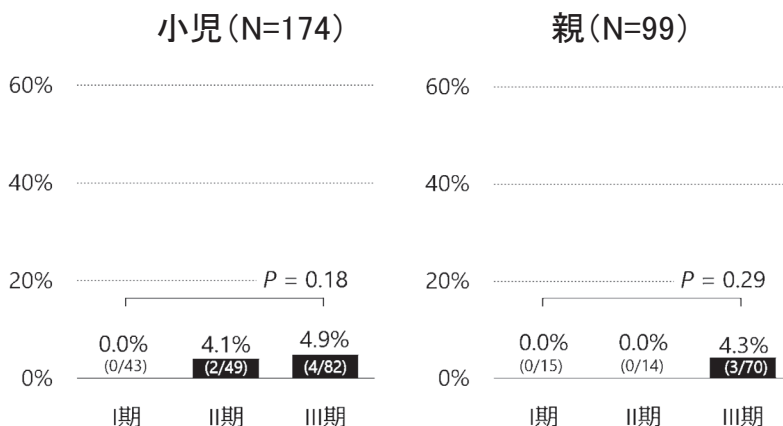


図3 小児と親のMNZ耐性率の期間別推移

小児・親をあわせたAMPCの非感性率は11.1% (27/244)、TFLX耐性率は20.5% (17/83)、STFX耐性率は0% (0/76)であった(図4)。

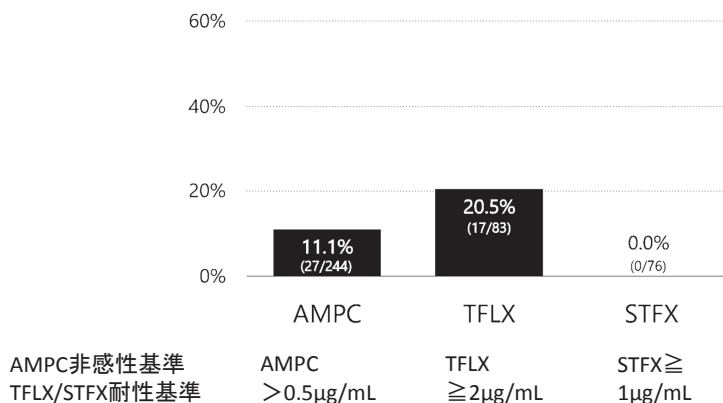


図4 親子のAMPCの非感性率,TFLX,STFXの耐性率

【考察】

CAMの頻用に伴い、CAM耐性率が上昇し、CAMを含む一次除菌療法による除菌成功率が低下している¹⁾。

一方、当科では1998年より菌の抗菌薬感受性検査を施行し抗菌薬を選択し、CAM感受性症例にはPPI+AMPC+CAMの3剤併用(PAC)療法を、CAM耐性症例にはPPI+AMPC+MNZによる3剤併用(PAM)療法を施行し、95%という高い除菌率をあげている。国内外から、抗菌薬感受性に基づいた除菌治療ではそれぞれ93%、91%の除菌率が得られたとの報告がある^{2), 3)}。除菌を一度で成功させるには薬剤感受性に基づいた除菌治療を行うことが重要である。

我々は平成28年度に小児内視鏡検査のできない施設においても、内視鏡検査の代わりに胃液を培地に塗布して当院に輸送することにより培養が可能であることを報告した⁴⁾。各地から培地輸送された小児19例の菌株のCAM耐性率は63.2%と高く、もし感受性検査を行わないで通常のパック療法を行ったとしたら、半数以上が除菌失敗に終わり二次除菌療法を受けざるを得なかったと思われる。この結果からも、我々はいずれの施設においても除菌前に感受性検査を施行すべきであると提案し、実際に各地からの培養/感受性検査を無料で引き受けている。

現在日本のピロリ菌除菌療法としてはプロトンポンプ阻害剤(PPI)+AMPC+CAMの3剤併用療法(PAC)が一次除菌療法として用いられており、一次除菌に失敗した場合に限って、CAMをMNZに変更した二次除菌療法(PMC)が2007年に保険認可されている。日本ヘリコバクター学会耐性菌サーベイランス成績によると経年的に成人での耐性率が上昇し、2011～2014年には38.5%にまで至っている⁵⁾。

小児では呼吸器感染症や耳鼻科疾患におけるCAMの頻用により、成人よりもさらにCAM耐性菌が増加している。Katoらは小児でのCAM耐性率が2003年から2007年には40.7%であったと報告した²⁾。今回の我々の成績ではさらにCAM耐性率が50%まで上昇していることが示された。

日本では2013年にすべてのピロリ菌感染胃炎を対象とした除菌治療が保険適用となり、胃がん撲滅をめざす対策が推進されている。胃がんの予防のためには胃粘膜萎縮の進行していない若い世代での除菌が望ましいとされ、北海道においては自治体主導の中学生の集団ピロリ菌検診・除菌治療が進行中である。その中には小児ではCAM耐性率が高いので、一律にMNZを含むPAMによる3剤併用除菌療法を用いて除菌療法が行われている地域もある。

当科の成績ではMNZ耐性率は4%と低かったが、信州のOkamuraら³⁾の報告ではMNZ耐性率が小児でも30%以上と報告されており、地域差がある可能性がある。さらに、一次除菌からMNZを使用した場合、将来ピロリ菌に対するMNZの耐性化が進み、CAMの耐性化と同じ轍を踏む危険性がある。さらに、ピロリ菌感染症以外のClostridium difficileをはじめとする嫌気性菌感染症の治療にも大きな影響を与えるのではないかと危惧される。

我々はピロリ菌の除菌の際には菌株の薬剤感受性検査をすることを提唱する。症状のない小児に上部消化器内視鏡検査は侵襲的であり施行可能な施設も限られている。そこで、胃液塗抹培地の輸送による培養と薬剤感受性試験が有用であると考え。感受性のある抗菌薬を選択して除菌治療をすることにより一度の除菌治療で確実に除菌に成功することが重要であると考え。

最後に、ピロリ菌検査に協力していただいた北海道小児科医会の諸先生、ならびにピロリ菌株の培養に尽力して下さった当院細菌検査室の佐々木実咲氏に深謝いたします。

【文献】

- 1) Okuda M, Kikuchi S, Mabe K, et al. Nationwide survey of Helicobacter pylori treatment for children and adolescents in Japan. *Pediatr Int* 2017;59:57-61.
- 2) Street ME, Caruana P, Caffarelli C, et al. Antibiotic resistance and antibiotic sensitivity based treatment in Helicobacter pylori infection: advantages and outcome. *Arch Dis Child* 2001;84:419-22.
- 3) Okamura T, Suga T, Nagaya T, et al. Antimicrobial resistance and characteristics of eradication therapy of Helicobacter pylori in Japan: a multi-generational comparison. *Helicobacter* 2014;19:214-20.
- 4) 今野武津子. 胃液培地の輸送によるピロリ菌培養の実際と薬剤感受性に基づく除菌治療の有用性. 北海道医報 第1177号p 30-32
- 5) 橋永正彦, 沖本忠義, 兒玉雅明, et al. わが国における薬剤耐性 Helicobacter pyloriの現状 _2013-2014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雑誌 _2016;17:45-49.