

文献番号	15
公表文献	Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 523-536
表題	Meta-analysis: <i>Helicobacter pylori</i> eradication treatment efficacy in children
著者名	R. KHURANA, L. FISCHBACH, N. CHIBA, S. V. VAN ZANTEN-, P. M. SHERMAN, B. A. GEORGE, K. J. GOODMAN and B. D. GOLD
概要	<p><b>【背景】</b> 成人の抗 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 治療薬の効果を評価するメタ・アナリシスは報告されているが、小児に関するメタ・アナリシスが不足している。</p> <p><b>【目的】</b> 小児を対象とした <i>H. pylori</i> の除菌療法の有効性を要約し、その治療の有効性の変化の要因を探ることにある。</p> <p><b>【方法】</b> 小児の <i>H. pylori</i> 除菌試験に関する Medline, レポートの参照リストおよび学会の議事録を検索し、有効性の違いの原因を見出すために重み付けメタ回帰モデルを用いた。</p> <p><b>【結果】</b> 4436 例の小児は、80 試験 (127 治療群) に組み込まれていた。全体として、小さいサンプル数および無作為化比較試験が少ないことからこれら試験の質は低かった。治療法の有効性は、投与群、治療期間、治療後の治療評価法、試験の実施場所などによって異なっている。検討されたレジメでは、nitroimidazole および amoxicillin の 2~6 週間投与、マクロライド系の clarithromycin, amoxicillin および proton pump inhibitor(PPI) の 1~2 週間投与、マクロライド系, nitroimidazole および PPI の 2 週間投与、あるいは bismuth, amoxicillin および metronidazole の 2 週間投与が先進国で最も有効である。</p> <p><b>【結論】</b> <i>H. pylori</i> の推奨療法に従い、除菌薬が投与される前に、追加として、十分に検討されたデザイン、無作為プラセボ比較試験が、薬剤耐性並びに疾患負荷が高い、開発途上国において特に必要とされる。</p> <p>(なお、本論文内では各薬物の投与量あるいは投与期間は記載されていない)</p>

2) 総説	
文献番号	16
公表文献	Am Fam Physician 2007;75:351-8
表題	Update on <i>Helicobacter pylori</i> Treatment
著者名	ADRIENNE Z. ABLES, I. SIMON, and EMILY R. MELTON
概要	<p>北米における <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染の推定保菌率は 30% である。これまで、<i>H. pylori</i> 除菌治療の推奨投与期間は 10~14 日であった。薬物の投与期間がより短いコース (1~5 日, または 1 日) が提唱されているが, 小児の <i>H. pylori</i> 感染のレジメンは短期の処方検討されているが, その有効性が確立されるまでは, すべて 7~14 日の投与期間で問題無い。</p> <p><b>小児における <i>H. pylori</i> 除菌について</b></p> <p>薬物治療について, North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAM) が, 小児の除菌療法を推奨した。即ち, 内視鏡的に証明された胃十二指腸潰瘍患者の小児が病理組織学的に認められる <i>H. pylori</i> を保菌する。</p> <p>もうひとつ, 前潰瘍疾患または鉄欠乏性貧血のある患者に対する適応が記載されている。ガイドラインでは, <i>H. pylori</i> が陽性であっても胃炎の小児に対する除菌療法を支持しなかったり, 治療を保留したりしている, なぜならば, 除菌療法が消化性潰瘍を予防するというエビデンスが不足しているからである。しかし, 臨床動向としては, (新しいガイドラインがない場合には) <i>H. pylori</i> 陽性の小児を治療することになっている。</p> <p>成人では, 7 日~6 週までの間隔で多岐にわたるレジメンにおける PPI を含む抗菌薬並びにビスマス塩の投与量が小児の <i>H. pylori</i> 感染治療に用いられた。</p> <p>90%超の除菌率は, 小児並びに青年期の若者に対して 3 剤併用療法によって実証された。成人並びに小児の治験に基づいて, <i>H. pylori</i> 除菌の推奨レジメンは <u>TABLE 4</u> に示した。</p>

**TABLE 4**  
**Three Drug Regimens for Eradication**  
**of *Helicobacter pylori* in Children**

<i>Drug regimen*</i>	<i>Dosage</i>
Amoxicillin	50 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 1 g twice daily
Clarithromycin (Biaxin)	15 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 500 mg twice daily
Omeprazole (Prilosec; or comparable dose of another proton pump inhibitor)	1 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 20 mg twice daily
Amoxicillin	50 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 1 g twice daily
Metronidazole (Flagyl)	20 mg per kg per day to maximum of 500 mg twice daily
Omeprazole (or comparable dose of another proton pump inhibitor)	1 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 20 mg twice daily
Clarithromycin	15 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 500 mg twice daily
Metronidazole	20 mg per kg per day to maximum of 500 mg twice daily
Omeprazole (or comparable dose of another proton pump inhibitor)	1 mg per kg per day divided twice daily, to maximum of 20 mg twice daily

\*—All regimens consist of three drugs given simultaneously and should be prescribed initially for seven to 14 days.

Adapted with permission from Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:496.

文献番号	17
公表文献	18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines (21 to 25 March 2011)
表題	Review – Section 17.1 (Antacids and other antiulcer medicines) -- Adults and children <b>Review of the evidence for <i>H. Pylori</i> treatment regimens</b>
著者名	Dr Lennita Wannmacher
概要	<p><b>Metronidazole</b></p> <p>Metronidazole はアレルギーあるいは clarithromycin 耐性の <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染の成人並びに小児に対する標準的な 3 剤併用療法で使用されている。Metronidazole は WHO Model List に錠剤 (200mg~500mg) と液剤 (benzoate として 200mg/5mL) が記載されている。</p> <p>無作為二重盲検比較試験として、238 例の <i>H. pylori</i> 感染の小児、3~15 歳 (平均 8.6 歳) の小児を対象に、M 療法 (lansoprazole + amoxicillin + metronidazole) と C 療法 (lansoprazole + amoxicillin + clarithromycin) の 1 日 2 回 2 週間の 3 剤併用療法を比較検討された。除菌率 (n=233) は、M 療法で 62.1%、C 療法で 54.7%であった。除菌率では、23kg 未満の小児よりも、23kg 以上の小児のほうが高い除菌率を示した。23kg 以上の小児 (n=117) の除菌率では、それぞれ M 療法では 69.5%、C 療法では 72.4%であった。両療法では体重で有意差があり、これは、より若い小児に PPI と clarithromycin の 1 日 1 回投与あるいは抗菌薬の耐性株の増加の結果であると考えられる。</p> <p>アルコールと metronidazole との相互作用で disulfiram 様作用があるために、metronidazole 服薬中にはアルコール禁止を推奨することが重要である。</p> <p>推奨：</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>1 次並びに 2 次除菌療法の metronidazole は効果的であり、既に WHO Model List には、錠剤 (200mg~500mg) と液剤 (benzoate として 200mg/5mL) の metronidazole が記載されている。 metronidazole 服薬中にアルコールは避ける。</p> </div>

**SUMMARIZED RECOMMENDATION**

Recommendation	Already listed on the WHO 16 <sup>th</sup> Model List	To be added on the WHO Model List
<i>First-line therapy (triple regimen)</i>		
Proton pump inhibitor (PPI)	Omeprazole * Powder for oral liquid: 20 mg; 40 mg sachets. Solid oral dosage form: 10 mg; 20 mg; 40 mg.	
Amoxicillin	Amoxicillin * Powder for oral liquid: 125 mg (anhydrous)/5 ml; 250 mg (anhydrous)/5 ml Solid oral dosage form: 250 mg; 500 mg (anhydrous).	
Clarithromycin		Clarithromycin # Powder for oral liquid: 125 mg/5 ml. Solid oral dosage form: 250mg, 500 mg.
Metronidazole	Metronidazole * Oral liquid: 200 mg (as benzoate)/5 ml. Tablet: 200 mg to 500 mg.	
<del><i>Second-line therapy (triple or quadruple regimens)</i></del>		
Proton pump inhibitor (PPI)	Omeprazole (see above)	
Tetracycline	Doxycycline *† Oral liquid: 25 mg/5 ml; 50 mg/5 ml Solid oral dosage form: 50 mg; 100 mg (hydrochloride).	
<del>Metronidazole</del>	<del>Metronidazole (see above)</del>	
<del>Amoxicillin</del>	<del>Amoxicillin (see above)</del>	

\* Also listed on the 2<sup>nd</sup>. WHO Model List of Essential Medicines for Children (updated March 2010)

# To be added on the WHO Model List of Essential Medicines for Children, as well.

† Doxycycline: Use in children <8 years only for life-threatening infections when no alternative exists.

文献番号	18																																																												
公表文献	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36(2): 235-240																																																												
表題	Knowledge, Attitudes, and Practice Styles of North American Pediatric Gastroenterologists: <i>Helicobacter pylori</i> Infection																																																												
著者名	Howard Y. Chang, Virender K. Sharma, Colin W. Howden and Benjamin D. Gold																																																												
概要	<p>【目的】 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) は、ほとんど小児期に感染する。NASPGHAN(North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)は、最近、小児 <i>H. pylori</i> 感染を管理する診療ガイドライン(<a href="#">Table 1.</a>)を公表した。これが公表されるまで、我々は <i>H. pylori</i> に関する小児科の消化器専門医の知識あるいは実施例を検討するためにモニタリングを実施していた。</p> <p><b>TABLE 1. Proportions of respondents who would test for <i>H. pylori</i> in various clinical situations and would offer treatment based on a positive test</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Clinical situation</th> <th>Would test for <i>H. pylori</i> (%)</th> <th>Would treat based on positive test result (%)</th> <th>NASPGHAN® Guidelines<sup>11</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>New diagnosis of duodenal ulcer</td> <td>97</td> <td>86</td> <td>Test—yes Treat—yes</td> </tr> <tr> <td>Past history of duodenal ulcer</td> <td>79</td> <td>60</td> <td>Test—yes Treat—yes</td> </tr> <tr> <td>New duodenal ulcer on NSAIDs</td> <td>67</td> <td>50</td> <td>Test—no recommendation<sup>†</sup> Treat—yes</td> </tr> <tr> <td>New diagnosis of gastric ulcer</td> <td>91</td> <td>76</td> <td>Test—yes Treat—yes</td> </tr> <tr> <td>Aysymptomatic, family history of peptic ulcer</td> <td>21</td> <td>12</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Asymptomatic, father with gastric cancer</td> <td>18</td> <td>12</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Asymptomatic sibling with duodenal ulcer</td> <td>27</td> <td>18</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>GERD; symptoms controlled on H<sub>2</sub>RA</td> <td>14</td> <td>6</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>GERD; patient being started on PPI</td> <td>33</td> <td>17</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>GERD; patient already on long term PPI</td> <td>39</td> <td>19</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Crowded living condition; &gt;3 children in house</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Sharing bed with sibling</td> <td>7</td> <td>5</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Migraine headache</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> <tr> <td>Rosacea</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>Test—no Treat—no</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>†</sup> Column 4 recommendations based on the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition medical position statement. Guidelines developed based on best-available evidence and consensus obtained using the nominal group technique.<sup>11</sup> Test response depicts the recommendations of the guidelines regarding “testing is indicated”. Treatment depicts the guideline recommendations regarding indications for eradication therapy. <sup>†</sup>There was insufficient data on the role of NSAIDs in gastric or duodenal mucosal injury alone, in addition to that in the face of <i>H. pylori</i> infection, thus insufficient evidence to allow recommendations in this area.</p> <p>【方法】 514人のNASPGHAN会員の109名がインターネットを介して <i>H. pylori</i> 感染に関するアンケートを収集した。</p> <p>【結果】 82%の回答者から、外来患者に <i>H. pylori</i> の検査を実施した。これらのうち、31%の5歳以上の小児に対して検査が行なわれた。大半は、ガイドラインで推奨されている条件で <i>H. pylori</i> を検査することを推奨した。 <a href="#">Table 1.</a> に示すように、97%の小児には、新規のDUを有する <i>H. pylori</i> 感染者であり、79%の小児にはDUの痕跡がり、91%の小児には新規の胃潰瘍が認められた。しかしながら、それぞれ86%、60%および91%の小児は <i>H. pylori</i> 感染を治療した。78%の回答者から、プロトンポンプ阻害薬(PPI)を含む3剤併用療法は first-choice の除菌療法であるとのことであった(<a href="#">Table 3.</a>)。</p>	Clinical situation	Would test for <i>H. pylori</i> (%)	Would treat based on positive test result (%)	NASPGHAN® Guidelines <sup>11</sup>	New diagnosis of duodenal ulcer	97	86	Test—yes Treat—yes	Past history of duodenal ulcer	79	60	Test—yes Treat—yes	New duodenal ulcer on NSAIDs	67	50	Test—no recommendation <sup>†</sup> Treat—yes	New diagnosis of gastric ulcer	91	76	Test—yes Treat—yes	Aysymptomatic, family history of peptic ulcer	21	12	Test—no Treat—no	Asymptomatic, father with gastric cancer	18	12	Test—no Treat—no	Asymptomatic sibling with duodenal ulcer	27	18	Test—no Treat—no	GERD; symptoms controlled on H <sub>2</sub> RA	14	6	Test—no Treat—no	GERD; patient being started on PPI	33	17	Test—no Treat—no	GERD; patient already on long term PPI	39	19	Test—no Treat—no	Crowded living condition; >3 children in house	9	6	Test—no Treat—no	Sharing bed with sibling	7	5	Test—no Treat—no	Migraine headache	0	0	Test—no Treat—no	Rosacea	0	0	Test—no Treat—no
Clinical situation	Would test for <i>H. pylori</i> (%)	Would treat based on positive test result (%)	NASPGHAN® Guidelines <sup>11</sup>																																																										
New diagnosis of duodenal ulcer	97	86	Test—yes Treat—yes																																																										
Past history of duodenal ulcer	79	60	Test—yes Treat—yes																																																										
New duodenal ulcer on NSAIDs	67	50	Test—no recommendation <sup>†</sup> Treat—yes																																																										
New diagnosis of gastric ulcer	91	76	Test—yes Treat—yes																																																										
Aysymptomatic, family history of peptic ulcer	21	12	Test—no Treat—no																																																										
Asymptomatic, father with gastric cancer	18	12	Test—no Treat—no																																																										
Asymptomatic sibling with duodenal ulcer	27	18	Test—no Treat—no																																																										
GERD; symptoms controlled on H <sub>2</sub> RA	14	6	Test—no Treat—no																																																										
GERD; patient being started on PPI	33	17	Test—no Treat—no																																																										
GERD; patient already on long term PPI	39	19	Test—no Treat—no																																																										
Crowded living condition; >3 children in house	9	6	Test—no Treat—no																																																										
Sharing bed with sibling	7	5	Test—no Treat—no																																																										
Migraine headache	0	0	Test—no Treat—no																																																										
Rosacea	0	0	Test—no Treat—no																																																										

Amoxicillin, clarithromycin, **metronidazole** 並びに tetracycline の予想される耐性株の割合は、各々10%、17%、43%および12%である(**Table 4**). 小児の86%は *H. pylori* に関する調査が不十分であると推測される。

**TABLE 3.** *First choice of treatment regimens*

Regimen	Proportion using this regimen (%)
PPI + clarithromycin + amoxicillin	56
PPI + clarithromycin + metronidazole	22
PPI + bismuth + metronidazole + tetracycline	2
PPI + amoxicillin	3
PPI + clarithromycin	7
PPI + metronidazole	0
H <sub>2</sub> RA + metronidazole + amoxicillin	2
H <sub>2</sub> RA + bismuth + metronidazole + tetracycline	0
H <sub>2</sub> RA + bismuth + metronidazole + amoxicillin	6
Other	3

**TABLE 4.** *Estimates of rates of H. pylori resistance to antimicrobial agents*

	<1%	1-5%	6-10%	>10%
Amoxicillin	10%	28%	40%	31%
Clarithromycin	14%	48%	30%	17%
Metronidazole	2%	22%	42%	43%
Tetracycline	12%	43%	32%	22%

**【結論】**

ガイドラインが公表される前にもかかわらず、北米の小児消化器病専門医は、小児の *H. pylori* 感染に関して十分承知していたが、抗菌薬の耐性菌の知識は不足した。大半は *H. pylori* の検査を外来患者に依頼し、潰瘍を有する小児を検査した。しかしながら、一部は陽性反応を示したにも関わらず、治療しなかったようだ。

(なお、本論文には各薬物の投与量並びに投与日数の記載は無し)

文献番号	19												
公表文献	Acta Paediatr Tw 1999; 40(4): 212-224												
表題	Review Article <b><i>Helicobacter pylori</i> Infection</b>												
著者名	Y. Vandenplas, H. Badriul												
概要	<p>現在 (1999 年), 小児の <i>H. pylori</i> 除菌ガイドラインは無い. これまで, ビスマス製剤, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬, ラニチジン・ビスマス・クエン酸, プロトンポンプ阻害薬(PPI)および種々の抗菌薬による研究が行われてきた.</p> <p>除菌療法の目標は, 80%の除菌成功率を達成することである. EU の <i>H. pylori</i> 研究会では, 成人の場合, 3 剤併用療法を推奨している. 即ち,</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center;"> <p><b>PPI + 2 抗菌薬 (clarithromycin, amoxicillin, metronidazole (or tinidazole))</b>  <b>1 日 2 回の 7 日間投与</b></p> </div> <p>しかし, 小児に対する具体的な除菌療法は無かった. 併用療法の要件は, よく使用されている薬物療法であること (処方を守るのが容易で, コスト効率も良好). アイルランドにおける小児の研究では,</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">Bismuth 製剤</td> <td style="padding: 2px;">480 mg/1.73 m<sup>2</sup> 体表面</td> <td style="padding: 2px;">4W</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Amoxicillin</td> <td style="padding: 2px;">750mg/day</td> <td style="padding: 2px;">2W</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 2px;">または</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><b>Metronidazole</b></td> <td style="padding: 2px;"><b>20 mg/kg/day</b></td> <td style="padding: 2px;"><b>2W</b></td> </tr> </table> </div> <p>EU のほとんどの国における小児の <i>H. pylori</i> 除菌治療は, PPI とアモキシシリンおよびクラリスロマイシンまたはニトロイミダゾールで構成されている.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・耐性のデータは, <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> での有効性 (除菌率) の違いがある.</li> <li>・Bismuth を含む 3 剤併用療法は, 78~89%の高い除菌率を達成している.</li> <li>・PPI を含む 3 剤併用は, 非常に高い <i>H. pylori</i> 除菌率 (80~90%)を示す.</li> <li>・小児に対して (Omeprazole+clarithromycin+amoxicillin) あるいは (Lansoprazole+clarithromycin+amoxicillin) の 2 週間投与では, 各々 75%, 92%と高い除菌率を示した.</li> <li>・小児に対して (Omeprazole+clarithromycin+metronidazole) あるいは (Omeprazole+clarithromycin+tinidazole) の 7 日間投与では, 各々 87%, 89%と高い除菌率を示した.</li> <li>・小児に対して (Bismuth 製剤+Amoxicillin+metronidazole) では 96%の除菌率を示した. 4 剤併用療法でも 96%の平均除菌率を示した.</li> </ul> <p><b>【結論】</b></p> <p>先進国における潰瘍および胃癌の発症率は, 次の 10 年間で減少する傾向であると推測される. 多くの小児の <i>H. pylori</i> 感染者は無症候性である. さらに, 小児では消化性潰瘍の発現は稀である.</p>	Bismuth 製剤	480 mg/1.73 m <sup>2</sup> 体表面	4W	Amoxicillin	750mg/day	2W	または			<b>Metronidazole</b>	<b>20 mg/kg/day</b>	<b>2W</b>
Bismuth 製剤	480 mg/1.73 m <sup>2</sup> 体表面	4W											
Amoxicillin	750mg/day	2W											
または													
<b>Metronidazole</b>	<b>20 mg/kg/day</b>	<b>2W</b>											

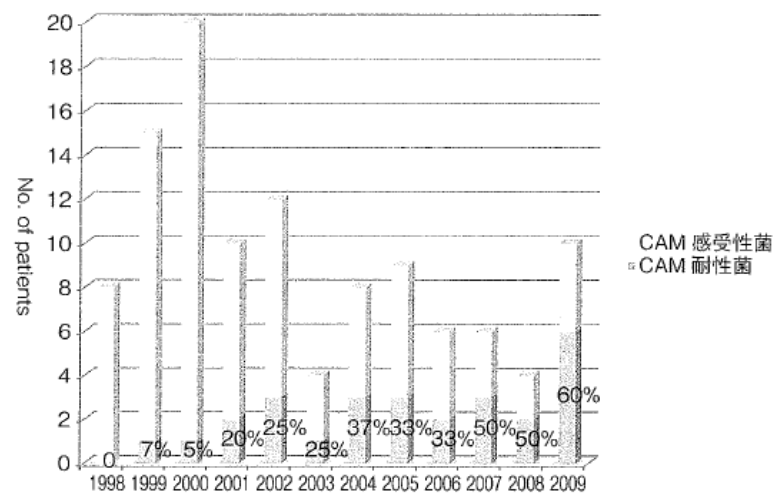


<国内>

1) メタ・アナリシス

文献番号	20																														
公表文献	日本臨牀 67(12): 2311-2316, 2009																														
表題	治療～除菌法の進歩～ 小児の除菌法																														
著者名	加藤 晴一																														
概要	<p>小児の除菌療法</p> <p>小児の meta-analysis から良好な除菌率を示した除菌レジメは、                  ①Nitroimidazole 系薬物 (tinidazole または metronidazole) + amoxicillin の 2 剤療法, ②PAC 療法, ③PPI+マクロライド系抗菌薬+nitroimidazole 系薬物の 3 剤療法および④Bismuth 製剤+amoxicillin+nitroimidazole 系薬物の 1 週間投与である。現時点では, bismuth 製剤あるいは一次除菌で metronidazole が使用できない。</p> <p><i>H. pylori</i> 除菌後の再感染率は 5 歳以上の小児で約 2%/年であるが, 5 歳未満では顕著に高い。このため, 2005 年の小児のガイドライン (治療指針) では除菌の対象は原則的に 5 歳以上としている。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 1 小児の 3 剤療法に用いられる主な薬剤と                  用量(文献<sup>3)</sup>より引用)</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">用量 (mg/kg/日)</th> <th style="text-align: center;">最大量 (mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">プロトンポンプ阻害薬*</td> </tr> <tr> <td>lansoprazole</td> <td style="text-align: center;">1.5</td> <td style="text-align: center;">60</td> </tr> <tr> <td>omeprazole</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">40</td> </tr> <tr> <td colspan="3">一次除菌</td> </tr> <tr> <td>amoxicillin</td> <td style="text-align: center;">50</td> <td style="text-align: center;">1,500</td> </tr> <tr> <td>clarithromycin</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">800</td> </tr> <tr> <td colspan="3">二次除菌</td> </tr> <tr> <td>amoxicillin</td> <td style="text-align: center;">50</td> <td style="text-align: center;">1,500</td> </tr> <tr> <td>metronidazole</td> <td style="text-align: center;">10-20</td> <td style="text-align: center;">1,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>いずれの薬剤も分 2 投与。                  *プロトンポンプ阻害薬は一次, 二次除菌法に共通。                  lansoprazole はカプセルを外し腸溶顆粒として, OD 錠は粉碎して投与可。omeprazole(腸溶錠)の粉碎投与は不可。</p>		用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)	プロトンポンプ阻害薬*			lansoprazole	1.5	60	omeprazole	1.0	40	一次除菌			amoxicillin	50	1,500	clarithromycin	20	800	二次除菌			amoxicillin	50	1,500	metronidazole	10-20	1,000
	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)																													
プロトンポンプ阻害薬*																															
lansoprazole	1.5	60																													
omeprazole	1.0	40																													
一次除菌																															
amoxicillin	50	1,500																													
clarithromycin	20	800																													
二次除菌																															
amoxicillin	50	1,500																													
metronidazole	10-20	1,000																													

2) 総説																									
文献番号	21																								
公表文献	日本小児科学会雑誌, 114(10): 1487-1496, 2010																								
表題	小児の <i>Helicobacter pylori</i> 感染症																								
著者名	今野 武津子																								
概要	<p><b>小児の除菌療法</b></p> <p><b>標準的な一次除菌法</b></p> <p>2000年に健康保険適用になった一次除菌法は、プロトンポンプ阻害剤＋アモキシシリン＋クラリスロマイシンを1週間投与する3剤併用療法(PAC療法)である(表3.)。</p> <p>指針案の作成当時、プロトンポンプ阻害剤はランソプラゾール、オメプラゾールのみが保険適用であったが、ラベプラゾールが追加承認(H19.1.26)された。</p> <p><b>二次除菌療法</b></p> <p>2007年8月にPAC療法で除菌不成功になった症例に対してのみ、二次除菌療法としてクラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更したPAM療法が保険適用になった(表3.)。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 3. 小児の除菌治療に用いられる主な薬剤と一般的な用量</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%;">用量 (mg/kg/日)</th> <th style="width: 20%;">最大量 (mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>プロトンポンプ阻害薬</b></td> </tr> <tr> <td>    ランソプラゾール*</td> <td style="text-align: center;">1.5</td> <td style="text-align: center;">60</td> </tr> <tr> <td>    オメプラゾール**</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">40</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>抗菌薬*</b></td> </tr> <tr> <td>    アモキシシリン</td> <td style="text-align: center;">50</td> <td style="text-align: center;">1,500</td> </tr> <tr> <td>    クラリスロマイシン</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">800</td> </tr> <tr> <td>    <b>メトロニダゾール</b></td> <td style="text-align: center;"><b>10~20</b></td> <td style="text-align: center;"><b>1,000</b></td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-left: 40px;">* いずれのカプセルははずして腸溶顆粒として、OD錠は粉碎して投与可。 ** 腸溶錠の粉碎投与は不可。</p> <p>(除菌療法における問題点)</p> <p>図5.に示すように、年次別クラリスロマイシン(CAM)耐性率は2006年に40%、2007年以降50~70%に達している。従って、小児の除菌療法において一次除菌療法で半数近くが不成功になる可能性があるため、二次除菌療法を実施せざるを得ないことが大きな問題である。</p> <p>なお、CAM耐性の場合、メトロニダゾールを含むPAM療法を実施するが、殆んど全例が除菌に成功している。</p>		用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)	<b>プロトンポンプ阻害薬</b>			ランソプラゾール*	1.5	60	オメプラゾール**	1.0	40	<b>抗菌薬*</b>			アモキシシリン	50	1,500	クラリスロマイシン	20	800	<b>メトロニダゾール</b>	<b>10~20</b>	<b>1,000</b>
	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)																							
<b>プロトンポンプ阻害薬</b>																									
ランソプラゾール*	1.5	60																							
オメプラゾール**	1.0	40																							
<b>抗菌薬*</b>																									
アモキシシリン	50	1,500																							
クラリスロマイシン	20	800																							
<b>メトロニダゾール</b>	<b>10~20</b>	<b>1,000</b>																							



第 16 回 (2010 年 6 月) 日本ヘリコバクター学会にて報告

図 5 札幌厚生病院小児科における年次別 *H.pylori* 菌 CAM 耐性率

文献番号	22																								
公表文献	小児科臨床 60(12); 2307(181)-2411(185), 2007																								
表題	各論 小児に日常よく使われる薬とその使い方 <b>1 1. 消化性潰瘍薬 – 酸分泌抑制薬と <i>H. pylori</i> 除菌療法 –</b>																								
著者名	加藤 晴一																								
概要	<p>PAC 療法（プロトンポンプ阻害剤＋アモキシシリン＋クラリスロマイシン）で除菌に失敗した症例に対する 2 次除菌療法としては、PAC 療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾールに替えた PAM 療法が有用である。しかし、小児におけるメトロニダゾールの長期的な安全性は確立していないこと、また抗菌薬感受性試験の施行が望ましいことなどにより、現時点では 2 次除菌療法の実施は専門施設に委ねるのが賢明である。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 3. 小児の除菌治療に用いられる主な薬剤と一般的な用量</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #ffffcc;"> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 30%;">用量 (mg/kg/日)</th> <th style="width: 30%;">最大量 (mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #e0f7fa;"> <td>プロトンポンプ阻害薬*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ランソプラゾール</td> <td style="text-align: center;">1.5</td> <td style="text-align: center;">60</td> </tr> <tr> <td>オメプラゾール</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">40</td> </tr> <tr style="background-color: #e0f7fa;"> <td>抗菌薬*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>アモキシシリン</td> <td style="text-align: center;">50</td> <td style="text-align: center;">1,500</td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">800</td> </tr> <tr> <td><b>メトロニダゾール</b></td> <td style="text-align: center;"><b>10~20</b></td> <td style="text-align: center;"><b>1,000</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>*いずれの薬剤も分 2 投与</p>		用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)	プロトンポンプ阻害薬*			ランソプラゾール	1.5	60	オメプラゾール	1.0	40	抗菌薬*			アモキシシリン	50	1,500	クラリスロマイシン	20	800	<b>メトロニダゾール</b>	<b>10~20</b>	<b>1,000</b>
	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)																							
プロトンポンプ阻害薬*																									
ランソプラゾール	1.5	60																							
オメプラゾール	1.0	40																							
抗菌薬*																									
アモキシシリン	50	1,500																							
クラリスロマイシン	20	800																							
<b>メトロニダゾール</b>	<b>10~20</b>	<b>1,000</b>																							

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

文献番号	23
公表文献	AHFS DRUG INFORMATION 2010, p.879-889
表題	<b>Metronidazole, Metronidazole Hydrochloride</b>
著者名	Gerald K McEvoy, Elaine K Snow et al
概要	<p>p.883 の <b>Dosage and Administration</b> の項において</p> <p><b><i>H. pylori</i> 感染</b></p> <p>活動性の十二指腸潰瘍を伴った成人の <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 感染の治療の場合、塩酸テトラサイクリン(500 mg)、次サリチル酸ビスマス(525 mg)毎日 4 回(食事時および就寝時)並びにメトロニダゾール(250 mg)の 14 日間投与であり、FDA で承認されている。これらは、付随的にヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤の推奨用量と共に投与できる。</p> <p>成人の場合、メトロニダゾールは一般に <i>H. pylori</i>(例: 次サリチル酸ビスマス, アモキシシリン(テトラサイクリン))に対する活性を示す少なくとも 1 つの他の薬剤の組み合わせで、250~500 x3 m/day の投与量で経口投与された。</p> <p>小児の場合、限られた <i>H. pylori</i> 関連の消化性潰瘍性疾患(例: 胃炎、十二指腸炎/十二指腸潰瘍)のある小児では、4 週間投与で 2 分割用量での<b>メトロニダゾール 15~20 mg/kg/day(p.o.)</b>が、アモキシシリンおよび/または次サリチル酸ビスマスの 6 週間投与のレジメンに組み入れられている。小児における <i>H. pylori</i> 感染の除菌治療の最適な薬物投与法は、さらなる研究で確立する必要がある。</p>

<日本における教科書等>

なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

文献番号	24																								
公表文献	The Annals of Pharmacotherapy 1997; 31: 1247-1249																								
表題	Guidelines for the Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> in the Pediatric Population																								
著者名	David M Robinson, Susan M Abdel-Rahman and Milap C Nahata																								
概要	<p>Amoxicillin(50 mg/kg/day)と tinidazole(20 mg/kg/day)との6週間投与の2剤併用療法は、小児の <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 関連胃炎の治療には有効であった。この6週間という長期投与にわたる2剤併用療法は、amoxicillin 単独療法よりも効果的であった。Tinidazole は米国では使用不可になっていることから、同じクラスの metronidazole が amoxicillin との併用が可能である。なお、metronidazole 投与前には感受性テストの実施を薦める。</p> <p>3剤併用療法 (bismuth salicylate + amoxicillin + metronidazole) において、metronidazole の投与量は <a href="#">15~20 mg/kg/day</a> である。3剤併用療法による除菌率は100%であり、投与終了3~8ヶ月後でも <i>H. pylori</i> は陰性であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>Table 1. Clinical Trials of <i>Helicobacter pylori</i> Eradication in Pediatric Patients (一部抜粋)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ref No.</th> <th>No. of patients</th> <th>Mean Age (range)</th> <th>Diagnosis</th> <th>Treatment and Duration</th> <th><i>H. pylori</i> (-) Study Completion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>19</td> <td>32</td> <td>12.0 (6-18)</td> <td>gastritis (18) gastric ulcer (2) duodenal ulcer (3) esophagitis (3)</td> <td>A 50 mg/kg/d x 6W + T 20 mg/kg/d x 6W</td> <td>30/32 (94%) (1month)</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>44</td> <td>10.0 (1-18)</td> <td>gastritis (31) esophagitis (3) duodenal ulcer (6) gastric ulcer (7)</td> <td>A 50 mg/kg/d x 6W + T 20 mg/kg/d x 6W</td> <td>36/41 (88%) (1 month)</td> </tr> <tr> <td>21</td> <td>63</td> <td>12.0 (1-18)</td> <td>duodenal ulcer(19) gastric ulcer (11) esophagitis (4)</td> <td>A 50 mg/kg/d x 6W + T 20 mg/kg/d x 6W</td> <td>54/63 (86%) (1 month)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">A = amoxicillin, T = tinidazole</p>	Ref No.	No. of patients	Mean Age (range)	Diagnosis	Treatment and Duration	<i>H. pylori</i> (-) Study Completion	19	32	12.0 (6-18)	gastritis (18) gastric ulcer (2) duodenal ulcer (3) esophagitis (3)	A 50 mg/kg/d x 6W + T 20 mg/kg/d x 6W	30/32 (94%) (1month)	20	44	10.0 (1-18)	gastritis (31) esophagitis (3) duodenal ulcer (6) gastric ulcer (7)	A 50 mg/kg/d x 6W + T 20 mg/kg/d x 6W	36/41 (88%) (1 month)	21	63	12.0 (1-18)	duodenal ulcer(19) gastric ulcer (11) esophagitis (4)	A 50 mg/kg/d x 6W + T 20 mg/kg/d x 6W	54/63 (86%) (1 month)
Ref No.	No. of patients	Mean Age (range)	Diagnosis	Treatment and Duration	<i>H. pylori</i> (-) Study Completion																				
19	32	12.0 (6-18)	gastritis (18) gastric ulcer (2) duodenal ulcer (3) esophagitis (3)	A 50 mg/kg/d x 6W + T 20 mg/kg/d x 6W	30/32 (94%) (1month)																				
20	44	10.0 (1-18)	gastritis (31) esophagitis (3) duodenal ulcer (6) gastric ulcer (7)	A 50 mg/kg/d x 6W + T 20 mg/kg/d x 6W	36/41 (88%) (1 month)																				
21	63	12.0 (1-18)	duodenal ulcer(19) gastric ulcer (11) esophagitis (4)	A 50 mg/kg/d x 6W + T 20 mg/kg/d x 6W	54/63 (86%) (1 month)																				

文献番号	25
公表文献	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000; 31; 490-497
表題	Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition <b><i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment</b>
著者名	Benjamin D. Gold, Richard B. Colletti, Myles Abbott, Steven J. Czinn, Yoram Elitsur, Eric Hassall, Colin Macarthur, Philip M. Sherman
概要	<p><b>小児 <i>H. pylori</i> 感染の望ましい治療法とは?</b></p> <p>今まで小児 <i>H. pylori</i> を除菌する最適な治療法は無かった。 <u>成人における有効な除菌治療とは、最低 80% の <i>H. pylori</i> 除菌率を示すことである</u> と定義されている。成人で有効な除菌療法は小児にも有効であると考えられることから、小児における比較試験でこれを確認している。</p> <p>しかしながら、現在小児の限られたデータでは、非盲検、症例報告および非対照、事例の観察であったため、有効性を検証する最低条件を満たさなかった。</p> <p><i>In vitro</i> の <i>H. pylori</i> に対する感受性試験のデータだけでは、ヒト胃内で <i>H. pylori</i> を除菌できることを保証できない。それ故に、現在の <i>H. pylori</i> 除菌の治療戦略は、主に臨床試験の試行錯誤の方法に頼らざるを得ない。</p> <p>初期治療は、3 剤併用による 1~2 週間の 1 日 2 回投与が推奨されている。特に <u>Table 3</u> に示すように、3 つの first-line の治療法が小児あるいは若年層のヒトへの適応が推奨されている。初期治療が失敗した場合、2 つの他のオプション、即ち 4 剤併用療法によるオプションが推奨されている。</p> <p>Nitroimidazole 系薬物の <i>H. pylori</i> 耐性問題は、metronidazole を用いている療法での治療失敗の割合を増加させる原因である。</p> <p>欧州における clarithromycin(過去少ない年で記載されている)への耐性率の増加は、最終的にこの <i>H. pylori</i> 治療レジメンの有効性を阻害する可能性があった。</p> <p>小児の治療実施は、いろいろな危険因子の相対的な重要性を見極めるために必要である。</p>

**TABLE 3. Recommended eradication therapies for *H. pylori* disease in children**

First-line options	Medications	Dosage
1	amoxicillin	50 mg/kg/day up to 1 g bid
	clarithromycin	15 mg/kg/day up to 500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
2	amoxicillin	50 mg/kg/day up to 1 g bid
	metronidazole	20 mg/kg/day–500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
3	clarithromycin	15 mg/kg/day up to 500 mg bid
	metronidazole	20 mg/kg/day up to 500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
Second-line options		
4	bismuth subsalicylate	1 tablet (262 mg) qid or 15 ml (17.6 mg/ml, qid)
	metronidazole	20 mg/kg/day–500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
	plus, an additional antibiotic: amoxicillin or tetracycline <sup>a</sup> or clarithromycin	50 mg/kg/day up to 1 g bid 50 mg/kg/day up to 1 g bid 15 mg/kg/day–500 mg bid
5	ranitidine bismuth-citrate	1 tablet qid
	clarithromycin	15 mg/kg/day–500 mg bid
	metronidazole	20 mg/kg/day–500 mg bid

Initial treatment should be provided in a twice daily regimen (to enhance compliance) for 7 to 14 days.

<sup>a</sup> Only for children 12 years of age or older.  
bid, twice daily; qid, four times daily.



<日本におけるガイドライン等>

文献番号	26																								
公表文献	日本小児科学会雑誌 109 : 1297-1300, 2005																								
表題	小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断, 治療, および管理指針																								
著者名	加藤 晴一, 今野 武津子, 清水 俊明, 豊田 茂, 田尻 仁, 奥田 真珠美, 藤澤 卓爾																								
概要	<p>選択される除菌療法として, プロトンポンプ阻害剤 (ランソプラゾールないしはオメプラゾール) とアモキシシリン, クラリスロマイシンの3剤併用療法 (PAC療法) である. 一般に, 治療期間は7日間であるが, 小児においては14日間投与を推奨する意見もある (表 2).</p> <p>除菌失敗の主な原因は <i>H. pylori</i> のクラリスロマイシン耐性である. 特に小児ではクラリスロマイシン耐性株が増加しており, <i>H. pylori</i> 培養による抗菌薬感受性試験を行って治療薬剤を選択することは有用であり, PAC療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾール (10~20 mg/kg/日) に変更する3剤併用療法が有効である.</p> <p><b>表2 小児の除菌治療に用いられる主な薬剤と一般的な用量</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>用量 (mg/kg/日)</th> <th>最大量 (mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロトンポンプ阻害薬</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ランソプラゾール*</td> <td>1.5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>オメプラゾール**</td> <td>1.0</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>抗菌薬</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>アモキシシリン</td> <td>50</td> <td>1500</td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン</td> <td>20</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td>メトロニダゾール</td> <td>10-20</td> <td>1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* カプセルははずして腸溶顆粒として, OD錠は粉砕して投与可。 ** 腸溶錠の粉砕投与は不可。</p>		用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)	プロトンポンプ阻害薬			ランソプラゾール*	1.5	60	オメプラゾール**	1.0	40	抗菌薬			アモキシシリン	50	1500	クラリスロマイシン	20	800	メトロニダゾール	10-20	1000
	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)																							
プロトンポンプ阻害薬																									
ランソプラゾール*	1.5	60																							
オメプラゾール**	1.0	40																							
抗菌薬																									
アモキシシリン	50	1500																							
クラリスロマイシン	20	800																							
メトロニダゾール	10-20	1000																							

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

国内では、今回追加された効能・効果並びに用法・用量に関する要望に関して *Helicobacter pylori* 除菌療法に関する RCT(Randomized Controlled Trial) 試験の報告はないが、2報のレトロスペクティブな試験の報告<sup>9, 13)</sup>がある。この後向き試験では、小児の *Helicobacter pylori* 感染者に second-line の3剤併用療法（Lansoprazole 1.5 mg/kg/day + Amoxicillin 50 mg/kg/day + metronidazole 10~20 mg/kg/day, PAM療法）を7~14日間投与で9例/9例（100%）の除菌率を示した<sup>9)</sup>。また、同様のPAM療法で8例/8例（100%）の除菌率を示した<sup>13)</sup>。

国内では日本小児栄養消化器肝臓学会のガイドライン<sup>26)</sup>が海外の報告に基づいて metronidazole の使用を推奨しているが、臨床使用実態報告（症例報告を含む）は必ずしも多くはない。このため、metronidazole の使用実態は不明であることから、使用実態調査が必要であると考えられる。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本要望の効能・効果について、metronidazoleは長年使用されてきた薬剤であり、その使用経験や臨床的エビデンスも十分に揃っていると判断する。特に各ガイドラインを中心に検討した結果、metronidazoleの「効能・効果」に「ヘリコバクター・ピロリ感染症」を以下のように追加する。

<適応症>

小児の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における  
ヘリコバクター・ピロリの除菌

<要望用法・用量について>

Metronidazoleの「用法・用量」を以下のように変更するが、その設定根拠は以下のとおりである。

海外の「Review Article *Helicobacter pylori* Infection」<sup>19)</sup>、「AHFS DRUG INFORMATION 2010」<sup>23)</sup>並びに国内の「小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針」<sup>26)</sup>から1日量として10 mg~20 mgを設定した。

ヘリコバクター・ピロリ 1次除菌療法が失敗した場合、通常、小児にはランソプラゾールとして、0.75mg/kgとアモキシシリンとして1回25mg/kg(力価)及びメトロニダゾールとして1回5-10mg/kgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する

ただし、国内の使用実態調査の結果により用法・用量に変更が生じる可能性がある。

### <臨床的位置づけについて>

2005年、日本小児栄養消化器肝臓学会がまとめた「小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針」<sup>26)</sup>によると、小児のヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 除菌は、主に5歳以下の小児期に感染が成立することから、少しでも早く除菌するほうが疾病予防効果は高いし、かつ将来の胃がんのリスク因子を減らすという予防効果が期待されていると考えられている。

一方、二次除菌に用いる metronidazole は、日本では高い抗 *H. pylori* 活性を示すが、metronidazole の非臨床試験における肺がんの発生や骨軟骨への影響が懸念される。

*H. pylori* 除菌療法の安全かつ確実な除菌が得られるレジメは未だに確立されておらず、現状では metronidazole の小児への適応には慎重にならざるを得ないと考える。

### 非臨床試験

Metronidazole の高用量をマウスあるいはラットに長期投与すると、発がんを示唆するデータが報告されている。一方では、ハムスターを用いたがん原性試験では陰性であったと報告している。さらに、以下の記載があった。

- a) メトロニダゾールを処方された 771 名の婦人について 10 年以上の追跡調査を行った結果、がんを発症したヒトは皆無であり、重篤な副作用も無かったと報告されている。
- b) メトロニダゾールを処方された約 2500 名の婦人について 4 年間の追跡調査を行った結果、問題無いことが報告された。

### ヒトでの発癌性

1987年 WHO の一機関である IARC (International Agency for Research on Cancer) のヒトに対する発癌リスク分類において、metronidazole は Group 2B (Metronidazole is possibly carcinogenic to humans) と再評価され、1998年のリストにおいても本評価結果に変更はない<sup>27)</sup>。

1998年以降のヒトにおける metronidazole の発癌に関する報告を表 1 にまとめた<sup>28, 29)</sup>。Metronidazole 服用者における長期観察の結果、発癌のリスクが増加傾向を示したこと、また妊娠中に metronidazole を服薬した女性から生まれた子供において神経芽腫発現のリスク上昇が認められたことは、IARC のリスク分類による「ヒトでの発癌の可能性あり」との評価を現在でも支持するものと考えられる。

表 1. ヒトにおけるmetronidazoleの発癌に関する報告一覧

引用文献	投与量/投与経路/ 投与期間	報告内容
28)	投与量, 投与期間等は不明 服薬後 7 年以上, 12 年以上並びに 15 年以上	シアトルの Puget Sound の GHC(Group Health Cooperative) が metronidazole 服用者/未服用者を 1 組として 5222 組について分析した結果, 長期間の経過観察の結果, 全観察期間を通じて metronidazole 服用/未服用者の両群とも発癌のリスクは増加傾向を示したが, 有意差は認められなかった.
29)	投与量, 投与期間等は不明 妊娠中に metronidazole を服薬した女性について 出産後 5 年以内	Retrospective な試験では, 妊娠中に metronidazole を服薬した女性から生まれた 5 歳以下の子供 (女子) 328846 人について調査した結果, 子供たちの全ての部位における癌の発生は認められなかった. 神経芽腫のリスクは 2.5 倍に上昇したが, 有意性は認められなかった. 著者らは, metronidazole 服用と神経芽腫との関係を示唆した.

また, 日本ヘリコバクター学会で作成された「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2003 年改訂版」では, metronidazole の発癌性について,

「Metronidazole 服用者で肺がんのリスクが増加したとする報告<sup>30)</sup>と増加は確認されなかったとする報告<sup>31)</sup>の両方が引用されており, 短期間の投与では問題ないという考えもあるものの注意しておく必要がある<sup>32)</sup>」と注意を喚起している.

### まとめ

Metronidazole 服用後の長期にわたる調査の結果, 神経芽腫の可能性が示唆されたことから, 現在でも IARC のリスク分類による「ヒトでの発癌の可能性あり」に変更はないものとする.

なお, metronidazole による *H. pylori* 除菌が行われた国内の症例では, これまでに発癌の自発報告はない.

(参考資料)

27) WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO), INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER(IARC),

Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Overall Evaluations of Carcinogenicity:An Updating of IARC Monographs, 1998;Vol. 1 to 42(Suppl 7):Pharm. Newslett., 3/4:15.

28) Falagas ME, Walker AM, Jick H, Ruthazer R, Griffith J, Snyderman DR

Late incidence of cancer after metronidazole use: a matched metronidazole user/nonuser study.

Clin. Infect. Dis. 1998;26:384-8.

- 29) Thapa PB, Whitlock JA, Brockman Worrell KG, Gideon P, Mitchel Jr. EF, Roberson P.  
Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years. *Cancer* 1998;83:1461-8.
- 30) Beard RN, Noller KL, O'Fallon WM et al.  
Cancer after exposure to metronidazole.  
*Mayo Clin Proc* 1988; 63: 147-53
- 31) Friedman GD, Selby JV.  
Metronidazole and cancer.  
*JAMA* 1989; 261: 866
- 32) 山本達男, 種池郁恵, 合志 聡, 他.  
メトロニダゾールについて (耐性・発癌性など).  
*日本ヘリコバクター学会誌* 2002; 4: 30-3

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 本邦における使用実態調査による安全性の確認

#### 5. 備考

<その他>

- 1)

## 6. 参考文献一覧

### <海外における臨床試験等>

#### 無作為化比較試験等の公表論文

- 1) Thi Viet Ha Nguyen, Carina Bengtsson, Gia Khanh Nguyen, Thi Thu Ha Hoang, Dac Cam Phung, Mikael Sörberg, and Marta Granström  
Evaluation of two triple-therapy regimens with metronidazole or clarithromycin for the eradication of *H. pylori* infection in Vietnamese children: a randomized, double-blind clinical trial. *Helicobacter* 2008; 13: 550-556
- 2) Bradford D. Gessner, Michael G. Bruce, Alan J. Parkinson, Benjamin D. Gold, Pam T. Muth, Eitel Dunaway, and Henry C. Baggett  
A Randomized Trial of Triple Therapy for Pediatric *Helicobacter pylori* Infection and Risk Factors for Treatment Failure in a Population with a High Prevalence of Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41: 1261-1268
- 3) Shahla Bahremand, Laleh Razavi Nematollahi, Hossein Fourutan, Faroukh Tirgari, Shamsollah Nouripour, Elham Mir and Shahriar Aghakhani  
Evaluation of triple and quadruple *Helicobacter pylori* eradication therapies in Iranian children: a randomized clinical trial.  
*Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(5): 511-514
- 4) Ruggiero Francavilla, Elena Lionetti, Stefania Paola Castellaneta, Anna Maria Magista, Giuseppe Boscarelli, Domenico Piscitelli, Annacinzia Amoruso, Alfredo Di Leo, Vito leonardo Miniello, Antonio Francavilla, Luciano Cavallo and Enzo Ierardi  
Improved Efficacy of 10-Day Sequential Treatment for *Helicobacter pylori* Eradication in Children: A Randomized Trial.  
*Gastroenterology* 2005; 129(5): 1414-1419
- 5) PL SHCHERBAKOV, VA FILIN, IA VOLKOV, PA TATARINOV and YB BELOUSOV  
A Randomized Comparison of Triple Therapy *Helicobacter pylori* Eradication Regimens in Children with Peptic Ulcers.  
*The Journal of International Medical Research* 2001; 29: 147 – 153
- 6) Menachem Moshkowitz, Shimon Reif, Shlomo Brill, Yehuda Ringel, Nadir Arber, Zamir Halpern and Yoram Bujanover  
One-Week Triple Therapy With Omeprazole, Clarithromycin, and Nitroimidazole for *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents  
*Pediatrics* 1998;102:e14
- 7) K.L. Chan, H. Zhou, Daniel K.K. Ng, and Paul K.H. Tam  
A Prospective Study of a One-Week Nonbismuth Quadruple Therapy for Childhood *Helicobacter pylori* Infection.  
*J Pediatr Surg* 2001; 36(7): 1008-1011

- 8) Philip M. Sherman  
Appropriate Strategies for Testing and Treating *Helicobacter pylori* in Children: When and How?  
Am J Med 2004; 117(5A): 30S-35S
- 9) Seiichi Kato and Shigeru Fujimura  
Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children during the past 9 years.  
Pediatrics International 2010: 52; 187-190
- 10) Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C, Alvarez F, Russo P, Seidman E. Source  
Accuracy of the [<sup>13</sup>C]-urea breath test in diagnosing *Helicobacter pylori* gastritis in pediatric patients.  
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999 Jan;28(1):59-62.
- 11) Rowland M, Lambert I, Gormally S, Daly LE, Thomas JE, Hetherington C, Durnin M, Drumm B.  
Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children.  
J Pediatr. 1997 Dec;131(6):815-20.
- 12) Huang FC, Chang MH, Hsu HY, Lee PI, Shun CT  
Long-term follow-up of duodenal ulcer in children before and after eradication of *Helicobacter pylori*  
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999 Jan;28(1):76-80.

<国内における臨床試験等>

無作為化比較試験等の公表論文

- 13) Seiichi Kato, Mutsuko Konno, Shun-ichi Maisawa, Hitoshi Tajiri, Norikazu Yoshimura, Toshiaki Shimizu, Shigeru Toyoda, Yoshiko Nakayama, and Kazuie Inuma  
Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study.  
J Gastroenterol 2004; 39: 838-843

<Peer-reviewed journal の総説, メタ・アナリシス等の報告状況>

海外

- 14) Luigi Gatta, Nimish Vakil, Gioacchino Leandro, Francesco Di Mario, and Dino Vaira  
Sequential Therapy or Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults and Children.  
Am J Gastroenterol 2009; 104: 3069-3079
- 15) R. KHURANA, L. FISCHBACH, N. CHIBA, S. V. VAN ZANTEN-, P. M. SHERMAN, B. A. GEORGE, K. J. GOODMAN and B. D. GOLD  
Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children.  
Aliment Pharmacol Ther 2007; 25; 523-536



- 16) ADRIENNE Z. ABLES, I. SIMON, and EMILY R. MELTON  
Update on *Helicobacter pylori* Treatment  
Am Fam Physician 2007;75:351-358.
- 17) Lennita Wannmacher  
Review – Section 17.1 (Antacids and other antiulcer medicines) -- Adults and children Review of the evidence for *H. Pylori* treatment regimens.  
18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines  
(21 to 25 March 2011)
- 18) Howard Y. Chang, Virender K. Sharma, Colin W. Howden and Benjamin D. Gold  
Knowledge, Attitudes, and Practice Styles of North American Pediatric Gastroenterologists: *Helicobacter pylori* Infection.  
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36(2): 235-240.
- 19) Y. Vandenplas, H. Badriul  
Review Article *Helicobacter pylori* Infection  
Acta Paediatr Tw 1999; 40(4): 212-224.

#### 国内

- 20) 加藤 晴一  
治療～除菌法の進歩～ 小児の除菌法  
日本臨牀 2009; 67(12): 2311-2316.
- 21) 今野 武津子  
小児の *Helicobacter pylori* 感染症  
日本小児科学会雑誌 2010; 114(10): 1487-1496.
- 22) 加藤 晴一  
各論 小児に日常よく使われる薬とその使い方  
1 1. 消化性潰瘍薬 – 酸分泌抑制薬と *H. pylori* 除菌療法 –  
小児科臨床 2007; 60(12): 2307(181)-2411(185).

#### <教科書等への標準的治療としての記載状況>

##### 海外における教科書等

- 23) Gerald K McEvoy, Elaine K Snow et al  
Metronidazole, Metronidazole Hydrochloride  
AHFS DRUG INFORMATION 2010, p.879-889

##### 国内における教科書等

なし

#### <学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況>

##### 海外におけるガイドライン等

- 24) David M Robinson, Susan M Abdel-Rahman and Milap C Nahata  
Guidelines for the Treatment of *Helicobacter pylori* in the Pediatric Population  
The Annals of Pharmacotherapy 1997; 31: 1247-1249.
- 25) Benjamin D. Gold, Richard B. Colletti, Myles Abbott, Steven J. Czinn, Yoram Elitsur, Eric Hassall, Colin Macarthur, Philip M. Sherman  
Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition.  
*Helicobacter pylori* Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment  
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000: 31; 490-497.

国内におけるガイドライン等

- 26) 加藤 晴一, 今野 武津子, 清水 俊明, 豊田 茂, 田尻 仁, 奥田 真珠美,  
藤澤 卓爾  
小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断, 治療, および管理指針  
日本小児科学会雑誌 2005; 109 : 1297-1300.