

H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版に関するご意見と回答(パブリックコメント)

	ご意見	回答
診断	<p>胃炎の診断について: 現在「内視鏡検査において胃炎の確定診断された患者に対し保険での診療が認められる」となっていますが、数多くの論文が指摘しているように、胃X線検査での診断能が優れていて、むしろ内視鏡よりも診断能は優れていると思います。当院の若い医師も、内視鏡で紛らわしい症例では、胃X線検査がされている場合(集検、ドックで要精査となった場合など)X線検査を参考にしていますと・・・いうより、はっきり「X線の方が信頼できる」と公言しています。「読影医により診断能が変わる」と批判されますが、それは内視鏡でも同じことと言えます。 誤解が無いように追加させていただきます。胃X線検査で「胃炎」と診断された例について、ピロリ菌存在の有無を調べる検査を保険適応にして頂きたい、それにつながるガイドラインを作って頂きたいと希望するものです。除菌するためには、「胃内視鏡検査が必須」であることは当然残すべきだと思います。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。 先生がご指摘のように、X線の方が胃炎の診断能が高いと言われる医師もいらっしゃいます。 そこで、今回のガイドラインではX線における感染診断を追加しています。 このガイドラインは直接保険適用に関連するものではありませんが、将来多くのエビデンスが積み上げられれば可能性はあると思われれます。 今後ともよろしく願い申し上げます。</p>
治療	<p>3次除菌、ペニシリンアレルギー例について: 我々は PPI+ミノマイシン(200mg)+フラジール法 を発表してきました(第21回学会・ポスターPⅡ -2)。次回、別府でも症例数を増やして(3次除菌14例、ペニシリンアレルギー6例)成績を発表します。20例全員、100%除菌に成功しています。 がん研有明病院からのペニシリンアレルギー17例についてのミノマイシンの成績が優れていることが学会誌(vol17 No1)に報告されています。ミノマイシンは耐性が出来にくい抗生剤とされており、しかも安価です。伊勢で開催されるサミットでも「感染症、耐性菌」が話題になるようです。グレースピット等新しい、高級な抗生剤は出来る限り温存し、耐性菌を作らない様に注意すべきです。幸い、ピロリ菌感染症は直接命に係わる感染症ではありません。先ず、ミノマイシンを先行して使うべきで、グレースピットは、4次除菌として位置づけるべきだと思います。このことに学会が無神経であることは許されません。当院らの症例が少なければ、学会が主導して治験をして頂きたく思います。人の為に、是非学会が主導して頂きたく思います。</p>	<p>PPI 1日2回 + MINO 100 mg 1日2回 + MNZ 250 mg 1日2回 7日間[1] のレジメンも推奨しております。「このことに学会が無神経であることは許されません。」とはどういうことなのか分かりませんが、、、 STFXレジメの、“最も推奨される。”を、少し弱い語調にして、“推奨されるレジメである”としました。</p>
適応	<p>“H. pyloriとの関連が報告されている疾患”についてですが、“骨粗鬆症”との関連性についてはいかがでしょうか? 現時点におきまして、Helicobacter pylori感染と骨粗鬆症との関連性については、 (関連あり) 日本から、東京エリアと関西エリアから、各1報ずつ、計2報。 台湾から、1報。 韓国から、1報。 イタリアから、1報。→ 但し、CagA(+)/Hp株のみ関連あり (関連なし) イランから、2報。 ブラジルから、1報。 とここ2-3年で、報告が増加しております。 上記の報告はいずれも、retrospective studyや横断研究であり、カルシウム摂取状況等のデータも十分とは言えず、より詳細な検討が必要であるとは考えられます。 しかしながら、特に東アジアではH.pylori/感染と骨粗鬆症との関連性について肯定的な報告がほとんどで、萎縮性胃炎や癌を引き起こすCagA(+)の東アジアHp株を有する地域においては、骨粗鬆症との関連性が推測されます。 近年、超高齢社会のわが国において、寝たきり・要介護の重要なリスクである骨粗鬆症につきましては、厚労省もメタボリックシンドローム・認知症とならび、骨粗鬆症をロコモティブシンドロームとして、次期国民健康づくり運動プランの新たな課題と制定とされており、消化器内科医ではありますが、非常に興味深く、重要な疾患と考えております。 上記の関連する各文献につきまして、ファイルを添付致します。</p>	<p>「H. pylori との関連が報告されている疾患」についてのご意見ありがとうございます。 H. pyloriと骨粗鬆症との関連性について、ですが、先生のご指摘の通り報告が増えていることもあり、ガイドライン委員会でも当初、記載する方向で検討しており、先生の論文も引用しつつ作成しておりました。 しかし、他のH. pylori関連疾患に比べて明らかなエビデンスが十分に集積されていない、また、エビデンスレベルの高い研究が数多くなされているわけではないことより、今回の改訂では掲載しないことになりました。 先生のご意見は、次回のガイドライン改訂時に再度検討し、その時点でのエビデンスの集積に応じて記載を検討したいと存じます。 この度は貴重なご意見をありがとうございます。 今後ともご指導のほど宜しくお願い申し上げます。</p>

H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版に関するご意見と回答(パブリックコメント)

	ご意見	回答
診断	<p>除菌判定に1年後のabc検査(ペプシノゲン、ピロリigg抗体)を追加したらどうでしょうか。 ピロリiggの低下、ペプシノゲン1/2比の上昇の変化を見ることにより判断材料が増えます。 尿素呼吸、便は前日の食事(Ig21、マスカ、百草丸etc)など偽陰性になってしまう因子が多いと思います。</p>	<p>抗体価・PGは除菌前の数値が分かれば除菌の確認になりますが、必ずしも(特に胃がん検診対象よりも若い人では)測定されていません。ガイドラインでは、抗体価は半年以降に除菌前と比べることになっており、PG II、I/II比も除菌判定に有用であることは書いてありますので、1年後でなくても適切と判断される時点で測定すればよいと考えられます。 除菌判定時にUBTや便が陰性の場合は他の検査で再検して除菌を確認できます。また除菌時に萎縮がある場合は1年後に内視鏡すべきであって、その時の所見で感染を判断することも可能です。</p>
治療	<p>ガイドライン改定御苦労さまでした。 (1) 治療の項で、カリウム競合胃酸分泌阻害薬(P-CAB)と記載されていますが、カリウムイオン競合型アシッドブロッカーというのがインタビューフォームなどに記載されている一般的名称と思われます。 (2) 現在アジア太平洋地域のプロバイオティクスのコンセンサス論文を準備中です。このなかで、除菌治療の補助としてプロバイオティクスの使用を推奨する方向となっています。 Probioticsを併用すると、除菌率が向上するとともに副作用の低減に有効であることがすでにいくつかのメタ解析で発表されており(Dang Y et al. PLoS One2014; 9: e111030など)、わが国からのデータ(Deguchi R et al. JGH 2012;27: 888-92)も発表されていますので、可能ならば一項目を追加していただければ、プロバイオティクスコンセンサスとの整合性がとれるのではないかと思います。</p>	<p>(1) 競合型アシッドブロッカーに変更しました。 (2) Probioticsに関しては、除菌に上乗せが軽度ですが期待でき、また、副作用軽減になるので、2つのメタアナリシスとdeguchi先生の論文を引用した項目を追加しました。</p>
治療	<p>Ⅲ治療 2. 除菌治療薬の選択について (2頁) 除菌療法における薬物の選択は、薬剤感受性試験を行い、最も高い除菌率が期待される組合せにすることを推奨する。 除菌治療前の感受性試験についての考え方は理論的には正しいのですが、一部の大病院や専門家を除けば施行困難と考えます。除菌を主に担当する大多数の一般開業医を混乱させないために「推奨する」の推奨のレベルを下げていただければ幸いです。</p>	<p>ガイドラインは、最も望ましいことを推奨しています。今現実的に困難でも、将来すべきであることです。</p>
胃癌予防	<p>Ⅳ胃癌予防 Ⅱ 青少年期 5. わが国の青少年期において、薬剤感受性試験を行わない場合はPPI+AMPC+MNZ療法が推奨される (4頁) MNZを使った除菌治療は除菌率が高いというメリットがありますが、MNZの一次除菌での使用に関してはMNZの安全性に関する不安感もあって議論中であると考えます。P-CABを使うとCAM耐性菌でも高い除菌率が得られることが判った現時点で、MNZによる一次除菌を推奨することには反対です。</p>	<p>ご意見をありがとうございます。御指摘のようにPcabを用いることで1次除菌率が90%前後になりました。しかし、Pcabは世界的に未成年に対する効果、副作用のデータがなく、一方MNZは欧州では小児にも除菌療法として保険適用もあります。その点において、Pcabを第一に推奨することは出来ません。また、PcabのCAM耐性菌に対する除菌率は80%前後で十分とは言えず、MNZでは95%以上です。CAM耐性菌が50%以上とも言われる若年者に対して、確実な除菌効果を示すのは現時点ではMNZを用いたレジメと考えられます。なお、薬剤感受性試験が可能な場合はCAM感受性であればCAMベースで十分な除菌率が得られます。ガイドラインでは、感受性試験を行えない場合は、CAM耐性を考慮して除菌薬を選択するという記載にしています。</p>
	<p>ガイドライン作成方法専門家としてコメントします。 診療ガイドラインの定義がどのようなもので、信頼できる診療ガイドラインとはどのようにして作成すべきかをもう一度勉強すべきです。 製薬会社のインタビューフォームを引用するなど、話にならない</p>	<p>ガイドラインにもさまざまな様式がありますが、これまでの方法を踏襲しました。インタビューフォームは論文がpublishされたので変更しました。</p>

H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版に関するご意見と回答(パブリックコメント)

	ご意見	回答
診断	<p>ガイドライン改定案に対して、意見を申し上げます。</p> <p>1. 診断法、10ページ、下から5行目:「ひだの太さが3.9 mm以上であること」を「ひだの太さが4 mm以上であること」にご変更をお願いいたします。引用文献の著者からのお願いです。なお、小数点をつけるほど厳密なものではありませんので、整数でよいと思います。</p> <p>2. 診断法で、ペプシノゲン(PG)検査の記載量が多く、ややこしくてわかりづらいです。量を減らしたり、見やすい表があるとわかりやすいかもしれません。つまり、表を作成し、本文を減らす方がよいのではないのでしょうか。なお、画像診断とPG検査を併用していますと、画像診断の方がPGより正しい場合が多いと思っています。PG検査はあくまでも補助診断ですから、これは当然かもしれません。PGをいくら細かく分類しても、画像検査には及びませんし、保険も使えません。ですから、ここまで細かく分類してガイドラインに掲載する必要があるのかと少し疑問に思います。</p> <p>3. 診断法で、「内視鏡所見とX線所見は除菌判定に用いることはできない」という記載は間違っていますが、補助診断は可能ですので、画像が参照できる場合には、画像診断との整合性を確認すべきという文章を入れていただきたいです。なぜかという、感染陰性とか除菌成功と判定されていても、画像ではそうでないと診断できる症例は、健診をしていると非常に多いです。つまり、感染診断や除菌判定が間違っているのではないかと思われる症例が多いのです。ですから、画像をぜひ診断の補助に加えるように、(あるいは、感染診断や除菌判定の確認のための検査として利用できるように)修正をお願い申し上げます。</p>	<p>1. ご指摘に従って、本文を修正いたしました。 2. ペプシノゲン(PG)法の記載について、簡素化いたしました。ご指摘のようにPGは保険適用になっていませんが、当ガイドラインではエビデンスに基づいた内容になっていますので、分類が細かく感じられるかもしれませんがご了承ください。3. ご指摘ありがとうございます。細菌学的な検査として画像診断を上げることはできませんが、「胃炎の京都分類」のように、補助診断としては有用であると考えます。本文に付け加えました。</p>
治療	<p>2. 除菌治療薬の選択について に対する意見。 解説: 除菌レジメンは、高い除菌率が期待できるものから選択されるべきであり、世界的にも90%以上の除菌率が達成できるレジメンを用いることが推奨されている17-19。 ポノプラザン(VPZ)を使用したAMPC+CAMはMurakamiらが2016年GUTに報告があったように、第91回日本消化器病学会総会の発表でも90%を超える一時除菌率が報告されています。</p> <p>従って、H. pyloriのCAM耐性が不明な状況では、三剤PPI or P-CAB/AMPC/MNZ療法が選択されるべきである。 上記を考えるとCAM耐性が不明な状況においては、PPIではなく、VPZ+AMPC+CAMの一次除菌を指定すべきで、MNZを自由に使用できる文言を避けるべきと考えます。以前よりMNZの耐性菌増加を認めてきましたが、今後さらにMNZに対する耐性菌が増え可能性があり、他領域の多くの疾患に対する治療薬であり、問題が起こるのではないのでしょうか。実際に、その危険があり今まで使用を控え、二次除菌として規定したはずです。 ガイドラインであるからにはある程度の制限をつけておくべきと考えます。最低でも今回改訂時にMNZの解禁は早すぎると考えます。</p> <p>今回のヘリコバクター学会に演題申し込みをしていますが、自験データで40歳以上の10歳間隔の年齢層すべてで90%を超える一次除菌率を認めました。ただし、40歳未満では90%に除菌率が達しませんでした。若年者(中学生)はCAM耐性の増加もあり、耐性菌を調べたうえで処方の方が好ましい。とするのは如何でしょうか。</p>	<p>P-CABレジメンであっても、全体としては90%を越えても、CAM耐性では除菌率は80%台となりますので、MNZのレジメンが有効です。前向き試験で、一次除菌でCAMとMNZを比較した論文があり、MNZの優越性が示されており、その結果は無視できないと考えます。年齢による配慮も考慮すべき内容かとおもいますが、そうしたことの成果を示す論文が無い以上、そうした配慮をガイドラインに組み入れる事は難しいと考えます。現状では、いずれの対象でも感受性試験をすることを第一としております。</p>

H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版に関するご意見と回答(パブリックコメント)

	ご意見	回答
診断	<p>診断の項のX線診断に関するところで72)として私の論文を引用していただいております。胃X線検査では、胃粘膜表面像とひだの性状およびその分布(萎縮)により、H.pylori感染を疑うことができる(表2)71)。ひだの分布が狭いこと、ひだの太さが3.9 mm以上であること、粘膜表面が粗造であることは、それぞれABC分類のB群以上であることに関連している72)。とされています。</p> <p>このことに関して71)の共著者である先生から72)の引用部分の3.9mmは4mmにすべきであるとコメントされていると思いますが、71)の4mmの根拠となった研究はパブリッシュ前の72)の研究や過去の多くの先生の報告です。汎用性を重視して4mmとしました。ただ、引用いただいた3.9mmは申すまでもなく72)の原著論文としての分析結果であり、上記の先生は72)の共著者ではありません。そのあたりの御判断はおまかせいたしますが、72)からの引用として4mmに変更することには私は同意しませんのでよろしくお願いいたします。</p> <p>ひだの幅を論じる場合に空気量の問題を無視することはできません。</p> <p>胃X線検査は申すまでもなく、通常はバリウム製剤の他に発泡剤を用いて胃壁を伸展させて撮影します。</p> <p>多くの報告があり、ピロリ菌感染の指標として発泡剤6gでは3mm(1)、5gでは私の論文で3.9mm、4gや3.5gでは4mm(2,3)、3.5gで4.5mm(4)といったものがあげられます。5gは厚生労働省が推奨する日本消化器がん検診学会の撮影ガイドラインにのっとった方法です。</p> <p>あまり多くて煩雑であれば製幅のみ独立させて、例えばですが本文中のひだの太さが3.9mm以上をひだの腫大といいかえておき、なお、発泡剤3.5gでは4.5mm、5gでは3.9mmといった指標が報告されている、といった感じの表現ではいかがでしょうか。</p> <p>1)安田貢, 青木利佳, 鳥巢隆資 他:胃X線検査による胃がん危険度評価についての検討—血清ヘリコバクターピロリ抗体とペプシノゲン法を利用して—日消がん検診誌2010; 48(3):344-353.</p> <p>2)奥田順一, 内山和彦, 井田和徳 他:胃X線像による/Helicobacter pylori/感染診断の可能性 総合健診29:894-898. 2002</p> <p>3)堀口実, 山内大典, 塚田隆憲 他:胃癌発見のためのスクリーニング胃X線読影の効率化をめざして—胃X線からピロリ菌感染陰性・正常胃粘膜を判定できるか—。総合健診33:510-516.2006</p> <p>4)中島滋美, 山岡水容子, 土井馨 他: /Helicobacter pylori/陽性と陰性の胃粘膜所見の特徴 胃X線所見 胃と腸41:1001-1008. 2006</p> <p>次に、本文の最後にあります胃X線検査を除菌判定に用いることができないという表現は文章の流れからは唐突で違和感があります。文献は少ないですが、胃X線所見で除菌前後の方をみた場合、成功例では改善が得られていることを容易に診断しうることが以前よりよく知られています(5)。</p> <p>もちろん、判定しづらいケースは少なくありませんし、単独で用いることはありえないのですが、補助診断法として有用と考えられます。検体検査で除菌失敗とされたケースで明らかにX線所見が改善されているケースでは再除菌の前に他の方法で判定することも選択でき、有用かと存じます(6)。</p> <p>5)奥田順一, 白木勝彦, 野原利文 他: /Helicobacter pylori/除菌後の胃X線像の検討. 総合健診30:329-333. 2003</p> <p>6)伊藤高広, 吉川公彦, 中島滋美: Hp除菌後のX線像の変化について. 胃炎をどうする? 検診から対策まで 日本医事新報社p119-123. 2015 東京</p>	<p>貴重なご意見をありがとうございます。ご指摘を考慮して、本文を修正いたしました。</p>
適応	<p>ガイドライン改定案のP20の 9)鉄欠乏性貧血の論文に「鉄欠乏性貧血については、小児例(18歳以下)などにおいて除菌により貧血の改善を示したとの報告5)-7)がある。」との記載がございますが、その文献として日本で初めてのケースシリーズとして報告された論文を加えてはどうでしょうか? 以下の論文は Am J Gastroenterolの総説にも掲載されており、鉄剤を加えないで除菌のみで再発性IDAが治癒したという貴重な論文と考えます。どうぞよろしくお願いいたします。</p> <p>Konno M, Muraoka S, Takahashi M, et al. Iron-deficiency anemia associated with /Helicobacter pylori/ gastritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31: 52-56.</p>	<p>H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版(案)「適応疾患」についてのご意見ありがとうございます。検討の結果、論文を引用させて頂くことになりました。この度は貴重なご意見をありがとうございます。今後ともご指導のほど宜しくお願い申し上げます。</p>

H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版に関するご意見と回答（パブリックコメント）

	ご意見	回答
診断	<p>H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版(案)「2. 診断」の6ページ10行目に「最近普及しつつあるラテックス法による測定では結果の再現性を含めた診断精度の評価が不十分であり、測定法には注意を要する」とありますが、現在日本国内で市販されているラテックス法を用いた血清H. pylori抗体検出キットには、栄研化学工業のLZテスト‘栄研’H.ピロリ抗体と、和光純薬工業のLタイプワコーH.ピロリ抗体・J(2016年3月発売)の2つのキットがあります。</p> <p>後者のLタイプワコーH.ピロリ抗体・Jにつきましては、当施設において全例に内視鏡検査と迅速ウレアーゼ試験を原則とするピロリ菌検査(迅速ウレアーゼ試験の偽陰性が疑われる場合には尿素呼吸気試験または便中抗原測定を追加)を行いH. pylori感染状態を判定した148例の解析において、感度96.4%、特異度97.7%、正診率97.2%と良好な診断精度が得られております¹⁾。また、その後さらに症例数を増やし、従来から汎用されているEプレート‘栄研’H.ピロリ抗体Ⅱやラテックス法を用いたLZテスト‘栄研’H.ピロリ抗体Ⅱとの比較検討結果についても既に論文²⁾し、日本ヘリコバクター学会誌に投稿しております(平成28年4月11日に投稿論文受付済み)。その解析において、LタイプワコーH.ピロリ抗体・Jの感度、特異度、正診率はそれぞれ95.3%、95.6%、95.5%、LZテスト‘栄研’H.ピロリ抗体の感度、特異度、正診率はそれぞれ88.2%、95.6%、92.5%であり両者の診断精度(特に感度において)に差がみられました。したがって、ラテックス法を用いた全てのキットの診断精度評価が不十分ではなく、ラテックス法を用いたキットの中に精度評価が不十分で注意を要するキットがあるのだと考えられます。よって新ガイドラインでは、全てのラテックス法キットを対象に注意喚起を出すのではなく、各ラテックス法キットの特徴を理解してキット毎の適正な使用(精度評価、陰性高値の必要性など)を促す記載が適切かと考えられます。何卒ご高配頂きますよう宜しくお願い申し上げます。</p> <p>文献 1. 乾 正幸, 大和田 進, 乾 純和, 他. ラテックス免疫比濁法を用いた新しい血清/Helicobacter pylori/抗体検出キットの診断精度. 医学と薬学73(3):335-338, 2016 2. 乾 正幸, 大和田 進, 乾 純和, 他. ラテックス免疫比濁法を用いた血清/Helicobacter pylori/抗体検出キットの実地臨床における有用性の検討—EIA法およびCLEIA法キットとの比較解析—. 日本ヘリコバクター学会誌に投稿中.</p>	<p>最近、いくつかのラテックス法による抗体測定法が市販されるようになりましたが、診断精度については一定の見解に至っていません。また、学会からの注意喚起に対しても製造元の対応が十分ではないのが現状です。外注検査会社が通達なしにEIA法からラテックス法に変更していることも問題です。今回のガイドラインでは一般臨床の先生にラテックス法について、注意を促す記載にしたいと考えています。 先生のご意見も貴重であり、一部記載を改めました。</p>
診断	<p>Ⅱ 診断法 C. 診断の補助 2. 内視鏡所見 の記載の変更を求めます。</p> <p>原文の記載は「上部消化管内視鏡検査では、胃炎の所見からH. pylori感染を疑うことができる。H. pylori感染者、未感染者、除菌後において、それぞれ観察しやすい京都分類の所見を表1に示す。感染が疑われる場合には、感染診断を行う。ただし、内視鏡の所見は除菌判定に用いることはできない。」とあります。</p> <p>私は、以下のように改変されるべきだと思います。</p> <p>「上部消化管内視鏡検査は、H.pylori除菌判定に有用な情報をもたらす。『B. 各診断法』に掲げた診断法では、未感染と既感染(除菌成功あるいは自然除菌)を鑑別すること容易ではないが、内視鏡所見にもとづいてこの両者を鑑別することは比較的容易である。すなわち、H.pylori現感染者の除菌判定には上記の方法で対応できるが、除菌歴が不明確な例も含めたH.pylori未感染・現感染・既感染の3者の鑑別には画像所見が必須となる。未感染者と既感染者では胃がんリスクに大きな差があることは明白であり、しかも除菌例が増している現状では、除菌判定にとどまらず、除菌歴の有無にかかわらず、内視鏡所見を加味した上でH.pylori未感染・現感染・既感染の3者を鑑別していくことを推奨する。ただし除菌判定における内視鏡診断の位置づけについては、内視鏡附置研究会1)の報告やその後の知見を集めた京都分類の所見(表1)などを参考に今後さらなるエビデンスを蓄積し検討していく。」</p> <p>1) Changes in endoscopic findings of gastritis after cure of H. pylori infection: Multicenter prospective trial Digestive Endoscopy 25 264–273, 2013. 表1は原文のとおりに掲載</p> <p>(提案の理由)</p> <p>原文の主旨は、Hp現感染例を対象に除菌治療した場合に、その除菌成否判定には、『B. 各診断法』に掲げた方法を用いるべきであって、内視鏡所見のみから類推して判断すべきではない、ということだと思います。しかし、この文章を読んだ多くの医師は、Hp除菌診断に内視鏡所見はあてにならない、と解釈するのではないのでしょうか。</p> <p>現在、Hp胃炎の診断の意義は、「除菌に成功したかどうかから」未感染と既感染を見誤らない」ことに重点が移行しているといえます。</p> <p>なぜなら、我が国では除菌例が増し、またPPIが多く使用されていることを背景として、例えば胃がんリスク検診での偽A群問題に代表されるような、誤ったHp判定が蔓延し、ひいてはそれが胃がんリスク評価を大きく歪めてしまい、国民に多大な影響を及ぼしているからです。この弊害の原因は、画像に依拠しない従来のHp診断法では未感染と既感染の鑑別がほとんどできず、既感染例を未感染例と同列に扱ってしまう結果になってしまうことによります。</p> <p>一方、Hp感染を未感染、現感染、既感染の3者にかけて内視鏡的に鑑別することの重要性が認識されつつあり、そして特にここ2,3年の内視鏡的Hp診断は飛躍的に進歩しています。文献にあげた2013年の消化器内視鏡学会附置研の共同研究の主な成果は、びまん性発赤の軽減や皺壁腫大の軽減などいくつかの内視鏡所見が除菌成功の内視鏡所見である点を明らかにした点にあります。しかし同時にこの論文発表当時においてさえ、まだ各種発赤所見、とりわけ「びまん性発赤」所見への理解が不十分であったり、「地図状発赤」所見の概念が確立していなかったり、用語も不統一のままでした。その後、新たな知見が急速に集積され、用語が統一され、各種発赤所見への認識が深まっていった、というのがこの間の経緯です。そして、とりあえずは「京都分類」という形でおおまかであってもひとつの合意点に到達しつつあると理解しております。エビデンスレベルという観点、および合意形成という面からは内視鏡的Hp診断はまだ不十分であるとは思われますが、原文のごとく「内視鏡の所見は除菌判定に用いることはできない。」とだけ記して、内視鏡診断の意義を切り捨ててしまっでは、上記の弊害をなくすることはできません。</p> <p>ガイドライン改訂の主旨であるところの、Hpを撲滅して胃癌予防に結びつけるための基盤づくりのためにも、Hp既感染者は胃がんリスク有り、との認識を広く国民に周知することが必要です。そのためには画像診断が重要であることにぜひ言及していただきたいと思います。</p> <p>以上の理由から、『Ⅱ 診断法 C. 診断の補助 2. 内視鏡所見』の記載の変更を強く希望いたします。</p> <p>なお、X線診断についても、詳しい専門家からの同様の意見を組みあげていただきたいと思います。</p>	<p>ヘリコバクター学会には内視鏡を専門とする先生が多く、「京都分類」の胃炎の診断にも信頼できるものと思います。しかしながら、内視鏡、X線の所見は感染によって生じる変化ですので、感染症の除菌診断としては細菌学的な診断が優先であり、今回のガイドラインでは画像診断は診断の補助の位置づけとしています。</p> <p>ご指摘のような指摘をX線についてもいただいたので、本文を修正しました。また、既感染と未感染についての区別も重要な項目であり、記述を追加しました。</p>

H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版に関するご意見と回答(パブリックコメント)

	ご意見	回答
治療	<p>2. 除菌治療薬の選択について 除菌療法における薬物の選択は、薬剤感受性試験を行い、最も高い除菌率が期待される組み合わせにすることを推奨する。 CAM 感受性菌であれば、三剤 PPI/AMPC/CAM 療法の除菌率は 90%以上が期待できるが、耐性菌では 40%程度に低下する 13, 14。現在の一次除菌率の低下は、CAM の耐性率の増加に依存しており、CAMの耐性菌が 30%程度となった現在の日本での除菌率は、75%程度にまで低下してきている。そうした状況において、一次除菌療法として三剤 PPI/AMPC/CAM 療法と三剤 PPI/AMPC/MNZ 療法を比較した試験が行われ、前者での除菌率が ITT で 73.3%であったのに対し、後者は 90.6%であり、三剤PPI/AMPC/MNZ 療法の除菌率の方が有意に高かったことが報告された 22。従って、H. pylori の CAM 耐性が不明な状況では、三剤 PPI or P-CAB/AMPC/MNZ 療法が選択されるべきである。一方、CAM 耐性の有無を事前に検査し、CAM 感受性菌に対しては CAM を用い、耐性菌に MNZ を用いた場合では94.3%の除菌率がえられる 23。従って、CAM は、それに対して感受性菌であれば有用な抗菌薬であり、抗菌薬感受性試験に応じた抗菌薬の選択が望ましい。 →おそらく一般の医療機関ではピロリ菌の培養検査や薬剤感受性試験は行われていない(あるいは検査そのものが行えない)ため、現実的には「CAM耐性が不明な状況」で治療を行っている例が大半なのではないでしょうか。また、薬剤感受性結果を確認するという事は、現行のピロリ菌感染の診断の流れを考えると、感染が確認された後に、再度上部内視鏡検査を行って、胃粘膜を採取して培養に出すという事になります。これは現実的ではないように思います。それとも上部内視鏡検査で萎縮性胃炎があれば、全例「ピロリ菌感染疑い」として培養検査と薬剤感受性検査を行うのでしょうか。これも保険診療上難しそうですし、コストもかなりかかりそうです。 また、本邦ではマクロライド系抗菌薬の乱用の結果、ピロリ菌に限らず肺炎球菌やマイコプラズマなど他の微生物でもマクロライド系抗菌薬の耐化が問題になっています (Goto H. et al.Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from more than 10,000 patients with infectious respiratory diseases: a 25-year longitudinal study.J Infect Chemother. 2009 Dec;15(6):347-60.)。ピロリ菌感染患者の多さを考えると、CAMが含まれている現在の一次除菌のレジメンでは、不必要にCAMが使用される機会が増加し、結果としてCAM耐性菌がさらに増加する事は目に見えています。 上記の理由から、ピロリ菌の初期治療は、「二次除菌」のレジメンであ「PPI/AMPC/MNZ」を最初から選択する事が、一番良い解決策と感じます。 初期治療はで2次除菌のレジメンを選択する事は保険診療上問題になるのでしょうか。 もし問題になるのであれば、厚生労働省に働きかけるべきではないでしょうか。</p>	<p>H. pyloriの感受性試験の保健収載を含めて、厚労省、内保連での折衝をおこなってきましたが、ガイドラインでそのようになっていないため、認められない状況です。まず、学会のガイドラインを改定し、その上で、厚労省等に働きかけることが可能になります。</p>
治療	<p>8. 除菌中の副作用について 除菌中には一定の頻度で、下痢、軟便、舌炎、味覚異常、アレルギー等の副作用が出現するため、事前の説明が重要である。 →アレルギーの定義が曖昧です。軽度の蕁麻疹や軽度の薬疹もあれば、命に関わるアナフィラキシーショックや重症薬疹もありえます。特にアナフィラキシーショックの原因が一番多いのは抗菌薬で、その抗菌薬の中で頻度が最も高いのはピロリ菌の除菌で用いられるAMPCを含むペニシリン系抗菌薬です (Renaudin J-M et al.Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. Allergy 2013; 68: 929-937.)。初回のAMPC投与でこういった副作用が起こる可能性がある事、どういった副作用が起こった際に医療機関を受診するかなど、対応に関して具体的に記載するべきです。</p>	<p>AMPCによる副作用としては、皮疹等が最も多いと思います。すべての副作用を記載することは不可能であり、添付文書を参照していただくかと思いますが、副作用に関しては、患者個人での判断は難しいため、起こりうる副作用等に説明し、除菌薬服用後に異常を感じたら、速やかに医療機関に連絡するよう指示することが重要である、程度にとどめたいと考えます。抗生物質に限らず、処方薬による副作用説明は医師が行う場合もあれば、薬剤師によって行われる場合もあるでしょうが、いずれの場合でも最終責任は処方医となりますが、処方薬の安全性に関する説明義務は、除菌に特異的なものではないと考えます。 内容を、「除菌中には一定の頻度で、下痢、軟便、舌炎、味覚異常、ショック、アナフィラキシー、発疹等の過敏症、肝障害、腎障害、等の副作用が出現するため、事前に、副作用や症状出現時の対応についての十分な説明が重要である。」と修正します。</p>

H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版に関するご意見と回答(パブリックコメント)

	ご意見	回答
治療	<p>12. 腎機能低下例での除菌 腎機能低下例では、抗菌薬の用量を減じると共に AMPC は用いない方がよい。 解説：血清クレアチニンが2 - 4 mg/dl程度の除菌療法に関して、LPZ/CAM/MNZとLPZ/CAM/AMPC の比較試験において、除菌療法後では血清クレアチニンが上昇しその後改善しなかったことが報告されており 65、AMPC は用いない方がよい。クラリスロマイシンも CYP3A4 で代謝された代謝物は腎排泄であり、一般的には、腎機能高度低下例では、200 mg の 1 日 1 回が推奨されている。メロニダゾールも 250 mg の 1 日 1 回が推奨されている 66。なお、除菌療法を契機に腎機能に非可逆的な悪影響を引き起こす可能性があるため、除菌の適応に関してリスクとベネフィットバランスを考慮するなど、十分な検討が必要である。</p> <p>→腎機能が悪い際、ペニシリン系抗菌薬などの時間依存性の抗菌薬の用量調整は1回投与量を減じるのではなく、「投与間隔を長くする」事が推奨されています(Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 8th edition:Penicillin and β-lactamase inhibitors)。これはピロリ菌治療云々でなく、抗菌薬治療の原則です。</p> <p>また「腎機能が悪い場合はAMPCは用いない方がよい」というのも違和感を感じます。ペニシリン系抗菌薬による腎障害は「アレルギー性」のものです。これは腎機能が良くても悪くても、ある一定の頻度で起きるものです。よって、腎機能が悪いからAMPCを避けるという理由にはなりません。</p> <p>ちなみにメロニダゾールは、腎機能調整が不要な代表的な抗菌薬です(Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 8th edition:Metronidazole.)。腎機能が悪くても用量を減じる必要はありません。</p>	<p>添付文書では、腎障害の程度に応じて投与量を減量し、投与の間隔をあけて使用することとありますので、投与間隔をあけるとともに、減量が必要と考えます。「腎機能が悪くても用量を減じる必要はありません。」は、添付文書に反する薬の使用法となり、ガイドラインでその事を記載することはできません。また、軽度の腎機能低下症がある患者を対象とした除菌の論文で、AMPCを用いたレジメンで、腎機能の不可逆的な悪化をみとめたとする報告がある以上、AMPC以外のレジメンの検討を推奨するのは、当然のことと考えます。</p>
治療	<p>エソメプラゾール (EPZ)の除菌率はOPZに準ずるとされている(12)、とありますが、引用12(ネキシウムカプセル10mg,20mgインタビューフォーム)には、エソメプラゾールの除菌率について記載されておりません。 (背景:国内第Ⅲ相試験を実施していない為)</p> <p>OPZ、LPZ、RPZについては、国内外の臨床試験を含めた引用文献から記載されております。エソメプラゾールについても同様に、国内外の臨床試験を引用し記載頂きたく、ご検討を何卒宜しくお願い致します。【参考文献(EPZの海外臨床試験)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆Veldhuyzen S et al. Alimentary Pharmacology & Therapeutics.2000;14:1605-1611 ◆Tulassay Z et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13:1457-1465 ◆Tulassay Z et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008;20:526-536 	<p>基本的には、日本人のデータ、論文化されたデータを採用することとしております。そのため、エソメプラゾールの特定使用成績調査報告の論文のデータを用いることとしました。</p>
治療	<p>[OPZ 20 mg 1日2回 + AMPC 750mg 1日2回 + CAM 400 mg 1日2回 の 7日間投与の低用量群と OPZ 20 mg 1日2回 + AMPC 1000mg 1日2回 + CAM 500 mg 1日2回 の 7日間投与の高用量群の除菌率はそれぞれ 77.8%(89/113)と 83.0%(93/112)であった35。] のところで、77.8%(89/113)を78.8%(89/113)に修正頂きますよう宜しくお願い致します。</p>	<p>訂正しました。</p>
治療	<p>「また、PPIやキノロンは一部の金属イオンを含む制酸薬と併用した場合に吸収が低下することがあるため、併用する際には、内服時間をずらすなどの工夫が必要である。」とありますが、RPZ、LPZの添付文書には、制酸薬と併用した場合の注意記載がなされていますが、OPZ、EPZの添付文書には、注意が必要であると判断するまでのエビデンスが得られていない為、添付文書にて注意喚起を行っておりません。左記につきましてはPPIを特定して頂きますようご検討を頂きたく、何卒宜しくお願い致します。</p>	<p>左記内容を削除しました。</p>
治療	<p>表1について、各薬剤の国内第Ⅲ相試験の除菌率をもとに表記されていますが、横並びに一覧表で記載すると、あたかも同一条件で実施した比較試験のように捉えられると考えられます。記載方法についてご検討頂きたく、何卒よろしく宜しくお願い致します。</p>	<p>「これらの成績は、試験の時期、条件が異なるため直接比較は困難である」という文章を加えております。</p>
治療	<p>表1のオメプラゾールの除菌率について、オメプラゾールの除菌率は78.8%が正しいと思われます。修正をご検討頂きたく何卒宜しくお願い致します。「75.9%」は、胃潰瘍患者のみ対象にした場合の除菌率です。オメプラゾール以外の薬剤はすべて、胃潰瘍、十二指腸潰瘍を合わせた除菌率で記載されています。そのため、オメプラゾールの除菌率も、他剤の記載に合わせ、胃潰瘍、十二指腸潰瘍を合わせた除菌率78.8%が適切と考えられます。</p>	<p>訂正しました。</p>

H. pylori感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版に関するご意見と回答(パブリックコメント)

	ご意見	回答
治療	表1のエソメゾールの除菌率について。引用12(ネキシウムカプセル10mg,20mgインタビューフォーム)には、エソメプラゾールの除菌率について記載されておりません。(背景:国内第Ⅲ相試験を実施していない為) エソメプラゾールにつきましては、国内もしくは海外の研究報告を引用するか、もしくは海外の臨床試験報告を記載頂きたく、ご検討を何卒宜しくお願い致します。	エソメプラゾールの特定使用成績調査報告の論文のデータを用いることとしました。
治療	表4に記載されている薬剤の中には、本邦未承認の薬剤や、添付文書上で酸分泌抑制に関する注意喚起を行っていない薬剤が含まれています。また、引用されている日本医事新報(2015)の当該表には、引用文献/資料の明記がございません。上記から、表4の記載は、各薬剤の国内添付文書において注喚喚起されている内容に準じて記載頂きたく、何卒よろしくお願い致します。	削除しました。
治療	各薬剤の相互作用についての横並び記載は、安全性の薬剤間比較と捉えられる可能性があるかと懸念しております。また、左記表にはEPZとVPZの記載がございません。そのため、左記表は掲載を控えて頂きたく、ご検討を何卒宜しくお願い致します。	削除しました。
治療	パック製剤に関する記載について	除菌薬の処方に関して、胃酸分泌抑制薬と、AMPCとCAM、もしくはAMPCとMNZとのパック製剤を用いることができるものがあり、服薬率の改善につながるという報告もあるとして、J Clin Biochem Nutr. 2006;38:73-76. を引用文献として採用しました。インタビューフォームは、他からのコメントにより参考文献に採用しないこととしました。