

# 日本ヘリコバクター学会誌

2009年3月15日 Vol. 10 Supplement



Japanese Journal of *Helicobacter* Research

## CONTENTS

### *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 改訂版

序文	1
I 推奨グレードとエビデンスレベルの解説	2
II 適 応	2
III 診 断	16
IV 治 療	20

### 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会

委員長 浅香 正博  
委 員 上村 直実  
太田 浩良  
加藤 元嗣  
佐藤 貴一  
菅野健太郎  
杉山 敏郎  
高橋 信一  
福田 能啓  
村上 和成

## 序文

日本ヘリコバクター学会が“*H. pylori* (*Helicobacter pylori*) 感染の診断と治療のガイドライン”を初めて公表したのは2000年のことであった。この時のガイドライン作りは、*H. pylori*の除菌療法の保険適用がほぼ目前に迫っていたため、実地医家がすぐに臨床の場で使用可能な内容をガイドラインに盛り込むことが求められていた。エビデンスレベルはしっかり保ちながら、まだ承認されていない医療保険との整合性をも勘案しなければならなかったため、幾度も委員会を開き激しい議論の中ようやく合意にたどりつけた。そのため、このガイドラインは、適応、診断、治療ともこれまで欧州や米国で発表されたガイドラインを越える斬新さの少ないどちらかといえば保守的なガイドラインであった。しかし、日本ヘリコバクター学会によるこのガイドラインはとにもかくにも保険適用の前に一般に公表でき、かつ*Helicobacter*誌にも英文原著論文として掲載され(*Helicobacter* 6:177-186, 2001)世界に向けて発信することができたのである。厚生省(当時)はわれわれが想像した以上に、このガイドラインを重要視してくれ、保険適用の内容に大幅に取り込んでくれた(厚生省保険局医療課長通知/ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取り扱いについて;平成12年10月31日保険発第180号)。特に、クラリスロマイシンの使用量は国際的な基準の800 mgや1000 mgではなく、わが国の臨床試験の結果通り、400 mgと800 mgに設定された。これまで、あまり高く評価されてこなかったわが国の臨床試験の結果が行政にまで影響を与えた稀な例になったわけである。

2002年4月、別のプロトンポンプ阻害薬(PPI)が新たに除菌治療薬として保険適用された。そのため除菌治療薬に変更を加える必要性が生じてきた。他方、診断薬の部門では、便中*H. pylori*抗原測定法が欧米を中心に行われ、わが国でも検査が可能になってきた。そのため、ガイドライン策定委員会が2年ぶりに開催され、診断、治療の改変に加え、適応疾患においてもMALTリンパ腫を胃・十二指腸潰瘍に加えて、除菌を勧める疾患とした。また、早期胃癌EMR後、萎縮性胃炎、過形成性ポリープを除菌の望ましい疾患に入れた。このように2003年のガイドラインは保険適用をめざした最初のガイドラインより一歩進んで、これからあるべき*H. pylori*感染の除菌適応疾患、診断、治療法についても述べられていた。

第2回のガイドラインが発表されてから6年が経過し、二次除菌としてメトロニダゾールが使用可能となり、また*H. pylori*と胃癌の関わりが一層明らかになってきたこと、胃以外の種々の疾患との関わりが明らかになってきたことより、ガイドライン改訂の必要性がでてきた。2007年6月、日本ヘリコバクター学会の開催に合わせ、第1回のガイドライン策定委員会が大津市にて開催された。その時の合意で、今回の改定ガイドラインはこれまでのような社会的な束縛から離れて純学問的立場からエビデンスに基づいて作成し、世界をリードしていけるものを作成しようということになった。その際、適応疾患拡大が最大の問題となるが、わが国から発信できるEBMに基づきながら検討していくことになった。

2008年わが国の*H. pylori*研究者の総力を挙げて行われた大規模多施設試験の結果がLancetの8月2日号に掲載された。内視鏡切除術を受けた早期胃癌患者を除菌、非除菌群に無作為に分け、3年後の異所性再発を調べたところ、除菌群は明らかに再発を抑制したという結果であった。これまで、世界中が探し求めていた*H. pylori*除菌が胃癌の抑制につながるか否かについて明確な答えを出すことができたのである。今回のガイドライン策定では、この結果を受けて“*H. pylori*感染症”を除菌適応疾患とするかどうかについて大きな議論があったが、全員一致で適応疾患とすることに決定した。

わが国では医療保険の縛りがきびしく、ガイドラインの勧める診療が保険を利用して行えないことは大きな問題である。しかし、学会のガイドラインはその時点の標準治療を明確に示さなくてはいけないという責任を伴っていることも事実である。今回のガイドラインをどのように臨床応用するのかについての明瞭な記載は困難であり、個々の考え方で対応が異なることが予想される。それでも、今回のガイドラインは日本人に最も適したものに進化し、*H. pylori*感染に対して良心的な日常診療を行う際に有用であると考えている。

## I 推奨グレードとエビデンスレベルの解説

本ガイドラインにおける診療勧告は、Minds 推奨グレードに基づいて、レベル A（強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる）からレベル D（無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる）までの5段階に分類される（表1）。Mindsによる推奨度の強さの決め方は、エビデンスレベル、エビデンスの数と結論のバラつき、臨床的有効性の大きさ、適応性（医師の能力、地域性、医療資源、保険制度）、害やコストなどに関するエビデンスを総合的に勘案して決めるとされている。しかし、本ガイドラインでの推奨度の決定には、保険制度（保険適用の有無）については考慮に入れないこととした。診療ガイドライン作成におけるエビデンスレベルは、レベル I からレベル VI までに分類される（表2）。複数のレベルの異なるエビデンスがある場合には、エビデンスの質の高いものを採用した。

表1 Minds 推奨グレード分類

レベル	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる
C1	科学的根拠がないが、行うことを考慮してもよい
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

表2 診療ガイドライン作成におけるエビデンスレベルの分類

レベル	内容
I	システマティックレビュー / メタ解析
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IVa	分析疫学的研究（コホート研究）
IVb	分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
V	記述的研究（症例報告やケースシリーズ）
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

## II 適応

### 1. *H. pylori* 除菌治療の適応

#### *H. pylori* 感染症（推奨度 A）

*H. pylori* 除菌は胃・十二指腸潰瘍の治癒だけではなく、胃癌を始めとする *H. pylori* 関連疾患の治療や予防、さらには感染経路の抑制に役立つ。

#### 解説

*H. pylori* は胃粘膜に感染して胃炎（*H. pylori* 感染胃炎）を惹起する<sup>1)-3)</sup>。*H. pylori* 感染は生涯に渡って持続することが多く、胃粘膜の慢性炎症を背景として、萎縮性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃癌、胃 MALT リンパ腫、胃過形成性ポリープなどの様々な上部消化管疾患の併発を引き起こす<sup>4)-14)</sup>。さらには、*H. pylori* 感染は胃酸分泌能など胃機能の面にも影響を与え、胃内環境の変化をもたらしている<sup>15)-16)</sup>。また、特発性血小板減少性紫斑病や小児の鉄欠乏性貧血など消化管以外の疾患との関連性も指摘されている<sup>17)-18)</sup>。国内での *H. pylori* 感染者は人口の約半数とされている<sup>19)-20)</sup>。感染者全員がこれらの疾患を併発するのではないが、感染者は疾患併発リスクの高い集団である。そして、*H. pylori* 除菌に成功すると、組織学的胃炎が改善して、胃・十二指腸潰瘍や胃癌など、*H. pylori* 感染に伴って生じ

る疾患の予防に結びつくことが期待される<sup>21)-23)</sup>。従って、疾患が併発していない場合であっても、予防医学の観点からは原則感染者全員が治療対象になりうる。ICD-10の2003年版では*H. pylori*感染症が病名として認められた。*H. pylori*感染症を一つの疾患単位として認め、*H. pylori*関連疾患の診断・治療を臨床現場で可能にした場合、種々の疾患の治療と予防に貢献でき、わが国における最も大きな疫学的課題である胃癌の予防にも大きな貢献がなされる可能性が高い。さらに根治療法である除菌療法は感染ルートの抑制からも必要性は高く、将来的に医療費の削減につながると思われる。薬剤耐性のために除菌に失敗することや、様々な副作用のために治療を中止せざるを得ないこともあるので、除菌治療を行う際には除菌についての十分な説明と患者に除菌治療を受ける意思があることの確認が必要である。また、除菌成功後でも非感染者よりも胃癌リスクは高いので経過観察は必要である。

#### 文献

- 1) Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273-1275.
- 2) Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al. Attempt to fulfill Koch's Postulate for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985; 142: 436-439.
- 3) Morris A, Nicholson G. Infection of *Campylobacter pylori* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 192-199.
- 4) Price AB. The Sydney System. Histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 209-222.
- 5) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. and the participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Classification and Grading of Gastritis-The Updated Sydney System. *Am. J. Surg. Pathol* 1996; 6: 1161-1181.
- 6) Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: S116-128.
- 7) Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; ii: 1437-1442.
- 8) Malfertheiner P, Leodolter A, Peitz U. Cure of *Helicobacter pylori* - associated ulcer disease through eradication. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 119-132.
- 9) International agency for research on cancer, World Health Organization. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum* 1994; 61: 177-241.
- 10) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789.
- 11) Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, clinical trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 712-715.
- 12) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002096.
- 13) Stolte M, Edit S. Healing gastric MALT lymphoma by eradication of *H. pylori*? *Lancet* 1998; 342: 568.
- 14) Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-577.
- 15) El-Omar EM, Penman ID, Adrill JES, et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 681-691.
- 16) McColl KEL, Fullarton GM, Chittajallu RS, et al. Plasma gastrin, daytime intragastric pH, and nocturnal acid output before and at 1 and 7 months after eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer subjects. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1865-1869.
- 17) Franchini M, Cruciani MM, Mengoli CC, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrobi Chemother* 2007; 60: 237-246.
- 18) Choe YH, Kim SK, Son BK, et al. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999; 4: 135-139.
- 19) Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102: 760-766.
- 20) Kumagia T, Malaty HM, Graham DY, et al. Acquisition versus loss of *Helicobacter pylori* infection in Japan: results from 8-year birth cohort study. *J Infect Dis* 1998; 178: 717-721.
- 21) Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, et al. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic



ulcer. Cochrane Database Syst Rev 2004; 2.

- 22) Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 14; 291: 187-194.
- 23) Fukase K, Kato M, Kikuchi S. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of early gastric cancer reduced the incidence of metachronous gastric cancer. Lancet 2008; 372: 392-397.

## 2. 各疾患におけるエビデンスレベル

### 1) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍（エビデンスレベル 1）

NSAID が関与していない胃潰瘍・十二指腸潰瘍は、*H. pylori* 除菌によって潰瘍再発が抑制され潰瘍症からの離脱が可能となる。

#### 解説

*H. pylori* 陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍は、除菌治療によって再発が抑制されること、出血などの潰瘍合併症が減少することが、複数のメタ解析論文を含むレベルの高い内外のエビデンスに基づいて示されている<sup>1)7)</sup>。推計学的モデルに基づいた検討においても除菌治療は従来の治療と比べ再発抑制のみならず医療経済的合理性を有している<sup>8)-10)</sup>。このことから、除菌に用いる薬剤に対するアレルギーや、除菌の妨げとなる重篤な合併症を伴わない限り、除菌治療を *H. pylori* 陽性の消化性潰瘍治療の第一選択とすべきであることが、我が国を含む国際的なガイドラインで一致して示されている<sup>11)-18)</sup>。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍は、たとえ治癒しても易再発性であり、いわゆる潰瘍症からの離脱を図るためにも、潰瘍が治癒した癒痕であっても *H. pylori* 陽性の場合には除菌を行うべきである。

除菌治療の対象として、高齢者や小児に対しては、一般的に安全性の観点から慎重な配慮が必要であるが、高齢者については現在のところ安全性に関して大きな障害となる問題はないことが示唆されている<sup>19)</sup>。また小児に対する除菌に関しては、体重に応じた薬用量の低減や、除菌時期などについての特別な配慮が求められるので、小児に対する除菌治療ガイドラインを参照されたい<sup>20)-22)</sup>。

重篤な肝疾患、腎障害等の全身的な合併症を有する患者に対する除菌治療においては、除菌治療適応、薬剤使用量の配慮など、個々の症例に応じた慎重な対応が必要である。腎不全患者では、通常量の3剤併用療法で高い除菌率が得られたという報告<sup>23)</sup>がある一方で、PPI-AC療法（プロトンポンプ阻害薬＋アモキシシリン＋クラリスロマイシン）（AMPC=1.5g/日）よりもPPI-CM療法（プロトンポンプ阻害薬＋クラリスロマイシン＋メトロニダゾール）のほうが除菌率に優れており、急性腎不全を来すリスクが低く安全性が高いという報告<sup>24)</sup>もある。また透析中の患者では、アモキシシリンを通常量の半量（750mg/日）にした3剤併用療法で十分な効果が得られたという報告もある<sup>25)</sup>。このため、腎不全患者に対する3剤除菌治療ではAMPCは低用量でも十分と思われ、場合によっては避けることも必要かもしれない。肝硬変患者では、*H. pylori* 感染が潰瘍リスクを高めるという報告<sup>26)</sup>があるので、肝硬変患者に対する除菌治療も行われているが、薬用量の調節の必要性についての詳細な報告はない。しかし、肝硬変患者では、たとえ除菌が成功したとしても、潰瘍の再発率が低くならなかったという報告があり<sup>27)</sup>、除菌治療のみで潰瘍再発が防止できるとは限らないことも除菌治療の決定にあたって考慮に入れておく必要がある。

非ステロイド消炎薬（Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs: NSAIDs）の長期処方が予定されている患者の場合には、あらかじめ除菌をしておくことによって潰瘍発生リスクを低減させることが報告されている<sup>28)-32)</sup>。しかし、すでにNSAIDsを投与中の患者では潰瘍のリスク低減効果がなく<sup>32)-33)</sup>、治癒を遷延させるというデータもある<sup>34)</sup>ので、NSAIDs投与継続中の患者に対する除菌治療は必ずしも勧められない。低用量アスピリン（LDA）投与を予定している *H. pylori* 陽性者にも除菌治療を行っておくことによってLDAによる消化性潰瘍からの出血リスクを減らすことができることが示されている<sup>31)</sup>が、その効果はPPIに比べ弱くハイリスク患者については除菌単独では不十分と考

えられる<sup>35)</sup>。

このように、除菌治療はNSAIDsあるいはLDA投与に伴う潰瘍や出血リスクを低減することができるものの、その効果には限界があり<sup>32) 33) 35)</sup>、これらの薬剤の投与に伴う潰瘍や出血などの合併症を最小限にとどめるためには、少なくともハイリスク患者に対しては除菌後もPPIによる酸分泌抑制を行う<sup>36)</sup>などの予防手段を講じる必要がある。

#### 文献

- 1) Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993;328:308-312.
- 2) Leodolter A, Kulig M, Brasch H, et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1949-1958.
- 3) Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, et al. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1939-1947.
- 4) Asaka M, Kato M, Sugiyama T, et al. Follow-up survey of a large-scale multicenter, double-blind study of triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *J Gastroenterol* 2003; 38: 339-347.
- 5) Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, et al. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004062.
- 6) Miwa H, Sakaki N, Sugano K, et al. Recurrent peptic ulcers in patients following successful *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study of 4940 patients. *Helicobacter* 2004; 9: 9-16.
- 7) Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003840.
- 8) 羽生泰樹、清田啓介、井口秀人、他. 消化性潰瘍治療における new triple therapy to dual therapy - 除菌率と費用対効果の観点から - 日本臨床 1999 ; 57 : 135-139.
- 9) Ikeda S, Tamamuro T, Hamashima T, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication therapy vs conventional therapy for ulcers in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1777-1784.
- 10) Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1833-1855.
- 11) NIH consensus conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer diseases. *JAMA* 1994; 272: 65-69.
- 12) The European *Helicobacter pylori* study group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
- 13) Lam SK & Talley NJ. *Helicobacter pylori* consensus: Report of the 1997 Asian Pacific Consensus conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1-12.
- 14) Asaka M, Satoh K, Sugano K, et al. Guidelines in the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Helicobacter* 2001; 6: 177-186.
- 15) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180.
- 16) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
- 17) Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825.
- 18) 胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班. EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン第2版じほう (東京) 2007.
- 19) Pilotto A, Malfertheiner P. Review article: an approach to *Helicobacter pylori* infection in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 683-691.
- 20) Sherman P, Hassall E, Hunt RH, et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 553-559.
- 21) Gold BD, Colletti RB, Abbott M, et al. *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490-497.
- 22) 加藤晴一、今野武津子、清水俊明、他. 日本小児栄養消化器肝臓学会報告「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」日本ヘリコバクター学会誌 2007;8:38-43 (日本小児科学会誌 2005; 109: 1297-1300.)
- 23) Mak SK, Loo CK, Wong AM, et al. Efficacy of a 1-week course of proton-pump inhibitor-based triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with and without chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 2002; 40: 576-581.
- 24) Sheu B.S, Huang J.J, Yang H.B, et al. The selection of triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in chronic renal insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1283-1290.

- 25) Itatsu T, Miwa H, Nagahara A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29: 97-102.
- 26) Vergata M, Calvet X, Roque M. *Helicobacter pylori* is a risk factor for peptic ulcer disease in cirrhotic patients. A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 717-722.
- 27) Lo GH, Yu HC, Chan YC, et al. The effects of eradication of *Helicobacter pylori* on the recurrence of duodenal ulcers in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 350-356.
- 28) Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975-979.
- 29) Chan FL, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. A randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13.
- 30) Labenz J, Blum AL, Bolten WW, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomized, double-blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002; 51: 329-335.
- 31) Chan FK, chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-973.
- 32) Vergara M, Tatalan M, Gisbert JP, et al. role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411-1418.
- 33) Lai KC, Lau CS, Ip WY, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trail. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 799-805.
- 34) Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trail of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1997; 352: 1016-1021.
- 35) Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033-2038.
- 36) Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users -a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 829-836.

## 2) 胃 MALT リンパ腫 (エビデンスレベル III)

*H. pylori* 除菌によって、胃 MALT リンパ腫の多くは病理組織学的、内視鏡的に改善し、リンパ腫の退縮が得られる。

### 解説

*H. pylori* 陽性胃 MALT リンパ腫の約 60～80%は *H. pylori* 除菌によって病理組織学的所見の改善、内視鏡的所見の改善、リンパ腫の退縮<sup>13)</sup>がみられ、*H. pylori* 除菌治療を第一選択の治療法とすべきである。わが国においても胃 MALT リンパ腫に対する多施設での *H. pylori* 除菌大規模臨床試験が終了<sup>4)</sup>し、他方、*H. pylori* 除菌治療、その無効例に対して放射線治療を組み合わせる大規模臨床試験の評価もほぼ終了<sup>5)</sup>し、その効果が明らかにされている。疾患の頻度、特殊性もあって、プラセボを対象としたランダム化試験は困難であり、高いエビデンスレベルの臨床試験は実施されていないが、海外のガイドラインにおいても *H. pylori* 除菌治療は胃 MALT リンパ腫の第一選択の治療法とされている。除菌治療の有効性予測因子として内視鏡所見、深達度、染色体転座解析<sup>6-8)</sup>、遺伝子異常などが検討されてきたが、わが国における多施設大規模臨床試験では *H. pylori* 感染の有無、臨床病期、深達度、API2-MALT1 染色体転座<sup>4)</sup>のみが独立した除菌治療の有効性を予測できる因子とされた。しかし、その他の遺伝子異常<sup>9-13)</sup>の関与も報告されており、今後、それらの再評価も必要である。したがって、エビデンスを蓄積する点からも *H. pylori* 除菌治療に際しては可能な限り、免疫組織学的検討を含む病理組織学的診断、超音波内視鏡を含む内視鏡的診断、遺伝子解析などを十分に行うことが望ましい。*H. pylori* 除菌治療無効例には放射線療法<sup>5-14)</sup>、化学療法、リツキシマブ<sup>15)</sup>等が選択されるが、*H. pylori* 除菌治療とその無効例に対する放射線治療を組み合わせる大規模臨床試験の現時点での評価では、ほぼ全症例が有効とされている。しかし放射線治療による晩期毒性も危惧されており、長期予後の評価が必要である。*H. pylori* 除菌治療による長期予後<sup>16-19)</sup>についても 6 年以上の報告があるが、さらなる追跡と評価が必要である。



## 文献

- 1) Stolte M, Eidt S. Healing gastric MALT lymphoma by eradication of *H. pylori*? Lancet 1993; 342: 568.
- 2) Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low grade B cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *H. pylori*. Lancet 1993; 342: 575-577.
- 3) Bayedorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary low grade B cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *H. pylori* infection. Lancet 1995; 345: 1591-1594.
- 4) Inagaki H, Nakamura T, Sugiyama T, et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *H. pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. Am J Surg Pathol 2004; 28: 1560-1567.
- 5) Mera K, Ohtsu A, Nakamura S, et al. Non-surgical treatment for localized gastric mucosa associated lymphoid tissue(MALT) lymphoma: a multi-center prospective study in Japan. ASCO meeting 2004.
- 6) Sugiyama T, Asaka M, Nakamura T, et al. API2-MALT1 chimeric transcript is predictive marker for the responsiveness of *H. pylori* eradication treatment in low grade gastric MALT lymphoma. Gastroenterology 2001; 120: 1884-1885.
- 7) Liu H, Ruskon-Fourmesttraux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11; 18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *H. pylori* eradication therapy. Lancet 2001; 357: 39-40.
- 8) Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi M, et al. Clinico-pathologic comparison between the API2-MALT1 chimeric transcript positive and negative gastric low grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. Jpn J Cancer Res 2002; 93: 677-684.
- 9) Kaneko Y, Sakurai S, Hironaka M, et al. Distinct methylated profiles in *H. pylori* dependent and independent gastric MALT lymphomas. Gut 2003; 52: 641-646.
- 10) Min KO, Seo EJ, Kwon HJ, et al. Methylation of p16 (INK4A) and p57 (KIP2) are involved in the development and progression of gastric MALT lymphomas. Mod Pathol 2006; 19: 141-148.
- 11) Rosenstiel P, Hellmig S, Hampe J, et al. Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 genes on the clinical outcome of *H. pylori* infection. Cell Microbiol 2006; 8: 1188-1198.
- 12) Fukuhara S, Nakamura T, Nakagawa M, et al. Chromosomal imbalances are associated with outcome of *H. pylori* eradication in t (11;18) (q21;q21) negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. Gene Chromosomes Cancer 2007; 46: 784-790.
- 13) Nakamura S, Ye H, Bacon CM, et al. Clinical impact of genetic aberrations in gastric MALT lymphoma : a comprehensive analysis using interphase fluorescence in situ hybridization. Gut 2007; 56: 1358-1363.
- 14) Akamatsu T, Mochizuki T, Okiyama Y, et al. Comparison of localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with and without *H. pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11: 86-95.
- 15) Chaudhary N, Ozer H, Huard D, et al. Successful treatment of *H. pylori* negative gastric MALT lymphoma with rituximab. Dig Dis Sci 2006; 51: 775-778.
- 16) Thiede C, Wundisch T, Alpen B, et al. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of *H. pylori* infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol 2001; 19: 1600-1609.
- 17) Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of *H. pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. Cancer 2005; 104: 532-540.
- 18) Montalban C, Santon A, Redondo C, et al. Long-term persistence of molecular disease after histological remission in low grade gastric MALT lymphoma treated with *H. pylori* eradication. Lack of association with translocation t(11;18): a 10-year updated follow-up of a prospective study. Ann Oncol 2005; 16: 1539-1544.
- 19) Kim JS, Chung SJ, Choi YS et al. *H. pylori* eradication for low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is more successful in inducing remission in distal compared to proximal disease. Br J Cancer 2007; 96: 1324-1328.

### 3) 特発性血小板減少性紫斑病（エビデンスレベル I）

わが国において *H. pylori* 陽性の特発性血小板減少性紫斑病の約半数は、*H. pylori* 除菌によって血小板数が増加する。

#### 解説

特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP）は血小板減少をきたす後天性血液疾患であり、我が国では約3万人が特定疾患として認定されている。慢性 ITP 患者では何らかの自己抗体、特に血小板糖蛋白 II b/ III a、I b/ IX 等に向けられた抗体が存在するため<sup>1)</sup>、免疫反応を惹起する B 細胞・T 細胞の活性化を介し



て網内系での破壊亢進が血小板減少をきたす機序と推定されてきた<sup>2,3)</sup>。かかる自己抗体産生抑制のため、副腎皮質ステロイド投与、免疫グロブリン大量療法、脾摘手術、免疫抑制剤投与などが標準的治療として実施されてきた<sup>4)</sup>。

Gasbarrini らの最初の報告<sup>5)</sup>以来、*H. pylori* 陽性慢性 ITP 患者の除菌治療が有効とする多数の報告があるが、多くは日本、イタリア、スペインからのものである<sup>5-17)</sup>。多数例（50 症例以上）の解析である 7 論文<sup>6,10,11,14-17)</sup>のうち、本邦からの論文では *H. pylori* 陽性慢性 ITP 症例の 40～60% で除菌により血小板増加が観察されている。*H. pylori* 陰性患者に除菌薬を投与しても血小板の増加がない、不完全な除菌では血小板増加と維持ができない<sup>18)</sup>等から、*H. pylori* 除菌が血液学的寛解に寄与する必要条件である<sup>11-12)</sup>。17 論文を包括したメタ解析では除菌治療による血小板増加が有意であることが示されている<sup>19)</sup>。さらに除菌後の長期予後に関しても血小板増加症例では血小板数が維持されるとする報告が集積されている<sup>8), 9), 13), 15), 20)</sup>。他方、アメリカやスペイン・フランスの報告では除菌治療の有効率は低く、その要因は明らかではないが、細菌要因、宿主要因等から解析が進んでいる<sup>12), 21)-35)</sup>。全症例で除菌治療が有効とは限らないので除菌治療の有効性を予測しうる因子の同定が課題であるが現時点では不明である。

長期間に及ぶ副腎皮質ステロイド使用の副作用、免疫グロブリン大量療法に要するコストと効果の持続性、脾摘手術の出血・術後感染リスク等を考えると、少なくとも我が国では *H. pylori* 感染が確認された慢性 ITP 患者では除菌治療を第一選択とすべきである。

## 文献

- 1) Kunicki TJ, Newman PJ. The molecular immunology of human platelet proteins. *Blood* 1992; 80: 1386-1404.
- 2) Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, et al. Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol* 2002; 168: 3675-3682.
- 3) Gupta V, Eden AJ, Mills MJ. *Helicobacter pylori* and autoimmune neutropenia. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 183-185.
- 4) George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura; a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
- 5) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.
- 6) Jarque I, Andreu R, Llopis I, et al. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 115: 1002-1003.
- 7) Kohda K, Kuga T, Kogawa K, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* 2002; 118: 584-588.
- 8) Hashino S, Mori A, Suzuki S, et al. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol* 2003; 77: 188-191.
- 9) Hino M, Yamane T, Park K, et al. Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2003; 82: 30-32.
- 10) Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, et al. Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. *Int J Hematol* 2003; 77: 239-244.
- 11) Michel M, Cooper N, Jean C, et al. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 2004; 103: 890-896.
- 12) Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124: 91-96.
- 13) Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effects of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2004; 9: 443-452.
- 14) Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005; 81: 162-168.
- 15) Stasi R, Rossi Z, Stipa E, et al. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2005; 118: 414-419.

- 16) Suvajdžić N, Stanković B, Artiko V, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2006; 17: 227-230.
- 17) Sato R, Murakami M, Watanabe K et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1904-1907
- 18) Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, et al. Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2005; 84: 807-811.
- 19) Franchini M, Cruciani MM, Mengoli CC, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis, *J Antimicrobi Chemother* 2007; 60: 237-246.
- 20) Satake M, Nishikawa J, Fukagawa Y, et al. The long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2233-2237.
- 21) Veneri D, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in enhancing platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002; 87: 1177-1179.
- 22) Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000; 181: 1359-1363.
- 23) Nomura S, Inami N, Kanazawa S. The effects of *Helicobacter pylori* eradication on chemokine production in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2004; 72: 304-305.
- 24) Michel M, Khellaf M, Desforges L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1033-1036.
- 25) Bettaieb A, Fromont P, Louache F, et al. Presence of cross-reactive antibody between human immunodeficiency virus (HIV) and platelet glycoproteins in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1992; 80: 162-169.
- 26) Voland P, Hafsi N, Zeitner M, et al. Antigenic properties of HpaA and Omp 18, two outer membrane proteins of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2003; 71: 3837-3843.
- 27) Takahashi T, Yujiri T, Tanizawa Y. *Helicobacter pylori* and chronic ITP: the discrepancy in the clinical responses to eradication therapy might be due to differences in the bacterial strains. *Blood* 2004; 104: 564.
- 28) Ishiyama M, Teramura M, Iwabe K, et al. Clonally expanded T-cells in the peripheral blood of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Hematol* 2006; 83: 147-151.
- 29) Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect Immun* 2006; 74: 248-256.
- 30) Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce aggregation. *Gastroenterology* 2003; 124: 1846-1854.
- 31) Ahn ER, Tiede MP, Jy W, et al. Platelet activation in *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: eradication reduces platelet activation but seldom improves platelet counts. *Acta Haematol* 2006; 116: 19-24.
- 32) Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, et al. Clinical significance of HLA-DRB1\*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998; 91: 3616-3622.
- 33) Veneri D, Gottardi M, Guizzardi E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura, *Helicobacter pylori* infection, and HLA class II alleles. *Blood* 2002; 100: 1925-1926.
- 34) Veneri D, DeMatteis G, Solero P, et al. Analysis of B- and T-cell clonality and HLA class II alleles in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: correlation with *Helicobacter pylori* infection and response to eradication treatment. *Platelets* 2005; 16: 307-311.
- 35) Veneri D, Krampera M, Franchini M. High prevalence of sustained remission of idiopathic thrombocytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term follow-up study. *Platelets* 2005; 16: 117-119.

#### 4) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃（エビデンスレベル II）

わが国において異時性癌予防のエビデンスが確立し、除菌すべき疾患といえる。なお、除菌後の定期観察は必要である。

##### 解説

早期胃癌内視鏡的治療後の残存胃粘膜に対する *H. pylori* 除菌が異時性発癌の発症に対して抑制効果があるとする報告<sup>1)2)</sup>があり、欧米をはじめとするガイドラインでは除菌すべき疾患とされている。この報告は無作為された比較試験ではなかったため、わが国において多施設無作為臨床試験が施行された結果、除菌による異時性発癌の抑制効果が確認された<sup>3)</sup>。したがって、わが国でのエビデンスが整備されたものと考えられることから、*H. pylori* 除菌治療が

強く勧められる疾患とされる。

しかし、早期胃癌内視鏡的治療後の残存胃粘膜は胃癌発症のハイリスクであり、除菌治療時点もしくは除菌後にも異時性胃癌の発症については慎重に留意した経過観察が必要である。

#### 文献

- 1) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-642.
- 2) Nakagawa S, Asaka M, Kato M, et al. *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2006; sym ser 2: 214-218.
- 3) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397.

### 5) 萎縮性胃炎（エビデンスレベル I）

胃粘膜萎縮の改善効果、腸上皮化生進展の抑制効果ひいては胃癌の予防効果が期待されることから除菌が強く推奨される。

#### 解説

わが国における萎縮性胃炎の大部分は *H. pylori* 感染胃炎に由来する<sup>1)</sup>。*H. pylori* 除菌によって組織学的胃炎が改善することは明らかであるが、萎縮性胃炎の特徴である胃粘膜の萎縮や腸上皮化生の除菌による可逆性については意見が分かれていた。しかし、最近の研究成果からこの問題もほぼ解決されてきている。

#### a) 除菌による胃粘膜萎縮の改善について

少数例を対象とした観察研究では、除菌による明らかな萎縮の改善を認めない結果<sup>2-4)</sup>、一方では有意な改善を認める報告<sup>5-7)</sup>もあり、一定の見解が確立されていなかった。しかし、わが国のコホート研究および海外の無作為比較試験（RCT）による検討では「胃粘膜萎縮の進行は除菌により抑制される」ないしは「胃粘膜萎縮は除菌により改善される」との結果で一致している<sup>8-13)</sup>。さらに、本邦における大規模無作為臨床試験の中間報告では組織学的な萎縮スコアの改善を認め<sup>14)</sup>、2006年までの文献を基にした Rokkas らのメタ解析<sup>15)</sup>では、前庭部および胃体部の胃粘膜萎縮が除菌により改善されることが明らかになっている。以上、組織学的な胃粘膜萎縮は *H. pylori* 除菌によって改善されるものと思われる。

#### b) 除菌による腸上皮化生の改善について

除菌による腸上皮化生の改善については、観察研究やコホート研究による検討では、除菌により改善しないとするもの<sup>2-3)</sup>や進展が抑制されるとする結果<sup>7,10)</sup>、また、改善するとする結果<sup>5,8)</sup>があり、一致した見解が示されていなかった。しかし、海外の多施設無作為比較試験（RCT）の検討結果<sup>10,16)</sup>では腸上皮化生の進展が除菌により抑制されており、わが国における大規模無作為臨床試験の中間報告<sup>14)</sup>では除菌による腸上皮化生スコアが有意に改善している。一方、2006年までの文献を基にした Rokkas らのメタ解析<sup>15)</sup>では、「除菌により腸上皮化生の改善傾向はあるものの、統計学的に有意な改善ではない」であった。以上から、腸上皮化生については、除菌により進展抑制はあるものの、研究対象により改善するものもあるが、改善しないものもあり、今後、サブタイプなどの検討を要する事項と思われる。

#### c) 萎縮性胃炎に対する除菌による胃癌の予防について

わが国の前向きコホート研究<sup>17-19)</sup>により、*H. pylori* 感染に基づく萎縮性胃炎が胃癌発症の高危険群であることが明らかになっており、一方、*H. pylori* 感染胃炎の除菌によって胃癌の発症が抑制される可能性が示唆されている<sup>20-22)</sup>。さらに、わが国において慢性萎縮性胃炎を背景に有する早期胃癌の内視鏡治療後胃を対象とした RCT が施行された結果、除菌による異時性胃癌発症の抑制効果が確認された<sup>23)</sup>。

したがって、萎縮性胃炎に対する除菌治療の有用性は、胃粘膜萎縮の改善効果、腸上皮化生の進展抑制効果ひいては胃癌の発症予防効果の期待性から、萎縮性胃炎は除菌治療が強く勧められる疾患とされる。

## 文献

- 1) Asaka M, Kato M, Kudo M, et al. Atrophic changes of gastric mucosa are caused by *Helicobacter pylori* infection rather than aging: studies in asymptomatic Japanese adults. *Helicobacter* 1996; 1: 52-56.
- 2) Satoh K, Kimura K, Takimoto T, et al. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998; 3: 236-240.
- 3) Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, et al. A follow-up study on the effect of *Helicobacter pylori* eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1517-1522.
- 4) Annibale B, Di Giulio E, Caruana P, et al. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1723-1731.
- 5) Ito M, Haruma K, Kamada T, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1449-1456.
- 6) Van Grieken NC, Meijer GA, Kale I, et al. Quantitative assessment of gastric antrum atrophy shows restitution to normal histology after *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion* 2004; 69: 27-33.
- 7) Lu B, Chen MT, Fan YH, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6518-6520.
- 8) Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 134: 380-386.
- 9) Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-1888.
- 10) Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7-14.
- 11) Watanabe H, Yamaguchi N, Kuwayama H, et al. Improvement in gastric histology following *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japanese peptic ulcer patients. *J Int Med Res* 2003; 31: 362-369.
- 12) Arkkila PE, Seppälä K, Färkkilä MA, et al. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: a one-year prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 782-790.
- 13) Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 133-141.
- 14) 齊藤大三. *Helicobacter pylori* 除菌による胃粘膜萎縮の発生および進展の予防に関する研究 (JITHP). *Helicobacter Research* 2006; 10: 538-542.
- 15) Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12(Suppl 2): 32-38.
- 16) Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-1249.
- 17) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of a gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789.
- 18) Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109: 138-143.
- 19) Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54: 764-768.
- 20) Ogura K, Hirata Y, Yanai A, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 279-283.
- 21) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1037-1042.
- 22) Takenaka R, Okada H, Kato J, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 805-812.
- 23) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397.



## 6) 胃過形成性ポリープ (エビデンスレベル II)

*H. pylori* 除菌によって胃過形成性ポリープの消失もしくは縮小が期待できる。

### 解説

*H. pylori* 除菌が胃過形成性ポリープを消失もしくは縮小させることが報告され<sup>1)-6)</sup>、無作為化介入試験では70%の症例で縮小することが報告されている<sup>1)-2)</sup>。多発例など治療適応のある胃過形成性ポリープに対しては除菌を行うよう勧められる。しかしサイズの大きなものなど症例によっては、内視鏡的切除術も考慮されるべきである。

一方、胃底腺の増殖による胃底腺ポリープでは *H. pylori* 感染率が低く<sup>7)</sup>、除菌の意義は無い。かえって本菌除菌後の胃底腺ポリープの出現が報告されている<sup>8)</sup>。

### 文献

- 1) Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, clinical trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 712-715.
- 2) Ji F, Wang ZW, Ning JW, et al. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *Helicobacter pylori*: A randomized, controlled trial. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1770-1773.
- 3) Ohkusa T, Miwa H, Hojo M, et al. Endoscopic, histological and serologic findings of gastric hyperplastic polyps after eradication of *Helicobacter pylori*: comparison between responder and non-responder cases. *Digestion* 2003; 68: 57-62.
- 4) 菅野健太郎, 福嶋康之, 矢崎義雄, 他. *Helicobacter pylori* 除菌により消失した胃過形成性ポリープの1例. *Helicobacter Research* 1997; 1: 102-105.
- 5) 田邊裕貴, 原久人, 大坪力, 他. *Helicobacter pylori* 除菌により消退した癌化過形成胃ポリープの1例. *日消誌* 2005; 102: 559-563.
- 6) Isomoto H, Furusu H, Ohnita K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric hyperplastic polyposis in Cowden's disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1567-1569.
- 7) 山本明子, 石黒洋, 近藤考晴, 他. *H. pylori* 陰性上部消化管疾患の実体と今後の動向. *H. pylori* 陰性胃ポリープ. *日本臨床* 2005; 63: 621-624.
- 8) Okano A, Takakuwa H, Matsubayashi Y. Development of sporadic gastric fundic gland polyp after eradication of *Helicobacter pylori*. *Dig Endosc* 2008; 20: 41-43.

## 7) 機能性ディスぺプシア (エビデンスレベル I)

機能性ディスぺプシアの一部には、*H. pylori* 除菌が症状改善に有効な症例がある。

### 解説

機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia: FD) は Rome III 分類 (2006 年) によりその診断基準が示されている<sup>1)</sup>。すなわち 6 ヶ月以上前から心窩部を中心とした症状が 1 つ以上あり、それが 3 ヶ月間続くもので、しかもそれを説明しうる器質的疾患を認めないものとされている。

その治療法については、ヒスタミン受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬、胃運動改善薬、抗うつ薬などが検討されている<sup>1)-2)</sup>。FD における *H. pylori* 除菌治療の意義については、臨床的、医療経済的有効性が示されているものがあるが<sup>3)-6)</sup>、相反する報告もあり<sup>7)-9)</sup>、わが国の報告<sup>10)-13)</sup>でも結論は一定でない。しかし多くのメタ解析からはその有意な有効性が示されており<sup>14)-17)</sup>、Maastricht III Consensus report でも除菌が推奨されている<sup>18)</sup>ので、*H. pylori* 陽性の FD に対する治療として除菌治療を行うよう強く勧められる。しかし、本邦における除菌治療の意義についてはさらに検討されるべきである。

### 文献

- 1) Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479.
- 2) Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol* 2006; 41: 513-523.
- 3) McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradication *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-1874.

- 4) Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2621-2626.
- 5) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002096.
- 6) Jin X, Li Y. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter* 2007; 12: 541-546.
- 7) Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treatment *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-1881.
- 8) Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomized double blind placebo controlled trial with 12 months of follow-up. *Br Med J* 1999; 318: 833-837.
- 9) Laine L, Schoenfeld, P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 361-369.
- 10) Miwa H, Hirai S, Nagahara A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection dose not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients-a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 317-324.
- 11) Kamada T, Haruma K, Hata J, et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 245-252.
- 12) Azuma T, Ito Y, Suto H, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on dyspepsia symptoms in industrial workers in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 805-811.
- 13) Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, et al. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1652-1660.
- 14) AGA on evaluation of dyspepsia. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1753-1755.
- 15) The American Gastroenterological Association Clinical Practice and Economics Committee. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1756-1780.
- 16) Nicholas JT, Nimish V, The practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. Guideline for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2324-2337.
- 17) Chey WD, Wong BCY, The practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825.
- 18) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus report. *Gut* 2007; 56: 772-781.

## 8) 逆流性食道炎（エビデンスレベル II）

*H. pylori* 除菌後に逆流性食道炎の発症増加や症状増悪をほとんど認めないので、逆流性食道炎の存在が *H. pylori* 除菌の妨げとはならない。

### 解説

逆流性食道炎患者では、一般的に *H. pylori* 感染率は低率であり、治療としては酸分泌抑制が基本となる。この目的のためプロトンポンプ阻害薬（PPI）が長期継続使用されることが多い。しかし、Kuipers らの報告<sup>1)</sup>を契機として PPI の長期継続使用によって *H. pylori* 感染者では胃体部の炎症が増悪し胃粘膜萎縮が進展する可能性が懸念されてきた。このため、PPI を長期使用する逆流性食道炎患者に対しては、あらかじめ *H. pylori* の除菌を行っておくべきではないかという議論がなされた。しかし、Kuipers らの論文は手術症例を対照群としていたなど研究デザインに問題があり、反対論文も発表されるなど<sup>2)</sup>研究結果の妥当性が問題視されていた。また PPI を 1 年間継続使用者に対し、除菌を行ったものを行っていないものとを比較した彼らのグループによる検討結果では、1 年間の観察では萎縮の進展は見られないという結果も示された<sup>3)</sup>。その後、Kuipers 自身らによって行われた PPI 長期使用による胃粘膜萎縮の進展を検討したより厳密な試験結果により少なくとも 2 年間では除菌の有無によって萎縮や腸上皮化生の進展に違いは見られないという結論になった<sup>4)</sup>。しかし、この試験で、除菌群では炎症が軽快し、胃体部萎縮も改善するが、非除菌群では胃粘膜の炎症細胞浸潤が継続し、より長期の経過では萎縮の進展や発癌を来す可能性があると考えられ

た。このため、Maastricht III のコンセンサスレポートでは、逆流性食道炎患者に対して、PPIによる長期維持療法を行う場合には、*H. pylori* 感染の有無をチェックし、陽性であれば除菌を考慮すべきであるとしている。しかしそれ以外の場合には、逆流性食道炎患者に対して *H. pylori* 感染チェックをルーチンに行う必要はないとしている<sup>5)</sup>。本ガイドラインでは、冒頭の *H. pylori* 感染症の項で述べられているように *H. pylori* 感染者に対しては、除菌を行うことを推奨しており、逆流性食道炎を併存する場合も、例外とはならない。これは、*H. pylori* の除菌によって逆流性食道炎が増加するという懸念<sup>6)</sup>が、その後多くの論文によって少なくとも欧米では払拭され<sup>7-9)</sup>、また除菌によってPPIの用量が増加する可能性も否定されたためである<sup>4)</sup>。しかし、Maastricht III コンセンサスレポートではこれらの声明を「Western countries」に限定している。これは除菌後酸分泌が増加し、逆流性食道炎の発症の増加や低用量PPIによる維持療法の失敗率が増加することが報告されている我が国や中国<sup>10-13)</sup>に配慮したものである。

我が国では、除菌後酸分泌が増加し一過性に逆流症状の出現や悪化、あるいは逆流性食道炎の増加が見られることが報告されている<sup>10, 11, 13)</sup>。しかし、一方で、消化性潰瘍患者に対して除菌を行っても、逆流性食道炎は増加しないという報告や<sup>14)</sup>十二指腸潰瘍を合併している逆流性食道炎ではむしろ食道炎が改善するという報告<sup>15)</sup>もあり、病態によっては、除菌が逆流性食道炎の発症を抑制する場合もあると考えられる。いずれにせよ、除菌成功後の逆流性食道炎の頻度は我が国においても除菌前よりもある程度高くなるものの、*H. pylori* 非感染者とほぼ同率となるだけであり<sup>13)</sup>、除菌後の逆流性食道炎を長期観察した場合でも、Los Angeles 分類の A, B の軽症者が大多数であり、重症化することはほとんどないと考えられる<sup>16)</sup>。また、消化性潰瘍患者に対しては逆流性食道炎による治療費の増加を考慮に入れても、除菌治療が従来療法よりも Cost-effective であり<sup>17)</sup>、逆流性食道炎の発生増加は除菌治療を行う妨げとならないと考えられる。ただ、わが国では、体部胃炎患者あるいは裂孔ヘルニア合併では逆流性食道炎の発症リスクが高いという報告<sup>14, 16)</sup>もあるので、除菌治療を行う場合にはこの点を患者に対して説明しておく必要がある。

なお、American College of Gastroenterology のガイドラインでは、萎縮の進展に対する考察はなされておらず、逆流性食道炎に対する除菌治療の効果（増悪、改善）に対しては議論があるので、*H. pylori* 除菌の明確な診断、治療適応としてはいないと記載している<sup>18)</sup>。

## 文献

- 1) Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-1022.
- 2) Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999; 117: 319-326.
- 3) Shenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000; 46: 615-621.
- 4) Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 12-20.
- 5) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
- 6) Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-1447.
- 7) Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120-1126.
- 8) Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-esophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1738-1742.
- 9) Raghunath AS, Hungin APS, Wooff D, et al. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 733-744.
- 10) Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 729-735.

- 11) Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. Increased gastric acid secretion after *Helicobacter pylori* eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 813-820.
- 12) Wu JCY, Chan FKL, Ching JYL, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on treatment of gastroesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomized trial. *Gut* 2004; 53: 174-179.
- 13) Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1024-1028.
- 14) Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, et al. The incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1025-1028.
- 15) Ishiki K, Mizuno M, Take S, et al. *Helicobacter pylori* eradication improves pre-existing reflux esophagitis in patients with duodenal ulcer disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 474-479.
- 16) Sasaki A, Haruma K, Manabe N, et al. Long-term observation of reflux oesophagitis developing after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1529-1534.
- 17) Ikeda S, Tamuro T, Hamashima T, et al. Evaluation of cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication triple therapy vs conventional therapy for ulcer in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1777-1785.
- 18) Chey WD, Wong BCY and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825.

## 9) 消化管以外の疾患（ITPを除く）

鉄欠乏性貧血や慢性蕁麻疹における *H. pylori* 除菌の有効性はまだ明らかではない。

### 解説

*H. pylori* と諸疾患との関連性が報告されているが、除菌効果が示されている疾患は以下のとおりである。特発性パーキンソン病については1施設からの報告であり、今後さらなる検討が必要である。

### a) 鉄欠乏性貧血（エビデンスレベルⅢ）

#### 解説

鉄欠乏性貧血では小児例（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がある<sup>1)4)</sup>。従って、十分な根拠がないが、鉄欠乏性貧血の治療として除菌治療を行うことを考慮してもよい。しかし、文献数が少なく、今後さらなる検討が必要である。

#### 文献

- 1) Choe YH, Kim SK, Son BK, et al. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999; 4: 135-139.
- 2) Kato S, Konno M, Maisawa S, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 838-843.
- 3) Marignani M, Angeletti S, Bordi C, et al. Reversal of long-standing iron deficiency anemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 617-622.
- 4) Sugiyama T, Tsuchida M, Yokota K, et al. Improvement of long-standing iron-deficiency anemia in adults after eradication of *H. pylori* infection. *Intern Med* 2002; 41: 491-494.

### b) 慢性蕁麻疹（エビデンスレベルⅢ）

#### 解説

慢性蕁麻疹では除菌により皮膚症状が改善、寛解したとの報告がみられる<sup>1)3)</sup>が、本邦からの文献が少なく、今後さらなる検討が必要である。従って、十分な根拠がないので、慢性蕁麻疹の治療法としての除菌治療は今後さらなる検討が必要である。

#### 文献

- 1) Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004; 39: 827-830.



- 2) Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, et al. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 861-864.
- 3) Shiotani A, Okada K, Yanaoka K, et al. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. *Helicobacter* 2001; 6: 60-65.
- 4) Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, et al. Association of chronic urticaria with *Helicobacter pylori* -induced antrum gastritis. *Hautarzt* 1996; 47: 106-108.

## Ⅲ 診断

### 1. *H. pylori* 感染診断と除菌判定

- 1) 除菌治療前および除菌治療後の *H. pylori* 感染の診断にあたっては、下記の検査法のいずれかを用いる。複数であれば感染診断の精度はさらに高くなる。それぞれの検査法には長所や短所があるので、その特徴を理解した上で選択する（補足事項参照）。
  - 2) 除菌判定は除菌治療中止後 4 週以降に行う。
  - 3) 検査法
    - a. 内視鏡による生検組織を必要とする検査法
      - ① 迅速ウレアーゼ試験 ② 鏡検法 ③ 培養法
    - b. 内視鏡による生検組織を必要としない検査法
      - ① 尿素呼気試験 ② 抗 *H. pylori* 抗体測定 ③ 便中 *H. pylori* 抗原測定

### 2. 補足事項

- 1) 生検部位に関しては、*H. pylori* の胃内分布に不均一性をみることがあること、また、幽門前庭部では腸上皮化生により偽陰性になりやすいので、幽門前庭部大彎と胃体上部～中部大彎の 2 ヶ所からの生検が望ましい<sup>1), 2)</sup>。
- 2) 除菌治療後では、菌数が減少するので偽陰性となる可能性がある。疑わしい場合は、可能な限り、経過観察を行い再検査することが望ましい。
- 3) MALT リンパ腫例の除菌判定にあたっては、複数の診断法を用い、除菌判定をより厳密に行うことが望ましい。
- 4) PPI や一部の防御因子増強薬等、*H. pylori* に対する静菌作用を有する薬剤が投与されている場合、除菌前後の感染診断の実施にあたっては、当該静菌作用を有する薬剤投与を少なくとも 2 週間は中止することが望ましい<sup>3), 5)</sup>。
- 5) 除菌治療後の *H. pylori* 感染の診断には尿素呼気試験<sup>6), 7)</sup> およびモノクローナル抗体を用いた便中 *H. pylori* 抗原測定が有用である<sup>8)</sup>。
- 6) 診断法の特徴
  - a. 迅速ウレアーゼ試験：
 

迅速性に優れ、簡便で精度は高いが、検査結果を保存することはできない<sup>9-13)</sup>。治療後の感度はばらつきが大きい<sup>14)</sup>。迅速ウレアーゼ試験を行う場合は、鏡検用の生検組織の採取を同時に行うことが望ましい。特異度が高いため、迅速ウレアーゼ試験陽性の場合には *H. pylori* 感染陽性と判定して差し支えない<sup>9-13)</sup>。迅速ウレアーゼ試験陰性の場合には、組織鏡検を併用することが望ましい<sup>15)</sup>。

診断精度：除菌前 感度 85 ～ 95% 特異度 95 ～ 100%<sup>13)</sup>  
 除菌後 感度 61 ～ 100% 特異度 91 ～ 100%<sup>14)</sup>
  - b. 鏡検法：
 

検査結果の保存性が高く、*H. pylori* の存在の他に組織診断（炎症、腸上皮化生、萎縮の程度の評価や疾患

の組織診断)を合わせてできる<sup>16), 17)</sup>。H&E染色にギムザ染色等の特殊染色を併用することが望ましい<sup>18)-24)</sup>。*H. pylori* と他の細菌の鑑別や coccoid form の診断には、免疫染色が有用である<sup>20), 23)</sup>。

診断精度：HE染色 感度 47～99% 特異度 72～100%<sup>25-31)</sup>  
 ギムザ染色 感度 87～96% 特異度 79～99%<sup>27), 30), 32-34)</sup>

c. 培養法：

*H. pylori* の唯一の直接的証明法である。特異性に優れ、菌株の保存が可能で、菌株のタイピングや抗菌薬の感受性試験検査が可能である。感受性試験は可能な限り行うことが望ましい。

診断精度：感度 68～98% 特異度 100%<sup>35)</sup>

d. 尿素呼気試験：

非侵襲的、簡便で感度、特異度ともに高い<sup>7), 36-41)</sup>。尿素呼気試験陰性の場合、除菌成功の信頼性は高い<sup>6)</sup>。フィルムコーティングされた錠剤<sup>13</sup>C-尿素を用いることで、より精度の高い診断が可能となる<sup>41)</sup>。潰瘍治療薬の服用中および服用中止直後には偽陰性をみることが少なくない<sup>3)-5), 42)-45)</sup>。除菌判定時の尿素呼気試験の測定値がカットオフ値近傍の陽性値を示す場合には、偽陽性症例があるので除菌判定にあたって、他の検査法の併用、あるいは経過観察を行い尿素呼気試験により再検することが望ましい<sup>37)</sup>。

診断精度：感度 98% 特異度 97%<sup>7)</sup>  
 除菌前 感度 95% 特異度 95%<sup>6)</sup>  
 除菌後 感度 95% 特異度 95%<sup>6)</sup>

e. 抗 *H. pylori* 抗体測定 (血清、全血、尿、唾液)：

抗 *H. pylori* 抗体は、血清<sup>46)-50)</sup>、全血<sup>51)-53)</sup>、尿<sup>54), 55)</sup>、あるいは唾液<sup>56)</sup>を用いて測定可能である。除菌成功後も血清抗体の陰性化あるいは有意な低下には1年以上を要することがあるため除菌の成否を早く知りたい場合には適さない<sup>57)</sup>。抗体測定法を除菌判定に用いるときは、除菌前と除菌後6ヶ月以上経過時での定量的な比較を行い、抗体価が前値の半分以下に低下した場合に除菌成功と判断する<sup>58), 59)</sup>。血清抗 *H. pylori* 抗体測定法は、潰瘍治療薬の服用中、服用中止直後、および菌体密度が低下している病態 (萎縮性胃炎<sup>60)</sup>、MALTリンパ腫<sup>61)</sup>)において有用である。抗体測定法の精度および有用性は抗原を抽出した *H. pylori* 菌株<sup>62)</sup> および有病率<sup>63)</sup>に依存するため、その利用にあたっては使用地域における性能評価 (local validation) が重要となる。国内株から抽出した抗原を用いる抗 *H. pylori* 抗体測定キットは国内における抗体測定に適していると報告されている<sup>54), 55), 64)</sup>。

尿中抗 *H. pylori* 抗体測定法の検査精度は、除菌治療前の *H. pylori* 存在診断においては、血清抗体測定と同等ないしはそれ以上と報告されているが<sup>54), 55)</sup>、除菌治療後における尿中抗 *H. pylori* 抗体測定法の有用性に関する検討は不十分である。

診断精度 (血清抗体価測定法)：感度 91～100% 特異度 50～91%<sup>64)</sup>

f. 便中 *H. pylori* 抗原測定：

非侵襲的、簡便で、感度、特異度ともに高い<sup>8), 65)-72)</sup>。モノクローナル抗体を用いる測定法は除菌前の感染診断および除菌判定においても信頼性が高い<sup>8)</sup>。

診断精度 (モノクローナル抗体法)：治療前 感度 96% 特異度 97%<sup>8)</sup>  
 治療後 感度 95% 特異度 97%<sup>8)</sup>

文献

- 1) Enomoto H, Watanabe H, Nishikura K, et al. Topographic distribution of *Helicobacter pylori* in the resected stomach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 473-478.
- 2) Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, et al. Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 569-573.

- 3) Chey WD. Proton pump inhibitors and the urea breath test: how long is long enough? *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 720-721.
- 4) Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129: 547-550.
- 5) Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1005-1009.
- 6) Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al. Review article: invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 Suppl 3: 13-22.
- 7) Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1001-1017.
- 8) Gisbert JP, de la Morena F, Abraira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1921-1930.
- 9) Kawanishi M, Fukuda S, Kawaguchi H, et al. Significance of rapid urease test for identification of *Helicobacter pylori* in comparison with histological and culture studies. *J Gastroenterol* 1995; 30: 16-20.
- 10) Laine L, Suchower L, Johnson E, et al. Accuracy of CLOtest after *Helicobacter pylori* therapy. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 250-253.
- 11) Murata H, Kawano S, Tsuji S, et al. Evaluation of the PyloriTek test for detection of *Helicobacter pylori* infection in cases with and without eradication therapy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2102-2105.
- 12) Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and 13C-urea breath test. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 164-168.
- 13) Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 299-313.
- 14) Vaira D, Perna F. How useful is the rapid urease test for evaluating the success of *Helicobacter pylori* eradication therapy? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 600-601.
- 15) Tokunaga Y, Shirahase H, Yamamoto E, et al. Semiquantitative evaluation for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in relation to histological changes. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 26-29.
- 16) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
- 17) Hui PK, Chan WY, Cheung PS, et al. Pathologic changes of gastric mucosa colonized by *Helicobacter pylori*. *Hum Pathol* 1992; 23: 548-556.
- 18) Christensen AH, Gjorup T, Hilden J, et al. Observer homogeneity in the histologic diagnosis of *Helicobacter pylori*. Latent class analysis, kappa coefficient, and repeat frequency. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 933-939.
- 19) Iwaki H, Sugiyama T, Asaka M. A modified McMullen's staining for *Helicobacter pylori*: a high-contrast, visibly prominent method. *Helicobacter* 1998; 3: 45-48.
- 20) Jonkers D, Stobberingh E, de Bruine A, et al. Evaluation of immunohistochemistry for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosal biopsies. *J Infect* 1997; 35: 149-154.
- 21) Loffeld RJ, Stobberingh E, Flendrig JA, et al. *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens. Comparison of culture, modified giemsa stain, and immunohistochemistry. A retrospective study. *J Pathol* 1991; 165: 69-73.
- 22) Marzio L, Angelucci D, Grossi L, et al. Anti-*Helicobacter pylori* specific antibody immunohistochemistry improves the diagnostic accuracy of *Helicobacter pylori* in biopsy specimen from patients treated with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 223-226.
- 23) Saito N, Sato F, Kato M, et al. Detection of coccoid *Helicobacter pylori*: light microscopical immunogold silver enhancing stain. *Helicobacter* 1998; 3: 170-173.
- 24) Shimizu T, Akamatsu T, Ota H, et al. Immunohistochemical detection of *Helicobacter pylori* in the surface mucous gel layer and its clinicopathological significance. *Helicobacter* 1996; 1: 197-206.
- 25) Schnell GA, Schubert TT. Usefulness of culture, histology, and urease testing in the detection of *Campylobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 133-137.
- 26) Simor AE, Cooter NB, Low DE. Comparison of four stains and a urease test for rapid detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 350-352.
- 27) Kolts BE, Joseph B, Achem SR, et al. *Helicobacter pylori* detection: a quality and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 650-655.
- 28) Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ, et al. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2125-2129.

- 29) Fallone CA, Loo VG, Lough J, et al. Hematoxylin and eosin staining of gastric tissue for the detection of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1997; 2: 32-35.
- 30) Laine L, Lewin DN, Naritoku W, et al. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 463-467.
- 31) MacOni G, Vago L, Galletta G, et al. Is routine histological evaluation an accurate test for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 327-331.
- 32) Kassa E, Tsega E, Gebre W. Comparison of diagnostic methods for detection of *Helicobacter pylori*. *East Afr Med J* 1996; 73: 239-241.
- 33) Ho AS, Young TH, Shyu RY, et al. The accuracy of the rapid urease test and <sup>13</sup>C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996; 58: 400-406.
- 34) Munoz E, Corcuera MT, Roldan M, et al. Comparative study of microbiological and histopathological techniques used for the detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Histochem* 1998; 42: 297-302.
- 35) Cutler AF. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterologist* 1997; 5: 202-212.
- 36) Kato M, Asaka M, Ohara S, et al. Clinical studies of <sup>13</sup>C-urea breath test in Japan. *J Gastroenterol* 1998; 33 Suppl 10: 36-39.
- 37) Miwa H, Ohkura R, Nagahara A, et al. [<sup>13</sup>C]-urea breath test for assessment of cure of *Helicobacter pylori* infection at 1 month after treatment. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27 Suppl 1: S150-153.
- 38) Ohara S, Kato M, Asaka M, et al. Studies of <sup>13</sup>C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol* 1998; 33: 6-13.
- 39) Ohara S, Kato M, Asaka M, et al. The UBiT-100 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> infrared analyzer: comparison between infrared spectrometric analysis and mass spectrometric analysis. *Helicobacter* 1998; 3: 49-53.
- 40) Kato M, Saito M, Fukuda S, et al. <sup>13</sup>C-Urea breath test, using a new compact nondispersive isotope-selective infrared spectrophotometer: comparison with mass spectrometry. *J Gastroenterol* 2004; 39: 629-634.
- 41) Ohara S, Kato M, Saito M, et al. Comparison between a new <sup>13</sup>C-urea breath test, using a film-coated tablet, and the conventional <sup>13</sup>C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004; 39: 621-628.
- 42) Graham DY, Opekun AR, Jogi M, et al. False negative urea breath tests with H<sub>2</sub>-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter* 2004; 9: 17-27.
- 43) Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Influence of anti-ulcer drugs used in Japan on the result of (<sup>13</sup>C)-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2003; 38: 937-941.
- 44) Parente F, Sainaghi M, Sangalotti O, et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the (<sup>13</sup>C)-urea breath test. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 553-557.
- 45) Savarino V, Bisso G, Pivari M, et al. Effect of gastric acid suppression on <sup>13</sup>C-urea breath test: comparison of ranitidine with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 291-297.
- 46) Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJ. Multi-laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Helicobacter pylori* Serology Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 428-433.
- 47) Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, et al. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1138-1144.
- 48) Misawa K, Kumagai T, Shimizu T, et al. A new histological procedure for re-evaluation of the serological test for *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 14-19.
- 49) Matsuo K, Hamajima N, Tominaga S, et al. *Helicobacter pylori* IgG antibody test established in the United States showed a substantially lower sensitivity for Japanese population. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1597-1598.
- 50) Miwa H, Kikuchi S, Ohtaka K, et al. Insufficient diagnostic accuracy of imported serological kits for *Helicobacter pylori* infection in Japanese population. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 95-99.
- 51) Chey WD, Murthy U, Shaw S, et al. A comparison of three fingerstick, whole blood antibody tests for *Helicobacter pylori* infection: a United States, multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1512-1516.
- 52) Hackelsberger A, Schultze V, Peitz U, et al. Performance of a rapid whole blood test for *Helicobacter pylori* in primary care: a German multicenter study. *Helicobacter* 1998; 3: 179-183.
- 53) Wong BC, Wong W, Tang VS, et al. An evaluation of whole blood testing for *Helicobacter pylori* infection in the Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 331-335.
- 54) Katsuragi K, Noda A, Tachikawa T, et al. Highly sensitive urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998; 3: 289-295.
- 55) Miwa H, Hirose M, Kikuchi S, et al. How useful is the detection kit for antibody to *Helicobacter pylori* in urine (URINELISA) in clinical practice? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3460-3463.



- 56) Luzzza F, Imeneo M, Marasco A, et al. Evaluation of a commercial serological kit for detection of salivary immunoglobulin G to *Helicobacter pylori*: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12: 1117-1120.
- 57) Cutler AF, Prasad VM. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. Am J Gastroenterol 1996; 91: 85-88.
- 58) Kosunen TU, Seppala K, Sarna S, et al. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1992; 339: 893-895.
- 59) 科学的根拠 (evidence) に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班. 除菌治療. EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン. 東京: じほう 2003.
- 60) Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 138-141.
- 61) Lehours P, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, et al. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? Am J Gastroenterol 2003; 98: 291-295.
- 62) Hoang TT, Wheeldon TU, Bengtsson C, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for *Helicobacter pylori* needs adjustment for the population investigated. J Clin Microbiol 2004; 42: 627-630.
- 63) Nurgalieva ZZ, Graham DY. Pearls and pitfalls of assessing *Helicobacter pylori* status. Dig Liver Dis 2003;35:375-377.
- 64) 能村紀子, 香川二郎, 児玉雅明, 他. ヘリコバクター・ピロリ診断用薬. 医薬ジャーナル 2002; 38: 318-323.
- 65) Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. Lancet 1999; 354: 30-33.
- 66) Ishihara S, Kaji T, Kawamura A, et al. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 611-614.
- 67) Ohkura R, Miwa H, Murai T, et al. Usefulness of a novel enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in feces. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 49-53.
- 68) Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. The European *Helicobacter pylori* HpSA Study Group. Am J Gastroenterol 2000; 95: 925-929.
- 69) Tanaka A, Watanabe K, Tokunaga K, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* stool antigen test before and after eradication therapy. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 732-738.
- 70) Manes G, Zanetti MV, Piccirillo MM, et al. Accuracy of a new monoclonal stool antigen test in post-eradication assessment of *Helicobacter pylori* infection: comparison with the polyclonal stool antigen test and urea breath test. Dig Liver Dis 2005; 37: 751-755.
- 71) Hooton C, Keohane J, Clair J, et al. Comparison of three stool antigen assays with the 13C- urea breath test for the primary diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and monitoring treatment outcome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 595-599.
- 72) Cardenas VM, Dominguez DC, Puentes FA, et al. Evaluation of a novel stool native catalase antigen test for *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic North American children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: 399-402.

## IV 治療

### 1. 一次除菌法について

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) + アモキシシリン (AMPC) + クラリスロマイシン (CAM) を1週間投与する3剤併用療法を、一次除菌治療とする。

#### 補 足 1

現時点での一次除菌治療の保険適用治療薬は、以下の方法である。

1. ランソプラゾール (30 mg) 1Cap (錠) を1日2回 または  
    オメプラゾール (20 mg) 1錠を1日2回 または  
    ラベプラゾール (10 mg) 1錠を1日2回
2. アモキシシリン (250 mg) 3Cap (錠) を1日2回

### 3. クラリスロマイシン(200 mg) 1錠または2錠を1日2回

以上1～3の3剤を朝、夕食後に1週間投与する。

#### 補 足 2

現在世界的に、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) と抗菌薬2剤を用いたPPIを含む三剤療法が *H. pylori* 除菌治療の主流であり、80～90%の除菌率が報告されている<sup>1)2)</sup>。本邦ではメトロニダゾール (MNZ) は、抗原虫薬であることなどから、一次除菌治療の薬剤には含めないとの考えが主流である。さらに、PPI+AMPC+CAMによる除菌治療では、PPI+CAM+MNZよりも、除菌不成功後のCAMに対する耐性獲得が少ないことが報告されている<sup>3)4)</sup>。本邦で使用可能なPPI3剤、オメプラゾール (OPZ)、ランソプラゾール (LPZ)、ラベプラゾール (RPZ) を用いた除菌療法の比較検討では、それぞれの除菌率に差がないことが報告されている<sup>5)7)</sup>。以上より、わが国では、PPIにAMPCとCAMを併用する三剤併用療法が、一次除菌療法のレジメとして選択された。

2000年3月に、本邦におけるLPZ+CAM+AMPCの3剤による *H. pylori* 陽性の消化性潰瘍に対する大規模な第Ⅲ相二重盲験試験が終了した<sup>8)</sup>。1週間のLPZ30mgを1日2回 (A群)、LPZ30mg + AMPC 750mg + CAM200mgを1日2回 (B群) ないしCAM400mgを1日2回 (C群) の Full Analysis Set の除菌率は、それぞれ胃潰瘍で0%、87.5%、89.2%、十二指腸潰瘍で4.4%、91.1%、83.7%であった。本試験は大規模な多施設二重盲験試験であることより、信頼性はきわめて高いと考えられる。CAMの400mgと800mgの用量の違いによる除菌率は、本試験の他の報告でも差はない<sup>9)10)</sup>。PPI + AMPC + CAMの治療では、7日間投与が必要なことが報告されている。RPZ10 mg bid + AMPC 750 mg bid + CAM 400 mg bidの5日と7日間投与の比較では、除菌率はそれぞれ66% (46/70) と84% (58/69) で、前者が有意に低かった<sup>11)</sup>。CAM感受性菌感染例におけるLPZ 30 mg bid + AMPC500 mg qid + CAM 200 mg bidの5日と7日間投与の比較でも除菌率は5日投与で75% (36/84)、7日間投与で93% (39/42) と前者が有意に低いと報告された<sup>12)</sup>。

OPZ+AMPC+CAMの3剤療法による除菌療法の第Ⅲ相二重盲験試験が行われ、2001年に成績が発表された。OPZ 20 mg bid + AMPC 750mg bid + CAM 400 mg bidの1週間投与の低用量群とOPZ 20 mg bid + AMPC 1000mg bid + CAM 500 mg bidの1週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<sup>13)</sup>。その後、OPZ 20 mg bid + AMPC 750mg bid + CAM 200 mg ないし400 mg bidの無作為割付試験が行われ、除菌率はそれぞれ81.1% (116/143)、80.0% (116/145) で差は見られなかった<sup>14)</sup>。

RPZについては、RPZ 10 mg bid + AMPC 750 mg bid + CAM 200 mg ないし400 mg bid、RPZ 20 mg bid + AMPC 750 mg bid + CAM 200 mg ないし400 mg bid、1週間投与の無作為割付二重盲験試験が行われ、除菌率はそれぞれ、86% (102/119)、89% (97/109)、91% (106/116)、90% (104/115) で有意差はなかった<sup>15)</sup>。

除菌治療に関する保険適用は、上記のように2000年11月にLPZ、2002年4月にOPZのCAM 800 mg、2007年1月にOPZのCAM 400 mg、2007年1月にRPZが、それぞれ認可されている。

#### 副作用の報告：

除菌治療に伴う副作用が14.8～66.4%と報告されている<sup>5) 8) 13) 16)18)</sup>。最も多いものが下痢、軟便で約10～30%、味覚異常、舌炎、口内炎が5～15%、皮疹2～5%、その他腹痛、放屁、腹鳴、便秘、頭痛、頭重感、肝機能障害、めまい、掻痒感等の報告がある。下痢が心配な症例では、整腸剤を併用すると下痢の予防効果があると報告されている<sup>19)</sup>。また、2～5%に治療中止となるような強い副作用が発生している (下痢、発熱、発疹、喉頭浮腫<sup>5)</sup>、出血性腸炎<sup>20)</sup>)。高齢者における副作用発生頻度について、65歳以上の325例を対象にした市販後調査では、副作用頻度は10.15%で、高齢者で特に高いという結果ではなかった<sup>21)</sup>。従って、高齢者で副作用を懸念して除菌を控える必要はないと考えられる。

### 薬剤耐性菌の問題：

CAM 耐性菌感染例では CAM を含んだレジメによる除菌率が著明に低下し<sup>22)23)</sup>、また、CAM を含んだレジメによる除菌不成功後には CAM 耐性獲得が報告されており<sup>3), 22)23)</sup>、安易に不十分な除菌治療が行われることは、耐性菌の出現を増加させることが考えられる。さらに、小児科、呼吸器科、耳鼻科領域などでの使用例や、過去にマクロライド系薬剤の長期使用があった症例は、菌が CAM に対して、薬剤耐性を獲得している可能性がある。

日本ヘリコバクター学会において、2002 年から 5 年間で全国規模の耐性菌サーベイランスが行われ、2007 年 9 月に終了した。その目的は、わが国における耐性菌（一次耐性菌）の現状を把握し、今後の除菌治療法の指針を検討することにある<sup>24)</sup>。その結果が 2008 年の日本ヘリコバクター学会学術集会で報告<sup>25)</sup>され、2002～2006 年度の CAM 耐性率の全国平均は 18.9%、21.2%、27.7%、29.0%、27.2%であった。2000 年の日本化学療法学会の全国集計では 7.0% (21/302) であり<sup>26)</sup>、施設や菌株数の違いはあるが、この数年間で約 20% の CAM 耐性率の上昇が認められることになる。しかし、最近の一次耐性率は 30% 程度でとどまっていると考えられる。

以上の成績から、CAM 耐性菌に関しては、最近数年間で急激に上昇していることがうかがわれ、今後、保険適用である PPI/AC 療法による除菌治療では、除菌率の低下が危惧されており、除菌率が 70% 程度との報告もある。

### 連続治療 (Sequential therapy) について：

一次除菌法で、10 日間の連続治療 (Sequential therapy)、5 日間の PPI と抗菌薬 1 剤（通常は AMPC）と、それに引き続き 5 日間の PPI と他の抗菌薬 2 剤（通常は CAM と 5-ニトロイミダゾール）、が近年注目されてきている。標準の PPI-3 剤療法との比較のメタ解析が報告され、Sequential therapy の方が除菌率が高いという結果であった<sup>27)</sup>。しかし、問題点として、二重盲検試験は 1 研究しかないこと、ほとんどの症例がイタリア人であること、症例数が少ないこと、割付方法の記載がない試験がある等の出版バイアスがあることが、あげられている。他の国での成績が必要である。

## 2. 二次除菌法について

除菌不成功の最大の原因は CAM 耐性菌であり<sup>28)29)</sup>、二次除菌においては CAM を含んだレジメでは低い除菌率しか期待できない<sup>30)31)</sup>。そこで、CAM を含まない二次除菌のレジメが必要となってくる。CAM を 800 mg に増量して同じ治療を繰り返しても、ほとんどの場合除菌は期待できない。

一次除菌として PPI+AMPC+CAM で除菌失敗した症例に対して、二次除菌として CAM を MNZ に変えた PPI+AMPC+MNZ の除菌率が検討され、5～10 日間投与で ITT 除菌率は 81～96% と有効性が認められている<sup>30), 32)36)</sup>。従って、二次除菌法としては、PPI+AMPC+MNZ (PPI/AM 療法) がもっとも推奨される。

### 補 足 3

2007 年 8 月に、公知申請により認可された二次除菌の保険適用治療薬は、以下の方法である。

1. ランソプラゾール (30 mg) 1Cap (錠) を 1 日 2 回 または  
オメプラゾール (20 mg) 1 錠を 1 日 2 回 または  
ラベプラゾール (10 mg) 1 錠を 1 日 2 回
2. アモキシシリン (250 mg) 3Cap (錠) を 1 日 2 回
3. メトロニダゾール (250 mg) 1 錠を 1 日 2 回

以上 1～3 の 3 剤を 朝、夕食後に 1 週間投与する。

この PPI/AM 療法は CAM を含む一次除菌に不成功の場合にのみ、適用となる。PPI3 剤それぞれを用いた除菌療

法の比較検討では、その除菌率に差がないことが報告されている<sup>37)</sup>。PPI/AM療法が一次除菌として使えない理由として、公知申請により認可されたため認可後5年間の市場調査が必要であること、MNZの使用頻度の増加による耐性菌の増加が危惧されること、可能性はきわめて低いMNZの発癌性の報告があること<sup>38)</sup>、PPI/AMによる一次除菌データに乏しいこと、などがあげられる。

副作用については、8～26%に認められ、主なものは下痢で、軽度のものが多かったこと、服用中止に至った例ないしコンプライアンスに影響が生じた例は1～5%に過ぎなかったことが報告されている<sup>30), 33)-36)</sup>。服薬上の注意として、飲酒によりジスルフィラムーアルコール反応が起き、腹痛、嘔吐、ほてり等が現れることがあるので、MNZ内服中は飲酒を避ける必要がある。さらに、MNZ併用により、ワーファリンの作用を増強し出血等が現れることがあるので注意を要する。

### 三次除菌法について（保険適用外）

二次除菌に不成功の場合は、PPI + AMPC + レボフロキサシンがあげられる<sup>39)</sup>。この方法は副作用も比較的少なく期待できる方法であるが、近年、ニューキノロン薬は使用頻度が高く、耐性菌が増加しており除菌率に影響が出ている。今後発売されるレスピラトリーキノロン薬には今後の検討が必要である。また、高用量二剤療法は高用量のPPIと高用量のAMPCの二剤療法である。PPIの4倍量を2週間投与することにより、胃酸分泌を十分に抑制し、AMPCの効果が発揮されると考えられる方法である<sup>40)</sup>。この方法はCAMやMNZの耐性菌に優れた除菌法といえる。

### 除菌成功後の問題点：

前項で解説されたとおり、わが国で除菌後に逆流性食道炎が新たに発生、または増悪する症例が、観察期間の違いはあるが3～19%存在したと報告されている<sup>41)-47)</sup>。まれに重症例もあり十分なインフォームドコンセントが必要であるが、現状のコンセンサスとしては、除菌治療後に一時的に逆流性食道炎またはGERD症状が出現または増悪することがあるが除菌治療の妨げにはならない。また、除菌成功後に、肥満やコレステロール上昇など、生活習慣病の出現が報告されており<sup>48)</sup>、除菌成功後も患者の生活指導が大切である。また、除菌後に*H. pylori*が再陽性化する症例も報告<sup>49)-50)</sup>されており、再感染率は年0～2%程度であると考えられている。

### 文献

- 1) The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. Gut 1997; 41: 8-13.
- 2) Peura DA. The report of the Digestive Health Initiative international update conference on *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1997; 113: S4-8.
- 3) Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, et al. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 67-70.
- 4) Lind T, Megraud F, Unge P, et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. Gastroenterology 1999; 116: 248-253.
- 5) Miwa H, Okura R, Murai T, et al. Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 741-746.
- 6) Inaba T, Mizuno M, Kawai K, et al. Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 748-753.
- 7) Gisbert JP, Khorrani S, Calvet X, et al: Rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 751-764.
- 8) Asaka M, Sugiyama T, Kato M, et al. A multicenter, double-blind study on the triple therapy with lansoprazole/amoxicillin/clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter* 2001; 6: 254-261.
- 9) Kihira K, Satoh K, Sugano K, et al. Rabeprazole, amoxicillin and low or high-dose Clarithromycin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1083-1087.



- 10) Miwa H, Murai T, Sato K, et al. Comparison of the efficacy of 400 mg and 800 mg of clarithromycin used with lansoprazole and amoxicillin in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. J Gastroenterol 2000; 35: 536-539.
- 11) Isomoto H, Furusu H, Morikawa T, et al. 5-day vs. 7-day triple therapy with rabeprazole, clarithromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1619-1623.
- 12) Ogura K, Yoshida H, Maeda S, et al. Clarithromycin-based triple therapy for non-resistant *Helicobacter pylori* infection. How long should it be given? Scand J Gastroenterol 2001; 36: 584-588.
- 13) Kuwayama H, Luk G, Yoshida S, et al. Efficacy of a Low-Dose Omeprazole-Based Triple-Therapy Regimen for *Helicobacter pylori* Eradication Independent of Cytochrome P450 Genotype: The Japanese MACH Study. Clin Drug Investig 2005; 25: 293-305.
- 14) Higuchi K, Maekawa T, Nakagawa K, et al. Efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and high- and low-dose clarithromycin in Japanese patients: a randomised, double-blind, multicentre study. Clin Drug Investig 2006; 26: 403-414.
- 15) Kuwayama H, Asaka M, Sugiyama T, et al. Rabeprazole-based eradication therapy for *Helicobacter pylori*: a large-scale study in Japan. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 1105-1113.
- 16) Miwa H, Nagahara A, Sato K, et al. Efficacy of 1 week omeprazole or lansoprazole- amoxicillin- clarithromycin therapy for *Helicobacter pylori* infection in the Japanese population. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 317-321.
- 17) Miwa H, Ohkusa R, Murai T, et al. Effectiveness of omeprazole-amoxicillin-clarithromycin (OAC) therapy for *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *Helicobacter* 1998; 3: 132-138.
- 18) Suzuki J, Mine T, Kobayashi I, et al. Assessment of a new triple agent regimen for the eradication of *Helicobacter pylori* and the nature of *H. pylori* resistance to this therapy in Japan. *Helicobacter* 1998; 3: 59-63.
- 19) Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 155-168.
- 20) 柏原 渉, 橋本明美, 高 祐, 他 *Helicobacter pylori* 除菌中に出血性腸炎をきたした一例 *Helicobacter Research* 1998; 2: 580-581.
- 21) 坂本 繁, 門馬秀之, 千野文雄, 他. 高齢者におけるヘリコバクター・ピロリ陽性消化性潰瘍に対するランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン併用による除菌療法の検討. 一特別調査による安全性および有効性の検討. *Prog Med* 2007; 27: 2411-2417.
- 22) 村上和成, 藤岡利生. わが国における *Helicobacter pylori* 除菌治療と薬剤耐性 *Helicobacter Research* 1998; 2: 423-428.
- 23) Wurzer H, Rodrigo L, Stamler D, et al. Short-course therapy with amoxicillin-clarithromycin triple therapy for 10days(ACT-10) eradicated *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11: 934-952.
- 24) Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. J Clin Microbiol 2007; 45: 4006-4010.
- 25) 小林寅喆, 那須 勝. わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状 第14回日本ヘリコバクター学会抄録集 2008; p115.
- 26) 日本化学療法学会 抗菌薬感受性測定委員会:ヘリコバクターピロリ委員会 *日本化学療法学会雑誌* 2000;48:561-567.
- 27) Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. Ann Intern Med 2008; 148: 923-931.
- 28) Vakil N, Hahn B, McSoley D. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in the United States. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1423-1425.
- 29) Adamek RJ, Suerbaum S, Phaffenbach B, et al. Primary and acquired *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin- influence on treatment outcome. Am J Gastroenterol 1998; 93: 386-389.
- 30) Nagahara A, Miwa H, Ohkura R, et al. Strategy for retreatment of therapeutic failure of eradication of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 613-618.
- 31) Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 791-797.
- 32) Isomoto H, Inoue K, Furusu H, et al. High-dose rabeprazole-amoxicillin versus rabeprazole- amoxicillin- metronidazole as second-line treatment after failure of the Japanese standard regimen for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 101-107.
- 33) Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Efficacy of triple therapy comprising rabeprazole, amoxicillin and metronidazole for second-line *Helicobacter pylori* eradication in Japan, and the influence of metronidazole resistance. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 119-123.

- 34) Miwa H, Nagahara A, Kurosawa A, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1545-1551.
- 35) Shimoyama T, Fukuda S, Mikami T, et al. Efficacy of metronidazole for the treatment of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol* 2004; 39: 927-930.
- 36) Fukuda S, Shimoyama T, Tanaka M, et al. Duration of the metronidazole-containing regimen for eradication of *Helicobacter pylori* infection in northern Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2006; 59: 367-369.
- 37) Murakami K, Okimoto T, Kodama M, et al. Evaluation of three different proton pump inhibitors with amoxicillin and metronidazole in retreatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42: 139-142.
- 38) Beard RN, Noller KL, O'Fallon WM, et al. Cancer after exposure to metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 147-153.
- 39) Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 35-44.
- 40) Furuta T, Shirai N, Ohashi K, et al. Therapeutic impact of CYP2C19 pharmacogenetics on proton pump inhibitor-based eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003; 25: 131-143.
- 41) 佐藤竜吾、村上和成、児玉雅明、他. *Helicobacter pylori* 除菌後の問題点. 日本内科学会雑誌 1998; 87: 881-885.
- 42) 塩谷昭子、西岡新吾. *H. pylori* 除菌後にみられる食道炎、胃炎、十二指腸炎の発生. 日本臨床 1999; 57: 191-195.
- 43) Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 729-735.
- 44) 飯島克則、大原秀一、関根 仁、他. *H. pylori* 除菌後に経験される「逆流性食道炎」、「十二指腸びらん」の発生病理 - 特に酸分泌能変化との関連について -. 日本臨床 1999; 57: 196-200.
- 45) 金児泰明、松澤正浩、中村 直、他. *H. pylori* 除菌治療後に生ずる上部消化管病変の予防対策と治療. 日本臨床 1999; 57: 208-211.
- 46) 加藤元嗣、穂刈 格、杉山敏郎、他. *H. pylori* 除菌と胃・食道逆流症. 日本内科学会雑誌 2000; 89: 98-103.
- 47) 桜井宏一、高橋 寛、渥美節子、他. *Helicobacter pylori* 除菌療法後に発症した食道炎の検討. *Progress of Digestive Endoscopy* 1997; 51: 59-62.
- 48) 菱木 智、志和忠志、横山知子、他. 心血管系疾患の危険因子に対する *Helicobacter pylori* 除菌治療の影響. 日消誌 2001; 98: 814-821.
- 49) Okimoto T, Murakami K, Sato R, et al. Is the recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy resulted from recrudescence or reinfection in Japan. *Helicobacter* 2003; 8: 186-191.
- 50) Adachi M, Mizuno M, Yokota K, et al. Reinfection rate following effective therapy against *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 27-31.

---

**日本ヘリコバクター学会誌 Vol.10 Supplement**

---

発行 2009年3月15日

編集 日本ヘリコバクター学会編集委員会

委員長 寺野 彰

委員 渡辺英伸 小熊恵二 井本一郎 杉山敏郎

福田能啓 佐藤貴一 青山伸郎

製作 株式会社 勁草書房

〒112-0005 東京都文京区水道2-1-1

TEL 03-3814-6894 FAX 03-3814-6904

---