

中学生ピロリ菌検査と除菌治療 自治体向けマニュアル

日本ヘリコバクター学会作成（2022年7月27日）

2023年4月24日改定

序

胃がん予防を目的とした中学生へのヘリコバクター・ピロリ（*H. pylori*：以下ピロリ菌）診断と治療はすでに全国各地の自治体に広がってきている。日本ヘリコバクター学会は「*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン」2016年改訂で「提言 胃がん予防」を新たに加え、胃がん予防を目的として中学生以上でのピロリ菌の診断と除菌を推奨している。そこで、このマニュアルは中学生へのピロリ検診の導入を考えている自治体に対して、すでに導入している各自治体の方法論を提示することで、各自治体の状況にあった方法を構築する際の参考にしてもらうことを目的に作成した。

胃がんの原因はピロリ菌の感染であり、幼少時にピロリ菌に感染すると生涯を通じて胃炎が持続して胃炎が悪化する。やがて炎症のある胃粘膜から胃・十二指腸潰瘍、胃がんなどのピロリ関連疾患が発症する。一方、ピロリ除菌で胃炎が改善すると、胃がんの発症が抑制されることが明らかとなった。胃がんの予防には一次予防と二次予防があり、現在わが国で行なわれている胃がん検診は二次予防にあたり、早期発見・早期治療で胃がんの死亡率を減らすことができても胃がん発症を防ぐ効果は期待できない。一方、ピロリ除菌は一次予防にあたり、がんの原因を除去することで胃がんの発症を阻止することができる。しかし、胃炎がある程度進むと、ピロリ除菌では完全に胃がんを予防することはできず、除菌後に胃がんが発見される。そこで胃がん予防を行なうには、胃炎の悪化がまだ進んでいない若い世代でのピロリ除菌が必要になる。

日本小児栄養消化器肝臓学会は「小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診療と管理のガイドライン2018（改訂2版）の中で、“胃がんの予防のために無症状の小児に *H. pylori* 感染診断を行い、陽性者に内視鏡検査を施行せずに除菌治療を行わないことを推奨する”というステートメントを出している。その一方で、同ガイドラインには“胃がんの家族歴を有し、除菌を希望する場合は除菌療法を行うことを考慮する”と記載されており、現場では混乱が生じている。無症状の小児においてもピロリ菌感染者は既に胃炎を発症しており、それを放置すると胃炎の悪化が進み将来の胃がんリスクになることは明白である。わが国のような胃がん患者の多い地域であれば、胃がんを含むピロリ関連疾患の予防のためにピロリ除菌をする方がよいと多くの小児科医は理解している。ただし、中学生でピロリ除菌をして胃がんが予防できたとのエビデンスがないために、ピロリ除菌を推奨するとの結論を導けなかったとのことである。一方、無症状の中学生にピロリ除菌を行なうと不利益を生じるとのエビデンスもない。小児においても場合によっては除菌療法を考慮すると記載するのであれば、“行うことを推奨する”として、解説に解決されていない問題点もあるので慎重な判断が必要であると記載すべきだと考える。

わが国から胃がん罹患者および死亡者を激減させるためには、中学生のピロリ菌検査が全国津々浦々に広がることを希望している。本人の胃がん予防だけでなく、彼らの子供たちに感染を伝播させない効果が期待できるからである。そのためにこのマニュアルが役に立つことを祈っている。

1. 背景と意義

ピロリ菌はヒトの胃内に感染する細菌で、主に乳幼児期に感染が成立する。一部の小児や青年で鉄欠乏性貧血や十二指腸潰瘍を発症し、ピロリ菌感染が判明することがあるが、多くの場合無症状で感染が持続し、胃の慢性炎症が進行する。慢性炎症は胃粘膜に萎縮などの変化をもたらし、数十年をへて胃がんが発生する。過去のデータの推計から、ピロリ菌感染者で男性は85歳までに胃がん罹患するのは約17%、女性では8%と報告されている (Kawai S et al. *Int J Cancer*. 2022;150:18-27.)。

一方で、ピロリ菌の除菌治療を行なって除菌に成功すると胃がんの発症が抑制されることが明らかになった (Ma JL et al. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:488-92. Ford AC et al. *BMJ*. 2014 20;348:g3174)。しかも、萎縮が進まないうちに除菌する方が胃がんの予防効果が高いことも判明している (Wong BC et al. *JAMA*. 2004 14;291:187-94. Nozaki K et al. *Cancer Sci* 2003;94:235-9)。これらの研究成果から2014年にはWHOの国際癌研究機関は胃がん予防としてピロリ除菌を行なうことを勧告した (IARC *H. pylori* Working Group. IARC Working Group Reports 2014: 8.)。また、台北での国際会議で胃がん多発国の若年者に対してピロリ菌検査と治療を行うことが推奨されている (Liou JM et al. *Gut*. 2020;69:2093-2112.)。

胃がん予防を目的とした中学生ピロリ菌検査は多くの自治体で独自に実施されるようになっている。2019年に我々が実施した調査では約80の自治体（佐賀県を含む）で中学生ピロリ菌検査を実施しており、対象人数は約5万人である。先述のように、多くはピロリ菌感染があっても無症状であるため、検査をしなければ感染の有無を知ることができない。すなわち、胃にピロリ菌が感染して慢性炎症が続き、胃がんが発症してようやくピロリ菌の感染を知るケースは少なくない。

では、どうして中学生に対してピロリ除菌を行なうのか。ピロリ菌は乳幼児期に家族から感染する事が主であり、感染してから炎症が生じる。炎症が起こっている期間が長いほど、萎縮性胃炎になるリスクが高くなる。萎縮性胃炎に進展すると除菌しても胃がんリスクを完全に下げることができないという事が明らかになっており、胃がん予防のためには感染期間が短いうちに除菌する方が良いことは明白である。しかし、年少児では除菌治療をしても再感染するリスクが高いこと (Rowland M et al. *Gastroenterology*. 1999;117:336-341) や、内服が困難だったり、体格に応じた薬物量の調節、除菌治療の経験が少ないため安全性などの懸念があり、大人と同じ検査法や治療法が可能な中学生を対象とするのが適切であると思われる。なお、中学生ピロリ菌検診と除菌治療の経済効果が報告されている。(Akamatsu T et al. *J Gastroenterol*. 2011;46:1353-1360)

2. 検査から治療までの流れ (図1)

一次検査を行い、陽性者に二次検査を実施し、希望者に対してピロリ除菌治療を行う。ピロリ菌検査を実施する学年や年齢は実施地域の状況に合わせて決定する。(我々の検討では中学生では学年による検査精度の違いや、この期間の新規の感染はなかった。検査精度と新規感染の面ではどの学年で実施してもよいと考えられる)

実施する学年以外に決めておく必要があることとして以下がある。

- 1) 検査を希望しない対象者の把握方法と扱い
- 2) 検体の収集方法 (学校を通じてか、医療機関を通じるなど他の方法で行うか)
- 3) 検体未提出もしくは、検査後に転入した生徒の扱い

4) 自治体外に通学している在住者の扱い

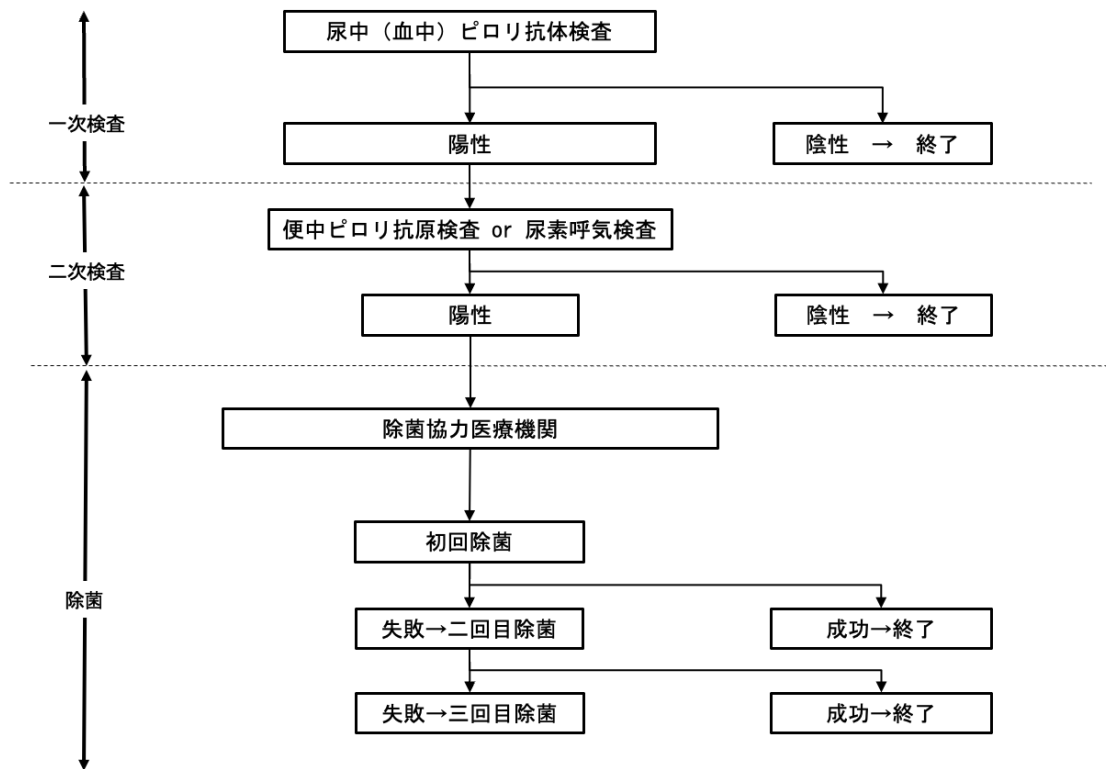


図1. 検査から除菌の流れ

3. 一次検査方法 (表1)

一次検査の方法として安価で容易に実施できるピロリ菌抗体測定法が適している。学校で検査検体を収集し検査会社に提出、または医院・クリニックで実施する。既存の学校検診(検尿など)に追加するのが最も容易で高い検査率を期待できる。

抗体測定法は現在の感染を確定するものではないので、抗体測定法だけでピロリ菌感染と判定してはいけない。

(1) 尿中ピロリ菌抗体測定法

尿を用いてピロリ菌抗体を測定する。日本では2つの方法がある。

検査センターで測定する方法(ELISA法、ウリネリザ H.ピロリ®)は抗体を数値化して結果を出すことができる。機器を必要としない方法(イムノクロマト法、ラピラン H.ピロリ®)は尿を検査液と混和して滴下し、目視で判定を行うためクリニックなどでも簡単に実施できる。

(2) 血中ピロリ菌抗体測定法

採取した血液(血清)を用いて抗体を測定する。自治体が独自で実施している生活習慣病検診などで採血の機会がある場合に実施される。ELISA法とラテックス法があり、精度に違いがある。小児における検討は少なく、添付文書のカットオフ値を用いると感度が低いことに注意が必要である。中学生を対象

としてカットオフ値を設定した報告がある。(表1)

表1 中学生における各抗体検査の精度

| 検査キット | 感度 | 特異度 | PPV | NPV | 備考 |
|----------------------|------|------|------|------|---------------------|
| ラピラン H.ピロリ抗体スティック | 85.7 | 100 | 100 | 99.4 | イムノクロマト法 |
| ウリネリザ H.ピロリ抗体 | 100 | 97.3 | 65.8 | 100 | カットオフ 1.0 (添付文書通り) |
| E プレート'栄研'H.ピロリ抗体 II | 66.7 | 100 | 100 | 98.8 | カットオフ 10.0 (添付文書通り) |
| E プレート'栄研'H.ピロリ抗体 II | 93.3 | 99.5 | 87.5 | 99.7 | カットオフ: 5.4 |
| LZ テスト'栄研'H.ピロリ抗体 II | 62.5 | 97.5 | 50.0 | 98.5 | カットオフ 5.0 (添付文書通り) |
| LZ テスト'栄研'H.ピロリ抗体 II | 87.5 | 91.5 | 29.2 | 99.5 | カットオフ: 3.1 |

1) Okuda M et al. *Pediatr Int.*2017;59:798-802

2) Mabe K et al. *Helicobacter.* 2017;22. doi: 10.1111/hel.12329.

3) Kusano C et al. *Digestion.* 2021;102:155-160

4) Tsutsumi K et al. *Digestion.*2018;98:75-80

PPV: 陽性的中率 NPV: 陰性的中率

(3) 一次検査陰性者への対応

検査の精度は100%ではなく、偽陰性が存在することを念頭におき、適当な時期に再度検査を受けることを勧める。

4. 二次検査

一次検診陽性者に対して、確定診断目的に行う。尿素呼気検査、便中抗原検査が推奨される。

(1) 尿素呼気検査

検査薬 (^{13}C -尿素) を服用し、服用前後の呼気を集めて診断する方法である。簡単に行える精度の高い方法で、ピロリ菌感染検査のほか、除菌後判定に用いられる主流の検査方法である。検査薬による副作用はほとんどないが、一方で検査薬をしっかり内服しないと正確な検査結果が得られない。中学生の場合、錠剤がうまく内服できないことがあるので、ユービット1錠を噛まずに速やかに飲み込んだことを確認する。内服に時間がかかった場合は速やかにうがいをする。しっかり息止した後に呼気回収を行う。実施は医療機関で行う。

プロトンポンプ阻害剤(PPI)を内服している場合には休薬2週間、抗菌薬内服をしている場合には休薬4週間してから検査を行う(偽陰性となる可能性が高いため)。

(2) 便中抗原検査

便中のピロリ菌抗原を測定する方法である。自宅で便採取できる簡便な検査であるが、便検体運搬時に温度管理が必要である。

プロトンポンプ阻害剤(PPI)を内服している場合には偽陰性となる可能性があり、注意が必要である。また抗菌薬内服をしている場合には4週間の休薬後に検査を行う（偽陰性となる可能性が高いため）。

（3）二次検査陰性者への対応

二次検査にて陰性であったので、ピロリ菌感染は陰性であると説明する。ただし稀に偽陰性となっている可能性を念頭に、成人になった後も機会があればピロリ菌感染検査を受けるように説明する。

5. 除菌治療と除菌判定

二次検査が陽性で、最終的に“ピロリ菌感染あり”と判定されたものについて実施する。

親権者と本人の同意のもとで実施する。

（1）除菌治療前の上部内視鏡検査の必要性

成人では、胃がんの有無、胃がんリスクの判定、ピロリ菌感染胃炎の有無などを見ることを目的に除菌前に必ず上部消化管内視鏡検査を行なうが、中学生では検査の負担が大きいこと、中学生では胃がんは極めて稀であることから除菌前内視鏡検査は必須としない。心窩部痛や貧血などがあり検査が望ましい場合や、胃がん家族歴があり検査希望があるなどの場合に実施を考慮する。

（2）除菌治療対象と除菌前の注意点

・除菌治療対象者：

① 12歳以上の中学生を対象に除菌治療を実施している自治体。

（北海道、秋田県由利本荘市、にかほ市、兵庫県丹波篠山市、大阪府高槻市、大分県別府市など）

抗菌薬や抗ウイルス薬の臨床評価については成人と合わせて評価可能な対象として10歳以上または12歳以上の小児とするとの厚労省の事務連絡（令和2年6月30日）がある。

北海道では学校行事への影響や体格を考慮し、中学2年生を対象に検査、陽性で希望する者への除菌治療を行っている。除菌治療の方法として、自費診療として自治体負担で行う地域や、一部自己負担で行う地域、臨床研究の研究費で行っている地域、中学生でも成人と同様の内容（内視鏡検査による胃炎診断後に除菌など）での保険適用で可能と自治体が確認し保険診療または自費診療を選択して行っている地域などがある。

② 15歳以上、体重35kg以上を条件として除菌治療を実施している自治体。

（佐賀県など）。

医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項についての厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（平成29年6月8日）の中で、小児とは、7歳以上、15歳未満の児とする。と定義されていることから、除菌治療については15歳以上で行っている地域がある。

③ 検査のみ行い、陽性者に対する除菌治療は、成人後に保険診療（内視鏡検査後に除菌）で行う地域もある。

除菌治療を行う年齢、費用負担などは地域の事情などで異なるため一つの方法を決めることは出来ないが、本対策の目的からは可能な限り早期に、陽性者の殆どに除菌治療が行われることが重要である。

- ・薬剤アレルギー歴は詳細に問診し、治療薬剤にアレルギーのあるものは安全面から、本人、親権者が治療を強く希望し、専門家のもとで十分な対策を行える場合を除いて対象としないことが望ましい。
- ・除菌中に副作用が出現した場合の対応について、受診が必要な症状、受診方法などについて、詳細に説明しておく。

(3) 治療方法（治療薬剤の選択）

抗菌薬使用の原理原則として、治療前に薬剤感受性検査を実施し、感受性のある抗菌薬を使用することが望ましい。除菌治療の場合、特に CAM 耐性菌が多いことから、CAM の感受性を調べ、感受性菌の場合には CAM を使用し、耐性菌の場合には代わりにメトロニダゾール(MNZ)を使用する。

しかし、この事業で行う場合、薬剤感受性試験が実施できないことも多く、その場合には以下に示す方法で行う。

なお、除菌治療は3種類の薬剤を間違えずに1週間服用することが重要なため、可能な限りパック製剤をもちいることが望ましい。また、最も多い副作用は下痢であり、稀ではあるが偽膜性腸炎、出血性腸炎など重篤な腸炎も起こり得るため、ミヤBMなど抗菌剤耐性の整腸剤併用することも考慮する。

・初回除菌治療薬

1. CAM 感受性が不明の場合、以下のいずれかの除菌レジメが考えられる。

PPI+アモキシシリン(AMPC)+MNZ

または

カリウムイオン結合型アシッドブロッカー(P-CAB)+AMPC+CAM

若年者では成人に比較して CAM 耐性が多く PPI+AMPC+CAM の除菌率は低く推奨されない。一方で、PPI+AMPC+MNZ の除菌率は高い。また、制酸剤の選択においては、若年者でも PPI と比較して、P-CAB 使用での除菌率の上昇が期待される（表2）。

- P-CAB は、日本でのみ使用されており、小児への使用経験は乏しい。短期的な副反応は問題とならないとの報告が散見されるが、まだデータの集積が十分ではない。
- MNZ は、感染症に対して臨床現場では小児でも使用されている。本邦では、ピロリ菌の MNZ 耐性は進んでいないが、海外では MNZ 耐性が高い国もあり、今後の耐性化が懸念される。
- CAM は 400mg とする。
- 全ての薬剤は分2投与で、投与期間は7日間を原則とする。

2. クラリスロマイシン感受性が判明している場合

CAM 感受性あり PPI+AMPC+CAM を用いる。

CAM 耐性 PPI +AMPC+MNZ を用いる。

- 小児への経験の少ない薬剤をできるだけ用いないことを優先し、現時点でのエビデンスを元に、治療効果を可能な範囲で担保することを考慮し、上記治療を推奨した。

表2. 中学生における初回除菌治療薬と除菌率 (CAM 感受性不明で治療)

| | ITT 解析 | 95%CI | PP 解析 | 95%CI |
|------------------------------|--------|------------|--------|------------|
| PPI+AMPC+CAM ¹⁾ | 43.5% | | 45.0% | |
| PPI+AMPC+CAM ²⁾ | 60.5% | 44.4-75.0% | 63.4% | 46.9-77.9% |
| PPI+AMPC+MNZ ²⁾ | 98.3% | 90.8-100% | 100.0% | 94.7-100% |
| P-CAB+AMPC+CAM ³⁾ | 81.3% | 74.3-88.4% | 85.7% | 79.1-92.9% |

1) Kaji E et al. Helicobacter.2020;25:e12696.

2) Mabe K et al. J Infect Chemother. 24 2018: 538e543

3) Kusano C et al. J Gastroenterol. 2018;53:718-724

ITT : intention to treat PP : per protocol

・二回目除菌治療薬 (初回除菌治療が失敗した場合に実施する)

初回除菌治療で CAM を使用した場合

CAM の代わりに MNZ を使用する。

初回除菌治療で MNZ を使用した場合

MNZ の代わりにシタフロキサシン、ミノサイクリンなどを使用する。ただしシタフロキサシン、ミノサイクリンを用いた小児ピロリ除菌への有効性及び安全性は十分には検討されていない。MNZ に変えて、CAM 使用することで除菌成功する症例も散見されるが、可能であれば CAM 感受性を調べて感受性の場合に行う。

いずれにしても、薬剤選択や副反応対応など、ピロリ菌診療に関する高い専門性を必要とされることから、ピロリ感染専門外来を受診させるなど慎重な対応を要する。また、消化性潰瘍など急ぎ治療を要する疾患がない場合には、急がず成人になってから二回目除菌治療を行っても遅くないことに留意する。二回目除菌のために受診する場合には、何歳で除菌薬は何を使って、どの検査で除菌失敗と判定されたかについてきちんと記録し、情報を伝えることが必要である。

(4) 除菌判定

初回除菌、二回目除菌ともに、除菌治療終了後4週間以上後、可能であれば8週間あけて必ず除菌判定をすること。検査方法は尿素呼気試験 (カットオフ値<2.5‰) または便中抗原検査が推奨される。

6. 治療に伴う副作用と対応

(1) 副作用

軟便、下痢、腹痛、嘔気、皮疹 (投与中または投与終了後)、味覚異常、舌炎、口内炎などがある。軟便、下痢の副作用は多く 10~30%で認める。重篤な副作用として出血性腸炎、重症薬疹、アナフィラキシーショックなどがあるが頻度は 0.1%未満とされている。

参考) 小児・青年 (18 歳未満) におけるピロリ菌除菌治療の安全性と有効性に関する全国調査 (Okuda M et al. Pediatr Int.2017;59:57-61) : 全国の病院小児科 1097 施設に調査文書を送付し 409 施設から回答

を得た。ピロリ菌除菌症例ありは 105 施設、345 名で副作用ありは 50 名 (14.7%) であった。軟便 14 名 (4.1%)、軽度下痢 18 名 (5.3%)、嘔気 5 名 (1.5%)、投与中の皮疹 7 名 (2.1%)、投与終了後の皮疹 1 名 (0.3%) であった。この調査では重篤な副作用は報告されなかった。

(2) 副作用への対応

治療前に副作用の頻度や対応について説明しておく。下痢、軟便、味覚異常など軽度であれば、治療を続行する。皮疹、血便、頻回の下痢など軽度でない場合は受診するように説明する。アナフィラキシー対応のため、治療の開始は平日とする (土日に開始するのは避ける)。

副作用への対応は、保険診療として実施する。

下痢、発疹が多い副作用であり、対症療法を中心に行う。

7. 万が一に備えて

中学生ピロリ菌検査と除菌治療の事業を行なう場合、自治体の施策として行う場合や、大学などの臨床研究として行う場合、通常の保険診療として行う場合など様々な場合がありえる。いずれの方法で行う場合も、ワクチン接種などと同様に何らかの保険に加入することも検討項目となる。臨床試験として行う場合には、損害賠償保険として加入していることが多く、自治体の施策として行う場合には同様に賠償保険に加入する場合や、既にワクチンなどの対策で加入している保険で対応できる場合、全国町村会総合賠償補償保険制度 健診特約などで加入している場合などがある。

8. 治療後のフォロー

除菌判定は 100% の精度があるものではない。除菌に成功した場合でも、未感染の場合に比べて胃がん発生が多い可能性があり、潰瘍の発生もゼロではない。また、非常に希ではあるが、ピロリ菌の再感染もある。腹痛などの消化器症状がある場合は内視鏡検査を受けること、症状がない場合でも、将来胃の内視鏡検査を受けることを勧める。

何らかの理由で除菌を行わなかった場合や、菌が残ってしまった場合には、成人以後早期に内視鏡検査を受けることを勧める。

ピロリ菌検査がどのような結果であっても、症状がある場合は、医療機関を受診して必要な検査を受けることが必須であることを伝える。

作成：日本ヘリコバクター学会 研究推進委員会 若年者ヘリコバクターに関する委員会

奥田真珠美 (委員長)

垣内俊彦 (副委員長)

菊地正悟 (副理事長 委員)

草野 央 (委員)

間部克裕 (委員)

加藤元嗣 (副理事長)

村上和成 (理事長 監修)