

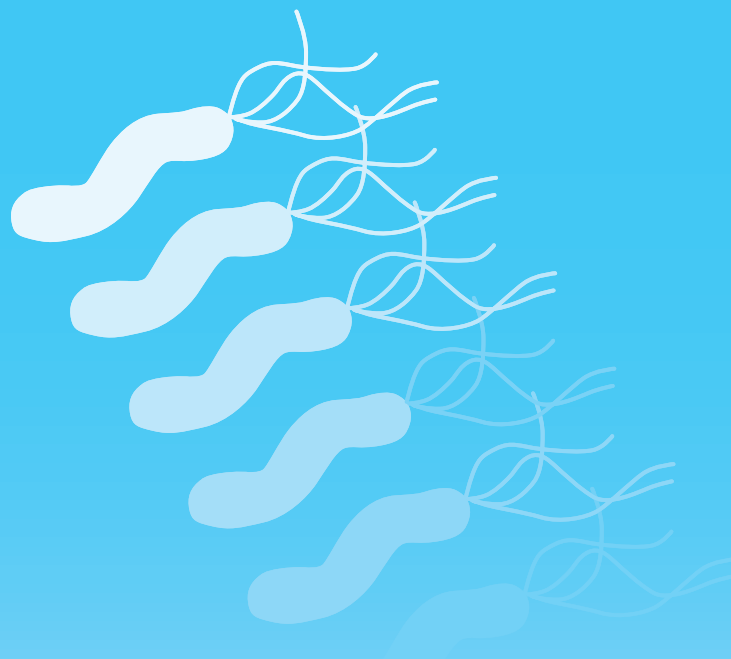
# 日本ヘリコバクター学会誌

Japanese Journal of *Helicobacter* Research

## supplement

2013年4月18日

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の診断と治療



CONTENTS			
巻頭言		福田 能啓	2
経緯	除菌適用拡大の経緯—適用拡大までの経緯について—	上村 直実	4
意義・目的	胃炎に対する適応拡大の意義と目的	榭 信廣	8
対象	除菌治療の対象	下山 克、菅野健太郎	13
診断	慢性胃炎の診断	鎌田 智有、春間 賢	16
	<i>H. pylori</i> 感染の診断法	井本 一郎、高橋 信一	23
除菌法	<i>H. pylori</i> の除菌方法	古田 隆久、村上 和成	31
フォローアップ	ヘリコバクター・ピロリ感染慢性胃炎の除菌後のフォローアップ	中島 滋美、加藤 元嗣	39

## 巻頭言

日本ヘリコバクター学会理事長

福田能啓

未来は過去にあり、明日は今日の次にくるのではなく、明日は昨日にあるという考えかたがある、と宮城谷昌光氏が述べていました。「項羽と劉邦」の時代のことです。過去の偉業である聖人の書に見向きもしない項羽を評して、項羽を補佐した范増が述べた言葉とされており、過去を見向きもしなかった項羽は、劉邦との戦いに敗れています。

オーストラリア・パース王立病院の病理学者 Robin Warren と内科医 Barry Marshall の両先生が、胃粘膜に生息する細菌ヘリコバクター・ピロリを発見した経緯を思い浮かべるうちに、「未来は過去にある」という言葉を思い出しました。胃の中の「らせん状細菌」についてはかなり以前に、すでに文献に記載されていました。しかし、「胃酸で満たされている胃内で、細菌が生息できるはずがない」という固定概念が邪魔をし、その先人の知りえた事実を証明しようと試みる研究者はほとんどいませんでした。Robin Warren 先生はまさに、「過去にある未来」をみだし、自分が覗く顕微鏡下に映し出される胃炎粘膜に存在する「塵」様のものを「細菌」だと素直に受け止めました。Barry Marshall 先生に培養を指示しました。培養はなかなかできませんでしたが、ようやく培養に成功します。嫌気培養システムがちょうどその頃可能になったことも幸いして、さらにはイースターの復活祭の休暇前に培養を開始して通常の培養期間より長く放置してしまったこと（ヘリコバクター・ピロリ菌は通常の細菌より長い培養期間を必要とする）などの偶然も重なり、ついに培養に成功しました。

現在では、その細菌が胃内に感染すると胃炎を惹起し、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃癌などの母地を形成すると理解されています。「潰瘍が再発するのは潰瘍症だから」という考えから「ヘリコバクター・ピ

ロリ除菌で潰瘍再発を防ぐ」に変わり、そして、平成25年2月には、「ヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎」の除菌治療にまで保険適用が拡大されました。ヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎を除菌することは、胃炎による症状を改善することもさることながら、胃痛を予防しようという意味合いが含まれるでしょう。「予防のための治療」が行えるようになったのは画期的なことだと思います。日本ヘリコバクター学会では、「ガイドライン」を通じて、除菌の対象を「ヘリコバクター・ピロリ感染者」に広げる必要性をこれまでも述べてまいりましたので、関係者一同にとっては、待ちに待った日が到来したともいえるでしょう。

この春から、「ヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎」に対しての除菌治療が行えるようになりました。日本ヘリコバクター学会の掲げる目的でもある「ヘリコバクター・ピロリ撲滅」「胃癌ゼロ国」を目指しての第一歩が踏み出されたともいえると思います。各方面の学会の御尽力と関連学会が足並みをそろえてチーム活動できたおかげでもあり、日本ヘリコバクター学会がその一翼を担えたことに本学会としても感慨深く受け止めております。

「ヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎」の患者さんは5,000万人とも6,000万人とも試算されています。全員が除菌治療を受けるわけではないとしても、除菌治療を受ける対象者は並大抵の数ではないと思われます。一次除菌で成功すれば問題ありませんが、二次除菌を行っても除菌できないことも起こりえると思います。保険適用されている範囲の薬剤を用いた除菌治療では、除菌できないことも考えられます。ペニシリン過敏症の方では除菌治療を受けていただくことができないことにもなります。日本ヘリコバクター学会としては、このような除菌困難例への対応策の検討を始めていますが、保険適用までには時間がかかると予想されます。

安全に確実に除菌治療を行うために、「ヘリコバクター・ピロリ診断と治療のガイドライン」にもう一度目を通していただきたいと考えています。ヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎患者さんの診断と治療を保険診療で行っていただくために、「ガイドライン」を踏まえた解説を特集号で発行することにいたしま

した。御一読いただき、臨床の場での診療にお役立ていただければ幸いです。

また、各関連学会には、この特集号を寄贈させていただきたいと思っております。どうか、御活用いただきますようお願いいたします。

# 除菌適用拡大の経緯

## —適用拡大までの経緯について—

上村直実

### はじめに

1983年に *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) が発見されて以来<sup>1)</sup>、上部消化管疾患の概念や診療の実態が大きく変化してきました。すなわち、大部分の組織学的胃炎は *H. pylori* 感染に起因することが明らかになり、慢性胃炎の概念が組織学的胃炎を基盤にしたものになりつつあります。また、種々の学説のあった胃・十二指腸潰瘍の原因は *H. pylori* と非ステロイド消炎鎮痛薬 (NSAIDs) に分類されるようになっていきます<sup>2)</sup>。さらに、胃炎や胃・十二指腸潰瘍のみでなく、胃癌を含むさまざまな疾患の発症に *H. pylori* 感染が深く関連することが判明すると同時に、さまざまな *H. pylori* の感染動態による胃機能の変化も明らかになっています<sup>3,4)</sup>。このように、*H. pylori* と疾患の関連性に関する新たな知見が得られるたびに、エビデンスに基づくガイドラインが作成され改訂されてきました<sup>5)</sup>。

日本ヘリコバクター学会で作成されたガイドラインは臨床の現場において診療に活用されているもの

表1 科学的見地からみた「*H. pylori* 感染症」に対する除菌治療適応の推移

1983年：	<i>H. pylori</i> の発見 (Warren & Marshall)
1980年代：	慢性組織学的胃炎が除菌により改善することが判明
1990年代：	除菌による消化性潰瘍の治癒および再発予防効果が確立する 胃MALTリンパ腫が除菌により寛解することが判明する 除菌による組織学的胃炎の改善に伴って胃癌の抑制効果が示唆される
2008年：	『ピロリ除菌による胃癌抑制』がLANCET誌に発表される
2009年：	日本ヘリコバクター学会によるガイドラインで『 <i>H. pylori</i> 感染症』が提案される

の、わが国の国民皆保険制度に従う実際の医療現場においては、ガイドラインとは異なる対応が必要な場合も見受けられていました。今回、*H. pylori* 胃炎に対する除菌治療の公的な保険適用拡大という世界的にも画期的な改革があったことから、本稿では *H. pylori* 感染症に対する除菌適用拡大までの推移と現況および今後の方向性について概説します。

### 1 わが国における *H. pylori* 感染症の除菌適応と保険適用の推移

#### 1-1 科学的見地からみた除菌適応疾患の推移 (表1)

除菌治療の有用性が最初に確立されたのは組織学的胃炎の改善と胃・十二指腸潰瘍の再発予防であり、1990年代には消化性潰瘍の再発が除菌により著明に低下することが明らかとなったことから潰瘍の治療および再発予防における第一選択治療法として確立しました。従来、胃全摘術と抗癌剤を用いた化学療法が主流であった胃 mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALTリンパ腫) も *H. pylori* 除菌により70%以上の患者が寛解することが明らかになり<sup>6)</sup>、現在では除菌治療が第一選択となっています。

胃癌と除菌療法との関連についても、1996年のアメリカ消化器病週間 (DDW) において筆者らが報告した「内視鏡的切除後異時性胃癌の発症に対する *H. pylori* 除菌の影響」<sup>7)</sup> に対する欧米の反響は大きく、同年9月のマーストリヒトコンセンサス会議において「早期胃癌切除後は *H. pylori* 除菌をすべきである」との声明がだされています<sup>8)</sup>。この研究は、先達が築いてきた胃癌の背景胃粘膜に関する特徴すなわち「分化型早期胃癌を有する胃粘膜には同時性および異時性胃癌が高率に認められる」とするわが国独特の知見と、「早期胃癌の内視鏡的切除」という日本独自の医療技術を生かした画期的な研究と思われましたが、研究デザインが非RCTであったため、科学的なエビデンスとしては不十分とされました。その後、

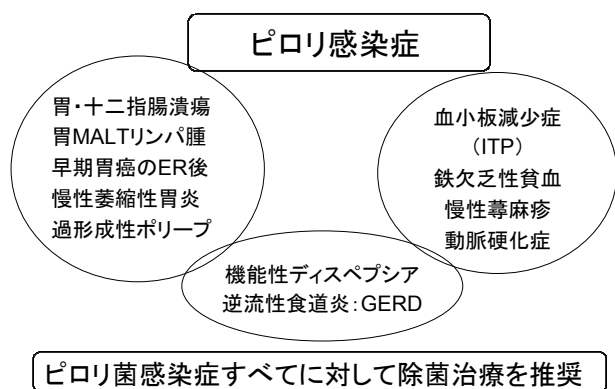


図1 ピロリ菌に関連する多くの疾患 (学会ガイドライン2009)

浅香らにより全国的に組織された多施設共同・無作為比較試験の結果が2008年に報告され<sup>9)</sup>、現在では『除菌による胃癌の抑制効果』は世界的なコンセンサスとして認知されています。このような臨床研究によるエビデンスを基にして、2009年に日本ヘリコバクター学会が改訂・作成した「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン」では、*H. pylori* 感染に関連する疾患の総称として定義した「*H. pylori* 感染症」(図1) すべてに対する除菌治療が推奨されたものです<sup>5)</sup>。1-2 わが国における *H. pylori* 感染症に関する保険適用拡大の推移 (表2)

わが国の公的医療保険制度において除菌治療が初めて承認されたのは、消化性潰瘍と診断された患者に対して *H. pylori* の感染診断および除菌治療が保険適用となった2000年でした。除菌治療薬として最初に臨床治験を行い認可されたのはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の lansoprazole と抗菌薬であるアモキシシリン (AMPC) とクラリスロマイシン (CAM) の3剤併用療法 (PAC療法) でした。その後、他のPPIである omeprazole・rabeprazole・esomeprazole についても同様の臨床治験が行われた結果、有用性と安全性が確認され承認されています。

2000年に上市されたPAC療法の除菌率が次第に低下してきたことから<sup>10)</sup> CAMを metronidazole (MNZ) に置き換えたPPI+AMPC+MNZの3剤併用療法 (PAM療法)<sup>11)</sup> が公知申請により2007年に保険承認されたのも一大イベントでした。「公知承認」とは、医薬品等の有用性や安全性が医学的に世界的に公知のものであるとして、海外における承認状況や国内外の公表論文の結果等を根拠として国が企業の申請を認めて承認するものです。最近では、多くの抗癌剤の適用拡大が公知申請により承認されるようにな

表2 「*H. pylori* 感染症」に対する除菌治療：保険適用の推移

2000年：	消化性潰瘍と診断された患者に対する感染診断と除菌治療法 (PAC療法) が保険適用となる (臨床治験：PPI各社)
2007年：	2次除菌治療法 (PAM療法) が保険適用となる (公知申請：藤岡・榊・上村)
2009年：	感染診断と除菌治療の保険適用が、消化性潰瘍のみでなくEMR後・MALTリンパ腫・ITPと診断された患者にまで適用拡大 (公知申請：浅香・上村)
2011年：	『ピロリ感染胃炎』の保険適用拡大を要望 (3学会) (浅香・上村) *厚生労働委員会において『ピロリ除菌による胃癌抑制』の質問と答弁
2012年：	関係各社がPMDAに対して公知申請 (8月)
2013年：	2月に保険収載 (公知申請)

りましたが、この二次除菌治療法として承認されたPAM療法は2000年に承認された低用量アスピリンに次ぐ2番目の公知承認でした。もし、この公知申請がなく、企業の臨床治験を待っていたと仮定すると、診療現場でPAM療法を使用できるようになるのは2010年以降であったと思われます。さらに、あまり知られていないと思われすが、この公知申請が行われたのは、当時の藤岡利生理事長・榊信廣社会保険委員長らの努力とともに厚生労働省3局の課長補佐から『公知申請』についての助言を受けたことがきっかけとなったものです。このやりとりは、その後の学会における社会保険対策におおいに役立った次第です。しかしながら、有用性や安全性を担保するための「臨床治験」が行われていない治療法である『PAM療法は、一次除菌治療法であるPAC療法で除菌に失敗した症例に対する二次除菌治療法として用いる』という制限がついていることが現在の大きな課題となっています。

疾患の除菌治療適用拡大としては、2009年になって、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、早期胃癌内視鏡的治療後胃が除菌治療の保険適用疾患として追加されました。この適用拡大についても公知申請でしたが、『EMR後の除菌による異時性胃癌の抑制』のLANCETへの掲載と浅香正博理事長の多大な働きかけが大きな力となったことはよく知られたところですが、一方、感染診断法としては、内視鏡的生検組織を使用する鏡検法、培養法および迅速ウレアーゼ試験 (RUT)、内視鏡を用いなく

でも可能な検査法として血清および尿中抗体法、尿素呼吸試験 (UBT) に引き続き便中抗原が保険適用となっていますが、薬剤感受性試験の保険適用が現在の大きな課題として浮上しています。

## 2 *H. pylori* 感染症に対する診療現場における今後の対応

すでに述べましたように、日本ヘリコバクター学会による「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン」<sup>5)</sup> は、*H. pylori* 感染に関連した疾患の総称として「*H. pylori* 感染症」を取り入れ、すべての「*H. pylori* 感染症」に対する除菌治療を推奨したものでしたが、今後は保険診療における現場でもおおいに活用されるものと思われます。すなわち、保険適用となっていた胃・十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、ITP、早期胃癌内視鏡的治療後胃のみでなく、今回、保険適用となった「*H. pylori* 感染胃炎」を基盤に有する萎縮性胃炎、胃過形成性ポリープ<sup>12)</sup> および *H. pylori* 陽性の機能性ディスぺプシア<sup>13)</sup>、逆流性食道炎および鉄欠乏性貧血についても除菌の臨床的有用性を優先して除菌治療を施行する医師が増加するものと思われます。医学的には感染胃粘膜には「慢性組織学的活動性胃炎」(*H. pylori* 胃炎) が惹起され、二次的に消化性潰瘍や胃癌が発症しやすい胃内環境が形成されることが重要です。したがって、「*H. pylori* 胃炎」に対する除菌治療が保険適用となった現在、「ピロリ外来」等の自由診療に頼らず、医療側においても煩雑な手続きが必要な自費診療の苦労も軽減されるものと思われます。しかしながら、日本ヘリコバク

ター学会の認定医がわずか700名という実態からも、*H. pylori* 感染の診療について精通した医師が少ない点が大きな課題として浮上してくるのは明白であり、学会としても迅速な対応が望まれています。

## 3 『慢性胃炎』診療に関する今後の展望

わが国の診療現場で頻繁に使用され、一部で混乱を招いている『慢性胃炎』には「*H. pylori* 胃炎」、内視鏡的に診断される「内視鏡的胃炎」、さらに胃が痛いなどの症状から診断される「症候性胃炎」および検査や薬剤を処方するための保険病名としての「慢性胃炎」が存在します (図2)。

専門学会や一部の専門医の討議においては、器質的疾患である「*H. pylori* 胃炎」と機能的疾患である「機能性ディスぺプシア」に分類されています (図3)。「*H. pylori* 胃炎」が保険病名となったものの、「機能性ディスぺプシア」は未だ保険病名となっていないのが現状であり、両疾患が市民権を得て臨床現場で使用されるためには保険病名を獲得することが先決でした。このたび「*H. pylori* 胃炎」に対する除菌治療が保険適用となったことは「*H. pylori* 胃炎」が独立した疾患としての保険病名を獲得したことになります。一方、「機能性ディスぺプシア」についても、本疾患名を対象とした臨床治験が進行中であり、これも本年度中には市民権としての「保険病名」を獲得することが期待されており、2003年、日本における『慢性胃炎』診療が大きな変換点を迎えるものと思われます。

今後、診療現場における上腹部症状を有する患者

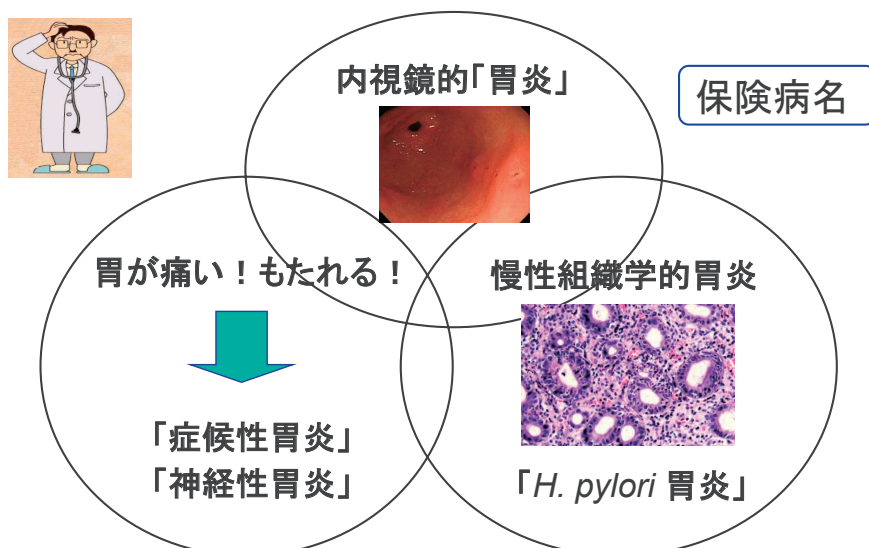


図2 臨床現場における頻用される『慢性胃炎』とは？

に対する実際的な対応としては、最初に *H. pylori* 感染の有無を検査して、*H. pylori* 陽性者に対しては除菌治療が施行され、陰性であれば「機能性ディスぺプシア」として加療されます。なお、除菌に成功して *H. pylori* が消失した後も症状が残存する場合にもやはり「機能性ディスぺプシア」として加療される時代に向かうものと推測されます (図4)。

### さいごに

本稿では、*H. pylori* 感染症に対する除菌適用拡大までの推移と現況および今後の方向性について述べましたが、本年度から、「*H. pylori* 感染症」に関する診療環境が大きく変化することが期待される一方、感染診断、除菌治療の副作用、除菌判定の時期と方法、除菌後の注意点など除菌治療の本質に精通した専門医が少なく、今後、一般医家に対する啓蒙活動や教育体制が学会に課せられた喫緊の課題といえます。

### 参考文献

- 1) Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1273-1275, 1983 i.
- 2) 日本消化器病学会消化性潰瘍ガイドライン委員会. 消化性潰瘍診療ガイドライン. 日本消化器病学会編. 南江堂、東京、2009.
- 3) 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.
- 4) Uemura N, Okamoto S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer in Japan. *Gastroenterol Clin North Am.* 29: 819-827, 2000.
- 5) Asaka M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter.* 15: 1-20, 2010.
- 6) 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* 342: 575-577, 1993.
- 7) 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.* 6: 639-642, 1997.
- 8) The European *Helicobacter pylori* Study Group

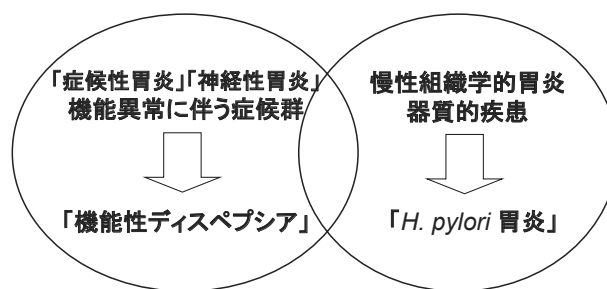


図3 「*H. pylori* 胃炎」と「機能性ディスぺプシア」

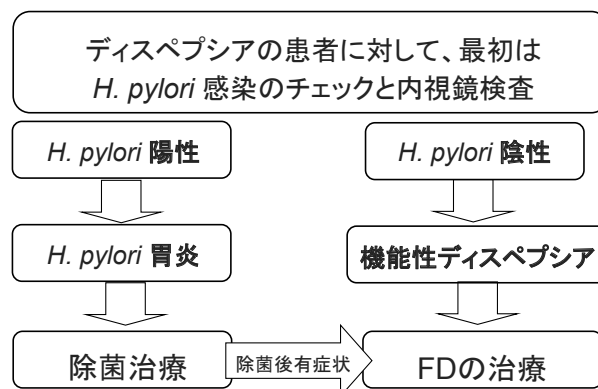


図4 近い将来、診療現場で可能となる『慢性胃炎』の取り扱い

(EHPSG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 41: 8-13, 1997.

- 9) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of early gastric cancer reduced the incidence of metachronous gastric cancer. *Lancet* 372: 392-397, 2008.
- 10) 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.
- 11) 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* 17: 119-123, 2003.
- 12) 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* 129: 712-715, 1998.
- 13) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD002096.



# 胃炎に対する適応拡大の意義と目的

榊 信廣

**要旨** 医療保険を使った *H. pylori* 除菌治療の適応が、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」患者まで広がりました。*H. pylori* 感染によって発生した胃炎に対する効能・効果追加の公知申請が2013年2月21日に承認されて、同月22日より除菌治療が可能となりました。さらに、*H. pylori* の診断と治療に胃炎の適応追加を認める2013年2月21日付の厚生労働省保険局医療課長通知（保医発0221第31号）がだされました。今後は、この通知に従って診療する必要がありますが、今回の改定で変更になったのは内視鏡検査において確定診断がなされたヘリコバクター・ピロリ感染胃炎が除菌治療の適応として承認されただけのことです。しかし、その意義と目的は大きく、胃・十二指腸潰瘍などの発生した疾患の治療、胃癌を始めとする *H. pylori* 関連疾患の予防、さらには感染経路の抑制です。

**索引用語** ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、除菌適応拡大、医療課長通知

## はじめに

医療保険を使った *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌治療の適応が、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」患者まで広がりました。日本ヘリコバクター学会をはじめとする消化器関連学会の要望が認められ、*H. pylori* 感染患者は「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」としての除菌治療を保険診療で行うことができるようになりました。本稿では、保険診療で認められる *H. pylori* の感染診断と除菌治療について、保険承認の歴史的経過を含めて解説した後に、今回認可された「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」への適応拡大の意義と目的を解説します。

## 1. 保険認可されたピロリ感染診断と治療

今回、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対する効能・効果追加の公知申請が、2013年1月31日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会に報告され、2013年2月21日に承認されて、同月22日より除菌治療が可能となりました。ヘリコバクター・ピロリの除菌、または除菌の補助の効能・効果をもつ薬剤の添付文書や周知文書に下記の内容が追記されました。

### 【効能・効果】(下線部を追記)

下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌、または除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

【効能・効果に関連する使用上の注意】に下記を追記  
本剤をヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌、または除菌の補助に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

### 【解説】

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認に際しては、患者ごとに、(1) 及び (2) の両方を実施する必要があります。

(1) ヘリコバクター・ピロリの感染を以下のいずれかの方法で確認する。

迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼気試験、糞便中抗原測定

(2) 胃内視鏡検査により、慢性胃炎の所見があることを確認する。

なお、感染診断及び除菌判定の詳細については、各種ガイドライン等を参照してください。

これまで保険請求が可能な範囲は2010年6月18日付の厚生労働省保険局医療課長通知(保医発0618第1号)「ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いについて」の一部改正について」に示されてきましたが、今後は図1に示す2013年2月21日付で新しく出された厚生労働省保険局医療課長通知(保医発0221第31号)に基づいて保険請求をすることになります。

## 2. *H. pylori* 感染診断と除菌治療に関する保険認可の歴史

*H. pylori* 感染診断と除菌治療が日本で初めて保険認可されたのは、2000年10月31日付の厚生労働省保健局医療課長通達(保険発180号)「ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いについて」であり、同年11月1日から施行されました。

### 2-1 適応疾患の拡大の歴史

最初に承認された時点では、*H. pylori* 感染診断と治療の対象は、「内視鏡検査又は造影検査において胃潰瘍又は十二指腸患者の確定診断がなされた患者のうち、ピロリ感染が疑われる患者」に限定されていました。

2008年12月6日に日本ヘリコバクター学会から厚生労働大臣あてに、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後の3疾患に対する適応追加の要旨が提出されました。その後、医薬品医療機器総合機構による関係製薬企業に対する説明会が開催され、2009年9月30日に関係企業9社合同で3疾患に対する公知申請書類が提出されました。そして、2010年5月31日の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で3疾患に対する効能追加が承認されて、図1に示す4疾患が除菌治療の適応疾患となりました。そして、今回も同様の経過をたどって、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」が適応疾患に加えられたわけです。

### 2-2 感染診断の認可の流れ

*H. pylori* 感染診断に関して用いることが認められた検査法は、最初は、①迅速ウレアーゼ試験 ②鏡検法 ③培養法 ④抗体測定 ⑤尿素呼気試験の5種類でした。その後、⑥糞便中抗原測定が2004年(保医発0227001)に承認され、現在6種類の検査の保険診療での使用が可能になっています。そして、最初は除菌前後ともに1項目しか算定できなかった(陰性では異なる検査法による再検可)が、2010年3

月26日保医発0326第4号にて、同時に2種類の検査を実施することが可能になりました。なお、2010年5月17日付け事務連絡で、同時検査に図1に示すような条件がつけられました。

### 2-3 除菌治療法の認可の流れ

除菌治療の実施に関しては、「ヘリコバクター・ピロリ除菌及び除菌の補助が薬事法上効能として承認されている薬剤を薬事法承認事項に従い、3剤併用・7日間投与し除菌治療を行う」と記載されています。その内容ですが、2000年の時点では臨床試験が終了していた薬剤、前者としてアモキシシリンおよびクラリスロマイシン、後者としてはランソプラゾールのみが承認されており、「通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリンとして1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1日400mg(力価)1日2回を上限とする。」と記載されています。

その後、2002年(保医発0513001号)にオメプラゾールが、2007年(保医発0126002号)にラベプラゾールが、2011年(保医発0912第1号)にネキシウムが除菌補助薬として承認され、そして、それぞれの後発薬も同様に承認されて今日に至っています。

二次除菌法に関しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構からのメトロニダゾールを用いた二次除菌に対する有効性を確認する審査報告が、2007年7月25日薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会に報告されて承認されました。その内容は、「アモキシシリン、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合には、通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリンとして1回750mg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。」です。

## 3. 学会ガイドラインで推奨される除菌治療の適応疾患

日本ヘリコバクター学会で公表された、「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2009改訂版」<sup>1)</sup>では推奨度A(強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる)の*H. pylori* 除菌治療の適応として、「*H. pylori* 感染症」だけが示されています。その理由として、「*H. pylori* 除菌は胃・十二指腸潰瘍の治癒だけで

## 1 対象患者

ヘリコバクター・ピロリ感染症に係る検査については、以下に掲げる患者のうち、ヘリコバクター・ピロリ感染が疑われる患者に限り算定できる。

- ①内視鏡検査又は造影検査において胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の確定診断がなされた患者
- ②胃 MALT リンパ腫の患者
- ③特発性血小板減少性紫斑病の患者
- ④早期胃癌に対する内視鏡的治療後の患者
- ⑤内視鏡検査において胃炎の確定診断がなされた患者

## 2 除菌前の感染診断

(1) 除菌前の感染診断については、次の6項目の検査法のうちいずれかの方法を実施した場合に1項目のみ算定できる。ただし、検査の結果、ヘリコバクター・ピロリ陰性となった患者に対して、異なる検査法により再度検査を実施した場合に限り、さらに1項目に限り算定できる。

- ①迅速ウレアーゼ試験
- ②鏡検法
- ③培養法
- ④抗体測定
- ⑤尿素呼気試験
- ⑥糞便中抗原測定

(2) (1) に掲げる①及び②の検査を同時に実施した場合又は④、⑤及び⑥のうちいずれか2つの検査を同時に実施した場合にあっては、(1)の規定にかかわらずそれぞれの所定点数(①+②、④+⑤、④+⑥、⑤+⑥)を初回実施に限り算定することができる。

## 3 除菌の実施

2の感染診断により、ヘリコバクター・ピロリ陽性であることが確認された対象患者に対しては、ヘリコバクター・ピロリ除菌及び除菌の補助が薬事法上効能として承認されている薬剤を薬事法承認事項に従い、3剤併用・7日間投与し除菌治療を行うこと。

## 4 除菌後の潰瘍治療

除菌終了後の抗潰瘍剤投与については、薬事法承認事項に従い適切に行うこと。

## 5 除菌後の感染診断(除菌判定)

(1) 除菌後の感染診断については、3の除菌終了後4週間以上経過した患者に対し、ヘリコバクター・ピロリの除菌判定のために2に掲げる検査法のうちいずれかの方法を実施した場合に1項目のみ算定できる。ただし、検査の結果、ヘリコバクター・ピロリ陰性となった患者に対して、異なる検査法により再度検査を実施した場合に限り、さらに1項目に限り算定

できる。

- (2) 2に掲げる④から⑥の検査を同時に実施した場合は、(1)の規定にかかわらず主たる2つの所定点数を初回実施に限り算定することができる。
- (3) 除菌後の感染診断の結果、ヘリコバクター・ピロリ陽性の患者に対し再度除菌を実施した場合は、1回に限り再除菌に係る費用及び再除菌後の感染診断に係る費用を算定することができる。

## 6 感染診断実施上の留意事項

(1) 静菌作用を有する薬剤について

ランソプラゾール等、ヘリコバクター・ピロリに対する静菌作用を有するとされる薬剤が投与されている場合については感染診断の結果が偽陰性となるおそれがあるので、除菌前及び除菌後の感染診断の実施に当たっては、当該静菌作用を有する薬剤投与中止又は終了後2週間以上経過していることが必要である。

(2) 抗体測定について

除菌後の感染診断を目的として抗体測定を実施する場合については、3の除菌終了後6ヶ月以上経過した患者に対し実施し、かつ、除菌前の抗体測定結果との定量的な比較が可能である場合に限り算定できる。

## 7 診療報酬明細書への記載について

(1) 1の対象患者①及び⑤において、内視鏡検査等で確定診断した際の所見・結果を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

(2) 1の対象患者①及び⑤において、健康診断として内視鏡検査を行った場合には、診療報酬明細書の摘要欄にその旨を記載すること。

(3) 2の除菌前感染診断及び5の除菌後感染診断において、検査の結果ヘリコバクター・ピロリ陰性となった患者に対し再度検査を実施した場合は、診療報酬明細書の摘要欄に各々の検査法及び検査結果について記載すること。

(4) 5の除菌後感染診断を算定する場合には、診療報酬明細書の摘要欄に除菌終了年月日を記載すること。

(5) 6(1)の静菌作用を有する薬剤を投与していた患者に対し、2の除菌前感染診断及び5の除菌後感染診断を実施する場合は、診療報酬明細書の摘要欄に当該静菌作用を有する薬剤投与中止又は終了年月日を記載すること。

(6) 6(2)により抗体測定を実施した場合は、除菌前並びに除菌後の抗体測定実施年月日及び測定結果を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

## 8 その他

ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療については、関係学会よりガイドラインが示されているので参考とすること。

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。」と書かれています。そして、解説として、次のように記載されています。

*H. pylori* は胃粘膜に感染して胃炎 (*H. pylori* 感染胃炎) を惹起する。*H. pylori* 感染は生涯にわた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。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。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。国内での *H. pylori* 感染者は人口の約半数とされている。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。したがって、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* 感染症をひと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から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考えられる。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。

#### 4. 学会ガイドライン学会からみた

##### 今回の適応病名追加の意義と目的

前項に引用した「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009」で示された「*H. pylori* 感染症」と、今回効能追加となった「ヘリコバクター・ピロリ感

染胃炎」は本質的には同じ病態です。*H. pylori* 感染患者は、慢性炎症と急性炎症が混在した慢性活動性胃炎と呼ばれる慢性胃炎状態を示します。そして、日本人の大半は慢性胃炎から萎縮性胃炎に移行していきます。この組織学的な胃粘膜の慢性炎症状態こそが、適応病名となった「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」です。そして、その診断には内視鏡検査が必須です。

胃炎の内視鏡診断においては、その本態である「炎症」と、炎症の結果発生する「萎縮」の両面から観察します。「萎縮」は萎縮胃体部粘膜の広がりや粘膜褪色や血管透見所見などから把握することで容易に診断でき、木村・竹本の分類<sup>2)</sup>で半定量的に診断されます。一方、「炎症」は、胃粘膜の肥厚と点状出血で診断することが可能です<sup>3)</sup>。

内視鏡検査を行う場合には、胃炎を診断するだけでなく、食道から十二指腸までを十分に観察して局在性病変の有無を確認することが大切です。胃癌などの重大な疾患の有無を確認することが、内視鏡検査が必須となった理由でもあります。十分な内視鏡検査の後に除菌治療を行っていただきたいと考えます。

#### おわりに

「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対する除菌治療の意義と目的は、前項の学会ガイドラインの解説に記載されている「*H. pylori* 感染症」に関する内容と同じです。すなわち、単に胃炎の症状を改善することが目的ではなく、胃・十二指腸潰瘍などの発生した疾患の治療、胃癌をはじめとする *H. pylori* 関連疾患の予防、さらには感染経路を絶って新しい感染者をふやさないことです。

除菌治療の胃炎の適応追加を受けて、内視鏡検査の前の感染診断是非や、事前の内視鏡検査の時期など、薬品の添付文書への記載文や医療課長通知文の解釈に様々な疑問が聞かれます。それだけ適応追加の影響が日常診療や胃癌検診の現場に大きいためと思われます。現段階では社保・国保の査定についての解説などが示されていないので十分な説明はできないところがありますが、今回示された内容に従って *H. pylori* 感染の診断と治療を確実に行っていただきたいと思えます。

**参考文献**

- 1) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会：“*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン”2009改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌 10: 104-128, 2009.
- 2) Kimura K, Takemoto T: An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 3: 87-97, 1969.
- 3) 榎 信廣、長浜隆司、中島寛隆ほか：ヘリコバクター・ピロリ胃炎の内視鏡診断. *消化器内視鏡* 24: 1580-1589, 2012.

# 除菌治療の対象

下山 克<sup>1</sup>、菅野健太郎<sup>2</sup>

**要旨** 日本ヘリコバクター学会のガイドライン2009年改訂版では、すべての*H. pylori*感染者に除菌を行うことが推奨されました。このほど、除菌治療の保険適用がこれまでの4疾患から「内視鏡的に確認された*H. pylori*感染胃炎」へ拡大されました。予防医学・感染ルート<sup>1</sup>の根絶・将来的な医療費の抑制といった観点から、除菌治療の適応が基本的にすべての感染者に拡大されたことは国際的にも意義があります。*H. pylori*感染の存在を確認し、胃内視鏡検査により慢性胃炎の所見があることを確認したうえで、除菌治療を行い、正しい方法で除菌判定することが肝心です。また、感染者では除菌後も胃癌リスクがなくなるわけではないことを、患者に説明する必要があります。

**索引用語** *H. pylori*、*H. pylori*感染胃炎、萎縮性胃炎

## はじめに

1983年に発見されて以来<sup>1)</sup>、*Helicobacter pylori*に関する数多くの研究がなされてきました。*H. pylori*は胃粘膜に感染して胃炎を惹起します。*H. pylori*感染は生涯に渡って持続することが多く、粘膜の慢性活動性炎症を背景として、萎縮性胃炎、胃癌、胃・十二指腸潰瘍、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を引き起こします<sup>2~7)</sup>。消化管外の疾患についても、特発性血小板減少性紫斑病や小児の鉄欠乏性貧血などとの関連性も指摘されています<sup>8,9)</sup>。これまでは、これらの疾患のうち、胃・十二指腸潰瘍、胃癌内視鏡治療後、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病においてのみ*H. pylori*除菌治療の保険適用が認められていました。しかしながら、日本ヘリコバクター学会のガイドライン2009年改訂版では、予防医学・感染ルート<sup>1</sup>の根絶・将来的な医療費の抑制といった観点から、除菌治療の適応について*H. pylori*感染症そのものを推奨度Aに位置づけ、すべての感染者に除菌を行うことを推奨しました。

このほど、除菌治療の保険適用がこれまでの4疾患から「内視鏡的に確認された*H. pylori*感染胃炎」へ拡大されました。これによって内視鏡検査を受ければ、すべての感染者が保険診療で除菌治療を受ける

ことができるようになったこととなります。本稿では、保険適用の拡大に伴う新たな除菌治療の対象、とくに*H. pylori*感染胃炎と萎縮性胃炎について日本ヘリコバクター学会のガイドライン2009年改訂版に準じて概説します。

## 1. *H. pylori*感染胃炎

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に除菌治療を用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認する必要があります。すなわちヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認に際しては、患者ごとに、(1)及び(2)の両方を実施する必要があります。

- (1) ヘリコバクター・ピロリの感染を以下のいずれかの方法で確認する。  
迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼気試験、糞便中抗原測定。
- (2) 胃内視鏡検査により、慢性胃炎の所見があることを確認する。

なお、感染診断及び除菌判定の詳細については、日本ヘリコバクター学会のガイドライン2009年改訂版等を参照してください。

日本国内での*H. pylori*感染者は人口の約半数とされていますが、感染率は50歳代以降の中高年者で高

<sup>1</sup> 弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科

<sup>2</sup> 自治医科大学消化器内科

く、農村部では都市部より若干高いという特徴があります<sup>10,11)</sup>。感染者全員が胃潰瘍や胃癌といった疾患を併発するのではないのですが、感染者は疾患併発リスクの高い集団です。*H. pylori*感染は感染胃粘膜に慢性活動性炎症を惹起します。*H. pylori*感染による慢性活動性炎では胃粘膜への好中球浸潤が特徴的であり、胃粘膜表層ゲル層も脆弱化されます。しかし、除菌に成功するとこれらの組織学的胃炎は軽度のリンパ球浸潤を残す程度に改善します<sup>12)</sup>。したがって、胃潰瘍などの疾患が併存していない場合であっても、除菌を行うことにより*H. pylori*感染に伴って生じる胃潰瘍、胃癌、MALTリンパ腫などの疾患を予防することが期待されます<sup>13,14)</sup>。とくに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大きな貢献がなされる可能性が高いと考えられます。医療費が高額となる疾患の発生を抑制することは、将来的に医療費の削減につながると考えられます。

また、衛生環境の改善に伴って*H. pylori*感染率は低下してきていますが、新規の感染者はなくなったわけではありません。現在想定されている感染ルートはヒト-ヒトの経口感染であり、母子感染が最も多いとされています。したがって、出産前の女性をはじめ育児に携わる世代に根治療法である除菌療法を行うことは、感染ルートの抑制からも必要性は高いのです。感染伝播抑制の観点でも若い世代での除菌が望ましいのですが、胃癌予防効果もまた若年で行うほうが高いと考えられています。ただし、除菌成功者であっても、非感染者より胃癌リスクは高いので経過観察は必要です。

## II. 萎縮性胃炎

*H. pylori*感染による慢性活動性胃炎が長期間持続すると、胃粘膜の胃固有腺（幽門腺、胃底腺）が少なくなる萎縮性胃炎へと進展します。中高年になると半数以上の*H. pylori*感染者に萎縮性胃炎がみられるようになり<sup>11)</sup>、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と考えられています<sup>15)</sup>。わが国の前向きコホート研究により、*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<sup>5,16)</sup>、*H. pylori*感染者の中でも萎縮性胃炎が高度で、胃の上皮が腸の上皮に置き換わる腸上皮化生をみとめる場合は、とくに胃癌リスクが高く注意が必要です。

萎縮性胃炎を有する*H. pylori*感染者に対する主たる目的は胃癌の予防です。わが国の先行研究によって、*H. pylori*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きました<sup>17-19)</sup>。さらに、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によって、除菌により異時性胃癌の発症が3分の1に抑制されることも明らかにされました<sup>14)</sup>。胃癌の発症予防効果の期待性から、*H. pylori*感染者の中でも萎縮性胃炎を有する症例は除菌治療が強く勧められます。ただし、*H. pylori*感染者は除菌に成功しても非感染者よりも胃癌リスクは高く、とりわけ萎縮性胃炎、腸上皮化生が見られるような場合はリスクがより高いので、除菌治療の際に十分に説明した上で経過観察する必要があります。

## おわりに

今回の除菌治療の保険適用拡大により、*H. pylori*感染に伴って生じる疾患を予防と感染ルートの抑制から新たな感染者の減少が期待でき、それらによって将来の医療費の削減も見込まれます。ただし、除菌に成功しても*H. pylori*感染者の胃癌リスクは非感染者よりも高いので、除菌治療の際にはこの点を十分に説明した上で、治療後も胃癌のスクリーニング検査を受けるべきであること、症例によっては経過観察する必要があることまで理解させる必要があります。

## 参考文献

- 1) Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; i:1273-1275.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Shimoyama T, Aoki M, Sasaki Y, et al. ABC screening for gastric cancer is not applicable in a Japanese population with high prevalence of atrophic gastritis. Gastric Cancer 2012; 15; 331-334.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.



# 慢性胃炎の診断

鎌田智有、春間 賢

**要 旨** 「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対する除菌適応拡大が認められることになり、除菌治療を行う際には事前に胃内視鏡検査により、胃癌を確実に除外したうえで慢性胃炎の所見があることを確認する必要があります。慢性胃炎を正確に診断し、その程度や個々の胃癌リスクなどを評価することは除菌後に経過観察するうえでも重要と考えられます。特に、胃体部萎縮性胃炎、前庭部腸上皮化生（化生性胃炎）、皺襞肥大型胃炎、鳥肌胃炎は胃癌のリスク群として正確な内視鏡診断が必要とされます。

慢性胃炎の本体は *H. pylori* 感染に伴う炎症性変化と萎縮性変化であり、これを背景として胃癌、消化性潰瘍などの胃内疾患や特発性血小板減少性紫斑病などの胃外疾患が発生します。このような「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」は胃粘膜のみでなく全身の感染症であり、すべての *H. pylori* 感染胃炎が疾病予防のために除菌治療の対象になったわけです。

## はじめに

このたび、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対する除菌適応拡大が認められました。厚生労働省からの通達では、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎を用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認することとなっています。以下にその解説を付記します。

### 【解 説】

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の確認に際しては、患者ごとに、以下の (1) 及び (2) の両方を実施する必要があります。

- (1) ヘリコバクター・ピロリの感染を以下のいずれかの方法で確認する。迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼気試験、糞便中抗原測定
- (2) 胃内視鏡検査により慢性胃炎の所見があることを確認する。

なお、感染診断及び除菌判定の詳細については、各種ガイドライン等を参照してください。

このようなことから「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対して除菌治療を施行する際には、主治医は *H. pylori* 感染診断、慢性胃炎の診断、除菌方法、

副作用、除菌判定方法、除菌後のフォローなどを熟知しておく必要があります。

慢性胃炎の本体は *H. pylori* 感染に伴う炎症性変化と萎縮性変化であり、これを背景として胃癌、消化性潰瘍、胃 MALT リンパ腫、胃過形成性ポリープなどの胃内疾患や特発性血小板減少性紫斑病、鉄欠乏性貧血、慢性蕁麻疹などの胃外疾患が発生します。このような「*H. pylori* 感染症」<sup>1)</sup> は胃粘膜のみでなく全身の感染症であり、すべての *H. pylori* 感染胃炎が除菌治療の対象となります。

先に述べたように *H. pylori* 感染胃炎を除菌する際には、治療前に上部消化管内視鏡検査を施行し、胃癌などの悪性疾患を除外する必要があります。胃癌を除外したうえで慢性胃炎を正確に診断し、その程度や個々の胃癌リスクなどを評価することは除菌後に経過観察するうえでも重要です。特に、胃体部萎縮性胃炎、前庭部腸上皮化生（化生性胃炎）、皺襞肥大型胃炎、鳥肌胃炎は胃癌のリスク群として正確な内視鏡診断が必要です。

本稿では *H. pylori* 感染に伴う慢性胃炎の概念や診断について代表的な内視鏡写真を供覧し概説します。なお、*H. pylori* 感染診断、除菌治療方法、除菌後の問題点（胃癌発生など）などは他稿をご参照ください。

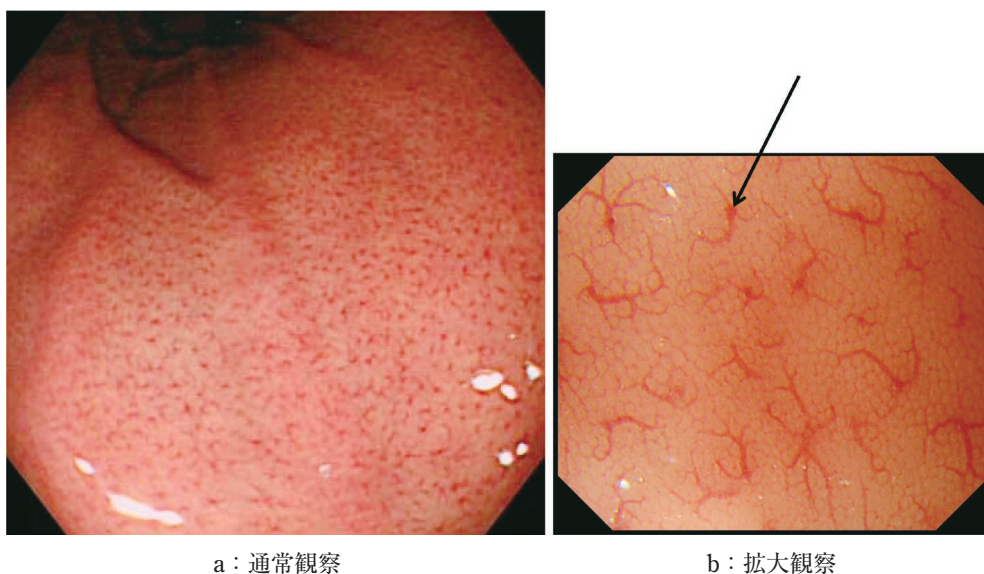


図1 *H. pylori*未感染胃のRAC所見 (regular arrangement of collecting venules)  
胃体部小彎に集合細静脈が規則正しく配列している。

## 1. 慢性胃炎の概念

胃炎は日常臨床において汎用される診断名であり、その臨床経過から急性と慢性とに分類されていますが、慢性胃炎の本体は病理組織学的な診断、すなわち組織学的胃炎です。これまでに日常臨床では器質的疾患がなく、心窩部痛、心窩部不快感、吐き気などの上部消化器症状を訴える場合に症候学的胃炎として用いられ、胃X線造影検査や消化管内視鏡検査にてびらん、萎縮、過形成などの所見を認めた場合には形態学的胃炎として診断してきました。しかしながら、諸検査にて潰瘍や癌などの器質的疾患を認めないにもかかわらず、上部消化器症状を呈するものは機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia; FD) として別に取り扱い、臨床的な診断・治療対応を行うようになってきています。

慢性胃炎の原因の大半は*H. pylori*感染に起因するものであり、その頻度は*H. pylori*感染率にほぼ一致するため、加齢とともに増加することが明らかとなっています。近年、衛生・社会環境の改善に伴い、特に若年者<sup>2)</sup>においては*H. pylori*感染率は低下傾向にあるため、慢性胃炎の頻度も低下していると考えられます。*H. pylori*が正常の胃粘膜に感染することにより表層性胃炎を惹起し、表層性胃炎から長期の経過をたどり萎縮性胃炎、さらに萎縮粘膜の一部に環境因子や宿主の遺伝的要因が加わり腸上皮化生粘膜へと導かれ、これを母地に胃癌が発生すると考えられています<sup>3,4)</sup>。

## 2. *H. pylori*未感染胃粘膜とは

*H. pylori*感染に起因する内視鏡所見を考える際には、*H. pylori*未感染胃粘膜の所見を理解することが重要です。*H. pylori*未感染の胃粘膜は萎縮性変化を認めないため、粘膜上皮下に存在する集合細静脈が規則正しく配列する微小な発赤点、すなわちRAC (regular arrangement of collecting venules) が胃体部 (特に小彎を中心) に観察できます (図1)<sup>5)</sup>。胃粘膜は全体的に滑らかで光沢があるため、内視鏡の白色光による反射がよく観察されます。また、胃内の粘液は粘調度が非常に少なく、さらさらとし、胃体部大彎の皺襞は細く真直ぐ走り、胃体部小彎にも皺襞が残存します。さらに、胃内の付随所見としては、胃底腺ポリープ、塩酸ヘマチンの付着、前庭部大彎および胃体部小彎に線状発赤 (稜線状発赤) がしばしば認められます。

## 3. 慢性胃炎の診断

慢性胃炎の存在診断は従来から行われてきた胃X線造影検査および消化管内視鏡検査で可能ですが、その確定診断は胃生検による病理組織学的診断となります。また、*H. pylori*感染の診断や血清ペプシノゲンの測定により間接的に胃炎を診断することも可能です。*H. pylori*感染が起こると胃粘膜には急性胃炎が発症し、持続感染が成立すると慢性活動性胃炎に進行します。すなわち、粘膜固有層へ好中球、リンパ球および形質細胞などを主体とする炎症細胞浸潤、間質の浮腫、腺窩上皮細胞の過形成性変化が慢

性的に起こり、次第に固有胃腺が荒廃し、減少・消失した萎縮性胃炎、萎縮がさらに進行した腸上皮化生へと進展します。このように*H. pylori*感染に伴う組織学的胃炎は炎症性変化と萎縮性変化の両面を生じてくるわけです。通常、萎縮性変化は幽門腺領域から始まり、加齢とともに小弯を中心として胃底腺領域まで拡大し、この萎縮性胃炎を背景として、消化性潰瘍、胃癌、胃MALTリンパ腫、胃過形成性ポリープなどの疾患が発生するため、萎縮性胃炎を正確に診断することは臨床的に重要と考えられます。

胃炎の分類は時代とともに変遷をきています。胃炎の内視鏡診断は1920年代に発表されたSchindler分類に始まり、胃炎の発生部位と原因により分類したStrickland & Mackayの分類などがあります。その後、*H. pylori*の発見以来、胃炎の成因、局在性、病理組織、内視鏡所見をすべて加味した世界共通の胃炎の診断基準として作成されたのが、1990年に提唱されたシドニー分類<sup>6)</sup>(1996年改訂<sup>7)</sup>です。一方、日本独自の胃炎分類として、胃体部の萎縮性胃炎の拡がり内視鏡所見から分類する木村・竹本分類<sup>8)</sup>(図3)は、胃癌のリスク、胃酸分泌の状態を評価するうえで重要です。胃炎を形態学的に診断する意義は胃癌のリスク群を評価することであり、特

に高度の胃体部萎縮性胃炎、前庭部腸上皮化生(化生性胃炎)、皺襞肥大型胃炎、鳥肌胃炎を認める場合、胃癌の存在を念頭に置いて内視鏡検査を行うことが必要と考えられます。

1990年8月にオーストラリアのシドニーにて開催された第9回世界消化器病学会で胃炎の評価方法に関するworking group reportが報告され、提唱された胃炎の国際的表記法がシドニー分類です。これまでの胃炎分類を基盤として*H. pylori*感染を主体とした胃炎診断であり、組織学的部門と内視鏡部門の2部門から構成されています(図2)。組織学部門ではetiology(成因)、topography(局在)、morphology(形態)の3項目に分類され、病因としては、*H. pylori*、自己免疫性、薬剤性、特発性、感染性などが挙げられます。局在として幽門部胃炎、体部胃炎、汎胃炎に分類され、形態学的には炎症(単核球浸潤)、活動性(好中球浸潤)、萎縮、腸上皮化生、*H. pylori*の5項目を診断し、その程度をなし、軽度、中等度、高度の4段階で評価します。1996年、組織学的所見についてはUpdated Sydney System<sup>7)</sup>として改訂され、その主な改訂点は胃内の5点生検(前庭部小彎、前庭部大彎、胃角部小彎、胃体部小彎、胃体部大彎)を行い、先の5項目について定量化することにあり

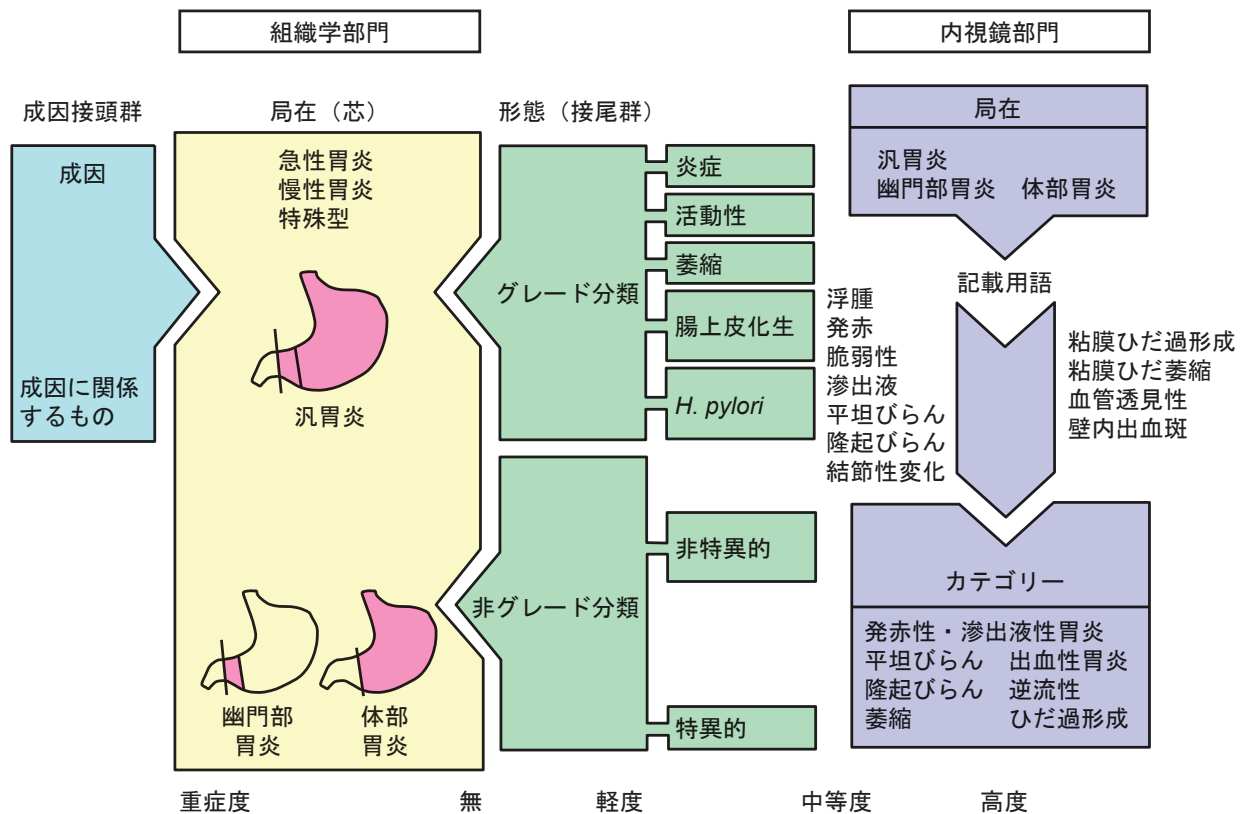


図2 シドニー分類

ます。

一方、内視鏡的胃炎は7つの胃炎とひとつの胃症を加えた8つのカテゴリー（発赤性・滲出液性胃炎、平坦びらん性胃炎、隆起びらん性胃炎、萎縮性胃炎、出血性胃炎、ひだ過形成性胃炎、逆流性胃炎、うっ血性胃症）に分類されています。内視鏡的胃炎を診断する際には浮腫、発赤、脆弱性、滲出液、平坦びらん、隆起びらん、結節性変化、粘膜ひだ過形成、粘膜ひだ萎縮、血管透見性、壁内出血斑の所見を用い、胃炎の程度は、なし、軽度、中等度、高度の重症度分類を記載し、胃炎の進展範囲は幽門部胃炎、体部胃炎、汎胃炎に分類することになります。

### 1) 萎縮性胃炎 (図4～6)

*H. pylori*感染胃で最も特徴的な胃炎は萎縮性胃炎です。通常、内視鏡観察において萎縮性胃炎は胃粘膜の非薄化に伴い、胃体部小彎の皺襞が消失し、樹枝状の血管透見像を伴うまだらな褪色调の粘膜・色调変化などの所見から内視鏡的萎縮境界 (endoscopic atrophic border) を確認して、木村・竹本分類からその程度を診断します (図3)。この胃炎分類は内視鏡的萎縮所見と生検標本による病理組織学的萎縮所見とを確認した萎縮性胃炎の拡がりの分類です。

この分類では萎縮性胃炎の進展を胃粘膜の平面的な拡がりでも評価し、内視鏡的萎縮境界が胃体部小彎側で噴門を越えない閉鎖型 closed type (C-1からC-3) とそれを越え、大彎側に進展する開放型 open type (O-1からO-3) に分類されています (図3)。すなわち、C-1は萎縮粘膜が前庭部にとどまるもの、C-2は胃角部から胃体下部に至るもの (図4)、C-3は胃体上

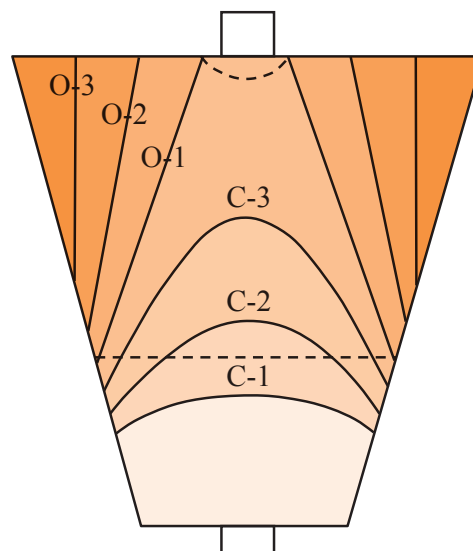


図3 木村・竹本分類

部までにとどまるもの、O-1は萎縮粘膜が噴門周囲までにとどまり (図5a)、O-3は全体的に大彎の皺襞が消失し、萎縮が全体にあると考えられるもの、O-2はO-1とO-3とのあいだと考えられ (図6)、萎縮は口側・大彎側へと進展します。通常、内視鏡スコープを反転視 (J turn) して、胃角部から噴門部にかけて小彎側をみあげると、非萎縮粘膜より薄く網目状の血管透見像を観察できます (図6)。インジゴカルミン・コントラスト法、narrow band imaging (NBI) (図5b) や自家蛍光内視鏡 (autofluorescence imaging : AFI)<sup>9)</sup>などの画像強調観察も診断に有用です。なお、胃底部は元来胃壁が薄いため、胃底部のみに認められる血管透見像 (痩せた女性など) は生理的な血管像を観察している可能性があるため、胃体下部から

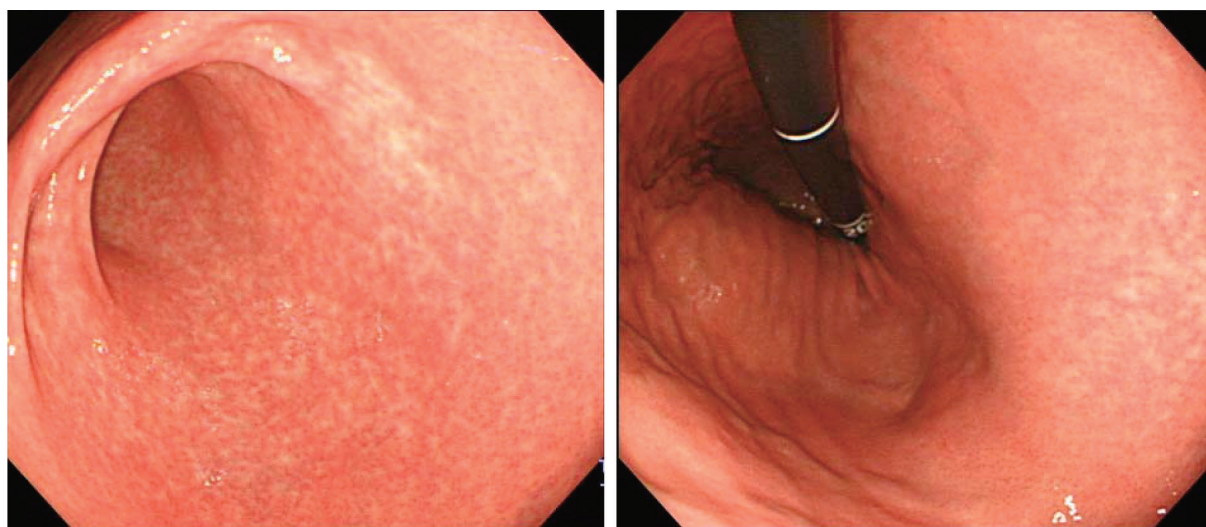


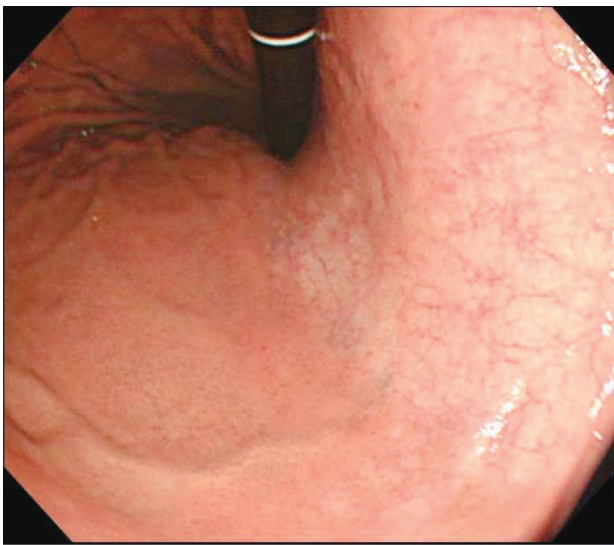
図4 萎縮性胃炎：木村・竹本分類 (C-2)  
まだらな褪色调の粘膜・色调変化が前庭部～胃角部を越えて、胃体下部までに至っている。

の血管透見の連続性を考慮して診断する必要があります。このように萎縮性胃炎の拡がりを診断することは胃癌の発生母地・リスク粘膜をスクリーニングするうえで重要です。

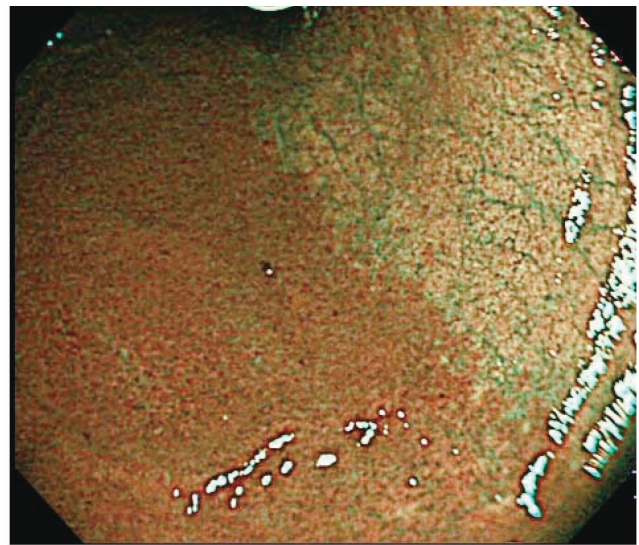
## 2) 化生性胃炎 (腸上皮化生) (図7)

化生 (metaplasia) とは同一胚葉起源の組織間での形態変化であり、消化管上皮には腸上皮化生と扁平上皮化生がみられます。胃においては、何らかの原因により胃固有粘膜が腸の上皮で置き換わる、これを腸上皮化生と定義されています。化生性胃炎とは胃粘膜の萎縮性変化が進展し、腸上皮化生を伴う

状態を指し、このような環境になると *H. pylori* 菌自体が生息することができず、菌が検出できないことが多いと考えられています。内視鏡的には萎縮した胃粘膜を背景として、大小不同で白色調の平坦・扁平隆起が多発して認められるのが特徴です。また、近年、NBIでの拡大内視鏡観察における light blue crest が腸上皮化生の診断の指標として有用であることが報告されています<sup>10)</sup>。組織学的には腸上皮化生は完全型 (小腸型) と不完全型 (大腸型) に分類され、これらの形態学的な区別は腺管における Paneth 細胞の有無により行われてきましたが、近年では、粘液



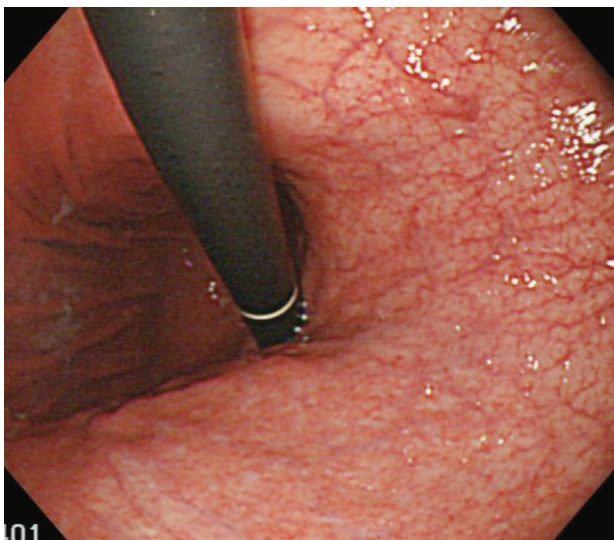
a: 通常観察



b: NBI観察

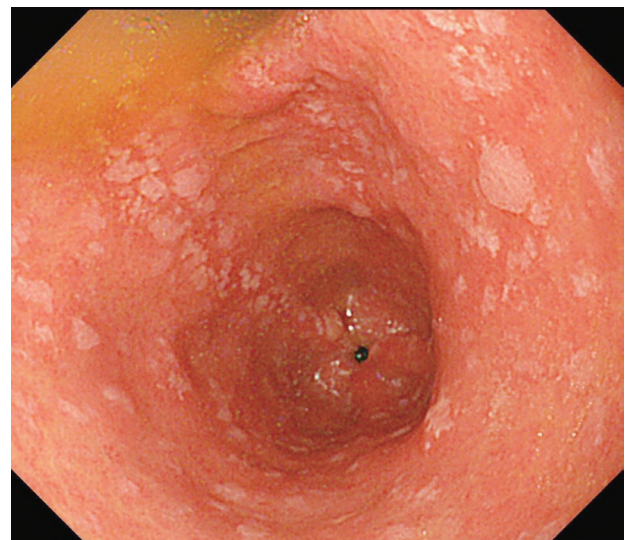
### 図5 萎縮性胃炎：木村・竹本分類 (O-1)

通常観察およびNBI観察にて内視鏡的萎縮境界 (endoscopic atrophic border) が確認できる。  
NBI: narrow band imaging



### 図6 萎縮性胃炎：木村・竹本分類 (O-2)

胃体部小弯～噴門部にかけて著明な網目状の血管透見とまだらな褪色調の粘膜を認める。



### 図7 化生性胃炎 (腸上皮化生)

前庭部に大小不同の白色扁平隆起が観察される

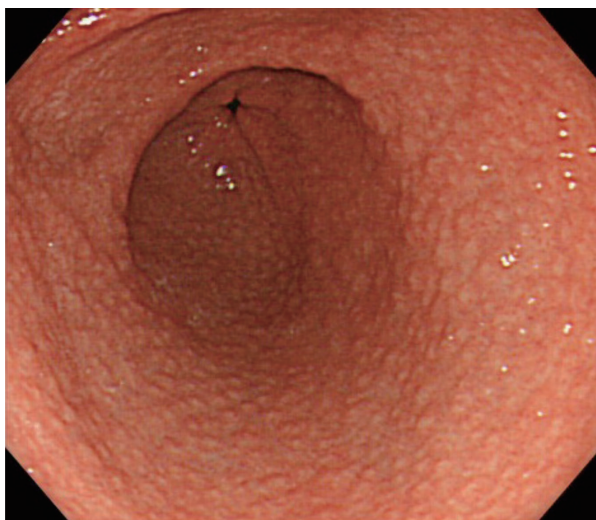
形質の違いから特異性の高い免疫染色がその分類に有用です。

### 3) 皺襞肥大型胃炎 (図8)

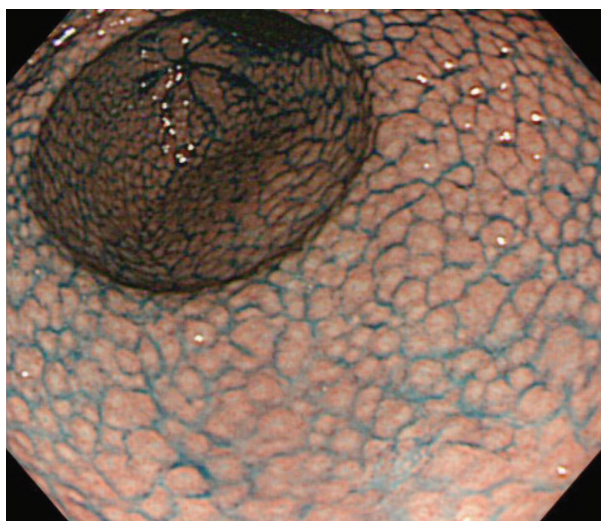
胃の皺襞肥大を来たす疾患には胃癌や悪性リンパ腫などの腫瘍性病変と胃腺窩上皮細胞の過形成性などによる非腫瘍性のものがあります。そのなかでも非腫瘍性に胃の皺襞が肥大するものの多くは*H. pylori*感染に起因する皺襞肥大型胃炎 (enlarged fold gastritis) と呼称され、この胃炎は胃体部に炎症細胞浸潤とともに上皮細胞の増殖亢進や腺窩上皮の過形成による粘膜の肥厚が認められ、これは除菌治療により著明に改善することが示されています<sup>1)</sup>。胃体部大彎の皺襞粘膜上には炎症性の浮腫・肥厚や点状、斑状、びまん性発赤が観察され、皺襞は腫大・



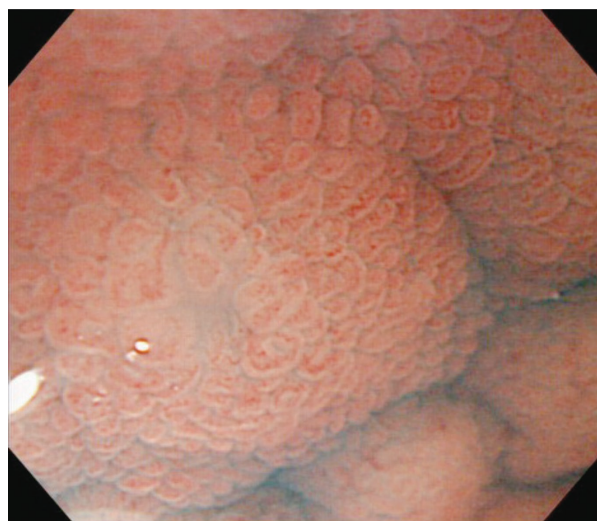
図8 皺襞肥大型胃炎  
胃体部大彎には腫大・蛇行した皺襞が観察される。



a: 通常観察



b: 色素撒布観察



c: 拡大観察

### 図9 鳥肌胃炎

前庭部には結節状隆起が均等に分布し、色素撒布にて明瞭となる。拡大観察では隆起の中心に陥凹した白色斑点が認められる。

蛇行しています。皺襞肥大型胃炎は胃体部大彎の皺襞幅が7mm以上の太いものは4mm以下と比較し、胃癌のリスクが35.5倍高まると報告<sup>12)</sup>され、特に胃体部のびまん型胃癌のハイリスクと指摘されています。

#### 4) 鳥肌胃炎 (図9)

鳥肌胃炎とは内視鏡検査にてあたかも皮膚にみられる鳥肌のように胃粘膜に均一な顆粒状～結節性隆起が密集して認められるものを指し、この所見は幽門前庭部から胃角部に観察されることが多いとされています。従来、若年女性に多い生理的な現象と考えられていましたが、小児のみならず若年成人の*H. pylori*感染者に多く認められ<sup>13)</sup>、この胃炎と消化性潰瘍や胃癌との合併例も報告され、鳥肌胃炎は未分化型胃癌のハイリスクとして注目されています<sup>14)</sup>。鳥肌胃炎の内視鏡所見の特徴は、約3mm大前後の結節状隆起が前庭部を中心にほぼ均等に分布し(図9a)、その像は色素撒布にて明瞭となります(図9b)。近接観察あるいは拡大観察にて隆起の中心にやや陥凹した白色斑点が認められ(図9c)、同部は病理組織学的にはリンパ瀦胞が認められ、除菌によりこの鳥肌胃炎の結節は経時的に消退します。

#### おわりに

*H. pylori*感染に伴う胃炎のうち、胃癌のリスクが高いとする萎縮性胃炎、化生性胃炎、皺襞肥大型胃炎、鳥肌胃炎を中心に典型的な内視鏡像を提示してこれらの診断のポイントを概説しました。内視鏡的胃炎および組織学的胃炎を除菌治療前に正確に診断し、個々の胃癌リスクを評価することは除菌後に経過観察をするうえでも重要です。

#### 文 献

1) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会：日本ヘリコバクター学会“*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン”2009改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌

2009; 10: 104-128.

- 2) 鎌田智有、井上和彦、眞部紀明、他. 若年者の*H. pylori*感染症. 胃と腸2011; 46: 1340-1346.
- 3) Correa P, Cuello C, Duque E: Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. J Natl Cancer Inst 1970; 44: 297-306.
- 4) Correa P: Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992; 52: 6735-6740.
- 5) Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 39-45.
- 6) Price AB. The Sydney System: histological division. J Gastroenterol Hepatol 1991; 6: 209-222.
- 7) 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.
- 8) Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of atrophic border and its significance in chronic gastritis. Endoscopy 1969; 1: 87-97.
- 9) Hanaoka N, Uedo N, Shiotani A, et al. Autofluorescence imaging for predicting development of meta-chronous gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 1844-1849.
- 10) Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. Endoscopy 2006; 38: 819-824.
- 11) Yasunaga Y, Shinomura Y, Kanayama S, et al. Improved fold width and increased acid secretion after eradication of the organism in *Helicobacter pylori* associated enlarged fold gastritis. Gut 1994; 35: 1571-1574.
- 12) Nishibayashi H, Kanayama S, Kiyohara T, et al. *Helicobacter pylori*-induced enlarged-fold gastritis is associated with increased mutagenicity of gastric juice, increased oxidative DNA damage, and an increased risk of gastric carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 1384-1391.
- 13) Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, et al. Nodular gastritis in adults is caused by *Helicobacter pylori* infection. Dig Dis Sci 2003; 48: 968-975.
- 14) Kamada T, Tanaka A, Yamanaka Y, et al. Nodular gastritis with *Helicobacter pylori* infection is strongly associated with diffuse-type gastric cancer in young patients. Dig Endosc 2007; 19: 180-184.

# *H. pylori*感染の診断法

井本一郎<sup>1</sup>、高橋信一<sup>2</sup>

**要旨** ヘリコバクター感染胃炎の確認は、胃内視鏡検査により慢性胃炎の所見があることを確認し、*H. pylori*の有無は迅速ウレアーゼ試験 (RUT)、鏡検法、培養法、抗体測定、尿素呼気試験、糞便中抗原測定のいずれかの方法により診断します。診断法は、内視鏡検査を必要とする侵襲的な検査法と内視鏡を用いない非侵襲的な検査法に大別されます。胃炎患者では胃粘膜萎縮が進行しているため、侵襲的な検査法を用いた場合に偽陰性を生じる可能性がありますので、非侵襲的な検査法を併用することが望まれます。除菌判定には、尿素呼気試験と糞便中抗原測定法が推奨されています。

**索引用語** *H. pylori*、感染診断、除菌判定、迅速ウレアーゼ試験、鏡検法、培養法、尿素呼気試験、抗*H. pylori*抗体測定法、便中*H. pylori*抗原測定法

## はじめに

今回、胃炎患者に対する*Helicobacter pylori*感染症の診断と除菌治療の保険適用が認可される運びとなりました。*H. pylori*陽性胃炎は、胃癌の前癌病変であり、胃炎段階での除菌が胃癌減少に寄与することが期待されています<sup>1)</sup>。*H. pylori*感染の診断は、2000年に日本ヘリコバクター学会によって「*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン」が発表され、さらに2009年1月に改定され、*H. pylori*感染の診断指針が示されています<sup>2)</sup>。本稿では、上記ガイドラインに則り、*H. pylori*感染の各診断法を概説するとともに、胃炎例における感染診断の注意点、保険診療上の注意点などについても述べることにします。

## I. 診断法の分類

*H. pylori*診断法は、内視鏡を用いる侵襲的な検査法 (迅速ウレアーゼ試験: RUT、鏡検法、培養法) と、内視鏡を用いない非侵襲的な検査法 (尿素呼気試験: UBT、抗*H. pylori*抗体測定、便中*H. pylori*抗原測定) に大別されます。侵襲的な検査法の多くは生検検体を用いるため「点」での診断となります。一方、非侵襲的な検査法は胃全体の*H. pylori*感染を反映する「面」での診断法であり、簡便で被験者の受容性が高く、小児や妊婦にも行いやすく、大規模なス

クリーニング検査にも適しています。各検査法には直接菌を証明する方法 (鏡検法、培養法、便中抗原測定など) と、間接的に証明する方法 (RUT、UBT、抗体測定など) があり、それぞれ特徴を有しており、それらを理解して診断を行うことが重要です (表1参照)。単独でgold standardとなる検査がないので、複数の診断法を組み合わせることで、診断精度は向上します。

## II. 感染診断と除菌判定の補足事項

感染診断と除菌判定の補足事項については、学会ガイドライン<sup>2)</sup>で以下のように記載されていますので、留意が必要です。

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か所からの生検が望まれます<sup>3,4)</sup>。
2. 除菌判定はその診断精度を上げるため、除菌薬内服終了後、少なくとも4週間以降に行います。
3. 除菌療法後では、菌数が減少するので偽陰性となる可能性があります。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れます。
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、

<sup>1</sup> 同心会遠山病院消化器内視鏡センター

<sup>2</sup> 杏林大学医学部第三内科



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れます<sup>5-7)</sup>。

5. 除菌治療後の *H. pylori* 感染の診断には尿素呼気試験<sup>8,9)</sup> およびモノクローナル抗体を用いた便中 *H. pylori* 抗原測定が有用です<sup>10)</sup>。

### Ⅲ. 診断法の特徴

#### 1. 迅速ウレアーゼ試験

(rapid urease test : 以下 RUT)

尿素と pH 指示薬が混入された検査試薬内に、胃生検組織を入れると、標本内に *H. pylori* が存在する場合には、本菌が有するウレアーゼにより尿素が分解されてアンモニアを生じます。生じたアンモニアによって試薬内の pH が上昇すると pH 指示薬 (フェノールレッド、ブロムフェノールブルーなど) に色調変化が起こり、間接的に本菌の存在を診断することができます。簡便で迅速性に優れ、精度は高いのですが、検査結果を保存することはできません<sup>11-15)</sup>。

*H. pylori* は他菌に比べてきわめて強いウレアーゼ活性を有しており、規定時間内に色調変化を来たすものは、*H. pylori* 陽性と判定して差し支えありません<sup>11-15)</sup>。同じ胃内細菌である *H. heilmannii* もウレアーゼ活性を有しますが、日本人における検出頻度は 0.1%<sup>16)</sup> ときわめて稀です。

本法は、治療後の感度にばらつきが大きく<sup>17)</sup>、RUT を行う場合は組織鏡検を併用することが望まれます。すなわち偽陰性を避けるため、RUT 陰性の場合には組織鏡検を併用することが望まれます<sup>18)</sup>。PPI

や一部の防御因子増強薬を内服している場合は、偽陰性になることがあり、除菌判定には推奨されていません。最終判定時間は 30 分～2 時間です。

市販されている主なキットに、ヘリコチェック (大塚)、ピロリテック (エーディア)、CLO テスト (シスメックス)、ウレアテストチューブ (日研生物)、スタットウレアーゼ (アスカ純薬)、MR ウレア S (特殊免疫研究所) などがあります。

診断精度は、除菌前の感度 85～95%、特異度 95～100%<sup>15)</sup>、除菌後の感度 61～100%、特異度 91～100%<sup>17)</sup> とされています。

#### 2. 鏡検法

ホルマリン固定された生検組織標本を用い、通常の組織診断 (炎症、腸上皮化生、萎縮の程度の評価など) と併せて、通常 H&E 染色にて菌の有無を判定します。結果の保存性に優れ、感染の有無だけでなく、胃粘膜の病態把握に有用です<sup>19,20)</sup>。

鏡検上、*H. pylori* は主に表層粘液細胞に接着して存在し、細胞間隙や粘膜表層の粘液中に認められます。菌体は長さ 3～5 μm、幅 0.5～0.6 μm で、S 字状を呈しています。鑑別の必要な *H. heilmannii* は、*H. pylori* より長く (5～8 μm)、彎曲の回数が多いという特徴を有していますが、胃粘膜に観察される螺旋菌のほとんどは *H. pylori* です。

H&E 染色で判定が困難な場合は、ギムザ染色などの特殊染色を併用することが望まれます<sup>21-27)</sup>。ギムザ染色は手技が簡便で安価です。迅速診断には、塗抹標本を作り、迅速ギムザ染色キット (市販) を用い

表1 *H. pylori* 感染診断法の感度・特異度と分類 (文献<sup>2)</sup> から改変)

診断法	感度	特異度	診断法の分類
迅速ウレアーゼ試験			侵襲的 点診断
除菌前	85～95%	95～100%	
除菌後	61～100%	91～100%	間接法
鏡検法			侵襲的 点診断
HE 染色	47～99%	72～100%	
ギムザ染色	87～96%	79～99%	直接法
培養法	68～98%	100%	侵襲的・点診断・直接法
尿素呼気試験			非侵襲 面診断
除菌前	95～98%	95～97%	
除菌後	95%	95%	間接法
抗体測定法	91～100%	50～91%	非侵襲・面診断・間接法
便中抗原測定法			非侵襲 面診断
除菌前	96%	97%	
除菌後	95%	97%	直接法

れば、風乾後数分で判定が可能です。Warthin-Starry染色は鍍銀法で、胃粘膜は黄色から黄褐色に染まり、*H. pylori*は黒色に染まります。Genta染色<sup>28)</sup>は鍍銀染色、H&E染色およびAlcian blue染色の三重染色であり、菌の視認性に優れ、背景胃粘膜の観察も可能です。免疫染色は*H. pylori*に対するモノクローナルあるいはポリクローナル抗体を用いて菌体を染色する方法で、他の螺旋菌との鑑別、菌数が少ない場合、coccoid form (球状形態)を呈する場合など、一般染色法で判定が困難なケースで有用です<sup>23,26)</sup>。

診断精度は、H&E染色で感度47～99%、特異度72～100%<sup>29～35)</sup>、ギムザ染色で感度87～96%、特異度79～99%<sup>31,34,36～38)</sup>と報告されています。

### 3. 培養法

*H. pylori*の唯一の直接的証明法であり、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等が可能で、内視鏡の消毒が不十分だと、他者の*H. pylori*が混入する可能性がありますので注意が必要です。

採取された標本は直ちに輸送培地内に入れ、冷蔵保存し48時間以内に分離培養を行います。組織を埋め込む位置は、微好気条件を好む菌の特性を考慮して、輸送培地の表面から1cm前後の深さが最適です。検査センターに培養検査を依頼する場合は、長時間菌数が安定的な輸送培地が市販されていますので、利用が可能です。

輸送用培地として、シードチューブHP(栄研)、ヘリコポーター(日研生物)、ポルタージャームピロリ(bioMerieux社)、TCSポーター(クリニカルサプライ)、HP培地(三菱BCL)などが市販されています。

*H. pylori*は微好気(5%酸素、15%二酸化炭素、80%窒素)あるいは10%二酸化炭素条件で発育しますが、培養に4～7日間を要します。菌の発育がみられない場合は10日間まで期間を延長して観察を行います。培地上に、やや褐色を帯びた隆起を有する約2mm前後の正円集落を観察されれば、*H. pylori*の集落と考えられます。さらに、グラム染色陰性、位相差顕微鏡でS状の螺旋形態コークスクリュー運動を確認し、ウレアーゼ試験陽性、カタラーゼ試験陽性を確認します。

抗菌薬の感受性試験は可能な限り行うことが望まれます。菌株の保存には、*H. pylori*のシングルコロニーをBHIブイヨンなどで震盪培養して増菌させた後、

血液寒天培地で純培養し、集菌後15%グリセリン下BHIブイヨン(1～2ml)に浮遊させ、coccoid form(球状形態)でないことを確認して冷凍保存します。

診断精度は、感度68～98%、特異度100%と報告されています<sup>39)</sup>。

### 4. 尿素呼気試験

<sup>13</sup>Cで標識した尿素を内服し、胃内に*H. pylori*が存在する場合には、そのウレアーゼ活性によって標識尿素が標識二酸化炭素(<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>)とアンモニアに分解されます。この<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>が消化管から血中に入り、呼気中に排泄されます。この呼気中の二酸化炭素に含まれる<sup>13</sup>Cの増加率を測定する方法です。

本法は非侵襲的、簡便で感度、特異度ともに高い成績が報告されています<sup>9,40～44)</sup>。除菌判定にも優れ、UBT陰性の場合には除菌成功の信頼性が高いとされています<sup>8)</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、口腔内のウレアーゼ産生菌の影響を受けにくく、より精度の高い診断が可能となります<sup>45)</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からずみられます<sup>5～7,46～49)</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をすることが望まれます<sup>41)</sup>が、現時点では保険適用は得られていません。

UBTに用いる内服用薬品には、ユービット錠、ユービット顆粒、ピロニック錠などがあります。測定は高価な質量分析装置に代わり、比較的安価な赤外分光法を用いた測定装置も発売されています。測定基準として、20分後のカットオフ値は2.5%とされており、除菌判定時はUBT値2.5%以上5.0%未満は判定保留とするのが一般的です。

診断精度は、Jisbertらの報告<sup>9)</sup>では感度98%、特異度97%、Vairaらの報告<sup>8)</sup>では除菌前の感度は95%、特異度は95%、除菌後ではおのおの95%、95%と、きわめて良好と報告されています。

### 5. 抗*H. pylori*抗体測定

*H. pylori*感染により胃粘膜局所に免疫反応が惹起され抗体が産生されます。本法はこの抗体を測定することにより感染の有無を診断する間接法です。通常、抗*H. pylori*抗体測定は血清<sup>50～54)</sup>と尿<sup>55,56)</sup>を用い

ていますが、全血<sup>57~59)</sup>あるいは唾液<sup>60)</sup>を用いても測定可能です。

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の除菌判定には適しません<sup>61)</sup>。本法を除菌判定に用いるときは、除菌前と除菌後6か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します<sup>62, 63)</sup>。

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>64)</sup>、MALTリンパ腫<sup>65)</sup>)、他の検査法で偽陰性が疑われる場合に有用です。最近では、胃癌のリスク診断に用いられているABC(D)検診<sup>66)</sup>としてペプシノーゲンとともに抗体法で感染診断が行われています。抗体法はPPIや防御因子製剤の影響を受けないので、休薬を必要としない利点があります。

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>67)</sup>および有病率<sup>68)</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)が重要となります。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ます<sup>55, 56, 69)</sup>。

製品として、Eプレート栄研H.ピロリ抗体、ルミススポット栄研H.ピロリ抗体などが市販されています。ピロリ感染直後や免疫異常がある場合は陽性とならず、また萎縮性胃炎の高度な自然除菌例では陽性になることがあります。

尿中抗*H. pylori*抗体測定法の検査精度は、除菌治療前で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ます<sup>55, 56)</sup>が、除菌判定における有用性に関する検討は現時点では不十分です。

診断精度(血清抗体価測定法)は、感度91~100%、特異度50~91%<sup>69)</sup>とされています。

## 6. 便中*H. pylori*抗原測定

胃から消化管を経由して排泄される*H. pylori*由来抗原を検出する方法です。本法では、*H. pylori*の抗原性はcoccoid formの菌体においても保持されます。したがって、PPIの影響を受けにくく<sup>70)</sup>、抗ウレアーゼ作用のある薬剤を服用中でも抗原検出頻度は高いとされています。UBTでは陰性となるcoccoid formのケースでも検出可能です。

本法は非侵襲的、簡便で、感度、特異度ともに高く<sup>10, 71~78)</sup>、小児領域でも使用頻度が高くなっています。モノクローナル抗体を用いるキット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とされています<sup>10)</sup>。また、短時間で簡便、かつ迅速に診断できる免疫クロマト法によるキットも市販されています。感染診断でも除菌判定でも感度・特異性に優れ、UBTに匹敵する感度・特異性を有すると評価されています。

市販のキットとして、テストメイトピロリ抗原EIA(わかもと製薬/協和メディックス)、テストメイトラピッドピロリ抗原(わかもと製薬/日本ベクトン・ディッキンソン)、メリディアンHpSA ELISA(Meridian Bioscience/テイエフビー)、イムノカードST HpSA(テイエフビー)などがあります。

診断精度(モノクローナル抗体法)は、除菌治療前で感度96%、特異度97%、治療判定では感度95%、特異度97%と報告されています<sup>10)</sup>。

## 7. その他の診断法

ガイドラインで推奨されておらず、保険適用は得られていませんが、感染診断に有用な方法にPCR(polymelase chain reaction)法、血清ペプシノーゲン(PG)測定法<sup>79)</sup>、内視鏡診断法<sup>80)</sup>などがあります。

PCR法は、胃生検材料を用い*H. pylori*の遺伝子の一部を増幅して診断する方法です。菌数が少ない場合でも検出可能ですが、感度が良い分contamination(汚染・混入)にも注意する必要があります。また、菌の遺伝子的検討にも用いられており、除菌後の再陽性化例において、同一菌の再出現か新たな菌の再感染であるかの検討にも有用です。

血清PG法は、除菌前後で血清PGI/II比を測定し、除菌成功例では除菌後にPGI/II比が上昇することを利用した測定法<sup>79)</sup>です。通常、血清を用いる抗体法では長期の観察が必要ですが、本法では除菌終了1か月後に判定が可能であり、除菌判定のマーカーになりうるとされています。

内視鏡診断法は、拡大内視鏡やNBI(narrow band imaging)を用いて胃体部粘膜を観察し、*H. pylori*非感染例では規則性に並んだ集合細静脈(regular arrangement of collecting venules; RAC)を高率に観察できますが、*H. pylori*感染例ではRACがほとんど観察されないことを利用した診断法で、感度93.6%、特異度96.2%と報告されています<sup>80)</sup>。RACは通常内

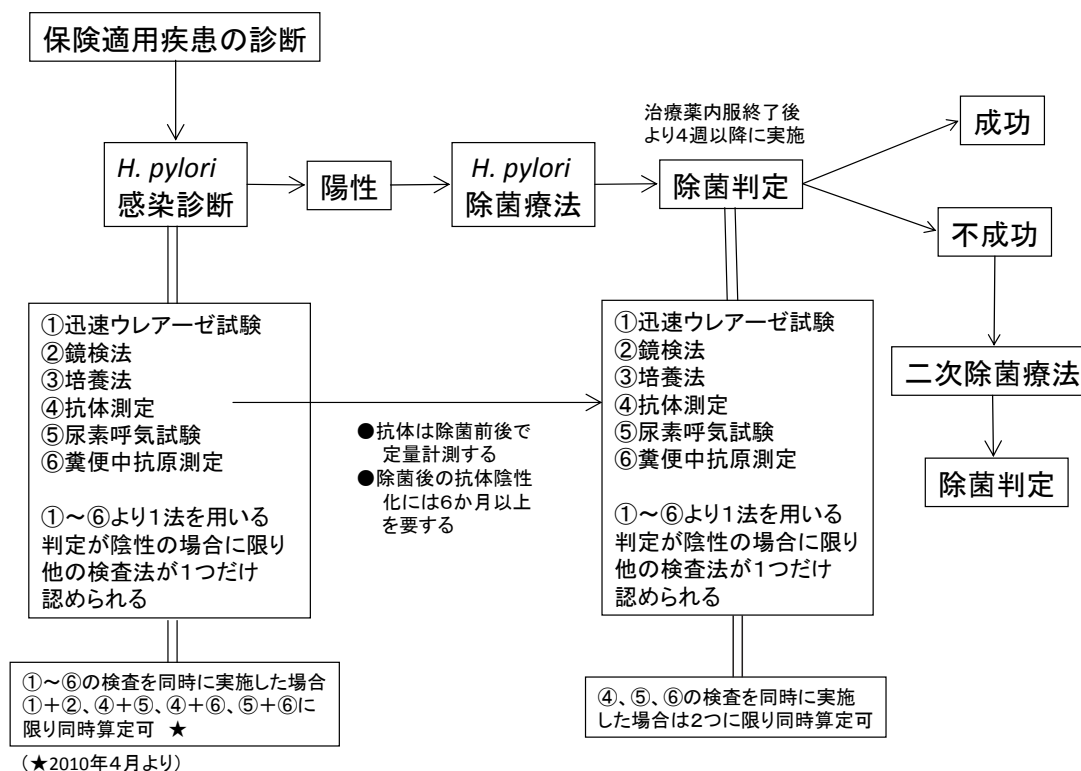


図1 保険適用による *H. pylori* の診断と治療の流れ

視鏡でも経験を積めば微細発赤点として観察可能ですが、本法では拡大内視鏡が必要なことと、内視鏡医としての経験や技術が診断率に影響を与える可能性があり、現時点では一般化されていません。

#### IV. 胃炎例における感染診断の注意点

日本人では、*cagA*陽性の *H. pylori* に感染している人が多く、欧米人に比べて萎縮性胃炎の進展例が多く、さらに胃癌発生率も高いことが良く知られています。萎縮性胃炎例では、腸上皮化生が進行し、RUTなど点診断を行う診断法の場合、偽陰性を生じやすいので、萎縮の乏しい幽門前庭部大弯と胃体上部～中部大弯側の2か所からの生検が推奨されています<sup>3,4)</sup>。

また、生検個数が多いほど検出率は向上すると報告されています<sup>8)</sup>が、萎縮性胃炎例では菌数が減少している例があるので、偽陰性を避けるため生検鉗子ではできるだけ大きいものを用い、採取した標本が小さい場合は、追加採取が望まれます。

なお、胃炎例では静菌作用を有する防御因子増強薬を服用している例があるので、服薬内容を確認すべきです。抗菌・抗ウレアーゼ・粘膜接着阻害作用などを介して感染診断に影響の可能性のある薬剤として、プラウノール、エカベトナトリウム、ソ

ファルコン、ポラプレジンクなどがあります。点診断法で陰性であった場合、面診断法での再検が望まれます。

#### V. 保険適用における注意点

*H. pylori* 感染の診断と治療に関する保険適用は、2000年11月に消化性潰瘍に対して認可され、2010年6月に一部改正されました。保険診療上の流れを図1<sup>82)</sup>に示します。

##### 1. 除菌前の感染診断

*H. pylori* の感染診断は、他稿で述べられている適用6疾患(胃炎を含む)を有する患者で、*H. pylori* 感染が疑われる患者に限り算定できると規定されています。除菌前の感染診断に関して、上述した6種類の検査法のうち、いずれかの方法を実施した場合に1項目のみ算定できます。

ただし、検査の結果、ヘリコバクター・ピロリ陰性となった患者に対して、確認のため異なる検査法により再度検査を実施した場合に限り、さらに1項目に限り算定できるとされています。さらに、RUTと鏡検法を同時に実施した場合、または抗体測定、UBTおよび便中抗原測定のうちいずれか2つの検査を同時に行った場合は、それぞれの所定点数の合計

を算定することができるとしています。

## 2. 除菌判定

除菌判定については、除菌終了後4週間以上経過した患者に対し、上述した6検査法のうちいずれかの方法を実施した場合に1項目のみ算定できます。ただし、検査の結果、*H. pylori*陰性となった患者に対して、確認のため異なる検査法により再度検査を実施した場合、さらに1項目に限り算定できます。さらに、抗体測定、UBT、糞便中抗原測定を同時に実施した場合は、主たる2つの所定点数を算定することができます。除菌後の感染診断の結果、不成功に終わったヘリコバクター・ピロリ陽性の患者に対し再度除菌を実施した場合は、1回に限り再除菌に係る費用および再除菌後の感染診断に係る費用を算定することができるとしています。

## 3. 感染診断実施上の注意事項

### ① 静菌作用を有する薬剤について

PPI、一部の防御因子製剤は、*H. pylori*に対する静菌作用を有し、薬剤投与によって感染診断の結果が偽陰性になる可能性があるため、少なくとも2週間休薬する必要があります。

### ② 抗体測定について

除菌後の感染診断を目的として抗体測定を実施する場合については、除菌終了後6か月以上経過した患者に対し実施し、かつ、除菌前の抗体測定結果との定量的な比較が可能である場合に限り算定できません。

## おわりに

*H. pylori*感染診断法の概要と保険診療上の留意点について述べました。*H. pylori*陽性の胃炎患者は、消化性潰瘍や胃癌ESD後の患者に比べて症例数がきわめて多く、胃炎の保険適用後、感染診断や治療を希望する患者が激増することが予測されます。胃炎患者では、萎縮や腸上皮化生の進展によって、偽陰性を呈する可能性が高く、その診断にあたっては十分な注意が必要です。今回の胃炎保険適用を経て、日本の胃癌死亡数が減少することを期待しています。

## 引用文献

1) 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.

- 2) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会. *H. pylori*感染の診断と治療ガイドライン2009年改定版. *日本ヘリコバクター学会誌*2009; 10(Suppl.): 1-25.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Chey WD. Proton pump inhibitors and the urea breath test: how long is long enough? *Am J Gastroenterol* 1997; 92:720-721.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Gisbert JP, Pajares JM. Review article: <sup>13</sup>C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1001-1017.
- 10) Gisbert JP, de la Morena F, Abaira 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.
- 11) 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.
- 12) Laine L, Suchower L, Johnson E, et al. Accuracy of CLO test after *Helicobacter pylori* therapy. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 250-253.
- 13) 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.
- 14) 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 <sup>13</sup>C-urea breath test. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 164-168.
- 15) Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 299-313.
- 16) Okiyama Y, Sano K, Ota H, et al: *Helicobacter heilmannii* infection: clinical, endoscopic and histopathological features in Japanese patients. *Pathol Int* 2005; 55: 398-404.
- 17) 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.
- 18) Tokunaga Y, Shirahase H, Yamamoto E, et al. Semi-quantitative evaluation for diagnosis of *Helicobacter*

- pylori* infection in relation to histological changes. Am J Gastroenterol 1998; 93: 26-29.
- 19) 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.
  - 20) Hui PK, Chan WY, Cheung PS, et al. Pathologic changes of gastric mucosa colonized by *Helicobacter pylori*. Hum Pathol 1992; 23: 548-556.
  - 21) Christensen AH, Gjørup 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.
  - 22) 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.
  - 23) 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.
  - 24) 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.
  - 25) 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.
  - 26) Saito N, Sato F, Kato M, et al. Detection of coccoid *Helicobacter pylori*: light microscopical immunogold silver enhancing stain. Helicobacter 1998; 3: 170-173.
  - 27) 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.
  - 28) Genta RM, Robason GO, Graham DY. Simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: a new stain. Hum Pathol 1994; 25: 221-226.
  - 29) Schnell GA, Schubert TT. Usefulness of culture, histology, and urease testing in the detection of *Campylobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1989; 84: 133-137.
  - 30) 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.
  - 31) Kolts BE, Joseph B, Achem SR, et al. *Helicobacter pylori* detection: a quality and cost analysis. Am J Gastroenterol 1993; 88: 650-655.
  - 32) 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.
  - 33) 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.
  - 34) 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.
  - 35) 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.
  - 36) Kassa E, Tsega E, Gebre W. Comparison of diagnostic methods for detection of *Helicobacter pylori*. East Afr Med J 1996; 73: 239-241.
  - 37) 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.
  - 38) 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.
  - 39) Cutler AF. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterologist 1997; 5: 202-212.
  - 40) 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.
  - 41) 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
  - 42) 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
  - 43) 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.
  - 44) 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.
  - 45) 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.
  - 46) 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.
  - 47) 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.
  - 48) Parente F, Sainaghi M, Sangaletti 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.
  - 49) 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.
  - 50) 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.
  - 51) 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.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) Lizza F, Imeneo M, Marasco A, et al. Evaluation of a commercial serological kit for detection of salivary immunoglobulin G to *Helicobacter pylori*: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1117-1120.
- 61) Cutler AF, Prasad VM. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 85-88.
- 62) 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.
- 63) 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. じほう, 東京, 2003.
- 64) Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, <sup>13</sup>C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 138-141.
- 65) Lehours P, Ruskone-Fourmestreaux 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.
- 66) 三木一正. 胃癌のリスク別A、B、C、D胃炎検診 (ABC 検診) の現状と将来展望. *総合健診* 2011; 38: 357-363.
- 67) 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.
- 68) Nurgalieva ZZ, Graham DY. Pearls and pitfalls of assessing *Helicobacter pylori* status. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 375-377.
- 69) 能村紀子, 香川二期, 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.
- 70) 福田能啓, 富田寿彦, 小坂正, 他. *H. pylori*感染診断法の種類と評価. *日本臨牀* 2004; 62: 459-463.
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 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.
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) Hooton C, Keohane J, Clair J, et al. Comparison of three stool antigen assays with the <sup>13</sup>C-urea breath test for the primary diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and monitoring treatment outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 595-599.
- 78) 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.
- 79) Shirai N, Furuta T, Sugimoto M, et al. Serum pepsinogen as an early diagnostic marker of *H. pylori* eradication. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 486-490.
- 80) Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 39-45.
- 81) Lan HC, Chen TS, Li AF, et al. Additional corpus biopsy enhances the detection of *Helicobacter pylori* infection in a background of gastritis with atrophy. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 182.
- 82) 高橋信一. 保険診療の実際. ピロリ除菌治療A to Z. 榎信廣 (編), 日本医事新報社, 東京, 36-40, 2010.

# *H. pylori*の除菌方法

古田隆久<sup>1</sup>、村上和成<sup>2</sup>

**要旨** 本邦における*H. pylori*除菌の標準療法は、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) と2種類の抗生物質・抗菌薬の計3種類を内服するため3剤療法といわれています。除菌が初めての場合 (一次除菌) では、常用量のPPIとアモキシシリン750mg、そしてクラリスロマイシン200mgもしくは400mgの3種類の薬物を1日2回、1週間内服します。一次除菌で除菌成功に至らなかった場合の除菌 (二次除菌) は、PPIとアモキシシリン750mg、そしてメトロニダゾール250mgの3種類の薬物を1日2回の1週間内服します。それぞれ除菌率は70%前後、90%前後です。下痢やアレルギーといった副作用があるため、処方時には十分な説明が必要です。また、薬物間相互作用もあるため併用薬に対する注意も必要です。

**索引用語** *H. pylori*、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、メトロニダゾール、薬物間相互作用、生活指導

## はじめに

*H. pylori*の除菌療法は、2000年の11月に本邦で保険収載されました。その時のレジメンは、常用量のプロトンポンプ阻害薬 (PPI) とアモキシシリン750mg、そしてクラリスロマイシン200mgもしくは400mgの3種類の薬物を1日2回、1週間内服する方法で、現在も一次除菌として変わっていません。2007年8月から二次除菌療法としてクラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更することが保険で認められました。この2段階の除菌療法でほぼ95%以上の方で除菌に成功します。

除菌療法は、内視鏡検査や血液検査等で*H. pylori*の除菌療法がその患者さんの疾患の治療上有効であると考えられる場合に行われます。また、すべての除菌レジメンにおける除菌率は100%ではないので、除菌療法後の一定期間後に除菌の成否の判定を必ずしなくてはなりません。除菌前診断、除菌判定については他項を参照していただき、本項では、一次除菌と二次除菌を中心に概説し、除菌中の注意点、さらに、難治例に対する三次除菌方法についても触れることとします。

## 1. 除菌薬の構成

通常、*H. pylori*の除菌薬は、PPIと2種類の抗菌薬からなるため、3剤療法といわれます。PPIを*H. pylori*の除菌に用いる目的は、以下の如くです。

- ① *H. pylori*の抗菌薬への感受性を高めます。すなわち、*H. pylori*は中性域では増殖しやすくなり、菌体表面にはペニシリン結合たんぱく質等の発現が増えるため、アモキシシリンのような抗生物質に対してより感受性となります。
- ② アモキシシリンやクラリスロマイシンは酸に弱く、こうした薬物の胃内での安定性、活性を維持するためにも胃酸を抑制する必要があります。
- ③ 胃酸分泌抑制は、クラリスロマイシンの胃液中の濃度を高めます。
- ④ 胃酸分泌抑制は抗菌薬の胃からの排出を遅らせます。
- ⑤ PPI自体にも抗*H. pylori*作用があります。

以上より、PPIが*H. pylori*の除菌の補助薬として使用されます<sup>1)</sup>。

PPIは、CYP2C19で代謝されるために、その血中濃度はCYP2C19の遺伝子多型の影響を受け、それが治療効果に表れます。そのため、CYP2C19のrapid metabolizer (RM) では、除菌に失敗しやすいことが

<sup>1</sup> 浜松医科大学臨床研究管理センター

<sup>2</sup> 大分大学医学部総合診療部



知られております。また、PPIはCYP2C19等のチトクロームP450で代謝される薬物の代謝に影響し、また、影響もうけます<sup>2)</sup>。さらに、PPIによる胃酸分泌抑制は併用薬の吸収に影響し、イトラコナゾールのよう吸収が低下したり、ジゴキシンのように増加するものがあるため注意が必要です。

アモキシシリンは、ペニシリン系の抗生物質であり、*H. pylori*の耐性が少ない抗生物質です。他のβラクタム系抗生物質と同様に、細菌特有の細胞壁合成酵素を特異的に阻害して殺菌作用を示します。その作用は時間依存性です。副作用として最も危惧されるものは、アレルギーであり、ペニシリンアレルギーの患者での使用はできません。投与前に十分な問診が必要です。また、腸内細菌に影響して、下痢や軟便を引き起こしたり、さらに出血性大腸炎を発症するリスクもあります。腸内細菌への影響はワルファリンの効果を減弱させます。腎臓から排出されるため、腎機能の低下した患者では注意が必要です<sup>3)</sup>。

クラリスロマイシンは、マクロライド系の抗生物質であり、リボソームに結合してたんぱく質合成を阻害するので静菌的な作用です。ピロリ菌では23S rRNA遺伝子の2142位や2143位が変異すると耐性菌となります。半減期が比較的長いため、1日2回の投与で十分と考えられます。強力なCYP3A4やMDR1の阻害薬でもあり併用薬の動態に影響します。特にCYP3A4がかかわる薬物は多岐にわたっており、これらの血中濃度が上昇するため、その副作用がでる可能性が高く、併用薬への配慮が必要です。また、クラリスロマイシンは腸内細菌に影響して軟便、下痢の原因となりますし、ワルファリンに影響するのはアモキシシリンと同様です。さらに、腸管運動を亢進させる作用もあり、これも下痢の誘因になっています。そして、吸収されて唾液腺にも分泌される

ため味覚異常を来したり、心臓の刺激伝導系に影響する可能性があることにも注意が必要です<sup>4)</sup>。

メトロニダゾールは、抗原虫薬であり、*H. pylori*菌体内でニトロ還元酵素系の反応によって還元されたニトロソ化合物(R-NO)や、反応の途中で生成したヒドロキシラジカルがDNA二重鎖切断を引き起こして殺菌作用を示します。現在は、一次除菌が失敗した患者に対しての除菌療法での使用が認められています。副作用としては、舌苔、発疹、肝機能障害が認められています。メトロニダゾールは、アルデヒド脱水素酵素を阻害し、アルコールの代謝過程でのアセトアルデヒド濃度を上昇させるため、いわゆる「二日酔い・悪酔い」を引き起こすため、内服期間中の禁酒指導を徹底させる必要があります<sup>5)</sup>。

## 2. 除菌療法の実際

### 2-1 一次除菌法

一次除菌法は、はじめて除菌療法を行う患者さんに対して処方されるものです。本邦の一次除菌療法は、常用量のPPIとアモキシシリン750mg、そしてクラリスロマイシン200mgもしくは400mgの3種類の薬物を1日2回、1週間内服です。本除菌方法による除菌療法は70%～80%です(表1)。除菌率は、クラリスロマイシンは200mgと400mgでは除菌率に差がないため、特に理由がないかぎり200mgの1日2回投与が勧められます。

処方例：

OAC療法	オメプラゾール	20mg	1日2回
	アモキシシリン	750mg	1日2回
	クラリスロマイシン	200mg	
	(もしくは400mg)		1日2回
			1週間

表1 一次除菌率

CAM用量	対象疾患	OAC療法	LAC療法	RAC療法	EAC療法
CAM 200 mg bid	胃潰瘍	86.3% (63/73)	87.5% (84/96)	87.7% (57/65)	OAC療法に準ずる
	十二指腸潰瘍	75.7% (53/70)	91.1% (82/90)	83.3% (45/54)	
CAM 400 mg bid	胃潰瘍	77.1% (54/70)	89.2% (83/93)	89.7% (61/68)	
	十二指腸潰瘍	82.7% (62/75)	83.7% (82/98)	87.7% (36/41)	

OAC療法：3剤omeprazole/amoxicillin/clarithromycin療法、LAC療法：3剤lansoprazole/amoxicillin/clarithromycin療法、RAC療法：3剤rabeprazole/amoxicillin/clarithromycin療法、EAC療法：3剤esomeprazole/amoxicillin/clarithromycin療法、CAM：clarithromycin

参考：[6-9]

表2 一次除菌中の副作用

	OAC療法	LAC療法	RAC療法	EAC療法
軟便	19.9%	13.7%	10.2%	OAC療法に準ずる
下痢		9.1%	18.1%	
味覚異常	7.8%	1～5%未満	1～5%未満	
肝機能障害		1～5%未満	1～5%未満	
上記を含む全て	53.22%	50.5%	40.35%	

参考：[6-9]

LAC療法	ランソプラゾール 30mg アモキシシリン 750mg クラリスロマイシン 200mg (もしくは400mg) 1日2回 1週間	1日2回 1日2回 1日2回	服です。本法による保険収載は治験を行ったわけではなく、公知申請として多くの医学雑誌に掲載された本邦からの成績を基に認可されたため、製薬企業のだす公式な除菌率の値はありませんが、二次除菌成功率は、おおむね80%～90%程度です <sup>10-12)</sup> 。副作用の出現率も一次除菌とほぼ同等で、主なものは、下痢、軟便で、血液検査異常も出現します。
RAC療法	ラベプラゾール 10mg アモキシシリン 750mg クラリスロマイシン 200mg (もしくは400mg) 1日2回 1週間	1日2回 1日2回 1日2回	処方例： OAM療法 オメプラゾール 20mg 1日2回 アモキシシリン 750mg 1日2回 メトロニダゾール 250mg 1日2回 1週間
EAC療法	エソメプラゾール 20mg アモキシシリン 750mg クラリスロマイシン 200mg (もしくは400mg) 1日2回 1週間	1日2回 1日2回 1日2回	LAM療法 ランソプラゾール 30mg 1日2回 アモキシシリン 750mg 1日2回 メトロニダゾール 250mg 1日2回 1週間
			RAM療法 ラベプラゾール 10mg 1日2回 アモキシシリン 750mg 1日2回 メトロニダゾール 250mg 1日2回 1週間
			EAM療法 エソメプラゾール 20mg 1日2回 アモキシシリン 750mg 1日2回 メトロニダゾール 250mg 1日2回 1週間

それぞれの除菌率、副作用出現率を表2に示します。どの治療方法も同等の除菌率を達成しております。約半数に何らかの副作用がみられるようですが、主なものは下痢や軟便、そして味覚異常です<sup>6-9)</sup>。なお、これらの除菌率は治験時のものであり、最近ではクラリスロマイシンの耐性率の上昇に伴い、低下していることが報告されています。

## 2-2 二次除菌療法

一次除菌に失敗した場合には、もう一度同じレジメンで除菌を行うことが可能ですが、その再除菌率は高くないため、二次除菌療法へ進むべきです。二次除菌療法は、一次除菌療法でのクラリスロマイシンをメトロニダゾールに置き換えたもので、常用量のPPIとアモキシシリン750mg、そしてメトロニダゾール250mgの3種類の薬物を1日2回、1週間の内

## 2-3 ペニシリンアレルギー患者での除菌

ペニシリンアレルギー患者での除菌は標準療法では行うことはできません。しかし、クラリスロマイシンとメトロニダゾールの併用をすることによって除菌が可能な場合があります。本治療方法は、イタ

リアンレジメンとして最初に報告された3剤療法であり、クラリスロマイシンの耐性がない場合には強力な治療法であります。標準療法ではありませんので保険適応外のレジメンとなります。

処方例：

PPI 常用量（一次除菌、二次除菌と同じ） 1日2回  
 メトロニダゾール 250mg 1日2回  
 クラリスロマイシン 200mgもしくは400mg 1日2回

1週間

### 3 除菌治療中の注意事項

#### 3-1 生活指導での注意点

##### 1) 服薬指導

服薬率は、除菌率に影響する最大の因子のひとつです。内服しなければ除菌ができないことは当然であり、きちんとした服薬指導が必要です。除菌中に起こりうる副作用についても説明する必要があります。服薬のタイミングですが、1日2回投与されますが、通常は朝食と夕食にあわせて内服することが多いと考えられます。PPIやクラリスロマイシンは食事内容にもよりますが、食後に内服すると吸収が低下することがあるため、食前の投与が理論上好ましいと考えられますが、食事前後の違いを前向きに比較した検討はありません。

##### 2) アルコール

アルコール摂取は除菌率には関係しないとされています。しかし、メトロニダゾールを用いた二次除菌治療においては、メトロニダゾールのアルデヒド

脱水素酵素阻害作用により血中アセトアルデヒド濃度を上昇させるため、除菌期間中の禁酒指導は徹底させる必要があります。

##### 3) 喫煙

喫煙が除菌率を低下させるとする報告があります<sup>13,14)</sup>。さらに、喫煙の重大な健康被害を考えると、厳重な禁煙指導は適切と思われます。

##### 4) 有害事象時の対応

除菌中にアレルギー等の重篤な副作用が出現した場合には、休薬して受診するよう指示することが必要です。軟便程度であれば慎重に継続可能ですが、下痢がひどい場合、血便がでた場合、その他、異常を感じた場合には、休薬して病院を受診するよう指示しておく必要があります。

#### 3-2 薬物間相互作用での注意点

除菌薬による薬物間相互作用は簡単には、前述の各薬物のところで簡単に述べていますが、非常に重要な点であり、ここに取り上げることとします。薬物間相互作用のパターンは、大きく5つに分類されます。①吸収に影響を与える場合、②代謝が阻害・促進される場合、③排泄が阻害・促進される場合、④効果部位が同一で作用が増強・減弱される場合、⑤体内での分布が変わる場合があります。*H. pylori*の除菌薬はそのいくつかの局面で影響し、1週間という短期間でも問題となることがあります。

##### 1) 吸収に影響を与える場合

薬物によっては胃酸分泌が薬物の吸収に影響します(表3)。アゾール系の抗真菌薬であるイトラコナゾールは、プロトンポンプ阻害薬で胃酸が抑制されるとその吸収が低下し、血中濃度が低下します<sup>15)</sup>。胃酸分泌抑制が吸収に影響される薬物を表2に示します。ゲフィチニブやエルロチニブといったお薬も影響します。回避方法としては、イトラコナゾールの場合では酸性の飲料(たとえばコーラ)での内服が有効との報告もあります<sup>16)</sup>。

##### 2) 薬物代謝酵素・輸送体を介する相互作用

###### a. プロトンポンプ阻害薬(PPI)

PPIは主にチトクロームp450の内CYP2C19で代謝されるためCYPを介した薬物間相互作用を来す場合があります<sup>2)</sup>。

表4に本邦で除菌の補助薬として承認された3種のPPIのP450を介した薬物間相互作用を示します。オメプラゾールは主にCYP2C19やCYP2C9、CYP3A4の基質となる薬物のクリアランスを低下さ

表3 胃酸分泌抑制によって吸収が変化する薬剤

増加する薬物	ジキタリス、スルホニルウレア、他
低下する薬物	ケトコナゾール、イトラコナゾール ジピリダモール(ペルサンチン) テトラサイクリン セファロsporin系抗生物質：セフトレンピボキシル(メイアクト)、セフポドキシム(パナン)、セフロキシム(オラセフ) ゲフィチニブ、エルロチニブ、ニロチニブ アダザナビル、リルピビリン
回避方法	イトラコナゾールではコーラで内服 イトラコナゾールの代わりにフルコナゾール

表4 プロトンポン阻害薬とCYP450を介する薬物間相互作用

CYP酵素	対象薬物	OPZ	LPZ	RPZ
CYP1A2	テオフィリン カフェイン	無し ↑ Cl *	? ↑ Cl —	無し 無し
CYP2C9	フェニトイン ワルファリン カルバマゼピン トルブタマイド	↓ Cl (by 15-20%) ? ↓ Cl (by 3%) ↓ Cl ↑ AUC (by 10%)	無し 無し — —	無し 無し — —
CYP2C19	ジアゼパム メフェニトイン ワルファリン クロピドグレル	↓ Cl (by 15-20%) ↓ Cl ↑ 濃度約2倍 活性化の阻害	無し — — 活性化の阻害	無し — 無し 活性化の阻害
CYP2D6	デブリソキン プロプラノロール メトロール	無し 無し 無し	— 無し —	— — —
CYP3A4	ニフェジピン サイクロスポリン キニジン クラリスロマイシン	? ↓ Cl 無し 無し ↑	— — — —	— — — —

CYP: Cytochrome P450、OPZ: Omeprazole、LPZ: Lansoprazole、RPZ: Rabeprazole、Cl: 薬物のクリアランス、無し: 相互作用無し、—: 検討されていない。?: 不明確、\*: CYP2C19のPoor metabolizerの場合  
文献2) より、一部改変。

せて、血中濃度を上昇させることが知られています。ただし、基質の中には、フェニトインのように酵素誘導作用を持つものもあり、両者の相互作用は単純ではありません。また、高齢者では酵素活性が低下してきますが、それには個体差が大きいので、個々に応じた注意深い観察が必要です。

#### b. クラリスロマイシン

クラリスロマイシンは、強力なCYP3A4の阻害薬です。そのため、CYP3A4で代謝される薬物を継続的に内服中の患者においてはクラリスロマイシンの投与は注意を要します。CYP3A4で代謝される主な薬を表5に示します。標準治療法においてクラリスロマイシンを併用するとPPIの血中濃度も有意に上昇しますが、これは临床上まったく問題にはなりません。

临床上問題となる例がいくつかあります。まず、クラリスロマイシンはピモジドやシサプリド(国内承認生理済み)との併用でQT時間の延長を来し、Torsades de pointesのような心室性不整脈を引き起こすリスクがあります。QT延長のリスクはテルフェナジン(国内承認生理済み)やアステミゾールでも報告されています<sup>17)</sup>。エルゴタミンとの併用ではその

表5 CYP3A4で代謝される主な薬物

トリアゾラム、ミタゾラム、アルプラゾラム、ジアゼパム、プロマゼパム、イミプラミン、アミトリプチリン、カルバマゼピン、ゾニサミド、アミオダロン、リドカイン、キニジン、プロパフェノン、ジソピラミド、ニフェジピン、ジルチアゼム、ベラパミル、テルフェナジン、ロラタジン、アステミゾール、オメプラゾール、ランソプラゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ダブゾン、トロレアンドマイシン、シクロスポリン、タクロリムス、テストステロン、コルチゾール、プロゲステロン、タモキシフェン、エチニルエストラジオール、シサプリド、シンバスタチン、ロバスタチン、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、その他

血管収縮作用を増強させてしまいますので<sup>18)</sup>、以上の薬物は基本的にはクラリスロマイシンとは併用禁忌です。そのほかに、テオフィリンとの併用では頭痛や横紋筋融解症を来したり<sup>19, 20)</sup>、抗コレステロール薬のスタチンとの併用により、横紋筋融解症を来したという報告もあります<sup>21, 22)</sup>。さらに、クラリスロマイシンはワルファリン内服者ではINRを上昇させ<sup>23)</sup>、Caブロッカー内服者では徐脈、低血圧のリスクを高

め<sup>24)</sup>、カルバマゼピン内服者には、酪酐、傾眠傾向を出現させるなどが報告されています<sup>25,26)</sup>。同様な機序でトリアゾラムとの副作用報告もあります<sup>27)</sup>。したがって、CYP3A4で代謝される薬物を内服中の患者での除菌においては、副作用リスクをよく勘案し、可能であるならば、それらの薬物を休薬したり、逆にクラリスロマイシンを除菌レジメンからはずすことも必用です。

さらに、クラリスロマイシンは、P-糖たんぱく質(MDR1)を阻害するため、P-糖たんぱく質の基質となる薬物の吸収にも影響し血中濃度が上昇します。特にジゴキシンは、クラリスロマイシンの腸内細菌への影響も加わり、その血中の濃度が上昇し、ジゴキシンの副作用が出現しやすくなるため注意が必要です<sup>28,29)</sup>。

そのほか、コルヒチン、スルフォニルウレア系の血糖降下薬、リトナビル等との併用での副作用報告があります。

#### c. アモキシシリン

アモキシシリンにP450を介するような薬物間相互作用の報告はありません。しかし、アモキシシリンが腸内細菌叢に影響し、ビタミンKの産生を抑制してワルファリンの作用が増強したり<sup>30)</sup>、経口避妊薬の腸管循環による再吸収を抑制して効果が減弱するなどの報告があります。

#### d. メトロニダゾール

メトロニダゾールも肝のCYP3A4等に影響し、ワルファリンの代謝を阻害して、抗凝固作用を増強させます<sup>31)</sup>。その他、アルコールの代謝も抑制するため<sup>32)</sup>、除菌中のアルコール摂取の禁止は厳しく服薬指導しなければなりません。リトナビルのようにアルコールを多く含む薬物との併用も注意が必要です。

### 4. 除菌治療中の一工夫

下痢、軟便等の副作用がある程度の頻度で起こるため、プロバイオティクスの併用が推奨されます。下痢や軟便の頻度が低下するという報告もあります<sup>33)</sup>。

処方例：

ビオフェルミン R錠 3錠 分3 除菌療法期間中

または、

ミヤBM 3g 分3 除菌療法期間中

防御因子増強薬のエカベトナトリウムは除菌率を

向上させるという報告が数編あります<sup>34,35)</sup>。エカベトナトリウムには抗*H. pylori*作用があるからで、そのため除菌判定に影響するため、除菌判定前の一定期間は休薬しておく必要があります。一部の乳製品にも抗*H. pylori*作用があり、除菌に対して上乘せ効果があるという報告があります。

### 5. 三次除菌

一次除菌、二次除菌で失敗した場合で、除菌が治療上有効である場合には、三次除菌療法を行う必要があります。ただし、三次除菌療法は保険で認められたものではなく、専門施設で行われているのが実情です。三次除菌療法としては、本邦ではシタフロキサシンを用いたレジメンや、高用量のPPIとアモキシシリンの併用療法等が行われていますが、保健適応外であることと、まだ研究レベルであるため、三次除菌適応症例は専門施設へ紹介されることが望ましいと考えます。

レジメン例

PPI 常用量 (一次除菌、二次除菌と同じ)

1日2～4回

アモキシシリン 500mg

1日3～4回

シタフロキサシン 100mg

1日2回

1～2週間

PPI 常用量 (一次除菌、二次除菌と同じ)

1日2～4回

メトロニダゾール 250mg

1日2回

シタフロキサシン 100mg

1日2回

1～2週間

PPI 常用量 (一次除菌、二次除菌と同じ)

1日4回

アモキシシリン 500mg

1日4回

(エカベトナトリウム 1g)

1日4回

2(～4)週間

なお、PPIとメトロニダゾール、シタフロキサシンによる除菌はペニシリンアレルギー患者でも有効です。

### おわりに

*H. pylori*の除菌療法に関して、標準療法の内容とそれらの個々の薬物の特性、除菌中の注意事項に

ついて概説し、三次除菌についても触れました。*H. pylori*除菌療法の適応が広まり、除菌施行例が増加すれば、当然副作用の実数も増えると予想されます。安全に除菌療法を行っていくためにも、処方医が*H. pylori*の除菌療法についてよく理解し、それを患者さんに丁寧に説明していくことが重要と考えます。

#### 参考文献

- 1) Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology clinics of North America* 2010; 39: 465-80.
- 2) Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 963-78.
- 3) 協和発酵キリン株式会社. アモキシシリンカプセル 添付文書. 2012.
- 4) アボットジャパン株式会社. クラリスド錠 添付文書. 2011.
- 5) 塩野義製薬. フラジール錠 添付文書. 2012.
- 6) 武田薬品工業株式会社. タケロン添付文書. 2012.
- 7) アストラゼネカ株式会社. オメプラール添付文書. 2012.
- 8) アストラゼネカ株式会社. ネキシウム添付文書. 2012.
- 9) エーザイ株式会社. パリエット添付文書. 2012.
- 10) Murakami K, Sato R, Okimoto T, Nasu M, Fujioka T, Kodama M, Kagawa J. 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: 119-23.
- 11) Shimoyama T, Fukuda S, Mikami T, Fukushi M, Munakata A. Efficacy of metronidazole for the treatment of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol* 2004; 39: 927-30.
- 12) Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Ikuma M, Kajimura M, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A, Furuta T. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regimen for *Helicobacter pylori* infection after the standard triple therapy. *European journal of clinical pharmacology* 2007; 63: 743-9.
- 13) Miyoshi M, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Maga T, Torigoe T, Nasu J, Okada H, Yokota K, Oguma K, Tsuji T. A randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors, omeprazole versus rabeprazole, in dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genetic polymorphism. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 723-8.
- 14) Kamada T, Haruma K, Komoto K, Mihara M, Chen X, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Tahara K, Kawamura Y. Effect of smoking and histological gastritis severity on the rate of *H. pylori* eradication with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin. *Helicobacter* 1999; 4: 204-10.
- 15) Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. *European journal of clinical pharmacology* 1998; 54: 159-61.
- 16) Chin TW, Loeb M, Fong IW. Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1995; 39: 1671-5.
- 17) Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clinical pharmacokinetics* 2000; 38: 41-57.
- 18) Ausband SC, Goodman PE. An unusual case of clarithromycin associated ergotism. *J Emerg Med* 2001; 21: 411-3.
- 19) Plosker GL, Figgitt DP. Repaglinide: a pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 389-411.
- 20) Shimada N, Omuro H, Saka S, Ebihara I, Koide H. [A case of acute renal failure with rhabdomyolysis caused by the interaction of theophylline and clarithromycin]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999; 41: 460-3.
- 21) Landesman KA, Stozek M, Freeman NJ. Rhabdomyolysis associated with the combined use of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors with gemfibrozil and macrolide antibiotics. *Conn Med* 1999; 63: 455-7.
- 22) Grunden JW, Fisher KA. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. *The Annals of pharmacotherapy* 1997; 31: 859-63.
- 23) Recker MW, Kier KL. Potential interaction between clarithromycin and warfarin. *The Annals of pharmacotherapy* 1997; 31: 996-8.
- 24) Kaeser YA, Brunner F, Drewe J, Haefeli WE. Severe hypotension and bradycardia associated with verapamil and clarithromycin. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 1998; 55: 2417-8.
- 25) Yasui N, Otani K, Kaneko S, Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K. Carbamazepine toxicity induced by clarithromycin coadministration in psychiatric patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 225-9.
- 26) Metz DC, Getz HD. *Helicobacter pylori* gastritis therapy with omeprazole and clarithromycin increases serum carbamazepine levels. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 912-5.
- 27) Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Counihan M, Graf JA, Durol AL, Mertzanis P, Duan SX, Wright CE, Shader RI. Inhibition of triazolam clearance by macrolide antimicrobial agents: in vitro correlates and dynamic consequences. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1998; 64: 278-85.
- 28) Eberl S, Renner B, Neubert A, Reising M, Bachmakov I, Konig J, Dorje F, Murdter TE, Ackermann A, Dormann H, Gassmann KG, Hahn EG, Zierhut S, Brune K, Fromm MF. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from in vitro and pharmacoepidemiological studies. *Clinical pharmacokinetics* 2007; 46: 1039-49.
- 29) Laberge P, Martineau P. Clarithromycin-induced digoxin intoxication. *The Annals of pharmacotherapy* 1997; 31: 999-1002.
- 30) Davydov L, Yermolnik M, Cuni LJ. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. *The Annals*

- of pharmacotherapy 2003; 37: 367-70.
- 31) Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. Clin Geriatr Med 2001; 17: 1-13.
- 32) Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. Annals of internal medicine 1994; 121: 676-83.
- 33) 古田隆久、鎌田隆、梶村昌良、花井洋行、金子榮藏、他. *Helicobacter pylori* 除菌治療時における下痢抑止効果に関する検討. 診断と治療 1996; 84: 1500-3.
- 34) Kim HW, Kim GH, Cheong JY, Yang US, Park SK, Song CS, Kang DH, Song GA. H pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy with or without ecabet sodium. World journal of gastroenterology : WJG 2008; 14: 908-12.
- 35) Shimoyama T, Fukuda Y, Fukuda S, Munakata A, Yoshida Y. Ecabet sodium eradicates *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer patients. J Gastroenterol 1996; 31 Suppl 9: 59-62.

# ヘリコバクター・ピロリ感染慢性胃炎の 除菌後のフォローアップ

中島滋美<sup>1</sup>、加藤元嗣<sup>2</sup>

**要旨** ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 感染慢性胃炎に除菌療法をした場合のフォローアップの注意点を解説しました。最も重要なことは、除菌後にも胃癌発生の可能性が3分の1残るということで、数年以内に100人に1～2人の割合で胃癌が発見されます。特に胃癌の治療後や前癌病変(萎縮や腸上皮化生)があった場合には注意が必要です。除菌で胃癌が発生しなくなると誤解して胃癌検診を受けなくならないよう除菌後にも胃癌のリスクが残ることをよく教育し、必ず定期的に胃の検診を受けてもらうよう指導する必要があります。除菌後には逆流性食道炎(RE)や胃食道逆流症が発症することがあります。除菌後のRE発症は数年以内に20～30%です。除菌前の食道裂孔ヘルニアの存在はRE発症の危険因子です。除菌後再感染の可能性は年間0.2～2%です。除菌判定の間違いや再感染を確認するために、除菌1年後に血清*H. pylori*抗体価の低下を確認することを勧めます。

**索引用語** ヘリコバクター・ピロリ、慢性胃炎、除菌、胃癌予防、逆流性食道炎

## はじめに

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*; *H. pylori*) 感染慢性胃炎の検査と除菌に健康保険が適用されることになりました。胃癌の99%は現在または過去の*H. pylori*感染胃から発生し<sup>1)</sup>、除菌療法により胃癌の発生が抑制されることが証明されたので<sup>2,3)</sup>、感染が疑われる人には*H. pylori*検査を行い、感染者には積極的に除菌を勧めることがこれからの慢性胃炎の標準治療となり、胃癌の一次予防の実践ということにもなります<sup>4)</sup>。しかし、ここで絶対に忘れてはならないことがあります。それは、除菌によっても約3分の1の患者には胃癌のリスクが残っているということ<sup>2)</sup>。本稿では、この点を含め、慢性胃炎患者の除菌後のフォローアップに関して注意点を解説します。

## 1. 除菌後の胃癌

日本人の*H. pylori*感染率が50%程度と仮定すると、Matsuoら<sup>1)</sup>のデータから*H. pylori*感染歴のある人は未感染者の150倍くらい胃癌になりやすいと推定できます(表1)。したがって、除菌で胃癌のリス

クが3分の1に低下しても、未感染者より50倍くらい胃癌になりやすいと推定できます。除菌による胃癌予防効果を調べた研究のメタアナリシスによると、除菌群の胃癌発見率は1.1%でした<sup>3)</sup>。また、最近までに発表された研究結果をまとめると、除菌群の胃癌発見率は2～9.3年の経過観察で0～8.5%(全体では1.2%)でした(表2)<sup>2,5～19)</sup>。平成23～24年度厚生労働科学研究「ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済評価に関する研究」班における全国アンケート調査の結果では、除菌後症例6,225例(男女比2.2:1、平均年齢56.1歳)の観察中に平均観察期間3.9年で除菌後胃癌を186例認め、その発生率は1.6%で年率0.4%でした。したがって、除菌後にも大体100人に1～2人は数年以内に胃癌が発生するということを知っておく必要があります。

どのような対象者に除菌後胃癌が発生しやすいかに関しては、Fukaseら<sup>2)</sup>とMaehataら<sup>19)</sup>の早期胃癌内視鏡治療後の胃癌発生率(3.6%と8.5%)が他の群(0.3～1.7%)と比べて高いので(表2)、過去に胃癌の存在していた胃では除菌後も胃癌の発生率が高いと考えられます。また、Mabeらによると、除菌前に胃潰瘍のあった人は十二指腸潰瘍のみがあった人より除菌後の胃癌発生率は高くなっていました<sup>16)</sup>。武

<sup>1</sup> 社会保険滋賀病院 総合診療科・消化器科

<sup>2</sup> 北海道大学病院 光学医療診療部



らは、背景胃粘膜の萎縮が軽度であった人からの胃癌発生率は年0.04%、中等度萎縮からは0.21%、高度萎縮からは0.61%と報告しています<sup>18)</sup>。田代らは、除菌時年齢が高く、内視鏡的萎縮が高度で、組織学的には腸上皮化生が高度の、いわゆる胃癌高リスク群では除菌後胃癌の発生が多かったということです<sup>20)</sup>。上述の厚生労働科学研究班における全国アンケート調査の結果では、背景疾患による胃癌発生率は胃癌の内視鏡治療後10.1%、胃潰瘍2.4%、MALTリンパ腫2.2%、慢性胃炎1.6%、十二指腸潰瘍0.3%でした。

以上より、すべての*H. pylori*除菌者に胃癌リスクが残りますが、除菌後の胃癌発生率は除菌時の背景疾患によって差があります。除菌時に胃癌リスクが高かった人、すなわち胃癌が過去に存在していた、年齢が高い、萎縮や腸上皮化生がある、胃潰瘍やMALTリンパ腫の既往があるという場合は、除菌後も胃癌発生のリスクが高いので、毎年定期的に内視鏡検査を行うべきです。これに対し、除菌時に胃癌リスクの高くなかった*H. pylori*感染者（十二指腸潰瘍の既往や萎縮が軽度であった場合）でも除菌後に胃癌が発見されることがありますので、除菌後の胃の検診は2～5年ごとに行うべきです。

## 2. 除菌後の胃がん検診

除菌をしたら胃癌が発生しないと思込んでいる患者は少なくありません。このような患者は定期的に胃の検診を受けない可能性もあります。しかし、

表1 *H. pylori*感染歴のある人の胃癌のなりやすさ(オッズ比)

Matsuoら<sup>1)</sup>によると*H. pylori*感染歴のない(=*H. pylori*未感染者の)胃癌患者は全胃癌患者の0.66%でした。*H. pylori*感染率(過去の感染を含む)が50%の集団を想定し、人口を2N人とすると、胃癌患者1,000人中0.66%(約7人)が*H. pylori*感染歴のない胃癌なので、それぞれの人数は表のようになります。*H. pylori*感染歴のある人の胃癌のなりやすさ(オッズ比)は、 $993/N \div 7/N = 993/7 = 142$ となります。胃癌患者の中の*H. pylori*未感染者の割合を1,000人中7人ではなく0.66%で計算すると、オッズ比は、 $99.34/0.66 = 150$ となります。

(単位：人数)

<i>Hp</i> 感染歴	胃 癌		
	+	-	合 計
+	993	N-993	N
-	7	N-7	N
合 計	1,000	2N-1,000	2N

前述のように除菌後でも胃癌が発生することがありますので、除菌後も必ず定期的に胃の検診を受けるように指導すべきです。内視鏡検査を選択できる場合にはなるべく内視鏡検査を選択してもらうべきですが、職域検診や住民検診で内視鏡検査を選択できない場合には、胃X線検査でもかまいません。とにかく現在または過去に*H. pylori*感染歴のある人は胃癌のリスクがあるということを常に意識し、患者に教育し、定期的に胃の検診を受けてもらうように指導する必要があります<sup>21)</sup>。

また、除菌判定が間違っていたり、再感染することがあるので(後述)、定期健診などの機会に定期的に血清抗体価をチェックするほうがよいです<sup>22)</sup>。また、内視鏡検査医や胃X線読影医は、画像をみて*H. pylori*感染歴を指摘できるようになるべきです<sup>21)</sup>。つまり、これからは画像検診が*H. pylori*感染者のスクリーニングの役割も果たし、感染疑いの人を外来診療に送ったり、除菌判定の間違いを指摘するようになるべきでしょう。胃の検診は、*H. pylori*除菌が必要な患者の供給源になるのです。

## 3. 除菌後の逆流性食道炎とGERD

除菌によって逆流性食道炎(びらん性食道炎、reflux esophagitis; RE)や胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease; GERD)が増加するという報告と増加しないという報告があります<sup>23)</sup>。2009年の日本ヘリコバクター学会ガイドラインでは、除菌により新たなREが未感染者より多く発症することはないと説明されています<sup>4)</sup>。これは、除菌後にはREが発症しないというのではなく、ある程度は発症し、その発症率が未感染者のRE発症率を上回ることはないということです。

では、どの程度REが新たに発症するかに関しては、観察期間4週～6年では発症率は0～62.5%とさまざまでした(表3)<sup>23)～39)</sup>。結果がばらついた理由として、除菌対象疾患、観察期間、国や地域、解析方法の違いなどが影響していると考えられます。2004年以降の日本からの報告をみると、除菌後1～6年の経過観察では、REは20～30%に発症するということが定説になったといつてよいでしょう。特に食道裂孔ヘルニアのある患者では、除菌後にREの発症が多いという報告がほとんどです(表3)。そのほかに、萎縮性胃炎、喫煙、飲酒、若年齢、高BMIがRE発症の危険因子と指摘されています(表3)。た

だ、たとえREが発症したとしても、そのほとんどはロスアンゼルス (LA) 分類のグレードAまたはBであり、半数が一過性のもので、70%は治療不要でした (表3)<sup>39)</sup>。

次に、内視鏡的びらんのないGERD症状が除菌後に新たに発症するかどうかを検討してみます。文献によれば、除菌後4週～8.5年の経過観察で1.4～35%のGERD症状が新たに発症していました (表4)<sup>23, 26, 27, 31, 40～46)</sup>。これらによると、除菌によってGERD症状の発症率が高くなるという報告とそうでないという報告があり、一定しません<sup>23)</sup>。除菌後のGERD症状は86%が3か月以内に発症し、食道裂孔ヘルニアと男性がGERD症状の新たな発症と関連があったといわれています (表4)。これらの危険因子は除菌と関係のない通常のGERD発症の危険因子と同じです。

以上より、除菌後に新たにREやGERD症状が発症することがあるので、除菌後は症状に応じて内視鏡検査を実施したり、プロトンポンプ阻害剤などに

よる治療を考慮すべきです。特に除菌前に食道裂孔ヘルニアのある症例では、除菌後に新たに発症するREまたはGERD症状に注意する必要があります。なお、寝る前の食べすぎや飲みすぎ、肥満など通常のREやGERD発症予防のために生活習慣を指導することも大切です。

#### 4. 除菌後の再感染または再陽性化

除菌後の再感染率は、日本では年間0.2～2%と報告されています<sup>47, 48)</sup>。これは複数の検査でしっかりと除菌判定した専門家のデータであり、そうでない場合にはもう少し再陽性化率が高くなります。これは、除菌判定を間違える可能性があるからです。特に単独の検査による除菌判定や治療後2か月以内の除菌判定では間違える可能性が高くなります<sup>49, 50)</sup>。したがって、除菌後早期に一旦成功と判定しても、実際は間違っている可能性があるということを常に意識しておくべきです。除菌判定の間違いや再感染の有無を確認するためには、除菌1年後に血清抗体価を

表2 ヘリコバクター・ピロリ除菌後胃癌の発見率

文献5に採用された除菌による胃癌予防効果を調べた研究の除菌群の成績を抜粋しました。また、それ以外にPubMedで検索した論文の成績を追加しました。対象者が健常者とされているものは、対象疾患を慢性胃炎としました。

著者	発表年	対象疾患	対象者数	観察年数	発見胃癌数	胃癌発生率
Uemura	1997	早期胃癌内視鏡治療後	65	2	0	0%
Correa	2000	萎縮性胃炎	491	6	3	0.6%
Leung	2004	慢性胃炎	295	5	4	1.4%
Wong	2004	慢性胃炎	817	7.5	7	0.9%
Take	2005	消化性潰瘍	944	3.4	8	0.8%
You	2005	慢性胃炎	1,130	7.3	19	1.7%
Saito	2006	慢性胃炎	379	4	2	0.5%
Takenaka	2007	消化性潰瘍	1,519	3.3	6	0.4%
Fukase	2008	早期胃癌内視鏡治療後	250	3	9	3.6%
Ogura	2008	消化性潰瘍	404	3.2	6	1.5%
Zhou	2008	慢性胃炎	276	8	2	0.7%
Mabe	2009	消化性潰瘍	3,781	5.6	47	1.2%
Yanaoka	2009	慢性胃炎	473	9.3	5	1.1%
Take	2011	胃癌なしの患者	1,674	5.3	24	0.27%/人年
Maehata	2012	早期胃癌内視鏡治療後	177	3	15	8.5%
		最小	65	2	0	0.0%
		最大	3,781	9.3	47	8.5%
		合計	12,675	2～9.3	157	1.2%

測定し、除菌前よりも値が低下していることを確認することが簡便です<sup>22)</sup>。また、その後も定期的に血清抗体価をチェックし、値が漸減していくことを確かめることを勧めます。

## おわりに

*H. pylori* 感染慢性胃炎の除菌が保険適用になると、

現時点で最も有効と思われる胃癌予防対策が実践されることとなります。しかし、除菌をしたらそれで終わりというわけではありません。除菌後の注意点をよく認識し、今後のフォローアップを正しく実行してください。除菌は、その後の長期フォローアップの始まりにすぎないのです。

表3 除菌後に新たに発症した逆流性食道炎 (RE) の発症率

文献23で採用された論文にPubMedで検索したそれ以後の日本からの論文を追加しました。\*対象者の人数には、比較対照とした非除菌群の対象者数を含むものがあります。

DU：十二指腸潰瘍、GU：胃潰瘍、PU：消化性潰瘍、NUD：non-ulcer dyspepsia、RE：逆流性食道炎、SSBE：short segment Barrett's esophagus、LA：ロスアンゼルス

著者	年	対象者	人数*	期間	RE%	備考
Schütze	1995	DU	18	43月	62.5	
Labenz	1997	DU	460	3年	25.8	
Fallone	2000	DU	98	1年	21	
Murai	2000	PU, RE, NUD	451	>6月	5.4	
Hamada	2000	PU, 胃炎	572	3年	18	DU患者では他の対象者より除菌後REの発症が少なかった。萎縮性胃炎や食道裂孔ヘルニアのある患者では除菌後RE発症率が高かった(33%と26%)。
Befrits	2000	DU	165	30月	不明	累積RE発症率は除菌してもしなくても同じであった。
Yachida	2001	DU以外	82	24月	5.5	3年以内のRE発症率(incidence)は4.8%であった。日本の診断基準によるSSBEが10.3%に認められた。
Manes	2001	DU	70	1年	7.1	
Kim	2001	DU, GU	187	>6月	DU: 2.5 GU: 6.8	
O'Conner	2001	DU, GU	244	>4週	7	食道裂孔ヘルニアがRE発症に関連していた。
Koike	2001	REのない患者	105	7月	10.5	RE発症率は食道裂孔ヘルニアのある場合では20%であったが、ない場合では0%であった。
Laheij	2002	体部胃炎	195	3月	10	
Inoue	2004	REのない患者	122	5年	20.5	<i>Hp</i> 除菌群のRE発症率は除菌不成功群と比べ有意に高かった。REのLAグレードは全例AまたはBであった。食道裂孔ヘルニアのある症例でRE発症率が高かった。
Kawanishi	2005	REのない患者	326	6年	22.7	<i>Hp</i> 除菌群のRE発症率は <i>Hp</i> 陰性者と同じだったが、非除菌者よりも高かった。食道裂孔ヘルニアと喫煙がRE発症のリスク因子であった。
Tsukada	2005	PU	102	<2年	31.4	除菌成功群と失敗群でRE発症率は違わなかった。REのグレードはすべてLA分類のAとBであった。除菌前の食道裂孔ヘルニアのみがRE発症のリスク因子であった。
Take	2009	PU	1,187	3.6年	27.9	除菌成功群は <i>Hp</i> 感染群と比べ有意にRE発症率が高かった。除菌後のREの半数は一過性であった。除菌後REの65%はLA分類でグレードAであった。約70%が治療不要であった。飲酒、若年齢、高BMIが非一過性REのリスク因子であった。

参考文献

- 1) Matsuo T, Ito M, Takata S, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 2011; 16: 415-419.
- 2) 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.
- 3) Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med.* 2009; 151: 121-128.
- 4) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会：H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン2009改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌 2009, 10 (Suppl).
- 5) Kato M, Asaka M. Recent knowledge of the relationship between *Helicobacter pylori* and gastric cancer and recent progress of gastroendoscopic diagnosis and treatment for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 828-837.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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: 187-194.
- 10) Take S, Mizuno M, Ishiki K. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 17): 21-27.
- 11) You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 974-983.
- 12) Saito D, Boku N, Fujioka T, et al. Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese Intervention Trial (JITHP-Study). A randomized multi-center trial. *Gastroenterology* 2005; 128: A4. [Abstract]
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Zhou L. Ten-year follow-up study on the incidence of gastric cancer and the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication in China. *Gastroenterology* 2008; 134: A233. [Abstract]
- 16) Mabe K, Takahashi M, Oizumi H, et al. Does *Helico-*

表4 除菌後に新たに発症した胃食道逆流症 (GERD) の発生率

文献23で採用された論文にそれ以後の論文を追加しました。\*対象者の人数には、比較対照とした非除菌群の対象者数を含むものがあります。

DU：十二指腸潰瘍、GU：胃潰瘍、PU：消化性潰瘍、NUD：non-ulcer dyspepsia、RE：逆流性食道炎、GERD：胃食道逆流症

著者	年	対象者	人数*	期間	GERD%	備考
Vakil	2000	DU	242	6月	22	
McCull	2000	DU, GU	97	1～3年	6	
Fallone	2000	DU	98	1年	29	
Murai	2000	PU, RE, NUD	451	>6月	4.6	
Manes	2001	DU	70	1年	32.8	食道裂孔ヘルニアと男性がGERD症状発症と関連があった。
Laine	2002	dyspepsia	48	6月	35	
Laine	2002	DU	92	4週	14	非除菌群では20% GERD症状が出現した。
Vaira	2003	無症状者	74	8.5年	1.4	無症状者が除菌後に上部消化管症状を発症する incidence は、0.163/100人年であった。非除菌群では症状発症率が有意に高かった。
Yamamori	2004	PU	72	<8月	9.7	85.7%が3ヶ月以内に発症した。70歳以上で発症率が高かった。
Kim	2011	REのない患者	233	2年	～7.4	除菌の有無により差はなかった。

- bacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? World J Gastroenterol 2009; 15: 4290-4297.
- 17) Yanaoka K, Oka M, Ohata H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. Int J Cancer 2009; 125: 2697-2703.
  - 18) 武進, 石木邦治, 水野元夫: *Helicobacter pylori*除菌後に発見される胃癌. 癌と化学療法 2011 38: 353-357.
  - 19) Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Gastrointest Endosc 2012; 75: 39-46.
  - 20) 田代 淳, 三輪 純, 富田高重, 他: *H. pylori*除菌療法の問題点と対策. 消化器科 2008; 46: 5-11.
  - 21) 中島滋美: 胃がん検診におけるペプシノゲン法、ABC分類、および胃X線検査の位置づけ. 日本消化器病学会雑誌 2013; 110: 225-233.
  - 22) 中島滋美, 駒井貴美子, 畑中英子, 他: 尿素呼気試験における *Helicobacter pylori*除菌判定の問題点. Helicobacter research 2013; 17: 16-21.
  - 23) Nakajima S, Hattori T. Active and inactive gastroesophageal reflux diseases related to *Helicobacter pylori* therapy. Helicobacter 2003; 8: 279-293.
  - 24) Schütze K, Hentschel E, Dragosics B, et al. *Helicobacter pylori* reinfection with identical organisms: transmission by the patients' spouses. Gut 1995; 36: 831-833.
  - 25) 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.
  - 26) Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? Am J Gastroenterol 2000; 95: 914-920.
  - 27) Murai T, Miwa H, Ohkura R, et al. The incidence of reflux esophagitis after cure of *Helicobacter pylori* in a Japanese population. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (Suppl 1): 161-165.
  - 28) Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux esophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatus hernia and corpus gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 729-735.
  - 29) Befrits R, Sjöstedt S, Ödman B, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 2000; 5: 202-205.
  - 30) Yachida S, Saito D, Kozu T, et al. Endoscopically demonstrable esophageal changes after *Helicobacter pylori* eradication in patients with gastric disease. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 1346-1352.
  - 31) Manes G, Mosca S, De Nucci C, et al. High prevalence of reflux symptoms in duodenal ulcer patients who develop gastro-oesophageal reflux disease after curing *Helicobacter pylori* infection. Dig Liver Dis 2001; 33: 665-670.
  - 32) Kim N, Lim SH, Lee KH. No protective role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of reflux esophagitis in patients with duodenal or benign gastric ulcer in Korea. Dig Dis Sci 2001; 46: 2724-2732.
  - 33) O'Connor HJ, McGee C, Ghabash NM, et al. Prevalence of esophagitis in *H. pylori*-positive peptic ulcer disease and the impact of eradication therapy. Hepato-gastroenterology 2001; 48: 1064-1068.
  - 34) Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. Gut 2001; 49: 330-334.
  - 35) Laheij RJ, Van Rossum LG, De Boer WA, et al. Corpus gastritis in patients with endoscopic diagnosis of reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 887-891.
  - 36) Inoue H, Imoto I, Taguchi Y, et al. Reflux esophagitis after eradication of *Helicobacter pylori* is associated with the degree of hiatal hernia. Scand J Gastroenterol. 2004; 39: 1061-1065.
  - 37) Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol. 2005; 40: 1024-1028.
  - 38) Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, et al. The incidence of reflux esophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17: 1025-1028.
  - 39) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. *Helicobacter pylori* eradication may induce *de novo*, but transient and mild, reflux esophagitis: prospective endoscopic evaluation. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24: 107-113.
  - 40) Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 45-51.
  - 41) McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, et al. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2000; 95: 101-105.
  - 42) Laine L, Dhir V. *Helicobacter pylori* eradication does not worsen quality of life related to reflux symptoms: a prospective trial. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1143-1148.
  - 43) Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2992-2997.
  - 44) Vaira D, Vakil N, Rugge M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of dyspeptic and reflux disease in healthy asymptomatic subjects. Gut 2003; 52: 1543-1547.
  - 45) Yamamori K, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease in Japanese patients with peptic ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20 (Suppl 1): 107-111.
  - 46) Kim N, Lee SW, Kim JI, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of reflux esophagitis and gastroesophageal reflux symptoms: a nationwide multi-center prospective study. Gut Liver. 2011; 5: 437-446.
  - 47) Okimoto T, Murakami K, Sato R, et al. Is the recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy resultant from recrudescence or reinfection, in Japan? Helicobacter 2003; 8: 186-191.
  - 48) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Reinfection rate of *Helicobacter pylori* after eradication treatment: a long-

- term prospective study in Japan. J Gastroenterol. 2012; 47: 641-646.
- 49) 石塚 淳、加藤元嗣、杉山敏郎、他： *H.pylori* 除菌判定と判定時期 *H.pylori* 除菌判定時期の臨床的検討と問題点. 日本臨床 1999; 57: 111-115.
- 50) 徳永健吾、星谷 聡、渡辺一宏、他： *Helicobacter pylori* 除菌判定時期についての研究 再陽性化例及び<sup>13</sup>C-尿素呼気試験遅延型低下例よりの検討. 日本消化器病学会雑誌 2000; 97: 1143-1150.

---

## 編集後記

この度、胃炎のピロリ除菌適用拡大の時期に、除菌のガイドブックを発刊させて頂きました。各項目の専門の先生と、同項目の本学会ガイドライン担当理事の先生に、短期間で作成の無理をお願いして、わかりやすく記述して頂きました。また、全理事の先生方に、種々ご指導を頂きました。特に、榑 信廣社会保険委員長先生には当初より大変お世話になりました。ここに厚く御礼申し上げます。

今回の除菌治療について、医療課長通知の細かな解釈についての疑義解釈は、現時点ではまだ出ていないようです。今後、疑義解釈や保険審査側からの指針が出てくれば、具体的にはその指示に従っての治療が必要となります。この点お気をつけ頂きたくお願い致します。

本号が、慢性胃炎の除菌治療に役立つことができれば幸いです。ご活用を宜しくお願い致します。

日本ヘリコバクター学会編集委員長  
佐藤貴一

---

## 日本ヘリコバクター学会誌 supplement

---

発行 2013年4月18日

編集 日本ヘリコバクター学会編集委員会

委員長 佐藤貴一

委員 赤松泰次 井本一郎 太田浩良 鎌田智有

下山 克 鈴木秀和 樋口和秀 古田隆久

峯 徹哉 谷中昭典 山岡吉生

製作 株式会社クバプロ

〒102-0072 東京都千代田区飯田橋3-11-15

TEL 03-3238-1689 FAX 03-3238-1837

---