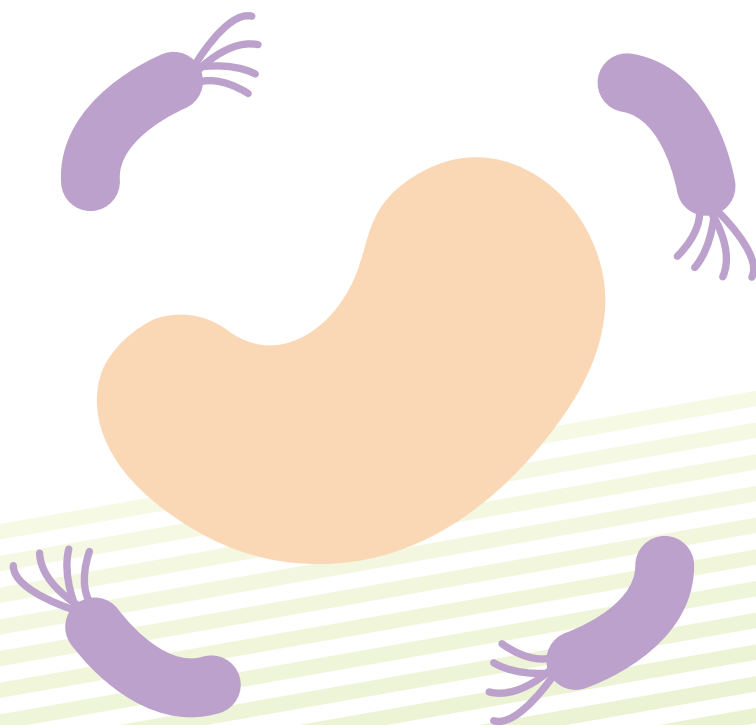


2016改訂版

*H. pylori*感染の診断と 治療のガイドライン

編集 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会



Helicobacter pylori

2016改訂版

*H. pylori*感染の診断と 治療のガイドライン

編集 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会



序文

日本ヘリコバクター学会が最初の“*H. pylori* (*Helicobacter pylori*) 感染の診断と治療のガイドライン”を発表したのは2000年でした。その後、2003年と2009年の2回改訂を経て、世界にさきがけて“*H. pylori* 感染症”の疾患概念を確立し、わが国における適切な診断と治療について報告をしてきました。

わが国では2013年に、*H. pylori* 感染胃炎への除菌治療に保険適用が拡大されましたが、本学会のガイドラインがこれまでの保険適用に重要な役割を担ってきました。この適用拡大により、わが国での *H. pylori* 除菌人口が急速に増大し、*H. pylori* 菌を撲滅して胃癌予防に結びつけるための基盤が整ったと考えます。このような背景を踏まえて、7年ぶりのガイドライン改訂に踏み切りました。今回も従来と同様に診断と治療に関しては成人を対象としたガイドラインとして、適応、診断、治療について改訂を行いました。改訂に当たっては、オンラインで検索できる最新の論文を含めたエビデンスに基づいて行われました。

今回の改訂では、*H. pylori* 除菌の適応疾患は *H. pylori* 感染症であるとの基本方針は変わりませんが、*H. pylori* 感染胃炎が保険適用となったことによって、多少の修正の必要がでてきました。さらに、*H. pylori* 感染との関連が推測されている疾患が新規に加えられました。

診断法については、新たな知見に基づき、特に抗体法陰性における高抗体価の取り扱い、胃がんリスク検診への影響が計り知れないので、深く掘り下げています。また、*H. pylori* 感染診断の補助として血清ペプシノゲン値について言及しました。現在、非常に注目を浴びている画像を用いた *H. pylori* 診断に対しては、内視鏡検査および胃 X 線検査における *H. pylori* 陽性所見と *H. pylori* 陰性所見を解説しています。

H. pylori 除菌における世界的な状況として、第一選択の除菌法には90%以上の除菌成功率が期待できるレジメンが求められています。しかし、わが国での保険診療では、これまで一次除菌はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) とアモキシシリン、クラリスロマイシンの組み合わせ、二次除菌はPPIとアモキシシリン、メトロニダゾールの組み合わせと定められています。クラリスロマイシンの一次耐性率の増加とともに、保険診療上での一次除菌法では、90%以上の除菌成功率は全く期待できません。最近、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB) が新たな除菌薬として認可され、P-CABを用いた一次除菌の除菌率が90%近くあることが明らかになりました。また、PPIを用いた一次除菌レジメンでも、クラリスロマイシン感受性菌であれば90%の除菌率を達成できます。さらには、PPIまたはP-CABとアモキシシリン、メトロニダゾールの組み合わせで高い除菌率が期待できます。世界的にみて、90%以上の除菌率が期待できるレジメンを第一選択の除菌レジメンとして推奨するのが順当と考えており、従来のガイドラインから変更して、除菌レジメンの選択は薬剤感受性試験を行い、最も高い除菌率が期待される組み合わせを推奨するとしました。

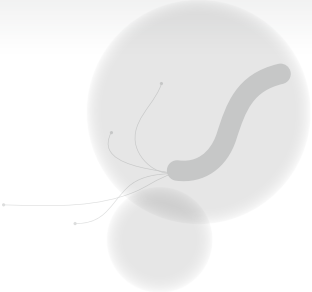
わが国の臨床現場では保険診療が中心ですが、他領域のガイドラインと同様に、その時点のエビデンスを基に標準的な診療をガイドラインにしています。ガイドラインをどのように臨床に応用するのかについては、様々な立場から様々な意見があることは十分承知しています。このガイドラインに記載された内容に沿って医療行政が執り行なわれることを切に望んでいます。

今回は以上の診療ガイドラインの改訂に加え，わが国においては最重要となる胃癌予防のあり方についての提言を記載しました。2014年，WHOの下部機関であるIARCが，胃癌予防として*H. pylori*除菌による対策を推奨しました。今こそ，わが国は国家レベルで本格的に胃癌予防に取り組む必要があります。この提言では，未成年者から胃癌の発症リスクが高まる世代まで世代別に分けて，*H. pylori*除菌を中心とした胃癌予防策を提示しています。中高生への*H. pylori*診断と治療については，すでにいくつかの自治体で開始されていますが，胃癌予防の中でも核となりうる施策であり，*H. pylori*感染の根絶が可能となります。これらの胃癌予防策が全国に普及していくことを期待しています。

日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会 委員長
加藤元嗣

表 ガイドライン作成における参考文献の分類

標記	内容
メタ解析	システマティックレビュー/メタ解析
ランダム化試験	1つ以上のランダム化比較試験
非ランダム化試験	非ランダム化比較試験
コホート	分析疫学的研究（コホート研究）
ケースコントロール	分析疫学的研究（症例対照研究）
横断研究	分析疫学的研究（横断研究）
ケースシリーズ	記述的研究（症例報告やケースシリーズ）
ガイドライン	診療ガイドライン
総説	レビュー
記載無し	患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見



ガイドライン作成委員会

- 加藤 元嗣* 独立行政法人国立病院機構 函館病院
- 太田 浩良 信州大学医学部保健学科 生体情報検査学
- 奥田真珠美 兵庫医科大学 地域総合医療学
兵庫医科大学ささやま医療センター 小児科
- 菊地 正悟 愛知医科大学医学部 公衆衛生学
- 佐藤 貴一 国際医療福祉大学病院 消化器内科
- 下山 克 弘前大学大学院医学研究科 消化器血液内科
- 鈴木 秀和 慶應義塾大学医学部 医学教育統轄センター
- 半田 修 京都府立医科大学 消化器内科
- 古田 隆久 浜松医科大学附属病院 臨床研究管理センター
- 間部 克裕 独立行政法人国立病院機構 函館病院 消化器科 消化器病センター
- 村上 和成 大分大学医学部 消化器内科
- 杉山 敏郎** 富山大学大学院医学薬学研究部 医学部内科学第三講座
- 上村 直実** 国立国際医療研究センター国府台病院
- 高橋 信一** 杏林大学医学部

*担当理事, 委員長

**評価委員

日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員・ 評価委員の利益相反に関して

日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会では、ガイドライン作成委員・評価委員と企業との経済的な関係につき、下記の基準で各委員から利益相反状況の申告を得た。

申告された企業名を下記に示す（対象期間は2015年1月1日から同年12月31日）。企業名は2016年6月現在の名称とした。非営利団体は含まれない。

1. 委員または委員の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者が個人として何らかの報酬を得た企業・団体
役員・顧問職（100万円以上）、株（100万円以上または当該株式の5%以上保有）、特許権使用料（100万円以上）
2. 委員が個人として何らかの報酬を得た企業・団体
講演料（100万円以上）、原稿料（100万円以上）、研究費（個人名義200万円以上）、その他の報酬（5万円以上）
3. 委員の所属部門と産学連携活動（治験は除外）を行っている企業・団体寄付講座（200万円以上）、共同研究・受託研究（200万円以上）、奨学寄付金（200万円以上）

ガイドライン作成委員および評価委員はすべて、*H. pylori*感染の診断と治療のガイドラインの内容と作成法について、医療・医学の専門家として科学的・医学的な公正さを保証し、患者のアウトカム、QOLの向上を第一として作業を行った。

利益相反の扱いは、国内外で議論が進行中であり、今後、適宜、方針・様式を見直すものである。

ガイドライン作成委員・評価委員と企業との経済的な関係（五十音順）

1. なし
2. アストラゼネカ株式会社、エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、第一三共株式会社、武田薬品工業株式会社
3. アステラス製薬株式会社、アボットジャパン株式会社、エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、第一三共株式会社

目次

I 適応

H. pylori 除菌療法適応疾患 10

H. pylori 感染症 10

A. H. pylori 除菌が強く勧められる疾患 12

1. *H. pylori* 感染胃炎 12
2. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍 14
3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃 15
4. 胃 MALT リンパ腫 16
5. 胃過形成性ポリープ 17
6. 機能性ディスぺプシア (*H. pylori* 関連ディスぺプシア) 18
7. 胃食道逆流症 21
8. 免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病 (ITP) 23
9. 鉄欠乏性貧血 25

B. H. pylori 感染との関連が推測されている疾患 26

1. 慢性蕁麻疹 26
2. Cap polyposis 27
3. 胃びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) 27
4. 直腸 MALT リンパ腫 28
5. パーキンソン症候群 28
6. アルツハイマー病 29
7. 糖尿病 29

II 診断法

A. 総論 32

1. *H. pylori* 感染診断と除菌判定 32
2. 補足事項 33

B. 各診断法 33

1. 侵襲的な検査法 33
2. 非侵襲的な検査法 34
3. 分子生物学的手法 37

C. 診断の補助 37

1. 血清ペプシノゲン (PG) 測定 37
2. 内視鏡所見 38
3. 胃 X 線検査 39



Ⅲ 治療

1. 本邦の *H. pylori* 除菌の標準療法 46
2. 除菌治療薬の選択 47
3. *H. pylori* の抗菌薬耐性 48
4. 除菌期間 48
5. 除菌療法での CAM の用量 49
6. 除菌に用いる胃酸分泌抑制薬 50
7. 除菌治療薬の薬物間相互作用 50
8. 除菌中の副作用 50
9. 除菌中の注意事項 51
10. 三次以降の除菌（救済療法） 51
11. ペニシリンアレルギー患者での除菌療法 52
12. 腎機能低下例での除菌療法 53
13. 透析症例での除菌療法 53
14. 肝機能障害例での除菌療法 53
15. *H. pylori* 除菌療法におけるプロバイオティクスの効果 54


提言 胃癌予防

A. 総論 60

1. 現在のわが国では *H. pylori* の主な感染時期は乳幼児期であり，感染経路は家族内感染が主である 60
2. わが国では *H. pylori* 感染率（有病率）が低下してきている 61
3. わが国では，胃癌の原因のほとんどが *H. pylori* 感染であり，*H. pylori* 未感染者の胃癌リスクは極めて低い．*H. pylori* 感染は分化型胃癌だけでなく未分化型胃癌のリスクも上昇させる 61
4. *H. pylori* 感染の有無と胃粘膜萎縮の程度により胃癌リスクは大きく異なる．そのため *H. pylori* 感染検査を早い時期に受けることが望ましい 61
5. 除菌によって胃癌リスクは低下する．感染早期の除菌ほど胃癌予防効果は大きい 61
6. 除菌後は内視鏡検査などによる経過観察が必須である 62

B. 青少年期 62

1. *H. pylori* 感染のスクリーニング検査は中学生以降であれば可能である 62
2. 青少年期の除菌治療は次世代への感染対策として有効である 62
3. 青少年期の *H. pylori* 感染のスクリーニング検査として，尿中抗体測定法または便中抗原測定法が推奨される 62
4. 青少年期での *H. pylori* 感染検査として精度の高い尿素呼気試験が推奨される 63

- 
5. わが国の青少年では *H. pylori* の CAM 耐性率が高いため、薬剤感受性試験を実施した上で治療法を選択することが望ましい。薬剤感受性試験が実施できない場合には、CAM 耐性を考慮して治療法を選択する 63

C. 胃癌低リスク期（50 歳未満の成人） 63

1. この時期では *H. pylori* 感染検査と胃粘膜萎縮検査を併用すべきである 63
2. この時期での除菌治療は次世代への感染対策として有効である 63

D. 胃癌高リスク期（50 歳以上） 64

1. この時期においても除菌治療による胃癌予防効果は期待できる 64
2. この時期において、血清 *H. pylori* 抗体検査やペプシノゲン検査は偽陰性を示すことがある 64

I 適応



H. pylori 除菌療法適応疾患

H. pylori 感染症

① H. pylori 除菌が強く勧められる疾患

1. H. pylori 感染胃炎
2. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍
3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃
4. 胃 MALT リンパ腫
5. 胃過形成性ポリープ
6. 機能性ディスぺプシア (H. pylori 関連ディスぺプシア)
7. 胃食道逆流症
8. 免疫性 (特発性) 血小板減少性紫斑病 (ITP)
9. 鉄欠乏性貧血

② H. pylori 感染との関連が推測されている疾患

1. 慢性蕁麻疹
2. Cap polyposis
3. 胃びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)
4. 直腸 MALT リンパ腫
5. パーキンソン症候群
6. アルツハイマー病
7. 糖尿病

H. pylori 感染症

H. pylori 除菌は胃・十二指腸潰瘍の治療だけではなく、胃癌をはじめとする H. pylori 関連疾患の治療や予防、さらに感染経路の抑制に役立つ。

解説

H. pylori は胃粘膜に感染して胃炎 (H. pylori 感染胃炎) を惹起する¹⁾⁻³⁾。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^{4),5)}、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⁶⁾⁻⁸⁾。また、免疫性 (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 35% と以前に比べて低下しているものの、感染人口は依然として多い^{9),10)}。感染者全員が、H. pylori 感染胃炎は発症するも、その他の関連疾患については全員が発症するわけではないが、感染者は疾患発症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、胃・十二指腸潰瘍や胃癌など、H. pylori 関連疾患の予防に結びつくことが期待される¹¹⁾⁻¹³⁾。従って、

予防医学的観点からは原則感染者全員が治療対象になりうる。わが国では2013年より“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”が保険病名として認められた。すなわち、*H. pylori* 感染症とほぼ同義になる *H. pylori* 感染胃炎が、一つの疾患単位として認められ、*H. pylori* 関連疾患の診断・治療が一括して臨床現場で可能になった。これにより、*H. pylori* 感染に関連する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莫大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経路遮断の観点からも、その必要性は高く、将来的に医療費の大幅な削減につながることを期待される。薬剤耐性のために除菌できないことや、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ため、除菌治療の実施に際しては、除菌療法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。

文献

- 1) Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983 ; 1 : 1273-1275. 【ケースシリーズ】
- 2) Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, et al. Attempt to fulfill Koch's postulate for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985 ; 142 : 436-439. 【ケースシリーズ】
- 3) Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987 ; 82 : 192-199. 【ケースシリーズ】
- 4) 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. 【コホート】
- 5) IARC *H. pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No 8) 2014 ; 8. 【総説 (ステートメント)】
- 6) El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995 ; 109 : 681-691. 【ケースコントロール】
- 7) Ishimura N, Owada Y, Aimi M, et al. No increase in gastric acid secretion in healthy Japanese over the past two decades. *J Gastroenterol* 2015 ; 50 : 844-852. 【横断研究】
- 8) Iijima K, Koike T, Abe Y, et al. Time series analysis of gastric acid secretion over a 20-year period in normal Japanese men. *J Gastroenterol* 2015 ; 50 : 853-861. 【横断研究】
- 9) Kamada T, Haruma K, Ito M, et al. Time trends in *H. pylori* infection and atrophic gastritis over 40 years in Japan. *Helicobacter* 2015 ; 20 : 192-198. 【横断研究】
- 10) Ueda J, Goshō M, Inui Y, et al. Prevalence of *H. pylori* infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter* 2014 ; 19 : 105-110. 【横断研究】
- 11) Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, et al. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; CD004062. 【メタ解析】
- 12) 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 ; 291 : 187-194. 【ランダム化試験】
- 13) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of meta-chronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 392-397. 【ランダム化試験】

A *H. pylori* 除菌が強く勧められる疾患

1. *H. pylori* 感染胃炎

H. pylori の除菌によって、胃粘膜炎症の改善に伴う胃粘膜萎縮の改善効果や腸上皮化生の進展抑制効果、ひいては胃癌の予防効果が期待されることから、本疾患に対しては除菌が強く推奨される。

解説

わが国における萎縮性胃炎の大部分は *H. pylori* 感染に由来する¹⁾、*H. pylori* 感染胃炎である。*H. pylori* 除菌によって胃粘膜萎縮の程度にかかわらず組織学的胃炎が改善することは明らかであるが、*H. pylori* 感染胃炎の特徴である胃粘膜の萎縮や腸上皮化生の除菌による可逆性については意見が分かれていた。しかし、最近の研究成果からこの問題もほぼ解決されてきている。2014年の京都国際コンセンサス会議においても、*H. pylori* 感染胃炎に対する除菌療法が強く推奨されている^{2),3)}。

1) 除菌による胃粘膜の炎症の改善について

H. pylori 除菌により、組織学的に胃の炎症所見が改善することが報告されている^{4),5)}。わが国で胃内の5点生検を10年間追跡した調査で、除菌成功直後に多形核白血球浸潤、単核球浸潤ともに著明に改善すること、残存する単核球浸潤は除菌後4~5年にわたって徐々に改善することが報告されている⁵⁾。内視鏡的にも、*H. pylori* 除菌によって胃の炎症所見が改善することがわが国の多施設共同前向き試験で示されている⁶⁾。すなわち、除菌成功群と除菌不成功群を比較すると、内視鏡的には胃底腺粘膜のびまん性発赤、胃底腺粘膜の点状発赤、胃内貯留液の混濁度、胃体部のひだ性状、平坦型びらん、胃底腺粘膜のヘモグロビン指数 (IHB) で有意な差を認めており、除菌前後の比較では胃底腺粘膜の点状発赤消失と、平坦型びらんの出現が除菌成功群で認められると報告されている。

2) 除菌による胃粘膜萎縮の改善について

わが国のコホート研究および海外のランダム化試験により、胃粘膜萎縮の進行は除菌により「抑制される」ないしは「改善する」との結果で一致している⁵⁾⁻¹⁰⁾。また、胃粘膜萎縮の部位別に検討した2報のメタ解析では、除菌により胃前庭部および胃体部ともに改善する¹¹⁾、胃体部の萎縮は改善するが胃前庭部は改善しない¹²⁾と、やや異なる報告がなされていたが、最近のメタ解析では除菌により胃前庭部および胃体部ともに改善することが報告されている¹³⁾。わが国の長期的コホート研究⁵⁾では、除菌により胃体部大彎は半年後から、胃前庭部大彎、胃角部小彎、胃体部小彎は1年後から、胃前庭部小彎は6年後から、有意に改善すると報告されている。以上から組織学的な胃粘膜萎縮は *H. pylori* 除菌によって胃前庭部および胃体部ともに改善すると考えられる。

3) 除菌による腸上皮化生の改善について

これまでにメタ解析3編を含む数十編の報告がなされている。2編のメタ解析では、除菌により腸上皮化生の改善は胃前庭部および胃体部ともに認められないという結果が報告されている^{11),12)}。最近のメタ解析では除菌により、胃体部では腸上皮化生の改善が認められないが、胃前庭部では改善が認められることが報告されている¹³⁾。わが国の長期的コホート研究では、除菌6年後以降から胃体部小彎でのみ腸上皮化生スコアが改善することが報告されている⁵⁾。海外の多施設ランダム化比較試験^{9),14)}では除菌による腸上皮化生の進展抑制効果が報告されている。以上より現時点では、腸上皮化生については、除菌による進展抑制効果はあるものの、その改善につ

いては一定のコンセンサスは得られていない。

4) 除菌による胃癌の一次予防について

H. pylori 除菌による胃癌の一次予防効果についての報告はわが国からのものが多い。2007年の多施設共同後ろ向き試験の5年以上の観察期間で、非除菌群に対し除菌群では胃癌発生が低かったと報告されている¹⁵⁾。2009年のシステマティックレビューでは、わが国の除菌による有意な胃癌の一次予防効果が示されたが、海外からの報告では予防効果が一定しなかった。この原因として、海外の対象症例は胃癌のステージが進んでいること、内視鏡医の診断能の違いが影響を及ぼしている可能性があることがあげられている¹⁶⁾。2009年には性別年齢をマッチさせた前向きコホート研究で除菌群における胃癌発生のオッズ比は0.58 (95%CI 0.28~1.19) と有意ではないが減少することが報告されている¹⁷⁾。2012年には追跡期間最長14.7年のプラセボ対照ランダム化試験により、除菌成功群で不成功群の39%まで胃癌発生を減少させることが報告されている¹⁸⁾。2015年には前向き追跡期間最長17.4年の検討で、胃発癌危険率は除菌成功群で年0.21%、不成功群では年0.45%と有意に不成功群で高かったと報告されている¹⁹⁾。最近のシステマティックレビュー/メタ解析でも、除菌による胃癌の一次予防効果が示されている²⁰⁾。

従って、*H. pylori* 感染胃炎に対しては、胃粘膜萎縮の改善効果、腸上皮化生の進展抑制効果、ひいては胃癌の発症予防効果も期待して除菌治療が強く勧められる。

文献

- 1) Asaka M, Kato M, Kudo M, et al. Atrophic changes of gastric mucosa are caused by *Helicobacter pylori* infection rather than aging : studies in asymptomatic Japanese adults. *Helicobacter* 1996 ; 1 : 52-56. 【横断研究】
- 2) Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015 ; 64 : 1353-1367. 【ガイドライン】
- 3) Suzuki H, Mori H. *Helicobacter pylori* : *Helicobacter pylori* gastritis—a novel distinct disease entity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12 : 556-557. 【総説】
- 4) Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2012 ; 47 : 394-403. 【コホート】
- 5) Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2000 ; 46 : 20-26. 【コホート】
- 6) Kato M, Terao S, Adachi K, et al. Changes in endoscopic findings of gastritis after cure of *H. pylori* infection : multicenter prospective trial. *Dig Endosc* 2013 ; 25 : 264-273. 【コホート】
- 7) Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *H. pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 380-386. 【コホート】
- 8) Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia : randomized trial of antioxidant supplements and anti-*H. pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1881-1888. 【ランダム化試験】
- 9) Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection : a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 7-14. 【ランダム化試験】
- 10) Watanabe H, Yamaguchi N, Kuwayama H, et al. Improvement in gastric histology following *H. pylori* eradication therapy in Japanese peptic ulcer patients. *J Int Med Res* 2003 ; 31 : 362-369. 【コホート】

- 11) Rokkas T, Pistoras D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of *H. pylori* eradication on gastric histology : a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007 ; 12 (suppl 2) : 32-38. 【メタ解析】
- 12) Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *H. pylori* eradication : a meta-analysis. *Digestion* 2011 ; 83 : 253-260. 【メタ解析】
- 13) Kang JM, Kim N, Shin CM, et al. Predictive factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *H. pylori* eradication : a three-year follow-up study in Korea. *Helicobacter* 2012 ; 17 : 86-95. 【コホート】
- 14) Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia : results of a randomized trial on *H. pylori* eradication. *Gut* 2004 ; 53 : 1244-1249. 【ランダム化試験】
- 15) Kato M, Asaka M, Ono S, et al. Eradication of *H. pylori* for primary gastric cancer and secondary gastric cancer after endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 (suppl 17) : 16-20. 【総説】
- 16) Ito M, Takata S, Tatsugami M, et al. Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy : a systematic review. *J Gastroenterol* 2009 ; 44 : 365-371. 【メタ解析】
- 17) Mabe K, Takahashi M, Oizumi H, et al. Does *H. pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 4290-4297. 【コホート】
- 18) Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; 104 : 488-492. 【ランダム化試験】
- 19) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Seventeen-year effects of eradicating *H. pylori* on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer : a prospective cohort study. *J Gastroenterol* 2015 ; 50 : 638-644. 【コホート】
- 20) Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *H. pylori* eradication and gastric cancer incidence : a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : 1113-1124. 【メタ解析】

2. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍

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

解説

H. pylori 陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍は、除菌治療によって再発が抑制されること、出血などの潰瘍合併症が減少することが、複数のメタ解析論文を含むレベルの高い内外のエビデンスに基づいて示されている¹⁾⁻⁵⁾。また、推計学的モデルに基づいた検討においても除菌治療は従来の治療と比べ再発抑制のみならず cost effective である⁶⁾⁻⁸⁾。以上より、除菌薬に対するアレルギーや、除菌の妨げとなる重篤な合併症を伴わない限り、除菌治療を *H. pylori* 陽性の消化性潰瘍治療の第一選択とすべきである。また、*H. pylori* 陽性の潰瘍瘢痕についても、一旦治癒しても易再発性である⁹⁾という潰瘍の自然史を断ち切るために除菌を行うべきである。

除菌治療の対象として、高齢者や小児に対しては、一般的に安全性の観点から慎重な配慮が必要であるが、高齢者については現在のところ安全性に関して大きな障害となる問題はないことが示されている¹⁰⁾。

文献

- 1) Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med 1993 ; 328 : 308-312. 【ランダム化試験】
- 2) Leodolter A, Kulig M, Brasch H, et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2001 ; 15 : 1949-1958. 【メタ解析】
- 3) Asaka M, Kato M, Sugiyama T, et al. Follow-up survey of a large-scale multicenter, double-blind study of triple therapy with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *H. pylori* in Japanese peptic ulcer patients. J Gastroenterol 2003 ; 38 : 339-347. 【ランダム化試験】
- 4) Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2004 : CD003840. 【メタ解析】
- 5) Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis : is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? Aliment Pharmacol Ther 2005 ; 21 : 795-804. 【メタ解析】
- 6) Fendrick AM, McCort JT, Chernew ME, et al. Immediate eradication of *Helicobacter pylori* in patients with previously documented peptic ulcer disease : clinical and economic effects. Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 2017-2024. 【コホート】
- 7) Ikeda S, Tamamuro T, Hamashima C, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication triple therapy vs. conventional therapy for ulcers in Japan. Aliment Pharmacol Ther 2001 ; 15 : 1777-1785. 【モデル解析】
- 8) Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease : systematic review and economic analysis. Am J Gastroenterol 2004 ; 99 : 1833-1855. 【メタ解析】
- 9) Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence : a review. Gastroenterology 1996 ; 110 : 1244-1252. 【メタ解析】
- 10) Sherman P, Hassall E, Hunt RH, et al. Canadian *Helicobacter* Study Group consensus conference on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. Can J Gastroenterol 1999 ; 13 : 553-559. 【総説 (ステートメント)】

3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

わが国のランダム化試験やメタ解析によってエビデンスは確立し、除菌すべき疾患である。しかし、除菌後も定期的な異時性癌のスクリーニング検査は必要である。

解説

早期胃癌の内視鏡的治療後に、再発病変として遺残再発や異時性多発癌を認めることは少なくない。内視鏡的切除後の遺残再発については、不十分な内視鏡的治療が原因とされる。内視鏡的切除後の経過観察中に、切除した部位と異なる部位に異時性癌を認めることがあり、その割合は年率1~5%と報告されている。早期胃癌内視鏡治療後の異時性癌に対する *H. pylori* の除菌効果を検討した論文は、ランダム化比較試験^{1),2)}、非ランダム化比較試験³⁾、後ろ向き試験がある。わが国で行われたランダム化試験では、異時性癌の発生は有意に除菌群で低く、不完全切除による遺残再発には有意差を認めなかった¹⁾。韓国でのランダム化試験では有意差を認めなかったが、すべての症例の登録時期が内視鏡治療直後である点がわが国の試験との違いである²⁾。前向き試

験や後ろ向き試験のメタ解析が報告され、*H. pylori* 除菌治療が有意に異時性癌の発生を抑制することが確認された（オッズ：0.42，95%信頼区間：0.32～0.56）⁴⁾。

しかし、*H. pylori* 除菌後の経過観察では、除菌されても一定の割合で胃癌の発生が認められる。すなわち、*H. pylori* 除菌によって完全に胃癌の発生を抑制することは不可能であり、除菌後も胃癌リスクが長期にわたって継続する⁵⁾。従って、*H. pylori* 除菌後も内視鏡検査を中心とした画像検査を定期的に続けることが非常に重要である。

文献

- 1) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer : an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008 ; 372 : 392-397 【ランダム化試験】
- 2) Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2014 ; 12 : 793-800 【ランダム化試験】
- 3) 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 【非ランダム化試験】
- 4) Yoon SB, Park JM, Lim CH, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors : a meta-analysis. Helicobacter 2014 ; 19 : 243-248. 【メタ解析】
- 5) 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. 【コホート】

4. 胃 MALT リンパ腫

H. pylori 除菌によって、胃限局期の MALT リンパ腫の多くは病理組織学的、内視鏡的に改善し、リンパ腫の寛解が得られる。

解説

胃の MALT リンパ腫を発見した場合は、まず staging を行い、胃限局期であることを確認する必要がある。*H. pylori* 陽性胃 MALT リンパ腫の約 60～80% は *H. pylori* 除菌によって病理組織学的所見の改善、内視鏡的所見の改善、リンパ腫の寛解が得られる¹⁾⁻³⁾。疾患の頻度、特殊性もあって、プラセボを対象としたランダム化試験は困難であり、高いエビデンスレベルの臨床試験は実施されていないが、最近では、*H. pylori* 除菌治療により胃 MALT リンパ腫症例の約 78% で完全寛解が得られたことが示されている⁴⁾。本論文では除菌による MALT リンパ腫治療抵抗因子として病期、アジアより欧米が不良、深達度、病変部位が胃近位部、t(11;18)/*API2-MALT1* 転座が示されている。わが国における多施設大規模臨床試験でも、胃 MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌療法は、完全寛解率 77%、10 年後の生存率が 95% と非常に有効であることが報告されており⁵⁾、*H. pylori* 除菌治療を第一選択の治療法とすべきである。また、*H. pylori* の陰性、超音波内視鏡による粘膜下層深部浸潤、t(11;18)/*API2-MALT1* 転座が独立した除菌による MALT リンパ腫治療抵抗因子と報告されている^{5),6)}。しかし、その他の遺伝子異常⁷⁾⁻¹²⁾の関与も報告されており、今後、それらの再評価が必要である。従って、エビデンスを蓄積する点からも

胃 MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌治療に際しては可能な限り、免疫組織学的検討を含む病理組織学的診断、超音波内視鏡を含む内視鏡的診断、遺伝子解析などを十分に行うことが望ましい。

文献

- 1) 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. 【ケースシリーズ】
- 2) Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. Gut 2002 ; 50 (suppl 3) : III19-III24. 【総説】
- 3) Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. Lancet 1995 ; 345 : 1591-1594. 【ケースシリーズ】
- 4) Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of *H. pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2010 ; 8 : 105-110. 【メタ解析】
- 5) Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* : a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. Gut 2012 ; 61 : 507-513. 【コホート】
- 6) Inagaki H, Nakamura T, Li C, et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *Helicobacter pylori* eradication and detection of *API2-MALT1* fusion. Am J Surg Pathol 2004 ; 28 : 1560-1567. 【コホート】
- 7) Kaneko Y, Sakurai S, Hironaka M, et al. Distinct methylated profiles in *Helicobacter pylori* dependent and independent gastric MALT lymphomas. Gut 2003 ; 52 : 641-646. 【横断研究】
- 8) Min KO, Seo EJ, Kwon HJ, et al. Methylation of *p16^{INK4A}* and *p57^{KIP2}* are involved in the development and progression of gastric MALT lymphomas. Mod Pathol 2006 ; 19 : 141-148. 【横断研究】
- 9) Rosentiel P, Hellmig S, Hampe J, et al. Influence of polymorphisms in the *NOD1/CARD4* and *NOD2/CARD15* genes on the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. Cell Microbiol 2006 ; 8 : 1188-1198. 【横断研究】
- 10) Fukuhara N, Nakamura T, Nakagawa M, et al. Chromosomal imbalances are associated with outcome of *Helicobacter pylori* eradication in t(11;18)(q21;q21)negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. Genes Chromosomes Cancer 2007 ; 46 : 784-790. 【横断研究】
- 11) Nakamura S, Ye H, Bacon CM, et al. Clinical impact of genetic aberrations in gastric MALT lymphoma : a comprehensive analysis using interphase fluorescence in situ hybridisation. Gut 2007 ; 56 : 1358-1363. 【横断研究】
- 12) Saito Y, Suzuki H, Tsugawa H, et al. Overexpression of *miR-142-5p* and *miR-155* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma resistant to *H. pylori* eradication. PLoS One 2012 ; 7 : e47396, 2012. 【横断研究】

5. 胃過形成性ポリープ

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

解説

H. pylori 除菌が胃過形成性ポリープを消失もしくは縮小させることが報告されており¹⁾⁻³⁾、7割程度の症例で縮小効果が得られることが報告されている^{1),2)}。よって多発例など治療適応のあ

る胃過形成性ポリープに対しては、治療の第一選択として除菌を行うよう勧められる。胃過形成性ポリープの癌化の頻度は、内視鏡的切除組織や生検組織の検討では1.5~4.5%で⁴⁾⁻⁸⁾、20 mmを超える場合は癌化の可能性があることが報告されており⁹⁾、サイズが大きなものや出血を伴うような症例によっては、内視鏡的切除術も考慮されるべきである。

文献

- 1) Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *H. pylori*. A randomized, clinical trial. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 712-715. 【ランダム化試験】
- 2) Ji F, Wang ZW, Ning JW, et al. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *Helicobacter pylori* : a randomized, controlled trial. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 1770-1773. 【ランダム化試験】
- 3) Ohkusa T, Miwa H, Hojo M, et al. Endoscopic, histological and serologic findings of gastric hyperplastic polyps after eradication of *Helicobacter pylori* : comparison between responder and non-responder cases. *Digestion* 2003 ; 68 : 57-62. 【横断研究】
- 4) Hattori T. Morphological range of hyperplastic polyps and carcinomas arising in hyperplastic polyps of the stomach. *J Clin Pathol* 1985 ; 38 : 622-630. 【横断研究】
- 5) Daibo M, Itabashi M, Hirota T. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps. *Am J Gastroenterol* 1987 ; 82 : 1016-1025. 【横断研究】
- 6) Stolte M, Sticht T, Eidt S, et al. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy* 1994 ; 26 : 659-665. 【横断研究】
- 7) Hizawa K, Fuchigami T, Iida M, et al. Possible neoplastic transformation within gastric hyperplastic polyp. Application of endoscopic polypectomy. *Surg Endosc* 1995 ; 9 : 714-718. 【横断研究】
- 8) Terada T. Malignant transformation of foveolar hyperplastic polyp of the stomach : a histopathological study. *Med Oncol* 2011 ; 28 : 941-944. 【横断研究】
- 9) Horiuchi H, Kaise M, Inomata H, et al. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging may help to predict neoplasia coexisting with gastric hyperplastic polyps. *Scand J Gastroenterol* 2013 ; 48 : 626-632. 【横断研究】

6. 機能性ディスぺプシア (*H. pylori* 関連ディスぺプシア)

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

解説

機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia : FD) はこれまで Rome III 分類 (2006 年) によりその診断基準が示されてきた¹⁾。すなわち 6 ヶ月以上前から、辛いと感じる食後のもたれ感、早期飽満感、心窩部痛、心窩部灼熱感のうちの 1 つ以上があり、直近の 3 ヶ月間は間欠的でも症状が続き、しかもその病態を説明しうる器質的疾患を認めないものとされている。

その治療法については、酸分泌抑制薬、胃運動機能改善薬、漢方薬、抗うつ薬などが検討されている^{1),2)}。FD における *H. pylori* 除菌治療の意義については、臨床的、医療経済的有効性が示されているものがあるが³⁾⁻⁶⁾、相反する報告もあり⁷⁾⁻⁹⁾、わが国の報告¹⁰⁾⁻¹³⁾でも結論は一定でない。しかし、*H. pylori* 除菌による FD 症状改善効果についてのメタ解析では、*H. pylori* 除菌は FD 患者の症状を有意に改善させることが示されており、その効果は NNT (number needed to treat) で 13 である¹⁴⁾。また、ブラジルのプライマリケアにおける HEROES トライアル (二重盲

検ランダム化試験)では, RomeⅢ基準を満たした *H. pylori* 陽性 FD 患者 404 名を, 除菌群と非除菌群にランダム化し, 12 ヶ月後の試験終了時に少なくとも 50% 症状改善を認めた比率は, 除菌群で 49.0% と非除菌群の 36.5% に比べ有意に高かった ($p=0.01$, NNT8)¹⁵⁾. この試験では症状全体評価でも除菌群では 78.1% と非除菌群の 67.5% に比べ有意に高かった ($p=0.02$). さらに, シンガポールの二重盲検ランダム化比較試験では FD 症状改善率は除菌治療群で 24%, プラセボ群で 7% ($p=0.02$, NNT6)¹⁶⁾, に比し有意に高かった. さらに, 除菌後 12 ヶ月以上経過をみた, 14 のランダム化試験に絞ったメタ解析では, 症状改善率は, 除菌群で 40.6% と非除菌群の 34.0% に比べ有意に高く (OR: 1.38, 95%CI: 1.18~1.62, $p<0.0001$), NNT は 15 であったが¹⁷⁾, 地域ごとのメタ解析では, 欧州で NNT 16, OR 1.49 (95%CI, 1.10~2.02), アジアで NNT は 9, OR 1.54 (95%CI, 1.07~2.21), アメリカ大陸で NNT 14, OR 1.43 (95%CI, 1.12~1.83) と, アジアで除菌効果が高いことが示された. 以上のように, *H. pylori* の感染率の高いアジア地域では, FD 症状に対する除菌療法の効果は高い. *H. pylori* 陽性のディスペプシアの一部では除菌が有効であり, これは *H. pylori* 感染は, 一部のディスペプシアの原因になっていることを示すものと考えられる. *H. pylori* 感染は, その著明な炎症を介して, 酸分泌やガストリンやグレリンなどの消化管ホルモンの動態, 内臓知覚過敏, 胃・十二指腸運動などに影響を与え, 症状発現に寄与すること¹⁸⁾ が考えられる.

H. pylori 除菌によりディスペプシア症状の改善が得られた場合は, むしろ, *H. pylori* 関連ディスペプシアとして機能性ディスペプシアとは別の疾患概念とすべきという考え方が提唱されてきている^{19)~21)}. RomeⅢの原著には, *H. pylori* gastritis というのは, “Organic dyspepsia” と記載されており, 明らかに器質的疾患であることが記載されている²²⁾. しかし, Gastroenterology に掲載された RomeⅢの digest 版では, “Idiopathic dyspepsia” の中に記載されており, organic か non-organic かという点が曖昧になっているため¹⁾, 多くの局面で誤解を生じてきた. 少なくとも *H. pylori* 現感染に起因するものであるならば, これは器質的疾患と考えるべきである. 2014 年に開催された *H. pylori* gastritis についての京都国際コンセンサス会議^{23), 24)} では, この点が深く議論され, *H. pylori* 除菌施行後, 6~12 ヶ月後に, 症状が消失または改善している場合は, *H. pylori* 関連ディスペプシア “*H. pylori*-associated dyspepsia” と定義するコンセンサスが得られ^{23), 24)}, 2016 年 5 月に発表された RomeⅣ基準にも踏襲された²⁵⁾.

文献

- 1) Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479. 【ガイドライン】
- 2) Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol* 2006; 41: 513-523. 【総説】
- 3) McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradication *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-1874. 【ランダム化試験】
- 4) Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2621-2626. 【メタ解析】
- 5) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *H. pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002096. 【メタ解析】

- 6) Jin X, Li Y. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature : the association between *H. pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter* 2007 ; 12 : 541-546. **【メタ解析】**
- 7) Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treatment *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1875-1881. **【ランダム化試験】**
- 8) Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia : randomized double blind placebo controlled trial with 12 months of follow-up. *BMJ* 1999 ; 318 : 833-837. **【ランダム化試験】**
- 9) Laine L, Schoenfeld, P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 361-369. **【メタ解析】**
- 10) Miwa H, Hirai S, Nagahara A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients—a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; 14 : 317-324. **【ランダム化試験】**
- 11) Kamada T, Haruma K, Hata J, et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 18 : 245-252. **【ランダム化試験】**
- 12) Azuma T, Ito Y, Suto H, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on dyspepsia symptoms in industrial workers in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ; 15 : 805-811. **【コホート】**
- 13) Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, et al. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 20 : 1652-1660. **【コホート】**
- 14) Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for functional dyspepsia : what are we treating? : comment on “*Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia”. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 1936-1937. **【メタ解析】**
- 15) Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia : HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 1929-1936. **【ランダム化試験】**
- 16) Gwee KA, Teng L, Wong RK, et al. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 21 : 417-424. **【ランダム化試験】**
- 17) Zhao B, Zhao J, Cheng WF, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia : a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014 ; 48 : 241-247. **【メタ解析】**
- 18) Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 10 : 168-174. **【総説】**
- 19) Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Can *H. pylori*-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? *J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 26 (suppl 3) : 42-45. **【総説】**
- 20) Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. What is the difference between *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia and functional dyspepsia? *J Neurogastroenterol Motil* 2011 ; 17 : 124-130. **【総説】**
- 21) Sugano K. Should we still subcategorize *H. pylori*-associated dyspepsia as functional disease? *J Neurogastroenterol Motil* 2011 ; 17 : 366-371. **【総説】**
- 22) Tack J, Talley N, Camilleri M et al. Functional Gastrointestinal Disorders. In *ROME III : The Functional Gastrointestinal Disorders*. ed by Drossman DA, McLean VA, USA : 2006. 419-486. **【総説】**
- 23) Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015 ; 64 : 1353-1367. **【ガイドライン】**

- 24) Suzuki H, Mori H. *Helicobacter pylori* : *Helicobacter pylori* gastritis—a novel distinct disease entity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015 ; 12 : 556–567. 【総説】
- 25) Stanghellini V, Chan FK-L, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2016 ; 150 : 1380–1392. 【ガイドライン】

7. 胃食道逆流症

胃食道逆流症に対して長期に酸分泌抑制薬投与を行う場合に *H. pylori* 感染合併例では、あらかじめ除菌しておくことを推奨する。胃前庭部優位胃炎では *H. pylori* 除菌により胃酸分泌が減少し、胃食道逆流症が改善する。また、*H. pylori* 除菌後に胃食道逆流症の発症や症状増悪を認めることがあるが、胃食道逆流症の存在が *H. pylori* 除菌の妨げとはならない。

解説

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD) は、胃内容物の逆流によって不快な症状あるいは合併症を起こした病態であり、食道粘膜傷害を有する「逆流性食道炎」と症状のみで粘膜傷害を認めない「非びらん性胃食道逆流症 : NERD」に分類される¹⁾。

十二指腸潰瘍患者のように *H. pylori* 感染が胃前庭部に限局し (胃前庭部優位胃炎)、胃体部に炎症が強くない場合は高酸状態であるため、*H. pylori* 除菌により胃酸分泌が減少し、逆流性食道炎が改善することが報告されており²⁾、除菌が勧められる。

GERD 患者の治療にはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) などの胃酸分泌抑制薬が長期継続使用されることが多いが、*H. pylori* 感染者では注意を要する。1996 年には、*H. pylori* 感染者では PPI の使用によって胃体部胃炎が増悪し胃体部粘膜萎縮が進展する、すなわち発癌のリスクが上昇する可能性が報告されている³⁾。その後、その可能性についての議論が盛んに行われたが、2015 年のシステマティックレビューで、*H. pylori* 感染者では PPI の長期継続使用により有意に胃体部粘膜萎縮が進展することが示されるに至った⁴⁾。すなわち、*H. pylori* 感染者では PPI の長期継続使用の前にあらかじめ除菌しておくことが必要である。

一方、*H. pylori* 除菌後には GERD の発症や症状増悪の可能性が懸念されてきたが、これまでに報告されている内容は以下に示すように海外とわが国で微妙に異なる。

海外では近年、*H. pylori* の除菌成功と GERD 発症についてのいくつかのメタ解析がおこなわれ⁵⁾⁻⁸⁾、多くの報告⁵⁾⁻⁷⁾では *H. pylori* 除菌成功は逆流性食道炎の発生とは関連しないとされている。しかし、酸逆流症状については *H. pylori* の除菌成功により、変わらない⁶⁾、有意に改善する⁷⁾、アジアの諸国では悪化する⁸⁾、など様々な報告があり、一定のコンセンサスは得られていない。以上より、*H. pylori* 感染患者には、除菌後に逆流性食道炎が発生する可能性は極めて低いですが、酸逆流症状が出現・増悪する可能性があることは説明しておく必要がある。Maastricht IV のコンセンサスレポートでも、逆流性食道炎の存在のために *H. pylori* の除菌を思いとどまるべきではないとしている⁹⁾。

わが国では、除菌後に胃酸分泌が増加し一過性に酸逆流症状の出現や悪化、あるいは逆流性食道炎の増加がみられることが報告されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。しかし、一方で、消化性潰瘍患者に対して除菌しても、びらん性 GERD の発症は増加しないという報告¹³⁾や、十二指腸潰瘍を合併している GERD の場合には、むしろ逆流性食道炎が改善するという報告²⁾や、十二指腸潰瘍合併例でなくとも、1年後には GERD 関連の QOL と酸逆流症状は改善するとの報告¹⁴⁾があり、背景にある病態によっては、除菌が GERD を抑制する場合もある。いずれにせよ、除菌成功後の GERD の類

度はわが国においても除菌前よりもある程度高くなるものの、*H. pylori* 未感染者とほぼ同率となるだけで^{11), 15)}、除菌後の GERD を長期観察した場合も、Los Angeles 分類の A, B の軽症者が大多数であり、重症化することはほとんどないと考えられる^{14), 16)}。また、消化性潰瘍患者に対しては GERD による治療費の増加を考慮に入れたとしても、*H. pylori* の除菌治療のほうが従来療法よりも cost-effective であり¹⁷⁾、GERD の発生増加は除菌治療を行う妨げとならないと考えられる。ただ、わが国では、胃体部胃炎患者あるいは食道裂孔ヘルニア合併例では逆流性食道炎の発症リスクが高いという報告^{13), 16)}もあるため、除菌治療を行う場合にはこの点を該当患者にあらかじめ説明しておく必要がある。

文献

- 1) 胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン 2015 (改訂第 2 版). 日本消化器病学会. **【ガイドライン】**
- 2) Ishiki K, Mizuno M, Take S, et al. *Helicobacter pylori* eradication improves pre-existing reflux esophagitis in patients with duodenal ulcer disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004 ; 2 : 474-479. **【コホート】**
- 3) Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med 1996 ; 334 : 1018-1022. **【コホート】**
- 4) Lundell L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review : the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. Aliment Pharmacol Ther 2015 ; 42 : 649-663. **【メタ解析】**
- 5) Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, et al. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? : a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2010 ; 105 : 1007-1013. **【メタ解析】**
- 6) Qian B, Ma S, Shang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 2011 ; 16 : 255-265. **【総説】**
- 7) Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD) : meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol 2012 ; 47 : 129-135. **【メタ解析】**
- 8) Xie T, Cui X, Zheng H, et al. Meta-analysis : eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013 ; 25 : 1195-1205. **【メタ解析】**
- 9) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012 ; 61 : 646-664. **【総説 (ステートメント)】**
- 10) Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *H. pylori* : impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2000 ; 14 : 729-735. **【コホート】**
- 11) Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol 2005 ; 40 : 1024-1028. **【コホート】**
- 12) Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. Increased gastric acid secretion after *Helicobacter pylori* eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2001 ; 15 : 813-820. **【コホート】**
- 13) Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, et al. The incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *H. pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005 ; 17 : 1025-1028. **【コホート】**
- 14) Hirata K, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Improvement of reflux symptom related quality of life after

- Helicobacter pylori* eradication therapy. J Clin Biochem Nutr 2013 ; 52 : 172-178. 【コホート】
- 15) Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on reflux esophagitis and reflux symptoms. Am J Gastroenterol 2010 ; 105 : 2153-2162. 【コホート, 横断研究】
- 16) Sasaki A, Haruma K, Manabe N, et al. Long-term observation of reflux oesophagitis developing after *Helicobacter pylori* eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; 17 : 1529-1534. 【コホート】
- 17) Ikeda S, Tamamuro T, Hamashima C, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication triple therapy vs. conventional therapy for ulcers in Japan. Aliment Pharmacol Ther 2001 ; 15 : 1777-1785. 【モデル解析】

8. 免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）

わが国において *H. pylori* 陽性の免疫性血小板減少性紫斑病の約半数は, *H. pylori* 除菌によって血小板増加が得られる.

解説

免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病〔immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura : ITP〕は血小板減少をきたす後天性血液疾患である. ITP 患者では何らかの自己抗体, 特に血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa, I b/Ⅸ等に向けられた抗体が存在するため¹⁾, 免疫反応を惹起する B 細胞・T 細胞の活性化を介して網内系での破壊亢進が血小板減少をきたす機序と推定されてきた²⁾⁻⁴⁾. このような自己抗体産生抑制のため, 副腎皮質ステロイド投与, 免疫グロブリン大量療法, 脾摘手術, 免疫抑制薬投与などが標準的治療として実施されてきた⁵⁾.

1998 年の初報告⁶⁾以来, *H. pylori* 陽性の ITP 患者に除菌治療が有効と多数報告されているが, 多くは日本, イタリア, スペインからのものである^{2), 6)-18)}. 本邦からの報告では *H. pylori* 感染陽性の ITP 症例の 40~60% で除菌により血小板増加が観察されている. メタ解析でも *H. pylori* 除菌治療による血小板増加が有意であることが示されており¹⁹⁾, さらに除菌後の長期予後に関しても血小板増加症例では血小板数が維持されるとする報告が集積されている^{9), 10), 14), 16), 20)}. また *H. pylori* 陰性患者では, 除菌薬を投与しても血小板数の増加がみられないこと, *H. pylori* 陽性症例でも除菌不成功の場合は血小板増加およびその後の維持ができないことが報告されている²¹⁾.

長期間に及ぶ副腎皮質ステロイド使用の副作用, 免疫グロブリン大量療法に要するコストと効果の持続性, 脾摘手術の出血・術後感染リスク等を考えると, 少なくともわが国では *H. pylori* 感染が確認された ITP 患者では除菌治療を第一選択とすべきである²²⁾.

文献

- 1) Kunicki TJ, Newman PJ. The molecular immunology of human platelet proteins. Blood 1992 ; 80 : 1386-1404. 【総説】
- 2) Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fc γ receptor balance toward inhibitory Fc γ RIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. J Clin Invest 2008 ; 118 : 2939-2949. 【コホート】
- 3) Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, et al. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica 2006 ; 91 : 1436-1437. 【コホート】

- 4) Gupta V, Eden AJ, Mills MJ. *Helicobacter pylori* and autoimmune neutropenia. Clin Lab Haematol 2002 ; 24 : 183-185. 【ケースシリーズ】
- 5) George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura : a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996 ; 88 : 3-40. 【ガイドライン】
- 6) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1998 ; 352 : 878. 【ケースシリーズ】
- 7) Jarque I, Andreu R, Llopis I, et al. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2001 ; 115 : 1002-1003. 【ケースシリーズ】
- 8) Kohda K, Kuga T, Kogawa K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2002 ; 118 : 584-588. 【ケースシリーズ】
- 9) Hashino S, Mori A, Suzuki S, et al. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. Int J Hematol 2003 ; 77 : 188-191. 【ケースシリーズ】
- 10) Hino M, Yamane T, Park K, et al. Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol 2003 ; 82 : 30-32. 【ケースシリーズ】
- 11) Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, et al. Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. Int J Hematol 2003 ; 77 : 239-244. 【ケースシリーズ】
- 12) Michel M, Cooper N, Jean C, et al. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? Blood 2004 ; 103 : 890-896. 【ケースシリーズ】
- 13) Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2004 ; 124 : 91-96. 【ケースシリーズ】
- 14) Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H. pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Helicobacter 2004 ; 9 : 443-452. 【横断研究, ケースシリーズ】
- 15) Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. Int J Hematol 2005 ; 81 : 162-168. 【ケースコントロール】
- 16) Stasi R, Rossi Z, Stipa E, et al. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 2005 ; 118 : 414-419. 【横断研究, ケースシリーズ】
- 17) Suvajdzic N, Stankovic B, Artiko V, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Platelets 2006 ; 17 : 227-230. 【コホート】
- 18) Sato R, Murakami K, Watanabe K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 1904-1907. 【コホート】
- 19) Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura : a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2007 ; 60 : 237-246. 【メタ解析】
- 20) Satake M, Nishikawa J, Fukagawa Y, et al. The long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Gastroenterol Hepatol 2007 ; 22 : 2233-2237. 【横断研究, ケースシリーズ】

- 21) Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, et al. Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol 2005 ; 84 : 807-811. 【ランダム化試験】
- 22) 藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之, 他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド. 臨床血液 2012 ; 53 : 433-442. 【ガイドライン】

9. 鉄欠乏性貧血

H. pylori 陽性例では鉄欠乏性貧血の治療として除菌治療を行うことを考慮してもよい。

解説

H. pylori 感染による鉄欠乏性貧血発症機序にはいくつかの仮説が推測されているものの、未だ解明されてはいない。宿主側の要因としては、*H. pylori* による消化管粘膜傷害や胃粘膜萎縮に伴うアスコルビン酸の吸収低下、食物中の大部分の鉄 (Fe^{3+}) を吸収効率の良い Fe^{2+} へ転換する過程を助ける胃内アスコルビン酸濃度の低下¹⁾があげられる。細菌側の要因としては鉄収奪能の高い遺伝子変異をもつ *H. pylori* の存在があげられる²⁾⁻⁴⁾。

鉄欠乏性貧血については、小児例（18歳以下）などにおいて除菌により貧血の改善を示したとの報告がある⁵⁾⁻⁸⁾。いくつかのメタ解析では *H. pylori* 感染が鉄欠乏性貧血のリスクであること、鉄剤投与に加えて除菌治療をおこなうと有意に鉄欠乏性貧血が改善することが報告されている⁹⁾⁻¹³⁾。すなわち *H. pylori* 感染者では非感染者に比べて、鉄欠乏のリスクの統合オッズ比 (OR) が 1.38、鉄欠乏性貧血の OR が 2.8 と有意に高いこと⁹⁾、鉄欠乏性貧血患者に *H. pylori* 除菌を行うことで、有意差はないものの血清ヘモグロビン値と血清フェリチン値が改善すること¹⁰⁾、鉄欠乏性貧血患者に対する鉄剤単独投与よりも *H. pylori* 除菌併用群で血清ヘモグロビン値が有意に改善する¹¹⁾。また、鉄欠乏性貧血に対する *H. pylori* 除菌は血清ヘモグロビン値と血清フェリチン値を改善させること、特に成人では小児に比べて除菌による鉄欠乏性貧血の改善効果が高いことが報告されている¹²⁾一方で、除菌により血清ヘモグロビン値は長期に改善するものの、血清フェリチンの改善は一時的であるとする報告もある¹³⁾。Maastricht IV のコンセンサスレポートでは鉄欠乏性貧血の *H. pylori* 陽性例における除菌は推奨グレード A、エビデンスレベル 1a とされている¹⁴⁾。

以上から鉄欠乏性貧血の原因として *H. pylori* 感染が関与していることが示唆され、除菌治療を行うことを考慮してもよいと考えられる。

文献

- 1) Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (other than iron) and *Helicobacter pylori* infection : a systematic review. Helicobacter 2012 ; 17 : 1-15. 【システマティックレビュー】
- 2) Yokota S, Konno M, Mino E, et al. Enhanced Fe ion-uptake activity in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with iron-deficiency anemia. Clin Infect Dis 2008 ; 46 : e31-e33. 【横断研究】
- 3) Lee JH, Choe YH, Choi YO. The expression of iron-repressible outer membrane proteins in *Helicobacter pylori* and its association with iron deficiency anemia. Helicobacter 2009 ; 14 : 36-39. 【横断研究】
- 4) Yokota S, Toita N, Yamamoto S, et al. Positive relationship between a polymorphism in *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein a gene and iron-deficiency anemia. Helicobacter 2013 ; 18 : 112-116. 【横断研究】

- 5) 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. 【ランダム化試験】
- 6) Konno M, Muraoka S, Takahashi M, et al. Iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 31 : 52-56. 【ケースシリーズ】
- 7) Kato S, Konno M, Maisawa S, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children : a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 838-843. 【ケースシリーズ】
- 8) Sugiyama T, Tsuchida M, Yokota K, et al. Improvement of long-standing iron-deficiency anemia in adults after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Intern Med* 2002 ; 41 : 491-494. 【ケースシリーズ】
- 9) Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores : a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008 ; 13 : 323-340. 【メタ解析】
- 10) Qu XH, Huang XL, Xiong P, et al. Does *H. pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16 : 886-896. 【メタ解析】
- 11) Yuan W, Li Y, Yang K, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection : meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010 ; 45 : 665-676. 【メタ解析】
- 12) Huang X, Qu X, Yan W, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *H. pylori*. *Postgrad Med J* 2010 ; 86 : 272-278. 【メタ解析】
- 13) Zhang ZF, Yang N, Zhao G, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron deficiency. *Chin Med J (Engl)* 2010 ; 123 : 1924-1930. 【メタ解析】
- 14) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012 ; 61 : 646-664. 【総説】

B *H. pylori* 感染との関連が推測されている疾患

以下の疾患に対しては、十分なエビデンスはないものの、今後の臨床試験の結果によっては、*H. pylori* 除菌治療が考慮される可能性もある。

1. 慢性蕁麻疹

メタ解析では、*H. pylori* 感染と慢性蕁麻疹との相関は、僅かではあるが有意に高いことが示されており（オッズ比 1.66, 95%信頼区間：1.12~2.45, $p=0.01$ ）¹⁾、慢性蕁麻疹の治療法としての *H. pylori* 除菌治療は試みてもよいと考えられる。慢性蕁麻疹発症の原因としては *H. pylori* 感染の関与が疑われるが、他の菌種の関与も報告されており²⁾、*H. pylori* のみが慢性蕁麻疹の原因であるかは不明である。また、慢性蕁麻疹患者の 831 例中 9 例（1.08%）で、*H. pylori* 除菌が発症の契機となっていたという報告が 1 編ある³⁾。

文献

- 1) Gu H, Li L, Gu M, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria : a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015 ; 2015 : 486974. 【メタ解析】
- 2) Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 ; 4 : 387-396. 【総説】
- 3) Magen E, Schlesinger M, Hadari I. Chronic urticaria can be triggered by eradication of *H. pylori*.

Helicobacter 2013 ; 18 : 83-87. 【ケースコントロール (横断研究)】

2. Cap polyposis

Cap polyposis (CP) は、1985 年にはじめて報告された直腸、S 状結腸に多発する比較的まれな大腸の慢性炎症性疾患で、組織学的にポリープ表面が線維素性滲出物を伴う肉芽組織で帽子状に覆われるのを特徴とする¹⁾。1993 年に CP という名称が提唱された²⁾。これまでに手術を含む様々な治療法が提唱されたが、一定の効果が得られていなかった。

2002 年に、*H. pylori* 除菌療法により軽快した CP 症例が報告され³⁾、本邦からも除菌療法による CP 軽快例の報告が相次いだ。現在まで除菌療法が無効であった報告はなく、再燃も報告されていない。除菌療法が有効である機序は不明であるが、①病変部から *H. pylori* が直接証明されていないことより、まだ認識されていない病原菌が *H. pylori* 除菌療法で使用される抗菌薬に反応している⁴⁾、② *H. pylori* 除菌によるサイトカイン産生や免疫反応の変化が影響する³⁾等の推測がなされている。

以上の様に *H. pylori* 除菌療法が CP に有効である可能性はあるものの、*H. pylori* が直接 CP の発生に関与するか否かは不明であり、現時点では CP に対する積極的な *H. pylori* 除菌には検討の余地がある。

文献

- 1) Williams GT, Bussey HJ, Morson BC. Inflammatory “cap” polyps of the large intestine. Br J Surg 1985 ; 72 : S133. 【ケースレポート】
- 2) Campbell AP, Cobb CA, Chapman RW, et al. Cap polyposis--an unusual cause of diarrhoea. Gut 1993 ; 34 : 562-564. 【ケースレポート】
- 3) Oiya H, Okawa K, Aoki T, et al. Cap polyposis cured by *Helicobacter pylori* eradication therapy. J Gastroenterol 2002 ; 37 : 463-466. 【ケースレポート】
- 4) Akamatsu T, Nakamura N, Kawamura Y, et al. Possible relationship between *Helicobacter pylori* infection and cap polyposis of the colon. Helicobacter 2004 ; 9 : 651-656. 【ケースレポート】

3. 胃びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL)

以前より小規模な検討で胃限局期の胃びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) に対する *H. pylori* の除菌療法の有効性が報告されていたが¹⁾、2012 年の比較的大規模コホート研究では、*H. pylori* 陽性の胃限局期の DLBCL 50 症例を検討し、半数以上で組織学的完全寛解が得られ、全例が中央値 7.7 年の経過観察期間において生存し寛解を保っていたことを報告している²⁾。さらに欧州でおこなわれた多施設共同の前向き第 II 相試験では、*H. pylori* 陽性のステージ I の DLBCL 16 症例に対する *H. pylori* 除菌成功後の経過を検討し、半数が完全寛解し中央値 68 ヶ月の経過観察期間で未再発であったことが報告されている³⁾。

従って、胃限局期の DLBCL で *H. pylori* 除菌療法は試みても良いと考えられる。しかし、除菌療法に反応しない場合は直ちに免疫化学療法 (放射線療法併用も考慮) に移行すべきである。

文献

- 1) Chen LT, Lin JT, Shyu RY, et al. Prospective study of *Helicobacter pylori* eradication therapy in stage I_E high-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 4245-4251. 【コホート】
- 2) Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy is effective in the treatment of early-stage *H. pylori*-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. Blood 2012 ; 119 : 4838-4844. 【コホート】
- 3) Ferreri AJ, Govi S, Raderer M, et al. *Helicobacter pylori* eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma : results of a multicenter phase 2 trial. Blood 2012 ; 120 : 3858-3860. 【コホート】

4. 直腸 MALT リンパ腫

直腸 MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌療法の有効性は 1997 年にはじめて報告され¹⁾, その後いくつかの症例報告がなされている²⁾. しかし, *H. pylori* 陰性症例でも除菌により改善を認める²⁾⁻⁴⁾ ことなどより, 除菌で用いられる抗菌薬に反応する, *H. pylori* 以外の菌種が病変形成に関与している可能性も考えられる. すなわち *H. pylori* が病態形成に関与している直接的な可能性は示されておらず, 積極的な *H. pylori* 除菌は勧められない.

文献

- 1) Matsumoto T, Iida M, Shimizu M. Regression of mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of rectum after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1997 ; 350 : 115-116. 【ケースシリーズ】
- 2) Ohara E, Kitadai Y, Onoyama M, et al. Regression of rectal MALT lymphoma after antibiotic treatment in a patient negative for *Helicobacter pylori*. Clin J Gastroenterol 2012 ; 5 : 59-63. 【ケースシリーズ】
- 3) Inoue F, Chiba T. Regression of MALT lymphoma of the rectum after anti-*H. pylori* therapy in a patient negative for *H. pylori*. Gastroenterology 1999 ; 117 : 514-515. 【ケースシリーズ】
- 4) Nakase H, Okazaki K, Ohana M, et al. The possible involvement of micro-organisms other than *Helicobacter pylori* in the development of rectal MALT lymphoma in *H. pylori*-negative patients. Endoscopy 2002 ; 34 : 343-346. 【ケースシリーズ】

5. パーキンソン症候群

パーキンソン症候群患者では *H. pylori* の除菌成功によりレボドパの吸収と運動症状の著明な改善が認められるものの, パーキンソン症候群患者の *H. pylori* 感染率は 37~59% と一般集団と変わらず, 両者の関係性は明らかではない¹⁾. 最近の前向きコホート試験²⁾では症例数は 22 例と少ないものの, *H. pylori* の除菌成功によりレボドパが有効となるまでの期間が短縮し, 有効期間が延長し, 運動症状が著明に改善することが示されている.

文献

- 1) Rees K, Stowe R, Patel S, et al. *Helicobacter pylori* eradication for Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; CD008453. 【メタ解析】
- 2) Hashim H, Azmin S, Razlan H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves levodopa

action, clinical symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease. PLoS One 2014 ; 9 : e112330. 【コホート】

6. アルツハイマー病

これまでにアルツハイマー病 (AD) に対する *H. pylori* の関与に関してのメタ解析は行われていない。症例対照研究においては、関係ありとする報告や^{1),2)}、無関係とする報告³⁾が混在する。最近の20年間にわたり603例の追跡を行った長期コホート研究では、*H. pylori*陽性者では28.9%が、*H. pylori*陰性者では21.1%が認知症を発症したと報告されている ($p=0.044$)⁴⁾。

また、*H. pylori*除菌による介入では、除菌成功はAD患者の認知機能の低下を遅らせる⁵⁾、死亡のリスクを減少させる⁶⁾などが報告されているがいずれも50症例以下の小規模な検討である。

文献

- 1) Malaguarnera M, Bella R, Alagona G, et al. *Helicobacter pylori* and Alzheimer's disease : a possible link. Eur J Intern Med 2004 ; 15 : 381-386. 【ケースコントロール】
- 2) Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. Neurology 2006 ; 66 : 938-940. 【ケースコントロール】
- 3) Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer's disease in Japan. J Neurol 2011 ; 258 : 1460-1463. 【ケースコントロール】
- 4) Roubaud Baudron C, Letenneur L, Langlais A, et al. Does *Helicobacter pylori* infection increase incidence of dementia? The Personnes Agees QUID Study. J Am Geriatr Soc 2013 ; 61 : 74-78. 【コホート】
- 5) Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. J Neurol 2009 ; 256 : 758-767. 【コホート】
- 6) Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Five-year survival after *Helicobacter pylori* eradication in Alzheimer disease patients. Cogn Behav Neurol 2010 ; 23 : 199-204. 【コホート】

7. 糖尿病

*H. pylori*感染と糖尿病 (DM) との関連については、DM患者、特に2型糖尿病 (T2DM) 患者では *H. pylori* 感染率が有意に高いこと¹⁾、*H. pylori*感染によりDM発症・進展²⁾、合併症³⁾のリスクが高くなること、*H. pylori*に感染していないDM患者では感染しているDM患者に比べて、有意にHbA1cの値が低いことが報告されている⁴⁾。コホート研究では、血清 *H. pylori*抗体陽性者では陰性者に比べてインスリン抵抗性が高いこと⁵⁾、特に中高年の *H. pylori*感染者ではインスリン抵抗性が高いことが報告されている⁶⁾。一方、最近のメタ解析では非DM患者においては *H. pylori*感染とインスリン抵抗性には相関がない⁷⁾、*H. pylori*感染がDMのコントロール状態を悪化させるという確固たるエビデンスはないとする報告もあり⁸⁾、一定の見解は得られていない。

*H. pylori*除菌とDMとの関連については、*H. pylori*除菌がT2DMのコントロール状態を改善しなかった⁴⁾、DM患者では非DM患者に比べて *H. pylori*除菌が不成功となるリスクが高かった⁹⁾と報告されている。一方で、DMの一重型であるB型インスリン受容体異常症で、除菌によりインスリン抵抗性が改善したことが報告されており¹⁰⁾、症例によっては除菌が有効である可能

性はあるものの、確固たるエビデンスはない。

文献

- 1) Zhou X, Zhang C, Wu J, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus : a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 ; **99** : 200-208. 【メタ解析】
- 2) Wang F, Fu Y, Lv Z. Association of *Helicobacter pylori* infection with diabetic complications : a meta-analysis. *Endocr Res* 2014 ; **39** : 7-12. 【メタ解析】
- 3) Wang F, Liu J, Lv Z. Association of *Helicobacter pylori* infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy : a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. *Scand J Infect Dis* 2013 ; **45** : 930-938. 【メタ解析】
- 4) Dai YN, Yu WL, Zhu HT, et al. Is *Helicobacter pylori* infection associated with glycemic control in diabetics? *World J Gastroenterol* 2015 ; **21** : 5407-5416. 【メタ解析】
- 5) Chen LW, Chien CY, Yang KJ, et al. *Helicobacter pylori* Infection increases insulin resistance and metabolic syndrome in residents younger than 50 years old : a community-based study. *PLoS One* 2015 ; **10** : e0128671. 【コホート】
- 6) Han X, Li Y, Wang J, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with type 2 diabetes among a middle- and old-age Chinese population. *Diabetes Metab Res Rev* 2016 ; **32** : 95-101. 【コホート】
- 7) Upala S, Sanguankeo A. Association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance : a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2016 ; **32** : 176-177. 【メタ解析】
- 8) Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with glycemic control in patients with diabetes : a meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014 ; **2014** : 250620. 【メタ解析】
- 9) Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, et al. High risk of failing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 ; **106** : 81-87. 【メタ解析】
- 10) Imai J, Yamada T, Saito T, et al. Eradication of insulin resistance. *Lancet* 2009 ; **374** : 264. 【ケースレポート】

Ⅱ 診断法



A 総論

1. *H. pylori* 感染診断と除菌判定

- 1) 除菌治療前および除菌治療後の *H. pylori* 感染の診断にあたっては、下記の検査法のいずれかを用いる。単独で gold standard となる検査がないため、複数の診断法を組み合わせることで感染診断の精度は向上する。それぞれの検査法には長所や短所があるので、その特徴を理解した上で選択する（表 1, 補足事項, B. 各診断法を参照）。
- 2) 除菌治療後の *H. pylori* 感染の診断（除菌判定）

除菌判定は除菌治療薬中止後 4 週以降に行う。除菌判定には尿素呼気試験^{1), 2)}およびモノクローナル抗体を用いた便中 *H. pylori* 抗原測定が有用である³⁾。複数の診断法を用いることにより、厳密に除菌判定を行うことができる。除菌治療後では、菌数が減少するので偽陰性となる可能性がある。疑わしい場合は、可能な限り、経過観察を行い再検査することが望ましい。
- 3) 検査法
 - a. 内視鏡による生検組織を必要とする検査法
（侵襲的検査法，生検部位における *H. pylori* 感染を反映する診断法）
 - ① 迅速ウレアーゼ試験 ② 鏡検法 ③ 培養法
 - b. 内視鏡による生検組織を必要としない検査法
（非侵襲的検査法，胃全体の *H. pylori* 感染を反映する診断法）
 - ① 尿素呼気試験 ② 抗 *H. pylori* 抗体測定 ③ 便中 *H. pylori* 抗原測定

表 1 *H. pylori* 感染診断法の感度・特異度

診断法	感度 (%)	特異度 (%)
迅速ウレアーゼ試験		
除菌前	91.0~98.5	90.9~100
除菌後	58.8~86	97.8~99.2
鏡検法		
除菌前		
H&E 染色	92~98.8	89~100
培養法	68~98	100
尿素呼気試験	97.7~100	97.9~100
抗体測定法		
除菌前		
血清抗体	88~100	50~100
尿中抗体	85~96	79~90
便中抗原測定法		
除菌前	96~100	97~100
除菌後	75~90	96~100

2. 補足事項

- 1) 生検部位に関しては、胃粘膜萎縮・腸上皮化生により *H. pylori* の胃内分布に不均一性をみることがあるので、病変部を避けて幽門前庭部大彎と胃体上部～中部大彎の腸上皮化生のない粘膜2カ所からの生検が望ましい^{4),5)}。
- 2) 抗菌薬、プロトンポンプ阻害薬 (PPI)、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB) 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物、ウレアーゼ活性に影響する薬物が投与されている場合、除菌前後の感染診断の実施にあたっては、当該静菌作用を有する薬剤投与を少なくとも2週間は中止することが望ましい⁶⁾⁻⁸⁾。なお、抗体測定法はPPIなどの影響を受けない。
- 3) 便中抗原測定法はキットによってはPPIの影響が少ないとされている^{9),10)}。

B 各診断法

1. 侵襲的な検査法

1) 迅速ウレアーゼ試験

H. pylori が有するウレアーゼにより産生されるアンモニアによる pH 変化を pH 指示薬により検出し、*H. pylori* の存在を間接的に確認する方法である。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、組織内に *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アンモニアが生じる。生じたアンモニアによる試薬内の pH の上昇を pH 指示薬 (フェノールレッド、プロモフェノールブルーなど) の色調の変化により検出する。

迅速性に優れ、簡便で精度は高いが、検査結果を保存することはできない。治療後の感度はばらつきが大きい¹¹⁾⁻¹³⁾。迅速ウレアーゼ試験を行う場合は、鏡検用の生検組織の採取を同時に行うことが望ましい。

特異度が高いため、迅速ウレアーゼ試験陽性の場合 *H. pylori* 感染陽性と判定して差し支えない¹¹⁾⁻¹⁴⁾。胃粘液除去目的の前処置として使用するプロナーゼ処理に炭酸水素ナトリウムを併用した場合は、炭酸水素ナトリウム (アルカリ性) の影響による偽陽性判定を避けるため、検体をぬぐって検査に使用する。特に検体および尿素と pH 指示薬が反応カップ内にて一体化するキットの使用の際にはこの点に注意が必要である。

診断精度：除菌前 ^{11),13)}	感度 91.0～98.5%	特異度 90.9～100%
除菌後 ¹¹⁾⁻¹³⁾	感度 58.8～86%	特異度 97.8～99.2%

2) 鏡検法

内視鏡検査にて生検された組織からホルマリン固定組織標本を作成し顕微鏡観察することにより、*H. pylori* の存在を直接に確認する方法である。*H. pylori* は通常、表層粘液細胞の表面や細胞間および分泌された粘液中に観察される。*H. pylori* の菌体は長さ 3～5 μm 、幅約 0.5 μm で、2～3回ねじれたらせん菌の形状を持ち、顕微鏡下では S 字状を呈して観察される。鑑別が必要な *H. heilmannii*-like organism (HHLO) は *H. pylori* より大型 (長さ 3.5～10 μm 、幅約 1 μm) で、緻密ならせん形態をとる。

鏡検法は検査結果の保存性が高く、*H. pylori*の存在の他に組織診断（炎症，萎縮，腸上皮化生の程度の評価や疾患の組織診断）を合わせてできる^{15),16)}。H & E染色にギムザ染色等の特殊染色を併用することが望ましい¹⁷⁾⁻²⁴⁾。免疫染色は*H. pylori*に対するモノクローナル抗体ないしはポリクローナル抗体を用いて菌体を染色する方法で、*H. pylori*と他の細菌の鑑別，菌数が少ない場合，coccoid formを呈する場合など，非特異的染色法での判定が困難な場合に有用である^{21),23),24)}。PPI服用により，*H. pylori*がcoccoid formに変化したり，胃小窩深部に移動し，更に，壁細胞の細胞内分泌細管内に迷入することがある^{24),25)}。この場合は，非特異的染色では*H. pylori*を検出できないことがあり，特に壁細胞の細胞内分泌細管内の*H. pylori*の検出には免疫染色が有用である^{24),25)}。PPIの使用頻度の増加を受け，米国カナダ消化管病理学会は*H. pylori*感染診断のための特殊染色として免疫染色を推奨しており，1) H & E染色で*H. pylori*が認められた場合は免疫染色の適応は無く，2) 認められない場合は胃粘膜病変に基づいて免疫染色の適応の指針を示している²⁴⁾。

診断精度：除菌前 H&E染色^{26),27)} 感度92~98.8% 特異度89~100%

3) 培養法，薬剤感受性試験

*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ある。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う。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ある。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る。

*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するが，培養に4~7日間を要す。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う。培地上に，やや褐色を帯びた隆起を有する約2mm前後の正円集落が観察されれば，*H. pylori*の集落と考えられる。さらに，グラム染色陰性，位相差顕微鏡でS状のらせん形態コークスクリー運動を確認し，ウレアーゼ試験陽性，カタラーゼ試験陽性を確認する。

抗菌薬の薬剤感受性試験は可能な限り行うことが望まれる。最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）測定のための薬剤感受性試験については，寒天平板希釈法が推奨されているが，その他にE-test法や微量液体希釈法などが用いられる。

菌株の保存には，*H. pylori*のシングルコロニーをブレインハートインフュージョン（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する。

診断精度²⁸⁾：感度68~98% 特異度100%

2. 非侵襲的な検査法

1) 尿素呼気試験（UBT）

¹³C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（¹³CO₂）とアンモニアに分解される。この¹³CO₂が消化管から血中に入り，呼気中に排泄される。この呼気中の二酸化炭素に含まれる¹³Cの増加率を測定する方法である。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る^{1),2),29)-32)}。除

表 2 尿素呼気試験の試薬

	ユービット [®] 錠	ピロニック [®] 錠
製造販売	大塚製薬	大日本住友製薬
剤形	錠剤	錠剤
¹³ C-尿素含有量	100 mg	100 mg
フィルムコーティング	有	無
内服後の口腔内洗浄	無	有
飲水量	100 ml	50 ml
検査時間	20 分	質量分析法 10 分 赤外分析法 15 分
カットオフ値	2.5‰	質量分析法 3.0‰ 赤外分析法 6.0‰
感度	97.7%	98.5~100%
特異度	98.4%	97.9~100%

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る³³⁾。フィルムコーティングされた錠剤¹³C-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る³³⁾。抗菌薬、PPI、P-CAB 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物、ウレアーゼ活性を抑制する薬物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ある^{7), 8), 34)-37)}。除菌判定時の UBT 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 UBT により再検をすることが望まれるが、現時点では保険適用は得られていない。UBT に用いる内服用薬品にはユービット[®]錠とピロニック[®]錠があり、両者にはカットオフ値などで違いがある (表 2)。最近、UBT の偽陽性が報告^{38), 39)}されており、その原因として、酸分泌抑制薬投与によるウレアーゼ産生菌の増加や腸上皮化生の影響などが報告されている。

2) 抗体測定法

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る。本法はこの抗体を測定することにより、間接的に感染の有無を診断する方法である。通常、抗 *H. pylori* 抗体測定は血清と尿を用いているが、全血あるいは唾液を用いた測定法もある。

抗体測定法の精度および有用性は抗原を抽出した *H. pylori* 菌株⁴⁰⁾および有病率⁴¹⁾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) が重要である。また、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考えられている。最近、欧州では、6つの免疫原性が高い因子を同時に使用した line assay の診断精度が高いと報告されている⁴²⁾。

抗体測定法は、萎縮性胃炎のように胃内の菌体密度が低下している状態、さらに他の検査法で偽陰性が疑われる場合に有用である。また、抗体測定法は PPI や防御因子増強薬の影響を受けないので、休薬を必要としない利点もある。保険診療上も静菌作用を有する薬剤を内服中であっても測定することが可能である。一方、*H. pylori* 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消失例では陰性になることがある。

血清抗体の測定には、EIA 法を用いた方法とイムノクロマト法に基づく迅速型のキットがある。海外の成績では EIA 法のキットは精度が高いのに対し、迅速型の正診率はほとんどが 90%

未満とされている⁴³⁾。わが国で使用される血清抗体測定の商品には複数のキットがあり、近年では、測定の簡便さからラテックス法を用いたキットも普及しつつある。しかし、ラテックス法による測定は他の方法に比べて診断精度の評価が十分とはいえず、特に胃がんリスク分類に用いる場合など、各キットの精度・特性に注意が必要である。

除菌成功後も血清抗体の陰性化には1年以上を要することがあるため、抗体測定法は除菌の成否を早く知りたい場合の除菌判定には適さない⁴⁵⁾。本法を除菌判定に用いるときは、除菌前と除菌後6ヵ月以上経過時での定量的な比較を行い、抗体価が前値の半分以下に低下した場合に除菌成功と判断する⁴⁶⁾。

血清抗体は、胃がんのリスク診断に用いられているABC(D)分類⁴⁷⁾としてペプシノゲンとともに測定されるようになった。日本ではEIA法により抗体価が測定されることが多いが、最も使用されることが多いキットでは陰性と判断されても抗体価が3 U/ml以上10 U/ml未満のカットオフ値に近い「陰性高値」例では20%弱の感染者が存在することが明らかになってきており、本学会からも注意喚起がなされている。H. pylori感染診断においては抗体価にも留意して、とくに陰性高値者では他の検査で感染の有無を確認すべきである。

尿中抗H. pylori抗体測定法にもEIA法とイムノクロマト法を用いた迅速検査法がある。後者では判定者によって判断が異なることがあり、注意が必要である。診断精度は、いずれも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る^{48),49)}。EIA法による尿中抗体測定では結果が数値で得られるものの、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あり、除菌判定には推奨されない。また、EIA法では早朝尿など蛋白濃度が高い場合には偽陽性がみられる場合があり、注意が必要である。

診断精度：除菌前	血清抗体 ^{48),49)}	感度 88~100%	特異度 50~100%
	尿中抗体 ^{48),49)}	感度 85~96%	特異度 79~90%

3) 便中抗原測定法

胃から消化管を経由して排泄されるH. pylori由来の抗原を検出するもので、抗体測定とは異なり、直接的に抗原を検出する方法である。初期の検査キットはポリクローナル抗体を使用していたが、現在使用されているキットはモノクローナル抗体を用いたものとなっており、それらは感度・特異度ともに高く^{9),50),51)}、除菌判定時に用いるべき検査として欧州のガイドラインでも推奨されている⁵²⁾。

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る。UBTでは陰性となるcoccoid formのケースでも検出可能と考えられる。また、残胃における診断精度が優れていることも利点である⁵³⁾。キットによってはPPIの影響を受けにくく^{9),10)}、抗ウレアーゼ活性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るが、これらについては十分な検討はなされていない。

抗体測定系と同様、本法の精度も使用された抗原および有病率に依存するので、使用地域における性能評価(local validation)が重要である。現在日本で一般に使用されている以下のキットはいずれも高い診断精度を有している。EIA法を用いたものでは、テストメイトピロリ抗原EIA[®](わかもと製薬/協和メデックス)とメリディアンHpSA ELISA II(Meridian Bioscience/富士レビオ)、短時間で簡便、かつ迅速に診断できるイムノクロマト法によるものには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)、イムノカード[®]ST HpSA(Meridian Bioscience/富士レビオ)がある。欧米のガイドラインでは除菌判定にはEIA法

を用いるように示されているが、国内の成績では迅速型であっても除菌判定が可能である⁵⁴⁾。また、EIA法では血清抗体のように大量の検体が処理できるので健診での実施も可能である⁵⁵⁾。

実施にあたっては抗原が希釈される水様便では偽陰性に注意が必要である。排泄便では24～48時間で正しい判定ができなくなるが、専用の採便キットに便を採取すれば1週間程度は常温以下で保存可能である⁵¹⁾。ただし、40℃では採便キットで保存しても数日で偽陽性が生じうる。

診断精度：除菌前⁵¹⁾ 感度 96～100% 特異度 97～100%
 除菌後^{6), 54), 56)} 感度 75～90% 特異度 96～100%

3. 分子生物学的手法

さまざまな標本から *H. pylori* に特異的な塩基配列を PCR 法, *in situ* hybridization などを用いて検出する方法である。唾液、糞便などから検出する場合は非侵襲的検査であるが、胃粘膜生検組織、胃液から検出する場合には侵襲的検査となる。他の検査と比較して感度が高く、感染していない通過菌、死菌であっても検出されうるので、診断・除菌判定に使用する場合は偽陽性に対する注意が必要である。除菌治療にあたっての利点は、クラリスロマイシン耐性に関連する遺伝子変異を検出することにより、培養と感受性試験を行わずに抗菌薬を選択できることがあげられる⁵⁷⁾。

本法は感染診断のみならず、菌ごとの違いを知る上で有用である。すなわち *cagPAI*, *vacA* といった病原性に関連する遺伝子の有無、あるいは遺伝子多型を調べることが可能である。また、菌株の多型・塩基配列の比較は、家族内感染などの感染ルートの検索、再感染の診断にも有用である⁵⁸⁾。これらの検索は生体材料でも可能であるが、胃粘膜から分離培養された菌株が用いられる。冷凍保存された菌株、パラフィン包埋された生検組織から DNA を抽出すれば、長期間経過した後でも検討ができる。

C 診断の補助

1. 血清ペプシノゲン (PG) 測定

胃炎の大部分は *H. pylori* 感染によって起きる。血清ペプシノゲン (PG) 測定は、非侵襲的な血液検査であり胃粘膜の炎症状態を反映することから、*H. pylori* 感染胃炎をはじめとした胃炎の補助診断が可能である。PG はペプシンの前駆体であり、大部分は胃液中に分泌されるが、約 1% は血液中に流出し、免疫学的には PG I と PG II の 2 種類に大別される。

胃粘膜の炎症により PG I, PG II はともに上昇するが、PG II の増加割合が多いために、PG I と PG II の比 (以下 PG I / II) は低下することが知られている⁵⁹⁾。また、除菌に成功すると炎症の改善に伴い PG I, PG II は低下し PG I / II 比は上昇することも確認されている^{60), 61)}。上記の特徴に加え、最近では、*H. pylori* 感染の有無で PG 値が異なることから、*H. pylori* 感染と未感染を区別するための基準値も提唱されている⁶²⁾。

PG 測定を加えた新たな胃炎診断の手順は以下のように実施することが望ましい。上腹部症状を有し胃炎が疑われる患者は PG 値測定の適応となる。ただし、以下の患者では、PG 値が影響を受けるので PG 値測定は適さない。

- a) 胃切除後患者

- b) 高度腎障害を有する患者
- c) PPI など強力な酸分泌抑制薬内服中の患者

① 除菌治療前の胃炎診断時

カットオフ値

CLIA 法：PG I / II ; 5.0 以下または PGII ; 10 ng/ml 以上を陽性とする。

(LIA 法では PG I / II ; 4.0 以下または PGII ; 12 ng/ml 以上を陽性とする)

② 除菌治療後の胃炎診断時

カットオフ値

治療前の PG I / II 比が 5.0 未満の対象；

治療前後の PG I / II の変化率が 25% 以上の増加を認めた場合を改善と判定する。

治療前の PG I / II 比が 5.0 以上の対象；

治療前後の PG I / II の変化率が 10% 以上の増加を認めた場合を改善と判定する。

血清 PG 値は *H. pylori* 感染に伴って生じている炎症状態のマーカーであり、*H. pylori* の存在自体を直接診断するマーカーではない。あくまでも胃粘膜の炎症状態や萎縮状態をみるものである。臨床的な意義としては、菌の存在を直接診断するものではないので、従来の除菌判定の検査法とは別に扱うべきであるが、除菌後の血清 PG 値の変化によって、除菌治療の成否の補助診断として用いることができる。

2. 内視鏡所見

上部消化管内視鏡検査では、胃炎の所見から *H. pylori* 感染を疑うことができる。*H. pylori* 感染者、未感染者、除菌後において、それぞれ観察されやすい京都分類の所見が示されている (表 3)⁶³⁾。

表 3 *H. pylori* 感染と内視鏡所見⁶³⁾

局在	内視鏡所見名	感染者	未感染者	除菌後
胃粘膜全体	萎縮	○	×	○～×
	びまん性発赤	○	×	×
	腺窩上皮過形成性ポリープ	○	×	○～×
	地図状発赤	×	×	○
	黄色腫	○	×	○
	ヘマチン	△	○	○
	稜線状発赤	△	○	○
	腸上皮化生	○	×	○～△
	粘膜腫脹	○	×	×
胃体部	皺襞腫大・蛇行	○	×	×
	白濁粘液	○	×	×
胃体部～穹窿部	胃底腺ポリープ	×	○	○
	点状発赤	○	×	△～×
	多発性白色扁平隆起	△	○	○
胃体下部小彎～胃角小彎	regular arrangement of collecting venules (RAC)	×	○	×～△
胃前庭部	鳥肌	○	×	△～×
	隆起型びらん	△	○	○

○：観察されることが多い，×：観察されない，△：観察されることがある

感染が疑われる場合には、感染診断を行う。内視鏡所見は単独で除菌判定に用いることはできないが、除菌前後の画像の変化は除菌判定の補助として有用であり、画像が参照できる場合には画像診断との整合性を確認すべきである。また、内視鏡所見は、感染診断が陰性であった場合に未感染と既感染（除菌成功あるいは自然消失）を鑑別する際に参考となる。

3. 胃 X 線検査

胃 X 線検査では、胃粘膜表面像とひだの性状およびその分布（萎縮）により、*H. pylori* 感染を疑うことができる（表 4）⁶⁴⁾。ひだの分布が狭いこと、ひだの腫大があること、粘膜表面が粗糙であることは、それぞれ ABC 分類の B 群以上であることに関連しているとされる⁶⁵⁾。*H. pylori* 感染を反映するひだの腫大は、用いられる発泡剤の量が 5 g では 3.9 mm, 3.5~4.0 g では 4 mm 以上とされている。また、これらの所見は消化器がん検診学会の新しい読影基準に採用されており、「*H. pylori* 感染胃炎」は「異常なし」とは区別されている。感染が疑われる場合には内視鏡検査を行って、感染を確認すべきである。胃 X 線検査は単独で除菌判定に用いることはできないが、除菌前後の画像の変化は除菌判定の補助として有用であり、画像が参照できる場合には画像診断との整合性を確認すべきである。

表 4 胃 X 線による *H. pylori* 感染診断の指標⁶⁴⁾

<i>H. pylori</i>	粘膜表面像	ひだの形	ひだの太さ	ひだの分布
陰性	平滑	正常	細い	広い
陽性	粗糙	異常・消失	太い	狭い

文献

- 1) Gisbert JP, Pajares JM. Review article : ¹³C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection— a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 : 1001-1017. 【メタ解析】
- 2) Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection : meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21 : 1305-1314. 【メタ解析】
- 3) 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. 【メタ解析】
- 4) 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. 【横断研究】
- 5) 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. 【横断研究】
- 6) Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, et al. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995 ; 36 : 12-16. 【横断研究】
- 7) 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. 【横断研究】
- 8) 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. 【横断研究】
- 9) Shimoyama T, Kato C, Kodama M, et al. Applicability of a monoclonal antibody-based stool antigen

- test to evaluate the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy. Jpn J Infect Dis 2009 ; 62 : 225-227. 【横断研究】
- 10) Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Influence of proton pump inhibitor treatment on *Helicobacter pylori* stool antigen test. World J Gastroenterol 2012 ; 18 : 44-48. 【横断研究】
 - 11) Murata H, Kawano S, Tsuji S, et al. Evaluation of the PyloriTek test for detection of *Helicobacter pylori* infection in cases with and without eradication therapy. Am J Gastroenterol 1998 ; 93 : 2102-2105. 【横断研究】
 - 12) Laine L, Suchower L, Johnson E, et al. Accuracy of CLOtest after *Helicobacter pylori* therapy. Gastrointest Endosc 1998 ; 47 : 250-253. 【横断研究】
 - 13) Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and 13C-urea breath test. Gastrointest Endosc 2000 ; 51 : 164-168. 【横断研究】
 - 14) 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. 【横断研究】
 - 15) Hui PK, Chan WY, Cheung PS, et al. Pathologic changes of gastric mucosa colonized by *Helicobacter pylori*. Hum Pathol 1992 ; 23 : 548-556. 【横断研究】
 - 16) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996 ; 20 : 1161-1181. 【ガイドライン】
 - 17) 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. 【横断研究】
 - 18) Christensen AH, Gjorup T, Hilden J, et al. Observer homogeneity in the histologic diagnosis of *Helicobacter pylori*. Latent class analysis, kappa coefficient, and repeat frequency. Scand J Gastroenterol 1992 ; 27 : 933-939. 【横断研究】
 - 19) Genta RM, Robason GO, Graham DY. Simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology : a new stain. Hum Pathol 1994 ; 25 : 221-226. 【横断研究】
 - 20) 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. 【横断研究】
 - 21) 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. 【横断研究】
 - 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. 【横断研究】
 - 23) 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. 【横断研究】
 - 24) Batts KP, Ketover S, Kakar S, et al. Appropriate use of special stains for identifying *Helicobacter pylori* : Recommendations from the Rodger C. Haggitt Gastrointestinal Pathology Society. Am J Surg Pathol 2013 ; 37 : e12-e22. 【ガイドライン】
 - 25) Genta RM, Lash RH. *Helicobacter pylori*-negative gastritis : seek, yet ye shall not always find. Am J Surg Pathol 2010 ; 34 : e25-e34. 【総説】
 - 26) 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. 【横断研究】

- 27) 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. 【横断研究】
- 28) Cutler AF. Diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterologist* 1997 ; 5 : 202-212. 【総説】
- 29) Kato M, Asaka M, Ohara S, et al. Clinical studies of ¹³C-urea breath test in Japan. *J Gastroenterol* 1998 ; (33 suppl) 10 : 36-39. 【横断研究】
- 30) Ohara S, Kato M, Asaka M, et al. Studies of ¹³C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol* 1998 ; 33 : 6-13. 【横断研究】
- 31) Ohara S, Kato M, Asaka M, et al. The UBiT-100 ¹³CO₂ infrared analyzer : comparison between infrared spectrometric analysis and mass spectrometric analysis. *Helicobacter* 1998 ; 3 : 49-53. 【横断研究】
- 32) Kato M, Saito M, Fukuda S, et al. ¹³C-Urea breath test, using a new compact nondispersive isotope-selective infrared spectrophotometer : comparison with mass spectrometry. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 629-634. 【横断研究】
- 33) Ohara S, Kato M, Saito M, et al. comparison between a new ¹³C-urea breath test, using a film-coated tablet, and the conventional ¹³C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 621-628. 【非ランダム化試験】
- 34) Savarino V, Bisso G, Pivari M, et al. Effect of gastric acid suppression on ¹³C-urea breath test : comparison of ranitidine with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; 14 : 291-297. 【横断研究】
- 35) Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the ¹³C-urea breath test. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 553-557. 【横断研究】
- 36) Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Influence of anti-ulcer drugs used in Japan on the result of ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 937-941. 【横断研究】
- 37) Graham DY, Opekun AR, Jogi M, et al. False negative urea breath tests with H₂-receptor antagonists : interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter* 2004 ; 9 : 17-27. 【横断研究】
- 38) Kwon YH, Kim N, Lee JY, et al. The diagnostic validity of citric acid-free, high dose ¹³C-urea breath test after *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Helicobacter* 2015 ; 20 : 159-168. 【横断研究】
- 39) Osaki T, Mabe K, Hanawa T, et al. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Med Microbiol* 2008 ; 57 : 814-819. 【横断研究】
- 40) 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. 【横断研究】
- 41) Nurgalieva ZZ, Graham DY. Pearls and pitfalls of assessing *Helicobacter pylori* status. *Dig Liver Dis* 2003 ; 35 : 375-377. 【総説】
- 42) Formichella L, Romberg L, Bolz C, et al. A novel line immunoassay based on recombinant virulence factors enables highly specific and sensitive serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Vaccine Immunol* 2013 ; 20 : 1703-1710. 【横断研究】
- 43) Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, et al. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter* 2013 ; 18 : 169-179. 【横断研究】
- 44) Kawai T, Kawakami K, Kudo T, et al. A new antibody test kit (E plate) for evaluation of *Helicobacter pylori* eradication. *Intern Med* 2002 ; 41 : 780-783. 【横断研究】

- 45) Cutler AF, Prasad VM. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 85-88. **【横断研究】**
- 46) 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. **【横断研究】**
- 47) 日本胃がん予知・診断・治療研究機構編. 胃がんリスク検診 (ABC 検診) マニュアル 第2版. 東京 : 南山堂, 2014, pp18-24. **【ガイドライン】**
- 48) Kato M, Asaka M, Saito M, et al. Clinical usefulness of urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to *Helicobacter pylori* : a collaborative study in nine medical institutions in Japan. Helicobacter 2000 ; 5 : 109-119. **【横断研究】**
- 49) Murakami K, Kamada T, Ishikawa H, et al. An evaluation of the performance of a novel stick-type kit for rapid detection of *Helicobacter pylori* antibodies in urine. Clin Lab 2011 ; 57 : 481-487. **【横断研究】**
- 50) McNulty CA, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. Helicobacter 2011 ; 16 (Suppl 1) : 10-18. **【総説】**
- 51) Sato M, Shimoyama T, Takahashi R, et al. Characterization and usefulness of stool antigen tests using a monoclonal antibody to *Helicobacter pylori* catalase. J Gastroenterol Hepatol 2012 ; 27 (Suppl 3) : 23-28. **【横断研究】**
- 52) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012 ; 61 : 646-664. **【ガイドライン】**
- 53) Yan J, Yamaguchi T, Odaka T, et al. Stool antigen test is a reliable method to detect *Helicobacter pylori* in the gastric remnant after distal gastrectomy for gastric cancer. J Clin Gastroenterol 2010 ; 44 : 73-74. **【横断研究】**
- 54) Shimoyama T, Sawaya M, Ishiguro A, et al. Applicability of a rapid stool antigen test, using monoclonal antibody to catalase, for the management of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol 2011 ; 46 : 487-491. **【横断研究】**
- 55) Shimoyama T, Oyama T, Matsuzaka M, et al. Comparison of a stool antigen test and serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in mass survey. Helicobacter 2009 ; 14 : 87-90. **【横断研究】**
- 56) Shimoyama T, Kobayashi I, Kato C, et al. Comparison of monoclonal antibody-based stool antigen tests to determine the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy. Scand J Gastroenterol 2010 ; 45 : 1431-1434. **【横断研究】**
- 57) Sugimoto M, Uotani T, Sahara S, et al. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication treatment based on clarithromycin susceptibility and maintenance of acid secretion. Helicobacter 2014 ; 19 : 312-318. **【横断研究】**
- 58) Osaki T, Okuda M, Ueda J, et al. Multilocus sequence typing of DNA from faecal specimens for the analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori*. J Med Microbiol 2013 ; 62 : 761-765. **【横断研究】**
- 59) Kiyohira K, Yoshihara M, Ito M, et al. Serum pepsinogen concentration as a marker of *Helicobacter pylori* infection and the histological grade of gastritis : evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels. J Gastroenterol 2003 ; 38 : 332-338. **【横断研究】**
- 60) Ohkusa T, Miwa H, Nomura T, et al. Improvement in serum pepsinogens and gastrin in long-term monitoring after eradication of *Helicobacter pylori* : comparison with *H. pylori*-negative patients. Aliment Pharmacol Ther 2004 ; (20 suppl) 1 : 25-32. **【横断研究】**
- 61) Furuta T, Kaneko E, Baba S, et al. Percentage changes in serum pepsinogens are useful as indices of eradication of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 84-88. **【横断研究】**

- 62) Kitamura Y, Yoshihara M, Ito M, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*-induced gastritis by serum pepsinogen levels. J Gastroenterol Hepatol 2015 ; 30 : 1473-1477. 【横断研究】
- 63) 春間賢, 加藤元嗣, 井上和彦, 他. 胃炎の京都分類. 東京:日本メディカルセンター, 2014, pp25-95. 【総説】
- 64) 中島滋美, 伊藤高弘. X線検査によるヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の診断. 日本ヘリコバクター学会誌 2015 ; 17 : 10-18. 【総説】
- 65) Itoh T, Saito M, Marugami N, et al. Correlation between the ABC classification and radiological findings for assessing gastric cancer risk. Jpn J Radiol 2015 ; 33 : 636-644. 【横断研究】

Ⅲ 治療



1. 本邦の *H. pylori* 除菌の標準療法

本邦の標準的な *H. pylori* の除菌療法は、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) もしくはカリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB) + アモキシシリン (AMPC) + クラリスロマイシン (CAM) もしくはメトロニダゾール (MNZ) の3種類の薬物を7日間投与する三剤併用療法である。

解説

現時点での一次除菌療法の保険適用薬として、以下のレジメンがある。

- 1) ランソプラゾール (LPZ) (30 mg) 1 Cap (錠) を1日2回 または
オメプラゾール (OPZ) (20 mg) 1錠を1日2回 または
ラベプラゾール (RPZ) (10 mg) 1錠を1日2回 または
エソメプラゾール (EPZ) (20 mg) 1 Cap を1日2回 または
ボノプラザン (VPZ) (20 mg) 1錠を1日2回
- 2) AMPC (250 mg) 3 Cap (錠) を1日2回
- 3) CAM (200 mg) 1錠または2錠を1日2回

以上1)~3)の3剤を朝、夕食後に7日間投与する。

現時点での二次除菌療法の保険適用薬として、以下のレジメンがある。

- 1) LPZ (30 mg) 1 Cap (錠) を1日2回 または
OPZ (20 mg) 1錠を1日2回 または
RPZ (10 mg) 1錠を1日2回 または
EPZ (20 mg) 1 Cap を1日2回 または
VPZ (20 mg) 1錠を1日2回
- 2) AMPC (250 mg) 3 Cap (錠) を1日2回
- 3) メトロニダゾール (MNZ) (250 mg) 1錠を1日2回

以上1)~3)の3剤を朝、夕食後に7日間投与する。

本邦で使用可能なPPI, P-CABである, OPZ, LPZ, RPZ, EPZ, VPZを用いた国内で実施された主な一次除菌療法の成績を表1に示す¹⁾⁻⁶⁾。これらの成績は、試験の時期、条件等が異なるため直接比較は困難であるが、LPZ, OPZ, RPZを比較した試験では差がないことが報告されて

表1 本邦での各種胃酸分泌抑制薬とAMPCとCAMによる三剤一次除菌療法の除菌率

	LPZ	OPZ	RPZ	EPZ	VPZ
PPI/CAM/ AMPC療法 除菌率 (ITT)	83.7~91.1%	78.8%	85.7~89.0%	67.5~69.4%	92.6%
Ref	1)	2)	3)	4),5)	6)

各胃酸分泌抑制薬は常用量を1日2回

AMPCは750 mgを1日2回

CAMは200 mgもしくは400 mgを1日2回

1週間投与

表 2 本邦での各種胃酸分泌抑制薬と AMPC と MNZ による三剤二次除菌療法の除菌率

	LPZ	OPZ	RPZ	EPZ	VPZ
PPI/MNZ/ AMPC 療法 除菌率 (ITT)	84.8~93.4%	92.4~92.9%	91.6~92.9%	83.9%	98.0%
Ref	10),11)	10),11)	10),11)	12)	6)

各胃酸分泌抑制薬は常用量を 1 日 2 回

AMPC は 750 mg を 1 日 2 回

MNZ は 250 mg を 1 日 2 回

1 週間投与

いる^{7),8)}。また、最近の CAM 耐性率が増加してきた中で行われた一次除菌療法の除菌率は、ITT 解析で VPZ を用いた場合は 92.6% で、LPZ 群の 75.9% に対する非劣性が示されている⁶⁾。傾向スコアマッチング法を用いた VPZ と PPI との一次除菌率の比較では、ITT 解析で VPZ 群が 89.1% で PPI 群の 70.9% より有意に除菌率が高いことが報告されている⁹⁾。

OPZ, LPZ, RPZ, EPZ, VPZ を用いた国内で実施された主な二次除菌療法の成績^{6),10)-12)}を表 2 に示す。

除菌薬の処方に関して、胃酸分泌抑制薬と、AMPC と CAM, もしくは AMPC と MNZ とのパック製剤を用いることができるものがあり、服薬率の改善につながるとする報告もある¹³⁾。

2. 除菌治療薬の選択

除菌療法における薬物の選択は、薬剤感受性試験を行い、最も高い除菌率が期待される組み合わせにすることを推奨する。

解説

除菌レジメンは、高い除菌率が期待できるものから選択されるべきであり、世界的にも 90% 以上の除菌率が達成できるレジメンを用いることが推奨されている¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。

現在、世界的には、PPI と抗菌薬 2 種類を用いた三剤療法に加えて、Sequential therapy や Concomitant therapy が主流であるが、わが国における Sequential therapy や Concomitant therapy の成績は不十分である。

本邦の標準的一次除菌療法である三剤 PPI/AMPC/CAM 療法による除菌率は、CAM 耐性菌の頻度の増加に伴い低下してきている¹⁷⁾。そのため、CAM 耐性であることが判明している場合には、一次除菌であっても CAM を用いるべきでないことが日本消化器病学会からも推奨された¹⁸⁾。CAM は、小児科、呼吸器科、耳鼻科領域など広い領域で使用されており、過去にマクロライド系抗生物質の使用があった症例では、*H. pylori* が CAM に対して耐性を獲得している可能性がある。

CAM 感受性菌であれば、三剤 PPI/AMPC/CAM 療法であっても 90% 以上の除菌率が期待できるが、CAM 耐性菌では 40~60% 程度に低下し、P-CAB/AMPC/CAM 療法においても 80% 程度に低下し、耐性菌に対する除菌法としては不十分である^{3),6)}。現在の一次除菌率の低下は、CAM の耐性率の増加に依存しており、CAM の耐性菌が 30% 程度となった現在の日本での除菌率は、その影響を大きく受ける結果となっている。そうした状況において、一次除菌療法として三剤 PPI/AMPC/CAM 療法と三剤 PPI/AMPC/MNZ 療法を比較した試験が行われ、前者での除

菌率がITTで73.3%であったのに対し、後者は90.6%であり、三剤PPI/AMPC/MNZ療法の除菌率の方が有意に高かったことが報告された¹⁹⁾。従って、*H. pylori*のCAM耐性が不明な状況では、三剤PPI or P-CAB/AMPC/MNZ療法が選択されるべきである。一方、CAM耐性の有無を事前に検査し、CAM感受性菌に対してはCAMを用い、耐性菌にMNZを用いた場合には94.3%の除菌率が得られる²⁰⁾。従って、CAMは、それに対して感受性菌であれば有用な抗菌薬であり、抗菌薬感受性試験に応じた抗菌薬の選択が望ましい。今後、様々な抗菌薬の使用歴を有する患者も増え、種々の抗菌薬に耐性な株も増加することが十分に予想されることから、*H. pylori*の除菌療法においても可能な限り抗菌薬の感受性試験をおこなって、適切な抗菌薬の選択をすることが望ましい。

3. *H. pylori*の抗菌薬耐性

*H. pylori*は種々の抗菌薬に対して耐性を獲得し、耐性である抗菌薬を用いた除菌療法では除菌率が低下する。

解説

CAM耐性の*H. pylori*の割合の増加と共に、*H. pylori*の三剤PPI/AMPC/CAMによる除菌率が低下してきている。また、一次除菌でCAMを含んだレジメンによる除菌不成功後にはCAM耐性獲得が報告されており^{17),21)}、不十分な除菌療法が行われることは、耐性菌の出現を増加させることが考えられる。一次除菌療法が保険収載された2000年では、日本化学療法学会の集計では7.1%であったが、日本ヘリコバクター学会が定期的に行っている全国規模の耐性菌サーベイランスの結果では、2002年で18.9%、2003年には21.1%と徐々に上昇し、2010~2011年では31%と上昇し、2013~2014年の調査では38.5%にまで増加してきている²²⁾。

三剤PPI/AMPC/CAM療法による一次除菌療法の失敗後では、2013~2014年の調査でもCAM耐性率は83.3%と80%を超えている²²⁾。MNZに対する一次耐性率は3%程度であり、三剤PPI/AMPC/CAM療法による一次除菌の失敗後では13.3%と軽度な増加は認めるが、三剤PPI/AMPC/MNZ療法による二次除菌療法の失敗後では52.4%にまで増加する。AMPCに対する耐性菌の頻度は2013~2014年の調査においても0.6%と低いが、中等度耐性である、いわゆる非感性までも含めるとその割合は、除菌前で16.9%程度、三剤PPI/AMPC/CAM療法による一次除菌の失敗後は29.7%、三剤PPI/AMPC/MNZ療法による二次除菌の失敗後は51.1%に上昇する²³⁾。レボフロキサシン(LVFX)に対する耐性率は40%程度である^{23),24)}。三次除菌症例におけるシタフロキサシン(STFX)に対する耐性率は7.7%との報告がある²⁵⁾。

耐性菌に対しては、当該抗菌薬を投与した場合の除菌成功は困難である。種々の抗菌薬に対する耐性菌の頻度が高くなってきた現在では、緊急を要さない場合では、抗菌薬感受性試験を行って、適切な抗菌薬を選択することが推奨される。

4. 除菌期間

除菌治療の期間に関して、三剤PPI/AMPC/CAMの治療では、7日間投与が必要なことが報告されている。

解説

わが国の*H. pylori*の除菌療法は7日間の投与が基本である。AMPC 750 mg 1日2回+CAM 400 mg 1日2回の5日と7日間投与の比較では、除菌率はそれぞれ66% (46/70)と84% (58/

69) で、前者が有意に低かった²⁶⁾。CAM 感受性菌感染例における LPZ 30 mg 1 日 2 回 + AMPC 500 mg 1 日 4 回 + CAM 200 mg 1 日 2 回の 5 日と 7 日間投与の比較でも除菌率は 5 日投与で 75% (36/48), 7 日間投与で 93% (39/42) と前者が有意に低いと報告された²⁷⁾。一方, 7 日間療法と 14 日間療法を比較した試験のメタ解析では, 14 日間療法で除菌率が向上するという報告²⁸⁾と, 対象により変わらないとする報告²⁹⁾があるが, 2 週療法では副作用の頻度も増加する²⁸⁾。

5. 除菌療法での CAM の用量

H. pylori の除菌療法で用いる CAM の用量は, 200 mg 1 日 2 回が推奨される。

解説

現在, CAM の保険適用での用量は 200 mg 1 日 2 回もしくは, 400 mg 1 日 2 回のいずれかであるが, 一次除菌での三剤 PPI or P-CAB/AMPC/CAM 療法において CAM は 200 mg 1 日 2 回と 400 mg 1 日 2 回で除菌率に差がない。即ち, 7 日間の LPZ 30 mg を 1 日 2 回 (A 群), LPZ 30 mg + AMPC 750 mg + CAM 200 mg を 1 日 2 回 (B 群) ないし CAM 400 mg を 1 日 2 回 (C 群) の Full Analysis Set の除菌率は, それぞれ胃潰瘍で 0%, 87.5%, 89.2%, 十二指腸潰瘍で 4.4%, 91.1%, 83.7% であった¹⁾。本試験は大規模な多施設二重盲験試験であることより, 信頼性はきわめて高いと考えられる。CAM の 200 mg 1 日 2 回と 400 mg 1 日 2 回の用量の違いによる除菌率は, 本試験の他の報告でも差はない^{30), 31)}。

OPZ/AMPC/CAM の三剤療法による除菌療法の第Ⅲ相二重盲験試験が行われ, 2001 年に成績が発表された。OPZ 20 mg 1 日 2 回 + AMPC 750 mg 1 日 2 回 + CAM 400 mg 1 日 2 回の 7 日間投与の低用量群と OPZ 20 mg 1 日 2 回 + AMPC 1,000 mg 1 日 2 回 + CAM 500 mg 1 日 2 回の 7 日間投与の高用量群の除菌率はそれぞれ 78.8% (89/113) と 83.0% (93/112) であった²⁾。その後, OPZ 20 mg 1 日 2 回 + AMPC 750 mg 1 日 2 回 + CAM 200 mg ないし 400 mg 1 日 2 回のランダム化試験が行われ, 除菌率はそれぞれ 81.1% (116/143), 80.0% (116/145) で差は認めなかった³²⁾。

RPZ については, RPZ 10 mg 1 日 2 回 + AMPC 750 mg 1 日 2 回 + CAM 200 mg ないし 400 mg 1 日 2 回, RPZ 20 mg 1 日 2 回 + AMPC 750 mg 1 日 2 回 + CAM 200 mg ないし 400 mg 1 日 2 回, 7 日間投与のランダム化二重盲験試験が行われ, 除菌率はそれぞれ, 86% (102/119), 89% (97/109), 91% (106/116), 90% (104/115) で有意差はなかった³⁾。

VPZ については, VPZ 20 mg 1 日 2 回 + AMPC 750 mg 1 日 2 回 + CAM 200 mg ないし 400 mg 1 日 2 回の試験が行われ, 93.3% (152/163), 91.9% (148/161) であり, 有意差はなかった⁶⁾。

副作用に関しては, CAM 200 mg 1 日 2 回と 400 mg 1 日 2 回では, 差を認めないとする報告や³²⁾ 400 mg 1 日 2 回で下痢や味覚異常といった副作用が増加するという報告がある³¹⁾。但し, 三剤 RPZ/AMPC/CAM 療法の大規模な市販後調査において, 3,789 例での副作用の出現要因について因子分析を行った結果では, CAM の用量が多いと副作用頻度が有意に高くなることが示された³³⁾。

以上より, CAM は 200 mg 1 日 2 回と 400 mg 1 日 2 回では除菌率に差がないが, 400 mg 1 日 2 回では 200 mg 1 日 2 回に比して, 副作用頻度が高まるリスクがあるため, 本邦では, 200 mg 1 日 2 回が推奨される。

6. 除菌に用いる胃酸分泌抑制薬

除菌には十分な胃酸分泌抑制が必要であり、LPZ 30 mg 1日2回、OPZ 20 mg 1日2回、RPZ 10 mg 1日2回、EPZ 20 mg 1日2回、VPZ 20 mg 1日2回が用いられる。

解説

除菌に用いる抗菌薬への感受性を高めたり、胃内での抗菌薬の安定化のために、胃酸を十分に抑制することが必要であり、PPIとしては、LPZ、OPZ、RPZ、EPZが、P-CABとしてVPZが用いられる。

*H. pylori*はpHが高いほど増殖期となり、AMPCのような抗菌薬に対してより感受性となる³⁴⁾。*H. pylori*の抗菌薬への感受性を高めるためにも胃酸分泌抑制薬は必要である¹⁵⁾。CAMの胃粘液内濃度もPPIの併用で上昇する。PPIの用量が高いほど除菌率が高くなることがメタ解析にて報告されている³⁵⁾。

PPIに関しては、その血中濃度、胃酸分泌抑制効果がPPIの主な代謝酵素であるCYP2C19の遺伝子多型の影響を受け、CYP2C19のextensive metabolizer (EM)では除菌率の低下が報告されている³⁶⁾⁻³⁹⁾。CYP2C19のEMの頻度は、本邦では35%程度であるが、海外では70%程度と高い。CYP2C19のEMに対しては、PPIの増量⁴⁰⁾やH₂受容体拮抗薬の併用⁴¹⁾によって除菌率の改善が可能である。一方、VPZの胃酸分泌抑制効果はCYP2C19の遺伝子多型の影響を受けず、除菌率もCYP2C19遺伝子多型の影響を受けないことが報告されている⁶⁾。

7. 除菌治療薬の薬物間相互作用

除菌療法薬は、胃酸分泌抑制、薬物代謝酵素やトランスポーター、腸内細菌への影響等を介して併用薬の動態に影響を与える。

解説

除菌薬のうち、PPIやP-CABは胃酸を抑制するため、他の薬物の吸収に影響する。即ち、ケトコナゾールやセファロsporin系の抗菌薬や吸収が低下し、ジギタリス等の薬物では吸収が増加する。また、PPIはP450を介する薬物間相互作用も引き起こすことがあると報告されている^{42),43)}。PPIの種類によって、P450への影響も異なる。

CAMはCYP3A4やMDR1の阻害薬であり、同じ酵素やトランスポーターで代謝・輸送される薬物の動態に影響する。CYP3A4の基質薬物は多岐にわたり、除菌時には注意を要する。CAMはPPIやP-CABの血中濃度を増加させることも知られている^{44),45)}。しかし、特にこの相互作用は臨床上の問題となることは少ない。MNZはCYP3A4に影響するため、同酵素の基質薬物の動態に影響する。

抗菌薬は腸内細菌に影響するため、ビタミンKの産生が低下し、ワルファリンの効果を高める。ワルファリンは、他にもP450を介する薬物間相互作用でPPI、CAM、MNZの影響を受けるため、ワルファリン服用症例での除菌は慎重を要する。

薬物間相互作用に関しては、各々の薬物の添付文書に記載された内容については再確認し安全に十分に留意にして除菌療法を行うことが肝要である。

8. 除菌中の副作用

除菌中には一定の頻度で、下痢、軟便、舌炎、味覚異常、ショック、アナフィラキシー、発疹

等の過敏症，肝障害，腎障害等の副作用が出現するため，事前に，副作用や症状出現時の対応についての十分な説明が重要である。

解説

除菌治療に伴う副作用が一定の頻度で出現する。治験の段階では，最も多いものが下痢，軟便で約10～20%，味覚異常，舌炎，口内炎が5～15%，皮疹2～5%，その他腹痛，放屁，腹鳴，便秘，頭痛，頭重感，肝機能障害，めまい，痒痒感等の報告がある^{1)–6)}。下痢が心配な症例では，整腸剤を併用すると下痢の予防効果があると報告されている⁴⁶⁾。大規模な市販後調査の結果では，副作用の出現率は4.4%であり，下痢と味覚障害が主なものであった³³⁾。治療中止となるような強い副作用は1.3%であった。副作用のリスク要因として，女性，CAMの用量が多いこと，そしてアレルギー歴があげられている。65歳以上の高齢者と64歳未満との比較においても，副作用出現リスクは0.931と，特に高齢者で高まることはなく³³⁾，高齢者で副作用を懸念して除菌を控える必要はないと考えられる。

9. 除菌中の注意事項

除菌療法に際しては，除菌中の服薬アドヒアランス，副作用の説明，除菌後の経過観察等について十分説明しておくとともに，除菌療法施行医は除菌後にも責任を持つべきである。

解説

除菌療法に際しては，除菌対象者に対して，少なくとも以下の内容について十分に説明し理解してもらうことが必要である。

- 1) 服薬アドヒアランス：標準療法では1日2回の7日間の計14回の服薬をきちんと行うように指導することが必要である。
- 2) 喫煙：喫煙は除菌率を低下させる報告があり，除菌期間中の禁煙指導が必要である。
- 3) 飲酒：MNZの服用中は，飲酒によりジスルフィラム-アルコール反応が起き，腹痛，嘔吐，ほてり等が現れることがあるので，MNZ内服中は飲酒を避けるよう指導する。
- 4) 有害事象の説明：除菌中は一定の頻度で，有害事象（下痢，軟便，味覚異常，舌炎，アレルギー等）が出現することを十分に説明し，有害事象発症時の対応についても十分に説明をする必要がある。
- 5) 除菌後のGERD：除菌治療後に一時的に逆流性食道炎またはGERD症状が出現または増悪することがあることを説明する。ただし，このことは除菌治療の妨げにはならない。
- 6) 除菌後の栄養状態：除菌成功後に，肥満やコレステロール上昇など，生活習慣病の出現が報告されており⁴⁷⁾，除菌成功後も患者の生活指導が大切である。
- 7) 再陽性化：除菌後に*H. pylori*が再陽性化する症例も報告されており^{48),49)}，その頻度は年0～2%程度であると考えられている。
- 8) 除菌後の経過観察：除菌の成功後も一定の頻度で胃癌の発症が報告されている⁵⁰⁾。また，*H. pylori*の再陽性化の問題もあり，除菌成功後も定期的な胃の検査を受けることが推奨される。

10. 三次以降の除菌（救済療法）

三次除菌療法以降の救済療法には，STFXを用いた除菌方法や高用量のPPI/AMPC療法がある。

解説

三次除菌療法は，研究段階であるが，STFXを用いた除菌方法（表3），高用量のPPI/AMPC

表3 STFXを用いた他の三次除菌の報告

レジメン	除菌率% (ITT)	Ref
RPZ 10 mg 1日2回+AMPC 500 mg 1日4回+STFX 100 mg 1日2回7日間	75.0%	52)
RPZ 10 mg 1日4回+AMPC 500 mg 1日4回+STFX 100 mg 1日2回7日間	78.2%	51)
LPZ 30 mg 1日2回+AMPC 750 mg 1日2回+STFX 100 mg 1日2回7日間	70.0%	25)
RPZ 10 mg 1日4回+MNZ 250 mg 1日2回+STFX 100 mg 1日2回7日間	90.9%	53)
RPZ 10 mg 1日4回+MNZ 250 mg 1日4回+STFX 100 mg 1日2回14日間	90.9%	53)
RPZ 10 mg 1日4回+AMPC 500 mg 1日4回+STFX 100 mg 1日2回7日間	84.1%	53)
RPZ 10 mg 1日4回+AMPC 500 mg 1日4回+STFX 100 mg 1日2回14日間	88.9%	53)
RPZ 10 mg 1日4回+MNZ 250 mg 1日2回+STFX 100 mg 1日2回7日間	88.3%	56)
EPZ 20 mg 1日2回+AMPC 250 mg 1日4回+STFX 100 mg 1日2回10日間	81.0%	54)
EPZ 20 mg 1日2回+MNZ 250 mg 1日2回+STFX 100 mg 1日2回10日間	72.4%	54)

表4 高用量PPI/AMPC療法による三次除菌療法の報告例

レジメン	除菌率% (ITT/PP)	Ref
OPZ 40 mg 1日4回+AMPC 750 mg 1日4回14日間	83.8% (PP) *	58) *
RPZ 10 mg 1日4回+AMPC 500 mg 1日4回14日間	87.8% (ITT)	57)
LPZ 30 mg 1日4回+AMPC 500 mg 1日4回14日間	54.3% (ITT)	25)

* 国外成績

療法 (表4) がある。

二次除菌に不成功の場合の三次除菌療法として、まず、PPI+AMPC+STFXがあげられる⁵¹⁾⁻⁵⁴⁾。LVFXを中心としたキノロン系抗菌薬を用いた除菌率の報告があるが、近年、ニューキノロン薬は使用頻度が高く、耐性菌が増加しており^{23), 24)}除菌率に影響が出ている⁵⁵⁾。三次除菌において、三剤LPZ/AMPC/LVFX療法と三剤LPZ/AMPC/STFX療法の比較において、前者が43.1%であったのに対し、後者は70.0%と有意に高かった²⁵⁾。LVFXに対する耐性率は57.0%であったのに対し、STFXに対しては7.7%と低くLVFX耐性でもSTFXは有効であることが示された。STFXを用いた除菌療法にはPPI/STFX/MNZ療法の報告もある^{53), 54), 56)}。

高用量PPI/AMPC療法は、AMPCが時間依存性の抗菌薬であることから、内服回数を増やし、さらに、PPIも投与回数を増やして胃酸を強力に抑制してAMPCの効果を最大限に発揮させようとする除菌方法である^{25), 57), 58)}。この方法はCAMやMNZの耐性菌に優れた除菌法といえる。

11. ペニシリンアレルギー患者での除菌療法

ペニシリンアレルギー患者での除菌療法はペニシリン系抗生物質 (AMPC など) を含まないレジメンでの除菌療法となる。CAM感受性の場合では、PPI+CAM+MNZの組み合わせ、耐性菌や不明の場合には、PPI+STFX+MNZやPPI+MINO+MNZの組み合わせが推奨される。

解説

ペニシリンアレルギー患者での除菌療法はペニシリン系抗生物質 (AMPC など) を含まないレジメンでの除菌療法となる。

- 1) PPI 1日2回+CAM 200 mg/400 mg 1日2回+MNZ 250 mg 1日2回7日間⁵⁹⁾

本邦ではCAM及びMNZは、除菌薬として保険診療で認められているため、この組み合わせ

が推奨される。しかし、CAM 耐性菌の場合では除菌率が低下すること、そして、ペニシリンアレルギー患者では元来ペニシリン以外の抗菌薬を選択されるために、CAM 耐性となっている頻度が高いので、注意を要する。

ペニシリンアレルギー患者に対しては、下記のレジメンも有効である。

2) PPI 1日2回+STFX 100 mg 1日2回+MNZ 250 mg 1日2回7日間⁶⁰⁾

3) PPI 1日2回+ミノサイクリン (MINO) 100 mg 1日2回+MNZ 250 mg 1日2回7日間⁶¹⁾

レジメン 2), 3) は救済療法として用いられており、CAM 耐性でも有効であり、特に 2) は三次除菌療法としても高い除菌率を達成しており⁵³⁾、推奨されるレジメンである。

いずれも、保険適用外であり、自費診療となるため、事前にインフォームドコンセントを得ることが必要である。

12. 腎機能低下例での除菌療法

腎機能低下例では、抗菌薬の用量を減じると共に適応については慎重に判断する。

解説

血清クレアチニンが 2~4 mg/dl 程度の腎機能低下症例での除菌療法に関して、LPZ/CAM/MNZ と LPZ/CAM/AMPC の比較試験において、除菌療法後者では血清クレアチニンが上昇しその後改善しなかったことが報告されている⁶²⁾。AMPC の添付文書にも「腎障害の程度に応じて投与量を減量し、投与の間隔をあけて使用すること」とあり、AMPC の投与は慎重に判断すべきである。必要に応じて腎臓内科専門医にコンサルトすることが望ましい。CAM も CYP3A4 で代謝された代謝物は腎排泄であり、一般的には、腎機能高度低下例では、200 mg の 1日1回投与が推奨されている。MNZ も 250 mg の 1日1回投与が推奨されている⁶³⁾。用量の調節が不可能なパック製剤は使用すべきではない。

なお、除菌療法を契機に腎機能に非可逆的な悪影響を引き起こす可能性があるため、除菌の適応に関してリスクとベネフィットバランスを考慮するなど、十分な検討が必要である。

13. 透析症例での除菌療法

透析症例では、抗菌薬の用量を減じ、透析日は透析後に投与する。

解説

透析症例では AMPC の最高血中濃度は、健常人の約 3 倍、半減期も 8~17 時間と長くなる。一方、透析性があるため、AMPC は 1日1回、250 mg を透析日は透析後に投与とすべきである。CAM も肝臓での代謝物は腎排泄であり、透析例では 200 mg の 1日1回、MNZ は 250 mg の 1日1回、透析日は透析後に投与することが推奨されている。なお、PPI である OPZ の薬物動態は、健常人と差は認めず、健常人と同等量の投与が可能であることが示されている⁶⁴⁾。用量の調節が不可能なパック製剤は使用すべきではない。

14. 肝機能障害例での除菌療法

肝機能障害例での除菌は常用量での除菌を行うが有害事象に注意する。

解説

慢性肝炎、肝硬変での除菌に関する報告によれば、肝機能障害例で特に問題なく除菌できたと報告されている⁶⁵⁾。しかし、除菌療法で用いる薬物の代謝に肝臓が関わっているものが多く、有

害事象に十分留意して行う必要がある。

15. *H. pylori* 除菌療法におけるプロバイオティクスの効果

H. pylori の除菌療法に際し、プロバイオティクスの併用は除菌率の上乗せ効果と副作用の軽減効果が期待される。

解説

除菌療法へのプロバイオティクスの併用に関して、除菌率の上乗せ効果と副作用に対する効果の2点に関して報告がある。Dang ら⁶⁶⁾はメタ解析にて、特定のプロバイオティクスには、除菌の上乗せ効果があるとしている。一方、Lu ら⁶⁷⁾のメタ解析では、除菌率には上乗せ効果の傾向はあるものの有意ではなかったとしているが、下痢や悪心といった副作用はプロバイオティクスの併用にて有意に低減できるとしている。

文献

- 1) Asaka M, Sugiyama T, Kato M, et al. A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter* 2001 ; 6 : 254-261. 【ランダム化試験】
- 2) Kuwayama H, Luk G, Yoshida S, et al. Efficacy of a low-dose omeprazole-based triple-therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication independent of cytochrome p450 genotype : the Japanese MACH study. *Clin Drug Investig* 2005 ; 25 : 293-305. 【ランダム化試験】
- 3) Kuwayama H, Asaka K, Sugiyama T, et al. Rabeprazole-based eradication therapy for *Helicobacter pylori* : a large-scale study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 1105-1113. 【ランダム化試験】
- 4) Nishida T, Tsujii M, Tanimura H, et al. Comparative study of esomeprazole and lansoprazole in triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Japan. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 4362-4369. 【ランダム化試験】
- 5) Saito Y, Serizawa H, Kato Y, et al. First-line eradication for *Helicobacter pylori*-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21 : 13548-13554. 【ランダム化試験】
- 6) Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication : a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016 Mar 2 [Epub ahead of print] 【ランダム化試験】
- 7) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Interleukin-1beta genetic polymorphism influences the effect of cytochrome P 2C19 genotype on the cure rate of 1-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2403-2408. 【ランダム化試験】
- 8) Inaba T, Mizuno M, Kawai K, et al. Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 17 : 748-753. 【ランダム化試験】
- 9) Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al. The Efficacy and tolerability of a triple therapy containing a potassium-competitive acid blocker compared with a 7-day PPI-based low-dose clarithromycin triple therapy. *Am J Gastroenterol* 2016 ; 111 : 949-956. 【ランダム化試験】
- 10) Asaoka D, Nagahara A, Matsuhisa T, et al. Trends of second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* in Japan : a multicenter study in the Tokyo metropolitan area. *Helicobacter* 2013 ; 18 : 468-472. 【ケースコントロール】

- 11) Matsuhisa T, Kawai T, Masaoka T, et al. Efficacy of metronidazole as second-line drug for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in the Japanese population : a multicenter study in the Tokyo metropolitan area. *Helicobacter* 2006 ; **11** : 152-158. 【ランダム化試験】
- 12) 吉田茂. プロトンポンプ阻害薬エソメプラゾール (ネキシウム (R) カプセル) のヘリコバクター・ピロリ除菌療法に係る特定使用成績調査報告. *臨床医薬* 2014 ; **30** : 869-883. 【コホート】
- 13) Kawai T, Kawakami K, Kataoka M. The effectiveness of packaged medicine in eradication therapy of *Helicobacter pylori* in Japan. *J Clin Biochem Nutr* 2006 ; **38** : 73-76. 【ランダム化試験】
- 14) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012 ; **61** : 646-664. 【総説】
- 15) Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010 ; **59** : 1143-1153. 【総説】
- 16) Federico A, Gravina AG, Miranda A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection : which regimen first? *World J Gastroenterol* 2014 ; **20** : 665-672. 【総説】
- 17) Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007 ; **45** : 4006-4010. 【横断研究】
- 18) 日本消化器病学会 *H. pylori* 診断治療委員会. 「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対する除菌治療に関する Q & A 一覧. 日本消化器病学会 2014 : http://www.jsge.or.jp/member/oshirase/topics/helicobacter_pylori_qa_3.html 【記載無し】
- 19) Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, et al. Clarithromycin versus metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication : a multicenter, prospective, randomized controlled study in Japan. *J Clin Gastroenterol* 2015 ; **49** : 468-471. 【ランダム化試験】
- 20) Kawai T, Yamagishi T, Yagi K, et al. Tailored eradication therapy based on fecal *Helicobacter pylori* clarithromycin sensitivities. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 ; **23** (suppl 2) : S171-S174. 【ランダム化試験】
- 21) Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, et al. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002 ; **19** : 67-70. 【コホート】
- 22) 橋永正彦, 沖本忠義, 兒玉雅明, 他. わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状-2013-2014 年度耐性菌サーベイランスの集計報告. *日本ヘリコバクター学会誌* 2016 ; **17** : 45-49. 【横断研究】
- 23) 小林寅喆, 東建, 池田文昭, 他. わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状 2010~2011 年度耐性菌サーベイランスの集計報告. *日本ヘリコバクター学会誌* 2013 ; **14** : 102-106. 【横断研究】
- 24) Yamade M, Sugimoto M, Uotani T, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to quinolones and clarithromycin assessed by genetic testing in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; **26** : 1457-1461. 【横断研究】
- 25) Murakami K, Furuta T, Ando T, et al. Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol* 2013 ; **48** : 1128-1135. 【ランダム化試験】
- 26) Isomoto H, Furusu H, Morikawa T, et al. 5-day vs. 7-day triple therapy with rabeprazole, clarithromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; **14** : 1619-1623. 【ランダム化試験】
- 27) Ogura K, Yoshida H, Maeda S, et al. Clarithromycin-based triple therapy for non-resistant *Helicobacter pylori* infection. How long should it be given? *Scand J Gastroenterol* 2001 ; **36** : 584-588. 【ランダム化試験】
- 28) Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication.

- Cochrane Database Syst Rev 2013 ; 12 : CD008337 【メタ解析】
- 29) Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis : Duration of First-Line Proton-Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. Ann Intern Med 2007 ; 147 : 553-562. 【メタ解析】
 - 30) Kihira K, Satoh K, Saifuku K, et al. Rabeprazole, amoxicillin and low- or high-dose clarithromycin for cure of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000 ; 14 : 1083-1087. 【ランダム化試験】
 - 31) Miwa H, Murai T, Sato K, et al. Comparison of the efficacy of 400mg and 800mg of clarithromycin used with lansoprazole and amoxicillin in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. J Gastroenterol 2000 ; 35 : 536-539. 【ランダム化試験】
 - 32) Higuchi K, Maekawa T, Nakagawa K, et al. Efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and high- and low-dose clarithromycin in Japanese patients : a randomised, double-blind, multicentre study. Clin Drug Investig 2006 ; 26 : 403-414. 【ランダム化試験】
 - 33) Fujioka T, Aoyama N, Sakai K, et al. A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. J Gastroenterol 2012 ; 47 : 276-283. 【コホート】
 - 34) Marcus EA, Inatomi N, Nagami GT, et al. The effects of varying acidity on *Helicobacter pylori* growth and the bactericidal efficacy of ampicillin. Aliment Pharmacol Ther 2012 ; 36 : 972-979.
 - 35) Villoria A, Garcia P, Calvet X, et al. Meta-analysis : high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2008 ; 28 : 868-877. 【メタ解析】
 - 36) Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication : a meta-analysis. Helicobacter 2008 ; 13 : 532-541. 【メタ解析】
 - 37) Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. Drug Metab Pharmacokinet 2005 ; 20 : 153-167. 【総説】
 - 38) Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol Clin North Am 2010 ; 39 : 465-480. 【総説】
 - 39) Furuta T, Shirai N, Takashima M, et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. Clin Pharmacol Ther 2001 ; 69 : 158-168. 【コホート】
 - 40) Furuta T, Shirai N, Kodaira M, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. Clin Pharmacol Ther 2007 ; 81 : 521-528. 【ランダム化試験】
 - 41) Okudaira K, Furuta T, Shirai N, et al. Concomitant dosing of famotidine with a triple therapy increases the cure rates of *Helicobacter pylori* infections in patients with the homozygous extensive metabolizer genotype of CYP2C19. Aliment Pharmacol Ther 2005 ; 21 : 491-497. 【ランダム化試験】
 - 42) Gerson LB, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions : an evidence-based approach. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001 ; 13 : 611-616. 【総説】
 - 43) Stedman CA, Barclay ML. Review article : comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000 ; 14 : 963-978. 【総説】
 - 44) Furuta T, Ohashi K, Kobayashi K, et al. Effects of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotype status in humans. Clin Pharmacol Ther 1999 ; 66 : 265-274. 【コホート】

- 45) Echizen H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate : pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Clin Pharmacokinet 2016 ; 55 : 409-418. 【総説】
- 46) Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis : the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2007 ; 25 : 155-168. 【メタ解析】
- 47) Furuta T, Shirai N, Xiao F, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on nutrition. Aliment Pharmacol Ther 2002 ; 16 : 799-806. 【コホート】
- 48) 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. 【コホート】
- 49) Adachi M, Mizuno M, Yokota K, et al. Reinfection rate following effective therapy against *Helicobacter pylori* infection in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2002 ; 17 : 27-31. 【コホート】
- 50) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol 2011 ; 46 : 318-324. 【コホート】
- 51) Matsuzaki J, Suzuki H, Nishizawa T, et al. Efficacy of sitafloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* after failures of first- and second-line therapies. Antimicrob Agents Chemother 2012 ; 56 : 1643-1645. 【コホート】
- 52) Hirata Y, Ohmae T, Yanai A, et al. Sitafloxacin resistance in *Helicobacter pylori* isolates and sitafloxacin-based triple therapy as a third-line regimen in Japan. Int J Antimicrob Agents 2012 ; 39 : 352-355. 【コホート】
- 53) Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Sitafloxacin-based third-line rescue regimens for *Helicobacter pylori* infection in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2014 ; 29 : 487-493. 【ランダム化試験】
- 54) Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Efficacy of 10-day sitafloxacin-containing third-line rescue therapies for *Helicobacter pylori* strains containing the *gyrA* mutation. Helicobacter 2015 Nov 27 [Epub ahead of print] 【ランダム化試験】
- 55) Perna F, Zullo A, Ricci C, et al. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment : role of bacterial resistance. Dig Liver Dis 2007 ; 39 : 1001-1005. 【コホート】
- 56) Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, et al. High *Helicobacter pylori* cure rate with sitafloxacin-based triple therapy. Aliment Pharmacol Ther 2015 ; 42 : 477-483. 【コホート】
- 57) Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. The dual therapy with 4 times daily dosing of rabeprazole and amoxicillin as the 3rd rescue regimen for eradication of *H. pylori*. Hepatogastroenterology 2010 ; 57 : 1314-1319. 【コホート】
- 58) Miehke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. Helicobacter 2003 ; 8 : 310-319. 【ランダム化試験】
- 59) Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. Dig Liver Dis 2015 ; 42 : 287-290. 【コホート】
- 60) Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, et al. Eradication of *H. pylori* infection in patients allergic to penicillin using triple therapy with a PPI, metronidazole and sitafloxacin. Intern Med 2014 ; 53 : 571-575. 【ケースシリーズ】
- 61) Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Effectiveness of minocycline-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 2006 ; 21 : 262-267. 【コホート】
- 62) Sheu BS, Huang JJ, Yang HB, et al. The selection of triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in chronic renal insufficiency. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; 17 : 1283-1290. 【ランダム化試験】

- 63) 日本腎臓病薬物療法学会. 腎機能低下時の主な薬剤投与量一覧. <http://jsnp.kenkyuukai.jp/images/sys%5Cinformation%5C20120107201644-EBD4AE21485BC2EA0A2C790CD5609F2404DBCF5F984F36570C54C7C046C6BFF0.pdf> **【ガイドライン】**
- 64) 三瀬直文, 杉本徳一郎, 齋藤肇, 他. 慢性透析患者における omeprazole の薬物動態. 日本透析医学会雑誌 1996 ; 29 : 1275-1279. **【コホート】**
- 65) Jung SW, Lee SW, Hyun JJ, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in chronic liver disease. Dig Liver Dis 2009 ; 41 : 134-140. **【コホート】**
- 66) Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy : a meta-analysis. PloS One 2014 ; 9 : e111030. **【メタ解析】**
- 67) Lu C, Sang J, He H, et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy : a meta-analysis. Sci Rep 2016 ; 6 : 23522. **【メタ解析】**

提言 胃癌予防



提言 胃癌予防

A 総論

H. pylori 感染と胃癌の関連性を踏まえ、*H. pylori* 感染対策の面から胃癌予防をどのように行うべきかについて記載した。便宜的に青少年期と胃癌低リスク期の境界を18歳、胃癌低リスク期と高リスク期の境界を50歳前後として、青少年期、胃癌低リスク期、胃癌高リスク期の3つに分けた。

解説

年齢別の胃癌リスクなどを図1に模式的に示す。年齢による胃癌罹患率、除菌による胃癌予防効果、次世代への感染防止効果を示し、有効とされる時期の対策を記載した。詳細は、本文の各項目を参照されたい。

1. 現在のわが国では *H. pylori* の主な感染時期は乳幼児期であり、感染経路は家族内感染が主である

解説

未感染小児を追跡した研究で、海外¹⁾、わが国^{2),3)}とも *H. pylori* の主な感染時期は乳幼児期で、それ以後の感染は少ないことが報告されている。わが国の研究で、家族間、特に母子と父子の菌株・菌の遺伝子が一致することが多いこと⁴⁾⁻⁸⁾、感染小児の両親も陽性であることが多いこと⁴⁾が報告されている。家族に陽性者がいないと子が *H. pylori* 感染を受ける可能性は低い。

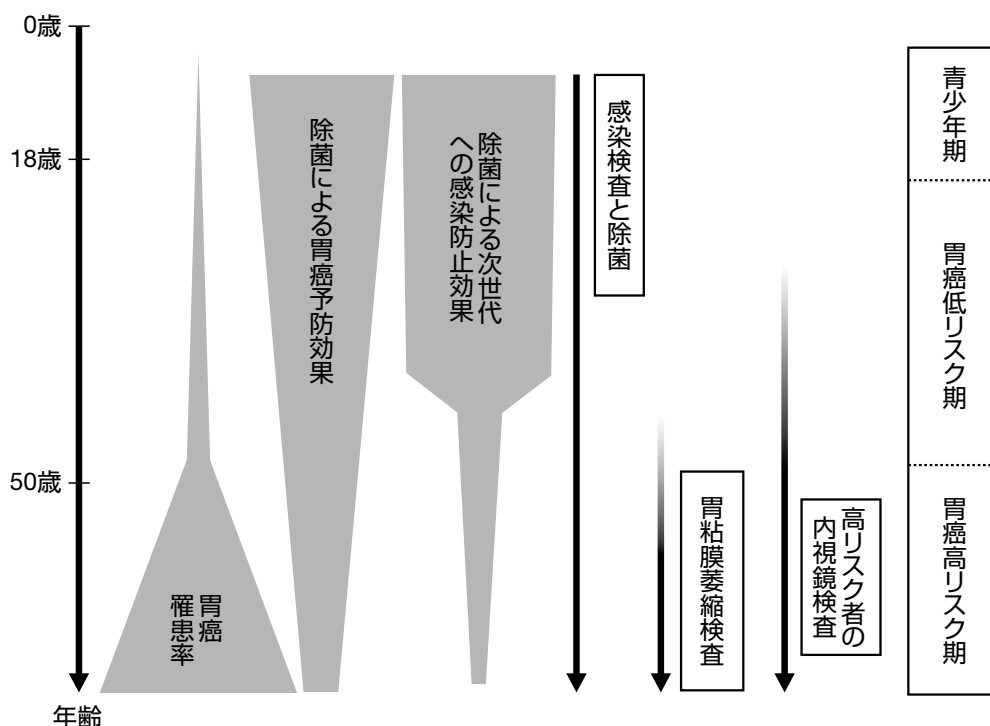


図1 *H. pylori* に関連した胃癌予防の模式図

2. わが国では *H. pylori* 感染率（有病率）が低下してきている

解説

わが国の *H. pylori* 感染率は、小児期の生活環境、特に上下水道の整備⁹⁾などによって低下を続けている¹⁰⁾⁻¹³⁾。出生年別に見ると1950年以前では40%以上であるのに対し、1970年代で20%、1980年代では12%と1970年代以降では大幅に低下している¹³⁾。*H. pylori* 感染の有無は胃癌発生に大きな影響を与えるので、胃癌対策の実施や評価において感染率の低下を考慮するべきである。

3. わが国では、胃癌の原因のほとんどが *H. pylori* 感染であり、*H. pylori* 未感染者の胃癌リスクは極めて低い。*H. pylori* 感染は分化型胃癌だけでなく未分化型胃癌のリスクも上昇させる

解説

わが国における *H. pylori* 未感染者に比べた現感染者の胃癌リスクは、15倍以上（統計の都合による数字で実際はこれより大きい）¹⁴⁾、海外では20倍以上¹⁵⁾とされている。わが国では *H. pylori* 陰性胃癌の頻度は、分化型早期胃癌の内視鏡治療症例では0.42%¹⁶⁾、未分化型胃癌を含む内視鏡治療及び外科手術症例では0.66%¹⁷⁾と報告されている。

H. pylori 感染は、40歳以下の若年者に生じる胃癌を含め、分化型胃癌、未分化型胃癌のいずれのリスクも上昇させる^{11), 15), 18)}。このため、感染防止による胃癌予防効果は大きい。

4. *H. pylori* 感染の有無と胃粘膜萎縮の程度により胃癌リスクは大きく異なる。そのため *H. pylori* 感染検査を早い時期に受けることが望ましい

解説

H. pylori の感染状態として、未感染者、現感染者に加え、感染があったが現在はない過去感染者が混在している。過去感染者には、除菌治療に成功した場合、他疾患の治療などで結果的に除菌された場合、胃粘膜萎縮の進行で自然消失した場合¹⁹⁾がある。除菌成功後の胃癌リスクは低下するが、胃癌の発生頻度は未感染者に比べて高い²⁰⁾。胃粘膜萎縮による自然消失後は感染者と同等以上の胃癌リスクである²¹⁾。感染の持続に伴い胃粘膜萎縮が進行し、胃癌リスクは胃粘膜萎縮の進行と共に高くなる^{14), 22)}。このように、*H. pylori* 感染と胃粘膜萎縮の程度によって胃癌リスクは大きく異なる。従って、胃癌リスクを評価するために、早い時期に *H. pylori* 感染検査を受けることが望まれる。また、胃癌高リスク期における現感染者や過去感染者は、胃粘膜萎縮検査も受けるべきである。

5. 除菌によって胃癌リスクは低下する。感染早期の除菌ほど胃癌予防効果は大きい

解説

H. pylori 感染胃炎に対する中国での除菌治療のランダム化試験²³⁾では、胃癌罹患率は0.61倍に低下し、55歳以上では0.36倍、死亡率も0.26倍に低下した。予防効果を認めないと報告もあるが、メタ解析では除菌群で胃癌リスクが0.66倍と有意に低下する²⁴⁾。わが国の早期胃癌の内視鏡切除後の異時癌発症を評価した研究²⁵⁾では、中央値70歳の集団に対する検討であるが、除菌により胃癌リスクを0.34倍に低下させている。同様な研究のメタ解析²⁶⁾では、0.42倍、前向き研究

に限ると 0.39 倍に胃癌リスクを低下させている。

スナネズミでは除菌の時期が早いほど、その後の胃癌発生が強く抑制されたことが示されている²⁷⁾。ヒトでは、未分化癌が 80% を占める若年胃癌でも *H. pylori* 感染との関与が大きい¹⁸⁾。40 歳代以下の胃癌死亡数は *H. pylori* 感染率の低下に伴い、1970～2010 年までで 6 分の 1 に減少しており²⁸⁾、若年者胃癌においても *H. pylori* 感染の影響を強く受ける。

萎縮が進行する前の早い時期に除菌治療を行うほど、胃癌予防効果が高いことが示されている^{29)–32)}。青少年期においては胃癌発生までに長い観察期間が必要なため、ヒトでは直接証明する成績はないが、動物実験の結果から感染早期の除菌ほど胃癌予防効果は大きいと推測される。

6. 除菌後は内視鏡検査などによる経過観察が必須である

解説

除菌後も胃癌リスクは高い（総論 4）。胃癌高リスク期（図 1）では内視鏡などによる経過観察が必要である³³⁾。青少年期、胃癌低リスク期では胃粘膜の状況に応じた対応が必要である。

B 青少年期

生涯の胃癌リスクを低下させる対策としてこの時期の *H. pylori* 感染のスクリーニング検査と治療が考慮される。この時期は一般診療で対応することが難しいので、自治体等が施策として実施することが考えられる。

1. *H. pylori* 感染のスクリーニング検査は中学生以降であれば可能である

解説

年少児では、再感染のリスクが高く、抗体測定キットによる感染診断の感度が低い^{34)–36)}。一方、中学生以降では、抗体による検査も成人と同等の精度であり^{37)–39)}、感染のスクリーニング検査は中学生以降であれば可能である。中学生は義務教育であるため、自治体による施策として実施する場合、対象の把握が容易であり、高い受診率を期待できるので検査時期としては中学生が効率的と推測される。*H. pylori* 感染と確診された場合は、各地域の医療状況、年齢や体質に依存する除菌治療のベネフィットとリスク、本人や保護者の意向を考慮し、できるだけ早期の除菌治療が望ましい。なお、現時点では除菌治療は、小児には保険適用の範囲外である。

2. 青少年期の除菌治療は次世代への感染対策として有効である

解説

親になるまでに行う対策として、青少年期に除菌治療をすることは、家族内感染を予防し、次世代への感染対策として非常に有効で、わが国では再感染率も少ないことから確実性も高い⁴⁰⁾。

3. 青少年期の *H. pylori* 感染のスクリーニング検査として、尿中抗体測定法または便中抗原測定法が推奨される

解説

わが国では学校保健安全法に基づき、検尿が全ての児童・生徒を対象に実施されている。このため、尿を用いた *H. pylori* 感染スクリーニングは非侵襲的で高い受検率が期待でき、検診費用も

安価である。同様に非侵襲的に検体が採取できる便を用いた *H. pylori* 感染スクリーニングも推奨されるが、尿より採取の機会が少なく費用が高いこと、この年代では採取を嫌がる傾向にあること、検体の輸送温度が上がると偽陽性が増加することが課題である。青少年期で尿中抗体を用いたスクリーニング検査を施行した場合、偽陰性の可能性があるため、成人以後に再度検査を行うことが望ましい^{39), 41)}。

4. 青少年期での *H. pylori* 感染検査として精度の高い尿素呼気試験が推奨される

解説

H. pylori 感染のスクリーニング検査を尿中抗体で行った場合、尿蛋白の影響などにより偽陽性を 30~40% 認める。このため尿中抗体によるスクリーニング検査の場合、感染診断として青少年期においても診断精度が最も高い尿素呼気試験が推奨される^{42), 43)}。スクリーニング検査に便中抗原測定法を用いた場合^{44), 45)}には、除菌治療を行う前に尿素呼気試験による確認を行うことが望ましい。

5. わが国の青少年では *H. pylori* の CAM 耐性率が高いため、薬剤感受性試験を実施した上で治療法を選択することが望ましい。薬剤感受性試験が実施できない場合には、CAM 耐性を考慮して治療法を選択する

解説

本邦小児における CAM 耐性率は 29~43.4% と報告されている⁴⁶⁾⁻⁴⁹⁾。PPI+AMPC+CAM (PAC) 療法による除菌率は 77%⁵⁰⁾, 70.6%⁴⁹⁾ と報告されている。PPI+AMPC+MNZ (PAM) 療法は一次除菌として 87.5%⁵⁰⁾, 96.8%⁴⁹⁾, 二次除菌で 84.4%⁴⁹⁾, 100%⁵⁰⁾ と高い除菌率である。治療法は、感受性、除菌率、安全性など、最新の情報に基づいて選択する。

C 胃癌低リスク期 (50 歳未満の成人)

1. この時期では *H. pylori* 感染検査と胃粘膜萎縮検査を併用すべきである

解説

この年代においても、内視鏡検査で胃粘膜萎縮の程度を評価することが重要である。胃癌リスクが高い胃粘膜の場合には、50 歳に至る前にもリスクに応じた内視鏡検査を受けることが推奨される。

2. この時期での除菌治療は次世代への感染対策として有効である

解説

子育てを通じて、子どもへの家庭内感染を予防するには、親になる前に *H. pylori* 感染者は除菌治療を受けておくことが推奨される。

D 胃癌高リスク期（50歳以上）

1. この時期においても除菌治療による胃癌予防効果は期待できる

解説

この年代では除菌治療前に内視鏡検査で胃癌が存在しないことを注意深く確認する必要がある。除菌は70歳以上でも胃癌予防に有効である²⁵⁾。

2. この時期において、血清 *H. pylori* 抗体検査やペプシノゲン検査は偽陰性を示すことがある

解説

この年代では胃粘膜萎縮の進行で *H. pylori* が自然消失している例や除菌後である例が多く、現感染や過去感染で、血清 *H. pylori* 抗体検査やペプシノゲン検査が偽陰性を示すことがある。特に65歳以上の高齢者にこれらの検査を行う場合には、偽陰性があることに留意し、可能な限り内視鏡検査などの画像検査を組み合わせる。

文献

- 1) Rowland M, Daly L, Vaughan M, et al. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 65-72. 【コホート】
- 2) Konno M, Fujii N, Yokota S, et al. Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 2246-2250. 【コホート】
- 3) Okuda M, Miyashiro E, Booka M, et al. *Helicobacter pylori* colonization in the first 3 years of life in Japanese children. *Helicobacter* 2007 ; 12 : 324-327. 【コホート】
- 4) Okuda M, Osaki T, Lin Y, et al. Low prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in children : a population-based study in Japan. *Helicobacter* 2015 ; 20 : 133-138. 【コホート, 横断研究】
- 5) Konno M, Yokota S, Suga T, et al. Predominance of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by random amplified polymorphic DNA fingerprinting analysis in Japanese families. *Pediatr Infect Dis J* 2008 ; 27 : 999-1003. 【横断研究】
- 6) Osaki T, Okuda M, Ueda J, et al. Multilocus sequence typing of DNA from faecal specimens for the analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 2013 ; 62 : 761-765. 【横断研究】
- 7) Osaki T, Konno M, Yonezawa H, et al. Analysis of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* in Japanese families. *J Med Microbiol* 2015 ; 64 : 67-73. 【横断研究】
- 8) Yokota S, Konno M, Fujiwara S, et al. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intraspousal, *Helicobacter pylori* Infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Helicobacter* 2015 ; 20 : 334-342. 【横断研究】
- 9) Ueda M, Kikuchi S, Kasugai T, et al. *Helicobacter pylori* risk associated with childhood home environment. *Cancer Sci* 2003 ; 94 : 914-918. 【ケースコントロール】
- 10) Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* to serum pepsinogen in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 760-766. 【横断研究】
- 11) Kikuchi S, Nakajima T, Kobayashi O, et al. Effect of age on the relationship between gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Jpn J Cancer Res* 2000 ; 91 : 774-779. 【ケースコントロール】

- 12) Fujimoto Y, Furusyo N, Toyoda K, et al. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori* among the population of endemic areas in Japan. *Helicobacter* 2007 ; 12 : 170-176. 【横断研究】
- 13) Ueda J, Gosho M, Inui Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter* 2014 ; 19 : 105-110. 【横断研究】
- 14) 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. 【コホート】
- 15) Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, et al. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 784-791. 【ケースコントロール】
- 16) Ono S, Kato M, Suzuki M, et al. Frequency of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy. *Digestion* 2012 ; 86 : 59-65. 【横断研究】
- 17) Matsuo T, Ito M, Takata S, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 2011 ; 16 : 415-419. 【横断研究】
- 18) Kikuchi S, Wada O, Nakajima T et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and gastric cancer among young adults. *Cancer* 1995 ; 75 : 2789-2793. 【ケースコントロール】
- 19) Kikuchi S, Ohgihara A, Hasegawa A, et al. Seroconversion and seroreversion of *Helicobacter pylori* antibodies over a 9-year period and related factors in Japanese adults. *Helicobacter* 2004 ; 9 : 335-341. 【コホート】
- 20) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 318-324. 【コホート】
- 21) Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N et al. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody levels. *Int J Cancer* 2008 ; 123 : 917-926. 【コホート】
- 22) Masuyama H, Yoshitake N, Sasai T, et al. Relationship between the degree of endoscopic atrophy of the gastric mucosa and carcinogenic risk. *Digestion* 2015 ; 91 : 30-36. 【横断研究】
- 23) Li WQ, Ma JL, Zhang L, et al. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst* 2014 ; 106 : dju 116. 【ランダム化試験】
- 24) Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2014 ; 348 : g3174. 【メタ解析】
- 25) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 392-397. 【ランダム化試験】
- 26) Yoon SB, Park JM, Lim CH, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors : a meta-analysis. *Helicobacter* 2014 ; 19 : 243-248. 【メタ解析】
- 27) Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y, et al. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 94 : 235-239, 2003. 【その他/動物実験】
- 28) 厚生労働省人口動態統計. 【その他/全国統計】
- 29) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. 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. 【コホート】
- 30) 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 ; 291 : 187-194. 【ランダム化試験】

- 31) Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015 ; **64** : 1353-1367. 【その他/コンセンサスレポート】
- 32) Kato S, Kikuchi S, Nakajima S. When does gastric atrophy develop in Japanese children? *Helicobacter* 2008 ; **13** : 278-281. 【横断研究】
- 33) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Seventeen-year effects of eradicating *Helicobacter pylori* on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer : a prospective cohort study. *J Gastroenterol* 2015 ; **50** : 638-644. 【コホート】
- 34) Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, et al. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; **14** : 1119-1123. 【コホート】
- 35) Halitim F, Vincent P, Michaud L, et al. High rate of *Helicobacter pylori* reinfection in children and adolescents. *Helicobacter* 2006 ; **11** : 168-172. 【コホート】
- 36) Rowland M, Kumar D, Daly L, et al. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* 1999 ; **117** : 336-341. 【コホート】
- 37) Okuda M, Miyashiro E, Koike M, et al. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection is not accurate for children aged below 10. *Pediatr Int* 2002 ; **44**, 387-390. 【横断研究】
- 38) Okuda M, Nakazawa T, Booka M, et al. Evaluation of a urine antibody test for *Helicobacter pylori* in Japanese children. *J Pediatr* 2004 ; **144** : 196-199. 【横断研究】
- 39) Okuda M, Sugiyama T, Fukunaga K, et al. A strain-specific antigen in Japanese *Helicobacter pylori* recognized in sera of Japanese children. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005 ; **12** : 1280-1284. 【横断研究】
- 40) 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. 【コホート】
- 41) Okuda M, Kamiya S, Booka M, et al. Diagnostic accuracy of urine-based kits for detection of *Helicobacter pylori* antibody in children. *Pediatr Int* 2013 ; **55** : 337-341. 【横断研究】
- 42) Yoshimura N, Tajiri H, Sawada A, et al. A ¹³C-urea breath test in children with *Helicobacter pylori* infection : assessment of eradication therapy and follow-up after treatment. *J Gastroenterol* 2001 ; **36** : 606-611. 【横断研究】
- 43) Kato S, Ozawa K, Konno M, et al. Diagnostic accuracy of the ¹³C-urea breath test for childhood *Helicobacter pylori* infection : a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 2002 ; **97** : 1668-1673. 【横断研究】
- 44) Kato S, Ozawa K, Okuda M, et al. Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection : a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 2003 ; **98** : 296-300. 【横断研究】
- 45) Okuda M, Osaki T, Kikuchi S, et al. Evaluation of a stool antigen test using a mAb for native catalase for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children and adults. *J Med Microbiol* 2014 ; **63** : 1621-1625. 【横断研究】
- 46) Kato S, Fujimura S, Udagawa H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2002 ; **40** : 649-653. 【横断研究】
- 47) Kato S, Fujimura S. Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children during the past 9 years. *Pediatr Int* 2010 ; **52** : 187-190. 【横断研究】
- 48) Akamatsu T, Okamura T, Iwaya Y, et al. Screening to identify and eradicate *Helicobacter pylori* infection in teenagers in Japan. *Gastroenterol Clin North Am* 2015 ; **44** : 667-676. 【横断研究】
- 49) Okuda M, Kikuchi S, Mabe K, et al. Nation-wide survey of *Helicobacter pylori* treatment for children and adolescents in Japan. *Pediatr Int* 2016 May 25 [Epub ahead of print] 【横断研究】
- 50) Kato S, Konno M, Maisawa S, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children : a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol* 2004 ; **39** : 838-843. 【コホート】

H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版

2016年8月1日 第1版第1刷発行

定価 (本体 1,500 円+税)

編集 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会

委員長 加藤 元嗣

委員 太田 浩良/奥田真珠美/菊地 正悟/佐藤 貴一/下山 克
鈴木 秀和/半田 修/古田 隆久/間部 克裕/村上 和成
評価委員 杉山 敏郎/上村 直実/高橋 信一

〒170-0003 東京都豊島区駒込 1-43-9 駒込 TS ビル 4F

(一財) 口腔保健協会内

電話 (03) 3947-8891

F A X (03) 3947-8341

発行所 株式会社 先端医学社

発行者 鯨岡 哲

〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8

浜町平和ビル

電話 (03) 3667-5656(代)

F A X (03) 3667-5657

<http://www.sentan.com>


E-mail: book@sentan.com

振替 00190-0-703930

印刷・製本/三報社印刷株式会社

乱丁・落丁の場合はお取替いたします。

Printed in Japan

・ < (株) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつと事前に、(株) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

ISBN978-4-86550-196-4 C3047 ¥1500E

