

Helicobacter Research

別 刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 KDX浜町ビル



特集

Helicobacter pylori 感染症 診断・治療の現状—専門外来を中心に—

近畿地区における *H. pylori* 感染症診療の現状をみる —消化器医を中心としたアンケート調査より—

奥田真珠美* 山本憲康** 福田修久**
小竹淳一郎** 林 慶紀** 福田能啓**

近畿地区における *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染診断と治療の実際を調査するために、消化器医を中心としたアンケートをおこない、130 (36.6%) の医療機関から回答を得た。胃潰瘍・十二指腸潰瘍ではほぼ 100% に *H. pylori* 感染診断がおこなわれていたが、保険適用になったばかりの胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃の感染診断率は 60% 以下であった。除菌前診断法としては迅速ウレアーゼ試験が 33% と最多で、除菌後診断法では尿素呼吸試験が 70% と圧倒的に多かった。130 施設のうち保険外診療をおこなっていたのは 46 施設 (35.4%) であった。保険適用外で除菌治療を考慮する疾患として萎縮性胃炎 80%、胃過形成性ポリープ 65%、慢性胃炎 58% であった。

KEY WORDS

Helicobacter pylori, アンケート, 感染診断, 治療

はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は 1983 年に報告されたのち、わが国では 2000 年秋から胃潰瘍・十二指腸潰瘍における *H. pylori* 感染が保険適用で診断・治療が可能となり、2010 年 6 月からは胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃も保険適用で除菌治療ができるようになった。*H. pylori* 感染が胃癌を発症させるというエビデンスも蓄積され、日本ヘリコバクター学会では“*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン” 2009 改訂版¹⁾において「胃癌をはじ

めとする *H. pylori* 関連疾患の治療や予防、さらには感染経路の抑制に役立つ」とし、*H. pylori* 感染症を除菌治療の適応であることを示した。われわれは今回、近畿における *H. pylori* 感染診断と治療の実態を調査するために消化器内科・外科を標榜する医療機関にアンケートを依頼した。

1. アンケート調査の対象と方法

対象は近畿 2 府 4 県で消化器内科、消化器外科を標榜している医院、病院をできるだけぎり抽出し、355 施設の医療機関にアンケート (表 1) を郵送し、協力の得られ

* OKUDA Masumi/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

** YAMAMOTO Noriyasu, FUKUDA Nobuhisa, KOTAKE Junichiro, HAYASHI Yoshinori, FUKUDA Yoshihiro/兵庫医科大学地域総合医療学

表① *H. pylori* 感染診断と除菌治療に関するアンケート

以下、あてはまるところに○をつけていただくか、記入をお願いいたします。

① 先生について教えてください。

1. 先生のご所属は
 病院・病院 (病院であれば病床 床)
2. 勤務先の所在地は
 京都府・大阪府・兵庫県・和歌山県・滋賀県・奈良県
3. 先生のご専門診療科は
 内科・消化器内科・消化器外科・小児科・その他 ()
4. 先生のご年齢は
 20 歳代・30 歳代・40 歳代・50 歳代・60 歳代・70 歳代・80 歳代

② *H. pylori* 感染診断についてお答えください。

1. *H. pylori* 感染診断・治療について
 関心がある・あまり関心がない・全く関心がない
 *全く関心がないとお答えの先生はここで終了をいただき、返信をお願いいたします。
 どうもありがとうございました。
2. 先生が感染診断をする保険適用のある疾患は？
 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡術後胃
3. 保険適用はないが、先生が *H. pylori* 感染診断をする疾患は？
 慢性胃炎・萎縮性胃炎・胃過形成性ポリープ・機能性ディスペプシア・
 逆流性食道炎・原因不明の鉄欠乏性貧血・慢性蕁麻疹
4. 除菌前の感染診断で先生がもっとも行う検査法についてひとつだけ○をつけてください。
 迅速ウレアーゼ試験・鏡検法・培養法
 尿素呼気試験・抗 *H. pylori* 抗体測定・便中 *H. pylori* 抗原測定
5. 除菌後の感染診断 (除菌判定) に先生がもっとも利用される検査法についてひとつだけ○をつけてください。
 迅速ウレアーゼ試験・鏡検法・培養法
 尿素呼気試験・抗 *H. pylori* 抗体測定・便中 *H. pylori* 抗原測定

③ 保険外診療について、あてはまる文章の番号に○をしてください。

1. 保険外診療で *H. pylori* 感染症の診断・治療を行っている。
2. 保険外診療で *H. pylori* 感染症の診断・治療を行う予定である。
3. 保険外診療で *H. pylori* 感染症の診断・治療を行いたいと思うが、具体的な方法がわからないので躊躇している。
4. 保険外診療で *H. pylori* 感染症の診断・治療を行う事には全く興味がない。

④ 保険外診療で *H. pylori* 感染診断、治療を行っている先生にお聞きます。

1. およその診療費を教えてください。
 **H. pylori* 感染診断検査のみ
 (検査方法: , 料金 円)
 *一次除菌治療費用 円
2. 除菌治療前にペプシノゲン I, II, I/II 比などの測定は施行しますか？
 施行する・施行しない・施行することもある

(次頁へつづく)

(表②のつづき)

3. 一次除菌で先生が最も使用される薬剤 (組み合わせ) を選んで○をつけてください。
 アモリン・サワシリン・パセトシン・クラリス・クラリシッド・フラジール・ランサップ 400・
 ランサップ 800・タケブロン・オメプラール・バリエット・その他 ()
4. 二次除菌で先生が最も使用される薬剤 (組み合わせ) を選んで○をつけてください。
 アモリン・サワシリン・パセトシン・クラリス・クラリシッド・フラジール・ランサップ 400・
 ランサップ 800・タケブロン・オメプラール・バリエット・その他 ()
5. 除菌治療後のフォローは行いますか?
 内視鏡検査を行う () 月後・ () 年後・行わない
6. 保険適用はありませんが、先生が除菌治療を考慮する疾患に○をつけてください。
 慢性胃炎・萎縮性胃炎・胃過形成性ポリープ・
 機能性ディスペプシア・逆流性食道炎・鉄欠乏性貧血・慢性蕁麻疹

アモリン, サワシリン, パセトシン: 一般名 アモキシシリン クラリス, クラリシッド: 一般名 クラリスロマイシン
 フラジール: 一般名 メトロニダゾール ランサップ: ランソプラゾール, アモキシシリン, クラリスロマイシンのバック製剤
 タケブロン, オメプラール, バリエット: PPI. 一般名はそれぞれランソプラゾール, オメプラゾール, ラベプラゾール

表② 回答いただいた医師の背景

府県別	科別	年齢
大阪府	49 消化器内科	82 20 歳代 0
京都府	16 内科・消化器内科	13 30 歳代 8
滋賀県	10 内科	18 40 歳代 49
奈良県	4 消化器外科	12 50 歳代 59
兵庫県	31 消化器外科・消化器内科	2 60 歳代 13
和歌山県	20 その他 (外科, 療養)	3 70 歳代 1

表③-1 感染診断をする保険適用のある疾患

疾患	回答数	%
胃潰瘍	130	100
十二指腸潰瘍	129	99.2
胃 MALT リンパ腫	75	57.7
早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃	76	58.5
特発性血小板減少性紫斑病	50	38.5

表③-2 感染診断をする保険適用のない疾患

疾患	回答数	%
慢性胃炎	63	48.5
萎縮性胃炎	89	68.5
胃過形成性ポリープ	65	50
機能性ディスペプシア	32	24.6
逆流性食道炎	23	17.7
原因不明の鉄欠乏性貧血	27	20.8
慢性蕁麻疹	23	17.7
なし	22	16.9

た施設の返信 (記名, 無記名いずれでも可とした) にてアンケートを回収した。

2. アンケート調査の結果から得られた当地区の *H. pylori* 感染症診療の現況

1) 回答医師の背景 (表②)

配布から3週までに130の医療機関から回答を得た。回答の内訳は68医院と62病院 (病床数10~760) であった。

2) *H. pylori* 診断について (表③, ④)

H. pylori 診断・治療に関して関心があるかどうかは、ある126名, あまり関心がない4名であった。「関心がない」はなかったがアンケート返信なしのなかに含まれていると考えられる。*H. pylori* 感染診断をおこなう保険適用のある疾患では胃潰瘍, 十二指腸潰瘍はほぼ100%

表④-1 除菌前に最もおこなう診断法

診断法	回答数	%*
迅速ウレアーゼ試験	42	33.1
鏡検法	14	11.0
培養法	8	6.3
尿素呼気試験	25	19.7
抗 <i>H. pylori</i> 抗体測定	25	19.7
便中 <i>H. pylori</i> 抗原測定	9	7.1
複数回答	7	

* : %は複数回答を除いた123名で算出

表④-2 除菌後判定として最もおこなう診断法

診断法	回答数	%*
迅速ウレアーゼ試験	10	7.9
鏡検法	5	4.0
培養法	3	2.4
尿素呼気試験	88	69.8
抗 <i>H. pylori</i> 抗体測定	6	4.8
便中 <i>H. pylori</i> 抗原測定	14	11.1
複数回答, 回答なし	4	

* : %は複数回答, 回答なしを除いた126名で算出

表⑤-1 感染診断費用

金額 (円)	尿素呼気試験	抗 <i>H. pylori</i> 抗体	便中抗原	迅速ウレアーゼ試験
~999	1	1		1
1,000~				
2,000~		6		1
3,000~	2	1	1	
4,000~	1			
5,000~	6	2		1
6,000~	3		1	
7,000~	1			
8,000~	1			
平均 (円)	5,241	2,792	4,595	2,867
実費	2			
保険点数に準ずる	4			

感染診断・除菌治療を合わせて 15,000円 20,000円 各1名

表⑤-2 一次除菌費用

金額 (円)	
1,500	1
3,000~	1
4,000~	0
5,000~	2
6,000~	5
7,000~	4
8,000~	3
9,000~	1
10,000~11,000	7
20,000	1
実費	5
保険点数に準ずる	5

であったが、他の3疾患は保険適用になって間もない調査であったため低い結果であった。保険適用がない疾患では萎縮性胃炎が最も多く68.5%であったが、原因不明の鉄欠乏性貧血に対しても20%の医師が感染診断をすと回答した。除菌前・後の診断として最も使用する診断法であるが(表④),前は迅速ウレアーゼ試験が33.1%と多く、尿素呼気試験,抗 *H. pylori* 抗体がいずれも19.7%であり、便中抗原の使用は意外と少なかった。除菌判定として用いられる検査法は尿素呼気試験が圧倒的に多くなり約70%であった。

3) 保険外診療について

「行っている」46名,「行う予定である」13名,「具体的な方法がわからないので躊躇している」45名,「興味

がない」23名で無回答は3名であった。

4) 保険外診療をおこなっている医師46名の結果

感染診断,一次除菌費用を具体的に記載しているものをまとめた(表⑤)。尿素呼気試験は700円という回答から最高8,030円であり,抗 *H. pylori* 抗体は700円から最高は5,000円であった。一次除菌費用は1,500円から最高20,000円であったが,「保険点数に準ずる」実費」という回答も多かった。治療前にペプシノゲンの検査は,「しない」30名,「することもある」15名,「する」1名であった。

一次除菌治療内容(複数選択可)では,ランサップ®400が最も多く20名,ランサップ®800は7名であった。プロトンポンプ阻害薬(PPI)の選択はバリエット®8名,タケプロン®7名(ランサップ®を除く),オメプ

表6 保険外で除菌治療を考慮する疾患

疾患	回答数	%
慢性胃炎	27	58.7
萎縮性胃炎	37	80.4
胃過形成性ポリープ	30	65.2
機能性ディスペプシア	19	41.3
逆流性食道炎	9	19.6
原因不明の鉄欠乏性貧血	12	26.1
慢性蕁麻疹	14	30.4

保険外診療をする 46 名の回答のみ

ルール®5名であった。サワシリン®, フラジール®, パリエット®を一次除菌とする回答もあった。二次除菌は45名の回答があり、42名はフラジール®を用いていた。メトロニダゾール、アモキシシリン、PPIの組み合わせが39名で二次除菌にもクラリスロマイシンを選択したのは3名であった。アモリン®, パリエット®, ハイジン®(一般名:チニタゾール)の組み合わせが1名あった。一次除菌ではランサップ®も含めるとPPIとしてタケブロン®が最も使われていたが、二次除菌ではパリエット®21名、タケブロン®17名、オメプラール®3名とパリエット®が多かった。

除菌後に内視鏡をおこなうのは45名中40名で施行時期は1年後が31名であった。しないと答えた5名のうち1名は検診を勧めると記載していた。

保険外で除菌治療を考慮する疾患として最多は萎縮性胃炎の80%、ついで胃過形成性ポリープの65%であった(表6)。原因不明の鉄欠乏性貧血に対して26%が除菌治療を考慮すると答えており、小児のみならず成人でも病態に関与すると考えている医師もまれではないと思われた。

3. アンケート調査からの考察

送付後3週間での集計時点では355施設中130施設(36.6%)から回答を得た。府県別回収率は奈良県の

22.2% (18施設中4施設)から最高は滋賀県の55.6% (18施設中10施設)であった。集計後もアンケートの到着があり、最終結果ではないが、回収率に差があり府県別の関心度の違いが推測された。保険外診療については「行っている」という回答と、「方法がわからないため躊躇している」がほぼ同数であり、具体的な方法を示していくことで適用外で除菌治療する施設が増加すると考えられる。診断・除菌費用は筆者が予想したより安く、尿素呼吸試験は5,000円代、抗*H. pylori*抗体は2,000円代のところが多く、一次除菌費用は5,000~11,000円が9割以上を占めていた。今回のアンケートから、各先生方が苦勞しながら、保険適用はないがエビデンスのある疾患に対する除菌治療を工夫しておこなっている姿勢が伝わってきた。このような苦勞なく、必要な疾患には除菌治療ができるように保険適用の拡大を願っている。

おわりに

近畿地区の消化器医を中心としたアンケート調査から*H. pylori*診断・治療の実際について報告した。近畿地区では日本ヘリコバクター学会ガイドラインも比較的一般化されており、関心度は高いと思われる。今後、近畿地区からのアンケートの回収がさらに進んだ時点で、都会と地方における差や各府県における差についての解析も進めたいと考えている。この結果が今後の保険外(自由)診療の一助となれば幸いである。

お忙しい中、詳細にアンケートにお答えくださいました近畿地区の先生方に深謝致します。

文 献

- 1) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会: "*H. pylori* 感染症の診断と治療のガイドライン" 2009改訂版。日本ヘリコバクター学会誌 10: 104-128, 2009

H. pylori の感染経路

奥田 真珠美・山本 憲康・福田 能啓

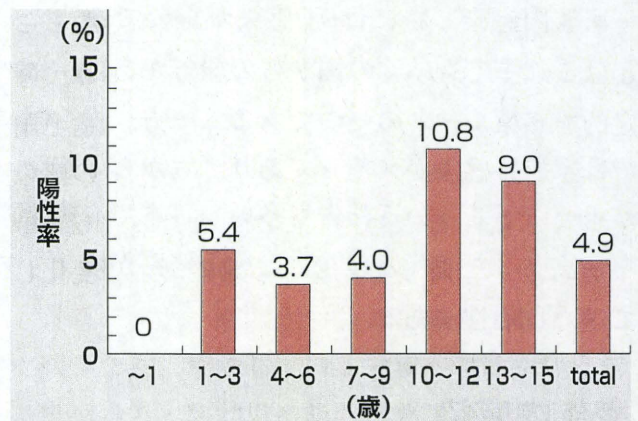
ポイント

- ★小児の H. pylori 感染率は激減しており、5～10%くらいであり、未来の感染率の低下が予測される。
- ★感染経路として家族内が重要で特に母-子感染がメインである。
- ★口-口感染が主と考えられており、感染者の嘔吐物や嘔吐後の口腔内から高率に菌が検出され、感染者が胃炎炎などの際に感染の機会が多くなると考えられる。

日本における H. pylori 感染率

小児の感染率

H. pylori 感染の多くは小児期に成立することが報告されており、小児の感染率は未来の日本の感染率を表すことになる。Konno らが1995～1999年に妊婦350名の抗 H. pylori 抗体保有率を検討し19.7%であった¹⁾と報告しているように、親世代の低い感染率が小児の感染率低下を加速させている。東京都内の幼児、学童452名(4, 7, 10歳)を対象とした尿中抗 H. pylori 抗体陽性率は4.0～6.7%²⁾、2006～2009年



*テストメイトピロリ抗原EIA®

【図1】和歌山県下における年齢層別便中抗原陽性率(2006～2009年 n = 1,000) (文献3より)

に和歌山県下の小児1,000名で調査した便中抗原陽性率は全体で4.9%、年齢層別では1～3歳: 5.4%、4～6歳: 3.7%、7～9歳: 4.0%、10～12歳: 10.8%、13～15歳: 9.0%であった(図1)³⁾。乳幼児(就学前児)の感染率は5%以下、小学生～中学生は5～10%程度であると推定される。

成人の感染率

兵庫地域の0～79歳の無症状のボランティア2,317名の血清抗 H. pylori 抗体を測定した(図2)⁴⁾。938名は1984～1988年、1,379名は1998～2000年に採血したものである。抗体保有率は

おくだ ますみ: 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 ☎669-2321 兵庫県篠山市黒岡5
やまもと のりやす・ふくだ よしひろ: 兵庫医科大学地域総合医療学

いずれの年齢層でも低下してきており、右側へのシフトが認められる。1998～2000年の40歳代と50代の陽性率の差が大きく、“2峰性”になっている。現在はさらに1段階右にシフトしており、50%以上の抗体保有率は60代以降と推測できる。

感染経路

家族内感染、特に母-子感染が重要であることはこれまでも多くの国からの報告があり、確定的な感染ルートの一つである。一方、途上国では家族外感染がメインであり、水からの感染が重要であるという報告も多い。日本でも感染率が高かった時代と現在では感染経路が変化してきた可能性がある。

家族内感染

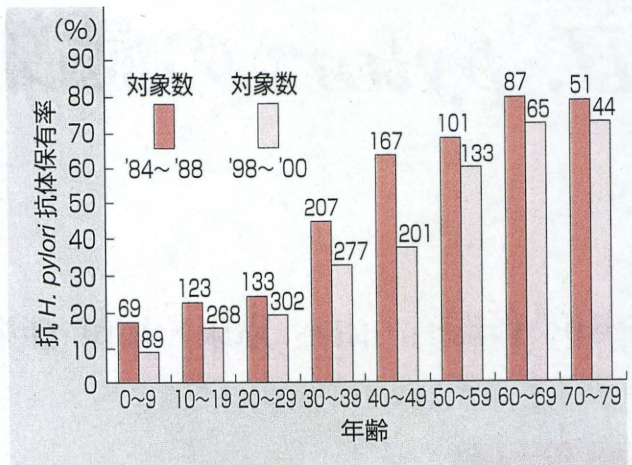
夫婦間

夫婦間感染に関する報告は一定の見解でなく、夫婦とも *H. pylori* 陽性の21組の菌株を検討したところ一致したのはわずか1組で夫婦間感染は稀であるという報告がある一方、約4割が同じ菌株を保有していたという報告もある⁹⁾。

親-子

特に母-子感染が主な感染経路と考えられている。母親が *H. pylori* に感染していると有意に子の感染率が高いとする疫学結果と母-子の菌DNAパターンが一致したという報告がメインである。ドイツの疫学調査では母親が感染しているときの3歳児の感染のオッズ比は12.9であるのに対し父親が感染しているときは1.4であった。Konnoら¹⁾は抗 *H. pylori* 抗体陽性の母親から出生した小児44名を5年間追跡調査し、5名の感染を確認した(感染率11.4%)。

この5名についてRAPD(random amplification



【図2】日本人の抗 *H. pylori* 抗体保有率と変遷(文献4より)

of polymorphic DNA)法で分離菌の検討を行ったところ、全員が母親の菌と一致していた。また、*H. pylori* 胃炎と診断した小児42名の家族をRAPD法で検討したところ、32名(76%)は家族のいずれかと一致していた。母親と一致したのは29名(69%)、父親と一致したのは7名で、6名は両親と一致していた。父親とだけ一致したのは1名であった。両親と一致しなかったのは6名(23%)で、このうち1名は同居の祖母と一致、1名は下の子と一致していた⁴⁾。家族内感染が主であるが、約2割は家族外感染を示唆する結果である。

同胞間

同胞間感染の報告も多いが、同胞数の少ない日本の状況では稀かもしれない。感染児では非感染児より同胞数が有意に多いこと、同胞以外の家族が感染しているより、感染した年齢が近い同胞がいると感染のリスクが高くなるなどの疫学研究から同胞間感染が示唆されている。

新生児期の感染(産道感染はあるか?)

新生児期早期に便中抗原あるいはポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction: PCR)法で *H. pylori* が検出された報告があり、産道

感染の可能性も考えられる。しかし、抗 *H. pylori* 抗体陽性妊婦 73 名の膣分泌物では PCR 法でも *H. pylori* は検出されなかったという報告、さらに新生児期に *H. pylori* 陽性となり追跡調査された乳児は後日全員が陰性となり持続感染したものはなかった。われわれの疫学調査からも乳児期早期に感染成立するものは稀で、現在の日本では産道感染はほとんどないか、あるとしても一過性感染である。

家族外感染

家族外として、保育施設や障害児(者)施設での感染が挙げられる。年齢を考慮すると現在の日本で最も感染率が高いのは障害児(者)施設である。在宅で介護を受けている障害児(者)の感染率は一般の感染率とは大差ないことや、重症心身障害児施設に入園後 1 年間の抗体陽転率が高いことが報告されており、障害児(者)施設内感染が重要であることが示されている。胃チューブの挿入者が多く、吸引を頻回に行い、胃・食道逆流、嘔吐の頻度も高いため、感染の機会が高い環境であることが推察できる。

感染様式および感染に関する要因

H. pylori は経口感染であることは一致した見解であるが、感染を媒介するものについては明らかでないことが多い。

口-口感染

われわれの検討であるが、乳幼児の追跡調査では生後 8 カ月時に離乳食を口で噛んで与えていると乳児の便中抗原陽性率が有意に高かった。そこで感染予防として 1 カ月検診時に「離乳食を噛んで与えないように」とお願いし、生

後 12 カ月まで 100 名を追跡調査したところ感染成立した例はなく、「離乳食の口移し」をやめることで感染の一部を予防する可能性が示唆された。唾液や菌垢、扁桃から *H. pylori* が検出される報告は多く、感染様式として口-口感染は重要である。

飲用水からの感染

井戸水からの感染を示唆する報告があるが、水からの *H. pylori* 検出は容易でなく先進国の主たる感染経路とは考えにくい。

嘔吐・胃腸炎症状と感染

母親の悪心・嘔吐が頻繁であると子の感染率が高くなる、感染している家族が嘔吐を伴う胃腸炎であると乳幼児の新たな感染が増加するなどの報告がある。無症状の *H. pylori* 感染者を対象とし、下剤、催吐薬投与前後の便、唾液、嘔吐物の *H. pylori* 培養を行った報告では⁶⁾、感染者の嘔吐前の唾液からは 18.8% (3/16) で *H. pylori* が培養されたが、催吐薬で嘔吐後の唾液からは 56.3% と高率に培養され、感染者が嘔吐・下痢を伴う病態では感染源となりやすくなる。

感染に関するリスク因子

家族数、同胞数が多いこと、密集の居住環境、衛生状態が悪い、低所得、親の教育レベル、「おしゃぶり」の使用などが感染のリスク因子と報告されている。

おわりに

多くの研究から家族内感染、特に母-子感染が主たる感染経路の一つであること、口腔内から *H. pylori* が検出されることから口-口感染が

重要であることや感染者の胃腸炎や胃食道逆流などの際に感染の機会が増えることなど、感染経路が少しずつ解明されてきた。今後、これらの蓄積した成果から実際の予防に応用していく検討が課題となるだろう。

文献

- 1) Konno M, 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 43 : 2246-2250, 2005
- 2) Naito Y, et al : Changes in the presence of urine *Helicobacter pylori* antibody in Japanese children in three different age groups. Peiatr Int 50 : 291-294, 2008
- 3) 坊岡美奈・他 : 和歌山県下における0歳から15歳児における *Helicobacter pylori* 便中抗原陽性率の検討. 第15回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集 p 89, 2009
- 4) Okuda M, et al : Prevalence of *H. pylori* infection and the factors influencing the infection in Japan. Helicobacter 13 : 413, 2008
- 5) Konno M, 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 27 : 999-1003, 2008
- 6) Parsonnet J, et al : Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. JAMA 282 : 2240-2245, 1999

本誌の複写利用について

日頃より本誌をご購読いただき誠にありがとうございます。

ご承知のとおり、出版物の複写は著作権法の規定により原則として禁止されており、出版物を複写利用する場合は著作権者の許諾が必要とされています。弊社は本誌の複写利用にかかる権利の許諾ならびに複写使用料の徴収業務を(社)出版者著作権管理機構(JCOPY)に委託しております。本誌を複写利用される場合にはJCOPYにご連絡のうえ、許諾を得てください。JCOPYの連絡先は以下のとおりです。

一般社団法人 出版者著作権管理機構 (JCOPY)

所在地 〒162-0828 東京都新宿区袋町6 日本出版会館

電話 03-3513-6969 FAX 03-3513-6979 e-mail info@jcopy.or.jp

著作権法は著作権者の許諾なしに複写できる場合として、個人的にまたは家庭内その他これに準ずる限られた範囲で使用すること、あるいは政令で定められた図書館等において著作物の一部(雑誌にあっては掲載されている個々の文献の一部分)を一人について一部提供すること、等を定めています。これらの条件に当てはまる場合には許諾は不要とされていますが、それ以外の場合、つまり企業内(政令で定められていない企業等の図書室、資料室等も含む)、研究施設内等で複写利用する場合や図書館等で雑誌論文を文献単位で複写する場合等については原則として全て許諾が必要です。

複写許諾手続の詳細についてはJCOPYにお問い合わせください。なお、複写利用単価を各論文の第1頁に、ISSN番号と共に表示しております。

(株)医学書院

Ⅲ. 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意

D. 消化器疾患

胃炎, *H. pylori* 感染症

Gastritis including *Helicobacter pylori* infection

奥田真珠美^{*,**} OKUDA Masumi

福田能啓^{*} FUKUDA Yoshihiro

1. 疾患の概要

1) 胃炎とはさまざまな原因によって胃粘膜に炎症をきたした疾患で急性胃炎と慢性胃炎がある。

急性胃炎は胃粘膜の急性炎症であり、臨床的には心窩部不快感から強い腹痛・嘔吐、消化管出血を伴うものまで症状は多彩である。内視鏡検査で急性出血性胃炎、急性潰瘍、急性びらん性胃炎などが混在する病変は急性胃粘膜病変 (AGML) と総称される。ストレスや食物 (香辛料の強い食品など)、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、副腎皮質ホルモン剤や抗菌薬などの薬剤、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) やサイトメガロウイルス感染などが誘因となって発症する。

2) 慢性胃炎という診断名には臨床的胃炎、内視鏡的胃炎、組織学的胃炎の3つが存在する。臨床的胃炎は胃もたれ、胃痛、胸焼けなどの心窩部を中心とする症状はあるが胃内視鏡検査などで限局性病変を認めないもので、機能性ディスぺプシア (FD: functional dyspepsia) とよばれるようになってきた。

3) *H. pylori* は胃に生息するグラム陰性、微好気性のらせん菌である。強力な胃酸から逃れるためによく発達した鞭毛を回転させ、胃粘膜下層に侵入し、胃粘膜上皮細胞や細胞間隙あるいは粘液内に存在する。強いウレアーゼ活性を有し、尿素から二酸化炭素とアンモニアを産生し、産生されたアンモニアが酸を中

和し周囲の環境を中性に保つ。

4) *H. pylori* が関連する疾患: 胃炎, 胃潰瘍・十二指腸潰瘍, 蛋白漏出性胃症, 胃 MALT リンパ腫や胃癌は *H. pylori* が関連する消化管疾患である。小児では感染率が低下しており, *H. pylori* 陰性の胃潰瘍の割合が増加している。特発性血小板減少性紫斑病, 思春期の原因不明の鉄欠乏性貧血も *H. pylori* が関連する。

2. 確定診断はどのように行うか

1) 胃炎の確定診断は上部消化管内視鏡検査, 病理診断による。急性胃炎の内視鏡所見は浮腫, びらん, 発赤, 出血などで組織病理学的には粘膜細胞の壊死を伴うびらん, 出血, 浮腫などである。慢性胃炎の内視鏡所見は粗い粘膜や血管透見所見であるが, 小児の *H. pylori* 胃炎ではリンパ濾胞過形成を呈する結節状胃炎が特徴的である。

2) *H. pylori* 感染診断は内視鏡下で採取した生検組織を必要とするものと生検組織を必要としない検査法がある (表 1)。検査法が複数であれば感染診断の精度はさらに高くなる。

1. 内視鏡による生検組織を必要とする検査法

生検部位に関しては, 成人では幽門前庭部大彎と胃体上部~中部大彎の2か所からの生検が望ましいとされている。培養法は唯一の直接的証明法であり, 薬剤感受性テストもできる。迅速ウレアーゼ試験は胃生検組織中に含まれる菌のウレアーゼ活性を検出することにより間接的に *H. pylori* の存在を確認する。検鏡法は胃生検組織標本上で菌による組織変化と併せて形態学的にらせん状菌を検出し, 同時に組織診断も可能であるが熟練が必要である。検査結果の保存性は高く, 組織診断もできる。

2. 内視鏡による生検組織を必要としない検査法

尿素呼気試験 (UBT) (表 2) はウレアーゼ活性を間接的に測定する方法である。呼気の採取, うがいができない小児では検査不可能である。日本人小児の多施設研究結果からカットオフ値を

Key words: 胃炎, *H. pylori*, 尿素呼気試験, 除菌治療

* 兵庫医科大学地域総合医療学

[〒 669-2321 篠山市黒岡 5]

** 同 ささやま医療センター小児科

表1 *H. pylori* 感染診断法と精度

検査法	感度 (%)	特異度 (%)	備考
生検組織を必要とする検査法			
1. 培養法	68~98	100	外注検査の場合は輸送培地必要。 ウレアーゼ活性により間接的に菌を検出。 ギムザ染色などの特殊染色が望ましい。
2. 迅速ウレアーゼ試験	85~95	95~100	
3. 検鏡法	87~96*	79~99*	
生検組織を必要としない検査法			
1. 尿素呼気試験	95	95	抗菌薬, 酸分泌抑制薬で偽陰性となることがある。 便を採取するだけできわめて非侵襲的。 小児では感度が悪い測定試薬もある。
2. 便中抗原測定法	96	97	
3. 抗 <i>H. pylori</i> 抗体測定	94**	97**	

*ギムザ染色, **小児の尿中抗 *H. pylori* 抗体

表2 小児の尿素呼気試験の実施方法

- 約4時間の絶食後に検査を行う。
- 服用前の呼気を採取する。
- ¹³C-尿素製剤(ユービット錠®, ピロニック錠®)を水で服用。錠剤が飲めない場合は100mgを100mLに溶解して投与。
- 服用後すぐに口腔内を水でうがいする(ユービット錠®をそのまま内服した場合は必要なし)。うがいは飲まないように注意する。
- 検査中の体位は坐位とする。
- ¹³C-尿素製剤服用20分後に再度呼気を採取する。

3.5%としているが、成人ではカットオフ値2.5%と設定されており、2.5~3.5%はgray zoneとし、ほかの検査を追加する。抗菌薬や酸分泌抑制薬、とくにプロトンポンプ阻害剤などで偽陰性になるため、最低2週間は休薬し検査する。便中抗原測定法は非侵襲的、簡便な方法で乳幼児、重度の障害児にも検査ができる。抗菌薬投与の影響については十分な検討はなく、UBTと同様に2週間程度の休薬後に検査することが望ましい。抗 *H. pylori* 抗体は血清や尿を用いて測定できる。小児ではキット間で感度と特異度に差がみられ、年少児(10歳未満)では感度が低い。抗菌薬の影響は受けず、特異度は良好である。乳児やγグロブリン投与後などの受動抗体による偽陽性に注意する。

3. ファーストラインの治療戦略

1. 治療の流れ

- 急性胃炎の治療原則は誘因の除去と対症療法である。嘔吐症状が強い場合は制吐剤や輸液、心窩部痛や胸やけ感などの酸分泌症状が強い場合は酸分泌抑制薬が適応となり、消化管平滑筋の攣縮により強い疼痛がある場合は抗コリン薬を用いる。慢性胃炎の急性増悪は急性胃炎に準じる。
- 小児の *H. pylori* 除菌治療は“小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針”¹⁾に記載された以下の疾患について考慮される。①胃潰瘍・十二指腸潰瘍、②慢性胃炎、③胃MALTリンパ腫、④蛋白漏出性胃症、⑤思春期の原因不明の鉄欠乏性貧血、⑥特発性血小板減少性紫斑病、である。
- 日本ヘリコバクター学会“*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン”2009改訂版²⁾では、「*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、さらには感染経路の抑制に役立つ」とし、*H. pylori* 感染症を除菌治療の適応としている。ただし、現行の保険適用は胃潰瘍・十二指腸潰瘍、MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡術後胃における *H. pylori* 感染症のみである。

2. 薬物療法

1) 薬物療法のエビデンス

H. pylori 除菌治療に関するエビデンスは成人で多いが、小児での検討は少ない。

- ① 胃潰瘍・十二指腸潰瘍：*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、出血などの潰瘍合併症が減少することは複数のメタ解析論文を含むレベルの高いエビデンスに基づいて示されている。わが国の小児では十二指腸潰瘍の約 80%、胃潰瘍の約 40%に *H. pylori* 感染が証明される³⁾。
- ② 慢性胃炎（機能性ディスペプシア）：成人の機能性ディスペプシアの一部には *H. pylori* 除菌が症状改善に有効な症例がある。成人を対象とした多くのメタ解析からは有意な有効性が示されているが、相反する報告もあり、除菌治療にあたって症状が改善しない可能性の説明が必要である。
- ③ 胃 MALT リンパ腫：成人では *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、内視鏡的所見の改善、リンパ腫の退縮がみられる。小児では報告が少ないが、*H. pylori* 感染が証明されれば、除菌療法を考慮し、治療無効例には速やかにほかの治療法を選択する。
- ④ 蛋白漏出性胃症：エビデンスは乏しいが症例報告が数編あり、除菌治療により血清蛋白値や内視鏡・病理所見の正常化がみられることがある。*H. pylori* 感染以外に原因が見いだされない場合に考慮する。
- ⑤ 鉄欠乏性貧血：原因不明の思春期の *H. pylori* 陽性鉄欠乏性貧血では除菌成功した症例では貧血が治癒し再発を認めない。乳幼児の鉄欠乏性貧血における *H. pylori* の関与はまれである。
- ⑥ 特発性血小板減少性紫斑病：日本成人の *H. pylori* 陽性特発性血小板減少性紫斑病の約半数は除菌によって血小板数が増加することが示されており、*H. pylori* 感染が確認された特発性血小板減少性紫斑病では除菌治

表3 小児の *H. pylori* 除菌療法

	1日量	最大量	
アモキシシリン	50 mg/kg	1,500 mg	
クラリスロマイシン	10~20 mg/kg	800 mg	
プロトンポンプ阻害剤			いずれか1剤を選択
ランソプラゾール	1.5 mg/kg	60 mg	
オメプラゾール	1.0 mg/kg	40 mg	

- ・3剤を1日2回に分けて、7日間経口投与。
- ・2次除菌療法：クラリスロマイシンをメトロニダゾール1日10~20 mg/kg (最大 500 mg) に代えた3剤を1日2回に分けて、7日間経口投与。
- ・ペニシリンアレルギーがある場合は、アモキシシリンをメトロニダゾール1日10~20 mg/kg (最大 500 mg) に代えた3剤を1日2回に分けて、7日間経口投与。

療が第1選択として推奨されている。小児の報告は少なく、効果に関してもさまざまであるが、治療抵抗性の症例あるいは血小板が正常化せず、無治療で経過観察中の症例における治療選択の一つと考えられる。

2) 実際の投与方法

- ① 胃炎で嘔吐症状が強い場合はドンペリドン（ナウゼリン）などの鎮吐剤，酸分泌症状が強い場合はファモチジン（ガスター：0.75~1 mg/kg/日 分2，胃炎の適用として最大 20 mg/日），シメチジン（タガメット：内服 20~40 mg/kg/日 分2，胃炎の適用では最大 400 mg/日）などの酸分泌抑制薬，消化管平滑筋の攣縮により強い疼痛がある場合は抗コリン薬ブチルスコポラミン臭化物（ブスコパン：3歳 10 mg, 7.5歳 20 mg, 12歳 30 mg 分3~5，成人 30~100 mg/日）などを用いる。慢性胃炎の急性増悪は急性胃炎に準じる。
- ② *H. pylori* 除菌治療で1次除菌として選択されるのはプロトンポンプ阻害剤とアモキシシリン，クラリスロマイシンの3剤併用療法である（表3）。プロトンポンプ阻害剤にはラベプラゾール（成人 20 mg/日 分2）が追加承認された。薬剤アレルギーに注意し、ペニシリンアレルギーがある場合はメトロニダゾールに変更する。

3) 効果判定の時期と判定のしかた

H. pylori 除菌判定は除菌治療薬中止後 4 週以降に行う。尿素呼気試験, 便中 *H. pylori* 抗原測定が有用である。抗 *H. pylori* 抗体は除菌が成功しても陰性化まで 1 年以上要することがあるため早期の判定には適さない。除菌失敗でも菌数減少により偽陰性になることもあるため経過観察を行い再検査することが望ましい。

4) 薬物投与上の注意点

- ① 酸分泌抑制薬 (H_2 受容体拮抗薬, プロトンポンプ阻害薬) はすべて“小児などに対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)”薬剤である。
- ② ドンペリドンは錐体外路症状の副作用があり過量投与に注意する。抗コリン薬は使用前に麻痺性イレウスや細菌性腸炎などがないかを確認する。
- ③ *H. pylori* 除菌治療の副作用として下痢, 味覚異常, 悪心, 発疹などがみられる。抗菌薬を 2 剤使用するためとくに下痢の頻度が高く, 整腸剤 (乳酸菌製剤) を併用すると予防効果がある。ペニシリンアレルギーの既往にはとくに注意する。
- ④ *H. pylori* 感染診断・除菌治療の保険適用は 2010 年 6 月現在, 胃潰瘍・十二指腸潰瘍, 胃 MALT リンパ腫, 特発性血小板減少性紫斑病, 早期胃癌に対する内視鏡的治療胃におけ

る *H. pylori* 感染症のみである。

4. ファーストラインが無効・効果不十分の時の治療戦略

H. pylori 2 次除菌療法 (表 3)

1 次除菌失敗の主な原因はクラリスロマイシン耐性である。とくに小児ではクラリスロマイシン耐性株が増加しており耐性率は 40~50%と報告され, *H. pylori* 培養による抗菌薬感受性試験を行ってから治療薬剤を選択する試みもされている。アモキシシリン耐性はごくまれであり問題とならない。メトロニダゾールは耐性と判定されても除菌は成功することが多い。

文献

- 1) 加藤晴一, 他: 小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断, 治療, および管理指針. 日小児会誌 **109**: 1297-1300, 2005
- 2) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会: 日本ヘリコバクター学会“*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン” 2009 改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌 **10**: 104-126, 2009
- 3) Kato S, et al: The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. J Gastroenterol **39**: 734-738, 2004
- 4) 今野武津子: 胃・十二指腸潰瘍. 藤澤知雄, 友政 剛 (編): 小児消化器肝臓病マニュアル, 診断と治療社, 東京, pp 98-104, 2003

* * *

