

in patients from a major military treatment facility. Am J Infect Control 38:63, 2010  
 Rodriguez-Bano J et al: Long-term control of hospital-wide, endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive "bundle" approach. Am J Infect Control 37:715, 2009  
 Smith MG et al: New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. Genes Dev 21:601, 2007

151

John C. Atherton, Martin J. Blaser

## Helicobacter pylori 感染症

### 定義

*Helicobacter pylori* は世界の約 50% の人々の胃に生涯にわたり持続感染する。本菌の持続感染は胃腺癌、胃粘膜関連リンパ様組織リンパ腫 gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (胃 MALT リンパ腫, 第 91 章), 消化性潰瘍 (第 293 章) の主要な危険因子となる。*H. pylori* の除菌は消化性潰瘍の管理に革命的变化をもたらし、ほとんどの症例で永続的な完治が得られるようになった。この除菌療法はまた低分化型胃 MALT リンパ腫の一次療法でもある。*H. pylori* の除菌は胃腺癌の治療には有効ではないが、*H. pylori* の持続感染をなくすことは胃悪性腫瘍や消化性潰瘍を潜在的に予防する。一方、*H. pylori* の持続感染は食道腺癌を含む食道逆流性疾患 gastroesophageal reflux disease (GERD) の合併症にある程度の効果をもたらすかもしれない。近年の研究は、*H. pylori* の持続感染がいくつかの胃外疾患の危険因子となりうるのか、気管支喘息や肥満などの近年起こってきた医学的問題に対する予防効果があるのかどうかに焦点が当てられている。

### 病原体

*H. pylori* は Gram 陰性桿菌 [訳注: らせん状形態を示すため「らせん」菌ともいわれる] であり、ヒトに少なくとも 5 万年の間、しかしおそらく人類の全進化期間を通じて、自然のうちに持続感染してきた。本菌は胃粘液中に生息し、少数の菌は胃粘膜に付着し、おそらくごく少数の菌が粘膜をつき抜けて上皮細胞に侵入する。しかしその伝播は決して全身性のものではない。らせん状の形態と鞭毛により粘液環境下で運動性を示し、また、本菌はいくつかの耐酸機構をそなえている。最も知られたものは尿素の加水分解を触媒してアンモニアを産生することで胃酸を緩衝するウレアーゼであり、本菌での高度な発現がみられる。本菌は微好気性 (低レベルの酸素を増殖に要求する) の増殖性細菌であり、*in vitro* での増殖に複合増殖培地を要求する。1997 年、本菌の全ゲノム配列が報告され、この情報により本菌の生物学に関する理解は飛躍的に深まった。

胃での *Helicobacter* 感染のうち、きわめて少数の事例では *H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属菌により、おそらく人獣共通感染症として感染が起こる。これら *H. pylori* 以外の菌種が疾患を引き起こすかどうかについては議論が続いている。免疫不全宿主において胃以外の臓器に感染するいくつかの (腸管性) *Helicobacter* 属菌は、*Campylobacter* 感染症と類似の臨床所見を伴う疾患を引き起こす。これらの菌種については第 155 章で述べられている。

### 疫学

*H. pylori* の感染率は米国やその他の先進国では成人において約 30% であるが、これに対してほとんどの途上国では 80% 以上である。米国では本菌の感染率は年齢層により異

なり、60 歳の約 50%、30 歳の約 20%、小児の 10% 未満に本菌の持続感染が認められる。本菌は通常小児期に感染がみられる。本菌の感染と年齢との関連は、現在 60 歳の人が子どもだった頃に現在の子どもよりも本菌の感染率が高かったことによる誕生・コホート効果にもとづいている。成人における自然感染や自然消退 (除菌) はまれである。本菌の持続感染の危険因子として強く疑われているのは、密集した住環境と母親を介した感染である。現時点において先進国の小児で本菌の感染率が低い理由の少なくとも一部は、母親の感染率が低いことと抗菌薬の使用頻度が高いことである。

ヒトが *H. pylori* の唯一かつ重要な保有宿主である。小児は両親 (母親が多い) もしくは他の小児から本菌に感染することがある。本菌の伝播が糞-口または口-口経路によって高頻度で起こるか否かについては解明されていない。しかし、*H. pylori* は嘔吐物や胃食道逆流液から容易に分離培養されるが、糞便からは容易に分離培養されない。

### 病理と病原機序

*H. pylori* の持続感染は胃の組織応答を介して単核球および多形核白血球の粘膜内浸潤を伴う慢性表在性胃炎を誘導する。この「胃炎」という名称は、組織学的所見を記載する際に限って使うようにしなければならない。内視鏡的所見や臨床症状を記載する際にも使われてきたが、それらは組織学的所見や *H. pylori* の存在とは関連性がない。*H. pylori* は宿主の免疫系に過剰な刺激を与えないようさまざまな適応を行うことができるが、それでも本菌の感染はかなり持続的な免疫応答 (局所性および全身性の抗体の産生、細胞性免疫応答) を伴う。しかし、これらの免疫応答は本菌を除菌するためには十分でない。除菌が行われない理由の 1 つとして、*H. pylori* による宿主免疫系のダウンレギュレーションが考えられ、その結果、持続感染が促進される。

ほとんどの *H. pylori* 感染者は臨床症状を呈さない。人により明らかな疾患を発症したり何の症状も示さなかったりするの、感染している菌株の相違、疾患に対する宿主の感受性の相違、環境因子の組み合わせによる。

*H. pylori* の病原因子のいくつかは、疾患に関連する菌株によく検出され、疾患と関連しない菌株に検出されることは少ない。本菌の *cag* 病原性アイランドは、特異的な蛋白 CagA の上皮細胞内への移行に利用される細菌性分泌装置をコードする一連の遺伝子群である。本菌の CagA 蛋白は、細胞増殖、細胞骨格および炎症性反応における変化をもたらす細胞内シグナル伝達に影響を及ぼす。胃細胞に CagA 蛋白を発現する一部のトランスジェニックマウスには胃腺癌が発生する。本分泌装置は細胞壁ペプチドグリカンの可溶性成分も胃上皮細胞内へ移行させる。可溶性成分は細胞内 emergency bacterial receptor Nod1 により認識される。可溶性成分を認識した Nod1 は炎症性サイトカインの応答を刺激し、それにより胃の炎症性反応が促進される。消化性潰瘍や胃癌の患者は、そうでない患者よりも *cagA* 陽性株の持続感染率が高い。*H. pylori* から分泌された VacA 蛋白には、いくつかの分子形態が存在する。活性の高い VacA をもつ菌株は、消化性潰瘍や胃癌のない患者よりも、これらの疾患を有する患者から高率に分離される。疾患リスクを高めることに関連するその他の細菌性因子として、BabA や SabA などの付着因子や完全には性状がわかっていない *dupA* などの遺伝子があげられる。

最も解析が進んでいる疾患の宿主要因は、自然免疫の活性化亢進に導く宿主の遺伝的多型であり、サイトカイン遺伝子、もしくは TLR などの細菌性認識蛋白をコードする遺伝子の多型が含まれる。例えば *H. pylori* 感染に反応して大量のインターロイキン (IL) 1 の産生を引き起こすような本サイトカイン遺伝子の多型をもつ本菌感染患者は、胃腺癌のリスクが高い。環境因子も病原性には重要である。喫煙は *H. pylori* 陽性者における潰瘍と癌の発症リスクを高める。高塩食や保存食は発癌リスクを高めるが、抗酸化物質やビタミン C を高濃度に含

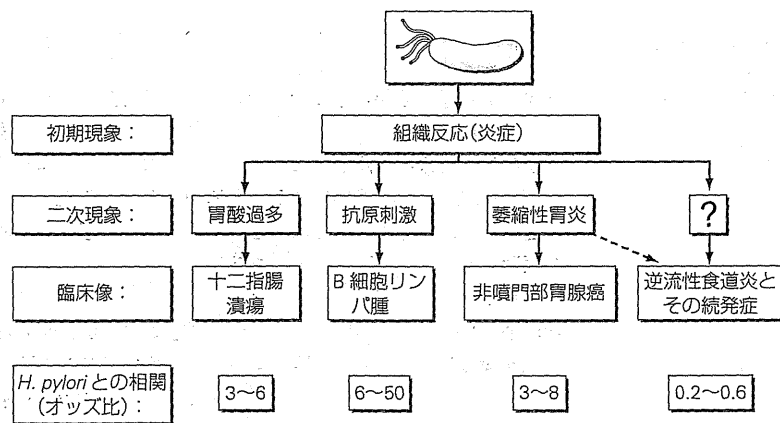


図 151-1 先進諸国のヒトにおける *Helicobacter pylori* の持続感染と上部消化管疾患との関連図。基本的に *H. pylori* 感染の成立した患者では、反応の結果、「慢性胃炎」と称される病態を呈する。宿主と特定の細菌との相互作用の性質が臨床像を決定する。*H. pylori* 感染は、消化性潰瘍、非噴門部胃癌、胃の非 Hodgkin B 細胞リンパ腫の生涯リスクを高める(いずれもオッズ比は3以上)。一方、*H. pylori* の持続感染(特に *cagA* 陽性株)が食道腺癌(ときに関連する胃噴門部癌)や Barrett 食道のような前癌病変の発症を防ぐという証拠が増加している(オッズ比は1以上)。先進国において、消化性潰瘍[非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)を原因とするものを除く]および非噴門部胃癌の発生率は減少しているが、食道腺癌の発生率は急速に増加している。(MJ Blaser: Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. J Infect Dis 179:1523, 1999 より許可を得て引用)

有する食事は発癌に対して防衛的に作用する。

胃の炎症パターンは疾患リスクと相関する。前庭部優位の胃炎は十二指腸潰瘍と密接に関連する。一方、汎胃炎は胃潰瘍および胃腺癌と関連する。おそらくこの差異が、なぜ十二指腸潰瘍患者では *H. pylori* に感染していても生涯胃腺癌を起こすリスクが低いのかの理由となっているのであろう。

いかに本菌の胃内持続感染が十二指腸潰瘍を引き起こすかについてはいまだ解明されていない。本菌が誘導する炎症性反応はソマトスタチン産生性 D 細胞数を減少させる。ソマトスタチンはガストリンの分泌を抑制するため、*H. pylori* 陽性者では陰性者に比べガストリンレベルは高値を示す。ガストリンの高値は食事によって刺激を受ける胃体部における胃酸分泌の亢進を引き起こし、前庭部優位の胃炎では軽い炎症を示すだけである。これがいかに十二指腸潰瘍のリスクを増加させるかについては論争中であるが、亢進した胃酸分泌は十二指腸潰瘍患者の十二指腸に検出される潜在的に胃癌に防衛的に作用する胃上皮化生の形成に関連するかもしれない。十二指腸における胃上皮化生は *H. pylori* に持続感染し、その結果、炎症性反応ならびに潰瘍化が起こるかもしれない。

胃潰瘍および胃腺癌が汎胃炎や胃体部優勢型胃炎より発生するが、その病原機序については十分理解されていない。既述のホルモン変化が起こるが、胃体部における炎症は高ガストリン血症にもかかわらず胃酸分泌の低下(低酸症)を引き起こすことを意味する。通常、胃潰瘍は前庭部粘膜と胃体部粘膜の接合部に発症し、この領域において炎症は特に強い。胃癌はおそらく、DNA 損傷の蓄積と異常な上皮細胞クローンの生残に起因している。DNA 傷害は炎症細胞から派生し、たぶん低胃酸性の胃粘膜で生残する他の細菌と関連して生成される活性酸素や活性窒素などに主として起因するものと考えられる。同一患者から数年間隔で採取した胃生検材料の長期的解析により、一般的にみられる腸型 intestinal type の胃腺癌は、単純な胃炎から胃粘膜萎縮、小腸上皮化生、そして異形成という段階的な変化を経て発生することが示された。第2に、びまん性の胃腺癌は慢性胃炎だけから直接的に発症するかもしれない。

### 臨床症状

基本的にすべての *H. pylori* 感染者に胃の組織反応が認められるが、

消化性潰瘍、胃腺癌、胃リンパ腫などの関連疾患を発症するのは *H. pylori* 感染者の 15% 未満である(図 151-1)。



世界的にみると、十二指腸潰瘍の 80% 以上と胃潰瘍の 60% 以上が *H. pylori* 感染と関連している(第 293 章)。ただし、特に先進国においては、aspirin や非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)に起因する消化性潰瘍の割合が増加している。潰瘍形成における *H. pylori* の関与を裏づける主要なエビデンスとして、以下のものがあげられる。(1)本菌の存在は潰瘍形成の危険因子となる。(2)本菌の非存在下では非 NSAID 誘発性潰瘍はほとんど進展しない。(3)本菌の除菌は潰瘍再発率の劇的な低下をもたらす。(4)本菌をスナネズミに実験的に感染させると胃潰瘍を引き起こす。

前向き枝分かれ対照研究により、*H. pylori* 感染は遠位部(非噴門部)胃腺癌の危険因子であることが示された(第 91 章)。*H. pylori* をスナネズミに実験的に長期感染させると、胃腺癌を引き起こした。さらに頻度は高くはないが原発性胃リンパ腫は *H. pylori* 感染と強く関連する。多くの胃 B 細胞リンパ腫は *H. pylori* 抗原による刺激により順番に引き起こされる T 細胞の増殖により派生する。すなわち *H. pylori* 抗原誘導性腫瘍は本菌の除菌により完全にもしくは部分的に縮小するかもしれないが、注意深い長期のモニタリングが必要となる。

多くの患者は上部消化管症状を呈するが、胃内視鏡では正常所見を示すという、いわゆる機能的消化不良 functional dyspepsia もしくは非潰瘍性消化不良 nonulcer dyspepsia である(第 293 章)。*H. pylori* は高頻度に検出される細菌であるため、これらの患者の一部は *H. pylori* に感染している。本菌の除菌はプラセボ投与群よりもわずかに(7%)症状の軽快に導く。ただし、内視鏡検査時に寛解期の消化性潰瘍を有していたのか、それとも真の機能的消化不良である少数の患者が除菌に反応したのかは不明である。

GERD(第 292 章)、Barrett 食道(第 292 章)、食道腺癌および胃噴門部の腺癌(第 91 章)に対する *H. pylori* の防衛的役割の可能性について多くの関心がよせられている。この役割に関するおもなエビデンスとして以下の2つがあげられる。(1) *H. pylori* の胃内持続感染の減少とこれらの疾患の増加とに時間的な関連がある。(2)多くの研究において *H. pylori* の感染率(特に炎症を引き起こす性状のある *cagA* 陽性株)は、これらの食道疾患患者で対照患者よりも低率である。*H. pylori* のこれらの疾患に対する防御効果を説明する機構として、*H. pylori* 誘導性の低胃酸状態があげられている。個人のレベルにおいて *H. pylori* の除菌後に GERD の症状は軽快したり、悪化したり、変わらないままであったりするため、*H. pylori* 除菌の適応がある場合に GERD を考慮して除菌の決定に影響をきたしてはならない。

その他の胃疾患の発症における *H. pylori* の役割も認識されつつある。*H. pylori* 感染は自己免疫性胃炎や悪性貧血の一次的原因かもしれないし、潜血による血液喪失および低酸状態と鉄分の吸収低下を介して患者を鉄欠乏状態にさせるのかもしれない。さらに、因果関係を示す証拠は確実なものではないが、消化管以外のいくつかの疾患も *H. pylori* 感染と関連づけられている。特発性血小板減少性紫斑病患者へ

表 151-1 *Helicobacter pylori* 検出によく使用される検査法

検査	利点	欠点
<b>侵襲的検査(胃内視鏡生検材料を使用する)</b>		
生検ウレアーゼ試験 組織学的検査 培養	迅速, 簡便 付加的に組織学的情報が得られる 抗菌薬感受性の決定が可能	一部の市販キットでは判定に24時間を要する 感度は経験により左右され, 特別な染色法を使用 感度は経験により左右される
<b>非侵襲的検査</b>		
血清検査	廉価で簡便であり, 呼気試験や糞便試験と同様に最近使用した抗菌薬もしくはプロトンポンプ阻害薬の影響を受けにくい。	除菌治療後早期の経過観察に使用することはできない。 ある種のキットは精度に劣る。すべてにおいて呼気試験よりも精度に劣る
<sup>13</sup> C 尿素呼気試験	内視鏡的検査よりも廉価で簡便, 除菌治療後の経過観察に有用	空腹時に検査しなければならない。血液および糞便検査ほど簡便ではない
糞便抗原検査	廉価, 簡便, 除菌治療後の経過観察に有用, 小児にも有用と思われる	ある種の文化・教養をもつ人からは好まれないかもしれない。 特に除菌の成功を評価する際には尿素呼気試験よりも精度にわずかに劣る

の *H. pylori* 除菌治療に関するいくつかの小規模研究では, 血小板数の改善(増加)または正常化を示したことが報告されている。潜在的に重要だが議論の余地のある問題として, *H. pylori* と虚血性心疾患ならびに脳血管疾患との関連があげられる。しかし, これら後者の関係について交絡要因が考慮に入れられた場合, その重要性は軽減する。そして多くの専門家はこの関連は原因にならないものとみなしている。最近の研究では *cagA* 陽性の *H. pylori* と小児時に発症した喘息, 花粉症, アトピー性疾患との逆相関が示されている。*H. pylori* がこれらの疾患の単なるマーカーにすぎないのか, それとも同疾患の予防に必然的に随伴するののかについてはいまだ説明されていない。

#### 圖 診 断

*H. pylori* の存在診断検査は以下の2種類の検査に分類できる。すなわち, 上部胃腸内視鏡検査を必要とし, 胃生検材料の解析にもとづく侵襲的検査法と非侵襲的検査法である(表 151-1)。胃内視鏡検査は, 注意すべき症状のない消化不良の若年患者に施行されることはないが, 高齢者には悪性腫瘍を除外するためによく施行される。胃内視鏡検査が行われた際, 胃生検材料の最も簡便な検査は生検ウレアーゼ試験 biopsy urease test であり, 大きなものなら1個, 小さなものなら2個の前庭部生検材料を尿素と指示薬を含むゲルに入れることにより調べる。*H. pylori* のウレアーゼの存在は pH の変化を導き, その結果ゲルの色調変化がみられる。本変化はしばしば数分で起こるが, 24時間まで反応の結果を待つことができる。胃生検中の *H. pylori* 組織学的検査もまた本菌の至適な可視化が可能な特別な染色法(Giemsa 染色変法もしくは銀染色)が使用されるならば, 精度の高い検査法である。前庭部と胃体部からの生検材料が採取されれば, 組織学的検査により, 炎症, 萎縮, 上皮化生, 異形成の程度とパターンを含む付加的な情報が得られる。微生物学的な培養検査はかなり特異性が高いが, *H. pylori* の分離が困難なため感度は低い。培養が成功すれば, *H. pylori* の同定は Gram 染色での典型的な形態の観察, およびオキシダーゼ, カタラーゼ, ウレアーゼ試験での陽性反応により確認できる。さらに本菌の抗菌薬感受性を決定することができ, この情報は除菌困難な症例について臨床的に有用である。ときに *H. pylori* 以外の *Helicobacter* 属菌を含む胃生検材料が採取されることがあるが, これは生検ウレアーゼ試験では弱陽性しか示さない。これらの細菌の同定には, 組織標本で細長く密ならせん状をした特徴的な形態を観察する必要がある。

*H. pylori* の非侵襲的検査法は, 内視鏡による胃癌の除外を必要としない場合には標準となっている。最も安定して信頼性の高い検査は尿素呼気試験 urea breath test である。この簡単な検査法では, 患者は非放射性同位元素 <sup>13</sup>C で標識された尿素液を飲み, そのあと検査用チューブの中に息を吐き出すだけである。*H. pylori* のウレアーゼが存在す

れば尿素は加水分解され, 標識された二酸化炭素が呼気中に検出される。もう1つの試験法である糞便抗原検査 stool antigen test は, 尿素呼気試験より簡便かつ廉価な検査であるが, ある比較研究では精度の点でわずかに劣ることが報告されている。*H. pylori* 感染を確かめる最も簡便な検査は, 固相酵素結合免疫測定法(ELISA)またはイムノブロット法を用いて血清中の特異 IgG 抗体レベルを測定する血清学的検査である。これらの検査法の最良のものは, 他の診断法と同等の高い精度を有する。しかし, 多くの市販されているキット, 特に迅速簡易試験では満足できる結果が得られない。

尿素呼気試験, 糞便抗原検査, 生検材料を用いた検査はすべて, 除菌の成功を評価する目的で使用できる(図 151-2)。しかし, これらの検査は *H. pylori* の感染量に依存しているため, 除菌治療後4週間以内に実施した場合, 偽陰性が得られるかもしれない。さらにこれらの検査は, 抗菌薬または bismuth 製剤による介入治療後4週間以内, もしくはプロトンポンプ阻害薬による治療の中止後2週間以内に実施した場合にも信頼性に劣る。除菌治療の経過を評価する際は, 非侵襲的検査が通常選択される。しかし, 胃潰瘍形成後は, 潰瘍の治癒を確認したり胃癌の除外診断をするための組織診断が必要であるため, 内視鏡検査が繰り返し行われる。

血清学的検査は *H. pylori* 特異的な抗体価の低下が実用に適さないほど緩徐であるため, *H. pylori* の除菌が成功したかどうかをモニターする目的には使用されない。

**Rx** 治療 除菌の適応疾患として最も明白なのは, *H. pylori* 陽性の胃十二指腸潰瘍と低悪性度胃 B 細胞リンパ腫である。潰瘍の存在が判明した患者では, 潰瘍が現時点で活動性であるか否かを問わず, 再発のリスクを減らすために *H. pylori* を除菌すべきである(図 151-2)。現在, 多くのガイドラインは非侵襲的診断による十分検査されていない単純性消化不良症に対する *H. pylori* の除菌を推奨している。機能的消化不良に対する除菌治療を推奨しているガイドラインもあり, その場合, 7%程度の患者が治療の恩恵を受けるとされ, これはプラセボ効果よりも高い割合である。胃癌の強い家族歴をもつ者に対して, 発癌リスクを低下させることを期待して *H. pylori* の除菌治療が行われるべきである。現時点では, 胃癌や消化性潰瘍の一次予防の目的で *H. pylori* の広範な住民スクリーニングや *H. pylori* の除菌は推奨されていない。これは主として *H. pylori* の除菌が胃癌のリスクを本菌に感染したことの無い者における同リスクにまで低下させるかどうか明らかでないためである。現在までの大規模ランダム化比較試験(中国で実施された)の結果は7年間の追跡調査の間, 本菌除菌が癌のリスクを低下させることはないことを示した。しかし, サブグ

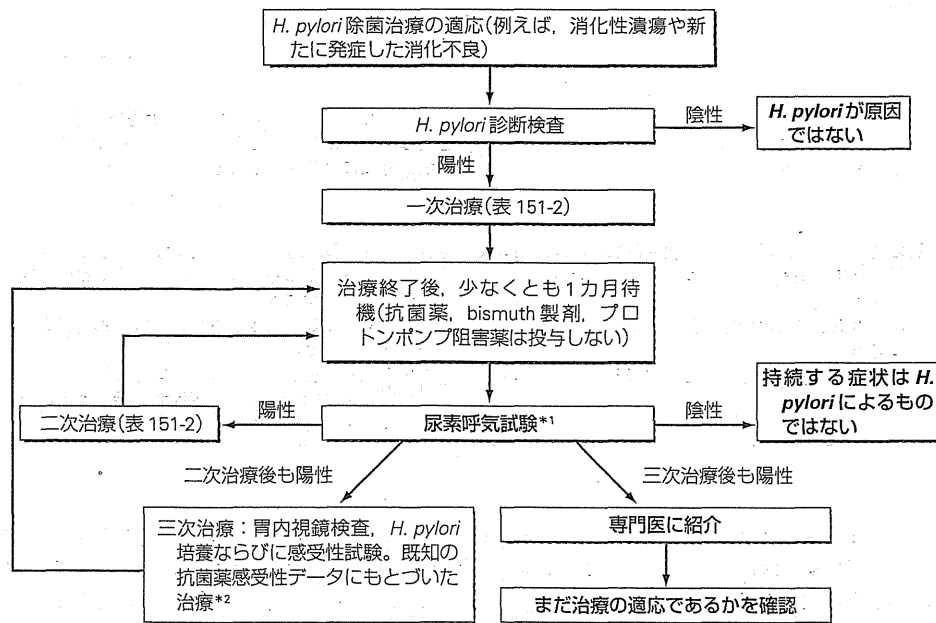


図 151-2 *Helicobacter pylori* 感染の治療のためのアルゴリズム。\*1 除菌治療後の経過観察の際、尿素呼気試験の代わりに胃内視鏡検査と生検材料を用いた検査が行われることもある。これらの侵襲的検査法のおもな適応は胃潰瘍のある患者である。本疾患の場合、十二指腸潰瘍と異なり、潰瘍の治療をチェックするとともに潜在する胃腺癌の可能性を除外することが重要である。\*2 経験的な三次除菌治療を行っている専門家もおり、そのいくつかは報告されている。

ループでの事後解析の結果、胃粘膜萎縮や腸上皮化生をもっていない参加者群での胃癌発生率の低下が示された。他の研究では本菌の除菌による胃癌リスクの低下を報告しているが、異なる患者群での本効果のサイズが不明である。さらなる大規模な前向き介入研究の結果が待たれるところである。現在、無症状の *H. pylori* 陽性者に除菌治療を行わない他の理由として以下があげられる。(1) 使用される複数の抗菌薬からなるレジメンによる副作用(高頻度にみられ、まれな症例では重症となることもある)、(2) *H. pylori* もしくは偶発的に他の共存細菌に誘導される抗菌薬耐性、(3) 健康的な人々にみられる除菌治療が

不成功に終わるのではないかという不安、(4) 平均的には *H. pylori* の除菌は GERD の症状や重症度には影響を与えないが、除菌治療後に GERD 症状を呈する人たちが明らかに一定数存在すること。

*H. pylori* は *in vitro* で広範囲の抗菌薬に感受性であるが、たぶん本菌の持続感染部位(ニッチ)への抗菌薬の不十分な伝達のため、単剤療法は通常成功しない。単剤療法の失敗により多剤レジメンの開発が促され、最も有効な治療法は3剤および4剤併用療法である。当初、これらのレジメンによる *H. pylori* 除菌率は90%以上を示すことが多くの研究で示された。しかし、近年重要な抗菌薬に対する耐性が以前に比べ高頻度となり、最も広く利用されているレジメンによる本菌除菌率はわずか75~80%となる傾向にある。現行の処方では、酸分泌抑制薬もしくは ranitidine bismuth citrate と2~3種類の抗菌薬の7~14日間の投与が行われている(表 151-2)。除菌率を

高める薬物の組み合わせの再適化に関する研究は続いており、治療対象が拡大するにつれ、また国家が地域的な抗菌薬耐性パターンや経済的なニーズに適応させた治療法を以前にも増して個別に取り扱うにつれ、ガイドラインは変化していくこととなる。

*H. pylori* 除菌を成功させるための2つの重要な要因として、患者が忠実に服薬を厳守することと患者由来の *H. pylori* 菌株が耐性を獲得していない抗菌薬を使用することがあげられる。薬物の内服をときに忘れることによる除菌の失敗はよくあることで、これは metronidazole や clarithromycin への耐性獲得の原因ともなる。服薬遵守の重要

表 151-2 *Helicobacter pylori* の推奨除菌レジメン

レジメン(期間)	薬物 1	薬物 2	薬物 3	薬物 4
レジメン 1: OCM(7~14日間) <sup>a</sup>	omeprazole <sup>b</sup> (20 mg, 1日2回)	clarithromycin (500 mg, 1日2回)	metronidazole (500 mg, 1日2回)	—
レジメン 2: OCA(7~14日間) <sup>a</sup>	omeprazole <sup>b</sup> (20 mg, 1日2回)	clarithromycin (500 mg, 1日2回)	amoxicillin (1 g, 1日2回)	—
レジメン 3: OBTM(14日間) <sup>c</sup>	omeprazole <sup>b</sup> (20 mg, 1日2回)	bismuth subsalicylate (2錠, 1日4回)	tetracycline HCl (500 mg, 1日4回)	metronidazole (500 mg, 1日3回)
レジメン 4 <sup>d</sup> : 逐次投与(5日間+5日間)	omeprazole <sup>b</sup> (20 mg, 1日2回)	amoxicillin (1 g, 1日2回)		
	omeprazole <sup>b</sup> (20 mg, 1日2回)	clarithromycin (500 mg, 1日2回)	tinidazole (500 mg, 1日2回)	
レジメン 5 <sup>e</sup> : OAL(10日間)	omeprazole <sup>b</sup> (20 mg, 1日2回)	amoxicillin (1 g, 1日2回)	levofloxacin (500 mg, 1日4回)	

<sup>a</sup> メタ分析によれば、14日間コースの除菌治療は7日間コースよりもわずかに優れている。しかし、7日間のコースがきわめて高い除菌率を有することが報告された患者群では、短期治療法が依然しばしば使用されている。

<sup>b</sup> omeprazole は同量の他の胃酸分泌抑制薬もしくはレジメン1と2では ranitidine bismuth citrate (400 mg) で代用できる。

<sup>c</sup> 本レジメンを支持するデータはおもに欧州より報告されており、bismuth subcitrate と metronidazole (400 mg, 1日3回) を使用している。本レジメンは最も広く用いられる二次除菌レジメンである。

<sup>d</sup> 本レジメンを支持するデータは欧州より報告されている。2種類の薬物による5日間コースが逐次的に実施されるが、最近の報告では本法には特段の利点はないことが示唆されている。4剤併用による10日間コースは成績の点で同等で、服薬遵守がより容易であろう。


<sup>e</sup> 二次もしくは三次除菌レジメンを支持するデータは欧州より報告されている。本レジメンはキノロン系薬の使用頻度が高い場合、効果が低くなるかもしれない。理論的には、広域スペクトルの抗菌薬による治療後に *Clostridium difficile* 感染を起こしやすい患者では、本レジメンの使用を回避するのが賢明である。

[訳注: わが国では1次除菌レジメンとしてプロトンポンプ阻害薬(omeprazole 40 mg/日, 分2, または lansoprazole 60 mg/日, 分2, または rabeprazole 10 mg/日, 分2)と2種類の抗菌薬(amoxicillin 1.5 g/日, 分2, clarithromycin 400 mg/日または 800 mg/日, 分2)が使用される(保険適応あり)。また、1次除菌に失敗した患者に対する2次除菌レジメンとして、プロトンポンプ阻害薬(同上)+amoxicillin(同上)+metronidazole (0.5 g/日, 分2)が使用される(保険適応あり)。]

性を強調した指示書を患者に渡さなければならない。そして治療に伴う軽い副作用についても説明しなければならない。clarithromycin 耐性ならびに同程度ではないにせよ metronidazole 耐性は高い関心を集めている。clarithromycin 耐性は高頻度にはみられることはないが、耐性の場合、除菌治療は通常不成功に終わる。metronidazole に明らかに耐性である *H. pylori* 菌株はよくみられるものの、metronidazole 含有レジメンによる除菌が依然可能であり、その除菌率はわずかに低値を示すのみである。治療前に薬物感受性を評価することが最善である。しかし、内視鏡検査と粘膜生検材料の採取が *H. pylori* の培養に必要であることや、多くの臨床微生物検査室では *H. pylori* 培養の経験がないことなどの理由より、薬物感受性試験は通常行われていない。*H. pylori* の薬物感受性に関する情報がない場合には、該当患者について他の疾患に対しての抗菌薬投与使用歴(以前にさかのぼって)が明らかにされるべきである。可能ならば特に clarithromycin の場合(例えば上気道感染症への前回の投与)、本薬の使用は避けるべきである。*H. pylori* の一次除菌療法が失敗した場合、2つの選択肢が考えられる(図 151-2)。より一般的なアプローチは他の薬物レジメンによる経験的な再除菌治療である(表 151-2)。第2のアプローチでは内視鏡検査を行い、生検材料を採取し、*H. pylori* を培養する。分離された *H. pylori* の抗菌薬感受性試験の結果にもとづいた除菌治療を行う。再除菌治療も不成功に終わった場合、経験的な三次除菌療法がしばしば行われるが、理想的には感受性試験が実施されるべきである。

bismuth 化合物単剤もしくは3剤療法により、*H. pylori* 以外の胃の *Helicobacter* が除菌されることが報告されている。しかし、試験研究は行われていないため、それが除菌療法の成功によるものか、自然除菌によるものかは不明である。

## ■ 予 防

 *H. pylori* 感染が消化性潰瘍や胃腺癌と関連する先進国、ならびに胃腺癌が人生後半の癌死の主因になるかもしれない途上国において、本菌の感染は公衆衛生学上の大きな意義をもつ。大集団での予防を考えた場合、ワクチンの利用が好ましく、動物を用いた試験的な予防接種では有望な結果が得られている。しかし、*H. pylori* は何千年以上にもわたり宿主であるヒトとともに進化してきたため、本菌の定着を予防もしくは除菌することによる不利益があるかもしれない。例えば、生涯にわたり *H. pylori* 陰性であることは、食道腺癌を含む GERD 合併症の危険因子となる。*H. pylori* の消失が気管支喘息、肥満、そしておそらく2型糖尿病など、現行の西洋式的生活様式を反映した他の新たな疾患のリスクを高めるかもしれないことが推測されている。

(神谷 茂)

## 参考文献

- Atherton JC, Blaser MJ: Co-adaptation of *Helicobacter pylori* and humans: Ancient history and modern implications. *J Clin Invest* 119:2475, 2009
- Backert S, Selbach M: The role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol* 10:1573, 2008
- Chey WD et al: American College of Gastroenterology guidelines on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 102:1808, 2007
- El-Omar EM et al: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 404:398, 2000
- Linz B et al: An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 445:915, 2007
- Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1:1311, 1984
- Ohnishi N et al: Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:1003, 2008
- Polk DB, Peek RM Jr: *Helicobacter pylori*: Gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 10:403, 2010
- Wong BC et al: *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. *JAMA* 291:187, 2004

Wu C-Y et al: Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 137:1641, 2009

# 152

Reuben Ramphal

## *Pseudomonas* および類縁菌種による感染症

*Pseudomonas* 類は、ラクトース非分解性という共通点を有するが、異質な菌が集まった Gram 陰性菌のグループである。以前、*Pseudomonas* 属に分類されていた菌は、現在では *Pseudomonas* 属、*Burkholderia* 属、*Stenotrophomonas* 属の3つの属に分類されるようになってきている。これら3つの属の菌は生物学的に類似した点もあれば、明らかに異なる点もあり、遺伝学的に異なる多くの領域を有している。これらの菌の大半は病原性が弱く、例外としては類鼻疽を起こす類鼻疽菌(*B. pseudomallei*)や鼻疽を起こす鼻疽菌(*B. mallei*)があり、健康人にも感染を起こす。

緑膿菌(*P. aeruginosa*)はこの群の代表的な菌であり、入院患者や嚢胞性線維症(第259章)の患者における感染症の重要な原因菌となっている。癌化学療法、人工呼吸管理、広域抗菌薬の投与が緑膿菌の定着や感染症の誘因となりうる。このように医療の進歩によって易感染性の患者が増加し、広域抗菌薬の投与が行われることで、緑膿菌感染のリスクが高まる。*Pseudomonas* 属の他の菌として、*P. putida*、*P. fluorescens*、*P. stutzeri* がまれにヒトに感染を起こす。

*Burkholderia* 属には40種以上の細菌が属し、その中で *B. cepacia* が西欧諸国で最もしばしば遭遇する菌である。緑膿菌と同様に *B. cepacia* も日和見病原体として嚢胞性線維症患者に感染症を起こす。その他に重要な菌として類鼻疽菌と鼻疽菌があり、前述したようにそれぞれ類鼻疽と鼻疽を起こす。

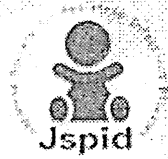
*Stenotrophomonas* 属の医学上重要な菌として *S. maltophilia* がある(かつては *Pseudomonas* 属および *Xanthomonas* 属に分類されていた)。日和見感染症しか起こさない菌であり、強力な広域抗菌薬が使用されると本菌が過剰な増殖を引き起こす。

## 緑膿菌

### ■ 疫 学

緑膿菌は多くの湿潤環境で検出される。土壌や植物、野菜、水道水、流し台はいずれも緑膿菌の生息場所となりうるが、それは本菌が必要とする栄養が単純なためである。緑膿菌はあらゆるところに存在しているので、単に接触しただけで定着や感染が起こるとは思われない。臨床的ならびに実験的な観察から、緑膿菌の感染は、宿主の防御能の障害、粘膜の損傷、生理的異常、抗菌薬による正常細菌叢の抑制に付随して起こることが多いということが示唆されている。このような感染の要因の多くを ICU が抱えていることを考慮すると、緑膿菌感染症の多くが ICU でみられることは驚くべきことではない。緑膿菌は基本的に環境から感染すると考えられているが、医療施設や家族内ではヒトとヒトとの間の伝播も起こる。

熱傷患者は、かつて緑膿菌に非常に感受性が高いと考えられていた。例えば米軍機関が行った外科領域の調査では、1959年から1963年にかけて、熱傷患者の緑膿菌敗血症が死亡した熱傷患者の60%を占めていた。しかし理由は明らかではないが、1950年代や1960年代の頃とは違い、緑膿菌はもはや熱傷患者の主要な病原体ではなくなってきた。



日本小児感染症学会 編

日常診療に役立つ

# 小児感染症 マニュアル 2012

第3版

東京医学社

## 23. ヘリコバクター・ピロリ

*Helicobacter pylori*

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*: *H. pylori*) は1982年にオーストラリアのMarshallとWarrenによって初めてヒトの胃粘膜から分離培養されたグラム陰性のらせん状桿菌である。胃内に細菌が認められることは19世紀末から観察されていたがその後否定的な報告が多く、一過性の細菌を除き胃内は無菌の環境であると考えられてきた。この菌の発見後胃に棲息する細菌の存在が世に認められるようになり、現在では慢性胃炎、消化性潰瘍、胃癌の原因となること、さらには血小板減少性紫斑病や鉄欠乏性貧血の原因の一つとなっていることまで明らかとなってきた。

### ■ 細菌の生物学的特徴

*H. pylori* はグラム陰性のらせん菌で複数の鞭毛をもつ微好気性菌である。胃内の強力な酸から逃れるためによく発達した鞭毛を回転させ、酸度が中性になっている胃粘膜の下層に侵入し、胃粘膜上皮細胞や細胞間隙あるいは粘液内に生息する。強いウレアーゼ活性を有し、尿素を二酸化炭素とアンモニアに分解する。このアンモニアが酸を中和し周囲のpHを上昇させて生息する環境を作っている。

### ■ 疫学・感染状況、感染経路

日本人の感染率は二相性で、60歳代以降は60%以上と非常に高率であるが60歳未満では30~40%と低い感染率である。感染の多くは小児期に成立し、高い感染率は第二次世界大戦による衛生環境が悪かった時代に成立したものと推測されている。現在の小児の感染率は低下しており5~10%程度である。

幼児期は感染のリスクが最も高い時期と考えられている。急性感染の経過をとることは極めてまれで無症状のうちに感染が成立する。日本で便中*H. pylori* 抗原を用いて前方視的に感染時期を検討した報告が2編ある<sup>1,2)</sup>が、計11名の小児の感染時期(便中抗原陽転年齢)を同定し、0歳3名、1歳5名、2歳、4歳、6歳が各1名であり、2歳未満が全体の73%を占めていた。

感染経路は家族内が主であり、特に母から子への感染が重要という報告が多い。また、保育施設や障害児施設などでの子どもどうしの感染も示唆されている。日本における感染経路は家族内 8 割 (母から約 7 割, 父から約 1 割), 家族外感染は 2 割程度とする報告もある<sup>3)</sup>。感染様式は生活環境や時代により異なる。胃以外で培養や PCR 法で *H. pylori* が検出されたものは、歯垢, 唾液, 糞便, 嘔吐物, 井戸水などで, これらは感染を媒介する。疫学調査で母の悪心・嘔吐が頻繁であると子どもの感染率が高い, 感染している家族が嘔吐を伴う胃腸炎症状を発症すると年少児の新規感染が多くなるという報告などからは *H. pylori* 感染者が嘔吐・下痢を伴う病態では感染源となり, 乳幼児が初感染を受けるといいう経路が推測できる。発展途上国では飲料水を介した感染が報告されており, 日本も戦後の衛生環境の悪い状況では飲料水を介した感染が多かったと推測されるが, 現在の日本では水道水など飲料水からの感染の可能性は極めて低いと考えられている。

### ③ 感染診断法 (表 1)

内視鏡による生検組織を必要とするものと生検組織が必要でない検査法がある。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が, 各々の検査法には特徴があるため理解したうえで選択する。

#### 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

表 1 *H. pylori* 感染症の診断および除菌判定法

	感染診断	除菌判定
生検組織を必要とする検査法		
組織検査(鏡検法)	○	△*
ウレアーゼ試験	○	△*
培養法	○	△*
生検組織を必要としない検査法		
尿素呼気試験	○	○
便中抗原検査	○	○
抗体検査(血清, 尿)	△**	×

\* 偽陰性に注意する。

\*\* 単一検査としては好ましくない。

除菌判定は偽陰性を避けるため治療終了後 4 週以降に実施する。

(文献 4 より引用)



所からの生検が望ましいとされている。

### (1) 培養法

唯一の直接的証明法であり、薬剤感受性テストもできる。特異性は優れているが感度がやや落ちる。専用培地が必要で外注検査となる医療機関が多く、胃組織を検査機関に送付する際にも *H. pylori* 用の保存輸送用培地が必要であり、検査前に取り寄せておく。

### (2) 迅速ウレアーゼ試験

迅速かつ簡便で精度は高い。胃生検組織中に含まれる菌のウレアーゼ活性(尿素→二酸化炭素+アンモニア)を検出することにより間接的に *H. pylori* の存在を確認する。試薬は尿素と pH 指示薬を利用したものでアンモニアが生じることによって pH が上昇し、pH の変化に伴う指示薬の変化で診断する。陰性を確認するための時間は 30 分～3 時間である。

### (3) 鏡検法


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ラセン状菌を検出し、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

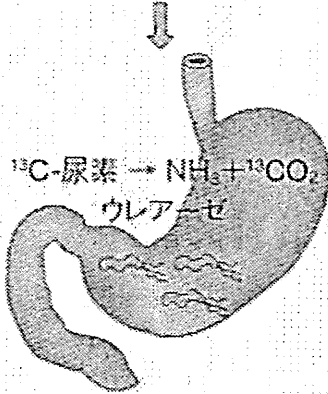
### (1) 尿素呼気試験 (UBT) (図)

内視鏡を使わない検査法のゴールドスタンダードとされ、*H. pylori* がもつ強いウレアーゼ活性を間接的に測定する方法である。<sup>13</sup>C 尿素製剤を服用し、胃内に *H. pylori* が存在すれば尿素は直ちに胃内でアンモニアと<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>に分解され、<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>は呼気に排出される。服用後の呼気を採取し、服用前に採取した呼気中の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>と比較し増加率から存在を診断する。検査の条件として呼気の採取と“うがい”ができることが必須であり、乳児では検査困難である。<sup>13</sup>C 尿素製剤は現在 100 mg 錠剤のみであり、錠剤を飲めない場合は約 100 ml の水で溶解する。服用した<sup>13</sup>C 尿素がウレアーゼ活性を有する口腔内細菌と接触し、口腔内で<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>を発生し、偽陽性の原因となるため、<sup>13</sup>C 尿素の除去目的で“うがい”が必要である。現在日本で市販されているのはユービット錠<sup>®</sup>とピロニック錠<sup>®</sup>であるが、表面がフィルムコーティングされた錠剤(ユービット錠<sup>®</sup>)ではうがいの必要はない。水に溶解した場合は口腔内に残りやすく十分にうがいを行う。投与量は 12 歳未満 75 mg, 12 歳以上は 100 mg を大まかな目安としているが全年齢 100 mg としても構わない。服用後の呼気はユービット錠では

① 呼気を採取




②  $^{13}\text{C}$ -尿素(100mg)を内服

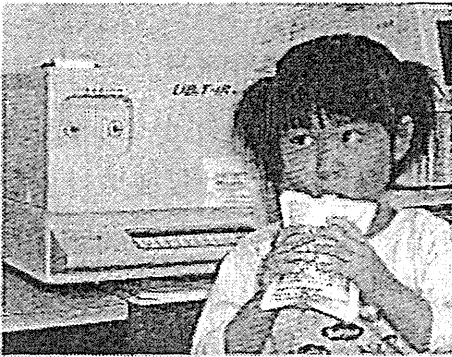
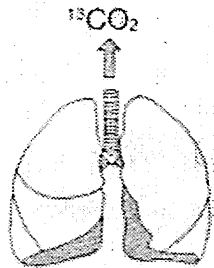


$^{13}\text{C}$ -尿素  $\rightarrow$   $\text{NH}_3 + ^{13}\text{CO}_2$   
ウレアーゼ

③ すぐに口腔内を水でうがい  
ユービット錠をそのまま服用した場合  
うがいの必要なし  
検査中は坐位とし、体位変換なし



④ 10~20分後(検査薬、測定機種によって異なる)呼気を採取

- ・小児の Cut off 値 3.5%
- ・プロトンポンプ阻害薬、抗菌薬は偽陰性となるため中止後最低 2 週以上あけて検査する。

図 小児のUBT

20分後に、ピロニック錠<sup>®</sup>では服用10分後(質量分析法)あるいは服用15分後(赤外分光法)に採取する。成人では左側臥位5分の後に坐位と体位変換するが、小児では坐位のみで正確に診断できる。日本人小児の多施設研究結果ではカットオフ値を3.5%とすると感度97.8%、特異度98.5%と報告されている。成人ではカットオフ値2.5%が推奨されているので、われわれは2.5~3.5%はgray zoneとして他の検査法を追加している。抗菌薬、ビスマス製剤や酸分泌抑制薬、特にプロトンポンプ阻害薬(PPI:オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールなど)、抗ウレアーゼ活性のあるエカベトナトリウムなどの内服で偽陰性になるため、最低2週間は休薬し検査する。

(2) 便中抗原測定法

便を採取するだけという極めて非侵襲的、簡便な方法で、乳幼児、重度の障害児も同様に検査ができるという長所がある。小児においても成人と同じカットオフ値が用いられるが、抗菌薬の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と考えられる。現

在販売されているものはいずれもモノクローナル抗体を用いたもので、小児において90%以上の感度、特異度が報告されている。ELISA法(HpSA plus Meridian, テストメイトピロリ抗原EIA), イムノクロマト法ではテストメイトラビッドピロリ抗原とイムノカードST HpSAが測定可能である。

### (3) 抗 *H. pylori* 抗体測定

血清や尿を用いて測定できる。小児では抗原として用いられている菌株によってキット間で感度と特異度に差違がみられ、日本人から分離された菌株を使用したキットでは感度がよい。年少児(10歳未満)では感度がやや低く注意が必要である。乳児やγグロブリン投与後では受動抗体による偽陽性、乳幼児では免疫応答の未熟性による偽陰性などが問題となる。一方、小児に頻回に投与される抗菌薬の影響は受けず、特異度は良好であるためこれらの特性を知っていれば感染の目安となる。

## ■ どのような疾患で診断、治療すべきか

*H. pylori* 感染児の多くは無症状である。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<sup>9)</sup>に記載された以下の疾患について除菌治療が考慮される。

### 1) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍

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。初発・再発を問わず、除菌療法が治療の第一選択である。除菌治療により維持療法なしに潰瘍再発が抑制されることは世界的にコンセンサスが得られている。活動性潰瘍では、除菌治療後プロトンポンプ阻害薬などの酸分泌抑制薬の投与を行うことが望ましい。潰瘍の治癒確認は内視鏡検査で行い、検査時期は除菌判定も考慮し治療開始後8週間後が目安となる。

### 2) 慢性胃炎

内視鏡検査と組織検査により診断する必要がある。①症状改善を期待し本人および親が希望する、②胃粘膜の萎縮が証明される、③胃癌の家族歴を有する場合、除菌療法が考慮される。しかし、*H. pylori* 慢性胃炎と腹部症状との関連について確立した見解はなく、除菌により症状の消失ないし改善が得られる保証はない。

表2 *H. pylori* 関連鉄欠乏性貧血の特徴

- |                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| ①患児の多くは腹痛などの消化器症状を訴えない。                                   |
| ②繰り返し便潜血検査などを行っても消化管出血が確認されない。                            |
| ③鉄の摂取不足が認められない。                                           |
| ④内視鏡所見と生検による病理組織検査で <i>H. pylori</i> 胃炎が確認される。            |
| ⑤貧血が鉄剤による治療に不応である(鉄剤不応性)か、鉄剤に反応しても投与中止によって貧血が再燃する(鉄剤依存性)。 |
| ⑥鉄剤を補充しなくても <i>H. pylori</i> の除菌のみで貧血が改善されることもある。         |

(文献5より引用)

### 3) 胃 MALT リンパ腫

MALT (mucosa-associated lymphoid tissue: 粘膜関連リンパ組織) を発生源とする低悪性度の悪性リンパ腫である。成人領域では除菌による胃 MALT リンパ腫の改善は 60~80% 程度であり、現在では限局期の低悪性度リンパ腫の治療法の第一選択は *H. pylori* 除菌療法とされている。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他の治療法を選択する。

### 4) 蛋白漏出性胃症

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出されない場合に実施する。

### 5) 鉄欠乏性貧血 (表2)<sup>5)</sup>

小児期では *H. pylori* 関連疾患として重要である。特に 10 歳以降の年長児の原因不明の鉄欠乏性貧血児の約 60~70% が *H. pylori* 感染があり、除菌成功した症例では貧血が治癒し再発を認めない。スポーツ貧血との合併でさらに強い貧血をきたしたと思われる症例も多い。年少児の鉄欠乏性貧血における *H. pylori* 感染率は高くない。

### 6) 血小板減少性紫斑病

成人の *H. pylori* 陽性慢性 ITP 患者の約半数が除菌後に血小板増加を認められることが明らかとなってきた。成人では慢性 ITP の確定診断後早期に感染診断を実施し、*H. pylori* 陽性例に対しての first-line 治療として除菌治療をすることは、EBM として確立されてきている。小児の効果についてはさまざまな報告が

表3 小児の除菌療法に用いられる主な薬剤と一般的な用量

	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)
プロトンポンプ阻害薬		
ランソプラゾール*	1.5	60
オメプラゾール**	1.0	40
抗菌薬		
アモキシシリン	50	1,500
クラリスロマイシン	10~20	800
メトロニダゾール	10~20	500

プロトンポンプ阻害薬はいずれか1剤、抗菌薬は一次除菌療法としてアモキシシリン、クラリスロマイシンの2剤を使用。ペニシリンアレルギーあるいは一次除菌が失敗した場合の二次除菌としてクラリスロマイシン、メトロニダゾールの2剤を用いる。分2投与とし、治療期間は7日間(～14日間)である。

\*カプセルははずして腸溶顆粒として、OD錠は粉砕して投与可。

\*\*腸溶錠の粉砕投与は不可。(文献4より引用、一部改変)

あるが、効果があったとする症例報告も散見され、治療抵抗性の症例あるいは無治療で経過観察中の症例(血小板数が正常化しない)における治療選択の一つと考えられる。

### 5 除菌療法 (表3)

まず選択される除菌薬剤はプロトンポンプ阻害薬とアモキシシリン、クラリスロマイシンの3剤併用療法である。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。投与期間は7日間が原則であるが、小児では14日間投与を推奨する意見もある<sup>4)</sup>。副作用として下痢、味覚異常、悪心、発疹などがみられる。除菌成功率は70%前後であり、主な原因はクラリスロマイシン耐性である。特に小児ではクラリスロマイシン耐性株が増加しており、*H. pylori*の培養による抗菌薬感受性試験を行って治療薬剤を決定する方法もある。

### 6 *H. pylori* 感染診断と除菌治療の保険適用

原則的に18歳以上の成人に適用ありと記載されているが、筆者の知る限りでは小児においても成人と同様の保険診療ができています。

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<sup>6)</sup>では、「*H. pylori* 除菌は胃・十二指腸潰瘍の治癒だけではなく、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。しかし、現行の保険適用は胃潰瘍、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術後胃である。除菌前の感染診断については上記 5 疾患と診断されたもののうち、*H. pylori* 感染が疑われる場合に①迅速ウレアーゼ試験、②鏡検法、③培養法、④抗体測定、⑤尿素呼気試験、⑥抗原測定の検査法で、①～③のうち 2 項目、④～⑥のうち 2 項目が算定できる。除菌判定も同じである。*H. pylori* 感染ありと判断された場合には一次除菌治療としてプロトンポンプ阻害薬、アモキシシリン、クラリスロマイシンの 3 剤併用療法 7 日間、一次除菌治療に失敗した場合、クラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更した 3 剤併用療法 7 日間が保険適用となる。鉄欠乏性貧血や慢性胃炎などは現段階では適用外であり、診療に際しては現時点の情報を本人と保護者に十分説明したうえで治療方針を決定することが重要である。

日本では小児の *H. pylori* 除菌治療はまだ十分に普及していないように思える。2005 年 10 月号の小児科学会雑誌に「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」を掲載している。繰り返す胃・十二指腸潰瘍や原因不明の鉄欠乏性貧血などで苦勞している子どもたちや先生方の一助となれば幸いである。

適用外の検査や症例の相談などは筆者 (e-mail: okuda@naxnet.or.jp) に連絡いただければ可能な範囲で協力いたします。

(奥田真珠美)

## 文献

1. 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* 43: 2246-2250, 2005
2. Okuda M, Miyashiro E, Booka M, et al: *Helicobacter pylori* colonization in the first 3 years of life in Japanese children. *Helicobacter* 12: 324-327, 2007
3. 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* 27: 999-1003, 2008
4. 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.

日児誌 109: 1297-1300, 2005

5. 今野武津子, 他: *Helicobacter pylori* 胃炎によると考えられる鉄欠乏性貧血, 日児誌 17: 352-357, 2003
6. 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: 104-126, 2009

## Gastric Cancer Risk Diagnosis and Prevention in Subjects with *Helicobacter pylori*-related Chronic Gastritis

Shotaro Enomoto, Mika Watanabe, Chizu Mukoubayashi,  
Hiroshi Ohata, Hirohito Magari, Izumi Inoue, Takao Maekita,  
Mikitaka Iguchi, Kimihiko Yanaoka, Hideyuki Tamai, Jun Kato,  
Masashi Oka and Masao Ichinose  
*Second Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University  
Japan*

### 1. Introduction

*Helicobacter pylori* (HP) is recognized as a major pathogenic factor for persistent inflammation in the human stomach (Dooley et al., 1989; Marshall & Warren, 1984). In 1994, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified HP infection as a definite class I carcinogen (International Agency for Research on Cancer (IARC), 1994). HP triggers chronic inflammation of the infected stomach mucosa and is considered a major risk factor for gastric cancer (GC) and associated precursor lesions. Long-lasting inflammation in the stomach mucosa leads to a cascade of molecular and morphological changes, representing the gastritis-atrophy-metaplasia-dysplasia-cancer sequence (Correa, 1992). The HP infection rate is higher in Japan than in Western countries, with nearly all cases of GC occurring in subjects with underlying HP-related chronic gastritis. HP infection is widely accepted as a major risk factor for the development of GC and its precursor lesions, based on extensive evidence derived from many studies (Blaser et al., 1995; EUROGAST Study Group, 1993; Forman et al., 1991; Hirayama et al., 1999; Honda et al., 1998; Huang et al., 1998; Nomura et al., 1991; Parsonnet et al., 1991; Shimizu et al., 1999; Sipponen et al., 1992; Sugiyama et al., 1998; Talley et al., 1991; Tokieda et al., 1999; Uemura et al., 2001; Watanabe et al., 1998; Zheng et al., 2004).

However, in countries such as Japan, where the HP infection rate is high, prediction of GC risk based solely on the presence or absence of HP infection does not offer sufficient specificity. Elucidation of groups at high risk based on the natural history of GC is clearly necessary. The identification of useful markers of GC risk is thus hoped for. Evaluating HP-related chronic gastritis and determining which subjects are at high risk for developing GC is very important, and would likely increase the efficacy of GC screening by endoscopic or other examinations (Enomoto et al., 2010a; Mukoubayashi et al., 2007; Ohata et al., 2005), and strategic approaches to metachronous multiple GC after endoscopic mucosal resection (EMR) or endoscopic submucosal dissection (ESD) performed as minimally invasive treatment for early GC (Gotoda, 2007; Kakushima & Fujishiro, 2008; Nakajima et al., 2006). In addition, in terms of GC prevention, it has become clear that HP-related chronic gastritis cannot be ignored as an origin of carcinogenesis.



Here, we discuss the significance of serum pepsinogen (PG) as a marker of GC risk and GC high-risk groups based on HP-related chronic gastritis. We also discuss the prevention for individuals with HP-related chronic gastritis.

## **2. GC risk diagnosis based on the natural history of HP-related chronic gastritis**

Novel risk markers to identify GC high-risk groups based on a detailed natural history of HP-related chronic gastritis have long been awaited. In this section, we discuss the emerging significance of serum PG as a GC risk marker for more precise identification of GC high-risk groups.

### **2.1 Serum PG test**

HP-related chronic gastritis usually starts in the antrum and expands proximally towards the body of the stomach (Kimura, 1972; Tatsuta et al., 1973). As several studies dealing with endoscopic biopsies or chromoendoscopic testing have found that progression of chronic atrophic gastritis (CAG) increases the risk of cancer (Meister et al., 1979; Sipponen et al., 1985; Siurala et al., 1966; Tatsuta et al., 1993; Testoni et al., 1987), accurate and reliable evaluation of the extent of CAG is considered important for identifying individuals at high risk of cancer. However, accurately diagnosing the extent of CAG based on a few biopsy samples is difficult, because CAG together with intestinal metaplasia is a multifocal process. Furthermore, histological diagnosis of gastric atrophy depends on subjective judgment without a gold standard (Guarner et al., 1999; Plummer et al., 1997). A test for CAG progression that is more convenient, free of discomfort or risk, economical and based on objective parameters is needed.

PG is the inactive precursor of pepsin, a digestive enzyme specifically produced in the stomach. Immunologically, two isozymes exist (Kageyama, 2003). PGI is produced by chief cells and mucus neck cells of the gastric fundic glands. In contrast, PGII is produced not only by chief cells and mucus neck cells, but also in cardiac glands, pyloric glands, and Brunner's glands, with localization of producing cells in a wide range from the stomach to the duodenum. The majority of PG produced (about 99%) is secreted in the stomach lumen and functions as a digestive enzyme. However, a small amount of PG (about 1%) is also present in blood and can be evaluated by measuring serum PG levels. Serum PG levels are generally agreed to reflect the morphological and functional status of the stomach mucosa (Hirschowitz, 1957; Samloff et al., 1982).

In an endoscopic study with Congo red staining, we have shown a strong correlation between an increase in glandular boundary, associated with diagnosed progression of gastric mucosal atrophy, and stepwise reductions in serum PGI levels and the PGI/PGII ratio (Fig. 1) (Miki et al., 1987). In other words, by measuring serum PGI and the PGI/II ratio, the progression of CAG, which is involved in GC carcinogenesis, can be objectively evaluated (Ichinose et al., 2001). In addition, during HP infection, serum PGI and PGII increase, and the PG I/II ratio decreases. These findings are improved after eradication treatment (Furuta et al., 1997) and are useful as gastric mucosal inflammatory markers.

Several criteria are used in the serum PG test. As criteria for GC screening, the combination of PGI  $\leq 70$  ng/ml and PGI/II ratio  $\leq 3.0$ , as a reference value by Miki et al., is widely accepted (PG index 1+) (Ichinose et al., 2001; Watanabe et al., 1997). Values lower than this

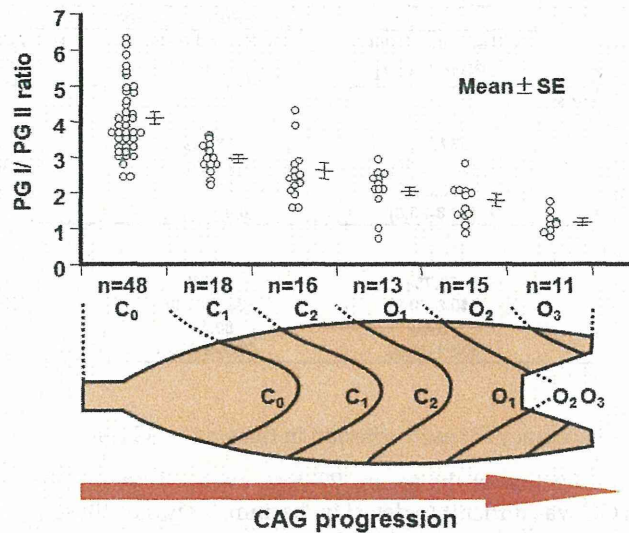


Fig. 1. Relationship between serum pepsinogen (PG)I/PGII ratio and progression of chronic atrophic gastritis (CAG). With atrophic changes in the gastric mucosa progressing from the pyloric glands to more proximally, the serum PGI/II ratio decreases, reflecting an associated loss of PG-producing cells. CAG, chronic atrophic gastritis; SE, standard error.

reference value are considered PG-test positive. In addition to this reference value, to identify more severe CAG progression, criteria of PGI  $\leq 50$  ng/ml and PGI/II ratio  $\leq 3.0$  (PG index 2+), and PGI  $\leq 30$  ng/ml and PGI/II ratio  $\leq 2.0$  (PG index 3+) are also used. Since 1992, when PG assay kits became commercially available, a number of screening services provided by workplaces or community health services have adopted this serum test as a filter test (Hattori et al., 1995; Kitahara et al., 1999; Kodoi et al., 1995; Miki et al., 1993; Miki et al., 2003; Ohata et al., 2005; Yoshihara et al., 1997). However, the long-term prognosis of subjects with extensive CAG identified by PG filter test is not fully known.

## 2.2 Detection accuracy of GC using the serum PG test

We conducted a large-scale cohort study spanning more than 10 years in Wakayama Prefecture, Japan, and identified groups at high risk for GC (Ohata et al., 2004; Yanaoka et al., 2008a; Yanaoka et al., 2008b). Based on the results, accuracy of each criteria of the serum PG test for GC that occurred during the observation period was evaluated (Yanaoka et al., 2008a). Accuracy of the criteria is shown in Table 1. For the most favorable criteria (PG index 1+), sensitivity was 58.7%, specificity was 73.4%, and positive predictive value was 2.6%. Compared to a meta-analysis of PG test sensitivity (Dinis-Ribeiro et al., 2004), these results were poor, particularly in terms of sensitivity.

As a reason for these poor results, the presence of GC easy to detect by barium X-ray, and GC easy to detect by the serum PG test, was cited (Ohata et al., 2005). In the above-mentioned meta-analysis, many of the previously reported cases that were reviewed were from studies in populations in which GC screening by conventional barium X-ray had been conducted over a period of many years. In other words, that study reviewed results for GC

	Serum PG test criteria		
	PGI $\leq$ 70 and PGI/II $\leq$ 3 [PG index 1+]	PGI $\leq$ 50 and PGI/II $\leq$ 3 [PG index 2+]	PGI $\leq$ 30 and PGI/II $\leq$ 2 [PG index 3+]
<b>Meta-analysis of reported cases</b>			
(Dinis-Ribeiro et al., 2004)			
Pooled sensitivity (95%CI)	77.3% (69.8-83.8)	68.4% (59.1-76.8)	51.9% (40.3-63.5)
Pooled specificity (95%CI)	73.2% (72.8-73.6)	69.3% (66.6-70.0)	84.4% (83.7-85.0)
<b>Our results</b>			
(Yanaoka et al., 2008a)			
Sensitivity (95%CI)	58.7% (45.6-70.8)	49.2% (36.5-62.0)	27.0% (16.9-39.9)
Specificity (95%CI)	73.4% (72.1-74.6)	80.5% (79.4-81.6%)	92.0% (91.3-92.8)

PG, pepsinogen.

CI, confidential interval.

Table 1. Comparison of accuracy for each criterion in the serum PG test.

detection just after introduction of the serum PG test, over a short period, and targeting a population in whom GC was difficult to detect by barium X-ray, i.e., those in whom GC was easy to detect by the serum PG test. On the other hand, GC cases just after introduction of the serum PG test were excluded from our study, and observation was over a long period of 10 years. Accordingly, results for the detection of GC occurring during the observation period were more rigorously evaluated, and thus more correctly reflective of the accuracy for detecting GC by the serum PG test. Based on the above results, using the serum PG test alone for GC screening has limitations. A more elaborate system must therefore be developed, including for GC screening in PG test-negative cases.

### 2.3 GC risk in a serum PG test-positive group

Previous studies have examined the accuracy of the serum PG test as a filter test for endoscopy. Recently, as part of an investigation into the natural history of GC occurrence, we evaluated GC risk in populations identified by each criteria for the serum PG test (Yanaoka et al, 2008a). In a population of middle-aged healthy men, in an atrophy-negative group, the annual incidence of GC was 0.07%. In contrast, annual incidence was 0.28% in the PG index 1+ group, 0.32% in the PG index 2+ group, and 0.42% in the PG index 3 +group, showing significant stepwise increases in GC incidence with CAG progression (Fig. 2) Based on these results, PG test-positive groups, as assumed, are high-risk groups for GC. In other words, an individual who is serum PG test-positive, even if GC is not currently detectable, still has a high possibility of developing GC in the future. Careful monitoring with detailed testing is clearly indicated in such subjects. This again demonstrates the usefulness of the PG test as a marker of high risk for GC.

### 2.4 Natural history of HP-related chronic gastritis and GC risk

In addition to the serum PG test, the natural history of HP-related chronic gastritis and associations with GC risk have been examined by evaluating HP infection, as the major cause of onset and progression of chronic gastritis in Japan (Ohata et al, 2004; Yanaoka et al, 2008b). HP infection is diagnosed using anti-HP antibody titers, which, like the serum PG test, is a blood test that is easy to perform. The stages of HP-related chronic gastritis, from

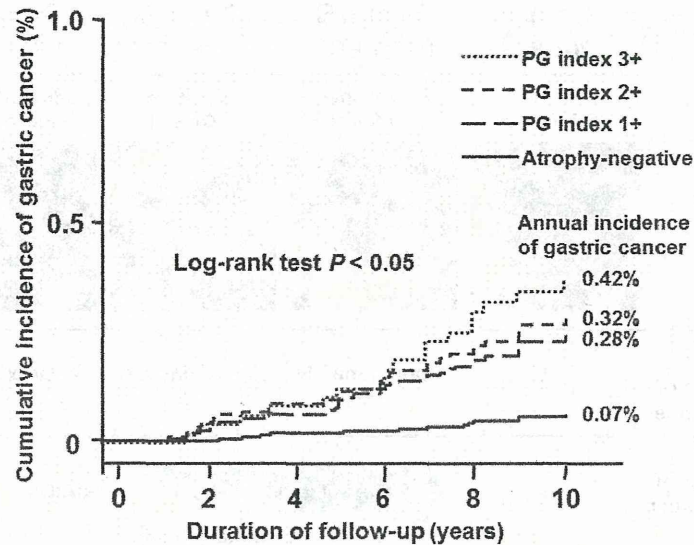


Fig. 2. Kaplan-Meier analysis of gastric cancer development in subjects classified using the criteria of the serum pepsinogen (PG) test. Among middle-aged healthy men, annual incidence of gastric cancer is shown for each population identified using various criteria for the serum PG test. Progression of chronic atrophic gastritis showed a significant stepwise increase in the incidence of gastric cancer.

the onset of HP infection to development of atrophic gastritis, can be classified based on a combination of both serum blood tests: Group A [HP(-), PG(-)], Group B [HP(+), PG(-)], Group C [HP(+), PG(+)], and Group D [HP(-), PG(+)]. Group A comprised HP non-infected healthy subjects. Group B showed established HP infection, but without extensive CAG. Group C had extensive CAG. Group D had severe intestinal metaplasia due to progression of CAG, but HP had been spontaneously eliminated, representing so-called metaplastic gastritis.

The natural history of HP-related chronic gastritis from the onset of HP infection can be shown to progress from each stage: A→B→C→D. Based on a follow-up study, the annual incidence of GC for each group using this stage classification was: 0% for Group A (no occurrence of GC during 10 years in this group); 0.11% for Group B (GC in 1 per 1000 patients per year); 0.24% for Group C (GC in 1 per 400 patients per year); and 1.31% for Group D (GC in about 1 per 80 patients per year). Based on these data, with progression in stage of HP-related chronic gastritis, a stepwise increase is seen for GC incidence (Fig. 3). Similar results were reported by Watabe et al. (Watabe et al., 2005). During the 10-year follow-up study, all patients who developed GC were HP infection-positive. These results showed that in Japan, almost all cases of GC are associated with HP-related chronic gastritis. Theoretically, based on this fact, not only a GC high-risk group, but also a GC low-risk group (group A), can be identified. This is expected to contribute greatly to suitable and more intensive GC screening.