

5. 感染率・感染に関与する因子

社会経済状況や教育レベル、所得が低いと感染リスクになるという報告が多かった。マレーシアの健康な血液ドナー（10～70歳）の血清抗 *H. pylori* 抗体陽性率は14.2%で、民族、性別、血液型には関連がなかった²³⁾。バングラデシュの検討²⁴⁾では出生児238名を2歳まで定期的に測定した便中抗原の累積陽性率は49%であり、血液型ではA型における *H. pylori* 感染率が有意に高い結果であった。また、初感染は春と秋が多かった。ギリシアにおける検討²⁵⁾であるが、上部消化管症状があり、除菌治療歴のない連続した100名の小児で内視鏡検査とUBTをおこなった。同様に、除菌治療の有無に関係なくすべての家族についてもUBTをおこなった。子どもと親の年齢、社会経済状況、親の教育歴、住居環境の要因についても調査した。44名(44%)の有症状小児で *H. pylori* 感染があったが、調査した要因は年齢を除いて (*H. pylori* 感染児で有意に年齢が高い) 関連するものはなかった。すべての *H. pylori* 感染児、非感染児の71.4%で家族の少なくとも1名は *H. pylori* 感染者であった。中国北京にある田舎 (Pinggu) と都会 (Haldian) の *H. pylori* 感染率を検討した報告²⁶⁾であるが、1,232名が参加し、感染診断はUBTを用いた。同時に性別、年齢、居住地、教育レベル、喫煙、アルコール消費を評価した。田舎での感染率は54.7%、都会では41.3%であった。居住地域と低い教育レベル、低所得が *H. pylori* 感染のリスク因子であった。

Lanyu 島に居住している Yami 部族 (台湾でもっとも小さい先住民部族) に関する報告であるが、原始的な台湾の最も小さな先住民部族である。Lanyu 島は閉鎖した環境であり、その地域の *H. pylori* 感染状況に関する情報はほとんどない。Chi ら²⁷⁾は Lanyu 島における高校生の感染率を調査し、リスクファクターと成長への影響を検討した。横断的、population-based 研究はUBTを用いて実施された。社会経済状況などの要因を感染のリスクファクターとして収集し、身長・体重の情報も収集した。106名の高校生 (平均年齢14.3歳、男児55名) が登録され、全体の感染率は54.7%であった。Dongcing 村の居

住者の感染率が最も高く、73.3%であった。性別、人種、社会経済状況、親の教育レベルと感染には関連がなかった。 *H. pylori* 感染と体重、身長、BMI には関連がなかった。 *H. pylori* 感染と成長に関してはもう1編メキシコからの報告がある²⁸⁾が、社会経済レベルの低い地域 of 全寮制学校におけるUBTを用いた横断的検討である。対象は5～13歳の小児685名で *H. pylori* 感染のある小児では感染のない小児より平均身長が低く、成長率も悪く、報告者は *H. pylori* 感染が小児の成長抑制に影響している可能性が示唆されたと述べている。

6. 水からの感染

水からの感染はとくに途上国では *H. pylori* のおもな感染経路のひとつであると報告されている。バングラデシュの感染率が高い地域の水について *H. pylori* 特異的 real-time PCR 法を用いて水中の *H. pylori* DNA を定量化する検討をおこなった報告²⁹⁾で、最小検出感度は1検体あたり *H. pylori* 遺伝子およそ250ゲノムである。対象は *H. pylori* 感染率が高いバングラデシュの地域の飲用・生活水は75検体、天然水バイオフィルム21検体であるが、どのサンプルからも *H. pylori* は検出できなかった。同じ方法で以前に他の細菌が検出できた検体もあったが、 *H. pylori* は検出できなかった。コントロール実験も施行しており、実験結果が偽陰性であるとは考えにくく、この結果は少なくともバングラデシュの主たる *H. pylori* 感染経路が水であるという可能性は低いことを示唆している。下水に曝露される職業に従事する者の *H. pylori* とE型肝炎感染のリスクを検討したスイスからの報告³⁰⁾もある。下水に曝露される労働者332名、コントロールは市中の労働者446名で *H. pylori* 抗体、E型肝炎抗体を前向き調査した。陽転は *H. pylori* 抗体、E型肝炎抗体ともに両群で差はなく、下水に曝露される職業がこれらの感染のリスクになることはなく、良い衛生環境で個人防御を訓練されていれば感染のリスクとはならないと述べている。

おわりに

感染ルートは少しずつ明らかになっているが、蓄積し

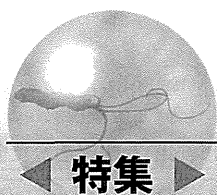
た成果から実際の予防に応用していく検討が今後の課題と考える。



文 献

- 1) Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H : Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood : independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol* **104** : 182-189, 2009
- 2) Nahar S, Kibria KM, Sultana J *et al* : Evidence of intra-familial transmission of *Helicobacter pylori* by PCR-based RAPD fingerprinting in Bangladesh. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **28** : 767-763, 2009
- 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) Oshio I, Osaki T, Yonezawa H *et al* : Vertical *Helicobacter pylori* transmission from Mongolian gerbil mothers to pups. *J Med Microbiol* **58** : 656-662, 2009
- 5) Georgopoulos SD, Mentis AF, Spiliadis CA *et al* : *Helicobacter pylori* infection in spouses of patients with duodenal ulcers and comparison of ribosomal RNA gene patterns. *Gut* **39** : 634-638, 1996
- 6) Suzuki J, Muraoka H, Kobayashi I *et al* : Rare incidence of interspousal transmission of *Helicobacter pylori* in asymptomatic individuals in Japan. *J Clin Microbiol* **37** : 4174-4176, 1999
- 7) Dasanu CA, Rathmann J, Alexandrescu DT : *H. pylori*-associated gastric cancer in a husband-wife pair : a veritable family affair. *South Med J* **102** : 1158-1160, 2009
- 8) Baldassarre ME, Monno R, Laforgia N *et al* : The source of *Helicobacter pylori* infection in the neonatal period. *J Perinat Med* **37** : 288-292, 2009
- 9) Stray-Pedersen A, Gaustad P, Stray-Pedersen B *et al* : Detection rate of *Helicobacter pylori* stool antigen in newborn infants and small children. *J Perinat Med* **35** : 155-158, 2007
- 10) Fujimura S, Kato S, Nagai K *et al* : Detection of *Helicobacter pylori* in the stools of newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* **23** : 1055-1056, 2004
- 11) Kori M, Goldstein E, Granot E : *Helicobacter pylori* infection in young children detected by a monoclonal stool antigen immunoassay. *Pediatr Infect Dis J* **28** : 157-159, 2009
- 12) Lindkvist P, Asrat P, Nilsson I *et al* : Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection : comparison of a high and a low prevalence country. *Scand J Infect Dis* **28** : 181-184, 1996
- 13) Rothenbacher D, Inceoglu J, Bode G *et al* : Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. *J Pediatrics* **136** : 744-748, 2000
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Kusano K, Inokuchi A, Fujimoto K *et al* : Coccoid *Helicobacter pylori* exists in the palatine tonsils of patients with IgA nephropathy. *J Gastroenterol* **45** : 406-412, 2010
- 17) Medina ML, Medina MG, Martin GT *et al* : Molecular detection of *Helicobacter pylori* in oral samples from patients suffering digestive pathologies. *Med Oral Pathol Oral Bucal* **15** : e38-e42, 2009
- 18) Yilmaz MD, Aktepe O, Cetinkol Y *et al* : Does *Helicobacter pylori* have role in otitis media with effusion? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **69** : 745-749, 2005
- 19) Morinaka S, Tominaga M, Nakamura H : Detection of *Helicobacter pylori* in the middle ear fluid of patients with otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* **133** : 791-794, 2005
- 20) Perry S, Sanchez ML, Yang S *et al* : Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis* **12** : 1701-1708, 2006
- 21) Janzon A, Bhuiyan T, Lundgren A *et al* : Presence of high numbers of transcriptionally active *Helicobacter pylori* in vomitus from Bangladeshi patients suffering from acute gastroenteritis. *Helicobacter* **14** : 237-247, 2009
- 22) Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T : Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* **282** : 2240-2245, 1999
- 23) Sasidharan S, Uyub AM : Pervalece of *Helicobacter pylori* infection among asymptomatic healthy blood donors in Northern Peninsular Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **103** : 395-398, 2009
- 24) Bhuiyan TR, Qadri F, Saha A *et al* : Infection by *Helicobacter pylori* in Bangladeshi children from birth to two years : relation to blood group, nutritional status, and seasonality. *Pediatr Infect Dis J* **28** : 79-85, 2009

- 25) Roma E, Panayiotou J, Pachoula J *et al* : Intrafamilial spread of *Helicobacter pylori* infection in Greece. *J Clin Gastroenterol* **43** : 711–715, 2009
- 26) Chang H, Hu F, Zhang L *et al* : Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and identification of risk factors in rural and urban Beijing, China. *Helicobacter* **14** : 128–133, 2009
- 27) Chi H, Bair MJ, Wu MS *et al* : Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in high-school students on Lanyu Island, Taiwan : risk factor analysis and effect on growth. *J Formos Med Assoc* **108** : 929–936, 2009
- 28) Vilchis J, Duque X, Mera R *et al* : Association of *Helicobacter pylori* infection and height of Mexican children of low socioeconomic level attending boarding schools. *Am J Trop Med Hyg* **81** : 1091–1096, 2009
- 29) Janzon A, Sjolling A, Lothigius A *et al* : Failure to detect *Helicobacter pylori* DNA in drinking and environmental water in Dhaka, Bangladesh, using high sensitive real-time PCR assays. *Appl Environ Microbiol* **75** : 3039–3044, 2009
- 30) Tschopp A, Joller H, Jeggli S *et al* : Hepatitis E, *Helicobacter pylori* and peptic ulcers in workers exposed to sewage : a prospective cohort study. *Occup Environ Med* **66** : 45–50, 2009



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**
小竹淳一朗** 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気試験が 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

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、病院をできるかぎり抽出し、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
 医院・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・タケプロン・オメプラール・パリエット・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・タケプロン・オメプラール・パリエット・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 () か月後・ () 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パック製剤
 タケプロン, オメプラール, パリエット: 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ると回答した。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)の選択はパリエット®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

ラール®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®, ハイシジン®(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、尿素呼気試験は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た。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

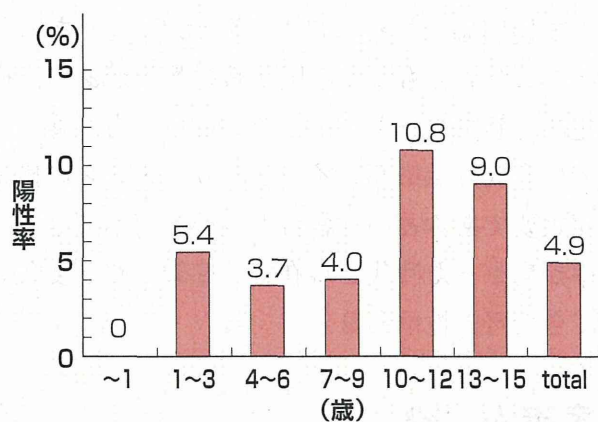
ポイント

- ★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、感染者が胃腸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。

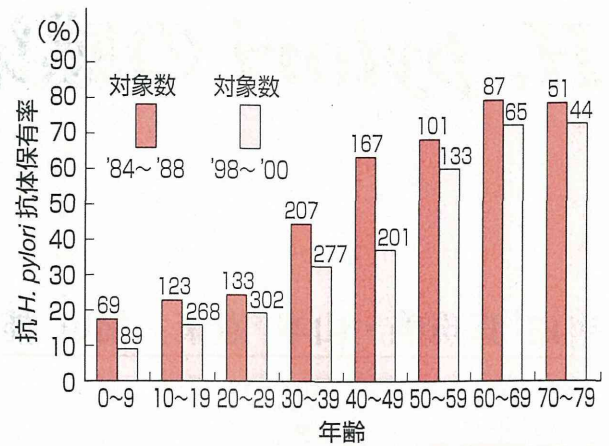
家族内感染

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⁵⁾。

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、感染した年齢に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嚙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「離乳食を嚙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。唾液や歯垢、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)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、機能性ディスペプシア (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。強力な胃酸から逃げ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)。うがい水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 (H₂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

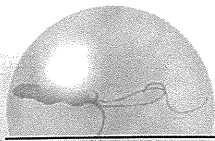
H. pylori 2 次除菌療法 (表 3)

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

* * *



特集

3 疾患保険適用後の *Helicobacter pylori* 感染症診療の変化

早期胃癌に対する EMR/ESD 後胃の 診療はどう変わったか？

間部克裕¹⁾ 石垣沙織¹⁾ 鈴木美櫻¹⁾ 高橋正和¹⁾ 羽田政平¹⁾
小野尚子²⁾ 清水勇一¹⁾ 森 康明³⁾ 中川 学⁴⁾
中川宗一⁴⁾ 工藤俊彦⁵⁾ 加藤元嗣²⁾ 浅香正博⁶⁾

早期胃癌の内視鏡的治療後に *Helicobacter pylori* 除菌治療をおこなうことで二次胃癌の発生が抑制されることが明らかになり、2010年6月、EMR/ESD 後胃に対する除菌療法が保険適用となった。保険適用から1年が経過し、実際の医療現場における実施状況についての全国アンケートをおこなった。EMR/ESD の対象者は高齢者や高度萎縮性胃炎が多いことなどから除菌実施率が50%を下回っていた。主治医の認識の違いにより除菌実施率に大きな違いがあり、より広く適切な情報を普及させることが標準療法となった。“EMR/ESD 後胃に対する除菌療法”の適切な実施に必要であることが明らかになった。

KEY WORDS

Helicobacter pylori (*H. pylori*), 早期胃癌, 内視鏡的治療, 除菌治療, 胃癌予防

はじめに

胃癌の原因が *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染であることが明らかになり、動物実験¹⁾、コホート試験^{2)~5)}、そしてわが国の Japan Gast Study Group (JGSG) による多施設無作為化比較試験 (RCT)⁶⁾ により *H. pylori* 除菌治療による胃癌予防効果が示された。JGSG 試験は Uemura

ら⁷⁾が報告した単施設での観察研究の検証としておこなわれたが、重要なポイントは *H. pylori* 感染者のなかで格段に胃癌リスクが高い集団を対象としていること、萎縮性胃炎、腸上皮化生といった前癌病変がすでに進行している比較的高齢者が対象の試験という点である。すなわち、その発癌率の高さから比較的短期間、中規模の研究で有意な差を得られたこと、また、高度萎縮症例でも除

- 1) MABE Katsuhiko, ISHIGAKI Saori, SUZUKI Mio, TAKAHASHI Masakazu, HANEDA Masahira, SHIMIZU Yuichi/北海道大学大学院医学研究科消化器内科学
- 2) ONO Shoko, KATO Mototsugu/北海道大学病院光学医療診療部
- 3) MORI Yasuaki/森内科胃腸科医院
- 4) NAKAGAWA Manabu, NAKAGAWA Soichi/中川胃腸科クリニック
- 5) KUDO Takahiko/浜和会江別病院消化器内科
- 6) ASAKA Masahiro/北海道大学大学院医学研究科がん予防内科学

表① アンケート対象施設数と回収率

	施設数 (%)	回収率 (%)
大学病院	61 (51.3)	75.4
がん専門病院	8 (6.7)	62.5
地域中核病院	50 (42)	66

菌により二次胃癌を予防できることを示したことが特徴である。JGSG 試験の結果を受け、日本ヘリコバクター学会は 2009 年にガイドラインを改訂し、胃癌予防を主たる目的として、すべての *H. pylori* 感染症を除菌治療の適用とした⁸⁾。しかし、*H. pylori* 感染検査および除菌治療が 2000 年に保険適用となったが対象は消化性潰瘍のみであり、2010 年 6 月に公知申請により胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP)、そして早期胃癌の内視鏡的治療後胃の 3 疾患が適用追加となった。2010 年 10 月には胃癌治療ガイドラインが改訂され、「第Ⅲ章 治療」の C-5 内視鏡的粘膜切除術 (endoscopic mucosal resection : EMR)/内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection : ESD) 後の治療方針に *H. pylori* 陽性者に対する除菌治療が記載され、わが国では保険適用およびガイドラインにより早期胃癌内視鏡的治療後胃に対する除菌治療が推奨されている。また、*H. pylori* 感染と胃癌については、胃癌検診にも変化をもたらしつつあり、胃バリウム検査による二次予防から、*H. pylori* 抗体と血清ペプシノゲン測定による胃癌リスク検診 (ABC 検診) の可能性が議論され⁹⁾、陽性者に対しては除菌治療を施行する胃癌撲滅プロジェクトが提唱されている¹⁰⁾。

このように、*H. pylori* 除菌治療による胃癌予防が現実的となったが、保険診療で胃癌予防目的に除菌可能なのは EMR/ESD 後胃のみである。しかし、保険適用後に実際の医療現場で EMR/ESD 症例に対して *H. pylori* 感染検査、除菌治療がどの程度おこなわれているか、おこなわれていない場合には課題は何かについて実態調査がなされていない。そこで、全国の多くの施設の協力を得て EMR/ESD 後除菌に対するアンケート調査をおこなった。本稿では、このアンケート調査を中心に実態と課題を明らかにし、今後の対策についてまとめた。

表② 保険適用前後での除菌治療対象の変化 (n=84)

	保険適用前 (%)	保険適用後 (%)
ほぼ全例に除菌	28 (33.3)	50 (59.5)
症例を選んで除菌	39 (46.4)	33 (39.3)
基本的に除菌しない	17 (20.2)	1 (1.2%)

1. 保険適用後の実態：全国アンケート調査

2011 年 7 月に EMR/ESD と *H. pylori* 除菌治療について全国の 119 施設を対象に調査期間アンケート調査をおこなった。全体の回収率は 70.6% (84 施設) だった (表①)。

2010 年 6 月に保険適用となった前後で EMR/ESD 後の除菌治療がどのように変化したか、

- ① ほぼ全例に除菌
- ② 症例を選んで除菌
- ③ 基本的に除菌しない

の 3 段階で調査した。保険適用前は全例除菌が 33.3%、症例を選んで除菌は 46.4%、基本的に除菌しないが 20.2%であったが、保険適用後はそれぞれ 59.5%、39.3%、1.2%と除菌をおこなう施設が増加していた (表②)。また、除菌前に症例を選んで除菌していた施設の 43.6%がほぼ全例に除菌に変わり、基本的に除菌しない施設のうち 35.3%が全例除菌、58.8%が症例を選んで除菌に変わっており、保険適用後にはより積極的に除菌をおこなう施設が増加していた。

症例数の解答が可能であった 82 施設における全調査期間 (2009 年 7 月～2011 年 6 月の 2 年間) の早期胃癌に対する EMR/ESD の症例数は 14～800 (平均 201) 件で、100 件未満が 29.3%、100～300 件未満が 51.2%、300 件以上の施設が 19.5%であった。除菌施行割合は 0～100%で各施設の平均で 46.9%と半数以下であり、施設の ESD 症例数が少ない順に中央値が 48.4%、36.8%、22.0%と症例数が多くなると除菌治療の実施率が低下していた。

保険適用後に内視鏡的治療後胃に対する除菌治療の診療が変化したか、という意識調査では、

- ① 変わりない、が 43%

②変わった, が 57%

であった。変わった内容としては, 除菌による胃癌予防効果を説明するようになった, 積極的に除菌するようになった, がそれぞれ 44%であった。

また, 胃癌治療ガイドラインで EMR/ESD 後の除菌が推奨されたことについては,

①保険適用後で変化ない, が 91.6%

②保険適用以上に影響があり除菌をおこなうようになった, が 8.4%

と胃癌治療ガイドラインの改訂よりも保険適用の効果, 影響が大きい傾向を認めた。

一方, 症例を選んで除菌をおこなっている施設が保険適用後も約 40%を占めており, 除菌をおこなわない対象, 理由として年齢や合併症, 薬物アレルギーなどの患者因子や主治医の判断, 紹介患者が多いなどの医療側の因子, さらに除菌による胃癌予防効果に対する疑問などの理由があげられた。

つぎに, 除菌治療の具体的な内容について調査をおこなった。 *H. pylori* 感染検査では抗体検査が 75%と最多で, 迅速ウレアーゼ試験 (RUT), 病理, 尿素呼気試験 (UBT) が 53.6%, 40.5%, 39.3%とつづき, 培養 19%, 便中抗原は 14.3%と少なかった。またひとつの検査方法の施設は 18.1%のみで 2 法が 41%, 3 法が 25.3%と複数の検査方法での検査がおこなわれていた。早期胃癌症例では高度萎縮, 腸上皮化生を伴う症例が多く, *H. pylori* 菌数の低下や分布の偏り, 自然排菌例もある。現時点での感染を確認するために病理検査と UBT など二つの方法で検査をすること, ウレアーゼ活性に影響を与える PPI の服用中止 2 週間以降に検査するか便中抗原など影響されない検査を用いることが重要である。除菌判定検査は UBT が圧倒的に多く 91.7%の施設でおこなわれており, ついで便中抗原が 53.6%で, RUT, 病理, 培養, 抗体が 16.7%, 13.1%, 11.9%, 3.6%であった。除菌判定は UBT のみで判定している施設も多く, ひとつの方法で判定しているのが 34.5%, 2 法が 48.8%, 3 法が 11.9%であった。除菌判定についても複数の検査が望ましく, とくに 70 歳以上の高齢者では UBT の偽陽性が約 30%に認められることも報告されており¹¹⁾, 正確な検

査と検査結果の把握が重要である。

除菌療法をおこなう時期については, 内視鏡治療前, 治療直後, 治療後しばらくしてから, のうちで大多数が治療後, とくに切除後潰瘍の治癒後が大多数で, 一部では境界不明症例などに対して治療前の除菌がおこなわれており, 除菌治療の時期については問題なくおこなわれていた。

2. EMR/ESD 後胃に対する除菌治療の課題と対策

ここまでの調査内容から EMR/ESD 後胃に対する除菌治療の保険適用後の課題がみえてきた。また, アンケートの最後に課題や疑問点を記述していただいたことにより具体的な課題, 疑問点が明らかになった。

1) 課題

1. EMR/ESD 後の除菌治療実施率は平均で 46.9%, EMR/ESD 実施数が 2 年間で 300 例を超す施設では 22%にとどまる。除菌後の GERD やバレット腺癌の増加に対する懸念, 高齢者や高度萎縮例に対する除菌効果への疑問などが原因としてあげられた。
2. 除菌治療をおこなう症例を選択している施設が約 40%あり, その理由として高齢者, 高度萎縮・腸上皮化生, 合併症や予後, 薬物アレルギー, GERD など患者側因子と主治医の認識の違い, 治療後は紹介元に戻すため除菌治療をおこなっていないなどの医療側因子がある。
3. EMR/ESD 後胃に対する除菌療法の対象者 (年齢, 萎縮の程度など), 感染検査方法, 除菌治療のレジメン, 除菌判定方法, さらに除菌後の経過観察方法についてマニュアルがなく, 内視鏡治療医は必ずしも *H. pylori* 専門医ではないことも多いため, マニュアルやガイドラインが必要。
4. 調査に際し, EMR/ESD 症例についてのデータベースは存在するが, *H. pylori* 感染や除菌治療についての項目がないため, 調査に難航または不可能である施設が大半である。
5. *H. pylori* 陽性率が 30~100%とバラツキが大きく全体の感染率は 67.5%であった。EMR/ESD の対

象となる症例では高度萎縮、腸上皮化生の症例が多く、感染検査の方法によっては偽陰性の危険性も低くない。また、検査時に PPI を使用している可能性も高く注意が必要である。

6. 除菌判定は多くの施設で UBT がおこなわれている。高齢者では偽陽性の可能性も報告されており、EMR/ESD の対象となる症例における除菌判定方法についても標準法がないことが課題である。

2) EMR/ESD 後胃に対する除菌治療の普及に向けた対策

第 1 に、除菌治療と胃癌予防について正しい知識の普及が重要である。胃癌予防に対して主治医ごとに認識や対応が異なることは避けなければならない。JGSG 研究で示された除菌治療による胃癌予防効果は中央値 70 歳の中等度から高度萎縮を伴う早期胃癌患者を対象として RCT で得られた結果であり、*H. pylori* 感染者のなかで飛び抜けて胃癌リスクの高い EMR/ESD 後胃に対しては、たとえ高齢であっても高度萎縮や腸上皮化生を伴う症例であっても、安全に除菌治療がおこなえ、胃癌予防の意義がある患者に対しては除菌治療を施行し異時多発胃癌を予防することが必要である。

つぎに、除菌治療の対象者、感染検査、除菌治療、除菌判定方法、除菌後の経過観察方法について、詳細なガイドラインが望まれている。後期高齢者や多重癌症例、腎不全などの合併症を有する患者に対する除菌療法の適応については、まず *H. pylori* 専門家におけるコンセンサスが必要となるだろう。正しい理解にもとづいた EMR/ESD 後の除菌治療マニュアルの作成が内視鏡治療における精査、治療、治療後経過観察、紹介元への依頼という一連の流れに *H. pylori* 検査と除菌治療を取り入れられるための有効な対策になりうる。

最後に、現在の上部消化管内視鏡検査、治療における所見用紙、所見登録用のデータベースには、必ずしも *H. pylori* 検査結果や除菌治療の有無、結果を記載する欄が存在しない。胃癌のほとんどが *H. pylori* 感染に由来し、除菌治療による胃癌予防効果が示された以上、日常の診療において *H. pylori* 検査、除菌治療について記載しデー

タ解析がなされることが大きな対策となる。

おわりに

胃癌の原因が *H. pylori* 感染であり、除菌治療による胃癌予防が示されたことはきわめて大きな意義がある。すなわち、胃癌に関する日常診療そのものに大きな変化が必要とされている。早期発見、早期治療を目的におこなわれている胃がん検診は、ABC 検診による胃がんリスク検診へ、日常診療は慢性胃炎患者に対する定期的な内視鏡検査と早期胃癌に対する EMR/ESD から、慢性胃炎に対して除菌治療をおこなったうえで内視鏡検査による経過観察への変化が迫られている。*H. pylori* 感染のなかでもきわめて胃癌リスクの高い EMR/ESD 後胃に対する除菌療法は、すでに保険適用、ガイドライン掲載がなされており、わが国における標準的治療としておこなわれるべき時代となった。

しかし、今日の調査で EMR/ESD 後胃に対する除菌療法は保険適用によりおこなわれることが増えたものの、十分に普及していないことが明らかになった。JGSG 研究の長期経過が近く明らかにされることで、除菌治療による胃癌予防効果について多くの疑問が解決されるだろう。その際には、EMR/ESD を施行する病院や紹介元のクリニックで適切に除菌治療がおこなわれるよう、詳細なマニュアルを作成することが望まれる。

謝 辞

この場を借りて、忙しい診療の中、アンケートに回答頂いた先生方に心より御礼申し上げます

文 献

- 1) 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
- 2) Take S, Mizuno M, Ishiki K *et al*: The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 100: 1037-1042, 2005
- 3) Takenaka R, Okada H, Kato J *et al*: *Helicobacter pylori*