

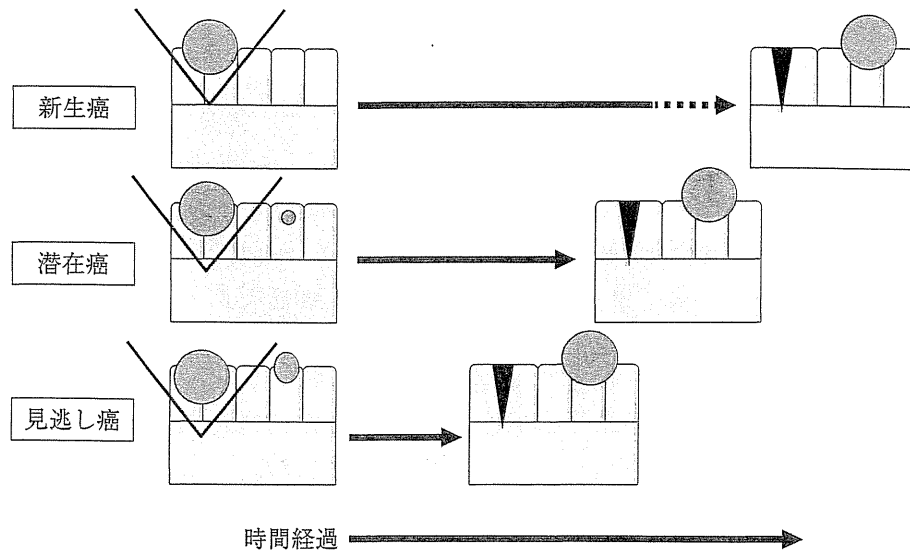


図1 異時性多発癌の分類

表1 異時性と同時性多発胃癌の報告

reference	year	n	synchronous cancers	metachronous cancers	follow-up (y)
Tada	1993	321	12.5 %	2.5 %	10.4
Uemura	1997	67	8.9 %	9.0 %	4
Arima	1999	76	6.6 %	7.9 %	7
Nasu	2005	143	11.0 %	14.0 %	13.1
Nakajima	2006	633	9.2 %	8.2 %	13.9
Kobayashi	2009	237	19.2 %	12.8 %	19.6

異時性多発癌の発生源として、治療後に新規に発生した新生癌、内視鏡治療時には内視鏡的に発見できない潜在癌、および見逃し癌が考えられる(図1)。内視鏡治療後の早期の段階で発見された病変については、同時性多発癌の見逃しである可能性が高い²¹⁾。早期胃癌の9.9%は多発胃癌で、病理学的に2つの癌が同定された症例で多発癌を見逃した頻度は47%との報告がある^{22,23)}。内視鏡診断能が向上したといっても、見逃し癌の存在は否定できない。実際には内視鏡治療後5年以上経過してから発見される例もまれではない。これまでの報告では経過観察期間にばらつきがあるが、二次癌の頻度は2.5-14%、年間発症率は1-3%と報告されている(表1)²⁴⁾。早期胃癌の成長速度は対数正規分布を示すことが報告されており、胃癌の発育速度はdoubling timeで評価できる²⁵⁾。酸の影響がない胃癌肝転移巣のdoubling timeの測定か

ら、5mmの胃癌になる期間はおよそ4-17年となる。したがって、5年以上経過後には新生癌が発見される可能性はある。このように異時性多発癌の頻度が高いのは、*H. pylori*感染によって胃全体に炎症が惹起されることで、field cancerizationの状態になっているためである。外科切除の場合と比較して、内視鏡治療では胃臓器全体が温存されるため、内視鏡切除後は特に異時性多発癌の発生頻度が高く、経過観察時には注意を払わなければならない(図2)。

3. *H. pylori* 除菌による異時性多発癌予防

Uemuraらは内視鏡治療を行った早期胃癌症例を、*H. pylori*除菌群と非除菌群に分け長期の経過観察を行った。論文化された時点では平均5年の経過観察がなされ、非除菌群67例のうち10例(15%)に異時癌の出現を認め、除菌群65例では異時癌の発現を認めなかった²⁶⁾。その後

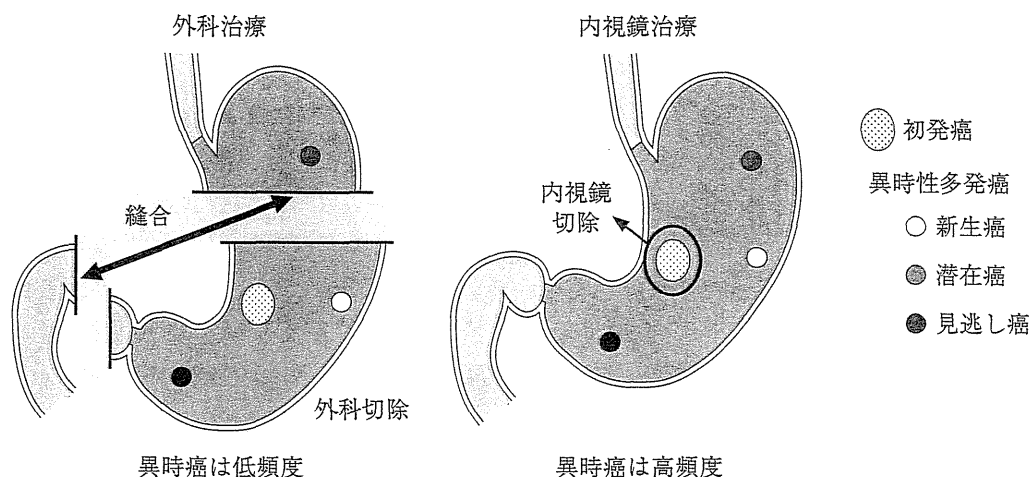


図2 残胃癌と内視鏡治療後の異時性多発癌

表2 内視鏡治療後の異時癌

	非除菌群	除菌群
症例数	2,469	356
経過観察年	1.8y (0.5-12y)	2.6y (0.5-8y)
異時癌数	129	8
発症率	5.23 %	2.24 %
発症率/年	2.9 %/y	0.86 %/y
odds ratio 0.42 (95% CI: 0.20-0.86).		

更に経過観察を続けていると除菌群で4年目に異時癌の発現を1例認めた。短期間の経過観察中に *H. pylori* 除菌が新たな胃癌の発生を抑制したとは考え難く、治療時に存在する異時癌の発育進展を *H. pylori* 除菌が抑制するために、内視鏡で検出される時期が遅れたものと考察される。この研究は大変先駆的であったが、無作為化が厳密でない点が指摘された。また、後ろ向きの全国調査がなされ、6カ月以上経過観察がなされている早期胃癌の内視鏡切除例は2,825例で、そのうち356例に *H. pylori* 除菌が施行されていた。異時癌が発見された症例は非除菌群で129例、除菌群で8例であり、年間発症率でみると非除菌群で年2.9%、除菌群で年0.86%となり両者間に有意差を認めた(表2)²⁷⁾。

Japan Gast Study Group (JGSG) (代表：浅香正博)では、胃発癌を一次のエンドポイントとした無作為化試験として Uemura 研究の追試が

多施設で行われた¹²⁾。早期胃癌の内視鏡治療が予定されている(新規EMR群)または治療後に経過観察されている(経過観察群)の544例が登録され、除菌群と対照群に振り分けられた。登録後は6カ月目、1年目、2年目、3年目に内視鏡検査を行い、異時癌と胃残再発の出現を検討した。最終的に除菌群255例、対照群250例が解析された。両群とも腸上皮化生を前庭部で約65%、体部で約45%に認め、萎縮の程度は中等度以上が約80%、萎縮範囲はC3以上が約90%であった。3年間の観察期間中に33例の異時癌を認め、除菌群で9例、対照群で24例と有意差を認めた(ハザード比: 0.339, 95% CI: 0.157-0.729, $p=0.003$) (図3)。両群の異時癌に年齢、性別、出現部位、組織型、深達度、大きさには差を認めなかった。しかし、*H. pylori* 除菌によって異時癌の発生は有意に抑制されても、除菌後の異時癌の発症率は3.5%であり、一般の初発癌が発生する頻度より高い。除菌成功後でも二次癌に対する内視鏡サーベイランスは欠かせない。一方、不完全切除による遺残再発は18例で、除菌群で8例、対照群で10例と有意差を認めなかった。したがって、*H. pylori* 除菌は異時癌の予防に極めて有効であると結論された。これは、*H. pylori* 除菌による介入を行い、胃癌の発生を一次のエンドポイントとした無作為化試験で初めて有意差が得られた試験である。

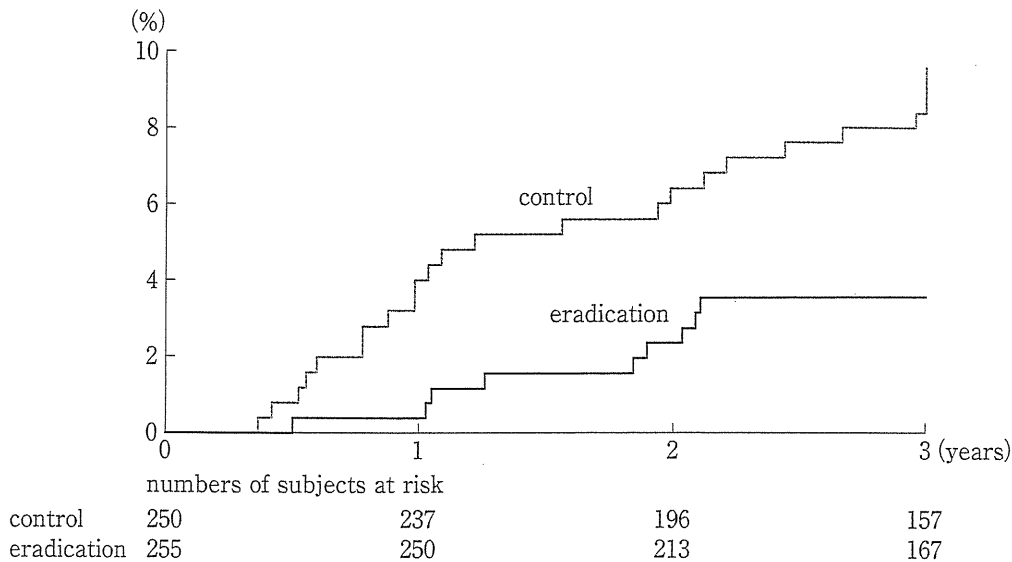


図3 JGSG 研究における累積多発癌再発率

(文献¹²⁾の図では0年の症例数が control : 255, eradication : 250 と誤記があった)

4. *H. pylori* 除菌後の長期経過

これまで初発胃癌に対する無作為化試験では、個々の試験で有意な *H. pylori* 除菌の胃癌予防効果は認められなかった。ところが、今回2006年に報告された You らの無作為化試験の長期経過の結果が明らかとなった²⁸⁾。その報告によると、3,365人を無作為に *H. pylori* 除菌群、ガーリック群、ビタミン群(C, E, セレニウム)に振り分けた平均7.3年の経過観察では、*H. pylori* 除菌群を含めたいずれの群においても胃癌発生に有意な抑制は認められなかった²⁸⁾。しかし、今回15年までの長期経過観察を行った成績では、ガーリック群やビタミン群(C, E, セレニウム)で相変わらず有意差を認めなかったが、*H. pylori* 除菌群では胃癌発生のオッズ比は0.61(95%CI: 0.38-0.96)とp値0.032で、*H. pylori* 除菌の胃癌予防効果が明らかとなった²⁹⁾。初発癌を対象にした無作為化試験で有意差を出すためには、胃癌発症率が低いために1万の登録例で10年間経過観察を行う必要がある。しかし、これまで報告された個々の無作為化試験では登録症例数に限りがあるために、今回のように長期間の経過観察を行うことによって、*H. pylori* 除菌の胃癌予防効果が明らかになったと考えられる。

H. pylori 除菌後の症例においても胃癌リスク

は継続する。すなわち、*H. pylori* 除菌によって胃癌予防が可能であっても、除菌時期が40歳以降であれば予防できる割合は50%程度で、除菌後にも長期にわたって胃癌発症の危険性があると考えられる。Maehata らは後ろ向き研究であるが、異時性癌に対する *H. pylori* 除菌の長期経過を報告し、5年目までは *H. pylori* 除菌は有意に異時性癌を抑制しているが、長期観察では有意差を示さなかったと報告した³⁰⁾。この成績では10年目までの発癌率は非除菌群で14.3%、除菌群で8.5%と記載されており、平均観察期間が3.0年との点から、長期の経過観察例数の不足が信頼性に乏しい結果を導いていると思われる。ただし、*H. pylori* 除菌後でもかなりの高率で異時性胃癌が診断されることは明確で、除菌成功後にも内視鏡による経過観察が重要であることには変わりない。JGSG 研究の経過観察は3年までの成績であり、胃癌予防の持続効果については3年後以降の長期経過の実証が必要である。現在、最長10年(平均5年)までの長期観察を解析中であるが、*H. pylori* 除菌による胃癌抑制作用は長期間にわたって継続されていることが確認されている³¹⁾。

おわりに

H. pylori 除菌は胃癌の化学予防として重要で、胃癌の発育進展を遅らせ、また発癌への抑制作

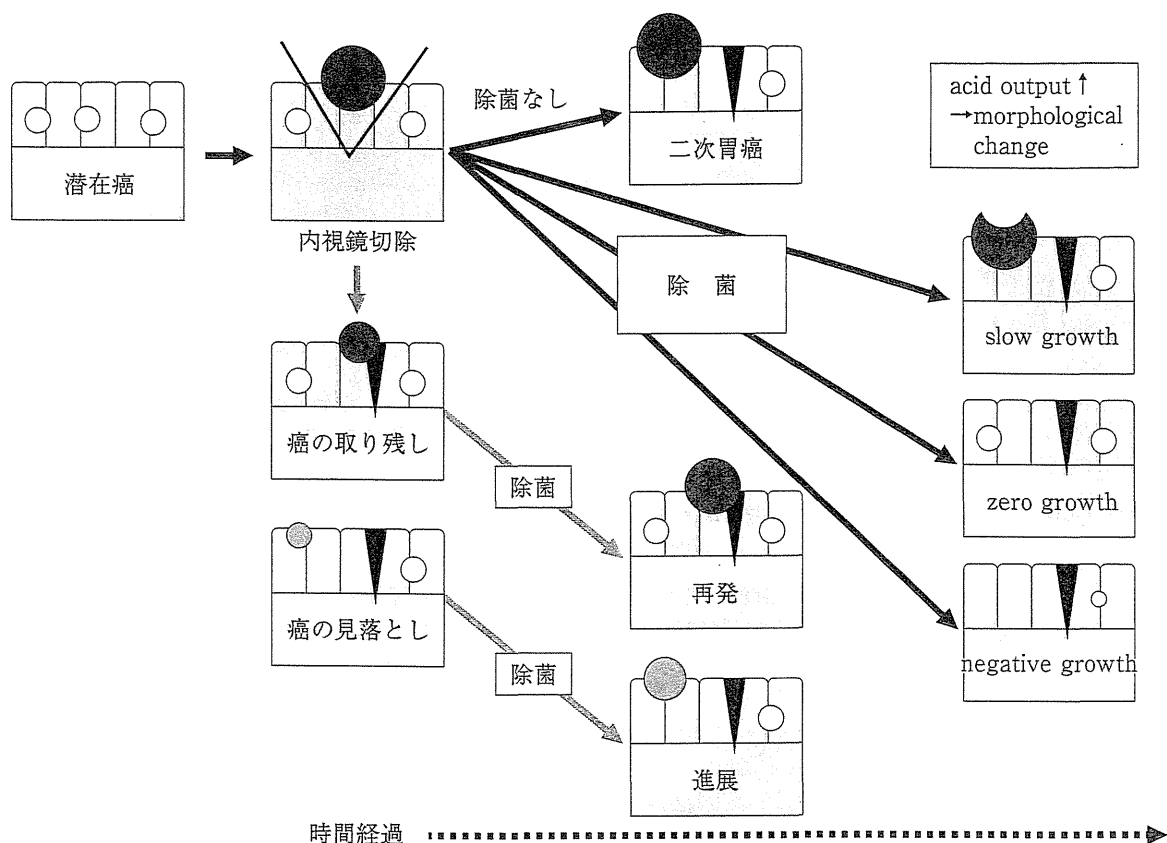


図4 異時胃癌発生への *H. pylori* 除菌の影響

用があると考えられる。潜在癌(前臨床癌)の存在が疑われる早期胃癌の内視鏡治療後の場合においても、癌の成長スピードの抑制だけではなく、潜在癌から臨床癌への発育進展を抑制している可能性がある(図4)。早期胃癌に対する内視鏡治療後胃の患者については、*H. pylori* の診断と治療が保険適用となったが、全国アンケー

トを行うと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³²⁾。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重要である。更に、除菌成功後も定期的な内視鏡検査によるスクリーニングは必要である。

文献

- 1) International agency for research on cancer, World Health Organization: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum **61**: 1-241, 1994.
- 2) Uemura N, et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med **345**(11): 784-789, 2001.
- 3) Kato M, Asaka M: Recent development of gastric cancer prevention. Jpn J Clin Oncol **42**(11): 987-994, 2012.
- 4) Ono S, et al: Frequency of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy. Digestion **86**(1): 59-65, 2012.
- 5) Matsuo T, et al: Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. Helicobacter **16**(6): 415-419, 2011.
- 6) Nozaki K, et al: Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. Cancer Sci **94**(3): 235-239, 2003.

- 7) Take S, et al: The effect of eradicating *helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* **100**(5): 1037-1042, 2005.
- 8) Ogura K, et al: The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* **42**(3): 279-283, 2008.
- 9) Takenaka R, et al: *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. *Aliment Pharmacol Ther* **25**(7): 805-812, 2007.
- 10) Wu CY, et al: Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* **137**(5): 1641-1648, 2009.
- 11) Fuccio L, et al: Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* **151**(2): 121-128, 2009.
- 12) Fukase K, et al: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **372**(9636): 392-397, 2008.
- 13) 加藤元嗣: 胃 MALT リンパ腫, 特発性血小板減少性紫斑病および早期胃癌の内視鏡治療後胃における 3 剤併用 *H.pylori* 除菌療法. *臨床消化器内科* **26**(10): 1435-1438, 2011.
- 14) Nakajima T: Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* **5**(1): 1-5, 2002.
- 15) Ono H, et al: Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* **48**(2): 225-229, 2001.
- 16) 井田和徳ほか: 胃癌 EMR 後のサーベイランス—遺残再発の実態とその診断. *胃と腸* **33**(13): 1687-1693, 1998.
- 17) 光永 篤ほか: 早期胃癌 EMR 後のサーベイランス—遺残再発の早期発見. *胃と腸* **33**(13): 1695-1703, 1998.
- 18) 長南明道ほか: 早期胃癌 EMR 後の遺残再発病変の肉眼所見と深達度診断. *胃と腸* **33**(13): 1705-1710, 1998.
- 19) 横井千寿ほか: 胃癌 EMR 後の異時性多発を考える—臨床を中心に. *胃と腸* **40**(12): 1602-1608, 2005.
- 20) 細川 治ほか: 胃癌内視鏡的切除後の遺残・多発癌発見を目指したサーベイランス. *胃と腸* **40**(12): 1623-1632, 2005.
- 21) Nasu J, et al: Characteristics of metachronous multiple early gastric cancers after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* **37**(10): 990-993, 2005.
- 22) 高木國夫: 多発胃癌. *胃と腸* **29**(7): 625-626, 1994.
- 23) 三上哲夫ほか: 多発胃癌—病理学的立場から. *胃と腸* **29**(7): 627-632, 1994.
- 24) Kobayashi M, et al: Self-limiting risk of metachronous gastric cancers after endoscopic resection. *Dig Endosc* **22**(3): 169-173, 2010.
- 25) 中村恭一ほか: 胃癌の大きさと時間の関係—いわゆる胃癌の成長曲線. *胃と腸* **13**: 89-93, 1978.
- 26) Uemura N, et al: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **6**(8): 639-642, 1997.
- 27) Nakagawa S, et al: *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* **24**(Suppl 4): 214-218, 2006.
- 28) You WC, et al: Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* **98**(14): 974-983, 2006.
- 29) Ma JL, et al: Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* **104**(6): 488-492, 2012.
- 30) Maehata Y, et al: Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* **75**(1): 39-46, 2012.
- 31) Kato M, et al: Long-term follow-up study about preventive effect of *H.pylori* eradication for the incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of primary early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. *Gastroenterology* **142**(5 Suppl 1): S-3, 2012.
- 32) 間部克裕ほか: 早期胃癌に対する EMR/ESD 後胃の診療はどう変わったか? *Helicobacter Res* **15**(6): 528-532, 2011.

特集・*H. pylori* 除菌療法と胃癌撲滅へのロードマップ【*H. pylori* 除菌療法と胃癌予防：課題の克服に向けて】*H. pylori* 除菌療法による胃癌予防—その効果と実際

加藤元嗣^{*1)}・小野尚子^{*2)}・森 康明^{*}・中川 学^{*}・中川宗一^{*}・
 間部克裕^{*2)}・大野正芳^{**}・石垣沙織^{**}・鈴木美櫻^{**}・
 高橋正和^{**}・吉田武史^{**1)}・清水勇一^{**2)}・坂本直哉^{**3)}

Summary

胃癌は *H. pylori* 感染に伴って起こる感染症である。わが国のコホート研究では、対照の胃癌発症率が高い場合に、*H. pylori* 除菌による胃癌の抑制効果が示された。また、わが国の無作為化試験では *H. pylori* 除菌により早期胃癌内視鏡治療後の異時癌は有意に抑制された。初発癌に対する無作為化試験では、胃癌発症率が低いので、多数例の登録と長期間の観察が必要となるが、メタ解析では有意に近い成績が出ている。ただ、*H. pylori* 除菌の成功後も胃癌リスクは長期に継続することもわかっており、除菌後の経過観察も重要である。

Key Words

胃癌予防／一次予防／*H. pylori* 除菌

はじめに

分化型および未分化型胃癌は *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染にともなう慢性炎症を背景に発現するため、胃癌は *H. pylori* 感染症の一つである。しかし、胃癌の発生に関与する因子は *H. pylori* 感染以外にもある。ただ、*H. pylori* 未感染者では、高濃度塩分の摂取やタバコなどの環境因子、加齢、遺伝子的な異常といった成因が存在しても発癌率は高くない。*H. pylori* 感染という必要条件に他の因子が加わることで、発癌率が高くなる¹⁾。一方、*H. pylori* 感染者すべてに胃癌が

発症するわけではなく、これらの発癌因子との関与が強い場合に胃癌が引き起こされる。*H. pylori* 未感染者に *de novo* 型に胃癌が発生する割合は 1 % に満たないと報告されている^{2,3)}。2013 年 2 月にヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対して *H. pylori* 除菌の適用拡大がなされた。*H. pylori* 感染者全員が除菌治療を受けることができる時代になった⁴⁾。

H. pylori 除菌による胃癌予防の
コホート試験

胃癌の一次予防法として、果物や野菜の摂取、アスピリン・NSAIDs の服用、*H. pylori*

* 北海道大学病院光学医療診療部 1) 部長・診療教授, 2) 助教

** 北海道大学消化器内科 1) 助教, 2) 講師, 3) 教授

表1 *H. pylori* 除菌による胃癌予防についてのコホート試験

Author	Year	n	Group	Follow (Y)	Incident rate of GCA (%)	
Take	2005	1,342 GU/DU	C E	3.4 3.4	4/176 (2.3) 8/944 (0.8)	ITT : P<0.01
Takenaka	2007	1,807 GU/DU	C E	2.9 3.3	5/288 (1.7) 6/1,519 (0.4)	ITT : P<0.05
Ogura	2008	708 GU/DU	C E	3.1 3.2	13/304 (4.3) 6/404 (1.5)	ITT : P<0.01
Yanaoka	2009	4,141 Healthy	C E	9.3 9.3	55/3,658 (1.5) 5/473 (1.1)	ITT : ns
Mabe	2009	4,133 GU/DU	C E	5.2 5.6	9/352 (2.6) 47/3,781 (1.2)	ITT : ns PP : P<0.05

C : 対照群, E : 除菌群, GCA : 胃癌.

(文献7~11より)

の除菌治療がある⁵⁾。実際的には *H. pylori* の除菌治療が胃癌予防の主流である。スナネズミを用いた動物実験では除菌治療が有意に胃癌発生を抑制し、さらには早い時期に除菌した方がその効果は強いという成績が示されている⁶⁾。

わが国から除菌群と対照群における胃癌発症を比較検討したコホート試験がいくつか報告されている(表1)^{7~11)}。Yanaoka らの試験では企業健診者を対象に希望者のみに除菌治療を行い、約9年間観察したが有意な胃癌抑制効果は認められなかった。しかし、他の4試験は消化性潰瘍患者を対象にして除菌成功群と除菌失敗あるいは除菌未施行群に対して約3~5年の経過観察を行った成績で、いずれも per protocol 解析では除菌群での胃癌発生が有意に少なかった。これらの研究の経過観察期間と癌発生率の割合をみると、Yanaoka らの研究では胃癌発症率は0.2%/年以下と他の試験の発症率0.5~1%/年と違いを認める(図1)。これは健常人か消化性潰瘍患者かの対照の背景や、スクリーニング手段の違いによるものと考えられる。

台湾の大規模なコホート試験では、消化性潰瘍80,255例を診断後早期に除菌がなされ

た早期除菌群と診断から除菌まで平均1年要した晚期除菌群に分けると、早期除菌群での胃癌発生率は有意に低値であった(ハザード比0.78:95%CI 0.60-0.99)¹²⁾。除菌が1年遅くなることで、その後の胃癌発生率に差が生じるとの成績で、できるだけ早い除菌が有効であることを示した。

H. pylori 除菌による胃癌予防の無作為化試験

初発胃癌に対する *H. pylori* 除菌の予防効果を検討した無作為化比較試験では個々の試験で有意差を認めたものはなかった。ただし、Wong らの研究ではサブ解析によって、前癌病変のない症例においてのみ除菌による胃癌抑制効果が認められたと報告している¹³⁾。一方、内視鏡治療後の異時癌に対する *H. pylori* 除菌の予防効果においては、わが国での多施設共同の無作為化試験によって明らかとなった¹⁴⁾。早期胃癌治療後の異時癌については、従来は外科的切除が主体であったために、残胃癌の割合はそれほど多くなかった。だが、近年は内視鏡的治療では全胃が残存するため、かなり高率(年1~3%程度)に異時癌

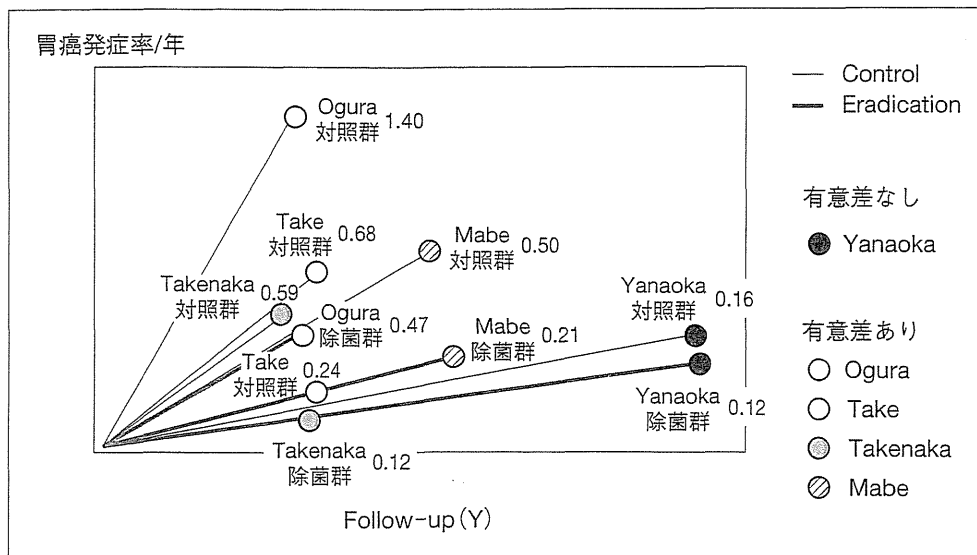


図1 コホート研究における胃癌発症率/年

表2 無作為化試験での胃癌発生率

Author	Follow (year)	Incidence of gastric cancer				RR
		Eradication	Rate	Control	Rate	
Primary cancer						
Wong 2004	7.5	7 / 817	0.11%	11 / 813	0.18%	0.65 (0.25-1.63)
Zhou 2008	8	2 / 276	0.09%	7 / 276	0.32%	0.29 (0.06-1.36)
You 2006	7.3	19 / 1,130	0.23%	27 / 1,128	0.33%	0.70 (0.39-1.26)
Saito 2005	4	2 / 379	0.13%	3 / 313	0.24%	0.55 (0.09-3.27)
Correa 2000	6	3 / 491	0.07%	2 / 485	0.10%	1.48 (0.25-8.83)
Secondary cancer						
Fukase 2008	3	9 / 250	1.2%	24 / 255	3.2%	0.35 (0.16-0.78)

が発生することが問題となっていた。これらの無作為化試験の経過観察期間と癌発生率の割合をみると、初発癌を対象とした試験ではいずれも0.3%/年以下と癌発生は低かった(表2)。異時癌の発生率は初発癌の10倍以上高いので、500例の登録で3年の経過観察で有意差が得られた。しかし、初発癌を対象とした試験では有意差を得るには、1万例の登録で10年間の経過観察が必要となる計算となる(表3)。個々の試験では症例数が限られる

ため、メタ解析を行うという方法がある。初発癌を対象とした無作為化試験のメタ解析では、除菌後に発生する胃癌頻度は1.1%、非除菌では1.7%であり、相対比0.65、95%CI 0.42-1.01でわずかに1をまたぐものの有意差に近い成績であった¹⁵⁾。

H. pylori 除菌後の長期成績

最近になり2006年に報告された You らの

表3 胃癌予防試験における発癌率と必要パワー

	初発癌対象	異時癌対象
対 象	HP 陽性者	HP 陽性胃癌
発癌率 (年)		
非除菌群	0.2-0.4%	3-5%
除菌群	0.1-0.2%	1-2%
目標数	10,000	500
観察期間	10年	3年

無作為化試験の長期経過の結果が明らかとなった¹⁶⁾。2006年の報告では平均7.3年の経過観察で、*H. pylori* 除菌群において胃癌発生に有意な抑制は認められなかった。しかし、今回は15年の経過観察報告で、ガーリック群やビタミン群 (C, E, セレニウム) では相変わらず有意差を認めなかったが、*H. pylori* 除菌群で胃癌発生のオッズ比は0.61 (95% CI 0.38-0.96) と、*H. pylori* 除菌の胃癌予防効果が確認された。初発癌を対象にした場合には、登録症例数に限りがあるために有意差が出るには15年以上の経過観察が必要であることを裏付けた結果である。

一方、Take らは除菌後の症例の長期観察を行うと、除菌後10年以上経過しても胃癌の発生が認められたことを報告した¹⁷⁾。すなわち、*H. pylori* 除菌によって胃癌予防が可能であっても、除菌時期が40歳以降であれば予防できる割合は50%程度で、除菌後にも胃癌リスクは長期にわたって継続すると考えられる。したがって、*H. pylori* 除菌後も長期にわたって内視鏡検査を中心とした画像検査を続けることが重要である。

おわりに

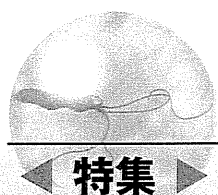
胃癌、肝癌、子宮頸癌は感染症が原因で、感染のコントロールによって予防が可能な癌である。わが国では肝炎・肝癌対策として、一次予防策として肝炎ウイルスの駆除、二次

予防策として画像検査による経過観察が行われており、肝癌死亡数の減少という効果が現れている。団塊の世代が80歳以上になる今後20年間の胃癌死亡を減らすには、*H. pylori* 除菌による一次予防、胃癌サーベイランスによる二次予防を組み合わせた胃癌予防策を軌道に乗せることが必要である¹⁸⁾。

文 献

- 1) Kato M, Asaka M : Recent knowledge of the relationship between *Helicobacter pylori* and gastric cancer and recent progress of gastroendoscopic diagnosis and treatment for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 40 : 828-837 (2010)
- 2) Matsuo T, Ito M, Takata S *et al* : Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 16(6) : 415-419 (2011)
- 3) Ono S, Kato M, Suzuki M *et al* : Frequency of *Helicobacter pylori*-Negative Gastric Cancer and Gastric Mucosal Atrophy in a Japanese Endoscopic Submucosal Dissection Series Including Histological, Endoscopic and Serological Atrophy. *Digestion* 86 : 59-65 (2012)
- 4) 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕ほか : 胃癌撲滅を考慮した *H. pylori* 感染性胃炎の対応. *クリニシアン* 60 : 344-335 (2013)
- 5) Kato M, Asaka M : Recent Development of Gastric Cancer Prevention. *Jpn J Clin Oncol* 42 : 987-994 (2012)
- 6) 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)

- 7) 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)
- 8) Takenaka R, Okada H, Kato J *et al* : *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. *Aliment Pharmacol Ther* **25** : 805-812 (2007)
- 9) Ogura K, Hirata Y, Yanai A *et al* : The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* **42** : 279-283 (2008)
- 10) Yanaoka K, Oka M, Ohata H *et al* : Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* **125**(11) : 2697-2703 (2009)
- 11) Mabe K, Takahashi M, Oizumi H *et al* : Does *Helicobacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? *World J Gastroenterol* **15**(34) : 4290-4297 (2009)
- 12) Wu CY, Kuo KN, Wu MS *et al* : Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* **137**(5) : 1641-1648 (2009)
- 13) Wong BC, Lam SK, Wong WM *et al* : *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China : a randomized controlled trial. *JAMA* **291** : 187-194 (2004)
- 14) Fukase K, Kato M, Kikuchi S *et al* : Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **372**(9636) : 392-397 (2008)
- 15) Ford AC, Moayyedi P : Redundant data in the meta-analysis on *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* **151**(7) : 513 (2009) ; author reply 513-514.
- 16) Ma JL, Zhang L, Brown LM *et al* : Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* **104**(6) : 488-492 (2012)
- 17) Take S, Mizuno M, Ishiki K *et al* : The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* **46**(3) : 318-324 (2011)
- 18) Asaka M : A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J Cancer* **132** : 1272-1276 (2013)



特集

Helicobacter pylori 感染症の間違ったのない診断と治療をもう一度学ぶ

Helicobacter pylori 除菌治療後の経過観察

加藤元嗣* 小野尚子* 間部克裕* 大野正芳**
松本美櫻** 大森沙織** 高橋正和** 吉田武史**
清水勇一** 坂本直哉** 中川 学# 中川宗一#

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対して *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌の適用拡大がなされ、今後はさらに除菌治療を受ける患者が増えることが予測される。除菌治療を施行した後は、除菌判定をおこない、除菌成功後も経過観察をつづけることが重要である。本稿では、*H. pylori* の再感染、胃・十二指腸潰瘍の除菌成功後の再発、除菌後に発見される胃癌、そして除菌後胃食道逆流症 (GERD) について解説した。とくに、除菌治療は胃癌のリスクを下げるだけで胃癌を完全には予防できないので、除菌成功後も長期にわたる経過観察の重要性を強調したい。

KEY WORDS

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 除菌、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎、再感染、潰瘍再発、除菌後胃癌、GERD

はじめに

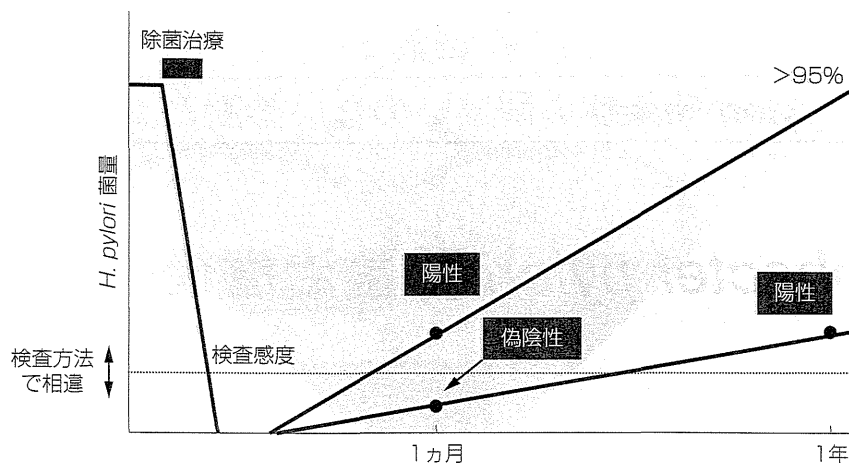
2013 年 2 月にヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対して *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌の適用拡大がなされ、*H. pylori* 感染者全員が除菌治療を受けることができた時代になった。保険適用が拡大してから除菌治療を受ける患者が急増している。*H. pylori* 除菌の成功によって胃粘膜の炎症は早期に改善され、長期的には胃粘膜萎縮の改善効果、腸上皮化生の進展抑制効果、ひいては胃癌

の発症予防効果が期待されている¹⁾。除菌治療を施行した場合には、必ず除菌治療の成否を患者に説明しておくことが大切である。また、除菌成功による胃癌予防については、除菌時の年齢が若くなるほど予防効果は高いが、胃癌のリスクを下げるだけで胃癌を完全には予防できない。そのため、除菌に成功した患者には除菌成功後も長期にわたり胃癌発症の可能性がつづくことを説明して、除菌後にも定期的な内視鏡検査の必要性を理解してもらうことが重要である。

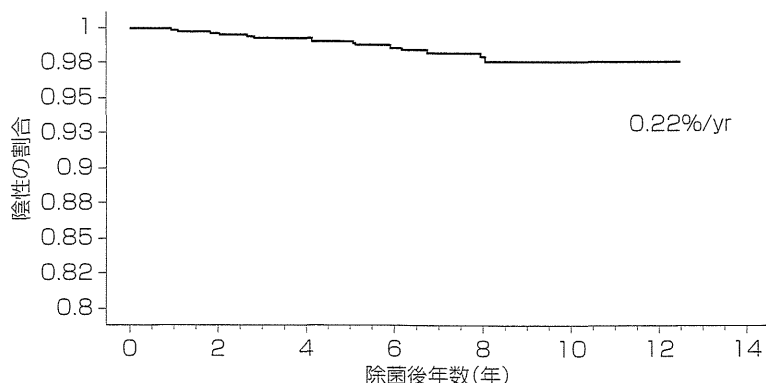
* KATO Mototsugu, ONO Shoko, MABE Katsuhiro/北海道大学病院光学医療診療部

** OHNO Masayoshi, MATSUMOTO Mio, OMORI Saori, TAKAHASHI Masakazu, YOSHIDA Takeshi, SHIMIZU Yuichi, SAKAMOTO Naoya/北海道大学医学部消化器内科

NAKAGAWA Manabu, NAKAGAWA Souichi/中川胃腸科



図① 除菌失敗での治療後の *H. pylori* 菌量の回復



図② 除菌成功後の再感染頻度

(Take S *et al*, 2012⁴⁾より引用)

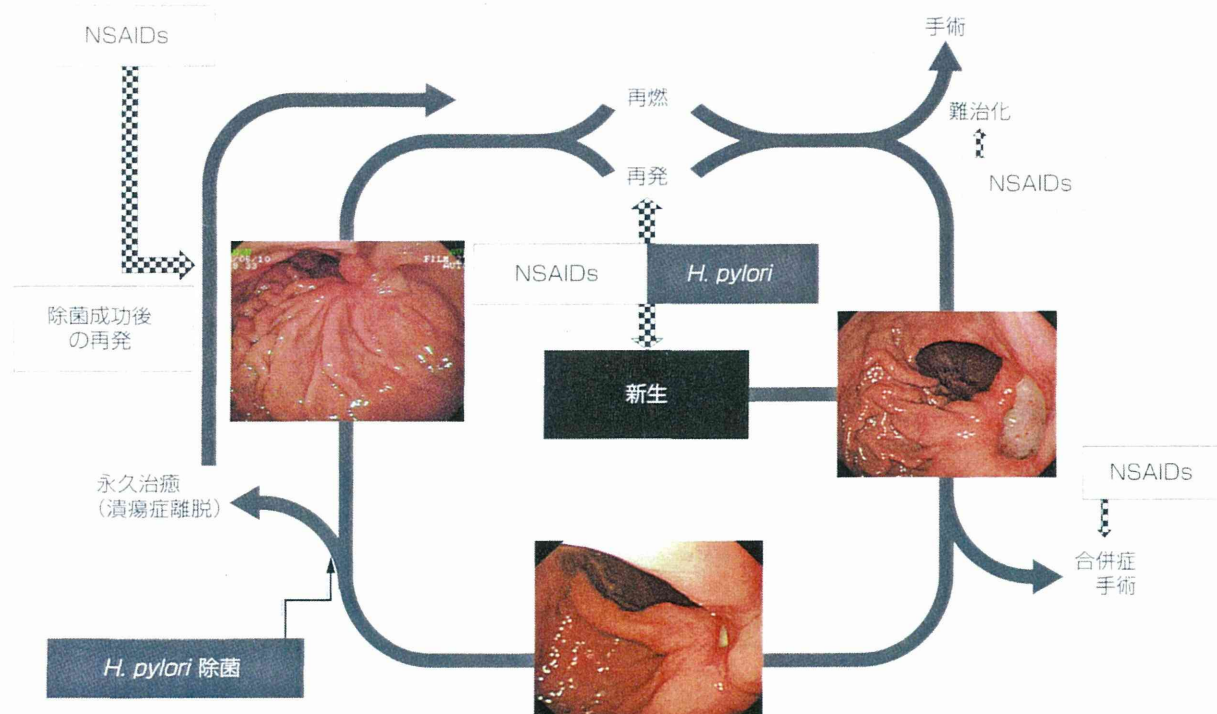
1. 除菌後の再感染

除菌治療の終了後少なくとも1ヵ月以上経過後に、*H. pylori* 陰性が確認された場合に除菌成功と診断する。これは、Rauws²⁾が除菌後1ヵ月目と1年目での判定結果に有意差がなかったことから、除菌の判定時期を除菌治療終了後1ヵ月以上経過した時点と設定したことによる。しかし、一度除菌成功と判断した症例が、その後の経過中に *H. pylori* 陽性に転じることがある。この原因には *H. pylori* の再陽性化と除菌後の新たな再感染がある。分子生物学的に除菌前の菌株との同一性を確認することで再感染と再陽性化は鑑別可能である。

再陽性化の原因として、除菌判定の偽陰性と菌回復の

遅延がある。除菌判定の偽陰性については、検査法自体の精度による偽陰性の可能性があるが、これは複数の検査法を用いることで回避することができる。保険適用上は除菌判定で陰性と診断した場合には、さらに他の診断法を用いてもう一度診断可能である。菌回復の遅延とは除菌治療によって抑制を受けた菌が、検査の感度域にまで増殖する期間が遅れる場合に相当する。胃内環境や酸分泌薬などの薬物の影響で、菌の回復が1ヵ月以上かかる場合には、早い時期での除菌判定では偽陰性となり、その後陽性化してくる(図①)。

再感染については、これまでも、途上国では高いとの報告があったが、わが国からの分子生物学的手法を用いて菌株が検討された成績では、Okimoto ら³⁾は6年間の経過観察で再感染率は3.6%と報告した。また、Take ら⁴⁾は平均観察期間4.8年で、年の再感染率は0.22%と報告している(図②)。いずれの報告においても除菌後1年以内での陽性化症例の多くは、除菌失敗に伴う再陽性化で、除菌後1年以上経過した後に再陽性化した症例ではほとんどが再感染と分析された。わが国での *H. pylori* の再感染率は年率1%以下とまれであり、除菌後1年以内に陽性化した場合は再感染ではなく、再陽性化と考えればよい。



図③ 胃・十二指腸潰瘍における NSAIDs の関与

(加藤元嗣ら, 2002⁷⁾より引用)

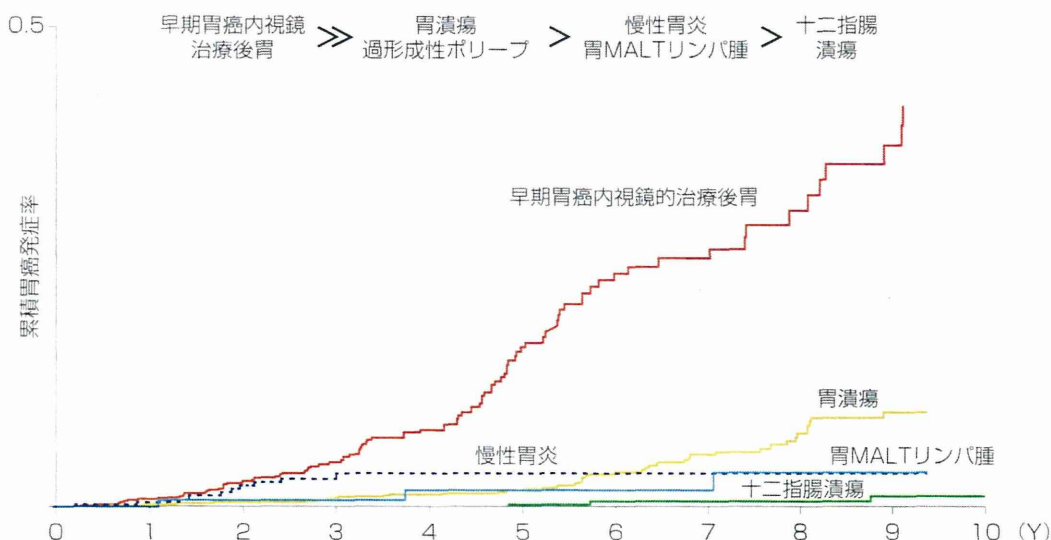
2. 胃・十二指腸潰瘍の再発

H. pylori 陽性の消化性潰瘍患者が、除菌に成功した場合の再発率は十二指腸潰瘍で 2.6%, 胃潰瘍で 2.0%であるのに対して、*H. pylori* 陽性では十二指腸潰瘍で 58.0%, 胃潰瘍で 53.0%であり、*H. pylori* 感染によって再発率が大きく左右される⁵⁾。*H. pylori* 除菌に成功した症例は、10 年近い長期の経過観察でも再発を認めなかったと報告されている⁶⁾。*H. pylori* が関連した消化性潰瘍であれば、除菌により再発予防が可能で、ほとんどのケースでは維持療法や経過観察の必要はなく、症状の再燃に気をつけていればよい。しかし、除菌成功後に再発する潰瘍もある。その特徴は潰瘍癒着部付近に再発することが多く、約 30%はアスピリンや非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) が関与していた (図③)⁷⁾。*H. pylori* 感染と NSAIDs はお互い独立した潰瘍の成因であり、*H. pylori* の除菌成功後においても NSAIDs の使用にはたとえ短期間であっても十分注意する必要がある。現在、NSAIDs の長期投与における胃・十二指腸潰瘍の再発予防として、プロトン

ポンプ阻害薬 (PPI) の保険適用が得られている。胃・十二指腸潰瘍の既往のある NSAIDs 使用者には PPI の投与は必須と考える。

3. 除菌後に発見される胃癌

H. pylori 除菌の胃癌予防効果が示されている一方で、*H. pylori* 除菌後の長期の経過観察中に、胃癌が発見される症例が少なからず存在することも明らかになった。Take ら⁸⁾は除菌後の症例の長期観察をおこなうと、除菌後 10 年以上経過しても胃癌の発生が認められたことを報告した。すなわち、*H. pylori* 除菌によって胃癌予防が可能であっても、除菌の時期によって除菌後にも胃癌リスクは長期にわたって継続する。毎年定期的に内視鏡検査がおこなわれている除菌後症例の全国調査によると、除菌後症例 6,225 例のうち除菌後胃癌を 186 例認め、除菌後 10 年以上経過 (最長 14 年) しても胃癌の発生を認めた。初発癌の除菌後発生率は 1.6%で年率 0.4%, 異時癌の除菌後発生率は 10.0%で年率 2.9%であった。初発癌において除菌後胃癌の発症リスクは、除菌治療前の胃



図④ 除菌後の累積胃癌発症率：疾患別胃癌リスク

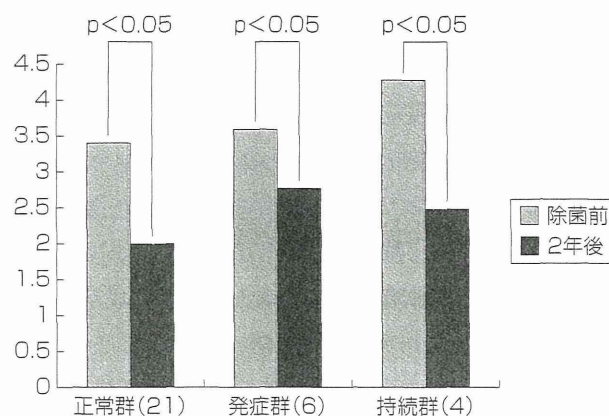
(加藤元嗣ら, 2013⁹⁾より引用)

癌リスクと同様で背景疾患によって異なり、早期胃癌の内視鏡的治療後胃、胃腺腫、胃過形成ポリープ、胃 MALT リンパ腫、胃潰瘍、慢性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍の順であった (図④)⁹⁾。したがって、*H. pylori* 除菌後には胃癌リスクに応じて内視鏡検査を中心とした画像検査による胃癌スクリーニング、すなわち二次予防が必要である。

早期胃癌の成長速度は対数正規分布を示すことが報告されており、胃癌の発育速度は doubling time で評価できる¹⁰⁾。胃癌細胞が発生してから、臨床的に胃癌と診断される 5 mm の胃癌になる期間はおおよそ 5~20 年とされる。*H. pylori* 感染から胃癌細胞の発生までは胃粘膜の炎症状態によるが通常は 40~60 年くらいはかかると考えられる。Osborn らは point of no return から胃癌発症までの期間によって、除菌治療が胃癌を抑制するまでにはどのくらいの期間がかかるかを算出している。point of no return から胃癌発症までの期間が 10 年とすると、予防効果は除菌後 5 年目では 2%、10 年目では 50%、15 年目で 98%と除菌による胃癌予防効果が現れるまでには相当な時間がかかる。

4. GERD の発症

胃食道逆流症 (gastro-esophageal reflux disease



図⑤ 逆流性食道炎からみた逆流症状の除菌後変化

(GERD) においては *H. pylori* は危険因子ではなく、逆にそれらの発症に対して防御的に働いていると考えられている。疫学的にも逆流性食道炎や Barret 食道の症例に *H. pylori* 感染が少ないことも明らかにされている¹¹⁾。一方、*H. pylori* 除菌によって逆流性食道炎が増加するという成績が示された。わが国の成績では、除菌成功後にそれまで認められなかった逆流性食道炎が約 5~10%にみられることが報告されている¹²⁾。しかし、除菌成功後の逆流性食道炎の頻度は除菌前よりも多少は高くなるものの、*H. pylori* 非感染者での発症率とほぼ同率となるだけである。除菌後の逆流性食道炎は Los Angeles 分類の A、

B の軽症者が大多数であり、長期観察でも重症化することとはほとんどないと考えられる¹³⁾。また GERD 患者に除菌をおこなっても PPI の用量が増加する可能性も否定された¹⁴⁾。さらには、除菌後の GERD 症状をみると、除菌成功群と非除菌群との間に差を認めないばかりか、むしろ除菌に成功することで逆流症状の改善が得られることが多い(図5)。したがって、わが国のガイドラインにおいても、*H. pylori* 除菌後に逆流性食道炎の発症増加や症状増悪をほとんど認めないので、逆流性食道炎の存在が *H. pylori* 除菌の妨げとはならないとの見解が示されている¹⁵⁾。ただ、わが国では、体部胃炎患者あるいは裂孔ヘルニア合併例では逆流性食道炎の発症リスクが高いという報告があるので、そのようなケースでは除菌治療後の GERD の発症に注意を払う必要がある¹³⁾。*H. pylori* 除菌後の逆流性食道炎発症の機序については不明な点が多い。萎縮性胃炎や胃潰瘍では、*H. pylori* 除菌により低下していた酸分泌能が改善する傾向にあるので、これが逆流性食道炎の発症の成因に結びつくことは想像に難くないが、十二指腸潰瘍では *H. pylori* 除菌により亢進していた酸分泌能は低下する。除菌後の逆流性食道炎の発症機序については、酸分泌の面だけでは説明できず、機能的な面の関与も示唆されている。

おわりに

H. pylori 除菌のヘリコバクター・ピロリ感染胃炎への適用拡大によって、今後も除菌治療後の患者が急増することが推測される。患者にとっては多くの面で恩恵を受ける可能性があるが、一方で除菌治療後の注意も忘れてはならない。



文 献

- 加藤元嗣, 小野尚子, 間部克裕ほか: 胃癌撲滅を考慮した *H. pylori* 感染性胃炎の対応. クリニシアン 60 : 344-351 (617 号 2013 年 3 号)
- Rauws EAJ : Therapeutic attempts at eradication of *Campylobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1 : 34-41, 1989
- Okimoto T, Murakami K, Sato R *et al* : Is the recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy resultant from recrudescence or reinfection, in Japan. *Helicobacter* 8 : 186-191, 2003
- Take S, Mizuno M, Ishiki K *et al* : Reinfection rate of *Helicobacter pylori* after eradication treatment : a long-term prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 47 : 641-646, 2012
- Tytgat GNJ : Peptic ulcer and *Helicobacter pylori* : eradication and relapse. *Scand J Gastroenterol Suppl* 210 : 70-72, 1995
- Van der Hulst RW, Rauws EA, Köycü B *et al* : Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori* : a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 113 : 1082-1086, 1997
- 加藤元嗣, 宮崎広亀, 大平浩司ほか: 胃, 十二指腸潰瘍—HP 陰性の潰瘍との対比. 胃と腸 37 : 511-520, 2002
- Take S, Mizuno M, Ishiki K *et al* : The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 46 : 318-324, 2011
- 加藤元嗣: 厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業「ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済効果に関する研究」平成 24 年度 総括・分担研究報告書, 2013
- Osborn JF, Cattaruzza MS, Ferri AM *et al* : How long will it take to reduce gastric cancer incidence by eradicating *Helicobacter pylori* infection? *Cancer Prev Res (Phila)* 6 : 695-700, 2013
- 加藤元嗣, 小野尚子, 高橋正和ほか: *Helicobacter pylori* 感染と GERD—現状は?—. *Helicobacter Research* 15 : 14-19, 2011
- Kawanishi M : Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 40 : 1024-1028, 2005
- Sasaki A, Haruma K, Manabe N *et al* : Long-term observation of reflux oesophagitis developing after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 17 : 1529-1534, 2003
- Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC *et al* : Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease : results of randomised controlled trial. *Gut* 53 : 12-20, 2004
- Asaka M, Satoh K, Sugano K *et al* : Guidelines in the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Helicobacter* 6 : 177-186, 2001

知っておくべき保険診療で行うピロリ診断と治療

加藤元嗣^{*1} 小野尚子 間部克裕 大野正芳^{*2}
松本美櫻 大森沙織 高橋正和 吉田武史
清水勇一 坂本直哉 中川学^{*3} 中川宗一

要旨 「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対して除菌治療の保険適用拡大がなされ、*H. pylori* 感染者全員に除菌ができる時代となった。*H. pylori* 除菌が成功すると、組織学的胃炎が改善して、萎縮、腸上皮化生の改善や胃癌をはじめとする *H. pylori* 感染疾患の予防が期待できる。保険診療上、①内視鏡検査により感染胃炎を確認、② *H. pylori* の感染診断、③ *H. pylori* 陽性であれば除菌治療、の順で行う。先に内視鏡検査を行って胃癌をスクリーニングする必要がある。また、感染診断や除菌判定および除菌治療の扱いについては、これまでの保険適用と同様である。

key words: *H. pylori*, 慢性胃炎, 感染診断, 除菌治療

はじめに

ピロリ菌(以下 *H. pylori*)感染が慢性胃炎の主たる成因であり、慢性胃炎を背景に、胃・十二指腸潰瘍、胃癌、胃 MALT リンパ腫、胃過形成性ポリープなどの *H. pylori* 関連疾患が発症する¹⁾。*H. pylori* が初めて報告されたのが1983年で、1994年にはNIHから胃・十二指腸潰瘍に対する *H. pylori* 除菌治療の勧告がなされ²⁾、WHOの国際がん研究機関(IARC)より胃癌の明白な発癌因子であることが報告された³⁾。その頃から、わが国でも *H. pylori* の研究や診療が拡がり、1995年に日本ヘリコバクター学会の前身である日本ヘリコバクター研究会が発足した。2000年6月に日本ヘリコバクター学会が実地医家を対象にした *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン⁴⁾を発表した。これは保険適用を踏まえた

実践的なガイドラインであった。

H. pylori の診断と治療が保険適用後に、他のプロトンポンプ阻害薬(PPI)の保険認可や新しい診断法の開発もなされ、2003年にガイドライン改訂版が作成された⁵⁾。*H. pylori* と胃癌、さらには胃以外の種々の疾患との関わりが明らかとなり、2009年に2回目の改訂が行われた。社会的な束縛から離れて純粹に学問的立場から、エビデンスに基づいて世界をリードするものとして、“*H. pylori* 感染症”を除菌適応疾患とした⁶⁾。

I. わが国の保険適用(表1)

わが国の保険適用については、1999年にいち早く尿素呼気試験薬の製造承認がなされ、2000年には治療に基づいた申請によって、除菌薬(ランソプラゾール+アモキシシリン+クラリスロマイシン)の製造承認がなされた。その後、10月には内視鏡検査または造影検査において、胃潰瘍または十二指腸潰瘍と確定診断がなされた患者に対して、*H. pylori* の診断と治療が保険適用となった。当初から一次除

^{*1} 北海道大学病院光学医療診療部 ^{*2} 同 大学院医学研究科消化器内科

[〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目]

^{*3} 中川胃腸科

表 1 わが国の保険適用

	行政	学会
1994年	NIH 勧告(消化性潰瘍)、IARC 報告(胃癌)	
1995年		日本ヘリコバクター研究会発足
1998年		日本ヘリコバクター学会に移行
1999年	6月: UBT 製造承認	
2000年	9月: 除菌薬承認 10月: 胃・十二指腸潰瘍の適用 診断と除菌治療の薬価 & 診療報酬認可	学会ガイドライン(1st)
2003年		学会ガイドライン(2nd)
2007年	7月: 二次除菌承認(公知申請)	
2009年		学会ガイドライン(3rd) ピロリ菌感染症認定医制度
2010年	6月: 適用拡大(公知申請) (胃 MALT リンパ腫・胃癌内視鏡治療 後・ITP)	
2013年	2月: 適用拡大(公知申請) (ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎)	

菌の限界が指摘されていたが、2007年7月には公知申請によって二次除菌薬(PPI+アモキシシリン+メトロニダゾール)が認可された。また、2010年6月には公知申請によって、胃 MALT リンパ腫の患者、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の患者、早期胃癌に対する内視鏡治療後の患者に対して適応拡大がなされた。さらに、2013年2月には、やはり公知申請に基づいて、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対して *H. pylori* 除菌の適用拡大がなされた。

なお、公知申請とは承認済医薬品の適応外処方について、科学的根拠に基づいて医学薬学上公知であると認められる場合に、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく、効能または効果などの承認が可能となる制度である。

II. 適用疾患

1. 胃・十二指腸潰瘍

H. pylori の発見により、胃・十二指腸潰瘍の疾患概念が大きく変わった。胃・十二指腸潰瘍の治療は、*H. pylori* 感染や非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)といった成因に基づいた治療がされる⁷⁾。*H. pylori* 依存性の胃・十二指腸潰瘍では、*H. pylori* 除菌に成功すると従来の薬物治療では困難であった潰瘍再発の著明な抑制が得られ、潰瘍の完治が期待できる。

NSAIDsの服用がなく、*H. pylori* 陽性の潰瘍であれば、活動期および癒痕期の潰瘍はすべて除菌の適応である。

一方、NSAIDs潰瘍については、NSAIDs投与前の除菌は潰瘍発生リスクを低減させるが、その効果はPPIに比べ弱く、高リスク患者においては除菌単独による再発抑制は不十分である。また、活動期のNSAIDs潰瘍に対する除菌治療は潰瘍治癒を遷延させるため、NSAIDs投与中の患者に対する除菌治療は勧められない⁸⁾。

2. 胃 MALT リンパ腫

H. pylori 陽性の胃 MALT リンパ腫の約60~80%において、*H. pylori* 除菌によって病理組織学的所見や内視鏡所見が改善して、リンパ腫の退縮・消失が起こる^{9,10)}。したがって、*H. pylori* 除菌が胃 MALT リンパ腫の第一選択の治療法とされる。この疾患の頻度や特殊性から、プラセボを対象としたランダム化試験は困難であるが、わが国における多施設での大規模臨床試験では、*H. pylori* 除菌の効果が明らかにされた¹¹⁾。

除菌抵抗性の因子としては、臨床病期、深達度、近位胃、t(11;18)/API2-MALT1転座、*H. pylori* 陰性があげられる。*H. pylori* 陰性例では、除菌による寛解率は低いものの、偽陰性の可能性もあり、ま

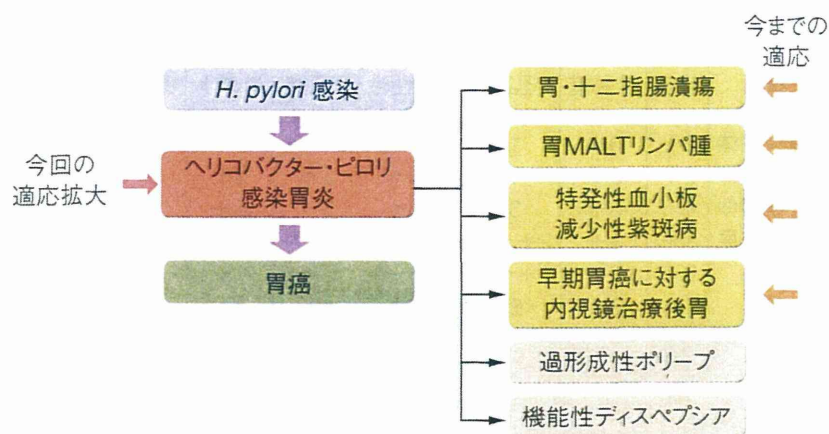


図1 「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」への保険適用

ず除菌治療を試みてもよい。

3. 特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病 (ITP)

ITPは血小板減少をきたす後天性血液疾患である。慢性ITPでは何らかの血小板抗体によって網内系での破壊亢進が血小板減少をきたす。*H. pylori*陽性の慢性ITP患者に対して*H. pylori*除菌が有効との多数の報告がなされ、メタ解析において除菌による血小板増加が有意である¹²⁾。わが国では*H. pylori*陽性の慢性ITP症例の40～60%で除菌成功により血小板増加が観察され、長期予後においても血小板数が維持されている。

4. 早期胃癌に対する内視鏡治療後胃

胃癌は組織型を問わず*H. pylori*感染に伴う慢性胃炎を背景として発症する。胃癌治療として、最近では内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の開発や普及によって、胃癌の内視鏡治療の適応拡大がなされてきた。内視鏡治療後の遺残再発は不十分な内視鏡治療が原因で起こり、ほとんどが術後2年以内に発生する。

一方、早期胃癌の内視鏡治療後の経過観察中に、他部位の異時性胃癌が3～14%で認められる。*H. pylori*感染粘膜では胃癌のリスクが高いが、早期胃癌内視鏡治療後の残存胃粘膜のリスクはさらに高い。早期胃癌の内視鏡治療後の胃粘膜に対する*H. pylori*除菌は、わが国での多施設共同の無作為化試験で異時性癌の発症に対して、抑制効果が確認された¹³⁾。

5. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

日本ヘリコバクター学会の2009年改訂版ガイドラインでは、すべての*H. pylori*感染症を除菌適応としたが、保険適用となった「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」とは、真に*H. pylori*感染症そのものである(図1)。あらゆる*H. pylori*関連疾患を発症させる背景胃粘膜となる。*H. pylori*除菌に成功によって胃粘膜炎症の改善が得られる。組織学的には除菌成功直後に多核球浸潤は著明に改善し、単核球浸潤も改善するが、残存した単核球浸潤は除菌後4～5年に渡って徐々に改善する¹⁴⁾。胃粘膜萎縮は除菌により改善されるが、萎縮の有意な改善には除菌後長期間の経過観察が必要である。

除菌による腸上皮化生の改善については、一致した見解が示されていない。*H. pylori*感染に基づく萎縮性胃炎は胃癌のハイリスク群であることが明らかにされ、慢性胃炎への除菌治療は胃粘膜萎縮の改善効果、腸上皮化生の進展抑制効果、しいては胃癌の発症予防効果が期待される¹⁵⁾。

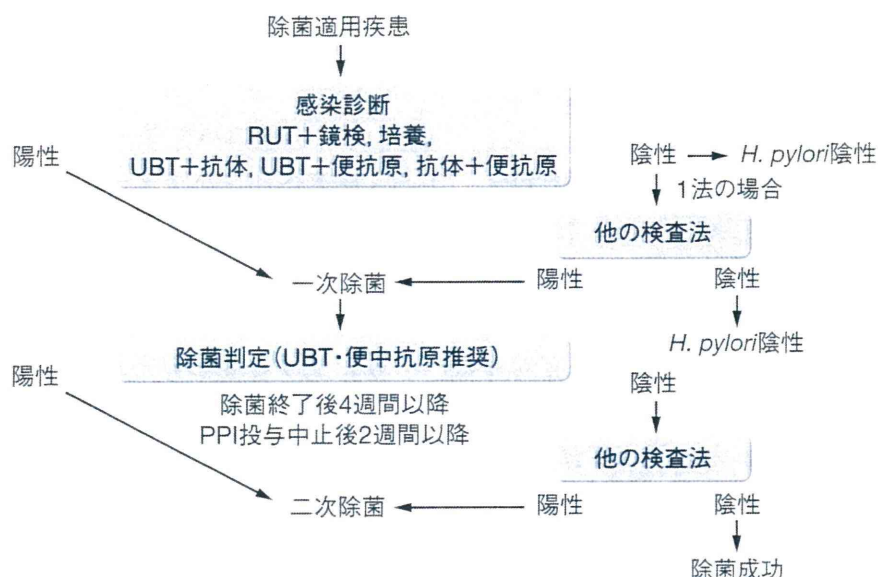
Ⅲ. *H. pylori*感染診断

*H. pylori*除菌を施行する前に、*H. pylori*感染を確認する必要がある。*H. pylori*感染の診断法として、培養法、鏡検法、迅速ウレアーゼ試験(RUT)、抗体測定法、尿素呼気試験(UBT)、便中抗原測定法がある。単独でゴールドスタンダードとなる検査法がないので、それぞれの特徴を理解して診断に用いることが重要である(表2)¹⁶⁾。*H. pylori*感染の胃内分布

表2 *H. pylori* 診断法の特徴

	検体	感度	特異度	迅速性	簡便性	普及性	コスト	保存性	診断範囲 の分類	検体採取法 の分類	診断対象 の分類
培養法	生検検体	2+	3+	1+	1+	1+	1+	3+	点診断	侵襲的	直接法
鏡検法	生検検体	2+	2+	1+	1+	3+	2+	3+	点診断	侵襲的	直接法
迅速ウレアーゼ試験	生検検体	1+	2+	3+	3+	3+	3+	1+	点診断	侵襲的	間接法
抗体測定法	血液、尿	1+	1+	2+~3+	2+	2+	2+	3+	面診断	非侵襲的	間接法
尿素呼気試験	呼気	3+	2+	1+~3+	3+	2+	1+	1+	面診断	非侵襲的	間接法
便中抗原測定法	便	2+	2+	2+	2+	1+	2+	2+	面診断	非侵襲的	直接法

(文献16より引用)

図2 *H. pylori* 感染の診断と治療(保険適用)

は一定ではなく、生検検体を用いる診断法では、サンプリングエラーの可能性がある。生検は萎縮や腸上皮化生の少ない部分から施行すべきで、通常は前庭部大彎と胃体上部から中部の大彎の2カ所である。

鏡検法、培養法は結果が出るまでに1週間以上かかるが、耐性菌のチェックをするには培養法が必要である。内視鏡検査を必要としない場合には、診断目的からその被検者に適切な非侵襲的な診断法を積極的に用いるべきである。抗体測定法、UBT、便中抗原法は簡便性に富み、被検者の受容性が高く、小児や妊婦にも可能である。被検者の年齢が3歳以下の小児であれば便抗原法が優先され、早急な診断が求められる場合には迅速抗体測定キットが適当であり、抗体測定法、便中抗原測定法は大規模なスクリーニング検査などに有用である。

保険適用上では、除菌前および除菌後の*H. pylori*感染診断では、上記6つの検査法のいずれかが用いられるが、初回診断時に限り、同時に2つの診断法の組み合わせ(RUT+鏡検、UBT+抗体、UBT+便抗原、抗体+便抗原)が可能である(図2)。1つの診断法が陰性結果の場合には、異なる検査法で再度感染診断を実施することができ、2つの異なった診断法がいずれも陰性の場合に*H. pylori*陰性と判断する。除菌後の感染診断は除菌終了後4週間以上経過した患者に対し施行する。除菌判定であればUBTや便抗原測定法を用いるのがよいが、PPI投与中では偽陰性となるおそれがあるので、感染診断は、PPIの投与終了後2週間以上経過してから行う。

*H. pylori*抗体測定法は過去の感染も認識するため、除菌後も一定期間陽性が持続する。したがって、

除菌後6カ月以上の時点で除菌前と比較して50%以上の抗体価の低下、あるいは陰性化が除菌成功の指標となる。

IV. *H. pylori* 除菌治療法

H. pylori 除菌治療として、PPIと抗菌薬2剤による3剤併用の1週間治療が行われる。抗菌薬としてアモキシシリン (AMPC)、クラリスロマイシン (CAM)、メトロニダゾール (MNZ) が用いられる。AMPCは*H. pylori*の細胞壁合成阻害として、CAMは23SrRNAのドメインV領域に結合することで、蛋白合成を阻害する。MNZはプロドラッグであり、菌内に取り込まれニトロ基還元酵素により活性型に変異し、菌のDNA損傷を惹起して抗菌作用を示す。AMPCとCAMの併用により*H. pylori*に対して相乗または相加的な殺菌作用を示す。PPIを併用する理由は、胃内を中性化することで高酸状態下では不安定なAMPCやCAMの抗菌作用を高めるためである。

一次除菌法はPPI+AMPC+CAMで、PPIとしてオメプラール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラオールのいずれかの2倍量と、AMPC 1,500 mg、CAMの400 mgか800 mgを1日2回(朝食後・夕食後)で7日間投与する。一次除菌に失敗した後の二次除菌は、PPI+AMPC+MNZで、2倍量のPPI、AMPC 1,500 mg、MNZ 500 mgを1日2回(朝食後・夕食後)で7日間投与する。現時点では一次除菌の成功率は70~80%で、二次除菌の成功率は90%である。一次治療の成功率は当初85~90%であったが、全国サーベイランスでCAMの一次耐性率は30%近くに上昇しており、除菌成功率は徐々に低下してきている¹⁷⁾。

PPIの種類の違いで除菌率に差はみられない。また、クラリスロマイシンの用量400 mgと800 mgの間でも除菌率に差はみられない。*H. pylori*のCAMやMNZに対する耐性が除菌失敗の主たる原因となる。除菌治療による副作用の主なものは、下痢、軟便、味覚異常であり、稀に抗菌薬による薬疹や出血性大腸炎を起こす。味覚異常の発現率はCAMの用量に依存する。CAMの用量は1日400 mgと800 mgとでは除菌率に差を認めていないため、CAM 400 mgを

表3 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の保険適用上の注意

① 内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎を確認 →胃癌を除外する 診療報酬明細書の摘要欄に検査日を記載 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の診断名であれば 胃炎の所見の記載は不要(6月14日通知)
② ヘリコバクター・ピロリの感染診断 感染診断および除菌判定の詳細は従来と同様
③ ヘリコバクター・ピロリ陽性であれば、除菌治療

優先するのがよい。三次除菌は保険適用とはならないが、*H. pylori*専門外来として施行されていることが多い。最近の無作為化試験で、PPI+AMPC+シタフロキサチン(STFX)が70%の除菌率であった¹⁸⁾。

除菌率を維持するためには、服薬コンプライアンスに対する生活指導が最も重要である。軟便・下痢の副作用が服用コンプライアンスを下げる原因にもなる。腸内細菌叢がダメージを整腸剤の併用や乳酸菌食品などの摂取によって予防できることが報告されている。

V. 「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」の保険診療

添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意には、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に用いる際にはヘリコバクター・ピロリが陽性であること、及び内視鏡検査により「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」であることを確認することと改訂された。さらに、ヘリコバクター・ピロリ感染の診断及び治療に関する取扱いについては、ヘリコバクター・ピロリ感染症に係る検査については、ヘリコバクター・ピロリ感染が疑われる患者に限り算定できるとしている。すなわち、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対する*H. pylori*除菌は、①内視鏡検査により「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」を確認(胃炎の内視鏡診断については別項参照)、②*H. pylori*の感染診断、③*H. pylori*陽性であれば、除菌治療の順で行う(表3)。先に内視鏡検査を行うのは、胃癌を