

ず、空気量や体位の異なる複数の写真で判定します。ただ、十分空気量のある写真でひだが十分細ければ1枚だけでもSoftと判定します。これに対し、「6S」の逆の所見を「非6S」と呼んでいます(図5)⁶⁾。それぞれの典型例を示します(図6~8)^{4, 7)}。判定に迷う場合は中間型のひだと診断します(図9, 10)⁴⁾。ひだが消失しているものは「消失型」と診断します。過伸展により、見かけ上ひだ消失型のように見える場合がありますので、判定が難しい場合には、少し空気を減らした写真で判定します。

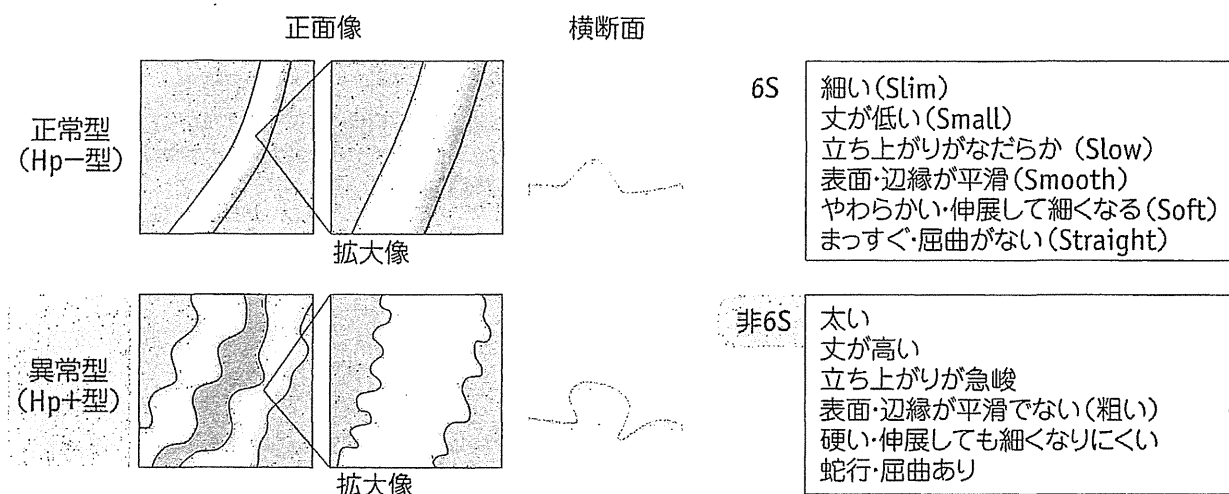


図5 ひだの形

(文献6より改変し、日本ヘリコバクター学会より許諾を得て転載)

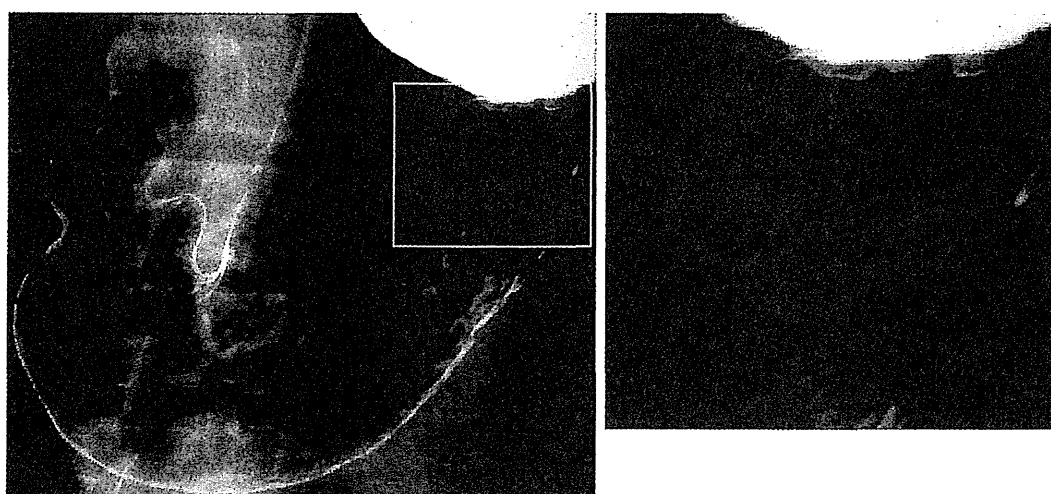


図6 正常型ひだ(典型例)の1例

Hp未感染と診断した正常型ひだの症例(右は部分拡大)。ひだは細い(Slim), 背が低い(Small), 立ち上がりがなだらか(Slow), 表面・辺縁が平滑(Smooth), やわらかい・伸展して細くなる(Soft), まっすぐ・屈曲がない(Straight)の6Sを満たしている。なお、わずかにひだが屈曲している部分もあるが、ほかの5S所見を満たすので、この症例の屈曲は正常範囲と診断する。本症例は、平滑型の胃粘膜表面像と正常型のひだを有し、ひだの分布も広い(ひだ萎縮がない)ので、Hp未感染相当胃の典型例。(文献4, p15より引用)

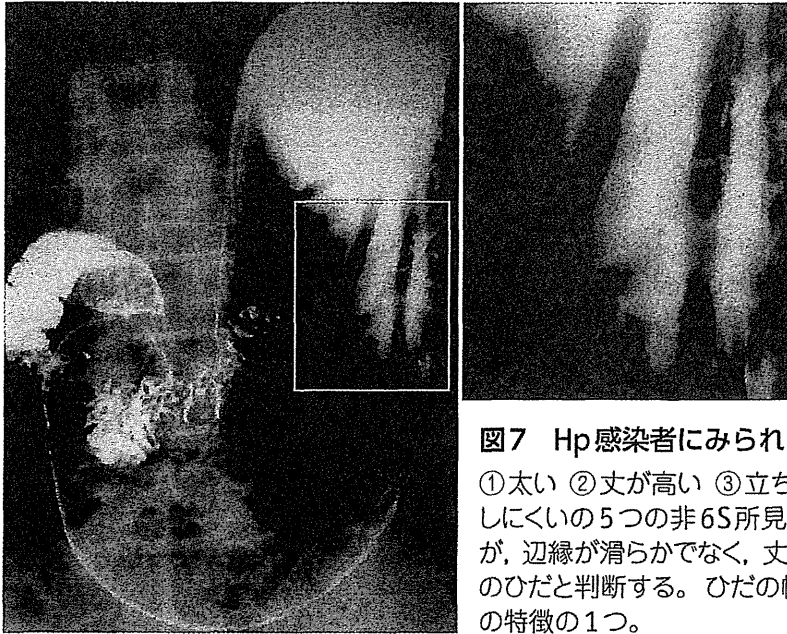


図7 Hp感染者にみられた異常型のひだの1例(右は部分拡大)

①太い ②丈が高い ③立ち上がりが急峻 ④表面・辺縁が粗糙 ⑤伸展しにくいの5つの非6S所見を満たす。図の右側ようにひだは直線状だが、辺縁が滑らかでなく、丈が高く、立ち上がりも急峻であるため異常型のひだと判断する。ひだの幅が場所によって変化するのが、異常型ひだの特徴の1つ。
(文献4, p16, 文献7より引用)

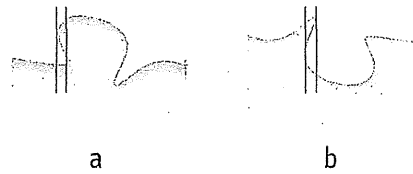
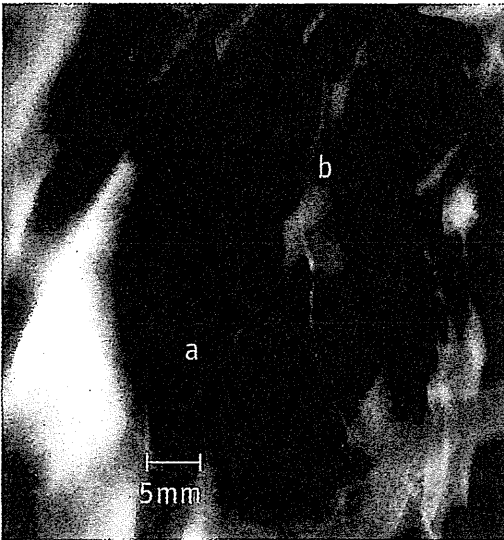


図8 異常型ひだの1例

①太い ②丈が高い ③立ち上がりが急峻 ④表面・辺縁が粗糙 ⑤伸展しにくい ⑥蛇行または屈曲するの6つの非6S所見を満たす。aのひだは、後壁のひだである。ひだの辺縁が二重になっている部分は、立ち上がりが急峻なため図aのように線が二重に見える。bのひだは前壁のひだである。このひだの辺縁が二重になっているのも、図bのように立ち上がりが急峻なためである。

(文献4, p16より引用)



図9 中間型ひだの1例

①丈が高い ②立ち上がりが急峻 ③表面・辺縁が粗糙のひだもみられるが、細いひだや立ち上がりのなだらかなひだもみられる。正常6S所見を満たさず、異常型の非6S所見も3つしか満たさないの中間型ひだと判断する。

一見異常型のひだと思う場合でも、よく見ると中間型のひだが混じっていることがある。迷ったら異常型ひだとしてもよいが、慣れてくると中間型と診断できるようになる。もちろん胃粘膜表面像も参考にする。

(文献4, p16より引用)

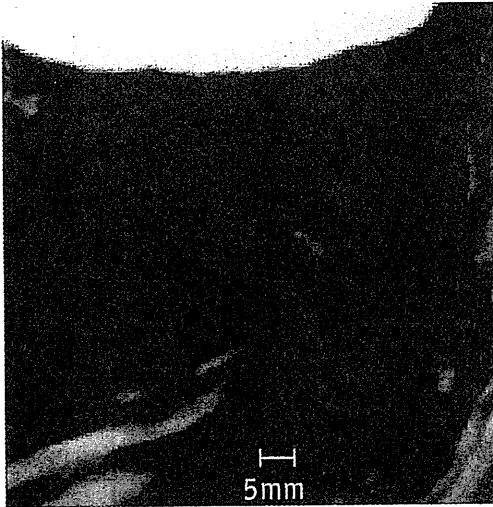


図10 中間型ひだの1例

本症例は除菌歴はなかったが、血清Hp抗体価が4.3U/mLと陰性高値で、便中Hp抗原陰性であったため、過去の感染と考えられた。ひだの太さは太いところと細いところがあり、一定しない。立ち上がりが急峻なところとなだらかなところがある。ひだの高さも高い部分と低い部分がある。このように正常型と異常型のひだの所見が混在しているものは中間型ひだと判断する。

(文献4, p16より引用)

6

ひだの分布はどのように分類するのですか？⁵⁾
また、その意義は何ですか？

→ひだの分布は内視鏡的萎縮に準じて分類する方法と、4分割法があります。ひだの分布は胃粘膜萎縮や感染歴の指標になりますので、胃がんリスクの判定に重要な所見です。

【解説】

- ▶内視鏡的萎縮分類に準じて、ひだの分布を図11⁴⁾のように分類する方法と、図12⁸⁾のように胃体部を4分割してひだの見えている区域数で判断する方法があります。
- ▶ひだの分布が少ないものを「ひだの萎縮」と称しています。4分割法では0~1区域を高度萎縮、2区域を中等度萎縮、3~4区域を軽度萎縮~萎縮なしとします。ひだの萎縮はHp感染歴を示唆し、胃がんのリスクと関連します。たとえば、ひだ消失型は、ひだがほとんど見えない症例で、高度萎縮・胃がん高リスクを示唆します。また、表3脚注で示したようにひだが正常型の場合、ひだの分布は「未感染疑い」の典型例か非典型例かを分ける指標の1つです。つまり、未感染疑いでもひだ分布の少ない場合には既感染の可能性も画像的に捨てきれず、注意が必要です。

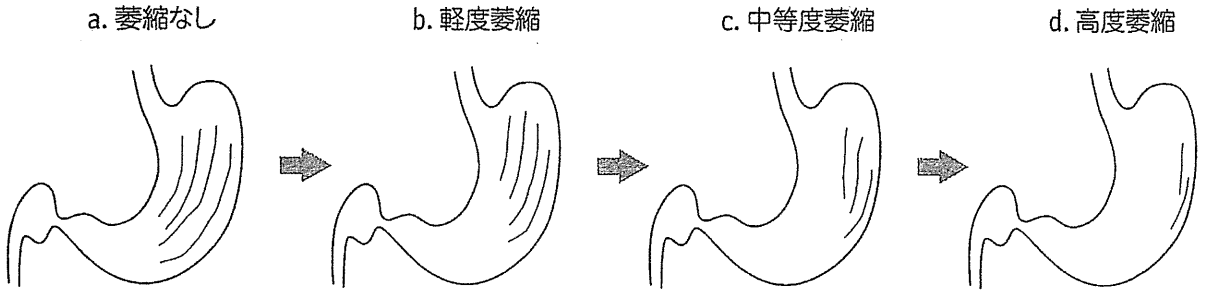


図11 ひだの分布(ひだの萎縮)

(文献4, p17より改変)

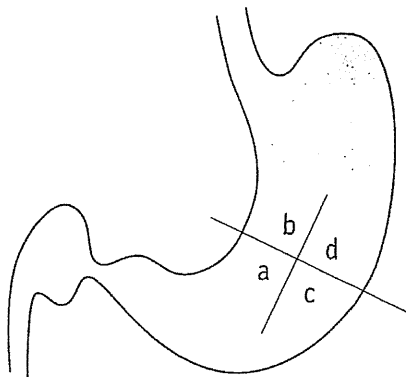


図12 胃体部ひだの分布に関する4分割法
仰臥位二重造影で見えている胃体部を図のa~dの如く4分割し、ひだの描出されている区域数を0~4の5段階に分類する。

(文献8より改変)

7

X線で除菌成功の有無や過去の感染もわかるのですか？

➡かなりわかります。除菌前後で胃粘膜像は明らかに変化します。

【解説】

▶過去の写真と比較できる場合、除菌前後で胃粘膜像は明らかに変化します。粘膜表面像は粗糲型から中間型に(図13)⁴⁾、ひだは異常型から中間型または消失型に変化します(図14)。

▶実際に読影していると、Hp除菌歴がないのに胃X線像で過去の感染と診断できる症例がかなり見つかります。ある集団では25%の人が過去の感染を疑うX線所見だったという報告もあります。

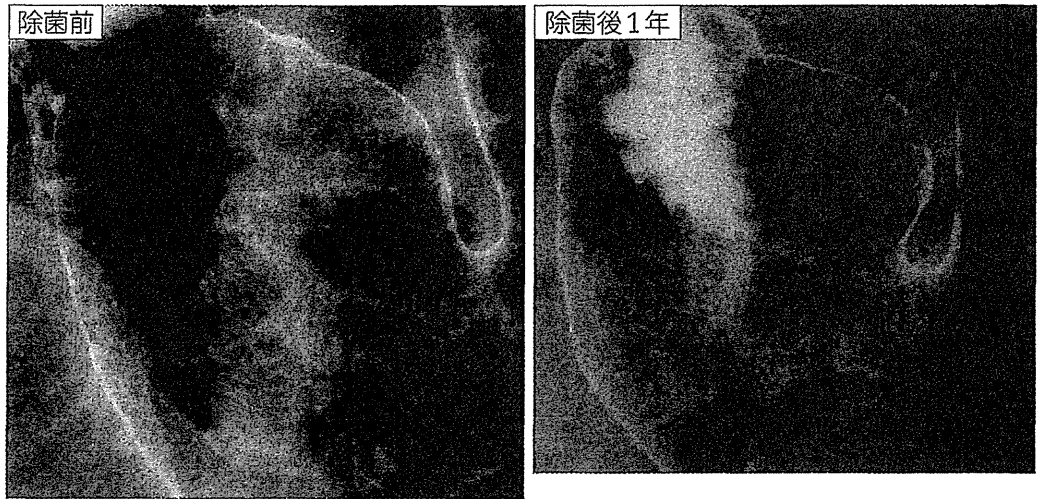


図13 除菌による胃粘膜表面像の変化

除菌前は粗糙型（フリース様胃粘膜）であったが，除菌後には粗糙さが不明瞭化し，もやのかったような，あるいはすりガラス様の胃粘膜表面像（中間型）になっている。

（文献4, p14より引用）

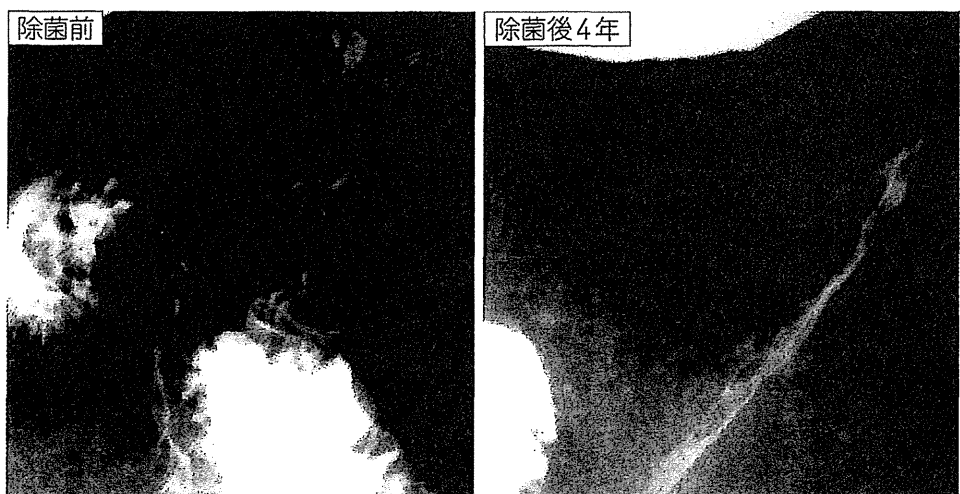


図14 除菌によるひだの変化

除菌前には胃体部大彎に太く蛇行した異常型のひだがあったが，除菌後にはひだはほとんど消失し，痕跡程度になっている。

8

未感染正常胃はX線だけで判定できるのですか？

⇒ほとんど判定可能ですが、除菌後に未感染正常胃とほとんど同じX線像になる場合があります、X線像だけでは未感染正常胃と確定診断できません。

【解説】

▶除菌後に胃粘膜表面像が平滑型になったり、ひだが正常型になったりする場合があります、未感染正常胃典型例とほとんど同じように見える症例があります。したがって、胃X線像で正常と判定しても過去の感染を完全には否定することができません。そのため、胃粘膜が正常に見える場合、単に「正常胃」というだけでなく、「X線の正常胃」「未感染相当胃」「未感染正常胃相当」などと呼ぶほうが正しいでしょう。未感染の診断は、画像だけでなく、除菌歴やHp抗体価などを参考にしなければなりません。たとえば除菌歴がなく、抗体価が3.0U/mL未満を満たすなどという条件が必要です。しかし、それでも完璧ではありません。現時点でのX線診断の限界です。ただ、これは内視鏡診断でも同様ですので、あらゆる手段を講じても感染歴の所見が見つからない「未感染正常胃相当」を現時点での「未感染正常胃」とするしかありません。

【文献】

- 1) 一般社団法人日本消化器がん検診学会：委員会報告。
[<http://www.jsgcs.or.jp/about/summary/outline/committeereport.html#add>](2015年7月閲覧)
- 2) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター検診研究部検診評価研究室：「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン」2014年度版。
[http://canscreen.ncc.go.jp/pdf/iganguide2014_150421.pdf](2015年7月閲覧)
- 3) 山岡水容子, 他：日消がん検診誌. 2011;49(1):20-31.
- 4) 関西消化管造影懇話会：胃X線検査によるH.pylori感染診断アトラス. 第2版. 株式会社ジェー・ピー・シー, 2014.
- 5) 中島滋美, 他：胃と腸. 2006;41(7):1001-8.
- 6) 中島滋美, 他：日ヘリコバクター会誌. 2007;8(2):18-21.
- 7) 関西消化管造影懇話会：胃X線検査によるH.pylori感染診断アトラス. 株式会社ジェー・ピー・シー, 2013.
- 8) 伊藤高広, 他：日消がん検診誌. 2011;49(4):493-502.

——— 中島滋美, 伊藤高広

3 Hp 除菌後のX線像の変化について

1 Hp 除菌後の胃X線造影所見の特徴は何ですか？

▶ Hp感染胃炎の特徴は皺襞（腫大，不規則な屈曲・蛇行，分布が狭い）と胃小区の所見（明瞭・粗雑な胃小区間溝）に代表されます¹⁾。除菌成功後の胃X線像の特徴とはそれらが改善することです（表1）。

【解説】

▶ 皺襞腫大が特に目立つ例では除菌後にその縮小が際立ち²⁾，明瞭な胃小区像をみる例では胃小区間溝の不明瞭化を認めます（図1）。

▶ 皺襞の縮小は皺襞腫大の原因となっている慢性活動性炎症の消退を反映したもので，胃小区間溝の不明瞭化は粘膜固有層・粘膜下層の炎症が消退して全体の丈が低くなった結果，胃小区間の溝が相対的に浅くなった状態と推測されます。皺襞の屈曲・蛇行も皺襞の縮小とともに改善します。

▶ また，皺襞の縮小に伴い皺襞分布範囲が減少または消失したように見ることがあります（図2）。これはもともと感染により減少していた皺襞分布範囲が除菌により明瞭化したものと考えられます。

表1 Hp 除菌前後の胃X線所見の変化

		除菌前	除菌後
皺襞	太さ	腫大	縮小
	形状	屈曲・蛇行	改善
	分布	狭い	不変～減少
胃小区		明瞭・粗雑	不明瞭化

（文献1，p22より改変）

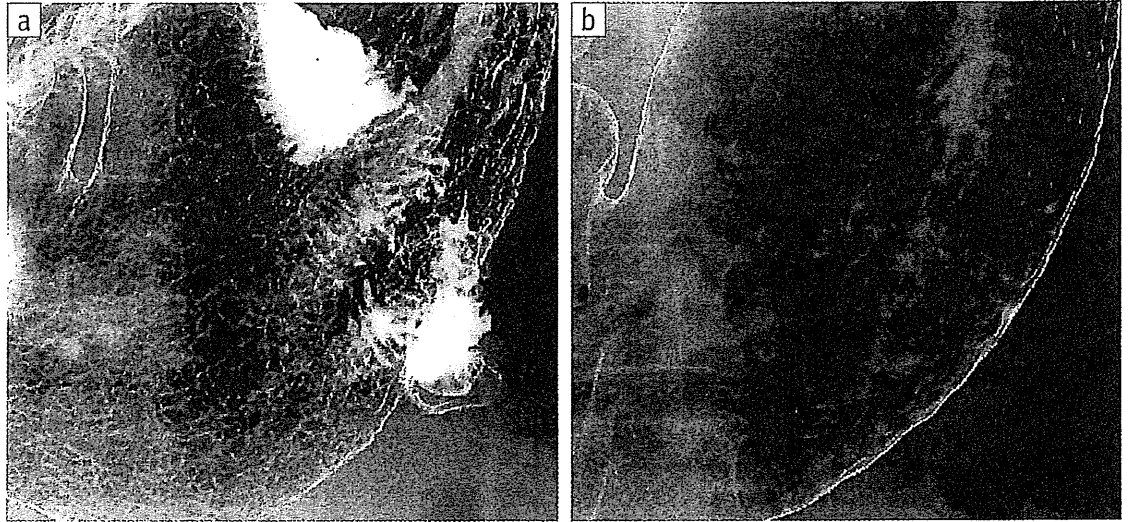


図1 40歳代女性，Hp除菌前後の胃X線像 (a：除菌前 b：除菌後)

背臥位二重造影像。除菌後に，皺襞腫大と屈曲・蛇行の改善を認め，胃小区間溝が不明瞭化している。
(文献1，p54～55より許可を得て改変)

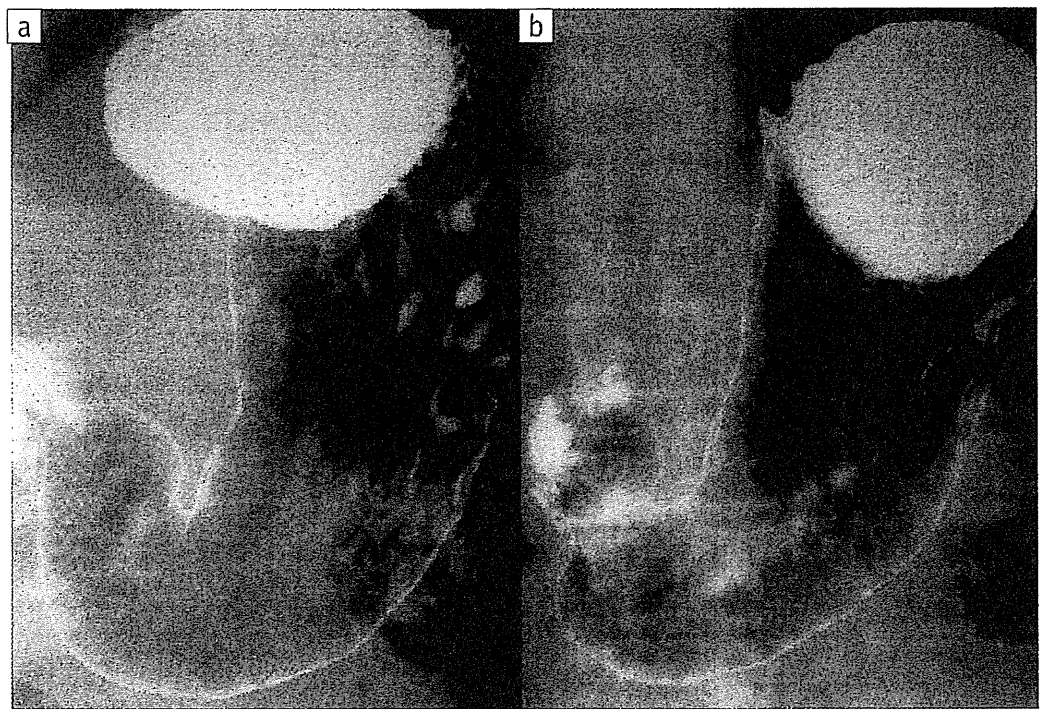


図2 60歳代男性，Hp除菌前後の胃X線像 (a：除菌前 b：除菌後)

背臥位二重造影像。除菌後に皺襞腫大は著明に改善し，皺襞分布範囲が一見減少しているが，よくみると痕跡状の皺襞が認められ，分布範囲に大きな変化はない。
(文献1，p23より許可を得て改変)

2

Hp除菌後のX線像は除菌前の画像がなくても診断できますか？

- ➔判断に迷う例は少なくありません。
- ➔Hp除菌後のX線診断では、必ずHp除菌歴の問診結果を参考とすべきです³⁾が、以下の解説で、受診者の記憶があいまいな場合の診断のポイントを記載します。

【解説】

- ▶X線所見上、ヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*; Hp) 除菌後とHp未感染胃の判定に迷う例では除菌後の可能性が高いです。
- ▶粘膜面は平滑で造影剤の付着性は良好、皺襞の太さと性状がほぼ正常の場合でも、皺襞分布範囲が狭い症例では除菌成功後と診断できることがあります(図3)。ただし、空気量が多く、胃壁が過伸展になっている場合は皺襞分布が一見少なくても未感染のことがありますので注意が必要です。
- ▶また、胃粘膜像はほとんどHp未感染胃と同じでも、十二指腸球部に潰瘍瘢痕のある場合は除菌後と判定することができます(図4)。



図3 50歳代男性、Hp除菌後3年の胃X線像
背臥位二重造影像。皺襞幅はやや太く、辺縁に不整なところもあるが、粘膜面は平滑で胃小区像を認識できない。皺襞分布域はやや狭く、Hp未感染胃よりもHp既感染・除菌成功後の可能性が高いと診断できる。

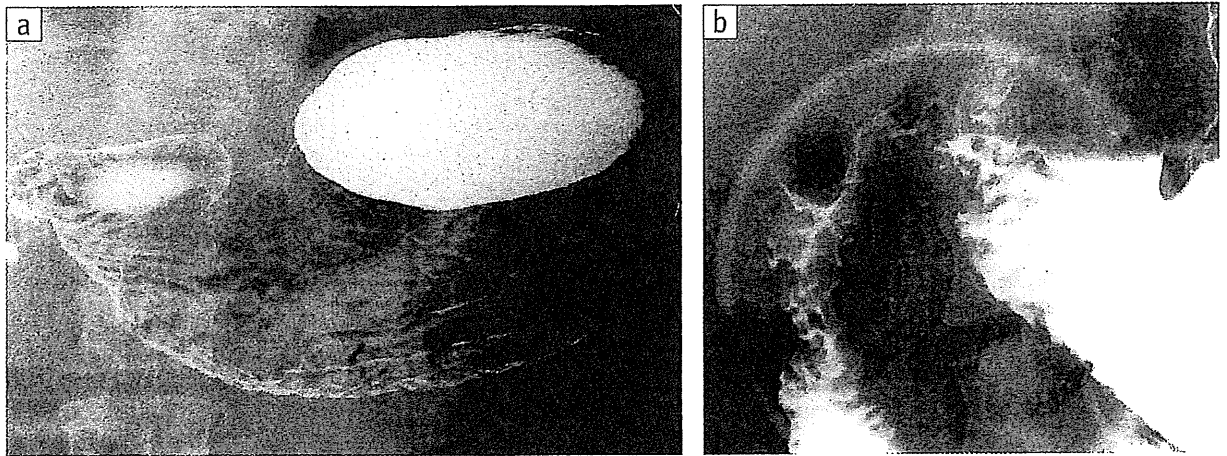


図4 20歳代男性，十二指腸潰瘍瘢痕 (a:背臥位二重造影像 b:立位圧迫像)

a:胃X線像では皺襞の分布は保たれ，その性状は細く滑らかであり，粘膜面も平滑であり，一見Hp未感染胃の像である。

b:十二指腸球部に著明な変形があり，潰瘍瘢痕を示唆する。Hp除菌後と推測される。

3

Hp除菌後の胃X線検査の意義は何ですか？

- 除菌後の定期検診法となりえます。
- 除菌の成否を確認することもできます。

【解説】

1. 除菌後にも定期検診を

- ▶Hp除菌後の胃X線検査は，内視鏡検査とともに今後の胃がん検診の車の両輪となるものです。除菌で胃がんリスクが消えたと誤解している受診者は少なくありません。そのため，除菌後に定期検診が途絶え，進行がんで発見されるケースもあります。
- ▶定期検診継続を担保できない状態での安易な除菌勧奨は危険です。除菌後に定期的に内視鏡検査を受けられない方には必ず胃X線検査を受けて頂き，除菌後胃がんを早期に発見することが今後の胃がん死亡率減少をもたらす鍵となります。

2. 除菌成功の確認

- ▶Hp感染胃炎に対する保険適用後，無症状で除菌療法を受ける方が増加していますが，除菌後の判定を受けていない方や判定が誤っている方は稀ではありません。人間ドックなどで毎年胃X線検査を受けておられる方にとって胃X線所見は除菌成功の確認となります。除菌後の胃X線所見が除菌前と比較して変化がない方にはHp現感染持

続の可能性をお伝えし、除菌判定や再除菌を勧奨することができますし、検体検査で除菌不成功とされた方も胃X線所見で明らかな改善がみられる場合には再度の除菌判定を勧奨することもできるでしょう(図5)。

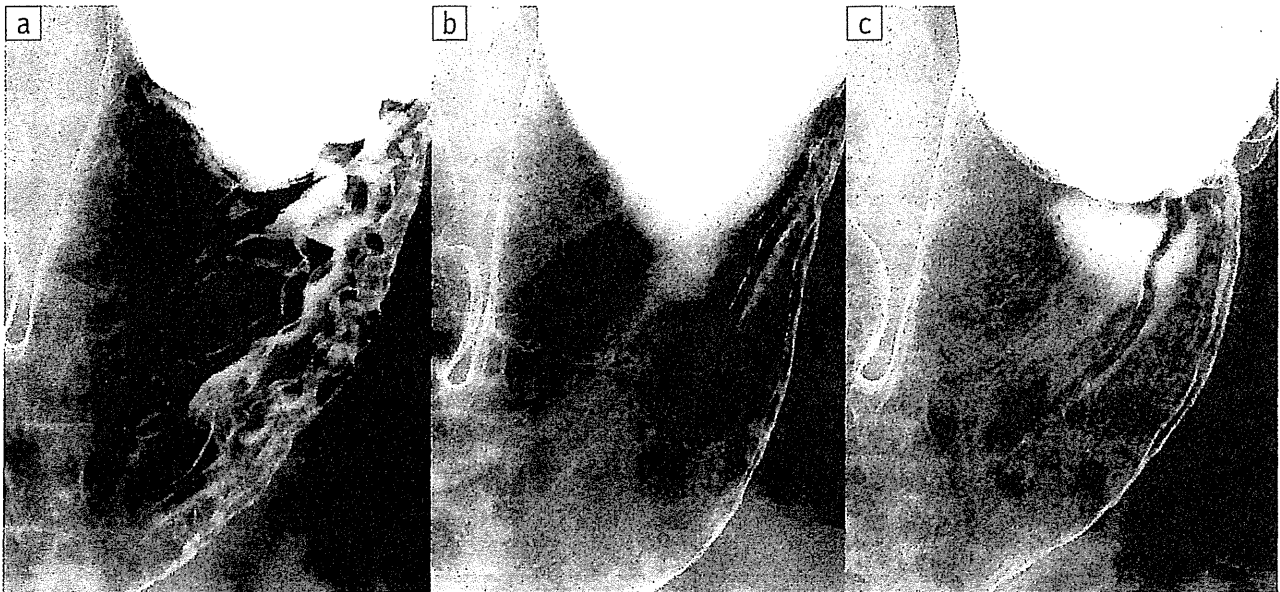


図5 50歳代女性, 三次除菌に至った逐年検診例 (a: 除菌前 b: 二次除菌3カ月後 c: 三次除菌後)

a: 任意型検診で典型的なHp感染胃炎のX線像を認め、一次除菌は不成功であった。
b: 二次除菌が施行された3カ月後の尿素呼気試験でUBT値が著明に低下するもカットオフ値をわずかに上回っていたため不成功と判定されたが、同時受診の胃X線検査では粘膜像に著明な改善を認め、除菌成功と診断した。
c: 最終的に三次除菌が実施され、呼気試験で除菌成功と判定された。本症例のX線像は二次除菌後と三次除菌後で著明な変化はなく、二次除菌後のX線所見を重視して除菌再判定を行えば三次除菌を回避できたかもしれない。

【文献】

- 1) 関西消化管造影懇話会: 胃X線検査によるH.pylori感染診断アトラス. 第2版. 株式会社ジェー・ピー・シー, 2014, p23,54,55.
- 2) 奥田順一, 他: 総合健診. 2003; 30(3): 329-33.
- 3) 伊藤高広, 他: 日消がん検診誌. 2012; 50(3): 325-31.

伊藤高広, 吉川公彦, 中島滋美

治療前に患者さんに説明すべきこと

成功率と副作用，そして除菌後の注意



- ◎ 除菌前には，除菌療法のメリットとデメリットをしっかりと説明しておく必要がある。
- ◎ 除菌成功率を上げるためには，しっかりとした事前の説明が必要である。

除菌前に説明しておくべき事項

- ▶ 除菌療法を行う際に説明しておくべき事項は，表1¹⁾に示した10項目です。十分な説明は，あとでトラブルを避けるために必須です。また，説明後には，文書での同意(同意書)を得ておくほうが無難です。

表1 除菌前に説明しておくべき事項

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> (1) よく起こる副作用について (2) 除菌成功率。およびそれが100%でないこと (3) 除菌をしても当該疾患や症状が改善しない可能性 (4) 重篤な副作用の可能性やその対処の仕方 (5) 除菌の結果判定について (6) 除菌したら胃がんのリスクが減る可能性 (7) 除菌が成功しても胃がんが完全には予防できないこと (8) 逆流性食道炎発症の可能性 (9) 除菌しても定期的な胃がん検診が必要なこと (10) 除菌後の体重増加の可能性 |
|---|

(文献1より改変し，日本ヘリコバクター学会より許諾を得て転載)

副作用や服薬方法に関する説明のポイント(⇒3章7)

どのような副作用が多くみられるか？

- ▶ 除菌療法では3種類の薬を同時に1週間服用します。服用薬が3種類あることと服用量が多い(通常量の2倍)などにより，副作用の出る頻度が14.8～66.4%と高くなっています²⁾。
- ▶ 副作用の種類と頻度は，下痢，軟便10～30%，味覚異常，舌炎，口内炎約5～15%，皮疹約2～5%で，そのほかに腹痛，放屁，腹鳴，便秘，頭痛，

頭重感、肝機能障害、めまい、痒痒感などがあります²⁾。詳しくは薬剤添付文書などをご参照下さい。

- ▶ ワルファリン服用者など、他疾患で治療中の患者では、薬剤の相互作用などにより副作用の頻度が高まりますので注意が必要です。
- ▶ また、除菌療法中に他の医師から処方を受けるときは、除菌療法中であることを伝えるように指導します。

副作用が出たら？

- ▶ 副作用があっても重篤でない場合には、なるべく我慢して1週間薬を服用してもらいます。なぜならば、大抵は服薬期間が終われば特別な治療をしなくても自然に軽快するからです。
- ▶ しかし、2～5%の人では治療を中止しなければならないほどの重篤な副作用が出る可能性があります²⁾。
- ▶ 重篤な副作用とは、頻回の下痢、発熱、重症の発疹、喉頭浮腫、呼吸困難、出血性腸炎(血の混じった下痢)などです²⁾。一般的に、早く出現する副作用ほど即時型で重篤です。つまり、薬を飲みはじめて数分後から数時間以内に出現する副作用は重篤ですので、もし異常が起きたらすぐに服薬を中止し、主治医に連絡、または救急受診するように指導します。
- ▶ 過去にペニシリンなどの薬で過敏反応が起きた経験のある方は、除菌の薬で再び過敏反応が出る可能性がありますので、必ず事前に確認します。心配な患者には薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug induced lymphocyte stimulation test; DLST)、皮膚テスト、チャレンジテストなどで確認しますが、皮膚科専門医と相談するべきです³⁾。

服薬時の注意点は？

- ▶ 薬を途中で中断したり、飲み忘れていたりすると除菌に失敗するだけでなく、耐性菌(薬が効かない菌)に変わってしまうことがありますので、重篤な副作用がない限り除菌療法の薬はきっちりと最後まで飲みきってもらいます。
- ▶ 下痢の起きやすい人や、下痢が心配な人は、下痢が起きにくくなる薬(整腸薬)を同時に服用してもらいます⁴⁾。
- ▶ 除菌療法中に他の薬やアルコールはなるべく飲まないように指導します。特に再除菌でメトロニダゾールを使用する場合には、アルコールは禁忌です。
- ▶ 除菌療法中の喫煙の影響はないか、あってもわずかです。除菌療法中は禁煙するほうがよいのですが、無理に禁煙しなくても除菌率に大きな差はありません。

除菌判定方法や除菌成功率についての説明のポイント

除菌率はどの薬剤を用いても100%ではない

- ▶ 各薬剤の組み合わせによる除菌率を表2に示します。除菌率は80.0～93.3%ですが、どの薬剤を用いても100%ではないことを必ず伝えておく必要があります。

除菌が成功したか否かは除菌療法後すぐには判定できない

- ▶ 除菌が成功したかどうかの判定は除菌療法後すぐにはできません。なぜならば、除菌に失敗していても、除菌直後は菌が減少して検査で偽陰性になる可能性が高いからです。したがって、除菌判定検査は、除菌療法後少なくとも4週間経過しないと行えません。
- ▶ ピロリ菌に対して静菌作用のある抗潰瘍薬や抗菌薬を使用している場合には、薬を中止または変更して少なくとも2～4週間経たないと除菌判定ができない場合があります。

除菌判定の検査方法は選択可能

- ▶ 除菌判定の検査方法にはいくつかの種類がありますが、各医療機関の事情や患者の希望により選択して下さい。ただし、除菌が成功したかどうかは1回の除菌判定だけでは断定できませんので、他の検査を組み合わせると、より確実になります。

除菌が成功しなかった場合

- ▶ 残念ながら除菌が成功しなかった場合、再除菌(二次除菌)が可能です。再除菌は、クラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更し、再び同様の治療を行い、同様に除菌判定します(⇒1章5)。
- ▶ 除菌療法を受けた人のほとんどは除菌に成功しますが、除菌が成功したと思っても、ピロリ菌がわずかに残っていたり、ピロリ菌に再感染する場合は1%程度あります。

表2 消化性潰瘍に対する保険適用薬剤の組み合わせと除菌率

1日2回 投与の 1回量	プロトンポンプ 阻害薬	ランソプラゾール 30mg		オメプラゾール 20mg		ラベプラゾール 10mg		ポノプラザン 20mg	
	アモキシシリン	750mg		750mg		750mg		750mg	
	クラリスロマイ シン	200mg	400mg	200mg	400mg	200mg	400mg	200mg	400mg
除菌率	胃潰瘍	87.5%	89.2%	81.1%	80.0%	85.7%	89.0%	93.3%	91.9%
	十二指腸潰瘍	91.1%	83.7%						

除菌成功後に得られるメリットとデメリット

明らかなメリットがみられない疾患もある

- ▶ 消化性潰瘍のある患者には、除菌成功後に再発抑制という明らかなメリットがありますが、それ以外の疾患の場合、自覚的メリットが明らかでないことがあります。逆によくない事象が発現する可能性もあります(表3)。

除菌後に新たな疾患が生じる可能性もある

- ▶ 除菌が成功すると慢性胃炎は必ずよくなりますが、0～63%の人に逆流性食道炎や胃食道逆流症(GERD)が新たに発症することがあります⁵⁾。これはピロリ菌がいなくなって胃酸分泌が回復するために発症すると考えられています。逆流性食道炎やGERDは胃酸分泌抑制薬をしばらく服用していれば治りますが、再発する場合には長期間薬を服用しなければならないこともあります。
- ▶ 胃粘膜萎縮のある症例や食道裂孔ヘルニアを合併している症例では、除菌後に逆流性食道炎が発症しやすい(20～33%)と報告されています⁵⁾。

除菌成功後に留意すべきこと

- ▶ 除菌が成功すると食欲が増進して太ることがありますので、肥満による生活習慣病の出現に気をつけるよう指導します。太ると腹圧が上昇して胃酸の逆流が起きやすくなるということも逆流性食道炎の原因の1つです。
- ▶ 除菌が成功すると胃がんの発症が約3分の1に減少するメリットが期待されます⁶⁾。しかし、たとえ胃がんのリスクが3分の1に減っても胃がん発生の可能性は依然として残りますので、1年に1回は必ず胃の検査を受けるように勧めなければなりません⁷⁾。

表3 除菌成功により得られるメリットとデメリット、または治療の限界

メリット	デメリット、または治療の限界
<ul style="list-style-type: none"> ▶ 慢性胃炎が改善し、萎縮の進行が抑制される。 ▶ 消化性潰瘍再発が抑制される。 ▶ 胃がんの発生を約3分の1に抑制できる。 ▶ ディスペプシア症状が改善することがある。 ▶ 胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、過形成性ポリープなどが改善することがある。 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 萎縮や腸上皮化生などの前がん病変を改善するとは限らない。 ▶ NSAIDs 起因性胃十二指腸潰瘍を抑制できない。 ▶ 胃がんの発生を完全には抑制できない。 ▶ ディスペプシア症状が改善しないことがある。 ▶ 胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、過形成性ポリープなどが改善しないことがある。 ▶ 逆流性食道炎や胃食道逆流症が新たに発症することがある。 ▶ 体重が増加することがある。

●文献

- 1) 中島滋美, 他: 日本ヘリコバクター学会誌 9(2): 75-76, 2008.
- 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誌 10(2): 104-128, 2009.
- 3) 中島滋美, 他: Helicobacter Research 16(2): 175-178, 2012.
- 4) 中島滋美, 他: 日本臨床 63(増刊号11): 539-542, 2005.
- 5) Nakajima S, et al: Helicobacter 8(4): 279-293, 2003.
- 6) Fukase K, et al: Lancet 372(9636): 392-397, 2008.
- 7) 中島滋美, 他: 日本ヘリコバクター学会誌 14(Suppl): 39-45, 2013.

中島滋美

Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia

Hiroto Miwa · Motoyasu Kusano · Tomiyasu Arisawa · Tadayuki Oshima · Mototsugu Kato · Takashi Joh · Hidekazu Suzuki · Kazunari Tominaga · Koji Nakada · Akihito Nagahara · Seiji Futagami · Noriaki Manabe · Akio Inui · Ken Haruma · Kazuhide Higuchi · Koji Yakabi · Michio Hongo · Naomi Uemura · Yoshikazu Kinoshita · Kentaro Sugano · Tooru Shimosegawa

Received: 14 November 2014 / Accepted: 20 November 2014 / Published online: 14 January 2015
© Springer Japan 2015

Abstract General interest in functional gastrointestinal disorders is increasing among Japanese doctors as well as patients. This increase can be attributed to a number of factors, including recent increased interest in quality of life and advances in our understanding of the pathophysiology of gastrointestinal disease. Japan recently became the world's first country to list “functional dyspepsia” as a disease name for national insurance billing purposes. However, recognition and understanding of functional dyspepsia (FD) remain poor, and no standard treatment strategy has yet been established. Accordingly, the Japanese Society of Gastroenterology (JSGE) developed an evidence-based clinical practice guideline for FD, consisting of five sections: concept, definition, and epidemiology; pathophysiology; diagnosis; treatment; and prognosis and complications. This article summarizes the Japanese guideline, with particular focus on the treatment section. Once a patient is diagnosed with FD,

the doctor should carefully explain the pathophysiology and benign nature of this condition, establish a good doctor–patient relationship, and then provide advice for daily living (diet and lifestyle modifications, explanations, and reassurance). The proposed pharmacological treatment is divided into two steps: initial treatment including an acid inhibitory drug (H2RA or PPI) or prokinetics, (strong recommendation); second-line treatment including anxiolytics, antidepressants, and Japanese traditional medicine (weak recommendation). *H. pylori* eradication, strongly recommended with a high evidence level, is positioned separately from other treatment flows. Conditions that do not respond to these treatment regimens are regarded as refractory FD. Patients will be further examined for other organic disorders or will be referred to specialists using other approaches such as psychosomatic treatment.

Keywords Dyspepsia · Guideline · Proton pump inhibitor · Prokinetics · Antianxiety drug · Antidepressant · Japanese traditional medicine · *H. pylori* eradication treatment · *H. pylori* associated dyspepsia · Algorithm · Chronic gastritis

The original version of this article appeared in Japanese as “Kinousei Shoukakan Shikkan Shinryo Guidelines 2014, Kinousei dyspepsia (FD)” from the Japanese Society of Gastroenterology (JSGE), published by Nankodo, Tokyo, 2014. Please see the article on the standards, methods, and process of developing the Guidelines (doi:10.1007/s00535-014-1016-1).

The members of the Working Committee are listed in the Appendix in the text.

H. Miwa (✉) · M. Kusano · T. Arisawa · T. Oshima · M. Kato · T. Joh · H. Suzuki · K. Tominaga · K. Nakada · A. Nagahara · S. Futagami · N. Manabe · A. Inui · K. Haruma · K. Higuchi · K. Yakabi · M. Hongo · N. Uemura · Y. Kinoshita · K. Sugano · T. Shimosegawa
Guidelines Committee for creating and evaluating the “Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia”, the Japanese Society of Gastroenterology (JSGE), K-18 Building 8F, 8-9-13 Ginza, Chuo, Tokyo 104-0061, Japan
e-mail: miwahgi@hyo-med.ac.jp

Introduction

Up to this point, Japanese advances in gastroenterology have focused primarily on the morphological characteristics of organic gastrointestinal disease, while functional gastrointestinal disorder has received relatively little attention. However, today we are seeing a sharp rise in the awareness of functional gastrointestinal disorder. This is attributable in part to increased concerns about quality of life, associated with the improved standards of living in Japan. An additional

contributing factor may be stress, which has increased with the growing complexity of modern life.

Abdominal complaints account for a large percentage of visits to general practitioners in Japan. Clearly, these patients need accurate diagnosis and science-based treatment. In response to this need, the Japanese Society of Gastroenterology (JSGE) has created evidence-based guidelines for the standard diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders.

The JSGE divided functional gastrointestinal disorder into the two categories of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, and created and evaluated guidelines based on the GRADE (grading of recommendations assessment, development, and evaluation) system. The members of the guideline-creating committee and the guideline-evaluating committee were appointed with consideration of recommendations from the Japanese Gastroenterological Association and the Japanese Society of Neurogastroenterology. The committees began work on the guidelines in July of 2011. After the clinical questions were created, a list of keywords based on those questions was formulated, and the literature was searched. The committee members began writing the statements and commentary in April 2013. Each candidate statement was discussed and voted on, and the statements and commentaries were decided. Those statements and commentaries were then evaluated and revised by the evaluation committee. Following a period for public comment, the materials underwent final revision. The “Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia” were completed in February 2014, and were published in April of that year.

The treatment of functional dyspepsia in Japan is characterized as follows. First, Japanese physicians have a low level of awareness of functional gastrointestinal disorder. Because of the high prevalence of gastric cancer in Japan, great emphasis has been placed on the importance of early diagnosis and treatment of gastric cancer, and as a result, the Japanese population has excellent access to endoscopic testing. However, conditions other than organic disease tend to be viewed as “nothing to worry about.” In part, this is because conditions with fairly good life prognosis naturally tend to be considered less seriously. In addition, until recently functional dyspepsia was not listed as a disease name used for national insurance billing purposes, so functional dyspepsia could be confused with chronic gastritis. To remedy this, the authors of the new guidelines worked to clearly distinguish between functional dyspepsia and chronic gastritis in the definitions and epidemiology sections.

Second, because of the universal health insurance system, Japanese people have excellent access to medical centers, and symptomatic patients tend to visit a medical center soon after symptoms develop. Because gastric cancer screening tests and comprehensive physical

examinations are so widely available in Japan, endoscopic examination seldom shows organic disease such as gastric cancer or ulcer in patients who complain of dyspepsia. The Rome III criteria define “chronic” as “symptoms for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis.” However, this definition clearly does not apply in Japan, because symptomatic patients will generally not wait for 3 months before seeing a doctor. These guidelines thus use a broader definition.

Third, Japan has a high level of awareness of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, not only among researchers but also among ordinary family physicians. In February 2013, Japanese national health insurance added coverage of eradication therapy in patients with *H. pylori* gastritis. However, not all dyspepsia responds to *H. pylori* eradication. Physicians need to understand the relationship between *H. pylori* and dyspepsia from a scientific perspective, and then to implement a strategy that gives priority to the eradication of *H. pylori*. These guidelines consider *H. pylori* eradication therapy separately from other treatment options for functional dyspepsia, and at the same time provide an algorithm that recommends eradication.

Fourth, a wide range of prokinetics are available for use in Japan; acotiamide joined the list of available products in May 2013. Chinese herbal (Kampo) medicines are also widely used. Reliable evidence is available for the use of acotiamide, and prokinetics are positioned as first-choice drugs under the algorithms that have been developed.

Also of importance in this context, “functional dyspepsia” is now listed as a disease name for national insurance billing purposes. Japan was the first country in the world to provide this recognition of functional dyspepsia for national insurance billing purposes, as of May 2013. However, at present acotiamide is the only drug whose indications include this disease name. When the use of acotiamide is controlled by insurance, it will hinder physicians’ ability to use the drug as they see fit in ordinary clinical practice. As a result, the guidelines have been shifted away from insurance-approved treatment, and evidence-based algorithms have been developed.

These guidelines lay the groundwork for consistently accurate diagnosis and science-based treatment of patients with functional dyspepsia. Because of the high prevalence of functional dyspepsia in Japanese patients, this condition has considerable clinical importance in Japan. Such patients need diagnosis and treatment that follow a science-based medical treatment plan. The completion of these evidence-based treatment guidelines for functional dyspepsia is thus of considerable significance.

Of final note, these guidelines are written for the physicians who must diagnose and treat patients with functional dyspepsia. All funding for guideline preparation was provided by the JSGE.

Algorithm

Figure 1 shows algorithms for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia (FD). The algorithms are based on the consensus opinion of the members of the guideline-creating committee and the guideline-evaluating committee, and take into consideration statements prepared using the GRADE method.

The treatment of FD can differ depending on the situation; for example, a gastrointestinal (GI) specialist may have access to endoscopic procedures which a primary care physician does not. Two different algorithms have thus been provided for these specific situations. The third algorithm is a simplified version for all settings.

Initial treatment is divided into a first step and a second step. Initially, the first-step medication is administered. If that treatment is ineffective, then the second-step medication is substituted or added to the treatment protocol. First-step medications have grade 1

recommendation with evidence level A, and consist of acid reducers and agents to improve gastric motility. Second-step medications have grade 2 recommendation with evidence level A, and include anxiolytics, anti-depressants, and traditional (Japanese herbal) medicines.

A GI specialist will also recommend that *H. pylori*-positive patients undergo early eradication therapy. Those patients who test negative for *H. pylori* after eradication therapy, but continue to experience dyspepsia, will receive routine FD treatment. Patients who remain symptom-free 6–12 months after eradication are considered to be cases of “*H. pylori*-associated FD.” If symptoms remain unchanged after initial treatment, the condition is classified as refractory FD, and the patient is tested for organic disease or referred to a specialist for treatment. Such treatment can include autogenic training, cognition behavioral therapy, and hypnotherapy.

These diagnostic options are summarized in Table 1.

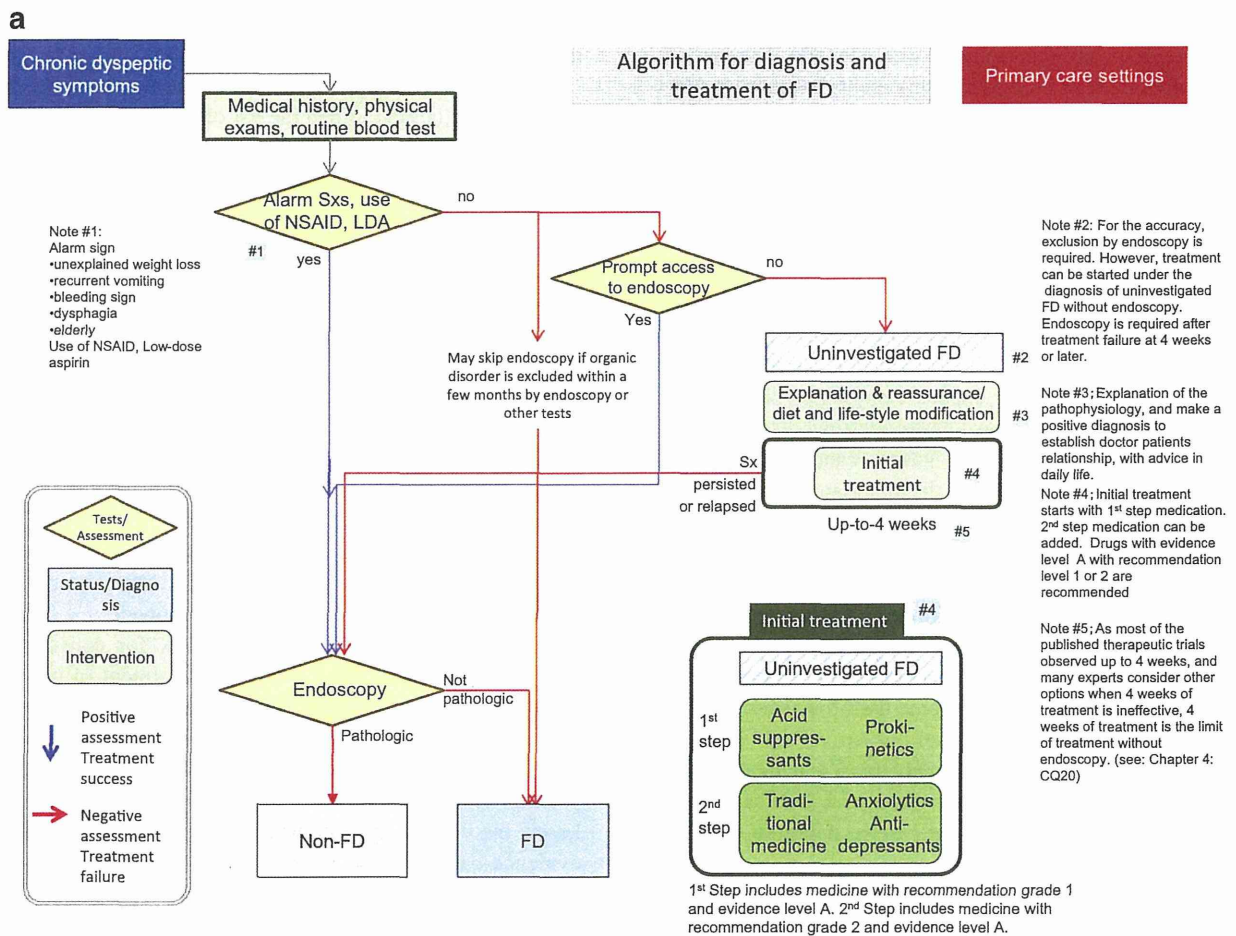


Fig. 1 Algorithms for the diagnosis and treatment of functional dyspepsia (FD) for use **a** in primary care settings, **b** by GI specialists, and **c** all settings (a simplified version)

b

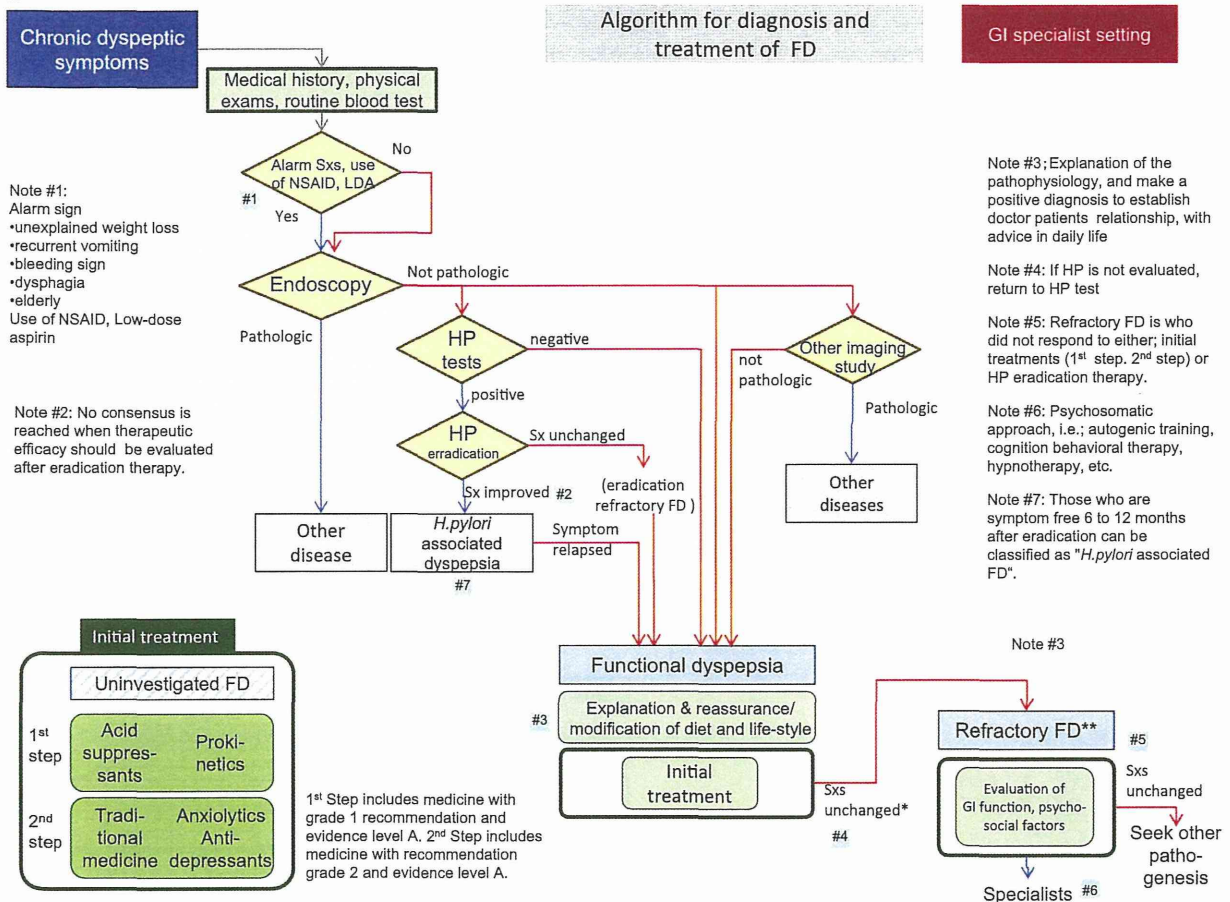


Fig. 1 continued

Definition and epidemiology

Dyspepsia, functional dyspepsia, chronic gastritis

- Dyspepsia refers to symptoms centered in the upper abdomen, such as epigastric pain or discomfort.
- Functional dyspepsia (FD) is defined as a condition chronically presenting symptoms centered in the upper abdomen, such as epigastric pain or discomfort, in the absence of any organic, systemic, or metabolic disease that is likely to explain the symptoms.
- Many FD patients have been treated as having chronic gastritis. However, these conditions are different. FD is defined by symptoms.
- The Rome III definition for FD is not necessarily applicable in a Japanese clinical setting.

Comment: The term “dyspepsia” came originally from Greek, and had the meaning of “bad (dys) digestion (peptin)”. However, today the term no longer carries the meaning of “bad digestion,” but instead has become a

medical term for abdominal symptoms centered primarily in the epigastric region.

In the past, dyspepsia included conditions such as heartburn. However, today those conditions are generally attributed to reflux and are considered to be an esophageal symptom, so they are no longer included in the dyspepsia category.

Dyspepsia can have various causes, including organic conditions such as gastric ulcer and cancer. However, many dyspepsia patients remain symptomatic in the absence of obvious organic disease. The term “functional dyspepsia” (FD) is used for those patients. The new guidelines define the condition as “symptoms of chronic dyspepsia in the absence of underlying organic, systemic, or metabolic disease that explains those symptoms.”

At present the Rome III criteria, for application in clinical research, are widely used around the world. Those criteria require the presence of at least one of the following four conditions: postprandial fullness, early satiation, epigastric pain, and epigastric burning. The condition must