

# 消化器疾患診療の最前線

## 7. ヘリコバクターピロリ菌の検査、治療のポイント

北海道大学大学院  
医学研究科がん予防内科学講座

特任講師 間部 克裕

### 1. はじめに

ヘリコバクターピロリ菌 (Hp) の感染は小学校に入るまでの幼少期であり、除菌治療を行わない限り症状なく感染が持続すること、小学校高学年以降では感染することがほとんどなく、一度除菌すれば再感染はほとんどないことが明らかにされている。衛生環境の整った日本では新規感染の80%が家族内感染であり、多くが母子感染である。

Hp感染は胃炎、消化性潰瘍、胃ポリープ、胃MALTリンパ腫、胃がんなど上部消化管内視鏡検査で発見されるほとんどの胃疾患がHp感染によって起こり、除菌治療によってそのほとんどが治り、予防することができる (図1)。

胃過形成性ポリープは50%以上が除菌によって縮小または消失し<sup>1)</sup>、悪性腫瘍である胃MALTリンパ腫も80%近くが治癒 (寛解) する<sup>2)</sup>。また、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する効果も明らかになりHp陽性のITPでは除菌治療が最初の治療として位置づけられている。

日本人に感染しているHpのほとんどは発がん性の高い東アジア株であり、“胃がん”が最大の問題となる。1994年、WHO/IARCは3つの疫学研究からHpを胃がんの確実な発癌因子に規定した。その後、動物実験、人の前向きコホート研究が報告され、Hp感染が胃がんの原因であることが科学的に証明された。また、広島大学<sup>3)</sup>、北海道大学<sup>4)</sup>の報告から日本における胃がんの99%以上がHp感染に由来することが明らかになった。除菌治療による胃がん予防効果も動物実験、消化性潰瘍患者に対するコホート研究、さらには早期胃がん内視鏡治療後胃<sup>5)</sup>、Hp感染胃炎<sup>6)</sup>に対するランダム化試験とメタ解析で証明された。

本稿では、Hpの診療における検査と治療について概説する。

### 2. 検査のポイント

保険診療では以下の場合にHp感染検査を行うことができる。

- ① 内視鏡または胃X線造影検査にて胃潰瘍または十二指腸潰瘍の確定診断がなされた患者
- ② 胃MALTリンパ腫の患者
- ③ 特発性血小板減少性紫斑病の患者
- ④ 早期胃癌に対する内視鏡治療後の患者
- ⑤ 内視鏡検査で胃炎の確定診断がなされた患者

①が2000年、②～④が2010年、そして⑤が2013年に保険適用となった。

血液疾患である③、胃X線も認められている①を除き、内視鏡検査で診断する必要がある。Hp感染では消化性潰瘍や胃癌のリスクがあるため、すべての疾患で内視鏡検査を行い、Hp感染=胃炎があること、胃癌がないことを確認してからHp検査と除菌治療を行うことが、第一の“ポイント”である。

Hpの感染率は生誕年ごとに大きく異なり、生誕年

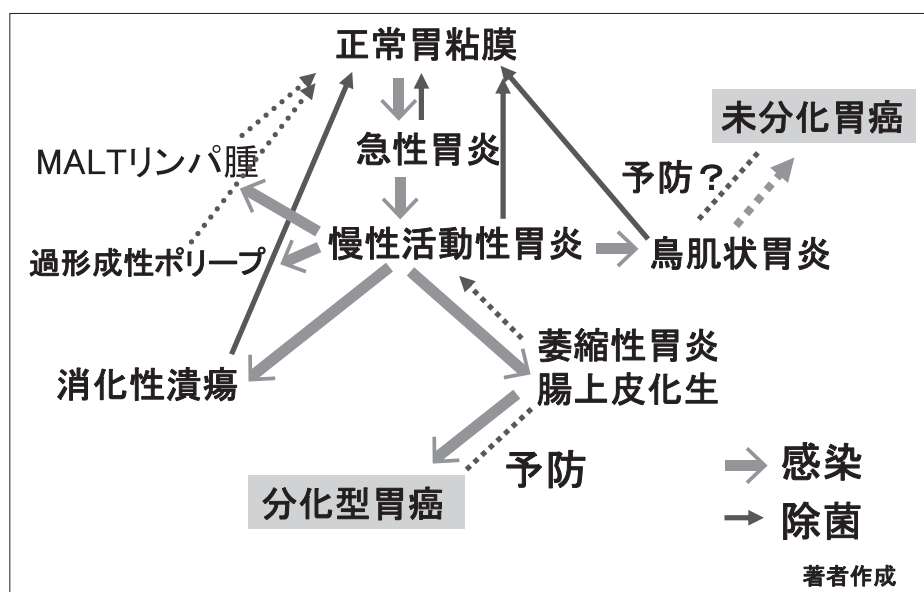


図1 ピロリ菌と胃の病気

が1970年代以降ではHp感染率は20%以下であり<sup>7)</sup>、未成年では5%程度である。胃、十二指腸の器質的疾患の多くはHp感染に由来するため、Hp感染の有無によって鑑別すべき疾患や治療方針が大きく変わる。上部消化管診療において、画像検査によるHp診断は大きな役割を果たす。胃X線では表面模様とヒダの分布、形状により感染の有無を診断することが可能であり(表1)、内視鏡検査によるHp診断は京都分類としてまとめられている<sup>8)</sup>。これらの所見を参考にHp感染が疑われる場合に、Hp検査を行うことになる。

Hp検査の方法は複数あり、一つの検査で完全に診断することは難しい。保険適用も複雑であるため(図2)、それぞれの検査の特徴を理解した確実な診断を行うことが求められる。検査方法は内視鏡検査の要否によって侵襲的検査と非侵襲的検査に分けられる。

保険では原則として1つの方法で検査を行う。結

果が陰性の場合には他の検査を1種類追加することができる。どの検査にも偽陰性、偽陽性があり得るため、複数検査で判定することが望ましい。例えば、内視鏡検査で胃炎を認め除菌歴が無いが、Hp検査が陰性の場合、一つの方法で判断せず、他の方法で検査を行い判断することがポイントである。抗体法は現在の感染と過去の感染を区別することができないため、抗体法と尿素呼気試験(UBT)または便中抗原検査を同時に実施することが認められている。また、内視鏡検査の際に同時に行うことが必要な迅速ウレアーゼ試験と鏡検法も同時に行うことができる。

(1) 侵襲的検査：内視鏡による生検検体を用いる。Hpは胃内に不均一に分布するため、特に除菌判定検査においては偽陰性が問題となる。生検は前庭部と体中部～上部の大弯の2ヵ所から行うが、びまん性

表1 胃X線検査における胃炎診断

		Hp陰性: 粘膜表面が平滑で胃小区が認められない ひだが細く、蛇行がなく体部全体に広がる			
		ひだの形			
		正常型	中間型	異常型 太い>4mm	消失型
粘膜表面像	平滑型	未感染 疑い	既感染 疑い	現感染 疑い	既感染 疑い
	中間型				
	粗糙型	現感染 疑い		現感染	現感染 疑い

胃X線検査によるHP感染診断アトラス一部改編

**感染診断**

1. ①～⑥のうち1項目実施。  
陰性時→ 別な方法で再検査可能
2. 2項目同時は次の組合せで可能  
①+②  
④+⑤, ④+⑥, ⑤+⑥

侵襲的診断法	非侵襲的診断法
①迅速ウレアーゼ試験(RUT)	④血清、尿中抗体測定
②鏡検法	⑤尿素呼気試験(UBT)
③培養法	⑥便中抗原測定法

**除菌判定検査**

1. ①～⑥のうち1項目のみ実施  
陰性時→ 別な方法で再検査可能
2. ④⑤⑥のうち2項目は同時に可能

著者作成

図2 保険診療におけるピロリ菌感染診断

発赤、粘膜腫脹など感染を示唆する内視鏡検所見の部位から生検することがポイントである。腸上皮化生や潰瘍、腫瘍部位にはHpが生着出来ないため、これらの部位の生検検体では評価しない。

検査結果を速やかに診断できる迅速ウレアーゼ検査 (RUT)、直接診断ができ薬剤感受性試験も可能な培養法、保存性に優れる鏡検法がある。

最も頻用されるのは迅速に判断できるRUTである。第二世代以降のキット (ヘリコチェック (大塚製薬)、ピロリテック (エーディア)) などは感度、特異度、迅速性に優れている。RUTはHpの強いウレアーゼ活性を利用した間接的な検査である。口腔内、腸内のHp以外のウレアーゼ産生菌による偽陽性や、高度萎縮、除菌後、抗菌剤やPPIの使用などHpの菌数が少ない場合の偽陰性が問題となる。RUTで陰性であってもUBTや便中抗原など他の検査で確認することが重要である。培養法では専用の輸送培地を用いる。鏡検法ではupdated Sydney systemによる評価を行いHp感染に伴う好中球浸潤とHpの有無を見る。HE染色に加えギムザ染色または免疫染色を加えることが望ましい。

(2) 非侵襲的検査：内視鏡検査を必要としないため非侵襲的検査と言われる。抗体法 (血清または尿中)、UBT、便中抗原検査がある。

抗体法は安価で大量の検体処理が可能のため、健診などで用いられることが多い。血清PGと同時に測定する、いわゆるABC検診では、血清抗体価の陰性高値 (栄研化学のE-plateではcut off値の10U/mL未満で3 U/mL以上) の場合、除菌後などのHp感染既往や現在Hpに感染している例が多く含まれ、Hp未感染とは区別する必要がある。抗体価が陰性でも現在の感染や過去の感染の可能性があること、陽性であっても過去の感染である可能性があることに注意する。

UBTは感度、特異度とも高く最も信頼できる検査であり、臨床の現場で最も多く使われている。検査機器が施設があれば短時間で測定可能であり外来診療においても重宝する。抗菌剤やプロトンポンプ阻害剤の服用者では偽陰性が起こり得るため、これらの薬剤の服用者は2週間以上休薬してから検査を行うことがポイントである。また、UBTは除菌判定時の偽陽性についても注意が必要である。除菌判定時にcut off値近傍ではウレアーゼ活性を持つHp以外の細菌による偽陽性の可能性がある。70歳以上、男性、高度萎縮症例では30%近い高い偽陽性率であった<sup>9)</sup>。除菌判定時にUBT値が2.5%~10%未満、特に5%未満では偽陽性の可能性も考慮し、直ぐに除菌失敗と判断して再度の除菌を行うのではなく、経過観察して上部内視鏡検査と生検により胃炎、Hpの有無を確認してから行うことも一考である。

便中抗原は、便を用いるため当日の検査が難しいことなど利便性に課題があるが、培養と同様にHpそ

のものを見る特異度の高い検査である。検査センターなどで測定するEIA法に加え、インムノクロマト法による迅速キットもあり外来診療等での使用には便利である。精度が高いモノクロナール抗体のキットを用いることがポイントである。便中抗原検査は抗体と異なり現在の感染を診断可能であること、PPIや抗菌剤などの影響を受けにくいなどの利点がある。ただし、水様便は偽陰性のリスクがあるため検査に用いないこともポイントである。

日本ヘリコバクター学会のガイドライン2009年改訂版では、除菌判定検査はUBTとモノクロナール抗体を用いた便中抗原法が推奨されている。

### 3. 治療のポイント

2013年、ヘリコバクターピロリ胃炎に対する除菌治療が保険適用となり、現在3,500万人と推定されているHp感染者は全員が検査、治療の対象となった。

これまでは保険適用ではなかったため、内視鏡検査で“胃炎”を認めても経過観察とされてきたが、今後はHp検査を行い、陽性者には除菌治療を行うことが求められる。

保険診療では以下の治療が可能である。

- ① 1次除菌療法：PPI 2倍量 + アモキシシリン (AMPC) 1500mg + クラリスロマイシン (CAM) 400または800mg
- ② 2次除菌療法：PPI 2倍量 + アモキシシリン (AMPC) 1500mg + メトロニダゾール (MNZ) 500mg

いずれも7日間、分2で投与する。1次除菌療法のCAMは400mgと800mgで除菌率に差はなく、副作用は800mgが多いため400mgで行う。また、除菌治療はアドヒアランスが極めて重要であるため、飲み忘れや飲み間違えを防止するためにパック製剤を用いることが望ましい。

また、比較的多量の抗菌剤を投与するため菌交代症による軟便、下痢が副作用として最も多く15~30%に認められ、稀ではあるが出血性腸炎や偽膜性腸炎を来すことがある。そのため、下痢予防目的にミヤBMやビオフェルミンR、エンテロノンRなどの抗菌剤耐性の整腸剤を併用することもポイントである。

近年、CAMに対する耐性菌の増加により1次除菌率が70%代に低下し問題となっている。新規に発売されたPPI、ボノプラザンを用いた除菌治療の治験では、従来のPPI、ランソプラゾール群が75.9%の除菌率だったのに対し、ボノプラザン群では92.6%の除菌率が得られ、CAM耐性菌であった症例の除菌率は前者が40%だったのに対し後者は82%であったことが報告された。一つの試験結果だけであり、ランソプラゾール以外のPPIとの比較試験がないことから、今後臨床での評価を待つ必要がある。

ボノプラザン40mg + AMPC1500mg + CAM400mg

による1次除菌を行い、2次除菌では従来のバック製剤を用いることで、2次除菌治療までに除菌できない症例が2～3%から0.5%程度に減らすことができる」と試算される。

2次除菌までに除菌できなかった場合には、ピロリ菌専門外来での自費除菌が行われている。3次除菌レジメは①PPI4倍量+AMPC2000mgを分4、2週間、②PPI2倍量+AMPC1500mg+levofloxacin (LVFX) 300mg分2、1週間、③PPI2倍量+AMPC1500mg+sitafloxacin (STFX) 100mg分2、1週間の3群によるランダム化試験が日本で行われ、③のレジメの除菌率が70%で有意に高いことが報告され<sup>10)</sup>、日本での3次除菌治療のレジメとなっている。

#### 4. おわりに

Hp感染の検査方法と除菌治療について概説した。除菌治療後の再感染は、日本における除菌治療後の長期経過観察で0.22%/年と報告されており、極めて低い確率である<sup>11)</sup>。しかし、除菌判定検査は偽陰性が起こり得るため、除菌判定検査は1法で陰性であっても必ず他の方法で確認することがポイントである。例えば、UBTで除菌判定を行い陰性であった場合、数ヵ月後に内視鏡検査を行い、組織学的な活動性胃炎(好中球浸潤)の治癒とHpの消失を確認することで確実な除菌判定が行えるとともに、見逃し癌や潜在癌の有無を確認することができる。また、Hpは5歳頃感染するため成人になって除菌を行っても胃癌は発見されることがある。特に萎縮や腸上皮化生が高度な症例、肥厚性胃炎、鳥肌胃炎など胃癌リスクが高い症例では注意深く経過観察を継続することが最も重要なポイントである。

#### 参考文献

- 1) Ji F, Wang ZW, Ning JW, et al. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *Helicobacter pylori*: a randomized, controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2006 Mar 21;12(11):1770-3.
- 2) Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012 Apr;61(4):507-13. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300495. Epub 2011 Sep 3)
- 3) Matsuo T, Ito M, Takata S, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter*. 2011 Dec;16(6):415-9. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00889.x.
- 4) 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* 2012;86:59-65.
- 5) 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397
- 6) WQ Li, JL Ma, L Zhang, et al. Effects of *Helicobacter pylori* Treatment on Gastric Cancer Incidence and Mortality in Subgroups. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2014; 106(7): dju0116 doi:10.1093/jnci/dju116
- 7) Ueda J, Goshō M, Inui Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter* 2014;19: 105-110.
- 8) 春間 賢監修、胃炎の京都分類、日本メディカルセンター
- 9) 間部克裕、北澤利彦、加藤智恵子他. 尿素呼気試験における偽陽性の原因. *Helicobacter Research* 2004;8(1):50-54
- 10) Murakami K, Furuta T, Ando T, et al. Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. *J Gastroenterol*. 2013 Oct;48(10):1128-35.
- 11) 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*. 2012;47: 641-646