

日本ヘリコバクター学会が最初の“*H. pylori* (*H. pylori*)感染の診断と治療のガイドライン”を発表したのは2000年でした。その後、2003年と2009年の2回改訂を経て、世界にさががけて“*H. pylori* 感染症”の疾患概念を確立し、わが国における適切な診断と治療について報告をしてきました。

わが国では2013年に、*H. pylori* 感染胃炎への除菌治療が保険適用に拡大されましたが、本学会のガイドラインが重要な役割を担ってきました。この適用拡大により、わが国での *H. pylori* 除菌人口が急速に増大し、*H. pylori* 菌を撲滅して胃癌予防に結びつけるための基盤が整ったと考えます。このような背景を踏まえて、7年ぶりのガイドライン改訂に踏み切りました。今回も従来と同様に、診断と治療に関しては成人を対象としたガイドラインとしています。

今回の改訂では、*H. pylori* 除菌の適応疾患はヘリコバクター感染症であるとの基本方針は変わりませんが、*H. pylori* 感染胃炎が保険適用となったことによって、多少の修正の必要がでてきました。さらに、*H. pylori* 感染との関連が推測されている疾患が新規に加えられました。

診断法については、新たな知見に基づき、特に抗体法陰性における高抗体価の取り扱い、胃癌リスク検診への影響が計り知れないので、深く掘り下げています。また、*H. pylori* 感染診断の補助として血清ペプシノゲン値について言及しました。現在、非常に注目を浴びている画像を用いた *H. pylori* 診断に対しては、内視鏡検査および胃 X 線検査における *H. pylori* 陽性所見と *H. pylori* 陰性所見が解説されています。

H. pylori 除菌における世界的な状況として、第一選択の除菌法には90%以上の除菌成功率が期待できるレジメが求められています。しかし、わが国での保険診療では、これまで一次除菌はプロトンポンプ阻害薬(PPI)とアモキシシリン、クラリスロマイシンの組み合わせ、二次除菌はPPIとアモキシシリン、メロニダゾールとの組み合わせと定められています。クラリスロマイシンの一次耐性率の増加とともに、保険診療上での一次除菌法では、90%以上の除菌成功率は全く期待できません。最近、カリウムイオン競合型酸阻害薬(P-CAB)が新たな除菌薬として認可されましたが、P-CAB を用いた一次除菌の除菌率が90%近くあることが明らかになりました。また、PPI を用いた一次除菌レジメでも、クラリスロマイシン感受性菌であれば90%の除菌率を達成できます。さらには、PPI または P-CAB とアモキシシリン、メロニダゾールの組み合わせでも高い除菌率が期待できます。世界的にみて、90%以上の除菌率が期待できるレジメを第一選択の除菌レジメとして推奨するのが順当と考えおり、従来のガイドラインから変更して、除菌レジメの選択は薬剤感受性試験を行い、最も高い除菌率が期待される組み合わせを推奨としました。

今回のガイドラインから胃癌予防の項目が新たに追加されました。2014年のWHOの下部機関であるIARCが、胃癌予防として *H. pylori* 除菌による対策を推奨しました。今こそ、わが国は国家レベルで本格的に胃癌予防に取り組む必要があります。このガイドラインでは、未成年者から胃癌の発症リスクが高まる世代まで世代別に胃癌予防対策を分けて、*H. pylori* 除菌を中心とした胃癌予防策の指針を示しています。中高生への test and treat については、すでいくつかの自治体で開始されていますが、胃癌予防の中でも特に重要であり、*H. pylori* 感染の根絶が可能となります。これらの胃癌予防策が全国に普及していくこと期待しています。

わが国の臨床現場では保険診療が中心ですが、他領域のガイドラインと同様に、その

時点のエビデンスを基に標準的な診療をガイドラインにしています。ガイドラインをどのように臨床に応用するのかについては、様々な立場から様々な意見があることは十分承知しています。このガイドラインに記載された内容に沿って医療行政が取り入れることを切に望んでいます。

表 適応疾患ガイドライン作成における参考文献の分類

| 標記 | 内容 |
|-----------|----------------------------|
| メタ解析 | システマティックレビュー/メタ解析 |
| ランダム化試験 | 1つ以上のランダム化比較試験 |
| 非ランダム化試験 | 非ランダム化比較試験 |
| コホート | 分析疫学的研究(コホート研究) |
| ケースコントロール | 分析疫学的研究(症例対照研究) |
| 横断研究 | 分析疫学的研究(横断研究) |
| ケースシリーズ | 記述的研究(症例報告やケースシリーズ) |
| ガイドライン | 診療ガイドライン |
| 総説 | レビュー |
| 記載無し | 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見 |

I 適応

1. *H. pylori* 除菌療法適応疾患について

H. pylori 感染症

1. *H. pylori* 除菌が強く勧められる疾患

胃潰瘍・十二指腸潰瘍

胃 MALT リンパ腫

免疫性(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

H. pylori 感染胃炎

胃過形成性ポリープ

機能性ディスぺプシア

胃食道逆流症

鉄欠乏性貧血

2. *H. pylori* 感染との関連が推測されている疾患

慢性蕁麻疹

Cap polyposis

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)

直腸 MALT リンパ腫

パーキンソン症候群

アルツハイマー病

糖尿病

H. pylori 感染症

H. pylori 除菌は胃・十二指腸潰瘍の治癒だけではなく、胃癌をはじめとする H. pylori 関連疾患の治療や予防、さらに感染経路の抑制に役立つ

解説

H. pylori は胃粘膜に感染して胃炎 (H. pylori 感染胃炎) を惹起する¹⁾⁻³⁾。H. pylori 感染は生涯に渡って持続することが多く、胃粘膜の慢性炎症を背景として、萎縮性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃癌^{4),5)}、胃 MALT リンパ腫、胃過形成性ポリープなどの様々な上部消化管疾患の併発を引き起こす。さらには、H. pylori 感染は胃酸分泌能など胃機能の面にも影響を与え、胃内環境の変化をもたらしている⁶⁾⁻⁸⁾。また、免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病や小児の鉄欠乏性貧血など消化管以外の疾患との関連性も指摘されている。国内での H. pylori 感染者は人口の約 35% と以前に比べて低下しているものの、感染人口は依然として多い^{9),10)}。感染者全員が、H. pylori 感染胃炎は発症するも、その他の関連疾患については全員が発症するわけではないが、感染者は疾患発症リスクの高い集団である。そして、H. pylori 除菌に成功すると、組織学的胃炎が改善し、胃・十二指腸潰瘍や胃癌など、H. pylori 関連疾患の予防に結びつくことが期待される¹¹⁾⁻¹³⁾。従って、予防医学的観点からは原則感染者全員が治療対象になりうる。我が国では 2013 年より H. pylori 感染胃炎が保険病名として認められた。すなわち、H. pylori 感染症とほぼ同義になる H. pylori 感染胃炎が、一つの疾患単位として認められ、H. pylori 関連疾患の診断・治療が一括して臨床現場で可能になった。これにより、H. pylori 感染に関連する種々の疾患の治療と予防に貢献でき、わが国における最も大きな疫学的課題である胃癌の予防にも莫大な貢献がなされる可能性が高い。さらに根治療法である除菌療法は感染経路遮断の観点からも、その必要性は高く、将来的に医療費の大幅な削減につながることを期待される。薬剤耐性のために除菌できないことや、様々な副作用のために治療を中止せざるを得ないこともあるため、除菌治療の実施に際しては、除菌療法についての十分な説明と患者に除菌治療を受ける意思があることの確認が必要である。

文献

- 1) Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1: 1273-1275.【ケースシリーズ】
- 2) Marshall BJ AJ. Attempt to fulfill Koch's Postulate for pyloric campylobacter. Med J Aust 1985; 142: 436-439.【ケースシリーズ】
- 3) Morris A, Nicholson G. Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 1987; 82: 192-199. 【ケースシリーズ】
- 4) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. H. pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345: 784-789.【コホート】
- 5) IARC H. pylori Working Group. H. pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No 8) 2014; 8. 【ステートメント】
- 6) El-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, et al. H. pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology 1995; 109: 681-691.【ケースコントロール】
- 7) Ishimura N, Owada Y, Aimi M, et al. No increase in gastric acid secretion in healthy

- Japanese over the past two decades. J Gastroenterol 2015; 50: 844-852. 【ケースコントロール】
- 8) Iijima K, Koike T, Abe Y, et al. Time series analysis of gastric acid secretion over a 20-year period in normal Japanese men. J Gastroenterol 2015; 50: 853-861. 【ケースコントロール】
 - 9) Kamada T, Haruma K, Ito M, et al. Time Trends in *H. pylori* Infection and Atrophic Gastritis Over 40 Years in Japan. Helicobacter 2015; 20: 192-198.【横断研究】
 - 10) Ueda J, Goshō M, Inui Y, et al. Prevalence of *H. pylori* Infection by Birth Year and Geographic Area in Japan. Helicobacter 2014; 19: 105-110. 【コホート】
 - 11) Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, et al. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Cochrane Database Syst Rev 2004: CD004062.【メタ解析】
 - 12) Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *H. pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 187-194.【ランダム化試験】
 - 13) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *H. pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 392-397.【ランダム化試験】

2. 各疾患別適応

1) *H. pylori* 感染胃炎

H. pylori の除菌によって、胃粘膜炎症の改善に伴う胃粘膜萎縮の改善効果や腸上皮化生の進展抑制効果ひいては胃癌の予防効果が期待されることから、本疾患に対しては除菌が強く推奨される。

解説

わが国における萎縮性胃炎の大部分は *H. pylori* 感染に由来する¹⁾、*H. pylori* 感染胃炎である。*H. pylori* 除菌によって胃粘膜萎縮の程度にかかわらず組織学的胃炎が改善することは明らかであるが、*H. pylori* 感染胃炎の特徴である胃粘膜の萎縮や腸上皮化生の除菌による可逆性については意見が分かれていた。しかし、最近の研究成果からこの問題もほぼ解決されてきている。2014年の京都国際コンセンサス会議においても、*H. pylori* 感染胃炎に対する除菌療法が強く推奨されている^{2),3)}。

a) 除菌による胃粘膜の炎症の改善について

H. pylori 除菌により、組織学的に胃の炎症所見が改善することが報告されている^{4), 5)}。我が国で胃内の5点生検を10年間追跡した調査で、除菌成功直後に多形核白血球浸潤、単核球浸潤ともに著明に改善すること、残存する単核球浸潤は除菌後4-5年にわたって徐々に改善すること

が報告されている⁵⁾。内視鏡的にも、*H. pylori* 除菌によって胃の炎症所見が改善することが我が国の多施設共同前向き試験で示されている⁶⁾。すなわち、除菌成功群と除菌不成功群を比較すると、内視鏡的には胃底腺粘膜のびまん性発赤、胃底腺粘膜の点状発赤、胃内貯留液の混濁度、胃体部のひだ性状、平坦型びらん、胃底腺粘膜のヘモグロビン指数(IHB)で有意な差を認めており、除菌前後の比較では胃底腺粘膜の点状発赤消失と、平坦型びらんの出現が除菌成功群で認められると報告されている。

b) 除菌による胃粘膜萎縮の改善について

我が国のコホート研究および海外のランダム化試験により、胃粘膜萎縮の進行は除菌により「抑制される」ないしは「改善する」との結果で一致している⁵⁾⁻¹⁰⁾。また、胃粘膜萎縮の部位別に検討した2報のメタ解析では、除菌により胃前庭部および体部ともに改善する¹¹⁾、体部の萎縮は改善するが前庭部は改善しない¹²⁾と、やや異なる報告がなされていたが、最近のメタ解析では除菌により胃前庭部および体部ともに改善することが報告されている¹³⁾。我が国の長期的コホート研究⁵⁾では、除菌により胃体部大弯は半年後から、前庭部大弯、胃角部小弯、胃体部小弯は1年後から、前庭部小弯は6年後から、有意に改善すると報告されている。以上から組織学的な胃粘膜萎縮は*H. pylori*除菌によって胃前庭部および体部ともに改善すると考えられる。

c) 除菌による腸上皮化生の改善について

これまでにメタ解析3編を含む数十編の報告がなされている。2編のメタ解析では、除菌により腸上皮化生の改善は胃前庭部および体部ともに認められないという結果が報告されている^{11),12)}。最近のメタ解析では除菌により、胃体部では腸上皮化生の改善が認められないが、胃前庭部では改善が認められることが報告されている¹³⁾。我が国の長期的コホート研究では、除菌6年後以降から体部小弯でのみ腸上皮化生スコアが改善することが報告されている⁵⁾。海外の多施設ランダム化比較試験^{9),14)}では除菌による腸上皮化生の進展抑制効果が報告されている。以上より現時点では、腸上皮化生については、除菌による進展抑制効果はあるものの、その改善については一定のコンセンサスは得られていない。

d) 除菌による胃癌の一次予防について

*H. pylori*除菌による胃癌の一次予防効果についての報告は我が国からのものが多い。2007年の多施設共同後ろ向き試験の5年以上の観察期間で、非除菌群に対し除菌群では胃癌発生が低かったと報告されている¹⁵⁾。2009年のシステマティックレビューでは、我が国の除菌による有意な胃癌の一次予防効果が示されたが、海外からの報告では予防効果が一定しなかった。この原因として、海外の対象症例は胃癌のステージが進んでいること、内視鏡医の診断能の違いが影響を及ぼしている可能性があることが挙げられている¹⁶⁾。2009年には性別年齢をマッチさせた前向きコホート研究で除菌群における胃癌発生のオッズ比は0.58(95%CI 0.28-1.19)と有意ではないが減少することを報告されている¹⁷⁾。2012年には追跡期間最長14.7年のプラセボ対照ランダム化試験により、除菌成功群で不成功群の39%まで胃癌発生を減少させることが報告されている¹⁸⁾。2015年には前向の追跡期間最長17.4年の検討で、胃発癌危険率は除菌成功群で年0.21%、不成功群では年0.45%と有意に不成功群で高かったと報告されている¹⁹⁾。最近のシステマティックレビュー/メタ解析でも、除菌による胃癌の一次予防効果が示されている²⁰⁾。

したがって、*H. pylori*感染胃炎に対しては、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も期待して除菌治療が強く勧められる。

文献

- 1) Asaka M, Kato M, Kudo M, et al. Atrophic changes of gastric mucosa are caused by *H. pylori* infection rather than aging: studies in asymptomatic Japanese adults. *Helicobacter* 1996; 1:52-56.【横断研究】
- 2) Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *H. pylori* gastritis. *Gut*.2015 Sep;64(9):1353-67. 【ガイドライン】
- 3) Suzuki H, Mori H. *H. pylori*: *H. pylori* gastritis-a novel distinct disease entity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;12(10):556-7. 【総説】
- 4) Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2012; 47 (4): 394-403. 【コホート】
- 5) Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *H. pylori* eradication. *Gut* 2000;46 :20-26. 【コホート】
- 6) Kato M, Terao S, Adachi K, et al. Changes in endoscopic findings of gastritis after cure of *H. pylori* infection: multicenter prospective trial. *Dig Endosc* 2013. 25(3): 264-73. 【コホート】
- 7) Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *H. pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 134: 380-386. 【コホート】
- 8) Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*H. pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1881-1888. 【ランダム化試験】
- 9) Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7-14.【ランダム化試験】
- 10) Watanabe H, Yamaguchi N, Kuwayama H, et al. Improvement in gastric histology following *H. pylori* eradication therapy in Japanese peptic ulcer patients. *J Int Med Res* 2003; 31: 362-369. 【コホート】
- 11) Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of *H. pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12(Suppl 2): 32-38.【メタ解析】
- 12) Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *H. pylori* eradication : a meta-analysis. *Digestion* 2011; 83: 253-260. 【メタ解析】
- 13) Kang JM, Kim N, Shin CM, et al. Predictive factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *H. pylori* eradication : a three-year follow-up study in Korea. *Helicobacter* 2012; 17: 86-95. 【メタ解析】
- 14) Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on *H. pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-1249. 【ランダム化試験】

- 15) Kato M, Asaka M, Ono S, et al : Eradication of *H. pylori* for primary gastric cancer and secondary gastric cancer after endoscopic mucosal resection. J Gastroenterol 2007; 42 (suppl 17): 16-20. 【非ランダム化試験】
- 16) Ito M, Takata S, Tatsugami M, et al : Clinical prevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication therapy : a systematic review. J Gastroenterol 2009 ;44: 365-371. 【メタ解析】
- 17) Mabe K, Takahashi M, Oizumi H, et al : Does *H. pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? World J Gastroenterol 2009; 15: 4290-4297. 【コホート】
- 18) Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al: Fifteen-Year Effects of *H. pylori*, Garlic, and Vitamin Treatments on Gastric Cancer Incidence and Mortality. J Natl Cancer Inst. 2012 Mar 21;104(6):488-92. 【ランダム化試験】
- 19) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al : Seventeen-year effects of eradicating *H. pylori* on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer ; a prospective cohort study. J Gastroenterol 2015 Jun;50(6):638-44. 【コホート】
- 20) Lee YC, Chiang TH, Chou CK et al. Association Between *H. pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: a Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2016 Jan 30. [Epub ahead of print]. 【メタ解析】

2) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍

NSAID が関与しない胃潰瘍・十二指腸潰瘍は、*H. pylori* 除菌によって潰瘍再発が抑制され潰瘍症からの離脱が可能となる。

解説

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ること、出血などの潰瘍合併症が減少することが、複数のメタ解析論文を含むレベルの高い内外のエビデンスに基づいて示されている¹⁾⁻⁵⁾。また、推計学的モデルに基づいた検討においても除菌治療は従来の治療と比べ再発抑制のみならず cost effective である⁶⁾⁻⁸⁾。以上より、除菌薬に対するアレルギーや、除菌の妨げとなる重篤な合併症を伴わない限り、除菌治療を *H. pylori* 陽性の消化性潰瘍治療の第一選択とすべきである。また、*H. pylori* 陽性の潰瘍瘢痕についても、一旦治癒しても易再発性である⁹⁾という潰瘍の自然史を断ち切るために除菌を行うべきである。

除菌治療の対象として、高齢者や小児に対しては、一般的に安全性の観点から慎重な配慮が必要であるが、高齢者については現在のところ安全性に関して大きな障害となる問題はないことが示されている¹⁰⁾。

文献

- 1) Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *H. pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med 1993; 328: 308-312.【ランダム化試験】
- 2) Leodolter A, Kulig M, Brasch H, et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *H. pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. Aliment Pharmacol

- Ther 2001; 15: 1949-1958.【メタ解析】
- 3) Asaka M, Kato M, Sugiyama T, et al. Follow-up survey of a large-scale multicenter, double-blind study of triple therapy with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *H. pylori* in Japanese peptic ulcer patients. J Gastroenterol 2003; 38: 339-347.【ランダム化試験】
 - 4) Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *H. pylori* positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD003840.【メタ解析】
 - 5) Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 795-804.【メタ解析】
 - 6) Fendrick AM, McCort JT, Chernew ME, et al. Immediate eradication of *H. pylori* in patients with previously documented peptic ulcer disease: clinical and economic effects. Am J Gastroenterol 1997; 92: 2017-2024.【コホート】
 - 7) Ikeda S, Tamamuro T, Hamashima C, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of *H. pylori* eradication triple therapy vs. conventional therapy for ulcers in Japan. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1777-1785.【モデル解析】
 - 8) Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy in *H. pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1833-1855.【メタ解析】
 - 9) Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *H. pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. Gastroenterology 1996; 110: 1244-1252.【メタ解析】
 - 10) Sherman P, Hassall E, Hunt RH, et al. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference on the Approach to *H. pylori* Infection in Children and Adolescents. Can J Gastroenterol 1999; 13: 553-559.【ステートメント】

4) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

わが国のランダム化試験やメタ解析によってエビデンスは確立し、除菌すべき疾患である。しかし、除菌後も定期的な異時癌のスクリーニング検査は必要である。

解説

早期胃癌の内視鏡的治療後に、再発病変として遺残再発や異時性多発癌を認めることは少なくない。内視鏡的切除後の遺残再発については、不十分な内視鏡的治療が原因とされる。内視鏡的切除後の経過観察中に、切除した部位と異なる部位に異時癌を認めることがあり、その割合は年率 1-5%と報告されている。早期胃癌内視鏡治療後の異時癌に対する *H. pylori* の除菌効果を検討した論文は、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、後ろ向き試験がある。わが国で行われたランダム化試験では、異時癌の発生は有意差に除菌群で低く、不完全切除による遺残再発には有意差を認めなかった¹⁾。韓国でのランダム化試験では有意差を認めなかったが、すべての症例の登録時期が内視鏡治療直後である点が

わが国の試験との違いである²⁾。わが国のランダム化試験でも内視鏡治療直後に登録された群と内視鏡治療後の経過観察中に登録された群に分けて解析すると、有意差を認めるのは経過観察群のみであった。内視鏡治療直後に登録された症例では、治療時に存在していた見逃し癌の存在が、本来の抑制効果をマスクする可能性が指摘されている³⁾。前向き試験や後ろ向き試験のメタ解析が報告され、*H. pylori* 除菌治療が有意に異時癌の発生を抑制することが確認された(オッズ：0.42、95%信頼区間：0.32-0.56)⁴⁾。

しかし、*H. pylori* 除菌後の経過観察では、除菌されても一定の割合で胃癌の発生が認められる。すなわち、*H. pylori* 除菌によって完全に胃癌の発生を抑制することは不可能であり、除菌後にも胃癌リスクが長期に渡って継続する⁵⁾。従って、*H. pylori* 除菌後も内視鏡検査を中心とした画像検査を定期的に続けることが非常に重要である。

文献

- 1) Fukase K, Kato M, S Kikuchi, et al. Effect of eradication of *H. pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):392-7【ランダム化試験】
- 2) Choi J, Kim SG, Yoon H, et al. Eradication of *H. pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;12(5):793-800【ランダム化試験】
- 3) Kato M. Expanded indication of National Health Insurance for *H. pylori* associated gastritis. *Nihon Rinsho*. 2014 May;72(5):967-76. Japanese. 【総説】
- 4) Yoon SB, Park JM, Lim CH, et al. Effect of *H. pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2014 Aug;19(4):243-8.【メタ解析】
- 5) Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *H. pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012; 75:39-46.【コホート】

4) 胃 MALT リンパ腫

H. pylori 除菌によって、胃限局期の MALT リンパ腫の多くは病理組織学的、内視鏡的に改善し、リンパ腫の寛解が得られる。

解説

胃の MALT リンパ腫を発見した場合は、まず staging を行い、胃限局期であることを確認する必要がある。*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所見の改善、内視鏡的所見の改善、リンパ腫の寛解が得られる¹⁾⁻³⁾。疾患の頻度、特殊性もあって、プラセボを対象としたランダム化試験は困難であり、高いエビデンスレベルの臨床試験は実施されていないが、最近では、*H. pylori* 除菌治療により胃 MALT リンパ腫症例の約 78%で完全寛解が得られたことが示されている⁴⁾。本論文では除菌による MALT リンパ腫治療抵抗因子として病期、アジアより欧米が不良、深達度、病変部位が胃近位部、t(11;18)/API2-MALT1 転座が示されている。我が国における多施設大規模臨床試験でも、胃 MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌療法は、完全寛解率 77%、10 年後の生存率が 95%と非常に有効であることが報告さ

れており⁵⁾、*H. pylori* 除菌治療を第一選択の治療法とすべきである。また、*H. pylori* の陰性、超音波内視鏡による粘膜下層深部浸潤、t(11;18)/API2-MALT1 転座が独立した除菌による MALT リンパ腫治療抵抗因子と報告されている^{5),6)}。しかし、その他の遺伝子異常⁷⁻¹²⁾の関与も報告されており、今後、それらの再評価が必要である。したがって、エビデンスを蓄積する点からも胃 MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌治療に際しては可能な限り、免疫組織学的検討を含む病理組織学的診断、超音波内視鏡を含む内視鏡的診断、遺伝子解析などを十分に行うことが望ましい。

文献

- 1) Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *H. pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-577.【ケースシリーズ】
- 2) Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut*. 2002 May ;50 Suppl 3: III19-24. 【総説】
- 3) Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *H. pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995; 345: 1591-1594. 【ケースシリーズ】
- 4) Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of *H. pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 105-110. 【メタ解析】
- 5) Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *H. pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* 2012; 61: 507-513.【コホート】
- 6) Inagaki H, Nakamura T, Li C, et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *H. pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1560-1567.【コホート】
- 7) Kaneko Y, Sakurai S, Hironaka M, et al. Distinct methylated profiles in *H. pylori* dependent and independent gastric MALT lymphomas. *Gut* 2003; 52: 641-646.【横断研究】
- 8) Min KO, Seo EJ, Kwon HJ, et al. Methylation of p16(INK4A) and p57(KIP2) are involved in the development and progression of gastric MALT lymphomas. *Mod Pathol* 2006; 19: 141-148. 【横断研究】
- 9) Rosenstiel P, Hellmig S, Hampe J, et al. Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of *H. pylori* infection. *Cell Microbiol* 2006; 8: 1188-1198. 【横断研究】
- 10) Fukuhara N, Nakamura T, Nakagawa M, et al. Chromosomal imbalances are associated with outcome of *H. pylori* eradication in t(11;18)(q21;q21) negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46: 784-790. 【横断研究】
- 11) Nakamura S, Ye H, Bacon CM, et al. Clinical impact of genetic aberrations in gastric MALT lymphoma: a comprehensive analysis using interphase fluorescence in situ hybridisation. *Gut* 2007; 56: 1358-1363. 【横断研究】
- 12) Saito Y, Suzuki H, Tsugawa H, et al. Overexpression of miR-142-5p and miR-155 in gastric

mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma resistant to *H. pylori* eradication. PLoS One 7(11):e47396, 2012. 【コホート】

5) 胃過形成性ポリープ

H. pylori 除菌によって胃過形成性ポリープの消失もしくは縮小が期待できる。

解説

H. pylori 除菌が胃過形成性ポリープを消失もしくは縮小させることが報告されており¹⁾³⁾、7割程度の症例で縮小効果が得られることが報告されている¹⁾²⁾。よって多発例など治療適応のある胃過形成性ポリープに対しては、治療の第一選択として除菌を行うよう勧められる。胃過形成性ポリープの癌化の頻度は、内視鏡的切除組織や生検組織の検討では1.5-4.5%で⁴⁾⁸⁾、20mmを超える場合は癌化の可能性があることが報告されており⁹⁾、サイズが大きなものや出血を伴うような症例によっては、内視鏡的切除術も考慮されるべきである。

文献:

- 1) Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *H. pylori*. A randomized, clinical trial. Ann Intern Med 1998; 129: 712-715. 【ランダム化試験】
- 2) Ji F, Wang ZW, Ning JW, et al. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *H. pylori*: A randomized, controlled trial. World J Gastroenterol 2006; 12: 1770-1773. 【ランダム化試験】
- 3) Ohkusa T, Miwa H, Hojo M, et al. Endoscopic, histological and serologic findings of gastric hyperplastic polyps after eradication of *H. pylori*: comparison between responder and non-responder cases. Digestion 2003; 68: 57-62. 【ケースコントロール】
- 4) Hattori T. Morphological range of hyperplastic polyps and carcinomas arising in hyperplastic polyps of the stomach. J Clin Pathol. 1985 Jun;38(6):622-30. 【横断】
- 5) Daibo M, Itabashi M, Hirota T. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps. Am J Gastroenterol. 1987 Oct;82(10):1016-25. 【横断】
- 6) Stolte M, Sticht T, Eidt S, et al. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. Endoscopy. 1994 Oct; 26(8): 659-65. 【横断】
- 7) Hizawa K, Fuchigami T, Iida M, et al. Possible neoplastic transformation within gastric hyperplastic polyp. Application of endoscopic polypectomy. Surg Endosc. 1995 Jun;9(6):714-8. 【横断】
- 8) Terada T. Malignant transformation of foveolar hyperplastic polyp of the stomach: a histopathological study. Med Oncol. 2011 Dec;28(4):941-4. 【横断】
- 9) Horiuchi H, Kaise M, Inomata H, et al. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging may help to predict neoplasia coexisting with gastric hyperplastic polyps. Scand J Gastroenterol. 2013 May; 48(5): 626-32. 【横断】

6) 機能性ディスぺプシア

ディスぺプシアの一部には、*H. pylori* 除菌が症状改善に有効な症例がある。

解説

機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia:FD) は Rome III 分類 (2006 年) によりその診断基準が示されている¹⁾。すなわち6ヶ月以上前から、辛いと感じる食後のもたれ感、早期飽満感、心窩部痛、心窩部灼熱感のうちの1つ以上があり、直近の3ヶ月間は間欠的でも症状が続き、しかもその病態を説明しうる器質的疾患を認めないものとされている。

その治療法については、酸分泌抑制薬、胃運動機能改善薬、漢方薬、抗うつ薬などが検討されている¹⁾⁻²⁾。FD における *H. pylori* 除菌治療の意義については、臨床的、医療経済的有効性が示されているものがあるが³⁾⁻⁶⁾、相反する報告もあり⁷⁾⁻⁹⁾、わが国の報告¹⁰⁾⁻¹³⁾でも結論は一定でない。しかし、*H. pylori* 除菌による FD 症状改善効果についてのメタ解析では、*H. pylori* 除菌は FD 患者の症状を有意に改善させることが示されており、その効果は NNT (Number needed to treat) で 13 である¹⁴⁾。また、ブラジルのプライマリケアにおける HEROES トライアル (二重盲検ランダム化試験) では、Rome III 基準を満たした *H. pylori* 陽性 FD 患者 404 名を、除菌群と非除菌群に無作為割付し、12ヶ月後の試験終了時に少なくとも50%症状改善を認めた比率は、除菌群で 49.0%と非除菌群の 36.5%に比べ有意に高かった ($p=0.01$, NNT8)¹⁵⁾。この試験では症状全体評価でも除菌群では 78.1%と非除菌群の 67.5%に比べ有意に高かった ($p=0.02$)。さらに、シンガポールの二重盲検ランダム化比較試験では FD 症状改善率は除菌治療群で 24%、プラセボ群で7% ($P=0.02$, NNT6)¹⁶⁾、に比し有意に高かった。さらに、除菌後 12 カ月以上経過を見た、14 のランダム化試験に絞ったメタ解析では、症状改善率は、除菌群で 40.6%と非除菌群の 34.0%に比べ有意に高く (OR:1.38, 95%CI: 1.18-1.62, $p<0.0001$)、NNT は 15 であったが¹⁷⁾、地域ごとのメタ解析では、欧州で、NNT16、OR1.49(95%CI, 1.10-2.02)、アジアで NNT は 9、OR1.54(95%CI, 1.07-2.21)、アメリカ大陸で NNT14、OR1.43(95%CI, 1.12-1.83)と、アジアで除菌効果が高いことが示された。以上のように、*H. pylori* の感染率の高い、アジア地域では、FD 症状に対する除菌療法の効果は高い。*H. pylori* 陽性のディスぺプシアの一部では除菌が有効であり、これは *H. pylori* 感染は、一部のディスぺプシアの原因になっていることを示すものと考えられる。*H. pylori* 感染は、その著明な炎症を介して、酸分泌やガストリンやグレリンなどの消化管ホルモンの動態、内臓知覚過敏、胃十二指腸運動などに影響を与え、症状発現に寄与すること¹⁸⁾が考えられる。

H. pylori 除菌によりディスぺプシア症状の改善が得られた場合は、むしろ、*H. pylori* 関連ディスぺプシアとして機能性ディスぺプシアとは別の疾患概念とすべきという考え方が提唱されてきている。¹⁹⁾⁻²¹⁾ Rome III の原著には、*H. pylori* gastritis というのは、“Organic dyspepsia”と記載されており、明らかに器質的疾患であることが記載されている²²⁾。しかし、Gastroenterology に掲載された Rome III の digest 版では、“Idiopathic dyspepsia”の中に記載されており、organic か non-organic かという点が曖昧になっているため¹⁾、多くの局面で誤解を生じてきた。少なくとも *H. pylori* 現感染に起因するものであるならば、これは器質的疾患と考えるべきである。2014 年に開催された *H. pylori* gastritis についての京都国際コンセンサス会議では、この点が深く議論され、*H. pylori* 除菌施行後、6-12か月後に、症状が消失または改善している場合は、*H. pylori* 関連

ディスペプシアと定義するコンセンサスが得られた²³⁾²⁴⁾。

文献

- 1) Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479.【総説】
- 2) Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol* 2006; 41: 513-523. 【総説】
- 3) McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradication *H. pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-1874.【ランダム化試験】
- 4) Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, et al. An update of the Cochrane systematic review of *H. pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2621-2626. 【総説】
- 5) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *H. pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002096. 【総説】
- 6) Jin X, Li Y. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between *H. pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter* 2007; 12: 541-546.【総説、メタ解析】
- 7) Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treatment *H. pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-1881.【ランダム化試験】
- 8) Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, et al. Eradication of *H. pylori* in functional dyspepsia: randomized double blind placebo controlled trial with 12 months of follow-up. *Br Med J* 1999; 318: 833-837.【ランダム化試験】
- 9) Laine L, Schoenfeld, P, Fennerty MB. Therapy for *H. pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 361-369.【メタ解析】
- 10) Miwa H, Hirai S, Nagahara A, et al. Cure of *H. pylori* infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients—a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 317-324.【ランダム化試験】
- 11) Kamada T, Haruma K, Hata J, et al. The long-term effect of *H. pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 245-252.【ランダム化試験】
- 12) Azuma T, Ito Y, Suto H, et al. The effect of *H. pylori* eradication therapy on dyspepsia symptoms in industrial workers in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 805-811.【コホート】
- 13) Suzuki H, Masaoka T, Sakai G, et al. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of *H. pylori*-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1652-1660.【コホート】
- 14) Moayyedi P. *H. pylori* eradication for functional dyspepsia: what are we treating?: comment on "*H. pylori* eradication in functional dyspepsia". *Arch Intern Med*. 2011 Nov

- 28;171(21):1936-7.【メタ解析】
- 15) Mazzoleni, L.E., Sander, G.B., Francesconi, C.F., Mazzoleni, F., Uchoa, D.M., De Bona, L.R., Milbradt, T.C., Von Reisswitz, P.S., Berwanger, O., Bressel, M., et al. *H. pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 171:1929-1936.【ランダム化試験】
 - 16) Gwee, K.A., Teng, L., Wong, R.K., et al. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *H. pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009. 21:417-424. 【ランダム化試験】
 - 17) Zhao, B., Zhao, J., Cheng, W.F., et al. Efficacy of *H. pylori* Eradication Therapy on Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies With 12-Month Follow-up. J Clin Gastroenterol. Zhao et al. J. Clin. Gastroenterol. 2014. 48(3):241-247. 【メタ解析】
 - 18) Suzuki, H., and Moayyedi, P. *H. pylori* infection in functional dyspepsia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013. 10:168-174.【総説】
 - 19) Suzuki, H., Nishizawa, T., and Hibi, T. Can *H. pylori*-associated dyspepsia be categorized as functional dyspepsia? J Gastroenterol Hepatol 26 Suppl 3:42-45.【総説】
 - 20) Suzuki H, M.J., Hibi T. What is the difference between *H. pylori*-associated dyspepsia and functional dyspepsia? . J Neurogastroenterol Motil. 2011. 17:124-130.【総説】
 - 21) Sugano, K. Should we still subcategorize *H. pylori*-associated dyspepsia as functional disease? J Neurogastroenterol Motil 2011. 17:366-371.【総説】
 - 22) Tack, J., Talley, N., Camilleri, et al. Functional Gastrointestinal Disorders. In *ROME III : The Functional Gastrointestinal Disorders*. D.A. Drossman, editor. McLean, VA, USA. 2006. 419-486.【総説】
 - 23) Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *H. pylori* gastritis. Gut.2015 Sep;64(9):1353-67. 【ガイドライン】
 - 24) Suzuki H, Mori H. *H. pylori*: *H. pylori* gastritis-a novel distinct disease entity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Oct;12(10):556-7. 【総説】

7) 胃食道逆流症

胃食道逆流症に対して長期に酸分泌抑制薬投与を行う場合に*H. pylori*感染合併例では、あらかじめ除菌しておくことを推奨する。胃前庭部優位胃炎では*H. pylori*除菌により胃酸分泌が減少し、胃食道逆流症が改善する。また、*H. pylori*除菌後に胃食道逆流症の発症や症状増悪を認めることがあるが、胃食道逆流症の存在が*H. pylori*除菌の妨げとはならない。

解説

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD) は、胃内容物の逆流によって不快な症状あるいは合併症を起こした病態であり、食道粘膜傷害を有する「逆流性食道炎」と症状のみで粘膜傷害を認めない「非びらん性胃食道逆流症: NERD」に分類される¹⁾。

十二指腸潰瘍患者のように *H. pylori* 感染が胃前庭部に限局し(胃前庭部優位胃炎)、胃体部に炎症が強くない場合は高酸状態であるため、*H. pylori* 除菌により胃酸分泌が減少し、逆流性食道炎が改善することが報告されており²⁾、除菌が勧められる。

GERD 患者の治療にはプロトンポンプ阻害薬(PPI)などの胃酸分泌抑制薬が長期継続使用されることが多いが、*H. pylori* 感染者では注意を要する。1996 年には、*H. pylori* 感染者では PPI の使用によって体部胃炎が増悪し胃体部粘膜萎縮が進展する、すなわち発癌のリスクが上昇する可能性が報告されている³⁾。その後、その可能性についての議論が盛んに行われたが、2015 年のシステマティックレビューで、*H. pylori* 感染者では PPI の長期継続使用により有意に胃体部粘膜萎縮が進展することが示されるに至った⁴⁾。すなわち、*H. pylori* 感染者では PPI の長期継続使用の前にあらかじめ除菌しておくことが必要である。

一方、*H. pylori* 除菌後には GERD の発症や症状増悪の可能性が懸念されてきたが、これまでに報告されている内容は以下に示す様に海外と我が国で微妙に異なる。

海外では近年、*H. pylori* の除菌成功と GERD 発症についてのいくつかのメタ解析がおこなわれ⁵⁾⁻⁸⁾、多くの報告⁵⁾⁻⁷⁾では *H. pylori* 除菌成功は逆流性食道炎の発生とは関連しないとされている。しかし、酸逆流症状については *H. pylori* の除菌成功により、変わらない⁶⁾、有意に改善する⁷⁾、アジアの諸国では悪化する⁸⁾、など様々な報告があり、一定のコンセンサスは得られていない。以上より、*H. pylori* 感染患者には、除菌後に逆流性食道炎が発生する可能性は極めて低いが、酸逆流症状が出現・増悪する可能性があることは説明しておく必要がある。Maastricht IV のコンセンサスレポートでも、逆流性食道炎の存在のために *H. pylori* の除菌を思いとどまるべきではないとしている⁹⁾。

我が国では、除菌後に胃酸分泌が増加し一過性に酸逆流症状の出現や悪化、あるいは逆流性食道炎の増加が見られることが報告されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。しかし、一方で、消化性潰瘍患者に対して除菌しても、びらん性 GERD の発症は増加しないという報告¹³⁾や、十二指腸潰瘍を合併している GERD の場合には、むしろ逆流性食道炎が改善するという報告²⁾や、十二指腸潰瘍合併例でなくても、1 年後には GERD 関連の QOL と酸逆流症状は改善するとの報告¹⁴⁾があり、背景にある病態によっては、除菌が GERD を抑制する場合もある。いずれにせよ、除菌成功後の GERD の頻度は我が国においても除菌前よりもある程度高くなるものの、*H. pylori* 未感染者とほぼ同率となるだけで^{11), 15)}、除菌後の GERD を長期観察した場合も、Los Angeles 分類の A, B の軽症者が大多数であり、重症化することはほとんどないと考えられる^{14), 16)}。また、消化性潰瘍患者に対しては GERD による治療費の増加を考慮に入れたとしても、*H. pylori* の除菌治療のほうが従来療法よりも cost-effective であり¹⁷⁾、GERD の発生増加は除菌治療を行う妨げとならないと考えられる。ただ、わが国では、体部胃炎患者あるいは食道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^{13), 16)}もあるため、除菌治療を行う場合にはこの点を該当患者にあらかじめ説明しておく必要がある。

文献

- 1) 胃食道逆流症(GERD)診療ガイドライン2015(改訂第2版). 日本消化器病学会.【ガイドライン】
- 2) Ishiki K, Mizuno M, Take S, et al. *H. pylori* eradication improves pre-existing reflux esophagitis in patients with duodenal ulcer disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(6):474-9.【コホート】
- 3) Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *H. pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med. 1996;334(16):1018-22.【非ランダム】

- 4) Lundell L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(6):649-63.【総説】
- 5) Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, et al. Is there an increased risk of GERD after *H. pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1007-13; quiz 6, 14.【メタ解析】
- 6) Qian B, Ma S, Shang L, et al. Effects of *H. pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter.* 2011;16(4):255-65.【総説】
- 7) Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of *H. pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(2):129-35.【メタ解析】
- 8) Xie T, Cui X, Zheng H, et al. Meta-analysis: eradication of *H. pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(10):1195-205.【メタ解析】
- 9) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *H. pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61(5):646-64.【総説】
- 10) Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *H. pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):729-35.【ランダム化試験 or 非ランダム】
- 11) Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol.* 2005;40(11):1024-8.【コホート】
- 12) Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. Increased gastric acid secretion after *H. pylori* eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(6):813-20.【ケースシリーズ】
- 13) Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, et al. The incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *H. pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(10):1025-8.【コホート】
- 14) Hirata K, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Improvement of reflux symptom related quality of life after *H. pylori* eradication therapy. *J Clin Biochem Nutr.* 2013;52(2):172-8.【コホート】
- 15) Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, et al. Effect of *H. pylori* infection and its eradication on reflux esophagitis and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2153-62.【コホート、横断研究】
- 16) Sasaki A, Haruma K, Manabe N, et al. Long-term observation of reflux oesophagitis developing after *H. pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(12):1529-34.【コホート】
- 17) Ikeda S, Tamamuro T, Hamashima C, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of *H. pylori* eradication triple therapy vs. conventional therapy for ulcers in Japan. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(11):1777-85. 【モデル解析】

8) 免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病

わが国において *H. pylori* 陽性の免疫性血小板減少性紫斑病の約半数は、*H. pylori* 除菌によっ

て血小板増加が得られる。

解説

免疫性血小板減少性紫斑病 (immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: ITP) は血小板減少をきたす後天性血液疾患である。ITP 患者では何らかの自己抗体、特に血小板糖蛋白 IIb/IIIa、Ib/IX 等に向けられた抗体が存在するため¹⁾、免疫反応を惹起する B 細胞・T 細胞の活性化を介して網内系での破壊亢進が血小板減少をきたす機序と推定されてきた²⁾⁴⁾。このような自己抗体産生抑制のため、副腎皮質ステロイド投与、免疫グロブリン大量療法、脾摘手術、免疫抑制薬投与などが標準的治療として実施されてきた⁵⁾。

1998 年の初報告⁶⁾以来、*H. pylori* 陽性の ITP 患者に除菌治療が有効と多数報告されているが、多くは日本、イタリア、スペインからのものである^{2), 6)-18)}。本邦からの報告では *H. pylori* 感染陽性の ITP 症例の 40~60% で除菌により血小板増加が観察されている。メタ解析でも *H. pylori* 除菌治療による血小板増加が有意であることが示されており¹⁹⁾、さらに除菌後の長期予後に関しても血小板増加症例では血小板数が維持されるとする報告が集積されている^{9),10),14),16), 20)}。また *H. pylori* 陰性患者では、除菌薬を投与しても血小板数の増加が見られないこと、*H. pylori* 陽性例でも除菌不成功の場合は血小板増加およびその後の維持ができないことが報告されている²¹⁾。

長期間に及ぶ副腎皮質ステロイド使用の副作用、免疫グロブリン大量療法に要するコストと効果の持続性、脾摘手術の出血・術後感染リスク等を考えると、少なくとも我が国では *H. pylori* 感染が確認された ITP 患者では除菌治療を第一選択とすべきである²²⁾。

文献

- 1) Kunicki TJ, Newman PJ. The molecular immunology of human platelet proteins. *Blood* 1992; 80: 1386-1404.【総説】
- 2) Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, et al. *H. pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest* 2008; 118: 2939-2949.【コホート】
- 3) Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, et al. Effects of a *H. pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2006; 91: 1436-1437.【コホート】
- 4) Gupta V, Eden AJ, Mills MJ. *H. pylori* and autoimmune neutropenia. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 183-185.【ケースシリーズ】
- 5) George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.【総説】
- 6) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *H. pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.【ケースシリーズ】
- 7) Jarque I, Andreu R, Llopis I, et al. Absence of platelet response after eradication of *H. pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 115: 1002-1003.【ケースシリーズ】
- 8) Kohda K, Kuga T, Kogawa K, et al. Effect of *H. pylori* eradication on platelet recovery in

- Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2002; 118: 584-588.【ケースシリーズ】
- 9) Hashino S, Mori A, Suzuki S, et al. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *H. pylori*. *Int J Hematol* 2003; 77: 188-191.【ケースシリーズ】
 - 10) Hino M, Yamane T, Park K, et al. Platelet recovery after eradication of *H. pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2003; 82: 30-32.【ケースシリーズ】
 - 11) Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, et al. Can eradication therapy for *H. pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. *Int J Hematol* 2003; 77: 239-244.【ケースシリーズ】
 - 12) Michel M, Cooper N, Jean C, et al. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 2004; 103: 890-896.【ケースシリーズ】
 - 13) Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by *H. pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124: 91-96.【ケースシリーズ】
 - 14) Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T, et al. Characteristics of *H. pylori*-induced gastritis and the effect of *H. pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2004; 9: 443-452.【横断研究、ケースシリーズ】
 - 15) Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *H. pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005; 81: 162-168.【ケースコントロール】
 - 16) Stasi R, Rossi Z, Stipa E, et al. *H. pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 2005; 118: 414-419.【横断研究、ケースシリーズ】
 - 17) Suvajdzic N, Stankovic B, Artiko V, et al. *H. pylori* eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2006; 17: 227-230.【コホート】
 - 18) Sato R, Murakami K, Watanabe K, et al. Effect of *H. pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1904-1907.【コホート】
 - 19) Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, et al. Effect of *H. pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 237-246.【メタ解析】
 - 20) Satake M, Nishikawa J, Fukagawa Y, et al. The long-term efficacy of *H. pylori* eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2233-2237.【横断研究、ケースシリーズ】
 - 21) Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, et al. Randomized study of *H. pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2005; 84: 807-811.【非ランダム化】
 - 22) 藤村欣吾、宮川義隆、倉田義之他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド. *臨床血液* 2012; 53: 433-442. 【ガイドライン】

9)鉄欠乏性貧血

H. pylori 陽性例では鉄欠乏性貧血の治療として除菌治療を行うことを考慮してもよい。

解説

*H. pylori*感染による鉄欠乏性貧血発症機序にはいくつかの仮説が推測されているものの、未だ解明されていない。宿主側の要因としては、*H. pylori*による消化管粘膜傷害や胃粘膜萎縮に伴うアスコルビン酸の吸収低下、食物中の大部分の鉄 (Fe^{3+}) を吸収効率の良い Fe^{2+} へ転換する過程を助ける胃内アスコルビン酸濃度の低下¹⁾が挙げられる。細菌側の要因としては鉄収奪能の高い遺伝子変異をもつ*H. pylori*の存在が挙げられる²⁾⁻⁴⁾。

鉄欠乏性貧血については、小児例(18歳以下)などにおいて除菌により貧血の改善を示したとの報告がある⁵⁾⁻⁷⁾。いくつかのメタ解析では *H. pylori* 感染が鉄欠乏性貧血のリスクであること、鉄剤投与に加えて除菌治療をおこなうと有意に鉄欠乏性貧血が改善することが報告されている⁸⁾⁻¹²⁾。すなわち *H. pylori* 感染者では非感染者に比べて、鉄欠乏のリスクの統合オッズ比 (OR)が1.38、鉄欠乏性貧血のORが2.8と有意に高いこと⁸⁾、鉄欠乏性貧血患者に *H. pylori* 除菌を行うことで、有意差はないものの血清ヘモグロビン値と血清フェリチン値が改善すること⁹⁾、鉄欠乏性貧血患者に対する鉄剤単独投与よりも *H. pylori* 除菌併用群で血清ヘモグロビン値が有意に改善する¹⁰⁾。また、鉄欠乏性貧血に対する *H. pylori* 除菌は血清ヘモグロビン値と血清フェリチン値を改善させること、特に成人では小児に比べて除菌による鉄欠乏性貧血の改善効果が高いことが報告されている¹¹⁾一方で、除菌により血清ヘモグロビン値は長期に改善するものの、血清フェリチンの改善は一時的であるとする報告もある¹²⁾。Maastricht IVのコンセンサスレポートでは鉄欠乏性貧血の *H. pylori* 陽性例における除菌は推奨グレードA、エビデンスレベル1aとされている¹³⁾。

以上から鉄欠乏性貧血の原因として *H. pylori*感染が関与していることが示唆され、除菌治療を行うことを考慮してもよいと考えられる。

文献

- 1) Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *H. pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2012;17(1):1-15. 【システマティックレビュー】
- 2) Yokota S, Konno M, Mino E, et al. Enhanced Fe ion-uptake activity in *H. pylori* strains isolated from patients with iron-deficiency anemia. *Clin Infect Dis* 2008;46(4):e31-3. 【横断研究】
- 3) Lee JH, Choe YH, Choi YO. The expression of iron-repressible outer membrane proteins in *H. pylori* and its association with iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2009;14(1):36-9. 【横断研究】
- 4) Yokota S, Toita N, Yamamoto S, et al. Positive relationship between a polymorphism in *H. pylori* neutrophil-activating protein a gene and iron-deficiency anemia. *Helicobacter* 2013;18(2):112-6. 【横断研究】
- 5) Choe YH, Kim SK, Son BK, et al. Randomized placebo-controlled trial of *H. pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999; 4: 135-139. 【ランダム化】
- 6) Kato S, Konno M, Maisawa S, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 838-843. 【ケースシリーズ?】
- 7) Sugiyama T, Tsuchida M, Yokota K, et al. Improvement of long-standing iron-deficiency

- anemia in adults after eradication of *H. pylori* infection. Intern Med 2002 ; 41: 491-494.
- 8) Muhsen K, Cohen D. *H. pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2008; 13: 323-340. 【メタ解析(総説、メタ解析)】
 - 9) Qu XH, Huang XL, Xiong P, et al. Does *H. pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. World J Gastroenterol 2010; 16: 886-896. .【メタ解析】
 - 10) Yuan W, Li Y, Yang K, et al. Iron deficiency anemia in *H. pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol 2010; 45: 665-676. .【メタ解析】
 - 11) Huang X, Qu X, Yan W, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *H. pylori*. Postgrad Med J 2010; 86: 272-278. .【メタ解析】
 - 12) Zhang ZF, Yang N, Zhao G, et al. Effect of *H. pylori* eradication on iron deficiency. Chin Med J (Engl) 2010; 123: 1924-1930. .【メタ解析】
 - 13) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *H. pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012;61(5):646-64.【総説】

10) *H. pylori* との関連が報告されている疾患

以下の疾患に対しては、十分なエビデンスはないものの、今後の臨床試験の結果によっては、*H. pylori* 除菌治療が考慮される可能性もある。

a) 慢性蕁麻疹

メタ解析では、*H. pylori* 感染と慢性蕁麻疹との相関は、僅かではあるが有意に高いことが示されており(オッズ比 1.66、95%信頼区間:1.12-2.45、 $p=0.01$)¹⁾、慢性蕁麻疹の治療法としての *H. pylori* 除菌治療は試みてもよいと考えられる。慢性蕁麻疹発症の原因としては *H. pylori* 感染の関与が疑われるが、他の菌種の関与も報告されており²⁾、*H. pylori* のみが慢性蕁麻疹の原因であるかは不明である。また、慢性蕁麻疹患者の 831 例中 9 例(1.08%)で、*H. pylori* 除菌が発症の契機となっていたという報告が 1 編ある³⁾。

文献

- 1) Gu H, Li L, Gu M, et al. Association between *H. pylori* Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract 2015; 2015: 486974.【メタ解析】
- 2) Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004; 4: 387-396.【総説】
- 3) Magen E, Schlesinger M, Hadari I. Chronic urticaria can be triggered by eradication of *H. pylori*. Helicobacter 2013; 18: 83-87.【ケースコントロール(横断研究)】

b) Cap polyposis

Cap polyposis (CP)は、1985年に初めて報告された直腸、S状結腸に多発する比較的まれな大腸の慢性炎症性疾患で、組織学的にポリープ表面が線維素性滲出物を伴う肉芽組織で帽子状に覆われるのを特徴とする¹⁾。1993年にCPという名称が提唱された²⁾。これまでに手術を含む様々な治療法が提唱されたが、一定の効果が得られていなかった。

2002年に、*H. pylori* 除菌療法により軽快した CP 症例が報告され³⁾、本邦からも除菌療法による CP 軽快例の報告が相次いだ。現在まで除菌療法が無効であった報告はなく、再燃も報告されていない。除菌療法が有効である機序は不明であるが、①病変部から *H. pylori* が直接証明されていないことより、まだ認識されていない病原菌が *H. pylori* 除菌療法で使用する抗菌薬に反応している⁴⁾、② *H. pylori* 除菌によるサイトカイン産生や免疫反応の変化が影響する³⁾等の推測がなされている。

以上の様に *H. pylori* 除菌療法が CP に有効である可能性はあるものの、*H. pylori* が直接 CP の発生に関与するか否かは不明であり、現時点では CP に対する積極的な *H. pylori* 除菌には検討の余地がある。

文献

- 1) Williams GT, Bussey HJ, Morson BC. Inflammatory “cap” polyps of the large intestine. *Br J Surg* 1985; 72: S133.【ケースレポート】
- 2) Campbell AP, Cobb CA, Chapman RW, et al. Cap polyposis--an unusual cause of diarrhoea. *Gut* 1993; 34: 562-564.【ケースレポート】
- 3) Oiya H, Okawa K, Aoki T, et al. Cap polyposis cured by *H. pylori* eradication therapy. *J Gastroenterol* 2002; 37: 463-466. 【ケースレポート】
- 4) Akamatsu T, Nakamura N, Kawamura Y, et al. Possible relationship between *H. pylori* infection and cap polyposis of the colon. *Helicobacter* 2004; 9: 651-656.【ケースレポート】

c) 胃びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫(DLBCL)

以前より小規模な検討で胃限局期の DLBCL に対する *H. pylori* の除菌療法の有効性が報告されていたが¹⁾、2012年の比較的大規模コホート研究では、*H. pylori* 陽性の胃限局期の DLBCL 50 症例を検討し、半数以上で組織学的完全寛解が得られ、全例が中央値 7.7 年の経過観察期間において生存し寛解を保っていたことを報告している²⁾。さらに欧州でおこなわれた多施設共同の前向き第 II 相試験では、*H. pylori* 陽性のステージ I の DLBCL 16 症例に対する *H. pylori* 除菌成功後の経過を検討し、半数が完全寛解し中央値 68 ヶ月の経過観察期間で未再発であったことが報告されている³⁾。

従って、胃限局期の DLBCL で *H. pylori* 除菌療法は試みても良いと考えられる。しかし、除菌療法に反応しない場合は直ちに免疫化学療法(放射線療法併用も考慮)に移行すべきである。

文献

- 1) Chen LT, Lin JT, Shyu RY, et al. Prospective study of *H. pylori* eradication therapy in stage I(E) high-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4245-51.【コホート】
- 2) Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, et al. *H. pylori* eradication therapy is effective in the treatment of early-stage *H. pylori*-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2012;119(21):4838-44; quiz 5057.【コホート】
- 3) Ferreri AJ, Govi S, Raderer M, et al. *H. pylori* eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase 2 trial. *Blood*. 2012;120(18):3858-60. 【コホート】

d) 直腸 MALT リンパ腫

直腸 MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌療法の有効性は 1997 年にはじめて報告され¹⁾、

その後いくつかの症例報告がなされている²⁾。しかし、*H. pylori* 陰性症例でも除菌により改善を認める²⁾⁴⁾ことなどより、除菌で用いられる抗菌薬に反応する、*H. pylori* 以外の菌種が病変形成に関与している可能性も考えられる。すなわち *H. pylori* が病態形成に関与している直接的な可能性は示されておらず、積極的には勧められない。

文献

- 1) Matsumoto T, Iida M, Shimizu M. Regression of mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of rectum after eradication of *H. pylori*. *Lancet*. 1997;350(9071):115-6. 【ケースシリーズ】
- 2) Ohara E, Kitadai Y, Onoyama M, et al. Regression of rectal MALT lymphoma after antibiotic treatment in a patient negative for *H. pylori*. *Clin J Gastroenterol*. 2012;5(1):59-63. 【ケースシリーズ】
- 3) Inoue F, Chiba T. Regression of MALT lymphoma of the rectum after anti-*H. pylori* therapy in a patient negative for *H. pylori*. *Gastroenterology*. 1999;117(2):514-5. 【ケースシリーズ】
- 4) Nakase H, Okazaki K, Ohana M, et al. The possible involvement of micro-organisms other than *H. pylori* in the development of rectal MALT lymphoma in *H. pylori*-negative patients. *Endoscopy*. 2002;34(4):343-6. 【ケースシリーズ】

e) パーキンソン症候群

パーキンソン症候群患者では *H. pylori* の除菌成功によりレボドパの吸収と運動症状の著明な改善が認められるものの、パーキンソン症候群患者の *H. pylori* 感染率は37-59%と一般集団とかわらず、両者の関係性は明らかではない¹⁾。最近の前向きコホート試験²⁾では症例数は22例と少ないものの、*H. pylori* の除菌成功によりレボドパが有効となるまでの期間が短縮し、有効期間が延長し、運動症状が著明に改善することが示されている。

文献

- 1) Rees K, Stowe R, Patel S, et al. *H. pylori* eradication for Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD008453. 【メタ解析】
- 2) Hashim H, Azmin S, Razlan H, et al. Eradication of *H. pylori* infection improves levodopa action, clinical symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2014;9(11):e112330. 【コホート】

f) アルツハイマー病

これまでにアルツハイマー病(AD)に対する *H. pylori* の関与に関してのメタ解析は行われていない。症例対照研究においては、関係ありとする報告や¹⁾²⁾、無関係とする報告³⁾が混在する。最近の20年間にわたり603例の追跡を行った長期コホート研究では、*H. pylori* 陽性者では28.9%が、*H. pylori* 陰性者では21.1%が認知症を発症したと報告されている($p=0.044$)⁴⁾。

また、*H. pylori* 除菌による介入では、除菌成功はAD患者の認知機能の低下を遅らせる⁵⁾、死亡のリスクを減少させる⁶⁾などが報告されているがいずれも50症例以下の小規模な検討である。

文献

- 1) Malaguarnera M, Bella R, Alagona G, et al. *H. pylori* and Alzheimer's disease: a possible link. *Eur J Intern Med*. 2004;15(6):381-6. 【ケースコントロール】
- 2) Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, et al. Relationship between *H. pylori* infection and

- Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;66(6):938-40. 【ケースコントロール】
- 3) Shiota S, Murakami K, Yoshiiwa A, et al. The relationship between *H. pylori* infection and Alzheimer's disease in Japan. *J Neurol*. 2011;258(8):1460-3. 【ケースコントロール】
 - 4) Roubaud Baudron C, Letenneur L, Langlais A, et al. Does *H. pylori* infection increase incidence of dementia? The Personnes Agees QUID Study. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(1):74-8. 【コホート】
 - 5) Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Eradication of *H. pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2009;256(5):758-67. 【コホート】
 - 6) Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Five-year survival after *H. pylori* eradication in Alzheimer disease patients. *Cogn Behav Neurol*. 2010;23(3):199-204. 【コホート】

h) 糖尿病

*H. pylori*感染と糖尿病(DM)との関連については、DM患者、特に2型糖尿病(T2DM)患者では*H. pylori*感染率が有意に高いこと¹⁾、*H. pylori*感染によりDM発症・進展²⁾、合併症³⁾のリスクが高くなること、*H. pylori*に感染していないDM患者では感染しているDM患者に比べて、有意にHbA1cの値が低いことが報告されている⁴⁾。コホート研究では、血清*H. pylori*抗体陽性者では陰性者に比べてインスリン抵抗性が高いこと⁵⁾、特に中高年の*H. pylori*感染者ではインスリン抵抗性が高いことが報告されている⁶⁾。一方、最近のメタ解析では非糖尿病患者においては*H. pylori*感染とインスリン抵抗性には相関がない⁷⁾、*H. pylori*感染がDMのコントロール状態を悪化させるという確固たるエビデンスはないとする報告もあり⁸⁾、一定の見解は得られていない。

*H. pylori*除菌とDMとの関連については、*H. pylori*除菌がT2DMのコントロール状態を改善しなかった⁴⁾、DM患者では非DM患者に比べて*H. pylori*除菌が不成功となるリスクが高かった⁹⁾と報告されている。一方で、DMの一亜型であるB型インスリン受容体異常症で、除菌によりインスリン抵抗性が改善したことが報告されており¹⁰⁾、症例によっては除菌が有効である可能性はあるものの、確固たるエビデンスはない。

文献

- 1) Zhou X, Zhang C, Wu J, et al. Association between *H. pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):200-8. 【メタ解析】
- 2) Wang F, Fu Y, Lv Z. Association of *H. pylori* infection with diabetic complications: a meta-analysis. *Endocr Res*. 2014;39(1):7-12. 【メタ解析】
- 3) Wang F, Liu J, Lv Z. Association of *H. pylori* infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. *Scand J Infect Dis*. 2013;45(12):930-8. 【メタ解析】
- 4) Dai YN, Yu WL, Zhu HT, et al. Is *H. pylori* infection associated with glycemic control in diabetics? *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5407-16. 【メタ解析】
- 5) Chen LW, Chien CY, Yang KJ, et al. *H. pylori* Infection Increases Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Residents Younger than 50 Years Old: A Community-Based Study. *PLoS One*. 2015 May 28;10(5):e0128671. 【コホート】
- 6) Han X, Li Y, Wang J, et al. *H. pylori* infection is associated with type 2 diabetes among a middle- and old-age Chinese population. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32(1):95-101. 【コホート】
- 7) Upala S, Sanguankeo A. Association between *H. pylori* infection and insulin resistance: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Feb;32(2):176-7. 【メタ解析】

- 8) Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, et al. Association of *H. pylori* infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. J Diabetes Res. 2014;2014:250620. 【メタ解析】
- 9) Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, et al. High risk of failing eradication of *H. pylori* in patients with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106(1):81-7. 【メタ解析】
- 10) Imai J, Yamada T, Saito T, et al. Eradication of insulin resistance. Lancet. 2009 Jul 18;374(9685):264. 【ケースレポート】