

2019年5月7日放送

小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診療と管理ガイドライン

かとうこどもクリニック 院長
小児ヘリコバクター・ピロリ感染症ガイドライン改訂委員会 委員長
加藤 晴一

本日は、昨年2018年に改訂しました「小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診療と管理ガイドライン」についてお話しします。

Helicobacter pylori（ピロリ菌）はグラム陰性桿菌で、その尿素分解酵素ウレアーゼでアンモニアを産生し、自身の微小環境を中性化していると考えられます。これが強酸の胃内に細菌は住めないという医学の常識を覆した本質であり、そして、可能となる持続感染こそが慢性胃炎だけでなく、消化性潰瘍や胃癌、特に分化型胃癌の病因論の核心です。

ピロリ菌は小児の慢性胃炎や胃・十二指腸潰瘍の主因であり、小児科臨床においても重要な感染症となっています。この状況を受けて、1997年、我々は世界に先駆けて小児のピロリ菌ガイドラインを公表し、その後、日本小児栄養消化器肝臓学会（以後、学会）として改訂を行いました。しかし、抗菌薬耐性による一次除菌率の低下や、成人において議論されている、胃癌予防戦略に対する無症状小児の取扱いを含め、今回2回目の改訂を行いました。この改訂版は学会のホームページにおいて閲覧可能です。

ガイドライン作成は「Minds 診療ガイドライン」に準拠して、徹底してエビデンスに基づき行いました。対象は15歳以下の小児、通常、中学生までです。クリニカルクエスションに対する

各ステートメントの合意率、エビデンスレベルおよび推奨度は12人の委員による無記名投票で決定しました。ガイドライン本体は「適応疾患」、「診断」および「治療」からなります。本日は、「無症状の小児の対応」を中心にお話する関係上、最後に「適応疾患」を解説します。

まず「診断法」ですが、除菌判定法を含め再評価を行いました。そして、単一検査による診断法として、生検法および非侵襲的検査である尿素呼気試験と便中抗原検査を推奨しました。一方で、血清抗体検査は推奨しませんでした。

また、抗菌薬耐性を考慮し、薬剤感受性試験を前提とした培養法の必要性を強調しました。次は除菌判定法ですが、尿素呼気試験もしくはモノクローナル抗体を用いた便中抗原検査を推奨する一方で、点の診断法である生検法は偽陰性に出る可能性があるため、推奨しませんでした。

次は「治療法」です。一次除菌率の低下への対応として、薬剤感受性試験に基づいた除菌法の選択を推奨しました。具体的には、薬剤感受性試験を実施していない場合、もしくはクラリスロマイシン感受性が判明している場合は、成人の一次除菌法として保険適用があるPAC三剤療法を、クラリスロマイシン耐性の場合はクラリスロマイシンをメトロニダゾールに換えたPAM三剤療法を推奨しました。PAC療法が不成功の場合、通常、クラリスロマイシン耐性が原因のため、PAM療法を選択します。テトラサイクリンやニューキノロン系抗菌薬を用いるレジメンについては、小児では報告が少なく、個別に検討することとしました。

それでは「適応疾患」に移ります。長期間にわたるピロリ菌感染は胃粘膜萎縮や腸上皮化生を生じ、一部の感染者に胃癌を発症させます。ちなみに、胃癌は分化型と未分化型に大別され、分化型胃癌は萎縮などを介して発症します。一方で、未分化型の発症機序は不明で、小児のデータはありません。従って、ガイドラインは主に分化型胃癌に関するエビデンスに基づいて作成されました。

**小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の
診療と管理ガイドライン2018(改訂2版)**

対象は15歳以下の小児(中学生まで):

A) 適応疾患

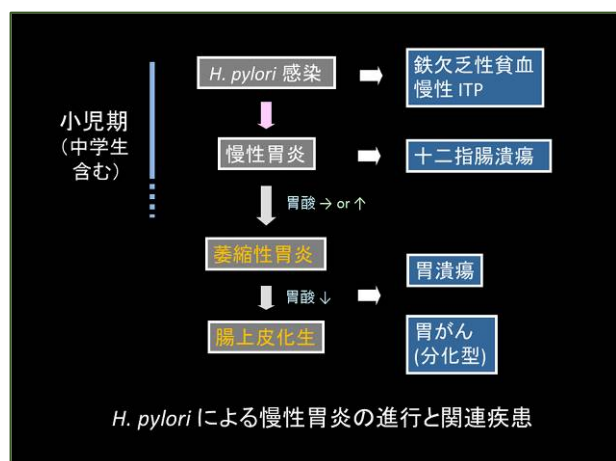
- 鉄欠乏性貧血や慢性ITPの除菌適応を明確化
- **無症状の小児の対応**

B) 診断法

- 現行の診断法・除菌判定法の再点検

C) 治療法

- クラリスロマイシン耐性率上昇に伴う対応



除菌を考慮ないし推奨する疾患は7つです。まず、「消化管症状に対して内視鏡検査を行い、ピロリ菌が証明された小児に対する除菌療法はどのような場合に推奨されるか？」についてお話しします。消化性潰瘍に対する除菌療法は強く推奨されますが、一方で、内視鏡をして潰瘍がない場合、どのように対応するかは悩ましい問題です。具体的には、「組織学的慢性胃炎」あるいは「組織学的に胃粘膜萎縮が証明された場合」は除菌療法を考慮ないし推奨するとしました。また、「組織学的検索を行わなかった場合」は、内視鏡検査の適応となった症状が除菌で改善するかは議論があり、「除菌療法の是非を検討する」としました。

小児における *H. pylori* 除菌療法の適応疾患

| 適応疾患 | エビデンスレベル |
|-----------------------|----------|
| 胃・十二指腸潰瘍 | A |
| <i>H. pylori</i> 慢性胃炎 | B |
| 萎縮性胃炎 | D |
| 胃 MALT リンパ腫 | B |
| 蛋白漏出性胃腸症 | C |
| 鉄欠乏性貧血(再発例、鉄補充療法抵抗例) | A |
| 慢性特発性血小板減少性紫斑病 | B |

小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診療と管理
ガイドライン2018 (改訂2版)

次は鉄欠乏性貧血 (IDA) です。小児の IDA の原因としてピロリ菌が新たに加わりました。そして、今回のガイドラインでは、「再発を繰り返す」あるいは「鉄補充療法に抵抗する」場合は、ピロリ菌が陽性であれば除菌を強く推奨しました。

余談ですが、ピロリ菌による IDA の発症機序は解明されていません。鉄イオンはピロリ菌にとっても必須のミネラルであり、我々宿主から奪い取っているとの仮説が有力視されています。私はこの仮説に立って、ピロリ菌の IDA 関連遺伝子としてシアル酸結合アドヘジンをコードする *sabA* 遺伝子を世界で初めて同定しました。2017 年の科学誌 *PLoS One* に掲載されましたので、ご一読下さい。

最後に、今回の改訂で最も議論を要した「無症状の小児に除菌療法は推奨されるか？」について解説します。現在、成人においては胃癌予防のために、ピロリ菌検査を行い、陽性者には除菌を行ういわゆる **test & treat** が議論され、個人的には賛成です。一方で、これを無症状の中学生に行っている自治体があるようです。改訂前の小児ガイドラインは、「どの感染小児が将来的な胃癌リスクを持つのかは不明であり、感染者やその家族に無用の不安を与えないように配慮する」としていましたが、学会としてより明確な見解を出すことが喫緊の課題でした。

まず、**test & treat** を議論する際は、「個別に対応する」と「自治体などで一律に実施する」を明確に分ける必要があります。また、「青少年期」や「若年者」などの成人と小児

胃癌予防のための無症状の小児に対する **test and treat**

A) 個々に対応

- 家族の希望 (胃癌の家族歴など)

B) 一律に実施

- 臨床試験
- 自治体レベルで (責任の所在は?)

をない交ぜにした曖昧な用語も用いられ、適正な議論がなされていないようです。

無症状の小児に対する自治体レベルの **test & treat** は、明確な医療介入であり、したがって小児への介入を是とするには確固たるエビデンスが必須です。北米とヨーロッパの学会が一昨年、小児のグローバルスタンダードとされる合同ガイドラインを **update** しましたが、「小児への **test and treat** 戦略に反対する」

と明確に否定しています。この海外のガイドラインに反論できるかを含めて、我々は慎重に議論を行いました。結論から言えば、「成人期の胃癌予防のために、無症状の小児に **test & treat** を行う」を支持するエビデンスはありません。

さらに「小児に **test & treat** の必要はない」ことを支持する間接的エビデンスもあります。

1. まず、感染小児には小児期の発癌リスクはほぼありません。

小児の胃癌は世界的にも殆どありません。小児期のピロリ胃炎は胃前庭部優位であること、そして重度の萎縮が無いことが強い裏付けです。

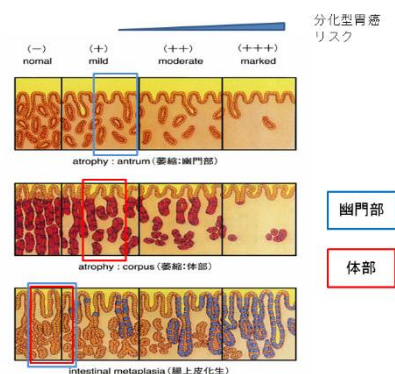
私は多施設研究で小児の萎縮の程度を検討し、胃癌リスクが殆どない事が明らかになりました。有意の萎縮が無いことは、感染小児の胃酸分泌が保たれていることから示唆され、慢性胃炎の成人にみられる胃酸分泌低下とは対照的です。

2. また、Asaka らは日本における年齢別の **test & treat** による胃癌抑制効果について、30歳代で98%、20代でほぼ100%と推測しています。最近、これを裏付けるデータも公表されました。 **test & treat** の開始は成人期で問題ないと考えます。

3. 第3の間接的エビデンスとして、メタ分析などで、ピロリ菌は小児期アレルギー疾患の発症を抑制する可能性が指摘されています。その除菌がデメリットをもたらすかも知

ピロリ菌感染小児の発がんリスクは？

- 胃癌は殆どない / 慢性胃潰瘍は稀
 - ピロリ胃炎は胃前庭部優位(低リスク)
 - Kato S, et al. *Dig Dis Sci* 2006
 - Kato S, et al. *J Gastroenterol* 2004
 - 前癌病変(重度の萎縮、腸上皮化生)は稀
 - Dimitrov G, et al. *World J Gastroenterol* 2016
 - Kato S, et al. *Dig Dis Sci* 2006
 - Kato S, et al. *Helicobacter* 2008
- * 感染小児の胃酸分泌は正常
- Kato S, et al. *Helicobacter* 2004



Updated Sydney system による日本小児の *H. pylori* 胃炎 (Kato S, et al. *Dig Dis Sci* 2006)

除菌年齢による胃癌予防効果

| Age group (yr) | Male | Female |
|----------------|-------|--------|
| < 29 | 99.9% | 99.9% |
| 30-39 | 97.3% | 98.8% |
| 40-49 | 92.7% | 97.6% |
| 50-59 | 76.2% | 91.9% |
| 60-69 | 49.3% | 83.5% |

Asaka M & Graham DY. *Helicobacter* 2010

れません。

以上に基づいて、自治体レベルで一律に行う test and treat については、

Statement 9-1： 行わないことを提案する。

また、個々に行う場合については、

Statement 9-2： 胃癌の家族歴（1親等ないし2親等）を有し、除菌を希望する場合は考慮する。

となり、いずれも合意率 100%でした。

胃癌リスクが高い日本の状況を加味すれば、希望があれば、主治医の責任において個々に実施を慎重に検討することについては問題ないと考えます。

| CQ9 | 無症状の小児の <i>H. pylori</i> 保菌者に除菌治療は推奨されるか？ |
|---|---|
| <p><u>Statement 9-1</u>: 胃癌の予防のために無症状の小児に <i>H. pylori</i> 感染診断を行い、陽性者に内視鏡検査をせずに除菌療法を行う、いわゆる test and treat を行わないことを提案する。 [合意率: 100%]</p> <p><u>Statement 9-2</u>: 胃癌の家族歴(1親等ないし2親等)を有し、除菌を希望する場合は除菌療法を行うことを考慮する。 [合意率: 100%]</p> | |

まとめですが、小児のピロリ菌感染症の対象は有症状の関連疾患を原則とすべきです。そして、胃癌予防戦略については、有効かつ安全な除菌法の登場を含めて、成人に対する test and treat の構築を待ちたいと考えます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>