

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)

The updated JSPGHAN guidelines for the  
management of *Helicobacter pylori* infection  
in childhood

作成

日本小児栄養消化器肝臓学会

# 目次

## 序章

### 第1章 適応疾患

- CQ 1 除菌療法は適応疾患・病態を有するすべての小児に推奨されるか？
- CQ 2 *H. pylori* 感染が証明された小児の胃・十二指腸潰瘍に除菌療法は推奨されるか？
- CQ 3 消化管症状に対して内視鏡検査を行い、*H. pylori* 感染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？
- CQ 4 *H. pylori* 感染が証明された小児の胃MALTリンパ腫に除菌療法は推奨されるか？
- CQ 5 *H. pylori* 感染が証明された小児の蛋白漏出性胃腸症に除菌療法は推奨されるか？
- CQ 6 *H. pylori* 感染が証明された小児の鉄欠乏性貧血に除菌療法は推奨されるか？
- CQ 7 *H. pylori* 感染が証明された小児の慢性特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病(慢性ITP)に除菌療法は推奨されるか？
- CQ 8 *H. pylori* 感染が証明された小児の蕁麻疹に除菌療法は推奨されるか？
- CQ 9 無症状の小児の*H. pylori* 保菌者に除菌療法は推奨されるか？

### 第2章 診断

- CQ 10 小児の感染診断法として推奨される検査は何か？
- CQ 11 感染診断の正確度を高めるにはどのようにすべきか？
- CQ 12 腹痛や貧血があり上部消化管内視鏡検査を施行した小児において、どのような内視鏡所見があれば *H. pylori* 感染を疑い、CQ10で推奨される検査法を行うか？
- CQ 13 除菌判定は治療終了後どれくらいで行うと良いか？
- CQ 14 小児の除菌判定法として推奨される検査は何か？

### 第3章 治療

- CQ 15 除菌療法を行う際に留意すべきことは何か？
- CQ 16 小児の一次除菌療法において推奨される除菌レジメンは何か？
- CQ 17 一次除菌に失敗した場合、小児の二次除菌療法として推奨される除菌レジメンは何か？
- CQ 18 除菌療法に伴う副作用には、どのようなものがあるか？
- CQ 19 小児の除菌療法において、プロバイオティクスの併用は有効か？

### 第4章 資料

## 序章

## ガイドライン作成の経緯

### -ガイドラインが取り扱う具体的な問題点と本ガイドラインの目標-

ヘリコバクター・ピロリ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) は 20 世紀後半に発見された新しい細菌属であり、胃粘膜への感染が成立すると感染は長期にわたり、胃炎、胃十二指腸潰瘍、および胃癌のほか、鉄欠乏性貧血などの消化管外疾患の原因となる。成人における胃癌、特に分化型胃癌は長期にわたる持続感染が原因となり、成人においては *H. pylori* 感染診断を行い、陽性者に除菌療法を実施するいわゆる **test and treat** による胃癌予防戦略が議論されている。

日本の小児においては数パーセントが感染しており、小児科診療において念頭におくべき感染症である。小児期に *H. pylori* 関連疾患を発症するのは一部の小児であるが、多くの無症状の感染小児の取扱いを含め、*H. pylori* 感染の管理と対応は重要である。

1990 年代には、小児科領域でも *H. pylori* 感染症の重要性が認識されるようになった。そして、1997 年、世界に先駆けて第 1 回日本小児 *H. pylori* 研究会で小児ガイドライン<sup>1)</sup> が作成された。このガイドラインは 2000 年の日本小児栄養消化器肝臓学会の年次総会において修正が加えられた。ガイドライン作成に際しては、小児期 *H. pylori* 感染症に関する診断法や治療法のデータは十分とは言えない状況であったため、治療の対象疾患を中心に日常臨床に混乱をきたさないように標準的な診断・治療法を提示することを主眼とした。結果的に、このガイドラインは小児科診療において利用され、その目的を果たしたと考えられる。しかし、小児におけるエビデンスが蓄積する一方で、*H. pylori* の抗菌薬耐性や消化管外疾患への対応なども表面化してきたため、日本小児栄養消化器肝臓学会は *H. pylori* 除菌ガイドラインワーキンググループを組織し、2004 年に第 1 回目の改訂を行った<sup>2)</sup>。

最近になって抗菌薬耐性による一次除菌率の低下が深刻化し、早急な対策が必要となっている。さらに、成人においては胃癌予防戦略が具体化しつつあり、日本ヘリコバクター学会は *H. pylori* 感染胃炎に対する除菌を推奨している<sup>3)</sup>。したがって、無症状の小児への対応や感染小児の取扱いに関するコンセンサス作りが極めて重要なテーマとなっている。現行の小児ガイドライン<sup>2)</sup> は「感染者やその家族に無用の不安を与えないよう配慮すべきである」とし、基本的に無症状の小児に対する感染診断や治療は不要としている。最近、小児における世界標準となっているガイドラインが改訂されたが、旧ガイドラインと同様に、無症状の小児に対し **test and treat** を行わないことを推奨している<sup>4)</sup>。小児期の *H. pylori* 感染症をどのように取り扱うべきか、胃癌リスクの高い日本においては慎重に検討すべき課題である。このような背景の下に、2013年に日本小児栄養消化器肝臓学会は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を組織し、無症状の小児の対応を含めた小児期 *H. pylori* 感染症の管理指針の最新化を図った。作成作業の経過中、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」<sup>5)</sup> が公表され、質の高いガイドライン作成はMindsに準拠すべきとの学会ガイドライン委員会からの指示があった。したがって、それまでの論点を整理しつつ、Mindsに準拠したガイドラインの作成を行った。

*H. pylori* 感染症は日常の小児科診療に位置づけるべき疾患であり、ガイドライン改訂にあたっては一般小児科医が容易に利用できることに主眼を置き、その目標を達成できたと考える。本ガイドラインの作成に尽力いただいた改訂委員会委員をはじめ関係各位に心より感謝の意を表すると

共に、小児科医のみならず消化器内科医や小児外科医などにも本ガイドラインが役立つことを期待している。

1. 加藤晴一，小林昭夫，杉山敏郎，他．小児における *Helicobacter pylori* 除菌療法に関するガイドライン（案）の提唱．日本小児栄養消化器病学会雑誌 1997;11:173-6.
2. 加藤晴一，今野武津子，清水俊明，他．小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針．日本小児科学会雑誌 2005;109:1297-300.
3. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編．*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版．先端医学社，東京，2016;60-3.
4. Jones NL, Koletzko S, Goodman KJ, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:991-1003.
5. 福井次矢，山口直人（監修）．Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014．医学書院，東京，2014.

日本小児栄養消化器肝臓学会  
小児ヘリコバクター・ピロリ感染症の診療と管理  
ガイドライン2018 改訂委員会

委員長 加藤 晴一

## ガイドライン作成委員

### ■ 作成委員

委員長	かとうこどもクリニック	加藤 晴一
委員	順天堂大学医学部 小児科	清水 俊明
	野尻こどもファミリークリニック	豊田 茂
	信州大学医学部 小児医学教室	中山 佳子
	群馬大学大学院医学系研究科 小児科学分野	石毛 崇
	大阪府立母子医療センター 消化器内分泌科	位田 忍
	久留米大学医学部 小児科	牛島 高介
	杏林大学医学部 感染症学	神谷 茂
	広島市立広島市民病院 小児科	桑原健太郎
	札幌厚生病院 小児科	今野武津子
	東北医科薬科大学薬学部 臨床感染症学	藤村 茂
	吉村医院	吉村 文一

### システマティックレビュー・協力者

順天堂大学医学部 小児科	幾瀬 圭
杏林大学医学部 感染症学	大崎 敬子
信州大学医学部 小児医学教室	加藤 沢子
久留米大学医学部 小児科	関 祥孝
群馬大学大学院医学系研究科 小児科学分野	関根 和彦
信州大学医学部 小児医学教室	日高 奈緒
札幌厚生病院 小児科	藤原 伸一
大阪府立母子医療センター 消化器内分泌科	山田 寛之

## ガイドライン作成組織の編成

2010年、第14回日本小児*H. pylori* 研究会において現行の小児ガイドラインの改定が提案され、支持学会である日本小児栄養消化器肝臓学会は学会として改訂を行うことを承認した。そして、2013年に日本小児栄養消化器肝臓学会のガイドライン委員会のもとに「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」が組織された。本ガイドライン作成組織は「Minds診療ガイドライン作成手引き2014」が公開される前年に結成されたため、統括委員会は設置しなかったが、日本小児栄養消化器肝臓学会ガイドライン委員会（友政剛委員長）がその役割を担った。

ガイドライン改訂委員会委員は、作成主体である日本小児栄養消化器肝臓学会から推薦・承認された *H. pylori* 感染症の専門家である学会員（小児のプライマリーケア、家庭医を含む一次医療から三次医療機関の小児科医）、およびその基礎研究を行っている細菌学者より構成された。なお、投票権を有する12名の委員のうち、7名は日本小児 *H. pylori* 研究会の当番世話人を務めており、また、5名は作成時に日本ヘリコバクター学会の理事ないし評議員であった。

上述の通り、改訂委員会が組織された後に「Minds診療ガイドライン作成手引き2014」が公開されたため、日本小児栄養消化器肝臓学会ガイドライン委員会より「Minds診療ガイドライン」に準拠して質の高い evidence-based の診療ガイドライン作成を目指すよう指示があった。したがって、すでに開始された改訂作業をどのように軌道修正し、進めて行くかに関して、改訂委員会内での議論に多少の時間を要した。また、この過程において、改訂委員会委員に若干名の入れ替えがあった。今回は、患者の保護者に代表される医療者以外が作成組織に参加することを見合わせた。これは小児の *H. pylori* 感染症に対する医療者以外の知識は未だ十分とは言えず、氾濫する情報により捉え方には大きな差異が存在すると推測されたためである。本ガイドラインの改訂時には、医療者以外の参加について再考したいと考えている。システムティックレビューチームは、過去に他の診療ガイドラインのシステムティックレビューの経験のある医師が担当した。図書館員や疫学・統計学の専門家は参加しておらず、改訂時にはこの点も考慮すべきと考えている。

「Minds診療ガイドライン作成手引き2014」が公開される前年に作成組織が結成されたため、外部評価委員会を作成組織には設けなかった。したがって、外部評価委員会に代わって、作成主体である日本小児栄養消化器肝臓学会ガイドライン委員会が指名した評価委員による改訂ガイドラインの評価を受けた。評価者の意見ならびにパブリックコメントを参考に適宜修正を行い、最終的に学会運営委員会の承認を得て公表に至った。

# ガイドライン作成方法

## 1. 本ガイドラインの目的

小児期 *H. pylori* 感染症においては、感染者の多くが将来的にも関連疾患を発症しないため、無症状の感染小児の取扱いを含めて慎重に議論する必要がある。一方で、将来的な胃癌発症の可能性ないし胃癌リスクの増大に対する小児期の対応も、極めて重要な論点である。したがって、*H. pylori* 関連疾患の対応の他に、感染の有無が不明の多くの小児や無症状の感染が判明している小児をどのように管理すべきかに関して、臨床の現場で患者と保護者に適正な説明と方向づけができるようにクリニカルクエストと推奨文の構成を工夫した。さらに、小児期 *H. pylori* 感染症を詳しく扱った臨床の手引きが殆どないため、利用者が本ガイドラインにより本感染症の概要を容易に理解し、診療を実践できるように推奨文によってはその解説文を多少詳細に記述した。

*H. pylori* 感染症は国民の関心も極めて高く、日常診療において対応を迫られる機会も少なくないと思われる。したがって、一般臨床の現場で本感染症に適正な対応が取られ、また、どのような場合に専門医に紹介すべきかの確に判断する際に、本ガイドラインが役立つことを目的とした。

## 2. 本ガイドラインの利用者

小児科の一次医療、二次医療および三次医療の診療に携わる医師、小児の消化器疾患の診察に関わる機会のある小児外科医、消化器内科医や消化器外科医をはじめ、看護師や薬剤師などの医療従事者を利用対象とする。また、乳幼児の健康診断などに係る自治体の保健師、細菌感染症対策などに従事する医師や感染症研究者、あるいは本感染症が消化管外疾患にも関与するため血液疾患やアレルギー疾患の専門医などに対する情報提供の一助となることを期待する。

## 3. 本ガイドラインの診療対象

15歳以下の小児患者を対象とする。一般的には、中学生までを対象として作成されている。

胃・十二指腸潰瘍や急性ないし慢性胃炎などの消化管疾患を示唆する症状や徴候を有する小児に対して、原因の検索として *H. pylori* 感染診断および根治療法としての除菌療法の是非について、的確な判断材料を提示することが主要な目的の一つである。この場合、多くの症例においては、*H. pylori* 感染診断は上部消化管内視鏡検査と並行して実施される。また、*H. pylori* は鉄欠乏性貧血や慢性特発性（免疫性）血小板減少性紫斑病などの消化管外疾患においても重要な原因であるため、各疾患の原因検索および根治療法の対象としても *H. pylori* 感染症は念頭に置くべきである。

一方で、無症状の小児に対する感染診断の是非については慎重な議論が必要である。最大の理由は、*H. pylori* 感染を有する小児の多くは無症状で経過する一方、一部が関連疾患や成人期に胃癌を発症する可能性があることである。しかし、現時点でどの感染小児が胃癌を含めて関連疾患の将来的な発症リスクを有するのかは分かっていない。臨床の現場における混乱が懸念されるため、無症状の小児の取扱いも本ガイドラインの重要な対象事項とした。

## 4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

本ガイドラインの推奨は現時点でのエビデンスに基づく標準的な指針を示し、本ガイドラインの記述や内容に関しては学会が責任を負うものとする。一方で、本ガイドラインに沿った個々の患者への適用においては、対象となる患者の個別性に十分配慮し、運用の是非を含めて医療チームが責任をもって決定すべきものである。診断法、除菌療法および臨床効果に関する責任は直接の診療担当者に帰属すべきものであり、学会が責任を負うものではない。さらに、無症状の小児に対する *H. pylori* の感染診断や除菌療法の実施は、あくまで医師個人の責任においてなされるべき

であり、学会は一切関係するものではないことを明記する。*H. pylori* 関連疾患の根本療法としての除菌療法はそのベネフィットとリスクを勘案して安全であると一般的に考えられている。しかし、無症状の小児に対する **test and treat** としての除菌療法の安全性は担保されないと考えるべきである。本ガイドラインの利用に際しては、推奨文のみならず解説文を熟読の上、実地の臨床に応用していただきたい。

## 5. ガイドラインの作成方法

本ガイドラインは Evidence-based Medicine の考えを基本方針として、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」<sup>1)</sup> に準じて作成された。診療の現場で影響が大きいと考えられる重要な臨床課題について、クリニカルクエスション (Clinical question: CQ) を設定し、必要に応じて臨床アルゴリズムも作成した。そして、CQ 毎に文献の検索をシステムティックに、一部はハンドサーチを行い、信頼性が高いと考えられるエビデンスを中心に評価し、推奨文を作成した。推奨度は基本的にエビデンスの強さに基づいたが、一部は日本の医療状況等も加味して決定された。

本ガイドラインは、序章、第 1 章適応疾患、第 2 章診断、第 3 章治療、および資料で構成される。各部門は部門責任者と数名の委員からなり、委員によっては 2 部門を兼務した。まず、各部門において、CQ と対応する推奨文の素案や修正案を作成した。そして、提案された素案や修正案に対して全委員で協議を行い、投票対象となる最終案を取りまとめた。また、6. 以下に示す手順で文献検索、エビデンスレベル、および推奨の強さを決定した。日本の小児に関するエビデンスが十分でない CQ については、海外の小児の文献やガイドラインだけでなく、成人における文献やガイドラインなども参考にした。

上記の作業で作成されたガイドライン案は評価委員によって専門的な立場から評価を受け、さらに学会ホームページ上でパブリックコメントを募集し、幅広い意見を収集した。これらの意見を十分に反映させてガイドライン案を修正し、公表の運びとなった。

## 6. 文献検索法、エビデンスレベル、推奨の強さ

### 1) 文献検索法

エビデンスの収集はそれぞれの CQ からキーワードを抽出し、学術論文とガイドラインを網羅的に検索した。データベースは、英語論文は MEDLINE および Cochrane Library、日本語論文は医学中央雑誌を用いた。重要な海外のガイドラインを網羅するよう、International Guideline Library および National Guideline Clearinghouse (NGC) のキーワード *H. pylori* を含むガイドラインを文献一覧に追加した。初回の検索は 2014 年 11~12 月に実施し、検索の対象期間は開始日の制限を設けず検索日までとした。その後、ガイドラインの作成作業に多少の時間を要したこともあり、2016 年 10 月に前回と同じデータベースとキーワードを用いて文献検索を再度行った。検索の対象期間は初回の検索日以降として論文を網羅的に検索し、必要に応じてガイドライン作成に反映させた。検索方式、最終的な検索日、対象となった論文数を本ガイドラインの最終章「資料」に記載した。なお、いくつかの最新化された海外のガイドラインやシステムティックレビューあるいは国内の重要と考えられる文献については、最終的な検索日以降に公表されたが、本ガイドラインの作成に少なからぬ影響力を有するためハンドサーチで追加した。

### 2) 文献のエビデンスレベルの分類法

網羅的に抽出された論文はタイトルと抄録に基づいて一次スクリーニングされた。基準に適った論文に対する二次スクリーニングは、システムティックレビューチームが本文自体を精査して行った。エビデンスの選択基準は peer review を通して採択された日本語および英語論文で、人に関する臨床研究が対象となった。研究デザイン (表 1) や内容の評価を行い、設定された患者アウトカムごとにエビデンスレベルが高いものを採用した。原則として、遺伝子研究や動物実験は除

外したが、推奨文に対する理解を深めるために解説文に引用すべきと判断された動物を対象とした研究はハンドサーチで追加し、例外的に引用した。

エビデンスの評価に関しては、まず研究デザインを含めて各論文に関する論文情報を要約した。そして、メタ群とランダム群を初期評価「A (強)」、非ランダム群、コホート群、ケースコントロール群、および横断群を初期評価「C (弱)」、ケースシリーズ群を初期評価「D (とても弱い)」と大別し、各論文の初期評価をA - Dで行った(表1、2)。各研究のバイアスリスク、非直接性の評価と効果指標に関連するデータを検討し、エビデンスの評価を下げる要因として、①バイアスリスク、②非直接性、③非一貫性、④不精確、⑤出版(報告)バイアスの5項目、また評価を上げる要因として、①介入による効果大きい、②可能性のある交絡因子が真の結果をより弱めている、の2項目を考慮した。最終的に、推奨文のエビデンスの強さをA、B、C、およびDで評価判定した(表2)。

### 3) 推奨度分類

各CQのエビデンスを総括して「推奨の強さ」を決定した。この際、アウトカム の質に加えて、益と害のバランス、さらには日本の保険診療制度なども考慮した。コンセンサスの形成方法はDelphi変法に準じた投票で行った。バイアスがかからないように、投票は事務局が実施・管理し、委員長を含め委員には投票結果だけが通知され、実質的に無記名投票のスタイルで行った。また、委員が出す提案や意見においても、委員名を伏せて全委員に通知して議論した。

まず、推奨文に対する「合意」は70%以上の賛成をもって決定とし、投票結果は「合意率」として記載した。合意に至らない場合は、推奨文を修正して3回まで投票を繰り返した。なお、最終的に「合意」に達しないもののガイドラインに盛り込むべきと考えられた推奨文については、合意率「なし」と記載し、「合意に達しなかった理由」を解説文に記載した。同時に、推奨の強さ(表3)は「1:強い推奨(推奨する)」および「2:弱い推奨(提案する)」の2通りとし、その決定も投票結果を用いた。すなわち、いずれかが70%以上の賛成をもって決定とし、結果を「推奨の強さ(同意率)」として記載した。1回目の投票で推奨の強さが集約できないときには、結果を公表し、修正案に対して再投票を行った。決定に至らない場合、投票は3回まで繰り返された。最終的に推奨の強さが集約できない推奨文においては、推奨の強さ「なし」と記載し、「推奨の強さが決定しなかった理由」を解説文に述べた。CQおよびステートメント内容が推奨文章でない場合は、推奨の強さを未記載「-」とした。

推奨度はあくまでも現時点での標準的な指標であり、診療を強制するものではない。患者の個別性や保護者の意志なども考慮して、最終的な診療方針を決定すべきである。

## 7. 適応疾患と除菌療法の保険適用について

本ガイドラインにおける除菌療法の実施対象は、現時点で *H. pylori* 感染が原因となり除菌により根治し得る疾患が中心となっている。しかしながら、小児においては保険適用がないことが臨床の現場での悩ましい問題となっており、成人における保険適用を踏襲する形で診療が実践されているのが実情である。したがって、このような小児の現状を十分に認識した上で、本ガイドラインを利用し、小児期 *H. pylori* 感染症を管理することが肝要である。保険適用の状況も十分に考慮の上、*H. pylori* 感染診断および治療を行うベネフィットとリスクなどをエビデンスに基づいて丁寧に説明し、それぞれの小児に最良の医療を提供することを期待する

## 8. 改訂について

今後も、*H. pylori* 感染症に関するエビデンスが蓄積して行くものと思われる。したがって、本ガイドラインが小児医療に最良の情報を継続的に提供できるように、時期を逸することなく最新化を図る必要がある。日本小児栄養消化器肝臓学会は数年の間隔で適宜、改訂の是非を検討するものとする。

## 9. 作成資金

本ガイドラインの作成については、日本小児栄養消化器肝臓学会が費用を負担した。他の組織または企業からの資金提供はなかった。

## 10. 本ガイドライン普及促進の工夫

- 1) 日本小児栄養消化器肝臓学会のホームページに掲載し、学会員以外も閲覧できるように配慮した。
- 2) 本ガイドラインの普及・周知を図るために、簡易版や解説などを学会誌や商業的な医学雑誌や医事新聞、あるいは全国紙への掲載を目論む。
- 3) 小児 *H. pylori* 感染症に関するグローバルな議論を進めるために、可能であれば本ガイドラインの英文化を目指す。

## 11. 利益相反

ガイドライン作成委員、協力者、および評価委員と企業との経済的な関係について、ガイドライン作成組織の編成時と公表直前に各委員から利益相反（conflict of interest: COI）の申告を得た。経済的 COI の詳細は「利益相反に関して」に記した。

アカデミック COI への対応として、パブリックコメントを募集し幅広い意見を収集した。

表1 研究デザイン

1) メタ	システマティックレビュー、ランダム化比較試験のメタアナリシス
2) ランダム	ランダム化比較試験
3) 非ランダム	非ランダム化比較試験
4) コホート	分析疫学的研究：コホート研究
5) ケースコントロール	分析疫学的研究：症例対照研究
6) 横断	分析疫学的研究：横断研究
7) ケースシリーズ	記述研究：症例報告やケースシリーズ
8) ガイドライン	診療ガイドライン
9) 記載なし	患者データに基づかない専門医の個人の意見は参考にするがエビデンスとしては用いない

表2 エビデンスの質

A : 質の高いエビデンス (High)
B : 中等度の質のエビデンス (Moderate)
C : 質の低いエビデンス (Low)
D : 非常に質の低いエビデンス (Very Low)

表3 推奨の強さ

推奨度	
1 強い推奨	“実施すること”を推奨する
	“実施しないこと”を推奨する
2 弱い推奨	“実施すること”を提案する、
	“実施しないこと”を提案する

CQの内容や推奨内容にあわせ、弱い推奨の場合は“考慮する”など適宜適切な表現となるよう工夫した。

文献

- 1) 福井次矢, 山口直人 (監修) . Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院, 東京, 2014.

## 利益相反に関して

ガイドライン作成委員、協力者およびシステマティックレビュー担当者は、診療ガイドラインに関連する企業との経済的な関係について、下記の基準で利益相反状況の申告を得た。申告の対象期間は、2013年8月が作成組織編成前（表1）、2013年9月から2017年5月が公表前である（表2）。なお、自己申告されたCOIは、日本医学会が2017年3月に公表した「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」の金額区分①（講演料が50万円以上、100万円未満）であったことから、本委員の診療ガイドライン策定作業への参画と議決権の行使は有効と判断し、ガイドラインの公表に至った。

### 基準

1. 委員または委員の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者が個人として何らかの報酬を得た企業・団体：  
役員・顧問職 100万円以上/年、株 100万円以上/年、特許権使用料 100万円以上/年。
2. 委員が個人として何らかの報酬を得た企業・団体：  
講演料 50万円以上/年、原稿料 50万円以上/年、その他（旅行、贈答品等）5万円以上/年。
3. 委員の所属部門と産学連携を行っている企業・団体：  
研究費（受託・共同研究費・臨床研究）200万円以上/年、奨学（奨励）寄付金 200万円以上/年、寄附講座。

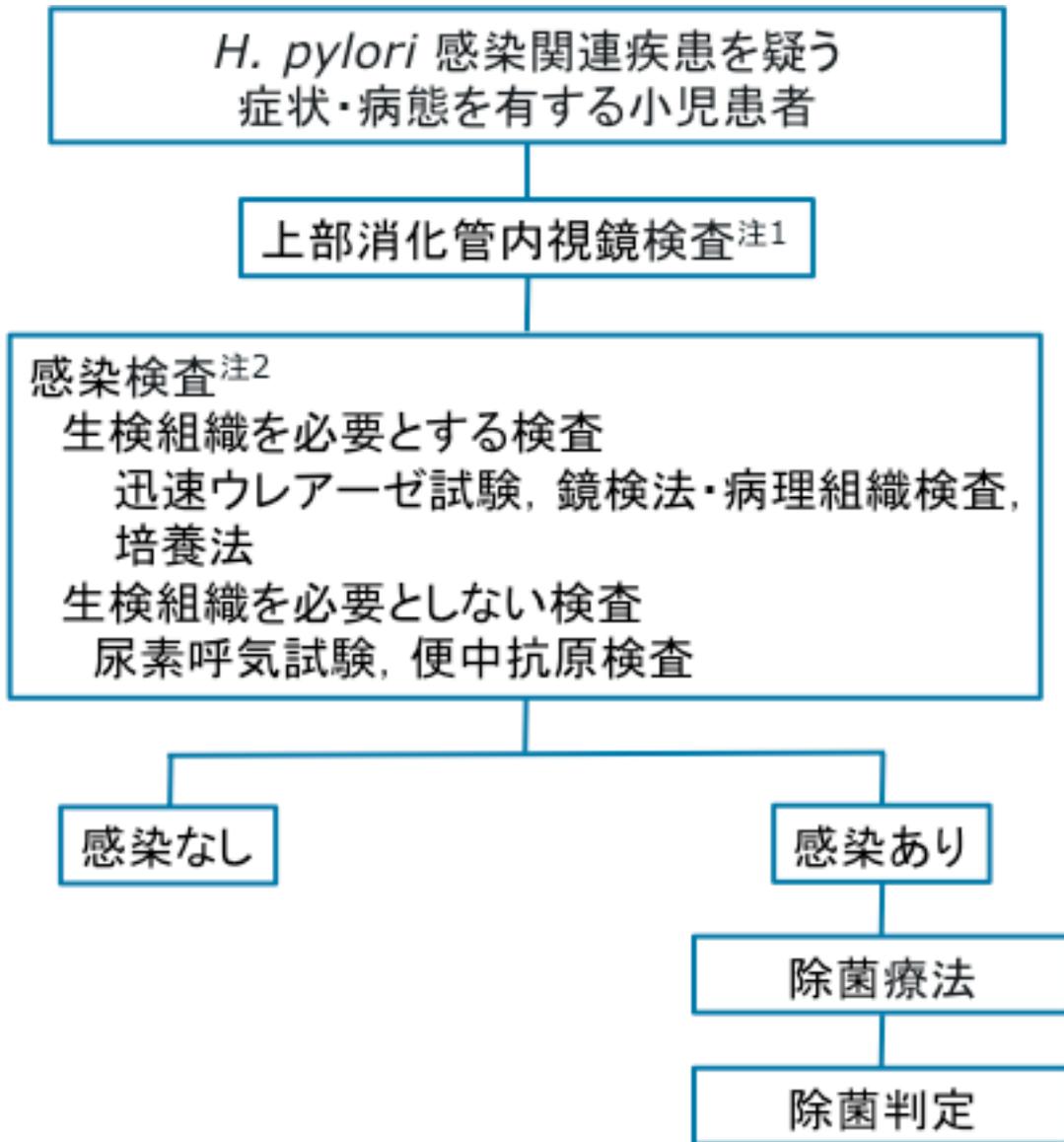
**表1 作成組織編成前の作成委員・協力者のCOI開示**

参加者名 (所属, 職名)	① 顧問	② 株保有・ 利益	③ 特許使 用料	④ 講演料	⑤ 原稿料	⑥ 研究費	⑦ 寄附金	⑧ 寄附講座	⑨ その他
藤村茂 (東北医科薬科 大学薬学部臨床 感染症学講座教 授)				大正富山医 薬品					

**表2 診療ガイドライン公表時の作成委員・協力者のCOI開示**

参加者名 (所属, 職名)	① 顧問	② 株保有・ 利益	③ 特許使 用料	④ 講演料	⑤ 原稿料	⑥ 研究費	⑦ 寄附金	⑧ 寄附講座	⑨ その他
藤村茂 (東北医科薬科 大学薬学部臨床 感染症学講座教 授)				大正富山医 薬品					

## 診療のフローチャート

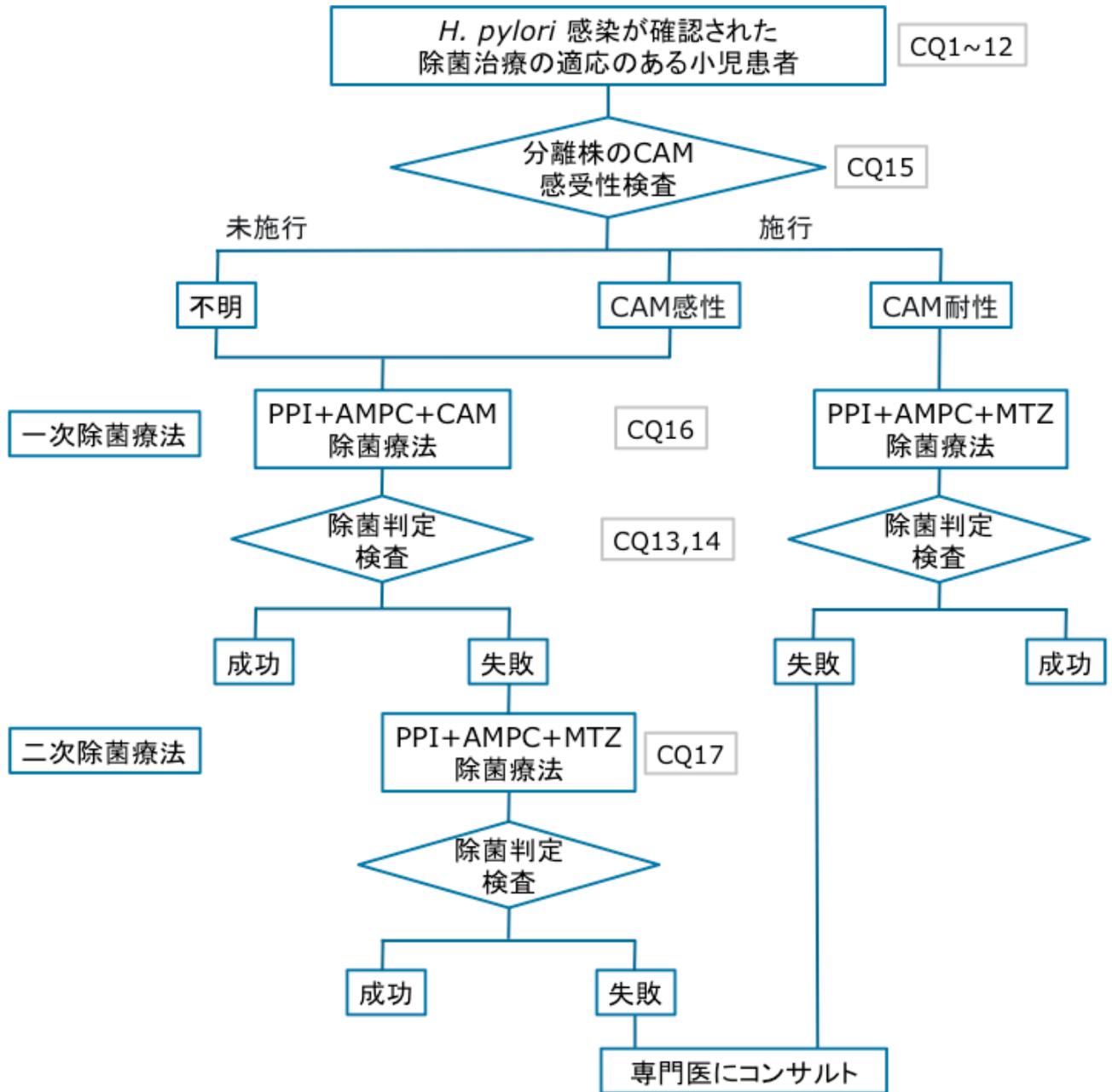


注1 慢性特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病においては必須ではない。

感染検査の適応となる上部消化管内視鏡検査の所見については CQ12 を参照。

注2 感染検査の保険適用となる対象患者および検査法については、検査時点での最新の保険適用を参照。

## 除菌療法のフローチャート



## 用語・略語一覧

AGML	Acute gastric mucosal lesions	急性胃粘膜病変
AMPC	Amoxicillin	アモキシシリン
BMI	Body mass index	体格指数
CAM	Clarithromycin	クラリスロマイシン
CI	Confidence interval	信頼区間
CIU	Chronic idiopathic urticaria	慢性特発性蕁麻疹
COI	Conflict of interest	利益相反
CO <sub>2</sub>	Carbon dioxide	二酸化炭素
CQ	Clinical question	クリニカルクエスション
CYP	Cytochrome P	チトクロームP
EIA	Enzyme immunoassay	酵素免疫法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
ESPGHAN	European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition	欧州小児栄養消化器肝臓学会
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	
HE	Hematoxylin-eosin	ヘマトキシニンエオジン
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	ヘリコバクター・ピロリ
HpSA	<i>H. pylori</i> stool antigen test	便中 <i>H. pylori</i> 抗原測定
IC	Immunochromatography	イムノクロマトグラフィー法
IDA	Iron deficiency anemia	鉄欠乏性貧血
IL	Interleukin	インターロイキン
IM	Intestinal metaplasia	腸上皮化生
ITP	Idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura	特発性（免疫性）血小板減少性紫斑病
MALT lymphoma	Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	粘膜関連リンパ組織リンパ腫
MTZ	Metronidazole	メトロニダゾール
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition	北米小児栄養消化器肝臓学会
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OAC	Omeprazole+AMPC+CAM	
OD	Oral disintegrant	口腔内崩壊錠
PAC	PPI+AMPC+CAM	
PAM	PPI+AMPC+MTZ	
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
RAC	Regular arrangement of collecting venules	
RAP	Recurrent abdominal pain	反復性腹痛
RCT	Randomized controlled trial	ランダム化比較試験
ROC	Receiver operating characteristic	受信者動作特性
Th	T helper	ヘルパーT
UBT	Urea breath test	尿素呼気試験

## 第1章 適応疾患

除菌療法は適応疾患・病態を有するすべての小児に推奨されるか？

CQ 1 除菌療法は適応疾患・病態を有するすべての小児に推奨されるか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ(同意率)
再感染を考慮して除菌療法は原則的に5歳以上の小児を対象とする。	C	92%	弱い推奨(75%)

【解説文】

5歳以上の小児では、除菌療法後の再感染率が2.0～2.4%患者/年で十分低いとの報告があり<sup>1,2)</sup>、5歳以上の小児に除菌を推奨する意見がある<sup>3,4)</sup>。さらにKonnoら<sup>5)</sup>の日本の小児では5歳以下の小児期に家族内で感染が成立するとの知見を踏まえ、除菌療法の適応疾患・病態を有する症状のある小児の除菌療法として5歳以上を対象とすることを推奨する。なお、患者の病態によっては5歳未満での除菌療法も考慮される。

一方でイタリアの小児では7歳以上で再感染が低いとする報告や<sup>6)</sup>、ドイツの小児では再感染に除菌時年齢は関係しない<sup>7)</sup>、フランスの小児でも除菌時年齢は再感染のリスクとならず5歳以下の同胞の存在が再感染のハイリスクとなる<sup>8)</sup>といった報告がある。このため5歳以上という年齢については今後のエビデンスの蓄積によって見直しが必要であろう。また、5歳未満でも狭窄、穿孔を伴う消化性潰瘍、反復性出血を伴う消化性潰瘍、MALTリンパ腫(MALT: mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)の症例では、除菌が必要となる可能性がある。日本の小児に除菌療法は2017年12月時点で保険収載されていないことから、薬剤の安全性は確立されておらず、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)に感染している無症状の乳幼児への除菌は避けるべきである。

文献

1. Kato S, Abukawa D, Furuyama N, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rates in children after eradication therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:543-6. (コホート)
2. Rowland M, Kumar D, Daly L, et al. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* 1999;117:336-41. (コホート)
3. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management. *J Pediatr* 2005;146:S21-6. (記載なし)
4. 加藤晴一, 今野武津子, 清水俊明, 他. 小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断, 治療, および管理指針. *日本小児科学会雑誌* 2005;109:1297-300. (ガイドライン)
5. Konno M, Fujii N, Yokota S, et al. Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method. *J Clin Microbiol* 2005;43:2246-50. (コホート)
6. Magista AM, Ierardi E, Castellaneta S, et al. *Helicobacter pylori* status and symptom assessment two years after eradication in pediatric patients from a high prevalence area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:312-8. (横断)
7. Feydt-Schmidt A, Kindermann A, Konstantopoulos N, et al. Reinfection rate in children after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1119-23. (コホート)
8. Halitim F, Vincent P, Michaud L, et al. High rate of *Helicobacter pylori* reinfection in children and

adolescents. *Helicobacter* 2006;11:168-72. (コホート)

*H. pylori* 感染が証明された小児の胃・十二指腸潰瘍に除菌療法は推奨されるか？

CQ 2 <i>H. pylori</i> 感染が証明された小児の胃・十二指腸潰瘍に除菌療法は推奨されるか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
<i>H. pylori</i> 感染が証明された小児の胃・十二指腸潰瘍に除菌療法を行うことを推奨する。	A	100%	強い推奨 (100%)

【解説文】

成人でのメタ解析の結果から活動期の胃潰瘍・十二指腸潰瘍ともに除菌できた例で除菌失敗例あるいは非除菌例と比べて有意に潰瘍治癒が促進される<sup>1,2)</sup>。*H. pylori* 陽性の消化性潰瘍疾患の小児例のランダム化比較試験 (RCT: randomized controlled trial) では、除菌により潰瘍の治癒が促進されることが報告されている<sup>3)</sup>。また、除菌後の小児を平均2年間フォローしたコホート研究において、潰瘍再発率は9%/年で十分に低いとされている<sup>4)</sup>。

小児における消化性潰瘍の原因として、日本人小児では十二指腸潰瘍の83%、胃潰瘍の44.2%において *H. pylori* 感染が認められ<sup>5)</sup>、長期経過を観察し得た消化性潰瘍の小児27例のうち7例で潰瘍が再発したが、いずれも *H. pylori* 感染を伴う10歳以上の年長児であった<sup>6)</sup>。台湾の小児でも消化性潰瘍の約半数は *H. pylori* 感染が関連し、次いで非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs) 潰瘍が多いとされている<sup>7)</sup>。*H. pylori* 感染が確認された小児の胃・十二指腸潰瘍では除菌により病理組織的な潰瘍の改善・治癒と再発予防が期待され、初発・再発に関わらず除菌療法が推奨される。欧州小児栄養消化器肝臓学会 (ESPGHAN: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) および北米小児栄養消化器肝臓学会 (NASPGHAN: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) の小児 *H. pylori* 感染症の合同ガイドライン (以下、欧米の小児ガイドライン2016) でも、胃・十二指腸潰瘍に対する *H. pylori* 検査と陽性者に対する除菌療法が推奨されている<sup>8)</sup>。

急性胃粘膜病変 (AGML: acute gastric mucosal lesion) として発症した急性胃潰瘍については、わが国の成人で急性 *H. pylori* 感染が示唆されたAGMLのうち慢性持続感染は6例中1例とする報告がある<sup>9)</sup>。小児のAGMLのうち病理組織検査で75%の検体で胃に *H. pylori* 感染が確認されたとの報告があり<sup>10)</sup>、小児のAGMLでは原因として *H. pylori* 感染を考慮する必要があるが、除菌療法は慢性持続感染を確認後に行う。

文献

1. Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD003840. (メタ)
2. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, et al. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1949-58. (メタ)
3. Shcherbakov PL, Filin VA, Volkov IA, et al. A randomized comparison of triple therapy *Helicobacter pylori* eradication regimens in children with peptic ulcers. J Int Med Res 2001;29:147-53. (ランダム)
4. Huang FC, Chang MH, Hsu HY, et al. Long-term follow-up of duodenal ulcer in children before

- and after eradication of *Helicobacter pylori*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:76-80. (コホート)
5. Kato S, Nishino Y, Ozawa K, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. J Gastroenterol 2004;39:734-8. (ケースシリーズ)
  6. 橋本卓史, 蜂矢正彦, 月本一郎, 他. 胃十二指腸潰瘍33例の後方視的観察. 日本小児科学会雑誌 2002;106:882-6. (ケースシリーズ)
  7. Huang SC, Sheu BS, Lee SC, et al. Etiology and treatment of childhood peptic ulcer disease in Taiwan: a single center 9-year experience. J Formos Med Assoc 2010;109:75-81. (ケースシリーズ)
  8. Jones NL, Koletzko S, Goodman KJ, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:991-1003. (ガイドライン)
  9. 福田容久, 篠崎香苗, 佐々木貴英, 他. *Helicobacter pylori* の急性感染が疑われた急性胃粘膜病変6例の臨床経過と *H. pylori* 感染診断の問題点について. 日本消化器病学会雑誌 2014;111: 899-908. (ケースシリーズ)
  10. 岡部紀正, 正岡直子, 小川匡市, 他. 小児胃・十二指腸疾患における *Helicobacter pylori* 感染の検討. 感染症学雑誌 1993;67:781-4. (ケースシリーズ)

I 適応疾患  
Clinical Question 3

消化管症状に対して内視鏡検査を行い、*H. pylori* 感染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？

CQ 3 消化管症状に対して内視鏡検査を行い、 <i>H. pylori</i> 感染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？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
1 消化管症状を認め内視鏡検査を行った <i>H. pylori</i> 感染小児に対し、除菌療法を行うことを考慮する。	D	100%	弱い推奨 (83%)
2 組織学的に慢性胃炎を呈する <i>H. pylori</i> 感染小児に対し、炎症の改善効果を目的とした除菌療法を行うことを考慮する。	B	100%	弱い推奨 (75%)
3 組織学的に胃粘膜萎縮が証明された <i>H. pylori</i> 感染小児に対し、除菌療法を行うことを推奨する。	D	100%	なし

【解説文】

CQ3-1

除菌療法が消化管症状を有する小児患者の症状改善に有用かどうかについて、欧米の小児ガイドライン2016では、有用ではないと推測されるとしている<sup>1)</sup>。その理由として6篇の横断研究を集計したメタ解析において消化管症状の頻度が *H. pylori* 陽性群と陰性群に差がなかったことが報告されていることなどを挙げている<sup>2)</sup>。Bodeら<sup>3)</sup>の報告では、腹痛・嘔吐は尿素呼気試験 (UBT: urea breath test) の結果と有症状率に関連を認めない一方、UBT陰性者で下痢が多い傾向を示していた。Doreら<sup>4)</sup>は、嘔気・嘔吐および下痢症状を有する患者の頻度が血清 *H. pylori* 抗体陽性者で有意に多かったものの、腹痛・胸焼けとの関連に有意差はなかったとしている。以上を踏まえ、上記の欧米の小児ガイドライン2016<sup>1)</sup>では、警告症状 (持続する右上腹部痛、嚥下障害、反復性嘔吐、消化管出血、原因不明の体重減少、成長障害、二次性徴遅延、不明熱などのいずれかがみられるか、炎症性腸疾患もしくはセリアック病、消化性潰瘍の家族歴を有する) がある小児では、*H. pylori* の感染検査のみを行うのではなく、消化器内視鏡検査を含めた原因精査を推奨している。同時に、Rome基準により機能性腹痛と診断される小児において *H. pylori* の感染検査を行うべきでないと推奨している。

また、反復性腹痛 (RAP: recurrent abdominal pain) を認める小児において、*H. pylori* 感染がその有症状率に関連するか否かを検討した大規模研究では、その関連について否定的とする報告が多い。Bodeら<sup>3)</sup>は1,221名の5~8歳のRAP症状を有する小児に対し多変量解析を行ったところ、片親、消化性潰瘍の家族歴など、社会的因子や家族背景との関連を認めたものの、*H. pylori* 感染との関連を認めなかったと報告している。Tindbergら<sup>5)</sup>の報告では695例の10~12歳児を対象に血清 *H. pylori* 抗体保有とRAPの関連を検討し、有意差を認めなかった (オッズ比1.0)。除菌成功群と失敗群でRAPの改善率を比較した比較した後ろ向きコホート研究では、成功群でRAPの改善率が有意に高いとの報告がある一方で、前向きコホート、RCT

の検討では有意差がないとの報告が多い<sup>6,9)</sup>。Ashornら<sup>8)</sup>の小児20例によるRCTにおいて、除菌療法実施後52週の症状の改善度合いは除菌療法群、プラセボ群間で同様と報告している。

以上より、*H. pylori* 感染小児における反復性腹痛・嘔気・嘔吐などの消化器症状が除菌療法により改善するかについては否定的なエビデンスがほとんどである。ただし、European Helicobacter Study Groupの2007年の Maastricht IIIコンセンサスレポートでは小児RAP患者は"test and treat"の対象とならないとしている一方、上腹部痛を有し他の原因疾患が除外された場合には内視鏡を施行し、感染が確認されれば治療を行うべき、としている<sup>10)</sup>。欧米の小児ガイドライン2016では、内視鏡検査により偶然 *H. pylori* 陽性が判明した小児における除菌療法については、日本など胃癌発生頻度が高い地域では除菌の有益性が治療リスクを上回る可能性を指摘し、個別の症例ごとに有益性ならびに治療リスクを家族とよく相談すべきとしている。

上記を踏まえ、現時点では、消化管症状を有する小児に内視鏡検査を行い、組織検査は未施行または不明であるものの、CQ10で推奨されている感染診断法で *H. pylori* 陽性であることが確実であり、CQ12に示した小児期の *H. pylori* 感染による慢性胃炎に特徴的な内視鏡所見を有する患者に対する除菌療法については、①症状の改善に対する効果は定かでないこと、②除菌療法の副作用、アレルギー疾患の発症など治療に伴うリスクを患者および家族に説明した上で、将来の癌化リスクなど他の要因と併せ総合的に判断し、家族の希望などに応じ主治医の責任において除菌療法を行うことを考慮し得るとした。

### CQ3-2,3

除菌療法に伴う病理所見の改善効果については有用性を示すエビデンスがある。成人の *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が期待されることから除菌療法が強く勧められる<sup>11,12)</sup>。消化器症状があり上部消化管内視鏡検査が施行され、*H. pylori* 感染が病理学的に証明された小児例でも、成人と同様に組織学的慢性胃炎を高頻度に認め、一部の症例では胃粘膜萎縮を認めることが報告されている<sup>13,14)</sup>。しかしながら、萎縮性胃炎などを含む組織学的慢性胃炎を有する小児例における、除菌による症状の改善・組織所見の改善および進展抑制に関する検討は少ない。なお、胃粘膜萎縮が胃癌の重要な危険因子であることなど、萎縮と胃癌との関連についてはCQ9を参照されたい。

Pacificoら<sup>15)</sup>の検討では、*H. pylori* 陽性慢性胃炎の小児30例において、除菌後に体格指数 (BMI: body mass index)、血中グレリン濃度・レプチン濃度の有意な改善を認めている。Buonavolontàら<sup>16)</sup>は30例の *H. pylori* 感染小児を除菌療法群と対症療法群に振り分けたRCTを行い、除菌療法1年後の内視鏡所見および病理所見にて除菌群で慢性炎症スコアの有意な改善を認めたとしている。同様に組織学的慢性胃炎の除菌成功例における炎症所見の改善については複数のコホート研究がなされている<sup>14,17)</sup>。これらの結果から、小児 *H. pylori* 感染者に対し、除菌療法により組織学的炎症を改善させ得ることが期待される。

ガイドライン委員の意見においても、病理学的に萎縮・慢性胃炎などの変化を認める症例において、これら胃癌の危険因子に対する治療効果をを期待した除菌療法の実施を推奨するとの意見がみられた。

### CQ3-3 推奨の強さが合意に達しなかった理由：

「強く推奨」は胃粘膜萎縮が胃癌の明確なリスクであることを理由としている。ただ、早期（小児）の除菌に関する根拠に対する疑問も出された。「弱く推奨」については、胃粘膜萎縮が胃癌のリスクであることは認めつつも、小児の萎縮の程度を含めて小児期の除菌の必要性に明確なエビデンスがないなどの意見が寄せられた。

## 文献

1. Jones NL, Koletzko S, Goodman KJ, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the

- management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:991-1003. (ガイドライン)
2. Macarthur C. *Helicobacter pylori* infection and childhood recurrent abdominal pain: lack of evidence for a cause and effect relationship. Can J Gastroenterol 1999;13:607-10. (メタ)
  3. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, et al. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. Pediatrics 1998;101: 634-7. (横断)
  4. Dore MP, Fanciulli G, Tomasi PA, et al. Gastrointestinal symptoms and *Helicobacter pylori* infection in school-age children residing in Porto Torres, Sardinia, Italy. Helicobacter 2012;17:369-73. (横断)
  5. Tindberg Y, Nyren O, Blennow M, et al. *Helicobacter pylori* infection and abdominal symptoms among Swedish school children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:33-8. (横断)
  6. Ozen H, Dinler G, Akyön Y, et al. *Helicobacter pylori* infection and recurrent abdominal pain in Turkish children. Helicobacter 2011;6:234-8. (コホート)
  7. Wewer V, Andersen LP, Paerregaard A, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* in children with recurrent abdominal pain. Helicobacter 2001;6:244-8. (コホート)
  8. Ashorn M, Rägö T, Kokkonen J, et al. Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: double blind randomized placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol 2004;38:646-50. (ランダム)
  9. Levine A, Milo T, Broide E, et al. Influence of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux symptoms and epigastric pain in children and adolescents. Pediatrics 2004;113:54-8. (コホート)
  10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-81. (ガイドライン)
  11. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版. 先端医学社, 東京, 2016;12-14. (ガイドライン)
  12. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015;64:1353-67. (ガイドライン)
  13. Brigic E, Hadzic D, Mladina N. Childhood and Coress model of carcinogenesis. Med Arch 2012; 66:375-7. (横断)
  14. Ozawa K, Kato S, Sekine H, et al. Gastric epithelial cell turnover and mucosal protection in Japanese children with *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol 2005;40:234-46. (コホート)
  15. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, et al. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on circulating ghrelin and leptin concentrations and body composition in prepubertal children. Eur J Endocrinol 2008;158:323-32. (ケースコントロール)
  16. Buonavolontà R, Miele E, Russo D, et al. *Helicobacter pylori* chronic gastritis in children: to eradicate or not to eradicate? J Pediatr 2011;159:50-6. (ランダム)
  17. Ashorn M, Ruuska T, Karikoski R, et al. *Helicobacter pylori* gastritis in dyspeptic children. A long-term follow-up after treatment with colloidal bismuth subcitrate and tinidazole. Scand J Gastroenterol 1994;29:203-8. (コホート)

*H. pylori* 感染が証明された小児の胃MALTリンパ腫に除菌療法は推奨されるか？

CQ 4 <i>H. pylori</i> 感染が証明された小児の胃 MALT リンパ腫に除菌療法は推奨されるか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
<i>H. pylori</i> 感染が証明された小児の胃MALTリンパ腫に除菌療法を行うことを推奨する。	B	100%	強い推奨 (83%)

【解説文】

注意点：

成人では除菌療法を第一選択とするコンセンサスが得られているが、小児では除菌の効果があったとする症例報告があるのみで、リスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得る必要がある。

成人では *H. pylori* 感染を伴う胃MALTリンパ腫に対する除菌療法はガイドライン、研究報告で推奨されている<sup>1-8)</sup>。成人では *H. pylori* 陽性ではgradeに関わらずMALTリンパ腫の除菌を強く勧めるが<sup>3)</sup>、早期 (Lugano I/II) でlow gradeのMALTリンパ腫は60～80%除菌療法で治癒するが、t(11,18)変異がある場合は除菌療法の効果がない<sup>1)</sup>。

小児を対象にするMALTリンパ腫と *H. pylori* 感染に関する研究・報告は、1編のレビュー<sup>9)</sup>と3編の症例報告<sup>10-12)</sup> (日本、サウジアラビア、アメリカ) の4編のみである。

アメリカの症例報告では、14歳の *H. pylori* 陽性胃炎と関連するlow gradeのMALTリンパ腫に対し除菌療法のみを施行し、除菌ができたのみでなくリンパ増殖性病変も改善した。また7年後の検査では胃炎もリンパ増殖性病変も再発は見られず、*H. pylori* 感染に関連するlow gradeの胃リンパ増殖性病変は除菌療法で完全に治癒するので、化学療法や胃切除の前に試みるべきだとしている<sup>10)</sup>。

日本人の症例報告では、14歳男子と6歳男児の免疫抑制状態患者の胃MALTリンパ腫に対し除菌療法を施行した。1例目は副作用のため除菌療法を中止し、最終的な除菌の成否は記載されていないものの、その後無治療で経過を見たところ24か月後には自然消失した。2例目は除菌に成功し、除菌療法のみでMALTリンパ腫が消失した。2例ともにそれぞれ、10年後、3年後にフォローしたが再発を認めず。胃リンパ腫のMALTタイプは免疫抑制小児患者で保存的治療により治癒できたとしている<sup>11)</sup>。

サウジアラビアの症例報告では、心窩部痛、悪心と体重減少を呈した8歳男児の鉄欠乏性貧血と中等度の *H. pylori* 陽性慢性活動性胃炎に対し除菌療法を施行した。3ヵ月後の再検査で新たな潰瘍の辺縁および周囲十二指腸粘膜の高悪性度B細胞リンパ腫が診断された。除菌療法を継続し、1ヵ月後に3回目の上部消化管内視鏡検査では十二指腸潰瘍は顕著に小さくなり、その後の検査では潰瘍は完全に消失した。*H. pylori* 関連B細胞リンパ腫の治療が奏効した患者では、*H. pylori* 除菌後も異常B細胞クローンが持続する可能性があるため、長期フォローアップが推奨されるとしている<sup>12)</sup>。

以上より、*H. pylori* 感染が証明された場合、リスクとベネフィットを十分に説明し同意を得たうえで、小児の胃MALTリンパ腫に対する除菌療法を試みるべきである。

## 文献

1. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. JAPAN GAST Study Group. 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;61:507-13. (コホート)
2. Moss SF, Malfertheiner P. *Helicobacter* and gastric malignancies. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 1:23-30. (記載なし)
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30. (ガイドライン)
4. Xia HH, Yu Wong BC, Talley NJ, et al. *Helicobacter pylori* infection--current treatment practice. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:253-66. (記載なし)
5. Cammarota G, Tursi A, Montalto M, et al. Prevention and treatment of low-grade B-cell primary gastric lymphoma by anti-*H. pylori* therapy. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:118-22. (コホート)
6. Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy is effective in the treatment of early-stage *H. pylori*-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2012;119:4838-44. (コホート)
7. Hancock BW, Qian W, Linch D, et al. Chlorambucil versus observation after anti-*Helicobacter* therapy in gastric MALT lymphomas: results of the international randomised LY03 trial. *Br J Haematol* 2009;144:367-75. (ランダム)
8. Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002;97:292-7. (ランダム)
9. Czinn SJ. *Helicobacter pylori* infection: detection, investigation, and management. *J Pediatr* 2005;146:S21-6. (記載なし)
10. Blecker U, McKeithan TW, Hart J, et al. Resolution of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphoproliferative disease in a child. *Gastroenterology* 1995;109:973-7. (ケースシリーズ)
11. Ohno Y, Kosaka T, Muraoka I, et al. Remission of primary low-grade gastric lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue type in immunocompromised pediatric patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:2625-8. (ケースシリーズ)
12. Al Furaikh SS. Remission of high-grade B-cell lymphoma in a pediatric patient following *Helicobacter pylori* eradication. *Pediatr Int* 2011;53:105-7. (ケースシリーズ)

*H. pylori* 感染が証明された小児の蛋白漏出性胃腸症に除菌療法は推奨されるか？

CQ 5 <i>H. pylori</i> 感染が証明された小児の蛋白漏出性胃腸症に除菌療法は推奨されるか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
<i>H. pylori</i> 感染が証明された小児の蛋白漏出性胃腸症では、それ以外の原因が明らかでない場合に除菌療法を行うことを考慮する。	C	100%	弱い推奨 (75%)

【解説文】

注意点：

蛋白漏出性胃腸症をきたすサイトメガロウイルス感染症、メネトリエ病、好酸球性胃腸炎や腸リンパ管拡張症などの疾患の有無を確認すべきである。

本CQに対するシステマティックな報告はない。またRCTもみられない。文献的に報告されたケースシリーズでは有効性を支持する結果が圧倒的に多い<sup>1-6)</sup>。サイトメガロウイルス感染症の合併が示唆される症例もみられるため<sup>4,5)</sup>、今後も病因に関しては検討すべき課題はあるが、それ以外の原因が明らかでない場合に除菌療法を試みる価値はあると思われる。

文献

1. Hill ID, Sinclair-Smith C, Lastovica AJ, et al. Transient protein losing enteropathy associated with acute gastritis and *campylobacter pylori*. Arch Dis Child 1987;62:1215-9. (ケースシリーズ)
2. Cohen HA, Shapiro RP, Frydman M, et al. Childhood protein-losing enteropathy associated with *Helicobacter pylori* infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;13:201-3. (ケースシリーズ)
3. Yamada M, Sumazaki H, Adachi H, et al. Resolution of protein-losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori*. Eur J Pediatr 1997;156:182-5. (ケースシリーズ)
4. Tokuhara D, Okano Y, Asou K, et al. Cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* co-infection in a child with Menetrier disease. Eur J Pediatr 2007;166:63-5. (ケースシリーズ)
5. Tokuhara D, Hirokawa H, Yamano T, et al. Protein losing gastropathy in a child and Guillan Barre syndrome in a father caused by intrafamilial infection. Pediatr Inter 2010;52:e167-70. (ケースシリーズ)
6. Fretzayas A, Moustaki M, Alexopoulou E, et al. Menetrier's disease associated with *Helicobacter pylori*: three cases with sonographic findings and a literature review. Ann Trop Paediatr 2011;31:141-7. (ケースシリーズ)

*H. pylori* 感染が証明された小児の鉄欠乏性貧血に除菌療法は推奨されるか？

CQ 6 <i>H. pylori</i> 感染が証明された小児の鉄欠乏性貧血に除菌療法は推奨されるか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
<i>H. pylori</i> 感染が証明された小児の鉄欠乏性貧血では、鉄欠乏性貧血の再発例や鉄補充療法に抵抗する場合に除菌療法を行うことを推奨する。	A	100%	強い推奨 (92%)

【解説文】

注意点：

鉄剤に不応ないし再発を繰り返す症例に対しては、積極的な除菌療法が考慮されるべきである。

*H. pylori* 感染による鉄欠乏性貧血 (IDA: iron deficiency anemia) の発症機序として、成人においては *H. pylori* が産生する IL-1 $\beta$  の上昇やウレアーゼ、胃粘膜萎縮による低酸症、胃内のアスコルビン酸濃度の低下<sup>1)</sup>、また血清ヘプシジン値の増加<sup>2)</sup>などが起こり、結果として上部小腸からの鉄吸収が低下するとされている。しかし、*H. pylori* 慢性胃炎を有する小児においては、胃酸分泌の低下の原因である重度の胃粘膜萎縮は稀であり<sup>3)</sup>、実際、これら小児の胃酸分泌は *H. pylori* 感染がない小児と同等である<sup>4)</sup>。一方で、菌株側の要因も検討されている。細菌にとって鉄は生存に必須であるが、*H. pylori* 株により鉄の獲得能に差異があり、宿主からより高い鉄獲得能を有する株が関与している可能性や<sup>5)</sup>、IDA症例の菌株の検討で鉄イオン獲得に関与するフェリチン蛋白ファミリーである *nap A* 遺伝子における特定の遺伝子多型の頻度が有意に高率に認められたこと<sup>6,7)</sup>などが報告されている。

一般的に、*H. pylori* 感染に伴うIDAは鉄剤不応性あるいは再発性であり、除菌療法によって治癒が得られ、なかには鉄剤投与をしなくても除菌療法のみで治癒した報告もある<sup>8,9)</sup>。*H. pylori* 感染によるIDAの報告は主として、成長のスパートがおこりスポーツをする機会が増加し鉄需要が高まる思春期に多い<sup>8,9)</sup>。さらにメタ解析<sup>10,11)</sup>において、*H. pylori* 感染者は非感染者に比してIDA発症ないし鉄欠乏の危険率が有意に高かった。また、*H. pylori* 感染によるIDAの治療では、経口鉄剤単独投与群よりも経口鉄剤投与に除菌療法を併用した群の方がフェリチンやヘモグロビン値の改善が認められた<sup>10,11)</sup>。Maastricht V/ Florence Consensus Reportでは、IDAの *H. pylori* 陽性者の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<sup>12)</sup>。また、欧米の小児ガイドライン2016においても、内視鏡検査で消化性潰瘍や消化管出血を含む他の原因が除外されたIDAにおいては *H. pylori* 感染検査をすることが推奨されている<sup>13)</sup>。

文献

1. Annibale B, Capurso G, Lahner E, et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anemia. *Gut* 2003;52:496-501. (ケースコントロール)
2. Azab SF, Esh AM. Serum hepcidin levels in *Helicobacter pylori*-infected children with iron-deficiency anemia: a case-control study. *Ann Hematol* 2013;92:1477-83. (ケースコントロール)

3. Kato S, Nakajima S, Nishino Y, et al. Association between gastric atrophy and *Helicobacter pylori* infection in Japanese children: A retrospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2006;51:99-104. (ケースコントロール)
4. Kato S, Ozawa K, Koike T, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and meal-stimulated serum gastrin in children. *Helicobacter* 2004;9:100-5. (ケースコントロール)
5. Yokota S, Konno M, Mino E, et al. Enhanced Fe ion-uptake activity in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with iron-deficiency anemia. *Clin Infect Dis* 2008;46:e31-3. (ケースコントロール)
6. Yokota S, Toita T, Konno, et al. Positive relationship between a polymorphism in *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein A gene and iron-deficiency anemia. *Helicobacter* 2012;18:112-6. (ケースコントロール)
7. Shan W, Kung FH, Ge R. Comparison of iron-binding ability between Thr70-NapA and Ser70-NapA of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2016;21:192-200. (記載なし)
8. Konno M, Muraoka S, Takahashi M, et al. Iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:52-6. (ケースシリーズ)
9. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection. A review of the Evidence. *Am J Gastroenterol* 2005;100:453-9. (記載なし)
10. Qu XH, Huang XL, Xiong P, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886-96. (メタ)
11. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2017;22:1-16. (メタ)
12. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30. (ガイドライン)
13. Jones NL, Koletzko S, Goodman KJ, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:991-1003. (ガイドライン)

I 適応疾患  
Clinical Question 7

*H. pylori* 感染が証明された小児の慢性特発性（免疫性）血小板減少性紫斑病（慢性ITP）に除菌療法は推奨されるか？

CQ 7 <i>H. pylori</i> 感染が証明された小児の慢性特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病(慢性ITP)に除菌療法は推奨されるか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ(同意率)
<i>H. pylori</i> 感染が証明された慢性ITPでは、小児でもまず除菌療法を行うことを推奨する。	B	100%	強い推奨(100%)

【解説文】

注意点：

成人の特発性（免疫性）血小板減少性紫斑病（ITP: idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura）に対する除菌成功例のうち、約60%で血小板増加が確認されている。日本臨床血液学会ガイドライン2012版において、慢性ITPの患者では、*H. pylori* 感染検査を行い、陽性例ではfirst-line治療である副腎皮質ステロイドホルモンを用いる前に、除菌法を行なうこととされている。

小児のITPは多くが急性型で、初発時の治療に反応し、6か月までにその85%が治癒する。小児の慢性ITPにおける *H. pylori* 陽性率は約20%と成人より少ないが、欧米の小児ガイドライン2016では慢性ITPの鑑別診断の際に *H. pylori* 感染検査を非侵襲的方法で行うことを推奨している<sup>1)</sup>。除菌による有効率はいずれも少数例の報告のみで様々であるが、全体で見ると有効率は約40%程度となる<sup>2)</sup>。今後国内の小児におけるさらなる検討が必要であるが、除菌によるITPの病態悪化や副作用は少ないことから<sup>3-5)</sup>、小児においても*H. pylori* 感染が証明された慢性ITPでは除菌療法がfirst-lineの治療法と考えられる<sup>6-9)</sup>。小児特発性血小板減少性紫斑病診断・治療・管理ガイドライン<sup>10)</sup>による標準的治療を行なっても血小板減少が遷延する慢性ITPにおいては、成人と同様に出血のリスクを避けるため内視鏡検査をせずに*H. pylori* 検査を行い、陽性であれば除菌療法を試みる。

文献

1. Jones NL, Koletzko S, Goodman KJ, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:991-1003. (ガイドライン)
2. Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 714-23. (記載なし)
3. Brito HS, Braga JA, Loggetto SR, et al. *Helicobacter pylori* infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial. *Platelets* 2015;26:336-41. (ランダム)
4. 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;60:237-46. (メタ)
5. 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;81:162-8. (ケースコントロール)
6. 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;53:433-42. (ガイドライン)
  7. Franchini M, Vescovi PP, Garofano M, et al. *Helicobacter pylori*-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: a narrative review. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:463-8. (記載なし)
  8. Russo G, Miraglia V, Branciforte F, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;56:273-8. (ケースコントロール)
  9. Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2009;53:72-7. (ケースコントロール)
  10. 白幡聡, 石井榮一, 江口晴彦, 他. 小児特発性血小板減少性紫斑病 診断・治療・管理ガイドライン (解説). *日小血会誌* 2004;18:210-8. (ガイドライン)

*H. pylori* 感染が証明された小児の蕁麻疹に除菌療法は推奨されるか？

CQ 8 <i>H. pylori</i> 感染が証明された小児の蕁麻疹に除菌療法は推奨されるか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
<i>H. pylori</i> 感染が証明された小児の慢性特発性蕁麻疹に除菌療法を行うことについては、十分なエビデンスがなく明確な推奨はできない。	C	なし	なし

【解説文】

注意点：

慢性特発性蕁麻疹 (CIU: chronic idiopathic urticaria) は、除菌療法により症状が消失・改善する可能性がある。除菌の是非は慎重に判断すべきであるが、小学生以上の症例では除菌療法も治療選択の一つかも知れない。

慢性蕁麻疹のうち、原因が不明な症例 (特発性) において、*H. pylori* 陽性例に対する除菌療法の効果はケースコントロール<sup>1-4)</sup>、ケースシリーズ<sup>5,6)</sup> や小児例の報告<sup>7)</sup> が肯定的な結果を報告している。報告の多くは成人例であるが、Fukudaらの日本のケースコントロール研究<sup>2)</sup>において、除菌成功により65%で症状が完全ないし部分寛解し、除菌不成功群 (22%) より有意に高率であった。同様に、小児を含むケースシリーズにおいても、症状の完全・部分寛解が除菌成功により81%と除菌不成功群 (19%) より有意に高かったことが報告されている<sup>5)</sup>。最近、小児32例のCIUのケースシリーズにおいて、*H. pylori* 感染率が31.2%と高く、除菌により全例で症状が消失したと報告された<sup>8)</sup>。陽性者はすべて8歳以上であったことは特筆に値する。小児のエビデンスは十分とは言えないが、成人例の報告も勘案すれば、*H. pylori* 陽性の小児のCIU、特に小学生以上においては除菌療法を考慮すべきと考える。

一方、アトピー性皮膚炎に関しては、日本の小児例において除菌により症状がほぼ消失したと報告されている<sup>9)</sup>。メタ解析<sup>10, 11)</sup>においては、アトピー性皮膚炎、気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患の発症と *H. pylori* 感染率には負の相関がみられる。また、マウスの実験では、*H. pylori* 抽出物は気道過敏性やTh2サイトカインの発生を抑制したとしている<sup>12)</sup>。CIUやアトピー性皮膚炎に対する除菌効果とは相反する知見であり、今後の研究を待ちたい。

合意に達しなかった理由：

「行うことを弱く推奨」の意見として、エビデンスが十分とは言えないが小児においてCIUの一つの治療選択とすべき、あるいは他の治療法が無効な場合に行うべき、などがあった。一方、「行わないことを弱く推奨」の意見の多くは、エビデンスが十分ではないため、安易な除菌療法の実践に対して懸念が示された。

文献

1. Magen E, Mishal J. Possible benefit from treatment of *Helicobacter pylori* in antihistamine-resistant chronic urticaria. Clin Exp Dermatol 2013;38:7-12. (ケースコントロール)
2. Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. J Gastroenterol 2004;39:827-30.

(ケースコントロール)

3. Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. Indian J Med Sci 2012;25:765-70. (ケースコントロール)
4. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 1996;34:685-6. (ケースコントロール)
5. Sakurane M, Shiotani A, Furukawa F. Therapeutic effects of antibacterial treatment for intractable skin diseases in *Helicobacter pylori*-positive Japanese patients. J Dermatol 2002;29:23-7. (ケースシリーズ)
6. Shiotani A, Okada K, Yanaoka K, et al. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. Helicobacter 2001;6:60-5. (ケースシリーズ)
7. 土谷修一, 佐藤紘一, 上村孝則. *Helicobacter pylori* 除菌により軽快した慢性蕁麻疹の1例. 小児科臨床 2012;65:2349-54. (ケースシリーズ)
8. Akelma AZ, Cizmeci MN, Mete E, et al. A neglected cause for spontaneous urticaria in children: *Helicobacter pylori*. Allergol Immunopathol (Madr) 2015;43:259-63. (ケースシリーズ)
9. Murakami K, Fujioka T, Nishizono A, et al. Atopic dermatitis successfully treated by eradication of *Helicobacter pylori*. J Gastroenterol 1996;31:77-82. (ケースシリーズ)
10. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? Gut 2008;57:561-7. (メタ)
11. Lionetti E, Leonardi S, Lanzafame A, et al. *Helicobacter pylori* infection and atopic diseases: Is there a relationship? A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2014;20:17635-47. (メタ)
12. Roma E, Miele E. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. Helicobacter 2015;20:47-53. (記載なし)

無症状の小児の *H. pylori* 保菌者に除菌療法は推奨されるか？

CQ 9 無症状の小児の <i>H. pylori</i> 保菌者に除菌療法は推奨されるか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
1 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施行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。	C	100%	なし
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除菌療法を行うことを考慮する。	B	100%	弱い推奨 (75%)
3 除菌を受けた成人の再感染予防のために、無症状の感染小児に対する除菌を行わないことを推奨する。	B	100%	強い推奨 (75%)

【解説文】

CQ9-1

注意点：

- ・家族などの希望があれば、小児に対するtest and treatのリスクとベネフィットなどを十分に説明の上、主治医の責任において実施する。
- ・本CQにおける*H. pylori* 保菌者とは、*H. pylori* 感染者と同義である。小児では一過性感染もあることから、持続感染との区別を考慮して保菌者を用いた。

一般に、*H. pylori* 感染は長期にわたり持続するが、関連疾患を発症するのは一部に過ぎず、多くの感染者は無症状である。一方で、成人においては*H. pylori* 除菌が胃癌リスクを低下させることが明らかになった<sup>1-5)</sup>。従来、除菌療法は*H. pylori* 関連疾患に対して行われてきたが、胃癌の予防戦略として、成人では無症状者に*H. pylori* 感染診断を行い、陽性者に除菌療法を実施するいわゆるtest and treatの導入が検討されている。日本ヘリコバクター学会は、「生涯の胃癌リスクを低下させる対策として青少年期にスクリーニング検査と治療が考慮される。自治体等が施策として実施することが考えられる」との提言を出した<sup>6)</sup>。一方で、海外のガイドライン<sup>7,8)</sup>は胃癌予防のための無症状の感染小児に対するtest and treatを推奨していない。成人においても、test and treatの開始時期に関する確立した見解はない<sup>9)</sup>。

小児に対するtest and treatが胃癌リスクを低下させるかは、エンドポイントの設定などの理由で解明は困難である<sup>10)</sup>。小児が分化型胃癌のリスクを有するかについては、小児研究のレビュー<sup>10)</sup>において、基本的に前癌状態である重度の胃粘膜萎縮は稀とする報告が多い。また、腸上皮化生 (IM: intestinal metaplasia) も稀であると結論している。レビューの対象となった日本の小児研究<sup>11)</sup>は、updated Sydney systemに基づく検討で、小児としては196例と対象症例数も多い。結果は、① *H. pylori* は小児に中等度の萎縮を起こし得るが、胃体部の重度萎縮はない、②IMは稀であり、*H. pylori* 陰性例にも認められる、③胃炎は胃前庭部優位である、などである。Uemuraら<sup>4)</sup>は、日本成人における分化型胃癌のリスクは重度の胃粘

膜萎縮と胃体部優位炎で高いと報告している。したがって、日本の小児研究<sup>11)</sup>は成人で分化型胃癌の高リスク群とされる重度の胃粘膜萎縮と胃体部優位炎は殆どみられず、小児において分化型胃癌のリスクが低いことを示唆している。日本の小児研究<sup>11)</sup>を新たな診断基準 Operative Link on Gastritis Assessment staging system で再解析しても、最も前癌状態に近い stage IV の症例は見られなかった<sup>12)</sup>。萎縮は胃酸分泌の低下に直結するが、日本の *H. pylori* 胃炎小児の胃酸分泌は非感染小児と同等に保持されており<sup>13)</sup>、重度の萎縮はないことを示している。日本と同様に成人の発癌リスクが高い韓国でも、小児の萎縮はなかったとしている<sup>14)</sup>。以上の知見は、*H. pylori* 感染の小児の殆どは小児期の胃癌リスクを有しないことを示唆している。

一方、未分化型胃癌のリスクは中等度から軽度の萎縮で高いとされるが<sup>4)</sup>、小児におけるデータはない。また、小児の *H. pylori* 胃炎の多くは結節性胃炎である<sup>14a)</sup>が、小児期にこの病変を認めることと未分化型胃癌のリスクとの関連は不明である。今後の研究成果を注視する必要がある。

Asakaら<sup>15)</sup>は除菌による胃癌予防効果を年齢別に推定し、40～49歳では93～98%、40歳未満ではほぼ100%予防可能としている。従って、胃癌予防に関しては成人に対するtest and treatで問題はなく、希望がある場合（CQ9-2参照）などを除いて、中学生を含む小児に一律にtest and treatを行うことは推奨できない。一方で、胃癌の家族歴を有する場合、成人期の胃癌リスクが高い本邦においては、家族の不安軽減への対応も必要である（適応疾患CQ9-2参照）。

無症状の小児のtest and treatに適う安全かつ有効な除菌法はない。また、メタ解析<sup>16,17)</sup>は小児期を含めてアレルギー疾患の発症に *H. pylori* は抑制的としており、小児に対するtest and treatは負の効果をもたらす可能性も否定できない。

#### 推奨の強さが合意に達しなかった理由：

「強く推奨」の意見としては、除菌療法によりアレルギー疾患の発症リスクが高まる可能性など「負の効果」をもたらすことが懸念されること、無症状の小児に対しては慎重な対応が必要であること、あるいはCQ9-2などに無症状の小児に対する対応が盛り込まれている、などが出された。「弱く推奨」においても、個々の症例に対して慎重に適応を判断すべき、患者ないし保護者の強い希望がある場合に考慮する、などの意見の他、個々に対応すべきだが内視鏡検査なしのtest and treatもあり得るとの意見もあった。

#### CQ9-2

##### 注意点：

海外の研究では1親等に限定した研究結果を出しているが、胃癌リスクそして国民の関心が高い日本においては、2親等迄を対象とするのが妥当と思われる。

成人の胃癌予防戦略をそのまま小児に適応することを積極的に支持するエビデンスはない（CQ9-1参照）。一方で、家族の胃癌の発症リスクに関して、海外のケースコントロール研究<sup>18-20)</sup>は胃癌の家族歴（1親等）の発症リスクが高いと報告している。そして、これを受けて、無症状の小児に対するtest and treatを推奨していない海外の小児ガイドライン<sup>8)</sup>も、胃癌の家族歴に該当する小児に対しては、test and treatを考慮するとの立場を取っている。一方で、日本人において胃癌の発症リスクは高く、1親等に限定した小児のtest and treatだけでは家族の不安に十分に対応出来ない可能性がある。従って、本ガイドラインの提言として、希望がある場合、胃癌の家族歴（2親等迄）に対するtest and treatを考慮するとした。

なお、①除菌療法の除菌率や安全性、除菌不成功時の対応、あるいは期待される効果などを十分に説明の上で、同意（未成年のため、保護者と可能な場合は本人から）を得て実施する、②実施は主治医の責任において行う、こととする。

#### CQ9-3

除菌療法後1年以内の *H. pylori* 検査の再陽転例の殆どは、再感染ではなく、除菌不成功による再燃であることが治療前後の菌株の遺伝子型の検討により明らかとなった<sup>21)</sup>。したがって、再燃例を除外した最近の再感染率に関するメタ解析<sup>21, 22)</sup>およびアメリカのコホート研究<sup>23)</sup>において、成人の再感染率は極めて低いと報告されている。日本<sup>24-26)</sup>の成人における除菌成功後の再感染率は0.22~2.0%/年と低く、小児においても除菌成功後の再感染率は2.4%/年と低い<sup>27)</sup>。同様に、韓国<sup>28)</sup>、ブラジル<sup>29)</sup>、中国<sup>30)</sup>でも、成人の再感染率は極めて低いと報告されている。

さらに、除菌成功後の再感染に関して、配偶者および子供は危険因子ではなく、家族に感染者がいる場合でも除菌成功後の再感染率は極めて低いと報告されている<sup>31, 32)</sup>。除菌療法を受けた成人の再感染予防のために、無症状の感染小児の除菌を支持するエビデンスはない。したがって、成人における除菌後の再感染の対策は、胃癌リスクのある症例に対する内視鏡検査などを含めて、*H. pylori* 再検査が有効かつ妥当な手段である。

## 文献

1. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: Can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121-8. (メタ)
2. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;150:1113-24. (メタ)
3. 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;372:392-7. (ランダム)
4. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Eng J Med* 2001;345:784-9. (コホート)
5. Kamada T, Hata J, Sugiu K, et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;21:1121-6. (非ランダム)
6. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版. 先端医学社, 東京, 2016;60-6. (ガイドライン)
7. Jones NL, Koletzko S, Goodman KJ, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:991-1003. (ガイドライン)
8. Jones NL, Sherman P, Fallone CA, et al. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents- An evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol* 2005;19:399-478. (ガイドライン)
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30. (ガイドライン)
10. Dimitrov G, Gottrand F. Does gastric atrophy exist in children? *World J Gastroenterol* 2006;12:6274-9. (記載なし)
11. Kato S, Nakajima S, Nishino Y, et al. Association between gastric atrophy and *Helicobacter pylori* infection in Japanese children: A retrospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2006;51:99-104. (ケースコントロール)
12. Kato S, Kikuchi S, Nakajima S. When does gastric atrophy develop in Japanese children? *Helicobacter* 2008;13:278-81. (ケースシリーズ)
13. Kato S, Ozawa K, Koike T, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and meal-stimulated serum gastrin in children. *Helicobacter* 2004;9:100-5. (ケースコントロール)
14. Ricuarte O, Gutierrez O, Cardona H, et al. Atrophic gastritis in children and adolescents. *J Clin Pathol* 2005;58:1189-93. (ケースシリーズ)
- 14a. Kato S, Nishino Y, Ozawa K, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. *J Gastroenterol* 2004;39:734-8. (ケースシリーズ)

15. Asaka M, Graham D. Strategy for eliminating gastric cancer in Japan. *Helicobacter* 2010;15:486-90. (記載なし)
16. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 2008;57:561-7. (メタ)
17. Lionetti E, Leonardi S, Lanzafame A, et al. *Helicobacter pylori* infection and atopic diseases: Is there a relationship? A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:17635-47. (メタ)
18. El-Omar EM, Oien K, Murray LS, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: Critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000;118:22-30. (ケースコントロール)
19. Motta CR, Cunha MP, Queiroz DM, et al. Gastric precancerous lesions and *Helicobacter pylori* infection in relatives of gastric cancer patients from Northeastern Brazil. *Digestion* 2008;78:3-8. (ケースコントロール)
20. Vilkin A, Levi Z, Morgenstern S, et al. Higher gastric mucin secretion and lower gastric acid output in first-degree relatives of gastric cancer patients. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:36-41. (ケースコントロール)
21. Niv Y. *H. pylori* recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol* 2008;14:1477-8. (メタ)
22. Yan TL, Hu QD, Zhang Q, et al. National rates of *Helicobacter pylori* recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:963-8. (メタ)
23. Abu-Mahfouz MZ, Prasad VM, Santogade P, et al. *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2025-8. (コホート)
24. 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;47:641-6. (コホート)
25. 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* 2003;8:186-91. (コホート)
26. Adachi M, Mizuno M, Yokota K, et al. Reinfection rate following effective therapy against *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:27-31. (コホート)
27. Kato S, Abukawa DF, Furuyama N, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rates in children after eradication therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:543-6. (コホート)
28. Kim MS, Kim N, Kim SE, et al. Long-term follow-up *Helicobacter pylori* reinfection rate and its associated factors in Korea. *Helicobacter* 2013;18:135-42. (コホート)
29. Silva FM, Navarro-Rodriguez T, Barbuti RC, et al. *Helicobacter pylori* reinfection in Brazilian patients with peptic ulcer disease: a 5-year follow-up. *Helicobacter* 2010;15:46-52. (コホート)
30. Mitchell HM, Hu P, Chi Y, et al. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterology* 1998;114:256-61. (コホート)
31. Gisbert JP, Arata IG, Boixeda D, et al. Role of partner's infection in reinfection after *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:865-71 (コホート)
32. Knippig C, Arand F, Leodolter A, et al. Prevalence of *H. pylori*-infection in family members of *H. pylori* positive and its influence on the reinfection rate after successful eradication therapy: a two-year follow-up. *Z Gastroenterol* 2002;40:383-7. (コホート)

## 第2章 診断

## Clinical Question 10

小児の感染診断法として推奨される検査は何か？

CQ 10 小児の感染診断法として推奨される検査は何か？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
1 内視鏡による生検組織を必要とする検査法			
1) 迅速ウレアーゼ試験を行うことを提案する。	C	100%	弱い推奨 (75%)
2) 鏡検法（病理組織検査）を行うことを推奨する。	B	100%	弱い推奨 (75%)
3) 培養法は診断のゴールドスタンダードであり、菌の薬剤感受性検査のためにも行うことを推奨する。	—	100%	強い推奨 (92%)
2 内視鏡による生検組織を必要としない検査法			
1) 尿素呼気試験を行うことを推奨する。	A	100%	強い推奨 (100%)
2) 便中 <i>H. pylori</i> 抗原測定を行うことを推奨する。	A	100%	強い推奨 (100%)
3) 抗 <i>H. pylori</i> 抗体測定は単一の検査法として行わないことを推奨する。	A	100%	強い推奨 (100%)

## 【解説文】

注意点：

・ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の感染検査は、内視鏡による生検組織を用いる侵襲的な「点」の検査と内視鏡を必要としない非侵襲的検査な「面」の検査に分けられる。それぞれの検査の特性を理解して検査を行うことが重要である。

・ 培養法が陽性である場合を除き、感染検査の精度は100%でないことを前提に、病態と合わせて総合的に検査結果を判断する必要がある。

・ 抗体測定以外の *H. pylori* の感染検査においては、抗菌薬やプロトンポンプ阻害薬（PPI: proton pump inhibitor）などの薬物投与で偽陰性を生ずる可能性があるため、薬剤中止後2~4週間あけて検査を行うことが望ましい。

## CQ10-1-1) 生検組織を用いた迅速ウレアーゼ試験（RUT）

迅速ウレアーゼ試験（RUT: rapid urease test）は、培養法とならび *H. pylori* 感染診断のゴールドスタンダードとして様々な研究で用いられてきた。原理は、胃粘膜に存在する *H. pylori* が産生するウレアーゼによって、試薬中の尿素がアンモニアと重炭酸イオンに分解され、アルカリ化によるpH指示薬の変色を利用している。判定までの時間は使用するキットによって違いはあるものの、1~2時間以内に赤色に変化すると陽性と判断できる。

小児におけるRUTの精度を表1に示す<sup>1,2)</sup>。欧米の小児ガイドライン2016では、*H. pylori*

感染率の低下による陽性的中率の低下を考慮し鏡検法とRUTの併用を推奨し、両者に不一致が生じた場合には尿素呼気試験（UBT: urea breath test）または便中 *H. pylori* 抗原測定（HpSA: *H. pylori* stool antigen test）の追加を提案している<sup>3)</sup>。本検査の原理から抗菌薬やPPIなど *H. pylori* に対して静菌的薬剤の投与後は偽陰性が生ずる可能性がある。また、胃内のアルカリ性の物質の存在（内視鏡検査で使用される蛋白溶解酵素であるプロナーゼとともに投与される炭酸水素ナトリウムなど）で偽陽性が生じうる可能性があるため、生検検体を洗浄するなどの配慮を要する。また、成人のメタ解析では出血性消化性潰瘍では感度が低下することが報告されている<sup>4)</sup>。

### CQ10-1-2) 生検組織を用いた鏡検法（病理組織）検査

鏡検法は、*H. pylori* の存在診断のみならず、胃炎の程度や分布、および *H. pylori* 感染以外の症状の原因となる疾患の鑑別を同時に評価できる唯一の検査法であり、*H. pylori* 感染診断のゴールドスタンダードの一つとされてきた。鏡検法による *H. pylori* の診断精度を表1に示す<sup>1)</sup>。成人領域における研究を目的とした病理学的な評価として、updated Sydney systemが国際的に用いられている<sup>5)</sup>。小児の一般診療では *H. pylori* の胃内の分布や胃炎の進展を考慮して、少なくとも胃前庭部と胃体部からの生検組織による診断が望ましいとされる<sup>3,6)</sup>。一般的にヘマトキシリンエオジン（HE: Hematoxylin-Eosin）染色は *H. pylori* の感染診断に有用であるが、HE染色で判定が困難な場合には免疫染色や特殊染色を併用することで *H. pylori* 感染診断の精度を向上させることが知られており<sup>7,8)</sup>、臨床所見、内視鏡所見あるいは病理組織で *H. pylori* 感染が疑われるもののHE染色で菌体が確認されない症例では病理医と相談することを提案する<sup>1)</sup>。

### CQ10-1-3) 生検組織を用いた培養法

培養法は、*H. pylori* 感染診断のゴールドスタンダードであり、培養法が陽性であれば *H. pylori* 感染ありと診断できる<sup>3)</sup>。このため培養法の精度を示すエビデンスはなしとした。さらに抗菌薬の薬剤感受性検査をするためには培養検査が陽性であることが前提となる。上部消化管内視鏡検査で消化性潰瘍を認める症例、*H. pylori* 感染慢性胃炎に特徴的な所見（CQ12参照）を認める症例では、胃前庭部と体部から組織を採取し<sup>3)</sup>、専用の輸送用培地に保存のうえ培養法ならびに薬剤感受性検査を施行することを推奨する。一方、培養法の偽陰性はおこりうることから、抗菌薬やPPIなどの静菌的な作用を有する薬物の投与後は可能であれば2～4週間の間隔をあけて検体を採取する、また病態から *H. pylori* 感染が強く疑われる症例では培養法が陰性であってもその他の検査結果を考慮して総合的に感染診断を行なう。

### CQ10-2-1) 尿素呼気試験（UBT）

注意点：

- ・UBTを行う際に、錠剤が服用できない小児に錠剤を粉砕して投与する場合には、服用後に口腔内のうがいを行い、ウレアーゼ活性を有する口腔内細菌による偽陽性を防止する。
- ・UBTの小児におけるカットオフ値は3.5%が適正との報告があり、カットオフ近傍（2.5～5%）では他の検査を追加するなどして慎重に判定する。

UBTは、*H. pylori* が有するウレアーゼ活性を利用し、<sup>13</sup>Cで標識された尿素の内服前後で呼気中の<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>の増加率を測定する検査である。簡便で非侵襲的な検査であるが、小児患者に対して実施する場合には、フィルムコーティングされた尿素錠剤をかまわずに速やかに内服することができ、呼気の採取が可能である（紙風船を膨らませれば概ね問題ない）こと

が前提となる。やむを得ず錠剤が服用できない小児に尿素錠剤を粉砕して投与する場合には、ウレアーゼ活性を有する口腔内細菌による偽陽性を防止するため、服用後に口腔内のうがいを行う。また、年長児であってもフィルムコーティングされた尿素錠剤を嚙んだり、なめずに嚥下するよう被検者に説明し、速やかな内服が難しい症例では尿素内服直後に口腔内のうがいを行なう。

小児におけるメタ解析の結果から、UBTの精度は高い（表1）<sup>9)</sup>。6歳以下ではUBTとHpSAの2法を施行することで診断の精度が上がるとの報告がある<sup>10)</sup>。UBTのカットオフ値について、わが国の小児を対象としたROC（receiver operating characteristic）曲線を用いた検討では3.5%が適切であるとのKatoらの報告がある<sup>11)</sup>。成人領域ではカットオフ近傍の2.5～5%は判定保留とすることを推奨する意見もある<sup>12)</sup>。以上のことから、小児においてUBTの結果がカットオフ近傍の症例では、複数の検査で感染の判定をするなど慎重に対応する。

UBTが偽陰性となる原因として、抗菌薬、PPI、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー、一部の防御因子増強薬など *H. pylori* に静菌的効果を有する薬剤の投与が挙げられる。Rothenbacherらがドイツ南部の都市ウルムで行ったUBTによる大規模研究によると、*H. pylori* 感染症の罹患率は、抗菌薬を使用した小児で明らかに低かったとしており<sup>13)</sup>、*H. pylori* 感染症の検査をするうえで抗菌薬の使用に関する情報は常に考慮されなければならない。*H. pylori* に対する静菌作用を有する薬剤が投与されている場合の検査までの間隔については、欧米の小児ガイドライン2016では<sup>3)</sup>、PPI中止後2週間、抗菌薬中止後4週間あけて検査することを勧め、症状の再燃などで酸分泌抑制薬が中止が困難な症例では感染検査の2日前からヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬に変更することで検査の感度を改善できる可能性があるコメントしている。成人のガイドラインにおいても、静菌作用のある薬剤を中止後 2週間以上あけるのが望ましいとしている<sup>14)</sup>。

### CQ10-2-2) 便中 *H. pylori* 抗原測定（HpSA）

HpSAは、胃から便中に排泄される *H. pylori* 由来の抗原を測定する検査であり、球状化した *H. pylori* の菌体の検出も可能であることから、静菌的薬剤の影響を受けにくいとされている。簡便で非侵襲的であり、乳幼児や呼気採取が困難な小児においても検査が施行できる。現在、モノクローナル抗体を用いた酵素結合免疫吸着法（ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay）とイムノクロマトグラフィー法（IC: immunochromatography）のキットが市販されている。小児におけるHpSAのメタ解析では、特にモノクローナル抗体を用いたELISA法で高い精度が報告されており（表1）<sup>15)</sup>、UBTと並んで小児の感染診断法として推奨される。一方、モノクローナル抗体を用いたIC法のメタ解析では、感度がELISA法に比較して劣ることが指摘されている（表1）<sup>15)</sup>。IC法の判定に際し薄い判定ラインを陽性とすることで感度が上がるとの報告がある<sup>16)</sup>。日本の小児におけるHpSAの精度に関する複数の報告はあるものの<sup>17-19)</sup>、除菌療法前の感染診断法としてモノクローナル抗体を用いたELISA法とIC法の診断精度を直接比較した研究は不足している。このため本ガイドラインの感染診断法として、ELISA法もしくはIC法のいずれかを強く推奨することは困難であると判断した。

### CQ10-2-3) 抗 *H. pylori* 抗体測定

抗体検査は、胃粘膜局所における免疫反応に伴い産生される抗体を測定する間接的な *H. pylori* の感染診断法である。血清もしくは尿を検体としたIgG抗体をELISA法またはIC法による測定が一般的であるが、唾液や全血を検体として用いる方法などが報告されている<sup>20)</sup>。抗体検査は、*H. pylori* の初感染の直後は偽陰性となり<sup>21)</sup>、除菌療法成功1年後までおよそ65%が陽性のまま経過する<sup>22)</sup>。検査時点での *H. pylori* 感染の有無を直接証明する検査法ではない。

かつて抗 *H. pylori* 抗体測定は、抗体産生能が未熟な小児では感度が低いとされ、10歳未満の小児の血清抗 *H. pylori* IgG抗体の感度は51.4%と報告されていた<sup>23)</sup>。しかし、その後の研究によって日本人株から抽出した抗原を用いた抗 *H. pylori* 抗体測定キットを用いることで、小児でも抗体検査の感度が従来の報告よりも高いことが示された(表1)<sup>24-27)</sup>。しかし、抗体検査は検査時点での *H. pylori* 感染を直接証明するものではなく、その他の検査と同等には扱えない。さらに尿中IC法の感度は研究対象全体で78.4%と低く、特に10歳以下では尿中抗体価が低いために精度が落ちることが指摘されている<sup>28)</sup>。また、尿中抗体検査は、蛋白尿のある症例では偽陽性が生じるため<sup>26,27,29)</sup>、尿中抗 *H. pylori* 抗体検査を実施する際には、必ず蛋白尿の有無に注意が必要である。

以上のような抗体検査の特性および感染率の低い地域における陽性的中率の低下を考慮し、医療機関における除菌療法前の単一の感染診断法として抗 *H. pylori* 抗体測定は推奨されない。同様の推奨は、欧米の小児ガイドライン2016でも高いエビデンス、強い推奨となっている<sup>3)</sup>。ただし、安価に大量の検体を測定できることから疫学調査においては有用な検査法となりうる。また、実臨床においては、抗体検査の特徴を理解した上でその他の検査と組み合わせることで病態の診断に利用することができる。具体的には急性 *H. pylori* 感染の診断、また *H. pylori* に対して静菌的な治療薬を中止できない消化性潰瘍の症例や菌体密度の低下が疑われる症例における感染診断の補助診断が挙げられる。

感染検査の保険適用となる対象患者および検査法については、検査時点での最新の保険適用を参照されたい。

表1 感染検査の正確性の評価

検査法		感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
侵襲的検査法	迅速ウレアーゼ試験 <sup>1,2)</sup>	75-100%	84-100%	83-100%	94-96%
	鏡検法 <sup>1)</sup>	66-100%	94-100%	100%	96%
非侵襲的検査法	<sup>13</sup> C-尿素呼気試験 <sup>9)</sup> (メタ解析)	95.9% (95.3-96.4)	95.7% (95.3-96.0)	陽性尤度比 17.4 (14.6-20.7)	陰性尤度比 0.06 (0.05-0.07)
	便中 <i>H. pylori</i> 抗原検査 <sup>15)</sup> (モノクローナル抗体を用いたELISA法のメタ解析)	97.0% (94.0-98.0)	97.0% (95.0-98.0)	陽性尤度比 29.90 (10.3-86.9)	陰性尤度比 0.03 (0.02-0.07)
	便中 <i>H. pylori</i> 抗原検査 <sup>15)</sup> (モノクローナル抗体を用いたIC法のメタ解析)	88.0% (85.0-92.0)	93.0% (90.0-95.0)	陽性尤度比 10.60 (7.5-14.8)	陰性尤度比 0.11 (0.05-0.24)
	血清抗 <i>H. pylori</i> IgG 抗体検査 <sup>24)</sup> (対象日本人小児, JHM-CAPを用いたEIA法)	93.0%	95.4%	90.9%	96.6%
	血清抗 <i>H. pylori</i> IgG 抗体検査 <sup>25)</sup> (対象日本人小児, EIA法)	91.2%	97.4%	陽性尤度比 35.6	陰性尤度比 0.09
	尿中抗 <i>H. pylori</i> IgG 抗体検査 <sup>26)</sup> (対象日本人小児, ELISA法)	94.4%	96.9%	94.4%	96.9%
	尿中抗 <i>H. pylori</i> IgG 抗体検査 <sup>27)</sup> (対象日本人中高校生, ELISA法)	97.6%	96.5%	61.2%	99.9%
	尿中抗 <i>H. pylori</i> IgG 抗体検査 <sup>28)</sup> (対象日本人小児, IC法)	78.4%	100%	100%	88.9%

文献

1. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, et al. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. Eur J Pediatr 2010;169:15-25. (記載なし)
2. Roma-Giannikou E, Roubani A, Sgouras DN, et al. Endoscopic tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: Validation of rapid urease test. Helicobacter 2010;15:227-32. (横断)
3. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:991-1003. (ガイドライン)
4. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006;101:848-63. (メ

- タ)
5. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81. (記載なし)
  6. Rutigliano V, Ierardi E, Francavilla R, et al. *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia in childhood: clinical pattern, diagnostic techniques, and bacterial strains. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:296-300. (横断)
  7. Smith SB, Snow AN, Perry RL, et al. *Helicobacter pylori*: to stain or not to stain? *Am J Clin Pathol* 2012;137:733-8. (記載なし)
  8. Eshun JK, Black DD, Casteel HB, et al. Comparison of immunohistochemistry and silver stain for the diagnosis of pediatric *Helicobacter pylori* infection in urease-negative gastric biopsies. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:82-8. (横断)
  9. Leal YA, Flores LL, Fuentes-Pananá EM, et al. <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2011;16:327-37. (メタ)
  10. Frenck RW Jr, Fathy HM, Sherif M, et al. Sensitivity and specificity of various tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in Egyptian children. *Pediatrics* 2006;118:e1195-202. (横断)
  11. Kato S, Ozawa K, Konno M, et al. Diagnostic accuracy of the <sup>13</sup>C-urea breath test for childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1668-73. (横断)
  12. 井本一郎, 高橋信一. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の診断と治療 *H. pylori* 感染の診断法. *日本ヘリコバクター学会誌* 2013;Suppl:23-30. (記載なし)
  13. Rothenbacher D, Bode G, Adler G, et al. History of antibiotic treatment and prevalence of *H. pylori* infection among children: results of a population-based study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:267-71 (横断)
  14. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版. 先端医学社, 東京, 2016;33. (ガイドライン)
  15. Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simón JA, et al. Utility of stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:718-28. (メタ)
  16. Prell C, Osterrieder S, Lottspeich C, et al. Improved performance of a rapid office-based stool test for detection of *Helicobacter pylori* in children before and after therapy. *J Clin Microbiol* 2009;47:3980-4. (横断)
  17. Kato S, Ozawa K, Okuda M, et al. Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:296-300. (横断)
  18. Kato S, Ozawa K, Okuda M, et al. Multicenter comparison of rapid lateral flow stool antigen immunoassay and stool antigen enzyme immunoassay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2004;9:669-73. (横断)
  19. Okuda M, Osaki T, Kikuchi S, et al. Evaluation of a stool antigen test using a mAb for native catalase for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children and adults. *J Med Microbiol* 2014;63:1621-5. (横断)
  20. Leal YA, Flores LL, García-Cortés LB, et al. Antibody-based detection tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis. *PLoS One* 2008;3:e3751. (メタ)
  21. Opekun AR, Gilger MA, Denyes SM, et al. *Helicobacter pylori* infection in children of Texas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:405-10. (横断)
  22. Cutler AF, Prasad VM. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996;91:85-8. (コホート)
  23. Okuda M, Miyashiro E, Koike M, et al. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection is not

- accurate for children aged below 10. *Pediatr Int* 2002;44:387-90. (横断)
24. Okuda M, Sugiyama T, Fukunaga K, et al. A strain-specific antigen in Japanese *Helicobacter pylori* recognized in sera of Japanese children. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:1280-4. (横断)
  25. Ueda J, Okuda M, Nishiyama T, et al. Diagnostic accuracy of the E-plate serum antibody test kit in detecting *Helicobacter pylori* infection among Japanese children. *J Epidemiol* 2014;24:47-51. (横断)
  26. Okuda M, Nakazawa T, Booka M, et al. Evaluation of a urine antibody test for *Helicobacter pylori* in Japanese children. *J Pediatr* 2004;144:196-9. (横断)
  27. Mabe K, Kikuchi S, Okuda M, et al. Diagnostic accuracy of urine *Helicobacter pylori* antibody test in junior and senior high school students in Japan. *Helicobacter* 2017;22. (横断)
  28. Okuda M, Kamiya S, Booka M, et al. Diagnostic accuracy of urine-based kits for detection of *Helicobacter pylori* antibody in children. *Pediatr Int* 2013;55:337-41. (横断)
  29. Kato S, Tachikawa T, Ozawa K, et al. Urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics* 2001;107:E86. (横断)

## Clinical Question 11

## 感染診断の正確度を高めるにはどのようにすべきか？

CQ 11 感染診断の正確度を高めるにはどのようにすべきか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
2つ以上の検査を行い診断することを推奨する。	C	100%	強い推奨 (75%)

## 【解説文】

正確度 (accuracy) は真陽性と真陰性が全体に占める割合を示し、以下の式で表される。

$$\text{accuracy} = \frac{\text{number of True Positives} + \text{number of True Negatives}}{\text{numbers of True Positives} + \text{False Positives} + \text{False Negatives} + \text{True Negatives}}$$

単独の検査の正確度に限界があるため、感染診断の正確度を高めるためには、正確度の高い2つ以上の検査を組み合わせることで実施することが推奨される。

小児の場合、正確度の高いHpSAとUBTの精度を検討された報告があり<sup>1-5)</sup>、この2法が一致すると診断の精度が上がるとの報告がある<sup>4)</sup>。しかし、2法以上の検査間に不一致があった場合の対応については十分なエビデンスがなく、各症例の病態および偽陰性や偽陽性を生じうる要因 (CQ10解説文に記載) を検討し、経験の豊富な医師にコンサルトするなど各症例に応じた対応が必要となる。また、CQ10-2-3)で単一の検査として推奨されていない抗体検査を含む2法の組み合わせが正確度をあげるかに関しては、エビデンスを見いだせなかった。

また、胃の生検検体をトリプシン処理することで、従来の培養法の *H. pylori* 検出率を上げる方法が報告されている<sup>6)</sup>。

感染検査の保険適用となる対象患者および検査法については、検査時点での最新の保険適用を参照されたい。

## 文献

1. Schwarzer A, Lottspeich C, Rüssmann H, et al. Evaluation of a novel rapid one-step monoclonal chromatographic immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* in stool from children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:475-80. (横断)
2. Mégraud F; European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr* 2005;146:198-203. (横断)
3. Hafeez A, Bilal R, Haseeb HA, et al. Comparison of diagnostic accuracy of non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17:261-4. (横断)
4. Frenck RW Jr, Fathy HM, Sherif M, et al. Sensitivity and specificity of various tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in Egyptian children *Pediatrics* 2006;118:e1195-202. (横断)

5. Cadranel S, Corvaglia L, Bontems P, et al. Detection of *Helicobacter pylori* infection in children with a standardized and simplified <sup>13</sup>C-urea breath test. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:275-80. (横断)
6. Peretz A, Paritsky M, Pastukh N, et al. Improvement and optimization of the classical gastric biopsy culture technique for *Helicobacter pylori* diagnosis using trypsin. J Med Microbiol 2015;64:642-5. (ケースコントロール)

## Clinical Question 12

腹痛や貧血があり上部消化管内視鏡検査を施行した小児において、どのような内視鏡所見があれば *H. pylori* 感染を疑い、CQ10で推奨される検査法を行うか？

CQ 12 腹痛や貧血があり上部消化管内視鏡検査を施行した小児において、どのような内視鏡所見があれば <i>H. pylori</i> 感染を疑い、CQ10で推奨される検査法を行うか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
主に胃前庭部でみられる粘膜の結節性変化、胃・十二指腸の消化性潰瘍またはびらん、胃体部におけるRAC (regular arrangement of collecting venules) の消失があれば、 <i>H. pylori</i> 感染を疑い感染検査を行う。	C	100%	強い推奨 (92%)

## 【解説文】

本CQに関連したシステマティックレビューやランダム化比較試験 (RCT: randomized controlled trial) による報告はない。粘膜の結節性変化は、報告により感度は44~98%、特異度はほぼ100%であり<sup>1-5)</sup>、生検による感染診断が強く推奨される。RACの消失は、感度96~100%、特異度87~88%で<sup>6,7)</sup>、同様に *H. pylori* 感染を疑うべき所見である。

## 文献

1. Hassall E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* disease in children. *Dig Dis Sci* 1991;36:417-23. (ケースシリーズ)
2. Bahu Mda G, da Silveira TR, Maguilnick I, et al. Endoscopic nodular gastritis: An endoscopic indicator of high-grade Bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:217-22. (ケースコントロール)
3. Kato S, Nishino Y, Konno M, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. *J Gastroenterol* 2004;39:734-8. (ケースコントロール)
4. Konno M, Takahashi M, Muraoka S, et al. Endoscopic findings of *Helicobacter pylori* infection in children. *Stomach and Intestine (in Japanese)* 2011; 46: 1353-62. (ケースコントロール)
5. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidenced-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:662-9. (ガイドライン)
6. Machado RS, Miriato A, Kawakami E, et al. The regular arrangement of collecting venules pattern evaluated by standard endoscope and the absence of antrum nodularity are highly indicative of *Helicobacter pylori* uninfected gastric mucosa. *Dig Liver Dis* 2008;40:68-72. (ケースコントロール)
7. Hidaka N, Nakayama Y, Horiuchi A, et al. Endoscopic identification of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Dig Endosc* 2010;22:90-4. (ケースコントロール)

## Clinical Question 13

除菌判定は治療終了後どれくらいで行うと良いか？

CQ 13 除菌判定は治療終了後どれくらいで行うと良いか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
偽陰性判定を避けるため、除菌療法終了後4週以上あけて除菌判定を施行する。	C	100%	強い推奨 (100%)

## 【解説文】

一般的に *H. pylori* 感染症の検査としてはUBT、HpSA、RUT、鏡検法・病理組織検査、培養法があげられる。

除菌後の検査については、UBT、HpSAとも良好な成績を得ているものの<sup>1-4)</sup>、いずれも4～8週間程度あけたうえでの検査である。治療終了から除菌判定までの期間は欧米の小児ガイドライン2016でも4～8週間が望ましいとしている<sup>5)</sup>。除菌後のHpSAについては、除菌療法終了から2週間後の検査で感度、特異度とも100%であったとのOderdaらの報告もあり<sup>6)</sup>、今後の症例の集積が待たれる。

## 文献

1. Antos D, Crone J, Konstantopoulos N, et al. Evaluation of a novel rapid one-step immunochromatographic assay for detection of monoclonal *Helicobacter pylori* antigen in stool samples from children. *J Clin Microbiol* 2005;43:2598-601. (横断)
2. Yañez P, la Garza AM, Pérez-Pérez G, et al. Comparison of invasive and noninvasive methods for the diagnosis and evaluation of eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000; 31:415-21. (横断)
3. Tiryaki Z, Yilmaz-Ciftdogan D, Kasirga E. Diagnostic value of stool antigen and antibody tests for *Helicobacter pylori* infection in Turkish children with upper gastrointestinal complaints before and after eradication. *Turk J Pediatr* 2010;52:505-11. (横断)
4. Makrithis A, Barousch W, Pasching E, et al. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol* 2000;38:3710-4. (横断)
5. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:991-1003. (ガイドライン)
6. Oderda G, Rapa A, Marionello D, et al. Usefulness of *Helicobacter pylori* stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;2:203-6. (横断)

## Clinical Question 14

## 小児の除菌判定法として推奨される検査は何か？

CQ 14 小児の除菌判定法として推奨される検査は何か？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
1 尿素呼気試験もしくはモノクローナル抗体を用いたELISA法便中 <i>H. pylori</i> 抗原測定を行うことを推奨する。	A	100%	強い推奨 (100%)
2 内視鏡による生検組織を必要とする検査法（迅速ウレアーゼ試験、鏡検法・病理組織検査、培養法）を行わないことを推奨する。	C	100%	なし
3 抗 <i>H. pylori</i> 抗体測定を単独の除菌判定として行わないことを推奨する。	A	100%	強い推奨 (92%)

## 【解説文】

小児の *H. pylori* 感染症における除菌判定法に関する論文を種々のデータベースを用いて検索した。また、検索結果に挙がらなかった論文であっても、小児の *H. pylori* 感染症の除菌判定に関する内容を含み重要であると判断されたものは参考文献に追加した。対象とした論文は33編あり、横断が21編<sup>1-21)</sup>、レビューが7編<sup>22-28)</sup>、メタ解析が1編<sup>29)</sup>、ガイドラインが4編<sup>30-33)</sup>であった。

各ケースシリーズから算出した除菌判定検査法ごとの感度および特異度を表2に示す。

CQ14-1 尿素呼気試験（UBT）および便中 *H. pylori* 抗原測定（HpSA）

生検組織を必要とする侵襲的検査法（RUT、鏡検法・病理組織検査、培養法）は長く診断検査のゴールドスタンダードとされてきた。これらの検査法と比較した検討において、UBTおよびHpSAの十分な正確性が示されていた<sup>1-9)</sup>。またレビュー<sup>22-28)</sup>やメタ解析<sup>29)</sup>においても、多くの報告で小児の除菌判定におけるUBTおよびHpSAの使用が推奨されていた。

また欧米の小児ガイドライン2016<sup>31)</sup>は除菌判定検査としてUBTおよびモノクローナル抗体を用いたELISA法HpSAの選択を推奨している（推奨度:high）。

現在、感度、特異度ともに100%となる絶対的な検査はない。そのため、UBTおよびモノクローナル抗体を用いたELISA法HpSAのどちらかで除菌判定を行った際の結果を偽陽性もしくは偽陰性であると疑った場合には、他方の検査を施行して結果を確認することが望ましい。また、両検査で陰性を確認することは除菌成功の強い証明となる。

以上から、本ガイドラインでは小児の除菌判定法としてUBTもしくはモノクローナル抗体を用いたELISA法HpSAを行うことを推奨する。

## CQ14-2 内視鏡による生検組織を必要とする検査法（RUT、鏡検法・病理組織検査、培養法）について

CQ14-1にあるように、非侵襲的な検査によっても確実な除菌判定が可能であることから、欧米の小児ガイドライン2016<sup>31)</sup>では除菌判定を目的とした内視鏡検査は、合併症のない消化

性潰瘍患者を含めて、不要とされている。また本邦の成人の *H. pylori* 感染症ガイドライン<sup>32)</sup>には、「ヘリコバクター・ピロリの胃内分布に不均一性をみることがあること」や「除菌治療後に菌数が減少するので偽陰性となる可能性があること」が記載されている。侵襲的検査は「点」の検査であるため胃内分布の不均一性や菌数の減少による影響を受けやすく、特に菌数が減少する除菌療法後に同検査を用いる場合には、小児においてもこれらの短所を理解する必要がある。鏡検法の正確性を評価する検討もみられたが<sup>21)</sup>、十分に正確な非侵襲的検査が行える現状では、侵襲性の観点から内視鏡による生検組織を必要とする検査法（RUT、鏡検法・病理組織検査、培養法）を行わないことを推奨する。

#### 推奨の強さが合意に達しなかった理由：

本ステートメントの推奨度を決定する過程において、侵襲性や正確性の観点からは、生検組織を必要とする検査を「単独検査」として用いることは推奨されないとの見解が多数を占めていた。しかし、組織学的所見の再確認が必要な症例の存在から、「行わないことを推奨する強さ」に関しては一致した見解が得られず、最終的に推奨度の強さの決定には至らなかった。

#### CQ14-3 抗 *H. pylori* 抗体測定法について

除菌療法後も抗 *H. pylori* 抗体価は数か月から数年にわたって陽性となる。そのため、除菌判定の際には検査の特異度が低下することがレビューにて報告されていた<sup>23-28)</sup>。また欧米の小児ガイドライン2016<sup>31)</sup>では、除菌判定検査のみならず、全ての臨床現場において抗 *H. pylori* 抗体測定の使用は推奨されない（推奨度:high）としていた。

一方で、抗体価の変化量を用いた除菌判定法と、その高い感度、特異度を報告する文献もあった。しかし、判定に必要な期間が6～12か月と長く、他の非侵襲的検査と比較して簡便とは言い難いため実用性は低いと考えられた<sup>2,28,33)</sup>。そのため、抗 *H. pylori* 抗体測定は除菌判定としては行なわず、CQ14-1で推奨されている検査法による除菌判定が困難な特殊な症例における感染診断の参考とする。

以上から、本ガイドラインでは小児の除菌判定において、抗 *H. pylori* 抗体測定を単独の除菌判定として行わないことを推奨する。なお、推奨の根拠となる文献は横断、レビュー、ガイドラインのみであったが、ガイドラインにて行われていたシステムティックレビューのエビデンスレベルがhighであったことから当推奨のエビデンスレベルもAとした。

感染検査法の保険適用となる対象患者および検査法については、検査時点での最新の保険適用を参照されたい。

表2: 除菌判定検査の正確性の評価

検査法	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	
非侵襲的検査法	<sup>13</sup> C-尿素呼気試験 <sup>1-6,21)</sup>	94.1-97.6%	92.3-98.8%	88.9-97.7%	96.0-98.8%
	<sup>14</sup> C-尿素呼気試験 <sup>7)</sup>	100%	100%	100%	100%
	便中 <i>H. pylori</i> 抗原検査 <sup>1,5,6,8-15)</sup> (ポリクローナル抗体を用いたELISA法)	86.7-100%	97.5-98.1%	86.7-91.7%	97.5-100%

	便中 <i>H. pylori</i> 抗原検査 <sup>14,16-19)</sup> (モノクローナル抗体を用いたELISA法)	95.6%	95.1-95.8%	86.3-88.0%	98.5-98.6%
	便中 <i>H. pylori</i> 抗原検査 <sup>7,11,16,17,20)</sup> (モノクローナル抗体を用いたIC法)	60.0-75.0%	96.3-100%	77.8-100%	85.7-95.2%
	血清抗 <i>H. pylori</i> IgG抗体測定検査 <sup>6, 18)</sup>	77.8%	32.1%	26.9%	81.8%
侵襲的検査法	培養法 <sup>21)</sup>	70.6%	100%	100%	83.9%
	鏡検法 <sup>21)</sup>	100%	92.3%	89.5%	100%

## 文献

1. Kato S, Nakayama K, Minoura T, et al. Comparison between the <sup>13</sup>C-urea breath test and stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol 2004;39:1045-50. (横断)
2. Kato S, Furuyama N, Ozawa K, et al. Long-term follow-up study of serum immunoglobulin G and immunoglobulin A antibodies after *Helicobacter pylori* eradication. Pediatrics 1999;104:669-73. (横断)
3. Cadranel S, Corvaglia L, Bontems P, et al. Detection of *Helicobacter pylori* infection in children with standardized and simplified <sup>13</sup>C-urea breath test. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27:275-80. (横断)
4. Elitsur Y, Tolia V, Gilger MA, et al. Urea breath test in children: the United States prospective, multicenter study. Helicobacter 2009;14:134-40. (横断)
5. 豊田茂, 辻原佳人, 高橋孝行. 小児 *Helicobacter pylori* 感染診断における便中抗原の有用性に関する検討. こども医療センター医学誌 2004;33:59-61. (横断)
6. 久保田聖子, 熊谷俊子, 中山佳子, 他. 小児の *Helicobacter pylori* 感染診断と除菌判定に用いる便中抗原検査法の有用性の検討. 医学検査 2002;51:1265-70. (横断)
7. Kuloğlu Z, Kansu A, Kirsacıoğlu CT, et al. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and (14)C-urea breath test for the diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;62:351-6. (横断)
8. Husson MO, Rolland C, Gottrand F, et al. Evaluation of a *Helicobacter pylori* stool antigen test for the diagnosis and follow-up of infections in children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:787-9. (横断)
9. Gosciniak G, Przondo-Mordarska A, Iwanczak B, et al. *Helicobacter pylori* antigens in stool specimens of gastritis children before and after treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36:376-80. (横断)
10. Roggero P, Bonfiglio A, Luzzani S, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test: a method to confirm eradication in children. J Pediatr 2002;140:775-7. (横断)
11. Kato S, Ozawa K, Okuda M, et al. Multicenter comparison of rapid lateral flow stool antigen

- immunoassay and stool antigen enzyme immunoassay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter* 2004;9:669-73. (横断)
12. Kato S, Ozawa K, Okuda M, et al. Accuracy of the stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: A multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:296-300. (横断)
  13. Konstantopoulos N, Rüssmann H, Tasch C, et al. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Am J Gastroenterol* 2001;96:677-83. (横断)
  14. Makristathis A, Barousch W, Pasching E, et al. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol* 2000;38:3710-4. (横断)
  15. Oderda G, Rapa A, Marinello D, Ronchi B, et al. Usefulness of *Helicobacter pylori* stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:203-6. (横断)
  16. Prell C, Osterrieder S, Lottspeich C, et al. Improved performance of a rapid office-based stool test for detection of *Helicobacter pylori* in children before and after therapy. *J Clin Microbiol* 2009;47:3980-4. (横断)
  17. Schwarzer A, Lottspeich C, Rüssmann H, et al. Evaluation of a novel rapid one-step monoclonal chromatographic immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* in stool from children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:475-80. (横断)
  18. Tiryaki Z, Yilmaz-Ciftoglan D, Kasirga E, et al. Diagnostic value of stool antigen and antibody tests for *Helicobacter pylori* infection in Turkish children with upper gastrointestinal complaints before and after eradication. *Turk J Pediatr* 2010;52:505-11. (横断)
  19. Hino B, Eliakim R, Levine A, et al. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:519-23. (横断)
  20. Antos D, Crone J, Konstantopoulos N, et al. Evaluation of a novel rapid one-step immunochromatographic assay for detection of monoclonal *Helicobacter pylori* antigen in stool samples from children. *J Clin Microbiol* 2005;43:2598-601. (横断)
  21. Yañez P, la Garza AM, Pérez-Pérez G, et al. Comparison of invasive and noninvasive methods for the diagnosis and evaluation of eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000;31:415-21. (横断)
  22. Elitsur Y, Yahav J. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2005;10:47-53. (記載なし)
  23. Crowley E, Bourke B, Hussey S. How to use *Helicobacter pylori* testing in paediatric practice. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:18-25. (記載なし)
  24. Koletzko S. Noninvasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection in children. *Can J Gastroenterol*. 2005;19:433-9. (記載なし)
  25. Nakayama Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:599-610. (記載なし)
  26. Mittal SK, Mathew JL. *Helicobacter pylori* infection in children: a review. *Trop Gastroenterol* 2003;24:106-15. (記載なし)
  27. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:287-9. (記載なし)
  28. Oderda G. Management of *Helicobacter pylori* infection in children. *Gut* 1998;43:S10-3. (記載なし)
  29. Gisbert JP, de la Morena F, Abairra V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921-30. (メタ)
  30. Sherman P, Hassall E, Hunt RH, et al. Canadian *Helicobacter* study group consensus conference on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 1999;13:553-9. (ガイドライン)

31. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:991-1003. (ガイドライン)
32. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版. 先端医学社, 東京, 2016;32-3. (ガイドライン)
33. 科学的根拠 (evidence) に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班. 除菌治療. *じほう* 2007;23-30. (ガイドライン)

## 第3章 治療

## Clinical Question 15

## 除菌療法を行う際に留意すべきことは何か？

CQ 15 除菌療法を行う際に留意すべきことは何か？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
1 除菌療法を行う際には、原則的に5歳以上の小児で、適応になる疾病あるいは条件を満たす。	D	—	—
2 小児のクラリスロマイシン耐性率は40～50%まで上昇しているため、可能な限り分離株の抗菌薬感受性検査を行い、感受性のある抗菌薬を用いた3剤除菌療法を行うことを推奨する。	D	100%	強い推奨 (92%)

## 【解説文】

## 注意点：

分離株の感受性試験を行うことは、一次除菌不成功やクラリスロマイシン（CAM: clarithromycin）やメトロニダゾール（MTZ: metronidazole）の耐性菌の増加を回避するための最も重要な手段である。

小児から分離された*Helicobacter pylori*（*H. pylori*）菌株のCAM耐性が国内外において進んでいる。欧州での分離菌株のCAM耐性率は6～45%<sup>1)</sup>を示し、Vanderpasら<sup>2)</sup>は欧州でのCAM耐性率が13.3%（1988～1993年）から21.2%（2004～2007年）に上昇したことを示した。西洋諸国に比べ、アジアでの耐性率は高く、ベトナムで33%、中国で84.9%、韓国で18.2%および25.0%、日本で40.7%であった<sup>3-7)</sup>。わが国での小児分離株のCAM耐性率は9.1%（1997年以前の分離株）<sup>5)</sup>、34.7%（1996～2003年分離株）<sup>6)</sup>、40.7%（2003～2007年分離株）<sup>7)</sup>と分離年代が進むにつれ耐性率が増加していることが報告されている。2014年の報告<sup>8)</sup>では、若年層（2～30歳）のCAM耐性率が57.9%（22/38株）と高値を示すことが明らかにされた。

除菌療法のprimary goalは第1回目の治療において高い除菌率を残すことにある。欧米の小児ガイドライン2016<sup>9)</sup>では分離菌株の抗菌薬感受性に基づいた除菌療法が推奨されている。CAM耐性がない場合はPPI（proton pump inhibitor）+ AMPC（amoxicillin）+CAM療法、CAM耐性があり、MTZ耐性がない場合はPPI+AMPC+MTZ療法、CAM耐性、MTZ耐性いずれもある場合にはPPI +高濃度AMPC+MTZ療法が推奨されている。除菌前の抗菌薬感受性試験を行うことによるtailoring therapyは除菌率を高めるとの4研究がある。Toracchioら<sup>10)</sup>は、抗菌薬感受性に基づく除菌療法での除菌率は91%であり、blind治療での除菌率75%に比べ有意に高値であったことを報告した。Faberら<sup>11)</sup>は、Omeprazole + AMPC + CAM療法（OAC療法）においてCAM感性株を有していた小児の除菌率は75%（33/44例）であったが、CAM耐性株を有していた小児のそれは0%（0/4例）であったことを示した。また全ての症例（107例）でのOAC療法の除菌率は62.6%（67/107例）であり、低率であったことも示した。Arenzら<sup>12)</sup>は、抗菌薬感受性検査を組み込んだ除菌法の選択により、除菌率は93%に向上したことを示した。Streetら<sup>13)</sup>は、抗菌薬感受性検査実施群の除菌率（93%）は非実施群のそれ（81%）よりも高率であったことを報告した。Okudaら<sup>14)</sup>は、日本の小児の除菌療法に関する全国調査を行い、CAM耐性率が43.4%にみられ、一次除菌の除菌率が73.1%まで低下して

いることを明らかにした。

このようにCAM耐性率が極めて高値を示しているわが国では、高い除菌率を達成するために除菌療法の前に分離菌株の抗菌薬感受性を測定して、感受性のある抗菌薬を用いた除菌療法を実施することが推奨される。感受性検査は本ガイドライン(CQ10-1-3)にある生検組織を用いた培養もしくは胃液を用いた方法があり、感受性検査が行える施設に依頼して施行することを推奨する。

## 文献

1. Khurana R, Fischbach L, Chiba N, et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:523-36. (メタ)
2. Vanderpas J, Bontems P, Miendje Deyi VY, et al. Follow-up of *Helicobacter pylori* infection in children over two decades (1988-2007): persistence, relapse and acquisition rates. *Epidemiol Infect* 2013;42 :767-75. (ケースシリーズ)
3. Seo JH, Woo HO, Youn HS, et al. Antibiotics resistance of *Helicobacter pylori* and treatment modalities in children with *H. pylori* infection. *Korean J Pediatr* 2014;57:67-71. (ケースシリーズ)
4. Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, et al. The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:233-8. (ケースシリーズ)
5. Miyaji H, Azuma T, Ito S, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin in vitro and in clinical treatment in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1131-6. (記載なし)
6. Kato S, Konno M, Maisawa S, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol* 2004;39:838-43. (ケースシリーズ)
7. Kato S, Fujimura S. Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children during the past 9 years. *Ped Int* 2010;52:187-90. (ケースシリーズ)
8. Okamura T, Suga T, Nagaya T, et al. Antimicrobial resistance and characteristics of eradication therapy of *Helicobacter pylori* in Japan: a multi-generational comparison. *Helicobacter* 2014;19:214-20. (ケースシリーズ)
9. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:991-1003. (ガイドライン)
10. Toracchio S, Cellini L, Di Campi E, et al. Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1639-43. (ケースシリーズ)
11. Faber J, Bar-Meir M, Rudensky B, et al. Treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection in children: Is in vitro susceptibility testing helpful ? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:571-4. (ケースシリーズ)
12. Arenz T, Antos D, Rüssmann H, et al. Esomeprazole-based 1-week triple therapy directed by susceptibility testing for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:180-4. (ケースシリーズ)
13. Street ME, Caruana P, Caffarelli C, et al. Antibiotic resistance and antibiotic sensitivity based treatment in *Helicobacter pylori* infection: advantages and outcome. *Arch Dis Child* 2001;84:419-22. (ケースシリーズ)
14. Okuda M, Kikuchi S, Mabe K, et al. Nationwide survey of *Helicobacter pylori* treatment for children and adolescents in Japan. *Pediatr Int* 2017;59:57-61. (記載なし)

## Clinical Question 16

## 小児の一次除菌療法において推奨される除菌レジメンは何か？

CQ 16 小児の一次除菌療法において推奨される除菌レジメンは何か？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
1 分離株の薬剤感受性検査でクラリスロマイシン感性もしくは薬剤感受性が不明である場合は、一次除菌療法としてプロトンポンプ阻害薬、アモキシシリン、クラリスロマイシンの3剤併用療法（PAC療法）を行うことを推奨する。	B	100%	強い推奨 (75%)
2 分離株の薬剤感受性検査でクラリスロマイシン耐性が判明している場合は、一次除菌療法としてプロトンポンプ阻害薬、アモキシシリン、メトロニダゾールの3剤併用療法（PAM療法）を行うことを推奨する。	B	100%	強い推奨 (100%)

## 【解説文】

注意点：

分離株の薬剤感受性試験を施行せずに除菌療法を行うと、不成功となるリスクが高くなる。

小児における一次除菌（初回）療法のレジメンを推奨する際に考慮すべき点は、除菌成功率の高さ、治療に伴う副作用の少なさ、現行の成人における保険制度が挙げられる。網羅的文献検索で得られた論文のうち、わが国で認可されていない薬剤（ビスマス製剤、一部の抗菌薬）、連続療法単独を対象とした研究は原則として推奨文作成のためのエビデンス総体から除外した。

除菌療法の成功率は、抗菌薬耐性、服薬アドヒアランスが関与する<sup>1,2)</sup>。特にCAM耐性菌に対するPPI+AMPC+CAM療法（PAC療法）の除菌率は40%と低く<sup>3)</sup>、CAM耐性は小児における一次除菌失敗の重要な因子である<sup>4)</sup>。CQ15-2ならびにその解説文に示した通り、世界的にみても日本の小児におけるCAM耐性率はきわめて高く、その原因として小児期の気道感染に対するCAMの処方頻用などが考えられる。

わが国の小児におけるPAC療法の一次除菌率は、Katoらの後方視的多施設共同研究で77.4%と低率であったが、CAM感性株のみで検討すると91.7%と良好である<sup>3)</sup>。また、抗菌薬感受性検査の結果に基づきCAM感性菌にはPAC療法、CAM耐性菌にはPPI+AMPC+MTZ（PAM療法）を行った場合、小児・若年者の除菌率は93.4%であった<sup>5)</sup>。

海外の小児における連続療法（PPI+AMPCを5日間投与後にPPI+CAM+MTZを5日間投与）のメタ解析では<sup>6)</sup>、連続療法と10～14日間のPAC療法の除菌率は同等で、副作用は両者に差がなく、有用性は同等と結論されている。欧米の小児ガイドライン2016においては、各地域の一次除菌療法の有効性を評価し、抗菌薬感受性検査に基づく治療法の選択を提案している<sup>7)</sup>。

以上のような国内外のエビデンスならびに除菌失敗によるコストの増加、除菌療法による副作用のリスク、本人と家族の除菌失敗に伴う様々な負担ならびに近年のわが国の小児における感染率の低下といった要因を総合的に考え、小児における一次除菌レジメンは抗菌薬感

受性検査の結果に基づき、分離株がCAM感性（MIC $\leq$ 0.25  $\mu$ g/mL）である場合にはPAC療法、分離株がCAM 耐性（MIC $\geq$ 1  $\mu$ g/mL）の場合にはPAM療法を本ガイドラインでは推奨する。

一方、小児においてAMPC非感性（または耐性）に対する適切な治療法について、ガイドラインで推奨できるエビデンスは不足している。AMPC耐性の基準は、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) が clinical breakpoints – bacteria : version 7.0 においてMIC $>$ 0.125  $\mu$ g/mL<sup>7a)</sup>としている。また、日本化学療法学会はMIC $\leq$ 0.03  $\mu$ g/mLを感性、その一方で耐性の基準はない<sup>7b)</sup>。AMPC耐性または非感性の場合は、専門家へのコンサルトを提案する。

MTZの耐性の基準は、EUCASTが $>$ 8mg/L( $\mu$ g/mL)との基準を示している<sup>7a)</sup>。ただし、日本化学療法学会抗菌薬感受性測定委員会内ヘリコバクター・ピロリ委員会がCAMおよびAMPCのブレイクポイントを決定した際に、MTZに対するブレイクポイントは決定されなかった<sup>7b)</sup>。また、実際の診療ではMTZのMIC $>$ 8 $\mu$ g/mLであっても、PAM療法で除菌に成功する症例もあることから、当ガイドラインにおいてはPAM耐性による除菌レジメンの変更は明記せず、必要に応じて専門医へのコンサルトを提案する。

抗菌薬の感受性が不明な場合に推奨される治療レジメンに関しては議論がある。一次除菌におけるPAM療法の除菌率が良好で小児の一次除菌療法として推奨するという国内からの報告もあるが<sup>8)</sup>、MTZの安易な処方H. pyloriのみならずClostridium difficileまたは原虫といったMTZが数少ない有効な薬剤である病原体の耐性誘導が懸念される。わが国で開発された新しいカリウムイオン競合型アシッドブロッカーであるボノプラザンフマル酸塩は、成人の一次除菌療法において除菌率は92.6%であり、ランソプラゾールを含む除菌療法に対する非劣性が示され、成人では除菌療法の保険適用を取得した。しかし、ボノプラザンの小児における用法、用量ならびに安全性の検証は海外を含めて皆無であり、ガイドラインにて推奨することは困難である。このため本ガイドラインでは抗菌薬感受性が不明な場合には、現行の成人の保険診療で一次除菌療法として承認されているPAC療法を基本とし、各症例に応じて臨床的に個別に主治医が判断することとした。

除菌療法の治療期間について、小児では質の高い臨床研究が少なくエビデンスに基づく推奨が困難である<sup>2)</sup>。欧米の小児ガイドライン2016では14日間を推奨しているが、その根拠としては十分な酸抑制が除菌率の改善に有効である可能性を示唆するに止まり、新たなランダム化比較試験 (RCT: randomized controlled trial) など質の高い研究に基づいているわけではない<sup>7)</sup>。主治医が何らかの理由で治療上の必要性があると判断し最大14日までの治療期間の延期を考慮する症例はありうるが、原則としてわが国では成人で保険適用となっている7日間の治療を原則とする。

2017年5月現在、小児のH. pylori 除菌療法の用法・用量は保険収載されておらず、国内外のガイドラインや専門家の意見を参考に投与量の目安を表1に示す。PPIについては、いずれか一剤を選択する。国内で発売されているPPIはいずれも、小児への除菌治療は「安全性が確立していない」オフラベル使用である。唯一国内では2018年1月にエソメプラゾールが1歳以上の小児の胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症およびZollinger-Ellison症候群に対する適用が承認されたが、H.pylori 除菌療法の適用はない。CAMの投与量については20mg/kg（最大800mg）<sup>3,9)</sup>ないし15mg/kg程度が目安となっている<sup>10-12)</sup>。

ペニシリンアレルギーのある症例では、PPI+MTZ+CAM による除菌療法が候補となる。また、基礎疾患がある症例においては、PPIとCAM がチトクロームP (CYP: cytochrome P) 450を介する薬物代謝の影響をうける。胃内pH上昇に伴う吸収の変化による薬剤相互作用にも注意が必要である。具体的な薬剤としてはテオフィリン、ジゴキシン、ワルファリン、フェニトイン、カルバマゼピン、アダザナビル、イトラコナゾール、タクロリムス、シクロスポリンなどがあげられる。また重篤な肝障害、腎障害のある患者への投与では成人に対する添付文書を参考に対応する。

小児の除菌療法に際しては、治療を行うことで期待される効果、副作用、除菌失敗時の対応などにつき、患者と代諾者にインフォームド・コンセントを得て行う必要がある。

表1 小児の除菌療法に用いられる主な薬剤と標準的用量（文献1,3,9,10-15から引用、一部改変）

注) いずれも小児への除菌療法として保険収載なし。成人の最大用量を超えないこと。

	用量：mg/kg/日 投与方法：1日2回朝夕	成人最大用量：mg/日
プロトンポンプ阻害薬		
ランソプラゾール <sup>注1)</sup>	1.5	60
オメプラゾール <sup>注2)</sup>	1.0	40
ラベプラゾール <sup>注3)</sup>	0.5	20
エソメプラゾール <sup>注4)</sup>	4歳以上・体重30kg未満 20mg/日 体重30kg以上 40mg/日	40
抗菌薬		
アモキシシリン	50	1,500
クラリスロマイシン <sup>注5)</sup>	15～20	800
メトロニダゾール <sup>注6)</sup>	10～20	500

注1) カプセルをはずして腸溶顆粒として、口腔内崩壊錠（OD: oral disintegrant）は軽く粉砕して投与可

注2) 腸溶剤の粉砕投与は不可

注3) 文献1公表後に新たに成人で保険適用となった薬剤、用量は成人の投与量から換算した目安

注4) 文献1公表後に新たに成人で保険適用となった薬剤、ヨーロッパの小児において *H. pylori* 陽性の十二指腸潰瘍に対する除菌療法として承認されている投与量を引用

注5) 小児の投与量は文献より引用<sup>3,9,12)</sup>

注6) 文献1公表後に新たに成人で保険適用となった薬剤、小児の投与量は文献より引用<sup>3,9,13-15)</sup>

## 文献

1. 加藤晴一, 今野武津子, 清水俊明, 他. 小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断, 治療, および管理指針. 日本小児科学会雑誌 2005;109:1297-30. (ガイドライン)
2. Khurana R, Fischbach L, Chiba N, et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:423-36. (メタ)
3. Kato S, Konno M, Maisawa S, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study. J Gastroenterol 2004;39:838-43. (ケースシリーズ)
4. Kato S, Fujimura S. Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children during the past 9 years. Pediatr Int 2010;52:18-90. (ケースシリーズ)
5. Okamura T, Suga T, Nagaya T, et al. Antimicrobial resistance and characteristics of eradication therapy of *Helicobacter pylori* in Japan: a multi-generational comparison. Helicobacter 2014;19:214-20. (ケースシリーズ)
6. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:534-41. (メタ)
7. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:991-1003. (ガイドライン)
- 7a. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/Clinical\\_breakpoints - bacteria \(v 7.1\) -Update 2017-03-13](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/Clinical_breakpoints_-_bacteria_(v_7.1)_-Update_2017-03-13) (2017年12月20日閲覧) (記載なし)
- 7b. 那須勝, 西野武志, 東健, 他. *Helicobacter pylori* 除菌療法における clarithromycin および

- amoxicillinのブレイクポイント制定に関する報告書. 日本化学療法学会雑誌 2000;48:561-8.  
(記載なし)
8. Okuda M, Kikuchi S, Mabe K, et al. Nationwide survey of *Helicobacter pylori* treatment for children and adolescents in Japan. *Pediatr Int* 2017;59:57-61. (記載なし)
  9. 加藤晴一. 小児 *Helicobacter pylori* 除菌療法-エビデンスと注意点-.日本ヘリコバクター学会雑誌2016;17:60-6. (記載なし)
  10. Iwańczak BM, Borys-Iwanicka A, Biernat M, et al. Assessment of sequential and standard triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection in children dependent on bacteria sensitivity to antibiotics. *Adv Clin Exp Med* 2016;25:701-8. (ランダム)
  11. Hong J, Yang HR. Efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy and bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korean children. *Adv Clin Exp Med* 2016;25:701-8. (ランダム)
  12. Sirvan BN, Usta MK, Kizilkan NU, et al. Are synbiotics added to the standard therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in children beneficial? a randomized controlled study. *Eupoasian J Hepato-Gastroenterol* 2017 ; 7:17-22. (ランダム)
  13. Iwańczak1 BM, Iwanicka1 AB, Biernat M, et al. Assessment of sequential and standard triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection in children dependent on bacteria sensitivity to antibiotics. *Adv Clin Exp Med* 2016;25:701-708 (ランダム)
  14. Huang J, Zhou L, Geng L, et al. Randomised controlled trial: sequential vs. standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Chinese children-a multicentre, open-labelled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1230-1235 (ランダム)
  15. Hong J, Yang HR. Efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy and bismuth-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Korean children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012;15: 237~242 (ケースシリーズ)

## Clinical Question 17

一次除菌に失敗した場合、小児の二次除菌療法として推奨される除菌レジメンは何か？

CQ 17 一次除菌に失敗した場合、小児の二次除菌療法として推奨される除菌レジメンは何か？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ(同意率)
1 除菌不成功は服薬コンプライアンスの不良ないし感染株のクラリスロマイシン耐性によることがほとんどである。	D	—	—
2 クラリスロマイシン耐性株に対し、クラリスロマイシンをメトロニダゾールに変更した3剤併用療法（PAM療法）を行うことを推奨する。	D	100%	強い推奨(75%)

## 【解説文】

本CQに関連した小児におけるシステマティックレビューやRCTによる報告はない。PAC療法での除菌不成功例がPAM療法による二次除菌療法で除菌されたという報告<sup>1-5)</sup>が小児と成人の分野からなされており、除菌失敗はCAM耐性によるものと考えられる。除菌治療前の日本人小児のCAM耐性率は成人より高く、年々増加し40～60%となっている<sup>6-8)</sup>。またCAMを使用した除菌療法で不成功の場合には高率にCAM耐性となる<sup>4)</sup>。CAM耐性株に対し、CAMをMTZに変更した3剤併用療法（PAM療法）が有効である<sup>1,2,4)</sup>。日本人の小児、若年者のCAM耐性株に対するPAM療法の除菌率は100%<sup>8)</sup>、94.3%<sup>6)</sup>との報告がある。

CAM耐性率が高い日本では、除菌療法を開始する前に、CAMおよびMTZの感受性検査をし、感受性のある抗菌薬を用いた3剤併用療法を行うことが望ましい。このようにして実際に高い除菌率が得られている<sup>6,8)</sup>、欧米の小児ガイドライン2016でも抗菌薬感受性検査によるtailored therapyを施行することが推奨されている<sup>9)</sup>。抗菌薬としてミノサイクリン、レボフロキサシン（原則小児では禁忌）およびファロペネムを用いるレジメンについての有効性は、小児に関する報告が少なく不明である。

一次除菌でPAM療法を選択し失敗した場合、あるいは2次除菌に失敗し3次除菌を行う場合のレジメンは、薬剤耐性など除菌失敗の原因を個別に検討のうえ対応する。

## 文献

- Schwarzer A, Urruzuno P, Iwańczak B, et al. New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant *Helicobacter pylori* strain. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:424-8. (ケースコントロール)
- Kato S, Konno M, Maisawa S, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study. J Gastroenterol 2004;39:838-43. (ケースシリーズ)
- Sasaki H, Nagahara A, Hojo M, et al. Ten-year trend of the cumulative *Helicobacter pylori* eradication rate for the 'Japanese eradication strategy'. Digestion 2013;88:272-8. (ケースコントロール)
- Shimoyama T, Fukuda S, Mikami T, et al. Efficacy of metronidazole for the treatment of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. J Gastroenterol 2004;39:927-30. (ケースシリーズ)

5. Marin C, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter* eradication). Expert opinion on pharmacotherapy 2013;14:843-61. (記載なし)
6. Okamura T, Suga T, Nagaya T, et al. Antimicrobial resistance and characteristics of eradication therapy of *Helicobacter pylori* in Japan: a multi-generational comparison. Helicobacter 2014;19:214-20. (ケースシリーズ)
7. Kato S, Fujimura S. Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children during the past 9 years. Pediatr Int 2010;52:18-90. (ケースシリーズ)
8. 今野武津子. 小児の *Helicobacter pylori* 除菌治療成績-クラリスロマイシン耐性をいかに克服するか. 日本ヘリコバクター学会雑誌 2011;12:30-2. (ケースシリーズ)
9. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:991-1003. (ガイドライン)

## Clinical Question 18

除菌療法に伴う副作用には、どのようなものがあるか？

CQ 18 除菌療法に伴う副作用には、どのようなものがあるか？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
副作用には発疹、下痢、軟便、味覚異常、悪心あるいはカンジダ症などが認められ、重篤な副作用として出血性大腸炎がある。	C	—	—

## 【解説文】

本CQに関連したシステマティックレビューやRCTによる報告はない。成人では6～34%に副作用が認められている。従来の小児の報告では、重篤なものは報告されていない<sup>1-8)</sup>。オメプラゾールを基本に2剤あるいは3剤併用療法を行った成績では、小児では33%に副作用がみられているが、主なものは下痢、悪心、腹痛、味覚異常、口内炎、関節痛や眩暈であった<sup>1)</sup>。その後の報告では、PAC療法を受けた患者の13.8%に副作用が報告されている（下痢8.9%、味覚異常4.8%、嘔吐1.6%、皮膚発疹0.1%）<sup>2)</sup>。いずれも軽度でかつ治療を中止する症例はなかった。最も頻度の高い下痢については整腸薬の併用が効果的である。PAM療法を受けた患者では副作用の発現はなかった。しかしAMPCは下痢や発疹の副作用のみならず、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、皮膚や粘膜の紅斑・水疱（中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Johnson症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症）、出血性大腸炎や無菌性髄膜炎といった重篤な副作用を生じる可能性があり、治療に当たって常に念頭に置かなければならない。

## 文献

1. Kato S, Takeyama J, Ebina K, et al. Omeprazole-based dual and triple regimens for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Pediatrics* 1997;100:E31-5. (ケースシリーズ)
2. Kato S, Konno M, Maisawa S, et al. Results of triple eradication therapy in Japanese children: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2004;39:838-43. (ケースシリーズ)
3. Khurana R, Fischbach L, Chiba N, et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication treatment efficacy in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:523-36. (メタ)
4. Gunasekaran TS, Hassall EG. Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1993;123:148-54. (ケースシリーズ)
5. Cucchiara S, Minella R, Lervolino C, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child* 1993;69:655-9. (ケースシリーズ)
6. Kato S, Ebina K, Fujii K, et al. Effect of omeprazole in refractory acid-related disease in childhood: endoscopic healing and 24-hour intragastric acidity. *J Pediatr* 1996;128:415-21. (ケースシリーズ)
7. Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. *Paediatr Drugs* 2003;5:25-40. (ケースシリーズ)
8. Okuda M, Kikuchi S, Mabe K, et al. Nationwide survey of *Helicobacter pylori* treatment for children and adolescents in Japan. *Pediatr Int* 2017;59:57-61. (記載なし)

## Clinical Question 19

## 小児の除菌療法において、プロバイオティクスの併用は有効か？

CQ 19 小児の除菌療法において、プロバイオティクスの併用は有効か？			
ステートメント	エビデンスレベル	合意率	推奨の強さ (同意率)
プロバイオティクス製剤の併用による除菌率の上乗せ効果は明らかではないが、抗菌薬による下痢などの予防に有効である。	C	—	—

## 【解説文】

成人を対象にしたプロバイオティクス製剤投与では *H. pylori* の感染菌量低減、除菌率向上、および除菌療法における下痢などの副作用低減の効果は示されているが<sup>1,2)</sup>、小児を対象とした検討は少ない。

プロバイオティクスとして用いられる菌種は、小児においても *H. pylori* の発育を減少させる効果はあるとみられるが、菌種間における作用を比較検討した報告は極めて少ない。むしろ抗菌薬を用いた除菌療法に相乗的に働き、更に下痢などの抗菌薬の副作用発現を抑制するなど補助的な役割が期待される<sup>3,4)</sup>。一方で有意差がなかったという報告もある<sup>5)</sup>。プロバイオティクスのうち *H. pylori* の除菌率を高める菌種として、*Lactobacillus casei* DN-114001、*L. acidophilus*、*L. rhamnosus*、*L. bulgaricus*、*Bifidobacterium infantis*、*B. bifidum*、*Streptococcus thermophilus*などが報告されている<sup>4,6)</sup>。小児における3剤併用除菌療法の除菌率が57.5～69.7%に対し、こうしたプロバイオティクス株の併用群では83.7～91.6%と高い除菌率を示す ( $p < 0.05$ )。 *H. pylori* 除菌に関するプロバイオティクス単独の成績として、*L. gasseri* OLL2716を含む乳製品を12か月喫食することにより29.3%の小児が便中 *H. pylori* 抗原測定 (HpSA : *H. pylori* stool antigen test) で陰性化を示している<sup>7)</sup>。 *H. pylori* に対する *L. gasseri* OLL2716 の *in vitro* でのプロバイオティクス効果は、*L. gasseri* OLL2716が産生する乳酸に起因しており、その作用により *H. pylori* の球状化 (coccoïd form) を促進させることが報告されている<sup>8)</sup>。この検討においてcoccoïd formの *H. pylori* は完全に死滅していない。

わが国で医薬品として承認されているプロバイオティクス製剤のうち、乳酸菌やビフィズス菌を用いている薬剤は4剤であり、これらの薬剤を *H. pylori* 除菌療法に併用した臨床試験はなされていない。プロバイオティクスで使用される菌株を併用する場合、その多くはヨーグルトや乳飲料などの食品が殆どである。現時点では、*H. pylori* の除菌療法に併用を考慮するうえで、これら食品の摂食量・摂食期間は明らかでない。したがってプロバイオティクスは、*H. pylori* 除菌療法の補助の目的も含め、日常の食生活の一部として、これらの菌種を含む食品を摂食する意義はあると考える。

以上のようなエビデンスはあるものの、除菌に効果を示すプロバイオティクスの菌株の多くは食品として扱われており、臨床試験等の成績もガイドラインとして明確に推奨するにはエビデンスが乏しく、さらに直接的あるいは間接的な有用性であるかについても一定していないため推奨度決定の対象外とした。

## 文献

1. Lu M, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2016;11:e0163743. (メタ)

2. 神谷茂. *Helicobacter pylori* 感染症に対するプロバイオティクスの効果. 腸内細菌学雑誌 2010;24:1-12. (記載なし)
3. Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, et al. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatrica* 2009;98:127-31. (ランダム)
4. Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, et al. Probiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2014;20:673-89. (記載なし)
5. Ahmad K, Fatemeh F, Mehri N, et al. Probiotics for the treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection: a randomized double blind clinical trial. *Iran J Pediatr* 2013;23:79-84. (ランダム)
6. Wang Y, Huang Y. Effect of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* supplementation to standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication and dynamic changes in intestinal flora. *World J Microbial Biotechnol* 2014;30:847-53. (ランダム)
7. Boonyaritichai S, Kuwabara K, Nagano J, et al. Long-term administration of probiotics to asymptomatic pre-school children for either the eradication or the prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2009;14:202-7. (ランダム)
8. Fujimura S, Watanabe A, Kimura K, et al. Probiotic mechanism of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 strain against *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2012;50:1134-6. (記載なし)

## 第 4 章 資料

## 文献の検索式一覧

CQ1 除菌療法は適応疾患・病態を有するすべての小児に推奨されるか？

PubMedで以下の検索式で77編該当。(検索日: 2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND eradication) AND (indication OR indications)  
Filters: English; child: birth-18 years

#2 ("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND eradication) AND (exception OR exclusion)  
Filters: English; child: birth-18 years

#3 ("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND eradication) AND reinfection Filters: English;  
child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で63編該当。(検索日: 2014/12/2)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "indication"

#2 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "exception"

#3 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "exclusion"

#4 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "reinfection"

医中誌で以下の検索式で4編該当。(検索日: 2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and 適応  
/AL and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

#2 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and 適応  
外/AL and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

#3 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (再感  
染/TH or 再感染/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

International Guideline Libraryで以下の検索式で5編該当。(検索日: 2014/11/27)

#1 Helicobacter pylori

NGC(National Guideline Clearinghouse)で以下の検索式で20編該当。(検索日:  
2014/11/27)

#2 Helicobacter pylori

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、18編の文献を追加  
した。

CQ2 *H. pylori* 感染が証明された小児の胃・十二指腸潰瘍に除菌療法は推奨されるか？

PubMedで以下の検索式で260編該当。(検索日: 2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Peptic Ulcer"[Mesh]) AND eradication Filters:  
English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で277編該当。(検索日: 2014/11/27)

#1 "Helicobacter pylori" and "ulcer" and "eradication" and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and "ulcer" and "eradication" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で23編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (消化  
性潰瘍/TH or 消化性潰瘍/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、21編の文献を追加  
した。

CQ3 消化管症状に対して内視鏡検査を行い、*H. pylori* 感染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？

\*症状

PubMedで以下の検索式で229編該当。(検索日: 2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND eradication) AND (((abdominal pain) OR

dyspepsia) OR symptom) Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で155編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and ("abdominal pain" OR "dyspepsia" OR "symptom") and child

#2 "Helicobacter pylori" and "eradication" and ("abdominal pain" OR "dyspepsia" OR "symptom") and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で12編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (消化器徴候と症状/TH or 消化器症状/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

#2 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (腹痛/TH or 腹痛/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

#3 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and ディスぺプシア/AL and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、31編の文献を追加した。

#### \*慢性胃炎

PubMedで以下の検索式で112編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh] AND eradication) AND chronic gastritis Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で96編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "gastritis" and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "gastritis" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で19編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (胃炎/TH or 慢性胃炎/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、16編の文献を追加した。

#### \*萎縮

PubMedで以下の検索式で27編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh] AND eradication) AND atrophy Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で7編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "atrophy" and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "atrophy" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で8編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (萎縮/TH or 萎縮/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、2編の文献を追加した。

CQ4 *H. pylori* 感染が証明された小児の胃MALTリンパ腫に除菌療法は推奨されるか?

PubMedで以下の検索式で39編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh] AND eradication) AND (lymphoma) Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で13編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "lymphoma"

医中誌で以下の検索式で3編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (リンパ腫/TH or リンパ腫/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)  
2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、6編の文献を追加した。

CQ5 *H. pylori* 感染が証明された小児の蛋白漏出性胃腸症に除菌療法は推奨されるか？  
PubMedで以下の検索式で3編該当。(検索日：2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh] AND eradication) AND ((protein losing) OR (hypoproteinemia) OR (hypertrophic gastropathy)) Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で0編該当。(検索日：2014/12/2)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and (protein losing)

#2 "Helicobacter pylori" and "eradication" and hypoproteinemia

#3 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "hypertrophic gastropathy"

医中誌で以下の検索式で4編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 (Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (蛋白喪失性腸症/TH or タンパク漏出性胃腸症/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

#2 (Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and メネトリエ/AL and (小児/TH or 小児/AL)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、1編の文献を追加した。

CQ6 *H. pylori* 感染が証明された小児の鉄欠乏性貧血に除菌療法は推奨されるか？

PubMedで以下の検索式で33編該当。(検索日：2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh] AND eradication) AND (iron deficiency anemia)

Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で10編該当。(検索日：2014/12/2)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "iron deficiency anemia"

医中誌で以下の検索式で11編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (貧血-鉄欠乏性/TH or 鉄欠乏性貧血/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、6編の文献を追加した。

CQ7 *H. pylori* 感染が証明された小児の慢性特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病(慢性ITP)に除菌療法は推奨されるか？

PubMedで以下の検索式で18編該当。(検索日：2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh] AND eradication) AND (idiopathic thrombocytopenic purpura) Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で11編該当。(検索日：2014/11/27,)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "idiopathic thrombocytopenic purpura"

医中誌で以下の検索式で10編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (紫斑病-血小板減少性/TH or 血小板減少性紫斑病/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、3編の文献を追加した。

CQ8 *H. pylori* 感染が証明された小児の蕁麻疹に除菌治療は推奨されるか？

PubMedで以下の検索式で13編該当。(検索日:2014/12/3)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND eradication AND ((urticaria) OR atopic dermatitis) Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で7編該当。(検索日:2014/12/3)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and ("urticaria" OR "atopic dermatitis") and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and "eradication" and ("urticaria" OR "atopic dermatitis") and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で1編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (蕁麻疹/TH or 蕁麻疹/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、3編の文献を追加した。

CQ9 無症状の小児の*H. pylori* 保菌者に除菌治療は推奨されるか?

\*胃癌予防

PubMedで以下の検索式で25編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND eradication AND (malignancy OR cancer) AND (prevent OR protect OR prevention OR protection OR prophylaxis) Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で16編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and ("cancer" OR "malignancy") and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and "eradication" and ("cancer" OR "malignancy") and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で8編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (胃腫瘍/TH or 胃癌/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、2編の文献を追加した。

\*胃癌の家族歴

PubMedで以下の検索式で40編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND family AND (malignancy OR cancer) Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で24編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "family "

医中誌で以下の検索式で1編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (胃腫瘍/TH or 胃癌/AL) and 家族歴/AL and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、8編の文献を追加した。

\*再感染

PubMedで以下の検索式で153編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND eradication AND reinfection Filters: English

Cochraneで以下の検索式で30編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "reinfection"

医中誌で以下の検索式で30編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (再感染/TH or 再感染/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、3編の文献を追加した。

CQ10 小児の感染診断法として推奨される検査は何か？

\*迅速ウレアーゼ試験

PubMedで以下の検索式で294編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 "Helicobacter pylori"[Mesh] AND (diagnosis OR detect) AND (rapid urease test)  
Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で73編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 "Helicobacter pylori" and (rapid urease test) and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and (rapid urease test) and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で15編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (Urease/TH or ウレアーゼ/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、13編の文献を追加した。

\*鏡検法(病理組織)検査

PubMedで以下の検索式で599編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 Helicobacter pylori [Mesh] AND (diagnosis OR detect) AND (pediatric OR child OR children) AND (histology OR histopathology) Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で100編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 'Helicobacter pylori and "histology" and "child"

#2 'Helicobacter pylori and "histology" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で57編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and 鏡検法/AL)) and (PT=原著論文)

#2 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (組織/TH or 組織/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、43編の文献を追加した。

\*培養法

PubMedで以下の検索式で225編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 "Helicobacter pylori"[Mesh] AND (diagnosis OR detect) AND (pediatric OR child OR children) AND culture Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で69編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 "Helicobacter pylori" and "culture" and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and "culture" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で31編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and 培養/AL) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、23編の文献を追加した。

\*尿素呼気試験

PubMedで以下の検索式で372編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 Helicobacter pylori [Mesh] AND (diagnosis OR detect) AND (pediatric OR child OR children) AND (UBT OR breath test) Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で209編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 "Helicobacter pylori" and "breath test" and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and "breath test" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で28編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (尿素呼気試験/TH or 尿素呼気試験/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、40編の文献を追加した。

\*便中*H. pylori* 抗原測定

PubMedで以下の検索式で194編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 Helicobacter pylori [Mesh] AND (diagnosis OR detect) AND (stool antigen) Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で19編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 "Helicobacter pylori" and (stool antigen) and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and (stool antigen) and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で19編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and 便中抗原/AL) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、20編の文献を追加した。

\*抗*H. pylori* 抗体測定

PubMedで以下の検索式で354編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 Helicobacter pylori [Mesh] AND (diagnosis OR detect) AND (pediatric OR child OR children) AND antibody Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で51編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 "Helicobacter pylori" and "antibody" and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and "antibody" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で58編該当。(検索日:2014/11/4)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (診断/TH or 診断/AL) and (抗体/TH or 抗体/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、26編の文献を追加した。

CQ11 感染診断の正確度を高めるにはどのようにすべきか?

PubMedで以下の検索式で67編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 Helicobacter pylori [Mesh] AND (diagnosis OR detect) AND (improve OR better) NOT eradication Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で10編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 "Helicobacter pylori" and ("detection" OR diagnosis) and "improve" and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and ("detection" OR diagnosis) and "improve" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で5編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (診断/TH or 診断/AL) and 精度/AL) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、15編の文献を追加した。

CQ12 腹痛や貧血があり上部消化管内視鏡検査を施行した小児において、どのような内視鏡所見があれば *H. pylori* 感染を疑い、CQ10で推奨される検査法を行うか?

PubMedで以下の検索式で468編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 Helicobacter pylori [Mesh] AND diagnosis AND (pediatric OR child OR children)  
AND endoscopy Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で197編該当。(検索日:2014/11/27,)

#1 "Helicobacter pylori" and "endoscopy" and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and "endoscopy" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で59編該当。(検索日:2014/12/2)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (診断/TH or 診断/AL) and (内視鏡/TH or 内視鏡/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、31編の文献を追加した。

CQ13 除菌判定は治療終了後どれくらいで行うと良いか?

PubMedで以下の検索式で18編該当。(検索日:2014/11/27,)

#1 "Helicobacter pylori"[Mesh] AND (eradication OR therapy) AND (false negative)

Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で3編該当。(検索日:2014/11/27)

#1 "Helicobacter pylori" and "eradication" and "false negative"

医中誌で以下の検索式で6編該当。(検索日:2014/12/9)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (除菌判定/AL) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、1編の文献を追加した。

CQ14 小児の除菌判定法として推奨される検査は何か?

\*尿素呼気試験または便中 *H. pylori* 抗原測定

PubMedで以下の検索式で253編該当。(検索日:2014/11/30)

#1"Helicobacter pylori"[Mesh] AND (eradication OR therapy) AND (UBT OR breath test) AND (pediatric OR child OR children) Filters: English; child: birth-18 years

#2"Helicobacter pylori"[Mesh] AND (eradication OR therapy) AND (stool antigen)

Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で174編該当。(検索日:2014/11/30)

#1 "Helicobacter pylori" and "breath test" and "eradication" and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and "breath test" and "eradication" and "adolescent"

#3 "Helicobacter pylori" and (stool antigen) and "eradication" and "child"

#4 "Helicobacter pylori" and (stool antigen) and "eradication" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で187編該当。(検索日:2014/12/9)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (除菌判定/AL) and (PT=原著論文)

#2 ("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクター・ピロリ/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (尿素呼気試験/TH or 尿素呼気試験/AL) and (PT=原著論文)

#3 ("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクター・ピロリ/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and 便中抗原/AL and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、32編の文献を追加した。

\*生検組織を必要とする検査法(迅速ウレアーゼ試験、鏡検法・病理組織、培養法)

PubMedで以下の検索式で438編該当。(検索日:2014/11/27)

#1"Helicobacter pylori"[Mesh] AND (eradication OR therapy) AND (rapid urease test)

Filters: English; child: birth-18 years

#2 "Helicobacter pylori"[Mesh] AND (eradication OR therapy) AND (histology OR histopathology) AND (pediatric OR child OR children) Filters: English; child: birth-18 years

#3 "Helicobacter pylori"[Mesh] AND (eradication OR therapy) AND culture Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で120編該当。(検索日:2014/11/30)

#1 "Helicobacter pylori" and (rapid urease test) and "eradication" and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and (rapid urease test) and "eradication" and "adolescent"

#3 "Helicobacter pylori" and "histology" and "eradication" and "child"

#4 "Helicobacter pylori" and "histology" and "eradication" and "adolescent"

#5 "Helicobacter pylori" and "culture" and "eradication" and "child"

#6 "Helicobacter pylori" and "culture" and "eradication" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で13, 19, 20編該当。(検索日:2014/12/9)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (除菌判定/AL) and (PT=原著論文)

#2 ("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクター・ピロリ/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (Urease/TH or ウレアーゼ/AL) and (PT=原著論文)

#3 ("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクター・ピロリ/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and 鏡検法/AL and (PT=原著論文)

#4 ("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクター・ピロリ/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (組織/TH or 組織/AL) and (PT=原著論文)

#5 ("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクター・ピロリ/AL) AND (小児/TH or 小児/AL) AND (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) AND 培養/AL and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、38編の文献を追加した。

#### \*抗 *H. pylori* 抗体測定法

PubMedで以下の検索式で92編該当。(検索日:2014/12/7)

#1 "Helicobacter pylori"[Mesh] AND (eradication OR therapy) AND antibody Filters: English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で13編該当。(検索日:2014/12/7)

#1 "Helicobacter pylori" and "antibody" and "eradication" and "child"

#2 "Helicobacter pylori" and "antibody" and "eradication" and "adolescent"

医中誌で以下の検索式で24編該当。(検索日:2014/12/9)

#1 ((Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (除菌判定/AL) and (PT=原著論文)

#2 ("Helicobacter pylori"/TH or ヘリコバクター・ピロリ/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and (抗体/TH or 抗体/AL) and (PT=原著論文)

2016年10月13日に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、12編の文献を追加した。

#### CQ15 除菌療法を行う際に留意すべきことは何か?

PubMedで以下の検索式で121編該当。(検索日:2014/12/17)

#1 ((H. pylori) AND (((eradication) OR therapy) OR treatment)) AND (((age limit) OR age requirement) OR age restriction) Filters: Humans; English; child: birth-18 years

#2 ((((((child[Title/Abstract]) OR children[Title/Abstract]) OR pediatric[Title/Abstract])) AND H. pylori[Title/Abstract]) AND (((eradication[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract])) AND (((age limit[Title/Abstract]) OR age requirement[Title/Abstract]) OR age restriction[Title/Abstract])

#3 ((H. pylori) AND (((eradication) OR therapy) OR treatment)) AND ((re-infection) OR reinfection) Filters: Humans; English; child: birth-18 years

#4 (((H. pylori[Title/Abstract]) AND (((eradication[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract])) AND (((child[Title/Abstract]) OR children[Title/Abstract]) OR pediatric[Title/Abstract])) AND ((re-infection[Title/Abstract]) OR reinfection[Title/Abstract])

#5 (((H. pylori) AND drug resistance) AND (((eradication) OR therapy) OR treatment)) AND Japan Filters: Humans; English; child: birth-18 years

#6 (((H. pylori[Title/Abstract]) AND drug resistance[Title/Abstract]) AND (((child[Title/Abstract]) OR children[Title/Abstract]) OR pediatric[Title/Abstract])) AND (((eradication[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract])

#7 (((("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Drug Therapy"[Mesh]) AND "Drug Resistance"[Mesh]) AND Japan Filters: Humans; English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で26編該当。(検索日:2014/12/18)

#1 (H. pylori) AND (children)

医中誌で以下の検索式で64編該当。(検索日:2014/12/12)

#1 (((("Helicobacter pylori"/TH or H. pylori/AL)) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and ((小児/TH or 小児/AL)))) and (PT=原著論文)

2016年10月に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、13編の文献を追加した。

CQ16 小児の一次除菌療法において推奨される除菌レジメンは何か?

PubMedで以下の検索式で89編該当。(検索日:2014/12/15)

#1 (((eradication) OR therapy) OR treatment) AND H. pylori) AND first line Filters: Humans; English; child: birth-18 years

#2 (((first line [Title/Abstract]) AND H. pylori[Title/Abstract]) AND (((therapy[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) OR eradication[Title/Abstract])) AND (((pediatric[Title/Abstract]) OR child[Title/Abstract]) OR children[Title/Abstract])

#3 (("Drug Therapy"[Mesh]) AND "Helicobacter pylori"[Mesh]) AND first line Filters: Humans; English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で26編該当。(検索日:2014/12/18)

#1 (pylori) AND (children)

医中誌で以下の検索式で6編該当。(検索日:2014/12/12)

#1 (((("Helicobacter pylori"/TH or H. pylori/AL)) and ((小児/TH or 小児/AL)) and (一次除菌/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、13編の文献を追加した。

CQ17 一次除菌に失敗した場合、小児の二次除菌療法として推奨される除菌レジメンは何か?

PubMedで以下の検索式で102編該当。(検索日:2014/12/7)

#1 ((H. pylori) AND (((second line) OR salvage) OR rescue) OR alternative) AND (((eradication) OR therapy) OR treatment) Filters: Humans; English; child: birth-18 years

#2 ((((((pediatric [Title/Abstract]) OR child [Title/Abstract]) OR children[Title/Abstract])) AND H. pylori[Title/Abstract]) AND (((second line[Title/Abstract]) OR salvage[Title/Abstract]) OR rescue[Title/Abstract]) OR alternative[Title/Abstract])) AND (((eradication[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) Filters: Humans; English

#3 (("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "Drug Therapy"[Mesh]) AND (((second line) OR salvage) OR rescue) OR alternative) Filters: Humans; English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で1編該当。(検索日:2014/12/18,)

#1 (pylori) AND (children) AND (second)

医中誌で以下の検索式で8編該当。(検索日:2014/12/12)

#1 (((("Helicobacter pylori"/TH or H. pylori/AL)) and ((小児/TH or 小児/AL)) and (二次除菌/AL)) and (PT=原著論文)

2016年10月に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、11編の文献を追加した。

CQ18 除菌療法に伴う副作用には、どのようなものがあるか?

PubMedで以下の検索式で56編該当。（検索日：2014/12/6）

#1 (((((((side effect [Title/Abstract]) OR side effects[Title/Abstract]) OR adverse event[Title/Abstract]) OR adverse events[Title/Abstract]) OR adverse effect[Title/Abstract]) OR adverse effects[Title/Abstract]) OR adverse reaction[Title/Abstract]) OR adverse reactions[Title/Abstract])) AND (((pediatric[Title/Abstract]) OR child[Title/Abstract]) OR children[Title/Abstract])) AND (((eradication[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract])) AND H. pylori[Title/Abstract]

Cochraneで以下の検索式で20編該当。（検索日：2014/12/18）

#1 (pylori) AND (children) AND (side effect)

#2 (pylori) AND (children) AND (adverse event)

医中誌で以下の検索式で5編該当。（検索日:2014/12/12）

#1 (((("Helicobacter pylori"/TH or H. pylori/AL)) and (除菌療法/TH or 除菌治療/AL) and ((小児/TH or 小児/AL)) and (副作用/AL))) and (PT=原著論文)

2016年10月に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、15編の文献を追加した。

CQ19 小児の除菌療法において、プロバイオティクスの併用は有効か？

PubMedで以下の検索式で54編該当。（検索日：2014/12/5）

#1 ((H. pylori) AND probiotics) AND (((eradication) OR therapy) OR treatment) Filters: Humans; English; child: birth-18 years

#2 (((((((pediatric [Title/Abstract]) OR child[Title/Abstract]) OR children[Title/Abstract])) AND H. pylori[Title/Abstract]) AND (((eradication[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract])) AND probiotics[Title/Abstract])

#3 ("Helicobacter pylori"[Mesh]) AND "drug therapy" [Subheading]) AND "Probiotics"[Mesh] Filters: Humans; English; child: birth-18 years

Cochraneで以下の検索式で7編該当。（検索日：2014/12/18）

#1 (H. pylori) AND (children) AND (probiotics)

医中誌で以下の検索式で1編該当。（検索日:2014/12/12）

#1 (((("Helicobacter pylori"/TH or ピロリ菌/AL)) or (("Helicobacter pylori"/TH or H. pylori/AL))) and ((除菌療法/TH or 除菌治療/AL)) and ((プロバイオティクス/TH or プロバイオティクス/AL))) and (PT=原著論文)

2016年10月に再度同じデータベースを同じキーワードで再検索し、15編の文献を追加した。