

パブリックコメントと回答

パブリックコメント番号	パブリックコメント (引用論文は筆頭著者、雑誌名、発刊年に略)	パブリックコメントへの回答 背景黄色(適応)、水色(診断)、オレンジ(治療)、緑(その他)
パブコメ1	<p>ガイドラインで下に示す私の論文を引用してくださり、ありがとうございます。</p> <p>4. Uemura N, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Eng J Med 2001;345:784-9. (非ランダム) これについてコメントします。</p> <p>1) 非ランダム化試験ではなく、コホート研究であると思えます。</p> <p>2) Uemuraら4)は、『日本成人の胃癌リスクは重度の胃粘膜萎縮と胃体部優位炎であり、中等度の萎縮と胃前庭部優位炎はリスクではない』と結論していますが、この記述は間違いです。正しくは、『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く、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』です。</p> <p>できれば訂正をお願いいたします。 よろしく願い申し上げます。</p>	<p>パブリックコメントへの回答 背景黄色(適応)、水色(診断)、オレンジ(治療)、緑(その他)</p> <p>CQ9 文献4を「コホート研究」に修正しました。</p> <p>CQ9-1の解説文に下記を修正追加しました。 「Uemuraら⁴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¹¹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。」 「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⁴、小児におけるデータはない。また、小児の<i>H. pylori</i>胃炎の多くは結節性胃炎である^{14a}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。」</p> <p>文献追加 14a. Kato S, Nishino Y, Ozawa K, et al. The prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. J Gastroenterol 2004;39:734-8.</p>
パブコメ2	<p>I 適応疾患 Clinical Question 9 : 「無症状の小児の<i>H. pylori</i> 保菌者に除菌治療は推奨されるか?」の項目において、</p> <p>「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を行わないことを推奨する。」とありますが、推奨レベル「なし」にもかかわらず、推奨しているのは矛盾していると思えます。「積極的なtest and treatは推奨しない」とするのが、ガイドラインとしては良いのではないかと思います。解説文にも「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。」とあるように、test and treatを行っても良い場合があるにもかかわらず、「test and treatを行わないことを推奨する。」とあるのは、主観が強い様な気がします。また、解説文には「胃癌予防に関して、20歳以上の成人に</p>	<p>CQ9 推奨レベル「なし」は「強く推奨」か「弱く推奨」かの合意が得られなかっただけで、「test and treatを行なわない」は100%合意が得られています。 「推奨の強さの同意に至らないにも関わらず、ステートメントの文言が強すぎる」とのご指摘を重く受け止め、CQ9-1を「test and treatを行なわないことを提案する」に修正いたしました。</p> <p>年齢層別のご意見はごもっともで、小児科サイドとして絶えず主張しています。「中学生以下」は小児としてエビデンスに基づきステートメントを作成しました。一方、高校生については本ガイドラインの対象外であるため、言及できません。 「何歳であっても盲目的なT&Tは勧められるべきではなく、あくまで説明と同意のもとで行うべき」のご指摘の通りです。</p> <p>CQ9-1 解説文において年齢に関する明記をさけ、下記の通り修正</p>

	<p>対する test and treat で問題はなく、中学生を含む小児に盲目的に行うことは推奨できない。」との記載がありますが、では、16 歳から 19 歳ではどうなのでしょう。15 歳までは盲目的な test and treat はダメで、16 歳-19 歳ではよくわからなくて、20 歳になった途端に OK では、根拠が薄いような気がします。何歳であっても盲目的な test and treat は勧められるべきではなく、あくまで説明と同意のもとで行うべきと考えます。</p>	<p>しました。 「20 歳以上の」を削除し、「Asaka ら¹⁵⁾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除菌を行うことは推奨できない。」</p>
<p>パブコメ 3</p>	<p>今回のガイドライン案は、臨床における小児のヘリコバクター・ピロリ感染に対する治療の基本になるものであり、学会員である立場からも優れたものになることを期待しております。本案は系統的な論文検索を行った、信頼性の高い方法で作成されています。しかし、論文の解釈が不正確に感じる点があり、改善が必要と思いますので、その点について述べさせていただきます。</p> <p>CQ9-1 について</p> <p>1. (a) 北米や欧州のガイドラインでは、test and treat を推奨していません。しかし、これらの地域とわが国では <i>H. pylori</i> の病原性が異なります。同ガイドラインには、欧米以外には適さないという記載があります。欧米型の <i>H. pylori</i> とわが国に多い東アジア型の <i>H. pylori</i> で大きく病原性が異なり、東アジア型が高頻度で胃癌患者から検出されています (Satomi S. J Gastroenterol 2006 など)。この CQ に対する解説では、この点に関する検討が示されていません。</p> <p>2. (b) 文献 4 の結果から Uemura らは、成人期に体部胃炎 (汎胃炎もリスクとされています) がある場合に胃癌のリスクが高くなると述べていますが、この記載は成人に関するものです。小児期から継続する感染が、胃癌の多発する 50 歳以上になっていく過程で汎胃炎や体部優位胃炎が出現すると考えられます。また、後述するように、特に若い時期に多い未分化型胃癌では感染そのものがリスクになることが示されています。小児期の前庭部胃炎と胃癌リスクを結びつけることは無理があるように思います。</p> <p>3. (c) 文献 12 では、4 歳児と 8 歳児に score 2 の萎縮があり、炎症は score 1、activity は score 3 となっていて、10 歳以下でも萎縮があって、更に進行する可能性が示されています。また、この論文の結論は、However, the present findings suggest that in countries with a high risk of gastric cancer, eradicating <i>H. pylori</i> in childhood could prove more effective in preventing gastric</p>	<p>CQ9 (一部 CQ3) 我々は「小児における test and treat」について、エビデンスに基づいて慎重に議論してきました。</p> <p>ご指摘の内容は承知しております。しかし、小児における”株の違い”が将来的なリスクに与えるデータはなく、重度の萎縮も稀であること、そして、Asaka&Graham のレビュー (Helicobacter 2010) にある通り、結果として「小児への test and treat」の妥当性はないと考えられます。</p> <p>未分化型胃癌の問題は注視しております。CQ9-1 の解説文に Uemura N, et al. (N Eng J Med 2001) の論文の引用については、パブコメ 1 のご指摘をふまえ、CQ9-1 の解説文の一部を修正しました。(パブコメ 1 の回答を参照ください) また、ご指摘の「特に若い時期に多い」は曖昧で、議論が困難です。</p> <p>結論は内視鏡検査で胃炎が証明された小児における除菌治療の可能性を示唆しているに過ぎず、「行政レベルなどでの無症状の小児に対する test and treat」を推奨している訳ではありません。</p>

atrophy, ultimately, the development of cancer. となっています。論文の結論と反対の解釈となっています。

引用文献 14 では、コロンビアでは 97 人の 18 歳以下の小児のうち、9-14 歳の小児 6 人に腸上皮化生 (scale は 2 と 3 が 1 人ずつで 4 人は 1) があることが報告されています。この部分について言及されず、韓国のデータの部分だけが引用されていることの根拠は何でしょうか。韓国では (Koh H. Yonsei Medical Journal 2007) で As noted, in Korean patients the histopathologic lesions of gastritis start as early as the age of 2.3, and these lesions progress to intestinal metaplasia after the age of 7.7, which means gastritis might occur from a young age and progress to intestinal metaplasia in some patients as they grow older. という報告があります。これらの知見から、中学生以下で腸上皮化生が希というのは正確ではないと思われま

す。わが国の報告で、nodular gastritis が若年者の未分化癌で認められた (Kamada T. J Gastroenterol Hepatol 2008) というものがあります。萎縮でなく Nodular gastritis が、或いは、*H. pylori* 感染自体が若年者の胃癌の原因になっている可能性があります。萎縮があまり関係しないとされている若年成人 (20-40 歳) の未分化癌は *H. pylori* 感染と強い関係があることが明らかになっています (Kikuchi S. Cancer 1995)。このことから、感染自体が原因となる胃癌が特に若年者では少なくないといえます。

小児期の胃癌は少ないですが、*H. pylori* 陽性小児の 85 歳までの胃癌リスクを概算すると男児で 20%、女児で 10% であり、将来の胃癌リスクは小さくありません (論文作成中)。また、除菌時の萎縮の程度が軽いほど除菌の胃癌予防効果は大きい (Take S. J Gastroenterol 2007) ことが明らかになっています。感染が続くと萎縮のリスクが高まることから、早期の除菌が望ましいと考えられます。

4. (d) *H. pylori* 自体がアレルギー疾患に抑制的に作用するかについては、必ずしも結果が一致していません (Wouter J. Aliment Pharmacol Ther 2016 など)。また、一連の研究は、いずれも感染のない児と感染がある児の比較であり、除菌治療を受けた場合のデータの記載はありません。これらの論文の結果からは、除菌治療でアレルギー疾患が増加する恐れがあるとは結論できないと考えられます。

CQ9-2 について

小児においても、腸上皮化生は *H. pylori* に感染していない症例にも見られる所見であり、成人における *H. pylori* による胃粘膜萎縮を介する腸上皮化生とは同一には扱えないため、その解釈には注意を要します。「萎縮」を基本に考えるべきと思います。

「若年者」では議論が困難です。小学生、中学生、高校生等に分けての議論が必要です。なお、結節性胃炎と未分化型胃癌については、CQ9-1 の解説文の一部を修正しました。(パブコメ 1 の回答を参照ください)

「萎縮の程度が軽いほど除菌の胃癌予防効果は大きい」は明らかです。しかし、Asaka&Graham のレビュー (Helicobacter 2010) で 20 歳以降で問題ないことが示されています。

「無症状の小児に対する test and treat の推奨」(医療介入) を考える上で、無視できない点であると思います。可能性が考えられていると述べているだけです。疫学的なパワーとアウトカム (判定時期) を考えた場合、除菌後のデータの作成は困難です。一方で、「無関係」と結論する明確なエビデンスはありません。

	<p>5. (e) 上記3. の最後の部分「除菌時の萎縮の程度が軽いほど除菌の胃癌予防効果は大きい (Take S. J Gastroenterol 2007)」ことは根拠にならないでしょうか。</p> <p>6. (f) (CQ3 と併せて) 胃癌家族歴があるときは、家族の不安軽減を考え除菌が推奨されています。CQ9-1 では小児期の除菌を推奨せずに、この場合に推奨している根拠は何でしょうか。小児期の除菌にメリットがあると考えるのであれば、CQ9-1、CQ9-2 のいずれも小児期で除菌すべきであり、メリットがないと考えるのであれば、いずれも小児期に除菌せずに、その後に除菌するという結論になるのではないのでしょうか。 CQ3 でも、消化管症状、組織学的慢性胃炎、組織学的胃粘膜萎縮のいずれかがある場合には除菌を推奨することになっています。消化管症状は、<i>H. pylori</i> 以外が原因のことも少なくありません。また、組織学的慢性胃炎は生検による組織検査をすれば、感染者のほとんどもに証明される（逆にいうと感染検査に加えてわざわざ内視鏡で組織検査する意味がない）と思われる。CQ3 の記載と CQ9-1 は、事実上矛盾するのではないのでしょうか。</p>	<p>除菌の萎縮を含めた胃炎の改善効果に関しては CQ3 をご参照ください。ガイドライン作成では、胃炎の有無の評価も念頭に議論されました。</p> <p>家族歴などで「除菌を希望」する場合、拒絶することは出来ないと考えます。ただ、「考慮する」であり、「推奨する」ではありません。</p> <p>我々の <i>H. pylori</i> 感染に対する基本方針は「関連疾患」の治療であり、通常、内視鏡検査が必要です。CQ3-2 の主なアウトカムは「有症状小児の炎症の改善」であり、一方 CQ9 では「無症状小児の胃癌予防」です。矛盾はないと考えます。</p>
<p>パブコメ 4</p>	<p>このたび、「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2017（改訂2版）案」を拝見いたしました。作成委員長ならびに作成委員の先生方、大変お疲れ様です。</p> <p>さて、ガイドライン内 ページ32 CQ 9 「無症状の小児の <i>H. pylori</i> 保菌者に除菌治療は推奨されるか？」につきまして、コメントをさせていただきます。</p> <p>この領域では大変ご高名な今野先生（札幌厚生病院小児科）や中山先生（信州大学小児科）らの報告のように、小児の <i>H. pylori</i> 感染者の多くは「鳥肌胃炎」（小児の代表的な胃炎）であることが知られています。まずは、CQ 9 解説文の中に文献も含め、「鳥肌胃炎」についてが全く言及されていないことに大変に違和感を感じております。いかがでしょうか。添付文献は若年成人（小児ではありませんが）、未分化型胃癌の高リスクであることを示したもの（DE）、また成人例ですが、前庭部のみならず胃体部にも炎症が存在する（汎胃炎）ことが報告されてい</p>	<p>CQ9</p> <p>CQ9-1 の解説文に小児期の <i>H. pylori</i> 感染慢性胃炎の多くが結節性胃炎である点につき追加工（Kato S, J Gastroenterol 2004）を引用し、未分化型胃癌との関連について CQ9-1 の解説文の一部を修正しました。（パブコメ 1 の回答を参照ください）</p>

	<p>ます (DDS)。成人で分化型胃癌の高リスクである「萎縮」および「腸上皮化生」ばかりの論点ではなく、「炎症：特に汎胃炎」→未分化型胃癌のリスクを解説文でぜひ論述して頂きたく思います。</p> <p>これら文献とともに上記「鳥肌胃炎」についてぜひ解説文に盛り込んで頂き、その上で「test&treatを行わないことを推奨する」のかを検証して頂ければ幸いです。</p> <p>ご多忙の折、何卒ご検討をよろしく御願ひ申し上げます。</p>	
<p>パブコメ 5</p>	<p>表題につきまして、CQ9-1に対してコメントさせていただきます。</p> <p>「test and treatを行わないことを推奨する」に反対します。</p> <p>文言として”注意点”を反映させて、「test and treatのリスクとベネフィットの十分な説明と除菌対象者および親族の理解と同意がない場合は行わないことを推奨する」で如何でしょうか？</p> <p>理由は下記です。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. エビデンスレベルCで合意率100%は、専門会の意見（私見）でしかなく推奨の強さが「なし」なら草案の文言は強すぎると思います。 2. 胃癌予防の観点から、早期の除菌介入は世界的にも一致した意見です。では何時なら妥当かですが、中学生とは言え15歳程度であれば十分に成人と同等の対応が出来る最近の論文があります。2017年の改訂であれば、検索論文が2014年まででは物足りないと思います。 3. 萎縮性変化が出てからではその後の発癌リスクも高くなり、その結果の胃癌発癌に対しての責任の所在が不明確です。アレルギー発生以上に倫理的問題があると考えます。 4. アレルギーに対しては成人でも起こりえることで、除菌対応医師の責任で行うことは成人・中学生いずれにしても自明なことです。 	<p>CQ9</p> <p>Minds に準拠した手続き作成されており、「私見」はなく、全委員の投票（無記名）による合意です。</p> <p>無症状の小児に対する胃癌予防を目的とした test and treat は医療介入です。このため EBM に基づくガイドラインで行なうことを推奨するためには、効果があるとする明確なエビデンスが必要です。また、小児への投与の安全性が確立していない薬剤を、中学生を含む無症状の小児に使用することに、慎重な対応を推奨することがこどもを守る小児科医の役割と考えます。現状では「test & treat による重大な有害事象」が発生した時の責任の所在も明確になっていません。胃癌予防という観点からは test and treat のメリットがある可能性を承知したうえで、リスクを含め慎重に検討しました。Minds に準拠した作成手順を経て、無記名の投票の結果として 12 名の委員の合意率が 100% になりました。</p> <p>一方、「推奨の強さの同意に至らないにも関わらず、ステートメントの文言が強すぎる」とのご指摘を重く受け止め、CQ9-1 を「test and treat を行なわないことを提案する」に修正いたしました。</p> <p>引用文献については、2016 年 10 月に再度、文献検索を行い、必要なエビデンスを追加しています（文献検索法をご参照ください）。</p> <p>「早期」の定義が曖昧です。成人の test & treat の是非についても、未だに議論されています（Goldenring JR, Gastroenterology 2017）。</p> <p>3 & 4 については、個々への対応を含め、問題ないと考えています。費用対効果を考慮した「高度の萎縮」の出現は小児期ではなく、ガイドラインが作成されました。</p>
<p>パブコメ 6</p>	<p>ガイドラインの策定、ご苦勞様です。</p> <p>パブリックコメントの募集がありましたので、応募致します。</p>	<p>胃癌予防のための「成人における test and treat」について、日本ヘリコバクター学会など成人領域での議論を注視しています。</p>

	<p>予防医学的観点、特に、対象とする小児の将来に亘るリスクについての配慮が不足していることが一番の問題とされます。このまま本ガイドラインを発刊した場合、将来に亘って控訴を含むリスクを背負う可能性があるかと存じます。その点を中心に添付させて頂きます。</p> <p>ウイルスと細菌、感染力の違い、ワクチンと治療の違いは無論ですが、感染症由来の癌に対する対策、感染予防という観点ではB型肝炎、HPVワクチンと同様です。確実な発癌因子とWHO/IARCが規定した<i>H. pylori</i>を保菌者という概念でとらえ、将来にわたるリスクを承知の上で、検査、治療をしないことを勧告することが大きな問題になることを、小児科の常識ではなく、内科学的、公衆衛生学的、予防医学的観点と社会的観点から広く検討して頂く必要を強く感じました。</p> <p>冒頭にあるよう、胃癌多発国である日本が、胃癌リスクの低い欧米に右習えするのではなく、既に一次、二次予防方法が確立した胃癌に対して、確実な対策をリードすべく、多領域の専門家が集まり、コンセンサスを構築していく必要があります。</p>	<p>す。しかし、それを「小児」に拡大する根拠が乏しいと考えています。将来的な胃癌発症は感染小児の一部です。多くの無症状小児は罹患しません。無症状の小児に対する胃癌予防を目的としたtest and treatは医療介入です。このためEBMに基づくガイドラインで行なうことを推奨するためには、効果があるとする明確なエビデンスが必要です。また、小児への投与の安全性が確立していない薬剤を、中学生を含む無症状の小児に使用することに、慎重な対応を推奨することがこどもを守る小児科医の役割と考えます。現状では「test & treatによる重大な有害事象」が発生した時の責任の所在も明確になっていません。胃癌予防という観点からはtest and treatのメリットがある可能性を承知したうえで、リスクを含め慎重に検討しました。Mindsに準拠した作成手順を経て、無記名の投票の結果として12名の委員の合意率が100%になりました。</p> <p>一方、「推奨の強さの同意に至らないにも関わらず、ステートメントの文言が強すぎる」とのご指摘を重く受け止め、CQ9-1を「test and treatを行なわないことを提案する」に修正いたしました。</p> <p>欧米の小児のガイドラインを批判的に捉え、「反証」があれば適切に対応するとの方針を貫いてステートメントなどを作成しました。</p>
<p>パブコメ7-①</p>	<p>日本における小児 <i>H. pylori</i> 感染症に関する新知見がほとんどない中でのガイドライン作成は大変ご苦勞の多いものだったと思います。丁寧に作成されており、感服いたします。</p> <p>より良いGLになりますように、以下に私の意見を述べさせていただきます。</p> <p>1. まず、気になりましたのは、合意率が提示される数字になったものがCQ1(92%)を除いて全て100%であるということです。委員の選定などにおいて、偏在など、何らかの原因があったのではないかと危惧しますがいかがでしょうか。</p>	<p>委員の選定は日本小児栄養消化器肝臓学会から推薦・承認された委員で構成されました。基本的に、個々の案件についての考えは不明の状態では推奨されています。作成方法は、序章「ガイドライン作成方法」に記載した通りです。</p>
<p>パブコメ7-②</p>	<p>2. 診療アルゴリズム(p11)についてですが、本文中にも説明があるのでしょうか。まず、読者にインパクトが強いものだと思いますので、間違った解釈がされないように工夫をする必要があると思います。『ピロリ菌感染関連疾患を疑う症状・病態を有する小児患者』に関して、・上部内視鏡検査 ・感染検査 とあります。専門的に診療を実施し</p>	<p>診療フローチャートを修正しました。</p>

	<p>ているものでは両方を実施する、保険診療上では、内視鏡検査をまず実施し保険適用疾患があれば感染検査を行なう・・・ということを理解することは困難ではありませんが、一般診療医がこれをどのように解釈するか・・・だと思えます。どちらかを実施すれば良い??たとえば感染検査だけを実施して除菌という方向に行くことを選択するかもしれません。</p> <p>ガイドラインは全てを読んで診療を実施することが理想ですが、実際はこのようなアルゴリズムをメインに判断される方は多いと思えます。誤解のないように、このアルゴリズムできちんと判断ができるような説明・工夫が必要かと思えます。</p>	
パブコメ7-③	<p>3. CQ3-1 消化管症状とありますが、漠然として理解されにくいかもしれません。</p> <p>この項目からはピロリ菌関連疾患がなくても内視鏡検査をし、感染があれば除菌療法が考慮されるということが読み取れます。将来の癌化リスクについても、記載されております。しかし、CQ9との整合性がつきにくく、熟読する診療医には混乱があるかもしれません。CQ3-2とも関連しますが、ピロリ菌感染があれば、無症状でも萎縮や胃炎が存在します (Akamatsu et al. Gastroenterol Clin North Am 2015)。症状があり、内視鏡を実施したもののだけが、胃癌予防を考慮されるということになるかと思えます。</p>	<p>CQ3</p> <p>CQ3-1 においては、消化性潰瘍以外のすべての腹部症状について、その改善の有無をエビデンスとして収集しました。</p> <p>CQ3-1 の主要アウトカムは症状の改善としています。エビデンスとしては除菌の有効性は否定的であるエビデンスが多かったものの、推奨度の投票にあたり除菌を弱く推奨する意見が多く見られました。</p> <p>CQ3-2 では萎縮・胃炎の改善をアウトカムとしており、除菌により (胃癌の予防ではなく) 胃炎が改善することをエビデンスとして示しております。</p>
パブコメ7-④	<p>4. CQ7 解説文:『小児の慢性 ITP における <i>H. pylori</i> 陽性率は約 20%と成人より少ないが』とありますが、引用文献が必要だと思えます。ITP と除菌の効果は国によって異なります。小児における日本の検討はほとんどされていないと思えますので、引用文献を付けてくださることをお願いしたいと思います。</p>	<p>CQ7</p> <p>国内の治療成績は小規模の報告しかなく、基本的に海外論文での議論となりました。国内の論文 (小規模) を総合して 20%と推測できる程度でした。</p>
パブコメ7-⑤	<p>5. CQ7、8について、アルゴリズムにありますように、上部消化管内視鏡検査と感染検査 (ITP では非侵襲) を実施するという前提になりますでしょうか。実施するか否か、実施するのであれば実施する根拠の記載が必要かと思えます。CQ7 の解説文では欧米のガイドラインに記載されているのではなく、このガイドラインの見解として、血小板数が少ない時の生検について、推奨しないことを明記する方がいいのではないのでしょうか。</p>	<p>CQ8</p> <p>除菌療法のフローチャートを修正しました。</p>
パブコメ7-⑥	<p>6. CQ9</p> <p>『無症状の小児の <i>H. pylori</i> 保菌者』という表現が受け入れにくく思えます。</p>	<p>CQ9</p> <p>解説文に下記を追加しました。</p> <p>「本 CQ における <i>H. pylori</i> 保菌者とは、<i>H. pylori</i> 感染者と同</p>

感染者はほぼ全員に胃炎があります。保菌者を感染者に変えるの方が理解されやすいのではないのでしょうか。

『海外のガイドライン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。』とありますが、文献7)では『The risk/benefit ratio may vary in different regions. In area with a high rate of gastric cancer such as China and Japan, the benefits of treatment to reduce the risk of gastric cancer development may outweigh the risks of treatment.』と Japan という国名も入れた上で記載をしています。CQ9 ではこの部分について、是非記載をしていただきたいと考えます。

H. pylori 感染小児の胃癌リスクについて、「*H. pylori* 感染の小児の殆どは胃癌リスクを有しないことを支持している」と記載があります。この根拠は小児では分化型胃癌が発生するような萎縮性胃炎はないということを前提にされていると思います。ただ、ご存知の通り、若年者胃癌の殆どが未分化癌であり、*H. pylori* 感染との関連も証明されています (Kikuchi S. Cancer 1995)。小児胃癌もほとんどが未分化癌であります (後藤誠一, 他. 日本小児外科学会雑誌 1982)。未分化癌は萎縮性胃炎を基盤とするものではなく、萎縮の有無のみで胃癌リスクを有しないと述べることに懸念があります。胃癌リスクを有しないなら、胃癌病変はまずないであろう、すなわち生検病理を提出しないということにもつながりかねません。この GL に基づいて、胃癌を疑わなかったというような事例が出るようであれば、訴訟問題にも発展しかねないのではないのでしょうか。

『Uemura らは、日本成人の胃癌リスクは重度の胃粘膜萎縮と胃体部優位炎であり、中等度の萎縮と胃前庭部優位炎はリスクではないと結論している』ということも根拠になっていますが、若年者胃癌での検討はされておらず、小児に当てはまるのかどうかの懸念があります。

小児に多い未分化癌に焦点を当てた記載をしていただく事を要望します。

がん統計で小児の胃がん罹患 (推計) と胃がん死亡を抜粋したものを添付いたします。

添付ファイルあり (パワーポイント)

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。』

Uemura N, et al. (N Eng J Med 2001) の論文の引用については、パブコメ 1 のご指摘をふまえ、CQ9-1 の解説文の一部を修正しました。(パブコメ 1 の回答を参照ください)

この論文は成人についての総論的な記載であると思われます。

パブコメ 1 の回答にある通り、未分化型胃癌については、Uemura N, et al の論文の記載を引用し、解説文の一部を修正しました。今後の成果を待ちたいと思います。

将来的な胃癌発症は感染小児の一部です。多くの無症状小児は罹患しません。無症状の小児に対する胃癌予防を目的とした test and treat は医療介入です。このため EBM に基づくガイドラインで行なうことを推奨するためには、効果があるとする明確なエビデンスが必要です。また、小児への投与の安全性が確立していない薬剤を、中学生を含む無症状の小児に使用することに、慎重な対応を推奨することが子どもを守る小児科医の役割と考えます。現状では「test & treat による重大な有害事象」が発生した時の責任の所在も明確になっていません。胃癌予防という観点からは test and treat のメリットがある可能性を承知したうえで、リスクを含め慎重に検討しました。Minds に準拠した作成手順を経て、無記名の投票の結果として 12 名の委員の合意率が 100% になりました。

一方、「推奨の強さの同意に至らないにも関わらず、ステートメントの文言が強すぎる」とのご指摘を重く受け止め、CQ9-1 を「test and treat を行なわないことを提案する」に修正いたしました。

7. CQ10 (CQ14) に関して
1-1)・・・提案する 2)・・・推奨する 3)・・・推奨する 以下、推奨すると表現されていますが、提案は推奨より弱いという認識で宜しいでしょうか。

解説文

CQ10-1-3) 培養は特異度 100%であるが、感度は劣ります。培養陰性であっても *H. pylori* 感染が否定されるものではないことを明記すべきだと考えます。培養陰性であっても、*H. pylori* 感染が疑われる症例では他の検査法を追加すべきだと考えます。

CQ10-2-2) 便中 *H. pylori* 抗原検査は非常に落とし穴が多く、注意すべきものです。エビデンスレベル、推奨の強さともに非常に高いものである根拠は何でしょうか。現在日本で使用されている便中抗原キットは複数あり、それぞれが全く違うモノクロー抗体です。引用されているものも異なるキットです。これらを小児で検討した報告はほとんどありません。海外ではまた別の便抗原キットも使われていますので、海外の論文を引用するのも困難かと思えます。論文19においても、スタンダードがPCRですので、精度をだしたものとは言いがたいと思えます。

最近、採便容器を使用して検体提出がされています。抗原量が少ないと偽陰性になる可能性は高くなると考えます。この採便容器を使用した場合の精度についてはいかがでしょうか。エビデンスレベルも含め、もう一度、検討をお願いしたいと考えます。私達は採便容器を用いて測定し、偽陰性だった症例を多く経験しております。

ご指摘の通りです。この点については、Page7 にガイドライン作成方法の3) 推奨度分類ならびに Page 9 の表3 に明記しております。

培養法は *H. pylori* 感染のゴールドスタンダードであるため、感度が低いとするデータを示すことが困難です。また、いずれの検査も感度が100%でなく注意を要することは、解説文の冒頭に注意点として述べております。重ねて注意喚起が必要とのご提案と解釈し、以下を解説文に追加しました。

「一方、培養法の偽陰性はおこりうることから、抗菌薬やプロトンポンプ阻害薬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。」

HpSA のエビデンスレベルが高い理由は、文献15のメタ解析があるためです。ご指摘の通りに、海外で使われているキットと国内のものは異なりますが、少なくとも国内で使用されている HpSA のキットの精度が日本人小児において低いとする論文がないため、エビデンスレベルを下げる理由にならないと判断しました。このため推奨も強くなっております。

論文19において Okuda らは国内で用いられているモノクローナル抗体を用いた EIA 法について、小児においても成人と同様に感染診断に有用であり(小児の感度 82.5%、特異度 100%)、” This showed that the TPAg is an excellent method for epidemiological studies in low-prevalence area.” と考察があります。査読された信頼のおける医学雑誌に掲載された論文の内容を採用いたしました。

採便容器を用いた HpSA の精度については、データがなく議論が困難です。次回のガイドライン改訂の際にはこの点についても考慮できればと存じます。

	<p>ピロリ菌感染がないと診断してしまう事は、将来の胃癌リスクを低く伝えることとなりますので、感染の誤診断（偽陰性）はできるだけ無くすることが重要と考えます。</p> <p>CQ14 便抗原を用いた除菌判定につきましても、同様に修正が必要だと考えます。</p> <p>p41 感染検査の正確性の評価ですが、JHM-CAP は現在販売されておらず、記載しない方が混乱ないと考えます。同様に ¹⁴C-尿素呼気試験も削除した方がいいのではないのでしょうか。</p>	<p>CQ10 の回答に記載した通りです。</p> <p>エビデンスに基づくガイドライン作成にあたっては、検査法の国内での発売の有無や保険適用に制約されることなく、医学的にエビデンスのあるものについては明記し、推奨の強さを決定する際にはその実施の可能性について考慮するものと考えております。ご指摘のありました Page 41 表 1 の JHM-CAP を用いた血清抗体検査に関する文献 24 については、重要なエビデンスとして記載すべきであると考えますが、この 1 論文をもって小児に対する感染検査としての抗体検査を推奨することは困難と判断しました。</p>
<p>パブコメ 7-⑧</p>	<p>8. CQ14 小児の除菌判定ですが、抗 <i>H. pylori</i> 抗体測定は複数でも行なわない方がよいのではないのでしょうか。除菌判定検査として掲載しない方がよいと思います。小児の除菌後、いつの時点で抗体が消失するかは十分な検討がなく、使用されるキットによっても異なると考えます。古い研究のデータは現在の試薬（抗原が違っている）にはあてはまりません。成人ではデータがありますが、小児と成人では免疫応答が異なりますので、抗体測定を除菌治療に用いる事はやめるほうが良いと考えます。</p>	<p>CQ14 除菌判定法には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しております。 除菌判定として <i>H. pylori</i> 抗体測定を行なわないことを示す必要があると考えました。 「単独の」という表現について補足するために、解説文に下記を追加しました。 「そのため、抗 <i>H. pylori</i> 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。」</p>
<p>パブコメ 7-⑨</p>	<p>9. CQ16、CQ17 今回のガイドラインの主眼のひとつは、感受性試験に基づいた治療方法ということだと思います。感受性結果の判断（判定）について丁寧に説明をし、臨床現場の医師が混乱する事なく治療ができるような解説を希望します。 一次除菌レジメについて：薬剤耐性検査で CAM&MTZ 耐性と判断された場合についても述べる必要があると考えます。</p> <p>MTZ のブレイクポイントについてヨーロッパの基準または日本の化学療法学会のものを具体的な数値で記載してあげべきだと思います。 誤解がないように、示していただきたいのは MTN 耐性と判定された場合の対応についてです。MIC から MTZ 耐性と判定される事は日本では稀でありませぬ。（文献 6、8）しかし、二次除菌では MTZ を使用する事で 100%近い除菌率が得</p>	<p>CQ16, 17</p> <p>CAM と MTZ が耐性である場合について、小児における質の高いエビデンスがなく、推奨文として明記することが困難です。このため CQ15 の解説文に治療の候補について補足しております。次回改訂にむけた解決すべき課題の一つと考えています。</p> <p>抗菌薬のブレイクポイントについて、EUCAT-bacteria (v7.1)、那須勝他（日本化学療法学会雑誌 2000）を引用に追加し、解説文に CAM、AMPC、MTZ のそれぞれのブレイクポイントを記載しました。</p>

	<p>られることから、MTZ 耐性でも MTZ を用いたレジメを試みる価値はあるのではないかと考えます。 同様に AMPC についても誤解がないようにブレイクポイントの数値の提示を含めた記載が必要と考えます。</p> <p>分離培養できなかった場合、培養を実施しなかった場合、CAM 耐性率が 40～50%の地域で、PAC 療法を First にするということがコンセンサスを得られるのかどうかについても議論が必要だと思います。患児には2回の除菌治療をする機会が増えるので、少なくとも家族にきちんと説明しておく必要があると考えます。(投稿中の論文ですが、感受性試験をしない RCT で若年者の PAC 療法除菌率は 60%強でした)</p>	<p>感受性が不明な場合の対応については、CQ16 の解説に記載した通りです。</p>
<p>パブコメ 7-⑩</p>	<p>10. CQ18 小児では 33%に副作用が・・・と記載されていますが、多いと感じます。どのようなレジメによるものなのでしょうか。日本の全国調査(文献番号8)では 13.8%でした。レジメ別副作用率や副作用別の発生率について記載をしてあげると、読者にとって非常に有意義であると考えます。高校生ですが、重篤な発疹で入院治療を要したという報告がありますので(Akamatsu et al. Gastroenterol Clin North Am. 2015)、重篤な副作用が起こりえることを記載する必要があると考えます。また、『重篤なものは報告されていない』とありますので、重篤な副作用の定義が必要と考えます。</p>	<p>CQ18 副作用の発生率は症例数にも関連して増減がみられると思われるので、今後も各薬剤の副作用情報に留意しながら検討すべきと考えます。重篤な副作用も個々の薬剤については今後追加されるので、厚労省の情報を参考に治療を行うことが重要と考えます。</p> <p>ご意見を考慮し、CQ18 の解説文を下記の通り修正しました。「従来の小児の報告では、重篤なものは報告されていない¹⁻⁸⁾。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¹⁾。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%)²⁾。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入れなければならない。」</p>
<p>パブコメ 7-⑪</p>	<p>11. P2 ガイドライン作成の経緯について 『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・・・』とありますが、『Jones NL. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017』では、これは主として欧米の小児に対応するガイドラインであり、一部は世界の小児にも適応できるが、できない地域もあるということを Author からも認識しています。理解されやすいような文言に変更い</p>	<p>本ガイドラインの CQ9 に特色が出ていると思います。</p>

<p>パブコメ 8-①</p>	<p>ただくのがよいかと考えます。</p> <p>この度は、「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 2017/11/20(改訂版 2 版)」草案に関しまして、僭越ながらコメントを述べさせていただきます。作成委員の方々にとりまして、私の思い違い等によるコメントでありました場合は、ご迷惑をおかけする点、ご容赦ください。</p> <p>コメント <u>P5, L3「15 歳以下の小児患者を対象とする。一般的には中学生」につきまして</u> ・ガイドライン名に「小児期」とありますので、小児期の定義の明確化が必要であろうと思われまます。現時点におきましては、本邦での保険診療では、ピロリ除菌薬が小児に適応がない一方で、小児の定義が明確ではなく、臨床現場では混乱がございます。薬事法では「15 歳未満を小児とする」との大まかな目安があると理解しておりますが、それが全てではないことも理解しております。草案に記載がありますように 15 歳以下としますと高校生も含まれてしまいますので、中学生までを対象とする点とも整合性が取れなくなります。各自治体に拡大している若年者ピロリ検診の点からは、除菌適応年齢とは非常に重要な点かと思われまます。このガイドラインを適応する際の年齢の明確化を是非とも希望いたします。</p>	<p>小児の定義は WHO でも定まっていません。最近、日本小児科学会は 18 歳未満を小児と規定したようですが、高校生に関するデータが殆どありません。本ガイドラインは先生の「各自治体に拡大している若年者ピロリ検診」を想定していませんし、する必要もないと考えまます。また、「若年者」は極めて曖昧な用語であり、混乱を招いている原因と考えまます。科学的な議論には用いないことをお願いしまます。</p>
<p>パブコメ 8-②</p>	<p>CQ9: P32, 「文献 7 の test & treat を推奨しない」につきまして</p> <p>・文献内におきましても、日本など東アジアに関してこのガイドラインを当てはめて考えるかどうかについてコメントがあります。今回、このガイドラインにおきまして、「推奨しない」とのコメントに関しまして引用された経緯等、委員の先生方の説明があったほうが、このガイドラインの利用者に理解しやすいかと思われまます。</p>	<p>CQ9 無症状の小児に対する胃癌予防を目的とした test and treat は医療介入です。このため EBM に基づくガイドラインで行なうことを推奨するためには、効果があるとする明確なエビデンスが必要です。また、小児への投与の安全性が確立していない薬剤を、中学生を含む無症状の小児に使用することに、慎重な対応を推奨することがこどもを守る小児科医の役割と考えまます。現状では「test & treat による重大な有害事象」が発生した時の責任の所在も明確になっていません。胃癌予防という観点からは test and treat のメリットがある可能性を承知したうえで、リスクを含め慎重に検討しまました。Minds に準拠した作成手順を経て、無記名の投票の結果として 12 名の委員の合意率が 100% になりました。</p> <p>一方、「推奨の強さの同意に至らないにも関わらず、ステートメントの文言が強すぎる」とのご指摘を重く受け止め、CQ9-1 を「test and treat を行なわないことを提案する」に修正いたしました。</p>
<p>パブコメ 8-③</p>	<p>CQ15: P52, 「分離株の感受性試験について」につきまして</p> <p>・学会によるガイドラインですので保険診療について配慮</p>	<p>CQ15 分離培養は保険点数 160 点、感受性検査 (AMPC, CAM, MTZ) は</p>

	<p>する必要はないのかもしれませんが、ピロリの薬剤感受性試験が保険診療では認められていない現状は注記などで記載できませんでしょうか。ガイドラインの目的に「診療を実践できるように」との記載がありますので、その点からも現場で混乱がないように配慮頂けると助かるかと思えます。</p>	<p>170点で施行できます。ガイドラインで強く推奨されることで、少なくとも小児では保険診療での施行が可能となることを期待しています。</p>
<p>パブコメ 8-④</p>	<p>CQ16; P55, L24「ペニシリンアレルギーの治療について」につきまして ・エビデンスに乏しいかもしれませんが、できましたらペニシリンアレルギーでのPPI+MTZ+CAM 除菌失敗例での選択薬について言及いただけませんか。実際に症例を経験しますので、参考意見でも記載があると助かります。</p> <p>以上です。何卒よろしくお願い申し上げます。</p>	<p>CQ16 ご指摘のようにエビデンスが少なく、ここに記載することは難しいと思われます。CQ17の解説文に載せましたが、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など代替薬品は考えられますが、小児での有効性のエビデンスが少ないのが現状です。</p>
<p>パブコメ 9</p>	<p>現時点におけますエビデンスの解釈に疑義がありますので、正しい解釈をもとにステートメントおよびコメントを赤字のように修正をさせていただきました。以下につきまして、是非、ご検討をお願いいたします。</p> <p>CQ9-1 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 <u>行うこと</u> を推奨する。 エビデンスレベル A?B? 合意率 再検討お願いします 推奨の強さ 強い推奨</p> <p>解説文の下記への修正の提案 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。</p> <p>成人においては、<i>H. pylori</i> 除菌が胃癌リスクを低下させることが明らかになった¹⁻⁵⁾。また、除菌による胃癌の予防効果は、胃粘膜萎縮の程度が軽度であるほど、また若年であるほど高いことが示されている（Take et al. <i>J Gastroenterol</i> 2007; 41: 21-7. など）。中国で行われたランダム化比較試験でも、胃炎の進展した重度の胃粘膜障害が出現してから除菌した場合では、除菌の予防効果は不十分であったが、このような状態になっていない場合には、除菌による有意な胃癌の予防効果が示されている（Wong et al. <i>JAMA</i>,</p>	<p>CQ9 「Minds 診療ガイドライン作成手引き 2014」準拠して作成しており、ご指摘の変更は不可能です。 「推奨の強さの同意に至らないにも関わらず、ステートメントの文言が強すぎる」とのご指摘を重く受け止め、CQ9-1を「test and treat を行なわないことを提案する」に修正いたしました。 また、未分化型胃癌と小児期感染の関連について、CQ9-1の解説文の一部を修正しました。 （パブコメ 1 の回答を参照ください。）</p>

2004)。そして、胃癌の予防戦略として、成人では内視鏡検査と *H. pylori* 検査を組み合わせた *H. pylori* 除菌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⁶⁾。一方で、海外のガイドライン^{7,8)}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⁹⁾。(成人での再感染が極めて少ない我が国では (Take et al. J Gastroenterol 2012;47:641-6.)、再感染リスクの高い諸外国のガイドラインは参考になりません)

(本文省略)

以上の知見は、*H. pylori* 感染者も小児の段階では、胃癌リスクをまだ有しない胃粘膜に留まっていることを支持している。従って、この段階で除菌治療を行い、胃炎の進展を食い止めれば、極めて高い胃癌予防効果が期待できるものと考えられる。

Asaka¹⁵⁾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歳未満でほぼ100%予防可能としている。胃癌予防に関して、20歳台の成人に対する test and treat も十分高い胃癌効果が得られると思われるが、この段階では胃炎の進展した場合や、頻度は少ないものの胃癌の発生も報告されており、内視鏡検査が除菌前には必要と思われる。一方で、中学生程度の小児であれば、胃癌のリスクはほとんどなく、*H. pylori* 感染診断のみで、内視鏡検査を省略して除菌治療を行うことも可能になる。さらに成人前の除菌治療の大きな意義は、単にこの時期の除菌治療の胃癌予防効果が高いだけでなく、次世代への *H. pylori* の感染を防止することができる点にある。*H. pylori* の感染は主に乳幼児期に両親特に母親からの経口感染が主たる経路であること示されており、妊娠可能年齢以前の除菌は、感染源となる保菌者をなくし、次世代への *H. pylori* の伝搬を断ち切ることができる。*H. pylori* 未感染者には胃癌のリスクはほとんどないことが示されており、近い将来の胃癌撲滅が可能になる。以上のように、無症候者であっても中学生くらいの小児期に *H. pylori* 感染診断と除菌治療を積極的に推奨する。一方で、胃癌の家族歴を有する場合では、成人期の胃癌リスクが高い本邦においては、除菌治療は家族の不安軽減への対応にもなる (適応疾患 CQ9-2 参照)。

今後は、小児の test and treat に適う安全かつ有効な除菌

	<p>法を検討することが重要な課題である。また、メタ解析^{16, 17)}は小児期を含めてアレルギー疾患の発症に <i>H. pylori</i> 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が、除菌治療による胃癌の撲滅という我が国の医療政策にとっての大きな利益が勝ると考える。</p>	
<p>パブコメ 10</p>	<p>時間的な制約のため、理事長判断で日本ヘリコバクター学会としてのまとめたコメントは出さずに個人的に対応することとなりました。そこで、日本ヘリコバクター学会のガイドライン委員長として個人的な見解を述べさせていただきます。特に、CQ 9無症状の小児の<i>H. pylori</i>保菌者に除菌治療は推奨されるか？に限定したコメントとなります。</p> <p>1. <i>H. pylori</i>保菌者の表現について修正を求めます。 保菌者とはブリタニカ国際大百科事典 小項目事典では、「病原体、体内寄生体を自分の体内にもち続けながら症状を示さず、他人への感染源になりうる者をいう。初めから発病しない者と、罹病後本人は回復してもなお病原菌をもち排泄を続ける者とあり、中間宿主とともに病気伝播者としての役割は大きく、防疫上重要な意義をもつ。」英語では carrier と表現されます。肝炎ウイルスの carrier は、肝炎を発症しないでウイルスを有する者が carrier です。<i>H. pylori</i> は幼少期に感染して胃炎を起こし、生涯感染が続くので年々胃炎が悪化します。その胃炎を背景として胃・十二指腸潰瘍や胃癌などの <i>H. pylori</i> 関連疾患が発症します。<i>H. pylori</i> の半数以上は感染胃炎があっても胃症状を有することはありませんが、胃炎は発病しており組織学的にも病理学的にも形態学的変化を起こしています。胃炎は京都コンセンサスにおいても器質的疾患と定義されています¹⁾。小児においても <i>H. pylori</i> 感染者は全例胃炎、すなわち炎症細胞浸潤が起こっています。本CQの解説にも小児胃炎は胃前庭部優位であると書かれています²⁾。胃炎を発病している感染者を保菌者と称するのは誤りです。保菌者なら治療しなくてもよいとのステートメントに誘導するために、恣意的に保菌者と表現しているとしか思えません。<i>H. pylori</i> 感染には保菌者は存在しないので、<i>H. pylori</i> 保菌者を <i>H. pylori</i> 感染者に変更願います。</p> <p>1) Sugano K. Gut 2015. 2) Kato S. Dig Dis Sci 2006.</p>	<p>CQ9-1 の解説文に下記を追加しました。 「本 CQ における <i>H. pylori</i> 保菌者とは、<i>H. pylori</i> 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。」</p> <p>Uemura N, et al. (N Eng J Med 2001) の論文の引用については、パブコメ 1 のご指摘をふまえ、CQ9-1 の解説文の一部を修正しました。(パブコメ 1 の回答を参照ください)</p>

2. *H. pylori*は持続感染で小児期の胃炎が成人での胃癌発症につながるとの視点に欠けています。

*H. pylori*感染は生涯に渡って持続することが多く、胃粘膜の慢性炎症を背景として、萎縮性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃癌、胃MALTリンパ腫、胃過形成性ポリープなどの様々な上部消化管疾患の併発を引き起こす³⁾-5)。感染者全員が、*H. pylori*感染胃炎は発症するも、その他の関連疾患については全員が発症するわけではないが、感染者は疾患発症リスクの高い集団です。そして、*H. pylori*除菌に成功すると、組織学的胃炎が改善し、胃・十二指腸潰瘍や胃癌など、*H. pylori*関連疾患の予防に結びつくことが期待されます。従って、予防医学的観点からは原則感染者全員が治療対象になります⁶⁾。大人と同じ方法で感染検査、除菌が可能で、再感染リスクも大人と同等である中学生から除菌の対象となると考えます。

小児には前庭部胃炎が多いとの報告がありますが、日本人の場合は前庭部胃炎で留まることは少なく、成人になるにつれて全体胃炎、体部優位胃炎と進展していき、胃癌リスクが高まります⁷⁾。また、小児や高校生の内視鏡的胃炎では鳥肌胃炎が多いとの報告があります⁸⁾-10)。鳥肌胃炎は若い女性の未分化型胃癌の高リスク因子です¹¹⁾12)。これらの若年者胃癌は中高年生で除菌しないと予防できません。内視鏡的に多くみられる鳥肌胃炎は組織学的に全体胃炎であることが示されています¹¹⁾13)。

解説中に「Uemuraら⁴⁾は、日本成人の胃癌リスクは重度の胃粘膜萎縮と胃体部優位炎であり、中等度の萎縮と胃前庭部優位炎はリスクではないと結論している。」とありますが、これは全くの間違いです。重度の胃粘膜萎縮と胃体部優位炎は高分化型胃癌の高リスクで、全体胃炎は未分化型胃癌の高リスク、中等度の萎縮は分化型胃癌の中等度リスク、胃前庭部優位炎はリスクがない訳でなく低リスクなだけです¹⁴⁾。この論文中でも36例の胃癌のうち前庭部優位胃炎でも2例の未分化型胃癌、萎縮なしでも3例の未分化型胃癌、腸上皮化生がなくても5例の未分化型胃癌と1例の分化型胃癌を認めています。小児に多い前庭部優位胃炎や全体胃炎は胃癌リスクがないのではなく、未分化型胃癌の低リスクおよび高リスクの胃炎に当たります。除菌により胃癌予防が必要です。

3)Price AB. J Gastroenterol Hepatol 1991.

4)Dixon MF. Am J Surg Pathol 1996;6.

5)Marshall BJ. Am J Gastroenterol 1994.

6)*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン2016改訂版. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会. 先端医

小児期からの持続感染者の一部が将来的に胃癌を発症します。「将来的な胃癌のリスク・発症」への対応として、小児への test and treat が妥当なのかを慎重に議論し、ステートメントを作成しました。

学社

- 7) Kato M. J Clin Oncol 2010.
- 8) 今野武津子. Helicobacter Res 1999.
- 9) Akamatsu T. Gastroenterol Clin North Am 2015.
- 10) Akamatsu T. J Gastroenterol 2011.
- 11) Shiotani A. J Gastroenterol 2007.
- 12) Masuda G. Gastric Cancer 2007.
- 13) Miyamoto M. Dig Dis Sci. 2003.
- 14) Uemura N. N Eng J Med 2001.

3. 除菌治療の時期について再考を求めます。

「test and treatの開始時期に関する確立した見解はない。」との記載がありますが、除菌治療は早い時期に行う方が胃癌予防に有効であるとのevidenceはあります。胃癌予防のランダム化試験として最初に報告したWongの論文では、サブ解析で萎縮の起こる前に除菌をすると胃癌が優位に予防できるとしています15)。わが国の論文でも、除菌による胃癌の予防効果は、胃粘膜萎縮の程度が軽度であるほど、また若年であるほど高いことが示されています16)。胃炎は除菌治療によって治すことができますが、胃炎が進行してから除菌治療を受けても、胃癌を完全に予防することはできないので、なるべく早い時期に除菌治療を受けて胃炎を治すことが重要です。萎縮性変化が起こる前、または萎縮が軽度の時期に除菌治療することが求められます。

H. pylori 感染者も小児の段階では、胃癌リスクが少ない胃粘膜に留まっています。従って、この段階で除菌治療を行い、胃炎の進展を食い止めれば、極めて高い胃癌予防効果が期待できるものと考えます。胃癌予防に関して、20歳台の成人に対するtest and treatも十分高い胃癌効果が得られると思われませんが、この段階では胃炎の進展した場合や、頻度は少ないものの胃癌の発生も報告されており、内視鏡検査が除菌前には必要と思われず。一方で、中学生程度であれば、胃癌発症はほとんどなく、*H. pylori*感染診断のみで、内視鏡検査を省略して除菌治療を行うことも可能です。また、年間1500名位いる若年者胃癌の予防も可能となります。

成人前の除菌治療の大きな意義は、単にこの時期の除菌治療の胃癌予防効果が高いだけでなく、これから子育てを行うため、次世代への*H. pylori*の感染を防止することができる点にあります。*H. pylori*未感染者には胃癌のリスクはほとんどないことが示されており、近い将来の胃癌撲滅が可能となります。

- 15) Wong BC. JAMA 2004.

解説文にある通り、Asaka & Grahamのレビュー (Helicobacter 2010) において、成人 (20歳以降) で胃癌予防が可能とされています。我々は小児のエビデンスを慎重に検討し、これに矛盾しないと考えました。

16) Take S. J Gastroenterol 2015.

4. わが国の胃癌リスクは欧米と比べ遙かに高いので欧米のガイドラインに追従する必要はありません。わが国は胃癌発生および胃癌死亡が世界的にみて高い国です。わが国の感染株は病原性の高いCagA陽性株がほとんどで、欧州型と明らかに異なります。わが国を含む東アジアでは胃癌の年齢調整の罹患率と死亡率は、30.0と20.3で世界的に最も高値です。欧州と北米における年齢調整の胃癌罹患率と死亡率は、10.3と7.9および4.2と2.1で、東アジアの3分の1以下です17)。これまでの胃癌の家族歴（1親等ないし2親等）を有する人の胃癌リスクは、26報告のメタ解析で相対比は2.71と報告されています18)。欧州とわが国の胃癌死亡率の比と同等か低値になります。欧米における小児栄養消化器肝臓学会の合同ガイドラインは、北米と欧州に在住する小児が対象と明記されており、胃癌リスクの高いわが国にはそのまま当てはめることはできません。しかし、このガイドラインにおいても、In children who are infected with H pylori and whose first degree relative has gastric cancer, treatment may be offered. とある。すなわちリスクが高い群に対しては小児に胃癌予防のためのtest and treatを推奨されています。欧米での胃癌の家族歴のある場合のリスクの程度は、わが国の平均の胃癌リスクに及ばないこととなります。欧米のガイドラインの胃癌高リスク群を特別扱いしている点からも、わが国の小児は胃癌予防のためのtest and treatを推奨されると思います。

17) Ferlay J. IARC 2010.

18) Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Hunt RH. World J Gastroenterol. 2017.

5. まとめ

今回のガイドラインで小児のtest and treatを推奨しないとした根拠として、「H. pylori 感染の小児の殆どは胃癌リスクを有しない」との記載は、上記のように明らかに間違いである。小児の時期で胃癌を発症する人は現在では皆無に近くまで低下しているが、小児におけるH. pylori感染胃炎は高齢者になってからの胃癌発症の原因となっています。成人になってから胃癌予防のためにH. pylori除菌を行っても、すでにfield cancerizationの素地はできあがっており、胃癌リスクはなくすることはできなく、除菌後胃癌のための定期的な胃癌スクリーニングが必要となります。そのためには、できるだけ早い時期の除菌介入が必要です。

欧米の小児のガイドラインを批判的に捉え、「反証」があれば適切に対応するとの方針を貫いてステートメントなどを作成しました。

無症状の小児に対する胃癌予防を目的としたtest and treatは医療介入です。このためEBMに基づくガイドラインで行なうことを推奨するためには、効果があるとする明確なエビデンスが必要です。また、小児への投与の安全性が確立していない薬剤を、中学生を含む無症状の小児に使用することに、慎重な対応を推奨することが子どもを守る小児科医の役割と考えます。現状では「test & treatによる重大な有害事象」が発生した時の責任の所在も明確になっていません。胃癌予防という観点からはtest and treatのメリットがある可能性を承知したうえで、リスクを含め慎重に検討しました。Mindsに準拠した作成手順を経て、無記名の投票の結果として12名の委員の合意率が100%

	<p>大人と同じ方法で感染検査、除菌が可能で、再感染リスクも大人と同等である中学生から除菌の対象となると考えます。</p> <p>「海外のガイドライン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。」との理由についても、胃癌大国であるわが国の現状は欧米とは異なり、欧米にいけば日本人は胃癌の高リスク群になります。</p> <p>あらためて、CQ 9無症状の小児の<i>H. pylori</i>保菌者に除菌治療は推奨されるか？の回答はYESになると考えます。ガイドライン委員会での再考をお願いします。</p>	<p>になりました。</p> <p>一方、「推奨の強さの同意に至らないにも関わらず、ステートメントの文言が強すぎる」とのご指摘を重く受け止め、CQ9-1を「test and treat を行なわないことを提案する」に修正いたしました。</p>
<p>パブコメ 1 1</p>	<p>小児ピロリ感染症ガイドライン改訂版案にコメントを申し上げます。</p> <p>今回のガイドラインは、Mindsのガイドラインマニュアルに沿った大変すばらしい内容で、委員の先生方のご熱意とご努力に敬意と賞賛を表します。</p> <p>少しでもコメントを申し上げさせていただきます。</p> <p>CQ-9-1ですが、「test and treatを行わないことを推奨する」となっておりますが、現在すでに複数の自治体等で中学生または高校生の検査と除菌が行われていると聞いております。日本小児栄養消化器肝臓学会がこのようなステートメントを出すと混乱が生じるのではないかと考えられます。日本ヘリコクター学会のガイドラインともすこし合わないとも思います。したがって、例えば低いエビデンスレベルで「test and treatを行うことを検討する」などと文章を変更される方がよいのではないかと思います。</p> <p>マイナーな点として、33ページ9行目：「発症抑制の可能性」は、「発症の可能性」の間違いではないでしょうか。CQ 6 26 ページ解説文5行目：「血清ペプシジン値」は「血清ヘプシジン値」の間違いだと思います。</p> <p>以上です。</p>	<p>CQ9</p> <p>無症状の小児に対する胃癌予防を目的とした test and treat は医療介入です。このため EBM に基づくガイドラインで行なうことを推奨するためには、効果があるとする明確なエビデンスが必要です。また、小児への投与の安全性が確立していない薬剤を、中学生を含む無症状の小児に使用することに、慎重な対応を推奨することが子どもを守る小児科医の役割と考えます。現状では「test & treat による重大な有害事象」が発生した時の責任の所在も明確になっていません。胃癌予防という観点からは test and treat のメリットがある可能性を承知したうえで、リスクを含め慎重に検討しました。Minds に準拠した作成手順を経て、無記名の投票の結果として 12 名の委員の合意率が 100% になりました。</p> <p>一方、「推奨の強さの同意に至らないにも関わらず、ステートメントの文言が強すぎる」とのご指摘を重く受け止め、CQ9-1を「test and treat を行なわないことを提案する」に修正いたしました。</p> <p>「除菌療法によりアレルギー疾患の発症リスクが高まる」、「血清ヘプシジン値」に修正しました。</p>