

Helicobacter pylori に対する除菌治療において Jarisch-Herxheimer 反応が疑われた 2 例

梶原 祐策¹⁾

要旨： *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) に対する除菌治療において Jarisch-Herxheimer 反応 (JHR) が疑われる，発熱を伴った上腹部痛の 2 例を経験したので報告する．症例 1 は 67 歳女性で，胃潰瘍の治療後に除菌治療としてランソプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシンによる 3 剤併用療法を開始すると，3 日目に上腹部痛が生じた．症例 2 は 47 歳女性で，慢性胃炎に対してボノプラザン・アモキシシリン・クラリスロマイシンによる 3 剤併用療法を開始すると，2 日目に 38℃ 台の発熱を伴った上腹部痛が生じた．ともに各種検査で特異的な異常所見はなく，除菌治療を中止して対症療法を行った結果，速やかに症状は消失した．また，わずか 2～3 日の治療期間で除菌に成功していたことから，除菌治療開始後早期に *H. pylori* が死滅し，死菌に対する炎症反応，すなわち胃で生じた JHR が示唆される．

キーワード： Jarisch-Herxheimer 反応，ヘリコバクター・ピロリ，除菌

CASE REPORT

Two cases of suspected Jarisch-Herxheimer reaction in *Helicobacter pylori* eradication

Yusaku KAJIHARA¹⁾

Abstract: This is a report of two cases suspected of Jarisch-Herxheimer reaction (JHR) in *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), presenting with epigastric pain and fever. The first case is a 67 year-old female who received lansoprazole-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for *H. pylori* eradication after treatment of gastric ulcer. The patient presented to our institution with epigastric pain three days after initiation of eradication therapy. The second case is a 47 year-old female who received vonoprazan-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for *H. pylori*-associated chronic gastritis and presented with mid-grade fever and epigastric pain two days after initiation of eradication therapy. In both cases, because there were no specific abnormal findings, eradication therapy was discontinued and symptomatic treatment was administered. As a result, the patients' symptoms improved rapidly. Furthermore, with only two to three days of eradication therapy leading to successful bacterial eradication, extremely early eradication of *H. pylori* may lead to an inflammatory reaction caused by the death of *H. pylori*, or the so-called JHR of the stomach.

Key words: Jarisch-Herxheimer reaction, *Helicobacter pylori*, eradication

¹⁾ Department of Gastroenterology, Fuyoukai Murakami Hospital, 3-3-14 Hamada, Aomori, 030-0843, Japan

Corresponding Author: Y. Kajihara
(y_kaji2012@yahoo.co.jp)

Received for publication, January 4, 2017

Accepted for publication, June 28, 2017

芙蓉会村上病院 消化器内科¹⁾

責任著者：梶原祐策

(y_kaji2012@yahoo.co.jp)

〒030-0843 青森県青森市浜田 3-3-14

TEL: 017-729-8888 FAX: 017-729-8887

平成 29 年 1 月 4 日受付

平成 29 年 6 月 28 日受理

はじめに

Jarisch-Herxheimer 反応 (Jarisch-Herxheimer reaction ; JHR) は抗菌化学療法後に生じる発熱を伴った炎症性反応¹⁾であり, その発症メカニズムとして死菌から放出された毒素²⁾や, 死菌から出る抗原によって惹起された免疫複合体の形成³⁾が関連していると考えられている。多くは対症療法で軽快するものの, 生命を脅かすこともある¹⁾ので決して看過できない。梅毒に対してペニシリンを使用した際に起こることがよく知られている一方, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の除菌治療では報告がほとんどなく, PubMed および医中誌で検索する限り福田らの JHR の関与が推察される除菌後の皮疹の 1 例⁴⁾のみである。今回, *H. pylori* に対する除菌治療において JHR が疑われる, 発熱を伴った上腹部痛の 2 例を経験したので報告する。

症例

症例 1 : 67 歳 女性

主訴 : 上腹部痛

既往歴 : 48 歳 子宮筋腫で手術

社会生活歴 : アレルギー歴あり (リンゴ・ナシ・サクランボで搔痒感が出現), ラロキシフェン内服中, 喫煙なし

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 健診の上部消化管造影検査にて幽門前庭部前壁・大彎の胃壁不整を指摘され, 精査目的で 20XX 年 8 月下旬に当科を受診された。上部消化管内視鏡検査 (esophagogastroduodenoscopy ; EGD)

を行ったところ前庭部大彎前壁よりに胃潰瘍 (A2 stage) が見つかり, 迅速ウレアーゼ試験にて *H. pylori* 感染が判明した。まず胃潰瘍に対する治療を優先し, ラベプラゾールとレバミピドを 1 か月間服用させた。その後 9 月下旬より *H. pylori* に対する除菌治療 (ランソプラゾール 30mg/回, アモキシシリン 750mg/回, クラリスロマイシン 200mg/回, 1 日 2 回, 7 日間) を開始したが, 開始 2 日目より胃部不快感が出現し, 3 日目には差し込むような上腹部痛になったため当科を救急受診された。

受診時身体所見 : 身長 163.0cm, 体重 61.0kg, 血圧 130/87mmHg, 脈拍 104 回/分, 体温 37.7°C, 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄染なし, 表在リンパ節は触知せず, 心音・呼吸音に異常なし, 腹部は平坦軟も上腹部に圧痛あり (反跳痛なし), 腸音は正常, 四肢末梢に異常なし, 神経学的所見に異常なし

血液検査所見 (表 1) : 好中球優位の白血球数上昇と CRP の軽度上昇を認めた

胸腹部 X 線検査 : 特記すべき異常なし

腹部超音波検査 : 特記すべき異常なし

臨床経過 : 各種検査を行ったが特異的な異常所見はなく, 薬剤アレルギーの可能性を鑑みて除菌治療を中止した。また, 対症的にニザチジンとブチルスコポラミンの投与を行って経過をみたところ, 受診から 2 日後には症状が消失した。その後大きな問題なく経過し, 除菌治療中止後 8 週間以上経過して行った尿素呼気試験は 0.8‰と, わずか 5 回 (2.5 日分) しか内服できなかったにもかかわらず除菌に成功していた。

表1 血液検査所見

WBC	13700 / μ L	TP	7.0 g/dL
RBC	459 万/ μ L	Alb	4.0 g/dL
Hb	14.5 g/dL	T-Bil	0.81 mg/dL
Ht	41.7 %	ALP	139 IU/L
Plt	15.0 万/ μ L	AST	21 IU/L
Neutro	90.9 %	ALT	12 IU/L
Lymph	6.3 %	LDH	209 IU/L
Eosino	0.2 %	γ GTP	15 IU/L
Baso	0.1 %	Amy	85 IU/L
CRP	2.0 mg/dL	随時血糖	107 mg/dL
		BUN	19.9 mg/dL
(EGD 時検査所見)		Cr	1.09 mg/dL
HBs 抗原	(-)	Na	138 mEq/L
HCV 抗体	(-)	K	3.8 mEq/L
TPHA 定性	(-)	Cl	103 mEq/L
RPR 定性	(-)	Ca	8.8 mg/dL

症例 2 : 47 歳 女性

主訴 : 発熱を伴った上腹部痛

既往歴 : 特記すべきことなし

社会生活歴 : アレルギー歴なし, 内服薬なし, 喫煙なし

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 胃痛と胸やけの精査目的で 20XX 年 6 月中旬に当科を受診された. EGD を行ったところ *H. pylori* 感染胃炎の診断に至り, *H. pylori* に対する除菌治療 (ボノプラザン 20mg/回, アモキシシリン 750mg/回, クラリスロマイシン 200mg/回, 1 日 2 回, 7 日間) を開始したが, 開始 2 日目より 38 $^{\circ}$ C 台の発熱を伴った心窩部の締め付けられるような痛みが生じ, 3 日目に当科を受診された.

受診時身体所見 : 身長 162.8cm, 体重 52.2kg, 血圧 132/76mmHg, 脈拍 92 回/分, 体温 38.4 $^{\circ}$ C, 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄染なし, 表在リンパ節は触知せず, 心音・呼吸音に異常なし, 腹部は平坦軟も上腹部に圧痛あり (反跳痛なし), 腸音は正常, 四肢末梢に異常なし, 神経学的所見に異常なし

血液検査所見 (表 2) : 白血球数の軽度上昇と CRP の中等度上昇, 軽度の肝機能異常, 血清アミラーゼの軽度上昇を認めた

胸腹部 X 線検査 : 特記すべき異常なし

腹部超音波検査 : 特記すべき異常なし

臨床経過 : 各種検査を行ったところ, 炎症反応の上昇以外に肝胆膵系検査項目の軽度異常が認められた. ただ, トランスアミナ

一ゼおよび γ GTP の軽度上昇は以前から指摘されており飲酒の影響，ビリルビンの軽度上昇は間接型優位で体質性黄疸（Gilbert 症候群）と考えられた。また，血清アマラーゼの軽度上昇はあったが，膵炎を強く示唆するほどの数値ではなく，腹部所見も典型的な膵炎でみられるような重篤なものではなかった。薬剤アレルギーの可能性は否定できないので除菌治療を中止するととも

に，対症的にニザチジンとブチルスコポリミン，イブプロフェンの投与を行って経過をみたところ，翌日には症状が消失した。その後大きな問題なく経過し，除菌治療中止後 8 週間以上経過して行った尿素呼気試験は 0.6‰と，わずか 4 回（2 日分）しか内服できなかったにもかかわらず除菌に成功していた。

表 2. 血液検査所見

WBC	8500 / μ L	TP	7.0 g/dL
RBC	415 万 / μ L	Alb	4.0 g/dL
Hb	12.8 g/dL	T-Bil	2.02 mg/dL
Ht	37.3 %	D-Bil	0.63 mg/dL
Plt	19.9 万 / μ L	ALP	154 IU/L
Neutro	69.4 %	AST	49 IU/L
Lymph	20.4 %	ALT	50 IU/L
Eosino	1.1 %	LDH	167 IU/L
Baso	0.2 %	γ GTP	69 IU/L
CRP	7.8 mg/dL	Amy	189 IU/L
		随時血糖	100 mg/dL
(EGD 時検査所見)		BUN	7.2 mg/dL
HBs 抗原	(-)	Cr	0.53 mg/dL
HCV 抗体	(-)	Na	138 mEq/L
TPHA 定性	(-)	K	3.30 mEq/L
RPR 定性	(-)	Cl	103 mEq/L

考察

今回経験した 2 症例はいずれも *H. pylori* に対する除菌治療を開始した翌日以降に症状が出現し，対症療法で 1~2 日以内に症状が消失していることから臨床的には JHR に矛盾しない経過であったが，そのほかの

可能性としては薬剤アレルギーや感染性胃腸炎，急性胃炎，膵炎，胆道感染症（胆管炎あるいは胆嚢炎）が考えられる。しかし，薬剤アレルギーの可能性は，皮疹がなく，全身紅潮や血管浮腫などの皮膚症状あるいは呼吸苦などの呼吸器症状もみられなかつ

たことから低くなる。感染胃腸炎は両症例とも周囲で胃腸炎が流行しておらず、原因となるような生鮮物の摂取がなかったこと、そして下痢や嘔吐といった随伴症状がなかったことから積極的には疑いづらい。しかも、除菌治療ではアモキシシリンおよびクラリスロマイシンという 2 種類の抗菌薬を使用しており、特に細菌性胃腸炎は考えにくい。急性胃炎について、除菌治療中は通常の倍量の酸分泌抑制薬を服用するので緊急で受診するほどの強い胃痛は起こりにくいはずである。膵炎および胆道感染症は検査結果のみならず、疾患特異的な治療をすることなく 2 日以内に症状が消失している経過からも否定的である。

両症例で特筆すべき点は、わずか 2~3 日の除菌治療期間で *H. pylori* の除菌に成功していたことである。当科で *H. pylori* の感染診断として行っているピロリテック[®] (エーディア) を用いた迅速ウレアーゼ試験に関して、ピロリテック[®]には半透膜があり、偽陽性は生じにくい。そのうえ、当科で治療効果判定として行っているユービット[®] (大塚) を用いた尿素呼気試験は治療終了後 8 週間以上空けて施行しているほか、効果判定前 2 週間以内にプロトンポンプ阻害薬を服用していないことや、抗ウレアーゼ作用を介して効果判定に影響を及ぼす可能性のあるエカベトナトリウムやポラプレジンクといった防御因子増強薬および抗菌薬を服用していないことを確認しており、偽陰性の可能性は極めて低い。したがって、両症例における感染診断および効果判定の精度は高いと考えられる。さらに、本邦に

おける標準的な *H. pylori* に対する除菌治療は 7 日間にわたる 3 剤併用療法であるが、その標準治療期間の短縮に関連した研究⁵⁾、⁶⁾もあり、除菌成功率は下がるものの、標準治療を完遂できなくても除菌に成功することはある。

以上のことから、両症例の臨床経過を一元的に説明するとすれば、除菌治療開始後早期に *H. pylori* が死滅し、死菌に対する炎症反応、すなわち JHR が胃を中心に生じたという経過が最も考えやすい。JHR は梅毒や回帰熱、ライム病、レプトスピラ症など、らせん状のグラム陰性菌であるスピロヘータによる感染症に対してペニシリンを使用した際に生じるが、*H. pylori* もらせん状のグラム陰性桿菌であり、除菌治療ではペニシリン系抗菌薬であるアモキシシリンを使用する。このように菌の性状や治療法に類似点があるので、*H. pylori* に対する除菌治療において JHR が生じていても不思議ではない。ちなみに、既存の唯一の文献である、*H. pylori* の除菌治療において JHR の関与が推察された福田らの報告⁴⁾では除菌治療を 7 日間行った後に症状が出現しているが、JHR は治療開始後早期にもみられ、Krivishev らは *H. pylori* と梅毒の重複感染に対して除菌治療が行われた 30 例中 2 例 (6.7%) で JHR が生じ、どちらも除菌治療 1 日目に症状が出現した⁷⁾と報告している。なお、自験例の 2 例は EGD 時に TPHA 定性・RPR 定性ともに陰性 (表 1・2) であったことから、治療開始時に梅毒感染が併存していた可能性は非常に低い。

限界としては JHR には診断基準がなく、

臨床経過から判断せざるを得ない⁸⁾点が挙げられる。鑑別疾患の除外診断も重要になるが、完全な除外は実際には難しい。両症例とも薬剤アレルギーや胃炎の可能性は残り、それらの可能性を完全に排除するために前者であれば薬剤の再投与試験 (drug challenge test ; DCT) や薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test ; DLST) など、後者であれば EGD が必要になる。しかし、DCT はリスク、DLST は保険適用の問題から施行しておらず、EGD は食事摂取後の受診のため有症状時に行うことができなかった。本邦では胃がんリスク検診 (ABC 検診)⁹⁾の導入や *H. pylori* 感染への保険適用拡大によって除菌治療を受ける患者が急増しており、特に JHR を薬剤アレルギーと混同してしまうと大きな問題となる。なぜなら、除菌治療に用いるペニシリン系およびマクロライド系抗菌薬は日常診療でしばしば使用される薬剤であり、薬剤アレルギーとして今後使用できなくなると感染症治療において大きなデメリットが生じるからである。また、JHR は皮膚症状として表れる⁴⁾こともあり、これまで薬疹として診断された症例のなかには JHR も含まれているかもしれない。いずれにしても今後さらなる症例の集積・解析が必要である。

文献

1) Tsai MS, Yang CJ, Lee NY, et al: Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis:

azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. *J Int AIDS Soc* 17: 1—8, 2014.

2) Mackowiak P: Southwestern internal medicine conference: drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions. *Am J Med Sci* 294: 275—286, 1987.

3) Young EJ, Weingarten NM, Baughn RE, et al: Studies on the pathogenesis of the Jarisch-Herxheimer reaction: Development of an animal model and evidence against a role for classical endotoxin. *J Infect Dis* 146: 606—615, 1982.

4) 福田英嗣, 早乙女敦子, 宇佐美奈央 他: *Helicobacter pylori* 除菌後に皮疹を生じた 1 例. *皮膚科の臨床* 54: 1121—1125, 2012.

5) Isomoto H, Furusu H, Morikawa T, et al: 5-day vs. 7-day triple therapy with rabeprazole, clarithromycin and amoxicillin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 1619—1623, 2000.

6) Wong BC, Wong WM, Yee YK, et al: Rabeprazole-based 3-day and 7-day triple therapy vs. omeprazole-based 7-day triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 15: 1959—1965, 2001.

7) Krivishev AB, Kuimov AD, Krivoshev BN: Differential diagnosis of specific gastric lesions in early syphilis patients with helicobacter infection. *Ter Arkh* 78: 35—41, 2006.

8) Yang CJ, Lee NY, Lin YH, et al: Jarisch-Herxheimer reaction after penicillin therapy among patients with syphilis in the era of the HIV infection epidemic: incidence and risk factors. *Clin Infect Dis* 51: 976—979, 2010.

9) Miki K: Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels—“ABC method”. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 87: 405—414, 2011.