

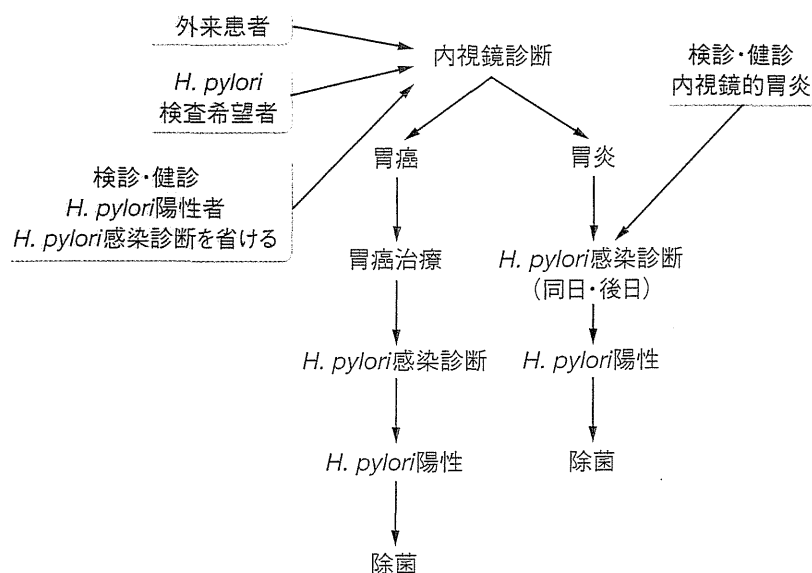


図3 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎除菌の流れ

スクリーニングする意味があり、*H. pylori*除菌は胃癌の治療にはならないので、胃癌の除外が重要となる。

診療報酬明細書の摘要欄に内視鏡の検査日を記載する必要があるが、「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」の診断名であれば、胃炎の所見の記載は不要である。また、感染診断や除菌判定および除菌治療の扱いについては、これまでの保険適用と同様である。

「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」と診断して除菌治療を行う診療の流れが幾つか存在する(図3)。通常の外来患者に対しては、まず内視鏡検査を施行し、感染胃炎が疑われた場合に、同日または後日の*H. pylori*感染診断で*H. pylori*陽性であれば、除菌治療を行う。外来に*H. pylori*チェックを希望されて来院した患者には、何らかの症状を捉えて内視鏡検査を施行し、後は通常の外来受診者と同じである。検診・健診の抗体検査などで*H. pylori*陽性者と診断された者は、外来で内視鏡検査を施行し、感染胃炎で確認する必要があるが、再度の*H. pylori*感染診断を省くことができる。さらに、検診・健診での内視鏡検査で感染胃炎があることが診断された者では、外来での内視鏡検査は省略することができ、*H. pylori*感染診断から始めることができる。

おわりに

「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」の診療に対する不明点や疑問点については、日本消化器病学会の*H. pylori*診断治療委員会がQ & Aを作成し、学会ホームページに公開している¹⁹⁾。そのなかで重要な点をあげると、内視鏡検査が先で感染診断を先に行うことはできないこと、過去の内視鏡検査歴は6カ月以内に施行されたものは有効、クラリスロマイシン耐性が判明していれば二次除菌から始められることなどの見解を示している。

文献

1. Warren JR, Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* **i**: 1273-1275, 1983
2. NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease *JAMA* **272**(1): 65-69, 1994
3. Asaka M, Satoh K, Sugano K et al: Guidelines in the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Helicobacter* **6**: 177-186, 2001
4. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会: *H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン2003年改訂版. *日本ヘリコバクター学会誌* **4**(Suppl): 2-16, 2003
5. Asaka M, Kato M, Takahashi S et al: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* **15**: 1-20,

6. Infection with *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum **61**: 177-240, 1994
7. 日本消化器病学会(編): 消化性潰瘍診療ガイドライン. 南江堂, 東京, 2009
8. EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン 第2版, じほう社, 東京, 2007
9. Stolte M, Edit S: Healing gastric MALT lymphoma by eradication of *H. pylori*? Lancet **342**: 568, 1998
10. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC et al: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet **342**: 575-577, 1993
11. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T et al: 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 **61** (4): 507-513, 2012
12. Franchini M, Mario Cruciani M, Carlo Mengoli C et al: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrobi Chemother **60**: 237-246, 2007
13. Fukase K, Kato M, Kikuchi S: Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of early gastric cancer reduced the incidence of metachronous gastric cancer. Lancet **372**: 392-397, 2008
14. Kodama M, Murakami K, Okimoto T et al: Ten-year prospective follow up of histological changes at 5 points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol **47**: 394-403, 2012
15. Kato M, Asaka M: Recent Development of Gastric Cancer Prevention. Jpn J Clin Oncol **42**: 987-994, 2012
16. 加藤元嗣, 浅香正博: ヘリコバクター・ピロリの検査. Medical Practice 編集委員会(編): 臨床検査ガイド 2013~2014, 838-844, 文光堂, 東京, 2013
17. 小林寅詔, 東 健, 池田文昭: わが国における薬剤耐性 *Helicobacter pylori* の現状2010~2011年度耐性菌サーベイランスの集計報告. ヘリコバクター学会誌 **14**: 102-106, 2013
18. Murakami K, Furuta T, Ando T et al: Multi-center randomized controlled study to establish the standard third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. J Gastroenterol **48**(10): 1128-1135, 2013
19. 日本消化器病学会ホームページ:「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に対する除菌治療に関する Q & A: <http://www.jsge.or.jp>

Diagnosis and Treatment of *H. pylori* Infection under National Health Insurance

Mototsugu KATO^{*1}, Shouko ONO, Katsuhiro MABE, Masayoshi OHNO^{*2}, Miyo MATSUMOTO, Saori OOMORI, Masakazu TAKAHASHI, Takeshi YOSHIDA, Yuichi SHIMIZU, Naoya SAKAMOTO, Manabu NAKAGAWA^{*3}, and Souichi NAKAGAWA

^{*1}Division of Endoscopy, Hokkaido University Hospital,

^{*2}Department of Gastroenterology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, ^{*3}Nakagawa Ichoka, Hokkaido, Japan

Since national health insurance now covers eradication therapy for *H. pylori*-infected gastritis, all patients with *H. pylori* infection can receive eradication under insurance. Cure of *H. pylori* infection can improve histological gastritis, atrophic change, and intestinal metaplasia. Prevention of *H. pylori*-associated diseases such as gastric cancer is expected. According to insurance instructions, the steps to be carried out in order are endoscopic diagnosis of chronic gastritis, diagnosis of *H. pylori* infection, and eradication treatment. Endoscopic examination prior to *H. pylori* diagnosis is necessary for screening of gastric cancer. Methods of diagnostic test and eradication regimen are the same as under the previous indications.

Legends to Figures and Tables

- Figure 1 Indications of *H. pylori* eradication under national health insurance.
- Figure 2 Diagnosis and treatment of *H. pylori* infection under national health insurance.
- Figure 3 Flow of *H. pylori* eradication.
- Table 1 National health insurance in Japan.
- Table 2 Characteristics of diagnostic tools.
- Table 3 Procedure for *H. pylori* eradication under national health insurance.

保険適用拡大されたピロリ菌感染胃炎診療の実際

Clinical practice of expanded indication for *H. pylori* eradication after endoscopic resection of gastric cancer



加藤元嗣(写真) 間部克裕 坂本直哉

Mototsugu KATO¹, Katsuhiko MABE¹ and Naoya SAKAMOTO²

北海道大学医学部附属病院光学医療診療部¹, 同消化器内科²

© 2013 年 2 月に“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”に対して除菌治療の適用が拡大された。すなわち、*H. pylori* 感染に伴う慢性胃炎の治療が、*H. pylori* 感染者全員に保険診療で行うことができるようになった。*H. pylori* 除菌で組織学的胃炎は改善し、萎縮、腸上皮化生の改善も期待できるケースがある。また、胃癌をはじめとする *H. pylori* 感染疾患の予防が期待できる。保険診療上、“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”に対する *H. pylori* 除菌は、①内視鏡検査により“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”を確認、② *H. pylori* の感染診断、③ *H. pylori* 陽性であれば除菌治療、の順で行う。さきに内視鏡検査を行うのは胃癌をスクリーニングする意味がある。また、感染診断や除菌判定および除菌治療の扱いについてはこれまでの保険適用と同様である。内視鏡検査で胃角部に集合細静脈の規則的な配列(RAC)を認める場合に *H. pylori* 未感染と判断でき、それ以外では *H. pylori* 胃炎を疑う必要がある。



ヘリコバクター・ピロリ(*H. pylori*)、慢性胃炎、内視鏡検査、*H. pylori*感染胃炎

ヘリコバクター・ピロリ(*H. pylori*)感染は、慢性胃炎の主たる成因である¹⁾。日本ヘリコバクター学会が2009年に発表した改訂版ガイドラインでは、すべての *H. pylori* 感染症を除菌適応とした^{2,3)}が、*H. pylori* 除菌の保険適用疾患は長い間、胃・十二指腸潰瘍に限られていた。

2010年6月に公知申請で胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌の内視鏡治療後胃が追加適用とされ⁴⁾、さらに2013年2月に、“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”に対しても除菌治療の適用が拡大された(図1)。使用上の注意として、先に内視鏡検査でヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることの確認と *H. pylori* 陽性の確認が必要である。

己免疫性の A 型胃炎が知られているが、その頻度はわが国ではわずかである。*H. pylori* 感染による慢性胃炎は胃粘膜固有層における炎症細胞浸潤の集積としてはじまる。これらの細胞は免疫担当のリンパ球や免疫グロブリンを分泌する形質細胞であるが、多核好中球も付随している。リンパ球の集積と濾胞形成、胃粘膜上皮の障害、粘膜上皮の増殖性・過形成変化などにより、多様な破壊と再生の過程が繰り返される。やがて固有胃腺が徐々に失われ、偽幽門腺化生や腸上皮化生が出現してきて萎縮性胃炎に変化する。

Updated Sydney System 分類では炎症細胞浸潤の主座によって、①前庭部優位胃炎、②全体胃炎、③体部優位胃炎、に分けられている。それぞれの胃炎タイプによって、疾患の発症リスクや胃酸分泌能が違っていることが知られている。前庭部優位胃炎は酸分泌が亢進して十二指腸潰瘍の発

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の病態

慢性胃炎の原因には *H. pylori* 感染のほかに自

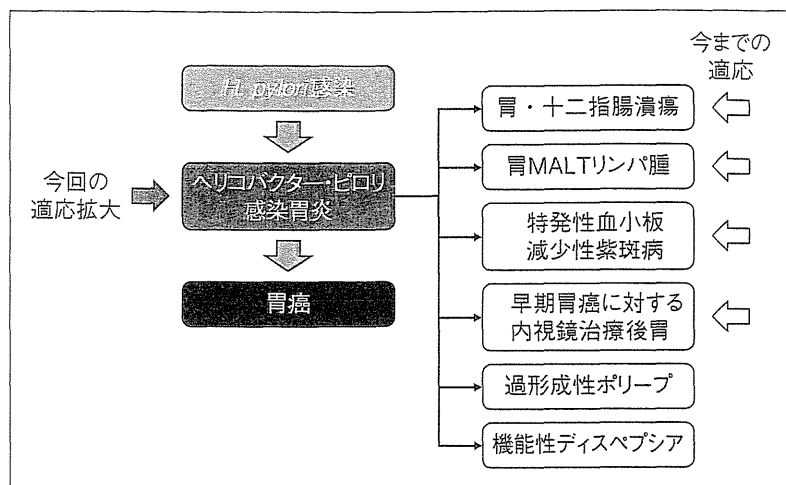


図 1 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎への保険適用

生母地となり胃癌の発生は少ない。全体胃炎は炎症が体部に広がり未分化型腺癌の発生母地となる。体部優位胃炎では萎縮性変化が胃体部に広がり、酸分泌が低下して胃潰瘍や分化型腺癌の発生母地となる⁵⁾。日本人では体部優位胃炎が多いため、*H. pylori* 感染者では高頻度で萎縮性胃炎に進展する。

ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する保険適用

2013年2月に公知申請に基づいて、“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”に対して*H. pylori* 除菌の保険適用拡大がなされた。公知申請とは、承認済み医薬品の適応外処方について、科学的根拠に基づいて医学薬学上公知であると認められる場合に、臨床試験の全部または一部をあらたに実施することなく、効能または効果などの承認が可能となる制度である。*H. pylori* の除菌治療に対してはこれまで、二次除菌治療法と3疾患への適応拡大が公知申請で保険適用となっている。

添付文書中の“効能・効果に関連する使用上の注意”は、“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”に用いる際には*H. pylori* が陽性であること、および内視鏡検査により“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”であることを確認することと改定された。さらに、“*H. pylori* 感染の診断および治療に関する取扱いについて”では、*H. pylori* 感染症にかかわる検査は*H. pylori* 感染が疑われる患者に限り算定できるとしている。感染が疑われる患者と

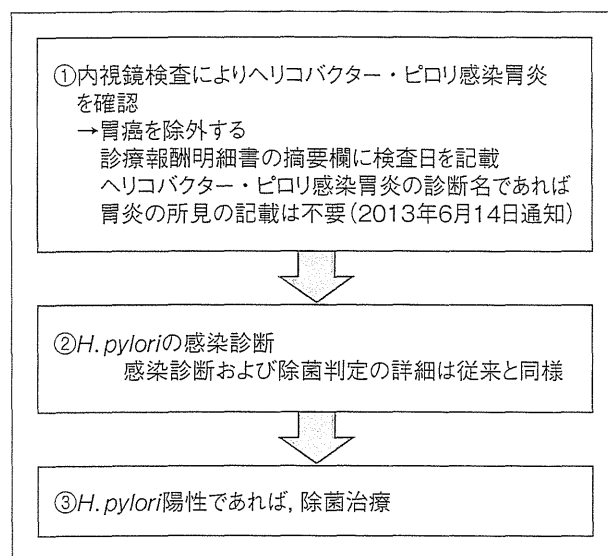


図 2 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の保険適用上の注意

は、①内視鏡検査または造影検査において胃潰瘍または十二指腸潰瘍の確定診断がなされた患者、②胃 MALT リンパ腫の患者、③特発性血小板減少性紫斑病の患者、④早期胃癌に対する内視鏡的治療後の患者、⑤内視鏡検査において胃炎の確定診断がなされた患者、である。

すなわち、“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”に対する*H. pylori* 除菌は、①内視鏡検査により“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”を確認、②*H. pylori* の感染診断、③*H. pylori* 陽性であれば除菌治療、の順で行う(図2)。先に内視鏡検査を行うのは胃癌をスクリーニングする意味があり、*H. pylori* 除菌は胃癌の治療にはならないので、胃癌の除外が重要となる。診療報酬明細書の摘要欄

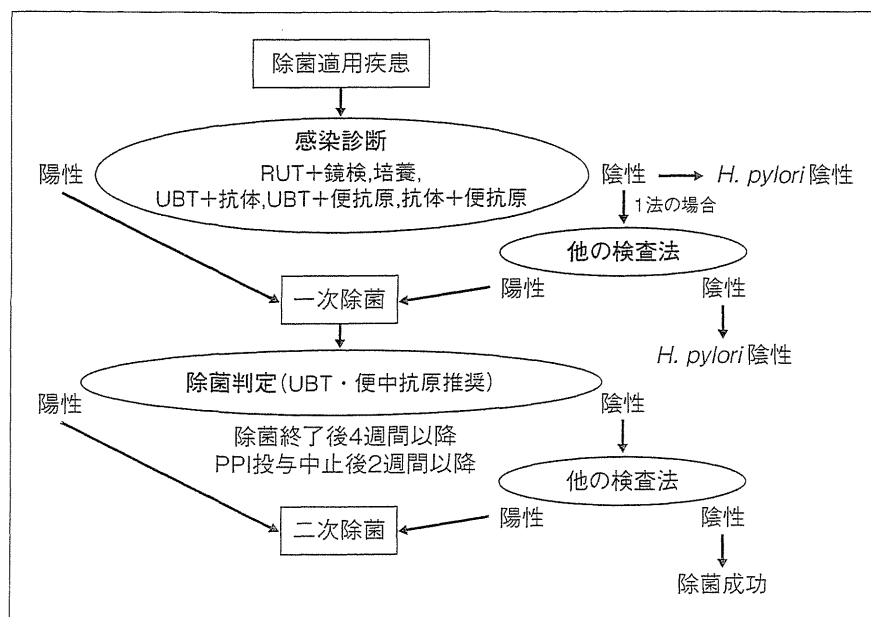


図 3 *H. pylori*感染の診断と治療（保険適用）

に内視鏡の検査日を記載する必要があるが，“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”の診断名であれば胃炎の所見の記載は不要である。また，感染診断や除菌判定および除菌治療の扱いについてはこれまでの保険適用と同様である（図 3）⁶⁾。

ヘリコバクター・ピロリ菌感染胃炎に対する診療

今回の“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”の診療に対する不明点や疑問点については，日本消化器病学会の *H. pylori* 診断治療委員会が Q & A を作成し，学会ホームページに公開している。そのなかから重要なポイントを記載する。

Q：ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎と診断するのに，感染診断と内視鏡検査の順番は決まっているか？

A：内視鏡検査が先と決められている。感染診断および除菌治療の対象は“内視鏡検査によって胃炎の確定診断がなされた患者”（医療課長通達参照）となっているので，感染診断を先に行うことはできない。

Q：内視鏡検査の実施時期はいつの時点までが有効なのか。たとえば3カ月前の内視鏡検査所見により診断してもよいか？

A：内視鏡検査には胃炎の確定診断と同時に器質的疾患，とくに胃癌のチェックという重要な意

表 1 組織学的胃炎所見に対応する内視鏡所見

Histological findings	Endoscopic findings
Hyperemia	Erythema
Edema	Edema
Epithelial defect	Erosion, Ulcer, Erythema
Hemorrhage	Bleeding spot
Infiltration of polymorphonuclear cell & mononuclear cell	Disappearance of RAC Diffuse redness
Lymphoid follicle	Nodularity
Atrophy	Visibility of vascular pattern Rugal atrophy
Metaplasia	Whitish lesion : specific type Methylene-blue staining Light blue crest

義がある。したがって，現時点で胃癌を認めないというためには，6カ月以内に内視鏡検査が実施されている必要があると考えられる。ただし，6カ月以内という期間は学会の見解である。

Q：他の施設で内視鏡（検診・健診を含めて）をした胃炎患者を除菌治療できるか。その場合の診療報酬明細書の摘要欄への記載方法は？

A：他施設で6カ月以内に通常診療および健康診断として内視鏡検査が行われ，胃炎と確定診断がなされていた場合には，内視鏡検査を省略して感染検査を行うことができる。その際には診療録および診療報酬明細書の摘要欄に内視鏡の施行日および胃炎所見を記載しておくべきである。（注

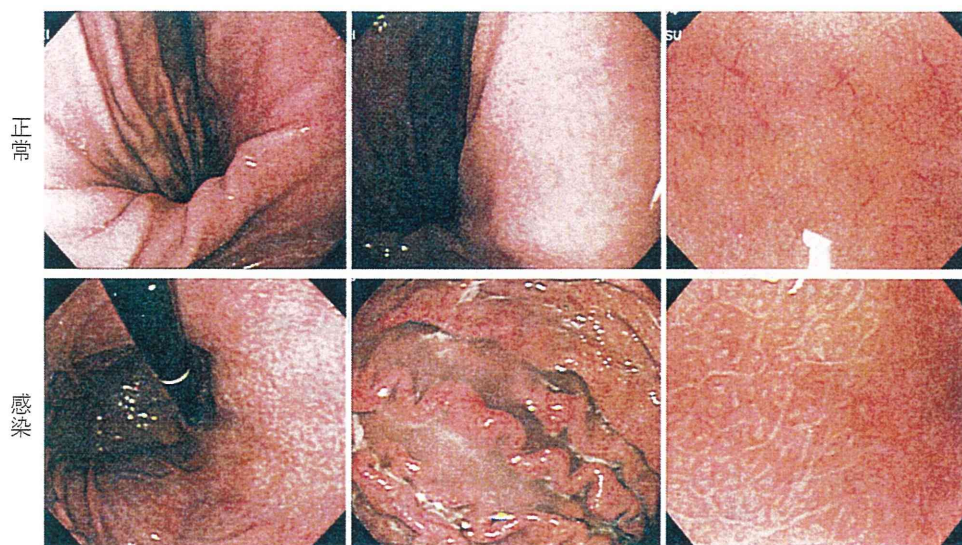


図 4 正常胃粘膜と *H. pylori* 感染胃粘膜

意:6 カ月以内という期間は学会の見解である)。

Q: 検診・健診で *H. pylori* 感染陽性と判明していた場合、再度 *H. pylori* 感染診断の必要はあるのか。その場合の診療報酬明細書の摘要欄への記載方法は?

A: 検診などで *H. pylori* 感染陽性と判明していた場合には内視鏡検査による胃炎の確定診断は必要だが、再度 *H. pylori* 感染診断を行う必要はない。その際には診療録および診療報酬明細書の摘要欄に、感染診断の実施施設および施行日と結果を添付または記載しておくべきである。

Q: 一次除菌、二次除菌の順番は変更できるのか。クラリスロマイシン耐性菌であることが判明している場合にはどうするのか?

A: 保険診療では一次除菌と二次除菌の順番の変更は不可である。ただし、クラリスロマイシン耐性菌であることが判明している場合は、医療費削減の面からも診療録および診療報酬明細書の摘要欄にクラリスロマイシン耐性である証拠(感受性検査の実施施設および施行日と結果)を記載して二次除菌を使用すべきである。

ヘリコバクター・ピロリ菌感染胃炎の内視鏡所見

シドニー分類は世界的に用いられている胃炎分類であり、組織部門(Histological division)と内視鏡部門(Endoscopic division)より構成される。それは組織所見と内視鏡所見がかならずしも一対一

に対応しないとの成績に基づいている^{7,8)}。しかし最近の内視鏡機器の進歩によって、胃炎の組織所見はほぼ内視鏡で診断可能となってきた(表 1)。

組織学的胃炎のない *H. pylori* 未感染の胃底腺粘膜では、胃体部から胃角にかけて一定の間隔で微細発赤点が観察でき、この内視鏡所見は regular arrangement of collecting venules (RAC) と表現される⁹⁾。RAC 所見を構成する点状発赤を拡大内視鏡で観察すると、発赤点は集合細静脈にあたり、その周囲には腺管を取り囲んだネットワークを形成する真性毛細血管が認められる(図 4)¹⁰⁾。*H. pylori* 未感染ではこの RAC 所見が体部に限らず胃角部にも認められる。体部に炎症が波及していない前庭部胃炎の場合には体上部や中部にかけて RAC 所見を認めることがあるので、胃角部に RAC 所見を認める場合に組織学的胃炎のない *H. pylori* 未感染粘膜と診断すべきである。また、胃底腺ポリープは *H. pylori* 未感染者の粘膜で認められる。

一方、リンパ球や形質細胞を主体とする炎症細胞浸潤の組織像に合致する内視鏡所見は RAC の消失である¹¹⁾。これは粘膜の炎症によって、本来なら粘膜上皮を通して透見できる集合細静脈が透見できなくなった状態をさす。内視鏡では粘膜表層に存在する真性毛細血管のうっ血が強調され、びまん性発赤と称される。びまん性発赤によって RAC 消失が起こるので、両者はほぼ同じ意味合いである。また、慢性胃炎が進展して固有胃腺の

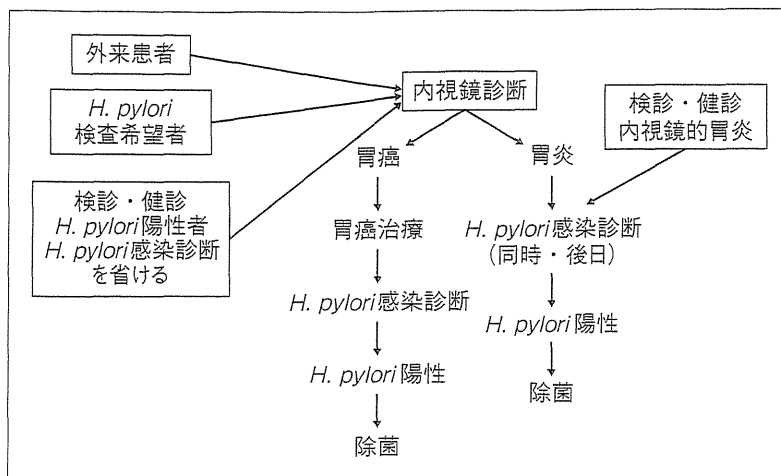


図 5 ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎除菌の流れ

減少である萎縮性変化が出現すると、これは、種々の程度の粘膜ひだの萎縮、血管透見像などの内視鏡所見に反映される。腸上皮化生は萎縮の進行に伴って出現してくるが、通常観察で灰白色調の扁平隆起として観察される腸上皮化生は特異型といわれ、腸上皮化生の一部にすぎない。しかし、narrow band imaging(NBI)やblue leaser imaging(BLI)といった新しい画像強調内視鏡を用いると、通常観察では認識できずメチレンブルー染色でなければ診断できなかった腸上皮化生はlight blue crest(LBC)として検出可能となった¹²⁾。また、特異型腸上皮化生の白色成分はwhite opaque substance(WOS)としてとらえられる。ほかに *H. pylori* 感染と関連する胃炎所見として浮腫、ひだの肥厚、点状発赤、胃液の透明感の消失、混濁した粘液、結節性変化などがある¹³⁾。

実地臨床においては、*H. pylori* 感染に伴う胃炎所見を認めなくても、胃角部にRAC所見が観察されない場合には *H. pylori* 感染を疑って *H. pylori* 感染診断を施行する。

おわりに

“ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎”と診断して除菌治療を行う診療の流れがいくつか存在する(図5)。通常の外来患者に対しては、まず内視鏡検査を施行して、感染胃炎が疑われた場合に、同日または後日の *H. pylori* 感染診断で *H. pylori* 陽性であれば除菌治療を行う。外来に *H. pylori*

チェックを希望して来院した患者には、何らかの症状をとらえて内視鏡検査を施行し、後は通常の外来受診者と同じように対応する。検診・健診の抗体検査などで *H. pylori* 陽性者と診断された人は、外来で内視鏡検査を施行して感染胃炎で確認する必要があるが、再度の *H. pylori* 感染診断を省くことができる。さらに、検診・健診での内視鏡検査で感染胃炎があることが診断された人では、外来での内視鏡検査は省略することができ、*H. pylori* 感染診断からはじめることができる。過去の内視鏡検査歴であるが、日本消化器病学会 *H. pylori* 診断治療委員会では6カ月以内で施行されたものは認める見解を示している。

文献

- 1) Dixon, M. F. et al.: The participants in the international workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994: classification and grading of gastritis The Sydney System. *Am. J. Surg. Pathol.*, **20**: 1161-1181, 1996.
- 2) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会: *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2009改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌, **10**: 104-128, 2009.
- 3) Asaka, M. et al.: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised ed. *Helicobacter*, **15**: 1-20, 2010.
- 4) 加藤元嗣: 胃 MALT リンパ腫, 特発性血小板減少性紫斑病および早期胃癌の内視鏡治療後胃における3剤併用 *H. pylori* 除菌療法. 臨床消化器内科, **26**: 1435-1438, 2011.
- 5) Uemura, N. et al.: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.*, **345**: 784-789, 2001.
- 6) 胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班:

EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン，第2版。
じほう，2007。

- 7) Price, A. B. : The Sydney system : Histological division. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **6** : 209-222, 1991.
- 8) Tytgat, G. N. J. : The Sydney system : Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **6** : 223-234, 1991.
- 9) 八木一芳・他 : *Helicobacter pylori* 陰性・正常胃粘膜内視鏡像の検討. *Gastroenterol. Endosc.*, **42** : 1977-1987, 2000.
- 10) Nakagawa, S. et al. : Relationship between histopathologic gastritis and mucosal microvasculature : Observations with magnifying endoscopy.

Gastrointest. Endosc., **58** : 71-75, 2003.

- 11) Kato, T. et al. : Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa by endoscopic features : A multicenter prospective study. *Dig. Endosc.*, **25** : 508-518, 2013.
- 12) Uedo, N. et al. : A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia : narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy*, **38** : 819-824, 2006.
- 13) Kato, M. et al. : Changes in endoscopic findings of gastritis after cure of *H. pylori* infection : Multicenter prospective trial. *Dig. Endosc.*, **25** : 264-273, 2013.

*

*

*



Diagnostic Accuracy of the E-Plate Serum Antibody Test Kit in Detecting *Helicobacter pylori* Infection Among Japanese Children

Junko Ueda¹, Masumi Okuda², Takeshi Nishiyama¹, Yingsong Lin¹, Yoshihiro Fukuda², and Shogo Kikuchi¹

¹Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Aichi, Japan

²Department of General Medicine and Community Health Science, Hyogo College of Medicine, Sasayama, Hyogo, Japan

Received June 25, 2013; accepted September 6, 2013; released online November 16, 2013

Copyright © 2013 Junko Ueda et al. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ABSTRACT

Background: A number of noninvasive diagnostic tests are available to detect *Helicobacter pylori* infection. Data on serologic testing of children are lacking, however, and thus it remains unclear whether the serology cutoff points used for adults are appropriate for children.

Methods: Serum and stool samples were obtained from 73 children who visited 5 hospitals in Japan between March 1993 and December 2009. Analysis of stool samples was carried out using an *H pylori* stool antigen enzyme-linked immunosorbent assay (HpSA ELISA), and serum antibodies to *H pylori* were examined using an antibody determination kit (E-Plate Eiken *H pylori* antibody). The validity of the serologic test was evaluated based on its sensitivity, specificity, and receiver operating characteristics curve.

Results: Of the 73 children included in this study, 34 were HpSA-positive and 39 were negative. Among the 34 HpSA-positive patients, 32 were IgG-positive and 2 were IgG-negative. Of the 39 patients who were HpSA-negative, 38 were IgG-negative and 1 was IgG-positive. The sensitivity, specificity, and positive likelihood ratio for IgG antibody testing were 91.2%, 97.4%, and 35.6, respectively, based on the recommended adult cutoff point of 10 U/ml. Among children, use of cutoff points in the range of 7 to 9 U/ml yielded optimal values for sensitivity and specificity, as well as a positive likelihood ratio.

Conclusions: The performance of the E-plate anti-*H pylori* IgG antibody test was comparable to that of the stool antigen test and is therefore suitable for epidemiologic studies of *H pylori* infection in large samples.

Key words: *Helicobacter pylori*; serologic test; validity; stool antigen test

INTRODUCTION

Helicobacter pylori (*H pylori*) causes gastrointestinal diseases such as gastritis and peptic ulcer in adults and children.^{1,2} In addition, previous reports have linked *H pylori* infection with iron deficiency anemia and thrombocytopenic purpura in children.^{3,4} Although the prevalence of *H pylori* infection remains high among Japanese adults, a marked decrease has been observed among Japanese children.⁵⁻⁷ The exact route of *H pylori* transmission remains to be clarified; however, a widely held view is that the vast majority of new infections are acquired during early childhood.⁸

Numerous noninvasive diagnostic tests are available to detect *H pylori* infection, including serologic, stool antigen

(HpSA), and ¹³C-urea breath testing.⁹⁻¹¹ Each test has strengths and weaknesses in terms of diagnostic accuracy, performance characteristics for the various samples collected in epidemiologic studies, and rapidity as a bedside diagnostic test. The serologic test for *H pylori* infection can be easily done using stored sera in epidemiologic studies involving large samples; however, concerns regarding validity have been raised due to its lower sensitivity and specificity as compared with the stool antigen and urea breath tests.¹² Furthermore, there are few data on serologic tests for children, and thus it remains unclear whether the serology cutoffs used for adults are applicable to children. Here, we used a commercially available ELISA kit (E-plate) to assess the utility of serologic testing for *H pylori* infection among Japanese children.

Address for correspondence: Shogo Kikuchi, Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, 1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan (e-mail: kikuchis@aichi-med-u.ac.jp).

METHODS

Study population

Serum and stool samples were collected from 73 consecutive patients with dyspepsia (mean [SD] age, 6.3 [4.3] years) who visited 5 hospitals in the Kinki area of Japan between March 1993 and December 2009. Informed consent was obtained from the parents of the children. The study was approved by the Ethics Committee of Aichi Medical University.

HpSA ELISA

The presence of *H pylori* was determined according to the result of a stool antigen test using HpSA ELISA (Meridian HpSA, TFB, Meridian, USA). Stool samples were analyzed using spectrophotometry (450/630). A value less than 0.10 indicated a negative result, 0.10 to 0.119 indicated an indeterminable result, and 0.12 or higher indicated a positive result, as specified in the manufacturer's instructions.

Microplate enzyme immunoassay

Serum and stool samples were stored at -80°C until the laboratory assay was performed. Serum antibodies to *H pylori* were examined using a microplate enzyme immunoassay (EIA) and an antibody determination kit (E-Plate Eiken *H pylori* antibody, Eiken Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan). All samples were analyzed according to the manufacturer's instructions, and the cutoff point was set at 10 U/ml. All assays were performed by experimenters blinded to the clinical status of the patients.

Statistical analysis

Logistic regression analysis was performed to examine the possible effects of sex and age on the serologic test. To assess the criterion validity of the serologic test, sensitivities, specificities, positive likelihood ratios, and negative likelihood ratios were estimated relative to the HpSA assay (the gold standard), across all possible cutoff values for the serologic test. To exclude the possible effects of maternal IgG antibody, we conducted additional analysis that excluded children younger than 1 year.

Receiver operating characteristics (ROC) analysis was also conducted using the HpSA assay as the gold standard. The 95% CI of the area under the ROC curve (AUC) was calculated using the bootstrap method with 10 000 bootstrap samples.

To compute the AUC with the bootstrap 95% CI, the R package pROC was used. To estimate the validity indices, eg, sensitivity and specificity, the R package Diagnosis Med was used. All analyses, except those noted above, were performed using R version 2.13.0 for Windows.¹³

RESULTS

Of the 73 children included in this study, 34 were HpSA-positive and 39 were HpSA-negative (Figure 1). Of the 34

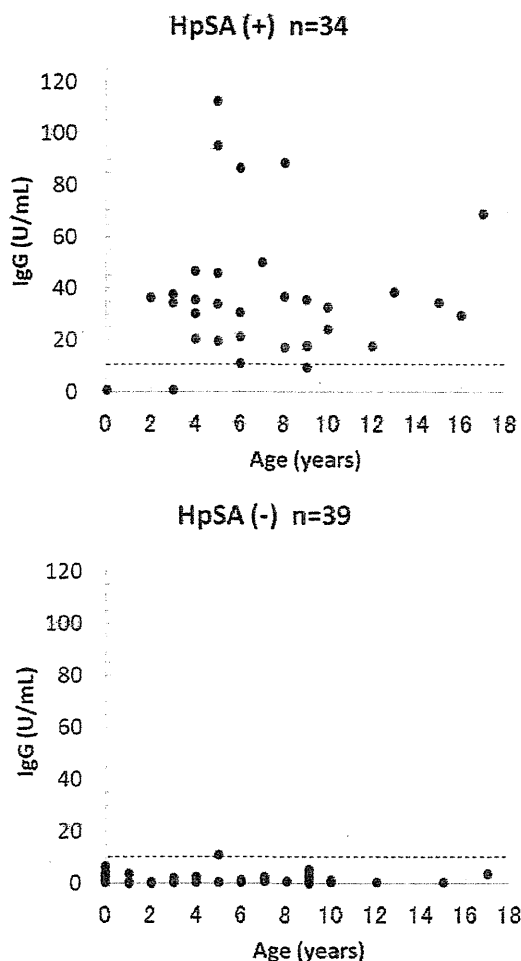


Figure 1. Results of the *H pylori* stool antigen (HpSA) assay and anti-*H pylori* IgG antibody test. (---), cutoff value.

Table 1. Characteristics of the study subjects

		HpSA(+)		HpSA(-)	
		IgG(+)	IgG(-)	IgG(+)	IgG(-)
Sex	Male	17	2	1	17
	Female	15	0	0	21
Age group	0	0	1	0	8
	1-5	12	1	1	14
	6-10	14	0	0	13
	10-17	6	0	0	3

HpSA: Stool antigen test; IgG; anti-*H pylori* IgG antibody test.

HpSA-positive patients, 32 were IgG-positive and 2 were IgG-negative. Of the 39 patients who were HpSA-negative, 38 were IgG-negative and 1 was IgG-positive.

Table 1 shows the age and sex distributions of the participants and the number of individuals and the test results of the HpSA and IgG antibody tests. Of the 9 children who were younger than 1 year, only 1 was HpSA-positive and IgG-negative.

Table 2. Sensitivity and specificity of anti-*H pylori* IgG antibody test for Japanese children, by cutoff point

Cutoff	Sen (95% CI)	Spec (95% CI)	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
3	94.12 (80.91–98.37)	79.49 (64.47–89.22)	4.59 (2.46–8.57)	0.07 (0.02–0.29)
4	94.12 (80.91–98.37)	87.18 (73.29–94.40)	7.34 (3.22–16.72)	0.07 (0.02–0.26)
5	94.12 (80.91–98.37)	92.31 (79.68–97.35)	12.24 (4.11–36.41)	0.06 (0.02–0.25)
6	94.12 (80.91–98.37)	94.87 (83.11–98.58)	18.35 (4.75–70.97)	0.06 (0.02–0.24)
7–9	94.12 (80.91–98.37)	97.44 (86.82–99.55)	36.71 (5.29–254.52)	0.06 (0.02–0.23)
10	91.18 (77.04–96.95)	97.44 (86.82–99.55)	35.56 (5.12–246.78)	0.09 (0.03–0.27)
11	88.24 (73.38–95.33)	97.44 (86.82–99.55)	34.41 (4.95–239.03)	0.12 (0.05–0.30)

Sen, sensitivity; Spec, specificity; LR, likelihood ratio.

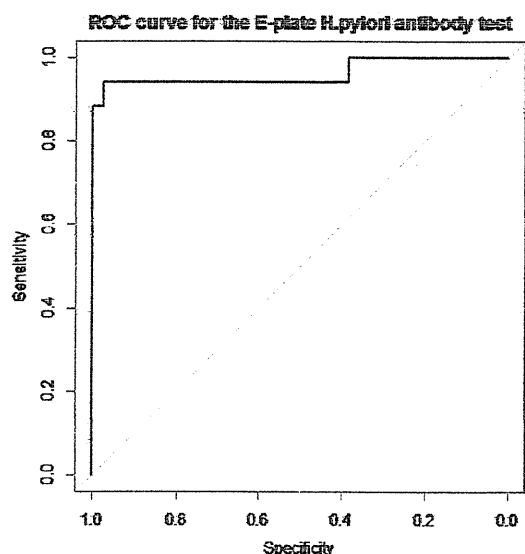


Figure 2. Receiver operating characteristics (ROC) curve for anti-*H pylori* IgG antibody test, with the HpSA assay as the gold standard.

As shown in Table 2, when the cutoff point recommended by the manufacturer was used, the sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, and negative likelihood ratio were 91.2%, 97.4%, 35.6, and 0.09, respectively. Using cutoff points in the range of 7 to 9 U/ml yielded optimal values for sensitivity, specificity, and positive likelihood ratio. In additional analysis that excluded the 9 children younger than 1 year, the results were similar, but the sensitivity was 97.0% when the cutoff point was in the range of 7 to 9 U/ml.

Logistic regression analysis of the results of the HpSA assay revealed that neither sex (OR, 0.86; 95% CI, 0.07–10.3) nor age (OR, 0.94; 95% CI, 0.65–1.23) were significantly associated with presence of *H pylori*. Thus, all patients were included in the ROC analysis. The AUC for the anti-*H pylori* IgG antibody test was 0.96 (95% CI, 0.91–1.00; Figure 2).

DISCUSSION

We compared the results of a serologic test and HpSA assay for *H pylori* infection in 73 Japanese children and found that the serologic test yielded excellent sensitivity and specificity, with the HpSA assay as the gold standard.

Previous studies reported mixed results regarding the utility of serologic tests for *H pylori* infection in children.^{12,14–16} A 2008 meta-analysis of 42 studies of children showed a sensitivity of 79.2% (95% CI, 77.3–81.0) and a specificity of 92.4% (95% CI, 91.6–93.3) for a serologic IgG antibody test.¹¹ In general, serologic tests have high specificity but low sensitivity, especially among Japanese children younger than 10 years. One explanation for the low sensitivity in children is that production of antibodies to *H pylori* in children may differ from that in adults because the immunologic response is immature in children.¹⁷ Another explanation is that transfer of maternal IgG antibodies influences production of antibodies in response to *H pylori* infection in children.¹⁸

Because of the low sensitivity observed in serologic tests, clinical guidelines have recommended that tests based on the detection of serum antibodies against *H pylori* are not reliable in clinical settings.¹⁹ Despite the varied results of serologic tests, sensitivity and specificity were excellent for an ELISA kit using antigens derived from Japanese individuals. In addition, this laboratory-based serologic test is relatively inexpensive, and its accuracy is not affected by medication use.²⁰ Our results indicate that this laboratory-based serologic test can be used to analyze collected sera in epidemiologic studies of *H pylori* infection in children, when its performance has been locally validated.

Several factors may be responsible for the excellent performance of the serologic test in this study. First, results may vary in relation to the gold standard. We used the stool antigen test as the gold standard because it has excellent sensitivity and specificity for children, as compared with gastric biopsy and the rapid urease test.⁹ Second, differences in the performance of ELISA kits are partly due to strain variations. A previous study comparing the performance of the JHM-CAP EIA (an EIA test based on antigens derived from a Japanese strain) and HM-CAP EIA (an EIA test based on antigens derived from a strain in the United States) found that the JHM-CAP EIA had a similarly high specificity and a much higher sensitivity than the HM-CAP EIA.¹⁵ The higher sensitivity of the JHM-CAP EIA was explained by the presence of a 100-kDa antigen in the Japanese strains, which might be recognized by the host's immune system at an early stage of infection.¹⁵ Because the E-Plate EIA also uses strains derived from Japanese patients, we speculate that the sera of

Japanese children may exclusively react to the presence of certain antigens in the Japanese strains, such as CagA and VacA. Further studies are needed to explore genetic differences among populations and their effects on immune responses. Third, the validity of the serologic test may be affected by the cutoff points used, given that titers to IgG increase with age in response to *H pylori* infection.²¹ A previous study recommended that, in studies using serologic tests, researchers should reexamine the test results and determine if it is necessary to adopt specialized cutoff points in children.²² To address this issue, we evaluated the performance of the serologic test by using various cutoff points and found that cutoff points in the range of 7 to 9 U/ml yielded optimal sensitivity, specificity, and positive likelihood ratio. Although the recommended cutoff point is 10 for adults, cutoff points in the range of 6 to 10 U/ml yield similar values for sensitivity and specificity, according to results provided by the manufacturer. Therefore, our results indicate that no adjustment is needed for Japanese children when the E-plate EIA test is used to detect *H pylori* infection.

Our study has several limitations. First, the samples were collected over a long period, which might have affected the study results. To address this issue, we compared sensitivity and specificity between the earlier (1993–2000) and later periods (2001–2009). Unfortunately, there were too few subjects in the later period, and we could not calculate these indexes. However, the results for the earlier period were similar to those reported for the whole period. Second, because only a subset of children for whom both blood and stool samples were available were included in this study, our results need to be replicated in other, larger samples of consecutive patients. Third, the HpSA test detects infection and current presence of *H pylori*; however, IgG antibodies can be detected approximately 3 weeks after *H pylori* infection.²² Therefore, the latent period between *H pylori* infection and antibody production may be a source of misclassification. However, no children under 1 year were found to be positive for IgG antibodies in this study, suggesting that any misclassification derived from the latent period did not bias our results. Finally, we did not collect information, such as number of siblings and birth order, that may be related to transmission of *H pylori* infection among children.

In conclusion, the performance of the E-plate *anti-H pylori* IgG antibody test was comparable to that of the stool antigen test, indicating that it might be useful in epidemiologic studies involving large numbers of participants.

CONFLICTS OF INTEREST

SK received a research grant from Eiken Chemical Co, LTD to develop the novel serologic kit. Eiken Chemical Co, LTD had no role in the design or conduct of this study; in the collection,

analysis, or interpretation of the data; or in the preparation, review, or approval of this manuscript. The other authors report no competing interests.

REFERENCES

1. Ertem D. Clinical practice: *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Eur J Pediatr*. 2012 (in press).
2. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1597–604.
3. Tan HJ, Goh KL. Extragastrintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Facts or myth? A critical review. *J Dig Dis*. 2012;13:342–9.
4. Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97:812–4.
5. Kato S, Okamoto H, Nishino Y, Oyake Y, Nakazato Y, Okuda M, et al. *Helicobacter pylori* and TT virus prevalence in Japanese children. *J Gastroenterol*. 2003;38:1126–30.
6. Okuda M, Miyashiro E, Booka M, Tsuji T, Nakazawa T. *Helicobacter pylori* colonization in the first 3 years of life in Japanese children. *Helicobacter*. 2007;12:324–7.
7. Naito Y, Shimizu T, Haruna H, Fujii T, Kudo T, Shoji H, et al. Changes in the presence of urine *Helicobacter pylori* antibody in Japanese children in three different age groups. *Pediatr Int*. 2008;50:291–4.
8. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: Independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:182–9.
9. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira 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.
10. Leal YA, Flores LL, Fuentes-Pananá EM, Cedillo-Rivera R, Torres J. 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2011;16:327–37.
11. Leal YA, Flores LL, García-Cortés LB, Cedillo-Rivera R, Torres J. Antibody-based detection tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: A meta-analysis. *PLoS One*. 2008;3:e3751.
12. Okuda M, Miyashiro E, Koike M, Tanaka T, Bouoka M, Okuda S, et al. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection is not accurate for children aged below 10. *Pediatr Int*. 2002;44:387–90.
13. R Development CoreTeam. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011.
14. Corvaglia L, Bontems P, Devaster JM, Heimann P, Głupeczynski Y, Keppens E, et al. Accuracy of serology and 13C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:976–9.
15. Okuda M, Sugiyama T, Fukunaga K, Kondou M, Miyashiro E, Nakazawa T. A strain-specific antigen in Japanese *Helicobacter pylori* recognized in sera of Japanese children. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12:1280–4.
16. Frenck RW Jr, Fathy HM, Sherif M, Mohran Z, El Mohammady

- H, Francis W, et al. Sensitivity and specificity of various tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in Egyptian children. *Pediatrics*. 2006;118:e1195–202.
17. Portal-Celhay C, Perez-Perez GI. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: Mechanisms and clinical outcomes. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110:305–14.
 18. Gold BD, Khanna B, Huang LM, Lee CY, Banatvala N. *Helicobacter pylori* acquisition in infancy after decline of maternal passive immunity. *Pediatr Res*. 1997;41:641–6.
 19. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranet S, et al; II *pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:230–43.
 20. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2330–8.
 21. She RC, Wilson AR, Litwin CM. Evaluation of *Helicobacter pylori* immunoglobulin G (IgG), IgA, and IgM serologic testing compared to stool antigen testing. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:1253–5.
 22. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29:853–62.

特集・*H. pylori* 除菌療法と胃癌撲滅へのロードマップ【*H. pylori* 除菌療法と胃癌予防：課題の克服に向けて】

ABC リスク分類を用いた胃がん検診—その実際と課題

菊地正悟*

Summary

ABC リスク分類は、血清 *Helicobacter pylori* (ピロリ菌) 抗体と血清 pepsinogen (PG) 値で、個々人の胃がんリスクを評価する。分類の基準値は再検討の必要がある。わが国では、胃がんの低リスク (未感染) 者と高リスク (既感染) 者とが混在するため、対象者をふるい分けて高リスクだけに画像診断 (X 線や内視鏡検査) を行う必要がある。ABC 分類は自然除菌しても PG 値で高リスク者に分類できるが、除菌治療や投薬による「意図せぬ除菌」で誤分類されることがあり、今後の課題である。

Key Words

基準値／除菌治療／意図せぬ除菌／誤分類

はじめに

ABC リスク分類は、血清 *Helicobacter pylori* (以下ピロリ菌) 抗体と血清 pepsinogen (以下 PG) 値とを用いて、個々人の胃がんリスクを評価する方法である¹⁾。ピロリ菌抗体によるピロリ菌感染の有無と、PG 値による胃粘膜萎縮の有無とを組み合わせる 4 つに分類する (表 1)。ピロリ菌抗体価は、能書に記載されている感染診断のためのカット・オフ値を用いる。PG 値は三木らの基準 ($\text{PG I} \leq 70 \text{ ng/mL}$ かつ $\text{PG I/PG II} \leq 3.0$)²⁾ が用いられることが多いが、一部 ($\text{PG I} \leq 70 \text{ ng/mL}$ かつ $\text{PG I/PG II} \leq 4.0$) を陽性としているところもある。この方法は、胃がんの将来的な

リスクを推定するものであって、胃がんの存在そのものを推定するものではない。このリスク分類の意義と課題については、すでに一部日本ヘリコバクター学会誌で報告した³⁾が、それ以外の内容も合わせて述べる。

ピロリ菌と胃がんの関係

ハワイの日系人の研究で、ピロリ菌感染者は非感染者に比べ 6 倍胃がんのリスクが高いことが明らかにされた⁴⁾。この研究は血清を用いたものなので、ピロリ菌による萎縮の進行から自然除菌した例が陰性例に含まれており、リスクの過小評価になっていると考えられる。感染診断に血清に加えて内視鏡的検査 (迅速ウレアーゼ試験と病理検査) を行った

*愛知医科大学医学部公衆衛生学 教授

表1 ピロリ菌抗体とPG値による胃がんのリスク分類
(除菌歴のない人が対象)

	ピロリ菌抗体	PG値判定*	
A群	(-)	(-)	胃がんリスク 低い
B群	(+)	(-)	胃がんリスク 中等度, 除菌効果 高い
C群	(+)	(+)	胃がんリスク 高い, 除菌効果 低い
D群	(-)	(+)	胃がんリスク 高い

*PG I $\leq$ 70 ng/mL かつ PG I/PG II $\leq$ 3.0を陽性,
PG I $\leq$ 70 ng/mL かつ PG I/PG II $\leq$ 4.0を陽性とするところも。
C群とD群を合わせてC群とすることもある。

広島での研究では、感染者は非感染者に比べ(通小評価になるような補正で)15倍以上胃がんリスクが高いという結果が報告されている⁵⁾。ピロリ菌の血清抗体のうち最も半減期が長いとされるCagAに対する抗体をウエスタンブロットで測定して、感染者と1度も感染したことのない(未感染)者の胃がんリスクを正確に測定したスウェーデンの研究では20倍以上と報告されている⁶⁾。これらの結果から、ピロリ菌感染者は未感染者に比べて胃がんのリスクが20倍以上高いと考えられる。言い換えると、ピロリ菌未感染者の胃がんリスクは、現在の20分の1以下で白血病のリスクと同じくらいであると推定できる。このリスクは、対策型の胃がん検診を実施する必要のない水準である。注意が必要なのは、ピロリ菌の除菌を成人で行った場合には、胃がんリスクは未感染者に比べて高く、経過観察(定期的なX線もしくは内視鏡検査)が必要なことである。成人の除菌での胃がんリスクの低下は3分の1くらいになる⁷⁾と考えられ、20倍以上とのかけ算で、未感染者に比べて6倍以上高いと考えられる。

その後の感染は稀とされているので、感染率の低下は未感染者の増加を反映している。最近の推定値⁸⁾によると、ピロリ菌感染率は、胃がん検診の対象年齢である40歳代では30%、50歳代では40%、60歳代では50%である。現在の胃がん検診対象年齢には、50%もしくはそれ以上のピロリ菌未感染(胃がん低リスク)者が含まれていることになる。

胃がん検診は、胃がん発見率などに基づいて対象年齢が40歳以上とされた⁹⁾経緯がある。この頃の40歳以上は、小児期の衛生状態が良くなかった世代であり、ピロリ菌感染率も80%以上と飽和状態に近かったと考えられる。表2に1958年と2009年の胃がん死亡率を示す。40歳代の胃がん死亡率は、最近では1958年の6分の1以下となっている。もちろん、死亡率には治療の進歩も影響するが、ピロリ菌感染率から考えても、胃がん罹患(発生)率が半分以下になっていることは間違いない。これは、現在の胃がん検診の対象者(40歳以上)に、ピロリ菌感染のある従来どおりの胃がんの高リスク者と未感染の低リスク者が混在しているためである。

ピロリ菌感染率の低下

わが国では、ピロリ菌感染率は年々低下している⁸⁾。ピロリ菌は主に5歳以下で感染し、

ABC分類に期待される役割

ABC分類にまず期待されるのは、胃がんの高リスク者と低リスク者のふり分けであ

表2 1958年と2009年の胃がん死亡率
(10万対) の比較

性別	年	30歳代	40歳代	50歳代
女	1958	14.12	36.53	80.30
	2009	2.11	5.57	14.05
男	1958	11.04	52.22	166.23
	2009	1.71	6.56	31.38

厚生労働省人口動態による。

る。胃がん検診の対象年齢に、リスクの高い者と低い者が混在する状況では、その年齢を対象外とするか、リスクの高い者を抽出して、これまでと同様に画像による胃がん検診を実施する必要がある。ピロリ菌胃粘膜萎縮の進行による自然除菌後は、感染診断は陰性化するが胃がんリスクが高い。自然除菌後も胃粘膜萎縮によるPG値の変化が残る(表1のD群)ことを利用して、効率的に高リスク者と低リスク者をふるい分けることが期待されている。

また、ピロリ菌感染者のうち、PG値による萎縮がないB群と萎縮があるC群では、B群では除菌の効果が明らかだが、C群では明確でないことが報告されている¹⁰⁾。B群では除菌治療と適切な間隔での経過観察により、C群では経過観察に重点を置いて、それぞれ対応すべきである。

ABC分類の基準値と評価

PG値の基準について、PGI ≤ 70 ng/mLかつPGI/PGII ≤ 3.0 を4.0としているところがある。これは、3.0と4.0の間にも感染歴のある例が入ってしまうことがあるためである。また、ピロリ菌抗体価についても、感染歴のある例の見逃しが多いために、カット・オフ値を引き下げるべきだという意見が多い。PG値、ピロリ菌抗体の基準値については、検査結果とその後の胃がん罹患の有無の大規

模なデータを用いて根拠に基づく再検討を行う必要がある。地域がん登録のデータを用いての大規模データの作成が計画され³⁾、厚生労働省がん臨床研究事業(H25-がん臨床一般-005:代表 加藤元嗣)の助成で実施されることになっている。

評価は、どれだけ胃がん発生の予測(リスク分類)が可能かを大規模なデータで行うべきである。「ピロリ菌抗体とPG値による胃がんリスク評価の精度の評価は、この方法による胃がん死亡率減少効果の確認によるべきである」という議論が散見されるが、リスク分類の評価は、将来の胃がん罹患をどれだけ正しく推定するかによるべきである³⁾。

除菌歴の問題

除菌治療後にPG値が萎縮の基準を満たさなくなる(正常化する)人が多いことが報告されている¹¹⁾。しかし、胃がんのリスクは低くはないので、除菌歴がある人が除菌歴なしとしてABC分類をされると、誤分類となってしまう。自然除菌後は、PG値が萎縮を示すことが多い。しかし、除菌治療後はB群ではもちろんのこと、C群でも萎縮の程度が軽いことが多いため、PG値が正常化することが多い。また、除菌歴がないにもかかわらず、内視鏡所見は除菌治療後と思われる人が少なくないことも報告されている。これは、抗生剤の比較的長期の投与などで、本人の自覚が

ないままに除菌されてしまうことによると考えられる。このような除菌治療後、特に「意図せぬ除菌後」の胃がんリスクをどのように正しく評価するかは、今後の課題である。

又 献

- 1) 井上和彦: *H. pylori* と ABC 検診. *Medicina* 47: 1808-1811 (2010)
- 2) Miki K: Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 9: 245-253 (2006)
- 3) 菊地正悟: 胃がんリスク評価—ABC 分類の問題点と対策. *日本ヘリコバクター学会誌* 14: 53-57 (2012)
- 4) Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P *et al*: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 325: 1132-1136 (1991)
- 5) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S *et al*: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345: 784-789 (2001)
- 6) Ekstrom AM, Held M, Hansson LE *et al*: *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 121: 784-791 (2001)
- 7) 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* 372: 392-397 (2008)
- 8) 菊地正悟: 日本における *Helicobacter pylori* の疫学. *Helicobacter Res* 16: 375-377 (2012)
- 9) 菅原伸之, 久道 茂, 白根昭男ほか: 集検における適正化に関する研究 (その 2). *胃癌と集団検診* 37: 33-39 (1977)
- 10) Yanaoka K, Oka M, Ohata H *et al*: Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* 125: 2697-2703 (2009)
- 11) 井上和彦, 笹島雅彦, 乾 純和ほか: 胃の '健康度' 評価 (ABC(D) 分類) における *Helicobacter pylori* 除菌後例の表記に関する提案. *日本ヘリコバクター学会誌* 14: 18-23 (2012)

I. 総 論

H. pylori 感染と胃粘膜萎縮の疫学

菊地正悟

Epidemiology of *H. pylori* infection and gastric mucosal atrophy

Shogo Kikuchi

Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine

Abstract

Progress in sanitary conditions, especially development of clean water supply for these 50 years has been reducing prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Japan. The reduction in corporation with a less intake of highly salted foods and probably infection at later ages decreases prevalence and/or severity of gastric mucosal atrophy. Consequently, incidence of gastric cancer has been decreasing. However, it was unveiled that those with *H. pylori* infection and gastric mucosal atrophy have high risk of gastric cancer even after successful eradication of the infection, which still remains as a problem.

Key words: fecal-oral infection, intra-familial infection, highly salted foods, smoking, serum pepsinogens

はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) が 1980 年代に発見¹⁾されて 30 年が経過した。 *H. pylori* は、胃の粘液内に生息する細菌で、胃粘膜近くにいて、多くは胃粘膜の細胞に密着して毒素タンパクである CagA を注入するため、宿主であるヒトの免疫系がこの菌を察知し、排除しようとして胃炎が惹起される。 *H. pylori* の主な感染時期は 5 歳までであり、5 歳以下の感染は短期間だけ便中抗原法などの検査が陽性となるが、やがて陰転する一過性の感染であることが少なくない。5 歳以上での検査陽性例は、ほとんどが持続感染である。持続感染は、胃粘膜の強度の萎縮によって生息できない環境となるか、除菌治療がないかぎり終生持続する。この間、胃炎が継続

するために、時間の経過とともに萎縮が進行して胃粘膜萎縮の状態となる。

胃粘膜萎縮は *H. pylori* 発見以前から胃癌のリスク要因あるいは前癌病変として、注目されてきた。胃粘膜萎縮は、内視鏡検査による腺境界の移動や組織所見による診断が最も確実であるが、疫学調査では困難である。血清ペプシノゲン (PG) 検査は、胃粘膜萎縮を反映する指標として有用である²⁾。PG 値は胃粘膜萎縮だけでなく炎症の強さにも影響されるという弱点があるため、PG 値による場合には、血清学的胃粘膜萎縮として区別する。

1. *H. pylori* の感染源、感染経路

H. pylori がどのように感染するかについては、菌の発見以来研究が続けられてきたが、特異的

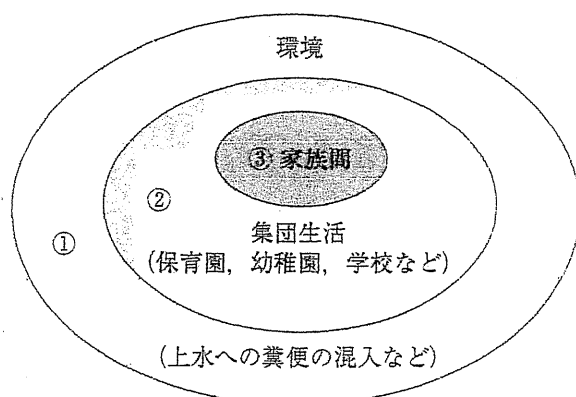


図1 感染経路の模式図
(本文参照)

な感染経路は解明されていない。間接的な証拠からの推論であるが、感染源について次のようなモデルを考えている。図1に示すように、発展途上国のように上下水道の整備がない状況では、①の上水への糞便の混入による糞→口感染が主体である。実際、南米などの感染有病率(以下感染率)の高い地域では、家族内で菌株の相同性が認められないようである。これは上水を介しての感染のため、同一家族内でも種々の菌株が感染することによって考えられる。経済成長に伴って上下水道の整備が進むと、①の上水を介した感染は減少する。この時期から、*H. pylori* 未感染者が増加する。しかし、②の集団生活を介した感染や、③の家族間感染は残るはずである。集団生活での感染に関しては、これまでのところあまり報告がなく、実態はまだ十分明らかにされていないが、著者らが最近行った調査では家族間感染に比べ、少ないようである。

我が国で、母親の菌株と子の菌株が一致することが多いと報告されている³⁾のは、①が減少して③による感染が多くなったためと考えられる。我が国の地域間の感染率を比較した研究で上下水道の普及率が高いほど、*H. pylori* 感染率が低くなることが明らかにされている⁴⁾。この研究は1990年代の成人の感染率のデータであり、我が国でも過去には上水を介しての感染があったことを示している。

このように、上水を介して多くの感染が起こ

る状況から、上下水道の整備に伴って感染が②の集団生活や③の家族内のようにヒトとヒトの間で起こる状況に変化し、同時に未感染者が増加していくと考えられる。上下水道などの社会基盤の整備による*H. pylori* 感染率の低下は、時間的な違いはあっても、多くの国で観察されている。

我が国は、既に上水を介しての感染がほとんどなくなり、家族間感染と集団生活での感染だけになっている状況であると推測される。

2. 我が国の*H. pylori* 感染率

既に報告したように⁵⁾(図2)、1990年頃の札幌市と東京都周辺で収集された対象の感染率は、地域が異なるにもかかわらず、40歳代を除いてよく一致している。また、2002年の福岡県糟屋郡粕屋町の感染率は、1990年の札幌や東京のデータを右に10年移動させたものに近い値をとっている。未公表データであるが、ごく最近の全国数カ所の検診受診者の血清抗体陽性率も、1990年の札幌や東京のデータを右に20年移動させたものに近い値となっている。このような結果から、我が国の*H. pylori* 感染率は、出生時期の影響が大きく、成人以降での感染の獲得や消失は多くないと考えられている。言い換えると小児期の感染率が成人まで持続すると考えられているわけである。

感染率の右方移動は、50歳代というように一定の年齢でみると、年々感染率が低下していることになる。同様に年齢ごとにみた胃癌罹患率、死亡率は、我が国では1980年代頃から低下している⁶⁾。これは*H. pylori* 感染率の低下によると考えられる。

3. 胃粘膜萎縮の原因

H. pylori が発見されるまでは、胃粘膜萎縮の原因は加齢や、胃粘膜に傷害を与える食物などの影響と考えられてきた。しかし、*H. pylori* が胃粘膜萎縮の最大の原因と考えられるようになっていく⁷⁾。わずかであるが、*H. pylori* が発生に関与しない*H. pylori* 陰性胃癌の存在が報告されている⁸⁾。このことから、*H. pylori* 以外の要因で

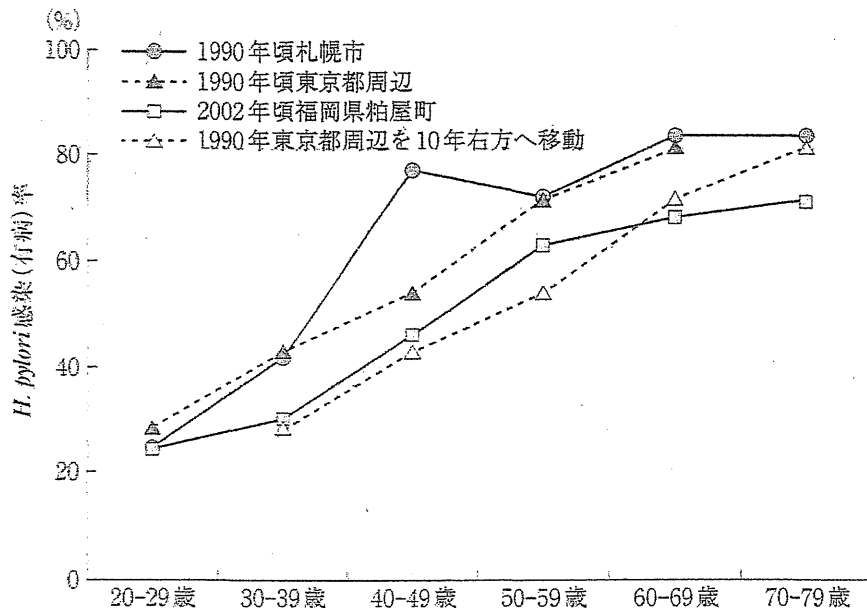


図2 *H. pylori* 感染率
(本文参照)

胃粘膜の萎縮が進行する可能性はゼロではないと考えられる。高塩食品の摂取や喫煙は *H. pylori* 存在下で、胃粘膜の萎縮を促進する^{9,10)}が、*H. pylori* 非存在下でも、胃粘膜の萎縮を惹起する可能性がある。胃粘膜萎縮は、*H. pylori* 感染の有無、感染している *H. pylori* の種類、感染の時期、高塩食品や喫煙などの胃粘膜萎縮促進因子に加え、宿主要因として *H. pylori* 感染に対する免疫反応の強弱に関連する interleukin-1 β (IL1- β) などの遺伝子多型にも影響される¹¹⁾。

胃粘膜萎縮に影響を与える要因のうち、*H. pylori* の病原性の菌株による違いが注目されている。*H. pylori* には、様々な菌株があるが、欧米に多い欧米型と東アジアを中心とする地域に多い東アジア型がある。東アジア型は、我が国を含めた東アジアからベトナム付近までに分布する病原性が強いタイプである。西アジアから欧州は、欧米型が多く、その中間の地域は移行帯となっている。東アジア型と欧米型は、特に CagA タンパクに違いがあり、東アジア型の菌株はほとんどが炎症を起こす作用が強い CagA を産生するのに対し、欧米型の菌株では CagA を産生しないか、産生しても東アジア型に比べて炎症を起こす作用が弱い。我が国でも、沖縄県では駐留米軍などからのものと思われる欧米

型と従来の東アジア型が混在し、胃癌患者では東アジア型が多く、十二指腸潰瘍患者では欧米型が多く検出される¹²⁾。この炎症を起こす作用が強い東アジア型の *H. pylori* が感染していることに加え、高塩食品などの摂取が多い、我が国、韓国、中国の一部地域などは、世界で最も胃癌の多いところとなっている。

マレーシアでは、マレー系人種に比べ、インド系人、中国系人で *H. pylori* 感染率が高い。しかし、中国系で胃癌が多いのに対し、インド系、マレー系では胃癌はあまり多くない (Asian or Indian paradox: アジアもしくはインド系人の矛盾)。これは、中国系人に感染しているのが主として東アジア型の *H. pylori* であるのに対し、インド系人では欧米型であることが原因と考えられている¹³⁾。菌株の違い以外に、中国系の方が高塩食品を摂取することが多いことの影響も考えられる。

4. 我が国における胃粘膜萎縮の現状と今後

既に述べたように、*H. pylori* 感染は、若い世代ほど低下している。最近の我が国の小児では5歳でも感染率が5%に満たないという報告もある。*H. pylori* 感染が胃粘膜萎縮の主因である