

表① 社会保険滋賀病院における尿素呼気試験法

①検査当日、午前に検査を受ける場合は朝絶食、午後に検査を受ける場合は昼絶食とする。飲水は 200 ml まで可。ただし検査前 2 時間以内は飲水不可。
②検査薬服用前の呼気を採取。呼気の採取には呼気中の CO ₂ 濃度を高くするために、ノーズクリップを使用し、安静吸気位で 10 秒間の息止めを実施後、呼気の前半を捨て、後半を採取。
③検査薬（ユービット錠 100 mg [®] ，1 錠，大塚製薬）を嚥まずに水 100 ml とともにすみやかに嚥下する。
④約 1 分間左側臥位の姿勢を保ったのち、臥位のまま左または右回りに 3 回転する。以後は座位の姿勢を保つ。
⑤検査薬服用 20 分後の呼気を②と同様に採取する。
⑥赤外分光分析装置（POCone [®] ，大塚電子）を用いて ¹³ CO ₂ の変化量（ $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ）を測定する。
当院判定基準（暫定的）
$\Delta^{13}\text{CO}_2$ ：1.9%以下（－）
2.0～4.9%（±，判定保留）
5.0%以上（＋）

より胃内 pH が下がると *H. pylori* のウレアーゼ活性を高め UBT の偽陰性を減らせるということである⁶⁾⁷⁾。しかし、わが国では原則として検査前絶飲食にすることが標準になっている³⁾。

つぎに UBT 試薬の選定であるが、なるべくフィルムコーティング製剤を選択し、すみやかに服用してもらう。どうしてもそれが利用できない場合には、検査前の歯磨きと服用後の口腔・咽頭のうがいを必ずしてもらう必要がある。試薬の内服後は、最初は左側臥位になってもらい、胃体部大彎の胃粘膜および大彎側にたまった胃液と試薬がよく接触できるようにする。この体位は早期の胃排泄を減らすということと、萎縮が起これにくく *H. pylori* 菌数が保たれやすい胃体部大彎に試薬をよく接触させるという意味がある。つぎに臥位のまま体を 2～3 回転させ胃粘膜全体に試薬が付着するようにする。呼気採取の際には、採取呼気中に死腔気（混合気）が混入しないように呼気の前半を捨て、終末の呼気を採取する⁴⁾。呼気は最大吸気時からではなく、通常（tidal）の吸気でしばらく息止めをさせるとさらに濃い CO₂濃度の呼気を採取することができる。CO₂濃度が 1%以上あれば正確な UBT の判定ができるというが³⁾、1.8%未満でも誤差が大きくなるという⁵⁾。呼気終末に呼気を採取すると

通常は 5%程度の CO₂濃度の呼気を得られるので十分誤差の少ない UBT 値が得られる。筆者の施設での UBT 検査法を示す（表①）。

5. カットオフ値近傍の UBT 値の判断の仕方

実際の臨床では、UBT 値のカットオフ値に近い値が得られることが時々あり、判断に迷うことがある。試薬の説明書によると、ユービット[®]錠の場合 2.5%がカットオフ値であるが、このカットオフ値を厳格に用いるのではなく、グレーゾーンを設けておくほうが現実的である。徳永¹⁰⁾は UBT 値 2.5 以上 5.0%未満を判定保留とすべきという。ピロニック[®]錠を使用した検討ではカットオフ値 2～4.5%がよいらしい⁵⁾。どの保留域を採用するかは、各施設で精度管理をおこない、独自に決めるほうがよい。というのは、検査法が各施設で異なるとカットオフ近傍値の分布も異なるからである。筆者の施設では、まだ十分な精度管理ができていないわけではないが、既報を参考に経験的に 2.0～4.9%を判定保留域として暫定的に採用している。UBT の結果が判定保留域にある場合には、後日再検するか、他の検査法で確認する。

6. 血清抗体検査の活用

2010 年 4 月から *H. pylori* 感染診断法を同時に二つおこなってよいと認められた。これには組み合わせの制限もあるが、UBT に関しては他の非侵襲的検査法のいずれとも同時実施が認められた。このなかで、血清 *H. pylori* 抗体価測定法の併用は非常に有用である。というのは、UBT が陰性にもかかわらず、抗体価が高値で、そのみでも感染ありと診断できる症例があるからである（表②；症例 1）。とくに胃粘膜萎縮の高度な症例（O-3，O-p など）では UBT の偽陽性や偽陰性が起こりやすいので、可能な限り血清抗体検査を併用しておくべきである。また、抗体価は除菌成功後 6 ヶ月以後に低下するので、除菌判定にも用いることができる¹⁾。したがって、抗体価の測定は、UBT の結果の最終確認に利用できる。たとえば除菌療法 2 ヶ月後に UBT 値が陰性または判定保留域で、除菌 6 ヶ月以後の検査で血清抗体価が明らかに（1/2 以下）に低下すれば除菌成功と診断してよい（表

表② 症例 1 UBT 偽陰性の 1 例^注

50 歳代女性，自費除菌希望 診断：慢性胃炎と胃過形成性ポリープ 他院で UBT 4.8‰（弱陽性，判定保留） プロテカジン [®] ，ムコスタ [®] などが処方された。 2 カ月後当院で UBT 再検し 1.7‰（陰性） 除菌せず 8 カ月後 内視鏡で O-p の高度萎縮 内視鏡肉眼所見と生検病理鏡検で <i>H. pylori</i> 陽性疑い 9 カ月後 血清 <i>H. pylori</i> 抗体（E プレート栄研）106.3 U/ml（+） 血清 PG 法 I 値 16.3 ng/ml，II 値 15.3 ng/ml，I/II 比 1.1（++） 便中 <i>H. pylori</i> 抗原（HpSA II）OD 値 0.480（+）
除菌療法実施
除菌 3 カ月後 UBT 0.6‰（陰性） 6 カ月後 血清 <i>H. pylori</i> 抗体 20.8 U/ml 血清 PG I 値 7.6 ng/ml，II 値 6.3 ng/ml，I/II 比 2.8（++） 便中 <i>H. pylori</i> 抗原 OD 値 0.031（-）
解説：除菌前の UBT が弱陽性であったため再検したところ陰性となった。しかし，内視鏡検査では <i>H. pylori</i> 陽性の印象であり，血清抗体価を含む他の検査すべてで <i>H. pylori</i> 陽性であったことから，UBT が偽陰性であったと判明した。除菌後 UBT 値はさらに低下し，血清 <i>H. pylori</i> 抗体価が前値の 1/2 以下に低下した。便中抗原も陰性化し，PG II 値も低下し，除菌成功と判定した。本症例では胃粘膜の高度萎縮に加え H ₂ RA が投与されていたことが偽陰性の原因になっていたと考えられる。胃粘膜萎縮の高度な症例は UBT 単独では間違える可能性があり，要注意である。内視鏡肉眼所見や生検病理所見も参考にすべきであるが，抗体検査が簡便で除菌後の判定にも役立つのでよい。

PG：ペプシノゲン，H₂RA：H₂受容体拮抗薬表③ 症例 2 除菌後 UBT 偽陽性の 1 例^注

60 歳代女性，自費除菌希望 診断：慢性活動性胃炎，萎縮 O-p（高度萎縮） 除菌前 血清 <i>H. pylori</i> 抗体（E プレート栄研）38.6 U/ml 便中 <i>H. pylori</i> 抗原（HpSA II）OD 値 0.179（+） 血清ペプシノゲン I 値 5.0 ng/ml，II 値 7.5 ng/ml，I/II 比 0.7（+++）
除菌療法実施
除菌 2 カ月後 他院でラニチジンを処方されていた。 UBT 3.0‰（弱陽性，判定保留） 7 カ月後 血清 <i>H. pylori</i> 抗体 10.2 U/ml 便中 <i>H. pylori</i> 抗原 OD 値 0.039（-）
解説：除菌 2 カ月後に UBT 3.0‰と弱陽性であったため判定保留としたが，7 カ月後に血清抗体が除菌前の 1/2 以下になった。また便中抗原も陰性化し，除菌成功と判定した。すなわち，本症例では除菌 2 カ月後の UBT は偽陽性であった。高度萎縮のうえラニチジン服用により胃内 pH が上昇し胃内にウレアーゼ活性を有する細菌感染が起きていると考えられる。

注（表②③）：本稿執筆時には保険適用外のため，自費除菌した症例を呈示した。

③；症例 2）。なお，福本¹¹⁾によると除菌成功後 3 カ月で抗体価が 1/2 以下に低下するというので，6 カ月待たなくてもよいかもしれない。ただ，除菌前後で抗体価をくらべなければならぬので，除菌前にも抗体価を測定し

ておく必要がある。この意味でも，除菌前に UBT と抗体検査を併用しておくべきである。なお，除菌後の再感染の可能性が年率 2% 程度あるので¹²⁾，一旦低下した抗体価が再上昇すれば再感染が疑われる。再感染のないこ

とを確認するためにも、できれば除菌後長期に健診などの機会にときどき血清抗体価を測定するとよい。

7. 画像検査や病理所見の活用

H. pylori 除菌後も胃がんの発生リスクは 1/3 残るので¹³⁾、除菌後も胃の検診を定期的に勧める必要がある。画像検査（内視鏡検査または胃 X 線検査）で *H. pylori* 感染の有無や過去の感染歴をかなり正確に診断できるので¹⁴⁾¹⁵⁾、画像検査を担当する医師はつねに *H. pylori* 感染のことを念頭に入れて検査をおこない、肉眼所見で *H. pylori* 感染歴を診断できるようになるべきである。また、内視鏡下で悪性疾患の鑑別の必要な症例に生検病理組織を採取する場合には、できれば定点生検を追加しておき、*H. pylori* 感染の有無を確認するほうがよい¹⁶⁾。ただし、この場合の *H. pylori* 感染診断は保険請求できない。内視鏡医は、過去の *H. pylori* 感染診断や除菌判定検査の結果を鵜呑みにするのではなく、それらの結果と内視鏡観察所見や生検病理所見に矛盾がないか確認する必要がある。画像検査所見や病理所見と合わない *H. pylori* 検査結果があれば、*H. pylori* 検査の見直しや再検も必要である。とくに胃粘膜萎縮の強い症例では偽陽性や偽陰性が起こりやすいので、注意が必要である。

8. 筆者らの推奨法

上記の内容をまとめると、筆者らの推奨法はつぎのようになる。すなわち、除菌前の感染診断には血清 *H. pylori* 抗体価検査と他の検査法を組み合わせ、感染診断をする。除菌判定では、除菌療法終了 2 ヶ月以後に UBT をおこない除菌後早期の判定をする。UBT で陰性または判定保留なら、半年ないし 1 年後に血清抗体価を検査し、抗体価が 1/2 以下に低下していることを確認する。抗体価が低下していたら除菌成功と確定診断し、低下していなかったら感染が継続している可能性が高いと判断し、何らかの方法で確定診断をつける。UBT 検査法は筆者らの方法をお勧めするが、少し煩雑なので各施設で独自に変更しておこなってもよいであろう。要するに、どのように工夫したとしても UBT の結果が 100% 正しいわけではないことをつねに意識し、患者にもそのように

伝え、1 年後の抗体検査と定期的内視鏡検査を勧めるべきである。

おわりに

除菌判定における UBT の問題点とその解決法、および除菌判定における注意点と長期経過観察に関して筆者らの経験をもとに概説した。今後 *H. pylori* 感染者全員に除菌の保険適用が拡大される見通しであり、除菌判定の機会も増えるであろう。除菌したら終わりではなく、除菌してからの経過観察が長期にわたるので、除菌はむしろはじまりかもしれない。その意味では UBT ははじまりの最初におこなうべき検査であり、重要な位置を任されている。この有用な検査法をぜひ熟知して活用していただきたい。



文 献

- 1) 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
- 2) 中島滋美：*Helicobacter pylori* 検査法アップデート 2008 ー検診向けの体外診断試薬についてー。 *Helicobacter Research* **12**：290-294, 2008
- 3) 加藤元嗣，清水勇一，小路えり子ほか：除菌判定における UBT の問題点と対策ー口腔内細菌による偽陽性ー日本臨牀 **63** (suppl 11)：221-225, 2005
- 4) 中島滋美，青山泰久：尿素呼吸試験実施における注意点ーリアルタイム CO₂ モニターを用いた呼気採取法の検討よりー。 *Helicobacter Research* **8**：20-26, 2004
- 5) 鈴木雅之，伊藤澄信：尿素呼吸試験の試験薬による相違点。 *Helicobacter Research* **8**：27-30, 2004
- 6) 加藤元嗣，浅香正博：*Helicobacter* 研究の年間レビュー 診断法の選択。 *Helicobacter Research* **10**：115-120, 2006
- 7) 大原秀一：*Helicobacter* 研究のレビューと今後の展望 診断からみる。 *Helicobacter Research* **9**：194-202, 2005
- 8) 舟越亮寛，横山晴子，河合典子ほか：*Helicobacter pylori* 感染症における ¹³C-尿素呼吸試験結果及び除菌判定への薬学的管理の効果。薬学雑誌 **132**：601-607, 2012
- 9) 村岡宏江，小林寅詰，長谷川美幸ほか：胃粘膜試料より分離した urease 非産生 *Helicobacter pylori* について。感染症学雑誌 **71**：1216-1220, 1997
- 10) 徳永健吾，渡辺一宏，田中昭文ほか：*Helicobacter pylori* 除菌判定における ¹³C-尿素呼吸試験の有用性と問題点。

- 日本消化器病学会雑誌 **102** : 176-182, 2005
- 11) 福本圭志 : 除菌成功例における血中 E プレート抗体値の月毎低下率, ならびに E プレート抗体値の経年的変化. 京都消化器医学会会報 **28** : 37-44, 2012
 - 12) 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* **8** : 186-191, 2003
 - 13) 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
 - 14) 中島滋美 : パリウム胃 X 線検査における *Helicobacter pylori* 感染診断. *Helicobacter Research* **16** : 478-486, 2012
 - 15) Kato M, Terao S, Adachi K *et al* : Changes in endoscopic findings of gastritis after cure of *H. pylori* infection : multicenter prospective trial. *Dig Endosc* 2012, doi : 10.1111/j.1443-1661.2012.01385.x
 - 16) 中島滋美, 高橋恵子, 佐藤仁ほか : Updated Sydney System における適切な生検法. *Gastroenterol Endosc* **51** : 1588-1595, 2009

ヘリコバクター・ピロリ感染慢性胃炎の 除菌後のフォローアップ

中島滋美¹、加藤元嗣²

要 旨 ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 感染慢性胃炎に除菌療法をした場合のフォローアップの注意点を解説しました。最も重要なことは、除菌後にも胃癌発生の可能性が3分の1残るということで、数年以内に100人に1～2人の割合で胃癌が発見されます。特に胃癌の治療後や前癌病変(萎縮や腸上皮化生)があった場合には注意が必要です。除菌で胃癌が発生しなくなると誤解して胃癌検診を受けなくならないよう除菌後にも胃癌のリスクが残ることをよく教育し、必ず定期的に胃の検診を受けてもらうよう指導する必要があります。除菌後には逆流性食道炎(RE)や胃食道逆流症が発症することがあります。除菌後のRE発症は数年以内に20～30%です。除菌前の食道裂孔ヘルニアの存在はRE発症の危険因子です。除菌後再感染の可能性は年間0.2～2%です。除菌判定の間違いや再感染を確認するために、除菌1年後に血清*H. pylori*抗体価の低下を確認することを勧めます。

索引用語 ヘリコバクター・ピロリ、慢性胃炎、除菌、胃がん予防、逆流性食道炎

はじめに

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*; *H. pylori*) 感染慢性胃炎の検査と除菌に健康保険が適用されることになりました。胃癌の99%は現在または過去の*H. pylori*感染胃から発生し¹⁾、除菌療法により胃癌の発生が抑制されることが証明されたので^{2,3)}、感染が疑われる人には*H. pylori*検査を行い、感染者には積極的に除菌を勧めることがこれからの慢性胃炎の標準治療となり、胃癌の一次予防の実践ということにもなります⁴⁾。しかし、ここで絶対に忘れてはならないことがあります。それは、除菌によっても約3分の1の患者には胃癌のリスクが残っているということです²⁾。本稿では、この点を含め、慢性胃炎患者の除菌後のフォローアップに関して注意点を解説します。

1. 除菌後の胃癌

日本人の*H. pylori*感染率が50%程度と仮定すると、Matsuoら¹⁾のデータから*H. pylori*感染歴のある人は未感染者の150倍くらい胃癌になりやすいと推定できます(表1)。したがって、除菌で胃癌のリス

クが3分の1に低下しても、未感染者より50倍くらい胃癌になりやすいと推定できます。除菌による胃癌予防効果を調べた研究のメタアナリシスによると、除菌群の胃癌発見率は1.1%でした³⁾。また、最近までに発表された研究結果をまとめると、除菌群の胃癌発見率は2～9.3年の経過観察で0～8.5%(全体では1.2%)でした(表2)^{2,5～19)}。平成23～24年度厚生労働科学研究「ピロリ菌除菌による胃癌予防の経済評価に関する研究」班における全国アンケート調査の結果では、除菌後症例6,225例(男女比2.2:1、平均年齢56.1歳)の観察中に平均観察期間3.9年で除菌後胃癌を186例認め、その発生率は1.6%で年率0.4%でした。したがって、除菌後にも大体100人に1～2人は数年以内に胃癌が発生するということが知っておく必要があります。

どのような対象者に除菌後胃癌が発生しやすいかに関しては、Fukaseら²⁾とMaehataら¹⁹⁾の早期胃癌内視鏡治療後の胃癌発生率(3.6%と8.5%)が他の群(0.3～1.7%)と比べて高いので(表2)、過去に胃癌の存在していた胃では除菌後も胃癌の発生率が高いと考えられます。また、Mabeらによると、除菌前に胃潰瘍のあった人は十二指腸潰瘍のみがあった人より除菌後の胃癌発生率は高くなっていました¹⁶⁾。武

¹ 社会保険滋賀病院 総合診療科・消化器科

² 北海道大学病院 光学医療診療部

らは、背景胃粘膜の萎縮が軽度であった人からの胃癌発生率は年0.04%、中等度萎縮からは0.21%、高度萎縮からは0.61%と報告しています¹⁸⁾。田代らは、除菌時年齢が高く、内視鏡的萎縮が高度で、組織学的には腸上皮化生が高度の、いわゆる胃癌高リスク群では除菌後胃癌の発生が多かったということです²⁰⁾。上述の厚生労働科学研究班における全国アンケート調査の結果では、背景疾患による胃癌発生率は胃癌の内視鏡治療後10.1%、胃潰瘍2.4%、MALTリンパ腫2.2%、慢性胃炎1.6%、十二指腸潰瘍0.3%でした。

以上より、すべての*H. pylori*除菌者に胃癌リスクが残りますが、除菌後の胃癌発生率は除菌時の背景疾患によって差があります。除菌時に胃癌リスクが高かった人、すなわち胃癌が過去に存在していた、年齢が高い、萎縮や腸上皮化生がある、胃潰瘍やMALTリンパ腫の既往があるという場合は、除菌後も胃癌発生のリスクが高いので、毎年定期的に内視鏡検査を行うべきです。これに対し、除菌時に胃癌リスクの高くなかった*H. pylori*感染者（十二指腸潰瘍の既往や萎縮が軽度であった場合）でも除菌後に胃癌が発見されることがありますので、除菌後の胃の検診は2～5年ごとに行うべきです。

2. 除菌後の胃がん検診

除菌をしたら胃癌が発生しないと思い込んでいる患者は少なくありません。このような患者は定期的に胃の検診を受けない可能性もあります。しかし、

表1 *H. pylori*感染歴のある人の
胃癌のなりやすさ（オッズ比）

Matsuoら¹⁾によると*H. pylori*感染歴のない（=*H. pylori*未感染者の）胃癌患者は全胃癌患者の0.66%でした。*H. pylori*感染率（過去の感染を含む）が50%の集団を想定し、人口を2N人とする、胃癌患者1,000人中0.66%（約7人）が*H. pylori*感染歴のない胃癌なので、それぞれの人数は表のようになります。*H. pylori*感染歴のある人の胃癌のなりやすさ（オッズ比）は、 $993/N \div 7/N = 993/7 = 142$ となります。胃癌患者の中の*H. pylori*未感染者の割合を1,000人中7人ではなく0.66%で計算すると、オッズ比は、 $99.34/0.66 = 150$ となります。

（単位：人数）

<i>Hp</i> 感染歴	胃 癌		
	+	－	合 計
+	993	N-993	N
－	7	N-7	N
合 計	1,000	2N-1,000	2N

前述のように除菌後でも胃癌が発生することがありますので、除菌後も必ず定期的に胃の検診を受けるように指導すべきです。内視鏡検査を選択できる場合にはなるべく内視鏡検査を選択してもらうべきですが、職域検診や住民検診で内視鏡検査を選択できない場合には、胃X線検査でもかまいません。とにかく現在または過去に*H. pylori*感染歴のある人は胃癌のリスクがあるということを常に意識し、患者に教育し、定期的に胃の検診を受けてもらうように指導する必要があります²¹⁾。

また、除菌判定が間違っていたり、再感染することがあるので（後述）、定期健診などの機会に定期的に血清抗体価をチェックするほうがよいです²²⁾。また、内視鏡検査医や胃X線読影医は、画像をみて*H. pylori*感染歴を指摘できるようになるべきです²¹⁾。つまり、これからは画像検診が*H. pylori*感染者のスクリーニングの役割も果たし、感染疑いの人を外来診療に送ったり、除菌判定の間違いを指摘するようになるべきでしょう。胃の検診は、*H. pylori*除菌が必要な患者の供給源になるのです。

3. 除菌後の逆流性食道炎とGERD

除菌によって逆流性食道炎（びらん性食道炎、reflux esophagitis；RE）や胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease；GERD）が増加するという報告と増加しないという報告があります²³⁾。2009年の日本ヘリコバクター学会ガイドラインでは、除菌により新たなREが未感染者より多く発症することはないと説明されています⁴⁾。これは、除菌後にはREが発症しないというのではなく、ある程度は発症し、その発症率が未感染者のRE発症率を上回ることはないということです。

では、どの程度REが新たに発症するかに関しては、観察期間4週～6年では発症率は0～62.5%とさまざまでした（表3）^{23～39)}。結果がばらついた理由として、除菌対象疾患、観察期間、国や地域、解析方法の違いなどが影響していると考えられます。2004年以降の日本からの報告をみると、除菌後1～6年の経過観察では、REは20～30%に発症するということが定説になったといってよいでしょう。特に食道裂孔ヘルニアのある患者では、除菌後にREの発症が多いという報告がほとんどです（表3）。そのほかに、萎縮性胃炎、喫煙、飲酒、若年齢、高BMIがRE発症の危険因子と指摘されています（表3）。た

だ、たとえREが発症したとしても、そのほとんどはロスアンゼルス (LA) 分類のグレードAまたはBであり、半数が一過性のもので、70%は治療不要でした (表3)³⁹⁾。

次に、内視鏡的びらんのないGERD症状が除菌後に新たに発症するかどうかを検討してみます。文献によれば、除菌後4週～8.5年の経過観察で1.4～35%のGERD症状が新たに発症していました (表4)^{23, 26, 27, 31, 40～46)}。これらによると、除菌によってGERD症状の発症率が高くなるという報告とそうでないという報告があり、一定しません²³⁾。除菌後のGERD症状は86%が3か月以内に発症し、食道裂孔ヘルニアと男性がGERD症状の新たな発症と関連があったといわれています (表4)。これらの危険因子は除菌と関係のない通常のGERD発症の危険因子と同じです。

以上より、除菌後に新たにREやGERD症状が発症することがあるので、除菌後は症状に応じて内視鏡検査を実施したり、プロトンポンプ阻害剤などに

よる治療を考慮すべきです。特に除菌前に食道裂孔ヘルニアのある症例では、除菌後に新たに発症するREまたはGERD症状に注意する必要があります。なお、寝る前の食べすぎや飲みすぎ、肥満など通常のREやGERD発症予防のために生活習慣を指導することも大切です。

4. 除菌後の再感染または再陽性化

除菌後の再感染率は、日本では年間0.2～2%と報告されています^{47, 48)}。これは複数の検査でしっかりと除菌判定した専門家のデータであり、そうでない場合にはもう少し再陽性化率が高くなります。これは、除菌判定を間違う可能性があるからです。特に単独の検査による除菌判定や治療後2か月以内の除菌判定では間違う可能性が高くなります^{49, 50)}。したがって、除菌後早期に一旦成功と判定しても、実際は間違っている可能性があるということを常に意識しておくべきです。除菌判定の間違いや再感染の有無を確認するためには、除菌1年後に血清抗体価を

表2 ヘリコバクター・ピロリ除菌後胃癌の発見率

文献5に採用された除菌による胃癌予防効果を調べた研究の除菌群の成績を抜粋しました。また、それ以外にPubMedで検索した論文の成績を追加しました。対象者が健常者とされているものは、対象疾患を慢性胃炎としました。

著 者	発表年	対象疾患	対象者数	観察年数	発見胃がん数	胃がん発症率
Uemura	1997	早期胃癌内視鏡治療後	65	2	0	0%
Correa	2000	萎縮性胃炎	491	6	3	0.6%
Leung	2004	慢性胃炎	295	5	4	1.4%
Wong	2004	慢性胃炎	817	7.5	7	0.9%
Take	2005	消化性潰瘍	944	3.4	8	0.8%
You	2005	慢性胃炎	1,130	7.3	19	1.7%
Saito	2006	慢性胃炎	379	4	2	0.5%
Takenaka	2007	消化性潰瘍	1,519	3.3	6	0.4%
Fukase	2008	早期胃癌内視鏡治療後	250	3	9	3.6%
Ogura	2008	消化性潰瘍	404	3.2	6	1.5%
Zhou	2008	慢性胃炎	276	8	2	0.7%
Mabe	2009	消化性潰瘍	3,781	5.6	47	1.2%
Yanaoka	2009	慢性胃炎	473	9.3	5	1.1%
Take	2011	胃癌なしの患者	1,674	5.3	24	0.27%/人年
Machata	2012	早期胃癌内視鏡治療後	177	3	15	8.5%
		最 小	65	2	0	0.0%
		最 大	3,781	9.3	47	8.5%
		合 計	12,675	2～9.3	157	1.2%

測定し、除菌前よりも値が低下していることを確認することが簡便です²²⁾。また、その後も定期的に血清抗体価をチェックし、値が漸減していくことを確かめることを勧めます。

おわりに

H. pylori 感染慢性胃炎の除菌が保険適用になると、

現時点で最も有効と思われる胃痛予防対策が実践されることになります。しかし、除菌をしたらそれで終わりというわけではありません。除菌後の注意点をよく認識し、今後のフォローアップを正しく実行してください。除菌は、その後の長期フォローアップの始まりにすぎないのです。

表3 除菌後に新たに発症した逆流性食道炎 (RE) の発症率

文献23で採用された論文にPubMedで検索したそれ以後の日本からの論文を追加しました。*対象者の人数には、比較対照とした非除菌群の対象者数を含むものがあります。

DU：十二指腸潰瘍、GU：胃潰瘍、PU：消化性潰瘍、NUD：non-ulcer dyspepsia、RE：逆流性食道炎、SSBE：short segment Barrett's esophagus、LA：ロスアンゼルス

著 者	年	対象者	人 数*	期 間	RE%	備 考
Schütze	1995	DU	18	43 月	62.5	
Labenz	1997	DU	460	3 年	25.8	
Fallone	2000	DU	98	1 年	21	
Murai	2000	PU, RE, NUD	451	>6 月	5.4	
Hamada	2000	PU, 胃炎	572	3 年	18	DU 患者では他の対象者より除菌後 RE の発症が少なかった。萎縮性胃炎や食道裂孔ヘルニアのある患者では除菌後 RE 発症率が高かった (33%と26%)。
Befrits	2000	DU	165	30 月	不明	累積 RE 発症率は除菌してもしなくても同じであった。
Yachida	2001	DU 以外	82	24 月	5.5	3 年以内の RE 発症率 (incidence) は 4.8% であった。日本の診断基準による SSBE が 10.3% に認められた。
Manes	2001	DU	70	1 年	7.1	
Kim	2001	DU, GU	187	>6 月	DU : 2.5 GU : 6.8	
O'Conner	2001	DU, GU	244	>4 週	7	食道裂孔ヘルニアが RE 発症に関連していた。
Koike	2001	RE のない患者	105	7 月	10.5	RE 発症率は食道裂孔ヘルニアのある場合では 20% であったが、ない場合では 0% であった。
Laheij	2002	体部胃炎	195	3 月	10	
Inoue	2004	RE のない患者	122	5 年	20.5	<i>Hp</i> 除菌群の RE 発症率は除菌不成功群と比べ有意に高かった。RE の LA グレードは全例 A または B であった。食道裂孔ヘルニアのある症例で RE 発症率が高かった。
Kawanishi	2005	RE のない患者	326	6 年	22.7	<i>Hp</i> 除菌群の RE 発症率は <i>Hp</i> 陰性者と同じだったが、非除菌者よりも高かった。食道裂孔ヘルニアと喫煙が RE 発症のリスク因子であった。
Tsukada	2005	PU	102	<2 年	31.4	除菌成功群と失敗群で RE 発症率は違わなかった。RE のグレードはすべて LA 分類の A と B であった。除菌前の食道裂孔ヘルニアのみが RE 発症のリスク因子であった。
Take	2009	PU	1,187	3.6 年	27.9	除菌成功群は <i>Hp</i> 感染群と比べ有意に RE 発症率が高かった。除菌後の RE の半数は一過性であった。除菌後 RE の 65% は LA 分類でグレード A であった。約 70% が治療不要であった。飲酒、若年齢、高 BMI が非一過性 RE のリスク因子であった。

参考文献

- 1) Matsuo T, Ito M, Takata S, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 2011; 16: 415-419.
- 2) 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: 392-397.
- 3) 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: 121-128.
- 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2009改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌 2009, 10 (Suppl).
- 5) Kato M, Asaka M. Recent knowledge of the relationship between *Helicobacter pylori* and gastric cancer and recent progress of gastroendoscopic diagnosis and treatment for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 828-837.
- 6) Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-642.
- 7) Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-1888.
- 8) Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-1249.
- 9) Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 14: 187-194.
- 10) Take S, Mizuno M, Ishiki K. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 17): 21-27.
- 11) You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 974-983.
- 12) Saito D, Boku N, Fujioka T, et al. Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese Intervention Trial (JITHP-Study). A randomized multi-center trial. *Gastroenterology* 2005; 128: A4. [Abstract]
- 13) Takenaka R, Okada H, Kato J, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 805-812.
- 14) Ogura K, Hirata Y, Yanai A, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 279-283.
- 15) Zhou L. Ten-year follow-up study on the incidence of gastric cancer and the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication in China. *Gastroenterology* 2008; 134: A233. [Abstract]
- 16) Mabe K, Takahashi M, Oizumi H, et al. Does *Helico-*

表4 除菌後に新たに発症した胃食道逆流症（GERD）の発生率

文献23で採用された論文にそれ以後の論文を追加しました。*対象者の人数には、比較対照とした非除菌群の対象者数を含むものがあります。

DU：十二指腸潰瘍、GU：胃潰瘍、PU：消化性潰瘍、NUD：non-ulcer dyspepsia、RE：逆流性食道炎、GERD：胃食道逆流症

著 者	年	対象者	人 数*	期 間	GERD%	備 考
Vakil	2000	DU	242	6月	22	
McColl	2000	DU, GU	97	1～3年	6	
Fallone	2000	DU	98	1年	29	
Murai	2000	PU, RE, NUD	451	>6月	4.6	
Manes	2001	DU	70	1年	32.8	食道裂孔ヘルニアと男性がGERD症状発症と関連があった。
Laine	2002	dyspepsia	48	6月	35	
Laine	2002	DU	92	4週	14	非除菌群では20% GERD症状が出現した。
Vaira	2003	無症状者	74	8.5年	1.4	無症状者が除菌後に上部消化管症状を発症する incidence は、0.163/100人年であった。非除菌群では症状発症率が有意に高かった。
Yamamori	2004	PU	72	<8月	9.7	85.7%が3ヶ月以内に発症した。70歳以上で発症率が高かった。
Kim	2011	REのない患者	233	2年	～7.4	除菌の有無により差はなかった。

- bacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? World J Gastroenterol 2009; 15: 4290-4297.
- 17) 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 2009; 125: 2697-2703.
 - 18) 武進、石木邦治、水野元夫: *Helicobacter pylori* 除菌後に発見される胃癌。癌と化学療法 2011 38: 353-357.
 - 19) Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Gastrointest Endosc 2012; 75: 39-46.
 - 20) 田代 淳、三輪 純、富田高重、他: *H. pylori* 除菌療法の問題点と対策。消化器科 2008; 46: 5-11.
 - 21) 中島滋美: 胃がん検診におけるペプシノゲン法、ABC 分類、および胃X線検査の位置づけ。日本消化器病学会雑誌 2013; 110: 225-233.
 - 22) 中島滋美、駒井貴美子、畑中英子、他: 尿素呼吸試験における *Helicobacter pylori* 除菌判定の問題点。Helicobacter research 2013; 17: 16-21.
 - 23) Nakajima S, Hattori T. Active and inactive gastroesophageal reflux diseases related to *Helicobacter pylori* therapy. Helicobacter 2003; 8: 279-293.
 - 24) Schütze K, Hentschel E, Dragosics B, et al. *Helicobacter pylori* reinfection with identical organisms: transmission by the patients' spouses. Gut 1995; 36: 831-833.
 - 25) Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997; 112: 1442-1447.
 - 26) Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? Am J Gastroenterol 2000; 95: 914-920.
 - 27) Murai T, Miwa H, Ohkura R, et al. The incidence of reflux esophagitis after cure of *Helicobacter pylori* in a Japanese population. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (Suppl 1): 161-165.
 - 28) Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux esophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatus hernia and corpus gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 729-735.
 - 29) Befrits R, Sjöstedt S, Ödman B, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 2000; 5: 202-205.
 - 30) Yachida S, Saito D, Kozu T, et al. Endoscopically demonstrable esophageal changes after *Helicobacter pylori* eradication in patients with gastric disease. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 1346-1352.
 - 31) Manes G, Mosca S, De Nucci C, et al. High prevalence of reflux symptoms in duodenal ulcer patients who develop gastro-oesophageal reflux disease after curing *Helicobacter pylori* infection. Dig Liver Dis 2001; 33: 665-670.
 - 32) Kim N, Lim SH, Lee KH. No protective role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of reflux esophagitis in patients with duodenal or benign gastric ulcer in Korea. Dig Dis Sci 2001; 46: 2724-2732.
 - 33) O'Connor HJ, McGee C, Ghabash NM, et al. Prevalence of esophagitis in *H. pylori*-positive peptic ulcer disease and the impact of eradication therapy. Hepato-gastroenterology 2001; 48: 1064-1068.
 - 34) Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux esophagitis by decreasing gastric acid secretion. Gut 2001; 49: 330-334.
 - 35) Laheij RJ, Van Rossum LG, De Boer WA, et al. Corpus gastritis in patients with endoscopic diagnosis of reflux esophagitis and Barrett's esophagus. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 887-891.
 - 36) Inoue H, Imoto I, Taguchi Y, et al. Reflux esophagitis after eradication of *Helicobacter pylori* is associated with the degree of hiatal hernia. Scand J Gastroenterol. 2004; 39: 1061-1065.
 - 37) Kawanishi M. Development of reflux esophagitis following *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol. 2005; 40: 1024-1028.
 - 38) Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, et al. The incidence of reflux esophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005; 17: 1025-1028.
 - 39) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. *Helicobacter pylori* eradication may induce *de novo*, but transient and mild, reflux esophagitis: prospective endoscopic evaluation. J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24: 107-113.
 - 40) Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 45-51.
 - 41) McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, et al. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2000; 95: 101-105.
 - 42) Laine L, Dhir V. *Helicobacter pylori* eradication does not worsen quality of life related to reflux symptoms: a prospective trial. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1143-1148.
 - 43) Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. Am J Gastroenterol 2002; 97: 2992-2997.
 - 44) Vaira D, Vakil N, Rugge M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of dyspeptic and reflux disease in healthy asymptomatic subjects. Gut 2003; 52: 1543-1547.
 - 45) Yamamori K, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease in Japanese patients with peptic ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20 (Suppl 1): 107-111.
 - 46) Kim N, Lee SW, Kim JI, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of reflux esophagitis and gastroesophageal reflux symptoms: a nationwide multi-center prospective study. Gut Liver. 2011; 5: 437-446.
 - 47) 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: 186-191.
 - 48) 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: 641-646.
- 49) 石塚 淳、加藤元嗣、杉山敏郎、他： *H.pylori* 除菌判定と判定時期 *H.pylori* 除菌判定時期の臨床的検討と問題点. 日本臨床 1999; 57: 111-115.
- 50) 徳永健吾、星谷 聡、渡辺一宏、他： *Helicobacter pylori* 除菌判定時期についての研究 再陽性化例及び¹³C-尿素呼気試験遅延型低下例よりの検討. 日本消化器病学会雑誌 2000; 97: 1143-1150.

特集 胃癌リスク診断を巡って — 現状と問題点

7

胃癌リスク診断の検診への応用と課題
(1) *H. pylori* 感染診断の課題

中島 滋美* 福本 圭志**

Key words: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), 胃癌, リスク診断, 血清抗体, 胃 X 線検査

要 旨

胃癌リスク診断における *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染診断の課題を概説した。血清 *H. pylori* 抗体価は、E プレート「栄研」*H. pylori* 抗体の場合、現行のカットオフ値を用いると特異度は高いが感度はやや低い。抗体検査を対象者の振り分けに用いる場合にはカットオフ値を下げるべきである。また、血清抗体価が陽性、陰性高値、陰性低値のいずれにも過去の感染者が含まれ、たとえカットオフ値を下げたとしても抗体法単独ではリスク群(過去の感染者)を見逃す可能性がある。胃の画像検査は血清 *H. pylori* 抗体が偽陰性となった対象者を拾い上げることができるので、リスク診断で胃癌低リスクと診断された群でも一度は画像検査を実施するべきである。

はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染が胃癌の最大の外因性危険因子であることが判明し^{1), 2)}、除菌により胃癌が 1/3 に減少することが証明された³⁾。したがって、これからの胃がん対策や胃がん検診は *H. pylori* 感染を考慮したものになっていくべきである⁴⁾。つまり、何らかの方

法で *H. pylori* 感染を診断し、感染者には除菌をすればよいということになる。しかし、実際には感染診断に関して、いくつかの問題点がある。また、どのような診断方法を用いるかは、状況によって異なる。本稿では、*H. pylori* 感染診断を検診や胃癌リスク診断に応用する場合の課題について解説する。

I. ABC 胃癌リスク診断について

1. 呼 称

この項のポイント

- リスク診断に「検診」という言葉を使用すべきでないという意見があり、学術的な場面では「検診」と呼ばず、「リスク診断(または評価、分類など)」と呼ぶことで専門家の意見が大かた一致している。
- 血清 *H. pylori* 抗体検査と PG 検査の併用法を「ABC 胃癌リスク診断」と呼び、それによる胃癌リスク分類を「ABC 分類」と呼ぶ。

血清 *H. pylori* 抗体検査と血清ペプシノゲン(PG)検査を同時に実施する、いわゆる ABC 胃癌リスク診断(または ABC 胃癌リスク評価、ABC 分類などの呼称がある)が最近注目を集めている⁵⁾。ABC 検診、または ABC リスク検診という場合もある。しかし、リスク診断に「検診」という言葉を使用すべきでないという意見

*社会保険滋賀病院総合診療科・消化器科
(〒520-0846 滋賀県大津市富士見台 16-1)

**福本内科(京都市)

があり、学術的な場面では「検診」と呼ばず、「リスク診断(または評価, 分類など)」と呼ぶことで専門家の意見が大かた一致している(日本消化器がん検診学会第41回近畿地方会総合討論および日本消化器がん検診学会附置研究会意見交換会)⁶⁾。そこで、本稿では血清 *H. pylori* 抗体検査と PG 検査の併用法を「ABC 胃癌リスク診断」と呼び、それによる胃癌リスク分類を「ABC 分類」と呼ぶことにする。

2. ABC 胃癌リスク診断における

H. pylori 感染診断の課題

この項のポイント

- 必ず数%～十数%偽陽性または偽陰性が出る
- ABC 胃癌リスク診断による *H. pylori* 感染診断は、10%前後間違いがある。

ABC 胃癌リスク診断で実施する血清 *H. pylori* 抗体検査は、検査試薬(またはキット)により違いがあり、感度 73.5～99.0%, 特異度 43.9～100%である⁷⁾。ただ、現在日本で使われていない検査試薬もあるので、現時点でもっとも市場占有率の高い E プレート「栄研」H. ピロリ抗体(栄研化学)で見ると、感度 90.7～99.0%, 特異度 86.4～94.6%である⁷⁾。したがって、必ず数%～十数%偽陽性または偽陰性が出る。ABC 胃癌リスク診断の場合、血清 PG 法を併用するので、PG II 値でもある程度感染診断が可能である。すなわち、PG II 値が 9.9 ng/ml 以上であれば *H. pylori* 感染を疑い、それ未満であれば非感染を疑う(感度 88.9%, 特異度 92.5%)⁸⁾。ただ、PG II 値も絶対というわけではない。したがって、ABC 胃癌リスク診断による *H. pylori* 感染診断は、10%前後間違いがあるということを常に意識しておく必要がある。

II. 血清 *H. pylori* 抗体価について

1. 抗体価の分布

この項のポイント

- 受診者の約 1 割(抗体陰性者の約 2 割)が抗体価 3.0～9.9 U/ml の範囲に分類される

なんらかの症状があつて福本内科の外来を受診した患者のうち E プレート「栄研」H. ピロリ抗体により血清抗体価を測定した 1,924 人の分布を見ると、図 1 のように抗体価 <3.0 U/ml と ≥10.0 U/ml の 2 峰性を呈していた。その割合は、抗体価 <3.0 U/ml 未満が 722 人(37.5%), 3.0～9.9 U/ml が 173 人(9.0%), 10.0 U/ml 以上が 1,029 人(53.5%)であつた。すなわち、受診者の約 1 割(抗体陰性者の約 2 割)が抗体価 3.0～9.9 U/ml の範囲に分類される⁹⁾。

2. 抗体価が陰性高値(3.0～9.9 U/ml)とは?

この項のポイント

- 抗体価 3.0～9.9 U/ml の陰性高値では、約 4 割が偽陰性であつた。

血清 *H. pylori* 抗体価が 10.0 U/ml 未満は感

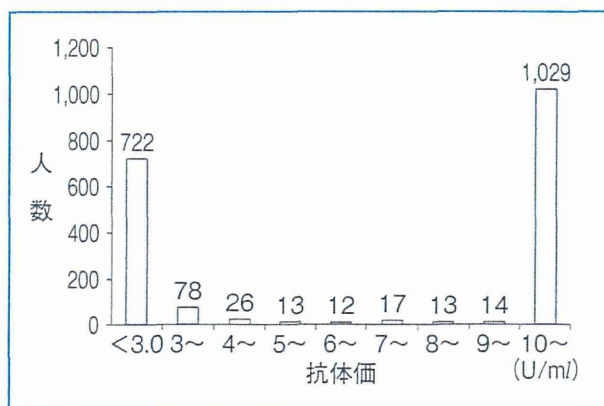


図1 外来受診者の血清 Hp 抗体価の分布
検査試薬は、E プレート「栄研」H. ピロリ抗体(栄研化学)を使用。
[福本圭志：京都消化器医会会報 26；41-49, 2010⁹⁾より改変]

表1 RUTを対照とした血清抗体検査の精度

		Antibody (COV = 10.0)		
		+	-	total
RUT	+	1,025	75	1,100
	-	4	820	824
	total	1,029	895	1,924

Sensitivity = 93.2%, Specificity = 99.5%

血清抗体価測定にはEプレート‘栄研’H.ピロリ抗体(栄研化学)を、迅速ウレアーゼ試験(RUT)にはMRウレア(アルフレッサファーマ)を使用した。
COV cut off value (カットオフ値)

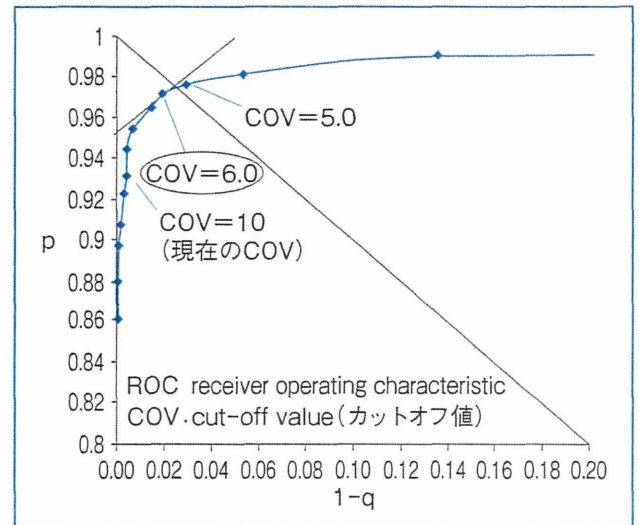


図3 血清抗体価のカットオフ値を決めるためのROC曲線

抗体検査(カットオフ値 10.0 U/ml)の精度を調べると、感度 93.2%, 特異度 99.5% となり、現在のカットオフ値は抗体検査だけで除菌療法を行っても 99.5% は間違いでないということが判明した。すなわち、偽陽性が 0.5% しかない。血清抗体陽性(抗体価 10.0 U/ml 以上)のみの検査結果で除菌療法をしてもほぼ問題ないということになる(表1)。次に receiver operating characteristic (ROC) 曲線を描いて最適なカットオフ値を調べると、カットオフ値 6.0 U/ml が臨床では最適である(効率がよい)ことが判明した(図3)。しかし、検診(健診)などの初期スクリーニングでは偽陰性をなるべく減ら

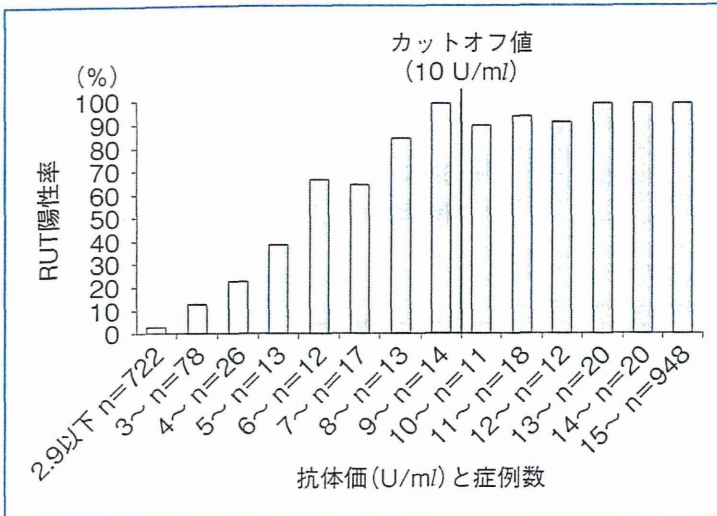


図2 抗体価別迅速ウレアーゼ試験(RUT)陽性率
血清抗体価測定にはEプレート‘栄研’H.ピロリ抗体(栄研化学)を、迅速ウレアーゼ試験(RUT)にはMRウレア(アルフレッサファーマ)を使用した。
[福本圭志：京都消化器医学会会報 26；41-49, 2010⁹⁾より改変]

染陰性と判定することになっているが、陰性の範囲内でも抗体価が 3.0~9.9 U/ml の比較的高値(陰性高値と呼ぶことにする)を示す症例の内訳はどのようになっているのだろうか。福本内科で血清抗体価(Eプレート‘栄研’H.ピロリ抗体)と迅速ウレアーゼ試験〔以下、RUT：試薬はMRウレア®(アルフレッサファーマ)〕を対比させ、抗体価によるRUT陽性者の割合を調べると図2のようになった。すなわち、陰性高値全体では173人中65人がRUT陽性(陽性率 12.8~100%, 平均 37.6%)であった。したがって、抗体価 3.0~9.9 U/ml の陰性高値では、約4割が偽陰性であった⁹⁾。

3. 最適な抗体価のカットオフ値は？

この項のポイント

- 検診(健診)などの初期スクリーニングでは偽陰性をなるべく減らす。すなわち感度が高いほうがよいと考えられるので、カットオフ値を 3.0 U/ml にすべきである。

福本内科のデータでRUTを対照として血清

表2 血清抗体価の各カットオフ値(COV)における感度と特異度

cut-off value	sensitivity	specificity	
3.0	99.1%	86.4%	←初期スクリーニング (検診など)
4.0	98.2%	94.7%	
5.0	97.6%	97.1%	
6.0	97.2%	98.1%	←臨床での最適カット オフ値
7.0	96.5%	98.5%	
8.0	95.5%	99.3%	
9.0	94.5%	99.5%	←現在のカットオフ値 は特異度優位になっ ている
10.0	93.2%	99.5%	
11.0	92.3%	99.6%	
12.0	90.7%	99.8%	
13.0	89.7%	99.9%	
14.0	87.9%	99.9%	
15.0	86.1%	99.9%	

血清抗体価測定にはEプレート‘栄研’H.ピロリ抗体(栄研化学)を、迅速ウレアーゼ試験(RUT)にはMRウレア(アルフレッサファーマ)を使用した。RUTを対照として抗体価の精度を比較した。

表3 除菌後に血清抗体価が低下するまでの期間

抗体価	低下するに要した期間	平均月数	症例数
10.0未満まで低下	2~67 M	15.0	n=448
3.0未満まで低下	7~70 M	35.7	n=85

福本内科で除菌した症例のデータから作成。検査試薬は、Eプレート‘栄研’H.ピロリ抗体(栄研化学)を使用した。

す、すなわち感度が高いほうがよいと考えられるので、カットオフ値を3.0 U/mlにすべきである(表2)。

4. 除菌後、または過去の感染の可能性

この項のポイント

- 胃癌リスク診断で *H. pylori* 抗体検査を用いる場合には、結果が陽性であっても陰性であっても過去の感染の可能性は完全には除外できない。

除菌後は血清 *H. pylori* 抗体価が漸減し、カッ

トオフ値未満になることがある。松久ら¹⁰⁾のスマイテスト(栄研化学)による検討では、除菌後血清抗体価が陰性になるまでの期間は2~77カ月、平均17.9カ月であったという。また、77カ月後の累積陰性率は23.5%であった。福本内科のEプレート‘栄研’H.ピロリ抗体による検討(表3)では、除菌後抗体価が陰性になるまでの期間はカットオフ値10.0 U/mlでは2~67カ月(平均15.0カ月)であった。すなわち、除菌後1年では半数以上がまだ抗体価が10.0 U/ml以

上で陽性の範囲にあった(=偽陽性)。抗体価が3.0 U/ml未満になるまでの期間は7~70カ月(平均35.7カ月)であり、これは除菌後7カ月以降ではすでに抗体価が3.0 U/ml未満になっている症例もあるということである。つまり、除菌後または過去の感染例は、抗体価が陽性(10.0 U/ml以上)、陰性高値、陰性低値(3.0 U/ml未満)のどれにも含まれるということである。したがって、胃癌リスク診断で*H. pylori*抗体検査を用いる場合には、結果が陽性であっても陰性であっても過去の感染の可能性は完全には除外できないのである。

Ⅲ. *H. pylori* 感染診断の課題克服

1. 感染診断の課題

この項のポイント

- 過去の感染も胃癌のリスクなので 陰性高値は胃癌リスク群として扱うべきである

上述のように、*H. pylori*抗体検査による感染診断では、*H. pylori*感染診断を間違える可能性がある。ただ、胃癌リスク診断においては、*H. pylori*抗体検査の偽陽性は大きな問題ではない。なぜかというカットオフ値10.0 U/ml以上での偽陽性は過去の感染であり、すなわち過去の感染は胃癌リスクなので定期的な胃の検診が必要であり、胃癌リスク群(=要二次検査)と判定して問題ないからである。ただし、抗体価が陽性というだけでは過去の感染者を否定できないので、除菌をする場合には尿素呼気試験などで現在の感染を確定すべきである。

これに対し、*H. pylori*抗体検査の偽陰性は問題である。前述のように偽陰性のうち陰性高値の4割が現在の感染なので(図2)、陰性高値は胃癌リスク診断では陽性に準じて扱うべきである。過去の感染例でも経過とともに抗体価が陽性から陰性高値に低下してくるので、残りの6

割の陰性高値は過去の感染と考えられる。過去の感染も胃癌のリスクがあるので、陰性高値はすべて胃癌リスク群として扱うべきである。

2. PG法の併用

この項のポイント

- ABC胃癌リスク診断でも過去の感染例が見逃されることがあり、完全ではない。

*H. pylori*抗体検査の間違いを防ぐ方法のうち、PG法の併用は有用である。*H. pylori*抗体陰性でもPG法が陽性の場合(ABC分類のD群)、胃癌リスクが他の群よりも大きい¹¹⁾、*H. pylori*抗体検査の偽陰性を拾い上げるのみならず、胃癌最高リスク群を拾い上げることができるからである。したがって、通常胃癌リスク診断では、*H. pylori*抗体検査とPG法を併用する、いわゆるABC胃癌リスク診断がよいとされている(本特集別稿参照)。ただし、ABC胃癌リスク診断でも過去の感染例が見逃されることがあり、完全ではない¹²⁾。

3. 画像診断の活用

この項のポイント

- 画像検査で*H. pylori*感染診断を行うとABC胃癌リスク診断の偽A群を捉えることができる
- ABC胃癌リスク診断でA群と判定された場合でも、一度は胃X線検査を受けて、真のA群(未感染または画像で診断できない過去の感染)かどうか判定すべきである

胃X線検査で*H. pylori*感染診断ができることが明らかになり¹³⁾、実際に応用されつつある^{4), 12)}。胃X線診断とABC胃癌リスク診断を比較すると、A群(*H. pylori*抗体陰性かつPG法陰性)の4.8%が粗糙型(現在の感染型)で13.3%が中間型(過去の感染型)であった¹²⁾。つまり、A群のなかに18.1%も胃癌リスクを有する人が混入しているのである。このような群を偽A群と呼んでいる⁴⁾。したがって、画像検

査で *H. pylori* 感染診断を行うと ABC 胃癌リスク診断の偽 A 群を捉えることができるのである。ゆえに、ABC 胃癌リスク診断で A 群と判定された場合でも、一度は胃 X 線検査を受けて、真の A 群(未感染または画像で診断できない過去の感染)かどうか判定すべきである。もちろん真の A 群と偽 A 群との鑑別に内視鏡検査を行ってもよいが、その判定には熟練を要するので、鑑別能力のある内視鏡医が行う必要がある。

4. その他の検査法の活用

この項のポイント

- どの方法を用いても一つの検査法では間違える可能性がある
- 画像所見で確認すべきである

胃癌リスク診断での感染診断は、必ずしも血清 *H. pylori* 抗体検査でないとはいけないということではない。感染診断法はさまざまあるので、これらを駆使してできるだけ正確な感染診断をすべきである。ただ、どの方法を用いても一つの検査法では間違える可能性があるため、感染診断は必ず複数の検査法を併用するほうがよい。また、胃 X 線検査や内視鏡検査所見と総合して感染診断の正しさを確認すべきである。

おわりに

胃癌リスク診断に *H. pylori* 感染診断を応用する場合の課題について解説した。画像検査(胃 X 線検査や内視鏡検査)を用いない簡便な方法で行う胃癌リスク診断は、胃癌リスク群のスクリーニングに大変有用である。しかし、画像検査を用いないスクリーニングには胃癌リスク群の見落としという弱点のあることを十分認識しておく必要がある。スクリーニング計画を立てる場合には、この点を考慮して立案していただ

きたい。

文 献

- 1) 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
- 2) Matsuo, T., Ito, M., Takata, S., et al.: Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 16 ; 415-419, 2011
- 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* 372 ; 392-397, 2008
- 4) 中島滋美: 胃がん検診におけるペプシノゲン法, ABC 分類, および胃 X 線検査の位置づけ. 日本消化器病学会雑誌 110 ; 225-233, 2013
- 5) NPO 法人日本胃がん予知・診断・治療研究機構編: 胃がんリスク検診(ABC 検診)マニュアル. 胃がん撲滅のための手引き. 南山堂, 東京, 2009
- 6) 中島滋美, 渡邊能行, 井上和彦, 他: 日本消化器がん検診学会第 41 回近畿地方会主題「ヘリコバクター・ピロリ感染を考慮したこれからの胃がん検診」総合討論要旨. 日本消化器がん検診学会雑誌 50 ; 567-570, 2012
- 7) 中島滋美: *Helicobacter pylori* 検査法アップデート 2008—検診向けの体外診断試薬について. *Helicobacter Research* 12 ; 290-294, 2008
- 8) 井上和彦, 高橋健治, 川村 淳: ABC 分類の現状と正常胃粘膜の血清ペプシノゲン値に関する検討. 医学と薬学 67 ; 749-755, 2012
- 9) 福本圭志: E プレート ‘栄研’ H.ピロリ抗体の適正なカットオフ値は—開業医の現場から. 京都消化器医学会会報 26 ; 41-49, 2010
- 10) 松久威史, 津久井拓: *Helicobacter pylori* 除菌治療に伴う血清抗体価の経時的観察. *Prog. Dig. Endosc.* 69 ; 31-36, 2006
- 11) Ohata, H., Kitauchi, S., Yoshimura, N., et al.: Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int. J. Cancer* 109 ; 138-143, 2004
- 12) 山岡水容子, 中島滋美: 胃癌危険群スクリーニン

グにおける胃 X 線検査の有用性. 日本消化器がん検診学会雑誌 49(1) ; 20-31, 2011

- 13) 中島滋美, 山岡水容子, 土井 馨, 他: *Helicobacter pylori* 陽性と陰性の胃粘膜所見の特徴. 胃 X 線所見. 胃と腸 41 ; 1001-1008, 2006

Summary

Problems with Serum *Helicobacter pylori* Tests for the Evaluation of Gastric Cancer Risk

Shigemi Nakajima* and Keiji Fukumoto**

Problems with serum *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) antibody tests for the evaluation of gastric cancer risk are discussed. The diagnostic ability of serum *H. pylori* antibody tests depends on cutoff values. Cutoff values should be lowered for first time screenings of subjects at risk of gastric cancer. However, even if the cutoff values are lowered, those who have a history of previous *H. pylori* infection cannot be

absolutely determined because antibody titers gradually decline from positive into negative ranges after infections are cured. To determine subjects with present or past infection, which are both at risk of gastric cancer, from the subjects with negative-*H. pylori* antibody tests, image based diagnoses such as barium X-rays or endoscopic examinations should be conducted because present or past *H. pylori* infections can be discerned. Therefore, it is recommended those image based tests be conducted at least once before exclusion of subjects with negative-*H. pylori* antibody test from the subjects who need regular gastric cancer surveillance.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastric cancer, risk evaluation, serum antibody, barium X-ray examination

*Departments of General Medicine/Gastroenterology, Social Insurance Shiga Hospital, 16-1 Fujimidai, Otsu-shi, Shiga 520-0846, Japan

**Fukumoto Naika Clinic

