

血清 *Helicobacter pylori* IgG 抗体価による 未感染と既感染との鑑別

Differentiation between *Helicobacter pylori* non-infection and previous infection by serum *Helicobacter pylori* IgG antibody titer

大原信行¹、関根和人²

Nobuyuki Ohara¹, Kazuhito Sekine²

要旨 血清 *Helicobacter pylori* IgG 抗体価によって未感染と既感染とを鑑別できるかを検証するため、測定範囲 0.5 ~ 100 U/mL の新しい E プレート測定法により計測した抗体価を用いて前向き試験を行った。対象は上部消化管内視鏡検査を行い現感染が否定された 110 例であり、内視鏡所見と問診から未感染群、除菌群、消退群の 3 群に分類し、各群の抗体価を分析した。各群の症例数と抗体価（最小値/中央値/最大値）は、未感染群 48 例（0.09/0.66/1.62）、除菌群 53 例（1.20/2.99/15.80）、消退群 9 例（1.50/2.56/7.38）であった。消退群の抗体価は除菌群の抗体価の分布内に包含され、両者は同様の分布形態を呈した。除菌群と消退群を合わせて既感染群とすると、未感染群と既感染群は抗体価 1.5 U/mL 付近を境界として上下に分かれて分布した。抗体価 1.5 U/mL をカットオフ値と設定すると感度 93.5%、特異度 95.8% で両者を鑑別することが可能であった。抗体価によって未感染と既感染とを高い精度で鑑別できることが強く示唆された。

索引用語 ヘリコバクターピロリ、血清 *Helicobacter pylori* IgG 抗体価、未感染、既感染

Abstract We prospectively determined whether *Helicobacter pylori* non-infection and previous infection can be differentiated, by serum *H. pylori* IgG antibody titers measured via our original E-plate measurement method within a measurable range of 0.5–100 U/mL, in 110 patients in whom current infection had been ruled out by upper gastrointestinal endoscopy at our clinic. Based on endoscopic findings and interviews, the patients were classified into the non-infection, eradication, and spontaneous resolution groups. Antibody titers were analyzed for each group. The non-infection, eradication, and spontaneous resolution groups consisted of 48, 53, and 9 patients, respectively. The minimum, median, and maximum antibody titers in the non-infection group were 0.09, 0.66, and 1.62, respectively; corresponding titers were 1.20, 2.99, and 15.80 in the eradication group and 1.50, 2.56, and 7.38 in the spontaneous resolution group. The antibody titers in the spontaneous resolution group were within the distribution

¹ 大原ファミリークリニック

² 栄研化学株式会社

¹ Ohara family clinic

² Eiken Chemical Co., Ltd.

of those in the eradication group, with the two showing similar distribution forms. When the eradication and spontaneous resolution groups were combined into a previous infection group, the non-infection and previous infection groups were separately distributed at the top and bottom, with antibody titers of approximately 1.5 U/mL as the borderline. Using 1.5 U/mL as the cut-off value allowed the non-infection and previous infection groups to be distinguished with sensitivity of 93.5% and specificity of 95.8%. These results strongly suggest that non-infection and previous infection can be distinguished from each other with high accuracy based on antibody titers.

Key words: Helicobacter pylori, serum Helicobacter pylori IgG antibody titer, non-infection, previous infection

はじめに

胃癌の発症リスクは*Helicobacter pylori* (以下、*H. pylori*)の感染状態により異なり、未感染者では極めて低く、現感染者および既感染者では高いこと¹⁻³⁾が判明している。一方、2013年に*H. pylori*感染胃炎に対する除菌治療が保険適応となり、現在、除菌成功者を中心に既感染者が急増しており、臨床の現場において胃癌リスクの境界線である未感染と既感染との鑑別が以前にも増して重要となっている。

検診の分野においては、胃X線検診の受診率の低迷から、血清抗*H. pylori* IgG抗体価(以下、血清抗体価)による血清抗体法とペプシノゲン法(以下、PG法)を組み合わせて胃癌リスクを推定する分類法⁴⁾、いわゆるABC分類、を胃癌検診として採用する自治体や企業が増加している。しかし、近年、胃癌の低リスク群とされるA群(血清抗体法陰性かつPG法陰性)の中に10~20%の割合で胃癌リスクのある現感染者や既感染者が含まれる⁵⁻⁷⁾問題(以下、A群問題)が顕在化している。A群に分類された現感染者および既感染者は「胃癌のリスクから解放された」という誤った認識を持つことになり、将来的にその中から胃癌が発症した場合、検診自体の責任を問われかねない深刻な問題とされている。

以上の背景を踏まえ、2014年、筆者らは*H. pylori*感染状態別の「Eプレート‘栄研’*H.ピロリ*抗体II(栄研化学)」(以下、Eプレート)による3.0 U/mL未満の推定値を含めた血清抗体価について後ろ向きに検討し、抗体価によって*H. pylori*感染状態を鑑別できる可能性を報告した。同時に、血清抗体価を0.5~100 U/mLの範囲で実測可能な新しいEプレートの測定法(以下、新EP法)を考案し、新EP法

による実測抗体価と現行の測定法による3.0 U/mL未満の推定値を比較し、現行Eプレートの推定値が信頼できる値であることを確認した⁸⁾。血清抗体法における偽陰性を含めた現感染者の抗体価が、既感染者の抗体価の分布範囲を下回ることがないこと⁸⁾から、血清抗体価によって未感染と既感染とを鑑別できれば、未感染者を胃癌リスクのある既感染者および現感染者と区別できることになり、胃癌の診療や検診に極めて有用であると思われる。

本研究では、新EP法により測定した未感染者および既感染者の血清抗体価を比較し、抗体価によって未感染と既感染とを鑑別できるかを前向き試験により検証した。

対象と方法

1. 対象

当クリニックにおいて上部消化管内視鏡検査を実施し、*H. pylori*現感染の内視鏡所見を認めず、かつ迅速ウレアーゼ試験(以下、RUT)が陰性であった者のうち、医師から本試験について説明を受け本人の意思により本試験に協力する旨の同意が得られた者を対象とした。ただし、他院での診療歴を含めた問診により内服薬、現病歴、および既往歴を確認し、必要に応じて血液検査項目(腎機能検査、抗胃壁細胞抗体、抗内因子抗体など)を追加し、検査前2週間以内にプロトンポンプ阻害薬(以下、PPI)を内服していた者、腎機能障害者、A型胃炎患者、および胃切除の既往のある者を対象から除外した。また、除菌治療の既往がある対象者については最終の除菌日を確認した。

2. 上部消化管内視鏡検査およびRUT

上部消化管内視鏡検査では、胃・十二指腸を通常観察した後、散布チューブを用いて0.12%インジゴカルミン溶液を胃内全域に散布しコントラスト法による観察（以下、色素観察）を併用した。色素観察終了後、胃前庭部大彎と胃体部大彎の2か所から粘膜組織を採取しRUTを行った。RUTはヘリコチェック（大塚製薬）を使用し、検査2時間後の試薬の色調に変化がないことを確認しRUT陰性と判定した。内視鏡システムはVP-4450HD、LL-4450、スコープはEG-L580NW、EG-580NW（富士フィルムメディカル）を使用した。

3. *H. pylori*感染状態の分類

対象を*H. pylori*感染状態により3群に分類した。すなわち、内視鏡所見が未感染の場合は未感染群とし、内視鏡所見が既感染の場合は、問診で除菌歴があれば除菌群、除菌歴がなければ消退群とした。内視鏡による*H. pylori*感染状態の診断は当クリニックの*H. pylori*感染診断基準（表1）および2014年11月からは「胃炎の京都分類」⁹⁾も参考とした。内視鏡検査画像は動画および静止画で保存し、検査当日に再度画像を確認し、同日中に*H. pylori*感染状態を決定し対象登録用紙に記録した。

4. 新EP法による血清抗体価の測定

上部消化管内視鏡検査の直前または直後に対象者から血液を採取し、検体をすみやかに遠心分離した後、血清を-20℃で凍結保存した。2014年12月と2015年3月の2回に分けて栄研化学那須工場において新EP法により血清抗体価を測定した。

結果

1. 対象の*H. pylori*感染状態による分類

対象登録期間を2014年3月より2015年2月までとした。期間中に123例が対象として登録されたが、登録後の再調査によって本人が自覚することなく他院でPPIを処方されていた者7例、追加の血液検査により腎機能障害者3例、A型胃炎患者1例が判明し対象から除外した。さらに、内視鏡画像記録装置の障害により検査画像を記録できなかった2例を対象から除外し、最終的に110例を分析の対象とした。対象110例の*H. pylori*感染状態による分類の内訳

表1 当クリニックにおける*H. pylori*感染診断基準

I. 通常観察
1) 現感染に特徴的な所見
1. 点状・斑状発赤（穹窿部、体部）
2. 粘液の付着
3. びまん性発赤
4. 鳥肌粘膜
2) 現感染、既感染に共通な所見
5. 萎縮粘膜
6. ヒダの腫大・蛇行（体部大彎）
7. 黄色腫
8. 光沢のない粗い粘膜（前庭部）
9. 縦走ヒダの消失（体部小彎）
3) 既感染に多いが現感染でも観られる所見
10. 境界不明瞭な淡い発赤斑（前庭部、胃角部）
4) 未感染に多いが既感染でも観られる所見
11. 胃底腺ポリープ
12. RAC*（体部、胃角部）
13. ヘマチン付着
14. 噴門から体下部まで続く縦走ヒダ（体部小彎）
5) 未感染に特徴的な所見
15. 細く平行に走るヒダ（体部大彎）
16. 光沢のある平滑な粘膜面
17. 多発性の胃底腺ポリープ
19. 線状発赤（体部小彎、前庭部）
II. 色素観察
1) 現感染に特徴的な所見
20. 胃小区の腫大（前庭部）
2) 現感染、既感染に共通な所見
21. 胃小区間溝による網目状模様（前庭部）
3) 既感染に多いが現感染でも観られる所見
22. 陥凹性発赤（前庭部、胃角部、体部小彎）
4) 未感染に多いが既感染でも観られる所見
23. 直線的な微細ひび割れ模様（前庭部）
5) 未感染に特徴的な所見
24. 曲線的な微細ひび割れ模様（前庭部）
25. 平滑な粘膜（前庭部）

* regular arrangement of collecting

は、未感染群48例、除菌群53例、消退群9例であり、各群の平均年齢、男女比を表2に示す。

2. 各群の血清抗体価

各群の新EP法による血清抗体価の平均値、最大値、中央値、最小値を表2に示す。ただし、未感染群の血清抗体価は0.5 U/mL未満の推定値を含めた値である。各群の年齢と血清抗体価の関係を図1に示す。消退群の抗体価は除菌群の抗体価の分布内に包含され、両者は同様の分布形態を呈した。除菌群と消退群を合わせて既感染群とすると、未感染群と既感染群は抗体価1.5 U/mL付近を境界として上下

表2 対象の分類

	症例数	平均年齢	男：女	平均抗体価（最小値/中央値/最大値）
未感染群	48	49.7	20：28	0.73 (0.09/0.66/ 1.62) *
除菌群	53	60.8	27：26	4.39 (1.20/2.99/15.80)
消退群	9	69.9	1：8	3.01 (1.50/2.56/ 7.38)

*0.5 U/mL未満の推定値を含む

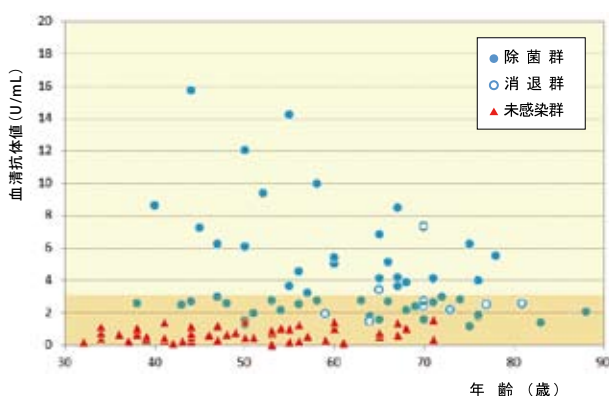


図1 各群の年齢と血清抗体価の関係

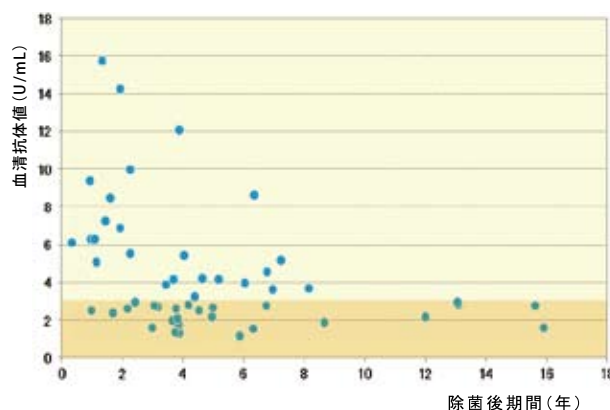


図3 除菌群における除菌後期間と血清抗体価の関係

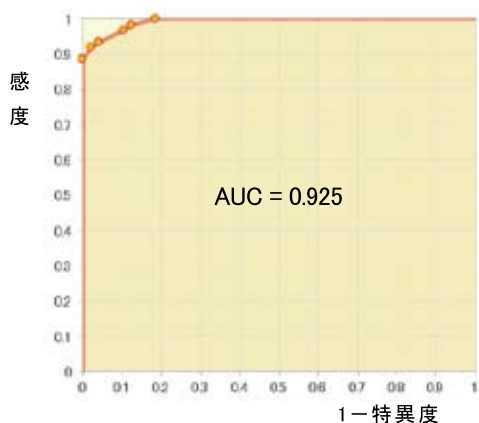


図2 鑑別検査としての血清抗体価のROC曲線

に分かれて分布した。

3. 鑑別検査としての血清抗体価のROC曲線

未感染と既感染との鑑別検査としての血清抗体価のROC曲線（Receiver Operator Characteristic Curve）を図2に示す。本鑑別法のROC曲線下面積（AUC:area under the curve）は0.925であった。座標点（0, 1）からの距離が最短となる血清抗体価は1.5 U/mLであり、本鑑別法のカットオフ値を1.5 U/mLと設定すると感度93.5%、特異度95.8%、正診率94.5%で未感染と既感染とを鑑別することが可能であった。

4. 除菌群における除菌後期間と血清抗体価の関係

除菌群53例の除菌後期間と血清抗体価の関係を図3に示す。除菌後期間の平均は4年9か月であり、最短は4か月、最長は15年10か月であった。除菌後の期間が長くなると血清抗体価は低値となる傾向があり、除菌後4年以上経過した24例の抗体価はすべて血清抗体法で陰性と判定される10 U/mL未満であった。また、血清抗体価が3.0 U/mL未満まで低下した症例は53例中27例（50.9%）であり、除菌後3年以上経過した症例に限ると36例中22例（61.1%）であった。血清抗体価が3.0 U/mL未満となる除菌後期間の最短は11か月であり、抗体価が3.0 U/mL以上である除菌後期間の最長は8年1か月であった。

考察

今回の研究結果により、厳密な測定法を用いた血清抗体価により *H. pylori* 未感染者と除菌者や自然消退者とを高い精度で鑑別できることが強く示唆された。本鑑別法によりABC分類におけるA群の中から既感染者や現感染者を除外することが可能となり、本鑑別法がA群問題の解決策となり得ることが期待された。本研究では0.5 U/mLまで実測可能な

新しいEプレート測定法による血清抗体価を使用した、現行のEプレートでは抗体価3.0 U/mLが実測下限であり、3.0 U/mL未満は推定値を代替値として使用せざるを得ない。しかし、2014年筆者らは現行Eプレートの3.0 U/mL未満の推定値が実測値ときわめて高い相関があることを確認しており⁸⁾、現行Eプレートの推定値を含めた代替法でも検査精度は十分に保たれると考える。ただし、本研究はEプレートの測定範囲を広げた新EP法による検討であり、別の抗原を使用する他の血清抗体価測定法によっても同様の結果が得られるかは不明である。

2014年12月、日本ヘリコバクター学会から血清抗体法における「陰性の判定」に関する注意喚起¹⁰⁾がなされた。すなわち、「血清抗体価3.0～9.9 U/mL、いわゆる陰性高値、の症例には既感染者や現感染者が相当数含まれるため、抗体価10 U/mL未満をもって感染陰性と判定するには無理があり慎重な対応を要する」とされた。今回の研究における未感染群の全例が血清抗体価3.0 U/mL未満であり、陰性高値となった全例が既感染者であったことは、学会の声明を支持する結果であった。しかし、本研究の既感染群の半数以上が血清抗体価3.0 U/mL未満であったことから、陰性高値例だけでなく抗体価3.0 U/mL未満の症例に対しても何らかの対応が必要であると思われた。

青山らは、内視鏡所見を含めて厳密に未感染と診断した2,286例のうち、99.1%が血清抗体価3.0 U/mL未満であること、さらに除菌後の血清抗体価は漸減し3.0 U/mL未満に収束することを報告¹¹⁾している。本研究における未感染群は全例抗体価3.0 U/mL未満であったが、これは症例数が48例と少ないためであり、症例数が増えれば1%程度の割合で抗体価3.0 U/mL以上の未感染症例が存在するものと考えられる。また、除菌群の血清抗体価は除菌後期間が長くなるほど低値となる傾向があり、半数以上の症例が3.0 U/mL未満であったことも青山らの報告に一致するものであった。

現行のEプレートの測定下限が3.0 U/mLであることから、除菌後の血清抗体価が3.0 U/mL未満のどこまで低下するかについて検討した報告はない。本研究における除菌群における除菌後10年以上経過した5例の抗体価はいずれも1.5 U/mL以上であったが、さらなる時間経過により未感染者と同レ

ベルまで低下するのか、あるいは未感染者と区別することが可能な一定の下限が存在するかは不明である。ただし、本研究における消滅群の血清抗体価の分布が除菌群の抗体価の分布内に包含されたことは、*H. pylori*消滅後の血清抗体価には一定の下限が存在する可能性があることを示唆していると思われた。また、除菌後の血清抗体価の低下速度は個体差が大きく、除菌後1年以内に3.0 U/mL未満となる症例がある一方で、除菌後8年でも3.0 U/mL以上の症例も存在した。本鑑別法の普遍性を担保するためには、除菌後の血清抗体価の低下現象について時間因子および個体差の観点から解明することが必要であり、今後取り組むべき重要な研究テーマであると考えられた。

本研究は単一施設で実施され研究対象数も少ないことから、今後、より多数症例を対象とした多施設共同研究等により検証されることが必要と思われた。

おわりに

血清抗体価により、胃癌の発症リスクが異なる未感染者と既感染者とを高い精度で鑑別できることが強く示唆された。また、本研究で明らかとなった血清抗体価3.0 U/mL未満の領域における未感染および既感染の抗体価の分布実態が、今後の胃癌診療や検診事業にとって有用な知見となることを期待する。

謝 辞

本論文の作成にあたり批判的吟味を賜りました国立国際医療研究センター国府台病院上村直実先生に深く感謝いたします。

本論文の要旨は第21回日本ヘリコバクター学会総会(2015年6月、神戸)において発表した。

文 献

- 1) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789
- 2) Matsuo T, Ito M, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* -negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 2011; 16: 415-419
- 3) Ono S, Kato M, Suzuki M, et al. Frequency of *Helico-*

- bacter pylori* -negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy. *Digestion* 2012; 86: 59-65
- 4) 井上和彦、谷 充理、吉原正治：血清ペプシノゲン法とヘリコバクターピロリ抗体価を用いた胃の健康度評価—同日に行った内視鏡検査を基準として—。日本消化器集団検診学会雑誌 2005; 43: 332-339
 - 5) 乾 純和、大和田進、蘇原直人、他：Helicobacter pylori感染と胃癌—血清診断（pepsinogen, Hp抗体）からみた胃癌ハイリスクグループ。胃と腸 2009; 44: 1381-1396
 - 6) 山岡水容子、中島慈美：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 2011; 49: 20-30
 - 7) 望月直美、小林正夫、西大路賢一、他：人間ドックにおける胃がんリスク評価（ABC分類）の有用性と課題。日本消化器がん検診学会誌 2014; 52: 545-555
 - 8) 大原信行、関根和人：血清Helicobacter pylori抗体価による感染状態の鑑別—推定抗体価3 U/mL未満を含めた検討—。日本ヘリコバクター学会誌 2015; 16: 18-25
 - 9) 鎌田智有：胃炎の内視鏡所見。第1版，春間賢編，東京，日本メディカルセンター，25-29，2014
 - 10) 菊池正悟：「血清抗Helicobacter pylori IgG抗体検査」の陽性・陰性判定に関する日本ヘリコバクター学会からの注意喚起（平成26年12月25日）に至った背景と経過。日本ヘリコバクター学会誌 2015;17: 21-24
 - 11) 青山伸郎、繁田さとみ：未感染、現感染、既感染の正確な診断による全員除菌と胃癌リスクに応じた診療の重要性と留意点。日本ヘリコバクター学会誌 2014; 15: 49-55