

Helicobacter pylori 除菌後の 血清IgG抗体価の低下現象についての検討

An examination of the decline in serum immunoglobulin G antibody titers after *Helicobacter pylori* eradication

大原信行

Nobuyuki Ohara

要旨 *Helicobacter pylori* 除菌後の血清IgG抗体価の低下現象を解明するため、除菌治療成功後の患者150例を対象として除菌後の抗体価の長期的な推移を検討した。除菌後抗体価は除菌後1年以内に急速に低下し、1年目を以降低下速度は徐々に遅くなり、4年目を以降はさらにゆるやかになった。除菌後4年目の抗体価は全例が感染判定陰性となる10 U/mL未満となり、3.0～9.9 U/mL（陰性高値）と3.0 U/mL未満（陰性低値）の抗体価がそれぞれ半数を占めた。除菌後5年目を以降、抗体価は陰性高値から陰性低値への移行が進み、除菌後10年目を以降では陰性低値が90%以上となった。除菌前の胃粘膜萎縮と除菌後抗体価の関係では、O-1以上の高度萎縮例において除菌後4年以内の低下速度が速いことが示唆された。除菌後の抗体価の低下速度および低下率には個体差がみられたが、その要因は特定できなかった。

索引用語 ヘリコバクターピロリ、血清IgG抗体価、抗体価低下、除菌治療、既感染

Abstract To elucidate the factors underlying the decline in serum immunoglobulin G (IgG) antibody titers after *Helicobacter pylori* eradication, we examined long-term changes in the serum levels of IgG antibody against *H. pylori* in 150 patients who had undergone successful eradication therapy. Their IgG antibody titers declined rapidly within 1 year of eradication, but the rate of decline gradually diminished after the first year, and slowed further after the fourth year. In the fourth year after eradication, the IgG antibody titer was less than 10 U/mL (considered negative for *H. pylori* infection) in all cases, of which one half had antibody titers of 3.0–9.9 U/mL (high-negative levels) and the other half had antibody titers below 3.0 U/mL (low-negative levels). More than 5 years after eradication, shifting from high negative to low negative progressed further and, more than 10 years after eradication, those with low-negative antibody titers accounted for more than 90% of all cases. With respect to the relationship between the pre-eradication severity of gastric mucosal atrophy and the post-eradication IgG antibody titer, the results indicate that the speed of decline in IgG antibody titers during the 4 years

after eradication was higher among patients with severe atrophy (O-1 or greater). The speed and rate of decline in the IgG antibody titer varied among patients, but underlying factors could not be identified.

Key words: *Helicobacter pylori*, serum IgG antibody titer, decline in antibody titer, eradication therapy, previous infection

はじめに

Helicobacter pylori (以下、*Hp*) 除菌後に血清抗*Hp* IgG抗体価(以下、抗体価)が低下する現象は1990年代より報告^{1,2)}され、日常診療においてもしばしば観察される議論の余地のない周知の事実である。*Hp*除菌後の抗体価の低下は年単位で観察されるため、1か月程度で判定が求められる除菌治療後の感染診断には不向きであり、この現象が診療の場で活用される機会は少ない。しかし、*Hp*除菌後の抗体価の長期的な推移を解明することで、抗体価による*Hp*感染診断、特に診療や検診で問題になることが多い既感染の診断に有益な情報が得られることが期待される。

現在、複数の抗体価測定キットが市販されているが、わが国では「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)がもっとも広く使用されている。Eプレートの測定範囲は3.0～100 U/mLであり、感染判定は抗体価10 U/mL以上を陽性、10 U/mL未満を陰性と規定されている。2014年筆者らはEプレートの測定下限を0.5 U/mLまで上げた新しい高感度測定法(以下、新EP法)を開発し、通常の測定法による3.0 U/mL未満の計算上の推定値が信頼できる値であることを報告³⁾した。今回、当クリニックにおいて除菌治療が成功した既感染例を対象として、除菌後のEプレートによる推定値を含めた抗体価を診療録データより集計し、その長期的な推移について時間因子および個体因子の面から後ろ向きに検討した。

対象および方法

対象は、1999年4月から2015年11月までに当クリニックにおいて除菌治療を行い除菌に成功した患者のうち、抗癌剤・免疫抑制剤の内服者、胃切除術後の患者、腎機能障害者を除いた150例である。除菌治療成功の診断は、除菌後の便中抗原検査、上部消化管内視鏡検査および迅速ウレアーゼ試験(以下、

RUT)のすべてで現感染が否定されたことを根拠とした。便中抗原検査は「テストメイトラピッドピロリ抗原[®](日本ベクトン・ディッキンソン)」, RUTは「ヘリコチェック[®](大塚製薬)」, 抗体価の測定はEプレート(2011年10月以前は「Eプレート‘栄研’H.ピロリ抗体[®](栄研化学)」)を使用し、抗体価の実測値が3.0 U/mL未満の場合は推定値を代用した。なお、Eプレートの自動測定装置に付属する計算ソフトは抗体価3 U/mL未満を推定値として算出することが可能であり、当クリニックでは外注先検査会社から推定値を含めた抗体価の結果報告を受けていた。

除菌後の抗体価を除菌後期間ごとに、除菌後1年未満[～1年], 除菌後1年以上2年未満[1～2年], 除菌後2年以上3年未満[2～3年], 除菌後3年以上4年未満[3～4年], 除菌後4年以上5年未満[4～5年], 除菌後5年以上6年未満[5～6年], 除菌後6年以上8年未満[6～8年], 除菌後8年以上10年未満[8～10年]および除菌後10年以上[10年～]の9期間に区分した。区分に際し、同一期間内に同一症例の測定値が複数含まれる場合は、除菌後期間がもっとも長い測定値をその症例の抗体価とし、同一期間内に同一症例の測定値が複数含まれないように調整した。そして、除菌後期間と全測定値との関係、除菌後期間と除菌前抗体価に対する除菌後抗体価の比率、および除菌後期間別の抗体価について検討した。

除菌前の内視鏡的胃粘膜萎縮の進展範囲により対象を「軽微萎縮群」(木村・竹本分類⁴⁾におけるC-0・1), 「中等度萎縮群」(C-2・3)および「高度萎縮群」(O-1～3)の3群に分類した。各群の抗体価を除菌前、除菌後2年未満[0～2年], 除菌後2年以上4年未満[2～4年], 除菌後4年以上6年未満[4～6年], 除菌後6年以上10年未満[6～10年]に区分し、除菌前胃粘膜萎縮の進展と除菌後抗体価の低下の関係について検討した。ただし、同一区間

に同一症例の測定値が複数含まれる場合は、除菌後期間がもっとも長い測定値を採用した。

また、対象のうち除菌後3年以内に抗体価が3.0 U/mL未満まで低下した症例を「早期低下群」、除菌後6年以上経過しても抗体価が3.0 U/mL以上であった症例を「晩期低下群」と規定して両群を比較した。さらに、除菌後抗体価が23か月以上低下しない状態を「除菌後抗体価の下げ止まり」と定義し、下げ止まりの抗体価と下げ止まりまでの期間について検討した。

なお、統計的分析は、相間を Spearman' correlation, 連続量を Mann-Whitney U-test, 分類データを Fisher exact probability test にて行い、有意水準を0.05とした。

結 果

1. 対象および抗体価の測定回数・測定時期

対象150例の除菌時年齢は28～84歳（平均56.6歳）、男女比は71：79、除菌後抗体価の総測定回数は299回（実測値176、3.0 U/mL未満の推定値123）であり、対象別の除菌後の測定回数は1回77例、2回29例、3回21例、4回15例、5回7例、6回1例であった。対象のうち60例は除菌前の抗体価が既知であり、その値の最小値～最大値（中央値）は7.3～144.9（38.2）U/mLでありすべて実測値であった。除菌後期間は8か月～17年4か月（中央値3年9か

月）であり、各期間別の症例数および除菌後期間の平均±標準偏差は、[～1年] 28例0.86±0.086年、[1～2年] 49例1.57±0.33年、[2～3年] 41例2.45±0.32年、[3～4年] 37例3.54±0.31年、[4～5年] 30例4.45±0.30年、[5～6年] 25例5.44±0.33年、[6～8年] 34例6.93±0.58年、[8～10年] 17例8.58±0.60年、[10年～] 13例13.7±2.26年であった。

2. 除菌後期間と除菌後抗体価との関係

除菌後期間と除菌後抗体価の全測定値との関係を図1に示す。除菌後抗体価は除菌後の時間経過とともに有意に低下した。除菌後4年目以降の抗体価はすべて10 U/mL未満であり、除菌後10年目以降の抗体価は1例（除菌後14年11か月、抗体価3.5 U/mL）を除き3.0 U/mL未満であった。

3. 除菌後期間と除菌前抗体価に対する除菌後抗体価の比率

除菌前抗体価が既知であった60例について除菌後期間と除菌前抗体価に対する除菌後抗体価の比率との関係を図2に示す。除菌前抗体価に対する除菌後抗体価の比率は除菌後の時間経過とともに有意に減少した。除菌後1年未満の抗体価を測定した28例（除菌後期間8～11か月）の、除菌前抗体価に対する除菌後抗体価の比率は1例（除菌後7か月、低下率50.6%）を除き40%以下であった。

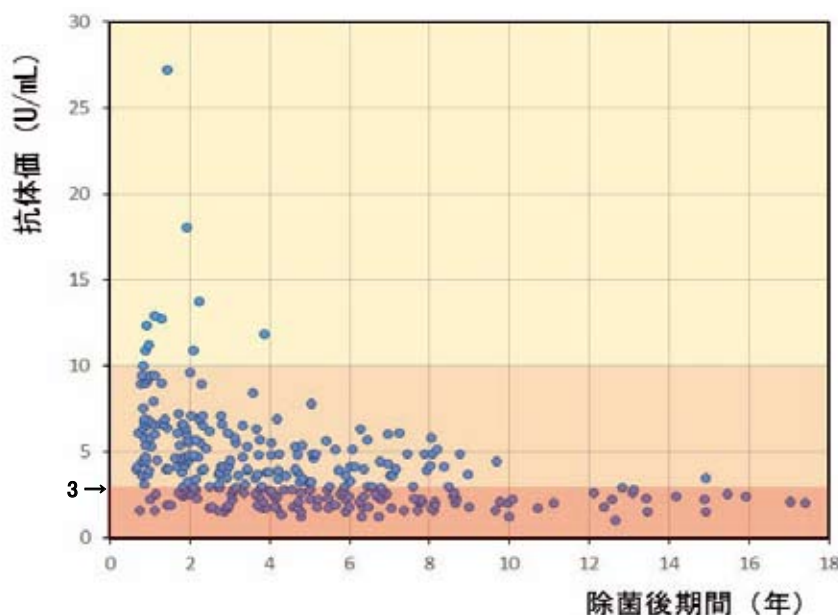


図1 除菌後期間と除菌後抗体価との関係

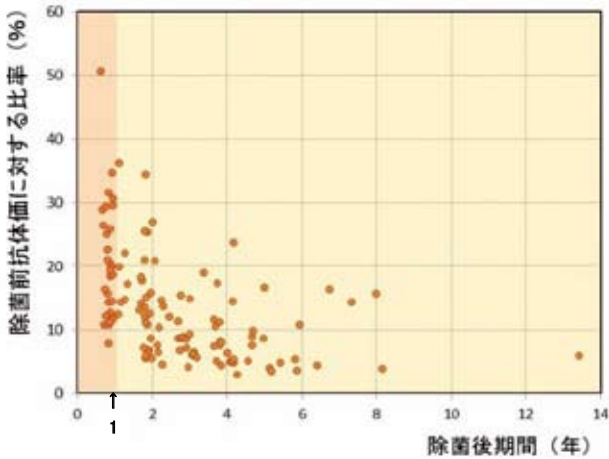


図2 除菌後期間と除菌前抗体価に対する除菌後抗体価の比率との関係

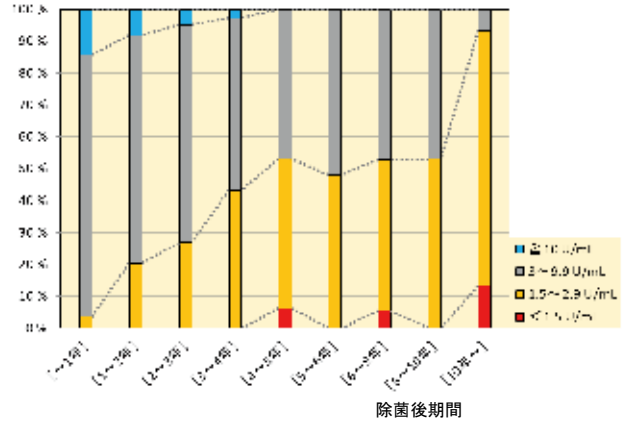


図4 除菌後抗体価10 U/mL未満、3.0 U/mL未満および1.5 U/mL未満の除菌後期間別の割合

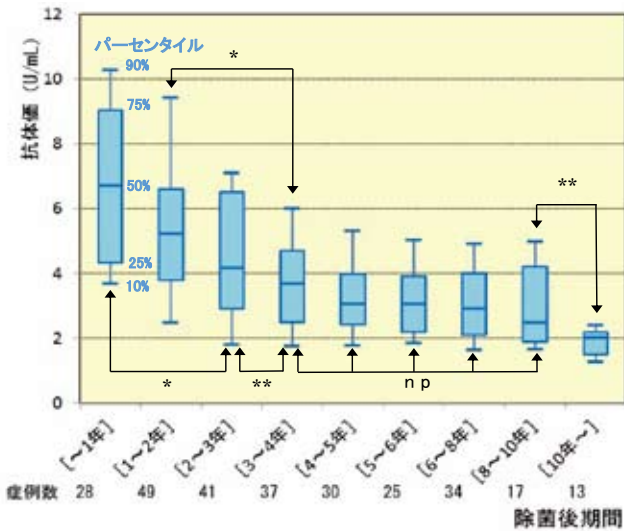


図3 除菌後期間別の抗体価

* : $p < 0.01$ で有意差あり ** : $p < 0.05$ で有意差あり
n p : 有意差なし (by Mann-Whitney U-test)

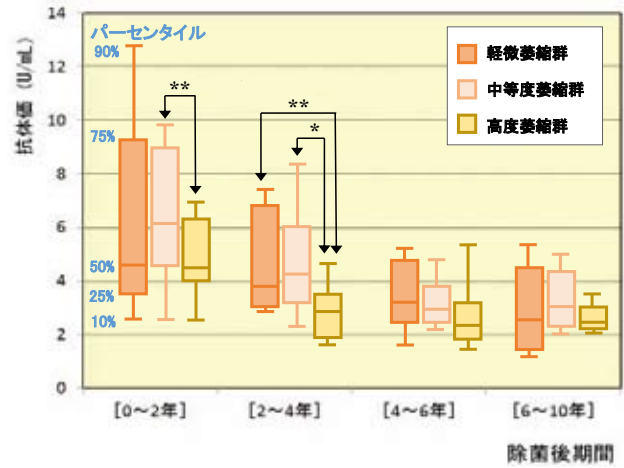


図5 除菌前胃粘膜萎縮の進展分類別の除菌後期間別抗体価

* : $p < 0.01$ で有意差あり ** : $p < 0.05$ で有意差あり
(by Mann-Whitney U-test)

4. 除菌後期間別の抗体価の推移

除菌後期間別の抗体価を図3に示す。除菌後期間別の抗体価の最小値～最大値(中央値)は、[~1年] 1.6~12.3 U/mL (6.4 U/mL)、以下同様に [1~2年] 1.6~27.2 (5.3), [2~3年] 1.5~13.7 (4.1), [3~4年] 1.7~11.8 (3.5), [4~5年] 1.2~6.9 (3.0), [5~6年] 1.5~7.8 (3.0), [6~8年] 1.2~6.1 (2.85), [8~10年] 1.6~5.8 (2.6), [10年~] 1.0~3.5 (2.0)であった。[~1年]と[2~3年]以降、[1~2年][2~3年]と[3~4年]以降、[3~4年]から[8~10年]の各期間と[10年~]との間に有意差を認めたが、[3~4年]から[8~10年]の各期間の間に有意差は認めなかった。除菌後の抗体価は[~1年][1~2年][2~3年]で統計学的な有意差をもって着実に低下し、

[4~5年]以降の低下速度はゆるやかとなった。

除菌後抗体価が10 U/mL未満、3.0 U/mL未満および1.5 U/mL未満となる除菌後期間別の割合を図4に示す。除菌後抗体価10 U/mL未満の割合は除菌後徐々に減少し、[4~5年]以降は0%となった。除菌後抗体価3.0 U/mL未満の割合は除菌後徐々に増加し、[4~5年]以降は約50%となり[10年~]では90%以上となった。除菌後抗体価が1.5 U/mL未満に低下した症例は[4~5年]1例、[6~8年]2例、[10年~]2例(10年目1例、12年目1例)であり、1.5 U/mL未満の症例は[4~5年]以降に観察されたが、その除菌後期間別の割合が時間経過とともに増加する傾向は認められなかった。

5. 除菌前胃粘膜萎縮の進展と除菌後期間別の抗体価との関係

対象のうち除菌前に上部消化管内視鏡検査を実施していた症例は134例であった。除菌前の胃粘膜萎縮の進展評価の内訳は、C-0:13例, C-1:25例, C-2:43例, C-3:21例, O-1:22例, O-2:9例, O-3:1例であり、「軽微萎縮群」38例, 「中等度萎縮群」64例, 「高度萎縮群」32例であった。各群の除菌時年齢はそれぞれ28～76(平均53.5)歳, 34～76(56.3)歳, 37～84(63.0)歳であり, 「高度萎縮群」は他の2群に比べ有意に高齢であった。

3群の除菌後期間別抗体価を図5に示す。「軽微萎縮群」/「中等度萎縮群」/「高度萎縮群」の除菌後期間別の抗体価の最小値～最大値(中央値)は, [除菌前] 7.3～78.2 U/mL (34.4 U/mL)/14.2～144.9 (48.6)/7.9～76.8 (38.5), [0～2年] 1.6～18.0 (4.6)/0.9～27.2 (6.1)/1.6～9.4 (4.5), [2～4年] 2.4～9.6 (3.8)/1.5～13.7 (4.3)/1.6～6.6 (2.9), [4～6年] 1.5～7.8 (3.2)/1.8～4.9 (3.1)/1.2～6.9 (2.4), [6～10年] 1.2～6.1 (2.5)/1.9～5.7 (3.0)/2.0～4.0 (2.3)であった。除菌前抗体価は3群間に有意差はなく, 除菌後抗体価では「高度萎縮群」が他の2群に比べ低い傾向があり, [0～2年]における「中等度萎縮群」および[2～4年]における他の2群との間に有意差を認めた。

6. 「早期低下群」と「晩期低下群」の比較

対象のうち「早期低下群」および「晩期低下群」の条件を満たした症例はともに16例であり, その詳細を表1に示す。除菌時年齢, 男女比および合併症について両群間に有意差を認めなかった。また, 抗体価測定時に長期に内服していた薬剤(プロトンポンプ阻害薬(以下, PPI), 血圧降下薬, 脂質異常症治療薬, 高尿酸血症治療薬, 抗アレルギー薬)についても両群間に有意差を認めなかった。

7. 除菌後抗体価の下げ止まり

除菌後抗体価を2回以上測定した72例のうち, 下げ止まりの条件を満たした症例は11例であり, 下げ止まりの抗体価は1.7～3.8 U/mL(中央値2.3 U/mL)であった。また, 下げ止まりが観察された11例のうち, 7例は下げ止まり前2年以内の抗体価が既知であり, 下げ止まりまでのおおよその期間が推

表1 早期低下群と晩期低下群の比較

	早期低下群	晩期低下群
症例数	16例	16例
除菌時年齢(中央値)	37～75 (58)歳	40～70 (58.5)歳
男:女	8:8	8:8
合併症		
合併症なし	7例	4例
合併症あり	9例	12例
逆流性食道炎	2例	2例
高血圧症	3例	5例
脂質異常症	2例	6例
糖尿病	2例	0例
高尿酸血症	1例	2例
アレルギー性鼻炎	2例	3例
不眠症	2例	2例

※ すべての項目において有意差なし (by Fisher exact probability test)

定可能であり, その推定期間は2年11か月～7年10か月(中央値4年0か月)であった。

考 察

本検討により, 除菌後の抗体価の低下現象について時間因子の面から明らかにすることができた。すなわち, 除菌後抗体価は除菌後1年以内に急速に低下し, 除菌後1～3年目まで徐々に減速しながらも着実に低下し, 4年目以降低下速度はゆるやかとなった。富山らは, 除菌後の1年間で抗体価が急速に低下することを報告⁵⁾しており, 本検討の結果も同様であった。除菌後1年未満の抗体価の除菌前抗体価に対する比率は1例を除き40%以下であり, 抗体価による除菌治療成功の目安である「除菌後6か月以上経過した抗体価が除菌前の2分の1以下に低下する。」¹⁾を支持する結果であった。抗体価による除菌判定には6か月以上を要するため, 臨床での応用は限定的であるが, 除菌成功後の抗体価の低下は例外なく認められるため, 除菌前抗体価が既知であれば偽陰性の可能性がある尿素呼吸試験や便中抗原試験を補完する有用な除菌治療判定法であると思われる。

除菌後抗体価が感染判定陰性とされる10 U/mL未満となる割合は除菌後1年目ですでに90%以上と高率であり, 4年目以降はすべて感染判定陰性となった。除菌後抗体価が3.0 U/mL未満(以下, 陰

性低値)となる割合は除菌後3年目まで増加し除菌後4年目でほぼ5割となり、除菌後5～9年目まで陰性低値と抗体価3.0～9.9 U/mL(以下、陰性高値)との割合はほぼ同数で推移した。以上より、除菌後4年目は除菌後抗体価の低下速度がゆるやかとなる重要な転換点であるとともに、感染判定が全例陰性化し陰性低値と陰性高値がほぼ半数を占める特徴的な時期であった。本検討における除菌後10年以降の期間は対象数が13例と少なく、観察期間が10～17年と幅広いため、10年以前の期間と同列に比較することはできないが、除菌後10年以上の長期経過により陰性高値から陰性低値への移行が進み、最終的に陰性低値の割合がきわめて高くなることが推測された。

除菌前の内視鏡的胃粘膜萎縮がO-1以上に進展した「高度萎縮群」の除菌後期間別抗体価はC-3以下の「軽微萎縮群」「中等度萎縮群」に比べ低い傾向があり、特に除菌後4年以内の期間では有意差を認めた。3群間で除菌前抗体価に有意差がないことから、胃粘膜萎縮が高度になると除菌後4年以内の抗体価の低下が速いことが示唆された。しかし、「高度萎縮群」の除菌時年齢が他の2群に比べ有意に高かったことより年齢による抗体価への影響が加わるため、今後は症例数を増やし年齢を一致させた分析を行う予定である。

除菌後抗体価の推移と除菌後胃癌の関連はとても興味深いテーマである。高度の胃粘膜萎縮は除菌後胃癌のリスク因子⁶⁻⁸⁾であること、およびO-1以上の高度萎縮例の除菌後4年以内の抗体価がC-3以下の萎縮例よりも低値となることより、除菌後抗体価が4年以内に陰性低値となる症例に除菌後胃癌の発生リスクが高い可能性が示唆された。本対象において1例の除菌後胃癌症例(男性、除菌時年齢61歳、内視鏡的胃粘膜萎縮C-3、胃癌診断除菌後3年11か月)を認めたが、その除菌後抗体価(除菌後期間)は4.0 U/mL(1年5か月)、3.9 U/mL(2年11か月)、2.7 U/mL(3年11か月)であった。

除菌後抗体価の低下現象を個体因子の面から分析するため、除菌後3年以内に抗体価が3.0 U/mL未満となった「早期低下群」と除菌後6年以上も抗体価が3.0 U/mL以上であった「晩期低下群」を比較した。両群の年齢、性別、合併症および長期内服薬について有意差は認められず、除菌後抗体価の低下

に影響を与える個体因子を明らかにすることはできなかった。年齢、アレルギー疾患の合併およびPPIの長期内服などが個体差の要因であろうと筆者は予想していたが、いずれも除菌後抗体価の低下速度に影響を及ぼさなかった。

当クリニックにおいて、除菌後抗体価が23か月間以上低下しない症例で、その後再び低下した症例を1例も経験していない。この事実を根拠として、本検討では23か月以上にわたり除菌後抗体価が低下しない状態を「除菌後抗体価の下げ止まり」と定義した。今回、下げ止まりが観察された11例の下げ止まり抗体価は陰性低値8例、陰性高値3例であり、筆者らが以前に報告した未感染の抗体価領域である1.5 U/mL未満^{9,10)}まで低下する症例は認められなかった。また、下げ止まりの期間が推定できた8例の下げ止まり期間は8年以内であった。これらの結果より、除菌後抗体価は最終的に未感染の領域に収束するのではなく、陰性高値あるいは未感染の領域とは区別しうる陰性低値にある程度のばらつきをもって下げ止まる可能性が示唆された。しかし、本検討における抗体価の下げ止まりの定義は免疫学的に立証されたものでなく、除菌後3回以上測定した症例が少ないことより、除菌後抗体価の下げ止まりを解明するには、より多数例のさらに長期的な追跡調査が必要であると思われた。

筆者らは2014年、抗体価0.5 U/mLまで実測可能な新EP法を開発し、2015年当クリニック受診者を対象にして内視鏡検査を含めた厳密なHp感染診断と新EP法による抗体価を用いた前向き試験を行い、カットオフ値1.5 U/mLで未感染と既感染とを高い精度で鑑別できることを報告¹⁰⁾した。本検討における除菌後抗体価にカットオフ値1.5 U/mLを適応すると、全測定値では291/297(98.0%)、除菌後4年目以降の測定値134/140(95.7%)、8年目以降の測定値40/42(95.2%)、10年目以降の測定値17/19(89.5%)の確率で既感染と判定することが可能であり、われわれの鑑別法が高い精度で既感染を判定できることが再確認された。

本検討の限界は、臨床データの後ろ向き検討であるため抗体価の測定時期にばらつきがあること、除菌後期間が8年以上の長期観察症例が少ないこと、さらに除菌後抗体価の下げ止まりの定義は免疫学的に立証されたものではないことである。また、本検

討はあくまでもEプレートで測定した抗体価による検討であり、他の抗体価測定キットでも同様の結果となるかは不明である。

おわりに

本検討により除菌後抗体価の低下現象について時間因子の面からいくつかの知見を得ることができた。すなわち、除菌後4年目は低下速度がゆるやかとなり、感染判定が全例陰性化し陰性高値と陰性低値が半数ずつとなる重要な転換点であった。また、除菌後3年以降から抗体価の下げ止まりを示唆する症例が観察され、下げ止まりの抗体価は未感染の抗体価領域に収束するのではなく、陰性高値および陰性低値にある程度のばらつきをもって分布する可能性が示唆された。しかし、除菌後抗体価の低下速度や除菌前値からの低下率は個体差が大きく、本検討からは除菌後抗体価の低下現象に及ぼす個体因子を明らかにすることはできなかつた。今後も除菌後抗体価の長期的な追跡調査を継続し、抗体価の下げ止まりや低下現象に影響を及ぼす個体因子について解明したいと考えている。本検討結果がHp感染症の診断・治療および胃癌検診の進歩に少しでも貢献できれば幸いである。

本論文の要旨は第22回日本ヘリコバクター学会総会（2016年6月）において発表した。

利益相反

本論文の内容に関する利益相反はない。

文献

- 1) Kosunen TU, Seppala K, Sarna S, et al. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titers after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992; 339: 893-895
- 2) Cutler AF, Prasad VM. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 85-88
- 3) 大原信行：血清*H. pylori*抗体陰性症例におけるピロリ菌感染状況の検討—とくに抗体価3 U/mL未満を中心に—。第20回日本ヘリコバクター学会学術集会抄録集 2014; 75
- 4) Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969; 1: 87-96
- 5) 富山 剛, 吉澤充代, 當摩祥子：*Helicobacter pylori* (HP) 除菌後の血清HP IgG抗体価の長期的推移。総合健診 2014; 41: 176
- 6) Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Histological characteristics of gastric mucosa prior to *Helicobacter pylori* eradication may predict gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1249-1256
- 7) 山田展久, 提中克幸, 高山 峻, 他：*Helicobacter pylori* 除菌治療後に診断された胃癌症例の検討。松仁会医学誌 2015; 54: 65-71
- 8) 大野健次, 高島一郎, 西村元一, 他：多施設内視鏡検診における萎縮度による胃癌ハイリスク設定の試み。日本消化器がん検診学会雑誌 2015; 53: 212-216
- 9) 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(2): 18-25
- 10) 大原信行, 関根和人：血清*Helicobacter pylori* IgG抗体価による未感染と既感染との鑑別。日本ヘリコバクター学会誌 2016; 18(1): 30-35