Gastro-Health Now

認定ＮＰＯ法人
日本胃がん予知・診断・治療研究機構
Certified Non Profitable Organization
Japan Research Foundation of Prediction,
Diagnosis and Therapy for Gastric Cancer (JRF PDT GC)

目　次

◆ 厳密なピロリ感染診断に基づく
ピロリ(*Hp*)抗体6キット同時測定評価 …1
◆ あとがき・お知らせ……4

印刷　城南印刷工芸(株) 03-3752-3391

発行所　認定NPO法人
日本胃がん予知・診断・治療研究機構
〒108-0072
東京都港区白金１丁目17番２号
白金タワーテラス棟 609号室
電 話　03-3448-1077
FAX　03-3448-1078
E-mail　info@gastro-health-now.org
http://www.gastro-health-now.org

2019.5.1
第58号

厳密なピロリ感染診断に基づく ピロリ(*Hp*)抗体6キット同時測定評価

青山内科クリニック
（胃大腸内視鏡/IBD）理事長・院長
青　山　伸　郎

はじめに

*Hp*感染率の低下により*Hp*未感染胃がんの増加が示唆されてはいるが、依然として胃がんは*Hp*感染例から有意に高率に発症するので、*Hp*感染を軸に胃がん診療は行われることが重要である。胃がん診療における*Hp*感染の関わりについて最近の動向を表１に示した[1]。

すなわち、*Hp*除菌による胃がん発症予防効果には一定の限界があるものの、より若年例で効果が高いことから2016年ヘリコバクター学会ガイドライン[2]では*Hp*胃がん予防について新たな項目が付記され、全国的に中高生の*Hp*検診が広がりつつある。一方、2013年内視鏡で*Hp*感染が診断されれば*Hp*除菌治療が保険適用[3]になり、*Hp*除菌数の増加とともに胃がん死亡の有意な低下が報告された[4]。しかし「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン2014年度版」[5] を受けた厚生労働省「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」（2016年2月4日改正）[6] では、胃がん一次予防としての*Hp*除菌と二次予防（検診）の連携整備の重要性について言及されているが、依然、*Hp*抗体単独、ペプシノゲン（PG）単独、*Hp*抗体とPGの組み合わせのいずれも胃がん死亡率減少効果のエビデンスが不十分として対策型胃がん検診の手段としては推奨されなかったため、対策型胃内視鏡検診には*Hp*感染対応がなされていないものとなっている。

長年*Hp*抗体で頻用されている栄研化学「Eプレート栄研H.ピロリ抗体II」（以下E-E cut off 10U/mL）では未感染の主体は3U/mL未満となり、3U/mL以上10U/mL未満＝陰性高値には現感染が少なからず存在する事を報告してきたが[7]、ABC分類ワーキンググループの提言を受けて2017年4月からABC分類では「Eプレート栄研H.ピロリ抗体II」を用いた場合3U/mLは陽性として運用されることになり[8]、日本ヘリコバクター学会も未感染診断には同抗体の場合3U/mL未満が重要であることを提言[9]した。われわれは、厳密に*Hp*感染診断を行った例を対象に、「Eプレート栄研H.ピロリ抗体II」と「ラテックス法LZテスト‘栄研’H. ピロリ抗体」（以下E-L cut off 10U/mL）を同時測定し、E-L法でもE-Eと同様RUT(迅速ウレアーゼ試験)陽性現感染で10%を越える陰性高値が存在するだけでなく、未感染で3U/ml未満になる割合がE-

表1　ピロリ関連と対策型胃がん検診関連の最近の動向

ピロリ関連		対策型胃がん検診関連	
2013年2月	内視鏡ピロリ感染診断で保険適用除菌	3月	日本消化器がん検診学会理事長声明
2015年4月	ラテックス法LZテスト‘栄研’H.ピロリ抗体開始	3月	有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン(2014年度班)内視鏡推奨
5月	日本ヘリコバクター学会 Eプレート栄研H.ピロリ抗体II 陰性高値注意喚起		
2016年8月	日本ヘリコバクター学会ガイドライン改訂 青少年除菌による胃がん予防に言及	2月	厚生労働省「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」（2016年2月4日改正）
11月	胃がんリスク層別化検査運用研究会 ABC分類ではEプレート栄研H.ピロリ抗体II 正常は3U/mL未満を提言（2017年4月運用開始）		
2017年7月	日本ヘリコバクター学会 Eプレート栄研H.ピロリ抗体II 3U/mL未満で萎縮がなければ未感染と提言	4月	個別リスクに基づく適切な胃がん検診提供体制構築に関する研究(AMED) 開始

文献1）より改編転載

Eに比して有意に低く（E-E 96%. vs E-L 80% P<0.01）両者は異なった分布を示すことをいち早く報告した[10]。

今回の検討

今後、簡便なラテックス法へ急速に移行すると考えられるので、現在本邦で使用可能な抗体の的確な評価が急務であり、今回、E-E、E-Lに加えて富士フイルム和光純薬のスフィアライトH ピロリ抗体・J CLEIA（W-S 4U/mL）、Lタイプワコー H ピロリ抗体・J LIA（W-L 4U/mL）、デンカ生研のH.ピロリIgG 「生研」EIA（D-E 10U/mL）、H.ピロリラテックス 「生研」LIA（D-L 10U/mL）計6キットを用いて評価した（3U/mL未満の低値、100U/mL以上の高値も全て推定値として算出し評価した)。

1）2015年4月から2016年3月まで、本院で内視鏡検査時に前庭部大彎、体部大彎、体部小彎３箇所病理シドニー評価を含む*Hp*感染診断を施行し、同意を得て−80℃に血清を保存した対象から、胃切除後、A型胃炎、PPI服用、問診不十分、病理評価不十分例を除いた798例を対象とした。これらは、未感染293例（RUT陰性、病理*Hp*陰性＆好中球陰性、萎縮＆化生なし、内視鏡CoC1）、現感染194例（病理*Hp*陽性&好中球陽性：RUT陽性163例、RUT陰性31例）、除菌後269例（UBT(尿素呼気試験)陰性、病理*Hp*陰性&好中球陰性：除菌後2年未満78例、2年以上5年未満77例、5年以上10年未満94例、10年以上20例）、除菌しない消失34例（RUT陰性、病理*Hp*陰性＆好中球陰性、萎縮あり）、分類不能8例（RUT陽性＆病理*Hp*陰性4例、*Hp*陽性＆病理好中球陰性4例）に分類できた。

2）３社、先行法とラテックス法の抗体価分布を比較したところ、W-SとW-L、D-E とD-Lの間には各々有意な抗体分布差を認めなかったが、未感染で3U/mL未満になる割合が E-E 95% とE-L 81%と既報[9] 同様有意な差を認めた(P<0.01)。同じ抗原を用いた抗体分布が測定方法が異なっただけで大きな差を認めた理由は不明だが、すでにABC分類運用[8]、日本ヘリコバクター学会提言[9]も未感染診断には栄研E-E法＝「Eプレート栄研H.ピロリ抗体II 」を使用した場合3U/mL未満の確認が重要であることを提言しているので、E-L法＝「ラテックス法LZテスト‘栄研’H. ピロリ抗体」ではE-E法と異なった解釈をする必要がある。すなわち栄研のキット使用時にはどちらのキットを使用しているのかの確認が必須である。

3）現感染を年齢、性、内視鏡萎縮、病理萎縮、病理化生、病理菌量、病理好中球、病理単核球、RUT別に比較したところ、単変量では高齢、化生あり、菌量低下、RUT陰性で抗体価は有意に低下し、病理好中球増加、病理単核増加で有意に上昇した(性別、内視鏡萎縮、病理萎縮では差がなかった)。単変量で差がでた項目の中で多変量では、年齢、化生、RUTで差を認めた。このように現感染の抗体価は対象の定義により有意に差がでるので、既報同様現感染はRUT陽性例を対象に検討した。

4）未感染に対するRUT陽性現感染の精度は表２であり、３社のうち栄研の２法は、ROC（受信者動作特性曲線）値とコマーシャルのCut off（添付文書）と乖離していた(表２)。

5）各々のキットCut off未満のRUT陽性現感染（＝いわゆる陰性高値）は、E-E 10%、E-L 12%存在したが（=陰性高値あり）他の４キットではいずれも約2%にとどまった(＝陰性高値なし)。しかし前述の様

表2　RUT陽性現感染（n=163）と未感染（n=293）に対する６種類キットの精度

試薬メーカー	原理	カットオフ 上段：添付文書 下段：ROC最適	感度	特異度	真陽性	真陰性	偽陽性	偽陰性
栄研化学	EIA	10.0	89.6%	100.0%	146	293	0	17
		6.0	98.2%	99.7%	160	292	1	3
	LIA	10.0	89.0%	98.3%	145	288	5	18
		5.2	98.8%	95.6%	161	280	13	2
和光純薬	CLEIA	4.0	97.5%	98.6%	159	289	4	4
		3.9	98.2%	98.3%	160	288	5	3
	LIA	4.0	97.5%	97.6%	159	286	7	4
		3.8	99.4%	97.6%	162	286	7	1
デンカ生研	EIA	10.0	95.7%	97.6%	156	286	7	7
		10.3	95.7%	97.6%	156	286	7	7
	LIA	10.0	96.3%	97.3%	157	285	8	6
		10.8	96.3%	98.6%	157	289	4	6

に高齢者、化生例は、現感染でも抗体価が低下するので（結果としてRUT陰性例）抗体評価はより若年齢で精度が高いことが示唆された。

6）除菌後経過とともに各キット抗体価は低下し除菌後長期例の多くは未感染例との区別が困難になる。一方、除菌後長期経過でもCut off以上の陽性にとどまる例も存在する。全員除菌時代になり問診では聴取できない除菌例や、除菌しないで*Hp*が消失する例も散見される（化生による自然消失だけでなく、他目的抗生剤使用による偶然除菌[11]）。抗体は直前の抗菌作用薬剤に影響を受けず採血で簡便に測定できるので検診には非常に有用だが、全員除菌時代になり、除菌はRUT,UBT,便抗原などのリアルタイムの感染状態を評価できる検査で現感染を確認して行うべきである。抗体単独で行ってはならない。

おわりに

*Hp*抗体は、現感染では、化生、菌量、炎症　他　に影響を受ける。既感染では*Hp*消失後低下することが多いが一様ではない。すなわち、*Hp*抗体の検討を行う場合は、どのような症例を対象に行っているのかで結果は変動するので、その解釈には留意する必要がある。

文献

1)青山伸郎、繁田さとみ：臨床診療における*Helicobacter pylori*感染の診断の問題～日本ヘリコバクター学会の理事の立場から～　Helicobacter Research 21: 574-583, 2017

2)日本ヘリコバクター学会「*H.pylori* 感染の診断と治療のガイドライン」改訂 2016

3)厚生労働省保険局医療課長通知（2013年2月21日）

4)Tsuda M, Asaka M, Kato M et al.Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan,　Helicobacter 22: 1-6, 2017

5)有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン2014年度版（国立がん研究センターがん予防・検診研究センター　2015年3月31日）

6)厚生労働省「がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針」（2016年2月4日改正）

7)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がん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15: 49-55, 2014

8)新しいABC分類：胃がんリスク層別化検査（ABC分類）2016年度改訂版運用の手引き　認定NPO法人日本胃がん予知・診断・治療研究機構2016年11月

9)河合　隆，伊藤公訓，青山伸郎　他（日本ヘリコバクター学会胃がんリスク評価に資する抗体法適正化委員会）：胃がんリスク評価に資する抗体法適正化に関する多施設研究　日本ヘリコバクター学会誌　19: 133-138, 2018

10)青山伸郎, 繁田さとみ, 横崎宏：厳密なピロリ感染診断に基づいたピロリ抗体Eプレート, ラテックス凝集法の比較　日本ヘリコバクター学会誌　18: 4 -11 2017

11)青山伸郎、繁田さとみ：ピロリ除菌しないピロリ消失例の頻度と特徴-萎縮化生による自然消失と抗菌剤他目的使用による偶然除菌- 日本ヘリコバクター学会誌 19: 112-116, 2018

あとがき

今58号は、NPO法人創立10周年第10回白金カンファランス(2018年12月14日、東京グランドホテル桜の間)の特別講演講師、青山内科クリニック(胃・大腸内視鏡/IBD)理事長・院長 青山伸郎先生からのご報告です。ピロリ菌抗体測定法は、簡便で安価な、短時間で大量処理できるラテックス法への切り替えの流れは止められず、既に全国に拡散しています。

現在、ラテックス法は、栄研化学㈱につづいて和光純薬工業㈱(現・富士フイルム和光純薬㈱)およびデンカ生研㈱の３社からの発売されております。３社のラテックス法測定キットを、３社からの先行法（EIA法およびCLEIA法）と共に６種の測定法で、同一血清検体で同時に測定し、ピロリ菌抗体価を比較検討し、厳密なピロリ菌感染診断を病理組織学的にも行うと共に、内視鏡的診断も同時に同一施設で行った報告はこれまでには他にありません。しかも、本報告は798例を対象としており、これまでの報告で最も多数例での検討結果であり、結果の信頼性がより高い。本文中に著者も述べられていますが、「栄研㈱のラテックス法ではＥプレート栄研と異なった解釈が必要である」（すなわち、「栄研のキットを使用する時には、どちらのキットを使用しているのかの確認が必須である」）と明解に結論づけています。

2016年以来、これまでは、ヘリコバクター学会をはじめ、当NPO法人は、胃がんリスク層別化検査管理指針の中で、Ｅプレート栄研Ｈピロリ抗体Ⅱの運用方法を提言し、他キットでは不明、としてきましたが、当NPO法人として、今後は、「**ラテックス法は実際に使用できる**。しかし、**添付文書のカットオフ値**で見れば、感度の点からは、**富士フイルム和光純薬㈱とデンカ生研㈱のラテックス法は推奨できる**。」これらの事実を、今年度秋までに改訂出版する予定のマニュアル本などにも記載すると共に、今後、様々な手段で、できるだけ迅速に、多くの市民・関係各位に向けた周知・啓発活動を行ってゆく責任があると考えております。本報告は、当NPO法人10周年記念特別講演最終演者による、令和元年を迎えるに当り、正に、歴史的・画期的講演・報告であり、演者・著者の青山伸郎先生に対し深く敬意を表すると共に、衷心より感謝を申し上げます。 (M)

事務局より　お知らせ

■ 令和元年度　ご支援のお願い

今年度も引き続き胃がん撲滅に向けて活動して参ります。みなさまのご支援をよろしくお願いいたします。

【寄附および賛助会費】令和元年度（平成31年4月1日～令和2年3月31日）

賛助会費（個人）1口 3,000円　　賛助会費（法人）1口 30,000円

当機構は平成25年5月29日に認定NPO法人になり、ご寄附に対し税制上の優遇措置がございます。昨年度東京都より、当法人の賛助会費には任意性があり対価性がなく寄附金として差し支えないとの判断をいただき、本年度も賛助会費も寄附金同様の税制上の優遇措置を受けられます。賛助会費・寄附金を納入いただいた方には順次証明書類を発行いたします。

■ お振込み先

＊三菱ＵＦＪ銀行　目黒駅前支店　普通預金 No. 0008527
特定非営利活動法人 日本胃がん予知・診断・治療研究機構 理事長 三木 一正
＊郵便振替　00130-9-429200　日本胃がん予知・診断・治療研究機構

☆お振込の際、ご親族・職場等、複数の会員様でまとめる場合は、お手数ですが払込取扱票の通信欄に全員のお名前をご記入下さい。

■ 転居・所属変更・退会希望等は、お早めにFAX・メールにて事務局までお知らせ下さい。

認定NPO法人 日本胃がん予知・診断・治療研究機構
電話　03-3448-1077　FAX　03-3448-1078　E-mail：info@gastro-health-now.org