診断もくじ

序論

検査一覧表

BQ1-1	*H. pylori* 感染診断における病理組織学的検査ではどのようなことに注意すべきか？
BQ1-2	迅速ウレアーゼ（RUT）検査は *H. pylori* 感染診断に推奨されるか？
BQ1-3	便中抗原測定法は *H. pylori* 感染診断に推奨されるか？
BQ1-4	内視鏡画像は *H. pylori* 現感染の診断に有用か？
BQ1-5	胃 X 線画像は *H. pylori* 現感染の診断に有用か？
BQ1-6	PPI や P-CAB を使用している場合に感染診断・除菌判定はできるのか？
BQ1-7	除菌判定に推奨される H. pylori 感染診断法および注意すべき点は？
BQ1-8	1 つ目の検査で陽性・陰性の判定に関わらず複数の検査で行われる必要があるか？
CQ1-1	*H. pylori* 除菌治療前後に行われる感染診断に尿素呼気試験（UBT）は推奨されるか？
CQ1-2	血清抗 *H. pylori* 抗体検査の陽性結果から *H. pylori* 除菌治療を開始できるか？
CQ1-3	除菌治療開始前に H. pylori の薬剤感受性の検査は必要か？
CQ1-4	血清ペプシノゲン検査は *H. pylori* 感染診断に有用か？
FRQ1-1	AI を用いた画像診断は *H. pylori* 感染診断に有用か？
FRQ1-2	NHPH と関連する胃の疾患はあるか？
FRQ1-3	NHPH 感染が疑われる場合にどのような検査が行われるか？

パブリック

序　文

H. pylori 感染症診断のための検査手法は技術の進歩とともに遷移している。本改訂ガイドラインでは、その変化に応じて特筆されるべき内容をクリニカルクエスチョン（CQ）として、CQ では尿素呼気試験（CQ1-1)、血清抗 *H. pylori* 抗体測定（CQ1-2)、薬剤感受性試験（CQ1-3)、ペプシノゲン測定（CQ1-4）について示す。

バックグラウンドクエスチョン（BQ）では、基本的な診断法とその周辺の問題を取り上げている。内視鏡画像診断、胃Ｘ線画像さらに、プロトンポンプ阻害薬（PPI）やカリウムイオン競合型酸分泌抑制薬（P-CAB）使用時の注意と複数検査の必要性について示す。

また、今回の改定時にはまだエビデンスが不十分ではあるが、今後の重要な課題としてフューチャーリサーチクエスチョン（FRQ）では、AI を用いた画像診断の有用性と Non-*Helicobacter pylori Helicobacter* species (NHPH)感染疾患とその検査を示す。

一般的に感染症検査では、原因微生物の検出と証明が重要である。*H. pylori* 感染においては、内視鏡による生検組織を採取して培養する方法が普及している。採取直後に市販の検体輸送培地に入れることで、検査センターまで長時間の輸送をしたとしても、分離培養が可能である。そのために *H. pylori* の分離培養に優れた選択培地や、微好気培養用のジャー、ガスパックなども市販されている。分離培養後、*H. pylori* と同定され、保存された菌株を使って薬剤感受性試験が実施される他、菌株の遺伝子タイピング等により多くの情報を得ることができる。しかし、培養法は通常３日から７日程度の培養期間が必要であり、生検組織の採取部位に限定されるために偽陰性の可能性等の短所がある。

H. pylori 特異的な検出法として、病理組織学的検査（H&E、Giemsa、免疫染色法など）や、便中に出てくる *H. pylori* の抗原を検出する方法（便中 *H. pylori* 抗原測定法)、*H. pylori* の強いウレアーゼ活性を利用した方法（迅速ウレアーゼ試験、尿素呼気試験）が使われている。本改訂ガイドラインでは、新しい手法として胃内視鏡廃液（胃液）を用いた核酸増幅法による検出（現時点ではクラリスロマイシン低感受性関連遺伝子変異の検出法）が加わり、病原体検出のための診断法の選択肢が増えている。

また、感染症の確定診断にしばしば使われる血清診断法は、病原体特異的な抗体を検出する方法である。内視鏡検査と比べると侵襲性が低い方法であるが、*H. pylori* 感染は慢性感染であり、ペア血清を集めて抗体価の上昇をとらえることが難しく、現感染の証明としては不十分である。その為、単一の検査では確定診断ができず、表１にあげた他の検査の結果と組み合わせる必要がある。また除菌判定には、血清抗体価が下がるまでのタイムラグがあるために、有効な検査法ではないとされているが、除菌前後に同一のキットで測定し抗体価の低下を確認することができる（詳細は CQ1-2 を参照)。

H. pylori 感染症の診断には、除菌治療前に行われる感染診断と、除菌治療終了後４-6 週間以降に行われる除菌判定があり、適切な検査法を選んで行う必要がある。現在国内で主に

ガイドライン

行われている検査を表に示した。感染診断および除菌判定の検査が内視鏡画像と整合性がとれず、偽陽性あるいは偽陰性が疑われる場合には、他の検査を組み合わせることが必要である。除菌判定には尿素呼気試験およびモノクローナル抗体を用いた便中 *H. pylori* 抗原測定が推奨される（BQ1-5）．検査の詳細については BQ, CQ, FRQ を参照。

表１．成人における *H. pylori* 感染診断時と除菌判定時の検査

感染診断 **除菌前に内視鏡検査を実施する**	胃粘膜全体の感染状態を評価できる検査	尿素呼気試験 便中 *H. pylori* 抗原測定法 胃廃液を用いた核酸増幅法*
	生検部位の感染状態のみを評価する検査	培養法* 病理組織学的検査（鏡検法） 迅速ウレアーゼ試験
	菌体・菌由来の成分を対象としない検査	抗 *H. pylori* 抗体検査（血清）
	補助診断	抗 *H. pylori* 抗体検査（尿）** 内視鏡画像診断 胃Ｘ線画像診断 血清ペプシノゲン検査
除菌判定 **除菌治療薬中止後４−6 週以降に行う**	胃粘膜全体の感染状態を評価できる検査（推奨）	尿素呼気試験 便中 *H. pylori* 抗原測定法
	生検部位の感染状態のみを評価する検査	病理組織学的検査（鏡検法）
	菌体・菌由来の成分を対象としない検査	抗 *H. pylori* 抗体検査（血清）***
	補助診断（除菌前との比較がとくに有用である）	内視鏡画像診断 血清ペプシノゲン検査

*薬剤感受性試験が可能

**未成年者に対する１次スクリーニングには推奨する

***除菌治療薬中止後 6 か月以降に除菌前と同一測定キットで抗体価が半分以下

BQ1-1: *H. pylori* 感染診断における病理組織学的検査ではどのようなことに注意すべきか

回答

鏡検法による *H. pylori* の存在診断には，適切な部位から胃粘膜生検がなされること [1]，また胃生検組織標本上での *H. pylori* の検索には，*H. pylori* 感染胃粘膜にみられる病理組織像の特徴を理解した上で適宜，特殊染色を併用することが望ましい [2-4]．

解説

1．*H. pylori* 鏡検法の一般的注意事項

1）生検部位

生検部位は，*H. pylori* の胃内分布に不均一性をみることがあるので、幽門前庭部大彎と胃体上部～中部大彎の 2 ヶ所からの生検が望ましい [1]．また、潰瘍底の壊死物質の表面や潰瘍辺縁の幼弱な再生上皮、腸上皮化成上皮、腺腫および腺癌組織には *H. pylori* は認められない．

2）胃粘膜における *H. pylori* の局在

*H. pylori*は粘膜表面や胃小窩内の粘液ゲル層内や表層上皮および胃小窩の浅層から中層、時に深層の腺窩上皮に接着して観察される[5]．表層上皮や腺窩上皮が採取されていない胃粘膜組織での*H. pylori*の存在診断は控えるべきである．また，プロトンポンプ阻害薬の服用時には，胃小窩深部や壁細胞の細胞内分泌細管内に*H. pylori*が観察されることがある[4]．

2．*H. pylori* 感染胃粘膜に認められる病理組織像の特徴

胃生検組織標本上での *H. pylori* の検索には、弱拡大で *H. pylori* 感染胃粘膜に認められる特徴的な病理組織像の有無を観察したうえで，強拡大で *H. pylori* の菌体を検索する．

1）表層上皮・腺窩上皮にみられる変化

正常胃粘膜では表層上皮・腺窩上皮の表面は一線に揃っているが，*H. pylori* 感染胃粘膜では不揃いとなる [6]．このような部位には，表層粘液細胞や胃粘膜表面に近い胃腺窩上皮細胞には細胞頂部の舌状の突出像や細胞質の欠損，また，少数の表層粘液細胞の脱落により生じた微小なびらんが認められる [6]．この様な変化がみられる上皮に *H.pylori* の接着が高頻度に認められる [6]．

2）炎症性細胞浸潤

粘膜固有層には好中球浸潤と単核細胞浸潤が種々の程度に観察される（慢性活動性胃炎）．好中球は腺窩深部から腺頚部の増殖体周囲の粘膜固有層および上皮層内に分布する傾向がある [7]．ただし，*H. pylori* の病原因子の一つである *cagA* 陰性の *H. pylori* 感染胃粘膜においては，上述の上皮細胞の変化は認められず，好中球浸潤や単核細胞浸潤は軽度である．

3）*H. pylori* 除菌後の胃粘膜にみられる変化

除菌後，*H. pylori* 感染胃粘膜にみられた表層上皮細胞・腺窩上皮の変化や好中球浸潤は

速やかに消失するが，単核細胞浸潤は除菌後長期にわたって残存する[8]．除菌後の検体で好中球浸潤が認められるにも関わらず，H&E 染色や非特異的染色で *H. pylori* が確認できない場合には，免疫染色を用いて *H. pylori* の有無を精査することが望ましい[4]．

４）組織標本における *H. pylori* の菌体形状

H. pylori は 0.5～1.0x2.5～5.0 μm 大の 2～3 回捻じれた螺旋状のグラム陰性桿菌で，組織標本上では S 状，あるいは飛翔するカモメの姿（seagull-like）と形容される湾曲形態 helical form を呈して観察される．*H. pylori* はまた，球状体 coccoid form と呼ばれる球状形態をとることがある．捻じれのきつい螺旋構造を持った大型の桿菌が胃粘膜上皮に接着すること無く，粘膜表面や胃小窩の粘液ゲル層内や壁細胞の細胞内分泌細管内に認められる場合は，Non-*Helicobacter pylori helicobacter* (NHPH)が鑑別に挙げられる[9]（FRQ1-2，3 を参照）．

5）組織切片における *H. pylori* の染色法

H. pylori の同定には H&E 染色を基本とし、非特異的染色法と特異的染色法（免疫染色）が用いられる．

（1）H&E 染色

H. pylori はヘマトキシンリンで淡紫色に染色される．ヘマトキシリの染色を強めにすると *H. pylori* が観察しやすい．

（2）Giemsa 染色

H. pylori は青紫色に染色される．背景染色とのコントラストが弱いものの，*H. pylori* 同定のための簡便な染色である．

（3）Gimenez（ヒメネス）染色変法（McMucllen 染色変法）[3]

H. pylori は赤色に染色される．緑色調の背景染色とのコントラストが良好で，*H. pylori* 同定のための簡便な染色である．

（4）免疫染色

H. pylori の染色法のなかで感度，特異度が最も高い染色法であるが，市販の抗 *H. pylori* 抗体は NHPH とも交叉反応を示すことがある点に注意が必要である．また，非特異的染色法と比較して費用がかかる．免疫染色が推奨されるのは、萎縮の強い胃粘膜あるいは除菌後の低酸状態にある胃粘膜にしばしば認められる口腔内細菌や腸内細菌[10]との鑑別や球状体並びに螺旋形態とは異なる非典型的な形状の *H. pylori* の同定が挙げられる.その他にも，非特異的染色法での判定が困難な以下の場合に免疫染色が推奨されている[4]．好中球浸潤が認められるにも関わらず，H&E 染色や非特異的染色では *H. pylori* が検出されない場合，菌体数が少ない場合，壁細胞の細胞内分泌細管内に迷入した *H. pylori* の検出等が挙げられる．

文献

1）　Satoh K.，Kimura K.，Taniguchi Y.，et al.．Biopsy sites suitable for the diagnosis

of Helicobacter pylori infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. Am J Gastroenterol 1998:93：569-573. 【横断研究】

2) Laine L., Lewin D. N., Naritoku W., et al.. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of Helicobacter pylori. Gastrointest Endosc 1997:45：463-467.【横断研究】

3) Iwaki H., Sugiyama T., Asaka M.. A modified McMullen's staining for Helicobacter pylori: a high-contrast, visibly prominent method. Helicobacter 1998:3：45-48. 【横断研究】

4) Batts K. P., Ketover S., Kakar S., et al.. Appropriate use of special stains for identifying Helicobacter pylori: Recommendations from the Rodger C. Haggitt Gastrointestinal Pathology Society. Am J Surg Pathol 2013:37：e12-22.【ガイドライン】

5) Ota H., Nakayama J., Shimizu T., et al.. Relation of H pyroli to gastric mucins and gastric surface mucous gel layer. Gut 2001:48：869-871. 【横断研究】

6) Hui P. K., Chan W. Y., Cheung P. S., et al.. Pathologic changes of gastric mucosa colonized by Helicobacter pylori. Hum Pathol 1992:23：548-556. 【横断研究】

7) Dixon M. F., Genta R. M., Yardley J. H., et al.. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996:20：1161-1181.【ガイドライン】

8) Genta R. M., Lew G. M., Graham D. Y.. Changes in the gastric mucosa following eradication of Helicobacter pylori. Modern Pathology 1993:6：281-289.【横断研究】

9) Nakamura M., Overby A., Michimae H., et al.. PCR analysis and specific immunohistochemistry revealing a high prevalence of non-Helicobacter pylori Helicobacters in Helicobacter pylori-negative gastric disease patients in Japan: High susceptibility to an Hp eradication regimen. Helicobacter 22020:5：e12700.【横断研究】

10) Brandi G., Pisi A., Biasco G., et al.. Bacteria in biopsies of human hypochlorhydric stomach: a scanning electron microscopy study. Ultrastruct Pathol 1996:20：203-209.【横断研究】

BQ1-2: 迅速ウレアーゼ（RUT）検査は *H. pylori* 感染診断に推奨されるか？

回答

迅速ウレアーゼ試験は *H. pylori* 感染診断には推奨されるが、除菌判定には推奨されない。

解説

迅速ウレアーゼ試験は、内視鏡検査による胃生検組織を用いて行われ、*H. pylori* が有するウレアーゼで尿素が分解されて生じる pH 変化を色調によって観察し、*H. pylori* の存在を間接的に確認する方法である。胃生検組織を、尿素と pH 指示薬が含まれる検査試薬内に入れると，組織内に *H. pylori* が存在する場合には、本菌が有するウレアーゼにより尿素が分解されアンモニアが生じ、生じたアンモニアによる試薬内の pH の上昇を pH 指示薬（フェノールレッド、ブロモフェノールブルーなど）の色調の変化により検出する。

迅速ウレアーゼ試験は迅速性に優れ、簡便で感度、特異度ともに高く[1-3]、有用な方法であり、内視鏡検査時の *H. pylori* 感染診断に頻用されている。しかし、検査結果を保存することはできない。近年、欧州 20 ヶ国における 34000 人以上を対象とした *H. pylori* 感染診断法の検討において、組織検査（43%)に次いで迅速ウレアーゼ試験(38%)が実施される頻度が多かったと報告されている[4]。

*H. pylori*は強いウレアーゼ活性を有していることから、迅速ウレアーゼ試験は特異度が高く，陽性の場合は *H. pylori* 感染陽性と判定して差し支えない[1-3, 5]。判定時間は検査キットにより異なるが 1 -2時間（表1）となっており、陽性の場合は数分程度で結果が出ることも多いが、陽性とならない場合は定められた判定時間に最終判定する必要がある。胃粘液除去目的の前処置とし使用するプロナーゼ処理に炭酸水素ナトリウムを併用した場合は，炭酸水素ナトリウム（アルカリ性）の影響による偽陽性判定を避けるため、検体をぬぐって検査に使用する。特に検体および尿素と pH指示薬が反応カップ内にて一体化するキットの使用の際にはこの点に注意が必要である。抗菌薬、プロトンポンプ阻害薬、カリウムイオン競合型アシッドブロッカーや一部の防御因子増強薬等，*H. pylori*に対する静菌作用を有する薬物やウレアーゼ活性に影響する薬物が投与されている場合、除菌前後の迅速ウレアーゼ試験の実施にあたっては，当該静菌作用を有する薬剤投与を少なくとも2週間は中止することが望ましい[6-8]。

迅速ウレアーゼ試験は治療後には感度のばらつきが大きく[1-3]、除菌判定には推奨されない。治療後に迅速ウレアーゼ試験を行う場合は、鏡検用の生検組織の採取を同時に行うことが望ましい。除菌判定法としては、尿素呼気試験およびモノクローナル抗体を用いた便中抗原測定法が推奨される[9-10]。

また、欧州の Maastricht VI/Florence consensus report [10]において、迅速ウレアーゼ試験から回収された胃生検組織は、クラリスロマイシン耐性に関連する変異の検出など PCR 検査に再利用できると報告されている。

診断精度：除菌前[1-3]　感度 91.0～98.5%　特異度 90.9～100%
　　除菌後[1-3]　感度 58.8～86.0%　特異度 97.8～99.2%

表 1　国内の主な迅速ウレアーゼ試験検査キット

検査キット（製造/販売元）	pH 指示薬	色調(反応前→変色後)	判定時間
CLO テスト Avans Medical, Inc，シスメックス	フェノールスルホンフタレイン	黄色→橙色～紫紅色	2 時間
MR ウレア S 特殊免疫研究所	フェノールレッド	黄色→赤色	2 時間
ヘリコチェック 特殊免疫研究所，大塚製薬	フェノールレッド	黄色→赤色	2 時間
ピロリテック サクラファインテックジャパン，積水メディカル	ブロモフェノールブルー	黄色→青色	1 時間

参考文献

1. Murata H, Kawano S, Tsuji S, et al. Evaluation of the PyloriTek test for detection of *Helicobacter pylori* infection in cases with and without eradication therapy. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2102-2105. 【横断研究】
2. Laine L, Suchower L, Johnson E, et al. Accuracy of CLOtest after *Helicobacter pylori* therapy. Gastrointest Endosc 1998; 47: 250-253. 【横断研究】
3. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and 13C-urea breath test. Gastrointest Endosc 2000; 51: 164-168. 【横断研究】
4. García-Morales N, Pérez-Aísa Á, Fiorini G, et al. *Helicobacter pylori* diagnostic tests used in Europe: Results of over 34,000 patients from the European registry on *Helicobacter pylori* management. J Clin Med 2023; 12: 4363. 【横断研究】
5. Kawanishi M, Fukuda S, Kawaguchi H, et al. Significance of rapid urease test for identification of *Helicobacter pylori* in comparison with histological and culture studies. J Gastroenterol 1995; 30: 16-20. 【横断研究】
6. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, et al. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. Gut 1995; 36: 12-16.【横断研究】

7. Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. Ann Intern Med 1998; 129: 547-550. 【横断研究】
8. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. Am I Gastroenterol 2003; 98: 1005-1009. 【横断研究】
9. 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 2016 改訂版. 先端医学社, 東京. 2016; 59-66. 【ガイドライン】
10. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut 2022; 71: 1724-1762. 【その他/コンセンサスレポート】

パブコメ用

BQ1-3　便中抗原測定法は *H. pylori* 感染診断に推奨されるか？

回答

便中抗原測定法は非侵襲的で除菌判定のみならず *H. pylori* 感染診断にも有用な検査法である。

解説

便中抗原測定法は、便を採取して *H. pylori* 抗原を調べる検査で、国内外のガイドラインで非侵襲的な検査法として推奨されている[1、2]。胃粘膜の一か所を採取して行う鏡検法・迅速ウレアーゼ法とは異なり、胃粘膜全体の評価が可能で抗体法とは異なり *H. pylori* 抗原を直接的に検出する方法であることから、除菌判定に有用である。さらに、*H. pylori* 感染診断の補助的検査や集団検診にも用いられている。

現在国内で使用されているキットはモノクローナル抗体を用いており、感度、特異度ともに高い。欧州の Maastricht VI/Florence consensus report [2]でもモノクローナル抗体を使用した便中抗原測定法を推奨している。*H. pylori* の抗原性は地域によって異なっていること、さらにモノクローナル抗体が認識する抗原はキットによって異なっていることから、使用地域におけるキットの性能評価を行うことが重要とされている。国内では、既にほとんどのキットの性能評価が報告されている[3-7]。

便中抗原測定法は酵素免疫測定（enzyme immunoassay; EIA）法と、イムノクロマト（Immunochromatography; IC）法を用いた迅速法に大別される(表１)。EIA 法は検診等で集められた多数の検体を同時に測定できる長所がある。IC 法は、簡便かつ短時間判定が可能で、迅速に除菌判定を行って、陽性であればすぐに 2 次除菌を開始できるという強みがある。高感度 EIA 法はＩＣ法より優れた感度を示すことが報告されている[8]。

ボノプラザンを使用した除菌治療後の判定に用いられた便中抗原測定法の精度を検討した報告は少ないが、除菌成功率の向上につれて、除菌後判定にて便中抗原陽性者のうち偽陽性であった割合が過去の報告と比べて増加していた[9]。感染診断、除菌判定共に、偽陽性の結果は不要な抗菌薬使用（除菌治療）が施される原因となり注意が必要である。感染診断では偽陽性が生じる可能性が少ないものの、除菌判定時の便中抗原測定法の偽陽性は一定の期間内では認められており、その原因として、虫垂や大腸憩室に停留する便に含まれる死菌が原因と考えられているが、十分な検討はされていない。

検査に用いる糞便は、新鮮なものがより良いとされるが、キットにより保存容器が用意されその添付文書に従って温度管理をして、輸送や保存を行う。多検体を集めて解析するために糞便を長期保存する場合には凍結保存すると良いが、凍結融解の繰り返しは避けるなど保存条件の設定が重要である。また、水様便は抗原が希釈されている可能性があり、偽陰性が生じやすいと報告されている[10]。偽陰性の結果は陽性者を見逃すことになるため、注意が必要である。

診断精度（国内の報告）：

EIA 法 [1、3-5]

除菌前　　感度　90～98　特異度　97～100

除菌後　　感度　95　　特異度　96～100

迅速法 [4, 6, 7, 9]

除菌前　感度　　91～92%　特異度　　96～100%

除菌後　感度　　95～100%　特異度　　96～100%

表 1 国内の主な便中抗原測定キット

EIA 法	迅速法（イムノクロマト法）	使用抗体
テストメイトピロリ抗原 EIA（ミナリスメディカル株式会社・わかもと製薬）	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・わかもと製薬）	抗 *H. pylori* カタラーゼモノクローナル抗体
HpSA ELISA II（富士レビオ・Meridian Bioscience 社）	イムノカード ST HpSA（富士レビオ・Meridian Bioscience 社）	抗 *H. pylori* モノクローナル抗体
BLEIA“栄研” H. ピロリ抗原（栄研化学）*		抗 *H. pylori* モノクローナル抗体
	クイックナビ TM-H. ピロリ（大塚製薬・デンカ）	抗 *H. pylori* モノクローナル抗体
	クイックチェイサーH. ピロリ（ミズホメディ）	抗 *H. pylori* 鞭毛蛋白質モノクローナル抗体

*生物発光酵素免疫測定法

11. 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 2016 改訂版. 先端医学社, 東京. 2016; 59-66. 【ガイドライン】
12. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022. 【その他/コンセンサスレポート】
13. Shimoyama T, Kobayashi I, Kato C, et al. Comparison of monoclonal antibody-based stool antigen tests to determine the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy. Scand J Gastroenterol. 2010 Dec;45(12):1431-4.【横断研究】
14. Kato S, Ozawa K, Okuda M, et al. Multicenter comparison of rapid lateral flow stool antigen immunoassay and stool antigen enzyme immunoassay for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. Helicobacter. 2004 9(6):669-73. 【横断研究】
15. Kubo K, Mabe K, Kikuchi S, et al. Diagnostic accuracy of a novel stool antigen test for *Helicobacter pylori* Infection in a medical checkup setting: A Prospective cohort study.

Intern Med. 2023 【コホート研究】
16. 古田隆久、白井直人、糞便を検体としたヘリコバクター・ピロリ抗原キット「DK14-HP-001」の臨床評価、医学と薬学、 2022; 79: 505-515.【横断研究】
17. Kakiuchi T, Okuda M, Hashiguchi K, et. al. Evaluation of a novel stool antigen rapid test kit for detection of *Helicobacter pylori* infection. J Clin Microbiol. 2019 ;57(3):e01825-18.
18. Kakiuchi T, Matsuo M, Sakata Y, et. al. Clinical evaluation of a novel stool antigen test using bioluminescent enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori.* Can J Gastroenterol Hepatol. 2022 Apr 21;2022:5571542. 【横断研究】
19. 塚平俊久、林　誠一、ボノプラザン導入後の *Helicobacter pylori* 除菌判定検査の精度についての検討、日本ヘリコバクター学会誌、2019:20:128-133. 【横断研究】
20. Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol. 2013 ;19:8188-8191. 【横断研究】

パブコメ用

BQ1-4: 内視鏡画像は *H. pylori* 現感染の診断に有用か？

回答

内視鏡画像により *H. pylori* 感染状態を分類できるため、現感染の診断に有用である。

解説

2007 年、日本消化器内視鏡学会附置研究会「慢性胃炎の内視鏡診断確立のための研究会」[1]が設置され、内視鏡的特徴による胃粘膜の *H. pylori* 感染診断を確立するために、前向き多施設共同研究が実施された。2008 年 3 月から 2009 年 2 月までに 24 施設から登録された患者 297 例が登録され、組織所見による *H. pylori* 感染診断と内視鏡所見（白色光およびインジゴカルミン［IC]法）との診断精度を検討した[2]。その結果、白色光による *H. pylori* 感染の ROC（receiver operating characteristic）曲線下面積は、胃体部で 0.811、前庭部で 0.707 であった（p= 0.006）。そのなかでも、現感染の診断に有用であった内視鏡所見は、通常光によるびまん性発赤、点状発赤、粘膜腫脹、および IC 法による胃小区腫脹であった。一方、胃角部の集合細静脈（RAC）の規則的な配列、胃底腺ポリープ、ヘマチン、稜線状発赤は *H. pylori* 未感染を示唆する内視鏡所見であったと報告している。

2013 年、*H. pylori* 感染胃炎に対する除菌治療が保険適用となったことが契機となり、上部消化管内視鏡検査は胃癌の早期発見に加えて、*H. pylori* 感染胃炎の有無をより的確に診断し、除菌治療へ速やかに誘導し、胃癌リスクを低減する役割がでてきた。このような背景のもと、2014 年、客観性のある胃炎所見を *H. pylori* 感染状態（未感染・現感染・既感染）に準じて分類し、内視鏡所見から胃癌リスクを評価することを目的とした「胃炎の京都分類」[3]が発刊された。現感染の胃粘膜は組織学的にはリンパ球浸潤とともに好中球浸潤、さらに慢性変化に伴う固有胃腺の萎縮や腸上皮化生を認める、いわゆる慢性活動性胃炎の状態である。「胃炎の京都分類」における内視鏡所見では、びまん性発赤（RAC の消失)および粘膜腫脹が現感染粘膜に「よく観察される」、皺襞腫大・蛇行や白濁粘液が「観察される」と分類されている[3]。

びまん性発赤は主に胃体部の非萎縮粘膜に広く拡がりを有する濃淡のない均一発赤を指し、逆にびまん性発赤では RAC は消失する。これは粘膜腫脹と同様に活動性胃炎を示す所見であり、未感染や除菌治療後など既感染症例には認めない所見である。また、除菌治療によりびまん性発赤は軽減・消退するため、この所見が内視鏡による除菌成功の指標になり得ると報告されている[4]。Yoshii らは、内視鏡検査による *H. pylori* 感染状態の診断能について「胃炎の京都分類」を用いて検討した[5]。その結果、有意な現感染の診断オッズはびまん性発赤 26.8、粘膜腫脹 13.3、白濁粘液 10.2、皺襞腫大 8.6 であり、びまん性発赤が最も高値、次いで粘膜腫脹であったことを報告している。図 1 には *H. pylori* 現感染胃粘膜の典型的な内視鏡画像を提示する。

近年、画像強調内視鏡検査 image-enhancing endoscopy（IEE)の進歩により、上部消化管

ガイド用

癌の検出・診断能力の向上のみならず、胃炎評価に有用であることが示されている。なかでも、色彩強調機能である LCI (Linked Color Imaging)観察は白色光観察よりも *H. pylori* 感染胃炎の診断において高い感度を有することが報告されている [6-10]。Dohi ら [6]は、内視鏡検査による *H. pylori* 感染診断において白色光観察と LCI 観察を比較した結果、その診断精度および感度はそれぞれ 74.2%、81.7%および 85.8%、93.3%であり、LCI 観察において両者共に有意に高いことを報告している。これは、LCI 観察により胃体部のびまん性発赤が韓紅色により強調されることに起因している（図２）。Lee らは、*H. pylori* 感染の内視鏡診断において白色光と LCI 画像をメタ解析にて評価した。その結果、*H. pylori* 感染診断におけるプール感度および特異度は、白色光 0.528 (95%信頼区間 [CI]: 0.517～0.540)および 0.821 (95%CI: 0.811～0.830)に対して、LCI 0.816 (95%CI: 0.790～0.841)および 0.868 (95%CI: 0.850～0.884)であり、LCI における感度が高い成績であった。本研究は *H. pylori* 感染の内視鏡診断における白色光と LCI の総合的な診断能を評価した初めてのメタ解析あり、LCI は *H. pylori* 感染の内視鏡診断ツールとして有用であり、白色光に付加的な診断能力を提供することを示した。

以上より、内視鏡画像所見は胃粘膜の *H. pylori* 現感染診断に有用である。

文献

1. 第 1 回 慢性胃炎の内視鏡診断確立のための研究会. Gastroenterol Endosc 2007; 49 (Supple 1): 1039-1042.

2. Kato T, Yagi Y, Kamada T, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa by endoscopic features: A multicenter prospective study. Dig Endosc 2013; 25: 508-518.

3. 春間　賢 監修, 加藤元嗣, 井上和彦, 村上和成, 鎌田智有一編, 胃炎の京都分類, 日本メディカルセンター, 東京, 2014

4. 寺尾秀一. 第 2 章 胃炎の内視鏡所見―びまん性発赤. 春間 賢 監修, 胃炎の京都分類改訂第２版, 39-41, 日本メディカルセンター, 東京, 2018

5. Yoshii S, Mabe K, Watano K, et al. Validity of endoscopic features for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection status based on the Kyoto classification of gastritis. Dig Endosc 2020; 32: 74-83.

6. Dohi O, Yagi N, Onozawa Y, et al. Linked color imaging improves endoscopic diagnosis of active *Helicobacter pylori* infection. Endosc Int Open 2016; 4: E800-805.

7. Iwamuro M, Sakae H, Kanzaki H, et al. Diffuse redness in linked color imaging is useful for diagnosing current *Helicobacter pylori* infection in the stomach. J Gen Fam Med 2018; 19: 176-177.

8. Ono S, Dohi O, Yagi N, et al. Accuracies of endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori*-gastritis: multicenter prospective study using white light imaging and linked color imaging.

Digestion 2020; 101: 624-630.
9. Kawai Y, Sugimoto M, Hamada M, et al. Linked color imaging effectively detects the endoscopic atrophic border in transnasal endoscopy. J Clin Biochem Nutr 2022; 70: 290-296.
10. Lee JG, Yoo IK, Yeniova AO, et al. The diagnostic performance of linked color imaging compared to white light imaging in endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Gut Liver. 2023 Oct 6. doi: 10.5009/gnl230244. Online ahead of print.

パブコメ用

BQ1-5　胃 X 線画像は *H. pylori* 現感染の診断に有用か？

回答

胃 X 線画像は *H. pylori* 現感染の診断に有用である。ただし、既感染胃の増加や、自己免疫性胃炎、PPI 関連胃症の混在可能性を考慮する必要がある。

解説

胃 X 線検査は硫酸バリウムと発泡剤（主成分：炭酸水素ナトリウム）の服用により胃を X 線で造影する方法である。炭酸水素ナトリウムは胃内で炭酸ガスを発生するので胃が膨らみ、陽性造影剤のバリウムと陰性造影剤の炭酸ガスという 2 種類の造影剤のコントラストにより、胃の輪郭だけでなく襞（ひだ）や粘膜模様も描出できる。これを二重造影法（double-contrast method）と呼ぶ。内視鏡検査の浸透により胃 X 線検査は臨床の場では実施される機会が少なくなってきたが、胃がん検診の方法として認められているので頻繁に実施されている。胃 X 線検査は胃の局所的病変（胃がん、消化性潰瘍、ポリープなど）を描出するのみならず、胃の形状、壁の伸展性、胃粘膜ひだ、背景胃粘膜の表面模様なども観察できるというメリットがある。このメリットを生かし、慢性胃炎の有無や胃がんリスクを診断できることがわかっている [1-4]。

慢性胃炎では、胃のひだの性状と粘膜表面像の評価の組み合わせにより、*H. pylori* 未感染・既感染・現感染の診断が可能である [2,3,5]。これを胃 X 線検査による背景胃粘膜診断と呼んでいる。慢性胃炎のほとんどが *H. pylori* 現感染であった時代では、胃 X 線検査による *H. pylori* 感染診断の感度・特異度はそれぞれ 93.2%・86.5%であった（抗体検査対照）[1]。2013 年に *H. pylori* 感染性胃炎の除菌療法が保険診療として認められた後には胃 X 線検査対象者に既感染者が含まれる機会が増えたので、感度・特異度はそれぞれ *H. pylori* 現感染 92.7%・94.9%、既感染 58.0%・98.2%、未感染 99.4%・91.6%と報告されており、既感染での感度が低かった [6]。しかし、*H. pylori* 現感染と既感染を 1 つにまとめ未感染と区別する場合には「*H. pylori* 現感染または既感染」の感度 91.6%、特異度 99.4%となり、高い精度で感染歴のある対象者を「未感染」から鑑別できる [6]。ただし、胃 X 線画像で「未感染」に見える症例のなかに既感染症例がわずかに混じるため、画像のみでは未感染と断定することはできない。そこで胃 X 線検査では「未感染」という単語を使用せず「未感染相当」と呼ぶこともある。なお、「*H. pylori* 現感染または既感染」を「慢性胃炎」とすると、慢性胃炎の有無で対象者を二者択一的に区別することが可能であり、これを「胃炎診断」と呼ぶことがある。

近年、自己免疫性胃炎（autoimmune gastritis, AIG）が診断される機会が増えてきた。胃 X 線検査では AIG の多くは萎縮の強い慢性胃炎の所見を呈することが多いので [7]、胃 X 線検査による胃炎診断では AIG は「慢性胃炎」に含まれる。また、プロトンポンプ阻害剤（proton pump inhibitor, PPI）やカリウムイオン競合型酸分泌抑制剤（potassium-competitive acid blocker, P-CAB）使用者では、胃のひだが腫大し粘膜表面が粗糙（敷石状

粘膜）となることが知られている[5]。これを PPI 関連胃症と呼ぶ。PPI 関連胃症は *H. pylori* 陽性慢性胃炎と類似した画像を呈するので、*H. pylori* 未感染の PPI 関連胃症を *H. pylori* 現感染と誤診することがある。

H. pylori 現感染および既感染者は胃がんリスクが高いので、胃 X 線検査で「慢性胃炎」と診断した受診者には適切な事後指導が必要である。とくに *H. pylori* 現感染を疑った受診者には除菌のため医療機関受診を勧めるべきである。ただし、胃 X 線検査で慢性胃炎と診断されても内視鏡検査を受けていないと *H. pylori* の検査や除菌療法に保険が適用されないので注意が必要である。

以上より、胃 X 線画像は *H. pylori* 現感染の診断に有用で、胃 X 線検査による胃がん検診（胃 X 線検診）で活用されている。ただし、*H. pylori* 既感染者の増加や自己免疫性胃炎、PPI 関連胃症などの存在も考慮する必要がある。

参考文献

1. 中島滋美，山岡水容子，土井馨, et al. 【Helicobacter pylori に起因しないとされる良性胃粘膜病変】Helicobacter pylori 陽性と陰性の胃粘膜所見の特徴　胃 X 線所見. 解説/特集. *胃と腸*. 2006.06 2006;41(7):1001-1008.
2. 関西消化管造影懇話会. *胃 X 線検査による H. pylori 感染診断アトラス 第２版*. 2 ed. 株式会社ジェー・ピー・シー; 2014
3. 日本消化器がん検診学会. *胃 X 線検診のための読影判定区分アトラス*. 南江堂; 2017
4. Yamamichi N, Hirano C, Ichinose M, et al. Atrophic gastritis and enlarged gastric folds diagnosed by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography are useful to predict future gastric cancer development based on the 3-year prospective observation. *Gastric Cancer*. Jul 2016;19(3):1016-22. doi:10.1007/s10120-015-0558-0
5. ピロリ菌感染を考慮した胃がん検診研究会. *X 線と内視鏡の比較で学ぶ H. pylori 胃炎診断　新時代の胃がん検診を目指して*. 文光堂; 2018.
6. 安田貢，前田剛，小林三善. 任意型胃 X 線検診における H.pylori 感染状態の判定法の現状と課題　対策型検診への導入を目指して. 原著論文/比較研究. *日本消化器がん検診学会雑誌*. 2015.01 2015;53(1):17-29.
7. 中島滋美，青木利佳，八板弘樹, et al. 【A 型胃炎-最新の知見】A 型胃炎の画像所見　自己免疫性胃炎の胃 X 線造影像　多施設後ろ向き研究. 原著論文/特集. *胃と腸*. 2019.06 2019;54(7):983-997.

パブコメ用

BQ1-6　PPI や P-CAB を使用している場合に感染診断・除菌判定はできるのか？

回答

UBT, RUT, 血清 PG 濃度は PPI, P-CAB の影響を受けるので休薬して実施する。
その他の診断法は PPI 内服のまま実施できる。

解説

1）PPI と各診断法について

これまでの当学会のガイドラインでは PPI には静菌作用があるため、培養法・鏡検法・抗体法以外の検査を実施する場合は、検査の 2 週間前から休薬する必要があるとされてきた。[1] PPI の内服による *H. pylori* 菌量の減少は日本人でも報告されているが、[2] PPI 内服による胃内 pH の上昇は *H. pylori* を増殖させる [3]。このことは除菌治療時の抗菌薬の効果を高めるとされており、PPI の影響は静菌作用ばかりではない。

生検を必要とする点診断である培養法・鏡検法であっても、胃内の複数個所から生検し、鏡検法では必要な場合に免疫染色を追加することにより、診断精度を保つことができ、これまで実施されてきた。一方、胃粘膜の広い範囲を反映する UBT や便中抗原は、菌量の観点では PPI の影響をより受けにくいと考えられるが、それぞれ注意が必要である。各診断法の特性とエビデンスをふまえて記述する。

UBT と RUT は、いずれも *H. pylori* のウレアーゼ活性を検出する検査である。*H. pylori* のウレアーゼ活性は酸性環境に依存し、PPI の内服中は胃内 pH が中性に近づくために活性が低下し、偽陰性が生じ得る。PPI 内服により UBT が陰性になった感染者がすべて再陽性になるために PPI 休薬から 2 週間が必要であったことから [4]、これらの検査は PPI 内服中は実施すべきではなく、2 週間の休薬後に実施するべきである。

便中抗原測定法は、欧州で行われたポリクローナル抗体を使用したキットの成績 [5]がいまだに引用されており、欧米のガイドラインを中心に PPI の影響を受けるとされている。しかし、現在わが国で使用されているキットはすべてモノクローナル抗体を使用したキットであり、便中抗原測定法はキットによって認識する抗原が異なるため、キットごとの評価に基づいた判断が必要である [1]。すなわち、使用されることのないキットに基づいた海外のガイドラインの記述をそのまま採用するべきではない。国産のキットについては、イムノクロマト法、EIA 法、生物化学発光法のいずれにおいても、検査結果が PPI 内服の影響を受けにくいという報告がなされており [6~8]、さらに一部のキットにおいては PPI 内服中も抗原性は保持されることも示されている [7, 8]。

2023 年には胃液を用いた核酸増幅法による感染診断が保険適用となった。胃液中の核酸の検出は PPI 内服の影響を受けないことが示されており [9]、実施に当たって PPI を休薬する必要がない。PPI 内服中に内視鏡を行った際に *H. pylori* 感染が疑われた場合でも実施可能である。

血清ペプシノゲン濃度は *H. pylori* 感染診断、除菌判定の補助として有用であり、胃粘膜

萎縮の指標にも使用されるが、PPI の内服により濃度が大きく上昇するため、PPI 内服中は測定すべきではない。

２）P-CAB の影響について

P-CAB が *H. pylori* 診断に及ぼす影響については、検討されていない診断法が多いが、P-CAB に静菌作用があるとする報告はなく、むしろ PPI よりも胃酸を強く抑制し除菌治療の成功率を高めることから、菌をより増殖させている可能性が高い。したがって、培養法・鏡検法・抗体法・核酸増幅法は P-CAB 影響を受けにくいと考えられる。一方、ウレアーゼ活性が酸性環境に依存することから、UBT と RUT は P-CAB の休薬が必要である。とくに UBT については P-CAB が PPI 以上に UBT の偽陰性を生じさせる頻度が高くなることが示されている [10]。便中抗原測定法については、キットごとに P-CAB の影響についての検証が必要である。血清 PG 濃度は P-CAB 内服により顕著に上昇し、休薬後１週間ほどで内服前の濃度まで低下したと報告されている [11]。

表１：各検査法と PPI 内服の影響

	影響を受けにくい	２週間以上の休薬が必要
侵襲的検査	培養法、鏡検法	迅速ウレアーゼ試験
非侵襲的検査	抗体法（血液・尿）、便中抗原測定法 核酸増幅法（胃液）	尿素呼気試験
診断の補助		血清ペプシノゲン濃度

注１） 培養法、鏡検法は複数個所からの慎重な生検を行う。鏡検法では免疫染色の追加が望ましい [12]。

注２） 便中抗原測定法は国産の測定キットを用いる場合である。

参考文献

1. II 診断法. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編.東京：先端医学社, 2016, pp 31-43. ガイドライン
2. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during long-term acid-suppressive treatment in Japan. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1345-1352. 観察研究

3. Scott DR, Sachs G, Marcus EA. The role of acid inhibition in *Helicobacter pylori* eradication. F1000Res. 2016;5:F1000 Faculty Rev-1747. 総説
4. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. 2003 Am J Gastroenterol. 2003;98:1005-1009. 観察研究
5. Gatta L, Vakil N, Ricci C, M.D., et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ^{13}C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. 2004 Am J Gastroenterol. 2004;99:823-829. 観察研究
6. Shimoyama T, Kato C, Kodama M, et al: Applicability of a monoclonal-antibody-based stool antigen test to evaluate the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy. Jpn J Infect Dis 2009;62:225-227. 観察研究
7. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al: Influence of proton pump inhibitor treatment on *Helicobacter pylori* stool antigen test. World J Gastroenterol, 2012;18:44-48. 観察研究
8. Kajihara Y, Shimoyama T, Mizuki I. Evaluation of the effects of a proton pump inhibitor on *Helicobacter pylori* stool antigen testing. Helicobacter. 2023;28e:12961. 観察研究
9. Yakoob J, Rasool S, Abbas Z, et al. Gastric juice for the diagnosis of *H pylori* infection in patients on proton pump inhibitors. World J Gastroenterol. 2008;14:1539-43. 総説
10. Takimoto M, Tomita T, Yamasaki T, et al. Effect of vonoprazan, a potassium-competitive acid blocker, on the 13C-urea breath test in *Helicobacter pylori*-positive patients. Dig Dis Sci. 2017;62:739-745. 観察研究
11. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:636-48. 観察研究
12. Batts KP, Ketover S, Kakar S, et al.. Appropriate use of special stains for identifying *Helicobacter pylori*: Recommendations from the Rodger C. Haggitt Gastrointestinal Pathology Society. Am J Surg Pathol 2013;37:e12-22. 総説

BQ1-7: 除菌判定に推奨される *H. pylori* 感染診断法および注意すべき点は？

回答：

・除菌判定には尿素呼気試験およびモノクローナル抗体を用いた便中 *H. pylori* 抗原測定が有用である．

・除菌判定には偽陰性や偽陽性に注意する必要がある．

解説

H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版[1]（以下ガイドライン）では，除菌治療後の *H. pylori* 感染の診断として以下の記載がある．

・除菌判定は除菌治療薬内服終了後 4 週以降に行う．

・除菌判定には尿素呼気試験[2),3)]およびモノクローナル抗体を用いた便中 *H. pylori* 抗原測定が有用である[4)]．

・複数の診断法を用いることにより，厳密に除菌判定を行うことができる．（各診断法における感度・特異度については BQ1-8 を参照）

・除菌治療後では，菌数が減少するので偽陰性となる可能性がある．疑わしい場合は，可能な限り，経過観察を行い再検査することが望ましい．

保険診療では，判定結果が陰性であるが感染を疑う場合には，さらに他の検査方法で再度 1 回のみの検査が認められている．除菌判定時には，尿素呼気試験と便中抗原測定を同時に行う場合には 2 つの検査の同時算定が可能である．

除菌判定時の薬剤による偽陰性に対しては，プロトンポンプ阻害薬（PPI），カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（P–CAB）等，*H. pylori* に対する静菌作用を有する薬物や，ウレアーゼ活性に影響する薬物が投与されている場合は，除菌判定の実施にあたって，当該薬剤投与を少なくとも 2 週間は中止することと，抗菌薬投与時は 4 週間以上の中止が望ましい．除菌薬内服終了後に当該薬剤が処方された場合は注意が必要である．今回のガイドライン改訂で，便中抗原測定法と核酸増幅法は培養法、鏡検法、抗体法と共に PPI の影響を受けにくい検査とされ，PPI 内服のまま実施可能となった．（BQ1-4 も参照）

尿素呼気試験でユービット錠®使用時のカットオフ値は 2.5‰（ユービット錠®以外の試験薬使用時のカットオフ値は CQ1-1 を参照）とされているが，除菌判定時にはカットオフ値近傍の結果が出ることがある．日本ヘリコバクター学会のホームページにある *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版 Q＆A[5)]では 2.5-5.0‰の場合は偽陽性のことがあるため、2-3 か月以上、間隔を空けて再検することを推奨している（感染診断検査陽性例

に対する再検査は保険適用外)．また，再検後の偽陽性の原因としては *H. pylori* 以外のウレアーゼ産生菌の可能性があげられる．(CQ1-1，BQ1-8 も参照)

便中抗原測定法は，便を採取して *H. pylori* 抗原を調べる検査であり，国内外のガイドライン等で非侵襲的な検査法として推奨されている [1),6)]．*H. pylori* 抗原を直接的に検出する方法であることから，除菌判定にも有用である．現在国内で使用されているキットはモノクローナル抗体を用いており，感度，特異度ともに高い．除菌判定時の偽陽性としては，虫垂や大腸憩室に停溜する便に含まれている死菌が原因の一つと考えられている．また，水様便は抗原が希釈されている可能性があり，偽陰性が生じやすいとする報告 [7)]があるため注意が必要である．(BQ1-2 も参照)

除菌判定時期に関して，ガイドラインでは「除菌治療薬中止後 4 週以降に行う」とあり，欧州の Maastricht VI/Florence consensus report にも偽陰性を避けるために 4-6 週間以降に行うとある [6)]．

2022 年 11 月より保険適用となった核酸増幅法は，現時点では除菌判定時におけるデータが乏しいため今後の検討課題である．

1) *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版．日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編，先端医学社，東京，2016，32-43.【ガイドライン】

2) Gisbert JP, Pajares JM. Review article：^{13}C–urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review. Aliment Pharmacol Ther 2004；20：1001–1017.【メタ解析】

3) Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection：meta–analysis. World J Gastroenterol 2015；21：1305–1314.【メタ解析】

4) Gisbert JP, de la Morena F, Abraira 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： 1921–1930.【メタ解析】

5) https://www.jshr.jp/medical/guideline/question.html (2024 年 1 月 4 日参照)

6) Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al.: Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. 【その他/コンセンサスレポート】

7) Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol. 2013 ;19:8188-8191. 【横断研究】

BQ1-8　1つ目の検査で陽性・陰性の判定に関わらず複数の検査で行われる必要があるか？

回答

・検査結果に疑念がある場合、陽性・陰性にかかわらず他の診断法を実施するべきである。
・内視鏡所見との整合性を確認することが有用である。

解説

H. pylori 感染診療において、感染診断と除菌判定は極めて重要であり、正しく行わなければならない。これまでのヘリコバクター学会のガイドラインにも述べられてきたが[1]、現在も感度・特異度がいずれも 100%である検査、すなわち単独で gold standard となる検査は存在しない（表 1）。検査法によって検出する標的が異なることを理解することは正しい判断のために重要である。培養法、鏡検法は菌あるいは菌体を、便中抗原検査法は菌由来の抗原を検出し、尿素呼気試験（UBT）および迅速ウレアーゼ試験（RUT）は *H. pylori* のウレアーゼ活性を検出する。抗体測定法は宿主が産生する抗体を検出するので、より間接的な方法であると言える。培養法、鏡検法、UBT および RUT では、それぞれ検出する対象が決まっているので、キットによる違いに慎重になる必要はないが、便中抗原検査、抗体測定法は用いられている抗原と抗体によって検出する対象が異なるため、キット間での結果の不一致が起こりうる。また、内視鏡検査で胃粘膜を観察することは *H. pylori* 感染の状況を判断する上で重要である。京都分類などでピロリ菌感染と胃粘膜所見の関連を理解し[2]、内視鏡所見と *H. pylori* 感染診断の結果との整合性を取り、両者に乖離がある場合には他の感染診断検査を行うべきである。

現在の保険診療では 1 つ目の検査が陰性の場合に他の検査を実施することが可能であるが、実臨床においては、感染診断が陽性であっても内視鏡所見は明らかに胃炎がない場合、除菌後に明確に改善している場合など、他の検査が必要と感じる場合も少なくない。主な検査法の偽陽性について解説する。

UBT の偽陽性の原因として、胃内にウレアーゼ産生菌が増加していることが考えられている[3]。ウレアーゼ産生菌の増加は、胃粘膜萎縮が高度であるなど、胃酸が著しく減少した胃粘膜に起きやすいとされる。*H. pylori* 以外の菌のウレアーゼ活性は *H. pylori* のようには高くないので、高度な胃粘膜萎縮があるような症例で除菌後に UBT 値が高くない陽性が続く場合には、他のウレアーゼ産生菌による偽陽性を疑うべきである。このような症例に除菌治療が繰り返される事例があり、問題となっている。同様の注意は胃酸分泌が高度に低下する自己免疫性胃炎（AIG）においても払われるべきである。AIG 症例において、感染診断が UBT であった場合に内視鏡診断が誤っていれば、ピロリ菌未感染者に除菌治療を複数回繰り返す可能性がある[4]。同じくウレアーゼ活性を測定する迅速ウレアーゼテストもこれらの偽陽性が生じうる。

血清抗体測定においては、日本ヘリコバクター学会診療ガイドライン 2016 年版発行時

には EIA 法による E-プレート（栄研化学）が診断精度も高く、最も使用されていたが、その後、測定が簡便なラテックス法が急速に普及した。抗体測定法の精度および有用性はキットごとに異なっているにもかかわらず、どのキットで測定された抗体価であるか把握されていないことによる混乱が少なくなかった。そこで、日本ヘリコバクター学会は多施設研究に基づいて提言を行ってきた[5]。ラテックス法の LZ テストは E プレートと同じ抗原を使用したキットではあるものの、同一のカットオフでは偽陽性が多い。また、LZ テスト以外の国産のラッテクス法のキットに関しては、E プレートで議論されてきた「陰性高値」を設定する必要はなく、むしろ設定することにより多くの既感染、未感染者を陽性と判断してしまう。また、CQ1-2 に書かれているように、血清抗体が陽性というだけで除菌治療を行うことも推奨されない。また、尿中抗体検査では早朝尿などタンパク濃度が高い場合には偽陽性がみられる場合がある。

便中抗原測定法も免疫学的な手法である性質上、キットごとに検出する抗原が異なり、検査結果が一定しないことがある。海外で開発されたイムノクロマト法のキットは、わが国では除菌判定時の偽陽性がしばしば認められ、除菌成功者に対し不必要な 2、3 次除菌につながった可能性が示されている[6]。使用地域における性能評価（local validation）がなされており、高い精度が得られているキットを選択することが肝心である（BQ1-2）。EIA 法では専用採便キット内に採取した後、比較的高い温度で保存されていると偽陽性となる場合がある。

現在の保険診療上は、一つの検査が陽性の場合には他の検査を行うことが認められていないが、どの検査法にも偽陰性だけでなく偽陽性は生じうる。感染診断を誤ると、感染者では感染の放置すなわち胃がんリスクの増大につながり、非感染者では不必要な除菌治療による副作用、治療費の増加につながる。診断検査の結果を鵜呑みにせず、内視鏡画像の整合性を図ること、複数の検査で確認することが肝心である。

参考文献

13. II 診断法． *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン．日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編.東京：先端医学社, 2016, pp 31-43. 【ガイドライン】
14. 春間　賢 監修，加藤元嗣，井上和彦，他編，胃炎の京都分類　改訂第 3 版，日本メディカルセンター，東京, 2023
15. Osaki T, Mabe K, Hanawa T, et al: Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. J Med Microbiol. 2008:57:814-819. 【観察研究】
16. Furuta T, Baba S, Yamade M, et al. High incidence of autoimmune gastritis in patients misdiagnosed with two or more failures of H. pylori eradication. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:370-377. 【観察研究】

17. 伊藤 公訓, 青山 伸郎, 古田 隆, 他. 胃癌リスク評価に資する抗体法適正化に関する多施設研究(第二報). 日本ヘリコバクター学会誌 2020：22：51-57.【横断研究】
18. 下山克、安田耕平、工藤沙映、他. *Helicobacter pylori* 除菌療法 Update. 便中抗原測定法. Helicobacter Research 2001:25：201-204. 【観察研究】

表 1　*H. pylori* 感染診断法の感度・特異度

診断法	感度（%）	特異度（%）
迅速ウレアーゼ試験		
除菌前	91～98.5	90.9～100
除菌後	58.8～86	97.8～99.2
鏡検法		
除菌前		
HE 染色	92～99	89～100
ギムザ染色	88	98
培養法	68～98	100
尿素呼気試験	95～98	95～97
抗体測定法		
除菌前		
血清抗体(ラッテクス法)	87.6～96.9	78.2～93.8
尿中抗体	85～96	79～90
便中抗原測定法		
EIA 法　除菌前	90～98	97～100
除菌後	95	96～100
迅速法　除菌後	91～92	96～100
除菌後	95~100	96～100

領域（診断）

CQ 1-1

H. pylori 除菌治療前後に行われる感染診断に尿素呼気試験(UBT)は推奨されるか？

●ステートメント

***H. pylori* 除菌治療前後に行われる感染診断に尿素呼気試験(UBT)は推奨される．ただし、カットオフ値周辺の結果が出た場合，UBT の判定に注意が必要である．**

推奨の強さ；強い　（合意率：強い推奨　100%）
エビデンスの確実性；B

●解説

^{13}C で標識した尿素(^{13}C-尿素)を内服すると，胃内に *H. pylori* が存在する場合には，そのウレアーゼ活性により ^{13}C-尿素が標識二酸化炭素($^{13}CO_2$)とアンモニアに分解される．この $^{13}CO_2$ は消化管から吸収されて血中に入り，呼気中に排泄される．UBT はこの呼気中の二酸化炭素に含まれる ^{13}C の増加率を測定する方法である．胃粘膜全体の *H. pylori* の存在を反映する面診断法であり，内視鏡による生検を伴わず非侵襲的で安全かつ簡便に行える [1]．

UBT の施行にあたっては，適切な ^{13}C-尿素試薬(水溶液と錠剤)[1,2]，絶食，体位，呼気採取時間 [3,4]，分析方法(質量分析と赤外分光分析)[2,5]，カットオフ値 [6-12] 等が検討されている．UBT は，*H. pylori* 除菌治療前の感染診断における適切なカットオフ値は 2.5～3.5‰と報告されている [6,7,11,12]．2.5‰をカットオフ値とすると，感度は 96.2～100%，特異度は 83.3～100%で，感度は高値を示した(表１)[1,2,6,8,11]．一方，除菌治療後の感染診断における適切なカットオフ値は 3.5-4.0‰と報告されている [9-11]．3.5‰をカットオフ値とすると，感度は 66.7～100%，特異度は 95.8～98.8%で，特異度は高かった(表１)[9-11]．実臨床で使用される内服用薬品にはユービット錠®とピロニック錠®があり(表２)，個別のカットオフ値を用いるよう注意が必要である．

UBT はウレアーゼ活性陽性の口腔内細菌や腸内細菌の影響で偽陽性となる可能性がある [1,13-15]．また，自己免疫性胃炎の場合には，*H. pylori* 以外のウレアーゼ活性陽性の胃内細菌の影響で UBT は偽陽性となる可能性がある．一方，抗菌薬や PPI，P-CAB の内服中は，UBT

は偽陰性となる可能性があり，抗菌薬は 4 週間，PPI と P-CAB は 2 週間中止する必要がある[16,17]．

除菌判定は除菌終了後 4-6 週以降に行う．除菌判定時にはカットオフ値周辺の結果が出た場合，偽陽性の可能性があるため，2～3 か月以上間隔を空けて再検することが推奨される．

表 1．*H. pylori* 除菌治療前後に行われる尿素呼気試験の感度と特異度

	^{13}C-尿素 100mg 試薬*	左側臥位	呼気採取時間，分	分析法	カットオフ値, ‰	感度, %	特異度, %	Ref
除菌前								
	水溶液	あり	20	質量	2.5	100	83.3	6
	水溶液	あり	20	質量	2.5	100	96	12
	水溶液	あり	20	質量	2.5	97.7	98.0	2
	錠剤†	あり	20	質量	2.5	97.7	98.4	1
	水溶液	なし	15	質量	2.5	96.2	100	10
	水溶液	なし	20	LASER	2.73	98.4	100	7
	水溶液	なし	20	質量	3.5	97.0	100	11
除菌後								
	水溶液	あり	20	質量	3.5	66.7	98.8	8
	-	-	20	質量	2.5	97.3	91.6	9
	-	-	20	質量	3.5	97.3	97.2	9
	水溶液	なし	15	質量	3.5	100	95.8	10
	水溶液	なし	15	質量	4.0	100	95.8	10

*水溶液の場合，内服後の口腔洗浄あり

†フィルムコーティングあり，内服後の口腔洗浄なし

表 2　尿素呼気試験の試薬

	ユービット®錠	ピロニック®錠
製造販売	大塚製薬	住友ファーマ
剤形	錠剤	錠剤
^{13}C-尿素含有量	100mg	100mg
フィルムコーティング	あり	なし
内服後の口腔洗浄	なし	あり

飲水量	100ml	50ml
呼気採取時間	20 分	質量分析法　10 分 赤外分析法　15 分
カットオフ値	2.5‰	質量分析法　3.0‰ 赤外分析法　6.0‰
感度	97.7%	98.5～100%
特異度	98.4%	97.9～100%

●文献（文献数は別紙要項をご参照ください）

1. Ohara S, Kato M, Saito M, et al. Comparison between a new 13C-urea breath test, using a film-coated tablet, and the conventional 13C-urea breath test for the detection of Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol 2004：39：621-628.【横断研究】
2. Kato M, Saito M, Fukuda S, et al. 13C-Urea breath test, using a new compact nondispersive isotope-selective infrared spectrophotometer: comparison with mass spectrometry. J Gastroenterol 2004：39：629-634.【横断研究】
3. Miwa H, Murai T, Ohkura R, et al. Effect of fasting subjects' posture on 13C-urea breath test for detection of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 1997：2：82-85.【横断研究】
4. Tanahashi T, Kodama T, Yamaoka Y, et al. Analysis of the 13C-urea breath test for detection of Helicobacter pylori infection based on the kinetics of delta-13CO2 using laser spectroscopy. J Gastroenterol Hepatol 1998：13：732-737.【横断研究】
5. Ohara S, Kato M, Asaka M, et al. The UBiT-100 13CO2 infrared analyzer: comparison between infrared spectrometric analysis and mass spectrometric analysis. Helicobacter 1998：3：49-53.【横断研究】
6. Ohara S, Kato M, Asaka M, Toyota T. Studies of 13C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection in Japan. J Gastroenterol 1998：33：6-13.【横断研究】
7. Yoshida H, Hirota K, Ogura K, et al. Determination of the optimal cut-off value for the [13C]-urea breath test based on a Helicobacter pylori-specific polymerase chain reaction assay. J Gastroenterol Hepatol 2000：15：155-160.【横断研究】
8. Chen X, Haruma K, Kamada T, et al. Factors that affect results of the 13C urea breath test in Japanese patients. Helicobacter 2000：5：98-103.【横断研究】

9. Kato C, Sugiyama T, Sato K, et al. Appropriate cut-off value of 13C-urea breath test after eradication of Helicobacter pylori infection in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2003：18：1379-1383.【横断研究】
10. Nagahara Y, Mizuno M, Maga T, et al. Outcome of patients with inconsistent results from 13C-urea breath test and bacterial culture at the time of assessment of Helicobacter pylori eradication therapy in Japan. Hepatogastroenterology 2003：50：1700-1703.【横断研究】
11. 徳永 健吾, 渡辺 一宏, 田中 昭文, et al. *Helicobacter pylori* 除菌判定における ^{13}C-尿素呼気試験の有用性と問題点. 日本消化器病学会雑誌 2005：102：176-182.【横断研究】
12. Kawai T, Kawakami K, Kataoka M, et al. A study of the relationship between Helicobacter pylori microbial susceptibility, 13C-urea breath test values. Hepatogastroenterology 2008：55：786-790.【横断研究】
13. Urita Y, Hike K, Torii N, et al. Breath sample collection through the nostril reduces false-positive results of 13C-urea breath test for the diagnosis of helicobacter pylori infection. Dig Liver Dis 2004：36：661-665.【横断研究】
14. Urita Y, Hike K, Torii N, et al. Influence of urease activity in the intestinal tract on the results of 13C-urea breath test. J Gastroenterol Hepatol 2006：21：744-747.【横断研究】
15. Osaki T, Mabe K, Hanawa T, et al. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection. J Med Microbiol 2008：57：814-819.【横断研究】
16. Adachi K, Fujishiro H, Mihara T, et al. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol 2003：18：168-171.【ランダム化試験】
17. Takimoto M, Tomita T, Yamasaki T, et al. Effect of Vonoprazan, a Potassium-Competitive Acid Blocker, on the (13)C-Urea Breath Test in Helicobacter pylori-Positive Patients. Dig Dis Sci 2017：62：739-745.【ランダム化試験】

CQ　1-2

血清 *H. pylori* 抗体検査の陽性結果から *H. pylori* 除菌治療を開始できるか?

●ステートメント

血清抗体陽性は *H. pylori* 現感染のみを反映するものではないため，その結果のみで除菌治療を行わないことを推奨する.

推奨の強さ；強い　（合意率：強い推奨　91.3%）
エビデンスの確実性；B

●解説

血清 *H. pylori* 抗体検査は *H. pylori* 感染により胃粘膜局所に免疫反応が惹起され産生される抗体を測定する検査である．血液検査のため受容性が高く，簡便な検査である．抗体価は酸分泌抑制薬や防御因子増強薬の影響を受けないため，休薬を必要としない利点がある．一方，*H. pylori* 感染直後や免疫異常がある場合は陽性とならず，また萎縮や腸上皮化生による自然消失例，他目的抗菌薬使用による偶然除菌例では陰性になることがある[1].

抗体測定法の精度および有用性は抗原を抽出した *H. pylori* 菌株[2]および有病率[3]に依存するため，その利用にあたっては使用地域における性能評価(local validation)が重要であり，国内株から抽出した抗原を用いる測定キットは国内における抗体測定に適していると考えられている.

本邦では血清抗体の測定キットとして，以前は EIA 法，主に E プレート‘栄研’ H.ピロリ抗体 II (Eiken EIA)，が広く使用されていたが，現在は簡便に測定可能な Latex 法，主に H.ピロリ-ラテックス「生研」(Denka Lx)，が多くの施設で採用されている．Denka Lx における *H. pylori* 感染診断精度は，カットオフ値を 10.0-10.8U/mL とした場合，感度は 86-98.1%，特異度は 78.0-95%，正診率は 82.2-92.8%であった(表 1)[1,4-7]．測定キットの特性を個別に理解して使用する必要がある[1].

血清抗体の判定保留域(Eiken EIA の場合は陰性高値 3.0-9.9U/mL)例には未感染，既感染(除菌成功後，偶然除菌，自然消失)，現感染例が含まれる[1,4,8-10]．このように，血清抗体価は，現在の *H. pylori* 感染状態のみを反映するものではないので，血清抗体が陽性というだけで除菌治療を行わないことを推奨する（本学会からも注意喚起がなされている)．除菌治療に際しては抗体法以外の検査法(UBT，便中抗原検査，迅速ウレアーゼ試

験，鏡検，培養，核酸増幅法)のいずれか，または複数の結果や内視鏡画像所見を総合的に評価することが推奨される[10,11]．未感染者・既感染者に対して除菌治療を行うことのないように注意が必要である．

H. pylori 除菌により血清抗体価は低下することが判明しており，除菌判定に有用な可能性が示唆される[12]．しかし，除菌成功後の抗体陰性化には年単位の時間を要することが多く[9,13]，除菌後長期経過しても抗体価が十分に低下せず陽性域での持続例がある[9]ため，他の検査法による除菌判定が困難な場合に用いられるべきである．抗体価による除菌判定は，除菌後 6 ヶ月以上経過した抗体価が除菌前の 1/2 以下に低下する[12]ことが除菌成功の目安とされるが，除菌前後で同じキットで測定する必要がある．

費用対効果に関しては，イギリスからの論文でプライマリケアにおける *H. pylori* 感染診断で便中抗原検査，UBT，血清抗体価を比較し，便中抗原検査が最も優れていることが示されたが[14]，本邦における費用対効果を示す論文はない．

表 1. 本邦における血清抗 *H. pylori* 抗体 Latex 法キットの *H. pylori* 感染診断精度

キット	カットオフ値, U/mL	感度, %	特異度, %	陽性的中率, %	陰性的中立, %	正診率, %	Ref
Denka	10.0	95.7-96.9	78.2-90.2	84.6	82.2	82.2-92.2	4
	10.0	87.6	93.8			91.9	5
	10.0	92.2	93.3			92.8	6
	10.0	98.1	78.0	92.1	93.9	92.5	7
	10.8	86	95	97	80	90	1
Eiken	6.5	96.0	96.0				9
	10.0	87.4	58.3			84.6	9
	10.0	85.9-95.3	67.7-92.1	85.9	75.0	81.6-89.8	4
	3.1	87.5	91.5	29.2	99.5	91.4	15
	10.0	98.1	71.2	89.9	93.3	90.6	7
Wako	4.0	94.6-96.9	83.5-86.0	79.1	85.6	89.1-90.2	4

●**文献**（文献数は別紙要項をご参照ください）

伊藤 公訓，青山 伸郎，古田 隆，et al. 胃癌リスク評価に資する抗体法適正化に関する多施設研究(第二報)．日本ヘリコバクター学会誌 2020：22：51-57.【横断研究】

2. Hoang TT, Wheeldon TU, Bengtsson C, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for Helicobacter pylori needs adjustment for the population investigated. J Clin Microbiol 2004：42：627-630.【横断研究】

3. Nurgalieva ZZ, Graham DY. Pearls and pitfalls of assessing Helicobacter pylori status. Dig Liver Dis 2003：35：375-377.【総説】

4. 乾 正幸，大和田 進，乾 純和，et al. ラテックス免疫比濁法を用いた新しい血清 Helicobacter pylori 抗体検出キットの判定保留域(陰性高値・陽性低値)の解析．日本消化器病学会雑誌 2017：114：1968-1977.【横断研究】

5. 権頭 健太，高橋 悠，山道 信毅, et al. H.ピロリ―ラテックス「生研」の胃癌リスク判定における有用性の検討．日本消化器がん検診学会雑誌 2018：56：618-624.【横断研究】

6. Kodama M, Okimoto T, Mizukami K, et al. Evaluation of a Novel Anti-H. pylori Antibody Detection Kit by Latex Turbidimetric Immunoassay. Clin Lab 2019：65.【横断研究】

7. Kawai S, Arai K, Lin Y, et al. Comparison of the detection of Helicobacter pylori infection by commercially available serological testing kits and the (13)C-urea breath test. J Infect Chemother 2019：25：769-773.【横断研究】

8. Toyoshima O, Nishizawa T, Arita M, et al. Helicobacter pylori infection in subjects negative for high titer serum antibody. World J Gastroenterol 2018;24(13):1419-1428.【横断研究】

9. 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 2017：18：4-11.【横断研究】

10. 河合 隆，伊藤 公訓，青山 伸郎，et al. 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 2018：19：133-138.【横断研究】

11. Nishizawa T, Sakitani K, Suzuki H, et al. A combination of serum anti-Helicobacter pylori antibody titer and Kyoto classification score could provide a more accurate diagnosis of H pylori. United European Gastroenterol J 2019：7：343-348.【横断研究】

12. Kosunen TU, Seppala K, Sarna S, et al. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1992：339：893-895.【コホート】

13. Adachi K, Kishi K, Notsu T, et al. Serum Anti-Helicobacter pylori IgG Antibody Titer in H. pylori-negative Cases with a Different Gastric Mucosal Atrophy Status. Intern

Med 2020；59：2817-2823.【横断研究】
14. Elwyn G, Taubert M, Davies S, et al. Which test is best for Helicobacter pylori? A cost-effectiveness model using decision analysis. Br J Gen Pract 2007；57：401-403.【費用対効果研究】
15. Tsutsumi K, Kusano C, Suzuki S, et al. Diagnostic Accuracy of Latex Agglutination Turbidimetric Immunoassay in Screening Adolescents for Helicobacter pylori Infection in Japan. Digestion 2018；98：75-80.【横断研究】

パブコメ用

CQ 1-3

除菌治療開始前に *H. pylori* の薬剤感受性検査は必要か？

●ステートメント

H. pylori の除菌治療開始前に薬剤感受性検査を行い、最も高い除菌率が期待される除菌レジメンを選択することを推奨する。クラリスロマイシン低感受性遺伝子変異の検出には核酸増幅法を用いた解析も有用である。

推奨の強さ；強い　（合意率：強い推奨　77.3%）
エビデンスの確実性；A

●解説

H. pylori 感染症の除菌治療において、クラリスロマイシン（CAM）耐性の有無は除菌の成否に影響する重要な因子である。欧州 Maastricht VI/Florence consensus report は CAM 耐性 *H. pylori* の検出率が高い地域において CAM を使用しない除菌治療レジメンを推奨している[1]。これまでの本邦のガイドラインにおいても、除菌治療前に薬剤感受性検査を行い、最も高い除菌率が期待される抗菌薬の組み合わせを選択することが推奨されている[2]。

本邦の CAM 耐性 *H. pylori* の検出率は、2010 年ころから 35～40%の割合で推移しており，2018-2020 年のサーベイランスでは 35.5%（MIC 値＞0.5 μg/mL）と報告され、依然として高い割合を示している[3]。さらに、アモキシシリン（AMPC）耐性（＞0.125 g/mL）は 2.7%、メトロニダゾール（MNZ）耐性（＞8 μg/mL）は 4.2%と報告されている[3]。除菌成功率に影響する因子として、強力な酸分泌抑制作用を示すカリウムイオン競合型アシッドブロッカー(Potassium-Competitive Acid Blocker)（ボノプラザン、VPZ）の使用があり、VPZ の使用は、1 次除菌成功率を向上させた[4]。

1.　除菌成功率に対する薬剤耐性菌判定の効果

薬剤感受性検査実施後に治療レジメンンを決定する個別化治療についての評価は本邦から 4 編あった[5, 6, 7, 8]。そのうち、3 編が VPZ+AMPC+NNZ 治療で有意に高い除菌成功率を示した（90.0%～94.9%）。深津ら[5]は、副次評価項目として、治療期間の短縮と総薬剤費の減少を示した。Shinmura　[6]らは、経験的治療群の除菌成功率低下の原因として CAM 耐性、AMPC 非感性 *H. pylori* の存在を明らかにした。以上の報告から治療開始前に抗菌薬耐性の情報を得ることは治療成功率に影響し、治療期間の短縮、抗菌薬使用の削

減につながることが示された。（詳細は治療の項目を参照のこと）

2.　分子生物学的手法による薬剤耐性関連遺伝子変異の検出

CAM に対する *H. pylori* の薬剤耐性は，23S rRNA 遺伝子ドメイン V 領域の 2142 位，2143 位の遺伝子変異に由来している [9]。*H. pylori* の薬剤感受性検査の標準法として、胃粘膜生検の採取後、*H. pylori* を分離培養し、抗菌薬含有寒天培地上での発育を検査する方法（寒天平板希釈法）[10] が行われており、結果を得るまでに 1 週間程度を要し、追加検査費用が発生するデメリットがある。

近年、核酸増幅法を用いて、薬剤耐性関連遺伝子変異の検出が可能となっている [11-12]。検体として、胃内視鏡廃液（胃液）を用いる方法は、侵襲性が低く，より安全な検査であり、保険診療で可能となっている。「*H. pylori* 遺伝子検出 POCT（point-of-care testing）試薬」を用いると、約 1 時間で遺伝子変異が検出可能であり、CAM 低感受性変異の判定結果について薬剤感受性検査を対照とする評価で 97.0%（65/67）と高い一致率を示し、各種 *H. pylori* 感染診断検査とも高い一致率が示されている [12]。これまでのところ、胃液を用いた核酸増幅法が実用化されているのは CAM 低感受性関連遺伝子変異に限られているが、CAM 耐性菌の存在を考慮するために有効な方法である。

同一地域で除菌治療法が長期間行われることにより *H. pylori* の耐性化が進む可能性が指摘されている [13]。本邦の除菌治療に使用される抗菌薬に対する *H. pylori* の耐性化率は、過去の報告と比べ上昇傾向がある [3]。また、3 次除菌レジメンの報告から [14, 15]、AMPC とシタフロキサシンの耐性の有無が除菌成功の予測因子として報告 [15] されており、引き続き *H. pylori* の薬剤耐性菌の発生動向に注意していく必要がある。

●文献（文献数は別紙要項をご参照ください）

21. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022.【その他/コンセンサスレポート】
22. 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 2016 改訂版. 先端医学社, 東京. 2016:59-66.【ガイドライン】
23. Okimoto T, Ando T, Sasaki M, et al. Antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* in Japan: Report of nationwide surveillance for 2018-2020. Helicobacter. 2023:e13028.【横断研究】
24. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomized, double-blind study. Gut. 2016:**65**:1439-1446.【ランダム化試験】

25. 深津昌弘，梅村梅拓，水野貴仁，他．薬剤師によるクラリスロマイシン耐性 *Helicobacter pylori* 感染に対する抗菌薬適正使用支援が初回除菌率と薬剤費に与える影響．医療薬学. 2021:609-615.【横断研究】
26. Shinmura T, Adachi K, Yamaguchi Y, et al. Vonoprazan-Based Triple-Therapy Could Improve Efficacy of the Tailored Therapy of Helicobacter pylori Infection. J Gastrointestin Liver Dis. 2019:28:389-395. 【横断研究】
27. 佐々木 誠，前川 高，西林 宏，他．クラリスロマイシン耐性がヘリコバクター・ピロリ除菌治療に及ぼす影響　多施設共同レトロスペクティブ研究．日本ヘリコバクター学会誌. 2018:19:127-132.【横断研究】
28. Horie R, Handa O, Ando T, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy outcome according to clarithromycin susceptibility testing in Japan. Helicobacter. 2020:25:e12698.【横断研究】
29. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, et al. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother. 1996:40:477-480【その他】
30. Yokota K, Osaki T, Hayashi S, et al. Establishment of a reference panel of *Helicobacter pylori* strains for antimicrobial susceptibility testing. Helicobacter. 2022 Jun;27(3):e12874. 【その他】
31. Miyamoto S, Watanabe Y, Oikawa R, et al. Analysis of Helicobacter pylori genotypes in clinical gastric wash samples. *Tumour Biol*. 2016:37:10123-10132.【横断研究】
32. Tsuda M, Watanabe Y, Oikawa R, et al. Clinical evaluation of a novel molecular diagnosis kit for detecting Helicobacter pylori and clarithromycin-resistant using intragastric fluid. *Helicobacter*. 2022:27:e12933.【横断研究】
33. Suzuki S, Kusano C, Horii T, et al. The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. Digestion. 2022;103(1):62-68. 【総説】
34. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. 10-Year Trends in *Helicobacter pylori* Eradication Rates by Sitafloxacin-Based Third-Line Rescue Therapy. Digestion. 2020:101:644-650. 【メタ解析】
35. Matsuzaki J, Suzuki H, Nishizawa T, et al. Efficacy of sitafloxacin-based rescue therapy for Helicobacter pylori after failures of first- and second-line therapies. Antimicrob Agents Chemother. 2012:56:1643-1645. 【横断研究】

CQ 1-4

血清ペプシノゲン検査は *H. pylori* 感染診断に有用か？

●ステートメント

H. pylori 感染診断に対しては PG II や PG I/II 比が、*H. pylori* 除菌判定に対しては治療前後の PG I/II 比の上昇率が、補助診断として有用である。ただし菌体あるいは菌由来の成分との反応を検出する方法ではない。

推奨の強さ；弱い　（合意率：強い推奨 40.9%、弱い推奨　36.4%）
エビデンスの確実性；C

●解説

血清ペプシノゲン(PG)検査は、非侵襲的な血液検査であり胃粘膜の炎症状態を反映することから、*H. pylori* 感染胃炎をはじめとした胃炎の補助診断が可能である。PG はペプシンの前駆体であり、免疫学的には PG I と PG II の 2 種類に大別される。PG の大部分は胃液に分泌されるが、約 1%は血液中に流出するため、血液検査によって測定できる。

① *H. pylori* 除菌前の感染診断

胃粘膜の炎症により PG I, PG II はともに上昇するが、特に PG II の増加割合が多いため、PG II 値や、PG I と PG II の比（以下 PG I/II 比）によって、*H. pylori* 感染の有無を診断する際の一助になることが報告されている。システマティックレビューを行った結果、血清 PG 検査による *H. pylori* 感染診断性能を評価した文献は本邦から 2 編[1,2]、韓国から 1 編[3]存在した。それぞれの論文におけるカットオフ値を用いた性能評価の結果は、下記のようであった。

PG II 高値：AUC 0.787～0.942, 感度 86.5～90.0%, 特異度 66.0～90.7%
PG I/II 比 低値：AUC 0.875～0.958, 感度 86.8～89.0%, 特異度 79.6～89.9%

H. pylori 除菌後の症例を除外すると診断性能が上昇することも示されている[3]ことから、除菌後の症例や、除菌歴はないものの胃粘膜萎縮が観察される症例（既感染だが自然に除菌されたと思われる症例）がどの程度、非感染群に含まれているかによって、診断成績に幅が生じているものと考えられる。

(参考) *H. pylori* 感染診断におけるカットオフ値と診断性能

	PG II				PG I/II			
	カットオフ	AUC	感度%	特異度%	cut-off	AUC	感度%	特異度%
文献 1	10.6 mg/ml	0.787	90	66	5.7	0.891	89	83.3
文献 2	11.4 ng/ml	0.942	88.3	87	4.4	0.958	89	89.9
文献 3	12.95 ng/ml	0.93	86.5	90.7	4.35	0.875	86.8	79.6

※ ABC 検診などで用いられる PG 検査のカットオフ値とは異なる点に注意

② *H. pylori* 除菌判定

除菌が成功して炎症が軽減すると、PG I, PG II はともに低下し、PG I/II 比は増加する。PG I/II 比の増加の程度から、除菌治療の成否の補助診断として用いることができることが報告されている。システマティックレビューを行った結果、1997 年に古田らによって提唱された [4]、除菌前の PG I/II 比に従って異なる増加率をカットオフ値とした、下記の基準による *H. pylori* 除菌判定の性能を評価した文献が、古田ら自身の検証研究を含め、5 編 [4-8] 存在した。

基準：	治療前 PG I/II 比が 3.0 未満の対象：40%以上の増加
	治療前 PG I/II 比が 3.0 以上 5.0 未満：25%以上の増加
	治療前 PG I/II 比が 5.0 以上：10%以上の増加
判定性能：	感度 87.8～100%, 特異度 83.3～97.2%

その他、各論文における独自のカットオフ値を用いた性能評価を行った報告が複数みられた [9-11] が、治療前後の血清 PG 検査の変化率によって判定できるとしているものが主であった。

以上の結果から、血清 PG 検査は、*H. pylori* の存在自体を直接診断するマーカーではないが、*H. pylori* 感染に伴って生じる胃粘膜の炎症の状態を血液検査で簡便に評価でき、*H. pylori* 除菌治療前および除菌治療後の *H. pylori* 感染診断にあたっては、尿素呼気試験や便中抗原検査などの補助診断法として有用である。

●文献

1. Takayama T, Suzuki H, Okada K, et al.:Prediction of true Helicobacter pylori-uninfected status using a combination of age, serum antibody and pepsinogen: Logistic regression analysis. PLoS One. 2020:15:e0240040. 【横断研究】

2. 井上 和彦, 鎌田 智有, 塚本 真知, et al.:【慢性胃炎を見直す】胃炎の臨床診断　血清診断. 胃と腸. 2016:51:64-71. 【横断研究】

3. Jeong JH, Lee SY, Kim JH, et al.:Useful Serum Pepsinogen Levels for Detecting Ongoing Helicobacter pylori Infection in Asymptomatic Subjects: A Cross-Sectional Study Based on (13)C-urea Breath Test Findings. Dig Dis Sci. 2022:67:5602-5609. 【横断研究】
4. Furuta T, Kaneko E, Baba S, et al.:Percentage changes in serum pepsinogens are useful as indices of eradication of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1997:92:84-88. 【横断研究】
5. Osumi H, Fujisaki J, Suganuma T, et al.:A significant increase in the pepsinogen I/II ratio is a reliable biomarker for successful Helicobacter pylori eradication. PLoS One. 2017:12:e0183980. 【横断研究】
6. 古田 隆久, 高島 みさ子, 吉井 重人, et al.:血清ペプシノゲン I/II 比の変化率からみたヘリコバクター・ピロリの除菌判定　呼気テストとの比較を中心に. Progress in Medicine. 1999:19:2573-2579. 【横断研究】
7. 古田 隆久, 白井 直人, 高島 みさ子, et al.:血清ペプシノゲン I/II 比の変化率によるヘリコバクター・ピロリの除菌判定　CLIA 法と RIA 法の比較検討. Progress in Medicine. 1999:19:2871-2875. 【横断研究】
8. 白井 直人, 古田 隆久, 杉本 光繁, et al.:H.pylori 除菌における早期除菌判定としての血清ペプシノゲン測定の有用性. 胃分泌研究会誌. 2003:35:9-12. 【横断研究】
9. Plebani M, Basso D, Scrigner M, et al.:Serum pepsinogen C: a useful marker of Helicobacter pylori eradication? J Clin Lab Anal. 1996:10:1-5. 【横断研究】
10. Perez-Paramo M, Albillos A, Calleja JL, et al.:Changes in gastrin and serum pepsinogens in monitoring of Helicobacter pylori response to therapy. Dig Dis Sci. 1997:42:1734-1740. 【横断研究】
11. Gatta L, Di Mario F, Vaira D, et al.:Quantification of serum levels of pepsinogens and gastrin to assess eradication of Helicobacter pylori. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011:9:440-442. 【横断研究】

FRQ1-1: AI を用いた画像診断は *H. pylori* 感染診断に有用か？

回答

多くの研究は除菌後症例を除いた静止画を対象としており課題はあるものの、内視鏡画像を用いたものを中心にその有用性は複数報告されている。

解説

現時点では、*H. pylori* 感染診断のゴールドスタンダードは除菌歴を踏まえた上での内視鏡検査及び臨床検査（血清・尿抗体測定法、尿素呼気試験、便中抗原測定法、迅速ウレアーゼ試験など）である。

人工知能（artificial intelligence：AI）研究には 1956 年から 1960 年代の第一次ブーム、1980 年代の第 2 次ブームがあったが、近年登場した新しい機械学習の方法「ディープラーニング（深層学習）」は「人工知能研究における 50 年来のブレークスルー」と言われている。[1] AI は意識せずとも日常臨床で広く普及してきており、医療分野でもその有用性が多く報告され、普及してきている。

H. pylori 感染診断に関わる AI を用いた画像診断には、内視鏡画像、胃 X 線検査画像、生検検体の検鏡写真を用いたものがある。

内視鏡画像を用いた内視鏡医の *H. pylori* 感染診断の精度については、2013 年に計 77 例の *H. pylori* 陰性、現感染、および除菌後症例の内視鏡画像での診断率はそれぞれ 88.9%、62.1%、55.8%であり、内視鏡経験 500 例未満の初心者では観察者間一致率が低かったと報告されている（K=0.46）。[2] 内視鏡所見の標準化のために胃炎の京都分類が提唱され、びまん性発赤および粘膜腫脹、皺襞腫大・蛇行、白濁粘液は現感染に、地図状発赤は除菌後に、regular arrangement of collecting venules (RAC)は未感染（時に除菌後でも見られる）に特徴的な所見として定義された。

内視鏡画像を用いた AI による *H. pylori* 感染診断については多くの報告がされている。Shichijo らは除菌後を除く、*H. pylori* 現感染ないしは陰性の白色光の内視鏡画像 32,208 枚で教育した AI と 23 名の内視鏡医が独立して内視鏡画像を評価することで *H. pylori* 胃炎診断能を評価した。血液中抗体や尿素呼気試験などの臨床検査結果をゴールドスタンダートとした。397 例 11,481 枚のテスト画像の診断時間は内視鏡医で 230 分、AI で 3.3 分だった。感度および特異度は AI で 81.9%、83.4%、内視鏡医の平均は 79.0%、83.2%、内視鏡学会専門医 6 名の平均は 85.2%、89.3%だった。[3]Nakashima らは血清抗体測定法をゴールドスタンダードとして、小弯の白色光内視鏡画像および画像強調観察（blue laser imaging (BLI)-bright および linked color imaging (LCI)）を用いて AI による *H. pylori* 感染診断能が、白色光で ROC 曲線下面積が 0.66、BLI-bright で 0.96、LCI で 0.95 と画像強調観察で向上したことを報告している。[4] 一方、除菌後症例も入れて現感染、陰性、除菌後の 3 群で AI を構築したところ正答率は 77%と低下し、除菌後症例も含めた診断にはさらなる改善の

余地がある。[5] メタ解析もいくつか報告されているが、9 つの内視鏡画像を用いた AI による *H. pylori* 感染診断をまとめると、診断率は 79.6%だった。[6] これらは静止画を用いた研究だが、動画を用いた研究も報告されている。Shen らは病理組織と尿素呼気試験をゴールドスタンダードとして、除菌後症例を除いた 599 例の白色光の内視鏡動画で AI(computer-aided decision support system)を構築した。[7]456 例を前向きに評価したところ、AI は感度 91.5%(95%CI 86.4%-94.9%)、特異度 88.8%(95%CI 84.2%-92.2%)(独立して評価した内視鏡医は感度 78.3%、特異度 87.6%)と高い *H. pylori* 感染診断能を示した。感度に関しては AI 91.5%と尿素呼気試験の 95.2%と同等であり、組織診断の 82%より良かった。

既報の多くは除菌後症例を除外しており、除菌療法の普及に伴い除菌後症例を多く認める実臨床では課題が残るものの、陰性例の診断能は高いため、陰性例以外（現感染および除菌後）の症例を拾い上げて臨床検査に結びつける一助となり得る。

H. pylori 感染胃炎そのものを診断する AI の他に、*H. pylori* 感染によって引き起こされる萎縮性胃炎や腸上皮化生といった前がん病変を診断する AI も報告されている。Ming Xu らは中国の 5 施設で、760 例 6250 枚の内視鏡画像および 77 例 98 本の動画を用いて、AI の萎縮性胃炎の診断率は internal test set で 0.901(95%CI 0.993-0.917)、multicenter external test set で 0. 864 (95% CI 0.842-0.884)、動画では 0.878 (95% CI 0.796-0.935)と報告している。[8] 腸上皮化生の診断率はそれぞれ、0.908 (95% CI 0.889-0.924)、0.859 (95% CI 0.837-0.880)、0.898 (95% CI 0.820-0.950)で、萎縮性胃炎と腸上皮化生の AI の診断率はエキスパートと同等だった。

Togo らは胃 X 線検査（バリウム二重造影検査）画像を用いて、萎縮性胃炎の AI 診断を行った。[9] すなわち、training set に用いる画像 1 枚 1 枚を数ピクセル四方のパッチに分割し、すべてのパッチに”萎縮性胃炎あり”、”正常”といった教師データ（医師による診断結果）を付与した。深層学習を用いた畳み込みニューラルネットワーク技術（deep convolutional neural network: DCNN）により”診断に寄与するパッチ”や”あまり診断に寄与しないパッチ”といったスコアリングをし、一定の閾値を設定した。閾値を超えて選択されたパッチのみを教師データとして学習した DCNN は validation set において萎縮性胃炎の診断で高い精度を示した（感度 96.2%、特異度 98.3%）。

病理組織診断に AI を利用する研究も複数報告されている。Lin らは 885 枚の胃生検検体の HE 染色のスライドでディープラーニングを用いて AI を構築した（*H. pylori* の感染診断は病理レポートに基づいた）。[10] 抗 *H. pylori* 抗体を用いた免疫染色による診断をゴールドスタンダードとして、別の 190 枚の HE 染色のスライドを評価したところ AI は感度 93.3%、特異度 90.1%(病理医は感度 93.3%、特異度 84.2%)と良好な成績を示した。この AI は *H. pylori* そのものを診断しているのではなく、*H. pylori* 胃炎を見ていると考えられたため、*H. pylori* が感染している箇所を抽出して診断する補助モデルの構築も研究された。ただし、*H. pylori* のような小さいものをデジタル病理画像で正しく検出するのは(病理医であっても)難しい場合がある。

ここでは *H. pylori* 感染診断に関わる AI を用いた画像診断について述べた。今後、医師の診断の補助として、ますます AI は日常診療に溶け込んでいき、*H. pylori* 感染が疑われる場合、採血などの臨床検査による感染診断、および除菌療法に結びついていくと考えられる。

文献

1. 松尾豊. 人工知能は人間を超えるか. KADOKAWA; 2015.
2. Watanabe K, Nagata N, Shimbo T, et al. Accuracy of endoscopic diagnosis of Helicobacter pylori infection according to level of endoscopic experience and the effect of training. *BMC Gastroenterol*. Aug 2013;13:128. 【横断研究】
3. Shichijo S, Nomura S, Aoyama K, et al. Application of Convolutional Neural Networks in the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection Based on Endoscopic Images. *EBioMedicine*. Nov 2017;25:106-111. 【横断研究】
4. Nakashima H, Kawahira H, Kawachi H, Sakaki N. Artificial intelligence diagnosis of. *Ann Gastroenterol*. 2018 Jul-Aug 2018;31(4):462-468. 【横断研究】
5. Shichijo S, Endo Y, Aoyama K, et al. Application of convolutional neural networks for evaluating Helicobacter pylori infection status on the basis of endoscopic images. *Scand J Gastroenterol*. Feb 2019;54(2):158-163. 【横断研究】
6. Dilaghi E, Lahner E, Annibale B, Esposito G. Systematic review and meta-analysis: Artificial intelligence for the diagnosis of gastric precancerous lesions and Helicobacter pylori infection. *Dig Liver Dis*. Dec 2022;54(12):1630-1638. 【メタ解析】
7. Shen Y, Chen A, Zhang X, et al. Real-Time Evaluation of Helicobacter pylori Infection by Convolution Neural Network During White-Light Endoscopy: A Prospective, Multicenter Study (With Video). *Clin Transl Gastroenterol*. Oct 01 2023;14(10) 【非ランダム化比較試験】
8. Xu M, Zhou W, Wu L, et al. Artificial intelligence in the diagnosis of gastric precancerous conditions by image-enhanced endoscopy: a multicenter, diagnostic study (with video). *Gastrointest Endosc*. Sep 2021;94(3):540-548.e4. 【非ランダム化比較試験】
9. Togo R, Yamamichi N, Mabe K, et al. Detection of gastritis by a deep convolutional neural network from double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography. *J Gastroenterol*. Apr 2019;54(4):321-329. 【横断研究】
10. Lin YJ, Chen CC, Lee CH, Yeh CY, Jeng YM. Two-tiered deep-learning-based model for histologic diagnosis of Helicobacter gastritis. *Histopathology*. Nov 2023;83(5):771-781. 【横断研究】

FRQ1-2: NHPH と関連する胃の疾患はあるか？

回答

H. pylori 陰性の胃疾患では NHPH 感染胃炎の可能性がある。特に *H.pylori* 陰性胃 MALT リンパ腫および前庭部の胃炎は NHPH と関連している可能性が高い。

解説

ヒトの胃に感染する *H. pylori* 以外のヘリコバクター属菌である Non *Helicobacter pylori* Helicobacters species（NHPH）に関する記載は、前回 2016 年の本ガイドラインにはなかった項目である[1]。なお欧州ガイドラインの Maastricht VI/Florence consensus report[2]において「NHPH は人の胃疾患と関与しているか？」の問いに対して、エビデンスレベル 2C、推奨グレード B である。

H. pylori 関連胃疾患は胃炎、消化性潰瘍、胃がん、胃 mucosa associated lymphoid tissue（MALT）リンパ腫などが知られているが[1]、NHPH 関連胃疾患も類似している。NHPH 関連胃疾患の特徴としては、鳥肌様胃炎を含む胃炎、胃 MALT リンパ腫の報告が多く、胃がん[3]、胃潰瘍[4][5][6]、十二指腸潰瘍[7]、びらん性胃炎[8]、急性胃粘膜病変[9]、胃過形成性ポリープ[10][11]などは症例数が少なく症例報告のものもある。

1991 年に 36 例の NHPH 陽性胃炎の報告がされ[12]、その後多くの報告が続いているが、日本からの報告が比較的多い。NHPH 感染胃炎の特徴として、*H.pylori* 陰性で胃角から前庭部に認める霜降り状所見(white marbled appearance)[13]、ひび割れ状粘膜[14]、および鳥肌様胃炎[15]が挙げられる。いずれも胃炎は除菌治療で改善することが示されている[13][14][15]。また炎症は胃角から前庭部に認め胃体部に及ぶことは少ない特徴がある[14][16]。胃炎の次に多い報告が胃 MALT リンパ腫であり、2000 年前後に海外から7例[16]、5例[17]が報告されている。その後我が国でも 2005 年に 4 例の NHPH 感染胃 MALT リンパ腫が報告された[15]。胃 MALT リンパ腫を対象に NHPH を PCR で検討した単施設の検討では 2％(4/200)[18]、多施設の検討で 23.9%(11/46)[4]が NHPH 陽性であることが報告されている。NHPH 感染胃 MALT リンパ腫の背景胃粘膜に鳥肌様胃炎を複数例認めており[5][15][18]、鳥肌様胃炎と NHPH 感染胃 MALT リンパ腫の強い関連が示唆される。NHPH 感染胃 MALT リンパ腫に対する除菌効果は *H. pylori* と同レジメンで 91.7%(11/12)の症例が完全寛解しており[5][15][18]、NHPH 感染においても除菌療法が有用であること示唆される。

疫学であるが 1997–2001 年に内視鏡検査で生検を行った検討においては 0.36%(15/4074)に NHPH 感染を認め、疾患の内訳は鳥肌胃炎を含む慢性胃炎 11 例、胃 MALT リンパ腫 4 例と報告している[15]。同様に生検を行った症例を対象とした 2010 年から 2020 年まで検討では 1.30%(50/3847)の症例で NHPH 感染の胃炎を認めている[14]。また 2023 年の検診症例を対象として胃液 PCR を用いた検討では 3.0%(20/673)で NHPH 感染を認め、NHPH の菌種は *H. suis* が 70%(14/20)、また *H. suis* 以外の NHPH は 30%(6/20)である[19]。なお上記で述べてき

た NHPH 関連症例においても多くは *H.pylori* 陰性症例である。

NHPH 感染と胃がんの関連に関しては症例報告として海外より 1995 年に2報報告されたが、その後はなかった。近年粘膜下層剥離術を行った胃がん患者の患者のうち、PCR により 1.1%(3/281)が NHPH 陽性であり、うち *H.pylori*(PCR) 陽性が1例、陰性が2例であった[3)]。

これまで胃 MALT リンパ腫、胃潰瘍、鳥肌胃炎の3症例から *H.suis*[5)]が、また胃潰瘍症例から *Helicobacter ailurogastricus*[6)]が培養に成功している。また除菌治療、動物実験などを行い *H.suis* はコッホの原則により胃疾患を引き起こす病原細菌であることが確認されている[5)]。

近年 NHPH の診断法が確立しつつあり、今後多くの関連疾患が明らかになることが期待される。

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 2016 改訂版. 先端医学社, 東京. 2016:59-66.【ガイドライン】

2) Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022.【その他/コンセンサスレポート】

3) Yasuda T, Lee HS, Nam SY, et al. Non-*Helicobacter pylori* Helicobacter (NHPH) positive gastric cancer. Sci Rep 2022; **21**;12(1):4811 doi: 10.1038/s41598-022-08962-y【ケースシリーズ】

4) Nakamura M, Øverby A, Michimae H, et al. PCR analysis and specific immunohistochemistry revealing a high prevalence of non-*Helicobacter pylori Helicobacters* in *Helicobacter pylori*-negative gastric disease patients in Japan: High susceptibility to an *Hp* eradication regimen. Helicobacter 2020; 25: e12700【ケースシリーズ】

5) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, et al. Isolation and characterization of *Helicobacter suis* from human stomach. Proc Natl Acad Sci USA 2021; 118: e2026337118【ケースシリーズ】

6) Sano M, Rimbara E, Suzuki M, et al. *Helicobacter ailurogastricus* in Patient with Multiple Refractory Gastric Ulcers, Japan. Emerg Infect Dis 2023 29:833-835【ケースシリーズ】

7) Kato S, Ozawa K, Sekine H, et al. *Helicobacter heilmannii* infection in a child after successful eradication of *Helicobacter pylori*: case report and review of literature. J Gastroenterol 2005; 40:94-97【ケースシリーズ】

8) Yamamoto T, Matsumoto J, Shiota K, et al. *Helicobacter heilmannii* associated erosive gastritis. Intern Med 1999; 38:240-243【ケースシリーズ】

9) Tsukadaira T, Hayashi S, Ota H, et al. Acute gastric mucosal lesions caused by acute infection of non-*Helicobacter pylori Helicobacter*: a case report. Helicobacter 2021; 26: e12814【ケースシリーズ】

10) Kubo K, Kimura N, Maiya N, et al: Proton pump inhibitor-associated large hyperplastic polyp in non-*Helicobacter pylori*-infected stomach. Case Rep Gastroenterol 2021;15:539–544【ケースシリーズ】

11) Seike T, Murayama SY, Nakamura M, et al. Gastric hyperplastic polyp with *Helicobacter suis*-infected gastritis. Intern Med 2022; 61:2539-2541【ケースシリーズ】

12) Heilmann KL, and Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological, and ultrastructural findings. Gut 1991; 32:137-140【ケースシリーズ】

13) Shiratori S, Mabe K, Yoshii S, et al. Two cases of chronic gastritis with non-*Helicobacter pylori Helicobacter* infection. Intern Med **2016; 55**: 1865-1869【ケースシリーズ】

14) Tsukadaira T, Hayashi S, Ota H, et al. Prevalence, clinical features, and esophagogastroduodenoscopy (EGD) findings of non-*Helicobacter pylori Helicobacter* infection: A study of 50 cases at a single facility in Japan. Helicobacter 2021; 26:e12811【ケースシリーズ】

15) Okiyama Y, Matsuzawa K, Hidaka E, et al. *Helicobacter heilmannii* infection: Clinical, endoscopic, and histopathological features in Japanese patients. Pathol Int 2005; **55:** 394-404【ケースシリーズ】

16) Stolte M, Kroher G, Meining A. et al. A Comparison of *Helicobacter pylori* and *H. heilmannii* Gastritis: A Matched Control Study Involving 404 Patients. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 28-33【ケースシリーズ】

17) Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*–Associated Primary Gastric Low-Grade MALT Lymphoma: Complete Remission After Curing the Infection. Gastroenterology 2000; 118: 821-828【ケースシリーズ】

18) Takigawa H, Masaki S, Naito T, et al. *Helicobacter suis* infection is associated with nodular gastritis-like appearance of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Cancer Medicine 2019; **8**: 4370-4379【ケースシリーズ】

19) 徳永健吾、塚平俊久、間部克裕, ら. 日本における Non-*Helicobacter pylori Helicobacter* species 感染の実態調査～中間報告. 日本ヘリコバクター学会誌 2023; 25: 60-62【ケースシリーズ】

FRQ1 -3　Non-*Helicobacter pylori Helicobacter* species が疑われる場合にどのような検査が行われるか

回答

NHPH 感染の診断は鏡検と PCR 法が一般的であったが、ヒト胃粘膜生検組織からの NHPH の培養が可能となり、*H. suis* の血清学的診断法（ELISA）が開発された。胃内視鏡廃液中から NHPH の DNA を検出する核酸増幅法も開発が進んでいる.

解説

1.　ヒトへ感染の可能性のある gastric NHPH の種類

動物の胃に感染しており，ヒトの胃への感染の可能性のあるNHPHは，イヌ・ネコが自然宿主の*H. heilmannii* sensu stricto（s.s.），*H. ailurogastricus*，*H. felis*，*H. bizzozeronii*，*H. salomonis*，*H. cynogastricus*，*H. baculiformis*とサル・イノシシ・ブタが自然宿主の*H. suis*の8菌種である[1]．動物のNHPHの感染率は，ブタおよびイノシシで78.9%，イヌで71.4%，ネコで74.6%の報告がある[2]．ただし患者の胃生検体からNHPHを培養し全ゲノム解析に成功しているのは，ブタから感染の*H. suis*[3]とネコから感染の*H. ailurogastricus*[4]だけである．*H. cynogastricus*と*H. baculiformis*はヒトから検出された報告がない.

2.　*H. pylori* と NHPH の感染検査法の違い

動物に感染している NHPH はウレアーゼ活性が強いが，ヒトに感染している NHPH はウレアーゼ活性が陰性か弱い場合が多い．従って *H. pylori* と異なり NHPH 感染では尿素呼気試験（UBT）や迅速ウレアー試験（RUT）は陰性の場合が多い．また *H. pylori* の便中抗原検査や血清・尿中の抗体検査は抗原性の違いから NHPH 感染は検出されない.

3.　NHPH 感染の検査-

NHPH の診断は以下の方法があるが、一般の施設で可能であるのは鏡検法のみであり、他の方法については研究段階である。

１）鏡検法

胃粘膜生検組織標本の hematoxylin-eosin 染色, Giemsa 染色，抗 *H. pylori* 抗体の NHPH との交差反応性を利用した免疫染色などにより，*H. pylori* より大型で強い螺旋構造の菌体を識別する[5),6)]。菌の形態だけによる菌種同定は不正確である。

２）培養および全ゲノム解析−

H. suis は酸性環境を好むため、輸送培地・分離培地には *H. pylori* 用の培地ではなく酸性の培地が用いられる。胃粘膜生検組織を選択寒天培地で 10 日以上培養し、生じた極小のコロニーを増菌培養する．*H. suis* 以外の NHPH の正確な菌種決定には，全ゲノム解析

が必要である[3), 7), 8)].

３）核酸増幅法−

胃粘膜生検組織あるいは胃内視鏡廃液から DNA を調製し，*H. suis* 特異的領域と NHPH 共通領域を標的とした PCR が行われてきたが[3), 7), 8)]、胃内視鏡廃液を用いる核酸増幅法の開発が進んでいる．*H. pylori* 感染検査も同時に行うことができる。高感度で検出することができるが，死菌や通過菌の可能性もある．

４）血清学的検査（ELISA）-

H. suis 全菌体を抗原とし、ELISA 法にて血清中の抗 *H. suis* 抗体価を調べる[7), 8)]。PCR 検査結果を基準とした *H. suis* 全菌体を抗原とした ELISA の感度は 100% (95% CI: 83.9% to 100%)で，特異度は 92.6% (95% CI: 84.8% to 96.6%)である(n=101). PCR 陰性であっても胃 MALT リンパ腫や消化器潰瘍の場合は，ELISA で *H. suis* 陽性になることがある[7)]．また抗 *H. pylori* 抗体価が高い場合，*H. suis* も陽性となることがある[8)]. *H. suis* 以外の NHPH 感染の血清学的検査法は開発されていない．

引用文献

1) Taillieu E, De Witte C, De Schepper H, et al. Clinical significance and impact of gastric non-*Helicobacter pylori Helicobacter* species in gastric disease. Aliment Pharmacol Ther 2023; 57: 1432-1444【ケースシリーズ】
2) Tailllieu E, Haesebrouck F. Van Steenkiste C. Review: Gastric and enterohepatic *Helicobacter pylori* – The evolving importance of non-*Helicobacter pylori Helicobacter* species for public and animal health. Microb Health Dis 2023; 5: e926【総説】
3) Rimbara E, Suzuki M, Matsui H, et al. Isolation and characterization of *Helicobacter suis* from human stomach. Proc Natl Acad Sci USA 2021; 118: e2026337118【ケースシリーズ】
4) Sano M, Rimbara E, Suzuki M, et al. *Helicobacter ailurogastricus* in patient with multiple refractory gastric ulcers, Japan. Emerg Infect Dis 2023; 29: 833-835【ケースシリーズ】
5) 下出哲弘，愛場信康，増山喜一．健診受診者における *Non-Helicobacter pylori* Helicobacter 感染胃炎 14 例の検討. Gastroenterol Endosc 2021; 63: 2481-2485【ケースシリーズ】
6) 林原絵美子．ヒトに感染する *Helicobacter* 属菌について．日本臨床微生物学会雑誌 2023; 33: 1-11【総説】
7) Matsui H, Rimbara E, Suzuki M, et al. Development of serological assays to identify *Helicobacter suis* and *H. pylori* infections. iScience 2023; 26: 106522【ケースシリーズ】
8) Matsui H, Suzuki M, Aoki S, et al. Protocol for detecting *Helicobacter suis* infection in gastric biopsies and serum by PCR and ELISA. STAR Protoc 2023: 4: 102556【ケースシリーズ】

ドラフト用