

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

Evaluation of gastric cancer risk by optimized serum antibody titers against *H. pylori* : a multi-center retrospective study

河合 隆¹, 伊藤公訓², 青山伸郎³, 村上和成⁴, 加藤勝章⁵, 大泉晴史⁶, 古田隆久⁷,
笹島雅彦⁸, 吉村理江⁹, 伊藤慎芳¹⁰, 青木利佳¹¹, 岡 政志¹², 安田 貢¹³, 山道信毅¹⁴,
杉山敏郎¹⁵: 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
Takashi Kawai¹, Masanori Ito², Nobuo Aoyama³, Kazunari Murakami⁴, Katsuaki Kato⁵, Harufumi Oizumi⁶,
Takahisa Furuta⁷, Masahiko Sasajima⁸, Rie Yoshimura⁹, Masayoshi Ito¹⁰, Rika Aoki¹¹, Masashi Oka¹²,
Mitsugi Yasuda¹³, Nobutake Yamamichi¹⁴, Toshiro Sugiyama¹⁵:
The Japanese Society of Helicobacter Research

要 旨 本邦で血清抗*H. pylori*抗体測定キットとして最も汎用されている「E プレート‘栄研’*H.ピロリ*抗体 II」に関し、「胃がんリスク評価に資する最適な測定基準値」を提示することを目的として学会主導多施設研究を実施した。10施設から2,519例が登録され、以下の結果を得た。

- 1) ROC解析から*H. pylori*未感染者に対して、*H. pylori*現感染者の診断に最適な抗体価は3.2 U/mLであった。しかし、抗体価が3.0～3.1 U/mLを示す症例中に75%の*H. pylori*陽性者（現感染や既感染）が含まれていた。この比率は対象内の既感染例の混入に依存し、それにより最適な抗体価が変動する。
- 2) *H. pylori*未感染者を効率よくスクリーニングするためには、高い陰性適中率を有するカットオフ値を設定する必要がある。 *H. pylori*未感染者のスクリーニングに最も推奨できる適切なカットオフ値は3.0 U/mL未満である。その場合の陰性適中率は96%であった。
- 3) カットオフ値（3.0 U/mL未満）で*H. pylori*未感染者が占める割合は年齢により異なり、60歳未満では94%と高率であったが、60歳以上では82%と低率であった。
- 4) 抗体価が3.0 U/mL未満、かつ、内視鏡的萎縮を認めない（C0ないしC1）場合、99%以上は*H. pylori*未感染者であった。

¹東京医科大学消化器内視鏡学

²広島大学病院消化器・代謝内科

³青山内科クリニック

⁴大分大学医学部消化器内科

⁵宮城県対がん協会がん検診センター

⁶大泉胃腸科内科クリニック

⁷浜松医科大学附属病院 臨床研究管理センター

⁸ひもんや内科・消化器科診療所

⁹人間ドックセンターウェルネス

¹⁰四谷メディカルキューブ

¹¹徳島県総合健康センター

¹²埼玉医科大学総合医療センター

¹³KKR高松病院健康医学センター

¹⁴東京大学医学部附属病院消化器内科

¹⁵富山大学医学部消化器造血管腫瘍制御内科学

受付日：2017年10月12日／受理日：2017年11月16日

以上より、「Eプレート栄研H.ピロリ抗体Ⅱ」を使用する場合、胃がんリスク評価に資するカットオフ値は3.0 U/mL未満である。正確な*H. pylori*未感染者の診断には、上部消化管内視鏡検査などの画像診断の併用が必須である。血清抗体単独での感染診断は、高齢者では偽陰性の可能性があり、未感染の診断には用いるべきではない。

索引用語 *H. pylori*, 血清抗体, Eプレート, 胃がんリスク

Abstract The Japanese Society of Helicobacter Research has conducted a multi-center study to clarify the optimized serum antibody titers against *H. pylori* by E-plate (Eiken, Japan) for evaluation of gastric cancer risk. A total of 2,519 cases from 10 institutes and hospitals were registered, and we obtained the following new findings :

- 1) ROC analysis revealed that the optimal cut-off level was 3.2 U/mL to identify the *H. pylori*-infected patients. However, 75% of cases with titer of 3.0–3.1 U/mL were regarded as *H. pylori*-infected. The prevalence of past-infected cases would contribute to these results.
- 2) For evaluation of gastric cancer risk, the most useful cut-off level was 3.0 U/mL because we could obtain the highest negative predictive value (96%) with this cut-off.
- 3) The accuracy of risk evaluation by serum antibody was lower in elderly cases than in younger cases (< 60 years old).
- 4) Over 99% of cases having titer of < 3.0 U/mL without endoscopic atrophy could be regarded as not infected by *H. pylori*.

These results suggest that the most reliable cut-off level is 3.0 U/mL for evaluating gastric cancer risk by E-plate. Morphological evaluation is essential to diagnose patients not infected by *H. pylori* with this serum antibody test. We cannot diagnose the uninfected status only by serum antibody titer, especially in elderly subjects.

Key words: *H. pylori*, serum antibody titer, E-plate, gastric cancer risk

背景と目的

日本ヘリコバクター学会（以下本学会）は、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の基礎的研究のみならず、本邦における*H. pylori*関連疾患の臨床研究、診療の発展に大きく寄与してきた。胃がんの予防、診療に関する事項は、本邦における重要な臨床的、社会的課題であり、本学会が持つ極めて重要な社会的責務である。

我が国の胃がん検診は、1950年代にレントゲン検査を用いてはじまった。以後半世紀以上、本邦では胃がん検診対象者の年齢のみをリスク因子とし、40歳以上の成人を一律検診対象としてきた。2015年2月に示された新たな指針においては、内視鏡検査が新たに検診方法として推奨されたものの、検診対象に関しては従来の考え方を踏襲するものとなっている^{1,2)}。

一方、胃がんの原因は*H. pylori*感染であることが周知の事実となり、胃がんリスクに関する概念が大きく変化してきた³⁾。特に本邦では、若年層における*H. pylori*感染率の低下が顕著であり、従来と比べ胃がんリスクに関する疾患背景構造が明らかに変化してきた。そのため、*H. pylori*感染を胃がんリスクとした新しい胃がんリスク評価方法が提案されており、「がん検診のあり方に関する検討会」においても、その有用性は認知されている⁴⁾。

上述に関する代表的な方策は、血清抗*H. pylori*抗体価と血清ペプシノゲン値を評価する所謂「ABC分類」（胃がんリスク層別化検査）である^{5,6)}。近年、自治体などが実施している対策型検診の補助手段として、胃がんリスク層別化検査は本邦で急速に導入されつつある。本法は検診対象の集約化には有用な手段であるが、胃がんリスクがないとされる群（血

清抗*H. pylori*抗体陰性、血清ペプシノゲン法陰性：所謂A群)に少なからず胃がん発生があることが報告され⁷⁾、本法には深刻な問題が内在することが指摘されるようになった。その主因の一つは、血清抗体価の基準値にあることが、本学会学術集会などで多く報告されている。本学会では、「血清ピロリ菌抗体検査」結果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27年6月30日)を理事長名にて学会ホームページに公表している。この注意喚起では、本邦の血清抗*H. pylori*抗体測定キットの大部分を占める「E プレート‘栄研’*H. pylori*抗体Ⅱ」陰性高値(3.0~9.9 U/mL)では未感染でない可能性があることを指摘しており、国内各検査会社において2017年4月より運用改定が行われている。しかしながら、実際の運用において「胃がんリスク評価に資する最適な測定基準値」について、学会として基準値を示したのではない。

そこで、血清抗体価に関する臨床成績を再検討し、「胃がんリスク評価に資する最適な測定基準値」を提示することを目的とした学会主導多施設研究が計画された。胃がんリスク評価方法として血清診断が担う役割は大きく、本研究を社会に還元することは急務である。さらには、本学会が責任ある提言を行うことには、社会的にも重要な意義がある。

対象と方法

1. 対象症例と報告項目

症例登録の基準として、(1)20歳以上の男女、(2)2000年1月1日以降に空腹時採血を行い、血清抗*H. pylori*抗体価(E プレート‘栄研’*H. pylori*抗体Ⅱ)を測定した症例、(3)上部消化管内視鏡検査が実施され、尿素呼気試験(Urea Breath Test:以下UBT)、便中抗原検査(*H. pylori* Stool Antigen Test:以下HbSA)、迅速ウレアーゼ試験(Rapid Urease Test:以下RUT)いずれかで*H. pylori*感染状況を診断した症例、(4)検診受診者、病院受診者の別は問われないが、各施設で適切な同意のもとに血清が採取された症例、以上の4項目を満たすものとした。

除外基準は、*H. pylori*除菌後症例、*H. pylori*感染診断に影響を及ぼす薬剤を服用中の症例、重篤な肝機能障害・腎機能障害を有する症例、悪性新生物を治療中の症例、上部消化管切除術を実施した症例、免疫異常を有する症例、本研究への参加許諾が得ら

表1 全登録総数(2,591例)の特性

平均年齢(範囲): 55.6歳(20~92)
性別(男性/女性): 1,230/1,361
検診受診者/病院受診者: 571/2,020
<i>H. pylori</i> 感染状態*(未感染/既感染/現感染) 614/171/1,806
<i>H. pylori</i> 抗体価(<3, 3~9.9, 10=<): 641/478/1,472

*感染診断、画像所見より総合的に判定

れない症例、妊娠している女性、本研究責任/分担医師が本研究の対象として相応しくないと判断した症例とした。

報告項目は、年齢、性別、検診/診療の別、血清抗*H. pylori*抗体価実測値、*H. pylori*感染状態(*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン⁸⁾を参照して判定)、木村・竹本分類による内視鏡的萎縮境界⁹⁾、血清抗体以外の*H. pylori*感染診断結果、とした。

研究デザイン

多施設共同後ろ向き疫学研究(侵襲、介入は伴わない)であり、症例登録が終了後、中央解析施設(広島大学消化器・代謝内科)にて解析を実施した。なお、本研究は、本学会倫理審査委員会にて承認を受けた(承認番号:17001)。

結果

研究参加15施設のうち、10施設より適格例2,591例の登録があった。全症例の特性を表1に示す。平均年齢は55.6歳で、病院受診例、*H. pylori*現感染例が多く含まれていた。

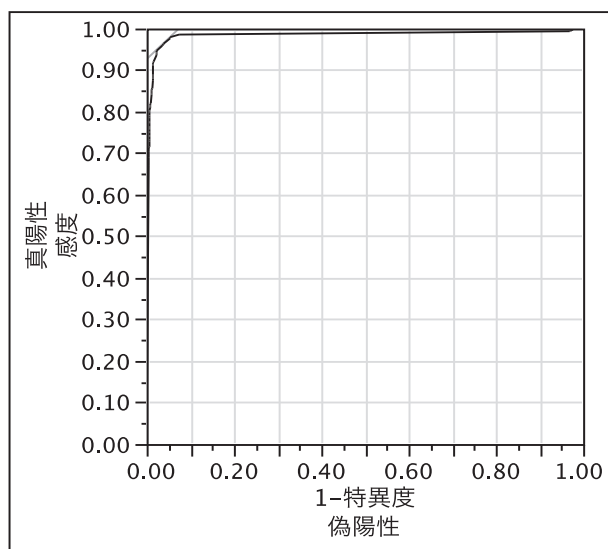
1. *H. pylori*未感染と現感染を区別する最適な抗体価についてのROC解析

UBT, RUT, HbSAのうち1つ以上を施行し全てが陰性、および内視鏡的萎縮C0, C1かつその他の内視鏡所見が合致する未感染症例を対照とし、UBT, RUT, HbSAのうち1つ以上を施行しいずれか1つが陽性でC2以上かつその他の内視鏡所見が合致する*H. pylori*現感染症例を診断する際の最適な抗体価をROC解析で求めた。図1に示すごとく、最適なカットオフ値は3.2 U/mLとなり、その際のAUC値は0.978であった。

表2 各カットオフ値に対する統計指標

カットオフ値 (U/mL)	感度 (%)	特異度 (%)	陽性適中率 (%)	陰性適中率 (%)	正診率 (%)
4.0	97.6	94.7	98.1	93.3	96.9
3.5	97.8	94.7	98.1	93.7	97.0
3.2	97.9	94.7	98.1	94.2	97.1
3.1	97.9	94.5	98.1	94.2	97.1
3.0	98.5	92.5	97.4	95.6	97.0

H. pylori 未感染に対する現感染のROC解析 (図1) の至適カットオフ近傍の統計指標



Optimal cut-off: 3.2 U/mL, AUC:0.978

図1 *Hp* 感染を診断する最適な抗体価についてのROC解析

Hp 未感染現感染を診断する最適な抗体価をROC解析にて求めた。

未感染：UBT, RUT, HbSAのうち1つ以上を施行し全てが陰性、および内視鏡的萎縮C0, C1かつその他の内視鏡所見が合致

現感染：UBT, RUT, HbSAのうち1つ以上を施行しいずれか1つが陽性で、内視鏡的萎縮C2以上かつその他の内視鏡所見が合致

2. カットオフ値による各種統計指標

上記至適カットオフ値を含め、5種の仮想カットオフ値 (3.0, 3.1, 3.2, 3.5, 4.0) を設定した際の各種統計指標を表2に示す。診断的中率は、カットオフ3.1 U/mLならびに3.2 U/mLの場合が97.1%と最善であったが、カットオフ3.0 U/mLにおいてもほぼ同等の正診率 (97.0%) を示した。一方、陰性反応適中率については、カットオフ3.0 U/mLの場合が最も高値 (95.6%) であり、カットオフ3.1 U/mLないし3.2 U/mLの場合 (94.2%) と比較し、1.4%の相違があった。

3. 血清抗*H. pylori*抗体価と*H. pylori*感染状態の関連

全登録症例 (2,591例) における、血清抗体価と*H. pylori*感染状態との対比を表3(1)に示す。抗体価3.0 U/mL未満においては、90.8%が*H. pylori*未感染と診断されていたが、*H. pylori*感染例 (既感染, 現感染) も約10%含まれていた。さらに、ROC解析で求められた至適カットオフ値 (3.2 U/mL) 未満から3.0 U/mLを示す集団において、*H. pylori*未感染症例はわずか25%であった。

抗体価3.0 U/mL未満の集団を年齢階層別に解析したところ、59歳以下の比較的若年者においては、*H. pylori*未感染例が94%と高率であるが、60歳以上の比較的高齢者の集団では、*H. pylori*未感染者の比率は82%に低下していた (表3(2))。

さらに、抗体価と*H. pylori*感染状態の関連を、内視鏡的萎縮のない症例 (萎縮境界がC0, C1) に限定して解析を行った。表3(3)に示すごとく、抗体価3.0 U/mL未満の場合、99%の症例が*H. pylori*未感染と判定された。既感染症例を検討対象から除外した場合、*H. pylori*未感染症例が占める比率は99.8%となった (表3(4))。

考 察

血清*H. pylori*抗体検査として本邦で最も汎用されている「Eプレート栄研H.ピロリ抗体II」は、本来*H. pylori*現感染症例を診断するために開発、承認された定性試験であり、その唯一のカットオフ値は10 U/mLである。従って、胃がん検診における「胃がんリスク層別化検査 (ABC分類)」に応用する際にも、このカットオフ値が使用されることとなる。ところが、抗体価3.0~9.9 U/mLを示す症例群に、*H. pylori*現感染や既感染の感染症例が高頻度に含まれていることが報告され^{10,11)}、胃がんリスク評価の

表3 血清抗*H. pylori*抗体価と*H. pylori*感染状態の関連
(1) 全症例での検討 (N=2,591)

<i>H. pylori</i> 抗体価 (U/mL)	未感染 (%)	既感染 (%)	現感染 (%)
< 3	582 (90.8)	32 (5.0)	27 (4.2)
3.0 ~ 3.1	13 (25.0)	28 (53.9)	11 (21.1)
3.2 ~ 9.9	18 (4.2)	104 (24.4)	304 (71.3)
10 = <	1 (0.1)	7 (0.5)	1,464 (99.5)

未感染614例の抗体価分布で3.0 U/mL未満は94.8% (582例)であった

(2) 抗体価3.0未満例の年齢別比較 (N=641)

年齢	未感染 (%)	既感染 (%)	現感染 (%)
40歳未満	76 (95.0)	3 (3.8)	1 (1.3)
40 ~ 49歳	169 (93.9)	8 (4.4)	3 (1.7)
50 ~ 59歳	196 (94.2)	7 (3.4)	5 (2.4)
60 ~ 69歳	124 (86.1)	9 (6.3)	11 (7.6)
70歳以上	17 (58.6)	5 (17.2)	7 (24.1)
全体	582 (90.8)	32 (5.0)	27 (4.2)

(3) C0/1症例での検討 (N=743)

<i>H. pylori</i> 抗体価 (U/mL)	未感染 (%)	既感染 (%)	現感染 (%)
< 3	566 (99.1)	4 (0.7)	1 (0.2)
3.0 ~ 3.1	13 (92.8)	0	1 (7.1)
3.2 ~ 9.9	18 (30.5)	9 (15.3)	32 (54.2)
10 = <	1 (1.0)	0	98 (99.0)

(4) C0/1症例での検討 (N=730) : 既感染例を除いた検討

<i>H. pylori</i> 抗体価 (U/mL)	未感染 (%)	現感染 (%)
< 3	566 (99.8)	1 (0.2)
3.0 ~ 3.1	13 (92.8)	1 (7.1)
3.2 ~ 9.9	18 (32.0)	32 (64.0)
10 = <	1 (1.0)	98 (99.0)

ためには従来のカットオフ値を3.0 U/mLに変更すべきとする提言がされている¹²⁾。以上のように、既存のカットオフ値は胃がんリスクを評価するに資するカットオフ値ではないことは明白であるが、その具体的な基準値について学会からの提言はこれまでなかった。そのような背景から、学会主導の多施設研究が実施されるに至ったのである。

まず本検討のROC解析から、*H. pylori*未感染者と現感染者を区別する最適な抗体価は3.2 U/mLとなった(図1)。しかし、既感染を含めた全症例解析で抗体価が3.0 ~ 3.1 U/mLを示す症例中に、多数の*H. pylori*感染者(多くは既感染者)が含まれることも同時に明らかとなった(表2)。今回の登録

対象に除菌治療後例は含まれてはいないが、除菌治療の既往歴を完全に聴取することは不可能であることに加え、抗菌薬使用による偶然除菌例や自然除菌例も一定頻度存在する。実際の検診、医療の対象者には、このような既感染症例が特定の比率で混在していることは事実である。ROC解析で得られた最適値活用の際には、除菌治療例を外しても、混入する既感染に留意する必要がある。

一方、胃がんリスクが極めて低い*H. pylori*未感染者を効率よくスクリーニングするためには、高い陰性適中率を有するカットオフ値を設定する必要がある。本検討結果から、胃がんリスクのスクリーニングに最も推奨できる適切なカットオフ値は3.0 U/mL未満とすべきである。ただし、全検討集団において、抗体価3.0 U/mL未満例の10%以上は*H. pylori*感染例であり、このカットオフ値を用いた場合においても、抗体価単独でリスク診断を行うことはできない。特に、60歳以上の高齢群において、*H. pylori*感染者が混在する確率が高く、注意が必要である。一般的に、高齢者では除菌治療を正確に申告できない場合に加え、抗菌薬使用による偶然除菌も高頻度にみられる。さらに加齢に伴う抗体価の自然低下も要因となりうる。

そのため、正確な胃がんリスク診断のためには、画像診断の併用が不可欠である。本検討においても、画像診断で萎縮なし(萎縮境界がC0, C1)と判定され、血清抗体価が3.0 U/mL未満の場合、99%以上が*H. pylori*未感染、すなわち胃がんリスクがほとんどない症例と判定できる。この精度は、十分臨床検査として実臨床に使用しうる精度である。

本検討の問題点の一つは、*H. pylori*感染状態の判定方法である。登録症例には、内視鏡所見のみではなくUBT, HpSA, RUTを行い、*H. pylori*感染診断を総合的に行っている。各種検査には偽陽性、偽陰性が存在し、さらには内視鏡所見には客観性が低く、判断に迷う例も少なくない。これらの問題を解決する唯一の手段は、定点生検による組織学的検索を併用することであろう。青山らは、組織学的検査を併用し厳密に*H. pylori*感染状態を診断し、かつ3.0 U/mL未満推定値を算出した上で、本検査キットのRUT陽性現感染と未感染の至適カットオフ値を、3.1 U/mLと報告した¹³⁾。今回の多施設検討で得られた結果と近似した結果であり、本検討結果の妥当

性を実証する重要な報告である。また、未感染の抗体価分布は、約95%が3.0 U/mL未満になるが¹³⁾、今回の検討でも94.8%であったことは対象の信憑性を裏付けている(表3(1))。

さらに、もうひとつの課題は測定有効域の問題である。今回現感染と未感染のカットオフは3.2 U/mLであったが、既感染を加えると3.0 U/mL未満の検討が必要になる。しかし本キットの有効測定域は3.0以上100 U/mL未満であり、3.0 U/mL未満の実測値は存在しないため、今回検討はできなかった。大原らは、測定範囲を拡張して推定値を算出し、未感染と既感染を比較し、未感染者の抗体価は1.5 U/mL以下であり、鑑別も可能であることを報告した¹⁴⁾。青山らは、未感染と既感染(除菌後)を区別するROC至適カットオフ値は1.6 U/mLと報告しているが、除菌後5年以上ではAUCが低下し区別が難しくなるとも述べている¹³⁾。いずれにしても、本キットの至適測定領域を外れた部分での議論には限界があり、実臨床でも3.0 U/mL未満の値は表示されないので、本キットでの対応には限界があると考えられる。

本論文において、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針, 平成28年2月4日
- 2) 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター. 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン2014年度版
- 3) Sugano K, Tack J, Kuipers E, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015; 64(9): 1353-1367
- 4) がん検診のあり方に関する検討会中間報告書, 平成27年9月29日
- 5) Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Gastric Cancer 2006; 9: 245-253
- 6) Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels - "ABC method". Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2011; 87(7): 405-414
- 7) Boda T, Ito M, Yoshihara M, et al. Advanced method for evaluation of gastric cancer risk by serum markers: Determination of true low-risk subjects for gastric neoplasm. Helicobacter 2014; 19: 1-8
- 8) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会編集. *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016改訂版
- 9) Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. Endoscopy 1969; 1: 87-97
- 10) Itoh T, Saito M, Marugami N, et al. Correlation between the ABC classification and radiological findings for assessing gastric cancer risk. Jpn J Radiol 2015; 33: 636-644
- 11) Kotachi T, Ito M, Yoshihara M, et al. Serological evaluation of gastric cancer risk based on pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody: Relationship to endoscopic findings. Digestion 2017; 95(4): 314-318
- 12) 加藤勝章, 笹島雅彦, 伊藤公訓, 他. E-プレート‘栄研’H.ピロリⅡの抗体価陰性高値の取り扱いについて—胃がんリスク層別化のための血清*H. pylori*抗体価の適正な判定基準とは—。日本ヘリコバクター学会誌 2017; 18(2): 64-71
- 13) 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(2): 4-11
- 14) 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3U/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