

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）

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

伊藤公訓¹, 青山伸郎², 古田隆久³, 乾 正幸⁴, 井上和彦⁵, 兒玉雅明⁶, 河合 隆⁷, 下山 克⁸,
菊地正悟⁹, 保田智之¹⁰, 杉山敏郎¹¹, 加藤元嗣¹² :

日本ヘリコバクター学会胃癌リスク評価に資する抗体法適正化委員会

Masanori Ito¹, Nobuo Aoyama², Takahisa Furuta³, Masayuki Inui⁴, Kazuhiko Inoue⁵,
Masaaki Kodama⁶, Takashi Kawai⁷, Tadashi Shimoyama⁸, Shogo Kikuchi⁹, Tomoyuki Boda¹⁰,
Toshiro Sugiyama¹¹, Mototsugu Kato¹²: The Japanese Society of Helicobacter Research

要 旨 「Latex法における胃癌リスク評価に資する最適な血清抗ヘリコバクター・ピロリ抗体価測定基準値」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。国内7施設から3,884例が登録され、以下の結果を得た。

- 1) Eiken Latexキット (LZテスト‘栄研’H. ピロリ抗体) はEIAキット (Eプレート‘栄研’H. ピロリ抗体Ⅱ) に比較し、ピロリ未感染例が3 U/mL以上になる割合が高く、10 U/mL以上を示すこともある。
- 2) Latexキット3種間の相違について、Wako, Denkaでは添付文書の基準値を用いることでピロリ未感染例と感染例（現感染および既感染）の最適診断精度が得られるが、Eikenでは添付文書の基準値が最適ではない。ROC解析による至適基準値を用いれば、3種のLatexキットの診断精度に差はないと考えられるが、今後再検証が必要である。

索引用語 血清抗*H. pylori*抗体価, 胃癌リスク, ラテックス法キット

¹ 広島大学病院総合内科・総合診療科

² 青山内科クリニック（胃大腸内視鏡/IBD）

³ 浜松医科大学附属病院臨床研究センター

⁴ 乾内科クリニック

⁵ 淳風会健康管理センター

⁶ 大分大学医学部消化器内科

⁷ 東京医科大学消化器内視鏡学

⁸ 青森県総合健診センター

⁹ 愛知医科大学医学部公衆衛生学

¹⁰ 広島大学病院内視鏡診療科

¹¹ 北海道大学病院先進消化器がん分子標的治療・予防学研究部門（前理事長）

¹² 国立病院機構函館病院（理事長）

¹ Department of General Internal Medicine, Hiroshima University Hospital

² Aoyama Clinic (GI Endoscopy & IBD)

³ Center for Clinical Research, Hamamatsu University School of Medicine

⁴ Inui Clinic of Internal Medicine

⁵ Junpukai Health Maintenance Center

⁶ Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Oita University

⁷ Department of Gastroenterological Endoscopy, Tokyo Medical University

⁸ Aomori General Health Examination Center

⁹ Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine

¹⁰ Department of Endoscopy, Hiroshima University Hospital

¹¹ Research Division of Molecular Targeting Therapy and Prevention of GI Cancer, Hokkaido University Hospital

¹² National Hospital Organization Hakodate National Hospital

受付日：2020年3月26日／受理日：2020年5月20日

Abstract Japanese Society of Helicobacter Research have conducted a multi-center study to clarify the optimized serum antibody titers against *H. pylori* for evaluation of gastric cancer risk. A total of 3,884 cases were registered from 7 institutes/hospitals, and we obtained new findings as below:

- 1) Among *H. pylori*-uninfected subjects, much subjects revealed antibody titer ≥ 3.0 U/mL by Eiken Latex kit than by Eiken EIA kit. Furthermore, a part of *H. pylori*-uninfected subject had titer with ≥ 10 U/mL by Eiken Latex kit.
- 2) Three Latex kits (Eiken, Wako and Denka) revealed similar accuracy for diagnosis of gastric cancer risk by using each optimal cutoff value. However, further clinical study should be carried out to confirm the optimal cutoff value for Eiken Latex kit.

Key words: serum anti-*H. pylori* antibody titer, gastric cancer risk, Latex kit

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。胃癌の撲滅は、本邦におけるきわめて大きな臨床的・社会的課題であり、本学会は胃癌の一次予防、二次予防に関して、数多くの取り組みを進めている。*H. pylori* 除菌介入による胃癌の発症予防は、本学会の掲げる大きな理想であるが¹⁾、一方で有効な胃がん検診の提言も重要な責務である。

これまで本邦の対策型胃がん検診は、年齢のみをリスク因子と規定し、一定年齢以上の住民を一律検診対象としてきた²⁾。しかしながら、*H. pylori* 感染が胃癌の重要なリスク因子であることが明らかとなり、*H. pylori* 感染を指標とした新しい胃癌リスク評価方法が提案されている³⁾。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用いたいわゆる「ABC検診（胃がんリスク層別化検査）」である⁴⁾。本法は、対象集団のリスク層別化には有用な手段であるが、胃癌リスクがないとされる群（血清抗 *H. pylori* 抗体価陰性、血清ペプシノゲン法陰性：A群）に少なからず胃癌発生があることが明らかとなり⁵⁾、本法には深刻な問題があることも指摘されている。その主因の一つは、血清抗体価の基準値にあることが、多くの論文や本学会学術集会での多数の発表で指摘されている。そこで本学会では、「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た。さら

に、胃癌リスク評価に資する抗体法適正化委員会が組織され、胃癌リスク評価に資する「Eプレート‘栄研’H.ピロリ抗体 II (Eiken EIA)」の基準値設定に関する多施設研究を実施した（学会倫理審査委員会承認：17001）。その結果は本学会誌に発表されるとともに⁶⁾、学会ホームページにおいて「日本ヘリコバクター学会胃癌リスク評価に資する抗体法適正化委員会からの勧告」として公表された。

ところが、血清抗 *H. pylori* 抗体測定キットや測定法は一律でなく、そのすべてにおいて適切な基準値は示されていない。そこで、現在本邦で使用されている3種のラテックス法キット（LZテスト‘栄研’H.ピロリ抗体（栄研化学：Eiken Lx）、Lタイプワコー H.ピロリ抗体・J（富士フィルム和光純薬：Wako Lx）、H.ピロリ-ラテックス「生研」（デンカ生研：Denka Lx））に関して血清抗体価に関する臨床成績を再検討し、各測定系における「胃癌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、多施設研究を新たに実施した。胃癌リスク評価方法として血清診断が担う役割は大きく、本研究成果を社会に還元することは急務である。さらには、特定の専門家による提言ではなく、学会員を代表する学会組織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. 研究の概要

H. pylori 未感染者を「胃癌リスクのない症例」と定義し、*H. pylori* 現感染ないし既感染者を「胃癌リスクのある症例」とした。各測定方法別に、胃癌リ

スクのある症例を診断するための、血清抗*H. pylori*抗体価の至適基準値を求め、その際の診断感度、特異度、正診率を求めた。主要評価項目は胃癌リスク症例を診断するため、血清抗*H. pylori*抗体価の至適基準値の設定とし、副次的評価項目は各測定方法の比較とした。

2. *H. pylori*感染診断

*H. pylori*現感染は、感染診断（尿素呼気試験、迅速ウレアーゼ試験、便中抗原法）のいずれかが陽性の者とした。*H. pylori*未感染は、先行研究⁶⁾に準じ、「上記感染診断が陰性であり、かつ木村・竹本分類⁷⁾による内視鏡的萎縮境界がC0/1の者」とした。上記に当てはまらない者（感染診断陰性かつ内視鏡的萎縮境界がC2以上）は*H. pylori*既感染とした。

以上の定義を原則とし、内視鏡的萎縮境界が不明瞭な者などについては、「*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン」¹⁾を参考にして登録施設にて総合的に感染状態を判定した。

3. 研究デザイン

本研究は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、症例登録後に中央解析施設（広島大学）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：18001）。

4. 対象症例の登録基準と除外基準

症例登録の基準として、(1) 20歳以上の男女、(2) 2000年1月1日から2018年6月30日までに空腹時採血を行い、血清抗*H. pylori*抗体価を測定した症例、(3) 上部消化管内視鏡検査が実施され、尿素呼気試験、便中抗原検査、迅速ウレアーゼ試験いずれかで*H. pylori*感染診断を実施した症例、(4) 検診受診者、病院受診者の別は問わないが、各施設にて適切な同意の下に血清が採取された症例、以上の4項目を満たす者とした。登録症例は、（血清抗体価陰性高値例など）特定の条件で検査を実施した症例ではなく、任意の期間に連続して感染診断を行った症例のみとした。

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

表1 登録症例の臨床特性

平均年齢(範囲) :	54.7 歳 (20~89)
性別(男性/女性) :	1,761/2,016
検診/診療 :	475/3,409
<i>H. pylori</i> 感染状態 (未感染/既感染*/現感染) :	1,910/216/1,758

*除菌歴のない、腸上皮化生による自然消失例や、他目的抗菌薬使用による偶然除菌例
(一部欠損データあり)

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ふさわ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、内視鏡的萎縮境界、血清抗体以外の*H. pylori*感染診断結果とした。

結果

1. 登録症例の特性

研究参加7施設より適格例3,884例の登録があった。各施設からの登録症例数は、青山内科クリニック(1,177)、浜松医科大学附属病院臨床研究センター(1,022)、乾内科クリニック(494)、淳風会健康管理センター(475)、大分大学医学部消化器内科(328)、東京医科大学消化器内視鏡学(231)、弘前大学消化器内科(157)であった。全症例の特性を表1に示す。平均年齢は54.7歳で、病院受診例が多く含まれていた。各キット別の測定検体数は、Eiken EIA(3,396)、Eiken Lx(2,727)、Wako Lx(1,521)、Denka Lx(1,640)であった。Eiken EIAとEiken Lxの同時測定例は2,622例であった。

2. 胃癌リスクを診断する抗体価至適基準値と診断精度(1) : Eiken LxとEiken EIAの比較

Eiken EIA, Lxを同時に測定した2,622例を対象とし、両キットの比較を行った。登録症例の*H. pylori*感染状態は、未感染1,587例、既感染89例、現感染946例であった。

ROC解析により求められた至適基準値は、Eiken EIAで4.9 U/mL、Eiken Lxで6.1 U/mLと算出された(表2)。各基準値を用いたAUCならびに感度、特

表2 胃癌リスクを診断する最適な抗体価カットオフ値と診断精度(1): EikenLx と EikenEIA の比較

a) ROC解析で得られた最適基準値をカットオフ値に用いた場合

Kit	最適基準値 (U/mL)	AUC (%)	感度 (%)	特異度 (%)	陽性適中率 (%)	陰性適中率 (%)	正診率 (%)
Eiken Lx	6.1	0.97	0.89	0.95	0.92	0.93	0.93
Eiken EIA	4.9	0.99	0.94	0.97	0.95	0.96	0.96

b) カットオフ値を3.0とした場合

Kit	カットオフ値 (U/mL)	AUC (%)	感度 (%)	特異度 (%)	陽性適中率 (%)	陰性適中率 (%)	正診率 (%)
Eiken Lx	3.0		0.94	0.80	0.75	0.96	0.86
Eiken EIA	3.0		0.96	0.93	0.90	0.97	0.94

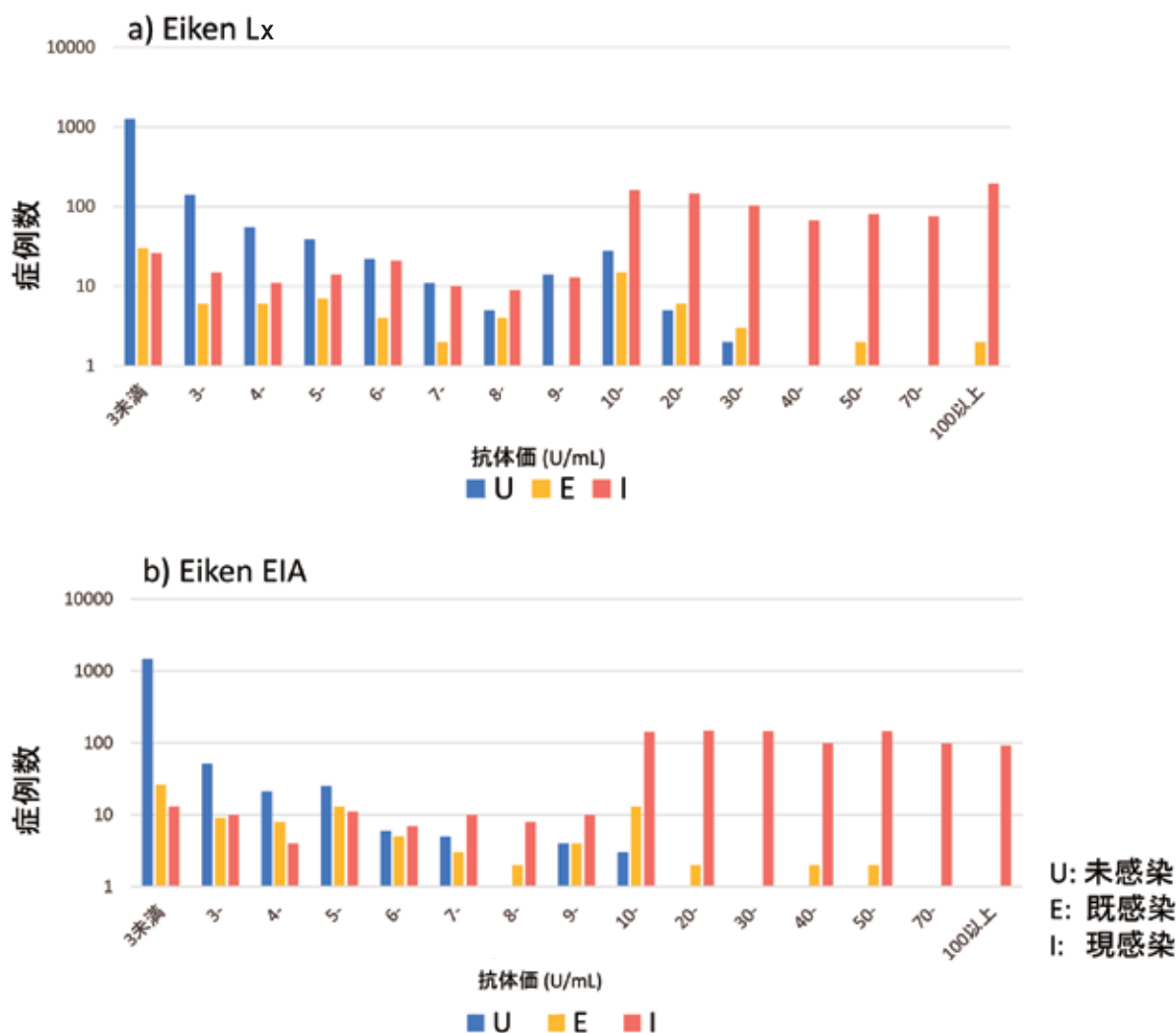


図1 Eiken Lx, EIAそれぞれにおける抗体価の分布
a) Eiken Lxを用いた場合, b) Eiken EIAを用いた場合の症例数ヒストグラム

表3 胃癌リスクを診断する最適な抗体価カットオフ値と診断精度(2):3種のラテックスキットでの検討

Kit	至適基準値 (U/mL)	AUC (%)	感度 (%)	特異度 (%)	陽性適中率 (%)	陰性適中率 (%)	正診率 (%)
Eiken Lx	6.1	0.97	0.89	0.95	0.92	0.93	0.93
Wako Lx	4.4	0.96	0.89	0.95	0.94	0.90	0.92
Denka Lx	10.8	0.95	0.86	0.95	0.97	0.80	0.90

異度, 陽性適中率, 陰性適中率, 正診率を表2に示す. Eiken Lxを用いた場合, Eiken EIAに比しすべての解析指標が低値を示した. 両キットでの抗体価分布を比較したところ, Eiken LxはEIAに比較して抗体価が高値を示す傾向があり(図1), ピロリ未感染例(青で表示)が3 U/mL以上になる割合が高く(Lx 20% (321/1,587) vs EIA 7.4% (117/1,587)), さらには10 U/mL以上(陽性)を示す症例もあった(Lx 2.2% (35/1,587) vs EIA 0.25% (4/1,587)). さらに, Eiken EIA, Lxともに基準値を3.0 U/mLに設定した場合, Eiken Lxにおける特異度, 正診率は, それぞれ0.80, 0.86となり, Eiken EIA (0.93, 0.94)と比較して低値を示した.

3. 胃癌リスクを診断する抗体価至適基準値と診断精度(2):3種のラテックスキットでの検討

Wako Lx, Denka Lxで測定された症例は, それぞれ1,521例, 1,640例であった. *H. pylori*感染状態について, Wako Lx測定症例では, 未感染782例, 既感染110例, 現感染629例であり, Denka Lx測定症例では, 未感染615例, 既感染133例, 現感染892例であった. Eiken Lxについては, 上記検討結果をそのまま用いた. 3種のラテックスキットに関して, ROC解析により求められた至適基準値は, Eiken, Wako, Denkaそれぞれで6.1, 4.4, 10.8 U/mLと算出された(表3). 各至適基準値を用いたAUCならびに感度, 特異度, 陽性適中率, 陰性適中率, 正診率を表3に示す. 至適基準値を用いた検討において, 3種類の測定キット間に明らかな解析指標の差は認められなかった.

考 察

本研究に先行し, 本委員会は「Eプレート‘栄研’

H.ピロリ抗体II」に関する学会主導多施設研究を行った. この測定キットは, *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, その唯一の至適基準値は10 U/mLである. ところが, 既存の基準値は胃癌リスクを評価するに資する基準値ではないことがすでに指摘されていた. われわれの先行研究結果において, 「Eプレート‘栄研’H.ピロリ抗体II」における胃癌リスク評価のための至適基準値は3.0 U/mLを用いるのが適切であると結論した⁶⁾.

近年, 胃癌リスク診断の認知・普及に伴い, 血清抗*H. pylori*抗体測定を含めた血清診断の重要性が増している. ラテックス凝集法(Lx)は従来の酵素免疫測定法(EIA)に比べ, 短時間に多くの検体測定が可能であるため, 実臨床における血清抗*H. pylori*抗体測定法は, EIA法からLx法へ急速に転換しつつある. ところが, EIA法とLx法は同じ抗原を用いているにもかかわらず, 測定法の相違により得られる抗体価が一致しないことがある. 本検討で確認されたEiken EIAとLxにおける抗体価の相違は, これまで本学会学術集会などで多くの報告があり, 臨床的に解決すべき喫緊の課題であった. すなわち, Eiken EIAを用いた現行のリスク層別化で用いられている最適カットオフ値(3.0 U/mL)が, Eiken Lxでも妥当であるかどうかを明らかにする必要があった.

まずEiken EIA, Lx双方で同一検体同時測定を行った症例を対象に検討したところ, 両キットから得られたそれぞれの抗体価は必ずしも一致せず, Eiken EIAに比しLxで抗体価が高値を示す傾向が確認された. 仮にEiken Lxで従来のカットオフ値(3.0 U/mL)を胃癌リスク診断に用いた場合, *H. pylori*未感染者のなかで3.0 U/mL以上の抗体価を

表4 解析結果の要約

1) Eiken Latex キット (LZ テスト‘栄研’H.ピロリ抗体:Eiken Lx) はEIA キット (E プレート‘栄研’H.ピロリ抗体II: Eiken EIA) に比較して

- ・ピロリ未感染例で3 U/mL以上になりやすい。
(Eiken Lx 20% (321/1,587) vs Eiken EIA 7.4% (117/1,587)) (注1)
- ・ピロリ未感染例でも10U/mL以上になることがある。
(Eiken Lx 2.2% (35/1,587) vs Eiken EIA 0.25% (4/1,587)) (注2)

2) Latex キット3種間の相違について

- ・Wako, Denkaでは、添付文書のカットオフ値を用いることでピロリ未感染例と感染例(現感染および既感染)の最適診断精度が得られる。
- ・Eikenでは添付文書のカットオフ値が最適ではない。ROC解析による最適のカットオフ値を用いれば、3種のLatex キットの診断精度に差はないと考えられるが、再検証が必要である。(注3)

注1: Eiken EIAを用いた胃がんリスク層別化検査では3U/mL以上が精査対象のため、Eiken EIAの代わりにEiken Lxを用いると精査例(偽陽性)が増加する。

注2: 抗体価が陽性であっても画像と整合性が取れない場合には、抗体価のみで現感染と判断してはならない。

注3: 除菌歴のない既感染者が一定頻度存在する(腸上皮化生による自然消失例や、他目的抗菌薬使用による偶然除菌例)。実臨床では、問診で除外できない既感染者が存在し、その混入率により最適のカットオフ値は変動する。なお、今回実施した本学会主導多施設研究において算出された最適カットオフ値は、Wako 4.4, Denka 10.8, Eiken 6.1であった。

示す例が増え、不必要な精査を要する症例が増えることが想定される。このことは、すでに単施設研究として論文発表されているが^{8,9)}、今回の新しい条件で症例集積を行った多施設検討においても同様の結論が得られたことは重要な知見である。

加えて、Lx法を用いた場合、本来の感染診断カットオフ値(10 U/mL)以上を示す*H. pylori*未感染者が増加することも問題である。血清診断結果のみで現感染と診断してしまうと、既感染者のみならず未感染者にまで除菌治療を行う不利益が生じかねない。血清抗*H. pylori*抗体価を評価する場合、どのキットで測定された値であるかを常に認識しておかなければならない。さらには、抗体価は既感染でも感染消失から早期では現感染と変わらない値を示すことが多いので、抗体の結果のみで現感染と判断してはならない。

本邦ではLx法を用いた3種の血清抗*H. pylori*抗体価キットが使用可能である。これらの比較においては、適切な基準値を用いた場合、3種類のキットに明らかな優劣は確認できなかった。ただし、WakoおよびDenkaのLxキットにおいては、ROC解析から求められた至適基準値が、本来の感染診断に用いる基準値と近似していた。一方、Eiken Lxキットにおいては、添付文書に記載された基準値(10 U/mL)もしくは胃癌リスク評価に用いられている基準値(3 U/mL)と、本検討から得られた至適基

準値(6.1 U/mL)は異なる値を示した。このことは、同一検体で抗体6キット同時測定評価を行った既報の結果とも一致している⁸⁾。

ただし、本検討結果で示されたEiken Lxの至適基準値(6.1 U/mL)が妥当か否かについては、より優れた研究デザインでの検討結果を待つ必要がある。ROC解析においては既感染者の混入程度により至適基準値は変化する。既感染者は陰性化後の期間が一律でないため、抗体価の分布も同様に様でない。ROC解析で得られた最適カットオフ値は、対象集団内の既感染例の混入比率に依存しており、それにより至適基準値が変動する。本邦の胃癌リスク検査対象者には、明らかな除菌歴を有していない偶然除菌例が一定数存在することが明らかとなり¹⁰⁾、たとえ正確に除菌歴を聴取しても既感染例を対象から完全に除外することはできない。上述のごとく3種のLxキットの測定対象者は同一ではないため、*H. pylori*感染状態の比率が各群で一定ではなく、このことが解析結果へ影響することも留意しなければならない。

今回の検討結果から、抗体測定キットの特性は測定法で異なることが明らかとなった。すなわち、現在本学会が発表している「ピロリ菌血清抗体を加味した効果的な胃がん検診法と除菌を組み合わせた包括的胃がん予防のための推奨指針」¹¹⁾におけるEiken EIAの至適基準値(3 U/mL)を、そのまま

Eiken Lxに用いることは明らかに不適切である。胃癌リスク評価に血清抗体価を用いる場合、各キットの特性を理解したうえで評価を行うことが必要である。

結語

本検討から得られた成績，ならびに本学会からの提言を別表に示す(表4)。本提言は，学会ホームページを通じて公表している。

本研究に関して，共著の加藤元嗣先生が以下と利益相反状態にあります（講演料：大塚製薬株式会社，武田薬品工業株式会社，奨学金寄付：富士フイルム株式会社）。

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編集： *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
- 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. 2015
- 3) 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 (H28. 2. 4)
- 4) 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: 405-414
- 5) 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
- 6) 河合 隆, 伊藤公訓, 青山伸郎, 他：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. 日ヘリコバクター会誌 2018; 19: 133-138
- 7) Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969; 1: 87-97
- 8) 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くピロリ抗体6キット同時測定評価. 日ヘリコバクター会誌 2020; 21: 112-120
- 9) 乾 正幸, 大和田 進, 乾 純和, 他：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. 日消誌 2017; 114: 1968-1977
- 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. 日ヘリコバクター会誌 2017; 18(2): 4-11
- 11) 日本ヘリコバクター学会ホームページ： http://www.jshr.jp/pdf/info/topics/20170731/com_info_2.pdf