HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Helicobacter pylori感染胃炎診断に関する内視鏡学的および血清学的検討［全文の要約］
Author(s)	吉井, 新二
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2415 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13036号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70832
Type	doctoral thesis
File Information	Shinji_Yoshii_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文（要約）

Helicobacter pylori 感染胃炎診断に関する内視鏡学的および血清学的検討

（Diagnostic accuracy of endoscopy and serum for *Helicobacter pylori* gastritis）

2018 年 3 月

北　海　道　大　学

吉　井　新　二

学　位　論　文（要約）

Helicobacter pylori 感染胃炎診断に関する内視鏡学的および血清学的検討

（Diagnostic accuracy of endoscopy and serum for *Helicobacter pylori* gastritis）

2018 年 3 月

北　海　道　大　学

吉　井　新　二

【背景と目的】　*Helicobacter pylori*（*H. pylori*）感染は胃癌の確実な発癌因子である。*H. pylori*感染胃炎による変化を背景として消化性潰瘍や胃癌などの疾患が発生するため、*H. pylori*除菌治療による予防が期待されている。しかし、除菌により胃癌発生リスクの減少が期待できるが除菌後にも胃癌が発生する。つまり、*H. pylori* 感染状態毎に胃癌リスクは異なる為、日常診療において各*H. pylori*感染状態（*H. pylori*未感染、既感染、現感染の３つ）を正確に診断することが重要となっている。*H. pylori*除菌治療を保険適用として行う際には、上部消化管内視鏡検査によって胃癌を除外し*H. pylori*感染胃炎と診断することが必要条件となっているが、内視鏡検査の侵襲性と受容性が問題である。より低侵襲で受容性の高い方法で内視鏡検査の対象を集約することが望まれる。血清診断であるABC法は血清*H. pylori*-IgG 抗体（*H. pylori* 抗体）と胃粘膜の萎縮や炎症を反映するPepsinogen（PG）検査を組み合わせた胃癌リスクを評価する血清診断の方法である。日本の一部の地域では胃癌リスク層別化検診として胃癌検診の代わりに、あるいは胃癌検診に加えて行われている。低侵襲で対象者の受容性は高いことから、検討①として血清診断のABC法をもちいた*H. pylori* 感染状態診断の可能性を検討した。次に、検討②として内視鏡による*H. pylori*感染胃炎の診断能の検討を行った。国内外ではこれまでに多くの歴史ある胃炎研究により胃炎診断と分類が確立されてきたが、時代とともに変遷をしてきた。世界共通の胃炎の診断基準として作成されたのが、1990 年に提唱されたシドニー分類 （1996 年改訂）である。しかしながらこの分類にも問題があり、これまでに確立されてきた胃炎診断と分類を踏まえた上で「胃炎の京都分類」が作成された。この分類は過去の胃炎の検討を元にして作成されたものであるが、実際の日常臨床におけるその有用性の検証は十分ではない．その有用性と課題を明らかにすることを目的として検討②を行った.

【対象と方法】2015年１月から2015年10月にNTT東日本札幌病院の人間ドックを受診した健常な20歳以上80歳未満の連続した胃内視鏡検診受診者。検討①は100例、検討②は498例である。検討①では除菌治療歴、尿素呼気試験と胃内視鏡検診での胃粘膜萎縮所見をgold standardとして*H. pylori*感染状態を定義した。血清*Helicobacter pylori*-IgG抗体価(E-Plate II Eiken *H. pylori* antibody,

Eiken Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan)、血清pepsinogen I,II,I/II 比(FUJIREBIO INC, Lumipulse Presto Pepsinogen I, II (CLEIA))、尿素呼気試験(13C-UBT, with a cut-off value of 2.5‰ ; Ubit, Otsuka Pharmaceuticals, Tokyo, Japan)を測定した。*H. pylori*感染状態診断にとって最良の診断指標を明らかにするためReceiver Operator Characteristic Curve(ROC)で*H. pylori*-IgG抗体、PGI、PGII、PGI/II ratioのそれぞれのarea under the curve(AUC)（95%CI）を算出し、未感染と現感染のカットオフ値を再評価した．検討②の*H. pylori*感染状態の定義は検討①の結果を受けて、*H. pylori*-IgG抗体と除菌歴をgold standardとして*H. pylori*感染状態を定義した．確実な除菌歴ありは既感染とした．それ以外の除菌歴がなくて*H. pylori*抗体3U/mL未満は未感染，*H. pylori*抗体3−10U/mL未満は自然除菌例を含めた既感染，*H. pylori*抗体10U/mL以上は現感染と定義した．内視鏡の京都分類にあげられている下記の内視鏡所見regular arrangement of collecting venules (RAC)，胃底腺ポリープ，稜線状発赤，白色扁平隆起，陥凹型びらん，隆起型びらん，萎縮，黄色腫，過形成性ポリープ， 腸上皮化生，地図状発赤，びまん性発赤，粘膜腫脹，白濁粘液，雛襞腫大，鳥肌胃炎を評価し、京都分類の提案に従って各内視鏡医が*H. pylori*感染状態の総合診断を下記のように行った。

1. *H. pylori* 未感染胃粘膜

胃粘膜上皮下に規則正しく配列するRACが観察できる。RACの判定は胃角部から胃体下部小彎で行う。胃粘膜は皺襞腫大、粘膜腫脹、白濁粘液などの所見を認めない。

2. *H. pylori* 現感染胃粘膜

萎縮、腸上皮化生、胃体部～穹窿部のびまん性発赤と、これらにともなうRACの消失、皺襞腫大、粘膜腫脹、鳥肌胃炎、黄色腫、腺窩上皮過形成性ポリープ、白濁粘液などの所見が観察される。

3. *H. pylori* 既感染胃粘膜

萎縮粘膜など*H. pylori*感染胃粘膜の所見を認めるが、*H. pylori*現感染胃粘膜の所見である胃体部から穹窿部のびまん性発赤、粘膜腫脹、白濁粘液、皺襞腫

大を認めなければ既感染と判断する。また、除菌後に地図状発赤が顕在化することも認められる。地図状発赤は除菌後に必ずしも出現するものではないが、この所見を認めた場合は除菌後の胃粘膜と判断する。

内視鏡の評価は経験を積んだ7名の内視鏡医が行った。内視鏡医は除菌歴を知らされずに検査を行い内視鏡所見を判定した。内視鏡医間の内視鏡所見の診断を標準化する為に、研究開始前に日本メディカルセンターの胃炎の京都分類をテキストとして内視鏡所見について十分に説明を行った。内視鏡は高解像度の内視鏡(GIF- 260、 GIF-XP290NS, Olympus Co., Tokyo, Japan)を用いた。個々の内視鏡医が検査修了直後に「胃炎の京都分類」の16の内視鏡所見の有無を記載し*H. pylori*感染状態の総合診断を評価した。検査修了直後に内視鏡レポーティングシステム(Olympus Solemio ENDO)で「胃炎の京都分類」の16の内視鏡所見の有無をチェックし、その後京都分類にもとづいた内視鏡医の総合診断を記載した。また、京都分類による診断の妥当性を検証する為に機械的学習により従来の知見から独立して客観的基準により作成した予測モデルを作成し診断能を比較検討した。モデル作成にあたっては、機械学習における変数選択手法の一つであるleast absolute shrinkage and selection operator (LASSO)を適用し、診断に有用な所見をロジスティック回帰による予測モデルの変数として選択した。同解析は、統計ソフトウェアRの“glmnet”パッケージにより実行した。Overfittingを避けるため、10-fold cross-validationを実施しもっとも変動が少ないモデルを採用した。

モデル1として全対象から未感染確率を算出するモデル、モデル2として既感染と現感染例から現感染確率を算出するモデル、の2つを作成した。このモデルを利用した*H. pylori*感染状態診断は以下のようにおこなった。はじめにモデル1で未感染とされた場合には未感染と診断する。続いてモデル2で現感染とされれば現感染とし、上記以外を既感染と診断する。予測モデルの変数は「胃炎の京都分類」の16の内視鏡所見を基本として、それに除菌歴を加えない場合と加えた場合の２パターンを作成した。

各モデルでLASSOによって選択された変数を示す。下記に示す変数が重要な変数として選択された(Table 1, 2)。

Table 1. 未感染を予測するモデル 1

A. 除菌歴を利用

変数	Regression coefficient
(定数)	2.243
除菌歴	-4.951
萎縮	-2.500
びまん性発赤	-0.736
雛襞腫大	-1.111
粘膜腫脹	-0.421
黄色腫	0.429
RAC	0.515
胃底腺ポリープ	0.663
稜線状発赤	0.258
腸上皮化生	-0.038
平坦びらん	0.166
地図状発赤	-1.603

B. 除菌歴を利用しない

変数	Regression coefficient
(定数)	1.786
萎縮	-3.355
雛襞腫大	-0.925
RAC	0.490
胃底腺ポリープ	0.524
稜線状発赤	0.202
平坦びらん	0.266
地図状発赤	-1.453

Table 2. 現感染を予測するモデル 2

A. 除菌歴を利用

変数	Regression coefficient
(定数)	1.758
除菌歴	-6.264
びまん性発赤	1.394
稜線状発赤	-0.812
腸上皮化生	-0.148

B. 除菌歴を利用しない

変数	Regression coefficient
(定数)	-0.944
びまん性発赤	1.523
粘膜腫脹	0.141

モデルの概要を示す。各モデルでLASSOによって選択された変数（Table1,2）の中で認められた所見のregression coefficientを加算したものを対数oddsとして1／（1＋exp（－対数odds））を計算することによって各症例の*H. pylori*感染状態の確率を算出した。

例えば、Table 1のB. 除菌歴を利用しないモデルにおいてRACと稜線状発赤が観察された場合、下記のような計算となる。

対数odds
= 1.786 (定数) + 0.490 (RAC) + 0.202 (稜線状発赤)
= 2.478

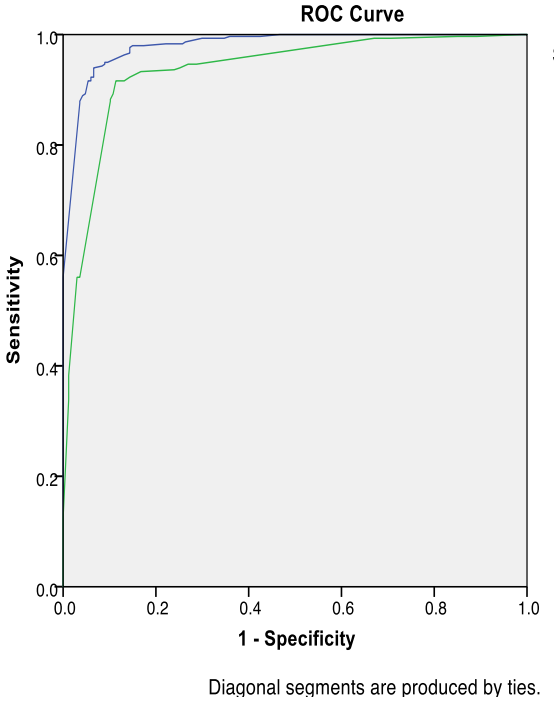
これにより、
未感染確率
= 1 / (1 + exp(-2.478))
= 92.3 %
と計算される。

これに萎縮が加わった場合には、対数odds = 2.478 - 3.355 (萎縮のregression coefficient) = 0.877 となり、未感染確率は 29.4% と計算される（このような症例は実際に3例存在したが、未感染1例、既感染2例であった）。

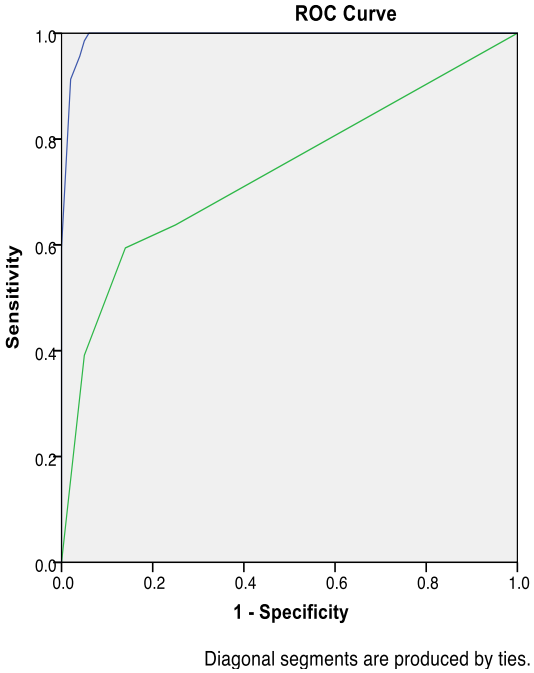
そして、それぞれのモデルに対しROC解析を実施した（Figure ）。左上のコーナーに最も近くなる点をoptimalな感度・特異度として各確率におけるカットオフを定めた。カットオフ値は除菌歴の情報を利用しない場合はモデル1 79.94%、2　47.5%、除菌歴の情報を利用する場合はモデル1　57.38%、2　70.48%をカットオフ値とした（つまり除菌歴の情報無しの場合、モデル1は未感染の確率が79.94%以上の場合に未感染、2は47.5%以上の場合に現感染と診断する）。ROC解析におけるAUCは、除菌歴の情報ありで未感染0.980、現感染 0.993、除菌歴の北条無しで未感染 0.934、 現感染0.736となり、除菌歴の情報を利用しない現感染に対するモデル以外は0.9以上と良好な診断能を示していた。

Figure . ROC 解析

(a) 未感染を予測するモデル 1



(b) 現感染を予測するモデル 2



【結果】検討①から，*H. pylori* 現感染の診断は *H. pylori* 抗体のみで十分良好で、*H. pylori* 抗体 3 U/mL 未満を *H. pylori*　未感染、3 U/mL 以上 10 U/mL 未満を既感染、10 U/mL 以上を現感染とする診断基準が最も妥当である。PG の併用を検討したが感度は改善するが特異度が低下した。検討②では、京都分類の内視鏡所見の中で、特に *H. pylori*　未感染では RAC，胃底腺ポリープ，稜線状発赤が，既感染では地図状発赤が，現感染ではびまん性発赤、粘膜腫脹、白濁粘液、皺襞腫大の診断能が高かった。京都分類全体の正診率は 82.9%であった．各 *H. pylori* 感染状態別の成績を示す．*H. pylori* 未感染は感度，特異度は 88.3%, 92.9%と良好であった。既感染、現感染は特異度が約 90%と良好だが、感度が 78.8%、67.1%と低下した. 予測モデルの正診率は除菌歴無しでは 88.6%、除菌歴ありでは 93.4%であった。各 *H. pylori* 感染状態の感度・特異度は除菌歴無しでは未感染で 91.6%、88.6%、既感染で 75.0%、89.9%、現感染で 59.7%, 94.7%と京都分類と同等であった。除菌歴ありでは未感染で 94.0%,93.4%、既感染で 94.0%,100%、現感染で 88.1% 94.7%と除菌歴を加えると既感染と現感染の判別が改善した。

【考察】検討①の結果から，*H. pylori* 抗体 3 U/mL 未満を *H. pylori*　未感染、3 U/mL 以上 10 U/mL 未満を既感染、10 U/mL 以上を現感染とする診断基準が最も妥当と考えられた。この結果は「日本ヘリコバクター学会から 2017 年 7 月に提案された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」を支持する結果であった。次に、検討②の結果から、内視鏡医による京都分類を用いた診断能と機械学習的手法により従来の知見から独立して客観的基準により作成した予測モデルの診断能は同等であった。この結果から、京都分類は最も効率的な診断が実現できていると考えられた。この予測モデルの活用により初学者を含めた *H. pylori* 感染状態診断に携わる内視鏡医のレベルアップに貢献できる可能性が示された。

【結論】血清による *H. pylori* 感染状態診断には *H. pylori* IgG 抗体が最も適切である。*H. pylori* IgG 抗体は 3U/mL 未満を未感染、3−10U/mL 未満を既感染、10U/mL 以上を現感染と診断する診断基準が最も妥当である。また、*H. pylori* 感染状態診断に、「胃炎の京都分類」を活用した内視鏡診断は有用である。