



Title	Helicobacter pylori感染胃炎診断に関する内視鏡学および血清学的検討
Author(s)	吉井, 新二
Description	配架番号 : 2415
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13036号
Issue Date	2018-03-22
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13036
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88821
Type	doctoral thesis
File Information	Shinji_Yoshii.pdf



学 位 論 文

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

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

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	2 頁
略語表	4 頁
対象と方法	5 頁
結果	18 頁
考察	33 頁
総括および結論	36 頁
謝辞	37 頁
引用文献	38 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Shinji Yoshii, Katsuhiro Mabe, Keiko Watano, Masayoshi Ohno, Mio Matsumoto, Shoko Ono, Takahiko Kudo, Masanori Nojima, Mototsugu Kato, Naoya Sakamoto “Validity of *Helicobacter pylori* infection status by endoscopic features in Kyoto gastritis classification”
Endoscopy in submission

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. Shinji Yoshii, Katsuhiro Mabe, Masayoshi Ohno, Mio Matsumoto, Shoko Ono, Takahiko Kudo, Masanori Nojima, Mototsugu Kato, Naoya Sakamoto.
“Diagnostic capability of endoscopy for *Helicobacter pylori* infection”
25th United European Gastroenterology Week 2017
2017/10/28-2017/11/1, Barcelona, Spain
2. 吉井新二、間部克裕、加藤元嗣：パネルディスカッション 8 胃炎の京都分類を検証する 人間ドックにおける胃炎の内視鏡的診断能の検討：京都分類を検証する第23回日本消化器関連学会週間(JDDW2015)、2015年10月8日—10月11日、東京
3. 吉井新二、間部克裕、加藤元嗣：「胃内視鏡検診受診者におけるABC分類を用いた *Helicobacter pylori* 感染診断の検討」第55回日本消化器がん検診学会総会、2016年6月10日—6月11日、鹿児島
4. 吉井新二、間部克裕、加藤元嗣：ポスターセッション6「抗 *Helicobacter pylori* IgG抗体とペプシノゲンを用いた *Helicobacter pylori* 感染診断の検討」第22回ヘリコバクター学会学術集会、2016年6月24日—26日、別府

1. 緒言

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染は胃癌の確実な発癌因子である。1983 年に *H. pylori* がヒト胃粘膜に発見¹されて以来、様々な疫学的研究や動物実験が行われ、1994 年には世界保健機関 (WHO) は疫学的成績から *H. pylori* を胃癌における definite carcinogen に指定した。日本で発見される胃癌の 99% 以上は *H. pylori* 感染由来で、*H. pylori* 未感染者から発生する胃癌は極めてまれである^{2,3}。*H. pylori* がヒトの胃粘膜に感染すると、慢性の活動性胃炎が惹起され、長期の経過のなかで萎縮性胃炎、さらに腸上皮化生へと誘導される^{4,5}。このような胃炎による変化を背景として消化性潰瘍や胃癌などの *H. pylori* 感染にともなって生じる疾患が発生する⁶⁻¹⁸ため、*H. pylori* 除菌治療による予防¹⁹⁻²⁴が期待されている。

2013 年 2 月、「*H. pylori* 感染胃炎」に対する除菌治療が新たに保険収載され除菌後の症例が増加してきている。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^{20,25}。さらに *H. pylori* 感染の殆どは 5 歳までの幼小児期に成立することから、日本で上水道が整備された 1970 年以降幼小児期を過ごした若い世代の *H. pylori* 感染率は低く、年々 *H. pylori* 感染率が低下している²⁶。つまり、*H. pylori* 未感染、既感染者が増加しているが、*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 除菌治療を胃炎に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。さらに、日本では胃癌の対策型検診に X 線に加えて内視鏡が 2014 年版のガイドラインで推奨された²⁷。胃癌の screening に内視鏡検査の有用性も示された為²⁸、今後胃内視鏡検査による検診や screening 検査が増加すると考えられる。しかし、内視鏡検査は有用であるが、その侵襲性と受容性が問題である。また検査件数が増加した場合の内視鏡医の受け入れ体制の問題もあるため、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。血清診断である胃癌リスク層別化検査、いわゆる ABC 法は血清 *H. pylori* -IgG 抗体 (以下 *H. pylori* 抗体) と胃粘膜の萎縮や炎症を反映する Pepsinogen (以下 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り、低侵襲で対象者の受容性は高い。A→B→C 群の順に胃癌の発見率が上昇し、A 群で胃癌は発見されなかった、と報告された²⁹。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。しかし、ABC 法の問題として、A 群の中に *H. pylori* 未感染だけでなく感染既往のある例が紛れ込むことが報告されている³⁰。その原因として *H. pylori* 抗体の判定基準の問題が指摘されている。*H. pylori* 抗体の測定には栄研化学の E-Plate II が広く用いられている³¹。このカットオフ値は 10 U/mL であるが、これは、*H. pylori* 持続感染、つまり現在

感染しているか否かを診断することを目的に設定された基準値である。除菌治療が普及した現在は カットオフ値 10 U/mL 未満に除菌例が紛れ込み、“*H. pylori* 抗体陰性 = *H. pylori* 未感染”とはならなくなっている。以上の経緯から、カットオフ値の 10 U/mL 未満であるがこのキットの測定限界である 3 U/mL 以上の場合（陰性高値）は、日本ヘリコバクター学会から、胃癌リスクがない、と判定しないように注意喚起³²が出されている。しかし、その十分な検証はまだなされていない。そのため、検討①として、内視鏡検査の対象集約を目的とした血清診断の ABC 法をもちいて 3 つの *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。胃炎の内視鏡診断は1920年代に発表されたSchindler の胃鏡による胃炎の診断と分類に始まり、このSchindlerによる胃炎診断学³³⁻³⁵がその後の基盤となり、さらに日本独自の分類^{36,37}も加わり今日までの胃炎診断学に至っている。なかでも、木村・竹本分類³⁷は胃体部の萎縮性胃炎の拡がり内視鏡所見から診断する日本独自の胃炎分類で日本の日常臨床においてひろく用いられている。その一方、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³⁸⁻⁴⁰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取り上げられている内視鏡所見には浮腫、脆弱性など客観的診断が難しいものが含まれていることや、木村・竹本分類や未分化型胃癌の リスクである鳥肌胃炎が取り上げられていないことが問題とされた。そのような中、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」^{41,42}が作成された。「胃炎の京都分類」ではこれまでの胃炎診断と分類の歴史を鑑み、*H. pylori* 感染を未感染、現感染、除菌後を含む既感染の3つに大きく分けて胃炎の内視鏡所見を診断することを基本とした。

「胃炎の京都分類」は過去の胃炎の研究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。今回我々は、京都分類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。検討②のはじめに、*H. pylori* 感染状態と関連する内視鏡所見の検討を行った。その次に「胃炎の京都分類」の総合診断の方法の妥当性を検証する為、*H. pylori* 感染状態を予測するモデルを作成し、胃炎の京都分類の総合診断と比較検討を行った。

我々の知る限り、血清診断・内視鏡診断ともに *H. pylori* 感染状態を3つ（未感染、既感染、現感染）に分類して診断能を前向きに検討した報告はない。本研究は *H. pylori* 感染状態診断に関する初めての前向きな検討である。

本文中で使用した略語は以下のとおりである。

AUC : Area Under the Curve

CI : Confidence interval

DOR : Diagnostic odds ratio

FGP : fundic gland polyp

H. pylori : *Helicobacter pylori*

NPV : negative predictive value

PG ; pepsinogen

PPI : proton pump inhibitor

PPV : positive predictive value

RAC : regular arrangement of collecting venules

ROC : Receiver Operator Characteristic Curve

SD : standard deviation

UBT : urea breath test

WFEL : white and flat elevated lesion

2. 対象と方法

検討① 血清診断による *Helicobacter pylori* 胃炎感染状態の診断能の検討

対象

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のうち、文書による同意の得られた100例である。

除外基準

進行胃癌症例、胃手術歴がある例、プロトンポンプ阻害薬あるいは、ヒスタミン受容体拮抗剤を内服中の例（14日以上休薬期間があれば可とする）、高度の腎障害または透析中の例、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、研究責任者が被験者として不適当と判断した例は除外した。

血清

血清 *Helicobacter pylori*-IgG 抗体価 (E-Plate II Eiken *H. pylori* antibody、Eiken Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan)³¹、血清 Pepsinogen I、II、I/II 比 (Lumipulse Presto Pepsinogen I、II、FUJIREBIO INC、Tokyo, Japan)⁴³ を測定した。PG I は主に胃底腺領域から、PG II は胃粘膜全域と十二指腸から分泌され、その一部が血液中に存在する。萎縮性胃炎、胃腺腫、胃癌などでは、PG I および PG I/II 比がともに低値を示す。既報のカットオフ値に従って PG I $\leq 70 \mu\text{g/l}$ かつ PG I/II 比 ≤ 3 は PG (+)、血清 *H. pylori* 抗体 $\geq 10 \text{ U/ml}$ は *H. pylori* 抗体 (+) とした。さらに ABC 法の既報²⁹に従って、下記の通り分類した。A 群 (*H. pylori* 抗体 (-) + PG (+))、B 群 (*H. pylori* 抗体 (+) + PG (-))、C 群 (*H. pylori* 抗体 (+) または *H. pylori* 抗体 (-) + PG (+)) (Table1)。さらに、除菌歴のある症例を E 群と定義した。採取した検体は速やかに遠心分離し血清は測定するための運送まで冷蔵で保存した。全例に尿素呼気試験 (urea breath test、以下 UBT) (¹³C-UBT、Cut-off value 2.5‰; Ubit、Otsuka Pharmaceuticals、Tokyo、Japan) を施行した。血清採取、UBT とともに胃内視鏡検診と同日に施行した。

Table 1. ABC 法

		血清 <i>H. pylori</i> 抗体価	
		(－)	(＋)
PG法	(－)	A群	B群
	(＋)	C群	

検討①の *H. pylori* 感染状態の定義

検討①では、UBT、内視鏡による胃の萎縮、除菌歴、の3つを gold standard として *H. pylori* 感染状態を定義した(Table 2)。 *H. pylori* 未感染は UBT (－)、かつ、胃粘膜萎縮がない(木村・竹本分類³⁷C-0 または1) かつ、除菌歴がないものとし、 *H. pylori* 現感染は UBT (＋)、かつ、胃粘膜萎縮(木村・竹本分類 C-2 以上)を認めるもの、そして、 *H. pylori* 既感染は UBT (－) にもかかわらず胃粘膜萎縮(木村・竹本分類 C-2 以上)を認めるもの、と定義した。過去の除菌歴は不成功の可能性があるので現感染と既感染の判断には用いなかった。 *H. pylori* 既感染には除菌成功例に加えて除菌歴はないが高度萎縮と腸上皮化生により *H. pylori* が胃内で生息できなくなった自然除菌例と PPI 服用者が抗菌剤を服用した場合などの偶然除菌された例も含まれる。

Table 2. *H. pylori* 感染状態の定義

<i>H. pylori</i> 感染状態	UBT	胃粘膜萎縮 (木村・竹本分類)	除菌歴
未感染	(－)	(－) (C-0, 1)	(－)
現感染	(＋)	(＋) (C-2 以上)	不問
既感染	(－)	(＋) (C-2 以上)	不問

H. pylori の除菌歴は当院ドックセンター看護師が Figure 1 の問診票を用いて *H. pylori* 検査歴とその判定結果に至るまで詳細に聴取した。

Figure 1.

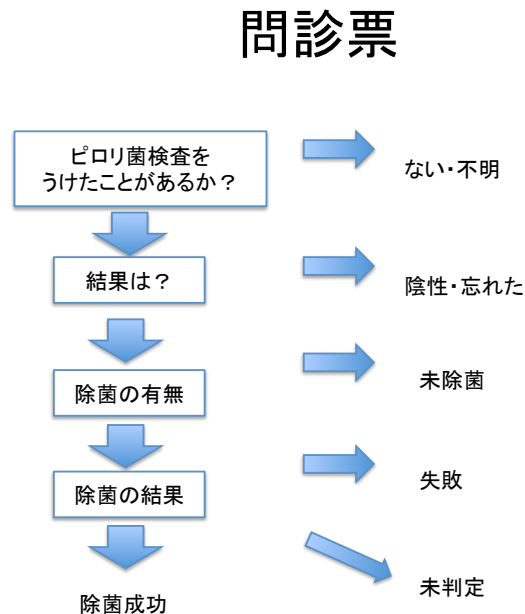


Figure 1. *H. pylori* 除菌歴問診票

除菌歴は当院ドックセンター看護師が問診票を用いて詳細に聴取した。

統計学的解析

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/I 比のそれぞれの area under the curve (AUC) (95%CI) を算出した。そのうえで未感染と現感染のカットオフ値を ROC 解析で再評価し、その正診率、および、3 つの *H. pylori* 感染状態それぞれの感度、特異度を検討した。統計ソフトは EZR を用いた⁴⁴。

検討② 「胃炎の京都分類」による *H. pylori* 胃炎感染状態の診断能の検討

対象

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康な 20 歳以上 80 歳未満の連続した胃内視鏡検診受診者のうち、文書による同意の得られた 498 例である。除外基準は検討①と同様である。(進行胃癌症例、胃手術歴がある例、プロトンポンプ阻害薬あるいは、ヒスタミン受容体拮抗剤を内服中の例 (14 日以上の休薬期間があれば可とする)、高度の腎障害または透析中の例、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、研究責任者が被験者として不適当と判断した例は除外した。) 本研究は NTT 東日本札幌病院の倫理委員会の承認 (東総人札医 第 14-737 号 (H26.10.21)) を得て UMIN に登録 (UMIN000016674) をして単施設の前向き研究として行った。

検討②の *H. pylori* 感染状態の定義

検討②では、検討①の結果を受けて、除菌歴と *H. pylori* 抗体を gold standard として *H. pylori* 感染状態を定義した(Figure 2)。除菌治療歴が確実である症例は既感染とした。それ以外の除菌歴がない場合、今回の検討では、*H. pylori* 抗体 3 U/mL 未満は未感染、*H. pylori* 抗体 3–10 U/mL 未満は自然除菌例を含めた既感染、*H. pylori* 抗体 10 U/mL 以上は現感染と定義した。*H. pylori* 既感染には除菌成功例に加えて除菌歴はないが高度萎縮と腸上皮化生により *H. pylori* が胃内で生息できなくなった自然除菌例と PPI 服用者が抗菌剤を服用した場合など偶然除菌例も含まれる。

H. pylori 抗体は検討①と同様に血清 *Helicobacter pylori*-IgG 抗体価(E-Plate II Eiken *H. pylori* antibody、Eiken Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan)³¹ を用いた。内視鏡検査と同日に血液を採取した。除菌歴は検討①と同じ問診票を用いてドックセンター看護師が聴取した。

Figure 2.

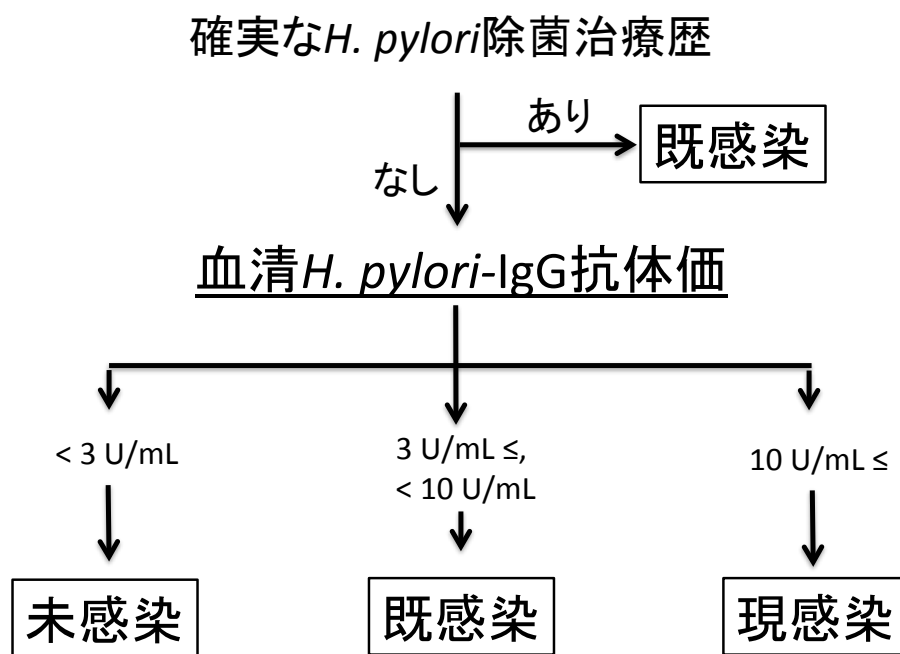


Figure 2. 検討②の *H. pylori* 感染状態の定義

除菌治療歴が確実である症例は既感染とした。それ以外の除菌歴がない場合、今回の検討では、*H. pylori* 抗体 3 U/mL 未満は未感染、*H. pylori* 抗体 3–10 U/mL 未満は自然除菌・偶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。

「胃炎の京都分類」の16の内視鏡所見

H. pylori 感染状態の評価には「胃炎の京都分類」^{41,42}にあげられている下記の16の内視鏡所見 (regular arrangement of collecting venules (RAC)⁴⁵、胃底腺ポリープ fundic gland polyp (FGP)⁴⁶、稜線状発赤 red streak⁴⁷、白色扁平隆起 white and flat elevated lesion (MFEL)⁴⁷、陥凹型びらん depressive erosion⁴⁷、隆起型びらん raised erosion⁴⁷、萎縮 atrophy⁴⁷、黄色腫 xanthoma⁴⁷、過形成性ポリープ hyperplastic polyp⁴⁷、腸上皮化生 intestinal metaplasia⁴⁷、地図状発赤 Map-like redness⁴⁸、びまん性発赤 diffuse redness⁴⁹、粘膜腫脹 mucosal swelling⁴⁹、白濁粘液 sticky mucus⁵⁰、皺襞腫大 enlarged fold⁵¹、鳥肌胃炎 nodularity⁵²) を評価した (Figure 3. a-p)。

Figure 3.

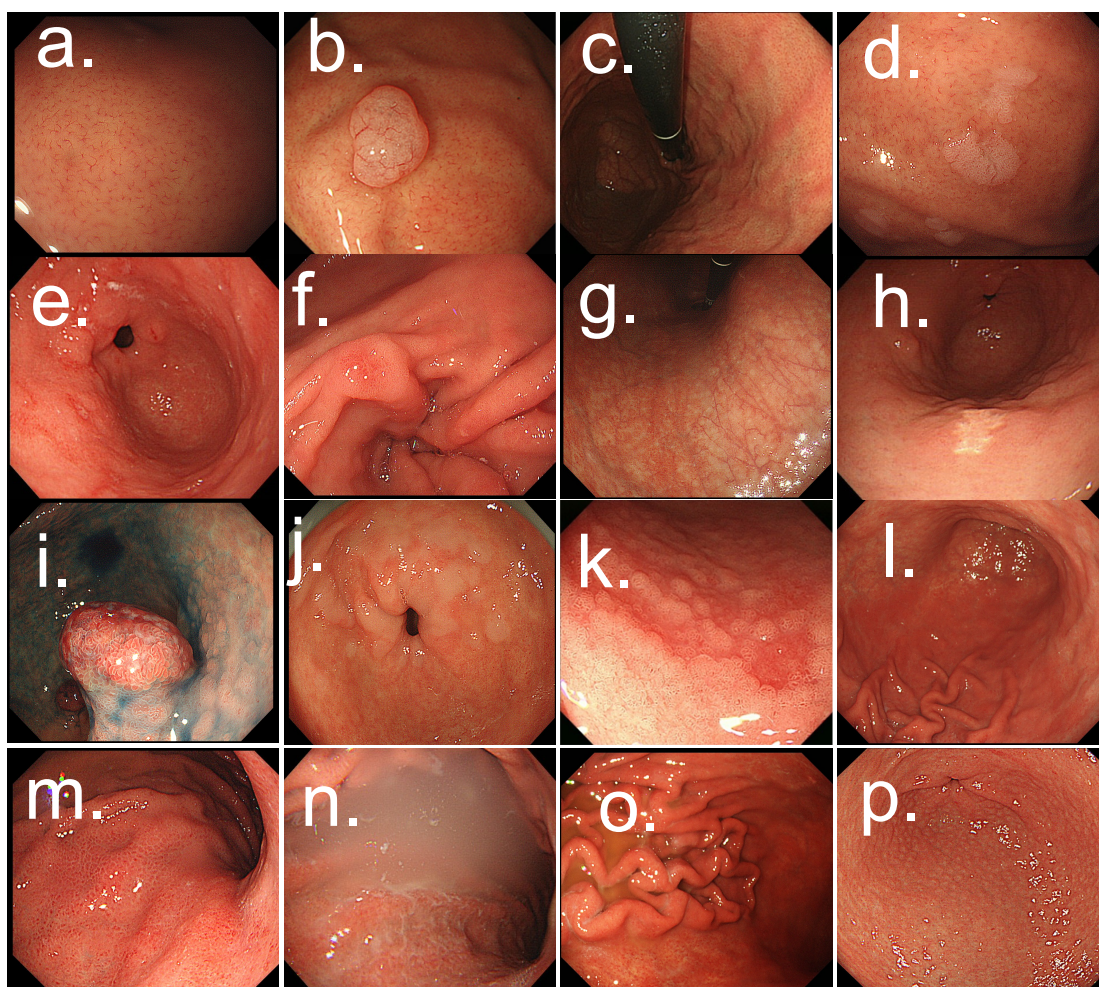


Figure 3. 「胃炎の京都分類」 a. regular arrangement of collecting venules (RAC) b. 胃底腺ポリープ fundic gland polyp (FGP) c. 稜線状発赤 d. 白色扁平隆起 white and flat elevated lesion (MFEL) e. 陥凹型びらん depressive erosion f. 隆起型びらん g. 萎縮 h. 黄色腫 i. 過形成性ポリープ j. 腸上皮化生 k. 地図状発赤 l. びまん性発赤 m. 粘膜腫脹 n. 白濁粘液 o. 皺襞腫大 p. 鳥肌胃炎

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⁴¹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終了直後に「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。胃炎診断の効率化の為、内視鏡内視鏡ファイリング・レポートニングシステム(Olympus Solemio ENDO)に京都分類の項目を追加した(Figure 4)。内視鏡医が所見の有無の判断の確信度が低い (low confidence) と考えた場合は評価から除外した。

Figure 4.

OLYMPUS Solemio ENDO

The image shows two screenshots of the Olympus Solemio ENDO system interface. The main window on the left is titled '内視鏡用語 選択' (Endoscopy Terminology Selection) and contains a section for '存在診断(胃(胃炎))' (Existence Diagnosis (Stomach (Gastritis))). This section lists various endoscopic findings with checkboxes for their presence or absence. The findings are organized into several categories: Gastric mucosal atrophy (胃粘膜萎縮), Hypertrophic gastritis (びまん性発赤), White granular spots (白濁粘液), Gastric polyps (皺襞腫大・蛇行), Gastric mucosal edema (粘膜腫脹), Gastric polyps (腺窩上皮過形成性ポリープ), Yellow spots (黄色腫), Lower body small pits (体下部小窩), Gastric fundal polyps (胃底線ポリープ), Gastric fundal polyps (稜線状発赤), and隆起型びらん (隆起型びらん). The right window is titled '内視鏡用語 選択' (Endoscopy Terminology Selection) and contains a section for '質的診断(胃(胃炎))' (Qualitative Diagnosis (Stomach (Gastritis))). This section includes checkboxes for '異常所見なし' (No abnormal findings), 'ピロリ感染状態' (Helicobacter pylori infection status), and 'Non gastritis (未感染)' (Non gastritis (uninfected)).

Figure 4. Olympus Solemio ENDO system

内視鏡所見の評価は、検査終了直後に内視鏡レポートニングシステム(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。

「胃炎の京都分類」による *H. pylori* 感染状態の総合診断の方法

内視鏡による *H. pylori* 感染状態診断（未感染、既感染、現感染）は「胃炎の京都分類」⁴²の提案に従って16の内視鏡所見を組み合わせて下記の様に内視鏡医が総合診断を行った。

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⁴⁸。

Outcome

はじめに「胃炎の京都分類」の16の内視鏡所見の個々の診断能（感度・特異度、陽性的中率、陰性的中率・診断オッズ比⁵³ (Diagnostic odds ratio; DOR))の検討を行った。その次に内視鏡医による「胃炎の京都分類」をもちいた総合診断の正診率、*H. pylori*感染状態毎の診断能（感度・特異度、陽性的中率、陰性的中率）を検討した。また、「胃炎の京都分類」の総合診断の妥当性を検証することを目的として、下記に示す様に京都分類の16の内視鏡所見からもっとも最適な診断を予測するモデルを機械学習的手法によって作成した。そして、その予測モデルの診断能と内視鏡医による「胃炎の京都分類」の総合診断を比較検討した。

機械学習的手法を用いた予測モデル

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)^{54,55}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 (Figure 5)。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。

Figure 5.

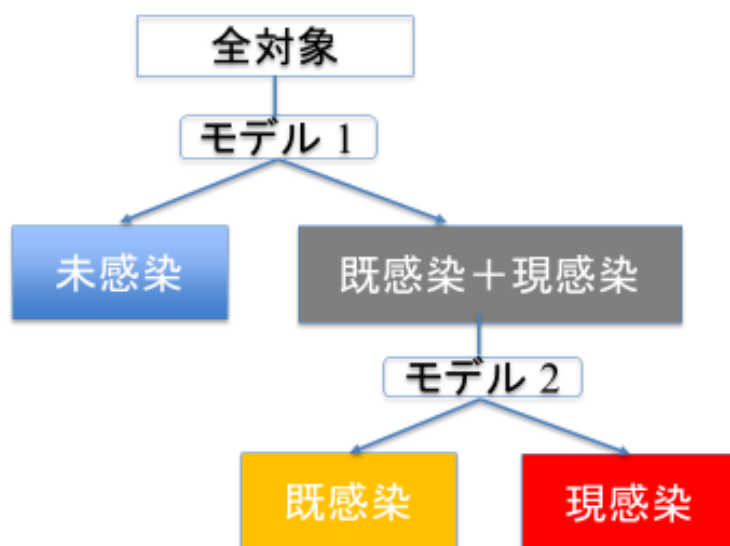


Figure 5.

全対象からモデル1で未感染と診断。続いてモデル2で現感染を診断し、それ以外を既感染と診断する。

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 3, 4)。

Table 3. 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 4. 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 (Table3,4) 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 $1 / (1 + \exp(-\text{対数odds}))$ 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 3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

$$= 1.786 (\text{定数}) + 0.490 (\text{RAC}) + 0.202 (\text{稜線状発赤})$$

$$= 2.478$$

これにより、

未感染確率

$$= 1 / (1 + \exp(-2.478))$$

$$= 92.3 \%$$

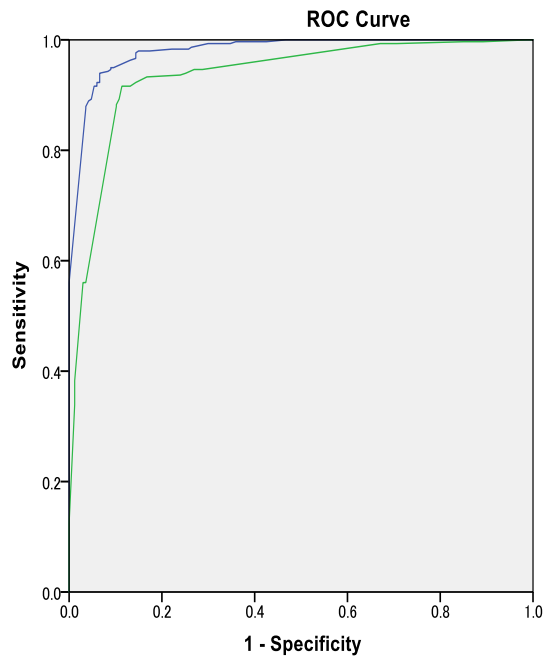
と計算される。

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 6)。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 6.

(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

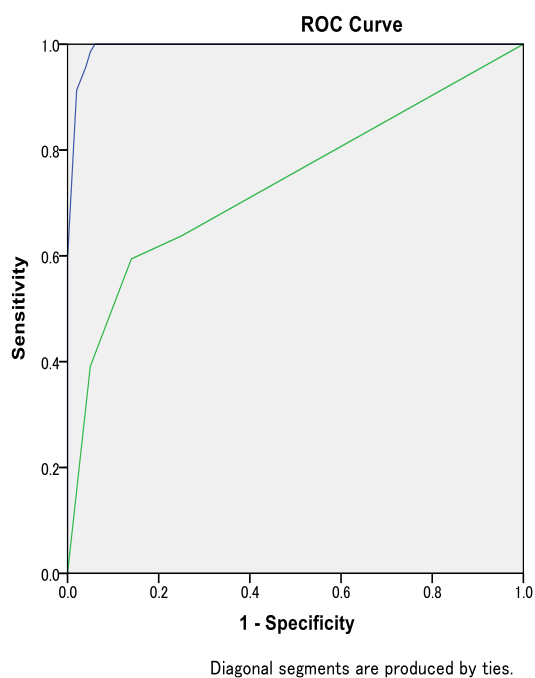


Figure 6. ROC 解析

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

青線；除菌歴を利用する場合、緑線；除菌歴を利用しない場合

3. 結果

検討①

対象症例の臨床病理学的背景

対象 100 例の患者背景を示す (Table 5)。平均年齢は 54.3 ± 6.9 歳、男 78 例、女 22 例と 50 歳代の男性が多くを占めていた。*H. pylori* 感染状態別では *H. pylori* 未感染 66 例 66%、既感染 21 例 21%、現感染 13 例 13% であった。*H. pylori* 既感染 21 例中 15 例は除菌歴があるが、残りの 6 例は除菌歴がなかった。この 6 例は *H. pylori* 抗体 (－)、PG (－) かつ UBT (－) であった症例あるが、内視鏡所見で萎縮を認めた為、除菌歴は無いが自然除菌・偶然除菌と判断した感染既往例であった。除菌歴のある 15 例の除菌後経過年数中央値は 5 年 (1–20 年) であった。

Table 5. 患者背景

平均年齢 $\pm$ SD	54.3 $\pm$ 6.9
性比 (M/F)	77/23
<i>H. pylori</i> 除菌歴あり	15% (15/100)
<i>H. pylori</i> 感染状態	
未感染	66% (66/100)
既感染	21% (21/100)
現感染	13% (13/100)

ABC 法と *H. pylori* 感染状態の関連

血清診断による ABC 法の結果と *H. pylori* 感染状態の関連を示す (Table 6)。A 群 72 例 72%、B 群 4 例 4%、C 群 9 例 9%、E 群 15 例 15% であった。E 群 15 例は血清値からは本来なら A 群であった例が 13 例、C 群であった例が 2 例であった。A 群に 9.7% (A 群 72 例中既感染 6 例、現感染 1 例) の *H. pylori* 感染既往症例が含まれていた。*H. pylori* 既感染 21 例中 15 例は除菌歴があるため E 群と判断されたが、残りの 6 例は詳細な問診でも除菌歴がなかったため A 群となった。この 6 例は内視鏡所見で萎縮を認めた為、自然除菌・偶然除菌と判断した既感染例である。この 6 例の詳細を示す (Table 7)。6 例中 2 例は *H. pylori* 抗体 3 U/mL 未満であった。

Table 6. ABC 法と *H. pylori* 感染状態の関連

		未感染 66	既感染 21	現感染 13
A	72	65	6	1
B	4	0	0	4
C	9	1	0	8
E	15	0	15 (A 13,C2)*	0

*血清の値からは本来なら A であった症例が 13 例、C であった症例が 2 例

Table 7. A 群に含まれた除菌歴のない *H. pylori* 既感染（自然除菌または偶然除菌）6 例

No	性別	年齢	<i>H. pylori</i> 抗体 (U/mL)	PG I (ng/l)	PG II (ng/l)	PG I/II 比	UBT (%)	萎縮 (木村・竹本 分類)
1	M	50	3<	45.0	14.6	3.1	0.8	C-2,3
2	F	41	3<	20.3	4.1	5.0	0.1	C-2,3
3	F	59	3	39.6	8.5	4.7	1.2	C-2,3
4	M	60	4	16.1	4.7	3.4	0.8	O-1-
5	M	57	4	58.8	11.6	5.1	0.2	C-2,3
6	M	63	3	25.0	5.8	4.3	0	O-1-

各血清と *H. pylori* 感染状態毎の AUC

Table 8 に各血清と *H. pylori* 感染状態毎の AUC を示す。*H. pylori* 未感染の診断における *H. pylori* 抗体、PG I、PG II、PG I/II 比の AUC はそれぞれ 0.89、0.566、0.558、0.777 であった。また、*H. pylori* 現感染の診断における *H. pylori* 抗体、PG I、PG II、PG I/II 比の AUC はそれぞれ 0.998、0.626、0.830、0.946 であった。*H. pylori* 未感染、*H. pylori* 現感染のどちらの診断にも *H. pylori* 抗体、PGI、PGII、PGI/II 比の中で *H. pylori* 抗体が最も AUC が良好であった。

Table 8. 各血清と *H. pylori* 感染状態毎の AUC

	未感染	現感染
<i>H. pylori</i> IgG 抗体 (95%CI)	0.89 (0.819-0.962)	0.998 (0.995 - 1)
PG I (95%CI)	0.566 (0.434-0.698)	0.626 (0.424-0.828)
PG II (95%CI)	0.558 (0.42-0.697)	0.830 (0.659- 1)
PG I/II 比 (95%CI)	0.777 (0.674-0.88)	0.946 (0.895-0.997)

ROC 解析 (*H. pylori* IgG 抗体、PGI/II 比)

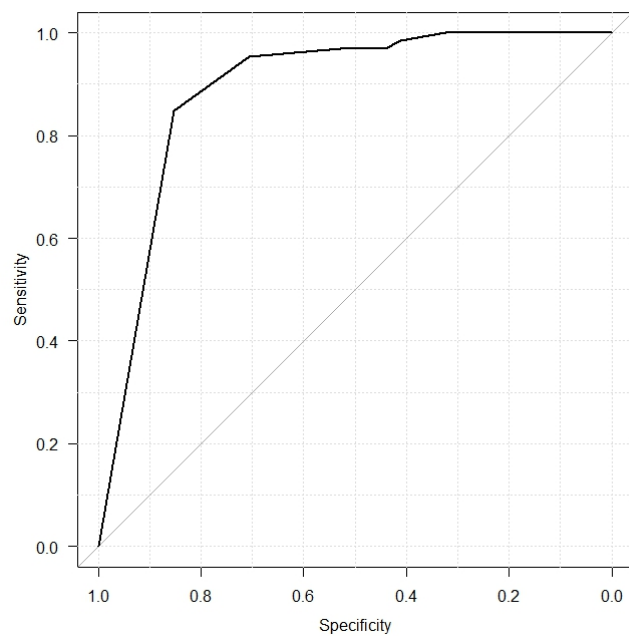
AUC の最も良好な *H. pylori* 抗体のカットオフ値を検討した所、*H. pylori* 未感染のカットオフ値は 3 U/mL 未満と設定すると感度 84.8% (95%CI73.9-92.5%)、特異度 85.3% (95%CI68.9-95.0%) であった。*H. pylori* 現感染のカットオフ値は 10.0 U/mL と設定すると感度 84.6% (95%CI54.6-98.1%)、特異度 100% (95%CI93.8-100) と良好であった (Figure 7a)。 *H. pylori* 抗体 3 U/mL 未満を *H. pylori* 未感染、3 U/mL 以上 10 U/mL 未満を既感染、10 U/mL 以上を現感染とすると、この基準の正診率は 87.0%であった。

H. pylori 抗体の次に AUC が良好であった PGI/II 比のカットオフ値を検討した所、未感染のカットオフ値は 5.1 で感度 67.7%、特異度 76.5%、現感染のカットオフ値は 4.0 で感度 84.6%、特異度 92.0%であった。 (Figure 7b)

Figure 7.

a. *H. pylori* IgG 抗体

未感染



現感染

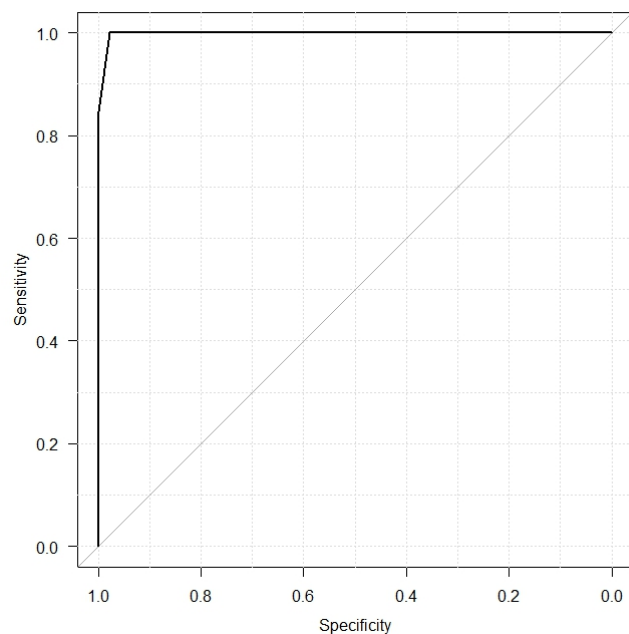


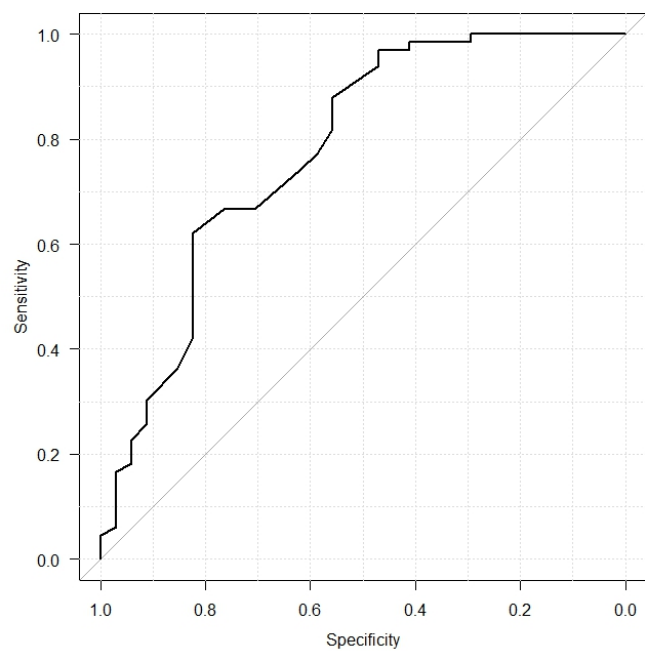
Figure 7a. ROC 解析 (*H. pylori* IgG 抗体)

H. pylori 未感染のカットオフ値 3 U/mL 未満とすると感度 84.8%、特異度 85.3%。*H. pylori* 現感染のカットオフ値は 10.0 U/mL とすると感度 84.6%、特異度 100%であった。

Figure 7. continued

b. PG I/II 比

未感染



現感染

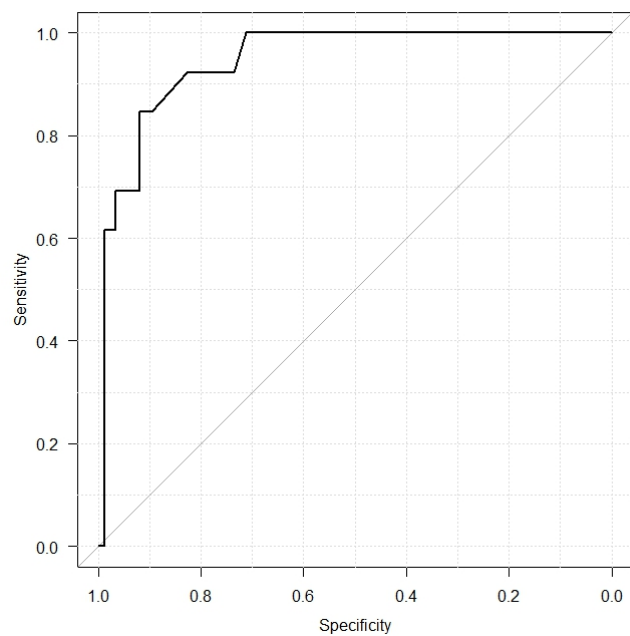


Figure 7b. ROC 解析 (PG I/II 比)

未感染のカットオフ値は 5.1 で感度 67.7%、特異度 76.5%、現感染のカットオフ値は 4.0 で感度 84.6%、特異度 92.0%であった。

現感染の診断能は *H. pylori* 抗体、PGI/II 比ともに良好だが未感染の診断能は不十分であった為、*H. pylori* 抗体に PGI/II 比を組み合わせで検討した。つまり、① *H. pylori* 未感染：*H. pylori* IgG 抗体 3 U/mL 未満、または *H. pylori* IgG 抗体 3-10 U/mL 未満+PGI/II 比 5.1 以上、② *H. pylori* 既感染：*H. pylori* IgG 抗体 3-10 U/mL 未満+PGI/II 比 5.1 未満、または *H. pylori* IgG 抗体 10 U/mL 以上+PGI/II 比 5.1 以上、③ *H. pylori* 現感染：*H. pylori* IgG 抗体 10 U/mL 以上+PGI/II 比 5.1 未満、とした(Figure 8)。この診断基準に従うと、未感染の感度 97.0% (95%CI 89.5-99.6%)、特異度 64.7% (95%CI 46.5-80.3%)、現感染の感度 92.3% (95%CI 64.0-99.8%)、特異度 100% (95%CI 93.8-100%)、となった。また、この診断基準での正診率は 89.0%であった。

Figure 8.

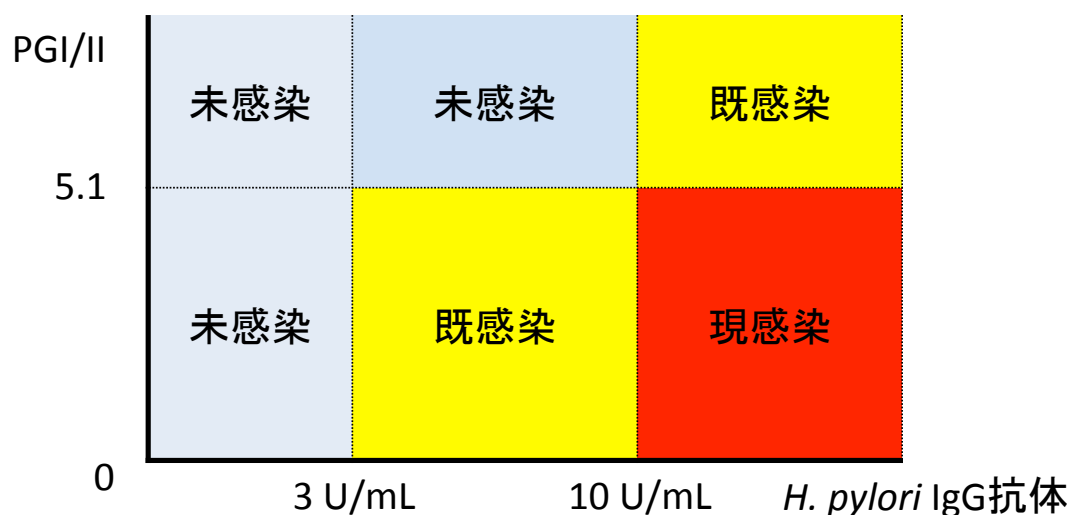


Figure 8. *H. pylori*-IgG 抗体と PG I/II 比を組み合わせた診断基準

① *H. pylori* 未感染：*H. pylori* IgG 抗体 3 U/mL 未満、または *H. pylori* IgG 抗体 3-10 U/mL 未満+PGI/II 比 5.1 以上、② *H. pylori* 既感染：*H. pylori* IgG 抗体 3-10 U/mL 未満+PGI/II 比 5.1 未満、または *H. pylori* IgG 抗体 10 U/mL 以上+PGI/II 比 5.1 以上、③ *H. pylori* 現感染：*H. pylori* IgG 抗体 10 U/mL 以上+PGI/II 比 5.1 未満

検討②

対象症例の臨床病理学的背景

対象 498 名の平均年齢は 53.1 ± 16.2 歳、男性 376、女性 122 で *H. pylori* 未感染 315、既感染 10、現感染 79 であった (Table 9)。7 人の内視鏡医の平均検査件数は 71.1 件 (± 55.3 件) であった。

Table 9. 患者背景

平均年齢 $\pm$ SD	53.1 ± 16.2
性比 (M/F)	376 / 122
<i>H. pylori</i> 除菌歴あり	19.7% (98/498)
<i>H. pylori</i> 感染状態	
未感染	63.3% (315/498)
既感染	20.9 % (104/498)
現感染	15.7% (79/498)

「胃炎の京都分類」の 16 の内視鏡所見と *H. pylori* 感染状態の関連

次に「胃炎の京都分類」の 16 の各内視鏡所見の *H. pylori* 感染状態毎の Diagnostic odds ratio を Table 10 に示す。未感染では RAC、FGP、稜線状発赤の 3 所見が 31.7、7.62、4.73 と高かった。続いて、既感染では萎縮、黄色腫、腸上皮化生、地図状発赤が 22.83、5.65、4.38、12.85 と高い結果であった。しかし、萎縮、黄色腫、腸上皮化生は現感染でもみられ 2 群間では有意差は認めなかった。そのため、既感染にだけ観察される所見は地図状発赤のみであった。現感染ではびまん性発赤、粘膜腫脹、白濁粘液、雛襞腫大の 4 所見が 26.40、13.17、10.10、8.55 と高い結果であった。

Table 10. 各内視鏡所見の *H. pylori* 感染状態毎の Diagnostic odds ratio

	未感染	既感染	現感染
RAC	31.78	0.11 *	0.07 *
(95%CI)	(18.74 - 55.36)	(0.07 - 0.19)	(0.03 - 0.13)
胃底腺ポリープ	7.62	0.21	0.14*
(95%CI)	(4.02 - 15.73)	(0.08 - 0.44)	(0.04 - 0.38)
稜線状発赤	4.73	0.38	0.14*
(95%CI)	(2.69 - 8.78)	(0.19 - 0.73)	(0.04 - 0.39)
白色扁平隆起	1.46	0.63	0.88
(95%CI)	(0.24 - 15.47)	(0.01 - 5.27)	(0.02 - 7.43)
陥凹型びらん	1.17	0.83	0.94
(95%CI)	(0.53 - 2.75)	(0.27 - 2.14)	(0.28 - 2.59)
隆起型びらん	1.50	0.74	0.70
(95%CI)	(0.83 - 2.81)	(0.33 - 1.50)	(0.28 - 1.56)
萎縮	0.01	22.83*	21.60 *
(95%CI)	(0.01 - 0.02)	(11.83 - 47.78)	(9.98 - 53.56)
黄色腫	0.12	5.65 *	1.85 *
(95%CI)	(0.04 - 0.30)	(2.55 - 12.81)	(0.69 - 4.48)
過形成性ポリープ	0.34	1.55	2.80 *
(95%CI)	(0.12 - 0.91)	(0.48 - 4.35)	(0.93 - 7.74)
腸上皮化生	0.06	4.38 *	4.34 *
(95%CI)	(0.02 - 0.14)	(2.35 - 8.16)	(2.25 - 8.27)
地図状発赤	0.02	12.85 *	1.67 ***
(95%CI)	(0.00 - 0.11)	(5.29 - 34.59)	(0.58 - 4.22)
びまん性発赤	0.05	1.07 *	26.40 ***
(95%CI)	(0.02 - 0.12)	(0.52 - 2.09)	(13.43 - 53.62)
粘膜腫脹	0.06	1.64*	13.17 ***
(95%CI)	(0.02 - 0.13)	(0.83 - 3.12)	(6.92 - 25.53)
白濁粘液	0.08	1.40*	10.10 ***
(95%CI)	(0.02 - 0.23)	(0.52 - 3.40)	(4.36 - 24.22)
雛襞腫大	0.03	2.41*	8.55 ***
(95%CI)	(0.00 - 0.13)	(1.03 - 5.39)	(3.80 - 19.67)
鳥肌胃炎	0.41	0.75	3.99
(95%CI)	(0.10 - 1.52)	(0.08 - 3.58)	(0.97 - 15.04)

* $p < 0.05$ vs 未感染, ** $p < 0.05$ vs 既感染

各 *H. pylori* 感染状態毎の各内視鏡所見の感度、特異度、PPV、NPV を Table 11-13 に示す。未感染の診断の感度、特異度は、RAC が 89.1%、79.8%、FGP が 34.9%、93.4%、稜線状発赤が 32.7%、90.7%で、既感染の診断では地図状発赤 21.2%、98.0%、現感染の診断ではびまん性発赤が 60.0%、94.7%、粘膜腫脹が 44.9%、94.2%、白濁粘液が 23.1%、97.1%、雛襞腫大が 23.1%、96.6%であった。low confidence と判断され除外された内視鏡所見で最も多かったのは RAC とびまん性発赤の両所見で 2.6% (13/498) にみられた。

Table 11. *H. pylori* 未感染の各内視鏡所見の診断能

		<i>H. pylori</i> status		感度(%)	特異度(%)	PPV(%)	NPV(%)
		未感染	他	(95%CI)	(95%CI)	(95%CI)	(95%CI)
RAC	+	269	37	89.1%	79.8%	87.9%	81.6%
	-	33	146	(85.0 - 92.4)	(73.2 - 85.3)	(83.7 - 91.3)	(75.1 - 87.0)
胃底腺ポリープ	+	110	12	34.9%	93.4%	90.2%	45.5%
	-	205	171	(29.7 - 40.5)	(88.8 - 96.6)	(83.4 - 94.8)	(40.4 - 50.7)
稜線状発赤	+	103	17	32.7%	90.7%	85.8%	43.9%
	-	212	166	(27.5 - 38.2)	(85.5 - 94.5)	(78.3 - 91.5)	(38.8 - 49.1)
白色扁平隆起	+	5	2	1.6%	98.9%	71.4%	36.9%
	-	310	181	(0.5 - 3.7)	(96.1 - 99.9)	(29.0 - 96.3)	(32.6 - 41.3)
陥凹型びらん	+	22	11	7.0%	94.0%	66.7%	37.0%
	-	293	172	(4.4 - 10.4)	(89.5 - 97.0)	(48.2 - 82.0)	(32.6 - 41.6)
隆起型びらん	+	47	19	14.9%	89.6%	71.2%	37.8%
	-	268	163	(11.2 - 19.3)	(84.2 - 93.6)	(58.7 - 81.7)	(33.2 - 42.6)
萎縮	+	28	162	8.9%	11.0%	14.7%	6.5%
	-	286	20	(6.0 - 12.6)	(6.8 - 16.5)	(10.0 - 20.6)	(4.0 - 9.9)
黄色腫	+	6	26	1.9%	85.8%	18.8%	33.7%
	-	309	157	(0.7 - 4.1)	(79.9 - 90.5)	(7.2 - 36.4)	(29.4 - 38.2)
過形成性ポリープ	+	8	13	2.5%	92.9%	38.1%	35.6%
	-	307	170	(1.1 - 4.9)	(88.2 - 96.2)	(18.1 - 61.6)	(31.3 - 40.1)
腸上皮化生	+	7	49	2.2%	73.2%	12.5%	30.4%
	-	307	134	(0.9 - 4.5)	(66.2 - 79.5)	(5.2 - 24.1)	(26.1 - 34.9)
地図状発赤	+	1	29	0.3%	84.2%	3.3%	32.9%
	-	314	154	(0.0 - 1.8)	(78.0 - 89.1)	(0.1 - 17.2)	(28.7 - 37.4)
びまん性発赤	+	8	56	2.5%	67.3%	12.5%	27.3%
	-	306	115	(1.1 - 5.0)	(59.7 - 74.2)	(5.6 - 23.2)	(23.1 - 31.8)
粘膜腫脹	+	7	52	2.2%	71.3%	11.9%	29.7%
	-	306	129	(0.9 - 4.6)	(64.1 - 77.7)	(4.9 - 22.9)	(25.4 - 34.2)
白濁粘液	+	4	26	1.3%	85.7%	13.3%	33.4%
	-	311	156	(0.3 - 3.2)	(79.8 - 90.5)	(3.8 - 30.7)	(29.1 - 37.9)
皺襞腫大	+	2	30	0.6%	83.5%	6.2%	32.9%
	-	310	152	(0.1 - 2.3)	(77.3 - 88.6)	(0.8 - 20.8)	(28.6 - 37.4)
鳥肌胃炎	+	5	7	1.6%	96.2%	41.7%	36.3%
	-	307	175	(0.5 - 3.7)	(92.2 - 98.4)	(15.2 - 72.3)	(32.0 - 40.8)

Table 12. *H. pylori* 既感染の各内視鏡所見の診断能

		<i>H. pylori</i> status		感度(%)	特異度(%)	PPV(%)	NPV(%)
		既感染	他	(95%CI)	(95%CI)	(95%CI)	(95%CI)
RAC	+	25	281	24.0%	26.2%	8.2%	55.9%
	-	79	100	(16.2 - 33.4)	(21.9 - 31.0)	(5.4 - 11.8)	(48.3 - 63.3)
胃底腺ポリープ	+	8	114	7.7%	71.1%	6.6%	74.5%
	-	96	280	(3.4 - 14.6)	(66.3 - 75.5)	(2.9 - 12.5)	(69.7 - 78.8)
稜線状発赤	+	13	107	12.5%	72.8%	10.8%	75.9%
	-	91	287	(6.8 - 20.4)	(68.2 - 77.2)	(5.9 - 17.8)	(71.3 - 80.2)
白色扁平隆起	+	1	6	1.0%	98.5%	14.3%	79.0%
	-	103	388	(0.0 - 5.2)	(96.7 - 99.4)	(0.4 - 57.9)	(75.1 - 82.5)
陥凹型びらん	+	6	27	5.8%	93.1%	18.2%	78.9%
	-	98	367	(2.1 - 12.1)	(90.2 - 95.4)	(7.0 - 35.5)	(74.9 - 82.5)
隆起型びらん	+	11	55	10.7%	86.0%	16.7%	78.7%
	-	92	339	(5.5 - 18.3)	(82.2 - 89.3)	(8.6 - 27.9)	(74.5 - 82.4)
萎縮	+	92	98	88.5%	75.0%	48.4%	96.1%
	-	12	294	(80.7 - 93.9)	(70.4 - 79.2)	(41.1 - 55.8)	(93.3 - 98.0)
黄色腫	+	18	14	17.3%	96.4%	56.2%	81.5%
	-	86	380	(10.6 - 26.0)	(94.1 - 98.0)	(37.7 - 73.6)	(77.7 - 85.0)
過形成性ポリープ	+	6	15	5.8%	96.2%	28.6%	79.5%
	-	98	379	(2.1 - 12.1)	(93.8 - 97.9)	(11.3 - 52.2)	(75.5 - 83.0)
腸上皮化生	+	27	29	26.0%	92.6%	48.2%	82.5%
	-	77	364	(17.9 - 35.5)	(89.6 - 95.0)	(34.7 - 62.0)	(78.7 - 86.0)
地図状発赤	+	22	8	21.2%	98.0%	73.3%	82.5%
	-	82	386	(13.8 - 30.3)	(96.0 - 99.1)	(54.1 - 87.7)	(78.7 - 85.8)
びまん性発赤	+	14	50	13.9%	87.0%	21.9%	79.3%
	-	87	334	(7.8 - 22.2)	(83.2 - 90.2)	(12.5 - 34.0)	(75.1 - 83.1)
粘膜腫脹	+	17	42	16.5%	89.3%	28.8%	80.2%
	-	86	349	(9.9 - 25.1)	(85.8 - 92.1)	(17.8 - 42.1)	(76.2 - 83.9)
白濁粘液	+	8	22	7.7%	94.4%	26.7%	79.4%
	-	96	371	(3.4 - 14.6)	(91.6 - 96.5)	(12.3 - 45.9)	(75.5 - 83.0)
雛襞腫大	+	12	20	11.5%	94.9%	37.5%	80.1%
	-	92	370	(6.1 - 19.3)	(92.2 - 96.8)	(21.1 - 56.3)	(76.1 - 83.6)
鳥肌胃炎	+	2	10	1.9%	97.4%	16.7%	78.8%
	-	102	380	(0.2 - 6.8)	(95.3 - 98.8)	(2.1 - 48.4)	(74.9 - 82.4)

Table 13. *H. pylori* 現感染の各内視鏡所見の診断能

		<i>H. pylori</i> status		感度(%)	特異度(%)	PPV(%)	NPV(%)
		現感染	他	(95%CI)	(95%CI)	(95%CI)	(95%CI)
RAC	+	12	294	15.2%	27.6%	3.9%	62.6%
	-	67	112	(8.1 - 25.0)	(23.3 - 32.2)	(2.0 - 6.7)	(55.0 - 69.7)
胃底腺ポリープ	+	4	118	5.1%	71.8%	3.3%	80.1%
	-	75	301	(1.4 - 12.5)	(67.3 - 76.1)	(0.9 - 8.2)	(75.7 - 84.0)
稜線状発赤	+	4	116	5.1%	72.3%	3.3%	80.2%
	-	75	303	(1.4 - 12.5)	(67.8 - 76.5)	(0.9 - 8.3)	(75.8 - 84.1)
白色扁平隆起	+	1	6	1.3%	98.6%	14.3%	84.1%
	-	78	413	(0.0 - 6.9)	(96.9 - 99.5)	(0.4 - 57.9)	(80.6 - 87.2)
陥凹型びらん	+	5	28	6.3%	93.3%	15.2%	84.1%
	-	74	391	(2.1 - 14.2)	(90.5 - 95.5)	(5.1 - 31.9)	(80.4 - 87.3)
隆起型びらん	+	8	58	10.1%	86.1%	12.1%	83.5%
	-	71	360	(4.5 - 19.0)	(82.4 - 89.3)	(5.4 - 22.5)	(79.7 - 86.9)
萎縮	+	70	120	89.7%	71.3%	36.8%	97.4%
	-	8	298	(80.8 - 95.5)	(66.7 - 75.6)	(30.0 - 44.1)	(94.9 - 98.9)
黄色腫	+	8	24	10.1%	94.3%	25.0%	84.8%
	-	71	398	(4.5 - 19.0)	(91.6 - 96.3)	(11.5 - 43.4)	(81.2 - 87.9)
過形成性ポリープ	+	7	14	8.9%	96.7%	33.3%	84.9%
	-	72	405	(3.6 - 17.4)	(94.5 - 98.2)	(14.6 - 57.0)	(81.4 - 88.0)
腸上皮化生	+	22	34	27.8%	91.9%	39.3%	87.1%
	-	57	384	(18.3 - 39.1)	(88.8 - 94.3)	(26.5 - 53.2)	(83.6 - 90.1)
地図状発赤	+	7	23	8.9%	94.5%	23.3%	84.6%
	-	72	396	(3.6 - 17.4)	(91.9 - 96.5)	(9.9 - 42.3)	(81.0 - 87.8)
びまん性発赤	+	42	22	60.0%	94.7%	65.6%	93.3%
	-	28	393	(47.6 - 71.5)	(92.1 - 96.6)	(52.7 - 77.1)	(90.5 - 95.5)
粘膜腫脹	+	35	24	44.9%	94.2%	59.3%	90.1%
	-	43	392	(33.6 - 56.6)	(91.5 - 96.3)	(45.7 - 71.9)	(86.9 - 92.8)
白濁粘液	+	18	12	23.1%	97.1%	60.0%	87.2%
	-	60	407	(14.3 - 34.0)	(95.1 - 98.5)	(40.6 - 77.3)	(83.8 - 90.1)
雛襞腫大	+	18	14	23.1%	96.6%	56.2%	87.0%
	-	60	402	(14.3 - 34.0)	(94.4 - 98.1)	(37.7 - 73.6)	(83.6 - 89.9)
鳥肌胃炎	+	5	7	6.4%	98.3%	41.7%	84.9%
	-	73	409	(2.1 - 14.3)	(96.6 - 99.3)	(15.2 - 72.3)	(81.3 - 87.9)

「胃炎の京都分類」による *H. pylori* 感染状態の診断能

「胃炎の京都分類」の総合診断の正診率は 82.9%であった。各 *H. pylori* 感染状態別の成績を示す (Table 14)。未感染は感度、特異度ともに 90%前後と良好であった。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。

Table 14. 「胃炎の京都分類」の総合診断による *H. pylori* 感染状態の診断能

<i>H. pylori</i> 感染状態	感度	特異度	PPV	NPV	DOR
未感染	88.3%	92.9%	95.5%	82.1%	98.6
既感染	78.8%	90.0%	69.5%	94.2%	37.0
現感染	67.1%	91.4%	59.6%	93.6%	21.7

予測モデルの検討結果

予測モデルの正診率は除菌歴の情報なしでは83.5%であった。各*H. pylori*感染状態の成績を示す。除菌歴の情報なしでは「胃炎の京都分類」の総合診断と同等の結果で、未感染では感度、特異度ともに90%前後と良好で、既感染、現感染も特異度は約90%と良好であったが、感度が75.0%、59.7%と低下した(Table 15)。除菌歴の情報ありでは正診率93.4%となり、各*H. pylori*感染状態の感度も94.0%、94.0%、88.1%、と改善した。除菌歴の情報を加えると既感染と現感染の診断能が上がった(Table 16)。

Table 15. 予測モデルによる診断能（除菌歴の情報なし）

<i>H. pylori</i> 感染状態	感度	特異度	PPV	NPV
未感染	91.6%	88.6%	93.5%	82.1%
既感染	75.0%	89.9%	67.0%	94.2%
現感染	59.7%	94.7%	65.6%	93.6%

Table 16. 予測モデルによる診断能（除菌歴の情報あり）

<i>H. pylori</i> 感染状態	感度	特異度	PPV	NPV
未感染	94.0%	93.4%	96.2%	89.7%
既感染	94.0%	100%	100%	98.4%
現感染	88.1%	94.7%	73.8%	97.0%

4. 考察

*H. pylori*未感染、既感染、現感染の各*H. pylori*感染状態を正確に診断することは胃癌の発生リスクを知る為に重要である。しかし、既報のABC法は胃癌リスクを血清診断で行うことが目的で*H. pylori*感染状態を直接評価していない^{56,57}。A→B→C群の順に胃癌の発見率が上昇し、A群で胃癌は発見されなかった²⁹、と報告されたが、A群にも*H. pylori*既感染や現感染が紛れ込むことが後に報告され³⁰、「A群=*H. pylori*未感染」と判断できないことがわかってきた。また、内視鏡による胃炎の診断は過去の胃炎診断学を踏まえて作成されたが、前向きにその妥当性を検証した報告はない。我々の知る限り*H. pylori*未感染、既感染、現感染の3つの*H. pylori*感染状態を前向きに評価した報告は血清学的診断でも内視鏡診断でも存在しない。そのため、今回我々は新たに血清学的診断および胃炎の京都分類を用いた内視鏡検査による*H. pylori*感染状態診断の可能性を前向きに検討した。

検討①の結果から、血清による内視鏡のscreeningが必要な対象集約は*H. pylori*抗体のみで行うのが妥当であると考えられた。しかし、*H. pylori*未感染の診断は、AUCの最も高い*H. pylori*抗体でも、感度・特異度が90%を下回った。その為、PG I/II比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。これは、*H. pylori*感染既往例を*H. pylori*未感染と誤分類する偽陰性症例が増えることになる。胃癌検診の対象集約として血清診断を利用する意義を考えた時、胃癌リスクのある症例が未感染と判定され、その後の胃癌検診から除外されるリスクとなるため問題がある。これは過去の報告と一致する結果である^{30,58}。今回の検討結果からは、除菌歴がないことを十分に確認した上で、*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と考えられた。この結果はABC分類運用ワーキンググループによる遡及的な多施設共同研究⁵⁹の結果に矛盾しないものであった。

*H. pylori*未感染の血清学的診断が難しい理由はいくつか考えられるが、一つ目の理由として、近年の*H. pylori*感染率の低下に加えて除菌後の症例が増加していることがあげられる。*H. pylori*抗体はIgGを測定しているので、除菌後に徐々に低下していく^{60,61}。その為、*H. pylori*抗体10 U/mL未満の例に*H. pylori*未感染、既感染が混在し正確な判断を困難にしている。除菌歴を慎重に聴取することが重要であるが、実臨床では除菌歴の記憶が不正確であったり、除菌歴のない偶然除菌・自然除菌例もある。我々の検討結果でも*H. pylori*既感染21例中15例は除菌歴があったが、残りの6例は除菌歴がなくA群の偶然除菌または自然除菌例と考えられた(Table 7)。この6例中2例は*H. pylori*抗体3 U/mL未満であった。*H. pylori*抗体単独では見過ごされる例が存在する。今回用いた*H. pylori*抗体の測定系では3 U/mL未満は測定不能である。3 U/mL未満も詳細に測定できればより適切なカットオフ値を設定できる可能性はある。しかし、3 U/mL 未満

の領域で既感染と未感染を区別するために高感度測定法を用いた検討も報告されている⁶²が、学会の間では未だに様々な意見があるのが現状である。

検討①の limitation は、本研究は単施設の比較的少数例の検討である点である。しかし、前向きに詳細な除菌歴の聴取をおこない、UBT と内視鏡診断を総合的に診断した感染状態を gold standard にした検討である。この点が今後多数例で検討するにあたり重要な役割を果たすと考えている。

検討②の結果から、京都分類の 16 の内視鏡所見から最適な診断をする予測モデルと内視鏡医による京都分類の総合診断が同等であったことが示された。これによって、「胃炎の京都分類」を利用した内視鏡医による *H. pylori* 感染状態診断の妥当性が示された。この検討は内視鏡によって 3 つの *H. pylori* 感染状態診断の診断能を検討した初めての前向き研究である。特に、除菌歴の情報を内視鏡医に対して blind で検討した点が一つ目の特長である。除菌歴の情報が内視鏡評価に影響を与える為である。また、過去の *H. pylori* 感染診断能の検討は静止画を review して行う検討が多い⁶³。今回の検討は前向きに実際の内視鏡検査を行った施行医がリアルタイムで所見から判断した検討である。この 2 点が本検討の特長である。

除菌歴の情報なしで内視鏡所見を評価した結果、「胃炎の京都分類」の 16 の内視鏡所見の中で、特に未感染では RAC、FGP、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。これは Watanabe らの遡及的検討の結果⁶³に一致する。

しかし、個々の内視鏡所見単独による診断能は内視鏡医による総合診断を上回らなかった。未感染は京都分類の総合診断は感度 88.3%、特異度 92.4%であった。単独の内視鏡所見では RAC が感度 89.1%、特異度 79.8%と京都分類の成績に近いが未感染でも RAC がみられない症例のとき、RAC のみでは判定が出来ない。また、FGP、稜線状発赤は特異度が約 90%あるが感度が 30%台と低かった。現感染の診断も同様で、京都分類の総合診断は感度 67.1%、特異度 91.4%であるが、びまん性発赤、粘膜腫脹、白濁粘液、皺襞腫大の 4 所見は特異度が 90%以上であるが、感度が 23-60%と低い。さらに、既感染の診断は、未感染と現感染の所見が同時に存在することがあるため、内視鏡医には判断が難しい。胃粘膜の萎縮所見は既感染の診断における odds が高いが現感染でもみられるので鑑別の指標にはならない。その次の地図状発赤は特異度が高く診断に有用であるが頻度が稀 (6.0%、30/498) で感度 21.2%と低いのが問題点である。

複数の所見を組み合わせる総合診断するのが適切と考えられたが、「胃炎の京都分類」の総合診断の方法がもっとも妥当であるのか検証がされていない。そのため我々は機械学習的手法により従来の胃炎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と、「胃炎の京都分類」を利用した内視鏡医の総合診断を比較検討し

た。その結果、内視鏡医による総合診断と今回作成した予測モデルの診断能は同等であった。特に未感染の診断能は良好であったのは重要な点である。既感染、現感染を未感染と誤診した場合、胃癌 screening の対象から外れてしまうことになる為である。その一方、現感染、既感染の感度は未感染に比べて低かった。今回の検討では内視鏡医の所見の評価への影響を避けるために除菌歴の情報を blind で内視鏡を行い診断しているので、それが原因の可能性はある。除菌歴の情報を加えた予測モデルでは3つの感染状態全てで感度・特異度が90%近くかそれ以上に改善し、現感染、既感染の判別が改善した。これは実際の臨床の場面で内視鏡検査前に十分な除菌歴の問診を行って検査するのが非常に重要であることを示している。

また、京都分類の16の内視鏡所見から最適な診断をする予測モデルと内視鏡医による総合診断が同等であったことは「胃炎の京都分類」の診断方法による内視鏡医の総合診断は最も効率的な診断ができていることを証明している。しかし、その一方で、現在の「胃炎の京都分類」の診断理論ではこれ以上は改善しない、という限界も示されたことになる。十分な除菌歴の問診をした上でも内視鏡検査で判断が難しい場合は、積極的に尿素呼気試験や urease test などの *H. pylori* 検査を追加して診断精度を高めるように努めるべきである。

「胃炎の京都分類」は *H. pylori* 感染状態診断に有用であるが、16の内視鏡所見を組み合わせて総合診断を行うのは初学者には難しい可能性がある。この予測モデルを初学者の診断学習に利用できるのではないか。今後引き続き検討していきたい。

検討②の Limitation を示す。一つ目は単施設の検討である点である。二つ目は試験開始前にレクチャーはしているが、試験開始後は内視鏡医個人が判断している点である。検査終了後に複数人で同じ症例について discussion はしていないので、内視鏡医間の inter-observer agreement が不明である。しかし、京都分類の内視鏡医間の内視鏡所見の一致率が高いことは既報にて報告されている⁶³。

総括及び結論

本研究において以下の知見が得られた。

1. 血清による内視鏡のサーベイランスが必要な対象集約は *H. pylori* IgG 抗体で行うのが妥当である。
2. *H. pylori* IgG 抗体は 3 U/mL 未満を未感染、3－10 U/mL 未満を既感染、10 U/mL 以上を現感染と診断する診断基準が最も適切であった。
3. *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った。

今回の検討によって、過去の後向き研究の結果から提案された血清と内視鏡による *H. pylori* 感染状態診断の妥当性が、前向き研究によって初めて示された。

今回の知見が今後の胃癌撲滅に貢献することに期待したい。

謝辞

本稿を終えるにあたり、社会人である私に本研究の機会を与えて下さるとともにご指導、ご鞭撻を賜りました北海道大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 坂本直哉教授に深く感謝申し上げます。

本研究の遂行に当たり終始、直接の御指導を賜りました、国立病院機構函館病院 院長 加藤元嗣先生、同 消化器病センター長 間部克裕先生、北海道大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 工藤俊彦講師に心より感謝申し上げます。

研究計画・統計学的検討に関する助言、指導、ご協力をいただいた東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター 野島正寛准教授に深甚なる謝意を表します。

最後に、社会人大学院への入学を許可して下さった私の勤務先の NTT 東日本札幌病院 小池隆夫院長と、症例集積に多大なるご協力をいただいた消化器内科の同僚の先生達、および、ドックセンター センター長 綿野敬子先生、同センタースタッフの皆様には感謝の念に堪えません。皆様の御理解・御協力がなければ本研究はなし得ませんでした。心より感謝致します。

2018 年 3 月

吉井 新二

引用文献

1. Warren, J. R., & Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* **1**, 1273-1275 (1983).
2. Ono, S., Kato, M., Suzuki, M., Ishigaki, S., Takahashi, M., Haneda, M., Mabe, K. & Shimizu, Y. Frequency of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy. *Digestion* **86**, 59-65 (2012).
3. Matsuo, T., Ito, M., Takata, S., Tanaka, S., Yoshihara, M. & Chayama, K. Low Prevalence of *Helicobacter pylori*-negative Gastric Cancer among Japanese. *Helicobacter* **16**, 415-419 (2011).
4. Correa, Pelayo, Cuello C, D. E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Columbian migrants. *J. Natl. Cancer. Inst.* **44**, 297-306 (1970).
5. Correa, P. Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention 1. *CANCER Res.* **52**, 6735-6740 (1992).
6. Forman, D., Newell, D. G., Fullerton, F., Yarnell, J. W., Stacey, A. R., Wald, N. & Sitas, F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Bmj* **302**, 1302-5 (1991).
7. Parsonnet, J., Friedman, G. D., Vandersteen, D. P., Chang, Y., Vogelstein, J. H., Orentreich, N. & Sibley, R. K. *Helicobacter pylori* Infection and the Risk of Gastric Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **325**, 1127-1131 (1991).
8. Nomura, A., Stemmermann, G. N., Chyou, P.-H., Kato, I., Perez-Perez, G. I. & Blaser, M. J. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N. Engl. J. Med.* **325**, 1132-1136 (1991).
9. Asaka, M., Kimura, T., Kato, M., Kudo, M., Miki, K., Ogoshi, K., Kato, T., Tatsuta, M. & Graham, D. Y. Possible Role of *Helicobacter pylori* Infection in Early Gastric Cancer Development. *Cancer* **73**, 2691-2694 (1994).
10. Sugiyama, A., Maruta, F., Ikeno, T., Ishida, K., Kawasaki, S., Katsuyama, T., Shimizu, N. & Tatematsu, M. *Helicobacter pylori* Infection Enhances W-Methyl-/N-nitrosourea-induced Stomach Carcinogenesis in the Mongolian Gerbil. *CANCER Res.* **58**, 2067-2069 (1998).
11. Watanabe, T., Tada, M., Nagai, H., Sasaki, S. & Nakao, M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils.

- Gastroenterology* **115**, 642-648 (1998).
12. Huang, J. Q., Sridhar, S., Chen, Y. & Hunt, R. H. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* **114**, 1169-1179 (1998).
 13. Komoto, K., Haruma, K., Kamada, T., Tanaka, S., Yoshihara, M., Sumii, K., Kajiyama, G. & Talley, N. J. *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia: Correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am. J. Gastroenterol.* 1271-1276 (1998).
 14. Danesh, J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* **13**, 851-856 (1999).
 15. Yamagata, H., Kiyohara, Y., Aoyagi, K., Kato, I., Iwamoto, H., Nakayama, K., Shimizu, H., Tanizaki, Y., Arima, H., Shinohara, N., Kondo, H., Matsumoto, T. & Fujishima, M. Impact of *Helicobacter pylori* Infection on Gastric Cancer Incidence in a General Japanese Population. *Arch. Intern. Med.* **160**, 1962 (2000).
 16. Haruma, K., Komoto, K., Kamada, T., Ito, M., Kitadai, Y., Yoshihara, M., Sumii, K. & Kajiyama, G. *Helicobacter pylori* infection is a major risk factor for gastric carcinoma in young patients. *Scand. J. Gastroenterol.* **35**, 255-9 (2000).
 17. Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N. & Schlemper, R. J. *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. *N. Engl. J. Med.* **345**, 784-789 (2001).
 18. Tanaka, A., Kamada, T., Inoue, K., Shiotani, A., Kusunoki, H., Manabe, N., Ito, M., Hata, J. & Haruma, K. Histological evaluation of patients with gastritis at high risk of developing gastric cancer using a conventional index. *Pathol. Res. Pract.* **207**, 354-358 (2011).
 19. 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会: 日本ヘリコバクター学会” *H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン” 2009改訂版. . 日本ヘリコバクター学会誌 **10**, 104-128 (2000).
 20. Uemura, N., Mukai, T., Okamoto, S., Yamaguchi, S., Mashiba, H., Taniyama, K., Sasaki, N., Haruma, K., Sumii, K. & Kajiyama, G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **6**, 639-42 (1997).

21. Take, S., Mizuno, M., Ishiki, K., Nagahara, Y., Yoshida, T., Yokota, K., Oguma, K., Okada, H. & Shiratori, Y. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am. J. Gastroenterol.* (2005).
22. Fukase, K., Kato, M., Kikuchi, S., Inoue, K., Uemura, N., Okamoto, S., Terao, S., Amagai, K., Hayashi, S., Asaka, M. & Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **372**, 392-7 (2008).
23. Bae, S. E., Jung, H.-Y., Kang, J., Park, Y. S., Baek, S., Jung, J.-H., Choi, J. Y., Kim, M.-Y., Ahn, J. Y., Choi, K.-S., Kim, D. H., Lee, J. H., Choi, K. D., Song, H. J., Lee, G. H. & Kim, J.-H. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Metachronous Recurrence After Endoscopic Resection of Gastric Neoplasm. *Am. J. Gastroenterol.* 60-67 (2014).
24. Ford, A. C., Forman, D., Hunt, R. H., Yuan, Y. & Moayyedi, P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 348:g3174(2014).
25. Kamada, T., Hata, J., Sugiu, K., Kusunoki, H., Ito, M., Tanaka, S., Inoue, K., Kawamura, Y., Chayama, K. & Haruma, K. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: Results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1121-1126 (2005).
26. Ueda, J., Goshō, M., Inui, Y., Matsuda, T., Sakakibara, M., Mabe, K., Nakajima, S., Shimoyama, T., Yasuda, M., Kawai, T., Murakami, K., Kamada, T., Mizuno, M., Kikuchi, S., Lin, Y. & Kato, M. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection by Birth Year and Geographic Area in Japan. *Helicobacter* **19**, 105-110 (2014).
27. Reserch Center For Cancer Prevention And Screening. National Cancer Center:Japanese guidelines for gastric cancer screening.2014. (2014). Available at: http://canscreen.ncc.go.jp/pdf/iganguide2014_150421.pdf. (Accessed: 18th November 2017)
28. Jun, J. K., Choi, K. S., Lee, H.-Y., Suh, M., Park, B., Song, S. H., Jung, K. W., Lee, C. W., Choi, I. J., Park, E.-C. & Lee, D. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology* 1319-1328 (2017).

29. 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.* **87**, 405-14 (2011).
30. Boda, T., Ito, M., Yoshihara, M., Kitamura, Y., Matsuo, T., Oka, S., Tanaka, S. & Chayama, K. Advanced method for evaluation of gastric cancer risk by serum markers: Determination of true low-risk subjects for gastric neoplasm. *Helicobacter* **1-8** (2014).
31. Kikuchi, S. & Miwa, H. Efficacy of direct ELISA kit ‘E Plate “Eiken” *H. pylori* Antibody’ on diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Med Pharm Sci* **43**, 581-586 (2000).
32. 菊地正悟. 「血清抗*H. pylori* IgG抗体検査」の陽性・陰性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26年12月25日)に至った背景と経過(解説). *日本ヘリコバクター学会誌* **17**, 21-24 (2015).
33. Schindler, R. Die diagnostische Bedeutung der Gastroskopie. *Mun Med Wochenschr* **69**, 535-537 (1922).
34. Schindler, R. Chronic gastritis. *Bull N Y Acad Med* **15**, 322-337 (1939).
35. Schindler, R. *Gastritis*, Grune & Stratton. (1947).
36. 田坂定孝, 高橋忠雄 & 崎田隆夫. ガストロカメラによる胃疾患の研究. *総合臨床* **5**, 1-9 (1956).
37. Kimura, K. & Takemoto, T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* **1**, 87-97 (1969).
38. Price, A. B. The Sydney System: Histological division. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **6**, 209-222 (1991).
39. Tytgat, G. N. J. The Sydney System: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **6**, 223-234 (1991).
40. Dixon, M. F., Genta, R. M., Yardley, J. H. & Correa, P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* **20**, 1161-81 (1996).
41. 春間賢, 加藤元嗣, 井上和彦, 村上和成 & 鎌田智有. 胃炎の京都分類. *日本メディカルセンター*, (2014).
42. 鎌田智有, 春間賢, 井上和彦 & 塩谷昭子. *Helicobacter pylori*感染と内視鏡的胃炎—胃炎の京都分類—. *日本消化器病学会雑誌* **112**, 982-993 (2015).
43. Miki, K., Urita, Y., Moriyama, K. & Kitajima, S. Evaluation of pepsinogen

- I and pepsinogen II assay reagents on fully automated chemiluminescent enzyme immunoassay system, Lumipulse Presto II. *Jpn J Med Pharm Sci* **56**, 889-896 (2006).
44. Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* **48**, 452-458 (2013).
 45. Yagi, K., Nakamura, A. & Sekine, A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **17**, 39-45 (2002).
 46. Kitamura, Y., Yoshihara, M., Ito, M., Boda, T., Matsuo, T., Kotachi, T., Tanaka, S. & Chayama, K. Diagnosis of *Helicobacter pylori*-induced gastritis by serum pepsinogen levels. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **30**, 1473-1477 (2015).
 47. Kato, T., Yagi, N., Kamada, T., Shimbo, T., Watanabe, H. & Ida, K. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa by endoscopic features: A multicenter prospective study. *Dig. Endosc.* **25**, 508-518 (2013).
 48. Nagata, N., Shimbo, T., Akiyama, J., Nakashima, R., Kim, H. H., Yoshida, T., Hoshimoto, K. & Uemura, N. Predictability of Gastric Intestinal Metaplasia by Mottled Patchy Erythema Seen on Endoscopy. *Gastroenterol. Res.* **4**, 203-209 (2011).
 49. Nomura, S., Terao, S., Adachi, K., Kato, T., Ida, K., Watanabe, H. & Shimbo, T. Endoscopic diagnosis of gastric mucosal activity and inflammation. *Dig. Endosc.* **25**, 136-146 (2013).
 50. Kato, M., Terao, S., Adachi, K., Nakajima, S., Ando, T., Yoshida, N., Uedo, N., Murakami, K., Ohara, S., Ito, M., Uemura, N., Shimbo, T., Watanabe, H., Kato, T. & Ida, K. Changes in endoscopic findings of gastritis after cure of *H. pylori* infection: Multicenter prospective trial. *Dig. Endosc.* **25**, 264-273 (2013).
 51. Nishibayashi, H., Kanayama, S., Kiyohara, T., Yamamoto, K., Miyazaki, Y., Yasunaga, Y., Shinomura, Y., Takeshita, T., Takeuchi, T., Morimoto, K. & Matsuzawa, Y. *Helicobacter pylori*-induced enlarged-fold gastritis is associated with increased mutagenicity of gastric juice, increased oxidative DNA damage, and an increased risk of gastric carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **18**, 1384-1391 (2003).
 52. Miyamoto, M., Haruma, K., Yoshihara, M., Hiyama, T., Sumioka, M., Nishisaka, T., Tanaka, S. & Chayama, K. Nodular gastritis in adults is caused by *Helicobacter pylori* infection. *Dig. Dis. Sci.* **48**, 968-75 (2003).

53. Glas, A. S., Lijmer, J. G., Prins, M. H., Bonsel, G. J. & Bossuyt, P. M. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J. Clin. Epidemiol.* **56**, 1129-35 (2003).
54. Tibshirani, R. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *J. R. Stat. Soc. Ser. B* **58**, 267-288 (1996).
55. Lim, E. L., Trinh, D. L., Ries, R. E., Wang, J., Gerbing, R. B., Ma, Y., Topham, J., Hughes, M., Pleasance, E., Mungall, A. J., Moore, R., Zhao, Y., Aplenc, R., Sung, L., Kolb, E. A., Gamis, A., Smith, M., Gerhard, D. S., Alonzo, T. A., Meshinchi, S. & Marra, M. A. MicroRNA Expression-Based Model Indicates Event-Free Survival in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* **35**, 3964-3977 (2017).
56. Watabe, H. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* **54**, 764-768 (2005).
57. Mizuno, S., Miki, I., Ishida, T., Yoshida, M., Onoyama, M., Azuma, T., Habu, Y., Inokuchi, H., Ozasa, K., Miki, K. & Watanabe, Y. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. *Dig. Dis. Sci.* **55**, 3132-3137 (2010).
58. Kato, S., Matsukura, N., Tsukada, K., Matsuda, N., Mizoshita, T., Tsukamoto, T., Tatematsu, M., Sugisaki, Y., Naito, Z. & Tajiri, T. *Helicobacter pylori* infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: Incidence and pathological characteristics. *Cancer Sci.* **98**, 790-794 (2007).
59. 包括的胃がん予防のための推奨指針. Available at: http://www.jshr.jp/pdf/info/topics/20170731/com_info_2.pdf. (Accessed: 18th November 2017)
60. Cutler, A. F. & Prasad, V. M. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. *Am. J. Gastroenterol.* **91**, 85-8 (1996).
61. Kosunen, Timo, U., Seppala & Kari. Diagnostic Value of Decreasing IgG, IgA, and IgM Antibody Titres After Eradication of *Helicobacte*. *Lancet* **339**, 893-895 (1992).
62. 大原信行 & 関根和人. 血清*Helicobacter pylori* IgG抗体価による未感染と既感染との鑑別. 日本ヘリコバクター学会誌 **18**, 30-35 (2016).

63. Watanabe, K., Nagata, N., Nakashima, R., Furuhata, E., Shimbo, T., Kobayakawa, M., Sakurai, T., Imbe, K., Niikura, R., Yokoi, C., Akiyama, J. & Uemura, N. Predictive findings for *Helicobacter pylori*-uninfected, -infected and -eradicated gastric mucosa: Validation study. *World J. Gastroenterol.* **19**, 4374-4379 (2013).