

学位論文題名

A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and ^{13}C -urea breath test

(ヘリコバクターピロリ除菌治療前後における改良型迅速ウレアーゼ試験の有用性についての前向き検討；組織鏡検、培養、 ^{13}C -尿素呼気試験との比較)

学位論文内容の要旨

(背景・目的)

胃炎、消化性潰瘍、胃MALTリンパ腫などの消化器疾患とヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*, 以下HP) との関連性が明らかとなり、HPの感染診断、除菌治療が重要となってきた。HPの診断法には培養、組織鏡検、迅速ウレアーゼ試験(以下RUT)や血清抗体測定、 ^{13}C -尿素呼気試験(以下UBT)などがある。感染診断におけるこれらの検査法の有用性については検討されているが、除菌治療後の成否判定においては十分に検討されていない。RUTはHPの有する強力なウレアーゼ活性を利用する間接的診断法であるが、検査法が簡単であり、安価なため一般臨床においては最も有用な方法である。組織鏡検や培養と異なり、どの施設でも同等の精度で診断でき、内視鏡後短時間で判定が可能である。従来市販キットであるCLOテストが広く使用されてきたが、感度の改良を加えたピロリテックテスト(以下PT)やヘリコチェックテスト(以下HC)が開発された。今回、これらの改良型RUTについて除菌治療前のHP感染診断および除菌治療後の除菌判定における有用性につき検討した。

(対象と方法)

除菌治療を受けていない胃炎および胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者115例(以下、除菌未施行群)と培養または組織鏡検にてHP陽性が確認され除菌治療を施行し、治療終了後少なくとも4週を経過している胃炎および胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者163例(以下、除菌群)を対象とした。残胃、重篤な合併症、妊娠、検査前4週以内にプロトンポンプ阻害剤や抗菌剤を服用した症例は除外した。検査前に全対象からinformed consentを得た。上部消化管内視鏡検査時に幽門部および体部大彎より各4箇所ずつ生検し、培養、鏡検、HCとPTを施行した。RUTは室温にて色調変化を目視判定した。鏡検はヘマトキシリンエオジン染色にて行い、必要に応じギムザ染色を追加した。全例、内視鏡終了後、UBTを施行した。UBTは質量分析計にて測定し、 $\Delta^{13}\text{C}\text{CO}_2$ カットオフ値が2.5%以上を陽性とした。組織鏡

検、培養、UBTを組み合わせ、いずれかが陽性をHP陽性、すべて陰性をHP陰性と判定した。それぞれのRUTにつき、体部、幽門部、体部および幽門部における感度、特異性、陽性的中率（PPV）、陰性的中率（NPV）を比較した。統計学的検討は χ^2 検定またはFisherの直接確立計算法を用い、危険率0.01以下を有意差ありとした。

（結果と考察）

1) 除菌未施行群（除菌前）における検討

除菌未施行群115例において、100例がHP陽性、15例がHP陰性であった。HP陽性100例のうち、HCでは91例、PTでは92例が陽性であった。HP陰性例ではHC、PTとも全例陰性であった。感度、特異性、PPV、NPVは、HCではそれぞれ、体部で90.0%、100%、100%、60.0%、幽門部で78.0%、100%、100%、40.5%、体部および幽門部では91.0%、100%、100%、62.5%であった。PTでは、体部で86.0%、100%、100%、51.7%、幽門部で78.0%、100%、100%、40.5%、体部および幽門部では92.0%、100%、100%、65.2%であった。HCとPTの結果に統計学的に有意差は認めなかった。陽性結果の約80%は20分以内に判定可能であった。体部と幽門部を組み合わせると感度が有意に高くなった。また、HCでは体部の感度が幽門部に比較し有意に優れていた。この結果からRUTを使用するHPの診断には、体部生検標本を追加すべきであると考えられた。以上より、除菌未施行群のHP感染診断において、RUTの感度は高く、有用な方法と考えられた。

2) 除菌群（除菌後）における検討

除菌群163例において、38例がHP陽性、125例がHP陰性であった。HP陽性38例のうちHC、PTとも23例で陽性であり、HP陰性125例のうち124例で陰性を示した。したがって、感度、特異性、PPV、NPVは、HCではそれぞれ、体部で55.3%、99.2%、95.5%、87.9%、幽門部で55.3%、100%、100%、88.0%、体部および幽門部では60.5%、99.2%、95.8%、89.2%であった。PTでは、体部で50.0%、99.2%、95.0%、86.7%、幽門部で55.3%、100%、100%、88.0%、体部および幽門部では60.5%、99.2%、95.8%、89.2%であった。HCとPTの結果に統計学的に有意差は認めなかった。除菌未施行群と異なり、体部と幽門部の組み合わせによる結果に統計学的に有意差は認めなかった。これらの結果より、除菌後の感度は、除菌前より低いことが明らかとなった。生検数の増加が感度を上げる可能性はあるが、少なくとも体部、幽門部各1箇の生検では不十分であった。RUT陰性例については、鏡検やUBTを診断の確立に追加すべきと考えられた。RUTにより、除菌失敗例の半数以上は内視鏡後1、2時間以内にHPの有無を判定できた。現時点で、HPの診断におけるUBTの有用性はすでに確立されているが、UBTは高価であり内視鏡検査費用とほぼ同等であることが難点とされている。したがって、HPの診断にはRUTをまず選択し、RUT陽性例については、他の検査を追加する必要性は低いと思われた。

（結語）

改良型のRUTであるHCとPTは、除菌治療前のHP診断において、良好な感度と特異性を示し、有用な検査法であった。しかし、除菌治療後のHP診断における感度は除菌前より低いことが明らかとなった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 邦 彦
副 査 教 授 浅 香 正 博
副 査 教 授 小 池 隆 夫

学 位 論 文 題 名

A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and ^{13}C -urea breath test

(ヘリコバクターピロリ除菌治療前後における
改良型迅速ウレアーゼ試験の有用性についての前向き検討；
組織鏡検、培養、 ^{13}C -尿素呼気試験との比較)

迅速ウレアーゼ試験（以下RUT）は胃粘膜生検材料を用い、そこに存在する*Helicobacter pylori*（以下*H.pylori*）のウレアーゼ活性を検出する診断法であるが、検査法が簡単であり、短時間で判定可能、安価なため、一般臨床では最も利用可能な方法である。改良型RUTであるヘリコチェック（以下HC）、ピロリテック（以下PT）について除菌治療前の*H.pylori*感染診断および除菌治療後の除菌判定における有用性につき、培養、組織鏡検および ^{13}C -尿素呼気試験と比較検討した。除菌未施行群15例の検討では、体部と幽門部の結果を組み合わせると感度が有意に高くなり、良好な感度（HC 91%、PT 92%）と特異性（HC 100%、PT 100%）を示し有用な検査法と考えられた。したがって、除菌前の*H.pylori*感染診断では、幽門部に体部の生検を追加すべきであり、この場合、RUT陽性であれば一般臨床においては培養、組織鏡検は不要と思われた。除菌後163例の検討では、除菌未施行群と異なり、体部のみ、幽門部のみの結果と体部と幽門部を組み合わせた結果間の感度に統計学的に有意差を認めなかった。除菌後の感度（HC 60.5%、PT 60.5%）は除菌前より低く、RUT陰性例については、鏡検や尿素呼気試験を追加すべきと考えられた。RUT陽性例については、他の検査を追加する必要性は低いと思われた。

公開発表にあたって、副査の小池教授から、除菌判定の時期および除菌治療後の内視鏡検査の必要性について質問があった。申請者は、除菌判定は抗菌剤内服終了後、少なくとも4週以降に判定すべきであり、病変の治癒確認、新たな病変の検索のため除菌後も内視鏡検査を施行すべきであると回答した。次に、尿素呼気試験のみで除菌判定が可能であるか、尿素呼気試験の偽陰性の可能性についての質問があった。申請者は、除菌判定は尿素呼気試験のみで可能であるが、RUT同様に*H.pylori*の菌数減少によりウレアーゼ活性が低下している場合は偽陰性が生じる。しかし、尿素呼気試験は胃全体のウレアーゼ活性を反映するため感度が高く、除菌判定には最適な検査法

と考えられていると回答した。さらに、除菌判定で*H.pylori*陰性の場合も1年後に内視鏡検査が必要か、除菌失敗例ではいつ、菌量が元に戻るかについて質問があった。除菌成功後の*H.pylori*再陽性化は判定時の偽陰性であり、1年以内に再陽性化することが多く、除菌成功例においても、内視鏡再検が望ましいと回答した。また、保険適応後のガイドラインにつき質問があった。日本ヘリコバクター学会のガイドラインでは、除菌治療前はいずれの検査法でもよいが、除菌判定は治療終了4週以降に施行し、尿素呼気試験を含むことが望ましいと記載されていると回答した。次に主査の小林教授よりRUT偽陽性となる細菌につき質問があった。申請者は臨床上問題となるのは、*Helicobacter heilmannii*であるが、頻度は0.5%以下と希であると回答した。次に、感染経路について質問があった。申請者は経口感染が示唆されているが、現時点で明らかではないと回答した。続いて、非侵襲的検査法として、唾液や胃洗浄液のウレアーゼ活性検出の可能性、小児に推奨される検査法につき質問があった。申請者は口腔内にはウレアーゼ活性のある菌が存在し、唾液では偽陽性となり不適である。また、胃粘液については検討したが、検査手技が煩雑となり、実用的ではなかったと回答した。また、小児には非侵襲的な尿素呼気試験と便中抗原測定法が推奨されると回答した。次ぎにウレアーゼ陰性の*H.pylori*の有無、その病原性につき質問があった。申請者はウレアーゼ陰性の*H.pylori*は存在するが、胃粘膜に定着できず臨床上問題とならないと回答した。次ぎに副査の浅香教授より、従来より頻用されているCLOテストを検討していない理由、各検査キットの変色点のpH、疾患別の感度の違い、培養、鏡検との感度の違いにつき質問があった。申請者は今回の検討は除菌判定におけるRUTの有用性の検討が主目的であり、事前の検討でCLOの約8倍の感度を有するHC、PTを用いたと回答した。各検査キットの変色点はPTがpH3~4、CLO、HCがpH6~7であり、また、疾患別にみると十二指腸潰瘍では体部と幽門部の感度に差はなく、胃潰瘍では体部の感度が幽門部より高く、幽門粘膜の萎縮、腸上皮化生の影響が考えられると回答した。RUTの感度は培養より高く、組織鏡検はGiemsa染色を加えるとRUTとほぼ同等であり、両者を併用すると検査精度は高くなると回答した。最後にスクリーニング目的の場合は培養は不要と考えて良いかと質問があった。申請者は一般臨床では不要と考えるかと回答した。

本研究は*H.pylori*除菌治療前後における改良型迅速ウレアーゼ試験の有用性を明らかとし、今後の一般臨床における*H.pylori*診断の指標を示した発表であったため、審査員一同はこれらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位をうけるのに十分な資格を有するものと判定した。