

原 著

Helicobacter pylori 感染の診断検査の有効性と費用

楊 新 軍, 久 繁 哲 徳

徳島大学医学部衛生学講座 (主任: 久繁哲徳教授)

(平成12年7月7日受付)

Helicobacter pylori の感染診断は、消化性潰瘍に対する除菌療法の基礎である。そこで、感染診断に用いる検査方法について、その有効性と費用、経済的効率の観点から、総合的な検討を行った。対象としては、消化性潰瘍と診断された患者、および消化性潰瘍疑いの消化不良の患者を設定した。検査方法としては、内視鏡を用いる (侵襲的) 方法として培養法と組織学鏡検法を、用いない (非侵襲的) 方法として¹³C-UBT を用いた。その結果、検査有効性のメタ・アナリシスにより、感度が最も高かったのは¹³C-UBT、特異度が最も高かったのは培養法であった。また、それらを統合する正確性が高かったのは UBT であった。また、安全性と侵襲性の面でも、UBT が優れていた。検査の費用は UBT が最も少なく、逆に鏡検法が最も多く、その2倍近くの値を示していた。経済的効率では、UBT が正確な診断数が最も多く、費用が最も少ないため、他の二つの検査法と比べて、費用が減少し効果が増加する、つまり優勢な種類に該当していた。したがって、UBT を積極的に利用する強い根拠が推定された。この結果は、感度分析の結果でも支持された。今後、さらに詳細な検討を実施し、臨床および医療政策の決定に利用することが必要と考えられる。

はじめに

消化性潰瘍の発症に *Helicobacter pylori* が深く関与していることが明らかにされており、国際的には除菌療法が標準的治療法として確立している¹⁻³⁾。また、除菌療法の導入に際して、経済的評価がさまざまな形で実施され、その効率性が明らかにされている⁴⁻¹⁰⁾。わが国では、除菌療法は保険適用が行われていないが、すでに無作為比較試験によりその有効性が示唆されており¹¹⁾、専門学会からも除菌ガイドラインが検討される¹²⁾など、国際的な基準に急速に追いつくものと考えられる。その意味

では、消化性潰瘍の治療については、種々の診断・治療戦略について、その利益と危険、費用を総合的に評価し、わが国における臨床および医療政策の決定が必要と考えられる。とくに、経済的評価については、社会文化的な状況に依存しているため、それぞれの地域で評価を行うことが求められる^{13,14)}。

そこで本研究では、まず除菌療法の基礎となる、*H.pylori* の感染診断について焦点を当てて検討を行うこととした。感染診断の検査法は、内視鏡を用いる (侵襲的) 方法と、内視鏡を用いない (非侵襲的) 方法に分けられる¹⁵⁾。前者では、培養法、組織学鏡検法および迅速ウレアーゼ・テスト (Rapid Urease Test, RUT) の三者が、また後者では、尿素呼気試験 (¹³C-Urea-Breath-Test, ¹³C-UBT) と血清抗体検査の二者が広く利用されている。

これらの検査法は、それぞれ特徴があり単純に比較はできない。例えば、培養法は *H.pylori* を直接証明する特性上、特異度が優れているものの、偽陰性が多くなるため感度は低い¹⁶⁾。その意味では、検査法の選択の意思決定に際しては、検査有効性について系統的な評価を実施するとともに、安全性、侵襲性、費用の情報を総合して検討することが必要と考えられる。そこで、本研究では、これらの点について多角的な検討を行った。

方 法

H.pylori の感染診断の状況として、まず消化性潰瘍とすでに診断され、しかも *H.pylori* の感染診断を受けていない者、つぎに第一線医療における新規の消化不良 (dyspepsia) の受診者 (45歳未満) で、警告症状 (alarm reaction) の無い者を対象として想定した。

前に述べたように、現在、わが国では *H.pylori* の除菌療法に保険が適用されていないため、116万人 (平成8年度患者調査) と推定される消化性潰瘍の患者の多くは、

感染診断が行われないうまま従来療法が継続されていると考えられる。その意味では、感染診断の標的として、これらの患者が最も重要な位置を占める。

また、新規の消化性潰瘍の患者は1ヶ月で8千人と推定されているが(平成8年度患者調査)、消化不良を主症状(とくに胃上部痛)として受診している¹⁷⁾。従来、こうした患者に対しては経験的治療が広く行われており、診断検査(内視鏡検査、X線検査)を実施した場合と比べて、どちらが優れているかは明確な根拠が確立していない^{17,18)}。ただし、近年、*H.pylori* 感染の関与が認識されたため、ヨーロッパの合意会議を始めとして^{2,19,20)}、45歳未満では、検査戦略として *H.pylori* 感染検査(非侵襲的)が第一選択として推奨されている。なお、ヨーロッパと異なり、わが国では第一線医療機関でも内視鏡検査が利用されているため、侵襲的検査も比較対象の一つと考えられる。

以上の事柄を前提として、今回、*H.pylori* の感染診断の検査法について、その検査有効性と費用、経済的効率の3つの観点から総合的な評価を行った。検査法としては、日本消化器病学会のガイドライン²¹⁾で言及されている検査法の中から、内視鏡を用いる培養法と組織学鏡検法、内視鏡を用いない¹³C-UBT を代表例として用いた。迅速ウレアーゼ・テストは、内視鏡を用いる検査の中では、相対的に検査有効性が低く²²⁾、検査キット間のバラツキが大きいと除外した。また、内視鏡を用いない血清抗体法については、他の検査法と比べ特異度が10-20%近く低く²²⁾、しかも検査キット間のバラツキが大きいと、今回は評価対象から除外した。具体的な評価方法については、以下に逐次的に述べた。

1) 検査有効性のメタ・アナリシス

培養法・組織学鏡検法および¹³C-UBT の検査有効性(感度、特異度、正確性)については、MEDLINE(英語論文)およびJAPICDOC(日本語論文)による検索を実施した。検索戦略としては、“*Helicobacter pylori*”および“diagnosis”、“sensitivity and specificity”、“accuracy”を用いた。また、その他にも、総説および教科書などを参考資料として、手作業の検索も行った。以上の検索により把握した論文の批判的吟味を行った後、メタ・アナリシス^{23,24)}を実施した。

対象論文の選択基準としては、①消化性潰瘍など消化器症状を有する患者については、除菌治療を受けていない者を対象、②上記の3種類検査法を用い、感度・特異

度が評価可能、③gold standard を明示、④オリジナルなデータを提示、⑤公表期間が1988年-1999年、を用いた。ただし小児を対象とした論文は除外した。今回分析に用いた文献²⁵⁻⁶³⁾の一覧は、検査法別に、表1, 2, 3に示した。

なお、検査有効性に関連する要因として、それぞれの検査手技に関する問題がある。しかし、今回の分析では、その違いについてはとくに検討しなかった。例えば、¹³C-UBT の場合には、cut-off 値により変化するが、ここでは統一した値を設定せず、それぞれの論文に記載された任意の値とした。その範囲は、1% - 6%であり、多くは2.5% - 3.0%に分布している。また、観察時間も、10分 - 60分の範囲にばらついており、多くは15 - 30分に分布している。一方、培養法では、生検の場所(antrum and/or body)と採取サンプル数、組織学鏡検法では、染色法などが問題となるが、いずれも検討を行わなかった。

2) 検査の費用比較

それぞれの検査法の費用については、支払い者の立場^{13,14)}から、検査に関連する機器、薬剤などの直接的な医療費のみを算出し、比較検討を行った。ただし、現在、わが国では、除菌療法そのものが保険適用となっていないため、それに関連した検査法についても保険は適用されない。そこで、培養法および組織学鏡検法については、現在保険適用を受けている検査方法の中から、もっとも類似した検査である内視鏡検査、組織採取、細菌培養同定検査、病理組織顕微鏡検査などの診療報酬点数を代用した。¹³C-UBT の場合は、呼気ガス分析と、呼吸機能検査判断料の点数を代用した。また、¹³C 尿素的薬剤費については、欧米の価格の平均値を用い、100mgあたり8,800円と設定した。なお、それぞれの検査について費用の一覧を表5に示した。

3) 検査法の経済的効率

経済的分析の立場としては支払者の立場を用い、費用効果分析を行った^{13,14)}。費用については、上記の直接費用のみを用いた。また、効果としては、中間的な指標である正確に診断された患者数を用いた。効率の指標としての費用/効果比には、正確な診断当たりの費用を用いた。なお、検査は、いずれも一定の時期に実施されるため、割引は必要としない^{13,14)}。

経済的効率には、*H.pylori* の感染率が重要な影響を及

ばす。消化性潰瘍の患者における感染率は、診断検査方法や疾患の特性により影響されるが、70%から90%までの範囲にあることが報告されている⁶⁴⁻⁶⁶。そこで、基礎的な分析としては、感染率を80%に設定し、検査受検者を100人として検討を行った。

今回の分析では、正確に診断された場合と、誤って診断された場合について、最終的な健康改善を指標として、経済的効率の検討を行っていない。したがって、最終的指標である QALY (生活の質を調整した生存年)、無疾患日 (disease free day) を用いて、診断から治療までを視野に入れた分析が望まれる。これについては、本論分に引き続き検討を行う予定である。

4) 感度分析

経済的評価の安定性を検討するために、費用/効果比に最も影響を及ぼす要因として、検査の感度、総費用および感染率の3項目を選び感度分析を行った^{13,14}。感度は95%信頼区間、費用は±10%、感染率は70%から90%の範囲で変化させ、分析結果への影響を検討した。

結 果

1) 検査法の有効性

¹³C-UBT の感度・特異度を表1に示した。感度は88%から100%、特異度は72%から100%の範囲にあった。ま

表1 ¹³C-UBT の検査有効性と特徴

著者 (Ref#)	対象数	感 度		特異度		Cut-off ‰	観察 time min	Gold standard			
		% (T+/D+)	% (T-/D-)	% (T+/D-)	% (T-/D+)			Cul	His	RUT	Serol
Wang WM (25)	352	99.0 (197/199)	93.5 (143/153)	2.8	15	IRMS-UBT					
		98.5 (196/199)	92.8 (142/153)	4.2	30						
Oksanen A (26)	91	91.8 (45/49)	95.2 (40/42)	3.5	30						
Ellenrieder V (27)	132	91.2 (52/57)	86.7 (65/75)	3	30						
		91.2 (52/57)	89.3 (67/75)	3.5	30						
Malaty HM (28)	65	96.0 (48/50)	100 (15/15)	2.4	20						
		94.1 (48/51)	100 (15/15)	2.36	30						
Epple HJ (29)	119	96.1 (74/77)	100 (42/42)	1.3	30						
Labenz J (30)	70	97.9 (46/47)	100 (23/23)	4	30						
Thijs WJ (31)	99	100 (56/56)	100 (43/43)	5	50						
		94.8 (55/58)	95.1 (39/41)	5	50						
Lotterer E (32)	41	100 (14/14)	85.2 (23/27)	1	30						
Dill S (33)	134	88.3 (53/60)	98.6 (73/74)	3	20						
Kasho VN (34)	34	93.8 (15/16)	94.4 (17/18)	6	20						
Kawai T (35)	66	94.7 (54/57)	100 (9/9)	5	15						
Ohara S (36)	213	98.2 (162/165)	97.9 (47/48)	2.5	20						
Takahashi S (37)	130	95.4 (62/65)	96.9 (63/65)	2.8	15						
Taniguchi Y (38)	256	96.9 (186/192)	71.9 (46/64)	1	15						
Sheu BS (39)	196	96.7 (88/91)	97.1 (102/105)	3.5	15						
		96.7 (88/91)	96.2 (101/105)	3.5	30						
Perri F (40)	172	96.0 (121/126)	93.5 (43/46)	3.3	30						
Minoli G (41)	84	100 (70/70)	85.7 (12/14)	4	60						
Tanahashi T (42)	134	98.0 (100/102)	100 (32/32)	2.5	3.0						
Mock T (43)	205	93.5 (86/92)	97.3 (110/113)	3	30						
Lee HS (44)	71	97.9 (46/47)	95.8 (23/24)	3	30						
Braden B (45)	142	97.9 (46/47)	98.9 (94/95)	5	30						
Maconi G (46)	112	100 (81/81)	100 (31/31)	3.9	30						
Savarino V (47)	134	98.6 (73/74)	95.0 (57/60)	3	Mat 15						
		98.6 (73/74)	98.3 (59/60)	3	30						
		98.6 (73/74)	100 (60/60)	3	ABCA15						
		100 (74/74)	100 (60/60)	3	30						
		98.6 (73/74)	93.3 (56/60)	3	IRIS15						
		97.3 (72/74)	95.0 (57/60)	3	30						

た、標本数は34例から352例の範囲にあった。なお、検査の黄金律 (gold standard) は、3ないし2種類の検査を組み合わせせたものが多かった。

培養法の検査の感度・特異度を表2に示した。感度は23%から98%の範囲にあった。特異度は全て100%であった。標本数は51例から733例までの範囲にあった。なお、検査の黄金律は、3ないし4種類の検査を組み合わせせたものが多かった。

鏡検法の感度・特異度を表3に示した。感度は61%から100%、特異度は30%から100%の範囲にあった。標本数は38例から469例の範囲にあった。検査の黄金律は培養法と同じであり、3ないし4種類の検査を組み合わせせたものが多かった。

これらの検査法の情報について、メタ・アナリシスを行った結果を表4に示した。検査有効性の点推定値 (95%信頼区間) は、¹³C-UBTでは、感度97% (96-98)、特異度95% (94-96)、正確性96% (95-97)であった。培養法では、感度78% (75-81)、特異度100% (NA)、正確性90% (88-91)。組織学鏡検法では、感度90% (89-91)、特異度96% (95-96)、正確性92% (91-93)であった。

感度が最も高かったのは¹³C-UBT、特異度が最も高かったのは培養法であった。また、正確性が最も高かったのは¹³C-UBTであった。

2) 検査の費用

検査の費用を表5に示した。¹³C-UBTの費用は11,200円であり、その大半を尿素の薬剤費が占めていた。培養法の費用は19,440円であり、検査手技 (とくに内視鏡検査) が大半を占めていた。鏡検法の費用は26,540円であり、検査手技 (内視鏡と顕微鏡) が大半を占めていた。

三者の中では、¹³C-UBTの費用が最も少なく、逆に鏡検法が最も多く、その2倍近くの値を示していた。

3) 経済的効率

検査法の経済的効率を表6に示した。正確に診断された患者一人あたりの費用は、¹³C-UBTが14,359円、培養法が31,355円、組織学鏡検法が36,861円であり、¹³C-UBTが最も低かった。正確な診断数の最も少ない培養法を基準として、増分分析を行うと、鏡検法の増分費用/効果比は71,000円であった。ただし、正確な診断数の最も多い¹³C-UBTは、他の二つの検査と比べて、費用が少なく効果が上がるため、優勢 (dominant) であった。

4) 感度分析

感度分析の変数として、感度を95%信頼区間で変化した場合の費用/効果比を図1に示した。いずれの場合にも、¹³C-UBTが他の検査法と比較して費用が少なく、最も効率な検査法であるという結論に変化は認められなかった。また、費用を±10% (図2)、感染率を70%から90%を変化させた場合 (図3) でも、同様に¹³C-UBTの費用が最も少なく、結果は安定していた。

考 察

消化性潰瘍 (*H.pylori* 陽性) の治療については、国際的に除菌療法が第一選択となっている³⁾。しかしながら、わが国では、除菌療法は保険適用となっておらず、従来の治療法しか利用できない状態である。その意味では、除菌療法による健康改善の利益が国民に保証されていない。ただし、現在、除菌療法のRCTが実施されており、

表2 培養法の検査有効性と特徴

著者 (Ref#)	対象数	感 度		特異度		Gold standard				
		%	(T+/D+)	%	(T-/D-)	Cul	His	RUT	Sero	UBT
Piccolomini R (48)	240	92.3	(120/130)	100	(110/110)					
Germani Y (49)	51	22.7	(5/22)	100	(29/29)					
Thijs JC (50)	105	98.4	(61/62)	100	(43/43)					
Goh KL (51)	274	80.8	(118/146)	100	(128/128)					
Kelkar R (52)	140	60.3	(35/58)	100	(82/82)					
Sheu BS (39)	196	79.1	(72/91)	100	(105/105)					
Perri F (40)	172	66.7	(84/126)	100	(46/46)					
Maconi G (46)	111	95.1	(77/81)	100	(33/33)					
Tokunaga Y (53)	64	75.0	(27/36)	100	(28/28)					
Grove DI (54)	733	73.2	(183/250)	100	(483/483)					

表3 組織学鏡検法の検査有効性と特徴

著者 (Ref#)	対象数	感 度		特異度		Gold standard				
		% (T+/D+)	% (T-/D-)	% (T-/D-)	% (T+/D+)	Cul	His	RUT	Sero	UBT
Laine L (55)	331	91.5 (173/189)	88.7 (126/142)	88.4 (167/189)	97.9 (139/142)					
Kassa E (56)	200	91.0 (172/189)	97.9 (139/142)	60.7 (85/140)	98.3 (59/60)					
		66.4 (93/140)	96.7 (58/60)	100 (140/140)	96.7 (58/60)					
		100 (140/140)	88.3 (53/60)	100 (23/24)	100 (26/26)					
		75.0 (18/24)	100 (26/26)	93.9 (62/66)	86.5 (45/52)					
Fallone CA (57)	50	95.8 (23/24)	100 (26/26)	75.0 (18/24)	100 (26/26)					
Kawanishi M (58)	118	93.9 (62/66)	86.5 (45/52)	92.3 (12/13)	100 (28/28)					
Resende LMH (59)	41	92.3 (12/13)	100 (28/28)	83.3 (50/60)	97.3 (72/74)					
Dill S (33)	134	83.3 (50/60)	97.3 (72/74)	98.5 (128/130)	96.4 (106/110)					
Piccolomini R (48)	240	96.9 (126/130)	98.2 (108/110)	96.8 (60/62)	97.7 (42/43)					
		96.8 (60/62)	97.7 (42/43)	99.3 (145/146)	95.3 (122/128)					
Thijs JC (50)	105	96.8 (60/62)	97.7 (42/43)	99.3 (145/146)	95.3 (122/128)					
Goh KL (51)	274	99.3 (145/146)	95.3 (122/128)	95.8 (23/24)	90.9 (20/22)					
Lin SK (60)	46	95.8 (23/24)	90.9 (20/22)	80.4 (54/56)	96.3 (79/82)					
Kelkar R (52)	138	80.4 (54/56)	96.3 (79/82)	90.3 (28/31)	100 (19/19)					
Kawabata H (61)	50	90.3 (28/31)	100 (19/19)	95.5 (21/22)	30.4 (7/23)					
Morshed MG (62)	45	95.5 (21/22)	30.4 (7/23)	99.2 (125/126)	100 (46/46)					
Perri F (40)	172	99.2 (125/126)	100 (46/46)	90.1 (73/81)	93.8 (30/32)					
Maconi G (46)	113	72.8 (59/81)	96.7 (29/30)	92.6 (75/81)	93.3 (28/30)					
		98.8 (80/81)	100 (32/32)	97.5 (78/80)	100 (30/30)					
Metz DC (63)	38	98.8 (80/81)	100 (32/32)	98.8 (79/80)	100 (30/30)					
		97.5 (78/80)	100 (30/30)	86.7 (13/15)	69.6 (16/23)					
		98.8 (79/80)	100 (30/30)	86.7 (13/15)	87.0 (20/23)					
Grove DI (54)	469	80.0 (12/15)	100 (23/23)	82.6 (19/23)	96.8 (30/31)					
		91.3 (21/23)	100 (31/31)	77.5 (124/160)	100 (309/309)					
		77.5 (124/160)	100 (309/309)							

その結果に基づき政策の転換が行われるものと考えられる。

したがって、わが国で除菌療法を導入するに当たって、その診断 - 治療戦略の臨床的有効性と経済的効率について総合的な評価を行い、適切な保健医療の資源配分を検討することが求められる。すでに諸外国では、さまざまな形で診断 - 治療戦略の経済的評価が行われているが⁴⁻¹⁰⁾、わが国では極めて限られている⁶⁷⁾。とくに、経済的評価は、社会文化的な状況に依存しているため、それぞれの地域で独自の分析を行うことが求められる^{13,14)}。

そこで、今回の研究では、診断 - 治療戦略の中から、その出発点となる感染診断について経済的評価を行った。

表4 検査法の感度、特異度、正確性のメタ・アナリシスの結果

検査法	論文数	対象数	感度		特異度		正確性	
			95%CI	95%CI	95%CI	95%CI		
¹³ C-UBT	23	3118	97.0	94.9	96.0			
			96.0-98.0	93.9-95.9	94.5-96.6			
培養法	10	2086	78.0	100	89.5			
			75.4-80.6	NA	88.2-90.8			
組織学鏡検	17	2618	89.7	95.5	92.2			
			88.6-90.8	94.6-96.4	91.4-93.0			

注 論文数は重複計算がある

表 5 各検査法の推定費用（検査 1 件当たり）

検査法	検査項目および費用	薬剤種類および費用
¹³ C-UBT	呼気ガス分析	1,000円
	呼吸機能検査判断料	1,400円
	合計	11,200円
培養法	胃・十二指腸	ブスコパン（2A） 128円
	ファイバースコーピー	11,400円
	組織採取（内視鏡下生検法）	3,000円
	細菌培養同定検査	1,900円
	微生物検査判断料	1,300円
	合計	19,440円
組織学鏡検法	胃・十二指腸	ブスコパン（2A） 128円
	ファイバースコーピー	11,400円
	組織採取（内視鏡下生検法）	3,000円
	病理組織顕微鏡検査	9,000円
	病理学的検査判断料	1,300円
	合計	26,540円

表 6 検査法の経済的効率（受検者100人当たり）

検査法	正確診断数	総費用（円）	費用/効果比	増分費用/効果比
¹³ C-UBT	78	1,120,000	14,359	-51,500（優勢）
培養法	62	1,944,000	31,355	基準
組織学鏡検法	72	2,654,000	36,861	71,000

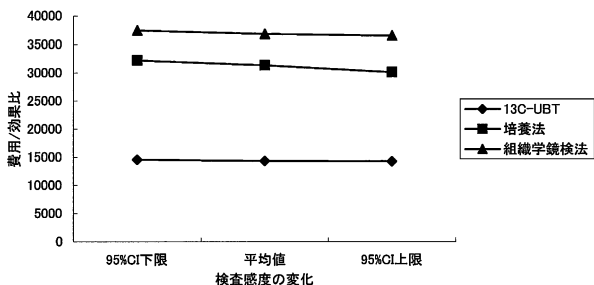


図 1 検査感度の感度分析

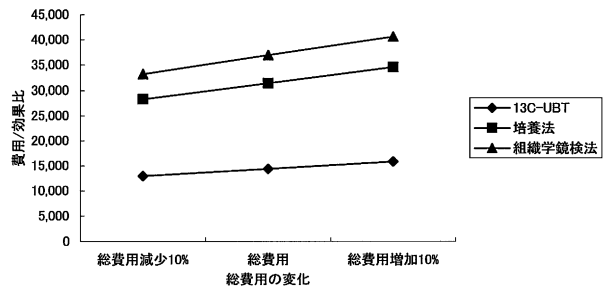


図 2 費用の感度分析

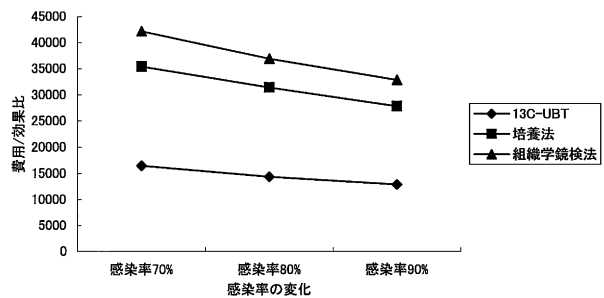


図 3 感染率の感度分析

出発点となる *H.pylori* の感染診断の主要な対象としては、消化性潰瘍とすでに診断され、しかも *H.pylori* の感染診断を受けていない者を想定した。また、新規の消化性潰瘍の患者としては、第一線医療における新規の消化不良（dyspepsia）の受診者（45歳未満）で、警告症状（alarm reaction）の無い者を想定した。後者については、ヨーロッパの合意会議を始めとし^{2,17-20}、検査戦略として、45歳未満では *H.pylori* の感染診断が第一選択として推奨されている。

H.pylori の感染診断の検査法として、内視鏡的診断法

としての培養法、組織学鏡検法、迅速ウレアーゼ・テストが、広く用いられてきた¹⁵。しかし、最近、内視鏡を用いない非侵襲性の¹³C-UBTなどの検査法が開発され、その検査有効性が検討されている¹⁵。ところが、各種検査法の検査有効性について、系統的評価がほとんど実施されておらず、その結果の比較検討も行われていない²²。

今回のメタ・アナリシスにより、検査有効性（感度・

特異度)は、 ^{13}C -UBT(97%,95%),培養法(78%,100%),鏡検法(90%,96%)と推定され、感度では ^{13}C -UBT、特異度では培養法、正確性では ^{13}C -UBTが優れていることが示された。しかも、それぞれの信頼区間は比較的狭い範囲にあり、上記の推定値は安定したものであることが認められた。その意味では、感染診断の戦略としては、検査有効性の観点からは、治療前から積極的に ^{13}C -UBTを利用することが望ましいと考えられる。しかも、安全性および侵襲性の面から考えても、 ^{13}C -UBTが望ましいのは自明である。

さらに、検査に要する費用の観点を追加した場合、 ^{13}C -UBTは最も費用が少ないため、経済的効率性は、他の検査と比較して、費用が減少し効果が増加するカテゴリーに分類され、積極的に利用する強い根拠がある¹⁴⁾。この結果は、感度分析により、安定性を示すことが認められた。したがって、臨床的および経済的の双方の観点から見て、これら3つの検査法の中では、 ^{13}C -UBTの利用を促進すべきものと考えられる。なお、検査費用については、国際的にもまだ十分な検討が行われていないが、今回設定した費用は、フランスと同様な値を示しており、米国の1/2から1/5程度であった⁶⁸⁾。

また、今回検討を行わなかったが、内視鏡を用いた迅速ウレアーゼ・テストの感度と特異度は、鏡検法と培養法の間的な値であり、しかも内視鏡検査の費用を含めると、培養法を少し下回る程度と推定されるため、今回の結論に影響するとは考えられない。また、血清抗体法については、UBTに比べて、感度で5%、特異度で15%程度劣るものの、費用はUBTの1/5程度と推定される。その意味では、偽陽性および偽陰性の管理による健康・費用への負の影響と、検査費用の削減との得失を評価することが求められる。

なお、今回の経済的評価に関しては、つぎのような問題点がある。第一は、費用の評価の問題である。各検査の費用については、類似の検査の診療報酬の点数を用いている。支払い者の観点からは、今後、これらの検査の保険適用にともない点数が設定されるものと考えられる。したがって、その時点で費用と効率の再評価が必要であろう。ただし、費用の感度分析の結果から、点数の変動による結論への影響は少ないと予想される。また、 ^{13}C -UBTの費用については、新規の検査技術であり、点数設定に際して原価計算などの評価が行われるものと考えられるが、さらに詳細な評価が必要と考えられる。

第二は、経済的評価の効果指標として、中間的な指標

である正確な診断数を用いている点である。したがって、検査後の治療判断とその長期結果については考慮していない。その意味では、今後、最終的指標であるQALYや、無疾患日などを用いた、本格的な費用・費用効果分析が望まれる。ただし、過去の*H.pylori*の除菌療法の経済的評価の結果を参照すると、従来療法に比べて、除菌療法の経済的効率(費用削減)が優れていることが報告されている⁴⁻¹⁰⁾。したがって、今回の検査有効性のメタ・アナリシスの結果を見る限り、その後の経過を考慮しても、 ^{13}C -UBTの効率が優れているとの結論は、ほとんど変化しないことが予測される。しかしながら、最適な診断・治療戦略を検討するためには、実際の診療過程を反映するような選択肢を複数設定して、総合的な分析が行う必要と考えられる。その際には、検査有効性に問題があるため今回取り上げなかったが、迅速ウレアーゼ・テストや血清抗体検査も含めた比較も意味があるものと思われる。とくに血清抗体検査の評価は不可欠であるが、これらの点についてはすでに分析を進めており、引き続き分析結果を報告する予定である。

第三は、上記とも関連するが、消化性潰瘍との鑑別診断を想定した評価モデルの設定である。とくに、胃癌の発生率は、絶対値では低いものの、欧米諸国と比較してわが国の相対値は高いため、その診断による治療戦略および健康への影響を検討することが必要と考えられる。ただし、除菌療法が無効な場合には、さらに詳細な検査が行われるため、診断の時間差はそれほど大きいものとは考えられない。ただし、こうした点を考慮するためには、複雑な選択肢を判断分析あるいはマルコフモデルなどにより検討することが求められる。しかも、さらに問題を複雑にするのは、*H.pylori*による胃癌発生の危険が推定されていることである⁶⁹⁾。したがって、上記の問題とともに、除菌療法による予防効果をさらに組み入れた検討が必要となるため、今後の重要な検討課題と考えられる。

結 論

*H.pylori*の感染診断に用いられる各種検査法について、検査有効性と費用、経済的効率の観点から総合的な検討を行った。対象としては、消化性潰瘍と診断された患者、および消化性潰瘍疑いの消化不良の患者を設定した。検査方法としては、内視鏡を用いる(侵襲的)方法として培養法と組織学鏡検法を、用いない(非侵襲的)方法と

して¹³C-UBT を用いた。その結果、つぎの結論を得た。

- 1) 検査有効性のメタ・アナリシスにより、感度が最も高かったのは¹³C-UBT (97%)、特異度が最も高かったのは培養法 (100%) であった。また、それらを統合する正確性が高かったのは¹³C-UBT (96%) であった。また、安全性と侵襲性の面でも、UBT が優れていた。
- 2) 検査の費用は¹³C-UBT が11,200円と最も少なく、逆に鏡検法が26,540円と最も多く、その2倍近くの値を示していた。
- 3) 経済的効率では、¹³C-UBT が正確な診断数が最も多く、費用が最も少ないため、他の二つの検査法と比べて、費用が減少し効果が増加した (つまり優勢であった)。したがって、これらの検査の中では、¹³C-UBT を積極的に利用する強い根拠が推定された。この結果は、感度分析の結果でも支持された。

文 献

- 1) The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG): Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 41 : 8-13, 1997
- 2) American Digestive Health Foundation: The report of the digestive health initiativeSM international update conference on *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 113 (6 (suppl)): S4-S8, 1997
- 3) 渡辺一宏, 高橋信一, 斎藤昌三: 米・欧における *H. pylori* 除菌治療ガイドライン, *日本臨床* 57 : 61-66, 1999
- 4) Sonnenberg, A., Townsend, W.F.: Costs of duodenal ulcer therapy with antibiotics. *Arch. Intern. Med.*, 155 : 922-928, 1995
- 5) O'Brien, B., Goeree, R., Mohamed, A.H., Hunt, R.: Cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication for the long-term management of duodenal ulcer in Canada. *Arch. Intern. Med.*, 155 : 1958-1964, 1995
- 6) Imperale, T.F., Speroff, T., Cebull, R.D., McCullough, A.J.: A cost analysis of alternative treatment for duodenal ulcer. *Ann. Intern. Med.*, 123 : 665-672, 1995
- 7) Unge, P., Jonsson, B., Stalhammar, N.O.: The cost effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication versus maintenance and episodic treatment in duodenal ulcer patients in Sweden. *Pharmacoeconomics* 8 : 410-427, 1995
- 8) Taylor, J.L., Zagari, M., Murphy, K., Freston, J.W.: Pharmacoeconomic comparison of treatment for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch. Intern. Med.*, 157 : 87-97, 1997
- 9) Sonnenberg, A., Schwartz, J.S., Culter, A.F., Vakil, N., et al.: Cost savings in duodenal ulcer therapy through *Helicobacter pylori* eradication compared with conventional therapies. *Arch. Intern. Med.*, 158 : 852-860, 1998
- 10) Tennvall, G.R., Norinder, A., Ohlin, B.: Cost effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication therapies in patients with duodenal ulcer. *Pharmacoeconomics*, 16 : 297-306, 1999
- 11) Habu, Y., Mizuno, S., Hirano, S., Kiyota, K., et al.: Triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin is effective against *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer patients as well as in duodenal ulcer patients. *Digestion* 59 : 321-325, 1998
- 12) 杉山敏郎, 浅香正博: 我が国における *H. pylori* 除菌ガイドライン, 診断と治療 88 : 377-381, 2000
- 13) Drummond, M.F., O'Brien, B.J., Stoddart, G.L., Torrance, G.W.: Methods for the economic evaluation of health care programmes, 2nd ed, Oxford Univ Press, Oxford, 1997
- 14) 久繁哲徳: 最新医療経済学入門, 医学通信社, 東京, 1997
- 15) 中村直, 赤松泰次, 金子泰明, 藤沢亨 他: *Helicobacter pylori* の感染診断法, 診断と治療 88 : 383-386, 2000
- 16) 中村 健, 榊 信廣 編: *Helicobacter pylori* と胃炎・胃癌, 医学書院, 東京, 1996, pp. 7-18
- 17) Veldhuyzen van Zanten, S.J.O.: Functional dyspepsia: diagnosis and treatment. *In*: Evidence based gastroenterology and hepatology (McDonald, J.W.D., Burroughs, A.K., Feagan, B.G., eds) BMJ, London, 1999, pp. 140-150
- 18) Talley, N.J., Silverstein, M.C., Agreus, L., et al.: AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterol.* 114 : 582-595, 1998
- 19) The European *Helicobacter pylori* Study Group: Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consen-

- sus report. Gut 41 : 8 13 ,1997
- 20) Guidelines and Protocols Advisory Group : Protocol for detection and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults, the British Columbia Medical Association and the Government of British Columbia, Victoria 2000
- 21) 日本消化器病学会 Helicobacter Pylori 治験検討委員会 : Helicobacter Pylori 治験ガイドライン . 日本消化器病学会雑誌 96(2) : 199 207 ,1998
- 22) Megraud, F. : Advantages and disadvantages of current diagnostic test for the detection of *Helicobacter pylori*. Scand. J. Gastroenterol., 31(suppl215) : 57 62 ,1996
- 23) 久繁哲徳 : 臨床情報のチェックポイント - ベッドサイドの医療評価学 - , 医歯薬出版 , 東京 ,1994 , pp 2 58
- 24) Oxman, A., Clarke, M. : Cochrane reviewers' handbook 4.0 ,The Cochrane Collaboration, Oxford ,1999
- 25) Wang, W.M., Lee, S.C., Ding, H.J., Jan, C.M., et al. : Quantification of *Helicobacter pylori* infection : Simple and rapid ¹³C-urea breath test in Taiwan. J. Gastroenterol., 33 : 330 335 ,1998
- 26) Oksanen, A., Bergstrom, M., Sjostedt, S., Gad, A., et al. : Accurate detection of *Helicobacter pylori* infection with a simplified ¹³C-urea breath test. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 57 : 689 694 ,1997
- 27) Ellenrieder, V., Glasbrenner, B., Stoffels, C., Weiler, S., et al. : Qualitative and semi-quantitative value of a modified ¹³C-urea breath test for identification of *Helicobacter pylori* infection. Eur. J. Gastroenterol. & Hepatology 9 : 1085 1089 ,1997
- 28) Malaty, H.M., El-Zimaity, H.M.T., Genta, R.M., Klein, P.D., et al. : Twenty-minute fasting version of the US ¹³C-urea breath test for the diagnosis of H. pylori Infection. Helicobacter 1(3) : 165 167 ,1996
- 29) Eppele, H.J., Kirstein, F.W., Bojarski, C., Frege, J., et al. : ¹³C-urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication. Scand. J. Gastroenterol., 32 : 308 314 ,1997
- 30) Labenz, J., Borsch, G., Peitz, U., Aygen, S., et al. : Validity of a novel biopsy urease test (HUT) and a simplified ¹³C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and estimation of the severity of gastritis. Digestion 57 : 391 397 ,1996
- 31) Thijs, WJ., Thijs, JC., Kleibeuker, JH., Elzinga, H., et al. : Evaluation of clinical and home performance of the ¹³C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. Eur. J. Gastroenterol. & Hepatology 7 : 603 607 ,1995
- 32) Lotterer, E., Ludtke, FE., Tegeler, R., Lepsien, G., et al. : The ¹³C-urea breath test-detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy. Z. Gastroenterol., 31 : 115 119 ,1993
- 33) Dill, S., Payne-James, JJ., Misiewicz, JJ., Grimble, GK., et al. : Evaluation of ¹³C-urea breath test in the detection of *Helicobacter pylori* and in monitoring the effect of tripotassium dicitratobismuthate in non-ulcer dyspepsia. Gut 31 : 1237 1241 ,1990
- 34) Kasho, V.N., Cheng, S., Jensen, D.M., Ajie, H., et al. : Feasibility of analysing [¹³C] urea breath tests for *Helicobacter pylori* by gas chromatography-mass spectrometry in the selected ion monitoring mode. Aliment Pharmacol. Ther., 10 : 985 995 ,1996
- 35) 河合 隆, 中村和人, 上田 剛, 六川博子 他 : 内視鏡的萎縮と¹³C 尿素呼気試験の検討 . Prog. Dig. Endosc., 5 : 63 66 ,1997
- 36) Ohara, S., Kato, M., Asaka, M., Toyota, T. : Studies of ¹³C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Japan. J. Gastroenterol., 33 : 6 13 ,1998
- 37) 高橋 繁夫, 小嶋 修, 石倉宗浩, 野田八嗣 . : *Helicobacter pylori* 感染診断における¹³C-urea breath test の検討 - 培養法との比較検討 - . 医学検査 45 (12) : 1729 1733 ,1996
- 38) 谷口友志, 川田 浩, 佐藤貴一, 蘇原宏光 他 : 診断法の開発および普及 ? 3 ¹³C 尿素呼気試験 . Prog. Med. 16 : 1579 1582 ,1996
- 39) Sheu, B.S., Lee, S.C., Yang, H.B., Lin, X.Z. : Quantitative result of ¹³C-Urea breath test at 15 minutes may correlate with the bacterial density of *H. pylori* in the stomach. Hepato-Gastroenterology 46 : 2057 2062 ,1999
- 40) Perri, F., Clemente, R., Pastore, M., Quitadamo, M., et al. : The ¹³C-urea breath test as a predictor of intragastric bacterial load and severity of *Helicobacter pylori* gastritis. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 58 : 19 28 ,1998
- 41) Minoli, G., Prada, A., Schuman, R., Murnick, D., et al. :

- A simplified urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection using the LARA system. *J. Clin. Gastroenterol.*, 26(4): 264 266 ,1998
- 42) Tanahashi, T., Kodashi, T., Yamaoka, Y., Sawai, N., et al. : Analysis of the ¹³C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection based on the kinetics of ¹³CO₂ using laser spectroscopy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* ,13 : 732 737 ,1998
- 43) Mock, T., Yatscoff, R., Foster, R., Hyun, J.H., et al. : Clinical validation of the helikit™ : A ¹³C urea breath test used for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Biochemistry* 32(1): 59 63 ,1999
- 44) Lee, H.S., Gwee, K.A., Teng, L.Y., Kang, J.Y., et al. : Validation of [¹³C] ¹³C-urea breath test for *Helicobacter pylori* using a simple gas chromatograph-mass selective detector. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 10 : 569 572 ,1998
- 45) Braden, B., Caspary, W.F., Lembske, B. : Nondispersive infrared spectrometry for ¹³CO₂/¹²CO₂ measurements : A clinically feasible analyzer for stable isotope breath test in gastroenterology. *Z. Gastroenterol.*, 37 : 477 481 ,1999
- 46) Maconi, G., Vago, L., Galletta, G., Imbesi, V., et al. : Is routine histological evaluation an accurate test for *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol. Ther.*, 13 : 327 331 ,1999
- 47) Savarino, V., Mela, G.S., Zentilin, P., Bisso, G., et al. : Comparison of isotope ration mass spectrometry and nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy for ¹³C urea breath test. *Am. J. Gastroenterology*, 94 : 1203 1208 ,1999
- 48) Piccolomini, R., Bonaventure, G.D., Neri, M., Girolamo, A.D., et al. : Usefulness of leifson staining method in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Clinical Microbiology* 37(1): 199 201 ,1999
- 49) Germani, Y., Dauga, C., Duval, P., Huerre, M., et al. : Strategy for the detection of *Helicobacter* species by amplification of 16S rRNA genes and identification of *H.felis* in a human gastric biopsy. *Res. Microbiol.*, 148 : 315 326 ,1997
- 50) Thijs, J.C., Zwet, A.A., Thijs, W.J., Oey, H.B., et al. : Diagnostic tests for *Helicobacter pylori* : A prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard. *The American Journal of Gastroenterology* ,91(10): 2125 2129 ,1996
- 51) Goh, K.L., Parasakthi, N., Peh, S.C., Puthuchear, S.D., et al. : The rapid urease test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Singapore. Med. J.*, 35 : 161 162 ,1994
- 52) Kelkar, R., Desai, D., Swaroop, V.S., Das, M., et al. : Comparison of sensitivity and specificity of three different methods for the detection of *Helicobacter pylori* infection . *The American Journal of Gastroenterology* 85 (12): 1654 ,1990
- 53) Tokunaga, Y., Shirahase, H., Yamamoto, E., Gouda, Y., et al. : Semiquantitative evaluation for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in to histological changes. *The American Journal of Gastroenterology* 93(1): 26 29 ,1998
- 54) Grove, D.I., Koutsouridis, G., Cummins, A.G. : Comparison of culture, histopathology and urease testing for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis and susceptibility to amoxicillin, clarithromycin, metronidazole and tetracycline. *Pathology* 30 : 183 187 ,1998
- 55) Laine, L., Lewin, D.N., Naritoku, W., Cohen, H. : Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest. Endosc.*, 45(6): 463 467 ,1997
- 56) Kassa, E., Tsega, E., Gebre, W. : Comparison of diagnostic methods for detection of *Helicobacter pylori* . *East African Medical Journal* ,73(4) : 239 241 ,1996
- 57) Fallone, C.A., Mitchell ,A., Paterson ,W. : Determination of the test performance of less costly methods of *Helicobacter pylori* detection. *Clin. Intest. Med.*, 18(3): 177 185 ,1995
- 58) Kawanishi ,M., Fukuda, S., Kawaguchi, H., Kohmoto, K., et al. : Significance of rapid urease test for identification of *Helicobacter pylori* in comparison with histological and culture studies. *J. Gastroenterol.*, 30 : 16 20 ,1995
- 59) Resende, L.M.H., Queiroz, D.M.M., Mendes, E.N., Rocha, G.A., et al. : Comparison of the urease test and of direct smear examination in the control of treatment of *Helicobacter pylori*-induced infection. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 26 : 699 702 ,1993
- 60) Lin, S.K., Lambert, J.R., Schembri, M., Nicholson, L., et al. : A compaision of diagnostic tests to determine

- Helicobacter pylori* infection. Journal of Gastroenterology and Hepatology 7 : 203-209, 1992
- 61) 川端英博, 内田善仁, 松田和也, 佐々原勝幸 他 : *Helicobacter pylori* の検出法について - CLOテストと組織検鏡法と培養法の比較 - . 消化管の臨床 1 : 63-67, 1995
- 62) Morshed, M.G., Jinnah, F., Islam, M.S., Rumi, M.A.K., et al. : Evaluation of culture, histological examination, serology and the rapid urease test for diagnosis of *Helicobacter pylori* in patients with dyspepsia in Bangladesh. Jpn. J. Med. Sci. Biol., 50 : 55-62, 1997
- 63) Metz, D.C., Furth, E.E., Faigel, D.O., Kroser, J.A., et al. : Realities of diagnosing *Helicobacter pylori* infection in clinical practice : A case for non-invasive indirect methodologies. Yale Journal of Biology and Medicine 71 : 81-90, 1998
- 64) 下山 孝 : *Helicobacter pylori* 感染の基礎と臨床 . 日本内科学会雑誌 83(9) : 41-58, 1994
- 65) 瀬戸恵一, 瀬戸雄一 : 本邦における胃・十二指腸疾患患者の *Helicobacter pylori* 感染率ならびにその除菌療法「Japanese Triple Therapy」の効果とその検討 J. New Remedies & Clinics 47(10) : 1556-1567, 1998
- 66) 時岡 聡 : *Helicobacter pylori* 感染に関する¹³C 尿素呼気試験を用いた疫学調査 大阪医大誌 57(2) : 20-32, 1998
- 67) Habu, Y., Inokuchi, H., Kiyota, K., Hayashi, K., et al. : Economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication for the treatment of duodenal ulcer disease in Japan : A decision analysis to assess eradication strategy in comparison with a conventional strategy. Journal of Gastroenterology and Hepatology 13 : 280-287, 1998
- 68) Megraud F : Diagnosis and candidates for treatment of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol. 113 : S93-S98, 1997
- 69) 上村直美, 向井俊一, 岡本土朗, 山口修司 他 : *Helicobacter pylori* 感染と胃癌, 岸清一郎, 高杉益充 編, ヘリコバクター・ピロリとその除菌, 72-81, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1997

Efficacy and costs of diagnostic tests for Helicobacter pylori infection

Xinjun Yang, and Akinori Hisashige

Department of Hygiene, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

(Director : Prof. Akinori Hisashige)

SUMMARY

Objective : To evaluate and compare efficacy, costs and efficiency of three diagnostic tests for *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection among patients with peptic ulcer and dyspepsia patients.

Methods : All English and Japanese articles from 1988 to 1999 about diagnostic tests for *H.pylori* were identified by MEDLINE (for English) and JAPICDOC (for Japanese) search. They are complemented by manual search. As diagnostic tests, invasive (culture and histological detection) and non-invasive (¹³C-UBT) tests were used. Meta-analysis of sensitivity, specificity and accuracy of tests was done. Costs were identified and calculated from reimbursement rate in the National Health Insurance. Cost-effectiveness analysis from a perspective of the third party payer was done to evaluate efficiency of these tests. Sensitivity analysis was carried out to examine the stability of the results of economic evaluation.

Results : While ¹³C-UBT had the highest sensitivity (97%), culture test had the highest specificity (100%). Accuracy was the highest in ¹³C-UBT (96%). Direct costs were the lowest in ¹³C-UBT (\$112). Cost-effectiveness analysis showed that ¹³C-UBT was dominant among these tests. Sensitivity analysis of test sensitivity, costs and prevalence confirmed these results.

Conclusion : These results suggest that ¹³C-UBT is an effective and efficient diagnostic test for *H.pylori* infection. ¹³C-UBT may warrant wide utilization. Since there are several limitations in this study, further research should be done to confirm this study.

Key words : *Helicobacter pylori*, diagnostic test, sensitivity and specificity, meta-analysis, cost-effectiveness analysis,