

# *Helicobacter pylori* 除菌による FD 症状の改善と 体重変化には除菌前の胃炎の程度が関連する

<sup>1)</sup> 弘前大学大学院医学研究科消化器血液内科学講座、<sup>2)</sup> 弘前大学医学部附属病院光学医療診療部、

<sup>3)</sup> 青森県総合健診センター、<sup>4)</sup> 弘前大学大学院医学研究科健康未来イノベーションセンター、

<sup>5)</sup> 青森県胃がんリスク研究会

安田耕平<sup>1)</sup>、珍田大輔<sup>2)</sup>、下山 克<sup>3)</sup>、三上達也<sup>4)</sup>、新井 徹<sup>1)</sup>、  
工藤沙映<sup>1)</sup>、佐々木義雄<sup>5)</sup>、駒井一雄<sup>5)</sup>、澤田美彦<sup>5)</sup>、齋藤吉春<sup>5)</sup>、  
千葉博信<sup>5)</sup>、櫻庭裕丈<sup>1)</sup>、福田眞作<sup>1)</sup>

## 緒 言

機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia: 以下、FD) とは、心窩部痛、心窩部灼熱感、食後のもたれ感、早期膨満感といった上腹部症状を有するにもかかわらず、上部消化管内視鏡検査などで器質的疾患を認めない病態である<sup>1)</sup>。日本における FD の有病率は健診受診者の 11 ~ 17% と報告されている<sup>2~4)</sup>。原因としては胃・十二指腸運動能異常、内臓知覚過敏、胃酸分泌、さまざまな心理社会的因子やライフスタイルなどが複合的に関与していると考えられている。一方、*Helicobacter pylori* (以下、*H. pylori*) 感染により FD 症状が出現することが知られており、Rome IV 基準にも *H. pylori* 関連ディスぺプシアの項目が記載され<sup>5)</sup>、除菌療法で改善する *H. pylori* 関連ディスぺプシアと除菌後も症状が持続する FD は明確に区別される<sup>6)</sup>。

FD 症状に対する *H. pylori* 除菌療法の有効性は、相対リスク 0.91 で有意に改善させることが示されているが<sup>7)</sup>、改善に寄与する因子は不明である。また、除菌療法により、胃粘膜の炎症や胃酸分泌能が改善することが知られている

が<sup>8)</sup>、FD 症状との関連についての報告はない。そこで除菌治療前の *H. pylori* 感染性胃炎の程度と *H. pylori* 除菌後の FD 症状の改善の関連について検討した。また *H. pylori* 除菌成功後には体重が増加するという報告が散見されており<sup>9)</sup>、除菌後の FD 症状の有無が体重変化に与える影響についても検討した。

## 対象・方法

青森県の多施設共同研究において、2013 年 7 月からの 1 年間で登録された 1,201 例を対象とした。改訂 F スケール<sup>10)</sup>を用いて、dyspepsia scores 7 点以上 (28 点満点) を FD 症状ありとしたところ 150 例が該当した。血清抗 *H. pylori* IgG 抗体 ( $\geq 10$  U/mL, E-plate) と、尿素呼気試験または便中抗原検査を施行し、両者が陽性の 72 例 (48%) を *H. pylori* 感染陽性と判定した。胃手術例、プロトンポンプ阻害薬、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー、消化管運動機能改善薬内服例は除外した。また胃炎の程度についてはラテックス法で血清ペプシノーゲン (以下、PG) I、PG II を測定して評価し、外れ値の症例も除外した。除菌療法成功

後に、改訂 F スケールによる症状の再評価を行い、dyspepsia scores と total scores のいずれも除菌前の半分以下となった 14 例を（除菌）有効群、それ以外の 19 例を（除菌）無効群と定義し、胃炎の程度と体重変化を比較検討した。

本研究は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施した。研究に参加した被験者には、研究目的と内容について説明を行い、事前に書面による同意を得た。

## 成績

有効群と無効群で、年齢、男女比、観察期間について有意差はなかった（表 1a）。

除菌前後の改訂 F スケールの中央値について、有効群では dyspepsia scores および reflux scores とともに有意に低下していた ( $P < 0.05$ )。一方、無効群では dyspepsia scores が有意に低下していたが ( $P < 0.05$ )、9 点から 7 点への低下に留まり、FD 症状の残存がみられた。reflux scores について有意な低下は認められなかった（表 1b）。

除菌前の PG 濃度については、有効群は無効群に比べて、PG I は高値、PG II は低値の傾向であったため、PG I/II 比は有効群  $3.4 \pm 1.2$ 、無効群  $2.3 \pm 1.0$  と有効群で有意に高値であった ( $P = 0.006$ )（表 1c）。

除菌前後での体重変化については、有効群では有意な変化はなかったが、無効群では除菌前  $60.9 \pm 12.5$  kg、除菌後  $61.5 \pm 12.1$  kg と有意に増加していた ( $P = 0.04$ )（表 1d）。

体重が増加した人数と不変または減少した人数の比率については、両群で有意差は認められなかった（表 1e）。

## 考 按

今回の検討から、FD 症状を有する *H. pylori* 感染者のうち、除菌療法が症状改善に有効である症例は、PG I が高値、PG II が低値の傾向に

あり、PG I/II 比が有意に高値であった。

PG はペプシンの前駆体で、多くは胃内腔に分泌されるが一部は血中に放出され、血清濃度は胃粘膜の炎症・萎縮・胃酸分泌能を反映する<sup>11~13)</sup>。PG I は胃底腺主細胞から分泌され、胃酸分泌能と相関し、胃粘膜萎縮が進行すると低下する。今回の検討では有効群の PG I は高値の傾向であり、無効群より胃酸分泌能が保たれていたと考えられる。一方、PG II は胃底腺の他、幽門腺、噴門腺、Brunner 腺からも分泌され、胃粘膜全体の炎症を反映する。今回の検討では有効群の PG II は低値の傾向であり、無効群より炎症が軽度だったと考えられる。PG I/II 比は PG I とともに胃粘膜萎縮を評価する PG 法で用いられ、「PG I  $\leq$  70 かつ PG I/II 比  $\leq$  3.0」が「胃粘膜萎縮あり」とされる<sup>14)</sup>。有効群では PG I/II 比が有意に高値であったことから、無効群より胃粘膜萎縮の進行が軽度であったと考えられた。胃酸分泌が低下すると前庭部の収縮低下による胃排出遅延が生じる。このことが FD 症状の一因と考えられている。胃粘膜萎縮が高度な症例では酸を分泌する壁細胞が減少しているが、除菌有効群では無効群と比較して胃粘膜萎縮が軽度であるため除菌による胃酸分泌能の回復が大きいと考えられる。これによる胃排出遅延の改善が、FD 症状の軽快に寄与したと考えられた。

また、体重についての検討では、無効群の体重が除菌前後で有意に増加していた。Azuma ら<sup>15)</sup>の内視鏡検査による生検の検討では、*H. pylori* 感染が胃粘膜内で体重増加の制御に関与するレプチンの発現を上昇させ、除菌により減少することが BMI 上昇の原因とされている。一方、症状スコアと除菌前後の BMI の変化の関連は認められなかった。また、Ando ら<sup>16)</sup>は視床下部に作用して摂食促進を促すグレリンについて、*H. pylori* 感染により胃底腺に多く存在するグレリンの産生が障害され血漿濃度は低

表1 FD症状に対する *H. pylori* 除菌療法の有効群と無効群の比較

a: 年齢、性別、観察期間		有効群	無効群	P 値
年齢 (歳)	mean ± SD	52.1 ± 13.6	57.0 ± 12.0	n.s.
	range	(28 ~ 72)	(29 ~ 74)	
性別 (男:女)		4 : 10	8 : 11	n.s.
観察期間 (ヵ月)	mean ± SD	3.3 ± 2.1	2.8 ± 1.2	n.s.
	range	(1.9 ~ 8.5)	(1.5 ~ 5.5)	

  

b: 除菌前後の改訂 F スケール (dyspepsia scores, reflux scores) の中央値		有効群	無効群
dyspepsia scores	除菌前	10.5	9
	除菌後	1	7
reflux scores	除菌前	5.5	4
	除菌後	1	4

\* P < 0.05 (Wilcoxon's signed rank test) : 各群における除菌前後での比較

  

c: 除菌前の PG 濃度		有効群	無効群
PG I (ng/mL)		62.8 ± 24.3	55.3 ± 29.0
PG II (ng/mL)		19.8 ± 8.1	23.5 ± 9.1
PG I/II 比		3.4 ± 1.2 *	2.3 ± 1.0

\* P < 0.05 (t test) : 有効群と無効群での比較

  

d: 除菌前後での体重		有効群	無効群
体重 (kg)			
除菌前		60.8 ± 13.2	60.9 ± 12.5
除菌後		61.3 ± 13.4	61.5 ± 12.1 *

\* P < 0.05 (paired t test) : 各群における除菌前後での比較

  

e: 体重変化の人数の割合		有効群	無効群	計 (人)
体重増加		8	10	18
不変または減少		6	9	15
計 (人)		14	19	

n.s. (Fisher's exact test)

下し、除菌療法により改善することで食欲や体重に影響を及ぼす可能性を報告している。Osawa ら<sup>17)</sup>は *H. pylori* 感染では血漿グレリン濃度が低い症例は胃粘膜萎縮の程度が強く、PG I および PG I/II 比も有意に低下すると報告している。今回の検討でも、除菌後の FD 症状の改善の違いにより体重変化の違いは認めなかったが、より萎縮が進んでいた無効群で体重が増加したことから、除菌後に胃粘膜のレプチンの発現が減少し、グレリンの発現が増加したことが一因である可能性が示唆された。

Limitation として、本研究では多施設共同研究で登録された 1,201 例のうち、FD 症状を有する *H. pylori* 陽性者を抽出した上で、除菌前後で改訂 F スケールによる症状の評価が可能であった症例を集計したため、検討症例数が限られていたことがあげられる。また、実臨床における研究であったため、除菌後も症状が持続している場合は、酸分泌抑制薬や消化管機能改善薬などが処方される場合が多く、症状に関連した経過観察が長期にできなかった。しかし、本研究の観察期間の平均値は 3.1 ヶ月であり、Azuma ら<sup>15)</sup>は *H. pylori* 除菌後 3 ヶ月で BMI が上昇したと報告していることから、本研究の観察期間が必ずしも不十分ではないと考えられる。

## 結 論

FD 症状を有する *H. pylori* 感染者のうち、胃粘膜の炎症や萎縮が軽度な症例では、症状が改善すると考えられた。

また、除菌後の FD 症状の改善の有無により体重変化の違いは認めず、FD 症状の改善が体重増加をもたらしているわけではない可能性が示唆された。

謝辞：本研究は青森県胃がんリスク研究会による多施設共同研究に基づき行われました。御協力いただいた登録施設の先生方に、心より感謝申し上げます。

本論文に関する著者の利益相反はない。

## 【参考文献】

- 1) 日本消化器病学会編：機能性消化管疾患診療ガイドライン 2021- 機能性ディスペプシア (FD). 2-4, 南江堂, 東京, 2021
- 2) Schlemper, R.J., van der Werf, S.D., Vandembroucke, J.P., et al : Peptic ulcer, non-ulcer dyspepsia and irritable bowel syndrome in the Netherlands and Japan. *Scand J Gastroenterol Suppl* **200** : 33-41, 1993
- 3) Hirakawa, K., Adachi, K., Amano, K., et al : Prevalence of non-ulcer dyspepsia in the Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol* **14** : 1083-1087, 1999
- 4) Kaji, M., Fujiwara, Y., Shiba, M., et al : Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* **25** : 1151-1156, 2010
- 5) Stanghellini, V., Chan, F.K.L., Hasler, W.L., et al : Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* **150** : 1380-1392, 2016
- 6) Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E.J., et al : Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* **64** : 1353-1367, 2015
- 7) Moayyedi, P. : Helicobacter pylori eradication for functional dyspepsia : What are we treating ? *Arch Intern Med* **171** : 1936-1937, 2011
- 8) Kodama, M., Murakami, K., Okimoto, T., et al : Helicobacter pylori eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion* **85** : 126-130, 2012
- 9) 須藤弘之, 伊藤義幸, 山崎幸直, 他 : Helicobacter pylori 除菌後の体重増加. *日消誌* **104** : 339-343, 2007
- 10) Kusano, M., Hosaka, H., Kawada, A., et al : Development and evaluation of a modified Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease to distinguish functional dyspepsia from non-erosive reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* **27** : 1187-1191, 2012
- 11) Miki, K., Ichinose, M., Shimizu, A., et al : Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* **22** : 133-141, 1987
- 12) Miki, K., Morita, M., Sasajima, M., et al : Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* **98** : 735-739, 2003
- 13) Iijima, K., Koike, T., Abe, Y., et al : Cutoff serum pepsinogen values for predicting gastric acid secretion status. *Tohoku J Exp Med* **232** : 293-300, 2014
- 14) Miki, K. : Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* **9** :

- 245-253, 2006
- 15) Azuma, T., Suto, H., Ito, Y., et al : Eradication of *Helicobacter pylori* infection induces an increase in body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* **16** : 240-244, 2002
- 16) Ando, T., Mizuno, S., Ishida, T., et al : Plasma ghrelin isoforms and gastric ghrelin O-acyltransferase expression are influenced by *Helicobacter pylori* status. *Nutrition* **28** : 967-972, 2012
- 17) Osawa, H., Nakazato, M., Date, Y., et al : Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *J Clin Endocrinol Metab* **90** : 10-16, 2005

## The degree of gastric mucosal inflammation before eradication affects improvement of dyspeptic symptoms due to *Helicobacter pylori* infection and the change in body weight

Kohei Yasuda<sup>1)</sup>, Daisuke Chinda<sup>2)</sup>, Tadashi Shimoyama<sup>3)</sup>, Tatsuya Mikami<sup>4)</sup>, Tetsu Arai<sup>1)</sup>, Sae Kudo<sup>1)</sup>, Yoshio Sasaki<sup>5)</sup>, Kazuo Komai<sup>5)</sup>, Yoshihiko Sawada<sup>5)</sup>, Yoshiharu Saito<sup>5)</sup>, Hironobu Chiba<sup>5)</sup>, Hirotake Sakuraba<sup>1)</sup>, Shinsaku Fukuda<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Gastroenterology and Hematology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup> Division of Endoscopy, Hirosaki University Hospital

<sup>3)</sup> Aomori General Health Examination Center

<sup>4)</sup> Innovation Center for Health Promotion, Hirosaki University Graduate School of Medicine

<sup>5)</sup> Risk Investigation of Gastric Cancer and Observation after Eradication Study Group

### Abstract

Dyspeptic symptoms due to *H. pylori* infection is sometimes improved by eradication therapy. We investigated the relationship between the improvement of dyspeptic symptoms of the subjects who received successful eradication and the degree of gastric mucosal inflammation before eradication or the change in body weight (BW). Subjects were prospectively enrolled into the study. Serum samples were obtained to measure level of pepsinogens (PGs) and IgG antibody to *H. pylori* and urea breath test and/or stool antigen test were performed. Dyspeptic symptoms were scored by the modified Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease and BW were measured at the time of registration and successful eradication was confirmed. After successful eradication, dyspeptic symptoms improved in 14 subjects (effective group) and remained in 19 subjects (ineffective group). PG I/II ratio of the effective group was significantly higher than those of the ineffective group. After successful eradication, BW was significantly increased in the ineffective group, while there was no significant change in the effective group. In conclusion, the subjects whose dyspeptic symptoms improved after successful eradication have relatively mild inflammation and atrophy of the gastric mucosa. However, improvement of dyspeptic symptoms would not cause the increase in BW.