トピックス VI. *Helicobacter pylori* 感染陰性時代の消化管疾患：胃食道逆流症（GERD）

*Helicobacter pylori*感染 陰性時代の消化管疾患： 胃食道逆流症（GERD）

要 旨

胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease：GERD）は1990年代後半より増加してきており、有病率は成人の10～20%と推定される。*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染は胃粘膜萎縮、酸分泌能低下を介してGERDに影響を与えてきたことから、一般に*H. pylori*感染とGERDは負の関係にある。除菌後GERDは一過性で軽症であり、一部のGERDは除菌により改善する。*H. pylori*感染陰性時代のGERDには日本人の酸分泌能、生活習慣、肥満、内臓脂肪、薬剤などが影響を与える。

〔日内会誌 106：47～51，2017〕

藤原 靖弘

Key words 胃食道逆流症, *Helicobacter pylori*, 胃酸, 内臓脂肪

はじめに

胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease：GERD）は胃内容物の食道への逆流により、胸やけや呑酸などの煩わしい症状を呈する疾患である。GERDには、症状にかかわらず、上部消化管内視鏡検査にて食道粘膜にびらん・潰瘍といった粘膜傷害を認めるびらん性GERD（erosive reflux disease：ERD）と内視鏡的にびらんと認めず、逆流症状のみを呈する非びらん性GERD（non-erosive reflux disease：NERD）に分けられる¹⁾。日本ではGERDの60%はNERDであり、残り40%のERDのうち、多くは軽症例である²⁾。GERDは欧米に多い疾患とされてきたが、

日本でも1990年代後半より増加してきており、現在ではERDの有病率は成人の10%と推測されている^{1,2)}。このような有病率増加の原因は、疾患概念の変化や認知度の普及、食生活の欧米化、高齢化、体重の増加など様々な要因が指摘されているが、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染率の低下もその1つである²⁾。

本稿では、GERDの病態、*H. pylori*感染とGERDの関連、中若年層の*H. pylori*感染率低下や除菌療法の普及に伴う*H. pylori*感染陰性時代においてGERDに影響を及ぼす因子について考察していきたい。

大阪市立大学消化器内科学

Gastrointestinal diseases in the era without *Helicobacter pylori* infection. Topics：VI. Gastroesophageal reflux disease.

Yasuhiro Fujiwara：Department of Gastroenterology, Osaka City University, Japan.

図1 GERDの病態と*H. pylori*感染陰性時代に影響を与える因子

1. GERDの病態

胃内容物の中でも、特に胃酸の逆流による食道内の過剰な酸暴露がGERD、特にERDの病態である。実際、食道pHモニタリングを用いた検討では、食道粘膜傷害が強い程（重症ERDほど）、食道酸暴露時間（食道pHが4以下の時間率）が延長している¹⁾。このような胃酸の食道への逆流のメカニズムについては、健常者やERD患者ともに、日中、夜間を問わず、嚥下に伴わない下部食道括約筋の弛緩現象である一過性下部食道括約筋弛緩（transient lower esophageal sphincter relaxation：TLESR）が主たる病態である¹⁾。他にも下部食道括約筋（lower esophageal sphincter：LES）圧が低値のために発生する逆流や食道裂孔ヘルニアの存在が挙げられる。このような食道への酸逆流に対して、嚥下による食道の一次蠕動波により酸はほぼ胃内に排出され、少量残存した胃酸は唾液により中和される¹⁾。したがって、食道クリアランスの障害は胃酸が食道に停滞する原因となる。図1にGERDの病態を示す。前述の因子以外にも胃排出能遅延、十二指腸胃逆流による胆汁、十二指腸液の逆流、食道上皮防御機構の低下なども挙げられる。一方、NERDの病態はERDと異なり、より複

雑である。NERDは症状に基づく疾患概念であり、heterogeneousな病態が含まれる³⁾。すなわち、病的な酸逆流以外に正常範囲の逆流にもかかわらず、酸や非酸に対する過敏により症状が惹起される症例（過敏性食道）や逆流の関連しない症例（機能性胸やけ）が臨床的に区別できないことが問題である。

2. *H. pylori*感染とGERDの関連

1) 病態

*H. pylori*感染は、GERDの病態であるTLESR、LES圧、食道一次蠕動波に影響を及ぼさない。したがって、*H. pylori*菌とGERDの関連は逆流内容物に含まれる胃酸により規定される。

2) 疫学

*H. pylori*感染とGERDの有病率に関するメタアナリシスによれば、*H. pylori*感染陽性率はGERD症例で38.2%と対照群49.5%に比較して低く、GERD症例での*H. pylori*感染陽性のオッズ比は0.58とされている。このようにGERDと*H. pylori*感染とは負の関係にあるが、特に日本を含む東アジアではこの関係が強い。これはアジ

<i>H. pylori</i> 感染	陰性	陽性		
胃炎のパターン	正常	前庭部優位 胃炎	全体胃炎	体部優位 胃炎

胃酸分泌能	正酸	高酸	横ばい～低酸	低酸
GERDのリスク
除菌後GERDの発症リスク		低い	やや高い	高い
除菌のGERDに対する効果		あり	なし	なし

図2 胃炎パターンからみた*H. pylori*とGERDの関連
GERD：gastroesophageal reflux disease

アではcagA陽性*H. pylori*の感染が多く、萎縮性胃炎を来しやすいことや宿主の反応が異なることが示唆されている¹⁾。

3) 除菌後GERD

除菌後にERDが高率に発症することが報告されて以来、日本でもいくつかの研究がなされている。除菌後ERDの発症率は報告により異なり、4.8～20.5%であるが、おおむね10%前後とされる。比較的軽症例が多く、除菌後早期に発症する^{2,4)}。一方、除菌後ERDを発症するリスクとして食道裂孔ヘルニアの存在や体部優位胃炎が挙げられている。発症機序として、*H. pylori*菌のウレアーゼ活性によるアンモニアの産生低下、ホルモンやサイトカインのバランスの改善、組織学的胃炎の改善に伴う胃酸分泌能の回復が指摘されている。一方、除菌後ERDの長期観察では、約80%に改善がみられ、悪化は8.9%に過ぎず、重症ERDへの進行はないと報告されている。除菌後のGERD症状を検討した研究では、発症率は4.6～9.7%とされているが、対象が消化性潰瘍患者であることから、除菌の影響

以外に抗潰瘍薬投与により元々のGERD症状がマスクされていた可能性もあり、評価は困難である^{2,4)}。

4) 除菌の効果

ERDに対する除菌療法の効果を検討した研究では、除菌により61～65%が改善、4～5%が悪化するのに対し、持続感染群では30～39%が改善、8～11%が悪化することから、除菌がERDに有効である可能性を報告している。十二指腸潰瘍患者、食道裂孔ヘルニアが存在しないこと、body mass indexが低いことが除菌によるERD改善に関わる因子とされている。改善させる機序としては、十二指腸潰瘍患者のような高酸状態が除菌により胃酸分泌が正常化することや、対象者が消化性潰瘍の場合、元々の逆流症状が潰瘍に基づく可能性が示唆されている⁴⁾。

5) 胃炎パターンと酸分泌能から見た関連

以上のように、*H. pylori*とGERDの関連はやや複雑であるが、**図2**のように考えると理解しやすい。すなわち、正常胃に比べて、欧米人に多

く、若年者や十二指腸潰瘍患者にみられる前庭部優位胃炎では高酸であるのに対し、日本で一般的に認められる全体胃炎では正酸～低酸、体部優位胃炎では低酸であることから、GERDのリスクは前庭部優位胃炎＞正常胃＞全体胃炎＞体部優位胃炎の順である。一方、除菌により酸分泌能は正常胃の状態に改善することが想定されるため、除菌後GERDの発症リスクは、体部優位胃炎＞全体胃炎＞前庭部優位胃炎である。もともと存在していたGERDに対する除菌の効果は前庭部優位胃炎で認められる。なお、前述したように、TLESRなど胃食道逆流を惹起させる病態があることが前提であることはいうまでもなく、図2に示した関連は理論上のものであり、実際の臨床では個々の症例により異なる。

3. *H. pylori*感染陰性時代におけるGERDに影響を及ぼす因子

1) 日本人の胃酸分泌能

*H. pylori*長期感染が胃粘膜萎縮進行とともに胃酸分泌能を低下させてきたことから、最も重要な因子は胃酸分泌である。特に*H. pylori*非感染者の胃酸分泌がどのように変化するかは、今後、GERDの有病率に大きな影響を与える。1970年代と1990年代における胃酸分泌能を胃液検査、すなわち基礎酸分泌量とペンタガストリン刺激による最大酸分泌量で検討したところ、高齢者・非高齢者、*H. pylori*感染陽性者・陰性者ともに1970年代と比較して、1990年代では日本人の胃酸分泌能が亢進していたが、2010年代に同様の方法を用いて検討したところ、高齢者・非高齢者、*H. pylori*感染陽性者・陰性者に関係なく、1990年代と比べて変化なく、*H. pylori*感染陽性高齢者ではむしろ低下していた⁵⁾。同様にIijimaらは内視鏡を用いた酸分泌測定試験を行った307例の無症状の健常人について酸分泌能を年代ごとに検討した結果、1995～2014

年の20年間ににおいて*H. pylori*感染陰性者は陽性者に比較して酸分泌能は高かったが、*H. pylori*感染の有無にかかわらず、年代別では変化なかったと報告している⁶⁾。したがって、健常日本人の胃酸分泌能はここ20年間で亢進していないといえる。しかしながら、Iwakiriらはプロトンポンプ阻害薬倍量投与にもかかわらず、症状の改善を認めないNERD患者13人に対して、食道インピーダンスpHモニタリング法にて検討したところ、9人の*H. pylori*感染陰性患者ではプロトンポンプ阻害薬倍量投与にもかかわらず、胃酸分泌は十分に抑制されていない結果であった⁷⁾。したがって、一部のGERD症例において高い胃酸分泌を有する症例が存在することは今後影響を及ぼすかもしれない。

2) その他の因子

胃酸はあくまでも胃内容物、逆流物質に含まれるものであり、逆流を規定する因子ではない。これまで*H. pylori*感染者が多い時代は胃酸分泌低下によりマスクされていた因子がより顕著になる可能性がある。このような因子には生活習慣、肥満、薬剤などが挙げられる。生活習慣には、高脂肪食摂取などLESに影響するもの、過食による腹圧上昇で逆流が増加するもの、睡眠障害、特に睡眠不足による食道知覚過敏を介してGERD症状が悪化するものなどが挙げられる¹⁾。肥満も腹圧症状につながるが、近年、内臓脂肪型肥満との関連が注目されている。内臓脂肪型肥満では脂肪細胞からのIL (interleukin)-1 β , IL-6, TNF (tumor necrosis factor)- α , レプチンなど様々なサイトカイン分泌が増加する。このようなサイトカインはG細胞からのガストリン分泌を促進し、胃酸分泌を亢進する可能性や炎症性サイトカインが直接的に食道胃接合部に作用して食道炎を惹起する可能性が示唆されている⁸⁾。薬剤の影響について、非ステロイド性抗炎症薬やアスピリンなど直接食道粘膜を傷害する薬剤やカルシウム拮抗薬や亜硝酸塩など

LES圧を下げる薬剤がある。今後、分子標的薬をはじめ、様々な新規薬剤が市場に登場する中、薬剤の食道粘膜や食道運動に及ぼす影響についても注視すべきである。

は増加するのであろうか。病態は変化するのであろうか。今後は*H. pylori*陰性でも除菌後と非感染を分けて論じるべきであろう。いずれにしても、今後も注意深い観察が必要である。

おわりに

*H. pylori*感染陰性時代を迎えて、GERD有病率

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：藤原靖弘；講演料（アストラゼネカ，大塚製薬，第一三共，武田薬品工業），研究費，助成金（小野薬品工業），寄附金（エーザイ）

文献

- 1) 日本消化器病学会編：胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン2015。改訂第2版，南江堂，東京，2015。
- 2) Fujiwara Y, Arakawa T : Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. J Gastroenterol 44 : 518-534, 2009.
- 3) Aziz Q, et al : Esophageal disorders. Gastroenterology 150 : 1368-1379, 2016.
- 4) Nakajima S, Hattori T : Active and inactive gastroesophageal reflux diseases related to *Helicobacter pylori* therapy. Helicobacter 8 : 279-293, 2003.
- 5) Ishimura N, et al : No increase in gastric acid secretion in healthy Japanese over the past two decades. J Gastroenterol 50 : 844-852, 2015.
- 6) Iijima K, et al : Time series analysis of gastric acid secretion over a 20-year period in normal Japanese men. J Gastroenterol 50 : 853-861, 2015.
- 7) Iwakiri K, et al : Acid and non-acid reflux in Japanese patients with non-erosive reflux disease with persistent reflux symptoms, despite taking a double-dose of proton pump inhibitor : a study using combined pH-impedance monitoring. J Gastroenterol 44 : 708-712, 2009.
- 8) Tilg H, Moschen AR : Visceral adipose tissue attacks beyond the liver : esophagogastric junction as a new target. Gastroenterology 139 : 1823-1826, 2010.