Helicobacter pyloriと胃食道逆流症 (GERD)

要 旨

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染は、胃体部胃炎及び胃粘膜萎縮に伴う胃酸分泌能低下を介して胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD), さらにはその合併症であるBarrett食道及び腺癌発生に対して抑制的に働く可能性が報告されている。本邦において、GERDは1990年代後半から増加してきているが、その要因の1つとして*H. pylori*感染率の低下が挙げられる。また、Barrett食道腺癌の増加も報告されつつある。*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GERDが今後より顕在化してくる可能性がある。

〔日内会誌 110 : 36~41, 2021〕

Key words *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), 胃食道逆流症 (GERD), 胃酸分泌

小池 智幸

正宗 淳

はじめに

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease : GERD) は、胃酸を主とした胃内容物が食道に逆流することにより発症する胸やけ等の煩わしい症状を呈する疾患であり、胃酸がその病態に大きな影響を及ぼす。食道にびらん (粘膜傷害) を認めればびらん性GERD (逆流性食道炎), びらんを認めなければ非びらん性GERD (non-erosive reflux disease : NERD) と定義され、胸やけと吞酸が定型症状である¹⁾ (図1)。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、その有病率は成人の約10~20%とされている²⁾。さらに、GERDによる食道粘膜傷害の修復過程で食道の重層扁平上皮が円柱上皮に置換された状態の

Barrett食道から発生する腺癌 (Barrett食道腺癌) の増加も報告されつつある³⁾。一方、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染は胃酸分泌に影響を与えることから、GERDの病態に影響を及ぼす⁴⁾。本邦において、衛生環境の向上、除菌療法の普及により、*H. pylori*感染率は急速に低下してきている。本稿では、*H. pylori*とGERDとの関連についてBarrett食道及びBarrett食道腺癌を含めて概説する。

1. GERDの病態

胃酸を主とした胃内容物が食道に逆流することによる食道内の過剰な酸曝露がGERD, 特に逆流性食道炎の病態である (図2)。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

東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野

Remaining clinical issues on *H. pylori* infection. Topics : IV. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease (GERD).

Tomoyuki Koike and Atsushi Masamune : Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

が強いほど食道内酸曝露時間が延長していることが報告されている¹⁾。このような胃酸の食道への逆流のメカニズムの主な病態は一過性下部食道括約部弛緩（transient lower esophageal sphincter relaxation：TLESR）である¹⁾。他にも下部食道括約部（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、腹圧上昇が挙げられる。また、食道クリアランスの障害、胃排出能遅延、十二指腸からの胆汁等の逆流ならびに食道上皮防御機構の低下等もGERDの要因として挙げられる²⁾。

図1 胃食道逆流症（GERD）の分類

2. GERDにおける*H. pylori*感染率

システマティックレビューによると、*H. pylori*の陽性率はGERD例で38.2%（20.0～82.0%）、対照群で49.5%（29.0～75.6%）であり、*H. pylori*陽性のオッズ比（odds ratio：OR）は0.58（95% CI（confidence interval）0.51～0.66）と報告されている¹⁾。地域別にみると、西ヨーロッパではOR 0.76（95% CI 0.61～0.96）、北米ではOR 0.70（95% CI 0.55～0.9）、極東ではOR 0.24（95% CI 0.19～0.32）と有意差を認めている³⁾。すなわち、GERDと*H. pylori*の感染率は逆相関しているが、本邦を含むアジアでよりその傾向が強い¹⁾。この地域差には*H. pylori*感染が胃酸分泌に与える影響の相違等が影響していると推察される。そこで、まず*H. pylori*感染と胃酸分泌能の関係について整理したい。

図2 胃食道逆流症（GERD）の病態

3. *H. pylori*感染と胃酸分泌能

十二指腸潰瘍は高酸、胃潰瘍は正酸～低酸、胃癌は著明な低酸状態を示すが、その原因の主たるものは*H. pylori*感染である⁴⁾。*H. pylori*感染は胃酸分泌を増加あるいは低下させるという相反する作用を有する。*H. pylori*感染によって酸分泌が上昇する機序の1つとして、感染に伴って血清ガストリン値が上昇し、それが胃壁細胞、またはenterochromaffin-like (ECL) 細胞に対してtrophic effectを及ぼす作用が考えられる。ただし、疾患の種類にかかわらず、大部分の*H. pylori*陽性者の血清ガストリン値は上昇しており、実際に酸分泌能を規定しているのは胃体部炎症の存在による胃酸分泌抑制作用である。すなわち、*H. pylori*感染胃炎が胃体部にまで及んだ場合、酸分泌は機能的に低下する。この機序の1つとして、胃体部の炎症細胞から放出される炎症性サイトカインによる可逆的な酸分泌抑制作用が推察されている。さらに、*H. pylori*感染者での胃体部の炎症による機能的酸分泌抑制が長期に持続すると、胃粘膜萎縮（胃壁細胞の減少）を引き起こし、酸分泌はさらに抑制される⁴⁾。

*H. pylori*感染者における胃酸分泌の程度に差がある理由として、*H. pylori*の菌株の相違や宿主反応の相違が推察されている。*H. pylori*菌株の相違に関しては、cytotoxin-associated gene A (CagA) 陽性例では胃酸分泌能がCagA陰性例に比較して低値であることが報告されている。宿主反応に関しては、遺伝子多型によるinterleukin-1 β の発現量の相違等が推察されている。すなわち、*H. pylori*感染により、強力な酸分泌抑制作用を有するinterleukin-1 β の発現量が多い例では胃酸分泌能の低下が起こりやすく、逆に発現量が少ない例では胃酸分泌能の低下が起こりにくい可能性が示唆される。なお、本邦においては、*H. pylori*感染により胃体部胃炎、さらには胃粘膜萎縮を来とし、低酸状態になることが多い⁴⁾。

4. 本邦における*H. pylori*感染、胃酸分泌能、逆流性食道炎の関連

本邦において、逆流性食道炎患者では、コントロール群に比較して*H. pylori*感染率が低率で、胃粘膜萎縮が軽度且つ胃酸分泌能が高いことが報告されている⁵⁾。すなわち、*H. pylori*感染が胃粘膜萎縮、胃酸分泌低下を介して逆流性食道炎発生に抑制的に働いていると考えられる⁴⁾。

5. *H. pylori*除菌後GERD

*H. pylori*除菌後に逆流性食道炎が高率に発症することが報告されて以来、本邦からも多くの報告があり、除菌後逆流性食道炎の発症率は約5～20%で比較的軽症例が多い²⁾。また、除菌後逆流性食道炎の長期観察の結果、約80%に改善がみられ、悪化は8.9%に過ぎず、重症逆流性食道炎への進行はないことから²⁾、GERDの発症は除菌の妨げにはならないとされている。*H. pylori*除菌後GERD発症機序としては、除菌後に食道・胃運動機能が変化するという報告はほとんどないことから、除菌による胃酸分泌の変化が影響していると推察されるため、次に除菌前後の胃酸分泌の変化について述べる。

6. *H. pylori*除菌前後の胃酸分泌の変化

除菌前後の胃酸分泌の変化については、個々の症例によりばらつきがあり、胃炎の分布及び胃粘膜萎縮の程度から、以下のように分類できる⁴⁾。

1) 十二指腸潰瘍型

十二指腸潰瘍例では、胃炎は主に前底部に局限し、除菌前には高酸状態にあり、除菌後1カ月では変化がないが、7カ月後になると有意に低下し、*H. pylori*陰性コントロール例との有意差が認められなくなる。

2) 胃潰瘍型

胃潰瘍例では、体部胃炎に伴う除菌前の低酸状態は除菌後1カ月の時点で著明に上昇し、*H. pylori*陰性コントロール例よりもむしろ高い値を示す。しかし、7カ月後になると若干ではあるが有意に低下し、*H. pylori*陰性コントロール例と同レベルの酸分泌能となる。除菌後1カ月の高酸状態は、長期間持続した高ガストリン血症によるtrophic effectが1カ月で消失しないためと推察される。

3) 高度萎縮性胃炎型

早期胃癌例等高度な胃粘膜萎縮を伴う例は除菌前著明な低酸状態にある。これらの例は除菌後、まず胃体部胃炎の改善により酸分泌は徐々に回復する。次に胃粘膜萎縮の部分的改善に伴って酸分泌能はその後さらに少しずつ上昇する。しかし、*H. pylori*陰性コントロール例と同レベルまでは回復しない。

7. *H. pylori*除菌前後の胃酸分泌変化と逆流性食道炎の関係

*H. pylori*除菌前後の胃酸分泌の変化と逆流性食道炎の発生を検討した研究では、除菌後酸分泌能の上昇幅が大きい例に逆流性食道炎の発生が多く認められたことが報告されていることから、食道裂孔ヘルニア等逆流性食道炎のリスク因子が存在していても、*H. pylori*感染により酸分泌が低下している症例においては、除菌後に酸分泌が回復することにより逆流性食道炎が発症することがあると推察される⁶⁾。実際、食道裂孔ヘルニア合併例に除菌後の逆流性食道炎発生が有意に多いことが報告されている⁶⁾。

一方、逆流性食道炎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、除菌が逆流性食道炎に対し有効である可能性も報告されている²⁾。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逆流性食道炎改善に関わる因子とされている。逆流性食道炎を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においては、除菌により胃酸分泌が低下し正常化すること等が推察される^{2,4)}。

以上のように、*H. pylori*除菌とGERDの関連はやや複雑であるが、前述した除菌前後の胃酸分泌の変化を考慮すると理解しやすい。すなわち、十二指腸潰瘍型のような高酸状態では除菌後酸分泌が低下するためGERDが発症しにくくなり、胃潰瘍型や高度萎縮胃炎型では除菌後酸分泌が上昇するため、食道裂孔ヘルニア等のGERDの発症因子を元々有していれば低酸状態でマスクされていたGERDが発症しやすくなると推察される。

8. *H. pylori*感染、胃酸分泌とBarrett食道及びBarrett食道腺癌との関連

Barrett食道の*H. pylori*感染率に関しては、dysplasiaなしで35.1%，low grade dysplasiaで36.2%，high grade dysplasiaで14.3%，Barrett食道腺癌で15%であったことより、*H. pylori*感染はBarrett食道発生に対し抑制的に作用するとする報告等、*H. pylori*、特にCagA陽性株の感染がBarrett食道及びBarrett食道腺癌に対して抑制的に働くとする報告が多い³⁾。

本邦からの報告では、*H. pylori*感染が胃酸分泌低下を介して逆流性食道炎ばかりでなく、Barrett食道発生に対しても抑制的役割を果たしていることが報告されている³⁾。さらに、ほとんどがBarrett食道腺癌と考えられるshort segment Barrett食道(short segment Barrett's esophagus：SSBE)を伴う食道胃接合部癌患者群の胃酸分泌能は、上部消化管に局在病変を認めないコントロール群や内視鏡的胃粘膜切除術を施行

図3 H.pylori感染と逆流性食道炎及びBarrett食道腺癌の関係

した早期胃癌患者群よりも有意に高値で、逆流性食道炎患者群、Barrett食道患者群と同程度であったと報告されている⁷⁾。一方、H. pylori感染に関しては、Barrett食道腺癌を含む食道・胃接合部癌患者群は、早期胃癌患者群よりも有意にH. pylori感染率が低いが、逆流性食道炎患者群やBarrett食道患者群ほどは低率ではなかったと報告されている。つまり、Barrett食道腺癌を含む食道・胃接合部癌患者群では、H. pylori感染率はそれほど低くないものの、胃酸分泌能はBarrett食道患者群と同程度に保たれている。H. pylori感染例でも胃酸分泌能が保たれている理由は前述したH. pylori菌株の種類の相違や宿主側の反応の相違等が推察される。なお、胃酸分泌能に関しては、早期胃癌患者群とBarrett食道腺癌を含む食道・胃接合部癌患者群で明らかな違いを認めている。これは、2つの癌の発生機序が異なることを強く示唆する。すなわち、胃癌の発生にはH. pylori感染や著明な低酸状態が重要であり、Barrett食道腺癌を含む食道・胃接合部癌の発生には十分に胃酸分泌が保たれていることが重要であると考えられる³⁾(図3)。

9. 本邦における胃酸分泌能の変化と今後の展望

これまで述べてきたとおり、GERDは胃酸を含んだ胃内容物が食道に逆流するために発症する疾患であり、胃酸はGERDの病態に影響する最も重要な因子の1つである。日本人における、逆流性食道炎、Barrett食道、Barrett食道腺癌患者の胃酸分泌能は、それぞれコントロールと比較し有意に高値を示すことが報告されている。一方、東アジア人の胃酸分泌能は、欧米人に比較し低いことが知られており、このことがGERDの有病率が日本人において低値であった一因と推察されている。Kinoshitaらは、1970年代と1990年代における日本人の胃酸分泌能を基礎酸分泌量と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感染者・陰性者共に、1970年代と比較し1990年代で胃酸分泌能が亢進していることを報告した⁸⁾。この胃酸分泌能の上昇の要因としては食生活の欧米化等が推察されているが、このことが本邦におけるGERDの有病率増加の要因の1つと考えられる。さらに、Iijimaらは、胃炎以外に器質的疾患を認めない男性例について、年代別に5年毎に胃酸分泌能を検討し、1995年から

2014年の日本人男性の胃酸分泌能は約20%増加したと報告した⁹⁾。なお、この胃酸分泌能の増加は、*H. pylori*感染率が近年低下していることによる相対的な影響が大きく、*H. pylori*感染の有無を含めた調整因子を入れて重回帰分析すると期間と胃酸分泌能の有意な関連は消失すること、*H. pylori*陽性者の胃酸分泌能は常に陰性者の半分程度であること、*H. pylori*陰性者の胃酸分泌能は経年的に全く変化がなかったことも報告している。また、Iijimaらは、40歳未満（平均年齢26歳）の*H. pylori*陰性健康成人の胃酸分泌能を同様の手法で検討し、1995年から2014年で胃酸分泌能が増加していることを報告していることから、若年者では胃酸分泌能は近年さらに増加している可能性がある¹⁰⁾。

いずれにしても、本邦において*H. pylori*感染率の低下が続き、日本人全体として今後も胃酸分泌能は上昇していく可能性が高いことから、

GERDの有病率ばかりでなく、重症例やBarrett食道腺癌が増加する可能性も否定できない。

おわりに

*H. pylori*感染者が多い時代は胃酸分泌能の低下によりマスクされていたGERDが今後より顕在化してくる可能性がある。さらには、GERDの重症例も増加するのか、徐々に増加してきているBarrett食道腺癌が欧米と同じように増加するのか等、上部消化管疾患の背景が劇的に変化している現在、より注視していく必要があると思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：小池智幸；講演料（アストラゼネカ、大塚製薬、武田薬品工業）、寄附金（大塚製薬、第一三共、武田薬品工業）、正宗 淳；講演料（アストラゼネカ、EAファーマ、大塚製薬、第一三共、武田薬品工業）、寄附金（大塚製薬、第一三共、武田薬品工業）

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) 藤原靖弘： *Helicobacter pylori*感染陰性時代の消化管疾患：胃食道逆流症（GERD）。日内会誌 106：47-51，2017。
- 3) 小池智幸，飯島克則：Barrett食道癌の成因。日消誌 112：232-241，2015。
- 4) 小池智幸，他： *Helicobacter pylori*除菌後のGERD一発生メカニズムは？。 *Helicobacter Research* 15：32-41，2011。
- 5) Koike T, et al: *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 49：330-334，2001。
- 6) Koike T, et al: Increased gastric acid secretion after *Helicobacter pylori* eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 15：813-820，2001。
- 7) Inomata Y, et al: Preservation of gastric acid secretion may be important for the development of gastroesophageal junction adenocarcinoma in Japanese people, irrespective of the *H. pylori* infection status. *Am J Gastroenterol* 101：926-933，2006。
- 8) Kinoshita Y, et al: *Helicobacter pylori* independent chronological change in gastric acid secretion in the Japanese. *Gut* 41：452-458，1997。
- 9) 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。
- 10) Iijima K, et al: A chronological increase in gastric acid secretion from 1995 to 2014 in young Japanese healthy volunteers under the age of 40 years old. *Tohoku J Exp Med* 239：237-241，2016。