

原 著

肝硬変に合併する胃・十二指腸病変に影響する諸因子の検討

—*Helicobacter pylori* とその他の攻撃因子について—¹長汐病院内科, ²東京女子医科大学 消化器病センター内科コジマハラノリコ ミツナガ アツシ オバタ ヒロシ ハヤシ ナオアキ
小島原典子^{1,2}・光永 篤²・小幡 裕¹・林 直諒²

(受付 平成10年1月14日)

**Study of the Factors Which Effect the Gastroduodenal Lesions in Liver
Cirrhosis: About *Helicobacter pylori* and Other Offensive Factors****Noriko KOJIMAHARA^{1,2}, Atsushi MITSUNAGA², Hiroshi OBATA¹ and Naoaki HAYASHI²**¹Department of Internal Medicine, Nagashio Hospital²Department of Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

Liver cirrhosis patients often have gastric mucosal lesions of various types, but the pathogenesis has been unclear. The present study was performed to examine whether *Helicobacter pylori* (Hp) act as an aggressive factor by investigating whether an increase of blood ammonia concentration is reflected in the gastric juice. The subjects examined included were 28 normal, healthy, age-matched controls, 20 patients with chronic hepatitis, and 17 patients with liver cirrhosis. Acidity in gastric juice, serum gastrin, serum pepsinogen (PG) I, II and I/II ratio, and ammonia in blood and gastric juice were determined. Hp was examined through four tests; i.e., serum anti-Hp IgG, CLO test, culture, and pathological study. Through the frequency of gastric mucosal lesions was high in the hepatic cirrhosis group, the positive rates of Hp were lower in this group (53%) than in the normal healthy controls (71%). The ammonia concentration in gastric juice was high in the Hp-positive group ($p < 0.05$), but slightly correlation with blood ammonia concentration was observed. The serum PGI/II ratio was low in all Hp-positive groups and even lower in the Hp-positive hepatic disease groups. The ammonia concentration in gastric juice was considered to be less influenced by blood ammonia concentration than by Hp infection. The positive rate of Hp infection was low even in the hepatic disease group with high blood ammonia concentration, and are believed to play a more primary role than Hp infection in the development of gastric mucosal lesions which complicate hepatic function disorders factors such as mucosal blood flow.

緒 言

Helicobacter pylori (Hp) は、胃粘膜に生息し、強いウレアーゼ活性により胃液中の尿素を分解し、大量のアンモニアと二酸化炭素を産生して組織学的胃炎を惹起する¹⁾。その機序は不明な点が多いが、アンモニアを静注すると、胃液中アンモニア濃度が上昇し、胃にびらん性病変が生じるとい報告もあり²⁾、Hp感染と胃液中アンモニア濃

度の関連が示唆されている³⁾。一方、高アンモニア血症を伴いやすい肝硬変症においても各種の胃粘膜病変を合併する頻度が高いことが知られており、成因として、門脈圧の亢進による胃粘膜のうっ血、栄養障害、胆汁酸の減少による酸塩基平衡の破綻、防御因子の低下等が考えられているが、未だ確定的なものはみられない⁴⁾⁵⁾。

そこで、我々は、肝疾患における Hp の検出率を

検討し、血中アンモニアと胃液中アンモニアの関連、胃酸分泌、血中ガストリン、ペプシノーゲンと肝疾患の重症度との関連を検討し、肝硬変症の消化管障害における Hp 感染の意義につき考察した。

対象および方法

1. 対象

上部消化管内視鏡検査を必要とし、年齢を match させた非肝疾患群 (Normal 群) 28例、慢性肝炎群 (CH 群) 20例、肝硬変群 (LC 群) 17例、計65例 (男性45例、女性20例、32~70歳、平均年齢59±17歳) を対象とした。各肝疾患群は、原則として肝生検によって診断し、検査不能例は、血小板数、画像診断、側副血行路の有無から推定した。

2. 方法

Hp 検出法としては、培養法、CLO テスト、鏡検法、血清抗 Hp IgG 抗体の4法を用いた。胃粘膜は、内視鏡下に胃体下部大彎より3個採取し、同時に胃液採取も行った。採取した胃粘膜は、直ちに CLO テスト (国際試薬社) に埋め込み、37°C で2時間放置後にウレアーゼ活性を+、-で判定した。Hp 培養は、胃粘膜組織をシードチューブ Hp 培地 (Dent 培地、栄研化学) に穿刺後、冷蔵保存し、3~7日間微好気培養を行った。鏡頭法は、HE 染色で菌体の有無を判定した。血清抗 Hp IgG 抗体は、デタミナー Hp 抗体 (協和メデックス社) を用い、抗体価 (ED 値) を測定した。以上4法すべてが陰性のもののみを Hp 陰性と判定した。

胃酸分泌は総酸度として Töpfer-Michaelis 法で、アンモニアはアミチェック (京都第一科学) で採取後速やかに測定した。内視鏡検査前に採血を行い、血中アンモニア、空腹時血清ガストリン (RIA PEG 法、Dinabot 社)、ペプシノーゲン (PG) (RIA 固相法、Dinabot 社) につき併せて検討した。

なお、胃生検に際しては、患者に説明を行い、患者の同意を得た上で行った。また、H₂ blocker を服用中の6例、高アンモニア血症加療中の3例では前日より休薬とした。

測定値は、平均値±標準偏差で表し、統計処理は、Student t 検定を行い、危険率5%以下を有意差ありと判定した。

結 果

1. 背景因子

各群における Hp 陽性群、陰性群では胃粘膜の萎縮の程度は同程度であった。LC 群は、代償期16例、非代償期1例で、胃十二指腸潰瘍合併例は5例 (29%) であった。胃生検とほぼ同時期に行った肝予備能検査は、albumin, cholinesterase, hepaplastin test および、indocyanine green R15 で評価し、Hp 陽性群、陰性群で差はなかった。Child 分類は、A 10例、B 6例、C 1例であり、食道静脈瘤を合併するものは、9例 (53%) であった。

2. 各肝疾患群における胃十二指腸病変と Hp 陽性率の関係 (表1)

全65例における Hp 陽性率は、内視鏡的正常胃では25%、胃炎では65%、胃潰瘍では90%、十二指腸潰瘍では86%であった。各肝疾患群で分類すると、組織学的に活動性炎症を認めたいわゆる胃炎は、CH 群、LC 群の全例に認めたが、Hp 陽性率は、75、50%であった。また、潰瘍は、発生部位、活動性に関わらず、胃潰瘍、十二指腸潰瘍としてまとめ、Normal 群、CH 群で、胃・十二指腸潰瘍を伴う全例で Hp 陽性であったが、LC 群では各々1例が Hp 陰性のため、75、0%となった。

3. 各肝疾患群における Hp 検出法の陽性率 (表2)

65例中44例 (68%) で Hp 陽性であり、各肝疾患群で分類すると、Hp 陽性率は Normal 群71%、CH 群75%、LC 群53%とむしろ LC 群で低かった。Hp 陽性例のうち Hp 検出率は、培養法98%、

表1 各肝疾患群における胃十二指腸病変と Hp 陽性率の関係

	Normal 群 n=28	CH 群 n=20	LC 群 n=17	合計 n=65
内視鏡的正常胃	25	0	0	25(%)
胃炎	69	75	50	65
胃潰瘍	100	100	75	90
十二指腸潰瘍	100	100	0	86

CLOテスト91%，鏡検法80%，血清抗 Hp IgG 抗体93%であり，培養法が最も精度が高かったが，各肝疾患群で検査法による Hp 陽性率の差を認めなかった。

4. 血中アンモニアと胃液中アンモニアの関係 (図1)

全対象を Hp 陽性群，陰性群の2群に分けると明らかに Hp 陽性群で胃液中アンモニアは高値であった。また，血中アンモニアが $80\mu\text{g/dl}$ 以上の高値を示した8例中7例で胃液中アンモニアは正常範囲で，高アンモニア血症は胃液中アンモニア濃度に影響していなかった。

5. 各肝疾患群における血中アンモニア濃度 (図2)

血中アンモニアと各肝疾患群の関係では，Nor-

表2 各肝疾患群における Hp 検出法の陽性率の差

	Normal 群 n=20	CH 群 n=15	LC 群 n=9	合計 n=44	
培養法	95	100	100	98	(%)
CLO test	95	93	78	91	
鏡顕法	78	85	75	80	
抗 Hp IgG 抗体	90	100	88	93	
合計の Hp 陽性率	71	75	53	68	

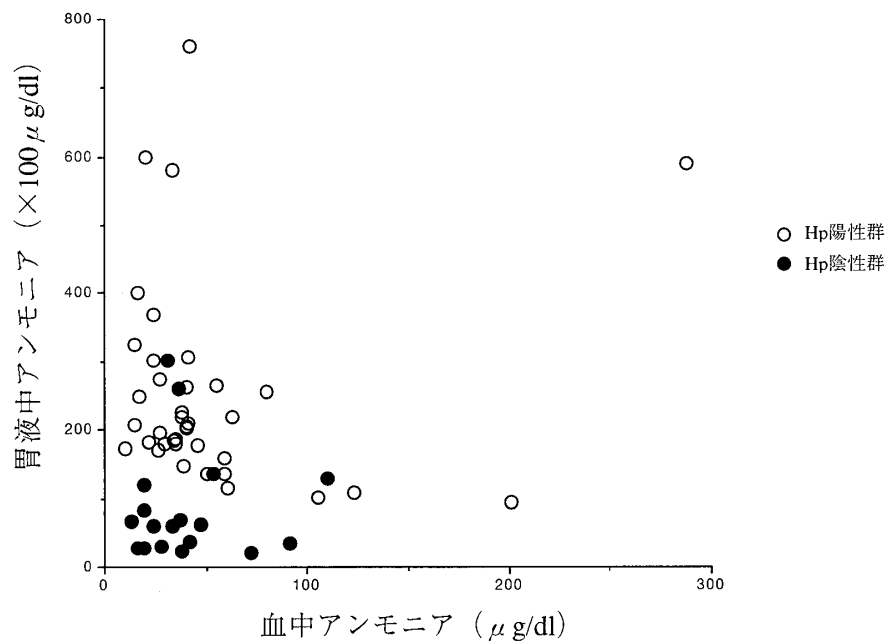


図1 血中アンモニアと胃液中アンモニアの関係

全対象を Hp 陽性群，陰性群の2群に分けると明らかに Hp 陽性群で胃液中アンモニアは高値で，高アンモニア血症は胃液中アンモニア濃度に影響していなかった。

mal群では $36.3\pm 14.8\mu\text{g/dl}$ ，CH群では $37.3\pm 27.6\mu\text{g/dl}$ ，LC群では $89.1\pm 80.3\mu\text{g/dl}$ と肝疾患が進行するにつれて増加した。Hp感染の有無では，LC群で，Hp陽性群 $120.5\pm 73.0\mu\text{g/dl}$ ，Hp陰性群 $57.7\pm 35.2\mu\text{g/dl}$ とHp陽性群で高かったが有意差はなかった。

6. 各肝疾患群における胃液中アンモニア濃度 (図3)

胃液中アンモニアと各肝疾患群の関係では，Hp陽性群，陰性群に分けると，Normal群では 320.6 ± 153.3 ， $111.5\pm 111.3\times 100\mu\text{g/dl}$ ，CH群では 200.2 ± 64.2 ， $99.2\pm 64.6\times 100\mu\text{g/dl}$ ，LC群では 201.4 ± 170.6 ， $65.3\pm 33.9\times 100\mu\text{g/dl}$ と肝疾患が進行するにつれて低下し，血中アンモニアと逆の結果となった。また，各群共，Hp陽性群で有意に高値を示した。

7. 各肝疾患群における胃酸分泌 (図4)

胃酸分泌と各肝疾患群の関係では，Normal群では $46.1\pm 24.7\text{mEq/l}$ ，CH群では $37.2\pm 22.3\text{mEq/l}$ ，LC群では $33.2\pm 21.9\text{mEq/l}$ と肝疾患が進行するにつれて低下した。しかし，各群ともHp感染の有無と胃酸分泌の関連は認めなかった。

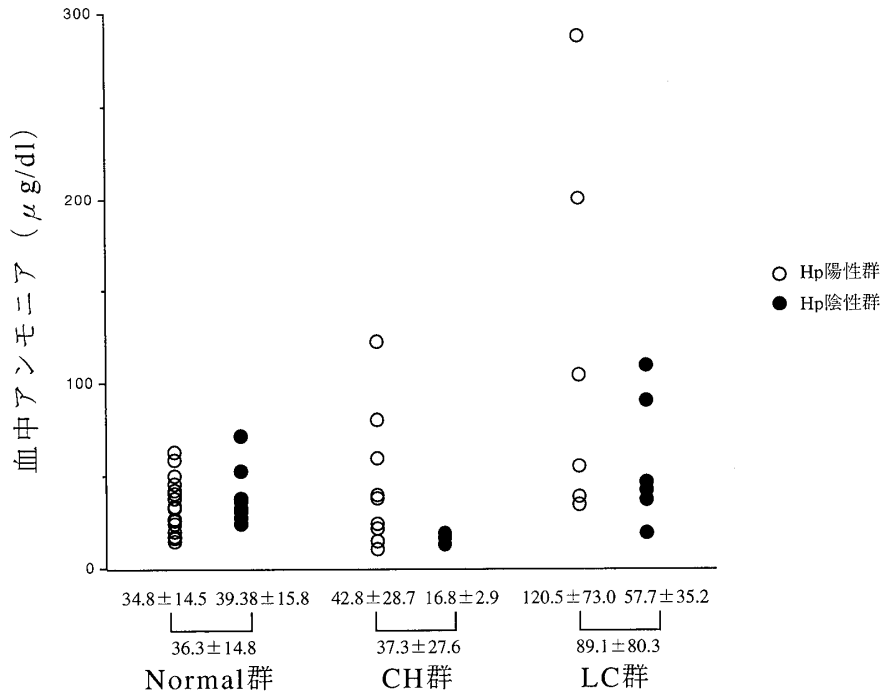


図2 各肝疾患群における血中アンモニア濃度

Normal 群では $36.3 \pm 14.8 \mu\text{g/dl}$, CH 群では $37.3 \pm 27.6 \mu\text{g/dl}$, LC 群では $89.1 \pm 80.3 \mu\text{g/dl}$ と肝疾患が進行するにつれて増加した. LC 群では Hp 陽性群で高かったが有意差はなかった.

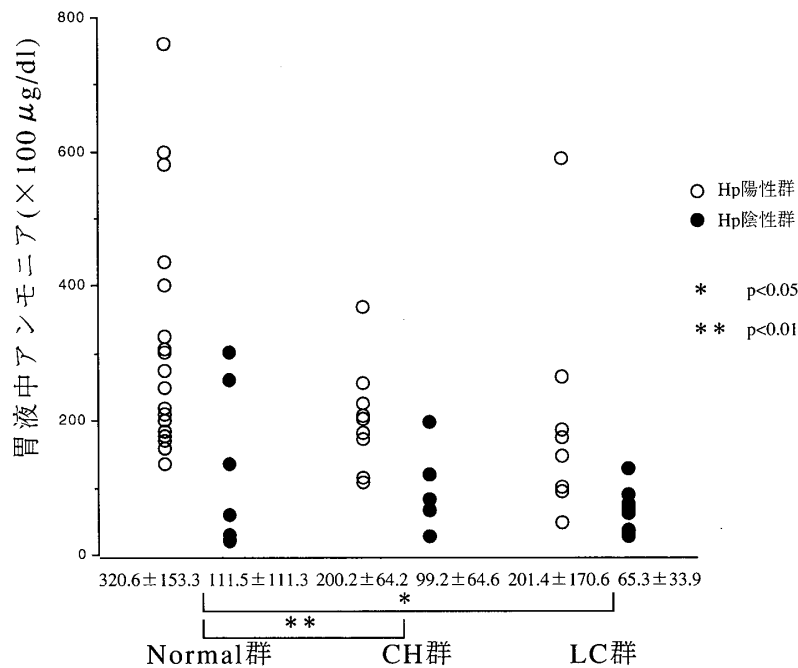


図3 各肝疾患群における胃液中アンモニア濃度

胃液中アンモニアは肝疾患が進行するにつれて低下し, 各群とも Hp 陽性群で有意に高値を示した.

8. 各肝疾患群における血中ガストリン (図5) 陽性群, 陰性群に分けると, Normal 群では血中ガストリンと各肝疾患群の関係では, Hp 120.0 ± 53.3 , $77.5 \pm 37.0 \text{pg/ml}$, CH 群では

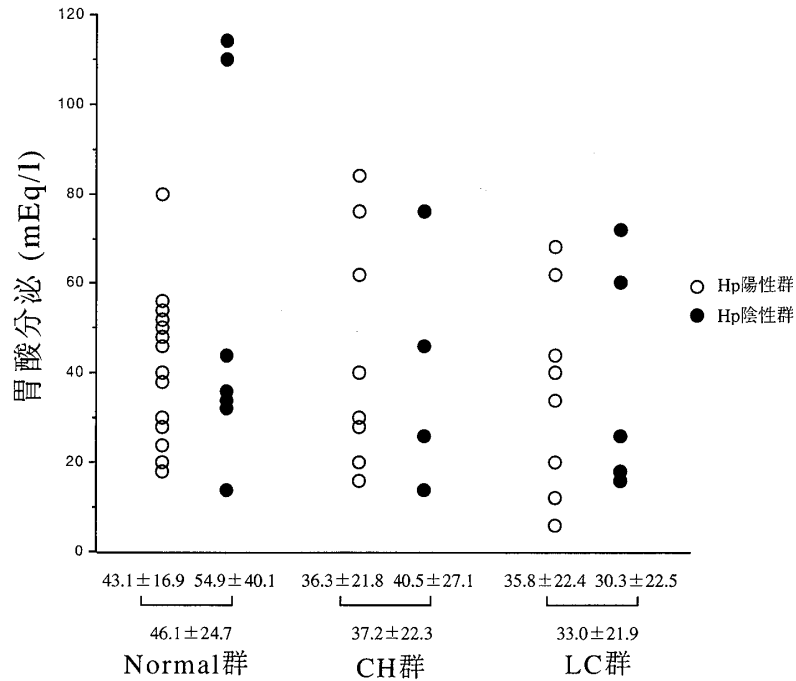


図4 各肝疾患群における胃酸分泌

胃酸分泌は肝疾患が進行するにつれて低下したが、各群とも Hp 感染の有無と胃酸分泌の関連は認めなかった。

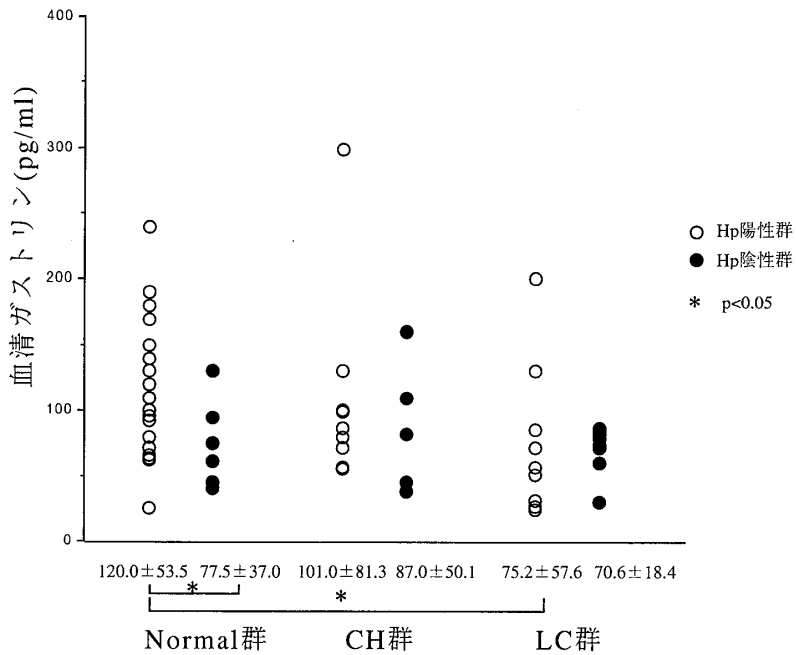


図5 各肝疾患群における血中ガストリン

血中ガストリンは肝疾患が進行するにつれて低下し、各群とも Hp 陽性群の方が高かった。また、Normal 群に比し LC 群で有意に低下していた。

101.0 ± 81.3, 87.0 ± 50.1 pg/ml, LC 群では 75.2 ± 57.6, 70.6 ± 18.4 pg/ml と肝疾患が進行するにつれて低下し、各群とも Hp 陽性群の方が高かった。また、Normal 群に比し、LC 群で有意に低下して

いた。

9. 各肝疾患群における血清 PG (図6)

血清 PG I は、LC 群で低い傾向がみられたが有意差は認めなかった。また、Hp 感染による差はな

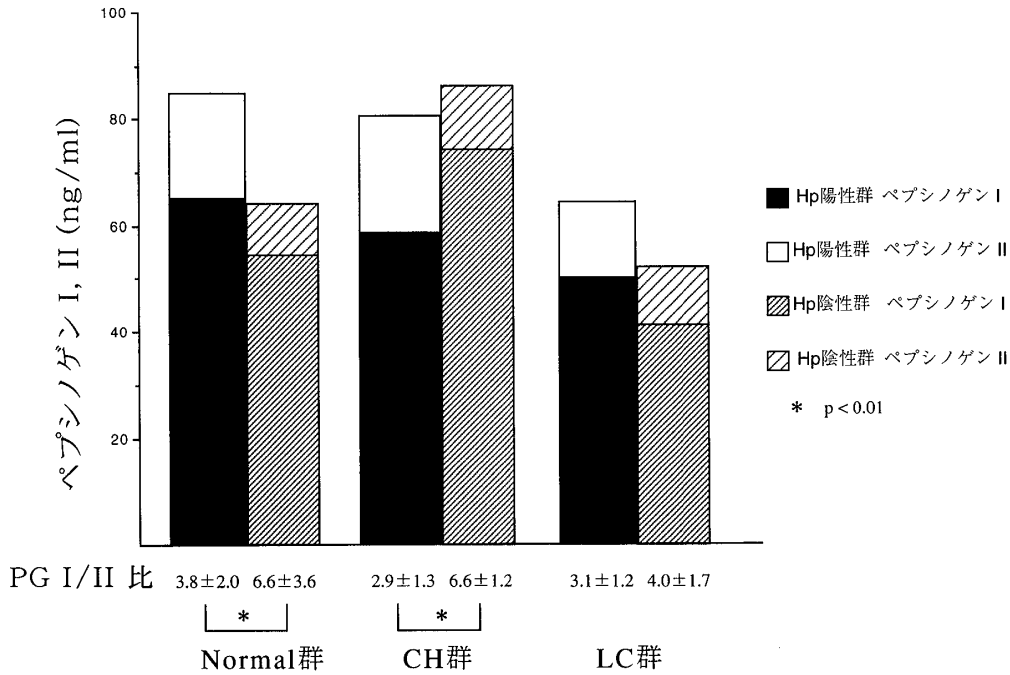


図6 各肝疾患群における血清PG
血清PG IはLC群で低くHp感染による差はなかった。血清PG IIは肝疾患の重症度による差はなかったが、Hp陽性群で有意に増加していた。胃粘膜萎縮の指標となるPG I/II比はLC群で低く、また、いずれもHp陽性群で低下していた。

かった。血清PG IIは、各肝疾患群による差はなかったが、Hp陽性群で有意に増加していた。胃粘膜萎縮の指標となるPG I/II比と肝疾患の重症度の関係では、Hp陽性群、陰性群に分けると、Normal群3.8±2.0, 6.6±3.6, CH群2.9±1.3, 6.6±1.2, LC群3.1±1.2, 4.0±1.7と肝硬変群で低く、また、いずれもHp陽性群で低下しており、Normal群, CH群では有意差を認めた。

10. 肝硬変の病因とHp陽性率の関係 (図7)

LC群17例中、アルコール性11例、B型肝炎ウイルス性2例、C型肝炎ウイルス(HCV)性9例であった。特にアルコール性とHCV性におけるHp陽性率の関係を図7に示す。アルコール性肝硬変6例では、Hp陽性率は33%と低かったが、2例に胃十二指腸潰瘍を認めた。HCV性を伴う9例のHp陽性率は67%であった。

考 察

肝硬変における消化器病変の合併頻度は、胃・十二指腸潰瘍15~20%、発赤・びらん20~30%で非肝疾患群に比し多いことが指摘され⁶⁾、その病因としては、血流変化、胃粘膜防御因子の低下、

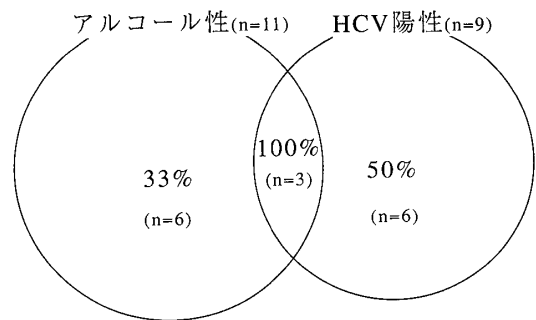


図7 肝硬変の病因とHp陽性率の関係
LC群17例中、アルコール性11例、HCV性9例であり、重複例は3例であった。HCV性を伴わないアルコール性肝硬変6例では、Hp陽性率は33%と低かったが、2例に胃十二指腸潰瘍を認めた。HCV性を伴う9例のHp陽性率は67%であった。

胆汁酸の影響などが関与していると報告され、防御因子低下を指摘する報告が多い⁷⁾。このような病態は、近年 portal hypertensive gastropathy という概念で捉えられ⁸⁾、Hpとの関連が論じられているが、まとまった報告は少ない⁹⁾。今回我々は、高アンモニア血症を伴いやすい肝硬変に合併する胃・十二指腸病変につき、Hp感染と胃酸、ガスト

リン, PG 等攻撃因子を中心に再考した。

Hp は, 1983年に, Warren と Marshall によって報告されて以来, 消化性潰瘍との関連が指摘されている¹⁰⁾。Hp における胃粘膜障害の機序として, Hp が *Proteus vulgaris* の約1,000倍のウレアーゼ活性により, 胃粘膜上皮の細胞間隙より漏出してくる尿素をアンモニアと二酸化炭素に分解し, 産生された高濃度のアンモニアにより潰瘍が発生するという Hazell と Lee の仮説が報告されている¹¹⁾。肝硬変患者のように胃粘膜防御因子の低下した状態で, 血中アンモニア濃度の上昇は Hp 感染に影響を及ぼすのだろうか。

今回の検討では, 胃・十二指腸潰瘍の合併は, Normal 群で32%, CH 群で25%, LC 群で29%と諸家の報告より高率であったが, 消化器症状を伴う患者を検査することが多いため, バイアスがかかっていると考えられる。

総対象65例に対する Hp 陽性率は68%であり, 平均年齢59歳の集団としては低率であった。これは, LC 群の Hp 陽性率が53%と低いことが影響していると考えられる。肝硬変患者における Hp 陽性率は高率とするものが多かったが¹²⁾, 近年は, Hp 陽性率に差はなく, 肝硬変患者の胃・十二指腸病変, 特に portal hypertensive gastropathy と Hp 感染は関係なしとする報告が多い^{13)~15)}。我々の検討でも, ウイルス性肝硬変の Hp 陽性率は, 67%と Normal 群と差はなかったが, アルコール性肝硬変の Hp 陽性率が33%と低く, 全体として LC 群の Hp 陽性率を引き下げる結果となった。

Hp 陽性群の胃液中アンモニアは $256.4 \pm 158.4 \times 100 \mu\text{g}/\text{dl}$, Hp 陰性群では $91.0 \pm 77.6 \times 100 \mu\text{g}/\text{dl}$ であり, 図1のごとく血中濃度の影響よりも Hp 感染によるアンモニア濃度の上昇がその主因と考えられた。また逆に, 胃液中アンモニア高値が高アンモニア血症を惹起するという報告もあり¹⁶⁾, Hp 除菌により胃液中アンモニアが正常化すれば, 難治性高アンモニア血症が改善する可能性もあり, 胃液中アンモニア高値を呈する Hp 陽性肝性脳症の患者で高アンモニア血症治療の一つとなりうると思われ興味深い。我々の結果でも胃液中アンモニアが $100 \times 100 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下で高ア

ンモニア血症を呈した症例はなかった。いずれにしても, Hp 陽性群で胃液中アンモニアは有意に高く, 肝疾患を合併していても間接的に Hp 感染を判定する検査として有用であると考えられた。

Hp は, 十二指腸潰瘍に代表される高酸分泌疾患と胃癌に代表される低酸分泌疾患の双方との関連が指摘されており, Hp 感染による胃酸分泌の変化には種々の報告がある^{17)~19)}。我々の検討でも Hp 感染と胃酸分泌には関連は認めなかったが, Normal 群における胃酸分泌は LC 群に比し Hp 陽性群で低い傾向を認め, Hp 感染により惹起される萎縮性胃炎により胃酸分泌が低下している可能性があると考えられた。一方, LC 群においては, Hp の感染率が低いにもかかわらず胃酸分泌が低下しており, 酸分泌を低下させる萎縮以外の機序が想定された。ガストリン分泌は胃酸分泌の低下に反比例して増えていることから, フィードバックがその分泌に影響していると考えられる。また, LC 群においては胃酸分泌が低下しているにもかかわらずガストリン分泌の増加がみられず, フィードバックが作用しがたいか, 或いは作用してもそれがガストリン分泌の増加につながらない状況が示唆された。このような状況として胃粘膜血流の低下による各分泌細胞の機能低下が最も大きいと考えられた。

PG は, 胃粘膜で産生され, I, II ともにその1%が血中に分泌される。PG I は胃底腺領域のみで産生され加齢の影響を受けないが, PG II は胃底腺から幽門腺で広く産生され加齢とともに増加することが知られている。PG I は胃粘膜萎縮の程度を反映して低下するが, 肝疾患の重症度に伴い低下傾向がみられた。しかし, 他の規定因子が多く, 実測値の比較は難しいため PG I/II 比につき検討した。Hp 陽性群では明らかに PG I/II 比は低下しており, Hp 感染による慢性胃炎の結果としての萎縮性胃炎の存在が示唆される。また, Hp 感染の有無にかかわらず LC 群において PG I/II 比がやや低下しており, 三木らの報告に一致した²⁰⁾。これまで報告されているように, LC 群では Hp 陽性率が低く, 萎縮性胃炎の合併は少ないことが知られている²¹⁾²²⁾。

今回我々の検討でも、LC群（特にアルコール性）におけるHp陽性率は低く、合併する萎縮性胃炎の程度は軽いと考えられるが、PG I/II比が更に低値となった背景には粘膜血流の低下に伴うPG I>IIの合成障害等が原因として示唆された。

結 論

今回、我々は肝硬変症における胃・十二指腸病変に影響を及ぼす諸因子について、Hpを含む攻撃因子の側面から再度検討を加えた。LC群においてNormal群に比しPG I/II比が低下していた。これは、LC群でHp感染率が低く合併する萎縮性胃炎の程度も軽いと考えられることから、萎縮の進行によるものでなく、粘膜血流の低下に伴うPG I/IIの合成障害が影響している可能性が示唆された。同様に、他の攻撃因子である胃酸、ガストリンのいずれもLC群において低下していた。これら攻撃因子の低下にもかかわらず胃・十二指腸病変合併頻度が多いことを考えると、粘膜血流低下等により惹起される防御因子の低下がその原因として大きく影響していると考えられ、近年各種胃病変の原因として注目されているHp感染の関与は少ないと考えられた。

文 献

- 1) Tujii M, Kawano S, Tsuji S et al: Mechanism of gastric mucosal damage induced by ammonia. *Gastroenterology* 102: 1881-1888, 1992
- 2) Flesler B, Gabuzda GJ: Effect of ammonium chloride and urea infusions on ammonium levels and acidity of gastric juice. *Gut* 6: 349-356, 1965
- 3) El Nujumi AM, Rowe PA, Dahill S et al: Role of ammonia in the pathogenesis of the gastritis, hypergastrinaemia, and hyperpepsinogenaemia I caused by *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 33: 1612-1616, 1992
- 4) 牧野博之: 肝硬変における胃粘膜病変発生の成因に関する研究. *東邦医学会誌* 38: 720-728, 1992
- 5) 飯塚美伸, 國玉眞江, 佐々木厚博ほか: 肝硬変における消化性潰瘍の発生機序に関する検討. *福島医研誌* 7: 13-18, 1991
- 6) 市田文弘, 木原 彊: シンポジウム記録: 肝疾患と消化器病変. *Gastroenterol Endosc* 28: 1129-1154, 1986
- 7) 光永 篤, 小幡 裕: 肝硬変における胃潰瘍の成因. *臨床成人病* 20: 151-157, 1990
- 8) McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I et al: Gastric lesions in portal hypertension. inflammatory gastritis or cognitive gastropathy? *Gut* 26: 1226-1232, 1985
- 9) Balan KK, Jones AT, Roberts NB et al: The effects of *Helicobacter pylori* colonization on gastric function and the incidence of portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 91: 1400-1406, 1996
- 10) Warren JR: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* i: 1273-1274, 1984
- 11) Hazell SL, Lee A: *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogen ion back diffusion and gastric ulcers. *Lancet* ii: 15-17, 1986
- 12) 井本一郎, 吉田正樹, 志田幸久ほか: 慢性肝疾患と胃粘膜障害—*Campylobacter pylori*とアンモニアの関連. *最新医学* 44: 303-309, 1989
- 13) 三浦直也: 慢性肝疾患における胃粘膜病変と *Helicobacter pylori*感染との関連性. *米子医誌* 48: 39-47, 1997
- 14) 樋口和秀, 荒川哲男: 肝硬変患者の胃疾患合併に及ぼす *H. pylori*感染の影響について. *日消病会誌* 95(Suppl): 167, 1997
- 15) McCormick PA, Sankey EA, Cardin F et al: Congestive gastropathy and *Helicobacter pylori*: an endoscopic and morphometric study. *Gut* 32: 351-354, 1991
- 16) Phillips GB, Schwarts R, Gabuzda GJ et al: The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *N Engl J Med* 247: 239-246, 1952
- 17) Yasunaga Y, Shinomura Y, Kanayama S et al: Improved fold width and increased acid secretion after eradication of the organism in *Helicobacter pylori* associated enlarged fold gastritis. *Gut* 35: 1571-1574, 1994
- 18) EL-Omar EM, Penman ID, Ardill JES et al: *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 109: 681-691, 1995
- 19) Haruma K, Kawaguchi H, Kohmoto K et al: *Helicobacter pylori* infection, serum gastrin, and gastric acid secretion in teen-age subjects with duodenal ulcer, gastritis, or normal mucosa. *Scand J Gastroenterol* 30: 322-326, 1995
- 20) 三木一正, 一瀬雅夫, 降旗千恵ほか: Radioimmunoassay法による正常者および各種疾患患者

- 血清 Group I および II-ペプシノーゲン (PG I およ
び PG II) 値の動態. 日消病会誌 79 : 2071-2079,
1982
- 21) **Vigneri S, Termini R, Piraino A et al**: The
stomach in liver cirrhosis. Gastroenterology
101 : 472-478, 1991
- 22) **足立ヒトミ**: 肝硬変における胃粘膜病変及びその
成因に関する検討. Gastrentrol Endosc 29 : 455-
471, 1987
-