

腎機能と *Helicobacter pylori* 感染が血清ペプシノーゲンに及ぼす影響

村川満佐也

Influence of impaired renal function and *Helicobacter pylori* infection on serum pepsinogen concentrations

Masaya MURAKAWA

Fourth Department of Internal Medicine, Saitama Medical Center,
Saitama Medical School, Saitama, Japan

It has been known that patients with chronic renal failure have elevated concentrations of serum pepsinogens, which are raised by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection of the stomach. This study was conducted to examine how renal dysfunction and *H. pylori* infection affect serum pepsinogen (PG) concentrations.

The subjects consisted of 93 patients with renal disease (60 males and 33 females with a mean age of 55 ± 1.3 years). Dialysis patients were not included. Twenty-four-hour urinary collection was performed, and creatinine clearance (Ccr) was calculated for all the subjects. Status of *H. pylori* infection was assessed by serum IgG antibody against *H. pylori*. Fasting serum PG I and PG II were measured by RIA. The subjects were divided into 4 groups based on Ccr : group A : Ccr ≥ 71 ml/min ; group B : 30~70 ml/min ; group C : 11~30 ml/min ; group D : Ccr ≤ 10 ml/min.

Regardless of the *H. pylori* status, serum PG I concentrations were elevated as the renal function declined ; serum PG I levels of groups C and D (177.5 ± 15.2 ng/ml and 234.0 ± 32.2 ng/ml, respectively) were significantly higher than those of group A (66.1 ± 9.6 ng/ml, $p < 0.01$) ; Group D also had a significantly higher concentration of PG I than group B (106.0 ± 17.2 ng/ml, $p < 0.01$). The same tendency was found in serum PG II concentrations. However, the differences among the 4 groups were not statistically significant (16.2 ± 2.3 , 24.2 ± 4.0 , 28.3 ± 3.5 , 34.3 ± 5.6 ng/ml for group A, B, C, and D, respectively). There was a negative correlation between Ccr and serum PG I concentrations ($r = -0.45$, $p < 0.01$). In comparison between *H. pylori*-infected patients and uninfected patients, serum levels of PG II were higher in the former patients than in the latter. This difference was significant in groups A and C. Serum PG I concentrations were the same between *H. pylori*-infected patients and their uninfected counterparts for the 4 groups.

The present study has shown that serum PG I concentrations are raised by a loss of renal function, while PG II levels are elevated mainly by *H. pylori* infection of the stomach. It is concluded that renal function and *H. pylori* infection should be taken into account when serum PG concentrations are evaluated in patients with renal diseases.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 399-405.

Key words : creatinine clearance, *Helicobacter pylori*, kidney, pepsinogen, renal insufficiency

緒 言

ペプシノーゲン(以下、PG)は胃液中の蛋白分解酵素で

あるペプシンの不活性型前駆体で免疫学的に PG I と PG II の 2 群に分けられ、健常人では PG I が全 PG の 70~80 % を占める。PG の産生部位は胃粘膜の主細胞、副細

胞で、PG Iは主に胃底腺から、PG IIは胃底腺、噴門腺、幽門腺、十二指腸腺から分泌され、ガストリン、コレシストキニン、セクレチンなどの消化管ホルモンが分泌刺激となる。PGの一部は血中にも存在し、分泌細胞の増殖や胃粘膜の損傷では血中濃度が上昇する¹⁰。

近年、胃粘膜に感染した *Helicobacter pylori* (以下、*H. pylori*) が種々の胃・十二指腸粘膜病変の病因に重要な役割を果たしていることが明らかにされた^{2,3)}。腎障害を有する症例における *H. pylori* の検討は極めて少ないが、透析患者において *H. pylori* の感染率や胃粘膜組織への影響は腎機能正常者と同程度であることや^{4,5)}、*H. pylori* の除菌により高ガストリン血症が改善することなどが報告され⁶、腎不全状態においても *H. pylori* が胃・十二指腸粘膜病変の形成に関与している可能性が示唆される。また、*H. pylori* は血清 PG 濃度にも影響し、腎機能正常の無症候者では *H. pylori* 感染により血清 PG 濃度が上昇するとの報告もある⁷⁾。

腎臓は血清 PG の主たる代謝臓器であり、腎不全患者は腎機能正常者に比べて血清 PG 濃度が高いことが報告されている^{8~14)}。しかし、保存期の慢性腎不全において腎機能障害の重症度、あるいは *H. pylori* 感染が血清 PG 濃度に及ぼす影響については現在まで不明である。本研究ではこれらの点を明らかにする目的で、腎障害を有し保存的治療下にある症例について、糸球体濾過値を腎機能障害の指標として、種々の程度の糸球体濾過値と *H. pylori* 感染の有無、ならびに血清 PG 濃度との関連性を検討した。

対象と方法

対象は何らかの腎障害を有するが、透析療法が導入されていない 93 症例とした。男性が 60 名、女性が 33 名で全症例の平均年齢は 55 ± 1.3 歳だった。血清クレアチニン濃度が当施設の正常値(男性 1.1 mg/dl 、女性 1.0 mg/dl)を持続して超えるもの、あるいは血清クレアチニン濃度が正常な場合には持続性の蛋白尿(早朝尿の定性で + 以上)を呈するもの、あるいは腎生検で組織障害が確認されたものを腎障害とした。急速進行性腎炎や急性腎不全と考えられる症例は除外した。腎障害の原因としては慢性糸球体腎炎(CGN)によるものが 61 名、糖尿病性腎症(DM)は 21 名、腎硬化症が 6 名、慢性間質性腎炎(CIN)が 2 名、原因不明 3 名であり、CGN 11 名、DM 1 名、CIN 2 名は組織学的に診断し、他は病歴と検査所見より診断した。また、胃の手術歴を有する症例と採血前 2 週間以内に H_2 受容体拮抗

Table 1. Patients profile

	A	B	C	D
Age(year)	49.7 ± 3.3	53.4 ± 3.0	57.0 ± 2.6	56.4 ± 1.7
n(M/F)	15(9/6)	17(8/9)	30(20/10)	31(23/8)
Etiology				
CGN	15	13	18	15
DM	0	3	5	13
Nephrosclerosis	0	0	4	2
CIN	0	0	2	0
Unknown	0	1	1	1
Ccr(ml/min)	88.3 ± 3.5	45.4 ± 2.8	21.2 ± 0.9	6.6 ± 0.5

Ccr was significantly different from each other among the 4 groups. M : male, F : female, CGN : chronic glomerulonephritis, DM : diabetes mellitus, CIN : chronic interstitial nephritis, Ccr : creatinine clearance

薬やプロトンポンプ阻害薬を服用した症例、4 週間以内に抗菌薬を投与された症例も対象症例から除外した。

対象症例の糸球体濾過値は、24 時間蓄尿による内因性クレアチニン・クリアランス(以下、Ccr)を用いた。対象症例はさらに日本腎臓学会の腎疾患の生活指導・食事療法ガイドライン¹⁵⁾の腎機能分類に準じ以下の 4 群に分類した。A 群は腎機能正常(Ccr 91 ml/min 以上)の者と腎機能軽度低下(Ccr $71 \sim 90 \text{ ml/min}$)の者、B 群は腎機能中等度低下(Ccr $51 \sim 70 \text{ ml/min}$)の者と腎機能高度低下(Ccr $31 \sim 50 \text{ ml/min}$)の者、C 群は腎不全期(Ccr $11 \sim 30 \text{ ml/min}$)の者、D 群は尿毒症期(Ccr 10 ml/min 以下)の者とした。

早朝空腹時に静脈血を採取し、血清 PG 濃度を RIA 法にて測定した(ペプシノーゲン・リアビース、ダイナボット社)。本法による PG I 値と PG II 値の正常値はそれぞれ $15 \sim 100 \text{ ng/ml}$, $3 \sim 40 \text{ ng/ml}$ である。*H. pylori* 感染は EIA 法による血清の抗 *H. pylori*-IgG 抗体値で評価した。抗体の測定はピリカプレート G ヘリコバクター(バイオメディカ)、または、デタミナー *H. pylori* G 抗体(協和メディックス)のいずれかを用いた。

測定数値は平均土標準誤差で表した。統計学的有意差の検定には、2 群間の平均値の比較を unpaired t test で行い、4 群間の比較は分散分析法で行った。比率の検定は Fisher's exact test を利用し、相関関係は Pearson の相関係数を用いた。

結 果

1. 患者背景と *H. pylori* 感染率

患者背景を Table 1 に示した。平均年齢は 4 群間に有意

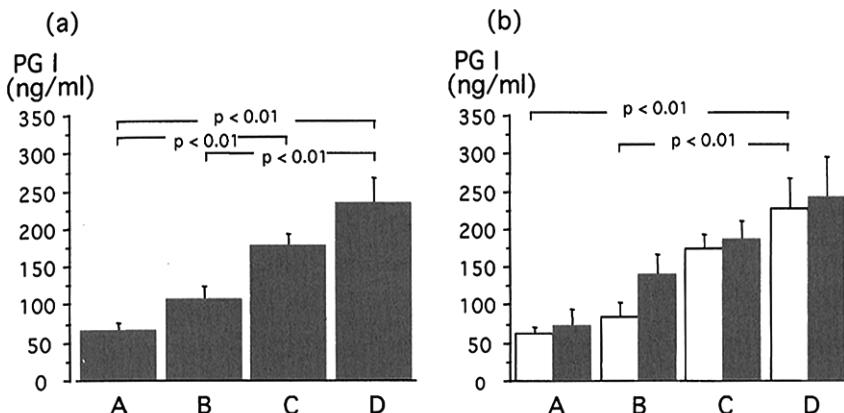
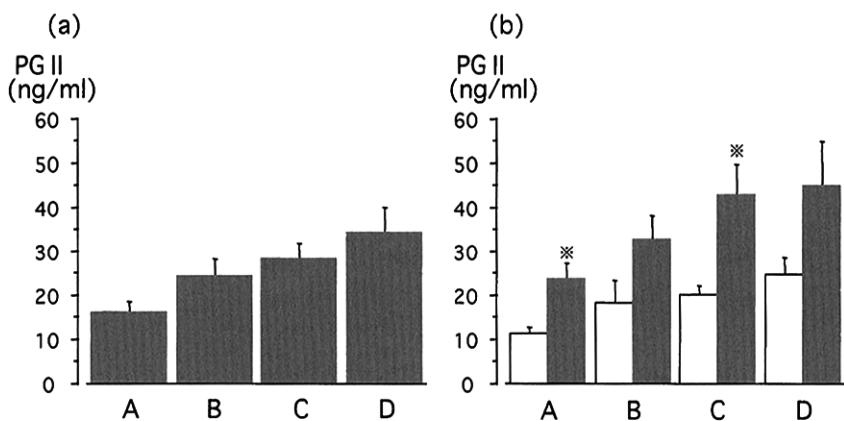


Fig. 1. Serum concentrations of pep-sinogen I (PG I)

a : Mean values of each group are presented regardless of *Helicobacter pylori* infection.

b : Results are presented according to status of *Helicobacter pylori* infection.

■ : *Helicobacter pylori*-infected patients
□ : *Helicobacter pylori*-uninfected patients.



差を認めなかったが、平均 Ccr はすべての群間で有意に異なっていた。抗 *H. pylori* 抗体は対象症例 93 名中 39 名(41.9%)に検出され、各群の抗体陽性者数は A 群は 6 名(40.0%), B 群は 7 名(41.2%), C 群は 11 名(36.7%), D 群は 15 名(48.4%)で、腎機能別に分けた抗 *H. pylori* 抗体陽性率には有意差を認めなかった。

2. 血清ペプシノーゲン I 濃度

血清 PG I 濃度を Fig. 1 に示した。Fig. 1(a) は A, B, C, D 各群の対象症例の血清 PG I 濃度の平均値を示し、Fig. 1(b) は 4 群をそれぞれ *H. pylori* 陽性例と陰性例に分けてものを示してある。Fig. 1(a) に示すごとく、A 群の血清 PG I 濃度は 66.1 ± 9.6 ng/ml, B 群の血清 PG I 濃度は 106.0 ± 17.2 ng/ml, C 群の血清 PG I 濃度は 177.5 ± 15.2 ng/ml, D 群では 234.0 ± 32.2 ng/ml で、Ccr が低下するにつれて PG I 濃度は上昇する傾向が見られた。A 群と C 群、A 群と D 群との間、ならびに B 群と D 群との間に血清 PG I 濃度に有意差が認められた。Fig. 1(b) の *H. pylori* 陰性例では A 群の血清 PG I 濃度は 62.3 ± 8.1 ng/ml, B 群の血清 PG I 濃度は 82.9 ± 20.1 ng/ml, C 群の血清

PG I 濃度は 173.3 ± 19.4 ng/ml, D 群では 226.8 ± 39.5 ng/ml で、A 群と D 群、B 群と D 群との間に血清 PG I 濃度に有意差が見られた。一方、*H. pylori* 陽性例では A 群の血清 PG I 濃度は 71.8 ± 21.8 ng/ml, B 群の血清 PG I 濃度は 138.9 ± 27.4 ng/ml, C 群の血清 PG I 濃度は 184.8 ± 25.2 ng/ml, D 群では、血清 PG I 濃度は 241.7 ± 52.9 ng/ml であって、いずれの群間にも有意差は認めなかった。*H. pylori* の存否にかかわらず血清 PG I 濃度は Ccr の低下に伴って上昇した。*H. pylori* 陽性例と陰性例との比較では、A～D 群を含む全症例において、陽性例は 181.0 ± 23.8 ng/ml、陰性例は 153.9 ± 16.3 ng/ml で、有意差は認めず、A, B, C, D 各群の比較においても有意差は見られなかった。

3. 血清ペプシノーゲン II 濃度

血清 PG I 濃度と同様の方法で Fig. 2 に血清 PG II 濃度を示した。Fig. 2(a) において A 群の血清 PG II 濃度は 16.2 ± 2.3 ng/ml, B 群の血清 PG II 濃度は 24.2 ± 4.0 ng/ml, C 群の血清 PG II 濃度は 28.3 ± 3.5 ng/ml, D 群の血清 PG II 濃度は 34.3 ± 5.6 ng/ml で、Ccr が低下するにつれて血中

Table 2. Comparison of serum pepsinogen concentrations between patients with chronic glomerulonephritis and those with diabetes mellitus (group D)

	PG I (ng/ml)		PG II (ng/ml)	
	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)
CGN	278.9±90.6 (n=8)	282.3±73.0 (n=7)	51.4±15.6 (n=8)	30.3±4.8 (n=7)
DM	152.7±53.8 (n=5)	193.9±43.5 (n=8)	24.8±8.1 (n=5)	19.9±6.9 (n=8)

CGN : chronic glomerulonephritis, DM : diabetes mellitus, *H. pylori* : *Helicobacter pylori*, PG : pepsinogen

Numerals in parentheses represent number of the subjects.

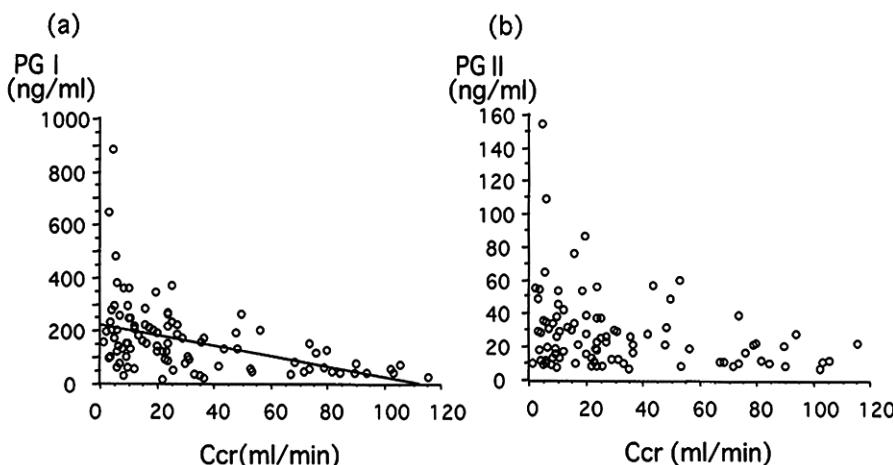


Fig. 3. Correlation between creatinine clearance (Ccr) and serum pepsinogen (PG) concentrations

a : results for PG I, b : results for PG II
Serum concentrations of PG I were negatively correlated with Ccr ($r = -0.450$, $p < 0.01$).

濃度が上昇する傾向が認められたが、4群間に統計学的な有意差はなかった。Fig. 2(b)の *H. pylori* 隆性例では A 群の血清 PG II 濃度は 11.2 ± 1.5 ng/ml, B 群の血清 PG II 濃度は 18.3 ± 5.0 ng/ml, C 群の血清 PG II 濃度は 19.9 ± 2.3 ng/ml, D 群では 24.4 ± 4.1 ng/ml であった。*H. pylori* 隆性例では A 群の血清 PG II 濃度は 23.6 ± 3.7 ng/ml, B 群の血清 PG II 濃度は 32.7 ± 5.5 ng/ml, C 群の血清 PG II 濃度は 42.8 ± 6.9 ng/ml, D 群では 44.8 ± 10.1 ng/ml であった。*H. pylori* 隆性例と陰性例を比べると、A～D 群を含む全症例において、陽性例は 38.8 ± 4.6 ng/ml, 陰性例は 19.5 ± 1.8 ng/ml で、有意差を認めた($p < 0.01$)。さらに A, B, C, D 各群の比較で A 群と C 群の血清 PG II 濃度は陰性例に比べ陽性例が有意に高値だった。一方、B 群と D 群の血清 PG II 濃度では同様の傾向がみられた(各々 $p = 0.08$, $p = 0.06$)。

4. 腎疾患別血清ペプシノーゲン

Table 2 に CGN 患者と DM 患者のなかで D 群の血清 PG 濃度を比較して示した。A, B, C 群や腎硬化症、慢性

間質性腎炎については症例数が少なく統計学的な検討が困難なため省略した。D 群の CGN 患者と DM 患者の平均年齢はそれぞれ 58.7 ± 2.3 歳, 52.0 ± 2.6 歳で有意差はなかった。平均 Ccr は CGN 患者の *H. pylori* 隆性例が 6.0 ± 1.0 ml/min, 陰性例が 7.0 ± 1.0 ml/min, DM 患者の *H. pylori* 隆性例が 7.2 ± 0.8 ml/min, 陰性例 6.0 ± 1.2 ml/min で、これらの間で有意差は認められなかった。血清 PG I, II 濃度は *H. pylori* 隆性例・陰性例とともに DM 患者では CGN 患者より低い傾向がみられたが、いずれも統計学的には有意でなかった。

5. 腎機能と血清ペプシノーゲンとの関係

Fig. 3(a), (b) にそれぞれ Ccr と血清 PG I 濃度、血清 PG II 濃度との関連を示した。Ccr と血清 PG I 濃度との間には負の相関を認めたが($r = -0.450$, $p < 0.01$), 血清 PG II 濃度との間には有意な相関関係はみられなかった。同様の検討を *H. pylori* 隆性例と *H. pylori* 陰性例に分けて行うと *H. pylori* 陰性例でのみ血清 PG I 濃度と Ccr との間に有意な逆相関が認められ($r = -0.495$, $p < 0.01$, Fig. 4

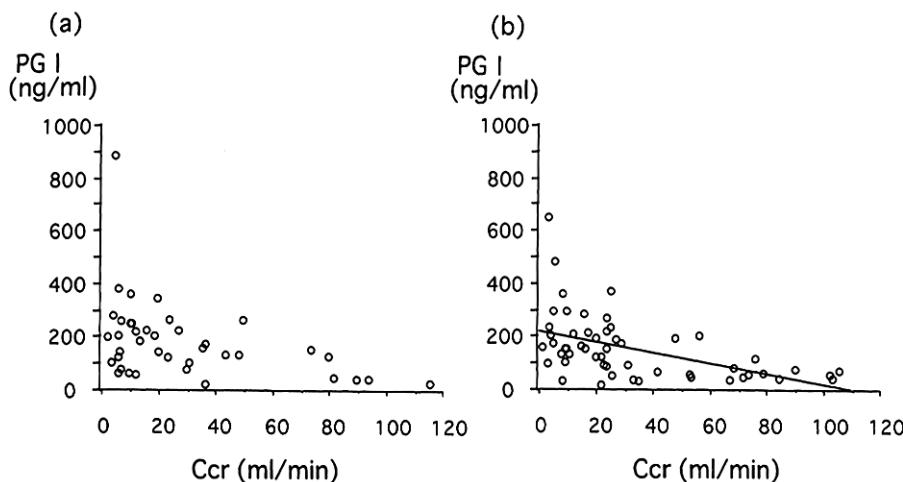


Fig. 4. Correlation between creatinine clearance (Ccr) and serum concentrations of pepsinogen I (PG I)

a : Results for patients with *Helicobacter pylori* infection.

b : Results for patients without *Helicobacter pylori* infection. Serum concentrations of PG I in patients without *Helicobacter pylori* infection were negatively correlated with Ccr ($r = -0.495$, $p < 0.01$).

(b)), *H. pylori* 陽性例では PG I 濃度と Ccr との間に有意な相関はみられなかった。血清 PG II 濃度に関しては *H. pylori* 陽性例、*H. pylori* 陰性例のいずれについても Ccr との間に有意な相関は認めなかった。

考 案

血清 PG 濃度は PG 産生細胞から血中へ流入する PG 量と血中からの PG クリアランスの差異によって決定され、腎が血清 PG の主要代謝臓器であることから、腎機能障害時には血清 PG 濃度が上昇するとされている¹⁾。しかし、腎不全患者の血清 PG 濃度に関する従来の検討は、Nakahama らの報告⁸⁾を除き透析療法施行症例や腎移植施行症例を対象としている^{9~14)}。また、血清 PG 濃度は胃粘膜の *H. pylori* 感染によって上昇することが、無症候性の健康診断受診者、あるいは胃・十二指腸潰瘍患者で明らかにされているが^{7,20,23,24)}、Nakahama らは *H. pylori* 感染の有無は検討していない。このように、著者が調べた範囲では保存期腎不全における血清 PG 濃度と Ccr ならびに *H. pylori* 感染の有無との関連性を検討した報告は現在までなく、本研究が初めてである。

今回、血清 PG I 濃度と *H. pylori* の存否との関連性について著者の検討の結果から、血清 PG I 濃度は、Ccr の低下に伴って変化することが明らかにされた。すなわち、*H. pylori* 陰性例では血清 PG 濃度と Ccr との間に負の相関が認められた。Paimela らは透析患者の血清 PG I 濃度は健常人より高値だが、腎機能が保持された腎移植患者の血清 PG I 濃度は正常と報告し¹⁶⁾、Nakahama らは慢性糸球体腎炎患者の血清クレアチニン濃度と血清 PG I 濃度とが正相関することを報告している⁸⁾。しかし、これらの報

告は、腎機能低下は血清 PG I 濃度を上昇させるという本研究成果と一致するが *H. pylori* 感染については検索されていない。一方、血清 PG II 濃度は著者の研究からでは Ccr の低下が高度な群で血清 PG II 濃度が上昇する傾向がみられ、さらに *H. pylori* 感染者の血清 PG II 濃度は非感染者より高値なことも明らかにできた。すなわち、血清 PG I 濃度は主に腎機能に規定され、血清 PG II 濃度の変化は腎機能だけでなく、胃粘膜 *H. pylori* 感染の有無が影響しており、PG I と PG II とでは腎での代謝過程や *H. pylori* 感染に対する反応性に差のある可能性が示唆された。

健常人における PG I と PG II のクリアランスに関しては、PG II が糸球体で濾過されたあと、大部分が尿細管で再吸収され尿中には出現しないが、糸球体で濾過された PG I の 20~30% は尿中に排泄されるという報告がある¹⁷⁾。この理由としては、PG I と PG II のわずかなアミノ酸残基の違い、尿細管に PG II が特異的に結合する部位の存在などが推察されている¹⁸⁾。このように PG I と PG II は尿細管での代謝過程が異なる可能性があり、腎不全の原疾患が異なる場合は、同じ程度の腎機能障害でも血清 PG 濃度は尿細管機能の程度によって差が生じる可能性も考えられる。筆者の研究成果では、DM 患者の血清 PG I 濃度と血清 PG II 濃度はいずれもが CGN 患者より低い傾向を示したが(Table 2)、両群間に有意差は認められなかった。しかし、今回の著者の試みた疾患別の検討では末期腎不全症例のみを対象としていること、両疾患ともいわゆる糸球体疾患であること、症例数が少ないとことなどから、本研究の結果のみからは DM 患者と CGN 患者での違いが血清 PG 濃度に影響したものか否かは結論が出せない。この点を明らかにするためには糸球体病変を主体とする疾患と間質・

尿細管病変を主体とする疾患において Ccr を対比させての検討が必要と考えられる。

血清 PG II 濃度が血清 PG I 濃度よりも *H. pylori* 感染の影響を受けやすいことは本邦における健常人での検討でも示されているが⁷⁾、本研究から腎機能障害患者でも同様の結果が示された。この現象は、以下のように PG I と PG II の産生細胞の局在の違いと *H. pylori* 感染に伴う胃粘膜病変の拡がり方による違いと思われる。*H. pylori* は感染初期には、幽門前庭部粘膜表面に定着し前庭部胃炎が惹起される。その後、胃炎は前庭部から胃底部へ拡がる¹⁹⁾。*H. pylori* 感染に伴う高 PG 血症は、胃炎による胃腺の破壊によって PG が血中に流入する結果生じると考えられるが^{21~23)}、幽門前庭部からは PG II が、胃底腺領域からは PG I と PG II の両者が分泌される。したがって *H. pylori* 感染者では胃炎が広範囲に進展するまでは前庭部胃炎によって主に血清 PG II 濃度が上昇するものと考えられる^{7,22)}。

ペプシンは強い蛋白分解作用を有し、胃酸とともに胃粘膜障害に中心的役割を果たす¹¹⁾。また、腎機能正常者の血清 PG 濃度は胃粘膜主細胞の数や分泌能を反映することや^{25,26)}、血清 PG I 濃度と血清 PG II 濃度の高値はそれぞれ胃潰瘍、十二指腸潰瘍の危険因子であることが知られている²⁷⁾。慢性腎不全患者は高率に胃・十二指腸粘膜病変を併発するが、今まで、慢性腎不全患者の高 PG 血症が消化管粘膜病変の成因に関与するか否かについての検討はなく、その病因論的意義はなお不明である。今後、血清 PG 濃度と胃・十二指腸粘膜病変、ならびに胃酸分泌能との関連性などを検討する必要がある。一方、血清 PG I 濃度、PG I と PG II の比(以下、I / II 比)は胃粘膜萎縮の指標とされており、萎縮性胃炎は胃癌の発生母地と考えられている²⁸⁾。のことから、血清 PG 濃度の測定は胃癌高度危険群のスクリーニング検査として利用され、その際のカットオフ値としては血清 PG I 濃度 70 ng/ml 以下かつ I / II 比 3 以下が用いられている²⁹⁾。しかし、本研究から、腎機能障害者では高 PG 血症を呈することが確認され、特に血清 PG I 濃度の上昇が顕著になることが明らかになった。したがって、Ccr の低下している患者では、胃粘膜病変の有無、程度の差にかかわりなく I / II 比が高値になることが予想される。実際に著者らは透析患者において I / II 比 3 以下を萎縮性胃炎のカットオフ値に用いた場合、高率に偽陰性が生じることを見出した³⁰⁾。このように、PG による胃癌高度危険群のスクリーニング検査では対象患者の Ccr が正常であることが必須条件になる。腎疾患患者で必ずしも胃癌の発生率が高いという明らかな証明はされてい

ないが、PG による本スクリーニングを行う場合には腎障害の程度に応じた適切なカットオフ値を定めることが今後必要である。

まとめ

種々の程度の Ccr の低下を有する症例において血中 PG I、PG II 濃度と *H. pylori* 感染の有無を検討し、以下の結果を得た。

- 1) 血中 PG I 濃度は *H. pylori* の存否に関係なく Ccr の低下に伴って上昇し、Ccr との間に負の相関を認めた。
- 2) 血中 PG II 濃度も Ccr の低下とともに上昇する傾向がみられたが、血中 PG II 濃度と Ccr に有意な相関関係は認めなかった。
- 3) 血中 PG I 濃度は *H. pylori* 陽性例と *H. pylori* 陰性例の間に有意差を認めなかった。
- 4) *H. pylori* 陽性例の血中 PG II 濃度は *H. pylori* 陰性例より高値だった。
- 5) 血清 PG I、PG II 濃度は CGN 患者と DM 患者との間に有意差を認めなかった。

以上より、血中 PG I 濃度は主に Ccr の低下によって上昇し、血清 PG II 濃度の変化は、胃粘膜 *H. pylori* 感染の影響を強く受けすることが示唆され、血中 PG 濃度を評価する場合は Ccr の低下の程度と *H. pylori* 感染の有無を考慮する必要があると思われた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、論文のご校閲を賜った埼玉医科大学総合医療センター第4内科 磯田和雄教授に深甚の謝意を表します。また、直接のご指導をいただいた埼玉医科大学総合医療センター第4内科 田村展一助教授、徳島秀次博士に心よりお礼申し上げます。

本論文の一部は第40回日本腎臓学会総会で発表した。

文 献

1. Samloff IM. Peptic activity and peptic inhibitors. In : Gitnick G, Hollander D, Kaplowitz N, Samloff IM, Schoenfeld LJ. (eds) Principles and practice of gastroenterology and hepatology. New York : Elsevier, 1988 : 154-163.
2. Graham DY. *Campylobacter pyloridis* and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1989 ; 96 : 615-625.
3. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991 ; 325 : 1127-1131.

4. 徳島秀次. 透析患者の胃・十二指腸粘膜病変と *Helicobacter pylori* の関連. 日腎会誌 1995 ; 37 : 503-510.
5. Moustafa FE, Khalil A, Wahab MA, Sobh MA. *Helicobacter pylori* and uremic gastritis : a histopathologic study and a correlation with endoscopic and bacteriologic findings. Am J Nephrol 1997 ; 17 : 165-171.
6. Tokushima H, Tamura H, Murakawa M, Matsumura O, Itakura Y, Itoyama S, Mitarai T, Isoda K. Eradication of *Helicobacter pylori* restores elevation of serum gastrin concentration in patients with end-stage renal disease. Intern Med 1998 ; 37 : 435-439.
7. Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyazaki T, Miki K, Graham DY. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology 1992 ; 102 : 760-766.
8. Nakahama H, Tanaka Y, Shirai D, Nishihara F, Takamitsu Y, Nakanishi T, Sugita M. Elevated serum pepsinogens in chronic renal failure patients. Nephron 1995 ; 70 : 211-216.
9. Ichinose M, Miki K, Furihata C, Kageyama T, Hayashi R, Niwa H, Oka H, Matsushima T, Takahashi K. Radioimmunoassay of serum group I and group II pepsinogens in normal controls and patients with various disorders. Clin Chim Acta 1982 ; 126 : 183-191.
10. Biemond I, Kreunig J, Jansen JB, Lamers CB. Diagnostic value of serum pepsinogen C in patients with raised serum concentrations of pepsinogen A. Gut 1993 ; 34 : 1315-1318.
11. Paimela H, Harkonen M, Karonen SL, Tallgren LG, Stenman S, Ahonen J. Relation between serum group II pepsinogen concentration and the degree of Brunner's gland hyperplasia in patients with chronic renal failure. Gut 1985 ; 26 : 198-202.
12. ten Kate RW, Pals G, Pronk JC, Bank RA, Eriksson AW, Donker AJ, Meuwissen SG. Renal handling of pepsinogens A and C in man. Clin Sci 1988 ; 75 : 649-654.
13. el Nujumi AM, Rowe PA, Dahill S, Dorrian CA, Neithercut WD, McColl KE. Role of ammonia in the pathogenesis of the gastritis, hypergastrinaemia, and hyperpepsinogenae-mia I caused by *Helicobacter pylori* infection. Gut 1992 ; 33 : 1612-1616.
14. 柏木哲也, 飯野靖彦, 榊 信廣, 赫 彰郎. 慢性腎不全患者および腎移植患者における *Helicobacter pylori* と Pepsinogen I / II 比の重要性. 日腎会誌 1994 ; 36 : 853-857.
15. 腎機能障害の区分. 日本腎臓学会編, 腎疾患の生活指導・食事療法ガイドライン. 東京: 東京医学社, 1998 : 43-45.
16. Paimela H, Harkonen M, Karonen SL, Tallgren LG, Ahonen J. The effect of renal transplantation on gastric acid secretion and on the serum levels of gastrin and group I pepsinogens. Ann Clin Res 1985 ; 17 : 105-109.
17. ten Kate RW, Pals G, Donker AJ, Pronk JC, Meuwissen SG. Tubular handling of pepsinogen A and C in man : evidence for two distinct tubular reabsorption mechanisms for low molecular weight proteins in man. Nephron 1989 ; 53 : 223-228.
18. ten Dam MA, Zwiers A, Crusius JB, Pals G, van Kamp GJ, Meuwissen SG, Donker AJ, ten Kate RW. Tubular reabsorption of pepsinogen isozymogens in man studied by the inhibition of tubular protein reabsorption with dibasic amino acids. Clin Sci 1991 ; 80 : 161-166.
19. Hazell SL, Hennessy WB, Borody TJ, Carrick J, Ralston M, Brady L, Lee A. *Campylobacter pyloridis* gastritis II : Distribution of bacteria and associated inflammation in the gastroduodenal environment. Am J Gastroenterol 1987 ; 82 : 297-301.
20. Furuta H, Kaneko E, Baba S, Arai H, Futami H. Percentage changes in serum pepsinogens are useful as indices of eradication of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 84-88.
21. Hunter FM, Correa P, Fontham E, Ruiz B, Sobhan M, Samloff IM. Serum pepsinogens as markers of response to therapy for *Helicobacter pylori* gastritis. Dig Dis Sci 1993 ; 38 : 2081-2086.
22. 田城孝雄, 掛井信行, 三木一正. B型胃炎の血清診断—抗 *H. pylori* 抗体とペプシノゲン. 消化器内視鏡 1995 ; 7 : 807-818.
23. Chittajallu RS, Dorrian CA, Ardill JES, McColl KEL. Effect of *Helicobacter pylori* on serum pepsinogen I and plasma gastrin in duodenal ulcer patients. Scand J Gastroenterol 1992 ; 27 : 20-24.
24. Mossi S, Meyer-Wyss B, Renner EL, Merki HS, Gamboni G, Beglinger C. Influence of *Helicobacter pylori*, sex, and age on serum gastrin and pepsinogen concentration in subjects without symptoms and patients duodenal ulcers. Gut 1993 ; 34 : 752-756.
25. Hirschowitz BI. Pepsinogen : Its origins, secretion and excretion. Physiol Rev 1975 ; 37 : 475-511.
26. Doberneck RC, Engle JC. Quantitative evaluation of the gastric mucosa of normal subjects and subjects with various gastric disorders. Surgery 1966 ; 59 : 189-194.
27. Samloff IM. Elevated serum pepsinogen I and II levels differ as risk factors for duodenal ulcer and gastric ulcer. Gastroenterology 1986 ; 90 : 570-576.
28. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamaki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis : statistical calculations of cross-sectional data. Int J Cancer 1985 ; 35 : 173-177.
29. 三木一正: 血清ペプシノゲンの胃癌スクリーニングとしての評価. 日医新報 1994 ; 3669 : 3-14.
30. Tamura H, Tokushima H, Murakawa M, Matsumura O, Itoyama S, Mitarai T, Isoda K. Influences of *Helicobacter pylori* on serum pepsinogen concentrations in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999 ; 14 : 113-117.