

透析症例におけるグレリンおよび栄養マーカーに対する *Helicobacter pylori* 除菌療法の功績

市川仁美*1 杉本光繁*2 安田日出夫*1 佐原 秀*1 坂尾幸俊*3 大橋 温*1 杉本 健*1

*1 浜松医科大学第一内科 *2 滋賀医科大学付属病院光学医療診療部 *3 浜名クリニック

key words : *Helicobacter pylori*, 除菌療法, グレリン, 栄養状態, 透析患者

要 旨

グレリンは、主に胃粘膜に存在する内分泌細胞の X/A-like 細胞から分泌される食欲増進ホルモンであり、血液透析患者の栄養状態に影響を及ぼすことが知られている。正常腎機能者では、胃粘膜萎縮の進展程度が血漿グレリン値に影響し、*Helicobacter pylori* (HP) 感染陽性者では、非感染者と比較して、血漿グレリン値が有意に低値であることが報告されている。我々は以前より透析患者におけるグレリン動態に注目し、透析患者でも正常腎機能者と同様に胃粘膜萎縮の程度と血漿グレリン値が相関することを報告してきた。また、正常腎機能者では、HP 除菌治療によって胃粘膜のグレリンが増加し摂食が増進するが、透析患者において除菌治療における影響は明らかではない。

そこで、今回我々は、透析患者において、HP 除菌治療による血漿グレリン値および栄養関連パラメーターへの影響を多施設共同前向き試験にて検討した。今回の検討では、血漿グレリン値は HP 除菌前後で有意な変化は認めなかったが、血清コリンエステラーゼは除菌後に有意に上昇し、除菌により栄養状態が改善する可能性が考えられた。我々の過去の検討からは、胃粘膜萎縮が軽度な症例ほど除菌により血漿グレリン値や栄養マーカーが改善する可能性が考えられ、萎縮の重症度別に検討したところ、高度萎縮症例と比較して

軽度・中等度萎縮の症例で血清総コレステロール値やコリンエステラーゼ値の有意な上昇を認めた。これらのことから、透析患者でも正常腎機能者と同様に、除菌により栄養状態が改善する可能性が考えられ、最終的に透析患者の生命予後も改善する可能性が示唆された。また、除菌治療は、胃粘膜萎縮が進行する前に行うことが望ましいと考えられた。

1 緒言・目的

血液透析を施行している慢性腎不全患者は、透析技術の発達も伴い、増加の一途をたどっている。透析患者では、尿毒症環境に伴って、食欲低下を生じるだけでなく、代謝性アシドーシス・炎症などに起因する蛋白異化・エネルギー代謝亢進により、体脂肪や筋肉量減少を引き起こす protein-energy wasting (PEW) と呼ばれる低栄養状態を生じる^{1,2)}。PEW は透析患者の予後不良因子であり、生命予後に多大な影響を及ぼすため、その病態把握やその対策の立案が重要な課題である。近年、成長ホルモン様作用とともに中枢性摂食調節やエネルギー代謝調節作用を有する新規消化管ホルモンであるグレリンが発見され、透析患者の PEW の病態生理を司る重要な要因の一つである可能性が報告されている³⁻⁵⁾。我々は、透析患者の低栄養状態はグレリンの増加で改善し、それに伴って生命予後も改善する可能性を考えた。

The effect of *Helicobacter pylori* eradication for improvement of plasma ghrelin level and nutritional status in hemodialysis patients

First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Hitomi Ichikawa

Hideo Yasuda

Division of Digestive Endoscopy, Shiga University of Medical Science Hospital

Mitsushige Sugimoto

HP 感染は、萎縮性胃炎、胃十二指腸潰瘍や胃癌、胃 MALT リンパ腫の発症に関与し、同時に全身の栄養状態にも関連している。正常腎機能者では、HP 除菌治療により栄養マーカーが改善するとともに、体重が増加することが報告されている⁶⁾。また、グレリンは、HP 感染により慢性的にその産生は抑制されており、HP 除菌治療によりグレリンが増加し、摂食量や体重が増加することが報告されている^{7~9)}。我々は、透析患者において、血漿グレリン値が HP 感染で有意に低下することや、血漿グレリン値が胃粘膜萎縮の進行度と逆相関をすることを報告してきた¹⁰⁾。以上のことから、正常腎機能者と同様に、透析患者においても HP 除菌治療によってグレリンが増加し、それに伴って栄養状態が改善する可能性があると考えられる。

今回我々は、HP 除菌治療が透析患者の予後改善の一助となることを期待し、HP 除菌治療による血漿グレリン値の変化、および、栄養マーカーの変化について検討することを目的に本研究を立案した。

2 対象・方法

2-1 対象患者

浜松医科大学附属病院およびその関連施設（田所クリニック、佐野内科クリニック、佐鳴台あさひクリニック、さなるサンクリニック、山下クリニック、さつきの森クリニック、ひりゅうクリニック、浜名クリニック）で、1カ月以上維持透析を受けている 409 名の透析患者を研究対象とした。409 名の透析患者の中で、HP 抗体価測定（LIA 法、栄研化学、東京）にて HP 感染陽性（抗体価 ≥ 10 ）と判定され、HP 除菌治療を希望した 37 名に対して、除菌治療前に上部消化管内視鏡検査を施行した。

内視鏡検査前の空腹時に血漿グレリン値や栄養マーカー（血清アルブミン、血清総コレステロール値、血清コリンエステラーゼ）、炎症マーカー（血清 CRP）を測定した。除菌治療は、一次除菌はエソメプラゾール、クラリスロマイシン、アモキシシリンの 3 剤、二次除菌はエソメプラゾール、メトロニダゾール、アモキシシリンの 3 剤を使用し、1日 2 回投与で 1 週間の内服で行った。除菌の成否は、除菌後 6 週後に尿素呼気テスト（大塚製薬、東京）で評価し、2.5% 以下を除菌成功と判断した。

除菌成功を確認できた患者のうち、1 年後の追跡検

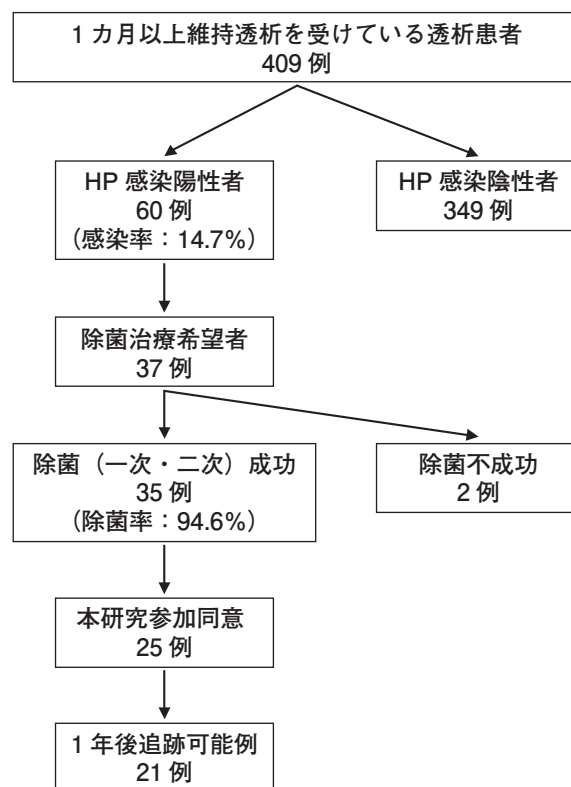


図1 対象患者フローチャート

査に同意し、追跡可能であった 21 例において、除菌 1 年後に、再度、上部消化管内視鏡検査および血漿グレリン値や血清学的な栄養マーカー、炎症マーカーを測定し、除菌前後の変化を検討した（図 1）。また、栄養状態の指標のひとつとして、geriatric nutritional risk index (GNRI) [GNRI = 14.89 × 血清アルブミン値 (g/dl) + 41.7 × (Dry Weight (kg)/理想体重 (kg))] を評価した。Dry Weight/理想体重 > 1 の場合は、Dry Weight/理想体重 = 1 として算出した。

本研究は浜松医科大学倫理委員会で承認され（承認番号：23-185）、すべての対象患者で文書および口頭によるインフォームドコンセントを得た。また本研究は UMIN 臨床試験登録を行った（UMIN number：000023336）。

2-2 採血方法

採血は非透析日の内視鏡検査日の朝に空腹時に施行した。グレリン測定用の検体は、アプロチニン/EDTA 入り採血管で採血し、速やかに血漿分離した（4℃、1,500 回転 × 15 分間遠心）。血漿分離後には直ちに 1/10 量の 1 mol/L 塩酸を加え攪拌し、-80℃ で保存した。

2-3 血漿グレリン濃度

2 site Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を測定原理とした Active Ghrelin ELISA Kit, および Des-acyl Ghrelin ELISA Kit (SCETI, 東京) を用いて, 血漿アシルグレリン (AG) およびデスアシルグレリン (DG) を測定した。

2-4 上部消化管内視鏡検査

上部消化管内視鏡検査は非透析日に施行した。木村・竹本分類によって内視鏡的な胃粘膜萎縮の程度を評価し, 軽度萎縮 (木村・竹本分類: C-I, C-II), 中等度萎縮 (C-III, O-I), 高度萎縮 (O-II, O-III) と 3 群に分類した。

2-5 血清ペプシノゲン値

血清学的胃粘膜萎縮は, 血清ペプシノゲン I (PGI), ペプシノゲン II (PGII) を Pepsinogen CLEIA (富士レビオ, 東京) により測定し, PGI/II 比を算出して評価した。

2-6 統計学的解析

データは平均値±標準偏差で示した。除菌前後における臨床パラメーターおよび測定値の比較は Wilcoxon signed-ranks test を用いた。統計ソフトは StatView 5.0 を使用し, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

3 結果

3-1 透析患者における HP 感染率

抗体診断法による透析患者の HP 感染率は 14.7%

(60/409) であった。また, 陰性例の透析期間は平均 6.7 ± 6.0 年であり, 陽性例の 4.3 ± 3.8 年と比較して有意に透析期間が長かった ($p = 0.002$)。これは, 除菌治療目的以外での抗生剤使用などの理由で自然除菌された可能性が考えられる。

3-2 対象患者背景

本研究参加者 (除菌後研究参加者 21 例) の平均年齢は 64.4 ± 9.5 歳, 平均透析期間は 4.7 ± 4.5 年, 平均体重は 57.9 ± 14.5 kg, 平均 BMI は 22.6 ± 4.6 kg/m² であった (表 1-1, 1-2)。原疾患は慢性糸球体腎炎 5 例 (23.8%), 糖尿病性腎症 5 例 (23.8%), 腎硬化症 2 例 (9.5%), IgA 腎症 1 例 (4.8%), その他 8 例 (38.1%) であった。除菌前の内視鏡的胃粘膜萎縮の程度は, 軽度萎縮 (木村・竹本分類: C-I, C-II) 3 例, 中等度萎縮 (C-III, O-I) 5 例, 高度萎縮 (O-II, O-III) 13 例であった。

3-3 HP 除菌治療による血漿グレリン値の変化

除菌前後を比較して, AG, DG, AG/総グレリン値ともに有意な変化は認められなかった (AG; 除菌前: 11.6 ± 8.6 fmol/ml, 1 年後: 9.7 ± 5.1 fmol/ml, $p = 0.274$, DG; 除菌前: 194.9 ± 117.1 fmol/ml, 1 年後: 223.3 ± 140.8 fmol/ml, $p = 0.455$, AG/総グレリン値; 除菌

表 1-1 対象者背景

年齢 (歳)	64.4 ± 9.5
男性/女性 (人)	11/10
透析期間 (年)	4.7 ± 4.5

表 1-2 除菌前後の各パラメーターの変化

	除菌前	除菌 1 年後	P 値 [†]
体重 (Dry Weight) (kg)	57.9 ± 14.5	57.8 ± 15.2	0.715
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 4.6	22.5 ± 4.8	0.566
アルブミン (g/dl)	4.0 ± 0.3	4.1 ± 0.3	0.063
総コレステロール (mg/dl)	187.3 ± 37.2	193.8 ± 38.5	0.118
コリンエステラーゼ (IU/l)	287.3 ± 68.1	303.2 ± 76.0	0.029
GNRI	90.6 ± 7.7	92.1 ± 7.6	0.055
CRP (mg/dl)	0.4 ± 0.8	0.2 ± 0.2	0.469
アシルグレリン (fmol/ml)	11.6 ± 8.6	9.7 ± 5.1	0.274
デスアシルグレリン (fmol/ml)	194.9 ± 117.1	223.3 ± 140.8	0.455
アシルグレリン/総グレリン	5.5 ± 2.5	4.7 ± 1.8	0.244
ペプシノゲン I (ng/ml)	285.8 ± 266.0	199.5 ± 102.3	0.164
ペプシノゲン II (ng/ml)	54.4 ± 40.3	21.5 ± 9.2	<0.001
ペプシノゲン I/II	5.3 ± 3.1	9.8 ± 4.8	<0.001

† 除菌前 vs 除菌 1 年後

表 2-1 患者の重症度分類

	軽度・中等度	高 度
年齢 (歳)	62.9±8.8	65.3±10.1
男性/女性 (人)	5/3	6/7
透析期間 (年)	4.6±5.0	4.7±4.4

表 2-2 胃粘膜萎縮重症度別における除菌前後の各パラメーターの変化

	軽度・中等度			高 度		
	除菌前	除菌 1 年後	P 値	除菌前	除菌 1 年後	P 値
体重 (Dry Weight) (kg)	61.7±15.2	61.2±15.7	0.575	55.6±14.2	55.7±15.2	0.944
BMI (kg/m ²)	23.3±4.3	23.1±4.6	0.575	22.2±4.9	22.2±5.1	0.753
アルブミン (g/dl)	4.0±0.3	4.1±0.4	0.363	4.0±0.3	4.1±0.3	0.093
総コレステロール (mg/dl)	196.6±23.2	206.1±25.9	0.042	181.6±43.5	186.2±43.8	0.600
コリンエステラーゼ (IU/l)	296.9±70.8	316.4±73.8	0.049	281.4±68.6	295.2±79.1	0.182
GNRI	91.4±7.9	92.5±6.5	0.363	90.0±7.8	91.9±8.4	0.093
CRP (mg/dl)	0.2±0.3	0.2±0.1	0.866	0.5±1.0	0.2±0.3	0.272
アシルグレリン (fmol/ml)	9.8±8.5	9.1±4.7	0.889	12.7±8.8	10.1±5.5	0.221
デスアシルグレリン (fmol/ml)	184.0±131.5	252.9±201.2	0.575	201.6±112.4	205.1±92.0	0.650
アシルグレリン/総グレリン	5.0±2.2	4.4±1.8	0.263	5.8±2.6	4.9±1.7	0.463

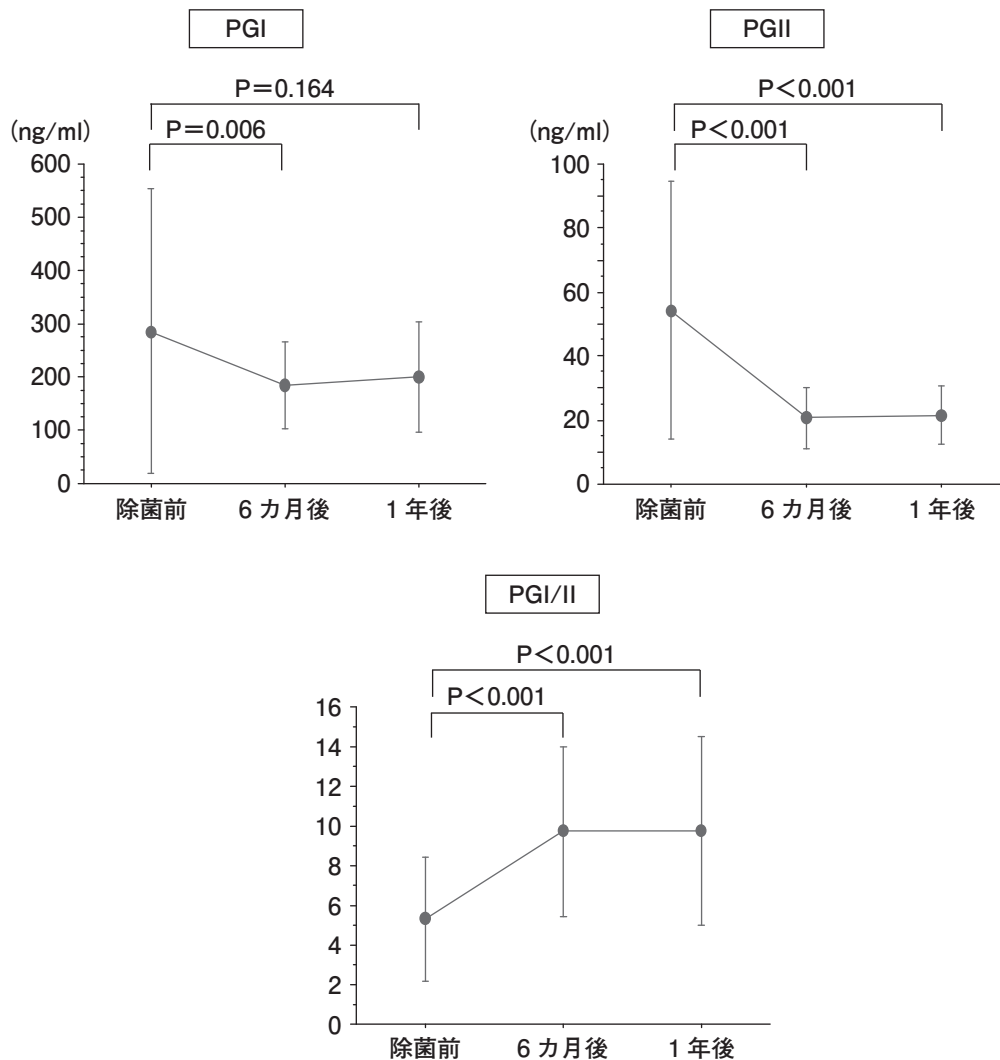


図 2 除菌前・除菌 1 年後の血清ペプシノゲンの変化

前：5.5±2.5, 1年後：4.7±1.8, $p=0.244$) (表 1-2).

3-4 HP 除菌治療による栄養マーカーおよび炎症マーカーの変化

除菌前と1年後では、体重 (Dry Weight) および BMI に有意な変化は認められなかった (表 1-2). 栄養の指標として、血清コリンエステラーゼ (除菌前：287.3±68.1 IU/l, 1年後：303.2±76.0 IU/l, $p=0.029$) は有意に上昇し (表 1-2), HP 除菌治療により透析患者の栄養状態は改善する可能性が考えられた.

栄養状態が改善する症例の特徴を明らかにするために、グレリン値に影響を及ぼす胃粘膜萎縮の重症度との相関を検討したところ、高度萎縮症例では栄養マーカーの改善が認められなかったが、軽度および中等度萎縮症例では血清総コレステロール (除菌前：196.6±23.2 mg/dl, 1年後：206.1±25.9 mg/dl, $p=0.042$), およびコリンエステラーゼ (除菌前：296.9±70.8 IU/l, 1年後：316.4±73.8 IU/l, $p=0.049$) の有意な上昇を認め、除菌治療の効果は特に胃粘膜萎縮の進行が軽度の症例で顕著であることが示唆された (表 2-1, 2-2). 炎症マーカーとしての CRP は、除菌前後で有意な変化を認めなかった (表 2-2).

3-5 HP 除菌治療による血清 PG 値の変化

除菌治療前後で PGI 値は、有意差は認めないものの、除菌1年後に低下傾向を認めた (除菌前：285.8±266.0 ng/ml, 1年後：199.5±102.3 ng/ml, $p=0.164$). また、PGII は除菌後に有意な低下を認めた (54.4±40.3 ng/ml, 21.5±9.2 ng/ml, $p<0.001$). PGI/II 比は、除菌後に有意に増加した (5.3±3.1, 9.8±4.8, $p<0.001$) (表 1-2, 図 2).

4 考 察

今回の検討では、我々の仮説に反し HP 除菌治療において、透析患者の AG, DG, AG/総グレリン比にいずれも有意な変化を認めなかった. しかしながら、栄養マーカーである血清コリンエステラーゼ値は除菌治療により有意な上昇を認め、除菌治療により透析患者の栄養状態が改善する可能性を示した.

我々の既報¹⁰⁾より、胃粘膜萎縮が軽度で除菌治療により炎症細胞浸潤が消失した後の胃粘膜の状態が回復しやすい症例ほどグレリン値や栄養マーカーが改善す

る可能性が考えられたが、仮説のごとく、高度萎縮症例では除菌による栄養マーカーの有意な変化は認めなかったものの、軽度・中等度萎縮症例では、総コレステロール値およびコリンエステラーゼ値の有意な増加を認めた. 正常腎機能者では、除菌1年後に除菌前と比較して、体重, BMI, 血清総コレステロール値, 総タンパク量, アルブミン値の有意な上昇が報告されている⁶⁾. 透析患者では、とくに軽度胃粘膜萎縮例において栄養マーカーの上昇を認め、除菌療法が透析患者の予後不良因子である低栄養状態 (PEW) の改善に奏効する可能性が考えられた. 正常腎機能者よりも透析患者のほうが、全身の栄養状態に予後が左右されることから、透析患者においても積極的に HP 感染を確認すると同時に、特に胃粘膜萎縮が進行する前に除菌療法を行うことが、透析患者の予後の改善効果を期待するためには適切と考えられた.

グレリンは、食欲増進作用のほか、タンパク同化作用、抗炎症作用や心血管保護作用などの様々な有益な作用をもつ^{11,12)}. 透析患者において、グレリン投与で食欲増進効果があるとした報告、血中グレリンレベルが低い症例ほど心血管疾患の発症のリスクが高いという報告、血漿グレリン値の低い PEW 状態が心血管疾患のリスクおよび死亡リスクを増加させるとした報告などがあり、グレリンは透析患者の抱える予後に影響する問題に密接に関与している^{4,13,14)}. このことから、透析患者の予後改善のためには、血漿グレリン値を規定する因子を同定するとともに、血漿グレリンを増加させる方策を立てることが重要と考えられる.

正常腎機能者における検討では、HP 感染者で血漿および胃粘膜でのグレリンレベルが低下し^{15,16)}, HP 除菌後に胃粘膜のグレリン mRNA やグレリン陽性細胞が増加することが報告されている^{8,17)}. しかし、血漿グレリン値は、除菌後に増加するという報告や⁹⁾, 除菌後の胃粘膜のグレリン mRNA レベルや胃粘膜内のグレリン陽性細胞が増加と相関しないとの報告があり⁸⁾, 除菌後の血漿グレリン値の変化は、一定した見解がない.

今回の検討でも、栄養マーカーの改善は見られたが、血漿グレリン値は有意な変化を認めなかった. 今回、胃粘膜のグレリンレベルは検討できていないが、栄養マーカーの改善が胃粘膜局所のグレリン値の増加に関連している可能性も考えられる. さらに、除菌治療に

伴う消化管運動の改善効果など、グレリンを介さないメカニズムで栄養状態が改善した可能性も考えられる。

グレリンと栄養状態改善の相互関係については明らかではないが、今回の検討において、除菌により栄養マーカーが改善したことは、透析患者において HP 除菌が予後改善につながる介入である可能性が示唆された。今回は透析患者の HP 感染率が低かったこともあり少数例での検討となったが、実際に除菌が透析患者の予後を改善するのか、また除菌と血漿グレリン値との関連を明確にするためには、より多数例での長期的な検討が必要と思われる。

血清 PG は、胃粘膜の炎症状態を反映し、胃粘膜萎縮や胃がんのリスクを評価する指標として用いられている^{18,19)}。しかし、血清 PG は腎排泄のため、腎機能低下症例では腎機能正常者と比較して高値を示すことから^{20,21)}、腎機能低下症例では健常者と同じ基準では判断することができない。我々の過去の検討でも、透析患者の血清 PG 値は、過去に報告されている正常腎機能保持者のものより有意に高値であったが、正常腎機能保持者と同様に、内視鏡的胃粘膜萎縮の進行と PGI, PGI/II 比の有意な相関が認められ、透析患者においても胃粘膜萎縮の指標となる可能性を報告した¹⁰⁾。

今回の検討では、除菌により PGI および PGII が有意に低下し、PGI/II 比が有意に上昇する結果であった。PG は、胃粘膜萎縮の進行に伴い PG 分泌細胞が減少し、その分泌量が低下してくるが、萎縮が進行する前の段階では胃粘膜の炎症により PG 分泌細胞が崩壊し、多量の PG が放出される^{22,23)}。今回の結果は、除菌により可逆的な炎症が改善することで、PGI および PGII が低下したと考えられる。正常腎機能保持者では、PG が除菌成否の指標になることが報告されており²⁴⁾、今回は症例数も少なく検討できていないが、今後、透析患者においても除菌成否の指標となる可能性も考えられる。

5 結語

今回の検討からは、HP 除菌治療の血漿グレリンへの影響は見いだせなかったが、栄養マーカーが改善する可能性が示唆され、透析症例に除菌を行うことの意義のひとつが示されたと考えられる。HP 除菌治療が、胃十二指腸潰瘍や胃癌などの消化管疾患の予防だけでなく、胃粘膜萎縮が軽度の症例では栄養状態の改善効

果もあり、透析症例の予後改善に寄与する可能性があると考えられた。

この研究は、日本透析医会平成 26 年度公募研究助成によってなされた。

文 献

- 1) Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. : Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients : a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013; 84 : 1096-1107.
- 2) Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, et al. : Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2009; 90 : 407-414.
- 3) Mak RH, Cheung WW : Is ghrelin a biomarker for mortality in end-stage renal disease? *Kidney Int* 2011; 79 : 697-699.
- 4) Carrero JJ, Nakashima A, Qureshi AR, et al. : Protein-energy wasting modifies the association of ghrelin with inflammation, leptin, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2011; 79 : 749-756.
- 5) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. : Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402 : 656-660.
- 6) Furuta T, Shirai N, Xiao F, et al. : Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 : 799-806.
- 7) Jang EJ, Park SW, Park JS, et al. : The influence of the eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (Suppl 2) : S278-285.
- 8) Osawa H, Kita H, Ohnishi H, et al. : Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J Gastroenterol* 2006; 41 : 954-961.
- 9) Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, et al. : Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003; 52 : 637-640.
- 10) Ichikawa H, Sugimoto M, Sakao Y, et al. : Relationship between ghrelin, *Helicobacter pylori* and gastric mucosal atrophy in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22 : 10440-10449.
- 11) Akamizu T, Kangawa K : Ghrelin for cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1 : 169-176.
- 12) Pradhan G, Samson SL, Sun Y : Ghrelin : much more than a hunger hormone. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16 : 619-624.
- 13) Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ, et al. : Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin

- treatment. *Kidney Int* 2009; 76 : 199-206.
- 14) Chou CC, Bai CH, Tsai SC, et al. : Low serum acylated ghrelin levels are associated with the development of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Intern Med* 2010; 49 : 2057-2064.
 - 15) Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, et al. : Helicobacter pylori infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut* 2004; 53 : 187-194.
 - 16) Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, et al. : Impact of Helicobacter pylori infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 : 1711-1720.
 - 17) Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, et al. : Effect of Helicobacter pylori infection on ghrelin expression in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 : 2121-2127.
 - 18) Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, et al. : Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests : outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 : 838-845.
 - 19) Watanabe M, Kato J, Inoue I, et al. : Development of gastric cancer in nonatrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. *Int J Cancer* 2012; 131 : 2632-2642.
 - 20) Tamura H, Tokushima H, Murakawa M, et al. : Influences of Helicobacter pylori on serum pepsinogen concentrations in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 : 113-117.
 - 21) Araki H, Miyazaki R, Matsuda T, et al. : Significance of serum pepsinogens and their relationship to Helicobacter pylori infection and histological gastritis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 : 2669-2675.
 - 22) Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al. : Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982; 83 : 204-209.
 - 23) Miki K, Ichinose M, Kakei N, et al. : The clinical application of the serum pepsinogen I and II levels as a mass screening method for gastric cancer. *Adv Exp Med Biol* 1995; 362 : 139-143.
 - 24) Furuta T, Kaneko E, Baba S, et al. : Percentage changes in serum pepsinogens are useful as indices of eradication of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 : 84-88.