

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：12614

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10063

研究課題名(和文)大規模長期追跡住民コホート調査を用いた消化器疾患と運動器疾患の連関の解明

研究課題名(英文) Relationship between gastrointestinal disorder and musculoskeletal diseases: A population-based cohort ROAD

研究代表者

井上 泉 (Inoue, Izumi)

東京海洋大学・学術研究院・教授

研究者番号：10305774

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、(胃癌のリスク診断に用いる血液マーカーを指標とした)ヘリコバクターピロリ(HP)感染および萎縮性胃炎の疫学的実態に加え、消化器疾患と運動器疾患との連関について解明することを目的とした。大規模住民コホート研究ROADにおいて5回目の追跡調査を完了し、このコホートのベースライン調査参加者および10年目の追跡調査参加者を対象に血清HP抗体価およびペプシノゲン(PG)値を測定した。その結果を用いHP感染および萎縮性胃炎の有病率を推定し10年間で有意な減少($p<0.05$)を認めること、萎縮性胃炎の血液マーカー陽性は低骨密度リスクと有意に関連($p<0.05$)することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HP感染および萎縮性胃炎は、症状に乏しく慢性に進行し経過が長いという特徴をもつ。これら疫学指標の推定には一般住民集団を対象としたコホートを設定し、長期間にわたり包括的に調査・追跡を行う必要があるが、基本的な疫学指標および自然経過に関するデータは世界的にも少ない。本縦断研究によりHP感染および萎縮性胃炎の有病率をはじめとする疫学指標および自然経過を推定し、HP感染の結果として生じる胃の萎縮性変化が運動器疾患に及ぼす影響について解明する。これにより、HP感染胃炎およびその関連疾患の健康管理に資するエビデンスを構築することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to estimate the prevalences of Helicobacter pylori (HP) infection and atrophic gastritis as determined by serum HP antibody and pepsinogen (PG) levels, as well as the link between gastrointestinal disorder and musculoskeletal diseases. A fifth follow-up was completed in the large-scale population-based cohort study ROAD, and serum HP antibody and PG levels were measured in baseline and 10-year follow-up participants in this cohort. The prevalences of HP infection and atrophic gastritis were estimated, and that showed significant decreases in the 10-year interval survey. In addition, a logistic regression analysis revealed that atrophic gastritis was significantly associated with low bone mineral density ($p < 0.05$).

研究分野：消化器内科

キーワード：萎縮性胃炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胃癌最大のリスクファクターがヘリコバクターピロリ(HP)であり、HP 感染胃炎の進展により萎縮性胃炎が進行し、胃癌発生に関連することはよく知られている。ペプシノゲン(PG)は胃粘膜で特異的に産生される蛋白分解酵素ペプシンの前駆体であり、PGI と PGI I I の 2 種類のアイソザイムが存在する。血清 PG 値と胃粘膜の胃酸分泌領域に高い相関が認められること、血清 PG 値により萎縮性胃炎の進展度評価が可能であることが明らかにされ、血清 PGI 値および PGI / I I 比の減少は萎縮性胃炎進展、血清 PGI I I 値上昇は胃炎活動度を反映する指標と捉えられ、これまで胃癌検診を含め多くの検討が行われて来ている。申請者らも職域コホート長期観察研究結果から、HP 感染胃炎の進展と共に胃癌リスクが上昇すること、血清 PG I および PG I / I I は低値を示すほど一方血清 PGI I I は高値を示すほど胃癌発生リスクが高くなること、HP 感染胃炎の進展した高度萎縮性胃炎および高度活動性胃炎は胃癌発生高リスクであることを示し、HP 感染胃炎を発生母地とする胃癌のリスク診断が血清 PG 値に基づいて可能であることを明らかにし、このエビデンスは PG を用いた胃癌スクリーニングの理論的裏付けに大きく貢献した。一方で HP 感染胃炎の疫学的研究は世界的にも少なく疫学的実体解明は不十分な現状にある。HP 感染胃炎について地域住民コホートを対象とした有病率や発生率などの基本的な疫学指標および自然経過に関するデータ、長期予後の報告は国内外をみてもほとんどない。

また、HP 感染胃炎の進展した萎縮性胃炎では、胃酸分泌能が廃絶し消化管内容の pH が上昇し種々の栄養素の吸収障害や腸内細菌叢への影響が指摘されている。近年、血清 PG 値により評価される胃酸分泌低下が、骨粗鬆症、腸内細菌叢の変化等に関連するとの報告が散見され、胃癌のリスク診断に用いられる血液マーカーにより、胃癌のみならず骨粗鬆症といった運動器疾患のリスク判定も出来る可能性が出てきた。しかしながら、萎縮性胃炎に関して一般住民を対象とした大規模疫学研究は少なく明確な結論は得られていない。超高齢社会を迎えた我が国では、今後さらなる高齢化の進展が見込まれており、胃酸分泌低下に起因する消化管内腔の変化が要介護に関連する運動器疾患に及ぼす影響を検討することは、科学的・臨床的・医療経済的観点から喫緊の課題を形成すると言える。Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability(ROAD)では、一般住民集団を対象とし運動器疾患のみならず生活習慣、要介護に関する情報を包括的に長期間にわたり調査・追跡を行っており、本研究により(血液マーカーを指標とした)HP 感染および萎縮性胃炎の疫学的実態を明らかにできると共に、これらが運動器疾患に及ぼす影響を解明でき、消化器疾患と運動器疾患との連関についての質の高いエビデンス提供に大きく寄与できると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、ROAD 長期追跡調査の血液サンプルを用い、胃癌のリスク診断に用いられる血清 HP 抗体価と血清 PG 値を測定し、ベースライン調査と 10 年の追跡調査のデータとのレコードリンクージュを行うことにより、血液マーカーを指標とした HP 感染および萎縮性胃炎の有病率を明らかにしそれらの年代間格差に加えて 10 年の追跡における変化を推定し自然経過を明らかにすること、次に骨粗鬆症など運動器疾患に及ぼす萎縮性胃炎の影響とその強さを解明することを目的とした。これら結果を統合して、HP 感染胃炎の有病率をはじめとする自然経過を把握し、胃癌のリスク診断に用いられる血液マーカーと骨粗鬆症を含む運動器疾患との連関を解明し、健康管理に資するエビデンスを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

申請者らは、2005 年に運動器疾患の予防を目的として、東京都板橋区(都市部)、和歌山県日高川町(山村部)、太地町(漁村部)の住民 3040 人(ベースライン参加者 3,040 人：男性 1,061 例、女性 1,979 例、平均年齢 70.3 歳)を対象に大規模住民コホート研究である ROAD プロジェクトを立ち上げ、高齢者の QOL の維持・増進および要介護予防を目的とした長期コホート観察研究の追跡を行ってきた。このコホートのうち山村と漁村の住民 1690 人においては、ベースライン調査時に血清 HP 抗体価、血清 PG 値の測定を終了している。今回、本研究目的を達成するため、これら山村漁村コホートに追跡調査を行い、再度血清 HP 抗体価、血清 PG 値を測定した。血清 PG I および PG I I 値は、RIA-Beads Kit(Dainabott, Tokyo, Japan)を使用して測定され、胃粘膜萎縮度を反映する萎縮性胃炎の基準値として用いられ一般に広く普及している PG I ≤70ng/mL および PG I / I I 比 ≤3.0 を示す場合を萎縮性胃炎(+)と判定した。HP 感染の診断には、血清 HP 抗体価を用いた。血清 HP 抗体価は、酵素免疫測定法(EIA)kit(SRL, Tokyo, Japan)を使用して測定し抗体価 10U/mL 以上を HP 感染(+)と判定した。次に過去の調査で蓄積されたコホートデータのうち運動器疾患の診断につながる骨密度(g/cm²)や握力(kg)、基本チェックリスト問診項目(既往歴、喫煙歴、飲酒歴、家族歴、生活習慣、運動習慣など)を連結することにより本研究目的にそって解析を実施した。

解析対象は山村漁村のベースライン調査参加者 1,690 人および 10 年目の追跡調査参加者 1,905 人とした。ROAD ベースライン調査および 10 年目の追跡調査結果の解析から、血液マーカーを指標とした HP 感染および萎縮性胃炎の有病率を明らかにし、それらの年代間格差に加えて 10 年の追跡における変化を推定し自然経過を明らかにした。加えて、HP 感染胃炎の結果として生じる胃の萎縮性変化が運動器疾患に及ぼす影響について検討を行い、運動器疾患と萎縮性胃炎との連関について解明した。

4. 研究成果

(1) 一般住民における HP 感染および萎縮性胃炎の有病率と 10 年間の変化

得られた縦断データベースを用いて、血液マーカーを指標とした HP 感染および萎縮性胃炎の有病率およびそれらの年代間格差に加えて 10 年の追跡における変化を推定し自然経過を明らかにした。HP 感染胃炎の各病期別の検討も加えた。本研究の対象はベースライン調査参加者 1,690 人(男性 596 例、女性 1,094 例、平均年齢 65.2 歳)および 10 年目の追跡調査参加者 1,905 人(男性 637 例、女性 1,268 例、平均年齢 65.0 歳)である。

HP 感染

HP 感染の有病率は、ベースラインで 53.7%であり、その後 10 年の追跡調査において 34.3%と有意な減少を認めた($p<0.05$)。40 歳未満、50 歳台、60 歳台、70 歳台、80 歳以上の年齢で層別化した検討においてもベースライン調査に比べてその後 10 年の追跡調査において、有意な減少を認めた($p<0.05$)。HP 感染の有病率は、加齢と共に増加する傾向を認めたが、70 歳以上の高齢では減少傾向を認め全体として逆 U 字型を呈し HP 自然除菌の影響が疑われた。性別による差はなかった。

萎縮性胃炎

萎縮性胃炎の有病率は、ベースラインで 40.0%であり、その後 10 年の追跡調査において 24.6%と有意な減少を認めた($p<0.05$)。40 歳未満、50 歳台、60 歳台、70 歳台、80 歳以上の年齢で層別化した検討においても、ベースライン時に比しその後 10 年の追跡調査において、有意な減少を認めた($p<0.05$)。萎縮性胃炎の有病率は、加齢とともに増加する傾向を認めた。性別による差はなかった。

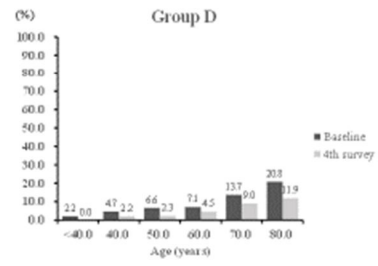
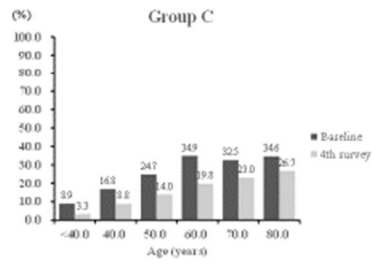
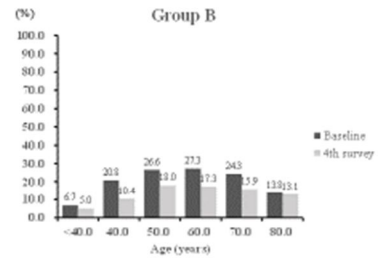
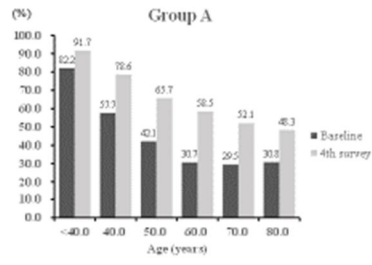
HP 感染胃炎(各病期)

HP 感染胃炎病期の進展と共に胃癌発生リスクは段階的に上昇を認め、萎縮性胃炎・腸上皮化生は胃癌ハイリスク群として捉えられている。各個人の胃が、HP 感染胃炎の自然史上、どの病期に位置しているかは、萎縮性胃炎の血液マーカーである血清 PG 値、HP 感染の血液マーカーである血清 HP 抗体価の二つの血液検査の結果に基づいて診断可能である。具体的には、HP 感染成立から萎縮性胃炎成立に至る経過は、A 群[HP(-)&PG(-)]、B 群[HP(+)&PG(-)]、C 群[HP(+)&PG(+)]、D 群[HP(-)&PG(+)] の 4 ステージ に分類でき A B C D の各群の進行として表すことができる。すなわち、A 群は健常群、B 群は HP 感染成立群、C 群は萎縮性胃炎群、そして、D 群は腸上皮化生群(HP 感染胃炎の進行の結果、広範囲の腸上皮化生を伴う萎縮性胃炎の合併により胃の HP 負荷が減少し最終的に自然除菌にいたった例)に相当する。各病期に関して、A 群、B 群、C 群、D 群の有病率はベースライン調査でそれぞれ 36.2%、23.8%、29.9%、10.1%、その後 10 年の追跡調査ではそれぞれ 59.9%、15.5%、18.8%、5.8%であり、HP 感染胃炎を有する B~D 群の有病率は、ベースライン調査に比しその後 10 年の追跡調査において、それぞれ有意な減少を認めた($p<0.05$)。各病期の有病率を年齢で層別化し、図 1 に示した。

(2) 萎縮性胃炎の運動器疾患への影響

ベースライン調査参加者を対象とした。

性別(男、女)、年齢(歳)、体格指数(kg/m^2)、喫煙(有、無)、飲酒(有、無)、地域(山村、漁村)を調整してロジスティック回帰分析を実施したところ、萎縮性胃炎の血液マーカー陽性は低骨密度リスクと有意に関連していた($p<0.05$)。萎縮性胃炎の血液マーカー陽性と握力との関連は有意でなかった。この結果より、HP 感染胃炎の結果として生じる胃の萎縮性変化を通じて骨密度低下に影響を及ぼす可能性のあることが示された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計2件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉村 典子 (Yoshimura Noriko) (60240355)	東京大学・医学部附属病院・特任教授 (12601)	
研究分担者	一瀬 雅夫 (Ichinose Masao) (50143425)	帝京大学・医学部・副院長 (32643)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関