

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：13902

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18938

研究課題名(和文)ピロリ菌の除菌による血清ペプシノゲンなどのバイオマーカーの変化に関する検討

研究課題名(英文) Analysis of serum pepsinogen and other biomarkers after eradication of *Helicobacter pylori*

研究代表者

渡邊 美貴 (Watanabe, Miki)

愛知教育大学・教育学部・講師

研究者番号：60773695

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ピロリ菌の除菌による胃の萎縮への影響を検討するために血清ペプシノゲン(PG)を用いて検討した。日本多施設共同コホート研究岡崎研究のベースライン調査(2007-2011年実施)の結果と本調査による除菌情報より「ピロリ菌未感染者：A群」、「ピロリ菌感染者で除菌なし：B群」、「ピロリ菌感染者で除菌あり：C群」に分けて検討したところ、PGI (ng/mL)はA群では50.0から67.4、B群では53.5から60.9、C群では59.7から57.1、PGI/2比はA群では6.6から7.0、B群では5.1から6.0、C群では4.9から6.5と、除菌による影響は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ピロリ菌除菌後の胃がんリスクは低下するものの、未感染者と同等ではなく、除菌時の胃の萎縮状態によっても除菌後の胃がんリスクは異なることが知られている。血清ペプシノゲン値は胃の萎縮を示すバイオマーカーとして胃がんリスク検診において用いられていることから、血清ペプシノゲン値を用いて、ピロリ菌除菌の影響を検討することは、ピロリ菌感染者に対して除菌治療が進められている現在において社会的意義は高いと考える。しかし、本研究によっては除菌による血清ペプシノゲン値への影響を示すことはできなかった。今後、更なる検討が必要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) on gastric atrophy by using serum pepsinogen level. Based on the results of Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study Okazaki baseline survey (2007-2011) and the eradication data from this study, we divided into three groups: "H. pylori uninfected: Group A", "H. pylori infected without eradication: Group B" and "H. pylori infected with eradication: Group C". Respectively, the changes in PG I (ng/mL) in groups A, B and C were from 50.0 to 67.4, 53.5 to 60.9, and 59.7 to 57.1, and the changes in PG I/II ratio were from 6.6 to 7.0, 5.1 to 6.0, and 4.9 to 6.5. There were no effects of eradication for those infected with *H. pylori*.

研究分野：疫学

キーワード：ピロリ菌除菌 血清ペプシノゲン 萎縮性胃炎 胃がん予防

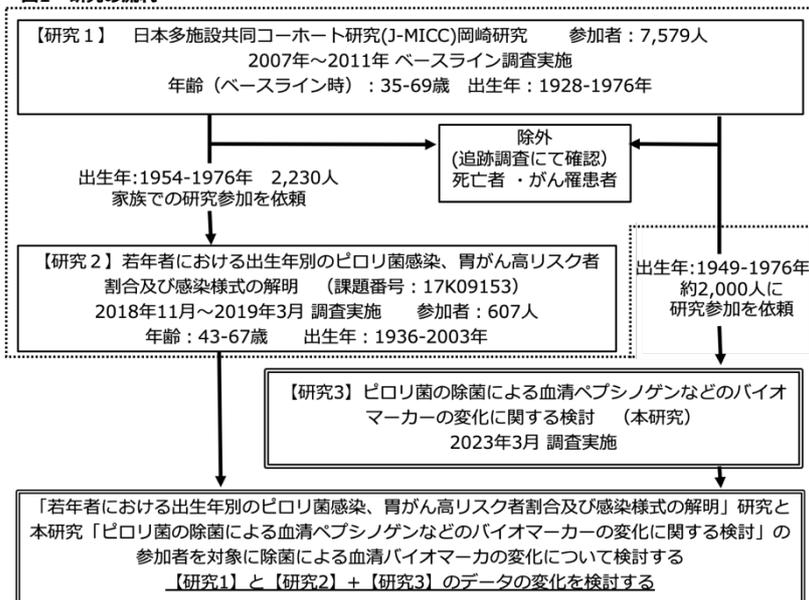
1. 研究開始当初の背景

かつて、我が国の胃がん罹患率・死亡率は非常に高かった。しかし、近年は、ピロリ菌の感染率の低下に伴い、胃がんの年齢調整罹患率は年々減少している。2013年に「ピロリ菌感染胃炎」の除菌治療が保険適用となり、ピロリ菌の除菌治療受診者が増加していることから、胃がんの年齢調整罹患率の減少は今後も続くことが予想される。しかし、除菌により胃がんの発症リスクは低下するが、ピロリ菌未感染者と同等にはならず、除菌前の胃粘膜の萎縮が強度の場合は、除菌効果は低いとも報告されている。除菌による胃粘膜の改善については内視鏡により検討されているが、十分とは言えない。血清ペプシノゲン値は、胃粘膜の萎縮や炎症を反映するバイオマーカーとして胃がんリスク検診でピロリ菌抗体価とともに用いられている。除菌により血清ペプシノゲン値が改善することが期待されるが、除菌前後で血清ペプシノゲン値がどのように変化するか、また、除菌前の胃粘膜が高度な萎縮の場合の血清ペプシノゲン値の変化について、十分に検討されていない。この状況で胃がんリスク検診を実施することは胃がん発症リスクを適切に評価できないことにつながるため、除菌の血清ペプシノゲン値への影響を検討することは重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究では、血清ペプシノゲン値を用いて、ピロリ菌除菌の胃粘膜に与える影響を検討することを目的とする。「ピロリ菌感染なし」、「ピロリ菌感染あり、ピロリ菌の除菌治療なし」、「ピロリ菌感染あり、ピロリ菌の除菌治療あり」の3群間で、血清ペプシノゲン値が除菌前後で変化するかを比較し、除菌による血清ペプシノゲン値の変化を明らかにする。

図1 研究の流れ



3. 研究の方法

(1) 対象者

愛知県岡崎市在住の健診受診者を対象とした『日本多施設共同コーホート

研究 (J-MICC) 岡崎研究【研究1】の参加者を対象とした。2018年11月～2019年3月に調査を実施した『若年者における出生年別のピロリ菌感染、胃がん高リスク者割合及び感染様式の解明【研究2】』の研究参加者のうち J-MICC 岡崎研究の参加者と本研究【研究3】により 2023年3月に調査を実施し参加同意をした者を合わせた 459人のうち、採血ができなかった5人を除いた 454人 (男性 172人、女性 282人) を解析対象とした。

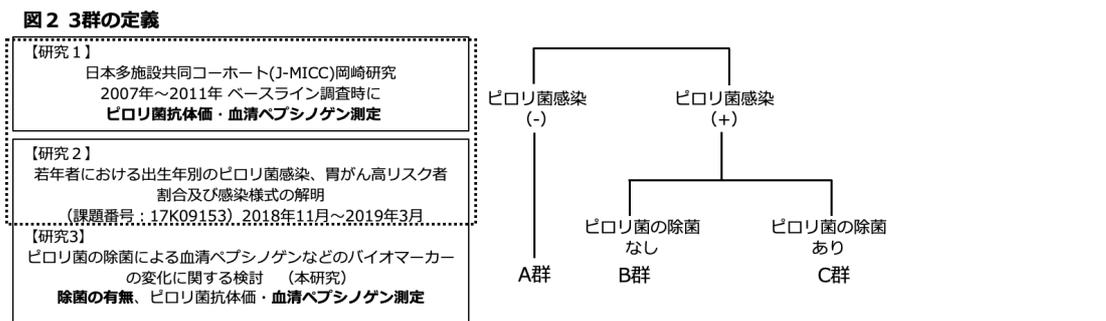
本研究【研究3】では、J-MICC 岡崎研究参加者のうち出生年 1949～1976年の者が対象であり、そのうち、J-MICC 岡崎研究の追跡調査で死亡またはがん罹患が判明した参加者は除外した。また、2018年～2019年に調査を実施した『若年者における出生年別のピロリ菌感染、胃がん高リスク者割合及び感染様式の解明』研究ですでに研究参加を依頼した者も除外した。(図1)

(2) 方法

当初、2020～2021年に調査を実施する予定であったが、コロナ禍のため調査ができなかった。2023年5月に新型コロナウイルス感染症が5類に移行したことを受けて、2023年3月に調査を行った。調査は、岡崎市医師会のはさき健診センター (愛知県岡崎市) において実施した。郵送による研究参加依頼に対して参加の意志を示した者を対象に、研究説明動画の視聴を指示し、視聴後、調査会場で研究参加の同意を得て、その後、採血による生体試料を採取した。除菌の有無、生活習慣等は自記式調査票を用いて情報を収集した。生体試料 (血清) を用いて、ピロリ菌抗体価及び血清ペプシノゲン I、II を測定した。また、ヘモグロビンをはじめ赤血球、白血球などの血算の検査も行った。

【研究1】のピロリ菌抗体価、血清ペプシノゲン値より、ピロリ菌感染の有無を判定した後、【研究2】および【研究3】より、除菌の有無を判断し、「ピロリ菌感染なし:A群」、「ピロリ菌感染あり、ピロリ菌の除菌治療なし:B群」、「ピロリ菌感染あり、ピロリ菌の除菌治療あり:C

群」の3群に分け、血清ペプシノゲン値などのバイオマーカーを比較した。(図2)



(3) 検査方法

- ・ピロリ菌抗体価
 - J-MICC 岡崎研究： 栄研化学「Eプレート ‘栄研’ H. ピロリ抗体 II」 (EIA 法)
 - HP PG 研究 (本研究)： 栄研化学「LZテスト ‘栄研’ H. ピロリ抗体 II」
(ラテックス凝集比濁法：LA 法)
- ・血清ペプシノゲン I、II
 - J-MICC 岡崎研究、HP PG 研究 (本研究)：アボットジャパン
「アーキテクト・ペプシノゲン I、アーキテクト・ペプシノゲン II」 (CLIA 法)

4. 研究成果

(1) 研究参加者の特性

最終解析対象者 454 人 (男性 172 人、女性 282 人) のうち、「ピロリ菌感染なし：A 群」は 218 人 (48%)、「ピロリ菌感染あり、ピロリ菌の除菌治療なし：B 群」は 112 人 (24.7%)、「ピロリ菌感染あり、ピロリ菌の除菌治療あり：C 群」は 124 人 (27.3%) であった。対象者は女性が多く、A 群 131 名 (60.1%)、B 群 73 人 (65.2%)、C 群 78 人 (62.9%) と B 群が女性の割合が最も多かったが、3 群とも 60～65% であり、大きな違いはなかった。平均年齢 (標準偏差) は、A 群 56.1 (6.8) 歳、B 群 55.5 (6.5) 歳、C 群 58.2 (7.4) 歳と C 群が最も高い年齢であった。

表1 研究参加者の特性

	感染なし：A群		感染あり・除菌なし：B群		感染あり・除菌あり：C群	
n (%)	218	(48.0)	112	(24.7)	124	(27.3)
男	87	(39.9)	39	(34.8)	46	(37.1)
女	131	(60.1)	73	(65.2)	78	(62.9)
平均年齢 (歳) (標準偏差)	56.1	(6.8)	55.5	(6.5)	58.2	(7.4)
BMI (kg/m ²) (標準偏差)	22.9	(3.9)	23.0	(3.6)	22.9	(3.7)
飲酒歴 (%)						
飲む	111	(50.9)	59	(52.7)	50	(40.3)
やめた	9	(4.1)	1	(0.9)	9	(7.3)
飲まない	98	(45.0)	52	(46.4)	65	(52.4)
喫煙歴 (%)						
吸う	22	(10.1)	11	(9.8)	8	(6.5)
やめた	42	(19.3)	30	(26.8)	42	(33.9)
吸わない	154	(70.6)	71	(63.4)	74	(59.7)

(2) ピロリ菌の除菌とバイオマーカーとの関連

ペプシノゲン I の平均値 (標準偏差) は、J-MICC 岡崎研究ベースライン時では A 群 50.0 (23.1) ng/mL、B 群 53.4 (45.1) ng/mL、C 群 59.7 (26.7) ng/mL、HP PG 研究 (本研究) では A 群 67.4 (63.3) ng/mL、B 群 60.9 (27.4) ng/mL、C 群 57.1 (44.9) ng/mL であった。また、ペプシノゲン II は、J-MICC 岡崎研究ベースライン時では A 群 8.5 (6.1) ng/mL、B 群 12.7 (9.4) ng/mL、C 群 14.5 (9.1) ng/mL、HP PG 研究 (本研究) では A 群 9.5 (7.3) ng/mL、B 群 11.4 (7.3) ng/mL、C 群 9.0 (7.2) ng/mL であり、ペプシノゲン I/II 比は、J-MICC 岡崎研究ベースライン時では A 群 6.6 (1.6)、B 群 5.1 (2.3)、C 群 4.9 (2.1)、HP PG 研究 (本研究) では A 群 7.0 (1.5) ng/mL、B 群 6.0 (1.9)、C 群 6.5 (1.6) であった。胃の萎縮を示すバイオマーカーであるペプシノゲン I、ペプシノゲン II、ペプシノゲン I/II 比のいずれにおいても、ピロリ菌除菌による影響は認められなかった。

また、ヘモグロビン値は、J-MICC 岡崎研究ベースライン時では A 群 13.7 (1.7) g/dL、B 群 13.6 (1.8) g/dL、C 群 13.6 (1.8) g/dL、HP PG 研究 (本研究) では A 群 13.8 (1.4) ng/mL、B

群 13.7 (1.4) g/L、C 群 13.8 (1.6) g/dL であり、白血球数は、J-MICC 岡崎研究ベースライン時では A 群 5148.2 (1485.2) / μ L、B 群 5317.0 (1449.8) / μ L、C 群 5199.2 (1193.4) / μ L、HP PG 研究 (本研究) では A 群 5816.1 (1422.7) / μ L、B 群 5981.8 (1483.1) / μ L、C 群 5608.1 (1221.8) / μ L であった。貧血、炎症のバイオマーカーであるヘモグロビン、白血球においてもピロリ菌除菌による影響は認められなかった。

表2 ピロリ菌の除菌とバイオマーカーとの関連

		感染なし：A群 n=218		感染あり・除菌なし：B群 n=112		感染あり・除菌あり：C群 n=124	
		JMICC岡崎	HP PG研究	JMICC岡崎	HP PG研究	JMICC岡崎	HP PG研究
ペプシノゲン I	平均	50.0	67.4	53.4	60.9	59.7	57.1
	(ng/mL) 標準偏差	23.1	63.3	45.1	27.4	26.7	44.9
ペプシノゲン II	平均	8.5	9.5	12.7	11.4	14.5	9.0
	(ng/mL) 標準偏差	6.1	7.3	9.4	7.3	9.1	7.2
ペプシノゲン I/II 比	平均	6.6	7.0	5.1	6.0	4.9	6.5
	標準偏差	1.6	1.5	2.3	1.9	2.1	1.6
ヘモグロビン	平均	13.7	13.8	13.6	13.7	13.6	13.8
	(g/dL) 標準偏差	1.7	1.4	1.8	1.4	1.8	1.6
赤血球	平均	459.4	456.9	461.7	454.7	456.8	452.4
	(万/ μ L) 標準偏差	39.4	41.4	39.2	37.1	44.5	48.1
白血球	平均	5148.2	5816.1	5317.0	5981.8	5199.2	5608.1
	(/ μ L) 標準偏差	1485.2	1422.7	1449.8	1483.1	1193.4	1221.8
ヘマトクリット	平均	41.1	42.4	41.0	42.0	40.8	42.1
	(%) 標準偏差	4.2	3.6	4.4	3.6	4.5	4.2
血小板	平均	23.8	26.8	24.1	26.9	24.5	26.8
	(万/ μ L) 標準偏差	5.3	6.2	6.0	6.3	5.8	6.5

J-MICC岡崎研究：J-MICC岡崎研究ベースライン時 (2007~2011年) の測定値

HP PG研究：本研究 (2018~2023年) による測定値

(3) 考察

ピロリ菌除菌に関連する胃の萎縮や貧血、炎症のバイオマーカーについて、「ピロリ菌感染なし」、「ピロリ菌感染あり、ピロリ菌の除菌治療なし」、「ピロリ菌感染あり、ピロリ菌の除菌治療あり」の3群を比較することで、ピロリ菌の除菌がそれらのバイオマーカーに与える影響を検討したところ、いずれのバイオマーカーに対しても除菌の影響は認められなかった。

血清ペプシノゲン値は、胃粘膜の萎縮を反映して低下するため、値が低いほど胃の萎縮が進んでいると判断される。そのため、ペプシノゲン I 値とペプシノゲン I/II 比を指標として、萎縮性胃炎が同定され、胃がんリスク検診にも利用されている。さらに、ピロリ菌感染の有無に関わらず年齢により血清ペプシノゲン値は低下することが知られている。また、異なる検査方法を用いることで測定値に差が出てしまうことが考えられるため、2 回目の測定となる本研究では、1 回目の測定である J-MICC 岡崎研究と同じ「アーキテクト・ペプシノゲン I、アーキテクト・ペプシノゲン II」(アボットジャパン) のキットにより測定を行った。しかし、今回の検討では、2007~2011 年に測定した血清ペプシノゲン I 値、II 値、I/II 比よりも、2018~2023 年に測定した値の方が高値であった。加齢の影響により、値が低下することが予想されたが、その逆の結果となってしまった。その原因について、今後検討が必要である。本研究においては、ピロリ菌除菌による血清ペプシノゲン値への影響は認められなかった。同様に、ピロリ菌が影響を及ぼすと報告されている貧血や炎症に関するバイオマーカーにおいても除菌の影響は認められなかった。

今後、ピロリ菌除菌の胃粘膜の萎縮に与える影響について、さらなる検討が必要である。また、本研究においても、バイオマーカーの個人単位での変化について引き続き検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miki Watanabe, Satoyo Hosono, Hiroko Nakagawa-Senda, Sachiyo Yamamoto, Masami Aoyama, Satoru Hattori, Tamaki Yamada, Sadao Suzuki	4. 巻 18(23)
2. 論文標題 Does Direct-to-Consumer Personal Genetic Testing Improve Gynecological Cancer Screening Uptake among Never-Screened Attendees? A Randomized Controlled Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health	6. 最初と最後の頁 12333
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph182312333.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Miki Watanabe, Teruo Nagaya, Hiroko Nakagawa-Senda, Satoyo Hosono, Kyoko Ban, Tamaki Yamada, Sadao Suzuki
2. 発表標題 Helicobacter pylori infection in parents and their children
3. 学会等名 22th IEA World Congress of Epidemiology (WCE2021)（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊美貴、永谷照男、細野覚代、中川弘子、青山政美、服部悟、鈴木貞夫
2. 発表標題 「10年間がん検診未受診」のお知らせがその後のがん検診受診に及ぼす効果の検討
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊美貴、中川弘子、細野覚代、番郷子、山田珠樹、鈴木貞夫
2. 発表標題 母親の出生年による子供のピロリ菌の感染状況と感染要因の検討
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------