

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：11101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659342

研究課題名(和文)ヘリコバクターピロリ感染が脳・心血管疾患危険因子に及ぼす影響

研究課題名(英文)Influence of Helicobacter pylori infection on the risks for vascular diseases.

研究代表者

下山 克(Shimoyama, Tadashi)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：50312492

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化への影響については、男性喫煙者においてH. pylori感染があることが促進因子である可能性が示唆されたが、喫煙者の受診者が少なく除菌の影響については有意差のある結果を得ることができなかった。血清脂質については、高齢者では胃粘膜萎縮が高度になると血清TC、TG値が低くなる傾向にあった。H. pylori感染と血清脂質の関連を調べる場合には胃粘膜萎縮の程度の影響も考える必要があることが示された。他の生活習慣病では、男性感染者においては胃酸分泌の低下により酸蝕が少なくなり、残存歯数が多い可能性が示された。骨減少症に関してはH. pylori感染の影響は明らかにできなかった。

研究成果の概要(英文)：Infection of H. pylori would accelerate the progress of atherosclerosis in elderly male smokers. Progress of glandular atrophy and severer mucosal inflammation were associated with lower p protein intake in female patients with H. pylori infection. H. pylori eradication had no remarkable influences on serum level of TC, TG and BMI. No significant association was found between H. pylori infection and osteopenia while H. pylori infection was a decreased risk for tooth loss in healthy Japanese men. Calculated OR for the presence of atrophic gastritis among individuals with tooth loss was not significant in both men and women. Since the prevalence of H. pylori infection has been changing remarkably in Japan, appropriate level of serum PGs and gastrin should be established using current Japanese populations.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・健康科学

キーワード：Helicobacter pylori 萎縮性胃炎 生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染は消化性潰瘍・胃癌をはじめとする種々の上部消化管疾患と関連がある。世界的に除菌治療が普及するにつれ、*H. pylori* 感染と肥満、虚血性心疾患のリスクを増大させる因子をはじめとする種々の生活習慣病との関連も示されるようになった。とくに *H. pylori* の除菌治療が成功した場合に体重の増加がしばしば認められることから、*H. pylori* 感染が肥満に関連するという考えがあり、とくに感染者での脂質代謝異常と肥満が虚血性心疾患のリスクに関連するという報告もある。しかし、こういった関連については多数の健康者での長期間の追跡調査は少なく、調査期間は長いもので4年、対象者数も200例に満たないものが多かった。弘前大学大学院医学研究科は、全国的に短命県として知られる青森県の中でも最も平均寿命が短かった旧岩木町(現・弘前市岩木地区)の一般住民健診に参加し、成人病による死亡を減少させることを目的とした健康増進プロジェクト健診を行っている。この健診には研究代表者が所属する消化器内科も参加し、健診受診者に血清抗 *H. pylori* 抗体価の測定と便中 *H. pylori* 抗原検査を施行してきた。*H. pylori* 感染者には感染があることを通知し、希望者には関連施設で除菌治療を行った。その上で、*H. pylori* 感染状況から本菌感染の持続と除菌の生活習慣病への影響を長期的に評価してきた。

2. 研究の目的

これまでの集団健診に基づく先行研究では、*H. pylori* 感染の診断方法が血清あるいは尿中抗体による診断であり、感染診断の特異度が低いため既感染者を陽性者と判定する場合が少なくなかった。便中抗原測定法は特異度が高く大量のサンプルも処理が可能

であり、血清抗体とともに用いることにより厳密な感染診断を行い、未感染者と既感染者をより厳密に区別して検討を行うこととした。

また、生活習慣病を考える上では、実際の種々の栄養素の摂取量を考慮すべきであり、またそれらの吸収という観点からは、*H. pylori* 感染が長期間持続した場合に生じてくる萎縮性胃炎により胃酸分泌が低下することも加味して検討することが必要である。

H. pylori 感染および胃粘膜萎縮の進展と血清脂質・動脈硬化の進展の関連についても検討することを目的とした。また、除菌による胃粘膜萎縮の改善が血清脂質、動脈硬化の進展防止に好影響をもたらすかどうかを明らかにすることも目的とした。さらに、それらの結果に栄養摂取状況の違いが関与しているかどうかを明らかにしたいと考えた。

3. 研究の方法

血清および便サンプルの収集は弘前大学大学院医学研究科の岩木地区健康増進プロジェクトに参加して行った。採取された血清により同プロジェクトの検査項目に加え、抗 *H. pylori* 抗体価と pepsinogen (PG) I と II の測定を行った。便サンプルは健診申込者に対してあらかじめ専用の採便容器を配布しておき、当日朝の便を健診受診時に持参させ、ただちに凍結した。便中抗原は、カタラーゼに対するモノクローナル抗体を用いたプレート(協和メデックス)を使用して測定した。主に、血清抗体と便中抗原法の両者が陽性である場合を *H. pylori* 感染陽性、両者とも陰性の場合を *H. pylori* 感染陰性と定義した。さらに栄養摂取の状況についても評価するため、簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)を使用して、専用の栄養価計算プログラムにより、種々の栄養素の摂取状況も評価した。

虚血性心疾患の重要な危険因子として動脈硬化が重要であり、圧脈波検査装置を使用して、動脈内腔の狭窄・閉塞として足関節上腕血圧比 (ABI) を動脈壁の弾性度の指標として脈波伝達速度 (PWV) を測定した。*H. pylori* 未感染者、感染持続者、除菌成功者について比較を行い、*H. pylori* 感染と動脈硬化の進展の関連について喫煙も加えて検討した。

岩木健康増進プロジェクトでは健診受診者に対し、body mass index (BMI) を算出して食事指導・栄養指導を行ってきた。血清総コレステロール (TC)、HDL、LDL、中性脂肪 (以下 TG) 濃度と BMI について、*H. pylori* 未感染者、感染持続者および除菌成功者について比較を行い、*H. pylori* 感染と脂質代謝、肥満の関連について検討した。*H. pylori* 感染によって惹起される慢性活動性胃炎が持続した粘膜では、腺管上皮細胞の消失が起こり萎縮性胃炎となる。萎縮性胃炎が進展すると酸分泌が減少していき、タンパク質・脂質の消化吸収に影響すると考えられている。そこで、PG I 濃度と PG I/II 比に基づいて腺管萎縮の進展状況について評価し、血清 TC、HDL、LDL、中性脂肪濃度と BMI への影響について検討した。

4. 研究成果

2011 年度は東日本大震災の影響により、予定していた一般住民健診への参加ができなかったため、*H. pylori* 感染が血清脂質濃度に及ぼす影響について検討をおこなった。血清 TC、TG 値および BMI について、ピロリ菌感染の有無だけでなく血清 PG 濃度から判断した胃粘膜萎縮の程度を加えて検討した。その結果、高齢者になると胃粘膜萎縮が高度の場合と軽度の場合で血清脂質濃度に違いを認めた。すなわち胃粘膜萎縮が高度になると血清 TC、TG 値が低くなる傾向にあった。*H.*

pylori 感染と血清脂質の関連を調べる場合には胃粘膜萎縮の程度の影響も考える必要があることが示された。*H. pylori* 感染を除菌せずに長期間持続させることにより高齢者の高脂血症が起こりにくくなる可能性はあるものの、胃癌をはじめとする他の重篤な疾患の発生を考えれば、*H. pylori* 感染を除菌した上で、過食・運動不足を避けるなど生活上の指導を行うことが生活習慣病を予防するための正しい方法と思われた。

2012 年度には予定していた健診での測定を行うことができた。除菌治療の動脈硬化への影響を中心に検討したところ、男性喫煙者において *H. pylori* 感染があることが動脈硬化の促進因子である可能性が示唆されたが、喫煙率が下がり、喫煙者は受診率も低く有意差のある結果は得ることができなかった。さらに、骨減少症、歯牙酸蝕など他の生活習慣病と *H. pylori* 感染の影響についても検討した。*H. pylori* 感染がある男性においては胃酸分泌の低下が生じた場合に酸蝕が少なくなり、残存歯数を多くしている可能性が示された。酸と関連があるとされるカルシウム代謝・骨減少症に関しては *H. pylori* の影響は明らかにできなかった。

2013 年度は血清 PG、ガストリン濃度について検討した。血清 PG 濃度は胃がんリスク分類に用いられており、胃炎の指標としても期待されている。ガストリン濃度の正常値、PG 濃度による胃粘膜萎縮の判定基準は、過去の *H. pylori* 感染率が高い世代の数値が基になっている。*H. pylori* 感染率が低くなり、除菌される者が増えた場合に現行の基準が適切かどうか検討した。その結果、ガストリン・PG I、II 濃度は *H. pylori* 感染とその除菌により大きく影響されていた。胃炎の指標として PG 濃度の正常値を設定する場合は、感染者だけでなく除菌成功者も除く必要があると考えられた。また、50 歳未満の未感染者の大部分において PG I 濃度が現在異常と

される 70 ng/mL 未満であり、萎縮性胃炎の判定において注意が必要であると考えられた。また、栄養素摂取についての検討を行ったところ、女性の *H. pylori* 感染者においては、PG I/II 比とタンパク摂取量に正の相関があり、胃粘膜萎縮が進み粘膜の炎症が強い場合にタンパク摂取が減少する可能性が示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

Shimoyama T, Higuchi H, Matsuzaka M, Chinda D, Nakaji S, Fukuda S. *Helicobacter pylori* infection is a decreased risk for loss of tooth in Japanese healthy male adults. Jpn J Infect Dis, 査読有、66 巻、2013、489-492.

Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol, 査読有、19 巻、2013、8188-8191.

珍田大輔, 下山克. *H. pylori* 感染と生活習慣病. 日本臨床, 査読無、71 巻、2013、1467-1471.

Igarashi T, Shimoyama T, Danjo K, Matsuzaka M, Takahashi I, Fukuda S. Infection of *Helicobacter pylori* is associated with atherosclerosis in healthy elderly smokers. J Phys Fit Nutr Immunol, 査読有、22 巻、2013、3-7.

飯野勢, 下山克. 高齢者を対象にした胃癌リスク検診の課題. 臨床消化器内科, 査読無、28 巻、2013、1185-1189. 下山克, 中路重之. *Helicobacter pylori* 感染と血清脂質. Helicobacter Research, 査読無、15 巻、2012、52-57.

Shimoyama T, Aoki M, Sasaki Y, Matsuzaka M, Nakaji S, Fukuda S. ABC screening for gastric cancer is not applicable in a

Japanese population with high prevalence of atrophic gastritis. Gastric Cancer, 査読有、15 巻、2012、331-334.

下山克, 檀上和真, 中路重之, 福田眞作. 健常成人における *Helicobacter pylori* 感染と胃粘膜萎縮の程度が血清脂質濃度、BMI に及ぼす影響についての検討. 消化と吸収, 査読有、33 巻、2011、380-384.

[学会発表](計 7 件)

Shimoyama T. Treatment for *Helicobacter pylori* infection in Japan. - Recent developments and future directions - 22th Annual Meeting of Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research (招待講演). 2013 年 12 月 7 日、Seoul

下山克, 珍田大輔, 福田眞作. 健常日本人成人における血中ガストリン濃度の検討. 第 110 回 日本内科学会総会. 2013 年 4 月 14 日、東京.

Shimoyama T, Hanabata N, Sawaya M, Chiba D, Chinda D, Mikami T, Fukuda S. Level of gastrin and pepsinogen decreases to the similar level of healthy non-Infected subjects after Eradication of *H. pylori*. Asian Pacific Digestive Week 2012. 2012 年 12 月 8 日、Bangkok.

Shimoyama T, Oyama T, Chinda D, Danjo K, Fukuda S. Long term effects of *Helicobacter pylori* eradication on serum level of pepsinogens in middle-aged and elderly subjects with atrophic gastritis. ACG 2012 Annual Scientific Meeting. 2012 年 10 月 21 日、Las Vegas.

下山克. 胃粘膜萎縮を考慮した *H. pylori* 感染と生活習慣病の関連. 第 18 回日本ヘリコバクター学会(招待講演). 2012 年 6 月 29 日、岡山.

Shimoyama T, Danjo K, Matsuzaka M,
Nakaji S, Fukuda S. Eradication of
Helicobacter pylori did not have significant
influence on serum lipid level in Japanese
healthy adults. 24th International Workshop
on Helicobacter and related bacteria
(European Helicobacter Study Group). 2011
年9月13日、Dublin.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下山 克 (SHIMOYAMA, Tadashi)

弘前大学・医学研究科・准教授

研究者番号：50312492

(2) 研究分担者

中路 重之 (NAKAJI, Shigeyuki)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：10192220

(3) 連携研究者 なし