

令和元年5月17日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04786

研究課題名(和文)ピロリ菌感染と萎縮性胃炎の動脈硬化症との関連についての前向き疫学研究

研究課題名(英文) An epidemiological study on the relationship of atherosclerosis with Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis

研究代表者

渡辺 能行 (Watanabe, Yoshiyuki)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00191809

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：男性において、いわゆる胃がんリスク検診のABC検診のB群(抗ヘリコバクタピロリ菌(HP)抗体(+))かつ萎縮性胃炎(-))はA群(抗HP抗体(-))かつ萎縮性胃炎(-))に対して上腕-足首間脈波伝播速度(baPWV)が高値(> 1800 cm/second)の動脈硬化である者の割合が有意に高かった(共通odds比=1.96(95%信頼区間1.15~3.34)、P値=0.014)が、A群とC群(萎縮性胃炎(+))の間及びB群とC群間において有意な差はなかった。一方、女性では、いずれの群間においても有意な差はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ピロリ菌感染と萎縮性胃炎の診断の組み合わせは、胃がんの将来のリスク判定をしていることになるため、今後胃がん検診の対象集約として応用する方向が見えつつある。すなわち、胃がんの内視鏡検診のエビデンスが固まりつつあり、そのための対象集約として位置づけられる可能性がある。今後は、ピロリ菌感染と萎縮性胃炎の診断をつけるだけでなく、きちんとした管理・経過観察が必要になってくる。その際に、動脈硬化症についても、さらには動脈硬化症を背景として生じてくる循環器疾患や認知症まで含めて健康管理をすることができれば大きな社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：In males, B-group(anti-Helicobacter pylori(HP) antibody (+) and atrophic gastritis (-) subjects) were increased risk for atherosclerosis expressing by high (> 1800 cm/second) Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) compared with A-group(anti-HP antibody (-) and atrophic gastritis (-) subjects) (Odds ratio 1.96, 95% confidence interval 1.15~3.34, P-value 0.014). There were no significant relationships between C-group (atrophic gastritis (+) subjects) and A-group and between B-group and C-group among males. In females, there were no significant relationships in either of 2 groups among A, B and C group.

研究分野：疫学

キーワード：動脈硬化 ピロリ菌感染 萎縮性胃炎 疫学研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヘリコバクター・ピロリ菌感染が慢性萎縮性胃炎を介して胃がんを発生させることは科学的証拠により確立された知見である。我々も、自らのフィールドにおいていくつかの疫学研究 (Ozasa K., Kurata J.H., Higashi A., Hayashi K., Inokuchi H., Miki K., Tada M., Kawai K. and Watanabe Y.: Helicobacter pylori Infection and Atrophic Gastritis: A Nested Case-Control Study in a Rural Town in Japan. Digest. Dis. Sci., 44, 253-256, 1999. Watanabe Y., Ozasa K., Higashi A., Hayashi K., Mizuno S., Mukai M., Inokuchi H., Miki K. and Kawai K.: Helicobacter pylori Infection and Atrophic Gastritis: A Case-Control Study in a Rural Town of Japan. J Clin Gastroenterol, 25, 391-394, 1997. Watanabe Y., Kurata J.H., Mizuno S., Mukai M., Inokuchi H., Miki K., Ozasa K. and Kawai K.: Helicobacter pylori Infection and Gastric Cancer: A Nested Case-Control Study in a Rural Area of Japan. Digest Dis Sci, 42, 1383-1387, 1997.) を行い、血清学的なピロリ菌感染と萎縮性胃炎の診断の組み合わせが将来の胃癌の高危険度群の評価に繋がることも明らかにしてきた (Mizuno S, Miki I, Ishida T, Masuda A, Onoyama M, Azuma T, Habu Y, Inokuchi H, Ozasa K, Miki K, Watanabe Y. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis. Dig Dis Sci. 55, 3132-3137, 2010.)。更に、血清学的なピロリ菌感染と萎縮性胃炎の両者の存在が、超音波検査による橈骨の骨全体の骨密度と海綿骨骨密度の減少とも関連していることを横断研究で明らかにしたところである (Mizuno S, Matsui D, Watanabe I, Ozaki E, Kuriyama N, Watanabe Y. Serologically determined gastric mucosal condition is a predictive factor for osteoporosis in Japanese men. Dig Dis Sci. 2015 Jul;60(7):2063-9.)。

他方で、ピロリ菌感染が、動脈硬化症と関連していることも報告されてきており、肺炎クラミジア感染や歯周病の病原菌等の炎症と動脈硬化症との関連とも併せて注目されている。近年、動脈硬化症の一つの表現型として、簡便に測定可能な上腕-足首間脈波伝播速度 (baPWV; Brachial-ankle pulse wave velocity) 測定機器がわが国で開発されてきており、人間ドックの場を中心に使用されつつある。ピロリ菌感染の有無と baPWV 計測値との関連についての検討も散見され、ピロリ菌感染者は非感染者よりも baPWV 値が有意に大きく、ピロリ菌感染者が動脈硬化症と関連している可能性が少しずつ示されてきている。しかし、これらの研究は動脈硬化症とピロリ菌感染の有無に注目した研究であり、萎縮性胃炎の有無まで含めて考慮した検討は未だに報告されていない。

ピロリ菌感染と萎縮性胃炎の診断の組み合わせは、胃がんの将来のリスク判定をしていることになるため、今後胃がん検診の対象集約として応用する方向が見えつつある。すなわち、胃がんの内視鏡検診のエビデンスが固まりつつあり、そのための対象集約として位置づけられる可能性がある。今後は、ピロリ菌感染と萎縮性胃炎の診断をつけるだけでなく、きちんとした管理・経過観察が必要になってくる。その際に、動脈硬化症についても、さらには動脈硬化症を背景として生じてくる循環器疾患や認知症まで含めて健康管理をすることができれば大きな意義がある。

### 2. 研究の目的

血清学的診断によるピロリ菌感染の有無とペプシノゲン法に基づく萎縮性胃炎の有無を組み合わせた判定基準である、胃がんリスク層別化分類 (ABC 分類) が、baPWV で表現される動脈硬化とどのように関連しているのかを、可能性のある交絡要因を補正した上で明らかにする。

### 3. 研究の方法

J-MICC 研究の京都フィールド平成 26 年度から平成 28 年度の健診者、計 3913 名 (男性 1401 名、女性 2512 名、平均年齢 57.5 歳) のうち、除外基準 (胃切除後、ピロリ菌除菌後、抗ヘリコバクター・ピロリ (HP) 抗体未測定、ペプシノゲン (PG) 未測定、baPWV 未測定のいずれかに該当) を満たさない 2731 名 (男性 922 名、女性 1809 名、平均年齢 55.9 歳) を対象とした (図 1)。解析対象者を ABC 分類に基づいて A 群 (抗 HP 抗体 (-) かつ萎縮性胃炎 (-))、B 群 (抗 HP 抗体 (+) かつ萎縮性胃炎 (-))、C 群 (萎縮性胃炎 (+)) に分けた。A 群と B 群、A 群と C 群、B 群と C 群のそれぞれの群間において、baPWV 高値 (baPWV > 1800 cm/秒) である者の割合に差がないか、それぞれ男女別に傾向スコアマッチングを行った上で、Mantel-Haenszel 検定を用いて比較検討した。また、baPWV 軽度高値 (baPWV > 1400 cm/秒) である者の割合についても、同様の手法を用いて検討した。

なお、マッチングに用いた傾向スコアは、従属変数を ABC 分類における 2 つの群 (例えば、A 群と B 群の比較なら A 群が B 群の 2 値変数) とし、独立変数 (交絡要因) を年齢、BMI、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、HbA1c、飲酒の有無、現在の喫煙の有無、降圧薬内服の有無、脂質異常症治療薬の内服の有無として、ロジスティック回帰モデル式から群間ごとに算出した。マッチングの群間比は AB 群間及び AC 群間で 1:4 (B または C 群が 1、A 群が 4) とした。BC 群間については、群間比 1:4 (C 群が 1、B 群が 4) が確保できなかったため 1:1 でマッチングを行った。マッチング後は、

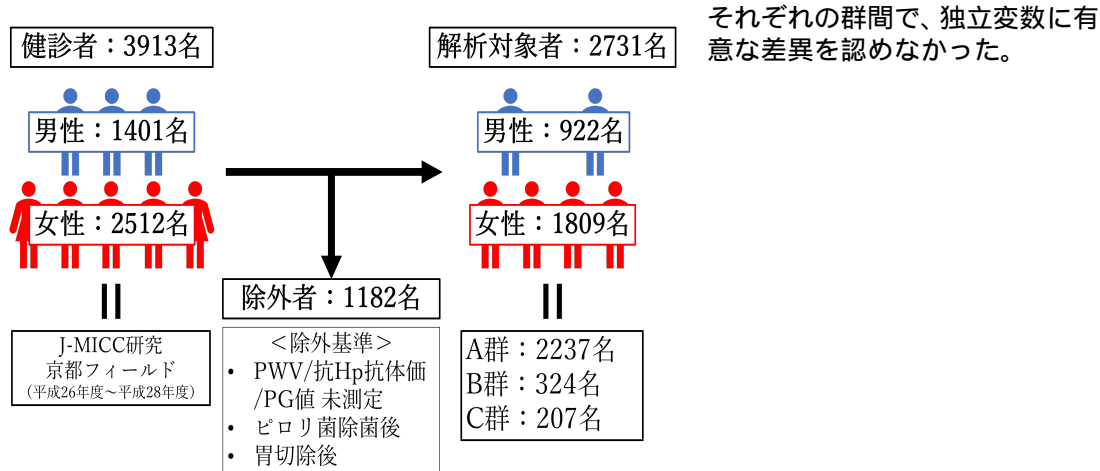


図1 解析対象者の選択

#### 4. 研究成果

全体の解析結果を下の表1に示す。

男性において、B群はA群に対してbaPWV高値である者の割合が有意に高かった(共通odds比=1.96(95%信頼区間1.15~3.34)、 $P$ 値=0.014)が、AC群間及びBC群間において有意な差はなかった。一方、女性では、いずれの群間においても有意な差はなかった。また、baPWV軽度高値である者の割合については、男女ともに、いずれの群間においても統計学的有意差はなかった。

今回、男性においては、一部群間に限定的ではあるものの、ABC分類と動脈硬化度とは関係する可能性が高いということが分かった。一方で、女性においては、ABC分類と動脈硬化度に関係を見出すことはできなかった。これは、baPWV値が、男性と比較して女性で、年齢との相関が非常に強く、厳密に年齢補正をかけることで、有意差を検出できなくなったことが理由として考えられる。

この結果から、ABC分類は、胃がんリスクの予測だけでなく、男性の動脈硬化症のリスクの参考指標になる可能性が示唆された。

表1	群	PWV < 1800 ≧ 1800			PWV < 1400 ≧ 1400		
				P値 共通odds比 (95%CI)			P値 共通odds比 (95%CI)
男性	A	407	61	0.014 1.96 (1.15 - 3.34)	213	255	0.964 1.01 (0.65 - 1.57)
	B	91	26		53	64	
	A	187	57	0.757 1.17 (0.61 - 2.25)	70	174	0.807 0.88 (0.47 - 1.66)
	C	45	16		19	42	
	B	42	19	0.646 0.73 (0.29 - 1.81)	22	39	0.700 0.80 (0.59 - 2.67)
	C	45	16		19	42	
女性	A	717	103	0.298 0.73 (0.43 - 1.24)	454	366	0.463 0.86 (0.60 - 1.24)
	B	185	20		119	81	
	A	370	66	0.821 0.88 (0.46 - 1.68)	227	209	0.366 0.77 (0.47 - 1.26)
	C	94	15		62	47	
	B	98	11	0.540 1.40 (0.62 - 3.15)	57	52	0.575 0.82 (0.47 - 1.43)
	C	94	15		62	47	

#### 5. 主な発表論文等

[学会発表](計 1 件)

第77回日本公衆衛生学会総会 2018年(平成30年)10月24日(水)~26日(金)福島県郡山市

胃がんリスク層別化検査(ABC分類)と動脈硬化度との関連の検討

長光玲央、栗山長門、小山晃英、松井大輔、尾崎悦子、渡邊功、岩井浩明、富田仁美、渡邊能行

#### 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：尾崎 悦子

ローマ字氏名：Ozaki Etsuko

所属研究機関名：京都府立医科大学

部局名：医学(系)研究科(研究院)

職名：助教

研究者番号(8桁)：00438219

研究分担者氏名：渡邊 功

ローマ字氏名：Watanabe Isao

所属研究機関名：京都府立医科大学

部局名：医学(系)研究科(研究院)

職名：助教

研究者番号(8桁)：10636525

研究分担者氏名：松井 大輔

ローマ字氏名：Matsui Daisuke

所属研究機関名：京都府立医科大学

部局名：医学(系)研究科(研究院)

職名：助教

研究者番号(8桁)：20613566

研究分担者氏名：小山 晃英

ローマ字氏名：Koyama Teruhide

所属研究機関名：京都府立医科大学

部局名：医学(系)研究科(研究院)

職名：助教

研究者番号(8桁)：40711362

研究分担者氏名：栗山 長門

ローマ字氏名：Kuriyama Nagato

所属研究機関名：京都府立医科大学

部局名：医学(系)研究科(研究院)

職名：准教授

研究者番号(8桁)：60405264

研究分担者氏名：水野 成人

ローマ字氏名：Mizuno Shigeto

所属研究機関名：近畿大学

部局名：医学部附属病院

職名：教授

研究者番号(8桁)：80368349