

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：11101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15231

研究課題名(和文)ヘリコバクターピロリ感染とその除菌の栄養摂取・生活習慣病への影響

研究課題名(英文)Influence of Helicobacter pylori infection on life-style diseases in Japan

研究代表者

下山 克(Shimoyama, Atash)

弘前大学・医学研究科・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

研究成果の概要(和文)：岩木健康増進プロジェクトから得られた成績をもとに、ピロリ菌感染症と生活習慣病の関連について検討した。骨減少症に関しては、エストロゲン濃度を加えて解析を行った結果、ピロリ菌感染は女性の骨減少症のリスクではなく、これまでの国内の報告が不十分な結果であることを指摘した。鉄代謝については、ピロリ菌の除菌が鉄・ビタミンCの摂取量に影響せず、貯蔵鉄を増加させる可能性を示した。血清脂質濃度についても、除菌の成功は摂取量に影響しないものの、LDLを現象させ、BMIの増加を起こすことが分かった。腸内細菌中の乳酸菌数もピロリ菌感染と胃粘膜萎縮に影響されることが分かった。

研究成果の概要(英文)：The association between Helicobacter pylori infection and life-style diseases are analyzed based on the data obtained in Iwaki Health Promotion Project. Serum level of estradiol and calcium intake, but not H. pylori infection, are associated with osteopenia in Japanese females. Lower serum level of ferritin was observed in Japanese patients with H. pylori infection. Eradication of H. pylori increased serum level of ferritin without corresponding increase of the intake of iron and vitamin C. Daily intake of lipid and cholesterol was not changed in both subjects with and without eradication. Eradication of H. pylori increased BMI and decreased serum level of LDL without corresponding changes in the intake of lipids. The rates of Lactobacillus in human gut microbiota would be influenced by H. pylori infection and significant increase was more appear in subjects with severe atrophic gastritis.

研究分野：消化器内科

キーワード：Helicobacter pylori 生活習慣病 胃炎

## 1. 研究開始当初の背景

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染は胃癌・消化性潰瘍の発症に重要であるが、肥満、動脈硬化との関連も示されている。弘前大学大学院医学研究科は、弘前市岩木地区(旧岩木町)において健康増進プロジェクト健診を行ってきた。申請者が所属する消化器内科も参加し、動脈硬化に関連する検討として、喫煙男性において *H. pylori* 感染があると動脈硬化の進展が早い可能性を報告し、*H. pylori* 除菌により血清ガストリン濃度が正常化し、胃酸分泌が回復している可能性があることなどを発表してきた。日本では平成 25 年 2 月より、すべての *H. pylori* 感染者に対する除菌治療が保険適用となった。除菌治療を受ける感染者は増加傾向にあり、除菌が生活習慣病などに及ぼす影響を明らかにすることが望まれる。多くの岩木健康増進プロジェクト健診受診者が除菌治療を受けてきたため除菌の影響を調べることができる。

## 2. 研究の目的

*Helicobacter pylori* 感染の除菌治療の保険適用が拡大され、本菌の除菌を受ける感染者が急増している。本菌感染は種々の上部消化管疾患を引き起こすが、生活習慣病などの全身疾患との関連も報告されている。しかしながら、潰瘍や胃がんのない者に *H. pylori* 感染を除菌した後に、患者の上部消化管以外にどのような変化が起きるかは十分明らかにされてはいない。集団健診において *H. pylori* 感染を診断し、本菌感染と生活習慣病との関連について検討した報告は少ないが、除菌後の長期経過を集団で追跡した研究はほとんどない。また、食事摂取の変化を同時に評価した検討もなされていない。本研究では、*H. pylori* 感染者での胃粘膜萎縮の進展あるいは *H. pylori* 除菌が脂質摂取、血清脂質濃度および動脈硬化の進展に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

弘前大学大学院医学研究科が平成 17 年から実施している岩木健康増進プロジェクト健診に参加して、血清サンプル・便サンプルを収集する。血清中の脂質濃度、抗 *H. pylori* 抗体価と pepsinogen (PG) I、II 濃度を測定し、EIA 法により便中 *H. pylori* 抗原を測定する。また、足関節上腕血圧比と脈波伝達速度を測定し動脈硬化の指標とする。栄養摂取については簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) と BDHQ 専用の栄養価計算プログラムにより、約 30 種類の栄養素の摂取量を評価する。血清抗体と便中抗原の結果により *H. pylori* 非感染者、感染持続者および平成 17

年からのプロジェクト健診期間中に除菌に成功した者に区別して比較検討を行い、*H. pylori* 感染および胃粘膜萎縮の進展と脂質代謝、動脈硬化の進展との関連について、栄養素の摂取状況も併せて検討する。

## 4. 研究成果

### ピロリ菌感染と骨密度

超音波骨評価装置で踵骨の音響的骨評価値(OSI)を測定し、若年齢(20-44 歳)の平均 OSI よりも 1.0 SD 以上低い場合を骨減少症とした。年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、就学期間、HP 感染、エストラジオール濃度、Ca 摂取量を独立変数、骨減少症の有無を従属変数とし、多重ロジスティック回帰分析により調整オッズ比を算出したところ、単変量解析では HP 感染と骨減少に有意な関連を認められたが、多変量解析での調整オッズ比は 0.94 (95%CI: 0.55-1.61, p=0.82) で、HP 感染は骨減少の有意な因子ではなかった。一方、エストラジオール (2.98: 1.17-7.56, p=0.02)、Ca 摂取量 (1.78: 1.02-3.10, p=0.04) は骨減少と有意な関連を認めた。年齢 (7.73: 3.04-19.6, p < 0.001)、BMI (0.29: 0.11-0.76, p=0.01)、就学期間 (0.30: 0.14-0.64, p < 0.001) は骨減少と負の関連があった。すなわち、女性において HP 感染と骨減少症の間に有意な関連は認められなかった。本来の交絡因子(エストラジオールや Ca 摂取量)が多変量解析に投入されることで過去の報告と異なる知見が得られたと考えられた。

### ピロリ菌感染と鉄代謝

弘前市岩木地区の住民健診受診者を対象とし、*H. pylori* 感染者と未感染者について、性・年代別に鉄・Vit. C 摂取量、血清鉄、フェリチン濃度を比較検討した。感染者のうち健診後に *H. pylori* 除菌治療を受けた者のうち 39 人は 2 年後の健診結果から、除菌前後の比較を行った。鉄・Vit. C 摂取量は、男性・女性とも感染者と非感染者で有意差がなかった。男性では、中年(35~64 歳)の群で、血清フェリチン濃度が感染者で有意に低かった。女性では閉経前でも閉経後でも、感染者と非感染者で血清鉄・フェリチン濃度に有意な差はなかった。除菌に成功した女性では、鉄・Vit C 摂取量は変化しないにも関わらず、血清フェリチン濃度が有意に上昇した(p<0.05)。以上より、*H. pylori* 感染者では鉄・Vit C 摂取が低くないにもかかわらず、血清フェリチン濃度が低かった。*H. pylori* 除菌は、摂取量に影響せずに血清フェリチン濃度を上昇させることが示唆された。

### ピロリ菌感染と脂質代謝

弘前市岩木地区の一般住民健診を継続して

受診している *H. pylori* 感染者のうち、健診後に *H. pylori* 除菌治療に成功し、その後の健診で非感染者と診断された 33 名を除菌成功群とし、同期間の健診で感染者と診断され続けた者の中から、除菌成功群の年齢が近似した者を、除菌成功群 1 人に対して 2 人ずつ抽出し感染持続群とした (66 名)。1 日の脂質摂取量とコレステロール摂取量を算出した。感染持続者と除菌成功者でそれぞれ男女別に脂質摂取量、BMI、血清脂質濃度の変化を比較検討したところ、感染持続群と除菌成功群で、2012 年の PG 濃度および PG / 比に有意な差はなかった。脂質摂取量とコレステロール摂取量は、男性・女性とも両群において変化はなかったが、除菌成功群の女性で BMI が除菌後に有意に増加した ( $p=0.022$ )。また、除菌成功群の女性では、除菌後に血清 HDL・LDL コレステロール濃度が有意に低下した ( $p=0.003$ ,  $p=0.021$ )。したがって、*H. pylori* 感染者では、除菌前後で脂質摂取量が変わらないにもかかわらず、除菌後に BMI が増加し、血清コレステロール値が低下していたと考えられた。

#### ピロリ菌感染と腸内乳酸菌

血清 PG 濃度を用いて、PG I < 70 ng/ml かつ PG I/II < 3.0 を胃粘膜萎縮陽性、また PG I < 30 ng/ml かつ PG I/II < 2.0 を高度萎縮と定義した。腸内細菌は、次世代シーケンサー Miseq を用い 16SrRNA 遺伝子塩基配列より便検体に由来する菌群の帰属を推定した。腸内細菌全体における *Lactobacillus* 属の存在率を、*H. pylori* 感染の有無、胃粘膜萎縮の程度により比較し、PG との相関について検討した。その結果、*Lactobacillus* の存在率は中央値で、*H. pylori* 陽性者 0.071% と陰性者 0.033% で陽性者に有意に高く ( $p < 0.001$ )、胃粘膜萎縮陽性者 0.125% と陰性者 0.033% で陽性者に有意に高く ( $p < 0.001$ )、高度萎縮者 0.384% と軽度萎縮者 0.067% で高度萎縮者に有意に高かった ( $p < 0.001$ )。 *H. pylori* 陽性者の中で、胃粘膜萎縮が高度/軽度/無しは、34 人/81 人/111 人であった。*Lactobacillus* の存在率は高度萎縮と萎縮無し、高度萎縮と軽度萎縮の比較において高度萎縮者に有意に高かった ( $p < 0.001$ )。これらの結果は、腸内細菌の *Lactobacillus* の存在率には、胃粘膜萎縮に伴う胃酸分泌低下が影響していることを示唆すると考えられた。

#### 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 4 件)

Nakagawa S, Shimoyama T, Sato S, Chinda D, Nakaji S, Fukuda S. Decreased iron stores in patients with *Helicobacter pylori* infection is improved by

eradication without corresponding changes in the intake of iron and vitamin C. Cogent Med 2018; 5:1432539. Iino C, Shimoyama T, Chinda D, Arai T, Chiba D, Nakaji S, Fukuda S. Infection of *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis influence Lactobacillus in gut microbiota. Front Immunol 2018;9:172.

中川悟、下山克、珍田大輔、福田眞作. *Helicobacter pylori* 感染の除菌が BMI、脂質摂取量、血清脂質濃度へ及ぼす影響についての検討. 消化と吸収 2017;39:131-136.

Chinda D, Shimoyama T, Iino C, Matsuzaka M, Nakaji S, Fukuda S. Decrease of estradiol and several life style factors, but not *Helicobacter pylori* infection, are significant risks for osteopenia in Japanese females. Digestion 2017;96:103-109.

#### [学会発表](計 7 件)

下山 克、珍田大輔、福田眞作. *H. pylori* 感染持続者と未感染者における血中ペプシノーゲン濃度の長期経過. 第 13 回日本消化管学会. 2017.

Shimoyama T, Chinda D, Sato K, Fukuda S. Improvement of dyspepsia score is associated with the increase of body weight after successful eradication of *Helicobacter pylori*. 5<sup>th</sup> Biennial Congress of Asian Neuro-Gastroenterology & Motility association. Osaka, 2017.

Shimoyama T, Chiba D, Chinda D, Fukuda S. Change of serum pepsinogen levels in adult subjects with and without *Helicobacter pylori* infection - a 9-year follow up study- 30<sup>th</sup> International Workshop on *Helicobacter* and Microbiota in inflammation and Cancer. Bordeaux, 2017.

Shimoyama T, Higuchi N, Oyama T, Higuchi H, Chinda D, Fukuda S. Efficacy of triple therapy of vonoprazan, amoxicillin and sitafloxacin as the third-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in Japan. ACG 2016 Annual Scientific Meeting.

下山 克、中川悟、珍田大輔、福田眞作. 日本人成人における *H. pylori* 感染の除菌が鉄・ビタミン C 摂取量、血清鉄・フェリチン濃度に及ぼす影響. 第 47 回日本消化吸収学会総会. 2016.

下山 克、珍田大輔、福田眞作. *H. pylori* 除菌による胃炎と酸分泌の回復

と脂質摂取、血清脂質濃度の関連. 第101回日本消化器病学会総会 プレナリーセッション. 2015.

Shimoyama T, Sawada Y, Sawada N, Fukuda S. Accuracy of a stick-type kit and enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies in urine. ACG 2015 Annual Scientific Meeting.

〔図書〕(計 1 件)

下山 克、珍田大輔、福田眞作. ヘリコバクターピロリ感染とその除菌の栄養摂取・生活習慣病への影響. 別冊 Bio Clinica 慢性炎症と疾患. 2017:6: 139-142.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

下山 克 (SHIMOYAMA, Tadashi)  
弘前大学大学院医学研究科・准教授  
研究者番号: 50312492

(2)研究分担者

中路 重之 (NAKAJI, Shigeyuki)  
弘前大学大学院医学研究科・特任教授  
研究者番号: 10192220

(3)連携研究者: なし