

令和 4 年 4 月 28 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09105

研究課題名（和文）ヘリコバクター・ピロリ除菌の成否と患者のライフスタイル及び体質の関連の解明

研究課題名（英文）Clarification of the relationship between the success or failure of Helicobacter pylori eradication and the patient's lifestyle and constitution

研究代表者

尾関 佳代子 (Ozeki, Kayoko)

浜松医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：70780625

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：胃がん、胃潰瘍の原因とされるヘリコバクター・ピロリの除菌率を上げることは予防の観点からも最重要事項の1つである。本研究はピロリ菌除菌薬を服用した患者の除菌の成否と患者の体質やライフスタイルとの関連を検証することを目的とした。患者による自記式アンケート調査や血液検査等を用いて、解析を行った結果、除菌の難しさと女性の飲酒習慣との関連、また除菌の難しさと非特異的IgE値との関連等を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、ピロリ菌除菌失敗のリスク要因としても日常的な飲酒は好ましくないことが検証されたため、特に女性においては除菌が必要とされる状態になった場合を想定しても、飲酒習慣は避けるべきであることが示唆された。

また非特異的IgE高値の患者（花粉症等アレルギー疾患を持つ患者等が想定される）は除菌が難しいことが明らかとなったため、アレルギー体質の患者は、除菌されづらい可能性を鑑みて、除菌薬の飲み忘れ等に、より強い注意喚起が必要であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Increasing the eradication rate of Helicobacter pylori, which is known to cause gastric cancer and gastric ulcer, is one of the most important issues in terms of prevention. The purpose of this study was to examine the relationship between the success or failure of eradication of H. pylori in patients taking H. pylori eradication drugs and their physical characteristics and lifestyle. The results of the analysis using a self-administered questionnaire and blood tests revealed an association between the difficulty of eradication and women's drinking habits, as well as an association between the difficulty of eradication and nonspecific IgE levels.

研究分野：疫学

キーワード：ピロリ除菌 飲酒習慣 非特異的IgE値

## 1. 研究開始当初の背景

胃がん、胃潰瘍の原因とされるヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) (以下ピロリ菌と記す) の除菌率を上げることは予防の観点からも最重要事項の1つである。しかし、研究を開始した当初はピロリ菌1次除菌の成功率は約7割と決して高い割合ではなかった。研究代表者らは過去の研究で、患者側の要因として除菌の困難さと花粉症の関連を明らかにした (Ozekiら 2016)。しかし、患者の体質や健康状態、飲酒を含めた患者のライフスタイル等と除菌との関連は未だ説明には至っていない。

また、2015年より除菌薬に使われる胃薬が変更となり、除菌率の改善傾向がみられているが、それでも除菌が難しい患者は一定程度存在する。今まで使用されていた胃薬 (ランソプラゾール等) に加えて、新しい胃薬 (ボノプラザン等) を配合した処方で行われた除菌についてもさらに検証する必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究はピロリ菌除菌薬を服用した患者の除菌の成否と飲酒習慣、飲酒頻度等を含めた患者のライフスタイル、患者の体質等の属性との関連を検証することを目的とした。その中で先行研究等を踏まえ、除菌失敗のリスク要因と考えられるものとして、主に (1) 飲酒との関連についてと (2) 患者の非特異的 IgE 値との関連について着目し、明らかにすること目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) ピロリ菌除菌の成否と飲酒との関連

#### 調査対象者と調査方法

2013年4月から2014年2月にかけて、消化器内科クリニックに隣接する薬局を訪れ、ピロリ菌1次除菌薬 (アモキシシリン、クラリスロマイシン、ランソプラゾール) を処方された患者356人からデータを収集し、分析対象とした。患者は初来局時にアンケートに回答することになっており、患者の属性に関するデータを取得することが可能であった。質問項目は、性別、年齢、飲酒の有無、1週間の飲酒頻度、喫煙の有無、花粉症の有無等を設定した。

#### 統計解析

飲酒習慣は男女差が大きいため、飲酒がどの程度除菌に影響するかを調べるため、男女で層化し、除菌の成否をアウトカムとしてロジスティック回帰分析を行った (表1)。モデル1では、飲酒状況を独立変数とし、週1回以上飲酒する患者を飲酒習慣があると定義した。モデル2では、年齢、喫煙の有無、花粉症の有無を共変量とした。花粉症の有無は、研究代表者らの先行研究で花粉症患者では除菌が困難な傾向にあることが示されたため、共変量として用いた。また除菌の成否と週当たりの飲酒頻度との関連を明らかにするため、男女で層化し、モデル1では飲酒頻度 (飲酒なし (基準)、週1~2回、3~4回、5~7回) を独立変数として、モデル2では、共変量として年齢、喫煙の有無、花粉症の有無を加えて、ロジスティック回帰分析を行った (表2)。

### (2) ピロリ菌除菌の成否と患者の非特異的 IgE 値との関連

#### 調査対象者と調査方法

2017年4月から2020年12月までに浜松医科大学消化器内科を受診し、ピロリ菌除菌に訪れた患者250名から、自記式問診票と血液検査データ入手した。質問項目は、性別、年齢、飲酒の有無、喫煙の有無、過去の除菌回数等を設定した。また、血中の非特異的 IgE 値を測定した。1次除菌にはアモキシシリン、クラリスロマイシン、ボノプラザンを、2次除菌にはアモキシシリン、メトロニダゾール、ボノプラザンを使用した。3回目以降の除菌は、治療法の選択は医師の裁量に委ねられた。

#### 統計解析

患者250名のうち、ピロリ菌感染を認めない自己免疫性胃炎の患者26名を除外した。さらに、除菌を受けたことがない患者を除外し、1度でも除菌を受けたことのある患者151名を抽出し

た。除菌1回、2回、3回以上の3群に分け、非特異的IgE値の平均値を評価するために、一元配置分散分析を行った(表3)。除菌の困難さに関しては、多項ロジスティック回帰分析を行い、除菌回数とIgE値の高低(500未満および500IU/mL以上に二分)との関連を検討した(表4)。モデル1では、IgE値(低値を基準とする)を独立変数、除菌回数(1回を基準とする)を従属変数とした。モデル2では、共変量としてクラリスロマイシン感受性を追加した。モデル3では、クラリスロマイシン感受性、性別、年齢、飲酒の有無、喫煙の有無を共変量として追加し、解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) ピロリ菌除菌の成否と飲酒との関連

本研究はピロリ菌除菌の難しさと患者の飲酒習慣及び週当たりの飲酒頻度との関連を明らかにした初めての研究である。本研究の結果、飲酒している女性の方が除菌が難しく(表1)、特に週5~7日の飲酒習慣がある女性では除菌に失敗する頻度が高く、統計的に有意であった(表2)。ピロリ菌感染とアルコールとの関連については多くの研究(Brennerら1977、Liu2016)があるが、ピロリ菌除菌とアルコールとの関連についてはあまり見受けられず、特に男女別で検討した研究はほとんどない。

アルコール摂取により胃酸分泌が活性化されることは、先行研究で報告(小田原ら1979)があり、胃酸分泌による胃のpH低下は、抗生物質の分解を促進し、その効果を減弱させることが知られている(才川ら1979)。しかし、除菌治療を受ける前の飲酒習慣との関係については、これまであまり議論されていない。本研究では、除菌治療を開始する前に確立した飲酒習慣が除菌成功率に及ぼす影響に着目した。

男性では飲酒習慣と除菌失敗の関連は認められなかったが、女性では関連が観察された。先行研究でも、オメプラゾール、クラリスロマイシン、チニダゾールを用いた除菌は、男性よりも女性でより頻繁に失敗することが示されている(Moayyediら1997)。除菌薬に含まれる抗生物質のクラリスロマイシンは主にCYP3A4で代謝されることが知られており、CYP3A4の代謝クリアランス率は男性に比べて女性の方が高く(Yangら2012、Wolboldら2003)、また飲酒により誘導されることが分かっており(Feiermanら2003)、また除菌率の性差に直接影響すると考えられる。さらに、女性ホルモンのエストロゲンがアルコールの分解を抑制することが報告されており(Erikssonら1996)、また、飲酒後のアルコール分布も女性の方が高く、血漿中のアルコール濃度が高くなる一因となっている(Cederbaum2012)。

本研究では消費されたアルコールの種類は追跡されていない。日本ではビールや日本酒が好まれるが、アルコールの種類が除菌率に影響する可能性もある。この点については、今後の研究でさらに検討していく必要がある。

表1 ピロリ菌除菌の失敗と飲酒の関連

性別	飲酒の有無	N	モデル1			モデル2			
			単変量解析			多変量解析			
			オッズ比	95% 信頼区間	p値	N	オッズ比	95% 信頼区間	p値
男性	飲酒(-)	48	1 (Reference)			48	1 (Reference)		
女性	飲酒(+)	88	0.96	0.44-2.09	0.926	87	0.94	0.43-2.09	0.889
女性	飲酒(-)	146	1 (Reference)			145	1 (Reference)		
女性	飲酒(+)	35	<b>3.81</b>	1.71-8.48	<b>0.001</b>	34	<b>3.75</b>	1.57-8.94	<b>0.003</b>

モデル2は共変量として年齢、喫煙の有無、花粉症の有無を追加

表2 ピロリ菌除菌の失敗と飲酒頻度(週)の関連

性別	飲酒頻度(週)	N	モデル1			モデル2		
			単変量解析			多変量解析		
			オッズ比	95% 信頼区間	p値	N	オッズ比	95% 信頼区間

	0	48	1 (Reference)			48	1 (Reference)		
男	1-2	14	1.82	0.53-6.21	0.339	14	1.72	0.48-6.19	0.41
性	3-5	9	1.21	0.27-5.55	0.802	9	1.2	0.25-5.80	0.82
	5-7	48	0.64	0.25-1.63	0.348	48	0.59	0.23-1.56	0.29
	0	146	1 (Reference)			145	1 (Reference)		
女	1-2	11	1.91	0.47-7.71	0.365	11	2.22	0.51-9.61	0.287
性	3-5	7	<b>6.78</b>	1.43-32.24	<b>0.016</b>	7	<b>8.48</b>	1.63-44.23	<b>0.011</b>
	5-7	8	<b>15.25</b>	2.90-80.13	<b>0.001</b>	8	<b>18.13</b>	2.97-110.58	<b>0.002</b>

モデル2は共変量として年齢、喫煙の有無、花粉症の有無を追加

## (2) ピロリ菌除菌の成否と患者の非特異的 IgE 値との関連

本研究はピロリ菌除菌の難しさと非特異的 IgE 値との関連を明らかにした初めての研究である。本研究の結果、IgE 値が高い患者では除菌失敗が多く、そのような患者では複数回の除菌が必要であることが示唆された。

先行研究では、アレルギー疾患とピロリ菌感染の関連が報告されている。例えば、アレルギー性鼻炎や喘息とピロリ菌感染の逆相関なども報告されている (Chen ら 2007、Imamura ら 2010) が、除菌とアレルギーとの関連の報告はあまり見受けられない。そこで我々は除菌薬服用者のアレルギーの指標となり得る非特異的 IgE 値に着目した。

除菌回数と IgE 値の関連では、除菌が困難な人は、IgE 値が高い傾向を示すことが示唆された (表3)。また日本人ではマクロライド系抗生物質耐性の人が多数いる (Felmingham ら 2002) ことから、クラリスロマイシンに対する感受性を考慮した解析を行った結果、抗菌薬感受性を考慮した場合でも、IgE 値が高いほど除菌回数が多いことが示された (表4)。このことから、IgE が除菌の難しさに影響を及ぼすことが示唆された。

先行研究によると、ピロリ菌関連胃炎患者では IgE 陽性形質細胞の有意な蓄積を伴うことから、胃炎の発症には IgE を介した免疫応答が重要な役割を果たすと考えられている (Berczi ら 2000、Aceti ら 1991)。さらに、ピロリ菌の長期感染により IgE の産生が促進されることも報告されている (Kurbel ら、1995)。これらの知見から、IgE はピロリ菌感染と密接に関係しており、ピロリ菌長期感染者は IgE 値が高くなる可能性が示唆された。またピロリ菌の除菌率とピロリ菌密度の関係を調べた先行研究では、ピロリ菌の密度が高いほど、除菌が困難であることを報告している (Moshkowitz ら 1995)。

表3 除菌回数と IgE 検査値の関連

除菌回数	人数	平均	標準偏差	p 値
1 回	44	188.395	244.58	<b>0.004</b>
2 回	81	211.873	395.19	
3 回以上	26	743.965	1612.62	

表4 除菌回数の多さと IgE 高値 (≥500) との関連

	除菌回数 2 回			除菌回数 3 回以上				
	オッズ比	95%信頼区間	p 値	オッズ比	95%信頼区間	p 値		
モデル1	1.498	0.376	5.959	0.566	<b>5.035</b>	1.172	21.633	<b>0.030</b>
モデル2	1.226	0.301	4.986	0.776	<b>4.516</b>	1.026	19.878	<b>0.046</b>
モデル3	1.271	0.297	5.434	0.747	<b>5.029</b>	1.06	23.864	<b>0.042</b>

\* IgE<500、除菌回数1回をリファレンスとする

\*モデル2は共変量としてクラリスロマイシン感受性を追加

\*モデル3は共変量としてクラリスロマイシン感受性、性、年齢、飲酒の有無、喫煙の有無を追加

### (3) ピロリ菌除菌薬を服用する患者への提言

本研究で行った(1)ピロリ菌除菌の成否と飲酒との関連、及び(2)ピロリ菌除菌の成否と患者の非特異的 IgE 値との関連の結果より、女性で飲酒習慣のある人、また非特異的 IgE 値が高い人は、除菌が難しい可能性があることが検証された。女性の日常的な飲酒は、除菌しなければならぬ局面に遭遇することも考えても控えることが望ましいと考えられた。また上記の属性を持つ除菌薬服用患者は自身の除菌が難しい可能性があることを念頭に置き、服用時には飲み忘れ等ないように、より細心の注意が必要であることが示唆された。

今後はさらに体質と生活習慣をどちらも加味した検証を行っていきたい。

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 2件）

1. 著者名 Ozeki Kayoko, Asano Michio, Furuta Takahisa, Ojima Toshiyuki	4. 巻 147
2. 論文標題 Relationship between primary eradication of Helicobacter pylori and drinking habits in women: collaborative research between a pharmacy and a clinic	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epidemiology and Infection	6. 最初と最後の頁 e292, 1 - 5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S0950268819001730	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 -

1. 著者名 Ozeki Kayoko, Furuta Takahisa, Ojima Toshiyuki	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 Association Between Patients' Immunoglobulin E Levels and Difficulty Eradicating Helicobacter pylori	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 311 ~ 316
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/CEG.S322512	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 尾関佳代子、尾島俊之、中村美詠子、柴田陽介、岡田栄作、古田隆久
2. 発表標題 ピロリ菌除菌と1週間の飲酒回数との関連
3. 学会等名 第28回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kayoko Ozeki, Toshiyuki Ojima
2. 発表標題 Collaborative research between a pharmacy and a local clinic: Association between failed Helicobacter pylori eradication and drinking habit in women
3. 学会等名 American Public Health Association 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾関佳代子、古田隆久、尾島俊之
2. 発表標題 ピロリ菌感染者のFスケール問診票（胃食道逆流症の評価）のスコアと年齢との関連
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾関佳代子、尾島俊之
2. 発表標題 ピロリ菌除菌を2回以上失敗した患者と多量飲酒との関連
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾関佳代子、尾島俊之、古田隆久
2. 発表標題 ピロリ菌除菌回数とIgE値との関連
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾関佳代子、古田隆久、尾島俊之
2. 発表標題 ピロリ菌除菌患者における飲酒とIgE高値との関連
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 尾関 佳代子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 薬事日報社	5. 総ページ数 157
3. 書名 薬局から研究を発信しよう	

〔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	尾島 俊之  (Ojima Toshiyuki)  (50275674)	浜松医科大学・医学部・教授   (13802)	
研究分担者	古田 隆久  (Furuta Takahisa)  (10303546)	浜松医科大学・臨床研究センター・病院教授   (13802)	

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