

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460761

研究課題名(和文)ヘリコバクターピロリ感染による胃粘膜萎縮が健常者の骨密度低下に及ぼす影響

研究課題名(英文)Evaluation of the relationship between Helicobacter pylori infection and osteopenia in Japanese healthy adults.

研究代表者

珍田 大輔 (Chinda, Daisuke)

弘前大学・医学研究科・助教

研究者番号：60637544

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：男性では単変量および多変量解析ではH. pylori感染と骨減少に有意な関連を認めず、年齢のみが有意な因子だった。一方、女性では単変量解析ではH. pylori感染と骨減少に有意な関連を認めたが、多変量解析では有意な因子ではなかった。一方、年齢、BMI、就学期間、血清エストラジオール濃度、カルシウム摂取量については骨減少と有意な関連を認めた。さらに胃粘膜萎縮の程度についても、多変量解析に加えて検討したが、骨減少と関連する因子ではなかった。本来の交絡因子が多変量解析に投入されることで、それまで有意に出ていた項目(H. pylori感染)の有意差がなくなった可能性があることが考えられた。

研究成果の概要(英文)：In Japanese males, bivariate and multivariate analyses revealed that only age was significantly different between subjects with or without osteopenia. H. pylori infection is not a risk for osteopenia. In Japanese females, bivariate analysis showed H. pylori infection was associated with osteopenia. However, multivariate logistic regression analysis revealed that H. pylori infection was not significantly associated with osteopenia. Age, BMI, last educational level, serum level of estradiol and calcium intake were significantly associated with osteopenia. Furthermore, no significant association was found between gastric mucosal atrophy and osteopenia in multivariate logistic regression. Presence of significant confounding factors in the multivariate analysis might preclude the association between H. pylori infection and osteopenia.

研究分野：医歯薬学

キーワード：Helicobacter pylori 骨減少症 胃粘膜萎縮 血清エストラジオール濃度 カルシウム摂取量 生活習慣

1. 研究開始当初の背景

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011」によれば、我が国における骨粗鬆症患者は 1280 万人となり、2006 年から 15% 増加していると報告された。

一般に骨粗鬆症は女性の疾患と受け取られがちだが、高齢化社会においては男性の骨粗鬆症も増加傾向である。女性ではエストロゲンの分泌低下が骨吸収を促進し、骨密度を減少させることが主要因である一方、男性ではカルシウムの吸収の低下、飲酒、喫煙など様々な二次性の要因が考えられているが、その病態は明らかではない。また、女性は健診等で骨量低下を指摘され、無症状で治療を開始されることも多いが、男性は骨折で初めて診断される場合も多く、予防法や早期治療の対象者を選別する方法が必要である。

近年、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の投与と骨粗鬆症の関連についての数多くの報告がある。これらの結果の重要な機序として、不溶性のカルシウム塩からのイオン化カルシウムへの遊離は消化管内の酸性環境により促進されることから、PPI 内服による低酸環境下でカルシウム吸収が低下することが考えられている。

H. pylori 感染は消化性潰瘍をはじめとする上部消化管疾患と密接に関連しているが、近年、肥満、鉄欠乏性貧血、動脈硬化から虚血性心疾患などの生活習慣病や全身性疾患との関連も示されるようになった。しかし、これらの研究も多数の健常者での調査は少なく、200 例に満たないものが多い。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、社会医学講座が中心となって成人病による死亡を減少させることを目的とした岩木健康増進プロジェクト調査 (以下、岩木プロジェクト) を平成 17 年より毎年行っている。このプロジェクトは年間の健診者数約 1,000 名、健康情報 360 項目という大規模な疫学調査で、弘前大学大学院医学研究科の協力により整形外科や婦人科なども多くの診療科が参加しており、より包括的な考察も可能となっている。岩木地区のような北日本の日本海側は *H. pylori* の感染率が高く、萎縮性胃炎の頻度も高い地域である。以前より岩木プロジェクトには研究代表者が所属する消化器内科も初回より参加し、血清抗 *H. pylori* IgG 抗体と便中 *H. pylori* 抗原や血清 pepsinogen 濃度を測定し、胃粘膜萎縮と生活習慣病の関連について主眼を置いて様々な検討を行ってきた。

2. 研究の目的

日本人における *H. pylori* 感染と酸分泌低下の機序としては、*H. pylori* 感染が幽門部か

ら胃体部に及び、長期の広範な活動性胃炎により胃粘膜が萎縮し、胃底腺領域に存在する壁細胞が減少することが考えられている。カルシウムは胃酸によりカルシウムイオンに変化し小腸 (主に十二指腸) で吸収されるが、*H. pylori* 感染者では胃酸分泌能が低下することで様々な栄養素の吸収阻害の影響が指摘されており、カルシウムもその一つである。すなわち、*H. pylori* 感染のある中高年者で胃粘膜萎縮が高度になると胃酸分泌能が低下し、カルシウムの吸収低下が骨密度低下を引き起こす可能性が考えられる。また、我が国の *H. pylori* 感染者における胃粘膜萎縮の進展は欧米よりはるかに高度であり、また、*H. pylori* の遺伝子型も日本では病原性の強い株 (CagA 陽性株) のみであることから、欧米よりも *H. pylori* 感染と骨密度の低下により密接な関連がある可能性が高い。

本研究では、集団健診受診者を対象にして、*H. pylori* 感染および胃粘膜萎縮の進展と骨粗鬆症の関連を明らかにすることを目的とした。また、エストロゲン濃度や、カルシウム摂取量、骨密度低下に関連があるといわれている生活習慣因子 (就学期間、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣) も加えて、影響のある因子についても明らかにしたいと考えた。

3. 研究の方法

弘前大学大学院医学研究科の岩木プロジェクトに参加し、健診者の血清および便サンプルの収集を行った。また、収集当日には個別に面談を行い、薬の服薬歴や *H. pylori* の除菌歴などを調査した。採取された血清は同プロジェクトの検査項目に加えて、血清抗 *H. pylori* IgG 抗体と pepsinogen (PG) I と II を測定した。便サンプルはあらかじめ健診申込者に容器を配布し、当日朝の便を採便し、健診受診時に持参させ凍結した。便中 *H. pylori* 抗原については国産であり、便中抗原測定キットの中で最も感度と特異度が高い、*H. pylori* の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) で測定した。それらの結果から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。

胃粘膜萎縮については血清 PG I 濃度と PG I/II 比により評価し、*H. pylori* 感染による萎縮の程度を軽度、高度および萎縮なしに分類した。

骨密度は超音波骨評価装置 AOS-100NW で踵骨の音響的骨評価値 (OSI) を測定した。その結果を WHO 診断基準に準じて、若年齢 (20-44 歳) の平均 OSI を 100% としたときの割合を T score として算出し、-1.0 SD より低い場合を骨減少症とした。

また、受診者にあらかじめ簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) を配布し、一ヶ月間

の食事のメニューのアンケートを記載させ、健診当日に持参させた。BDHQ は専用の栄養価計算プログラムにより、約 30 種類の栄養素と約 50 種類の食品の摂取量を算出し、カルシウムの経口摂取量を概算した。また、健診当日に個別面談し、あらかじめ喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、最終学歴等について配布したアンケートに基づいて、嗜好調査を行った。

それらの結果から、骨減少症の有無の 2 群で *H. pylori* 感染および胃粘膜萎縮の程度との関連について検討した。また、岩木プロジェクトの検査項目にあるエストロゲン（エストラジオール）濃度や、カルシウムの経口摂取量、他の生活習慣因子も加えて多変量解析を行うことで、*H. pylori* 感染および胃粘膜萎縮の程度と骨減少症の関連について検討した。

4. 研究成果

平成 26 年に行われた岩木プロジェクトに参加し、参加者の血清および便サンプルを回収した。*H. pylori* 感染の有無を測定し、両者が陽性の場合を感染者、陰性の場合を非感染者とし、不一致例は除外した。アンケートをもとに、*H. pylori* 除菌の既往がある者、胃切除歴のある者、PPI 内服例についても検討から除外した。さらに血清ペプシノーゲン濃度より胃粘膜の萎縮の程度も評価した。また、参加者に対して行った踵骨の OSI の結果とアンケートや健診結果をもとに、骨密度に影響を及ぼすと考えられている年齢、BMI、喫煙習慣（非喫煙者、現在喫煙者、過去喫煙者）、飲酒習慣（非飲酒者、現在飲酒者、過去飲酒者）、定期的な運動（なし、あり）、最終学歴（中学校以下、高等学校、短大・専門学校、大学）についてのデータの照合を行った。また、岩木プロジェクト内で測定されたエストロゲン濃度（エストラジオール濃度）についてのデータも重要な要素であるため、データの使用許可をいただいた。また、BDHQ のアンケート調査をもとに一日のカルシウム摂取量も算出した。

これらの結果をもとに骨密度低下に関連があるとされる生活習慣に、*H. pylori* 感染、エストロゲン、カルシウム摂取量も加えて、骨減少に影響のある因子について男性および女性で検討した。解析は年齢、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、就学期間、*H. pylori* 感染、血清エストラジオール濃度、カルシウム摂取量を独立変数、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。

男性では単変量および多変量解析では *H. pylori* 感染と骨減少に有意な関連を認めず、年齢のみが両者で有意な因子だった。一方、女性では単変量解析では *H. pylori* 感染と骨減少に有意な関連を認めたが、多変量解析で

の調整オッズ比は 0.94 ($p=0.82$ 、95%CI: 0.55-1.61) であり、*H. pylori* 感染は有意な因子ではなかった。一方、年齢、BMI、就学期間、血清エストラジオール濃度、カルシウム摂取量については骨減少と有意な関連を認めた。

さらに *H. pylori* 感染者に対する血清ペプシノーゲン濃度により萎縮の程度を正常、萎縮の程度を軽度、高度および萎縮なしに分類し、独立変数に加えて多変量解析を行ったが、関連ある因子ではなかった。

今回の検討では *H. pylori* 感染と骨減少に関連を認めなかった。男性については、様々な二次性の要因が考えられているものの、中でも加齢による影響以外あきらかにできなかった。一方、女性については、本来の交絡因子（血清エストラジオール濃度やカルシウム摂取量）が多変量解析に投入されることで、それまで有意に出ていた項目（*H. pylori* 感染）の有意差がなくなった可能性があることが考えられた。

H. pylori 感染による胃の萎縮の程度についても個体差があり、萎縮が高度であっても胃酸分泌の低下は比較的軽度で、カルシウムの吸収量が保たれていた可能性や、低酸状態よりもカルシウムの摂取量のほうが重要な因子である可能性が示唆された。

日本ヘリコバクター学会の「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2016 改訂版」骨減少は *H. pylori* 関連疾患とされており、本研究の成果はそれを支持する結果となった。

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 3 件)

珍田大輔、下山克、松坂方士、速水史郎、秋元直樹、佐藤諭、中路重之、福田眞作．*Helicobacter pylori* 感染が中高年男性の骨密度へ及ぼす影響．消化と吸収、査読有、36 巻、2014、356-360．

Shimoyama T, Chinda D, Matsuzaka M, Takahashi I, Nakaji S, Fukuda S. Decrease of serum level of gastrin in healthy Japanese adults by the change of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol、査読有、Suppl 4、2014、25-28.

下山克、中川悟、珍田大輔、速水史郎、中路重之、福田眞作．*H.pylori* 感染者における血清ペプシノーゲン濃度とタンパク質摂取量の検討．消化と吸収、査読有、37 巻、2015、207-210．

〔学会発表〕(計 4 件)

珍田大輔、下山克、松坂方士、中路重之、福田眞作．女性の骨密度低下における

Helicobacter pylori 感染の関連についての
検討 第 46 回 日本消化吸収学会総会 2015
年 11 月 27 日、千葉。

珍田大輔、下山克、松坂方士、中路重之、
福田眞作。 *Helicobacter pylori* 感染におけ
る骨密度低下に及ぼす影響。第 102 回日本
消化器病学会総会。2016 年 4 月 21 日、東
京。

珍田大輔、下山克、福田眞作。エストロゲ
ン濃度および *Helicobacter pylori* 感染と
女性の骨密度との関連についての検討。第
22 回日本ヘリコバクター学会学術集会、
2016 年 6 月 24 日、大分。

Chinda D, Shimoyama T, 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. American College of
Gastroenterology Annual Scientific
Meeting 2016. 2016 年 10 月 21 日、Las
Vegas.

〔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

珍田 大輔 (CHINDA, Daisuke)

弘前大学・医学研究科・助教

研究者番号：60637544

(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

下山 克 (SHIMOYAMA, Tadashi)

弘前大学・医学研究科・准教授

研究者番号：50312492

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし