

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

申請者 弘前大学大学院医学研究科
病態制御科学領域 消化器内科教育研究分野

氏名 中川 悟

指導教授 若林 孝一

緒 言

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染は、消化性潰瘍、胃癌などに関連しており除菌治療が広く行われているが、除菌後に起こる全身の変化についての報告は必ずしも多くはない¹⁾。*H. pylori* の CagA タンパクは胃酸を分泌する壁細胞の分泌細管におけるプロトンポンプ発現を阻害し、酸分泌を低下させる。*H. pylori* 感染による胃粘膜萎縮が胃体部まで進行すると壁細胞が減少するため胃酸分泌が低下する。この *H. pylori* 感染による胃酸分泌の低下は栄養素の摂取・消化吸収へ影響すると考えられている。

H. pylori 感染と血清脂質との関連について多くの研究がなされてきた。最近の中国の3万人を超える横断研究では、*H. pylori* 感染者には2型糖尿病が多く、血清 HDL コレステロール (HDL) が低値であるとされている²⁾。台湾での横断研究でも *H. pylori* 感染者において、LDL コレステロール (以下 LDL) が高く、HDL が低値であることが報告されている³⁾。わが国においては、*H. pylori* 感染とメタボリック症候群との関連を指摘した報告もあるが⁴⁾、現在まで一定の結論は得られていない。

一方、*H. pylori* 感染の除菌が成功した場合には、酸分泌が改善するので栄養素の摂取・消化吸収に影響があることが予想される。実際、*H. pylori* 感染の除菌後には体重増加がみられることがあり、過去の研究において除菌前後の BMI が比較されている。英国では除菌薬を内服し除菌が成功した者では、プラセボ内服者と比べ有意に BMI が上昇したという報告がある⁵⁾。我が国では、除菌後の BMI の変化については一定の見解は得られていないが^{6,7)}、除菌成功後に血清コレステロール濃度の上昇が見られたという報告がある⁸⁾。

我が国での *H. pylori* 感染の除菌と血清脂質濃度の変化についての検討は十分とは言えず、さらに、除菌後の脂質摂取量の変化も含めた検討は海外も含めてほとんどなされていない。本研究では、健常成人における *H. pylori* 感染の除菌が血清脂質濃度に及ぼす影響について1日当たりの脂質摂取量の変化も併せて検討した。

対 象

青森県弘前市岩木地区の2012年度の岩木健康増進プロジェクト健診で *H. pylori* 感染者と診断された者のうち、2014年度にも同じ住民健診を受診した177名(男性71名、女性106名)を対象とした。本研究は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得ている岩木健康増進プロジェクト健診の一部であり、事前に全ての参加者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

健診実施時に行ったアンケートにより、過去に胃切除の既往のある者・プロトンポンプ阻害剤を内服している者・高脂血症について加療中の者・成功した *H. pylori* 除菌治療歴のある者は除外した。

方 法

2012年度および2014年度の健診のいずれでも、受診者は身長・体重を測定し、健診

当日朝絶食で採血された。血清を用いて抗 *H. pylori*-IgG 抗体価を測定し (E プレート、栄研、東京)、血清ペプシノーゲン (PG) I および II 濃度、血清中性脂肪 (TG)、HDL および LDL 濃度を測定した。一方、被検者には専用の採便キットで便を採取させ、健診受診時に持参させ、*H. pylori* 便中抗原を市販のキット (テストメイトピロリ抗原 EIA、わかもと製薬・協和メデックス、東京) により測定した。血清抗体価が 10 U/mL 以上かつ便中抗原陽性の者を感染者、血清抗体価が 3 U/mL 未満かつ便中抗原陰性の場合に非感染者とした。両検査が不一致である場合、抗体価が 3~9 U/mL であった場合は検討から除外した。ただし、ペプシノーゲン法により高度胃粘膜萎縮と判断された者 (PG I<30 かつ PG I/II <2.0) では、いずれか一方の検査が陽性の場合でも感染者とした。

除菌治療未実施あるいは除菌治療失敗により 2012 年と 2014 年のいずれも *H. pylori* 感染者と診断された者を感染持続群とした。2012 年に感染者と診断された後に除菌治療を受け、2014 年に非感染者と判断された者を除菌成功群とした。2012 年と 2014 年の結果について、感染持続群と除菌成功群でそれぞれ男女別に比較した。

健診受診前に簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) を配布し、健診前 1 ヶ月間の食事を記入させ、専用の栄養価計算プログラムにより 1 日あたりの脂質摂取量 (g/日) およびコレステロール摂取量 (mg/日) を算出した⁹⁾。

除菌前後の比較は paired t-test によって行い、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

成 績

感染持続者が 144 名 (男性 63 名、女性 81 名)、除菌成功者は 33 名 (男性 8 名、女性 25 名) であった。2012 年の時点で、胃粘膜の萎縮の程度を血清的に評価できる PG の測定において、PG I、PG II および PG I / II 比のいずれも感染持続群と除菌成功群で差は認めなかった。

1 日当たりの脂質およびコレステロール摂取量を表 1 に示す。BDHQ を用いた検討では、除菌成功群と感染持続群のいずれも有意な変化はなかった。脂質については動物性・植物性に分けて比較したが、変化はなかった。

BMI は感染持続者では有意な変化はなかったが、除菌に成功した女性では、 22.1 ± 3.3 から 22.4 ± 3.3 kg/m² へ有意に増加した (表 1 : $p=0.022$) 。

血清脂質濃度の変化を表 2 に示す。除菌成功群の女性では、HDL、LDL 濃度が、2012 年はそれぞれ 75.9 ± 13.7 mg/dL、 125.8 ± 26.2 mg/dL であったが、2014 年には 71.0 ± 15.0 mg/dL、 119.3 ± 27.9 mg/dL と有意に低下した ($p < 0.001$ 、 $p=0.021$)。また、感染持続の男性で、LDL 濃度が 124.1 ± 27.4 から 117.9 ± 30.5 mg/dl へ有意に低下していた ($p=0.043$) 。

考 按

H. pylori 感染の除菌が BMI、脂質摂取、血清脂質濃度に及ぼす影響について検討した。今回の対象では除菌成功者では BMI が増加したものの、脂質摂取量は変化がなく、脂質濃度については LDL 濃度が低下するという結果であった。

我が国の *H. pylori* 除菌後の BMI の変化についての研究では、増加するという報告と変化しないという報告があるが^{6,7)}、低下するという報告はない。結果が一定しない理由として、除菌からの観察期間が不十分な場合には有意差が出ない可能性があること、除菌治療を受けた感染者が胃潰瘍などの疾患を有していた可能性があることなどが考えられる。BMI の変化についてのプラセボ内服者をコントロールとしたランダム化比較試験は英国で1つなされており、除菌後半年で BMI の増加が認められたとしている⁵⁾。最近のメタ解析でも *H. pylori* 除菌後には BMI が増加するとされている¹⁰⁾。本研究では、除菌後1年～1年6ヶ月の対象者がほとんどであり、BMI の変化を評価するには十分な間隔であったと思われる。また、今回の検討では PPI 内服者は除外しているので、消化性潰瘍、一部の逆流性食道炎のように *H. pylori* 感染の除菌によって治癒または改善する疾患を有していた感染者は少なく、器質的疾患の変化が BMI の変化に影響した可能性は少ないと考えられる。

BMI の増加の一因として考えられるのが脂質摂取の増加であるが、今回の検討では1日の脂質摂取量については *H. pylori* 除菌に成功した場合でも変化がなかった。先述のごとく *H. pylori* 感染の除菌によって治癒する器質的疾患があった場合には、摂食状況が変化する可能性があるが、今回の対象者はそれらの疾患を有していた可能性は低い。しかし、*H. pylori* 感染者では器質的疾患がなくてもディスペプシア症状を有している場合があり、約半数の症例では除菌によって症状が改善することがある¹¹⁾。ディスペプシア症状が改善すると食欲が亢進して摂食も増加する可能性があるため、今後、除菌治療前のディスペプシア症状の有無によって食事摂取の変化に違いがないかどうかの検討も必要である。食事摂取には影響が小さいにもかかわらず BMI が有意に増加した機序としてグレリンが挙げられる。グレリンは胃から分泌され、体重を増加させる作用がある。日本人における検討では、グレリンは BMI に関わらず *H. pylori* 感染者では低値であるとされ、除菌によって増加する¹²⁾。今後、グレリン濃度も含めた検討が望まれる。

血清脂質濃度については、*H. pylori* 除菌に成功した女性において、除菌治療後に血清 HDL 濃度および LDL 濃度の低下が認められた。しかし、除菌成功後に脂質摂取量に変化はみられなかった。中国と台湾で行われた大規模横断研究において、*H. pylori* 感染者では血清 LDL 濃度が未感染者に比べて高いことが示されており^{2,3)}、最近の研究では除菌が成功することによって LDL 濃度が低下するという報告もある¹³⁾。今回の結果はこれらの報告に矛盾しないものであるが、*H. pylori* の除菌による LDL-C 濃度の低下が動脈硬化性疾患を減少させるかどうかは明らかにされていない。

一方、感染持続者では男性で LDL 濃度が低下していた。同地区での過去の検討では、長期間の *H. pylori* 感染胃炎により胃粘膜萎縮が高度になった場合に血清 TC 濃度と TG 濃度が低かった¹⁴⁾。今後も除菌を行わないとすれば、胃粘膜萎縮が進展し、血清脂質濃

度はさらに低下していくと予想される。その場合に脂質摂取量が変わらないかどうかは長期間での観察が必要である。

結 論

H. pylori 感染の除菌が成功した場合には、除菌後 1–1.5 年で BMI の増加が認められた。しかし、1 日当たりの脂質摂取量には変化はなく、血清 LDL 濃度は除菌後に低下していた。*H. pylori* 感染除菌の BMI、脂質摂取、血清脂質濃度への影響について、さらに長期の経過観察が望まれる。

謝 辞

本研究は弘前大学大学院医学研究科が弘前市と共同で行っている岩木健康増進プロジェクトに基づいており、一部は挑戦的萌芽研究（課題番号 15K15231）により行われた。

[参考文献]

1. Goni, E., Franceschi, F.: *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* **21 Suppl 1**: 45-48, 2016.
2. Han, X., Li, Y., Wang, J., et al: *Helicobacter pylori* infection is associated with type 2 diabetes among a middle- and old-age Chinese population. *Diabetes Metab Res Rev.* **32**: 95-101, 2016.
3. Chen, T. P., Hung, H. F., Chen, M. K., et al: *Helicobacter pylori* infection is positively associated with metabolic syndrome in Taiwanese adults: a cross-sectional study. *Helicobacter* **20**: 184-191, 2015.
4. Gunji, T., Matsuhashi, N., Sato, H., et al: *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Am J Gastroenterol.* **103**: 3005-3010, 2008.
5. Lane, J. A., Murray, L. J., Harvey, I. M., et al: Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* **33**: 922-929, 2011
6. Azuma, T., Suto, Y., Murasmatsu, A., et al: Eradication of *Helicobacter pylori* infection induces an increase in body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* **16 Suppl 2**: 240-244, 2002.
7. Kawano, S., Kawahara, A., Nakai, R., et al: *Helicobacter pylori* infection does not affect serum leptin concentration and body mass index (BMI) in asymptomatic subjects. *J Gastroenterol* **36**: 579-580, 2001.
8. Furuta, T., Shirai, N., Xiao, F., et al: Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* **16**: 799-806, 2002.
9. Kobayashi, S., Murakami, K., Sasaki, S., et al: Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr* **14**: 1200-1211, 2011
10. Upala, S., Sanguankeo, A., Saleem, S. A., et al: Effects of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and metabolic parameters: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* [Epub ahead of print].
11. Lane, J. A., Murray, L. J., Noble, S., et al: Impact of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia, health resource use, and quality of life in the Bristol helicobacter project: randomised controlled trial. *BMJ* **332**: 199-204, 2006.
12. Isomoto, H., Ueno, H., Nishi, Y., et al: Impact of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma. *World J Gastroenterol* **11**: 1644-1648, 2005.
13. Nam, S. Y., Ryu, K. H., Park, B. J., et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on lipid profiles and cardiovascular diseases. *Helicobacter* **20**: 125-132, 2015.
14. 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* **38**: 380-384, 2011.

表1: *H. pylori* 除菌成功者と感染持続者の脂質摂取量とBMIの変化

		2012	2014	p
除菌成功者				
	脂質 (g/日)	64.3 ± 23.3	59.2 ± 31.2	0.449
男性 (n=8)	動物性脂質 (g/日)	34.4 ± 18.9	29.9 ± 19.7	0.311
	植物性脂質 (g/日)	29.9 ± 8.9	29.2 ± 12.4	0.854
	コレステロール (mg/日)	574.3 ± 353.5	390.1 ± 227.7	0.240
	BMI (kg/m ²)	23.0 ± 1.9	23.5 ± 2.3	0.088
	脂質 (g/日)	46.4 ± 14.9	51.5 ± 17.8	0.091
女性 (n=25)	動物性脂質 (g/日)	21.5 ± 11.0	25.2 ± 11.3	0.056
	植物性脂質 (g/日)	24.8 ± 6.6	26.4 ± 9.6	0.337
	コレステロール (mg/日)	351.2 ± 167.9	387.6 ± 208.2	0.519
	BMI (kg/m ²)	22.1 ± 3.3	22.4 ± 3.3	0.022
感染持続者				
	脂質 (g/日)	52.2 ± 21.8	53.8 ± 21.8	0.603
男性 (n=63)	動物性脂質 (g/日)	23.5 ± 11.6	25.7 ± 11.3	0.194
	植物性脂質 (g/日)	28.7 ± 13.4	28.1 ± 12.7	0.770
	コレステロール (mg/日)	401.3 ± 207.6	381.3 ± 199.7	0.405
	BMI (kg/m ²)	23.7 ± 2.9	23.9 ± 2.8	0.184
	脂質 (g/日)	51.7 ± 20.4	52.4 ± 20.3	0.817
女性 (n=81)	動物性脂質 (g/日)	23.5 ± 11.4	23.3 ± 10.6	0.870
	植物性脂質 (g/日)	28.2 ± 11.2	29.2 ± 12.3	0.598
	コレステロール (mg/日)	374.4 ± 183.4	361.8 ± 171.0	0.540
	BMI (kg/m ²)	23.5 ± 3.7	23.4 ± 3.7	0.266

平均値 ± 標準偏差

表2: *H. pylori*除菌成功者と感染持続者の血清脂質濃度の変化

		2012	2014	p
除菌成功者				
	TG (mg/dL)	61.4 ± 33.8	85.9 ± 31.5	0.061
男性 (n=8)	HDL (mg/dL)	54.9 ± 16.5	53.8 ± 10.1	0.650
	LDL (mg/dL)	115.0 ± 23.9	126.1 ± 18.7	0.147
	TG (mg/dL)	74.8 ± 32.9	85.0 ± 44.0	0.077
女性 (n=25)	HDL (mg/dL)	75.9 ± 13.7	71.0 ± 15.0	0.003
	LDL (mg/dL)	125.8 ± 26.2	119.3 ± 27.9	0.021
	感染持続者			
	TG (mg/dL)	124.0 ± 89.5	136.3 ± 148.2	0.280
男性 (n=63)	HDL (mg/dL)	55.4 ± 16.2	53.4 ± 13.2	0.053
	LDL (mg/dL)	124.1 ± 27.4	117.9 ± 30.5	0.043
	TG (mg/dL)	83.2 ± 57.7	80.3 ± 40.8	0.445
女性(n=81)	HDL (mg/dL)	68.9 ± 16.7	68.1 ± 16.0	0.450
	LDL (mg/dL)	120.8 ± 29.1	118.7 ± 26.1	0.356

平均値±標準偏差