

学 位 論 文 題 名

Relationship of *Helicobacter pylori* Infection to Arterial Stiffness in Japanese Subjects

(動脈硬化の危険因子としての *Helicobacter pylori* 感染に関する疫学研究
—脈波伝搬速度より評価した arterial stiffness を指標として)

学位論文内容の要旨

動脈硬化には炎症の要素があることが報告されている。日本は *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染率が先進国の中で比較的高く、また、*H. pylori* と虚血性心疾患や脳血管疾患との関連が報告されている。一方では、最近の欧米の研究をまとめたメタアナリシスでは *H. pylori* の虚血性心疾患への影響は、はっきりしないと報告され、*H. pylori* の動脈硬化性疾患への役割については結論が得られていない。さらに、*H. pylori* と早期の動脈硬化の関連については十分研究されていない。本研究では、上腕・足首脈波伝播速度(brachial-ankle pulse wave velocity : baPWV) により評価した arterial stiffness を動脈硬化の指標として、*H. pylori* と動脈硬化の関連について検討し、*H. pylori* の動脈硬化の危険因子としての役割を明らかにすることを目的としている。

対象は2003年度の職場健康診断を受診した35歳以上の一地方自治体職員である(男性 8229 人 ; 女性 2194 人)。健康診断受診前に質問紙票を配布し、同意の得られた人から受診時に質問紙票を回収した(男性 3907 人 ; 女性 1044 人)。685 人(男性 495 ; 女性 190 人)は、冠動脈疾患、脳血管疾患の既往、足関節上腕血圧比(ankle/brachial pressure index ; ABI) が 0.9 未満、baPWV が未測定、血液の未検査の理由により除外し、最終的に、3412 名の男性と 854 名の女性が解析対象者となった。健康診断時に、身長、体重測定を行い、空腹時血液検査により、総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDL-コレステロール (HDL-C)、尿酸 (UA)、血糖 (FBS)、CRP、*H. pylori* IgG 抗体価を測定した。*H. pylori* IgG 抗体価は酵素免

疫測定法 (E plate, Eiken Chemical) により、CRP は高感度法であるラテックス・ネフェロメトリー法 (N Latex CRP II, Dade Behring) により測定した。また、TC と HDL-C 測定は CDC (Centers for the Disease Control and Prevention) の脂質標準化プログラムの認定を受けている。質問紙票により喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、学歴、病歴を把握した。baPWV は Form PWV/AVI (日本コーリン) により非侵襲的に測定した。これは、両上腕と、左右足首にカフをまき、カフ内の容積脈波から両上腕と両足首の脈派を得ることができる。上腕と足首の脈派から立ち上がりの時間差 (Δt) を測定し、大動脈弁口から上腕・足首の距離に、その時間差 (Δt) を除して PWV 値を求める。また、PWV 測定中に、両腕のカフより血圧を測定し、心電図より心拍数を計測した。

H. pylori 抗体価陽性と CRP の 2 分位の上位 (high CRP) について、それらと、それらの組み合わせが baPWV 高値 (3 分位の上位群) となるオッズ比を 2 項ロジスティック回帰により解析した (性、年齢、BMI、収縮期血圧、心拍数、TC、log TG、HDL-C、UA、FBS、喫煙、飲酒、運動習慣、学歴、高血圧、糖尿病、高脂血症で調整)。結果は、男性において、H. pylori 抗体陽性のオッズ比が 1.27 (95%CI; 1.05-1.52)、H. pylori 抗体陽性と high CRP の組み合わせのオッズ比が 1.50 (95%CI; 1.14-1.98) と、いずれも baPWV 高値となるオッズ比が有意に高かった。さらに 49 歳以下の男性の解析において H. pylori 抗体陽性のオッズ比が 1.40 (95%CI; 1.04-1.88)、H. pylori 抗体陽性と high CRP の組み合わせのオッズ比が 1.81 (95%CI; 1.16-2.80) と、いずれも baPWV 高値となるオッズ比が有意に高かった。しかし、50 歳以上の男性と女性ではいずれも有意な関連は認めなかった

本研究では、H. pylori 抗体陽性が、特に 49 歳以下の男性において、有意に arterial stiffness の上昇に関連していることを示した初めての報告である。また、H. pylori 抗体陽性と high CRP の組み合わせでさらに arterial stiffness 上昇のオッズ比が高くなることも明らかにした。先に述べたように欧米の研究のメタアナリシスでは、有意なオッズ比の上昇は無かったとしているが、日本の急性心筋梗塞の症例対照研究では、特に 55 歳以下で有意にオッズ比が高かったとする報告がある。また、H. pylori からの発癌や潰瘍形成に遺伝的感受性が関与するとの報告もみられる。H. pylori からの動脈硬化性疾患発症に関する遺伝的感受性の研究はみられないが、そのような遺伝的感受性の人種差が存在することが、H. pylori の動脈硬化性疾患へ

の影響が日本と欧米で異なるのかもしれない。

本研究は、動脈硬化の各危険因子で調整しても *H. pylori* 抗体陽性、また、*H. pylori* 抗体陽性と high CRP の組み合わせにより arterial stiffness が上昇することを示した初めての報告である。日本人は *H. pylori* への曝露率が高く、また、*H. pylori* は抗生剤により除菌することができる。今後、さらに前向き研究により、日本人集団において *H. pylori* 抗体陽性と high CRP が動脈硬化性疾患発症の予測因子として有用か検討し、その有用性を確立する必要があると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 筒 井 裕 之
副 査 教 授 浅 香 正 博
副 査 教 授 武 蔵 学
副 審 教 授 岸 玲 子

学位論文題名

Relationship of *Helicobacter pylori* Infection to Arterial Stiffness in Japanese Subjects

(動脈硬化の危険因子としての *Helicobacter pylori* 感染に関する疫学研究
— 脈波伝搬速度より評価した arterial stiffness を指標として)

日本は *H. pylori* (HP) 感染率が先進国の中で比較的高く、また、HP と虚血性心疾患や脳血管疾患との関連が報告されている。一方では、最近の欧米の研究をまとめたメタアナリシスでは HP の虚血性心疾患への影響は、はっきりしないと報告され、HP の動脈硬化性疾患への役割については結論が得られていない。さらに、HP と早期の動脈硬化の関連については十分研究されていない。本研究では、上腕・足首脈波伝播速度(baPWV) により評価した arterial stiffness を動脈硬化の指標として、HP と動脈硬化の関連について検討し、HP の動脈硬化の危険因子としての役割を明らかにすることを目的としている。対象は、3412 名の男性と 854 名の女性。健康診断時に、身長、体重測定を行い、空腹時血液検査により、総コレステロール、中性脂肪、HDL、尿酸、血糖、CRP (高感度法)、H HP IgG 抗体価を測定した。HP IgG 抗体価は酵素免疫測定法 (E plate, Eiken Chemical) により、CRP は高感度法であるラテックス・ネフェロメトリー法により測定した。質問紙票により喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、学歴、病歴を把握した。baPWV は Form PWV/ABI により非侵襲的に測定した。HP 抗体価陽性と CRP の 2 分位の上位 (high CRP) について、それらと、それらの組み合わせが baPWV 高値 (3 分位の上位群) となるオッズ比を多重ロジスティック回帰により解析した (性、年齢、BMI、収縮期血圧、心拍数、TC、log TG、HDL-C、UA、FBS、喫煙、飲酒、運動習慣、学歴、高血圧、糖尿病、高脂血症で調整)。

結果は、男性において、HP 抗体陽性のオッズ比が 1.27 (95%CI; 1.05-1.52)、HP 抗体陽性と high CRP の組み合わせのオッズ比が 1.50 (1.14-1.98)と、いずれも baPWV 高値となるオッズ比が有意に高かった。さらに 49 歳以下の男性の解析において HP 抗体陽性のオッズ比が 1.40 (1.04-1.88)、HP 抗体陽性と high CRP の組み合わせのオッズ比が 1.81 (1.16-2.80)と、いずれも baPWV 高値となるオッズ比が有意に高かった。しかし、50 歳以上の男性と女性ではいずれも有意な関連は認めなかった。本研究では、HP 抗体陽性が、特に49歳以下の男性において、有意に arterial stiffness の上昇に関連していることを示した初めての報告である。また、HP 抗体陽性と high CRP の組み合わせでさらに arterial stiffness 上昇のオッズ比が高くなることも明らかにした。先に述べたように欧米の研究のメタアナリシスでは、有意なオッズ比の上昇は無かったとしているが、日本の急性心筋梗塞の症例対照研究では、特に 55 歳以下で有意にオッズ比が高かったとする報告がある。欧米と日本の菌株の相違があり、Cytotoxin-associated gene A (CagA)は欧米株で約 60%に対し、日本株で約 100%とされる。CagA は病原性が強く、冠動脈硬化に CagA 陽性株が関連するとの報告があり、これが日本と欧米での HP の動脈硬化への影響が異なる原因のひとつかもしれない。本研究は、動脈硬化の各危険因子で調整しても HP 抗体陽性、また、HP 抗体陽性と high CRP の組み合わせにより arterial stiffness が上昇することを示した初めての報告である。日本人は HP への曝露率が高く、また、HP は抗生剤により除菌することができる。今後、さらに前向き研究により、日本人集団において HP 抗体陽性と high CRP が動脈硬化性疾患発症の予測因子として有用か検討し、その有用性を確立する必要があると考えられる。審査において、副査 浅香教授から、HP 感染が有意に動脈硬化と関連した理由、他の生活習慣病への影響についての質問があった。次に、副査 武蔵教授より HP 感染が特に若年男性の動脈硬化に関連し、女性では関連が無かった理由について質問があった。また、主査 筒井教授より HP 感染が動脈硬化に影響するメカニズムについての質問があった。最後に、副査 岸教授より今後の予防への応用の可能性について質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自身の研究結果や先行研究を引用し、おおむね妥当な回答をしていた。

この論文は、若年男性で H. pylori 感染と早期の動脈硬化である arterial stiffness の関連することを初めて明らかにしたことで高く評価され、今後の H. pylori 感染の予防医学的研究への発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認定した。