

# 主 論 文

*Helicobacter pylori* eradication may increase body mass index, but the effect may not last long. A 10-year observation

(ヘリコバクター・ピロリ除菌はBMIを増加させる可能性があるが、その効果は長くは続かない。10年間の観察)

## 【緒言】

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 除菌が、本邦では2000年に保険適応となり10年以上が経過した。今日においては日常臨床の治療として広く普及し、*H. pylori* 除菌後の患者数が増加している。*H. pylori* 除菌が消化性潰瘍を治癒し、胃癌を抑制することは周知の事実となっているが、一方で除菌治療の問題点も指摘されている。除菌後の逆流性食道炎の発症や増悪はその一つであるが、我々はそのリスクはないか、あっても非常に少ないことを以前に報告している。*H. pylori* の除菌が肥満の原因となるとの報告があるが、長期間の観察での結論はでていない。

我々はこれまでに多くの日本人患者を対象としたコホート研究を行い、いくつかの医学的問題に関して *H. pylori* 除菌の与える影響を調査してきた。今回の研究では、除菌後10年間以上の長期経過観察例を対象に、*H. pylori* 除菌治療後のBMI (body mass index) の推移について後ろ向き研究を行い、*H. pylori* 除菌が肥満の原因となりうるかについて検討した。

## 【対象と方法】

日本鋼管福山病院を受診し、上部消化管内視鏡検査および *H. pylori* 検査を受け10年以上経過観察を行っている、60歳以下の男性、602名を対象とした。内視鏡検査では消化性潰瘍、胃粘膜組織、*H. pylori* 感染について評価を行い、胃癌やその他の悪性疾患がないことを確認した。141人が胃潰瘍、223人が十二指腸潰瘍、152人が胃・十二指腸潰瘍を認め、86人が潰瘍を認めなかった。対象を1)1995年5月から2001年12月までに *H. pylori* 除菌治療を行い成功した435例(除菌群)と2) *H. pylori* 陽性だが除菌治療を拒否した167例(非除菌群)の2つのグループに分類した。両群とも除菌後または初回検査から10年以上追跡し、内視鏡検査は毎年行い、内視鏡検査時にBMIを記録した。女性は妊娠、閉経の影響があること、また患者の多くはJFEスチール社の男性工場労働者であることから女性を対象から除外した。また消化管手術や癌の既往があるもの、副腎皮質ホルモン剤内服歴のあるものは対象から除外した。

*H. pylori* の感染は、胃の粘膜生検による組織鏡検法、組織培養法、尿素呼気試験 (UBIT, Otsuka Pharmaceutical Co., LTD, Tokyo, Japan), 迅速ウレアーゼテスト (MR UREA S; Institute of Immunology Co., LTD, Tokyo, Japan)のうち、少なくとも1つの検査で陽性の場合、感染ありと診断した。除菌群の患者には以下の方法で除菌を行った。アモキシシリンとプロトンポンプ阻害剤の2剤、またはアモキシシリン、クラリスロマイシン、メトロニダゾールの3剤のうち2剤とプロトンポンプ阻害剤を用いて *H. pylori* の除菌を行った。除菌後は1~2ヵ月後に尿素呼気試験と内

視鏡検査を行い、*H. pylori*の状態を調べた。細菌培養検査、迅速ウレアーゼテスト、尿素呼気試験(カットオフ値、3.5%)を行い、すべて陰性の場合除菌成功と判定した。

この研究はヘルシンキ宣言の教義にしたがって行われた。倫理委員会にて研究プロトコルの承認をうけ、研究の目的についてすべての患者に説明し、各患者から書面によるインフォームド・コンセントを得た。

統計学的検討は Mann-Whitney U test, カイ 2 乗検定, fisher 直接法と分散分析を用いた。

## 【結果】

患者背景は表 1 に示した通りである。年齢、肥満者の割合、飲酒について両群に有意差はなかった。観察開始時において除菌群の BMI ( $22.9 \pm 0.1 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $\pm$  標準誤差) は、非除菌群の BMI ( $23.5 \pm 0.2 \text{ kg/m}^2$ ) より有意に低かった ( $p = 0.006$ )。消化性潰瘍の割合は、除菌群では 98.6% (胃潰瘍 107 例, 十二指腸潰瘍 181 例, 胃十二指腸潰瘍 141 例, 潰瘍なし 6 例), 非除菌群では 52.1% (胃潰瘍 34 例, 十二指腸潰瘍 42 例, 胃十二指腸潰瘍 11 例, 潰瘍なし 80 例) と除菌群で有意に高頻度であった ( $P < 0.0001$ )。喫煙者は除菌群で有意に多かった ( $p < 0.0001$ )。

10 年後に BMI は両群とも前値より有意に増加し、除菌群  $23.5 \pm 0.1 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0.0001$ ), 非除菌群  $23.8 \pm 0.2 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0.05$ ) となった (表 2)。しかし 10 年間の BMI の変化量は、非除菌群  $0.25 \pm 0.12 \text{ kg/m}^2$  に対し、除菌群は  $0.65 \pm 0.09 \text{ kg/m}^2$  となり、除菌群が有意に増加した。両群間の BMI の差は前値  $0.67 \text{ kg/m}^2$  から 10 年後  $0.27 \text{ kg/m}^2$  へ減少し、両群間に有意差は認めなくなった。

次に全対象 602 例のうち、1 年目と 5 年目の BMI が評価可能であった 433 例 (除菌群 314 例, 非除菌群 119 例) について検討した。非除菌群では、10 年間にわたり一定の割合で BMI が徐々に増加し、10 年後に観察開始時に比べ有意な値となった。一方除菌群では、最初の 1 年間で BMI は  $0.47 \pm 0.07 \text{ kg/m}^2$  増加し、観察開始時に比べ 1 年で有意に増加した ( $p < 0.0001$ )。その後は非除菌で観察されたのと同じ割合でゆるやかに増加した (図 1)。

以上の結果から除菌後 10 年間の BMI 増加は、除菌後 1 年以内に大部分が生じていることが判明した。

## 【考察】

本研究では *H. pylori* 除菌成功者と、対照として除菌せずに経過観察をした患者を 10 年以上にわたり長期観察し、以下の知見を得た。10 年後の BMI は前値に対して除菌群、非除菌群ともに有意に増加した。しかしながら、BMI の増加量は非除菌群よりも除菌群で有意に大きかった。除菌群の前値は非除菌群より低く、低い前値を上回る増加により、除菌群でより体重増加が大きく、その変化は除菌後 1 年の間にだけ生じた。BMI 増加の時間経過は、両群で著しく異なっていた。除菌群では、BMI は除菌後 1 年間に有意に増加し、その後は緩やかに増加した。一方非除菌群は、10 年間にわたり緩やかに増加した。

今回の我々の検討で、*H. pylori* 除菌の BMI に対する影響は、除菌後 1 年の間に顕著に表れていることは、他の報告にも合致する。Lane JA らは、*H. pylori* 除菌治療の 6 カ月後に BMI が有意に

増加したと報告している。Kamada らは、除菌による体重増加は、3 年後に消失すると報告している。我々の検討において重要なことは、除菌後 10 年間の長期にわたっても同じ傾向であることが判明した。

2009 年 11 月厚生労働省発表の「2008 年国民健康・栄養調査結果の概要について」によると 1998 年 40 歳代男性の BMI 平均値は 23.7 kg/m<sup>2</sup>, 2008 年 50 歳代男性の BMI 平均値は 23.9 kg/m<sup>2</sup> と報告されている。これらのデータと比較すると、我々の非除菌群はほぼ日本人の平均データと同様であったが、除菌群では日本人平均に比べ BMI が低いことがわかる。その理由としては、除菌群で潰瘍患者が多いことが関与しているかもしれない。消化性潰瘍による症状のために食事摂取が妨げられ BMI が低下し、除菌によって症状の改善とともに、食事摂取が改善し体重増加をきたす可能性がある。除菌群で喫煙が多いが、それだけで BMI が低くなるとはいえない。

潰瘍治癒だけでなく、除菌はホルモンに影響を与えている可能性がある。そのひとつとして、食事摂取と食欲を調整している胃壁に存在するグレリンやレプチンによるホルモンシステムが関与しているかもしれない。グレリンは強力な摂食促進作用、胃酸分泌促進作用、消化管運動促進作用、胃粘膜防御作用を有している。*H. pylori* 感染者の血漿グレリン濃度は低く、除菌後に増加するとの報告がある。最近のメタ・アナリシスによると、*H. pylori* 非感染者と比較して *H. pylori* 感染者では血漿グレリン濃度は低いことが確認されたが、除菌の血漿グレリン濃度に対する影響についてはまだ結論がでていない。一方レプチンは強力な摂食抑制作用とエネルギー消費亢進作用がある。*H. pylori* 除菌後 3 ヶ月で胃粘膜内のレプチン mRNA 量が有意に減少したとの報告がある。グレリンやレプチンに対する *H. pylori* 除菌の影響は、今後のさらなる研究が望まれる。

## 【結論】

以上より *H. pylori* 除菌により BMI は増加するが、その影響は大部分が除菌後 1 年以内であり、それ以降には及ばないものと思われる。除菌後 1 年目までの BMI 増加は除菌による影響であるが、それ以降の増加は除菌の影響は少なく、一般人に引き起こされるのと同じ加齢性変化に伴う BMI の自然増加の病態が引き起こされるだけであって、一般的な健康問題としてとらえるべき問題であり、除菌治療を妨げる要因にはならないものと考えられる。