

主論文の要旨

**Association Between *Helicobacter pylori* Infection
Detected by the ¹³C-Urea Breath Test and Low Serum
Ferritin Levels among Japanese Adults**

〔¹³C-尿素呼気試験で判定されたヘリコバクター・ピロリ感染と
血清フェリチン値低下との関連：日本人成人での検討〕

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻

社会生命科学講座 予防医学分野

(指導：若井 建志 教授)

中川 弘子

【緒言】

ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）感染は、慢性胃炎、消化性潰瘍、胃癌のリスク因子であるが、近年、特発性血小板減少性紫斑病等の消化器外疾患のリスク因子でもあると指摘されている。1990年代より疫学研究においてピロリ菌感染と鉄貯蔵の関連が報告されたものの、欧米での研究がほとんどであり、アジアにおいては、小児での報告はあるものの健常成人での研究は未だ行われていないのが現状である。また、日本ではほぼ100%のピロリ菌がCagA陽性であり、その一方で欧米ではCagA陽性ピロリ菌はその半分から3分の2程度と報告されている。このことより、ピロリ菌の鉄貯蔵への影響も欧米とは異なる可能性が考えられる。

そこで、今回の横断研究ではピロリ菌感染と血清鉄値及び血清フェリチン値との関連を日本人成人で検討した。また、先行研究でのピロリ菌感染は血清抗体により判定されているものが大半であったため、本研究ではより感度・特異度の高い¹³C-尿素呼気試験を用いピロリ菌感染判定を行った。

【対象および方法】

2005年12月から2010年10月の期間に、名古屋大学大幸医療センター・ピロリ菌自由診療外来を受診した268名（男性102名、女性166名）を対象とした。胃がんや特発性血小板減少性紫斑病の者は除外した。ピロリ菌感染判定には¹³C-尿素呼気試験を用い、基準値2.5%以上の者を陽性とした。血清鉄と血清フェリチン濃度はニトロソ-PSAP法およびCLEIA法で測定され、鉄欠乏の定義は血清フェリチン値12ng/ml以下とした。血清鉄及び血清フェリチン値は正規分布に近似するため、常用対数変換され解析へ使用された。重回帰分析により年齢調整済み血清鉄及びフェリチン濃度が求められた。また、ピロリ菌感染有無による血清鉄およびフェリチン濃度の変化パーセンテージは、 $(1 - 10^\beta) \times 100$ （ β ：回帰係数）から求められた。すべての解析はSTATAバージョン11.1で行った。

【結果】

Table 1に対象者の特徴を示す。対象者の平均年齢は53.1歳、半数以上は50-69歳であった。血清鉄が基準値以下の者は男性2.9%、女性7.8%、血清フェリチンの場合は男性11.5%、女性5.4%であった。

Table 2は年代別・性別のピロリ菌感染率と血清鉄・フェリチン値の幾何平均を示す。尿素呼気試験において268名中175名がピロリ菌陽性であり、感染率は男性59.8%、女性68.7%、全体65.3%であった。感染率は20-29歳では8.3%、60-69歳では84.6%と年齢とともに上昇がみられた。また、血清鉄の幾何平均は男性111.5 μ g/dL、女性89.3 μ g/dL、血清フェリチンでは男性97.6ng/mL、女性26.5 ng/mLであった。血清フェリチンは10歳階級別のどの年齢においても、女性が男性より低い値であった。血清鉄では20-29歳男性と30-39歳女性、血清フェリチンでは60-69歳男性と30-39歳女性で、幾何平均が性別で最も低い値をとった。

Table 3 には血清鉄、Table 4 には血清フェリチンの性別・感染有無別の幾何平均と年齢調整済み幾何平均がそれぞれ示されている。血清鉄の幾何平均は、男性で非感染群 115.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、感染群 108.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、女性ではそれぞれ 83.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と 91.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。血清鉄の年齢調整済み幾何平均は、男性で非感染群 114.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、感染群 108.6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、女性ではそれぞれ 88.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と 89.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。血清フェリチンの幾何平均は、男性で非感染群 128.9 ng/mL 、感染群 81.0 ng/mL 、女性ではそれぞれ 25.5 ng/mL と 27.0 ng/mL であった。血清フェリチンの年齢調整済み幾何平均は、男性で非感染群 131.8 ng/mL 、感染群 79.4 ng/mL 、女性ではそれぞれ 33.9 ng/mL と 23.4 ng/mL であった。

全体として、ピロリ菌感染群では非感染群に比べ 36.2% 年齢調整血清フェリチン値が低いことが判明した ($p=0.001$)。男女で層別化すると、同様に、男性ではピロリ菌感染群は血清フェリチン値が 39.0% 低く ($p=0.009$)、女性では 31.0% 低い ($p=0.041$) という結果が得られた。血清フェリチン値低下について性・年齢で層別化すると、男性において 50 歳未満では 31.6% ($p=0.172$)、50 歳以上では 42.3% ($p=0.040$)、女性においては 50 歳未満では 6.2% ($p=0.848$)、50 歳以上では 34.4% ($p=0.043$)、それぞれ低下が見られた。感染有無と年齢 (50 歳未満、50 歳以上) の交互作用は有意ではなかった (男性 $p=0.634$ 、女性 $p=0.921$)。鉄欠乏は、非感染女性の 30.8%、感染女性の 22.8%、非感染男性の 0.0%、感染男性の 1.6% で観察された。

【考察】

今回の横断研究では、ピロリ菌感染と血清鉄低下には関連はみられなかったものの、血清フェリチン値低下とは有意な関連を認め、日本人成人での初めての報告であった。

デンマークで 2,794 名を対象にした先行研究は、血清フェリチンにおける関連が男性と閉経後女性のみを観察され、本研究の結果を支持するものであった。Berg らはピロリ菌感染と 17.0% の、Cardenas らは 13.9% の血清フェリチン低下との関連を報告したが、我々はそれよりも大きい 36.2% もの血清フェリチン値低下を認めた。メタ解析にて、ピロリ菌感染で鉄欠乏のリスクが上がるとの報告があったが、今回の結果では関連は観察されなかった。

ピロリ菌感染による貯蔵鉄低下のメカニズムについては、消化器系からの慢性的な出血、ピロリ菌の鉄吸収作用、消化管からの鉄吸収低下などが報告されている。今回の研究の限界としては、鉄貯蔵に影響を与えると思われる食事、サプリメント摂取、女性の月経情報がないことである。また、今回の研究の強みとしては、ピロリ菌感染判定において、他研究で多く用いられていたのは血清抗体検査であるが、今回はより信頼性が高い ^{13}C -尿素呼気試験により判定を行ったことである。

東アジア型 CagA 陽性ピロリ菌は欧米型に比べ、より高いリスクで十二指腸潰瘍や胃癌の発症に関与していると報告されている。今回の研究では CagA の有無や型を測定していないものの、先行研究より、沖縄を除く日本におけるピロリ菌はほぼ全て東アジア型 CagA 陽性であると報告されたことから、今回の結果は東アジア型 CagA 陽性ピロリ菌と鉄貯蔵との関連を示すものと考えられる。

【結語】

本研究では、日本人成人、特に 50 歳以上において、ピロリ菌感染と血清鉄値との関連はみられなかったものの、血清フェリチン値低下との間に有意な関連を認めた。