

ヘリコバクター・ピロリ除菌患者の属性及びライフスタイルとその病態及び除菌の成否等との関連の解明

尾関 佳代子
(地域連携研究ユニット)

【背景・目的】胃がん、胃潰瘍の原因とされるヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) の除菌率を上げることは予防の観点からも重要事項の1つである。2015年にプロトンポンプ阻害剤に代わってボノプラザン(カリウム競合型アシッドブロッカー)が除菌の構成薬となったことで、除菌の成功率は劇的に上昇したが、それでも一定程度の患者においては除菌が困難である。我々は過去に薬局における研究として、2次除菌の処方箋を持ち込む患者に花粉症患者が多いことを認識し、薬局の近隣の消化器内科の協力のもとに、ピロリ菌1次除菌患者の除菌の失敗と花粉症を持つ患者との関連を検証した。その結果、花粉症患者は花粉症のない患者に比べて1.5倍除菌されにくいことが明らかとなった(Ozeki et al. Intern Med.2016)。この花粉症と除菌の困難さとの関連の研究の検証後、花粉症だけでなく、アレルギー傾向の強い人は除菌されづらい可能性を想定し、浜松医科大学病院の協力を得て、同院にピロリ菌除菌で来院した患者のアレルギーの指標である血液中の非特異的IgE値を測定し、除菌の難しさとの関連を検証する研究を行った。分析の結果、やはりIgE値が高い患者が除菌されづらいことが明らかとなった(Ozeki et al. Clin Exp Gastroenterol.2021)。また、別途、2019年には患者のライフスタイルに着目し、飲酒習慣のある女性は除菌されづらいことも報告している(Ozeki et al. Epidemiol Infect.2019)。

前述したように、花粉症、IgE値、飲酒がそれぞれピロリ菌除菌の失敗に影響を与えることは検証されたが、これらの要因の関連やそのメカニズムについては明らかにされていない。本研究では、IgE値高値は除菌失敗と関連することから、IgE値高値を引き起こす要因の解明を目的とした。特に、これまでの研究により、アレルギー疾患の既往と飲酒が関連している可能性を考慮し、アレルギー疾患患者とその飲酒習慣に着目した。

【方法】2017年4月から2020年12月までに浜松医科大学病院ピロリ菌専門外来を受診し、ピロリ菌除菌を行った患者250名の記入済み質問票と血液検査データ(非特異的IgE値(単位: IU/mL 基準値173 IU/mL))を入手・解析した。1次除菌にはアモキシシリン、クラリスロマイシン、ボノプラザンが、2次除菌にはアモキシシリン、メトロニダゾール、ボノプラザンが使用された。3次除菌以降の治療薬の選択は医師の裁量に委ねられることが多かったが、アモキシシリンの代わりにシタフロキサシンやミノマイシンが使用されるケースも少なくなかった。

統計解析は性別、年齢、ピロリ菌除菌回数などの属性について単純集計を行った。また、各項目についてIgEデータの幾何平均を算出した。次に、IgE高値(>173 IU/mL)を従属変数とし、各種アレルギー疾患(花粉症、発疹、喘息、アトピー性皮膚炎)の有無、およびアレルギー疾患全般の有無を独立変数として、ロジスティック回帰分析を行い、その関連を検討した。また飲酒の有無とIgE値の高低の関連を調べるために、別途ロジスティック回帰分析を行い、飲酒量については、1日あたりのアルコール量(グラム)を求め、IgE測定値との関連について線形回帰分析を行った。統計解析はJMP13で行った。

【結果】年齢は61歳以上が多かった。全患者のIgE値の幾何平均は8.12であった。幾何平均値が9より高い患者は、男性、飲酒有、アレルギー性疾患有、ピロリ菌除菌回数が3

回以上であった。

表1 各種アレルギー疾患の有無とIgEの高値との関連 (IgE \geq 173)

	モデル1			モデル2			モデル3					
	オッズ比	5%信頼区間	p値	オッズ比	5%信頼区間	p値	オッズ比	5%信頼区間	p値			
花粉症あり	1.85	1.04	3.30	0.036	1.88	1.01	3.50	0.047	1.47	0.77	2.82	0.239
飲酒あり									2.61	1.32	5.16	0.006
かぶれあり	2.47	1.13	5.42	0.024	2.92	1.27	6.70	0.012	2.56	1.09	6.01	0.032
飲酒あり									2.76	1.40	5.46	0.004
喘息あり	4.79	1.66	14.86	0.004	6.89	2.19	21.62	<0.001	6.38	1.98	22.28	0.002
飲酒あり									2.86	1.45	5.87	0.002
アトピーあり	5.06	1.21	25.23	0.027	5.89	1.29	26.90	0.022	4.17	0.91	22.48	0.065
飲酒あり									2.60	1.33	5.23	0.005
アレルギーあ	3.00	1.66	5.42	0.0003	3.43	1.81	6.54	0.0002	2.76	1.42	5.39	0.003
飲酒あり									2.43	1.22	4.84	0.012

モデル2では共変量として性、年齢を、モデル3では性、年齢、飲酒の有無を加えて分析

表1は、各種アレルギー疾患の有無とIgE値との関連をロジスティック回帰分析した結果である。この表では、IgE値を標準-173IU/mL未満、高-173IU/mL以上に分け、IgE値が高い場合の各種疾患の罹患のオッズ比を表している。モデル1、2では、全ての疾患でIgE値が有意に高くなった。飲酒を共変量として加えたモデル3では、発疹、喘息の患者でIgE値が有意に高くなった。特徴的なのは、これら4つのアレルギー疾患の患者において、「飲酒」がIgE値の有意な高値と関連していることである。これらの結果を踏まえ、飲酒の有無とIgE高値の関連をロジスティック回帰により解析し、飲酒の有無によるオッズ比は、飲酒のある患者が有意に高かった。またこの関連を、アレルギー疾患の有無で層化して解析を行ったが、共変量で調整するとアレルギーのない患者で飲酒のある患者の方が、IgE値が有意に高かった。

表2 1日当たりのアルコール摂取量とIgEとの関連

	モデル1		モデル2		モデル3	
	β	p	β	p	β	p
1日当たりのアルコールg数	0.202	0.036	0.204	0.045	0.218	0.034

モデル2では共変量として性、年齢を、モデル3では性、年齢、喫煙の有無、薬の服用の有無を加えて分析

表2は、1日のアルコール摂取量 (g数) とIgEとの関連を線形回帰分析した結果である。すべてのモデルにおいて、アルコール摂取量は、IgE高値と有意に正の関連があった。

【考察】本研究は、ピロリ菌除菌患者を対象に、アレルギー性疾患を持つ患者のIgE高値と飲酒習慣の関連を検証した研究である。結果として飲酒ありで、アルコール摂取量が多い傾向にある患者はIgE値が高く、除菌に失敗する可能性が高く、複数回の除菌の試みが必要である可能性が示唆された。先行研究によると、慢性胃炎患者では、正常粘膜と比較してIgE陽性細胞数が有意に上昇し、ピロリ菌関連胃炎患者では、IgE陽性形質細胞の著しい蓄積が認められ、ピロリ菌の密度が高く、細菌のコロニー形成が長期化している可能性を報告している。さらに、アルコール摂取は免疫系の変化に関与するリポ多糖の吸収を促進し、ある状況下ではIgE産生を増加、また、アルコールの代謝物であるアセトアルデヒドが、肥満細胞からのヒスタミン放出や肥満細胞の脱顆粒を誘導することが報告されている。IgEは半減期が2~7日と短く、アルコール依存症患者のコホート研究では、禁酒後に血清総IgEが低下することが報告されている。したがって、今回の結果は、患者が飲酒習慣を見直すきっかけとなる可能性があり、検討に値するものである。飲酒習慣および飲酒に関連したIgEの上昇については、ピロリ菌除菌失敗の危険因子としても、飲酒は避けるべきであると示唆する結果であった。