

冠動脈疾患における *H. pylori* 感染の頻度と除菌による血管内皮機能の改善について—血流依存性血管拡張反応(FMD)を用いた検討—

松村憲太郎

冠動脈近位部に器質的有意狭窄のある冠動脈疾患において、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染の頻度を胃内視鏡による迅速ウレアーゼ試験を用いて年齢別に検討した。また *H. pylori* 感染者の血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilatation: FMD) の特徴と一次除菌による FMD の変化を検討した。冠動脈造影と迅速ウレアーゼ試験を行った 413 例 (男 194 例, 女 219 例, 平均 73±11 歳) を冠動脈疾患群 139 例と非冠動脈疾患群 274 例に分けた。また年齢区分を 65 歳未満の若年中年群 (86 例), 65 歳から 79 歳までの高齢群 (194 例), 80 歳以上の超高齢群 (133 例) に分けた。*H. pylori* 陽性率は全体の 70.7% で, 年齢別の陽性率に有意差はみられなかった。冠動脈疾患群の *H. pylori* 陽性率は 82.0% で, 非冠動脈疾患群の 65.0% に比し有意 ($p=0.0002$) に高かった。冠動脈疾患群の *H. pylori* 陽性率は男性で有意 ($p=0.0014$) に高く, 女性で有意差はみられなかった。年齢別では超高齢群でのみ冠動脈疾患群の *H. pylori* 陽性率が有意 ($p=0.0006$) に高かった。FMD は 380 例で測定した。*H. pylori* 陽性群 (270 例) の FMD は $4.4\pm 2.6\%$ で, 陰性群 (110 例) の $7.3\pm 3.5\%$ に比し有意 ($p<0.0001$) に低下していた。PPI+AMPC+CAM を用いた一次除菌は *H. pylori* 陽性例の 56.2% で施行し, 81.1% で除菌に成功した。除菌成功率に年齢別有意差はなかった。除菌成功例の FMD は $3.3\pm 1.7\%$ から $5.6\pm 2.2\%$ へと有意 ($p<0.0001$) に改善したが, 不成功例の FMD は変化しなかった。【結語】迅速ウレアーゼ試験を用いた *H. pylori* 陽性率は男性の冠動脈疾患で有意に高く, また 80 歳以上の超高齢の冠動脈疾患患者で有意に高かった。*H. pylori* 感染者は血管内皮機能が障害されており, 除菌により内皮機能が改善することが示唆された。

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*, rapid urease test, coronary artery disease, flow-mediated vasodilatation (FMD), endothelial function

Matsumura K: Prevalence of *H. pylori* infection in patients with coronary artery disease and improvement of vascular endothelial function after eradication of *H. pylori*: assessment by flow-mediated vasodilatation (FMD). J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 84-93

I. はじめに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染症に対する積極的な除菌治療のガイドラインが日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会によって提唱され, 胃・十二指腸潰瘍や胃癌予防のための除菌治療の重要性が報告された¹⁾。動脈硬化や糖尿病などの生活習慣病と持続的な *H. pylori* 感染との関連性および除菌による予後の改善が指摘されている²⁾。*H. pylori* 感染と冠動脈疾患との関連性を指摘する報告³⁻⁷⁾がある一方で, 否定的な報告⁸⁻¹¹⁾も多く, 未だ結論は出されていない。また *H. pylori* 感染による血管内皮機能障害に関しては報告が少ない^{12, 13)}。冠動脈疾患患者における *H. pylori* 感染の頻度を年齢別に検討するとともに, *H. pylori* 感染例の血管内皮機能を血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilatation: FMD) を用いて検討した。

また除菌による内皮機能の変化についても検討した。

II. 対 象

1. 迅速ウレアーゼ試験施行症例

選択的冠動脈造影検査施行後 3 年以内に胃内視鏡検査を実施し, 迅速ウレアーゼ試験で *H. pylori* 感染の有無を診断した 413 例を対象にした。男性 194 例, 女性 219 例で, 平均年齢は男性 70±12 歳, 女性 76±10 歳であった。また 64 歳以下の若年中年群は 86 例で男性 56 例, 女性 30 例であった。65 歳から 79 歳までの高齢群は 194 例で男性 96 例, 女性 98 例であった。80 歳以上の超高齢群は 133 例で男性 42 例, 女性 91 例であった。選択的冠動脈造影検査所見より主要冠動脈近位部に AHA 分類で 75% 以上の器質的狭窄を示す冠動脈疾患群は 139 例で, その内 93 例に冠動脈形成術 (PCI) が, 4 例に冠動脈バイパス術が施行されていた。冠動脈に有意な器質的狭窄のない症例を非冠動脈疾患群とした。迅速ウレアーゼ試験実施前 3 カ月間以内に新たな心血管イベントを発症した症例は除外した。表 1 に患者背景を示す。冠動脈疾患群で有意に男性が多く, 平均年齢は有意に高かった。また高血圧症の

香川井下病院循環器内科 (〒 769-1603 香川県観音寺市犬野原町花稲 818-1)

(本論文の要旨は第 23 回日本冠疾患学会学術集会 2009 年 12 月・大阪にて発表した)

(2010.6.10 受付, 2011.1.6 受理)

表 1 患者背景

	非冠動脈疾患群 (n=274)	冠動脈疾患群 (n=139)	p 値
男性 / 女性	98/176	96/43	<0.0001
平均年齢(歳)	72±12	76±9	0.0002
高血圧症 (%)	216 (78.8)	124 (89.2)	0.0442
糖尿病 (%)	22 (8.0)	15 (10.8)	N.S
逆流性食道炎 (%)	173 (63.1)	79 (56.8)	N.S
胃・十二指腸潰瘍 (%)	35 (12.8)	23 (16.5)	N.S
胃癌 (%)	6 (2.2)	4 (2.9)	N.S

合併も有意に多かったが、糖尿病や逆流性食道炎、胃・十二指腸潰瘍、胃癌の合併頻度は両群に有意差を認めなかった。非冠動脈疾患群の多くは冠攣縮性狭心症や胸痛症候群で、主要冠動脈近位部の冠狭窄度は50%以下であった。また一部は電気生理学的検査や他臓器の血管造影時に冠動脈造影を施行した正常冠動脈症例であった。非冠動脈疾患群で選択的冠動脈造影検査から迅速ウレアーゼ試験実施までの間に明らかな心血管イベントを発症した症例は除外した。

2. 血流依存性血管拡張反応(FMD)施行症例

迅速ウレアーゼ試験を実施した413例中380例で、3週間以内にFMDを測定した。男性179例、女性201例、平均年齢73±11歳であった。H. pylori陽性群は270例で男性134例、女性136例、平均年齢73±11歳であった。H. pylori陰性群は110例で男性45例、女性65例、平均年齢72±12歳であった。男女比、平均年齢に有意差はなかった。

FMD検査の再現性と正常例におけるFMDの分布を知る目的で、定期健康診断を受診した当院職員、一般人の特定健診受診者および後期高齢者で、高血圧や糖尿病、虚血性心疾患や脳血管障害などの心血管系に異常のない146例を正常例として登録し、十分な了解を得て午前の外来中にFMD検査を行った。

III. 方 法

1. 迅速ウレアーゼ試験

胃内視鏡施行時に幽門前庭部と胃体部大彎の2カ所から専用の生検鉗子で胃粘膜を採取し、迅速ウレアーゼ試験(ピロリテック)を用いてH. pylori感染の有無を診断した。プロトンポンプ阻害薬(PPI)および胃粘膜保護剤服用例は胃内視鏡検査2週間前より中止し、また抗血小板療法、抗凝固療法施行例では1週間前より内服を中止した。しかし、一部の症例ではPPIおよび粘膜保護剤を前日まで服用していた。ピロリテックではH. pyloriが含まれた組織と尿素が反応してアンモニアが発生して、半透過性膜を通過することにより、指示薬であるプロムフェノールブルーが反応して青色に変色することで診断する。判定は2時間後の時点とした¹⁴⁾。陽性の多くは15分

以内に青変がみられた。明瞭に青変した症例をH. pylori感染陽性とした。わずかに青変するか、不鮮明な症例は擬陽性としてH. pylori感染陽性には含めなかった。

2. 血流依存性血管拡張反応(FMD)

FMDの測定はユネクス製 UNEXEF18Gを用いた。午前の外来において、静かな検査室(聴力測定室)で15分間の安静臥床後にFMDを測定した。前腕に血圧測定用のカフを巻いて血圧と脈拍を測定し、続いて収縮期血圧より50 mmHg高く加圧して5分間駆血を続け、駆血解除後5分間上腕動脈の拡張反応を半自動でリニア型超音波プローブ(10 MHz)を用いて追尾し、血管径増加率を求めた。この装置はプローブが固定されており、手動によるブレがないという利点があり、リアルタイムに血管径の連続的变化を可視出来て再現性も高い。FMD(%)は最大拡張血管径(mm)から安静時血管径(mm)を引いた血管径変化分(mm)を安静時血管径で除して求めた。空腹状態でFMDを測定しているが、水分摂取や服薬は問わなかった。習慣性喫煙者に対しては、午前の外来受診後FMD測定終了時までには禁煙するように指導した。測定条件が守れなかった症例、体動のために血管径変化曲線が不良であった症例は除外した。また慢性炎症性疾患合併例、認知症例、パーキンソン病などの自律神経障害例、FMD測定時に収縮期血圧が180 mmHg以上の症例、不整脈の多発例、胸部症状のある症例、熱発例、その他の急性期疾患のある症例は除外した。FMD検査は迅速ウレアーゼ試験実施後3週間以内に施行した。また除菌を行った症例では除菌終了の4週間後にFMDを再度測定した。FMD検査は15年以上超音波診断に携わる一人の生理検査技師によって実施された。本プロトコールに関する情報は完全なブラインド下で実施され、通常のルーチン検査の一環として行われた。正常例におけるFMD検査の再現性に関しては一回目の検査後30分あけて二回目の検査を行い、駆血解除後の上腕動脈の最大拡張血管径(mm)を比較した。FMDの正常分布は一回目のデータを用いた。ニトログリセリン舌下投与法によるFMD測定は一部の症例でのみ実施したため、今回の検討からは除外し、駆血法で得られたFMDのみを検討した。

表2 *H. pylori* 感染の有無による諸因子の比較

	<i>H. pylori</i> 陽性群 (n=292)	<i>H. pylori</i> 陰性群 (n=121)	p 値
男性 / 女性	144/148	50/71	N.S
平均年齢(歳)	73±11	72±12	N.S
高血圧症(%)	250(85.6)	90(74.4)	0.0312
糖尿病(%)	28(9.6)	9(7.4)	N.S
冠動脈疾患(%)	114(39.0)	25(20.7)	0.0002
逆流性食道炎(%)	152(52.1)	75(62.0)	0.0402
胃十二指腸潰瘍(%)	54(18.5)	4(3.3)	<0.0001
胃癌(%)	9(3.4)	1(0.8)	0.0012

3. 血液生化学検査

迅速ウレアーゼ試験実施前1週間以内に空腹時の血液検査を実施し、一部でFMDを測定した。午前外来の空腹時に、血清総タンパク(total protein: TP)、血清脂質(total cholesterol: TC, triglyceride: TG, low density lipoprotein-cholesterol: LDL-C, high density lipoprotein-cholesterol: HDL-C)、血清クレアチニン、血清尿酸値、高感度 C-reactive protein (hs-CRP)、白血球数、hematocrit (Ht) 値を測定した。明らかな急性炎症所見を示す症例、慢性腎不全例、消化管の活動性出血を示す症例は除外した。除菌を行った症例では一週間の除菌治療が終了してから4週間後に同一項目の血液検査を行った。また一部の症例でFMDを同時測定した。

4. *H. pylori* の除菌

迅速ウレアーゼ試験陽性例で *H. pylori* の一次除菌を行った。プロトンポンプ阻害薬(PPI)とアモキシシリン(AMPC)、クラリスロマイシン(CAM)の3剤[「ランサップ 800 or 400」(タケダ薬品)]を用いた7日間投与法を採用した。除菌の成否は尿素呼気試験(urea breath test: UBT)で行った。UBTは除菌施行後2週間以上の期間において、PPIやH₂受容体拮抗薬などの潰瘍治療薬を2週間以上中止したのち実施した。カットオフ値2.5%未満を除菌成功と判定した。

本研究は当法人理事会において承認を得たのちに実施された。本研究開始時に十分な説明と同意を文書で交わし、原本を病院側で、控えを患者側で保管した。統計処理はlinear regression analysis, unpaired t-test, paired t-test およびLSD分散分析を用い、 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

IV. 結 果

1. *H. pylori* 陽性率

迅速ウレアーゼ試験を施行した413例の内292例(70.7%)が陽性を示した。表2に陽性群292例と陰性群121例の臨床像を示す。男女比、平均年齢に差はみられなかった。糖尿病の合併率に差はみられなかったが、高血圧症は陽性群に有意に多く、また冠動脈疾患の合併は陽性群39.0%、陰性群20.7%と陽性群で有意に多かった。逆

流性食道炎は陰性群で有意に多く、一方胃・十二指腸潰瘍と胃癌は陽性群で有意に多かった。年代別に冠動脈疾患合併頻度と *H. pylori* 陽性率を検討した。冠動脈疾患合併頻度は若年中年群23.3%、高齢群32.0%、超高齢群42.9%と、超高齢群で有意に高かった。*H. pylori* 陽性率は若年中年群62.8%、高齢群72.7%、超高齢群72.9%で、各群に有意差はみられなかった。冠動脈疾患群の *H. pylori* 陽性率を検討した。冠動脈疾患群139例中114例(82.0%)、非冠動脈疾患群274例中178例(65.0%)で *H. pylori* 陽性であり、冠動脈疾患群で有意($p=0.0002$)に高かった。*H. pylori* 陽性率の性差では、男性において冠動脈疾患群96例中81例(84.4%)、非冠動脈疾患群98例中63例(64.3%)と冠動脈疾患群で有意($p=0.0014$)に高かったが、女性では冠動脈疾患群43例中33例(76.7%)、非冠動脈疾患群176例中115例(65.3%)で、両群に有意差はみられなかった。冠動脈疾患における年代別 *H. pylori* 陽性率を図1に示す。若年中年群では冠動脈疾患群70.0%、非冠動脈疾患群60.6%で、両群で有意差なく、また高齢群でも冠動脈疾患群80.6%、非冠動脈疾患群68.9%で、両群に有意差はなかった。超高齢群では冠動脈疾患群87.7%、非冠動脈疾患群61.8%で、有意($p=0.0006$)に冠動脈疾患群で陽性率が高かった。

2. FMD の再現性と正常例の FMD 分布

全FMD測定は一人の生理検査技師によって行われた。正常例における観察者内再現性を図2に示す。30分間隔で2回測定した上腕動脈の最大拡張血管径(mm)は $y(2回目)=0.9667x(1回目)+0.1743$, $r=0.8834$ の良好な($p < 0.0001$)な正相関を示したが、相関係数(r)が0.95を超えることはなく、同一観察者内においても若干ばらつきがみられた。図3に正常例における年齢とFMDの相関を示す。FMD(y)は年齢(x)との間に $y=-0.055x+10.94$, $r=-0.3164$ の有意($p < 0.001$)な負相関を示した。65歳以上の高齢者でもこの傾向は変わらなかった。しかし、正常例でもFMDの分布範囲は広く、相関係数もそれほど高くはない。迅速ウレアーゼ試験とFMDを実施した症例の平均年齢が73歳であったため、この回帰式で求めた73歳の平均FMD値の95%信頼区間の下限値は6.04%であった。FMD 6.0%以下は血管内皮機能が低下していると考えられる。

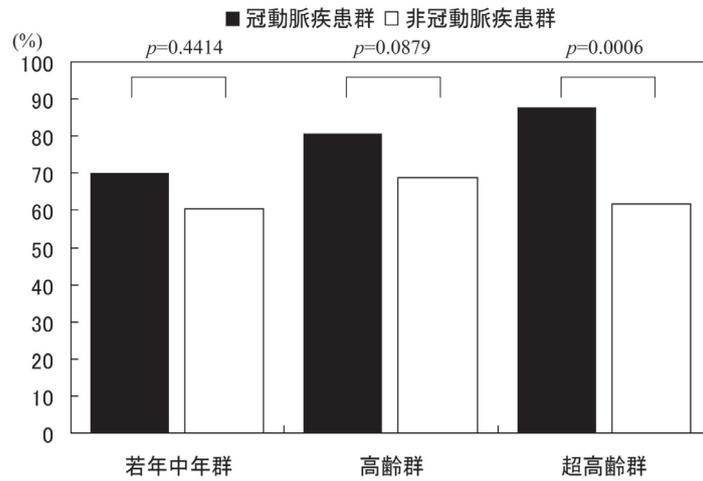


図1 冠動脈疾患群と非冠動脈疾患群における年代別 *H. pylori* 陽性率

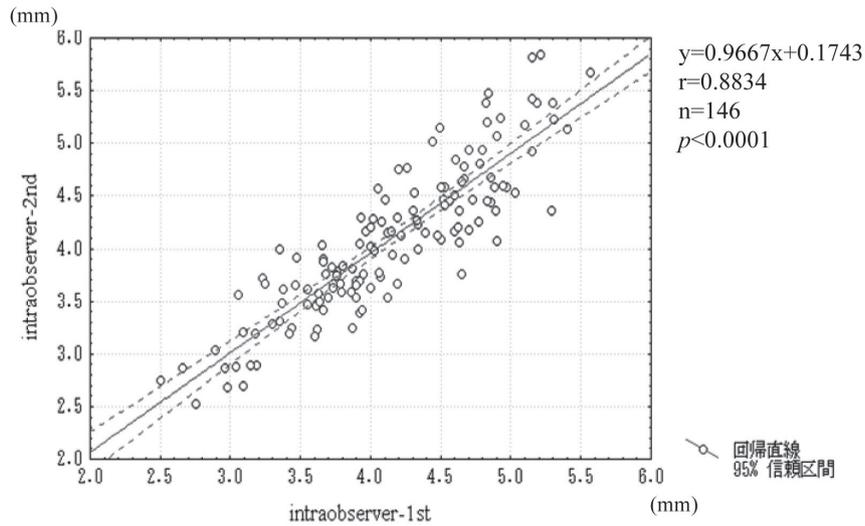


図2 同一観察者内における1回目と2回目の上腕動脈最大拡張径の比較

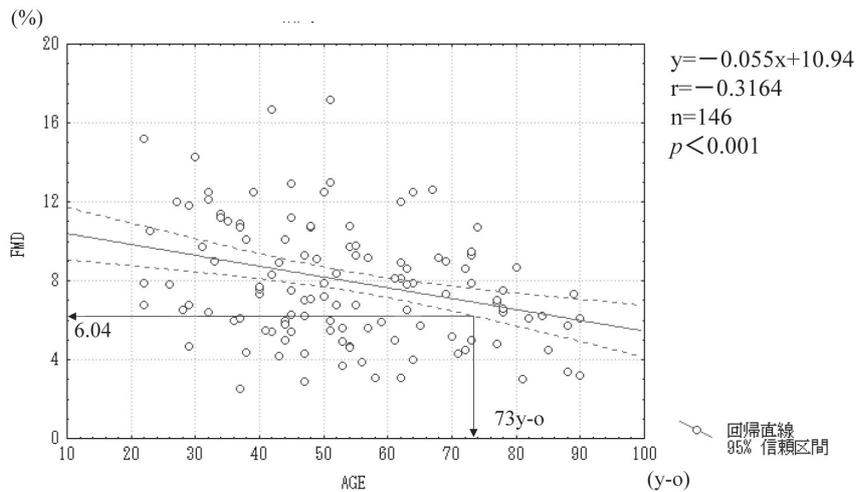


図3 正常例における年齢と FMD の相関

表3 FMD 測定群における *H. pylori* 感染の有無による諸指標の比較

	<i>H. pylori</i> 陽性群 (n=270)	<i>H. pylori</i> 陰性群 (n=110)	p 値
男性 / 女性	128/144	47/61	0.5323
平均年齢(歳)	73±11	71±11	0.0637
BMI	23.1±3.7	22.7±4.1	0.5685
心拍数(ppm)	68±10	70±11	0.2350
収縮期血圧(mmHg)	133±18	132±19	0.9331
拡張期血圧(mmHg)	75±12	77±13	0.2432
血清総タンパク(g/dl)	7.0±0.6	7.0±0.5	0.8293
総コレステロール(mg/dl)	191±36	189±36	0.5839
トリグリセリド(mg/dl)	115±59	108±53	0.2382
LDL-C(mg/dl)	105±29	104±28	0.6165
HDL-C(mg/dl)	50±14	52±14	0.2069
血清クレアチニン(mg/dl)	0.89±0.27	0.91±0.33	0.5392
Hs-CRP(mg/dl)	0.268±0.475	0.155±0.216	0.0126
白血球数($\times 10^2/\text{mm}^3$)	54±15	55±17	0.4917
ヘマトクリット(%)	36±4	37±4	0.0782
FMD(%)	4.4±2.6	7.3±3.5	<0.0001

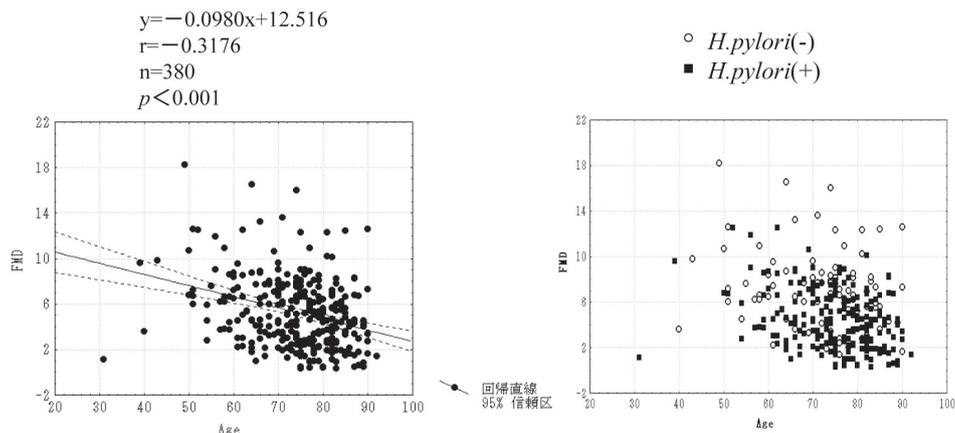


図4 迅速ウレアーゼ試験を施行した症例における年齢と FMD の相関

A : 年齢と FMD の相関

B : *H. pylori* 感染の有無による FMD の分布

A | B

3. FMD 測定群における *H. pylori* 感染と血液生化学検査および FMD

迅速ウレアーゼ試験と FMD を施行した 380 例において *H. pylori* 陽性率を検討した。 *H. pylori* 陽性群と陰性群の患者背景と血液生化学検査所見を表 3 に示す。男女、平均年齢、BMI (body mass index)、心拍数、血圧は両群に有意差はなかった。血清総タンパク (TP)、血清脂質 (TC, TG, LDL-C, HDL-C)、血清クレアチニン、白血球数、hematocrit (Ht) 値は両群で有意差がなかったが、高感度 CRP (hs-CRP) は *H. pylori* 陽性群で有意 ($p=0.0126$) に高かった。FMD は *H. pylori* 陽性群 $4.4\pm 2.6\%$ 、*H. pylori* 陰性群 $7.3\pm 3.5\%$ で、*H. pylori* 陽性群で有意 ($p<0.0001$) に低かった。

4. *H. pylori* 感染と FMD の関連性

迅速ウレアーゼ試験と FMD を施行した 380 例におい

て、年齢と FMD の相関を検討した (図 4A)。FMD (y) は年齢 (x) と $y=-0.098x+12.52$, $r=-0.3176$ の有意 ($p<0.001$) な負相関を示した。 *H. pylori* 陽性群と陰性群で分布は異なり、 *H. pylori* 陽性群で FMD が低い領域に分布していた (図 4B)。冠動脈疾患の有無で迅速ウレアーゼ試験と FMD との関係を図 5 で検討した。冠動脈疾患群 128 例で FMD は *H. pylori* 陽性群 $3.9\pm 2.4\%$ 、*H. pylori* 陰性群 $6.1\pm 2.0\%$ で、*H. pylori* 陽性群で有意 ($p=0.0010$) に低かった。非冠動脈疾患群 252 例で FMD は *H. pylori* 陽性群 $4.6\pm 2.6\%$ 、*H. pylori* 陰性群 $7.6\pm 3.7\%$ で、*H. pylori* 陽性群で有意 ($p<0.0001$) に低かった。

5. *H. pylori* 除菌率と除菌による FMD, 血液生化学検査の変化

プロトンポンプ阻害剤 (PPI) とアモキシシリン (AMPC)、クラリスロマイシン (CAM) の 3 剤 7 日間服用

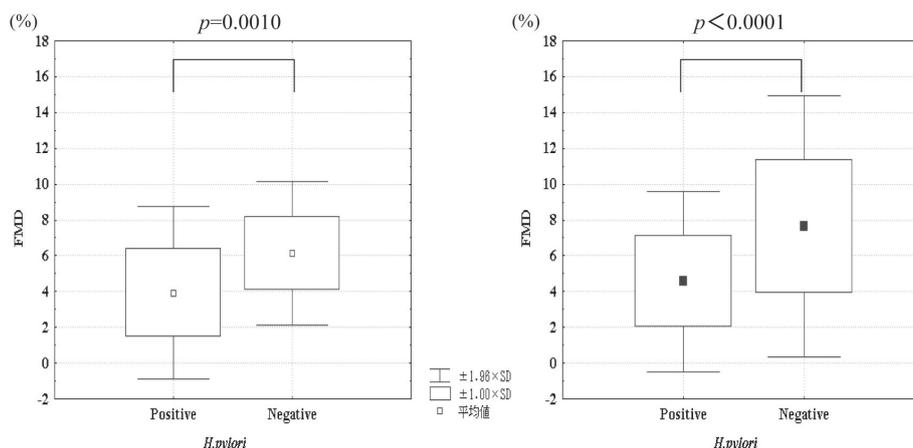


図5 迅速ウレアーゼ試験陽性群と陰性群でのFMDの比較

A: 冠動脈疾患群

B: 非冠動脈疾患群

A | B

表4 除菌成功群, 不成功群の患者背景と心拍数, 血圧, 血液生化学検査の比較

	除菌成功群(n=133)	除菌不成功群(n=31)	p 値
男性 / 女性	55/78	16/15	0.2992
平均年齢(歳)	74±11	73±7	0.5270
冠動脈疾患 (%)	30 (22.6)	6 (19.4)	0.6982
糖尿病 (%)	25 (18.8)	3 (9.7)	0.2243
BMI	23.1±3.1	23.1±3.6	0.9644
心拍数(ppm)	68±10	67±10	0.4871
収縮期血圧(mmHg)	132±16	134±18	0.6104
拡張期血圧(mmHg)	76±10	78±13	0.4481
血清総タンパク(g/dl)	7.1±0.5	7.0±0.5	0.9173
総コレステロール(mg/dl)	195±37	190±31	0.4803
トリグリセリド(mg/dl)	118±59	93±39	0.0341
LDL-C(mg/dl)	106±29	102±25	0.5925
HDL-C(mg/dl)	51±15	54±10	0.3664
血清クレアチニン(mg/dl)	0.91±0.29	0.85±0.20	0.2879
血清尿酸値(mg/dl)	4.9±1.2	4.8±1.1	0.6297
Hs-CRP(mg/dl)	0.267±0.464	0.145±0.231	0.1570
白血球数($\times 10^2/mm^3$)	53±13	52±10	0.7839
ヘマトクリット (%)	36±4	37±4	0.3444

による一次除菌は *H. pylori* 陽性の 292 例中 164 例 (56.2%) で施行した。除菌施行率は若年群 52.7%, 高齢群 61.3%, 超高齢群 47.9% で, 各年齢群で施行率に有意差はみられなかった。一次除菌は 164 例中 133 例 (81.1%) で成功した。除菌成功は若年中年群 25 例中 19 例 (76.0%), 高齢群 89 例中 71 例 (79.8%), 超高齢群 50 例中 43 例 (86.0%) であった。各年齢群の間に除菌成功率の有意差はみられなかった。除菌成功群と不成功群における除菌直前の血液生化学検査と患者背景の比較を表 4 に示す。性差, 平均年齢, BMI, 心拍数, 血圧に有意差なく, 冠動脈疾患や糖尿病の合併頻度も有意差はなかった。またトリグリセリドが除菌群で有意に高い以外に, 他の血液生化学検査に有意差はみられなかった。

除菌前後で血液生化学検査を施行しえた除菌成功群 106 例と不成功群 26 例の検査値の変化を表 5 に示す。除菌成功群では LDL-C が除菌後に有意に増加, 高感度 CRP が除菌後に有意に減少したが, 他の項目に有意差はみられなかった。除菌不成功群では総コレステロールおよび HDL-C が有意に減少したが, 他の項目に有意差はみられなかった。

一次除菌が成功した 133 例中 54 例 (男 19 例, 女 35 例, 平均 75±10 歳) と不成功の 31 例中 14 例 (男 8 例, 女 6 例, 平均 71±7 歳) で, 除菌前後の FMD の変化を検討した (図 6)。除菌成功群で FMD は 3.3±1.7% から 5.6±2.2% へと有意 ($p<0.0001$) に増加したが, 不成功群では 4.0±1.7% から 3.2±1.9% へと有意な変化は示さなかった。除菌成功

表5 除菌前後の心拍数, 血圧, 血液生化学検査の推移

	除菌成功群 (n=106)			除菌不成功群 (n=26)		
	除菌前	除菌後	p 値	除菌前	除菌後	p 値
心拍数 (ppm)	70±11	69±10	0.2579	66±10	68±14	0.4791
収縮期血圧 (mmHg)	135±17	131±18	0.2232	133±18	128±20	0.2629
拡張期血圧 (mmHg)	76±11	73±10	0.1374	78±9	77±12	0.9802
血清総タンパク (g/dl)	7.0±0.5	7.0±0.5	0.9480	7.0±0.5	6.9±0.5	0.5172
総コレステロール (mg/dl)	194±33	193±37	0.7905	187±29	174±24	0.0319
トリグリセリド (mg/dl)	117±58	122±60	0.3183	97±38	100±37	0.6994
LDL-C (mg/dl)	105±26	110±30	0.0278	101±25	99±23	0.5862
HDL-C (mg/dl)	52±15	52±14	0.5963	53±9	50±6	0.0145
血清クレアチニン (mg/dl)	0.92±0.29	0.94±0.31	0.3159	0.87±0.21	0.86±0.15	0.4453
血清尿酸値 (mg/dl)	4.9±1.2	5.0±1.2	0.1844	4.8±1.2	5.0±1.4	0.4360
Hs-CRP (mg/dl)	0.305±0.511	0.149±0.175	0.0012	0.152±0.260	0.163±0.220	0.8776
白血球数 (×10 ² /mm ³)	53±13	51±15	0.1436	53±9	51±8	0.2326
ヘマトクリット (%)	36±5	36±4	0.7135	37±4	36±4	0.1217

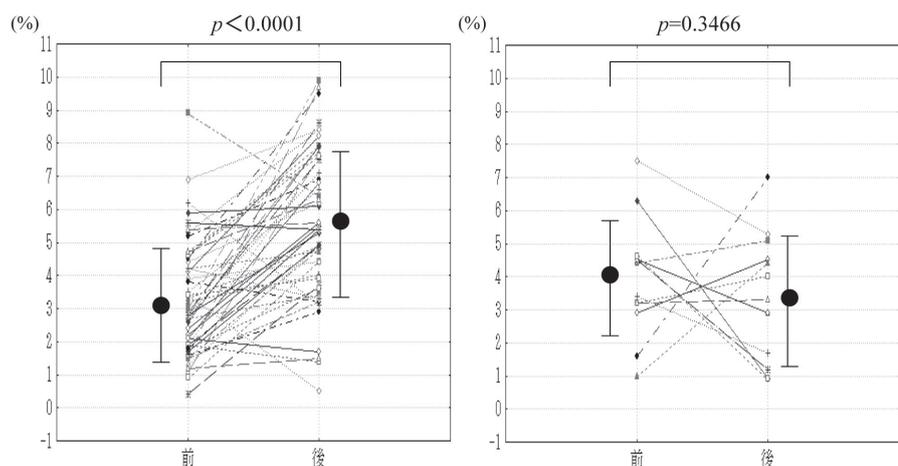


図6 *H. pylori* 除菌前後の FMD の変化
 A: 除菌成功群 (n=54)
 B: 除菌不成功群 (n=14)

A | B

群における除菌前後の FMD の改善度と CRP の減少度の相関を図7に示す。ΔFMD(y) と ΔCRP(x) の間には $y=3.1151x+1.9696$, $r=0.3221$, $p=0.0183$ の有意な正相関がみられた。

V. 考 察

H. pylori 感染者の胃癌発生頻度は非感染者の 20 倍以上と報告されており¹⁴⁾, 胃癌抑制のための *H. pylori* 感染症の診断と積極的除菌の重要性が「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 年改訂版」に示された¹⁾. 一般社会における *H. pylori* 感染率に関しては, その診断法によって違いがみられるが, 健診時の血清抗体陽性率によれば, 加齢と共に陽性率は高くなる¹⁵⁾. しかし, 近年抗体保有率は各年代で低下してきており, *H. pylori* 感染の新たな発生は抑制されてきている¹⁶⁾. 今回の検討で迅速ウレアーゼ試験の *H. pylori* 陽性率は 70.7% と高く, 80 歳以

上の超高齢者では *H. pylori* 感染率が最も高かったが, 年齢別の有意差はみられなかった. *H. pylori* 感染の診断法による違いがあるが, 一般的に高齢者で高く, 80% 前後とされている¹⁷⁾. われわれの対象の陽性率がこれまでの報告よりやや少ない原因として, 検査時に PPI 等の抗潰瘍薬を中止していなかった症例が一部含まれていたこと, 陽性率のより高い尿素呼気試験や抗体法でなく, 迅速ウレアーゼ試験のみを用いたことなどが考えられる. いずれにしても高齢者では 70% から 80% の高い *H. pylori* 感染率を示しており, 膨大な数の *H. pylori* 感染者が存在すると思われる. ガイドラインでは「*H. pylori* 感染症」の積極的な除菌が提案されているが, 現実には保険診療の制約もあって PPI+AMPC+CAM を用いた一次除菌施行率は低いものと思われる. われわれの施設でも「*H. pylori* 感染症」と診断した症例に対する一次除菌施行率は 56.2% と, ガイドラインに沿った実施率にはなっていない. 保

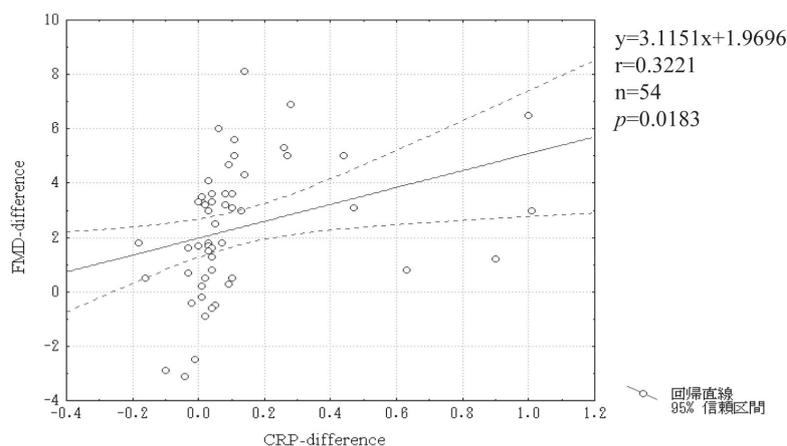


図7 *H. pylori* 除菌成功群における除菌前後のCRPとFMDの変化度の相関

険診療の制約の見直しを含めて、今後の課題と思われる。

動脈硬化や糖尿病などの生活習慣病と持続的な *H. pylori* 感染との関連性が指摘されているが²⁾、動脈硬化と *H. pylori* 感染との関連性を直接証明できた報告は少なく^{18,19)}、関連性を否定する報告が多い²⁰⁻²²⁾。 *H. pylori* 感染と冠動脈疾患との関連性についても肯定的な報告³⁻⁷⁾がある一方で、否定的な報告⁸⁻¹¹⁾も多く、一定しない。今回の検討で冠動脈疾患群では *H. pylori* 感染陽性率が84.4%と、冠動脈疾患のない症例に比して有意に高く、 *H. pylori* 感染と冠動脈疾患との関連性が示唆された。そして冠動脈疾患と *H. pylori* 感染との関連性は男性に有意で、女性には関連性がみられず、 *H. pylori* 感染に性差が存在している。しかし、中年男性において *H. pylori* 感染と冠動脈疾患との間に関連性がなかったという報告もみられる²³⁾。冠動脈疾患における *H. pylori* 感染陽性率は高齢者で高く、80歳以上の超高齢者では87.7%で、非冠動脈疾患群との間に有意差がみられたが、それ以下の年代では有意差はみられなかった。冠動脈疾患における *H. pylori* 感染の頻度は年齢に依存していることが推測される。

H. pylori の除菌による血液生化学検査やFMDの変化を検討した報告はみられない。また *H. pylori* 感染がもたらす血管内皮機能障害の報告も少ない^{12,13)}。FMDを用いた研究には常に測定法の精度や再現性の問題が付きまとう。本研究は一人の生理検査技師によってFMDが測定されたが、上腕血管径の観察者内再現性の相関係数は0.8834であり、0.95を超える高い再現性は得られていない。また、FMDには年齢以外にさまざまな要因が影響しており、測定条件を出来るだけそろえることが要求される。このために慢性炎症性疾患合併例、認知症例、パーキンソン病などの自律神経障害例、FMD測定時に収縮期血圧が180 mmHg以上の症例、不整脈多発例、胸部症状のある症例、熱発例、その他の急性期疾患のある症例などを出来るだけ除外して検討した。正常者におけるFMDは年齢に対して有意な負相関を示した。本装置を用いた

Tomiyamaら²⁴⁾の検討では、50歳まではFMDと年齢は負相関するが、それ以上の高齢者では年齢との相関はみられていない。高齢者のFMDには加齢による動脈硬化危険因子の関与が大きくなるために年齢との相関がみられなくなるとされているが、われわれの正常例における検討では50歳以上の高齢でも年齢と負相関を示している。高齢者におけるFMDの取り扱いについては今後の課題と思われるが、Yeboahら²⁵⁾の疫学研究では、高齢者においてもFMDが心血管イベントの予測因子になり、有用としている。今回、FMD検査対象が平均73歳という高齢であり、正常高齢者でのFMDを回帰式で求めると、73歳のFMDの95%信頼区間の下限値は6.04%であった。平均年齢73歳の高齢者群ではFMD 6.0%以下は血管内皮機能が低下していると考えられる。 *H. pylori* 感染陽性群のFMDは平均4.4%であり、正常値より明らかに低く、一方陰性群は平均7.3%で正常値内であった。FMD測定群において *H. pylori* 感染に影響する因子に性差や年齢、BMIや血圧は入らず、また血液生化学検査も高感度CRPを除いて影響はしなかった。高感度CRPは心血管疾患の危険因子の一つとしてよく知られているが²⁶⁾、今回の対象でも *H. pylori* 感染陽性例で有意に高値を示していた。FMDは冠動脈疾患の有無にかかわらず *H. pylori* 感染陽性例で有意に低下していたが、冠動脈疾患群では *H. pylori* 感染陽性例で平均3.9%と著明に低下していた。 *H. pylori* 感染による内皮細胞機能障害の機序は明らかにされていないが、 *H. pylori* 感染陽性者の大動脈壁に *H. pylori* のDNAがしばしば証明されることより¹⁸⁾、直接的に血管内皮細胞の構造と機能を傷害している可能性がある。また *H. pylori* の抽出液が培養内皮細胞の活性を傷害することも報告されている²⁷⁾。 *H. pylori* 感染によって葉酸やビタミンB₆、B₁₂の吸収障害が起こるが、そのために高ホモシステイン血症が惹起され、過剰なホモシステインが内皮細胞に中毒性に作用して血管内皮細胞を損傷し、一酸化窒素(NO)の生成減少と血栓形成を促進することが

報告されている^{28, 29)}。そして葉酸の補給で血管内皮機能が改善することが糖尿病患者で明らかにされている³⁰⁾。Oshimaら¹³⁾の日本人正常男性における *H. pylori* 感染陽性例の検討でも CRP の上昇と伴に FMD の低下が指摘されている。最近の研究では *H. pylori* の病原因子である Cytotoxin-associated Gene-A (CagA) 陽性の *H. pylori* 感染が脳梗塞や冠動脈疾患に多いとされ³¹⁾、CagA と冠動脈壁プラーク内のタンパクとの交差によって冠動脈疾患が進展することが報告されている³²⁾。今後病原因子 CagA と冠動脈疾患との関連性も明らかにされてくると思われる。

H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2009 年改訂版¹⁾でも明らかなように、胃癌予防のための *H. pylori* 感染に対する除菌の重要性が提唱されている。われわれの施設における除菌施行率は *H. pylori* 感染陽性者の 56% とやや低かったが、一次除菌成功率は 82.5% であり、他の報告^{33, 34)}と同様高い除菌率を示していた。除菌による FMD の改善は、現在まで報告されていない。除菌成功群で FMD は $3.3 \pm 1.7\%$ から $5.6 \pm 2.2\%$ へと有意に増加したが、不成功群では有意な変化は示さなかった。一方、高感度 CRP は除菌成功例で有意に低下したが、不成功例では変化がみられなかった。除菌不成功群の症例数が 14 例と少なく、また不成功群で FMD 変化のばらつきが大きく、FMD の測定精度や測定環境などの要因も考えられる。特に高齢者を対象にした FMD の測定精度にはわずかな体動などによるばらつきが大きく、動脈壁硬化の進展度も多様であり、今後症例数を増やして再検討することが必要と思われる。除菌による FMD 改善の機序は不明であるが、除菌による炎症性サイトカインの抑制が、血管内皮細胞の NO 産生を促し、FMD の改善をもたらしたことが推測される。炎症惹起物質の CRP は強力な動脈硬化促進因子であり、除菌による CRP の減少が FMD の改善をもたらしたと考えられる。今回の検討でも除菌成功群では、高感度 CRP の減少度と FMD の改善度に有意な正相関がみられている。除菌対象年齢が平均 73 歳という高齢にもかかわらず、除菌に成功すれば血管内皮機能の改善が得られており、今後心血管イベントの抑制と長期予後の改善が得られることが期待される。

VI. 本研究の限界

H. pylori 感染の有無を迅速ウレアーゼ試験(ピロリテック)を用いて幽門前庭部と胃体部大彎の 2 カ所から胃粘膜を採取して診断したが、診断精度は尿素呼気試験に比しやや劣るとされている。陽性診断には両者の併用が必要と思われる。

FMD 測定には計測上の問題やさまざまな影響因子があって再現性に問題が残る。特に 70 歳以上の高齢者の FMD 精度は、血管壁の動脈硬化の多様性もあり個人差が大きい。高齢者の FMD の正常値の設定に更に多くの正常対象が必要とされる。除菌不成功群の FMD におい

て、前後で大きく FMD が変化する症例がみられており、不成功の要因と FMD の変化との関連性を症例ごとに検討することも必要と思われる。また除菌成功群の中にも FMD が悪化する症例が少数含まれており、これらの症例の検討も必要である。

VII. 結 論

H. pylori 感染陽性例では高血圧、冠動脈疾患の合併頻度が高く、特に 80 歳以上の超高齢者冠動脈疾患で *H. pylori* 感染陽性率が高い。*H. pylori* 感染の一次除菌率は 80% 以上であり、除菌によって CRP が減少するとともに、FMD も改善する。高齢者においても積極的な除菌治療で血管内皮機能が改善することが明らかになり、結果的に心血管イベントの抑制につながると思われる。

文 献

- 1) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会: *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2009 年改訂版. 日本ヘリコバクター会誌 2009; **10**(Suppl): 1-23
- 2) Longo-Mbenza B, Nkondi Nsenga J, Vangu Ngoma D: Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by *Helicobacter pylori* infection and treated by antibiotics. Int J Cardiol 2007; **121**: 229-238
- 3) Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC: Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994; **71**: 437-439
- 4) Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, Levy J, Blakeston C, Seymour CA, Camm AJ, Northfield TC: Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. BMJ 1995; **311**: 711-714
- 5) Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuocco L, Gasbarrini A, Grillo RL, Fedeli G, Gasbarrini G, Maseri A: Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. Circulation 1998; **97**: 1675-1679
- 6) Pieniazek P, Karczewaka E, Duda A, Tracz W, Pasowicz M, Konturek SJ: Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. J Physiol Pharmacol 1999; **50**: 743-751
- 7) Vcev A, Nakic D, Mrden A, Mirat J, Balen S, Ruzic A, Persic V, Soldo I, Matijevic M, Barbic J, Matijevic V, Bozic D, Radanovic B: *Helicobacter pylori* infection and coronary artery disease. Coll Antropol 2007; **31**: 757-760
- 8) Strandberg TE, Tilvis RS, Vuoristo M, Lindroos M, Kosunen TU: Prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and cardiovascular disease, and social class. Br Heart J 1995; **74**: 497-501
- 9) Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM: *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. BMJ 1997; **315**: 1199-1201
- 10) Starchan DP, Mendall MA, Carrington D, Butland BK,

- Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC: Relation of *Helicobacter pylori* infection to 13-year mortality and incident ischaemic heart disease in the Caerphilly prospective heart disease study. *Circulation* 1998; **98**: 1286–1290
- 11) Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G, Hombach V, Maerz W, Pepys MB, Brenner H: Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease. *Circulation* 1999; **100**: 2326–2331
 - 12) Tobin NP, Henehan GT, Murphy RP, Atherton JC, Guinan AF, Kerrigan SW, Cox D, Cahill PA, Cummins PM: *Helicobacter pylori*-induced inhibition of vascular endothelial cell functions: A role for VacA-dependent nitric oxide reduction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; **295**: H1403–H1413
 - 13) Oshima T, Ozono R, Oishi Y, Teragawa H, Higashi Y, Yoshizumi M, Kambe M: Association of *Helicobacter pylori* infection with systemic inflammation and endothelial dysfunction in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1219–1222
 - 14) Ricci C, Holton J, Vaira D: Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; **21**: 299–313
 - 15) Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyren O: *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001; **121**: 784–791
 - 16) 菊池正悟 : *Helicobacter pylori* 感染の動向—海外と日本を対比して—. *Helicobacter Research* 2004; **8**: 474–478
 - 17) Kobayashi T, Kikuchi S, Lin Y, Yagyu K, Obata Y, Ogihara A, Hasegawa A, Miki K, Kaneko E, Mizukoshi H, Sakiyama T, Tenjin H: Trends in the incidence of gastric cancer in Japan and their associations with *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy. *Gastric Cancer* 2004; **7**: 233–239
 - 18) Iriz E, Cirak MY, Engin ED, Zor MH, Erer D, Ozdogan ME, Turet S, Yener A: Detection of *Helicobacter pylori* DNA in aortic wall and left internal mammary artery biopsies. *Tex Heart Inst J* 2008; **35**: 130–135
 - 19) Sawayama Y, Hamada M, Otaguro S, Maeda S, Ohnishi H, Fujimoto Y, Taira Y, Hayashi J: Chronic *Helicobacter pylori* infection is associated with peripheral arterial disease. *J Infect Chemother* 2009; **14**: 250–254
 - 20) Reszka E, Jegier B, Wasowicz W, Lelonek M, Banach M, Jaszewski R: Detection of infections agents by polymerase chain reaction in human aortic wall. *Cardiovasc Pathol* 2008; **17**: 297–302
 - 21) Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Mezzani A, Novo G, Novo S: The predictive role of C-reactive protein in patients with hypertension and subclinical atherosclerosis. *Intern Med J* 2009; **39**: 539–545
 - 22) Honda C, Adachi K, Arima N, Tanaka S, Yagi J, Morita T, Tanimura T, Furuta K, Kinoshita Y: *Helicobacter pylori* infection dose not accelerate the age-related progression of arteriosclerosis: a 4-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; **23**: e373–e378
 - 23) Whincup P, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Hawkey C, Atherton J: Prospective study of potentially virulent strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease in middle-aged men. *Circulation* 2000; **101**: 1647–1652
 - 24) Tomiyama H, Matsumoto C, Yamada J, Teramoto T, Abe K, Ohta H, Kiso Y, Kawauchi T, Yamashina A: The relationships of cardiovascular disease risk factors to flow-mediated dilatation in Japanese subjects free of cardiovascular disease. *Hypertens Res* 2008; **31**: 2019–2025
 - 25) Yeboah J, Crouse JR, Hsu F-C, Burke GL, Herrington DM: Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007; **115**: 2390–2397
 - 26) Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, Elwood PC: C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 1999; **21**: 1584–1590
 - 27) Kalia N, Jones C, Bardhan DK, Reed MW, Atherton JC, Brown NJ: Effects of genotypically different strains of *Helicobacter pylori* on human microvascular endothelial cells in vitro. *Dig Dis Sci* 2001; **46**: 54–61
 - 28) Sung JJ, Sanderson JE: Hyperhomocysteinemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. *Heart* 1996; **76**: 305–307
 - 29) Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, Leopold JA, Rudd MA, Trolliet M, Heydrick S, Stark R, Klings ES, Moldovan NI, Yaghoubi M, Goldschmidt-Clemont PJ, Fraber HW, Cohen R, Loscalzo J: Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 2000; **106**: 483–491
 - 30) Van Etten RW, de Koning EJP, Verhaar MC, Gaillard JM, Rabelink TJ: Impaired NO-dependent vasodilatation with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is restored by acute administration of folate. *Diabetologia* 2002; **45**: 1004–1010
 - 31) Diomedes M, Stanziane P, Sallustio F, Leone G, Renna A, Misaggi G, Fontana C, Pasqualetti P, Pietroiusti A: Cytotoxin-associated Gene-A-positive *Helicobacter pylori* strains infection increases the risk of recurrent atherosclerotic stroke. *Helicobacter* 2008; **13**: 525–531
 - 32) Franceschi F, Nicoli G, Ferrante G, Gasbarrini A, Baldi A, Candelli M, Feroce F, Saulnier N, Conte M, Roccarina D, Lanza GA, Gasbarrini G, Gentiloni SN, Crea F: CagA antigen of *Helicobacter pylori* and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis* 2009; **202**: 535–542
 - 33) Miwa H, Sakaki N, Sugano K, Sekine H, Hihuchi K, Uemura N: Comparison of the efficacy of 400 mg and 800 mg of clarithromycin used with lansoprazole and amoxicillin in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J Gastroenterol* 2000; **35**: 536–539
 - 34) Higuchi K, Maekawa T, Nakagawa K, Chouno S, Hayakumo T, Tomono N, Orino A, Tanimura H, Asahina H, Matsuura N, Endo M, Hirano M, Sakamoto C, Inomoto T, Arakawa T: Efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and high- and low-dose clarithromycin in Japanese patients: a randomized, double-blind, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2006; **26**: 403–414