

厚生科学研究費補助金
(長寿科学総合研究事業)

高齢者の消化・吸収機能の維持に関する研究

京都大学医学研究科消化器病態学講座
主任研究者 千葉 勉

厚生科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者の消化・吸収機能の維持に関する研究

平成12年度 総括研究報告書

主任研究者 千葉 勉

平成13(2001)年 4月

目 次

I, 総括研究報告	
高齢者の消化・吸収機能の維持に関する研究-----	1
千葉 勉	
II, 分担研究報告	
1, ヘリコバクタ・ピロリの高齢者の消化吸収に及ぼす-----	13
影響に関する研究	
木下 芳一	
2, 高齢者における腸管粘膜防御機構の解析 -----	19
日比 紀文	
3, 高齢者の鉄・電解質の吸収能の検討 -----	23
高後 裕	
4, 高齢者の胆管癌の新しい内視鏡治療法の開発-----	27
菅野健太郎	
5, グレリンの摂食調節機序ならびに高齢者に-----	31
おける臨床的意義に関する研究	
中里 雅光	
III, 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	35
IV, 研究成果の刊行物・別刷 -----	49

別添4

厚生科学研究費補助金（長寿科学研究事業） 総括研究報告書

高齢者の消化・吸収機能の維持に関する研究

主任研究者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器病態学講座 教授

高齢者の消化吸収能の向上および消化管の免疫能の改善を目的として、加齢による消化器臓器の生理機能の変化を明らかにするとともに、種々の新しい消化吸収に関与する物質の役割を明らかにしようとした。その結果、高齢者ではヘリコバクタ・ピロリ感染によってその消化管機能が影響を受けていることが明らかとなった。さらに鉄吸収に関与する Nramp2、腸管の免疫に関与する IgG 結合蛋白 FcBP、摂食を促進させるグレリンの生理的役割が明らかとなるとともに、これらが加齢によって変化する可能性が示唆された。

研究組織

千葉 勉（京都大学大学院医学研究科消化器病態学講座 教授）

木下芳一（島根医科大学第二内科 教授）

日比紀文（慶応大学医学部内科 教授）

高後 裕（旭川医科大学第三内科 教授）

菅野健太郎（自治医科大学消化器内科 教授）

中里雅光（宮崎医科大学 第三内科 講師）

A. 研究目的

高齢者では加齢による消化器臓器の機能低下によって様々な消化吸収障害が生じることが知られている。しかし従来から消化器臓器は加齢による変化が生じにくい臓器であると考えられてきたため、加齢による消化吸収障害の実態、あるいは機序についてはほとんど解明されてい

ない。ところが日本人の高齢化が進む中、高齢者の消化吸収障害の存在が明らかとなり、さらにそれに基づく疾病の増加、日常生活の QOL の低下などの問題が指摘されるようになってきた。事実、高齢者では低蛋白血症、低ナトリウム血症、鉄欠乏などが見られるが、これらは加齢による消化吸収の変動によるものであり、それぞれ、浮腫、血圧異常、貧血などの病態に深く関わっている。また消化管免疫機能の加齢による変化は、消化吸収能に影響を及ぼすとともに高齢者の感染に対する予防能にも大きな変化をもたらしている。こうした中、ヘリコバクタ・ピロリ (HP) が発見されその研究が進む中、胃粘膜の萎縮など従来加齢による変化と考えられていた病態が、HP 感染が原因であることも分かってきた。このように加齢による消化器臓器の機能や形態の変

化についてはもう一度みなおすべき時期にきている。そこで本研究では、高齢者の消化吸収能の向上あるいは消化管の免疫能の改善を目的として、まず加齢による消化器臓器の生理機能の変化を明らかにし、そしてそれに基づいて、高齢者の消化吸収の障害の機序を明らかにすることを試みた。そして今後これらの成果を高齢者の食生活や栄養療法に応用して、高齢者の電解質やビタミンを含む栄養障害の改善に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

1. 健康診断を受診した健常者2500例に対して、本研究の目的を十分に説明してインフォームド・コンセントを得た後、検診で採血された残りの血清を用いて抗HP-IgG抗体を測定して、HP感染の診断をおこなった。これらHP陽性者、陰性者について、検診で得られた血液学的、生化学的データの集積をおこない、各年齢層別に種々の検査で陽性陰性者間で差があるかいなかを検討した。
2. 高齢者における腸管粘膜免疫装置の機能を明らかにするために、病原性大腸菌に対するIgG Fc-binding proteinによる防御反応をIn vitroの系において解析した。まずELISAによりFcBPとIgGの結合活性を評価した。HRP標識ヒトIgG, AおよびラビットIgGのFcBPとの結合をELISAにより測定し、そのbinding activityを解析した。つぎにヒトmucinおよびFcBPに対するモノクローナル抗体とFcBPの結合を測定

した。さらに腸内細菌抗原としての病原性大腸菌と抗血清との結合についても検討した。またFcBP存在、非存在下で特異抗体の病原性細菌にたいする発育阻止効果を検討した。そして羊赤血球細胞(SRBC)とanti-SRBCの補体を介した要訣反応のFcBP存在かでの変動も検討した。

3. 高齢者の鉄の吸収の動態を明らかにするために、十二指腸において鉄吸収に関与するNramp2遺伝子の役割について検討した。Nramp2に対するポリクローナル抗体を作成し、消化管上皮、肝組織におけるNramp2蛋白の発現を免疫組織学的に検討した。また消化管上皮細胞株であるCaco2におけるNramp2の発現とその発現様式を検討した。さらにそれらの細胞株におけるトランスフェリン鉄および自由鉄の取り込みを検討した。
4. 合成ラットグレリンを若齢と高齢Wistar系雄ラットの側脳室内へ単回投与と(5 pmol-2nmol)慢性投与(12日間、250pmol/日)をおこなった。その後、行動量、摂食量、体重、節水量などを解析した。同時にグレリン受容体アンタゴニスト、抗グレリンIgG抗体を投与して、内因性グレリンの作用も検討した。

上記の動物実験は各大学の動物実験施設の定める動物実験に関するガイドラインに基づいておこなわれた。

C. 研究結果

1. 対象のうち1200例がHP陽性、1300例が陰性であった。両者間でbody mass Index、血圧、総コレステロール、血清総蛋白、中性脂肪、血糖、ヘモグロビン、電解質、鉄などに差はなかった。このようにHP感染は全体として高齢者、若年者を問わずその栄養状態、消化吸収能に大きな影響を及ぼさないものと考えられた。ただ、HDL-コレステロールはHP感染例では非感染例に比して有意に低く、またその差は年齢層が高くなるほど大きいことが明らかとなった。このHP感染例におけるHDL-コレステロールの低下は、感染にともなう萎縮性胃炎の進展、しいては胃酸分泌の低下が原因なのか、あるいは感染による胃粘膜の炎症が原因であるかは不明であった。
2. FcBPとHRPウサギIgGとの結合から、FcBPはヒトのみならずウサギのIgGとも結合することが分かった。つぎにウサギ下痢原性大腸菌(RDEC-1)は抗RDEC-1ウサギIgGを介してFcBPと結合することが判明した。これらウサギ下痢原性大腸菌と抗RDEC-1-IgGとFcBPの三つを共培養した場合、大腸菌のコロニー数はFcBPを含まないバッファーで培養したものに比べて著明に減少していた。ヒト病原性大腸菌、さらにネズミチフス菌を用いた実験でも同じ結果がえられた。一方、羊赤血球(SRBC)を抗羊赤血球ウサギIgG、FcBPおよびウサギ補体で反応させた時の補体による溶血はFcBPを抜いた場合に比べて著明に抑制された。またFcBPをボイルして失活させたあと、FcBPを先に過剰の非免疫ウサギIgGでブロックしたものでは溶血は阻止できず、FcBPを抜いたものとはほぼ同程度の溶血であった。
3. Nramp2の発現を免疫組織学的にみたところ、十二指腸上皮では繊毛上皮内腔側表面に強く発現していた。これに対して肝組織では細胞表面への発現は認められなかった。つぎに肝癌細胞株HLFにNramp2遺伝子を導入したところ、導入細胞では肝組織で見られたのと同様に細胞質にのみ発現し細胞膜には発現はなかった。それに対してCaco2細胞では細胞質に加えて細胞表面に発現がみとめられ、Nramp2の発現部位には組織特異性があると考えられた。この発現の違いが鉄の吸収にどのように影響するかをみるために、トランスフェリン受容体を介するトランスフェリン鉄の取り込みをみたところ、Nramp2遺伝子導入HLF細胞におけるトランスフェリン鉄取り込みには影響はなかった。
4. In situ hybridizationと免疫電顕から胃のグレリンは内分泌細胞であるA-like細胞(またはX細胞)で産生されていることが分かった。グレリンはヒトとラットで強力な成長ホルモン放出活性を示したが、この作用は高齢ラットでは低下していた。グレリンのラット脳室内投与は明期、

暗期、絶食後いずれの時期でも強力な摂食亢進作用をしめした。高齢ラットではその摂食亢進作用は若年ラットよりも明らかに低下していた。抗グレリン IgG の脳室内投与によりラットの摂食量は減少したことから内因性のグレリンは摂食亢進物質として作用していることが明らかとなった。グレリンの摂食亢進作用は成長ホルモン欠損ラットでもみられることから、成長ホルモンを介していないことが判明した。グレリンを慢性投与すると著明な体重増加が認められたが、血糖、インスリン、中性脂肪、コレステロールには変動はなかった。空腹時のヒト血漿グレリン濃度は肥満者で低く、神経性食欲不振症のようなやせでは高く、body mass Index と逆相関していた。また高齢者の萎縮性胃炎では低下していた。

D. 考察

今回の研究では、まず高齢者の消化吸収能が一定程度 HP 感染によって影響を受けていることが明らかとなった。わが国では諸外国に比べて HP 感染率が極めて高く、70 歳以上ではその感染率は 80% 以上にも達するとされている。従来から高齢者では胃粘膜は萎縮し、その結果胃酸分泌は著明に低下することが知られていたが、最近になって、この高齢者の胃粘膜の萎縮や酸分泌の低下は加齢による変化ではなくて HP 感染によるものであることが判明した。そこで本研究で

は HP 感染が高齢者の栄養素の吸収にどのように影響するかが検討されたが、HP 感染者でその値が低下していたのは HDL コレステロールのみであった。この HDL コレステロールの低下が消化管からの脂質の吸収の変化によっているのかどうかは十分明らかではないが、興味深いことにこの HP 陽性者と陰性者の差は高齢者ほど著明であった。今後こうした差が、高齢者の動脈硬化に影響を及ぼすかいなかについての検討が必要である。

一方、今回は新しく発見、あるいはその意義が確立された IgG 結合蛋白、Nramp2、さらにグレリンについてその生理的意義が検討された。

まず腸管の杯細胞から研究者（日比）らが発見した IgG の Fc 部分に結合する蛋白 FcBP について検討を加えたが、その結果 FcBP は各種の有害な腸内細菌とそれに対する特異的 IgG と免疫複合体を形成することが判明した。さらにこれらの三種の混合培養をおこなうと腸内細菌の生育が阻止されることが判明した。さらに FcBP はムチンとも結合するため、これらの FcBP と特異抗体の複合体が腸管粘液の中で強い抗菌作用を発揮する可能性が強く示唆された。今後こうした反応が加齢によってどのように変化していくかを検討すべきである。

Nramp2 は十二指腸の粘膜細胞に存在して鉄の吸収に関与していると考えられる。事実消化管上皮では鉄欠乏時には Nramp2 の発現は増強し、腸管での鉄吸収能は上昇する。しかしながら高齢者においては単純な細胞内鉄濃度による発現調

節だけではなく、慢性炎症などの種々の基礎疾患の合併による全身的な影響が考えられる。今回の検討では Nramp2 が消化管上皮と肝細胞で発現様式に差があることが判明したが、その機能の差までは明らかとならなかった。今後高齢者の貧血発症機序をあきらかにするうえで

Nramp2 が鉄の吸収、利用、貯蔵それぞれの場で、鉄代謝にどのように作用しているのか、また加齢によってどのように変化するのかについて明らかにする必要がある。

高齢者ではしばしば特に誘因なく食欲が低下する。今回の検討で高齢ラットではグレリンに対する食欲亢進反応が低下していることが明らかとなった。したがって高齢者の食欲についてグレリンの動態が関与している可能性が十分に考えられた。特にグレリンが胃でもっとも多く産生されていることを考慮すると、加齢や HP 感染による胃粘膜の萎縮などでグレリンがどのように変動するのか、さらにその変動が食欲にどのように影響するのかについてが今後の検討課題となるであろう。

D. 結論

1. HP 感染者と非感染者では体重、血清総コレステロール、総蛋白、中性脂肪、血糖、ヘモグロビン濃度には差がなかったか、HDL コレステロールのみ感染者で低下していた。またその差は高齢者ほど強かった。
2. 杯細胞から分泌される IgG 結合蛋白 FcBP は腸粘液中に存在し、粘液中で

特異的 IgG に結合して複合体をつくり強い抗菌作用を発揮する。

3. 十二指腸粘膜に存在する Nramp2 は消化管上皮細胞では細胞膜に存在するが、肝細胞では細胞質に存在した。しかし現時点ではそれぞれに特徴的な作用の差は認められていない。
4. グレリンは胃粘膜の A-like 細胞にあって成長ホルモン分泌を促進し、また食欲を亢進させるが、高齢ラットではその食欲亢進作用は若年ラットに比して明らかに低かった。

E. 研究発表

1. Oshima C, Okazaki K, Matsushima Y, Sawada M, Chiba T, Takahashi K, Hiai H, Katakai T, Kasakura S, Masuda T: Induction of follicular gastritis following post-thymectomy autoimmune gastritis in Helicobacter pylori-infected BALB/c mice. *Infect Immun* 68:100-106:2000.
2. Takaishi S, Sawada M, Morita Y, Seno H, Fukuzawa H, Chiba T: Identification of a novel alternative splicing of human FGF receptor 4: Soluble form splice variant expressed in human gastrointestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 267:658-662:2000
3. Nakase H, Okazaki K, Tabata Y, Uose S, Ohana M, Uchida K, Matsushima Y, Kawanami C, Oshima C, Ikada Y, Chiba T Development of an oral drug delivery system targeting

- immuno-regulating cells in experimental inflammatory bowel disease: A new therapeutic strategy. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 229:15-21:2000.
4. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori K, Chiba T: Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 118:573-581:2000.
 5. Ishihara S, Kaji T, Kawamura A, Rumi MAK, Sato H, Okuyama T, Adachci K, Fukuda R, Watanabe M, Hashimoto T, Hirakawa K, Matsushima Y, Chiba T, Kinoshita Y: Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 611-614:2000.
 6. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, Nakase H, Uose S, Matsushita M, Kawanami C, Imamura M, Chiba T: A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology* 119:502-506:2000.
 7. Watanabe T, Matsushima Y, Nakase H, Iwano M, Hosotani R, Imamura M, Kinoshita Y, Chiba T: Effects of *Helicobacter pylori* infection on Zollinger-Ellison syndrome. *J Gastroenterol* 35:735-741:2000.
 8. Chiba T: The end of the era of maintenance therapy for peptic ulcer disease? *J Gastroenterol*:35:873:2000.
 9. Watanabe N, Ikuta K, Fagarasan S, Yazumi S, Chiba T, Honjo T: Migration and differentiation of autoreactive B-1 cells induced by activated $\gamma \delta$ T cells in antierythrocyte immunoglobulin transgenic mice. *J Exp Med* 192:1577-1586,2000.
 10. Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, Ohana M, Takakuwa H, Hajiro K, Chiba T: Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 95:2788-2794:2000.
 11. Seno H, Takaishi S, Sawada M, Chiba T: Enhanced expression of transforming growth factor TGF- α precursor and TGF- β 1 during Paneth cell regeneration. *Dig Dis Sci*: 2000(in press).
 12. Chiba T, Watanabe T, Ito T: *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in patients with duodenal ulcer in Japan. *Gut* 2000 (in press).
 13. Kanai M, Konda Y, Izumi Y, Nakajima T, K, Takeuchi T, Chiba T: TGF- α blocking apoptotics of gastric pit cells via NF- κ B. *Gastroenterology* 2001 (in press)
 14. Honda K, et al. Molecular basis for hematopoietic/mesenchymal interaction during initiation of Peyer's

- patch organogenesis. *J Exp Med* 193:621-630:2001
- 1 5. Nakase H, Okazaki K, Tabata Y, Uose S, Ohana M, Uchida K, Nishi T, Debreceni A, Itoh T, Iwano M, Kawanami C, Ikada Y, Chiba T.: An oral drug delivery system targeting immune-regulating cells ameliorates mucosal injury in trinitrobenzen sulfonic acid-induced colitis with strong inhibition of activated nuclear factor-kappa B in the inflamed colon. *J Pharmacol Exp Therapeutics*. 2001 (in press).
 - 1 6. Uchida K, Okazaki K, Uose S, Nakase H, Ohana M, Oshima C, Matsushima Y, Kawanami C, Hiai H, Masuda T, Chiba T.: Analysis of cytokines in the early development of gastric secondary lymphoid follicles in *Helicobacter pylori*-infected BALB/c mice with neonatal thymectomy. *Infect Immun* 2001 (in press)
 - 1 7. Ohana M, Okazaki K, Oshima C, Debreceni A, Nishi T, Uchida K, Uose S, Nakase H, Matsushima Y, Chiba T.: Blocking of IL-7R signaling prevents the development of *Helicobacter felis* induced gastritis in mice. *Gastroenterology* 2001 (in press)
 - 1 8. 千葉勉 病因論による酸関連疾患へのアプローチ 3) 過酸 消化器の臨床 3, 134-136, 2000.
 - 1 9. 仲瀬裕志、河南智晴、岡崎和一、千葉勉 Microsphere を用いた新しい経口治療 法 消化器科 30, 426-430, 2000.
 - 2 0. 千葉勉 高齢者の消化器疾患 日本老年医学会雑誌 37(5)353-359, 2000.
 - 2 1. 梶山徹、千葉勉 腹痛の鑑別診断の進め方 診断と治療 88(6) 882-891, 2000.
 - 2 2. 岡崎和一、内田一茂、大花正也、千葉勉 膵管狭細型膵炎 内科 86(5),981-986, 2000.
 - 2 3. 梶山徹、千葉勉 21世紀の高齢者疾患はどう変わるか・病型、診断法、治療法など7) 消化器疾患(胃・腸疾患) *Geriatric Medicine* 39(1), 65-69, 2001.
 - 2 4. Kinoshita Y, Ishihara S. Mechanism of gastric mucosal proliferation induced by gastrin. *J Gastroenterol Hepatol* 15:D7-D11, 2000.
 - 2 5. Kinoshita Y. Esophageal mucosal acid sensitivity -normal or abnormal? *J Gastroenterol* 35:310-311, 2000.
 - 2 6. Ishihara S, Kaji T, Kinoshita Y, et al. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 14:611-614, 2000.
 - 2 7. Adachi K, Ishihara S, Kinoshita Y, et al. Efficacy of sucralfate for *Helicobacter pylori* eradication triple therapy in comparison with a lansoprazole-based regimen. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 14:919-922, 2000.
 - 2 8. Katsube T, Adachi K, Kinoshita Y, et al.

- Helicobacter pylori infection influences nocturnal gastric acid breakthrough. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 14:1049-1056, 2000.
29. Kawamura A, Adachi K, Kinoshita Y, et al. Helicobacter pylori infection and family history of gastroduodenal diseases in a Japanese population. *Am. J. Gastroenterol.* 95:2987-2988, 2000.
30. Adachi K, Katsube T, Kinoshita Y, et al. CYP2c19 genotype status and intragastric pH during treatment with lansoprazole or rabeprazole. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 14:1259-1266, 2000.
31. Kinoshita, Y, Ishihara S. What is the role of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 2C peptide produced in the gastrointestinal tract? *J Gastroenterology*, 36:62-64, 2001.
32. Kazumori H, Ishihara S, Kinoshita Y, et al. Analysis of gastrin receptor gene expression in laser capture microdissection. *FEBS LETTERS* 189:208-214, 2001.
33. Kawamura A, Adachi K, Kinoshita Y, et al. Prevalence of functional dyspepsia and relationship with Helicobacter pylori infection in a Japanese population. *J. Gastroenterol. Hepatol* 2001(In press).
34. 木下芳一. ヘリコバクテラ・ピロリ感染症の診断と治療. 島根県病院薬剤師会雑誌 48:46-49, 2000.
35. 結城美佳, 足立経一, 木下芳一. 高齢者の胃酸分泌と H. pylori. *老年消化器病* 12:199-205, 2000.
36. Takashi H, Ohara S, Hibi T, et al.: Circulating autoantibodies against purified colonic mucin in ulcerative colitis. *J. Gastroenterol* 35: 20-27, 2000.
37. Nakazawa A, Hibi T: Is fish oil(n-3 fatty acids) effective for the maintenance of remission in Crohn's disease. *J. Gastroenterol* 35: 173-175, 2000.
38. Kanai T, Watanabe M, Hibi T, et al.: Regulatory Effect of interleukin-4 and interleukin-13 on colon cancer cell adhesion. *Br. J. Cancer* 82: 1717-1723, 2000.
39. Kashiwagi K, Watanabe M, Hibi T, et al.: Microsatellite instability in the mucosa with chronic gastritis is a predictable maker for progression from gastritis to adenoma and well-differentiated adenocarcinoma. *Br. J. Cancer* 82: 1814-1818, 2000.
40. Kanai T, Watanabe M, Hibi T, et al.: IL-18 is a potent proliferative factor for intestinal mucosal lymphocytes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 119: 1514-1523, 2000.
41. Naganuma M, Iwao Y, and Hibi T, et al.: Analysis of clinical course and long term prognosis of surgical and non-surgical patients with intestinal

- Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 95(10) : 2848-2851, 2000
- 4 2 . 高後 裕、鳥本悦宏、藤本佳範:鉄代謝とその異常の分子機構、(高久文麿、溝口秀昭、小宮山淳、坂田洋一、金倉讓、編)、*Annal Review 血液* 2001、中外医学社、東京、2001、63-71
- 4 3 . Ikuta K, Fujimoto Y, Suzuki Y, Tanaka K, Saito H, Ohhira M, Sasaki K, Kohgo Y: Overexpression of hemochromatosis protein, HFE, alters transferrin recycling process in human hepatoma cells. *Biochim Biophys Acta.* 1496 (2-3): 221-231, 2000.
- 4 4 . 鳥本悦宏、高後 裕:トランスフェリン受体と赤血球造血、*臨床血液* 41: 554-558, 2000
- 4 5 . 高後 裕、鳥本悦宏:トランスフェリン受容体の分子生物学、*血液フロンティア* 10: 1269-1277, 2000
- 4 6 . 鳥本悦宏、高後 裕: 造血要素の欠乏による貧血 鉄欠乏性貧血(鉄過剰症を含む)、*Current Therapy*, 18: 115-119, 2000
- 4 7 . 斉藤浩之、鈴木康秋、鈴木晶子、藤本佳範、大平基之、高後 裕:肝癌細胞株 HepG2 へのエタノール負荷における鉄代謝関連分子の発現についての検討、*アルコールと医学生物学*、20: 135-139, 2000
- 4 8 . 高後 裕、斉藤浩之:赤血球造血に関わる鉄代謝の腸管-肝臓-骨髄 axis 調節の分子機構。*臨床血液*(印刷中)
- 4 9 . Tamada K, Wada S, Ohashi A, Tomiyama T, Satoh Y, Miyata T, Nakazawa M, Ido K, Sugano K. Intraductal US in assessing the effects of radiation therapy and prediction of patency of metallic stents in extrahepatic bile duct carcinoma. *Gastrointest Endosc* 51: 405-11, 2000.
- 5 0 . Tamada K, Sugano K. Diagnosis and non-surgical treatment of bile duct carcinoma: developments in the past decade. *J Gastroenterol* 35:319-25, 2000.
- 5 1 . Wada S, Tamada K, Tomiyama T, Ohashi A, Utsunomiya K, Higashizawa T, Satoh Y, Isoda N, Sugano K. Intraductal ultrasonographic assessment of coagulation depth during endoscopic microwave coagulation therapy in a canine model. *J Gastroenterol* 35:284-289, 2000.
- 5 2 . Wada S, Tamada K, Tomiyama T, Ohashi A, Utsunomiya K, Higashizawa T, Satoh Y, Isoda N, Sugano K. Endoscopic microwave coagulation therapy for bile duct cancer with intraductal ultrasonographic monitoring: brief case report. *Am J Gastroenterol* 95:1104-5, 2000.
- 5 3 . Tamada K, Miyata T, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, Ido K, Sugano K. Placement of endoscopic naso-biliary drainage does not preclude subsequent percutaneous transhepatic biliary drainage. *J*

- Gastroenterol 35:4445-9, 2000.
- 5 4 . Tamada K, Ohashi A, Tomiyama T, Miyata T, Wada S, Satoh Y, Ido K, Sugano K. Double catheter method to prevent dislodgement during percutaneous transhepatic cholangioscopy. *Gastrointest Endosc* 52:246-50, 2000.
 - 5 5 . Tamada K, Wada S, Tomiyama T, Ohashi A, Satoh Y, Miyata T, Higashizawa T, Gotoh Y, Ido K, Sugano K. Percutaneous recanalization of the bile duct along an endoscopic naso-biliary catheter. *J Gastroenterol* 35:622-6, 2000.
 - 5 6 . Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, Higashizawa T, Miyata T, Ido K, Sugano K. Catheter dislodgement of percutaneous transhepatic biliary drainage: identification of role of puncture sites and catheter sheath. *Abdom Imaging* 25:587-591, 2000.
 - 5 7 . Tamada K, Tomiyama T, Ohashi A, Wada S, Miyata T, Satoh Y, Higashizawa T, Gotoh Y, Ido K, Sugano K. Access for percutaneous transhepatic cholangiography in patients with nondilated bile ducts using nasobiliary catheter cholangiography and oblique fluoroscopy. *Gastrointest Endosc* 52:765-9, 2000.
 - 5 8 . Tamada K, Yasuda Y, Nagai H, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, Ido L, Sugano K. Limitation of three-dimensional intraductal ultrasonography in the assessment of longitudinal spread of extrahepatic bile duct carcinoma. *J Gastroenterol* 35:919-23, 2000
 - 5 9 . Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, Higashizawa T, Gotoh Y, Ido K, Sugano K. Hyperechoic lines as a sonographic confirmatory sign during percutaneous transhepatic biliary drainage. *Abdom Imaging* 26:39-42, 2001.
 - 6 0 . Tamada K, Higashizawa T, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, Ido K, Sugano K. et al. New ropeway-type bile duct biopsy forceps with a side-slit for a guidewire. *Gastrointest Endosc* 53: 89-93, 2001
 - 6 1 . Tamada K, Tomiyama T, Ohashi A, Wada S, Satoh Y, Higashizawa T, Gotoh Y, Ido K, Sugano K. Intraductal ultrasonography for evaluating the patency of biliary metallic stents: correlation with cholangioscopic findings. *Abdom Imaging* 26: 210-4, 2001
 - 6 2 . Tamada K, Ohashi A, Tomiyama T, Wada S, Satoh Y, Higashizawa T, Ido K, Sugano K. Comparison of intraductal ultrasonography with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the identification of residual bile duct stones during

- lithotripsy. *J Gastroenterol Hepatol* 16:100-3, 2001
- 6 3 . Tamada K, Nagai H, Yasuda Y, Tomiyama T, Ohashi A, Wada S, Kanai N, Satoh Y, Ido K, Sugano K. Transpapillary intraductal US prior to biliary drainage in the assessment of longitudinal spread of extrahepatic bile duct carcinoma. *Gastrointest Endosc* 53:300-7, 2001
- 6 4 . Tamada K, Satoh Y, Tomiyama T, Ohashi A, Wada S, Ido K, Sugano K. Multiple biliary ductal biopsies using a sheath with a side port: usefulness of intraductal sonography. *AJR* 176:797-802, 2001
- 6 5 . Tamada K, Kanai N, Wada S, Tomiyama T, Ohashi A, Ido K, Sugano K. Utility and limitation of intraductal ultrasonography in distinguishing between longitudinal cancer extension along the bile duct and inflammatory wall thickening. *Abdom Imaging* 26: (in press) 2001
- 6 6 . Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Ido K, Sugano K. Intraductal ultrasonography for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the bile duct: comparison with polypoid cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 16: (in press) 2001.
- 6 7 . Gotoh Y, Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, Ido K, Sugano K. A new method for deep cannulation of the bile duct by straightening the pancreatic duct. *Gastrointest Endosc* 53: (in press) 2001
- 6 8 . Ohashi A, Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Hagashizawa T, Gotoh Y, Satoh Y, Ido K, Sugano K. Epinephrine irrigation for the prevention of pancreatic damage after endoscopic balloon sphincteroplasty. *J Gastroenterol Hepatol* 16: (in press) 2001
- 6 9 . Eda A, Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Ido K, Sugano K. Sulindac-associated choledocholithiasis. *Am J Gastroenterol* (in press) 2001.
- 7 0 . Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth-hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, 141:4255-4261, 2000.
- 7 1 . Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 275:477-480, 2000.
- 7 2 . Nakazato M, Murakami N, Date Y,

Kojima M, Matsuo H, Kangawa K,
Matsukura S. A role for ghrelin in

the central regulation of feeding.
Nature 409:194-198, 2001.

別添5

厚生科学研究費補助金（長寿科学研究事業）分担研究報告書

ヘリコバクタ・ピロリ感染の高齢者の消化吸収に及ぼす影響に関する研究

木下芳一（島根医科大学医学部内科学講座内科学第二 教授）

ヘリコバクタ・ピロリ感染が高齢者の消化吸収にどのような影響を及ぼしているかを 2500 例の健診受診者を対象として検討をおこなった。ヘリコバクタ・ピロリ感染は、血清中のタンパク、糖、脂質、電解質に臨床的に有意な変化は引き起こさなかった。また、貧血にも大きな影響を及ぼさなかった。ただし、HDL-コレステロールは、ヘリコバクタ・ピロリ感染者で低く、この傾向は高齢者で著明であった。

A. 研究目的

ヘリコバクタ・ピロリは小児期に感染し、慢性の持続感染をおこす結果、胃粘膜に慢性炎症をおこし胃酸分泌能、胃ペプシノーゲン分泌能の低下をおこしていく疾患である。ヘリコバクタ・ピロリは経口的に感染をおこすため十分な衛生環境の整備ができていなかった時代には多くの感染が引き起こされていたが、最近の衛生環境の整備とともに、感染者が減少し、現在の日本では、若年者には感染者は少なく、高齢者に多い、高齢者の疾患となっている。ヘリコバクタ・ピロリ感染の結果、胃酸や消化酵素であるペプシノーゲンの分泌能が低下すると、タンパクや鉄の消化、吸収が低下することも予測される。そこで本研究では、健常者を対象としてヘリコバクタ・ピロリ感染者と非感染者でタンパクの消化吸収が悪いために低タンパク血症にならないか、また鉄の吸収が障害される結果 小球性貧血にならないかについて検討する。

B. 研究方法

研究の対象は健康診断を受診した健常者約 2500 例とし、本研究の目的と方法を十分に説明してインフォームドコンセントを得た後に健診の目的で採血され使用された残りの血清を用いて、抗ヘリコバクタピロリ IgG 抗体の有無を測定することによってヘリコバクタピロリ感染の診断をおこなう。さらにヘリコバクタピロリ陽性者と陰性者別に、健診で得られた血液学的、血液生化学的データの集計を行い、各年齢層別にヘリコバクタピロリ陽性者と陰性者間で、血清タンパク、貧血の程度に差異がある否かの検討をおこなう。

C. 研究結果

対象とした 2500 例のうち、約 1200 例がヘリコバクタ・ピロリ感染陽性者、約 1300 例が

陰性者であった。陽性者と陰性者の間では喫煙者、飲酒者の割合には差異はなく、また BMI (body mass index) にも差がなく、全体としての栄養状態に、ヘリコバクタ・ピロリ感染に伴う胃酸分泌の変化は大きな影響を及ぼさないものと考えられた。また、血圧、総コレステロール、血清総タンパク、中性脂肪、血糖、ヘモグロビン濃度にも差異はなく、塩分、脂肪、糖質、鉄、ビタミン B12 等の吸収にも臨床的に問題となるような吸収障害をヘリコバクタ・ピロリの感染による胃酸分泌の低下はおこしていないことが明らかとなった。

ただ、HDL-コレステロールは、ヘリコバクタ・ピロリ感染例では非感染例と比べて有意に低く、さらに年齢層が低いグループと年齢層が高いグループで比較検討をおこなうと、その差は年齢が高くなるほど大きくなることが明らかとなった。このヘリコバクタ・ピロリ感染例での加齢に伴う HDL-コレステロールの低下は、ヘリコバクタ・ピロリ感染に伴う胃酸分泌が成因であるか、または感染に伴う弱い慢性炎症の存在が原因であるかは不明であったが、ヘリコバクタ・ピロリ感染陽性者の高齢者の動脈硬化に伴う脳血管障害の増加や虚血性心疾患の増加の原因となっている可能性があると考えられる。

D. 考察

2500 例という多数の集団をヘリコバクタ・ピロリ感染者と非感染者に分け、消化吸収の差異が栄養状態にどのような差異を引き起こしているかについて検討したが、HDL-コレステロール以外には臨床的に有意な差異をタンパク、糖、脂質、貧血に認めなかった。一方、HDL-コレステロールの低値は動脈硬化のリスクファクターとなるため、また特に高齢のヘリコバクタ・ピロリ感染者で低下しやすいた

2000.

24)Chiba T, Fukui H, Kinoshita Y. Reg protein: a possible mediator of gastrin-induced mucosal cell growth. *J Gastroenterol*. 35(Suppl 12): 52-56, 2000.

25)Kawashima K, Ishihara S, Kinoshita Y, et al. An adult case of nonrotation of the widgut with appendiceal mucocele. *J. Gastroenterology*. 36: 44-47, 2001.

26)Amano K, Adachi K, Kinoshita Y, et al. Role of hiatus and gastric mucosal atrophy in the development of reflux esophagitis in the elderly. *J. Gastroenterol Hepatol*. 16: 132-136, 2001.

27)Kawamura A, Adachi K, Kinoshita Y, et al. Correlation between microsatellite instability and matachronous disease recurrence after endoscopic mucosal resection of patients with early stage gastric carcinoma. *Cancer*. 91: 339-345, 2001

28)Kinoshita Y, Ishihara S. What is the role of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 2C peptide produced in the gastrointestinal tract? *J. Gastroenterology*, 36: 62-64, 2001.

29)Kazumori H, Ishihara S, Kinoshita Y, et al. Analysis of gastrin receptor gene expression in laser capture microdissection. *FEBS LETTERS*, 189: 208-214, 2001.

30)Watanabe M, Sato S, Kinoshita Y, et al. Partial obstruction of the colon caused by postoperative adhesions after cholecystectomy as a rare from of postcholecystectomy syndrome. *Am. J. Gastroenterol*, 96: 255-256, 2001.

31)Fukuda R, Ishimura N, Kinoshita Y, et al. Co-infection by serologically-silent hepatitis B virus may contribute to poor interferon response in patients with chronic hepatitis C by down-regulation of type-1 interferon receptor gene expression in the liver. *J Med Virol*, 63: 220-227, 2001.

32)Fukuda R, Hamamoto N, Kinoshita Y, et al. Gastrointestinal stromal tumor with a novel mutation of KIT proto-oncogene. *Internal Medicine*.in press

33)Kawamura A, Adachi K, Kinoshita Y, et al. Prevalence of functional dyspepsia and relationship with *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *J. Gastroenterol Hepatol*, in press.

34)Kawamura A, Adachi K, Kinoshita Y, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and its relationship with *Helicobacter pylori* intection in a Japanese population. *Am J Gastroenterol*, in press.

35)Watanabe M, Uchida Y, Kinoshita Y, et al. Report of a case showing a recovery from liver cirrhosis to chronic hepatitis, type C, after glycyrrhizin injection for two years and a sustained response by the following interferon therapy. *Am. J. Gastroenterol*, in press.

36)Adachi K, Ishihara S, Kinoshita Y, et al. Efficacy of ecabet sodium for *Heliconbecter pylori* eradication triple therapy in comparison with a lansoprazole-based regimen. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, in press.

37)Rumi MAK, Sato H, Kinoshita Y, et al. Peroxisome proliferator -activated receptor γ ligand induced growth inhibition of human hepatocellular carcinoma. *British J Cancer*, in press.

め高齢者の健康上の大きな問題となると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 本下芳一. ヘリコバクタ・ピロリ感染症の診断と治療. 島根県病院薬剤師会雑誌, 48: 46-49, 2000.
- 2) 本下芳一. 高齢者のリンパ球増加と顆粒球減少. 日本醫事新報, 3987: 103-104, 2000.
- 3) 本下芳一, 足立経一. Helicobacter pylori 感染と夜間胃酸分泌との関連. Nikkei Medical, 396: 122-127, 2000.
- 4) 結城美佳, 足立経一, 本下芳一. 高齢者の胃酸分泌と H.pylori. 老年消化器病, 12: 199-205, 2000.
- 5) 石原俊治, 本下芳一. II. 生理と病態 5. 胃分泌機序 In: Annual Review 消化器 (戸田剛太郎, 税所宏志, 寺野彰, 幕内雅敏編). 中外医学社, 東京, 2001, pp69-73.
- 6) Niigaki M, Fukuda R, Kinoshita Y, et al. Role of hepatitis B virus in non-B, non-C chronic liver disease: in vitro proliferation and interferon-gamma production of peripheral blood mononuclear cells in response to hepatitis B core antigen and its relation to hepatitis activity. Am J Gastroenterol. 95: 239-247, 2000.
- 7) Akagi S, Watanabe M, Kinoshita Y, et al. Multiple small lesions of hepatocellular carcinoma controlled by percutaneous and laparoscopic ethanol injection - A case report -. Hepato-Gastroenterology. 47: 383-385, 2000.
- 8) Kinoshita Y, Ishihara S. Mechanism of gastric mucosal proliferation induced by gastrin. J Gastroenterol Hepatol. 15 (Suppl.): D7-D11, 2000.
- 9) Aoyama N, Shinoda Y, Kinoshita Y, et al. Helicobacter pylori - negative peptic ulcer in Japan; Which contributes most to peptic ulcer development, Helicobacter pylori, NSAIDs and stress? J. Gastroenterol. 35(supplXII): 33-37, 2000
- 10) Kinoshita Y. Esophageal mucosal acid sensitivity - normal or abnormal? J. Gastroenterol. 35: 310-311, 2000.
- 11) Ishihara S, Kaji T, Kinoshita Y, et al. Diagnostic accuracy of a new non - invasive enzyme immunoassay for detecting Helicobacter pylori in stools after eradication therapy. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 14:611-614, 2000.
- 12) Watanabe M, Uchida Y, Kinoshita Y, et al. Coinfection with hepatitis C virus and TT virus in a case of late onset hepatic failure. Am J Gastroenterol. 95: 835-836, 2000.
- 13) Adachi K, Ishihara S, Kinoshita Y, et al. Efficacy of sucralfate for Helicobacter pylori eradication triple therapy in comparison with a lansoprazole - based regimen. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 14:919-922, 2000.
- 14) Suetsugu H, Ishihara S, Kinoshita Y, et al. Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa. J Lab Clin Med. 136: 50-57, 2000.
- 15) Katsube T, Adachi K, Kinoshita Y, et al. Helicobacter pylori infection influences nocturnal gastric acid breakthrough. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 14: 1049-1056, 2000.
- 16) Kawamura A, Adachi K, Kinoshita Y, et al. Helicobacter pylori infection and family history of gastroduodenal diseases in a Japanese population. Am. J. Gastroenterol. 95: 2987-2988, 2000.
- 17) Kushiya Y, Fukuda R, Kinoshita Y, et al. Site-dependent production of transforming growth factor- β 1 in colonic mucosa; its possible role in tumorigenesis of the colon. J Lab Clin Med. 136: 201-208, 2000.
- 18) Adachi K, Katsube T, Kinoshita Y, et al. CYP2c19 genotype status and intragastric pH during treatment with lansoprazole or rabeprazole. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 14: 1259-1266, 2000.
- 19) Watanabe M, Moritani M, Kinoshita Y, et al. Hepatocellular carcinoma complicating HCV-negative autoimmune hepatitis without corticosteroid therapy. J Clin. Gastroenterol. 30: 445-447, 2000.
- 20) Kazumori H, Ishihara S, Kinoshita Y, et al. Neutrophil chemoattractant-2 β regulates the expression of the Reg Gene in injured gastric mucosa in rats. Gastroenterology. 119: 1610-1622, 2000.
- 21) Sato H, Ishihara S, Kinoshita Y, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ in gastric cancer and inhibitory effects of PPAR γ agonists. British J Cancer. 83: 1394-1400, 2000.
- 22) Adachi K, Fujishiro H, Kinoshita Y, et al. Gastroesophageal acid reflux in elderly patients. Shimane J Med Sci. 18: 21-26, 2000.
- 23) Watanabe T, Matsushima Y, Kinoshita Y, et al. Effect of Helicobacter pylori infection on Zollinger-Ellison syndrome. J Gastroenterology. 35:735-741,

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石原俊治, 他	II. 生理と病態 5. 胃分泌機 序	戸田剛太郎 他	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2001	pp69-73

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
木下芳一	ヘリコバクタ・ピロリ感染症の診断と治療	島根県病院薬剤師会雑誌	48	46-49	2000
木下芳一	高齢者のリンパ球増加と顆粒球減少	日本醫事新報	3987	103-104	2000
木下芳一, 他	Helicobacter pylori 感染と夜間胃酸分泌との関連	Nikkei Medical	396	122-127	2000
結城美佳, 他	高齢者の胃酸分泌と H.pylori	老年消化器病	12	199-205	2000
Niigaki M, et al	Role of hepatitis B virus in non-B, non-C chronic liver disease: in vitro proliferation and interferon-gamma production of peripheral blood mononuclear cells in response to hepatitis B core antigen and its relation to hepatitis activity	Am J Gastroenterol	95	239-247	2000
Akagi S, et al	Multiple small lesions of hepatocellular carcinoma controlled by percutaneous and laparoscopic ethanol injection —A case report —	Hepato-Gastroenterology	47	383-385	2000
Kinoshita Y, et al	Mechanism of gastric mucosal proliferation induced by gastrin	J Gastroenterol Hepatol	15	D7-D11	2000
Aoyama N, et al	Helicobacter pylori-negative peptic ulcer in Japan; Which contributes most to peptic ulcer development, Helicobacter pylori, NSAIDs and stress?	J. Gastroenterol	35	33-37	2000
Kinosihta Y	Esophageal mucosal acid sensitivity-normal or abnormal	J. Gastroenterol	35	310-311	2000
Ishihara S, et al	Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting Helicobacter pylori in stools after eradication therapy	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	14	611-614	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe M, et al	Coinfection with hepatitis C virus and TT virus in a case of late onset hepatic failure	Am J Gastroenterol	95	835-836	2000
Adachi K, et al	Efficacy of sucralfate for Helicobacter pylori eradication triple therapy in comparison with a lansoprazole - based regimen	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	14	919-922	2000
Suetsugu H, et al	Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa	J Lab Clin Med	136	50-57	2000
Katsube T, et al	Helicobacter pylori infection influences nocturnal gastric acid breakthrough	Alimentary Pharmacology and Therapeutics.	14	1049-1056	2000
Kawamura, et al	Helicobacter pylori infection and family history of gastroduodenal diseases in a Japanese population	Am. J. Gastroenterol	95	2987-2988	2000
Kushiya Y, et al	Site-dependent production of transforming growth factor- β 1 in colonic mucosa; its possible role in tumorigenesis of the colon	J Lab Clin Med	136	201-208	2000
Adachi K, et al	CYP2c19 genotype status and intragastric pH during treatment with lansoprazole or rabeprazole	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	14	1259-1266	2000
Watanabe M, et al	Hepatocellular carcinoma complicating HCV-negative autoimmune hepatitis without corticosteroid therapy	J Clin. Gastroenterol	30	445-447	2000
Kazumori H, et al	Neutrophil chemoattractant-2 β regulates the expression of the Reg Gene in injured gastric mucosa in rats	Gastroenterology	119	1610-1622	2000
Sato H, et al	Expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ in gastric cancer and inhibitory effects of PPAR γ agonists	British J Cancer	83	1394-1400	2000
Adachi K, et al	Gastroesophageal acid reflux in elderly patients	Shimane J Med Sci	18	21-26	2000
Watanabe T, et al	Effect of Helicobacter pylori infection on Zollinger-Ellison syndrome	J Gastroenterology	35	735-741	2000
Chiba T, et al	Reg protein: a possible mediator of gastrin-induced mucosal cell growth	J Gastroenterol	35	52-56	2000
Kawashima K, et al	An adult case of nonrotation of the widgut with appendiceal mucocele	J. Gastroenterology	36	44-47	2001
Amano K, et al	Role of hiatus and gastric mucosal atrophy in the development of reflux esophagitis in the elderly	J. Gastroenterol Hepatol	16	132-136	2001