

序文・総論もくじ

序文 本ガイドラインについて

総論 1 日本の *H. pylori* 感染率は低下しているか？

総論 2 *H. pylori* の感染経路は何か？

総論 3 日本の *H. pylori* は病原性が高いのか？

総論 4 *H. pylori* 感染と胃がんの関連は？胃がん予防の観点からの除菌の適応
はどうなるか？

本ガイドラインについて

1) 本ガイドラインの目的

日本ヘリコバクター学会では、2000年に最初の「*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン」を発行した。その後2003年、2009年、2016年に改訂版を発行し、我が国における*H. pylori*感染の適切な診断と治療に貢献してきた。2009年版では「*H. pylori*感染症」の疾患概念を提起し、2013年に全感染者が保険診療で除菌治療を受けることが可能になることに重要な役割を果たした。2016年版では、「胃がん予防」についての提言を発表し、現在全国で広く行われている胃がん予防をめざした「*H. pylori*感染診断と除菌」の普及に貢献した。今回の改訂版は、これまでの本ガイドラインを踏襲しつつ、実臨床・胃がん予防の場で生じている問題を、新しいエビデンスから解説することを目的とした。

2) 改訂の目的

本ガイドラインはおよそ7年ごとに改定がなされてきたが、多くの基礎研究や臨床研究によるエビデンスの蓄積により改訂が不可欠となった。現在の多くの診療ガイドラインは日本医療機能評価機構のEBM普及推進事業(Minds)のマニュアルに沿って診療ガイドラインが改訂されている。すなわち、CQを設定し、ランダム化比較試験を使用したSystematic reviewによってエビデンスを客観的に評価し、益と害のバランスを勘案するものである。今回の改訂版は、本学会が主導するものとしては初めてMindsのマニュアルに従った形で作成することとなった。

3) 本ガイドラインの適応が想定される対象者と想定される利用対象者

本ガイドラインは、*H. pylori*感染者を対象とするが、感染診断を受ける者、除菌治療後の患者も対象とし、様々な状況を想定して作成した。

また、想定される利用対象者は*H. pylori*感染診療に携わる臨床医をはじめとする医療者が主となるが、看護師、放射線技師、臨床検査技師なども利用対象である。また、臨床に係らない場合でも、胃がん予防にかかわっている行政の担当者・保健師、*H. pylori*感染診断を受けるものの家族も利用対象に含まれる。

4) 作成の手順

① 基本方針

本ガイドラインは「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0」に準じて作成することとした。そのため、Minds運営委員長である中山健夫先生に「ガイドラインの作成から活用」についてWEB講演会をお願いし、作成委員および後述するシステマティックレビュー(SR)チームのメンバーは講演を視聴することとした。

ガイドライン全体の構成は「診断」、「治療」、「胃がん予防」、「胃がん予防・未成年」の4

領域とした。「治療」においては、推奨される治療法を提示することと、全体のアルゴリズムを作成することを目標とした。また、疫学などについては「総論」を章立てして解説する方針とした。

作成にあたっては、現行の保険診療とは切り離して、感染者にとってもっとも有益となる診断・治療を明示することを念頭に置いた。また、本ガイドライン 2016 年版、日本ヘリコバクター学会が出している提言、自治体向けのピロリ菌検診のマニュアルとの整合性が取れていることも原則とした。

②作成委員会の構成

理事長、統括委員会より下山克が委員長に選出された。また、大崎敬子、杉本光繁、伊藤公訓、奥田真珠美が各領域の責任者となった。2016 年版の作成委員は本人が了承した場合に作成委員会として引き続き参加することとなった。CQ が多くなることが想定されたため、日本ヘリコバクター学会代議員に対し募集を行い、希望する領域に所属して作成に加わることとなった。さらに日本小児栄養消化器肝臓学会の 2018 年度に発行された小児期の *H. pylori* 診療ガイドライン作成委員からの推薦を受け、同ガイドライン作成に協力した先生からも作成委員が選ばれた。

③ BQ, CQ, FRQ の設定

BQ はすでにコンセンサスが得られている事項、臨床的に広く受け入れられている事項とした。CQ は前回のガイドラインで結論が明示されておらず、議論の余地があった臨床重要課題とし、システマティックレビューで推奨作成が困難とされたものを FRQ とすることとした。ただし、Non-*H. pylori* Helicobacter については当初から FRQ として設定した。スコープの臨床重要課題に基づいて、領域ごとに作成委員が BQ, CQ, FRQ について討議を重ねた。各領域でまとめられた案は全体委員会でさらに検討されて、確定した。確定した BQ, CQ, FRQ は統括委員会の確認後、第 29 回日本ヘリコバクター学会学術集会で公表し、一般会員からの意見を求めた。

また、一般市民の声を反映させるために、横須賀市で行われたアンケートを参考にした。内容の一部については CQ4-1 内で述べられている。

④SR チーム

Minds のマニュアルによると SR は推奨作成と独立していることが求められていたため、できるだけ作成委員以外で SR チームを構成する必要がある。第 29 回日本ヘリコバクター学会学術集会上において、CQ を公表した際に、SR 担当者が必要であることを周知し、公募を開始した。また、委員・学会員からの推薦もお願いし、ヘリコバクター学会非会員、医師でない者であっても参加可能とした。SR 経験が少ない者でも参加できるように、伊藤勝氏に WEB レクチャー「診療ガイドライン作成のための文献検索」をお願いした。最終的に非

会員 12 名を含む 47 名の参加があった。SR チームメンバーが不足する CQ については作成委員が SR チームに加わることにしたが、自分が SR に加わった CQ については、推奨の投票に加わらないものとした。

5) エビデンスの収集、SR レポート

各 CQ について、その構成要素である PICO を検討し、数値によって重みづけを行った後、PubMed, Cochrane library および医学中央雑誌を文献検索した。治療法に関しては単アームの論文は採用しない方針とした（後述するように、未成年領域は単アームを含む）。文献検索は複数名で構成される SR チームの担当者がそれぞれ独立して行った。得られた文献より、SR チームが協議の後 SR を作成し、可能な場合にはフォレストプロットを作成して、学会事務局を通じて推奨作成者に届けた。

エビデンスレベルは以下のように決定した。

- A（強）：推奨を指示する適切さに確信がある
- B（中）：推奨を指示する適切さがある程度信頼できる
- C（弱）：推奨を指示する適切さはある程度限界がある
- D（非常に弱）：推奨を指示する適切さはほとんど信頼できない

総論、BQ、FRQ については、各領域の委員の協議で執筆者を選定し、作成委員会から執筆を依頼した。それぞれ、質問・回答・解説の形で作成した。

6) 推奨の作成と決定

各 CQ の推奨作成者は SR に基づいて解説文とともに推奨を作成した。完成したものは、まず領域内で協議・改訂したのち、全体会議でコンセンサス形成を図ることとした。

第 1 回のコンセンサス形成の全体会議は対面で 2 日間にわたって行われた。日本ヘリコバクター学会理事長、統括委員にはオブザーバーとして WEB で視聴いただいた。CQ ごとに、最初に執筆者から SR の内容と作成した推奨と解説について発表していただき、参加した委員からの意見を踏まえて改訂を行った後に投票を行った。大幅な改定が必要となった CQ については、投票は行わず、第 2 回会議で再度投票することとなった。

コンセンサス形成は Delphi 変法と nominal group technique 法に準じた投票により決定した。投票は全委員の 3 分の 2 以上が参加していることを条件とした。投票は「強い推奨」、「弱い推奨」、「推奨なし」、「行わない・弱い」、「行わない・強い」のいずれかに投票するものとした。70%以上が「強い推奨」に投票した場合は「強い推奨：行うことを推奨する」とし、「強い推奨」と「弱い推奨」の合計が 70%以上の場合は「弱い推奨：行うことを提案す

る」とした。各 CQ の推奨の合意率は推奨の強さに併記した。

一部の CQ において、SR チームはエビデンスが不足することから FRQ 相当と判断したものがあったが、推奨作成者からアウトカムが感染者にとって重要であり、推奨なしとして CQ に残して解説することが提案され、出席委員の多数決により承認された。同様の CQ が存在したため、それらについても FRQ ではなく、CQ として残し、解説をかく方針とすることも多数決で決められた。

7) 改訂作業

第 1 回の全体会議で推奨が確定した CQ については、担当者が修正したものを提出し、各委員が共有フォルダにアップロードされたものを確認した。また、第 1 回の会議において、「治療」領域の CQ の順序を利用者が理解しやすいように並べ替えることが提案され、出席委員の多数決により承認された。

第 2 回の会議 (WEB) では、第 1 回会議でコンセンサス形成の投票に至らなかった CQ についての投票が行われた。また、FRQ では CQ として残す方針となった CQ について、解説文についての協議と多数決による承認が行われた。第 2 回会議では未成年への除菌治療に関して SR が不十分であると疑義があり、SR を再度行った上で推奨を作り直すこととなった。未成年領域の除菌治療は、全国的なピロリ菌検診の普及とともに重要度が増していることから、本ガイドラインで進められる治療法を明示することが重要と考えられた。そのため、日本人の未成年における除菌治療に限り、単アームの研究についても採用する方針とした。

第 3 回の会議 (WEB) では、最後の CQ について協議と投票が行われた。また、「診断」領域の BQ の順序についての変更を多数決により承認した。

総論、BQ、FRQ については、各領域内でブラッシュアップ作業を行った後に、作成委員が共有フォルダ内にある原稿を確認し、意見に基づいて必要な場合は改訂を行った。

すべての原稿について、日本ヘリコバクター学会理事長、統括委員会による確認が行われ、必要な修正を行った。

7) 今後の改訂

本ガイドラインの発行後も、診断法・治療薬の開発、NHPH 研究の進展、ピロリ菌検診のさらなる普及など、状況は変化していくと考えられる。4~5 年ごとをめどにした改訂をするとともに、必要に応じて学会から提言を出すなど検討していく予定である。

8) 資金

本ガイドライン作成に要した費用はすべて日本ヘリコバクター学会が負担した。他企業、団体からの資金提供は受けていない。

9) 利益相反について

日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス(2017 年)」にしたがって、各委員から利益相反の状況についての申告を得た。

公開資料

総論 1 「日本の *H. pylori* 感染率は低下しているか？」

回 答

日本の *H. pylori* の感染率は低下しているが、これは、特に若年層での著しい低下によるものである。

解 説

はじめに

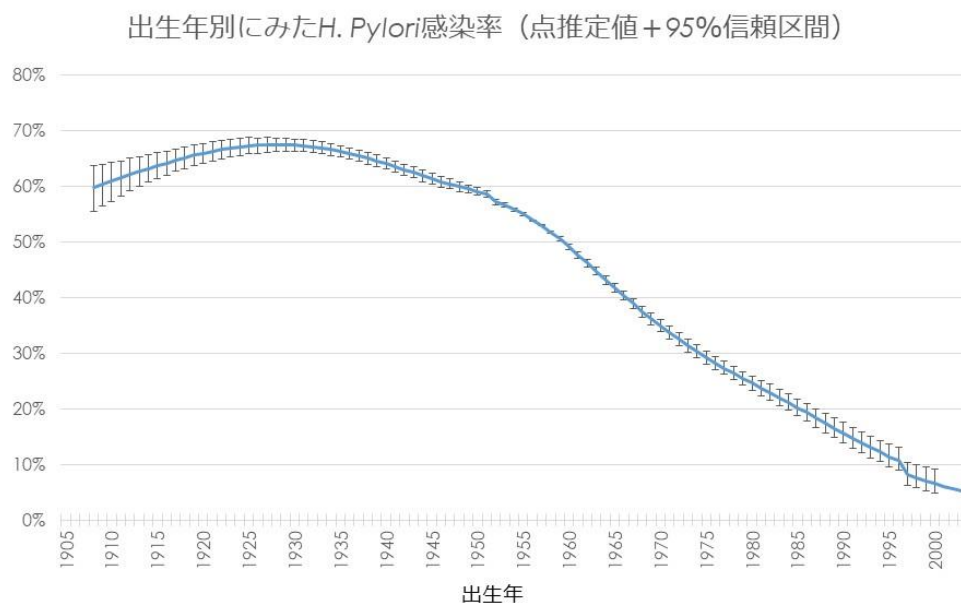
わが国の胃がんの罹患率は近年大きく低下している。これは胃がんの最大のリスク要因である *H. pylori* の感染率の若年層における著しい低下によるものである。ここでは、わが国における *H. pylori* 感染率の低下の実態とその背景について概説する。

H. pylori 感染の疫学的動向

H. pylori 感染は胃がんの最大のリスク要因である。感染は免疫機能の未熟な 5 歳くらいまでの乳幼児期に成立するとされている。糞便等を介して感染すると考えられている¹が、具体的な感染ルートについては必ずしも解明されていない。とはいえ、わが国では、衛生環境が戦後、劇的に改善され、現在では *H. pylori* 感染率は 30 歳代でも 20% を下回り²、さらに 10 歳未満では 10% を下回るなど欧米先進国並みとなっており、特に若年層の *H. pylori* 感染率の著しい低下が見られている。この若年層における感染率の低下は、出生時期の違いによって生じているものである。

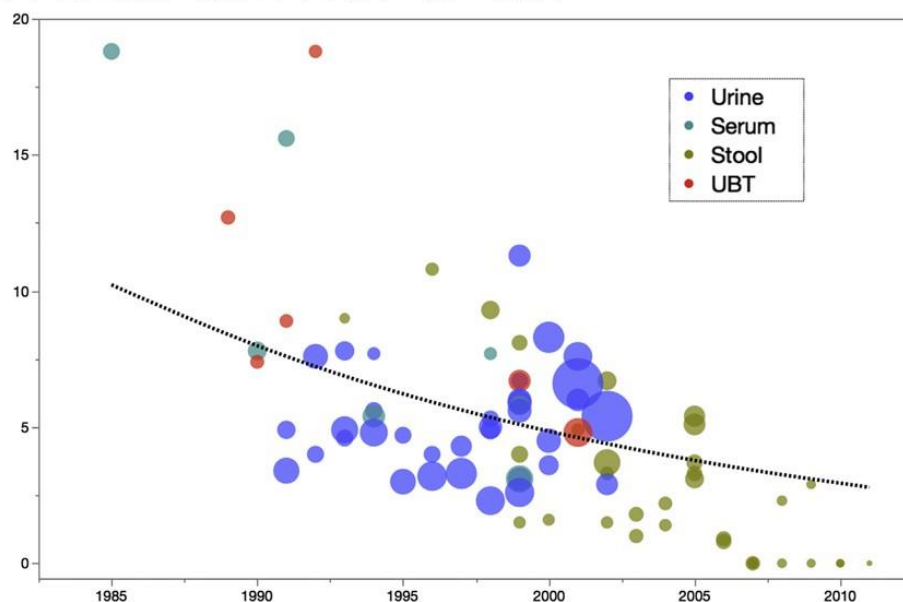
日本人を対象にしたメタ回帰分析から、1910、1920、1930、1940、1950、1960、1970、1980、1990、2000 年生まれの日本人の *H. pylori* 感染率は、60.9%、65.9%、67.4%、64.1%、59.1%、49.1%、34.9%、24.6%、15.6%、6.6% と推計され、特に 1940 年代頃までの出生年世代で感染率が高く、1950 年代以降の出生世代については、各出生年の感染率が、出生年が遅くなるほど、感染率が低下する傾向が明確に見られている（図 1）³。さらに小児や若年世代の感染率報告のロジスティック回帰分析では、1985 年生まれて 10%、2011 年生まれては 2.7% となっており（図 2）⁴、日本の若年世代での感染率の低下が著しい。*H. pylori* 感染率は出生時期できまることはいうまでもない。

図1 出生年別にみた*H. pylori*感染率（1908-2003年生）
 -日本人集団を対象にした研究（合計170752人）のメタ回帰分析



Wang C. et al. Sci Rep. 2017 Nov 14;7(1):15491

（図2） 出生年別にみた日本の小児の*H. pylori*感染率



Miyamoto R, Okuda M, Lin Y, Murotani K, Okumura A, Kikuchi S. Rapidly decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* among Japanese children and adolescents. J Infect Chemother. 2019 Jul;25(7):526-530. doi: 10.1016/j.jiac.2019.02.016. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31003956.

*H. pylori*感染率の低下と日本における胃がんの疫学的動向との関係

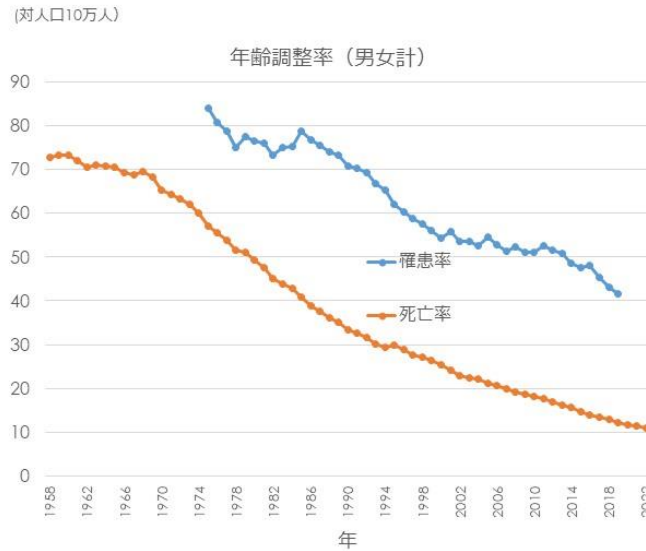
世界的には胃がんは減少しており、世界全体の胃がんの罹患数は、1990年には肺がんに次ぐ2位(9.9%)⁵であったのが、2020年には乳がん、肺がん、大腸がん、前立腺がんにつき第5位(5.6%)となり、順位もがん患者数全体からみた割合も大きく低下している。2020年の世界の胃がん罹患数の60%が東アジア地域から発生、国別には、43.9%が中国、12.7%が日本から発生している。

日本における2022年のがん統計予測推計⁶では、がん罹患数は、大腸がんについて2位となり、132100人(がん罹患数全体の13.0%)が胃がん罹患している。胃がん死亡数では肺がん、大腸がんに次いで第3位でとなり、がん死亡数全体の10.8%(41100人)となっている。男女別にみると、男性では前立腺がんに次いで第2位であるが、女性では乳がん、大腸がん、肺がんに次いで第4位となっている。

わが国の胃がんの年次推移をみると、年齢調整した罹患率や死亡率は確実に低下している(図3)。これに対し、罹患数そのものは増加、死亡数も横ばい傾向にあるのが、現在の特徴である。わが国の胃がん罹患数及び死亡数の年齢群別分布の推移を見てみると(図4)、数の増加は主に75歳以上の罹患・死亡数の増加に起因している。この傾向はしばらく続くことが予想され、胃がんは高齢者、すなわち出生年の早い世代が多くを占めるがんと言える。なお、APCモデルによる統計的分析から、日本では、胃がん死亡率の減少にはPeriod(時代)効果とCohort(コホート)効果の両方が関係していることが報告されている⁷。つまり、1950年代以降のわが国における胃がんの減少は、1900年前後生まれのいわゆる胃がんハイリスク世代の胃がん罹患のピークが過ぎたことと、1950年代以降の生活環境の改善とそれに伴う*H. pylori*感染の低下などの時代の影響が反映しているものと考えられる⁸。Cohort効果として、小児期の社会経済状況は、将来のがん死亡率を反映する大きな要素である⁹。

*H. pylori*感染率が相対的に低い北米や西欧等の先進国で胃がんはここ数十年に大幅に減少しており、胃がんは比較的稀ながんとなっている¹⁰。日本も例外ではなく、*H. pylori*感染率の劇的な低下により、長期的には胃がんは大きく低下していく可能性が高い。

(図3) 日本における胃がん年齢調整罹患率・死亡率の年次推移

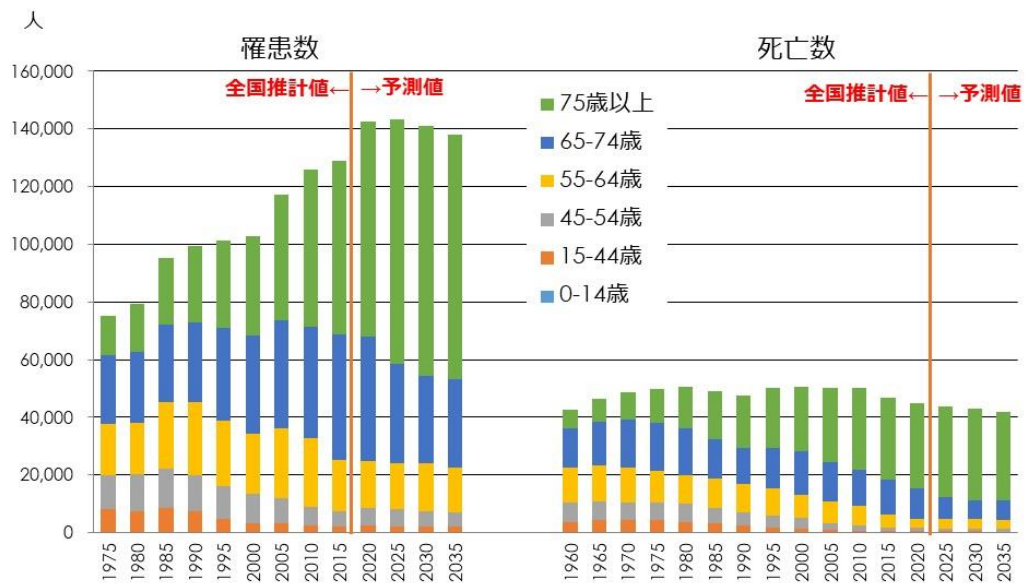


国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)



<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>

図4 日本における胃がんの数（男女計、年齢群別）



資料：

1975-2015年：国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html

2020-2035年：国立がん研究センターがん対策研究所、日本人におけるがんの原因の寄与度推計（JAPAN PAF プロジェクト）より「がん罹患・死亡・有病数の長期予測」<https://epi.ncc.go.jp/paf/evaluation/7956.html>

文献

1. 菊地正悟、林櫻松. 感染症の疫学と感染経路の解明. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2009;67(12):2233-2237.
2. Tamura T, Morita E, Kondo T, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection measured with urinary antibody in an urban area of Japan, 2008-2010. *Nagoya J Med Sci*. 2012;74(1-2):63-70.
3. Wang C, Nishiyama T, Kikuchi S, et al. Changing trends in the prevalence of *H. pylori* infection in Japan (1908-2003): a systematic review and meta-regression analysis of 170,752 individuals. *Sci Rep*. 2017;7(1):15491.
4. Miyamoto R, Okuda M, Lin Y, Murotani K, Okumura A, Kikuchi S. Rapidly decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* among Japanese children and adolescents. *J Infect Chemother*. 2019;25(7):526-530.
5. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*. 1999;80(6):827-841.
6. 国立がん研究センター がん情報サービス 2022 年のがん統計予測
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html.
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html. Accessed 10/01, 2024.
7. Tanaka M, Ma E, Tanaka H, Ioka A, Nakahara T, Takahashi H. Trends of stomach cancer mortality in Eastern Asia in 1950-2004: comparative study of Japan, Hong Kong and Singapore using age, period and cohort analysis. *International Journal of Cancer*. 2012;130(4):930-936.
8. Peleteiro B, La Vecchia C, Lunet N. The role of *Helicobacter pylori* infection in the web of gastric cancer causation. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(2):118-125.
9. Smith GD, Hart C, Blane D, Hole D. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ*. 1998;316(7145):1631-1635.
10. de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):219-240.
11. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer; 2020. <http://gco.iarc.fr/today/>. Accessed 10/01/2024.

総論 2 「*H. pylori* の感染経路は何か？」

回 答

上下水道が整備されていないと *H. pylori* は水系感染する。水系感染が希（現在のわが国）だと、主に母子次いで父子感染すると考えられている。

解 説

1. 持続感染の成立を「感染」とする

H. pylori はヒトの胃に感染するグラム陰性微好気性の桿菌である。ヒトに感染する他の多くの菌との違いは、感染後数十年の長期に渡って持続感染することである。除菌治療か、この菌が惹起する胃粘膜の萎縮によって菌が棲めなくなって自然消失しない限り感染は継続する。*H. pylori* については、この長期の持続感染が成立することが感染の成立として扱われている。

2. いつどのように感染するかは未解明

いつどのように感染するかについて、この菌が発見された 1982 年頃から世界中で多くの研究者が競って研究を行った。しかし、例えば赤痢菌が水、食物などに混入して経口摂取され、大腸で増殖して下痢や大腸の潰瘍を起こし、その下痢便を介して更に感染が広がるというような明確な感染経路は特定されていない。

3. 感染可能な状態で存在する場所

感染経路を検討する上で明らかにする必要があるのは、この菌が感染可能な状態で存在する場所である。ヒトの胃に長期間感染することは明らかになっているが、感染可能な状態で存在する場所は他にみつかっていない。環境中に感染可能な状態で存在することはほとんどないとされている。下水中や、河川から *H. pylori* 由来の DNA が検出されている。しかし、自然環境中からの培養には成功していない。催吐剤を使用した吐物と下剤を使用した下痢便から *H. pylori* が培養されたという研究がある(1)。感染部位である胃から出た場合には、しばらくは感染可能な状態であると考えられている。このように、*H. pylori* が感染可能な状態で存在する場所として確認されているのはヒトの胃の中だけである。*H. pylori* の感染源はヒトの胃内で、便か吐物に含まれて体外に出た *H. pylori* が感染を引き起こすと考えられている。

4. 経口（水系）感染

H. pylori は消化器である胃に感染するので感染が経口であることについては異論がない

。吐物や下痢便が上水に混入して経口感染する水系感染が感染経路のひとつと考えられている。河川の上流より中下流の方が *H. pylori* 由来の DNA が多く検出され、近くに住む小児の感染率と相関すること(2)、10 歳時の上水（出生後に利用した上水とほぼ同じと推定される）が水道の場合に井戸や河川の場合より *H. pylori* の感染率が低いこと(3)、などが確認されている。このように、上水に便や吐物が混入し得る状況では、水系感染が主な感染経路になっていると考えられる。わが国でも上下水道の整備が行き渡るまでは、水系感染が主な感染経路だったと考えられる。

5. 感染（有病）率の推移と感染経路の変化

H. pylori は大部分が小児期に感染し、それ以後の感染は希(4)で、小児期に決まった感染率がその後長年に渡って続く(5)ことが明らかになっている。わが国の出生年別の *H. pylori* 感染率をシステマティック・レビューでまとめた結果を図 1 に示す(5)。1930 年生まれから感染率は緩やかに低下し、1955 年生まれ以後よりやや急に低下している。東京の都心部（銀座など）では、1920 年頃から下水道の整備が始まっている。また、1950 年頃から全国で上下水道の整備が行われている。感染率は低下するが、そのスピードは急激ではない。このことは、水系感染が下水道の整備で減少した後も、水系感染より弱い別の感染経路が存在することを示唆している。

6. *H. pylori* の DNA の相同性による感染源の推定

H. pylori には多くの菌株(strain)がある。*H. pylori* の DNA を調べることで同一の菌株であるかどうかを調べる技術が確立された。これを用いて、ヒトの胃から *H. pylori* を採取して DNA を調べることで、家族内などで菌株が一致するか調べることが可能となった。この方法を用いた研究で、わが国で小児科外来を受診した小児と家族に、DNA がほぼ同じ菌株が感染していることが示された(6,7)。これらの研究では、特に母子間（60-80%が一致）、次いで父子間での菌株の一致が多いことから、母子感染が最も多く、次いで父子感染であると推論している。このように、水系感染が上下水道の整備によって希になった後は、家族内特に母子あるいは父子感染が主な感染経路となっていることが示された。

7. 地域住民を対象とした疫学研究

外来患者を対象とした研究に対して、地域住民を対象とした研究が 2010 年頃から丹波篠山市で実施された(8)。0-11 歳の小児を対象に、便中抗原で *H. pylori* 感染の有無を調べ、陽性の小児と陰性の小児の家族に便中抗原検査を依頼して得られた結果が表 1 である。母と父の陽性率は陽性の小児の方が有意に高かった。このように、地域住民を対象とした研究でも外来受診小児を対象に *H. pylori* の DNA を分析した研究と一貫した結果が得られている。家族内感染が上下水道の整備以後の主な感染経路であることは確実と考えられる。しかし、家族内でいつどのように感染が起こるのかは未だ明らかにされていない。このため、育児の場で *H. pylori* 陽性の家族からの感染を防ぐ方法は明らかではない。現段階で唯一可能な感染の防止方法は、感染の起こる前（実際には出生前）に家族内の陽性者の *H. pylori* を除菌して、家族内に感染者がいないようにしてしまうことである。

丹波篠山市の研究では、母もしくは父と子の1人が *H. pylori* 陽性でも、他の子は陰性という例が少なくなかった。図1で水系感染が中心だった時期は感染率が高止まりしていたが、上下水道が整備されたわが国の高度成長の時期（1960年代）以後の家族内感染が中心の時期には、感染率が低下している。水系感染では、宿主側などの特別な要因で感染を免れる例があまり多くないのに対して、家族内感染では感染を免れる例が多いと考えられる。

8. 感染経路が特定できない理由

赤痢菌などのように、*H. pylori* の感染経路が特定できない理由として、感染後に明確な症状がない場合が大部分であること、複数回の菌の侵入のうちの一部分が持続感染に繋がることなどが考えられているが、詳細は不明である。

9. まとめ

H. pylori が常時感染可能な状態で菌が存在するのは感染しているヒトの胃内だけである。*H. pylori* は水系感染するが、上下水道が整備されて上水に便や吐物が混入しない状況では希である。*H. pylori* は家族内感染するが、家族内に感染者がいても感染しないケースが少なくない。わが国でも現在の主な感染経路は家族内感染であると考えられる。

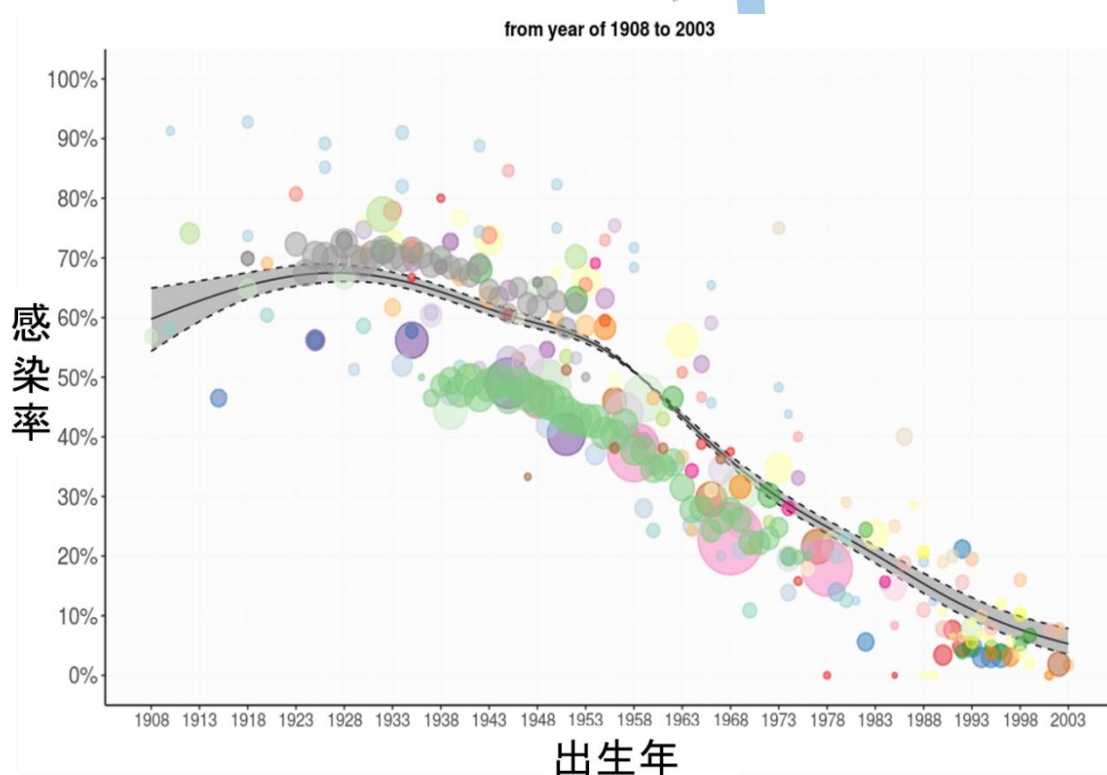


図1 わが国の出生年別の *H. pylori* 感染率

1930年頃までは70%前後で高止まりしていて水系感染が主と考えられる。1930-1955年頃に緩やかに低下しているのは上下水道が一部で整備された時期で、その後やや急速に低下しているのは全国的に上下水道が整備された時期である。

表 1: 地域の小児とその家族の *Helicobacter pylori* 感染状況の関連

家族	陽性数／対象数 (陽性%)	フィッシャー の正確な確率	年齢 (平均 ± 標準偏差)	p 値*
発端児				
母				
陰性	2/33 (6.1)	0.041	37.3 ± 3.9	0.917 [†]
陽性	6/16 (37.5)		37.2 ± 3.9	
父				
陰性	3/25 (12.0)	0.012	39.2 ± 5.4	0.795
陽性	8/16 (50.0)		39.8 ± 6.0	
同胞				
陰性	1/43 (2.3)	0.545	6.2 ± 3.3	0.844
陽性	2/20 (10.0)		6.5 ± 5.7	
祖父母				
陰性	1/2 (50.0)	1.000	71.5 ± 2.1	0.053
陽性	3/6 (50.0)		59.8 ± 6.4	

*t 検定による年齢の平均値の差の検定

母と父では発端児が陽性の場合、有意に陽性率が高い。祖父母は対象数が少ないために、また同胞は陽性の対象が少ないために有意になっていない。発端児の陽性・陰性で対象となった家族の年齢を比較しているのは、出生時期が違くと図 1 のように平均の陽性率が違ってくるため（文献 8 を紹介した総説文献 9 の表を一部改変した）

[引用文献]

- 1) Haggerty T, Shmueli H, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* in cathartic stools of subjects with and without cimetidine-induced hypochlorhydria. J Med Microbiol. 2003 ;52(Pt 2):189-191
- 2) Fujimura S, Kato S, Kawamura T. *Helicobacter pylori* in Japanese river water and its prevalence in Japanese children. Lett Appl Microbiol. 2004;38(6):517-21.
- 3) Ueda M, Kikuchi S, Kasugai T, Shunichi T, Miyake C. *Helicobacter pylori* risk associated with childhood home environment. Cancer Sci. 2003;94:914-8.
- 4) Rowland M, Kumar D, Daly L, O'Connor P, Vaughan D, Drumm B. Low rates of

- Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology*. 1999;117(2):336-41.
- 5) Wang C, Nishiyama T, Kikuchi S, et al. Changing trends in the prevalence of *H. pylori* infection in Japan (1908–2003): a systematic review and meta-regression analysis of 170,752 individuals. *Sci Rep*. 2017;7:15491.
 - 6) Konno M, Yokota S, Suga T, Takahashi M, Sato K, Fujii N. Predominance of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by random amplified polymorphic DNA fingerprinting analysis in Japanese families. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Nov;27(11):999-1003
 - 7) Yokota S, Konno M, Fujiwara S, Toita N, Takahashi M, Yamamoto S, Ogasawara N, Shiraishi T. Intrafamilial, Preferentially Mother-to-Child and Intrapousal, *Helicobacter pylori* Infection in Japan Determined by Multilocus Sequence Typing and Random Amplified Polymorphic DNA Fingerprinting. *Helicobacter*. 2015 Oct;20(5):334-42.
 - 8) Okuda M, Osaki T, Lin Y, Yonezawa H, Maekawa K, Kamiya S, Fukuda Y, Kikuchi S. Low prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in children: a population-based study in Japan. *Helicobacter*. 2015;20(2):133-8
 - 9) 菊地正悟, 奥田真珠美 わが国における小児の *Helicobacter pylori* 感染実態 - 地域での調査から - (*Helicobacter* 20 : 133-138, 2015 より) *Helicobacter Research* 20 (2) 125-130, 2016.

総論 3 「日本の *H. pylori* は病原性が高いのか？」

回 答

日本の *H. pylori* 菌株は、欧米諸国の *H. pylori* 菌株に比べて病原性は高いといえる。

解 説

H. pylori 感染に伴う胃粘膜病変及び胃がんの発症には、*H. pylori* の産生する CagA (Cytotoxin-associated gene A antigen) 蛋白質が中心的役割を担っている。CagA は *cagA* 遺伝子にコードされており、*cagA* 遺伝子は約 40 kbp の *cag* pathogenicity island (*cag* PAI) と呼ばれる DNA 領域内に存在する (1)。*cag* PAI は *cagA* 遺伝子に加えて、30 個の遺伝子から成る IV 型分泌装置 (T4SS) と呼ばれる細菌特異的な蛋白質分泌装置もコードしている (2,3)。*cag* PAI 遺伝子の起源は不明であるが、*cag* PAI 遺伝子をもっていなかった *H. pylori* 菌株に水平伝搬で持ち込まれたと推察されている。興味深いことに、欧米諸国で分離される *H. pylori* 菌株の *cag* PAI 陽性株と陰性株の比率は 6 : 4 程度であるが、日本を含む東アジア地域から分離される *H. pylori* 菌株は、ほぼすべての菌株で *cag* PAI 陽性となっている。*cag* PAI 陽性株は陰性株に比べ、はるかに強い胃粘膜病変を惹起することが知られており、また、胃がんの発症にも *cag* PAI 陽性株が強く関与していることが明らかにされている (4,5)。

胃上皮細胞に付着した *H. pylori* は、T4SS を用いて宿主細胞内へ直接 CagA を注入する。CagA の C 末端側には Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) と呼ばれるモチーフ配列が存在しており、T4SS によって宿主細胞内に注入された CagA は EPIYA モチーフのチロシン残基が宿主細胞の Src ファミリーキナーゼ、又は、c-Abl キナーゼによりリン酸化される。EPIYA モチーフはその周辺アミノ酸配列の違いから、EPIYA-A, -B, -C, および -D のセグメント領域として分類されており、*H. pylori* 菌株間においてこれらセグメント領域の並び方が異なっている。これら EPIYA モチーフの各セグメント領域の並び方の違いが CagA の構造多型として報告されている (6)。欧米諸国で分離される *H. pylori* 菌株の CagA (欧米型 CagA) は、EPIYA-A、EPIYA-B に続き EPIYA-C セグメントが並んでいる。欧米型 CagA のなかには EPIYA-C セグメントが 2~5 個程度繰り返されている場合もあるが、欧米型 CagA の 60~70% は EPIYA-C セグメントはひとつである。一方、日本を含む東アジア地域から分離される *H. pylori* 菌株の CagA (東アジア型 CagA) の場合、EPIYA-A、EPIYA-B に続き EPIYA-D セグメントが並んでいる。ほとんどの菌株で EPIYA-D セグメントはひとつである。重要なことは、EPIYA-C 並びに EPIYA-D セグメントが宿主細胞内でチロシンリン酸化を受ける主要領域であり、チロシンリン酸化された CagA は、SH2 ドメイン含有チロシンホスファターゼ 2 (SHP2) と特異的に結合する点である。SHP2 はがん化促進蛋白質 (がん蛋白質) として知られ、多くのがんでその機能が脱制御されている。SHP2 の脱制御は RAS-ERK 経路の活性化を介して細胞増殖を強く促進させる。CagA と結合した SHP2 の機能は強く脱

制御されることが明らかにされており、そしてこの脱制御の程度は CagA との結合性の強さに相関することも報告されている (7,8)。興味深いことに、東アジア型 CagA の EPIYA-D セグメントは、欧米型 CagA の EPIYA-C セグメントに比べ強い SHP2 結合能があり、東アジア型 CagA は欧米型 CagA よりもはるかに強く SHP2 を脱制御することができる (7,8)。さらに、CagA を全身性に発現するトランスジェニックマウスを用いた研究成果は、細胞内での CagA の発現が胃がんを発生させることを明らかにしているが、EPIYA モチーフに変異を導入した CagA (SHP2 との結合性を示さない CagA) を発現するトランスジェニックマウスでは、胃がんは発生しないことも明らかにしている (9)。この結果は、CagA の EPIYA モチーフ依存的な SHP2 との結合による SHP2 の脱制御が胃がんの発症に強く関与することを個体レベルで証明した研究成果である。このようにこれまでの基礎的な研究成果は欧米諸国で分離される *H. pylori* 菌株よりも日本を含む東アジア地域から分離される *H. pylori* の方が、胃がん発症力が強いことを示している。これと同様に、臨床疫学データからも東アジア型 CagA の方が、欧米型 CagA に比べて胃発がんとの強い相関性を示すことが報告されており (10,11)、これらの知見を総合すると、日本の *H. pylori* は、EPIYA-D セグメントのある東アジア型 CagA を保持することで SHP2 との強い結合活性を示しその機能を強く脱制御できることから、欧米諸国の *H. pylori* に比べて強い胃がん発症力を示すと言える。

(引用文献)

1. Covacci, A., Censini, S., Bugnoli, M., Petracca, R., Burroni, D., Macchia, G., Massone, A., Papini, E., Xiang, Z., Figura, N., and et al. (1993) Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**, 5791-5795
2. Censini, S., Lange, C., Xiang, Z., Crabtree, J. E., Ghiara, P., Borodovsky, M., Rappuoli, R., and Covacci, A. (1996) *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**, 14648-14653
3. Akopyants, N. S., Clifton, S. W., Kersulyte, D., Crabtree, J. E., Youree, B. E., Reece, C. A., Bukanov, N. O., Drazek, E. S., Roe, B. A., and Berg, D. E. (1998) Analyses of the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol* **28**, 37-53
4. Kuipers, E. J., Perez-Perez, G. I., Meuwissen, S. G., and Blaser, M. J. (1995) *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status. *J Natl Cancer Inst* **87**, 1777-1780
5. Parsonnet, J., Friedman, G. D., Orentreich, N., and Vogelmann, H. (1997) Risk

for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* **40**, 297-301

6. Hatakeyama, M. (2004) Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer* **4**, 688-694
7. Higashi, H., Tsutsumi, R., Fujita, A., Yamazaki, S., Asaka, M., Azuma, T., and Hatakeyama, M. (2002) Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor CagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 14428-14433
8. Naito, M., Yamazaki, T., Tsutsumi, R., Higashi, H., Onoe, K., Yamazaki, S., Azuma, T., and Hatakeyama, M. (2006) Influence of EPIYA-repeat polymorphism on the phosphorylation-dependent biological activity of *Helicobacter pylori* CagA. *Gastroenterology* **130**, 1181-1190
9. Ohnishi, N., Yuasa, H., Tanaka, S., Sawa, H., Miura, M., Matsui, A., Higashi, H., Musashi, M., Iwabuchi, K., Suzuki, M., Yamada, G., Azuma, T., and Hatakeyama, M. (2008) Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 1003-1008
10. Azuma, T., Yamazaki, S., Yamakawa, A., Ohtani, M., Muramatsu, A., Suto, H., Ito, Y., Dojo, M., Yamazaki, Y., Kuriyama, M., Keida, Y., Higashi, H., and Hatakeyama, M. (2004) Association between diversity in the Src homology 2 domain--containing tyrosine phosphatase binding site of *Helicobacter pylori* CagA protein and gastric atrophy and cancer. *J Infect Dis* **189**, 820-827
11. Abe, T., Kodama, M., Murakami, K., Matsunari, O., Mizukami, K., Inoue, K., Uchida, M., Okimoto, T., Fujioka, T., Uchida, T., Moriyama, M., and Yamaoka, Y. (2011) Impact of *Helicobacter pylori* CagA diversity on gastric mucosal damage: an immunohistochemical study of East-Asian-type CagA. *J Gastroenterol Hepatol* **26**, 688-693

総論4 *H. pylori* 感染と胃がんの関連を教えてください。胃がん予防の観点からの除菌の適応はどうなりますか？

回 答

胃がんの発育進展に関与する因子は *H. pylori* 感染以外にもあるが、*H. pylori* 感染が最も重要である。胃がんの発症予防として *H. pylori* 感染者には *H. pylori* 除菌が薦められる。特に若年者では予防効果が高いと期待される。

解 説

胃がんは *H. pylori* 感染に伴う慢性炎症を背景として発症する *H. pylori* 関連疾患の一つである (図 1)。胃がんの原因は *H. pylori* 感染だけではなく多因子が関与しているが、*H. pylori* 未感染の場合には高濃度塩分の摂取、タバコ等の環境因子、加齢、遺伝子変異などの成因が加わっても発がんに至ることは限られる 2)。CDH1 変異を伴う遺伝性胃がんにおいても *H. pylori* 感染の有無によって大きく予後が異なることも知られている 3)。従って、胃がんの発育進展には *H. pylori* 感染による慢性炎症がプロモーターとして必要で、胃発がんにおいては *H. pylori* 感染が最も重要な因子である。炎症のない胃粘膜に de novo 型に胃がんが発生する割合は非常に少ない 4)5)。最近では *H. pylori* 未感染を背景に発生する胃がんタイプが注目されているが、*H. pylori* 感染と関連する胃がんと比べて予後の悪い報告はまれである 6)7)。また、疫学的に胃がんの約 10% が EB ウイルス (EBV) 陽性であるが、*H. pylori* 感染の活動性胃炎の過程で、EBV 陽性 B リンパ球ががん化細胞に感染が起これと推測されている 8)。

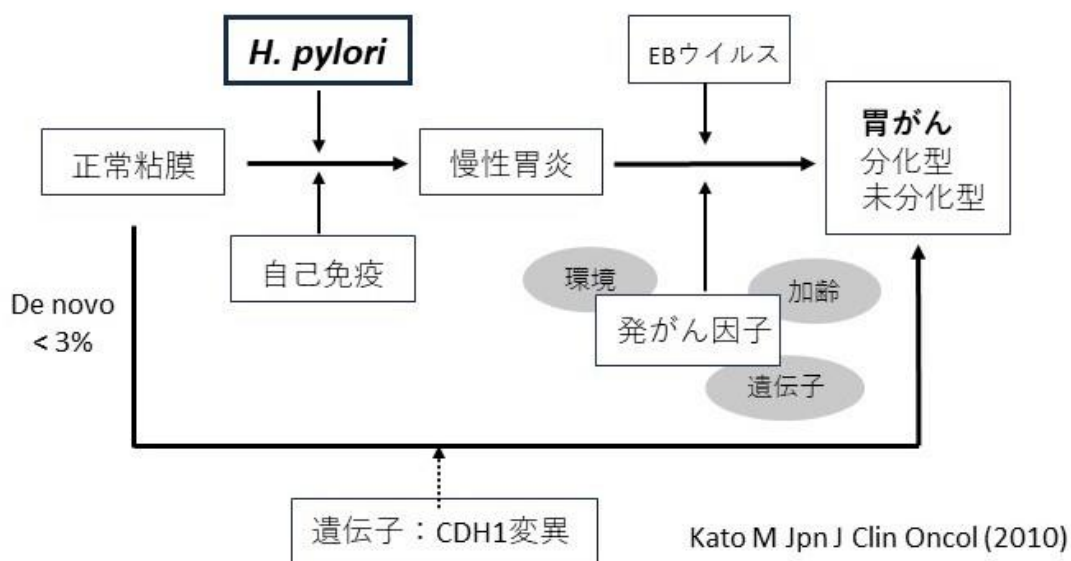


図1 胃がん発生と *H. pylori* 感染

*H. pylori*感染と胃がんの関連性については、1990 年前半に Nested case-control study などの疫学研究から始まり、1990 年後半になるとスナネズミを用いた *H. pylori*感染モデルによって、*H. pylori*感染の胃発がん作用が証明された 9)。2000 年代になるとヒトでの臨床研究の成績が発表されるようになり、Uemura らは平均 8 年間の内視鏡を用いた前向き観察試験で、*H. pylori*感染者(1246 例)からは 2.9%に胃がんが発症したが、非感染群(280 例)からは胃がんの発症は認めなかったと報告した 10)。*H. pylori*陽性者の中でも十二指腸潰瘍患者からは胃がん発症は認められず、胃潰瘍、胃ポリープ、萎縮性胃炎の患者から胃がんが発見された。病理組織学的に高度の萎縮例、腸上皮化生例、体部優位胃炎例では分化型胃がんの発症が多く、非萎縮例や全体胃炎では未分化型胃がんの発症が多いことも判明した。*H. pylori*感染であっても背景胃粘膜の炎症や萎縮の程度によって、胃発がんリスクや発症する胃がんの組織型が異なることが示めされた。*H. pylori*感染に伴う慢性胃炎には、炎症の主座によって前庭部優位胃炎、全体胃炎、体部優位胃炎に分けられる(表 1)。これらの胃炎型と発症する疾患には強い関連性があり、十二指腸潰瘍は前庭部優位胃炎、胃潰瘍や胃過形成性ポリープは体部優位胃炎を背景粘膜として発症する 1)。胃がんにおいても胃炎型によってリスクが異なり、酸分泌能が亢進する前庭部優位胃炎では胃がんの発症は少ない。しかし、酸分泌能が低下して萎縮や腸上皮化生が出現する体部優位胃炎では分化型胃がんが発症しやすく、全体胃炎からは未分化型胃がんが発症することが多い。*H. pylori*感染による胃炎型分布には民族差があり、日本を含む東アジアでは体部優位胃炎の頻度が高くなるために胃がんリスクが高い一方で、*H. pylori*感染率が高いのに胃がん発症率の低い地域では前庭部優位胃炎の頻度が高い。

表 1 *H. pylori*感染胃炎のタイプ

	前庭部優位胃炎	全体胃炎	体部優位胃炎
疫学	欧米で多い		東アジアで多い
年齢	全年齢	若年者	高齢者
酸分泌	亢進	普通	低下
萎縮	少ない	軽度	高度
疾患	十二指腸潰瘍		胃潰瘍 過形成性ポリープ
		鳥肌胃炎	萎縮性胃炎
胃がん	低リスク	未分化型高リスク	分化型高リスク

*H. pylori*感染と胃がんの関連性が明らかになると、*H. pylori*除菌による胃癌予防の可能性が検討されるようになった。*H. pylori* 感染スナネズミを用いた実験動物において、*H.*

*pylori*除菌によって胃がん発症が抑制され、またその抑制効果は感染のより早期の時期に除菌する方が強いことが証明された 11)。ヒトにおける臨床研究では初発胃がんに対する *H. pylori*除菌の予防効果を検討したランダム化試験は、論文化されていないわが国の報告や長期追跡の追加報告を含め 8 試験ある 12)-23) (表 2)。除菌によって有意に胃がんの発症が抑制されたのは中国と韓国からの 3 試験である。中国の 1 試験では経過観察が平均 7.3 年では有意差がなかったが 15 年以降の経過観察で有意差を認め、他は 9.2 年と 26.5 年の経過観察であった 19)-23)。初発胃がんの発症率が低いために、有意差を出すには多くの登録と長期の観察が必要となる。個々の試験のパワー不足を補うのがメタ解析であるが、これまでランダム化試験に限らずコホート試験、後方視的試験を含めたメタ解析が 15 論文報告されており、12 論文にて初発胃がんに対する *H. pylori* 除菌の有意な予防効果が示されている 24)-39) (表 3)。さらには胃がんによる死亡率の減少効果がメタ解析と 1 つの RCT 試験で認められた 22)36)。

表2 初発胃がんに対する*H. pylori*除菌のRCT

Author	Follow(Y)	Eradicated	Control	Risk
Correa 2000/Gail 2001	6	0.69%(3/437)	0.48%(2/415)	1.42(0.24-8.48)
Wong 2004	7.5	8.6%(7/817)	1.4%(11/813)	0.63(0.25-1.63)
Saito 2005	>4	0.52%(2/379)	0.96%(3/313)	0.55(0.09-3.27)
Wong 2012	5	1.2%(3/255)	0.39%(1/258)	3.04(0.32-28.99)
Leung 2004/Zhou 2014	10	0.72%(2/276)	2.5%(7/276)	0.29(0.06-1.36)
You 2006/Ma 2012/Li 2019	22.3	3.6%(41/1130)	6.9%(78/1128)	0.52(0.36-0.76)
Choi 2020	9.2	1.1%(10/912)	2.6%(23/914)	0.44(0.21-0.91)
Yan 2022	26.5	2.6%(21/817)	4.3%(35/813)	0.57(0.33-0.98)

表3 初発胃がんに対する*H. pylori*除菌のメタ解析

Author	Journal	Year	Study	Analysis	Design	Follo w	Eradicated	Control	Risk
Fuccio L	Ann Intern Med	2009	6	Main	RCT	4-10	1.1%(34/3093)	1.7%(50/3015)	0.65(0.42-1.01)
Ford AC	BMJ	2014	6	Main	RCT	4-15	1.6%(51/3294)	2.4%(76/3203)	0.66(0.46-0.95)
Doorakkers E	J Natl Cancer Inst	2016	8	Main	Cohort	3-10	0.9%(119/128999)	1.1%(208/18654)	0.46(0.32-0.66)
Chen HN	Gastric Cancer	2016	5	Sub	RCT	2-9	1.6%(52/3189)	2.3%(74/3162)	0.70(0.49-0.99)
Rokkos T	Ann Gastro	2017	16	Sub	RCT, Retero	2-15	1.1%(216/20497)	1.1%(276/26056)	0.63(0.52-0.77)
Lee YC	Gastroenterology	2017	14	Sub	RCT, Retero	2-15	0.8%(150/18281)	0.9%(219/23842)	0.62(0.49-0.79)
Seta T	Plos One	2017	7	Main	RCT	2-15	1.6%(53/3337)	2.4%(78/3270)	0.67(0.48-0.95)
Sugano K	Gastric cancer	2019	14	Sub	RCT, Retero	2-15	1.1%(142/12615)	3.0%(206/6857)	0.51(0.40-0.64)
Terasawa T	BMJ Open	2019	7	Main	RCT	2-15	1.5%(55/3667)	2.3%(83/3636)	0.64(0.41-1.0)
Duan F	Epidemiol Rev	2019	13	Main	RCT, Retero	3-15	1.0%(163/16022)	1.2%(285/24719)	0.52(0.41-0.65)
Suginoto M	W J Gastroenterol	2020	16	Main	RCT, Cohort	2-14	1.0%(180/17300)	1.8%(285/15475)	0.47(0.38-0.59)
Ford AC	Gut	2020	7	Main	RCT	4-22	1.6%(68/4206)	3.0%(125/4117)	0.54(0.40-0.72)
Kahn MY	Eur J Gastro Hepatol	2020	4	Sub	RCT	5-10	1.3%(31/2456)	1.9%(46/2451)	0.67(0.42-1.07)
Lin Y	JCO	2021	10	Main	RCT, Cohort	3-11	1.1%(114/10237)	2.5%(255/10097)	0.34(0.25-0.46)
Ford AC	Gastroenterology	2022	4	Main	RCT	>10	2.6%(69/2660)	4.8%(127/2632)	0.54(0.41-0.72)

Retro: Retrospective

早期胃がんの内視鏡治療後に、胃がん再発として遺残再発や異時性胃がんを認めることは少ない。内視鏡治療後の遺残再発は不十分な内視鏡治療が原因である。一方、内視鏡治療後に切除部位とは別の部位に異時性胃がんを認めることがあり、その頻度は年率 1-5%と一定の割合で長期に続くことが知られている。これまで内視鏡治療後の異時性胃がんに対する *H. pylori* 除菌効果を検討したランダム化試験は 3 つに留まる 40)-43) (表 4)。わが国で行われた経過観察 3 年のランダム化試験では、異時性胃がんの発生は非除菌群と比較して除菌群では有意に低く、遺残再発には差を認めなかった 39)。この試験の経過観察を最長 10 年まで延ばした成績でも、非除菌群で経過観察中に除菌された者が多いにも関わらず有意差は維持されていた 44)。韓国でほぼ同様な方法によるランダム化試験が行われ、3 年目では除菌群と非除菌群の異時性胃がん発症率には有意差を認めなかったが、観察期間中央値が 5.9 年まで延ばすと異時性胃がんの発症率は除菌群で有意に低下した 41)42)。韓国の試験は登録時期がすべて内視鏡治療直後である点がわが国の試験との違いである。わが国の成績でも内視鏡治療直後に登録された群と治療後の経過観察中に登録された群に分けてサブ解析すると、内視鏡治療直後の群では有意差は認めず、経過観察群でのみ有意差を認めた 40)。内視鏡治療直後の群では、治療時に既に存在していた見逃しががんが 3 年以内の経過観察中に発見されることが多く、本来の除菌効果である潜在がんから臨床がんへの発育進展の抑制がマスクされたためと考えられる。異時性胃がんに対する *H. pylori* 除菌効果のメタ解析がサブ解析も含めて 15 論文が報告され、すべてで有意な異時性胃がんの予防効果が示されている 28)-30),32),35)-38),45)-51) (表 5)。

表4 異時性胃がんに対する*H. pylori*除菌のRCT

Author	Follow(Y)	Eradicated	Control	Risk
Fukase 2008	3	3.3%(9/272)	8.8%(24/272)	0.38(0.18-0.79)
Choi 2014/2018	6	4.1%(18/444)	7.9%(36/457)	0.51(0.3-0.89)
Choi 2018	5.9	7.2%(14/194)	13.4%(27/202)	0.54(0.29-1.0)



表5 異時胃がんに対する*H. pylori*除菌のメタ解析

Author	Journal	Year	Study	Analysis	Design	Follow	HP eradicated	Control	Risk
Yoon SB	Helicobacter	2014	13	Main	RCT, Retero	2-5	4.7%(111/2382)	6.8%(263/3855)	0.42(0.32-0.56)
			3	Sub	RCT	3-5	2.6%(20/759)	6.6%(50/758)	0.39(0.2-0.75)
Jung DH	Plos One	2015	5	Main	RCT, Retero	2-5	2.4%(29/1186)	5.7%(192/3372)	0.39(0.26-0.59)
			6	Main	RCT, Retero	2-5	7.1%(76/1066)	14.2%(67/473)	0.47(0.33-0.67)
Bang CK	JKMS	2015	10	Main	RCT, Retero	2-5	5.0%(109/2183)	6.6%(246/3731)	0.47(0.36-0.6)
Chen HN	Gastric Cancer	2016	3	Sub	RCT	3	2.7%(22/802)	5.3%(42/800)	0.52(0.31-0.87)
Rokkos T	Ann Gastro	2017	10	Sub	RCT, Retero	2-5	4.7%(103/2203)	5.4%(202/3738)	0.46(0.36-0.6)
Lee YC	Gastroenterology	2017	10	Sub	RCT, Retero	2-5	4.7%(103/2203)	5.4%(202/3738)	0.46(0.36-0.6)
Sugano K	Gastric cancer	2019	17	Sub	RCT, Retero	2-5	5.3%(169/3213)	6.4%(274/4292)	0.41(0.32-0.52)
Xiao S	J Gastroenterol	2019	17	Main	RCT, Retero	2-5	5.5%(195/3549)	6.0%(291/4816)	0.5(0.41-0.61)
Fan F	J Eval Clin Pract	2019	13	Main	RCT, Retero	2-6	6.1%(163/2643)	11.3%(176/1559)	0.46(0.37-0.57)
Zhao B	J Clin Gastroenterol	2019	7	Main	Retero	2-5	6.3%(120/1905)	11.1%(97/872)	0.65(0.5-0.86)
			2	Main	RCT	3	2.7%(19/716)	5.6%(41/729)	0.43(0.26-0.70)
Sugimoto M	W J Gastroenterol	2020	22	Main	RCT, Cohort	2-5	6.0%(281/4688)	7.3%(357/4917)	0.53(0.44-0.64)
Ford AC	Gut	2020	3	Main	RCT	3-6	4.5%(41/910)	9.3%(87/931)	0.49(0.34-0.70)
Kahn MY	Eur J Gastro Hepatol	2020	4	Sub	RCT	3-6	3.8%(51/1325)	7.8%(104/1333)	0.47(0.33-0.67)
Lin Y	JCO	2021	10	Main	RCT, Cohort	2-5	4.7%(83/1767)	6.8%(275/4055)	0.50(0.39-0.66)
Karbalaie M	W J Gastroenterol	2022	28	Main	RCT, Cohort	1-5	7.2%(295/4103)	17.7%(908/5130)	0.53(0.44-0.65)

Retro: Retrospective

わが国では 2013 年 2 月に *H. pylori* 感染胃炎に対して *H. pylori* 除菌の適用拡大がなされ、*H. pylori* 感染者全員が保険診療のもとで除菌治療を受けることができる時代になった。*H. pylori* 除菌を受ける年齢に応じて胃がんの抑制効果が期待できるが、*H. pylori* 除菌後も一定の割合で胃がんの発生が認められる。すなわち、萎縮性胃炎が進展する前の青少年期に除菌しない限りは、*H. pylori* 除菌によって胃癌の発生をほぼ完全に抑制することは不可能であり、除菌後も胃がんリスクが長期に渡って持続する。除菌後 10 年日以降の長期経過においても、初発胃癌と異時性胃癌はともに発見されている。従って、*H. pylori* 除菌後も内視

鏡検査を中心とした画像検査を定期的に続けることが非常に重要となる。すなわち、わが国での胃がん予防には、*H. pylori* 感染診断にて陽性者に除菌を施行する一次予防と、除菌後には胃がんリスクに応じて定期的な胃がんスクリーニングによる二次予防を組み合わせる必要がある 52)。

2014 年に WHO の下部機関である IARC が *H. pylori* 除菌による胃がん予防策を推奨した 53)。2016 年の日本ヘリコバクター学会ガイドラインでは、胃癌予防の提言が行われ、わが国でのすべての世代における胃がん予防対策に言及している 54)。2020 年 Taipei consensus では胃がん高リスク国では、test & treat が推奨され、特に若い世代での有効性が高いとしている 55)。2017 年の欧米小児ガイドラインでは日本や中国のように胃がんリスクの高い地域であれば感染小児に対する除菌の可能性が記載されている 56)。胃がん予防策として若年者を含めた全世代の感染者に対して、*H. pylori* 除菌を施行することが重要である。さらには、除菌後の胃がん発症リスクは除菌を受ける時期における胃粘膜萎縮の程度に依存するので、可能な限り若年者での除菌を普及させなければならない。

文献

1. Kato M, Asaka M. Recent knowledge of the relationship between *Helicobacter pylori* and gastric cancer and recent progress of gastroendoscopic diagnosis and treatment for gastric cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 40, 828-37, 2010
2. Kato S, Tsukamoto T, Mizoshita T, et al. High salt diets dose-dependently promote gastric chemical carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils associated with a shift in mucin production from glandular to surface mucous cells. *Int J Cancer.* 2006 Oct 1;119(7):1558-66.
3. Funakoshi T, Miyamoto S, Kakiuchi S, et al. Genetic analysis of a case of *Helicobacter pylori*-uninfected intramucosal gastric cancer in a family with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2019 Jul;22(4):892-898.
4. Matsuo T, Ito M, Takata S, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter.* 2011 Dec;16(6):415-9.
5. Ono S, Kato M, Suzuki M, et al. Frequency of *Helicobacter pylori* -negative gastric cancer and gastric mucosal atrophy in a Japanese endoscopic submucosal dissection series including histological, endoscopic and serological atrophy. *Digestion.* 2012;86(1):59-65.
6. Kotani S, Shibagaki K, Hirahara N, et al. Clinicopathologic differences of gastric neoplasms between *Helicobacter pylori*-infected and -naïve patients: a multicenter retrospective analysis. *J Gastroenterol.* 2024 Jan;59(1):1-10.
7. Sato C, Hirasawa K, Tateishi Y, et al. Clinicopathological features of early gastric cancers arising in *Helicobacter pylori* uninfected patients. *World J Gastroenterol.* 2020 May 28;26(20):2618-2631.
8. Yanai H, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and atrophic gastritis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29;39-43
9. Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology.* 1998 ;115:642-8.
10. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345:784-789,2001
11. Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y, et al. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 2003;94:235-9.

12. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti- *Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881–8.
13. Gail MH, Brown IM, You WC, et al. re: chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti- *Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:559–60.
14. Wong BCY, lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high- risk region of china: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187–94.
15. Saito D, Boku N, Fujioka T, et al. impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese intervention trial (JiThP- study): a randomized multi-center trial. *Gastroenterology* 2005;128:a4.
16. Wong BCY, Zhang L, Ma J, et al. effects of selective cOX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions. *Gut* 2012;61:812–8.
17. Leung WK, Lin SR, Ching JYL, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244–9.
18. Zhou L, Lin S, Ding S, et al. relationship of *Helicobacter pylori* eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10- year follow- up study. *Chin Med J* 2014;127:1454–8.
19. You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 974-83.
20. Ma JL, Zhang l, Brown IM, et al. Fifteen- year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:488–92.
21. Li WQ, Zhang JY, Ma JL, et al. effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow- up of a randomized intervention trial. *BMJ* 2019;366:l5016.
22. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med* 2020;382:427–36.]
23. Yan L, Chen Y, Chen F, et al. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Gastric Cancer Prevention: Updated Report From a Randomized Controlled Trial With 26.5 Years of Follow-up. *Gastroenterology* 2022;163:154–162.
24. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med*. 2009 Jul 21;151(2):121-8.
25. Ford AC, Moayyedi P. Redundant data in the meta-analysis on *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med*. 2009 Oct 6;151(7):513
26. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014 May 20;348:g3174
27. Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 14;108(9). pii: djw132.
28. Chen HN, Wang Z, Li X, et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016 ;19(1):166-75.
29. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):414-423
30. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication

- and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1113-1124.e5.
31. Seta T, Takahashi Y, Noguchi Y, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. *PLoS One*. 2017;12:e0183321.
 32. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019 May;22(3):435-445.
 33. Terasawa T, Hamashima C, Kato K, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment for gastric carcinoma prevention in asymptomatic or dyspeptic adults: systematic review and Bayesian meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019 Sep 20;9(9):e026002.
 34. Duan F, Song C, Zhang J, et al. Evaluation of the epidemiological efficacy of eradicating *Helicobacter pylori* on development of gastric cancer. *Epidemiol Rev*. 2019 Sep 6. pii: mxz006.
 35. Sugimoto M, Murata M, Yamaoka Y. Chemoprevention of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication therapy in an East Asian population: Meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2020 April 21; 26(15): 1820-1840
 36. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta- analysis. *Gut* 2020;69:2113–2121.
 37. Khan MY, Aslam A, Mihali AB, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in preventing metachronous gastric cancer and preneoplastic lesions. A systematic review and meta-analysis.. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;32(6):686-694.
 38. Lin Y, Kawai S, Sasakabe T, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer incidence in the Japanese population: a systematic evidence review. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2021, 51(7)1158–1170
 39. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Long-Term Impact of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy on Gastric Cancer Incidence and Mortality in Healthy Infected Individuals: A Meta-Analysis Beyond 10 Years of Follow-Up. *Gastroenterology* 2022;163:754–756
 40. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open- label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392–7.
 41. Choi J, Kim SG, Yoon H, Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;12(5):793-800.
 42. Choi JM, Kim SG, Choi J, et al. effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018;88:475–85.
 43. Choi JJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1085–95.
 44. Kato M. Metachronous gastric cancer risk after endoscopic resection of early gastric cancer and H. pylori status. *J Gastroenterol*. 2019 May;54(5):478-479.
 45. Yoon SB, Park JM, Lim CH, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2014 Aug;19(4):243-8.
 46. Jung DH, Kim JH, Chung HS, et al. *Helicobacter pylori* Eradication on the Prevention of Metachronous Lesions after Endoscopic Resection of Gastric Neoplasm: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 27;10(4):e0124725.
 47. Bang CS, Baik GH, Shin IS, et al. *Helicobacter pylori* Eradication for Prevention of Metachronous Recurrence after Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. *J Korean Med Sci*. 2015 Jun;30(6):749-56.

48. Xiao S, Li S, Zhou L, et al. Helicobacter pylori status and risks of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol. 2019 Mar;54(3):226-237.
49. Fan F, Wang Z, Li B, et al. Effects of eradicating Helicobacter pylori on metachronous gastric cancer prevention: A systematic review and meta-analysis. J Eval Clin Pract. 2020 Feb;26(1):308-315.
50. Zhao B, Zhang J, Mei D, et al. Does Helicobacter pylori Eradication Reduce the Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Gastroenterol. 2020 Mar;54(3):235-241.
51. Karbalaee M, Keikha M. Statistical proof of Helicobacter pylori eradication in preventing metachronous gastric cancer after endoscopic resection in an East Asian population. World J Gastrointest Surg 2022 August 27; 14(8): 867-873
52. Asaka M, Kato M, Graham DY. Strategy for eliminating gastric cancer in Japan. Helicobacter. 2010 Dec;15(6):486-90.
53. IARC *H. pylori* Working Group. *H. pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No 8) 2014: 8.
54. Kato M, Ota H, Okuda M, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2016 Revised Edition. Helicobacter. 2019 Aug;24(4):e12597.
55. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, et al. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. Gut. 2020 Dec;69(12):2093-2112.
56. Jones LN, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jun;64(6):991-1003.