

### 第3章「胃がん予防・成人」もくじ

- CQ3-1 無症候一般住民への血清 *H. pylori* 抗体検査 and(/or) ペプシノゲン(PG)検査は、胃がん予防に役立つか？
- CQ3-2 血清 *H. pylori* 抗体検査 (and/or ペプシノゲン検査) は胃がん予防のため毎年必要か？
- CQ3-3 一般住民への胃がん検診 (X線、内視鏡検査) は胃がん診断だけでなく、一次予防に役立つか？
- CQ3-4 胃がん予防目的での *H. pylori* 除菌治療の最適なタイミングは？
- CQ3-5 除菌治療判定は繰り返し行う必要があるか？
- CQ3-6 除菌後に長期的なフォローアップが必要な患者は誰か？

## 領域 成人予防

### CQ 3.1

無症候一般住民への血清 *H. pylori* 抗体検査 and(/or )ペプシノゲン(PG)検査は、胃がん予防に役立つか？

#### ●ステートメント

無症候者への血清 *H. pylori* 抗体 and PG によるリスク層別検査は胃がん予防効果が期待されるが、エビデンス不足のため現時点での推奨提示は困難である。

#### ●解説

##### ##総評

血清検査で胃がんリスク層別を行い、陽性者除菌により将来の胃がん発症を抑制し(一次予防)、リスクに応じて内視鏡胃がん検診を実施していくこと(二次予防)は、感染率が急激に低下している我が国において、効率的で費用対効果がよい胃がん対策として期待される。CQ3.1では対象者を感染不明者としておりエビデンス不足のため推奨提示は困難であったが、アジア人においては無症候陽性者への除菌による胃がん発症抑制効果のエビデンスはほぼ確立しており、個人の健康向上を目的とする診療・健診現場では、リスク層別検査の効果は十分期待される。対策型検診としても期待されており現在評価されているが<sup>2)</sup>、リスク層別化検査が将来の胃がん発症予防・現在の胃がん発見効果を発揮するために肝要なことは、受検後の適切な対応(陽性者の除菌治療とリスクに応じた内視鏡胃がん検診)が確実に行われることである。*H. pylori* 感染率が低下している現在の日本で、このCQに応える臨床試験が今後新たに行われることは難しい。そのため、行政や健診センターはもとより診療現場でも、受検後の適切な対応がどれくらいの確率でおこなわれているかや、胃がん発症状況(例<sup>3)</sup>)を追跡し評価していくことが、介入効果を確実にするのみでなく、観察研究としてのエビデンス構築に重要である。

##### ## 各項目の評価。

##### # 検査法

検査の種類では、血清抗 *H. pylori* 抗体またはペプシノゲン単独より血清抗 *H. pylori* 抗体+ペプシノゲンを組み合わせたリスク層別化検査が、胃がん発症リスクの指摘により有効と報告されている。<sup>4)</sup>

### # 胃がん発症抑制効果

*H. pylori* 陽性無症候者を対象とし除菌治療を行う介入は、胃がん発症予防に有効であることは、東アジア人ですでにエビデンスが確立してきている<sup>9)</sup>。一方で対象を感染不明無症候者とし、未検査者を対照群として *H. pylori* 関連血清検査（検査+陽性者への除菌を含む）の胃がん発症抑制効果を長期間観察で検討する研究は少なく、現状では評価できなかった。検診においてリスク層別検査と結果に応じ内視鏡検査がスケジュールされる（陽性者除菌は推奨）介入群、リスク層別検査を行わないで地域の通常胃がん検診を行う対照群とで胃がん発見率を比較検討するランダム化比較試験が、ヨーロッパの胃がん高発症地域で行われているが<sup>5)</sup>、15年の観察期間終了予定は2035年である。加えて、血清検査ではないが Lee<sup>6)</sup>らは韓国での組織型大腸癌検診受検者63508人に、便潜血反応検査にランダム割付して *H. pylori* 便中抗原を上のせし陽性者には除菌を行い経過観察している。この報告では平均観察期間が3年と短く胃がん発見率比 検査群/非検査群 0.9 (95%CI 0.4-1.8)と検査除菌群で若干低いものの有意差は認めていない。感染不明者を対象とした *H. pylori* 感染検査・除菌の胃がん発症抑制効果として、本研究の長期観察の結果報告が待たれる。

### # 費用対効果

リスク層別化検査導入による、検診費用の視点からの費用対効果の検討報告が国内からある。Gotoda<sup>7)</sup>らは秋田県の自治体でのランダム化比較試験にて、血清抗 *H. pylori* 抗体+ペプシノゲン比によるリスクに応じた内視鏡検診と胃透視検査の費用を5年間追跡して比較し、脱落者が多いことから確実性は低くなっているものの、観察期間は5年間で胃がん発見率に差は認めず、リスク層別化内視鏡検診が検診総費用において費用対効果がよいこと、一例の胃がん発見にかかる費用も少ないことを報告している。また Kowada<sup>8)</sup>はマルコフモデルによるシミュレーションにてリスク層別検査導入が通常定期検診より費用対効果がよいと報告している。胃がん発症抑制による費用対効果シミュレーションも行われており、米国におけるアジア系胃がん高発症民族において有望であると報告されている<sup>9)</sup>。これらからリスク層別化検査導入の費用対効果が、治療費・検診費用いずれの面からもよいことが推察されるが、現状は研究の質の問題から不確実性が高い。

### # 有害事象とその対策

リスク層別検査の有害事象として、実際は高リスク者でありながら低リスク群に分類された個人から胃がんが発生していることが議論されている。Nagasaki<sup>10)</sup>らは、広島県の内視鏡検査を受けた2万人を対象とする過去起点コホート研究にて、リスク層別化検査で低リスク群に対し内視鏡検査を行い萎縮性胃炎がなく胃がんを全く発症しない真の低リスク群を同定出来ると報告している。血清によるリスク層別化検査と内視鏡画像診断との組み合わせにより、より精度の高いリスク層別化が可能になると期待される。

## ●文献

- 1) Ford AC, Yuan Y, Forman D, et al. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. The Cochrane database of systematic reviews. 2020 Jul 6;7(7):CD005583. PubMed PMID: 32628791. 【systematic reviews】
- 2) リスクに応じた胃がん検診の実現にむけて: AMED 研究事業研究代表者公益財団法人宮城県対がん協会研究局長 深尾彰, chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000584166.pdf (2023/12/29 最終確認)。
- 3) 尾上 耕, 宮崎 貴, 吉山 一, et al. 宮崎市胃がんリスク層別化検診(ABC 検診)受診 5 年後の追跡調査. 宮崎県医師会医学会誌. 2020 2020.09;44(2):120-4.日本語.宮崎市文献) 【cohort study】
- 4) Terasawa T, Nishida H, Kato K, et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and Helicobacter pylori seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2014;9(10): 【systematic reviews】
- 5) Leja M, Park JY, Murillo R, et al. Multicentric randomised study of Helicobacter pylori eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study. BMJ open. 2017 Aug 11;7(8) 【randomized controlled trial】
- 6) Lee YC, Chiang TH, Chiu HM, et al. Community-Based Gastric Cancer Screening Coupled With a National Colorectal Cancer Screening Program: Baseline Results. Gastroenterology. 2021 May;160(6):2159-61 【randomized controlled trial】
- 7) Gotoda T, Ishikawa H, Kusano C, et al. Randomized controlled trial comparing the costs of gastric cancer screening systems between serological risk-based upper gastrointestinal endoscopy and the existing barium photofluorography: gastric cancer screening labeled by serum examination in place of aged gastric cancer organized screening systems (GALAPAGOS study). Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2023 Nov 25.: 【randomized controlled trial】
- 8) Kowada A. Endoscopy Is Cost-Effective for Gastric Cancer Screening After Successful Helicobacter pylori Eradication. Digestive diseases and sciences. 2021 Jan 8. PubMed PMID: 33417196. 【cost-effectiveness analysis】
- 9) Yeh JM, Hur C, Ward Z., et al. Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: a cost-effectiveness analysis. Gut. 2015 Mar 16. 【cost-effectiveness analysis】
- 10) Naoko Nagasaki1, Masanori Ito, Tomoyuki Boda, et al. : Identification of *Helicobacter pylori*-related gastric cancer risk using serological gastritis markers and endoscopic findings: a large-scale retrospective cohort study. BMC Gastroenterology 2022 : 22: 299. 【retrospective cohort study】

**血清 *H. pylori* 抗体検査 (and/or ペプシノゲン検査) は胃がん予防のため毎年必要か？****●ステートメント****胃癌予防のために、血清 *H. pylori* 抗体検査およびペプシノゲン検査を毎年行うことは推奨しない。**

推奨の強さ ; 強い (合意率 : 強い推奨 85.0%)

エビデンスの確実性 ; C

**●解説**

本邦では、血清 *H. pylori* 抗体検査および、ペプシノゲン検査は、胃がんリスク層別化検診 (ABC 検診) としてしばしば併用して行われている。特に検診の現場では複数回計測されていることが多い。

血清 *H. pylori* 抗体については、感染を契機に上昇し除菌を契機に低下することは様々な論文で報告されており、本邦でも感染診断および、除菌判定に用いられている。<sup>1)-6)</sup>

*H. pylori* 未感染患者を対象に、*H. pylori* 抗体の長期的な変化を追跡した研究は存在せず、陰性患者の中での抗体値の高低の意味は明らかではない。*H. pylori* 既感染および現感染患者では、様々な報告で *H. pylori* 抗体価は除菌成功により低下し、その後は陰性値もしくは低値を維持することが示されており、除菌失敗あるいは再感染した場合に高値となることが報告されている。<sup>1)-6)</sup> しかしながら、除菌成功後の抗体価の変遷が胃がん発がんに関連するという報告は存在しない。

そのため、*H. pylori* 抗体の値の変化そのものは、除菌の失敗や再感染を示す指標としての意味は持つが、抗体価の変遷と胃がんリスクの関連を示す明確なエビデンスはない。

ペプシノゲン I/II 比については、千葉らの報告で9年間での経過観察により、*H. pylori* 非感染の男性では、 $5.2 \pm 1.2$  から  $6.3 \pm 1.1$  ( $p = 0.014$ ) に、女性では、 $4.6 \pm 0.7$  から  $5.6 \pm 1.0$  ( $p < 0.001$ ) と有意に上昇し、感染者の男性では  $2.2 \pm 0.9$  から  $2.3 \pm 1.2$  ( $p = 0.074$ ) と変化はなかったが、女性では  $2.3 \pm 1.0$  から  $2.6 \pm 1.1$  に有意に上昇していた ( $p < 0.001$ ) と報告しており、年齢による上昇があることが示唆されている。<sup>7)</sup> また、Ohkusa らによりペプシノゲン I/II 比は、除菌前の  $3.4 \pm 1.3$  から、除菌後1~3ヶ月で  $5.5 \pm 1.9$  ( $p < 0.001$ ) に増加するとの報告されている。<sup>8)</sup> このように、ペプシノゲン I/II 比は年齢や *H. pylori* の感染状況により変化する可能性はあるが、胃がんのリスクとペプシノゲン I/II 比の関連を指摘した研究はなく、複数回測定することが胃がん予防につながるというエビデンスはない。

また、当然のことであるが血清 *H. pylori* 抗体検査および、ペプシノゲン検査を毎年測定することはコストの面からも推奨されない。

したがって、結論としては、*H. pylori* 非感染および除菌後のどちらの状況でも、胃がんリスク検診 (ABC 検診) を含め、血清 *H. pylori* 抗体検査および、ペプシノゲン検査を毎年測定することが胃がんの予防に結びつくという明確なエビデンスは現時点で存在しないため、胃がん予防のためにこれらを毎年測定することは推奨しない。また、*H. pylori* 陽性を疑われた場合には、精査治療を考慮すべき

状況であるため、これらの検査を毎年施行し経過観察することは推奨しない。

ただし、*H. pylori*除菌失敗や再感染のリスクがあることに留意しなければならないため、内視鏡検査などの検査で *H. pylori*感染を疑う場合に、*H. pylori*の感染を評価する目的で *H. pylori*抗体、ペプシノーゲンが複数回測定することについては否定されない。

## ●文献 (文献数は別紙要項をご参照ください)

1 Cutler AF, Prasad VM, Santogade P et.al, Four-year trends in Helicobacter pylori IgG serology following successful eradication, Am J Med. 1998 Jul;105(1):18-20. doi:10.1016/s0002-9343(98)00134-x. 【観察研究】

2 J P Gisbert, M Blanco, L M Benito et.al. Value of quantitative serology for confirmation of Helicobacter pylori eradication: an 18-month follow-up study,Clin Infect Dis. 2000 Jun;30(6):976-80. doi: 10.1086/313820. 【観察研究】

3 Kodama M, Okimoto T, Mizukami K et.al. Differences in Helicobacter pylori and CagA antibody changes after eradication between subjects developing and not developing, J Clin Biochem Nutr. 2019 Jul;65(1):71-75. doi: 10.3164/jcbrn.19-30. Epub 2019 Jun 11. 【観察研究】

4 Lee JH, Kim N, Chung J et.al. Long-term follow up of Helicobacter pylori IgG serology after eradication and reinfection rate of H. pylori in South Korea,Helicobacter. 2008 Aug;13(4):288-94. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00616.x. 【観察研究】

5 Wang T, Zhang Y, Su H et.al. Helicobacter pylori antibody responses in association with eradication outcome and recurrence: a population-based intervention,Chin J Cancer Res. 2017 Apr;29(2):127-136. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.02.05. 【観察研究】

6 Tanaka S, Goto A, Yamagishi K et.al Long-term Response of Helicobacter pylori Antibody Titer After Eradication Treatment in Middle-aged Japanese: JPHC-NEXT,J Epidemiol. 2023 Jan 5;33(1):1-7. doi: 10.2188/jea.JE20200618. Epub 2021 Oct 19. 【観察研究】

7 千葉大輔, 下山克, 珍田大輔 et.al H. pylori 感染者と未感染者における血清ペプシノーゲン濃度の長期経過の比較検討, 日本ヘリコバクター学会誌 2018年: Vol.19 No.2: 76-78 【観察研究】

8 T. OHKUSA, H. MIWA, T. NOMURA, et.al. Improvement in serum pepsinogens and gastrin in long-term monitoring after eradication of Helicobacter pylori: comparison with H. pylori-negative patients, Aliment Pharmacol Ther. 2004 Jul;20 Suppl 1:25-32. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01970.x. 【観察研究】

パブリックスマイル

## CQ 3-3

一般住民への胃がん検診（X線、内視鏡検査）は胃がん診断だけでなく、一次予防に役立つか？

### ●ステートメント

胃がん検診は *H. pylori* 感染診断としても有用であり、一次予防効果が期待できるが、今後の検証が必要であり、現時点での推奨提示は困難である。

### ●解説

‘gastric cancer’, ‘primary prevention’, ‘mass screening’, ‘Japan’, ‘Korea’をキーワードに pub med で、‘胃腫瘍’, ‘一次予防’, ‘検診’をキーワードに医中誌で検索した結果、胃がん検診の一次予防に関する研究報告は認められなかった。

胃がん検診（X線、内視鏡検査）は、世界的には日本と韓国でのみ行われている<sup>1)</sup>。本邦では、内視鏡検査による死亡率減少効果を示すエビデンスが構築され、有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014 年度版<sup>2)</sup>、2016 年の厚生労働省の指針<sup>3)</sup>に基づいて、胃内視鏡検診が正式に認められ、胃がん検診は胃 X 線または内視鏡検査が実施されるようになった。これらの画像検査は *H. pylori* 感染胃炎の診断に有用である。胃 X 線特に二重造影法による *H. pylori* 感染に特徴的な所見と長期経過観察による胃がんリスクの特徴が明らかになっている<sup>4) 5)</sup>。*H. pylori* 未感染者の特徴的な内視鏡所見として RAC (regular arrangement of collecting venules) が重要であり、現感染者の所見としてびまん性発赤や白濁粘液付着に伴う萎縮、腸上皮化生、鳥肌、皺襞腫大など、既感染者の所見としてびまん性発赤の消退、これに伴う地図状発赤の顕在化を認めることが知られている<sup>6) 7)</sup>。人工知能を活かし *H. pylori* 感染有無の診断能のさらなる向上が期待される<sup>8) 9)</sup>。

我が国の胃がん症例の大部分が *H. pylori* 感染胃炎に由来する事が明らかになり<sup>10) 11)</sup>、2013 年には、その発生母地となる慢性胃炎すなわち「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎」に除菌治療の保険適用が拡大された。国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer : IARC) も *H. pylori* 除菌による胃がん発症予防の有効性を認めている<sup>12)</sup>。

一次予防における胃がん検診の役割としては、*H. pylori* 感染胃炎患者を発見し、除菌治療へつなげることである。*H. pylori* 感染胃炎患者のほとんどは無症状で<sup>13)</sup>、胃痛などの症状で医療機関を受診することがなく、保険診療で *H. pylori* 感染検査や除菌治療を受けることがない。そのため、健常者が受診する胃がん検診は *H. pylori* 感染胃炎の有無を知る貴重な機会となる。すなわち、胃がん検診で *H. pylori* 感染胃炎が疑われれば、保険診療で *H. pylori* 感染検査を行い、除菌治療と結びつけ、胃がんの一次予防に役立つ可能性がある。このように胃がん検診は一次予防効果が期待されるが、現時点で臨床研究は行われておらず、今後の検証が必要である。

●文献（文献数は別紙要項をご参照ください）

1. Huang RJ, Koh H, Hwang JH, et al. A summary of the 2020 gastric cancer summit at Stanford university. *Gastroenterology*. 2020;159:1221-1226. 【ガイドライン】
2. 有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014 年度版, 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター, 2014. [https://canscreen.ncc.go.jp/guideline/iganguide2014\\_150421.pdf](https://canscreen.ncc.go.jp/guideline/iganguide2014_150421.pdf) 【ガイドライン】
3. がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針（平成 28 年 2 月 4 日一部改正）胃がん検診. <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000991054.pdf>
4. 鎌田智有, 春間 賢. 「胃炎の京都分類」のこれまでとこれから. *Gastroenterol Endosc* 2020 ; 62 : 441-416. 【総説】
5. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26:466-477. 【観察研究】
6. Yamamichi N, Hirano C, Takahashi Y, et al. Comparative analysis of upper gastrointestinal endoscopy, double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography, and the titer of serum anti-*Helicobacter pylori* IgG focusing on the diagnosis of atrophic gastritis. *Gastric Cancer* 2016;19:670-675. 【観察研究】
7. Yamamichi N, Shimamoto T, Hirano C, et al. Clinicopathological features and prognosis of developed gastric cancer based on the diagnosis of mucosal atrophy and enlarged folds of stomach by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography. *Clin J Gastroenterol* 2021;14:947-954. 【観察研究】
8. Shichijo S, Endo Y, Aoyama K, et al. Application of convolutional neural networks for evaluating *Helicobacter pylori* infection status on the basis of endoscopic images. *Scand J Gastroenterol* 2019 Feb;54:158-163. 【観察研究】
9. Togo R, Yamamichi N, Mabe K et al. Detection of gastritis by a deep convolutional neural network from double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography. *J Gastroenterol* 2019; 54:321-329. 【観察研究】
10. 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 : 59-65. 【観察研究】
11. Matsuo T, Ito M, Takata S, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter* 2011 ; 16: 415-419. 【観察研究】
12. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for Preventing gastric cancer, IARC working group report volume 8, IARC, Lyon, France, 2014. <https://www.gastro-health-now.org/wp/wp-content/uploads/2014/09/WHO-IARC-Report-2014.pdf> 【コンセンサスレポート】
13. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9:19. 【総説】

## CQ 3-4

### 胃癌予防目的での *H. pylori* 除菌治療の最適なタイミングは？

#### ●ステートメント

胃癌予防目的での *H. pylori* 除菌治療は年齢が早い段階で行うことを推奨する。

推奨の強さ；強い（合意率：強い推奨 95.0%）

エビデンスの確実性；C

#### ●解説（文字数は別紙要項をご参照ください）

京都胃炎コンセンサス会議において、CQ18「無症候の患者に対して除菌はいつおこなうべきか？」に対して「除菌の最大の利益はダメージがまだ萎縮に達していない段階で除菌されたときに得られる」とされた。CQ20「除菌は胃癌を抑制するか？」に対しては「除菌は胃癌リスクを減少させる。リスク減弱の程度は、除菌時の萎縮範囲および程度による」とされ<sup>1)</sup>、若年除菌で大きなメリットが得られるとした。The Maastricht IV/Florence Consensus Report でも「胃癌の前癌病変へ進展する前に除菌を行うことこそ、より効果的に胃癌リスクを減少させる」としている<sup>2)</sup>。

韓国のコホート研究では、胃癌の家族歴の有無で胃癌発症者の除菌療法実施時年齢について比較しており<sup>3)</sup>、除菌時年齢が75歳以上と比べ、家族歴のある胃癌患者では、調整ハザード比（95%信頼区間）除菌年齢70-74歳：0.98（0.79-1.21）、65-69歳：0.88（0.74-1.05）、60-64歳：0.76（0.59-0.99）、55-59歳：0.62（0.44-0.88）、50-54歳：0.57（0.36-0.90）、45-49歳：0.38（0.22-0.66）、および45歳未満：0.34（0.17-0.67）であった（ $p < 0.001$ ）。家族歴のない胃癌患者では、同様に、70-74歳：1.01（0.91-1.13）、65-69歳：0.95（0.86-1.04）、60-64歳：0.86（0.75-0.98）、55-59歳：0.67（0.56-0.81）、50-54歳：0.56（0.44-0.71）、45-49歳：0.51（0.38-0.68）、および<45歳：0.33（0.23-0.47）であった（ $p < 0.001$ ）。家族歴の有無にかかわらず、除菌時年齢が若いほど、胃癌リスクは有意に減少し予防効果が最大化にすることを示唆した。香港のコホート研究では、除菌時年齢で層別化された胃癌発生率は、40歳未満及び40～59歳の患者は一般集団と差がなかったが、60歳以上では、一般集団より胃癌発生率が18%減少した（標準化罹患比 0.82、95%CI 0.69-0.97）<sup>4)</sup>。台湾からのメタ解析では、除菌時年齢が1歳増えるごとに胃癌発症率を3%減少（95%CI 0-5%）させた<sup>5)</sup>。これらの結果は除菌により高齢者での胃癌リスクが低下することを示している。

また、台湾のコホート研究では、消化性潰瘍診断後の除菌療法が1年以内か1年以上の2群で比較したところ、1年以内で除菌を受けた集団と一般集団と胃癌の発生に差はなかったが、1年以上の集団では胃癌のリスクが増加した（標準化罹患比 1.36、95% CI 1.24-1.49）<sup>6)</sup>。つまり、早期の除菌は、消化性潰瘍患者での胃癌リスク減少と関連した。スウェーデンのコホート研究のデータでも<sup>7)</sup>、潰瘍診断後7日以内の除菌と比較し、潰瘍診断後8-30日、31から60日、61-365日、365日以上

の間隔での除菌の胃がん発症のハザード比は各々0.85 (95%CI 0.32-2.23)、1.31 (95%CI 0.31-5.54)、3.64 (95%CI 1.55-8.56)、4.71 (95%CI 2.36-9.38) であり、除菌治療の遅延は胃がん発症リスクを増加させると考えられた。

除菌後年数の経過と胃がんの発症について、米国の退役軍人を対象とした後ろ向きコホート研究では、*H. pylori* 感染診断日を開始時刻として 5 年、10 年、20 年後のがんの累積発生率は、それぞれ 0.37%、0.50%、0.65% であり<sup>8)</sup>、胃がん関連要因として、*H. pylori* 感染検出時の高齢 (サブハザード比 [SHR]、1.13; 95% CI 1.11-1.15;  $p < 0.0001$ )、黒人/アフリカ系アメリカ人の人種 (SHR 2.00、 $p < 0.001$ ) が挙げられた。また感染診断時点で年齢が 5 歳上がるごとに胃がんリスクが 13% 増加し、年齢、人種/民族、喫煙歴が胃がん発症と関連した。中国の RCT では、除菌治療 15 年後の胃がん発症率と死亡率について、55 歳以上の年齢層で胃がんの発症率 (オッズ比 0.36、95%CI 0.17-0.79) と死亡率 (ハザード比 0.26、95%CI 0.09-0.79) が有意に減少することが示され、登録時に腸上皮化生や異形成を有する場合、発症率が有意に減少した (オッズ比 0.56、95%CI 0.34-0.91)<sup>9)</sup>。若年者や軽度の胃病変を持つ患者で除菌治療効果を認めなかったのは、イベント数が少なかったからであろう。また香港の研究では<sup>4)</sup>、除菌後の期間 (5 年未満、5-9 年、10 年以上) 毎に一般集団からの予想胃がん発生率と比較すると、除菌後の最初の 10 年間では、一般集団と同等だったが、10 年以上では、60 歳以上と 40~59 歳で大幅に低下し、除菌治療後 10 年以上経過した高齢者で胃がんリスクの低下がもたらされた。2022 年の韓国の後ろ向きコホート研究では、除菌時年齢で 18-40、41-50、51-60、61-70、及び 71-80 歳の 5 群に分類し、除菌後の 2-4、5-7、8-10 年と 3 年ごとの胃がん発生率を比較したが、どの年代でも経時的期間が増加するにつれ減少し、年齢が上がるほど減少が顕著だった<sup>10)</sup>。前出の RCT<sup>9)</sup>の他に、2021 年の Review では、適切な除菌年齢のエビデンスは弱いのが、前癌病変、特に高度の萎縮や腸上皮化生が確立されていない 20 歳での除菌が考慮されている<sup>11)</sup>。つまり、軽度萎縮性胃炎患者でも長期間追跡された場合、依然として胃がん発症リスクが増加することが明らかとなり、萎縮確立以前に除菌された場合、胃がんリスクが最小限に抑えられることが示された。

以上より、除菌治療を若年期に行うことで、組織学的に萎縮性変化も軽度な段階での除菌となり、これが長期的に、胃がん発症率や死亡率の減少をもたらすと考えられる。

## ● 文献

- 1) Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64: 1353-1367. [ガイドライン](#)
- 2) Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022: gutjnl-2022-327745. [ガイドライン](#)
- 3) Jung YS, Tran MTX, Song H, Park B, Moon CM. Association between Age at *Helicobacter pylori* Eradication and the Risk of Gastric Cancer Stratified by Family History of Gastric Cancer: A Nationwide Population-Based Study. *Cancers*. 2023; 15: 1604. [コホート](#)
- 4) Leung WK, Wong IOL, Cheung KS, Yeung KF, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Graham DY. Effects of *Helicobacter pylori* Treatment on Incidence of Gastric Cancer in Older Individuals.

Gastroenterology. 2018; 155: 67-75. コホート

5) Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham DY. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2016; 150: 1113-1124. メタ解析

6) Wu CY, Kuo KN, Wu MS, Chen YJ, Wang CB, Lin JT. Early Helicobacter pylori eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. Gastroenterology. 2009; 137: 1641-1648. コホート

7) Sverdén E, Brusselaers N, Wahlin K, Lagergren J. Time latencies of Helicobacter pylori eradication after peptic ulcer and risk of recurrent ulcer, ulcer adverse events, and gastric cancer: a population-based cohort study. Gastrointest Endosc. 2018; 88: 242-250. コホート

8) Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS. Risk Factors and Incidence of Gastric Cancer After Detection of Helicobacter pylori Infection: A Large Cohort Study. Gastroenterology. 2020; 158: 527-536. 後ろ向きコホート

9) Li WQ, Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, You WC, Gail MH. Effects of Helicobacter pylori treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. J Natl Cancer Inst. 2014; 106: dju116. RCT

10) Kim T, Seo SI, Lee KJ, Park CH, Kim TJ, Kim J, Shin WG. Decreasing Incidence of Gastric Cancer with Increasing Time after Helicobacter pylori Treatment: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Antibiotics. 2022; 11: 1052. 後ろ向きコホート

11) Luu MN, Quach DT, Hiyama T. Screening and surveillance for gastric cancer: Does family history play an important role in shaping our strategy? Asia Pac J Clin Oncol. 2022; 18: 353-362. レビュー

**除菌治療判定は繰り返し行う必要があるか？****●ステートメント**

通常は繰り返し行う必要はないが、臨床経過や内視鏡所見などで持続感染や再感染が疑われる場合には感染診断を繰り返し行うことを推奨する。

**推奨の強さ ; 強い (合意率 : 強い推奨 100%)**

**エビデンスの確実性 ; C**

**●解説**

本邦では *H. pylori* 除菌治療の効果判定は、治療薬終了後 4 週間以降に尿素呼気試験またはモノクローナル抗体を用いた便中抗原検査で実施することが推奨されている<sup>1)</sup>。いずれも感度・特異度が高い検査法であるが<sup>2-5)</sup>、実際には偽陽性・偽陰性が存在する。胃癌予防の観点からは、特に偽陰性を減少させるように厳格な除菌判定を目指すことが重要と思われる。

再陽性化の頻度、時期についてはメタ解析やコホート研究を含め内外の研究で検討され<sup>6-20)</sup>、再陽性化は 1 年以内に多いという報告が多い。Gisbert ら<sup>6)</sup>は、1000 人の *H. pylori* 除菌成功者を 1 年ごとに尿素呼気試験を行い 5 年間追跡したところ、合計 71 人が再陽性化し、その中で除菌 1 年後に 53 人の再陽性者がいたことを報告している。Niv らによるメタ解析<sup>7)</sup>では、尿素呼気試験による 12-60 か月間の経過観察の結果、先進国では 1.45%、発展途上国では 12.0%の年間再発率であったと報告された。

除菌治療終了後の *H. pylori* 再陽性化の原因として、除菌不成功 (除菌判定偽陰性) による感染再燃と、除菌後の新たな再感染があげられる。除菌前と再陽性化時の菌株が同一と確認出来た場合は感染再燃、異なる菌株で陽性化が確認出来た場合は再感染と判断される。本邦での分子生物学的手法による菌株を解析した研究としては、Take ら<sup>8)</sup>は除菌判定において迅速ウレアーゼ試験、培養法、尿素呼気試験の 3 つ全て陰性の場合を除菌成功と厳格に定義し、除菌成功確認後の 1609 例を培養法と尿素呼気試験で平均 4.7 年、最長 12.5 年観察し報告した。観察期間中に 26 例が再陽性化し、1 年以内に再陽性化した 13 例のうち、除菌前と再陽性化時の菌株を確認できた 10 例中 6 例は同一の遺伝子型であり、4 例は異なる遺伝子型であった。一方、1 年後以降に再陽性化した 13 例のうち、遺伝子解析し得た 4 名は全て異なる遺伝子型であった。以上の結果から、除菌後 1 年以内の再陽性化例の中では再感染例もあるが、半数以上が判定時偽陰性 (除菌不成功) による感染再燃であり、厳しい除菌判定を行っても避けられないことが示された。一方、1 年以上経過してからの再陽性化例のほとんどが再感染と分析し、1 年以降の再感染率は年率 0.22%と報告した。また、Okimoto ら<sup>9)</sup>は除菌後 6 か月での *H. pylori* 再陽性化率は 5.5%、6 年間の経過観察での再陽性化率は 3.6%と報告した。そして、6 か月後に再陽性化した 15 例のうち、前後で菌株を確認できた 8 例中 3 例は同一の遺伝子型であったが、5 例は異なる遺伝子型であったと報告した。一方、1 年以降の再陽性化 11 例のうち前後で菌株を確認できた 10 例全例が異なる遺伝子型であった。

以上より、本邦においても除菌後1年までは除菌判定偽陰性に伴う感染再燃と再感染により、1年以降は再感染による *H. pylori* 再陽性化が、低頻度ながら認められることが示された。これらの結果から除菌成功と判定した後も再陽性化していないことを確認することは重要と思われる。特に、除菌判定の際に偽陰性の可能性が疑われる症例については、複数の検査を併用し再検し、精度を高めることが望ましい。しかしながら、経過観察における反復検査の回数や間隔、期間について具体的に検討された報告はなく、除菌判定を繰り返すことによる胃癌発生予防効果に関する検討は行われていない。また、繰り返し検査を行うと経済的負担が増えることも考慮しなければならない。

除菌成功後も1年後に除菌判定を再検することが理想的と考えられるが、再陽性化の頻度がそれほど高くなく全例に実施することは現実的ではない。1年後以降も頻度は低いものの、本邦においても再感染のリスクがあるため注意しなければならない。したがって、除菌判定検査は通常は繰り返し行う必要はないが、臨床経過や内視鏡所見などで感染持続や再感染が疑われる場合には感染診断を繰り返し行うべきである。

## ●文献

- 1) Kato M, Ota H, Okuda M *et al.* Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2016 Revised Edition. Helicobacter 24: e12597, 2019
- 2) Gisbert JP, Pajares JM. Review: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection – a critical review. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 1001-1017. 【総説】
- 3) Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systemic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 1921-1930. 【メタ解析】
- 4) Ferwana M, Abdulmajeed A, *et al.* Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015; 28; 21: 1305-1314. 【メタ解析】
- 5) Gracia-Morales N, Perez-Aisa A, Fiorini G, *et al.* Helicobacter pylori Diagnostic Tests Used in Europe: Results of over 34,000 Patients from the European Registry on Helicobacter pylori Management. J Clin Med. 2023, 12, 4363. 【横断研究】
- 6) Gisbert JP, Luna M, Gomez B, *et al.* Recurrence of Helicobacter pylori infection after several eradication therapies: long-term follow-up of 1,000 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23: 713-719. 【コホート】
- 7) Niv Y, Hazazi R. Helicobacter pylori recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. Helicobacter. 2008; 13: 56-61. 【メタ解析】
- 8) Take S, Mizuno M, Ishiki K, *et al.* Reinfection rate of Helicobacter pylori after eradication treatment: a long-term prospective study in Japan. J Gastroenterol. 2012; 47: 641-646. 【コホート】
- 9) Okimoto T, Murakami K, Sato R, *et al.* Is the recurrence of Helicobacter pylori infection after eradication therapy resultant from recrudescence or reinfection in Japan? Helicobacter 2003; 8: 186-191 【コホート】
- 10) Adachi M, Mizuno M, Yokota K, *et al.* Reinfection rate following effective therapy against Helicobacter pylori infection in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17:27-31. 【コホート】

- 11) Cutler AF, Schubert TT. Long-term *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication with triple therapy. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 1359-1361. 【コホート】
- 12) Abu-Mahfouz MZ, Prasad VM, Santogade P, *et al.* *Helicobacter pylori* recurrence after successful eradication: 5-year follow-up in the United States. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 2025-2028. 【コホート】
- 13) Cheon JH, Kim N, Lee DH, *et al.* Long-term outcomes after *Helicobacter pylori* eradication with second-line, bismuth-containing quadruple therapy in Korea. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18: 515-519. 【コホート】
- 14) McMahon BJ, Bruce MG, Hennessy TW, *et al.* Reinfection after successful eradication of *Helicobacter pylori*: a 2-year prospective study in Alaska Natives. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 1215-1223. 【コホート】
- 15) Gisbert JP, Pajares JM, Garcia-Valriberas R, *et al.* Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication: incidence and variables influencing it. *Scand J Gastroenterol.* 1998; 33: 1144-1151. 【コホート】
- 16) Fraser AG, Schreuder V, Chua LE, *et al.* Follow up after successful eradication of *Helicobacter pylori*: symptoms and reinfection. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 13: 555-559. 【コホート】
- 17) Gisbert JP, Arata IG, Boixeda D, *et al.* Role of partner's infection in reinfection after *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14: 865-871. 【コホート】
- 18) Niv Y. *H pylori* recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 1477-1478. 【総説】
- 19) Zhao H, Yan P, Zhan N, *et al.* The recurrence rate of *Helicobacter pylori* in recent 10 years: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2021; 26: e12852. 【メタ解析】
- 20) Hu Y, Wan J-H, Li X-Y, *et al.* Systematic review with meta-analysis the global recurrence rate of *Helicobacter.* *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46: 773-779. 【メタ解析】

**除菌後に長期的な胃がんサーベイランスが必要な患者は誰か？****●ステートメント**

サーベイランスが不要となる症例群は特定できないため、除菌後症例には長期的なサーベイランスを行うことを推奨する。

推奨の強さ；強い（合意率：強い推奨 100%）

エビデンスの確実性；C

**●解説**

我が国は、*H. pylori*感染胃炎に対する除菌治療が保険適用となっているため、実質的に胃がん予防のための除菌治療が可能である。除菌治療が成人の胃がん予防として推奨されることについては、本ガイドラインの総説4「*H. pylori*感染と胃癌の関連は？胃癌予防の観点からの除菌の適応はどうか？」で詳記されているが、実際の臨床現場においては*H. pylori*感染者への除菌を積極的に行わない場合や、除菌治療を実施してもその後の経過観察が適切に行われていない場合も多い。成人を対象とした胃がん予防目的の除菌治療を実施した場合、その後のスクリーニングについて、正しい方策を示す必要がある。

「除菌後に長期的なフォローアップが必要な患者は誰か」というCQに関してシステマティックレビューを行った。対象は日本に居住する18歳以上の除菌治療を行なった*H. pylori*感染胃炎患者とし、*H. pylori*除菌治療後に定期検査を実施したものを介入群、実施しなかったものを対照とし、アウトカムは胃がんの発生、胃がん以外の疾患発生、検査の費用、検査による偶発症とした。

しかしながら、*H. pylori*除菌治療後の定期検査実施の有無でアウトカムの比較を行った論文は2件のみに留まった。Kodama (2023)らの研究(1)では、*H. pylori*除菌治療が終了し、2004年1月から2016年3月までに上部消化管内視鏡検査を受けた患者115人の累計129個の胃癌病変の検討を行った。定期的なフォローアップがない患者は定期的なフォローアップがあった患者と比較すると、分化型胃癌ではなく未分化型胃癌が検出されるリスクが有意に高かった (OR 4.99, 95%CI:1.60-15.57; P = 0.006)。Ishibashi (2023)らの研究(2)によると、10年間で5回以上の胃内視鏡検査の実施かつ各検査の間隔が2年未満の患者群(Close-follow up group)は、10年間で5回未満の胃内視鏡検査実施かつ各検査の間隔が2年より長い患者群(Open-follow up group)と比較して、除菌治療後65か月未満の観察期間では、胃癌の発見が有意に高かった (HR 2.3, 95%CI:1.2-4.6; P = 0.015)。同様の群を65か月以上の観察期間で比較すると、有意な差は認めなかった (HR 1.2, 95%CI:0.47-3.5; P = 0.624)。この研究に関しては、疾患の発生数が少なく $\alpha$ エラーの可能性に加え、単施設研究であるため、結果の解釈には慎重になる必要がある。これらの研究の中に、除菌後にフォローアップが必要な患者の要因について、対象群を設定して検討した報告はなかった。

除菌後胃がん発症のリスク因子については、18編の論文が採用された（コホート研究16編、症

例対象研究 2 編)。除菌後に胃がんを発症するリスク因子としては、萎縮スコアが高値であること(3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16)、腸上皮化生を認めること(5,7,9,17)が複数の研究で指摘されていた。これらのリスクを有する症例では、除菌後の定期的サーベイランスが必要であると考えるのが妥当である。さらに、胃黄色腫を認めること(5)、多発胃がん症例であること(8)、体部活動性胃炎があること(9)、高齢であること(13)がリスク因子として報告されていた。男性であること(5,8)がリスクとする報告もあるが、逆に女性であることが未分化型胃がんのリスクであるとする報告(1)もある。また長期観察例では、リスク因子の有無に関わらず胃がんが発症するという報告(2,15)や、胃がんリスクが比較的少ないとされる中等度萎縮症例で除菌後未分化型がんの発生が多いという報告もあり(4)、現時点でサーベイランスが必要でない症例群を特定することはできない。ただし、サーベイランスを効率的に実施するためには、リスク因子を評価することによりサーベイランス間隔を個別に設定することが重要であり、今後の課題となる。なお、PPI 使用時の NSAIDs 使用が胃がんリスクを低下させる(調整ハザード比=0.28、P=0.005)という報告がある(18)。

## ●文献

- 1) Kodama M, Mizukami K, Hirashita Y, et al. Differences in clinical features and morphology between differentiated and undifferentiated gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. PLoS One. 2023 Mar 31;18(3):e0282341. doi: 10.1371/journal.pone.0282341. PMID: 37000845; PMCID: PMC10065271. (コホート研究)
- 2) Ishibashi F, Suzuki S, Nagai M, et al. A close follow-up strategy in the short period of time after *Helicobacter pylori* eradication contributes to earlier detection of gastric cancer. Digestion. 2023;104(3):165-173. doi: 10.1159/000527476. Epub 2022 Nov 24. PMID: 36423597. (コホート研究)
- 3) Fujimoto Y. Predictive value of risk score using Kyoto classification of gastritis a few years prior to diagnosis of early gastric cancer. JGH Open. 2020 Dec 23;5(2):280-285. doi: 10.1002/jgh3.12485. eCollection 2021 Feb. (症例対象研究)
- 4) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol. 2020 Mar;55(3):281-288. doi: 10.1007/s00535-019-01639-w. Epub 2019 Oct 30. (コホート研究)
- 5) Shibukawa N, Ouchi S, Wakamatsu S, et al. Gastric xanthoma is a predictive marker for early gastric cancer detected after *Helicobacter pylori* eradication. Intern Med. 2019 Mar 15;58(6):779-784. doi: 10.2169/internalmedicine.0925-18. Epub 2018 Nov 19. (コホート研究)
- 6) Toyoshima O, Yamaji Y, Yoshida S, et al. Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. Surg Endosc. 2017 May;31(5):2140-2148. doi: 10.1007/s00464-016-5211-4. Epub 2016 Sep 7 (コホート研究)
- 7) Moribata K, Iguchi JK, Nakachi K, et al. Endoscopic features associated with development of metachronous gastric cancer in patients who underwent endoscopic resection followed by *Helicobacter pylori* eradication. Dig Endosc. 2016 May;28(4):434-442. doi: 10.1111/den.12581. Epub 2015 Dec 1. (コホート研究)

- 8) Mori G, Nakajima T, Asada K, et al. Incidence of and risk factors for metachronous gastric cancer after endoscopic resection and successful *Helicobacter pylori* eradication: results of a large-scale, multicenter cohort study in Japan. *Gastric Cancer*. 2016 Jul;19(3):911-8. doi: 10.1007/s10120-015-0544-6. Epub 2015 Sep 29. (コホート研究)
- 9) Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Histological characteristics of gastric mucosa prior to *Helicobacter pylori* eradication may predict gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Nov;48(11):1249-56. doi: 10.3109/00365521.2013.838994. Epub 2013 Sep 30. (コホート研究)
- 10) Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2012 Jan;75(1):39-46. doi: 10.1016/j.gie.2011.08.030. Epub 2011 Oct 21. (コホート研究)
- 11) Hanaoka N, Uedo N, Shiotani A, et al. Autofluorescence imaging for predicting development of metachronous gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;25(12):1844-9. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06442.x. (コホート研究)
- 12) Yanaoka K, Oka M, Ohata H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer*. 2009 Dec 1;125(11):2697-703. doi: 10.1002/ijc.24591. (コホート研究)
- 13) Take S, Misuno M, Ishiki K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol*. 2007 Jan;42 Suppl 17:21-7. doi: 10.1007/s00535-006-1924-9. (コホート研究)
- 14) Kato M, Hayashi Y, Nishida T, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents secondary gastric cancer in patients with mild-to-moderate atrophic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;36(8):2083-2090. doi: 10.1111/jgh.15396. Epub 2021 Feb 1. (コホート研究)
- 15) Majima A, Handa O, Naito Y, et al. Early-stage gastric cancer can be found in improved atrophic mucosa over time from successful *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion*. 2017;95(3):194-200. doi: 10.1159/000460245. Epub 2017 Mar 14. (コホート研究)
- 16) Kamada T, Hata J, Sugui K, et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 May 1;21(9):1121-6. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02459.x. (コホート研究)
- 17) Hara D, Okamura T, Iwaya Y, et al. Histopathologically defined intestinal metaplasia in lesser curvature of corpus prior to *Helicobacter pylori* eradication is a risk factor for gastric cancer development. *Helicobacter*. 2022 Dec;27(6):e12934. doi: 10.1111/hel.12934. Epub 2022 Oct 20. (症例対象研究)
- 18) Arai J, Niikura R, Hayakawa Y, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent gastric cancer associated with the use of proton pump inhibitors after *Helicobacter pylori* eradication. *JGH Open*. 2021 Jun 5;5(7):770-777. doi: 10.1002/jgh3.12583. eCollection 2021 Jul. (コホート研究)

インターネット