

- eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. *Aliment Pharmacol Ther* **25** : 805-812, 2007
- 4) Ogura K, Hirata Y, Yanai A *et al* : The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* **42** : 279-283, 2008
  - 5) Mabe K, Takahashi M, Oizumi H *et al* : Does *Helicobacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? *World J Gastroenterol* **15** : 4290-4297, 2009
  - 6) 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, randomized controlled trial. *Lancet* **372** : 392-397, 2008
  - 7) Uemura N, Mukai T, Okamoto S *et al* : Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **6** : 639-642, 1997
  - 8) 日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会. 日本ヘリコバクター学会 “*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン” 2009 改訂版. 日本ヘリコバクター学会誌 **10** : 104-128, 2009
  - 9) 井上和彦, 吉原正治 : 血清ペプシノゲンとヘリコバクター抗体を用いた胃癌危険度診断—胃がん検診の近未来像も含めて—. 日本がん検診・診断学会雑誌 **15** : 148-152, 2008
  - 10) Asaka M, Kato M, Graham DY : Strategy for eliminating gastric cancer in Japan. *Helicobacter* **15** : 486-490, 2010
  - 11) 間部克裕, 北澤利彦, 加藤智恵子ほか : 尿素呼気試験における偽陽性の原因. *Helicobacter Research* **8** : 50-54, 2004

特

集

## 消化器癌の予防とサーベイランス

Gastrointestinal  
Research

# 消化器癌の予防とサーベイランスの理論

菊地正悟\*

### Summary

消化器癌の発生（一次）予防には、癌の発生に影響する要因を用いる。サーベイランス（検診、二次予防）は、癌死を防げる段階で早期診断が可能な検査法によっておこなうが、検査法には、再現性、正確性が必要である。予防の効果の評価は無作為割付による、罹患率、死亡率の減少の確認が理想である。しかし、とくに検診の評価では症例対照研究で代用されてきた。一次、二次予防を効率的に組み合わせたハイブリッド型の予防が、今後の方向性のひとつである。信頼できるデータ、根拠にもとづく効率的な予防の実施の重要性が大きくなっている。

### Key words

一次予防 二次予防 ハイブリッド型の予防 効果の評価 無作為割付

## はじめに

癌予防には、発生そのものを防止する一次予防と、早期発見早期治療によって癌死亡を防ぐ二次予防としての検診がある。一次予防の構築と関連する指標、効果の評価について、また二次予防の検診の指標、評価の方法について述べる。さらに、最近提唱されている一次予防、二次予防を組み合わせたハイブリッド型の予防など、今後の方向性について述べる。なお、ここでの検診・二次予防は集団を対象とした対策型検診（サーベイランス）を念頭に置いており、人間ドックなどの任意型検診については一部あてはまらないところがある。

## 1 予防の構築

### 1) 一次予防

一次予防は、癌の発生そのものを予防するもので、用いる要因は、①癌の発生を促進あるいは抑制すること、②変えること（変容）ができること、の2つの条件を満たしている必要がある。家族歴のように、変えることができない要因は、癌の発生に関連していても、直接一次予防に用いることはできない。

消化器癌の一次予防に用いる要因の例として表1に掲げるものがある。大別して、喫煙、飲酒や食生活などの生活習慣と、胃癌の *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) や肝癌の肝炎ウイルスのような、慢性炎症を惹起する病原体に大別される。

一次予防が実施された場合のプラス面とマイナ

\*KIKUCHI Shogo/愛知医科大学医学部公衆衛生学

表 1. 消化器癌の発症を促進もしくは抑制する要因

食道	促進：喫煙, 飲酒 抑制：新鮮野菜, 果物
胃	促進： <i>H. pylori</i> , 高塩食品, 喫煙, 大量飲酒 抑制：新鮮野菜や果物
大腸	促進：高脂肪食, エネルギー摂取過剰, 高血糖, 飲酒 抑制：食物繊維
肝臓	促進：C型肝炎ウイルス, B型肝炎ウイルス, 喫煙, 飲酒
胆嚢	促進：喫煙, 飲酒, エネルギー摂取過剰, 便秘 抑制：緑黄色野菜
膵臓	促進：喫煙, エネルギー摂取過剰

ス面を表 2 に示す。生活習慣の変容について、食道癌の予防を考えて禁煙した場合を例として考える。プラス面としては、胃癌、肝癌、胆嚢癌、膵癌のリスクの減少に加え、肺癌、膀胱癌や心筋梗塞、消化性潰瘍、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）などの多くの疾患のリスクの減少が期待できる。また、自分の健康度が増したという満足感が得られると同時に、タバコの代金という出費がなくなる。マイナス面として、禁煙で増加する疾患はまれであるが、時に体重増加によって血糖値や脂質の上昇が起こってしまうことがある。禁煙はかなり苦痛であり、ストレスにもなりうる。仕事上の人間関係などでも、誘惑がないわけではないので、禁煙を貫くことは時にかなりの労力を要する。禁煙のために、禁煙補助剤などを使用する場合にはそのコストが生じる。

病原体の駆除による予防について、*H. pylori* の除菌をすることで胃癌を予防することを考えよう。プラス面として、胃癌のリスクの減少に加え、消化性潰瘍、特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura：ITP）、鉄欠乏

表 2. 癌の一次予防のプラス面とマイナス面

プラス	対象とする癌の発生の減少 同じ対策で予防できるほかの疾患の減少 健康が増進されるという満足感 予防対策の実施によって減少する出費
マイナス	予防対策によるほかの癌や疾患の増加 予防対策の実施による苦痛 予防対策の実施にかかる労力 予防対策の実施による出費

注：本表は生活習慣の変容を念頭において作成した。原因病原体の駆除や化学予防の場合には解釈が多少異なる（本文参照）。

（菊地正悟，2010<sup>1)</sup>より改変引用）

性貧血の減少がある。胃癌にかかる危険が減少したという満足感もプラス面である。消化性潰瘍の治療や、胃の症状による服薬に要する出費が減少する。マイナス面としては、胃液の増加による逆流性食道炎リスクの上昇、将来的には噴門部胃癌、食道下部腺癌のリスクが上昇する可能性がある。また、除菌後の体重増加も報告されている。さら

に、成人での除菌後は、リスクが減少するとはいえ、定期的に経過観察が必要な程度に胃癌が発生するので、除菌したから大丈夫と過信して胃癌の発見が遅れる危険性もある。除菌に必要な1週間の3剤併用療法による副作用や必要に応じて実施される内視鏡検査などは、人によっては苦痛になると同時に、労力が必要である。除菌や成功確認のための検査には費用が必要となる。

## 2) 二次予防

癌の二次予防は、癌の早期発見早期治療によって癌による死亡を防ぐことである。早期発見のためには、癌がありそうな人と、なさそうな人を検査でふるい分ける必要がある。ふるい分けに用いる検査法をスクリーニング法とよぶ。二次予防を実施するには、①無症状の時期に早期発見が可能な検査（スクリーニング）法が存在すること、②早期発見が治療や処置をおこなううえで利益となること、の2つが満たされている必要がある。無症状期に疾病を発見しても、有効な治療がない場合には、むしろ病悩期間を長くして有害となる。自覚症状が出てから治療しても問題がない場合には、二次予防を実施する意味はない。スクリーニング法に関する必要条件として、さらに1-1：（早期発見が利益となる時期の疾病に対して）十分な有効性（efficacy）があること、1-2：安全なこと、1-3：大量実施が可能であること、1-4：安価なこと、がいずれも満たされていることが必要である。有効性には信頼性（reliability）と正確性（accuracy）がある。信頼性は再現性とほぼ同じ概念で、同一人に短間隔で2回検査をした場合に同じ判定が得られること、判定をする人や試薬のロットによって判定が異なることである。正確性には、疾患のある人のうち検査で正しく陽性と判定される割合である感度（sensitivity）と、疾患のない人のうち検査で正しく陰性と判定される割合である特異度（specificity）がある。また、検査で陽性と判定された人のうち真に疾患がある人の割合

表 3. 癌の二次予防（検診）のプラス面とマイナス面

<p><b>プラス</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>対象とする癌による死亡の減少</li> <li>発見されたほかの疾患の治療上の利益</li> <li>癌がみつからなかったという安心感</li> <li>検診時の指導などによる健康度の上昇</li> </ul>
<p><b>マイナス</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>検査や前処置などによる侵襲や苦痛</li> <li>受診のための労力や時間</li> <li>検診にかかる費用</li> <li>偽陰性（見逃し）による損失</li> <li>要精密検査といわれたときの不安感</li> <li>精密検査を受診するための労力や時間</li> <li>精密検査にかかる費用</li> </ul>

（菊地正悟，2010<sup>1)</sup>より改変引用）

である陽性反応的中度（positive predictive value：PPV）、検査で陰性と判定された人のうち真に疾患がない人の割合である陰性反応的中度（negative predictive value：NPV）などがある<sup>1)</sup>。PPVは、対象者の有病率（未診断の癌をもつ人の率＝検査前確率）にほぼ比例する。このため、ある癌の罹患率が低下すると、PPVは低下する。PPVが低下すると、1人の癌死を防ぐのに必要な受診者数が増加するので、検診の効果（effectiveness）は低下する。検診のプラス面とマイナス面を表3に示した。

検診の効率を高めるために、有病率の高いハイリスク群を選び出して検診をおこなうという方法がある。ハイリスク群の抽出に用いる要因は、癌の発生と関連があれば十分で、癌の発生に影響しなくてもよく、変容が可能である必要もない。実際、家族歴などが用いられている。

## 3) ハイブリッド型の予防

一次予防と二次予防を効果的に組み合わせて癌を予防しようというのが、ハイブリッド型の予防である。具体的なものとして、胃癌の予防のため

に血清中の *H. pylori* 抗体とペプシノゲン値を測定し、対象を感染の有無と血清学的萎縮の有無で4つに分け<sup>2)3)</sup>、*H. pylori* の除菌や内視鏡などによる経過観察をおこなう方法が提唱されている。この方法は、二次予防である内視鏡検査と、一次予防である除菌を組み合わせた方法である。一次予防と二次予防を別々にしなければならない理由はなく、今後の癌予防の方法として注目される。

## 2 予防の評価

### 1) 一次予防

一次予防は疾患の発生そのものを予防するので、対策をおこなった群とおこなわなかった群で、目的とする疾患の罹患（新規発生）率（incidence rate）を比較する<sup>1)</sup>。比較は、介入をおこなった（介入）群とおこなわなかった（対照もしくは非介入）群の相対危険度〔relative risk, リスク比（risk ratio）ともいう〕を計算しておこなう。Iを介入群の罹患率、Nを対照群の罹患率とすると、相対危険度 = I/Nである。通常は前向き研究でおこない、介入群と対照群への割り付けは無作為（random allocation）におこなうべきである。無作為におこなわないと、選択のバイアス（selection bias）がかかってしまう。*H. pylori* の除菌群と非除菌群の比較をおこなった臨床研究<sup>4)</sup>では、両群に無作為に対象者を割り付け、それぞれの胃癌再発率を求めて、相対危険度 = 除菌群再発率/非除菌群再発率を計算している。禁煙指導による癌予防の効果を評価する場合にも、対象者を指導群と非指導群に無作為に分けて、癌の罹患率を比較する。

### 2) 二次予防

二次予防を実施すると、罹患率は多少上昇し、死亡率は低下する。罹患率の上昇は、二次予防をおこなうことで、検査をしなければ無自覚のままほかの疾患で死亡したはずの、いわゆる墓場までもっていく癌が診断されることによる。例外として、大腸癌検診、子宮頸癌検診では前癌病変が発

見・治療されるので、罹患率は低下する。このため、二次予防の評価では、死亡率の低下を観察する。対象者を無作為に検診群と非検診群に割り付けて、両群で検診の対象とする癌による死亡を比較する方法が理想的である。無作為割付をしないと、自覚症状の有無や健康への関心度など、選択にかかわる別の要因がバイアスとなってしまう。このバイアスは選択バイアスの一種であるが、対象者自身が選択することから、とくにセルフ・セレクション・バイアス（self selection bias）とよばれている。

前向き研究にかわるものとして、症例対照研究（case control study）がある。癌と診断された（癌で死亡した）群と、診断されて（死亡して）いない群で、過去にさかのぼって禁煙指導歴や検診の受診を調査して比較するので後向き研究ともよばれる。一次予防、二次予防、いずれの効果の評価にも用いることができる。短時間で結果が得られ、調査費用も前向き研究にくらべて少額で済むという利点があるが、無作為割付ではないので、選択バイアスがかかってしまう。また、対照の選び方でもバイアスがかかりやすいという欠点がある。

なお、ハイブリッド型の予防の効果の評価は、二次予防に準じて対策群と対照群で死亡率を比較する。

### 3) 二次予防の効果を評価するうえでの課題

検診の効果の確認は無作為割付試験によって癌死亡の減少を確認するのが理想である。無作為試験は対象者の同意を得ることがむずかしいことから、わが国ではあまり実施されてこなかったが、乳癌検診など一部で実施されるようになってきている<sup>5)</sup>。

わが国では、肺癌、胃癌、大腸癌、子宮癌、乳癌、前立腺癌などの検診が実施されているが、一部を除いて症例対照研究で効果を確認しているものが多い<sup>6)</sup>。症例対照研究による検診効果の確認は、目的とする癌による死亡例を特定の地域で一定期間分拾い出す（症例）。つぎに、性、生年月日、

居住地などを死亡例と対応させた生存者を、症例1例に対して1~5例程度拾い出し、症例の癌診断日以前の検診受診歴を比較するという方法でおこなう。しかし、この方法では、前述したセルフ・セレクション・バイアスが除かれていない。

わが国では、無作為割付による効果の評価がおこなわれず、症例対照研究で代用されている。これは、効果の評価などを経ずに検診が導入されたという歴史による部分がある。すでに市町村などによって実施されている検診について、無作為割付をおこなうことには対象者の同意が得られにくいことは想像に難くない。また、癌は罹患率が低い疾患なので、無作為割付試験には、かなりの数の対象者が必要となる。このために、試験そのものにかかる労力やコストが大きいことも、無作為割付試験が実施されてこなかったことの原因の一つであると思われる。

検診の評価のもう一つの課題として、癌の罹患率の変化がある。過去の研究による結論が、「死亡率減少効果がある」というものでも、罹患率が減少すると、「死亡率減少効果があるとはいえない」という結論にかわってしまう可能性がある。一方、罹患率が増加すると、それまで「効果があるとはいえない」とされていた検診が、「効果がある」となる可能性もある。癌検診は定期的にその効果を評価することが望ましいが、罹患率の変化からある程度の将来予測をおこなうことも必要と思われる。

## おわりに

わが国政府の財政赤字は危機的な状態にあるな

ど、効率的な癌対策がこれまで以上に求められている。効率的な癌対策のための根拠となりうる信頼性の高いデータの収集が、将来に向けてますます重要になっている。

## 文献

- 1) 菊地正悟：疫学。新簡明衛生公衆衛生，丸井英二編，南山堂，東京，2010，pp.32-49
- 2) Kitahara F, Shimazaki R, Sato T *et al* : Severe atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Gastric Cancer* 1 : 118-124, 1998
- 3) 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* 125 : 2697-2703, 2009
- 4) 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* 372 : 392-397, 2008
- 5) Ohuchi N, Ishida T, Kawai M *et al* : Randomized controlled trial on effectiveness of ultrasonography screening for breast cancer in women aged 40-49 (J-START) : research design. *Jpn J Clin Oncol* 41 : 275-277, 2011
- 6) 独立行政法人国立がん研究センターがん予防・検診研究センター検診研究部検診評価研究室. 科学的根拠に基づくがん検診推進のページ. <http://canscreen.ncc.go.jp/>

特集 *H. pylori* 胃炎からの発癌—除菌有効性を巡っての視点

# 1

## *H. pylori* 除菌による胃癌発生予防

### (1) *H. pylori* 除菌による胃がん予防の これまでと我が国の今後の胃がん対策

菊地 正悟\*

Key words: *H. pylori*, 除菌, 血清ペプシノゲン, 胃がんリスク, 地域がん登録

#### 要旨

*H. pylori* 感染者は、未感染者に比べ胃がんのリスクが20倍以上高い。胃がんのリスクは、「がんの芽」が内視鏡で確認できる大きさになる前に除菌すれば低下する。しかし除菌後も未感染者に比べ高い。除菌の効果は、胃粘膜の萎縮が進むにつれて小さくなる。

わが国では *H. pylori* 感染率の低下に伴い、胃がん死亡率、罹患率とも低下を続けている。現在は、感染者と未感染者が混在する状況であり、胃がんリスクの篩い分けが対策に不可欠である。感染診断と血清ペプシノゲン値の組み合わせは、篩い分けに有用である。除菌は予測される胃がんリスク減少効果に加え、各対象者の将来の受診状況も考慮して適用を考えるべきである。

までのおもな研究を示す。1991年に *H. pylori* が胃がんのリスクを上昇させること示した論文①が発表された。その後、40歳以下の胃がんに限る②、あるいは内視鏡的感染診断③や血清の詳細な分析④によると、10倍以上のリスク比が得られ、両者の関係は強いことがわかってきた。多くの研究でリスク比が見かけ上小さくなっているのは、この菌が惹起する炎症で胃粘膜萎縮が進み、*H. pylori* が自然除菌されることによる。

これらの研究の結果から、*H. pylori* が胃がんの原因であることは、ほぼ間違いないと考えられるようになった。影響の大きさは、研究④によるリスク比20倍以上というのが正しいところと思われる。このリスク比は、感染者と一度も感染したことがない人(未感染者)が胃がんに罹るリスクの比である。未公表データであるが、筆者らも同等度以上のリスク比を得ている。

## I. 除菌による胃がん発生予防の歴史

### この項のポイント

- *H. pylori* は胃がんの原因であり、除菌することで胃がんのリスクは低下する。

### 1. *H. pylori* と胃がんの関係

*Helicobacter pylori* は感染が成立すると後述する自然除菌や除菌治療を受けないかぎり生涯持続感染する。疫学研究で胃がんの原因の一つであることが明らかにされてきた。表1にこれ

### 2. 除菌の胃がん予防効果を検討した 臨床研究

除菌によって胃がんが減少することが直接証明されないと、*H. pylori* が胃がんの原因であると言い切れないと考える向きも少なくなき、多くの臨床研究が行われた。表1に示すように、

\*愛知医科大学医学部公衆衛生学講座  
(〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1)

表1 *Helicobacter pylori* と胃がんの関係, 除菌の効果を分析したおもな研究

文献番号/ 研究の種類	著者	地域	追跡年	リスク 比	有意 差	雑誌
< <i>H. pylori</i> と胃がんの関係 >						
① 前向き	Nomura A	ハワイ	13.0年	6.0	あり	N Engl J Med 325; 1132-, 1991
② 症例対照	Kikuchi S	東京 (40歳未満)	—	13.3	あり	Cancer 75; 2789-, 1995
③ 前向き	Uemura N	広島	7.8年	無限大	あり	N Engl J Med 345; 784-, 2001
④ 症例対照	Ekstrom AM	スウェーデン	—	21.0	あり	Gastroenterology 121; 784-, 2001
< 除菌の効果 >						
⑪ 2群比較*	Uemura N	広島	2年	無限大	あり	CEBP** 6; 639-, 1997
⑫ 二重盲検	Wong BC	中国	7年	0.63	なし	JAMA 291; 187-, 2004
⑬ 2群比較*	Take S	広島	3.9年	0.26	あり	Am J Gastroenterol 100; 1037-, 2005
⑭ 無作為割付	You WC	中国	7.3年	0.70	なし	J Nat Cancer Inst 98; 974-, 2006
⑮ 無作為割付	Fukase K	日本	3年	0.34	あり	Lancet 372; 392-, 2008

\* : 無作為割付でない, \*\* : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev

⑮の研究が発表されるまで, バイアスを否定できるデザインによる研究での証明がなされなかった. 除菌成功群と失敗群(⑬)や, 無作為割付でない⑪など, バイアスを完全に否定できないデザインによる研究では除菌の有意な胃がん予防効果が示されていた. しかし, 二重盲検法や無作為割付による方法では, 有意な結果が得られなかった(⑫⑭).

### 3. 除菌が早期がん内視鏡切除後の胃がん異所再発を抑制することを示した研究

初めて, 無作為割付によって有意な結果を得たのが表1の⑮の研究である. この研究は一度早期胃がんにかかった人の異所再発が除菌で約1/3に抑制されることを示したものである. 前

述したように *H. pylori* 感染は胃がんのリスクに大きな影響を与えている. ④の研究の21倍というリスク比は, 感染成立直後に除菌をすれば, その後の長期の胃がんのリスクが0.05倍以下になることを意味する.

*H. pylori* 感染によって胃粘膜の炎症が継続し, 萎縮性変化が強くなるほど, 胃粘膜の細胞の一部はがん特有の自律増殖能を獲得していく. このようながんに近い性質をもった「がんの芽」が増殖し, 同時にがんの性質を獲得していくに従い, 除菌群と非除菌群の胃がんのリスク比は0.05以下から1.0に近づいていくはずである. 完全ながんとしての性質を獲得した胃がん細胞は, *H. pylori* 感染と無関係に増殖するので, 除菌の効果はない(リスク比は1.0).

## 用語解説

### ◆リスク比(risk ratio)

2群の罹患率(incidence)の比, 相対危険度(relative risk). 罹患率は, 人年当りの疾病の新規発生数で通常は1,000人もしくは10万人当り1年間に換算した新規発生数で表す. 前向き研究では,

2群の罹患率が計算できるが, 後向き研究である症例対照研究では計算できない. そこで, 近似値としてオッズ比(odds ratio)を用いる. がんなど疾病の罹患率が低いときは, オッズ比はリスク比にきわめて近い値となる.



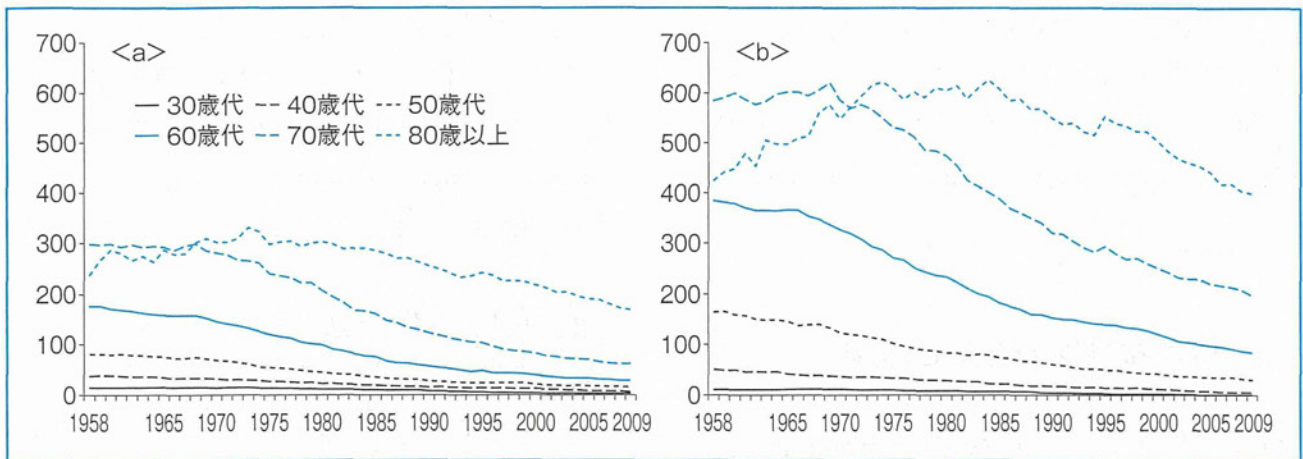


図 わが国の年齢別胃がん死亡率の推移

a : 女性, 人口 10 万対  
b : 男性, 人口 10 万対

早期胃がんが発生した後に、異所再発を除菌が抑制するという結果は、内視鏡的に確認できない程度のがんの芽の段階では、除菌が胃がん発生を抑制することを示したものと見える。したがって、この段階か、それより前の段階で除菌を行えば、ある程度胃がん発生を抑制できることが、この研究によって示されたといえる<sup>1)</sup>。

## II. わが国の胃がんの現状

### この項のポイント

- 1967 年頃からわが国の胃がん死亡率は罹患率とともに低下している。 *H. pylori* 感染率が低下しているためと考えられる。

### 1. 胃がん死亡率の推移

図に、最近 50 年間の胃がん死亡率を 10 歳階級ごとに示す<sup>2)</sup>。女性は男性の約半分であるが男女とも同様の推移を示している。80 歳代では男女とも 1975 年にかけて上昇している。女性ではその後すぐに緩やかな低下に転じているが、男性では 1985 年頃まで横ばいで、その後低下している。70 歳代は、男女とも 1967 年頃まで横ばいでその後低下している。40~60 歳代では男女ともほぼ一貫して低下している。30 歳代では、死亡率そのものが低いため、不明瞭であ

るが、男女とも 1975 年頃までは横ばいでその後低下している。

### 2. 胃がん死亡率低下の原因

わが国における胃がん死亡率低下の原因として、胃がん検診の効果、治療の進歩、胃がん発生を増加させる要因の影響の減少など、いくつかのものが考えられる。わが国では、胃がん罹患率も死亡率とほぼ並行して低下している<sup>3)</sup>。罹患率が並行して低下する場合には、検診や治療の効果ではなく、胃がん発生に関与する要因の影響による。胃がんのリスクを 20 倍以上にする *H. pylori* 感染の減少が、胃がん死亡率低下のおもな原因と考えられる。

*H. pylori* のおもな感染時期は小児期であり、小児期の衛生状態がその世代の感染率をほぼ決定する。わが国を含め、小児でも 5 歳までの感染が主である。20 年前には、50 歳以上の *H. pylori* 感染(有病)率は 80% 以上であったが、最近では 50% を切っている。さらに、おもな感染時期を過ぎた 6~8 歳の小児を対象とした最近の疫学調査では感染率が 3% 以下という結果を得ており、この世代はがん年齢に達しても感染率が 10% を超える可能性は低い。このような、

*H. pylori* 感染率の急速な低下は、高度成長による上下水道の整備、水洗トイレの普及などの衛生状況の改善によると考えられている。わが国の胃癌死亡率は *H. pylori* 感染率の低下に伴って、急速に低下している。

### Ⅲ. 胃癌検診の歴史と展望

#### この項のポイント

- 既往を含めた *H. pylori* 感染者と未感染者が混在する状況ではこれを篩い分けることが重要である。
- 感染診断と血清ペプシノゲン値の併用が有用であるが課題もある。

#### 1. 胃癌検診の歴史と現状

わが国では 1953 年頃から X 線(バリウム造影)による胃癌検診が試験的に開始され、1960 年頃には検診車に X 線撮影装置を搭載した巡回検診が行われている。この頃は、男女ともがん死因のトップが胃癌であり、胃癌対策は急務であった。このような状況下で、有効性の評価を受けることなく、X 線による胃癌検診は急速に広まっていった。そして、被曝などのデメリットとの比較衡量で 40 歳以上を対象とするようになった。

その後、症例対照研究によって胃癌検診の死亡率減少効果を評価する研究が複数行われ、いずれも有効という結果が得られている<sup>4),5)</sup>。しかし、これらの研究は、*H. pylori* 感染率が 80% を超え、胃癌に罹患する者が多い世代を対象にしたものである。*H. pylori* 感染率が低下

し、胃癌罹患率、死亡率が低下した世代が、すでに 40 歳以上になっている。実際、表 2 に示すように、胃癌検診が導入された当時に比べ、胃癌死亡率は大幅に低下し、男女とも、40 歳代が当時の 30 歳代より低くなっている。

#### 2. 現状の課題と解決法

胃癌死亡率、罹患率が低下した現状では、少なくとも、検診対象年齢の引き上げが検討される必要がある。被曝をはじめとしたマイナスを考えると、死亡率が(罹患率も)低下した 40 歳代について、胃癌検診の対象からはずすことを検討すべきである。

もう一つの方法として、*H. pylori* 感染者と未感染者を篩い分けて、感染者だけを対象とした対策を行うことが考えられる。両者の間には 20 倍以上の胃癌リスクの違いがあるので、篩い分けの効果は大きいことが期待される。わが国は、これまで述べてきたように胃癌死亡率・罹患率が低下していく過程にあり、胃癌リスクの高い *H. pylori* 感染者(過去に感染した例も含む)と、リスクが低く胃癌対策が不要の未感染者が混在しているため、感染者と未感染者の篩い分けは、検診年齢の引き上げよりも適切な対応と思われる。

#### 3. *H. pylori* 感染の有無による篩い分け

*H. pylori* 感染に関連して胃癌リスクが高くなるのは、現在感染者だけではない。I. 1. などで述べたように、胃粘膜の萎縮が進んで自然除菌してしまっている場合は、現在感染者と同じか、より高い胃癌リスクがある。このために感染診断だけでは不十分である。対象を、胃癌リスクの低い未感染者、胃癌リスクの高い現在感染者と過去感染者に分ける必要がある。

*H. pylori* 感染診断に、血清ペプシノゲン

表 2 1958 年と 2009 年の胃癌死亡率(10 万対)の比較

性別	年	30 歳代	40 歳代	50 歳代
女	1958	14.12	36.53	80.30
	2009	2.11	5.57	14.05
男	1958	11.04	52.22	166.23
	2009	1.71	6.56	31.38

表3 *Helicobacter pylori* 感染と胃粘膜萎縮によるABC分類

分類	感染*	萎縮**
A群	(-)	(-)
B群	(+)	(-)
C群	(+)	(+)
D群***	(-)	(+)

\* : 通常血清抗体価で判定する.

\*\* : 血清ペプシノゲン値で判定する.

\*\*\* : C群とD群を区別せずにC群に含めることがある.

(pepsinogen ; 以下, PG)値を併せることで, この篩い分けがある程度可能である. ABC 検診というのは, 血清 *H. pylori* 抗体と PG 値を組み合わせた篩い分けの方法である. 抗体の陽性陰性と, PG 値が血清学的萎縮の判定基準を満たすかどうかで, 表3に示すように, 両者陰性のA群, 抗体だけ陽性のB群, 両者陽性のC群, 萎縮だけ陽性のD群に分ける方法である<sup>6)</sup>. この方法では, 胃粘膜の萎縮による自然除菌で *H. pylori* 抗体が陰性化した例もリスクの高い群と判定される. 一部の職域や自治体で実際に導入されている. 多くのところでは, 通常感染診断のカットオフ値と, 胃粘膜萎縮の基準(PG I  $\leq$  70 ng/ml かつ PG I/PG II  $\leq$  3.0)を使用している. しかし, 感染診断, 萎縮いずれの基準についても, カットオフ値を, より多くの対象者が陽性になる方向へ(抗体価では低い値に, PGでは高い値に)変更すべきだという意見が出されている. リスクが低いとされたA群のなかから胃がんが出てしまうためである.

このABC検診について, 導入には胃がん死亡率を低下させるという証拠を示す必要があるという議論がなされている. しかし, ABC検診は胃がんリスクの違いによる対象者の篩い分けである. 必要なのは, 篩い分けされた各群から, 予測されるとおりに, 胃がんが発生することを

確認することである. 実際には, ABC検診受診者を, その後の地域がん登録のデータと照合して, A群からは胃がんの発生が0に近く, B群からは低い率で, C群, D群からは高い率で胃がんが発生することを確認すればよい. カットオフ値の設定の変更についても, このようなデータを用いて行えば, 十分な根拠に基づいた設定となる.

もう一つの課題として, 除菌治療受療歴の問題がある. 除菌治療を受けて除菌に成功すると, 抗体は数カ月で陰性化し, PG値も改善する. その結果, それまでB群やC群だった例がA群となることが多々報告されている. I. 3. で述べたように, 除菌後は未感染者に比べ胃がんリスクはかなり高い. 除菌後A群は未感染のA群と区別して扱うべきである. 最近, 明らかに除菌後A群と思われる人が除菌治療を受けたことはないと思っている例が少なくないことが問題となっている. 治療時に十分な説明をすることに加え, 初めてかかる医療機関でも除菌歴がわかるようにする方策の開発が重要である.

#### IV. 胃がんリスクごとの対応

##### この項のポイント

- *H. pylori* 未感染者は胃がん対策は不要である.
- 萎縮のない感染者では除菌が, 萎縮がある場合には, 経過観察(内視鏡もしくはX線による)が重要である.
- 各対象者の将来の受診状況も考慮して対応すべきである.

##### 1. A群(*H. pylori* 未感染者)

除菌治療を受けたことのない表3のA群は, *H. pylori* 未感染者である. 胃がんのリスクは感染者の1/20以下で, 白血病のリスクと同じくらいである. 5年くらいごとに, A群であることを確認すればよく, X線や内視鏡による集団検診などの対策を実施する必要はない.

## 2. B群(*H. pylori*感染はあるが萎縮はない)

C群に比べ、胃がんのリスクは高くないが、時間経過でC群になる可能性が高い群である。C群に比べ、除菌による胃がん予防効果は明瞭である<sup>7)</sup>。除菌を行った後、ある程度の画像診断(内視鏡もしくはX線)による経過観察が必要である。しかし、除菌の効果が大きい群なので、今後のデータによって、できるだけ効率的な経過観察を考えるべきである。ある年齢以下で除菌すれば、経過観察の必要がない可能性もある。

## 3. C群(感染, 萎縮とも陽性)

B群に比べ、胃がんのリスクが高く、除菌の効果は少ないとされている。萎縮の程度や、対象者がきちんと経過観察のために来院してくれるかなど、個々のケースによる対応が必要になる。経過観察がきちんとできそうなケースでは、除菌の必要性は必ずしも大きくない。しかし、経過観察を受けないと思われる例では除菌による胃がんリスクの低下が、本人にとっても、医療経済の面からもメリットになる可能性がある。

## 4. D群(萎縮あるが感染陰性)

限局した感染がありうるので除菌すべきという意見もあるが、経過観察を中心にすべきである。

## わが国の将来の胃がん—おわりに

*H. pylori*感染率は低下を続けており、あと40年もすれば、感染率の低い世代ががん年齢となって、胃がんはまれな疾患となるが、現在は過渡期にある。

胃がん検診が不要な対象へのX線検査などの実施を避け、限られた医療資源を有効に活用

するうえで、*H. pylori*感染診断と血清PG値の組み合わせは有用である。議論のあるカットオフ値については、地域がん登録データなどを活用して早急に最適値を決めるべきである。このデータにより、同時にリスクの篩い分け能の評価が可能である。

除菌の適用については、胃粘膜の状況に加え、対象者の受療行動も考慮して決める必要がある。除菌について将来の食道下部腺がん、噴門部がんのリスクの上昇<sup>8)</sup>など、マイナス面については十分検証されていないところもあり、データの蓄積と検討が必要である。

これまで触れなかったが、*H. pylori*は感染症であるので、小児期の感染防止も重要で、周囲の感染者を除菌することによる感染防止の可能性を定量的に明らかにする研究も重要である。

## 文 献

- 1) 菊地正悟: JGSG Project 1(早期胃癌 ER 後の除菌による異所再発の予防を評価する研究)から何を勧告するか. *The GI Forefront* 4; 17-19, 2008
- 2) 厚生労働省人口動態統計. 2011
- 3) 菊地正悟: 統計数値からみたわが国の胃癌発生数と予後の年次推移. *Medical Practice* 21; 37-40, 2004
- 4) Oshima, A., Hirata, N., Ubukata, T., et al.: Evaluation of mass screening program for stomach cancer with a case-control study design. *Int. J. Cancer* 38; 829-833, 1986
- 5) Fukao, A., Tsubono, Y., Tsuji, I., et al.: The evaluation of screening for gastric cancer in Miyagi Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Int. J. Cancer* 60; 45-48, 1995
- 6) 井上和彦: *H. pylori* と ABC 検診. *Medicina* 47; 1808-1811, 2010
- 7) 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* 125; 2697-2703, 2009

8) 菊地正悟：疫学からみた Barrett 食道癌. 日消誌 105 ; 1325-1329, 2008

### Summary

#### Gastric Cancer Prevention by *Helicobacter pylori* Eradication until Now and Japanese Gastric Cancer Control Strategy from Now On

Shogo Kikuchi\*

Patients with *H. pylori* infection are at a 21 times increased risk of developing gastric cancer than those without any history of *H. pylori* infection. Eradication of *H. pylori* may be effective for gastric cancer prevention, if it is employed before “germs” of gastric cancer grow so that it can be detected by endoscopic examination. The progression of mucosal atrophy weakens the preventive effects of

eradication.

In Japan, rates of both mortality and incidence of gastric cancer have decreased, so that the adult population consists of those at high and those at low risk of gastric cancer. It is inevitable to evaluate gastric cancer risk for individual subjects to provide prevention. A combination of the *H. pylori* infection test and the serum pepsinogen test may be useful for evaluation. Indications for eradication therapy should be decided considering behavior of each subject in addition to the expected risk reduction effect.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication, serum pepsinogen, risk of gastric cancer, prevention

\*Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, 1-1 Yazakokarimata, Nagakute-shi, Aichi 480-1195, Japan

## ご 案 内

### 第 53 回日本人間ドック学会学術大会

会 期：2012 年 9 月 1 日（土）・2 日（日）

会 場：東京国際フォーラム

テーマ：チェック・ケア・プロモーション

学術大会長：和田高士（東京慈恵会医科大学大学院教授）

・公募シンポジウム演題締め切り：3 月 19 日

「人間ドックにおけるがん登録はどうあるべきか」

「わたしの施設のリスク・ヒューマンエラー対応」

・一般演題締め切り：5 月 9 日

#### 主要プログラム

・学術大会長：講演「病気を診ずして病人を診よ」

・基調講演：臨床医学研究のあり方と課題 永井良三

・招請講演：特定健診全データ変化を評価する 市原清志

・特別企画：健康習慣「一無・二少・三多」

・特別講演：「大腸カプセル内視鏡検査—現状と今後の展望—」

演者 田尻久雄（東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科 教授）

※詳細につきましてはホームページをご覧ください。 <http://www2.convention.co.jp/dock53/>

## Comparative epidemiology of gastric cancer between Japan and China

Yingsong Lin, Junko Ueda, Shogo Kikuchi, Yukari Totsuka, Wen-Qiang Wei, You-Lin Qiao, Manami Inoue

Yingsong Lin, Junko Ueda, Shogo Kikuchi, Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi 480-1195, Japan

Yukari Totsuka, Division of Cancer Development System, National Cancer Center Research Institute, Tokyo 104-0045, Japan  
Wen-Qiang Wei, You-Lin Qiao, Department of Cancer Epidemiology, Cancer Institute/Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Manami Inoue, Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center Research Institute, Tokyo 104-0045, Japan

Author contributions: Lin Y, Totsuka Y, and Inoue M contributed to the conception of this review article; Lin Y and Ueda J performed the literature research; Lin Y drafted the article; Totsuka Y, Kikuchi S, Wei WQ, Qiao YL, and Inoue M provided valuable comments and revised the article.

Supported by Grant-in-Aid from the Third Term Comprehensive Control Research for Cancer, the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

Correspondence to: Yingsong Lin, MD, PhD, Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, 21 Yazako, Karimata, Nagakute-cho, Aichi 480-1195, Japan. [linys@aichi-med-u.ac.jp](mailto:linys@aichi-med-u.ac.jp)

Telephone: +81-561-623311 Fax: +81-561-625270

Received: February 21, 2011 Revised: June 9, 2011

Accepted: June 16, 2011

Published online: October 21, 2011

### Abstract

**AIM:** To clarify the similarities and differences in gastric cancer epidemiology between Japan and China.

**METHODS:** A comprehensive literature search of the PubMed database was performed. The relevant literature published in China was also been cited. Data on incidence and mortality rates in 2008 were obtained from the Cancer Mondial database, published by International Agency for Research on Cancer at <http://www-dep.iarc.fr/>.

**RESULTS:** Gastric cancer remains a significant public

health burden in both Japan and China. The prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) colonization is high in the adult populations of both countries. Accumulating evidence from intervention studies in both countries has shown the effectiveness of *H. pylori* eradication in reducing gastric cancer incidence. There are differences, however, in many aspects of gastric cancer, including patterns of incidence and mortality, trends in the prevalence of *H. pylori* infection, *H. pylori* strains, the magnitude of risk of gastric cancer related to *H. pylori* infection, and associations with dietary habits. Compared with China, Japan has seen a more rapid decline in *H. pylori* infection among adolescents. While Japanese cohort studies have dominated the literature concerning the associations between gastric cancer and dietary habits, numerous case-control studies in China suggest a positive association between a high intake of preserved fish and vegetables and gastric cancer risk. There is a need for a multidisciplinary research approach to understand the interactions between various strains of *H. pylori*, host factors, and other lifestyle and environmental factors in gastric carcinogenesis in both countries.

**CONCLUSION:** The shared high incidence of gastric cancer and high prevalence of *H. pylori*, as well as differences in many aspects of gastric cancer, provide an excellent opportunity to establish Sino-Japanese collaborations.

© 2011 Baishideng. All rights reserved.

**Key words:** Gastric cancer; Risk factor; *Helicobacter pylori*; Epidemiology

**Peer reviewers:** David J McGee, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology and Immunology, Louisiana State University Health Sciences Center-Shreveport, 1501 Kings Highway, Shreveport, LA 71130, United States; Hikaru Nagahara, Professor, Department of Gastroenterology, Aoyama Hospital, Tokyo Women's Medical University, 2-7-13 Kitaoyama Minato-ku, Tokyo 107-0061, Japan

Lin Y, Ueda J, Kikuchi S, Totsuka Y, Wei WQ, Qiao YL, Inoue M. Comparative epidemiology of gastric cancer between Japan and China. *World J Gastroenterol* 2011; 17(39): 4421-4428 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i39/4421.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i39.4421>

## INTRODUCTION

Gastric cancer is a heterogeneous, multifactorial disease. The incidence and mortality vary geographically, with the highest rates in East Asia (Japan, China and Korea)<sup>[1]</sup>. Although a trend of declining incidence has been observed in Japan and China, gastric cancer still represents a tremendous burden in each country. According to the vital statistics released by the Ministry of Health, Welfare and Labor in Japan, approximately 50 000 Japanese men and women die from gastric cancer annually, representing approximately 15% of annual cancer-related deaths over the past four decades<sup>[2]</sup>. No systematic national vital statistics exist in China, but a retrospective sampling survey on malignant tumors from 2004 to 2005 found that the mortality rate from gastric cancer ranked third in overall cancer mortality<sup>[3]</sup>. Notably, China alone accounts for 42% of all gastric cancer cases worldwide, at least in part because of its large population<sup>[1]</sup>.

Numerous epidemiologic studies have been conducted in Japan and China to identify environmental and lifestyle factors that contribute to the development of gastric cancer; these studies have identified *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection as an important risk factor for gastric cancer<sup>[4]</sup>. Additionally, high salt intake and exposure to *N*-nitroso compounds significantly increase the risk among *H. pylori* infected individuals<sup>[5]</sup>. It is noteworthy that Japan has a strong tradition of gastric cancer research, not only in basic science but also in epidemiology and clinical trials. Seminal papers published during the last three decades have greatly contributed to our understanding of gastric cancer etiology and prevention<sup>[6-9]</sup>. However, an increasing number of case-control studies in different regions of China have examined risk factors for gastric cancer, and cohort studies are ongoing to investigate the role of lifestyle in urban and rural areas<sup>[10-12]</sup>.

In this article, we first summarize the current understanding of gastric cancer etiology on the basis of existing literature. We then compare the burden of gastric cancer between Japan and China in terms of trends in incidence and mortality. Next, we address three of the principal risk factors, based on epidemiologic studies conducted in each country: *H. pylori* infection, cigarette smoking and diet. Finally, we propose three potential avenues for Sino-Japanese collaboration.

## MATERIALS AND METHODS

We performed a comprehensive literature search of the

PubMed database using the search terms “risk factors”, “*H. pylori*”, “smoking”, “diet”, “gastric cancer”, “China”, and “Japan”. In addition, relevant literature published in China was also cited. Data on incidence and mortality in 2008 were obtained from the Cancer Mondial database, published by International Agency for Research on Cancer (IARC) at <http://www-dep.iarc.fr/>.

## RESULTS

### *Current knowledge about gastric carcinogenesis*

Gastric cancer is a multifactorial disease with a complex interplay between genetics and both lifestyle and environmental factors. Gastric cancer can be classified as intestinal or diffuse. While the triggering factor and the histopathologic changes in the progression of diffuse gastric cancer remain incompletely understood, the progression of intestinal gastric cancer is well characterized<sup>[13]</sup>. An individual develops intestinal cancer through a series of histological changes beginning with the transition from normal mucosa to chronic superficial gastritis, which then leads to atrophic gastritis, intestinal metaplasia, and finally dysplasia and adenocarcinoma<sup>[13]</sup>. Before the discovery of *H. pylori* in 1983, epidemiologic studies had already suggested an important role for lifestyle in the etiology of gastric cancer. In particular, a high-salt diet and foods rich in *N*-nitroso compounds appeared to be major inducers of gastric cancer. Since the discovery of *H. pylori*, its close association with peptic ulcers and gastric cancer has been supported by numerous studies. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention define *H. pylori* infection as necessary but not sufficient for the development of non-cardia gastric adenocarcinoma<sup>[4]</sup>. From an epidemiologic perspective, the synergistic interaction between *H. pylori* and diet plays an overriding role in gastric carcinogenesis<sup>[14]</sup>.

However, current studies have not provided a clear answer as to why only a minority of individuals with *H. pylori* infection develop gastric cancer. One reason is that the interactions of *H. pylori* strains, host factors, and other lifestyle and environmental factors in gastric carcinogenesis are not well defined. Another reason is that few causally linked genes have been found, and the role of genetic and epigenetic changes in gastric carcinogenesis is poorly understood. These two issues need to be addressed in future studies.

### *Descriptive epidemiology of gastric cancer in Japan and China*

**Patterns of gastric cancer incidence, mortality and trends:** According to Globocan 2008, gastric cancer is the third most frequently diagnosed cancer and the second leading cause of cancer deaths in Japan, with an estimated 102 040 new cases and 50 156 cancer deaths in 2008. The overall estimated age-adjusted incidence rate (standardized for world population) in 2008 was 31.1 per 100 000 people. However, gastric cancer is the second most frequently diagnosed cancer and the third lead-

Table 1 Comparisons of crude and age-standardized incidence rates of gastric cancer between Japan and China (1993-1997)

	Men		Women	
	Crude	ASR	Crude	ASR
Japan				
Hiroshima	113.1	85.5	55.1	33.9
Miyagi	109.2	69	52.2	27.1
Nagasaki	119.9	65.4	56.5	25.6
Osaka	87.7	59.9	42.9	23.8
Saga	115.8	63.6	57	24.9
Yamagata	178.5	91.6	94.1	38.9
China				
Beijing	27.8	19.8	13	8.7
Changle	103.5	145	29.6	34.5
Cixian	55.9	78.1	28	31.9
Jiashan	45.8	38.9	20.3	15.7
Qidong	39.5	37.8	24.2	19
Shanghai	54.6	32.3	29.8	17.6
Tianjin	33.5	26.9	13.9	10
Wuhan	29.3	29.8	17.1	14.5

Source: Cancer incidence in five continents Vol. VIII, IARC scientific publications No. 155. ASR: Age standardized rate, per 100 000 population.

ing cause of cancer death in China, with an estimated 464 439 new cases and 352 315 cancer deaths in 2008. The overall estimated age-adjusted incidence rate in 2008 was 29.9 per 100 000 people in China.

Although China's overall incidence rate is comparable to that of Japan, a wider variation in both crude and age-standardized rates is apparent when cancer registry data (1993-1997) from the 2 countries are compared (Table 1). For example, the incidence in Changle was 145 per 100 000 people, approximately 7 times higher than in Beijing. The highest rates were often found in economically undeveloped rural areas in China, including Gansu, Henan, Hebei, Shanxi, and Shaanxi Provinces<sup>[15]</sup>. Although gastric cancer incidence is declining in both rural and urban areas in China<sup>[16-18]</sup>, the rate of decline may be slower than in developed countries<sup>[19]</sup>. The number of new gastric cancer cases has been projected to increase continuously over the next 40 years because of population growth and aging<sup>[19]</sup>.

#### Risk factors for gastric cancer in Japan and China

From the large body of literature on gastric cancer etiology in Japan and China, we cite selected epidemiologic studies conducted in each country. Three major risk factors, namely *H. pylori* infection, cigarette smoking and high intake of salt/salty food, are addressed in detail.

#### *H. pylori* colonization: Prevalence of *H. pylori* colonization in the general population

**Japan:** Gastric *H. pylori* infection is common among middle-aged and elderly Japanese people. A seroepidemiological study of *H. pylori* infection among apparently healthy residents of Sapporo found a prevalence of 70%-80% for individuals born before 1950<sup>[20]</sup>. For those residents born after 1950, the frequency of *H. pylori* in-

fection increased at approximately 1% per birth year<sup>[20]</sup>. The prevalence of *H. pylori* infection, however, has been decreasing over the past several decades. The overall *H. pylori* seropositivity was 72.7% in 1974, 54.6% in 1984, and 39.3% in 1994, based on an assay of serum samples from 1015 healthy people living in several prefectures in central Japan<sup>[21]</sup>. As in other developed countries, a clear birth cohort effect has been observed for *H. pylori* infection in Japan, with younger generations experiencing a more rapid decline than older generations<sup>[22,23]</sup>. In a 2007 study involving 777 university students with a mean age of 19.6 years, *H. pylori* prevalence was only 14.7%<sup>[24]</sup>.

**China:** The Chinese population has a high prevalence of *H. pylori* infection. A 2003 meta-analysis, based on studies published between 1990 and 2002, concluded that the prevalence of *H. pylori* infection for the entire Chinese population was approximately 58%<sup>[25]</sup>. Since 2003, numerous studies have also been conducted to examine the prevalence of *H. pylori* in healthy people in different regions of China, with reported prevalence ranging from 40% to 81%<sup>[26-29]</sup>. Generally, studies in rural areas found a higher prevalence of *H. pylori* than studies in urban areas. Furthermore, areas with high gastric cancer incidence generally have a higher prevalence of *H. pylori* infection than low-incidence areas.

Because *H. pylori* is acquired during childhood, some surveys of *H. pylori* prevalence in China have focused on children. One recent study reported a prevalence of 37.7% in children aged 10-19 years in Beijing and 25.5% in the same age group in Shandong<sup>[30]</sup>. Some studies suggest a downward trend in *H. pylori* seroprevalence in some regions; for example, a significant decrease was observed across age groups in Guangzhou<sup>[31]</sup>. Evidence on this subject, however, is fragmentary and inconclusive. In particular, it remains unclear whether the rate of decline is accelerating, especially in the younger segments of the population.

#### *H. pylori* colonization: Findings from observational epidemiologic studies addressing the association between *H. pylori* and gastric cancer risk

**Japan:** Both case-control and cohort studies have been conducted to estimate the degree of gastric cancer risk associated with *H. pylori* infection in the Japanese population. To date, all four prospective studies have shown a positive association, with relative risks (RRs) ranging from 1.0 to 5.1<sup>[32-35]</sup> (Table 2). In the prospective study that used the largest dataset (511 cases and 511 control subjects), Sasazuki *et al.*<sup>[35]</sup> showed that the adjusted odds ratio (OR) of gastric cancer associated with *H. pylori* infection was 5.1, which is quite similar to the estimate of 5.9 for non-cardia gastric cancer in a combined analysis of 12 case-control studies nested within prospective cohorts<sup>[36]</sup>. Based on the substantial evidence from both case-control and cohort studies, it is clear that *H. pylori* infection is causally linked to gastric cancer in the Japanese population.



Table 2 Summary of findings on the associations between *H. pylori* carriage and risk of gastric cancer in prospective studies from Japan and China

Author <sup>[Ref]</sup> , yr	Country	Study design	Case patients /control subjects	Seroprevalence of <i>H. pylori</i> in cases vs controls (%)	ELISA kit used for measuring seroprevalence of <i>H. pylori</i>	OR (95% CI)
Watanabe <i>et al</i> <sup>[34]</sup> , 1997	Japan	Nested case-control study	45/225	91.1 vs 75.6	Pirikaplate G <i>Helicobacter</i> enzyme immunoassay (Fujirebio Inc., Tokyo)	3.4 (1.2-9.9)
Sasazuki <i>et al</i> <sup>[35]</sup> , 2006	Japan	Nested case-control study	511/511	93.5 vs 74.5	E Plate, produced by Eiken Kagaku Co.Ltd., Tokyo	5.1 (3.2-8.0)
Yamagata <i>et al</i> <sup>[36]</sup> , 2000	Japan	Cohort study	1070 men and 1532 women at baseline	71.5 among men vs 62.4 among women	HM-CAP, Enteric Products Inc, Westbury, NY	Men: RR = 2.9 (1.1-7.4) Women: RR = 1.0 (0.3-3.0)
Yatsuya <i>et al</i> <sup>[34]</sup> , 2004	Japan	Nested case-control study	202/394	88.6 vs 79.2	HM-CAP, Enteric Products Inc, Westbury, NY	Men: 1.7 (0.5-5.1) Women: 5.1 (1.6-16.5)
Yuan <i>et al</i> <sup>[34]</sup> , 1999	China	Nested case-control study	188/548	86 vs 85	Locally Developed and Validated Assay	1.8 (1.1-3.1), but 3.7 (1.5-9.3) for subjects followed for 5 or more years
Limburg <i>et al</i> <sup>[36]</sup> , 2001	China	Nested case-control study	181/192	62.0 vs 52.0	Antibodies to the whole cell antigen	1.6 (1.1-2.5)
Kamangar <i>et al</i> <sup>[32]</sup> , 2007	China	Case-cohort study	Cardia 582/992 Noncardia 343/992	Cardia 81.0 vs 73.0 Noncardia 80.0 vs 73.0	IgG antibodies to whole-cell antigen	Cardia 1.6 (1.3-2.1) Noncardia 1.6 (1.2-2.1)

OR: Odds ratio; RR: Relative risk; CI: Confidence interval.

**China:** The majority of epidemiologic studies that examined the association between *H. pylori* infection and gastric cancer in China are retrospective case-control studies. Of 11 case-control studies included in a 2001 meta-analysis, all studies showed a positive association. The ORs ranged from 2.1 to 5.6, with a combined OR of 3.0<sup>[37]</sup>.

This positive association was also observed in two prospective cohort studies. Yuan *et al*<sup>[38]</sup> reported that the OR was 3.7 for individuals seropositive for *H. pylori* who were followed for 5 or more years, on the basis of a nested case-control study within a cohort of Shanghai residents. A prospective, nested case-control study in Linxian, one of the highest-incidence regions in China, found that *H. pylori* seropositivity results in an approximately 2-fold increased risk of gastric cancer<sup>[39]</sup>. This result was confirmed by a 2007 case-cohort study, in which *H. pylori* was associated with a 1.6-fold increased risk of both cardia and non-cardia gastric adenocarcinomas<sup>[12]</sup>.

#### ***H. pylori* colonization: Findings from clinical studies, including both non-intervention and intervention studies**

**Japan:** Several recent clinical studies have greatly improved our understanding of the role of *H. pylori* in the development of gastric cancer. Umemura *et al*<sup>[7]</sup> (2001) found that gastric cancer developed in 36 of 1246 *H. pylori*-infected patients but none of the 280 uninfected patients in a prospective study involving 1526 Japanese patients with peptic ulcers, gastric hyperplasia or non-ulcer dyspepsia. The results are convincing because *H. pylori* colonization was confirmed by a combination of tests, including endoscopy, biopsy, histology, a rapid urease test, and serologic testing. This seminal study thus offers compelling evidence that *H. pylori* infection is associated with the development of both intestinal and diffuse gastric cancers. Another important study, a multi-center, open-label randomized controlled trial followed

544 patients who underwent endoscopic resection of early gastric cancer, half of whom underwent eradication of colonizing *H. pylori*<sup>[8]</sup>. Eradication decreased the risk of developing metachronous gastric cancer by approximately 65%, even though these patients had already been diagnosed with early gastric cancer.

**China:** To determine whether *H. pylori* eradication reduces the incidence of gastric cancer at the population level in high-risk areas in China, Wong *et al*<sup>[40]</sup> (2004) conducted a randomized, placebo-controlled trial, using subjects without precancerous lesions. Unfortunately, however, this study was restricted by a short follow-up period and did not address whether those subjects with precancerous lesions experience a similar reduction in gastric cancer risk.

#### **Cigarette smoking**

**Japan:** Numerous epidemiologic studies over the past several decades have examined the association between cigarette smoking and gastric cancer risk in Japan, with the majority showing a significantly increased risk in current smokers when compared with those subjects who have never smoked. According to a systematic review and meta-analysis conducted by the Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan in 2006, the summary RR for current smokers were estimated to be 1.8 (95% CI: 1.5-2.1) in men and 1.2 (1.1-1.4) in women<sup>[41]</sup>. Based on these results, the research group concluded that there is convincing evidence that tobacco smoking moderately increases the risk of gastric cancer in the Japanese population. Approximately 28.4% of gastric cancers are related to cigarette smoking, according to data from the Hisayama Study, a population-based prospective study of the combined influence of cigarette smoking and *H. pylori* infection<sup>[42]</sup>. That study found that cigarette smoking is sig-

nificantly associated with increased risk of gastric cancer independent of *H. pylori* infection.

Although cigarette smoking is associated with an increased risk of gastric cancer, it remains unclear whether the observed positive association is homogeneous in terms of histologic type or anatomic location; such information has not been included in most previous studies. A cohort study was designed to address this question, incorporating complete histologic data. The results suggest that smoking significantly increases the risk of differentiated, but not undifferentiated, distal gastric cancer<sup>[43]</sup>.

**China:** The association between cigarette smoking and gastric cancer has been investigated in a number of epidemiologic studies, including both case-control and cohort studies, but the results are inconsistent<sup>[44]</sup>. No association was found in a cohort study involving 9351 middle-aged adults in urban Shanghai<sup>[45]</sup>. Another cohort study showed a non-significant increase in risk, with an RR of 1.4 for current smokers<sup>[46]</sup>. In contrast, a recent prospective study of men in Shanghai showed that among nondrinkers, smokers have an 80% greater risk of gastric cancer, suggesting that cigarette smoking and alcohol consumption exert independent effects on gastric cancer risk<sup>[47]</sup>.

#### High intake of salt/salty food and food sources of nitrosamines

**Japan:** Collective evidence from epidemiologic and experimental studies over the past several decades strongly suggests that high intake of salt/salty food is associated with an increased risk of gastric cancer in Japanese populations<sup>[9]</sup>. Japanese cohort studies dominate the published literature on gastric cancer epidemiology; of the 11 cohort studies included in a recent meta-analysis of salt consumption and gastric cancer risk, six of these studies came from Japan<sup>[10]</sup>. In four of these Japanese studies, a statistically significant association was observed, with the RR ranging from 2.2 to 5.4 at the highest intake level.

The positive association observed between salt/salty food intake and gastric cancer risk in epidemiologic studies is also supported by experimental evidence. Using chemical carcinogens such as *N*-methyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG), Tatematsu *et al*<sup>[6]</sup> reported the first experimental model of gastric carcinogenesis in *H. pylori*-infected Mongolian gerbils. Experiments with this model demonstrated that sodium chloride (NaCl) enhances the carcinogenic effects of MNNG and 4-nitroquinoline-1-oxide. Another notable finding is that salt and *H. pylori* act synergistically to promote the development of gastric cancer in Mongolian gerbils<sup>[48]</sup>.

No cohort or case-control studies in Japan have published results on nitrite or nitrosamine intake in relation to gastric cancer risk; however, the association between gastric cancer and dietary intake of exogenous and/or endogenous nitrosamine, including meat, processed meat, preserved fish, and preserved vegetables, was ex-

amined in 11 cohort studies published between 1985 and 2005<sup>[49]</sup>. The results are inconsistent, but most studies show no statistically significant association.

**China:** Of the 45 case-control studies and 11 cohort studies that were included in a 2009 meta-analysis of salt consumption and gastric cancer risk, 13 case-control studies, but no cohort studies, focus on Chinese populations<sup>[10]</sup>. The associations of gastric cancer with intake of salt, salty fish, salty vegetables, pickled vegetables, salted and fermented soya paste, and other salted foods have been examined, with ORs for individuals at the highest intake level ranging from 1.1 to 2.6. Overall, these findings indicate that high intake of salt and salty food increase the risk of gastric cancer.

Neither cohort nor case-control studies have been conducted to examine the risk of gastric cancer in relation to nitrite or nitrosamine intake in China. One cohort study, however, found no significant association between processed meat consumption and gastric cancer risk<sup>[49]</sup>. Additionally, a number of case-control studies have found that high intake of preserved fish and preserved vegetables is significantly associated with increased risk of gastric cancer<sup>[49]</sup>.

## DISCUSSION

We aimed to clarify the similarities and differences in gastric cancer epidemiology in Japan and China by closely examining patterns of incidence, mortality rates and risk profiles. It can be difficult to compare data from two different countries because of differences in genetic susceptibility; environmental exposure; lifestyle; and the way each country defines, reports and interprets data. Commonalities emerge, however, when the data are carefully compared. First, gastric cancer still poses a tremendous health burden in both countries. Second, the prevalence of *H. pylori* remains high in adults, and *H. pylori* infection significantly increases the risk for gastric cancer. The magnitude of positive association may have been underestimated in studies from both countries if only conventional IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) serology was used to detect past *H. pylori* exposure. Because atrophy of the gastric mucosa progresses with time, seroreversion may result from loss of infection. In an analysis restricted to early diffuse cancer, a very strong association with *H. pylori* infection was observed among all age groups<sup>[50]</sup>. In a 2001 Swedish study that combined IgG ELISA with CagA immunoblot to detect *H. pylori* exposure, the adjusted OR for noncardia gastric cancer was 21.0 (8.3-53.4) among *H. pylori*-positive subjects<sup>[51]</sup>. Third, almost all *H. pylori* strains are CagA-positive, and CagA plays a central role in *H. pylori*-induced gastric carcinogenesis<sup>[52]</sup>. Fourth, in addition to *H. pylori* infection, cigarette smoking and high intake of salt/salty food are two important risk factors for gastric cancer. Fifth, clinical studies have provided important insights into the effects of *H. pylori* eradication on the

development of gastric cancer.

Despite these similarities, there are significant differences in many aspects of gastric cancer epidemiology between Japan and China, including patterns in mortality and the prevalence of *H. pylori* infection, *H. pylori* strains, the magnitude of gastric cancer risk related to *H. pylori* infection, and associations with diet. Studies in China have found a wider variation in patterns of incidence and mortality than have studies in Japan. Because the highest rates of gastric cancer are often seen in economically undeveloped rural areas in China, reduction of the mortality rate in these high-risk areas should be given top priority. Because of the pivotal role of *H. pylori* infection in gastric carcinogenesis, trends in infection prevalence likely affect the incidence of gastric cancer. The decline in *H. pylori* prevalence may have occurred faster in Japan than in China. Furthermore, in Japan, the observed decrease in gastric cancer was more marked than in China, especially among 20-39 years old subjects, suggesting a clear cohort effect. Further research is required to determine whether such an effect has been or will be occurring in China. Although it is unclear why only a small percentage of individuals infected with *H. pylori* develop gastric cancer, differences in *H. pylori* strains (i.e., virulence factors), inflammatory responses, and environmental exposure may be important factors in determining individual susceptibility to gastric cancer. In an analysis of 419 *H. pylori* strains from Japanese subjects and 65 *H. pylori* strains from Chinese subjects, East Asian CagA type accounted for 94% and 93%, respectively, of the detected strains<sup>[51]</sup>. This result suggests that almost all Japanese and Chinese *H. pylori* strains are CagA-positive; however, differences in other virulence factors, such as VacA and OipA, also warrant further study.

Diet is commonly believed to play an important role in the development of gastric cancer<sup>[53]</sup>. Because of the complexity of diet and the limitations of questionnaire-based surveys, clarifying its precise role remains a major challenge in epidemiologic studies. Compared to China, Japanese cohort studies dominate the literature on the associations of gastric cancer with diet; in particular, salt/salty food and dietary *N*-nitroso compounds are associated with gastric cancer incidence. There is substantial evidence suggesting that high intake of salt/salty food significantly increases the risk of gastric cancer in the Japanese population. Similarly, numerous case-control studies in China strongly suggest a positive association between high intake of preserved fish and vegetables and gastric cancer risk. The role of *N*-nitroso compounds is also crucial in gastric carcinogenesis, but epidemiologic studies from both Japan and China do not provide a clear picture of this role, at least in part because the intake of *N*-nitroso compounds is notoriously difficult to measure.

There is a need to accelerate the reduction of gastric cancer incidence and mortality in both countries and to determine the most effective strategy for the prevention of gastric cancer. Cost-effective prevention strategies have been extensively discussed in Japan<sup>[54]</sup>; one dif-

icult issue is whether to adopt a test-and-treat policy for asymptomatic individuals. The available data do not provide a clear picture of the optimal timing for *H. pylori* eradication to achieve the maximum benefit while doing the least harm. In China, tobacco control could confer substantial public health benefits. With 20% of the world's population, China produces and consumes about 30% of the world's cigarettes and suffers about a million deaths a year from tobacco<sup>[55]</sup>. Efforts to promote tobacco control and decrease salt consumption should effectively reduce incidence and mortality from gastric cancers.

We propose the following three avenues for potential collaborative work based on the comparison of gastric cancer epidemiology between Japan and China. First, data comparisons on *H. pylori* genotyping are useful for identifying those people at increased risk of neoplastic transformation. Second, because the prevalence of premalignant disease states in the general population is currently undefined, it is important to estimate the prevalence of precancerous lesions, such as chronic atrophic gastritis and gastric intestinal metaplasia, and their associations with *H. pylori* infection, on the basis of endoscopic findings and serologic tests. Third, a multidisciplinary study is needed to address the role of *N*-nitroso compounds in the development of gastric cancer because epidemiologic studies are limited by difficulties in the precise measurement of *N*-nitroso compound intake. It is a challenge to find common ground for international collaboration. However, the similarities between these two countries, namely a high incidence of gastric cancer and a high prevalence of *H. pylori* infection, along with differences in many aspects of gastric cancer epidemiology, provide an excellent opportunity for Sino-Japanese collaboration. Such collaborations will facilitate a more complete understanding of gastric cancer etiology and the development of more effective interventions to reduce the mortality and incidence of gastric cancers. Given the pivotal role of *H. pylori* in gastric carcinogenesis, screening strategies in both countries based on *H. pylori* infection status would be very powerful for developing appropriate and cost-effective screening programs.

## COMMENTS

### Background

Japan and China have the highest incidences of gastric cancer in the world. Although a trend of declining incidence has been observed over the past several decades, gastric cancer still poses a tremendous burden to populations in each country. Although numerous gastric cancer studies have been conducted in each country, this article is the first to clarify the similarities and differences in gastric cancer between Japan and China by closely examining both epidemiologic features, such as patterns of incidence and mortality rates, and risk profiles on the basis of extensive published literature.

### Research frontiers

To address why only a minority of individuals with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) colonization develop gastric cancer, the authors need to elucidate the interacting roles of various strains of *H. pylori*, host factors, and other lifestyle/environmental factors in gastric cancer. The authors also need more evidence on the optimal timing for *H. pylori* eradication in the interest of preventing gastric cancer.

### Innovations and breakthroughs

The authors found differences in many aspects of gastric cancer between Japan and China, including patterns of mortality, trends in prevalence of *H. pylori* infection, *H. pylori* strains, and risk profiles. Due to the pivotal role of *H. pylori* infection in gastric carcinogenesis, trends in its population prevalence are likely to affect gastric cancer incidence. The decline in *H. pylori* prevalence may have occurred faster in Japan than in China. In Japan, a more marked decrease in gastric cancer was observed, especially among those people aged 20-39 years old; this evidence suggests a clear cohort effect. It will therefore be intriguing to see whether such a cohort effect has occurred in China or will do in the future.

### Applications

This article has implications for future collaborative studies between Japan and China. First, comparing data on *H. pylori* genotyping is useful for identifying those patients at increased risk of neoplastic transformation. Second, it is important to estimate the prevalence of precancerous lesions, such as chronic atrophic gastritis and gastric intestinal metaplasia, and to evaluate the distribution of *H. pylori* in high-risk populations, on the basis of endoscopic findings and serologic tests. Third, a multidisciplinary study is needed to address the role of *N*-nitroso compounds in the development of gastric cancer. Specifically, screening strategies based on *H. pylori* negativity or positivity in both countries would be very powerful in terms of developing appropriate and cost-effective screening programs.

### Terminology

*H. pylori* colonizes the human stomach, and individuals with *H. pylori* infection have an increased risk of developing gastric cancer.

### Peer review

This article compares factors associated with the risk for developing gastric cancer in *H. pylori*-infected individuals from China or Japan. It summarizes a large body of literature on the rates of *H. pylori* infection along with the links between smoking, high salt and nitrate diets and gastric cancer rates. This article should be well received, especially in Asian countries, where the prevalence of *H. pylori* infection and gastric cancer remains unacceptably high.

## REFERENCES

- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay WJ, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in five continents Vol VIII. France: IARC Scientific Publication No. 155
- Statistics and Information Department, Minister's Secretariat. Vital Statistics of Japan 1968-2007 (in Japanese). Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare
- Zou XN, Duan JJ, Huangfu XM, Chen WQ, Zhao P. Analysis of stomach cancer mortality in the national retrospective sampling survey of death causes in China, 2004 - 2005. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2010; **44**: 390-397
- Fock KM, Talley NJ, Fass R, Goh KL, Katelaris P, Hunt R, Hongo M, Ang TL, Holtmann G, Nandurkar S, Lin SR, Wong BC, Chan FK, Rani AA, Bak YT, Sollano J, Ho KY, Manatsathit S. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; **23**: 8-22
- Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; **10**: 75-83
- Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, Hananouchi M, Shirai T. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by *N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst* 1975; **55**: 101-106
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; **345**: 784-789
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. 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**: 392-397
- Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer* 2004; **90**: 128-134
- Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 2204-2213
- Eppelein M, Shu XO, Xiang YB, Chow WH, Yang G, Li HL, Ji BT, Cai H, Gao YT, Zheng W. Fruit and vegetable consumption and risk of distal gastric cancer in the Shanghai Women's and Men's Health studies. *Am J Epidemiol* 2010; **172**: 397-406
- Kamangar F, Qiao YL, Blaser MJ, Sun XD, Katki H, Fan JH, Perez-Perez GI, Abnet CC, Zhao P, Mark SD, Taylor PR, Dawsey SM. Helicobacter pylori and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China. *Br J Cancer* 2007; **96**: 172-176
- Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; **2**: 28-37
- Yamaguchi N, Kakizoe T. Synergistic interaction between Helicobacter pylori gastritis and diet in gastric cancer. *Lancet Oncol* 2001; **2**: 88-94
- Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 17-20
- Song F, He M, Li H, Qian B, Wei Q, Zhang W, Chen K, Hao X. A cancer incidence survey in Tianjin: the third largest city in China-between 1981 and 2000. *Cancer Causes Control* 2008; **19**: 443-450
- Zheng W, Jin F, Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, Gao YT. Declining incidence is greater for esophageal than gastric cancer in Shanghai, People's Republic of China. *Br J Cancer* 1993; **68**: 978-982
- He YT, Hou J, Chen ZF, Qiao CY, Song GH, Meng FS, Jin HX, Chen C. Trends in incidence of esophageal and gastric cardia cancer in high-risk areas in China. *Eur J Cancer Prev* 2008; **17**: 71-76
- Yeh JM, Goldie SJ, Kuntz KM, Ezzati M. Effects of Helicobacter pylori infection and smoking on gastric cancer incidence in China: a population-level analysis of trends and projections. *Cancer Causes Control* 2009; **20**: 2021-2029
- Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyazaki T, Miki K, Graham DY. Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; **102**: 760-766
- Fujisawa T, Kumagai T, Akamatsu T, Kiyosawa K, Matsunaga Y. Changes in seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 2094-2099
- Nakajima S, Nishiyama Y, Yamaoka M, Yasuoka T, Cho E. Changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection and gastrointestinal diseases in the past 17 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; **25** Suppl 1: S99-S110
- Kobayashi T, Kikuchi S, Lin Y, Yagyu K, Obata Y, Ogihara A, Hasegawa A, Miki K, Kaneko E, Mizukoshi H, Sakiyama T, Tenjin H. Trends in the incidence of gastric cancer in Japan and their associations with Helicobacter pylori infection and gastric mucosal atrophy. *Gastric Cancer* 2004; **7**: 233-239
- Shiotani A, Miyanishi T, Kamada T, Haruma K. Helicobacter pylori infection and allergic diseases: epidemiological study in Japanese university students. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; **23**: e29-e33
- Wang KJ, Wang RT. Meta-analysis on the epidemiology of Helicobacter pylori infection in China. *Zhonghua Liuxingbing Xue Zazhi* 2003; **24**: 443-446
- Shi R, Xu S, Zhang H, Ding Y, Sun G, Huang X, Chen X, Li X, Yan Z, Zhang G. Prevalence and risk factors for Helicobacter pylori infection in Chinese populations. *Helicobacter* 2008; **13**: 157-165
- Myhal ML, Laux DC, Cohen PS. Relative colonizing abilities of human fecal and K 12 strains of Escherichia coli in