

Table 2. The association between *H. pylori* infection and CVD mortality risk

	Seropositivity	
	Negative	Positive
CVD (CHD + stroke)		
Case/Control	151/148	476/479
Crude OR (95%CI)	1.00	0.99 (0.82–1.19)
Multivariate OR (95%CI)	1.00	0.96 (0.76–1.21)
CHD (I20–25)		
Case/Control	40/34	139/145
Crude OR (95%CI)	1.00	0.91 (0.64–1.29)
Multivariate OR (95%CI)	1.00	0.79 (0.50–1.25)
Stroke (I60–69)		
Case/Control	111/114	337/334
Crude OR (95%CI)	1.00	1.02 (0.82–1.26)
Multivariate OR (95%CI)	1.00	1.02 (0.78–1.33)

OR: odds ratio; CI: confidence interval; CVD: cardiovascular disease; CHD: coronary heart disease

OR and CI were estimated from conditional logistic regression models

Multivariate OR: adjusted for body mass index, cigarette smoking, alcohol drinking, and systolic blood pressure.

The outcome was CHD and stroke mortality

methodology and the adjustment for potential confounders has contributed to inconsistent results in the literature. For example, the majority of studies showing a positive association are case-control or cross-sectional studies. However, these studies may have been limited by a small sample size and lack appropriate adjustment for potential confounders. In contrast, the findings from several prospective studies involving a large sample size showed no or only modest association between *H. pylori* infection and overall CVD mortality^{11–13}.

Although a review of evidence till date does not support the major role of *H. pylori* in the development of CVD, it is possible that *H. pylori*, especially specific CagA positive *H. pylori* strains, is associated with the risk of certain subtypes of stroke or CHD⁷. A prospective analysis of data from the National Health and Nutrition Examination Survey III showed an inverse association between *H. pylori* and stroke mortality, with a hazard ratio of 0.69 (0.44–1.08) for individuals infected with *H. pylori*¹³. A case-control study found that chronic *H. pylori* infection was significantly associated with increased risk of ischemic stroke in Japanese, with an OR of 2.57 (1.09–6.08) for all subtypes combined²¹. In contrast, our nested case-control study did not show any significant associations between *H. pylori* and subtypes of stroke, including subarachnoid hemorrhage, cerebral hemorrhage, and cerebral infarction (data not shown). Further studies are required to clarify the underlying mechanisms of varied associa-

tions amongst differing populations. In addition to sample size and adjustment for confounders, another possible contributing factor is differing measuring equipment across studies. The effect of measurement kits on the results should be considered because the validity of serologic tests may vary depending on the type of antigens used in ELISA kits. Although both ELISA kits in this study used the antigen derived from Japanese subjects and have been shown to perform better when compared with other commercial ELISA kits, data were lacking on the direct comparison of performance for the ELISA kits used. Because separate analyses for subjects measured using either J-HM-CAP or E-Plate ELISA kits showed similar results, we chose to combine data sets derived from the two ELISA tests.

Of multiple mechanisms proposed to explain the *H. pylori* infection–CVD associations^{15, 22}, the effect of *H. pylori* colonization on atherosclerosis through the generation of a persistent low-grade inflammatory stimulus is plausible. This is because previous studies provided indirect evidence that serum lipid or inflammatory biomarkers such as CRP were significantly higher in *H. pylori*-infected individuals compared with *H. pylori*-negative individuals^{23–25}. Furthermore, *H. pylori* was significantly associated with metabolic syndrome in a cross-sectional study involving approximately 7400 Japanese subjects²⁶. We compared several CVD risk factor profiles between *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative individuals among control sub-

jects, and found no significant differences in blood pressure, history of diabetes, serum total, or HDL cholesterol levels between the two groups (data not shown). The differences in sample size and measurement methods may partly account for the inconsistent findings on the metabolic profiles related to *H. pylori* infection.

Strengths of this study include its prospective design, a relatively large sample size, and the ability to adjust for potential confounders such as smoking, alcohol consumption, and risk factors for CVD that had already been identified. In contrast, there were several limitations to the study. Firstly, one concern is that using death certificates may lead to the misclassification in the causes of deaths. Unfortunately, incidence data on CVD were unavailable for the present analysis. Secondly, we did not have data on CagA status, which is an important virulence factor for *H. pylori*. This is relevant because previous studies involving populations of European ancestry have suggested a positive association among individuals with CagA-positive-*H. pylori* strains and atherosclerosis^{7, 27}. However, we believe that this issue may not be a concern because the majority of *H. pylori* strains were CagA-positive in East Asian populations, including those of Japan²⁸. Thirdly, the data were lacking on the eradication therapy for *H. pylori*. The risk estimates might have been biased if case and control subjects had a different proportion of eradication therapy. Finally, although we adjusted for known CVD risk factors, we could not rule out the possibility that other confounders such as exercise and socioeconomic status may have influenced these estimates. Exercise data were unavailable for the present analysis. For socioeconomic status, prior research has consistently demonstrated that a lower socio-economic status and/or a low level of education is associated with an increased prevalence of *H. pylori* infection²⁹.

In conclusion, the results of this study indicate no association between *H. pylori* infection and CVD (CHD and stroke) mortality risk in otherwise healthy, elderly Japanese individuals. Given the complex role of *H. pylori* in health and disease, this association needs to be further investigated through additional prospective studies in Asian countries that have a high prevalence of *H. pylori* infection.

Acknowledgments

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (B) (no 19390174) from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. The JACC Study was supported by

Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan (Monbusho), Grants-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas of Cancer, as well as Grants-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas of Cancer Epidemiology from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (Monbukai-sho) (Nos. 61010076, 62010074, 63010074, 1010068, 2151065, 3151064, 4151063, 5151069, 6279102, 11181101, 17015022, 18014011, 20014026, 20390156, and 19390174).

We express our appreciation to Drs. Kunio Aoki and Yoshiyuki Ohno, Professors Emeritus of the Nagoya University School of Medicine and former chairpersons of the JACC Study. We are also greatly indebted to Dr. Haruo Sugano, former Director of the Cancer Institute, Tokyo, who greatly contributed to the initiation of the JACC Study, Dr. Tomoyuki Kitagawa, Director Emeritus of the Cancer Institute of the Japanese Foundation for Cancer Research and former chairman of the Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Area 'Cancer' and to Dr. Kazao Tajima, Aichi Cancer Center and previous chairman of the Grant-in Aid for Scientific Research on Priority Area of Cancer Epidemiology, for their warm encouragement and support of this study.

The present members of the JACC Study Group who co-authored this paper are: Dr. Akiko Tamakoshi (present chairperson of the study group), Hokkaido University Graduate School of Medicine; Drs. Mitsuru Mori & Fumio Sakauchi, Sapporo Medical University School of Medicine; Dr. Yoshihiro Kaneko, Akita University School of Medicine; Dr. Ichiro Tsuji, Tohoku University Graduate School of Medicine; Dr. Yosikazu Nakamura, Jichi Medical School; Dr. Hiroyasu Iso, Osaka University School of Medicine; Dr. Haruo Mikami, Chiba Cancer Center; Dr. Michiko Kurosawa, Juntendo University School of Medicine; Dr. Yoshiharu Hoshiyama, Yokohama Soei University; Dr. Naohito Tanabe, University of Niigata Prefecture; Dr. Koji Tamakoshi, Nagoya University Graduate School of Health Science; Dr. Kenji Wakai, Nagoya University Graduate School of Medicine; Dr. Shinkan Tokudome, National Institute of Health and Nutrition; Dr. Koji Suzuki, Fujita Health University School of Health Sciences; Dr. Shuji Hashimoto, Fujita Health University School of Medicine; Dr. Shogo Kikuchi, Aichi Medical University School of Medicine; Dr. Yasuhiko Wada, Faculty of Nutrition, University of Kochi; Dr. Takashi Kawamura, Kyoto University Center for Student Health; Dr. Yoshiyuki Watanabe, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science; Dr. Kotaro Ozasa, Radiation Effects Research

Foundation; Dr. Tsuneharu Miki, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science; Dr. Chigusa Date, School of Human Science and Environment, University of Hyogo; Dr. Kiyomi Sakata, Iwate Medical University; Dr. Yoichi Kurozawa, Tottori University Faculty of Medicine; Drs. Takesumi Yoshimura & Yoshihisa Fujino, University of Occupational and Environmental Health; Dr. Akira Shibata, Kurume University; Dr. Naoyuki Okamoto, Kanagawa Cancer Center; and Dr. Hideo Shio, Moriyama Municipal Hospital.

Conflicts of Interest

The authors have no financial relationship to disclose.

References

- 1) McColl KE: Helicobacter pylori infection. *New Engl J Med*, 2010; 362: 1597-604
- 2) Peek RM Jr, Blaser MJ: Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer*, 2002; 2: 28-37
- 3) Tan HJ, Goh KL: Extragastrintestinal manifestations of Helicobacter pylori infection: facts or myth? A critical review. *J Dig Dis*, 2012; 13: 342-349
- 4) Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield TC: Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Heart J*, 1994; 71: 437-439
- 5) Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, Levy J, Blakeston C, Seymour CA, Camm AJ: Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ*, 1995; 311: 711-714
- 6) Franceschi F, Leo D, Fini L, Santoliquido A, Flore R, Tondi P, Roccarina D, Nista EC, Cazzato AI, Lupascu A, Pola P, Silveri NG, Gasbarrini G, Gasbarrini A: Helicobacter pylori infection and ischaemic heart disease: an overview of the general literature. *Dig Liver Dis*, 2005; 37: 301-308
- 7) Franceschi F, Niccoli G, Ferrante G, Gasbarrini A, Baldi A, Candelli M, Feroce F, Saulnier N, Conte M, Roccarina D, Lanza GA, Gasbarrini G, Gentiloni SN, Crea F: CagA antigen of Helicobacter pylori and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. *Atherosclerosis*, 2009; 202: 535-542
- 8) Longo-Mbenza B, Nsenga JN, Mokondjimobe E, Gombet T, Assori IN, Ibara JR, Ellenga-Mbolla B, Vangu DN, Fuele SM: Helicobacter pylori infection is identified as a cardiovascular risk factor in Central Africans. *Vasc Health Risk Manag*, 2012; 6: 455-461
- 9) Heuschmann PU, Neureiter D, Gesslein M, Craiovan B, Maass M, Faller G, Beck G, Neundoerfer B, Kolominsky-Rabas PL: Association between infection with Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae and risk of ischemic stroke subtypes: Results from a population-based case-control study. *Stroke*, 2001; 32: 2253-2258
- 10) Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM: Helicobacter pylori infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *BMJ*, 1997; 315: 1199-1201
- 11) Haider AW, Wilson PW, Larson MG, Evans JC, Michelson EL, Wolf PA, O'Donnell CJ, Levy D: The association of seropositivity to Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus with risk of cardiovascular disease: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1408-1413
- 12) Schöttker B, Adamu MA, Weck MN, Müller H, Brenner H: Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. *Atherosclerosis*, 2012; 220: 569-574
- 13) Chen Y, Segers S, Blaser MJ: Association between Helicobacter pylori and mortality in the NHANES III study. *Gut*, 2013; 62: 1262-1269
- 14) Danesh J, Peto R: Risk factors for coronary heart disease and infection with Helicobacter pylori: meta-analysis of 18 studies. *BMJ*, 1998; 316: 1130-1132
- 15) Fong IW: Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. *CMAJ*, 2000; 163: 49-56
- 16) Ueda J, Gosho M, Inui Y, Matsuda T, Sakakibara M, Mabe K, Nakajima S, Shimoyama T, Yasuda M, Kawai T, Murakami K, Kamada T, Mizuno M, Kikuchi S, Lin Y, Kato M: Prevalence of Helicobacter pylori infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter*, 2014; 19: 105-110
- 17) Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S, JPHC Study Group: The combination of Helicobacter pylori- and cytotoxin-associated gene-A seropositivity in relation to the risk of myocardial infarction in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based study. *Atherosclerosis*, 2013; 230: 67-72
- 18) Tamakoshi A, Ozasa K, Fujino Y, Suzuki K, Sakata K, Mori M, Kikuchi S, Iso H: Cohort Profile of the Japan Collaborative Cohort Study at Final Follow-up. *J Epidemiol*, 2013; 23: 227-232
- 19) Obata Y, Kikuchi S, Miwa H, Yagyu K, Lin Y, Ogihara A: Diagnostic accuracy of serological kits for Helicobacter pylori infection with the same assay system but different antigens in a Japanese patient population. *J Med Microbiol*, 2003; 52: 889-892
- 20) Matsuo K, Hamajima N, Suzuki T, Nakamura T, Matsuura A, Tominaga S: Better ROC curves for a regionally developed Helicobacter pylori antibody test. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2001; 2: 155-156
- 21) Sawayama Y, Ariyama I, Hamada M, Otaguro S, Machi T, Taira Y, Hayashi J: Association between chronic Helicobacter pylori infection and acute ischemic stroke: Fukuoka Harasanshin Atherosclerosis Trial (FHAT). *Atherosclerosis*, 2005; 178: 303-309
- 22) He C, Yang Z, Lu NH: Helicobacter pylori-an infectious risk factor for atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb*, 2014; 21: 1229-1242
- 23) Ishida Y, Suzuki K, Taki K, Niwa T, Kurotsuchi S, Ando

- H, Iwase A, Nishio K, Wakai K, Ito Y, Hamajima N: Significant association between *Helicobacter pylori* infection and serum C-reactive protein. *Int J Med Sci*, 2008; 5: 224-229
- 24) Sung KC, Rhee EJ, Ryu SH, Beck SH: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults. *Int J Cardiol*, 2005; 102: 411-417
- 25) Satoh H: On lipid profile and *Helicobacter pylori* infection. *J Atheroscler Thromb*, 2011; 18: 255
- 26) Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A: *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Am J Gastroenterol*, 2008; 103: 3005-3010
- 27) Mayr M, Kiechl S, Mendall MA, Willeit J, Wick G, Xu Q: Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive *Helicobacter pylori* strains: prospective results from the Bruneck study. *Stroke*, 2003; 34: 610-615
- 28) Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, Imanishi J, Kashima K, Graham DY: Relationship of *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* to *cagA* status, cytotoxin production, and clinical outcome. *Helicobacter*, 1998; 3: 241-253
- 29) Veldhuyzen van Zanten SJ: Do socio-economic status, marital status and occupation influence the prevalence of *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther*, 1995; 9 Suppl 2: 41-44



Salty Food Preference and Intake and Risk of Gastric Cancer: The JACC Study

Mitsumasa Umesawa^{1,2}, Hiroyasu Iso³, Yoshihisa Fujino⁴, Shogo Kikuchi⁵, and Akiko Tamakoshi⁶, for the JACC Study Group

¹Department of Public Health, Dokkyo Medical University School of Medicine, Mibu, Tochigi, Japan

²Department of Public Health Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

³Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka, Japan

⁴Department of Preventive Medicine and Community Health, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

⁵Department of Public Health, Aichi Medical University, Nagakute, Aichi, Japan

⁶Department of Public Health, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

Received January 26, 2015; accepted June 23, 2015; released online October 17, 2015

Copyright © 2015 Mitsumasa Umesawa et al. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ABSTRACT

Background: High sodium intake is a potential risk factor of gastric cancer. However, limited information is available on the relationship between salty food preference or intake and risk of gastric cancer. The aim of the present study was to determine the association between these variables among the Japanese population.

Methods: Between 1988 and 1990, 15 732 men and 24 997 women aged 40–79 years old with no history of cancer or cardiovascular disease completed a lifestyle questionnaire that included information about food intake. The subjects were enrolled in the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho. After a median follow-up of 14.3 years, 787 incident gastric cancers were documented. We examined the associations between salty food preference and intake and gastric cancer incidence using the Cox proportional hazard model.

Results: The risk of gastric cancer among subjects with a strong preference for salty food was approximately 30% higher than among those who preferred normal-level salty food (hazard ratio [HR] 1.31; 95% confidence interval [CI], 1.02–1.67). The risk of gastric cancer in subjects who consumed 3 and ≥ 4 bowls/day of miso soup was approximately 60% higher than in those who consumed less miso soup (HR 1.67; 95% CI, 1.16–2.39 and HR 1.64; 95% CI, 1.11–2.42, respectively). Sodium intake correlated positively and linearly with risk of gastric cancer (P for trend = 0.002).

Conclusions: The present study showed that salty food preference, consumption of large quantities of miso soup, and high sodium intake were associated with increased risk of gastric cancer among Japanese people.

Key words: salt; gastric cancer; prospective study

INTRODUCTION

Gastric cancer is one of the main causes of cancer deaths. According to the World Health Organization, gastric cancer is the second-leading cause of cancer deaths, with 736 000 gastric cancer-related deaths worldwide in 2008. Another study showed that the incidence of gastric cancer in Eastern Asia is the highest in the world; the incidence rates in Eastern Asia were 42.4/100 000 in men and 18.3/100 000 in women, which were over four times higher than in Western Europe and over 7 times higher than in North America.¹

Excess salt intake is an important risk factor of gastric cancer. Several epidemiological studies showed a positive association between salt intake and risk of gastric cancer.^{2,3} The association between salty food intake and risk of gastric cancer has also been examined in several epidemiological studies.^{3–7} The results of these studies suggest that salty preserved animal food intake correlates with risk of gastric cancer; however, findings on the association between the intake of salty preserved plant foods (eg, miso [soybean-paste] soup) and risk of gastric cancer have been inconsistent. In addition, recent Asian epidemiological studies showed that

Address for correspondence. Hiroyasu Iso, MD, Public Health, Department of Social and Environmental Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan (e-mail: iso@pbhel.med.osaka-u.ac.jp).

salty taste preference was positively associated with risk of gastric cancer.^{8,9} However, the evidence is limited in Japanese people.

The aim of the present study was to determine the correlation between salty food preference/salty food intake and risk of gastric cancer. We tested our a priori hypothesis that both salty food preference and salty food intake are associated with risk of gastric cancer using data of a large prospective cohort study of middle-aged Japanese people from the general population.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study for Evaluation of Cancer Risks, sponsored by the Ministry of Education, Culture, Sports, and Science, was conducted from 1988 to 1990. A total of 110 585 subjects (46 395 men and 64 190 women) aged 40 to 79 years completed self-administered questionnaires about their lifestyles and medical histories on cancer and cardiovascular disease. The population sample was recruited from 45 communities across Japan, and most of the participants completed questionnaires and municipal health screening examinations according to the Health Law for the Aged in their communities.¹⁰ The sampling methods and protocols of the JACC Study have been described in detail previously.^{10,11} We excluded from the present analysis 5850 subjects (2574 men and 3276 women) with medical history of cancer, stroke, and coronary heart disease at baseline. Of the remaining 104 735 subjects, 58 645 subjects (23 099 men and 35 546 women) provided valid responses to the dietary intake-related questions. Of these, we used the data of 40 729 subjects (15 732 men and 24 997 women) who lived in 24 communities and underwent follow-up research on cancer incidence to examine the association between salty food preference and salty food intake and risk of gastric cancer.

Follow-up

The median follow-up period was 14.3 years. The number of subjects who moved out of the study area was 1921 (4.7%). The incidence of cancer was mainly based on the records of population-based cancer registries and systematic review of death certificates. In some study areas, the medical records of hospitals were also reviewed. The incidence data were coded according to the 10th Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). We defined gastric cancer as C16.0 to C16.9. The present study was approved by the ethics committee of Hokkaido University.

Dietary intake, nutrition intake, and salty taste preference

The questionnaire included items on salty taste preference, with five potential responses: “not favored at all”, “slightly

not favored”, “no opinion”, “slightly favored”, and “strongly favored”. Each participant was asked to record the frequency of intake of 35 foods. Five responses were possible for 33 of the food items: “rarely”, “1 to 2 days per month”, “1 to 2 days per week”, “3 to 4 days per week”, and “almost every day”. Four responses were possible for miso (salty soybean paste) soup intake: “rarely”, “a few times per month”, “almost every other day”, and “every day”. Those who chose “everyday” were asked about the number of servings (bowls) per day. Rice intake was quantified as bowls (140 g) per day.

The reproducibility and validity of this dietary questionnaire have been reported elsewhere.¹² The average daily intake of nutrients and total energy was calculated by multiplying the frequency of consumption of each item by its nutrient content and energy per serving and totaling the nutrient intake for all food items. The energy-adjusted nutrient intake was calculated by the residual method.

Statistical analysis

Statistical analysis was based on age- and sex-adjusted incidence rates of gastric cancer during the follow-up period from 1989 to 2009. For each participant, the person-years of follow-up were calculated from the date of filling out the baseline questionnaire to the incidence of gastric cancer, death, moving out of the community, or the end of the follow-up, whichever occurred first. Age- and sex-adjusted and multivariate-adjusted hazard ratios (HRs) of gastric cancer were defined as the incidence rate according to the salty food preference and the frequency of salty food intake. The HRs of gastric cancer and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated after adjustment for age, sex, and potential confounding factors using the Cox proportional hazard model. We analyzed the HR according to salty food preference using subjects who selected “no opinion” as the answer to their salty food preference for the reference group. We also tested for a linear trend across the categories of salty food preference by assigning 1 to 5 to the corresponding category. We defined salty food as miso (salty soybean paste) soup, ham/sausage, fish paste, dried and salted fish, salty pickles, preserved foods using soy sauce, and boiled beans. We used subjects who rarely consumed each of the foods (except for miso soup) as the reference group. Since subjects who never consume miso soup are rare among Japanese people, the reference group comprised subjects who consumed miso soup only a few times per week. Furthermore, we analyzed the HR according to sex-specific quintiles of sodium intake: the median values of the lowest to highest quintiles of sodium intake were 1052, 1572, 1951, 2376, and 3017 mg/day, respectively. We used the lowest quintile as a reference. We tested sex interaction in each analysis and found no significant interactions. Thus, we present the data of the entire study population rather than separate data for men and women.

The mean values and proportions of gastric cancer risk factors are presented according to salty food preference and

Table 1. Age- and sex-adjusted characteristics of the subjects according to preference for salty food

	Preference of salty food					P for difference
	not favored at all	slightly not favored	no opinion	slightly favored	strongly favored	
<i>n</i>	813	5243	18 958	9484	3174	
Age, years	57.9	56.3	56.4	55.2	54.4	<0.001
Men, %	32	27	33	50	55	<0.001
Body mass index, kg/m ²	22.5	22.5	22.7	22.9	23.0	<0.001
Current drinker, %	39	41	43	48	51	<0.001
Current smoker, %	20	21	22	26	32	<0.001
Family history of gastric cancer, %	12.2	14.1	13.5	13.2	14.3	0.258
Frequency of total vegetable intake, servings/week	17.8	16.3	15.7	15.3	15.6	<0.001
Frequency of fruit intake, servings/week	8.2	8.0	7.9	7.8	7.9	0.002
Mean sodium intake, mg/day	1828	1827	1980	1992	2037	<0.001

Table 2. Age- and sex-adjusted characteristics of the subjects according to frequency of miso soup intake

	Frequency of miso soup intake							P for difference
	Never	A few times per month	Almost every second day	Everyday				
				1 bowl per day	2 bowls per day	3 bowls per day	4 bowls or more per day	
<i>n</i>	2160	3764	5655	6979	8669	8476	3080	
Age, years	56.3	56.4	54.2	54.5	54.8	58.1	60.7	<0.001
Men, %	29	34	33	32	41	43	60	<0.001
Body mass index, kg/m ²	22.8	22.8	22.7	22.6	22.7	22.9	23.1	<0.001
Current drinker, %	44	48	45	44	44	42	45	<0.001
Current smoker, %	26	25	25	23	23	24	23	<0.001
Family history of gastric cancer, %	13.6	13.6	13.3	13.3	12.9	13.9	14.1	0.029
Frequency of total vegetable intake, servings/week	13.3	13.4	14.8	16.2	16.3	17.0	17.0	<0.001
Frequency of fruit intake, servings/week	7.4	7.2	7.6	7.6	8.1	8.2	7.2	<0.001
Mean sodium intake, mg/day	1136	1187	1421	1808	2176	2562	2818	<0.001

frequency of salty food intake. Age- and sex-adjusted and multivariate-adjusted HRs and their 95% CIs were calculated after adjustment for age, sex, and potential confounding factors, including family history of gastric cancer, body mass index (BMI; kg/m²), alcohol intake (current drinker, not current drinker, and missing information), smoking status (never, ex-smoker, current smoker, and missing information), walking time/day (never, about 30 min, 30–60 min, ≥60 min/day, and missing information), educational status (education until 12, 13 to 15, 16 to 18, or ≥19 years of age, and missing information) and perceived mental stress (low, medium, high, extremely high, and missing information). We also used the frequency of total vegetable intake (sex-specific quintiles of sum of frequency of consumption of green leafy vegetables, carrot or pumpkin, tomatoes, cabbage or head lettuce, and Chinese cabbage and missing information) and fruit intake (sex-specific quintiles of sum of frequency of consumption of citrus fruits and other fruits and missing information) as confounding variables. As for salty food preference, we calculated multivariate-adjusted HRs and their 95% CIs with adjustment for sodium intake (sex-specific quintiles and missing information).

All analyses were conducted using SAS version 9.3 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). A *P* value less than 0.05 denoted the presence of statistical significance, and those of 0.05–0.10 were regarded as borderline significance.

RESULTS

Table 1 summarizes the age- and sex-adjusted characteristics of subjects based on salty food preference. Of 40 729 subjects, 37 672 responded to the question regarding salty taste preference. Salty food preference correlated positively with gender (men), BMI, current alcohol drinking, and current smoking and negatively with age and frequency of vegetable and fruit intake, but did not correlate with family history of gastric cancer. In addition, the estimated sodium intake was higher in subjects who preferred salty food than in those who did not.

Table 2 lists the age- and sex-adjusted characteristics of subjects based on the frequency of miso soup intake. Of 40 729 subjects, 38 763 responded to the question regarding miso soup intake. The frequency of miso soup intake correlated positively with gender (men), frequency of total vegetable intake, and sodium intake and negatively with current smoking. Subjects who drank miso soup almost every other day or 1–2 bowls per day tended to be younger, have lower mean BMI, and be less likely to have a family history of gastric cancer compared with the other subjects.

Table 3 shows the age- and sex-adjusted characteristics of subjects based on sex-specific quintiles of sodium intake. Sodium intake correlated positively with age, frequency of vegetable intake, and fruit and miso soup intake but negatively with current drinking and current smoking. Subjects in the

Table 3. Age- and sex-adjusted characteristics of the subjects according to sex-specific quintiles of sodium intake

	Quintiles of sodium intake					<i>P</i> for difference
	1 (lowest)	2	3	4	5 (highest)	
<i>n</i>	8145	8147	8145	8147	8145	
Median sodium intake, mg/day	1052	1572	1951	2376	3017	
Age, years	54.8	55.7	55.9	56.4	57.9	<0.001
Men, %	39	39	39	39	39	—
Body mass index, kg/m ²	22.9	22.7	22.7	22.8	22.9	<0.001
Current drinker, %	49	47	44	43	39	<0.001
Current smoker, %	26	23	24	24	23	<0.001
Family history of gastric cancer, %	13.4	13.2	13.5	14.0	13.1	0.466
Frequency of total vegetable intake, servings/week	13.3	15.1	16.2	16.6	17.9	<0.001
Frequency of fruit intake, servings/week	6.9	7.7	8.0	8.2	8.2	<0.001
Frequency of miso soup intake, servings/week	3.2	7.2	11.6	16.6	20.7	<0.001

Table 4. Age- and sex-adjusted and multivariable-adjusted hazard ratios of gastric cancer according to preference of salty food

	Preference of salty food					<i>P</i> for trend
	not favored at all	slightly not favored	no opinion	slightly favored	strongly favored	
<i>n</i>	813	5243	18 958	9484	3174	
Person-years	9971	66 249	247 940	125 428	42 534	
Number of incidents	13	82	333	193	82	
Number of incidents per 1000 person years	1.30	1.24	1.34	1.54	1.93	
Age- and sex-adjusted HR (95% CI)	0.87 (0.50–1.51)	0.92 (0.72–1.16)	1.00	1.02 (0.86–1.21)	1.30 (1.03–1.66)	0.020
Multivariable-adjusted HR (95% CI) ^a	0.92 (0.53–1.61)	0.97 (0.76–1.23)	1.00	1.05 (0.88–1.25)	1.32 (1.04–1.69)	0.038
Multivariable-adjusted HR (95% CI) ^b	0.91 (0.52–1.58)	0.96 (0.76–1.22)	1.00	1.05 (0.88–1.26)	1.31 (1.03–1.68)	0.035
Multivariable-adjusted HR (95% CI) ^c	0.94 (0.54–1.63)	0.99 (0.78–1.26)	1.00	1.05 (0.88–1.25)	1.31 (1.02–1.67)	0.059

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

^aAdjusted further for body mass index (kg/m²), ethanol intake (current drinker or not and missing), smoking status (four categories), family history of gastric cancer, walking time (five categories), educational status (five categories), and perceived mental stress (four categories).

^bAdjusted further for frequency of total vegetable intake (sex-specific quintiles and missing) and fruit intake (sex-specific quintiles and missing).

^cAdjusted further for sodium intake (sex-specific quintiles and missing).

middle quintile of sodium intake had lower BMI compared to those with the highest and lowest intake.

During the median 14.3-year follow-up period of the 40 729 subjects, 787 incident cases of gastric cancer were documented. Table 4 presents the age- and sex-adjusted and multivariate-adjusted HRs (and 95% CIs) and *P* value for the linear trend in gastric cancer risk across the categories according to salty food preference. The risk of gastric cancer was significantly higher among subjects who considered their salty food preference “strongly favored” compared with subjects who considered it “no opinion”, even after adjustment for potential confounding factors, such as vegetable and fruit intake (HR 1.31; 95% CI, 1.03–1.68). The association did not change even after further adjustment for sodium intake (HR 1.31; 95% CI, 1.02–1.67).

Table 5 shows the HRs (and 95% CIs) of gastric cancer according to the frequency of miso soup intake. Compared with subjects who took miso soup a few times per month, the risk of gastric cancer was significantly higher among those who drank more than 4 bowls per day (HR 1.64; 95% CI, 1.11–2.42) and subjects who took 3 bowls per day (HR 1.67; 95% CI, 1.16–2.39). The risk of gastric cancer also tended to be higher among subjects who took 2 bowls of miso soup per day than in the reference group, though with only borderline

statistical significance (HR 1.42; 95% CI, 0.98–2.04, *P* = 0.063).

Table 6 shows the HRs and 95% CIs of gastric cancer according to quintiles of sodium intake. The risk of gastric cancer was higher in subjects with the highest and middle quintiles of sodium intake compared to those of the lowest quintile (high sodium intake: HR 1.51; 95% CI, 1.17–1.94, middle sodium intake: HR 1.36; 95% CI, 1.05–1.76, *P* for trend = 0.002). With regard to subjects of the second highest quintile of sodium intake (the fourth quintile), the risk of gastric cancer tended to be significant, though with borderline statistical significance (HR 1.29; 95% CI, 1.00–1.67, *P* = 0.051).

Finally, we examined the associations between the frequency of salty food intake (excluding miso soup) and risk of gastric cancer. The risk of gastric cancer did not correlate with consumption of ham/sausage, fish paste, dried and salted fish, salty pickles, or boiled beans (data not shown). The risk of gastric cancer did tend to be higher among subjects who consumed foods preserved using soy sauce almost every day compared to those who consumed these products rarely; however, the association was of borderline statistical significance (HR 1.28; 95% CI, 0.97–1.71, *P* = 0.087).

Table 5. Age- and sex-adjusted and multivariable-adjusted hazard ratios of gastric cancer according to frequency of miso soup intake

	Never	A few times per month	Almost every second day	Everyday			
				1 bowl per day	2 bowls per day	3 bowls per day	4 bowls or more per day
<i>n</i>	2160	3764	5655	6979	8669	8476	3060
Person-years	23 927	36 670	66 626	83 550	126 481	127 919	44 163
Number of incidents	28	35	69	81	171	249	112
Number of incidents per 1000 person years	1.17	0.95	1.04	0.97	1.35	1.95	2.54
Age- and sex-adjusted HR (95% CI)	1.31 (0.80–2.16)	1.00	1.21 (0.80–1.82)	1.13 (0.76–1.67)	1.44 (1.00–2.07)	1.71 (1.20–2.43)	1.70 (1.16–2.49)
Multivariable-adjusted HR (95% CI) ^a	1.30 (0.79–2.14)	1.00	1.21 (0.81–1.82)	1.13 (0.76–1.67)	1.43 (0.99–2.06)	1.68 (1.18–2.40)	1.66 (1.13–2.45)
Multivariable-adjusted HR (95% CI) ^b	1.30 (0.79–2.14)	1.00	1.21 (0.81–1.82)	1.11 (0.75–1.66)	1.42 (0.98–2.04)	1.67 (1.16–2.39)	1.64 (1.11–2.42)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

^aAdjusted further for body mass index (kg/m²), ethanol intake (current drinker or not and missing), smoking status (four categories), family history of gastric cancer, walking time (five categories), educational status (five categories), and perceived mental stress (four categories).

^bAdjusted further for frequency of total vegetable intake (sex-specific quintiles and missing) and fruit intake (sex-specific quintiles and missing).

Table 6. Associations between sex-specific quintiles of sodium intake and risk of gastric cancer

	Quintiles of sodium intake					<i>P</i> for trend
	1 (low)	2	3	4	5 (high)	
<i>n</i>	8145	8147	8145	8147	8145	
Person-years	90 603	96 858	107 271	118 984	121 564	
Number of incidents	92	127	161	178	229	
Number of incidents per 1000 person years	1.02	1.31	1.50	1.50	1.88	
Age- and sex-adjusted HR (95% CI)	1.00	1.20 (0.92–1.57)	1.36 (1.05–1.76)	1.31 (1.02–1.69)	1.51 (1.18–1.93)	<0.001
Multivariable-adjusted HR (95% CI) ^a	1.00	1.21 (0.92–1.58)	1.37 (1.06–1.77)	1.30 (1.01–1.68)	1.53 (1.19–1.96)	<0.001
Multivariable-adjusted HR (95% CI) ^b	1.00	1.20 (0.92–1.58)	1.36 (1.05–1.76)	1.29 (1.00–1.67)	1.51 (1.17–1.94)	0.002

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

^aAdjusted further for body mass index (kg/m²), ethanol intake (current drinker or not and missing), smoking status (four categories), family history of gastric cancer, walking time (five categories), educational status (five categories), and perceived mental stress (four categories).

^bAdjusted further for frequency of total vegetable intake (sex-specific quintiles and missing) and fruit intake (sex-specific quintiles and missing).

DISCUSSION

The main findings of the present study were that strong salty food preference was associated with approximately 30% higher risk of gastric cancer than subjects who preferred normal-level salty food, and miso soup intake of 3 or more bowls per day was associated with approximately 60% higher risk of gastric cancer than subjects who took miso soup a few times per month. The estimated sodium intake itself also correlated with risk of gastric cancer.

Our findings in Japanese individuals add support to the findings of previous studies from other Asian countries. A prospective study of Korean men and women reported that the risk of gastric cancer was 10% higher in subjects who preferred salty foods compared to those who did not.⁸ A cross-sectional study of Chinese subjects showed that patients with gastric cancer preferred salty taste compared with healthy individuals.⁹ With regard to the consumption of high-salt foods, a prospective study of Japanese subjects showed that the risk of gastric cancer was about 80% to 100% higher in subjects who took miso soup every day compared with subjects who did not.³ Another prospective study of Japanese subjects showed a positive association between miso soup intake and risk of gastric cancer, although the association was not statistically significant.⁶ Several epidemiological studies

showed a positive association between salty pickle intake and risk of gastric cancer.^{3,4,6} However, in the present study, there was no association between salty pickle intake and risk of gastric cancer. As for sodium intake, two prospective studies of Japanese subjects showed a positive association between high sodium intake and risk of gastric cancer,^{2,3} which is similar to the finding of the present study. In addition, we found a significant association between salty food preference and risk of gastric cancer even after adjustment for sodium intake. The mechanisms for that association may include tissue damage caused by high concentrations of sodium in the diet¹³ and carcinogenesis by N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine enhanced by high concentrations of sodium in the diet.¹⁴

The strength of the present study was its community-based prospective cohort design and inclusion of a large free-living population. In addition, the questionnaire included direct and detailed questions about salty food preference, which allowed the exact relationship between salty food preference and risk of gastric cancer in the Japanese subjects to be defined.

The main limitation of the present study relates to the effect of *Helicobacter pylori* infection. This issue was not investigated in this study due to lack of information for all subjects on such infection. High sodium intake is reported to weaken the protective effect of the mucous barrier and promote the carcinogenic effect of *H. pylori* infection,^{15,16} a recognized

risk factor of gastric cancer. Therefore, we also examined the relationship between salty food preference/salty food intake and risk of gastric cancer based on information on *H. pylori* infection, which was measured in a case-control study,¹⁷ although the number of subjects included in this analysis was limited ($n = 579$). Adjustment for *H. pylori* infection did not alter the association between salty food preference/salty food intake and risk of gastric cancer (data not shown).

Several mechanisms may account for the association between salty food intake and risk of gastric cancer. First, a high concentration of sodium in the stomach is reported to cause acute damage of the surface mucosal cells and transient cell proliferation.¹³ Second, a salty diet alters mucin production and enhances gastric chemical carcinogenesis.¹⁸ Both mechanisms are salt dose-dependent. In addition, the relationship between high sodium intake and *H. pylori* infection stated above may enhance the development of gastric cancer.

In conclusion, our large prospective study of Japanese men and women showed that salty food preference correlated positively with risk of gastric cancer. Intake of large quantities of miso soup was also associated with risk of gastric cancer. These findings suggest that education about the potential harmful effects of salty food preference and reduction of sodium intake (especially miso soup) may help prevent the development of gastric cancer among Japanese people.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express their appreciation to Dr. Kunio Aoki, Professor Emeritus, Nagoya University School of Medicine and the former Chairman of the JACC Study, and to Dr. Haruo Sugano, the former Director of the Cancer Institute, Tokyo, who greatly contributed to the JACC Study.

Conflicts of interest: None declared.

Financial support: This work was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan (Monbusho), and Grants-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas of Cancer, as well as Grants-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas of Cancer Epidemiology from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (Monbu-Kagaku-sho) (Nos. 61010076, 62010074, 63010074, 1010068, 2151065, 3151064, 4151063, 5151069, 6279102, 11181101, 17015022, 18014011, 20014026 and 20390156).

REFERENCES

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
- Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer*. 2006;119:196–201.
- 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;90:128–34.
- Ngoan LT, Mizoue T, Fujino Y, Tokui N, Yoshimura T. Dietary factors and stomach cancer mortality. *Br J Cancer*. 2002;87:37–42.
- Khan MM, Goto R, Kobayashi K, Suzumura S, Nagata Y, Sonoda T, et al. Dietary habits and cancer mortality among middle aged and older Japanese living in Hokkaido, Japan by cancer site and sex. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2004;5:58–65.
- Inoue M, Tajima K, Kobayashi S, Suzuki T, Matsuura A, Nakamura T, et al. Protective factor against progression from atrophic gastritis to gastric cancer—data from a cohort study in Japan. *Int J Cancer*. 1996;66:309–14.
- Sauvaget C, Lagarde F, Nagano J, Soda M, Koyama K, Kodama K. Lifestyle factors, radiation and gastric cancer in atomic-bomb survivors (Japan). *Cancer Causes Control*. 2005;16:773–80.
- Kim J, Park S, Nam BH. Gastric cancer and salt preference: a population-based cohort study in Korea. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1289–93.
- Zhang Z, Zhang X. Salt taste preference, sodium intake and gastric cancer in China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12:1207–10.
- Tamakoshi A, Ozasa K, Fujino Y, Suzuki K, Sakata K, Mori M, et al. Cohort profile of the Japan Collaborative Cohort Study at final follow-up. *J Epidemiol*. 2013;23:227–32.
- Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Tanabe N, Kikuchi S, et al. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study). *Circulation*. 2002;106:1229–36.
- Date C, Fukui M, Yamamoto A, Wakai K, Ozeki A, Motohashi Y, et al. Reproducibility and validity of a self-administered food frequency questionnaire used in the JACC study. *J Epidemiol*. 2005;15:S9–23.
- Furihata C, Ohta H, Katsuyama T. Cause and effect between concentration-dependent tissue damage and temporary cell proliferation in rat stomach mucosa by NaCl, a stomach tumor promoter. *Carcinogenesis*. 1996;17:401–6.
- 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;55:101–6.
- Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res*. 1999;59:4823–8.
- Nozaki K, Shimizu N, Inada K, Tsukamoto T, Inoue M, Kumagai T, et al. Synergistic promoting effects of *Helicobacter pylori* infection and high-salt diet on gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Jpn J Cancer Res*. 2002;93:1083–9.
- Yatsuya H, Toyoshima H, Tamakoshi A, Kikuchi S, Tamakoshi K, Kondo T, et al. Individual and joint impact of family history and *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study. *Br J Cancer*. 2004;91:929–34.
- Kato S, Tsukamoto T, Mizoshita T, Tanaka H, Kumagai T, Ota H, et al. High salt diets dose-dependently promote gastric chemical carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils associated with a shift in mucin production from glandular to surface mucous cells. *Int J Cancer*. 2006;119:1558–66.

「血清抗 *H. pylori* IgG 抗体検査」の 陽性・陰性判定に関する 日本ヘリコバクター学会からの注意喚起 (平成26年12月25日)に至った背景と経過

菊地正悟

日本ヘリコバクター学会・胃がんリスク評価推進委員長(当時)の立場から、同注意喚起(表1)が出されるに至った背景と経過について報告する。

背景

これまでも報告¹⁾があったが、第20回日本ヘリコバクター学会学術集会シンポジウム3「胃癌リスク検診を検証する」(平成26年6月)での安田貢、保田智之、斉藤昌宏、大原信行、中島滋美の各先生による5題の発表で、*H. pylori*抗体価がカットオフ値以下で抗体価が低くない陰性高値の症例に、内視鏡所見などから胃がんリスクが低くない現感染者、既感染者と判定される例が少なくないことが指摘された²⁾。特に大原信行先生のE-プレートで3.0U/ml未満についても値の報告を求め、1.5U/mlをカットオフ値とすると、未感染と既感染の鑑別によいという発表は注目された。抗体陰性で、pepsinogen値に異常がない場合、ABC分類でA群と判定されてしまう。この中に、胃がんリスクの低くない現感染者や既感染者が紛れ込んでしまうことは、ABC分類の精度を低下させることにもなる。このため、日本ヘリコバク

役割や肩書き等は当時のものである。

現感染=現在 *H. pylori* 感染がある状態。既感染=現在は *H. pylori* 感染がないが、過去に感染があったと推定される状態。未感染=一度も *H. pylori* の持続感染がなかったと考えられる状態。陰性高値=判定は陰性だが、カットオフ値に近い(例えば栄研化学(株)のE-プレートでは3.0-9.9U/ml)値。陰性低値=カットオフ値から離れた低値(同3.0U/ml未満)

日本ヘリコバクター学会研究推進委員会胃がんリスク評価推進担当理事(前胃がんリスク評価推進委員長)

ター学会でこの件を取り上げることとなった。

経過

第20回学術集会中に開催された胃がんリスク評価推進委員会で、斉藤大三担当理事から当委員会でこの件を担当することが提案され、出席の福田能啓理事長も了承して、当委員会で担当することが決定した。同時に、同年7月26日に緊急の第2回委員会を開催することが決まった。

第2回委員会には、委員に加え、神谷茂(感染症学)、杉山敏郎、間部克裕(いずれも消化器内科学)の各先生に専門の立場から意見を述べてもらうために出席を求めた。また、第20回学術総会の関連演題の演者、司会の先生にも出席を求めた。更に、技術的な面から説明をしてもらうため、栄研化学(株)、デンカ生研(株)、和光純薬工業(株)の3社に出席を求めた。

委員会(出席者は表2)では、抗体測定の問題点、抗原特にCagA抗原構造の脆弱性や抗原構造の経年的変化の問題と福本内科医院(院長 福本圭志先生、京都)の経年的E-プレート測定結果の成績の解釈、未感染例と既感染例が3.0-8.0でオーバーラップするデータの紹介があった(杉山敏郎先生)。メーカー3社から市販、市販予定キットについて、菌株、カットオフ値の決め方、他社製品との比較などのデータについて説明があった(説明中、他社は退席)。感染があるのに抗体が陰性である例が特に胃粘膜萎縮の進行した症例に多いことが示された(古田隆久委員)。京都の福本内科医院のデータについては更に詳細な紹介があった(中島滋美先生)。その後の学会としてどうすべきかが議論され、表2の結論となった。

委員会での結論の基になった事項

委員会である程度の結論が出されたが、筆者は出席者の間に次の様な共通認識があって結論に至ったものと考えている。

問題となっているのは、カットオフ値以下（陰性）の判定をされる例に、内視鏡検査で現感染もしくは、既感染と考えられる例が許容範囲を超える頻度で認められれば、それは問題である。検査であるので100%の精度（感度、特異度とも100%）は現実的でないので、ある程度胃がんリスクが高い現感染もしくは既感染の症例が、抗体検査で陰性と判定されることはやむを得ない。しかし、その頻度が許容範囲を超える可能性が示されたことが問題である。

抗体は、*H. pylori*が胃粘膜へ感染し、小腸パイエルのM細胞直下の樹状細胞で抗原感作されて、宿主側免疫応答によって作られる。CagA、菌体成分、ウ

表1 平成26年12月25日付け
日本ヘリコバクター学会からの注意喚起

「血清抗*H. pylori* IgG抗体検査」の陽性・陰性判定に関する日本ヘリコバクター学会からの注意喚起

平成26年12月25日 日本ヘリコバクター学会
理事長 福田能啓

日本ヘリコバクター学会では、現在（平成26年12月時点）保険適用されている「血清抗*H. pylori* IgG抗体検査」における感染診断の運用に際して、以下の点に十分に留意すべきであることを注意喚起いたします。

(1) 血清抗*H. pylori* IgG抗体検査における「陰性の判定」について

血清抗*H. pylori* IgG抗体検査において、抗体価がカット・オフ値未満（陰性）ではあるが低値ではない場合（陰性高値）は、①過去に感染していた症例、②現在の感染例が相当数含まれていることがわかりました。そのため、この陰性高値を示した症例のすべてを、この検査値のみをもって「*H. pylori*未感染者」と診断することには無理が生じます。他の検査方法の判定結果等を追加するなどの慎重な対応が望まれます。

例えば、胃癌リスク検診（ABC検診）における現時点での「A群」においても、これに該当する場合が含まれている可能性を留意すべきです。加えて「A群」の方々は医院や病院を受診しないと思われまますので、検診時の判定においてもこの点に留意することが望まれます。

(2) 除菌歴のある対象者における胃癌リスク検診について

除菌歴のある対象者においては、血清抗*H. pylori* IgG抗体とペプシノゲン法を用いた胃がんリスク評価は適切な診断法とは位置づけられません。

(3) 血清抗*H. pylori* IgG抗体検査報告書における抗体価の記載について

血清抗*H. pylori* IgG抗体検査の結果報告書には、陰性・陽性の判定結果に加えて抗体価を併記し、総合判定では上述の内容を踏まえて下さい。

レアーゼなど*H. pylori*の種々の抗原に対してそれぞれ抗体が産生されることが知られている。各キットは複数の種類の抗体を捕捉するように作られているが、キットによって捕捉する抗体が異なる。現在の市販キットは、ほとんどが血清中のIgG抗体を測定するものである。既感染例については、*H. pylori*感染がなくなった時点から、抗原の刺激が無くなるために抗体価の低下が始まる。抗体の種類によって抗体価の低下の速度は異なることが知られて、いる³⁾。また、当然であるが宿主側の要因も抗体価の低下の速度に影響する。更に、キットによって捕捉する抗体が異なるために、キットによって抗体価の低下の速度が異なる可能性がある。菌の消失後に抗原刺激がないままに、ある程度の時間が経つと抗体価はほぼ一定の低い値になる。しかし、種々の条件によりその値は異なる。ほとんどが陰性の値となるはずであるが、陰性高値の場合と陰性低値の場合があると考えられる。現感染例では、抗体価は感染が継続することで一定のレベル以上に保たれるはずである。しかし、抗体価は菌量や炎症の強さ、宿主側の要因によって変化するので値は一定でなく、変動がある。

表2 第2回胃がんリスク評価委員会
（平成26年7月26日品川）の概要

出席者（敬称略、順不同）

担当理事 齊藤大三

委員 菊地正悟、井上和彦、上村直実、奥田真珠美、加藤元嗣、高橋信一、徳永健吾、福田能啓、占田隆久、兒玉雅明（村上和成の代理）、矢田智之

出席依頼会員 神谷茂、杉山敏郎、間部克裕

出席依頼会員（第20回学術総会での関連演題の司会者・発表者）伊藤公訓、伊藤慎芳、大原信行、後藤田卓志、中島滋美、吉原正治

メーカー 栄研化学（株）2名、デンカ生研（株）2名、和光純薬工業（株）2名

決定事項

以下の3項目を理事会に提案する。

1. 「除菌歴のない受診者でE-プレートの抗体価が3.0-9.9の場合、既感染者が[?] %前後含まれることが明らかとなった。このため、この範囲の値を示した受診者を画像検査などの検査の必要がない、（健康な胃などの表現がされている）胃がん低リスク群とすることは適当でない。」という趣旨の声明を、日本ヘリコバクター学会から出す。
2. 理事会への報告に先立ち、この日の出席者の既存データを集めて、検診（健診）、人間ドック、外来ごとに前項[?] %の実際の頻度をまとめて声明に載せる。
3. 「除菌歴のある対象については、血清*Helicobacter pylori*抗体やpepsinogen値による胃がんのリスク評価は行うべきでない。」ことも合わせて声明に盛る。

また、宿主側の反応が弱い場合には、陰性の値をとることもあるはずである。この場合には陰性低値でなく、陰性高値であることがほとんどであると考えられる。これらの事項から、抗体価が陰性高値の群に現感染例や既感染例が含まれることは十分説明できる。陰性低値についても、特に既感染例が紛れ込む可能性はあるが、頻度は陰性高値に比べて低いと考えられるので、当面は陰性高値を示した例をどのように扱うかが課題である。表1の(3)の血清抗体価の明記は、陰性でも抗体価が胃がんリスクと関係することから胃がんリスク評価では必須である。

ところで、除菌例は除菌歴が明確な胃がんのリスクが低い例である。除菌歴が明確な場合には、除菌前よりも胃がんリスクは低いが、定期的な画像検査(内視鏡が望ましいが、内視鏡医が稀な地域では造影X線検査で代替)による経過観察が必要な例になる。表2の結論の3は今回新たに出てきた問題ではなく、ABC分類のC群(抗体陽性、pepsinogen値で萎縮陽性)やB群(抗体陽性、萎縮陰性)は、除菌治療が成功することでA群の基準を満たす抗体価、pepsinogen値となることが多い⁴⁾ため、扱いを誤らないようにして欲しいことから提案された項目である。もう一つの問題として、既感染例で除菌歴がない、あるいは除菌を本人が記憶していない例が少なくないことがある。現在のところ十分なデータはないが、この中には、対象者が除菌治療を受けたことを認識していない除菌歴無自覚の場合と、他疾患での抗生物質の投与や胃粘膜の変化などによって意図しない除菌となった場合とが考えられる。このような例の頻度が少なくないために、陰性高値例に注意が必要な訳である。

緊急データ収集の結果

平成26年7月26日の委員会の結論に基づき、受診者に内視鏡と血清抗体検査の両者を行っている例を中心に集計データの提供を、委員会参加に出席いただいた先生方を中心に依頼した。その集計結果の概略を表3に示す。陰性高値の頻度は健診・検診・ドックで16%、外来で21%であり、ある程度の割合を占めていた。内視鏡検査がこれら全例に行われた訳ではないが、未感染でない例が6割以上を占めたことから、*H. pylori*抗体価が陰性高値の群については、胃がん高リスク例が無視できない頻度で混入することが明らかになった。

表3 2014年10月8日開催の理事会への胃がんリスク評価委員会からの報告内容

表2の内容に加え、緊急に収集したデータの集計結果を報告した。集計結果の概要は次のとおりであった。

健診・検診・人間ドックのデータ

データ提供：伊藤慎芳、井上和彦、後藤田卓志、中島滋美、安田貢(敬称略、順不同、以下同じ)

約6,500人の受診者のうち、約16%が*H. pylori*抗体価陰性高値であり、内視鏡の実施された陰性高値例の約92%が内視鏡所見で既感染であった。

外来のデータ

データ提供：青山伸郎、井上和彦、加藤元嗣、河合隆、福本圭志、古田隆久、村上和成(兒玉雅明)、矢田智之、吉原正治(伊藤公訓)

約4,700人の受診者の約21%が陰性高値であった。内視鏡の実施された陰性高値例の約66%が内視鏡所見で既感染であった。

抗体価が陰性高値で既感染の例は高齢ほど多かった。

筆者注：陰性高値の頻度は、対象者の性年齢、特に*H. pylori*感染(有病)率の影響を受けるので、対象者によって異なる。除菌例の混入も否定できないので、あくまでも参考データである。

その後の経過

集計結果は、平成26年10月8日の理事会臨時理事会で報告した。この理事会での議論を踏まえ、福田能啓理事長が、理事会のメンバーらと相談しながら作成したものが、表1に示す「注意喚起」である。

ホームページに掲載後*H. pylori*抗体価が陰性高値の場合の対応について会員から質問があったが、筆者としては次のとおり考える。現感染の有無(除菌治療を行うべきかなど)の判定については、尿素呼吸試験が最も精度がよいとされているので第1選択であり、次善のものとして便中抗原検査がよい。ただし、内服薬などによる偽陰性に注意する必要がある。既感染など胃がんのリスクを明らかにしようとする場合には、内視鏡検査を行ない、必要に応じて迅速ウレアーゼ試験などの感染診断を行う。マンパワーなどの問題で内視鏡の実施が難しい場合には胃粘膜の性状を造影X線検査で観察する方法で代え得るが、撮影、読影に技術が必要である。

今後に向けて

今回、抗体測定結果の解釈が問題となったが、血清検査による胃がんリスクの評価(ABC分類)は、その後の胃がん発生をどれだけの精度で予測しているかという分類能の評価がなされていない。この評

価のためには地域がん登録データとの照合が不可欠である^{5,6)}。現在、ABC分類に携わっている先生方には、その地域のがん登録データと照合して精度管理、特にA群からどれだけ胃がんが発生するかという調査を是非行っていただきたい。また、厚労省の研究としても平成26年度厚生労働科学研究費補助金がん政策研究事業（H26-がん政策-一般-019：主任研究者 加藤元嗣）で、適切なカットオフ値を求められる全国規模での血清検査結果と地域がん登録データをレコード・リンケージしたデータベースの作成を進めている。現在、国内のいくつかの地域の先生方にご尽力をいただいて作業を進めているが、データをお持ちの先生方は、こちらへもデータの提供などのご協力をお願いしたい。地域がん登録は、地域間で充実度に違いがあるが、がん登録推進法が成立したこともあって、今後がん登録制度の充実が期待できる。

血清抗体検査やそれを応用したABC分類をより実効性のあるものにしていくためには、精度管理、カットオフ値の再検討を始め、様々な面でのデータの集積・分析がなお必要である。

参考文献

- 1) 中島滋美, 福本圭志. 胃痛リスク診断の検診への応用と課題 *H. pylori* 感染診断の課題. 臨床消化器内科 2013; 28: 1137-1143.
- 2) 第20回日本ヘリコバクター学会学術集会(2014年6月29日) プログラム抄録集 p72-76.
- 3) Ekstrom AM, Held M, Hansson LE et al. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001; 121: 784-791.
- 4) 井上和彦, 笹島雅彦, 乾純和, 他. 胃の`健康度`評価(ABC(D)分類)における *Helicobacter pylori* 除菌後例の表記に関する提案. 日本ヘリコバクター学会誌2012; 14: 18-23.
- 5) 菊地正悟. 胃がんリスク評価-ABC分類の問題点と対策. 日本ヘリコバクター学会誌2013; 14: 53-57.
- 6) 菊地正悟. *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. 臨床消化器内科2012; 27: 269-275.

杉山敏郎先生からのコメント

日本で汎用されている *H. pylori* 抗体測定キットは、海外抗体測定キットと感度に大きな差違がある^{1,2)}が、これは日本人株 CagA 抗原構造の脆弱性に起因している³⁾。このため、日本で汎用されている *H. pylori* 抗体測定キットに含まれている CagA 抗原構造の経年的変化が生じることが予想され、したがって、キットに使用されている抗原エピトープの変異に依存して血清抗体価も低下することが予想される。この点の精度管理を十分に行わないと、今回、単にカットオフ値のみを変更しても、将来、再度、同様の現象が生じることが危惧される。日本で汎用されている抗体測定キットの使用抗原構造の変化を含めた精度管理が不可欠である。

- 1) Marchildon PA, Sugiyama T, et al. Evaluation of the effects of strain-specific antigen variation on the accuracy of serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 41, 1480-1485, 2003.
- 2) Okuda M, Sugiyama T, et al. A strain-specific antigen in Japanese *Helicobacter pylori* recognized in sera of Japanese children. *Clin Diag Lab Immun* 12, 1280-1284, 2005.
- 3) Yamada K, Sugiyama T, et al. Fragmented CagA protein is highly immunoreactive in Japanese patients. *Helicobacter* 17: 187-192, 2012.

Helicobacter pylori 感染状況の変遷—年次・地域・人種・菌株の差異—
—The trend of *Helicobacter pylori* infection rate : time, region, race and strain—

わが国における *Helicobacter pylori* 感染率の
推移とその影響

菊地正悟*

Helicobacter pylori 感染は5歳までに起こることがほとんどであり、衛生状態の改善で若い年代から先に感染率が低下している。成人での感染率の低下は1970年頃からで、10年で10~15%の低下が現在もつづいている。この結果、胃がんなどの*H. pylori*が発生を促進する疾患は減少している。*H. pylori*感染率の低下と胃がん罹患率の低下は、胃がん検診の評価など、胃がん対策に大きな影響を与える。*H. pylori*未感染の胃がん低リスク者の増加に伴い、血清*H. pylori*抗体とペプシノゲン値を測定して胃がんリスクを推定する所謂ABC分類が一部で実施されている。しかし、リスク予測能についての検証と、基準値が現行のままではよいか確認が必要である。

KEY WORDS

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染率の低下, 胃がん罹患率の低下, 胃がんリスク評価, 胃がん対策の評価

はじめに

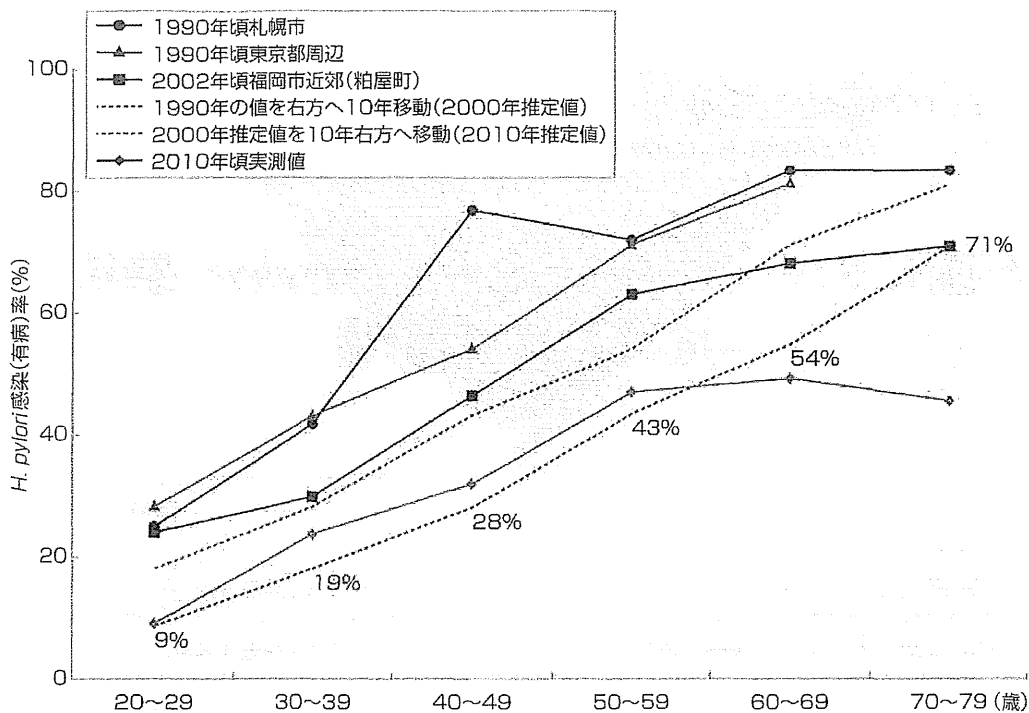
*Helicobacter pylori*の感染率(対象の何%が感染しているかという率で有病率 prevalence ともいう)の減少は、わが国をはじめ多くの国で観察されている。まず、既存のデータからわが国の*H. pylori*感染率のこれまでの推移と現状を概観する。つぎに過去や将来の*H. pylori*感染率を推定するとともに、胃がんをはじめとする*H. pylori*関連疾患に感染率がどのような影響を与えてきたのか、今後どのような影響を与えていくと推定できるかを検討する。また、*H. pylori*感染率の変化に対応して胃がん対策やその評価をどのようにしていくべきかについても検討する。

1. わが国*H. pylori*感染率の推移

*H. pylori*の感染率については、本誌(2012年)¹⁾ですでに述べた。また、そこで示した推定値と、最近の実測値²⁾の異同についても報告している³⁾が、その概略は以下のとおりである。

図①は以前の報告³⁾に示した年齢ごとの*H. pylori*感染率について、1990年頃、2000年頃、2010年頃の実測値と1990年頃のデータによる推定値を示したものである。感染率が変わらないまま10歳年をとったとすると、10年後の感染率は年齢ごとの感染率をそのまま右へ移動させたものになる。図①のようにこのような操作をおこな

* KIKUCHI Shogo/愛知医科大学公衆衛生学



図① H. pylori 感染率①

(引用文献は本文参照)

うと、実測値とよく一致する。実測値は、1990年頃の札幌市⁴⁾と東京都周辺⁵⁾、2002年頃福岡市近郊⁶⁾、2010年頃の全国²⁾のデータである。1990年頃の感染率を、右へ移動させると、各年代の感染率にほぼ等しくなる。2010年頃のデータで、50歳以上において実測値と推定値の乖離がみられるのは、実測値に人間ドック受診者などの健康に関心の高い人のデータが多く含まれ、除菌歴のある対象を除いているデータであるが、除菌歴を把握しきれていないことによると考えられる。

このように、わが国では感染率は出生年で決まり、それ以後に感染率はほとんど変化しないと考えられる。図②は、1990年、2000年、2010年の推定感染率を10歳階級ごとに示したものである。各年齢階級で、10年間に感染率は10~15%低下していると推定でき、この傾向はしばらくつづくと考えられる。

図①をもとに、1950~2070年まで、20年間隔で年齢ごとのH. pylori陽性率の推定値を模式的にグラフ化したのが図③である。2010年の推定値を左右に20年ずつ移

動した形であるが、上限は90%、下限は5%とした(見やすくするため一定になってからの値を重ねないように作図)。1950年では成人は各年代80%以上で、1970年でも40歳以上のがん年齢で80%を超えていたと推定できる。胃粘膜荒廃による自然除菌や、宿主側の要因によって長期感染が成立しない場合を除くと、この時代には人口のほとんど100%が長期感染の成立し得る形でH. pyloriに曝露していたと考えられる。

一方、移民の流入や大規模災害などによる衛生環境の悪化という攪乱要因がない場合、2030年には70歳代でも感染率は50%以下となり、2050年以降は80歳以上でも30%に満たない感染率になると推定される。H. pyloriの高感染地域からの人口の流入は感染率の上昇要因となるが、国によってH. pyloriの病原性が異なるので、観察される疾患はこれまでと異なってくる可能性がある。わが国でも、2011年3月11日に東日本大震災が起り、社会基盤が大きく破壊された。幸い不衛生な水を飲料水など上水として使用しないように対策が取られたので、

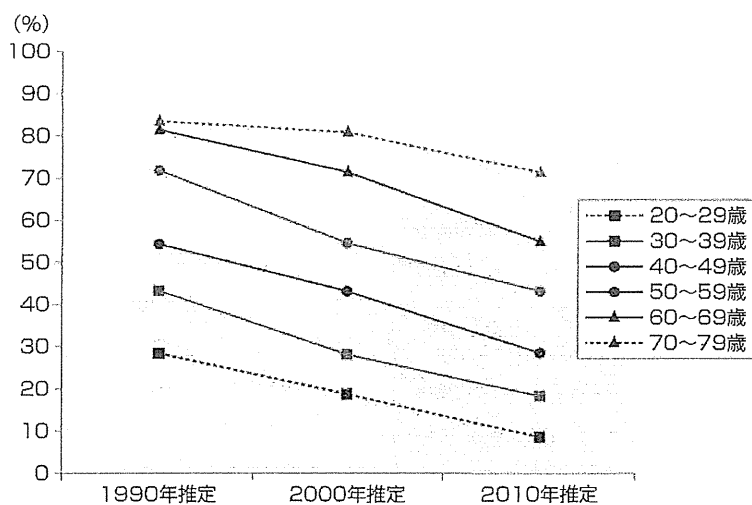
消化器系の感染症の発生などはなかった。しかし、震災時や直後に被災地で0~5歳の年齢を過ごした人口の*H. pylori*感染率が他の地域と異なるかについては、将来の胃がん予防政策にもかわるので確認する必要がある。

2. *H. pylori* 感染低下の原因と感染率

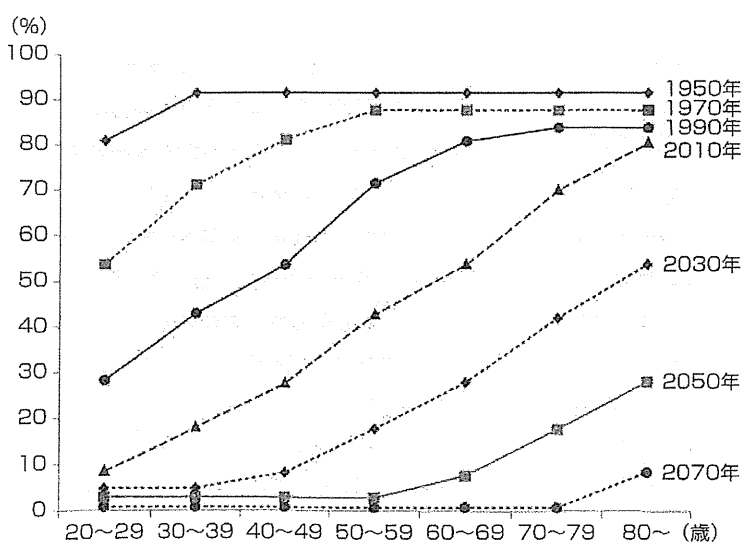
感染経路の項でも詳述されるが、*H. pylori*の感染は上水に便が入ることによる水系の便→口感染が、過去のわが国や現在の発展途上国での感染の大部分を占めると考えられる。経済発展に伴って上下水道が整備されると感染率の減少がはじまる⁷⁾。減少の開始時期に違いはある

が、この現象は多くの国で観察されている。

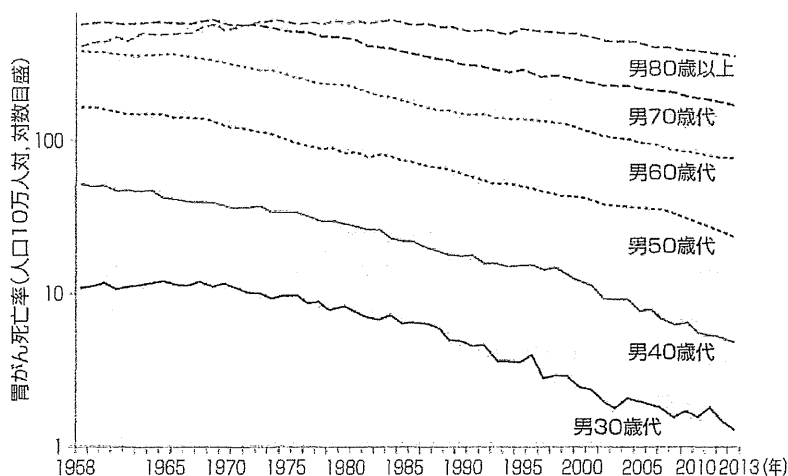
ほかに、家族内感染—母から児、父から児、まれに祖父母から児の経路があり、上下水道が完備されている環境でも起こることが明らかにされている⁸⁾⁹⁾。ほとんどの感染が5歳以下で起こるとされているが、母や父が感染者でもそれ以上の年齢で未感染の児が少なくない。このため、感染経路が家族内感染だけである⁹⁾場合には感染率の低下はつづいていくと考えられる。オランダで感染率が9%で下げ止まっているという報告¹⁰⁾があるが、わが国では、5歳以上の小児でもすでに3%未満となっている⁹⁾。移民や大規模災害がないとすると、2050年頃の



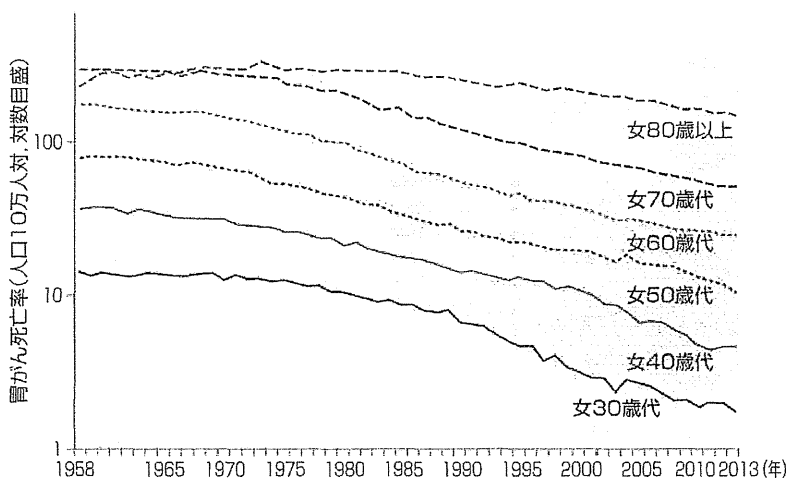
図② *H. pylori* 感染率②



図③ *H. pylori* 感染率③



図④A 胃がんの死亡率の推移 (男性)
(厚生労働省人口動態統計より作図)



図④B 胃がんの死亡率の推移 (女性)
(厚生労働省人口動態統計より作図)

40歳代の感染率は3%程度となっていることが予想される。

3. *H. pylori* 除菌率低下の疾病への影響

わが国で胃がん死亡率が1975年頃より低下していることはよく知られている。図④に、わが国の胃がん死亡率の推移を10歳階級ごとに示す。80歳以上を除き、男女とも1975年以降は各年代で減少している。図には示していないが、胃がん罹患率もデータの公表されている1975年以降低下がつついている。死亡率低下には、胃がん検診や治療法の進歩も寄与するが、いずれも罹患率を低下させることはない。胃がん死亡率低下のおもな原因は、*H. pylori* 感染率の低下によるものと考えられる。今

後も *H. pylori* 感染率の低下はつづくので胃がん罹患率も低下が続くと考えられる。胃がん罹患率の継続的な低下は、わが国の胃がん対策に大きな影響を与えるが、この問題については後述する。

ほかに、*H. pylori* は胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化性潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、10歳代の鉄欠乏性貧血の原因となることが知られている。*H. pylori* 感染率の低下に伴い、これらの疾患も減少している。

一方、発生が増加して国民病のようになりつつあるアレルギー性鼻炎・結膜炎については、*H. pylori* 未感染者に多いことが報告されている¹¹⁾。*H. pylori* 感染率の低下

によりさらに増加する可能性も否定できない。

また、食道下部腺がん、胃噴門部がんについては、*H. pylori* 陰性者に多いことが明らかになっており、欧米の先進国で増加が報告されている¹²⁾。わが国でも地域がん登録で他の部位の食道がんや胃がんと区別して登録できる仕組みが導入されている。がん登録の推進に関する法律が施行されて全国でがん登録が実施されるようになって、引き継がれるので、これらのがんの増加は罹患の段階で把握できる。これまでのところ目立った増加はないようであるが、臨床の現場の印象として増えつつあるといわれている。増加の仕方によっては対策が必要になるがんである¹²⁾。

4. *H. pylori* 感染率低下の胃がん対策への影響

一般住民などを対象とする検診である対策型の検診は、住民などを年齢で区分して対象としてきた。胃がんについては、バリウムによる造影X線検査が1953～1960年頃に導入された。当時の年齢別胃がん死亡率から、40歳以上が妥当な対象とされたためである¹³⁾。1970年頃に、わが国の胃がん検診の胃がん死亡率減少効果を評価し、減少効果ありとした研究がある¹⁴⁾。これを根拠に「胃がん検診は日本以外の国では推奨されない」とWHO(国際保健機関)で結論されているが、*H. pylori* の存在が知られていなかった時代にもかかわらず、結果的に妥当なものとなっている。当時のわが国は、40歳以上で*H. pylori* 感染率が80%を超えており(図③)、一般集団を年齢で区切った胃がん検診は有効であった。

しかし、*H. pylori* 感染率が低下し、その結果として胃がん罹患率、死亡率が低下すると、胃がん対策は再検討が必要となる。これまであまりこの点は検討されてこなかったが、最近示されたガイドライン¹⁵⁾で、推奨される対象が50歳以上と変更された。*H. pylori* 感染率の低下は今後もつづくので、将来は対象年齢の更なる引き上げが必要であり、やがては廃止を検討すべき時期がくることは確実である。

このように同じわが国の住民でも年齢や暦年によって*H. pylori* 感染率が異なる。数年をかけて胃がん検診によって胃がん死亡が減少したという無作為化割付による

研究の結果が得られても、*H. pylori* 感染率が低下して胃がん罹患数の低下が予想される後の世代にその研究結果は適用できなくなっている。*H. pylori* 感染率の低下は胃がん罹患に「逃げ水」のような効果を与えるために、がん検診の評価に大きな障害となる。国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer: IARC)は40～64歳の対象を無作為に2群に分け、ABC分類をおこなったうえでリスクに応じた除菌や内視鏡検査を実施する群と対照群を10～15年間追跡して胃がん死亡率を比較する研究を提案している¹⁶⁾。しかし、この研究は*H. pylori* 感染率の低下がつづいているわが国のような地域になじむものではない。*H. pylori* 感染率の変化が見落とされているように思われる。

H. pylori 感染率の低下で胃がん低リスク者が増加している。そこで、*H. pylori* 感染者と未感染者の胃がんリスクの違いに注目して、*H. pylori* 感染者だけを対象に内視鏡(内視鏡医の少ない地域ではX線検査)をおこなう方法が検討されている。一度も感染したことがない未感染者の胃がんリスクにくらべ、*H. pylori* が感染している現感染者は30倍以上、除菌治療後や自然あるいは抗生剤投与などで無自覚のうちに菌がいなくなった既(過去)感染者でも10倍以上胃がんリスクが高い。これらの現感染者、既感染者だけを対象にするものである。1970年頃は対象のほとんどが胃がんハイリスク者であったので、胃がんリスクの高い対象者だけに絞れば、当時と同様の効率が期待できることになる。血清*H. pylori* 抗体、ペプシゲン(PG)値によって、現および既感染の胃がんハイリスク者を拾い上げる方法、いわゆるABC分類が多く地域や職場でおこなわれつつある。この方法は胃粘膜の萎縮が進んで*H. pylori* が自然消失した場合でもPG値によってハイリスクと判定できるという理論的には非常にすぐれた方法である。しかし、実際にどのくらいの確に胃がんリスクを判定できるかについて十分なデータによる検証がなされていない。この点については、ABC分類のデータとがん登録による採血後5～10年間の胃がん罹患データを結びつけることで評価が可能である¹⁷⁾。既存のデータであり、理論的には収集に時間がかからないことがメリットである。この方法では同時に、*H. pylori*

抗体価やPG値について基準を変えた場合の評価も可能である。早急に、多くのデータを集めてABC分類の胃がん罹患予測能を検証するとともに、現行の基準が最良かについて確認する必要がある。

おわりに

H. pylori 感染率は、5歳までの衛生状態で決まるため、若い年代から先に低下する。わが国では、成人での感染率の低下が1970年頃からはじまった。10年で10~15%低下していて、現在も低下はつづいている。結果として、*H. pylori* が発生を促進する胃がんなどの疾患の減少がつづいている。これらの事実は、胃がん検診の評価など、胃がん対策に大きな影響を与えることに十分留意する必要がある。



文 献

- 1) 菊地正悟：日本における *Helicobacter pylori* の疫学—epidemiology of *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter Research* 16 : 375-377, 2012
- 2) Ueda J, Goshō M, Inui Y *et al* : Prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter* 19 : 105-110
- 3) 菊地正悟：わが国におけるピロリ菌感染率、胃がんリスク検診（ABC検診）マニュアル改訂2版、日本胃がん予知・診断・治療研究機構編、南山堂、東京、2014、pp142-144
- 4) Asaka M, Kimura T, Kudo M *et al* : Relationship between *Helicobacter pylori* to serum pepsinogen in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 102 : 760-766, 1992
- 5) Kikuchi S, Nakajima T, Kobayashi O *et al* : Effect of age on the relationship between gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Jpn J Cancer Res* 91 : 774-779, 2000
- 6) Fujimoto Y, Furusyo N, Toyoda K *et al* : Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori* among the population of endemic areas in Japan. *Helicobacter* 12 : 170-176, 2007
- 7) 菊地正悟：*H. pylori* 感染と胃粘膜萎縮の疫学。日本臨牀 71 : 1331-1336, 2013
- 8) Konno M, Yokota S, Suga T *et al* : Predominance of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by random amplified polymorphic DNA fingerprinting analysis in Japanese families. *Pediatr Infect Dis J* 27 : 999-1003, 2008
- 9) Okuda M, Osaki T, Lin Y *et al* : Low prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in children : a population based study in Japan. *Helicobacter* 20 : 133-138, 2015
- 10) den Hoed CM, Vila AJ, Holster IL *et al* : *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect : evidence for stabilized colonization rates in childhood. *Helicobacter* 16 : 405-409, 2011
- 11) Imamura S, Sugimoto M, Kanemasa K *et al* : Inverse association between *Helicobacter pylori* infection and allergic rhinitis in young Japanese. *J Gastroenterol Hepatol* 25 : 1244-1249, 2010
- 12) 菊地正悟：食道胃接合部癌の疫学—世界と日本。外科 77 : 373-376, 2015
- 13) 菅原伸之、久道茂、白根昭男ほか：集検における適正化に関する研究（その2）。胃癌と集団検診 37 : 33-39, 1977
- 14) Oshima A, Hirata N, Ubukata T *et al* : Evaluation of a mass screening program for stomach cancer with a case-control study design. *Int J Cancer* 38 : 829-833, 1986
- 15) 国立がん研究センターがん予防がん検診センター：有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014年度版, 2015
- 16) International Agency for Research on Cancer. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. IARC Working Group Reports Volume 8, 2014, pp147-153 (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfsonline/>)
- 17) 菊地正悟：胃がんリスク評価—ABC分類の問題点と対策。日本ヘリコバクター学会誌 14 : 53-57, 2012

菊地正悟 (KIKUCHI Shogo)

愛知医科大学公衆衛生学教授

profile

4年間の外科研修後、社会医学に転向して、がんの疫学（胃がん、ペプシノゲン、*Helicobacter pylori*、膵胆道がんなど）を研究。1999年から現職。日本ヘリコバクター学会理事（研究推進委員会担当）

