

別紙3

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業） 総括研究者および分担研究者統合報告書

『ヘリコバクター・ピロリ除菌の保険適用による胃がん減少効果の検証』

研究代表者 上村直実 国立国際医療研究センター国府台病院 病院長
研究分担者 加藤元嗣 国立病院機構函館病院 病院長
藤森研司 東北大学 医療管理学教授
村上和成 大分大学 消化器内科学教授
菊地正悟 愛知医科大学 公衆衛生学教授
研究協力者 片野田耕太 国立がん研究センター 部長
間部克裕 国立病院機構函館病院消化器内科部長
沖本忠義 大分大学消化器内科講師
河合 隆 東京医科大学消化器内視鏡科教授

研究要旨

ピロリ感染胃炎に対する除菌治療が保険適用となった2013年以来、除菌治療件数、上部消化管内視鏡検査ならびに早期胃がんに対する内視鏡的腫瘍切除術の件数が著明に増加している。短期間であることから除菌自体による直接的な胃がん死減少効果を証明する証拠はないが、胃がん死亡者数が予測値より3000名ずつ低下していることから、今後、この保険適用が胃がん死亡抑制に大きく寄与することが期待された。

一方、ピロリ未感染者に胃がんの発症は稀であり、たとえ胃がんが発症しても進行がんへの進展がない可能性があり、今後の胃がん検診はピロリ感染動態のチェックを含める体制が肝要と思われた。

A. 背景と研究目的

健康増進法に基づき市町村が実施するがん検診のうち、胃がん検診については、これまで40歳以上の男女に対する逐年の胃部エックス線検査を推奨してきたが、平成28年度からは、対象年齢を50歳以上、検診間隔を隔年とし、胃部エックス線検査又は胃内視鏡検査を推奨することとなった（当分の間、胃部エックス線検査については40歳以上、年1回実施可）。

わが国における胃がんの年齢調整死亡率

が著明に減少していることが周知されているが、胃がん検診の普及が大きく寄与してきたものと考えられる。

一方、最近の知見から、胃がん減少の大きな要因として、ヘリコバクター・ピロリ（以後、ピロリ）の感染率低下や除菌治療の普及が推測されている。すなわち、胃がんの発症にはピロリ感染胃炎が深く関与しており、ピロリ未感染の胃粘膜に胃がんが発症することは稀であることがわが国のコンセンサスとなっており^{1,2,3}、さらには、スナネズミを用いた動物実験⁴、早期胃が

んの内視鏡的治療後の異時性胃癌抑制効果^{5,6)} およびヒト胃癌に対する除菌の影響を検討したメタアナリシス⁷⁾ の結果から、除菌による胃癌死減少効果は未定であるが、胃癌抑制効果は確実なものとなっている。

平成25年2月、わが国では、世界で初めて内視鏡検査と感染検査で診断されたピロリ感染胃炎に対する除菌治療が保険適用とされたことにより、わが国における胃癌死亡者が減少することが期待されている。しかし、胃癌死亡率や死亡者数の低下に対するピロリ除菌の影響に関する明確な証拠はまだ明らかにされていない。

以上の背景から、本研究では『ピロリ感染胃炎に対する除菌治療の保険適用による胃癌減少効果を検証すること』を研究目的とした。

B. 研究方法

本研究は、主任研究者、分担研究者および研究協力者が手分けして、胃癌死亡者・胃癌死亡率の推移、ピロリ菌感染率の推移、ピロリ感染率と胃癌死亡率の関連、さらに、ピロリ感染胃炎に対する除菌治療が保険適用された 2013 年前後の胃癌死亡者数などについて文献的な調査を行い、統計学的な解析および考察を加えて、研究班全体で統合した本報告書を作成した。

調査した項目は、国内の既存データ、すなわち、胃癌年齢調整死亡率、胃癌死亡者数、若年者胃癌死亡者数、ピロリ感染率、ピロリ除菌治療症例数、上部消化管内視鏡検査数、胃癌に対する内視鏡的治療件数等をパラメータとして、ピロリ感染胃炎に対する除菌の保険適用前後の推移を検証し、胃癌減少効果との関連について

検討・考察した。

具体的には、過去に論文や学会で報告されている記述、さらに公表されている厚生労働省人口動態統計、社会医療診療別統計および National Data Base (NDB) データから、年代別の胃癌死亡者数の推移、胃炎に対するピロリ除菌の保険適用前後の推移を検討した。さらに、胃炎に対する保険適用による除菌症例数の増加と胃癌罹患又は死亡者数の関連、保険適用前後の内視鏡検査による胃癌の早期発見および胃癌死亡減少効果、若年者胃癌の発生に対する感染率減少の影響と、除菌適用の効果を検証した。また、ピロリ感染率の年次的推移と若年者胃癌者数との関連についても検討した。

最後に、ピロリ感染と胃癌の発症に関する最新の未発表データを含めて、今後の胃癌検診のあり方に言及した。

(倫理面への配慮)

研究の遂行上個人データを使用する場合、連結可能匿名化した後の記号番号だけがついたデータを研究に使用して個人が特定できる一切の医療情報の流出を防ぐようにした。なお、NDB はすでに匿名化されているが、さらに医療機関番号、保険者番号、個人識別用ハッシュ値、NDB 管理用通番の匿名化などで個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

I. 胃癌死亡率と死亡者数の推移

ピロリ感染胃炎に対する除菌治療の保険適用前後において、近年の胃癌年齢調整死亡率のトレンドに減少の加速傾向が見られるかどうかを検討するため、最初に胃癌の年齢調整死亡率および死亡者数の推

移を統計学的・疫学的に検討した結果と解釈を下に示す。

1) 胃がんの年齢調整死亡率の予測値と実測値－男女別

1975～2012年までの国立がん研究センターの公開データに基づいた2013～2015年の予測値⁸⁾と実測値(男女別)とを比較検討した結果、2013年以降の実測値は予測値を下回った。この傾向は女性より男性で顕著であった(添付資料1)。

2) 1958年から2015年死亡率のトレンド：折れ線回帰分析－男女別

1958～2015年の死亡率のトレンドに折れ線回帰分析(Joinpoint regression model)を当てはめて、近年に統計学的有意な変曲点があるかを検討した結果、男女とも1990年代後半以降に統計学的に有意な変曲点(減少の加速)は観察されなかった(添付資料2)。

以上の結果、胃がんの年齢調整死亡率の減少が加速する兆しは記述的には見られるものの、統計学的には、現段階で長期的なトレンドを変えるほどのものとは言えない。一般的に、予防危険因子の変化(対策)が集団としての死亡率に表れるには相当のeffect size(効果の大きさ)とprevalence(対象者の規模)が必要であり、対策が重点的に実施された集団がある程度の規模で存在する場合、その集団に絞った解析をする方向性が考えられた。すなわち、現時点において統計学的にはピロリ胃炎に対する除菌治療の保険適用が胃がん死亡率低下に寄与している明確な証拠はないと考えられた(研究協力：片野田)

3) 1960年から現在までの年代別胃がん死亡者数の推移(厚労省人口動態)

一方、厚労省人口動態により1960年からの

年代別胃がん死亡者数の推移(添付資料3)をみると、70歳代以上の高齢者においては近年でも依然として胃がん死亡者数は2014年時点での減少は認められていない。しかし、1980年から40歳未満の若年者を中心として徐々に減少している。すなわち、胃がんの年齢調整死亡率の著明な低下は若年者胃がん死の減少が大きな要因であることが明らかであった。

以上、胃がん死亡率および死亡者数は若年者を中心として明らかに減少しているが、2013年の保険適用により死亡率の減少が著明に変化した客観的な証拠を見いだすことはできなかった。

II. ピロリ菌感染率の推移について

1) 年代別ピロリ感染率の年次推移(1974年～2014年)と生誕年と感染率

自験例(上村)および関東地区におけるピロリ感染率⁹⁾の推移を添付資料4に示す。40歳未満の感染率は1990年代から顕著な低下を認め、50歳～60歳代の感染率は2000年代以降に低下していた。一方、70歳以上では最近になってやっと低下傾向を認めている。(分担：上村)

わが国で生誕年と感染率の関連を調査し、報告された6つの文献¹⁰⁻¹⁵⁾から生誕年別のピロリ感染率を抽出して作図したものを添付資料5に示している。生誕年とともに感染率は低下していた。1940年代以前に生誕した70歳代以上の感染率では50%以上であるが、1070年代以降に生まれた40歳代では20%、30歳代では10%以下の感染率である。すなわち、1940年代生まれ以上(現年齢で70歳代以上)では、6つの論文報告でややばらつきがあるが、1950年以降(60歳代より若い)の年齢での感染率は各文献でほぼ一

致していた。(分担・村上)

以上、現時点での高齢者の感染率は50%以上であるが、今後、若年者のピロリ感染率が急速に低下することが示唆された。

Ⅲ. ピロリ感染率と胃がん死亡率の関連

1) ピロリ感染者の年齢階級ごとの胃がん死亡率および胃がん死亡者数の推定数と観察数(実測値)

2013年からのピロリ感染胃炎に対する保険適用の影響はまだ観察できないので、ピロリ陽性の胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対する除菌治療が保険適用となった2000年以前の年齢別胃がん死亡率と生誕年ごとのピロリ感染率を用いて、2000年以降の胃がん死亡数を推定し、観察実測数との関連を分析した。なお、ピロリ感染率は出生年ごとに一定で成人での変化はないものとした。

以下の仮定のもとに5歳階級ごと、5年ごとの計算を行った。

- ① ピロリ感染者の胃がん死亡リスクは、どの年齢、年代でも未感染者の25倍とした。25倍の根拠は、文献1)の15倍が補正による過小評価であることと、文献14)が推定している数値が25倍程度であることから、この数値25倍を用いた。
- ② 年齢ごとの胃がん死亡率は出生年にかかわらず一定とした。
- ③ 出生年ごとのピロリ感染率は、参考文献1, 16-18)の4文献より推定した文献19)の記述を用いた。

まず、ピロリ感染率と各年齢階級、各暦年の胃がん死亡率からピロリ感染者の年齢階級ごとの胃がん死亡リスクを求めた(添付資料6および7)。生誕年ごとに違いがあったので、最も重なりが多い中で低めの死亡率を用いた(1900-1904年生まれは1902

と表記)。つぎに、ピロリ感染率を用いて、各年齢階級の2002年、2007年、2012年の死亡率を計算した。これと、各年の年齢階級別人口から、推定死亡数を計算した。 χ^2 検定により、観察値と推定値に差があるか検定した結果添付資料8)に示している。

2002年以降は、胃がん死亡者の実測・観察数が推定数より有意に少なかった。1900年代後半のデータから推計した、2002年、2007年、2012年の推定死亡数よりも、観察された実際の胃がん死亡者数は少なく、この傾向はとくに2012年で著明であった(添付資料8)

胃がん死亡には、胃がんのリスク要因であるピロリ菌感染、喫煙、高塩食品の摂取、胃がん検診の受診状況、治療など種々の要因が影響する。このため、推定数と観察数の違いがどのような原因によるか特定することは非常に難しいが、胃がん検診の受診状況に大きな変化はなく、喫煙に関しては喫煙率の減少していない女性の方が観察数と推定数の差が大きいことから否定的である。また、高塩食品の摂取状況に大きな変化はない。

胃がん死亡率の低下に関してピロリ感染以外の要因には変化がないことから、2000年から胃潰瘍、十二指腸潰瘍で保険適用となり、保険適用外でも増えてきた除菌治療の普及による胃がん死亡者数減少効果が徐々に表れていることが推測された。

結論：出生年ごとのピロリ感染率と、2000年以前の年齢ごとの胃がん死亡率から推定した胃がん死亡数に比べ2002-2012年で観察死亡数は小さかったが、統計学的には2000年から始まったピロリ治療の普及との関連が示唆された(分担：菊地)

2) 20歳代と50歳代におけるピロリ感染率

の推移と50歳未満の胃がん死亡率（人口10万対）の推移—1970年～2014年
ピロリ感染率と胃がん死亡率の関連については若年者の感染率低下が明らかとなったため、人口動態と上記の推定感染率から若年者胃がん死亡率とピロリ感染率の推移を検討するために、50歳代および20歳代の感染率の年次的推移を作図した。
（添付資料9）1900年代の感染率は50歳代80%、20歳代20%であったが2014年には42%と8%に半減していた。一方、50歳未満の胃がん死亡率を男女別に示した添付資料10で明らかのように、男女ともに1990年から2010年にかけて死亡率も半減していた。この結果から、若年者胃がん死亡率の低下はピロリ感染率の低下が大きな要因であることが示唆された。
さらに、今後、ピロリ感染率の低下と併行して胃がん死亡率が著明に低下する可能性が大きいものと思われた。

（分担：上村）

IV. 胃炎に対する除菌治療保険適用の影響

1) 消化性潰瘍に除菌治療が保険適用となった2000年からの胃がん死亡者数
厚生労働省の人口動態を参考にする、1970年から30年間50,000人前後で不変であった胃がん死亡者数（実測値）が、消化性潰瘍に対する除菌治療の保険適用が開始された2000年から漸減傾向を認め、胃炎に対する除菌適用拡大施行時の2013年から更なる減少傾向を示している。さらに、この人口動態でみた胃がん死亡者の実測数は、ピロリ除菌を考慮しないで作成された国立研究がんセンターの予測式（参考文献18参照）に基づく2014年と2015年の予測胃がん死亡者数に比べて約3000人ずつ減少し

ていた（添付資料11）。すなわち、ピロリ感染率の低下に加えて除菌治療の普及効果により胃がん死亡者数の減少に寄与していることが示唆された。（分担：上村）

2) ピロリ除菌判定に用いる薬剤の使用量の推移（2012年～2016年）

保険適用拡大された2013年前後における、除菌判定に用いる尿素呼吸試験の内服錠の販売数の推移を添付資料12に示しているが、検査薬の内服錠は毎月約5万錠であったものが、2013年のピロリ感染胃炎に対する保険適用拡大後は月に除菌判定に用いる薬剤が15万錠と3倍に増加していた。

（分担：村上・加藤）

3) 北海道レセプトデータベースによる一次除菌治療菌件数（2010年～2015年）

北海道のレセプトデータベース（北海道DB）とは、電子レセプトが普及し、その活用が多方面で進みつつあるなか、NDBとは独立して北海道で北海道庁と北海道大学との共同作業で2009年度より行っている北海道の全市町村の国民健康保険ならびに後期高齢者医療制度の匿名化レセプト収集・データベースである。

この北海道DBを使用して2010年4月から2016年3月までのパックと個別処方の一次除菌治療件数を抽出したところ、2010年度から2012年度までは一定であったが、胃炎に除菌の保険適用拡大後に3倍近くに増加していた（資料13）。

（分担：加藤・藤森）

4) 全国のピロリ一除菌件数の推移（2010年～2016年）

厚生労働省が公表した第1回NDBオープンデータ（2016年4月～2017年3月）を用いて、その期間における一次除菌用パック剤の処方数を抽出した。この期間のラ一次除菌用

パック剤の処方数は **7,223,983** 件であった。1 回の除菌治療は 7 日分であることを考慮すると、パックによる一次除菌件数は **1,031,998** となる。同時期の北海道レセプトデータベースにおける一次除菌パック数は **20,869** で全国の 2.0% に当たる。また、全国の一次除菌件数は北海道レセプトデータベース件数の **49.45** 倍となる。これを用いて全国での一次除菌件数を算出すると、**2010 年度 613,675、2011 年度 566,648、2012 年度 557,796、2013 年度 1,351,172、2014 年度 1,376,737、2015 年度 1,581,362** であった。**2013 年 2 月 21 日にピロリ感染胃炎に除菌治療の適用拡大となつてから除菌治療の件数が一気に増加した (添付資料 14)。****2000 年に除菌治療が保険適用となつて 12 年間で約 600 万人、2013 年に適用拡大となつて 3 年間で 430 万人に除菌治療が施行されて、これまで約 1 千万人が除菌されたと推測できた。**

(分担：加藤・藤森)

5) 上部消化管内視鏡検査数の推移 (2006 年～2015 年)

2006 年から公開されている社会医療診療別統計より調査した上部消化管内視鏡検査件数の推移を添付資料 15 に示している。ピロリ除菌治療が胃炎に対して適用拡大となつた **2013 年に上部消化管内視鏡検査が 1 万件近く増加している。** (分担：上村)

6) 胃・十二指腸内視鏡的腫瘍切除件数の推移 (2006 年～2015 年)

2006 年から公開されている社会医療診療別統計より調査した胃・十二指腸腫瘍の内視鏡的切除件数の推移を添付資料 16 に示している。検査と同様、ピロリ除菌治療が胃炎に対して適用拡大となつた **2013 年に内視鏡的切除件数が 20% 増加していた。**

以上の成績から、胃炎に対する除菌治療の適用拡大により、内視鏡検査件数の増加に伴う胃がんの早期発見および内視鏡的手術件数の増加が胃がんの死亡者数減少に寄与している可能性が推測された。

(分担：上村)

V. 最近判明したピロリ感染と胃がんの関係に関する新たな知見

胃がんの発症にピロリ感染が深く関与しており、ピロリ未感染胃に胃がんが発症することは稀であることが再確認されているが **1,2)**、最近、さらにピロリ感染と胃がんの関係に関する新たな知見が判明してきた

1) 遺伝性胃がん一家系 (**CDH1** 遺伝子変異とピロリ感染動態および胃がんの進展) 遺伝性びまん性胃がんは、**1998 年にマウリ族の家系で初めて報告された CDH1 遺伝子の変異による家族集積性胃がんであり、常染色体優性遺伝形式をとる 20)。**

最近、本邦でも症例提示や家系の報告を認めるようになったが、一方、遺伝性を認めない **CDH1** の **de novo** 変異と思われる症例の報告も出現している **21)。**ピロリ感染および除菌と胃がんの発生を臨床的かつ遺伝子学的に解明するために、今後、わが国における詳細な検討が必要なタイプの胃がんである。

CDH1 遺伝子の変異を伴う家族集積家系の調査から、同一家系の中でも **CDH1** 遺伝子の変異を有する者の胃粘膜に印環細胞がんが認められるが、ピロリ感染の有無によりその進展形式が明らかに異なっていることが判明した (**京都大学未発表データ)。**すなわち、同じ家系内で **CDH1** 遺伝子の変異が陽性であってもピロリ感染がなければ、多発性の印環細胞がんが粘膜内にとどまる

のに対して、ピロリ感染による胃粘膜の炎症を伴うとスキルスなどの進行がんに進展していた（添付資料17）。

2) ピロリ未感染胃に生じた印環細胞がんの長期経過

さらに、自験例においてピロリ未感染で全く炎症のない胃粘膜に発生した単発の印環細胞がん症例を結果的に6年以内視鏡的にフォローした結果、病変の大きさおよび深達度の進展を認めなかった（添付資料18）。最終的には内視鏡的切除標本により病理組織学的に粘膜内に留まる印環細胞がんを診断された（上村：未発表データ）

3) ピロリ感染による胃がんの増殖と進展（仮説）（添付資料19）

以上の家系調査とピロリ未感染胃粘膜に生じた印環細胞がんの長期経過観察例の経験から、*CDH1*遺伝子の変異により発生する印環細胞がんはピロリ感染者ではスキルスなどの進行がんに進展するが、炎症を認めないピロリ陰性者では進行しないことが示唆された。したがって、今後、ピロリ未感染者は胃がんで死亡することを考慮する必要がないことが期待され、胃がん検診においては、とくに若年者においてはピロリ感染動態を検査する方法を取り入れる必要があるものと考えられた

D. 考察

近年の統計情報から胃がんの年齢調整死亡率が著明に低下しているが明らかであったが、今回の調査により、ピロリ感染率の著明な低下とともに若年者胃がんの死亡率および死者数が減少していることが判明した。さらに、統計学的には、除菌による胃がん死亡率低下の明確な証拠はないものの、除菌による胃がんの抑制効果が数多く報告さ

れており、将来的には除菌による胃がん死亡率の低下が期待されるものと思われた。

消化性潰瘍に対するピロリ除菌治療が開始された2000年ごろから、過去30年間不変であった胃がん死亡者数が徐々に低下している理由を検証した結果、ピロリ感染以外の要因は有意な変化を認めず、ピロリ除菌治療が胃がん死亡者数の減少に関与しているものと思われた。さらに、ピロリ感染動態を含まない予測計算式による胃がん死亡者数の予測値と比較して死亡者数の実測値が毎年3000名以上少ないこともからも、ピロリ感染率の低下および除菌治療が胃がん死の減少に関連していることが強く示唆された。

2013年2月にピロリ感染胃炎に対する除菌治療が保険適用となったが、その直後から一般の診療現場において除菌治療件数が大幅に増加し、上部消化管内視鏡検査数や内視鏡的腫瘍切除件数も増加していたことから、除菌治療診療すなわち除菌治療を保険診療で行う際に実施することが必要な内視鏡検査による胃がんの早期発見が胃がん死亡者数の減少に寄与していることが推察された。

未発表データであるが、遺伝性胃がんの家系に関する詳細な調査やピロリ未感染胃粘膜に発症した印環細胞がんの長期経過から予後の悪い・若年発症が多い低分化型胃がんはピロリ感染者ではスキルスなどの進行がんに進展するものの、ピロリ未感染の胃粘膜に発症した印環細胞がんは粘膜内に局限して生命に影響を及ぼす進行がんに進展しないことも考えられた。

以上の結果をまとめると、胃がん大国であるとされているわが国において、胃がん撲滅を企図するのであれば、現行のレントゲンや内視鏡検診などの胃がん検診にピロリ感

染の有無を同時に調査する方法を取り入れるべきであり、未感染者を正確に抽出することにより無駄な検査費用を大幅に省くことが期待される。一方、感染者に対しては精密検査としての内視鏡検査による早期発見と除菌による長期的な胃がん予防が期待されるものであり、とくに、感染率が著明に低下している若年者に有用性が高いことが推察される。

具体的には、バリウム検診の画像すべてをデジタル化し、AIの技術を用いることによりピロリ感染の有無は容易に判定されることが推測されるし、内視鏡検診の際には内視鏡像からピロリ感染の有無を診断できる教育を必須とすべきと思われる。

E. 結論

ピロリ感染胃炎に対する除菌治療が保険適用となった2013年から除菌治療、上部消化管内視鏡検査件数ならびに早期胃がんに対する内視鏡的腫瘍切除術が著明に増加しており、さらに、胃がん死亡者数が予測値より3000名ずつ低下していることから、今後、胃がん死亡の抑制に寄与することが期待された。

一方、ピロリ未感染者に胃がんの発症は稀であり、たとえ胃がんが発症しても進行がんへの進展がない可能性も出てきており、今後、胃がん検診にピロリ感染動態のチェックを含めることが肝要と思われた。

参考文献

- 1) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
- 2) Matsuo T, Ito M, Takata S, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter*. 2011 Dec;16(6):415-9.
- 3) Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter*. 15:1-20,2010.
- 4) Shimizu N, et al. Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res*. 60:1512-4.,2000.
- 5) 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* 1997; 6:639-642.
- 6) Fukase K, 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.
- 7) Ford AC et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*: 348 2014
- 8) Katanoda K, Kamo K, Saika K, et al. Short-term projection of cancer incidence in Japan using an age-period

- interaction model with spline smoothing. *Jpn J Clin Oncol.* 2014, 44: 36-41
- 9) 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 Aug;94(8):2094-9.
 - 10) Watanabe M, Ito H, Hosono S, Oze I, Ashida C, Tajima K, Katoh H, Matsuo K, Tanaka H. Declining trends in prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth-year in a Japanese population. *Cancer Sci.* 2015 Dec;106(12):1738-43.
 - 11) Kikuchi S, Yagyu K, Obata Y, Yingsong L, Yatsuya H, Hoshiyama Y, Kondo T, Sakata K, Mizoue T, Tokui N, Fujino Y, Tamakoshi A, Toyoshima H, Ishibashi T, Hayakawa N, Yoshimura T; JACC Study Group.. Serum pepsinogen values and *Helicobacter pylori* status among control subjects of a nested case-control study in the JACC study. *J Epidemiol.* 2005 Jun;15 Suppl 2:S126-33.
 - 12) 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 Apr;19(2):105-10.
 - 13) Tamura T, Morita E, Kondo T, Ueyama J, Tanaka T, Kida Y, Hori Y, Inoue S, Tomita K, Okada R, Kawai S, Hishida A, Naito M, Wakai K, Hamajima N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection measured with urinary antibody in an urban area of Japan, 2008-2010. *Nagoya J Med Sci.* 2012 Feb;74(1-2):63-70.
 - 14) 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 Mar;102(3):760-6.
 - 15) Hirayama Y, Kawai T, Otaki J, Kawakami K, Harada Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection with healthy subjects in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 ;29 Suppl 4:16-9.
 - 16) 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: 784-91.
 - 17) Asaka M, Kimura T, Kudo M et al. Relationship between *Helicobacter pylori* to serum pepsinogen in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992;102:760-766.
 - 18) Kikuchi S, Nakajima T, Kobayashi O, et al. Effect of age on the relationship between gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:774-779.
 - 19) 菊地正悟わが国の *Helicobacter pylori* 感染率の推移とその影響 *Helicobacter*

Res.2018;19:439-44.

- 20) Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature. 1998;392:402–5.
- 21) Sugimoto S, Yamada H, Takahashi M, et al. Early-onset diffuse gastric cancer associated with a de novo large genomic deletion of CDH1 gene. Gastric Cancer 2014, 17:745–749

F. 健康危険情報

なし

G. 研究

なし