Helicobacter pylori 感染胃粘膜の炎症, 萎縮, 癌化過程

鈴木 秀 和^{1,2}・西澤 俊 宏²・土本 寛 二¹・日比 紀 文²

¹ 社団法人 北里研究所 北里研究所病院消化器科

² 慶應義塾大学医学部消化器内科

¹ 〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

[受理: 2005 年 7 月]

23 年前に, Marshall と Warren によって胃炎患者の生検標本に *Helicobacter pylori* の感染と病原性が証明され, その後, 慢性萎縮性胃炎や胃癌の一部が本菌による感染症として認識されるようになった。*H. pylori* のもつ病原因子としてウレアーゼによって生じたアンモニア, CagA・VacA 等の分泌毒素, ムチナーゼ・ホスホリパーゼといった酵素および熱ショック蛋白・OipA 等の外膜蛋白などの様々な因子の関与が報告された。また, 宿主からの免疫応答としての IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α などのサイトカインの産生を伴う炎症反応や上皮細胞の増殖亢進なども胃粘膜萎縮や癌化過程に関与することが明らかになってきた。本稿では, *H. pylori* 感染と胃粘膜の炎症, 萎縮, 癌化過程について最近の知見を交えて概説する。

1. 現在までの *H. pylori* 研究の進歩

H. pylori の発見者である Marshall と Warren は, 1984 年に慢性胃炎と *H. pylori* 感染との関連を報告した (1)。さらに, *H. pylori* 菌液を服用した感染実験で, Marshall らは感染直後に急性胃炎状態が惹起されたことを報告し (2), Morris らは *H. pylori* 感染状態が持続して慢性活動性胃炎状態になることを証明した (3)。その後, さまざまな実験動物を用いた *H. pylori* 感染実験でも胃粘膜に急性胃粘膜病変や慢性胃炎が惹起されることが確認された。しかしながら, 胃内のスピロヘータ様細菌の存在は, 19 世紀末より知られており (4), 驚くべきことにわが国でも, 1910 年代に北里研究所の小林六造 (慶應義塾大学細菌学名誉教授) と葛西勝弥が, 動物の胃から, ヘリコバクター属と思われるスピロヘータ様細菌を発見し, それを感染させることで胃粘膜病変が招来され, さらに駆虫薬を用いて世界初のヘリコバクター属の除菌も行っていたことがわかった (5)。しかし, 1950 年代の Palmer の報告 (6) で胃内細菌の存在は完全に否定され, その後, 約 30 年間, 胃内は無菌時代となるわけである。

一方, 胃癌と *H. pylori* 感染との関連については, 1991 年

に報告された Parsonnet らの論文を初めとする多くの疫学的検討結果を基盤に両者に深い関連が存在することが判明し (7-9), WHO/IARC は 1994 年に definite carcinogen に指定したが, その後, 1998 年には, わが国からスナネズミを用いた動物発癌モデルが発表された (10, 11)。また, 最近では前向き臨床試験においても *H. pylori* と発癌の因果関係が明らかとなってきた (12-14)。

このような経緯に沿って, 日本ヘリコバクター学会は, 2005 年 6 月に第 11 回目の学術集会 (会長: 岡山大学医学部長 小熊恵二教授) を迎え, 多領域を包括したユニークな学会に成長した。

2. *H. pylori* の病原因子

H. pylori の病原性にかかわる因子としては様々なものが報告されている。まず *H. pylori* 感染病巣に浸潤した好中球からは活性酸素が産生され, 次亜塩素酸となり *H. pylori* が産生したウレアーゼの作用によって生じたアンモニアと反応してモノクロラミンを生じ, 強い細胞障害性を示す (15)。さらに, このモノクロラミンは胃粘膜上皮細胞のアポトーシスを惹起し, 胃粘膜の細胞回転に大きく影響する (16-20)。またマクロファージ等の炎症細胞で発現している誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の働きで生じる nitric oxide (NO), 及び NO とスーパーオキシド (O_2^-) が反応して生成されるペルオキシナイトライト ($ONOO^-$) 等の宿主細胞への障害作用も注目されている。

Hidekazu SUZUKI^{1,2}, Toshihiro NISHIZAWA², Kanji TSUCHIMOTO¹ and Toshifumi HIBI²

Helicobacter pylori infected gastric mucosa—inflammation, atrophy and carcinogenesis—

¹Department of Gastroenterology, Kitasato Institute Hospital

²Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

また、外膜に局在する熱ショック蛋白質 (heat shock protein 60) は *H. pylori* の胃上皮細胞への付着に寄与するとともに、IL-8 の産生を誘導し、自身の疑似抗原性による自己免疫反応が報告されている。外膜蛋白 OipA も炎症細胞浸潤や、炎症性メディエーターの産生を促す (21)。

また、ムチナーゼなどのプロテアーゼ、リパーゼ、ホスホリパーゼといった水解酵素も粘液層を破壊し、プロトンの逆拡散がおこり胃粘膜傷害を惹起する。

その他に特徴的な病原因子としてIV型分泌装置を介して菌から直接宿主細胞内へ注入される CagA や菌体外へ分泌される空胞化毒素 VacA があげられる。特に CagA を有する株は強毒株として区別されるが、わが国で分離される株の100%近くが *cag* 病原遺伝子群 (*cagPAI*) を有する。胃上皮細胞へ注入された CagA はチロシンリン酸化を受けてプロテインチロシンホスファターゼ SHP-2 と結合し、活性を亢進させ、細胞増殖が促され癌化に関与すると考えられている。CagA のチロシンリン酸化を受けて SHP-2 と結合する部位は、Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA モチーフ) 配列で特徴付けられ、Tyr 残基がリン酸化を受ける。この EPIYA モチーフの数や周辺のアミノ酸配列は臨床分離される菌株によって異なっている。特に東アジアの菌株 (EPIYATIDF) と欧米の菌株 (EPIYATIDD) とのアミノ酸配列の違いが CagA の生物活性の違いに反映する。東アジアの菌株の CagA は欧米型に比べて強い生物活性を示し、胃粘膜の萎縮や胃癌により深く関与していることが指摘されている (22)。

3. *H. pylori* 感染とサイトカイン

H. pylori 感染の胃粘膜組織ではサイトカインの産生が増加しており、IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α などが報告されている。*H. pylori* の感染によって引き起こされる炎症にはこれらのサイトカインやケモカインがメディエーターとしてかかわっているだけでなく、胃酸分泌などの胃の生理機能にも影響するとともに胃粘膜傷害をも引き起こす。菌体構成成分の多くは胃粘膜上皮細胞およびマクロファージに作用して IL-8, IL-1 β , IL-6, TNF- α などの分泌を促す。その結果、これらの情報伝達物質に応答した免疫細胞の活性化、分化・増殖が促され、過剰の活性酸素やサイトカインが生じて粘膜傷害を惹起する。IL-1 は単球・マクロファージより産生され、血管内皮細胞に作用しリンパ球、単球、好中球の内皮への接着を促し、好中球遊走因子を促進する。また、IL-1 β は胃上皮細胞に対してアポトーシスを惹起する (23)。さらに、IL-1 β は強力な胃酸分泌抑制作用を有することから萎縮性胃炎の進展にも関わっており、El-Omar らは IL-1 β の遺伝子多型と胃がんの関連について報告している (24)。すなわち、IL-1 β の活性に関与する *IL-1RN* 遺伝子のイントロン2に86bpのタンデムリピートが5パターンあり、*IL-1RN*2* (2リピート) の保持者が胃癌のリスクが高く、低酸症が多いことを示した。また、Hsu らは *IL-1RN*2* は胃・十二指腸潰瘍のリスクであると報告している (25)。しかしながら、IL-1 β の遺伝子

多型には人種差が大きく日本人での結果は必ずしも諸外国のものとは一致していない。

4. *H. pylori* 感染と胃粘膜萎縮

Correaは1975年に萎縮性胃炎から腸上皮化生を経て胃癌が発生するという有名な学説を発表した (26)。1994 年、Gilvarryらは*H. pylori*感染が持続することによって慢性胃炎から慢性萎縮性胃炎に進展することを報告した (27)。榊らの行った *H. pylori* 感染と萎縮性胃炎の進展の関係に関する43症例を対象とした10年間の内視鏡的経過観察によれば、*H. pylori* 陰性が経過観察中に持続した症例は組織学的にも正常の胃粘膜で、萎縮性変化は全経過中に全く認めなかったのに対し、*H. pylori* 陽性であった35例においては、45.7%に固有腺萎縮が、48.6%に腸上皮化生の進展が確認され、42.9%において萎縮境界の口側への進展を認めたと報告されている (28)。また、最近、我々は胃底腺の分化・制御に関わるモルフォゲンの一つである sonic hedgehog (Shh) の発現が*H. pylori*胃炎において低下することを報告した (29)。Shh は、hedgehog ファミリーに属するモルフォゲンで、胚発生時に前後軸決定に主要な働きを持ち中枢神経系をはじめとする様々な器官の形態形成を制御するタンパクとして知られているが、Shh が成体の胃底腺粘膜でも発現し、腸上皮化生ではその発現が消失することが明らかになっている (30)。スナネズミを用いた *H. pylori* 胃炎においては胃炎が前庭部から体部へと進展するのに同期して、Shh の発現が低下し、壁細胞の消失や頸粘液細胞—主細胞分化軸の異常に一致し、萎縮の機序に関与する可能性を示した (29)。一方、Shiotani らは、胃癌を有する患者の検討から Shh の消失は前癌状態の胃粘膜における初期変化である可能性を示唆した (31)。胃底腺粘膜において Shh は頸粘液細胞から主細胞への分化或いは未熟な壁細胞から壁細胞への分化に重要な役割を演じていることが示唆され、この破綻が、萎縮、腸上皮化生などの前癌性変化につながるものと考えられた。また、RUNX (runt domain transcription factors) 3 は TGF- β /BMP シグナルカスケードの下流に位置する転写因子のひとつであるが、成人の胃粘膜において表層粘液細胞や主細胞などの高分化細胞に強く発現し癌抑制遺伝子として機能する (32)。特に腸上皮化生や胃癌においては、その発現が低下することが報告されており、*RUNX3* 遺伝子の変異が、腫瘍の発生、発育のトリガーとなり得ることが示唆される。

また、グレリンは GHS-R (growth hormone secretagogue receptor : 成長ホルモン放出促進因子受容体) の内因性リガンドとして寒川らによってラットおよびヒトの胃から精製された28個のアミノ酸からなる生理活性ペプチドで、主に胃体部粘膜に存在する A-like 細胞と呼ばれる内分泌細胞で産生され摂食や酸分泌、消化管運動を亢進する (33)。我々は、*H. pylori* 感染スナネズミにおけるグレリン動態を検討し、*H. pylori* 感染により胃内グレリンは徐々に低下することを報告し、萎縮の進展とともに分泌は低下することが示

図1. *H. pylori* 感染による炎症、萎縮の進展とグレリン、ソマトスタチン動態 (仮説, 鈴木秀和ら, 2005)

唆された (34)。また、慢性胃炎患者において内視鏡を施行し、萎縮の広がりや血漿グレリンとの関連を検討したところ、萎縮が高度に進んだ症例では有意に血漿グレリンが低値であり胃粘膜萎縮のマーカーになり得ることを報告した (35)。除菌前後を詳細に経過観察した検討では、除菌直後に萎縮の改善がないにもかかわらず血清ペプシノーゲン II が低下しペプシノーゲン I/II 比が上昇するが、血漿グレリンはすぐには変化せず、萎縮が改善してくる 1 年半以降に徐々に上昇することから、ペプシノーゲンとは異なる側面を反映していることが考えられた (36)。以上より、血漿グレリン値は萎縮性胃炎あるいは胃癌危険群のマーカーとなりうると考えられる (国内特許出願 2003-155212, 鈴木秀和ら)。図 1 は、主に *H. pylori* 胃炎による胃の炎症、萎縮の進展とグレリン動態との関連について、特にソマトスタチン分泌の介在を入れた仮説である。このように、グレリンのような内分泌マーカーを加えることで、内視鏡検査以前の胃の炎症動態の非侵襲的評価の信頼性がさらに向上することが望ましいと考えられる。

5. *H. pylori* 感染と癌化

H. pylori は WHO/IARC において胃癌の definite carcinogen に認定されている (37)。現在までに考えられている *H. pylori* 感染から胃癌発生に至る機序として、*H. pylori* 感染の持続により胃粘膜に組織学的胃炎が持続し、粘膜の脱落と修復がくり返され、遺伝因子、環境因子なども加わり、胃粘膜萎縮が発生・進展し、その後に認められる腸上皮化生から

異形成 (dysplasia) への一連の連鎖が高分化型胃癌の前癌状態であると考えられている (図 2)。また、*H. pylori* 感染に伴って胃粘膜に浸潤した炎症細胞から放出される活性酸素は DNA の障害や細胞回転の亢進を惹起する。前述のように、*H. pylori* のウレアーゼ活性により生成されるアンモニアと好中球から生成される OCI^- の反応で生成されるモノクロラミンは、反応性も高く細胞障害性の強いオキシダントであり、本菌感染の特異的傷害機序の一つである (15, 17, 18)。このような酸化ストレスにより、DNA 修復機構が障害され、これらの過程でさまざまな遺伝子異常が起こり、蓄積される可能性がある。つまり、胃癌発生の前に癌関連遺伝子の変異が生じ、引き続いて腫瘍の発生、発育のトリガーとなり得ることが示唆される。また、*H. pylori* 感染者の一部にしか胃癌が発生しない理由には、他の環境因子・

H. pylori 感染 → 胃炎 → 萎縮 → 腸上皮化生 → 異形成 → 胃癌
(約 100%) (50%) (8%) (1%)

図 2. *H. pylori* 感染による炎症、萎縮、癌化過程

宿主側の因子・*H. pylori* の菌株の違いや感染時期の違いなどが考えられている。2001年にUemuraらは、平均8年間の経過観察で*H. pylori*感染者では2.9%に胃癌が発生したが、非感染者では全く発癌を認めなかったことを報告した(12)。一方、除菌による胃癌予防効果の介入研究では、中国のWongらが*H. pylori*陽性1630例(除菌群817例、非除菌群813例)を7年間追跡した結果、両群における胃癌発生数には有意な差は得られなかったが($p=0.33$)、萎縮性胃炎など前癌病変を伴わない症例を対象としたサブ解析において、胃癌発生は非除菌群の6例に対し除菌群では認められず、除菌による胃癌発生の有意な予防効果が示された($p=0.02$)(13)。また、Uemuraらは早期胃癌に対する内視鏡下粘膜切除術後の胃癌再発に関し除菌群で有意に再発が少ないことを報告し(38)、Nozakiらの早期の除菌は発癌リスクを軽減させることを示唆する動物実験(39)などを考え合わせると除菌治療は何らかの段階で胃癌予防につながると考えられる。*H. pylori*の発癌のメカニズムは*H. pylori*の要因や*H. pylori*を中心に生じる多くの要因などが複雑に関連しており、今後の研究により、その分子機序が更に解明されていくことが期待される。

文 献

- Marshall, B.J., Warren, J.R. (1984): Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* **1**, 1311-1315.
- Marshall, B.J., Armstrong, J.A., McGeachie, D.B., Glancy, R.J. (1985): Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med. J. Aust.* **142**, 436-439.
- Morris, A., Nicholson, G. (1987): Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am. J. Gastroenterol.* **82**, 192-199.
- Bizzozzero, G. (1893): Ueber die schlauchformigen dursen des magen-darmkanals und die beziehungen ihres epithels zu dem obertflächenepithel der schleimhaut. *Arch. fur Mikr. Anat.* **42**, 82-152.
- Kasai, K., Kobayashi, R. (1919): The stomach spirochete occurring in mammals. *J. Parasitol.* **6**, 1-10.
- Palmer, E.D. (1954): Investigation of the gastric mucosal spirochetes of the human. *Gastroenterology* **27**, 218-220.
- Forman, D., Newell, D.G., Fullerton, F., Yarnell, J.W., Stacey, A.R., Wald, N., Sitas, F. (1991): Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* **302**, 1302-1305.
- Nomura, A., Stemmermann, G.N., Chyou, P.H., Kato, I., Perez-Perez, G.I., Blaser, M.J. (1991): *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N. Engl. J. Med.* **325**, 1132-1136.
- Parsonnet, J., Friedman, G.D., Vandersteen, D.P., Chang, Y., Vogelstein, J.H., Orentreich, N., Sibley, R.K. (1991): *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **325**, 1127-1131.
- Watanabe, T., Tada, M., Nagai, H., Sasaki, S., Nakao, M. (1998): *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* **115**, 642-648.
- Honda, S., Fujioka, T., Tokieda, M., Satoh, R., Nishizono, A., Nasu, M. (1998): Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res.* **58**, 4255-4259.
- Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N., Schlemper, R.J. (2001): *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* **345** (11), 784-789.
- Wong, B.C., Lam, S.K., Wong, W.M., Chen, J.S., Zheng, T.T., Feng, R.E., Lai, K.C., Hu, W.H., Yuen, S.T., Leung, S.Y., *et al.* (2004): *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* **291**, 187-194.
- Take, S., Mizuno, M., Ishiki, K., Nagahara, Y., Yoshida, T., Yokota, K., Oguma, K., Okada, H., Shiratori, Y. (2005): The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am. J. Gastroenterol.* **100**, 1037-1042.
- Suzuki, M., Miura, S., Suematsu, M., Fukumura, D., Kurose, I., Suzuki, H., Kai, A., Kudoh, Y., Ohashi, M., Tsuchiya, M. (1992): *Helicobacter pylori*-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *Am. J. Physiol.* **263**, G719-725.
- Suzuki, H., Miura, S., Suzuki, M., Terada, S., Nakamura, M., Tsuchiya, M. (1994): Gastric mucosal injury: microcirculation and *Helicobacter pylori*. *Keio J. Med.* **43**, 1-8.
- Suzuki, H., Mori, M., Suzuki, M., Sakurai, K., Miura, S., Ishii, H. (1997): Extensive DNA damage induced by monochloramine in gastric cells. *Cancer Lett.* **115**, 243-248.
- Suzuki, H., Seto, K., Mori, M., Suzuki, M., Miura, S., Ishii, H. (1998): Monochloramine induced DNA fragmentation in gastric cell line MKN45. *Am. J. Physiol.* **275**, G712-716.
- Suzuki, H., Mori, M., Seto, K., Nagahashi, S., Kawaguchi, C., Morita, H., Suzuki, M., Miura, S., Yoneta, T., Ishii, H. (1999): Polaprezinc, a gastroprotective agent: attenuation of monochloramine-evoked gastric DNA fragmentation. *J. Gastroenterol.* **34** Suppl 11, 43-46.
- Suzuki, H., Ishii, H. (2000): Role of apoptosis in *Helicobacter pylori*-associated gastric mucosal injury. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **15** Suppl, D46-54.
- Yamaoka, Y., Kwon, D.H., Graham, D.Y. (2000): A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 7533-7538.
- Hatakeyama, M. (2004): Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat. Rev. Cancer* **4**, 688-694.
- Houghton, J., Macera-Bloch, L.S., Harrison, L., Kim, K.H., Korah, R.M. (2000): Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta up-regulate gastric mucosal Fas antigen expression in *Helicobacter pylori* infection. *Infect. Immun.* **68**, 1189-1195.
- El-Omar, E.M., Carrington, M., Chow, W.H., McColl, K.E., Bream, J.H., Young, H.A., Herrera, J., Lissowska, J., Yuan, C.C., Rothman, N., *et al.* (2000): Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* **404**, 398-402.
- Hsu, P.I., Li, C.N., Tseng, H.H., Lai, K.H., Hsu, P.N., Lo, G.H., Lo, C.C., Yeh, J.J., Ger, L.P., Hsiao, M., *et al.* (2004): The interleukin-1 RN polymorphism and *Helicobacter pylori* infection in the development of duodenal ulcer. *Helicobacter* **9**, 605-613.
- Correa, P., Haenszel, W., Cuello, C., Tannenbaum, S., Archer, M. (1975): A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* **2**, 58-60.
- Gilverry, J.M., Leen, E., Sweeney, E. (1994): The long-term effect of *Helicobacter pylori* on gastric mucosa. *Eur. J.*

- Gastroenterol. Hepatol. **6**, 43–45.
- 28) Sakaki, N., Kozawa, H., Egawa, N., Tu, Y., Sanaka, M. (2002): Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. Aliment. Pharmacol. Ther. **16** Suppl 2, 198–203.
 - 29) Suzuki, H., Minegishi, Y., Nomoto, Y., Ota, T., Masaoka, T., van den Brink, G.R., Hibi, T. (2005): Down-regulation of a morphogen (sonic hedgehog) gradient in the gastric epithelium of *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. J. Pathol. **206**, 186–197.
 - 30) van den Brink, G.R., Hardwick, J.C., Nielsen, C., Xu, C., ten Kate, F.J., Glickman, J., van Deventer, S.J., Roberts, D.J., Peppelenbosch, M.P. (2002): Sonic hedgehog expression correlates with fundic gland differentiation in the adult gastrointestinal tract. Gut **51**, 628–633.
 - 31) Shiotani, A., Iishi, H., Uedo, N., Ishiguro, S., Tatsuta, M., Nakae, Y., Kumamoto, M., Merchant, J.L. (2005): Evidence that loss of sonic hedgehog is an indicator of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer. Am. J. Gastroenterol. **100**, 581–587.
 - 32) Fukumachi, H., Ito, K., Ito, Y. (2004): Runx3^{-/-} gastric epithelial cells differentiate into intestinal type cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. **321**, 58–64.
 - 33) Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K. (1999): Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature **402**, 656–660.
 - 34) Suzuki, H., Masaoka, T., Hosoda, H., Ota, T., Minegishi, Y., Nomura, S., Kangawa, K., Ishii, H. (2004): *Helicobacter pylori* infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. Gut **53**, 187–194.
 - 35) Suzuki, H., Masaoka, T., Hosoda, H., Nomura, S., Ohara, T., Kangawa, K., Ishii, H., Hibi, T. (2004): Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio—a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. Hepatogastroenterology **51**, 1249–1254.
 - 36) Masaoka, T., Suzuki, H., Imaeda, H., Hosoda, H., Ohara, T., Morishita, T., Ishii, H., Kangawa, K., Hibi, T. (2005): Long-term strict monitoring of plasma ghrelin and other serological markers of gastric diseases after *Helicobacter pylori* eradication. Hepatogastroenterology **52**, 1–4.
 - 37) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (1994): Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. **61**, 1–241.
 - 38) Uemura, N., Mukai, T., Okamoto, S., Yamaguchi, S., Mashiba, H., Tanitama, K., Sasaki, N., Haruma, K., Sumii, K., Kajiyama, G. (1997): Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. **6**(8): 639–642.
 - 39) Nozaki, K., Shimizu, N., Ikehara, Y., Inoue, M., Tsukamoto, T., Inada, K., Tanaka, H., Kumagai, T., Kaminishi, M., Tatematsu, M. (2003): Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. Cancer Sci. **94**, 235–239.