Helicobacter pylori感染による疾患多様性

要旨

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は、慢性萎縮性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫、胃がん、*H. pylori*関連ディスペプシアならびに胃過形成性ポリープ等の胃・十二指腸疾患だけではなく、免疫性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura : ITP) や慢性蕁麻疹、鉄欠乏性貧血、Parkinson病、Alzheimer型認知症、糖尿病等の消化管外疾患にも関連があることがわかってきた。胃・十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫ならびにITP等では、除菌治療による高い治療効果が示されている。さらに、胃がん発がん予防という観点からも、早期の*H. pylori*スクリーニングと除菌治療が推奨される。

〔日内会誌 110 : 10~19, 2021〕

鈴木 秀和¹⁾

森 英毅²⁾

Key words *Helicobacter pylori*感染胃炎、胃がん、消化性潰瘍、胃MALTリンパ腫、鉄欠乏性貧血

はじめに

1983年に*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) がBarry MarshallとRobin Warrenによって初めて分離培養された。その後、今日までに、*H. pylori* は、慢性萎縮性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫、胃がんならびに胃過形成性ポリープ等の上部消化管疾患だけではなく、免疫性血小板減少性紫斑病 (immune thrombocytopenic purpura : ITP) や慢性蕁麻疹、鉄欠乏性貧血、Parkinson病、Alzheimer型認知症、糖尿病等の消化管外疾患にも関連があることがわかってきた (図1)。また、除菌治療に伴う疾患予防効果

も次々に明らかになり、2013年より、*H. pylori* 感染胃炎に対する除菌療法が保険適用となり、実質的に我が国では全ての*H. pylori*感染者の除菌が健康保険で可能になった。本稿では、*H. pylori*による疾患多様性について、最新の知見を概説する。

1. 慢性萎縮性胃炎

通常、*H. pylori*は幼少期に胃粘膜に感染した後、慢性持続的に感染状態を継続する。*H. pylori*の生命活動における至適pHは6~7であるが、*H. pylori*が有するウレアーゼ活性により、菌体周囲の胃酸を中和することで、pHが低い胃内で

¹⁾東海大学内科学系消化器内科学、²⁾ルーヴェン・カトリック大学消化器病トランスレーショナルリサーチセンター

Remaining clinical issues on *H. pylori* infection. Topics : I. Disease diversity due to *Helicobacter pylori* infection.

Hidekazu Suzuki¹⁾ and Hideki Mori²⁾ : ¹⁾Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Japan and ²⁾Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders (TARGID), University of Leuven, Belgium.

図1 *H. pylori*感染に関わる疾患
胃内疾患だけでなく、胃外疾患との関連も指摘されている。

も生息可能となっている。*H. pylori*が胃粘膜に感染した後、慢性経過により、表層性胃炎、慢性萎縮性胃炎、さらに腸上皮化生へと胃粘膜の状態を変化させる。*H. pylori*感染に伴う慢性萎縮性胃炎は、幽門前庭部より小弯側を中心に進展する。

萎縮性胃炎の広がりや*H. pylori*感染は、いずれも胃がん発生のリスクファクターであるため、胃がん予防の観点から、*H. pylori*感染を早期に発見し、除菌治療を施すことが重要である。*H. pylori*感染を早期発見するための試みとして、血液検査によるスクリーニングである胃がんリスク検診（ABC検診）、つまり、胃粘膜の萎縮の程度を反映する血清ペプシノゲン値と血清*H. pylori* IgG (immunoglobulin G) 抗体検査を組み合わせるリスク評価を行う方法や中学生に対する尿中*H. pylori* IgG抗体検査、企業の入社時検診における血清*H. pylori* IgG抗体検査等が地方自治体や企業単位で導入されている。

対策型検診としての胃がん検診は、従来、X線造影検査のみが利用可能であったが、2016年

より、上部消化管内視鏡検査が利用可能となった。内視鏡は、X線造影よりも早期診断能が優れるばかりでなく、*H. pylori*感染や萎縮性胃炎の評価についても優れているため、胃がんそのものの検診としてだけでなく、胃がんリスクの評価法としても、できる限り若年で内視鏡検査を行うことも重要である。

*H. pylori*感染の診断法は、内視鏡検査を用いない方法として尿素呼気試験、便中抗原法ならびに血清抗体法、内視鏡検査を用いる方法として培養法、迅速ウレアーゼ法ならびに鏡検法があるが、いずれの方法も検査の特性によって偽陽性・偽陰性を来す可能性を有する。従って、正確な診断のためには内視鏡診断が重要である。「胃炎の京都分類」では、19の特徴的な内視鏡所見により、*H. pylori*感染状態について未感染・現感染・既感染に区別することを基本としている¹⁾(表)。例えば、胃粘膜萎縮がない、胃角部のRAC (regular arrangement of collecting venules)、胃底腺ポリープや稜線状発赤は未感染例の代表的な所見である。一方、胃粘膜萎縮、

表 胃炎の京都分類 (文献1より引用)

局在	内視鏡所見名	<i>H. pylori</i> 感染	<i>H. pylori</i> 未感染	<i>H. pylori</i> 除菌後
胃粘膜全体	萎縮	○	×	○～×
	びまん性発赤	○	×	×
	過形成性ポリープ	○	×	○～×
	地図状発赤	×	×	○
	黄色腫	○	×	○
	ヘマチン	△	○	○
	稜線状発赤	△	○	○
	腸上皮化生	○	×	○～△
	粘膜腫脹	○	×	×
	斑状発赤	○	○	○
	陥凹性びらん	○	○	○
胃体部	皺壁腫大・蛇行	○	×	×
	白濁粘液	○	×	×
胃体部・穹窿部	胃底腺ポリープ	×	○	○
	点状発赤	○	×	△～×
	多発性白色扁平隆起	△	○	○
胃体下部小弯～ 胃角小弯	RAC (regular arrangement of collecting venules)	×	○	×～△
胃前庭部	鳥肌	○	×	△～×
	隆起型びらん	△	○	○

*H. pylori*感染のステータス（感染例・未感染例・除菌後例）によって、変化する内視鏡像から、内視鏡による前診断を効果的に行うことができる。

びまん性発赤・斑状発赤は現感染の所見であり、地図上発赤は既感染の代表的な所見である。所見の組み合わせによって、内視鏡検査による前診断を効果的に行うことができる。

2. 胃がん

*H. pylori*は、WHO(World Health Organization)が「確実な発がん因子」と認定する唯一の細菌である。Uemuraらは、前向きコホート研究において、*H. pylori*感染陽性例及び陰性例に対して10年に亘る内視鏡による追跡調査を行ったところ、陽性例では2.9% (36/1,246例)に胃がんが指摘された一方で、陰性例280例では1例も胃がんの発生が認められなかったと報告し、明確に*H. pylori*感染と胃がん発生の関係性を明

らかにした²⁾。また、*H. pylori*感染による胃粘膜萎縮の程度が強い方が胃発がんのリスクが高くなることも報告されている。*H. pylori*除菌による胃がん予防効果については、Fukaseらの多施設前向きランダム化オープンラベル比較試験により、早期胃がん内視鏡治療後の症例において、除菌治療は異時性胃がん発生リスクを抑制するだけでなく、その発生率を約1/3にまで低下させることが明らかになった（ハザード比：0.339, $p=0.003$ ）³⁾。さらに、最近になり、韓国のグループより、前向き二重盲検プラセボ対照ランダム化試験で最長13年間の経過をみた追試の結果が報告され、本邦の結果と同様に、異時性胃がん抑制効果が示された（ハザード比：0.50, $p=0.03$ ）。一方、初発の胃がんに対する*H. pylori*除菌の発症抑制効果に関する報告

図2 世界の胃癌発生リスクと*H. pylori*感染率 (文献5より引用)
CagAアミノ酸残基の違い、*H. pylori*感染率と胃癌発生率は正に相関する。

は少ないものの、メタ解析で有意に胃がんを抑制すると示されている。特に、その効果は胃癌発生率の高いアジア人で強く、欧米人では弱い結果であった⁴⁾。

*H. pylori*の発がん因子としては、CagA (cytoxin-associated gene A) が最もよく知られており、CagAは*H. pylori*の有するIV型分泌装置と呼ばれる特殊な分泌機構によって、直接宿主細胞内に注入される。CagAは細胞極性を制御するPAR1 kinaseの阻害、さらにSHP-2 phosphataseの異常活性化により、細胞のがん化につながる異常な分裂・増殖シグナルを来す。CagAはアミノ酸残基の違いによって立体構造の変化を来し、生理活性の違いが生じる。アミノ酸残基の違いにより、東アジア型CagA (EPIYA-ABD) 及び欧米型CagA (EPIYA-ABC) に大別される。本邦では発がん性の高い東アジア型CagA保有株が95%以上を占め、同様に胃癌大国である韓国・中国もほとんどが東アジア型CagA保有株である。一方で、胃癌の比較的小さいヨーロッパの*H. pylori*株は欧米型CagA保有株もしくは

CagA陰性株であり、CagA陰性株は欧米型CagA保有株よりもさらに胃粘膜の萎縮性変化が弱く、発がんリスクが低い。各国の胃癌発生頻度はCagAのアミノ酸残基の種類と*H. pylori*感染率に明らかな相関関係があり、胃癌発生における*H. pylori*感染及びCagAのアミノ酸残基の種類の重要性が疫学的にも明らかであると言えるであろう (図2)⁵⁾。

一方で、CagAは通常、*H. pylori*感染細胞では酸化ストレスにより誘導されるオートファジーにより分解されるため、長期に安定的に蓄積しない。しかし、アクチン重合調節タンパク質、CAPZA1は、*H. pylori*感染胃炎粘膜でのヒストンのアセチル化を介して増加し、*H. pylori*感染細胞での核内のオートファジー誘導体であるLRP1-ICDに結合するので、LAMP1の発現を抑制するため、オートファゴソーム形成は抑制され、CAPZA1過剰発現細胞では*H. pylori*感染でもオートファジーが抑制される⁶⁾。ヒト早期胃癌組織でも、CAPZA1過剰発現細胞は確認されており、このCAPZA1発現細胞が、がん幹細胞

様細胞 (cancer stem-like cell) と想定されている CD44 variant9 (CD44v9) 陽性細胞の前駆細胞と考えられる⁷⁾。CD44v9 陽性細胞はオートファジー不全となっており、CagA が除菌後でも長期間細胞内に留まることが示された。また、CD44v9 陽性早期胃癌では、陰性胃癌に比較し、内視鏡治療後の異時性胃癌発生率が高くなる⁸⁾。これは、*H. pylori* 感染によって惹起される CD44v9 発現が、除菌後胃癌発生の一因となる可能性を示唆している。

3. 胃・十二指腸潰瘍

胃・十二指腸潰瘍は共に、胃底腺より分泌される胃酸・ペプシンが病態に重要な役割を果たすことから、消化性潰瘍と称される。厚生労働省の患者調査によれば、胃潰瘍患者総数は1996年916,000人から、2017年には197,000人まで減少し、十二指腸潰瘍患者総数も同様に1996年の208,000人から、2017年には27,000人まで減少している。日本では胃潰瘍の頻度が高いが、欧米では十二指腸潰瘍の頻度が高い。

胃・十二指腸潰瘍の成因としては、攻撃因子・防御因子のバランス説が長らく支持され、本病態の把握・治療に応用されている。つまり、攻撃因子としての胃酸・ペプシンが胃内には常に分泌される一方で、その防御因子としての粘液や重炭酸の分泌、粘膜微小循環血流の維持が、粘膜損傷を最低限に抑え、常に組織を修復することで恒常性を保っている。現在、胃・十二指腸潰瘍の成因は、*H. pylori* 感染に加え、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) もしくは低用量アスピリン等の薬剤の服用も多くを占めるが、両者共に粘膜防御機構の低下を来たすことで、相対的に攻撃因子、つまり、胃酸・ペプシンのバランスが強くなり、消化性潰瘍を来たす。消化性潰瘍の成因は、年齢層によって明らかに異なる。本邦のデータでは、60歳未満の場合には、約

80%以上の出血性胃潰瘍患者で *H. pylori* 感染が最も重要なリスク因子である一方で、70歳代以上では、*H. pylori* 感染率は約60%程度に低下し、半数以上がNSAIDsもしくはアスピリン内服歴を有している (図3)⁹⁾。

消化性潰瘍の治療・再発予防において、*H. pylori* 感染を有する場合には除菌治療が有効であるため、強く推奨されている。胃・十二指腸潰瘍双方において、*H. pylori* 除菌治療例は、非除菌例や除菌不成功例に比較して有意に潰瘍治癒が促進されることが示されている。さらに、再発予防においても、本邦において、除菌後の3年累積再発率は除菌例11%、6%、除菌治療不成功例では65%、85%と明らかな差を認めている¹⁰⁾。

一方で、NSAIDsもしくは低用量アスピリン内服例においては、PPI (proton pump inhibitor)、P-CAB (potassium-competitive acid blocker) の潰瘍予防効果が示されている。不要な内服をまず中止し、内服継続が不可避である場合には、再発予防のために積極的な予防的内服を励行する。

4. *H. pylori* 関連ディスペプシア

辛いと感じる、食後のもたれ感、早期飽満感、心窩部痛ならびに心窩部灼熱感等の胃・十二指腸領域由来の症状をディスペプシアと呼ぶ。ディスペプシア症状が慢性的に持続するにもかかわらず、上部消化管内視鏡検査等で器質的疾患を認めない病態を機能性ディスペプシアと診断するが、近年まで *H. pylori* 感染は器質的疾患として考えられていなかった。しかし、病態の面では、*H. pylori* 感染自体が組織学的胃炎・内視鏡的胃炎を来たすこと、*H. pylori* が胃前庭部粘膜に感染し、酸分泌過多を生じさせること、*H. pylori* 感染がCCK (cholecystokinin) の過敏性を増強することがディスペプシア症状の原因となり得ること、*H. pylori* 感染がグレリン・レプチン等のホルモン動態に作用することがディス

図3 出血性胃潰瘍患者におけるリスク因子の年齢別解析 (文献9より引用改変)

A: 60歳代までは*H. pylori*感染のみの割合が多いが、70歳代以降はNSAIDs/アスピリン内服例の割合が大きくなる。
 B: 2006年から2016年の期間におけるNSAIDs/アスピリン内服例の年齢層別割合。期間にかかわらず、年齢層が上昇するにつれて、内服率が高くなる。
 C: 2006年から2016年の期間における*H. pylori*感染率の年齢層別割合。期間にかかわらず、年齢層が上昇するにつれて、*H. pylori*感染率が低くなる。

図4 *H. pylori*関連ディスぺプシアの概念

*H. pylori*感染による炎症、ホルモン動態変化ならびに感覚受容体変化等の生理学的変化が*H. pylori*関連ディスぺプシアの成因として指摘されているが、完全に病態は解明されていない。

ペプシア症状の原因となり得ること等が次々に明らかにされている (図4)¹¹⁾。そのような背景のもと、2014年に開催された「*Helicobacter*

*pylori*胃炎に関する京都国際コンセンサス会議」で熱い議論が展開され¹²⁾、2016年に改訂された国際的な機能的消化管障害の診断・治療基

準であるRome IVにおいて、*H. pylori*関連ディスペプシアに関する記載が追加され、国際的にも注目される疾患概念となっている¹³⁾。

Rome IVにおいて、注目すべき点は*H. pylori*関連ディスペプシアに対する第一選択治療が*H. pylori*除菌療法とされていることである。これまでも、世界中から*H. pylori*除菌療法の有用性を示す報告がなされている。地域毎のメタ解析では、欧州で治療必要数 (number needed to treat: NNT; あるエンドポイントに到達する患者を1人減らすために、何人の患者の治療を必要とするかの指標) 16, オッズ比 (odds ratio: OR) 1.49 (95%信頼区間 (95%CI (confidence interval)): 1.10~2.02), アジアでNNT 9, OR 1.54 (95%CI: 1.07~2.21), アメリカ大陸でNNT 14, OR 1.43 (95%CI: 1.12~1.83) と、アジアで除菌効果が高いことが示されている¹⁴⁾。

アジアで除菌治療によるディスペプシア症状改善効果が高い理由としては、CagAやVacA (vacuolating cytotoxin A) 等の*H. pylori*の特定の毒素や宿主側の因子が影響していると考えられている。我々は最近、*H. pylori*の好中球活性化タンパク質A (neutrophil-activating protein A: NapA) の遺伝子変異株とディスペプシア症状との関連性を示し、ディスペプシア誘導菌の存在を示唆した¹⁵⁾。ディスペプシア症状を有する患者には上部消化管内視鏡検査等で潰瘍性・腫瘍性病変を除外し、*H. pylori*感染ディスペプシアの可能性を念頭に置いて診療することが重要である。

5. 胃MALTリンパ腫

胃のMALT (粘膜関連リンパ組織) を発生地とする低悪性度の悪性リンパ腫が胃MALTリンパ腫である。胃MALTリンパ腫の精査において、まずstagingを行い、胃限局期であることを確認する必要がある。その次に、*H. pylori*感染状態を確認することが重要である。*H. pylori*陽

性胃MALTリンパ腫の約60~80%は、*H. pylori*除菌によって病理組織学的所見の改善、内視鏡的所見の改善ならびにリンパ腫の寛解が得られるのに対して、*H. pylori*陰性胃MALTリンパ腫に除菌治療を行っても、リンパ腫の寛解が得られるケースは約10%と明確な差を認めるためである。このため、*H. pylori*陽性胃MALTリンパ腫と*H. pylori*陰性胃MALTリンパ腫の発生機序には根本的な違いが存在すると考えられる。その他の、除菌によるMALTリンパ腫治療抵抗因子として、病期、地域 (アジアより欧米が不良)、深達度、病変部位が胃近位部、t (11; 18)/API2-MALT1 転座が挙げられる。

最近では、人畜共通感染症であるnon-*Helicobacter pylori Helicobacter* (NHPH) と胃病変との関連も注目されており、特に、*Helicobacter suis*と胃MALTリンパ腫が関連すると報告されている¹⁶⁾。

6. 免疫性血小板減少性紫斑病

ITPは、血小板減少を来たす後天性血液疾患である。2010年、*H. pylori*除菌治療の効能にITPが追加された。実際、日本を含む東アジアでは、ITPに対する*H. pylori*除菌治療の有効率は50%以上であり、ITPの第一選択治療に位置付けられている。一方で、欧米での有効性は低く、地域差がはっきり認められる。

ITP患者では、何らかの自己抗体、特に血小板糖タンパクIIB/IIIA, Ib/IX等に対する抗体が存在するため、免疫反応を惹起するB細胞・T細胞の活性化を介して網内系での破壊亢進が血小板減少を来たす機序が推定されている。我々は、*H. pylori*陽性ITP患者の単球は、食作用能力が増強しており、抑制性Fc-gamma受容体IIB (Fc-gammaRIIB) が低レベルであることを示したが、*H. pylori*除菌後患者では、血小板数の回復と共に、抑制性Fc-gammaRIIBに対する抑制が解除されることを示した¹⁷⁾。さらに、*H. pylori*の病原性タ

ンパクCagAと抗血小板抗体が交差反応を示すとする報告もあるが、CagAのサブタイプが、東アジア・欧米で明らかな差を認めることとも一致する。実際に、CagAに対する免疫反応とITP症例の除菌後血小板数の改善と関連する、除菌治療奏効例で抗CagA抗体価の低下が有意に大きい等の報告がある。

従来の標準治療は、副腎皮質ステロイド投与、免疫グロブリン大量療法、脾摘手術ならびに免疫抑制薬投与等であったが、長期間に及ぶ副腎皮質ステロイド使用の副作用、免疫グロブリン大量療法に要するコストと効果の持続性ならびに脾摘術による出血・術後感染リスク等を考慮すると、本邦において、*H. pylori*除菌治療を有効性・患者負担・リスクから第一選択治療とできるメリットは大きい。近年、P-CAB製剤による高い除菌率や三次除菌治療の進歩により、除菌不可能な症例がほとんどなくなった点からも、除菌治療の優位性が確立したと言えるであろう。

7. 鉄欠乏性貧血

*H. pylori*感染は、鉄欠乏性貧血のリスク因子である。*H. pylori*感染による鉄欠乏性貧血発症機序としては、宿主因子・菌株因子の双方が推定されている。宿主因子としては、*H. pylori*感染による慢性萎縮性胃炎の進展に伴い、胃酸分泌の減少、胃内アスコルビン酸濃度の低下が鉄吸収効率の低下を来す。*H. pylori*感染によるびらん性胃炎による慢性持続的な微量出血も鉄欠乏性貧血の原因となり得る。

菌体側因子としては、*H. pylori*は転写制御因子Furを介して効率的鉄奪取機構で抗酸化システムを維持している¹⁸⁾。つまり、*H. pylori*自体の鉄消費が宿主の鉄欠乏の原因になり得るのであるが、鉄収奪能の高い遺伝子変異を持つ*H. pylori*の存在が鉄欠乏性貧血の原因としても考えられる。

上・下部消化管に腫瘍性疾患や潰瘍性疾患等の出血性病変を認めない場合、さらに婦人科臓器からの慢性出血が否定的である場合には、*H. pylori*感染が原因である可能性を考慮するべきである。

本邦においては、小児領域において、*H. pylori*除菌治療による貧血改善を示した報告が多い。海外からの報告では、いくつかのメタ解析で、*H. pylori*感染症例を有する鉄欠乏性貧血症例に対して、鉄剤投与に加えて除菌治療を行うと有意に鉄欠乏性貧血が改善することが報告されている。

除菌治療は、胃がんの予防治療としての効果も大きいため、鉄欠乏性貧血の精査で上部消化管内視鏡検査を行う際には、粗大病変の有無のみならず、萎縮性胃炎の有無や*H. pylori*感染の有無を積極的に精査することが重要である。

8. 慢性蕁麻疹

メタ解析では、*H. pylori*感染と慢性蕁麻疹との相関は、わずかではあるが、有意に高いことが示されている。*H. pylori*感染が慢性蕁麻疹の原因となる可能性については、*H. pylori*抗原や*H. pylori*関連リボタンパク質に対するIgG、IgAならびにIgE抗体が慢性蕁麻疹の病因に関与する、*H. pylori*感染に伴う胃粘膜炎症によりIgE抗体産生を惹起する、IL (interleukin)-1, TNF (tumor necrosis factor)- α , LTC4 (leukotriene C4) ならびにPAF (platelet-activating factor) 等の*H. pylori*感染に対する免疫応答で放出される炎症性メディエーターが関与する、*H. pylori*感染による胃粘膜バリア機能の低下により食餌由来のアレルゲンが血流内に侵入しやすくなる、*H. pylori*によって活性化された好酸球によって分泌される好酸球カチオン性タンパクが関与する等のメカニズムが想定されている。

*H. pylori*感染を基礎に有する慢性蕁麻疹に対して、*H. pylori*除菌治療により症状が軽快する

という報告がある一方で、効果を認めなかったとする報告もあり、一定の見解は得られていない。一方で、慢性蕁麻疹患者の約1%で、*H. pylori* 除菌治療が発症の契機となっていたという報告があり、注意をする必要がある。

おわりに

*H. pylori*感染は、胃を含む消化管疾患だけでなく、消化管外疾患においてもさまざまな役割を果たしていることを紹介した。2013年より、全ての*H. pylori*感染に対する検査・治療が保険適用となり、国民総除菌時代に突入した。*H.*

*pylori*の除菌治療の胃がん予防効果については、胃がん再発予防効果は示されているものの、初発胃がんの予防効果については、現在、日本ヘリコバクター学会によって行われている多施設共同大規模研究「ヘリコバクター・ピロリ菌除菌症例の全国前向き調査—全国除菌レジストリー—」(<http://www.jshr.jp/about/business.html>)の結果が今後世界に向けて発信されることが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：鈴木秀和；講演料 (アステラス製薬, アストラゼネカ, 大塚製薬, 武田薬品工業), 研究費・助成金 (東ソー), 寄附金 (武田薬品工業)

文献

- 1) 井上和彦, 他:「胃炎の京都分類」の内視鏡所見—スクリーニング内視鏡における活用を含めて—, 日本消化器内視鏡学会雑誌 59 : 458–464, 2017.
- 2) Uemura N, et al : *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345 : 784–789, 2001.
- 3) 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.
- 4) 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 : g3174, 2014.
- 5) Suzuki H, Mori H : World trends for *H. pylori* eradication therapy and gastric cancer prevention strategy by *H. pylori* test-and-treat. J Gastroenterol 53 : 354–361, 2018.
- 6) Tsugawa H, et al : CAPZA1 determines the risk of gastric carcinogenesis by inhibiting *Helicobacter pylori* CagA-degraded autophagy. Autophagy 15 : 242–258, 2019.
- 7) Tsugawa H, et al : Cancer stem-cell marker CD44v9-positive cells arise from *Helicobacter pylori*-infected CAPZA1-overexpressing cells. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 8 : 319–334, 2019.
- 8) Hirata K, et al : CD44 variant 9 expression in primary early gastric cancer as a predictive marker for recurrence. Br J Cancer 109 : 379–386, 2013.
- 9) Kubosawa Y, et al : Changes of gastric ulcer bleeding in the metropolitan area of Japan. World J Gastroenterol 25 : 6342–6353, 2019.
- 10) Asaka M, et al : Follow-up survey of a large-scale multicenter, double-blind study of triple therapy with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. J Gastroenterol 38 : 339–347, 2003.
- 11) Suzuki H, Mori H : *Helicobacter pylori* : *Helicobacter pylori* gastritis—a novel distinct disease entity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 12 : 556–557, 2015.
- 12) Sugano K, et al : Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 64 : 1353–1367, 2015.
- 13) Stanghellini V, et al : Gastroduodenal disorders. Gastroenterology 150 : 1380–1392, 2016.
- 14) Zhao B, et al : Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia : a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. J Clin Gastroenterol 48 : 241–247, 2014.
- 15) Matsuzaki J, et al : Neutrophil-activating protein polymorphism of *Helicobacter pylori* determines the host risk of dyspepsia. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 8 : 295–297.e296, 2019.
- 16) Nakamura M, et al : PCR analysis and specific immunohistochemistry revealing a high prevalence of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacters* in *Helicobacter pylori*-negative gastric disease patients in Japan : high susceptibility to an Hp eradication regimen. Helicobacter 25 : e12700, 2020.
- 17) Asahi A, et al : *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. J Clin Invest 118 : 2939–2949, 2008.
- 18) Tsugawa H, et al : FecA1, a bacterial iron transporter, determines the survival of *Helicobacter pylori* in the stomach. Free Radic Biol Med 52 : 1003–1010, 2012.