

博士論文

京都分類による内視鏡胃炎診断と *Helicobacter pylori*
感染、胃癌リスク指標との関連性の研究

豊島 治

論文のタイトル

京都分類による内視鏡胃炎診断と *Helicobacter pylori* 感染、胃癌リスク指標との関連性の研究

所属 東京大学大学院医学系研究科

指導教員 小池 和彦 教授

申請者 豊島 治

目次

要旨.....	6
はじめに.....	7
京都分類の定義.....	10
第一章 京都分類を用いた内視鏡的胃炎と血清抗 <i>H. pylori</i> 抗体の関連性	
緒言.....	17
目的.....	19
【検討1】血清抗 <i>H. pylori</i> 抗体価に基づく内視鏡所見の特徴	
対象と方法.....	21
1) 研究デザイン	
2) 対象症例	
3) 上部消化管内視鏡	
4) 調査項目	
5) 評価項目	
6) 統計解析	
結果.....	25
1) 患者背景	
2) 血清抗 <i>H. pylori</i> 抗体価と内視鏡所見の関連性	

3) 血清抗 *H. pylori* 抗体陽性者におけるサブグループ解析

【検討 2】血清抗 *H. pylori* 抗体陰性高値患者の内視鏡所見による *H. pylori* 感染診断

対象と方法.....34

1) 研究デザイン

2) 対象症例

3) 上部消化管内視鏡

4) 尿素呼気試験

5) 調査項目

6) 評価項目

7) 統計解析

結果.....38

1) 患者背景

2) *H. pylori* 感染と関連する因子の解析

3) *H. pylori* 感染を予測する receiver operative characteristics 曲線

考察.....46

第二章 内視鏡所見と胃癌関連一塩基多型 *Prostate Stem Cell Antigen* の関連性

緒言.....53

目的.....	54
【検討 1】 胃癌関連一塩基多型 <i>Prostate Stem Cell Antigen</i> と <i>H. pylori</i> 関連胃炎の進展との関連性	
対象と方法.....	55
1) 研究デザイン	
2) 対象症例	
3) <i>H. pylori</i> 感染・胃炎診断	
4) <i>PSCA</i> SNP 遺伝子型判定	
5) 調査項目	
6) 評価項目	
7) 統計解析	
結果.....	60
1) 患者背景	
2) <i>H. pylori</i> 感染-胃炎-胃癌進展経路における <i>PSCA</i> ジェノタイプの頻度	
【検討 2】 京都分類を用いた内視鏡所見と胃癌関連一塩基多型 <i>Prostate Stem Cell Antigen</i> と <i>Mucin 1</i> の関連性	
対象と方法.....	67
1) 研究デザイン	

2) 対象症例	
3) <i>H. pylori</i> 感染・胃炎診断	
4) <i>PSCA</i> と <i>MUC1</i> SNP 遺伝子型判定	
5) 調査項目	
6) 評価項目	
7) 統計解析	
結果.....	71
1) 患者背景	
2) <i>PSCA</i> と <i>MUC1</i> 多型と京都分類スコアの関連性	
考察.....	77
まとめ.....	85
結語.....	86
謝辞.....	87
参考文献.....	88

要旨

H. pylori (*Hp*)感染や胃癌リスクの内視鏡診断は有益であり、内視鏡診断に基づく胃炎の京都分類が提唱されている。本研究は京都分類を用いた内視鏡胃炎所見診断と血清 *Hp* 抗体、胃癌関連一塩基多型である *Prostate Stem Cell Antigen* (*PSCA*) rs2294008 や *Mucin 1* rs4072037 との関連性を検討した。

京都分類スコアは *Hp* 抗体価と正の相関を示した。*Hp* 陽性者で、高 *Hp* 抗体価は内視鏡的胃鳥肌、胃萎縮、年齢と関連していた。*Hp* 抗体カットオフ値陰性だが高値の症例で、京都スコアは *Hp* 感染の推定に有用だった。京都スコアは *PSCA* rs2294008 と関連していたが、*Mucin 1* rs4072037 とは関連していなかった。*PSCA* rs2294008 は胃炎進展と関連が認められた。

京都分類を用いた胃内視鏡所見診断が *Hp* 感染や胃癌リスクの指標と関連していることが示された。

はじめに

GLOBOCAN 2018 の報告によると、胃癌は世界で、罹患は年間 100 万人と 6 番目に多い癌であり、死亡は年間 78 万人と肺癌、大腸癌に次ぎ 3 番目に多い癌である¹。本邦では、胃癌の罹患は年間 13 万人と大腸癌に次いで 2 番目に多い癌である。男性では最も多く、女性では乳癌・大腸癌に次いで 3 番目に多い癌である。また、死亡は年間 4 万人と肺癌・大腸癌に次いで 3 番目に多い癌である(最新がん統計 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)。胃癌は現在、主要な癌の一つである。

胃癌を早期に発見することは重要である。なぜならば、早期発見されれば、根治が可能であるだけでなく、非侵襲的治療である内視鏡的粘膜下層剥離術を選択することができるからである^{2,3}。私たちは、定期的な内視鏡サーベイランスが胃癌の早期発見に寄与していることを報告しているように⁴、胃癌の早期発見において内視鏡は重要な役割を担っている。更に、実診療において効率的な内視鏡検査を行うには、胃癌のハイリスク者を同定することが欠かせない⁴⁻⁸。

癌リスクには遺伝的素因と環境因子がある⁹。胃癌の遺伝子的リスクとしては遺伝性癌症候群や癌関連一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP)、家族歴がある¹⁰⁻¹⁵。また、環境因子には *H. pylori* 感染や喫煙、塩分過剰摂取、野菜不足がある¹⁶。

胃癌リスク因子の中で、*H. pylori* 感染と胃癌発生の関連性は精力的に研究されて

いる。*H. pylori* は世界人口の半数以上が感染しているメジャーな胃内の細菌感染症であり^{17,18}、International Agency for Research on Cancer により発癌リスクが最も確実な Group 1 発癌物質に分類されている¹⁶。*H. pylori* は胃癌の原因の 9 割を占めると報告されており¹⁹、その毒性(*cagA*, *vacA*, *iceA*, *dupA*)が知られている²⁰⁻²³。

H. pylori 除菌は胃癌のリスクを減らすことが証明されており²⁴⁻²⁷、本邦では *H. pylori* 関連胃炎に対し除菌を行うのが一般的である。私たちは、ボノプラザンを用いた除菌療法の成功率がプロトンポンプ阻害薬に比して高いことを報告している²⁸。また、*H. pylori* 除菌後に発生する癌には特徴があり、*H. pylori* 感染状態を把握することは実臨床に欠かせない。例えば、私たちは、除菌後 1 年以内に発見される胃癌はそれ以降に発見される胃癌と比較して、前回内視鏡からの期間が短かったのにもかかわらず、腫瘍径が大きく、深達度が深かったことを報告している⁵。

以上より、*H. pylori* 感染状態を正確に評価することは胃癌のリスクを評価する上で重要である。

近年の内視鏡技術の進歩により、病変やその背景を詳細に観察することが可能になっている。そのため、日常診療にて内視鏡は、腫瘍性病変の発見やその特徴の詳細な観察にとどまらず、*H. pylori* 感染の有無²⁹⁻³³ や胃癌リスクの評価³⁴⁻³⁸ にも用いられるようになった。

内視鏡技術について、私たちは以下の報告をした。上部消化管内視鏡所見については、噴門部に鳥肌様所見が認められることがあり、それは *H. pylori* 感染の指標になる³⁹。下部消化管内視鏡の精度指標については、新しい内視鏡システムとスコープを使用することは、無茎性鋸歯状病変 (sessile serrated lesion: 癌化のポテンシャルを有する良性腫瘍) の発見率を上昇させ、内視鏡検査時間の短縮につながった⁴⁰。新世代の内視鏡システムでは、インジゴカルミン色素を用いた方法は、大腸腺腫発見率が特殊光である狭帯域光観察 (narrow-band imaging: NBI) を用いた方法に比して高かった⁴¹。大腸腺腫発見率の高い内視鏡のエキスパートは近位結腸にある扁平な、微小 (5mm 以下) な腺腫をより多く発見していた⁴²。腰椎固定ベルトを患者に着用させ検査を行うと大腸内視鏡の挿入時間が短縮された⁴³。内視鏡検査に伴う偶発症については、上部消化管内視鏡後の悪心のリスク因子は鎮静に用いるペチジン塩酸塩の量と女性であった⁴⁴。鎮静下内視鏡の悪心は女性と上部・下部消化管内視鏡同日施行 (下部のみに比して) が関連していた⁴⁵。細径内視鏡スコープは通常径スコープに比して、修理を要する頻度が高かった⁴⁶。以上、私たちの研究も含め、内視鏡技術に関する研究は活発に行われている。

2013 年に京都で開催された日本消化器内視鏡学会にて、新しい胃炎の内視鏡分類である「京都分類」が提唱された^{38,47,48}。この内視鏡に基づく分類は *H. pylori* 感染と胃癌のリスクを評価することを目的としている。これまで、京都分類については、胃癌と

の関連性^{49,50}、特に多発癌との関連性が報告されている⁵¹。京都分類と胃癌リスクの指標⁵²や *H. pylori* 感染⁵³との関連性についての報告が認められるが、不明な点も多い。

本研究では京都分類を用いた胃炎内視鏡所見と *H. pylori* 感染や胃癌リスクの指標である血清抗 *H. pylori* 抗体 (*H. pylori* 抗体) や胃癌関連 SNP との関連性を検討し、臨床における有用性について評価を行った。

以下に京都分類を示す

京都分類の定義

内視鏡所見に基づく京都分類は、胃粘膜を評価し、胃癌発症の潜在的リスクを評価する目的にて作成された。この分類は、胃炎を 19 の内視鏡所見で表す。その内視鏡所見は、萎縮と腸上皮化生、皺襞腫大(皺襞蛇行)、鳥肌、びまん性発赤、regular arrangement of collecting venules (RAC)、地図状発赤、腺窩上皮過形成性ポリープ、黄色腫、粘膜腫脹、斑状発赤、陥凹型びらん、白濁粘液、ヘマチン、稜線状発赤、点状発赤、多発性白色扁平隆起、胃底腺ポリープ、隆起型びらんからなっている。それらの中で、①萎縮、②腸上皮化生、③皺襞腫大、④鳥肌は胃癌のリスクと関連しており、⑤びまん性発赤(± RAC)は *H. pylori* 感染状態と関連していると考えられている。京都分類においては、表 1 に示すように、京都スコアというスコアを定義しており、それ

は①-⑤の5項目からなり、その総計である⁴⁸。

①萎縮(木村竹本分類)

萎縮には「病理学的」萎縮と「内視鏡的」萎縮がある。病理学的萎縮とは腺組織の消失と定義されている⁵⁴。内視鏡的萎縮としては、木村竹本分類が精力的に研究されており、エビデンスが多い。京都分類は内視鏡的萎縮として木村竹本分類を採用している⁵⁵。Kimuraらは毛細血管網の可視化、低い粘膜の高さ、黄白色調を萎縮と定義し、一方、高い粘膜の高さを有するびまん性発赤を非萎縮の特徴としている。彼らは萎縮と非萎縮の境界を萎縮境界と呼び、その境界の位置により萎縮の程度を評価した(図1)。内視鏡的萎縮は病理学的萎縮とよく相関することが報告されている⁵⁶⁻⁵⁹。

京都分類において、萎縮なしとC1が萎縮スコア0、C2とC3が萎縮スコア1、O1からO3が萎縮スコア2と定義されている(表1)。

②腸上皮化生

腸上皮化生は一般的に病理学的腸上皮化生を指し、それらは胃癌の前癌病変として広く研究されている^{8,60}。京都分類における腸上皮化生は内視鏡的腸上皮化生のことであり、典型的には、灰白色調の扁平隆起として観察され、不規則な凹凸不整な表面を形成する(図2A)。絨毛様、白色調、粗な粘膜表面が腸上皮化生の内視鏡的診断に有益であると報告されている⁶¹。近年、NBIやblue laser imaging (BLI)、linked color imaging (LCI)といった画像強調内視鏡の進歩により、腸上皮化生の内視鏡的診

断の質が向上した⁶²⁻⁶⁶。また、拡大 NBI による white opaque substance や light blue crest といった内視鏡所見が病理学的腸上皮化生と関連していると報告されている^{67,68}。

京都分類において、腸上皮化生なしが腸上皮化生スコア 0、前庭部に限局する腸上皮化生が腸上皮化生スコア1、前庭部から体部に及ぶ腸上皮化生が腸上皮化生スコア 2 と定義されている(表 1)。腸上皮化生スコアの診断は白色光観察によってなされ、NBI や BLI、LCI、色素内視鏡による診断は含まれない。

③皺襞腫大

皺襞腫大は、主に胃体部大彎の皺襞が、胃内へ送気しても平坦化せず、5mm 以上の幅であることと定義されている(図 2C)。

京都分類において、皺襞腫大なしが皺襞腫大スコア 0、ありが皺襞腫大スコア1と定義されている(表 1)。

④鳥肌

鳥肌とは主に胃前庭部に認められる鳥肌様の多発性小結節と定義されている(図 2D)。インジゴカルミン散布によりより鮮明に観察される。リンパ濾胞の増生がその本態である⁶⁹。鳥肌は女性に優位であり、年齢と共に徐々に改善する⁷⁰⁻⁷³。

京都分類において、鳥肌なしが鳥肌スコア 0、ありが鳥肌スコア1と定義されている(表 1)。

⑤びまん性発赤(± regular arrangement of collecting venules)

びまん性発赤は主に胃体部の非萎縮粘膜に観察される、連続的な拡がりを持った均等な発赤調粘膜を指す(図 2E)。典型的な表層胃炎である⁵⁵。胃粘膜の炎症性変化により上皮毛細血管網のうっ血と拡張により粘膜表面が赤色となる⁷⁴。びまん性発赤の程度は内視鏡機器の設定に影響されるため、その客観的評価は若干困難で習熟を要する。

一方、RAC は内視鏡的に「胃体部に集合細静脈が規則的に配列する像」である。遠景では無数の点として、近景ではヒトデ状血管として観察される(図 2F)。

京都分類において、びまん性発赤なしがびまん性発赤スコア 0、軽度びまん性発赤、または、一部に RAC を認めるびまん性発赤がびまん性発赤スコア 1、高度びまん性発赤がびまん性発赤スコア 2 と定義されている(表 1)。

京都スコア

京都スコアは上記 5 個の内視鏡所見スコアの総計であり、0 から 8 に及ぶ(表 1)。高スコアは胃癌の高いリスクと *H. pylori* 感染を反映していると想定されている。

表 1 京都スコア

京都分類による内視鏡所見	スコア 0	スコア 1	スコア 2
萎縮(木村竹本分類)	なし、C1	C2、C3	O1-O3
腸上皮化生	なし	前庭部	体部と前庭部
皺襞腫大	なし	あり	-
鳥肌	なし	あり	-
びまん性発赤	なし	軽度(RAC+)	高度

図1 内視鏡的萎縮(木村竹本分類)

点線は萎縮境界を示す。

C1: 萎縮は前庭部に限局する。

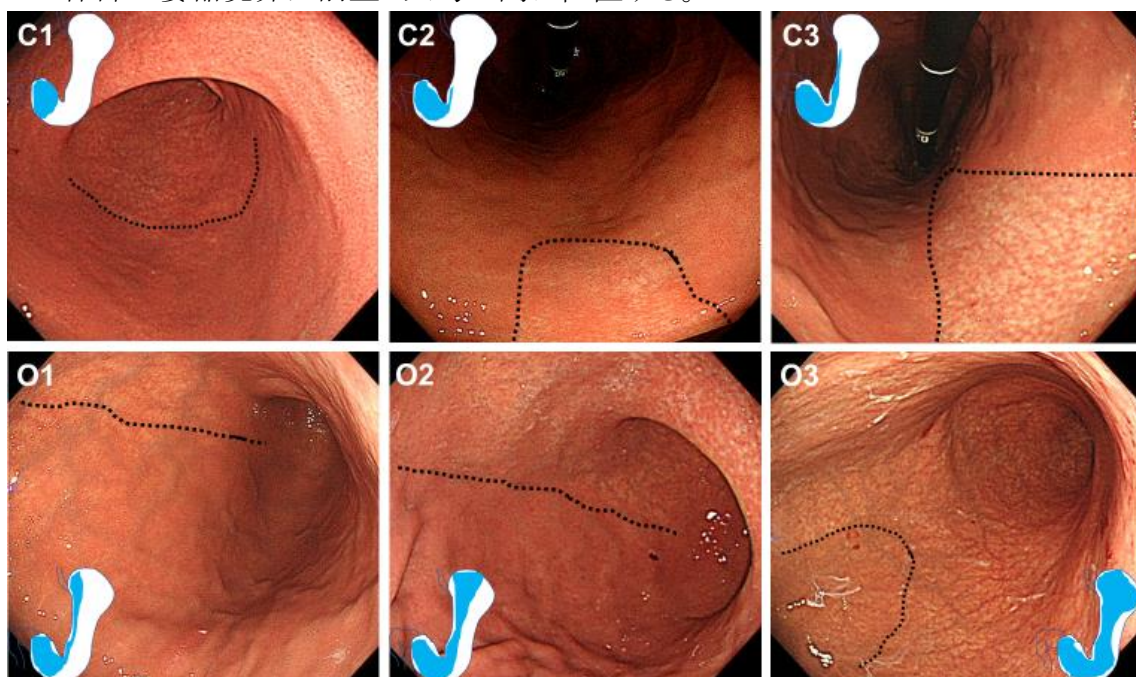
C2: 萎縮は前庭部から体部小彎の遠位部に限局する。

C3: 萎縮は前庭部から体部小彎の近位部に及ぶが噴門を越えない。

O1: 萎縮は前庭部から噴門を越えて大彎に及ぶ。体部の萎縮境界は小彎と前壁の間に位置する。

O2: 体部の萎縮境界は前壁に位置する。

O3: 体部の萎縮境界は前壁と大彎の間に位置する。



Toyoshima O *et al.* Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 466-477 ³⁸

図 2 京都分類の内視鏡所見

A: 腸上皮化生

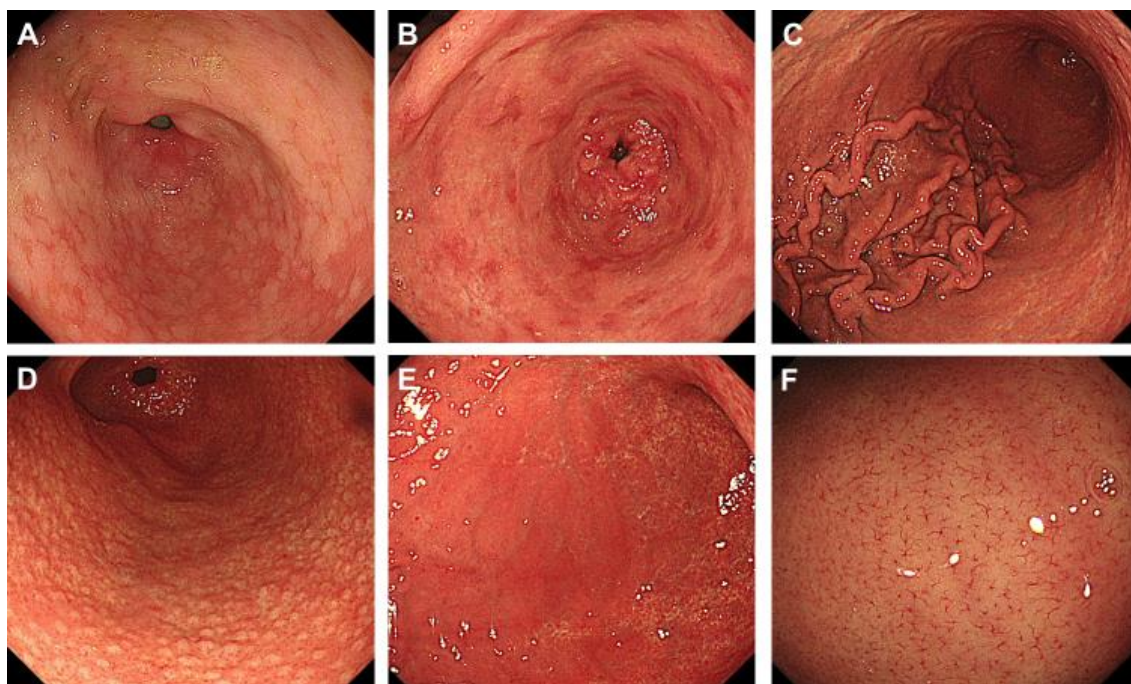
B: 地図状発赤

C: 皺襞腫大

D: 鳥肌

E: びまん性発赤

F: Regular arrangement of collecting venules (弱拡大像)



Toyoshima O *et al.* Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 466-477 ³⁸

第一章 京都分類を用いた内視鏡的胃炎診断と血清抗 *H. pylori* 抗体の関連性

緒言

H. pylori 感染診断は胃癌のリスクを評価する上でも重要である。日常診療において、*H. pylori* 感染の診断法には尿素呼気試験 (urea breath test: UBT)、血清抗 *H. pylori* 抗体 (*H. pylori* 抗体)、便 *H. pylori* 抗原、内視鏡、迅速ウレアーゼ試験、培養、病理などが用いられる。

中でも、UBT はその正診率の高さより、*H. pylori* 感染診断の最適な基準とされている^{6,75}。しかし、事前にプロトンポンプ阻害剤や抗生剤を中止する必要がある、絶食が必要である、5 分間の左側臥位を含む 10 分以上の検査時間を要する等、煩雑であるためスクリーニングには向いていない。

また、内視鏡時に生検で得た胃粘膜を updated Sydney system に基づき、病理学的に *H. pylori* 感染を診断する場合がある⁵⁴。Updated Sydney system は胃癌リスクとの関連性のエビデンスも多く、世界共通であり、最も望ましい検査であるが、侵襲的であるため、全ての患者に行うことは困難である^{6,75}。

一方、*H. pylori* 抗体測定は簡便で安価であるため、広くスクリーニングに利用されている。その他の *H. pylori* 抗体の利点としては、①胃内の変化に影響されにくい、②精度が比較的高い、③胃癌のリスクと関連している、といった点が挙げられる。

①胃内の変化に影響されにくい:例えば、消化管出血や萎縮性胃炎、胃 Mucosa associated lymphoid tissue リンパ腫、胃癌の時、あるいは、プロトンポンプ阻害剤や抗生剤の服用時は、*H. pylori* は低細菌量になるが、*H. pylori* 抗体はその影響を受けにくい^{6,76,77}。

②精度が比較的高い:*H. pylori* 抗体試験には感度・特異度が優れているものがある⁷⁸。本邦の日常診療で広く使用されている商業用 *H. pylori* 抗体キットである E プレート‘栄研’H.ピロリ抗体 II(体外診断用医薬品;承認番号 22200AMX00935000、栄研化学、東京、日本)(E プレート)は、良好な正診率(94.0%)と感度(95.2%)、特異度(92.6%)、陽性的中率(93.8%)、陰性的中率(94.3%)が製造販売元より報告されている⁷⁹。その際の、E プレートのカットオフ値は 10.0U/mL と規定されており、測定範囲は 3.0U/mL 以上 100.0U/mL 未満である。E プレートは検体希釈不要の直接酵素免疫測定法で、*H. pylori* 日本株を使用しており、*H. pylori* 日本株を識別するようデザインされている。そのため、日本人を対象とした大規模研究にも広く適用されている^{80,81}。

③胃癌のリスクと関連している:*H. pylori* 抗体は胃癌のリスクとも関連しており、陽性/陰性のカテゴリのみならず、抗体の値に注目すると良い。何故なら、高抗体価は Lauren 分類⁸²によるびまん性胃癌と、低抗体価は腸型胃癌に関連しているためである^{80,83-85}。また、*H. pylori* 抗体と血清ペプシノゲンを組み合わせること(ABC 分類)は、胃癌のリスク判定に有用であるというエビデンスがある^{6,86-88}。

一方、*H. pylori* 抗体の問題点の一つとして、*H. pylori* 抗体のカットオフ値 (E プレートでは 10.0U/mL) 陰性の症例には、*H. pylori* 感染陽性例が少なからず存在し⁸⁴、*H. pylori* 抗体カットオフ値陰性の症例の中でも抗体価が高値 (E プレートでは 3.0-9.9U/mL、以下、陰性高値と記す) の症例は低値の症例に比較して *H. pylori* 感染率が高く、その *H. pylori* 感染陽性者は胃癌のリスクが高いことが挙げられる⁸⁵。そのため、日常診療においては、陰性高値例では *H. pylori* 感染陽性者を同定することが重要である。

本邦では、保険診療において *H. pylori* 感染診断に内視鏡は必須であるため、*H. pylori* 感染診断時には、ほぼ全例に内視鏡が行われている。また、上記の理由で、*H. pylori* 抗体測定は日常診療で広く行われている。故に、内視鏡所見と *H. pylori* 抗体の関連性を知ることは実診療において有用である。【検討 1】では、*H. pylori* 抗体価により患者を群分けし、内視鏡所見を含むその特徴を比較した⁸⁹。*H. pylori* 陰性高値例の *H. pylori* 感染陽性者の特徴は不明な点が多いため、【検討 2】では *H. pylori* 陰性高値例の *H. pylori* 感染陽性者の内視鏡所見を含む臨床的特徴を検討した⁹⁰。

目的

京都スコアと *H. pylori* 抗体価の関連性を解明することを目的とした。上部消化管内

視鏡と *H. pylori* 抗体価を測定した患者を対象に、以下の調査を後ろ向きに横断的に
行った。

(1) *H. pylori* 抗体価による、京都スコアを含む内視鏡所見の相違を調査した。

(2) *H. pylori* 抗体陰性高値例の *H. pylori* 感染陽性者の京都スコアを含む臨床的特
徴を調査した。

【検討1】血清抗 *H. pylori* 抗体価に基づく内視鏡所見の特徴

対象と方法

1) 研究デザイン

後ろ向き横断研究

本研究は 2017 年 9 月 7 日に服部クリニック倫理委員会の承認を得た(承認番号: S1709-U08)。患者より書面にて同意書を得た。ヘルシンキ宣言の倫理的原則に則り全ての臨床調査は行われた。

2) 対象症例

2016 年 9 月から 2017 年 8 月までの期間にとよしま内視鏡クリニックにて上部消化管内視鏡と *H. pylori* 抗体を測定した連続する患者を対象とした。その中で、*H. pylori* 感染の評価が初めてであった患者を対象とした。*H. pylori* 除菌後の患者は含めなかった。胃癌と胃切除の既往者は除外した。内視鏡の適応は症状評価と上部消化管造影 Xp 異常所見、スクリーニング、上部消化管疾患サーベイランスであった。

H. pylori 抗体価は E プレートを用いて測定した。

対象を *H. pylori* 抗体価に基づき群分けした。*H. pylori* 抗体陰性、即ち *H. pylori* 抗体価 < 10.0U/mL のものにおいて、3.0-9.9U/mL のものは 3.0U/mL 未満のものに比して、*H. pylori* 感染率が高く、かつ、腸型胃癌のリスクが高い⁸⁵。また、Kishikawa ら⁸⁴は

既報にて、*H. pylori* 抗体 10.0U/mL 以上の患者の概ね半分になるよう、50.0U/mL を陽性高値と陽性低値のカットオフ値に設定している。そして、彼らは、10.0-49.9U/mL は腸型胃癌、50.0U/mL 以上をびまん性胃癌のリスクとして報告している。以上より、本研究では、*H. pylori* 抗体価により、3.0U/mL 未満を A 群(陰性低値)、3.0-9.9U/mL を B 群(陰性高値)、10.0-49.9U/mL を C 群(陽性低値)、50.0U/mL 以上を D 群(陽性高値)と、4 群に患者を分けた。

3) 上部消化管内視鏡

14 人の内視鏡専門医が検査を行った。内視鏡医は研究に先立ち、内視鏡所見について合同で検討を行った。内視鏡画像はファイリングシステムに記録され、内視鏡担当医が所見を入力した。別の内視鏡専門医が内視鏡画像を retrospective に見直した。2 人の内視鏡診断に乖離が認められた際は discussion により解決した。その内視鏡所見を元に京都スコアを算出した。

上部消化管内視鏡はオリンパス EVIS LUCERA ELITE システムとスコープ (GIF-HQ290 か GIF-H290Z) (オリンパス株式会社、東京、日本) を使用して行われた。主に、ミダゾラムと、あるいは、ペチジン塩酸塩を用い、意識下鎮静法にて行われた。

4) 調査項目

患者の *H. pylori* 抗体価と背景として年齢、性別、内視鏡適応を調査した。

5) 評価項目

主要評価項目は京都スコアとした。

副次評価項目は京都分類に含まれる内視鏡所見 (open-type 萎縮、腸上皮化生、皺襞腫大、鳥肌、びまん性発赤、RAC) とした。Open-type 萎縮とは木村竹本分類 O1-3 を意味する。

6) 統計解析

第一に、*H. pylori* 抗体価と年齢、性別、内視鏡適応、内視鏡所見の関連性について、連続変数については *H. pylori* 抗体価による 4 群間での比較を Kruskal-Wallis 検定にて、*H. pylori* 抗体価による 2 群間での比較を Steel-Dwass 検定にて行った。カテゴリ変数については、 χ^2 乗検定、あるいは、Cochran-Armitage 検定、多項ロジスティック回帰分析にて適切に評価した。

第二に、*H. pylori* 感染を予測する receiver operative characteristics (ROC) 曲線を作成し、ROC 曲線下面積 (AUC) を算出した。*H. pylori* 感染を予測するカットオフ値は正の対角線から ROC 曲線の最も遠い点である Youden index を用い評価された⁹¹。

次に、*H. pylori* 抗体陽性者 (C 群と D 群) においてサブグループ解析を行った。年

年齢による C 群と D 群の割合を Cochran-Armitage 検定を用い調査した。続いて、年齢、性別、内視鏡適応、内視鏡所見の *H. pylori* 抗体価に及ぼす影響を単変量解析した。連続変数については Mann-Whitney *U* 検定を用い、カテゴリ変数についてはフィッシャーの正確検定、あるいは、二項ロジスティック回帰解析を用いた。年齢については、40-59 歳を基準参照とした。最後に、独立して *H. pylori* 抗体価に関連している因子を識別するため、二項ロジスティック回帰分析にて多変量解析を行った。その際、単変量解析にて *P* 値が 0.1 未満の変数を解析した。

両側 *P* 値が 0.05 未満を統計学的に有意と判定した。解析はエクセル統計 version 3.20(株式会社社会情報サービス、東京、日本)を用いて行った。

結果

1) 患者背景

882 人が登録され、4 人に胃癌の既往があり、4 人に胃切除の既往があり除外した。最終的に 874 人が解析された(図 3)。本研究の対象の年齢は 16-95 歳で平均 48.3 歳(標準偏差 13.8)だった。38.4%が男性だった。A 群は 612 人(70.0%)、B 群は 141 人(16.1%)、C 群は 76 人(8.7%)、D 群は 45 人(5.1%)だった(図 3、表2)。

H. pylori 抗体価と患者背景因子との関連性の解析では、平均年齢は A 群が 47.8 歳、B 群が 47.1 歳、C 群が 52.5 歳、D 群が 50.9 歳だった。C 群は A 群と B 群に比し、有意に高齢であった(A 群; $P=0.018$ 、B 群; $P=0.025$ 、Steel-Dwass 検定)。性別や内視鏡適応に、*H. pylori* 抗体価による違いはなかった(表 2)。

図 3 患者のフローチャート

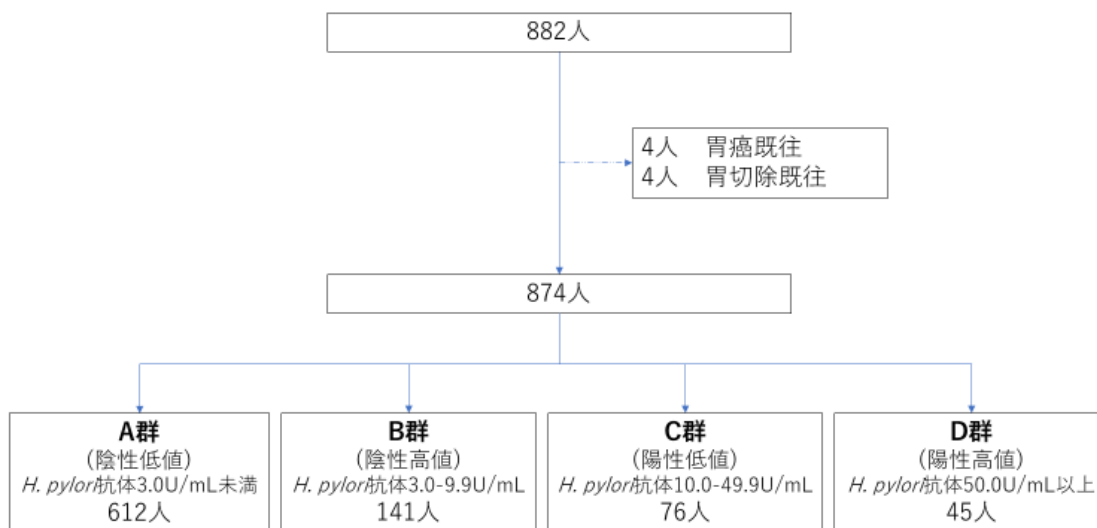


表2 患者背景

群	全体	A	B	C	D	P 値
<i>H. pylori</i> 抗体価, U/mL		< 3	3-9.9	10-49.9	≥ 50	
N	874	612	141	76	45	
男性, %	38.4	39.4	34.0	43.4	31.1	0.36*
年齢, 連続変数, 平均	48.3 (13.8)	47.8 (13.1)	47.1 (14.9)	52.5 (15.8)	50.9 (14.3)	0.010 [†]
年齢, カテゴリ変数						0.002 [‡]
< 40 歳	233	167	43	15	8	
40-59 歳	473	342	70	33	28	
≥ 60 歳	168	103	28	28	9	
内視鏡適応						0.52 [§]
症状評価	415	295	65	36	19	
上部消化管造影 異常所見	93	60	14	12	7	
スクリーニング	227	165	39	14	9	
上部消化管疾患 サーベイランス	139	92	23	14	10	

()内は標準偏差を表示

P 値は A、B、C、D 群の 4 群間で χ^2 乗検定*、Kruskal-Wallis 検定[†]、Cochran-Armitage 検定[‡]、多項ロジスティック回帰分析[§]にて計算された。

2) 血清抗 *H. pylori* 抗体価と内視鏡所見の関連性

表3に *H. pylori* 抗体価による内視鏡所見の関連性を示す。対象全体の京都スコアの平均(標準偏差)は0.43(1.09)だった。京都スコアの平均(標準偏差)はA群が0.11(0.57)、B群が0.43(0.95)、C群が1.92(1.72)、D群が2.33(1.45)だった。京都スコアはB群がA群より高く($P < 0.001$ 、Steel-Dwass 検定)、C群とD群がB群より高かった($P < 0.001$ 、Steel-Dwass 検定)。

Open-type 萎縮と腸上皮化生、皺襞腫大、鳥肌、びまん性発赤は高 *H. pylori* 抗体価と関連していた。一方、RAC は低 *H. pylori* 抗体価と関連していた。

京都スコアと *H. pylori* 抗体に基づく *H. pylori* 感染を予測する ROC 曲線を作成した(図 4)。京都スコアはカットオフ値 1 で AUC が 0.94(95%信頼区間 0.91-0.96)、*H. pylori* 抗体はカットオフ値 7.7 で AUC が 0.98(95%信頼区間 0.97-0.99)であった。

表 3 血清抗 *H. pylori* 抗体価に基づく内視鏡所見

	全体	A 群	B 群	C 群	D 群	P 値
<i>H. pylori</i> 抗体 U/mL		< 3	3-9.9	10-49.9	≥ 50	
N	874	612	141	76	45	
京都スコア (標準偏差)	0.43 (1.09)	0.11 (0.57)	0.43 (0.95)	1.92 (1.70)	2.33 (1.45)	< 0.001*
Open-type 萎縮, %	7.4	1.8	7.8	27.6	48.9	< 0.001 [†]
腸上皮化生, %	5.3	1.3	5.0	25.0	26.7	< 0.001 [†]
皺襞腫大, %	2.9	1.0	0.7	15.8	13.3	< 0.001 [†]
島肌, %	1.7	0.2	0.7	3.9	22.2	< 0.001 [†]
びまん性発赤, %	3.5	0.7	2.1	19.7	20.0	< 0.001 [†]
RAC, %	53.8	61.4	53.2	21.1	6.7	< 0.001 [†]

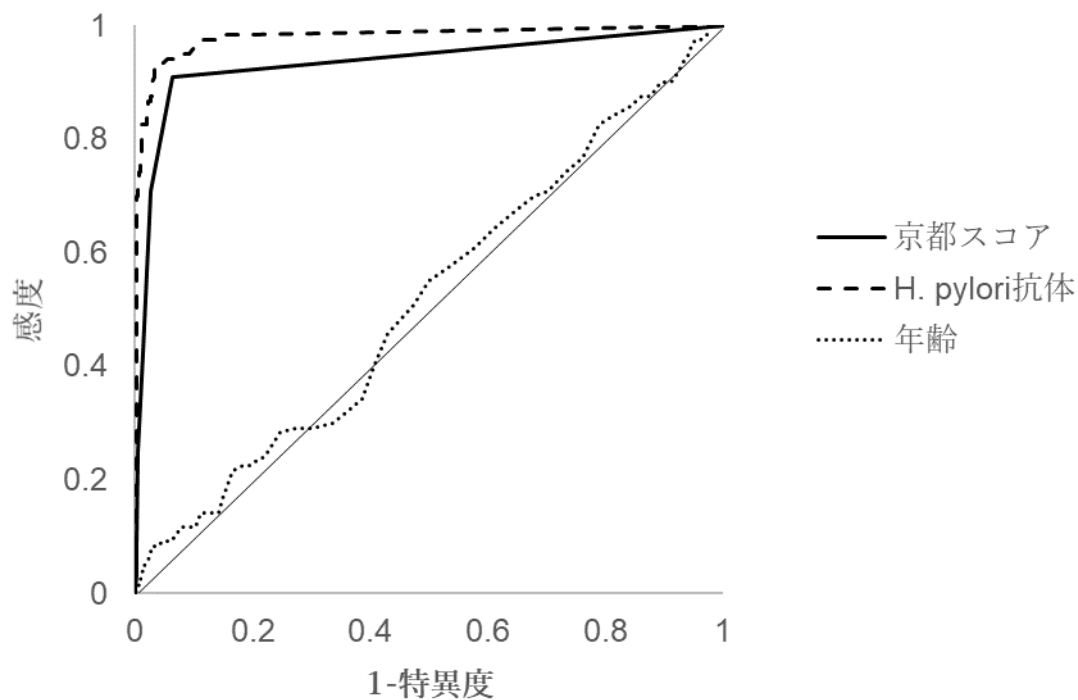
P 値は A、B、C、D 群間で Kruskal-Wallis 検定*か Cochran-Armitage 検定[†]にて計算された。

RAC: regular arrangement of collecting venules.

図4 *H. pylori* 感染を予測する Receiver operative characteristics 曲線

Receiver operative characteristics 曲線は 874 人の患者の京都スコア、*H. pylori* 抗体価、年齢に基づく。

尿素呼気試験陽性を *H. pylori* 感染陽性と定義した。但し、京都スコア 0 かつ *H. pylori* 抗体 < 3.0U/mL は UBT 未測定で、*H. pylori* 感染陰性と診断し、京都スコア ≥ 2 かつ *H. pylori* 抗体 ≥ 10.0 U/mL は UBT 未測定で、*H. pylori* 感染陽性と診断した。*H. pylori* 抗体 < 3.0U/mL は 2.9U/mL、*H. pylori* 抗体 ≥ 100.0 U/mL は 100.0U/mL として計算した。



3) 血清抗 *H. pylori* 抗体陽性者におけるサブグループ解析

H. pylori 抗体陽性者において、低抗体価(C 群)と高抗体価(D 群)の患者背景や内視鏡所見の違いを調査した。60 歳以上では 40-59 歳と比較して、高抗体価(D 群)の割合が低かった(オッズ比:0.38、95%信頼区間:0.15-0.94、 $P=0.035$)。40 歳未満では 40-59 歳と比較して、高抗体価(D 群)の割合に有意差がなかった(オッズ比:0.63、95%信頼区間:0.23-1.7、 $P=0.36$)。高抗体価(D 群)は open-type 萎縮($P=0.018$)と鳥肌($P=0.004$)の頻度が高く、RAC($P=0.040$)の頻度が低かった。

表 4 に多変量解析の結果を示す。高抗体価(D 群)では年齢 60 歳以上が少なく(オッズ比:0.24、 $P=0.009$)、鳥肌(オッズ比:7.1、 $P=0.009$)と open-type 萎縮(オッズ比:3.9、 $P=0.008$)が多かった。

H. pylori 抗体価 A、C、D 群における典型的な内視鏡所見を図 5 に示す。

表 4 患者背景因子と内視鏡所見が *H. pylori* 高抗体価に与える影響についての多変量解析

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢 40 歳未満*	0.69	0.21-2.2	0.54
年齢 60 歳以上*	0.24	0.083-0.70	0.009
Open-type 萎縮	3.9	1.4-10	0.008
鳥肌	7.1	1.6-31	0.009
Regular arrangement of collecting venules	0.36	0.088-1.5	0.16

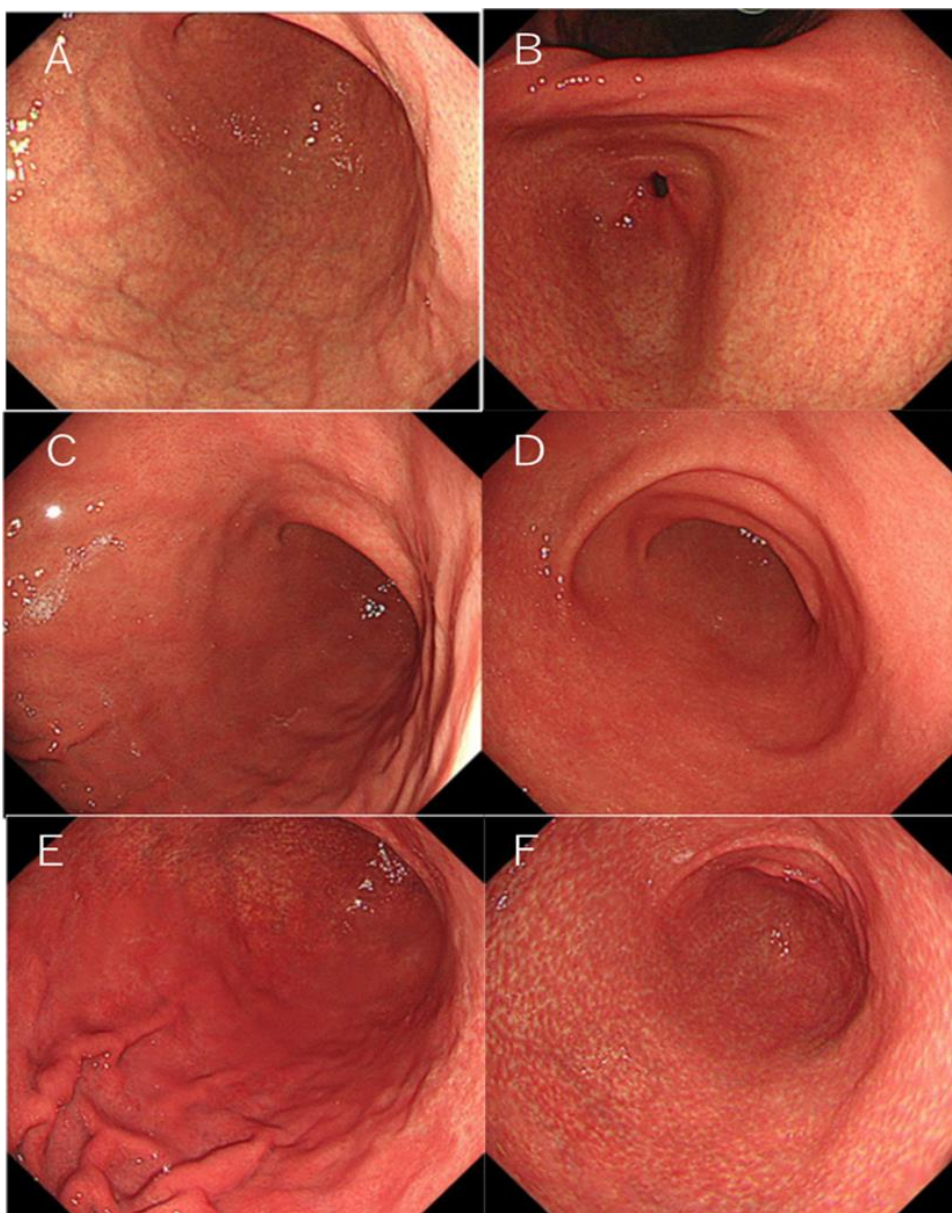
* オッズ比は 40-59 歳を基準参照として算出
P 値は二項ロジスティック回帰分析を用いて計算された。

図5 *H. pylori* 抗体価各群における典型的な内視鏡所見

A, B) A群。20歳代女性。*H. pylori* 抗体<3.0U/mL。京都スコア0。萎縮なし、腸上皮化生なし、皺襞腫大なし、鳥肌なし、びまん性発赤なし、RACあり

C, D) C群。30歳代女性。*H. pylori* 抗体25.5/mL。京都スコア2。萎縮C2、腸上皮化生なし、皺襞腫大なし、鳥肌なし、びまん性発赤軽度

E, F) D群。50歳代女性。*H. pylori* 抗体 \geq 100/mL。京都スコア6。萎縮O2、腸上皮化生なし、皺襞腫大あり、鳥肌あり、びまん性発赤高度



Toyoshima O *et al.* Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody titer and its association with gastric nodularity, atrophy, and age: A cross-sectional study. *World J Gastroenterol.* 2018; 24: 4061-4068⁸⁹より改変

【検討 2】血清抗 *H. pylori* 抗体陰性高値患者の内視鏡所見による *H. pylori* 感染診断

H. pylori 抗体価は経時的に変化する。小児では *H. pylori* 感染例であっても、*H. pylori* 抗体価は低い。その後、抗体価は年齢と共に上昇するが、高齢になると減少する。そのため、*H. pylori* 抗体のカットオフ値陰性例であっても、*H. pylori* に感染していることがある⁸⁴。カットオフ値陰性例の中でも抗体価が比較的高値(以下、陰性高値と記す、検討 1 の B 群に相当する)の症例は低値の症例(検討 1 の A 群に相当する)に比較して *H. pylori* 感染率が高い。また、カットオフ値陰性例の胃癌のほとんどが *H. pylori* 感染陽性者である⁸⁵。そのため、陰性高値症例における *H. pylori* 感染診断は重要である。これを内視鏡所見で診断可能か検討した。

対象と方法

1) 研究デザイン

後ろ向き横断研究

本研究は 2017 年 9 月 7 日に服部クリニック倫理委員会の承認を得た(承認番号: S1709-U08)。患者より書面にて同意書を得た。ヘルシンキ宣言の倫理的原則に則り全ての臨床調査は行われた。

2) 対象症例

2016年9月から2017年5月までの期間にとよしま内視鏡クリニックにて上部消化管内視鏡を受け、*H. pylori* 抗体を E プレートにて測定し、抗体価が 3.0-9.9U/mL(陰性高値)である、連続する患者を対象とした。その中で、*H. pylori* 感染の評価が初めてであった患者を対象とした。*H. pylori* 除菌後の患者は含めなかった。胃癌と胃切除の既往者は除外した。内視鏡の適応は症状評価と上部消化管造影 Xp 異常所見、スクリーニング、上部消化管疾患サーベイランスであった。

本研究では、対象患者を UBT の結果を以って、*H. pylori* 感染陽性者と陰性者の 2 群に分けた。

3) 上部消化管内視鏡

検討 1 と同様

4) 尿素呼気試験

UBT には ^{13}C (ピロニック 100mg; 大日本住友製薬株式会社、大阪、日本)を用いた。検査前に、プロトンポンプ阻害薬と抗生剤は 2 週間中止した。3.0‰がカットオフ値であり、カットオフ値以上を *H. pylori* 感染陽性と判定した。

5) 調査項目

患者の *H. pylori* 抗体価と UBT を、また、患者背景として年齢、性別、body mass index (BMI)、胃癌家族歴、喫煙、飲酒を調査した。家族歴は第一度近親者とした。喫煙はブリンクマン指数 400 以上をありとした。飲酒は、現在一日日本酒一合相当以上をありとした。

6) 評価項目

主要評価項目は京都スコアとした。

副次評価項目は京都分類に含まれる内視鏡所見(萎縮スコア、腸上皮化生スコア、皺襞腫大スコア、鳥肌スコア、びまん性発赤スコア)とした。

7) 統計解析

第一に、年齢と性別、BMI、胃癌家族歴、喫煙、飲酒、*H. pylori* 抗体価、内視鏡所見が *H. pylori* 感染に及ぼす影響について、連続変数については Mann-Whitney *U* 検定を用い、カテゴリ変数についてはフィッシャーの正確検定を用い、単変量解析をした。続いて、独立して *H. pylori* 抗体価に関連している因子を識別するため二項ロジスティック回帰分析にて多変量解析を行った。その際、単変量解析にて *P* 値が 0.1 未満の変数を解析した。

次に、*H. pylori* 感染を予測する ROC 曲線を作成し、AUC を算出した。*H. pylori* 感染を予測するカットオフ値は Youden index を用い評価された⁹¹。χ² 乗検定を用い AUC を比較した。

両側 *P* 値が 0.05 未満を統計学的に有意と判定した。解析はエクセル統計 version 3.20 を用いて行った。

結果

1) 患者背景

表 5 に本研究の患者背景を示す。胃切除後の 1 名が除外され、136 人が登録された。平均年齢は 46.4 歳、男性が 39.0%を占め、BMI 平均が 21.9kg/m² だった。*H. pylori* 抗体価は平均 5.25U/mL、京都スコアは平均 0.66 だった。23 人(16.9%)が *H. pylori* 陽性と判定された。

表 5 患者背景

N	136
患者背景	
年齢、歳	46.4 (14.3)
男性	53 (39%)
Body mass index、kg/m ²	21.9 (3.54)
胃癌家族歴	12 (8.8%)
喫煙	4 (2.9%)
飲酒	25 (18.4%)
検査値	
<i>H. pylori</i> 抗体、U/mL	5.25 (1.78)
尿素呼気試験、%	3.8 (9.7)
内視鏡所見	
京都スコア	0.66 (1.18)
萎縮	0.37 (0.68)
腸上皮化生	0.10 (0.31)
皺襞腫大	0.04 (0.19)
鳥肌	0.01 (0.12)
びまん性発赤	0.14 (0.35)

()内は標準偏差を表示

2) *H. pylori* 感染と関連する因子の解析

H. pylori 陽性者(23 人)と陰性者(113 人)の比較において、陽性者は有意に高齢で BMI が高く、*H. pylori* 抗体価が高かった(表 6)。また、*H. pylori* 陽性者は陰性者に比し、京都スコアが高く(2.39 vs. 0.31、 $P<0.001$)、また、萎縮、腸上皮化生、皺襞腫大、鳥肌、びまん性発赤スコアも全て有意に高かった。

H. pylori 抗体陰性高値例における *H. pylori* 陽性者と陰性者の典型的な内視鏡所見を図 6 に示す。

H. pylori 感染を予測する因子として年齢、BMI、*H. pylori* 抗体価、京都スコアを多変量解析した(表 7)。京都スコアが独立して *H. pylori* 感染と関連していた(オッズ比:4.23、95%信頼区間:2.33-7.67、 $P<0.001$)。

表 6 *H. pylori* 感染との関連性の単変量解析

	<i>H. pylori</i> 陽性	<i>H. pylori</i> 陰性	<i>P</i> 値
N	23	113	
患者背景			
年齢、歳	54.2 (15.2)	44.9 (13.7)	0.006*
男性	30%	41%	0.48 [†]
Body mass index、kg/m ²	23.8 (4.94)	21.5 (3.07)	0.028*
胃癌家族歴	13.0%	8.0%	0.43 [†]
喫煙	0.0%	0.0%	1.0 [†]
飲酒	17.4%	18.6%	1.0 [†]
検査値			
<i>H. pylori</i> 抗体、U/mL	5.97 (2.04)	5.11 (1.70)	0.048*
尿素呼気試験、‰	21.2 (14.3)	0.3 (0.4)	<0.001*
内視鏡所見			
京都スコア	2.39 (1.34)	0.31 (0.77)	<0.001*
萎縮	1.22 (0.74)	0.19 (0.51)	<0.001*
腸上皮化生	0.39 (0.50)	0.04 (0.21)	<0.001*
皺襞腫大	0.17 (0.39)	0.01 (0.09)	<0.001*
鳥肌	0.09 (0.29)	0.00 (0.00)	0.002*
びまん性発赤	0.52 (0.51)	0.06 (0.24)	<0.001*

()内は標準偏差を表示

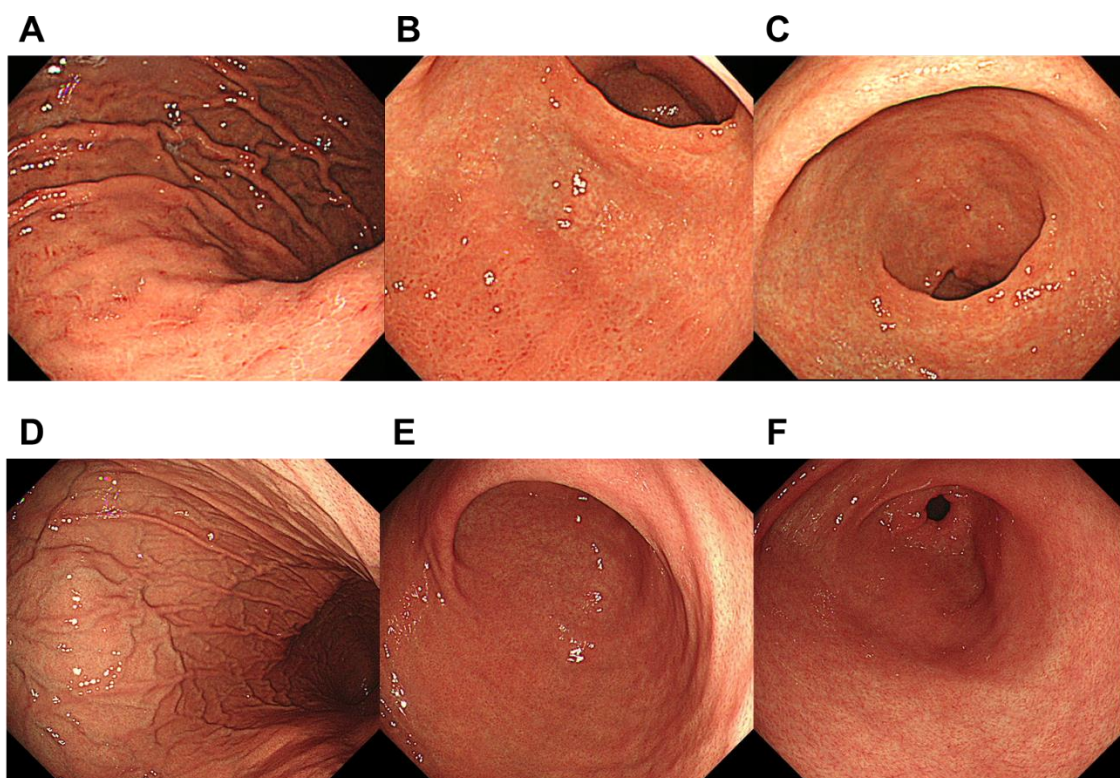
尿素呼気試験陽性者を *H. pylori* 陽性、陰性者を *H. pylori* 陰性と定義した。

P 値は Mann-Whitney *U* 検定*かフィッシャーの正確検定[†]にて計算された。

図6 *H. pylori* 抗体陰性高値例における *H. pylori* 陽性者と陰性者の典型的な内視鏡所見

A-C) *H. pylori* 陽性。80歳代女性。*H. pylori* 抗体 4.7U/mL、尿素呼気試験 7.3‰、京都スコア 6。萎縮 O3、腸上皮化生前庭部あり、皺襞腫大あり、鳥肌なし、びまん性発赤重度

D-F) *H. pylori* 陰性。30歳代女性。*H. pylori* 抗体 5.7U/mL、尿素呼気試験 1.2‰、京都スコア 0。萎縮なし、腸上皮化生なし、皺襞腫大なし、鳥肌なし、びまん性発赤なし、RACあり



Toyoshima O *et al.* *Helicobacter pylori* infection in subjects negative for high titer serum antibody. *World J Gastroenterol.* 2018; 24: 1419-1428⁹⁰

表 7 *H. pylori* 感染を予測する多変量解析

	オッズ比	95%信頼区間	<i>P</i> 値
年齢、1 歳毎	0.98	0.93-1.03	0.49
Body mass index	1.06	0.90-1.24	0.50
<i>H. pylori</i> 抗体	1.21	0.87-1.68	0.26
京都スコア	4.23	2.33-7.67	<0.001

P 値は二項ロジスティック回帰解析にて計算された。

3) *H. pylori* 感染を予測する receiver operative characteristics 曲線

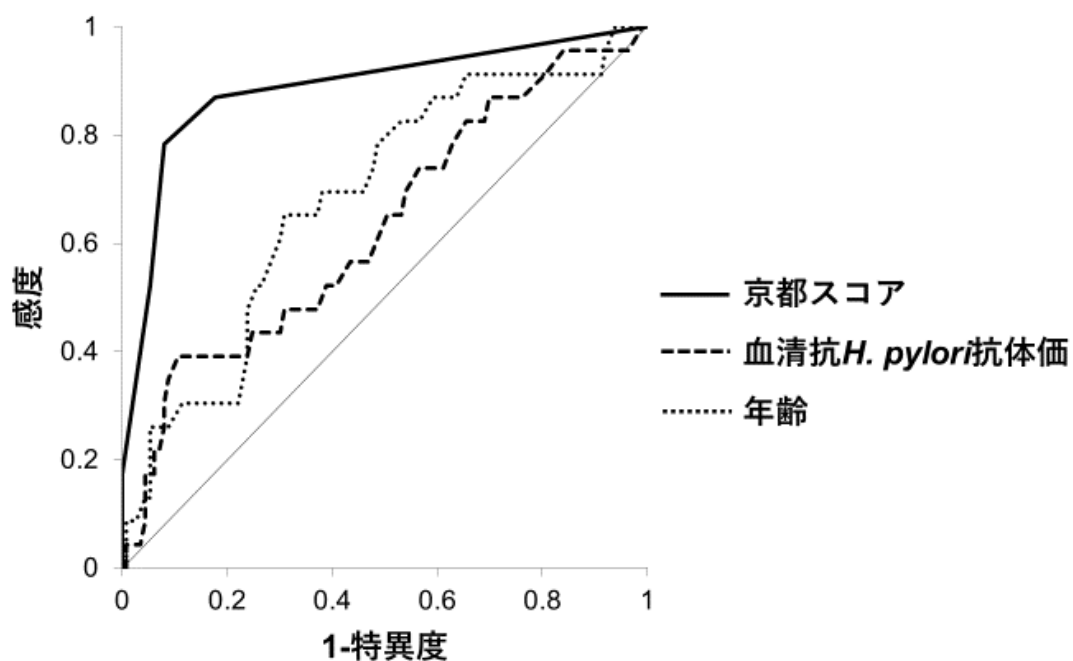
AUC は京都スコアが 0.89 (95%信頼区間:0.80-0.97、 $P<0.001$)、年齢が 0.68 (95%信頼区間:0.56-0.80、 $P=0.003$)、BMIが 0.65 (95%信頼区間:0.52-0.77、 $P=0.026$)、*H. pylori* 抗体価が 0.63 (95%信頼区間:0.50-0.76、 $P=0.051$)であった。*H. pylori* 感染と関連する京都スコアのカットオフ値は 2 であった。京都スコアと年齢、*H. pylori* 抗体価について、*H. pylori* 感染を予測する ROC 曲線を図 7 に示す。

図7 *H. pylori* 抗体陰性高値例における *H. pylori* 感染を予測する Receiver operative

characteristics 曲線

Receiver operative characteristics 曲線は *H. pylori* 抗体陰性高値である 136 人の患者の京都スコア、*H. pylori* 抗体価、年齢に基づく。

尿素呼気試験陽性を *H. pylori* 感染陽性と定義した。



Toyoshima O *et al.* *Helicobacter pylori* infection in subjects negative for high titer serum antibody. *World J Gastroenterol.* 2018; 24: 1419-1428⁹⁰

考察

本研究の主要な結果は、京都スコアは *H. pylori* 抗体が上昇すると共に増加したことである。京都スコアは、萎縮や腸上皮化生、皺襞腫大、鳥肌、びまん性発赤 (\pm RAC) の内視鏡的胃炎所見 5 項目からなるが、全ての項目が *H. pylori* 抗体価と関連していた。内視鏡所見は病理所見との乖離があり主観性に乏しいという評価がある一方、近年の内視鏡の技術発展により正確な評価ができるようになってきたとも言われている^{33,62}。以前、私たちは内視鏡医内および内視鏡医間のカッパ値を計測した。それぞれ、0.93 および 0.89 であり、一致度は excellent であった⁵³。本研究では、京都分類を用いた内視鏡所見が *H. pylori* 抗体価という客観的な指標と関連していることが明らかになり、内視鏡胃炎所見の *H. pylori* 感染診断における有用性が示された。

京都スコアに含まれる内視鏡所見について、*H. pylori* 感染の診断精度が報告されており、表 8 にまとめた^{30,32,33,92-94}。中でも、皺襞腫大は *H. pylori* 現感染に対し良好な陽性的中率 (positive predictive value: PPV) (56.2-86.0%) を示した。鳥肌は低い感度 (6.4-32.1%) だが、優良な特異度を有した (95.8-98.8%)。びまん性発赤は良好な PPV (65.6-91.5%) であった。RAC は *H. pylori* 非感染に高い感度 (86.7-100%) を示した。萎縮は現感染に対する診断オッズ比が大きく (8.7-21.6)、腸上皮化生は中等度 (4.3) であると報告されている^{29,33}。また、萎縮スコアが上昇すると *H. pylori* 感染率が上昇することも報告されている⁹⁵。以上より、これらの内視鏡所見が *H. pylori* 感染と関

連しているため、京都スコアも *H. pylori* 感染と関連していると考えられる。

一方、以前、私たちは、京都スコアと *H. pylori* 抗体価に基づく *H. pylori* 感染率を、868 人(平均 48 歳)を対象として調査した⁹⁶。その際の *H. pylori* 感染は UBT 陽性を以って診断した。背景としては、対象全体の *H. pylori* 感染率は 14.1%であり、京都スコア 0、1、2 以上の感染率はそれぞれ 1.5%、45%、82%であり、*H. pylori* 抗体価<3.0、3.0-9.9、10.0-49.9、 ≥ 50.0 U/mL の感染率はそれぞれ、0.3%、12%、81%、98%であった(表 9)。表 9 に示すように、京都スコアが同一でも *H. pylori* 抗体価が上昇すると感染率が上昇し、同様に、*H. pylori* 抗体価が同群でも京都スコアが上昇すると感染率が上昇した。即ち、京都スコアを用いた内視鏡診断と *H. pylori* 抗体価を組み合わせて評価することにより、より精度の高い *H. pylori* 感染診断が可能になることを報告した。本研究においても、京都スコアは *H. pylori* 抗体と関連しているが、京都スコアと *H. pylori* 抗体価は共に上昇すると感染率が上がることが寄与している可能性がある。

次に、*H. pylori* 抗体陽性者の検討において、高抗体価と関連していた項目は鳥肌と open-type 萎縮、年齢 40-59 歳(60 歳以上と比較して)であった。血清抗体価は、細菌量が多い時に強い免疫反応を起こし、高くなる⁹⁷。また、*H. pylori* 抗体価は胃前庭部の *H. pylori* 生息や組織学的好中球活動との関連が証明されている^{98,99}。

鳥肌の本態はリンパ濾胞の増生であり、胃粘膜の組織学的胃炎(好中球活動や慢

性炎症)と関連しており、高炎症状態と関連があることが解明されている^{69,70,72}。そのため、鳥肌は高抗体価と関連していると考えられる。また、高抗体価はびまん性胃癌のリスクであること^{80,100}や、びまん性癌は粘膜の高炎症(特に、若い患者で、鳥肌を有する場合)と関連していること^{101,102}が報告されており、本研究の結果と一致する。

一方、萎縮も炎症と関連が示されており、高抗体価になることと矛盾しない¹⁰³。

H. pylori 抗体価は経時的に変化する。*H. pylori* 感染例では、小児では *H. pylori* 抗体価は低い。その後、抗体価は上昇して、高齢になると減少してくることが報告されている⁸⁴。また、除菌により *H. pylori* 抗体価は低下することも知られており、除菌成否の判定にも有効である¹⁰⁴。*H. pylori* の慢性感染は胃粘膜萎縮を起し、年齢と共に腸上皮化生に進展する¹⁰⁵。そして、腸上皮化生を来たした胃粘膜は *H. pylori* が生息しにくい^{106,107}。本研究では60歳以上で抗体価が低下しているが、年齢と共に腸上皮化生が発生し、菌量が減少し、抗体価が減少することが寄与していると考えられる。

最後に、本研究は、*H. pylori* 抗体陰性高値例において、京都スコア 2 以上は *H. pylori* 感染予測の AUC は 0.89 (95%信頼区間:0.80-0.97、 $P<0.001$) であり、感染予測に有用であることを証明した。このことは、内視鏡所見より *H. pylori* 感染を一定の正確性を以って診断できることを示したことになる。本研究では、陰性高値例における *H. pylori* 感染者は 17%と、無視の出来ない割合であった。Kiso らは、抗体陰性(E プレ

ート<10.0U/mL)例における胃癌の94%は *H. pylori* 陽性者であり、抗体陰性者における *H. pylori* 感染は高抗体価と関連していることを報告している⁸⁵。よって、陰性高値例の *H. pylori* 感染者を特定することは重要である。先述したように、京都スコアに含まれる内視鏡所見は *H. pylori* 感染と関連があり、このことが京都スコアの感染診断の正確さに寄与していると考えられる。

本研究には、いくつかの限界がある。

H. pylori 陰性者には、未感染、除菌治療後、偶然除菌(抗生剤の投与などにより偶然除菌されたケース)、自然消滅、自己免疫性胃炎が含まれる。自然消滅は、胃萎縮や腸上皮化生が進展し、*H. pylori* が胃から自然に消滅することを意味する。自然消滅と自己免疫性胃炎は胃癌のリスクが高いことが知られている^{38,108,109}。血清 *H. pylori* 抗体とペプシノゲンを組み合わせたABC分類のD群は *H. pylori* 陰性者であり、偶然除菌、自然消滅、自己免疫性胃炎の症例を含む^{84,86,87,109}。ABC分類のD群はA群と比較して京都スコアが有意に高く(5.13 vs. 2.14)¹¹⁰、*H. pylori* 陰性者に京都スコアが高い集団が含まれていることが示唆される。今回の検討では、除菌治療後の症例を除いているが、未感染、偶然除菌、自然除菌、自己免疫性胃炎について評価を行っていない。将来、*H. pylori* 感染状態をより詳細に考慮した検討を行うことが望ましい。

本研究は年齢が46.4-48.3歳と比較的若く、女性が61.0-61.6%と比較的多い集団

を調査している。将来、年齢・性別によるバイアスを考慮した調査が望まれる。UBT を *H. pylori* 感染の診断基準としたが、UBT も診断精度が 100%ではない。*H. pylori* 抗体の成績は、適切な抗体とカットオフ値を使用することにより上昇する¹¹¹。本研究は日本人株に対する抗体(Eプレート)を使用し、主に日本人を対象として調査しているが、今後その他の地域での検証が必要である。*H. pylori* 抗体は non-*H. pylori Helicobacter* (*Helicobacter suis* や *Helicobacter felis* 等) や cytotoxin associated gene A 陽性株の影響を受けると報告されている^{112,113} が、それらについての検討はされていない。今後、これらの点を踏まえた検討が望まれる。

以上より、*H. pylori* 感染診断には *H. pylori* 抗体、UBT に加え、京都スコアを用いた内視鏡所見が有用であった。実臨床において、*H. pylori* 感染診断は、複数の modality を使用し、その modality の特性を鑑み、総合的に判断することが重要である。今後、実診療において、各 modality の最適な利用についての研究が望まれる。

表 8 京都分類の *H. pylori* 感染診断における精度

内視鏡所見	著者、年	対象数	感度	特異度	PPV	NPV
<i>H. pylori</i> 現感染診断						
皺襞腫大	Kato ら ³⁰ 、2013	275	58.5	79.5	76.9	62.2
皺襞腫大	Mao ら ³² 、2016	256	60.2	92.3	86.0	74.6
皺襞腫大	Yoshii ら ³³ 、2019	498	23.1	96.6	56.2	87.0
鳥肌	Laine ら ⁹² 、1995	52	32.1	95.8	90.0	54.8
鳥肌	Kato ら ³⁰ 、2013	275	5.3	98.8	75.0	59.4
鳥肌	Yoshii ら ³³ 、2019	498	6.4	98.3	41.7	84.9
びまん性発赤	Kato ら ³⁰ 、2013	275	83.4	66.9	73.8	78.4
びまん性発赤	Mao ら ³² 、2016	256	57.5	95.8	91.5	74.7
びまん性発赤	Yoshii ら ³³ 、2019	498	60.0	94.7	65.6	93.3
<i>H. pylori</i> 未感染診断						
RAC	Yagi ら ⁹³ 、2002	557	91.1	97.9	95.0	96.2
RAC	Kato ら ³⁰ 、2013	275	93.6	48.0	87.0	66.8
RAC	Mao ら ³² 、2016	256	86.7	90.2	87.5	89.6
RAC	Garces-Duran ら ⁹⁴ 、2019	140	100.0	49.0	47.3	100.0

PPV: 陽性的中率、NPV: 陰性的中率、RAC: regular arrangement of collecting venules.

表 9 *H. pylori* 抗体価と京都スコアに基づく *H. pylori* 感染率

<i>H. pylori</i> 抗体価	<3.0U/mL	3.0-9.9 U/mL	10.0-49.9 U/mL	≥50.0 U/mL	全体
京都スコア 0	0% (0/578)*	0.9% (1/107)	36.8% (7/19)	75.0% (3/4)	1.6% (11/708)
京都スコア 1	0% (0/19)	35.7% (5/14)	84.6% (11/13)	100% (9/9)	45.5% (25/55)
京都スコア ≥2	13.3% (2/15)	62.5% (10/16)	100% (42/42)†	100% (32/32)†	81.9% (86/105)
全体	0.3% (2/612)	11.7% (16/137)	81.1% (60/74)	97.8% (44/45)	14.1% (122/868)

尿素呼気試験(UBT)陽性を感染陽性と判定した。

* UBT 未測定、感染陰性と診断。

† UBT 未測定、感染陽性と診断。

第二章 内視鏡所見と胃癌関連一塩基多型の関連性

緒言

胃癌の遺伝子的素因としては遺伝性癌症候群、癌関連一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP)、家族歴が報告されている¹⁰⁻¹⁵。遺伝性癌症候群には遺伝性びまん性胃癌 (関連遺伝子: *CDH1*)、リンチ症候群 (関連遺伝子: *MLH1*、*MSH2*、*MSH3*、*MSH6*、*TGFBR2*、*PMS1*、*PMS2*)、家族性腺腫性ポリポーシス (関連遺伝子: *APC*) がある¹¹⁴。癌関連 SNP の遺伝子はゲノムワイド関連解析により *Prostate Stem Cell Antigen (PSCA)*、*Mucin 1 (MUC1)*、*PLCE1*、3q13.31、5p13.1、6p21.1、*ATM*、12q24.11-12、20q11.21 が同定されている^{10,115-117}。

胃癌関連 SNP の中では、*PSCA* 遺伝子についての研究報告が多い。*PSCA* の SNP rs2294008 の T アレルは胃癌 (特に、びまん性癌) (びまん性癌: オッズ比 4.2、 $P < 0.001$ 、腸型癌: オッズ比 1.6、 $P = 0.004$) と慢性萎縮性胃炎と関連し、C アレルは十二指腸潰瘍と関連しているが、*PSCA* rs2294008 は *H. pylori* 感染のしやすさとは関連していない^{10,11,118,119}。このことは、*PSCA* SNP が胃癌の発癌における経路において、*H. pylori* 感染後に重要な役割を果たしていることを示唆している。また、*MUC1* の SNP rs4072037 の A アレルはびまん性胃癌との関連があり (オッズ比 1.7、 $P = 1 \times 10^{-11}$)、*PSCA* と *MUC1* SNP の組み合わせで胃癌進展のリスクを同定することができることが示されている¹²⁰。

内視鏡所見が胃癌のリスクと相関していることが報告されているが、内視鏡所見と遺伝的素因の関連性については多くが不明である。【検討 1】では、*PSCA* SNP rs2294008 により、患者を群分けし、内視鏡的、病理学的、血清学的胃炎の進展を比較した¹⁴。【検討 2】では、京都スコアを用い、内視鏡所見と *PSCA* SNP rs2294008 や *MUC1* SNP rs4072037 の関連性を検討した¹²¹。

目的

胃癌発癌経路において *PSCA* SNP が果たす役割について明らかにし、特に、*PSCA* SNP と内視鏡的胃炎分類である京都スコアとの関連性を解明することを目的とした。

以下の調査を後ろ向きに行った。

(1)*PSCA* SNP rs2294008 による、内視鏡的、病理学的、血清学的胃炎の進展の相違をケース・コントロール研究した。

(2)上部消化管内視鏡を受け、*PSCA* SNP rs2294008 と *MUC1* SNP rs4072037 を測定した患者を対象として、*PSCA* と *MUC1* SNP による、京都スコアを用いた内視鏡所見の相違を横断的に調査した。

【検討1】胃癌関連一塩基多型 *Prostate Stem Cell Antigen* と *H. pylori* 関連胃炎の進

展との関連性

対象と方法

1) 研究デザイン

後ろ向きケース・コントロール研究

本研究は東京大学医科学研究所倫理委員会の承認を得た(承認番号:25-34-0921)。とよしま内視鏡クリニックにて内視鏡を受けた患者より書面にて同意書を得た。

ヘルシンキ宣言の倫理的原則に則り全ての臨床調査は行われた。

2) 対象症例

対象①:2013年12月から2015年4月までの期間にとよしま内視鏡クリニックにて上部消化管内視鏡を受けた *H. pylori* 陽性者。*PSCA* SNP rs2294008 と血清ペプシノゲン測定のために末梢血を、また、胃炎病理学的評価のために胃背景粘膜を採取した患者。

上部消化管内視鏡はスクリーニング、症状精査、上部消化管疾患のサーベイランス、血清ペプシノゲン異常、上部消化管造影レントゲン異常のために行われた。20歳以上を対象とし、胃癌、食道胃接合部癌、外科胃切除、*H. pylori* 除菌後の患者は対象

に含まなかった。登録時の内視鏡にて、胃癌や胃腺腫が診断された症例、重度併存疾患、同意撤回例は除外した。

患者を *H. pylori* 陽性(軽度胃炎)と *H. pylori* 陽性(重度胃炎)に分けた。

対象②:*H. pylori* 陰性 control と胃癌患者として、本研究の共同研究者である Tanikawa らの以前の研究データを使用した[Tanikawa ら、Nature Genetics 2012]¹¹。*H. pylori* 陰性 control は 2001 年 1 月から 2005 年 11 月までの期間に愛知がんセンターにて末梢血を採取し *PSCA* SNP rs2294008 を測定した。胃癌患者は 2008 年 4 月以降にバイオバンク・ジャパンに登録され、*PSCA* SNP rs2294008 を測定した。

3) *H. pylori* 感染・胃炎診断

H. pylori 感染診断

対象①:胃粘膜の Hematoxylin & Eosin (HE) 染色病理診断にて菌体陽性、あるいは培養陽性、あるいは UBT 陽性を以って *H. pylori* 陽性と診断した。それら以外は *H. pylori* 陰性あるいは不明と定義した。

対象②: *H. pylori* 抗体価 (E プレート) 10.0U/mL 未満を以って *H. pylori* 陰性と定義した。

内視鏡的胃炎

木村竹本分類を用いて、open-type 萎縮を内視鏡的重度胃炎、closed-type 萎縮を内視鏡的軽度胃炎と定義した⁵⁵。Open-type 萎縮は O1-3 を、closed-type 萎縮は C0-3 を意味する(図 1)。

9 人の内視鏡専門医が検査を行った。内視鏡医は研究に先立ち、内視鏡所見について合同で検討を行った。内視鏡画像はファイリングシステムにより記録され、内視鏡担当医が所見を入力した。

病理学的胃炎(好中球活動の地勢学的分布)

胃体部大彎と前庭部大彎から生検にて得た粘膜を HE 染色し、updated Sydney system における好中球活動スコア(0-3 と分類される、0 は陰性、1 は軽度、2 は中等度、3 は高度)にて評価した。胃体部と前庭部のスコアが両方とも陰性(スコア 0)であるものを非活動性胃炎、前庭部のスコアが体部のスコアより大きいものを前庭部優位活動性胃炎、体部と前庭部のスコアが 1 以上で同じものを汎活動性胃炎、体部のスコアが前庭部のスコアより大きいものを体部優位活動性胃炎と定義した³⁴。Uemura らは前庭部優位活動性胃炎に対する相対リスクを汎活動性胃炎は 15.6、体部優位活動性胃炎は 34.5 と報告している。本研究では、非活動性胃炎と前庭部優位活動性胃炎を病理学的軽度胃炎、汎活動性胃炎と体部優位活動性胃炎を病理学的重度胃炎と定義した。

一人の消化管病理専門医が診断した。

血清学的胃炎(ペプシノゲン)

ペプシノゲン I/II 比低下は胃癌のリスクと相関している^{75,84,86,87}。血清ペプシノゲン(ペプシノゲン CLEIA、富士レビオ株式会社、東京、日本)を測定し、ペプシノゲン I/II 比>3.0を血清学的軽度胃炎、ペプシノゲン I/II 比 \leq 3.0を重度胃炎と定義した。

4) PSCA SNP 遺伝子型判定

末梢血白血球より QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN、カルフォルニア、米国)を使用し DNA を抽出した。インバーダー法(Third Wave Technologies、ウィスコンシン、米国)により遺伝子型を判定した。

5) 調査項目

患者の背景因子(年齢、性別)、*H. pylori* 感染状態、PSCA SNP rs2294008、内視鏡的萎縮、胃粘膜好中球活動スコアの地勢学的分布、ペプシノゲン I/II 比

6) 評価項目

主要評価項目は、*H. pylori* 陰性、*H. pylori* 陽性(内視鏡的軽度胃炎、内視鏡的重

度胃炎)、胃癌における *PSCA* SNP rs2294008 の頻度とした。

副次評価項目は、*H. pylori* 陰性、*H. pylori* 陽性(病理学的軽度胃炎、病理学的重度胃炎)、*H. pylori* 陽性(血清学的軽度胃炎、血清学的重度胃炎)、胃癌における *PSCA* SNP rs2294008 の頻度とした。

7) 統計解析

PSCA rs2294008 T アレルの C アレルに対するオッズ比を求め、両側 Cochran-Armitage 検定にて *P* 値を計算した。*PSCA* ジェノタイプ、年齢、性別が重度胃炎に及ぼす影響の多変量解析は二項ロジスティック回帰分析を用いた。オッズ比は軽度胃炎を基準参照として計算した。

両側 *P* 値が 0.05 未満を統計学的に有意と判定した。解析はエクセル統計 version 3.20 を用いて行った。

結果

1) 患者背景

図 8 に患者のフローチャートを示す。対象①では、胃癌のため 4 人、重度併存疾患のため 1 人、同意撤回のため 1 人が除外された。36 人が *H. pylori* 陰性あるいは不明とされ、280 人の *H. pylori* 陽性者が登録された。対象②では、509 人の *H. pylori* 陰性 control と 2329 人の胃癌患者の遺伝子型が登録された。

表 10 に年齢・性別を示す。

表 11 に対象①における、内視鏡的・病理学的・血清学的胃炎について、重度と軽度の割合を示した。

図 8 患者のフローチャート

* 対象②; Tanikawa らの研究データを使用した¹¹⁾。

† 対象①

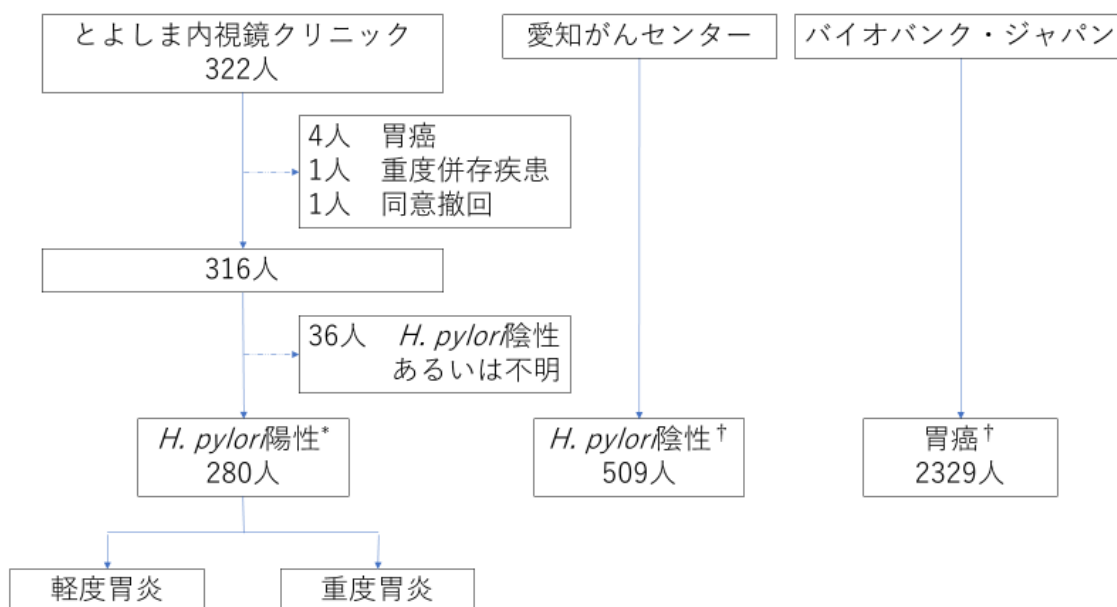


表 10 患者背景

	<i>H. pylori</i> 陽性	<i>H. pylori</i> 陰性 control*	胃癌*
施設	とよしま内視鏡クリニック	愛知がんセンター	バイオバンク・ジャパン
標本	血液+胃粘膜組織		血液
N	280	509	2,329
年齢、平均	49.7 (11.9)	42.0 (15.6)	64.9 (9.1)
女性、%	49.6	52.7	22.2

()内は標準偏差を表示

* Tanikawa らの研究データを使用した¹¹。

表 11 胃炎の割合

		<i>H. pylori</i> 陽性者
内視鏡的胃炎		
軽度		142 (51)
重度		138 (49)
病理学的胃炎		
軽度		110 (40)
重度		168 (60)
血清学的胃炎		
軽度		111 (42)
重度		154 (58)

()内は%を表示

2) *H. pylori* 感染-胃炎-胃癌進展経路における *PSCA* ジェノタイプの頻度

表 12 に *H. pylori* 感染-胃炎-胃癌進展経路における *PSCA* rs2294008 ジェノタイプの頻度を示した。*H. pylori* 陰性 control と比較して胃癌患者は T アレルの頻度が高かった(オッズ比 1.34、 $P<0.001$)。*H. pylori* 陽性者は *H. pylori* 陰性 control とアレルの頻度に差がなかった(オッズ比 1.12、 $P=0.199$)。*H. pylori* 陽性者の中で、内視鏡的重度胃炎は軽度胃炎に比較して T アレルの頻度が高かった(オッズ比 1.62、 $P=0.013$)。また、内視鏡的重度胃炎患者は *H. pylori* 陰性 control に比して、T アレルの頻度が高かった(オッズ比 1.44、 $P=0.007$)。一方、内視鏡的重度胃炎と胃癌患者の *PSCA* ジェノタイプの頻度に有意な差はなかった(オッズ比 0.93、 $P=0.535$)。

病理学的胃炎と血清学的胃炎についても *PSCA* rs2294008 多型の頻度について内視鏡的胃炎と同様の結果を得た。

PSCA ジェノタイプ、年齢、性別が重度胃炎に及ぼす影響を多変量解析した。表 13 の如く、内視鏡的、病理学的、血清学的重度胃炎は rs2294008 T アレルと、内視鏡的、血清学的重度胃炎は高齢と関連していた。

表 12 胃癌進展経路における PSCA ジェノタイプ の頻度

症例	対象	症例			対象			T アレル対 C アレル	
		CC	CT	TT	CC	CT	TT	オッズ比	P 値
胃癌*	<i>Hp-</i> control*	201	1087	1041	65	264	180	1.34 (1.17-1.55)	<0.001
<i>Hp+</i>	<i>Hp-</i> control*	41	120	119	65	264	180	1.12 (0.90-1.39)	0.199
内視鏡的 重度胃炎, <i>Hp+</i>	<i>Hp-</i> control*	12	60	66	65	264	180	1.44 (1.08-1.92)	0.007
病理学的 重度胃炎, <i>Hp+</i>	<i>Hp-</i> control*	13	74	81	65	264	180	1.49 (1.14-1.94)	0.002
血清学的 重度胃炎, <i>Hp+</i>	<i>Hp-</i> control*	12	69	73	65	264	180	1.46 (1.11-1.92)	0.004
内視鏡的 重度胃炎, <i>Hp+</i>	内視鏡的 軽度胃炎, <i>Hp+</i>	12	60	66	29	60	53	1.62 (0.99-2.66)	0.013
病理学的 重度胃炎, <i>Hp+</i>	病理学的 軽度胃炎, <i>Hp+</i>	13	74	81	27	45	38	1.93 (1.36-2.76)	0.001
血清学的 重度胃炎, <i>Hp+</i>	血清学的 軽度胃炎, <i>Hp+</i>	12	69	73	28	44	39	1.82 (1.27-2.60)	0.002
胃癌*	内視鏡的 重度胃炎, <i>Hp+</i>	201	1087	1041	12	60	66	0.93 (0.72-1.21)	0.535
胃癌*	病理学的 重度胃炎, <i>Hp+</i>	201	1087	1041	13	74	81	0.90 (0.71-1.15)	0.371
胃癌*	血清学的 重度胃炎, <i>Hp+</i>	201	1087	1041	12	69	73	0.92 (0.72-1.18)	0.205

()内は 95%信頼区間

オッズ比は C アレルを参照として計算された。

P 値は両側 Cochran-Armitage 検定にて計算された。

*Tanikawa らのデータを利用した¹¹⁾。

Hp-: *H. pylori* 陰性、*Hp+*: *H. pylori* 陽性。

表 13 PSCA ジェノタイプ、年齢、性別が胃炎に及ぼす影響の多変量解析

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
内視鏡的重度胃炎			
年齢、1 歳毎	1.08	1.05-1.10	<0.001
性別、男性	1.13	0.68-1.89	0.630
rs2294008、T アレル	1.87	1.28-2.71	0.001
病理学的重度胃炎			
年齢、1 歳毎	0.99	0.97-1.01	0.334
性別、男性	0.76	0.47-1.23	0.270
rs2294008、T アレル	1.62	1.15-2.29	0.006
血清学的重度胃炎			
年齢、1 歳毎	1.03	1.01-1.06	0.002
性別、男性	0.67	0.4-1.11	0.118
rs2294008、T アレル	2.19	1.52-3.15	<0.001

オッズ比は軽度胃炎を参照として、P 値は二項ロジスティック回帰解析にて計算された。

【検討 2】京都分類を用いた内視鏡所見と胃癌関連一塩基多型 *Prostate Stem Cell*

Antigen と *Mucin 1* の関連性

対象と方法

1) 研究デザイン

後ろ向き横断研究

本研究は東京大学医科学研究所倫理委員会の承認を得た(承認番号:25-34-0921)。とよしま内視鏡クリニックにて内視鏡を受けた患者より書面にて同意書を得た。

ヘルシンキ宣言の倫理的原則に則り全ての臨床調査は行われた。

内視鏡所見を再評価して京都分類によるスコアを付けた。

2) 対象症例

2013年12月から2016年1月までの期間にとよしま内視鏡クリニックにて上部消化管内視鏡を受け *PSCA* SNP rs2294008 と *MUC1* SNP rs4072037 測定のために末梢血を採取した患者。

上部消化管内視鏡はスクリーニング、症状精査、上部消化管疾患のサーベイランス、血清ペプシノゲン異常、上部消化管造影レントゲン異常のために行われた。20歳以上を対象とし、胃癌、食道胃接合部癌、外科胃切除、*H. pylori* 除菌後の患者は対象

に含まなかった。登録時の内視鏡にて胃癌や胃腺腫が診断された症例、重度併存疾患、*H. pylori* 感染判定不能例、同意撤回例は除外した。

3) *H. pylori* 感染・胃炎診断

H. pylori 感染診断

胃粘膜の HE 染色病理診断にて *H. pylori* 菌体陰性と粘膜培養陰性の組み合わせ、あるいは、病理所見菌体陰性と UBT 陰性の組み合わせを以って、*H. pylori* 陰性と判定した。*H. pylori* 陽性は HE 染色にて菌体陽性、あるいは培養陽性、あるいは UBT 陽性を以って *H. pylori* 陽性と診断した。それら以外は *H. pylori* 感染状態不明と定義した。

内視鏡的胃炎

京都分類を用いて、京都スコア、萎縮スコア、腸上皮化生スコア、皺襞腫大スコア、鳥肌スコア、びまん性発赤スコアを、検討 1 とは別に 1 名の内視鏡専門医が全例を再評価した。

4) *PSCA* と *MUC1* SNP 遺伝子型判定

検討1の対象①と同様

5) 調査項目

患者の背景因子(年齢、性別、BMI、喫煙歴、飲酒歴、胃癌家族歴)、*H. pylori* 感染状態、*PSCA* SNP rs2294008、*MUC1* SNP rs4072037、京都分類スコア(萎縮、腸上皮化生、皺襞腫大、鳥肌、びまん性発赤)を調査した。

6) 評価項目

主要評価項目は京都スコアとした。

7) 統計解析

PSCA rs2294008 CC ジェノタイプと T キャリア (CT と TT ジェノタイプ)間の、そして *MUC1* rs4072037 AA ジェノタイプと G キャリア (AG と GG ジェノタイプ)間の比較を、カテゴリ変数については χ^2 乗検定にて、連続変数については Mann-Whitney *U* 検定にて単変量解析した。*PSCA* rs2294008 多型に独立して関連する因子を同定するために、二項ロジスティック回帰解析を用い多変量解析を行った。オッズ比は CC ジェノタイプを基準参照として計算した。*PSCA* と *MUC1* SNP ジェノタイプ別の京都スコアの比較は Kruskal-Wallis 検定を用いた。

両側 *P* 値が 0.05 未満を統計学的に有意と判定した。解析はエクセル統計 version

3.20 を用いて行った。

結果

1) 患者背景

表 14 に患者背景を示した。胃癌のため 4 人、重度併存疾患のため 1 人、*H. pylori* 判定不能のため 3 人、同意撤回のため 1 人が除外され、323 人が登録された。*PSCA* rs2294008 ジェノタイプは CC 52 人、CT 140 人、TT 131 人であった。*MUC1* rs4072037 ジェノタイプは AA 211 人、AG 85 人、GG 10 人、未測定 17 人であった。平均 50.1 歳で男性が 50.8%であった。*H. pylori* 感染陽性は 88.2%、京都スコアは平均 4.56 であった。

表 14 患者背景

N	323
年齢	50.1 (12.3)
男性, %	50.8
Body mass index, kg/m²	22.3 (3.1)
喫煙, %	8.0
飲酒, %	25.4
胃癌家族歴, %	17.0
<i>H. pylori</i> 感染陽性, %	88.2
京都スコア	4.56 (1.88)
萎縮	1.35 (0.69)
腸上皮化生	0.62 (0.88)
皺襞腫大	0.47 (0.50)
鳥肌	0.41 (0.49)
びまん性発赤	1.72 (0.63)

()内は標準偏差を表示

2) *PSCA* と *MUC1* 多型と京都分類スコアの関連性

表 15 に示すように、年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、胃癌家族歴、*H. pylori* 感染率は *PSCA* rs2294008 CC ジェノタイプと T キャリアの間で差がなかった。同様に、年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、胃癌家族歴、*H. pylori* 感染率は *MUC1* rs4072037 AA ジェノタイプと G キャリアの間で差がなかった。単変量解析にて、京都スコアは *PSCA* rs2294008 T キャリアで CC ジェノタイプに比し高かった (4.70 vs. 3.87, $P=0.005$)。また、内視鏡所見の各項目の比較では、萎縮 (1.41 vs. 1.02, $P<0.001$)、皺襞腫大 (0.50 vs. 0.35, $P=0.045$)、びまん性発赤 (1.75 vs. 1.54, $P=0.016$) のスコアが T キャリアで CC ジェノタイプより高かった。一方、京都スコアをはじめ、内視鏡所見の各項目は *MUC1* rs4072037 多型との関連性は認められなかった。

PSCA と *MUC1* ジェノタイプ別の京都スコアを箱ひげ図として図 9 に表した。京都スコアは *PSCA* ジェノタイプと関連していた ($P=0.006$, Kruskal-Wallis 検定) が、*MUC1* ジェノタイプとは関連していなかった ($P=0.444$)。

多変量解析にて、京都スコアは *PSCA* rs2294008 多型に患者背景因子とは独立して関連していた (表 16)。

表 15 PSCA と MUC1 SNP による患者背景と京都分類の関連性

	PSCA rs2294008			MUC1 rs4072037		
	CC	CT+TT	P 値	AA	AG+GG	P 値
No.	52	271		211	95	
年齢	49.6 (11.2)	50.2 (12.5)	0.719	50.6 (12.6)	50.0 (11.7)	0.711*
男性, %	55.8	49.8	0.432	51.2	49.5	0.782 [†]
Body mass index, kg/m²	22.2 (3.1)	22.4 (3.1)	0.689	22.4 (3.1)	22.2 (3.3)	0.655*
喫煙, %	5.8	8.5	0.703	8.5	6.3	0.506 [†]
飲酒, %	28.8	24.7	0.532	27.5	22.1	0.320 [†]
胃癌家族歴, %	13.5	17.7	0.455	18.5	14.7	0.424 [†]
H. pylori 感染陽性, %	80.8	89.7	0.068	87.2	90.5	0.406 [†]
京都スコア	3.87 (2.18)	4.70 (1.79)	0.005	4.64 (1.94)	4.49 (1.71)	0.535*
萎縮	1.02 (0.73)	1.41 (0.67)	<0.001	1.37 (0.67)	1.32 (0.72)	0.487*
腸上皮化生	0.65 (0.90)	0.62 (0.88)	0.784	0.68 (0.90)	0.52 (0.85)	0.130*
皺襞腫大	0.35 (0.48)	0.50 (0.50)	0.045	0.49 (0.50)	0.47 (0.50)	0.815*
鳥肌	0.31 (0.47)	0.42 (0.50)	0.117	0.41 (0.49)	0.39 (0.49)	0.706*
びまん性発赤	1.54 (0.75)	1.75 (0.61)	0.016	1.68 (0.68)	1.80 (0.54)	0.139*

()内は標準偏差を表示

P 値は Mann-Whitney U 検定*か χ^2 乗検定[†]にて計算された。

図 9 *PSCA* と *MUC1* SNP ジェノタイプによる京都スコア

箱ひげ図は京都スコアの平均値を表している

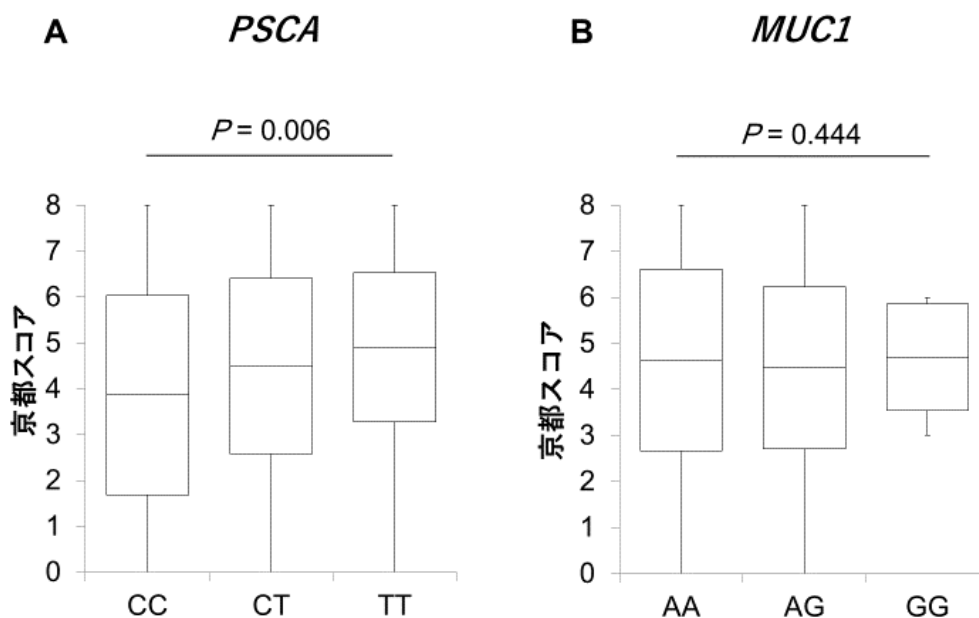
P 値は Kruskal-Wallis 検定を用い計算された

(A) *PSCA* SNP rs2294008 による京都スコア

CC ジェノタイプ (n=52), CT ジェノタイプ (n=140), TT ジェノタイプ (n=131)

(B) *MUC1* SNP rs4072037 による京都スコア

AA ジェノタイプ (n=211), AG ジェノタイプ (n=85), GG ジェノタイプ (n=10)



Toyoshima O *et al.* A single nucleotide polymorphism in *Prostate Stem Cell Antigen* is associated with endoscopic grading in Kyoto classification of gastritis. *J Clin Biochem Nutr.* 2020 In press ¹²¹

表 16 PSCA rs2294008 多型が患者背景と京都スコアに及ぼす影響の多変量解析

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢、1 歳毎	0.992	0.966-1.02	0.538
性別、男性	0.684	0.354-1.32	0.260
Body mass index	1.06	0.952-1.18	0.295
喫煙	2.35	0.620-8.92	0.209
飲酒	0.792	0.390-1.61	0.520
胃癌家族歴	1.25	0.517-3.02	0.620
<i>H. pylori</i> 感染陽性	1.07	0.384-3.00	0.892
京都スコア	1.30	1.06-1.58	0.012

オッズ比は CC ジェノタイプを参照として、P 値は二項ロジスティック回帰解析にて計算された。

考察

胃癌の発生経路として、*H. pylori* が胃内に感染し、胃炎が起き、それが進展し、胃癌が発生するということが知られている^{34,54,60,105}。一方、*PSCA* SNP rs2294008 T アレルは胃癌と関連していることが解明されている^{10,11}。本章検討1では rs2294008 T アレルが胃癌発生経路の胃炎の進展の部分に関連していることを示した。そして、SNP rs2294008 が内視鏡的、病理学的、血清学的な評価全てにおいて胃炎の進展と関連していた。病理学的、血清学的萎縮性胃炎が *PSCA* 多型と関連していることの報告があり、それらを支持する結果である^{119,122,123}。また、*H. pylori* の感染自体、あるいは重度胃炎から胃癌への進展には関与していなかったことも明らかにした。十二指腸潰瘍が rs2294008 C アレルと関連していることを考慮し、*H. pylori* 関連消化管疾患-胃癌経路における *PSCA* SNP rs2294008 の役割を図 10 に模式化した。

PSCA 遺伝子は 8q24.2 染色体にあり、123-アミノ酸糖タンパクをコードし、細胞増殖阻害及び細胞死誘導活性に関連している。rs2294008 は翻訳開始コドンの 26 塩基上流に位置し、T アレルは *PSCA* 遺伝子の別の翻訳開始コドンにコード化するため、*PSCA* タンパクの N 末端部分に 9 個のアミノ酸が追加され、タンパクの局在が細胞質から細胞表面に変化する。T アレルにコードされる細胞表面の長い *PSCA* タンパクは細胞増殖を促進するのに対し、C アレルに関連する細胞質の短い *PSCA* タンパクはユビキチン・プロテアソーム経路により急速に分解される。rs2294008 の C アレルはメッセ

ンジャーRNA とタンパクレベルで *PSCA* 発現が低いことがアレル間で胃炎の進展に差異があることと関連している可能性がある¹¹。

Sugimoto らは横断研究にて、京都スコアが胃癌のリスクと相関していることを報告している(胃癌:4.8、胃癌なし:3.8、 $P<0.001$)⁴⁹。本章検討 2 では *PSCA* SNP rs2294008 は京都分類スコアと関連していたが、*MUC1* SNP rs4072037 は京都分類スコアと関連していなかったことを示した。本研究は内視鏡所見が一部の遺伝的素因を表現している可能性を示唆している。*PSCA* と *MUC1* 多型は病理学的な汎活動性胃炎、もしくは体部優位活動性胃炎、腸上皮化生と関連していることが報告されている¹²⁴。一方、*PSCA* 多型は胃粘膜の *H. pylori* 関連プロモーターDNA メチル化と関連しているが、*MUC1* 多型はメチル化と関連していないことが示されている¹²⁵。このような *PSCA* と *MUC1* の違いが内視鏡所見の差異に関連している可能性がある。

京都分類の内訳としては、①萎縮、②皺襞腫大、③びまん性発赤のスコアが *PSCA* rs2294008 T アレルと関連していた。

①内視鏡的萎縮については、胃癌と関連していることの報告がある^{34,37,126}。私たちは以前、1232 人(平均 54.1 歳、女性 53.7%)のコホート研究において、除菌後に発見される胃癌の累積発生率は 2 年で 1.0%、5 年で 2.6%、10 年で 6.8%であり、17 病変

全てが腸型癌であり、粘膜層に限局しており、腫瘍径が 20mm 以下であったと報告している³⁶。また、癌発生のリスクを調査したところ、年齢、性別、胃癌家族歴、BMI、飲酒、喫煙、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、内視鏡的萎縮の中で、内視鏡的萎縮が多変量解析にて独立して関連していたことを述べた(表 17)。内視鏡的萎縮に基づく、無癌率の時間推移を Kaplan-Meier 曲線として図 11 に示す。一方、Sugimoto らは、胃癌患者は京都分類の中で、萎縮スコアと腸上皮化生スコアが高く、鳥肌スコアが低かったことを示している⁴⁹。このように、内視鏡的萎縮は胃癌との相関が報告されており、本研究は胃癌のリスクアレルである *PSCA* SNP rs2294008 T が新しい内視鏡分類である京都分類の萎縮スコアと関連していることを確認している。

以前、私たちは、内視鏡的萎縮は胃癌の家族歴のある者は進行していることを報告した¹³。206 人の *H. pylori* 感染者を対象とし、患者因子として年齢、性別、BMI、胃癌以外の癌既往、胃癌第一親等家族歴、喫煙、飲酒、胃・十二指腸潰瘍が内視鏡的 open-type 萎縮に及ぼす影響を多変量解析したところ、家族歴(オッズ比 3.97、 $P=0.006$)、年齢(オッズ比 1.08、 $P<0.001$)、十二指腸潰瘍(オッズ比 0.83、 $P=0.024$)が独立して内視鏡的萎縮に関連していた。本研究でも遺伝的素因が内視鏡的胃炎と関連しており、矛盾しない結果である。

②皺襞腫大は慢性活動性炎症と関連があり、びまん性胃癌のリスクであることが報告されている^{127,128}。Nishibayashi らは皺襞の幅が増すことによりオッズ比が最大 35.5

となることを述べている¹²⁹。*H. pylori* 関連皺襞腫大の分子生物学的特徴が胃癌のなりやすさに寄与しているという研究報告がみられる¹³⁰⁻¹³²。特に、Taharaらはrs2294008 Tキヤリアは皺襞腫大の特徴である、胃粘膜のメチル化が強く起きていることを報告している¹²⁵。rs2294008 Tキヤリアは胃癌の中でも特にびまん性癌のリスクであり¹⁰、皺襞腫大を経てびまん性癌に進展する経路があることが推測される。

③びまん性発赤は粘膜の血流増加を表し、*H. pylori* による慢性炎症と関連していると考えられている^{30,74}。Nomuraらはびまん性発赤とRAC消失が、びまん性胃癌に関連している病理学的慢性炎症と好中球活動に関与していることを報告している⁷²。*H. pylori* 感染と胃粘膜の慢性活動性炎症、宿主の遺伝的素因が相互に影響を及ぼし、びまん性胃癌を促進している可能性がある¹³³。

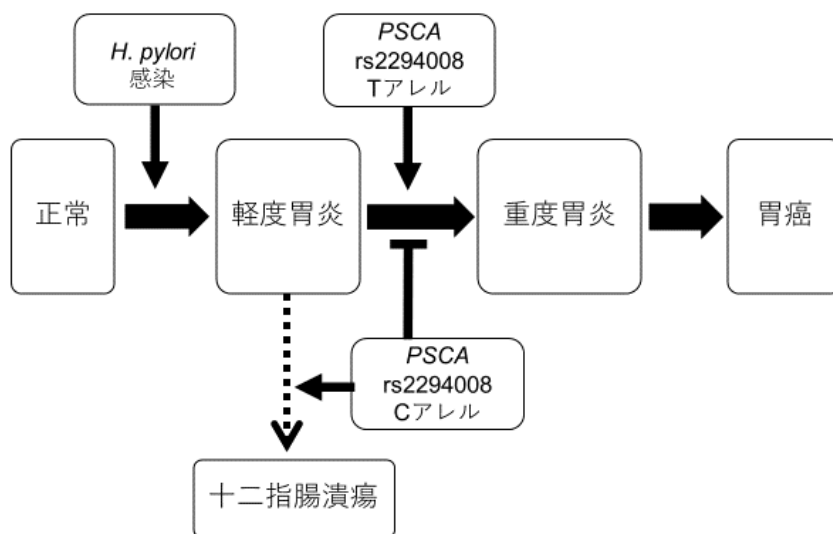
本研究には限界がある。生物学的作用について証明されていることが少ない。例えば、胃粘膜における*PSCA* メッセンジャーRNAの発現は*PSCA* SNPに関連しており、*PSCA* メッセンジャーRNAは胃癌組織で減少し、ピロリ感染で減少し、除菌で増加することが報告されている^{14,134}。しかし、これらと胃粘膜のメチル化との関連性については調査されていない。将来、SNPが胃粘膜にどのように表現され、それが、胃癌にどのような影響を及ぼすかなど、生物学的機序が解明されることが望まれる。本研究は日本人に限ったものである。他人種における検証が必要である。*H. pylori* 陰性の者の中

には、*H. pylori* 未感染者以外にも、*H. pylori* が偶然除菌や自然消滅したものが含まれる。それらの対象は胃癌のリスクが異なるため、将来、別に検討されることが望まれる。また、近年、除菌後に発見される胃癌が増加している。除菌後に発生する胃癌と癌遺伝子の関連については今回検討されておらず、今後望まれる。

以上より、胃癌関連遺伝子多型の一つである *PSCA* 多型は胃癌発生経路の(内視鏡的、病理学的、血清学的)胃炎進展の部分に関連していると推定される。京都分類による内視鏡所見は *PSCA* SNP と関連していたが、*MUC1* SNP とは関連していなかった。内視鏡的胃炎所見は遺伝的素因の一部を反映している可能性がある。今後、内視鏡所見と胃癌関連遺伝子との関連性について更なる研究が望まれる。

図 10 *H. pylori* 関連消化管疾患-胃癌経路における *PSCA* SNP rs2294008 の役割

(仮説)



Toyoshima O *et al.* Decrease in *PSCA* expression caused by *Helicobacter pylori* infection may promote progression to severe gastritis. *Oncotarget*. 2018; 9:3936-3945¹⁴より改変.

表 17 除菌後胃癌発生と関連する因子

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比	<i>P</i> 値	ハザード比	<i>P</i> 値
性別、男性	1.23	0.68		
年齢、1 歳毎	1.07	0.006	1.05 (0.99-1.10)	0.10
胃癌家族歴	1.90	0.24		
Body mass index、 1 kg/m² 毎	1.09	0.28		
飲酒	1.02	0.96		
喫煙	0.22	0.15		
胃潰瘍	2.53	0.09	2.43 (0.82-7.26)	0.11
十二指腸潰瘍	0.34	0.29		
胃萎縮*、1 ランク 毎	1.97	0.002	1.77 (1.12-2.78)	0.01

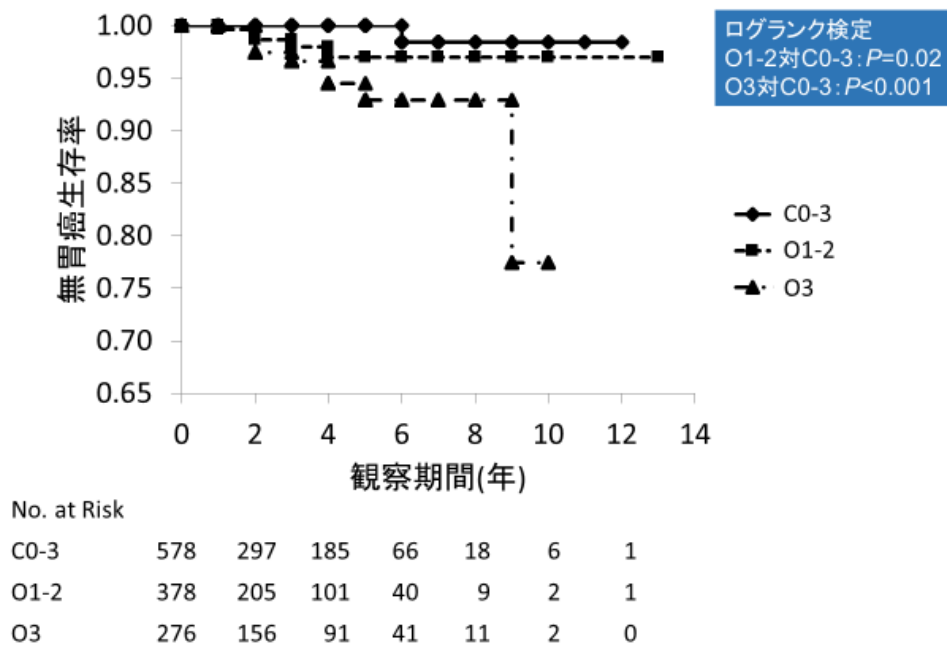
() 内は 95%信頼区間を表示

* 木村竹本分類

ハザード比と *P* 値はコックス比例ハザードモデルを使用して計算した。

図 11 内視鏡萎縮による無胃癌生存率の Kaplan-Meier 曲線

内視鏡萎縮は木村竹本分類による



Toyoshima O *et al.* Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Surg Endosc* 2017; 31: 2140–2148³⁶

まとめ

1. 内視鏡的胃炎所見の京都スコアは *H. pylori* 抗体価と正の相関を示した。
2. 京都スコアを構成する内視鏡的胃炎所見である萎縮、腸上皮化生、皺襞腫大、鳥肌、びまん性発赤、RAC は全てが *H. pylori* 抗体価と関連していた。
3. *H. pylori* 抗体陽性者において、高抗体価は内視鏡的鳥肌と内視鏡的萎縮と年齢 40-59 歳と関連していた。
4. *H. pylori* 抗体判定上陰性だが抗体価高値例において、京都スコア 2 以上は *H. pylori* 感染の予測に有用であった。
5. *H. pylori* 感染診断には多数の modality を用い、総合的に判断することが重要である。
6. 京都スコアは胃癌のリスクである *PSCA* SNP rs2294008 と関連していたが、*MUC1* SNP rs4072037 とは関連していなかった。
7. *PSCA* SNP rs2294008 は *H. pylori* 感染—胃炎進展—胃癌発生経路の、内視鏡的、病理学的、血清学的胃炎の進展に関与していると推定される。*PSCA* SNP は *H. pylori* 感染自体や重度胃炎から胃癌への進展には関与していなかった。
8. 一部の遺伝的素因が内視鏡所見に表現されていることが示された。

結語

本研究により、「京都分類」を用いた胃炎の内視鏡診断が、*H. pylori* 感染や胃癌リスクの指標と関連していることが明らかになった。実臨床において、より侵襲的な手技である生検を行わず、*H. pylori* 感染や胃癌リスクを的確に推定できることは意義がある。

今後の研究の展望として、京都スコアと胃癌リスクの関連性について、更なる検討が望まれる。また、京都スコアと胃癌の関連性についての評価、例えば、癌の特徴 (Lauren 分類や *H. pylori* 感染状態、単発・重複癌) によるサブ解析が望まれる。

謝辞

今回の研究を遂行する機会、及び御指導、御鞭撻を賜りました、東京大学消化器内科 小池和彦教授に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、共同研究を行って頂いた、東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻クリニカルシーケンス分野 松田浩一教授と東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター 谷川千津先生に深く感謝いたします。統計解析のサポートをして頂いた株式会社スタージェン学術統計クリニック サービスチームに、また、有意義な助言、指導を頂いた、東京大学消化器内科 吉田俊太郎先生に感謝いたします。

参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68(6):394-424;2018.
2. Uedo N, Takeuchi Y, Ishihara R. Endoscopic management of early gastric cancer: endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: data from a Japanese high-volume center and literature review. *Ann Gastroenterol.*25(4):281-290; 2012.
3. Draganov PV, Wang AY, Othman MO, Fukami N. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 17(1):16-25.e11;2019.
4. Sakitani K, Nishizawa T, Arita M, Yoshida S, Kataoka Y, Ohki D, Yamashita H, Isomura Y, Toyoshima A, Watanabe H, Iizuka T, Saito Y, Fujisaki J, Yahagi N, Koike K, Toyoshima O. Early detection of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication due to endoscopic surveillance. *Helicobacter.* 23(4):e12503;2018.
5. Nishizawa T, Suzuki H, Arano T, Yoshida S, Yamashita H, Hata K, Kanai T, Yahagi N, Toyoshima O. Characteristics of gastric cancer detected within 1 year after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Biochem Nutr.* 59(3):226-230;2016.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Ruge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 66(1):6-30;2017.
7. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, Uedo N, Bhandari P, Pritchard DM, Kuipers EJ, Rodriguez-Justo M, Novelli MR, Ragnath K, Shepherd N, Dinis-Ribeiro M. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 68(9):1545-1575;2019.
8. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau J-M, Barros R, Fléjou J-F, Carneiro F, van Hooft JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 51(04):365-388;2019.
9. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.*

- 343(2):78-85;2000.
10. Sakamoto H, Yoshimura K, Saeki N, Katai H, Shimoda T, Matsuno Y, Saito D, Sugimura H, Tanioka F, Kato S, Matsukura N, Matsuda N, Nakamura T, Hyodo I, Nishina T, Yasui W, Hirose H, Hayashi M, Toshiro E, Ohnami S, Sekine A, Sato Y, Totsuka H, Ando M, Takemura R, Takahashi Y, Ohdaira M, Aoki K, Honmyo I, Chiku S, Aoyagi K, Sasaki H, Ohnami S, Yanagihara K, Yoon KA, Kook MC, Lee YS, Park SR, Kim CG, Choi IJ, Yoshida T, Nakamura Y, Hirohashi S. Genetic variation in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Nat Genet.* 40(6):730-740;2008.
 11. Tanikawa C, Urabe Y, Matsuo K, Kubo M, Takahashi A, Ito H, Tajima K, Kamatani N, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nat Genet.* 44(4):430-434, S431-432;2012.
 12. Han MA, Oh MG, Choi IJ, Park SR, Ryu KW, Nam BH, Cho SJ, Kim CG, Lee JH, Kim YW. Association of family history with cancer recurrence and survival in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol.* 30(7):701-708;2012.
 13. Nishizawa T, Suzuki H, Sakitani K, Yamashita H, Yoshida S, Hata K, Kanazawa T, Fujiwara N, Kanai T, Yahagi N, Toyoshima O. Family history is an independent risk factor for the progression of gastric atrophy among patients with *Helicobacter pylori* infection. *United European Gastroenterol J.* 5(1):32-36; 2016.
 14. Toyoshima O, Tanikawa C, Yamamoto R, Watanabe H, Yamashita H, Sakitani K, Yoshida S, Kubo M, Matsuo K, Ito H, Koike K, Seto Y, Matsuda K. Decrease in PSCA expression caused by *Helicobacter pylori* infection may promote progression to severe gastritis. *Oncotarget.* 9(3):3936-3945;2018.
 15. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim Y-I, Kook M-C, Park B, Joo J. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med.* 382(5):427-436;2020.
 16. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 61:1-241;1994.
 17. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1(8336):1273-1275;1983.
 18. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JYJ, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 153(2):420-429;2017.
 19. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer.* 136(2):487-490;2015.

20. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 7(11):629-641;2010.
21. Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe.* 15(3):306-316;2014.
22. Talebi Bezmin Abadi A, Perez-Perez G. Role of dupA in virulence of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol.* 22(46):10118-10123;2016.
23. Imkamp F, Lauener FN, Pohl D, Lehours P, Vale FF, Jehanne Q, Zbinden R, Keller PM, Wagner K. Rapid Characterization of Virulence Determinants in Helicobacter pylori Isolated from Non-Atrophic Gastritis Patients by Next-Generation Sequencing. *J Clin Med.* 8(7):1030;2019.
24. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M, Japan Gast Study G. 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(9636):392-397;2008.
25. Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr., You WC, Gail MH. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 104(6):488-492;2012.
26. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, Tu Y-K, Liao W-C, Wu M-S, Graham DY. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 150(5):1113-1124.e1115;2016.
27. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2020-320839;2020.
28. Nishizawa T, Suzuki H, Fujimoto A, Kinoshita H, Yoshida S, Isomura Y, Toyoshima A, Kanai T, Yahagi N, Toyoshima O. Effects of patient age and choice of antisecretory agent on success of eradication therapy for Helicobacter pylori infection. *J Clin Biochem Nutr.* 60(3):208-210;2017.
29. Watanabe K, Nagata N, Nakashima R, Furuhashi E, Shimbo T, Kobayakawa M, Sakurai T, Imbe K, Niikura R, Yokoi C, Akiyama J, Uemura N. Predictive findings for Helicobacter pylori-uninfected, -infected and -eradicated gastric mucosa: validation study. *World J Gastroenterol.* 19(27):4374-4379;2013.
30. Kato T, Yagi N, Kamada T, Shimbo T, Watanabe H, Ida K. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in gastric mucosa by endoscopic features: A multicenter prospective study. *Dig Endosc.* 25(5):508-518;2013.
31. Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk

- Western population. *BMJ*. 351:h3867;2015.
32. Mao T, Wang Y, Yin F, Zhao Q, Yang L, Ding X, Tian Z. Association of Endoscopic Features of Gastric Mucosa with *Helicobacter pylori* Infection in Chinese Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2016:6539639;2016.
 33. Yoshii S, Mabe K, Watano K, Ohno M, Matsumoto M, Ono S, Kudo T, Nojima M, Kato M, Sakamoto N. Validity of endoscopic features for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection status based on the Kyoto classification of gastritis. *Dig Endosc*. 32(1):74-83;2019.
 34. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 345(11):784-789;2001.
 35. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Hamada F, Yoshida T, Yokota K, Okada H, Yamamoto K. Seventeen-year effects of eradicating *Helicobacter pylori* on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer; a prospective cohort study. *J Gastroenterol*. 50(6):638-644;2015.
 36. Toyoshima O, Yamaji Y, Yoshida S, Matsumoto S, Yamashita H, Kanazawa T, Hata K. Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Surg Endosc*. 31(5):2140-2148;2017.
 37. Kaji K, Hashiba A, Uotani C, Yamaguchi Y, Ueno T, Ohno K, Takabatake I, Wakabayashi T, Doyama H, Ninomiya I, Kiriya M, Ohyama S, Yoneshima M, Koyama N, Takeda Y, Yasuda K. Grading of Atrophic Gastritis is Useful for Risk Stratification in Endoscopic Screening for Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol*. 114(1):71-79;2019.
 38. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J Gastroenterol*. 26(5):466-477;2020.
 39. Toyoshima O, Nishizawa T, Sakitani K, Yamakawa T, Watanabe H, Yoshida S, Nakai Y, Hata K, Ebinuma H, Suzuki H, Koike K. Nodularity-like appearance in the cardia: novel endoscopic findings for *Helicobacter pylori* infection. *Endosc Int Open*. 8(6):E770-E774;2020.
 40. Toyoshima O, Yoshida S, Nishizawa T, Yamakawa T, Sakitani K, Hata K, Takahashi Y, Fujishiro M, Watanabe H, Koike K. CF290 for pancolonic chromoendoscopy improved sessile serrated polyp detection and procedure time: a propensity score-matching study. *Endosc Int Open*. 7(8):E987-E993;2019.
 41. Toyoshima O, Hata K, Yoshida S, Arita M. New-generation chromoendoscopy may increase confidence in the DISCARD2 study. *Gut*. 67(9):1742-1743;2018.
 42. Toyoshima O, Nishizawa T, Yoshida S, Sekiba K, Kataoka Y, Hata K, Watanabe H, Tsuji

- Y, Koike K. Expert endoscopists with high adenoma detection rates frequently detect diminutive adenomas in proximal colon. *Endosc Int Open*. 8(6):E775-E782;2020.
43. Toyoshima O, Nishizawa T, Sakitani K, Yamakawa T, Yoshida S, Fukagawa K, Hata K, Ishihara S, Suzuki H. Colonoscopy using back brace support belt: A randomized, prospective trial. *JGH Open*. 4(3):441-445;2019.
 44. Nishizawa T, Suzuki H, Arita M, Kataoka Y, Fukagawa K, Ohki D, Hata K, Uraoka T, Kanai T, Yahagi N, Toyoshima O. Pethidine dose and female sex as risk factors for nausea after esophagogastroduodenoscopy. *J Clin Biochem Nutr*. 63(3):230-232;2018.
 45. Nishizawa T, Sakitani K, Suzuki H, Takeuchi M, Takahashi Y, Takeuchi K, Yamakawa T, Yoshida S, Hata K, Ebinuma H, Koike K, Toyoshima O. Adverse events associated with bidirectional endoscopy with midazolam and pethidine. *J Clin Biochem Nutr*. 66(1):78-81;2020.
 46. Nishizawa T, Sakitani K, Suzuki H, Yamakawa T, Takahashi Y, Yoshida S, Nakai Y, Hata K, Ebinuma H, Koike K, Toyoshima O. Small-caliber endoscopes are more fragile than conventional endoscopes. *Endosc Int Open*. 7(12):E1729-E1732;2019.
 47. Kato M. Endoscopic Findings of H. pylori Infection. *Helicobacter pylori*. 157-167;2016.
 48. Haruma K, Kato M, Inoue K, Murakami K, Kamada T, eds. *Kyoto Classification of Gastritis*. 1st Edition ed. Tokyo Japan: Nihon Medical Center; 2017.
 49. Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H, Sahara S, Otsuka T, Inatomi O, Bamba S, Furuta T, Andoh A. Efficacy of the Kyoto Classification of Gastritis in Identifying Patients at High Risk for Gastric Cancer. *Intern Med*. 56(6):579-586;2017.
 50. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Koike K. Association between gastric cancer and the Kyoto Classification of Gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 32(9):1581-1586;2017.
 51. Sakitani K, Nishizawa T, Toyoshima A, Yoshida S, Matsuno T, Yamada T, Irokawa M, Takahashi Y, Nakai Y, Toyoshima O, Koike K. Kyoto classification in patients who developed multiple gastric carcinomas after Helicobacter pylori eradication. *World J Gastrointest Endosc*. 12(9):276-284;2020.
 52. Toyoshima O, Nishizawa T, Yoshida S, Sakaguchi Y, Nakai Y, Watanabe H, Suzuki H, Tanikawa C, Matsuda K, Koike K. Endoscopy-based Kyoto classification score of gastritis related to pathological topography of neutrophil activity. *World J Gastroenterol*. 26(34):5146-5155;2020.
 53. Toyoshima O, Nishizawa T, Sakitani K, Yamakawa T, Takahashi Y, Kinoshita K, Torii A, Yamada A, Suzuki H, Koike K. Helicobacter pylori eradication improved the Kyoto classification score on endoscopy. *JGH Open*. 4(5):909-914;2020.
 54. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The

- updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 20(10):1161-1181;1996.
55. Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy.* 3:87-97;1969.
 56. Naylor GM, Gotoda T, Dixon M, Shimoda T, Gatta L, Owen R, Tompkins D, Axon A. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut.* 55(11):1545-1552;2006.
 57. Quach DT, Le HM, Nguyen OT, Nguyen TS, Uemura N. The severity of endoscopic gastric atrophy could help to predict Operative Link on Gastritis Assessment gastritis stage. *J Gastroenterol Hepatol.* 26(2):281-285;2011.
 58. Quach DT, Le HM, Hiyama T, Nguyen OT, Nguyen TS, Uemura N. Relationship between endoscopic and histologic gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Helicobacter.* 18(2):151-157;2013.
 59. Kono S, Gotoda T, Yoshida S, Oda I, Kondo H, Gatta L, Naylor G, Dixon M, Moriyasu F, Axon A. Can endoscopic atrophy predict histological atrophy? Historical study in United Kingdom and Japan. *World J Gastroenterol.* 21(46):13113-13123;2015.
 60. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 52(24):6735-6740;1992.
 61. Fukuta N, Ida K, Kato T, Uedo N, Ando T, Watanabe H, Shimbo T. Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia: A prospective multicenter study. *Digestive Endoscopy.* 25(5):526-534;2013.
 62. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G, Hormozdi D, Pepper M, Drasovean S, White JR, Dobru D, Buxbaum J, Rangunath K, Annibale B, Dinis-Ribeiro M. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy.* 48(8):723-730;2016.
 63. Chiu PWY, Uedo N, Singh R, Gotoda T, Ng EKW, Yao K, Ang TL, Ho SH, Kikuchi D, Yao F, Pittayanon R, Goda K, Lau JYW, Tajiri H, Inoue H. An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia. *Gut.* 68(2):186-197;2019.
 64. Esposito G, Pimentel-Nunes P, Angeletti S, Castro R, Libânio D, Galli G, Lahner E, Di Giulio E, Annibale B, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy.* 51(6):515-521;2019.
 65. Takeda T, Asaoka D, Nojiri S, Nishiyama M, Ikeda A, Yatagai N, Ishizuka K, Hiromoto T, Okubo S, Suzuki M, Nakajima A, Nakatsu Y, Komori H, Akazawa Y, Nakagawa Y, Izumi K, Matsumoto K, Ueyama H, Sasaki H, Shimada Y, Matsumoto K, Osada T, Hojo M, Kato

- M, Nagahara A. Linked Color Imaging and the Kyoto Classification of Gastritis: Evaluation of Visibility and Inter-Rater Reliability. *Digestion*. 101(5):598-607;2020.
66. Dohi O, Majima A, Naito Y, Yoshida T, Ishida T, Azuma Y, Kitae H, Matsumura S, Mizuno N, Yoshida N, Kamada K, Itoh Y. Can image-enhanced endoscopy improve the diagnosis of Kyoto classification of gastritis in the clinical setting? *Dig Endosc*. 32(2):191-203;2020.
 67. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, Yamamoto S, Yamamoto S, Yamada T, Imanaka K, Takeuchi Y, Higashino K, Ishiguro S, Tatsuta M. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy*. 38(8):819-824;2006.
 68. Kanemitsu T, Yao K, Nagahama T, Imamura K, Fujiwara S, Ueki T, Chuman K, Tanabe H, Atsuko O, Iwashita A, Shimokawa T, Uchita K, Kanesaka T. Extending magnifying NBI diagnosis of intestinal metaplasia in the stomach: the white opaque substance marker. *Endoscopy*. 49(6):529-535;2017.
 69. Achyut BR, Moorchung N, Srivastava AN, Gupta NK, Mittal B. Risk of lymphoid follicle development in patients with chronic antral gastritis: role of endoscopic features, histopathological parameters, CagA status and interleukin-1 gene polymorphisms. *Inflamm Res*. 57(2):51-56;2008.
 70. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, Hiyama T, Sumioka M, Nishisaka T, Tanaka S, Chayama K. Nodular gastritis in adults is caused by Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci*. 48(5):968-975;2003.
 71. Chen MJ, Wang TE, Chang WH, Liao TC, Lin CC, Shih SC. Nodular gastritis: an endoscopic indicator of Helicobacter Pylori infection. *Dig Dis Sci*. 52(10):2662-2666;2007.
 72. Nomura S, Terao S, Adachi K, Kato T, Ida K, Watanabe H, Shimbo T. Endoscopic diagnosis of gastric mucosal activity and inflammation. *Dig Endosc*. 25(2):136-146;2013.
 73. Nishikawa I, Kato J, Terasoma S, Matsutani H, Tamaki H, Tamaki T, Kuwashima F, Nakata H, Tomeki T, Matsunaka H, Ibata Y, Yamashita Y, Maekita T, Higashi K, Ichinose M. Nodular gastritis in association with gastric cancer development before and after Helicobacter pylori eradication. *JGH Open*. 2(3):80-86;2018.
 74. Uchiyama K, Ida K, Okuda J, Asai Y, Ohyama Y, Kuroda M, Matsumoto N, Takami T, Ogawa T, Takaori K. Correlations of hemoglobin index (IHb) of gastric mucosa with Helicobacter pylori (H. pylori) infection and inflammation of gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol*. 39(11):1054-1060;2004.
 75. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC,

- Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 44(1):74-94;2012.
76. Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, Imbesi V, Maconi G, Anderloni A, Bianchi Porro G. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the 13C-urea breath test. *Aliment Pharmacol Ther*. 16(3):553-557;2002.
77. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. Suppl 1:1-8;2012.
78. Buruoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Megraud F, Zerbib F, Raymond J, Fauchere JL. Comparative evaluation of 29 commercial Helicobacter pylori serological kits. *Helicobacter*. 18(3):169-179;2013.
79. 栄研化学株式会社. ヘリコバクターピロリ抗体キット E プレート‘栄研’H.ピロリ抗体 II. 第2版. 2015.(https://www.info.pmda.go.jp/tgo/pack/22200AMX00935000_A_01_02/)
80. Tatemichi M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Clinical significance of IgG antibody titer against Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 14(3):231-236;2009.
81. Matsuo T, Ito M, Takata S, Tanaka S, Yoshihara M, Chayama K. Low prevalence of Helicobacter pylori-negative gastric cancer among Japanese. *Helicobacter*. 16(6):415-419;2011.
82. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 64:31-49;1965.
83. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Shiratori Y, Saito K, Yokouchi K, Omata M. Weak response of helicobacter pylori antibody is high risk for gastric cancer: a cross-sectional study of 10,234 endoscoped Japanese. *Scand J Gastroenterol*. 37(2):148-153;2002.
84. Kishikawa H, Kimura K, Takarabe S, Kaida S, Nishida J. Helicobacter pylori Antibody Titer and Gastric Cancer Screening. *Dis Markers*. 2015:156719;2015.
85. Kiso M, Yoshihara M, Ito M, Inoue K, Kato K, Nakajima S, Mabe K, Kobayashi M, Uemura N, Yada T, Oka M, Kawai T, Boda T, Kotachi T, Masuda K, Tanaka S, Chayama K. Characteristics of gastric cancer in negative test of serum anti-Helicobacter pylori antibody and pepsinogen test: a multicenter study. *Gastric Cancer*. 20(5):764-771;2017.
86. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Shiratori Y, Saito K, Yokouchi K, Omata M. Inverse background of Helicobacter pylori antibody and

- pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer: analysis of 5732 Japanese subjects. *Gut*. 49(3):335-340;2001.
87. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, Yoshikawa A, Yanaoka K, Arii K, Tamai H, Shimizu Y, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer*. 109(1):138-143;2004.
 88. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 64(9):1353-1367;2015.
 89. Toyoshima O, Nishizawa T, Sakitani K, Yamakawa T, Takahashi Y, Yamamichi N, Hata K, Seto Y, Koike K, Watanabe H, Suzuki H. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody titer and its association with gastric nodularity, atrophy, and age: A cross-sectional study. *World J Gastroenterol*. 24(35):4061-4068;2018.
 90. Toyoshima O, Nishizawa T, Arita M, Kataoka Y, Sakitani K, Yoshida S, Yamashita H, Hata K, Watanabe H, Suzuki H. *Helicobacter pylori* infection in subjects negative for high titer serum antibody. *World J Gastroenterol*. 24(13):1419-1428;2018.
 91. Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *Am J Epidemiol*. 163(7):670-675;2006.
 92. Laine L, Cohen H, Sloane R, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc*. 42(5):420-423;1995.
 93. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 17(1):39-45;2002.
 94. Garces-Duran R, Garcia-Rodriguez A, Cordova H, Cuatrecasas M, Gines A, Gonzalez-Suarez B, Araujo I, Llach J, Fernandez-Esparrach G. Association between a regular arrangement of collecting venules and absence of *Helicobacter pylori* infection in a European population. *Gastrointest Endosc*. 90(3):461-466;2019.
 95. Masuyama H, Yoshitake N, Sasai T, Nakamura T, Masuyama A, Zuiki T, Kurashina K, Mieda M, Sunada K, Yamamoto H, Togashi K, Terano A, Hiraishi H. Relationship between the degree of endoscopic atrophy of the gastric mucosa and carcinogenic risk. *Digestion*. 91(1):30-36;2015.
 96. Nishizawa T, Sakitani K, Suzuki H, Yamakawa T, Takahashi Y, Yamamichi N, Watanabe H, Seto Y, Koike K, Toyoshima O. A combination of serum anti-*Helicobacter pylori* antibody titer and Kyoto classification score could provide a more accurate diagnosis of H

- pylori. *United European Gastroenterol J.* 7(3):343-348;2019.
97. Rubicz R, Leach CT, Kraig E, Dhurandhar NV, Duggirala R, Blangero J, Yolken R, Göring HHH. Genetic Factors Influence Serological Measures of Common Infections. *Hum Hered.* 72(2):133-141;2011.
 98. Kreuning J, Lindeman J, Biemond I, Lamers CB. Relation between IgG and IgA antibody titres against *Helicobacter pylori* in serum and severity of gastritis in asymptomatic subjects. *J Clin Pathol.* 47(3):227-231;1994.
 99. Zagari RM, Pozzato P, Martuzzi C, Fuccio L, Martinelli G, Roda E, Bazzoli F. 13C-urea breath test to assess *Helicobacter pylori* bacterial load. *Helicobacter.* 10(6):615-619;2005.
 100. Tatemichi M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Different etiological role of *Helicobacter pylori* (Hp) infection in carcinogenesis between differentiated and undifferentiated gastric cancers: a nested case-control study using IgG titer against Hp surface antigen. *Acta Oncol.* 47(3):360-365;2008.
 101. Kamada T, Tanaka A, Yamanaka Y, Manabe N, Kusunoki H, Miyamoto M, Tanaka S, Hata J, Chayama K, Haruma K. Nodular gastritis with *Helicobacter pylori* infection is strongly associated with diffuse-type gastric cancer in young patients. *Dig Endosc.* 19(4):180-184;2007.
 102. Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer.* 134(6):1445-1457;2014.
 103. Redéen S, Petersson F, Kechagias S, Mårdh E, Borch K. Natural history of chronic gastritis in a population-based cohort. *Scand J Gastroenterol.* 45(5):540-549;2010.
 104. Marchildon P, Balaban DH, Sue M, Charles C, Doobay R, Passaretti N, Peacock J, Marshall BJ, Peura DA. Usefulness of serological IgG antibody determinations for confirming eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 94(8):2105-2108;1999.
 105. Correa P, Shiao YH. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 54(7 Suppl):1941s-1943s;1994.
 106. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut.* 33(1):16-20;1992.
 107. Wang CC, Wu MS, Wang HH, Wang HP, Lee WC, Shun CT, Lin JT. *Helicobacter pylori* infection and age on the development of intestinal metaplasia--a multiple logistic regression analysis. *Hepatogastroenterology.* 45(24):2234-2237;1998.

108. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol.* 21(42):12179-12189;2015.
109. Kishikawa H, Ojira K, Nakamura K, Katayama T, Arahata K, Takarabe S, Miura S, Kanai T, Nishida J. Previous *Helicobacter pylori* infection-induced atrophic gastritis: A distinct disease entity in an understudied population without a history of eradication. *Helicobacter.* 25(1):e12669;2020.
110. Nishizawa T, Toyoshima O, Kondo R, Sekiba K, Tsuji Y, Ebinuma H, Suzuki H, Tanikawa C, Matsuda K, Koike K. The simplified Kyoto classification score is consistent with the ABC method of classification as a grading system for endoscopic gastritis. *Journal of Clin Biochem Nutr.* 2020 in press.
111. Hoang TT, Wheeldon TU, Bengtsson C, Phung DC, Sorberg M, Granstrom M. Enzyme-linked immunosorbent assay for *Helicobacter pylori* needs adjustment for the population investigated. *J Clin Microbiol.* 42(2):627-630;2004.
112. Loffeld RJ, Werdmuller BF, Kusters JG, Kuipers EJ. IgG antibody titer against *Helicobacter pylori* correlates with presence of cytotoxin associated gene A-positive *H. pylori* strains. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 28(2):139-141;2000.
113. Flahou B, Haesebrouck F, Smet A, Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Gastric and Enterohepatic Non-*Helicobacter pylori* Helicobacters. *Helicobacter.* 18:66-72;2013.
114. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, Chung DC, Norton J, Ragnath K, Van Krieken JH, Dwerryhouse S, Caldas C. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *Journal of Medical Genetics.* 2010;47(7):436-444.
115. Saeki N, Saito A, Choi IJ, Matsuo K, Ohnami S, Totsuka H, Chiku S, Kuchiba A, Lee YS, Yoon KA, Kook MC, Park SR, Kim YW, Tanaka H, Tajima K, Hirose H, Tanioka F, Matsuno Y, Sugimura H, Kato S, Nakamura T, Nishina T, Yasui W, Aoyagi K, Sasaki H, Yanagihara K, Katai H, Shimoda T, Yoshida T, Nakamura Y, Hirohashi S, Sakamoto H. A functional single nucleotide polymorphism in mucin 1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Gastroenterology.* 140(3):892-902;2011.
116. Hu N, Wang Z, Song X, Wei L, Kim BS, Freedman ND, Baek J, Burdette L, Chang J, Chung C, Dawsey SM, Ding T, Gao YT, Giffen C, Han Y, Hong M, Huang J, Kim HS, Koh WP, Liao LM, Mao YM, Qiao YL, Shu XO, Tan W, Wang C, Wu C, Wu MJ, Xiang YB, Yeager M, Yook JH, Yuan JM, Zhang P, Zhao XK, Zheng W, Song K, Wang LD, Lin D, Chanock SJ, Goldstein AM, Taylor PR, Abnet CC. Genome-wide association study of gastric adenocarcinoma in Asia: a comparison of associations between cardia and non-cardia tumours. *Gut.* 65(10):1611-1618;2016.
117. Tanikawa C, Kamatani Y, Toyoshima O, Sakamoto H, Ito H, Takahashi A, Momozawa Y,

- Hirata M, Fuse N, Takai-Igarashi T, Shimizu A, Sasaki M, Yamaji T, Sawada N, Iwasaki M, Tsugane S, Naito M, Hishida A, Wakai K, Furusyo N, Murakami Y, Nakamura Y, Imoto I, Inazawa J, Oze I, Sato N, Tanioka F, Sugimura H, Hirose H, Yoshida T, Matsuo K, Kubo M, Matsuda K. Genome-wide association study identifies gastric cancer susceptibility loci at 12q24.11-12 and 20q11.21. *Cancer Sci.* 109(12):4015-4024;2018.
118. Matsuo K, Tajima K, Suzuki T, Kawase T, Watanabe M, Shitara K, Misawa K, Ito S, Sawaki A, Muro K, Nakamura T, Yamao K, Yamamura Y, Hamajima N, Hiraki A, Tanaka H. Association of prostate stem cell antigen gene polymorphisms with the risk of stomach cancer in Japanese. *Int J Cancer.* 125(8):1961-1964;2009.
119. Lochhead P, Frank B, Hold GL, Rabkin CS, Ng MT, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Lissowska J, Weck MN, Raum E, Muller H, Illig T, Klopp N, Dawson A, McColl KE, Brenner H, Chow WH, El-Omar EM. Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene and upper gastrointestinal cancer in white individuals. *Gastroenterology.* 140(2):435-441;2011.
120. Saeki N, Sakamoto H, Yoshida T. Mucin 1 gene (MUC1) and gastric-cancer susceptibility. *Int J Mol Sci.* 15(5):7958-7973;2014.
121. Toyoshima O, Nishizawa T, Sekiba K, Matsuno T, Kondo R, Watanabe H, Suzuki H, Tanikawa C, Koike K, Matsuda K. A single nucleotide polymorphism in Prostate Stem Cell Antigen is associated with endoscopic grading in Kyoto classification of gastritis. *J Clin Biochem Nutr.* 2020 In press.
122. Rizzato C, Kato I, Plummer M, Muñoz N, Canzian F. Genetic variation in PSCA and risk of gastric advanced preneoplastic lesions and cancer in relation to Helicobacter pylori infection. *PloS one.* 8(9):e73100-e73100;2013.
123. Hishida A, Ugai T, Fujii R, Nakatochi M, Wu MC, Ito H, Oze I, Tajika M, Niwa Y, Nishiyama T, Nakagawa-Senda H, Suzuki S, Koyama T, Matsui D, Watanabe Y, Kawaguchi T, Matsuda F, Momozawa Y, Kubo M, Naito M, Matsuo K, Wakai K. GWAS analysis reveals a significant contribution of PSCA to the risk of Helicobacter pylori-induced gastric atrophy. *Carcinogenesis.* 40(5):661-668;2019.
124. Kupcinskas J, Wex T, Link A, Bartuseviciute R, Dedelaite M, Kevalaite G, Leja M, Skieceviciene J, Kiudelis G, Jonaitis L, Kupcinskas L, Malfertheiner P. PSCA and MUC1 gene polymorphisms are associated with gastric cancer and pre-malignant gastric conditions [corrected]. *Anticancer Res.* 34(12):7167-7175;2014.
125. Tahara T, Tahara S, Horiguchi N, Kato T, Shinkai Y, Okubo M, Terada T, Yoshida D, Funasaka K, Nagasaka M, Nakagawa Y, Kurahashi H, Shibata T, Tsukamoto T, Ohmiya N. Prostate Stem Cell Antigen Gene Polymorphism Is Associated with H. pylori-related Promoter DNA Methylation in Nonneoplastic Gastric Epithelium. *Cancer Prev Res*

- (*Phila*). 12(9):579-584;2019.
126. Oda I, Hoteya S, Fujishiro M. Status of *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy in patients with gastric cancer: Analysis based on the Japan Endoscopy Database. *Dig Endosc*. 31(1):103;2019.
 127. Murayama Y, Miyagawa J, Shinomura Y, Kanayama S, Yasunaga Y, Nishibayashi H, Yamamori K, Higashimoto Y, Matsuzawa Y. Morphological and functional restoration of parietal cells in *Helicobacter pylori* associated enlarged fold gastritis after eradication. *Gut*. 45(5):653-661;1999.
 128. Watanabe M, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Yoshida T, Mukoubayashi C, Deguchi H, Enomoto S, Ueda K, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Tekeshita T, Mohara O, Ushijima T, Ichinose M. Development of gastric cancer in nonatrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. *Int J Cancer*. 131(11):2632-2642;2012.
 129. Nishibayashi H, Kanayama S, Kiyohara T, Yamamoto K, Miyazaki Y, Yasunaga Y, Shinomura Y, Takeshita T, Takeuchi T, Morimoto K, Matsuzawa Y. *Helicobacter pylori*-induced enlarged-fold gastritis is associated with increased mutagenicity of gastric juice, increased oxidative DNA damage, and an increased risk of gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 18(12):1384-1391;2003.
 130. Yasunaga Y, Shinomura Y, Kanayama S, Higashimoto Y, Yabu M, Miyazaki Y, Murayama Y, Nishibayashi H, Kitamura S, Matsuzawa Y. Mucosal interleukin-1 beta production and acid secretion in enlarged fold gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 11(4):801-809;1997.
 131. Miyazaki T, Murayama Y, Shinomura Y, Yamamoto T, Watabe K, Tsutsui S, Kiyohara T, Tamura S, Hayashi N. E-cadherin gene promoter hypermethylation in *H. pylori*-induced enlarged fold gastritis. *Helicobacter*. 12(5):523-531;2007.
 132. Yamamoto E, Suzuki H, Takamaru H, Yamamoto H, Toyota M, Shinomura Y. Role of DNA methylation in the development of diffuse-type gastric cancer. *Digestion*. 83(4):241-249;2011.
 133. Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 20(3):261-270;2004.
 134. Sung H, Yang HH, Hu N, Su H, Taylor PR, Hyland PL. Functional annotation of high-quality SNP biomarkers of gastric cancer susceptibility: the Yin Yang of PSCA rs2294008. *Gut*. 65(2):361-364;2016.