

Helicobacter pylori の Cytotoxin-associated gene A (CagA) 陽性株感染および生活習慣と 慢性萎縮性胃炎との関係

イワハシ ミツエ モモセ ヨシト ミヤザキ モトノブ
岩橋 満愛* 百瀬 義人* 宮崎 元伸*
シバタ カズノリ ウネ ヒロン
柴田 和典^{2*} 畝 博*

目的 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) のサイトトキシン関連遺伝子 A (Cytotoxin-associated gene A, CagA) 陽性株と CagA 陰性株の慢性萎縮性胃炎に対するリスクの評価を行うとともに、慢性萎縮性胃炎に関連する生活習慣要因についても検討した。

方法 福岡県南部の農村地域の基本健康診査を受診した30歳-64歳の住民738人(男295人, 女443人)に研究参加を要請し全員から協力を得、対象とした。基本健康診査受診時に生活習慣の情報を得るとともに、採血を行い、*H. pylori* 抗体, CagA 抗体, 血清ペプシノーゲン I 値 (PG I) とペプシノーゲン II 値 (PG II) を測定した。

本研究では慢性萎縮性胃炎の診断を PG I と PG II の値により血清学的に行った。すなわち、PG I < 70 $\mu\text{g/l}$ かつ PG I / PG II 比 < 3.0 のものを血清学的慢性萎縮性胃炎とした。

成績 *H. pylori* 抗体陰性を基準にした時、男では *H. pylori* 抗体陽性・CagA 抗体陽性群の慢性萎縮性胃炎に対するオッズ比は4.26 (95%CI, 2.22-8.17), *H. pylori* 抗体陽性・CagA 抗体陰性群では3.87 (95%CI, 1.95-7.68)であった。一方、女では前者のオッズ比は4.92 (95%CI, 3.06-7.92), 後者では3.02 (95%CI, 1.23-6.35)であった。慢性萎縮性胃炎に対するリスクは CagA 陽性株感染の方が CagA 陰性株感染より大きいことが示唆された。

生活習慣では緑茶の飲用が慢性萎縮性胃炎に対する抑制因子として働いていた。特に、その効果は CagA 陽性株感染の場合に顕著であった。

結論 慢性萎縮性胃炎に対するリスクは CagA 陽性株感染の方が CagA 陰性株感染より大きいことが示唆された。

Key words : *Helicobacter pylori*, CagA, 慢性萎縮性胃炎, 緑茶, 疫学研究

I 緒 言

Helicobacter pylori (*H. pylori*) は胃粘膜に感染するグラム陰性らせん菌であり、多くの疫学研究により、*H. pylori* 感染が胃・十二指腸潰瘍や胃がんの発症リスクを高めることが証明されている¹⁻³⁾。また、筆者らは地域一般住民の調査により *H. pylori* 感染が慢性萎縮性胃炎の最大のリスクファクターであることを報告している⁴⁾。胃がん発生

過程の仮説の一つとして、慢性萎縮性胃炎—腸上皮化生—高分化型腺癌へと進展するとの説があり⁵⁾、慢性萎縮性胃炎患者では胃がんの発生率が高い^{6,7)}。

しかし、*H. pylori* 感染者でも、胃・十二指腸潰瘍、慢性萎縮性胃炎、胃がんなどの胃・十二指腸疾患に罹患する者と罹患しない者がおり、宿主側要因と病原体側要因が複雑に絡み合っているものと考えられる。

病原体側の要因としては、胃・十二指腸潰瘍ではその68.6%~100%はサイトトキシン関連遺伝子 A (Cytotoxin-associated gene A, CagA) 陽性株の感染によるものであり、CagA 陽性株の方が

* 福岡大学医学部 衛生学

^{2*} 福岡県京築保健所築上支所

連絡先：〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1

福岡大学医学部衛生学 岩橋満愛

CagA 陰性株より病原性が強いことが報告されている⁴⁻⁶⁾。

そこで、慢性萎縮性胃炎に対するリスクが CagA 陽性株感染と CagA 陰性株感染でどのように違いがあるのかを明らかにするために地域一般住民の調査を行った。併せて、慢性萎縮性胃炎と生活習慣要因との関連についても検討した。

II 研究方法

1. 対象

福岡県南部の農村地域の基本健康診査を受診した30歳-64歳の住民738人(男295人, 女443人)に研究参加を要請し全員から協力を得、対象とした。

2. 方法

基本健康診査受診時に質問表を用いて生活習慣(職業, 喫煙, 飲酒, 食習慣, 睡眠習慣, 消化管疾患の既往)に関する情報を得るとともに、採血を行った。

血清ペプシノーゲン I 値 (PG I) およびペプシノーゲン II 値 (PG II) は放射性免疫測定法 (PG I / PG II RIABEAD, Dinabot Co. Ltd. Tokyo) により測定した。慢性萎縮性胃炎の診断は血清学的に行い、三木ら⁸⁻¹⁰⁾の報告に従い、PG I < 70 $\mu\text{g/l}$ かつ PG I / PG II 比 < 3.0とした。

また、*H. pylori* 抗体の測定は凍結保存 (-30°C) した血清を用い、酵素免疫測定法 (Pirika Plate G Helicobacter II assay kit, biomerica, Newport Beach, CA) により行い、+2 のレベル以上を陽性とした。さらに、*H. pylori* 抗体陽性者に対し、リコンビナント CagA 蛋白を抗原として用いた enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法 (Immunological Research Institute, Siena Italy) により CagA IgG 抗体を測定し、+1 のレベル以上を陽性とした。

統計解析には Statistical Analysis System

(SAS)¹¹⁾を用い、ロジスティック回帰分析および Mantel-Haenszel χ^2 検定により linear trend 解析を行った。

なお、インフォームドコンセントは基本健康診査受診時に研究内容について説明を行い、書面により得た。

III 研究結果

1. *H. pylori* 抗体陽性率

性別・年齢階級別 *H. pylori* 抗体陽性率を表 1 に示した。

H. pylori 抗体陽性率は男性で 53.2%, 女性で 52.1% であり、男女間に差を認めなかった。

年齢階級別にみると、高齢になるほど *H. pylori* 抗体陽性率が高く、その傾向は統計学的に有意 ($P < 0.001$) であった。

2. CagA 抗体陽性率

H. pylori 抗体が陽性であった者に対して CagA IgG 抗体を測定し、その結果を表 2 に示した。

CagA 抗体陽性率は男性 59.2%, 女性 68.4% であり、女性でやや高い傾向が認められたが、有意な差ではなかった。年齢階級別では有意な差は認められなかった。

3. 慢性萎縮性胃炎の頻度

性別・年齢階級別の慢性萎縮性胃炎の頻度を表

表 2 *H. pylori* 抗体陽性者中の年齢階級別 CagA 抗体陽性率

年齢	男性	女性
30-39	5/ 11(45.5%)	11/ 17(64.7%)
40-49	24/ 44(54.5%)	35/ 52(67.3%)
50-59	27/ 45(60.0%)	52/ 80(65.0%)
60-64	37/ 57(64.9%)	60/ 82(73.2%)
計	93/157(59.2%)	158/231(68.4%)

注) ns : 有意差なし (Linear trend)。

表 3 年齢階級別慢性萎縮性胃炎の割合

年齢	男性	女性
30-39	4/ 37(10.8%)	11/ 58(19.0%)
40-49	21/ 88(23.9%)	30/100(30.0%)
50-59	28/ 81(34.6%)	58/156(37.2%)
60-64	43/ 89(48.3%)	64/129(49.6%)
計	96/295(32.5%)	163/443(36.8%)

注) 慢性萎縮性胃炎 : ペプシノーゲン I < 70 $\mu\text{g/l}$ かつ ペプシノーゲン I / II 比 < 3.0/L

*** : $P < 0.001$ (Linear trend)。

表 1 年齢階級別 *H. pylori* 抗体陽性率

年齢	男性	女性
30-39	11/ 37(29.7%)	17/ 58(29.3%)
40-49	44/ 88(50.0%)	52/100(52.0%)
50-59	45/ 81(55.6%)	80/156(51.3%)
60-64	57/ 89(64.0%)	82/129(63.6%)
計	157/295(53.2%)	231/443(52.1%)

注) *** : $P < 0.001$ (Linear trend)。

3に示した。

慢性萎縮性胃炎は男性の32.5%, 女性の36.8%

表4 慢性萎縮性胃炎に対するオッズ比

変数	慢性萎縮性 胃炎の有病率	オッズ比	95%信頼区間
[男性]			
<i>H. pylori</i> の感染状況			
HP (-)	23/138(17%)	1.00	Reference
HP (+)・CagA (-)	29/ 64(45%)	3.87	1.95-7.68***
HP (+)・CagA (+)	44/ 93(47%)	4.26	2.22-8.17***
緑茶			
10杯/日 未満	68/196(35%)	1.00	Reference
10杯/日 以上	28/ 99(28%)	0.53	0.28-0.98*
飲酒			
飲まない	24/ 50(49%)	1.00	Reference
やめた	7/ 9(78%)	1.97	0.33-11.9
1合/日 未満	24/ 83(29%)	0.48	0.21-1.06
1合/日 以上	39/150(26%)	0.31	0.15-0.65**
コーヒー			
4回/週未満	76/227(34%)	1.00	Reference
4回/週以上	20/ 68(29%)	1.03	0.48-2.25
ミルク			
4回/週未満	48/160(30%)	1.00	Reference
4回/週以上	48/131(37%)	0.99	0.58-1.72
野菜			
4回/週未満	27/ 93(29%)	1.00	Reference
4回/週以上	69/202(34%)	1.09	0.59-2.01
塩分摂取に対する意識			
気をつけている	74/214(35%)	1.00	Reference
まったく気をつけない	22/ 80(28%)	0.74	0.39-1.38
喫煙			
吸わない	43/116(37%)	1.00	Reference
やめた	16/ 50(32%)	0.92	0.43-1.96
20本/日 未満	13/ 38(34%)	1.04	0.45-2.41
20本/日 以上	24/ 91(26%)	0.68	0.35-1.31
BMI			
20未満	15/ 49(31%)	1.00	Reference
20以上, 24未満	50/153(33%)	1.27	0.59-2.74
24以上	31/ 93(33%)	1.25	0.55-2.84
[女性]			
<i>H. pylori</i> の感染状況			
HP (-)	41/212(19%)	1.00	Reference
HP (+)・CagA (-)	32/ 73(44%)	3.02	1.69-5.41***
HP (+)・CagA (+)	91/159(57%)	4.92	3.06-7.92***
緑茶			
10杯/日 未満	118/298(40%)	1.00	Reference
10杯/日 以上	45/144(31%)	0.68	0.42-1.09
飲酒			
飲まない	140/378(37%)	1.00	Reference
やめた	1/ 3(33%)	0.56	0.04-7.06
1合/日 未満	15/ 48(31%)	0.92	0.46-1.85
1合/日 以上	2/ 3(67%)	4.00	0.31-52.0
コーヒー			
4回/週未満	124/335(37%)	1.00	Reference
4回/週以上	40/108(37%)	1.12	0.64-1.97

に認められた。男女間に差はなかった。年齢階級別にみると、慢性萎縮性胃炎の頻度が高齢になるほど高くなり、その傾向は統計学的に有意 ($P < 0.001$) であった。

4. 慢性萎縮性胃炎と CagA との関係

慢性萎縮性胃炎と CagA との関係についてロジスティック回帰分析を用いて解析した結果を表4に示した。

年齢で補正した慢性萎縮性胃炎に対するオッズ比をみると、*H. pylori* 抗体陰性 (HP (-)) 群を基準にした時、男性では *H. pylori* 抗体陽性 (HP (+))・CagA 抗体陽性 (CagA (+)) 群で4.26 (95%CI, 2.22-8.17), HP (+)・CagA 抗体陰性 (CagA (-)) 群で3.87 (95%CI, 1.95-7.68) であり、女性では前者で4.92 (95%CI, 3.06-7.92), 後者で3.02 (95%CI, 1.69-5.41) であった。男女ともに、慢性萎縮性胃炎に対するリスクは CagA 陽性株感染の方が CagA 陰性株のそれより大きかった。

年齢および *H. pylori* の感染状況で補正した慢性萎縮性胃炎に対するオッズ比は、緑茶を10杯以上/日摂取する群では、男で0.53, 女で0.68と低く、男では統計学的に有意であった。また男性で

表4 慢性萎縮性胃炎に対するオッズ比(つづき)

変数	慢性萎縮性 胃炎の有病率	オッズ比	95%信頼区間
ミルク			
4回/週未満	55/164(34%)	1.00	Reference
4回/週以上	108/279(39%)	0.97	0.62-1.51
野菜			
4回/週未満	18/ 54(33%)	1.00	Reference
4回/週以上	145/389(37%)	1.18	0.61-2.29
塩分摂取に対する意識			
気をつけている	150/400(38%)	1.00	Reference
まったく気をつけない	13/ 43(30%)	0.86	0.41-1.79
喫煙			
吸わない	161/432(37%)	1.00	Reference
やめた	0/ 2(0%)	0.00	0.00-∞
20本/日 未満	2/ 8(25%)	0.58	0.10-3.3
20本/日 以上	0/ 1(0%)	0.00	0.00-∞
BMI			
20未満	43/117(37%)	1.00	Reference
20以上, 24未満	76/219(35%)	0.84	0.50-1.39
24以上	44/107(41%)	0.99	0.55-1.78

注) *H. pylori* の感染状況は年齢で、その他の変数は年齢および *H. pylori* の感染状況で補正した。
*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$.
*: 有病率が0のためオッズ比は計算できず。

はアルコールを日本酒に換算して1合以上/日摂取する者で慢性萎縮性胃炎のリスクが有意に低下していた。その他、緑茶と飲酒以外に慢性萎縮性胃炎との間に有意な関連性が認められた生活習慣要因はなかった。

5. 慢性萎縮性胃炎に対する CagA と緑茶摂取との相互作用

表5に慢性萎縮性胃炎に対するCagAと緑茶との相互作用を示した。

HP(+)・CagA(+)群をみると、慢性萎縮性胃炎に対するオッズ比は緑茶を10杯以上/日摂取する群で0.46と、10杯未満/日摂取する群の約半分であった。しかし、HP(-)群とHP(+）・CagA(-)群では緑茶摂取による慢性萎縮性胃炎の有意なリスクの低下は認められなかった。

IV 考 察

今回、著者らは *H. pylori* の CagA 陽性株感染と慢性萎縮性胃炎との関係について基本健康診査の受診者を対象として地域一般住民の調査を行った。

対象者は福岡県南部の農山村地域の一般住民とした。この地域の特徴としては、基本健康診査の受診率が70%と高いことと、八女茶の産地であり、緑茶を飲む習慣が多いことである。全国と比較したこの地域の胃がんの標準化死亡率(1988~1996年)をみると、男性では106と全国とほぼ変わらなかったが、女性では66と低く、男女で若干異なっていた。しかし、本研究の結果では男女とも同じ傾向が認められており、本研究の結果を一般化するには慎重でなければならないが、研究対象が特別偏った集団であるとは考えられなかった。

H. pylori の CagA 陽性株感染の分布について地域の一般住民を対象として検討したものは、わが国では本研究が初めてである。*H. pylori* 抗体陽性者のうち、CagA 抗体陽性であった者の割合は全体で64.7%であった。Maedaら¹²⁾は病院を受診した患者を対象として胃粘膜組織からCagA抗体を用いてCagA陽性株を検出した結果、*H. pylori* 感染者のCagA抗体陽性率は90%であったと報告している。Maedaらの研究対象が病院受診した消化器系疾患患者であることを考慮すると、CagA抗体陽性率が本研究のそれよりかなり高いのは当然の結果であると考えられる。世界各国における一般住民を対象としたCagA抗体陽性率をみる

表5 緑茶摂取量による慢性萎縮性胃炎に対するオッズ比

<i>H. pylori</i> の感染状況	緑茶摂取	慢性萎縮性胃炎の有病率	オッズ比	95%信頼区間
HP(-)	10杯/日未満	42/224 (19%)	1.00	Reference
	10杯/日以上	22/126 (17%)	0.70	0.39-1.27
HP(+) CagA(-)	10杯/日未満	37/85 (44%)	1.00	Reference
	10杯/日以上	24/51 (47%)	0.97	0.46-2.04
HP(+) CagA(+)	10杯/日未満	108/186 (58%)	1.00	Reference
	10杯/日以上	27/66 (41%)	0.46	0.25-0.87*

注) 年齢と性別と飲酒で補正した。

*: $P < 0.05$.

と、ペルーとタイではCagA抗体陽性率がそれぞれ82.2%と78.8%と、本研究の結果より高率であったが、中国、カナダ、オランダ、ニュージーランドではそれぞれ37.9%、41.9%、39.0%、28.2%と低率であった¹³⁾。CagA抗体陽性率は性別や年齢階級別に差が認められておらず^{13,14)}本研究の結果と一致していた。

三木らは内視鏡検査により調べた胃粘膜萎縮の状態とPG I、PG II、およびPG I/PG II比(PG I/II比)の関係について検討した結果⁸⁾、慢性萎縮性胃炎の判定にはPG I < 70 $\mu\text{g/l}$ かつPG I/PG II比 < 3.0が最も適切な基準であると報告しており、本研究では三木らの慢性萎縮性胃炎の診断基準を用いた。また、三木らの基準は胃がんのスクリーニングに使われており、その鋭敏度は93.3%、特異度は87.7%であった⁸⁻¹⁰⁾。

H. pylori 感染と慢性萎縮性胃炎との関係については、病院受診患者を対象とした臨床疫学的研究が主体であり、その多くが*H. pylori*感染と慢性萎縮性胃炎との間に密接な関連性があることを認めるものであった¹⁵⁻¹⁷⁾。しかし、*H. pylori*感染と慢性萎縮性胃炎との関係や慢性萎縮性胃炎に対するCagA陽性株感染とCagA陰性株感染のリスクの違いについて検討した地域一般住民を対象とした研究はなかった。

Kuipers et al¹⁷⁾はCagA抗体を測定し、CagA産生株と慢性萎縮性胃炎との関係についてCagA陽性の24人とCagA陰性の36人を10-13年経過観察して慢性萎縮性胃炎の発生率を比較した結果、

CagA 陽性株感染のオッズ比は3.48であり、慢性萎縮性胃炎に対するリスクは CagA 陽性株感染の方が CagA 陰性株感染より大きかったと報告しており、本研究に合致する。*H. pylori* が感染すると、胃粘膜ではこれに反応して IL-8 などのサイトカインが産生され、これらが好中球、リンパ球、形質細胞などの炎症性細胞の浸潤を引き起こし胃炎が惹起されると考えられている。CagA 陽性株は CagA 陰性株と比べ、IL-8 をはじめとするサイトカイン誘導能が強く、萎縮性胃炎への進展を促すと推測されている¹⁸⁾。ここで、CagA 遺伝子を測定したものではないため本研究には限界があり、本来 CagA 陽性株であるものの一部は株の変異などの理由で CagA 抗体陰性の結果となっていると予想される。しかし、その影響は CagA 陰性群の慢性萎縮性胃炎の率が上昇する方に働き本研究の結果に反するものではないと考えられる。

CagA 陽性株感染と胃・十二指腸潰瘍との関係については多くの研究があり、胃・十二指腸潰瘍患者では胃がんや胃炎患者より CagA 陽性株の感染率が高いという報告が多く、その 68.6% ~ 100% が CagA 陽性株の感染であった^{19~22)}。胃・十二指腸疾患の中で、CagA 陽性株は胃・十二指腸潰瘍との間に最も密接な関連性が認められた。また、*H. pylori* 感染が潰瘍形成に至る機序については明らかでないが、Hirayama らが動物モデルにおいて *H. pylori* 感染によりヒト胃潰瘍に極めて類似した潰瘍が生じることを証明した²³⁾。

胃がんと CagA 陽性株感染との関係に関して、一部の報告を除いて、CagA 陽性株感染の方が CagA 陰性株感染より胃がんのリスクが高いことを報告している^{24~27)}。

生活習慣と *H. pylori* 感染の慢性萎縮性胃炎に対する相互作用については、古野ら²⁸⁾は胃がんの症例対照研究を行い、胃がんの発生が緑茶を 1 日 10 杯以上摂取する群で有意に抑制されたと報告しており、本研究でも緑茶を 1 日 10 杯以上摂取する群と 1 日 10 杯未満に分けて検討した。その結果、男女ともに緑茶を 1 日 10 杯以上摂取する群では慢性萎縮性胃炎のリスクが低下していた。緑茶に含まれるポリフェノールは TNF- α の産生を抑制する作用がある。また、緑茶に含まれるポリフェノールは活性酸素に対するスカベンジャーとしての作用も有している。過剰な活性酸素は胃炎を増

悪させると報告されており、緑茶はその TNF- α 産生抑制作用や抗酸化作用を通して慢性萎縮性胃炎への進展を抑制するのではないかと考えられる^{29,30)}。

さらに CagA 抗体陽性者と陰性者に分けて分析してみると、緑茶の慢性萎縮性胃炎抑制効果は CagA 抗体陽性者群において著しかった。緑茶の慢性萎縮性胃炎抑制効果が何故 CagA 陽性株感染群と CagA 陰性株感染群の間で異なるのかが今後の研究課題である。男性ではアルコールを日本酒に換算して 1 合以上/日摂取する群で慢性萎縮性胃炎のリスクが有意に低下していた。しかし慢性萎縮性胃炎のある者では胃の調子が悪く、その結果飲酒量が少なくなったという可能性も否定できない。今後更に検討する必要がある。

本研究にご協力いただいた高田徹博士 (New York University) に深謝いたします。

今回の論文の要旨は、第59回日本公衆衛生学会総会 (2000. 10. 18-20, 群馬) にて発表した。

(受付 2001. 6. 1)
(採用 2002. 9.21)

文 献

- 1) Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, et al. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterol.* 1998; 114: 1169-1179.
- 2) Matsukura N, Onda M, Kato S, et al. A cytotoxin genes of *Helicobacter pylori* in chronic gastritis, gastroduodenal ulcer and gastric cancer: an age and gender matched case-control study. *Jpn J Cancer Res.* 1997; 88: 532-536.
- 3) Asaka M, Kimura T, Kato M, et al. Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development. *Cancer.* 1994; 73: 2691-2694.
- 4) Shibata K, Moriyama M, Fukushima T, et al. Green tea consumption and chronic atrophic gastritis: a cross-sectional study in a green tea production village. *J Epidemiol.* 2000; 10: 310-316.
- 5) Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19(Suppl. 1): S37-S43.
- 6) Fukao A, Hisamichi S, Ohsato N, et al. Correlation between the prevalence of gastritis and gastric cancer in Japan. *Cancer Caus Cont.* 1993; 4: 17-20.
- 7) Imai T, Kubo T and Watanabe H. Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1971; 47: 179-195.

- 8) Miki K, Ichinose M. Chronic atrophic gastritis and serum pepsinogen levels. *Jpn J Cancer Clin.* 1992; 38: 221-229.
- 9) Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, et al. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res.* 1993; 84: 1086-1090.
- 10) Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterologia Japonica.* 1987; 22: 134-141.
- 11) SAS 出版局 : SAS/STAT user's guide. Release 6.03 Edition, SAS 出版局, 東京, 1990.
- 12) Maeda S, Ogura K, Yoshida H, et al. Major virulence factors, *vacA* and *cagA*, are commonly positive in *Helicobacter pylori* isolates in Japan. *Gut.* 1998; 42: 338-343.
- 13) Perez-Perez GI, Bhat N, Gaensbauer J, et al. Country-specific constancy by age in *cagA*⁺ proportion of *Helicobacter pylori* infections. *Int J Cancer.* 1997; 72: 453-456.
- 14) Menegatti M, Holton J, Figura N, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* seropositivity and seronegativity in asymptomatic blood donor. *Dig Dis Sci.* 1998; 43: 2542-2548.
- 15) Oksanen A, Sipponen P, Karttunen R, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy. *Gut.* 2000; 46: 460-463.
- 16) E. J. Kuipers. *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment pharmacol Ther.* 1997; 11(Suppl. 1): 71-88.
- 17) Kuipers EJ, Prez-Prez GI, Meuwissen SGM, et al. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 1777-1780.
- 18) Peck RM, Miller GG, Tham KT, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression to *cagA*⁺ *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest.* 1995; 73: 760-770.
- 19) Kurihara N, Kamiya S, Yamaguchi H, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with different gastric diseases. *J Gastroenterol.* 1998; 33[Supple X]: 10-13.
- 20) Miehlke S, Go MF, Kim JG, et al. Serologic detection of *Helicobacter pylori* infection with *cagA*-positive strains in duodenal ulcer, gastric ulcer, and asymptomatic gastritis. *J Gastroenterol.* 1998; 33[Supple X]: 18-21.
- 21) Go MF and Graham DY. Presence of the *cagA* gene in the majority of *Helicobacter pylori* strains is independent of whether the individual has duodenal ulcer or asymptomatic gastritis. *Helicobacter.* 1996; 1: 107-111.
- 22) Ching CK, Wong BCY, Kwok E, et al. Prevalence of *cagA*-bearing *Helicobacter pylori* strains detected by the anti-*cagA* assay in patients with peptic ulcer disease and in controls. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 949-953.
- 23) Hirayama F, Takagi S, Kusuhara H, et al. Induction of gastric ulcer and intestinal metaplasia in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol.* 1996; 31: 755-757.
- 24) Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.* 1995; 55: 2111-2115.
- 25) Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* *iceA*, *cagA*, and *vacA* status and clinical outcome: studies in four different Countries. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 2274-2279.
- 26) Michlke S, Kirsch C, Amiri KA, et al. The *Helicobacter pylori* *vacA* s1, m1 genotype and *cagA* is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int J Cancer.* 2000; 87: 322-327.
- 27) Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, et al. Risk for gastric cancer in people with *cagA* positive or *cagA* negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 1997; 40: 297-301.
- 28) Kono S, Ikeda M, Tokudome S, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in northern Kyusyu, Japan. *Jpn J Cancer Res. (Gann),* 1988; 79: 1067-1074.
- 29) Okabe S, Ochiai Y, Aida M, et al. Mechanic aspect of green tea as a cancer preventive: effect of components on human stomach cancer cell lines. *Jpn J Cancer Res.* 1999; 90: 733-739.
- 30) Yamane T, Takahashi T, Kuwata K, et al. Inhibition of *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitroso- guanidine- induced carcinogenesis by (-)- epigallocatechin gallate in rat glandular stomach. *Cancer Res.* 1995; 55: 2081-2084.

EFFECTS OF CYTOTOXIN- ASSOCIATED GENE A (CagA) ANTIBODIES WITH *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND LIFESTYLE ON CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS

Mitsue IWAHASHI*, Yoshito MOMOSE*, Motonobu MIYAZAKI*,
Kazunori SHIBATA^{2*}, and Hiroshi UNE*

Key words : *heliobacter pylori*, cagA, chronic atrophic gastritis, green tea, epidemiological study

Objective We conducted a population -based study to examine differences in risk of developing chronic atrophic gastritis in association with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, with and without the presence of cytotoxin- associated gene A (CagA) antibodies, as well as to determine associations with the lifestyle factors.

Method Seventy hundred and thirty eight residents (295 men and 443 women) aged 30-64 living in a village in the southern part of Fukuoka Prefecture had an annual health checkup, and all participated in our study. We obtained information on their lifestyle with informed consent and measured the levels of serum pepsinogen I (PGI) and pepsinogen II (PGII), *H. pylori* and CagA antibodies. Chronic atrophic gastritis was defined as both PGI < 70 μ g/l and PGI/PGII < 3.0.

Results The odds ratios for development of chronic atrophic gastritis were 4.26 (95%CI, 2.22-8.17) for CagA-positive *H. pylori* infection and 3.87 (95%CI, 1.95-7.68) for CagA-negative *H. pylori* infection in males, and 4.92 (95%CI, 3.06-7.92) and 3.02 (95%CI, 1.69-5.41) respectively for females, as compared with *H. pylori*-negative subjects. Regarding the relationship between chronic atrophic gastritis and lifestyle factors, high consumption of green tea was found to be negatively associated with risk, particularly with CagA-positive *H. pylori* infection.

Conclusions Our results suggest that a CagA-positive *H. pylori* infection is associated with an elevated risk for developing chronic atrophic gastritis as compared with Cag-negative *H. pylori* infection.

* Department of Hygiene and Preventive Medicine School of Medicine, Fukuoka University

^{2*} Chikujō Branch of Keichiku Public Health Center, Fukuoka