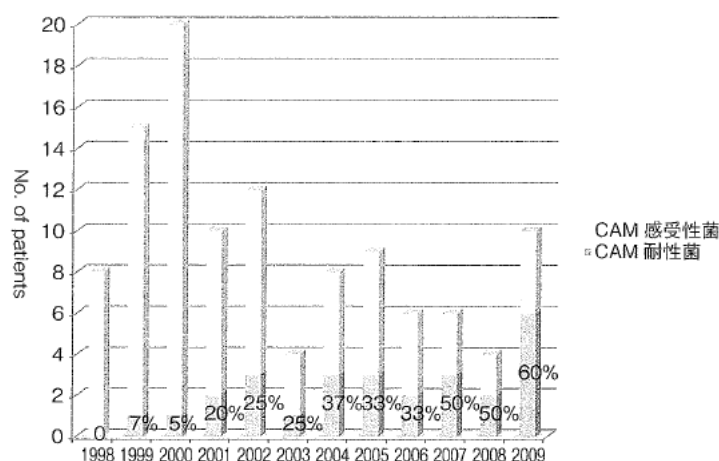


** 腸溶錠の粉碎投与は不可.

(除菌療法における問題点)

図 5.に示すように、年次別クラリスロマイシン (CAM) 耐性率は 2006 年に 40%, 2007 年以降 50~70%に達している. 従って, 小児の除菌療法において一次除菌療法で半数近くが不成功になる可能性があるため, 二次除菌療法を実施せざるを得ないことが大きな問題である.

なお, CAM 耐性の場合, メトロニダゾールを含む PAM 療法を実施するが, 殆んど全例が除菌に成功している.



第 16 回 (2010 年 6 月) 日本ヘリコバクター学会にて報告

図 5 札幌厚生病院小児科における年次別 H.pylori 菌 CAM 耐性率

文献番号	13																		
公表文献	小児科臨床 60(12); 2307(181)-2411(185), 2007																		
表題	各論 小児に日常よく使われる薬とその使い方 1 1. 消化性潰瘍薬 ー酸分泌抑制薬と H. pylori 除菌療法ー																		
著者名	加藤 晴一																		
概要	<p>PAC 療法 (プロトンポンプ阻害剤+アモキシシリン+クラリスロマイシン) で除菌に失敗した症例に対する 2 次除菌療法としては, <u>PAC 療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾールに替えた PAM 療法が有用である.</u> しかし, 小児におけるメトロニダゾールの長期的な安全性は確立していないこと, また抗菌薬感受性試験の施行が望ましいことなどにより, 現時点では <u>2 次除菌療法の実施は専門施設に委ねる</u>のが賢明である.</p> <p>表 3. 小児の除菌治療に用いられる主な薬剤と一般的な用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>用量 (mg/kg/日)</th> <th>最大量 (mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロトンポンプ阻害薬*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ランソプラゾール</td> <td>1.5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>オメプラゾール</td> <td>1.0</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>抗菌薬*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>アモキシシリン</td> <td>50</td> <td>1,500</td> </tr> </tbody> </table>		用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)	プロトンポンプ阻害薬*			ランソプラゾール	1.5	60	オメプラゾール	1.0	40	抗菌薬*			アモキシシリン	50	1,500
	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)																	
プロトンポンプ阻害薬*																			
ランソプラゾール	1.5	60																	
オメプラゾール	1.0	40																	
抗菌薬*																			
アモキシシリン	50	1,500																	

	クラリスロマイシン	20	800
	メトロニダゾール	10~20	1,000
*いずれの薬剤も分2投与			

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等> なし <日本における教科書等> なし
--

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等> 1)	
文献番号	14
公表文献	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000; 31; 490-497
表題	Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment
著者名	Benjamin D. Gold, Richard B. Colletti, Myles Abbott, Steven J. Czinn, Yoram Elitsur, Eric Hassall, Colin Macarthur, Philip M. Sherman
概要	<p>小児 <i>H. pylori</i> 感染の望ましい治療法とは?</p> <p>今まで小児 <i>H. pylori</i> を除菌する最適な治療法は無かった。成人における有効な除菌治療とは、最低 80% の <i>H. pylori</i> 除菌率を示すことであると定義されている。成人で有効な除菌療法は小児にも有効であると考えられることから、小児における比較試験でこれを確認している。</p> <p>しかしながら、現在小児の限られたデータでは、非盲検、症例報告および非対照、事例の観察であったため、有効性を検証する最低条件を満たさなかった。</p> <p><i>In vitro</i> の <i>H. pylori</i> に対する感受性試験のデータだけでは、ヒト胃内で <i>H. pylori</i> を除菌できることを保証できない。それ故に、現在の <i>H. pylori</i> 除菌の治療戦略は、主に臨床試験の試行錯誤の方法に頼らざるを得ない。</p> <p>初期治療は、3 剤併用による 1~2 週間の 1 日 2 回投与が推奨されている。特に Table 3 に示すように、3 つの first-line の治療法が小児あるいは若年層のヒトへの適応が推奨されている。初期治療が失敗した場合、2 つの他のオプション、即ち 4 剤併用療法によるオプションが推奨されている。</p> <p>Nitroimidazole 系薬物の <i>H. pylori</i> 耐性問題は、metronidazole を用いている療法での治療失敗の割合を増加させる原因である。</p>

欧州における clarithromycin への耐性率の増加は、最終的にこの *H. pylori* 治療レジメンの有効性を阻害する可能性があった。

Table 3.の下段脚注に記載されているように推奨される除菌療法では、「12歳以上の小児に限定する」と規定している。小児の除菌療法の実施にあたっては、いろいろな危険因子の相対的な重要性（関与）を考慮することが必要である（慎重に対処すべきである）。

TABLE 3. Recommended eradication therapies for *H. pylori* disease in children

First-line options	Medications	Dosage
1	amoxicillin	50 mg/kg/day up to 1 g bid
	clarithromycin	15 mg/kg/day up to 500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
2	amoxicillin	50 mg/kg/day up to 1 g bid
	metronidazole	20 mg/kg/day–500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
3	clarithromycin	15 mg/kg/day up to 500 mg bid
	metronidazole	20 mg/kg/day up to 500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
Second-line options		
4	bismuth subsalicylate	1 tablet (262 mg) qid or 15 ml (17.6 mg/mL, qid)
	metronidazole	20 mg/kg/day–500 mg bid
	proton pump inhibitor: omeprazole (or comparable acid inhibitory doses of another PPI)	1 mg/kg/day up to 20 mg bid
	plus, an additional antibiotic: amoxicillin or tetracycline ^a or clarithromycin	50 mg/kg/day up to 1 g bid 50 mg/kg/day up to 1 g bid 15 mg/kg/day–500 mg bid
5	ranitidine bismuth-citrate	1 tablet qid
	clarithromycin	15 mg/kg/day–500 mg bid
	metronidazole	20 mg/kg/day–500 mg bid

Initial treatment should be provided in a twice daily regimen (to enhance compliance) for 7 to 14 days.

^a Only for children 12 years of age or older. bid, twice daily; qid, four times daily.

<日本におけるガイドライン等>

1)

文献番号	15																								
公表文献	日本小児科学会雑誌 109 : 1297-1300, 2005																								
表題	小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断, 治療, および管理指針																								
著者名	加藤 晴一, 今野 武津子, 清水 俊明, 豊田 茂, 田尻 仁, 奥田 真珠美, 藤澤 卓爾																								
概要	<p>選択される除菌療法として, プロトンポンプ阻害剤 (ランソプラゾールないしはオメプラゾール) とアモキシシリン, クラリスロマイシンの3剤併用療法 (PAC療法) である. 一般に, 治療期間は7日間であるが, 小児においては14日間投与を推奨する意見もある (表 2).</p> <p>除菌失敗の主な原因は <i>H. pylori</i> のクラリスロマイシン耐性である. 特に小児ではクラリスロマイシン耐性株が増加しており, <i>H. pylori</i> 培養による抗菌薬感受性試験を行って治療薬剤を選択することは有用であり, PAC療法のクラリスロマイシンをメトロニダゾール (10~20 mg/kg/日) に変更する3剤併用療法が有効である.</p> <p>表2 小児の除菌治療に用いられる主な薬剤と一般的な用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>用量 (mg/kg/日)</th> <th>最大量 (mg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロトンポンプ阻害薬</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ランソプラゾール*</td> <td>1.5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>オメプラゾール**</td> <td>1.0</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>抗菌薬</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>アモキシシリン</td> <td>50</td> <td>1500</td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン</td> <td>20</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td>メトロニダゾール</td> <td>10-20</td> <td>1000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* カプセルははずして腸溶顆粒として, OD錠は粉碎して投与可。 ** 腸溶錠の粉碎投与は不可。</p> <p>なお, 小児とは「原則的に5歳以上の小児を対象とする」と規定している.</p>		用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)	プロトンポンプ阻害薬			ランソプラゾール*	1.5	60	オメプラゾール**	1.0	40	抗菌薬			アモキシシリン	50	1500	クラリスロマイシン	20	800	メトロニダゾール	10-20	1000
	用量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/日)																							
プロトンポンプ阻害薬																									
ランソプラゾール*	1.5	60																							
オメプラゾール**	1.0	40																							
抗菌薬																									
アモキシシリン	50	1500																							
クラリスロマイシン	20	800																							
メトロニダゾール	10-20	1000																							

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

特になし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

日本小児栄養消化器肝臓学会の要望である「*Helicobacter pylori* 1次除菌療法が失敗した場合, 通常, 小児にはランソプラゾールとして, 0.75mg/kg とアモキシシリンとして1回 25mg/kg (力価) 及びメトロニダゾールとして1回 5-10mg/kg の3剤を同時に1日2回, 7日間経口投与する」にメトロニダゾー

ル (MNZ と略す) を適応するのは困難であると考える。

その根拠として、

1) 日本では小児の *H. pylori* 除菌療法は必要ですか？

① 日本の小児における *H. pylori* 感染率は低い

H. pylori の感染源としては唾液、糞便、井戸水などが挙げられる。発展途上国では飲料水を介した感染が報告されている。現在の日本では水道水など飲料水からの感染の可能性は極めて低いが、井戸水からの感染を示唆する報告はある¹⁶⁾。国内における小児の血清抗 *H. pylori*(IgG) 抗体による浅香らの報告¹⁷⁾では、0～9歳の小児では5.3%、10～19歳では18.6%と、欧米先進国とほぼ同程度の低率である。

このように日本における小児の感染率が極めて低いため、小児の除菌治療が必要であるか否かについて賛否両論があると考える。

② ガイドラインあるいはガイダンスの不一致

a) *H. pylori* 除菌療法の適応年齢

今回調査した海外の文献では、3剤併用療法の投与開始時の年齢がほぼ平均12歳であった。さらに文献¹⁴⁾では、*H. pylori* 除菌療法の適応年齢を「12歳以上に限定する」と規定している。

一方、国内では2005年日本小児栄養消化器肝臓学会がまとめた「小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針」¹⁹⁾によると、「*H. pylori* 感染が証明された症例で、再感染を考慮し、原則的に5歳以上の小児を対象とする」と規定している。小児の *H. pylori* 除菌に関しては、胃癌の予防のために小児の *H. pylori* 感染者の除菌を強く薦める意見と、若年成人あるいは成人になる前に *H. pylori* 除菌を行なうことで十分であるという意見もあり、小児に関しては一定のコンセンサスが得られていないのが現状であると考える。

b) *H. pylori* 除菌の意義について

日本小児 *H. pylori* 研究会代表の加藤（東北大）は、胃癌予防としての小児の *H. pylori* 除菌に慎重な姿勢を示した。その背景には、すでに発表された海外の知見をもとに、「無症状の小児の *H. pylori* 感染症に対する除菌は20歳を過ぎてからでよい」と結論付けている¹⁸⁾。加藤が挙げる根拠としては、

・ *H. pylori* 除菌は胃癌発生年齢の10～20年前で良い

2008年アジア太平洋消化器病学会がまとめた小児に関するステートメント¹⁹⁾によれば、「胃癌予防のための小児のスクリーニング検査は推奨されない。ハイリスクの国、地域でのスクリーニングは胃癌が発生する年齢より10～20年前でよい」とされている。つまり、健常児にはスクリーニング検査と除菌(test and treat)は必要ない。少なくとも20歳過ぎた成人でスクリーニング検査を実施することが妥当である。

・ 小児の胃がんハイリスクはわずか2%

小児の *H.pylori* による消化器疾患はほとんどが慢性胃炎，あるいは十二指腸潰瘍で胃がんが発生することはない．無症状の小児にまで除菌を行う場合はしかるべき根拠が必要である．

胃がんは胃粘膜の萎縮を背景として発生する“腸型”と，萎縮を背景とせず胃底腺を発生母地とする“胃型”に大別される．小児期に予防を考える必要があるとすれば，やや若年層に多い胃型の胃がんであるが，小児での症例報告はほとんどなく議論はなされていないのが現状である．

腸型の胃がんに関しても，最新の胃炎の OLGA 分類で見ると，胃がんのハイリスクと言えるステージⅢの萎縮を示す小児はわずか 2.2% である²⁰⁾．小児の *H. pylori* 陽性者全員を除菌するべきか否かについては現段階で結論を出すことは難しい．

・ 小児期での *H.pylori* 除菌は是か非か

日本は胃がん大国であり，胃がんの撲滅という目標を達成することは消化器専門医の悲願である．また，小児期に *H. pylori* を除菌しないと予防効果は鈍るだろう．しかし，それを凌駕するだけの十分な胃がんのエビデンスは現在のところなく，胃がん予防のための小児におけるスクリーニング検査と除菌(test and treat)に踏み出すことには躊躇する．

2) MNZ は小児にとって安全ですか？

現在，承認されている MNZ の適応症の範囲において小児適応は含まれていない．また，弊社では MNZ の小児における安全性を担保できる動物あるいはヒトでのエビデンスも有していないのが現状である．

(発癌性について)

MNZのヒトでの発癌性は，1987年WHOの一機関であるIARC (International Agency for Research on Cancer) のヒトに対する発癌リスク分類においてGroup 2B (Metronidazole is possibly carcinogenic to humans) と再評価され，1998年のリストにおいても本評価結果に変更はない (2011年12月，WHOサイトで確認したが，metronidazoleはGroup 2Bの評価のままであった，Possibly carcinogenic to humans)²¹⁾．

1998年以降のヒトにおけるMNZの発癌に関する報告を表1にまとめた²²⁾．MNZ服用者における長期観察の結果，発癌のリスクが増加傾向を示したこと，また妊娠中にMNZを服薬した女性から生まれた子供において神経芽腫発現のリスク上昇が認められたことは，IARCのリスク分類による「ヒトでの発癌の可能性あり」との評価を現在でも支持するものと考ええる．

MNZ服用後の長期にわたる調査の結果，神経芽腫の可能性が示唆されたことから，現在でもIARCのリスク分類による「ヒトでの発癌の可能性あり」に変更はないものと考ええる．なお，MNZによる *H. pylori* 除菌が行われた国内の症例ではこれまでに発癌の自発報告はない．

表 1. ヒトにおけるmetronidazoleの発癌に関する報告一覧

引用文献	投与量/投与経路/ 投与期間	報告内容
22)	投与量, 投与期間等は不明 服薬後 7 年以上, 12 年以上並びに 15 年以上	シアトルの Puget Sound の GHC(Group Health Cooperative)が metronidazole 服用者/未服用者を 1 組として 5222 組について分析した結果, 長期間の経過観察の結果, 全観察期間を通じて metronidazole 服用/未服用者の両群とも発癌のリスクは増加傾向を示したが, 有意差は認められなかった.
23)	投与量, 投与期間等は不明 妊娠中に metronidazole を服薬した女性について出産後 5 年以内	Retrospective な試験では, 妊娠中に metronidazole を服薬した女性から生まれた 5 歳以下の子供(女子)328846 人について調査した結果, 子供たちの全ての部位における癌の発生は認められなかった. 神経芽腫のリスクは 2.5 倍に上昇したが, 有意性は認められなかった. 著者らは, metronidazole 服用と神経芽腫との関係を示唆した.

日本ヘリコバクター学会で作成された「*H. pylori*感染の診断と治療のガイドライン 2009 年改訂版」²⁴⁾ではMNZの発癌性について、「MNZの使用頻度の増加による耐性菌の増加が危惧されること、可能性はきわめて低いがMNZの発癌性の報告があること^{25, 26)}」と注意を喚起している。

また、*H. pylori* の一次除菌ではクラリスロマイシンへの耐性菌のため 3 割近くが失敗する。二次除菌に用いる MNZ は日本国内では高い抗 *H. pylori* 活性を示すが、動物実験における肺がんの発生が報告されている²⁷⁾。安全で確実な *H. pylori* 除菌が得られる抗菌薬・レジメがない現状では、画一的な胃がん予防戦略のために、何の症状もない成長期の小児に *H. pylori* 除菌治療を行うのは時期尚早ではないだろうか。

以上のことから、*H. pylori* 除菌療法の安全かつ確実な除菌効果が得られるレジメは未だに確立されておらず、現状では MNZ の小児への *H. pylori* の 2 次除菌への適応には慎重にならざるを得ないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内における小児のエビデンスが十分ではない。

海外では今回要望された効能・効果並びに用法・用量に関して *H. Pylori* 除菌療法に関する、MNZ を用いた RCT(Randomized Controlled Trial)試験の報告はあるが、国内では *H. Pylori* 除菌療法に関する RCT 試験の報告はない。レトロスペクティブな試験の報告^{5,6)} が 2 報あったくらいである。また、国内では日本小児栄養消化器肝臓学会のガイドライン¹⁹⁾が海外の報告に基づいてメトロニダゾールの使用を推奨しているが、臨床使用実態は不明である。

5. 備考

<その他>

なし

6. 参考文献一覧

<海外における臨床試験等>

無作為化比較試験等の公表論文

- 1) Thi Viet Ha Nguyen, Carina Bengtsson, Gia Khanh Nguyen, Thi Thu Ha Hoang, Dac Cam Phung, Mikael Sörberg, and Marta Granström
Evaluation of two triple-therapy regimens with metronidazole or clarithromycin for the eradication of *H. pylori* infection in Vietnamese children: a randomized, double-blind clinical trial.
Helicobacter 2008; 13: 550-556. (要望-1)
- 2) Ruggiero Francavilla, Elena Lionetti, Stefania Paola Castellaneta, Anna Maria Magista, Giuseppe Boscarelli, Domenico Piscitelli, Annacinzia Amoroso, Alfredo Di Leo, Vito leonardo Miniello, Antonio Francavilla, Luciano Cavallo and Enzo Ierardi
Improved Efficacy of 10-Day Sequential Treatment for *Helicobacter pylori* Eradication in Children: A Randomized Trial.
Gastroenterology 2005; 129(5): 1414-1419. (要望-2)
- 3) PL SHCHERBAKOV, VA FILIN, IA VOLKOV, PA TATARINOV and YB BELOUSOV
A Randomized Comparison of Triple Therapy *Helicobacter pylori* Eradication Regimens in Children with Peptic Ulcers.
The Journal of International Medical Research 2001; 29: 147 – 153. (要望-3)

<国内における臨床試験等>

無作為化比較試験以外の公表論文

- 4) Seiichi Kato, Mutsuko Konno, Shun-ichi Maisawa, Hitoshi Tajiri, Norikazu Yoshimura, Toshiaki Shimizu, Shigeru Toyoda, Yoshiko Nakayama, and Kazuie Inuma
Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study.
J Gastroenterol 2004; 39: 838–843. (要望-4)
- 5) Seiichi Kato and Shigeru Fujimura
Primary antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in children during the past 9 years.
Pediatrics International 2010; 52: 187–190. (要望-5)

<Peer-reviewed journal の総説, メタ・アナリシス等の報告状況>

海外

- 6) Luigi Gatta, Nimish Vakil, Gioacchino Leandro, Francesco Di Mario, and Dino Vaira
Sequential Therapy or Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: systematic Review
and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults and Children.
Am J Gastroenterol 2009; 104: 3069-3079. (要望-6)
- 7) ADRIENNE Z. ABLES, I. SIMON, and EMILY R. MELTON
Update on *Helicobacter pylori* Treatment
Am Fam Physician 2007;75:351-358. (要望-7)
- 8) Lennita Wannmacher
Review – Section 17.1 (Antacids and other antiulcer medicines) -- Adults and children Review of
the evidence for *H. Pylori* treatment regimens.
18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines
(21 to 25 March 2011). (要望-8)
- 9) Howard Y. Chang, Virender K. Sharma, Colin W. Howden and Benjamin D. Gold
Knowledge, Attitudes, and Practice Styles of North American Pediatric Gastroenterologists:
Helicobacter pylori Infection.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36(2): 235-240. (要望-9)
- 10) Y. Vandenplas, H. Badriul
Review Article *Helicobacter pylori* Infection
Acta Paediatr Tw 1999; 40(4): 212-224. (要望-10)

国内

- 11) 加藤 晴一
治療～除菌法の進歩～ 小児の除菌法
日本臨牀 2009; 67(12): 2311-2316. (要望-11)
- 12) 今野 武津子
小児の *Helicobacter pylori* 感染症
日本小児科学会雑誌 2010; 114(10): 1487-1496. (要望-12)
- 13) 加藤 晴一
各論 小児に日常よく使われる薬とその使い方
1 1. 消化性潰瘍薬 – 酸分泌抑制薬と *H. pylori* 除菌療法 –
小児科臨床 2007; 60(12): 2307(181)-2411(185). (要望-13)

<教科書等への標準的治療としての記載状況>

海外における教科書等

なし

国内における教科書等

なし

<学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況>

海外におけるガイドライン等

- 14) Benjamin D. Gold, Richard B. Colletti, Myles Abbott, Steven J. Czinn, Yoram Elitsur, Eric Hassall, Colin Macarthur, Philip M. Sherman
Medical Position Statement: The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition.
Helicobacter pylori Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2000; 31; 490-497. (要望-14)

国内におけるガイドライン等

- 15) 加藤 晴一, 今野 武津子, 清水 俊明, 豊田 茂, 田尻 仁, 奥田 真珠美, 藤澤 卓爾
小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断, 治療, および管理指針
日本小児科学会雑誌 2005; 109 : 1297-1300. (要望-15)

<上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について>

- 16) 荻田 幹夫, 手良向 聡, 松本 哲
小児の *Helicobacter pylori* 感染経路－環境因子～井戸水飲水歴の重要性～
Helicobacter Research 2004;8(3):21(221)～29(229). (企業-1)
- 17) Asaka M., Kimura T., Kudo H., et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology 1992;102:760-766. (企業-2)
- 18) 加藤 晴一
新疾患概念 *H. pylori* 感染症 (中)
小児での除菌に慎重姿勢 2009 改訂版ガイドライン
Medical Tribune 2009;42(24):56. (企業-3)
- 19) Nicholas J. Talley, Kwong Ming Fock, and Paul Moayyedi
Gastric Cancer Consensus Conference Recommends *Helicobacter pylori* Screening and Treatment in Asymptomatic Persons From High-Risk Populations to Prevent Gastric Cancer.
Am J Gastroenterol 2008;103:510-514. (企業-4)
- 20) Kato S, Kikuchi S, Nakajima S.
When does gastric atrophy develop in Japanese children?
Helicobacter 2008;13:278-281. (企業-5)
- 21) WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO), INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER(IARC),
Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Overall Evaluations of Carcinogenicity : An Updating of IARC Monographs,
1998;Vol. 1 to 42(Suppl 7):Pharm. Newslett., 3/4:15. (企業-6)
- 22) Falagas ME, Walker AM, Jick H, Ruthazer R, Griffith J, Snyderman DR

- Late incidence of cancer after metronidazole use: a matched metronidazole user/nonuser study.
Clin. Infect. Dis. 1998;26:384-8. (企業-7)
- 23) Thapa PB, Whitlock JA, Brockman Worrell KG, Gideon P, Mitchel Jr. EF, Roberson P.
Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years.
Cancer 1998;83:1461-8. (企業-8)
- 24) 浅香 正博, 上村 直実, 太田 浩良, 加藤 元嗣など
日本ヘリコバクター学会ガイドライン作成委員会
H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2009改訂版
日本ヘリコバクター学会誌 2009;10(Supplement) (企業-9)
- 25) Beard RN, Noller KL, O'Fallon WM et al.
Cancer after exposure to metronidazole.
Mayo Clin Proc 1988; 63: 147-53. (企業-10)
- 26) Friedman GD, Selby JV.
Metronidazole and cancer.
JAMA 1989; 261: 866. (企業-11)
- 27) Mario Rustia and Philippe Shubik
Induction of Lung Tumors and Malignant Lymphomas in Mice by Metronidazole.
J Natl Cancer Inst 1972;48:721-729. (企業-12)