



장기간 양성자펌프억제제의 사용과 위암

서승인

한림대학교 의과대학 내과학교실

Long Term Proton Pump Inhibitor Use and Gastric Cancer

Seung In Seo

Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Received April 26, 2022
Revised May 13, 2022
Accepted May 16, 2022

Corresponding author:

Seung In Seo

E-mail: doctorssi@kdh.or.kr

https://orcid.org/0000-0003-4417-0135

Proton pump inhibitors (PPIs), a potent gastric acid inhibitor, are widely used in gastric acid-related diseases such as gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer, and are known as the most frequently used drugs worldwide. However, as the frequency of use increases, the number of cases of long-term PPI therapy without clear indications is increasing. Recently, there have been concerns about the risk of gastric cancer in patients with long-term PPI users. Potential mechanisms for the association between PPI and gastric cancer include enterochromaffin-like cell proliferation due to hypergastrinemia caused by gastric acid suppression, progression of atrophic gastritis, and corpus-predominant type through interaction with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. Several epidemiologic studies showed controversial results on the issue, and it is difficult to prove a causal relationship between PPI and gastric cancer. Nevertheless, long-term PPI should be administered cautiously based on individual risk-benefit profile, specifically among those with history of *H. pylori* infection, in high-risk region of gastric cancer.

Key Words: Proton pump inhibitors; Gastric cancer

INTRODUCTION

양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)는 대표적인 위산분비억제제로 위 내의 벽세포(parietal cell)에서 양성자펌프에 비가역적으로 부착하여 위산 분비를 억제시키는 약제이다[1]. PPI는 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD), 소화성 궤양, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 치료, 기능성 소화불량증과 비스테로이드소염제 복용 환자에서 위궤양 출혈 예방 목적으로 광범위하게 사용되어 왔으며 전 세계적으로 가장 사용 빈도가 높은 약으로 알려져 있다[2]. 그러나 사용 빈도가 증가하면서 명확한 적응증 없이 장기 처방하게 되는 경우가 늘고 있으며 그에 따

라 장기 PPI 치료의 부작용에 대한 연구도 많이 진행되어 왔다[3,4]. 본 고에서는 PPI의 장기 합병증 중에서 논란이 있는 위암과의 관련성에 대하여 추정 기전과 임상 근거가 되는 논문들을 중점적으로 알아보하고자 한다.

MAIN SUBJECTS

PPI 장기 복용에 따른 혈청 가스트린과 위 조직학적 변화

PPI 장기 복용에 따른 혈청 가스트린(gastrin) 증가는 많은 종류의 상피 세포 증식에 성장 촉진 인자로 작용할 수 있으며 엔테로크로마핀유사(enterochromaffin-like, ECL) 세포의 과형성, 위벽세포의 팽창을 유발할 수 있다



[5-7]. 또한, *H. pylori* 감염과의 상호 작용으로 위축성 위염의 악화가 진행되어 위암 발생에 연관이 있을 수 있음이 가설로 제기되었다. 동물 실험을 통해서는 장기간 PPI 혹은 H₂ receptor antagonist (H₂RA) 투여 후 위 신경내분비 종양이 발생한 보고들이 있었고[8,9], *H. pylori*에 감염된 Mongolian gerbil에서 장기간 PPI 사용 후 위 선암이 발생함을 보여준 보고도 있었다[10]. 실제로 지난 30년간 PPI 사용과 함께 신경내분비 종양은 증가하는 양상을 보이고 있으며[11], 이전 연구에서 위암 중 미만형 위암의 signet ring cell subtype에서 신경내분비 종양 관련 마커(marker)가 발견되는 것을 보여준 연구도 있어 위 선암의 일부가 ECL 세포에서 유래하였을 가능성이 있다[12]. 그러나 실제 인간에서 PPI와 위암 발생의 명확한 인과 관계를 보여준 연구는 드물었다.

인간에서 PPI 장기 사용이 혈청 가스트린과 위 조직에 미치는 영향에 대해서는 2015년 발표된 체계적 문헌고찰에서 3년 이상의 PPI 사용, 환자 수가 25명 이상인 총 16개의 연구들을 바탕으로 분석된 바가 있다[13]. 이 중에서 9개의 연구에서 *H. pylori* 감염에 대하여 분석하여 PPI와 *H. pylori*와의 상호작용에 대하여 분석하였다[13]. 그 결과 혈청 가스트린 수치를 분석한 11개의 연구에서 PPI 투여 후 가스트린 수치는 증가하는 양상을 보였지만 증가 정도는 기저 수치 대비 1.3배에서 2.9배 정도로 연구마다 다르게 나타났으며 평균 가스트린 수치는 정상 범위(~100 pg/mL)의 상한선의 1-3배 정도로 나타났[13]. 또한, 시간적 흐름에 따른 변화를 본 4개의 연구 중 2개의 연구에서는 5년 관찰 기간 중 1-2년까지 증가하였다가 이후 안정되는 양상을 보였다[13]. ECL 세포 과형성에 대해 보고한 10개의 연구에서 모두 PPI 투여 후 ECL 세포 과형성이 생기는 것을 보여주었으며 시간에 따라 증가되는 양상을 보였다[13]. 또한, *H. pylori*와의 연관성을 분석한 4개의 연구를 메타 분석결과 2.4배 정도로 *H. pylori* 양성 환자에서 ECL 세포 과형성이 높게 나타났[13]. 하지만 이 연구들 중에서 실제로 암 발생을 보고한 연구는 없었다.

PPI 사용과 위 내 미생물 변화

위의 산성 환경은 체내로 유입된 세균이 위와 소장 에 집락을 형성하지 못하도록 방어하는 중요한 기전인데 PPI의 사용은 위 내의 산도(pH)를 증가시키고 이로 인해 병

원균이 살균되지 못하고 서식하게 되어 위장관 마이크로바이옴(microbiome)에 영향을 줄 수 있음이 잘 알려져 있다[14-16]. Sanduleanu 등[17]의 연구에 의하면 PPI 투여 후 위액과 위 점막에서 non-*H. pylori* 세균의 분율이 증가됨을 보여주었고 주로 구강 내 미생물이 차지하였다. 또한, *H. pylori* 감염 환자에서는 미감염자에 비해 PPI 투여로 인한 pH 변화가 더 현저하게 나타나 세균 과성장에 취약해질 수 있음이 보고된 바 있다[18]. 이러한 *H. pylori*와 non-*H. pylori* 세균의 동시 감염은 위축성 위염의 위험을 전정부와 체부에서 약 20배의 상대 위험도로 현저히 증가시키며 interleukin (IL)-1β와 IL-8과 같은 염증성 사이토카인을 증가시키는 것으로 나타났다[19]. 따라서 *H. pylori* 제균치료 이후에 PPI의 지속적인 사용은 *H. pylori* 외의 세균 불균형(dysbiosis)을 초래하여 위암에 영향을 줄 가능성이 제기되고 있으나 세균 과성장이 실제로 위암을 일으키는지는 불명확한 상태이다.

PPI와 위암 발생 연관 임상 근거

PPI와 위암 발생과의 연관성에 대하여 지금까지 발표된 연구들은 모두 후향적 관찰 연구들이며[20-30], 전암성 병변에 대해서는 무작위 대조연구를 바탕으로 한 체계적 문헌고찰과 메타분석이 있었다[31]. Song 등[31]의 코크란 메타분석에 의하면 6개월 이상 PPI 복용 환자 대상으로 7개의 연구 총 1,789명의 환자를 분석하였고 체부 위축성 위염은 오즈비(odds ratio, OR) 1.5, 95% confidence interval (95% CI)은 0.59-3.80로 통계적 유의성이 없었고 체부 장상피화생 위염에서는 OR은 1.46 (95% CI: 0.43-5.03)로 명확한 연관성을 보여주지 못했으나 각 연구들에서 PPI 기간이 대부분 1년 이내로 짧았다는 한계점이 있어 장기간 사용 후의 전암성 병변에 대해서 명확하게 결론을 내리긴 어려운 상태이다. PPI와 위암 관련 연구들을 보면 대부분 서구의 연구들이 많았고 그 결과는 다양하게 나타나 논란이 있는 상태이다. 우선 연구 기간과 PPI의 노출 기간, 대조군이 H₂RA인지 일반 비복용자인지 여부, 그리고 보정한 변수들의 종류와 위암의 중요한 위험 인자인 *H. pylori*에 대한 보정 역시 연구들마다 다양하게 나타났다. 2021년 Segna 등[32]의 메타분석에서는 PPI와 위암 관련 연구 13개를 분석하였고, PPI 사용자에서 위암 위험도가 약 2배 정도로 보고하였으나 모두 후향적 연구로 인과 관계가 부족하고 연구들간에 이질성

이 상당히 높게 나타남을 보고하였다(OR: 1.94, 95% CI: 1.44–2.56, $I^2=82\%$).

서구의 연구에서 2006년 영국의 코호트 내 환자대조군 연구에서는 비분문부(non-cardia) 위암에서 OR 1.75 (95% CI: 1.10–2.79)로 PPI와 위암과의 연관성을 보여주었고, 2008년 캐나다의 연구에서는 adjusted OR 1.46 (95% CI: 1.22–1.74)의 결과를 보여주었으나 두 연구에서 *H. pylori*에 대한 보정이 이루어지지 못하였다[28,30]. 2009년 Poulsen 등[24]의 덴마크 연구에서 *H. pylori*에 대한 보정이 이루어졌으며 결과는 incidence rate ratio 1.22 (95% CI: 0.8–2.0)로 연관성이 없음을 보고하여 상반된 결과를 보였으나, 이 연구들은 모두 1990년대부터 2003년까지의 기간의 환자들을 대상으로 하고 있다. 이후 2017년 Brusselaer 등[20]의 스웨덴 인구기반 코호트 연구에서는 2005년부터 2012년까지 환자 대상으로 PPI 6개월 이상 복용군을 같은 기간 내 성별과 연령이 일치하는 대조군과 비교하여 위암 표준화 발생비(standardized incidence ratio, SIR)를 확인하였고 SIR은 3.38 (95% CI: 3.23–3.53)으로 나타났으며 반면에 H₂RA 사용자에서는 SIR은 0.57로 위암 발생을 증가시키지 않는 것으로 나타났다. 반면 2020년 발표된 미국의 코호트 내 환자 대조군 연구에서는 1996년부터 2016년까지 총 218,196명의 대규모 환자 기반으로 PPI 사용과 위암, 대장암, 췌장암, 간암의 위험도를 평가하였는데 그 결과 2년 이상의 PPI 복용군에서 위암의 OR은 1.07 (95% CI: 0.81–1.42)로 연관성이 없음을 보고하였다[29]. 가장 최근에는 2021년 Abrahami 등[27]의 연구에서 영국의 대규모 데이터베이스 기반으로 1990년부터 2018년까지 1,166,587명의 환자를 대상으로 중앙 관찰 기간 5년 동안 PPI는 H₂RA 대비 45% 정도 위암 발생이 증가함을 보고하였고 (위험비[hazard ratio, HR]: 1.45, 95% CI: 1.06–1.98), 이러한 위험비는 PPI의 누적 기간과 용량에 비례하여 증가하였으며 PPI 투여 이후의 시간이 길어질수록 커지는 양상을 보였다. 또한, number needed to harm (NNH)은 치료 시작 후 5년에서 2,121명, 10년에서 1,191명으로 보고하였다[27]. 이러한 서구의 연구에서의 한계점 중에는 PPI가 일반의약품(over-the-counter drug)으로 되어 있기 때문에 정확한 PPI 복용력을 알기 어려운 점과 위암의 위험도가 낮은 지역으로 일반화하기 어려움 점이 있었다.

아시아의 연구로는 2018년 Cheung 등[21]의 연구에

서 홍콩 지역 전체의 데이터베이스 기반으로 clarithromycin 기반 삼제요법 치료를 받은 환자를 대상으로 PPI 복용군과 비복용군, H₂RA 복용군에서 위암 발생을 비교하였다. 이 연구에서는 7.6년의 중앙 관찰 기간 동안 PPI 사용은 HR 2.44 (95% CI: 1.42–4.20)으로 위암 발생이 증가함을 보고하였고 H₂RA 복용군에서는 위암 발생과 관련이 없었다[21]. 이 연구에서는 PPI 사용 기간에 따라 위암 발생이 증가하는 용량 의존 반응 관계(dose-dependent relationship)를 보여주었다는 장점이 있으나, 연령과 주요 동반 질환 등의 기본 특성에서 PPI 사용군과 비사용군 사이에 차이점이 있을 수 있다는 한계점을 가지고 있다[21]. 국내에서 2021년 Shin 등[26]의 연구에서는 PPI 6개월 이상 복용군에서 H₂RA 복용군과 비교하여 위암 발생에 차이가 없음을 보고하였다(adjusted HR: 1.01, 95% CI: 0.88–1.16). 이 연구에서는 내시경 횡수에 대한 보정이 이루어진 점과 *H. pylori* 치료에 대한 보정이 이루어졌고 다양한 민감도 분석이 이루어진 장점이 있으나 기저 질환에 대한 보정이 부족하고 약제에 대한 보정이 aspirin, metformin, statin에 대해서만 이루어져서 잔여 혼란 변수가 남아있을 가능성이 있는 한계점이 있었다[26]. 이후 발표된 Seo 등[25]의 국내 연구에서는 이러한 혼란 변수를 최대한 보정하는 대규모 성향점수 매칭을 통해 다양한 약물과 질환에 대한 보정을 하여 분석을 하였다. 그 결과 PPI 복용군에서 위암 발생 위험이 2.37배 높은 것으로 나타났으며(HR: 2.37, 95% CI: 1.56–3.68), *H. pylori* 제균치료를 시행한 그룹에서도 PPI를 6개월 이상 복용한 경우 2.22배 위험도가 높은 것으로 나타났다(HR: 2.22, 95% CI: 1.05–4.67) [25]. 하지만 이 연구에서도 위축성 위염이나 장상피화생과 같은 주요한 위암의 위험인자에 대한 보정이 이루어지지 못하였다는 한계점을 갖고 있다. 이러한 연구 결과들은 Table 1에 요약되어 있다.

PPI 복용자에서 *H. pylori* 감염이 위염에 미치는 영향

PPI 장기 복용으로 인한 부작용에서 위축성 위염의 진행에 있어 *H. pylori* 감염이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. *H. pylori* 감염 초기에 위산 분비가 정상적으로 유지되는 상태에서는 *H. pylori*가 주로 전정부 위염(antral predominant gastritis)을 유발하게 되지만, 만성적인 *H. pylori* 감염으로 염증이 지속되는 경우 위산

Table 1. Summary of Studies on the Association between Proton Pump Inhibitors and Gastric Cancer

Author (yr)	Study design	Region	Covariates	Results
García Rodríguez et al. [28] (2006)	Nested case-control study	UK	Age, sex, calendar year, smoking, alcohol consumption, BMI, gastroesophageal reflux, hiatal hernia, history of PUD, dyspepsia, H ₂ RAs	Cardia: OR 1.06 (95% CI, 0.57–2.00) Non-cardia: OR 1.75 (95% CI, 1.10–2.79)
Tamim et al. [30] (2008)	Nested case-control study	Canada	Number of drug prescriptions, total length of hospitalizations, number of visits to GPs, specialists, and emergency rooms during the year before the diagnosis	Adjusted OR 1.46 (95% CI, 1.22–1.74)
Poulsen et al. [24] (2009)	Population-based cohort study	Denmark	Age, sex, calendar period, smoking, alcohol consumption, gastroscopy (≥ 1 year before censoring events), use of NSAIDs, <i>H. pylori</i> eradication, H ₂ RAs, COPD	IRR 1.2 (95% CI, 0.8–2.0)
Brusselsaers et al. [20] (2017)	Nationwide population-based cohort study	Sweden	Age, sex, calendar period, <i>H. pylori</i> status, indication of PPI, Barrett’s esophagus, history of PUD, dyspepsia, H ₂ RAs, maintenance use (≥ 180 days) of aspirin or other NSAIDs	SIR 3.38 (95% CI, 3.23–3.53)
Cheung et al. [21] (2018)	Population-based cohort study	Hong Kong	Age of receiving <i>H. pylori</i> eradication therapy, sex, smoking, alcohol use, history of PUD, DM, other comorbidities, H ₂ RAs, concomitant medications	HR 2.44 (95% CI, 1.42–4.20)
Lee et al. [29] (2020)	Nested case-control study	USA	Age, sex, race, <i>H. pylori</i> status, smoking, alcohol consumption, history of PUD, DM, vitamin B12 deficiency, gastric histology, Barrett’s esophagus	OR 1.07 (95% CI, 0.81–1.42)
Liu et al. [22] (2020)	Nested case-control study	UK	Age, sex, smoking, alcohol consumption, BMI, history of PUD, DM, other comorbidities, H ₂ RAs, use of aspirin or statin	1-year lag: Adjusted OR 1.49 (95% CI, 1.24–1.80) 2-year lag: Adjusted HR 1.28 (95% CI, 0.86–1.90)
Shin et al. [26] (2021)	Population-based cohort study	Korea	Age, sex, income, calendar period, <i>H. pylori</i> treatment, smoking, alcohol consumption, BMI, history of PUD, EGD tested count, use of statins, aspirin and metformin	Adjusted HR 1.01 (95% CI, 0.88–1.16)
Seo et al. [25] (2021)	Population-based cohort study	Korea	Age, sex, index year, <i>H. pylori</i> treatment, gastric ulcer, H ₂ RA, all comorbidities, all drugs, smoking, alcohol, family history, EGD, Charlson Comorbidity Index	HR 2.37 (95% CI, 1.56–3.68)
Abrahami et al. [27] (2021)	Population-based cohort study	UK	Age, sex, alcohol-related disorders, smoking status, and body mass index, <i>H. pylori</i> treatment, comorbidities, drugs	HR 1.45 (95% CI, 1.06–1.98)

BMI, body mass index; H₂RA, H₂ receptor antagonist; PUD, peptic ulcer disease; GP, general practitioner; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PPI, proton pump inhibitor; DM, diabetes mellitus; EGD, esophagogastroduodenoscopy; OR, odds ratio; CI, confidence interval; IRR, incidence rate ratio; SIR, standardised incidence ratio; HR, hazard ratio.

분비선이 점차 소실되어 위산저하증(hypochlorhydria)이 발생하고 체부 위염(corpus predominant gastritis)이 유발되며 체부 위염은 위산 분비에 강력한 역할을 하는 벽세포를 손상시켜 가스트린 혈중 농도가 증가되어 있음에도 위산 분비의 저하를 유발한다[33,34]. 이러한 체부 위염은 전정부 위염에 비해 약 34배정도로 위암 발생에 대한 상대 위험도가 높게 나타남을 보여준 연구도 있었다[35]. 2015년 체계적 문헌 고찰 연구에서도 PPI 투여

후 *H. pylori* 양성 환자에서 음성인 환자 대비 상대 위험도 11.45배 정도로 mean corpus atrophy score가 현저히 악화됨을 보여주었다[13]. 따라서 *H. pylori* 감염 환자에서 장기간 PPI 사용 시 체부 위염으로의 변화를 유발시키며 이는 위암 발생의 위험 요인이 될 가능성이 있다.

PPI 복용자에서 *H. pylori* 제균치료의 영향

H. pylori 감염자에서 지속적인 PPI 사용 시 체부 염증이 진행하고 위축성 위염이 가속화된다는 것은 여러 연구로 증명이 되었다[36]. 따라서 *H. pylori* 제균치료가 PPI 사용자에서 조직학적인 호전을 가져올 수 있는지에 대해서 2가지 연구가 있었다[37,38]. 2000년 Schenk 등[37]은 전향적 무작위 환자 대조군 연구에서 역류성식도염이 동반된 *H. pylori* 양성 환자에서 제균치료 유무에 따라 전정부와 체부의 조직학적인 호전 여부를 확인하였고 제균치료 성공군에서 체부 위염의 호전을 보였다. 2004년 Kuipers 등[38]의 연구에서도 231명의 *H. pylori* 양성 GERD 환자에서 제균치료 유무에 따라 무작위 배정 후 2년 후의 조직학적인 변화를 확인하였고 제균치료 후 체부 위축 정도의 호전과 위 점막 염증의 호전을 보였다. 이러한 연구들을 바탕으로 유럽 Maastricht V 지침에서는 PPI의 장기 사용이 *H. pylori* 위염의 지형(topography)을 변화시키며 PPI 복용자에서 제균치료가 위염을 호전시킬 수 있어 낮은 근거 수준과 강한 권고등급으로 제균치료가 권고된다고 제시하였다[39].

CONCLUSION

PPI의 장기 복용이 위암과 연관성이 있는지에 대하여 임상 근거를 보여준 데이터베이스 기반 연구들이 발표되었지만 관찰 연구의 한계점과 여러가지 편향(bias)이 발생할 수 있고, 위암에 영향을 미치는 인자들을 다 교정하기 어려운 점 등의 문제점으로 인과 관계를 입증하기는 어려운 상태이다. 최근 미국에서는 PPI 처방과 관련된 전문가 지침이 발표되었는데, PPI가 장기적으로 필요한 절대적인 적응증에서는 PPI 합병증에 대한 우려로 약을 중단할 필요는 없겠지만 약제의 적응증에 대하여 주기적으로 평가하고 명확한 적응증이 없는 경우 PPI를 감량하거나 중단할 것이 권고된다고 제시하였다[40]. 우리나라의 경우 위암 유병률과 *H. pylori* 감염이 높은 지역으로 PPI 장기 사용 전에 *H. pylori* 감염에 대해 확인하고 이를 치료하는 것이 필요할 수 있다. 향후 이에 대한 잘 고안된 임상적 연구와 실험적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺,K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:277-305.
2. Savarino V, Tosetti C, Benedetto E, Compare D, Nardone G. Appropriateness in prescribing PPIs: a position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) - Study section "Digestive Diseases in Primary Care". *Dig Liver Dis* 2018;50:894-902.
3. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706-715.
4. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017;153:35-48.
5. Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Proton pump inhibitor: the dual role in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2019;25:2058-2070.
6. Tatsuguchi A, Hoshino S, Kawami N, et al. Influence of hypergastrinemia secondary to long-term proton pump inhibitor treatment on ECL cell tumorigenesis in human gastric mucosa. *Pathol Res Pract* 2020;216:153113.
7. Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse effects of proton pump inhibitors-evidence and plausibility. *Int J Mol Sci* 2019;20:5203.
8. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion* 1986;35 Suppl 1:42-55.
9. Poynter D, Pick CR, Harcourt RA, et al. Association of long lasting unsurmountable histamine H₂ blockade and

- gastric carcinoid tumours in the rat. *Gut* 1985;26:1284-1295.
10. Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, Sugihara H, Hattori T. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Gut* 2011;60:624-630.
 11. McCarthy DM. Proton pump inhibitor use, hypergastrinemia, and gastric carcinoids-what is the relationship? *Int J Mol Sci* 2020;21:662.
 12. Bakkelund K, Fossmark R, Nordrum I, Waldum H. Signet ring cells in gastric carcinomas are derived from neuroendocrine cells. *J Histochem Cytochem* 2006;54:615-621.
 13. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:649-663.
 14. Freedberg DE, Lebowitz B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clin Lab Med* 2014;34:771-785.
 15. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2016;65:740-748.
 16. Minalyan A, Gabrielyan L, Scott D, Jacobs J, Pisegna JR. The gastric and intestinal microbiome: role of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:42.
 17. Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, Hameeteman W, Stockbrügger RW. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:379-388.
 18. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, et al. *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996;110:725-732.
 19. Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, Hameeteman W, Stockbrügger RW. Double gastric infection with *Helicobacter pylori* and non-*Helicobacter pylori* bacteria during acid-suppressive therapy: increase of pro-inflammatory cytokines and development of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1163-1175.
 20. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2017;7:e017739.
 21. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018;67:28-35.
 22. Liu P, McMenamin ÚC, Johnston BT, et al. Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. *Br J Cancer* 2020;123:307-315.
 23. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut* 2018;67:1908-1910.
 24. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009;100:1503-1507.
 25. Seo SI, Park CH, You SC, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut* 2021;70:2066-2075.
 26. Shin GY, Park JM, Hong J, Cho YK, Yim HW, Choi MG. Use of proton pump inhibitors vs histamine 2 receptor antagonists for the risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1211-1219.
 27. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut* 2022;71:16-24.
 28. García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 2006;55:1538-1544.
 29. Lee JK, Merchant SA, Schneider JL, et al. Proton pump inhibitor use and risk of gastric, colorectal, liver, and pancreatic cancers in a community-based population. *Am*

- J Gastroenterol 2020;115:706-715.
30. Tamim H, Duranceau A, Chen LQ, Leloir J. Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. A nested case-control study. *Drug Saf* 2008;31:675-684.
 31. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD010623.
 32. Segna D, Brusselaers N, Glaus D, Krupka N, Misselwitz B. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2021;14:17562848211051463.
 33. el-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995;109:681-691.
 34. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, et al. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1401-1406.
 35. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
 36. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-1022.
 37. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000;46:615-621.
 38. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, et al. Cure of Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:12-20.
 39. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
 40. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology* 2022;162:1334-1342