

厚生科学研究研究費補助金

医療技術評価総合研究事業

科学的根拠（**evidence**）に基づく胃潰瘍診療
ガイドラインの策定に関する研究

平成 12 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 菅野 健太郎

平成 13（2001）年 3 月 30 日

目 次

I. 総括研究報告	
科学的根拠 (evidence) に基づく胃潰瘍 -----	1
診療ガイドライン策定に関する研究	
菅野健太郎	
文献検索方法について -----	6
佐藤貴一	
II. 分担研究報告	
1. 胃潰瘍診療ガイドライン (案) —中間報告— -----	9
胃潰瘍初期治療	
千葉 勉	
高橋信一	
2. 除菌によらない胃潰瘍維持療法のガイドライン -----	19
中村孝司	
3. 胃潰瘍に対する除菌治療の Evidence とガイドライン -----	23
浅香正博	
藤岡利生	
4. EBM による胃潰瘍治療のガイドライン -----	28
胃潰瘍に対する除菌治療の Evidence とガイドライン	
井本一郎	
5. NSAID 潰瘍に対する予防のガイドライン (中間報告) -----	31
太田慎一	
寺野 彰、平石秀幸	
6. NSAID 潰瘍に対する治療のガイドライン (中間報告) -----	36
平石秀幸、寺野 彰	
太田慎一	
7. 胃潰瘍治療のガイドライン -----	39
出血性胃潰瘍治療 (中間報告)	
芳野純治	
春間 賢	
8. 胃潰瘍治療に関するメタアナリシス -----	42
森實敏夫	
9. 胃潰瘍治療の費用対効果分析 -----	48
胃潰瘍診療ガイドライン (案)	
井口秀人	

科学的根拠 (evidence) に基づく

胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究

主任研究者 菅野健太郎 自治医科大学消化器内科教授

研究要旨

根拠に基づいた医療（Evidence-based Medicine:EBM）の視点に立って、胃潰瘍治療に関する文献を集積し、これに基づいた診療ガイドラインの策定を行うことを目的として胃潰瘍とその合併症（出血）の治療に関する国内外の文献を追試可能な一定の手法を用いて検索し、信頼性のある文献についての科学的根拠の妥当性を一定の基準に従って評価したうえで、基礎資料となるデータベースをアブストラクトテーブル、アブストラクトフォームとして構築し、それに基づいて、ガイドライン案としてのステートメントを作成した。さらに、より総合的な視点から胃潰瘍治療ガイドラインを考えるために、胃潰瘍治療に関する文献のメタアナリシス評価、医療経済的評価も検討に加えた。これらの作業により、ガイドライン作成のための基礎的な検討が達成された。

分担研究者氏名・所属施設名・職名
千葉勉・京都大学・教授
高橋信一・杏林大学・教授
中村孝司・帝京大学・教授
浅香正博・北海道大学・教授
藤岡利生・大分医科大学・教授
井本一郎・三重大学・助教授
太田慎一・埼玉医科大学・教授
寺野彰・獨協医科大学・教授
芳野純治・藤田保健衛生大学・教授
春間賢・広島大学・講師
森實敏夫・神奈川歯科大学・教授
井口秀人・済生会野江病院・副院長
佐藤貴一・自治医科大学・講師

医療（Evidence-based Medicine: EBM）を普及することが必要であり、それには、科学的方法論に立脚して Evidence を収集、分析し、これらに基づいた簡便な診療ガイドラインを作成し、それを公開し、臨床の場でその有効性を検証してゆくことが有用であると考えられる。

わが国は、欧米と異なり消化性潰瘍のなかで胃潰瘍が十二指腸潰瘍よりも多いという特殊性が指摘されているが、治療においても欧米の標準的治療とは異なる薬剤や治療方法が行われる場合が多いことも指摘されている。本研究では、これらの我が国

A. 研究目的

国民が、効率的かつ高度の医療を等しく享受するには、“根拠に基づいた

の胃潰瘍診療の特殊性を EBM の考え方に立って検証するために、診療ガイドライン策定の基準に従って、一定の文献データベースから一定の再現性のある手法によって収集した文献についての批判的吟味を行うとともに、そのデータベース化を行うこと、また得られたエビデンスに基づいて診療指針の基礎となる一定の方向性を提示し、ガイドラインの素案を作成することを主要な目的とする。

B. 研究方法

ガイドライン素案作成の基礎作業との方法は、「診療ガイドラインの作成と評価の手順」(v.3.1)に基づいて立案したが、その手順について以下に具体的に述べることとする。

1. 胃潰瘍治療の問題点の設定

現在のわが国の胃潰瘍治療の特殊性に鑑み、以下の問題を設定した。

- ①胃潰瘍初期治療にはどのような薬剤治療が適当か（非除菌）。
- ②胃潰瘍維持療法としてはどのような治療が適当か（非除菌）。
- ③*H.pylori* 除菌治療の胃潰瘍に対する有効性はあるか。また除菌法としてはどのような薬剤が適当か。
- ④非ステロイド消炎鎮痛薬 (NSAID) による胃潰瘍の予防と治療はどのような方法が適当か。
- ⑤出血性潰瘍の治療にはどのような方法が適当か。

以上の問題に加え、胃潰瘍治療についての総合的な検討を加えるためにさらに以下の2問題を設定した。

⑥種々の胃潰瘍治療のメタアナリシスデータの比較検討。

⑦胃潰瘍治療の医療経済的評価—特にわが国における費用対効果比の検討。

2. 研究班の分担

上記の各課題に対して、わが国を代表する消化性潰瘍研究者に依頼し、各文献の吟味ならびにデータベース作成の分担を依頼した。

上記の①から⑦の課題に対する分担研究者の割り当ては以下の通りである。

①京都大学・千葉勉教授、杏林大学・高橋信一教授、②帝京大学・中村孝司教授、③北海道大学・浅香正博教授、大分医科大学・藤岡利生教授、三重大学・井本一郎助教授、④埼玉医科大学・太田慎一教授、獨協医科大学・寺野彰教授、⑤藤田保健衛生大学・芳野純治教授、広島大学・春間賢講師、⑥神奈川歯科大学・森實敏夫教授、⑦済生会野江病院・井口秀人副院長である。なお、分担研究者の自治医科大学・佐藤貴一講師は、事務局を勤めるとともに、自治医科大学図書館情報管理室の奈良岡功氏、若田部純子氏の協力のもとに文献検索作業を行った。このほか、前消化

器病学会理事長である中澤三郎・山下病院名誉院長、上村直美・呉共済病院消化器科医長を班長協力者として班会議への参画・討議をお願いした。

3. 文献検索の実施

文献検索データベースとして、MEDLINE (英文)、医学中央雑誌 (和文)、JMEDICINE (和文) を用い、検索範囲は基本的には1980年から1999年までとした。検索には、追試可能なように、一定の検索式を用いた。また、得られた文献から、一定以上の信頼性基準(通常はエビデンスレベルの3以上)を満たすものを採用し、それらを総括研究者がすべて収集したうえで、各分担研究者に配分した。各分担研究者には以下に述べる方式に従ってアブストラクトテーブル、アブストラクトフォームの作成を依頼した。以上の手続きにより得られた総論文数はMEDLINEより英文論文483編、医学中央雑誌より和文論文47編、JMEDICINEより和文論文49編で、この総計579編の論文を今回の評価対象とした。なお具体的な文献検索の方法と結果については、分担研究者・佐藤貴一氏の報告に詳述しているので、参照していただきたい。

4. 検索文献のアブストラクトテーブル、アブストラクトフォームの作成

「診療ガイドラインの作成と評価の手順」(V.3.1)に従って、アブストラクトテーブルならびにアブストラクトフォームを作成した。エビデンスレベルの評価には、この注9に記載されている基準、すなわちシステムチックレビュー/メタアナリシスを最も高いエビデンスレベルIとし、以下一つ以上のランダム化比較試験をII、非ランダム化比較試験をIII、分析易学的研究をIV、記述的研究をV、患者データに基づかない専門家の意見をVIとした。しかし今回の検討で、エビデンスレベルの低い文献は採用しなかったため、実際には今回の検討対象文献にはエビデンスレベルの低いものは含まれていない。

4. ガイドラインのためのステートメントの作成

以上のデータベース化の作業に引き続いて、各分担研究者は担当部分のステートメント(勧告案)を作成し、その勧告の強さについても「診療ガイドラインの作成と評価の手順」

(V.3.1)の注11の基準に従って、行うよう強く勧められるもの(A)から、行わないよう勧められる(D)までに分類した。これは、ガイドライン作成の中間報告としての性格を併せ持つものである。

(倫理面への配慮)

今回の研究は、すでに他の研究機関

から発表された論文に対する評価が主体となるため、具体的な研究対象者を設定しておらず、直接的な研究対象者に対する不利益などの諸問題は生じない。しかし、文献の採用にあたっては、当然倫理面への配慮がなされていると考えられる論文を吟味するとともに、ガイドラインの策定にあたっては、人権擁護を十分配慮することを心がけることとした。

C. 研究結果

文献検索後、採用文献についてのアブストラクトテーブル、アブストラクトフォームのデータベース化ができた。これらについては予想以上に膨大な労力を要し、また集積された情報量も膨大であり、別掲資料とした。それに基づいて、各分担者のステートメント（案）とその解説も提出された。これら個別のステートメントならびにその解説については、各分担研究者によるそれぞれの報告部分を参照されたい。しかし、今回の各分担研究者から提出されたステートメントは、まだ研究者間の相互討議を経たものではなく、極めて暫定的な試案であり、一般に公開できる段階とはいえない。

D. 考察

今回の文献検索対象は MEDLINE, 医

学中央雑誌、JMEDICINE であったが、班会議ならびに消化器病学会総会における公開討論の場において、文献検索の漏れがある可能性があること、特に和文文献の収集が不十分な点が問題となった。わが国におけるガイドラインを考えるうえで、和文データベースが検索等において不完全であること、また実際問題として信頼に足る和文臨床論文そのものが欠如していることは深刻な問題として受け止めて行かねばならないと思われた。

今後、これらの遺漏をなるべく少なくするために、今後 Cochrane Library や、世界各国の診療ガイドラインに掲載されている文献についても検討し、今回の検討から漏れているものについては掲載することを考慮している。また、今回は治療についての文献検索を主体として行ったが、診療ガイドライン作成のためには、胃潰瘍の成因論を含めた診断をどうするのかを考慮する必要があると考えられた。

E. 結論

これまで、わが国では、消化器病学会をはじめとして、今回の班研究でなされたような一定の方法論に基づいた体系的な胃潰瘍治療に関する文献収集とそれに依拠した治療勧告を

作成する試みはなされたことがなく、その意味で、今回の班研究は画期的な意義を有するものといえる。しかし、今回の作業は、胃潰瘍診療ガイドライン作成の第一段階にすぎず、今後診断、治療を含む一般にわかりやすいガイドライン作成を相互批判と討議を重ね、次年度の研究計画で引き続き検討する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

菅野健太郎：胃潰瘍診療ガイドライン 診断と治療 印刷中 2001

2. 学会発表

千葉勉：除菌によらない胃潰瘍初期治療のエビデンスとガイドライン
日本消化器病学会雑誌 98 (Suppl.), A56, 2001

中村孝司：除菌によらない胃潰瘍維持療法のエビデンスとガイドライン
日本消化器病学会雑誌 98 (Suppl.), A56, 2001

藤岡利生、村上和成：胃潰瘍に対する除菌治療のエビデンスとガイドライン

日本消化器病学会雑誌 98 (Suppl.), A56, 2001

寺野彰：NSAIDs 潰瘍に対する治療

のエビデンスとガイドライン

日本消化器病学会雑誌 98 (Suppl.), A56, 2001

芳野純治：出血性胃潰瘍のエビデンスとガイドライン

日本消化器病学会雑誌 98 (Suppl.), A57, 2001

井口秀人、羽生泰樹：胃潰瘍治療の費用対効果分析

日本消化器病学会雑誌 98 (Suppl.), A57, 2001

森實敏夫：胃潰瘍治療のメタアナリシス解析

日本消化器病学会雑誌 98 (Suppl.), A57, 2001

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

科学的根拠(evidence)に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究

文献検索方法について

分担研究者 佐藤貴一 自治医科大学消化器内科

研究要旨

英文誌はMEDLINEにより、和文誌は医学中央雑誌とJMEDICINEにより、検索式を作成して検索を行った。検索された英文論文2057件、和文論文1485件の抄録を当たり、それぞれ計483件と96件の論文が集められた。

I. 検索方法

英文誌はMEDLINEにより、通常の胃潰瘍治療(初期治療および維持療法)は1980年～1999年、その他の項目は全年代の範囲で検索を行った。和文誌は、1987年～1999年は医学中央雑誌により、1980年～1986年はJMEDICINEにより検索を行った。

各項目においてキーワードをあげ、森實敏夫班員により検索式の作成がなされ、それによって文献検索を行った。randomized controlled trialだけでは文献数が不足する項目が出る恐れがあり、clinical trialも検索の対象とした。検索された論文の全ての抄録を佐藤貴一班員が読み、上記のtrialに相当するものを拾い上げ、論文を各項目の担当者に配布した。その後、各項目の担当者が論文を読み、最終的な採否を決定した。

II. 検索式

各項目の検索式は、以下の通りである。

1. 通常の胃潰瘍治療

1. randomized controlled trial [pt] AND stomach ulcer [mesh] AND drug therapy [mesh] NOT helicobacter pylori [mesh]
2. clinical trial [pt] AND stomach ulcer [mesh] AND drug therapy [mesh] NOT helicobacter pylori [mesh]
3. randomized controlled trial [pt] AND gastric ulcer AND drug therapy [mesh] NOT helicobacter pylori [mesh]

4. randomized controlled trial [pt] AND peptic ulcer [mesh] AND drug therapy [mesh] NOT helicobacter pylori [mesh]
5. randomized controlled trial [pt] AND stomach ulcer [mesh] AND conventional therapy NOT helicobacter pylori [mesh]
6. clinical trial [pt] AND stomach ulcer [mesh] AND conventional therapy NOT helicobacter pylori [mesh]

1) 初期治療

1. randomized controlled trial [pt] AND stomach ulcer [mesh] AND (short-term therapy OR first-line therapy OR empiric therapy OR antisecretory therapy OR proton pump inhibitor OR omeprazole [mesh] OR lansoprazole OR rabeprazole OR H2-receptor antagonist OR histamine h2 antagonist [mesh] OR pirenzepine OR sucralfate) NOT helicobacter pylori [mesh]

2. randomized controlled trial [pt] AND stomach ulcer [mesh] AND (prostaglandin OR mucosal defensive agents OR sucralfate OR rebamipide OR combination therapy) NOT helicobacter pylori [mesh]

2) 維持療法

1. stomach ulcer[mesh] AND recurrence AND maintenance therapy NOT helicobacter pylori [mesh]
2. stomach ulcer[mesh] AND recurrence AND (proton pump inhibitor H2-receptor antagonist OR histamine

h2 antagonist [mesh] OR pirenzepine OR combination therapy OR on demand therapy OR prostaglandin OR mucosal defensive agents OR sucralfate OR rebamipide

2. *H. pylori* 除菌治療のEBM 初期治療

stomach ulcer [mesh] AND (diagnosis [mesh] OR diagnostic techniques and procedures [mesh]) AND helicobacter pylori [mesh] NOT anti-inflammatory agents, non-steroidal [mesh]

除菌不適応例

1. stomach ulcer [mesh] AND helicobacter pylori [mesh] AND (drug tolerance [mesh] OR adverse effect OR adverse events OR side effects OR complication)
2. proton pump inhibitor AND (adverse effect OR adverse events OR side effects OR complication)
3. nitroimidazole AND (adverse effect OR adverse events OR side effects OR complication)
4. clarithromycin AND (adverse effect OR adverse events OR side effects OR complication)
5. amoxicillin AND (adverse effect OR adverse events OR side effects OR complication)

潰瘍治癒効果およびレジメン

randomized controlled trial [pt] AND stomach ulcer [mesh] AND helicobacter pylori [mesh] AND drug therapy [mesh]

除菌後の潰瘍治療

randomized controlled trial [pt] AND stomach ulcer [mesh] AND drug therapy [mesh] AND helicobacter pylori [mesh] AND breath test [mesh] AND (eradication OR complication OR resistance OR bleeding OR perforation OR steroids OR triple therapy OR nitroimidazole OR proton pump inhibitor OR clarithromycin OR amoxicillin OR side effects)

除菌判定の必要性

1. randomized controlled trial [pt] AND stomach ulcer [mesh] AND helicobacter pylori [mesh] AND eradication AND (assessment OR diagnosis [mesh] OR diagnostic techniques and procedures [mesh]) AND (prognosis OR recurrence OR cost-benefit analysis [mesh])
2. stomach ulcer [mesh] AND helicobacter pylori [mesh] AND eradication AND (assessment OR diagnosis [mesh] OR diagnostic techniques and procedures [mesh]) AND (prognosis OR recurrence OR cost-benefit analysis [mesh])

除菌成功後の再発防止効果

1. randomized controlled trial [pt] AND stomach ulcer [mesh] AND drug therapy [mesh] AND helicobacter pylori [mesh] AND eradication AND breath test [mesh] AND (complication OR recurrence)
2. cohort studies [mesh] AND stomach ulcer [mesh] AND drug therapy [mesh] AND helicobacter pylori [mesh] AND eradication AND breath test [mesh] AND recurrence

除菌後 GERD の発生

(randomized controlled trial [pt] OR cohort studies [mesh] OR case-control studies) AND stomach ulcer [mesh] AND drug therapy [mesh] AND helicobacter pylori [mesh] AND (eradication OR breath test [mesh]) AND (gastroesophageal reflux [mesh] OR esophagitis OR gerd)

二次除菌治療

randomized controlled trial [pt] AND stomach ulcer [mesh] AND drug therapy [mesh] AND helicobacter pylori [mesh] AND (eradication failure OR resistant strains) AND second-line therapy

3. NSAIDs 潰瘍

stomach ulcer [mesh] AND anti-inflammatory agents, non-steroidal [mesh] AND (therapy OR treatment) AND

(prevention OR therapy OR maintenance therapy OR proton pump inhibitor OR H2-receptor antagonist OR prostaglandin OR mucosal defensive agents OR sucralfate OR COX-2 inhibitor)

4. 出血性潰瘍

stomach ulcer [mesh] AND (bleeding ulcer OR peptic ulcer hemorrhage [mesh]) AND (therapy OR treatment)

1) 内視鏡止血治療

stomach ulcer [mesh] AND (bleeding ulcer OR peptic ulcer hemorrhage [mesh]) AND (drug therapy [mesh] OR surgery OR hemostasis, endoscopic [mesh])

2) 非内視鏡治療

stomach ulcer [mesh] AND (bleeding ulcer OR peptic ulcer hemorrhage [mesh]) AND drug therapy [mesh] AND (proton pump inhibitor OR acid suppression OR H2-blocker OR H2 receptor antagonist OR pirenzepine)

食事開始時期

stomach ulcer [mesh] AND (bleeding ulcer OR peptic ulcer hemorrhage [mesh]) AND (diet therapy [mesh] OR oral intake OR food OR eating OR meal OR fasting OR starvation)

再出血の予防

stomach ulcer [mesh] AND (bleeding ulcer OR peptic ulcer hemorrhage [mesh]) AND rebleeding AND prevention

H. pylori 除菌治療

stomach ulcer [mesh] AND (bleeding ulcer OR peptic ulcer hemorrhage [mesh]) AND helicobacter pylori [mesh] AND drug therapy [mesh] AND (eradication therapy OR eradication)

5. 費用対効果分析

stomach ulcer [mesh] AND (cost-benefit analysis [mesh] OR cost effectiveness)

6. メタアナリシス

stomach ulcer [mesh] AND meta-analysis [pt]

III. 項目別の文献数

検索された英文論文 2057 件、和文論文 1485 件の抄録を当たり、各項目において以下の数の論文が集められた。

キーワード	英文	和文
1. 通常の胃潰瘍治療		
初期治療	181	51
維持療法	30	16
2. <i>H. pylori</i> 除菌治療のEBM		
初期治療	62	0
潰瘍治癒効果	38	0
除菌後の潰瘍治療	32	0
除菌判定の必要性	1	2
再発防止効果	8	3
除菌後GERD	10	2
二次除菌治療	6	0
3. NSAIDs 潰瘍		
1) 治療	19	0
2) 予防	41	1
3) cox-2 阻害薬	7	0
4. 出血性潰瘍		
1) 内視鏡止血治療	59	9
2) 非内視鏡治療	31	6
5. 費用対効果分析	5	4
7. メタアナリシス	15	0
小計	483	96
総計	579	

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

胃潰瘍診療ガイドライン（案） ～ 中間報告

胃潰瘍初期治療

分担研究者 千葉 勉 京都大学消化器内科

分担研究者 高橋信一 杏林大学医学部第三内科

◎ステートメント

①胃潰瘍初期治療にはプロトンポンプ阻害剤を第一選択とする。

[グレードA]

②PPI 投与不適例には H2 受容体拮抗剤、もしくは一部の防御因子製剤を選択する。

[グレードB]

③防御因子製剤の併用療法についてはまだ十分な検討がなされていない。

[グレードC]

◎解説（図参照）

H. pylori 除菌療法によらない胃潰瘍初期治療、特に薬物療法について検討した。研究デザインは同時対照をおいたランダム化対照試験を選択した。効果の指標は自覚症状ではなく内視鏡的な治癒（S1 もしくは S2）とし、治癒効果判定はおおむね治療開始後 8 週以内とした。今回経済的效果は考慮されておらず、国内で入手不能な薬剤は省いている。なお、解説の都合上薬剤をプロトンポンプ阻害剤（以下 PPI）、H2 受容体拮抗

剤（以下 H2 blocker）、防御因子製剤、その他の薬剤とに大別し記載する。

①PPI

PPI と Placebo との比較では PPI の方が明らかに治癒率が高い 1-3。PPI 同士での検討はまだ不十分であるが差はみられない 4。各薬剤ともほぼ投与量は保険適用量で、投与期間は 8 週間で十分である。

②H2 blocker

1) 1 日 2~4 回投与

H2 blocker と Placebo との比較では明らかに H2 blocker の方が治癒率が高い 5-11。H2 blocker 同士での比較ではその効果に差はみられない 12-20。各薬剤ともほぼ投与量は保険適用量で、投与期間は 8 週間で十分である。

2) 1 日 1 回就寝前投与

H2 blocker と Placebo との比較では明らかに H2 blocker の方が治癒率が高い 11, 21-29。H2 blocker 同士での比較では効果に差はみられない

30-33。各薬剤ともほぼ投与量は保険適用量で、投与期間は 8 週間で十分である。

③防御因子製剤およびその他の薬剤
防御因子製剤およびその他の薬剤についてはごく限られたデータしかない。特に、防御因子製剤同士のデータが少ない。

1) pirenzepine

低用量なら Placebo との間に差はみられないが 34、常用量では cimetidine や enprostil とほぼ同等の効果を有している 35, 36。

2) sucralfate

Placebo との比較では、sucralfateの方が治癒率が高い 37。投与量は保険適用量で、投与期間は 8 週間で十分である 37-39。

3) misoprostol

Placebo との比較では、高用量ならば長期投与で差が出てくる報告 40もあるが、差が全くないという報告 41もある。投与量は保険適用量の方が報告より 2~4 倍とかなり多い。

4) enprostil

Placebo との比較では、enprostil 低用量の方がの方が治癒率が高い 41, 42。投与量は保険適用量で十分であろう。

④PPI と H2 blocker

PPIの方が H2 blocker より治癒率

が高いという報告 43-49 と、差がみられないという報告 50-53 とがあるが、これは各々の投与量の差も成績に影響を与えているものと思われる。また、投与初期には治癒率に差があっても長期投与によって両者の治癒率に差がみられなくなるという報告もあり 54-57、PPI 投与はすみやかな潰瘍治癒が得られるという特性を表している。

⑤H2 blocker と防御因子製剤

1) sucralfate は cimetidine や ranitidine とほぼ同等の効果を示す 58-64。

2) misoprostol は高用量なら cimetidine とほぼ同等の効果を示す 65, 41。

3) misoprostol は ranitidine とほぼ同等の効果を示す 66。

4) enprostil は ranitidine とほぼ同等の効果を示す 67-69。

⑥防御因子製剤の併用療法

防御因子製剤の併用療法についてはごく限られたデータしかない。cimetidine と egualen sodium との併用が有効であるが 70、ranitidine と sucralfate の併用は有効ではない 71。

以上より、H. pylori 除菌療法によらない胃潰瘍初期治療には、すみやかな治癒と高い治癒率が期待できる

という点で PPI をまず第一選択とすることが強く勧められる。PPI 投与不適例には H2 blocker もしくは一部の防御因子製剤 (sucralfate, misoprostol, enprostil) を選択することが勧められる。

なお、防御因子製剤の併用療法についてはまだ十分な検討がなされておらず、行うよう勧められるだけの根拠が明確ではない。

問題点としては、国内のデータが少ないため外国の成績を日本人に応用してよいのかどうかという点と、日本で多用されている防御因子製剤のデータがかなり少ないという点である。

◎文献

1. Valenzuela JE, Kogut DG, McCullough AJ, et al. Comparison of once-daily doses of omeprazole (40 and 20 mg) and placebo in the treatment of benign gastric ulcer: a multicenter, randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 91:2516-22, 1996. (レベル II)
2. Avner DL, Movva R, Nelson KJ, McFarland M, Berry W, Erfling W. Comparison of once daily doses of lansoprazole (15, 30, and 60 mg) and placebo in patients with

gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 90:1289-94, 1995. (レベル II)

3. Cloud ML, Enas N, Humphries TJ, Bassion S. Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose-response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). The Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci* 43:993-1000, 1998. (レベル II)

4. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of active gastric ulcer--a European multicentre study. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 12:789-95, 1998. (レベル II)

5. Isenberg JI, Peterson WL, Elashoff JD, et al. Healing of benign gastric ulcer with low-dose antacid or cimetidine. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 308:1319-24, 1983. (レベル II)

6. Graham DY, Akdamar K, Dyck WP, et al. Healing of benign

- gastric ulcer: comparison of cimetidine and placebo in the United States. *Ann Intern Med* 102:573-6, 1985. (レベル II)
7. Ashton MG, Holdsworth CD, Ryan FP, Moore M. Healing of gastric ulcers after one, two, and three months of ranitidine. *Br Med J Clin Res Ed* 284:467-8, 1982. (レベル II)
8. Leroux P, Farley A, Archambault A, et al. Effect of ranitidine on healing of peptic ulcer: a 2-month study. *Am J Gastroenterol* 78:227-30, 1983. (レベル II)
9. Schulz TB, Berstad A, Rydning A, Frislid K. Treatment of gastric ulcer with ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 19:119-21, 1984. (レベル II)
10. Makalinao AU, Zano FM. Ranitidine in the treatment of peptic ulcer. *Clin Ther* 6:185-92, 1984. (レベル II)
11. Cloud ML, Enas N, Offen WW. Nizatidine versus placebo in active benign gastric ulcer disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind comparison. The Nizatidine Benign Gastric Ulcer Disease Study Group. *Clin Pharmacol Ther* 52:307-13, 1992. (レベル II)
12. Barbara L, Corinaldesi R, Dobrilla G, et al. Ranitidine vs cimetidine: short-term treatment of gastric ulcer. *Hepatogastroenterology* 30:151-3, 1983. (レベル II)
13. Kellow JE, Barr GD, Cowen AE, Ward M, Wood L, Piper DW. Comparison of ranitidine and cimetidine in the treatment of chronic gastric ulcer. A double-blind trial. *Digestion* 27:105-10, 1983. (レベル II)
14. Dawson J, Jain S, Cockel R. Effect of ranitidine and cimetidine on gastric ulcer healing and recurrence. *Scand J Gastroenterol* 19:665-8, 1984. (レベル II)
15. 三好秋馬, 谷内昭, 佐藤勝巳, et al. 胃潰瘍を対象とした Famotidine の臨床評価 二重盲検法による cimetidine との比較. *内科宝函* 31:109-127, 1984. (レベル II)
16. 三好秋馬, 福富久之, 森治樹, et al. TZU-0460 の胃潰瘍に対する有用性の検討 cimetidine を対照薬とした多施設二重盲検試験. *診療と新薬* 22:2897-918, 1985. (レベル II)
17. Inoue M. Clinical studies on the use of roxatidine acetate for

- the treatment of peptic ulcer in Japan. *Drugs* 3:114-9, 1988. (レベル II)
18. Judmaier G. A comparison of roxatidine acetate and ranitidine in gastric ulcer healing. *Drugs* 3:120-6, 1988. (レベル II)
19. Naccaratto R, Cremer M, Dammann HG, et al. Nizatidine versus ranitidine in gastric ulcer disease. A European multicentre trial. *Scand J Gastroenterol Suppl* 136:71-8, 1987.
20. 三好秋馬, 松尾裕, 岩崎有良, 外 12 名. 胃潰瘍に対する ZL-101 (Nizatidine) の臨床的有用性の検討 シメチジンを対照薬とした多施設二重盲検試験. *薬理と治療* 17:369-92, 1989. (レベル II)
21. Frank WO, Young MD, Palmer R, et al. Acute treatment of benign gastric ulcer with once-daily bedtime dosing of cimetidine compared with placebo. *Aliment Pharmacol Ther* 3:573-84, 1989. (レベル II)
22. Frank WO, Young M, Palmer RH, Karlstadt R, Rockhold F, Mounce W. Once-daily bedtime dosing regimen of cimetidine in the treatment of gastric ulcer. *Clin Ther* 11:595-603, 1989. (レベル II)
23. Johnson JA, Euler AR, Northcutt AR, McSorley DJ. Ranitidine 300 mg at bedtime is effective for gastric ulcers: a 12-wk, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. The Ranitidine 300 mg HS Gastric Ulcer Study Group. *Am J Gastroenterol* 88:1071-5, 1993. (レベル II)
24. Paoluzi P, Torsoli A, Bianchi PG, et al. Famotidine (MK-208) in the treatment of gastric ulcer. Results of a multicenter double-blind controlled study. *Digestion* 1:38-44, 1985. (レベル II)
25. Dammann HG, Walter TA, Hentschel E, Muller P, Simon B. Famotidine: nocturnal administration for gastric ulcer healing. Results of multicenter trials in Austria and Germany. *Digestion* 1:45-50, 1985. (レベル II)
26. Lyon DT. Efficacy and safety of famotidine in the management of benign gastric ulcers. *Am J Med* 81:33-41, 1986. (レベル II)
27. Dammann HG, Walter TA,

- Hentschel E, Muller P, Simon B. Famotidine: proven once-a-day treatment for gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 134:29-33, 1987. (レベル II)
28. Simon B, Muller P, Dammann HG. Famotidine once-a-day in the therapy of acute, benign gastric ulcer: a worldwide experience. *J Clin Gastroenterol* 2:19-22, 1987. (レベル II)
29. McCullough AJ, Graham DY, Knuff TE, et al. Suppression of nocturnal acid secretion with famotidine accelerates gastric ulcer healing. *Gastroenterology* 97:860-6, 1989. (レベル II)
30. Brazer SR, Tyor MP, Pancotto FS, et al. Randomized, double-blind comparison of famotidine with ranitidine in treatment of acute, benign gastric ulcer disease. Community-based study coupled with a patient registry. *Dig Dis Sci* 34:1047-52, 1989. (レベル II)
31. Cochran KM, Cocker R, Crowe J, et al. Comparison of 40 mg famotidine nightly and 150 mg ranitidine b.d.: ulcer healing and symptom relief in benign gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 3:461-70, 1989. (レベル II)
32. Kuipers EJ, Hazenberg HJ, Quik RF, Hazenberg BP, de ZP. Nizatidine versus ranitidine in the treatment of peptic ulcer disease: report on the Dutch investigation as part of a European multicentre trial. *Neth J Med* 37:58-62, 1990. (レベル II)
33. Brandstatter G, Marks IN, Lanza F, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of roxatidine with ranitidine in the treatment of patients with uncomplicated benign gastric ulcer disease. The Multicenter Roxatidine Cooperative Study Group. *Clin Ther* 17:467-78, 1995. (レベル II)
34. Cerlek S, Papa B, Katicic M, Colic CV, Mielenz H. Pirenzepin in gastric and duodenal ulcer: a double-blind trial. *J Int Med Res* 9:148-51, 1981. (レベル II)
35. Gonvers JJ, Realini S, Bretholz A, et al. Gastric ulcer: a double-blind comparison of 100 mg pirenzepine plus antacid versus 800 mg cimetidine plus antacid. *Scand J Gastroenterol* 21:806-8, 1986. (レベル II)
36. Reed PI, Jazrawi RP,

- Northfield TC, et al. Enprostil, a prostaglandin E2 analogue, in the treatment of gastric ulcer--a multicentre comparison with pirenzepine. *Br J Clin Pract* 44:48-51, 1990. (レベル II)
37. Lam SK, Lau WY, Lai CL, et al. Efficacy of sucralfate in corpus, prepyloric, and duodenal ulcer-associated gastric ulcers. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 79:24-31, 1985. (レベル II)
38. Asaka M, Takeda H, Saito M, Murashima Y, Miyazaki T. Clinical efficacy of sucralfate in the treatment of gastric ulcer. *Am J Med* 91(2A):71S-73S, 1991. (レベル II)
39. Simjee AE, Pettengell KE, Spitaels JM. Comparative study of sucralfate 2 grams twice daily versus sucralfate 1 gram four times daily in the treatment of benign gastric ulcers in outpatients. *Am J Med* 91(2A):68S-70S, 1991. (レベル II)
40. Agrawal NM, Saffouri B, Kruss DM, Callison DA, Dajani EZ. Healing of benign gastric ulcer. A placebo-controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol, a synthetic analog of prostaglandin E1. *Dig Dis Sci* 30:164-170, 1985. (レベル II)
41. Rachmilewitz D. Efficacy of prostanoids in the treatment of gastric ulcer. *Clin Invest Med ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. N Engl J Med* 320:69-75, 1989. (レベル II)
44. Omeprazole ICGO. Omeprazole 20 mg uid and ranitidine 150 mg bid in the treatment of benign gastric ulcer. Italian Cooperative Group on Omeprazole. *Hepatogastroenterology* 38:400-3, 1991. (レベル II)
45. Choi KW, Sun HS, Yoon CM, et al. A double-blind, randomized, parallel group study of omeprazole and ranitidine in Korean patients with gastric ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 9:118-23, 1994. (レベル II)
46. Omeprazole 研究会. Omeprazole (OPZ) の胃潰瘍に対する臨床的有用性の検討 多施設二重盲検法による Famotidine (FAM) との比較. *薬理と治療* 16:543-61, 1988. (レベル II)
47. Michel P, Lemaire M, Colin

- R, et al. Short report: treatment of gastric ulcer with lansoprazole or ranitidine: a multicentre clinical. *Aliment Pharmacol Ther* 8:119-22, 1994. (レベル II)
48. Okai T, Sawabu N, Songur Y, Motoo Y, Watanabe H. Comparison of lansoprazole and famotidine for gastric ulcer by endoscopic ultrasonography: a preliminary trial. *J Clin Gastroenterol Suppl* 20:S32-5, 1995. (レベル II)
49. E3810 研究会. 胃潰瘍に対する E 3810 の臨床的有用性の検討 多施設二重盲検による Famotidine との比較. *臨床評価* 21:337-59, 1993. (レベル II)
50. 福地創太郎, 常岡健二, 平塚秀雄, et al. シメチジンとオメプラゾールの高位胃潰瘍に対する治療効果の検討. *新薬と臨床* 47:1544-54, 1998. (レベル II)
51. Classen M, Dammann HG, Domschke W, et al. Omeprazole heals duodenal, but not gastric ulcers more rapidly than ranitidine. Results of two German multicentre trials. *Hepatogastroenterology* 32:243-5, 1985. (レベル II)
52. Italian cooperative study group on omeprazole. Double blind comparative study of omeprazole and ranitidine in patients with duodenal or gastric ulcer: a multicentre trial. *Gut* 31:653-6, 1990. (レベル II)
53. Bardhan KD, Ahlberg J, Hislop WS, et al. Rapid healing of gastric ulcers with lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 8:215-20, 1994. (レベル II)
54. Lauritsen K, Rune SJ, Wulff HR, et al. Effect of omeprazole and cimetidine on prepyloric gastric ulcer: double blind comparative trial. *Gut* 29:249-53, 1988. (レベル II)
55. Danish Omeprazole Study Group. Omeprazole and cimetidine in the treatment of ulcers of the body of the stomach: a double blind comparative trial. *Bmj* 298:645-7, 1989. (レベル II)
56. Lauritsen K. Omeprazole in the treatment of prepyloric ulcer: review of the results of the Danish Omeprazole Study Group. *Scand J Gastroenterol Suppl* 166:54-7, 1989. (レベル II)
57. Bate CM, Wilkinson SP, Bradby GV, et al. Randomised, double blind comparison of omeprazole and cimetidine in the

- treatment of symptomatic gastric ulcer. *Gut* 30:1323-8, 1989. (レベル II)
58. Lahtinen J, Aukee S, Miettinen P, Poikolainen E, Paakkonen M, Sandstrom R. Sucralfate, and cimetidine for gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 83:49-51, 1983. (レベル II)
59. Martin F, Farley A, Gagnon M, Poitras P, Bensemama D. Short-term treatment with sucralfate or cimetidine in gastric ulcer: preliminary results of a controlled randomized trial. *Scand J Gastroenterol Suppl* 83:37-41, 1983. (レベル II)
60. Svedberg LE, Carling L, Glise H, et al. Short-term treatment of prepyloric ulcer. Comparison of sucralfate and cimetidine. *Dig Dis Sci* 32:225-31, 1987. (レベル II)
61. Hjortrup A, Svendsen LB, Beck H, Hoffmann J, Schroeder M. Two daily doses of sucralfate or cimetidine in the healing of gastric ulcer. A comparative randomized study. *Am J Med* 86:113-5, 1989. (レベル II)
62. Rey JF, Legras B, Verdier A, Vicari F, Gorget C. Comparative study of sucralfate versus cimetidine in the treatment of acute gastroduodenal ulcer. Randomized trial with 667 patients. *Am J Med* 86:116-21, 1989. (レベル II)
63. Herrerias GJ, Pardo L, Segu JL. Sucralfate versus ranitidine in the treatment of gastric ulcer. Randomized clinical results in short-term and maintenance therapy. *Am J Med* 86:94-7, 1989. (レベル II)
64. Archimandritis A, Charitopoulos N, Diamantis T, et al. Sucralfate and ranitidine twice daily in the treatment of gastric ulcer. A multicenter randomized double-blind. *J Clin Gastroenterol* 14:8-10, 1992. (レベル II)
65. Rachmilewitz D, Chapman JW, Nicholson PA. A multicenter international controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol with cimetidine in treatment of gastric ulcer in outpatients. *Dig Dis Sci Suppl* 31:75S-80S, 1986. (レベル II)
66. Gonvers JJ, Aenishanslin W, Backwinkel K, et al. Gastric ulcer:

- a double blind comparison of 800 mcg misoprostol versus 300 mg ranitidine. *Hepatogastroenterology* 34:233-5, 1987. (レベル II)
67. Dammann HG, Huttemann W, Kalek HD, Rohner HG, Simon B. Comparative clinical trial of enprostil and ranitidine in the treatment of gastric ulcer. *Am J Med* 81:80-4, 1986. (レベル II)
68. Morgan AG, Pacsoo C, Taylor P, McAdam WA. A comparison between enprostil and ranitidine in the management of gastric ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 4:635-41, 1990. (レベル II)
69. Bardhan KD, Walker R, Hinchliffe RF, et al. Gastric ulcer healing: a comparison of enprostil versus ranitidine. *J Clin Gastroenterol* 13:157-62, 1991. (レベル II)
70. 三好秋馬, 三輪剛, 中澤三郎. 胃潰瘍に対するエプロスタロールとシメジンの併用試験(第一報) 初期治療効果の検討 シメジン単独療法との比較試験. *内科宝函* 42:101-16, 1995. (レベル II)
71. Houston LJ, Mills JG, Wood JR. Does co-prescription of sucralfate with ranitidine therapy enhance the healing of gastric ulcers? *Am J Gastroenterol* 88:675-9, 1993. *cs* 8:119-22, 1994. (レベル II)