

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
除菌によらない胃潰瘍維持療法のガイドライン

分担研究者 帝京大学医学部第三内科 中村孝司

Statement 1 :

H.pylori 除菌治療によらない胃潰瘍治療では、治癒後の維持療法は再発率を低下させるのに有効である。(グレードA, ランクⅡ)

Statement 2 :

胃潰瘍の維持療法に有効であることが、プラセボ対照、二重盲検比較試験で証明されている薬物およびその用量には、次のようなものがある。

(グレードA, レベルⅡ)

シメチジン	400mg/日、800mg/日
ラニチジン	150mg/日
ロキサチジン	75mg/日
ニザチジン	150mg/日
スクラルファート	2g/日、3g/日、4g/日
ランソプラゾール	15mg/日、30mg/日

解説)

消化性潰瘍の維持療法については、わが国でプラセボ対照の二重盲検比較試験により有効性を証明された薬物は、きわめて少ない。欧米の文献でも、十二指腸潰瘍を対象とした報告は多いが、胃潰瘍については文献が少なく、現実に維持療法に用いられている薬物でもエビデンスが示されていないものがある。

今回の検討のために、検索式によりひろい上げられた文献数は英文誌33編、和文誌12編であった。これらの内容をチェックし、英文誌26編(内総説1編)、和文誌9編が、検討の対象として採用された。この中で、プラセボ対照の二重盲検比較

試験の成績が示されている英文誌14編、和文誌1編の計15編がstatement 1, 2のエビデンスとして最終的に採用された(図1)。

維持療法の有効性はこれら15編すべてにおいて証明されており、statement 1となった。

また statement 2にあげられた薬物と用量により、プラセボに比較し有意に再発率を低下させることが示されている。ただし、その検証に用いられた投薬期間は6ヵ月あるいは1年がほとんどであった。したがって1年までの維持療法の有効性は明瞭であるが、1年を超える長期投与の有効性については、報告も少なく、かつエビデンスのレベルが低いので、

この点については今後さらに検討が求められる。

文献の検討において今後注意すべき問題点をいくつか指摘する。

1) ランダム化の方法の記載が不備であるもの、症例数が著しく不揃いであるものなど、封筒法を含め、ランダム化に十分な信頼性をおけないものが少なくない。

2) 維持療法に入る前の治療法（薬物名・投与量・投与期間）などについての考慮がほとんどなされていない。治癒率の高い薬物で治ったものほど、プラセボで維持したときの再発率が高くなり、逆にプラセボで治癒したものは再発率が低くなる。長期の投与によって治癒したもの（難治例）では再発率は高くなる。

このようなことを考慮に入れ、特別な目的の場合を除き、維持療法に移行する前の治療に用いる薬物の、種類・投与量・投与期間を一定にするべきである。

3) 再発後に再治癒する例が少ないので、観察間隔がのびると見かけの再発率が低下する。

また生命表法を用いると、中止脱落例は 0.5 再発と算定されるので、解析のための期間幅によって再発率の数値が変動する。

4) 無症状再発が 15 - 35%（本シリーズの数値）あるので、症状出現時に検査するという方法では、再発率が低くなる。

5) 1 群の症例数が少なすぎて、2

群間に有意差がでないものがある。有意差のなかったときに同等性の証明が行われていないものがほとんどである。

6) これらの点は、各報告の等質性が問題となる場合、すなわちメタ解析などを行う場合に十分注意しなければならない。

文献

1) Hentschel E et al : Effect of cimetidine treatment in the prevention of gastric ulcer relapse : a one year double blind multicentre study. Gut 1983; 24:853-856

2) Kinloch JD et al : The effect of cimetidine on the maintenance of healing of gastric ulceration. Postgraduate Med. J. 1984; 60:665-667

3) Piper DW et al : The effect of maintenance cimetidine therapy on the medical, social and economic aspects of patients with chronic gastric ulcers. Med J Aust. 1986; 145: 400-403

4) Barr GD et al : A two-year prospective controlled study of maintenance cimetidine and gastric ulcer. Gastroenterology 1983; 85:100-104

5) Alstead EM : Ranitidine in the prevention of gastric and duodenal ulcer relapse. Gut 1983; 24:418-420

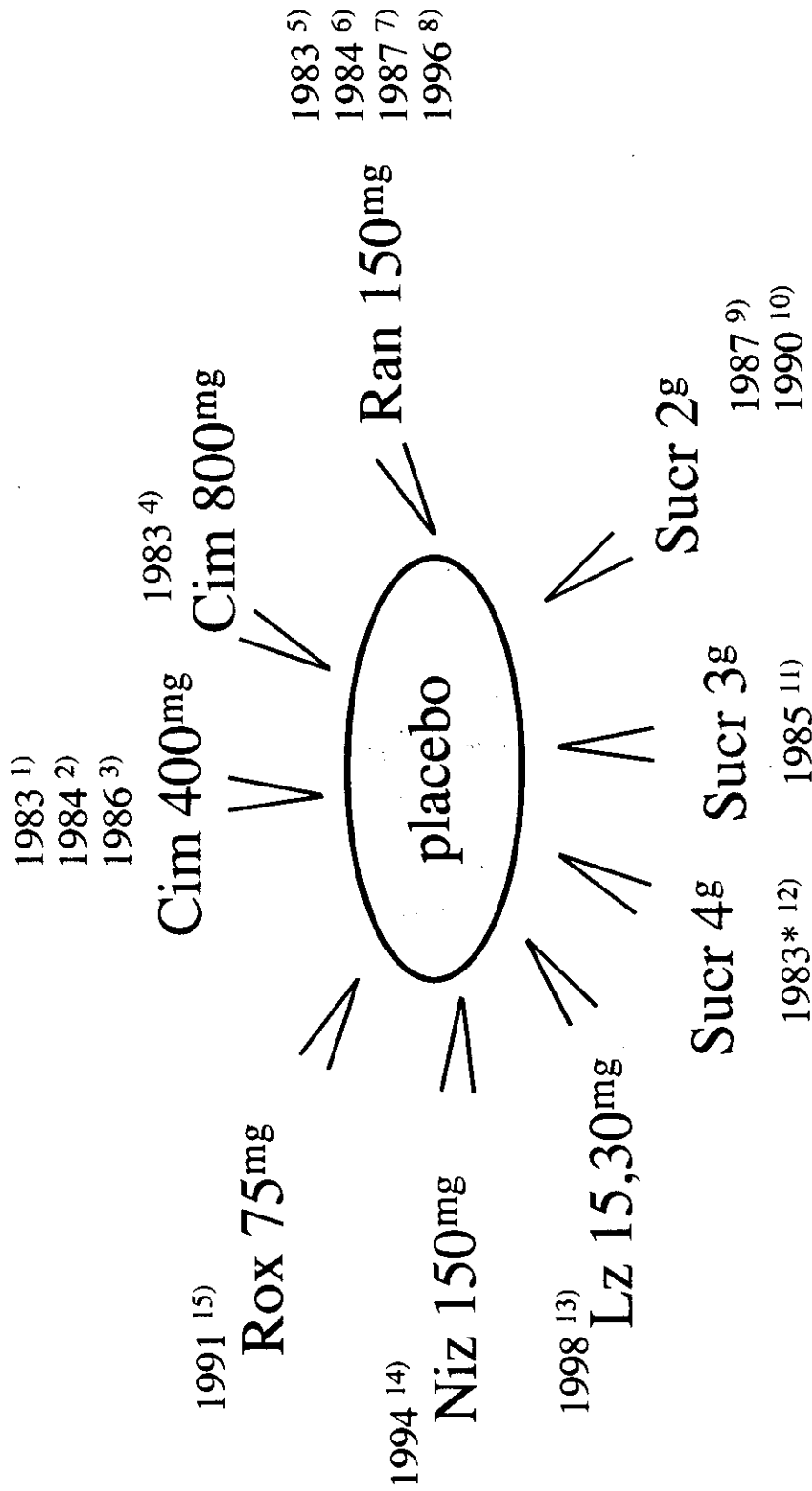
6) Dawson J. et al : Effect of ranitidine and cimetidine on gastric ulcer

healing and recurrence. Scand. J. Gastroenterol 1984; 19:665-668

7) Jorde R et al : Ranitidine 150mg at

- night in the prevention of gastric ulcer relapse. Gut; 1987; 28:460-463
- 8) Sue SO et al : Effectiveness of ranitidine 150mg at bedtime as maintenance therapy for healed gastric ulcers. Clin : Therap 1996; 18:1175-1183
- 9) Marks IN et al : Nocturnal dosage regimen of sucralfate in maintenance treatment of gastric ulcer. Amer. J. Med 1987; 83(suppl 3B):95-98
- 10) Blum AL et al : Sucralfate in the treatment and prevention of gastric ulcer: multicentre double blind placebo controlled study. Gut 1990; 31:825-830
- 11) Marks I N et al : Maintenance therapy with sucralfate reduces rate of gastric ulcer recurrence. Amer. J. Med. 1985;79(Suppl 2c) :32-35
- 12) 増田久之 他 : 胃潰瘍の再発防止に対する二重盲検比較試験による臨床的薬効評価. 胃潰瘍再発に対するスクラルフェートの作用 臨床と研究 1983;60 : 2265-2272
- 13) Kovacs TOG et al : Double-blind comparison of lansoprazole 15mg, lansoprazole 30mg, and placebo in the maintenance of healed gastric ulcer. Dig. Dis. Sci. 1998 43:779-785
- 14) Battaglia G. : Risk factors of relapse in gastric ulcer : a one-year, double-blind, comparative study of nizatidine versus placebo. Ital. J Gastroent 1994; 26. Suppl 1: 19-22
- 15) The European Cooperative R oxatidine Study Group : R oxatidine acetate as maintenance treatment for patients with peptic ulcer disease. Clin. Therap. 1991;13:47-57

胃潰瘍再発防止効果



Cim:cimetidine Ran:ranitidine Sucr:sucralfate Rox:roxatidine

Niz:nizatidine LZ:lansoprazole *和文誌 A>B: Aが有意にBより優れる

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

胃潰瘍に対する除菌治療の Evidence とガイドライン

分担研究者 浅香正博 北海道大学大学院研究医学科第三内科

分担研究者 藤岡利生 大分医科大学総合診療部

ステートメント

1.H. pylori 除菌治療は従来の酸分泌抑制薬による治療に加えても、かつ酸分泌抑制薬を含まない H.pylori 除菌単独治療群においても、潰瘍の治癒率には差がない。(グレードB、レベル2)

2.H.pylori 除菌治療の成功症例は潰瘍再発が抑制される。(グレードB、レベル2)

3.H.pylori 除菌後に逆流性食道炎が新たに出現するかどうかは不明であるが、胃食道逆流症状の出現は H.pylori 除菌治療と関連はない。(グレードB、レベル2)

4.H.pylori 除菌治療としては、プロトン・ポンプ阻害剤(PPI)+抗菌薬2剤による3剤療法で高い除菌率が得られる。(グレードB、レベル2)

解説

PPI または H₂ ブロッカーの酸分泌抑制薬による従来の胃潰瘍治療と、H.pylori 除菌治療において、胃潰瘍の治癒率には差を認めなかった。それらの検討にはピスマス製剤と抗菌剤を併用する古典的3剤療法 1)-2)、

抗菌剤1剤と併用する2剤療法 3)-10)、抗菌剤2剤と併用する新3剤療法 11)が含まれているが、治療法の違いによる治癒率の差を認めなかった。酸分泌剤が含まれない古典的3剤療法のみ 1)-2)や2週間の2剤療法のみ 3)の群との比較でも、従来の維持療法群とは差を認めなかった。従って、従来療法に H.pylori 除菌目的に抗菌剤等を加えたり、H.pylori 除菌治療そのものは、胃潰瘍の初期治療としてデメリットとなることはない。H.pylori 除菌による胃潰瘍の再発率は、除菌不成功群または非除菌群と比べ有意に低い値であった 2)5)8)9)11)-13)。これは従来の酸分泌抑制薬による維持療法よりも優れた成績であり、十二指腸潰瘍と同様に H.pylori 除菌治療は潰瘍再発を予防する。ただし、長期予後についての成績が今後の課題である。H.pylori 除菌後の問題のひとつとして逆流性食道炎の発生があげられる。Case control study の成績からは、除菌成功群が除菌不成功群や非除菌群に比べ逆流性食道炎の発生率が高いとの成績が報告されている 14)-16)。しか

し、無作為比較試験の成績では H.pylorii 除菌治療後の除菌成功群と H.pylori 持続感染群の間には、胃食道逆流症状(GERD)の発現には差がなく、むしろ除菌成功群の方が GERD 症状の消失率が高いとの成績が出ている(17)(18)。24 時間 pH モニタリングを用いて胃食道逆流の頻度、持続時間、程度についての比較試験では、除菌治療前後で有意な差を認めなかった(19)。以上より、H.pylori 除菌成功後に逆流性食道炎が発生する可能性はあるが、複数の無作為比較試験成績より GERD 症状の発現については H.pylori 除菌とは関連が少ないといえる。H.pylorii 除菌療法についてはこれまで様々な方法が試みられてきている。PPI 単独治療より PPI+抗菌薬 1 剤による 2 剤療法の方が明らかに除菌率が高い(7)–(10)。さらに、2 剤療法と PPI+抗菌薬 2 剤による 3 剤療法との除菌率を比較すると、有意に 3 剤療法の除菌率が高い(20)–(23)。投与期間、投与量、選択する抗菌薬等については明確な成績はでなかった。抗菌薬の耐性化率、CYP2C19 の遺伝子多型の分布割合など、民族や国・地域の間でかなりバラツキがあるので、H.pylori 除菌療法についてはわが国独自の成績を基に検討しなければならないと考える。初回の H.pylori 除菌治療に失敗した後の、

再除菌法についても明らかな結論は得られなかった。

文献

- 1) Sung JJ, Chung SC, Ling TK, Yung MY, Leung VK, Ng EK, Li MK, Cheng AF, Li AK. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with Helicobacter pylori. *N Engl J Med.* 1995 Jan 19;332(3):139–42. (レベル 2)
- 2) Bayerdorffer E, Miehle S, Lehn N, Mannes GA, Hochter W, Weingart J, Klann H, Sommer A, Heldwein W, Hatz R, Simon T, Bolle KH, Bastlein E, Meining A, Ruckdeschel G, Stolte M. Cure of gastric ulcer disease after cure of Helicobacter pylori infection—German Gastric Ulcer Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(4): 343–9. (レベル 2)
- 3) Tatsuta M, Ishikawa H, Iishi H, Okuda S, Yokota Y. Reduction of gastric ulcer recurrence after suppression of Helicobacter pylori by cefixime. *Gut.* 1990;31(9):973–6. (レベル 2)
- 4) Furuta T, Futami H, Arai H, Hanai H, Kaneko E. Effects of lansoprazole with or without amoxicillin on ulcer healing:

- relation to eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20 Suppl 2:S107-11. (レベル2)
- 5) Fukuda Y, Yamamoto I, Okui M, Tonokatsu Y, Shimoyama T. Combination therapies with a proton pump inhibitor for *Helicobacter pylori*-infected gastric ulcer patients. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20 Suppl 2:S132-5. (レベル3)
- 6) Kohli Y, Kato T, Azuma T, Ito S, Hirai M. Lansoprazole treatment of *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcers. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20 Suppl 1:S48-51. (レベル3)
- 7) Kato M, Asaka M, Kudo M, Sukegawa M, Katagiri M, Koshiyama T, Kagaya H, Nishikawa K, Hokari K, Takeda H, Sugiyama T. Effects of lansoprazole plus amoxicillin on the cure of *Helicobacter pylori* infection in Japanese peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996 Oct;10(5):821-7. (レベル2)
- 8) Lazzaroni M, Perego M, Bargiggia S, Maconi G, Fiocca R, Solcia E, Franceschi M, Cesana B, Bianchi Porro G. *Helicobacter pylori* eradication in the healing and recurrence of benign gastric ulcer: a two-year, double-blind, placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997;29(3):220-7. (レベル2)
- 9) Axon AT, O'Morain CA, Bardhan KD, Crowe JP, Beattie AD, Thompson RP, Smith PM, Hollanders FD, Baron JH, Lynch DA, Dixon MF, Tompkins DS, Birrell H, Gillon KR. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ.* 1997;314(7080):565-8. (レベル2)
- 10) Meining A, Hochter W, Weingart J, Sommer A, Klann H, Simon T, Huber F, Bolle KH, Hatz R, Fischer G, Lehn N, Stolte M, Bayerdorffer E. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin in the cure of *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer patients. The Ulcer Study Group, Germany. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(1):49-54. (レベル2)
- 11) Malfertheiner P, Bayerdorffer E, Diете U, Gil J, Lind T, Misiuna P, O'Morain C, Sipponen P, Spiller RC, Stasiewicz J, Treichel H, Ujszaszy L, Unge P, Zanten SJ,

- Zeijlon L. The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(6):703-12. (レベル 2)
- 12) Seppala K, Pikkarainen P, Sipponen P, Kivilaakso E, Gormsen MH. Cure of peptic gastric ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. Finnish Gastric Ulcer Study Group. *Gut.* 1995 Jun;36(6):834-7. (レベル 2)
- 13) Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ Jr, Saeed ZA, Malaty HM. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 1992 1;116(9):705-8. (レベル 2)
- 14) Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology.* 1997 May;112(5):1442-7. (レベル 4)
- 15) Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Kawanishi M. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):729-35. (レベル 4)
- 16) Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, Best L, Joseph L. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol.* 2000;95(4):914-20. (レベル 4)
- 17) Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(1):45-51. (レベル 2)
- 18) McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, El-Omar E, Kelman A. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastro-oesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):101-5. (レベル 2)
- 19) Tefera S, Hatlebakk JG,

- Berstad A. The effect of Helicobacter pylori eradication on gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(7):915-20. (レベル4)
- 20) Koizumi W, Tanabe S, Hibi K, Imaizumi H, Ohida M, Okabe H, Saigenji K, Okayasu I. A prospective randomized study of amoxicillin and omeprazole with and without metronidazole in the eradication treatment of Helicobacter pylori. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13(3):301-4. (レベル2)
- 21) Habu Y, Mizuno S, Hirano S, Kiyota K, Inokuchi H, Kimoto K, Nakajima M, Kawai K. Triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin is effective against Helicobacter pylori infection in gastric ulcer patients as well as in duodenal ulcer patients. Results of a randomized controlled trial in Japan. *Digestion.* 1998;59(4):321-5. (レベル2)
- 22) Carvalho AF, Fiorelli LA, Jorge VN, Da Silva CM, De Nucci G, Ferraz JG, Pedrazzoli J. Addition of bismuth subnitrate to omeprazole plus amoxicillin improves eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(6):557-61. (レベル2)
- 23) Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, Tansini P, Bianchi G, Della Casa G, Bagni A, Bedogni G. Triple therapy with azithromycin, omeprazole, and amoxicillin is highly effective in the eradication of Helicobacter pylori: a controlled trial versus omeprazole plus amoxicillin. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(2):258-63. (レベル2)

厚生科学研究費補助金 (医療技術評価総合研究事業)

EBM による胃潰瘍治療のガイドライン 胃潰瘍に対する除菌治療の Evidence とガイドライン

分担研究者 井本一郎 三重大学第3内科

(A) 検討項目

- 1) PPI 単独群と PPI based dual therapy の比較 (除菌率の差)
- 2) 2 剤療法と 3 剤療法の除菌率の比較
本来は胃潰瘍のみでの成績を検討すべきであるが、報告が少なく、他の疾患も含んだ成績も採用する。
- 3) 3 剤療法間での比較
PPI-based triple vs Bismuth+ α triple etc PPI-based triple (PAC, PAM, PCM)の中での比較
- 4) 疾患別の除菌率の比較

(B) 評価可能論文の選択

- 1) RCT (randomized controlled trial) あるいは randomized prospective trial であること。
- 2) 胃潰瘍のガイドラインのためのものなので、胃潰瘍に関する個別のデータが記載されているもの。但し、各レジメ別の除菌率は、論文から胃潰瘍だけの成績を抽出できないものが多く、やむなく胃潰瘍が含まれているものは除菌率の評価に採用した。
- 3) 記載されているデータが APT (all patient treated), PP (per protocol), ITT (Intention to treat) の区別が示されているもの。(数が少ないため、RCT であれば記載がなくても採用した)

(C) 採用論文

61 編中、RCT あるいは randomized study は 34 編であった。

No.1,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,21,23,24,25,27,29,31,33,36,41,43,45,48,49,50,51,55,60,61 (ナンバーはアブストラクトの番号)

(D) 除外論文

34 論文中、以下の論文を除外した。

No.12:duodenal ulcer patients のみの検討である。

No.21:duodenal ulcer patients のみの検討である。

No.18:NSAID 投与との関連の論文である。

No.10:胃粘膜保護剤の上乗せ効果を見たものであるが、meta-analysis に不適である。

No.11:胃粘膜保護剤の上乗せ効果を見たものであるが、meta-analysis に不適である。

No.36:胃粘膜保護剤の上乗せ効果を見たものであるが、meta-analysis に不適である。

No.43:De-No1 と cimetidine 等との差を見たもので、meta-analysis 不適である。

No.51:2 剤療法の服薬時間 (食前 vs 食後) の差を見たもので、疾患別の

成績がない。

No.61:Cimetidine と cimetidine+ cefixim の比較論文で meta-analysis に不適である。

No.7 :CBS と CBS を含む 3 剤療法の除菌成績であるが、疾患別の成績が示されていない。

No.50:疾患別の除菌率に採用を考えたが、薬剤の投与期間、投与量が症例で異なる等、問題が多いため、除外。

(E) 採用論文

- (1) 除菌率 (PPI と PPI+抗菌薬 1 剤の比較)

16 17 24 29 41

- (2) 除菌率 (PPI-based dual therapy と PPI-based triple therapy の比較)

9 14 15 33

- (3) 除菌率 (3 剤療法間でどのレジメが良いか?)

4 5 (胃潰瘍のみ) 25 33 49

- (4) 同一レジメで投与量、期間の差で除菌率に差がでるか。

1 23 55

- (5) 疾患別に除菌率に差があるか?

14 15 27 29 41

- (6) 3 剤療法時の PPI の種類による差

6 13

- (7) 除菌による潰瘍治療率の比較 (担当外)

14 17 24 31 45 48

- (8) 除菌による再発率の比較 (担当外)

7 31 45 48 60

検討結果

- (1) リサーチクエスチョン: PPI based dual therapy の *H.pylori* 除菌効果の検討

採用論文は 5 編、除菌率は PPI 群 8.9%(15/168), PPI+AMPC 群 62.6%(132/211) で、PPI+AMPC 群で PPI 群に比し、有意に *H.pylori* 除菌率が高かった ($P < 0.0001$, Odds ratio 17.4, 95% confidence interval 9.360–31.03, Fisher's test)。

同一著者の論文が 2 編あるので、1 編のみ採用とすると、*H.pylori* 除菌率は PPI 単独群で 6.9%(10/144), PPI+AMPC 群で 63.9%(17/183) で、PPI+AMPC 群で PPI 群に比し、有意に *H.pylori* 除菌率が高かった ($P < 0.0001$, Odds ratio 23.75, 95% CI 11.68–48.32, Fisher's test)。

以上より、PPI-based dual therapy は PPI 単独療法に比べて *H.pylori* 除菌に有用である。

- (2) リサーチクエスチョン: 2 剤療法と 3 剤療法の *H.pylori* 除菌の効果の比較
採用論文は 4 編。2 剤療法群 (Omeprazole+AMPC) の除菌率は 57.8%(74/128), 3 剤療法群 (OPZ+抗菌薬 2 剤) は 86.3%(120/139) で 3 剤群で有意に除菌率が高かった ($p < 0.0001$, Odds ratio 4.609, 95% CI 2.535–8.380, Fisher's test)。

- (3) リサーチクエスチョン: 3 剤療法の中で最適レジメは何か? 採用論文は 4

編。PPI-based vs PPI free regimen, Bismuth-based vs bismuth-free, Amoxicillin-based vs amoxicillin-free, Metronidazole-based vs metronidazole-free, clarithromycin-based vs clarithromycin-free regimen の各グループで比較したが、PPI(H2B),MET,CAM,AMPC,Bismuthのうち、3剤を使う種々の3剤療法間には除菌率に有意な差を認めなかった。

(4)リサーチクエスチョン: 3剤療法時のPPIの種類によって除菌率に差が出るか?

採用は2編。それぞれ重複するレジメがなく、meta-analysisは不可能であった。

(5)リサーチクエスチョン: 疾患によって除菌率に差があるか?

採用は5編。胃潰瘍では *H.pylori* 除菌率は64.1%(155/242),十二指腸潰瘍66.9%(224/335)で、両者間に有意差は認めなかった ($P=0.5340$, NS)。慢性胃炎については、論文が1編のみでmeta-analysisはできなかった。

(6)投与期間・投与量の違いで除菌率に差が出るか?

採用論文3編。いずれも投与期間・投与量、薬剤が異なるため、評価はできなかった。

NSAID潰瘍に対する予防のガイドライン（中間報告）

分担研究者	太田慎一	埼玉医科大学第三内科
	寺野 彰	獨協医科大学消化器内科
	平石秀幸	獨協医科大学消化器内科

ステートメント

1. プロスタグランジン製剤であるミソプロストールの併用はNSAIDによる胃潰瘍の発生を予防する。ミソプロストールは副作用として消化器症状特に下痢の発生頻度が高いので低用量の使用が望ましい(B)。
2. 選択的COX-2阻害薬（celecoxib, rofecoxib）は胃潰瘍の発生頻度が従来のNSAIDに比較すると低い(B)。
3. 高用量のH₂受容体拮抗薬およびPPIはNSAIDによる胃潰瘍の発生を予防する(B)。
4. 常用量のH₂受容体拮抗薬、スクラルファートがNSAIDによる胃潰瘍の発生を予防する根拠は無い(C)。
5. NSAIDによる胃潰瘍の発生予防における*H. pylori*除菌の有効性に関しては更に今後の検討が必要である(C)。

解説

NSAIDは予防薬を併用しない場合高率に胃潰瘍を惹起する。その頻度は4-43%である。NSAIDによる胃潰瘍の予防に関して最もその有効性が検討されている薬剤はプロスタグランジン(PG)E₁製剤であるミソプロストールである(1-12)。ミソプロストールの有効性は多くのプラセボを対照としたランダム化比較試験で証明

されている(1-3,6-12)。しかしながらミソプロストールはさまざまな消化器系の副作用を同時におこす。特に下痢の頻度は高く800 μ gを用いた場合有意に多数の患者に下痢を惹起するという報告が多い(5,6,8,10)。ミソプロストールは400-600 μ gでも有意にNSAIDによる胃潰瘍を予防することから低用量の併用が望ましいと考えられる(1,2,10,11,12)。

NSAIDはPG合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することによりその薬理作用を発揮すると考えられている。COXは構成的に発現しているCOX-1と刺激により誘導されるCOX-2に分類されるが、胃粘膜の恒常性の維持にはCOX-1が炎症の発生にはCOX-2が重要であるとの考えから選択的COX-2阻害薬が開発された。celecoxibとrofecoxibでは欧米より慢性関節リウマチ患者を中心に炎症の抑制と胃粘膜障害に関して従来のNSAIDとのランダム化比較試験が報告されている。いずれの薬剤も炎症の抑制に関しては従来のNSAIDと同等で胃潰瘍の発生は低率であった(13,14)。

胃酸分泌の抑制は*H. pylori*関連潰瘍では治癒・再発の予防に極めて有効である。NSAIDによる胃潰瘍の発生

に関しては強い酸分泌の抑制が必要で常用量のH₂受容体拮抗薬が有効であるという根拠は無い(15-21)。予防的に使用する場合は高用量のH₂受容体拮抗薬(22)またはPPI(23)の使用が妥当と考えられる。この場合ミソプロスト-ルに見られるような副作用は認められない。しかしながらこれらの薬剤の有効性に関する検討はミソプロスト-ル程集積されていないので、今後更に有効性が確認される必要があると考えられる。

スクラルファートに関してはプラセボ(24)やミソプロスト-ル(25)との比較を行ったランダム化比較試験でNSAIDによる胃潰瘍の予防効果は示されておらず予防を目的として併用する事は支持されない。その他の制酸剤や防御因子製剤に関してもその有効性を示す根拠は無い。

NSAIDによる胃潰瘍の発生予防を目的とした*H. pylori*除菌の有効性に関してはランダム化比較試験で効果が示されている(26)が、ミソプロスト-ルや酸分泌抑制剤程結果が集積されておらず、今後の検討が必要である。

今後の問題点としては予防という観点からはNSAID潰瘍の高危険群の選別が挙げられる。全員に対して予防を行う事は経済効率からも無駄が多いと考えられる。そのためにも現時点におけるNSAID潰瘍の本邦における実態の把握が望まれる。またミソプロスト-ルをはじめとする薬剤の有効性に関する本邦のデータは無いに等しいのが現状であり、今後の

検討が期待される。

文献

- 1) Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 1988; 2(8623): 1277-80 (レベル II)
- 2) Jiranek GC, Kimmey MB, Saunders DR, Willson RA, Shanahan W, Silverstein FE. Misoprostol reduces gastroduodenal injury from one week of aspirin: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 1989;96(2 Pt 2 Suppl):656-61 (レベル II)
- 3) Saggioro A, Alvisi V, Blasi A, Dobrilla G, Fioravanti A, Marcolongo R, Marcolongo R. Misoprostol prevents NSAID-induced gastroduodenal lesions in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ital J Gastroenterol*. 1991;23(3):119-23. (レベル II)
- 4) Bolten W, Gomes JA, Stead H, Geis GS. The gastroduodenal safety and efficacy of the fixed combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1992;31(11):753-8 (レベル II)
- 5) Verdickt W, Moran C, Hantzschel H, Fraga AM, Stead H, Geis GS. A double-blind comparison of the gastroduodenal safety and efficacy of diclofenac and a fixed dose combination of

- diclofenac and misoprostol in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1992; 21(2): 85-91 (レベル II)
- 6) Roth SH, Tindall EA, Jain AK, McMahon FG, April PA, Bockow BI, Cohen SB, Fleischmann RM. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Intern Med.* 1993;153(22):2565-71 (レベル II)
- 7) Melo Gomes JA, Roth SH, Zeeh J, Bruyn GA, Woods EM, Geis GS. Double-blind comparison of efficacy and gastroduodenal safety of diclofenac/misoprostol, piroxicam, and naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(12):881-5 (レベル II)
- 8) Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R, Tindall E, Triadafilopoulos G, Stromatt SC, Teoh LS. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group *Ann Intern Med* 1993; 119(4): 257-62 (レベル II)
- 9) Elliott SL, Yeomans ND, Buchanan RR, Smallwood RA. Efficacy of 12 months' misoprostol as prophylaxis against NSAID-induced gastric ulcers. A placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol.* 1994; 23(4): 171-6 (レベル II)
- 10) Raskin J, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann- Intern Med.* 1995 ; 123(5): 344-50 (レベル II)
- 11) Agrawal NM, Van Kerckhove HE, Erhardt LJ, Geis GS. Misoprostol coadministered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. A one-year study. *Dig Dis Sci.* 1995;40(5):1125-31 (レベル II)
- 12) Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, Sikes DH, Ball JA, Wallemark CB, Geis GS. Fort-JGDiclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. Arthrotec Osteoarthritis Study Group. *J Rheumatol.* 1998; 25(8): 1602-11 (レベル II)
- 13) Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, Stern S, Quan H, Bolognese J. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117(4): 776-83 (レベル II)
- 14) Emery-P; Zeidler-H; Kvien-TK; Guslandi-M; Naudin-R; Stead-H; Verburg-KM; Isakson-

- PC; Hubbard-RC; Geis-GS. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet*. 1999 5; 354(9196): 2106-11 (レベル II)
- 15) Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ*. 1988; 297(6655): 1017-21 (レベル II)
- 16) Robinson MG, Griffin W Jr, Bowers J, Kogan FJ, Kogut DG, Lanza FL, Warner CW. Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Dig Dis Sci*. 1989; 34(3): 424-8 (レベル II)
- 17) Robinson M, Mills RJ, Euler AR. Ranitidine prevents duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991; 5(2): 143- 50 (レベル II)
- 18) Levine LR, Cloud ML, Enas NH. Nizatidine prevents peptic ulceration in high-risk patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med*. 1993;153(21):2449-54 (レベル II)
- 19) ten Wolde S, Dijkmans BA, Janssen M, Hermans J, Lamers CB. High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Jun;10(3):347-51 (レベル II)
- 20) Raskin-JB, White RH, Jaszewski, R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multi-center study. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(2): 223-7 (レベル II)
- 21) Porro GB, Lazzaroni M, Petrillo M. Double-blind, double-dummy endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol versus ranitidine on naproxen-induced mucosal injury to the stomach and duodenum in rheumatic patients. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92(4): 663-7 (レベル II)
- 22) Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, Mann SG, Simon TJ, Sturrock RD, Russell RI. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334(22): 1435-9 (レベル II)
- 23) Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, Manzionna G, Montrone F, Caruso I. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998;30(1):43-7 (レベル II)
- 24) Miglioli M, Porro GB, Vaira D, Menegatti M, Brunetti G, Petrillo

M, Ardizzone S, Frizziero L, Montrone F, Grandinetti G. Prevention with sucralfate gel of NSAID-induced gastroduodenal damage in arthritic patients. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91(11): 2367-71 (レベル II)

25) Agrawal NM, Roth S, Graham DY, White RH, Germain B, Brown JA, Stromatt SC. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced

gastric ulcer. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 115(3): 195-200 (レベル II)

26) Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, Lee YT, Chan CS, Li EK, Woo J. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet.* 1997; 350(9083): 975-9 (レベル II)

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
NSAID潰瘍に対する治療のガイドライン（中間報告）

分担研究者 平石秀幸、寺野 彰 獨協医科大学消化器内科
分担研究者 太田慎一 埼玉医科大学第三内科

ステートメント

1. NSAIDは可能ならば中止し通常の潰瘍治療を行う (B)。
2. NSAIDの中止が不可能ならば、PG製剤、H₂受容体拮抗薬あるいはPPIにより治療を行う(B)。
3. NSAID継続下での再発予防には高用量のH₂受容体拮抗薬あるいはPPIが有効である(B)。
4. *H. pylori*の除菌が潰瘍治癒あるいは再発防止に有効とのevidenceは無い(C)。

解説

NSAID使用中に胃潰瘍が発生した場合NSAIDを中止するとPG製剤、H₂受容体拮抗薬でNSAIDによる胃潰瘍は*H. pylori*関連潰瘍とほぼ同様の経過で治癒する(1,2)。NSAIDを継続した場合多くの検討では治癒はやや遷延する(1,3-5)。

NSAID投与継続下での胃潰瘍の治療に関しては、PPIの治癒率が最も高くPG製剤がこれに続きH₂受容体拮抗薬の効果はPG製剤よりやや弱い(6-14)。副作用に関してはPG製剤が最も多い(1,6,7,10,11,13)。スクラルファートに関してはplaceboとの比較は無く有効性は確認されていない(4,15)。*H. pylori*除菌のNSAID投与継続下での胃潰瘍の治癒に関してはむ

しろ遷延するという報告があるが(16)、一方で影響を与えないとの報告もあり(13,17)一定の見解が無い。

NSAIDによる胃潰瘍治癒後のNSAID投与継続下における胃潰瘍の再発に関しては高用量のH₂受容体拮抗薬とPPIの再発防止効果が示されている(5,12)。PPIは少なくとも常用量のH₂受容体拮抗薬より有効であるが(12)、高用量のH₂受容体拮抗薬との比較は無い。*H. pylori*除菌の影響に関しては有意差があるとする報告は無い(16,17)。

今後の問題点および課題を以下に述べる。前記の成績はほとんどが欧米のもので日本人の胃酸分泌は欧米人に比較し低いいため、本邦での検討が必要である。NSAIDによる胃潰瘍には*H. pylori*関連潰瘍が含まれていると考えられるが、現時点ではその鑑別は困難でこのことが結果の解釈にも影響を与えている可能性がある。NSAIDの種類により胃粘膜の傷害性に差がある事も考えられ、新しいCOX-2選択的阻害薬も含めて今後も検討が必要である。NSAIDによる胃潰瘍の予防や再発の防止をどのような対象に行うべきか、又行う事によるcost-effectivenessは不明である。H₂受容体拮抗薬に関しては常用量、

高用量の他の薬剤と比較のデータが一部不十分である。

文献

- 1) Tildesley G, Ehsanullah RS, Wood JR. Ranitidine in the treatment of gastric and duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (レベル II)
Br J Rheumatol 1993; 32(6): 474-8
- 2) Jaszewski R, Graham DY, Stromatt SC. Treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric ulcers with misoprostol. A double-blind multicenter study (レベル II)
Dig Dis Sci. 1992; 37(12): 1820-4
- 3) Lancaster Smith MJ, Jaderberg ME, Jackson DA. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. Gut 1991; 32(3): 252-5 (レベル II)
- 4) Malchow Moller A. Treatment of peptic ulcer induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scand J Gastroenterol-Suppl 1987; 127: 87-91 (レベル II)
- 5) Hudson N, Taha AS, Russell RI, Trye P, Cottrell J, Mann SG, Swanell AJ, Sturrock RD, Hawkey CJ. Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. Gastroenterology 1997; 112(6): 1817-22 (レベル II)
- 6) Sontag SJ, Schnell TG, Budiman Mak E, Adelman K, Fleischmann R, Cohen S, Roth SH, Ipe D, Schwartz KE. Healing of NSAID-induced gastric ulcers with a synthetic prostaglandin analog (enprostil). Am J Gastroenterol 1994; 89(7): 1014-20 (レベル II)
- 7) Roth S, Agrawal N, Mahowald M, Montoya H, Robbins D, Miller S, Nutting E, Woods E, Crager M, Nissen C, et al. Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. Arch Intern Med 1989; 149(4): 775-9 (レベル II)
- 8) O'Laughlin C, Silviso GK, Ivey KJ. Resistance to medical therapy of gastric ulcers in rheumatic disease patients taking aspirin. A double-blind study with cimetidine and follow-up. Dig Dis Sci 1982; 27(11): 976-80 (レベル II)
- 9) Simon B, Muller P. Nizatidine in therapy and prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal ulcer in rheumatic patients. Scand J Gastroenterol-Suppl. 1994; 206: 25-8 (レベル II)
- 10) Wu CS, Wang SH, Chen PC, Wu VC. Does famotidine have similar efficacy to misoprostol in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy? Int J Clin Pract 37/1998; 52(7): 472-4 (レベル II)
- 11) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun

- A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med* 1998; 338(11): 727-34 (レベルII)
- 12) Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard M, van Rensburg CJ, Swannell AJ, Hawkey CJ. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med.* 1998; 338(11): 719-26 (レベルII)
- 13) Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. *NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. Arch Intern Med.* 2000; 160(10): 1455-61 (レベルII)
- 14) Massimo Claar G, Monaco S, Del Vecchio Blanco C, Capurso L, Fusillo M, Annibalè B. Omeprazole 20 or 40 mg daily for healing gastroduodenal ulcers in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(5): 463-8 (レベルII)
- 15) Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Manzionna G, Petrillo M. Omeprazole and sucralfate in the treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(4): 355-60 (レベルII)
- 16) Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz Sosnowska A, Lanas A, Wason CM, Peacock RA, Gillon KR. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. Lancet.* 1998; 352(9133): 1016-21 (レベルII)
- 17) Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V, Montrone F, Caruso I. Role of Helicobacter pylori in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1996; 39(1): 22-6 (レベルII)