

表1. QUOROMに関する文献リスト

QUOROM とはランダム化比較試験(RCT)によるメタ・アナリシスのチェックリストである。

- Walker A. Meta-style and expert review. Lancet 1999; 354: 1834-1835.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Lancet 1999; 354: 1896-1900.
- 津谷喜一郎、折笠秀樹、熊井智子作成：QUOROM 声明によるメタアナリシス論文を投稿する際のチェックリスト。
(日本語訳, [http:// homepage3.nifty.com/cont/CONSORT Statement/](http://homepage3.nifty.com/cont/CONSORT Statement/))
- Hemels MEH, Vicente C, Sadri H, Masson MJ, Einarson TR. Quality assessment of meta-analyses of RCTs of pharmacotherapy in major depressive disorder. Current Medical Research and Opinions 2004; 20: 477-484. (QUOROM 適用例)
- Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Abbate A, Testa L, Remigi E, Burzotta F, Valgimigli M, Romagnoli E, Crea F, Agostoni P. Compliance with QUOROM and quality of reporting of overlapping meta-analyses on the role of acetylcysteine in the prevention of contrast associated with nephropathy: case study. Br Med J. 2006; 332: 202-209. (QUOROM 適用、同テーマ SR で含める研究の相違)

表2. MOOSEに関する文献リスト

MOOSE とは観察研究によるメタ・アナリシスのチェックリストである。

- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. JAMA 2000; 283: 2008-2012.
- 中山健夫、訳、津谷喜一郎監修。疫学分野における観察研究のメタアナリシス報告のための提案。JAMA 日本語版; 2002年10月号: 52-58。
(日本語訳, <http://homepage3.nifty.com/cont/CONSORT Statement/>)

表3. メタ・アナリシスに関するその他のチェックリスト

- Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol. 1991; 44: 1271-1278.
 - Overview Quality Assessment Questionnaire (OQAQ)
- Fletcher, Fletcher, Wagner. Clinical Epidemiology, 3rd edition, p.270. Williams and Wilkins, 1996.
 - Checklist for meta-analysis articles
- Guyatt G, Rennie D, eds. Users' guides to the medical literature. AMA Press; 2002. p.159: Table 1E-1.
 - Checklist for review articles
 - 旧版: JAMA. 1994; 272(17): 1367-1371.

表4. Oxman-Guyatt(1991) によるチェックリスト

1. Were the search methods reported?
2. Was the search comprehensive?
3. Were the inclusion criteria reported?
4. Was selection bias avoided?
5. Were the validity criteria reported?
6. Was validity assessed appropriately?
7. Were the methods used to combine studies reported?
8. Were the findings combined appropriately?
9. Were the conclusions supported by the reported data?
10. What was the overall scientific quality of the overview?

表 5. Fletcher-Fletcher-Wagner(1996) によるチェックリスト

1. Is all relevant *research* (both published and unpublished studies) found?
2. Does the meta-analysis include *only scientifically strong studies* (those with a low probability of bias)?
3. If a summary estimate of effect is calculated
 - a. Are the studies *homogeneous* (are patients, interventions, and outcomes similar)?
 - b. Are the studies weighted by their size?
4. Are study *quality and result related*?

表 6. Guyatt-Rennie(2002) によるチェックリスト

Are the results valid?

- Did the review explicitly address a sensible clinical question?
- Was the search for relevant studies detailed and exhaustive?
- Were the primary studies of high methodologic quality?
- Were assessments of studies reproducible?

What are the results?

- Were the results similar from study to study?
- What are the overall results of the review?
- How precise were the results?

How can I apply the results to patient care?

- How can I best interpret the results to apply them to the care of patients in my practice?
- Were all clinically important outcomes considered?
- Are the benefits worth the costs and potential risks?

表7. MOOSEチェックリストの3論文への適用結果

すべて2004年の論文である。○は充足を示す。Am J Cardiol 及び Circulation の論文は魚の摂取と心臓死のとの関係を扱い、Stroke の論文は魚の摂取と脳卒中の関係を扱っている。なお、Am J Cardiol は14個のCohort研究及び5個のCase-control研究で228,864人を対象としている。魚の摂取による心臓死のリスク比は0.83であった。一方、Circulation は同一のテーマであるが、含めた研究は13個のCohort研究で222,364人が対象である。魚の摂取による心臓死のリスク比は1~3回/月で0.89、1回/週で0.85、2~4回/週で0.77、5回以上/週で0.62と、魚の摂取の有無だけでなく摂取量によるリスクをメタ・アナリシスで統合していた。

大項目	チェック項目	Am J Cardiol	Circulation	Stroke
背景	1. 問題の定義	○	○	○
	2. 仮説の設定	○	○	○
	3. エンドポイントの説明	○	○	○
	4. 使用された曝露・介入のタイプ	○	○	○
	5. 使用された研究デザイン	○	○	○
	6. 研究ターゲット集団	○	○	○
検索方式	7. 検索担当者の適格性	×	×	×
	8. 検索方式(キーワード、論理集合など)	○	○	○
	9. すべての入手可能な研究を盛り込む努力	×	○	○
	10. 使用されたすべてのデータベース及びレジストリー	○	○	○
	11. サーチに使用されたソフトウェア及びサーチの手法(Explode など)	○	○	○
	12. ハンドサーチの使用について	○	○	○
	13. 含めた文献及び除外した文献のリスト掲載	×	×	×
	14. 英語以外の文献の取扱い法	○	○	○
	15. 抄録・未発表研究の取扱い法	×	×	×
	16. 著者と連絡を取った場合の説明	×	×	○
方法	17. 統合の対象とした研究と仮説との関連性・適切性についての記述	○	×	×
	18. データの抽出及びコード化の論理的根拠	×	○	○
	19. データの分類及びコード化の方法に関する記述(多数評価者、盲検化など)	○	○	○
	20. 交絡因子の評価	×	×	×
	21. 研究の質の評価	×	×	×
	22. 不均一性の評価	○	○	○

	23.統計手法の記載	○	○	○
	24.適切な図表表示	○	○	○
結果	25.個々の研究及び全体の推定値をまとめたグラフ	○	○	○
	26.各研究の記述的情報を盛り込んだ表	○	○	○
	27.感度分析の結果（層別解析など）	○	○	○
	28.結果に関する統計学的不確実性についての指摘	×	○	○
考察	29.バイアスの定量的評価(出版バイアスなど)	×	○	×
	30.除外した研究についての正当性の説明	×	×	×
	31.含まれた研究の質の評価	×	×	×
結論	32.得られた結果に対する別の説明についての考察	×	×	×
	33.結果の一般性について	○	○	○
	34.今後の研究への指針	○	○	○
	35.財源の公表	×	×	×

メタアナリシスを利用した薬物治療の有用性に関する研究
(医療技術評価総合研究事業) 分担研究報告書

H. pylori 除菌療法におけるプロバイオティクス併用の有用性に関するメタアナリシスによる評価

分担研究者 橋口 正行 (所属 北里大学薬学部)
研究協力者 清水 美貴子 (所属 弘前大学医学部)
宮野 正広 (所属 昭和大学附属豊洲病院)
望月 眞弓 (所属 北里大学薬学部)

研究要旨:

- 【目的】 *H. pylori* 除菌療法におけるプロバイオティクス併用の有用性を評価するために、*H. pylori* 除菌療法でのプロバイオティクス併用と非併用に関する臨床試験の論文を収集し、メタアナリシスにより検討を行った。
- 【方法】 Pubmed® (MEDLINE 1963-2006年1月)、Cochrane Central Register of Controlled Trials (1st Quarter 2006)、医中誌 Web (医学中央雑誌 1983-2006年1月)、JMEDPlus (1981-2006年1月)の国内外の4つのデータベースを用いて、論文を検索した。*H. pylori* 除菌効果および有害事象について、2つの治療群間で比較し、個々の研究について評価項目をオッズ比 (OR) で表し、それらについてメタアナリシスの手法を用いてデータ統合を行った。
- 論文採択基準は、1) ランダム化比較試験、2) *H. pylori* 陽性の成人被験者、3) *H. pylori* 除菌療法+プロバイオティクス併用と *H. pylori* 除菌療法+placebo (または非投与) との比較、4) *H. pylori* 除菌判定あり、5) 追跡率 80%以上、の論文とした。
- 【結果】 論文検索を行い、内容を吟味した結果、8報が今回のメタ解析の論文採択基準を満たした。*H. pylori* 除菌療法にプロバイオティクスを併用した群での *H. pylori* 除菌効果はプロバイオティクスを併用していない群よりも優れていた (統合 OR [95% confidence interval (CI)]: 1.71 [1.18, 2.48])。また、有害事象についても、検討した項目すべてにおいて、プロバイオティクス併用群の方が、非併用群より、有害事象の発生が少ない傾向を示し、腹部膨満、味覚障害、悪心、嘔吐、下痢、脱落者数において統計学的に有意差が認められた。また、有害事象の重症度についても、中等症および重症において、統計学的に有意差が認められ、プロバイオティクス併用群の方が、非併用群より優れていた。二重盲検プラセボ対照比較試験の4報のみの解析では、*H. pylori* 除菌効果はプロバイオティクス非併用群よりプロバイオティクス併用群で優れている傾向が示されたが、統計学的には有意差はなかった (統合 OR [95% CI]: 1.26 [0.71, 2.23])。有害事象については、腹部膨満、悪心、下痢、有害事象の中等症および重症において統計学的に有意差が認められ、プロバイオティクス併用群の方が、非併用群より優れていた。
- 【結論】 今回のメタアナリシスの結果から、*H. pylori* 除菌療法におけるプロバイオティクスの併用は、*H. pylori* 除菌や有害事象の軽減において優れた効果を示し、特に後者においてプロバイオティクスの併用は有用であると思われる。

A. 研究目的

Helicobacter pylori (*H. pylori*)はヒトの胃粘膜に感染するらせん型グラム陰性ウレアーゼ産生桿菌である。非ステロイド性抗炎症薬による潰瘍の80%の原因が *H. pylori* によるものと考えられている。現在、*H. pylori* の治療は、プロトンポンプ阻害剤1剤と抗生物質2剤による3剤併用療法で除菌治療が行われ

ている。このレジメンでの頻度の高い副作用として下痢、軟便が知られている。

一方、最近の健康ブームも伴い一般市民の間でプロバイオティクスが注目を集めている。プロバイオティクスとは、一般には、宿主の腸内フローラ(菌叢)の制御を通して、宿主に有益な影響をもたらす生菌類のことをいい、生菌製剤や活性乳酸菌を含むヨーグルト、乳酸菌飲料などが良く商品としてよく

用いられている。

Lactobacillus 属乳酸菌には、ヒト臨床試験において、*H. pylori* 増殖抑制効果や感染防止効果があることが知られている。¹⁾ またプロバイオティクスには、抗生物質投与による下痢を抑制(または軽減)する効果も知られている。²⁾

そこで、本研究では、*H. pylori* 除菌療法におけるプロバイオティクス併用の有用性(除菌効果と有害事象の軽減)を評価するために、*H. pylori* 除菌療法でのプロバイオティクス併用と非併用に関する臨床試験の論文を収集し、メタアナリシスにより検討を行った。

B. 研究方法

1. 論文の検索

国外のデータベースとして Medline(1963-2006 年 1 月)及び Cochrane Central Register of Controlled Trials(CCRCT)(1st Quarter 2006)を用い、国内データベースとして医学中央雑誌(1983-2006 年 1 月)及び JMEDICINE (1981-2006 年 1 月)を用い、検索式には、キーワードとして“*helicobacter pylori*”、“ヘリコバクターピロリ”、“probiotics”、“プロバイオティクス”、“*lactobacillus*”、“*bifidobacterium*”、“*bacillus*”、“*clostridium*”、“*saccharomyces*”を用い、Medline では MeSH Terms、医学中央雑誌ではシソーラス(TH)なども組み合わせて使用した。

2. 論文採択基準

1 から得られた論文について、以下の 1)~5)の基準を満たす論文を評価の対象として選定した。

- 1) ランダム化比較試験
- 2) *H. pylori* 陽性の成人被験者
- 3) *H. pylori* 除菌療法+プロバイオティクスの併用と *H. pylori* 除菌療法+placebo(または非投与)との比較
- 4) *H. pylori* 除菌判定(¹³C-UBT で評価)あり
- 5) 追跡率 80%以上

3. 解析方法

2 で採択された論文について *H. pylori* 除菌率と有害事象の発生頻度について、2つの治療群間で比較し、個々の研究について評価項目をオッズ比(OR)で評価し、95%信頼区間(CI)を付記した。メタアナリシスにおいてはデータの均一性をQ検定により評価し、均一であった場合には母数効果モデル(Mantel-Haenszel Methods 法; MH 法)を用い、不均一であった場合には変量効果モデル(DerSimonian-Laird 法; DL 法)を用いた。研究論文の質は、Jadad score を用いて評価した。解析に

は Review Manager software 4.2.8 (Cochrane Collaboration)を用いた。

C. 研究結果

1. 採択された論文

検索された論文は、MEDLINE から 19 報、CCRCT から 22 報、医学中央雑誌から 1 報であった。これらのうちで、採択基準を満たした論文は 8 報であった。³⁾⁻¹⁰⁾ 採択論文の概要を表 1 に示す。*H. pylori* 除菌療法のレジメンは、3 剤併用療法が 7 報であり、4 剤併用療法が 1 報であり、この 1 報は 1 次除菌失敗例での検討であった。投与したプロバイオティクスの種類や量も種々であり、プラセボを対照としたものが 4 報、非投与が 4 報であった。試験症例数は 47~160 例であった。論文の質は、Jadad score で 5 が 4 報、3 が 2 報、2 が 2 報であった。論文の質が最も高い Jadad score 5 の 4 報は、すべて二重盲検プラセボ対照比較試験であった。

2. 全試験での解析

2.1 *H. pylori* 除菌効果に関する解析

H. pylori 除菌効果について、全試験 8 報を用いたメタアナリシスのフォレストプロットを図 1 に示す。メタアナリシスでの統合 odds 比 1.71 [95%CI:1.18-2.48] (MH 法)となり、その差は統計学的に有意であり、プロバイオティクス併用群が非併用群より *H. pylori* 除菌効果において優れていることが示された。

2.1 有害事象の解析

採択された論文から、記載されている有害事象の項目をすべて収集して、解析を行ったメタアナリシスのフォレストプロットを図 2-1~2-5 に示す。検討した項目すべてにおいてプロバイオティクス併用群が非併用群より有害事象の発生が少ない傾向を示しており、その中で腹部膨満、味覚障害、悪心、嘔吐、下痢、脱落者数において統計学的に有意差が認められた。また、有害事象の重症度に関するメタアナリシスのフォレストプロットを図 3-1 と 3-2 に示す。これに関しては有害事象の中等症および重症において、統計学的に有意差が認められ、プロバイオティクス併用群の方が、非併用群より優れていることが示された。なお、検討した有害事象が全試験 8 報において、すべて記載されてはいなかったため、項目によって解析に使用できた試験数は異なった。

3. 二重盲検プラセボ対照比較試験での解析

3.1 *H. pylori* 除菌効果に関する解析

つぎに論文の質が高い二重盲検プラセボ対照比較試験の 4 報のみで解析を行ったメタアナリシスの

フォレストプロットを図4に示す。メタアナリシスでは、*H. pylori* 除菌効果はプロバイオティクス非併用群よりプロバイオティクス併用群で優れている傾向が示されたが、統計学的には有意差はなかった(統合 OR [95% CI]: 1.26 [0.71, 2.23])。

3.2 有害事象の解析

二重盲検プラセボ対照比較試験から得られた有害事象についてメタアナリシスを行った結果を表2に示す。有害事象については、腹部膨満、悪心、下痢、有害事象の中等症および重症において統計学的に有意差が認められ、プロバイオティクス併用群の方が、非併用群より優れていた。

なお、表2の中で、心窩部痛、腹部膨満、食欲不振、皮疹については全試験での検討に用いた試験は二重盲検プラセボ対照比較試験での検討に用いたものとすべて同一であった。

D. 考察

H. pylori 除菌療法におけるプロバイオティクス併用の有用性をメタアナリシスにより評価した。本研究では、8報の臨床試験論文を用いて検討を行ったが、*H. pylori* 除菌効果について、全試験8報を用いた解析結果では、プロバイオティクス併用が有効であることが示されたが、質の高い二重盲検プラセボ対照比較試験4報を用いた結果では、その傾向は示されたが統計学的な有意差は得られなかった。この違いは、解析に用いた8報の中に Jadad score 2 が 2 報含まれており、論文の質に違いがみられたこともあるが、この他に二重盲検プラセボ対照比較試験での解析では、対象被験者数が全試験での被験者数の半分以下に減ったことも関係していると思われる。また、解析に用いた8報でのプラセボ投与群または非投与群における *H. pylori* 除菌率は 70%~86%と幅がみられた。その中で 86%と最も除菌率が高かったものは、1次除菌療法に失敗した患者群を対象にした4剤併用療法の試験であり、他の3剤併用療法の試験とは除菌レジメンが大きく異なることにも注意する必要がある。

有害事象の評価においては、全試験を用いた場合に有意差の得られた腹部膨満、味覚障害、悪心、嘔吐、下痢、脱落者数、有害事象の重症度(中等症、重症)の中で、二重盲検プラセボ対照比較試験だけの解析において解析対象試験数(被験者数)が減ってもなお統計学的有意差が示されたものは、悪心、下痢、有害事象の重症度(中等症、重症)であり、これらの有害事象の軽減にはプロバイオティク

スの併用が有用であると思われる。

この研究結果を解釈する際の Limitation として、①論文で使用されているプロバイオティクスの種類や投与量、投与期間が異なること、②除菌率の評価において、対象とした *H. pylori* 陽性者でのクラリスロマイシン耐性 *H. pylori* の存在が不明であること、除菌療法のレジメンが異なることや *H. pylori* 除菌率は PPI の代謝酵素であるチトクロム CYP2C19 の遺伝子型により異なることが知られているが、それらの割合が不明であること、③有害事象の評価では、項目により解析に使用できた研究数が異なる、などが挙げられる。

H. pylori 除菌療法におけるプロバイオティクス併用の有用性を明らかにするには上記の Limitation 条件を揃えた質の高い臨床試験による更なる検討が望まれる。

E. 結論

今回の検討結果より、*H. pylori* 除菌療法においてプロバイオティクス併用の有用性は、特に有害事象の発生の抑制または軽減において有用であるものと思われる。

F. References

1. Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of Helicobacter pylori infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut*. 1997;41(1):49-55.
2. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):430S-436S
3. Myllyluoma E, Veijola L, Ahlroos T, Tynkkynen S, Kankuri E, Vapaatalo H, Rautelin H, Korpela R. Probiotic supplementation improves tolerance to Helicobacter pylori eradication therapy—a placebo-controlled, double-blind randomized pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(10):1263-72.
4. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Modeo ME. Effect of Lactobacillus casei supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure

- of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. *Med Sci Monit.* 2004; 10(12):CR662-6.
5. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Zocco MA, Franceschi F, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(10):1181-8.
 6. Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, Wu HW, Chen JH, Lin YS, Lin MD. Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium- containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(9):1669-75.
 7. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, Nista EC, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy- related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2744-9.
 8. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Santarelli L, Cammarota G, De Lorenzo A, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion.* 2001;63(1):1-7.
 9. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, Cammarota G, Anti M, De Lorenzo A, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(2):163-9.
 10. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(12):1625-9.
 11. de Boer WA, Thys JC, Borody TJ, Graham DY, O'Morain C, Tytgat GN. Proposal for use of a standard side effect scoring system in studies exploring *Helicobacter pylori* treatment regimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(7):641-3.

G. 研究発表

学会発表 なし

論文発表 投稿準備中

その他 平成 17 年度メタアナリシス丹後班報告会
平成 18 年 2 月 9 日 国立保健医療科学院、和光市

表1 採択論文の概要

Study	H. Pylori Eradication Regimen	Intervention	No. of subjects	Age, yrs (M/F)	Duration (week)	Follow-up (week)	Probiotics amount (Day)	Quality Score (Jadad)
Mylyluoma 2005	1wk triple therapy [lansoprazole (30mg), clarithromycin (500mg), amoxicillin (1g)] b.i.d	4wks milk-based fruit drink (probiotics) vs 4wks milk-based fruit drink (without probiotics)	23 vs 24	57.3 (10/13) vs 53.8 (8 / 16)	4	6	2600 億(1wk), 1300 億 (3wks)	5
Nista 2004	1wk triple therapy [rabeprazole (20mg), clarithromycin (500mg), amoxicillin (1g)] b.i.d.	2wks B. clausii t.d.s. vs 2wks placebo t.d.s	60 vs 60	46.2 (33 / 27) vs 43.1 (25 / 35)	2	6	20 億 spores	5
Cremonini 2002	1wk triple therapy [rabeprazole (20mg), clarithromycin (500mg), tinidazole (500mg)] b.i.d.	2wks Lactobacillus GG (Group I, n=21); Saccharomyces boulardii (Group II, n=22); Lactobacillus spp. + biphidobacteria (Group III, n=21) vs 2wks placebo (Group IV, n=21)	64 vs 21	18-61	2	5-7	Group I, 60 億 Group II, 50 億 Group III, 50 億	5
Armuzzi 2001a	1-wk triple therapy [pantoprazole (40mg), clarithromycin (500mg), tinidazole (500mg)] b.i.d	2wks Lactobacillus GG Lactobacillus GG b.i.d. vs no placebo	60 vs 60	37 (26/34) vs 36.8 (28/32)	2 vs 1	1	60 億	3
Armuzzi 2001b	1wk triple therapy [rabeprazole (20mg), clarithromycin (500mg), tinidazole (500mg)] b.i.d	2wks Lactobacillus GG b.i.d vs 2wks probiotic-matched placebo	30 vs 30	40 (25/35)	2	1	60 億	5
Canducci 2000	1wk triple therapy [Rabeprazole (20mg) b.i.d, clarithromycin (250mg) t.d.s., amoxicillin (500mg) t.d.s.	10-day Lacteol Fort capsule t.d.s. vs no placebo	60 vs 60	38 (64/56)	10 days vs 1	-	50 億	3
Tursi 2004	10-day quadruple therapy [ranitidine bismuth citrate (RBC) (400mg) b.i.d, esomeprazole or pantoprazole (40mg/day), amoxicillin (1g) t.d.s, tinidazole (500mg) b.i.d.] (after failure 1st attempt)	10-day 750 mg/day (bacteria Lactobacillus casei subsp. casei DG) vs no placebo	35 vs 35	58.2 (21/14) vs 54.3 (19/16)	10-day + 4 wks PPI	1mo?	160 億	2
Sheu 2002	1wk triple therapy [lansoprazole (30 mg), amoxicillin (1g), clarithromycin (500mg) b.i.d.	5-wks 200 mL AB-Yogurt b.i.d. vs no placebo	80 vs 80	47.8 vs 45.9 (38/42)	5 wks vs 1wk (3 tx.)	8 wks	100 億	2

PPI: Proton Pump Inhibitor 3 tx: triple therapy

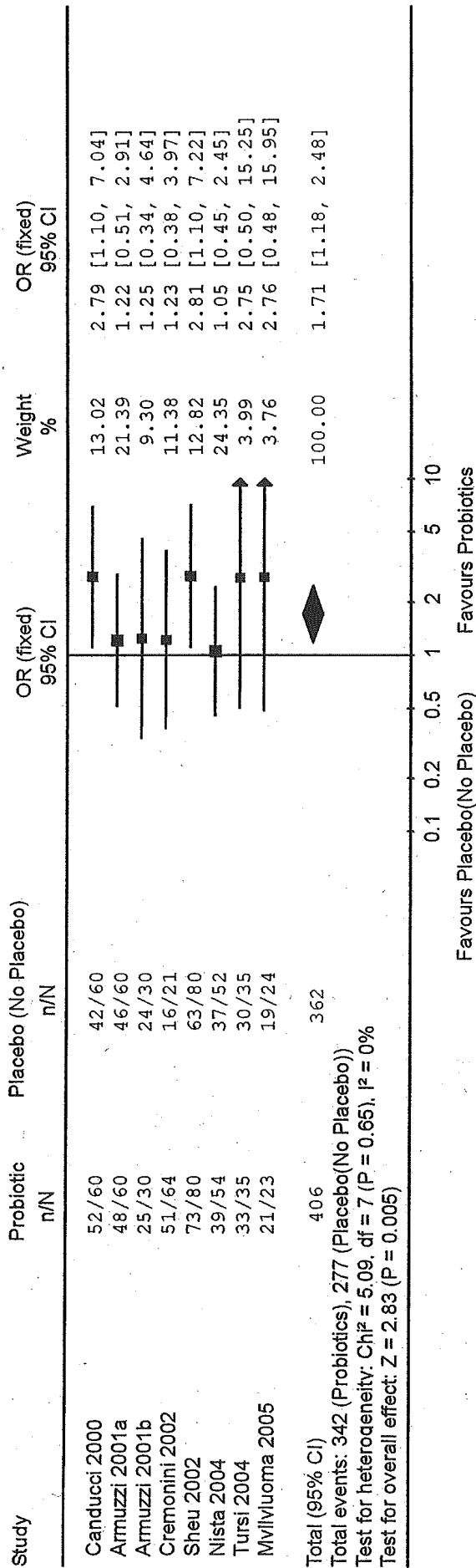
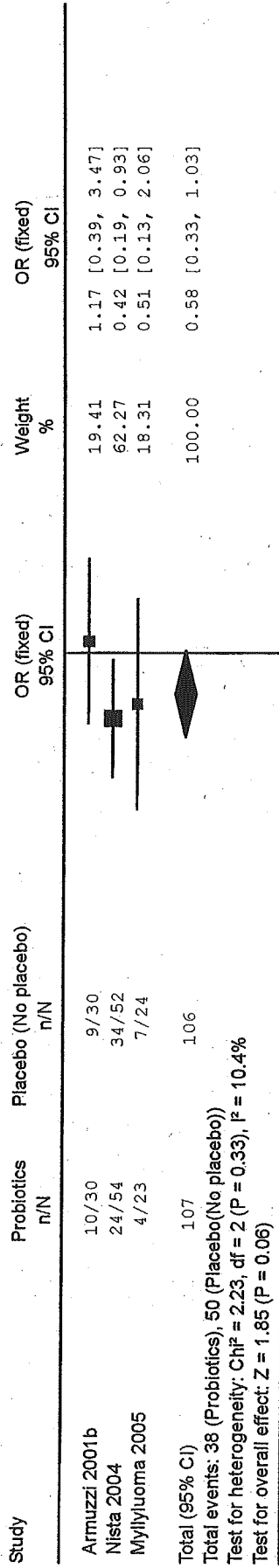


図 1 *H. pylori* 除菌効果～全試験での検討～

1) Epigastric pain



2) Bloating

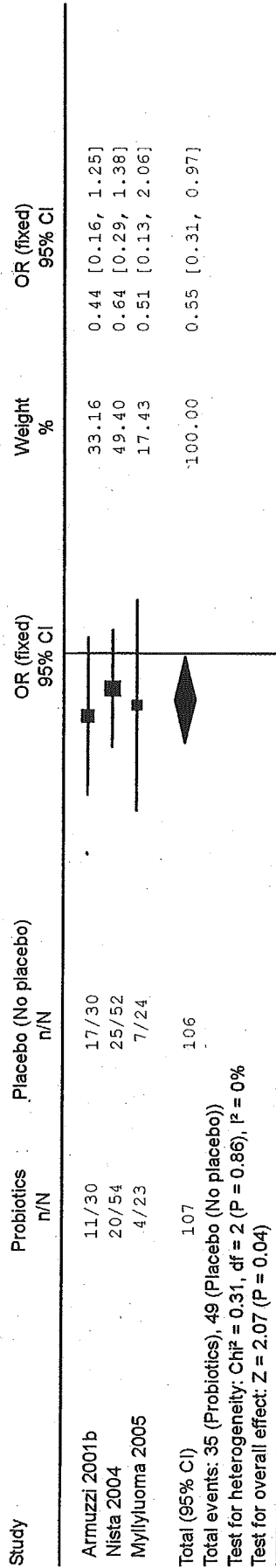
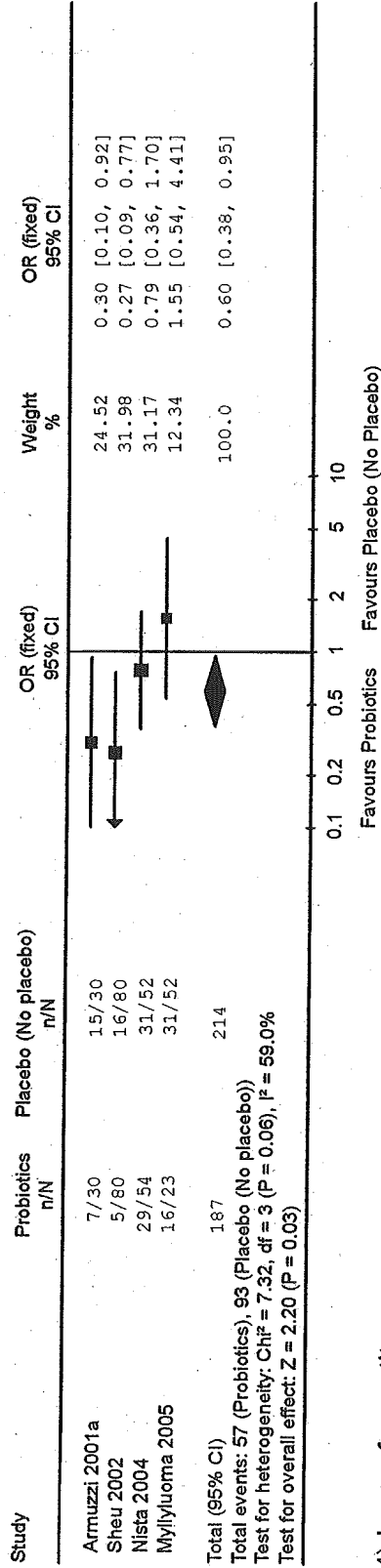
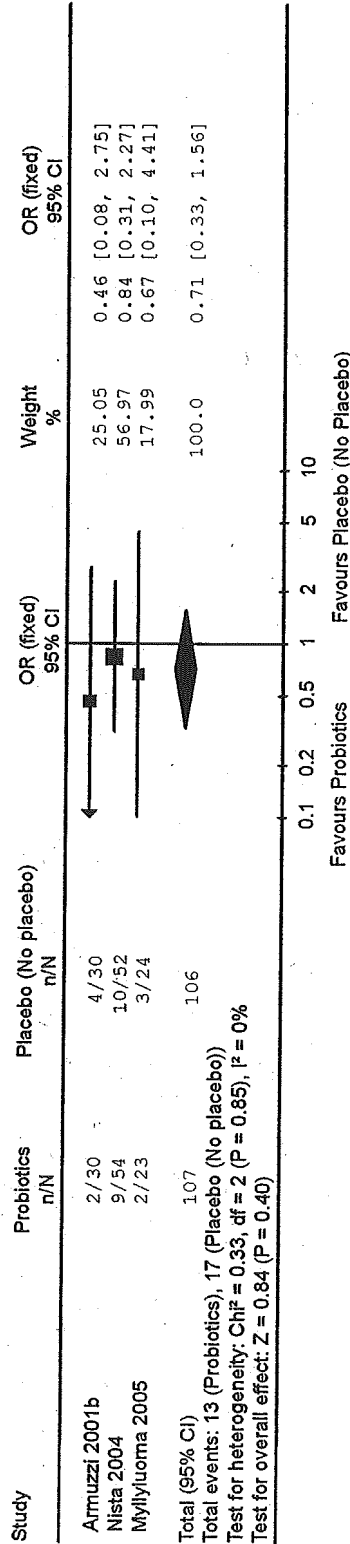


図 2-1 有害事象～全試験での検討

3) Taste disturbance



4) Loss of appetite



5) Nausea

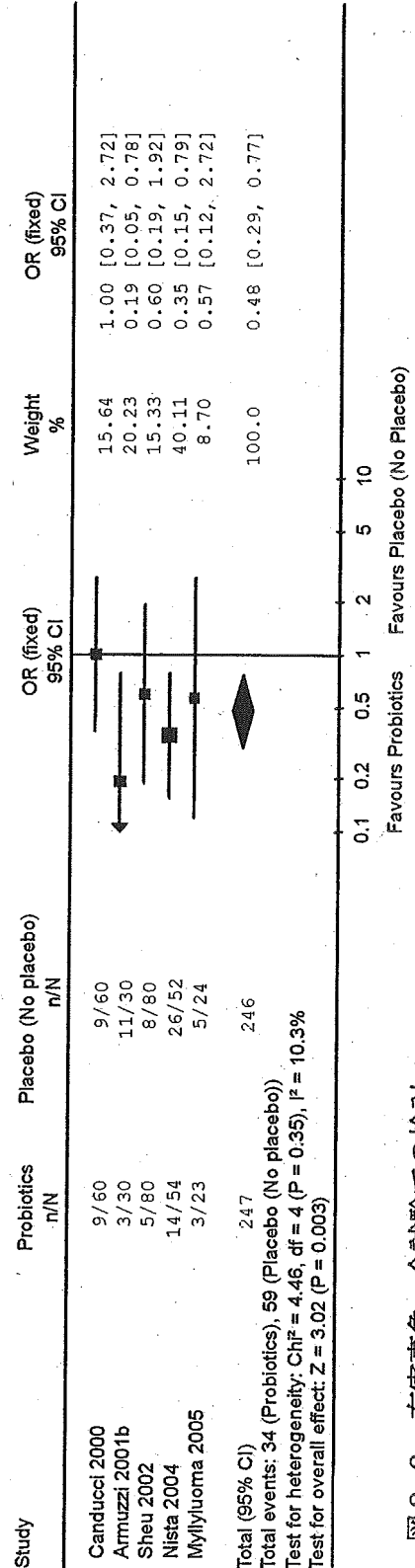
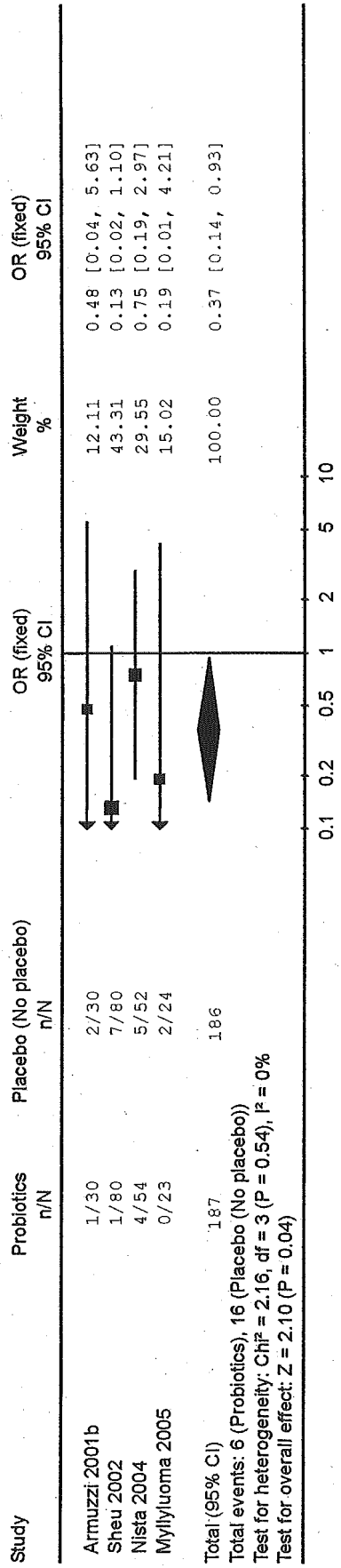


図 2-2 有害事象へ全試験での検討～

6) Vomiting



7) Constipation

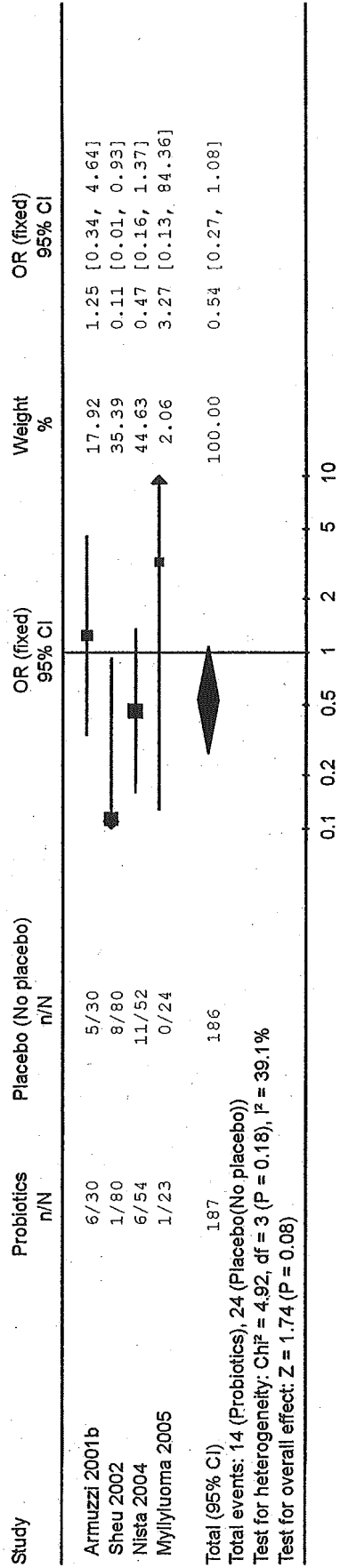
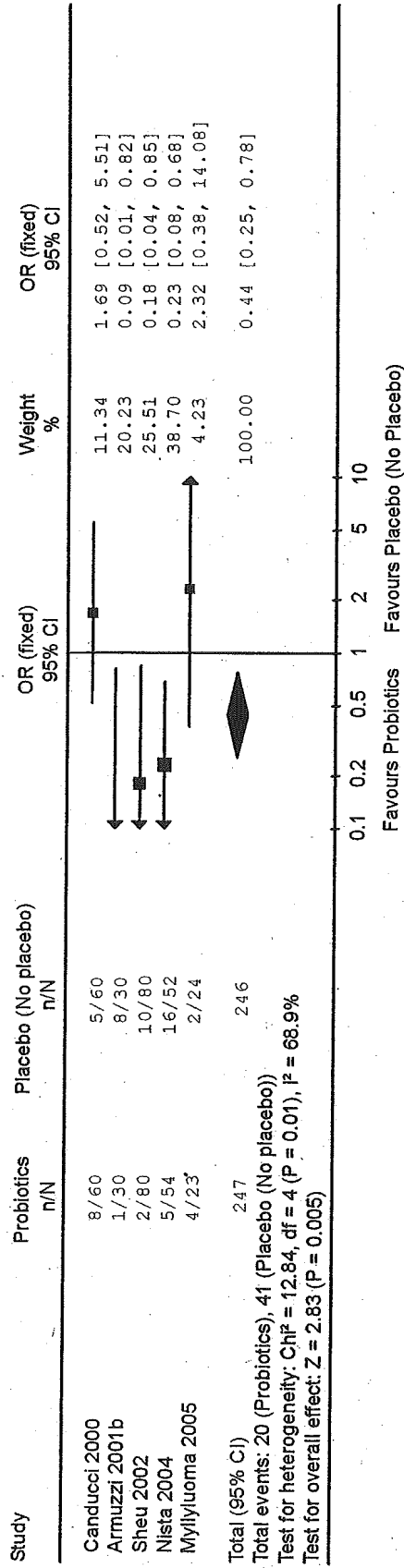


図 2-3 有害事象～全試験での検討～

8) Diarrhea



9) Skin rash

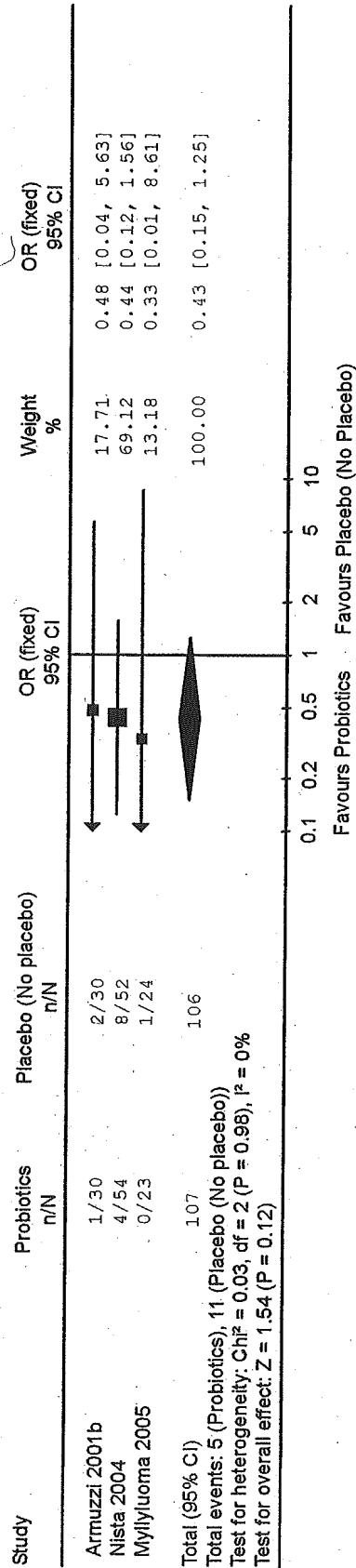


図 2・4 有害事象～全試験での検討～

10) Drop-out

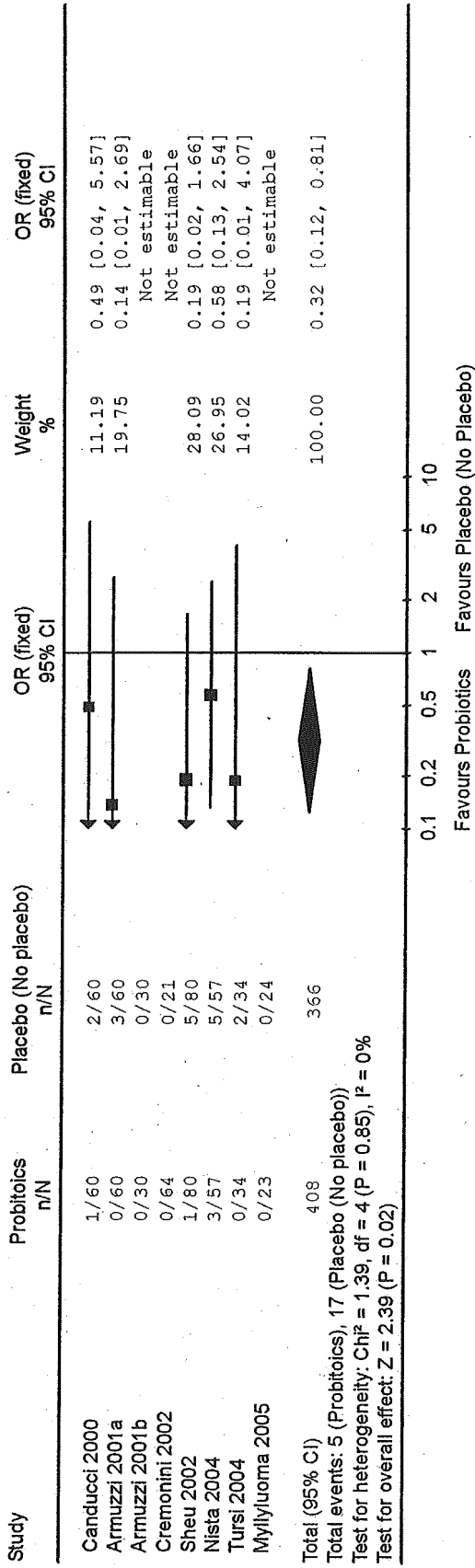
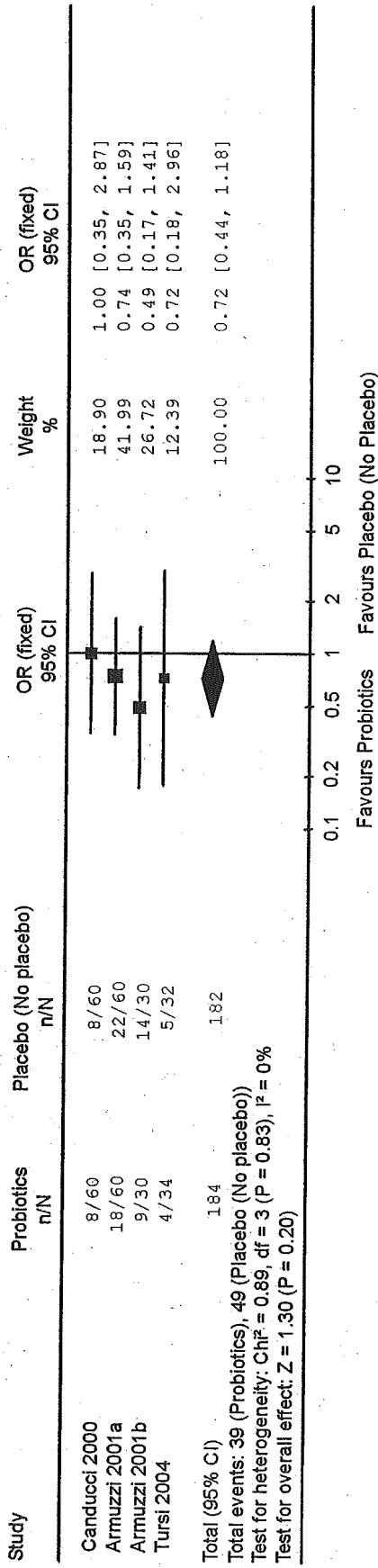


図 2-5 有害事象～全試験での検討～

1) Slight



2) Mild

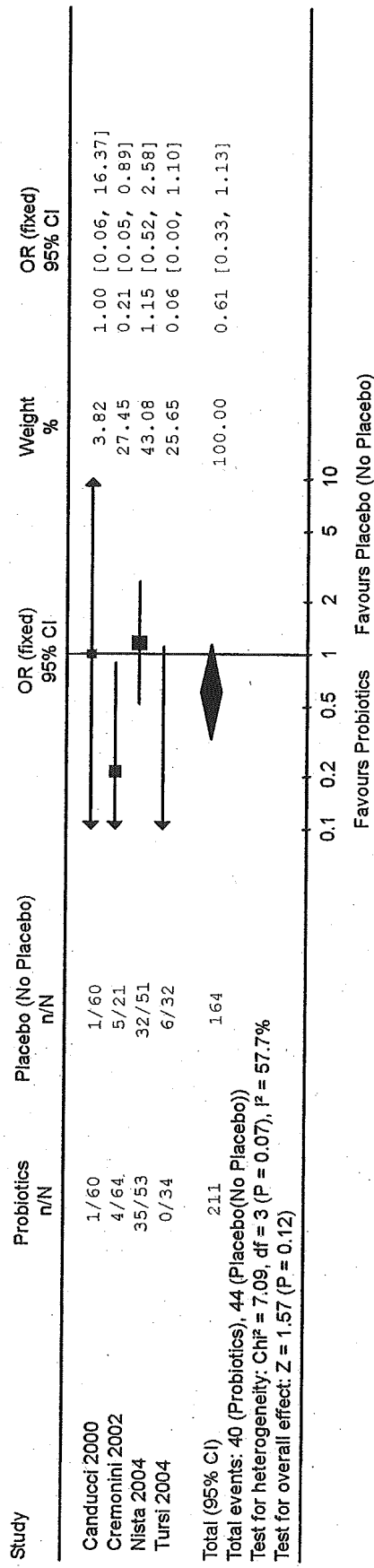
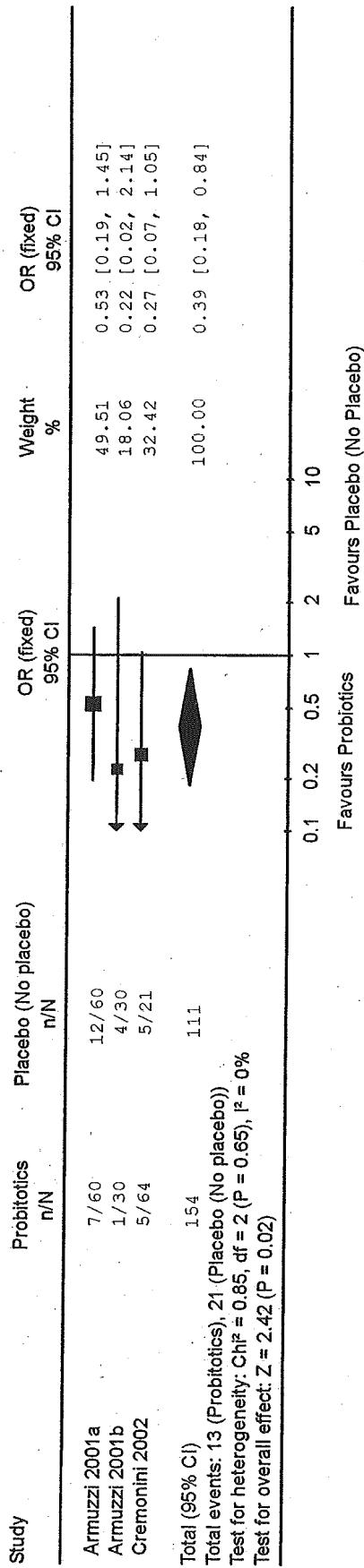


図 3-1 有害事象の重症度～全試験での検討～

3) Moderate



4) Severe

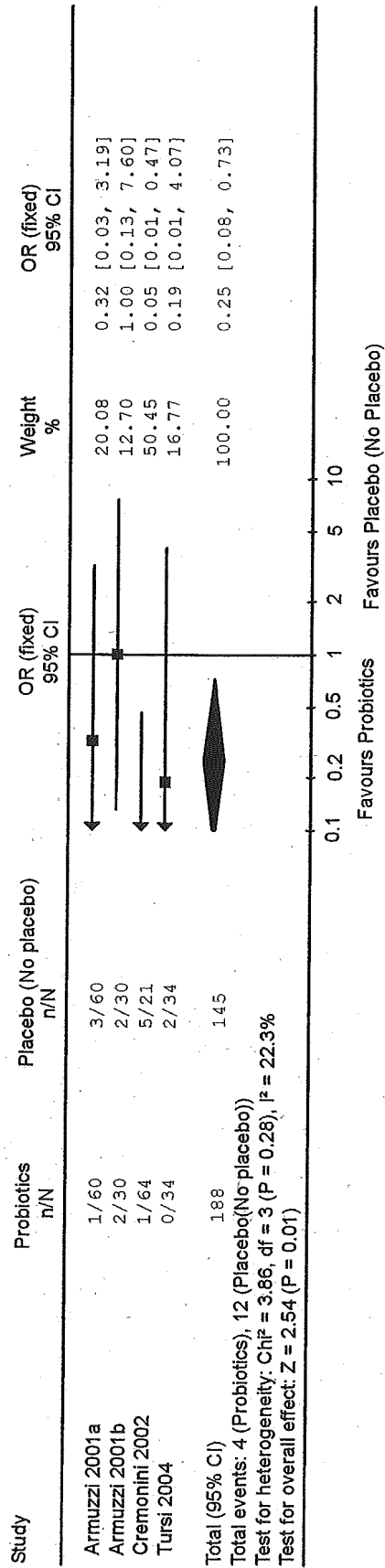


図 3-2 有害事象の重症度～全試験での検討～

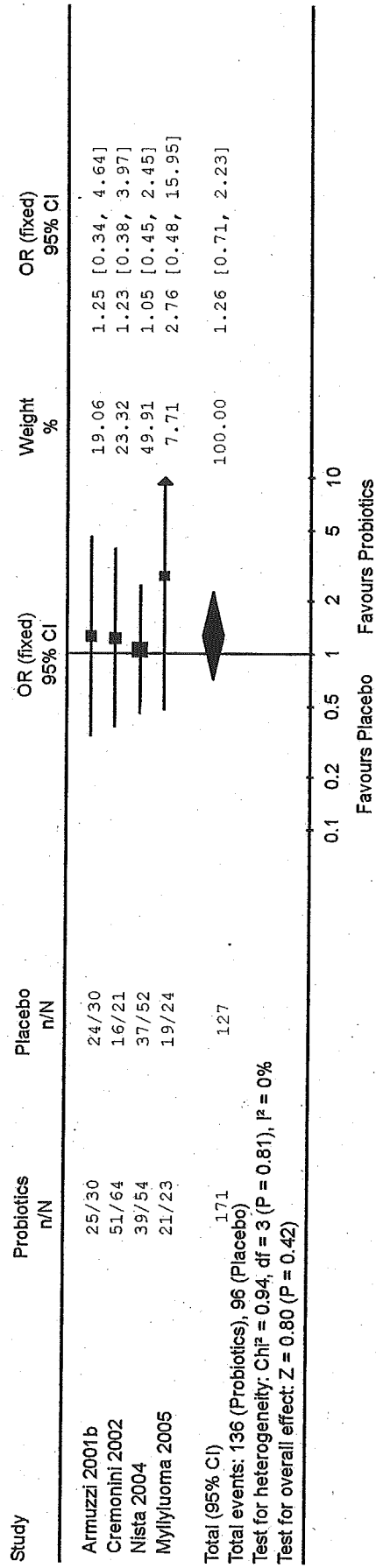


図4 *H. pylori* 除菌効果～二重検プラセボ対照比較試験での検討～

表3 有害事象のメタアナリシスの比較～全試験と二重盲検プラセボ対照比較試験～

Adverse events	All Trials			Double-Blind Placebo Controlled Trials		
	Trials	Participants	OR (fixed), 95% CI	Trials	Participants	OR (fixed), 95% CI
Epigastric pain	3	213	0.58 [0.33, 1.03]	3	213	0.58 [0.33, 1.03]
Taste disturbance	4	401	0.60 [0.38, 0.95]	3	213	0.66 [0.38, 1.15]
Bloating	3	213	0.55 [0.31, 0.97]	3	213	0.55 [0.31, 0.97]
Loss of appetite	3	213	0.71 [0.33, 1.56]	3	213	0.71 [0.33, 1.56]
Nausea	5	493	0.48 [0.29, 0.77]	3	213	0.33 [0.18, 0.63]
Vomiting	4	373	0.37 [0.14, 0.93]	3	213	0.55 [0.18, 1.62]
Constipation	4	373	0.54 [0.27, 1.08]	3	213	0.77 [0.35, 1.68]
Diarrhea	5	493	0.44 [0.25, 0.78]	3	213	0.33 [0.15, 0.71]
Skin rash	3	213	0.43 [0.15, 1.25]	3	213	0.43 [0.15, 1.25]
Drop-out	8	774	0.32 [0.12, 0.81]	4	306	0.58 [0.13, 2.54]
Severity						
Slight	4	366	0.72 [0.42, 1.18]	1	60	0.49 [0.17, 1.41]
Mild	4	375	0.61 [0.33, 1.13]	2	189	0.79 [0.40, 1.57]
Moderate	3	265	0.39 [0.18, 0.84]	2	145	0.25 [0.08, 0.82]
Severe	4	333	0.25 [0.08, 0.73]	2	145	0.24 [0.06, 0.91]