

- |                                      |                                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> 50%以上の症例で除菌する  | <input type="radio"/> 50%以上の症例で除菌する  |
| <input type="radio"/> 25-49%の症例で除菌する | <input type="radio"/> 25-49%の症例で除菌する |
| <input type="radio"/> 1-24%の症例で除菌する  | <input type="radio"/> 1-24%の症例で除菌する  |
| <input type="radio"/> 除菌しない          | <input type="radio"/> 除菌しない          |
| <input type="radio"/> 分からない          | <input type="radio"/> 分からない          |

d. 非除菌治療

① 第1選択薬(治療)として何を使われますか。

- | 以前  | 現在  |
|---|---|
| <input type="radio"/> プロトンポンプ阻害薬(PPI)         | <input type="radio"/> プロトンポンプ阻害薬(PPI)         |
| <input type="radio"/> ヒスタミン受容体拮抗薬(H2-blocker) | <input type="radio"/> ヒスタミン受容体拮抗薬(H2-blocker) |
| <input type="radio"/> 選択的ムスカリン受容体拮抗薬          | <input type="radio"/> 選択的ムスカリン受容体拮抗薬          |
| <input type="radio"/> 防御因子増強薬                 | <input type="radio"/> 防御因子増強薬                 |
| <input type="radio"/> その他の方法                  | <input type="radio"/> その他の方法                  |
| <input type="radio"/> 分からない                   | <input type="radio"/> 分からない                   |

② 維持療法はどのようにおこなわれていますか。(複数選択可)

- | 以前                                     | 現在                                     |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> H2-blocker 半量 | <input type="checkbox"/> H2-blocker 半量 |

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> H2-blocker 全量      | <input type="checkbox"/> H2-blocker 全量      |
| <input type="checkbox"/> 選択的ムスカリン受容体拮抗薬     | <input type="checkbox"/> 選択的ムスカリン受容体拮抗薬     |
| <input type="checkbox"/> 防御因子増強薬            | <input type="checkbox"/> 防御因子増強薬            |
| <input type="checkbox"/> PPI+防御因子増強薬        | <input type="checkbox"/> PPI+防御因子増強薬        |
| <input type="checkbox"/> H2-blocker+防御因子増強薬 | <input type="checkbox"/> H2-blocker+防御因子増強薬 |
| <input type="checkbox"/> その他の方法             | <input type="checkbox"/> その他の方法             |
| <input type="checkbox"/> 行わない               | <input type="checkbox"/> 行わない               |
| <input type="checkbox"/> 分からない              | <input type="checkbox"/> 分からない              |

e. NSAID 胃潰瘍治療についてうかがいます。

① NSAID の中止が不可能な場合の治療はどうされていますか。(複数選択可)

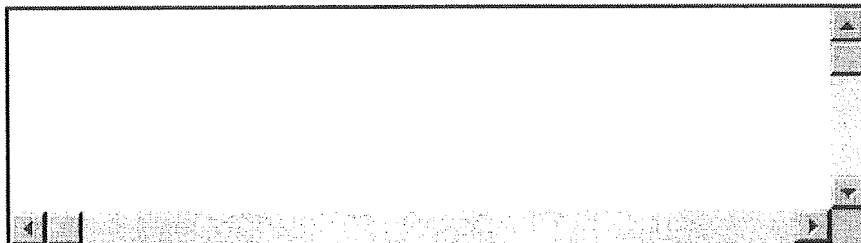
- | 以前                                       | 現在                                       |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> PPI             | <input type="checkbox"/> PPI             |
| <input type="checkbox"/> プロスタグランジン(PG)製剤 | <input type="checkbox"/> プロスタグランジン(PG)製剤 |
| <input type="checkbox"/> H2-blocker      | <input type="checkbox"/> H2-blocker      |
| <input type="checkbox"/> 選択的ムスカリン受容体拮抗薬  | <input type="checkbox"/> 選択的ムスカリン受容体拮抗薬  |
| <input type="checkbox"/> 防御因子増強薬         | <input type="checkbox"/> 防御因子増強薬         |
| <input type="checkbox"/> PPI+PG 製剤       | <input type="checkbox"/> PPI+PG 製剤       |

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> PPI+防御因子増強薬        | <input type="checkbox"/> PPI+防御因子増強薬        |
| <input type="checkbox"/> H2-blocker+PG 製剤   | <input type="checkbox"/> H2-blocker+PG 製剤   |
| <input type="checkbox"/> H2-blocker+防御因子増強薬 | <input type="checkbox"/> H2-blocker+防御因子増強薬 |
| <input type="checkbox"/> 分からない              | <input type="checkbox"/> 分からない              |

② NSAID 胃潰瘍の予防はどうされていますか。(複数選択可)

- | 以前  | 現在  |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> PPI                | <input type="checkbox"/> PPI                |
| <input type="checkbox"/> PG 製剤              | <input type="checkbox"/> PG 製剤              |
| <input type="checkbox"/> H2-blocker         | <input type="checkbox"/> H2-blocker         |
| <input type="checkbox"/> 選択的ムスカリン受容体拮抗薬     | <input type="checkbox"/> 選択的ムスカリン受容体拮抗薬     |
| <input type="checkbox"/> 防御因子増強薬            | <input type="checkbox"/> 防御因子増強薬            |
| <input type="checkbox"/> PPI+PG 製剤          | <input type="checkbox"/> PPI+PG 製剤          |
| <input type="checkbox"/> PPI+防御因子増強薬        | <input type="checkbox"/> PPI+防御因子増強薬        |
| <input type="checkbox"/> H2-blocker+PG 製剤   | <input type="checkbox"/> H2-blocker+PG 製剤   |
| <input type="checkbox"/> H2-blocker+防御因子増強薬 | <input type="checkbox"/> H2-blocker+防御因子増強薬 |
| <input type="checkbox"/> 行っていない             | <input type="checkbox"/> 行っていない             |
| <input type="checkbox"/> 分からない              | <input type="checkbox"/> 分からない              |

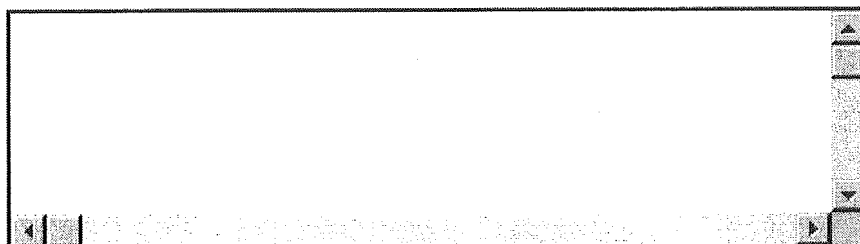
15. 患者から胃潰瘍診療ガイドラインを話題にされたことがありますか。  
宜しければ具体的にご記入ください:



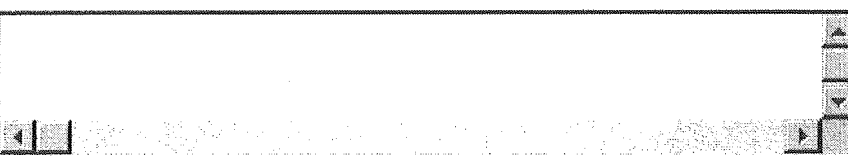
16. 診療の際、患者に胃潰瘍診療ガイドラインを資料として示したり、提供していますか。

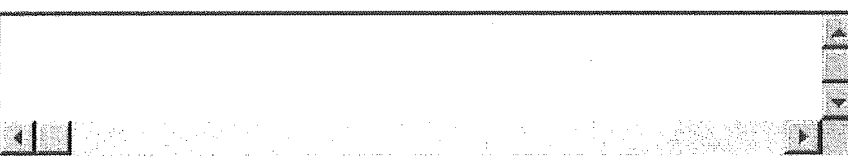
はい  いいえ

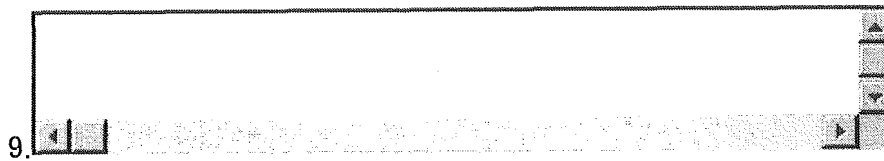
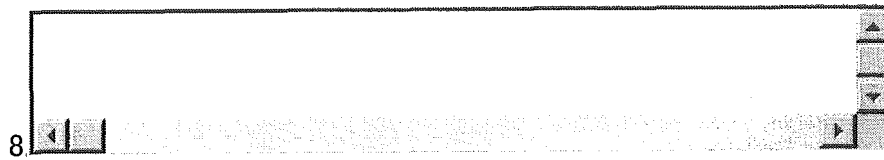
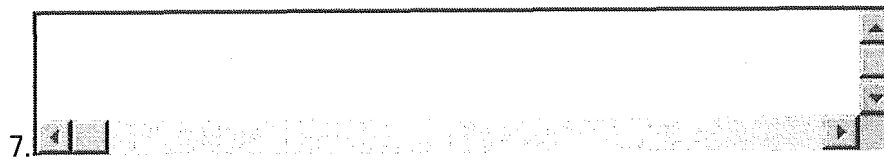
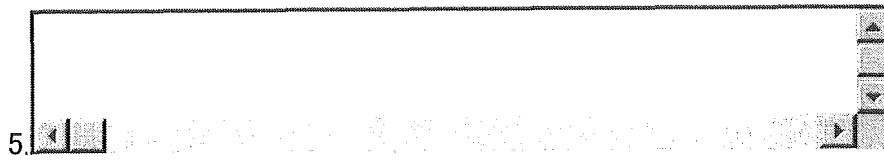
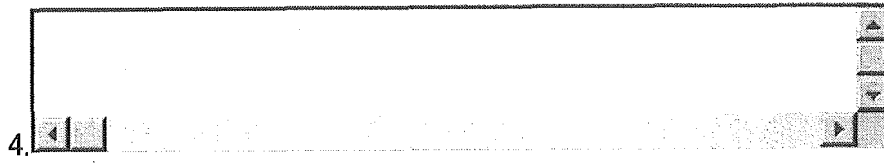
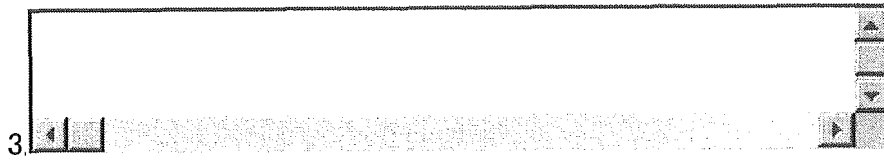
17. 患者とガイドラインについてのご意見がございましたらご記入下さい。



18. 今後、胃潰瘍診療ガイドラインで改定すべき項目(エビデンスが古い、現状に合わない、記載が乏しい等)があればお教えてください。

1. 

2. 



★★★★★長時間調査にご協力いただき有り難うございました。★★★★★

今後の胃潰瘍診療ガイドライン改定の参考資料として活用させていただきます。

終了・  
送信

### 参考資料3. 改定胃潰瘍診療ガイドライン文献採用基準

#### 一般的文献採用基準

1. 研究デザインは同時対照 Concurrent controls をおいたランダム化対照試験 Randomized controlled trial(RCT)以上を原則とする(文献がない場合には非ランダム化同時対照試験も採用可能)。
2. 対象の胃潰瘍の診断は内視鏡により行なわれており, Malignancy は形態 and/or 生検により除外されている。
3. 十二指腸潰瘍合併例を対象として含まない。ただし、胃潰瘍と十二指腸潰瘍とを消化性潰瘍としてまとめて報告した文献でも胃潰瘍に関するデータを独立して示している場合にはその部分をエビデンスとして採用してよい。
4. 内視鏡的な治癒(S1 または S2)をアウトカムとしている。
5. 脱落例は有効症例数の20%以下, または Intention-to-treat analysis 治療企図試験で脱落例は無効例として扱っている。
6. 論文言語は英語と日本語とする。(独語, 仏語文献は英文抄録有りのものに限る)
7. 研究エントリー症例数は各群 30 例以上を目安とする。

これに加えそれぞれの担当部分によって、さらに条件を付加する。

たとえば「胃潰瘍初期治療」では

8. NSAIDS 投与例は含まない。( \*NSAID 治療の場合には可)
  9. *H. pylori*除菌治療を行なった研究は含まない。( \*除菌治療の場合には可)
- といった条件を設定し、それを文献採用基準として明記する。

この基準では、厚労省のガイドライン作成の手引きにある文献的エビデンスで、最低でもレベル III 以上となる(ランダム化比較試験として封筒法を非ランダム化比較試験に区分した場合でもレベル III となる)。

下記に示す文献評価法(Jadad Score System)でも基本的には2点以上(2点ではレベルが高いとは評価されませんが)となる。

Quality Assessment of the Study: Jadad Score System (1996)

Randomization

1: yes

2: description of appropriate method of randomization

Double Blinding

1: yes

2: description of appropriate method of double-blinding

Description of withdrawal and dropouts

1: yes

参考資料4. エビデンスデータベースのフォーマット(記載例を示す)

|                  |  |
|------------------|--|
| 分類               |  |
| 番号               |  |
| 文献 ID            | 14535875   |
| 著者書誌情報(注 1)      | Perri F, Festa V, Merla A, Barberani F, Pilotto A, Andriulli A. Randomized study of different 'second-line' therapies for Helicobacter pylori infection after failure of the standard 'Maastricht triple therapy'. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:815-20.  |
| 研究デザイン           | MA (メタ) ○RCT CCT (非ランダム) CO (コホート) CC (ケースコントロール) CS (横断) CA (ケースシリーズ) UN (不明)   |
| エビデンスレベル         | レベル I : システマティックレビュー/メタアナリシス<br>○レベル II : 1つ以上のランダム化比較試験による<br>レベル III : 非ランダム化比較試験による<br>レベル IVa : 分析疫学的研究: コーホート研究<br>レベル IVb : 分析疫学的研究: 症例対象研究<br>レベル V : 記述研究 (症例報告やケースシリーズ)<br>レベル VI : 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見  |
| 対象者 (疾患/病態)      | Omeprazole, amoxicillin, clarithromycin 7日の除菌不成功例  |
| サンプルサイズ          | 180 例  |
| セッティング           | ○大学病院、○✓一般病院、○多施設、○他国多施設、○住民ベース、○その他 ( )   |
| 追跡率              | 97.8%  |
| 予知因子: 介入/要因曝露と対照 | 治療薬: ranitidine bismuth citrate 400 mg b. d. plus amoxicillin 1 g b. d. and tinidazole 500 mg b. d. (RBCAT)、7日間<br>比較薬: pantoprazole 40 mg b. d. plus amoxicillin 1 g b. d. and levofloxacin 500 mg/day (PAL)、7日間<br>比較薬: pantoprazole 40 mg b. d., bismuth citrate 240 mg b. d., tetracycline 500 mg q. d. s. and metronidazole 500 mg b. d. (PBTM)、7日間 |
| エンドポイント (アウトカム)  | 除菌効果と安全性   |
| 主な結果と結論          | RBCAT, PAL, PBTM 群の intention-to-treat 除菌率 (95% CI) は、85% (76-94)、63% (51-76)、83% (74-93) であった (P<0.05 for PAL vs. either RBCAT or PBTM). コンプライアンスは全例で良好であったが、副作用は、PBTM 群で他の   |

|  |  |                        |
|--|--|------------------------|
|  | 2群よりも高頻度であった ( $P < 0.0001$ )。                 |                        |
| 効果指標値 (95%信頼区間)  | リスク比<br>○ (95%CI)<br>統計学的解析法: chi-squared test | Number Needed to Treat |
| コメント   |  |                        |
| Verhagenらの内的妥当性チェックリスト<br><br>スコア基準<br>はい:1、いいえ:0、不明:0 | 治療割り付け:ランダム化されているか                             | 10                     |
|  | 治療割り付け:盲験化されているか                               | 1                      |
|  | 最も重要な予後因子について群間に差が無いか                          | 10                     |
|  | 適格例の基準が決められているか                                | 10                     |
|  | アウトカムの検査者は盲験化されているか                            | 1                      |
|  | ケアの供給者は盲験化されているか                               | 1                      |
|  | 患者は盲験化されているか                                   | 1                      |
|  | 一次エンドポイントの点評価値とばらつきの指標が示されているか                 | 10                     |
|  | 治療企図分析 (Intention-to-treat analysis) が行われているか  | 10                     |
|  | 総スコア   | 9中5                    |
| アブストラクトテーブル用記述   |  |                        |

注1:バンクーバースタイルで記載



参考資料5. 改定胃潰瘍診療ガイドラインエビデンスレベル分類と勧告基準  
(厚生労働省診療ガイドラインの作成の手順 V.4.3 (2001・11. 7)に準拠)

エビデンスのレベル分類: 質の高いものから

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IV 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による)
- V 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
- VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

なお、複数のタイプがある場合は、エビデンスのタイプの質の高いタイプをとる。  
ただし、白人(Caucasian)研究にもとづくタイプと日本人研究にもとづくタイプ  
が異なる場合などは、それぞれ別記する。

勧告の強さの決め方: 以下の要素を勘案して総合的に判断する。

- 1. エビデンスのレベル
- 2. エビデンスの数と結論のバラツキ  
同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のバラツキが小さければ  
小さいほど勧告は強いものになる。必要に応じてメタアナリシスを行う。
- 3. 臨床的有効性の大きさ
- 4. 臨床上の適用性
- 5. 害やコストに関するエビデンス

勧告の強さの分類: 勧告の記述にはその強さを括弧内に明示する。

- A 行うよう強く勧められる
- B 行うよう勧められる
- C 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
- D 行わないよう勧められる

厚生労働科学研究費補助金 医療技術評価総合研究事業  
胃潰瘍診療ガイドラインの適用と評価に関する研究  
分担研究年度終了報告書

**H. pylori 除菌療法によらない胃潰瘍初期治療の EBM についての研究**  
分担研究者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

**研究要旨：**EBM(Evidence-based medicine)の視点から策定された胃潰瘍診療ガイドラインの改訂を行うことを目的として、特に *H. pylori* 除菌療法によらない胃潰瘍治療(非除菌治療)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再検索し、信頼性におけ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再評価した上で、それら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。

**A. 研究目的**

我が国は欧米と比較して十二指腸潰瘍よりも胃潰瘍の発症頻度が高い。診断に関しては内視鏡を中心とした優れた技術を有しているが、治療に関しては欧米の標準となる治療法とは異なる場合も多く、またその根拠が十分でないことが多い。

国民が効果的かつ高度な医療を等しく享受するためには科学的根拠(evidence)に基づく医療の普及が必須であり、胃潰瘍治療における科学的根拠(evidence)に基づいた診療ガイドラインを作成することは国民に対して大変有益であると考えられる。

今回我々は、2003年に策定された胃潰瘍診療ガイドラインの改訂を行うことを目的として、胃潰瘍診療の中でも特に *H. pylori* 除菌療法によらない胃潰瘍治療(非除菌治療)に関して、国内外の文献を追試可能な一定の手法を用いて再検索し、信頼性におけ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再評価した上で、それら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。

**B. 研究方法**

*H. pylori* 除菌治療\*によらない胃潰瘍治療\*\*に関して、今回のガイドライン改訂にあたって再設定された検索式によって検索された文献のうち、一定の基準(表1)を満たすレベル I、II、IIIの文献を採択し検討した。

\**H. pylori* 除菌治療：プロトンポンプ阻害薬+アモキシシリン+クラリスロマイシンの3剤1週間投与

\*\**H. pylori* 除菌療法によらない胃潰瘍治療：NSAID 未投与もしくは NSAID 投与中止後の *H. pylori* 陰性胃潰瘍に対して、あるいは *H. pylori* 陽性胃潰瘍で除菌適応のない場合や除菌不成功で潰瘍未治癒の場合に行われる。

胃潰瘍治療例はひき続き維持療法を行うが、未治

癒例には投薬を継続する（後葉 図1）

なお、今回も薬剤をプロトンポンプ阻害薬、 $H_2$ 受容体拮抗薬、選択的ムスカリン受容体拮抗薬、防御因子増強薬などに群分けし、各薬剤群とプラセボとの比較のみならず、同一薬剤群内での比較や各薬剤群間における比較も行った。また、酸分泌抑制薬（プロトンポンプ阻害薬および $H_2$ 受容体拮抗薬）については防御因子増強薬との併用投与に関する検討も行った。

#### 《文献採択基準》

- ① 研究デザインは同時対照(Concurrent controls)をおいたランダム化対照試験(Randomized controlled trial: RCT)以上を原則とする。
- ② 胃潰瘍の診断は内視鏡によって行なわれており、悪性は除外されている。
- ③ 65歳以上、術後残胃など対象とした研究や十二指腸潰瘍合併例、NSAID投与例、*H. pylori*除菌治療例などを含んだ研究は省く。
- ④ 治療開始後6～12週間での内視鏡的な治癒(S1またはS2)をアウトカムとしている。
- ⑤ 脱落例は有効症例数の20%以下、または治療企図試験(Intention-to-treat analysis)で脱落例は無効例として扱っている。
- ⑥ 論文言語は英語と日本語とする（独語、仏語文献は英文抄録があるものに限る）。
- ⑦ 研究エントリー症例数は各群30例以上を目安とする。

（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

れた論文に対する再評価が中心となり具体的な研究対象者が設定されていないため、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、文献の採用に当たっては倫理面の配慮がなされている論文を選択するのみならずガイドラインの策定にあたっては人権擁護に十分に配慮するよう心掛けた。

## C. 研究結果

### I. プロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、パントプラゾール）

#### (1) 潰瘍治癒率比較

〈1〉プラセボとの比較

プロトンポンプ阻害薬が有意に潰瘍治癒率が高い<sup>1-3</sup>。

〈2〉プロトンポンプ阻害薬間での比較

オメプラゾールとラベプラゾールナトリウム、パントプラゾールとの間には潰瘍治癒率に差はみられない<sup>4, 5</sup>。ランソプラゾールに関しては他剤と差があるという報告はない。

〈3〉 $H_2$ 受容体拮抗薬との比較

プロトンポンプ阻害薬が $H_2$ 受容体拮抗薬より潰瘍治癒率が高いという報告<sup>6-12</sup>と、差がみられないという報告<sup>13-18</sup>とがあるが、メタアナリシスでは $H_2$ 受容体拮抗薬よりプロトンポンプ阻害薬の方が有意に潰瘍治癒率が高いと結論されている<sup>19-22</sup>。長期投与では両者の間に差がみられなくなるが、投与初期にはプロトンポンプ阻害薬の方が潰瘍治療率が高いという報告<sup>23-26</sup>があり、これはプロトンポンプ阻害薬によって速やかに潰瘍治癒が得られるという特性を表している。

〈4〉防御因子増強薬との併用投与

胃潰瘍治癒効果に関するエビデンスはない。

【参考】採択基準外ではあるが、プロトンポンプ阻害薬は防御因子増強薬による上乗せ効果は得られないという報告がある<sup>27-29</sup>。

## (2) 投与量と投与期間等に関する補足

各薬剤とも常用量(保険適用量)、8週間投与で高い潰瘍治癒率が得られる。尚、パントプラゾールは国内で販売されておらず使用できない。

## II. H<sub>2</sub>受容体拮抗薬(シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、塩酸ロキサチジンアセタート、ニザチジン、ラフチジン)

### (1) 潰瘍治癒率比較

#### A) 1日2~4回投与

##### <1>プラセボとの比較

H<sub>2</sub>受容体拮抗薬が有意に潰瘍治癒率が高い<sup>30-34</sup>。

##### <2>H<sub>2</sub>受容体拮抗薬間での比較

H<sub>2</sub>受容体拮抗薬間では潰瘍治癒率に差はみられない<sup>35-42</sup>。

##### <3>防御因子増強薬との併用投与

シメチジンとエグアレンナトリウムとの併用<sup>43</sup>、シメチジンとエカベトナトリウムとの併用<sup>44</sup>では防御因子増強薬による潰瘍治癒の上乗せ効果があるが、シメチジンとソファルコンの併用<sup>45</sup>、ラニチジンとスクラルファートの併用<sup>46</sup>、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬とレバミピドの併用<sup>47</sup>では上乗せ効果はない。H<sub>2</sub>受容体拮抗薬<sup>48, 49</sup>またはシメチジン<sup>50</sup>とテプレノンの併用では上乗せ効果は相反する。

【参考】エビデンスはあるものの、症例数が少ない、あるいは研究手法の不備などの理由によって今回の文献採択基準を満たさ

なかったために採択できない報告がある。

→上乗せ効果あり：シメチジンとアルジオキサの併用<sup>51</sup>、レバミピドとH<sub>2</sub>受容体拮抗薬の併用<sup>57</sup>

→上乗せ効果なし：シメチジンとアルジオキサの併用<sup>52</sup>、シメチジンと塩酸セトラキサートの併用<sup>53</sup>、シメチジンとスルピリドの併用<sup>54</sup>、ファモチジンとアルジオキサの併用<sup>55</sup>、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬とトロキシピド<sup>56</sup>、レバミピドとH<sub>2</sub>受容体拮抗薬の併用<sup>58-59</sup>

### B) 1日1回就寝前投与

#### <1>プラセボとの比較

H<sub>2</sub>受容体拮抗薬が有意に潰瘍治癒率が高い<sup>34, 60-68</sup>。

#### <2>H<sub>2</sub>受容体拮抗薬間での比較

H<sub>2</sub>受容体拮抗薬間では潰瘍治癒率に差はみられない<sup>69-72</sup>。

## (2) 投与量と投与期間に関する補足

各薬剤とも常用量(保険適用量)、8週間投与で高い潰瘍治癒率が得られる。

## III. 選択的ムスカリン受容体拮抗薬(塩酸ピレンゼピン)

### (1) 潰瘍治癒率比較

低用量(50mg/日)ではプラセボとの間には潰瘍治癒率に差はみられない<sup>73</sup>が、常用量(100mg/日)ではシメチジンやエンプロスチルとほぼ同等の効果を示す<sup>74, 75</sup>。

### (2) 投与量と投与期間に関する補足

投与量は常用量(保険適用量)。8週間投与と比較して12週間投与でより高い潰瘍治癒率を期待できる。

#### IV. 防御因子増強薬

酸分泌抑制薬との比較では、一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミソプロストール、エンプロスチル)が単剤で H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬もしくは選択的ムスカリン受容体拮抗薬と同等の効果を有するというエビデンスが示されているのみで、その他の防御因子増強薬に関しては、胃潰瘍治癒効果に関するエビデンス自体は存在するものの酸分泌抑制薬と同等の効果を有するというエビデンスは示されていない。

##### 1) 一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミソプロストール、エンプロスチル)

###### i) スクラルファート

###### (1) 潰瘍治癒率比較

###### <1> プラセボとの比較

スクラルファート(3.6g/日)が有意に潰瘍治癒率が高い<sup>76</sup>。

###### <2> H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬との比較

スクラルファート(3.6~4g/日)は、シメチジンや塩酸ラニチジンとの間には潰瘍治癒率に差はみられない<sup>77-84</sup>。

###### (2) 投与量と投与期間に関する補足

保険適用量は3~3.6g/日である。8週間投与と比較して12週間投与でより高い潰瘍治癒率を期待できる。

###### ii) ミソプロストール

###### (1) 潰瘍治癒率比較

###### <1> プラセボとの比較

ミソプロストールの低用量(400μg/日)の長期投与によって潰瘍治癒率に差が現れてくるという報告<sup>85</sup>もあるが、差がまったくな

いという報告<sup>86</sup>もあり一定しない。

###### <2> H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬との比較

ミソプロストールは、シメチジンや塩酸ラニチジンとの間には潰瘍治癒率に差はみられない<sup>86-88</sup>。

###### (2) 投与量と投与期間に関する補足

投与量は常用量(保険適用量)。8週間投与と比較して12週間投与でより高い潰瘍治癒率を期待できる。

###### iii) エンプロスチル

###### (1) 潰瘍治癒率比較

###### <1> プラセボとの比較

エンプロスチル(35~140μg/日)が有意に潰瘍治癒率が高い<sup>89, 90</sup>。

###### <2> H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬との比較

エンプロスチル(70μg/日)は、塩酸ラニチジンとの間には潰瘍治癒率に差はみられない<sup>91-93</sup>。

###### <3> 選択的ムスカリン受容体拮抗薬との比較

エンプロスチルは、塩酸ピレンゼピンとの間には潰瘍治癒率に差はみられない<sup>75</sup>。

###### (2) 投与量と投与期間に関する補足

保険適用量は50μg/日である。8週間投与と比較して12週間投与でより高い潰瘍治癒率が得られる<sup>92</sup>。

###### 2) その他の防御因子増強薬

###### (1) 潰瘍治癒率比較

###### <1> プラセボとの比較

胃潰瘍治癒効果に関するエビデンスに乏しい。

【参考】これらの報告は1970年代なので、ガイド

ラインでの検索 (1980 年以降) にかかってこない<sup>94, 95</sup>。

#### <2>H<sub>2</sub>受容体拮抗薬との比較

ゲファルナートは、シメチジン、ファモチジン、塩酸ラニチジンよりも潰瘍治癒率が低い<sup>62, 96-98</sup>。

#### <3>選択的ムスカリン受容体拮抗薬との比較

ゲファルナートは、塩酸ピレンゼピンよりも潰瘍治癒率が低い<sup>99</sup>。

#### <4>防御因子増強薬同士での比較 (後薬図 2)

- ① ゲファルナートはソファルコンやマレイン酸イルソグラジンよりも潰瘍治癒率が低い<sup>100, 101</sup>。
- ② 塩酸セトラキサートはレバミピド、ポラプレジック、ミソプロストール、エンプロスチルよりも潰瘍治癒率は低い<sup>102-105</sup>、塩酸ベネキサートベータデクス、トロキシピド、プラウノール、エカベトナトリウム、エグアレンナトリウム、オルノプロスチルとの間には潰瘍治癒率に差はみられない<sup>106-111</sup>。
- ③ テプレノンとプログルミドの間には潰瘍治癒率に差はみられない<sup>112</sup>。

以上より、*H. pylori* 除菌治療によらない胃潰瘍治療において、高い潰瘍治癒率と速やかな潰瘍治癒が期待できるという点でプロトンポンプ阻害薬(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、パントプラゾール)を第一選択とすることが強く勧められる(グレードA、レベルI)。

プロトンポンプ阻害薬を投与できない場合<sup>\*\*\*</sup>には、まず H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬(シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、塩酸ロキサチジン

アセタート、ニザチジン、ラフチジン)を投与することが強く勧められる(グレードA、レベルII)。

次に選択的ムスカリン受容体拮抗薬(塩酸ピレンゼピン)もしくは一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミソプロストール、エンプロスチル)を選択することが勧められる(グレードB、レベルII)。

一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミソプロストール、エンプロスチル)を除くその他の防御因子増強薬には、単剤投与における胃潰瘍治癒効果に関するエビデンスは存在するものの、酸分泌抑制薬と同等の胃潰瘍治癒効果を期待できないので、単剤では第一選択薬として勧められない(グレードC)。但し、前述のいずれの薬剤も投与できない場合<sup>\*\*\*</sup>はその限りではない。

また、プロトンポンプ阻害薬と防御因子増強薬との併用療法に関しては、胃潰瘍治癒効果がプロトンポンプ阻害薬の単剤投与を上回るといふエビデンスはなく、現時点では勧められない。H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬と防御因子増強薬との併用療法に関しても、エビデンスは十分でなく、エビデンスが示された併用療法以外は現時点では勧められない。(グレードC)。

(以上、各薬剤間の治療比較を後薬図3にまとめる。)

なお、薬剤の投与にあたっては病態や全身状態を考慮して最も適切な薬剤、投与量、投与方法を選択する。また副作用の出現にも十分な注意をはらう必要があることはいままでもない。

<sup>\*\*\*</sup>薬剤に過敏症または過敏症の既往歴のある場合や、薬剤による副作用で服用が続けられない場合など。

今回の再検討における問題点は、薬剤に対する評価が内視鏡的な潰瘍治癒率のみで自覚症状や費用対効果などが反映しきれていない点、国内の報告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である。また、日本で頻用されている防御因子増強薬に関しては、コンピューターによる文献検索が困難な古い年代の報告が存在する、文献採択基準をみたら質の高い報告が少ない、今後新たに多数のエビデンスが発表される可能性は低いなどの理由から、防御因子増強薬に関する更なる評価は困難と思われる。

#### 《参考文献》

1. 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*. 1995 Aug;90:1289-94. (レベルII)
2. Valenzuela JE, Kogut DG, McCullough AJ, Colon Pagan JR, Shah U, Whipple J, 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*. 1996 Dec;91:2516-22. (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*. 1998 May;43:993-1000. (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*. 1998 Aug;12:789-95. (レベルII)
5. Witzel L, Gutz H, Huttemann W, Schepp W. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995 Feb;9:19-24. (レベルII)
6. Hotz J, Plein K, Schonekas H, Rose K. Pantoprazole is superior to ranitidine in the treatment of acute gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Feb;30:111-5. (レベルII)
7. Choi KW, Sun HS, Yoon CM, Park KN, Min YI, Chang R, et al. A double-blind, randomized, parallel group study of omeprazole and ranitidine in Korean patients with gastric ulcer. *J Gastroenterol Hepatol*. 1994 Mar-Apr;9:118-23. (レベルII)
8. 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*. 1993;21:337-59. (レベルII)
9. 竹本忠良, 並木正義, 後藤由夫. 胃潰瘍に対する Lansoprazole (AG-1749) の臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法による Famotidine との比較. *臨床成人病*. 1991;21:327-45. (レベルII)

10. Italian Cooperative Group on Omeprazole. Omeprazole 20 mg uid and ranitidine 150 mg bid in the treatment of benign gastric ulcer. *Hepatogastroenterology*. 1991 Oct;38:400-3. (レベルII)
11. Walan A, Bader JP, Classen M, Lamers CB, Piper DW, Rutgersson K, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med*. 1989 Jan 12;320:69-75. (レベルII)
12. 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. 1988;16:543-61. (レベルII)
13. 西元寺克禮, 横田欽一, 呉禎吉, 紺野潤, 望月福治, 三田地泰司, 他. 胃潰瘍に対するパリエット錠 10mg の臨床評価. 薬理と治療. 2002;30:675-93. (レベルII)
14. 福地創太郎, 常岡健二, 平塚秀雄, 三好和夫, 小沢昭司, 黄麗明, 他. 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*. 1998;47:1544-54. (レベルIII)
15. Michel P, Lemaire M, Colin R, Bommelaer G, Rambaud JC, Dupas JL, et al. Short report: treatment of gastric ulcer with lansoprazole or ranitidine: a multicentre clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994 Feb;8:119-22. (レベルII)
16. Bardhan KD, Ahlberg J, Hislop WS, Lindholmer C, Long RG, Morgan AG, et al. Rapid healing of gastric ulcers with lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994 Apr;8:215-20. (レベルII)
17. Cooperative study group. Double blind comparative study of omeprazole and ranitidine in patients with duodenal or gastric ulcer: a multicentre trial. *Gut*. 1990 Jun;31:653-6. (レベルII)
18. Classen M, Dammann HG, Domschke W, Huttemann W, Londong W, Rehner M, et al. Omeprazole heals duodenal, but not gastric ulcers more rapidly than ranitidine. Results of two German multicentre trials. *Hepatogastroenterology*. 1985 Oct;32:243-5. (レベルII)
19. Salas M, Ward A, Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterol*. 2002 Jul 15;2:17. (レベルI)
20. Tunis SR, Sheinhait IA, Schmid CH, Bishop DJ, Ross SD. Lansoprazole compared with histamine2-receptor antagonists in healing gastric ulcers: a meta-analysis. *Clin Ther*. 1997 Jul-Aug;19:743-57. (レベルI)
21. Di Mario F, Battaglia G, Leandro G, Grasso G, Vianello F, Vigneri S. Short-term treatment of gastric ulcer. A meta-analytical evaluation of blind trials. *Dig Dis Sci*. 1996 Jun;41:1108-31. (レベルI)
22. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995



- May;7:467-75. (レベルI)
23. Lauritsen K. Omeprazole in the treatment of prepyloric ulcer: review of the results of the Danish Omeprazole Study Group. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;166:54-7; discussion 74-5. (レベルII)
24. Danish Omeprazole Study Group. Omeprazole and cimetidine in the treatment of ulcers of the body of the stomach: a double blind comparative trial. *BMJ.* 1989 Mar 11;298:645-7. (レベルII)
25. Bate CM, Wilkinson SP, Bradby GV, Bateson MC, Hislop WS, Crowe JP, et al. Randomised, double blind comparison of omeprazole and cimetidine in the treatment of symptomatic gastric ulcer. *Gut.* 1989 Oct;30:1323-8. (レベルII)
26. Lauritsen K, Rune SJ, Wulff HR, Olsen JH, Laursen LS, Havelund T, et al. Effect of omeprazole and cimetidine on prepyloric gastric ulcer: double blind comparative trial. *Gut.* 1988 Feb;29:249-53. (レベルII)
27. 小越和栄, 斎藤征史, 朝倉均. 胃潰瘍に対するソファルコンとオメプラゾールとの併用効果の検討. *新薬と臨床.* 1994;43:2127-34. (レベルIII、文献採択基準外)
28. 鈴木潤一, 黒田練介, 三上洋. 胃潰瘍に対する omeprazole および胃粘膜防御剤併用療法の検討. *Pharma Medica.* 1994;12:195-203. (レベルIII、文献採択基準外)
29. 中田秀則, 原猛, 横矢行弘. 胃・十二指腸潰瘍に対する Omeprazole の臨床的検討 Omeprazole 単独投与と防御因子増強剤併用投与の比較. *薬理と治療.* 1995;23:1563-70. (レベルIII、文献採択基準外)
30. Isenberg JI, Peterson WL, Elashoff JD, Sandersfeld MA, Reedy TJ, Ippoliti AF, et al. Healing of benign gastric ulcer with low-dose antacid or cimetidine. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1983 Jun 2;308:1319-24. (レベルII)
31. Leroux P, Farley A, Archambault A, Pilon G, Gosselin D, Pare P, et al. Effect of ranitidine on healing of peptic ulcer: a 2-month study. *Am J Gastroenterol.* 1983 Apr;78:227-30. (レベルII)
32. Schulz TB, Berstad A, Rydning A, Frislid K. Treatment of gastric ulcer with ranitidine. *Scand J Gastroenterol.* 1984 Jan;19:119-21. (レベルII)
33. Graham DY, Akdamar K, Dyck WP, Englert E, Jr., Strickland RG, Achord JL, et al. Healing of benign gastric ulcer: comparison of cimetidine and placebo in the United States. *Ann Intern Med.* 1985 May;102:573-6. (レベルII)
34. 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.* 1992 Sep;52:307-13. (レベルII)
35. Barbara L, Corinaldesi R, Dobrilla G, De Pretis G, Bianchi Porro G, Prada A, et al. Ranitidine vs cimetidine: short-term treatment of gastric ulcer. *Hepatogastroenterology.* 1983 Aug;30:151-3. (レベルII)

36. 三好秋馬, 谷内昭, 矢花剛. 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. 1984;31:109-27. (レベルII)
37. 三好秋馬, 谷内昭, 吉田豊. 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. 1985;22:2897-918. (レベルII)
38. Naccaratto R, Cremer M, Dammann HG, Keohane PP, Mulder H, Sarles H, et al. Nizatidine versus ranitidine in gastric ulcer disease. A European multicentre trial. Scand J Gastroenterol Suppl. 1987;136:71-8. (レベルII)
39. Inoue M. Clinical studies on the use of roxatidine acetate for the treatment of peptic ulcer in Japan. Drugs. 1988;35 Suppl 3:114-9. (レベルII)
40. Judmaier G. A comparison of roxatidine acetate and ranitidine in gastric ulcer healing. Drugs. 1988;35 Suppl 3:120-6. (レベルII)
41. 三好秋馬, 松尾裕, 岩崎有良. 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. 1989;17:369-92. (レベルII)
42. 松尾裕, 三好秋馬, 三輪剛, 谷内昭, 浅木茂, 正宗研, 他. 胃潰瘍に対する FRG-8813(Lafutidine)の臨床的有用性の検討 ファモチジンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験. 臨床医薬. 1998;14:2085-102. (レベルII)
43. 三好秋馬, 三輪剛, 中澤三郎. 胃潰瘍に対するエグアレンナトリウムとシメチジンとの併用試験(第一報) 初期治療効果の検討 シメチジン単独療法との比較試験. 内科宝函. 1995;42:101-16. (レベルIII)
44. Murata H, Kawano S, Tsuji S, Kamada T, Matsuzawa Y, Katsu K, et al. Combination therapy of ecabet sodium and cimetidine compared with cimetidine alone for gastric ulcer: prospective randomized multicenter study. J Gastroenterol Hepatol. 2003 Sep;18:1029-33. (レベルIII)
45. 三輪剛, 椎名泰文, 柴田晴道. ソロン(SU-88)とタガメットとの併用による胃潰瘍の治療および再発に対する臨床評価 タガメット単独療法との比較試験. 診療と新薬. 1986;23:310-28. (レベルIII)
46. Houston LJ, Mills JG, Wood JR. Does co-prescription of sucralfate with ranitidine therapy enhance the healing of gastric ulcers? Am J Gastroenterol. 1993 May;88:675-9. (レベルII)
47. 越智浩二, 原田英雄, 水島孝明. レバミピド(ムコスタ錠)と H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬併用による胃潰瘍初期治療の有用性の検討. 新薬と臨床. 1995;44:829-40. (レベルII)
48. 木村健, 吉田行雄, 市田文弘. 胃潰瘍に対する Teprenone の治療効果 多施設共同臨床研究. 診断と治療. 1988;76:3015-28. (レベルIII)
49. Shirakabe H, Takemoto T, Kobayashi K, Ogoshi K, Kimura K, Nakamura K, et al. Clinical evaluation of teprenone, a mucosal protective agent, in the treatment of patients with gastric ulcers: a nationwide, multicenter clinical study. Clin Ther. 1995 Sep-Oct;17:924-35. (レベルIII)

50. 西元寺克礼, 岡部治弥, 野村喜重郎. 胃潰瘍の治癒, 再発に対するセルベックス併用療法の有用性 シメチジン単独療法とセルベックス併用療法の比較検討. 臨牀と研究. 1988;65:1687-92. (レベルⅢ)
51. 狩野敦, 佐藤正伸, 佐藤俊一. 胃潰瘍に対するAldioxa(イサロン)とCimetidineの併用療法に関する検討. 基礎と臨床. 1986;20:8269-77. (レベルⅢ、文献採択基準外)
52. 陶山匡一郎, 朝倉均, 森下鉄夫. 慢性胃潰瘍症例に対するヒスタミンH2受容体拮抗剤(シメチジン)・イサロン併用療法に関する検討. 臨牀と研究. 1984;61:4083-9. (レベルⅢ、文献採択基準外)
53. 西元寺克礼, 大井田正人, 外山久太郎. H2ブロッカー単独療法と併用療法の比較について. 胃分泌研究会誌. 1985;17:107-10. (レベルⅢ、文献採択基準外)
54. 田口進, 吉川望海, 船富等. 胃潰瘍の治療および再発予防に対する cimetidine・sulpiride 併用療法の臨床的意義 cimetidine・粘膜保護剤併用療法との比較試験. Progress in Medicine. 1986;6:3101-8. (レベルⅢ、文献採択基準外)
55. 原田容治, 鶴井光治, 古賀清. Famotidine (YM-11170)の消化性潰瘍に対する臨床的有用性の検討ならびにFamotidine・Aldioxa併用治療との比較検討. 基礎と臨床. 1984;18:2979-90. (レベルⅢ、文献採択基準外)
56. 石田基雄, 増山仁徳, 玉野正也. 胃潰瘍に対する Troxipide(アプレース(R))とH2受容体拮抗剤との併用療法に関する臨床的検討 H2受容体拮抗剤単独投与療法と対比検討. 診療と新薬. 1989;26:967-75. (レベルⅢ、文献採択基準外)
57. 三輪剛, 男全正三, 菅田文夫. 胃潰瘍に対するレバミピド(ムコスタ錠(R)100)とH2受容体拮抗剤併用療法の有用性の検討(第1報)初期治療における有用性. 基礎と臨床. 1993;27:3709-26. (レベルⅢ、文献採択基準外)
58. 安武晃一, 入江一彦, 三崎文夫. 胃潰瘍に対するRebamipide(ムコスタ(R)錠)とH2受容体拮抗剤併用療法の有用性に関する検討(第1報)初期治療について. 新薬と臨床. 1993;42:11-23. (レベルⅡ、文献採択基準外)
59. 田中三千雄, 寺崎禎一, 安藤隆夫. 胃潰瘍の初期治療と維持療法におけるレバミピド(ムコスタ錠(R)100)の臨床的評価. 基礎と臨床. 1993;27:6135-46. (レベルⅡ、文献採択基準外)
60. 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. 1985;32 Suppl 1:45-50. (レベルⅡ)
61. Paoluzi P, Torsoli A, Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Barbara L, Corinaldesi R, et al. Famotidine (MK-208) in the treatment of gastric ulcer. Results of a multicenter double-blind controlled study. Digestion. 1985;32 Suppl 1:38-44. (レベルⅡ)
62. Lyon DT. Efficacy and safety of famotidine in the management of benign gastric ulcers. Am J Med. 1986 Oct 24;81:33-41. (レベルⅡ)
63. Dammann HG, Walter TA, Hentschel E,

- Muller P, Simon B. Famotidine: proven once-a-day treatment for gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;134:29-33. (レベルII)
64. Simon B, Muller P, Dammann HG. Famotidine once-a-day in the therapy of acute, benign gastric ulcer: a worldwide experience. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9 Suppl 2:19-22. (レベルII)
65. 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.* 1989 Sep-Oct;11:595-603. (レベルII)
66. Frank WO, Young MD, Palmer R, Rockhold F, Karlstadt R, Mounce W, et al. Acute treatment of benign gastric ulcer with once-daily bedtime dosing of cimetidine compared with placebo. *Aliment Pharmacol Ther.* 1989 Dec;3:573-84. (レベルII)
67. McCullough AJ, Graham DY, Knuff TE, Lanza FL, Levenson HL, Lyon DT, et al. Suppression of nocturnal acid secretion with famotidine accelerates gastric ulcer healing. *Gastroenterology.* 1989 Oct;97:860-6. (レベルII)
68. 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.* 1993 Jul;88:1071-5. (レベルII)
69. Brazer SR, Tyor MP, Pancotto FS, Brice RS, Garbutt JT, Jr., Wildermann NM, 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.* 1989 Jul;34:1047-52. (レベルII)
70. Cochran KM, Cockel R, Crowe J, Dickinson RJ, Gent AE, Kennedy NP, 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.* 1989 Oct;3:461-70. (レベルII)
71. Di Mario F, Battaglia G, Naccarato R, D'Angelo A, Saggioro A, Da Broi GL, et al. Comparison of 150 mg nizatidine BID or 300 mg at bedtime, and 150 mg ranitidine BID in the treatment of gastric ulcer—an 8-week randomized, double-blind multicentre study. *Hepatogastroenterology.* 1990 Dec;37 Suppl 2:62-5. (レベルII)
72. Brandstatter G, Marks IN, Lanza F, Kogut D, Cobert B, Savitsky JP, 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.* 1995 May-Jun;17:467-78. (レベルII)
73. Cerlek S, Papa B, Katicic M, Colic-Cvrlje V, Mielenz H. Pirenzepin in gastric and duodenal ulcer: a double-blind trial. *J Int Med Res.* 1981;9:148-51. (レベルII)