

74. Convers JJ, Realini S, Bretholz A, Voirol M, Arnold J, Birchler R, et al. Gastric ulcer: a double-blind comparison of 100 mg pirenzepine plus antacid versus 800 mg cimetidine plus antacid. *Scand J Gastroenterol.* 1986 Sep;21:806-8. (レベルII)
75. Reed PI, Jazrawi RP, Northfield TC, Carr-Locke D, Mountford RA, Williams JG, et al. Enprostil, a prostaglandin E2 analogue, in the treatment of gastric ulcer—a multicentre comparison with pirenzepine. *Br J Clin Pract.* 1990 Feb;44:48-51. (レベルII)
76. Lam SK, Lau WY, Lai CL, Lee NW, Poon GP, Hui WM, et al. Efficacy of sucralfate in corpus, prepyloric, and duodenal ulcer-associated gastric ulcers. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med.* 1985 Aug 30;79:24-31. (レベルII)
77. Lahtinen J, Aukee S, Miettinen P, Poikolainen E, Paakkonen M, Sandstrom R. Sucralfate, and cimetidine for gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1983;83:49-51. (レベルII)
78. Hallerback B, Anker-Hansen O, Carling L, Glise H, Solhaug JH, Svedberg LE, et al. Short term treatment of gastric ulcer: a comparison of sucralfate and cimetidine. *Gut.* 1986 Jul;27:778-83. (レベルII)
79. Svedberg LE, Carling L, Glise H, Hallerback B, Kagevi I, Solhaug JH, et al. Short-term treatment of prepyloric ulcer. Comparison of sucralfate and cimetidine. *Dig Dis Sci.* 1987 Mar;32:225-31. (レベルII)
80. Herrerias-Gutierrez JM, 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.* 1989 Jun 9;86:94-7. (レベルII)
81. 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.* 1989 Jun 9;86:113-5. (レベルII)
82. 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.* 1989 Jun 9;86:116-21. (レベルII)
83. Glise H, Carling L, Hallerback B, Kagevi I, Solhaug JH, Svedberg LE, et al. Treatment of peptic ulcers—acid reduction or cytoprotection? *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;140:39-47. (レベルII)
84. Blum AL, Bethge H, Bode JC, Domschke W, Feurle G, Hackenberg K, et al. Sucralfate in the treatment and prevention of gastric ulcer: multicentre double blind placebo controlled study. *Gut.* 1990 Jul;31:825-30. (レベルII)
85. 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.* 1985 Nov;30:164S-70S. (レベルII)

86. 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.* 1986 Feb;31:75S-80S. (レベルII)
87. Shield MJ. Interim results of a multicenter international comparison of misoprostol and cimetidine in the treatment of out-patients with benign gastric ulcers. *Dig Dis Sci.* 1985 Nov;30:178S-84S. (レベルII)
88. Gonvers JJ, Aenishanslin W, Backwinkel K, Bretholz A, Egger G, Feyerabend H, et al. Gastric ulcer: a double blind comparison of 800 mcg misoprostol versus 300 mg ranitidine. *Hepatogastroenterology.* 1987 Oct;34:233-5. (レベルII)
89. Navert H. Treatment of gastric ulcer with enprostil. *Am J Med.* 1986 Aug 18;81:75-9. (レベルII)
90. Rachmilewitz D. Efficacy of prostanoids in the treatment of gastric ulcer. *Clin Invest Med.* 1987 May;10:238-42. (レベルII)
91. 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.* 1986 Aug 18;81:80-4. (レベルII)
92. Morgan AG, Pacsoo C, Taylor P, McAdam WA. A comparison between enprostil and ranitidine in the management of gastric ulceration. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990 Dec;4:635-41. (レベルII)
93. Bardhan KD, Walker R, Hinchliffe RF, Bose K, Morris P, Thompson M, et al. Gastric ulcer healing: a comparison of enprostil versus ranitidine. *J Clin Gastroenterol.* 1991 Apr;13:157-62. (レベルII)
94. Newcomb PB, Stone WD, Richardson PC, Smith PM, Gent A, Donovan B. A double blind trial of gefarnate and placebo in the treatment of gastric ulcer. *Practitioner.* 1976 Sep;217:435-8. (レベルII、文献採択基準外 (検索不能))
95. 三好秋馬, 奥原種臣, 岸本真也, 他. 消化性潰瘍に対する Cetraxate の臨床評価. *内科宝函.* 1977;24:105-15. (レベルII、文献採択基準外 (検索不能))
96. 三浦邦彦, 国崎忠彦, 八尾恒良. 胃潰瘍に対する FPF1002(シメチジン)の臨床効果 多施設二重盲検試験. *臨床と研究.* 1983;60:1652-66. (レベルII)
97. 三好秋馬, 三輪剛, 武藤弘. 胃潰瘍に対する Famotidine の臨床評価 ゲファルナートを対照とした二重盲検法による検討. *診療と新薬.* 1983;20:2069-88. (レベルII)
98. 竹本忠良, 岡崎幸紀, 並木正義. 二重盲検法による Ranitidine の臨床的有用性の検討(第1報) 胃潰瘍を対象として. *臨床成人病.* 1983;13:123-42. (レベルII)
99. Ishimori A, Yamagata S. Therapeutic effect of pirenzepine dihydrochloride on gastric ulcer evaluated by a double-blind controlled clinical study. Phase III study. *Arzneimittelforschung.* 1982;32:556-65. (レベルII)
100. 名尾良憲, 平沢克, 本田利男. 消化性潰瘍治療剤 SU-88 の胃潰瘍に対する二重盲検法による臨床的評価. *臨床成人病.* 1982;12:1893-903.

(レベルII)

101. 滝野辰郎, 児玉正, 岡野均. 胃潰瘍に対する

MN-1695

[2,4-diamino-6-(2,5-dichlorophenyl)-s-triazine maleate] の臨床評価 ゲファルナートを対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験. 臨床医薬. 1987;3:199-228. (レベルII)

102. 崎田隆夫, 中村孝司, 石川誠. 胃潰瘍に対するミソプロストール(SC-29333)の臨床評価 塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検比較試験. 臨床評価. 1986;14:757-91. (レベルII)

103. OPC-12759 研究会. 胃潰瘍に対する Proamipide (OPC-12759)の薬効評価 多施設二重盲検比較試験による塩酸セトラキサートとの比較. 臨床成人病. 1989;19:1265-91. (レベルII)

104. RS-84135 研究班. 胃潰瘍に対するエンプロスチル(TA/RS-84135)の臨床評価 塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検試験による検討. Progress in Medicine. 1989;9:187-211. (レベルII)

105. 三好秋馬, 松尾裕, 三輪剛. 胃潰瘍に対する Z-103 の臨床的有用性の検討 塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検試験. 薬理と治療. 1992;20:199-223. (レベルII)

106. KU-54 研究会. 胃潰瘍に対する KU-54 と Cetraxate との二重盲検比較試験 多施設における検討. 医学と薬学. 1984;12:487-539. (レベルII)

107. 三好秋馬, 谷内昭, 吉田豊. 胃潰瘍に対する CS-684 の臨床評価 塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験. Progress in Medicine. 1985;5:981-1002. (レベルII)

108. 三好秋馬, 常岡健二, 竹内正. 胃潰瘍に対する OU-1308 の臨床評価 塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検比較試験. 臨床医薬. 1986;2:185-209. (レベルII)

109. 三好秋馬, 谷内昭, 佐藤勝巳. 胃潰瘍に対する TA903 の薬効評価 多施設二重盲検試験による塩酸セトラキサートとの比較. Progress in Medicine. 1986;6:2273-95. (レベルII)

110. 三好秋馬, 谷内昭, 松尾裕. 胃潰瘍に対する TA-2711 の臨床評価 塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検試験による検討. Progress in Medicine. 1991;11:1326-46. (レベルII)

111. 三好秋馬, 岡部治弥, 三輪剛, 並木正義, 後藤由夫, 男全正三, 他. 胃潰瘍に対するエグアレンナトリウムの臨床評価(改訂版) 塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験. 薬理と治療. 1999;27:837-52. (レベルII)

112. 芦沢真六, 白川和夫, 崎田隆夫. セルベックス-カプセル(E-0671)の胃潰瘍に対する治療効果 プログルミドとの多施設二重盲検比較試験. Progress in Medicine. 1983;3:1169-91. (レベルII)

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Itoh T, Seno H, Kita T, Chiba T, Wakatsuki Y: Distinct gastric mucosal T cell responses to H. pylori infection: Th1 and Th2, may result in different clinical outcomes: gastric ulcer and duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 40 : 641-647, 2005.

2. Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Takeda J,

- Nanakin A, Hisatsune H, Seno H, Takasawa S, Okamoto H, Fujimori T, Chiba T: REG I α protein may function as a trophic and/or anti-apoptotic factor in the development of gastric cancer. *Gastroenterology* 128: 642-653:2005.
3. Matsuura M, Okazaki K, Nishio A, Nakase H, Tamaki H, Uchida K, Nishi T, Asada M, Kawasaki K, Fukui T, Yoshizawa H, Ohashi S, Inoue S, Kawanami C, Hiai H, Tabata Y, Chiba T: Therapeutic effects of rectal administration of basic fibroblast growth factor on experimental murine colitis. *Gastroenterology* 128:975-986:2005.
 4. Seno H, Nakase H, Chiba T: Usefulness of famotidine in functional dyspepsia patient treatment: comparison among prokinetic, acid suppression and antianxiety therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 21(Supple 2): 32-36, 2005.
 5. Kawasaki K, Nishio A, Nakamura H, Uchida K, Fukui T, Ohana M, Yoshizawa H, Ohashi S, Tamaki H, Matsuura M, Asada M, Nishi T, Nakase H, Toyokuni S, Liu W, Yodoi J, Okazaki K, Chiba T: Helicobacter felis-induced gastritis was suppressed in mice overexpressing thioredoxin-1. *Lab Invest* 85: 1104-1117, 2005.
 6. Kanda N, Seno H, Kawada M, Sawabu T, Uenoyama T, Nakajima T, Konda N, Fukui H, Takeuchi T, Chiba T: Involvement of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal hypertrophy in gastrin transgenic mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 290: G519-27, 2006.
 7. Chiba T, Seno H, Marusawa H, Wakatsuki Y, Okazaki K: Host factors are important in determining clinical outcomes of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol* 41: 1-9, 2006.
 8. Aoi T, Marusawa H, Sato T, Chiba T, Maruyama M: Risk of subsequent development of gastric cancer in patients with previous gastric epithelial neoplasia. *Gut* 2006 (in press).
 9. Fukui T, Nishio A, Okazaki K, Uza N, Ueno S, Kido M, Inoue S, Kitamura H, Kiriya K, Ohashi S, Asada M, Tamaki H, Matsuura M, Kawasaki K, Suzuki K, Uchida K, Fukui H, Nakase H, Watanabe N, Chiba T: Gastric mucosal hyperplasia via up-regulation of gastrin induced by persistent activation of gastric innate immunity in MHC class II-deficient mice. *Gut* 2006 (in press).
 10. 菅田芳孝、千葉 勉: わが国における GERD 治療の現状と課題. GERD 治療の新たなストラテジー, 本郷道夫編; 先端医学社刊, 8-15, 2005.
 11. 伊藤俊之、千葉 勉: 消化性潰瘍 薬物治療指針. 消化器疾患最新の治療 2005-2006, 戸田剛太郎、菅野健太郎、上西紀夫編; 南江堂, 141-144, 2005.
 12. 千葉 勉、伊藤俊之: [食道・胃・腸の病気] 胃・十二指腸の病気 胃軸捻転症. 家庭医学大全科, 高久文麿、猿田享男、北村惣一郎、福井次矢編; 法研, 1908-1909:

2005.

13. 千葉 勉: 胃食道逆流性疾患(GERD)の将来の治療薬: 日本の展望, 消化器科 40(2): 218-226, 2005.
14. 千葉 勉: 免疫反応はH. pylori による胃癌発症にどのように関与するのか? 分子消化器病 2(4), 338-346: 2005.

2. 学会発表

1. 千葉 勉: Helicobacter pylori 感染によってなぜ異なった疾患が形成されるか? 第26回和漢薬研究所特別セミナー・招聘講演、2005年7月13日、富山
2. Tsutomu Chiba: Refractory Reflux Disease. APDW 2005 Asian Pacific Digestive Week 2005・特別招待、2005年9月25日、Seoul、Korea
3. Tsutomu Chiba: Mechanism for MALT lymphoma development by H. pylori infection. An animal model. International Workshop Precancerous Lesions of Gastrointestinal Tract and Liver Tissue・招聘講演、2006年3月9日、Tritone, Italy

H. 知的所有権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録出願は現在のところおこなっていない。

図1. 非除菌治療のフローチャート

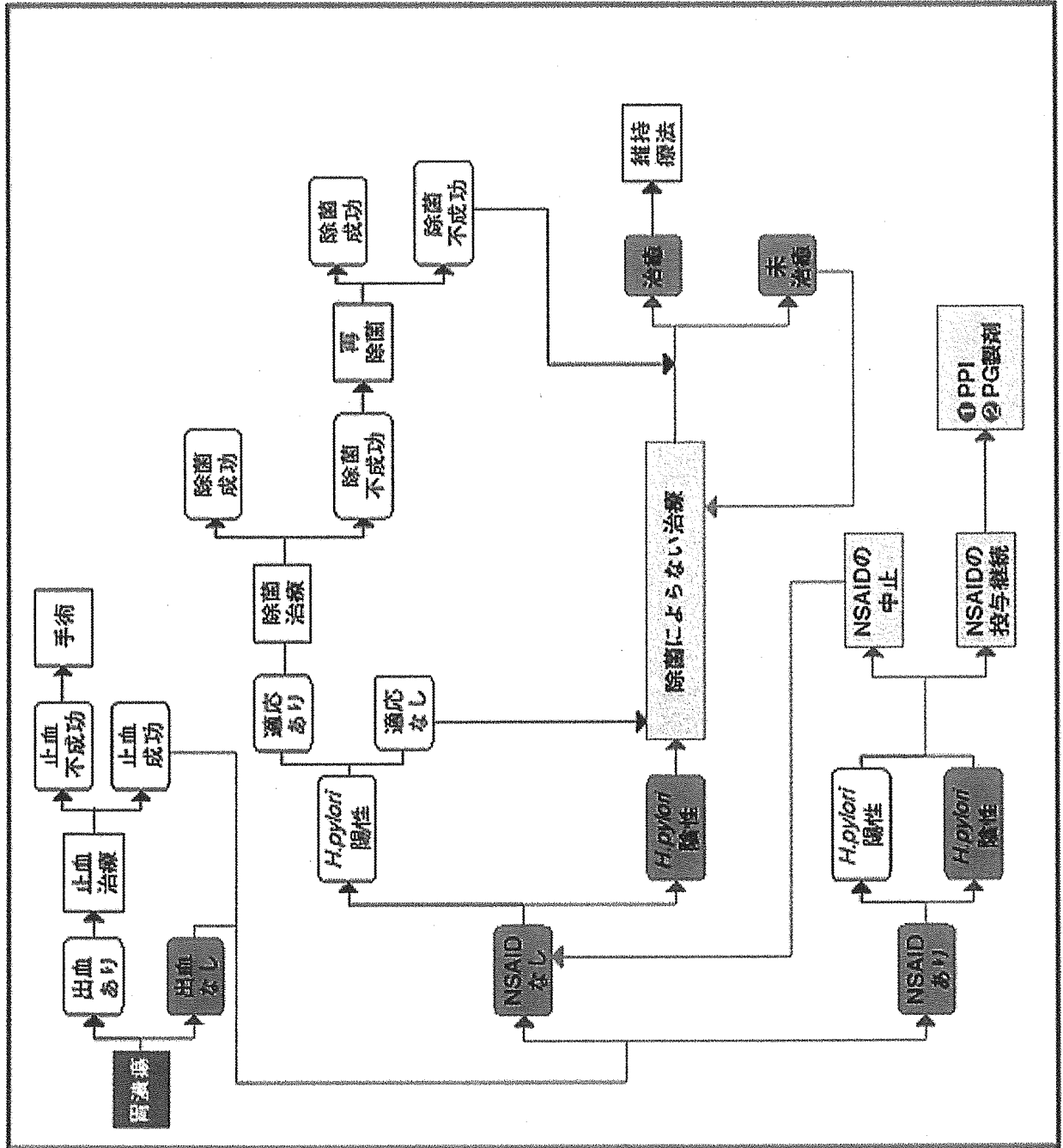


図2. 防御因子増強薬の治癒効果比較

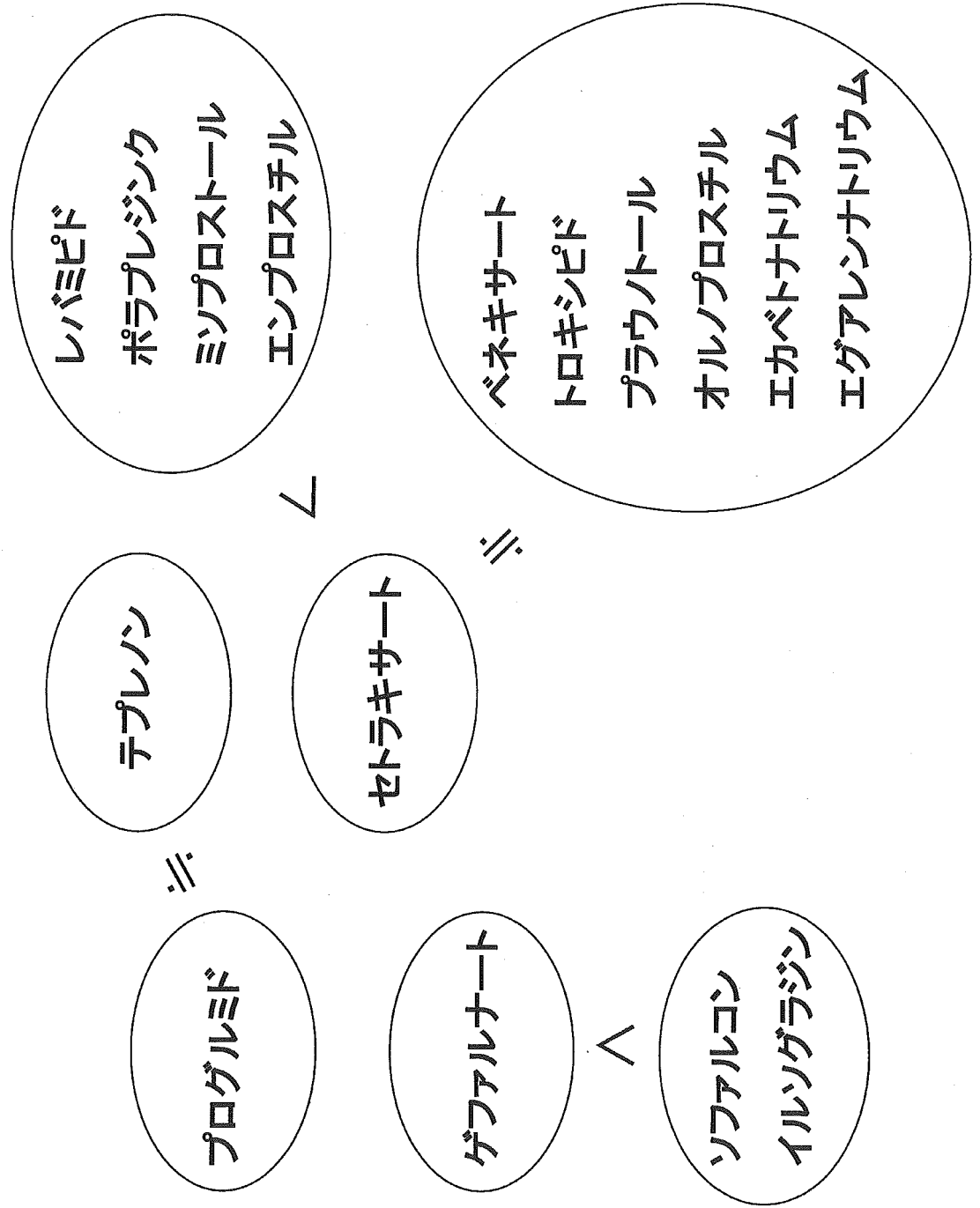
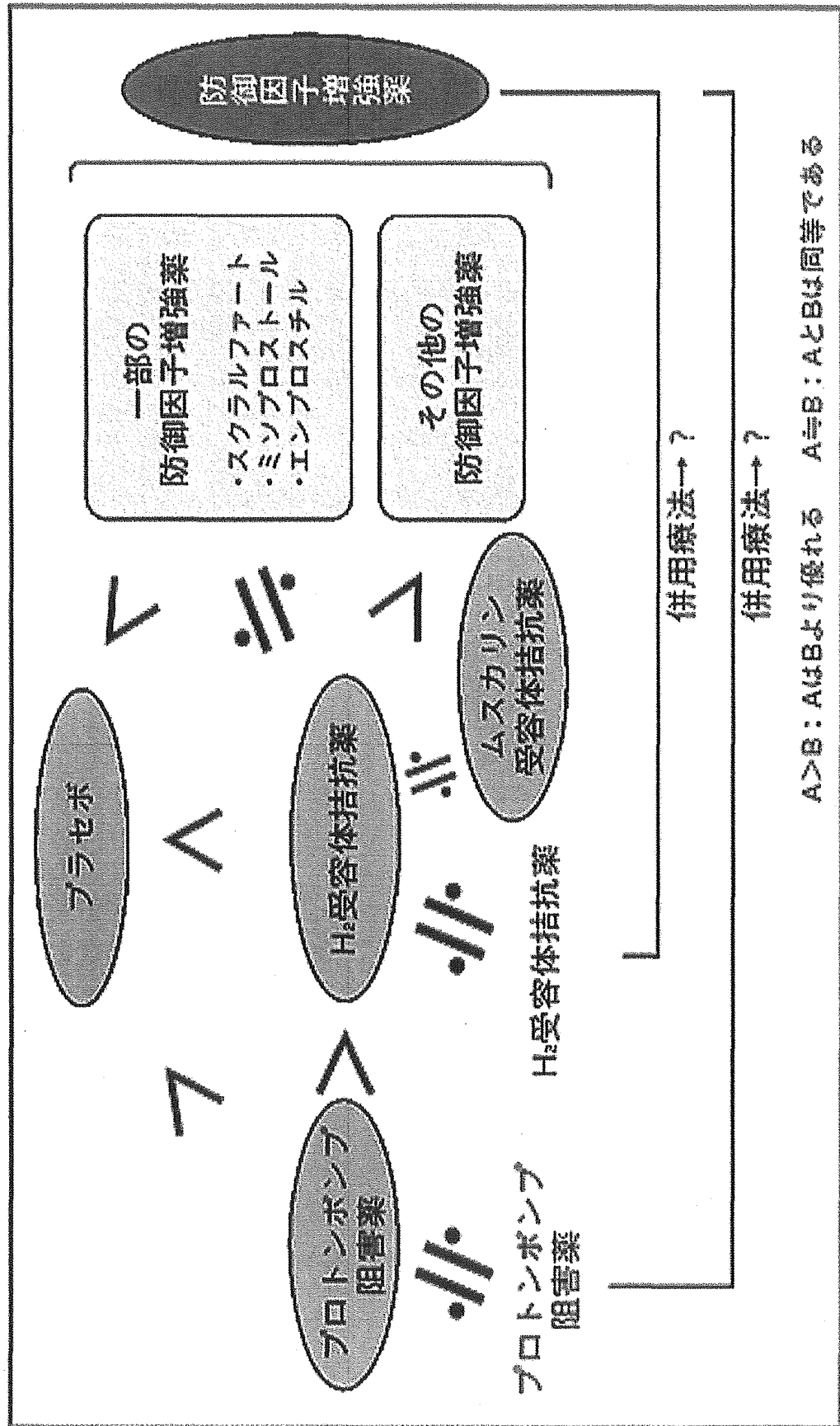


図3. *H. pylori*除菌によらない胃潰瘍治療における
各薬剤群間の治癒効果比較



厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
 分担研究年度終了報告書

胃潰瘍診療ガイドラインの適応と評価に関する研究

分担研究者 高橋 信一 杏林大学医学部第三内科教授

研究要旨：2003年に策定されたEBM(Evidence-based medicine)に基づく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通常の胃潰瘍初期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、集められた文献の科学的根拠の妥当性を一定の基準に従って評価し、それらによりガイドライン案としてのステートメントを作成した。また防御因子増強薬の作用点を明らかにするため胃潰瘍の発症機序についての実験を行った。

A. 研究目的

我が国において診療頻度の高い胃潰瘍の診療ガイドラインが2003年に発表され、科学的根拠に基づく治療のフローチャートが初めて示され、その後の胃潰瘍の診療に大きな影響を与えた。今回、本ガイドラインを改訂する目的で新たに発表された国内外の文献を一定の手法で検索し、採択基準にあった文献につきその科学的根拠の妥当性を評価し、それに基づきガイドライン(案)を作成した。また防御因子増強薬の作用点を明らかにするため、最大の胃潰瘍発症因子である *H. pylori* の細胞障害(アポトーシス)とそれに対するtroxipideの効果について検討した。

B. 研究方法

H. pylori 除菌療法によらない通常の胃潰瘍初期治療に関して、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。

薬剤は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分け、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。

《表1 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。

また *H. pylori* の細胞障害実験については、モルモット胃上皮細胞を寺野らの方法にて培養し、以下の6つの条件にてアポトーシスの出現率を比較した。すなわち A 群；対照，B 群；troxipide 投与群，C 群；超音波破碎 *H. pylori* 上清投与群，D 群；*H. pylori* 生菌投与群，E 群；超音波破碎 *H. pylori* 上清 + troxipide 投与群，F 群；*H. pylori* 生菌 + troxipide 投与群である。アポトーシスはフローサイトメーターにて検出し、正常細胞数に対する割合で表した。

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。

〈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。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〉H₂受容体拮抗薬との比較

プロトンポンプ阻害薬が H₂受容体拮抗薬より潰瘍治癒率が高いという報告と、差がみられないという報告とがあるが、メタアナリシスでは H₂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。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癒率が高いという報告があり、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。

(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. H₂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

H₂受容体拮抗薬が有意に潰瘍治癒率が高い。

〈2〉H₂受容体拮抗薬間での比較

H₂受容体拮抗薬間では潰瘍治癒率に差はみられない。

〈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、シメチジンとエカベトナトリウムとの併用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、ラニチジンとスクラルファートの併用、H₂受容体拮抗薬とレバミピ

ドの併用では上乗せ効果はない。H₂受容体拮抗薬またはシメチジンとテプレノンの併用では上乗せ効果は相反する。

B) 1日1回就寝前投与

〈1〉プラセボとの比較

H₂受容体拮抗薬が有意に潰瘍治癒率が高い。

〈2〉H₂受容体拮抗薬間での比較

H₂受容体拮抗薬間では潰瘍治癒率に差はみられない。

(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)ではプラセボの間には潰瘍治癒率に差はみられないが、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。

(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 H₂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。

〈2〉H₂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。

(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(400 μ g/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もあるが、差がまったくないという報告もあり一定しない。

② H_2 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。

(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(35~140 μ g/日)が有意に潰瘍治癒率が高い。

② H_2 受容体拮抗薬との比較

エンプロスチル(70 μ g/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。

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。

(2) 投与量と投与期間に関する補足

保険適用量は50 μ g/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。

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。

② H_2 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。

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。

④ 防御因子増強薬同士での比較

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。

② 塩酸セトラキサートはレバミピド、ポラプレジンク、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。塩酸ベ

ネキサートベータデクス、トロキシピド、ブラウノール、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。テプレノンとプログルミドとの間には潰瘍治癒率に差はみられない。

以上より、*H. pylori* 除菌治療によらない通常の胃潰瘍初期治療において、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には、まず H_2 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うエビデンスはなく、現時点では勧められない。 H_2 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)。

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うまでもない。

V. *H. pylori* と troxipide の検討

アポトーシスの出現率は A 群: 12.6 \pm 0.4%(平均値 \pm SE), B 群: 12.3 \pm 0.6, C 群: 22.1 \pm 1.0, D 群: 22.9 \pm 1.4, E 群: 18.8 \pm 0.5,

F群：17.7±0.5であり，troxipideを投与したE群，F群でC群，D群に比べ有意に低率であった．すなわち防御因子増強薬の一つで抗ウレアーゼ活性を有する troxipide が，*H. pylori* の細胞障害性を抑制する事が示された．

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、我々の基礎的検討からもその有用性が示されたが、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ま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。

アブストラクト テーブル

分類		
番号	ゼー1	
文献 ID		
著者書誌情報(注 1)	名尾良憲, 他. 消化性潰瘍治療剤 SU-88 の胃潰瘍に対する二重盲検法による臨床的評価. 臨床成人病 1982;12:1893-1903.	
研究デザイン	RCT	
エビデンスレベル	レベル2:1つ以上のランダム化比較試験による	
対象者(疾患/病態)	全国 25 施設で内視鏡検査により胃潰瘍と診断された患者	
サンプルサイズ	220 例(S 群:G 群 = 109:111)	
セッティング	多施設	
追跡率	80.9%, 178 例(S 群:G 群=88:90)	
予知因子: 介入/要因曝露と対照	SU-88 50mg 含有ゼラチンカプセル 2 カプセルと gefarnate のプラセボ 2 カプセル, または SU-88 のプラセボ 2 カプセルと gefarnate 50mg 含有ゼラチンカプセル 2 カプセルの計 4 カプセルを 1 日 3 回(毎食前)8 週間内服.	
エンドポイント(アウトカム)	8 週間における自覚症状に対する有効率, 内視鏡的治癒率など	
主な結果と結論	<ul style="list-style-type: none"> 自覚症状有効率(著効+有効)は S 群:G 群=74/84:59/78 で有意に S 群が高かった($p<0.05$) 内視鏡的治癒率は S 群:G 群=55/88:43/90 で有意に S 群が高かった($p<0.05$) 	
効果指標値(95%信頼区間)	統計学的解析法: Wilcoxon の順位和検定法, Yates 補正 χ^2 検定法, Fisher の直接確率計算法	
コメント	<ul style="list-style-type: none"> 採用 <p>但し対照薬とした gefarnate のプラセボより潰瘍治療率(潰瘍サイズの減少)が高いとする Newcomb らの報告(The Practitioner 1976;217:435-438)の吟味が必要. また自覚症状については客観的でなくその評価は難しい.</p>	
Verhagen らの内的妥当性チェックリスト	治療割り付け: ランダム化されているか	1
	治療割り付け: 盲検化されているか	1
	最も重要な予後因子について群間に差が無い	1
	適格例の基準が決められているか	1
	アウトカムの検査者は盲検化されているか	1
	ケアの供給者は盲検化されているか	1
	患者は盲検化されているか	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	0
	治療企図分析(Intention-to-treat analysis)が行われているか	0
総スコア	7	
アブストラクトテーブル用記述	活動性胃潰瘍の自覚症状有効率および内視鏡的治癒率は SU-88(ソファールコン)が gefarnate より有意に優れている.	

分類		
番号	ゼー2	
文献ID		
著者書誌情報(注1)	芦沢真六, 他. セルベックスーカプセル(E-0671)の胃潰瘍に対する治療効果プログルミドとの多施設二重盲検比較試験. Prog.Med, 1983;3:1169-1191.	
研究デザイン	RCT	
エビデンスレベル	レベル2:1 つ以上のランダム化比較試験による	
対象者(疾患/病態)	全国 75 施設で内視鏡検査により胃潰瘍と診断された患者	
サンプルサイズ	265 例(E-0671 群:プログルミド群=131:134)	
セッティング	多施設	
追跡率	95.5%, 253 例(E-0671 群:プログルミド群=127:126)	
予知因子: 介入/要因曝露と対照	E-0671 50mg カプセル3カプセルとプロミドのプラセボ8錠, またはE-6071のプラセボ3カプセルとプロミド 200mg 錠 8錠を1日3-4回に分け8週間内服.	
エンドポイント(アウトカム)	8週間における自覚症状改善度, 内視鏡的潰瘍治癒率など	
主な結果と結論	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自覚症状に関する改善度は両群間で有意差を認めなかった. ・ 8週間目の内視鏡治癒率はE-6071 群:プログルミド群(81/116:72/118)であり, 両群間で有意差を認めなかった. 	
効果指標値(95%信頼区間)	統計学的解析法: Mann-Witney の U 検定, χ^2 検定, Fisher の直接確率計算法	
コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ 採用 ・ 但し, 対照薬としたプログルミド製剤が難治性潰瘍に対して二重盲検試験でゲファルネートより有効であるとする川井啓市らの報告(Clin. Eval 1978;6:69)の吟味が必要. 	
Verhagen らの内的妥当性チェックリスト スコア基準 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	1
	治療割り付け:盲検化されているか	1
	最も重要な予後因子について群間に差が無いか	1
	適格例の基準が決められているか	1
	アウトカムの検査者は盲検化されているか	1
	ケアの供給者は盲検化されているか	1
	患者は盲検化されているか	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	0
	治療企図分析(Intention-to-treat analysis)が行われているか	0
総スコア	7	
アブストラクトテーブル用記述	活動性胃潰瘍の自覚症状改善度, 内視鏡治癒率は E-0671 とプログルミドで有意差を認めない.	

分類		
番号	ゼー3	
文献ID		
著者書誌情報(注1)	後藤由夫ら, 他. 胃潰瘍に対する KU-54 と Cetraxate との二重盲検比較試験 多施設における検討. 医学と薬学, 1984;12:487-539.	
研究デザイン	RCT	
エビデンスレベル	レベル2:1 つ以上のランダム化比較試験による	
対象者(疾患/病態)	全国 60 施設で内視鏡検査により胃潰瘍と診断された患者	
サンプルサイズ	312 例(KU-54 群:Cetraxate 群=154:158)	
セッティング	多施設	
追跡率	77.2%, 241 例(KU-54 群:Cetraxate 群=122:119)	
予知因子: 介入/要因曝露と対照	KU-54 (50mg)錠 6 錠と Cetraxate のプラセボ 4 カプセル, または KU-54 のプラセボ 6 錠と Cetraxate 200mg カプセル 4 カプセルを 1 日 3-4 回に分けて 12 週間内服.	
エンドポイント(アウトカム)	自覚症状改善率, 内視鏡的潰瘍治癒率など	
主な結果と結論	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自覚症状の改善率は両群間で有意差を認めなかった. ・ 8 週間目, 12 週間目の内視鏡的潰瘍治癒率は KU-54 群 70/154, 89/154, Cetraxate 群 77/158, 88/158 であり, 両群間で有意差は認められなかった. 	
効果指標値(95%信頼区間)	統計学的解析法: Mann-Whitney の U 検定, χ^2 検定, Fisher の直接確率計算法	
コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ 採用, 但し追跡率が低い(途中中止症例が多い) ・ 対照薬とした Cetraxate が有用であるとする山形徹一らの報告(臨床成人病 1977;7:1573)の吟味が必要である 	
Verhagen らの内的妥当性チェックリスト スコア基準 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	1
	治療割り付け:盲検化されているか	1
	最も重要な予後因子について群間に差が無いか	1
	適格例の基準が決められているか	1
	アウトカムの検査者は盲検化されているか	1
	ケアの供給者は盲検化されているか	1
	患者は盲検化されているか	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	0
	治療企図分析(Intention-to-treat analysis)が行われているか	0
総スコア	7	
アブストラクトテーブル用記述	KU-54(杏林製薬)と Cetraxate では自覚症状改善率, 内視鏡的潰瘍治癒率に有意差を認めなかった.	

分類		
番号	ゼー4	
文献 ID		
著者書誌情報(注1)	三好秋馬, 他. 胃潰瘍に対する CS-684 の臨床評価 塩酸セトラキサート を対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験. Progress In Medicine, 1985; 5: 981-1002.	
研究デザイン	RCT	
エビデンスレベル	レベル2: 1 つ以上のランダム化比較試験による	
対象者(疾患/病 態)	全国 40 施設で内視鏡検査により胃潰瘍と診断された患者	
サンプルサイズ	322 例 (CS-684 群: 塩酸セトラキサート群 = 151: 171)	
セッティング	多施設	
追跡率	94.1%, 303 例 (CS-684 群: 塩酸セトラキサート群 = 144: 159)	
予知因子: 介入/要 因曝露と対照	CS-684(プラウノール 80mg 含有) 3 カプセルと塩酸セトラキサートのプラ セボ 4 カプセル, または CS-684 のプラセボ 3 カプセルと塩酸セトラキサ ート(200mg) 4 カプセルを 1 日 3-4 回 8 週間内服	
エンドポイント(アウ トカム)	8 週間における自覚症状改善率, 内視鏡的治癒率など	
主な結果と結論	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自覚症状改善率は両群間で有意差は認められなかった ・ 8 週目での内視鏡的潰瘍治癒率は CS-684 群 94/129(72.9%), 塩酸セ トラキサート群 94/141(66.7%)であり, 有意差を認めなかった 	
効果指標値(95%信 頼区間)	統計学的解析法: Mann-Whitney の U 検定, χ^2 検定, Fisher の直接確率計算法	
コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ 採用 ・ 但し, 塩酸セトラキサートが潰瘍治癒に有効であるとする山形徹一らの 報告(臨床成人病 1977; 7: 1573)の吟味が必要. 	
Verhagen らの内的 妥当性チェックリス ト スコア基準 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	1
	治療割り付け: 盲検化されているか	1
	最も重要な予後因子について群間に差が無い か	1
	適格例の基準が決められているか	1
	アウトカムの検査者は盲検化されているか	1
	ケアの供給者は盲検化されているか	1
	患者は盲検化されているか	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	0
	治療企図分析(Intention-to-treat analysis)が 行われているか	0
総スコア	7	
アブストラクトテー ブル用記述	CS-684(プラウノール)は塩酸セトラキサートと胃潰瘍症例における自覚 症状改善率, 内視鏡的治癒率が同等であった.	

分類		
番号	ゼー5	
文献ID	1987041816	
著者書誌情報(注1)	三輪 剛, 他. 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;23:310-328.	
研究デザイン	RCT	
エビデンスレベル	レベル2:1つ以上のランダム化比較試験による	
対象者(疾患/病態)	全国15施設で内視鏡検査により胃潰瘍と診断された患者	
サンプルサイズ	90例(単独群:併用群=42:48)	
セッティング	多施設	
追跡率	100%	
予知因子:介入/要因曝露と対照	シメチジン錠(200mg)を1回1錠1日4回内服する単独群と, それにソファルコンカプセル(50mg)を1回2カプセル1日3回併用する群で8週間内服	
エンドポイント(アウトカム)	内視鏡的潰瘍治癒率, 自覚症状改善率など	
主な結果と結論	<ul style="list-style-type: none"> 内視鏡的治癒率は8週目で単独群:ソファルコン併用群=30/42(71.4%):41/48(85.4%)で有意差を認めなかった. 両群で自覚症状改善率に有意差を認めなかった. 	
効果指標値(95%信頼区間)	統計学的解析法: χ^2 検定, Wilcoxon 順位和検定, Z 検定	
コメント	<ul style="list-style-type: none"> 採用 但し, 封筒法によるランダム化 	
Verhagenらの内的妥当性チェックリスト スコア基準 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	1
	治療割り付け:盲験化されているか	0
	最も重要な予後因子について群間に差が無い	1
	適格例の基準が決められているか	1
	アウトカムの検査者は盲験化されているか	0
	ケアの供給者は盲験化されているか	0
	患者は盲験化されているか	0
	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	0
	治療企図分析(Intention-to-treat analysis)が行われているか	0
総スコア	3	
アブストラクトテーブル用記述	ソファルコンとタガメット併用群とタガメット単独群で内視鏡的胃潰瘍治癒率に有意差を認めなかった.	

分類		
番号	ゼー6	
文献 ID		
著者書誌情報(注 1)	三好秋馬, 他. 胃潰瘍に対する TA903 の薬効評価 多施設二重盲検試験による塩酸セトラキサートとの比較. Progress In Medicine, 1986; 6; 2273-2295.	
研究デザイン	RCT	
エビデンスレベル	レベル2: 1 つ以上のランダム化比較試験による	
対象者(疾患/病態)	全国 112 施設で内視鏡検査により胃潰瘍と診断された患者	
サンプルサイズ	416 例(TA903 群: セトラキサート群=210:206)	
セッティング	多施設	
追跡率	87.3%, 363 例(TA903 群: セトラキサート群=185:178)	
予知因子: 介入/要因曝露と対照	TA903 200mg 含有カプセルを 4 カプセルと塩酸セトラキサートのプラセボ 4 カプセル, または TA903 のプラセボ 4 カプセルと塩酸セトラキサート 200mg 含有カプセル 4 カプセルを 1 日 2-4 回に分け 8 週間内服	
エンドポイント(アウトカム)	自覚症状の改善率, 内視鏡的潰瘍治癒率など	
主な結果と結論	<ul style="list-style-type: none"> ・ 4 週間後の自覚症状改善率(中等度改善以上)は TA903 群がセトラキサート群に比べ有意に高率であった(P=0.0396), 8 週間後では差はなかった. ・ 8 週間後の内視鏡的治癒率は TA903 群: セトラキサート群=86/146 (58.9%): 71/130(54.6%)であり, 有意差は認めなかった. 	
効果指標値(95%信頼区間)	統計学的解析法: 直接確立計算法, χ^2 検定, Wilcoxon 順位和検定	
コメント	<ul style="list-style-type: none"> ・ 採用 ・ 但し, 対照薬の塩酸セトラキサートが潰瘍治癒に有用とする山形徹一らの報告(臨床成人病 1977; 7: 1573)の吟味が必要である. 	
Verhagen らの内的妥当性チェックリスト スコア基準 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	1
	治療割り付け: 盲検化されているか	1
	最も重要な予後因子について群間に差が無い	1
	適格例の基準が決められているか	1
	アウトカムの検査者は盲検化されているか	1
	ケアの供給者は盲検化されているか	1
	患者は盲検化されているか	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	0
	治療企図分析(Intention-to-treat analysis)が行われているか	0
	総スコア	7
アブストラクトテーブル用記述	活動性胃潰瘍の内視鏡的治癒率は TA903(塩野義製薬)と塩酸セトラキサートとで有意差を認めなかった.	

分類		
番号	ゼー7	
文献ID		
著者書誌情報(注1)	三好秋馬, 他. 胃潰瘍に対するOU-1308の臨床評価 塩酸セトラキサート を対照薬とした多施設二重盲検試験. 臨床医薬, 1986;2:185-209.	
研究デザイン	RCT	
エビデンスレベル	レベル2:1つ以上のランダム化比較試験による	
対象者(疾患/病態)	全国67施設で内視鏡検査により胃潰瘍と診断された患者	
サンプルサイズ	234例(OU-1308群:セトラキサート群=117:117)	
セッティング	多施設	
追跡率	94.4%, 221例(OU-1308群:セトラキサート群=113:108)	
予知因子:介入/要因曝露と対照	OU-1308を2.5 μ g(マイクログラム)含有するカプセル8カプセルと塩酸セトラキサートのプラセボ4カプセル, またはOU-1308のプラセボ8カプセルと塩酸セトラキサート200mg含有カプセル4カプセルを1日4回に分け8週間内服	
エンドポイント(アウトカム)	自覚症状に対する効果, 内視鏡的潰瘍治癒率など	
主な結果と結論	<ul style="list-style-type: none"> 自覚症状に対する効果は両群間で差はなかった 8週間後の内視鏡的治癒率はOU-1308群:セトラキサート群=48/90(53.5%):45/83(54.2%)であり, 両群間に有意差はなかった 	
効果指標値(95%信頼区間)	統計学的解析法:Yatesの補正による χ^2 検定, Wilcoxon順位和検定, Fisherの直接確立計算法	
コメント	<ul style="list-style-type: none"> 採用 但し, 対照薬の塩酸セトラキサートが潰瘍治癒に有用とする山形徹一らの報告(臨床成人病1977;7:1573)の吟味が必要. 	
Verhagenらの内的妥当性チェックリスト スコア基準 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	1
	治療割り付け:盲検化されているか	1
	最も重要な予後因子について群間に差が無い	1
	適格例の基準が決められているか	1
	アウトカムの検査者は盲検化されているか	1
	ケアの供給者は盲検化されているか	1
	患者は盲検化されているか	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	0
	治療企図分析(Intention-to-treat analysis)が行われているか	0
総スコア	7	
アブストラクトテーブル用記述	活動性胃潰瘍の内視鏡的治癒率はOU-1308(小野薬品, PG製剤)と塩酸セトラキサートとで有意差を認めなかった.	

分類		
番号	ゼー8	
文献ID		
著者書誌情報(注1)	滝野辰郎, 他. 胃潰瘍に対する MN-1695[2,4-diamino-6-(2,5-dichlorophenyl)-s-triazine maleate]の臨床評価 ゲファルナートを対照薬とした多施設二重盲検試験. 臨床医薬,1987;3:199-228.	
研究デザイン	RCT	
エビデンスレベル	レベル2:1 つ以上のランダム化比較試験による	
対象者(疾患/病態)	17 施設で内視鏡検査により胃潰瘍と診断された患者	
サンプルサイズ	131 例(MN-1695 群:ゲファルナート群=67:64)	
セッティング	多施設	
追跡率	92.4%, 121 例(MN-1695 群:ゲファルナート群=62:59)	
予知因子: 介入/要因曝露と対照	MN-1695 4mg 含有細粒 1 日朝 1 回とゲファルナートカプセルのプラセボ 1 日 6 カプセルを 3 回に分け内服する群と, MN-1695 細粒のプラセボ朝 1 回とゲファルナート 300mg 含有カプセル 1 日 6 カプセルを 3 回に分け内服する群の比較. 投与期間 8 週間.	
エンドポイント(アウトカム)	内視鏡的潰瘍治癒率	
主な結果と結論	8 週間での内視鏡的治癒率は MN-1695:ゲファルナート=38/57(66.7%):23/51(45.1%)であり, 有意に MN-1695 群で高かった($p < 0.05$)	
効果指標値(95%信頼区間)	統計学的解析法: χ^2 検定, Wilcoxon の順位和検定	
コメント	<ul style="list-style-type: none"> 採用 但し, 対照薬のゲファルナートが胃潰瘍治癒に有効とする Newcomb らの報告(The Practitioner 1976;217:435-438)の吟味が必要. 	
Verhagen らの内的妥当性チェックリスト	治療割り付け:ランダム化されているか	1
	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	1
	適格例の基準が決められているか	1
	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	0
	治療企図分析(Intention-to-treat analysis)が行われているか	0
総スコア	7	
アブストラクトテーブル用記述	活動性胃潰瘍の内視鏡的治癒率は MN-1695(日本新薬)がゲファルナートより有意に優れている.	