

| | | |
|--|--|---|
| 分類 | 3. 除菌治療⑥再発防止効果 | |
| 番号 | 3-6-014 | |
| 文献ID | 11966543 eng | |
| 著者書誌情報(注1) | Tomita T, Fukuda et al. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16(Suppl. 2): 204-209 | |
| 研究デザイン | RCT | |
| エビデンスレベル | レベルII:1つ以上のランダム化比較試験による | |
| 対象者(疾患/病態) | H.pylori 陽性の胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者 | |
| サンプルサイズ | 445人 | |
| セッティング | ○大学病院、○一般病院、 | |
| 追跡率 | 94/149 63% | |
| 予知因子:介入/要因曝露と対照 | 治療薬: PPIまたはH2blockerのみ プラセボ: 比較薬: 3剤併用、2剤併用 | |
| エンドポイント(アウトカム) | Primary endpoint: Secondary endpoint: | |
| 主な結果と結論 | 除菌治療群ではDU 0%、GU 4%の再発率であった。非除菌群、除菌不成功群ではDU 100%、GU 92%の再発率であった。除菌は消化性潰瘍患者の予後を改善する。 | |
| 効果指標値(95%信頼区間) | リスク比 Number Needed to Treat (95%CI) 統計学的解析法: χ^2 検定、Kaplan Meier | |
| コメント | | |
| 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 | 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検化されているか | 0 |
| | ケアの供給者は盲検化されているか | 0 |
| | 患者は盲検化されているか | |
| | 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 | 1 |
| | 総スコア | 4 |
| 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

| | | |
|---|--|---|
| 分類 | 3.除菌治療。7、除菌後 GERD | |
| 番号 | 3-7-001 | |
| 文献ID | 15882244 | |
| 著者書誌情報(注1) | Ott EA et al, Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21: 1231-39 | |
| 研究デザイン | MA(メタ) RCT(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 レベルII:1つ以上のランダム化比較試験による レベルIII:非ランダム化比較試験による レベルIVa:分析疫学的研究: コーホート研究 レベルIVb:分析疫学的研究: 症例対象研究 レベルV:記述研究(症例報告やケースシリーズ) 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) | H. pylori 陽性で functional dyspepsia の患者 | |
| サンプルサイズ | 157 | |
| 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 | 94%(3ヶ月), 85%(12ヶ月) | |
| 予知因子:介入/要因曝露と対照 | 治療薬:PPI+CAM+AMPC プラセボ:PPI+identical antibiotic placebos | |
| エンドポイント(アウトカム) | 治療後3ヶ月後と12ヶ月後の逆流性食道炎の比率 | |
| 主な結果と結論 | FD+H. pylori 陽性の患者に対する除菌治療は逆流性食道炎の原因とは言えない | |
| 効果指標値(95%信頼区間) | リスク比 Number Needed to Treat 126 (95%CI) 統計学的解析法:Fisher's exact test | |
| コメント | 治療群とプラセボ群で統計学的有意差を認めなかった | |
| 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 | 1 |
| | 治療企図分析(Intention-to-treat analysis)が行われているか | 0 |
| 総スコア | 8 | |
| アブストラクト用記述 | | |

注1:バンクーバースタイルで記載

| | | |
|---|--|---|
| 分類 | 3. 除菌治療(⑦除菌後 GERD) | |
| 番号 | 3-7-002 | |
| 文献 ID | 15870971 | |
| 著者書誌情報(注 1) | Fukuchi T, Ashida K, Yamashita H et al. 2005. J Gastroenterol.40:350-360 | |
| 研究デザイン | CO(コホート) | |
| エビデンスレベル | レベルⅣa: 分析疫学的研究: コーホート研究 | |
| 対象者(疾患/病態) | 胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者 | |
| サンプルサイズ | 20 名 | |
| セッティング | 一般病院 | |
| 追跡率 | 100% | |
| 予知因子: 介入/要因曝露と対照 | 治療薬: プラセボ: 比較薬: | |
| エンドポイント(アウトカム) | pH モニターでの逆流の確認 | |
| 主な結果と結論 | H.pylori 除菌後胃潰瘍では胃内は過酸となるが食道では pH 変化しなかった。十二指腸潰瘍では変化なし。 | |
| 効果指標値(95%信頼区間) | リスク比 Number Needed to Treat (95%CI) 統計学的解析法: | |
| コメント | | |
| 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 | 0 |
| | 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か | 0 |
| | 適格例の基準が決められているか | 0 |
| | 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 | 0 |
| アブストラクトテーブル用記述 | | |

注 1: バンクーパースタイルで記載

| | | |
|---|--|---|
| 分類 | 3. 除菌治療⑦除菌後 GERD | |
| 番号 | 3-7-005 | |
| 文献 ID | 15181615 eng | |
| 著者書誌情報(注 1) | Ishiki K, Mizuno M et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:474-479 | |
| 研究デザイン | CO(コホート) | |
| エビデンスレベル | レベルⅣa: 分析疫学的研究: コホート研究 | |
| 対象者(疾患/病態) | 消化性潰瘍患者 1484 人中 H.pylori 陽性で逆流性食道炎を併発した 162 人 | |
| サンプルサイズ | 1484 人 | |
| セッティング | ○一般病院、 | |
| 追跡率 | 156/162 96.3% | |
| 予知因子: 介入/要因曝露と対照 | 治療薬: 3 剤併用 プラセボ: 比較薬: | |
| エンドポイント(アウトカム) | Primary endpoint: Secondary endpoint: | |
| 主な結果と結論 | 逆流性食道炎を併発した十二指腸潰瘍患者では除菌により、逆食は改善していた。 | |
| 効果指標値(95%信頼区間) | リスク比 Number Needed to Treat (95%CI) 統計学的解析法: χ^2 検定, Fisher exact test, logistic regression analysis | |
| コメント | | |
| 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 | 0 |
| | 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 | 0 |
| | 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 | 1 |
| アブストラクトテーブル用記述 | | |

注 1: バンクーパースタイルで記載

| | | |
|---|--|---|
| 分類 | 3除菌治療、7除菌後 GERD | |
| 番号 | 3-7-006 | |
| 文献 ID | 15028968 | |
| 著者書誌情報(注 1) | Kupcinskis L et al, Eur J Gastroenterol, 2004, 16: 369-74 | |
| 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 レベル II : 1 つ以上のランダム化比較試験による レベル III : 非ランダム化比較試験による レベル IVa : 分析疫学的研究: コーホート研究 レベル IVb : 分析疫学的研究: 症例対象研究 レベル V : 記述研究(症例報告やケースシリーズ) 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) | H. pylori 陽性十二指腸潰瘍患者 | |
| サンプルサイズ | 255 | |
| 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 | 80% | |
| 予知因子: 介入/要因曝露と対照 | 治療薬: プラセボ: 比較薬: | |
| エンドポイント(アウトカム) | 除菌成功群、不成功群、非除菌群の GERD の発生率 | |
| 主な結果と結論 | H. pylori 除菌は、逆流性食道炎の存在率、発生率に影響を与えないが、非びらん性の GERD の存在率を低下させた。 | |
| 効果指標値(95%信頼区間) | リスク比 Number Needed to Treat (95%CI) 統計学的解析法: t-test, χ^2 -squared test | |
| コメント | | |
| 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 | 0 |
| | 治療割り付け: 盲検化されているか | 0 |
| | 最も重要な予後因子について群間に差が無い | 0 |
| | 適格例の基準が決まっているか | 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 | 0 |
| | 患者は盲検化されているか | 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 | 1 |
| | 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 | | |

注 1: パンクーパースタイルで記載

| | | |
|---|---|---|
| 分類 | 3. 除菌治療(⑦除菌後 GERD) | |
| 番号 | 3-7-007 | |
| 文献ID | 14702447 | |
| 著者書誌情報(注1) | A Levine, T Miro, E Broide et al. 2004. Pediatrics. 113:54-58 | |
| 研究デザイン | CO(コホート) | |
| エビデンスレベル | レベルIVa:分析疫学的研究: コーホート研究 | |
| 対象者(疾患/病態) | 上腹部痛にて上部消化管内視鏡検査を受けた小児 | |
| サンプルサイズ | 119名 | |
| セッティング | 一般病院 | |
| 追跡率 | 79% | |
| 予知因子:介入/要因曝露と対照 | 治療薬: プラセボ: 比較薬: | |
| エンドポイント(アウトカム) | 逆流性食道炎の発生 | |
| 主な結果と結論 | H.pylori 除菌と逆流症状は関係がなかった | |
| 効果指標値(95%信頼区間) | リスク比 Number Needed to Treat (95%CI) 統計学的解析法: | |
| コメント | | |
| 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 | 0 |
| | 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か | 0 |
| | 適格例の基準が決められているか | 0 |
| | 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 | |
| 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

| | | |
|---|--|---|
| 分類 | 3. 除菌治療⑦除菌後 GERD | |
| 番号 | 3-7-008 | |
| 文献ID | 14684569 eng | |
| 著者書誌情報(注1) | Kuipers EJ, Nelis et al. Gut 2004; 53:12-20 | |
| 研究デザイン | RCT | |
| エビデンスレベル | レベルII:1つ以上のランダム化比較試験による O | |
| 対象者(疾患/病態) | H.pylori 陽性の GERD で、12ヶ月以上 omeprazole にて治療を受けた患者 | |
| サンプルサイズ | 231 人 | |
| セッティング | ○他国多施設、 | |
| 追跡率 | 201/231 87% | |
| 予知因子:介入/要因曝露と対照 | 治療薬: 除菌+omeprazole プラセボ: 比較薬: omeprazole のみ | |
| エンドポイント(アウトカム) | Primary endpoint: Secondary endpoint: | |
| 主な結果と結論 | 除菌療法により粘膜の萎縮、炎症は改善した。GERD の増悪は認められなかった。長期間 PPI を服用している GERD の患者には除菌が有効 | |
| 効果指標値(95%信頼区間) | リスク比 Number Needed to Treat (95%CI) 統計学的解析法: Wilcoxon's rank sum test | |
| コメント | | |
| 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 | 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 | 0 |
| | 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 | 1 |
| | 総スコア | 7 |
| 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

| | | |
|-------------------------|--|---|
| 分類 | 3 除菌治療、7 除菌後 GERD | |
| 番号 | 3-7-011 | |
| 文献 ID | 14570720 | |
| 著者書誌情報(注 1) | Varia D et al, Gut, 2003, 52: 1543-47 | |
| 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 レベル II : 1 つ以上のランダム化比較試験による レベル III : 非ランダム化比較試験による レベル IVa : 分析疫学的研究: コーホート研究 レベル IVb : 分析疫学的研究: 症例対象研究 レベル V : 記述研究(症例報告やケースシリーズ) 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) | 除菌後の H. pylori 陽性者と陰性者 | |
| サンプルサイズ | 169 | |
| 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 | 95% | |
| 予知因子: 介入/要因曝露と対照 | 治療薬: プラセボ: 比較薬: | |
| エンドポイント(アウトカム) | 有症状の GERD | |
| 主な結果と結論 | H. pylori 除菌は、dyspepsia や消化性潰瘍の予防にはなるが、有症状の GERD 発生率増加には関連しない | |
| 効果指標値(95%信頼区間) | リスク比 0.57 Number Needed to Treat (95%CI)0.26-1.24 統計学的解析法: log rank test | |
| コメント | 関連した以前の報告と母集団が同じであり、詳細な治療割当は、本論文に記載はなし | |
| 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 | 0 |
| | 治療割り付け: 盲検化されているか | 0 |
| | 最も重要な予後因子について群間に差が無い | 1 |
| | 適格例の基準が決まっているか | 1 |
| | アウトカムの検査者は盲検化されているか | 0 |
| | ケアの供給者は盲検化されているか | 0 |
| | 患者は盲検化されているか | 0 |
| | 一次エンドポイントの点評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 | 2 |
| アブストラクトテーブル用記述 | | |

注 1: バンクーパースタイルで記載

| | | |
|--|--|---|
| 分類 | 3. 除菌治療(⑦除菌後 GERD) | |
| 番号 | 3-7-013 | |
| 文献ID | 12823156 | |
| 著者書誌情報(注1) | A Sasaki et al. 2003 Aliment Pharmacol Ther 17:1529-1534 | |
| 研究デザイン | CO(コホート) | |
| エビデンスレベル | レベルIVa: 分析疫学的研究: コーホート研究 | |
| 対象者(疾患/病態) | 逆流性食道炎患者 | |
| サンプルサイズ | 620名 | |
| セッティング | 大学病院、一般病院、 | |
| 追跡率 | 13.7% | |
| 予知因子: 介入/要因曝露と対照 | 治療薬: プラセボ: 比較薬: | |
| エンドポイント(アウトカム) | 逆流性食道炎 | |
| 主な結果と結論 | 除菌後逆流性食道炎を認めた患者のうち3年後、5年後の時点ではほとんどが改善し、悪化したものは稀であった。 | |
| 効果指標値(95%信頼区間) | リスク比 Number Needed to Treat (95%CI) 統計学的解析法: | |
| コメント | | |
| 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 | 0 |
| | 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か | 0 |
| | 適格例の基準が決められているか | 0 |
| | 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 | 0 |
| アブストラクトテーブル用記述 | | |

注1: バンクーパースタイルで記載

胃潰瘍診療ガイドラインの適用と評価に関する研究

H. pylori 二次除菌治療

分担研究者 佐藤貴一 自治医科大学内科学講座消化器内科学部門 講師

研究要旨

Helicobacter pylori の除菌不成功後の二次除菌治療について、文献検索を行い、治療効果の高い除菌法について検索した。メタアナリシス 1 件と、RCT14 件の文献を採用した。その結果、次の結果が得られた。最も効果的な二次除菌方法は、4 剤併用療法と、ranitidine bismuth-based triple therapy である（グレード A、レベル I）。

A. 研究目的

H. pylori 陽性胃潰瘍の治療には除菌治療が最善で、必須の治療法である。現在本邦では、proton pump inhibitor (PPI)、amoxicillin、clarithromycin (CAM) の組合せの 1 週間の 3 剤併用療法が行われている。しかし、CAM 耐性の *H. pylori* が 10~20% 存在し、耐性菌感染例ではこの 3 剤療法で除菌不成功に終わる場合が多い。これらの症例では、二次除菌治療が必要となる。このため、EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定の中で、二次除菌法について検討した。

B. 研究方法

山口直比古氏（東邦大学医学メディアセンター）により、前回ガイドライン作成後の 2002 年以降の文献検索が行われた。検索式を以下に示す。Randomized controlled study (RCT) とメタアナリシスの文献で検索にかからないものがあつたため拡大検索 1、および 2（分担研究者の森實敏夫教授による）も行った。

二次除菌 文献検索式

- PubMed による検索
- 2002 年以降の英語文献
- 検索日は 2005 年 12 月 24 日
- 検索範囲は 2002 年 1 月から 2005 年 12 月 24 日分
- CQ: ガイドラインの 7 つの CQ グループで、前回英文文献のあつた 18 の項目で検索した。
- 検索式: おおむね前回の検索式を援用したが、前回は Silverplatter の MEDLINE を使用していたところ、今回は PubMed を使用したため、検索語の入力方法などが異なっている。また、若干の修正も行った。

3 - 8 二次除菌治療 檢索結果 40件

#60 Search #35 AND #41 AND #43 AND #58 AND 40

#57

#58 Search second* OR 2nd OR retreat* OR 852215

re-treat* OR rescue*

#57 Search meta-analysis[pt] OR randomized 1000997

controlled trial[pt] OR controlled clinical

trial[pt] OR multicenter study[pt] OR

clinical trial OR cohort studies

#43 Search eradicat* OR eliminat* OR Excision 569375

OR extract*

#41 Search Helicobacter pylori OR helicobacter 21852

infections

#35 Search stomach ulcer OR peptic ulcer OR 2507

gastric ulcer Limits: Publication Date from

2002 to 2005, English, Humans

拡大檢索1 檢索結果 140件

#5 Search #2 AND #3 AND #4 AND (english[la] 140

OR japanese[la] OR german[la] OR

french[la]) Field: All Fields, Limits:

Publication Date from 2002 to 2005,

Humans

#4 Search meta-analysis[pt] OR randomized 1011399

controlled trial[pt] OR controlled clinical
trial[pt] OR multicenter study[pt] OR
clinical trial OR cohort studies

#3 Search second* OR 2nd OR retreat* OR 859830

re-treat* OR rescue*

#2 Search Helicobacter pylori OR helicobacter 22110

infections

拡大検索 2 検索期間の制限なし。99 件

(randomized controlled trial[pt] OR meta-analysis[pt]) AND Helicobacter
pylori AND eradication AND (second-line OR failure)

- ・ 医中誌 Web による検索
- ・ 2002 年以降に医中誌に収録された国内発行雑誌論文を対象
- ・ 基本的に会議録を削除
- ・ 検索実施日：2005 年 12 月 21 日、22 日

3-8. 二次除菌治療

前回の検索式から胃潰瘍、薬剤耐性関連キーワードを削除し、除菌失敗、除菌不成功を追加して広めの検索にした。

ヘリコバクター× (二次+再除菌+除菌失敗) 最終結果 21 件

#1 (Helicobacter/TH or Helicobacter/AL) and pylori/AL or ("Helicobacter pylori"/TH or
ヘリコバクターピロリ/AL) or (ヘリコバクター感染症/TH or ヘリコバクター感染症/AL)
or ((@ヘリコバクター感染症/TH and @"Helicobacter pylori"/TH) or ヘリコバクターピロ
リ感染/AL) or (Helicobacter/TH or Helicobacter/AL) and (感染/TH or infection/AL) or
(Helicobacter/TH or ヘリコバクター/AL) and ピロリ/AL 697

#2 二次/AL or 2 次/AL or 再除菌/AL 7561

#3 (除菌療法/TH or 除菌/AL) and (不成功/AL or 失敗/AL) 138

#4 #1 and (#2 or #3) and (PT=会議録除く) 21

以上により検索された論文から、メタアナリシスと RCT の論文を選別し、吟味した。

C. 研究結果

二次除菌治療に関する文献検索の結果、Pubmed で 279 件、医中誌で 21 件が検索され、うち、Pubmed の 18 件を選別し、調査した結果、メタアナリシスの 1 件と、RCT の 14 件を採用した。3 件はランダム化が封筒法のため、エビデンスレベル III となり、採用としなかった。

I. メタアナリシス

intention-to-treat 解析の除菌率と、有意差のあるものを不等号で以下に示す。
quadruple therapy (76%), ranitidine bismuth-based triple therapy (80%)>PPI-based triple therapy (70%), PPI-based dual therapy (46%)

quadruple therapy と ranitidine bismuth-based triple therapy が最適であるとの結果であった¹⁾。

II. RCT

intention-to-treat 解析の除菌率と、有意差のあるものを不等号で以下に示す。

Triple therapy

1) ranitidine bismuth を用いた方法

RBC/MT (86%)>RBC/AC (61%) (Koksal ら²⁾)

RBC/ATi (85%)>PPI/AL (63%) (Perri ら³⁾)

RBC/TM (83%)>OBTM (57%) (Gisbert ら⁴⁾)

2) PPI-triple therapy

PPI/AM (92%)=感受性検査に基づく triple or high-dose dual therapy (82%) (Miwa ら⁵⁾)

OAM (63%)=感受性に基づく除菌法(74%)>OAC (35%) (Lamouliatte ら⁶⁾)

3) levofloxacin を用いた方法

PPI/AL (94%), PPI/TiL (90%)>PPI/BMT (68%) (Nista ら⁷⁾)

PPI/AL (70%)>OTMB (37%) (Bilardi ら⁸⁾)

4) その他

PPI/ARif (87%)>PPI/BMT (67%) (Perri ら⁹⁾)

BTF (86%)=OBTM (74%) (Isakov ら¹⁰⁾)

Quadruple therapy

OBAT (78%)>OBAM (58%) (Chi ら¹¹⁾)

OBAT (84%)>OBMC (59%) (Georgopoulos ら¹²⁾)

PPI/BTM 83%>PPI/AL (63%) (Perri ら³⁾)

OBTM (77%)=RanBTM (76%) (Michopoulos ら¹³⁾)

PPI/RBC/ATi (86%)= PPI/RBC/ATi + *Lactobacillus* supplement (92%) (Tursi ら¹⁴⁾)

High-dose dual therapy

high-dose OA (76%)=OBTM (81%) (Miehlke ら^{1 5)})

略語

PPI, proton pump inhibitor; O, omeprazole; RBC, ranitidine bismuth citrate; Ran, ranitidine; A, amoxicillin; L, levofloxacin; T, tetracycline; M, metronidazole; B, bismuth; C, clarithromycin; F, furazolidone; Ti, tinidazole; Rif, rifabutin.

まとめ

メタアナリシスからは、quadruple therapy と ranitidine bismuth-based triple therapy が最適であるとの結果であり、RCT の論文でその結果を示すものがみられた。他に、metronidazole や levofloxacin を用いた PPI-based triple therapy の有用性を示す論文があった。今回採用になった論文は、RCT の 1 件以外は海外のデータであり、そのため、海外のエビデンスといえる。本邦では bismuth 製剤のほとんど、ranitidine bismuth を用いることが出来ないため、海外のデータ通りには実践できない。本邦のデータの論文⁵⁾は、metronidazole を用いた PPI-based triple therapy が有用と報告している。

我々の施設でも二次除菌では、PPI/AM の治療を行い、生検組織の鏡検で判定を行っているが、報告のように高い除菌率が得られている。

文献

1. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. Scand J Gastroenterol 2001;36:690-700.
2. Koksall AS, Parlak E, Filik L, Yolcu OF, Odemis B, Ulker A, Sasmaz N, Ozden A, Sahin B. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies as a second-line therapy for *Helicobacter pylori* in Turkish patients. J Gastroenterol Hepatol 2005;20: 637-42.
3. 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.
4. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Gravalos RG, Carpio D, Pajares JM. Seven-day 'rescue' therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole vs. ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1311-6.
5. Miwa H, Nagahara A, Kurosawa A, Ohkusa T, Ohkura R, Hojo M, Enomoto N, Sato N. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1545-51.
6. Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, Bretagne JF, Courillon-Mallet A, De Korwin JD, Fauchere JL, Labigne A, Flejou JF, Barthelemy P. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four

- treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:791-7.
7. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Di Caro S, Gabrielli M, Santarelli L, Zocco MA, Ojetti V, Carloni E, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:627-33.
 8. Bilardi C, Dulbecco P, Zentilin P, Reglioni S, Iiritano E, Parodi A, Accornero L, Savarino E, Mansi C, Mamone M, Vigneri S, Savarino V. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2:997-1002.
 9. Perri F, Festa V, Clemente R, Villani MR, Quitadamo M, Caruso N, Bergoli ML, Andriulli A. Randomized study of two "rescue" therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:58-62.
 10. Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L, Maev I, Ganskaya Z. Furazolidone-based triple 'rescue therapy' vs. quadruple 'rescue therapy' for the eradication of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1277-82.
 11. Chi CH, Lin CY, Sheu BS, Yang HB, Huang AH, Wu JJ. Quadruple therapy containing amoxicillin and tetracycline is an effective regimen to rescue failed triple therapy by overcoming the antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:347-53.
 12. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, Triantafyllou K, Spiliadi C, Mentis A, Artikis V, Raptis SA. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:569-75.
 13. Michopoulos S, Tsibouris P, Bouzakis H, Balta A, Vougiadiotis J, Broutet N, Kralios N. Randomized study comparing omeprazole with ranitidine as anti-secretory agents combined in quadruple second-line *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:737-44.
 14. 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:CR662-6.
 15. Miehlke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, Haferland C, Neumeyer M, Bastlein E, Papke J, Jacobs E, Vieth M, Stolte M, Lehn N, Bayerdorffer E. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003; 8:310-9.

研究年度終了報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療施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用と評価に関する研究

分担研究者 平石 秀幸 獨協医科大学内科学（消化器）教授
太田 慎一 埼玉医科大学第三内科教授

研究要旨

「胃潰瘍ガイドラインの適応と評価に関する研究」の分担として、科学的根拠に基づいてNSAID胃潰瘍に対する治療のガイドライン改訂に関する研究を行い、以下のようにステートメントの改定（案）を策定した。

1. NSAIDは可能ならば中止し通常の胃潰瘍治療を行う。
2. NSAIDの中止が不可能ならば、プロトンポンプ阻害薬（PPI）あるいはプロスタグランジン（PG）製剤により治療を行う。
3. NSAID継続下での再発の防止には、高用量のH₂受容体拮抗薬、PG製剤あるいはPPIが有効である。また、低用量アスピリン投与下での再発防止にはPPIが有効である。
4. *H. pylori*除菌が潰瘍治療あるいは再発防止に有効とのevidenceはない。低用量アスピリン投与時にみられる胃潰瘍の治癒後の再発防止にも除菌単独では不十分である。

A. 研究目的

平成12年度および13年度の厚生労働省科学研究費の助成を受けて、「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン作成に関する研究班」が組織され、その研究成果として「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン」が策定され、平成15年には「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン」（じほう、東京）が出版された。今回、平成17年度医療安全・医療技術評価総合事業「胃潰瘍ガイドラインの適応と評価に関する研究」班が組織され、胃潰瘍ガイドラインの改訂作業を含めた研究が行われることとなった。「胃潰瘍ガイドラインの適応と評価に関する研究」の分担として、科学的根拠に基づいてNSAID胃潰瘍に対する治療のガイドライン改訂に関する研究を行い、必要に応じて改訂されたステートメントを策定する。

B. 研究方法

診療ガイドライン改訂に関して、旧ガイドライン策定作業と同様にEBMの手法に基づいて指針を作成する。

(1) 文献検索

2005年度第一回班会議で、2002年から2005年末までに発表された文献まで収集することが決定された。検索データベースとして、PubMed、医学中央雑誌、Cochrane Libraryを用いる。2005年の文献はPubMedを使用し2006年1月末現在まで検索する。検索された論文のうち、NSAID胃潰瘍の治療に関する論文を抽出する。

(2) 研究採択基準

抽出された論文を、以下の研究採択基準により採択する。

1. 研究デザインは同時対照

Concurrent controlをおいたランダム化対照試験 Randomized control trial (RCT) である。

2. 対象の胃潰瘍の診断は内視鏡により行われ、malignancyは形態 and/or 生検により除外する。
3. 十二指腸潰瘍合併症は含まない。
4. NSAIDs投与例を対象とする。
5. *H. pylori*感染は血清抗体、UBT、RUTで確認される。
6. プラセボを対照としているか、除菌療法以外の治療を対照としている。
7. 内視鏡的な治療をアウトカムとしている。
8. 脱落例は有効症例数の10%以下、またはintention-to-treat analysis治療企画試験で脱落例は無効例として扱っている。
9. 言語は英語あるいは日本語で発表された論文を対象とする。

(3) データベースの作製

採択された論文についてMinds形式のMCDテーブルを改変したフォーマットを用いて、その内容の抄録を作製する。

(4) 「エビデンスレベル」分類

採択された論文について、以下の基準に従い「エビデンスレベル」分類を行った。

- 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
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）
- 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には、エビデンスのタイプの質の高い方を採用した。また、得られたエビデンスが欧米あるいは本邦のいずれのものかを明確に記載することにする。

(5) 勧告の決め方

勧告の強さについては、以下の要素を勘案して総合的に判断した。

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となる。必要に応じてメタナリシスを行う。
3. 臨床的な有効性の大きさ
4. 臨床上の適用性
5. 害やコストに関するエビデンス

また、勧告の強さの分類は以下を基準とした。

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

なお、今回は現行の保険診療制度の範囲内で診療での適応の可能性についてのコメントを付記することとする。

(倫理面への配慮)

すべて公表された論文の内容に関する解析であり、個人に関する情報は認められず、倫理的には問題ないと考えられる。

C. 研究結果

平成17年度医療安全・医療技術評価総合事業「胃潰瘍ガイドラインの適応と評価に関する研究」班が組織され、胃潰瘍ガイドラインの改訂作業を含めた研究が行われた。今年度には、「胃潰瘍ガイドラインの適応と評価に関する研究」の分担として、科学的根拠に基づいてNSAID胃潰瘍に対する治療のガイドライン改訂ステートメントの策定に関する研究を行い、以下のステートメントを暫定的に策定した。これらのステートメントは、平成18年度にも研究を継続し正式の改訂ステートメントを策定する予定である。

改訂ステートメント

1. NSAIDは可能ならば中止し通常の胃潰瘍治療を行う(グレードB、レベル2)。
2. NSAIDの中止が不可能ならば、プロトンポンプ阻害薬(PPI)あるいはプロスタグランジン(PG)製剤により治療を行う(グレードB、レベル2)。
3. NSAID継続下での再発の防止には、高用量のH₂受容体拮抗薬、PG製剤あるいはPPIが有効である。また、低用量アスピリン投与下での再発防止にはPPIが有効である(グレードB、レベル2)。
4. *H. pylori*除菌が潰瘍治療あるいは再発防止に有効とのevidenceはない。低用量アスピリン投与時にみられる胃潰瘍の治癒後の再発防止にも除菌単独では不十分である(グレードC、レベル2)。

なお、NSAIDs潰瘍の治療に関して、前回の研究に引き続き新たに検索された文献を以下に掲載する。

- 1) Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, Hui Y, Chan HL, Chan CS, Hui E, Woo J, Sung JJ. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:38608
- 2) Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, Huang B. Ulcer prev

ention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-75

- 3) Graham DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 2002;7:38360
- 4) Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Lau GK, Wong WM, Yuen MF, Chan AO, Lai CL, Wong J. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8
- 5) Labenz J, Blum AL, Bolten WW, Dragosics B, Rosch W, Stolte M, Koelz HR. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomized, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002; 51:329-35
- 6) Hawkey CJ, Naesdal J, Wilson I, Langstrom G, Swannell AJ, Peacock RA, Yeomans ND. Relative contribution of mucosal injury and *Helicobacter pylori* in the development of gastroduodenal lesions in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2002;51:336-43
- 7) Campbell DR, Haber MM, Sheldon E, Collis C, Lukasik N, Huang B, Goldstein JL. Effect of *H. pylori* status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2208-14
- 8) Cheer SM, Prakash A, Faulds D, Lamb HM. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2003; 63:101-33
- 9) Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW, Chung SC, Sung JJ. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10
- 10) Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002296
- 11) Lai KC, Lau CS, Ip WY, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Wong RW, Lam SK. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:799-805
- 12) Lai KC, Lam SK, Chu KM, Hui WM, Kwok KF, Wong BC, Hu HC, Wong WM, Chan OO, Chan CK. L

ansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users--a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:829-36

13) Ng FH, Wong BC, Wong SY, Chen WH, Chang C M. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk -- a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:359-65

14) Giral A, Ozdogan O, Celikel CA, Tozun N, Ulusoy NB, Kalayci C. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on anti-thrombotic dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:773-7

15) Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wong VW, Hui A J, Wu JC, Leung WK, Lee YT, To KF, Chung SC, Sung JJ. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1038-43

16) Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post-HOC subanalysis. *Clin Ther* 2004;26:1637-43

17) Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU, Sipponen P, Makinen J, Rautelin H, Farkkila M. *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 93-101

18) Miyake K, Ueki N, Suzuki K, Shinji Y, Kusunoki M, Hiratsuka T, Nishigaki H, Tatsuguchi A, Futagami S, Wada K, Tsukui T, Nakajima A, Yoshino S, Sakamoto C. Preventive therapy for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in Japanese patients with rheumatoid arthritis: the current situation and a prospective controlled-study of the preventive effects of lansoprazole or famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21 Suppl 2: 67-72

19) Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21: 1411-8

20) Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, Chan AO, Wong J, Lam SK. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005;118:1271-8

D. 健康危険情報
なし

E. 研究発表

1. 論文発表
未

2. 学会発表
未

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

胃潰瘍診療ガイドラインの適用と評価に関する研究
-NSAID 潰瘍に対する予防のガイドライン-

埼玉医科大学第三内科 太田慎一
獨協医科大学消化器内科 平石秀幸

ステートメント

1. 非低用量アスピリン NSAID 潰瘍の予防には PPI, PG 製剤, 高用量の H₂ 受容体拮抗薬が有効である (B)。
2. 非低用量アスピリン NSAID 潰瘍の予防において *H. pylori* 除菌は有効であるが、PPI に比較するとその有効性は低い (B)。
3. 低用量アスピリン潰瘍の予防には *H. pylori* 除菌と PPI の投与が有効である (B)。
4. 選択的 COX-2 阻害薬は胃潰瘍の発生頻度が従来の NSAID に比較すると低いので予防効果が期待されるが、長期投与では心血管系の副作用に注意が必要である (B)。

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 μg 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 μg 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 に低用量アスピリンを併用して用いる頻度が増加しているが、この場合ミソプロストールは潰瘍の既往がある再発の高危険群でプ

ラセボに比較し有意に潰瘍再発を予防する。有効性は PPI と同等である (13)。

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 (14-20)。予防的に使用する場合は高用量の H₂ 受容体拮抗薬 (21) または PPI (22-24) の使用が妥当と考えられる。PPI の有効性は *H. pylori* 非感染者 (25) や (NSAID と低用量アスピリンを潰瘍の既往がある患者に併用した場合にも認められる (13)。PPI の予防効果は最近のジクロフェナクに対する予防効果の検討でも確認されている (26)。PPI の場合ミソプロストールに見られるような副作用は認められない。NSAID 潰瘍の予防におけるミソプロストールと PPI の有効性の比較では PPI の方が有効性が高いという報告 (23, 25) がある一方、ミソプロストールの方が有効であるとする報告 (27) も

ある。下痢を中心とした副作用の比較ではいずれも PPI が少なくこの点も勘案して処方すべきである。またミソプロストールは妊婦には禁忌である。

スクラルファートに関してはプラセボ(28)やミソプロストール(29)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 NSAID 開始予定者で *H. pylori* 感染者を対象としたランダム化比較試験で効果が示されている(30, 31)。ジクロフェナクを用いて除菌と PPI の予防効果を比較した検討では両者は同等の予防効果があるが症状に対しては酸分泌抑制が必要であると結論されている(26)。しかしながら NSAID 継続投与を行っている患者では *H. pylori* 除菌により胃潰瘍の治癒が遷延し、その後の潰瘍発生の予防効果も無い事が指摘されている(32)。その後の検討でも NSAID の継続投与例では有意の予防効果は無い、又は PPI の方が有効と報告されている(33, 34)。これらの報告を集積したメタアナリシスの結論は① NSAID 投与者全体では *H. pylori* 除菌によって潰瘍の発生は減少する、②特に NSAID 開始予定者で顕著である、③ *H. pylori* 除菌は PPI よりも予防効果は劣ると結論されている(35)。

低用量アスピリンによる NSAID 潰瘍に関しては他の NSAID と異なり無作為比較試験で *H. pylori* 除菌による出血の再発予防効果が示されている(34)。更に *H. pylori* 除菌後に発生する低用量アスピリンによる潰瘍再発は PPI によって有意に抑制されることが示されている(36)。従って低用量アスピリン

による NSAID 潰瘍に関しては *H. pylori* 除菌と PPI 投与が推奨される。

NSAID は PG 合成酵素であるシクロオキシゲナゼ(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 は常時発現している 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。欧米より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選択的 COX-2 阻害薬と従来の NSAID とのランダム化比較試験が報告されている。選択的 COX-2 阻害薬である celecoxib と rofecoxib は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(37, 38, 39)。その後の検討でも rofecoxib (40, 41)のみならず valdecoxib(42, 43), lumiracoxib(44, 45), etoricoxib(46)でも報告されている。又従来の NSAID と PPI の併用と選択的 COX-2 を比較した場合同等に潰瘍の再発(47)や再出血(48)を完全では無いが予防すると報告されているが、リスクの高い対象では必ずしも潰瘍再発は予防出来ないとの知見もある(49)。選択的 COX-2 阻害薬と低用量アスピリンを併用した場合の潰瘍発生は従来の NSAID と変らないことも報告されている(50)。

これらの報告からは選択的 COX-2 阻害薬は NSAID 潰瘍予防の選択肢として有用であると考えられるが、最近この薬剤の中長期の使用で心筋梗塞などの心血管イベントが増加することが報告された(51-53)。したがって選択的 COX-2 阻害薬の使用にあたっては十分副作用に留意することが重要である。

今後の問題点としては予防に大しては保険適用が無いという現状があげら