

れる。NSAID 潰瘍の高危険群は高齢 (65 才以上)、潰瘍の既往、抗凝固・抗血小板薬の併用があげられており、少なくともこれらの患者に NSAID を投与する場合抗潰瘍薬の予防投与が望ましい。またミソプロストールをはじめとする薬剤の有効性に関する本邦のデータは無いに等しいのが現状であり、今後の検討が期待される。

文献

- 1) Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 1988; 2(8623): 1277-80 (レベル II)
- 2) Jiranek GC, Kimmey MB, Saunders DR, Willson RA, Shanahan W, Silverstein FE. Misoprostol reduces gastroduodenal injury from one week of aspirin: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 1989;96(2 Pt 2 Suppl):656-61 (レベル II)
- 3) Saggiaro A, Alvisi V, Blasi A, Dobrilla G, Fioravanti A, Marcolongo R, Marcolongo R. Misoprostol prevents NSAID-induced gastroduodenal lesions in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ital J Gastroenterol*. 1991;23:119-23. (レベル II)
- 4) Bolten W, Gomes JA, Stead H, Geis GS. The gastroduodenal safety and efficacy of the fixed combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1992;31:753-8 (レベル II)
- 5) Verdickt W, Moran C, Hantzschel H, Fraga AM, Stead H, Geis GS. A double-blind comparison of the gastroduodenal safety and efficacy of diclofenac and a fixed dose combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1992; 21: 85-91 (レベル II)
- 6) Roth SH, Tindall EA, Jain AK, McMahon FG, April PA, Bockow BI, Cohen SB, Fleischmann RM. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Intern Med*. 1993;153:2565-71 (レベル II)
- 7) Melo Gomes JA, Roth SH, Zeeh J, Bruyn GA, Woods EM, Geis GS. Double-blind comparison of efficacy and gastroduodenal safety of diclofenac/misoprostol, piroxicam, and naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:881-5 (レベル II)
- 8) Graham DY, White RH, Moreland LW, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R, Tindall E, Triadafilopoulos G, Stromatt SC, Teoh LS. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Misoprostol Study Group Ann Intern Med* 1993; 119: 257-62 (レベル II)
- 9) Elliott SL, Yeomans ND, Buchanan RR, Smallwood RA. Efficacy of 12 months' misoprostol as prophylaxis against NSAID-induced gastric ulcers. A placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 1994; 23: 171-6 (レベル II)
- 10) Raskin J, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a

- comparison of three regimens. *Ann Intern Med.* 1995 ; 123: 344-50 (レベル II)
- 11) Agrawal NM, Van Kerckhove HE, Erhardt LJ, Geis GS. Misoprostol coadministered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. A one-year study. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1125-31 (レベル II)
- 12) Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, Sikes DH, Ball JA, Wallemark CB, Geis GS. Fort-JGDiclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. *Arthrotec Osteoarthritis Study Group. J Rheumatol.* 1998; 25: 1602-11 (レベル II)
- 13) 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 (レベル II)
- 14) Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ.* 1988; 297: 1017-21 (レベル II)
- 15) Robinson MG, Griffin W Jr, Bowers J, Kogan FJ, Kogut DG, Lanza FL, Warner CW. Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Dig Dis Sci.* 1989; 34: 424-8 (レベル II)
- 16) Robinson M, Mills RJ, Euler AR. Ranitidine prevents duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991; 5: 143-50 (レベル II)
- 17) Levine LR, Cloud ML, Enas NH. Nizatidine prevents peptic ulceration in high-risk patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med.* 1993;153:2449-54 (レベル II)
- 18) ten Wolde S, Dijkmans BA, Janssen M, Hermans J, Lamers CB. High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996 Jun;10:347-51 (レベル II)
- 19) Raskin-JB, White RH, Jaszewski, R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 223-7 (レベル II)
- 20) Porro GB, Lazzaroni M, Petrillo M. Double-blind, double-dummy endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol versus ranitidine on naproxen-induced mucosal injury to the stomach and duodenum in rheumatic patients. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 663-7 (レベル II)
- 21) Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, Mann SG, Simon TJ, Sturrock RD, Russell RI. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1435-9 (レベル II)
- 22) Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, Swannell AJ, Hawkey CJ. A comparison

- of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med. 1998;338:719-26 (レベル II)
- 23) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med. 1998;338:727-34 (レベル II)
- 24) Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, Manzionna G, Montrone F, Caruso I. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1998;30(1):43-7 (レベル II)
- 25) Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P, Straszak A, Terjung A, Thomas KB, Luhmann R, Fischer R. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. Digestion. 2003;68:198-208 (レベル II)
- 26) Labenz J, Blum AL, Bolten WW, Dragosics B, Rosch W, Stolte M, Koelz HR. Related Articles, Links Free Full Text Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in Helicobacter pylori positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. Gut. 2002 ;51:329-35 (レベル II)
- 27) Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, Huang B; NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Related Articles, Links Abstract Ulcer prevention 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 (レベル II)
- 28) Miglioli M, Porro GB, Vaira D, Menegatti M, Brunetti G, Petrillo M, Ardizzone S, Frizziero L, Montrone F, Grandinetti G. Prevention with sucralfate gel of NSAID-induced gastroduodenal damage in arthritic patients. Am J Gastroenterol. 1996; 91: 2367-71 (レベル II)
- 29) Agrawal NM, Roth S, Graham DY, White RH, Germain B, Brown JA, Stromatt SC. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1991; 115: 195-200 (レベル II)
- 30) Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, Lee YT, Chan CS, Li EK, Woo J. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet. 1997; 350(9083): 975-9 (レベル II)
- 31) 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 ;359:9-13 (レベル II)
- 32) Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, Wason CM, Peacock RA, Gillon KR. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention*. *Lancet*. 1998;352(9133):1016-21
- 33) Lai KC, Lau CS, Ip WY, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Wong RW, Lam SK. Related Articles, Links Abstract 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 (レベル II)
- 34) Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lai MS, Chan HL, Sung JJ. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*. 2001;344:967-73 (レベル II)
- 35) Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Related Articles, Links Abstract Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1411-8 (レベル I)
- 36) 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 (レベル II)
- 37) Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, Stern S, Quan H, Bolognese J. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group*. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-83 (レベル II)
- 38) Emery-P; Zeidler-H; Kvien-TK; Guslandi-M; Naudin-R; Stead-H; Verburg-KM; Isakson-PC; Hubbard-RC; Geis-GS. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet*. 1999; 354(9196): 2106-11 (レベル II)
- 39) Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, Geis GS. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1019-27 (レベル II)
40. 1: Hawkey CJ, Laine L, Simon T, Quan H, Shingo S, Evans J; Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Endoscopy Study Group. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib,

- naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut*. 2003;52:820-6 (レベル II)
41. Watson DJ, Bolognese JA, Yu C, Krupa D, Curtis S. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2004 ;20:1899-908 (レベル II)
- 42) Pavelka K, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheumatology* (Oxford). 2003 ;42:1207-15 (レベル II)
- 43) Goldstein JL, Eisen GM, Agrawal N, Stenson WF, Kent JD, Verburg KM. Reduced incidence of upper gastrointestinal ulcer complications with the COX-2 selective inhibitor, valdecoxib. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:527-38 (レベル II)
- 44) Hawkey CC, Svoboda P, Fiedorowicz-Fabrycy IF, Nasonov EL, Pikhlak EG, Cousin M, Gitton X, Hoexter G. Gastroduodenal safety and tolerability of lumiracoxib compared with Ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2004 ;31:1804-10 (レベル II)
- 45) Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehram E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Gimona A, Matchaba P, Hawkey CJ, Chesebro JH; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 21-27;364(9435):675-84 (レベル II)
- 46) Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003 ;98:1725-33 (レベル II)
- 47) 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 (レベル II)
- 48) 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 (レベル II)
- 49) Pavelka K, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheumatology* (Oxford). 2003;42:1207-15 (レベル II)
- 50) Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127:395-402

(レベル II)

51) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA. 2001 22-29;286:954-9. Review. Summary for patients in: Can Fam Physician. 2002 ;48:1449-51.

52) Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N

Engl J Med. 2005 Mar 17;352:1081-91 (レベル II)

53) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Related Articles, Links Free Full Text Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med. 2005 ;352:1071-80 (レベル II)

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用と評価に関する研究
—エビデンスに基づく出血性潰瘍診療指針（内視鏡的診療）—
分担研究者 芳野純治 藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院消化器内科 教授

研究要旨

【目的】出血性潰瘍に対してエビデンスに基づいた内視鏡的診療を明らかにすることである。方法：出血性潰瘍、内視鏡治療の定まった検索式により導かれた文献で入手可能であった76文献のうち、内視鏡的治療の適応・各種内視鏡治療法の有効性の比較を検討内容に合致したレベルⅡの30文献を用いてメタ分析を行った。有意差が認められたものをエビデンスとして評価した。【成績】内視鏡止血は活動性出血（噴出性出血・湧出性出血）および露出血管を有する例がよい適応となる（グレードA、レベルⅠ）。これらの出血性潰瘍に内視鏡止血を施すことは、非内視鏡治療単独に比べ初回止血および再出血の予防、手術移行、死亡の面で有用である（グレードA、レベルⅠ）。内視鏡止血には各種の方法があるが、その効果にはほとんど差は認められない（グレードB、レベルⅠ）。ただし、クリップ法は再出血の予防効果の面で優れる（グレードB、レベルⅠ）。また、エピネフリン局注に引き続き他の内視鏡治療を追加することで、再出血の予防に対し上乗せ効果が期待できる（グレードB、レベルⅠ）。

A. 研究目的

信頼性の高いRCT論文を基にメタ解析を行い、出血性潰瘍に対してエビデンスに基づいた内視鏡的診療を明らかにし、治療ガイドラインを作成することである。

B. 研究方法

出血性潰瘍、内視鏡治療の定まった検索式により導かれた文献で入手可能であった76文献のうち、メタ分析は3文献（レベルⅠ）、ランダム化比較試験は54文献（レベルⅡ）であった。このうち検討内容に合致したレベルⅡの30文献を用いて、新にメタ分析を行った。【検討内容】1. 再出血および持続出血をoutcomeとし、コントロールと内視鏡止血治療を比較した。a) 各種内視鏡治療法の有用性について検討した¹⁻¹²。b) 潰瘍の出血状態をModified Forrest Classification¹³に従って分類し、治療の必要な出血性潰瘍を解析した^{1-7,9,12}。2. 再出血および持続出血をoutcomeとし、異なる内視鏡治療間で比較した^{6,8,15-25}。3. 緊急手術について、コントロールと内視鏡止血治療を比較した^{1-4,8-12,14}。4. 致死率について、コントロ

ールと内視鏡止血治療を比較した^{1-4,6-7,9-12}。統計学的手法にはMantel-Haenszel法を用いたメタ解析を行った。

C. 研究結果

1-a) 電気凝固のOdds比（95%信頼区間）は0.326（0.176-0.605）^{1,2}、レーザー法は0.254（0.156-0.415）³⁻⁶、ヒートプローブ法は0.348（0.186-0.652）⁶⁻⁸、血管収縮薬の局注法+ヒートプローブ法の併用は0.271（0.131-0.587）^{9,11}、血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.219（0.12-0.401）^{8,11,12}であり、上記のいずれの内視鏡止血法も非内視鏡治療に比べ再出血および持続出血を有意に予防した。

1-b) 活動性出血（I a：噴出性出血およびI b：湧出性出血）のOdds比（95%信頼区間）は0.113（0.057-0.225）^{1-6,11}、II a（露出血管を認める潰瘍）は0.307（0.198-0.475）^{1-3,5,6,7,9,11}であり、IおよびII aに対する内視鏡止血治療は再出血および持続出血を有意に予防したが、II b（潰瘍底に血餅付着のみ）では0.892（0.384-2.074）^{1,3,5,6,9}であり、非内視鏡治

療に比べ治療効果に優位性を認めなかった。

2. レーザー法vsヒートプローブ法のOdds比(95%信頼区間)は0.672(0.305-1.480)^{6,15}、レーザー法vs電気凝固は1.088(0.560-2.115)^{16,11}、レーザー法vs硬化剤の局注法は0.973(0.532-1.790)¹¹⁻¹⁹、血管収縮薬の局注法vsヒートプローブ法は0.710(0.335-1.505)^{20,21}、硬化剤の局注法vs電気凝固法は1.146(0.451-2.908)^{17,22}、血管収縮薬の局注法vs血管収縮薬+硬化剤の局注法は1.102(0.580-2.092)²³⁻²⁵、ヒートプローブ法vs血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.697(0.154-3.163)^{8,21}であり、異なる内視鏡止血治療間で治療効果に差を認めなかった。

しかし、クリップ法vs他の内視鏡止血法(HSE局注法、ヒータープローブ法、蒸留水大量局注法または純エタノール局注法)²⁶⁻³⁰で、クリップ法は再出血および持続出血に関するOdds比が0.481(0.288-0.803)と有意な値を呈した、特に再出血の予防効果に優れていた0.304(0.157-0.588)。

また、エピネフリンやアドレナリンを用いた血管収縮薬の局注vs血管収縮薬の局注に他の内視鏡治療を追加した方法^{21,23-25,27,31}で、内視鏡治療を追加した場合の再出血および持続出血に関するOdds比は0.646(0.417-0.998)であった。

3. 電気凝固のOdds比(95%信頼区間)は0.396(0.161-0.974)^{1,2}、レーザー法は0.293(0.136-0.631)^{3,4}、ヒートプローブ法0.181(0.062-0.523)^{7-8,14}、血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.086(0.035-0.210)^{8,11,12}であり、内視鏡止血治療は非内視鏡治療に比べ有意に緊急手術の移行を防止した。ただし、血管収縮薬の局注法+ヒートプローブ法は0.361(0.113-1.160)^{9,10}であり有意差は認められなかった。内視鏡止血治療はおおむね緊急手術の移行を減少させる効果が認められた。

4. 電気凝固のOdds比(95%信頼区間)は0.849(0.397-1.814)^{1,2}、レーザー法は0.176(0.070-0.439)³⁻⁶、ヒートプローブ

法は0.898(0.256-3.148)^{6,7}、血管収縮薬+ヒートプローブ法の併用は0.513(0.093-2.850)^{9,10}、血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.490(0.196-1.226)^{11,12}であった。レーザー法以外の個々の内視鏡止血法では非内視鏡治療に比べ致死率の減少が認められなかったが、内視鏡止血法全体のOdds比(95%信頼区間)は0.480(0.313-0.737)^{1-4,6-7,9-12}であり、非内視鏡治療に比べ有意に致死率を抑制した。

D. 考察

上部消化管出血の主症状は、黒色または鮮血の吐血である。これに加えて・経鼻胃管より血性の胃内容が引ける^{15,22}。・タール便が証明できる^{8,15,22}。・ショック症状(収縮期血が100mmHg未満かつ脈拍数が100回/分を越える)を呈する^{4,22,32,33}。・12時間以内に輸血を必要とする^{4,8,22,32}。のいずれか認められる場合は上部消化管出血が強く疑われる。

ショックまたは大量の出血のある患者では補液や輸血等の緊急処置を行って循環動態を安定させてから緊急内視鏡検査を行う^{3,9,16,34}。

出血性潰瘍に対する内視鏡止血治療は通常の内科的治療に比べ初回止血および再出血の予防¹⁻¹²、緊急手術^{1,4,8-12,14}や死亡^{1,4,6-7,9-12}の面で有意に優っている。また、潰瘍の出血状態からみると、活動性出血や活動性出血はないが露出血管を有する例で内視鏡止血治療は極めて有効であり、良い適応である^{1-7,9,11}。

内視鏡止血治療として電気凝固法、レーザー法、ヒートプローブ法、エピネフリン局注法、エタノール局注法などが行われているが、初回止血および再出血の予防効果に差はみられなかった^{6,8,15-25}。

以上の成績は1990年にSacks HSら³⁵が25文献(2139例)を用いたメタ解析の結果と同様であった。

近年、異なる内視鏡止血法を比較したRCT文献で成績に差が認められる報告が散見されるようになった。採用したRCT文献で、初回止血または再出血に関して差が認められた報告が8編あり、クリップ単独と他の内視鏡治療を比較した報告が

3編含まれていた。検索したRCT論文で、クリップ単独と他の内視鏡治療（同一の治療法でない）を比較した試験は5論文あり、これらを用いてメタ解析を行った。その結果、クリップ法は再出血および持続出血を予防する効果にやや優れ、再出血の予防効果に優れていた。しかし、クリップは手技が他の止血法に比べ煩雑であること、潰瘍の観察が接線方向となる場合や線維化が進行した潰瘍の初期止血には向かないことがこれらの論文で述べられているように、クリップ法は全ての出血性潰瘍に有用な方法ではない。

エピネフリン局注に引き続き他の内視鏡治療を追加する効果に関するメタ解析の論文が2004年にCalvet Xら³⁶によって報告された。RCT16文献（1673例）を用いたメタ解析である。エピネフリン局注に引き続き他の内視鏡治療を追加する方法はエピネフリン局注法単独に比べて、持続再出血率を18.4%から10.6%に減少させた（Peto odds ratio 0.53, 95%CI: 0.40-0.69）。また、緊急手術を11.3%から7.6%（OR: 0.64, 95%CI: 0.46-0.90）、死亡率を5.1%から2.6%に減少させた（OR: 0.51, 95%CI: 0.31-0.84）。しかし、サブ解析において両群は初期止血に差はなく、非出血性露出血管例や計画的に内視鏡による経過観察を行った群では持続再出血率に差を認めていない。つまり、持続再出血に対する予防効果は活動性出血例において顕著であり、追加の内視鏡治療は初期止血よりも再出血を予防する効果が強いと解釈できる。今回、同様な観点からエピネフリンやアドレナリンを用いた血管収縮薬の局注に引き続き他の内視鏡治療を追加する方法についてRCT6文献（834例）を用いて検証した。併用療法は血管収縮薬の局注法単独よりも持続再出血率の予防効果が認められた。しかし、834例の多数を対象とした結果としては、オッズ比0.646（95%CI: 0.417-0.998）と強い値ではなかった。このような理由から、エピネフリン局注に引き続き他の内視鏡治療を追加することは、再出血の予防に対し

上乘せ効果が期待できると評価するに止めた。

内視鏡止血治療の実施後に上部消化管内視鏡検査による経過観察（必要あれば内視鏡的止血処置を追加する）を行うことで再出血率が減少できるか、2003年にMarmo Rら³⁷はRCT4文献（785例）を用いたメタ解析を報告している。それによると、24時間以内に内視鏡による経過観察を行うことで再出血率を減少させる効果が認められた（OR 0.64, 95%CI: 0.44-0.95）。しかし、出版バイアスに関して問題があり、非内視鏡止血療法に高用量PPIの静脈内投与が行われた場合に有意差が消失する可能性が示唆されている。そこで、Marmo Rらは再出血の危険性の高い患者に関して計画的な内視鏡による経過観察が推奨できるとしている。

2002年にWong SKら³⁸は3386例の連続した出血性潰瘍患者を基に再出血の危険を予測する目的で多因子ロジスティック回帰を用いて解析を行っている。それによると、再出血の危険性の高い患者は止血前の状態で・収縮期血圧が100mmHg未満の低血圧・ヘモグロビン値が10g/dl未満・胃内に新鮮血を認める場合・活動性出血・2cm以上の大きな潰瘍のうち1つ以上を満たす患者であった。

外科手術の適応について検討した論文は見いだせなかった。しかし、外科手術の絶対適応は内視鏡で止血のできない出血性潰瘍であり、3回目の内視鏡的治療で止血できない再出血³²、4単位の緊急輸血後も循環動態が安定しない場合^{11,17,33,34}、全輸血量が2000mlを越えも止血できない場合³²やショックを伴う再出血^{11,12,34}なども外科手術の適応となりうる。

内視鏡治療は行われていないが、手術の適応を早期（積極的）に行う群と晚期（保存的）に行う群に分けて検討した報告によると、早期群では60歳以上の死亡率は少なく、特に胃潰瘍では有意に少ないとの成績がある³⁴。

E. 文献

1. Brien J.D.O' et al. Controlled trial

- of small bipolar probe in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 8479; 1986: 464-467
2. Moreto M. et al. Efficacy of monopolar electrocoagulation in the treatment of bleeding gastric ulcer: A controlled trial. *Endoscopy* 19; 1987: 54-56
 3. Vallon A.G. et al. Randomized trial of endoscopic argon laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Gut* 22; 1981: 228-233
 4. MacLE.O.D. IA et al. Neodymium yttrium aluminium garnet laser photocoagulation for major haemorrhage from peptic ulcers and single vessels: a single blind controlled study. *British Medical Journal* 286(29); 1983: 345-348
 5. Swain C.P. et al. Controlled trial of Nd-YAG laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 17; 1986: 1113-1116
 6. Matthewson K. et al. Randomized comparison of Nd YAG laser, heater probe, and no endoscopic therapy for bleeding peptic ulcers. *Gastroenterology* 98(5); 1990 : 1239-1244
 7. Jaramillo J.L. et al. Efficacy of the heater probe in peptic ulcer with a non-bleeding visible vessel. A controlled, randomized study. *Gut* 34; 1993: 1502-1506
 8. Grainek I.M. et al. An economic analysis of patients with active arterial peptic ulcer hemorrhage treated with endoscopic heater probe, injection sclerosis, or surgery in a prospective, randomized trial. *Gastrointestinal Endosc.* 46 (2); 1997: 105-112
 9. Tekant Y. et al. Combination therapy using adrenaline and heater probe to reduce rebleeding in patients with peptic ulcer haemorrhage: a prospective randomized trial. *British journal of Surgery* 82; 1995: 223-226
 10. Goh P. et al. Eendoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers. *Dig Dis* 11; 1993: 216-217
 11. Panes J. et al. Controlled trial of endoscopic sclerosis in bleeding peptic ulcer. *Lancet* 8571; 1987: 1292-1294
 12. Balanzo J. et al. Endoscopic hemostasis by local injection of epinephrine and polidocanol in bleeding ulcer. A prospective randomized trial. *Endoscopy* 20; 1988: 289-291
 13. Kohler B. et al: Upper GI bleeding; value and consequences of emergency endoscopic treatment. *Hepato-Gastroenterology* 38; 1991,198-200
 14. Fullarton G.M. Controlled trial of heater probe treatment in bleeding peptic ulcers. *Br.J.Surg* 76; 1989: 541-544
 15. Cipolletta L. et al. Prospective comparison of argon plasma coagulator and heater probe in the endoscopic treatment of mojour peptic ulcer bleeding. *Gastrointestinal Endosc.* 48; 1998, 191-195
 16. Rutgeerts P. et al. Neodymium-YAG laser photocoagulation versus multipolar electrocoagulation for treatment of severely bleeding ulcer :a randomized comparison. *Gastrointest Endosc.* 33; 1987: 199-202
 17. Sofia C. et al. Endoscopic injection therapy vs. multipolar electrocoagulation vs. laser vs. Injection + dctreotide vs. Injection + omeprazole in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective randomized study. *Hepato-Gastroenterology* 47; 2000: 1332-1336
 18. Pulanic R. et al. Comparison of injection sclerotherapy and Laser

- photocoagulation. *Endoscopy* 27; 1995: 291-297
19. Yang S.K. et al. Laser photocoagulation versus ethanol injection therapy after preinjection with epinephrine in the treatment of bleeding peptic ulcers. *Digestive Endoscopy* 5; 1993: 213-217
 20. Cipolletta L. et al. Prospective comparison of argon plasma coagulator and heater probe in the endoscopic treatment of major peptic ulcer bleeding. *Gastrointestinal Endosc.* 48; 1998, 191-195
 21. Sollano J.D. et al. Endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers: 1:10000 adrenalin injection vs. 1:10000 adrenalin +1% aethoxysclerol injection vs heater probe. *Gastroenterol Jpn* :26(Suppl 3); 1991: 83-85
 22. Laine L. Multipolar electrocoagulation versus Injection therapy in the treatment of Bleeding Peptic Ulcers. *Gastroenterology* 99; 1990: 1303-1306
 23. Chung S.C.S. et al. Adding a sclerosant to endoscopic epinephrine injection in actively bleeding ulcers: a randomized trial. *Gastrointestinal Endosc.* 39(5); 1993: 611-615
 24. Chung S.C.S. et al. Epinephrine or epinephrine plus alcohol for injection of bleeding ulcers: a prospective randomized trial. *Gastrointestinal Endosc.* 43(6); 1996: 591-595
 25. Balanzo J. et al. Injection therapy of bleeding peptic ulcer, A prospective, randomized trial using epinephrine and thrombin. *Endoscopy* 22; 1990: 157-159
 26. Chung I.I.K. et al. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999, 49, 13-18
 27. Cipolletta L. et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointestinal Endosc.* 53; 2001, 147-151
 28. Simoda R. et al: Evaluation of endoscopic hemostasis with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcer: comparison with endoscopic injection of absolute ethanol in a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98, 2196-2202
 29. Chou Y.C. et al: A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip placement and distilled water injection for treatment of high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 2003, 57, 324-328
 30. Lin H.J. et al: A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2002, 97, 2250-4
 31. Park C.H. et al: A prospective, randomized trial comparing mechanical methods of hemostasis plus epinephrine injection to epinephrine unjection alone for bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosco* 2004, 60-173-179
 32. Takanori K. et al. Preventing of recurrent bleeding from gastric ulcer with a nonbleeding visible vessel by endoscopic injection of absolute ethanol: a prospective, controlled trial. *Gastrointestinal Endosc.* 42; 128-131, 1995
 33. Chung S.C.S. et al. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenarine

injection plus heat probe treatment for active bleeding ulcers. *BMJ* 314; 1997, 1307-1311

34. Morris D.L. et al. Optimal timing of operation for bleeding peptic ulcer: prospective randomised trial. *British Medical Journal* 28; 1984, 1277-1280
35. Sacks H. S. et al: Endoscopic hemostasis An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA* 1990, 25: 494-499.
36. Calvet X. et al. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology*. 2004, 126: 441-450.
37. Marmo R. et al: Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003, 57, 62-67
38. Wong S.K. et al: Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut* 2002, 50, 322-325.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 若林貴夫、芳野純治、乾 和郎 : 消化管出血の治療（静脈瘤を除く）－上部消化管を中心に－. *Annual Review 消化器* 2004. 戸田剛太郎・税所宏光・寺野彰・幕内雅敏 編集. 東京. 中外医学社. 137-141, 2004
- 2) 芳野純治、若林貴夫 : 消化性潰瘍～消化管出血への対応. *Medicament News*. 1786, 17, 2004
- 3) 芳野純治 : 胃潰瘍の診療ガイドライン. *現代医学* 52(1): 207-210, 2004
- 4) 若林貴夫、芳野純治 : 消化管出

血の治療 内視鏡治療. *臨床消化器内科* 19 (2): 191-196, 2004

- 5) 芳野純治、若林貴夫、乾 和郎、奥嶋一武、小林 隆、三好広尚、中村雄太、神谷直樹 : 出血性潰瘍治療. *MEDICO* 35 (9): 321-323, 2004
- 6) 若林貴夫、芳野純治、小林 隆 : 消化管出血の治療（静脈瘤を除く）－上部消化管を中心に－. *Annual Review 消化器* 2005. 戸田剛太郎・税所宏光・寺野彰・幕内雅敏 編集. 東京. 中外医学社. 140-144, 2004
- 7) 若林貴夫、芳野純治、小林 隆、神谷直樹 : 内視鏡止血法とそのエビデンス. *治療学* 39 (5): 469-471, 2005

2. 学会発表

- 1) 芳野純治、若林貴夫、春間 賢 : 「胃潰瘍の治療ガイドライン」消化管出血（パネルディスカッション）第89回日本消化器病学会総会、埼玉、2003.4

厚生労働科学研究補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究平成 17 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
—出血性潰瘍の非内視鏡的治療—

分担研究者 春間 賢 川崎医科大学内科学食道・胃腸科 教授

研究要旨

現行の出血性胃潰瘍における診療ガイドラインを再評価した結果、胃酸分泌抑制薬の使用について、日本人を対象としたエビデンスの構築が必要と考えられた。

A. 研究目的

平成 15 年 4 月に胃潰瘍診療ガイドラインが発表された。本研究ではこのガイドライン（出血性胃潰瘍）の再評価を行うこととする。

析の結果から明らかである。

(Gisbert JP, et al. APT,2004)

D. 健康危険情報

特になし。

B. 研究方法

近年の論文を再検索し、出血性胃潰瘍ガイドラインのエビデンスを再評価する。（倫理面への配慮）
特になし。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 春間賢：胃潰瘍出血のリスク評価と治療エビデンス—消化管出血の内科治療エビデンス。治療学 39:473-476, 2005

2) J.Hata, T.Kamada, N.Manabe, H.Kusunoki, D.Kamino, M.Nakao, A. Fukumoto, T. Yamaguchi, M.Sato, K.Haruma: Famotidine prevents canine gastric blood flow reduction by NSAID. Aliment. Pharmacol. Ther. 21:55-59,2005

3) H.Kuwayama, G.Luk, S.Yoshida,

C. 研究結果

現ガイドラインの如く内視鏡的止血術が第一選択の治療法であり、絶食期間は 3 日間が妥当である。胃酸分泌抑制薬の使用については海外でのデータが多く、日本人のエビデンスの構築が今後必要である。*H.pylori* の除菌が再出血率を抑制することはメタ解

- T. Nakamura, M. Kubo, N. Uemura, S. Harasawa, M. Kaise, E. Sanuki, K. Haruma, M. Inoue, T. Shimatani, H. Mieno, M. Kawanishi, H. Watanabe, M. Nakashima, S. Nakazawa: Efficacy of a Low-dose omeprazole-based triple-therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication independent of cytochrome p450 genotype the Japanese MACH study. *Clinical Drug Investigation* 25:293-305, 2005
- 4) T. Kamada, J. Hata, H. Kusunoki, S. Kido, H. Hamada, R. Aoki, T. Nishida, K. Komoto, H. Todo, M. Sumioka, T. Tanimoto, E. Sanuki, K. Sumii, H. Ogoshi, T. Hidaka, Q. Dongmei, K. Chayama, K. Haruma: Effect of famotidine on recurrent bleeding after successful endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 21:73-78, 2005
- 5) T. Kamada, J. Hata, H. Kusunoki, K. Sugiu, M. Ito, S. Tanaka, Y. Kawamura, K. Chayama, K. Haruma: Effect of long-term half-dose famotidine therapy on corpus gastritis in peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 21:99-104, 2005
- F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
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再評価に関する研究

分担研究者 井口秀人 医仁会武田総合病院 副院長

研究要旨：

平成15年に発刊した「胃潰瘍診療ガイドライン」から3年が経過し、その後の新たなエビデンス、文献を収集し医療経済学的見地からガイドラインの見直し・再評価を行った。新たに収集し得た英文40、邦文37件の文献の分析から特筆すべき新たなエビデンスは報告されていなかったが、NSAID潰瘍の発症に関して選択的COX2阻害薬で有意に潰瘍の発症が低率であり費用対効果の観点から優れているとの補完的エビデンスがみられた。

A. 研究目的

胃潰瘍の診療は、その頻度の高さに鑑みて医療費全体に及ぼす影響は大きく、その費用効果に関する配慮は不可欠である。平成15年に当研究班が出版した「胃潰瘍診療ガイドライン」の発刊から3年が経過し、その後に国内外から発表された新たなエビデンスを医療経済学的見地から分析し、「胃潰瘍診療ガイドライン」の再評価を目的とした。

B. 研究方法

データベース・文献検索は前回の検索範囲、すなわち英文誌は「Medline」2001年まで、和文誌は「医学中央雑誌」2001年までとなっており、本研究ではそれ以降2005年末までの費用対効果に関する新たな文献検索を行った。文献検索に用いたキーワードは以下の通りである。

英文誌： (Stomach-Ulcer in MIME, MJME or gastric ulcer or stomach ulcer) and (Cost-Benefit-Analysis in MINE, MJME or cost effectiveness) and (LA= english)

和文誌： (KW胃潰瘍&+KW胃十二指腸潰瘍&+KW消化性潰瘍&) * (TH費用効果分析&+KW費用効果&+KW医療費&)

上記の検索条件で得られた文献は英文誌40編、和文誌37編でありこれら全ての文献の批判的吟味を行った。

(倫理面への配慮)

当研究においては公開されたデータベースを用いて文献の収集を行っており倫理上の問題は無いものとする。又、得られた文献全てにおいて倫理上の問題を含んだものは見られなかった。

C. 研究結果

得られた文献の批判的吟味により、平成15年に発刊した「胃潰瘍ガイドライン」の内容を改訂するような新たな費用対効果上の新知見は見られず、英文誌においてNSAID潰瘍の発症に関して選択的COX2阻害薬が通常のNSAIDに比して有意に潰瘍の発症が低率であり費用対効果の観点から優れているとの補完的報告が見られるのみであった。

D. 研究発表： 論文発表、学会発表はいずれも行っていない。

E. 知的財産権の出願・登録状況： 該当するもの無し。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究

「胃潰瘍に関するメタアナリシス」

分担研究者 森寛敏夫

神奈川歯科大学内科

教授

研究要旨:

2000年以降の胃潰瘍に関するメタアナリシスをPubMedおよび医学中央雑誌で文献検索し、以下の結論を得た。

- 1) H. pylori 陽性胃潰瘍の治療において除菌治療は必須である。
- 2) NSAID 投与患者でミソプロストールは胃潰瘍発症を予防する。除菌も効果があるが、プロトンポンプ阻害薬の持続・併用投与よりは劣る。
- 3) プロトンポンプ阻害薬をベースとした7日間の除菌治療で同薬の延長投与は意味が無い。
- 4) 消化性潰瘍穿孔例で腹腔鏡下手術は開腹手術に比べ、術後疼痛と合併症が少ないが、再手術率は高くなる。
- 5) 出血性消化性潰瘍では除菌治療を行った方が、再出血と持続出血が減少する。

A. 研究目的

2000年に作成・発行された「胃潰瘍診療ガイドライン」の改定に当たり、発行以後発表された胃潰瘍に関するメタアナリシスを検索し、あらたなエビデンスを追加する必要がある。今回、PubMedおよび医学中央雑誌を検索し一定基準を満たす文献を調査し、その要旨を抽出した。

B. 研究方法

文献検索

PubMed検索に用いた検索式は、stomach ulcer[mh] AND human[mh] AND (meta-analysis[pt] OR cochrane database syst rev[ta]) AND 2000:2006[dp] である。

医学中央雑誌は、胃潰瘍、メタアナリシスを組み合わせ検索した。

文献の採用基準

日本語または英語の論文、人が対象、胃潰瘍の

治療、再発、または発症予防をアウトカムとしたランダム化比較試験のメタアナリシスを採用した。消化性潰瘍が対象となっている、あるいは十二指腸潰瘍も対象に含まれている場合、胃潰瘍患者群の解析結果が独立して示されているものは採用した。また、同じ内容の論文が2つ発表されている場合、最近のものを採用した。

C. 研究結果

PubMed 検索結果

PubMedによるMEDLINE検索の結果、採用基準に合致する文献が、12件見つかった。内2件は同じ著者の論文で、異なる時期発表されていたが、内容はほぼ同じであった。医学中央雑誌では該当する論文は見つからなかった。

なお、胃潰瘍のリスクファクターとしてH. pylori感染と非ステロイド性抗炎症薬(Non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)の関与を解析したメタアナリシス¹、および、肝硬変患者におけるH. pylori感染の胃潰瘍発症への関与を解析した論文²、十二指腸潰瘍と胃潰瘍の除菌率を比較した論文³、

H. pylori の薬剤耐性を調査した論文⁴があった。

以下個別のメタアナリシスの要約を対応するクリニカルレビューとともに述べる。

「除菌治療は抗潰瘍薬による治療あるいは無治療と比べて潰瘍治癒・再発抑制に優れているか」

Ford ら⁵ (2004 年)は消化性潰瘍を対象とした 60 研究をまとめたメタアナリシスの中で、胃潰瘍の治癒について、抗潰瘍薬治療に対し除菌治療のリスク比は 1.32; 95% CI = 0.92, 1.90(13 試験, 1469 症例)で差が無かったと報告。胃潰瘍の再発については、除菌治療が無治療に対して有意に優れていた、リスク比 0.28; 95% CI 0.18, 0.43 (10 試験, 1029 症例)。

「NSAIDs 投与患者においてミソプロストールあるいは H2 受容体拮抗薬(H2RA)あるいはプロトンポンプ阻害薬(PPI)はプラセボに比べて胃潰瘍の発症を抑制するか」

Rostom ら⁶ (2002 年)は、NSAID 投与患者を対象に、40 件のランダム化比較試験をまとめた。内視鏡的に確認された胃潰瘍の予防において、800 μ g/日の方が 400 μ g/日 より優れていた(リスク比 RR=0.17, および RR=0.39, p=0.0055)。PPI と 2 倍量の H2RA は十二指腸潰瘍と胃潰瘍の予防に効果があった(胃潰瘍に対して RR=0.44; 95% CI:0.26-0.74 および RR=0.40;95% CI:0.32-0.51)そして、ミソプロストールより忍容性が高かった。

「胃潰瘍に対して PPI は H2RA と比べて潰瘍治癒が優れているか」

Salas ら⁷ (2002 年)は、胃潰瘍を対象とした 16 研究(4 試験が PPI とプラセボ; 9 試験が PPI と ranitidine; 3 試験が lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole を omeprazole と比較)(4 試験が PPI とプラセボ; 9 試験が PPI と ranitidine ; 3 試験が lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole を omeprazole と比較)をまとめ、ranitidine と lansoprazole, omeprazole, pantoprazole 3 薬の統合値とによる 4 週時点のリスク比は 1.33 (95% CI 1.24 to 1.42)であることを示した。また、個々の試験で、rabeprazole, pantoprazole、lansoprazole の方が omeprazole と比較して、より優れていた。プロトンポンプ阻害薬は ranitidine あるいはプラセボと比較し、治癒率が高いことを報告した。

「消化性潰瘍の穿孔の患者において、腹腔鏡下手術は開腹手術と比べて腹部感染の合併症が少ないか」

Sanabria ら⁸ (2005 年)は、消化性潰瘍の穿孔の患者において、腹腔鏡下手術を開腹手術と比較し、ランダム化比較試験 2 件をまとめた。その結果、腹部感染(オッズ比 OR 0.66, 95% CI 0.30 to 1.47)、呼吸器合併症(OR 0.37, 95% CI 0.11 to 1.31)、腹部感染の数(OR 0.72, 95% CI 0.33 to 1.58)が減少することを示した。従って、腹腔鏡下手術で腹部感染の合併症が減少する可能性があるが、より大きなサンプルサイズでのランダム化比較試験が必要であると結論付けた。

「消化性潰瘍の穿孔の患者において、腹腔鏡下手術は開腹手術と比べて疼痛と手術創感染の合併が少ないか」

Lau ら⁹ (2004 年)は、消化性潰瘍穿孔例を対象として、腹腔鏡下手術を開腹手術と比較し、13 の研究をまとめた。全体の成功率は 84.7% (n = 249)であった。術後の疼痛は鎮痛薬使用量の低減で証明され、腹腔鏡下手術で有意に軽かった。手術創感染は有意に低かったが再手術の率は有意に高かった。術後の疼痛と手術創の合併症という短期のベネフィットは腹腔鏡下手術の方が高い。安全性と効果は開腹手術と同等であると報告している。

「NSAID 投与患者において除菌治療は非除菌療法またはプロトンポンプ阻害薬による治療と比べて消化性潰瘍の発症が少ないか」

Vergara ら¹⁰ (2005 年)は、NSAID 投与患者における、除菌治療を非除菌療法またはプロトンポンプ阻害薬と比較したランダム化比較試験 5 件をまとめた。除菌群では 34/ 459 (7.4%)の患者が消化性潰瘍を発症。対照群では 64 /480 (13.3%)。オッズ比は 0.43 (95% 信頼区間[CI]: 0.20-0.93)。NSAID 初回投与患者ではオッズ比 0.26; 95% CI: 0.14-0.49)で効果が認められ

たが、すでに投与されていた患者では効果が認められなかったオッズ比 0.95, 95% CI: 0.53-1.72。2 試験 385 症例では除菌治療とプロトンポンプ阻害薬を比較。除菌群では 5 / 196 (2.6%)が、プロトンポンプ阻害薬投与群では 0 / 189 (0%)で消化性潰瘍を発症。オッズ比 7.43; 95% CI: 1.27-43.6)。除菌治療は全体として NSAID 投与患者で消化性潰瘍の発症を抑制し、特に始めて投与される患者では有効である。しかし、プロトンポンプ阻害薬の持続・併用投与よりは有効性が劣ると報告している。

「消化性潰瘍で 7 日間の除菌治療は除菌治療にさらにプロトンポンプ阻害薬投与を 2-4 週間以上延長した場合と比べて治癒率は低いか」

Gisbert ら¹¹ (2005 年)は、消化性潰瘍患者を対象に、7 日間のプロトンポンプ阻害薬ベースの 3 薬併用療法を/同治療プラス 2 週間以上のプロトンポンプ阻害薬の治療と比較した。7 日治療プロトコルの治癒率は 91% に対して、プロトンポンプ阻害薬の投与を 2-4 週間以上に延長した場合は 92%であった (オッズ比 1.11; 95% 信頼区間 0.71-1.74)。7 日間のプロトンポンプ阻害薬ベースの 3 薬併用療法に対して、プロトンポンプ阻害薬投与を延長しても治癒率に差は無いことを報告した。

「出血性消化性潰瘍において除菌治療は非除菌胃酸分泌抑制療法で維持療法を行うものを行わないものと比べて再出血が少ないか」

Gesbert ら¹² (2004 年)は、出血性消化性潰瘍を対象に 7 つの研究をまとめ、除菌治療を非除菌胃酸分泌抑制療法で維持療法を行うものを行わないものと比較した。7 つの試験 (578 例)のメタアナリシスでは、除菌治療群の再出血率は 2.9%で、非除菌療法で維持療法を行わない場合は 20%であった (OR 0.17, 95%信頼区間 [CI] 0.10 - 0.32)。研究間の異質性は認められなかった。NNT は 7, 95% CI 5 - 11 であった。3 つの研究 (470 例)を対象にしたメタアナリシス

では、除菌治療群の再出血率は 1.6%で、非除菌療法で維持療法を行った場合は 5.6% (OR 0.25, 95% CI 0.08 - 0.76; NNT 20, 95% CI 12 - 100)であった。再出血時に NSAID を服用していた例を除いた亜群解析では、除菌群での再出血は 2.7% (最初のメタアナリシス)、0.78% (2 つ目のメタアナリシス)であった。除菌成功例のみでは、再出血率は 1.1%で、NNT は 7 から 6 に低下した。いくつかの例では、H. pylori 再感染が再出血の原因と思われた。除菌治療は抗分泌薬 (維持療法をする場合もしない場合も) の治療に比べ、再出血の防止効果が高い。従って、すべての消化性潰瘍患者は、H. pylori 感染の検査を行い、陽性の場合には、除菌を行うべきであると報告した。

「出血性消化性潰瘍において H2 受容体拮抗薬の静脈内投与はプラセボと比べ再出血、手術、死亡を少なくするか」

Levine ら¹³ (2002 年)は、出血性消化性潰瘍を対象に潰瘍の再出血、手術、死亡をアウトカムとして、H2 受容体拮抗薬の静脈内投与をプラセボと比較した。H2 受容体拮抗薬の静脈内投与は出血性十二指腸潰瘍に対しては、潰瘍の再出血、手術、死亡を変えなかった。出血性胃潰瘍に対しては、これらアウトカムにおいて、小さいが有意な減少が認められた。絶対リスク減少はそれぞれ、7.2%, 6.7%, 3.2%であった。H2 受容体拮抗薬の静脈内投与は出血性十二指腸潰瘍に対して効果がない。出血性胃潰瘍に対してはわずかなベネフィットがあるかもしれないが、プロトンポンプ阻害薬がより強い胃酸分泌抑制作用があることから、今後出血性潰瘍においてもより効果が高いかもしれないと報告した。

「出血性消化性潰瘍においてプロトンポンプ阻害薬は H2 受容体拮抗薬に比べ持続性あるいは再発性出血が少ないか」

Gesbert ら¹⁴ (2001 年)は、出血性消化性潰瘍を対象に、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) (omeprazole,

lansoprazole, pantoprazole)を H2 受容体拮抗薬 (H2RA) (cimetidine, ranitidine, famotidine)と比較した 11 試験をまとめた。持続性あるいは再発性出血が PPI 治療群で 6.7% (95% CI: 4.9-8.6%)、H2RA 治療群で 13.4% (95% CI: 10.8-16%)認められた (OR 0.4; 95% CI: 0.27-0.59) (同質性試験カイニ乗検定 18; P=0.09)。手術は、PPI 治療群で 5.2% (95% CI: 3.4-6.9%) H2RA 治療群で 6.9% (95% CI: 4.9-8.9%) 認められた (OR 0.7; 95% CI: 0.43-1.13)。それぞれ死亡率は、1.6% (95% CI: 0.9-2.9%) と 2.2% (95% CI: 1.3-3.7%) であった (OR 0.69; 95% CI: 0.31-1.57)。5 試験では、ポース注射の効果を見ており、6% (95% CI: 3.6-8.3%) と 8.1% (95% CI: 5.3-10.9%)であった (OR, 0.57; 95% CI: 0.31-1.05)。高リスク患者(Forrest Ia, Ib および IIa)では PPI 治療群で 13.2% (95% CI: 7.9-8%)、H2RA 治療群で 34.5% (27-42%) で持続性出血あるいは再発性出血が認められた (OR 0.28; 95% CI: 0.16-0.48)。内視鏡治療を受けなかった群では、それぞれ 4.3% (95% CI: 2.7-6.7%) と 12% (95% CI: 8.7-15%)であった (OR 0.24; 95% CI: 0.13-0.43)。内視鏡治療を受けた患者ではその差が縮まり、10.3% (95% CI: 6.7-13.8%) と 15.2% (11.1-19.3%)であった (OR 0.59; 95% CI: 0.36-0.97)。さらに、1 つの外れ値の研究を除外すると、有意差は認められなかった。PPI は H2RA よりも、効果が高い。この差は、内視鏡治療を受けない場合により大きい。このベネフィットは Forrest Ia, Ib または IIa の患者で同様かまたはより高い。しかしながら、確実な結論を引き出すためには、データは不十分で、さらなる比較研究が必要であると報告した。

「重症患者 (critically ill patients) においてスクラルファートはラニチジンあるいはプラセボと比較してストレス潰瘍 (消化管出血)、肺炎を少なくするか」

Messori ら¹⁵ (2000 年) は、重症患者 (critically ill patients) を対象に、ストレス潰瘍 (消化管出血)、肺炎をアウトカムとして、スクラルファート/ラニチジン/プラセボを比較した。消化管出血について (A: ラニチジン対 プラセボ; B: スクラルファート対プラセボ)

および肺炎について (C: ラニチジン対プラセボ; D: スクラルファート対プラセボ; E: ラニチジン対スクラルファート) 5 つのメタアナリシスを行った。A (5 研究) 398 例; C (3 研究) 311 例; D (2 研究) 226 例; E (8 研究) 1825 例であった。B は研究が 1 つしか行われていなかったため、メタアナリシスができなかった。A: ラニチジンとプラセボに差は無かった (消化管出血に対するオッズ比 0.72, 95% 信頼区間 [CI] 0.30 to 1.70, P=0.46)。C および D: ラニチジンとスクラルファートは肺炎に対して効果が無かった。スクラルファートと比べラニチジンは肺炎を有意に増加させた (E: 1.35, 1.07-1.70, P=0.012)。ラニチジンは ICU の患者において消化管出血の防止に効果がなく、肺炎のリスクを高める可能性がある。スクラルファートに関しては決定的な結論を出すことはできない。これらの知見は少数例の成績に基づいており、現時点ではっきりした結論を出すことは難しいと報告した。

最後に、ランダム化比較試験のメタアナリシスではないが、H. pylori 感染と NSAID 単独および両者の相乗作用の有無についてメタアナリシスの要旨について述べる。

「H. pylori 感染者は非感染者に比べ、NSAID 使用者は非使用者に比べ、H. pylori 感染者で NSAID 使用者はいずれも該当しない者と比べ、消化性潰瘍の発症が高まるか」

Huang ら¹ (2002 年) は、計 25 研究をまとめた。16 の研究で、NSAID 投与 1625 例で H. pylori 陽性者は陰性者に比べ有意に消化性潰瘍が多かった (341/817 [41.7%] 対 209/808 [25.9%]; オッズ比 2.12 [95% CI 1.68-2.67])。5 つの比較研究では H. pylori 感染の有無と関係なく、NSAID 服用者は消化性潰瘍の発症率有意に高かった (138/385 [35.8%]) 対 23/276 [8.3%])。H. pylori negative 陰性者で NSAID 非服用者と比較すると、H. pylori 陽性の NSAID 服用者の消化性潰瘍発症リスク比

61.1 (95%信頼区間 9.98-373)であった。NSAID 服用者では、NSAID 服用によるリスク(オッズ比 19.4)に加えて H pylori 感染により、消化性潰瘍のリスクは 3.53 倍となる。H pylori 感染によるリスク (18.1)に加えて、NSAID 使用により消化性潰瘍のリスクは 3.55 倍となる。H pylori 感染と NSAID 使用は潰瘍出血をそれぞれ 1.79 倍と 4.85 倍に高める。しかしながら、これら 2 つの因子が存在すると潰瘍出血のリスクは 6.13 倍に高まる。H pylori 感染と NSAID 使用は独立した因子として消化性潰瘍と潰瘍出血のリスクを高め、これら 2 つの因子には相乗作用がある。H pylori 陰性、NSAID 非使用者では消化性潰瘍はまれである。

以上を、クリニカルクエスションとそれに対する回答の要約としてまとめ、表に示す。

D. 考察

今回の文献検索で、メタアナリシスに基づくいくつかの新たなエビデンスが追加されたことが明らかとなった。一方で、研究の数が不十分であったり、研究間の異質性が高いため、結論を引き出せない課題も残されている。

結論

- 1) H. pylori 陽性胃潰瘍の治療において除菌治療は必須である。
- 2) NSAID 投与患者でミソプロストールは胃潰瘍発症を予防する。除菌も効果があるが、プロトンポンプ阻害薬の持続・併用投与よりは劣る。
- 3) プロトンポンプ阻害薬をベースとした 7 日間の除菌治療で同薬の延長投与は意味が無い。
- 4) 消化性潰瘍穿孔例で腹腔鏡下手術は開腹手術に比べ、術後疼痛と合併症が少ないが、再手術率は高くなる。
- 5) 出血性消化性潰瘍では除菌治療を行った方が、再出血と持続出血が減少する。

E. 健康危険情報
なし。

F. 研究発表
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし。