

H. pylori 除菌療法によらない胃潰瘍初期治療のエビデンスに関する研究

分担研究者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

研究要旨: EBM(Evidence-based medicine)の視点から策定された胃潰瘍診療ガイドラインの改訂を行うことを目的として、特に H. pylori 除菌療法によらない胃潰瘍治療(非除菌治療)に関する国内外の文献を追試可能な一定の手法を用いて再検索し、信頼性における文献についての科学的根拠の妥当性を一定の基準に従って再評価した上で、それらに基づいてガイドライン案としてのステートメントを作成した。

A. 研究目的

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

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

今回我々は、2003年に策定された胃潰瘍診療ガイドラインの改訂を行うことを目的として、胃潰瘍診療の中でも特に H. pylori 除菌療法によらない胃潰瘍治療(非除菌治療)に関して、国内外の文献を追試可能な一定の手法を用いて再検索し、信頼性における文献についての科学的根拠の妥当性を一定の基準に従って再評価した上で、それらに基づいてガイドライン案としてのステートメントを作成した。

B. 研究方法

H. pylori 除菌治療*によらない胃潰瘍治療**に関して、今回のガイドライン改訂にあたって再設

定された検索式によって検索された文献のうち、一定の基準(表1)を満たすレベル I、II、IIIの文献を採択し検討した。

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

**H. pylori 除菌療法によらない胃潰瘍治療: NSAID 未投与もしくは NSAID 投与中止後の H. pylori 陰性胃潰瘍に対して、あるいは H. pylori 陽性胃潰瘍で除菌適応のない場合や除菌不成功で潰瘍未治癒の場合に行われる。胃潰瘍治癒例はひき続き維持療法を行うが、未治癒例には投薬を継続する

なお、今回も薬剤をプロトンポンプ阻害薬、H₂ 受容体拮抗薬、選択的ムスカリン受容体拮抗薬、防御因子増強薬などに群分けし、各薬剤群とプラセボとの比較のみならず、同一薬剤群内での比較や各薬剤群間における比較も行った。また、酸分泌抑制薬(プロトンポンプ阻害薬および H₂ 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。

C. 研究結果 (図1)(表2)

今回は、前回からの変更点は以下の2点である。前回報告後から新たなエビデンスが出現しなかったため、新たな文献の追加はない。また、国内では販売されていないパントプラゾールに関する文献¹⁻²、酸分泌抑制薬と防御因子増強薬との併用投与に関する文献のうち文献基準を満たさない文献³⁻¹¹を前回の報告から削除した。

*H. pylori*除菌治療によらない胃潰瘍治療において、高い潰瘍治癒率と速やかな潰瘍治癒が期待できるという点でプロトンポンプ阻害薬(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール)のいずれか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(海外)/II(日本))。各薬剤とも投与量は常用量(保険適用量)で、投与期間は保険で制限された8週間投与を原則とするが、未治癒例には投与を継続する。

第一選択薬としてプロトンポンプ阻害薬を投与できない場合***には、まず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)を投与することが強く勧められる(グレードA、レベルII(海外)/II(日本))。各薬剤とも投与量は常用量(保険適用量)で、投与期間は8週間投与を原則とするが、未治癒例には投与を継続する。

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、ミズプロストール、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(海外)/なし(日本))。各薬剤とも投与量は常用量(保険適用量)で、投与期間は8～12週間投与が望ましい。

一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミズプロストール、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C1)。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(グレードC2)。H₂受容体拮抗薬と防御因子増強薬との併用療法につい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C1)。

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払う必要があることはいうまでもない。

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

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

《参考文献》

1. Witzel L, Gutz H, Huttemann W, Schepp W. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995 Feb;9:19-24. (レベルⅡ)
2. Hotz J, Plein K, Schonekas H, Rose K. Pantoprazole is superior to ranitidine in the treatment of acute gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol.* 1995 Feb;30:111-5. (レベルⅡ)
3. 狩野敦, 佐藤正伸, 佐藤俊一. 胃潰瘍に対するAldioxa(イサロン)とCimetidineの併用療法に関する検討. *基礎と臨床.* 1986;20:8269-77. (レベルⅢ、文献採択基準外)
4. 陶山匡一郎, 朝倉均, 森下鉄夫. 慢性胃潰瘍症例に対するヒスタミン H2 受容体拮抗剤(シメチジン)・イサロン併用療法に関する検討. *臨床と研究.* 1984;61:4083-9. (レベルⅢ、文献採択基準外)
5. 西元寺克礼, 大井田正人, 外山久太郎. H2ブロッカー単独療法と併用療法の比較について. *胃分泌研究会誌.* 1985;17:107-10. (レベルⅢ、文献採択基準外)

6. 田口進, 吉川望海, 船富等. 胃潰瘍の治療および再発予防に対するcimetidine・sulpiride併用療法の臨床的意義 cimetidine・粘膜保護剤併用療法との比較試験. *Progress in Medicine.* 1986;6:3101-8. (レベルⅢ、文献採択基準外)

7. 原田容治, 鶴井光治, 古賀清. Famotidine (YM-11170)の消化性潰瘍に対する臨床的有用性の検討ならびに Famotidine・Aldioxa 併用療法との比較検討. *基礎と臨床.* 1984;18:2979-90. (レベルⅢ、文献採択基準外)

8. 石田基雄, 増山仁徳, 玉野正也. 胃潰瘍に対するTroloxipide(アブレース(R))とH2受容体拮抗剤との併用療法に関する臨床的検討 H2受容体拮抗剤単独投与療法と対比検討. *診療と新薬.* 1989;26:967-75. (レベルⅢ、文献採択基準外)

9. 三輪剛, 男全正三, 菅田文夫. 胃潰瘍に対するレバミピド(ムコスタ錠(R)100)とH2受容体拮抗剤併用療法の有用性の検討(第1報)初期治療における有用性. *基礎と臨床.* 1993;27:3709-26. (レベルⅢ、文献採択基準外)

10. 安武晃一, 入江一彦, 三崎文夫. 胃潰瘍に対するRebamipide(ムコスタ(R)錠)とH2受容体拮抗剤併用療法の有用性に関する検討(第1報)初期治療について. *新薬と臨床.* 1993;42:11-23. (レベルⅡ、文献採択基準外)

11. 田中三千雄, 寺崎禎一, 安藤隆夫. 胃潰瘍の初期治療と維持療法におけるレバミピド(ムコスタ錠(R)100)の臨床的評価. *基礎と臨床.* 1993;27:6135-46. (レベルⅡ、文献採択基準外)

D. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. Iwano M, Watanabe N, Matsushima Y, Seno H, Oki K, Sakurai T, Inagaki H, Okazaki K, Chiba

T: Rapid development of diffuse large B-cell lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* for gastric MALT lymphoma. Am J Gastroenterol 101:2878-2883: 2006.

演, 2007.2.2

3. Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yoshida Y, Tsukui T, Osawa H, Sakurai Y, Yoshino J, Mizokami Y, Mine T, Arakawa T, Kuwayama H, Saigenji K, Yakabi K, Chiba T, Shimosegawa T, Sheehan JE, Perez-Gutthann S, Yamaguchi T, Kaufman DW, Sato T, Kubota K, Terano A: Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. Eur J Clin Pharmacol 62:765-772:2006.
4. Kiriya K, Watanabe N, Nishio A, Okazaki K, Kido M, Saga K, Tanaka J, Akamatsu T, Ohashi S, Asada M, Fukui T, Chiba T: Essential role of Peyer's patches in the development of Helicobacter-induced gastritis. Int Immunol 2007 (in press)
5. 松島由美、山本富一、千葉 勉: ストレスと消化性潰瘍. 治療 88(1): 141-145, 2006.
6. 千葉 勉: プロトンポンプ阻害薬の開発の歴史をみる. 先端医学社刊 『実地診療のためのプロトンポンプ阻害薬ハンドブック』 pp2-8, 2006.
7. 伊藤俊之、石井直樹、堀木紀行、藤田善幸、千葉 勉: 実地診療での消化性潰瘍薬物療法の実際 -エビデンスに基づいた最新の治療法-. Medical Practice 23(8):1399-1404, 2006.

2. 学会発表

1. 千葉 勉: 新しい酸関連疾患と心身医学. 第46回日本心身医学会九州地方大会・特別講

E. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録出願は現在のところ行っていない。

表 2. 非除菌治療のステートメント

(1) 非除菌治療の薬剤選択

1) 第一選択薬

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
①PPI (オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール) のいずれかを投与する	A	I	II	可 (ただし、PPI は 8 週までの投与制限がある。)

2) 第一選択薬として PPI を選択できない場合

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
②H ₂ RA (シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ロキサチジン、ニザチジン、ラフチジン) のいずれかを投与する	A	II	II	可
③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) のいずれかを投与する	B	II	なし	可
④上記いずれの薬剤も投与できない場合、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のいずれかを投与する	C1	なし	II	可

(2) 酸分泌抑制薬と防御因子増強薬の併用療法

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
PPI と防御因子増強薬との併用療法	C2	なし	なし	可
H ₂ RA と防御因子増強薬との併用療法	C1	II	II～III	可

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 troloxipide 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療(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療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(400μg/日)の長期投与によって潰瘍治癒率に差が現れてくるといふ報告もあるが、差がまったくないという報告もあり一定しない。

<2>H₂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(35~140μg/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

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

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

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>H₂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、ポラプレジック、ミソプロストール、エンプロスチルよりも潰瘍治癒率は低い。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)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。H₂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に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±0.4%(平均値±SE), B 群：12.3±0.6, C 群：22.1±1.0, D 群：22.9±1.4, E 群：18.8±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す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。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 青木 圭, 高橋信一：消化性潰瘍. 病気と薬の説明ガイド 2006. 薬局 57:118-129, 2006.
- 2) 高橋信一, 徳永健吾, 田中昭文：(総説) *Helicobacter pylori* 除菌の一般化とその後の話題. 感染症学会誌 80(3):203-211, 2006.
- 3) Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, Yosikawa T, Haruma K, Asaka M, Shimosegawa T, Sakaki N, Ishii H, Sakamoto C, Takahashi S, Kinoshita Y, Fujioka T, Kobayashi K: A pilot study to evaluate a new combination therapy for gastric ulcer: *H. pylori* eradication therapy followed by gastroprotective treatment with rebamipide. J of Gastroenterology and Hepatology 21:103-109, 2006.
- 4) Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yosida Y, Sakurai Y, Yoshino

J, Mizokami Y, Mine T, Arakawa T, Kuwayama H, Saigenji K, Yakabi K, Chiba T, Shimosegawa T, Sheehan JE, Gutthann SP, Yamaguchi T, Kaufman DW, Sato T, Kubota K, Terano A: Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammation drugs in Japan. Eur J Clin Pharmacol 62:765-772, 2006.

- 5) Matsuhisa T, Kawai T, Masaoka T, Suzuki H, Ito M, Kawamura Y, Tokunaga K, Suzuki M, Mine T, Takahashi S, Sakaki N: Efficacy of metronidazole as second-line drug for the treatment of *H. pylori* infection in the Japanese population: A multicenter study in the Tokyo Metropolitan area. Helicobacter 11:152-158, 2006.
 - 6) 山口康晴, 勝見直也, 徳永健吾, 高橋信一：急性胃粘膜病変, 胃・十二指腸潰瘍. 「高齢者に多い疾患の診療の実際」. 大内尉義監監修, メジカルビュー社刊, 92-97, 2006.
 - 7) 高橋信一：社会保険支払い基金審査委員の立場からみた *Helicobacter pylori* 除菌治療. *Helicobacter pylori* 診断・治療の保健診療. 高橋信一, 浅香正博編, 先端医学社刊, 44, 2006.
 - 8) 勝見直也, 高橋信一: *Helicobacter pylori* 除菌時代におけるプロトンポンプ阻害薬の意義を探る. 実地診療のためのプロトンポンプ阻害薬ハンドブック. 浅香正博, 千葉勉編, 先端医学社刊, 20, 2006.
- #### 2. 学会発表
- 1) 高橋信一： *Helicobacter* 研究の現状と将来の展望. 第30回日本消化器内視鏡学会セミナー, 東京, 平成18年5月13日.
 - 2) 高橋信一： *H. pylori* 潰瘍の病態と治療. DDW-Japan2006・シンポジウム, 札幌, 平成18年10月14日.
 - 3) 高橋信一：消化管 MALT リンパ腫/悪性リンパ腫の治療. 日本消化器病学会関東支部第9回教育講演, 東京, 平成18年11月5日.
 - 4) 高橋信一：「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン」をめぐって. 第3回日本消化管学会総会学術集会, 東京, 平成19年2月1日.

E. 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適用と評価に関する研究

分担研究者 水野 元夫 広島市立広島市民病院 内視鏡科 主任部長

研究要旨： EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドラインの改定に向けて、新規分担部分 第1部 胃潰瘍の基礎知識 2. 病態生理 非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍、6. 治療 生活指導・食事療法、第2部 胃潰瘍診療ガイドライン-解説- 8. 生活指導の項目を執筆し、また 5. 非除菌治療の項目を新しく発表された文献をもとに検討し、改定作業を分担した。

A. 研究目的

胃潰瘍診療ガイドラインの評価と新しく発表された論文を検討して、ガイドラインの改定を行う。

B. 研究方法

新たに発表された EBM に基づいてガイドラインを改定するため、2005年までに発表された論文のうち、適正と思われる文献を選別し検討する。

（倫理面への配慮）

患者情報の保護に留意し検討し、特に倫理上の問題点はない。

C. 研究結果

新規項目で、第1部 胃潰瘍の基礎知識、非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍、生活指導・食事療法の項において、以下のごとく概説した。

非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍

1. 診断

胃潰瘍のなかで、その主な病因である *H. pylori* 感染と NSAID 服用を除く非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍の頻度は、欧米では10~20%と比較的多いが、我が国やアジアでは数%と少ない。まず、非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍と診断する場合、*H. pylori* 感染診断の偽陰性の問題など注意すべき点は以下の如くである。まず、*H. pylori* 感染診断に関して、尿素呼気試験、迅速ウレアーゼ試験などのウレアーゼ活性に基づく検査では、PPI、 H_2 RA 投与時のウレアーゼ活性抑制による偽陰性が存在することがあげられる。したがって、潰瘍治療のため酸分泌抑制剤がすでに投与されている場合には、これらの検査が陰性の場合、生検標本による背景胃粘膜での好中球浸潤の有無や、血清学的な抗体検査による確認が必要である。しかし、血清抗体検査も使用する *H. pylori* 抗原の差などの偽陰性の可能性もあり、複数の

検査による感染診断が重要と思われる。

NSAID の服用に関しては、バイアスピリンのように抗凝固薬として投与されている場合や、抗炎症作用物資の含まれている漢方薬の服用など患者が気づかない、または患者が内服を隠している、隠れた NSAID 服用者の問題に注意し、場合によっては血中サリチル酸濃度の測定も考慮する。このような詳細な検討をした場合、我が国では、246例の胃潰瘍患者のうち、非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍と診断されたのは、5例、2%と報告され、その頻度は非常に低いものと思われる。

2. 病因

糖尿病、肝硬変などの基礎疾患によるもの、NSAID 以外の薬剤、抗癌剤肝動注療法後の胃潰瘍、多量のアルコール摂取による急性胃粘膜病変、Zollinger-Ellison 症候群、サイトメガロウイルスなどの稀な感染症、潰瘍性大腸炎、クローン病の胃病変があげられる。

1) 基礎疾患

肝硬変による門脈圧亢進や、糖尿病、狭心症などのなんらかの組織血行障害が病因として予想される非 *H. pylori*・非 NSAID 胃潰瘍が報告されている。古くより肝硬変患者では胃潰瘍の頻度が高いとされているが、*H. pylori* 感染の頻度は、一般対照と肝硬変患者で差はなく⁸⁾、門脈圧亢進による血流障害などの胃粘膜防御因子の低下など、*H. pylori* 以外の何らかの要因による潰瘍発生が考えられる。

2) NSAID 以外の薬剤

骨粗鬆症の治療として用いられるビフォスフォネート製剤は、食道に停滞すると直接的な粘膜障害を引き起こすこと可能性があることから、服用後の十分な飲水と、服用後しばらくは横にならないよう服薬指導されている。アレンドロネートでは、食道病変だけでなく胃前庭部潰瘍などの胃粘膜病変を引き起こすことが示されており、今後高齢化のため増加

が予想される骨粗鬆症に対し、NSAID 同様、ますます使用頻度が高まるものと予想され、注意すべき薬剤と思われる。

原発性および転移性肝癌の治療として行われている抗癌剤の肝動脈塞栓術や、持続肝動脈動注療法の偶発症として、胃潰瘍が報告されている。この際、抗癌剤による粘膜上皮の異型みられるため、胃癌との鑑別に注意を要する。

3) アルコールによる急性胃粘膜病変としての急性胃潰瘍

アルコールは NSAID、ストレスなどに次ぐ急性胃粘膜病変の要因だが、実際には他の要因とともに複合的に病因となっていることが多い。PPI を中心とする酸分泌抑制剤や制酸剤投与により 1 週間程度で改善する。

4) Zollinger-Ellison 症候群

Zollinger-Ellison 症候群は、膵、十二指腸潰瘍に発生するガストリン産生腫瘍で、ガストリン過剰産生により胃酸分泌が亢進し、難治性の胃十二指腸潰瘍を繰り返す疾患である。11 番染色体上に存在する MEN1 型遺伝子の変異が原因であり、下垂体前葉腫瘍、副甲状腺腫瘍の合併に注意する。手術による腫瘍摘出が第一選択であるが、局在診断が困難な場合も多く、PPI、ソマトスタチン合成アナログによる薬物治療が行われる。

5) 稀な感染症

サイトメガロウイルス感染による胃潰瘍は、多発し、打ち抜き様潰瘍で、主に臓器移植後や HIV 陽性の免疫抑制状態の患者で見られる。病理検査による核内封入体や巨核細胞の検索や血中抗原の検索を行い診断し、治療には抗ウイルス薬を用いる。その他の稀な感染症では、1 型単純ヘルペスウイルス、結核、梅毒などが上げられる。特に HIV 感染者、免疫抑制状態患者では日和見感染として注意を要する⁹⁾。

6) 炎症性腸疾患の胃粘膜病変

クローン病では、胃粘膜の竹の節所見や前庭部のたこいぼびらん状所見はよく見られるものの、消化性潰瘍類似の胃病変は稀である。潰瘍性大腸炎の胃病変として、びらん性胃病変が報告されているが、消化性潰瘍類似の潰瘍性病変を来すことは稀である。

まとめ

我が国では、非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍の頻度は非常に少ないが、アレンドロネイトなど NSAID 以外の薬剤の使用や、HIV 感染や臓器移植後の免疫抑制状態の患者の増加による日和見感染によるものなど、今後その頻度は

増してくる可能性が考えられる。正確な診断に基づく、病因に則した治療が重要である。

生活指導・食事療法
はじめに

胃潰瘍の治療として、従来は原則として心身の安静、喫煙、飲酒の制限などの生活指導、食事療法、そして薬物治療が行われてきた。しかしながら、今回改定の胃潰瘍診療ガイドラインで示しているように、もともと胃潰瘍治療における生活指導、食事療法は、よく吟味されたエビデンスに基づいたものではなく、多くの観察的な検討によるものであった。さらに、胃潰瘍の主たる病因が *H. pylori* 感染、NSAID の内服によることが解明され、*H. pylori* 除菌治療、強力な酸分泌抑制作用を有する PPI が出現し、十分なエビデンスに基づいた適切な薬物治療が行われるようになった現状では、胃潰瘍治療における生活指導や食事療法の意義は大きく変わっている。

1) アルコール

アルコールは、急性胃粘膜病変としての急性胃潰瘍の重要な病因の一つにあげられるが、慢性消化性潰瘍の発症や再発に関与しているとのエビデンスは得られていない。また、*H. pylori* 菌除菌治療に関しても、除菌率に飲酒は関係しないとされている。したがって、過度の飲酒を慎む必要があることは言うまでもないが、通常の慢性胃潰瘍の治療において適度な飲酒を制限する必要があるとはいえない。ただし、今後問題となってくるクラリスロマイシン耐性 *H. pylori* に対するメトロニダゾールを用いた 2 次除菌治療においては、メトロニダゾールによるアルデヒド脱水素酵素阻害作用により血中アセトアルデヒド濃度を上昇させるため、除菌期間中の禁酒が必要である。

2) 喫煙

喫煙は、胃潰瘍の発症、治癒、再発に関与し、重要な危険因子と考えられているが、ランダム化比較試験による禁煙の潰瘍治癒、再発におよぼすエビデンスは得られていない。古い研究ではあるが、レントゲンで診断された胃潰瘍にて入院した患者に、禁煙を指導する群としない群に割り付け、3 週間後の潰瘍の縮小率、治癒した潰瘍の数を比較検討したところ、禁煙の指導は胃潰瘍治癒を促進する効果はなかった報告している。しかしながら、*H. pylori* 除菌治療においては、喫煙が除菌率に悪影響を及ぼすとの報告もみられる。さらに、喫煙の重大な健康被害を考えると、胃潰瘍患者に限らず厳重な禁煙指導は適切と思わ

れる。

3) 食事療法

酸分泌抑制剤登場以前では、酸分泌を促進するようなコーヒー、紅茶、香辛料などの摂取を控え、逆に胃酸に対して緩衝作用のある牛乳などの摂取が推奨されていた。しかし、酸分泌抑制剤投与下では、食事による胃内酸度の影響はほとんどない。実際、出血性潰瘍の検討では、 H_2RA 、または、PPI 投与下では、食事を与えた群と絶食にした群で、胃内酸度に差は認められていない。胃潰瘍治療における制酸剤と偽薬、食事時の繊維質の多寡の 2 要因でのランダム化比較試験では、繊維質の多い食事を食べるように指導した群と、少ない食事の群で、胃潰瘍治療率に差を認めていない。また、*H. pylori* 除菌治療の効果に食事成分が関与するとの報告もみられず、現在の胃潰瘍診療における食事療法の役割は非常に低くなっている。

4) 入院安静

出血性胃潰瘍の初期治療に入院加療が必要なことは論を待たないが、PPI、 H_2RA による治療が可能になった現状では、合併症を有しない胃潰瘍の治療に入院が必要となる場合はほとんどないと思われる。また、古い検討ではあるが、ベッド上安静は入院患者での胃潰瘍治療を促進する効果はなかった報告されている。むしろ、散歩などのほどよい運動は、*H. pylori* 感染者における胃潰瘍の発症に防衛的に働いていると報告されている。

まとめ

胃潰瘍治療において、十分なエビデンスに基づいた *H. pylori* 除菌治療、PPI 投与による適切な薬物治療が行われた場合、生活指導や食事療法が必要であるとする根拠は乏しいものと考えられる。しかしながら、喫煙や過度の飲酒による重大な健康被害や、高カロリー高脂肪食の弊害は明白であり、禁煙、節酒、適切な食事指導は、胃潰瘍治療とは関係なく、健康増進の上から大変重要なことであると考えられる。

第2部 胃潰瘍診療ガイドライン-解説- 生活指導の項目では、以下の如く解説した。

1. ガイドラインによる診療指針

H. pylori 除菌治療、PPI による胃潰瘍治療が行われた場合、入院安静、喫煙、飲酒の制限、食事指導などの生活指導の有用性を示すエビデンスはなく、現時点では行うように勧められる根拠は明確でない。ただし、喫煙や過度の飲酒による重大な健康被害は明白であり、禁煙、節酒、適切な食事指導は、胃潰瘍治療

とは関係なくとも、健康増進の上から適切なものと考えられる。

2. ステートメント

(1) 生活指導 (*H. pylori* 除菌治療、PPI による胃潰瘍治療登場以前の検討)

ステートメント	ベッド上安静、禁煙の指導	
グレード	C2	
エビデンスレベル	欧米	II
	日本	なし
保険適用	該当なし	

(2) 食事指導 (*H. pylori* 除菌治療、PPI による胃潰瘍治療登場以前の検討)

ステートメント	食餌中の食物繊維の指導	
グレード	C2	
エビデンスレベル	欧米	II
	日本	なし
保険適用	あり	

(3) *H. pylori* 除菌治療、PPI による胃潰瘍治療が行われた場合の生活指導

ステートメント	喫煙や過度の飲酒による重大な健康被害は明白であり、禁煙、節酒、適切な食事指導は、胃潰瘍治療とは関係なくとも、健康増進の上から適切なものと考えられる	
グレード	C1	
エビデンスレベル	欧米	コンセンサス
	日本	ス
保険適用	あり	

3. ステートメントの根拠

(1) 生活指導の項目と文献の選択

胃潰瘍治療上、介入が考えられる生活指導の項目としては、入院安静、喫煙、飲酒の制限、刺激物の摂取の制限や繊維質の多い食餌を含めた食事指導などがあげられる。これらの項目につき、東邦大学医学メディアセンター 山口直比古氏により、ランダム化比較試験以上のエビデンスレベルとなる文献を検索した。検索式の詳細は当該項目に記載されているので参照されたい。

検索式で、Pubmed から 4701 件、医中誌 Web から 613 件の文献が検索された。しかしながら、大部分がレベル IV 以下の観察研究であり、前述した要因を介入項目にして検討したエビデンスレベル II 以上の文献は国内論文では 0 件であった。Pubmed からは、海外の論文として、ベッド上安静、禁煙指導を導入した研究¹⁾と、食餌中の食物繊維の多寡を導入した文献²⁾が検索された。

前者は、レントゲンで診断された胃潰瘍にて入院した患者に、一日 22 時間のベッド上安静を義務づける群としない群、禁煙を指導する群としない群に割り付け、3 週間後の潰瘍の縮小率、治癒した潰瘍の数を比較検討したもので、ベッド上安静、禁煙の指導は胃潰瘍治癒を促進する効果はなかった報告している¹⁾。後者は、内視鏡検査で胃潰瘍と診断された患者で、制酸剤と偽薬、食事の繊維質の多寡の 2 要因でのランダム化比較試験で、繊維質の多い食餌を食べるように指導した群と、少ない食餌の群で、6 週間後の自覚症状改善率、内視鏡的潰瘍治癒率に差は認められず、胃潰瘍の症状改善、潰瘍の治癒に食餌中の食物繊維の多寡は関係しないと報告している²⁾。また、胃潰瘍患者が主たる対象ではないため参考程度にとどめるが、prepylorus の胃潰瘍と十二指腸潰瘍患者で、精神的なカウンセリングを行う群、シメチジン維持療法群、偽薬投与群の 3 群に割り付け、再発予防効果をみたランダム化比較試験では、精神的カウンセリングは、十二指腸潰瘍と prepylorus 胃潰瘍の再発予防に寄与しないと結果であった³⁾。

(2) 問題点

これら検索された文献は、*H. pylori* 除菌治療、PPI 登場以前の古い研究であり、潰瘍治癒率も低く、また、海外の研究であり、国内での介入研究は認められなかった。しかも、これら生活習慣の介入が、胃潰瘍治癒に貢献したという結果は得られていない。したがって、胃潰瘍の病態が解明され、*H. pylori* 除菌治療、PPI などの有効な治療法が確立した現状で、入院安静、喫煙、飲酒の制限、食事指導などの生活指導による潰瘍治癒促進効果、再発予防効果は極めて低いものと推測される。ただ、根拠となる十分なエビデンスレベルの臨床試験の成績は存在せず、また今後新たなエビデンスが示される可能性も低く、生活指導に対する更なる評価は困難と考えられる。しかしながら、喫煙や過度の飲酒による重大な健康被害や、高カロリー高脂肪食の弊害は明白であり、禁煙、節酒、適切な食事指導は、胃潰瘍治療とは関係なくとも、健康増進の上から適切なものであると強調したい。この点に関しては、エビデンスがないため、デルファイ法によりコンセンサスを形成した。

文献

1. Piper DW, Hunt J, Heap TR. The healing rate of chronic gastric ulcer in patients admitted to hospital. *Scand J Gastroenterol*, 15:113-7,1980
2. Rydning A, Weberg R, Lange O, Berstad A. Healing of benign gastric ulcer with low-dose

antacids and fiber diet. *Gastroenterology*, 91:56-61,1986

3. Loof L, Adami HO, Bates S, et al. Psychological group counseling for the prevention of ulcer relapses. A controlled randomized trial in duodenal and prepyloric ulcer disease. *J Clin Gastroenterol*, 9:400-7,1987

非除菌治療の項目では、非除菌治療では、前ガイドラインと同様に PPI が第一選択薬になること、防御因子系薬剤の有用性に関するエビデンスは乏しいことが確認された。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 水野元夫, 武進, 石木邦治, 横田憲治, 小熊恵二. *Helicobacter pylori* 除菌と逆流性食道炎: わが国における長期経過と現状での総括. *Helicobacter Research*, 11:64-9,2007
2. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol*, 42 Suppl 17:21-7,2007
3. 水野元夫, 武進, 横田憲治, 小熊恵二. 消化性潰瘍患者における *Helicobacter pylori* 除菌による胃癌の予防. *Helicobacter Research*, 10:532-7,2006
4. 水野元夫. 座談会 *H. pylori* 除菌は胃癌を予防するか? 司会 寺野彰, 出席 上村直実, 斉藤大三, 水野元夫. *Current Review of Gastroenterology*, 11:2-7,2006
5. 水野元夫, 武進. *Helicobacter pylori* Q&A 腸上皮化生や萎縮性胃炎になった人でも、除菌をおこなうと胃癌を防ぐことはできますか? *Helicobacter Research*, 10:83-86,2006
6. 水野元夫, 中川昌浩, 植木亨, et al. 消化器癌: 内視鏡治療と予防の最前線. 広島市立広島市民病院医誌, 22:10-3,2006
7. 水野元夫. 胃切除者とピロリ菌一除菌治療で胃癌の再発は予防できるか? 一. *Alpha Club* 2006 平成 18 年 1 月 15 日:2-3.
8. 水野元夫. 消化性潰瘍患者除菌後の長期経過からみた *H. pylori* 除菌治療による胃癌予防の可能性. *日本ヘリコバクター学会誌*, 7:20-23,2006
9. 水野元夫, 石木邦治, 武進. *H. pylori* 除菌と消化性潰瘍・関連疾患一基礎・臨床研究のアップデートーVII. 除菌対象疾患 除菌治療の意義が検討されている疾患 *Gastroesophageal*

reflux disease (GERD). 日本臨床, 63:297-300,2005

10.水野元夫. 焦点 胃癌は予防できるか?. 広島市医師会だより:25-27,2005

11.水野元夫. *H. pylori* に関する諸問題 2. *H. pylori* 除菌で胃癌は予防できるか?. *Progress in Medicine*, 25:3038-9,2005

12.武進, 水野元夫, 石木邦治. *H. pylori* 除菌と消化性潰瘍・関連疾患—基礎・臨床研究のアップデート—XII.特論 IL-1b 遺伝子多型と *H. pylori* 除菌療法. 日本臨床, 63:573-6,2005

13. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol*, 100:1037-42,2005

14. Lin SN, Ayada K, Zhao Y, et al. *Helicobacter pylori* heat-shock protein 60 induces production of the pro-inflammatory cytokine IL8 in monocytic cells. *J Med Microbiol*, 54:225-33,2005

15. Kawahara Y, Mizuno M, Yoshino T, et al. HLA-DQA1*0103-DQB1*0601 haplotype and *Helicobacter pylori*-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3:865-868,2005

16. Inaba T, Mizuno M, Take S, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin Invest*, 35:214-9,2005

2. 学会発表

1. 第 69 回日本消化器内視鏡学会総会 平成 17 年 5 月 26 日～28 日 東京
シンポジウム 6 胃癌予防を目指した *H. pylori* 除菌療法-最近の知見と今後の課題
胃潰瘍患者除菌治療後の長期経過から見た *H. pylori* 除菌治療による胃癌予防の可能性
武進、石木邦治、水野元夫

2. 第 11 回日本ヘリコバクター学会 平成 17 年 6 月 30 日 (岡山)
上原 *H. pylori* 賞 最優秀賞受賞講演
消化性潰瘍患者除菌後の長期経過から見た *H. pylori* 除菌治療による胃癌予防の可能性
水野元夫

3. シンポ 5 胃癌予防に対する除菌治療
消化性潰瘍患者除菌後の長期経過から見た *H. pylori* 除菌治療による胃癌予防の可能性
水野元夫、武進、石木邦治、横田憲治、小熊惠二

4. DDWJ2005 第 47 回日本消化器病学会大会平成 17 年 10 月 5 日 (福岡)

ランチョンセミナー33 *H. pylori* 感染に関する諸問題

H. pylori 除菌治療で胃がんは予防できるか?
水野元夫

5. 第 92 回日本消化器病学会総会 小倉 平成 18 年 4 月 19-21 日

The international Symposium of the 92nd annual meeting of the Japanese Society of Gastroenterology

Symposium 1 Prevention of gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori*

Eradicating *Helicobacter pylori* May Reduce Gastric Cancer in Patients with Gastric Ulcer. A Prospective Cohort Study

Motowo Mizuno

6. 第 12 回日本ヘリコバクター学会 平成 18 年 6 月 22-23 日神戸

シンポ 4 *H. pylori* と GERD の関連-East は West と同じか

H. pylori と GERD の関連-除菌後新規発症 GERD の検討-

武進、水野元夫

7. ワーク 4 *H. pylori* 除菌後胃癌の特徴
H. pylori 除菌治療後に発見された胃癌-13 例の検討-

武進、水野元夫

8. DDW-Japan 2006 平成 18 年 10 月 11-14 日 (札幌)

パネル 3 実地医家のための Hp 除菌療法-随伴症状と問題点を含めて 消化器病、消化器内視鏡学会合同

Helicobacter pylori 除菌治療後の問題点 (特に胃癌発生と逆流性食道炎について)

武進、水野元夫、石木邦治

9. 第 16 回日本消化器内視鏡学会中国支部セミナー 平成 19 年 1 月 27-28 日 米子
上部消化管腫瘍の内視鏡治療 安全確実な ESD のための処置具選択と治療戦略
水野元夫

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし

2. 実用新案登録 特になし

胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究
除菌によらない胃潰瘍維持療法

研究協力者 埼玉医大客員教授、帝京大学名誉教授 中村 孝司

研究要旨：平成 12-13 年度に策定された胃潰瘍診療ガイドライン¹⁾、²⁾の評価と up-date を目的として、その後の文献を前回と同様の手法をもって収集し、検討を加えた。その結果、「除菌によらない胃潰瘍維持療法」については、採用すべき新たなエビデンスは見出されず、ステートメントに変更を加えるべき点はなかった。ガイドラインの評価に関しては、事務局の作成したいくつかのアンケートに協力した。

A. 研究目的

平成 12(2000)~13(2001)年度に行われた「科学的根拠(evidence)に基づく胃潰瘍治療ガイドラインの策定に関する研究」から 4 年を経過し、胃潰瘍診療の各分野に新しいエビデンスが蓄積されてきたので、平成 14(2002)年~平成 17(2005)の文献を収集検索して、「除菌によらない胃潰瘍維持療法」に関するガイドラインの見直しを行う。

また、前回策定されたガイドラインの評価を行う。

B. 研究方法

1. 文献の収集

事務局の設定した以下の 3 種の検索式を用い、2002-2005 年分を検索した。

1). PubMed による検索

a. 検索式①

- #1 stomach ulcer OR peptic ulcer OR gastric ulcer
- #2 maintenance therapy OR recurrence
- #3 #1 AND #2 AND

2002[PDAT]:2005[PDAT]

b. 検索式②

- #1 stomach ulcer OR peptic ulcer OR gastric ulcer
- #2 maintenance therapy OR recurrence
- #3 meta-analysis[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR multicenter study[pt] OR controlled clinical trial[pt]
- #4 #1 AND #2 AND #3 AND 2002[PDAT]:2005[PDAT]

なお、検索式②の#4 を、

『#1 AND #2 AND #3 AND 1980[PDAT]:

2001[PDAT]』に変えて、1998-2001 についても検索した。

2). 医中誌 Web による検索

検索式③

- #1 (胃潰瘍/TH OR 胃潰瘍/AL) OR (消化性潰瘍/TH OR 胃十二指腸潰瘍/AL) OR 胃・十二指腸潰瘍/AL OR (消化性潰瘍/TH OR 消化性潰瘍/AL)

#2 維持治療/AL OR 維持療法/AL

#3 ("Proton Pump Inhibitors"/TH OR プロトンポンプインヒビター/AL) OR プロトンポンプ阻害/AL OR ("Proton Pump"/TH OR プロトンポンプ/AL) OR "H2-receptor antagonist"/AL OR ("Histamine H2 Antagonists"/TH OR "Histamine H2 Antagonis"/AL) OR ヒスタミン H2 受容体拮抗/AL OR ヒスタミン H2 受容体遮断/AL OR "H2 receptor antagonist"/AL OR ("Histamine H2 Antagonists"/TH OR H2 ブロッカー /AL) OR ("Histamine H2 Antagonists"/TH OR "Histamine H2 Receptor Blockader"/AL) OR (Pirenzepine/TH OR ピレンゼピン/AL) OR 併用/AL OR (Prostaglandins/TH OR プロスタグランディン /AL) OR (Prostaglandins/TH OR プロスタグランジン/AL) OR 粘膜保護/AL OR (Sucralfate/TH OR スクラルファート /AL) OR (Rebamipide/TH OR レバミピド/AL) OR 複合療法/AL

#4 (臨床試験/TH OR 臨床試験/AL) OR (第 I 相試験/TH OR 第 I 相試験/AL) OR (第 II 相試験/TH OR 第 II 相試験/AL) OR (第 III 相試験/TH OR 第 III 相試験/AL) OR (第 IV 相試験/TH OR 第 IV 相試験/AL) OR (比較臨床試験/TH OR 比較臨床試験/AL) OR (ランダム化比較試験/TH OR ランダム化比較試験/AL) OR (ランダム割付け/TH OR ランダム割付け/AL) OR (二重盲検法/TH OR 二重盲検法/AL) OR ランダム/AL OR (ランダム化比較試験/TH

OR 無作為化比較試験/AL) OR (ランダム割付け/TH OR 無作為割付け/AL) OR (ランダム化比較試験/TH OR 無作為臨床試験/AL) OR (二重盲検試験/TH OR 二重盲検/AL) OR (ランダム割付け/TH OR 無作為化/AL) OR (ランダム化比較試験/TH OR RCT/AL) OR (比較臨床試験/TH OR CCT/AL)

#5 #1 AND (#2 OR #3) AND #4 (PT=会議録除く)

以上の検索式により事務局で収集された英文誌論文、和文誌論文を対象として、すべての抄録を検討し、研究目的に少しでもかかわる可能性があると考えられたものについては、full text を入手し検討した。

2. ガイドラインの評価

- i) ガイドラインの普及の実態を調査するために、事務局の作成したアンケートを、著者の関与する大学および診療所医師に対して実施し、回収したアンケート用紙を事務局に送付した。
- ii) ガイドライン評価の一つとして、事務局から指示されたアンケート AGREE と COGS に記入し、解析センター URL に送付した。

(倫理面への配慮)

本研究は文献の検討であるため、倫理面の問題は直接には発生しない。しかし取り上げた個々の論文に倫理面の問題がある場合は、論文検索期間(2002-2005)から考えてガイドライン作成時に用いた古い論文とは異なり、それをエビデンスとして採択することはできないものとした。

採択する論文は原則としてレベル I または II とし、それらが見出せない場合にはレベル III 以下もとりあげることにした。

C. 研究結果

検索式①により収集された英文論文は 27 編で、内 2 編は重複であり、検討対象は 25 編となった。

検索式②により収集された英文論文は 113 編あった。この中には抄録のみ英文の和文論文が 2 編含まれていた。113 編の内 4 編は重複、17 編は検索式①での選択文献と重複しており、これらを除くと検討対象は 92 編となった。

よって英文誌文献は①②を合わせて当初の 140(27+113)編から、正味 117 編となった。これらの抄録をチェックし、抄録の検討段階で除外したものは 63 編であった。その除外理由は、分野違い 32 編、*H.pylori* 除菌関連 13 編、再出血 13 編、*H.pylori* 除菌+再出血 3 編、*H.pylori* 除菌+NSAID 2 編である。残る 54 編は full text を検討した。その結果 3 編を検討の対象とし 51 編を対象から除外した。その理由は再出血 23 編、*H.pylori* 除菌 7 編、NSAID 5 編、NSAID+*H.pylori* 除菌 5 編、NSAID+再出血 5 編、*H.pylori* 除菌+再出血 4 編、分野違い 2 編であった。

英文論文として詳細な検討の対象とした 3 編のうち 1 編は、抄録のみが英文の和文論文であり、以後の取り扱いは和文論文とした。このうち英文 1 編³⁾のみが最終的に討議の対象となった。

検索式③により収集された和文誌論文は 30 編であった。この中には日本で発行された英文誌論文が 4 編含まれていた。これらの抄録を検討し 19 編を除外した。除外理由は分野違い 8 編、ガイドラインの解説 8 編、*H.pylori* 除菌 3 編であった。抄録の段階で残った 11 編は full text を精査した。その結果、2 編を以後の検討の対象とし、9 編は除外した。除外理由は分野違い 3 編、*H.pylori* 除菌 5 編、再出血 1 編であ

った。最終的に 2 編とも討議の対象には不適当と判定した。

以上、今回の検討期間内に取り上げた文献は 1 編のみで、これも考察に述べるような理由でエビデンスとしては採用できなかった。

また念のために、前回のガイドライン策定に用いた検索期間 (1980-2001) について、検索式②によって検索したところ、588 編がヒットし、その中から 42 編を選び出し、full text を検討したが、前回の検討結果に付け加える新たなエビデンスは見出されなかった。

D. 考察

最終的に検討の対象となった 1 編³⁾ (英文論文)は、ラニチジン 150mg/日群 (R 群) とラニチジン 150mg/日+エカベト Na2g/日群 (RE 群) の再発抑制効果を 2 年間比較し、併用群 (RE 群) の再発率が有意に低かった (GU、DU 別には GU に有意差あり) とするものである。この報告を詳細に吟味してみると多くの問題点がある。①. 2 群をランダムに割り付けたとされるが、そのランダム化の方法がまったく記載されていない。②. R 群にエカベト Na のプラセボが使われていないので、open study とと思われる。③. 試験対象には胃潰瘍 (GU)、十二指腸潰瘍 (DU) が混ざって取り扱われており、エントリー時の 63 例は、R 群 31 例 (GU19、DU12)、RE 群 32 例 (GU18、DU14) と書かれているが、その後の GU、DU それぞれの中止、脱落例数が示されていない。評価対象数は、R 群 28 例、RE 群 27 例、計 55 例となっているが、その GU、DU 別の例数も不明である。したがって、GU、DU 別の解析をするのは不適當である。いずれにしても、GU、DU 別にすると各群 10 数例と思われ、今回の GU の検討には症例数も少なすぎる。④. ITT 解析ではなく、追跡不可能例、内視鏡拒否例、NSAID 使用例など 8 例が解析の初めか

ら除外されており、また再発数、再発率の値からみて、スタート後も途中、中断、脱落がかなり多数あると思われるが、GU、DU別のその取り扱いが不明である。⑤. 試験対象は、以前に潰瘍歴があり内視鏡で癒痕が確認された例としており、活動性潰瘍がいつあったかまったく不明である。成績を示す表をみると、RE群はGU、DUとも再発は1例しかない。治癒後長期間癒痕で推移した例は、再発しにくい潰瘍であり、この場合も、このような例が混在しているという可能性を否定できない。通常の再発抑制試験は、活動性潰瘍の治癒後直ちにスタートするのが妥当である。したがって、この試験は方法が不適切と考える。

以上、再発抑制試験としては問題が多いので、エビデンスとして採用するに至らなかった。

ガイドライン評価の結果は、まとめて別に述べられる。

E. 結論

”除菌によらない胃潰瘍維持療法”については、前回のガイドライン^{1), 2)}の改定を必要とするような新しいエビデンスは見出せなかった。

したがって、”除菌によらない胃潰瘍維持療法”のステートメントは前回と同じ表1, 2に示すとおりとなった。

引用文献

1. 中村孝司：除菌によらない胃潰瘍維持療法。厚生科学研究費補助金 21世紀型医療開拓推進研究事業 科学的根拠(evidence)に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究 平成12年度~13年度総合研究報告書 2002;p32-38
2. 中村孝司：5. 維持療法。EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン 科学的根拠 (evidence)に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する

る研究班編 じほう 東京 2003 ; p83-88

3. Koizumi W, Tanabe S, Imaizumi H, Kida M, Ohida M, Koshida Y, Mitomi H, Hosaka Y, Nagaba S, Sasaki K, Saigenji K : Inhibition of peptic ulcer relapse by ranitidine and Ecbet independently of eradication of *Helicobacter pylori* : A prospective, controlled study versus ranitidine. Hepato-Gastroenterology, 2003 ; 50 : 577-581 (レベルIII)
4. Hentschel E, Schütze K, Weiss W, Rüdiger E, Judmair G, Reichel W, Kerstan E, Horton J : Effect of cimetidine treatment in the prevention of gastric ulcer relapse ; a one year double blind multicentre study. Gut, 1983 ; 24 : 853-856 (レベルII)
5. Barr GD, Kang JY, Canalese J, Piper DW : A two-year prospective controlled study of maintenance cimetidine and gastric ulcer. Gastroenterology, 1983 ; 85 : 100-104 (レベルII)
6. Alstead EM, Ryan FP, Holdsworth CD, Ashton MG, Moore M, : Ranitidine in the prevention of gastric and duodenal ulcer relapse. Gut, 1983 ; 24 : 418-420 (レベルII)
7. Classen M, Bethge H, Brunner G, Dirr B, Frotz H, Gabor M, Gail H, Grabner R, Hagenmüller F, Heinkel K, Kaess H, Kerstan E, Kuntzen O, Maier K, Meiderer S, Reichel W, Reissigl H, Schwanberger K, Seifert E, Thaler H, Weiss W, Wördehoff D, Wotzka R : Effect of sucralfate on peptic ulcer recurrence : A controlled double-blind multicenter study. Scand J Gastroenterol, 1983 ; 18 (Suppl 83) : 61-68 (レベルII)
8. 増田久之、佐藤 誠、井上修一、荒川弘道、林 茂樹、大久保俊治、浜島昭雄、海野勝男 : 胃潰瘍の再発防止に対する二重盲検比較試験に

よる臨床的薬効評価・胃潰瘍再発に対するスクラルフェートの作用。臨床と研究 1983;60:2265-2272 (レベルⅡ)

9. Kinloch JD, Pearson AJ, Woolf IL, Young PH : The effect of cimetidine on the maintenance of healing of gastric ulceration. Postgrad Med J, 1984 ; 60 : 665-667 (レベルⅡ)

10. Dawson J, Jain S, Cockel R : Effect of ranitidine and cimetidine on gastric ulcer healing and recurrence. Scand J Gastroenterol, 1984 ; 19 : 665-668 (レベルⅡ)

11. Marks IN, Wright JP, Girdwood AH, Gilinsky NH, Lucke W : Maintenance therapy with sucralfate reduces rate of gastric ulcer recurrence. Am J Med, 1985 ; 79 (Suppl2c) : 32-35 (レベルⅡ)

12. Piper DW, Pym BM, Toy S, Gellatly R, Byth K, Seville P : The effect of maintenance cimetidine therapy on the medical, social and economic aspects of patients with chronic gastric ulcers. A placebo-controlled prospective study. Med J Aust, 1986 ; 145 : 400-403 (レベルⅡ)

13. Jorde R, Burhol PG, Hansen T : Ranitidine 150mg at night in the prevention of gastric ulcer relapse. Gut, 1987 ; 28 : 460-463 (レベルⅡ)

14. Marks IN, Girdwood AH, Wright JP, Newton KA, Gilinsky NH, Kalvaria I, Burns DG, O'Keefe SJ, Tobias R, Lucke W : Nocturnal dosage regimen of sucralfate in maintenance treatment of gastric ulcer. Am J Med, 1987 ; 83(Suppl 3B) : 95-98 (レベルⅡ)

15. Blum AL, Bethge H, Bode J Ch, Domschke W, Feurle G, Hackenberg K, Hammer B,

Hüttemann W, Jung M, Kachel G, Kaess H, Manegold BC, Peter P, Pfeleiderer T, Rohner HG, Rasenack U, Sanwald R, Stalder GA, Vollotton J-J : Sucralfate in the treatment and prevention of gastric ulcer : multicentre double blind placebo controlled study. Gut, 1990 ; 31 : 825-830 (レベルⅡ)

16. The European Cooperative Roxatidine Study Group : Roxatidine acetate as maintenance treatment for patients with peptic ulcer disease. Clin Ther, 1991 ; 13 : 47-57 (レベルⅡ)

17. Berlin RG, Root JK, Cook TJ : Nocturnal therapy with famotidine for 1 year is effective in preventing relapse of gastric ulcer. Aliment Pharmacol Ther, 1991 ; 5 : 161-171 (レベルⅡ)

18. Battaglia G : Risk factors of relapse in gastric ulcer : a one-year, double-blind, comparative study of nizatidine versus placebo. Ital J Gastroenterol, 1994 ; 26(Suppl 1) : 19-22 (レベルⅡ)

19. Sue SO, McCarty Dawson D, Johnson Brown A, Wood DR, Kleoudis CS : Effectiveness of ranitidine 150mg at bedtime as maintenance therapy for healed gastric ulcers. Clin Ther, 1996 ; 18 : 1175-1183 (レベルⅡ)

20. Kovacs TOG, Campbell D, Haber M, Rose P, Jennings DE, Richter J : Double-blind comparison of lansoprazole 15mg, lansoprazole 30mg, and placebo in the maintenance of healed gastric ulcer. Dig Dis Sci, 1998 ; 43 : 779-785 (レベルⅡ)

F. 健康危険情報

該当なし。