

## G. 研究発表

前回のガイドラインに関するもの。

### 1. 論文発表

- 1) 中村孝司：EBMに基づく胃潰瘍のガイドライン。除菌によらない胃潰瘍治療のエビデンスとガイドライン。  
消化器科 37(4):354-7,2003
- 2) 中村孝司：胃潰瘍ガイドラインをめぐって。非除菌治療 (2)維持療法  
臨床消化器内科 19(2):217-22,2004
- 3) 中村孝司：胃潰瘍治療ガイドラインとその後の展開 胃潰瘍維持療法  
Medico 35(9):335-7,2004
- 4) 中村孝司：胃潰瘍 治療と予防 維持療法の適応と方法—多剤併用療法のエビデンス、限界 治療学 39(5):510-4,2005

### 2. 学会発表

中村孝司：除菌によらない胃潰瘍維持療法のエビデンスとガイドライン。第87回日本消化器病学会総会パネルディスカッション EBMに基づく胃潰瘍治療のガイドライン、大宮、H13.4.19 (日消誌 98(Suppl): A56:2001)

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

# 表1 ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		欧米	日本	
H.pylori 除菌治療によらない胃潰瘍治療では、潰瘍が治癒した後に維持療法を行うことは、胃潰瘍の再発を抑制するのに有効な方法であり、治癒後には維持療法を行うことが勧められる。	A	II	II (スクラル フアートのみ)	ランゾプラゾール 以外は 可
胃潰瘍の維持療法において、その有効性がプラセボを対照とした二重盲検比較試験によって証明された薬物名およびその用量を別表に示す。維持療法にはこれらのうちの1つを用いることが勧められる。	A	II	II (スクラル フアートのみ)	ランゾプラゾール 以外は 可

表2 プラセボ対照の比較試験で胃潰瘍の再発抑制に効果の認められた薬物とその用量

薬物名	用量(/日)
シメチジン	400mg <sup>4),9)12)</sup> , 800mg <sup>5)</sup>
ラニチジン	150mg <sup>6),10),13),19)</sup>
ファモチジン	20mg <sup>17)</sup>
ロキサチジン	75mg <sup>16)</sup>
ニザチジン	150mg <sup>18)</sup>
スクラルファート	2g <sup>14),15)</sup> , 3g <sup>11)</sup> , 4g <sup>8)</sup> 。(2gではプラセボと有意差のなかった報告 <sup>7)</sup> もある。文献8は和文誌)
ランソプラゾール	15mg <sup>20)</sup> , 30mg <sup>20)</sup>

アブストラクトフォーム

文献番号	1 2 7 4 9 2 7 7
医中誌番号	
記事種類	原著
文献タイトル	Inhibition of peptic ulcer relapse by ranitidine and Ecabet independently of eradication of Helicobacter pylori: A prospective, controlled study versus Ranitidine.
著者名	Koizumi W. et al.
雑誌名, ページ, 出版年	Hepatogastroenterology 50:577-81, 2003
研究期間	1996.4-1997.11
研究デザイン	randomly assign とされるが、その方法の記載がない。blind 化されているかどうか不明。placebo が使われていないので、open と思われる。
対象者数	entry63 例 : (GU37, DU26), (R 群 31[GU19, DU12], RE 群 32[GU18, DU4;14 の誤りか])。
研究施設	1 大学
検証の対象となった マネージメント	上記期間内に内視鏡で癒痕と診断された潰瘍患者を、randomにR群(ranitidine150mg)とRE群(ranitidine150mg + Ecabet2g)にわけ、維持療法を行い2年間再発を観察。
測定された効果指標	6ヶ月毎、あるいは再発を疑わせる症状出現時に内視鏡検査で再発をチェック。
用いた統計手法	ITT ではない。再発率の比較は log-rank test
結果	再発率 (GU+DU) : 1年 R 群 29.6%; RE 群 4.4%. 2年 R 群 66.1%; RE 群 13.0% (p=0.006).
	(RE 群の再発数が2ねんかんで2例しかない。)
意義	GU:p=0.045, DU:p=0.083.
レビューアの意見	random 化の方法がわからず、random 性の保証がない。対象は癒痕例であり、治癒時からの維持療法例とは限らない。ITT ではないので、8例(13%)が解析から除かれている。解析対象のGU、DU別例数の記載がないが例数が不十分と思われる。GU、DU別再発率はグラフで示されているだけで、詳細が検討できない。2年再発数が全体でR群13、RE群2とされ、RE群は図3からGU1例(1年目)、DU1例(2年目)とわかるが、それ以上のことが解析できない。これらから、GUの維持療法の文献としては、本研究の資料としての採用は困難である。

## 胃潰瘍診療ガイドラインの適用と評価に関する研究 一次除菌治療、除菌不適応

分担研究者 高木敦司 東海大学医学部内科学系総合内科 教授

### 研究要旨

科学的根拠に基づく胃潰瘍診療のための *Helicobacter pylori* 除菌レジメンに関して、1 次除菌レジメンに関する文献が一定の検索式で 2002 年以降の論文検索がされた。今回のリサーチクエスションはレジメンのうち、とくに PPI の違いによる除菌、PPI 前投与の除菌率への影響についての論文を検索した。その結果、4 編とプロトンポンプ阻害薬の対比のシステマティック・レビュー1 編を採用し、海外の成績と日本の成績が分けてまとめた。

### A. 研究目的

胃潰瘍の主な成因は *Helicobacter pylori* 感染と NSAID である。科学的根拠に基づく胃潰瘍の診療ガイドラインの策定がなされ、ガイドラインが公表されている。前回検討された論文以降（2002 年）に、新しいプロトンポンプ阻害薬を用いた除菌療法や新しいレジメンが報告されているために、新たに発表された論文を検索し、ガイドラインの改定をする目的で 2002 年以降の胃潰瘍の除菌レジメンの報告を検索した。17 年度に行われた検索では、欧文論文無作為化比較試験が 21 編見出されたが、胃潰瘍に限定したものや疾患別の除菌率が明示されたものはなかった。今回のリサーチクエスションはレジメンのうち、とくに PPI の違いによる除菌、PPI 前投与の除菌率への影響についての論文を検索した。

### B. 研究方法

分担研究者の自治医科大学佐藤貴一講師、東邦大学医学メディアセンター山口直比古氏により一定の検索式により PubMed と医学

中央雑誌よりの検索がなされた。

（倫理面への配慮）

今回の研究はすでに他の研究機関から公表された論文に対する再評価が中心であるため、研究対象者に対する不利益などの諸問題は生じない。しかしながら論文の採用にあたっては倫理面の配慮がされている論文を選択し、ガイドラインの策定にあたっては人権擁護に十分配慮するよう心がけた。

### C. 研究結果

除菌レジメンに関する文献が一定の検索式で論文検索がされた。その結果、今回 1 次除菌レジメンの論文を 3 編、PPI の前投与の除菌への影響を検討した 1 編を採用した。さらに除菌療法における PPI の比較のシステマティック・レビュー1 編を採用した。除菌に関する論文はほとんどが欧米の報告であったが、今回 3 編は国内の成績が見出された。改定ガイドラインでは、除菌のレジメンとして以下のステートメントがまとめられた。

1. *H. pylori* の除菌療法において 3 剤療法

が 2 剤療法に比べ除菌率は有意に高率であり有効な治療法である。(グレード A, エビデンスレベル・海外 II/日本 II)

2. 3 剤療法としては、プロトンポンプ阻害薬、アモキシシリンおよびクラリスロマイシンの組み合わせが有効である。(グレード B, エビデンスレベル・海外 II/日本 II)

3. クラリスロマイシンの用量 400mg と 800mg の間で除菌率に差が見られない。(グレード B, エビデンスレベル・海外 II/日本 II)

4. PPI の違いでは、ランソプラゾールとオメプラゾールおよびラベプラゾールで除菌率に差はみられない。(グレード B, エビデンスレベル・海外 I/日本 II)

5. PPI の前投与は除菌率に影響しない。(グレード B, エビデンスレベル・海外 II)

#### 参考文献

Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X et al. Systematic review: rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 17: 751-764, 2003 (レベル I)

Annibale B, D'Ambra G, Luzzi I et al. Does pretreatment with omeprazole decrease the chance of eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients? *Am J Gastroenterol* 92; 790-794, 1997 (レベル II)

Kuwayama H, Asaka K, Sugiyama T et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using rabeprazole-based first-line eradication therapy: a large-scale, multicenter, randomized, double-blind study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 in press (レベル II)

Inaba T, Mizuno M, Kawai K et al. randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. *J Gastroenterol & Hepatol* 17: 748-753, 2002 (レベル II)

Higuchi K, Maezawa T, Nakagawa K et al. Efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin and high- and low-dose clarithromycin in Japanese patients a randomized, double-blind, multicentre study. *Clin Drug Invest* 26: 403-414, 2006 (レベル II)

D. 健康危険情報  
なし

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

Tamura A, Kumai H, Nakamichi N, Sugiyama T, Deguchi R, Takagi A, Koga Y. Suppression of *Helicobacter pylori*-induced interleukin-8 production in vitro and within the gastric mucosa by a live *Lactobacillus* strain. *J Gastroenterol Hepatol* 21:1399-1406, 2006

Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, Deguchi R, Masui A, Takagi A, Shirai T, Muraoka H, Kobayashi I, Mine T. Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as

- alternative therapies against *Helicobacter pylori* infection J Gastroenterol Hepatol 2006; 21: 232-236
- Deguchi R, Watanabe K, Koga Y, Kijima H, Takagi A Interaction between *Helicobacter pylori* and immune response to CagA: CagA antibody may down-regulate bacterial colonization and tyrosine phosphorylation. Aliment Pharmacol Ther symp ser 2; 127-131, 2006
- 高木敦司 胃潰瘍における *H. pylori* 除菌治療 EBM ジャーナル 7: 48-52、2006
- 高木敦司 *H. pylori* による胃粘膜障害機序 Medical Science Digest 32;423-426、2006
- 高木敦司 ピロリ菌除菌治療後には、胃潰瘍再発予防の維持療法は必要なのか? 治療 88、3月号増刊号 1024-1027、2006
- F. 知的財産の出願登録状況  
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  
科学的根拠に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定  
—*H. pylori* 除菌による胃潰瘍治癒—

分担研究者 浅香正博 北海道大学大学院研究医学科第三内科

研究要旨

科学的根拠に基づいた医療 (Evidence-based Medicine:EBM) の視点から、*H. pylori* 除菌治療による胃潰瘍の治癒効果について検討した。検索にて得られた文献の内容を吟味して、研究デザインが同時対照をおいたランダム化対照試験である 18 編を採用した。それらの成績から次の結果が得られた。1. *H. pylori* 除菌治療は、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) による胃潰瘍の治療率に悪影響を当てない。(グレード A、レベル海外 I 日本 II、保険適応可) 2. *H. pylori* 除菌に成功した胃潰瘍は除菌失敗例に比べて治癒率は優れている。(グレード B、レベル海外 I 日本 II、保険適応可) 3. *H. pylori* 除菌単独の治療で、PPI による治療と同等の治療率が得られる。ただし、潰瘍のサイズが大きい場合には、酸分泌抑制薬治療を加えることが望ましい。(グレード B、レベル海外 II 日本 II、保険適応可)

A. 研究目的

1983 年における *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の発見に伴い、胃・十二指腸潰瘍の疾患概念が大きく変わってきた。胃・十二指腸潰瘍の主たる原因は *H. pylori* と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) とされ、胃・十二指腸潰瘍に対して *H. pylori* 感染症としての治療が行われるようになった。*H. pylori* の除菌治療は、胃・十二指腸潰瘍の治癒と再発予防をもたらすとされている。わが国では欧米と違って、十二指腸潰瘍に比べ、胃潰瘍の頻度が高いという特殊性がある。そこで、胃潰瘍治療について、従来の酸分泌抑制薬を用いた治療と、*H. pylori* の除菌治療の妥当性を

明らかにする目的で、EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定を行った。

B. 研究方法

分担研究者 (自治医科大学佐藤貴一講師) により、英文誌は MEDLINE から、和文誌は医学中央雑誌から、1980-2005 年の文献、英文誌 3420 件、和文 2109 件が一定の再現性ある検索式を用いて検索された。研究デザインが、胃潰瘍を対象とし、同時対照をおいたランダム化対照試験で、*H. pylori* 感染診断が信頼でき、内視鏡検査により潰瘍診断がされている等の研究採用基準を満たす文献が採用された。採用された文献



は「診療ガイドラインの作成と評価の手順」(V.3.1)に従って、アブストラクトテーブルならびにアブストラクトフォームを作成した。さらに批判的吟味によりエビデンスレベルの評価を行った。以上のデータベース化の作業に引き続いて、ステートメント(勧告案)を作成した。その勧告の強さは、「診療ガイドラインの作成と評価の手順」(V.3.1)に従って分類した。尚、文献の採用にあたっては、論理面への配慮がなされていること、およびガイドラインの策定にあたっては、人権擁護に配慮されていることに心がけた。

### C. 研究結果

検索式で検索された総文献数は 1595 編(英文 1063 編、和文 532 編)で、研究班により選択された論文は 271 編であった。その中から研究採用基準に準じる文献 41 編の論文について、アブストラクトテーブルならびにアブストラクトフォームを作成した。これらの内容を一定以上の信頼性基準を満たすものとして吟味した結果、18 編が採用された。

除外された理由は、対象疾患が明確でない、内容が今回の目的と異なる等である。

*H. pylori* 除菌における胃潰瘍の治癒効果についてのステートメントとして以下のように作成した。

1. *H. pylori* 除菌治療は、プロトンポンプ阻害薬(PPI)による胃潰瘍の治療率に悪影響を当てない。(グレード A、レベル海外 I 日本 II、保険適応可) 2. *H. pylori* 除菌に成功した胃潰瘍は除菌失敗例に比べて治癒率は優れている。(グレード B、レベル海外 I 日本 II、保険適応可) 3. *H. pylori* 除菌単独の治療で、PPI による治療と同等の治療率が得られる。ただし、潰瘍のサイズが大

き場合には、酸分泌抑制薬治療を加えることが望ましい。(グレード B、レベル海外 II 日本 II、保険適応可)

### D. 考察

従来の酸分泌抑制薬による治療群と従来の治療に *H. pylori* 除菌治療を加えた群において、胃潰瘍の治癒率を検討した複数のランダム化対照試験とメタアナリシスが報告されている<sup>1)-18)</sup>。胃潰瘍治癒率の検討において、*H. pylori* の除菌治療としてはビスマス製剤とビスマス製剤に抗菌薬を併用する古典的3剤療法<sup>1)-2)</sup>、抗菌薬1剤と酸分泌抑制薬を併用する2剤療法<sup>3)-10)</sup>、抗菌薬2剤と酸分泌抑制薬を併用する3剤療法<sup>11)-12)15)16)</sup>、メタアナリシス<sup>13)14)</sup>による成績が示されている。いずれの治療法においても従来の酸分泌抑制薬による治療と比較して、胃潰瘍の治癒率には差を認めなかった。メタアナリシスでは 14 論文の 1572 例を対象に、除菌後 1-3 か月間での潰瘍治癒を解析している。治癒率は除菌群で 78%、酸分泌抑制薬群で 86%であった。酸分泌抑制薬による治療に *H. pylori* 除菌を加えても、胃潰瘍の治癒率は統計学的に変わりがない(相対危険率 = 1.25:95%信頼区間 0.88-1.76)。従って、除菌治療は PPI による潰瘍治癒に悪影響を与えず有用である。

*H. pylori* 除菌治療の正否による消化性潰瘍の治癒率を、60 文献 4329 症例に対するメタアナリシスが報告されている<sup>13)</sup>。胃潰瘍における *H. pylori* 除菌成功群での治癒率が 87.5%、除菌失敗群では 72.5%と有意に除菌成功群での治癒率が高かった(オッズ比 2.7、95%信頼区間 1.3-5.4、 $p < 0.01$ )。また、除菌治療時に併用する

酸分泌抑制薬についての検討においても、酸分泌抑制薬を併用していない群、通常量の酸分泌抑制薬の併用群、高用量の酸分泌抑制薬の併用群のいずれにおいても、除菌成功群での治癒率が除菌失敗群の治癒率を有意差に上回っている。除菌後の酸分泌抑制薬治療については、酸分泌抑制薬を投与した群および非投与群のいずれにおいても、除菌成功群での治癒率が除菌失敗群より有意に高かった。すなわち、除菌治療および除菌後における酸分泌抑制薬の併用に関わらず、*H.pylori* 除菌の成功は胃潰瘍の治癒率を上げており、*H.pylori* 除菌による治癒促進効果を示めている。従って、*H. pylori* 除菌治療の再発予防効果を考慮に入れると、胃潰瘍には積極的に除菌治療を試みる方が、患者にとってのメリットは大きいと考えられる。

酸分泌抑制薬を含まない *H.pylori* 除菌の単独治療群と従来の酸分泌抑制薬による治療群との間で、胃潰瘍の治癒率が検討されている。古典的3剤療法単独治療は従来の酸分泌抑制薬を用いた治療と比べ胃潰瘍の治癒率には差がなかった<sup>2)-3)</sup>。一方、120例の *H. pylori* 陽性の胃潰瘍を対象に、1週間の除菌治療(PPI+AMPC+CAM)と8週間の PPI 治療の8週の治癒率を比較すると、除菌群は 49%(37-62%)、PPI 群は 83%(73-93%)で有意差を認めた<sup>18)</sup>。潰瘍のサイズが 1.5cm 以上になると、除菌治療のみでは治癒が遅れるとの成績である。

以上の点から、*H.pylori* 除菌目的のため従来の酸分泌抑制薬の治療に抗生剤等を加えたりすることや、*H.pylori* 除菌治療そのものが、胃潰瘍の治癒に悪影響を及ぼすことはない。むしろ、*H. pylori* 除菌治療に成功すると胃潰瘍の治癒率が

向上する。ただし、潰瘍のサイズが大きい場合には治癒が遅れる可能性があるので、除菌治療後に酸分泌抑制薬の投与を考慮する方がよい。

#### E. 結論

今回のEBMに基づいた検討では、*H.pylori* 除菌治療は胃潰瘍治癒の面においても有益である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

未定

#### H. 知的財産権の出願登録状況

該当なし

#### 文献

- 1) Sung JJ, Chung SC, Ling TK, Yung MY, Leung VK, Ng EK, Li MK, Cheng AF, Li AK. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med*. 1995 Jan 19;332(3):139-42. (レベル2)
- 2) Bayerdorffer E, Miehle S, Lehn N, Mannes GA, Hochter W, Weingart J, Klann H, Sommer A, Heldwein W, Hatz R, Simon T, Bolle KH, Bastlein E, Meining A, Ruckdeschel G, Stolte M. Cure of gastric ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection--German Gastric Ulcer Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(4):343-9. (レベル2)
- 3) Tatsuta M, Ishikawa H, Iishi H, Okuda S,

- Yokota Y. Reduction of gastric ulcer recurrence after suppression of *Helicobacter pylori* by cefixime. *Gut*.1990;31(9):973-6. (レベル2)
- 4) Furuta T, Futami H, Arai H, Hanai H, Kaneko E. Effects of lansoprazole with or without amoxicillin on ulcer healing: relation to eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20 Suppl 2:S107-11. (レベル2)
- 5) Fukuda Y, Yamamoto I, Okui M, Tonokatsu Y, Shimoyama T. Combination therapies with a proton pump inhibitor for *Helicobacter pylori*-infected gastric ulcer patients. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20 Suppl 2:S132-5. (レベル3)
- 6) Kohli Y, Kato T, Azuma T, Ito S, Hirai M. Lansoprazole treatment of *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcers. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20 Suppl 1:S48-51. (レベル3)
- 7) Kato M, Asaka M, Kudo M, Sukegawa M, Katagiri M, Koshiyama T, Kagaya H, Nishikawa K, Hokari K, Takeda H, Sugiyama T. Effects of lansoprazole plus amoxicillin on the cure of *Helicobacter pylori* infection in Japanese peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Oct;10(5):821-7. (レベル2)
- 8) Lazzaroni M, Perego M, Bargiggia S, Maconi G, Fiocca R, Solcia E, Franceschi M, Cesana B, Bianchi Porro G. *Helicobacter pylori* eradication in the healing and recurrence of benign gastric ulcer: a two-year, double-blind, placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997;29(3):220-7. (レベル2)
- 9) Axon AT, O'Morain CA, Bardhan KD, Crowe JP, Beattie AD, Thompson RP, Smith PM, Hollanders FD, Baron JH, Lynch DA, Dixon MF, Tompkins DS, Birrell H, Gillon KR. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 1997;314(7080):565-8. (レベル2)
- 10) Meining A, Hochter W, Weingart J, Sommer A, Klann H, Simon T, Huber F, Bolle KH, Hatz R, Fischer G, Lehn N, Stolte M, Bayerdorffer E. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin in the cure of *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer patients. The Ulcer Study Group, Germany. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33(1):49-54. (レベル2)
- 11) Malfertheiner P, Bayerdorffer E, Diете U, Gil J, Lind T, Misiuna P, O'Morain C, Sipponen P, Spiller RC, Stasiewicz J, Treichel H, Ujaszasy L, Unge P, Zanten SJ, Zeijlon L. The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(6):703-12. (レベル2)
- 12) Asaka M, Sugiyama T, Kato M, Kuwayama H, Fukuda Y, Fujioka T, Takemoto T, Kimura K, Shimoyama T, Shimizu K, Kobayashi S. A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients.

- Helicobacter. 2001; 6:254-261. (レベル 2)
- 13) Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease : systematic review and economic analysis. Am J Gastroenterol. 2004;99(9):1833-1855.(レベル 1)
- 14) Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. Cochrane Database Syst Rev. 2004;18(4):CD003840. (レベル 1)
- 15) Befrits R, Sjostedt S, Tour R, Leijonmarck CE, Hedenborg L, Backman M. Stockholm United Study Group for *Helicobacter pylori* . Long-term effects of eradication of *Helicobacter pylori* on relapse and histology in gastric ulcer patients : a two-year follow-up study. Scand J Gastroenterol. 2004;39(11):1066-1072. (レベル 2)
- 16) Malfertheiner P, Kirchner T, Kist M, Leodolter A, Peitz U, Strobel S, Bohuschke M, Gatz G. BYK Advanced Gastric Ulcer Study Group : *Helicobacter pylori* eradication and gastric ulcer healing-Comparison of three pantoprazole-based triple therapies. Alim Pharmacol Ther. 2003;17(9):1125-1135. (レベル 2)
- 17) Treiber G, Lambert JR. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. Am J Gastroenterol. 1998;93:1080-1084. (レベル 1)
- 18) Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K, Watanabe T, Shiba M, Nakamura S, Oshitani N, Matsumoto T, Arakawa T. Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients infected with *Helicobacter pylori*? A randomized, controlled, prospective study. Alim Pharmacol Ther. 2003;17(1):111-117. (レベル 2)

## 胃潰瘍診療ガイドラインの適用と評価および *H. pylori* 除菌後の潰瘍治療に関する 研究

分担研究者 上村 直実 国立国際医療センター内視鏡部長

### 研究要旨

表題の胃潰瘍診療ガイドラインの中で、胃潰瘍初期における「*H. pylori* 除菌治療後の胃潰瘍治療」を分担した。本項目に関する文献を規定の検索式より検索して、批判的吟味を加えて検討した結果、わが国では除菌治療とともに胃酸分泌抑制剤による潰瘍治療が必要と思われた。

### A. 研究目的

厚生労働省の主導により 2003 年に発表された「EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン」（以下、ガイドライン）分担研究者として胃潰瘍の初期治療における *H. pylori* 除菌後の潰瘍治療についてエビデンスを集約し、潰瘍治療の必要性の有無を明らかにすることを研究目的とした。

### B. 研究方法

胃潰瘍に対する *H. pylori* 除菌後の潰瘍治療について、班会議において策定された検索式により関連する研究論文を抽出・査読してエビデンスレベル 3 以上のものから、診療指針およびステートメントを構築した。

（倫理面への配慮）

本研究は過去の文献を検索してエビデンスを抽出する方法であり、ヒトや動物を用いる研究ではなく、倫理面での問題はないと思われる。

### C. 研究結果と考察

#### 胃潰瘍初期治療における *H. pylori* 除菌治療後の潰瘍治療について

検索式より抽出された英文 156 編と和文 24 編の計 180 論文を研究対象・デザイン・方法を査読した結果、確実なエビデンスとして採用された文献数は 3 編のみであった（参考文献に記す）。

海外の報告 2 編では、古典的 3 剤療法の単独治療は従来の酸分泌抑制剤を用いた治療と比べ胃潰瘍

の治癒率には差がなかった<sup>1), 2)</sup>。一方、本邦での報告では、120 例の *H. pylori* 陽性の胃潰瘍を対象に、1 週間の除菌治療（PPI+AMPC+CAM）と 8 週間の PPI 治療の 8 週の治癒率を無作為に比較したところ、除菌群は 49%（37～62%）、PPI 群は 83%（73～93%）で有意差を認め、潰瘍のサイズが 1.5cm 以上になると、除菌治療のみでは治癒が遅れるとの成績であった<sup>3)</sup>。（グレード B、海外レベル II、日本レベル II、保険適用可）

以上、欧米では、胃潰瘍治療は *H. pylori* 除菌目的のため除菌治療のみで充分であるとの研究結果が報告されていたが、わが国では除菌治療のみでは不十分であり、胃酸分泌抑制剤による潰瘍治療が必要と思われた。とくに、臨床現場において通常経験されるような潰瘍のサイズが大きい場合には治癒が遅れる可能性があるため、除菌治療後の酸分泌抑制薬の投与を推奨すべきと考えられた。

#### 参考文献

- 1) Sung JJ. et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. N.Engl.J.Med. 332:139-142,1995.
- 2) bayerdorffer E. et al. Cure of gastric ulcer diseases after cure of *Helicobacter pylori* infection ; German Gastric Ulcer Study. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 8: 343-349,1996.
- 3) Higuchi K. et al. Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients with *Helicobacter pylori*? A randomized, controlled, prospective study. Aliment.

#### D. 診療指針とステートメント

今回、検索して得られたエビデンスを考察した結果、以下の診療指針とステートメントが妥当と思われた。

**診療指針**：*H. pylori* 除菌治療は潰瘍治療の面においても有用である。

**ステートメント**：欧米のエビデンスによると *H. pylori* 除菌単独の治療でプロトンポンプ阻害剤（PPI）による治療と同等の治癒率が得られる。ただし、わが国では、潰瘍サイズが大きい場合には胃酸分泌抑制薬の併用が望ましい。

#### E. 分担者の研究発表

##### 1. 論文発表

Naomi Uemura. *Helicobacter pylori*-infected gastritis and gastric cancer in humans. Recent Advances in Gastrointestinal Carcinogenesis, Edited by H. Bamba and Shinichi Ohta, Transworld Research Network, India, 2006, 1-13.

##### 2. 学会発表

Uemura N. *Helicobacter pylori* and gastric cancer in Japan. 6th Western Pacific Helicobacter Congress. November 14, Bangkok, Thailand.

Uemura N. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. 11th ICGC. Yokohama, May, 2005

#### 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

分担研究者 藤岡 利生 大分大学医学部 教授  
研究協力者 村上 和成 大分大学医学部 助教授

### 研究要旨

平成12年から厚生科学研究費の助成をうけEBMに基づく胃潰瘍診療ガイドラインの作成を行い、平成15年に一般向け書籍として発行した。このガイドラインが一般臨床医や患者にどの程度理解され、ガイドラインに基づいた診療がどの程度実施されているのか、また、医療経済的効果も伴うのかといったアウトカムを評価し、ガイドラインに沿った診療を行う場合、どのような問題点あるいは障害があるのかを明らかにしていく必要がある。今回われわれは、ヘリコバクターピロリ(*H.pylori*)除菌治療後の諸問題の中で、再発防止および除菌治療と逆流性食道炎(GERD)について評価を行った。その結果、

1. *H. pylori* 除菌治療は再発抑制に効果があるので、勧められる。(推奨グレードA)
2. 除菌治療後に逆流性食道炎またはGERD症状が現れるか、また増悪するかどうかは明らかでないので、除菌治療を妨げない。(推奨グレードC1) というステートメントにいたった。

### A. 研究目的

胃潰瘍診療ガイドラインは、これまでのわが国で慣行的に行われてきた診療を根本的に再検討し、国際的に通用する診療体系を示した消化器系疾患としては初めての診療ガイドラインである。

このガイドラインの中で、ヘリコバクターピロリは胃潰瘍の最大の要因とされており、その除菌は潰瘍治療の大きな柱となっている。今回われわれは、診療ガイドラインの評価を目的として、除菌治療後の諸問題の中で、除菌の潰瘍再発予防効果と除菌後のGERD(胃食道逆流症)の二つの分野の論文エビデンスの解析を行う。

### B. 研究方法

胃潰瘍診療の実態と、ガイドラインに基づいた診療の問題点に関する実態調査を行う。

2002年から2005年末までのエビデンスについて、MEDLINEと医学中央雑誌より文献を収集し、胃潰瘍診療ガイドラインを用いた介入試験の資料として用いる。採用する論文は症例数30以上で、原則としてランダム化試験とする。

(倫理面への配慮)

これらの実態調査においては、疫学研究に関する文部科学省、厚生労働省の倫理指針に従い、具体的な患者のプライバシーの保護はもちろん、患者の自由意志の尊重等、倫理的な配慮を十分に行う。

### C. 研究成果

2002-2005のMEDLINE,医学中央雑誌から検索された論文数は、再発防止効果では50編(英文16、和文34)、除菌後

GERD では 46 編(英文 30、和文 16)であった。これらの中から、文献選定を行い、再発防止効果に関して英文 3 編、除菌後 GERD に関して英文 9 編を採用論文とした。それぞれの論文より、アブストラクトテーブルを作成した。

その結果、以下のステートメントを得た。

1. *H. pylori* 除菌治療は再発抑制に効果があるので、勧められる。(グレード A、エビデンスレベル 海外 I、日本 II)

2. 除菌治療後に逆流性食道炎または GERD 症状が現れるか、また増悪するかどうかは明らかでないので、除菌治療を妨げない。(グレード C1、エビデンスレベル海外、日本ともになし)

ステートメントの根拠

(1) *H. pylori* 除菌治療による胃潰瘍の再発予防

海外やわが国での多くの報告では *H. pylori* の除菌に成功すると胃潰瘍の再発は明らかに抑制されるとの報告が相次ぎ、これらの結果は従来の酸分泌抑制薬を用いる維持療法よりも優れた成績である。胃潰瘍症例でも十二指腸潰瘍と同様に *H. pylori* 除菌治療は潰瘍再発を予防することが明らかである。

最近報告された世界における 52 件の臨床試験のメタアナリシスによると、胃潰瘍も十二指腸潰瘍と同様に除菌治療は再発抑制に効果的であるとされている。しかし、胃潰瘍再発抑制の長期経過観察の報告はいまだ少なく、今後の検討が必要である。

わが国でも、除菌治療による胃潰瘍の再発抑制効果が確認されている。LPZ/AMPC/CAM 3 剤併用治療 1 年後の胃潰瘍の累積再発率は、除菌成功群では 11.4%であるのに対して、除菌治療不成功群では 64.5%と

有意に高い ( $P < 0.0001$ ) 再発率を示した (図 5)。また、最近報告されたわが国での 4000 例を超える多施設共同研究では、除菌後の胃潰瘍の再発率は 1.9%と非常にであることが示されている。

したがって、活動性出血がなく、かつ非ステロイド消炎鎮痛薬 (NSAID) 使用との関連のない胃潰瘍症例では *H. pylori* の感染診断を行い、*H. pylori* 陽性症例に対しては除菌治療を行うべきである。

(2) 逆流性食道炎、胃食道逆流症 (GERD) の発生

*H. pylori* 除菌治療後の問題点のひとつとして逆流性食道炎あるいは胃食道逆流症 (GERD) の新たな発症やその増悪が懸念されている。

除菌治療後に GERD が発生する重要な要因のひとつは、除菌による胃底腺領域の炎症の改善による胃酸分泌の回復である。

除菌治療後に逆流性食道炎あるいは GERD 症状が新たに出現するかどうかは報告により異なり、現在までのところ明らかではない。また、既存の上記症状を増悪させるとの成績も示されていない。最近では除菌治療は逆流性食道炎、GERD の原因とはいえないという報告が多い。

一方、除菌後に GERD 症状の改善あるいは消失が除菌成功群に多いとの報告もみられ、最近ではむしろ、逆流性食道炎や GERD 症状は改善するという報告が多く見られる。しかし、これらの報告の多くは十二指腸潰瘍を対象にしたものが多いことが問題である。

このように、除菌後の GERD についてはいまだ一定の見解が得られていない。特に、わが国では欧米と比較して体部胃炎が強いので、除菌後の胃酸分泌能を含めた胃の生理学的機能の変化を客観的に把握する必要が



ある。海外の成績ではあるが、24時間 pH モニタリングを用いた除菌前後での検討では、胃食道逆流の頻度および持続時間には有意差を認めていない。最近わが国からも、胃潰瘍除菌後では胃内は過酸となるが食道では pH 変化がないという報告がある。

わが国は、欧米と比較して萎縮性胃炎の頻度と程度が高い国であり、胃潰瘍に対して除菌治療が行われた症例のその後の症状を注視する必要がある。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Abe H, Murakami K, Satoh S, Sato R, Kodama M, Arita T, Fujioka T: Influence of bile reflux and Helicobacter pylori infection on gastritis in the remnant gastric mucosa after distal gastrectomy. J Gastroenterol, Jun;40(6), 563-9, 2005
2. Kodama M, Fujioka T, Murakami K, Okimoto T, Sato R, Watanabe K, Nasu M: Eradication of Helicobacter pylori reduced the immunohistochemical detection of p53 and MDM2 in gastric mucosa, J Gastroenterol Hepatol, Jun;20(6), 941-6, 2005
3. Suganuma M, Kurusu M, Suzuki K, Nishizono A, Murakami K, Fujioka T: Fujiki H, New tumor necrosis factor-alpha-inducing protein released from Helicobacter pylori for gastric cancer progression, J Cancer Res Clin Oncol, May;131(5), 305-13, Epub 2004 Dec 23, 2005
4. Minoura T, Kato S, Otsu S, Kodama M, Fujioka T, Inuma K, Nishizono A: Influence of age and duration of infection on bacterial load and immune responses to Helicobacter pylori infection in a murine model, Clin Exp Immunol, Jan;139(1), 43-7, 2005

5. Nishizono A, Fujioka T: Animal Models for the Study of Helicobacter Infection, Handbook of Laboratory Animal Science, by CRC Press 151-167, 2005

6. Murakami K, Sato R, Okimoto T, Watanabe K, Nasu M, Fujioka T, Kodama M, Abe T, Sato S, Arita T: Effectiveness of minocycline-based triple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection, J. Gastroenterol Hepatol, Jan;21(1):262-7, 2006

7. Murakami K, Sato R, Okimoto T, Watanabe K, Nasu M, Fujioka T, Kodama M, Maintenance therapy with H<sub>2</sub>-receptor antagonist until assessment of *H. pylori* eradication can reduce recurrence of peptic ulcer after successful eradication of the organism: prospective randomized controlled trial. 2006 Jun;21(6):1048-53.

8. Kobayashi I, Saika T, Muraoka H, Murakami K, Fujioka T: Helicobacter pylori isolated from patients who later failed *H. pylori* eradication triple therapy readily develop resistance to clarithromycin. J Med Microbiol. 2006 Jun;55(Pt 6):737-40.

9. Murakami K, Kodama M, Fujioka T: Latest insights into the effects of Helicobacter pylori infection on gastric carcinogenesis. World J Gastroenterol. 2006 May 7;12(17):2713-20.

10. Kudo Y, Kawasaki H, Kodama M, Murakami K, Fujioka T: Age-related factors involved in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. 2006 Jun;29(2):91-96

##### 2. 学会発表

1. 沖本忠義、村上和成、佐藤竜吾、渡辺浩

一郎、小野雅美、宮島 一、藤岡利生、児玉雅明、*H.pylori* 除菌後再出現時の菌株の比較と薬剤耐性菌の検討。第 11 回日本ヘリコバクター学会ワークショップ 2005 年 6 月 30 日～7 月 1 日 岡山市。

2. 村上和成、佐藤竜吾、沖本忠義、渡辺浩一郎、小野雅美、宮島 一、藤岡利生、児玉雅明、*H.pylori* 除菌後に発生した胃癌症例の検討 第 11 回日本ヘリコバクター学会シンポジウム 2005 年 6 月 30 日～7 月 1 日 岡山市。

3. 佐藤竜吾、村上和成、沖本忠義、渡辺浩一郎、小野雅美、宮島 一、藤岡利生、児玉雅明、体部萎縮性胃炎が *Helicobacter pylori* 関連血小板減少症に関与する 第 11 回日本ヘリコバクター学会ワークショップ 2005 年 6 月 30 日～7 月 1 日 岡山市。

4. 藤岡利生 Guidelines in the Management of *Helicobacter pylori* Infection in Japan —Present state and future prospects— (国際シンポジウム) 第 92 回 日本消化器病学会総会 2006 年 4 月 20 日 (木)～22 日 (土) 北九州国際会議場

5. 沖本忠義、村上和成、児玉雅明、佐藤竜吾、小野雅美、松成 修、簀戸聖子、藤岡利生 Clarithromycin ・ Metronidazole ・ Amoxicillin に対する一次耐性菌の現状と除菌後再出現時の耐性菌の検討」(シンポジウム) 第 12 回 日本ヘリコバクター学会 平成 18 年 6 月 22 日～23 日 神戸国際会議場

6. 曾家義博、古田隆久、白井直人、杉本光繁、奥田真珠美、村上和成、藤岡利生 Clarithromycin 耐性 *H.pylori* の迅速検査法の開発」(シンポジウム) 第 12 回 日本ヘリコバクター学会 平成 18 年 6 月 22 日～23 日 神戸国際会議場

7. 塩田星児、後藤和代、大津 智、井上邦光、村上和成、藤岡利生、西園 晃 樹状細胞に対

するサイトカイン産生抑制が *H.pylori* の持続感染を可能にする (ワークショップ) 第 12 回 日本ヘリコバクター学会 平成 18 年 6 月 22 日～23 日 神戸国際会議場

8. 塩田星児、村上和成、八坂成暁、小野雅美、沖本忠義、児玉雅明、藤岡利生 尿中抗体法を活用した病院受診患者における *H.pylori* 陽性者の解析

(ワークショップ) 第 12 回 日本ヘリコバクター学会 平成 18 年 6 月 22 日～23 日 神戸国際会議場

#### 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

## 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* 再除菌治療

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* の除菌不成功後の再除菌治療について、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、RCT15件の文献を採用した。その結果、次の結果が得られた。

- 1) わが国のエビデンスでは、プロトンポンプ阻害薬(PPI)、アモキシシリン(AMPC)、メトロニダゾール(MNZ)を用いた3剤併用療法が推奨される(グレードB、レベルII)。
- 2) 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、プロトンポンプ阻害薬(PPI)、アモキシシリン(AMPC)、クラリスロマイシン(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、再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、再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2006年1月26日
- ・ 検索範囲は2002年1月から2005年12月分
- ・ 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。

再除菌治療

檢索結果 40件

- #60 Search #35 AND #41 AND #43 AND #58 AND #57 [40](#)
- #58 Search second\* OR 2nd OR retreat\* OR re-treat\* OR rescue\* [852215](#)
- #57 Search meta-analysis[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR multicenter study[pt] OR clinical trial OR cohort studies [1000997](#)
- #43 Search eradicat\* OR eliminat\* OR Excision OR extract\* [569375](#)
- #41 Search Helicobacter pylori OR helicobacter infections [21852](#)
- #35 Search stomach ulcer OR peptic ulcer OR gastric ulcer Limits: Publication Date from 2002 to 2005, English, Humans [2507](#)

拡大検索1

檢索結果 140件

- #5 Search #2 AND #3 AND #4 AND (english[la] OR japanese[la] OR german[la] OR french[la]) Field: All Fields, Limits: Publication Date from 2002 to 2005, Humans [140](#)
- #4 Search meta-analysis[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR multicenter study[pt] OR clinical trial OR cohort studies [1011399](#)
- #3 Search second\* OR 2nd OR retreat\* OR re-treat\* OR rescue\* [859830](#)
- #2 Search Helicobacter pylori OR helicobacter infections [22110](#)