

**表1** 勧告の強さのグレード分類 (Minds推奨グレード案)

レベル	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	十分な科学的根拠がないが、行うことを考慮してもよい
C2	十分な科学的根拠がないので、推奨ができない
D	行わないよう勧められる
E	行わないよう強く勧められる

Mindsによる推奨 (Recommendation) の強さの決め方としては、表2のエビデンスレベル、エビデンスの数と結論のバラツキ、臨床的有効性の大きさ、適応性 (医師の能力、地域性、医療資源、保険制度)、害やコストなどに関するエビデンスを総合的に勘案して決めるとされている。胃潰瘍診療ガイドラインでは、推奨度をこれに準じて行っているが、保険制度 (保険適用の有無) については推奨度を決定する際には考慮に入れないこととした。ただし、Recommendation とともに、それが保険適用があるのかどうかについては明記することとした。

**表2** 診療ガイドライン作成におけるエビデンスレベルの分類 (Minds版診療ガイドライン作成の手引き案)

レベル	内容
I	システマティックレビュー/メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IVa	分析疫学的研究 (コホート研究)
IVb	分析疫学的研究 (症例対照研究, 横断研究)
V	記述的研究 (症例報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

エビデンスレベルの高いものから順に示してある。なお、複数のレベルの異なるエビデンスがある場合には、エビデンスの質の高いものを採用する。人種差、環境因子などの違いによってエビデンスが影響を受ける可能性があるため、日本人のエビデンスと外国で得られたエビデンスなのかを区別して記載する。

## 2 出血性潰瘍診療指針

# 1 内視鏡的治療

### 1 ガイドラインによる診療指針

出血性胃潰瘍のうち噴出性出血、湧出性出血、露出血管を有する例が内視鏡的止血治療を行う適応である。これらの内視鏡的治療の適応となる出血性胃潰瘍に対する止血法は、止血を行わない例に比べて明らかに有用である。内視鏡的止血治療には各種の方法があるが、その効果にほとんど差はみられない。ただし、クリップ法は再出血の予防効果の面で優れる。また、エピネフリン局注に引き続き他の内視鏡的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。再出血の危険性の高い患者に、内視鏡的止血治療後24時間以内に上部消化管内視鏡検査による経過観察をし、必要があれば内視鏡的治療を追加することで再出血が減少できる。内視鏡的治療で止血できない出血性潰瘍に対しては interventional radiology (IVR) や外科手術が行われる。特に、高齢者では手術の適応を早期に決定することが望まれる。

### 2 フローチャート

- 1) 吐血あるいはその他の上部消化管出血が疑われる所見がみられる例には全身管理を行い、循環動態を安定させた後、緊急内視鏡検査を行う。
- 2) 緊急内視鏡検査により噴出性出血、湧出性出血、露出血管を有する胃潰瘍が認められれば、内視鏡的止血治療を行う。
- 3) 内視鏡的止血治療には各種の方法があるが、効果にほとんど差はみられない。ただし、クリップ法は再出血の予防効果の面で優れる。また、エピネフリン局注法は単独で行うよりは引き続き他の内視鏡的止血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。また、内視鏡的治療に併せて内科的治療を行う。
- 4) 内視鏡的止血治療後24時間以内に上部消化管内視鏡検査による経過観察をし、必要であれば内視鏡的治療を追加することで、再出血が減少できる。
- 5) 内視鏡的で止血できない出血性潰瘍は、IVRや外科手術の適応である（図2）。

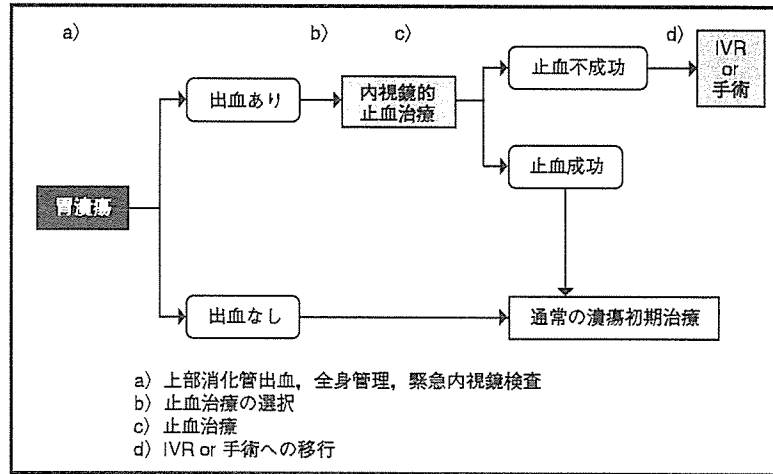


図2 出血性胃潰瘍に対する内視鏡的治療のフローチャート

### 3 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
		海外	日本	
① 内視鏡的止血治療は噴出性出血，湧出性出血，露出血管を有する例が適応となる	A	I	なし	可
② これらの出血性潰瘍に対する内視鏡的治療は，内科的治療単独に比べ初回止血および再出血の予防，手術移行の面で明らかに有用である	A	I	なし	可
③ 内視鏡的止血治療の方法の違いによる初回止血および再出血の予防効果には多くの成績において差が認められない	A	I	II	薬剤でトロンビン，アルギン酸ナトリウム以外は保険適外である。トロンピンは血管内注入しないよう警告されている。クリップ，ホットバイオプシー鉗子などの処置具は手技料に包括される
④ クリップ法は再出血の予防効果の面で優れる	B	I <sup>+</sup>	II	同上
⑤ エピネフリン局注法は単独で行うよりは引き続き他の内視鏡的止血治療を追加することで，再出血の予防に上乘せ効果が期待できる	B	I	なし	同上
⑥ 再出血の危険性の高い患者に，内視鏡的止血治療後24時間以内に上部消化管内視鏡検査による経過観察をし，必要があれば内視鏡的治療を追加することで，再出血が減少できる	B	I	なし	可
⑦ 内視鏡で止血のできない出血性潰瘍は，IVRや外科手術の適応である	A	コンセンサス		可
⑧ 60歳以上の高齢者では手術の適応を早期に決定することが望まれる	C1	III	なし	可

\* 「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン」で検討した研究結果に基づく。

## 4 ステートメントの根拠

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中，検討内容に則した100文献が見出された。そのうち，メタアナリシスは4文献（レベルI），ランダム化比較試験（RCT）は68文献であった。ガイドラインによる診療指針ではメタアナリシスの4文献，メタアナリシスのために用いたRCT36文献，他に6文献と改変Forrest分類の出典1文献（検索式外文献）の計47文献を採用した。

<検討内容>

- (1) 再出血および持続出血をアウトカムとし，コントロールと内視鏡的止血治療を比較した<sup>1)~16)</sup>。
    - a) 各種内視鏡治療法の有用性について検討した<sup>1)~13)</sup>。
    - b) 潰瘍の出血状態を改変Forrest分類<sup>17)</sup>に従って分類し，治療の必要な出血性潰瘍を解析した<sup>1)~8), 10), 12)~16)</sup>。
  - (2) 再出血および持続出血をアウトカムとし，異なる内視鏡治療間で比較した<sup>6), 9), 18)~29)</sup>。
    - a) 組合せの種類が同一の異なる内視鏡的治療間で比較した<sup>6), 9), 18)~25)</sup>。
    - b) クリップ法vs他の内視鏡的治療で比較した<sup>30)~34)</sup>。
    - c) 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法vs血管収縮薬の局注に他の内視鏡的治療を追加した方法で比較した<sup>22), 24)~29)</sup>。
  - (3) 緊急手術について，コントロールと内視鏡的止血治療を比較した<sup>1)~4), 7)~13), 35), 36)</sup>。
  - (4) 致死率（すべての死亡例を含む）について，コントロールと内視鏡的止血治療を比較した<sup>1)~8), 10)~13), 36)</sup>。
- 統計学的手法はMantel-Haenszel法を用いた。

## 5 研究結果

### (1)-a 内視鏡治療とコントロールの比較

高周波凝固法のオッズ比（95%信頼区間）は0.33（0.18～0.61）<sup>1), 2)</sup>，レーザー照射法は0.41（0.27～0.60）<sup>3)~7)</sup>，ヒータープローブ法は0.35（0.19～0.66）<sup>6), 8), 9)</sup>，血管収縮薬の局注法+ヒータープローブ法の併用は0.28（0.13～0.59）<sup>10), 11)</sup>，血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.22（0.12～0.40）<sup>9), 12), 13)</sup>であり，上記のいずれの内視鏡的治療も非内視鏡的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 治療の必要な出血性潰瘍の性状

活動性出血（I a：噴出性出血およびI b：湧出性出血）のオッズ比（95%信頼区間）は0.26（0.17～0.39）<sup>1)~7), 10), 12), 13)</sup>，II a（露血管を認める潰瘍）は0.27（0.18～0.42）<sup>1)~3), 5), 6), 8), 10), 12), 14)</sup>であり，IおよびII aに対する内視鏡的治療は再出血および持続出血を有意に予防したが，II b（潰瘍底に血餅附着のみ）では0.52（0.26～1.04）<sup>1), 3)~5), 10), 15), 16)</sup>であり，非内視鏡的治療に比べ治療効果に明らかな優位性を認めなかった。

**(2)-a 組合わせの種類が同一の異なる内視鏡的治療間での比較**

レーザー照射法vsヒータープローブ法のオッズ比 (95%信頼区間) は0.63 (0.30～1.33)<sup>6), 37)</sup>, レーザー照射法vs高周波凝固法は1.14 (0.50～2.58)<sup>18), 37)</sup>, レーザー照射法vs硬化剤の局注法は0.97 (0.53～1.78)<sup>18)～20)</sup>, 血管収縮薬の局注法vsヒータープローブ法は0.71 (0.34～1.51)<sup>21), 22)</sup>, 硬化剤の局注法vs高周波凝固法は1.15 (0.45～2.91)<sup>18), 23)</sup>, 血管収縮薬の局注法vs血管収縮薬+硬化剤の局注法は1.07 (0.59～1.94)<sup>22), 24), 25)</sup>, ヒータープローブ法vs血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.70 (0.15～3.16)<sup>9), 22)</sup>であり, 異なる内視鏡的治療間で治療効果に差を認めなかった。

**(2)-b クリップ法vs他の内視鏡的治療の比較**

クリップ法vs他の内視鏡的治療法 (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)<sup>30)～34)</sup>で, クリップ法は再出血および持続出血に関するオッズ比が0.48 (0.29～0.80)と有意な値を示した。特に再出血の予防効果に優れていた0.30 (0.16～0.59)。

**(2)-c 血管収縮薬の局注に他の内視鏡的治療を追加する効果**

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法vs血管収縮薬の局注に他の内視鏡的治療を追加した方法<sup>22), 24)～29)</sup>で, 内視鏡的治療を追加した場合の再出血および持続出血に関するオッズ比は0.64 (0.42～0.97)であった。

**(3) 緊急手術移行**

高周波凝固法のオッズ比 (95%信頼区間) は0.40 (0.16～0.97)<sup>1), 2)</sup>, レーザー照射法は0.52 (0.30～0.89)<sup>3), 4), 7)</sup>, ヒータープローブ法0.18 (0.06～0.52)<sup>8), 9), 35)</sup>, 血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.09 (0.04～0.21)<sup>9), 12), 13)</sup>であり, 内視鏡的治療は非内視鏡的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+ヒータープローブ法は0.36 (0.11～1.16)<sup>10), 11)</sup>であり有意差は認められなかった。各種の内視鏡的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。内視鏡的治療全体のオッズ比 (95%信頼区間) は0.34 (0.24～0.48)<sup>1)～4), 7)～13), 35), 36)</sup>であり, 非内視鏡的治療に比べ明らかに緊急手術の移行を減少させた。

**(4) 致死率に対する各種止血法の比較**

高周波凝固法のオッズ比 (95%信頼区間) は0.85 (0.40～1.81)<sup>1), 2)</sup>, レーザー照射法は0.21 (0.09～0.48)<sup>3)～7)</sup>, ヒータープローブ法は0.90 (0.26～3.15)<sup>6), 8)</sup>, 血管収縮薬の局注+ヒータープローブ法の併用は0.51 (0.09～2.85)<sup>10), 11)</sup>, 血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.49 (0.20～1.23)<sup>12), 13)</sup>であった。レーザー照射法以外の個々の内視鏡的治療では非内視鏡的治療に比べ致死率の減少が認められなかったが, 内視鏡的治療全体のオッズ比 (95%信頼区間) は0.49 (0.31～0.78)<sup>1)～8), 10)～13), 36)</sup>であり, 非内視鏡的治療に比べ有意に致死率を抑制した。

## 6 解説

胃潰瘍に限定された内視鏡的治療のRCT以上の文献は皆無であったため、ガイドラインを作成する上でメタアナリシスを多く取り入れることで対応した。また、メタ解析では多くの文献を収集する必要があるが、症例数が60例に満たない文献もRCTであれば採用した。

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①経鼻胃管より血性の胃内容が引ける<sup>23), 38)</sup>、②タール便が証明できる<sup>9), 30), 39)</sup>、③ショック症状(収縮期血圧が100mmHg未満かつ脈拍数が100回/分を超える)を呈する<sup>2), 23), 40), 41)</sup>、④12時間以内に輸血を必要とする<sup>4), 9), 23), 40)</sup>、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<sup>3), 10), 26), 38)</sup>。

出血性潰瘍に対する内視鏡的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<sup>1)~13)</sup>、緊急手術<sup>1)~4), 7)~13), 35), 36)</sup>や死亡<sup>1)~8), 10)~13), 36)</sup>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、活動性出血や非出血性の露出血管を有する例で内視鏡的治療はきわめて有効であり、よい適応である<sup>1)~8), 10), 12)~16)</sup>。

内視鏡的止血治療として高周波凝固法、レーザー照射法、ヒータープローブ法、エビネフリン局注法、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<sup>6), 9), 18)~25)</sup>。以上の成績は1990年にSacksら<sup>42)</sup>が25文献(2,139例)を用いたメタアナリシスの結果と同様であった。

Kahi<sup>43)</sup>らは、血餅付着の出血性潰瘍に対する内視鏡的治療法と非内視鏡的治療法の比較をメタアナリシスし報告している。RCTの6文献(2文献は会議録)を用いて解析しているが、血餅付着の潰瘍に内視鏡的治療を施すことで非内視鏡的治療法に比べ再出血のリスクが0.35(95%CI: 0.14~0.83, 会議録を除いた解析)と有意に低いと報告した。これに従えば、血餅付着の潰瘍(改変Forrest分類のⅡb)にも内視鏡的治療を施さなければならなくなる。しかし、メタアナリシスで扱われた4文献146例(会議録を除く)は2002~2003年の短い期間に公表されたものであり、あえて古い時代の文献は除外されている。また、非内視鏡的治療法にプロトンポンプ阻害薬(PPI)の経静脈内投与を採用していたのは1文献あり、この文献の成績は他に比べて薬物療法のみを受けた患者の再出血率が著しく低い値であった。前述した成績は報告年代を限らず解析したものであるが、Ⅱb(潰瘍底に血餅付着のみ)では再出血のオッズ比0.52(0.26~1.04)と有意差を認めていない。また、出血性潰瘍の薬物療法の主体が本国ではPPIの静脈内投与になっていることを考えると、血餅付着潰瘍に対するアプローチはさらなる検討が必要であると考えられる。

近年、異なる内視鏡的止血治療を比較した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。検索した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、クリップ法の報告が3編含まれていた。クリップ法単独と

他の内視鏡的治療を比較した試験は、これらを含めて5論文に認められた。そこで、5論文を用いてメタアナリシスを行った<sup>30)~34)</sup>。その結果、クリップ法は再出血の予防効果に優れていた。ただし、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も述べられているように、クリップ法はすべ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、他の内視鏡的治療を追加する効果に関するメタアナリシスの論文が2004年にCalvetら<sup>44)</sup>によって報告された。RCT16文献(1673例)を用いたメタアナリシスである。エピネフリン局注に引き続き他の内視鏡的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、サブアナリシスにおいて両群は初期止血に差はなく、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、追加の内視鏡的治療は初期止血よりも再出血を予防する効果が強く、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ると解釈できる。前述のごとく、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、他の内視鏡的治療を追加する方法についてRCT7文献(876例)を用いて検証した<sup>22), 24)~29)</sup>。併用療法は血管収縮薬の局注法単独に比べて持続再出血率の予防効果が認められた。しかし、876例の多数を対象とした結果としては、オッズ比0.64(95% CI : 0.42~0.97)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的止血治療を追加することは、再出血の予防に対し上乗せ効果が期待できると評価するに止めた。

内視鏡的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をし、必要があれば内視鏡的治療を追加することで再出血率の減少に貢献できるかを、2003年にMarmoら<sup>45)</sup>はRCT4文献(785例)を用いたメタアナリシスを行い報告している。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、非内視鏡的治療に高用量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らは以下に述べるような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を推奨している。すなわち、2002年にWongら<sup>46)</sup>は、3,386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とは止血前の状態で、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る。

IVRや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、IVRや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<sup>40)</sup>、4単位の緊急輸血後も循環動態が安定しない場合<sup>12), 18), 26), 31)</sup>、

全輸血量が2,000mLを超えても止血できない場合<sup>40)</sup> やショックを伴う再出血<sup>12), 13), 26)</sup> なども適応となりうる。

内視鏡的治療は行われていないが<sup>3)</sup>, 手術の適応を早期(積極的)に行う群と晩期(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<sup>47)</sup>。



## 2 出血性潰瘍診療指針

# 2

## 内科的治療

### 1 ガイドラインによる診療指針

出血性胃潰瘍とは、吐・下血などの出血症状があり内視鏡検査で活動性の胃潰瘍が確認され、かつ、胃内の血液の存在、潰瘍底に凝血塊の付着や露出血管の存在、潰瘍からの噴出性出血を認めたものである。潰瘍型の胃癌や悪性リンパ腫でも良性の出血性胃潰瘍に類似した形態と臨床経過を示すものがあるので、経過中に必ず胃生検で悪性疾患を除外診断する必要がある。

### 2 フローチャート

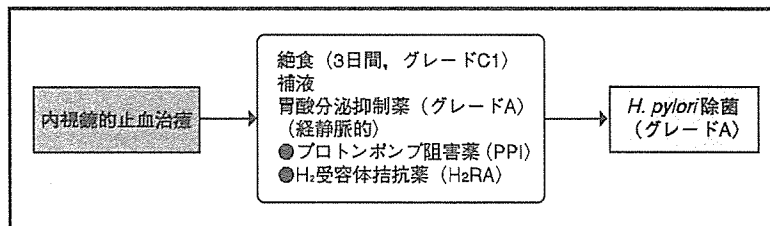


図3 出血性胃潰瘍の診療フローチャート

日本では、出血性胃潰瘍は日常診療でよく遭遇する疾患であり、止血後の再出血予防に対する対応は重要な問題である。現在、出血性胃潰瘍については出血点が明らかなものは内視鏡的止血治療を行い、絶食のもとに胃酸分泌抑制薬の投与が一般に行われている（図3）。したがって、これらの治療の有用性を明らかにする必要があるが、解析の科学的根拠となる上部消化管出血に関するランダム比較試験（RCT）の多くが海外で行われており、海外では上部消化管出血の原因として十二指腸潰瘍が多く、胃潰瘍についての根拠となる試験成績が乏しいのが現状である。また、内視鏡的止血法の普及とクリップを中心とした処置具の開発により、出血点が明らかなものは内視鏡的止血治療単独で90%以上の止血効果が得られるようになった<sup>1)</sup>ことや、治療効果が再出血そのものではなく手術率、死亡率などの総合的項目で判定されていることから、RCTにおいても相異なる結果が得られている。特に、内視鏡的止血治療は年々その技術は進歩しており、研究が行われた年代により止血率が異なり、さらに、各施設における成績に差異があることが成績の違いに大きく関わっている可能性がある。

### 3 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
		海外	日本	
① 出血性胃潰瘍の再出血予防には胃酸分泌抑制薬が有効である	A	I	V	常用量のH <sub>2</sub> 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬ともあり。高用量は適応外。エソメプラゾールなど、日本では使用できない薬剤もある
② 出血性胃潰瘍の絶食期間は3日である	C1	IV	V	該当せず
③ 出血性胃潰瘍の長期的な再出血予防には <i>H. pylori</i> の除菌治療が有用である	A	I	IV	可

### 4 ステートメントの根拠

#### (1) 出血性胃潰瘍の再出血予防には胃酸分泌抑制薬が有効である (グレードA, レベルI)

出血性胃潰瘍の止血後の短期的な再出血予防に対して胃酸分泌抑制薬が有効であるか否かについては、胃潰瘍のみを対象としたRCTはこれまで行われていない。出血性胃潰瘍について胃酸分泌抑制薬が再出血の防止に有用であることが示されているのは、Collinsらの2670例の上部消化管出血例を対象とした英国における27施設のランダム化比較試験のメタアナリシスの成績で、792例の出血性胃潰瘍を対象とした解析ではH<sub>2</sub>受容体拮抗薬 (H<sub>2</sub>RA) であるシメチジンあるいは塩酸ラニチジンの投与により、出血性胃潰瘍の再出血率 (H<sub>2</sub>RA群21% vs 対照群27%)、手術施行率 (14% vs 21%)、死亡率 (6% vs 27%) とわずかではあるが統計上は有意に低下していることが示されている<sup>2)</sup>。一方、775例の上部消化管出血例を対象としたBarerらのシメチジン、トラネキサム酸、プラセボの3群のRCTの成績では、186例の胃潰瘍についての解析の結果、再出血率はシメチジン群とプラセボ群との間に差は認めない (22% vs 29%)<sup>3)</sup>。また、Grayらの塩酸ラニチジンを用いた102例 (胃潰瘍は41例) の上部消化管出血を対象としたRCTの結果では、プラセボ群と比較して輸血必要患者数、輸血総量、再出血患者数などに明らかな差は認められていない<sup>4)</sup>。

プロトンポンプ阻害薬 (PPI) はH<sub>2</sub>RAより強い胃酸分泌抑制が期待される薬剤であるが、出血性胃潰瘍について単独にその有用性を解析した研究はなく、胃潰瘍を含めた上部消化管出血例をプラセボ<sup>5)</sup> あるいはH<sub>2</sub>RA (シメチジン)<sup>6)</sup> と比較し再出血抑制効果があるとするものもあるが、一方、プラセボ<sup>7)</sup> あるいはH<sub>2</sub>RAの1つである塩酸ラニチジン<sup>8)</sup> と比べ有意な差はないとするものもあり一定の見解は得られていない。上部消化管出血例を対象としたRCTでありながら、このような成績に差異を認める背景には、前述した内視鏡的止血治療の止血成績や対象の差異が関わっていると考えられる。最近のCochrane Libraryのメタアナリシスから胃潰瘍単独の成績ではないが、Leontiadisら<sup>9)</sup> はPPIは出血性潰瘍の輸血量と入院日数を有意に低下させることを報告している。最近のメタアナリシス<sup>10) - 12)</sup> の結果では、出血性潰瘍に対するPPIの有効性が明らかにされているが、出血性胃潰瘍単独の成績は示されていない。一方、内視鏡的治療の有無は記

載されていないが、Levineらのメタアナリシス<sup>15)</sup>では、H<sub>2</sub>RAの静脈内投与は、十二指腸潰瘍では有効性が認められていないが、胃潰瘍においては再出血率と外科手術率を低下させることが示されている。

日本における出血性胃潰瘍の内視鏡的止血率は90%を越えるものであり、確実な内視鏡的止血が行われた場合に、再出血の予防として胃酸分泌抑制薬が必要であるか否かについては日本でのRCTは行われていない。しかしながら、出血性胃潰瘍に対しては出血直後には絶食と輸液が基本であり、潰瘍そのものの治療に胃酸分泌抑制薬が必要であることも考え合わせると、出血直後に絶食下で胃酸分泌抑制薬を投与することは有効な治療と考えられる。

## (2) 出血性胃潰瘍の絶食期間は3日である (グレードC1, レベルⅣ)

出血性胃潰瘍に対してどの時期からどのような内容の食事を開始するかについては一定の見解はないし、これを裏付けるエビデンスとなる研究は行われていない。慣例的には3日間の絶食期間の後に再出血の徴候がない場合に流動食より順次常食に戻すことが行われているが、施設によってはより早期に経口摂取を始める施設もある。これには、消化性潰瘍の内視鏡的止血治療後の再出血が3日以内に多いこと<sup>14), 15)</sup>、再出血に対して内視鏡的止血治療を再度行う場合に絶食であれば容易に行うことができること、また食事により胃の収縮運動や胃酸分泌が促進され再出血を誘発することなどが裏付けとなっている。フランス語による論文であり出血性胃潰瘍についての検討ではないので参考資料ではあるが(英文抄録あり)、26例の出血性消化性潰瘍(総症例26例のうち胃潰瘍は9例)にエピネフリン局注を行った後の絶食期間を検討したフランスでの最近のRCTによる検討では、止血日よりミルクの内服、2日後に流動食、3日に常食を摂取した群と3日の絶食後に同様の食事内容で開始した2群の比較では再出血率、輸血量に差はなく、入院日数は有意に非絶食群で短縮されたと報告されている(食事群: 6.8±2.1日, 絶食群: 9.9±3.7日, p=0.01)<sup>16)</sup>。しかしながら、再出血は食事群で1例に認められている。消化管出血に対する止血治療が著しく進歩した現在において、絶食の必要性、絶食期間、食事内容などの検討が必要ではあるが、再出血とその対応を考えると再出血率の高い3日間の絶食は妥当と考えられる。止血後の食事療法については、一般的には流動食より開始するが、その内容については明確なエビデンスのある研究はない。

## (3) 出血性胃潰瘍の長期的な再出血予防には *H. pylori* の除菌治療が有用である

(グレードA, レベルⅠ)

出血性胃潰瘍を対象として長期的な経過から、*H. pylori*除菌が再出血の予防に有効な治療であるか否かについてはRCTとして行われたものは現在のところない。胃潰瘍を含む消化性潰瘍出血症例について*H. pylori*除菌群とH<sub>2</sub>RA(塩酸ラニチジン)による維持療法群の2群についてはRCTが行われているが<sup>17)</sup>、除菌群で再出血率が低い傾向にあるものの有意差は認められていない。一方、*H. pylori*除菌群と非維持療法群とを比較した他の4つのRCT<sup>18) - 21)</sup>の結果では、いずれも*H. pylori*除菌群において有意に再出血率が低下している。Sharmaらはこれらの成績のメタアナリシスから、*H. pylori*の除菌は

出血性消化性潰瘍の再出血を非維持療法群と比べ17%、維持療法群と比較し4%低下させ、経済効果を考えても出血性消化性潰瘍の再出血の予防には*H. pylori*の除菌が有効な治療であることを指摘している<sup>23)</sup>。最近のGisbertらやKhorramiらのCochrane Libraryによるメタアナリシス<sup>23)</sup>でも、*H. pylori*除菌が再出血を有意に低下させることを明らかにしている。出血性胃潰瘍について単独に*H. pylori*の除菌が有効であるか科学的根拠を裏付ける研究はこれまで行われていないが、出血性胃潰瘍の再出血率が止血後2年で10%、5年で19%、8年で33%に達すること<sup>24)</sup>、出血性胃潰瘍の再出血には潰瘍そのものの再発が問題であり、*H. pylori*の除菌が潰瘍の再発を明らかに抑制することを考えると

*H. pylori*の除菌は出血性胃潰瘍の再出血の予防に有用と考えられる。

## 内視鏡的粘膜切除術後の潰瘍

### 1 ガイドラインによる診療指針

内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の薬物療法としてプロトンポンプ阻害薬 (PPI) または  $H_2$  受容体拮抗薬 ( $H_2RA$ ) のどちらを用いても潰瘍治癒に差はない。内視鏡的粘膜切除術の合併症としての出血の処置は胃潰瘍に準じて行う。

### 2 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
		海外	日本	
① 薬物療法として PPI または $H_2RA$ のどちらを用いても潰瘍治癒に差はない	C1	なし	II	可 (PPI 治療は 8 週までの制約あり)
② 内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の出血の治療は胃潰瘍に準じて行う	A	コンセンサス		可

### 3 ステートメントの根拠

内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の検索式で検索された総文献数は 126 編でランダム化比較試験 (RCT) は、このうち 4 編認められ、臨床的検討が行われていた RCT の 2 編を採択し、検討した。

エビデンスとして採用した文献は内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の薬物療法に関する 2 編のみであった。Yamaguchi<sup>1)</sup>らは内視鏡的粘膜切除術を行った 57 症例の潰瘍治療をファモチジンとオメプラゾールの 2 群にランダムに分けて出血率、潰瘍の大きさや経費について検討している。ファモチジン群 (28 例) では術当日から 2 日間ファモチジン 10mg を 2 回静脈投与し、その後 10mg を 1 日 2 回内服、オメプラゾール群 (29 例) では 2 日間ファモチジン 10mg を 2 回静脈投与し、その後 20mg を 1 日 1 回内服としている。出血はファモチジン群で 18%、オメプラゾール群で 14% と差はなく、術後 30 日、60 日の潰瘍の大きさも差を認めなかった。Yamaguchi らは、ファモチジンで差を認めなかった理由として、内視鏡的粘膜切除術後潰瘍は消化性潰瘍に比べ治癒しやすいこと。PPI に比べ  $H_2RA$  の胃酸分泌抑制効果の発現は早いため、術後 24 時間以内の出血が多い内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の治療に  $H_2RA$  の投与は向いていると考察している。

Lee ら<sup>2)</sup>は、内視鏡的粘膜切除術後潰瘍に対する PPI の投与期間を調べる目的で、内

視鏡的粘膜切除術を行った69症例の潰瘍治療を術後よりオメプラゾール40mg、12時間おきに3回静脈内投与した後、ランダムにオメプラゾール（20mg/日）を7日間内服させた群（26例）とオメプラゾール（20mg/日）を28日間内服させた群（34例）に分けて、潰瘍縮小率、潰瘍ステージ、潰瘍に起因する症状を比較検討している。成績として、すべての評価項目に有意差を認めなかったと報告している。Leeらは内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の治療にPPIを用いる場合は使用期間を短くすることを推奨しているが、さらなる追試が必要であるとも述べている。本文献は費用効果の面では優れた成績であるが、内服治療を1週間へ短縮するには、多くのRCTや大規模なトライアルに基づく根拠が必要であり、診療指針には載せなかった。

内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の出血に関してレベルⅢ以上のエビデンスは見いだせなかった。一般に、これらの合併症に対する治療は胃潰瘍に準じて行われている。

## 4 H. pylori除菌治療

# 1 治療全般

## 1 ガイドラインによる診療指針

H. pyloriの除菌治療による再発予防効果を考慮すると、H. pylori陽性の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が大きい。

## 2 フローチャート

H. pylori陽性の胃潰瘍に対して除菌治療が適応となる。除菌に失敗した場合には再除菌を試みる。再除菌が不成功の場合には、除菌によらない治療を行う（図4）。

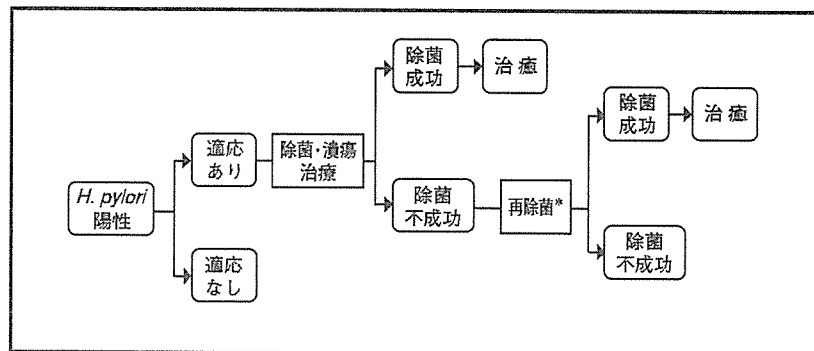


図4 H. pylori 除菌治療のフローチャート

\* 保険適用外

## 3 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
		海外	日本	
① 胃潰瘍の再発予防には、H. pylori 除菌治療が有効である	A	I	II	可
② 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与えない	A	I	II	可
③ H. pylori の除菌治療法として、PPI+抗菌薬2剤による3剤療法が有効な治療法である	A	II	II	可

## 4 解説

*H. pylori*除菌治療に成功すると胃潰瘍の再発は、従来の酸分泌抑制薬を用いた維持療法よりも明らかに抑制される。しかし、胃潰瘍再発抑制の長期予後についての成績はまだ十分とはいえない（文献は再発予防で選択された13編）。

従来の酸分泌抑制薬による治療に *H. pylori*除菌治療を加えても胃潰瘍の治癒に違いは認められない。メタアナリシスでは、*H. pylori*除菌に成功した方が、*H. pylori*陽性が持続するより胃潰瘍の治癒に優れていることが示された。また、酸分泌抑制薬を含まない *H. pylori*除菌治療だけで、酸分泌抑制薬による治療と同等の治癒が得られるとの報告がある。その一方、潰瘍のサイズが大きい場合には *H. pylori*除菌治療のみでは、潰瘍治癒が遅れるとの報告もある。したがって、従来の酸分泌抑制薬による治療に、*H. pylori*除菌目的のための抗菌薬等を加えても、胃潰瘍の治癒にデメリットとなることはなく、むしろ除菌に成功すると治癒促進が期待できる（文献は初期治療で選択された18編）。

*H. pylori*除菌後の問題のひとつとして逆流性食道炎の発生やその増悪が指摘されている。しかし、*H. pylori*除菌後に逆流性食道炎が新たに増加するか否かは報告により異なっており、現在までのところ結論づけられていない。また、*H. pylori*除菌治療が逆流性食道炎を増悪させるとの成績は示されていない。*H. pylori*除菌後の胃食道逆流症（GERD）症状については、むしろ除菌成功群の方がGERD症状の改善や消失が多いとの報告が多くみられる。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（文献はGERDで選択された28編）。

*H. pylori*除菌治療についてはこれまでさまざまな治療法が試みられてきているが、今回は、わが国で使用不可能な薬剤（ピスマス製剤等）については対象から除いて検討を行った。PPIと抗菌薬の2剤療法はPPI単独治療に比べ明らかに除菌率が高い。2剤療法と3剤療法（PPI＋抗菌薬2剤）の除菌率の比較では、有意に3剤療法の除菌率が高い。組合せの抗菌薬の種類、投与期間、投与量等については、明確な成績は示されなかった。ただし、3剤療法ではアモキシシリン（AMPC）とクラリスロマイシン（CAM）の組合せと、AMPCとメトロニダゾール（MNZ）との組合せでは除菌率に差はなかった。3剤療法でのPPIについてはランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、パントプラゾールの間に除菌率の差はなかったと報告されている。抗菌薬の耐性率、CYP2C19の遺伝子多型の割合など、民族や国・地域の間に違いがあるので、*H. pylori*除菌治療法についてはわが国独自の成績を基に検討する必要がある。わが国におけるPPI＋AMPC＋CAMを用いた3剤療法の成績は良好で、わが国での除菌治療として推奨される。ただし、CAM400mgとCAM800mgの間に除菌率の差は認められない（文献はレジメンで選択された22編）。初回の *H. pylori*除菌治療に失敗した後の再除菌治療についてのわが国の報告をまとめると、PPI＋AMPC＋MNZによる3剤療法が高い再除菌率を示している（文献は再除菌で選択された16編）。



## 4 H. pylori除菌治療

# 2

## 初期治療

### 1 ガイドラインによる診療指針

H. pylori除菌治療は、潰瘍治療の面においても有益である。

### 2 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
		海外	日本	
① H. pylori 除菌治療は、プロトンポンプ阻害薬（PPI）による胃潰瘍の治癒率に悪影響を与えない	A	I	II	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	B	I	II	可
③ H. pylori 除菌単独の治療で、PPIによる治療と同等の治癒率が得られる。ただし、潰瘍のサイズが大きい場合には胃酸分泌抑制薬治療を加えることが望ましい	B	II	II	可

### 3 ステートメントの根拠

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初期治療における治療効果についてのステートメントを作成した。検索にて得られた文献から、研究デザインがランダム化比較試験（RCT）である18編を採用して、H. pylori除菌治療が胃潰瘍の治療にどのような影響を与えているかについて検討した。

ステートメント①は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、胃潰瘍の治療率を検討した複数のRCTとメタアナリシスに基づいている<sup>11)~11), 13)~17)</sup>（グレードA，レベルI）。胃潰瘍の治療率の検討において、H. pyloriの除菌治療としてはピスマス製剤とピスマス製剤に抗菌薬を併用する古典的3剤療法<sup>11), 17)</sup>，抗菌薬1剤と酸分泌抑制薬を併用する2剤療法<sup>2)~9)</sup>，抗菌薬2剤と酸分泌抑制薬を併用する3剤療法<sup>10), 11), 15), 16)</sup>，メタアナリシス<sup>13), 14)</sup>による成績が報告されている。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、胃潰瘍の治療率には差を認めなかった。メタアナリシスでは14論文の1,572例を対象に、除菌後1~3カ月間での潰瘍治療を解析している。治療率は除菌群で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、胃潰瘍の治療率は統計

学的に変わりがないと報告されている（相対危険率＝1.25，95％CI：0.88～1.76）。したがって、除菌治療はPPIによる潰瘍治療に悪影響を与えず有用である。

ステートメント②は *H. pylori*除菌治療の成否による消化性潰瘍の治癒率を、60文献4,329症例に対してメタアナリシスした成績に基づいている<sup>10)</sup>（グレードA，レベルI）。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％CI：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に上回っている。除菌後の酸分泌抑制薬の使用については、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かかわらず、*H. pylori*除菌の成功は胃潰瘍の治癒率を上昇させており、*H. pylori*除菌成功による治癒促進効果を示している。

したがって、*H. pylori*の除菌治療の再発予防効果を考慮にいれると、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。

ステートメント③は酸分泌抑制薬を含まない *H. pylori*除菌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の胃潰瘍の治癒率の検討に基づいている。海外の報告では、古典的3剤療法の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>11, 2)</sup>。一方、わが国の報告では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。*H. pylori*除菌目的のため従来の酸分泌抑制薬の治療に抗菌薬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と考えられる。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ため、除菌治療後に酸分泌抑制薬の投与を併用する方がよい。

## 4 H. pylori除菌治療

# 3 レジメン

### 1 ガイドラインによる診療指針

H. pylori除菌のレジメンとして、プロトンポンプ阻害薬 (PPI)、アモキシシリン (AMPC)、およびクラリスロマイシン (CAM) を用いた3剤療法が推奨される。

### 2 フローチャート

H. pylori陽性の胃潰瘍は、除菌治療の対象である。抗菌薬に対するアレルギーなどで除菌治療の適応のない例には、酸分泌抑制薬等を用いた従来の治療と維持療法を行う。除菌失敗例には、再度除菌療法を行う。再除菌のレジメンについては別項 (p.81) を参照 (図4)。

### 3 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
		海外	日本	
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	A	II	II	可
② 3剤療法としては、プロトンポンプ阻害薬 (PPI)、アモキシシリン (AMPC) およびクラリスロマイシン (CAM) の組み合わせが有効である	B	II	II	可
③ クラリスロマイシンの用量 400mg と 800mg の間で除菌率には差がみられない	B	II	II	可
④ PPI の種類の違いでは、オメプラゾールとランソプラゾールおよびラベプラゾールナトリウムで除菌率に差はみられない	B	II	II	可

### 4 ステートメントの根拠

#### (1) 論文の検索

消化性潰瘍の成因として H. pylori 感染が重要視されている。H. pylori の除菌は潰瘍の再発を防止すると考えられている。H. pylori 除菌療法には、胃酸分泌抑制薬である PPI に抗菌薬1種を加えた2剤療法と抗菌薬2種を加えた3剤療法などが報告されている。欧米では、胃潰瘍に比べ、十二指腸潰瘍が多いが、わが国においては胃潰瘍が多いという

特殊性がある。そのため胃潰瘍治療における *H. pylori* 除菌治療にはどのような薬剤の組み合わせが適当であるかを明らかにする必要がある。

一定の再現性のある検索式により1980～2001年の文献64編が見いだされた。その中からランダム化比較試験 (RCT) である37編を吟味して検討を行った。その結果、22編を採用した。除外された17編の不採用理由は以下のとおりであった。

十二指腸潰瘍のみを対象としていた (2編)。NSAID 投与の関連論文である (1編)。防御因子増強薬またはビスマス製剤の上乗せ効果をみた論文である (3編)。内容が今回の目的と異なる文献である (9編)。疾患別の除菌率が示されていない (2編)。

さらに、分担研究者 (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、2002～2006年1月までの論文の追加検索がなされ、欧文論文99編、および5編の国内雑誌が見いだされた。そのうちレジメンに関するRCTの論文は12編であったが、胃潰瘍単独を対象にした論文はなく、さらに疾患別の除菌率が記載されたものはなかった。再検索でオメプラゾールとラベプラゾールナトリウムのRCT各1編とメタアナリシスが1編追加された。

## (2) 2剤療法と3剤療法の比較

*H. pylori* 除菌療法においてPPIとAMPCによる2剤療法は、PPI単独に比べ有意に除菌率が高く<sup>11-5)</sup>、エビデンスのグレードA、レベルIIであった。一方、2剤療法と3剤療法を比較すると3剤療法の除菌率は2剤療法に比べ、有意に高く<sup>6)-9)</sup>、グレードA、レベルIIと判断された。

## (3) 3剤療法の薬剤の最適な組み合わせ

3剤療法の薬剤の組み合わせの比較が報告されているが<sup>10)-12)</sup>、胃潰瘍の例数が少ない報告であり、胃潰瘍における比較は実質的に1論文であり、その結果は、オメプラゾール、アモキシシリンおよびクラリスロマイシンとオメプラゾール、メトロニダゾールおよびクラリスロマイシンのレジメン間に除菌率の差がなかった<sup>11)</sup>。そのため、この2種のレジメンによる除菌は、グレードB、レベルIIである。しかしながらこの2種類の除菌率は同等であるものの、除菌失敗によりメトロニダゾールおよびクラリスロマイシン耐性が誘導されることが明らかにされている。もしPPI、メトロニダゾール、およびクラリスロマイシンの組み合わせを第一選択とすれば、再除菌の組み合わせの選択が困難となると考えられる。そのため、第一選択は現在保険診療で認められているPPI、アモキシシリン、およびクラリスロマイシンが適当と考えられた。

一方、H<sub>2</sub>RAを用いた3剤療法の報告において、抗菌薬がクラリスロマイシン、メトロニダゾールの組み合わせではPPIとH<sub>2</sub>RAに除菌率に差がないとされるが、アモキシシリンおよびクラリスロマイシンのときにも同様に差がないのかは明らかでない<sup>12)</sup>。そのため、H<sub>2</sub>RAをPPIの代わりに用いることへの勧告はグレードCであり、勧められない。3剤におけるPPIとH<sub>2</sub>RAを対比した欧米のメタアナリシスは、疾患は胃潰瘍に限定されていないが、PPIがH<sub>2</sub>RAよりも優れているとの成績が報告されている<sup>13)</sup>。わが国では、欧米に比べ胃酸分泌が少なく、十二指腸潰瘍よりも胃潰瘍が多い。そのため、胃潰