

瘍においてH<sub>2</sub>RAがPPIの代わりになりうるのか、データの集積が必要である。

3剤療法に用いるPPIの種類については、ランソプラゾールとオメプラゾール、ラベプラゾールナトリウムおよびパントプラゾールの間で除菌率に差がなかった<sup>14), 15), 16)</sup>。わが国での3剤療法はランソプラゾール<sup>17)</sup>、オメプラゾール<sup>18)</sup>、またはラベプラゾールナトリウム<sup>19)</sup>が用いられているが、3種のPPIともにグレードB、レベルⅡでどちらを除菌に用いてもよいと考えられる<sup>20)</sup>。

#### (4) 除菌療法の投与量とその期間

除菌療法の投与量、期間については胃潰瘍だけに関する明瞭な比較のデータはないが、OMCでは、4日間、7日間、10日間を除菌率に差がない<sup>21)</sup>。オメプラゾール、ピスマス、テトラサイクリン、メトロニダゾールの4剤療法の2日間と7日間では7日間が有意に除菌率が高いと報告され<sup>22)</sup>、7日間が適当とみなされる。オメプラゾールとアモキシシリンの2剤療法においてオメプラゾール40mgと80mgの間で除菌率に差がなかった<sup>23)</sup>。一方、アモキシシリンとクラリスロマイシンを用いた3剤療法でラベプラゾールナトリウムの20mg、40mg、80mgの異なる投与量の違いは除菌率に差はなかったと報告されている<sup>24)</sup>。一方、クラリスロマイシンの400mgと800mgの除菌率には違いがないと報告されている<sup>17)</sup> (レベルⅡ)。除菌時期について、3剤療法においては先行するPPI投与は除菌率に影響しない<sup>25)</sup> (レベルⅡ)。

#### (5) 疾患別 (胃潰瘍と十二指腸潰瘍) の除菌率の差

2剤療法および3剤療法で胃潰瘍と十二指腸潰瘍の除菌率に差はない<sup>7), 8)</sup>。2剤療法 (オメプラゾールとアモキシシリンまたはクラリスロマイシン) で胃潰瘍の除菌率が十二指腸潰瘍と慢性胃炎に比べ高い<sup>26)</sup> との報告と胃潰瘍が十二指腸潰瘍より除菌率が低いとの報告<sup>4), 5)</sup> があり一定の結果は得られていない。

## 5 まとめ

欧米では胃潰瘍に比べ、十二指腸潰瘍が多いことや、必ずしも疾患別に分けて検討されていないことが明らかになり、検索された論文のうち胃潰瘍の治療として評価の対象となる文献は少なかった。今回の検討で、*H. pylori*除菌療法がEBMの観点から評価された。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3剤療法が胃潰瘍における*H. pylori*除菌治療の組み合わせとして適当であった。今後、クラリスロマイシン耐性菌の増加に伴い除菌期間の再検討が必要である。再除菌法についてもEBMに基づく吟味が引き続き必要と考えられる。

## 4 H. pylori除菌治療

# 4

# 再除菌

### 1 ガイドラインによる診療指針

H. pylori再除菌において、現在の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。

### 2 フローチャート

一次除菌不成功例においては、再除菌法で80%以上の除菌率が期待されるので、再除菌を行うことが望ましい。

### 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 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	B	Ⅱ	Ⅱ	不可
② 最も効果的な再除菌方法は、4剤併用療法（quadruple therapy）と、ラニチジンビスマス3剤療法（ranitidine bismuth（RBC）-based triple therapy）である	A	I	なし	不可

### 4 ステートメントの根拠

#### (1) 論文の検索

東邦大学医学メディアセンターの山口直比古氏により、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。PubMedと医学中央雑誌（医中誌）で行った。前回の検索式でかからない英語論文があり、拡大した検索も行った。また、それにも含まれない論文もあったので、分担研究者の森實敏夫教授に検索式を作成いただき、検索期間の制限なしで拡大検索2を行った。検索された文献数は以下の通りである。

PubMed	40件
拡大検索1	140件
拡大検索2	100件

医中誌 21件

検索された論文から、メタアナリシスとランダム化比較試験 (RCT) の論文を選別し、吟味した。

再除菌治療に関する文献検索の結果、PubMedで280件、医中誌で21件が検索され、うち、PubMedの19件を選別し、調査した結果、メタアナリシスの1件と、RCTの15件を採用した。3件はランダム化が封筒法のため、エビデンスレベルⅢとなり、採用としなかった。なお、再除菌では、対象疾患を胃潰瘍に限定せず調査した。

## (2) メタアナリシス

intention-to-treat (ITT) 解析の除菌率と、有意差のあるものを不等号で以下に示す。  
4剤併用療法 (76%)、ラニチジンビスマス3剤療法 (80%) > PPI 3剤療法 (70%)、  
PPI 2剤療法 (46%)

4剤併用療法とラニチジンビスマス3剤療法が最適であるとの結果であった<sup>1)</sup>。

## (3) ランダム化比較試験 (RCT)

ITT解析の除菌率と、有意差のあるものを不等号で以下に示す。

### 1) 3剤療法

#### ① RBCを用いた方法

RBC/MT (86%) > RBC/AC (61%)<sup>2)</sup>

RBC/A/チニダゾール (85%) > PPI/AL (63%)<sup>3)</sup>

RBC/TM (83%) > OBTM (57%)<sup>4)</sup>

#### ② PPIを用いた方法

PPI/AM (92%) = 感受性検査に基づく3剤ないし高用量2剤療法 (82%)<sup>5)</sup>

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

#### ③ レボフロキサシン (L) を用いた方法

PPI/AL (94%), PPI/チニダゾール/L (90%) > PPI/BMT (68%)<sup>7)</sup>

PPI/AL (70%) > OTMB (37%)<sup>8)</sup>

#### ④ その他の方法

PPI/A/リファブチン (87%) > PPI/BMT (67%)<sup>9)</sup>

BTF (86%) = OBTM (74%)<sup>10)</sup>

### 2) 4剤併用療法

OBAT (78%) > OBAM (58%)<sup>11)</sup>

OBMT (84%) > OBMC (59%)<sup>12)</sup>

PPI/BTM (83%) > PPI/AL (63%)<sup>3)</sup>

OBTM (77%) = Ran/BTM (76%)<sup>13)</sup>

PPI/RBC/A/チニダゾール (86%) = PPI/RBC/A/チニダゾール + *Lactobacillus* supplement (92%)<sup>14)</sup>

OBA/ニフラテル (89%) = OBAF (87%)<sup>15)</sup>

## 3) 高用量2剤療法

高用量OA (76%) = OBTM (81%)<sup>16)</sup>

## 【略語】

PPI：プロトンポンプ阻害薬，O：オメプラゾール，RBC：ラニチジンビスマス，Ran：塩酸ラニチジン，A：アモキシシリン，L：レボフロキサシン，T：テトラサイクリン，M：メトロニダゾール，B：ビスマス，C：クラリスロマイシン，F：フラゾリドン

## 5 まとめ

メタアナリシスからは、4剤併用療法とラニチジンビスマス3剤療法が最適であるとの結果であり、RCTの論文でその結果を示すものがみられた。このほかに、メトロニダゾールやレボフロキサシンを用いたPPI 3剤療法の有用性を示す論文があった。今回採用になった論文はRCTの1件以外は海外のデータであり、そのため、海外のエビデンスといえる。わが国ではビスマス製剤のほとんどとラニチジンビスマスを用いることができないため、海外のデータ通りには実践できない。わが国のデータの論文<sup>5)</sup>は、メトロニダゾールを用いたPPI 3剤療法が有用と報告している。

## 4 H. pylori除菌治療

# 5 再発防止，除菌治療と逆流性 食道炎，胃食道逆流症（GERD）

### 1 ガイドラインによる診療指針

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。
2. 胃潰瘍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。

### 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 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
胃潰瘍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はないので，除菌治療を妨げない	C1	なし	なし	可

### 3 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（グレードA，レベルI）

1994年のNIHコンセンサス会議では，すべてのH. pylori陽性の消化性潰瘍は，初発・再発を問わず，除菌すべきであると結論された<sup>1)</sup>。

しかし，欧米では消化性潰瘍のなかでも十二指腸潰瘍の占める比率が高く，除菌治療による胃潰瘍再発抑制効果は疑問視された時期もあった<sup>2)</sup>。

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<sup>3)~10)</sup>。

その後，Hulstらは45例の胃潰瘍症例に対して除菌治療を行い，平均2.5年，最長9.8年の長期に及ぶ経過観察の結果から，十二指腸潰瘍と同様に除菌成功群からの胃潰瘍再発が皆無であったことを報告した（表3）<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。しかし，胃潰瘍再発抑制の長期経過観察の報告はまだまだ少なく，今後の検討が必要である。

表3 *H.pylori* 除菌による胃・十二指腸潰瘍の再発抑制

	胃潰瘍	十二指腸潰瘍
患者数	64	183
平均年齢 (歳)	54.0	48.2
除菌成功	45	141
追跡期間 (年)	2.5(0.5 - 9.8)	2.6(0.6 - 9.2)
除菌後の患者×期間	113	367
潰瘍再発率	0	0

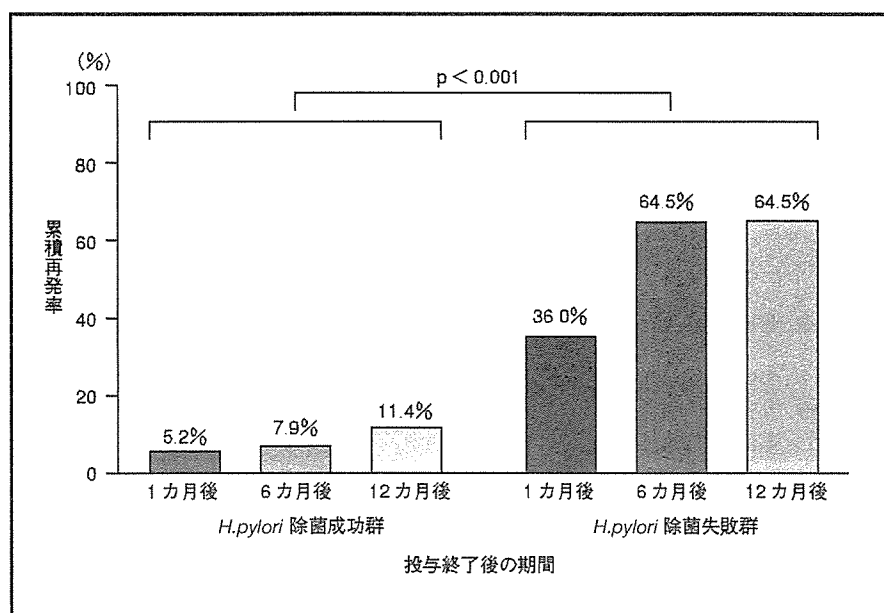
Van der Hulst RW, et al : Gastroenterology, 113 (4) : 1082-1086, 1997<sup>10)</sup>

図5 胃潰瘍の累積再発率

(注) Logrank 検定

Asaka M et al : J Gastroenterol, 38 (4) : 339-347, 2003<sup>12)</sup>

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<sup>12)</sup>。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4,000例を超える多施設共同研究<sup>13)</sup>では、除菌後の胃潰瘍の再発率は1年間に1.9%と非常に低率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<sup>14) - 16)</sup>。

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<sup>17), 18)</sup>。最近では除菌治療は逆流性食道炎、GERDの原因とはいええないという報告が多い<sup>19)~23)</sup>。

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<sup>24)~26)</sup>、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みられる<sup>27)~30)</sup>。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く、胃潰瘍のみを対象とした報告がな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<sup>31)</sup>。

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。

## 非除菌治療

### 1 ガイドラインによる診療指針

*H. pylori*除菌治療によらない胃潰瘍治療は、プロトンポンプ阻害薬（PPI）を第一選択薬とする。

PPIを使用できない場合にはH<sub>2</sub>受容体拮抗薬（H<sub>2</sub>RA）、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。その際はH<sub>2</sub>RAを優先することが望ましい。

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は、単剤投与では酸分泌抑制薬と同等の胃潰瘍治療効果を期待できないことから、単剤では第一選択薬として勧められない。

PPIと防御因子増強薬との併用療法に関しては、胃潰瘍治療効果がPPI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。H<sub>2</sub>RA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。

### 2 フローチャート

*H. pylori*除菌治療によらない胃潰瘍治療は、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（図6）。

### 3 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	
① PPI（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）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）



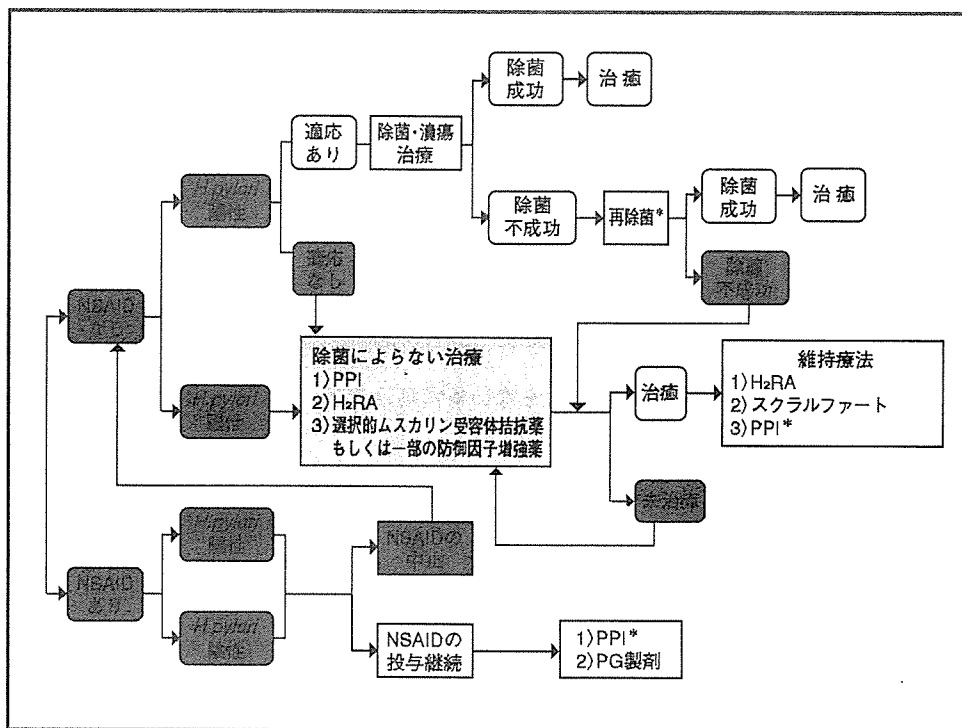


図6 非除菌治療のフローチャート

\* 保険適用外

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	
② H <sub>2</sub> RA (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テート、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、エンプロステル) 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、エンプロステル) 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
		欧米	日本	
⑤ PPI と防御因子増強薬との併用療法	C2	なし	なし	可
⑥ H <sub>2</sub> RA と防御因子増強薬との併用療法	C1	Ⅱ	Ⅱ～Ⅲ	

## 4 ステートメントの根拠

*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4）を満たすレベルⅠ、Ⅱ、Ⅲの文献のみを採択し検討した。

なお、今回は薬剤をPPI、H<sub>2</sub>RA、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（PPIおよびH<sub>2</sub>RA）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（図7）。

### (1) PPI（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）

#### (1) 潰瘍治癒率比較

##### ① プラセボとの比較

PPIが有意に潰瘍治癒率が高い<sup>1)~3)</sup>。

##### ② PPI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の間には潰瘍治癒率に差はみられない<sup>4)</sup>。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 H<sub>2</sub>RAとの比較

PPIがH<sub>2</sub>RAより潰瘍治癒率が高いという報告<sup>5)~10)</sup>と、差がみられないという報告<sup>11)~16)</sup>とがあるが、メタアナリシスではH<sub>2</sub>RAよりPPIの方が有意に潰瘍治癒率が高い<sup>17)~20)</sup>。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PPIの方が潰瘍治療率が高いという報告<sup>21)~24)</sup>があり、PPI投与によって速やかに潰瘍治癒

表4 文献採択基準

- ① 研究デザインは同時対照（Concurrent controls）をおいた無作為化比較試験（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*除菌療法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もしくは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

\**H. pylori*除菌治療：PPI＋アモキシシリン＋クラリスロマイシンの3剤1週間投与

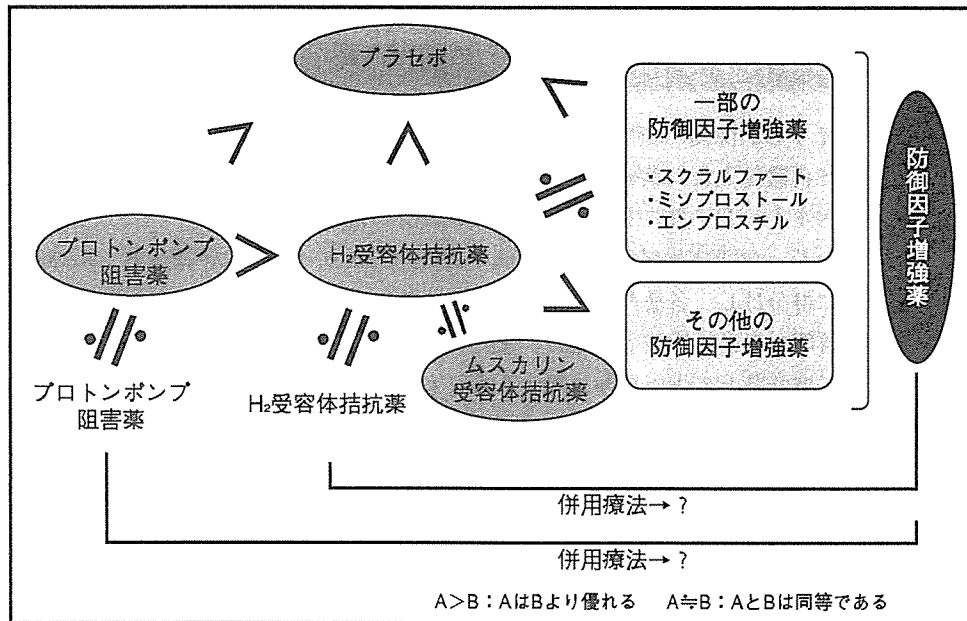


図7 H. pylori 除菌治療によらない胃潰瘍治療における各薬剤群間の治療効果比較

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

胃潰瘍治療効果に関する十分なエビデンスはない。

(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。

(2) H<sub>2</sub>RA（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

H<sub>2</sub>RAが有意に潰瘍治癒率が高い<sup>25)～29)</sup>。

② H<sub>2</sub>RA間での比較

H<sub>2</sub>RA間では潰瘍治癒率に差はみられない<sup>30)～37)</sup>。

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<sup>38)</sup>，シメチジンとエカベトナトリウムとの併用<sup>39)</sup>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<sup>40)</sup>，塩酸ラニチジンとスクラルファートの併用<sup>41)</sup>，H<sub>2</sub>RAとレバミピドの併用<sup>42)</sup>では上乗せ効果はない。H<sub>2</sub>RA<sup>43)</sup>，<sup>44)</sup>またはシメチジン<sup>45)</sup>とテプレノンとの併用では上乗せ効果は相反する報告となっている。

B) 1日1回就寝前投与

① プラセボとの比較

H<sub>2</sub>RAが有意に潰瘍治癒率が高い<sup>29), 46) - 54)</sup>。

② H<sub>2</sub>RA間での比較

H<sub>2</sub>RA間では潰瘍治癒率に差はみられない<sup>55) - 58)</sup>。

(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。

### (3) 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<sup>59)</sup>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<sup>60), 61)</sup>。

(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。

### (4) 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H<sub>2</sub>RA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以上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<sup>62)</sup>。

② H<sub>2</sub>RA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<sup>63) - 70)</sup>。

(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（400 μg/日）の長期投与によって潰瘍治癒率に差が

現れてくるという報告<sup>71)</sup>もあるが、差がまったくないという報告<sup>72)</sup>もあり一定しない。

## ② H<sub>2</sub>RA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<sup>73), 74)</sup>。

### (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) エンプロステル

### (1) 潰瘍治癒率比較

#### ① プラセボとの比較

エンプロステル（35～140 μg/日）が有意に潰瘍治癒率が高い<sup>75), 76)</sup>。

#### ② H<sub>2</sub>RAとの比較

エンプロステル（70 μg/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<sup>77)～79)</sup>。

#### ③ 選択的ムスカリン受容体拮抗薬との比較

エンプロステルは、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<sup>81)</sup>。

### (2) 投与量と投与期間に関する補足

保険適用量は50 μg/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<sup>78)</sup>。

## 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 H<sub>2</sub>RA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<sup>80)～82)</sup>。

#### 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<sup>83)</sup>。

#### ④ 防御因子増強薬間での比較

a) 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<sup>84), 85)</sup>。

b) 塩酸セトラキサートはレバミピド、ポラプレジク、ミソプロストール、エンプロステルよりも潰瘍治癒率は低い<sup>86)～89)</sup>、塩酸ベネキサートベータデクス、トロキシピド、プラウノール、エカベトナトリウム、エグアレンナトリウム、オルノプロステルとの間には潰瘍治癒率に差はみられない<sup>90)～95)</sup>。

c) 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<sup>96)</sup>。

以上より、*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PPI（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）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PPIを投与できない場合\*\*には，まずH<sub>2</sub>RA（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）のいずれか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，ミソプロストール，エンプロスチル）のいずれか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が，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（グレードC1）。

また，PPI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PPI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）。H<sub>2</sub>RA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はらう必要があることはいうまでもない。

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，文献採択基準をみだ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さらなる評価は困難と思われる。

\*\*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

# 維持療法

## 1 ガイドラインによる診療指針

*H. pylori*除菌治療を行わない場合は、初期治療で潰瘍が治癒したあとは、再発を抑制するために維持療法を行うことが勧められる。

## 2 フローチャート

図8に示す位置づけで、維持療法が行われる。

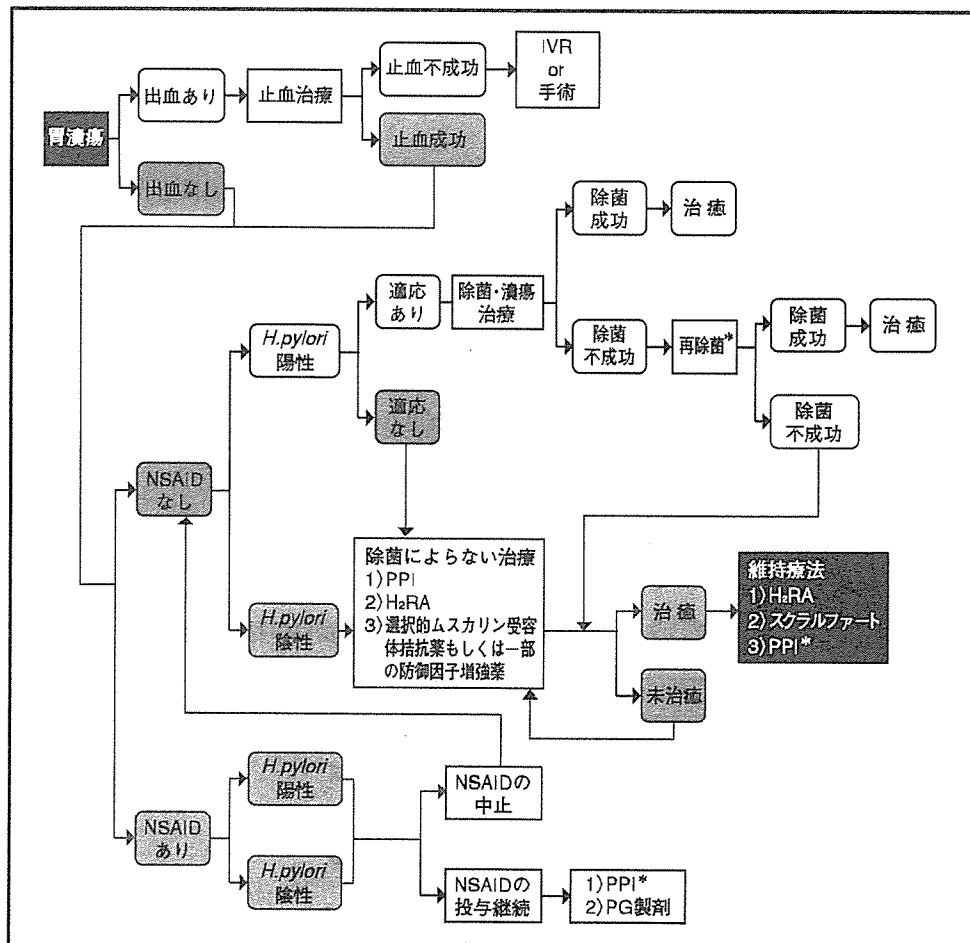


図8 維持療法のフローチャート

\*保険適用外

### 3 対象

維持療法の対象は、フローチャートに示すように、以下のような症例となる。

- (1) 非NSAID胃潰瘍で、*H. pylori*陽性であるが、何らかの理由で*H. pylori*除菌治療の適応がないとされ、通常の抗潰瘍薬物治療を行って治癒に至った症例
- (2) 非NSAID、*H. pylori*陽性の胃潰瘍であるが、*H. pylori*除菌治療が不成功に終わり、再除菌にも失敗したが、潰瘍は治癒に至った症例
- (3) 非出血性、非NSAID性の胃潰瘍であって、*H. pylori*陰性か、または*H. pylori*の感染状況の不明な症例に対し通常の薬物治療を行って治癒に至った場合（*H. pylori*陰性潰瘍については、維持療法を必要とするエビデンスはない）
- (4) 出血性胃潰瘍であるが止血に成功し、非NSAID性で*H. pylori*陰性か、または*H. pylori*の感染状況の不明な症例に対し、通常の抗潰瘍薬物治療を行って治癒に至った場合
- (5) 上記（1）～（4）の症例で、潰瘍が治癒に至らなかったか、あるいは治癒後再発して、再度通常の抗潰瘍薬物治療を行って治癒に至った場合
- (6) NSAID潰瘍については、NSAID投与継続例には別の維持療法を行う（「7.NSAID潰瘍 1.治療」(p.101)）が、NSAIDを中止できた例で上記（1）～（4）に該当する場合

### 4 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 <i>H. pylori</i> 除菌治療によらない胃潰瘍治療では、潰瘍が治癒した後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 (スクラルファートのみ)	ランソプラゾール 以外は可
② 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表5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 (スクラルファートのみ)	ランソプラゾール 以外は可

**表5** 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	用量（/日）
シメチジン	400mg <sup>1), 6), 9)</sup> , 800mg <sup>2)</sup>
塩酸ラニチジン	150mg <sup>3), 7), 10), 16)</sup>
ファモチジン	20mg <sup>14)</sup>
塩酸ロキサチジンアセタート	75mg <sup>15)</sup>
ニザチジン	150mg <sup>15)</sup>
スクラルファート	2g <sup>4), 1, 11), 12)</sup> , 3g <sup>8)</sup> , 4g <sup>5), 2)</sup>
ランソプラゾール	15mg <sup>17)</sup> , 30mg <sup>17)</sup>

\*1：プラセボと有意差のみられなかった報告

\*2：わが国での試験



## 5 ステートメントの根拠

「第1部 胃潰瘍の基礎知識」の「維持療法」の項 (p.37) に述べたとおり、*H. pylori* 除菌によらない、従来の潰瘍治療では、再発を抑制するために潰瘍の治癒後に維持療法を行うことが勧められている。

### (1) プラセボ対照の二重盲検比較試験

維持療法の有用性を示す証拠を得るために、2001年分までの収集文献ではCD-ROMの中に示すような一定の方法で収集された63編の文献を検討した。その中でプラセボ対照の二重盲検比較試験の成績が示されている英文論文16編、和文論文1編の計17編<sup>1)~17)</sup>を、維持療法の有効性を判定するレベルⅡ以上の文献として採用した。また、後述するような2002～2005年の文献収集で集まった英文誌140編、和文誌30編の中から英文2編、和文3編を最終的な検討対象としたが、維持療法についてプラセボ対照の二重盲検比較試験の結果を示す新たな論文はみつからなかった。

これらの文献によれば、プラセボを対照として、シメチジン 400mg/日<sup>1)・6)・9)</sup>、800mg/日<sup>2)</sup>、塩酸ラニチジン 150mg/日<sup>3)・7)・10)・16)</sup>、塩酸ロキサチジンアセタート 75mg/日<sup>13)</sup>、ファモチジン 20mg/日<sup>14)</sup>、ニザチジン 150mg/日<sup>15)</sup>、スクラルファート 2g/日<sup>11)・12)</sup>、3g/日<sup>8)</sup>、4g/日<sup>5)</sup>、ランソプラゾール 15mg/日<sup>17)</sup>、30mg/日<sup>17)</sup>が再発の抑制に有意に有効であった。なお、本研究は保険診療にはとらわれずに検討されたが、ランソプラゾールは現在保険診療では8週投与に限定されており、現実には維持療法に用いることはできない。また、スクラルファートについては、2g/日ではプラセボと比べ効果に有意差のみられなかった文献<sup>4)</sup>もあった。以上をまとめてその一覧を図9に示した。

これらの各薬物間の優劣について検討した文献は、2001年分までの文献中では二重盲

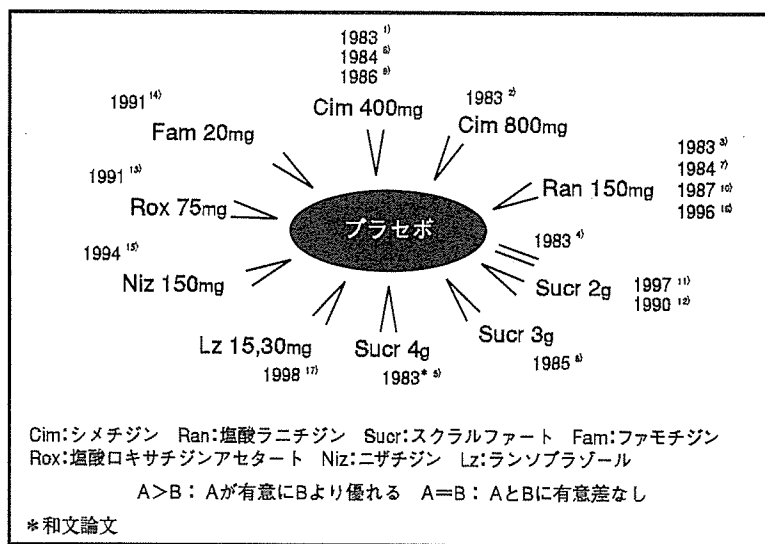


図9 胃潰瘍再発防止効果

検比較試験によるものは1編<sup>18)</sup>のみであった。この報告ではスクラルファート2g/日がシメチジン400mg/日に比べ有意に勝るとしているが、シメチジンの非再発率が12カ月で44.6%と、他の検討での値より著しく低いこと、他のopen studyで塩酸ラニチジン150mg/日がスクラルファート3g/日より12カ月再発率が有意に低かった<sup>19)</sup>、あるいは塩酸ラニチジン150mg/日がスクラルファート2g/日と比べ12カ月再発率に有意差がなかった<sup>20)</sup>とする文献もあって、両者の比較に対し一定の結論を得るに至らなかった。また、2002～2005年の文献には、薬物間の優劣について検討した文献はみつからなかった。

## (2) H<sub>2</sub>RA, 防御因子増強薬併用の二重盲検比較試験

H<sub>2</sub>RAに防御因子増強薬を併用する効果についての二重盲検比較試験の報告は2001年分までの文献中に2編<sup>18), 21)</sup>、また、2002～2005年の文献中からは1編<sup>22)</sup>が拾い上げられ、計3編を吟味した。ひとつの文献<sup>18)</sup>ではシメチジン400mg/日よりシメチジン400mg/日＋スクラルファート2g/日の方が有意に非再発率が高かったとしているが、前述のようにこの検討ではシメチジン単独での非再発率が他の検討に比べ著しく低いこと、またスクラルファート2g/日がプラセボと比べ有意差がなかったとする文献<sup>4)</sup>もあって、ただちに上乗せ効果を示すエビデンスとしては採用しがたいと判定した。もうひとつの文献<sup>21)</sup>は、12週間という短い期間の維持療法の成績である点が問題で、維持療法のエビデンスとしては観察期間が短期すぎて十分でないと考えられた。さらに本文献では有意に上乗せ効果ありとしているが、この間に併用群で2例の再発がみられたにもかかわらず12週再発率0%としていることから、判定に対するデータの処理法が十分納得できなかった。

もう1つの文献<sup>22)</sup>は、塩酸ラニチジン150mg/日群 (R群) と塩酸ラニチジン150mg/日＋エカベトNa 2g/日群 (RE群) の再発抑制を2年間比較し、併用群が有意に再発率が低かった (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。①2群をランダムに割り付けたとあるが、そのランダム化の方法がまったく記載されていない。②エカベトNaのプラセボがR群に入っていないのでopen studyと思われる。③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切である。いずれにしても、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。④ITT解析ではなく、追跡不可例、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に限っているので、活動性潰瘍がいつあったかまったく不明であり、治癒後長期間癒痕であった例が混在している可能性がある。成績の図を見ると、RE群はGU, DUとも再発は1例しかない。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RE群に長期間非再発であった例が多

かったのではないかという疑問を否定できない。通常の再発抑制試験は、活動性潰瘍が治癒後ただ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。以上のように再発抑制試験としては問題が多い。

以上から3編ともH<sub>2</sub>RAに防御因子増強薬を上乗せする効果についての十分なエビデンスとして採用するに至らなかった。その他、H<sub>2</sub>RAに防御因子増強薬を併用する効果をみた多数の和文誌文献があったが、二重盲検比較試験は上記の2報告の他にはなく、多くの報告で、対象の割り付けにおけるランダム性に問題があり、また例数も十分でないものが多く、エビデンスとして採用できる明確な上乗せ効果を示した文献はなかった。またこれらの中には、H<sub>2</sub>RA単独群より併用群でやや再発抑制効果が勝るとするものが少数みられたが、H<sub>2</sub>RA単独群との差はわずかであり、このような場合には併用の有用性を判定するには、再発率の差のみでなく、併用したことの費用対効果についても併せて検討することが今後求められる。

### (3) 文献検討での問題点

なお維持療法に関する文献の検討において次のような問題点がある。

- (1) 欧米の文献が中心となっているため、十二指腸潰瘍についての文献が圧倒的に多く、胃潰瘍の文献は数が限られている。
- (2) 今回の検討は1980年以降の文献に限られたが、1970年代に今回の結論を補強するH<sub>2</sub>RAの維持療法に関する文献が多数存在する。また抗コリン薬、抗ペプシン薬などの有効性を示す文献がある。
- (3) 検索した文献の検討対象には、*H. pylori*の感染状況についての考察がまったくない。当時の*H. pylori*感染状況からみて、対象には*H. pylori*陽性例が多くを占めていると思われるが、確かではない。*H. pylori*陽性、陰性の違いによってこれら文献の結果がどう変化するのか不明である。この点の検討は今後極めて重要な問題となるが、*H. pylori*陰性潰瘍は例数が少なく、多数例を集めての維持療法の検討はかなり困難であろう。*H. pylori*陽性潰瘍は除菌治療が優先するので、除菌治療の非適応例での検討となるが多数例での検討はやはり困難が多いと予想される。
- (4) 検証に用いられた文献での観察期間は、ほとんど6カ月(24週)ないし12カ月(1年)であり、1年を超える長期投与の有効性については報告が極めて少ない。また長期観察が行われていても次第に脱落が増加し症例数が減少して有意差が得られにくくなっている。これらのことから、1年を超える長期維持療法の有効性について結論を得るにはさらなる検討が必要である。
- (5) 検索により収集された文献の中で、ランダム化の方法の記載が不備であるもの、各群の症例数が著しく不揃いであるものなど、封筒法を含め、ランダム化に十分な信頼性をおけないものが少なくなかった。今後の検討では十分なランダム性の保証が求められる。
- (6) 潰瘍が治癒して維持療法に移行するまでの治療法(薬物名、用量、投薬期間など)についての考慮がほとんどなされていない文献が多い。治癒率の高い強力な薬物で治癒した群ほど、プラセボ維持療法移行後の再発率が高くなり、また逆にプラセボ

で治癒した群は再発率が低くなる。長期の治療によって治癒した群（難治群）では再発率が高くなる。これらのことを十分考慮したデザインが求められる。特別な目的のある場合を除き、維持療法に移行する前の治療に用いる薬物の種類、投与量、投与期間は一定にすることが必要である。また活動期潰瘍を治癒させた時点から、ただちに維持療法に移行する試験デザインにするべきである。癒痕例を集めて維持療法を行うことは再発抑制効果をみるのに不相当である。治癒後長期を経た潰瘍癒痕は再発しにくいから、治癒後の期間差によるバイアスが大きくなる。

- (7) 再発後に再治癒する例が少ないので、観察間隔が伸びると見かけの再発率が低下する（3カ月ごとに1年間観察するのと1年後のみに観察するのとでは後者の再発率が低くなる）。

また生命表法を用いると、中止、脱落例は0.5再発に算定されるので、解析のための期間幅をどう設定するか（たとえば1カ月間隔で算定するか、6カ月間隔で算定するか）によってその後の再発率の数値が変わってくる。

- (8) 無症状再発が15～35%（本シリーズの数値から）あるので、症状出現時に再発をチェックするという方法では再発率が低くなる。
- (9) 1群の症例数が少なすぎて、2群間に有意差がなかったときに、同等性の証明が行われていない文献がほとんどである。
- (10) (6)～(9) にあげたような点から、各文献は等質でない場合が多いので、メタ解析などを行う場合には、このような事項を十分配慮して検討する必要がある。

## 6 参考文献

初版の検討に用いた文献は、事務局の設定した一定の検索式（CD-ROMに収録されている）を用いて、1980年から2002年1月10日までの期間について事務局で収集された英文論文、和文論文を対象とした。維持療法の評価のために収集された文献は英文論文40編、和文論文37編計77編であった。その内容をチェックし、これらのうち14編（英文論文9編、和文論文5編）を除外し、最終的に英文論文31編（内総説1編）、和文論文32編、計63編を解析の対象とした。除外した14編の不採用の理由は次のとおりであった。

- ① 十二指腸潰瘍のみ、あるいは十二指腸潰瘍＋幽門前潰瘍のみのデータで、胃潰瘍の文献として不十分である（6編）。
- ② 総説であるが、この中に取り上げられている文献が少なく、かつそれらはすべてすでに選択された今シリーズの個別の文献に含まれている（2編）。
- ③ 数値の不一致などでデータの信頼性に疑問がある（4編）。
- ④ 内容が今回の研究目的とずれた文献である（2編）。

初版以後、第2版までの2002～2005年の間の追加文献の検索は、事務局の設定した、前回とは異なる検索式①②③で行われた。

検索式①によって収集された英文論文は27編で、このうち2編が重複しており、対象は25編となった。