

検索式②によって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編中4編は重複、17編は検索式①で選択された文献と重複しており、これらを除くと対象は92編となった。

これら①②を合計して英文誌論文は当初の140編（27+113編）から117編となった。これらの抄録をチェックし、その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編のfull textを精査し、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、*H. pylori*除菌+NSAID 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。

英文論文として検討対象とした3編のうち1編は、抄録のみ英文の和文論文であり、以後の取り扱いには和文論文とした。このうち英文1編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編を検討対象として残し、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ならなかった。

また念のために新たな検索式②によって1980～2001年の文献を検索したところ、588件がヒットし、その中から表題により42編を選び出し、full textを検討したが、前回の検討結果につけ加えるエビデンスはみあたらなかった。

# 7 NSAID潰瘍

## 1 治療

### 1 ガイドラインによる診療指針

非ステロイド消炎鎮痛薬（NSAID）は可能ならば中止し通常の潰瘍治療を行う。NSAIDの中止が不可能ならばプロトンポンプ阻害薬（PPI）あるいはプロスタグランジン（PG）製剤により治療を行う。

NSAID継続下での再発の防止には、PPI、PG製剤あるいは高用量のH<sub>2</sub>受容体拮抗薬（H<sub>2</sub>RA）が有効である。

### 2 フローチャート

NSAID胃潰瘍の治療には、*H. pylori*感染の有無にかかわらずNSAIDの中止が第一選択となる。投与継続が不可避の場合、上記の治療指針にしたがって治療を行う（図10）。

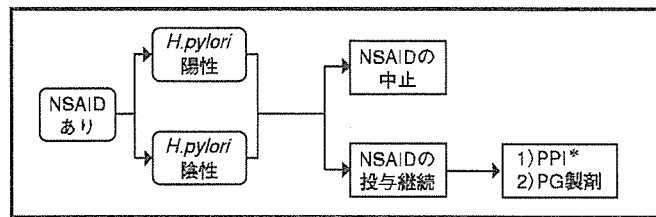


図10 NSAID潰瘍治療のフローチャート \* 保険適用外

### 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 NSAIDは可能ならば中止し通常の潰瘍治療を行う	B	II	なし	可（ただし、PPI治療は8週までの投与期間制限がある）
② NSAIDの中止が不可能ならば、プロトンポンプ阻害薬（PPI）あるいはプロスタグランジン（PG）製剤により治療を行う	B	II	なし	不可（原則的に、潰瘍の薬物治療下ではNSAID併用は禁忌である）
③ NSAID継続下での再発の防止には、PPI、PG製剤あるいは高用量のH <sub>2</sub> 受容体拮抗薬（H <sub>2</sub> RA）を用いる。また、低用量アスピリン投与下での再発防止にはPPIを用いる	B	II	なし	一部不可（高用量H <sub>2</sub> RAの保険適用はない。PPIには8週までの投与期間制限がある）

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 NSAID 潰瘍の治療促進のために、 <i>H. pylori</i> 除菌を行う	G2	Ⅱ	なし	可（胃潰瘍に対する除菌の適応は認められている）
② NSAID 潰瘍の再発防止のために、 <i>H. pylori</i> 除菌を行う	G1	Ⅱ	なし	可（胃潰瘍に対する除菌の適応は認められている）
③ 低用量のアスピリン潰瘍の治療後の再発防止のために <i>H. pylori</i> 除菌を行うが、除菌単独では効果は不十分である	B	Ⅱ	なし	可

\*採用されたエビデンスは欧米のものが多く、日本人でのエビデンスはない

## 4 ステートメントの根拠

### (1) 収集論文の解析

検索された論文は、43編（英文論文43編，和文論文0編）であった。うち，研究採択基準により，抽出採択された論文は英文論文24編であった<sup>1)~24)</sup>。また，内容は治療に関する論文が20編，再発に関する論文が12編（重複を含む）であった。治療内容は，PPI 14編，PG製剤5編，H<sub>2</sub>RA 10編，スクラルファート2編，*H. pylori*除菌6編であった。採用した24論文のエビデンスのレベルは，レベルⅡ 23編，レベルⅢ 1編であった。以上の文献の成績に基づき，NSAID胃潰瘍治療のステートメントについて解説を加える。

### (2) NSAID胃潰瘍の治療

#### 1) NSAID 中止あるいは継続による胃潰瘍治療（初期治療）

NSAID内服中にみられる胃潰瘍は，NSAIDを中止するとプラセボ投与によっても比較的高率に治癒する（4週治癒率47～61%，8週治癒率90%）<sup>1) 2)</sup>。H<sub>2</sub>RA（塩酸ラニチジン300mg/日）は投与4週の時点でプラセボに比較して治癒を促進させるが有意差はなく<sup>2)</sup>，PG製剤（ミソプロストール800μg/日）は投与4週の時点で有意に治癒を促進させる<sup>2)</sup>。また，H<sub>2</sub>RA（塩酸ラニチジン300mg/日）あるいはスクラルファート（4g/日）で治療しNSAIDを中止した場合，継続に比較して潰瘍の治癒率は有意に上昇する<sup>3)</sup>，上昇するが有意差はない<sup>4)</sup>，あるいは不変<sup>1)</sup>との成績があるが，低下するとの報告はない。したがって，NSAIDは可能ならば中止することが望ましいが，関節リウマチあるいは骨関節疾患などの基礎疾患をもつ多くの患者ではNSAIDの中止が困難であることより，NSAID継続投与下での治療が重要となる。

#### 2) PG製剤の潰瘍治療効果（NSAID継続下）

PG製剤であるエンプロスチル（70～105μg/日）<sup>5)</sup>あるいはミソプロストール（800μg/日）<sup>6)</sup>はプラセボに比較し有意に潰瘍治療を促進することが示されている（表6）。しかしながら後述するように，高用量のPG製剤には腹痛，下痢などの副作用が多いと報告されており，臨床上の有効性はあるものの適応性に制限が加わる。

#### 3) H<sub>2</sub>RAの潰瘍治療効果

シメチジン（1,200mg/日）の8週投与はプラセボに比較してやや治癒率を上昇させる

が (56%対44%), その差は有意でない<sup>7)</sup>。高用量のファモチジン (80mg/日) による4週および8週治癒率は63%, 87%<sup>8)</sup>, ニザチジン (300~600mg/日) のそれは63~81%, 90~97%<sup>9)</sup>と高いとされるが, いずれもプラセボを対照とした比較試験はなされていない。また, ファモチジン (40mg/日) とPG製剤 (ミソプロストール800 μg/日) の比較試験では, 8週治癒率はそれぞれ33%, 46%であり, 有意差はないもののファモチジンの治癒率はやや低率である<sup>10)</sup>。したがって以上の成績をみる限り, H<sub>2</sub>RAのNSAID胃潰瘍に対する臨床的有用性は実証されていないといえる。

#### 4) PPIの潰瘍治癒効果

PPIとPG製剤の比較試験が1編<sup>11)</sup>, PPIとH<sub>2</sub>RAとの比較試験が3編<sup>12), 13)</sup>報告されている (表7)。オメプラゾール20mg/日, 40mg/日, ミソプロストール800 μg/日投与による4週治癒率はそれぞれ70%, 67%, 62%, 8週治癒率はそれぞれ87%, 80%, 73%であり, オメプラゾール20mg/日とミソプロストール間に8週治癒率で有意差がみられる<sup>11)</sup>。また, オメプラゾール20mg/日, 40mg/日, 塩酸ラニチジン300mg/日投与による4週治癒率はそれぞれ67%, 67%, 50%, 8週治癒率はそれぞれ84%, 87%, 64%であり, オメプラゾールの8週治癒率は塩酸ラニチジンに比較して有意に高い<sup>12)</sup>。ランソプラゾール15mg/日, 30mg/日, 塩酸ラニチジン300mg/日投与による4週治癒

**表6** PG製剤の胃潰瘍治癒効果 (初期治療, NSAID継続下)

著者(文献)	治療	6週治癒率	9週治癒率	有意差
Sontag <sup>5)</sup>	エンプロスチル70 μg	57% (21/37)*	68% (25/37)*	*p<0.01 vs プラセボ N.S. (70 μg vs 105 μg)
	エンプロスチル105 μg	69% (27/39)*	74% (29/39)*	
	プラセボ	14% (6/43)	19% (8/43)	
Roth <sup>6)</sup>	ミソプロストール800 μg	62% (18/29)*	62% (18/29)*	*p<0.05 vs プラセボ
	プラセボ	29% (8/28)	32% (9/28)	

**表7** PPI, PG製剤, H<sub>2</sub>RAの胃潰瘍治癒効果 (NSAID継続下)

著者(文献)	治療	4週治癒率	8週治癒率	有意差
Hawkey <sup>11)</sup> 1998	OPZ20mg	70% (82/117)	87% (102/117)**	**p<0.01 vs MISO
	OPZ40mg	67% (88/132)	80% (105/132)	
	MISO800 μg	62% (77/125)	73% (91/125)	
Yeomans <sup>12)</sup> 1998	OPZ20mg	67% (47/70)	84% (59/70)**	**p<0.01 vs RAN
	OPZ40mg	67% (45/67)	87% (58/67)**	
	RAN300mg	50% (35/70)	64% (45/70)	
Agrawal <sup>13)</sup> 2000	LPZ15mg	47% (56/118)***	69% (81/118)*	*p<0.05, **p<0.01 ***p<0.001 vs RAN
	LPZ30mg	57% (67/117)**	73% (85/117)*	
	RAN300mg	30% (4/115)	53% (61/115)	
Campbell <sup>14)</sup> 2002	LPZ15mg	46% (103/226)**	74% (168/227)***	**p<0.01 ***p<0.001 vs RAN
	LPZ30mg	54% (122/227)***	67% (151/226)***	
	RAN300mg	31% (70/225)	50% (112/225)	

OPZ: オメプラゾール, MISO: ミソプロストール, RAN: 塩酸ラニチジン, LPZ: ランソプラゾール

率はそれぞれ47%、57%、30%、8週治癒率はそれぞれ69%、73%、53%であり、ランソプラゾールの4週および8週治癒率は塩酸ラニチジンに比較して有意に高い<sup>13)</sup>。また同様の比較試験でも、ランソプラゾール15mg/日、30mg/日投与は、塩酸ラニチジン300mg/日投与による4週および8週治癒率を有意に上回る<sup>14)</sup>。PPIの異なる用量間の比較では、オメプラゾール20mg/日および40mg/日の比較<sup>11)・12)・15)</sup>、ランソプラゾール15mg/日および30mg/日の比較<sup>13)</sup>のいずれにおいても治癒率に有意差はない。したがって、PPIの潰瘍治癒効果はPG製剤とほぼ同等ないしやや高く、H<sub>2</sub>RAより高い。

#### 5) 粘膜防御因子増強薬の潰瘍治癒効果

粘膜防御因子増強薬のうち、臨床的検討がなされている薬剤はスクラルファートのみであった。スクラルファート4g/日と塩酸ラニチジン300mg/日の比較試験では、9週治癒率はそれぞれ83%、84%で同等であった<sup>4)</sup>。また、スクラルファート4g/日とオメプラゾール20mg/日の比較試験では、4週治癒率はそれぞれ52%、87%、8週治癒率はそれぞれ82%、100%であり、スクラルファートによる潰瘍治癒率はオメプラゾールより有意に低い<sup>16)</sup>。したがって、スクラルファートのNSAID胃潰瘍に対する有用性は実証されていない。

#### 6) *H. pylori*除菌と胃潰瘍治癒

NSAID継続投与下において、*H. pylori*感染の有無は潰瘍治癒に影響を与えないとされる<sup>13)</sup>。また、*H. pylori*除菌の潰瘍治癒に及ぼす影響を検討した成績は3編報告されている<sup>17)~19)</sup>(表8)。Bianchi-Porroら<sup>17)</sup>は、*H. pylori*陰性胃潰瘍、*H. pylori*陽性胃潰瘍および除菌後の胃潰瘍をオメプラゾール40mg/日で治療した場合、4週治癒率はそれぞれ68%、65%、68%、8週治癒率はそれぞれ76%、90%、76%であり、3群間に有意差はないとしている。Chanら<sup>18)</sup>も、*H. pylori*陽性胃潰瘍を非除菌群と除菌群に振り分けオ

表8 *H. pylori* 除菌と胃潰瘍治癒 (NSAID継続下)

著者(文献)	治療	4週治癒率	8週治癒率	有意差
Bianchi-Porro <sup>17)</sup>	① <i>H. pylori</i> (-) / OPZ40mg	68% (13/19)	76% (13/17)	N.S. (3群間)
	② <i>H. pylori</i> (+) / OPZ40mg	65% (15/23)	90% (19/21)	
	③ <i>H. pylori</i> (+) / OPZ40mg+AMPC2g (2週)	68% (15/22)	76% (16/21)	
Chan <sup>17)</sup>	① <i>H. pylori</i> (+) / OPZ20mg	(-)	84% (52/62)	N.S. (P=0.14)
	② <i>H. pylori</i> (+) / Triple (1週)+OPZ20mg	(-)	72% (36/50)	
Hawkey <sup>18)</sup>	① <i>H. pylori</i> (+) / OPZ40mg+プラセボ (1週) → OPZ20-40mg	88% (15/17)	100% (17/17)	**p<0.01 vs プラセボ
	② <i>H. pylori</i> (+) / OPZ40mg+AMPC2g+CAM1g (1週) → OPZ20-40mg	50% (9/18)**	72% (13/18)**	

OPZ: オメプラゾール, AMPC: アモキシシリン, CAM: クラリスロマイシン

メプラゾール 20mg/日で治療しているが、8週治癒率はそれぞれ84%、72%であり、除菌により治癒率はやや低下するものの両群間に有意差を認めていない。一方Hawkeyら<sup>19)</sup>は、NSAIDを継続投与中で現在あるいは過去5カ月以内に潰瘍あるいは重症のdyspepsiaをもつ患者において、*H. pylori*除菌はむしろ胃潰瘍治癒率の低下をきたした(4週治癒率は非除菌群で88%、除菌群で50%、8週治癒率はそれぞれ100%、72%)と報告している。以上のように、*H. pylori*除菌は胃潰瘍治癒に有意の影響を与えない<sup>17)、18)</sup>あるいは有意に遷延するとの報告<sup>19)</sup>があり見解の一致をみていないが、*H. pylori*除菌が治癒を促進するとの成績はみられておらず除菌は勧められない。

## 7) NSAID 継続投与下における胃潰瘍の再発

### (1) 維持療法の有効性

胃潰瘍治癒後の再発に関して、ファモチジン80mg/日あるいはプラセボによる維持療法を行った場合、24週以内の再発率はそれぞれ19%、41%でその差は有意であった( $p < 0.05$ )<sup>8)</sup>。また、PG製剤およびPPIにも再発防止効果が示されている<sup>21)</sup>。PPIはPG製剤<sup>11)、20)</sup>あるいは常用量のH<sub>2</sub>RA<sup>12)、20)</sup>より有効であるが、PPIと高用量のH<sub>2</sub>RAとの比較はなされていない。

### (2) *H. pylori*除菌の影響

Laiらは<sup>22)</sup>、中等度以上のdyspepsiaまたは合併症(出血、穿孔、閉塞)を伴う胃潰瘍患者の潰瘍治癒後の再発は、*H. pylori*除菌単独では8週の時点で47%と高率であるが、除菌に加えてランソプラゾールを投与すると再発は6%と有意に低下したとしている。

Bianchi-Porroら<sup>17)</sup>は、*H. pylori*陰性胃潰瘍、*H. pylori*陽性胃潰瘍および除菌後の胃潰瘍をオメプラゾール投与で治癒させた後の再発について検討し、24週後の再発率はそれぞれ27%、31%、46%であり、3群間に有意差はなかった。*H. pylori*陽性の潰瘍再発に対するオッズ比(OR)は2.08(95%信頼区間(CI)0.70~6.22)であるが有意ではない( $p = 0.19$ )としている。またHawkeyら<sup>19)</sup>も、治癒後6カ月の時点で潰瘍の新たな発生あるいは再発のない確率は対照(非除菌)群で0.53(95%CI:0.44~0.62)、除菌群で0.56(95%CI:0.47~0.65)であり、その差は有意ではない( $p = 0.80$ )と報告している。以上のように、除菌により潰瘍の再発率あるいは再発のオッズ比が有意に高くなるとの成績はないため、*H. pylori*除菌を考慮してもよい。

### (3) 選択的COX-2阻害薬による再発予防

Chanらは<sup>23)</sup>、NSAIDを内服している関節炎の患者にみられた出血性潰瘍の治癒後の再発に関して、セレコキシブ群とジクロフェナク+オメプラゾール群に分けて観察すると、潰瘍出血のほとんどは胃潰瘍から起こり、6カ月以内の潰瘍出血の再発の確率はセレコキシブ群で4.9%(95%CI, 3.1~6.7)、ジクロフェナク+オメプラゾール群で6.4%(95%CI, 4.3~8.4)と有意差はないと報告している。しかし、NSAID潰瘍の予防の項で述べられるように、一部のCOX-2阻害薬には長期間の投与により血管イベントが増加する懸念があり、安全性については今後の検討を要する。

### (4) 低用量アスピリンによる胃潰瘍の再発

Chanらは<sup>23)</sup>、低用量アスピリンにより上部消化管出血をきたした例において、

治癒後6カ月以内の胃潰瘍からの再出血は *H. pylori* 除菌群では3.5% (2/57) であり、オメプラゾール投与群の1.7% (1/58) と同等であり、*H. pylori* 除菌が有効であるとした。しかし、その後Laiらは<sup>24)</sup>、出血を伴う胃潰瘍の治癒後8週以内の再発は、*H. pylori* 除菌+プラセボ群で46.7%と高いが、*H. pylori* 除菌+ランソプラゾール群で5.6%と有意に抑制されると報告している。このように、*H. pylori* 除菌単独治療による出血性胃潰瘍の再発予防効果については意見が分かれているが、潰瘍出血という合併症の重篤さを考慮すれば、除菌後にPPIの投与により再発予防をはかることが妥当である。

#### 8) 初期治療における副作用

治療による副作用の発生はミソプロストールで35%、プラセボ群26%<sup>16)</sup>、脱落率はプラセボと同等<sup>17)</sup>あるいはファモチジンより高い<sup>10)</sup>とされる。また、オメプラゾールによる副作用の発生率、脱落率はそれぞれ46～48%、10～11%であり、ミソプロストールの59%、17%より低い<sup>13)</sup>、ランソプラゾールによる副作用の発生率8～9%は塩酸ラニチジンの11%とほぼ同等<sup>13)</sup>とされている。

#### 9) 問題点および今後の課題

消化性潰瘍の主要な病因として、*H. pylori*感染、NSAIDが重要であることは、最近のメタアナリシスで明らかにされている<sup>25)</sup>。この研究では、成人のNSAID服用者における消化性潰瘍の罹患率あるいは潰瘍出血患者における *H. pylori*感染陽性率およびNSAID使用に関する臨床研究を収集し解析を行っている。その結果、NSAID (+) / *H. pylori* (+) ではNSAID (-) / *H. pylori* (-) より潰瘍発生の危険が61.1倍であり、いずれかの因子により危険は約20倍となる。また潰瘍出血危険は *H. pylori*により1.79倍、NSAIDにより4.85倍、両因子により6.13倍増加することより、両者の間に共同的な相互作用が存在すると結論された<sup>25)</sup>。この結果が潰瘍の成因論および治療戦略の構築に影響を及ぼすことは十分考えられ、両者の相互作用を確認するためには、少なくとも潰瘍治療に関する限り *H. pylori*除菌の潰瘍治癒に及ぼす効果を検討する介入試験が必要である。しかしながら、見解の一致をみていないのが現状である<sup>17) - 19)</sup>。

本研究で科学的根拠として採用した23編の成績は、台湾<sup>10)</sup> および香港<sup>18), 21) - 24)</sup> の6編を除き欧米のものである。日本人の胃酸分泌は最近高くなっているものの欧米人に比較して低く、胃酸分泌動態がNSAID胃潰瘍の発生および治癒に影響を与える可能性があるため、日本人を対象としたわが国独自の検討が必要である。また、病因論的にNSAID投与中にみられる胃潰瘍のなかには、実際には *H. pylori*関連潰瘍が含まれると考えられるが、その鑑別も困難であり、このことが結果の解釈に影響を与えている可能性がある。ついで、NSAIDの種類により胃粘膜の傷害性に差がある可能性が指摘されており、個々の種類を考慮する必要もあるかもしれない。将来臨床応用されるであろう選択的COX-2阻害薬については心筋梗塞あるいは脳梗塞などの血管イベントのリスクを高める危険性も指摘されており、今後の慎重な検討が必要である（この点についてはNSAID潰瘍の予防の項p.107を参照されたい）。さらに、NSAIDによる胃潰瘍の予防や再発の防止をどのような患者を対象に行うべきか、またその費用対効果 (cost-effectiveness) の問題についても今後検討すべき課題である。

## 7 NSAID潰瘍

# 2 予 防

### 1 ガイドラインによる診療指針

NSAID潰瘍の予防にはプロスタグランジン製剤 (PG), プロトンポンプ阻害薬 (PPI), 高用量H<sub>2</sub>受容体拮抗薬 (H<sub>2</sub>RA) を使用する。

### 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	NSAID潰瘍の予防にはPPI, PG製剤, 高用量のH <sub>2</sub> RAを用いる	A	I	なし	不可 (予防は保険診療の適応外)
②	NSAID潰瘍の予防には <i>H. pylori</i> 除菌を行うが, PPI投与に比較するとその有効性は低い	A	I	なし	不可
③	選択的COX-2阻害薬は胃潰瘍の発生頻度が従来のNSAIDに比較すると低いので予防効果が期待されるが, 長期投与では心血管系の副作用に留意する	B	II	なし	可

\*採用されたエビデンスは欧米のものが多く, 日本人でのエビデンスはない

### 3 ステートメントの根拠

#### (1) ミソプロストール

NSAIDは予防薬を併用しない場合, 高率に胃潰瘍を引き起こす。その頻度は4~43%である。NSAIDによる胃潰瘍の予防に関して最もその有効性が検討されている薬剤は, プロスタグランジン (PG) E<sub>1</sub>製剤であるミソプロストールである<sup>1)~12)</sup>。ミソプロストールの有効性は多くのランダム化比較試験 (RCT) およびメタアナリシスで証明されている<sup>1)~3), 6)~13)</sup>。しかし, ミソプロストールはさまざまな消化器系の副作用を同時に起こす。特に下痢の頻度は高く, 200 μg 1日4回を用いた場合, プラセボと比較して有意に多数の患者に下痢を引き起こすことが報告されている<sup>5), 6), 8), 10), 13)</sup>。ミソプロストールは200 μg 1日2回から3回でも有意にNSAIDによる胃潰瘍を予防することから, 低用量の併用が望ましいと考えられる<sup>1), 2), 10)~12)</sup>。NSAIDに低用量アスピリンを併用して用いる頻度が増加しているが, この場合ミソプロストールは, 潰瘍の既往がある再発の高危険群でプラセボと比較し有意に潰瘍再発を予防する。有効性はPPIと同等である<sup>14)</sup>。



## (2) 酸分泌抑制薬

胃酸分泌の抑制は *H. pylori* 関連潰瘍では治癒・再発の予防にきわめて有効である。NSAID による胃潰瘍の発生に関しては強い酸分泌の抑制が必要で常用量の  $H_2$  受容体拮抗薬 ( $H_2RA$ ) が有効であるという根拠はなく<sup>15) - 21)</sup>、この結果はメタアナリシスからも支持される<sup>13)</sup>。予防的に使用する場合は高用量の  $H_2RA$ <sup>22)</sup> または PPI<sup>23) - 25)</sup> の使用はメタアナリシスの結果<sup>13)</sup> から妥当と考えられる。PPI の有効性は *H. pylori* 非感染者<sup>26)</sup> や NSAID と低用量アスピリンを潰瘍の既往がある患者に併用した場合にも認められる<sup>14)</sup>。PPI の予防効果は最近のジクロフェナクに対する検討でも確認されている<sup>27)</sup>。PPI の場合、ミソプロストールにみられるような副作用は認められない。NSAID 潰瘍の予防におけるミソプロストールと PPI の有効性の比較では PPI の有効性が高いという報告<sup>24)</sup>、<sup>26)</sup> がある一方、ミソプロストールがより有効とする報告<sup>28)</sup> もある。下痢を中心とした副作用の比較ではいずれも PPI が少なく、またミソプロストールは妊婦には禁忌である。

## (3) その他の抗潰瘍薬

スクラルファートに関しては、プラセボ<sup>29)</sup> やミソプロストール<sup>30)</sup> との比較を行った RCT で NSAID による胃潰瘍の予防効果は示されておらず、予防を目的として併用することは支持されない。その他の制酸薬や防御因子増強薬についてもその有効性を示す根拠はない。

## (4) *H. pylori* 除菌

NSAID による胃潰瘍の発生予防を目的とした *H. pylori* 除菌の有効性に関しては、NSAID 開始予定者で *H. pylori* 感染者を対象とした RCT で効果が示されている<sup>31)</sup>、<sup>32)</sup>。ジクロフェナクを用いて除菌と PPI の予防効果を比較した検討では、両者は同等の予防効果があるが症状に対しては酸分泌抑制が必要であると結論されている<sup>27)</sup>。しかしながら、NSAID 継続投与を行っている患者では *H. pylori* 除菌により胃潰瘍の治療が遅延し、治癒後の潰瘍再発にも影響を与えないことが指摘されている<sup>33)</sup>。その後の検討でも NSAID の継続投与例では有意の予防効果はない、または PPI の方が有効と報告されている<sup>34)</sup>、<sup>35)</sup>。これらの報告を集積したメタアナリシスでは、① NSAID 投与者全体では *H. pylori* 除菌によって潰瘍の発生は減少する、② 特に NSAID 開始予定者 (NSAID-naïve) では顕著である、③ *H. pylori* 除菌は PPI に比較して予防効果は劣ると結論されている<sup>36)</sup>。

低用量アスピリンによる NSAID 潰瘍に関しては他の NSAID と異なり RCT で *H. pylori* 除菌による出血の再発予防効果が示されている<sup>35)</sup>。さらに、*H. pylori* 除菌後に発生する低用量アスピリンによる潰瘍再発は PPI によって有意に抑制されることが示されている<sup>37)</sup>。したがって、低用量アスピリンによる NSAID 潰瘍の治療後の再発防止に関しては、*H. pylori* 除菌に加えて PPI の投与が推奨される。この詳細は治療の項 (p.105) を参照されたい。

## (5) 選択的COX-2阻害薬

NSAIDは、PG合成酵素であるシクロオキシナーゼ（COX）を阻害することにより薬理作用を発揮すると考えられている。COXは常時発現しているCOX-1と刺激により誘発されるCOX-2に分類されるが、胃粘膜の恒常性の維持にはCOX-1が、炎症の発生にはCOX-2が重要であるとの考えから選択的COX-2阻害薬が開発された（図11）。欧米より関節リウマチ患者を中心に、炎症の抑制と胃粘膜障害に関して選択的COX-2阻害薬と従来のNSAIDとのRCTが報告されている。選択的COX-2阻害薬であるセレコキシブとロフェコキシブは、炎症の抑制に関しては従来のNSAIDと同等で胃潰瘍の発生は低率であった<sup>38)~40)</sup>。その後の検討でも、ロフェコキシブ<sup>41), 42)</sup>のみならずバルデコキシブ<sup>43), 44)</sup>、ルミラコキシブ<sup>45), 46)</sup>、エトリコキシブ<sup>47)</sup>でも報告されている。

また、従来のNSAID + PPIの併用と選択的COX-2阻害薬を比較した場合、同等に潰瘍の再発<sup>48)</sup>や再出血<sup>49)</sup>を完全ではないが予防すると報告されているが、リスクの高い対象では必ずしも潰瘍再発は予防できないとの知見もある<sup>50)</sup>。選択的COX-2阻害薬と低用量アスピリンを用いた場合の潰瘍発生は、従来のNSAIDと変わらないことも報告されている<sup>51)</sup>。

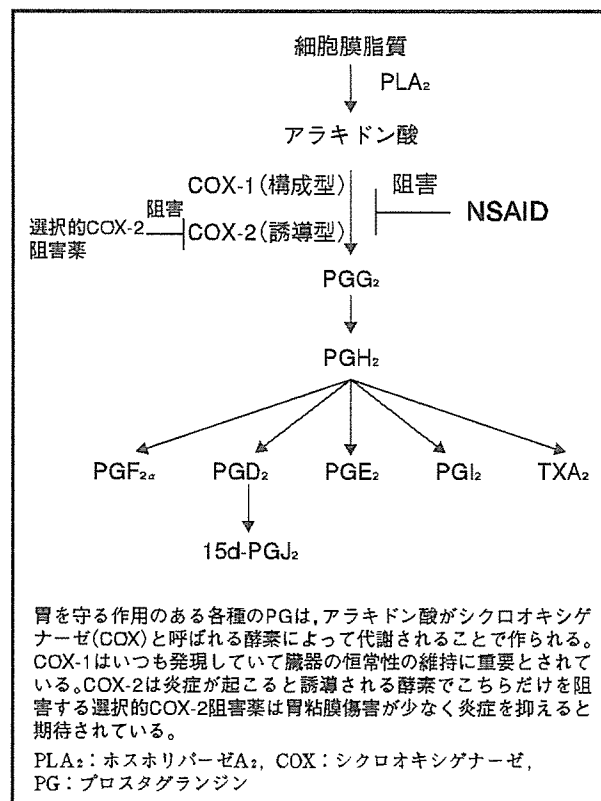


図11 PGの合成経路

これらの報告からは、選択的COX-2阻害薬はNSAID潰瘍予防の選択肢として有用と考えられるが、最近このクラスの一部の薬剤（ロフェコキシブ）の中長期的な使用で心筋梗塞などの心血管イベントが増加することが報告された<sup>52)~54)</sup>。しかし、通常のNSAIDにも心血管イベントのリスクを増加させる可能性が否定されていないため、米国ではNSAIDの添付文書に心血管リスクの増加の可能性が記載されている。この事項についてはFDAのホームページにアクセスされたい ([http://www.fda.gov/fdac/departs/2005/205\\_upd.html#nsaid](http://www.fda.gov/fdac/departs/2005/205_upd.html#nsaid))。

わが国においては、2007年1月26日、選択的COX-2阻害薬であるセレコキシブが関節リウマチ、変形性関節症を適応として厚生労働省から製造承認を取得し、3月16日に保険適用となった。なお、開発および販売メーカーによれば、セレコキシブの添付文書には「外国において、選択的COX-2阻害薬等の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象のリスクを増大させる可能性がある」との警告が記載され、冠動脈バイパス再建術の周術期患者では禁忌になる。

## 4 今後の課題

わが国では、保険診療上NSAID潰瘍の予防あるいはリスクの軽減に対して保険適用がないという現状があげられる。NSAID潰瘍の高危険群は高齢（65歳以上）、潰瘍あるいは合併症の既往、抗凝固・抗血小板薬の併用があげられており、少なくともこれらの患者にNSAIDを投与する場合、抗潰瘍薬の予防投与が望ましい。

また、わが国には、PPI、PG製剤をはじめとする薬剤の有効性あるいは*H. pylori*除菌の効果に関するデータはないのが現状であり、今後、その費用対効果（cost-effectiveness）の問題を含め科学的根拠を得るための臨床的検討が期待される。さらに日本人における選択的COX-2阻害薬の消炎鎮痛効果、潰瘍発生に及ぼす影響、心血管有害事象を含めた全般的な安全性に関する根拠を集積し、慎重に評価する必要がある。

# 生活指導

## 1 ガイドラインによる診療指針

*H. pylori*除菌治療，プロトンポンプ阻害薬（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	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
① ベッド上安静，禁煙の指導	C2	I	なし	該当せず

### (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	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
② 食事中的食物繊維の指導	C2	II	なし	可

### (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	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
③ 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。	C1	コンセンサス		可

## 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事を含めた食事指導などがあげられる。東邦大学医学メディアセンター 山口直比古氏により、これらの項目につき、ランダム化比較試験（RCT）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4,701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<sup>21)</sup>と、食餌中の食物繊維の多寡を導入した文献<sup>22)</sup>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、1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<sup>21)</sup>。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、食事中的繊維質の多寡の2要因でのRCT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<sup>22)</sup>。

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RCT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<sup>23)</sup>。

## (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、生活指導に対するさら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ことを強調したい。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。

# メタアナリシス\*

## 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
		海外	日本	
① <i>H. pylori</i> 陽性であることが確認された胃潰瘍には治癒率が向上し再発率が低下するので除菌治療を行う	A	I	—	可
② <i>H. pylori</i> 除菌を行わない場合には、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) を投与する	A	I	—	可(ただし、PPI 治療は8週間までの制限あり)
③ 出血性胃潰瘍に対しては、再出血率が低下するので、何らかの内視鏡的治療を行う	A	I	—	可
④ <i>H. pylori</i> 陽性の場合には、酸分泌抑制治療だけの場合に比べ、除菌を行った方が再出血率が低下するので、除菌を行う	A	I	—	可
⑤ NSAID 服薬中の胃潰瘍発生の予防には、発生率が低下するので、ミズプロストールまたはPPI投与を行う	B	I	—	可(ただし、PPIは除く)

### \*メタアナリシスとは

メタアナリシスは、すでに発表されている同じテーマに関する臨床研究をまとめて、再度解析して結論を引き出す研究手法である。その目的は、①サンプルサイズを増やすことによって統計学的Power (検出力) を高めること、②論文の結論が一致していない場合にその不確実性を解決すること、③エフェクト・サイズ (有効サイズ, 有効量) を改善すること、④研究の最初にはわからなかった問題に答えること、である。すなわち、1つだけの研究で特にサンプルサイズが小さい場合には、偶然によるばらつきで差が出ることがあり、複数の研究をまとめることによって、より真の値を得られるようになる。方法としては、固定効果モデルとランダム効果モデルを用いる方がある。後者の方が、各研究間のばらつきも考慮しより保守的な結果を出す方法といえる。優れたメタアナリシスのためにQUOROM statementが発表されている<sup>29)</sup>。また、最近ではベイズ統計学に基づいたメタアナリシスの手法が用いられ、研究間の異質性を調整するモデルが用いられることも可能である<sup>30)</sup>。

メタアナリシスでは、複数の研究から、定量的な効果指標を求めること<sup>27)</sup>が可能である。リスク比 (Risk ratio; RR)、絶対リスク減少 (Absolute risk reduction; ARR) あるいはオッズ比 (Odds ratio; OR) などを効果指標として、統合した値を95%信頼区間とともに求めることができる。メタアナリシスの結果は、エビデンスのレベルとしては、一番高いとされている。特に、信頼区間の幅が狭い場合がそうである。アウトカムとして、病変の存在を用いるか、逆に治癒を用いるかによって効果指標の解釈が異なるので注意が必要である。前者ではRRやORが1より小さな値の場合に、後者では1より大きな値の場合に有効な治療法となる。

## 2 文献検索および文献の選択

文献検索はMEDLINEでstomach ulcer (mesh) AND meta-analysis (pt) の検索式で行った。その結果、15編の文献が得られたが、そのうち、胃癌に関する研究の2編、胃酸分泌抑制に関する研究の2編、外科手術後の*H. pylori*陽性率に関する研究の1編、十二指腸潰瘍のみに関する研究の1編はテーマが異なるので除外した。さらに、上記検索式にOR gastric ulcerを追加した検索式を用いた結果、3編の文献があったが、内2編はメタアナリシスの結果を含んでおらず、除外した。残り1編は後述するCochrane LibraryのRostomらのメタアナリシスと同じ内容のものであった。最終的に、2002年1月の時点で9編の文献を採用した。

しかしながら、NSAID投与患者における胃潰瘍発生の抑制に関する3編の論文は同一著者によるもので、内容に重複があり、解析を行った時期が異なるものであった。それゆえ、最新の論文を1つだけ採用することにした。これら以外に、Cochrane Library (<http://www.updateusa.com/cochrane/about-cochrane.html>) でstomach ulcerで検索した結果からも取り上げた。

今回、stomach ulcer (mh) AND human (mh) AND (meta-analysis [pt] OR cochrane database syst rev [ta]) AND 2000 : 2006 (dp) でMEDLINE検索を行った。医学中央雑誌(医中誌)は、胃潰瘍、メタアナリシスを組み合わせ検索した。日本語または英語の論文、人が対象、胃潰瘍の治癒、再発、または発症予防をアウトカムとしたランダム化比較試験(RCT)のメタアナリシスを採用した。消化性潰瘍が対象となっている、あるいは十二指腸潰瘍も対象に含まれている場合、胃潰瘍患者群の解析結果が独立して示されているものは採用した。また、同じ内容の論文が2つ発表されている場合、最近のものを採用した。MEDLINE検索の結果、採用基準に合致する文献が、12編みつかった。うち2編は同じ著者の論文で、異なる時期に発表されていたが、内容はほぼ同じであったので最終的に11編となる。なお、医中誌では該当する論文はみつからなかった。

これらの11編の論文以外に、胃潰瘍のリスクファクターとして*H. pylori*感染とNSAIDの関与を解析したメタアナリシス<sup>1)</sup>は、ステートメント作成には用いなかったが、とりあげることにした。

なお、肝硬変患者における*H. pylori*感染の胃潰瘍発症への関与を解析したメタアナリシス<sup>2)</sup>、*H. pylori*の薬剤耐性を調査したメタアナリシス<sup>3)</sup>があったが、胃潰瘍患者を対象としたRCTのメタアナリシスではないため、採用しなかった。十二指腸潰瘍と胃潰瘍の除菌率を比較した論文<sup>4)</sup>も、同じく採用しなかった。

したがって、今回のガイドライン作成時に、最終的に採用した論文数は次のごとくである。ステートメント作成はこれらの論文のうち、結論が堅牢なものだけに基づいて行った。

- ① 出血性胃潰瘍に対する内視鏡的治療：2編
- ② 出血性胃潰瘍に対する薬物療法：3編
- ③ NSAID投与患者における胃潰瘍発生の抑制：4編

- ④ *H. pylori*除菌の効果：4編
- ⑤ PPIとH<sub>2</sub>RAその他の比較：4編
- ⑥ 潰瘍穿孔例における腹腔鏡下手術：2編
- ⑦ その他：2編

### 3 エビデンスおよび勧告のレベル

いずれもRCTのメタアナリシスあるいはシステマティック・レビューによるものであるため、Iのレベルである。したがって、勧告のグレードもAである。

## 4 結果

### (1) *H. pylori*除菌

Treiberら<sup>5)</sup>の1998年に発表されたメタアナリシスでは、60の研究から4,329名を対象として解析が行われ、潰瘍治癒を治療終了後4週以後の*H. pylori*（呼気テストまたは組織学的またはウレアーゼ試験で判定）の有無で比較した。その結果、除菌成功例の治癒率88%、*H. pylori*陽性例の治癒率73%（OR=2.7, 95%信頼区間[confidence interval, 以下CI] 1.3~5.4,  $p < 0.01$ ）で、除菌成功例で有意に治癒率が高かった。また、除菌成功例では胃酸分泌抑制治療を続けた場合と、そうでない場合に治癒率に差はなかった（94%と96%）。一方、*H. pylori*陽性例では78%対67%で胃酸分泌抑制治療を続けた方が有意に治癒率が高かった（ $p < 0.0001$ ）。なお、これらの研究は除菌治療を行った場合と行わなかった場合を比較したのではなく、除菌治療後に除菌に成功した例と失敗した例の比較を行ったものである。

胃酸分泌抑制治療の併用は*H. pylori*陽性例では78%対67%で治癒率に差があったが（ $p < 0.0001$ ）、*H. pylori*陰性化例（除菌成功例）では94%と96%で差がなかった。

したがって、*H. pylori*陽性の胃潰瘍には除菌治療を行い、除菌失敗例が出てくることを考慮して、胃酸分泌抑制治療も治癒の時点までは、続けるべきである。ただし、今後除菌の確認が早期に可能になれば、除菌治療のみで十分である可能性がある。

除菌後の胃潰瘍の再発については、Hopkinsら<sup>6)</sup>の5論文を対象にしたメタアナリシスではさまざまなレジメの除菌治療で治療終了後4週の時点で、*H. pylori*が陰性化した例と陽性のままの例を比較し、陰性化例の再発率が4%に対し陽性例では59%との結果であった。

さらに、Fordら<sup>7)</sup>は消化性潰瘍を対象とした60研究をまとめたメタアナリシスの中で、胃潰瘍の治癒について、抗潰瘍薬治療に対し除菌治療のリスク比は1.32（95%CI：0.92~1.90）（13試験, 1,469症例）で差がなかったと報告。しかしながら、胃潰瘍の再発については、除菌治療が無治療に対して有意に優れていることを示した。リスク比は0.28（95%CI：0.18, 0.43）（10試験, 1,029症例）であった。

また、Gisbertら<sup>8)</sup>は、消化性潰瘍患者を対象に、7日間のPPIベースの3薬併用療法を、同治療プラス2週間以上のPPIの治療と比較した。7日治療プロトコールの治癒率



は91%に対して、PPIの投与を2～4週間以上に延長した場合は92%であった（オッズ比＝1.11, 95% CI：0.71～1.74）。7日間のPPIベースの3薬併用療法に対して、PPI投与を延長しても治癒率に差はないことを報告した。

## (2) PPIとその他の薬剤の比較

除菌治療が導入される以前の研究で、PPIとH<sub>2</sub>RAその他の薬剤を比較した結果、PPIが胃潰瘍の治癒率において有意に優れていた。

Di Marioら<sup>9)</sup>の52の研究を含む48の論文でシメチジン（Cimetidine）925名、塩酸ラニチジン（Ranitidine）756名、ファモチジン（Famotidine）271名、オメプラゾール（Omeprazole）対H<sub>2</sub>RA 1,273名を対象にしたメタアナリシスでは、治療開始後4～6週時点での潰瘍治癒率を判断指標にした場合、いずれの薬剤もプラセボより優れており、H<sub>2</sub>RAの間には有意差がなく、PPI（オメプラゾール）とH<sub>2</sub>RAの間には有意差（OR＝2.00, 95% CI：1.57～2.55）が認められた。

また、Erikssonら<sup>10)</sup>のH<sub>2</sub>RAであるラニチジンとPPIであるオメプラゾールを比較したメタアナリシスでは、743名の胃潰瘍症例で、4週と8週時点での潰瘍治癒率を判断指標とした場合、4週における潰瘍治癒率の差は9.9%（95% CI：3.0～16.8, p＝0.05）（オメプラゾール68.7% 対 塩酸ラニチジン58.8%）、8週における潰瘍治癒率の差は6.7%（95% CI：1.2～12.2, p＝0.02）（オメプラゾール85.6% 対 塩酸ラニチジン78.9%）であり、PPIの方が優れていた。

さらに、Tunisら<sup>11)</sup>の18の研究から1,527名の症例を対象にしたメタアナリシスでは、ランソプラゾール（Lansoprazole）とH<sub>2</sub>RAが比較され、4週と8週の治癒率を判断指標とすると、4週：RR＝1.33（95% CI：1.19～1.49）、8週：RR＝1.12（95% CI：1.06～1.19）で、いずれもH<sub>2</sub>RAに対し、ランソプラゾールの方が治癒率が有意に高いことが示された。

さらに、Salasら<sup>12)</sup>は、胃潰瘍を対象とした16研究（4試験がPPIとプラセボ、9試験がPPIとラニチジン、3試験がランソプラゾール、パントプラゾール（Pantoprazole）、ラベプラゾールナトリウム（Sodium Rabeprazole）をオメプラゾールと比較）（4試験がPPIとプラセボ、9試験がPPIとラニチジン、3試験がランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾールナトリウムをオメプラゾールと比較）をまとめ、ラニチジンとランソプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール3薬の統合値による4週時点のリスク比は1.33（95% CI：1.24～1.42）であることを示した。また、個々の試験で、ラベプラゾールナトリウム、パントプラゾール、ランソプラゾールの方がオメプラゾールと比較して、より優れていることが示されていた。したがって、PPIは塩酸ラニチジンあるいはプラセボに比較し、治癒率が高いことが示された。

## (3) 出血性胃潰瘍に対する内視鏡的治療

Sacksら<sup>13)</sup>の1990年に発表されたメタアナリシスは25の論文を採用し、消化性潰瘍2,139例を対象にしたメタアナリシスであり、うち胃潰瘍は総数765例以上である。投薬その他の保存的治療と内視鏡的治療を比較した結果は消化性潰瘍全体としてしか報告さ

れていないが、出血の再発あるいは出血の持続を判断指標とした場合、何らかの内視鏡的治療を行った場合、Absolute Risk Reduction (ARR) は  $0.27 \pm 0.15$  (95% CI, Relative Risk Reductionは0.69) であり、外科手術に至ることを判断指標とした場合、ARRは  $0.16 \pm 0.05$ 、全体的死亡を判断指標とした場合、ARRは  $0.03 \pm 0.02$ であった。すなわち、出血性消化性潰瘍に対する内視鏡的治療は明らかに有効であることが示された。用いられた内視鏡的介入はさまざまで、Monopolar electrocoagulation, Bipolar electrocoagulation, Neodymium-YAG laser photocoagulation, エピネフリン (Epinephrine) 注入, アルコール注入, エピネフリン+ポリドカノール (Polidocanol) の注入などである。これら治療手技の間の差については明らかでなく、全体として有効であることが示されている。

Rollhauserら<sup>14)</sup>の2000年に発表されたメタアナリシスは、出血性胃潰瘍を対象に、アルコール (エタノール), エピネフリン, 硬化剤 (Sclerosant), トロンビン (Thrombin), フィブリン糊 (Fibrin glue), 単独および組み合わせ, Thermal, Laserなどの内視鏡的介入を投薬と保存的治療を対照に、再出血を判断指標として解析したものである。アルコール対対照 (4つのRCT, 総対象者数140名/139名) : ARR = 21% (95% CI : 4.5 ~ 38%), NNT (Number needed to treat) = 5 (3 ~ 22)。エピネフリン+硬化剤対対照 (6つのRCT, 総対象者数260名/237名) : ARR = 32% (95% CI : 21 ~ 42%), NNT = 3 (2 ~ 5)。Thermal, Laser治療についてもNNTはそれぞれ4 (3 ~ 5), 9 (5 ~ 86)。エピネフリン単独と何らかの硬化剤の組み合わせでは有意差なし。トロンビン, フィブリン糊はエピネフリンあるいはポリドカノールと有意差なし。ThermalとInjectionでは有意差なし。ThermalとInjectionの組み合わせはInjection単独と差がない。したがって、内視鏡的治療がいずれも出血性胃潰瘍に対して、有効であることを示している。

出血性胃潰瘍に対しては、アルコール, エピネフリン, 何らかの硬化剤の注入, 熱凝固, レーザー照射などのうち、いずれかを用いた内視鏡的治療により、ARR 20 ~ 30%程度、NNTにして3 ~ 5程度の治療効果が得られる。勧告のレベルはAである。どの手技が最も有効性が高いかは今後の検討課題である。

また、Gisbertら<sup>15)</sup>は、出血性消化性潰瘍を対象に7つの研究をまとめ、除菌治療を非除菌胃酸分泌抑制療法で維持療法を行うものと行わないものとを比較した。7つの試験 (578例) のメタアナリシスでは、除菌治療群の再出血率は2.9%で、非除菌療法で維持療法を行わない場合は20%であった (OR = 0.17, 95% CI : 0.10 ~ 0.32)。研究間の異質性は認められなかった。NNTは7 (95% CI : 5 ~ 11) であった。3つの研究 (470例) を対象にしたメタアナリシスでは、除菌治療群の再出血率は1.6%で、非除菌療法で維持療法を行った場合は5.6% (OR = 0.25, 95% CI : 0.08 ~ 0.76, NNT = 20, 95% CI : 12 ~ 100) であった。再出血時にNSAIDを服用していた例を除いた亜群解析では、除菌群での再出血は2.7% (最初のメタアナリシス), 0.78% (2つめのメタアナリシス) であった。除菌成功例のみでは、再出血率は1.1%で、NNTは7から6に低下した。いくつかの例では、*H. pylori*再感染が再出血の原因と思われた。除菌治療は抗分泌薬 (維持療法をする場合もしない場合も) の治療に比べ、再出血の防止効果が高いことが判明した。したがって、すべての消化性潰瘍患者は、*H. pylori*感染の検査を行い、陽性の場

合には、除菌を行うべきであると報告した。

Levineら<sup>16)</sup>は、出血性消化性潰瘍を対象に潰瘍の再出血、手術、死亡をアウトカムとしてH<sub>2</sub>RAの静脈内投与をプラセボと比較した。H<sub>2</sub>RAの静脈内投与は出血性十二指腸潰瘍に対しては、潰瘍の再出血、手術、死亡を変えなかった。出血性胃潰瘍に対しては、これらアウトカムにおいて、小さいが有意な減少が認められた。絶対リスク減少はそれぞれ、7.2%、6.7%、3.2%であった。したがって、H<sub>2</sub>RAの静脈内投与は出血性十二指腸潰瘍に対して効果がない。出血性胃潰瘍に対してはわずかなベネフィットがあるかもしれないが、PPIがより強い胃酸分泌抑制作用があることから、今後出血性潰瘍においてもより効果が高いかもしれないと報告した。

Gisbertら<sup>17)</sup>は、出血性消化性潰瘍を対象に、PPI（オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール）をH<sub>2</sub>RA（シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン）と比較した11試験をまとめた。持続性あるいは再発性出血がPPI治療群で6.7%（95% CI：4.9～8.6）、H<sub>2</sub>RA治療群で13.4%（95% CI：10.8～16）認められた（OR＝0.4、95% CI：0.27～0.59）（同質性試験カイ二乗検定18、P＝0.09）。手術は、PPI治療群で5.2%（95% CI：3.4～6.9）、H<sub>2</sub>RA治療群で6.9%（95% CI：4.9～8.9）認められた（OR＝0.7、95% CI：0.43～1.13）。それぞれ死亡率は、1.6%（95% CI：0.9～2.9）と2.2%（95% CI：1.3～3.7）であった（OR＝0.69、95% CI：0.31～1.57）。5試験では、ボラス注射の効果のみをみており、6%（95% CI：3.6～8.3）と8.1%（95% CI：5.3～10.9）であった（OR＝0.57、95% CI：0.31～1.05）。高リスク患者（Forrest I a、I bおよびII a）ではPPI治療群で13.2%（95% CI：7.9～8）、H<sub>2</sub>RA治療群で34.5%（27～42%）で持続性出血あるいは再発性出血が認められた（OR＝0.28、95% CI：0.16～0.48）。内視鏡治療を受けなかった群では、それぞれ4.3%（95% CI：2.7～6.7）と12%（95% CI：8.7～15）であった（OR＝0.24、95% CI：0.13～0.43）。内視鏡治療を受けた患者ではその差が縮まり、10.3%（95% CI：6.7～13.8）と15.2%（11.1～19.3%）であった（OR＝0.59、95% CI：0.36～0.97）。さらに、1つの外れ値の研究を除外すると、有意差は認められなかった。PPIはH<sub>2</sub>RAよりも、効果が高い。この差は、内視鏡治療を受けない場合により大きい。このベネフィットはForrest I a、I bまたはII aの患者で同様かまたはより高い。しかしながら、確実な結論を引き出すためには、データは不十分で、さらなる比較研究が必要であると報告した。したがって、この結果はステートメントには採用しなかった。

#### (4) NSAID投与患者における胃潰瘍発生の抑制

Kochら<sup>18)</sup>の1999年に発表されたメタアナリシスによれば、10件のRCTを対象にした解析により、NSAID投与を受けた患者に対して、ミソプロストール（Misoprostol）とプラセボ服薬を短期（2週以内）と長期（4週以上）でその効果を検討。判断基準は内視鏡で診断された胃潰瘍に基づき、発生率の差（Rate Difference, RD, プラセボ群での発生率－ミソプロストール群での発生率）、オッズ比（Odds Ratio, OR）、さらに、Number needed to treat（NNT）である。短期の効果はRD＝－13.3%（95% CI：－25.7%～－0.9%）、OR＝0.06（95% CI：0.03～0.15）長期の効果はRD＝－8.4%

(95% CI: -17.7%~1.0%), OR=0.29 (95% CI: 0.20~0.42) であり, 有意に胃潰瘍の発生が抑制された ( $p < 0.05$ )。NNTはベースラインのリスクにより異なるが, 3%で35, 40%で3であった。

さらに, Cochrane Libraryの33のRCTを対象としたメタアナリシス<sup>20)</sup>では, ミソプロストール400  $\mu\text{g}/\text{日}$ , 800  $\mu\text{g}/\text{日}$ , H<sub>2</sub>RA標準用量, 2倍用量, PPIとプラセボの比較が行われた。ミソプロストール800  $\mu\text{g}/\text{日}$  RR=0.18 (95% CI: 0.11~0.28), ミソプロストール400  $\mu\text{g}/\text{日}$  RR=0.38 (95% CI: 0.30~0.49), H<sub>2</sub>RAは標準用量では効果なし。2倍用量H<sub>2</sub>RA RR=0.44 (95% CI: 0.26~0.74) で, PPI RR=0.37 (95% CI: 0.27~0.51) であった。したがって, ミソプロストール800  $\mu\text{g}/\text{日}$ , 2倍用量H<sub>2</sub>RA, PPIはNSAIDの長期投与による胃潰瘍の発生を抑制することが示された。ミソプロストールが一番効果が高いが, ミソプロストール800  $\mu\text{g}/\text{日}$ では下痢または腹痛の副作用によるドロップアウトのリスクが高まる (RR=2.45; 95% CI: 2.09~2.88, RR=1.38; 95% CI: 1.17~1.63) ことも明らかとなった。

Rostomら<sup>20)</sup>は, その後, NSAID投与患者を対象に, 40件のRCTをまとめたメタアナリシスを行った。内視鏡的に確認された胃潰瘍の予防において, 800  $\mu\text{g}/\text{日}$ の方が400  $\mu\text{g}/\text{日}$ より優れていた (リスク比RR=0.17およびRR=0.39,  $p=0.0055$ )。PPIと2倍量のH<sub>2</sub>RAは十二指腸潰瘍と胃潰瘍の予防に効果があった (胃潰瘍に対してRR=0.44, 95% CI: 0.26~0.74およびRR=0.40, 95% CI: 0.32~0.51) そして, ミソプロストールより忍容性が高かったことを報告した。

Vergaraら<sup>21)</sup>は, NSAID投与患者における除菌治療を非除菌療法またはPPIと比較したRCT5件をまとめた。除菌群では34/459 (7.4%)の患者が消化性潰瘍を発症。対照群では64/480 (13.3%)。オッズ比は0.43 (95% CI: 0.20~0.93)。NSAID初回投与と患者ではオッズ比=0.26 (95% CI: 0.14~0.49)で効果が認められたが, すでに投与されていた患者では効果が認められなかった (オッズ比0.95, 95% CI: 0.53~1.72)。2試験385症例では除菌治療とPPIを比較。除菌群では5/196 (2.6%)が, PPI投与群では0/189 (0%)で消化性潰瘍を発症。オッズ比=7.43 (95% CI: 1.27~43.6)。除菌治療は全体としてNSAID投与患者で消化性潰瘍の発症を抑制し, 特にはじめて投与される患者では有効である。しかし, PPIの持続・併用投与よりは有効性が劣ると報告している。

## (5) その他

介入研究ではないが, Huangら<sup>22)</sup>は, 計25研究をまとめ消化性潰瘍のリスクファクターについて解析した。16の研究で, NSAID投与1625例で*H. pylori*陽性者は陰性者に比べ有意に消化性潰瘍が多かった (341/817[41.7%]対209/808 [25.9%], オッズ比=2.12 [95% CI: 1.68~2.67])。5つの比較研究では*H. pylori*感染の有無と関係なく, NSAID服用者は消化性潰瘍の発症率有意に高かった (138/385 [35.8%]) 対23/276 [8.3%])。 *H. pylori* negative陰性者でNSAID非服用者と比較すると, *H. pylori*陽性のNSAID服用者の消化性潰瘍発症リスク比=61.1 (95% CI: 9.98~373)であった。NSAID服用者では, NSAID服用によるリスク (オッズ比=19.4)に加えて*H. pylori*感