

study[pt] OR clinical trial OR cohort studies

#4 stomach ulcer/diet therapy

#5 ((#1 AND #2 AND #3) OR #4) AND 1965[PDAT]:2005[PDAT]

**医中誌Webによる検索**

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

#2 (食事療法/TH OR 食事療法/AL)

#3 #1 AND #2 AND (PT=会議録除く)

7) 入院期間

**PubMedによる検索**

#1 peptic ulcer hemorrhage OR bleeding ulcer OR (stomach ulcer AND hemorrhage)

#2 hospitaliz\* OR admission OR inpatient\*

#3 period OR interval OR days

#4 #1 AND #2 AND #3 AND 1965[PDAT]:2005[PDAT]

**医中誌Webによる検索**

#1 (消化管出血/TH OR 消化管出血/AL) OR (消化性潰瘍出血/TH OR 出血性潰瘍/AL) OR (消化性潰瘍出血/TH OR 胃十二指腸潰瘍出血/AL) OR (消化性潰瘍出血/TH OR 消化性潰瘍出血/AL)

#2 (入院期間/TH OR 入院期間/AL) OR (入院期間/TH OR 在院日数/AL) OR (入院期間/TH OR 入院日数/AL)

#3 #1 AND #2 AND (PT=会議録除く)

(7) EMR 後潰瘍

**PubMedによる検索**

#1 stomach ulcer OR peptic ulcer OR gastric ulcer

#2 "endoscopic mucosal resection" OR EMR

#3 #1 AND #2 AND 1965[PDAT]:2005[PDAT]

**医中誌Webによる検索**

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

#2 (内視鏡的粘膜切除術/TH OR 内視鏡的粘膜切除術/AL) OR (内視鏡的粘膜切除術/TH or EMR/AL)

#3 #1 AND #2

#4 (内視鏡的粘膜切除術/TH or EMR/AL) AND 後潰瘍/AL

#5 #3 or #4 AND (PT=会議録除く)

#6 #5 AND (CK=ヒト)

(8) 費用対効果分析

**PubMedによる検索**

#1 stomach ulcer/economics OR peptic ulcer/economics

#2 #1 AND 2002[PDAT]:2005[PDAT]

**医中誌Webによる検索**

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

#2 (費用効果分析/TH OR 費用効果/AL) OR (費用効果分析/TH OR 費用対効果/AL) OR (医療費/TH OR 医療費/AL) OR (費用効果分析/TH OR 費用効果分析/AL)

#3 #1 AND #2 AND (PT=会議録除く)

(9) メタアナリシス

**PubMedによる検索**

#1 stomach ulcer OR peptic ulcer OR gastric ulcer

#2 meta-analysis[pt] OR cochrane database syst rev[ta]

#3 #1 AND #2 AND 2002[PDAT]:2005[PDAT]

#### 医中誌Webによる検索

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

#2 (メタアナリシス/TH OR メタアナリシス/AL) OR (メタアナリシス/TH OR 臨床実験展望/AL) OR (メタアナリシス/TH OR メタ分析/AL)

#3 #1 AND #2

## 4 キーワードと検索式(PubMedおよび医中誌Webによる拡大検索)

### (1) 防御因子増強薬

#### PubMedによる検索

#1 stomach ulcer AND peptic ulcer AND gastric ulcer

#2 drug therapy, combination OR combinat \*

#3 anti-ulcer agents OR sodium azulenesulfonate OR ecabet OR gefarnate OR cetraxate OR sofalcone OR teprenone OR geranylgeranylacetone OR troxipide OR plaunotol OR benexate hydrochloride OR betadex OR polaprezinc OR irsogladine maleate OR rebamipide OR proamipide

#4 #1 AND #2 AND #3 AND 1980[PDAT]:2005[PDAT]

#### 医中誌Webによる検索

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

#2 (多剤併用療法/TH OR 多剤併用療法/AL) OR (併用療法/TH OR 併用療法/AL) OR 併用/AL

#3 ("Sodium Gualenate"/TH OR アズレンスルホン酸ナトリウム/AL)

#4 アルジオキサ/AL OR (Aldioxa/TH OR aldioxa/AL)

#5 (Ecabet/TH OR エカベトナトリウム/AL) OR (Ecabet/TH OR ecabet/AL) AND (Sodium/TH OR sodium/AL)

#6 (Gefarnate/TH OR ゲファルナート/AL) OR (Gefarnate/TH OR gefarnate/AL)

#7 (Cetraxate/TH OR 塩酸セトラキサート/AL) OR (Cetraxate/TH OR cetraxate/AL)

#8 (Sofalcone/TH OR ソファルコン/AL) OR (Sofalcone/TH OR sofalcone/AL)

#9 (Teprenone/TH OR テプレノン/AL) OR (Teprenone/TH OR teprenone/AL)

#10 (Troxipide/TH OR トロキシピド/AL) OR (Troxipide/TH OR troxipide/AL)

#11 (Plaunotol/TH OR ブラウノツール/AL) OR (Plaunotol/TH OR plaunotol/AL)

#12 塩酸ベネキサートベータデクス/AL OR (Benexate/TH OR benexate/AL)

#13 (Polaprezinc/TH OR ポラプレジンク/AL) OR (Polaprezinc/TH OR polaprezinc/AL)

#14 (irsogladine/TH OR マレイン酸イルソグラジン/AL) OR (Irsogladine/TH OR irsogladine/AL) AND (Maleates/TH OR maleate/AL)

#15 (Rebamipide/TH OR レバミピド/AL) OR (Rebamipide/TH OR rebamipide/AL) OR (Rebamipide/TH OR proamipide/AL)

#16 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15

#17 #1 AND #2 AND #16

#18 #17 AND (PT=会議録除く)

### (2) PPI

#### PubMedによる検索

#1 stomach ulcer OR peptic ulcer OR gastric ulcer

#2 proton pump OR omeprazole OR lansoprazole OR h2 receptor antagonist OR histamin h2 antagonist OR pirenzepine OR sucralfate

#3 pantoprazole OR esomeprazole

#4 #1 AND (#3 NOT #2) AND 1980[PDAT]:2005[PDAT]

**医中誌Webによる検索**

- #1 (胃潰瘍/TH OR 胃潰瘍/AL) OR (消化性潰瘍/TH OR 胃十二指腸潰瘍/AL) OR 胃・十二指腸潰瘍/AL OR (消化性潰瘍/TH OR 消化性潰瘍/AL)
- #2 (Esomeprazole/TH OR esomeprazole/AL) OR (Esomeprazole/TH OR エソメプラゾール/AL)
- #3 (Pantoprazole/TH OR pantoprazole/AL) OR (Pantoprazole/TH OR パントプラゾール/AL)
- #4 #1 AND (#2 OR #3)
- #5 ("Proton Pump Inhibitors"/TH OR プロトンポンプインヒビター/AL) OR プロトンポンプ阻害/AL OR ("Proton Pump"/TH OR プロトンポンプ/AL) OR (Omeprazole/ TH OR オメプラゾール/AL) OR (Lansoprazole/TH OR ランソプラゾール/AL) OR (Rabeprazole/TH OR ラベプラゾール/AL) OR H2-receptor/AL AND antagonist/AL OR (Histamine/TH OR Histamine/AL)
- #6 #4 NOT #5
- #7 #6 AND (PT= 症例報告除く)

(3) 維持療法

**PubMedによる検索**

2001年以前

- #1 stomach ulcer/prevention and control OR peptic ulcer/prevention and control
- #2 maintenance therapy OR recurrence
- #3 #1 AND #2 AND 1966[PDAT]:2001[PDAT]

2002年以降

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

(4) 二次除菌

**PubMedによる検索**

- #1 Helicobacter pylori AND eradication AND (second-line OR failure)
- #2 meta-analysis[pt] OR randomized controlled trial[pt]
- #3 #1 AND #2

(5) 出血性潰瘍内視鏡治療

**PubMedによる検索**

- #1 peptic ulcer hemorrhage OR bleeding ulcer OR gastrointestinal hemorrhage OR (stomach ulcer AND hemorrhage)
- #2 hemostasis, endoscopic OR endoscopy, gastrointestinal OR endoscopy
- #3 meta-analysis[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR multicenter study[pt] OR clinical trial OR cohort studies
- #4 #1 AND #2 AND #3 AND 2002[PDAT]:2005[PDAT]

**5 キーワードと検索式 (Cochrane Libraryによる検索)**

stomach ulcer, peptic ulcer, gastric ulcer を検索語とする。

All Fieldsを対象とするとノイズが多くなるため、Keywords, Abstract, Record Title を検索対象とした。また、検索年限は2005年までに公表されたものを検索対象とするため、2006年の1号までとし、結果として19件のレビューを抽出した。

## 6 文献採用基準

以下の基準に従って検索文献から一次選択を行った。

### 一般的文献採用基準

1. 研究デザインは同時対照 Concurrent controlsをおいたランダム化比較試験 Randomized controlled trial (RCT) 以上を原則とする（文献がない場合には非ランダム化同時比較試験も採用可能）。
2. 対象の胃潰瘍の診断は内視鏡により行われており，Malignancyは形態 and/or 生検により除外されている。
3. 十二指腸潰瘍合併例を対象として含まない。ただし，胃潰瘍と十二指腸潰瘍とを消化性潰瘍としてまとめて報告した文献でも胃潰瘍に関するデータを独立して示している場合にはその部分をエビデンスとして採用してよい。
4. 内視鏡的な治癒（S1またはS2）をアウトカムとしている。
5. 脱落例は有効症例数の20%以下，または Intention-to-treat analysis 治療企図試験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有りのものに限る）
7. 研究エントリー症例数は各群30例以上を目安とする。

これに加えそれぞれの担当部分によって，さらに条件を付加する。

たとえば「胃潰瘍初期治療」では，

8. NSAIDs投与例は含まない。（\*NSAID治療の場合には可）
  9. *H. pylori*除菌治療を行った研究は含まない。（\*除菌治療の場合には可）
- といった条件を設定し，それを文献採用基準として明記する。

# ガイドラインの評価

## 1 ガイドラインの評価

ガイドラインの質は、その作成方法と様式、検索と要約の方法、勧告の作成方法の面から評価される。以下、広く用いられている Shaneyfeltら<sup>4)</sup>の提唱するチェックリストを紹介する(表4)。

Shaneyfeltらの報告では、1985年から1997年に欧米で作成され発表された279の診療

表4 ガイドライン評価のチェックリスト

ガイドラインの作成法と様式について	
(1) ガイドラインの目的が明確に述べられている	yes/no
(2) ガイドラインの作成理由と基本原理、重要性が記載されている	yes/no
(3) ガイドラインの作成委員とその専門分野が記載されている	yes/no
(4) 対象となるテーマ(健康問題、医療技術など)が明確に定義されている	yes/no
(5) 対象となる患者集団が特定されている	yes/no
(6) 想定している読者、使用者が特定されている	yes/no
(7) 診断や治療、予防に関する選択肢が利用可能で主要なものを網羅している	yes/no
(8) 予期される健康上のアウトカムが記載されている	yes/no
(9) 作成したガイドラインの外部評価の結果が記載されている	yes/no
(10) 有効期限もしくは改定の予定を記載している	yes/no
エビデンスの検索・要約について	
(11) エビデンスの検索方法を明示している	yes/no
(12) どの時期(期間)のエビデンスを検索したのかを記載している	yes/no
(13) エビデンスを引用し、参考文献として列挙している	yes/no
(14) データを抽出した方法を示している	yes/no
(15) エビデンスのグレードのつけ方、分類方法を記載している	yes/no
(16) エビデンスや専門家の意見をフォーマルな方法で統合し、その方法を記している	yes/no
(17) 診療行為の利得と害を記載している	yes/no
(18) 利得と害が定量的に記載されている	yes/no
(19) 診療行為のコストへの影響が記載されている	yes/no
(20) コストが定量的に示されている	yes/no
勧告の作成方法について	
(21) 勧告を作成する際の価値判断が明示されている	yes/no
(22) 患者の意向が考慮されている	yes/no
(23) 勧告が具体的で、ガイドラインの目的に沿っている	yes/no
(24) 勧告がエビデンスの質に応じてグレードづけされている	yes/no
(25) 勧告が柔軟性のある内容となっている	yes/no

Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J: Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. JAMA, 281: 1900-5, 1999

ガイドラインの平均スコアは43.1% (25項目中10.77) であったという。今回作成された本ガイドラインは80% (25項目中20項目) を満たすので、質の高いガイドラインといえる。

ガイドラインの有効性は、実際に用いた結果、①医師の診療行為が改善したかどうか、または、②患者の健康アウトカムが改善したかどうか、という点から評価される。同一施設でガイドライン導入前と導入後と比較する歴史対照を用いたランダム化比較試験(RCT)か、複数の施設でガイドライン導入施設と非導入施設を比較する、ランダム化あるいは非ランダム化比較試験で評価される。

## 2 AGREEによるガイドライン評価

ガイドラインの評価基準としてAGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) が登場した。AGREE<sup>5)</sup>は診療ガイドライン評価の国際的統一基準をめざして、2001年にThe AGREE Collaboration<sup>6)</sup>により作成された。その使用者として、行政官、ガイドライン作成者、その利用者などを想定している。ガイドラインの質を評価する際に、6領域、23項目について、4：強く賛成する、3：賛成する、2：反対する、1：強く反対する、の4段階で評価し、領域ごとに標準化領域スコア(%)を算出する。スコアの算出にあたっては、複数の評価者の平均値を用いることができる。各領域は独立しており、各領域のスコアを統合するスコアを用いてはならない。ガイドライン全般の評価は、それぞれの領域のスコアに基づいて、4：強く推奨される、3：推奨される(条件付きあるいは改変して)、2：推奨されない、1：どちらでもない、の基準で行われる。

6領域と23項目は表5に示す。作成委員11名により本診療ガイドラインに対する評価を行った。

表5 AGREEによるガイドライン評価

1) 対象と目的
1) ガイドラインの全般的目的が特異的に述べられている
2) ガイドラインの対象となる臨床的問題が特異的に述べられている
3) ガイドラインの適用が想定される患者が特異的に述べられている
2) 利害関係者の参加
4) ガイドライン作成グループは関連したすべての職業グループからの参加者を含んでいる
5) 患者の見方や嗜好が調査されている
6) ガイドラインの標的となる使用者が明確に定義されている
7) ガイドラインは標的となる使用者の間で試験的に使用されている
3) 作成の厳格さ
8) エビデンスの検索に系統的な方法が用いられている
9) エビデンスの選択基準が明確に述べられている
10) 勧告を作成する方法が明確に述べられている
11) 勧告を作成する際に保健上の利益、副作用、リスクが考慮されている

4) 明確さと提示の方法

- 12) 勧告とそれを支持するエビデンスのつながりが明確である
- 13) ガイドラインは出版前に外部専門家によるレビューが行われている
- 14) ガイドライン改定の手順が述べられている
- 15) 勧告は特異的で不明瞭な点がない
- 16) 病態への対処法の異なる選択肢が明確に述べられている
- 17) 重要な勧告が容易にみつげられる
- 18) ガイドライン適用のための手段がサポートされている

5) 適用可能性

- 19) 勧告を適用する際に問題となりうる機構上のバリアーが議論されている
- 20) 勧告を適用する際の想定される費用が考慮されている
- 21) モニタリングと監査のための主要な評価基準が提供されている

6) 編集の独立性

- 22) ガイドライン作成は資金提供者から独立している
- 23) ガイドライン作成者の“利害の衝突”が記録されている

以上の各項目の評価から各領域の標準化領域スコア (%) を算出すると次のようになる。

- 1. 対象と目的 : 89%
- 2. 利害関係者の参加 : 52%
- 3. 作成の厳格さ : 94%
- 4. 明確さと提示の方法 : 71%
- 5. 適用可能性 : 56%
- 6. 編集の独立性 : 61%

以上より、全体としての評価は「強く推奨される」に分類できると考える。

3

Conference on Guideline Standardization (COGS) に基づく評価

COGSは国際的に構成されたガイドライン標準化 (COGS) に関する会議が発表した、診療ガイドライン作成のためのガイダンスである<sup>7)</sup>。コンセンサス形成法の一つであるDelphi法により、22名の診療ガイドライン開発関係者のコンセンサスが形成された以下に示す18項目の主題がチェックリストとして選択された。COGSの各項目は「…しなさい」という表現になっているが、それが実際に十分実行され、結果として、診療ガイドラインに反映され、「その項目が実現されているかどうか」を下記に示す5段階で評価した。13人の評価者の評価を集計して、各項目について中央値と範囲を算出し、さらに全項目の中央値と範囲を算出した。各項目のカッコ内に集計結果を示す。

表6 5段階評価スコア

1	まったくそう思わない
2	あまりそうは思わない
3	まあそう思う
4	そう思う
5	強くそう思う
0	よく分からない

表7 診療ガイドラインを報告するためのCOGSチェックリスト

<b>1. 概要</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドラインの発行日、状態（オリジナル、修正、更新）と印刷物および電子ソースについて記述した構造化抄録を提供しなさい。</li> </ul>	[5, 2~5]
<b>2. 焦点</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドラインが対処する主要疾患/状態と介入/サービス/技術を記述しなさい。</li> <li>作成中に考慮された、替わりとなる他の予防的、診断的あるいは治療的介入があったらそれらをどのようなものであれ、示しなさい。</li> </ul>	[5, 3~5] [4, 1~5]
<b>3. 目標</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドラインに従うことにより、達成されると思われる目標を、この主題に関するガイドラインの作成のための理論的根拠も含めて記載しなさい。</li> </ul>	[5, 3~5]
<b>4. ユーザ/セッティング</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドラインの意図されたユーザ（例えば医療提供者のタイプ、患者）と意図しているガイドラインが使用されるセッティングを記載しなさい。</li> </ul>	[4, 3~5]
<b>5. 目標集団</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドライン勧告が適用される患者集団を記載し、どんな除外基準であれリストアップしなさい。</li> </ul>	[4, 2~5]
<b>6. 開発者</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドライン作成に責任がある組織とガイドライン作成にかかわった個人の名前/資格/利害の対立の可能性を明記しなさい。</li> </ul>	[3, 1~5]
<b>7. 資金提供ソース/スポンサー</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>資金提供ソース/スポンサーの身元を明記して、ガイドラインの作成および/または報告におけるその役割を記載しなさい。</li> <li>利害の対立の可能性を開示しなさい。</li> </ul>	[4, 0~5] [2, 0~5]
<b>8. エビデンスの収集</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>日付の範囲、検索されたデータベース、そして、引き出されたエビデンスの選択に用いられた基準など、科学文献を検索するのに用いられた方法を記載しなさい。</li> </ul>	[5, 4~5]
<b>9. 勧告類別判定基準</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>勧告を支持するエビデンスの質を評価するのに用いられる判定基準と、勧告の強さを記載するためのシステムを記載しなさい。</li> <li>勧告の強さは、勧告遵守に対する重要性を伝達し、エビデンスの質と予想される便益と害の大きさの両者に基づく。</li> </ul>	[5, 4~5] [4, 2~5]
<b>10. エビデンスを統合する方法</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>エビデンスが勧告をつくるのにどのように用いられたかについて（例えばエビデンステーブル、メタアナリシス、決断分析）記述しなさい。</li> </ul>	[4, 4~5]



<b>11. 発行前のレビュー</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドライン開発者が発行の前にどのようにガイドラインをレビューしておよび/または検証したかについて記述しなさい。</li> </ul>	[4, 2~5]
<b>12. 改定の計画</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドラインを改定する計画があるか否か、もし適用可能であれば、このバージョンのガイドラインの有効期限を明記しなさい。</li> </ul>	[3, 2~5]
<b>13. 定義</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>誤解を受けるかもしれないガイドラインの適用を正すために、なじみの無い語句と重要な語句を定義しなさい。</li> </ul>	[4, 2~5]
<b>14. 勧告と理論的根拠</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>推奨される行動を正確に、そして、それを実行する特異的な状況を述べなさい。</li> </ul>	[4, 4~5]
<ul style="list-style-type: none"> <li>勧告とそれを支持するエビデンスとのつながりを記載することによって、各々の勧告を正当化しなさい。</li> </ul>	[4, 4~5]
<ul style="list-style-type: none"> <li>エビデンスと勧告の強さ（9で記載される判定基準に基づく）の質（レベル）を示しなさい。</li> </ul>	[5, 4~5]
<b>15. 潜在的便益と害</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドライン勧告の実行と関連する予想される便益と潜在的危険を記載しなさい。</li> </ul>	[3, 0~5]
<b>16. 患者の嗜好</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>勧告が個人的選択または価値にかなりの要素を含むとき、患者の嗜好の役割を記載しなさい。</li> </ul>	[2, 0~4]
<b>17. アルゴリズム</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドラインによって記載される臨床的ケアにおけるステージと決断のグラフィカルな説明を（それが適切なとき）提供しなさい。</li> </ul>	[4, 3~5]
<b>18. 実施（導入）における考慮</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>勧告の適用に予想される障害を記載しなさい。</li> </ul>	[3, 1~5]
<ul style="list-style-type: none"> <li>実施を促進することを目的とする医療提供者または患者のための補助的文書への言及を提供しなさい。</li> </ul>	[4, 2~5]
<ul style="list-style-type: none"> <li>ガイドラインが導入される時、医療ケアにおける変更の測定のための調査判定基準を提案しなさい。</li> </ul>	[2, 1~5]

以上より、全体の評価は各項目について、中央値4、範囲2から5であり、高い評価を得た。





故 太田慎一 埼玉医科大学教授

太田慎一教授は、本研究班の一員として胃潰瘍診療ガイドラインの改定など、本研究に多大なご尽力を賜っていましたが、昨年6月に急逝されました。

ここにご家族のお許しをえて御遺影を掲げ、先生のご尽力に感謝するとともに、研究班を代表してご冥福をお祈り申し上げます。

# 分 担 研 究

## 胃潰瘍診療ガイドラインの適用と評価に関する研究 -治療の医療経済学的評価-

分担研究者 井口 秀人 神戸大学医学部消化器内科 特務教授

### 研究要旨：

胃潰瘍の診療は、その頻度の高さに鑑みて医療費全体に及ぼす影響は大きく、その費用対効果に関する配慮は不可欠である。このような医療経済学的な見地から、平成15年に発刊した「胃潰瘍診療ガイドライン」の見直し、再評価を行った。その結果、胃潰瘍治療における医療経済的評価として、

- 1) H. pylori 陽性胃潰瘍における除菌療法と除菌によらない従来治療の比較、
  - 2) H. pylori 感染診断、
  - 3) H2RAによる維持療法と間欠療法の比較、
  - 4) NSAID継続投与が必要な場合におけるPG製剤予防投与、
  - 5) NSAID胃潰瘍の初期治療、
  - 6) 非選択的NSAIDと選択的COX-2阻害薬の比較、
- の各項目について検討が可能であった。

### A. 研究目的

近年の医療費の高騰は世界共通の問題であり、我が国も例外ではない。

このような状況の中、一定の資源（医療費）のもとでより良い医療を行う。すなわち医療の効率に配慮することが重要となっている。胃潰瘍の診療は、その頻度の高さに鑑みて医療費全体に及ぼす影響は大きく、その費用対効果に関する配慮は不可欠である。このような医療経済学的な見地から、平成15年に発刊した「胃潰瘍診療ガイドライン」の見直し、再評価を行い、「胃潰瘍診療ガイドラインの適応と評価に関する研究」の分担として、科学的根拠に基づいて胃潰瘍治療の医療経済学的研究を行い、必要に応じてステートメントの改訂を行うことを目的にする。

### B. 研究方法

データベース・文献検索：英文誌はPubMed、和文誌は医学中央雑誌にて2005年末までの胃潰瘍治療と費用対効果に関する文献検索を行った。その結果、英文誌59編、邦文誌43編が検索され、本研究と直接関係がないものあるいはエビデンスレベルが低いものを除外し、英文誌除外し、英文誌21編、邦文誌7編が検討の対象として採用された。臨床経済学的研究は、倫理的問題や長期間の観察を必要とすること、間接費用や便益などの実測が困難であることなどの理由から、効果や費用の推定のすべてを単一の実験研究の中で行うことは困難であり、通常、治療効果等はランダム化比較試験(RCT)など、できる限りバイアスの少ない情報源やメタアナリシスにより推定し、決断分析モデルなどの手法を用いて複数の臨床的エビデンスを統合して遂行されることが一般的である。

したがって文献の批判的吟味にあたっては、実験研究や観察研究とは異なった観点よりなされる必要がある。よって勧告のグレードについては、実験研究や観察研究のみを念頭においた機械的なグレードづけは不可能であり、臨床経済学的研究の評価のためのガイドラインによる批判的吟味に加え、臨床的有効性の大きさや臨床上の適応性などの要素を勘案して総合的に判断することが妥当と考えられた。現在、公的機関としては、Center of Evidence-Based Medicine の Levels of Evidence and Grades of Recommendations に経済学的研究に関するエビデンスのレベルと勧告のグレードづけについての水準表が、臨床試験のためのそれと並列して公表されており ([http://www.cebm.net/level\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/level_of_evidence.asp))、今回の勧告はその水準表に従った。さらに臨床経済学的研究の特徴として、特に費用分析については固有の社会・医療制度に依存する面が大きく、諸外国における研究の結論をわが国に適応する際には注意が必要であり、外国における研究しか存在しない場合には、わが国の医療事情を考慮して expert opinion により現時点での日本におけるグレードづけを行った。

(倫理面への配慮)

当研究においては公開されたデータベースを用いて文献の収集を行っており倫理上の問題はないものと考えられた。また、得られた文献すべてにおいて倫理上の問題を含んだものは見られなかった。

### C. 研究結果

上記の手法により、以下の6つのステー

トメントを抽出出来た。

(1) H. pylori 陽性胃潰瘍において、除菌療法は除菌によらない従来治療より効果が高久、医療費はていごととなり、費用対効果に優れる。3剤併用療法は2剤併用療法より費用対効果に優れる。したがって、H. pylori 陽性胃潰瘍では3剤併用療法による除菌療法を行うことが強く進められる。

(グレードA、レベルI)

(2) H. pylori 診断について以下のストラテジーで行うことが費用対効果が高久、強く勧められる。(グレードA、レベル：海外・なし 日本・I)

1. 近い過去に潰瘍が診断されている場合、単独検査では尿素呼気試験(UBT)を行う。

2. 新たに施行した内視鏡で潰瘍が診断され、H. pylori 診断目的以外に生検が不要の場合は迅速ウレアーゼ法(RUT)を行い、陰性の場合にはUBTを行う。

3. 新たに施行した内視鏡で潰瘍が診断され、H. pylori 診断目的以外に生検が必要な場合は、鏡検法を行い、陰性の場合にはUBTを行う。鏡検法の性能が十分でない施設では、代わりにRUT、培養法や抗体法を用いる。

4. 除菌後診断(除菌判定)についてはUBTを行う。

(3) H<sub>2</sub>受容体拮抗薬(H<sub>2</sub>RA)であるシメチジンによる維持療法は潰瘍治癒後2年間までは間欠療法と比べて効果が高久、直接医療費はほぼ同額で、間接医療費はより低額となり費用対効果に優れる。わが国における臨床試験の成績、医療費を考慮すると、わが国においても海外における当該研究と同様の結果が得られる化膿性が高いと考えられ、現時点

においてわが国では除菌治療の適応がない場合および除菌不成功例において急性期治療後の一定期間、H2RAによる維持療法を行うことが勧められる。(グレードB、レベル：海外・I 日本・VI)

(4) 費用対効果の観点から、消化管合併症の高リスク群(消化管合併症の既往を持つ、または高齢)の間接リウマチ患者においてNSAID継続投与が必要な場合に、ミソプロストールを予防投与する。(グレードC2、レベル：海外・I 日本・IV)

(5) 費用対効果の観点から、NSAID胃潰瘍の初期治療においてミソプロストール、ラニチジンよりもオメプラゾールを投与する。(グレードC2、レベル：海外I・日本なし)

(6) 費用対効果の観点から、NSAID継続投与が必要な消化管合併症の高リスク群の患者の選択的COX-2阻害薬を投与する。(グレードC2、レベル：海外I・日本なし)

これら6つのステートメントのうち、(4)(5)(6)に関しては、わが国においては根拠として十分な臨床試験の成績が未だ存在せず、現時点では行うように推奨できない。

#### D. 考察

今回の研究において新たに加えられたステートメントは上記(3)に掲げるH. pylori診断についての費用対効果のストラテジーに関するものである。その他5項目のステートメントは初犯のステートメントを概ね追認したものである。

#### E. 健康危険情報

特記事項なし。

#### F. 研究発表

1. 論文発表：未
2. 学会発表：未

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

- I. 特許取得 なし。

## 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認知度を対面調査した結果、認知度と有用性は十分なものとは言えず、さらなる普及と改善へ向けて、今後の対策が必要と思われた。また、胃潰瘍初期治療の中で除菌治療後の胃潰瘍治療に関する文献を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

1) 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）が一般の胃潰瘍診療に有用性を示しているか否かを検討しその問題点を明らかにすること、および、2) 分担研究者として胃潰瘍に対する *H. pylori* 除菌後の潰瘍治療についてエビデンスを集約し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

1) 一般医家 100 名を対象として、ガイドライン自体の認知度・ガイドラインによる診療の変化について対面調査によるアンケート（無記名）を行った。

2) 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）

事前に、アンケート結果の集計に関する口頭同意を得た後、アンケートを施行したが、無記名であり倫理面での問題はないと思われる。

### C. 研究結果と考察

1) ガイドラインの認知度および有用性について

・対象とした一般医家の背景について

20 歳代から 70 歳代で 40 および 50 歳代が 70% で、消化器領域の専門家は 56 名、無床診療所勤務者（開業医）が 63 名であり、大学病院勤務者は 2 名のみであった。しかし最近 1 年間に胃潰瘍患者を診察したものは 98 名で、専門でなくても胃潰瘍診療に携わる医師が多かった。

・認知度について

「ガイドラインの出版」および「ホームページの存在」を知っていたものは、各 55% および 12% のみであった。

「ガイドライン」を読んだものは 68 名であったが、半数以上はフローチャートのみで、本文を読んだものは 23 名のみであった。

・診療への影響について

「ガイドライン」により胃潰瘍の診療が変化したものは 52 名で、胃潰瘍に対する *H. pylori* の除菌治療を最優先するもの（70% から 90% へ）、非除菌治療や NSAID 胃潰瘍に対する治療および予防においてプロトンポンプ阻害剤を優先するものが増加していた。

以上の結果、開業医師を中心とする無床診療所勤務医においては出版物を読む機会が少ないためにガイドライン自体の認知度が十分でないがフロ



一チャートによる認知が優先されていた。ガイドラインによる診療の変化については、胃潰瘍に対する *H. pylori* の除菌治療が普及し、NSAID 潰瘍に対するプロトンポンプ阻害剤の重要性が認知されていた。今後、多施設における本ガイドラインに沿った診療と従来の診療に関して、胃潰瘍の再発状況・コスト・患者満足度を比較検討し、その有用性と問題点を抽出することが必要と思われた。

## 2) 胃潰瘍初期治療における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、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>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すると、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. Pharmacol. Ther. 17: 111-117,2003.

## 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 高橋 信一 杏林大学医学部第三内科教授

**研究要旨：**2003年に策定されたEBM(Evidence-based medicine)に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの改訂を行うことを目的として、特に *H. pylori* 除菌療法によらない通常の胃潰瘍初期治療に関する国内外の文献を追試可能な一定の手法を用いて再検索し、集められた文献の科学的根拠の妥当性を一定の基準に従って評価し、それらによりガイドライン案としてのステートメントを作成した。また防御因子増強薬の作用点を明らかにするため胃潰瘍の発症機序についての実験を行った。

### A. 研究目的

我が国において診療頻度の高い胃潰瘍の診療ガイドラインが2003年に発表され、科学的根拠に基づく治療のフローチャートが初めて示され、その後の胃潰瘍の診療に大きな影響を与えた。今回、本ガイドラインを改訂する目的で新たに発表された国内外の文献を一定の手法で検索し、採択基準にあった文献につきその科学的根拠の妥当性を評価し、それに基づきガイドライン(案)を作成した。また防御因子増強薬の作用点を明らかにするため、最大の胃潰瘍発症因子である *H. pylori* の細胞障害（アポトーシス）とそれに対する troxipide の効果について検討した。

### B. 研究方法

*H. pylori* 除菌療法によらない通常の胃潰瘍初期治療に関して、今回のガイドライン改訂にあたって再設定された検索式によって検索された文献のうち、一定の基準(表1)を満たすレベル I、II、IIIの文献を採択し検討した。

薬剤はプロトンポンプ阻害薬、 $H_2$  受容体拮抗薬、選択的ムスカリン受容体拮抗薬、防御因子増強薬などに分け、各薬剤群とプラセボとの比較のみならず、同一薬剤群内での比較や各薬剤群間における比較も行った。また、酸分泌抑制薬(プロトンポンプ阻害薬および  $H_2$  受容体拮抗薬)については防御因子増強薬との併用投与に関する検討も行った。

《表1 文献採択基準》

- ① 研究デザインは同時対照(Concurrent controls)をおいたランダム化対照試験(Randomized controlled trial: RCT)以上を原則とする。
- ② 胃潰瘍の診断は内視鏡によって行なわれており、悪性は除外されている。
- ③ 65歳以上、術後残胃など対象とした研究や十二指腸潰瘍合併例、NSAID投与例、*H. pylori* 除菌治療例などを含んだ研究は省く。
- ④ 治療開始後6~12週間での内視鏡的な治療(S1またはS2)をアウトカムとしている。
- ⑤ 脱落例は有効症例数の20%以下、または治療企図試験(Intention-to-treat analysis)で脱落例は無効例として扱っている。
- ⑥ 論文言語は英語と日本語とする(独語、仏語文献は英文抄録があるものに限る)。
- ⑦ 研究エントリー症例数は各群30例以上を目安とする。

(倫理面への配慮)

今回の研究はすでに他の研究機関から発表された論文に対する再評価が中心となり具体的な研究対象者が設定されていないため、研究対象者に対する不利益などの諸問題は生じない。しかし、文献の採用に当たっては倫理面の配慮がなされている論文を選択するのみならずガイドラインの策定にあたっては人権擁護に十分に配慮するよう心掛けた。

また *H. pylori* の細胞障害実験については、

モルモット胃上皮細胞を寺野らの方法にて培養し、以下の6つの条件にてアポトーシスの出現率を比較した。すなわち A 群；対照，B 群；troxipide 投与群，C 群；超音波破碎 *H. pylori* 上清投与群，D 群；*H. pylori* 生菌投与群，E 群；超音波破碎 *H. pylori* 上清 + troxipide 投与群，F 群；*H. pylori* 生菌 + troxipide 投与群である。アポトーシスはフローサイトメーターにて検出し、正常細胞数に対する割合で表した。

## C. 研究結果

I. プロトンポンプ阻害薬(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、パントプラゾール)

### (1) 潰瘍治癒率比較

#### <1>プラセボとの比較

プロトンポンプ阻害薬が有意に潰瘍治癒率が高い。

#### <2>プロトンポンプ阻害薬間での比較

オメプラゾールとラベプラゾールナトリウム、パントプラゾールとの間には潰瘍治癒率に差はみられない。ランソプラゾールに関しては他剤と差があるという報告はない。

#### <3> $H_2$ 受容体拮抗薬との比較

プロトンポンプ阻害薬が  $H_2$  受容体拮抗薬より潰瘍治癒率が高いという報告と、差がみられないという報告とがあるが、メタアナリシスでは  $H_2$  受容体拮抗薬よりプロトンポンプ阻害薬の方が有意に潰瘍治癒率が高いと結論されている。長期投与では両者の間に差がみられなくなるが、投与初期にはプロトンポンプ阻害薬の方が潰瘍治療率が高いという報告があり、これはプロトンポンプ阻害薬によって速やかに潰瘍治癒が得られるという特性を表している。

#### <4>防御因子増強薬との併用投与

胃潰瘍治癒効果に関するエビデンスはない。

### (2) 投与量と投与期間等に関する補足

各薬剤とも常用量(保険適用量)、8週間投与で高い潰瘍治癒率が得られる。尚、パントプラゾールは国内で販売されておらず使用できない。

II.  $H_2$  受容体拮抗薬(シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、塩酸ロキサチジンアセタート、ニザチジン、ラフチジン)

### (1) 潰瘍治癒率比較

#### A) 1日2~4回投与

##### <1>プラセボとの比較

$H_2$  受容体拮抗薬が有意に潰瘍治癒率が高い。

##### <2> $H_2$ 受容体拮抗薬間での比較

$H_2$  受容体拮抗薬間では潰瘍治癒率に差はみられない。

##### <3>防御因子増強薬との併用投与

シメチジンとエグアレンナトリウムとの併用、シメチジンとエカベトナトリウムとの併用では防御因子増強薬による潰瘍治癒の上乗せ効果があるが、シメチジンとソファルコンの併用、ラニチジンとスクラルファートの併用、 $H_2$  受容体拮抗薬とレバミピドの併用では上乗せ効果はない。 $H_2$  受容体拮抗薬またはシメチジンとテプレノンの併用では上乗せ効果は相反する。

#### B) 1日1回就寝前投与

##### <1>プラセボとの比較

$H_2$  受容体拮抗薬が有意に潰瘍治癒率が高い。

##### <2> $H_2$ 受容体拮抗薬間での比較

$H_2$  受容体拮抗薬間では潰瘍治癒率に差はみられない。

### (2) 投与量と投与期間に関する補足

各薬剤とも常用量(保険適用量)、8週間投与で高い潰瘍治癒率が得られる。

III. 選択的ムスカリン受容体拮抗薬(塩酸ピレンゼピン)

### (1) 潰瘍治癒率比較

低用量(50mg/日)ではプラセボとの間には潰瘍治癒率に差はみられないが、常用量(100mg/日)ではシメチジンやエンプロスチルとほぼ同等の効果を示す。

### (2) 投与量と投与期間に関する補足

投与量は常用量(保険適用量)。8週間投与と比較して12週間投与でより高い潰瘍治癒率を期待できる。

IV. 防御因子増強薬

酸分泌抑制薬との比較では、一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミソプロストール、エンプロスチル)が単剤で  $H_2$  受容体拮抗薬もしくは選択的ムスカリン受容体拮抗薬と同等の効果を有するというエビデンスが示されているのみで、その他の防御因子増強薬に関しては、胃潰瘍治癒効果に関するエビデンス自体は存在するものの酸分泌抑制薬と同様の効果を有するというエビデンスは示されていない。

#### 1) 一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミソプロストール、エンプロスチル)

##### i) スクラルファート

(1) 潰瘍治癒率比較

<1>プラセボとの比較

スクラルファート(3.6g/日)が有意に潰瘍治癒率が高い。

<2>H<sub>2</sub>受容体拮抗薬との比較

スクラルファート(3.6~4g/日)は、シメチジンや塩酸ラニチジンとの間には潰瘍治癒率に差はみられない。

(2) 投与量と投与期間に関する補足

保険適用量は3~3.6g/日である。8週間投与と比較して12週間投与でより高い潰瘍治癒率を期待できる。

ii) ミソプロストール

(1) 潰瘍治癒率比較

<1>プラセボとの比較

ミソプロストールの低用量(400μg/日)の長期投与によって潰瘍治癒率に差が現れてくるという報告もあるが、差がまったくないという報告もあり一定しない。

<2>H<sub>2</sub>受容体拮抗薬との比較

ミソプロストールは、シメチジンや塩酸ラニチジンとの間には潰瘍治癒率に差はみられない。

(2) 投与量と投与期間に関する補足

投与量は常用量(保険適用量)。8週間投与と比較して12週間投与でより高い潰瘍治癒率を期待できる。

iii) エンプロステル

(1) 潰瘍治癒率比較

<1>プラセボとの比較

エンプロステル(35~140μg/日)が有意に潰瘍治癒率が高い。

<2>H<sub>2</sub>受容体拮抗薬との比較

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

<3>選択的ムスカリン受容体拮抗薬との比較

エンプロステルは、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。

(2) 投与量と投与期間に関する補足

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

2) その他の防御因子増強薬

(1) 潰瘍治癒率比較

<1>プラセボとの比較

胃潰瘍治癒効果に関するエビデンスに乏しい。

<2>H<sub>2</sub>受容体拮抗薬との比較

ゲファルナートは、シメチジン、ファモチジン、塩酸ラニチジンよりも潰瘍治癒率

が低い。

<3>選択的ムスカリン受容体拮抗薬との比較

ゲファルナートは、塩酸ピレンゼピンよりも潰瘍治癒率が低い。

<4>防御因子増強薬同士での比較

①ゲファルナートはソファルコンやマレイン酸イルソグラジンよりも潰瘍治癒率が低い。

②塩酸セトラキサートはレバミピド、ポラプレジック、ミソプロストール、エンプロステルよりも潰瘍治癒率は低いが、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。テプレノンとプログルミドとの間には潰瘍治癒率に差はみられない。

以上より、*H. pylori*除菌治療によらない通常の胃潰瘍初期治療において、高い潰瘍治癒率と速やかな潰瘍治癒が期待できるという点でプロトンポンプ阻害薬(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、パントプラゾール)を第一選択とすることが強く勧められる(グレードA、レベルI)。

プロトンポンプ阻害薬を投与できない場合には、まずH<sub>2</sub>受容体拮抗薬(シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、塩酸ロキサチジンアセタート、ニザチジン、ラフチジン)を投与することが強く勧められる(グレードA、レベルII)。

次に選択的ムスカリン受容体拮抗薬(塩酸ピレンゼピン)もしくは一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミソプロストール、エンプロステル)を選択することが勧められる(グレードB、レベルII)。

一部の防御因子増強薬(スクラルファート、ミソプロストール、エンプロステル)を除くその他の防御因子増強薬には、単剤投与における胃潰瘍治癒効果に関するエビデンスは存在するものの、酸分泌抑制薬と同等の胃潰瘍治癒効果を期待できないので、単剤では第一選択薬として勧められない(グレードC)。但し、前述のいずれの薬剤も投与できない場合はその限りではない。

また、プロトンポンプ阻害薬と防御因子増強薬との併用療法に関しては、胃潰瘍治癒効果がプロトンポンプ阻害薬の単剤投与を上回るというエビデンスはなく、現時点では勧められない。H<sub>2</sub>受容体拮抗薬と防御因子増強薬との併用療法に関しても、エビデンスは十分