

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C)。

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。

V. *H. pylori* と troxipide の検討

アポトーシスの出現率は A 群 : $12.6 \pm 0.4\%$ (平均値 \pm SE), B 群 : 12.3 ± 0.6 , C 群 : 22.1 ± 1.0 , D 群 : 22.9 ± 1.4 , E 群 : 18.8 ± 0.5 , F 群 : 17.7 ± 0.5 であり, troxipide を投与した E 群, F 群で C 群, D 群に比べ有意に低率であった。すなわち防御因子増強薬の一つで抗ウレアーゼ活性を有する troxipide が, *H. pylori* の細胞障害性を抑制する事が示された。

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、国内の報告が少ないため外国の成績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、我々の基礎的検討からもその有用性が示されたが、コンピューターによる文献検索が困難な古い年代の報告が存在する、文献採択基準をみたら質の高い報告が少ない、今後新たに多数のエビデンスが発表される可能性は低いなどの理由から、防御因子増強薬に関する更なる評価は困難と思われる。

胃潰瘍診療ガイドラインの適用と評価に関する研究 一次除菌治療、除菌不適合

分担研究者 高木敦司 東海大学医学部内科学系総合内科 教授

研究要旨

科学的根拠に基づく胃潰瘍診療のための *Helicobacter pylori* 除菌レジメンに関して、1次除菌レジメンに関する文献が一定の検索式で 2002 年以降の論文検索がされた。その結果、欧文論文 104 編、および 5 編の国内雑誌の論文が見出された。そのうち、無作為化比較試験 (RCT) の論文は 25 編であった。そのうち、16 論文がレジメンに関するものであり、そのうち、4 編とプロトンポンプ阻害薬の対比のシステマティック・レビュー1 編を採用し、海外の成績と日本の成績を分けてまとめた。

A. 研究目的

胃潰瘍の主な成因は *Helicobacter pylori* 感染と NSAID である。科学的根拠に基づく胃潰瘍の診療ガイドラインの策定がなされ、ガイドラインが公表されている。前回検討された論文以降（2002 年）に、新しいプロトンポンプ阻害薬を用いた除菌療法や新しいレジメンが報告されているために、新たに発表された論文を検索し、ガイドラインの改定をする目的で 2002 年以降の胃潰瘍の除菌レジメンの報告を検索した。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

今回の研究はすでに他の研究機関から公表された論文に対する再評価が中心であるため、研究対象者に対する不利益などの諸問題は生じない。しかしながら論文の採用に

あたっては倫理面の配慮がされている論文を選択し、ガイドラインの策定にあたっては人権擁護に十分配慮するよう心がけた。

C. 研究結果

除菌レジメンに関する文献が一定の検索式で 2002 年以降の論文検索がされた。その結果、昨年度の分とあわせて欧文論文 104 編、および 5 編の国内雑誌の論文が見出された。そのうち、無作為化比較試験 (RCT) の論文は 25 編であった。そのうち、16 論文がレジメンに関するものであった。1 次除菌レジメン以外のものとしては、2 次除菌 1 編、NSAID に関するもの 3 編、潰瘍治癒、再発または出血予防のもの 4 編、プライマリーケア 1 編であった。今回 1 次除菌レジメンの論文を 3 編、PPI の前投与の除菌への影響を検討した 1 編を採用した。システマティック・レビューは 4 編であった。そのうち除菌療法における PPI の比較のシステマティック・レビュー 1 編を採用した。除菌に関する論文はほとんどが欧米の報告であつ

たが、今回3編は国内の成績が見出された。改定ガイドラインでは、除菌のレジメンとして以下のステートメントがまとめられた。

1. *H. pylori* の除菌療法において3剤療法が2剤療法に比べ除菌率は有意に高率であり有効な治療法である。(グレードA, エビデンスレベル・海外II/日本II)
2. 3剤療法としては、プロトンポンプ阻害薬、アモキシシリンおよびクラリスロマイシンの組み合わせが有効である。(グレードB, エビデンスレベル・海外II/日本II)
3. クラリスロマイシンの用量400mgと800mgの間で除菌率に差が見られない。(グレードB, エビデンスレベル・海外II/日本II)
4. PPIの違いでは、ランソプラゾールとオメプラゾールおよびラベプラゾールで除菌率に差はみられない。(グレードB, エビデンスレベル・海外I/日本II)
5. PPIの前投与は除菌率に影響しない。(グレードB, エビデンスレベル・海外II)

参考文献

- Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X et al. Systematic review: rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 17: 751-764, 2003 (レベルI)
- Annibale B, D'Ambra G, Luzzi I et al. Does pretreatment with omeprazole decrease the chance of eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients? *Am J Gastroenterol* 92; 790-794, 1997 (レベルII)
- Kuwayama H, Asaka K, Sugiyama T et al.

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

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

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

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

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

Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T,

Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, Deguchi R, Masui A, Takagi A, Shirai T, Muraoka H, Kobayashi I, Mine T. Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as alternative therapies against *Helicobacter pylori* infection J Gastroenterol Hepatol 2006; 21: 232-236

Deguchi R, Watanabe K, Koga Y, Kijima H, Takagi A Interaction between *Helicobacter pylori* and immune response to CagA: CagA antibody may down-regulate bacterial colonization and tyrosine

phosphorylation. Aliment Pharmacol Ther symp ser 2; 127-131, 2006

高木敦司 胃潰瘍における *H. pylori* 除菌治療 EBM ジャーナル 7 : 48-52、2006

高木敦司 *H. pylori* による胃粘膜障害機序 Medical Science Digest 32;423-426、2006

高木敦司 ピロリ菌除菌治療後には、胃潰瘍再発予防の維持療法は必要なのか？ 治療 88、3月号増刊号 1024-1027、2006

F. 知的財産の出願登録状況

なし

H. pylori 除菌療法によらない胃潰瘍初期治療のエビデンスに関する研究

分担研究者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

研究要旨: EBM(Evidence-based medicine)の視点から策定された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胃潰瘍治療(非除菌治療)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、信頼性における文献についての科学的根拠の妥当性を一定の基準に従って再評価した上で、それらに基づいてガイドライン案としてのステートメントを作成した。

A. 研究目的

我が国は欧米と比較して十二指腸潰瘍よりも胃潰瘍の発症頻度が高い。診断に関しては内視鏡を中心とした優れた技術を有しているが、治療に関しては欧米の標準となる治療法とは異なる場合も多く、またその根拠が十分でないことが多い。

国民が効果的かつ高度な医療を等しく享受するためには科学的根拠(evidence)に基づく医療の普及が必須であり、胃潰瘍治療における科学的根拠(evidence)に基づいた診療ガイドラインを作成することは国民に対して大変有益であると考えられる。

今回我々は、2003年に策定された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、胃潰瘍診療の中でも特に H. pylori 除菌療法によらない胃潰瘍治療(非除菌治療)に関して、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、信頼性における文献についての科学的根拠の妥当性を一定の基準に従って再評価した上で、それらに基づいてガイドライン案としてのステートメントを作成した。

B. 研究方法

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1)を満たすレベル I、II、IIIの文献を採択し検討した。

*H. pylori 除菌治療: プロトンポンプ阻害薬+アモキシシリン+クラリスロマイシンの3剤1週間投与

**H. pylori 除菌療法によらない胃潰瘍治療: 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

なお、今回も薬剤をプロトンポンプ阻害薬、H₂ 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(プロトンポンプ阻害薬および H₂ 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。

C. 研究結果 (図1)

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)

(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¹⁻³。

<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との間には潰瘍治癒率に差はみられない⁴。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>H₂受容体拮抗薬との比較

プロトンポンプ阻害薬がH₂受容体拮抗薬より潰瘍治癒率が高いという報告⁵⁻¹⁰と、差がみら

れないという報告¹¹⁻¹⁶とがあるが、メタアナリシスではH₂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¹⁷⁻²⁰。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²¹⁻²⁴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)投与量と投与期間などに関する補足

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。

II. H₂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

H₂受容体拮抗薬が有意に潰瘍治癒率が高い²⁵⁻²⁹。

<2>H₂受容体拮抗薬間での比較

H₂受容体拮抗薬間では潰瘍治癒率に差はみられない³⁰⁻³⁷。

<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³⁸、シメチジンとエカベトナトリウムとの併用³⁹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⁴⁰、ラニチジンとスクラルファートの併用⁴¹、H₂受容体拮抗薬とレバミピドの併用⁴²では上乗せ効果はない。H₂受容体拮抗薬^{43,44}またはシメチジン⁴⁵とテプレノン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

H₂受容体拮抗薬が有意に潰瘍治癒率が高い^{29, 46-54}。

〈2〉H₂受容体拮抗薬間での比較

H₂受容体拮抗薬間では潰瘍治癒率に差はみられない⁵⁵⁻⁵⁸。

(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)ではプラセボの間には潰瘍治癒率に差はみられない⁵⁹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^{60, 61}。

(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H₂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⁶²。

〈2〉H₂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⁶³⁻⁷⁰。

(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⁷¹もあるが、差がまったくないという報告⁷²もあり一定しない。

〈2〉H₂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⁷²⁻⁷⁴。

(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)エンプロスチル

(1)潰瘍治癒率比較

〈1〉プラセボとの比較

エンプロスチル(35~140μg/日)が有意に潰瘍治癒率が高い^{75, 76}。

〈2〉H₂受容体拮抗薬との比較

エンプロスチル(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⁷⁷⁻⁷⁹。

〈3〉選択的ムスカリン受容体拮抗薬との比較
エンプロスチルは、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⁶¹。

(2)投与量と投与期間に関する補足

保険適用量は50 μ g/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⁷⁸。

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〉H₂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^{48, 80-82}。

〈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⁸³。

〈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^{84, 85}。

② 塩酸セトラキサートはレバミピド、ポラプレジンク、ミソプロストール、エンプロスチルよりも潰瘍治癒率は低い⁸⁶⁻⁸⁹、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、オルノプロスチルとの間には潰瘍治癒率に差はみられない⁹⁰⁻⁹⁵。

③ テブレノンとプログルミドの間には潰瘍治癒率に差はみられない⁹⁶。

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)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。

第一選択薬としてプロトンポンプ阻害薬を投与できない場合**には、まずH₂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(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)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(グレードC2)。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(グレードC2)。H₂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。

**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。

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、コンピューター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更なる評価
は困難と思われる。

《参考文献》

1. Avner DL, Movva R, Nelson KJ, McFarland M, Berry W, Erling W. Comparison of once daily doses of lansoprazole (15, 30, and 60 mg) and placebo in patients with gastric ulcer. *Am J Gastroenterol.* 1995 Aug;90:1289-94. (レベル II)
2. Valenzuela JE, Kogut DG, McCullough AJ, Colon Pagan JR, Shah U, Whipple J, et al. Comparison of once-daily doses of omeprazole (40 and 20 mg) and placebo in the treatment of benign gastric ulcer: a multicenter, randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol.* 1996 Dec;91:2516-22. (レベル II)
3. Cloud ML, Enas N, Humphries TJ, Bassion S. Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose-response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). The Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci.* 1998 May;43:993-1000. (レベル II)
4. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of active gastric ulcer—a European multicentre study. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Aug;12:789-95. (レベル II)
5. Choi KW, Sun HS, Yoon CM, Park KN, Min YI, Chang R, et al. A double-blind, randomized, parallel group study of omeprazole and ranitidine in Korean patients with gastric ulcer. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994 Mar-Apr;9:118-23. (レベル II)
6. E3810 研究会. 胃潰瘍に対する E 3810 の臨床的有用性の検討-多施設二重盲検による Famotidine との比較-. *臨床評価.* 1993;21:337-59. (レベル II)
7. 竹本忠良, 並木正義, 後藤由夫. 胃潰瘍に対する Lansoprazole (AG-1749) の臨床的有用性の検討 多施設二重盲検法による Famotidine との比較. *臨床成人病.* 1991;21:327-45. (レベル II)
8. Italian Cooperative Group on Omeprazole. Omeprazole 20 mg uid and ranitidine 150 mg bid in the treatment of benign gastric ulcer. *Hepatogastroenterology.* 1991 Oct;38:400-3. (レベル II)
9. Walan A, Bader JP, Classen M, Lamers CB, Piper DW, Rutgersson K, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med.* 1989 Jan 12;320:69-75. (レベル II)
10. Omeprazole 研究会. Omeprazole (OPZ) の胃潰瘍に対する臨床的有用性の検討 多施設二重盲検法による Famotidine (FAM) との比較. *薬理と治療.* 1988;16:543-61. (レベル II)
11. 西元寺克禮, 横田欽一, 呉禎吉, 紺野潤, 望月福治, 三田地泰司, 他. 胃潰瘍に対するパリエット錠 10mg の臨床評価. *薬理と治療.*

- 2002;30:675-93. (レベルⅡ)
12. 福地創太郎, 常岡健二, 平塚秀雄, 三好和夫, 小沢昭司, 黄麗明, 他. シメチジンとオメプラゾールの高位胃潰瘍に対する治療効果の検討. 新薬と臨床. 1998;47:1544-54. (レベルⅢ)
13. Michel P, Lemaire M, Colin R, Bommelaer G, Rambaud JC, Dupas JL, et al. Short report: treatment of gastric ulcer with lansoprazole or ranitidine: a multicentre clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994 Feb;8:119-22. (レベルⅡ)
14. Bardhan KD, Ahlberg J, Hislop WS, Lindholmer C, Long RG, Morgan AG, et al. Rapid healing of gastric ulcers with lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994 Apr;8:215-20. (レベルⅡ)
15. Cooperative study group. Double blind comparative study of omeprazole and ranitidine in patients with duodenal or gastric ulcer: a multicentre trial. *Gut.* 1990 Jun;31:653-6. (レベルⅡ)
16. Classen M, Dammann HG, Domschke W, Huttemann W, Londong W, Rehner M, et al. Omeprazole heals duodenal, but not gastric ulcers more rapidly than ranitidine. Results of two German multicentre trials. *Hepatogastroenterology.* 1985 Oct;32:243-5. (レベルⅡ)
17. Salas M, Ward A, Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterol.* 2002 Jul 15;2:17. (レベルⅠ)
18. Tunis SR, Sheinhait IA, Schmid CH, Bishop DJ, Ross SD. Lansoprazole compared with histamine₂-receptor antagonists in healing gastric ulcers: a meta-analysis. *Clin Ther.* 1997 Jul-Aug;19:743-57. (レベルⅠ)
19. Di Mario F, Battaglia G, Leandro G, Grasso G, Vianello F, Vigneri S. Short-term treatment of gastric ulcer. A meta-analytical evaluation of blind trials. *Dig Dis Sci.* 1996 Jun;41:1108-31. (レベルⅠ)
20. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H₂-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995 May;7:467-75. (レベルⅠ)
21. Lauritsen K. Omeprazole in the treatment of prepyloric ulcer: review of the results of the Danish Omeprazole Study Group. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;166:54-7; discussion 74-5. (レベルⅡ)
22. Danish Omeprazole Study Group. Omeprazole and cimetidine in the treatment of ulcers of the body of the stomach: a double blind comparative trial. *BMJ.* 1989 Mar 11;298:645-7. (レベルⅡ)
23. Bate CM, Wilkinson SP, Bradby GV, Bateson MC, Hislop WS, Crowe JP, et al. Randomised, double blind comparison of omeprazole and cimetidine in the treatment of symptomatic gastric ulcer. *Gut.* 1989 Oct;30:1323-8. (レベルⅡ)
24. Lauritsen K, Rune SJ, Wulff HR, Olsen JH, Laursen LS, Havelund T, et al. Effect of omeprazole and cimetidine on prepyloric gastric ulcer: double blind comparative trial. *Gut.* 1988 Feb;29:249-53. (レベルⅡ)
25. Isenberg JI, Peterson WL, Elashoff JD, Sandersfeld MA, Reedy TJ, Ippoliti AF, et al. Healing of benign gastric ulcer with low-dose antacid or cimetidine. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1983 Jun 2;308:1319-24. (レベルⅡ)
26. Leroux P, Farley A, Archambault A, Pilon G, Gosselin D, Pare P, et al. Effect of ranitidine on

- healing of peptic ulcer: a 2-month study. *Am J Gastroenterol.* 1983 Apr;78:227-30. (レベルⅡ)
- 27.Schulz TB, Berstad A, Rydning A, Frislid K. Treatment of gastric ulcer with ranitidine. *Scand J Gastroenterol.* 1984 Jan;19:119-21. (レベルⅡ)
- 28.Graham DY, Akdamar K, Dyck WP, Englert E, Jr., Strickland RG, Achord JL, et al. Healing of benign gastric ulcer: comparison of cimetidine and placebo in the United States. *Ann Intern Med.* 1985 May;102:573-6. (レベルⅡ)
- 29.Cloud ML, Enas N, Offen WW. Nizatidine versus placebo in active benign gastric ulcer disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind comparison. The Nizatidine Benign Gastric Ulcer Disease Study Group. *Clin Pharmacol Ther.* 1992 Sep;52:307-13. (レベルⅡ)
- 30.Barbara L, Corinaldesi R, Dobrilla G, De Pretis G, Bianchi Porro G, Prada A, et al. Ranitidine vs cimetidine: short-term treatment of gastric ulcer. *Hepatogastroenterology.* 1983 Aug;30:151-3. (レベルⅡ)
- 31.三好秋馬, 谷内昭, 矢花剛. 胃潰瘍を対象とした Famotidine の臨床評価 二重盲検法による cimetidine との比較. *内科宝函.* 1984;31:109-27. (レベルⅡ)
- 32.三好秋馬, 谷内昭, 吉田豊. TZU-0460 の胃潰瘍に対する有用性の検討 cimetidine を対照薬とした多施設二重盲検試験. *診療と新薬.* 1985;22:2897-918. (レベルⅡ)
- 33.Naccaratto R, Cremer M, Dammann HG, Keohane PP, Mulder H, Sarles H, et al. Nizatidine versus ranitidine in gastric ulcer disease. A European multicentre trial. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;136:71-8. (レベルⅡ)
- 34.Inoue M. Clinical studies on the use of roxatidine acetate for the treatment of peptic ulcer in Japan. *Drugs.* 1988;35 Suppl 3:114-9. (レベルⅡ)
- 35.Judmaier G. A comparison of roxatidine acetate and ranitidine in gastric ulcer healing. *Drugs.* 1988;35 Suppl 3:120-6. (レベルⅡ)
- 36.三好秋馬, 松尾裕, 岩崎有良. 胃潰瘍に対する ZL-101 (Nizatidine)の臨床的有用性の検討 シメチジンを対照薬とした多施設二重盲検試験. *薬理と治療.* 1989;17:369-92. (レベルⅡ)
- 37.松尾裕, 三好秋馬, 三輪剛, 谷内昭, 浅木茂, 正宗研, 他. 胃潰瘍に対する FRG-8813(Lafutidine)の臨床的有用性の検討 ファモチジンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験. *臨床医薬.* 1998;14:2085-102. (レベルⅡ)
- 38.三好秋馬, 三輪剛, 中澤三郎. 胃潰瘍に対するエグアレンナトリウムとシメチジンとの併用試験(第一報) 初期治療効果の検討 シメチジン単独療法との比較試験. *内科宝函.* 1995;42:101-16. (レベルⅢ)
- 39.Murata H, Kawano S, Tsuji S, Kamada T, Matsuzawa Y, Katsu K, et al. Combination therapy of ecabet sodium and cimetidine compared with cimetidine alone for gastric ulcer: prospective randomized multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Sep;18:1029-33. (レベルⅢ)
- 40.三輪剛, 椎名泰文, 柴田晴道. ソロン(SU-88)とタガメットとの併用による胃潰瘍の治療および再発に対する臨床評価 タガメット単独療法との比較試験. *診療と新薬.* 1986;23:310-28. (レベルⅢ)
- 41.Houston LJ, Mills JG, Wood JR. Does co-prescription of sucralfate with ranitidine therapy enhance the healing of gastric ulcers? *Am J Gastroenterol.* 1993 May;88:675-9. (レベルⅡ)
- 42.越智浩二, 原田英雄, 水島孝明. レバミピド(ムコスタ錠)とH₂受容体拮抗薬併用による胃潰瘍初期治療の有用性の検討. *新薬と臨床.* 1995;44:829-40. (レベルⅡ)
- 43.木村健, 吉田行雄, 市田文弘. 胃潰瘍に対する Teprenone の治療効果 多施設共同臨床研究.

- 診断と治療. 1988;76:3015-28. (レベルⅢ)
44. Shirakabe H, Takemoto T, Kobayashi K, Ogoshi K, Kimura K, Nakamura K, et al. Clinical evaluation of teprenone, a mucosal protective agent, in the treatment of patients with gastric ulcers: a nationwide, multicenter clinical study. *Clin Ther.* 1995 Sep-Oct;17:924-35. (レベルⅢ)
45. 西元寺克礼, 岡部治弥, 野村喜重郎. 胃潰瘍の治癒, 再発に対するセルベックス併用療法の有用性 シメチジン単独療法とセルベックス併用療法の比較検討. *臨牀と研究.* 1988;65:1687-92. (レベルⅢ)
46. Dammann HG, Walter TA, Hentschel E, Muller P, Simon B. Famotidine: nocturnal administration for gastric ulcer healing. Results of multicenter trials in Austria and Germany. *Digestion.* 1985;32 Suppl 1:45-50. (レベルⅡ)
47. Paoluzi P, Torsoli A, Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Barbara L, Corinaldesi R, et al. Famotidine (MK-208) in the treatment of gastric ulcer. Results of a multicenter double-blind controlled study. *Digestion.* 1985;32 Suppl 1:38-44. (レベルⅡ)
48. Lyon DT. Efficacy and safety of famotidine in the management of benign gastric ulcers. *Am J Med.* 1986 Oct 24;81:33-41. (レベルⅡ)
49. Dammann HG, Walter TA, Hentschel E, Muller P, Simon B. Famotidine: proven once-a-day treatment for gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;134:29-33. (レベルⅡ)
50. Simon B, Muller P, Dammann HG. Famotidine once-a-day in the therapy of acute, benign gastric ulcer: a worldwide experience. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9 Suppl 2:19-22. (レベルⅡ)
51. Frank WO, Young M, Palmer RH, Karlstadt R, Rockhold F, Mounce W. Once-daily bedtime dosing regimen of cimetidine in the treatment of gastric ulcer. *Clin Ther.* 1989 Sep-Oct;11:595-603. (レベルⅡ)
52. Frank WO, Young MD, Palmer R, Rockhold F, Karlstadt R, Mounce W, et al. Acute treatment of benign gastric ulcer with once-daily bedtime dosing of cimetidine compared with placebo. *Aliment Pharmacol Ther.* 1989 Dec;3:573-84. (レベルⅡ)
53. McCullough AJ, Graham DY, Knuff TE, Lanza FL, Levenson HL, Lyon DT, et al. Suppression of nocturnal acid secretion with famotidine accelerates gastric ulcer healing. *Gastroenterology.* 1989 Oct;97:860-6. (レベルⅡ)
54. Johnson JA, Euler AR, Northcutt AR, McSorley DJ. Ranitidine 300 mg at bedtime is effective for gastric ulcers: a 12-wk, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. The Ranitidine 300 mg HS Gastric Ulcer Study Group. *Am J Gastroenterol.* 1993 Jul;88:1071-5. (レベルⅡ)
55. Brazer SR, Tyor MP, Pancotto FS, Brice RS, Garbutt JT, Jr., Wildermann NM, et al. Randomized, double-blind comparison of famotidine with ranitidine in treatment of acute, benign gastric ulcer disease. Community-based study coupled with a patient registry. *Dig Dis Sci.* 1989 Jul;34:1047-52. (レベルⅡ)
56. Cochran KM, Cocker R, Crowe J, Dickinson RJ, Gent AE, Kennedy NP, et al. Comparison of 40 mg famotidine nightly and 150 mg ranitidine b.d.: ulcer healing and symptom relief in benign gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1989 Oct;3:461-70. (レベルⅡ)
57. Di Mario F, Battaglia G, Naccarato R, D'Angelo A, Saggiaro A, Da Broi GL, et al. Comparison of 150 mg nizatidine BID or 300 mg at bedtime, and 150 mg ranitidine BID in the treatment of gastric

- ulcer--an 8-week randomized, double-blind multicentre study. *Hepatogastroenterology*. 1990 Dec;37 Suppl 2:62-5. (レベルⅡ)
- 58.Brandstatter G, Marks IN, Lanza F, Kogut D, Cobert B, Savitsky JP, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of roxatidine with ranitidine in the treatment of patients with uncomplicated benign gastric ulcer disease. The Multicenter Roxatidine Cooperative Study Group. *Clin Ther*. 1995 May-Jun;17:467-78. (レベルⅡ)
- 59.Cerlek S, Papa B, Katicic M, Colic-Cvrlje V, Mielenz H. Pirenzepin in gastric and duodenal ulcer: a double-blind trial. *J Int Med Res*. 1981;9:148-51. (レベルⅡ)
- 60.Gonvers JJ, Realini S, Bretholz A, Voirol M, Arnold J, Birchler R, et al. Gastric ulcer: a double-blind comparison of 100 mg pirenzepine plus antacid versus 800 mg cimetidine plus antacid. *Scand J Gastroenterol*. 1986 Sep;21:806-8. (レベルⅡ)
- 61.Reed PI, Jazrawi RP, Northfield TC, Carr-Locke D, Mountford RA, Williams JG, et al. Enprostil, a prostaglandin E2 analogue, in the treatment of gastric ulcer--a multicentre comparison with pirenzepine. *Br J Clin Pract*. 1990 Feb;44:48-51. (レベルⅡ)
- 62.Lam SK, Lau WY, Lai CL, Lee NW, Poon GP, Hui WM, et al. Efficacy of sucralfate in corpus, prepyloric, and duodenal ulcer-associated gastric ulcers. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med*. 1985 Aug 30;79:24-31. (レベルⅡ)
- 63.Lahtinen J, Aukee S, Miettinen P, Poikolainen E, Paakkonen M, Sandstrom R. Sucralfate, and cimetidine for gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1983;83:49-51. (レベルⅡ)
- 64.Hallerback B, Anker-Hansen O, Carling L, Glise H, Solhaug JH, Svedberg LE, et al. Short term treatment of gastric ulcer: a comparison of sucralfate and cimetidine. *Gut*. 1986 Jul;27:778-83. (レベルⅡ)
- 65.Svedberg LE, Carling L, Glise H, Hallerback B, Kagevi I, Solhaug JH, et al. Short-term treatment of prepyloric ulcer. Comparison of sucralfate and cimetidine. *Dig Dis Sci*. 1987 Mar;32:225-31. (レベルⅡ)
- 66.Herrerias-Gutierrez JM, Pardo L, Segu JL. Sucralfate versus ranitidine in the treatment of gastric ulcer. Randomized clinical results in short-term and maintenance therapy. *Am J Med*. 1989 Jun 9;86:94-7. (レベルⅡ)
- 67.Hjortrup A, Svendsen LB, Beck H, Hoffmann J, Schroeder M. Two daily doses of sucralfate or cimetidine in the healing of gastric ulcer. A comparative randomized study. *Am J Med*. 1989 Jun 9;86:113-5. (レベルⅡ)
- 68.Rey JF, Legras B, Verdier A, Vicari F, Gorget C. Comparative study of sucralfate versus cimetidine in the treatment of acute gastroduodenal ulcer. Randomized trial with 667 patients. *Am J Med*. 1989 Jun 9;86:116-21. (レベルⅡ)
- 69.Glise H, Carling L, Hallerback B, Kagevi I, Solhaug JH, Svedberg LE, et al. Treatment of peptic ulcers--acid reduction or cytoprotection? *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;140:39-47. (レベルⅡ)
- 70.Blum AL, Bethge H, Bode JC, Domschke W, Feurle G, Hackenberg K, et al. Sucralfate in the treatment and prevention of gastric ulcer: multicentre double blind placebo controlled study. *Gut*. 1990 Jul;31:825-30. (レベルⅡ)
- 71.Agrawal NM, Saffouri B, Kruss DM, Callison DA, Dajani EZ. Healing of benign gastric ulcer. A placebo-controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol, a synthetic analog of prostaglandin E1. *Dig Dis Sci*. 1985

- Nov;30:164S-70S. (レベルⅡ)
- 72.Rachmilewitz D, Chapman JW, Nicholson PA. A multicenter international controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol with cimetidine in treatment of gastric ulcer in outpatients. *Dig Dis Sci*. 1986 Feb;31:75S-80S. (レベルⅡ)
- 73.Shield MJ. Interim results of a multicenter international comparison of misoprostol and cimetidine in the treatment of out-patients with benign gastric ulcers. *Dig Dis Sci*. 1985 Nov;30:178S-84S. (レベルⅡ)
- 74.Gonvers JJ, Aenishanslin W, Backwinkel K, Bretholz A, Egger G, Feyerabend H, et al. Gastric ulcer: a double blind comparison of 800 mcg misoprostol versus 300 mg ranitidine. *Hepatogastroenterology*. 1987 Oct;34:233-5. (レベルⅡ)
- 75.Navert H. Treatment of gastric ulcer with enprostil. *Am J Med*. 1986 Aug 18;81:75-9. (レベルⅡ)
- 76.Rachmilewitz D. Efficacy of prostanoids in the treatment of gastric ulcer. *Clin Invest Med*. 1987 May;10:238-42. (レベルⅡ)
- 77.Dammann HG, Huttemann W, Kalek HD, Rohner HG, Simon B. Comparative clinical trial of enprostil and ranitidine in the treatment of gastric ulcer. *Am J Med*. 1986 Aug 18;81:80-4. (レベルⅡ)
- 78.Morgan AG, Pacsoo C, Taylor P, McAdam WA. A comparison between enprostil and ranitidine in the management of gastric ulceration. *Aliment Pharmacol Ther*. 1990 Dec;4:635-41. (レベルⅡ)
- 79.Bardhan KD, Walker R, Hinchliffe RF, Bose K, Morris P, Thompson M, et al. Gastric ulcer healing: a comparison of enprostil versus ranitidine. *J Clin Gastroenterol*. 1991 Apr;13:157-62. (レベルⅡ)
- 80.三浦邦彦, 国崎忠彦, 八尾恒良. 胃潰瘍に対する FPF1002(シメチジン)の臨床効果 多施設二重盲検試験. *臨床と研究*. 1983;60:1652-66. (レベルⅡ)
- 81.三好秋馬, 三輪剛, 武藤弘. 胃潰瘍に対する Famotidine の臨床評価 ゲファルナートを対照とした二重盲検法による検討. *診療と新薬*. 1983;20:2069-88. (レベルⅡ)
- 82.竹本忠良, 岡崎幸紀, 並木正義. 二重盲検法による Ranitidine の臨床的有用性の検討(第一報) 胃潰瘍を対象として. *臨床成人病*. 1983;13:123-42. (レベルⅡ)
- 83.Ishimori A, Yamagata S. Therapeutic effect of pirenzepine dihydrochloride on gastric ulcer evaluated by a double-blind controlled clinical study. Phase III study. *Arzneimittelforschung*. 1982;32:556-65. (レベルⅡ)
- 84.名尾良憲, 平沢堯, 本田利男. 消化性潰瘍治療剤 SU-88 の胃潰瘍に対する二重盲検法による臨床的評価. *臨床成人病*. 1982;12:1893-903. (レベルⅡ)
- 85.滝野辰郎, 児玉正, 岡野均. 胃潰瘍に対する MN-1695 [2,4-diamino-6-(2,5-dichlorophenyl)-s-triazine maleate] の臨床評価 ゲファルナートを対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験. *臨床医薬*. 1987;3:199-228. (レベルⅡ)
- 86.崎田隆夫, 中村孝司, 石川誠. 胃潰瘍に対する ミソプロストール(SC-29333)の臨床評価 塩酸セトラキサートを対照薬とした多施設二重盲検比較試験. *臨床評価*. 1986;14:757-91. (レベルⅡ)
- 87.OPC-12759 研究会. 胃潰瘍に対する Proamipide (OPC-12759)の薬効評価 多施設二重盲検比較試験による塩酸セトラキサートとの比較. *臨床成人病*. 1989;19:1265-91. (レベルⅡ)
- 88.RS-84135 研究班. 胃潰瘍に対するエンプロスチル(TA/RS-84135)の臨床評価 塩酸セトラキサート

トを対照薬とした多施設二重盲検試験による検討.
Progress in Medicine. 1989;9:187-211. (レベル
II)

89.三好秋馬, 松尾裕, 三輪剛. 胃潰瘍に対する
Z-103 の臨床的有用性の検討 塩酸セトラキサート
を対照薬とした多施設二重盲検試験. 薬理と治
療. 1992;20:199-223. (レベルII)

90.KU-54 研究会. 胃潰瘍に対する KU-54 と
Cetraxate との二重盲検比較試験 多施設におけ
る検討. 医学と薬学. 1984;12:487-539. (レベル
II)

91.三好秋馬, 谷内昭, 吉田豊. 胃潰瘍に対する
CS-684 の臨床評価 塩酸サトラキサートを対照薬
とした多施設二重盲検群間比較試験. Progress
in Medicine. 1985;5:981-1002. (レベルII)

92.三好秋馬, 常岡健二, 竹内正. 胃潰瘍に対
する OU-1308 の臨床評価 塩酸セトラキサートを
対照薬とした多施設二重盲検比較試験. 臨床医
薬. 1986;2:185-209. (レベルII)

93.三好秋馬, 谷内昭, 佐藤勝巳. 胃潰瘍に対
する TA903 の薬効評価 多施設二重盲検試験に
よる塩酸セトラキサートとの比較. Progress in
Medicine. 1986;6:2273-95. (レベルII)

94.三好秋馬, 谷内昭, 松尾裕. 胃潰瘍に対する
TA-2711 の臨床評価 塩酸セトラキサートを対照
薬とした多施設二重盲検試験による検討.
Progress in Medicine. 1991;11:1326-46. (レベ
ルII)

95.三好秋馬, 岡部治弥, 三輪剛, 並木正義,
後藤由夫, 男全正三, 他. 胃潰瘍に対するエグ
アレンナトリウムの臨床評価(改訂版) 塩酸セトラ
キサートを対照薬とした多施設二重盲検群間比
較試験. 薬理と治療. 1999;27:837-52. (レベル
II)

96.芦沢真六, 白川和夫, 崎田隆夫. セルベック
ス-カプセル(E-0671)の胃潰瘍に対する治療効果
プログルミドとの多施設二重盲検比較試験.
Progress in Medicine. 1983;3:1169-91. (レベル

II)

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Seno H, Nakase H, Chiba T: Usefulness of famotidine for functional dyspepsia patient treatment: comparison among prokinetic, acid suppression and antianxiety therapies. Aliment Pharmacol Ther. 21 Suppl 2:32-6:2005.
2. Itoh T, Seno H, Kita T, Chiba T, Wakatsuki Y: Th response to *Helicobacter pylori* differs between patients with gastric ulcer and duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 40:641-47:2005.
3. Chiba T, Seno H, Marusawa H, Wakatsuki Y, Okazaki K: Host factors are important in determining clinical outcomes of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol 41:1-9:2006.
4. Iwano M, Watanabe N, Matsushima Y, Seno H, Oki K, Sakurai T, Inagaki H, Okazaki K, Chiba T: Rapid development of diffuse large B-cell lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* for gastric MALT lymphoma. Am J Gastroenterol 101:2878-2883: 2006.
5. Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yoshida Y, Tsukui T, Osawa H, Sakurai Y, Yoshino J, Mizokami Y, Mine T, Arakawa T, Kuwayama H, Saigenji K, Yakabi K, Chiba T, Shimosegawa T, Sheehan JE, Perez-Gutthann S, Yamaguchi T, Kaufman DW, Sato T, Kubota K, Terano A: Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. Eur J Clin Pharmacol 62:765-772:2006.
6. Kiriya K, Watanabe N, Nishio A, Okazaki K, Kido M, Saga K, Tanaka J, Akamatsu T, Ohashi S, Asada M, Fukui T, Chiba T: Essential role

of Peyer's patches in the development of Helicobacter-induced gastritis. Int Immunol 2007 (in press)

7. 伊藤俊之、千葉 勉：消化性潰瘍 薬物治療指針. 南江堂刊『消化器疾患最新の治療 2005-2006』pp141-144, 2005.
8. 梶山 徹、千葉 勉：高齢者における消化管疾患治療薬の使い方. メジカルビュー社刊『日常診療に活かす老年病ガイドブック 2 高齢者の薬の使い方』pp134-142, 2005.
9. 伊藤俊之、千葉 勉：胃潰瘍診療ガイドラインの現状と展望. 日本医師会雑誌 135(2)：293-298, 2005.
10. 伊藤俊之：胃潰瘍初期治療における酸分泌抑制療法の適応と限界－*H. pylori* 除菌療法との対比. 治療学 39(5)：501-505, 2005.
11. 松島由美、山本富一、千葉 勉：ストレスと消化性潰瘍. 治療 88(1)：141-145, 2006.
12. 千葉 勉：プロトンポンプ阻害薬の開発の歴史をみる. 先端医学社刊『実地診療のためのプロトンポンプ阻害薬ハンドブック』pp2-8, 2006.
13. 伊藤俊之、石井直樹、堀木紀行、藤田善幸、千葉 勉：実地診療での消化性潰瘍薬物療法の実際－エビデンスに基づいた最新の治療法－. Medical Practice 23(8)：1399-1404, 2006.

2. 学会発表

1. Naoki Kanda, Hiroshi Seno, Tsutomu Chiba: Cyclooxygenase -2 Is Involved in Gastrin Induced Mucosal Hypertrophy of the Stomach. Digestive Disease Week and the 106th Annual Meeting of the American Gastroenterological

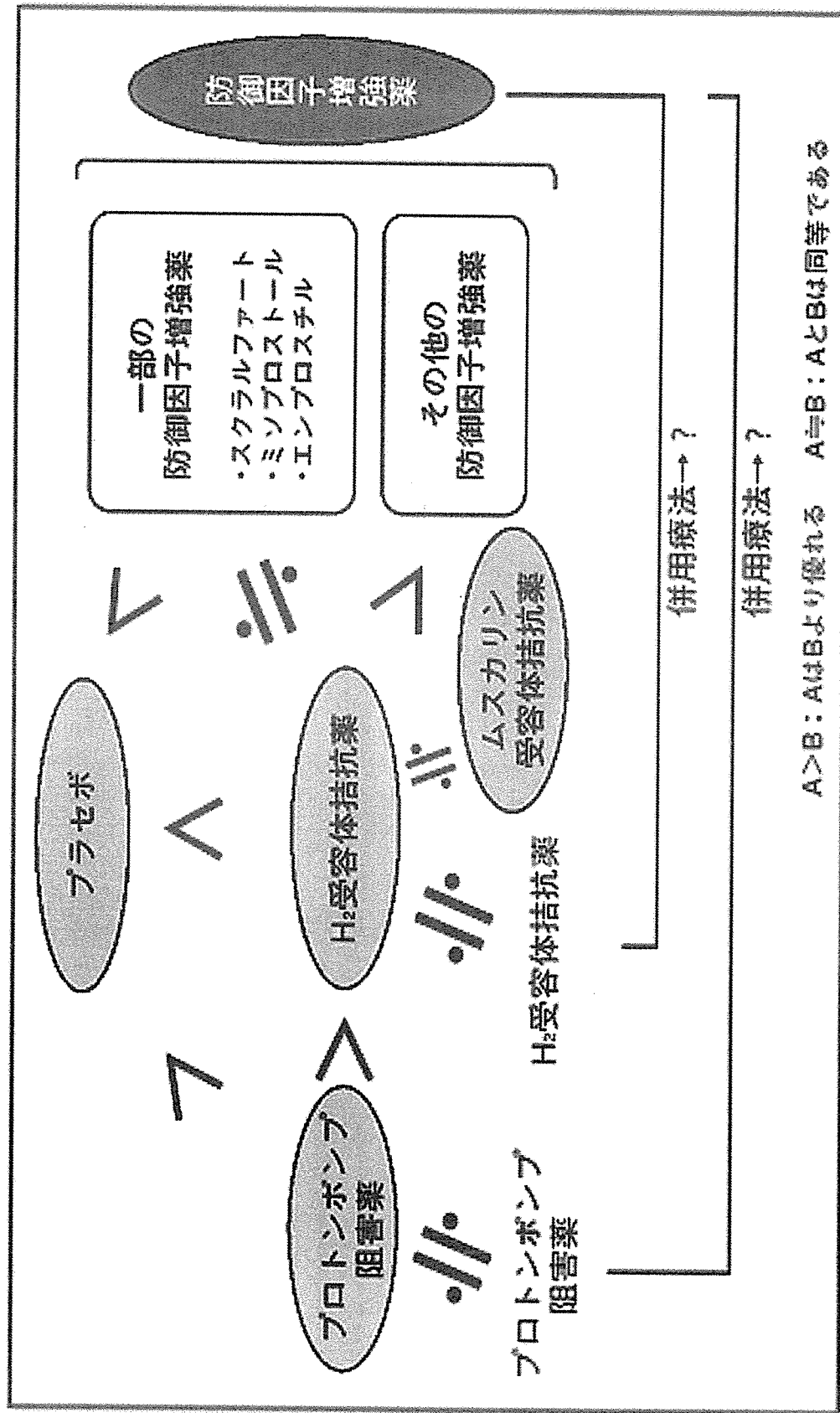
Association; 2005.5.14.

2. 千葉 勉：新しい酸関連疾患と心身医学. 第46回日本心身医学会九州地方大会・特別講演, 2007.2.2

E. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録出願は現在のところ行っていない。

図1. *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癒効果比較



胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究
除菌によらない胃潰瘍維持療法

研究協力者 埼玉医大客員教授、帝京大学名誉教授 中村 孝司

研究要旨：平成 12-13 年度に策定された胃潰瘍診療ガイドライン¹⁾、²⁾の評価と up-date を目的として、その後の文献を前回と同様の手法をもって収集し、検討を加えた。その結果、「除菌によらない胃潰瘍維持療法」については、採用すべき新たなエビデンスは見出されず、ステートメントに変更を加えるべき点はなかった。ガイドラインの評価に関しては、事務局の作成したいくつかのアンケートに協力した。

A. 研究目的

平成 12(2000)～13(2001)年度に行われた「科学的根拠(evidence)に基づく胃潰瘍治療ガイドラインの策定に関する研究」から 4 年を経過し、胃潰瘍診療の各分野に新しいエビデンスが蓄積されてきたので、平成 14(2002)年～平成 17(2005)の文献を収集検索して、「除菌によらない胃潰瘍維持療法」に関するガイドラインの見直しを行う。

また、前回策定されたガイドラインの評価を行う。

B. 研究方法

1. 文献の収集

事務局の設定した以下の 3 種の検索式を用い、2002-2005 年分を検索した。

1). PubMed による検索

a. 検索式①

- #1 stomach ulcer OR peptic ulcer OR gastric ulcer
- #2 maintenance therapy OR recurrence
- #3 #1 AND #2 AND

2002[PDAT]:2005[PDAT]

b. 検索式②

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

なお、検索式②の#4 を、

『#1 AND #2 AND #3 AND 1980[PDAT]:

2001[PDAT]』に変えて、1998-2001 についても検索した。

2). 医中誌 Web による検索

検索式③

- #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 維持治療/AL OR 維持療法/AL
- #3 ("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 "H2-receptor antagonist"/AL OR ("Histamine H2 Antagonists"/TH OR "Histamine H2 Antagonis"/AL) OR ヒスタミン H2 受容体拮抗/AL OR ヒスタミン H2 受容体遮断/AL OR "H2 receptor antagonist"/AL OR ("Histamine H2 Antagonists"/TH OR H2 ブロッカー /AL) OR ("Histamine H2 Antagonists"/TH OR "Histamine H2 Receptor Blockader"/AL) OR (Pirenzepine/TH OR ピレンゼピン/AL) OR 併用 /AL OR (Prostaglandins/TH OR プロスタグランディン /AL) OR (Prostaglandins/TH OR プロスタグランジン/AL) OR 粘膜保護/AL OR (Sucralfate/TH OR スクラルファート /AL) OR (Rebamipide/TH OR レバミピド/AL) OR 複合療法/AL
- #4 (臨床試験/TH OR 臨床試験/AL) OR (第 I 相試験/TH OR 第 I 相試験/AL) OR (第 II 相試験/TH OR 第 II 相試験 /AL) OR (第 III 相試験/TH OR 第 III 相試験/AL) OR (第 IV 相試験/TH OR 第 IV 相試験/AL) OR (比較臨床試験/TH OR 比較臨床試験/AL) OR (ランダム化比較試験/TH OR ランダム化比較試験/AL) OR (ランダム割付け/TH OR ランダム割付け/AL) OR (二重盲検法 /TH OR 二重盲検法/AL) OR ランダム/AL OR (ランダム化比較試験/TH OR 無作為化比較試験/AL) OR (ランダム割付け/TH OR 無作為割付け/AL) OR (ランダム化比較試験/TH OR 無作為臨床試験/AL) OR (二重盲検試験 /TH OR 二重盲検/AL) OR (ランダム割付け/TH OR 無作為化/AL) OR (ランダム化比較試験/TH OR RCT/AL) OR (比較臨床試験/TH OR CCT/AL)
- #5 #1 AND (#2 OR #3) AND #4 (PT=会議録除く)
- 以上の検索式により事務局で収集された英文誌論文、和文誌論文を対象として、すべての抄録を検討し、研究目的に少しでもかかわる可能性があると考えられたものについては、full text を入手し検討した。
2. ガイドラインの評価
- i) ガイドラインの普及の実態を調査するために、事務局の作成したアンケートを、著者の関与する大学および診療所医師に対して実施し、回収したアンケート用紙を事務局に送付した。
- ii) ガイドライン評価の一つとして、事務局から指示されたアンケート AGREE と COGS に記入し、解析センター URL に送付した。
- (倫理面への配慮)
- 本研究は文献の検討であるため、倫理面の問題は直接には発生しない。しかし取り上げた個々の論文に倫理面の問題がある場合は、論文検索期間(2002-2005)から考えてガイドライン作成時に用いた古い論文とは異なり、それをエビデンスとして採択することはできないものとした。
- 採択する論文は原則としてレベル I または II とし、それらが見出せない場合にはレベル III 以下もとりあげることにした。

C. 研究結果

検索式①により収集された英文論文は 27 編で、内 2 編は重複であり、検討対象は 25 編となった。

検索式②により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 編の内 4 編は重複、17 編は検索式①での選択文献と重複しており、これらを除くと検討対象は 92 編となった。

よって英文誌文献は①②を合わせて当初の 140(27+113)編から、正味 117 編となった。これらの抄録をチェックし、抄録の検討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 編は full text を検討した。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、NSAID+*H.pylori* 除菌 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。

英文論文として詳細な検討の対象とした 3 編のうち 1 編は、抄録のみが英文の和文論文であり、以後の取り扱いは和文論文とした。このうち英文 1 編³⁾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 編を以後の検討の対象とし、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不相当と判定した。

以上、今回の検討期間内に取り上げた文献は 1 編のみで、これも考察に述べるような理由でエビデンスとしては採用できなかった。

また念のために、前回のガイドライン策定に用いた検索期間 (1980-2001) について、検索式②によって検索したところ、588 編がヒットし、その中から 42 編を選び出し、full text を検討したが、前回の検討結果に付け加える新たなエビデンスは見出されなかった。

D. 考察

最終的に検討の対象となった 1 編³⁾ (英文論文)は、ラニチジン 150mg/日群 (R 群) とラニチジン 150mg/日+エカベト Na2g/日群 (RE 群) の再発抑制効果を 2 年間比較し、併用群 (RE 群) の再発率が有意に低かった (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。①. 2 群をランダムに割り付けたとされるが、そのランダム化の方法がまったく記載されていない。②. R 群にエカベト Na のプラセボが使われていないので、open study と思われる。③. 試験対象には胃潰瘍 (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 別の例数も不明である。したがって、GU、DU 別の解析をするのは不相当である。いずれにしても、GU、DU 別にすると各群 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。④. ITT 解析ではなく、追跡不可能例、内視鏡拒否例、NSAID 使用例など 8 例が解析の初めか