

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. 試験対象は、以前に潰瘍歴があり内視鏡で癒痕が確認された例としており、活動性潰瘍がいつあったかまったく不明である。成績を示す表をみると、RE群はGU、DUとも再発は1例しかない。治癒後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、このような例が混在しているという可能性を否定できない。通常の再発抑制試験は、活動性潰瘍の治癒後直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、再発抑制試験としては問題が多いので、エビデンスとして採用するに至らなかった。

ガイドライン評価の結果は、まとめて別に述べられる。

E. 結論

”除菌によらない胃潰瘍維持療法”については、前回のガイドライン¹⁾、²⁾の改定を必要とするような新しいエビデンスは見出せなかった。

したがって、”除菌によらない胃潰瘍維持療法”のステートメントは前回と同じ表1、2に示すとおりとなった。

引用文献

1. 中村孝司：除菌によらない胃潰瘍維持療法。厚生科学研究費補助金 21世紀型医療開拓推進研究事業 科学的根拠(evidence)に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究 平成12年度~13年度総合研究報告書 2002;p32-38
2. 中村孝司：5. 維持療法。EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン 科学的根拠 (evidence)に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する

る研究班編 じほう 東京 2003 ; p83-88

3. Koizumi W, Tanabe S, Imaizumi H, Kida M, Ohida M, Koshida Y, Mitomi H, Hosaka Y, Nagaba S, Sasaki K, Saigenji K : Inhibition of peptic ulcer relapse by ranitidine and Ecabet independently of eradication of *Helicobacter pylori* : A prospective, controlled study versus ranitidine. Hepato-Gastroenterology, 2003 ; 50 : 577-581 (レベルIII)
4. Hentschel E, Schütze K, Weiss W, Rüdiger E, Judmair G, Reichel W, Kerstan E, Horton J : Effect of cimetidine treatment in the prevention of gastric ulcer relapse ; a one year double blind multicentre study. Gut, 1983 ; 24 : 853-856 (レベルII)
5. Barr GD, Kang JY, Canalese J, Piper DW : A two-year prospective controlled study of maintenance cimetidine and gastric ulcer. Gastroenterology, 1983 ; 85 : 100-104 (レベルII)
6. Alstead EM, Ryan FP, Holdsworth CD, Ashton MG, Moore M, : Ranitidine in the prevention of gastric and duodenal ulcer relapse. Gut, 1983 ; 24 : 418-420 (レベルII)
7. Classen M, Bethge H, Brunner G, Dirr B, Frotz H, Gabor M, Gail H, Grabner R, Hagenmüller F, Heinkel K, Kaess H, Kerstan E, Kuntzen O, Maier K, Meiderer S, Reichel W, Reissigl H, Schwanberger K, Seifert E, Thaler H, Weiss W, Würdehoff D, Wotzka R : Effect of sucralfate on peptic ulcer recurrence : A controlled double-blind multicenter study. Scand J Gastroenterol, 1983 ; 18 (Suppl 83) : 61-68 (レベルII)
8. 増田久之、佐藤 誠、井上修一、荒川弘道、林 茂樹、大久保俊治、浜島昭雄、海野勝男 : 胃潰瘍の再発防止に対する二重盲検比較試験に

- よる臨床的薬効評価・胃潰瘍再発に対するスクラルフェートの作用。臨床と研究 1983;60:2265-2272 (レベルⅡ)
9. Kinloch JD, Pearson AJ, Woolf IL, Young PH : The effect of cimetidine on the maintenance of healing of gastric ulceration. Postgrad Med J, 1984 ; 60 : 665-667 (レベルⅡ)
10. Dawson J, Jain S, Cockel R : Effect of ranitidine and cimetidine on gastric ulcer healing and recurrence. Scand J Gastroenterol, 1984 ; 19 : 665-668 (レベルⅡ)
11. Marks IN, Wright JP, Girdwood AH, Gilinsky NH, Lucke W : Maintenance therapy with sucralfate reduces rate of gastric ulcer recurrence. Am J Med, 1985 ; 79 (Suppl2c) : 32-35 (レベルⅡ)
12. Piper DW, Pym BM, Toy S, Gellatly R, Byth K, Seville P : The effect of maintenance cimetidine therapy on the medical, social and economic aspects of patients with chronic gastric ulcers. A placebo-controlled prospective study. Med J Aust, 1986 ; 145 : 400-403 (レベルⅡ)
13. Jorde R, Burhol PG, Hansen T : Ranitidine 150mg at night in the prevention of gastric ulcer relapse. Gut, 1987 ; 28 : 460-463 (レベルⅡ)
14. Marks IN, Girdwood AH, Wright JP, Newton KA, Gilinsky NH, Kalvaria I, Burns DG, O'Keefe SJ, Tobias R, Lucke W : Nocturnal dosage regimen of sucralfate in maintenance treatment of gastric ulcer. Am J Med, 1987 ; 83(Suppl 3B) : 95-98 (レベルⅡ)
15. Blum AL, Bethge H, Bode J Ch, Domschke W, Feurle G, Hackenberg K, Hammer B, Hüttemann W, Jung M, Kachel G, Kaess H, Manegold BC, Peter P, Pfleiderer T, Rohner HG, Rasenack U, Sanwald R, Stalder GA, Vollotton J-J : Sucralfate in the treatment and prevention of gastric ulcer : multicentre double blind placebo controlled study. Gut, 1990 ; 31 : 825-830 (レベルⅡ)
16. The European Cooperative Roxatidine Study Group : Roxatidine acetate as maintenance treatment for patients with peptic ulcer disease. Clin Ther, 1991 ; 13 : 47-57 (レベルⅡ)
17. Berlin RG, Root JK, Cook TJ : Nocturnal therapy with famotidine for 1 year is effective in preventing relapse of gastric ulcer. Aliment Pharmacol Ther, 1991 ; 5 : 161-171 (レベルⅡ)
18. Battaglia G : Risk factors of relapse in gastric ulcer : a one-year, double-blind, comparative study of nizatidine versus placebo. Ital J Gastroenterol, 1994 ; 26(Suppl 1) : 19-22 (レベルⅡ)
19. Sue SO, McCarty Dawson D, Johnson Brown A, Wood DR, Kleoudis CS : Effectiveness of ranitidine 150mg at bedtime as maintenance therapy for healed gastric ulcers. Clin Ther, 1996 ; 18 : 1175-1183 (レベルⅡ)
20. Kovacs TOG, Campbell D, Haber M, Rose P, Jennings DE, Richter J : Double-blind comparison of lansoprazole 15mg, lansoprazole 30mg, and placebo in the maintenance of healed gastric ulcer. Dig Dis Sci, 1998 ; 43 : 779-785 (レベルⅡ)
- F. 健康危険情報**
該当なし。

G. 研究発表

前回のガイドラインに関するもの。

1. 論文発表

- 1) 中村孝司：EBMに基づく胃潰瘍のガイドライン。除菌によらない胃潰瘍治療のエビデンスとガイドライン。
消化器科 37(4):354-7,2003
- 2) 中村孝司：胃潰瘍ガイドラインをめぐって。非除菌治療 (2)維持療法
臨床消化器内科 19(2):217-22,2004
- 3) 中村孝司：胃潰瘍治療ガイドラインとその後の展開 胃潰瘍維持療法
Medico 35(9):335-7,2004
- 4) 中村孝司：胃潰瘍 治療と予防 維持療法の適応と方法—多剤併用療法のエビデンス、限界 治療学 39(5):510-4,2005

2. 学会発表

中村孝司：除菌によらない胃潰瘍維持療法のエビデンスとガイドライン。第87回日本消化器病学会総会パネルディスカッション
EBMに基づく胃潰瘍治療のガイドライン、大宮、H13.4.19(日消誌 98(Suppl):A56:2001)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表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
		欧米	日本	
H.pylori 除菌治療によらない胃潰瘍治療では、潰瘍が治癒した後に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
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別表に示す。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2 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

薬物名	用量(/日)
シメチジン	400mg ^{4),9),12)} , 800mg ⁵⁾
ラニチジン	150mg ^{6),10),13),19)}
ファモチジン	20mg ¹⁷⁾
ロキサチジン	75mg ¹⁶⁾
ニザチジン	150mg ¹⁸⁾
スクラルファート	2g ^{14),15)} , 3g ¹¹⁾ , 4g ⁸⁾ 。(2gではプラセボと有意差のなかった報告 ⁷⁾ もある。文献8は和文誌)
ランソプラゾール	15mg ²⁰⁾ , 30mg ²⁰⁾

胃潰瘍診療ガイドラインの適用と評価に関する研究

—NSAID 潰瘍に対する予防のガイドライン—

分担研究者 獨協医科大学消化器内科 平石秀幸
東京医科大学霞ヶ浦病院内科 溝上裕士
埼玉医科大学第三内科 太田慎一

ステートメント

1. 非低用量アスピリン NSAID 潰瘍の予防には PPI, PG 製剤, 高用量の H₂ 受容体拮抗薬が有効である (グレード A, レベル I)
2. NSAID 潰瘍の予防において H. pylori 除菌は有効であるが、PPI に比較するとその有効性は低い (グレード A, レベル I)
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が必要である (グレード B, レベル II)
4. 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

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 (PG) 製剤, プロトンポンプ阻害薬, 高用量 H₂ 受容体拮抗薬が有効である。

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) E1 製剤であるミソプロストールである¹⁻¹²⁾。ミソプロストールの有効性は多くの無作為化比較試験およびメタ解析で証明されている^{1-3, 6-13)}。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ということが報告されている^{5, 6, 8, 10, 13)}。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^{1, 2, 10-12)}。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に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¹⁴⁾。

(2) 酸分泌抑制薬

胃酸分泌の抑制は H. pylori 関連潰瘍では治療・

再発の予防に極めて有効である。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 H₂ 受容体拮抗薬が有効であるという根拠はなく¹⁵⁻²¹⁾、この結果はメタ解析からも支持される¹³⁾。予防的に使用する場合は高用量の H₂ 受容体拮抗薬²²⁾ または

PPI²³⁻²⁵⁾ の使用はメタ解析の結果¹³⁾ から妥当と考えら

れる。PPI の有効性は H. pylori 非感染者²⁶⁾ 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¹⁴⁾。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²⁷⁾。PPIの場合ミソプロストールに見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^{24, 26)}がある一方、ミソプロストールがより有効とする報告²⁸⁾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²⁹⁾やミソプロストール³⁰⁾との比較を行った無作為化比較試験で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関し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*除菌の有効性についてはNSAID開始予定者で*H. pylori*感染者を対象とした無作為化比較試験で効果が示されている^{31, 32)}。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²⁷⁾。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³³⁾。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、又はPPIの方が有効と報告されている^{34, 35)}。これらの報告を集積したメタ解析の結論は、①NSAID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³⁶⁾。

低用量アスピリンによるNSAID潰瘍に関しては他のNSAIDと異なり無作為比較試験で*H. pylori*除菌による出血の再発予防効果が示されている³⁵⁾。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³⁷⁾。したがって、低用量アスピリンによるNSAID潰瘍の治癒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。この詳細は治療の章を参照されたい。

(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。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との無作為化比較試験が報告されている。選択的COX-2阻害薬であるcelecoxibとrofecoxib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^{38, 39, 40)}。その後の検討でも、refecoxib^{41, 42)}のみならずvaldecoxib^{43, 44)}, lumiracoxib^{45, 46)}, etoricoxib⁴⁷⁾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⁴⁸⁾や再出血⁴⁹⁾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⁵⁰⁾。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⁵¹⁾。

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^{52)~54)}。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)。本邦においては、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、その後60日以内に薬価収載される見込みである。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」と報告されている」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。

今後の課題

本邦では、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才以上)、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、本邦には、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。

文献

- 1) Graham DY, Agrawal NM, Roth SH: Prevention of NSAID - induced gastric ulcer with misoprostol; multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 8623:1277-1280, 1988 (レベル II)
- 2) Jiranek GC, Kimmey MB, Saunders DR, Willson RA, Shanahan W, Silverstein FE: Misoprostol reduces gastroduodenal injury from one week of aspirin: an endoscopic study. *Gastroenterology*, 96(2 Pt 2 Suppl):656-661, 1989 (レベル II)
- 3) Saggiaro A, Alvisi V, Blasi A, Dobrilla G, Fioravanti A, Marcolongo R: Misoprostol prevents NSAID-induced gastroduodenal lesions in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ital J Gastroenterol*, 23:119-123, 1991 (レベル II)
- 4) Bolten W, Gomes JA, Stead H, Geis GS: The gastroduodenal safety and efficacy of the fixed combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of osteoarthritis. *Br J Rheumatol*, 31:753-758, 1992 (レベル II)
- 5) Verdickt W, Moran C, Hantzschel H, Fraga AM, Stead H, Geis GS: A double-blind comparison of the gastroduodenal safety and efficacy of diclofenac and a fixed dose combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 21:85-91, 1992 (レベル II)
- 6) Roth SH, Tindall EA, Jain AK, McMahon FG, April PA, Bockow BI, Cohen SB, Fleischmann RM. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen

- plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. Arch Intern Med, 153:2565-2571, 1993 (レベル II)
- 7) Melo Gomes JA, Roth SH, Zeeh J, Bruyn GA, Woods EM, Geis GS. Double-blind comparison of efficacy and gastroduodenal safety of diclofenac/misoprostol, piroxicam, and naproxen in the treatment of osteoarthritis. Ann Rheum Dis, 52:881-885, 1993 (レベル II)
- 8) Graham DY, White RH, Moreland LM, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R, Tindall E, Triadafilopoulos G, Stromatt SC, Teoh LS: Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. Ann Intern Med, 119:257-262, 1993 (レベル II)
- 9) Elliott SL, Yeomans ND, Buchanan RR, Smallwood RA: Efficacy of 12 months' misoprostol as prophylaxis against NSAID-induced gastric ulcers. A placebo-controlled trial. Scand J Rheumatol, 23:171-176, 1994 (レベル II)
- 10) Raskin J, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. Ann Intern Med, 123:344-350, 1995 (レベル II)
- 11) Agrawal NM, Van Kerckhove HE, Erhardt LJ, Geis GS: Misoprostol coadministered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. A one-year study. Dig Dis Sci, 40:1125-1131, 1995 (レベル II)
- 12) Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, Sikes DH, Ball JA, Wallemark CB, Geis GS, Fort JG: Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. Arthrotec Osteoarthritis Study Group. J Rheumatol, 25:1602-1611, 1998 (レベル II)
- 13) Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J: Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. The Cochrane Database of Systematic Review 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296 (レベル I)
- 14) Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG: Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. Clin Ther, 26:1637-1643, 2004 (レベル II)
- 15) Ehsanullash RS, Page MC, Tildesley G, Wood JR: Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. BMJ, 297:1017-1021, 1988 (レベル II)
- 16) Robinson MG, Griffin W Jr, Bowers J, Kogan FJ, Kogut DG, Lanza FL, Warner CW: Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Dig Dis Sci. 34:424-428, 1989 (レベル II)
- 17) Robinson M, Milla RJ, Euler AR: Ranitidine prevents duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. Aliment Pharmacol Ther, 5:143-150, 1991 (レベル II)
- 18) Levine LR, Cloud ML, Enas NH: Nizatidine prevents peptic ulceration in high-risk patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arch Intern Med, 153:2449-54, 1993 (レベル II)

- 19) ten Wolde S, Dijkmans BA, Janssen M, Hermans J, Lamers CB: High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. *Aliment Pharmacol Ther*, 10:347-351, 1996 (レベル II)
- 20) Raskin-JB, White RH, Jaszewski R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG: Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 91:223-227, 1996 (レベル II)
- 21) Bianchi Porro GB, Lazzaroni M, Petrillo M: Double-blind, double-dummy endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol versus ranitidine on naproxen-induced mucosal injury to the stomach and duodenum in rheumatic patients. *Am J Gastroenterol*, 92:663-667, 1997 (レベル II)
- 22) Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, Mann SG, Simon TJ, Sturrock RD, Russall RI: Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 334:1435-1439, 1996 (レベル II)
- 23) Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, Swannell AJ, Hawkey CJ: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *N Engl J Med*, 338:719-726, 1998 (レベル II)
- 24) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group*. *N Engl J Med*, 338:727-734, 1998 (レベル II)
- 25) Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, Manzionna G, Montrone F, Caruso I: Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 30:43-47, 1998 (レベル II)
- 26) Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P, Straszak A, Terjung A, Thomas KB, Luhmann R, Fischer R: Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion*, 68:198-208, 2003 (レベル II)
- 27) Labenz J, Blum AL, Bolten WW, Dragosics B, Rosch W, Stolte M, Koelz HR. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut*, 51:329-335, 2002 (レベル II)
- 28) Graham DY, Agrawal NM, Lukasik NL, Huang B: NSAID -Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med*, 162:169-75, 2002 (レベル II)
- 29) Miglioli M, Parro GB, Vaira D, Menegatti

- M, Brunetti G, Petrillo M, Ardizzone S, Frizziero L, Montrone F, Grandinetti G. Prevention with sucralfate gel of NSAID-induced gastroduodenal damage in arthritic patients. *Am J Gastroenterol*, 91:2367-2371, 1996 (レベル II)
- 30) Agrawal NM, Roth S, Graham DY, White RH, Germain B, Brown JA, Stromatt SC: Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 115:195-200, 1991 (レベル II)
- 31) Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, Lee YT, Chan CS, Li EK, Woo J: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*, 350(9083):975-9, 1997 (レベル II)
- 32) Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, Hui Y, Chan HL, Chan CS, Hui E, Woo J, Sung JJ: Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet*, 359:9-13, 2002 (レベル II)
- 33) Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, Wason CM, Peacock RA, Gillon K: Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention*. *Lancet*, 352(9133):1016-1021, 1998 (レベル II)
- 34) Lai KC, Lau CS, Ip WY, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Wong RW, Lam SK. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 17:799-805, 2003 (レベル II)
- 35) Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lai MS, Chan HL, Sung JJ: Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*, 344:967-973, 2001 (レベル II)
- 36) Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X: Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*, 21:1411-1418, 2005 (レベル I)
- 37) Lai KC, Lam SK, Cu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Lau GK, Wong WM, Yuen MF, Chan AO, Lai CL, Wong J: Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*, 346:2033-2038, 2002 (レベル II)
- 38) Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, Stern S, Quan H, Bolognese J: A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group*. *Gastroenterology*, 117:776-783, 1999 (レベル II)
- 39) Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, Verburg KM, Isakson PC, Habbard RC, Geis GS: Celecoxib versus diclofenac in long-term management of

- rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet*, 354(9196):2106-2111, 1999 (レベル II)
- 40) Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, Geis GS: Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *Am J Gastroenterol*, 96:1019-1027, 2001 (レベル II)
- 41) Hawkey CJ, Laine L, Simon T, Quan H, Shingo S, Evans J: Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Endoscopy Study Group. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut*, 52:820-826, 2003 (レベル II)
- 42) Watson DJ, Bolognese JA, Yu C, Krupa D, Curtis S: Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*, 20:1899-1908, 2004 (レベル II)
- 43) Pavelka K, Recker DP, Verburg KM: Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheumatology (Oxford)*, 42:1207-1215, 2003 (レベル II)
- 44) Goldstein JL, Erisen GM, Agrawal N, Stenson WF, Kent JD, Verburg KM: Reduced incidence of upper gastrointestinal ulcer complications with the COX-2 selective inhibitor, valdecoxib. *Aliment Pharmacol Ther*, 20:527-538, 2004 (レベル II)
- 45) Hawkey CC, Svoboda P, Fiedorowicz-fabrycy IF, Nasonov EL, Pikhak EG, Cousin M, Gitton X, Hoewter G: Gastroduodenal safety and tolerability of lumiracoxib compared with Ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*, 31:1804-1810, 2004 (レベル II)
- 46) Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehram E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Gimona A, Matchaba P, Hawkey CJ, Chesebro JH: TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*, 364(9435):675-684, 2004 (レベル II)
- 47) Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B: The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*, 98:1725-1733, 2003 (レベル II)
- 48) Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, Chan AO, Wong J, Lam SK: Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*, 118:1271-1278, 2005 (レベル II)
- 49) Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW, Chung SC, Sung JJ: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*, 347:2104-2110, 2002 (レベル II)
- 50) Pavelka K, Recker DP, Verburg KM: Valdecoxib is as effective as diclofenac in

the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheumatology (Oxford)*, 42:1207-1215, 2003 (レベル II)

51) Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T: Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology*, 127:395-402, 2004 (レベル II)

52) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 286:954-959, 2001 (レベル II)

53) Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefl A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM: Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*, 352:1081-1091, 2005 (レベル II)

54) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M: Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*, 352:1071-1080, 2005 (レベル II)

胃潰瘍診療ガイドラインの適用と評価に関する研究 —NSAID潰瘍の治療—

分担研究者 平石 秀幸 獨協医科大学内科学（消化器）教授
太田 慎一 埼玉医科大学第三内科教授

研究要旨

「胃潰瘍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NSAID胃潰瘍に対する治療のガイドライン改訂に関する研究を行い、以下のようにステートメントの改定（案）を策定した。

1. NSAIDは可能ならば中止し通常の胃潰瘍治療を行う。
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。
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H₂受容体拮抗薬(H₂RA)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。
4. NSAID潰瘍の治療促進のために、*H. pylori*除菌を行う。
5. NSAID潰瘍の再発防止のために、*H. pylori*除菌を行う。
6. 低用量のアスピリン潰瘍の治療後の再発防止のために、*H. pylori*除菌を行うが、除菌単独では不十分である。

A. 研究目的

平成12年度および13年度の厚生労働省科学研究費の助成を受けて、「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン作成に関する研究班」が組織され、その研究の成果として「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン」が策定され、平成15年には「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン」（じほう、東京）が出版された。今回、平成17年度医療安全・医療技術評価総合事業「胃潰瘍ガイドラインの適応と評価に関する研究」班が組織され、胃潰瘍ガイドラインの改訂作業を含めた研究が行われることとなった。「胃潰瘍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NSAID胃潰瘍に対する治療のガイドライン改訂に関する研究を行い、必要に応じて改訂されたステートメントを策定する。

B. 研究方法

診療ガイドライン改訂に関して、旧ガイドライン策定作業と同様にEBMの手法に基づいて指針を作成する。

(1) 文献検索

2005年度第一回班会議で、2002年から2005年末までに発表された文献まで収集することが決定された。検索データベースとして、Pub Med、医学中央雑誌、Cochrane Libraryを用いる。2005年の文献はPub Med を使用し2006年1月末現在まで検索する。検索された論文のうち、NSAID胃潰瘍の治療に関する論文を抽出する。

(2) 研究採択基準

抽出された論文を、以下の研究採択基準により採択する。

1. 研究デザインは同時対照

Concurrent controlをおいたランダム化対照試験 Randomized control trial (RCT) である。

2. 対象の胃潰瘍の診断は内視鏡により行われ、malignancyは形態 and/or 生検により除外する。
3. 十二指腸潰瘍合併症は含まない。
4. NSAIDs投与例を対象とする。
5. *H. pylori*感染は血清抗体、UBT、RUTで確認される。
6. プラセボを対照としているか、除菌療法以外の治療を対照としている。
7. 内視鏡的な治療をアウトカムとしている。
8. 脱落例は有効症例数の10%以下、またはintention-to-treat analysis治療企画試験で脱落例は無効例として扱っている。
9. 言語は英語あるいは日本語で発表された論文を対象とする。

(3) データベースの作製

採択された論文についてMinds形式のMCDテーブルを改変したフォーマットを用いて、その内容の抄録を作製する。

(4) 「エビデンスレベル」分類

採択された論文について、以下の基準に従い「エビデンスレベル」分類を行った。

- I システマティックレビュー／メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）
- V 記述研究（症例報告やケースシリーズ）

VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

なお、複数のタイプがある場合には、エビデンスのタイプの質の高い方を採用した。また、得られたエビデンスが欧米あるいは本邦のいずれのものかを明確に記載することにする。

(5) 勧告の決め方

勧告の強さについては、以下の要素を勘案して総合的に判断した。

1. エビデンスのレベル
 2. エビデンスの数と結論のバラツキ
同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のバラツキが小さければ小さいほど勧告は強いものとなる。必要に応じてメタナリシスを行う。
 3. 臨床的な有効性の大きさ
 4. 臨床上の適用性
 5. 害やコストに関するエビデンス
また、勧告の強さの分類は以下を基準とした。
A 行うよう強く勧められる
B 行うよう勧められる
C1 十分な科学的根拠がないが、行うことを考慮してもよい
C2 十分な科学的根拠がないので、推奨ができない
D 行わないよう勧められる
- なお、今回は現行の保険診療制度の範囲内で診療での適応可の能性についてのコメントを付記することとする。

(倫理面への配慮)

すべて公表された論文の内容に関する解析であり、個人に関する情報は認められず、倫理的には問題ないと考えられる。

C. 研究結果

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、高用量のH₂受容体拮抗薬、PG製剤あるいはPPI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。

3 ステートメント

①NSAIDは可能ならば中止し通常の潰瘍治療を行う。

グレードB, レベルII

保険適用 可 (ただし、PPI治療は8週までの投与期間制限がある)

②NSAID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。グレードB, レベルII

保険適用 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)

③NSAID継続下での再発の防止には、PPI, PG製剤, あるいは高用量のH₂受容体拮抗薬により治療を行う。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。グレードB, レベルII

保険適用 一部不可 (高用量H₂受容体拮抗薬の保険適応はない。PPIには8週までの投与期間制限がある)

④NSAID潰瘍の治癒促進のために、*H. pylori*除菌を行う。グレードC2

⑤NSAID潰瘍の再発防止のために、*H. pylori*除菌を行う。グレードC1

⑥低用量アスピリン投与時にみられる潰瘍の治癒後の再発防止のために*H. pylori*除菌を行うが、除菌単独では効果は不十分である。グレードB

⑦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

研究採択基準により、抽出採択された論文は英文論文23編であった^{1) ~24)}。内容は治療に関する論文が23編、再発に関する論文が11編 (重複を含む) であった。治療内容は、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 13編, H₂受容体拮抗薬12編, プロスタグランジン (PG) 製剤6編, スクラルファート2編, *H. pylori*除菌5編, COX-2阻害薬

による再発予防1編であった。採用した23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癒(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%)^{1), 2)}。H₂受容体拮抗薬(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²⁾、PG製剤(ミソプロストール800 μ g/日)は投与4週の時点で有意に治癒を促進させる²⁾。また、H₂受容体拮抗薬(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³⁾、上昇するが有意差はない⁴⁾、あるいは不変¹⁾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製剤の潰瘍治癒効果(NSAID継続下)

PG製剤であるエンプロスチル(70~105 μ g/日)⁵⁾あるいはミソプロストール(800 μ g/日)⁶⁾はプラセボに比較し有意に潰瘍治癒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、臨床上的有効性はあるものの適応性に制限が加わる。

3) H₂受容体拮抗薬の潰瘍治癒効果

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⁷⁾。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%⁸⁾、ニザチジン(300~600mg/日)のそれは63~81%, 90~97%⁹⁾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 μ g/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¹⁰⁾。したがって以上の成績をみる限り、H₂受容体拮抗薬の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¹¹⁾、PPIとH₂受容体拮抗薬との比較試験が3編^{12)~14)}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 μ g/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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。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¹⁴⁾。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^{11), 12), 15)}, ランソプラゾール15mg/日および30mg/日の比較¹³⁾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、H2受容体拮抗薬より高い。

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⁴⁾。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¹⁶⁾。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¹³⁾。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^{17) ~ 19)} (表8)。Bianchi-Porroら¹⁷⁾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¹⁸⁾も、*H. pylori*陽性胃潰瘍を非除菌群と除菌群に振り分けオメプラゾール 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¹⁹⁾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^{17), 18)}あるいは有意に遷延するとの報告¹⁹⁾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 ($P < 0.05$)¹⁸⁾。また、PG製剤およびPPIにも再発防止効果が示されている²¹⁾。PPIはPG製剤^{11), 20)}あるいは常用量のH2受容体拮抗薬^{12), 20)}より有効であるが、PPIと高用量のH₂受容体拮抗薬との比較はなされていない。

(2) *H. pylori*除菌の影響

Laiらは²¹⁾、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¹⁷⁾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¹⁹⁾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) COX-2阻害薬による再発予防

Chanらは²²⁾、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ヶ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%信頼区間, 3.1~6.7)、ジクロフェナク+オメプラゾール群で6.4% (95%信頼区間, 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、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²³⁾、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ヶ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Lairらは²⁴⁾、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%¹⁶⁾、脱落率はプラセボと同等¹⁷⁾あるいはファモチジンより高い¹⁾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¹¹⁾、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¹³⁾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、メタ解析で明らかにされている²⁵⁾。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²⁵⁾。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^{17)~19)}。

本研究で科学的根拠として採用した23編の成績は、台湾¹⁰⁾ および香港^{18)、21)~24)} 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。

なお、NSAIDs潰瘍の治療に関して、前回の研究に引き続き新たに検索された文献を以下に掲載する。

検索式で検索された文献数のうち、最終的に採用された文献数は計23編（英文23編，和文0編）となった。

- 1) Tildesley G, Ehsanullah RS, Wood JR : Ranitidine in the treatment of gastric and duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol*, 32 ; 474-478, 1993 (レベル II)
- 2) Jaszewski R, Graham DY, Stromatt SC : Treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric ulcers with misoprostol. A double-blind multicenter study. *Dig Dis Sci*, 37 : 1820-1824, 1992 (レベル II)
- 3) Lancaster-Smith MJ, Jaderberg ME, Jackson DA : Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut* ; 32 : 252-255, 1991 (レベル II)
- 4) Malchow-Moller A : Treatment of peptic ulcer induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol*, 22 : S87-91, 1987 (レベル II)
- 5) Sontag SJ, Schnell TG, Budiman-Mak E, et al :

Healing of NSAID-induced gastric ulcers with a synthetic prostaglandin analog (enprostil) . *Am J Gastroenterol*, 89:1014-1020, 1994 (レベル II)

- 6) Roth S, Agrawal N, Mahowald M, et al : Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. *Arch Intern Med*, 149 : 775-779, 1989 (レベル II)
- 7) O'Laughlin C, Silvoso GK, Ivey KJ : Resistance to medical therapy of gastric ulcers in rheumatic disease patients taking aspirin. A double-blind study with cimetidine and follow-up. *Dig Dis Sci*, 27 : 976-980, 1982 (レベル II)
- 8) Hudson N, Taha AS, Russell RI, et al : Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology*, 112 : 1817-1822, 1997 (レベル II)
- 9) Simon B, Muller P : Nizatidine in therapy and prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal ulcer in rheumatic patients. *Scand J Gastroenterol*, 29 : S25-28, 1994 (レベル III)
- 10) Wu CS, Wang SH, Chen PC, et al : Does famotidine have similar efficacy to misoprostol in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy? *Int J Clin Pract*, 52 : 472-474, 1998 (レベル II)
- 11) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al : Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med*, 338 : 727-734, 1998 (レベル II)
- 12) Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al : A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial :*

- Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med*, 338 : 719-726, 1998 (レベル II)
- 13) Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, et al : Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers : results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med*, 160 : 1455-1461, 2000 (レベル II)
- 14) Campbell DR, Haber MM, Sheldon E, et al : Effect of H. pylori status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. *Am J Gastroenterol*, 97 : 2208-2214, 2000 (レベル II)
- 15) Massimo-Claar G, Monaco S, Del-Vecchio-Blanco C, et al : Omeprazole 20 or 40 mg daily for healing gastroduodenal ulcers in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*, 12 : 463-468, 1998 (レベル II)
- 16) Bianchi-Porro G, Lazzaroni MM, Manzionna G, et al : Omeprazole and sucralfate in the treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*, 12 : 355-360, 1998 (レベル II)
- 17) Bianchi-Porro G, Parente F, Imbesi V, et al : Role of Helicobacter pylori in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Response to omeprazole dual therapy. *Gut*, 39 : 22-26, 1996 (レベル II)
- 18) Chan FKL, Sung JJY, Suen R, et al : Does eradication of Helicobacter pylori impair healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated bleeding peptic ulcers? A prospective randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*, 12 : 1201-1205, 1998 (レベル II)
- 19) Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al : Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs : HELP NSAIDs study. *Lancet*, 352 : 1016-1021, 1998 (レベル II)
- 20) Hawkey CJ, Naesdal J, Wilson I, et al : Relative contribution of mucosal injury and Helicobacter pylori in the development of gastroduodenal lesions in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*, 51 : 336-343, 2002 (レベル II)
- 21) Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al : Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of Helicobacter pylori in nonsteroidal anti-inflammatory drug users- a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 18 : 829-836, 2003 (レベル II)
- 22) Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, et al : Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*, 347 : 2104-2110, 2002 (レベル II)
- 23) Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al : Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*, 344 : 967-973, 2001 (レベル II)
- 24) Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al : Lansoprazole for the prevention of recurrence of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*, 346 : 2033-2038, 2002 (レベル II)
- 25) Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH : Role of Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease : a meta-analysis. *Lancet*, 359 : 14-22, 2002 (レベル II)

ル I)

AID潰瘍の病態と治療. 第72回日本消化器内視鏡学会総会, 2006年10月, 札幌

D. 健康危険情報
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

E. 研究発表

1. 論文発表
未
2. 学会発表
平石秀幸, 太田慎一: 消化性潰瘍の総点
検 成因・診断・治療の過去・現在・未来 NS

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし