

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 藤岡 利生 大分大学医学部 教授

研究協力者 村上 和成 大分大学医学部 助教授

研究要旨

平成12年から厚生科学研究費の助成をうけEBMに基づく胃潰瘍診療ガイドラインの作成を行い、平成15年に一般向け書籍として発行した。このガイドラインが一般臨床医や患者にどの程度理解され、ガイドラインに基づいた診療がどの程度実施されているのか、また、医療経済的効果も伴うのかといったアウトカムを評価し、ガイドラインに沿った診療を行う場合、どのような問題点あるいは障害があるのかを明らかにしていく必要がある。今回われわれは、ヘリコバクターピロリ(*H.pylori*)除菌治療後の諸問題の中で、再発防止および除菌治療と逆流性食道炎(GERD)について評価を行った。その結果、

1. *H. pylori* 除菌治療は再発抑制に効果があるので、勧められる。(推奨グレードA)
2. 除菌治療後に逆流性食道炎またはGERD症状が現れるか、また増悪するかどうかは明らかでないので、除菌治療を妨げない。(推奨グレードC1)というステートメントにいたった。

A. 研究目的

胃潰瘍診療ガイドラインは、これまでのわが国で慣行的に行われてきた診療を根本的に再検討し、国際的に通用する診療体系を示した消化器系疾患としては初めての診療ガイドラインである。

このガイドラインの中で、ヘリコバクターピロリは胃潰瘍の最大の要因とされており、その除菌は潰瘍治療の大きな柱となっている。今回われわれは、診療ガイドラインの評価を目的として、除菌治療後の諸問題の中で、除菌の潰瘍再発予防効果と除菌後のGERD(胃食道逆流症)の二つの分野の論文エビデンスの解析を行う。

B. 研究方法

胃潰瘍診療の実態と、ガイドラインに基づいた診療の問題点に関する実態調査を行う。

2002年から2005年末までのエビデンスに

ついて、MEDLINEと医学中央雑誌より文献を収集し、胃潰瘍診療ガイドラインを用いた介入試験の資料として用いる。採用する論文は症例数30以上で、原則としてランダム化試験とする。

(倫理面への配慮)

これらの実態調査においては、疫学研究に関する文部科学省、厚生労働省の倫理指針に従い、具体的な患者のプライバシーの保護はもちろん、患者の自由意志の尊重等、倫理的な配慮を十分に行う。

C. 研究成果

2002-2005のMEDLINE,医学中央雑誌から検索された論文数は、再発防止効果では50編(英文16、和文34)、除菌後GERDでは46編(英文30、和文16)であった。これらの中から、文献選定を行い、

再発防止効果に関して英文 3 編、除菌後 GERD に関して英文 9 編を採用論文とした。それぞれの論文より、アブストラクトテーブルを作成した。

その結果、以下のステートメントを得た。

1. *H. pylori* 除菌治療は再発抑制に効果があるので、勧められる。(グレード A、エビデンスレベル 海外 I、日本 II)

2. 除菌治療後に逆流性食道炎または GERD 症状が現れるか、また増悪するかどうかは明らかでないので、除菌治療を妨げない。(グレード C1、エビデンスレベル海外、日本ともになし)

ステートメントの根拠

(1) *H. pylori* 除菌治療による胃潰瘍の再発予防

海外やわが国での多くの報告では *H. pylori* の除菌に成功すると胃潰瘍の再発は明らかに抑制されるとの報告が相次ぎ、これらの結果は従来の酸分泌抑制薬を用いる維持療法よりも優れた成績である。胃潰瘍症例でも十二指腸潰瘍と同様に *H. pylori* 除菌治療は潰瘍再発を予防することが明らかである。

最近報告された世界における 52 件の臨床試験のメタアナリシスによると、胃潰瘍も十二指腸潰瘍と同様に除菌治療は再発抑制に効果的であるとされている。しかし、胃潰瘍再発抑制の長期経過観察の報告はいまだ少なく、今後の検討が必要である。

わが国でも、除菌治療による胃潰瘍の再発抑制効果が確認されている。LPZ/AMPC/CAM 3 剤併用治療 1 年後の胃潰瘍の累積再発率は、除菌成功群では 11.4%であるのに対して、除菌治療不成功群では 64.5%と有意に高い ($P < 0.0001$) 再発率を示した (図 5)。また、最近報告されたわが国での 4000

例を超える多施設共同研究では、除菌後の胃潰瘍の再発率は 1.9%と非常にであることが示されている。

したがって、活動性出血がなく、かつ非ステロイド消炎鎮痛薬 (NSAID) 使用との関連のない胃潰瘍症例では *H. pylori* の感染診断を行い、*H. pylori* 陽性症例に対しては除菌治療を行うべきである。

(2) 逆流性食道炎、胃食道逆流症 (GERD) の発生

H. pylori 除菌治療後の問題点のひとつとして逆流性食道炎あるいは胃食道逆流症 (GERD) の新たな発症やその増悪が懸念されている。

除菌治療後に GERD が発生する重要な要因のひとつは、除菌による胃底腺領域の炎症の改善による胃酸分泌の回復である。

除菌治療後に逆流性食道炎あるいは GERD 症状が新たに出現するかどうかは報告により異なり、現在までのところ明らかではない。また、既存の上記症状を増悪させるとの成績も示されていない。最近では除菌治療は逆流性食道炎、GERD の原因とはいえないという報告が多い。

一方、除菌後に GERD 症状の改善あるいは消失が除菌成功群に多いとの報告もみられ、最近ではむしろ、逆流性食道炎や GERD 症状は改善するという報告が多く見られる。しかし、これらの報告の多くは十二指腸潰瘍を対象にしたものが多いことが問題である。

このように、除菌後の GERD についてはいまだ一定の見解が得られていない。特に、わが国では欧米と比較して体部胃炎が強いので、除菌後の胃酸分泌能を含めた胃の生理学的機能の変化を客観的に把握する必要がある。海外の成績ではあるが、24 時間 pH モニタリングを用いた除菌前後での検討では、

胃食道逆流の頻度および持続時間には有意差を認めていない。最近わが国からも、胃潰瘍除菌後では胃内は過酸となるが食道ではpH変化がないという報告がある。

わが国は、欧米と比較して萎縮性胃炎の頻度と程度が高い国であり、胃潰瘍に対して除菌治療が行われた症例のその後の症状を注視する必要がある。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Abe H, Murakami K, Satoh S, Sato R, Kodama M, Arita T, Fujioka T: Influence of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on gastritis in the remnant gastric mucosa after distal gastrectomy. *J Gastroenterol*, Jun;40(6), 563-9, 2005
2. Kodama M, Fujioka T, Murakami K, Okimoto T, Sato R, Watanabe K, Nasu M: Eradication of *Helicobacter pylori* reduced the immunohistochemical detection of p53 and MDM2 in gastric mucosa, *J Gastroenterol Hepatol*, Jun;20(6), 941-6, 2005
3. Suganuma M, Kurusu M, Suzuki K, Nishizono A, Murakami K, Fujioka T: Fujiki H, New tumor necrosis factor- α -inducing protein released from *Helicobacter pylori* for gastric cancer progression, *J Cancer Res Clin Oncol*, May;131(5), 305-13, Epub 2004 Dec 23, 2005
4. Minoura T, Kato S, Otsu S, Kodama M, Fujioka T, Iinuma K, Nishizono A: Influence of age and duration of infection on bacterial load and immune responses to *Helicobacter pylori* infection in a murine model, *Clin Exp Immunol*, Jan;139(1), 43-7, 2005
5. Nishizono A, Fujioka T: Animal Models for the Study of *Helicobacter* Infection, *Handbook of*

Laboratory Animal Science, by CRC Press 151-167, 2005

6. Murakami K, Sato R, Okimoto T, Watanabe K, Nasu M, Fujioka T, Kodama M, Abe T, Sato S, Arita T: Effectiveness of minocycline-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection, *J. Gastroenterol Hepatol*, Jan;21(1):262-7, 2006
7. Murakami K, Sato R, Okimoto T, Watanabe K, Nasu M, Fujioka T, Kodama M, Maintenance therapy with H₂-receptor antagonist until assessment of *H. pylori* eradication can reduce recurrence of peptic ulcer after successful eradication of the organism: prospective randomized controlled trial. 2006 Jun;21(6):1048-53.
8. Kobayashi I, Saika T, Muraoka H, Murakami K, Fujioka T; *Helicobacter pylori* isolated from patients who later failed *H. pylori* eradication triple therapy readily develop resistance to clarithromycin. *J Med Microbiol*. 2006 Jun;55(Pt 6):737-40.
9. Murakami K, Kodama M, Fujioka T; Latest insights into the effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2006 May 7;12(17):2713-20.
10. Kudo Y, Kawasaki H, Kodama M, Murakami K, Fujioka T; Age-related factors involved in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. 2006 Jun;29(2):91-96

2. 学会発表

1. 沖本忠義、村上和成、佐藤竜吾、渡辺浩一郎、小野雅美、宮島 一、藤岡利生、児玉雅明、*H.pylori* 除菌後再出現時の菌株の比較と

薬剤耐性菌の検討。第11回日本ヘリコバクター学会ワークショップ 2005年6月30日～7月1日 岡山市。

2. 村上和成、佐藤竜吾、沖本忠義、渡辺浩一郎、小野雅美、宮島 一、藤岡利生、児玉雅明、*H.pylori*除菌後に発生した胃がん症例の検討 第11回日本ヘリコバクター学会シンポジウム 2005年6月30日～7月1日 岡山市。

3. 佐藤竜吾、村上和成、沖本忠義、渡辺浩一郎、小野雅美、宮島 一、藤岡利生、児玉雅明、体部萎縮性胃炎が *Helicobacter pylori* 関連血小板減少症に關与する 第11回日本ヘリコバクター学会ワークショップ 2005年6月30日～7月1日 岡山市。

4. 藤岡利生 Guidelines in the Management of *Helicobacter pylori* Infection in Japan —Present state and future prospects— (国際シンポジウム) 第92回日本消化器病学会総会 2006年4月20日(木)～22日(土) 北九州国際会議場

5. 沖本忠義、村上和成、児玉雅明、佐藤竜吾、小野雅美、松成 修、簗戸聖子、藤岡利生 Clarithromycin ・ Metronidazole ・ Amoxicillin に対する一次耐性菌の現状と除菌後再出現時の耐性菌の検討」(シンポジウム) 第12回日本ヘリコバクター学会 平成18年6月22日～23日 神戸国際会議場

6. 曾家義博、古田隆久、白井直人、杉本光繁、奥田真珠美、村上和成、藤岡利生 Clarithromycin 耐性 *H.pylori* の迅速検査法の開発」(シンポジウム) 第12回日本ヘリコバクター学会 平成18年6月22日～23日 神戸国際会議場

7. 塩田星児、後藤和代、大津 智、井上邦光、村上和成、藤岡利生、西園 晃 樹状細胞に対するサイトカイン産生抑制が *H.pylori* の持続感染を可能にする (ワークショップ) 第12

回日本ヘリコバクター学会 平成18年6月22日～23日 神戸国際会議場

8. 塩田星児、村上和成、八坂成暁、小野雅美、沖本忠義、児玉雅明、藤岡利生 尿中抗体法を活用した病院受診患者における *H.pylori* 陽性者の解析

(ワークショップ) 第12回日本ヘリコバクター学会 平成18年6月22日～23日 神戸国際会議場

E. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録
なし

3. その他

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 水野 元夫 広島市立広島市民病院 内視鏡科 主任部長

研究要旨： EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドラインの改定に向けて、新規分担部分 第1部 胃潰瘍の基礎知識 2. 病態生理 非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍、6. 治療 生活指導・食事療法、第2部 胃潰瘍診療ガイドライン-解説- 8. 生活指導の項目を執筆し、また 5. 非除菌治療の項目を新しく発表された文献をもとに検討し、改定作業を分担した。

A. 研究目的

胃潰瘍診療ガイドラインの評価と新しく発表された論文を検討して、ガイドラインの改定を行う。

B. 研究方法

新たに発表された EBM に基づいてガイドラインを改定するため、2005年までに発表された論文のうち、適正と思われる文献を選別し検討する。

（倫理面への配慮）

患者情報の保護に留意し検討し、特に倫理上の問題点はない。

C. 研究結果

新規項目で、第1部 胃潰瘍の基礎知識、非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍、生活指導・食事療法の項において、以下のごとく概説した。

非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍

1. 診断

胃潰瘍のなかで、その主な病因である *H. pylori* 感染と NSAID 服用を除く非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍の頻度は、欧米では 10~20% と比較的多いが、我が国やアジアでは数% と少ない。まず、非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍と診断する場合、*H. pylori* 感染診断の偽陰性の問題など注意すべき点は以下の如くである。まず、*H. pylori* 感染診断に関して、尿素呼気試験、迅速ウレアーゼ試験などのウレアーゼ活性に基づく検査では、PPI、 H_2RA 投与時のウレアーゼ活性抑制による偽陰性が存在することがあげられる。したがって、潰瘍治療のため酸分泌抑制剤がすでに投与されている場合には、これらの検査が陰性の場合、生検標本による背景胃粘膜での好中球浸潤の有無や、血清学的な抗体検査による確認が必要である。しかし、血清抗体検査も使用する *H. pylori* 抗原の差などの偽陰性の可能性もあり、複数の

検査による感染診断が重要と思われる。

NSAID の服用に関しては、バイアスピリンのように抗凝固薬として投与されている場合や、抗炎症作用物資の含まれている漢方薬の服用など患者が気づかない、または患者が内服を隠している、隠れた NSAID 服用者の問題に注意し、場合によっては血中サリチル酸濃度の測定も考慮する。このような詳細な検討をした場合、我が国では、246 例の胃潰瘍患者のうち、非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍と診断されたのは、5 例、2% と報告され、その頻度は非常に低いものと思われる。

2. 病因

糖尿病、肝硬変などの基礎疾患によるもの、NSAID 以外の薬剤、抗癌剤肝動注療法後の胃潰瘍、多量のアルコール摂取による急性胃粘膜病変、Zollinger-Ellison 症候群、サイトメガロウイルスなどの稀な感染症、潰瘍性大腸炎、クローン病の胃病変があげられる。

1) 基礎疾患

肝硬変による門脈圧亢進や、糖尿病、狭心症などのなんらかの組織血行障害が病因として予想される非 *H. pylori*・非 NSAID 胃潰瘍が報告されている。古くより肝硬変患者では胃潰瘍の頻度が高いとされているが、*H. pylori* 感染の頻度は、一般対照と肝硬変患者で差はなく⁸⁾、門脈圧亢進による血流障害などの胃粘膜防御因子の低下など、*H. pylori* 以外の何らかの要因による潰瘍発生が考えられる。

2) NSAID 以外の薬剤

骨粗鬆症の治療として用いられるビフォスフォネート製剤は、食道に停滞すると直接的な粘膜障害を引き起こすこと可能性があることから、服用後の十分な飲水と、服用後しばらくは横にならないよう服薬指導されている。アレンドロネートでは、食道病変だけでなく胃前庭部潰瘍などの胃粘膜病変を引き起こすことが示されており、今後高齢化のため増加

が予想される骨粗鬆症に対し、NSAID 同様、ますます使用頻度が高まるものと予想され、注意すべき薬剤と思われる。

原発性および転移性肝癌の治療として行われている抗癌剤の肝動脈塞栓術や、持続肝動脈動注療法の偶発症として、胃潰瘍が報告されている。この際、抗癌剤による粘膜上皮の異型みられるため、胃癌との鑑別に注意を要する。

3) アルコールによる急性胃粘膜病変としての急性胃潰瘍

アルコールは NSAID、ストレスなどに次ぐ急性胃粘膜病変の要因だが、実際には他の要因とともに複合的に病因となっていることが多い。PPI を中心とする酸分泌抑制剤や制酸剤投与により 1 週間程度で改善する。

4) Zollinger-Ellison 症候群

Zollinger-Ellison 症候群は、膵、十二指腸潰瘍に発生するガストリン産生腫瘍で、ガストリン過剰産生により胃酸分泌が亢進し、難治性の胃十二指腸潰瘍を繰り返す疾患である。11 番染色体上に存在する MEN1 型遺伝子の変異が原因であり、下垂体前葉腫瘍、副甲状腺腫瘍の合併に注意する。手術による腫瘍摘出が第一選択であるが、局在診断が困難な場合も多く、PPI、ソマトスタチン合成アナログによる薬物治療が行われる。

5) 稀な感染症

サイトメガロウイルス感染による胃潰瘍は、多発し、打ち抜き様潰瘍で、主に臓器移植後や HIV 陽性の免疫抑制状態の患者で見られる。病理検査による核内封入体や巨核細胞の検索や血中抗原の検索を行い診断し、治療には抗ウイルス薬を用いる。その他の稀な感染症では、1 型単純ヘルペスウイルス、結核、梅毒などが上げられる。特に HIV 感染者、免疫抑制状態患者では日和見感染として注意を要する⁹⁾。

6) 炎症性腸疾患の胃粘膜病変

クローン病では、胃粘膜の竹の節所見や前庭部のたこいぼびらん状所見はよく見られるものの、消化性潰瘍類似の胃病変は稀である。潰瘍性大腸炎の胃病変として、びらん性胃病変が報告されているが、消化性潰瘍類似の潰瘍性病変を来すことは稀である。

まとめ

我が国では、非 *H. pylori*・非 NSAID 潰瘍の頻度は非常に少ないが、アレンドロネイトなど NSAID 以外の薬剤の使用や、HIV 感染や臓器移植後の免疫抑制状態の患者の増加による日和見感染によるものなど、今後その頻度は

増してくる可能性が考えられる。正確な診断に基づく、病因に則した治療が重要である。

生活指導・食事療法

はじめに

胃潰瘍の治療として、従来は原則として心身の安静、喫煙、飲酒の制限などの生活指導、食事療法、そして薬物治療が行われてきた。しかしながら、今回改定の胃潰瘍診療ガイドラインで示しているように、もともと胃潰瘍治療における生活指導、食事療法は、よく吟味されたエビデンスに基づいたものではなく、多くの観察的な検討によるものであった。さらに、胃潰瘍の主たる病因が *H. pylori* 感染、NSAID の内服によることが解明され、*H. pylori* 除菌治療、強力な酸分泌抑制作用を有する PPI が出現し、十分なエビデンスに基づいた適切な薬物治療が行われるようになった現状では、胃潰瘍治療における生活指導や食事療法の意義は大きく変わっている。

1) アルコール

アルコールは、急性胃粘膜病変としての急性胃潰瘍の重要な病因の一つにあげられるが、慢性消化性潰瘍の発症や再発に関与しているとのエビデンスは得られていない。また、*H. pylori* 菌除菌治療に関しても、除菌率に飲酒は関係しないとされている。したがって、過度の飲酒を慎む必要があることは言うまでもないが、通常慢性胃潰瘍の治療において適度な飲酒を制限する必要があるとはいえない。ただし、今後問題となってくるクラリスロマイシン耐性 *H. pylori* に対するメトロニダゾールを用いた 2 次除菌治療においては、メトロニダゾールによるアルデヒド脱水素酵素阻害作用により血中アセトアルデヒド濃度を上昇させるため、除菌期間中の禁酒が必要である。

2) 喫煙

喫煙は、胃潰瘍の発症、治癒、再発に関与し、重要な危険因子と考えられているが、ランダム化比較試験による禁煙の潰瘍治癒、再発におよぼすエビデンスは得られていない。古い研究ではあるが、レントゲンで診断された胃潰瘍にて入院した患者に、禁煙を指導する群としない群に割り付け、3 週間後の潰瘍の縮小率、治癒した潰瘍の数を比較検討したところ、禁煙の指導は胃潰瘍治癒を促進する効果はなかった報告している。しかしながら、*H. pylori* 除菌治療においては、喫煙が除菌率に悪影響を及ぼすとの報告もみられる。さらに、喫煙の重大な健康被害を考えると、胃潰瘍患者に限らず厳重な禁煙指導は適切と思わ

れる。

3) 食事療法

酸分泌抑制剤登場以前では、酸分泌を促進するようなコーヒー、紅茶、香辛料などの摂取を控え、逆に胃酸に対して緩衝作用のある牛乳などの摂取が推奨されていた。しかし、酸分泌抑制剤投与下では、食事による胃内酸度の影響はほとんどない。実際、出血性潰瘍の検討では、 H_2RA 、または、PPI 投与下では、食事を与えた群と絶食にした群で、胃内酸度に差は認められていない。胃潰瘍治療における制酸剤と偽薬、食事の繊維質の多寡の2要因でのランダム化比較試験では、繊維質の多い食事を食べるように指導した群と、少ない食事の群で、胃潰瘍治療率に差を認めていない。また、*H. pylori* 除菌治療の効果に食事成分が関与するとの報告もみられず、現在の胃潰瘍診療における食事療法の役割は非常に低くなっている。

4) 入院安静

出血性胃潰瘍の初期治療に入院加療が必要なことは論を待たないが、PPI、 H_2RA による治療が可能になった現状では、合併症を有しない胃潰瘍の治療に入院が必要となる場合はほとんどないと思われる。また、古い検討ではあるが、ベッド上安静は入院患者での胃潰瘍治療を促進する効果はなかった報告されている。むしろ、散歩などのほどよい運動は、*H. pylori* 感染者における胃潰瘍の発症に防衛的に働いていると報告されている。

まとめ

胃潰瘍治療において、十分なエビデンスに基づいた *H. pylori* 除菌治療、PPI 投与による適切な薬物治療が行われた場合、生活指導や食事療法が必要であるとする根拠は乏しいものと考えられる。しかしながら、喫煙や過度の飲酒による重大な健康被害や、高カロリー高脂肪食の弊害は明白であり、禁煙、節酒、適切な食事指導は、胃潰瘍治療とは関係なく、健康増進の上から大変重要なことであると考えられる。

第2部 胃潰瘍診療ガイドライン-解説- 生活指導の項目では、以下の如く解説した。

1. ガイドラインによる診療指針

H. pylori 除菌治療、PPI による胃潰瘍治療が行われた場合、入院安静、喫煙、飲酒の制限、食事指導などの生活指導の有用性を示すエビデンスはなく、現時点では行うように勧められる根拠は明確でない。ただし、喫煙や過度の飲酒による重大な健康被害は明白であり、禁煙、節酒、適切な食事指導は、胃潰瘍治療

とは関係なくとも、健康増進の上から適切なものと考えられる。

2. ステートメント

(1) 生活指導 (*H. pylori* 除菌治療、PPI による胃潰瘍治療登場以前の検討)

ステートメント	ベッド上安静、禁煙の指導	
グレード	C2	
エビデンスレベル	欧米	II
	日本	なし
保険適用	該当なし	

(2) 食事指導 (*H. pylori* 除菌治療、PPI による胃潰瘍治療登場以前の検討)

ステートメント	食餌中の食物繊維の指導	
グレード	C2	
エビデンスレベル	欧米	II
	日本	なし
保険適用	あり	

(3) *H. pylori* 除菌治療、PPI による胃潰瘍治療が行われた場合の生活指導

ステートメント	喫煙や過度の飲酒による重大な健康被害は明白であり、禁煙、節酒、適切な食事指導は、胃潰瘍治療とは関係なくとも、健康増進の上から適切なものと考えられる	
グレード	C1	
エビデンスレベル	欧米	コンセンサス
	日本	ス
保険適用	あり	

3. ステートメントの根拠

(1) 生活指導の項目と文献の選択

胃潰瘍治療上、介入が考えられる生活指導の項目としては、入院安静、喫煙、飲酒の制限、刺激物の摂取の制限や繊維質の多い食餌を含めた食事指導などがあげられる。これらの項目につき、東邦大学医学メディアセンター 山口直比古氏により、ランダム化比較試験以上のエビデンスレベルとなる文献を検索した。検索式の詳細は当該項目に記載されているので参照されたい。

検索式で、Pubmed から 4701 件、医中誌 Web から 613 件の文献が検索された。しかしながら、大部分がレベル IV 以下の観察研究であり、前述した要因を介入項目にして検討したエビデンスレベル II 以上の文献は国内論文では 0 件であった。Pubmed からは、海外の論文として、ベッド上安静、禁煙指導を介入した研究¹⁾と、食餌中の食物繊維の多寡を介入した文献²⁾が検索された。

前者は、レントゲンで診断された胃潰瘍にて入院した患者に、一日 22 時間のベッド上安静を義務づける群としない群、禁煙を指導する群としない群に割り付け、3 週間後の潰瘍の縮小率、治癒した潰瘍の数を比較検討したもので、ベッド上安静、禁煙の指導は胃潰瘍治癒を促進する効果はなかった報告している¹⁾。後者は、内視鏡検査で胃潰瘍と診断された患者で、制酸剤と偽薬、食事の繊維質の多寡の 2 要因でのランダム化比較試験で、繊維質の多い食餌を食べるように指導した群と、少ない食餌の群で、6 週間後の自覚症状改善率、内視鏡的潰瘍治癒率に差は認められず、胃潰瘍の症状改善、潰瘍の治癒に食餌中の食物繊維の多寡は関係しないと報告している²⁾。また、胃潰瘍患者が主たる対象ではないため参考程度にとどめるが、prepylorus の胃潰瘍と十二指腸潰瘍患者で、精神的なカウンセリングを行う群、シメチジン維持療法群、偽薬投与群の 3 群に割り付け、再発予防効果をみたランダム化比較試験では、精神的カウンセリングは、十二指腸潰瘍と prepylorus 胃潰瘍の再発予防に寄与しないとの結果であった³⁾。

(2) 問題点

これら検索された文献は、*H. pylori* 除菌治療、PPI 登場以前の古い研究であり、潰瘍治癒率も低く、また、海外の研究であり、国内での介入研究は認められなかった。しかも、これら生活習慣の介入が、胃潰瘍治癒に貢献したという結果は得られていない。したがって、胃潰瘍の病態が解明され、*H. pylori* 除菌治療、PPI などの有効な治療法が確立した現状で、入院安静、喫煙、飲酒の制限、食事指導などの生活指導による潰瘍治癒促進効果、再発予防効果は極めて低いものと推測される。ただ、根拠となる十分なエビデンスレベルの臨床試験の成績は存在せず、また今後新たなエビデンスが示される可能性も低く、生活指導に対する更なる評価は困難と考えられる。しかしながら、喫煙や過度の飲酒による重大な健康被害や、高カロリー高脂肪食の弊害は明白であり、禁煙、節酒、適切な食事指導は、胃潰瘍治療とは関係なくとも、健康増進の上から適切なものであると強調したい。この点に関しては、エビデンスがないため、デルファイ法によりコンセンサスを形成した。

文献

1. Piper DW, Hunt J, Heap TR. The healing rate of chronic gastric ulcer in patients admitted to hospital. *Scand J Gastroenterol*, 15:113-7,1980
2. Rydning A, Weberg R, Lange O, Berstad A. Healing of benign gastric ulcer with low-dose

antacids and fiber diet. *Gastroenterology*, 91:56-61,1986

3. Loof L, Adami HO, Bates S, et al. Psychological group counseling for the prevention of ulcer relapses. A controlled randomized trial in duodenal and prepyloric ulcer disease. *J Clin Gastroenterol*, 9:400-7,1987

非除菌治療の項目では、非除菌治療では、前ガイドラインと同様に PPI が第一選択薬になること、防御因子系薬剤の有用性に関するエビデンスは乏しいことが確認された。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. 水野元夫, 武進, 石木邦治, 横田憲治, 小熊惠二. *Helicobacter pylori* 除菌と逆流性食道炎: わが国における長期経過と現状での総括. *Helicobacter Research*, 11:64-9,2007
2. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol*, 42 Suppl 17:21-7,2007
3. 水野元夫, 武進, 横田憲治, 小熊惠二. 消化性潰瘍患者における *Helicobacter pylori* 除菌による胃癌の予防. *Helicobacter Research*, 10:532-7,2006
4. 水野元夫. 座談会 *H. pylori* 除菌は胃癌を予防するか? 司会 寺野彰、出席 上村直実、斉藤大三、水野元夫. *Current Review of Gastroenterology*, 11:2-7,2006
5. 水野元夫, 武進. *Helicobacter pylori* Q&A 腸上皮化生や萎縮性胃炎になった人でも、除菌をおこなうと胃癌を防ぐことはできますか? . *Helicobacter Research*, 10:83-86,2006
6. 水野元夫, 中川昌浩, 植木亨, et al. 消化器癌: 内視鏡治療と予防の最前線. 広島市立広島市民病院医誌, 22:10-3,2006
7. 水野元夫. 胃切除者とピロリ菌一除菌治療で胃癌の再発は予防できるか? 一. *Alpha Club* 2006 平成 18 年 1 月 15 日:2-3.
8. 水野元夫. 消化性潰瘍患者除菌後の長期経過からみた *H. pylori* 除菌治療による胃癌予防の可能性. *日本ヘリコバクター学会誌*, 7:20-23,2006
9. 水野元夫, 石木邦治, 武進. *H. pylori* 除菌と消化性潰瘍・関連疾患—基礎・臨床研究のアップデート—VII. 除菌対象疾患 除菌治療の意義が検討されている疾患 *Gastroesophageal*

reflux disease (GERD). 日本臨床, 63:297-300,2005

10.水野元夫. 焦点 胃癌は予防できるか?. 広島市医師会だより:25-27,2005

11.水野元夫. *H. pylori* に関する諸問題 2. *H. pylori* 除菌で胃癌は予防できるか?. *Progress in Medicine*, 25:3038-9,2005

12.武進, 水野元夫, 石木邦治. *H. pylori* 除菌と消化性潰瘍・関連疾患—基礎・臨床研究のアップデート—XII.特論 IL-1b 遺伝子多型と *H. pylori* 除菌療法. 日本臨床, 63:573-6,2005

13. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol*, 100:1037-42,2005

14. Lin SN, Ayada K, Zhao Y, et al. *Helicobacter pylori* heat-shock protein 60 induces production of the pro-inflammatory cytokine IL8 in monocytic cells. *J Med Microbiol*, 54:225-33,2005

15. Kawahara Y, Mizuno M, Yoshino T, et al. HLA-DQA1*0103-DQB1*0601 haplotype and *Helicobacter pylori*-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3:865-868,2005

16. Inaba T, Mizuno M, Take S, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin Invest*, 35:214-9,2005

2. 学会発表

1. 第 69 回日本消化器内視鏡学会総会 平成 17 年 5 月 26 日～28 日 東京
シンポジウム 6 胃癌予防を目指した *H. pylori* 除菌療法-最近の知見と今後の課題
胃潰瘍患者除菌治療後の長期経過から見た *H. pylori* 除菌治療による胃癌予防の可能性
武進、石木邦治、水野元夫

2. 第 11 回日本ヘリコバクター学会 平成 17 年 6 月 30 日 (岡山)
上原 *H. pylori* 賞 最優秀賞受賞講演
消化性潰瘍患者除菌後の長期経過から見た *H. pylori* 除菌治療による胃癌予防の可能性
水野元夫

3. シンポ 5 胃癌予防に対する除菌治療
消化性潰瘍患者除菌後の長期経過から見た *H. pylori* 除菌治療による胃癌予防の可能性
水野元夫、武進、石木邦治、横田憲治、小熊惠二

4. DDWJ2005 第 47 回日本消化器病学会大会平成 17 年 10 月 5 日 (福岡)

ランチョンセミナー33 *H. pylori* 感染に関する諸問題
H. pylori 除菌治療で胃がんは予防できるか?
水野元夫

5. 第 92 回日本消化器病学会総会 小倉 平成 18 年 4 月 19-21 日
The international Symposium of the 92nd annual meeting of the Japanese Society of Gastroenterology
Symposium 1 Prevention of gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori*
Eradicating *Helicobacter pylori* May Reduce Gastric Cancer in Patients with Gastric Ulcer. A Prospective Cohort Study
Motowo Mizuno

6. 第 12 回日本ヘリコバクター学会 平成 18 年 6 月 22-23 日神戸
シンポ 4 *H. pylori* と GERD の関連-East は West と同じか
H. pylori と GERD の関連-除菌後新規発症 GERD の検討-
武進、水野元夫

7. ワーク 4 *H. pylori* 除菌後胃癌の特徴
H. pylori 除菌治療後に発見された胃癌-13 例の検討-
武進、水野元夫

8. DDW-Japan 2006 平成 18 年 10 月 11-14 日 (札幌)
パネル 3 実地医家のための Hp 除菌療法-随伴症状と問題点を含めて 消化器病、消化器内視鏡学会合同
Helicobacter pylori 除菌治療後の問題点 (特に胃癌発生と逆流性食道炎について)
武進、水野元夫、石木邦治

9. 第 16 回日本消化器内視鏡学会中国支部セミナー 平成 19 年 1 月 27-28 日 米子
上部消化管腫瘍の内視鏡治療 安全確実な ESD のための処置具選択と治療戦略
水野元夫

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究者総合報告書

胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究

「胃潰瘍に関するメタアナリシスおよび診療ガイドラインの評価」

分担研究者 森實敏夫

神奈川歯科大学内科

教授

研究要旨：

2000年以降の胃潰瘍に関するメタアナリシスをPubMedおよび医学中央雑誌で文献検索し、以下の結論を得た。

- 1) H. pylori 陽性胃潰瘍の治療において除菌治療は必須である。
- 2) NSAID 投与患者でミソプロストールは胃潰瘍発症を予防する。除菌も効果があるが、プロトンポンプ阻害薬の持続・併用投与よりは劣る。
- 3) プロトンポンプ阻害薬をベースとした7日間の除菌治療で同薬の延長投与は意味が無い。
- 4) 消化性潰瘍穿孔例で腹腔鏡下手術は開腹手術に比べ、術後疼痛と合併症が少ないが、再手術率は高くなる。
- 5) 出血性消化性潰瘍では除菌治療を行った方が、再出血と持続出血が減少する。

また、胃潰瘍診療ガイドラインの評価を Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) に従って、班員が行い、対象と目的：89%、利害関係者の参加：52%、作成の厳格さ：94%、明確さと提示の方法：71%、適用可能性：56%、編集の独立性：61%の結果を得た。さらに、Conference on Guideline Standardization (COGS)の各項目を13名の評価者で、1から5までの5段階で評価した結果、各項目の中央値の中央値は、4で、範囲は2から5であった。

A. 研究目的

2000年に作成・発行された「胃潰瘍診療ガイドライン」の改定に当たり、発行以後発表された胃潰瘍に関するメタアナリシスを検索し、あらたなエビデンスを追加する必要がある。今回、PubMedおよび医学中央雑誌を検索し一定基準を満たす文献を調査し、その要旨を抽出した。

また、Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE)

(<http://www.agreecollaboration.org/>)¹および Conference on Guideline Standardization (COGS)²を用いて、胃潰瘍診療ガイドラインの評価を行った。

B. 研究方法

文献検索

PubMed検索に用いた検索式は、stomach ulcer[mh] AND human[mh] AND (meta-analysis[pt] OR cochrane database syst rev[ta]) AND 2000:2006[dp] である。

医学中央雑誌は、胃潰瘍、メタアナリシスを組み合わせ検索した。

文献の採用基準

日本語または英語の論文、人が対象、胃潰瘍の治療、再発、または発症予防をアウトカムとしたランダム化比較試験のメタアナリシスを採用した。消化

日本語または英語の論文、人が対象、胃潰瘍の治癒、再発、または発症予防をアウトカムとしたランダム化比較試験のメタアナリシスを採用した。消化性潰瘍が対象となっている、あるいは十二指腸潰瘍も対象に含まれている場合、胃潰瘍患者群の解析結果が独立して示されているものは採用した。また、同じ内容の論文が2つ発表されている場合、最近のものを採用した。

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が登場した。AGREE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。

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。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。

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

本研究班のメンバー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。

C. 研究結果

PubMed検索結果

PubMedによるMEDLINE検索の結果、採用基準に合致する文献が、12件見つかった。内2件は同じ著者の論文で、異なる時期発表されていたが、内容はほぼ同じであった。医学中央雑誌では該当する論文は見つからなかった。

なお、胃潰瘍のリスクファクターとしてH. pylori感染と非ステロイド性抗炎症薬(Non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)の関与を解析したメタアナリシス³、および、肝硬変患者におけるH. pylori感染の胃潰瘍発症への関与を解析した論文⁴、十二指腸潰瘍と胃潰瘍の除菌率を比較した論文⁵、H. pyloriの薬剤耐性を調査した論文⁶があった。

以下個別のメタアナリシスの要約を対応する臨床クエスチョンとともに述べる。

「除菌治療は抗潰瘍薬による治療あるいは無治療と比べて潰瘍治癒・再発抑制に優れているか」

Fordら⁷(2004年)は消化性潰瘍を対象とした60研究をまとめたメタアナリシスの中で、胃潰瘍の治癒について、抗潰瘍薬治療に対し除菌治療のリスク比は1.32; 95% CI = 0.92, 1.90(13試験, 1469症例)で差が無かったと報告。胃潰瘍の再発については、除菌治療が無治療に対して有意に優れていた、リスク比0.28; 95% CI 0.18, 0.43(10試験, 1029症例)。

「NSAIDs投与患者においてミソプロストールあるいはH2受容体拮抗薬(H2RA)あるいはプロトンポンプ阻害薬(PPI)はプラセボに比べて胃潰瘍の発症を抑制するか」

Rostomら⁸(2002年)は、NSAID投与患者を対象に、40件のランダム化比較試験をまとめた。内視鏡的に確認された胃潰瘍の予防において、800 μg/日の方が400 μg/日より優れていた(リスク比RR=0.17, およびRR=0.39, p=0.0055)。PPIと2倍量のH2RAは十二指腸潰瘍と胃潰瘍の予防に効果があった(胃潰瘍に対してRR=0.44; 95% CI:0.26-0.74 およびRR=0.40; 95% CI:0.32-0.51)そして、ミソプロストールより忍容性が高かった。

「胃潰瘍に対してPPIはH2RAと比べて潰瘍治癒が優れているか」

Salasら⁹(2002年)は、胃潰瘍を対象とした16研究(4試験がPPIとプラセボ; 9試験がPPIとranitidine; 3試験がlansoprazole, pantoprazole, rabeprazoleをomeprazoleと比較)(4試験がPPIとプラセボ; 9試験がPPIとranitidine; 3試験がlansoprazole, pantoprazole, rabeprazoleをomeprazoleと比較)をまとめ、ranitidineとlansoprazole, omeprazole, pantoprazole3薬の統合値とによる4週時点のリスク比は1.33(95% CI 1.24 to 1.42)であることを示した。また、個々の試験で、rabeprazole, pantoprazole、lansoprazoleの方がomeprazoleと比較して、より優れていた。プロトンポンプ阻害薬はranitidineあるいはプラセボと比較し、治癒率が高いことを報告した。

「消化性潰瘍の穿孔の患者において、腹腔鏡下手術は開腹手術と比べて腹部感染の合併症が少ないか」

Sanabriaら¹⁰(2005年)は、消化性潰瘍の穿孔の患者において、腹腔鏡下手術を開腹手術と比較し、ランダム化比較試験2件をまとめた。その結果、腹部感染(オッズ比OR 0.66, 95% CI 0.30 to 1.47)、呼吸器合併症(OR 0.37, 95% CI 0.11 to 1.31)、腹部感染の数(OR 0.72, 95% CI 0.33 to 1.58)が減少することを示した。従って、腹腔鏡下手術で腹部感染の合併症が減少する可能性があるが、より大きなサンプルサイズ

でのランダム化比較試験が必要であると結論付けた。

「消化性潰瘍の穿孔の患者において、腹腔鏡下手術は開腹手術と比べて疼痛と手術創感染の合併が少ないか」

Lauら¹¹(2004年)は、消化性潰瘍穿孔例を対象として、腹腔鏡下手術を開腹手術と比較し、13の研究をまとめた。全体の成功率は84.7%(n=249)であった。術後の疼痛は鎮痛薬使用量の低減で証明され、腹腔鏡下手術で有意に軽かった。手術創感染は有意に低かったが再手術の率は有意に高かった。術後の疼痛と手術創の合併症という短期のベネフィットは腹腔鏡下手術の方が高い。安全性と効果は開腹手術と同等であると報告している。

「NSAID投与患者において除菌治療は非除菌療法またはプロトンポンプ阻害薬による治療と比べて消化性潰瘍の発症が少ないか」

Vergaraら¹²(2005年)は、NSAID投与患者における、除菌治療を非除菌療法またはプロトンポンプ阻害薬と比較したランダム化比較試験5件をまとめた。除菌群では34/459(7.4%)の患者が消化性潰瘍を発症。対照群では64/480(13.3%)。オッズ比は0.43(95%信頼区間[CI]: 0.20-0.93)。NSAID初回投与患者ではオッズ比0.26; 95% CI: 0.14-0.49)で効果が認められたが、すでに投与されていた患者では効果が認められなかったオッズ比0.95, 95% CI: 0.53-1.72。2試験385症例では除菌治療とプロトンポンプ阻害薬を比較。除菌群では5/196(2.6%)が、プロトンポンプ阻害薬投与群では0/189(0%)で消化性潰瘍を発症。オッズ比7.43; 95% CI: 1.27-43.6)。除菌治療は全体としてNSAID投与患者で消化性潰瘍の発症を抑制し、特に始めて投与される患者では有効である。しかし、プロトンポンプ阻害薬の持続・併用投与よりは有効性が劣ると報告している。

「消化性潰瘍で7日間の除菌治療は除菌治療にさらにプロトンポンプ阻害薬投与を2-4週間以上延長した場合と比べて治癒率は低いのか」

Gisbert ら¹³ (2005年)は、消化性潰瘍患者を対象に、7日間のプロトンポンプ阻害薬ベースの3薬併用療法を/同治療プラス2週間以上のプロトンポンプ阻害薬の治療と比較した。7日治療プロトコールの治癒率は91%に対して、プロトンポンプ阻害薬の投与を2-4週間以上に延長した場合は92%であった(オッズ比1.11; 95%信頼区間0.71-1.74)。7日間のプロトンポンプ阻害薬ベースの3薬併用療法に対して、プロトンポンプ阻害薬投与を延長しても治癒率に差は無いことを報告した。

「出血性消化性潰瘍において除菌治療は非除菌胃酸分泌抑制療法で維持療法を行うものを行わないものと比べて再出血が少ないか」

Gisbert ら¹⁴ (2004年)は、出血性消化性潰瘍を対象に7つの研究をまとめ、除菌治療を非除菌胃酸分泌抑制療法で維持療法を行うものを行わないものと比較した。7つの試験(578例)のメタアナリシスでは、除菌治療群の再出血率は2.9%で、非除菌療法で維持療法を行わない場合は20%であった(OR 0.17, 95%信頼区間 [CI] 0.10 - 0.32)。研究間の異質性は認められなかった。NNT は 7, 95% CI 5 - 11 であった。3つの研究(470例)を対象にしたメタアナリシスでは、除菌治療群の再出血率は1.6%で、非除菌療法で維持療法を行った場合は5.6% (OR 0.25, 95% CI 0.08 - 0.76; NNT 20, 95% CI 12 - 100)であった。再出血時にNSAIDを服用していた例を除いた亜群解析では、除菌群での再出血は2.7% (最初のメタアナリシス)、0.78% (2つ目のメタアナリシス)であった。除菌成功例のみでは、再出血率は1.1%で、NNT は 7 から 6 に低下した。いくつかの例では、*H. pylori* 再感染が再出血の原因と思われた。除菌治療は抗分泌薬(維持療法をする場合もしない場合も)の治療に比べ、再出血の防止効果が高い。従って、すべての消

化性潰瘍患者は、*H. pylori* 感染の検査を行い、陽性の場合には、除菌を行うべきであると報告した。

「出血性消化性潰瘍においてH2受容体拮抗薬の静脈内投与はプラセボと比べ再出血、手術、死亡を少なくするか」

Levine ら¹⁵ (2002年)は、出血性消化性潰瘍を対象に潰瘍の再出血、手術、死亡をアウトカムとして、H2受容体拮抗薬の静脈内投与をプラセボと比較した。H2受容体拮抗薬の静脈内投与は出血性十二指腸潰瘍に対しては、潰瘍の再出血、手術、死亡を変えなかった。出血性胃潰瘍に対しては、これらアウトカムにおいて、小さいが有意な減少が認められた。絶対リスク減少はそれぞれ、7.2%, 6.7%, 3.2%であった。H2受容体拮抗薬の静脈内投与は出血性十二指腸潰瘍に対して効果がない。出血性胃潰瘍に対してはわずかなベネフィットがあるかもしれないが、プロトンポンプ阻害薬がより強い胃酸分泌抑制作用があることから、今後出血性潰瘍においてもより効果が高いかもしれないと報告した。

「出血性消化性潰瘍においてプロトンポンプ阻害薬はH2受容体拮抗薬に比べ持続性あるいは再発性出血が少ないか」

Gisbert ら¹⁶ (2001年)は、出血性消化性潰瘍を対象に、プロトンポンプ阻害薬(PPI) (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole)をH2受容体拮抗薬(H2RA) (cimetidine, ranitidine, famotidine)と比較した11試験をまとめた。持続性あるいは再発性出血がPPI治療群で6.7% (95% CI: 4.9-8.6%)、H2RA治療群で13.4% (95% CI: 10.8-16%)認められた (OR 0.4; 95% CI: 0.27-0.59) (同質性試験カイニ乗検定 18; P=0.09)。手術は、PPI治療群で5.2% (95% CI: 3.4-6.9%) H2RA治療群で6.9% (95% CI: 4.9-8.9%)認められた(OR 0.7; 95% CI: 0.43-1.13)。それぞれ死亡率は、1.6% (95% CI: 0.9-2.9%) と2.2% (95% CI: 1.3-3.7%)であった (OR 0.69; 95% CI: 0.31-1.57)。5試験では、ボラス注

射の効果を見ており、6% (95% CI: 3.6–8.3%) と 8.1% (95% CI: 5.3–10.9%)であった (OR, 0.57; 95% CI: 0.31–1.05)。高リスク患者(Forrest Ia, Ib および IIa)では PPI 治療群で 13.2% (95% CI: 7.9–8%)、H2RA 治療群で 34.5% (27–42%) で持続性出血あるいは再発性出血が認められた(OR 0.28; 95% CI: 0.16–0.48)。内視鏡治療を受けなかった群では、それぞれ 4.3% (95% CI: 2.7–6.7%) と 12% (95% CI: 8.7–15%)であった (OR 0.24; 95% CI: 0.13–0.43)。内視鏡治療を受けた患者ではその差が縮まり、10.3% (95% CI: 6.7–13.8%) と 15.2% (11.1–19.3%)であった (OR 0.59; 95% CI: 0.36–0.97)。さらに、1 つの外れ値の研究を除外すると、有意差は認められなかった。PPI は H2RA よりも、効果が高い。この差は、内視鏡治療を受けない場合により大きい。このベネフィットは Forrest Ia, Ib または IIa の患者で同様かまたはより高い。しかしながら、確実な結論を引き出すためには、データは不十分で、さらなる比較研究が必要であると報告した。

「重症患者(critically ill patients)においてスクラルファートはラニチジンあるいはプラセボと比較してストレス潰瘍(消化管出血)、肺炎を少なくするか」

Messori ら¹⁷(2000 年)は、重症患者(critically ill patients)を対象に、ストレス潰瘍(消化管出血)、肺炎をアウトカムとして、スクラルファート/ラニチジン/プラセボを比較した。消化管出血について (A: ラニチジン対 プラセボ; B: スクラルファート対プラセボ) および肺炎について(C: ラニチジン対プラセボ; D: スクラルファート対プラセボ; E: ラニチジン対スクラルファート) 5 つのメタアナリシスを行った。A (5 研究) 398 例; C (3 研究) 311 例; D (2 研究) 226 例; E (8 研究) 1825 例であった。B は研究が 1 つしか行われていなかったため、メタアナリシスができなかった。A: ラニチジンとプラセボに差は無かった (消化管出血に対するオッズ比 0.72, 95% 信頼区間[CI] 0.30 to 1.70, P=0.46)。C および D: ラニチジンとスクラルファートは肺炎に対して効果が無かった。スクラルファートと比べラニチジンは肺炎を有意に増加させた(E: 1.35,

1.07–1.70, P=0.012)。ラニチジンは ICU の患者において消化管出血の防止に効果がなく、肺炎のリスクを高める可能性がある。スクラルファートに関しては決定的な結論を出すことはできない。これらの知見は少数例の成績に基づいており、現時点ではっきりとした結論を出すことは難しいと報告した。

最後に、ランダム化比較試験のメタアナリシスではないが、H. pylori 感染と NSAID 単独および両者の相乗作用の有無についてメタアナリシスの要旨について述べる。

「H. pylori 感染者は非感染者に比べ、NSAID 使用者は非使用者に比べ、H. pylori 感染者で NSAID 使用者はいずれも該当しない者と比べ、消化性潰瘍の発症が高まるか」

Huang ら³(2002 年)は、計 25 研究をまとめた。16 の研究で、NSAID 投与 1625 例で H. pylori 陽性者は陰性者に比べ有意に消化性潰瘍が多かった (341/817 [41.7%] 対 209/808 [25.9%]; オッズ比 2.12 [95% CI 1.68–2.67])。5 つの比較研究では H pylori 感染の有無と関係なく、NSAID 服用者は消化性潰瘍の発症率有意に高かった(138/385 [35.8%] 対 23/276 [8.3%])。H pylori negative 陰性者で NSAID 非服用者と比較すると、H pylori 陽性の NSAID 服用者の消化性潰瘍発症リスク比 61.1 (95%信頼区間 9.98–373)であった。NSAID 服用者では、NSAID 服用によるリスク(オッズ比 19.4)に加えて H pylori 感染により、消化性潰瘍のリスクは 3.53 倍となる。H pylori 感染によるリスク (18.1)に加えて、NSAID 使用により消化性潰瘍のリスクは 3.55 倍となる。H. pylori 感染と NSAID 使用は潰瘍出血をそれぞれ 1.79 倍と 4.85 倍に高める。しかしながら、これら 2 つの因子が存在すると潰瘍出血のリスクは 6.13 倍に高まる。H pylori 感染と NSAID 使用は独立した因子として消化性潰瘍と潰瘍出血のリスクを高め、これら 2 つの因子には

相乗作用がある。H pylori 陰性、NSAID 非使用者では消化性潰瘍はまれである。

以上を、クリニカルクエスチョンとそれに対する回答の要約としてまとめ、表に示す。

AGREE によるガイドライン評価

6 領域と 23 項目は以下のごとくである。本研究班のメンバー 11 人の評価者により本診療ガイドラインに対する評価を行った：

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見つけられる。

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。評価者の人数を n とすると、全員の採点をその領域の全項目について合計した値から最小値、すなわち 1 に項目数と n を掛け算した値を減じた値を、最大値、すなわち 4 に項目数と n を掛け算した値から最小値、すなわち 1 に項目数と n を掛け算した値を減じた値で割り算して 100 を掛け算した値を算出する。

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%

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

各項目のカッコ内に集計結果を示す。最初の数値が中央値で、次いで、最小値と最大値を示す。

<診療ガイドラインを報告するための COGS チェックリスト>

主題および説明

1. 概要

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。[5, 2~5]

2. 焦点

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。[5, 3~5]

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下のようなものであれ、示しなさい。[4, 1~5]

3. 目標

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。[5, 3~5]

4. ユーザ/セッティング

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。[4, 3~5]

5. 目標集団

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。[4, 2~5]

6. 開発者

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。[3, 1~5]

7. 資金提供ソース/スポンサー

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。[4, 0~5]

利害の対立の可能性を開示しなさい。[2, 0~5]

8. エビデンスの収集

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。[5, 4~5]

9. 勧告類別判定基準

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。[5, 4~5]

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。[4, 2~5]

10. エビデンスを統合する方法

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。[4, 4～5]

11. 発行前のレビュー

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。[4, 2～5]

12. 改定の計画

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。[3, 2～5]

13. 定義

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。[4, 2～5]

14. 勧告と理論的根拠

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。[4, 4～5]

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。[4, 4～5]

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。[5, 4～5]

15. 潜在的便益と害

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。[3, 0～5]

16. 患者の嗜好

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。[2, 0～4]

17. アルゴリズム

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。[4, 3～5]

18. 実施（導入）における考慮

勧告の適用に予想される障害を記載しなさい。[3, 1～5]

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。[4, 2～5]

ガイドラインが導入されるとき、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。[2, 1～5]

各項目の中央値の中央値は、4で、範囲は2から5であった。

D. 考察

今回の文献検索で、メタアナリシスに基づくいくつかの新たなエビデンスが追加されたことが明らかとなった。一方で、研究の数が不十分であったり、研究間の異質性が高いため、結論を引き出せない課題も残されている。

また、胃潰瘍診療ガイドラインの評価については、AGREEによる評価とCOGSの各項目の実現の程度に関する評価は同じような結果と考えられた。すなわち、作成は科学的に厳格に行われているが、一方で、患者の嗜好、作成者の利害の対立の開示や診

療ガイドラインの効果の測定に関しては、評価が低い。

結論

- 1) H. pylori 陽性胃潰瘍の治療において除菌治療は必須である。
- 2) NSAID 投与患者でミソプロストールは胃潰瘍発症を予防する。除菌も効果があるが、プロトンポンプ阻害薬の持続・併用投与よりは劣る。
- 3) プロトンポンプ阻害薬をベースとした7日間の除菌治療で同薬の延長投与は意味が無い。
- 4) 消化性潰瘍穿孔例で腹腔鏡下手術は開腹手術に比べ、術後疼痛と合併症が少ないが、再手術率は高くなる。
- 5) 出血性消化性潰瘍では除菌治療を行った方が、

再出血と持続出血が減少する。

- 6) 胃潰瘍診療ガイドラインの評価では、AGREE では各項目の評価が56から94%、COGSの各項目の実現の程度の評価では全体の中央値4、範囲2から5であった。

E. 健康危険情報
なし。

F. 研究発表
なし。

- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得 なし。
 2. 実用新案登録 なし。
 3. その他 なし。

表 クリニカルクエスチョンとメタアナリシスに基づく回答の要旨

クリニカルクエスチョン	回答の要旨	文献
除菌治療は抗潰瘍薬による治療あるいは無治療と比べて潰瘍治癒・再発抑制に優れているか	胃潰瘍の治癒について、抗潰瘍薬治療と除菌治療に差が無い。胃潰瘍の再発については、除菌治療が無治療に対して有意に優れている。	5
NSAIDs投与患者においてミソプロストールあるいはH2受容体拮抗薬(H2RA)あるいはプロトンポンプ阻害薬(PPI)はプラセボに比べて胃潰瘍の発症を抑制するか	胃潰瘍の予防に対し、ミソプロストール 800 μ g/日の方が 400 μ g/日より優れている。PPI と2倍量のH2RAは胃潰瘍の予防に効果があり、ミソプロストールより忍容性が高い。	6
胃潰瘍に対してPPIはH2RAと比べて潰瘍治癒が優れているか	プロトンポンプ阻害薬(lansoprazole, omeprazole, pantoprazole)はranitidine あるいはプラセボに比較し、治癒率が高い。	7
消化性潰瘍の穿孔の患者において、腹腔鏡下手術は開腹手術と比べて腹部感染の合併症が少ないか	腹部感染、呼吸器合併症、腹部感染の数が減少する。しかし、より大きなサンプルサイズでのランダム化比較試験が必要である。	8
消化性潰瘍の穿孔の患者において、腹腔鏡下手術は開腹手術と比べて疼痛と手術創感染の合併が少ないか	術後の疼痛と手術創の合併症という短期のベネフィットは腹腔鏡下手術の方が高いが、再手術の率も有意に高い。安全性と効果は開腹手術と同等である。	9
NSAID 投与患者において除菌治療は非除菌療法またはプロトンポンプ阻害薬による治療と比べて消化性潰瘍の発症が少ないか	除菌治療は全体としてNSAID 投与患者で消化性潰瘍の発症を抑制し、特に始めて投与される患者では有効である。しかし、プロトンポンプ阻害薬の持続・併用投与よりは有効性が劣る。	10
消化性潰瘍で7日間の除菌治療は除菌治療にさらにプロトンポンプ阻害薬投与を2-4週間以上延長した場合と比べて治癒率は低いか	7日間のプロトンポンプ阻害薬ベースの3薬併用療法に対して、プロトンポンプ阻害薬投与を延長しても治癒率に差は無い。	11
出血性消化性潰瘍において除菌治療は非除菌胃酸分泌抑制療法で維持療法を行うものを行わないものと比べて再出血が少ないか	除菌治療は抗分泌薬(維持療法をする場合もしない場合も)の治療に比べ、再出血の防止効果が高い。従って、すべての消化性潰瘍患者は、H. pylori 感染の検査を行い、陽性の場合には、除菌を行うべきである。	12
出血性消化性潰瘍においてH2受容体拮抗薬の静脈内投与はプラセボと比べ再出血、手術、死亡を少なくするか	出血性十二指腸潰瘍に対して効果がない。出血性胃潰瘍に対してはわずかなベネフィットがあるかもしれない。	13
出血性消化性潰瘍においてプロトンポンプ阻害薬はH2受容体拮抗薬に比べ持続性あるいは再発性出血が少ないか	PPIはH2RAよりも、効果が高い。この差は、内視鏡治療を受けない場合により大きい。このベネフィットはForrest Ia, Ib またはIIaの患者で同様かまたはより高い。しかしながら、確実な結論を引き出すためには、データは不十分で、さらなる比較研究が必要である。	14
重症患者(critically ill patients)においてスクラルファートはラニチジンあるいはプラセボと比較してストレス潰瘍(消化管出血)、肺炎を少なくするか	ラニチジンはICUの患者において消化管出血の防止に効果がなく、肺炎のリスクを高める可能性がある。スクラルファートに関しては決定的な結論を出すことはできない。これらの知見は少数例の成績に基づいており、現時点ではっきりした結論を出すことは難しい。	15
H. pylori 感染者は非感染者に比べ、NSAID 使用者は非使用者に比べ、H. pylori 感染者でNSAID 使用者はいずれも該当しない者と比べ、消化性潰瘍の発症が高まるか	H. pylori 感染とNSAID 使用は潰瘍出血をそれぞれ1.79倍と4.85倍に高める。しかしながら、これら2つの因子が存在すると潰瘍出血のリスクは6.13倍に高まる。H. pylori 感染とNSAID 使用は独立した因子として消化性潰瘍と潰瘍出血のリスクを高め、これら2つの因子には相乗作用がある。H. pylori 陰性、NSAID 非使用者では消化性潰瘍はまれである。	1

文献

1. The AGREE Collaboration: Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
4. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM: Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003;139:493-8.
3. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH: Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
4. Vergara M, Calvet X, Roque M: Helicobacter pylori is a risk factor for peptic ulcer disease in cirrhotic patients. A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 717-22.
5. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P: A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with Helicobacter pylori-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1949-58.
6. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepmann NY, Sugg JE, Morris D, Zhang J, Bhattacharyya H, King EC, Hopkins RJ: Risk factors for Helicobacter pylori resistance in the United States: the surveillance of H. pylori antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med* 2002; 136: 13-24.
7. Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P: Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; : CD003840.
8. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicœur E, McGowan J: Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; : CD002296.
9. 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; 2: 17.
10. Sanabria AE, Morales CH, Villegas MI: Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; : CD004778.
11. Lau H: Laparoscopic repair of perforated peptic ulcer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2004; 18: 1013-21.
12. 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* 2005; 21: 1411-8.
13. Gisbert JP, Pajares JM: Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 795-804.
14. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz JE: H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; : CD004062.