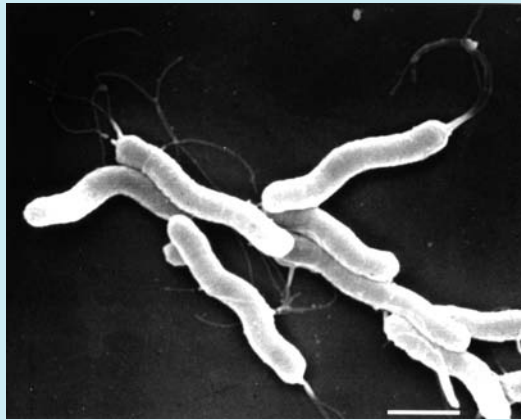


2. *H. pylori* 除菌治療



Helicobacter pylori の形態

2.5～5 μm 大のらせん状またはS字状のグラム陰性菌である。

1 初期治療

【胃潰瘍】

ガイドラインによる診療指針

H. pylori 除菌治療は、胃潰瘍の治癒促進効果、疼痛緩和効果があり、H. pylori 陽性胃潰瘍の第一選択治療として推奨される（図 2）。

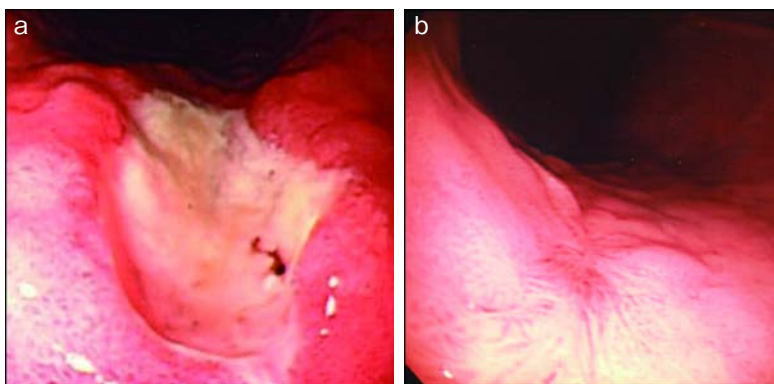
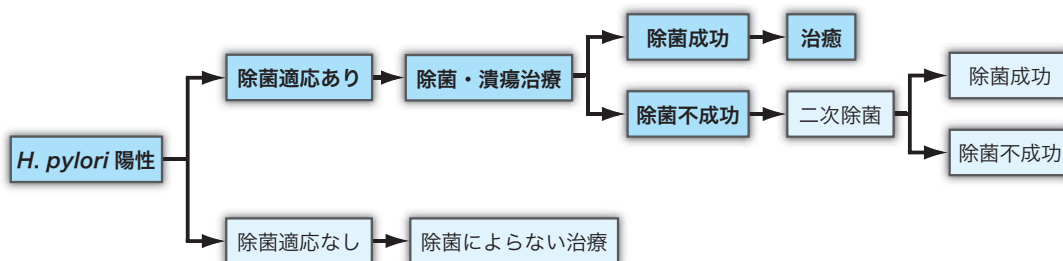


図 2 胃潰瘍
a : 治療前
b : 治療 8 週後

フローチャート



クリニカルクエスチョン

- CQ2-01** *H. pylori* 除菌は胃潰瘍の治癒を促進するか？
CQ2-02 *H. pylori* 除菌治療は活動期胃潰瘍の疼痛緩和に有効か？
CQ2-03 *H. pylori* 除菌前の PPI 前投与は胃潰瘍の除菌率に影響を与えるか？
CQ2-04 開放性胃潰瘍に対して *H. pylori* 除菌治療後の潰瘍追加治療は必要か？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ2-01 <i>H. pylori</i> 除菌は胃潰瘍の治癒を促進するか？				
<i>H. pylori</i> 除菌治療は胃潰瘍の潰瘍治癒を促進する。	A	I	I	可
CQ2-02 <i>H. pylori</i> 除菌治療は活動期胃潰瘍の疼痛緩和に有効か？				
<i>H. pylori</i> 除菌治療は胃潰瘍の疼痛緩和効果が期待できる。	A	II	II	可
CQ2-03 <i>H. pylori</i> 除菌前の PPI 前投与は胃潰瘍の除菌率に影響を与えるか？				
PPI の前投与は除菌率を低下させない。	B	I	III	可
CQ2-04 開放性胃潰瘍に対して <i>H. pylori</i> 除菌治療後の潰瘍追加治療は必要か？				
開放性胃潰瘍に対し、 <i>H. pylori</i> 除菌治療後に潰瘍追加治療が必要である。	B	II	II	可

ステートメントの根拠

1. *H. pylori* 除菌は胃潰瘍の潰瘍治癒を促進する [CQ2-01]

胃潰瘍では、*H. pylori* 除菌成功例は除菌失敗例に比較して、有意に潰瘍治療が促進される (レベル I)^{1-5,18,19)}。

2 *H. pylori* 除菌治療

酸分泌抑制薬を含まない *H. pylori* 除菌治療による胃潰瘍治癒率はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) 単独投与による潰瘍治癒率に比較して、海外の報告では同等である (レベルⅡ)⁶⁻¹³⁾。日本の報告では、胃潰瘍の大きさが 15mm 以上の開放性潰瘍では、*H. pylori* 除菌単独による潰瘍治癒率は PPI 単独投与による潰瘍治癒率に比較して劣るとする報告がある (レベルⅡ)^{14,20)}。

2. *H. pylori* 除菌治療は胃潰瘍の疼痛緩和効果が期待できる [CQ2-02]

開放性胃潰瘍では、PPI を含まない除菌治療では治療開始 1 週間以内の胃潰瘍による疼痛緩和効果は不十分であり、開放性潰瘍の疼痛緩和に有効とはいえない。

治療開始 2 週日以降の潰瘍の疼痛緩和効果には差異がない (レベルⅡ)⁶⁾。しかしながら標準的な *H. pylori* 除菌治療レジメンは通常の胃潰瘍治療に使用する用量の 2 倍量の PPI を含んでいる (レベルⅠ)^{27,28)} ので、実地診療上は 1 週間の PPI を含む除菌治療で十分に疼痛緩和効果が期待できる。

3. PPI の前投与は除菌率を低下させない [CQ2-03]

胃潰瘍に対し、PPI を含む 3 剤除菌治療を実施する場合、PPI の前投与は除菌率を低下させないとする報告が多く、海外ではメタアナリシスがある (レベルⅠ)^{7,18)}。PPI あるいは H₂ 受容体拮抗薬 (H₂RA) を含む 2 剤除菌治療では PPI の前投与は除菌率を低下させる (レベルⅠ)^{18,19)}。

4. 開放性胃潰瘍に対し、*H. pylori* 除菌治療後に潰瘍追加治療が必要である [CQ2-04]

海外の報告では、開放性胃潰瘍に対し、*H. pylori* 除菌治療単独による胃潰瘍 8 週治癒率は PPI 単独投与による潰瘍治癒率に比較して、同等である (レベルⅡ)⁶⁻¹³⁾。*H. pylori* 除菌治療後に、さらに PPI あるいは他の酸分泌抑制薬を追加投与すると 8 週潰瘍治癒率のさらなる向上が期待できそうであるが、PPI 追加投与のプラセボあるいは他の抗潰瘍薬と比較した RCT が実施されていないので明確なエビデンスがあるとは結論できない。他方、開放性胃潰瘍を対象とした *H. pylori* 除菌治療後に酸分泌抑制薬以外の抗潰瘍薬の追加投与とプラセボ投与を比較した日本での RCT により、*H. pylori* 除菌治療後の抗潰瘍薬追加治療による胃潰瘍 8 週治癒率の向上が示されている (レベルⅡ)¹⁵⁾。

【十二指腸潰瘍】

ガイドラインによる診療指針

H. pylori 除菌治療は、十二指腸潰瘍の治癒促進効果、疼痛緩和効果があり、*H. pylori* 陽性十二指腸潰瘍の第一選択治療として推奨される（図 3）。

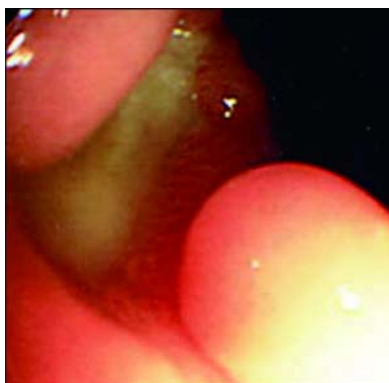
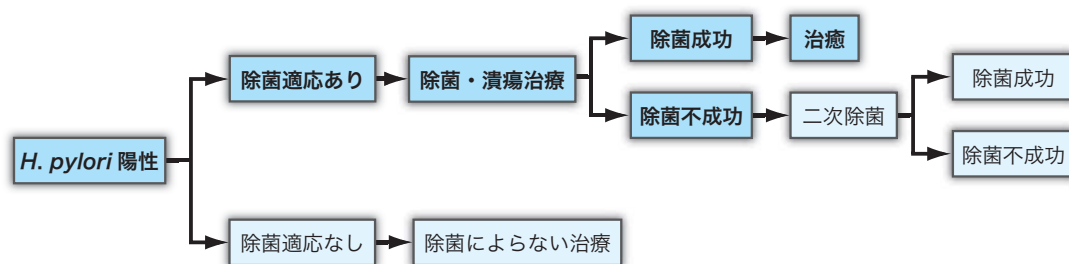


図 3 十二指腸潰瘍

フローチャート



クリニカルクエスチョン

- CQ2-05** H. pylori 除菌は十二指腸潰瘍の治癒を促進するか？
- CQ2-06** H. pylori 除菌治療は活動期十二指腸潰瘍の疼痛緩和に有効か？
- CQ2-07** H. pylori 除菌前の PPI 前投与は十二指腸潰瘍の除菌率に影響を与えるか？
- CQ2-08** 開放性十二指腸潰瘍に対して H. pylori 除菌治療後の潰瘍追加治療は必要か？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ2-05 H. pylori 除菌は十二指腸潰瘍の治癒を促進するか？				
H. pylori 除菌は十二指腸潰瘍の潰瘍治癒を促進する。	A	I	I	可
CQ2-06 H. pylori 除菌治療は活動期十二指腸潰瘍の疼痛緩和に有効か？				
H. pylori 除菌治療は十二指腸潰瘍の疼痛緩和効果が期待できる。	A	II	II	可
CQ2-07 H. pylori 除菌前の PPI 前投与は十二指腸潰瘍の除菌率に影響を与えるか？				
PPI の前投与は除菌率を低下させない。	B	I	III	可
CQ2-08 開放性十二指腸潰瘍に対して H. pylori 除菌治療後の潰瘍追加治療は必要か？				
開放性十二指腸潰瘍に対し、H. pylori 除菌治療後に潰瘍追加治療が必要である。	C2	I	III	可

ステートメントの根拠

1. *H. pylori* 除菌は十二指腸潰瘍の潰瘍治癒を促進する [CQ2-05]

十二指腸潰瘍では、*H. pylori* 除菌成功例は除菌失敗例に比較して、有意に潰瘍治療が促進される (レベル I)^{18,19)}。

さらに海外の報告では酸分泌抑制薬を含まない *H. pylori* 除菌治療とプラセボを比較した RCT により、*H. pylori* 除菌治療単独で有意に潰瘍治癒が促進される (レベル II)²⁶⁾。また海外では *H. pylori* 除菌単独と PPI 単独投与による十二指腸潰瘍率は同等とする多数の RCT およびメタアナリシスがある (レベル I)²⁰⁻²⁵⁾。

2. *H. pylori* 除菌治療は十二指腸潰瘍の疼痛緩和効果が期待できる [CQ2-06]

開放性十二指腸潰瘍では、PPI を含まない除菌治療では治療開始 1 週間以内の潰瘍による疼痛緩和効果は不十分であり、活動期潰瘍の疼痛緩和に有効とはいえない。治療開始 2 週日以降の潰瘍の疼痛緩和効果には差異がない (レベル II)¹⁶⁾。しかしながら標準的な *H. pylori* 除菌治療レジメンは通常の十二指腸潰瘍治療に使用する用量の 2 倍量の PPI を含んでいる (レベル I)^{27,28)} ので、実地診療上は 1 週間の PPI を含む除菌治療で十分に疼痛緩和効果が期待できる。

3. PPI の前投与は除菌率を低下させない [CQ2-07]

十二指腸潰瘍に対し、PPI を含む 3 剤除菌治療を実施する場合、PPI の前投与は除菌率を低下させない (レベル I)^{7,18)}。PPI あるいは H₂RA を含む 2 剤除菌治療では PPI の前投与は除菌率を低下させる (レベル I)^{18,19)}。

4. 開放性十二指腸潰瘍に対し、*H. pylori* 除菌治療後に潰瘍追加治療が必要である [CQ2-08]

開放性十二指腸潰瘍では *H. pylori* 除菌治療単独による十二指腸潰瘍 6 週治癒率と PPI 単独投与による治癒率は同等であって、さらに *H. pylori* 除菌治療後に PPI の追加投与をしても十二指腸潰瘍の治癒率の向上はないとする海外からの多数の RCT およびメタアナリシスがある (レベル I)²⁰⁻²⁵⁾。したがって、実地臨床では PPI の追加治療は保険診療で許容されているが、エビデンス上は除菌治療後に PPI の追加治療を必要とする根拠はない。追加治療を実施する際には医療経済的観点も考慮する必要がある。

文 献

- 1) Treiber G, Lambert JR. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on peptic ulcer healing. *Am J Gastroenterol* 1998 ; **93** : 1080-1084 (レベルⅠ)
- 2) Tatsuta M, Ishikawa H, Iishi H, et al. Reduction of gastric ulcer recurrence after suppression of *Helicobacter pylori* by cefixime. *Gut* 1990 ; **31** : 973-976 (レベルⅡ)
- 3) Furuta T, Futami H, Arai H, et al. Effects of lansoprazole with or without amoxicillin on ulcer healing : relation to eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1995 ; **20** (Suppl 2) : S107-S111 (レベルⅡ)
- 4) Kato M, Asaka M, Kudo M, et al. Effects of lansoprazole plus amoxycillin on the cure of *Helicobacter pylori* infection in Japanese peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 ; **10** : 821-827 (レベルⅡ)
- 5) Asaka M, Sugiyama T, Kato M, et al. A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter* 2001 ; **6** : 254-261 (レベルⅡ)
- 6) Sung JJ, Chung SC, Ling TK, et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1995 ; **332** : 139-142 (レベルⅡ)
- 7) Axon AT, O'Morain CA, Bardhan KD, et al. Randomised double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 1997 ; **314** : 565-568 (レベルⅡ)
- 8) Seppala K, Pikkarainen P, Sipponen P, et al. Cure of peptic gastric ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori* : Finnish Gastric Ulcer Study Group. *Gut* 1995 ; **36** : 834-837 (レベルⅡ)
- 9) Bayerdorffer E, Miehle S, Lehn N, et al. Cure of gastric ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection : German Gastric Ulcer Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996 ; **8** : 343-349 (レベルⅡ)
- 10) Lazzaroni M, Perego M, Bargiggia S, et al. *Helicobacter pylori* eradication in the healing and recurrence of benign gastric ulcer : a two-year, double-blind, placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997 ; **29** : 220-227 (レベルⅡ)
- 11) Meining A, Hochter W, Weingart J, et al. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin in the cure of *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer patients : The Ulcer Study Group, Germany. *Scand J Gastroenterol* 1998 ; **33** : 49-54 (レベルⅡ)
- 12) Malfertheiner P, Bayerdorffer E, Dietsch U, et al. The GU-MACH study : the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; **13** : 703-712 (レベルⅡ)
- 13) Malfertheiner P, Kirchner T, Kist M, et al, BYK Advanced Gastric Ulcer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication and gastric ulcer healing : comparison of three pantoprazole-based triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; **17** : 1125-1135 (レベルⅡ)
- 14) Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K, et al. Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients infected with *Helicobacter pylori*? a randomized, controlled, prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; **17** : 111-117 (レベルⅡ)
- 15) Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol* 2007 ; **42** : 690-693 (レベルⅡ)
- 16) Hosking SW, Ling TK, Chung SC, et al. Duodenal ulcer healing by eradication of *Helicobacter*

- pylori* without anti-acid treatment : randomised controlled trial. Lancet 1994 ; **343** : 508-510 (レベルII)
- 17) Befrits R, Sjostedt S, Tour R, et al. Stockholm United Study Group for *Helicobacter pylori*. Long-term effects of eradication of *Helicobacter pylori* on relapse and histology in gastric ulcer patients : a two-year follow-up study. Scand J Gastroenterol 2004 ; **39** : 1066-1072 (レベルII)
 - 18) Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease : systematic review and economic analysis. Am J Gastroenterol 2004 ; **99** : 1833-1855 (レベルI)
 - 19) Ford A, Delaney B, Forman D, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2004 ; **18** : CD003840 (レベルI)
 - 20) 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 (レベルI)
 - 21) Ge ZZ, Zhang DZ, Xiao SD, et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* alone heal duodenal ulcers? Aliment Pharmacol Ther 2000 ; **14** : 53-58 (レベルII)
 - 22) Wong BC, Lam SK, Lai KC, et al. Triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication is more effective than long-term maintenance antisecretory treatment in the prevention of recurrence of duodenal ulcer : a prospective long-term follow-up study. Aliment Pharmacol Ther 1999 ; **13** : 303-309 (レベルII)
 - 23) Colin R. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, by anti-secretory treatment : a multicentre double-blind placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2002 ; **16** : 1157-1162 (レベルII)
 - 24) Hsu CC, Lu SN, Changchien CS. One-week low-dose triple therapy without anti-acid treatment has sufficient efficacy on *Helicobacter pylori* eradication and ulcer healing. Hepatogastroenterology 2003 ; **50** : 1731-1734 (レベルII)
 - 25) Tulassay Z, Kryszevski A, Dite P, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001 ; **13** : 1457-1465 (レベルII)
 - 26) Lam SK, Ching CK, Lai KC, et al. Does treatment of *Helicobacter pylori* with antibiotics alone heal duodenal ulcer? a randomised double blind placebo controlled study. Gut 1997 ; **41** : 43-48 (レベルII)
 - 27) Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, et al. Meta-analysis : proton pump inhibitors vs. H₂ receptor antagonists : their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; **18** : 757-766 (レベルI)
 - 28) Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, et al. Systematic review : rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; **17** : 751-764 (レベルI)

2 レジメン

ガイドラインによる診療指針

H. pylori 除菌のレジメンとして、PPI、アモキシシリン（AMPC）、およびクラリスロマイシン（CAM）を用いた3剤療法が推奨される。

クリニカルクエスチョン

CQ2-09 どのようなレジメンを選択すべきか？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ2-09 どのようなレジメンを選択すべきか？				
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。	A	II	II	可
3剤療法としては、PPI、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。	B	II	II	可
クラリスロマイシンの用量 400mg と 800mg の間で除菌率に差がみられない。	B	なし	II	可
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。	A	I	II	可
シークエンシャル（連続）治療は従来の除菌治療に比べ除菌効果が優れる。	B	II	なし	不可

ステートメントの根拠

1. 論文検索

除菌レジメンに関する文献が一定の検索式で論文検索がされた。その結果、欧文論文 281 編、および 115 編の国内雑誌の論文が見出された。そのうち、明らかにレジメンに関する比較試験以外であるものを除き、113 編を対象に精読を行い、最終的に欧文 53 編、和文 2 編が採用された。一次除菌と二次除菌の対比、症例数 30 例以下、総説、intention-to-treat (ITT) 解析がなされていない、潰瘍患者が対象ではない、PPI の種類が明らかにされていない、群間で症例数が偏り RCT とは考えにくいもの、機能性ディスペプシアと分けて解析されていない、分析内容が不明瞭なシステマティックレビュー、RCT の明示がない、特殊なレジメン、封筒法によるランダム化など 59 編は不採用とした。さらに PPI の比較のシステマティックレビュー 1 編と「胃潰瘍診療ガイドライン」(じほう) に採用されていて今回の検索式では該当しなかったものなどの検索外 4 編を採用した。十二指腸潰瘍除菌に関する論文はほとんどが欧米の報告であったが、本ガイドラインでは、除菌のレジメンとして上記のステートメントがまとめられた。

2. 2 剤療法と 3 剤療法の比較

a. 胃潰瘍

H. pylori 除菌療法においては PPI と AMPC による 2 剤療法は PPI 単独に比し、有意に除菌率が高く¹⁾、ランソプラゾール (LPZ) 60mg と AMPC 1,500mg bid 14 日間投与の除菌率は 75% と報告されている²⁾。一方、2 剤療法と 3 剤療法の比較では 3 剤療法の除菌率は 2 剤療法に比べ有意に高く、「グレード A」「レベル II (海外/国内)」と判断された^{3,4)}。2 剤療法におけるオメプラゾール (OPZ) の用量は 20mg bid で十分である⁵⁾。2 剤療法に防御因子増強薬の上乗せ効果があったとされるが、3 剤療法の一般的な除菌率よりは低率である⁶⁾。

b. 十二指腸潰瘍

H. pylori 除菌療法においては PPI と AMPC⁷⁾、CAM⁸⁾ による 2 剤療法は PPI 単独に比し、有意に除菌率が高い。一方、2 剤療法と 3 剤療法の比較では 3 剤療法の除菌率は 2 剤療法に比べ有意に高く、「グレード A」「レベル II (海外/国内)」と判断された^{1,7,9-12)}。ピスマス+テトラサイクリン (TC) +メトロニダゾール (MNZ) 3 剤療法と OPZ + AMPC 2 剤療法では除菌率に差がないとの報告がある¹³⁾。OPZ + AMPC + CAM 3 剤療法と OPZ + ピスマス + MNZ + TC 4 剤療法では差がないと報告されている¹⁴⁾。LPZ + CAM + MNZ 3 剤療法 7 日間と LPZ + CAM + MNZ + ピスマス 4 剤 3 日間で除菌率は同等であるが、副

作用の期間は4剤療法3日間が短かった¹⁵⁾。パントプラゾール+CAM+AMPC 3剤はパントプラゾール+CAM 2剤療法やビスマス+ロキシシロマイシン (RXM)+MNZ+ラニチジン 4剤療法よりも優れていた¹⁶⁾。LPZ+ビスマス+AMPC+チニダゾール 4剤療法がLPZ+AMPC 2剤療法よりも優れていたと報告されている¹⁷⁾。2剤療法では、OPZ+AMPCとOPZ+CAMの除菌率は同等であった¹⁸⁾。ラニチジンビスマス (RBC)+CAM 250mg bidとCAM 500mg bidでは500mg bidがよいとの報告がされている¹⁹⁾。エソメプラゾール 40mg 1日1回+AMPC 1g bid+CAM 500mg bidとエソメプラゾール 40mg 1日1回+CAM 500mg bidの対比は3剤が優れる²⁰⁾。

3. 3剤療法の薬剤の最適な組み合わせ

a. 胃潰瘍

3剤療法の薬剤の組み合わせの比較は海外で2論文の報告があった。その結果は、OPZ、AMPCおよびCAMとOPZ、MNZおよびCAMのレジメン間に除菌率の差がなかった²¹⁾。パントプラゾールを用いた除菌でもパントプラゾール+AMPC+CAMとパントプラゾール+MNZ+CAMで差がなかった²²⁾。しかしながら、一次除菌にPPI、MNZ、CAMを用いると除菌失敗によりMNZ、CAMの耐性が誘導されるため、これらを二次除菌に用いることはできない。一方、AMPCは耐性誘導が起こらないため、再度二次除菌に用いることができるので第一選択はPPI、AMPC、およびCAMの組み合わせが適している。国内におけるPPIの臨床試験は全てPPI、AMPC、CAMの組み合わせであった²³⁻²⁵⁾。

b. 十二指腸潰瘍

PPI、AMPC、およびCAMの組み合わせが基本である。OPZ+AMPC+CAMとOPZ+MNZ+CAM、およびOPZ+AMPC+MNZで除菌率は差がないが、MNZ耐性ではOPZ+AMPC+MNZの除菌率は低いと報告されている²⁶⁻²⁸⁾。LPZでも同様の報告がなされている²⁹⁾。OPZ+AMPC+MNZとOPZ+AMPC+CAMの比較で差がなかった³⁰⁾。パントプラゾール+CAM+MNZとパントプラゾール+AMPC+CAMの対比でも同様の結果である³¹⁾。エソメプラゾールを用いた除菌療法はエソメプラゾール+AMPC+CAMとOPZ+AMPC+CAMの除菌率は90%、88%と同等であった³²⁾。RBC併用ではMNZ、TCの組み合わせがよい³³⁾。

4. シーケンシャル (連続) 治療

一方、最近、海外で多く報告されているのが投与期間の途中で抗菌薬を切り替える連続治療である。RBC 400mg bid、CAM 500mg bid、チニダゾール 500mg 5日間と当初5日OPZ 20mg bid、AMPC 1g bid、次いでOPZ 20mg bid、CAM 500mg bid、チニダゾール 500mg bid 5日間の連続治療の対比がなされ、5日間治療の除菌率は65.2%であったが、10

日間連続治療は、93.8%と高率であったと報告されている³⁴⁾。ラベプラゾール (RPZ) 20mg bid + CAM 500mg bid + AMPC 1,000mg bid の7日間、10日間と RPZ 20mg bid + AMPC 1,000mg bid の5日間に続き RPZ 20mg bid + CAM + チニダゾール 500mg bid 5日間の比較において除菌率はそれぞれ71.3%、80.1%、94.8%と報告されている³⁵⁾。さらに RPZ 20mg bid, AMPC 1,000mg bid 5日間に続く、RPZ 20mg bid, CAM 500mg bid, チニダゾール 500mg bid 5日間および同一のレジメン低用量 CAM 250mg bid の比較では、ITT で CAM 500mg と 250mg で除菌率は94.7%、92.2%と差がなかったと高い除菌率が報告されている³⁶⁾。さらに高齢者では7日間の標準的治療に比し、連続治療が優れると報告されている³⁷⁾。しかしながら、これら報告はイタリアを中心とした地域の結果であり、耐性菌の種類や耐性率が異なる日本にすぐに適応できる根拠とは認められていない。

5. 除菌療法の投与量と投与期間

RBC と CAM による2剤療法では7日間と14日間で差がない³⁸⁾。投与期間は3日間静脈内投与と OPZ 40mg, CAM 500mg, アモキシシリン・クラブリ酸カリウム配合剤 1,000/200mg bid の静脈内投与と3日間の OPZ 40mg bid に続く7日間の OPZ 20mg, CAM 500mg, AMPC 1,000mg bid の除菌率はそれぞれ、ITT で50%、78.4%と有意に差があり7日間より短いものは推奨されない³⁹⁾。同様に、出血性十二指腸潰瘍に対する OPZ 静脈内投与 + アンピシリン・スルバクタム配合剤3日間、OPZ 静脈内投与 + MNZ + エリスロマイシン (EM) 3日間、および OPZ 静脈内投与 + アンピシリン・スルバクタム配合剤 + EM 3日間、と経口 OPZ 20mg + AMPC 1,000mg bid 14日間の対比で、除菌率はそれぞれ43.8%、57.1%、58.1%、72.8%であり3日間の療法は低率であった⁴⁰⁾。LPZ 30mg, AMPC 1,500mg, CAM 800mg の7日間と14日間投与の対比では7日間と14日間投与の除菌率は76.7%と78.3%と差がなかった⁴¹⁾。海外の7日間と14日間の比較では、14日間が優れていたとの報告⁴²⁾がある一方、差がないとの報告があった⁴³⁾。OPZ + CAM + チニダゾールによる7日間と14日間の比較でも除菌率に差がない⁴⁴⁾。RPZ を用いた7日と10日の比較では潰瘍患者では差がない^{45,46)}。10日間と14日間の比較では、10日間で十分と報告があった⁴⁷⁾。エソメプラゾール + AMPC + CAM の7日間と10日間には除菌率に差がない⁴⁸⁾。日本の3種のPPIの試験結果をみると7日間が適切と考えられる。CAMの用量に関しても国内の成績から200mg bid が適切な量とみなされる²³⁻²⁵⁾。海外でのCAMの用量は1錠が250mgのために500mg bid または1,000mg bid が用いられていて、高用量の除菌率が高いと報告されている²⁸⁾。

6. PPI の種類の違い、H₂RA との対比

3剤療法に用いるPPIはRPZと他のPPI(LPZ, OPZ)で差がない⁴⁹⁾。OPZとパントプラゾールの間で差がない⁵⁰⁾。OPZ, LPZ, RPZの除菌率は同等と報告されている⁵¹⁾。PPI肝

薬物代謝酵素 CYP2C19 の違いによる除菌率は OPZ, RPZ で遺伝子多型の poor metabolizer と rapid metabolizer の間で差がなかった^{52,53)}。CYP2C19 遺伝子多型は除菌率に有意の差がないが、背景の状態を *IL-1B* 遺伝子多型と組み合わせて検討すると正常酸分泌群では poor metabolizer の除菌率が rapid metabolizer に比べて高いと報告されている⁵¹⁾。PPI と H₂RA の対比では PPI が H₂RA と同等との報告^{54,55)}、あるいは PPI が優れる⁵⁶⁾と報告されている。3 剤療法で PPI と RBC は同等であった⁵⁷⁻⁵⁹⁾。そのほか喫煙者の除菌率が低いとの報告がなされている⁶⁰⁾。

文 献

- 1) Kato M, Asaka M, Kudo M, et al. Effect of lansoprazole plus amoxicillin on the cure of *Helicobacter pylori* infection in Japanese peptic ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 ; **10** : 821-827 (レベルⅡ) (検索式外文献)
- 2) 木村 健, 藤岡利生, 浅香正博, ほか. *Helicobacter pylori* 陽性の消化性潰瘍患者に対するランソプラゾール/アモキシシリン 2 剤併用療法による *H. pylori* 除菌および潰瘍再発の検討. *成人病と生活習慣病* 2003 ; **33** : 231-243 (レベルⅡ)
- 3) Habu Y, Mizuno S, Kiyota K, et al. Triple therapy with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin is effective against *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer patients as well as in duodenal ulcer patients. *Digestion* 1998 ; **59** : 321-325 (レベルⅡ) (検索式外文献)
- 4) Chu K-M, Choi H-K, Teun HH, et al. A prospective randomized trial comparing the use of omeprazole-based dual and triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1998 ; **93** : 1436-1442 (レベルⅡ) (検索式外文献)
- 5) Labenz J, Ruhl GH, Bertrams J, et al. Medium- or high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1994 ; **89** : 726-730 (レベルⅡ)
- 6) Nebiki H, Higuchi K, Arakawa T, et al. Effect of rebamipide on *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 1998 ; **43** : 203S-206S (レベルⅡ)
- 7) Schwartz H, Krause R, Sahba B, et al. Triple versus dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* and preventing ulcer recurrence : a randomized, double-blind, multicenter study of lansoprazole, clarithromycin, and/or amoxicillin in different dosing regimens. *Am J Gastroenterol* 1998 ; **93** : 584-590 (レベルⅡ)
- 8) O'Morain C, Dettmer A, Rambow A, et al. Double-blind, multicenter, placebo-controlled evaluation of clarithromycin and omeprazole for *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer. *Helicobacter* 1996 ; **1** : 130-137 (レベルⅡ)
- 9) Bochenek WJ, Peters S, Fraga PD, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* by 7-day triple-therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease : results of two double-blind, randomized studies. *Helicobacter* 2003 ; **8** : 626-642 (レベルⅡ)
- 10) Wong BCY, Xiao SD, Hu FL, et al. Comparison of lansoprazole-based triple and dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori*-related duodenal ulcer : an Asian multicentre double-blind randomized placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; **14** : 217-224 (レベルⅡ)

- 11) Pieramico O, Zanetti MV, Innerhofer M, et al. Omeprazole-based dual and triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease : a randomized trial. *Helicobacter* 1997 ; **2** : 92-97 (レベルⅡ)
- 12) Laine L, Suchower L, Frantz J, et al. Twice-daily, 10-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer disease : results of three multicenter, double-blind, United States trials. *Am J Gastroenterol* 1998 ; **93** : 2106-2112 (レベルⅡ)
- 13) Sung JJ, Chung SC, Ling TK, et al. Dual therapy versus triple therapy for *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcers. *Dig Dis Sci* 1996 ; **41** : 453-457 (レベルⅡ)
- 14) Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. Omeprazole triple therapy versus omeprazole quadruple therapy for healing duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* infection : a 24-month follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; **14** : 1237-1243 (レベルⅡ)
- 15) Wong BC, Wang WH, Wong WM, et al. Three-day lansoprazole quadruple therapy for *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcers : a randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ; **15** : 843-849 (レベルⅡ)
- 16) Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J, et al. Pantoprazole-based dual and triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* infection : a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1997 ; **44** : 886-890 (レベルⅡ)
- 17) Parente F, Maconi G, Bargiggia S, et al. Comparison of two lansoprazole-antibiotic combinations (amoxicillin or classical triple therapy) for treatment of *H. pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 ; **10** : 211-213 (レベルⅡ)
- 18) Spinzi G, Bortoli A, Colombo E, et al. Randomized study comparing omeprazole plus amoxicillin versus omeprazole plus clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 ; **11** : 317-322 (レベルⅡ)
- 19) Bardhan KD, Wurzer H, Marcelino M, et al. Ranitidine bismuth citrate with clarithromycin given twice daily effectively eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998 ; **93** : 380-385 (レベルⅡ)
- 20) Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance : results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol* 2000 ; **95** : 3393-3398 (レベルⅡ)
- 21) Malfertheiner P, Bayerdorffer E, Diете U, et al. The GU-MACH study : the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; **13** : 703-712 (レベルⅡ)
- 22) Malfertheiner P, Kirchner T, Kist M, et al. *Helicobacter pylori* eradication and gastric ulcer healing : comparison of three pantoprazole-based triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; **17** : 1125-1135 (レベルⅡ)
- 23) Asaka M, Sugiyama T, Kato M, et al. A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter* 2001 ; **6** : 254-261 (レベルⅡ)
- 24) Kuwayama H, Asaka K, Sugiyama T, et al. Rabeprazole-based eradication therapy for *Helicobacter pylori* : a large-scale study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; **25** : 1105-1113 (レベルⅡ)
- 25) Higuchi K, Maekawa 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* 2006 ; **26** : 403-414 (レベルⅡ)
- 26) Katelaris PH, Adamthwaite D, Midolo P, et al. Randomized trial of omeprazole and metron-

- idazole with amoxicillin or clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication, in a region of high primary metronidazole resistance : the HERO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; **14** : 751-758 (レベルⅡ)
- 27) Fock KM, Chelvam P, Lim SG, et al. Triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer disease : results of a multicentre study in South-East Asia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; **14** : 225-231 (レベルⅡ)
- 28) Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials : the MACH I Study. *Helicobacter* 1996 ; **1** : 138-144 (レベルⅡ)
- 29) Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, et al. One week triple therapy for *Helicobacter pylori* : a multicentre comparative study. *Gut* 1997 ; **41** : 735-739 (レベルⅡ)
- 30) Sun WH, Ou XL, Cao DZ, et al. Efficacy of omeprazole and amoxicillin with either clarithromycin or metronidazole on eradication of *Helicobacter pylori* in Chinese peptic ulcer patients. *World J Gastroenterol* 2005 ; **11** : 2477-2481 (レベルⅡ)
- 31) Frevel M, Daake H, Janisch HD, et al. Eradication on *Helicobacter pylori* with pantoprazole and two antibiotics : a comparison of two short-term regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; **14** : 1151-1157 (レベルⅡ)
- 32) Veldhuyzen Van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; **14** : 1605-1611 (レベルⅡ)
- 33) Kung NN, Sung JJ, Yuen NW, et al. One-week ranitidine bismuth citrate versus colloidal bismuth subcitrate-based anti-*Helicobacter* triple therapy : a prospective randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1999 ; **94** : 721-724 (レベルⅡ)
- 34) De Francesco V, Zullo A, Hassan C, et al. Two new treatment regimens for *Helicobacter pylori* eradication : a randomised study. *Dig Liver Dis* 2001 ; **33** : 676-679 (レベルⅡ)
- 35) De Francesco V, Zullo A, Hassan C, et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* dose not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme : a prospective, randomised study. *Dig Liver Dis* 2004 ; **36** : 322-326 (レベルⅡ)
- 36) Hassan C, De Francesco V, Zullo A, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients : improving the cost of pharmacotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; **18** : 641-646 (レベルⅡ)
- 37) Zullo A, Gatta L, De Francesco V, et al. High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly with peptic ulcer : a prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; **21** : 1419-1424 (レベルⅡ)
- 38) Pozzato P, Zagari M, Cardelli A, et al. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin 7-day regimen is effective in eradicating *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ; **12** : 447-451 (レベルⅡ)
- 39) Romero-Gomez M, Martinez-Delgado C, Hergueta P, et al. Three-day intravenous triple therapy is not effective for the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding gastro-duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; **18** : 1023-1029 (レベルⅡ)
- 40) Sheu BS, Chi CH, Yang HB, et al. A three-day course of intravenous omeprazole plus antibiotics for *H. pylori*-positive bleeding duodenal ulcer. *Hepatogastroenterology* 1999 ; **46** : 2363-2371 (レベルⅡ)
- 41) 中川 学, 大石正枝, 依田有生, ほか. 新3剤併用療法1週間法と2週間法の除菌効果の比較. *日臨* 1999 ; **57** : 144-147 (レベルⅡ)
- 42) Yang JC, Yang KC, Hsu CT, et al. A multicenter study on eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer by lansoprazole-antibiotics combined therapy. *J*

- Microbiol Immunol Infect 1999 ; **32** : 1-8 (レベルⅡ)
- 43) Maconi G, Russo A, Imbesi V, et al. Prolonging proton pump inhibitor-based anti-*Helicobacter pylori* treatment from one to two weeks in duodenal ulcer : is it worthwhile? Dig Liver Dis 2000 ; **32** : 275-280 (レベルⅡ)
 - 44) Silva HA, Hewavisentha J, Pathmeswaren A, et al. Comparison of one week and two weeks of triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in a Sri Lankan population : a randomized, controlled study. Ceylon Med J 2004 ; **49** : 118-122 (レベルⅡ)
 - 45) Calvet X, Ducons J, Bujanda L, et al. Seven versus ten days of rabeprazole tripletherapy for *Helicobacter pylori* eradication : a multicenter randomized trial. Am J Gastroenterol 2005 ; **100** : 1696-1701 (レベルⅡ)
 - 46) Vakil N, Lanza F, Schwartz H, et al. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. Aliment Pharmacol Ther 2004 ; **20** : 99-107 (レベルⅡ)
 - 47) Fennerty MB, Kovacs TO, Krause R, et al. A comparison of 10 and 14 days of lansoprazole triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Arch Intern Med 1998 ; **158** : 1651-1656 (レベルⅡ)
 - 48) Gisbert JP, Domínguez-Muñoz A, Domínguez-Martín A, et al. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication : any effect by increasing the dose of esomeprazole or prolonging the treatment? Am J Gastroenterol 2005 ; **100** : 1935-1940 (レベルⅡ)
 - 49) Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, et al. Systematic review : rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; **17** : 751-764 (レベルⅠ)
 - 50) Catalano F, Branciforte G, Catanzaro R, et al. Comparative treatment of *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer using pantoprazole at low and high doses versus omeprazole in triple therapy. Helicobacter 1999 ; **4** : 178-184 (レベルⅡ)
 - 51) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Interleukin-1 β genetic polymorphism influences the effect of cytochrome P2C19 genotype on the cure rate of 1-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 2003 ; **98** : 2403-2408 (レベルⅡ) (検索式外文献)
 - 52) Hokari K, Sugiyama T, Kato M, et al. Efficacy of triple therapy with rabeprazole for *Helicobacter pylori* infection and CYP2C19 genetic polymorphism. Aliment Pharmacol Ther 2001 ; **15** : 1479-1484 (レベルⅡ)
 - 53) Miyoshi M, Mizuno M, Ishiki K, et al. A randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors, omeprazole versus rabeprazole, in dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genetic polymorphism. J Gastroenterol Hepatol 2001 ; **16** : 723-728 (レベルⅡ)
 - 54) Hsu CC, Chen JJ, Hu TH, et al. Famotidine versus omeprazole, in combination with amoxicillin and tinidazole, for eradication of *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001 ; **13** : 921-926 (レベルⅡ)
 - 55) Spadaccini A, De Fanis C, Sciampa G, et al. Omeprazole versus ranitidine : short-term triple-therapy in patients with *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcers. Aliment Pharmacol Ther 1996 ; **10** : 829-831 (レベルⅡ)
 - 56) Ell C, Schoerner C, Solbach W, et al. The AMOR study : a randomized, double-blinded trial of omeprazole versus ranitidine together with amoxicillin and metronidazole for eradication of *Helicobacter pylori*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001 ; **13** : 685-691 (レベルⅡ)
 - 57) Spadaccini A, De Fanis C, Sciampa G, et al. Triple regimens using lansoprazole or ranitidine bismuth citrate for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 1998 ; **12** : 997-1001 (レベルⅡ)
 - 58) Sung JJ, Leung WK, Ling TK, et al. One-week use of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori*-related duodenal ulcer. Aliment

2 *H. pylori* 除菌治療

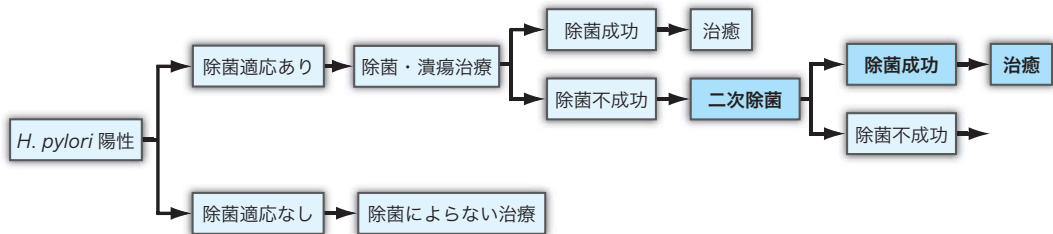
- Pharmacol Ther 1998 ; 12 : 725-730 (レベルⅡ)
- 59) Catalano F, Catanzaro R, Bentivegna C, et al. Ranitidine bismuth citrate versus omeprazole triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* and healing of duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 1998 ; 12 : 59-62 (レベルⅡ)
- 60) Fleischmann R, Demharter R, Barnert J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease with amoxicillin, 2.0g, and omeprazole, 80 or 120mg : a prospective randomized trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997 ; 9 : 593-598 (レベルⅡ)

3 二次除菌

ガイドラインによる診療指針

二次除菌のレジメンとして、PPI、アモキシシリン（AMPC）およびメトロニダゾール（MNZ）を用いた3剤療法が推奨される。

フローチャート



クリニカルクエスチョン

CQ2-10 二次除菌治療は何を選択すべきか？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ2-10 二次除菌治療は何を選択すべきか？				
最も効果的な二次除菌方法は、4剤併用療法、ラニチジンビスマス3剤療法、レボフロキサシン3剤療法である。	A	I	なし	不可
日本のエビデンスでは、PPI、アモキシシリン、メトロニダゾールを用いた3剤併用療法が推奨される。	B	II	II	可

ステートメントの根拠

二次除菌と再除菌の違いについて：二次除菌とは、一次除菌不成功後に、耐性菌に対処するように薬剤の種類を変えて行う第二次の除菌治療である。再除菌という用語は、同じレジメンの治療を再度行う場合を含み、二次除菌とは異なる。

1. メタアナリシス

intention-to-treat (ITT) 解析の除菌率と、有意差のあるものを不等号で以下に示す。薬剤名の略語は巻頭の略語一覧を参照。

- ① 4剤併用療法 (quadruple therapy) (76%)、RBC 3剤療法 (ranitidine bismuth-based triple therapy) (80%) > PPI 3剤療法 (70%)、PPI 2剤療法 (46%)：4剤併用療法とRBC 3剤療法が最適であるとの結果であった¹⁾。
- ② LVFX 3剤療法 (88%) > 4剤併用療法 (64%)：10日間のLVFX 3剤療法 (81%) > 7日間のLVFX 3剤療法 (73%)：LVFX 3剤療法のほうが4剤併用療法よりも有効で、忍容性も高かった。10日間のLVFX + AMPC + PPIが二次除菌治療に適している²⁾。
- ③ 10日間のLVFX 3剤療法 (PPI/AMPC/LVFX) は、7日間の4剤併用療法よりも除菌率が高かった (risk ratio (RR) = 1.41 [95% CI 1.25 ~ 1.59])。LVFX 3剤療法は、4剤併用療法よりも副作用頻度が低く (RR = 0.51 [95% CI 0.34 ~ 0.75])、治療中止に至る

副作用頻度も低かった (RR = 0.30 [95% CI 0.10~0.89]). LVFX 3 剤療法は, 10 日間のほうが 7 日間よりも除菌率が高かった (87% [95% CI 82~92%] vs 68% [95% CI 62~74%]). 10 日間の LVFX 3 剤療法は, 7 日間の 4 剤併用療法よりも有効で, 忍容性に優れていた³⁾.

2. RCT

ITT 解析の除菌率と, 有意差のあるものを不等号で以下に示す.

a. 3 剤療法

1) ラニジンビスマス (RBC) を用いた方法

- ・ RBC/MNZ/TC (86%) > RBC/AMPC/CAM (61%)⁴⁾ *
- ・ RBC/AMPC/チニダゾール (85%) > PPI/AMPC/LVFX (63%)⁵⁾ *
- ・ RBC/TC/MNZ (83%) > OPZ/ビスマス/TC/MNZ (57%)⁶⁾ *
- ・ RBC/AMPC/チニダゾール (81%), RBC/CAM/チニダゾール (62%) > RBC/AMPC/CAM (43%)⁷⁾ *

2) メトロニダゾール (MNZ) を用いた方法

- ・ PPI/AMPC/MNZ (92%) = 感受性検査に基づく 3 剤ないし高用量 2 剤療法 (82%)⁸⁾ *
- ・ OPZ/AMPC/MNZ (63%) = 感受性に基づく除菌法 (74%) > OPZ/AMPC/CAM (35%)⁹⁾
- ・ PPI/AMPC/MNZ500mg (87.6%) = PPI/AMPC/MNZ 750mg (86.9%)¹⁰⁾ *
- ・ PPI/AMPC/MNZ (96.7%) > PPI/AMPC/LVFX (70.0%)¹¹⁾ *

3) レボフロキサシン (LVFX) を用いた方法

- ・ PPI/AMPC/LVFX (94%), PPI/チニダゾール/LVFX (90%) > PPI/ビスマス/MNZ/TC (68%)¹²⁾ *
- ・ PPI/AMPC/LVFX (70%) > OPZ/TC/MNZ/ビスマス (37%)¹³⁾
- ・ 4 日間 PPI/LVFX/チニダゾール (83%) = 7 日間 PPI/LVFX/チニダゾール (84%)¹⁴⁾
- ・ LPZ/AMPC/LVFX 500mg (79%) = LPZ/AMPC/LVFX 1,000mg (80.6%)²³⁾ *

4) その他の方法

- ・ PPI/MFLX/AMPC (75.6%) > PPI/ビスマス/MNZ/TC (54.5%)¹⁵⁾ *
- ・ PPI/MFLX/AMPC (71.9%) = PPI/ビスマス/MNZ/TC (71.7%)²⁴⁾ *
- ・ PPI/AMPC/RBT (87%) > PPI/ビスマス/MNZ/TC (67%)¹⁶⁾
- ・ ビスマス/TC/フラゾリドン (86%) = OPZ/ビスマス/TC/MNZ (74%)¹⁷⁾

b. 4 剤療法

- ・ OPZ/ビスマス/AMPC/TC (78%) > OPZ/ビスマス/AMPC/MNZ (58%)¹⁸⁾ *
- ・ OPZ/ビスマス/MNZ/TC (84%) > OPZ/ビスマス/MNZ/CAM (59%)¹⁹⁾ *

- ・ PPI/ビスマス/TC/MNZ (83%) > PPI/AMPC/LVFX (63%)⁵⁾
- ・ OPZ/ビスマス/TC/MNZ (77%) = RBC/TC/MNZ (76%)²⁰⁾
- ・ PPI/RBC/AMPC/チニダゾール (86%) = PPI/RBC/AMPC/チニダゾール + *Lactobacillus* supplement (92%)²¹⁾

c. 高用量 2 剤療法

- ・ 高用量 OPZ/AMPC (76%) = OPZ/ビスマス/TC/MNZ (81%)²²⁾
- ・ 高用量 RPZ/AMPC (90.9%) = PPI/AMPC/MNZ (92.4%)²⁵⁾

* : 一次除菌が PPI/AMPC/CAM.

3. まとめ

メタアナリシスからは、4 剤併用療法と RBC 3 剤療法が最適であるとの報告があり、この他、LVFX 3 剤療法が 4 剤療法よりも優れているという報告が 2 件あった。RCT の論文でその結果を示すものがみられた。他に、MNZ を用いた PPI 3 剤療法の有用性を示す RCT の論文があった。今回採用となった論文は、RCT の 4 件以外は海外のデータであり、そのため多くは海外のエビデンスといえる。日本ではビスマス製剤のほとんど、RBC を用いることができないため、海外のデータどおりには実践できない。MNZ を用いた PPI 3 剤療法の有用性を報告した日本の論文が 4 件あった。うち 1 件は、高用量 2 剤療法も同等に有用と報告した。LVFX 3 剤療法の日本における有用性については、今後検討が必要である。

文 献

PubMed で 350 件、医中誌で 21 件が検索され、英文の 25 件を採用した。ランダム化が封筒法のもものはレベルⅢとなり、採用しなかった。なお、再除菌では、対象疾患を消化性潰瘍に限定せず調査した。

- 1) Hojo M, Miwa H, Nagahara A, et al. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001 ; **36** : 690-700 (レベルⅠ)
- 2) Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis : levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; **23** : 35-44 (レベルⅠ)
- 3) Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection : a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006 ; **101** : 488-496 (レベルⅠ)

- 4) Koksas AS, Parlak E, Filik L, et al. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies as a second-line therapy for *Helicobacter pylori* in Turkish patients. J Gastroenterol Hepatol 2005 ; **20** : 637-642 (レベルⅡ)
- 5) Perri F, Festa V, Merla A, et al. Randomized study of different 'second-line' therapies for *Helicobacter pylori* infection after failure of the standard 'Maastricht triple therapy'. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; **18** : 815-820 (レベルⅡ)
- 6) Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Seven-day 'rescue' therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure : omeprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole vs. ranitidine bismuth citrate, tetracycline and metronidazole. Aliment Pharmacol Ther 1999 ; **13** : 1311-1316 (レベルⅡ)
- 7) Perri F, Villani MR, Quitadamo M, et al. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies after failure of the standard 'Maastricht triple therapy' : a promising alternative to the quadruple therapy? Aliment Pharmacol Ther 2001 ; **15** : 1017-1022 (レベルⅡ)
- 8) Miwa H, Nagahara A, Kurosawa A, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Aliment Pharmacol Ther 2003 ; **17** : 1545-1551 (レベルⅡ)
- 9) Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori* : a randomized trial comparing four treatment strategies. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; **18** : 791-797 (レベルⅡ)
- 10) Matsuhisa T, Kawai T, Masaoka T, et al. Efficacy of metronidazole as second-line drug for the treatment of *Helicobacter pylori* Infection in the Japanese population : a multicenter study in the Tokyo Metropolitan Area. Helicobacter 2006 ; **11** : 152-158 (レベルⅡ)
- 11) Matsumoto Y, Miki I, Aoyama N, et al. Levofloxacin- versus metronidazole-based rescue therapy for *H. pylori* infection in Japan. Dig Liver Dis 2005 ; **37** : 821-825 (レベルⅡ)
- 12) Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment : a randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; **18** : 627-633 (レベルⅡ)
- 13) Bilardi C, Dulbecco P, Zentilin P, et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection : a controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2004 ; **2** : 997-1002 (レベルⅡ)
- 14) Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P, et al. A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther 2006 ; **23** : 281-287 (レベルⅡ)
- 15) Cheon JH, Kim N, Lee DH, et al. Efficacy of moxifloxacin-based triple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2006 ; **11** : 46-51 (レベルⅡ)
- 16) Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two "rescue" therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. Am J Gastroenterol 2001 ; **96** : 58-62 (レベルⅡ)
- 17) Isakov V, Domareva I, Koudryavtseva L, et al. Furazolidone-based triple 'rescue therapy' vs. quadruple 'rescue therapy' for the eradication of *Helicobacter pylori* resistant to metronidazole. Aliment Pharmacol Ther 2002 ; **16** : 1277-1282 (レベルⅠ)
- 18) Chi CH, Lin CY, Sheu BS, et al. Quadruple therapy containing amoxicillin and tetracycline is an effective regimen to rescue failed triple therapy by overcoming the antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; **18** : 347-353 (レベルⅡ)
- 19) Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. Effectiveness of two quadruple, tetracycline- or clarithromycin-containing, second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies. Aliment Pharmacol Ther 2002 ; **16** : 569-575 (レベルⅡ)

- 20) Michopoulos S, Tsibouris P, Bouzakis H, et al. Randomized study comparing omeprazole with ranitidine as anti-secretory agents combined in quadruple second-line *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; **14** : 737-744 (レベルⅡ)
- 21) Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, et al. Effect of *Lactobacillus casei* supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. *Med Sci Monit* 2004 ; **10** : CR662-CR666 (レベルⅡ)
- 22) Miehke S, Kirsch C, Schneider-Brachert W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Helicobacter* 2003 ; **8** : 310-319 (レベルⅡ)
- 23) Cheng HC, Chang WL, Chen WY, et al. Levofloxacin-containing triple therapy to eradicate the persistent *H. pylori* after a failed conventional triple therapy. *Helicobacter* 2007 ; **12** : 359-363 (レベルⅡ)
- 24) Kang JM, Kim N, Lee DH, et al. Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection : 10-day moxifloxacin-based triple therapy versus 2-week quadruple therapy. *Helicobacter* 2007 ; **12** : 623-628 (レベルⅡ)
- 25) Shirai N, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regimen for *Helicobacter pylori* infection after the standard triple therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 ; **63** : 743-749 (レベルⅡ)

4 再発防止

ガイドラインによる診療指針

潰瘍再発防止に *H. pylori* 除菌を積極的に行うべきである。

クリニカルクエスチョン

- CQ2-11** *H. pylori* 除菌療法は潰瘍再発を抑制するか？
- CQ2-12** 除菌成功例に潰瘍再発予防療法を行う必要があるのか？
- CQ2-13** 除菌後の *H. pylori* の再陽性化は？
- CQ2-14** 除菌後の GERD 発症は？
- CQ2-15** 除菌後の上部消化管検査は必要か？

ステートメント

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ2-11 <i>H. pylori</i> 除菌療法は潰瘍再発を抑制するか？				
消化性潰瘍の再発予防には、 <i>H. pylori</i> 除菌が有効である。	A	I	II	可
CQ2-12 除菌成功例に潰瘍再発予防療法を行う必要があるのか？				
除菌後の潰瘍再発予防に抗潰瘍薬投与は必要ないが、除菌治療直後は有用である。	C1	II	II	可

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適用
		海外	日本	
CQ2-13 除菌後の <i>H. pylori</i> の再陽性化は？				
除菌後もわずかながら再陽性化がある。		I	III	
CQ2-14 除菌後の GERD 発症は？				
除菌治療後に一時的に逆流性食道炎または GERD 症状が出現または増悪することがあるが除菌治療を行うことの妨げにはならない。	B	II	III	可
CQ2-15 除菌後の上部消化管検査は必要か？				
胃癌早期発見の見地から除菌後も定期的な上部消化管検査が必要である。	A	なし	III	可

ステートメントの根拠

1. *H. pylori* 除菌療法は潰瘍再発を抑制するか？ [CQ2-11]

1994年のNIHコンセンサス会議では、全ての*H. pylori*陽性の消化性潰瘍は、初発・再発を問わず、除菌すべきであると結論された¹⁾。しかし、欧米では消化性潰瘍のなかでも十二指腸潰瘍の占める比率が高く、十二指腸潰瘍の除菌による再発抑制効果は多くのエビデンスが蓄積されている²⁻⁷⁾。しかし、除菌による胃潰瘍再発抑制効果は疑問視された時期もあった⁸⁾。

その後、海外や日本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*除菌は潰瘍再発を予防することが明らかである⁹⁻¹⁶⁾。

Hulstらは45例の胃潰瘍症例に対して除菌治療を行い、平均2.5年、最長9.8年の長期に及ぶ経過観察の結果から、十二指腸潰瘍と同様に除菌成功群からの胃潰瘍再発が皆無であったことを報告した¹⁶⁾。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は再発抑制に効果的であるとされている¹⁷⁾。

日本でも、除菌治療による消化性潰瘍の再発抑制効果が確認されている¹⁸⁾。LPZ/AMPC/CAM3剤併用治療1年後の胃潰瘍、十二指腸潰瘍の累積再発率は、除菌成功群ではそれぞれ11%、6%であるのに対して、除菌治療不成功群では65%、85%と有意に高い再発率を示した。また、最近報告された日本での4,000例を超える多施設共同研究で

は¹⁹⁾、除菌後の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再発率は1～2%と非常に低率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NSAIDs使用との関連のない胃・十二指腸潰瘍症例では*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. 除菌成功例に潰瘍再発予防療法を行う必要があるのか？ [CQ2-12]

海外では、除菌後の潰瘍再発予防を目的とした抗潰瘍薬投与は必要ないというのがほぼコンセンサスとなっている^{20,21)}。前述のように、日本においては4,000例を超える多施設共同研究によると、除菌成功後の消化性潰瘍の再発率は1～2%と極めて低いことが報告¹⁹⁾されている。一方では、除菌群では非除菌群と比べて有意に潰瘍の再発を抑制するものの、除菌群においても1年間で10%前後の再発が生じることも報告¹⁸⁾されている。

除菌後には、壁細胞の回復による胃酸分泌能の上昇が起こることが明らかとなっており、特に萎縮の強い日本人では相対的に除菌後の胃酸分泌増加が報告²²⁾されており、これが潰瘍再発の原因と考えられる。除菌治療後にH₂RAの抗潰瘍療法を4週間行ったところ、有意に再発が抑制され、除菌治療後早期の潰瘍再発の予防にはH₂RAの投与が有用であるとの報告もある²³⁾。さらに、潰瘍再発には胃粘膜における炎症も関与しているといわれている。除菌後に好中球の浸潤は速やかに消失するものの、感染に伴う生体側の反応は持続し、組織学的に炎症細胞浸潤が消失するには6ヵ月から1年を要するとされている²⁴⁾。

このように、除菌成功後の潰瘍再発は、除菌後の組織学的胃炎が終息する前に酸分泌が増加、回復し、そこに薬物、喫煙、ストレスなどの外的要因が加わり、発生してくるものと思われる。しかしその頻度は、前述のように極めて低い。除菌治療直後には除菌の成功、不成功は不明であり、除菌失敗例に関しては、除菌判定までの間に潰瘍が再発してくる可能性があるため抗潰瘍療法が望ましい。しかし、除菌成功例においては、日本では明確なエビデンスはないが、医療経済的な考慮を含めて、さらなる抗潰瘍療法は必要ないと考えられる。

3. 除菌後の*H. pylori*の再陽性化は？ [CQ2-13]

除菌後の再陽性化率に関してさまざまな国からの報告があり、近年レビューもなされており²⁵⁾、先進国では再陽性率は年率3%程度と報告されている。欧米の報告では年間0.5～2.0%²⁶⁻²⁸⁾であり、アジアにおいては韓国で12.8%²⁹⁾、中国で1.08%³⁰⁾、そして日本での再陽性化率に関して2.0%³¹⁾、1.2%³²⁾との報告がある。

除菌成功後に再度*H. pylori*が再陽性となる原因として再燃(除菌判定時の偽陰性)もある。再感染が、除菌治療により*H. pylori*が胃粘膜よりいなくなり、その後、体外より新たな菌が感染し再陽性となることを意味するのに対し、再燃は除菌判定時に*H. pylori*が胃粘膜に

残っているにもかかわらず陰性と判定され、時間が経ってから菌数を増え再陽性となることを意味する。以前は両者を区別せず高い再感染率が報告されていたが、最近では除菌判定の精度が上がったため再出現例は少なくなったと考えられる。

PCR-RFLP 法による再陽性化前後の菌の異同を調べた報告³¹⁾では、除菌後1年以降に再出現した10例の全てにおいて除菌前と異なる菌を認めており、異なる菌株の再感染の可能性が強いと考えられている。再感染しやすい患者の背景に関しては今のところ不明である。

以上より、現行の除菌法と除菌判定法において、除菌後に再陽性化した症例はそのほとんどが再感染であり、再陽性化率は年0～2%程度と思われる。

4. 除菌後の GERD 発症は？ [CQ2-14]

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 GERD の新たな発症やその増悪が懸念されている³³⁻³⁵⁾。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り、除菌後に PPI を投与することで GERD 発症を予防できるという報告もある³⁶⁾。

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^{37,38)}。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³⁹⁻⁴⁴⁾。

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多くみられ⁴⁵⁻⁵¹⁾、最近ではむしろ、逆流性食道炎や GERD 症状は変化がない、あるいは改善するというコンセンサスが得られつつある。

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、日本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。最近日本から、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⁵²⁾。また、除菌後の逆流性食道炎発生の要因に食道裂孔ヘルニアの存在をあげる報告もある⁵³⁾。

以上より、逆流性食道炎や GERD の発生・増悪を危惧して、消化性潰瘍患者の除菌治療をためらう必要はないというコンセンサスが得られていると考えてよい。

5. 除菌後の上部消化管検査は必要か？ [CQ2-15]

消化性潰瘍の除菌後に潰瘍再発は激減することにより、消化器症状の改善や服薬からの解放が考えられ、医療機関や検診における上部消化管検査の頻度が低下する可能性がある。

除菌後に潰瘍再発の有無を内視鏡検査などで確認する必要はない。しかし、胃癌については除菌後に発症率が低下すると多く報告⁵⁴⁻⁵⁸⁾されるが、潰瘍患者の除菌後においても、特に胃潰瘍において少なからず胃癌が発生するとされている⁵⁵⁾。除菌後の胃癌のリスクを考

慮した，上部消化管検査の頻度などに関するエビデンスはこれまで報告されていないが，胃癌多発国の日本においては除菌後も胃癌が発生する可能性を考え，内視鏡，X線による従来どおりの定期的な検査が必要である。

文 献

- 1) NIH consensus Development Panel *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease : *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994 ; **272** : 65-69 (レベルⅠ)
- 2) Fiocca R, Solcia E, Santoro B. Duodenal ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1991 ; **337** : 1614 (レベルⅡ)
- 3) Sobhani I, Chastang C, De Korwin JD, et al. Antibiotic versus maintenance therapy in the prevention of duodenal ulcer recurrence : results of a multicentric double-blind randomized trial. Gastroenterol Clin Biol 1995 ; **19**, 252-258 (レベルⅡ)
- 4) Lam SK, Ching CK, Lai KC, et al. Does treatment of *Helicobacter pylori* with antibiotics alone heal duodenal ulcer? a randomized double blind placebo controlled study. Gut 1997 ; **41** : 43-48 (レベルⅡ)
- 5) Zanten SJ, Bradette M, Farley A, et al. The DU-MACH study : eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy. Aliment Pharmacol Ther 1999 ; **13** : 289-295 (レベルⅡ)
- 6) Wong BC, Lam SK, Lai KC, et al. Triple Therapy for *Helicobacter pylori* eradication is more effective than long-term maintenance antisecretory treatment in the prevention of recurrence of duodenal ulcer : a prospective long-term follow-up study. Aliment Pharmacol Ther 1999 ; **13** : 303-309 (レベルⅡ)
- 7) Ng EK, Lam YH, Sung JJ, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents recurrence of ulcer after simple closure of duodenal ulcer perforation : randomized controlled trail. Ann Surg 2000 ; **231** : 153-158 (レベルⅡ)
- 8) Bayerdorffer E, Miehke S, Lehn N, et al. Cure of gastric ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection : German Gastric Ulcer Study. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996 ; **8** : 343-349 (レベルⅡ)
- 9) Fukuda Y, Yamamoto I, Okui M, et al. Combination therapy with a proton pump inhibitor for *Helicobacter pylori*-infected gastric ulcer patients. J Clin Gastroenterol 1995 ; **20** (Suppl 2) : S132-S135 (レベルⅢ)
- 10) Lazzaroni M, Perego M, Bargiggia S, et al. *Helicobacter pylori* eradication in the healing and recurrence of benign gastric ulcer : a two-year, double-blind, placebo controlled study. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997 ; **29** : 220-227 (レベルⅡ)
- 11) Axon AT, O'Morein CA, Bardhan KD, et al. Randomized double blind controlled study of recurrence of gastric ulcer after treatment for eradication of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 1997 ; **314** : 565-568 (レベルⅡ)
- 12) Malfertheiner P, Bayerdorffer E, Dietsch U, et al. The GU-MACH Study : the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcer. Aliment Pharmacol Ther 1999 ; **13** : 703-712 (レベルⅡ)
- 13) Seppala K, Pikkarainen P, Sipponen P, et al. Cure of peptic gastric ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori* : Finnish Gastric Ulcer Study Group. Gut 1995 ; **36** : 834-837

(レベルⅡ)

- 14) Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer : a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992 ; **116** : 705-708 (レベルⅡ)
- 15) Kim N, Oh JH, Lee CG, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on the benign gastric ulcer recurrence : a 24 month follow-up study. *Korean J Intern Med* 1999 ; **14** : 9-14 (レベルⅡ)
- 16) Van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori* : a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997 ; **113** : 1082-1086 (レベルⅢ)
- 17) Ford AC, Delaney BC, Forman D, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease : systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004 ; **99** : 1833-1855 (レベルⅠ)
- 18) Asaka M, Kato M, Sugiyama T, et al. Follow-up survey of a large-scale Multicenter, double-blind study of triple therapy with lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *J Gastroenterol* 2003 ; **38** : 339-347 (レベルⅡ)
- 19) Miwa H, Sakaki N, Sugano K, et al. Recurrent peptic ulcers in patients following successful *Helicobacter pylori* eradication : a multicenter study of 4940 patients. *Helicobacter* 2004 ; **9** : 9-16 (レベルⅢ)
- 20) Van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, et al. Prevention of ulcer recurrence after eradication of *Helicobacter pylori* : a prospective long-term follow-up study. *Gastroenterology* 1997 ; **113** : 1082-1086 (レベルⅡ)
- 21) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection : the Maastricht 2000 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; **16** : 167-180 (レベルⅡ)
- 22) Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2000 ; **46** : 20-26 (レベルⅡ)
- 23) Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Maintenance therapy with H₂-receptor antagonist until assessment of *Helicobacter pylori* eradication can reduce recurrence of peptic ulcer after successful eradication of the organism : prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 ; **21** : 1048-1053 (レベルⅡ)
- 24) Genta RM, Lew GM, Graham DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol* 1993 ; **6** : 281-289 (レベルⅢ)
- 25) Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection : incidence and variables influencing it : a critical review. *Am J Gastroenterol* 2005 ; **100** : 2083-2099 (レベルⅠ)
- 26) Bell GD, Powell KU. *Helicobacter pylori* reinfection after apparent eradication-the Ipswich experience. *Scand J Gastroenterol* 1996 ; **31** (Suppl 215) : 96-104 (レベルⅢ)
- 27) Van der Hulst RW, Rauws EA, Koycu B, et al. *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication. *J Infect Dis* 1997 ; **176** : 196-200 (レベルⅢ)
- 28) Rowland M, Kumar D, Daly L, et al. Low rate of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* 1999 ; **117** : 336-341
- 29) Kim N, Lim SH, Lee KH, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rate and duodenal ulcer recurrence in Korea. *J Clin Gastroenterol* 1998 ; **27** : 321-326 (レベルⅢ)
- 30) Mitchell HM, Hu P, Chi Y, et al. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterology* 1998 ; **114** : 256-261 (レベルⅢ)

- 31) Okimoto T, Murakami K, Sato R, et al. Is the recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy resultant from recrudescence or reinfection in Japan. *Helicobacter* 2003 ; **8** : 186-191 (レベルⅢ)
- 32) Adachi M, Mizuno M, Yokota K, et al. Reinfection rate following effective therapy against *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; **17** : 27-31 (レベルⅢ)
- 33) Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997 ; **112** : 1442-1447 (レベルⅢ)
- 34) Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori* : impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; **14** : 729-735 (レベルⅢ)
- 35) Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000 ; **95** : 914-920 (レベルⅢ)
- 36) Rokkas T, Ladas SD, Liatsos C, et al. Effectiveness of acid suppression in preventing gastroesophageal reflux disease (GERD) after successful treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2001 ; **46** : 1567-1572 (レベルⅡ)
- 37) Moayyedi P, Bardhan C, Young L, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001 ; **121** : 1120-1126 (レベルⅡ)
- 38) Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease : a randomised controlled trial. *Lancet* 2001 ; **357** : 1738-1742 (レベルⅡ)
- 39) Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, et al. *Helicobacter pylori* eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients : a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; **21** : 1231-1239 (レベルⅡ)
- 40) Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease : results of a randomized controlled trial. *Gut* 2004 ; **53** : 12-20 (レベルⅡ)
- 41) Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, et al. Omeprazole triple therapy versus omeprazole quadruple therapy for healing duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; **14** : 1237-1243 (レベルⅡ)
- 42) Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; **14** : 45-51 (レベルⅡ)
- 43) Bytzer P, Aalykke C, Rune S, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* compared with long-term acid suppression in duodenal ulcer disease : randomized trial with 2-year follow-up : The Danish Ulcer Study Group. *Scand J Gastroenterol* 2000 ; **35** : 1023-1032 (レベルⅡ)
- 44) Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. Clinical features of reflux esophagitis in older people : a study of 840 consecutive patients. *J Am Geriatr Soc* 2006 ; **54** : 1537-1542 (レベルⅡ)
- 45) McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, et al. Symptomatic benefit 1-3 years after *H. pylori* eradication in ulcer patients : impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000 ; **95** : 101-105 (レベルⅡ)
- 46) Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; **13** : 915-920 (レベルⅣ a)
- 47) Ishiki K, Mizuno M, Take S, et al. *Helicobacter pylori* eradication improves pre-existing reflux esophagitis in patients with duodenal ulcer disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; **2** :

- 474-479 (レベルⅣ a)
- 48) Kupcinskas L, Jonaitis L, Kiudelis G. A 1 year follow-up study of the consequences of *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients : unchanged frequency of erosive oesophagitis and decreased prevalence of non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004 ; 16 : 369-374 (レベルⅣ a)
 - 49) Sasaki A, Haruma K, Manabe N, et al. Long-term observation of reflux oesophagitis developing after *Helicobacter pylori* eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; 17 : 1529-1534 (レベルⅣ a)
 - 50) Befrits R, Sjostedt S, Odman B, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. Helicobacter. 2000 ; 5 : 202-205 (レベルⅡ)
 - 51) Malfertheiner P, Dent J, Zeijlon L, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease-results from a randomized trial programme. Aliment Pharmacol Ther 2002 ; 16 : 1431-1442 (レベルⅡ)
 - 52) Fukuchi T, Ashida K, Yamashita H, et al. Influence of cure of *Helicobacter pylori* infection on gastric acidity and gastroesophageal reflux : study by 24-h pH monitoring in patients with gastric or duodenal ulcer. J Gastroenterol 2005 ; 40 : 350-360 (レベルⅣ a)
 - 53) Tsukada K, Katoh H, Miyazaki T, et al. Factors associated with the development of reflux esophagitis after *Helicobacter pylori* eradication. Dig Dis Sci 2006 ; 51 : 539-542 (レベルⅢ)
 - 54) Kamada T, Hata J, Sugiu K, et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori* : results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. Aliment Pharmacol Ther 2005 ; 21 : 1121-1126 (レベルⅢ)
 - 55) 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 2005 ; 100 : 1037-1042 (レベルⅢ)
 - 56) Kato M, Asaka M, Ono S, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for primary gastric cancer and secondary gastric cancer after endoscopic mucosal resection. J Gastroenterol 2007 ; 42 (Suppl 17) : 16-20 (レベルⅢ)
 - 57) Takenaka R, Okada H, Kato J, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. Aliment Pharmacol Ther 2007 ; 25 : 805-812 (レベルⅢ)
 - 58) Ogura K, Hirata Y, Yanai A, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer. J Clin Gastroenterol 2008 ; 42 : 279-283 (レベルⅢ)