

胃十二指腸疾患における日米間の治療体系変遷の検討

【スライド1】

まず、この研究を進めるにあたりましてファイザーヘルスリサーチ振興財団および大蔵病院院長時代に直接の上司でありました開原成允先生に感謝いたします。



国立大蔵病院
内科医員
大原 信

【スライド2】

pylori 菌は1983年にオーストラリアで発見され、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの胃十二指腸疾患の原因菌として認知されました。しかるに我が国では、このほんの10日前の(2000年)11月1日より、ようやく保険適用が認められた現状です。今回の研究は、日米におけるpylori 菌発見以後の胃十二指腸疾患の治療法の変遷を、両国の医師へのアンケート調査、日本の施設での除菌治療の現状調査などにより浮き彫りにし、日本の胃十二指腸治療がなぜ米国と違ったものになってしまったのかについて考察いたしました。

【スライド3】

まず、pylori 菌について簡単に説明いたします。

pylori 菌は鞭毛を有するグラム陰性の螺旋桿菌です。1985年の報告では、胃炎においていわゆる感染症の基準となります、コッホの4原則が満たされているということが報告されています。

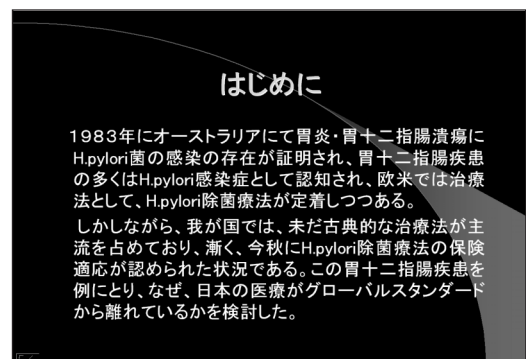
【スライド4】

古くから胃内に細菌が存在するという報告がありましたが、1954年のパルマーの報

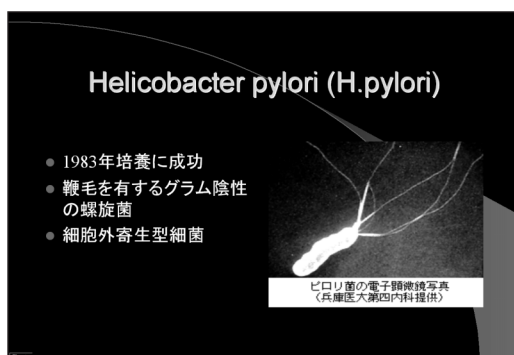
スライド1



スライド2



スライド3



スライド4



告で、それ以前の報告が皆コンタミネーションであり、強酸性の胃には細菌は存在し得ないということになっておりました。ところが、1983年オーストラリアでpylori菌が再発見されました。

【スライド5】

既に診断方法は確立しておりまして、血清学的検査から内視鏡検査時の生検組織を用いた検査まで、確定診断することが可能になっております。

【スライド6】

この発見により、胃十二指腸疾患が感染症であるという認識から、様々な除菌療法が試みられました。1989年には古典的3剤併用療法、そして94年には新3剤併用療法が提示され、現在これがEBMに基づいた標準的除菌療法となっています。

我が国でも、この新3剤併用療法がとられ、現在1週間の内服治療で除菌率は約90%という成績が得られています。

【スライド7】

米国では、発見から約10年後の94年に、NIHによりpylori菌の除菌が推奨されました。また、同年、今回の共同研究者のパスソネート教授らの臨床疫学的調査により、WHOのCarcinogen group 1 (Definite Carcinogen) に指定されています。

我が国の動きですが、95年に治験のための第一次ガイドラインが出ましたが、治療のためのガイドラインは、ようやく本年(2000年)の6月に日本ヘリコバクター学会から出されました。そして11月1日より保険適用が認可されたという状況です。

【スライド8】

NIHの勧告を示します。

潰瘍については初発、再発を問わず、抗生剤による除菌が勧告されています。

【スライド9】

WHO報告です。

スライド7



H.pylori関連年表 II

- 1994 NIH コンセンサスステートメント (米国のガイドライン)
- 1994 WHO Carcinogen group 1 認定
- 1996 マーストリヒト コンセンサスレポート (ヨーロッパのガイドライン)
- 2000 日本ヘリコバクター学会 ガイドライン

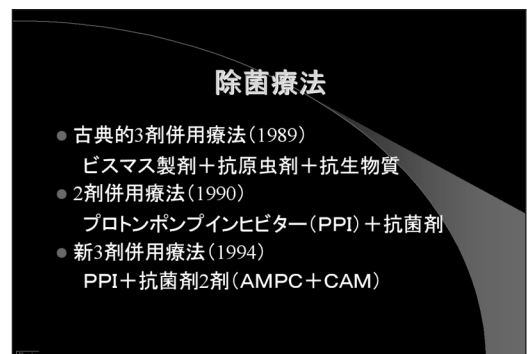
スライド5



H.pylori 診断法

- 血清抗体価測定
- 尿素呼気試験
- 迅速ウレアーゼ試験
- 培養法
- 鏡検法
- PCR法

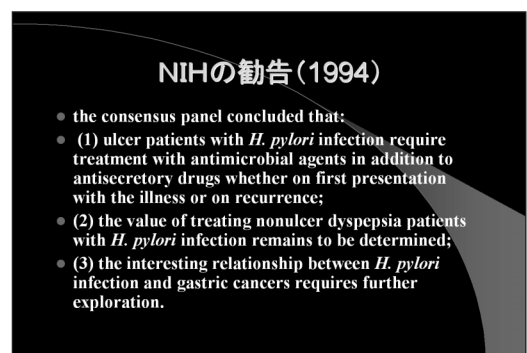
スライド6



除菌療法

- 古典的3剤併用療法(1989)
ビスマス製剤+抗原虫剤+抗生物質
- 2剤併用療法(1990)
プロトンポンプインヒビター(PPI)+抗菌剤
- 新3剤併用療法(1994)
PPI+抗菌剤2剤(AMPC+CAM)

スライド8



NIHの勧告(1994)

- the consensus panel concluded that:
- (1) ulcer patients with *H. pylori* infection require treatment with antimicrobial agents in addition to antisecretory drugs whether on first presentation with the illness or on recurrence;
- (2) the value of treating nonulcer dyspepsia patients with *H. pylori* infection remains to be determined;
- (3) the interesting relationship between *H. pylori* infection and gastric cancers requires further exploration.

1994年の段階では疫学的データが基盤でしたが、近年研究が進み、スナネズミへのpylori菌の感染実験系が確立され、そこに高率に癌が発生することが確認されました。現在でも発癌の機序についての研究は進んでおります。

【スライド10】

日本ヘリコバクター学会のガイドラインです。

これは本年の6月ようやく発表されました。

【スライド11】

ガイドラインに続いて、本年11月1日より、胃十二指腸患者に対し除菌療法が保険適用となりました。

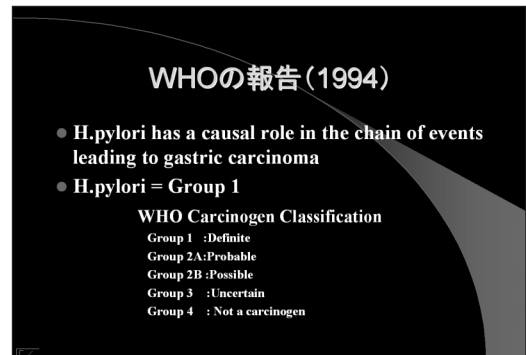
【スライド12】

発見以来18年間に、pylori菌についての研究は世界中で進められましたが、我が国では一般人口中の感染率が高いこと（40代で60%～70%とされています）から、にわかになんか信じられないという時代が続きまして、世界から研究が約5～6年のペースで遅れておりました。

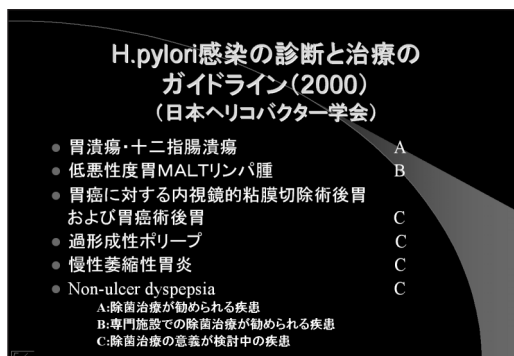
【スライド13】

以上のような、この18年間の胃十二指腸疾患の概念の変化に対して、日米の医師にpylori菌についてのアンケート調査を行いました。

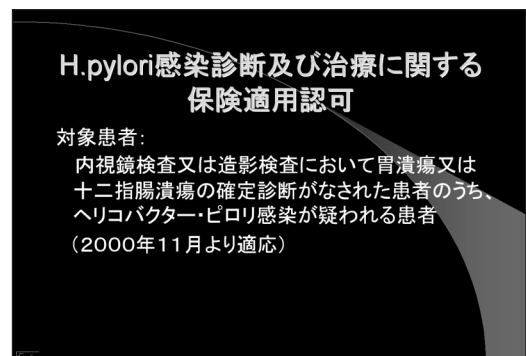
スライド9



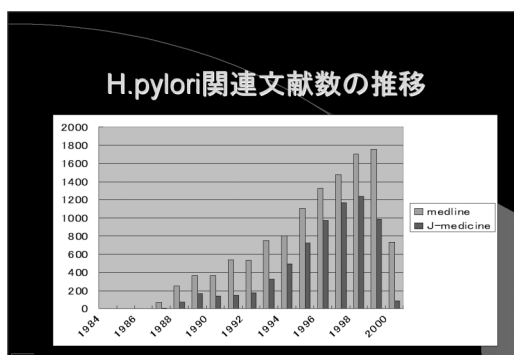
スライド10



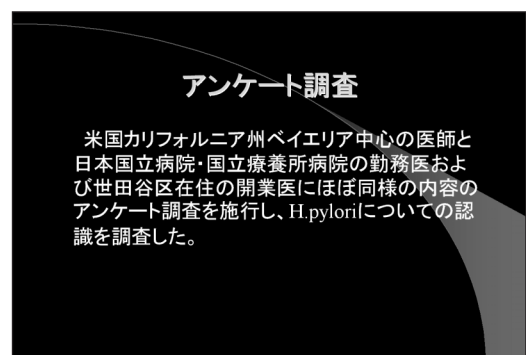
スライド11



スライド12



スライド13



【スライド 14】

米国側は、共同研究者のスタンフォード大学パッソネット教授の協力で、ベイエリアの医師を対象に行いました。これはその内訳です。

【スライド 15】

日本は、全国の国立病院の医師と世田谷区在住の開業医を対象に、ほぼ同じ内容のアンケート調査を実施いたしました。

【スライド 16】

ここからがアンケート調査の結果です。

まず、胃炎に pylori 菌が関与するという認識について聞いてみました。米国では約 85% の医者が関与すると答えています。

【スライド 17】

日本は同様に 86% という結果が出ました。

【スライド 18】

同様の質問を胃潰瘍について行いますと、米国では 92%、

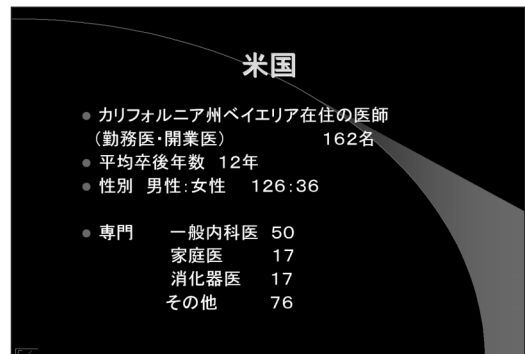
【スライド 19】

日本では 94% という結果です。

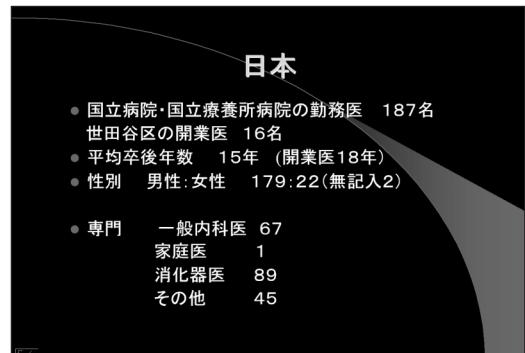
【スライド 20】

十二指腸潰瘍では、米国では 87%、

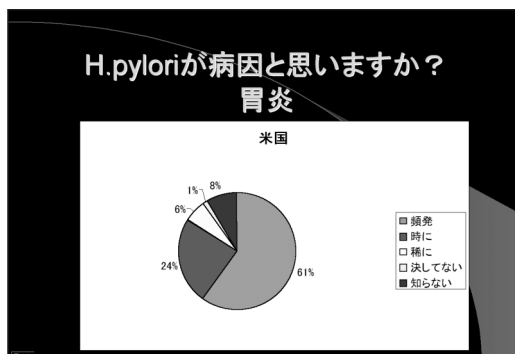
スライド 14



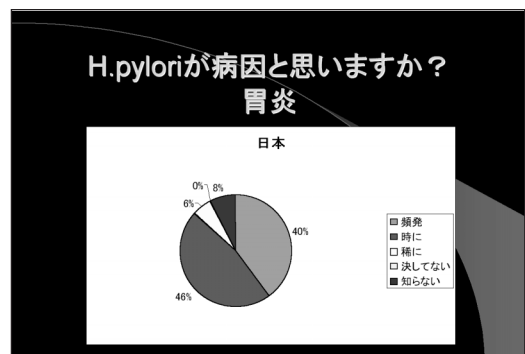
スライド 15



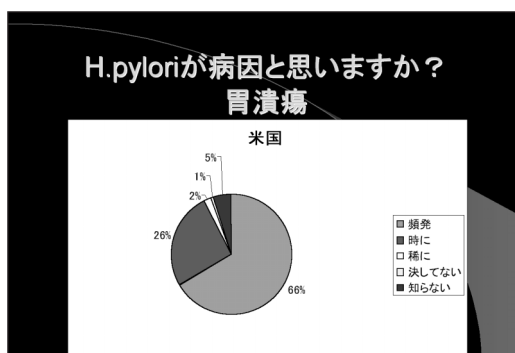
スライド 16



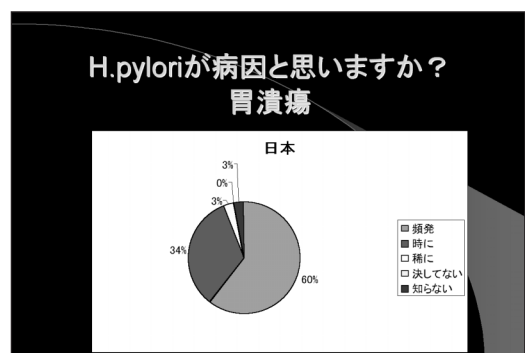
スライド 17



スライド 18



スライド 19



【スライド 21】

日本では90%です。

【スライド 22】

胃癌については、米国では59%、

【スライド 23】

日本では68%という結果でございました。

【スライド 24】

以上をまとめると、日米の医師間では、*pylori* 菌が胃十二指腸疾患へ関与しているという認識には、ほとんど差が無いことが確認できました。

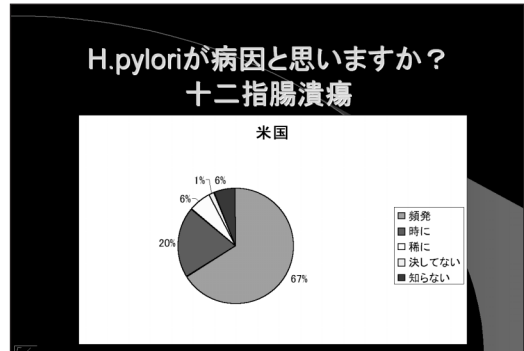
【スライド 25】

しかるに、胃十二指腸疾患の治療ですが、米国では1994年、つまりNIHのガイドラインとWHOのCarcinogen group 1の指定の後、徐々に除菌療法が普及し、ベイエリアにおいてですけれども、1997年現在、胃十二指腸潰瘍では除菌療法の普及率は約80%ということになっております。

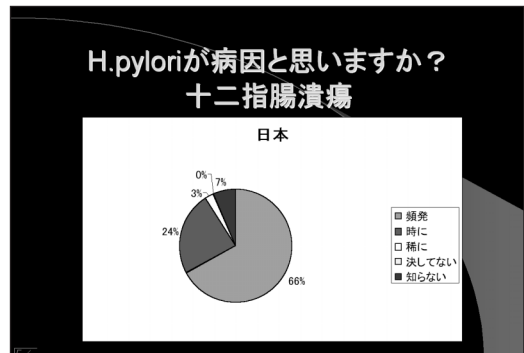
【スライド 26】

一方日本では、胃十二指腸潰瘍の治療は、

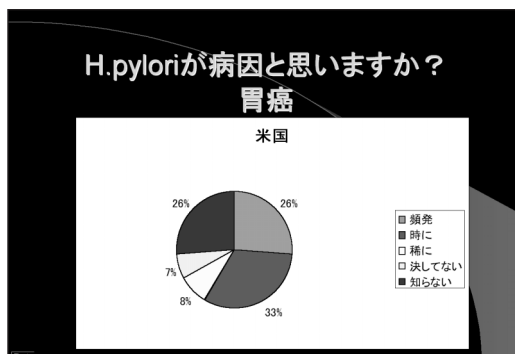
スライド 20



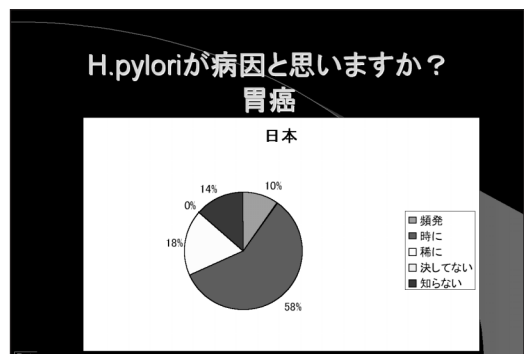
スライド 21



スライド 22



スライド 23



スライド 24

H.pyloriが原因だと考えますか？

	米国	日本
● 胃炎	Yes 74%	Yes 86%
● 悪性貧血	Yes 13%	Yes 19%
● 十二指腸潰瘍	Yes 86%	Yes 90%
● 胃潰瘍	Yes 92%	Yes 94%
● 逆流性食道炎	Yes 27%	Yes 33%
● 胃癌	Yes 58%	Yes 68%
● 胃リンパ腫	Yes 39%	Yes 55%
● Dyspepsia	Yes 62%	Yes 51%

スライド 25

胃十二指腸疾患治療法の選択

米国	
● 十二指腸潰瘍 (HP+)	
抗生剤+制酸剤	80.3% ←除菌療法
抗生剤	7.0%
● 胃潰瘍 (HP+)	
抗生剤+制酸剤	75.5% ←除菌療法
その他	11.5%
● 再発性潰瘍 (HP+)	
抗生剤+制酸剤	78.4% ←除菌療法
その他	10.8%

1961年のShayの天秤説による治療法が普及しており、EBMとはほど遠い防御因子増強剤が一般に広く使用されているのが、際立った特徴です。

防御因子増強剤は、米国ではまったく使用されていません。日本の教科書、医学雑誌でも、1994年頃までは、酸分泌抑制剤と防御因子増強剤の併用療法が標準的治療法と記載され、pylori菌についてはわずかに記載され、加えて外国の現状が紹介されています。96年頃からは除菌療法が望まれるといった記載に変化していました。

【スライド 27】

では、現実に我が国で、胃十二指腸疾患の治療において、pylori菌の除菌療法がどの程度行われたかを、関東地方の国立病院を例にとり、調査しました。日本の悪弊である保険病名を除外するため、胃十二指腸潰瘍と内視鏡検査で診断された症例の中の、除菌療法施行例を検査しました。

検査方法は、内視鏡の検査結果をすべて、医師がその記載を確認し、行いました。

【スライド 28】

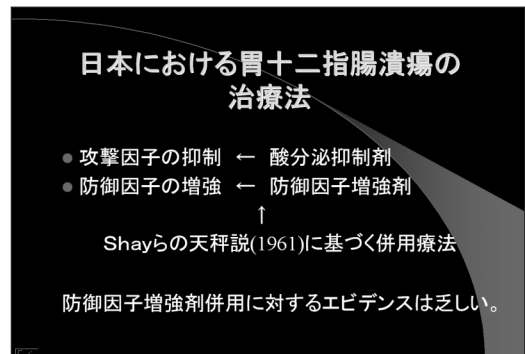
4施設では、全内視鏡施行例のうち、1991年～1997年の7年間に、胃十二指腸潰瘍と確定診断された症例は、計11,065例でありました。そして、この11,065例を更に調査し、実際に除菌療法が行われた症例数を割り出しました。その結果、前述したこの4施設では、1995年以降除菌療法が細々に行われ始め、1997年でも7%に留まっています。この数字は、一部精力的に治験を行った大学病院などの施設を除くと、保険適用が認められていなかった時点ですので、納得する数字だと思われます。

【スライド 29】

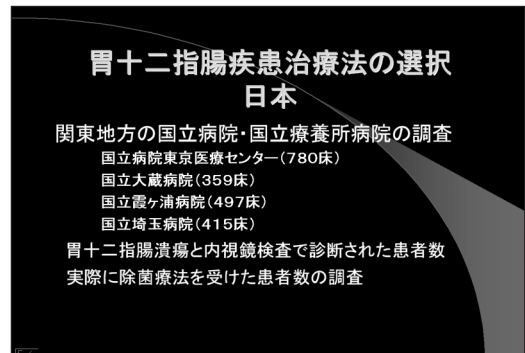
この日本の現状を更に分析するために、日本の医師のpylori菌除菌療法について、さらにアンケート調査を行いました。このスライドからは日本の医師の結果です。

まずpylori菌の存在についてですが、83年～84年にpylori菌が存在するということ

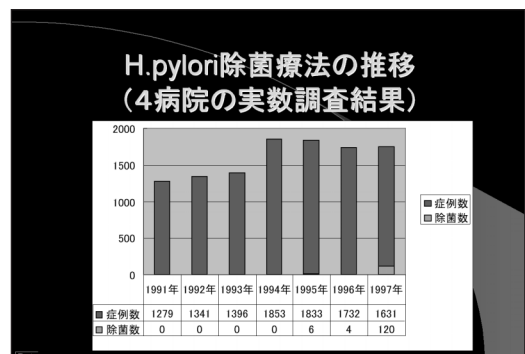
スライド 26



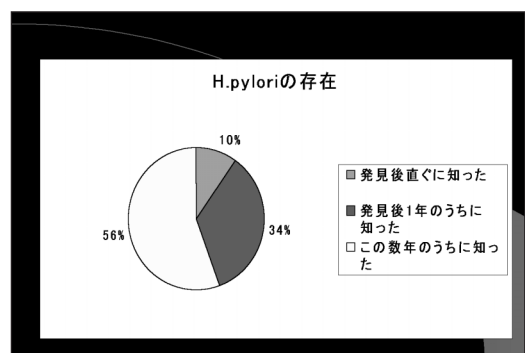
スライド 27



スライド 28



スライド 29



を知った医師は44%でありました。

【スライド 30】

そして、その情報源は国内外の文献によるものが2/3でした。

【スライド 31】

その結果、胃十二指腸疾患との関連において、無関係であると思う医師はわずかに1%。1/4の医師が、pylori 菌を胃十二指腸疾患の原因菌として認知しています。

【スライド 32】

そして、94年のNIHのガイドラインについても、30%医師が速やかに知りました。

【スライド 33】

同じくWHOのCarcinogenの認定についてですけれども、30%の医師が同年中に知っています。

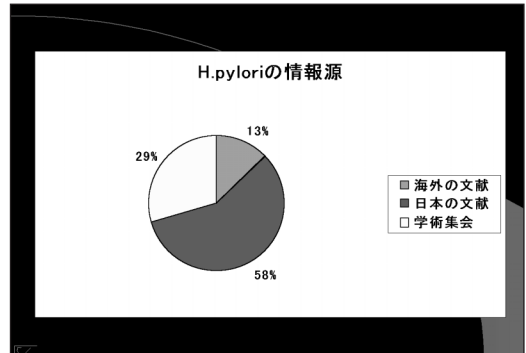
【スライド 34】

pylori 菌の検査方法についても、知らないと答えた方は僅か4%で、2/3の医師は何らかの形で検査を既に施行していました。

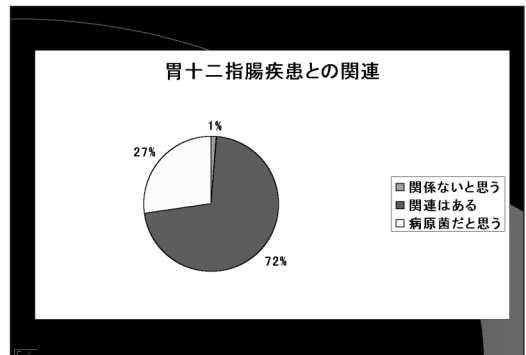
【スライド 35】

そして除菌療法ですが、保険適用2年前

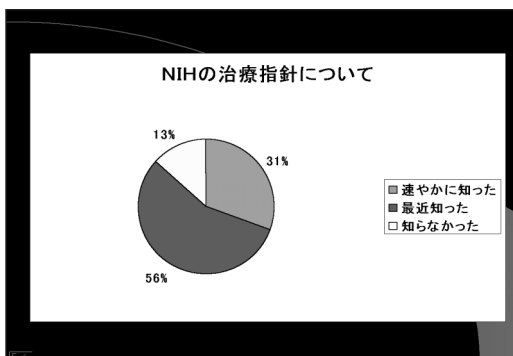
スライド 30



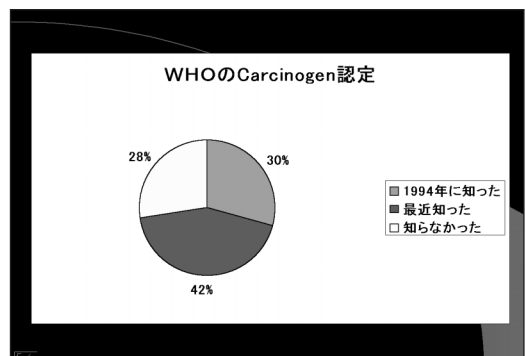
スライド 31



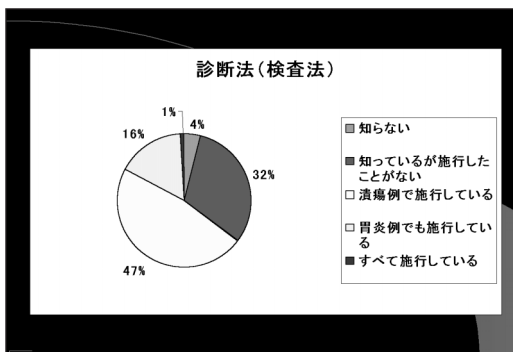
スライド 32



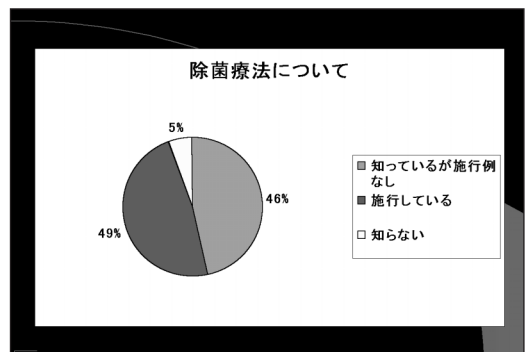
スライド 33



スライド 34



スライド 35



の段階で、約1/2の方が施行経験がありました。

【スライド 36】

施行したことがあるという医師について尋ねましたが、60%の医師が、いわゆる保険病名というものを付けて施行していました。

【スライド 37】

除菌療法を施行していないという医師は、その理由について、やはり保険適用外なのでできないという答えをした方が61%、除菌療法自体が確立していないと思うと答えた方が38%でありました。

【スライド 38】

以上、日本の医師は pylori 菌について、NIHのガイドライン、癌との関連、診断治療法などの知識はあるが、除菌療法を行わないことについて、保険適用でないこと、除菌療法がまだ確立されたものではないということを考えていることがわかりました。

しかし保険適用後、積極的に除菌療法を行うと答えた医師は50%でした。

この結果は勤務医、開業医を分けて分析しても、ほぼ同様でありました。

【スライド 39】

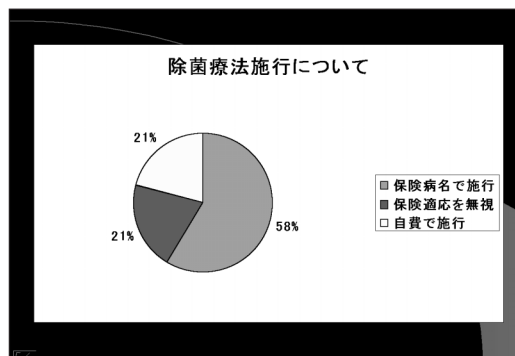
このように、18年前、日本ではなくアメリカでもないオーストラリアで発見され、疾患概念が変わった胃十二指腸潰瘍について、何故このような治療法の差が生じてしまったのかを考察しました。

その結果、問題点はこの3点に集約されるように思われます。

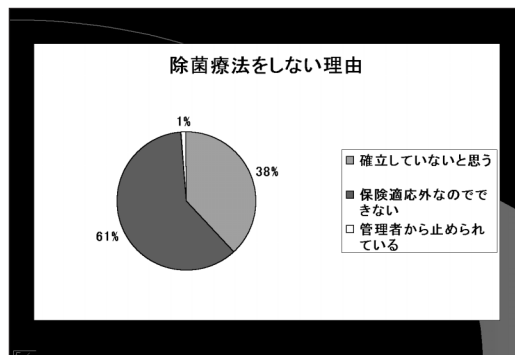
【スライド 40】

先ほども触れましたが、日本の教科書、

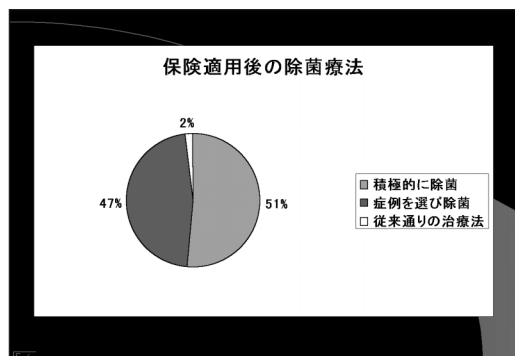
スライド 36



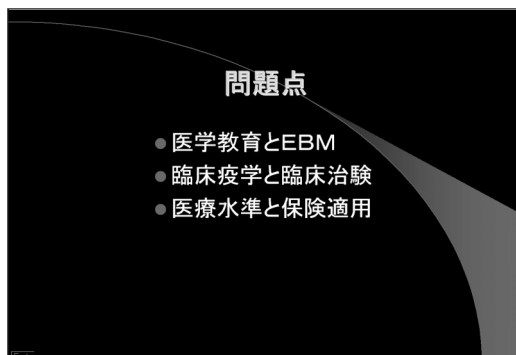
スライド 37



スライド 38



スライド 39



スライド 40



医学雑誌では、1994年頃までは、胃十二指腸潰瘍の治療は従来の治療法（つまりShayの天秤説による治療法）を中心にしております。加えて、pylori菌記載があり、外国の現状が紹介されているのみです。しかし96年頃からは除菌療法が望まれるといった記載に変化しています。

従来のカリキュラム制は印刷文化による系統講義です。これは、最初に大量印刷された書物が聖書であったことでも分かるように、本質的に変化が遅れます。一方、EBMはデータベースに基づく医療統計学の臨床応用です。ケーススタディの集積であり、新しい治療法に対応しやすく、すぐ臨床に役立てられると考えられます。

日本の胃十二指腸潰瘍では、この対応が遅れました。

【スライド 41】

第2点の臨床疫学と臨床治験についてですが、ここで日本の従来の治験の問題点を改めて述べるのは控えさせていただきますが、本年発行された最も新しい教科書で、胃十二指腸潰瘍の中に、こういう記載が初めて現れました。

「臨床治験のデータに関しては、国際的な論文がほとんど無い。防御因子製剤は、一般にEBMに基づいた治療薬とは言い難いことになる。」

これが現代の日本の現実です。

【スライド 42】

最後は医療水準についてです。

これは、私の友人で、現役の外科医かつ弁護士の古川先生が、医療訴訟の判例を基にまとめられた、現代の法律的な「医療水準」であります。

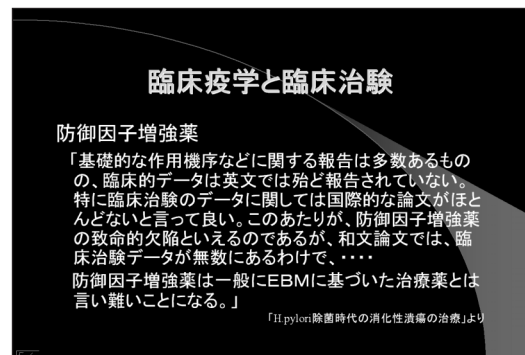
“その新規治療法が既に外国で一定の臨床的評価を得ている。日本でも、相当数の先駆的導入者が良好な成績を報告している。年々採用者が増えていて、全国的な普及過程にあることが明らかである。厚生省も統一診断基準作成の為の研究班を組織したような新規治療法である。”

これから見ると、胃十二指腸潰瘍の除菌療法は、かなり前（私は5年くらい前だと思っているのですが）から「医療水準」に既にありと思われれます。ただ保険適用が遅れていました。それは評価できるデータが無かった為であります。

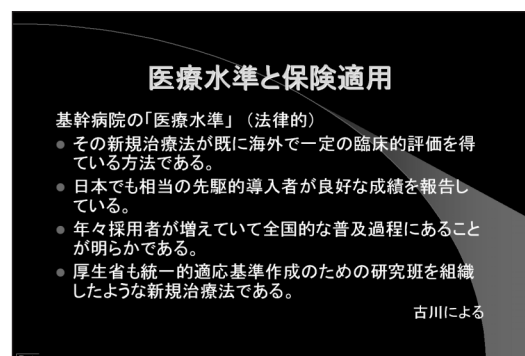
【スライド 43】

胃十二指腸疾患の治療は、pylori菌の発

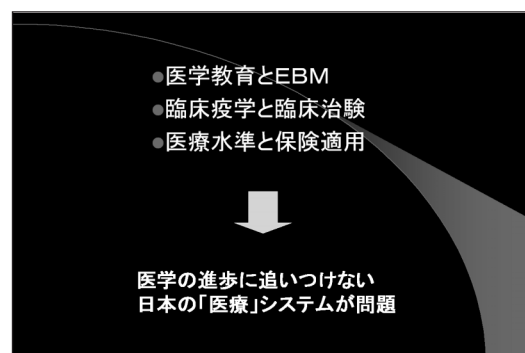
スライド 41



スライド 42



スライド 43



見というはっきりした分水嶺をもち、その後の治療法の違いが日米で浮き彫りになりました。その最大原因は保険適用が遅れたことですが、さらにその原因が、EBMが導入できていなかったこと、データを出せない治験、あるいは医療水準から遅れた保険適用など、医学の進歩に追いつけない日本のシステムそのものにあるということが浮き彫りになりました。

この研究は、除菌療法がこの11月から認められましたので、ちょうど折り返し地点になります。今後除菌療法の普及が進み、米国並みの80%まで達することができるのか、また日本だけに広まっている防御因子増強製剤がどうなっていくのか、さらに、除菌により、日本の胃癌が劇的に減少するのか、など、今後も継続して行ないたいと思っております。

質疑応答

Q： アメリカのデータで教えて欲しいのですが、バイエリアで80%ということですね。バイエリアというのはご存知だと思いますが、アメリカで一番豊かな地域の一つで、医者水準も一番高いところなんですね。日本のは国立病院中心ですが、大蔵病院はどうだか知らないけれども、日本の国立病院がそんなにレベルが高いとは思えないのですがね。日本より高いということは間違いがないと思うのですが、アメリカのバイエリアという特殊性からして、その8割という数字が、アメリカの上限という可能性はありませんか。例えば、全体的に田舎のお医者さんを対象にやると、もうちょっと下がるという可能性はどうでしょうか。文献その他で分かりませんか。

A： バイエリアは、確におっしゃる通り水準が高いのですが、日本の国立病院もそう捨てたものではありません。日本の消化器医療の特徴というのは、内視鏡が非常に普及していることなんですね。ですからそういう意味で、日本の国立病院を対象にとって内視鏡の検査率等を考えますと、ちょうどバイエリアと日本の病院が良い比較対象になると考え、そちらを対象にしました。ただ、*pylori* 菌の陽性率はかなり違います。アメリカは非常に先進国で、陽性率が低くて、全人口の10%か20%くらいと言われております。日本は、そういう意味では非常に陽性率が高いという現状がありますので、なかなか難しい問題だとは思いますがそれでも。

Q： *pylori* 菌についてですが、胃十二指腸疾患に特有なものなのか、他の臓器とか器官にも及ぼす影響があるのか、そのへんのあたりはどうなのでしょう。

A： 現在の研究レベルでは、他の臓器の疾患に対して何らかの関与があるという研究は、進んでいます。ただし、今までの疾患が *pylori* 菌による感染症であるということ言うためには、古典的になりますが、コッホの4原則、つまり菌を与えて、病気が発症して、治療して、それが無くなるということまで、厳密に考えますと、現在は胃十二指腸疾患に限定して考えて良いと思います。