

胃潰瘍診療ガイドラインの適用と評価に関する研究
—NSAID 潰瘍に対する予防のガイドライン—

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

ステートメント

1. 非低用量アスピリン NSAID 潰瘍の予防には PPI, PG 製剤, 高用量の H₂ 受容体拮抗薬が有効である(グレード A, レベル I)
2. NSAID 潰瘍の予防において H. pylori 除菌は有効であるが、PPI に比較するとその有効性は低い(グレード A, レベル I)
3. 選択的 COX-2 阻害薬は胃潰瘍の発生頻度が従来の NSAID に比較すると低いので予防効果が期待されるが、長期投与では心血管系の副作用が必要である(グレード B, レベル II)
4. 採用されたエビデンスは欧米のものが多く、日本人でのエビデンスはない。

ガイドラインによる診療指針

NSAID 潰瘍の予防にはプロスタグランジン(PG)製剤, プロトンポンプ阻害薬, 高用量 H₂ 受容体拮抗薬が有効である。

ステートメントの根拠

(1) ミソプロストール

NSAID は予防薬を併用しない場合高率に胃潰瘍を引き起こす。その頻度は 4-43% である。NSAID による胃潰瘍の予防に関して最もその有効性が検討されている薬剤はプロスタグランジン(PG)E1 製剤であるミソプロストールである¹⁻¹²⁾。ミソプロストールの有効性は多くの無作為化比較試験およびメタ解析で証明されている^{1-3, 6-13)}。しかしミソプロストールはさまざまな消化器系の副作用を同時に起こす。特に下痢の頻度は高く 200 μg/l 日 4 回を用いた場合プラセボと比較して有意に多数の患者に下痢を引き起こすということが報告されている^{5, 6, 8, 10, 13)}。ミソプロストールは 200 μg/l 日 2 回から 3 回でも有意に NSAID による胃潰瘍を予防することから低用量の併用が望ましいと考えられる^{1, 2, 10-12)}。NSAID に低用量アスピリンを併用

して用いる頻度が増加しているが、この場合ミソプロストールは潰瘍の既往がある再発の高危険群でプラセボと比較し有意に潰瘍再発を予防する。有効性は PPI と同等である¹⁴⁾。

(2) 酸分泌抑制薬

胃酸分泌の抑制は H. pylori 関連潰瘍では治癒・再発の予防に極めて有効である。NSAID による胃潰瘍の発生に関しては強い酸分泌の抑制が必要で常用量の H₂ 受容体拮抗薬が有効であるという根拠はなく¹⁵⁻²¹⁾、この結果はメタ解析からも支持される¹³⁾。予防的に使用する場合は高用量の H₂ 受容体拮抗薬²²⁾または PPI²³⁻²⁵⁾の使用はメタ解析の結果¹³⁾からも妥当と考えられる。PPI の有効性は H. pylori 非感染者²⁶⁾や NSAID と低用量アスピリンを潰瘍の既往がある患者に併用した場合にも認められる¹⁴⁾。PPI の予防効果は最近のジクロフェナクに対する検討でも確認されている²⁷⁾。PPI の場合ミソプロストールに見られるような副作用は認められない。NSAID 潰瘍の予防におけるミソプロストールと PPI の有効性の比較では PPI の有効性が高いという報告^{24, 26)}がある一方、ミソプロストールがより有効とする報告²⁸⁾もある。下痢を中心とした副作用の比較ではいずれも PPI が少な

く、またミプロストールは妊婦には禁忌である。

(3) その他の抗潰瘍薬

スクラルファートに関してはプラセボ²⁹⁾やミプロストール³⁰⁾との比較を行った無作為化比較試験で NSAID による胃潰瘍の予防効果は示されており、予防を目的として併用することは支持されない。その他の制酸薬や防御因子増強薬についてもその有効性を示す根拠はない。

(4) *H. pylori* 除菌

NSAID による胃潰瘍の発生予防を目的とした *H. pylori* 除菌の有効性に関しては NSAID 開始予定者で *H. pylori* 感染者を対象とした無作為化比較試験で効果が示されている^{31, 32)}。ジクロフェナクを用いて除菌と PPI の予防効果を比較した検討では両者は同等の予防効果があるが症状に対しては酸分泌抑制が必要であると結論されている²⁷⁾。しかしながら NSAID 継続投与を行っている患者では *H. pylori* 除菌により胃潰瘍の治療が遅延し、治癒後の潰瘍再発にも影響を与えないことが指摘されている³³⁾。その後の検討でも NSAID の継続投与例では有意の予防効果はない、又は PPI の方が有効と報告されている^{34, 35)}。これらの報告を集積したメタ解析の結論は、① NSAID 投与者全体では *H. pylori* 除菌によって潰瘍の発生は減少する、② 特に NSAID 開始予定者 (NSAID-naïve) では顕著である、③ *H. pylori* 除菌は PPI に比較して予防効果は劣ると結論されている³⁶⁾。

低用量アスピリンによる NSAID 潰瘍に関しては他の NSAID と異なり無作為比較試験で *H. pylori* 除菌による出血の再発予防効果が示されている³⁵⁾。さらに *H. pylori* 除菌後に発生する低用量アスピリンによる潰瘍再発は PPI によって有意に抑制されることが示されている³⁷⁾。したがって、低用量アスピリンによる NSAID 潰瘍の治癒後の再発防止に関しては *H. pylori* 除菌に加えて PPI の投与が推奨される。この詳細は治療の章を参照されたい。

(5) 選択的 COX-2 阻害薬

NSAID は PG 合成酵素であるシクロオキシナーゼ (COX) を阻害することにより薬理作用を発揮すると考えられている。COX は常時発現している COX-1 と刺激により誘発される COX-2 に分類されるが、胃粘膜の恒常性の維持には COX-1 が、炎症の発生には COX-2 が重要であるとの考えから選択的 COX-2 阻害薬が開発された。欧米より関節リウマチ患者を中心に炎症の抑制と胃粘膜障害に関して選択的 COX-2 阻害薬と従来の NSAID との無作為化比較試験が報告されている。選択的 COX-2 阻害薬である celecoxib と rofecoxib は炎症の抑制に関しては従来の NSAID と同等で胃潰瘍の発生は低率であった^{38, 39, 40)}。その後の検討でも、refecoxib^{41, 42)} のみならず valdecoxib^{43, 44)}, lumiracoxib^{45, 46)}, etoricoxib⁴⁷⁾ でも報告されている。

また、従来の NSAID+PPI の併用と選択的 COX-2 阻害薬を比較した場合同等に潰瘍の再発⁴⁸⁾や再出血⁴⁹⁾を完全ではないが予防すると報告されているが、リスクの高い対象では必ずしも潰瘍再発は予防できないとの知見もある⁵⁰⁾。選択的 COX-2 阻害薬と低用量アスピリンを用いた場合の潰瘍発生は、従来の NSAID と変わらないことも報告されている⁵¹⁾。

これらの報告からは選択的 COX-2 阻害薬は NSAID 潰瘍予防の選択肢として有用と考えられるが、最近このクラスの一部の薬剤(ロフェコキシブ)の中長期的な使用で心筋梗塞などの心血管イベントが増加することが報告された^{52)~54)}。しかし、通常の NSAID にも心血管イベントのリスクを増加させる可能性が否定されていないため、米国では NSAID の添付文書に心血管リスクの増加の可能性が記載されている。この事項については FDA のホームページにアクセスされたい (http://www.fda.gov/fdac/departs/2005/205_upd.html#nsaid)。本邦においては、2007年1月26日、選択的 COX-2 阻害薬であるセレコキシブが関節リウマチ、変形性関節症を適応として厚生労働省

から製造承認を取得し、その後 60 日以内に薬価収載される見込みである。なお、開発および販売メーカーによれば、セレコキシブの添付文書には「外国において、選択的 COX-2 阻害薬等の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象のリスクを増大させる可能性がある」と報告されている」との警告が記載され、冠動脈バイパス再建術の周術期患者では禁忌になる。

今後の課題

本邦では、保険診療上 NSAID 潰瘍の予防あるいはリスクの軽減に対して保険適用がないという現状があげられる。NSAID 潰瘍の高危険群は高齢(65 才以上)、潰瘍あるいは合併症の既往、抗凝固・抗血小板薬の併用があげられており、少なくともこれらの患者に NSAID を投与する場合抗潰瘍薬の予防投与が望ましい。

また、本邦には、PPI、PG 製剤をはじめとする薬剤の有効性あるいは *H. pylori* 除菌の効果に関するデータはないのが現状であり、今後、その費用対効果(cost-effectiveness)の問題を含め科学的根拠を得るための臨床的検討が期待される。さらに日本人における選択的 COX-2 阻害薬の消炎鎮痛効果、潰瘍発生に及ぼす影響、心血管有害事象を含めた全般的な安全性に関する根拠を集積し、慎重に評価する必要がある。

文献

- 1) Graham DY, Agrawal NM, Roth SH: Prevention of NSAID - induced gastric ulcer with misoprostol; multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 8623:1277-1280, 1988 (レベル II)
- 2) Jiranek GC, Kimmey MB, Saunders DR, Willson RA, Shanahan W, Silverstein FE: Misoprostol reduces gastroduodenal injury from one week of aspirin: an endoscopic study.

Gastroenterology, 96(2 Pt 2 Suppl):656-661, 1989 (レベル II)

- 3) Saggiaro A, Alvisi V, Blasi A, Dobrilla G, Fioravanti A, Marcolongo R: Misoprostol prevents NSAID-induced gastroduodenal lesions in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ital J Gastroenterol*, 23:119-123, 1991 (レベル II)

- 4) Bolten W, Gomes JA, Stead H, Geis GS: The gastroduodenal safety and efficacy of the fixed combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of osteoarthritis. *Br J Rheumatol*, 31:753-758, 1992 (レベル II)

- 5) Verdickt W, Moran C, Hantzschel H, Fraga AM, Stead H, Geis GS: A double-blind comparison of the gastroduodenal safety and efficacy of diclofenac and a fixed dose combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 21:85-91, 1992 (レベル II)

- 6) Roth SH, Tindall EA, Jain AK, McMahon FG, April PA, Bockow BI, Cohen SB, Fleischmann RM. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Intern Med*, 153:2565-2571, 1993 (レベル II)

- 7) Melo Gomes JA, Roth SH, Zeeh J, Bruyn GA, Woods EM, Geis GS. Double-blind comparison of efficacy and gastroduodenal safety of diclofenac/misoprostol, piroxicam, and naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 52:881-885, 1993 (レベル II)

- 8) Graham DY, White RH, Moreland LM, Schubert TT, Katz R, Jaszewski R, Tindall E, Triadafilopoulos G, Stromatt SC, Teoh LS: Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group.

- Ann Intern Med, 119:257-262, 1993 (レベル II)
- 9) Elliott SL, Yeomans ND, Buchanan RR, Smallwood RA: Efficacy of 12 months' misoprostol as prophylaxis against NSAID - induced gastric ulcers. A placebo-controlled trial. Scand J Rheumatol, 23:171-176, 1994 (レベル II)
- 10) Raskin J, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. Ann Intern Med, 123:344-350, 1995 (レベル II)
- 11) Agrawal NM, Van Kerckhove HE, Erhardt LJ, Geis GS: Misoprostol coadministered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. A one-year study. Dig Dis Sci, 40:1125-1131, 1995 (レベル II)
- 12) Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, Sikes DH, Ball JA, Wallemark CB, Geis GS, Fort JG: Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. Arthrotec Osteoarthritis Study Group. J Rheumatol, 25:1602-1611, 1998 (レベル II)
- 13) Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J: Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. The Cochrane Database of Systematic Review 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296 (レベル I)
- 14) Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG: Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. Clin Ther, 26:1637-1643, 2004 (レベル II)
- 15) Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, Wood JR: Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. BMJ, 297:1017-1021, 1988 (レベル II)
- 16) Robinson MG, Griffin W Jr, Bowers J, Kogan FJ, Kogut DG, Lanza FL, Warner CW: Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. Dig Dis Sci. 34:424-428, 1989 (レベル II)
- 17) Robinson M, Milla RJ, Euler AR: Ranitidine prevents duodenal ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. Aliment Pharmacol Ther, 5:143-150, 1991 (レベル II)
- 18) Levine LR, Cloud ML, Enas NH: Nizatidine prevents peptic ulceration in high-risk patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arch Intern Med, 153:2449-54, 1993 (レベル II)
- 19) ten Wolde S, Dijkmans BA, Janssen M, Hermans J, Lamers CB: High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. Aliment Pharmacol Ther, 10:347-351, 1996 (レベル II)
- 20) Raskin-JB, White RH, Jaszewski R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG: Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. Am J Gastroenterol, 91:223-227, 1996 (レベル II)
- 21) Bianchi Porro GB, Lazzaroni M, Petrillo M: Double-blind, double-dummy endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol versus ranitidine on naproxen-induced mucosal injury to the stomach and duodenum in rheumatic patients. Am J Gastroenterol, 92:663-667, 1997 (レベル II)
- 22) Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, Mann SG, Simon TJ, Sturrock

- RD, Russall RI: Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 334:1435-1439, 1996 (レベル II)
- 23) Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, Swannell AJ, Hawkey CJ: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med*, 338:719-726, 1998 (レベル II)
- 24) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med*, 338:727-734, 1998 (レベル II)
- 25) Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, Manzionna G, Montrone F, Caruso I: Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 30:43-47, 1998 (レベル II)
- 26) Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P, Straszak A, Terjung A, Thomas KB, Luhmann R, Fischer R: Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion*, 68:198-208, 2003 (レベル II)
- 27) Labenz J, Blum AL, Bolten WW, Dragosics B, Rosch W, Stolte M, Koelz HR. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut*, 51:329-335, 2002 (レベル II)
- 28) Graham DY, Agrawal NM, Lukasik NL, Huang B: NSAID -Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med*, 162:169-75, 2002 (レベル II)
- 29) Miglioli M, Parro GB, Vaira D, Menegatti M, Brunetti G, Petrillo M, Ardizzone S, Frizziero L, Montrone F, Grandinetti G. Prevention with sucralfate gel of NSAID-induced gastroduodenal damage in arthritic patients. *Am J Gastroenterol*, 91:2367-2371, 1996 (レベル II)
- 30) Agrawal NM, Roth S, Graham DY, White RH, Germain B, Brown JA, Stromatt SC: Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 115:195-200, 1991 (レベル II)
- 31) Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, Lee YT, Chan CS, Li EK, Woo J: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*, 350(9083):975-9, 1997 (レベル II)
- 32) Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, Hui Y, Chan HL, Chan CS, Hui E, Woo J, Sung JJ: Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet*, 359:9-13, 2002 (レベル II)
- 33) Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van

- Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, Wason CM, Peacock RA, Gillon K: Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. Lancet, 352(9133):1016-1021, 1998 (レベル II)
- 34) Lai KC, Lau CS, Ip WY, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Wong RW, Lam SK. Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther, 17:799-805, 2003 (レベル II)
- 35) Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lai MS, Chan HL, Sung JJ: Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med, 344:967-973, 2001 (レベル II)
- 36) Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X: Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther, 21:1411-1418, 2005 (レベル I)
- 37) Lai KC, Lam SK, Cu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Lau GK, Wong WM, Yuen MF, Chan AO, Lai CL, Wong J: Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med, 346:2033-2038, 2002 (レベル II)
- 38) Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, Stern S, Quan H, Bolognese J: A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. Gastroenterology, 117:776-783, 1999 (レベル II)
- 39) Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, Verburg KM, Isakson PC, Hubbard RC, Geis GS: Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. Lancet, 354(9196):2106-2111, 1999 (レベル II)
- 40) Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, Geis GS: Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. Am J Gastroenterol, 96:1019-1027, 2001 (レベル II)
- 41) Hawkey CJ, Laine L, Simon T, Quan H, Shingo S, Evans J: Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Endoscopy Study Group. Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. Gut, 52:820-826, 2003 (レベル II)
- 42) Watson DJ, Bolognese JA, Yu C, Krupa D, Curtis S: Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. Curr Med Res Opin, 20:1899-1908, 2004 (レベル II)
- 43) Pavelka K, Recker DP, Verburg KM: Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers: results of a 26-week trial. Rheumatology (Oxford), 42:1207-1215, 2003 (レベル II)
- 44) Goldstein JL, Erisen GM, Agrawal N, Stenson WF, Kent JD, Verburg KM: Reduced incidence of upper gastrointestinal ulcer complications with the COX-2 selective inhibitor, valdecoxib. Aliment

- Pharmacol Ther, 20:527-538, 2004 (レベル II)
- 45) Hawkey CC, Svobada P, Fiedorowicz-fabrycy IF, Nasonov EL, Pikhlak EG, Cousin M, Gitton X, Hoewter G: Gastroduodenal safety and tolerability of lumiracoxib compared with ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*, 31:1804-1810, 2004 (レベル II)
- 46) Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Gimona A, Matchaba P, Hawkey CJ, Chesebro JH: TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*, 364(9435):675-684, 2004 (レベル II)
- 47) Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, Evans JK, Oxenius B: The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*, 98:1725-1733, 2003 (レベル II)
- 48) Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, Chan AO, Wong J, Lam SK: Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*, 118:1271-1278, 2005 (レベル II)
- 49) Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW, Chung SC, Sung JJ: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*, 347:2104-2110, 2002 (レベル II)
- 50) Pavelka K, Recker DP, Verburg KM: Valdecoxib is as effective as diclofenac in the management of rheumatoid arthritis with a lower incidence of gastroduodenal ulcers: results of a 26-week trial. *Rheumatology (Oxford)*, 42:1207-1215, 2003 (レベル II)
- 51) Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T: Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology*, 127:395-402, 2004 (レベル II)
- 52) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 286:954-959, 2001 (レベル II)
- 53) Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoelt A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM: Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*, 352:1081-1091, 2005 (レベル II)
- 54) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnoli M: Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*, 352:1071-1080, 2005 (レベル II)

胃潰瘍診療ガイドラインの適用と評価に関する研究 —NSAID潰瘍の治療—

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

研究要旨

「胃潰瘍ガイドラインの適応と評価に関する研究」の分担として、科学的根拠に基づいてNSAID胃潰瘍に対する治療のガイドライン改訂に関する研究を行い、以下のようにステートメントの改定（案）を策定した。

1. NSAIDは可能ならば中止し通常の胃潰瘍治療を行う。
2. NSAIDの中止が不可能ならば、プロトンポンプ阻害薬（PPI）あるいはプロスタグランジン（PG）製剤により治療を行う。
3. NSAID継続下での再発の防止には、PPI、PG製剤、あるいは高用量のH₂受容体拮抗薬（H₂RA）を用いる。また、低用量アスピリン投与下での再発防止にはPPIを用いる。
4. NSAID潰瘍の治療促進のために、*H. pylori*除菌を行う。
5. NSAID潰瘍の再発防止のために、*H. pylori*除菌を行う。
6. 低用量のアスピリン潰瘍の治癒後の再発防止のために、*H. pylori*除菌を行うが、除菌単独では不十分である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(1) 文献検索

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

(2) 研究採択基準

抽出された論文を、以下の研究採択基準によ

り採択する。

1. 研究デザインは同時対照
Concurrent controlをおいたランダム化対照試験 Randomized control trial（RCT）である。
2. 対象の胃潰瘍の診断は内視鏡により行われ、malignancyは形態 and/or 生検により除外する。
3. 十二指腸潰瘍合併症は含まない。
4. NSAIDs投与例を対象とする。
5. *H. pylori*感染は血清抗体、UBT、RUTで確認される。
6. プラセボを対照としているか、除菌療法以外の治療を対照としている。
7. 内視鏡的な治療をアウトカムとしている。
8. 脱落例は有効症例数の10%以下、またはintention-to-treat analysis治療企画試験で脱落例は無効例として扱っている。
9. 言語は英語あるいは日本語で発表された論文を対象とする。
(3) データベースの作製
採択された論文についてMinds形式のMCDテーブルを改変したフォーマットを用いて、その内容の抄録を作製する。
- (4) 「エビデンスレベル」分類
採択された論文について、以下の基準に従い「エビデンスレベル」分類を行った。
I システマティックレビュー／メタアナリシス
II 1つ以上のランダム化比較試験
III 非ランダム化比較試験
IV 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照

研究)

V 記述研究 (症例報告やケースシリーズ)

VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

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

(5) 勧告の決め方

勧告の強さについては、以下の要素を勘案して総合的に判断した。

1. エビデンスのレベル

2. エビデンスの数と結論のバラツキ

同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のバラツキが小さければ小さいほど勧告は強いものとなる。必要に応じてメタナリシスを行う。

3. 臨床的な有効性の大きさ

4. 臨床上の適用性

5. 害やコストに関するエビデンス

また、勧告の強さの分類は以下を基準とした。

A 行うよう強く勧められる

B 行うよう勧められる

C1 十分な科学的根拠がないが、行うことを考慮してもよい

C2 十分な科学的根拠がないので、推奨ができない

D 行わないよう勧められる

なお、今回は現行の保険診療制度の範囲内で診療での適応可の性能についてのコメントを付記することとする。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1 ガイドラインによる診療指針

非ステロイド消炎鎮痛薬 (NSAID) は可能ならば中止し通常の潰瘍治療を行う。NSAIDの中止が不可能ならばプロトンポンプ阻害薬 (PPI) あるいはプロスタグランジン (PG) 製剤により治療を行う。NSAID継続下での再発の防止には、高用量のH₂受容体拮抗薬、PG製剤あるいはPPIが有効である。

2 フローチャート

NSAID胃潰瘍の治療には、*H. pylori*感染の有無にかかわらずNSAIDの中止が第一選択となる。投与継続が不可避の場合、上記の治療指針にし

たがって治療を行う。

3 ステートメント

①NSAIDは可能ならば中止し通常の潰瘍治療を行う。グレードB, レベルII

保険適用 可 (ただし、PPI治療は8週までの投与期間制限がある)

②NSAIDの中止が不可能ならば、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) あるいはプロスタグランジン (PG) 製剤により治療を行う。グレードB, レベルII

保険適用 不可 (原則的に、潰瘍の薬物治療下ではNSAID併用は禁忌である)

③NSAID継続下での再発の防止には、PPI, PG製剤、あるいは高用量のH₂受容体拮抗薬により治療を行う。また、低用量アスピリン投与下での再発防止にはPPIを用いる。グレードB, レベルII

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

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

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

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

⑦採用されたエビデンスは欧米のものが多く、日本人でのエビデンスはない。

4 ステートメントの根拠

(1) 収集論文の解析

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

ファート2編, *H. pylori*除菌5編, COX-2阻害薬による再発予防1編であった。採用した23論文のエビデンスのレベルは, レベルⅡ23編, レベルⅢ1編であった。以上の文献の成績に基づき, NSAID胃潰瘍治療のステートメントについて解説を加える。

(2) NSAID胃潰瘍の治療

1) NSAID中止あるいは継続による胃潰瘍治癒(初期治療)

NSAID内服中にみられる胃潰瘍は, NSAIDを中止するとプラセボ投与によっても比較的高率に治癒する(4週治癒率47~61%, 8週治癒率90%)^{1), 2)}。H₂受容体拮抗薬(塩酸ラニチジン300mg/日)は投与4週の時点でプラセボに比較して治癒を促進させるが有意差はなく²⁾, PG製剤(ミソプロストール800 μg/日)は投与4週の時点で有意に治癒を促進させる²⁾。また, H₂受容体拮抗薬(塩酸ラニチジン300mg/日)あるいはスクラルファート(4g/日)で治療しNSAIDを中止した場合, 継続に比較して潰瘍の治癒率は有意に上昇する³⁾, 上昇するが有意差はない⁴⁾, あるいは不変¹⁾との成績があるが, 低下するとの報告はない。したがって, NSAIDは可能ならば中止することが望ましいが, 関節リウマチあるいは骨関節疾患などの基礎疾患をもつ多くの患者ではNSAIDの中止が困難であることより, NSAID継続投与下での治療が重要となる。

2) PG製剤の潰瘍治癒効果(NSAID継続下)

PG製剤であるエンプロスチル(70~105 μg/日)⁵⁾あるいはミソプロストール(800 μg/日)⁶⁾はプラセボに比較し有意に潰瘍治癒を促進することが示されている(表6)。しかしながら後述するように, 高用量のPG製剤には腹痛, 下痢などの副作用が多いと報告されており, 臨床上的有効性はあるものの適応性に制限が加わる。

3) H₂受容体拮抗薬の潰瘍治癒効果

シメチジン(1, 200mg/日)の8週投与はプラセボに比較してやや治癒率を上昇させるが(56%対44%), その差は有意でない⁷⁾。高用量のファモチジン(80mg/日)による4週および8週治癒率は63%, 87%⁸⁾, ニザチジン(300~600mg/日)のそれは63~81%, 90~97%⁹⁾と高いとされるが, いずれもプラセボを対照とした比較試験はなされていない。また, ファモチジン(40mg/日)とPG製剤(ミソプロストール800 μg/日)の比較試験では, 8週治癒率はそれぞれ33%, 46%であり, 有意差はないもののファモチジンの治癒率はやや低率である¹⁰⁾。したがって以上の成績をみる限り, H₂受容体拮抗薬のNSAID胃潰瘍に対する臨床的有用性は実証されていないといえる。

4) PPIの潰瘍治癒効果

PPIとPG製剤の比較試験が1編¹¹⁾, PPIとH₂受容体拮抗薬との比較試験が3編^{12)~14)}報告されている(表7)。オメプラゾール20mg/日, 40mg/日, ミソプロストール800 μg/日投与による4週治癒率はそれぞれ70%, 67%, 62%, 8週治癒率はそれぞれ87%, 80%, 73%であり, オメプラゾール20mg/日とミソプロストール間に8週治癒率で有意差がみられる¹¹⁾。また, オメプラゾール20mg/日, 40mg/日, 塩酸ラニチジン300mg/日投与による4週治癒率はそれぞれ67%, 67%, 50%, 8週治癒率はそれぞれ84%, 87%, 64%であり, オメプラゾールの8週治癒率は塩酸ラニチジンに比較して有意に高い¹²⁾。ランソプラゾール15mg/日, 30mg/日, 塩酸ラニチジン300mg/日投与による4週治癒率はそれぞれ47%, 57%, 30%, 8週治癒率はそれぞれ69%, 73%, 53%であり, ランソプラゾールの4週および8週治癒率は塩酸ラニチジンに比較して有意に高い¹³⁾。また同様の比較試験でも, ランソプラゾール15mg/日, 30mg/日投与は, 塩酸ラニチジン300mg/日投与による4週および8週治癒率を有意に上回る¹⁴⁾。PPIの異なる用量間の比

較では、オメプラゾール20mg/日および40mg/日の比較^{11)・12)・15)}、ランソプラゾール15mg/日および30mg/日の比較¹³⁾のいずれにおいても治癒率に有意差はない。したがって、PPIの潰瘍治癒効果はPG製剤とほぼ同等ないしやや高く、H₂受容体拮抗薬より高い。

5) 粘膜防御因子増強薬の潰瘍治癒効果

粘膜防御因子増強薬のうち、臨床的検討がなされている薬剤はスクラルファートのみであった。スクラルファート4g/日と塩酸ラニチジン300mg/日の比較試験では、9週治癒率はそれぞれ83%、84%で同等であった⁴⁾。また、スクラルファート4g/日とオメプラゾール20mg/日の比較試験では、4週治癒率はそれぞれ52%、87%、8週治癒率はそれぞれ82%、100%であり、スクラルファートによる潰瘍治癒率はオメプラゾールより有意に低い¹⁶⁾。したがって、スクラルファートのNSAID胃潰瘍に対する有用性は実証されていない。

6) *H. pylori*除菌と胃潰瘍治癒

NSAID継続投与下において、*H. pylori*感染の有無は潰瘍治癒に影響を与えないとされる¹⁾³⁾。また、*H. pylori*除菌の潰瘍治癒に及ぼす影響を検討した成績は3編報告されている^{17)~19)}(表8)。Bianchi-Porroら¹⁷⁾は、*H. pylori*陰性胃潰瘍、*H. pylori*陽性胃潰瘍および除菌後の胃潰瘍をオメプラゾール40mg/日で治療した場合、4週治癒率はそれぞれ68%、65%、68%、8週治癒率はそれぞれ76%、90%、76%であり、3群間に有意差はないとしている。Chanら¹⁸⁾も、*H. pylori*陽性胃潰瘍を非除菌群と除菌群に振り分けオメプラゾール20mg/日で治療しているが、8週治癒率はそれぞれ84%、72%であり、除菌により治癒率はやや低下するものの両群間に有意差を認めていない。一方Hawkeyら¹⁹⁾は、NSAIDを継続投与中で現在あるいは過去5カ月以内に潰瘍あるいは重症のdyspepsiaをもつ患者において、*H. pylori*除菌はむしろ

胃潰瘍治癒率の低下をきたした(4週治癒率は非除菌群で88%、除菌群で50%、8週治癒率はそれぞれ100%、72%)と報告している。以上のように、*H. pylori*除菌は胃潰瘍治癒に有意の影響を与えない^{17)・18)}あるいは有意に遷延するとの報告¹⁹⁾があり見解の一致をみていないが、*H. pylori*除菌が治癒を促進するとの成績はみられておらず除菌は勧められない。

7) NSAID継続投与下における胃潰瘍の再発

(1) 維持療法の有効性

胃潰瘍治癒後の再発に関して、ファモチジン80mg/日あるいはプラセボによる維持療法を行った場合、24週以内の再発率はそれぞれ19%、41%でその差は有意であった($P < 0.05$)¹⁾⁸⁾。また、PG製剤およびPPIにも再発防止効果が示されている²¹⁾。PPIはPG製剤^{11)・20)}あるいは常用量のH₂受容体拮抗薬^{12)・20)}より有効であるが、PPIと高用量のH₂受容体拮抗薬との比較はなされていない。

(2) *H. pylori*除菌の影響

Laiらは²¹⁾、中等度以上のdyspepsiaまたは合併症(出血、穿孔、閉塞)を伴う胃潰瘍患者の潰瘍治癒後の再発は、*H. pylori*除菌単独では8週の時点で47%と高率であるが、除菌に加えてランソプラゾールを投与すると再発は6%と有意に低下したとしている。Bianchi-Porroら¹⁷⁾は、*H. pylori*陰性胃潰瘍、*H. pylori*陽性胃潰瘍および除菌後の胃潰瘍をオメプラゾール投与で治癒させた後の再発について検討し、24週後の再発率はそれぞれ27%、31%、46%であり、3群間に有意差はなかった。*H. pylori*陽性の潰瘍再発に対するオッズ比(OR)は2.08(95%信頼区間(CI)0.70~6.22)であるが有意ではない($P = 0.19$)としている。またHawkeyら¹⁹⁾も、治癒後6カ月の時点で潰瘍の新たな発生あるいは再発のない確率は対照(非除菌)群で0.53(95%CI0.44~0.62)、除菌群で0.56(95%CI0.47~0.65)であり、その差

は有意ではない ($P=0.80$) と報告している。以上のように、除菌により潰瘍の再発率あるいは再発のオッズ比が有意に高くなるとの成績はないため、*H. pylori*除菌を考慮してもよい。

(3) COX-2阻害薬による再発予防

Chanらは²²⁾、NSAIDを内服している関節炎の患者にみられた出血性潰瘍の治癒後の再発に関して、セレコキシブ群とジクロフェナク+オメプラゾール群に分けて観察すると、潰瘍出血のほとんどは胃潰瘍から起こり、6ヶ月以内の潰瘍出血の再発の確率はセレコキシブ群で4.9% (95%信頼区間, 3.1~6.7)、ジクロフェナク+オメプラゾール群で6.4% (95%信頼区間, 4.3~8.4) と有意差はないと報告している。しかし、NSAID潰瘍の予防の項で述べられるように、COX-2阻害薬には長期間の投与により血管イベントが増加する懸念があり、安全性については今後の検討を要する。

(4) 低用量アスピリンによる胃潰瘍の再発

Chanらは²³⁾、低用量アスピリンにより上部消化管出血をきたした例において、治癒後6ヶ月以内の胃潰瘍からの再出血は*H. pylori*除菌群では3.5% (2/57)であり、オメプラゾール投与群の1.7% (1/58)と同等であり、*H. pylori*除菌が有効であるとした。しかし、その後Laiらは²⁴⁾、出血を伴う胃潰瘍の治癒後8週以内の再発は、*H. pylori*除菌+プラセボ群で46.7%と高いが、*H. pylori*除菌+ランソプラゾール群で5.6%と有意に抑制されると報告している。このように、*H. pylori*除菌単独治療による出血性胃潰瘍の再発予防効果については意見が分かれているが、潰瘍出血という合併症の重篤さを考慮すれば、除菌後にPPIの投与により再発予防をはかることが妥当である。

8) 初期治療における副作用

治療による副作用の発生はミソプロストールで35%、プラセボ群26%¹⁶⁾、脱落率はプラセボと同等¹⁷⁾あるいはファモチジンより高い¹⁾

⁹⁾とされる。また、オメプラゾールによる副作用の発生率、脱落率はそれぞれ46~48%、10~11%であり、ミソプロストールの59%、17%より低い¹¹⁾、ランソプラゾールによる副作用の発生率8~9%は塩酸ラニチジンの11%とほぼ同等¹³⁾とされている。

9) 問題点および今後の課題

消化性潰瘍の主要な病因として、*H. pylori*感染、NSAIDが重要であることは、メタ解析で明らかにされている²⁵⁾。この研究では、成人のNSAID服用者における消化性潰瘍の罹患率あるいは潰瘍出血患者における*H. pylori*感染陽性率およびNSAID使用に関する臨床研究を収集し解析を行っている。その結果、NSAID (+) / *H. pylori* (+) ではNSAID (-) / *H. pylori* (-) より潰瘍発生の危険が61.1倍であり、いずれかの因子により危険は約20倍となる。また潰瘍出血危険は*H. pylori*により1.79倍、NSAIDにより4.85倍、両因子により6.13倍増加することより、両者の間に共同的な相互作用が存在すると結論された²⁵⁾。この結果が潰瘍の成因論および治療戦略の構築に影響を及ぼすことは十分考えられ、両者の相互作用を確認するためには、少なくとも潰瘍治療に関する限り*H. pylori*除菌の潰瘍治癒に及ぼす効果を検討する介入試験が必要である。しかしながら、見解の一致をみていないのが現状である^{17)~19)}。

本研究で科学的根拠として採用した23編の成績は、台湾¹⁰⁾ および香港^{18)、21)~24)}の6編を除き欧米のものである。日本人の胃酸分泌は最近高くなっているものの欧米人に比較して低く、胃酸分泌動態がNSAID胃潰瘍の発生および治癒に影響を与える可能性があるため、日本人を対象としたわが国独自の検討が必要である。また、病因論的にNSAID投与中にみられる胃潰瘍のなかには、実際には*H. pylori*関連潰瘍が含まれると考えられるが、その鑑別も困難であり、このことが結果の解釈に影響を与えている

可能性がある。ついで、NSAIDの種類により胃粘膜の傷害性に差がある可能性が指摘されており、個々の種類を考慮する必要もあるかもしれない。将来臨床応用されるであろう選択的COX-2阻害薬については心筋梗塞あるいは脳梗塞などの血管イベントのリスクを高める危険性も指摘されており、今後の慎重な検討が必要である（この点についてはNSAID潰瘍の予防の項を参照されたい）。さらに、NSAIDによる胃潰瘍の予防や再発の防止をどのような患者を対象に行うべきか、またその費用対効果（cost-effectiveness）の問題についても今後検討すべき課題である。

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

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

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

- 5) Sontag SJ, Schnell TG, Budiman-Mak E, et al : Healing of NSAID-induced gastric ulcers with a synthetic prostaglandin analog (enprostil) . *Am J Gastroenterol*, 89 : 1014-1020, 1994 (レベル II)
- 6) Roth S, Agrawal N, Mahowald M, et al : Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. *Arch Intern Med*, 149 : 775-779, 1989 (レベル II)
- 7) O'Laughlin C, Silviso GK, Ivey KJ : Resistance to medical therapy of gastric ulcers in rheumatic disease patients taking aspirin. A double-blind study with cimetidine and follow-up. *Dig Dis Sci*, 27 : 976-980, 1982 (レベル II)
- 8) Hudson N, Taha AS, Russell RI, et al : Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology*, 112 : 1817-1822, 1997 (レベル II)
- 9) Simon B, Muller P : Nizatidine in therapy and prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal ulcer in rheumatic patients. *Scand J Gastroenterol*, 29 : S25-28, 1994 (レベル III)
- 10) Wu CS, Wang SH, Chen PC, et al : Does famotidine have similar efficacy to misoprostol in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy? *Int J Clin Pract*, 52 : 472-474, 1998 (レベル II)
- 11) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al : Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med*, 338 : 727-734, 1998 (レベル II)
- 12) Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al : A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal

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

meta-analysis. Lancet , 359 : 14-22, 2002 (レベル I)

D. 健康危険情報
なし

E. 研究発表
1. 論文発表
未

2. 学会発表
平石秀幸, 太田慎一: 消化性潰瘍の総点検 成
因・診断・治療の過去・現在・未来 NSAID潰瘍

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

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

エビデンスに基づく出血性潰瘍診療指針（内視鏡的治療）に関する研究

分担研究者 芳野純治 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科内科学教授

研究要旨

出血性潰瘍、内視鏡治療の定まった検索式により導かれた 530 文献で検討内容に則した 100 文献が見出された。そのうちメタアナリシスは 4 文献（レベル I）、ランダム化比較試験（RCT）は 68 文献であった。ガイドラインによる診療指針ではメタアナリシスの 4 文献、メタアナリシスのために用いた RCT36 文献、他に 6 文献と改変 Forrest 分類の出典 1 文献（検索式外文献）の計 47 文献を採用した。出血性胃潰瘍のうち噴出性出血、湧出性出血、露出血管を有する例が内視鏡止血を行う適応である（グレード A、レベル I）。これらの内視鏡止血の適応となる出血性胃潰瘍に対する止血法は、止血を行わない例に比べて明らかに有用である（グレード A、レベル I）。内視鏡止血には各種の方法があるが、その効果にほとんど差はみられない（グレード A、レベル I）。ただし、クリップ法は再出血の予防効果の面で優れる（グレード B、レベル I）。また、エピネフリン局注に引き続き他の内視鏡治療を追加することで、再出血の予防に対し上乘せ効果が期待できる（グレード B、レベル I）。再出血の危険性の高い患者に、内視鏡止血治療の実施後 24 時間内に上部消化管内視鏡検査による経過観察（必要あれば内視鏡的止血処置を追加する）を行うことで、再出血が減少できる（グレード B、レベル I）。内視鏡止血のできない出血性潰瘍に対しては interventional radiology (IVR) や外科手術が行われる（グレード A、コンセンサス）。特に、高齢者では手術の適応を早期に決定することが望まれる（グレード C1、レベル II）。

A. 研究目的

定まった検索式により導かれた信頼性の高いランダム化比較試験（RCT）を基にメタアナリシスを行い、出血性潰瘍に対してエビデンスに基づいた内視鏡的治療を明らかにし、治療ガイドラインを作成することである。

B. 研究方法

出血性潰瘍、内視鏡治療の定まった検索式により導かれた 530 文献で検討内容に則した 100 文献が見出された。そのうちメタアナリシスは 4 文献（レベル I）、ランダム化比較試験（RCT）は 68 文献であった。ガイドラインによる診療指針ではメタアナリシスの 4 文献、メタアナリシスのために用いた RCT36 文献、他に 6 文献と改変 Forrest 分類の出典 1 文献（検索式外文献）の計 47 文献を採用した。

<検討内容>

- (1) 再出血および持続出血を outcome とし、コントロールと内視鏡止血治療を比較した¹⁻¹⁶。
 - a 各種内視鏡治療法の有用性について検討した¹⁻¹³。
 - b 潰瘍の出血状態を改変 Forrest 分類¹⁷に従って分類し、治療の必要な出血性潰瘍を解析した^{1-8,10,12-16}。
- (2) 再出血および持続出血を outcome とし、異なる内視鏡治療間で比較した。
 - a 組合せの種類が同一の異なる内視鏡治療間で比較した^{6,9,18-29}。
 - b クリップ法 vs 他の内視鏡止血法間で比較した³⁰⁻³⁴。
 - c エピネフリンやアドレナリンを用いた血管収縮薬の局注 vs 血管収縮薬の局注に他の内視鏡治療を追加した方法間で比較した^{22,24-29}。

3. 緊急手術について、コントロールと内視鏡止血治療を比較した^{1,4,7,13,35,36}。

4. 致死率について、コントロールと内視鏡止血治療を比較した^{1,8,10,13,36}。

統計学的手法はMantel-Haenszel法を用いた。

C. 研究結果

(1)-a 内視鏡治療とコントロールの比較

高周波凝固法のOdds比(95%信頼区間)は0.33(0.18~0.61)^{1,2}、レーザー照射法は0.41(0.28~0.60)^{3,7}、ヒートプローブ法は0.35(0.19~0.65)^{6,8,9}、血管収縮薬の局注法+ヒートプローブ法の併用は0.28(0.13~0.59)^{10,11}、血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.22(0.12~0.40)^{9,12,13}であり、上記のいずれの内視鏡止血法も非内視鏡治療に比べ再出血および持続出血を有意に予防した。

(1)-b 治療の必要な出血性潰瘍の性状

活動性出血(I a:噴出性出血およびI b:湧出性出血)のOdds比(95%信頼区間)は0.26(0.17~0.39)^{1,7,10,12,13}、II a(露出血管を認める潰瘍)は0.27(0.18~0.42)^{1,3,5,6,8,10,12,14}であり、IおよびII aに対する内視鏡止血治療は再出血および持続出血を有意に予防したが、II b(潰瘍底に血餅付着のみ)では0.52(0.26~1.04)^{1,3,5,10,15,16}であり、非内視鏡治療に比べ治療効果に優位性を認めなかった。

(2)-a 組み合わせの週類が同一の異なる内視鏡的治療間での比較

レーザー照射法vsヒートプローブ法のOdds比(95%信頼区間)は0.63(0.30~1.33)^{6,37}、レーザー照射法vs高周波凝固法は1.14(0.50~2.58)^{18,37}、レーザー照射法vs硬化剤の局注法は0.97(0.53~1.78)^{18,20}、血管収縮薬の局注法vsヒートプローブ法は0.71(0.34~1.51)^{21,22}、硬化剤の局注法vs高周波凝固法は1.15(0.45~2.91)^{18,23}、血管収縮薬の局注法vs血管収縮薬+硬化剤の局注法は1.07(0.59~1.94)^{22,24,25}、ヒートプローブ法vs血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.70(0.15~3.16)^{9,22}であり、異なる内視鏡止血治療間で治療効果に差を認めなかった。

(2)-b クリップ法vs他の内視鏡的治療の比較

クリップ法vs他の内視鏡止血法(HSE局注法、ヒータープローブ法、蒸留水大量局注法または純エタノール局注法)³⁰⁻³⁴で、クリップ法は再出血および持続出血に関するOdds比が0.48(0.29~0.80)と有意な値を呈した。特に再出血の予防効果に優れていた0.30(0.16~0.59)。

(2)-c 血管収縮薬の局注に他の内視鏡的治療を追加する効果

エピネフリンやアドレナリンを用いた血管収縮薬の局注vs血管収縮薬の局注に他の内視鏡治療を追加した方法^{22,24,29}で、内視鏡治療を追加した場合の再出血および持続出血に関するOdds比は0.64(0.42~0.97)であった。

(3) 緊急手術移行率

高周波凝固のOdds比(95%信頼区間)は0.40(0.16~0.97)^{1,2}、レーザー照射法は0.52(0.30~0.89)^{3,4,7}、ヒートプローブ法0.18(0.06~0.52)^{8,9,35}、血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.09(0.04~0.21)^{9,12,13}であり、内視鏡止血治療は非内視鏡治療に比べ有意に緊急手術の移行を防止した。ただし、血管収縮薬の局注法+ヒートプローブ法は0.36(0.11~1.16)^{10,11}であり有意差は認められなかった。内視鏡止血治療はおおむね緊急手術の移行を減少させる効果が認められた。内視鏡止血法全体のOdds比(95%信頼区間)は0.34(0.24~0.48)^{1,4,7,13,35,36}であり、非内視鏡治療に比べ明らかに緊急手術の移行を減少させた。

(4) 致死率に対する各種止血法の比較

高周波凝固のOdds比(95%信頼区間)は0.85(0.40~1.81)^{1,2}、レーザー照射法は0.21(0.09~0.48)^{3,7}、ヒートプローブ法は0.90(0.26~3.15)^{6,8}、血管収縮薬+ヒートプローブ法の併用は0.51(0.09~2.85)^{10,11}、血管収縮薬+硬化剤の局注法は0.490(0.20~1.23)^{12,13}であった。レーザー照射法以外の個々の内視鏡止血法では非内視鏡治療に比べ致死率の減少が認められなかったが、内視鏡止血法全体のOdds比(95%信頼区間)は0.49(0.31~0.78)^{1,8,10,13,36}であり、非内視鏡治療に比べ致死率を抑制した。

D. 解説

胃潰瘍に限定された内視鏡的治療のRCT以上の文献は皆無であったため、ガイドラインを作成する上でメタアナリシスを多く取り入れることで対処した。また、メタアナリシスでは多くの文献を収集する必要があり症例数が60例を満たさない文献もあえて採用している。

上部消化管出血の主症状は、黒色または鮮血の吐血である。①これに加えて・経鼻胃管より血性の胃内容が引ける^{23,38}。②タール便が証明できる^{9,30,39}。③ショック症状(収縮期血が100mmHg未満かつ脈拍数が100回/分を越える)を呈する^{2,23,40,41}。④12時間以内に輸血を必要とする^{4,9,23,40}。のいずれかが認められる場合は上部消化管出血が強く疑われる。

ショックまたは大量の出血のある患者では補液や輸血等の緊急処置を行って循環動態を安定させてから緊急内視鏡検査を行う^{3,10,26,38}。

出血性潰瘍に対する内視鏡止血治療は通常の内科的治療に比べ初回止血および再出血の予防¹⁻¹³、緊急手術^{1-4,7-13,35,36}や死亡^{1-8,10-13,36}の面で有意に優れている。また、潰瘍の出血状態からみると、活動性出血や活動性出血例や非出血性の露出血管を有する例で内視鏡止血治療は極めて有効であり、良い適応である^{1-8,10,12-16}。内視鏡止血治療として高周波凝固法、レーザー照射法、ヒートプローブ法、エピネフリン局注法、エタノール局注法などが行われているが、初回止血および再出血の予防効果に差はみられなかった^{6,9,18-25}。以上の成績は1990年にSacksら⁴²が25文献(2139例)を用いたメタアナリシスの結果と同様であった。

Kahiら⁴³は血餅付着性出血性潰瘍に対する内視鏡的治療法と非内視鏡治療法の比較をメタアナリシスし報告している。RCTの6文献(2文献は会議録)を用いて解析しているが、血餅付着の潰瘍に内視鏡的治療を施すことで非内視鏡治療法に比べ再出血のリスクが0.35(95%CI, 0.14~0.83、会議録を除いた解析)と有意に低いと報告した。これに従えば、血餅付着の潰瘍(改変Forrest分類のIIb)にも内視鏡止血を施さなければならなくなる。しかし、メタアナリシスで扱われた4文献146例(会議録を除く)は2002年~2003年の短い期間に公表されたものであり、あえて古い時代の文献は除外されている。また、非内視鏡治療法にプロ

トンポンプ阻害剤の経静脈内投与を採用していたのは1文献あり、他の文献に比べて薬物療法を受けた患者の再出血率は著しく低い値であった。前述した成績は報告年代を限らず解析したものであるが、IIb(潰瘍底に血餅付着のみ)では再出血のオッズ比0.52(0.26~1.04)と有意差を認めていない。また、出血性潰瘍の薬物療法の主体が本国ではPPIの静脈内投与になっていることを考えると、血餅付着潰瘍に対するアプローチはさらなる検討が必要であると考えられる。

近年、異なる内視鏡止血法を比較したRCT文献で成績に差が認められる報告が散見されるようになった。採用したRCT文献で、初回止血または再出血に関して差が認められた報告が8編あり、その中にはクリップ法単独と他の内視鏡治療を比較した報告が3編含まれていた。検索したRCT論文中にて、クリップ法単独と他の内視鏡治療を比較した試験は5論文あった。そこで、5論文を用いてメタアナリシスを行った³⁰⁻³⁴。その結果、クリップ法は再出血の予防効果に優れていた。しかし、クリップは手技が他の止血法に比べ煩雑であること、潰瘍の観察が接線方向となる場合や線維化が進行した潰瘍の初期止血には向かないことがこれらの論文で述べられているように、クリップ法は全ての出血性潰瘍に有用な方法ではない。

エピネフリン局注に引き続き他の内視鏡治療を追加する効果に関するメタアナリシスの論文が2004年にCalvetら⁴⁴によって報告された。RCT16文献(1673例)を用いたメタアナリシスである。エピネフリン局注に引き続き他の内視鏡治療を追加する方法はエピネフリン局注法単独に比べて、持続再出血率を18.4%から10.6%に減少させた(Peto odds ratio 0.53, 95%CI: 0.40-0.69)。また、緊急手術を11.3%から7.6%(OR: 0.64, 95%CI: 0.46-0.90)、死亡率を5.1%から2.6%に減少させた(OR: 0.51, 95%CI: 0.31-0.84)。しかし、サブ解析において両群は初期止血に差はなく、非出血性露出血管例や計画的に内視鏡による経過観察を行った群では持続再出血率に差を認めていない。つまり、追加の内視鏡治療は初期止血よりも再出血を予防する効果が強く、持続再出血に対する予防効果は活動性出血例において顕著であると解釈できる。今回、同様な観点からエピネフリンやアドレナリンを用いた血管収縮薬の局注に引き続き他の内

視鏡治療を追加する方法について RCT7 文献(876 例)を用いて検証した^{22,24-29}。併用療法は血管収縮薬の局注法単独よりも持続再出血率の予防効果が認められた。しかし、876 例の多数を対象とした結果としては、オッズ比 0.64(95%CI: 0.42-0.97)と強い値ではなかった。このような理由から、エピネフリン局注に引き続き他の内視鏡治療を追加することは、再出血の予防に対し上乗せ効果が期待できると評価するに止めた。

内視鏡止血治療の実施後に上部消化管内視鏡検査による経過観察(必要あれば内視鏡的止血処置を追加する)を行うことで再出血率が減少できるか、2003 年に Marmo ら⁴⁵は RCT4 文献(785 例)を用いたメタアナリシスを報告している。それによると、24 時間以内に内視鏡による経過観察を行うことで再出血率を減少させる効果が認められた(OR 0.64, 95%CI: 0.44-0.95)。しかし、出版バイアスに関して問題があり、非内視鏡止血療法に高用量 PPI の静脈内投与が行われた場合に有意差が消失する可能性が示唆されている。そこで、Marmo らは以下に述べるような再出血の危険性の高い患者に関して計画的な内視鏡による経過観察が推奨できるとしている。

2002 年に Wong ら⁴⁶は 3386 例の連続した出血性潰瘍患者を基に再出血の危険を予測する目的で多因子ロジスティック回帰を用いて解析を行っている。それによると、再出血の危険性の高い患者は止血前の状態で・収縮期血圧が 100mmHg 未満の低血圧・ヘモグロビン値が 10g/dl 未満・胃内に新鮮血を認める場合・活動性出血・2cm 以上の大きな潰瘍のうち 1 つ以上を満たす患者である。

IVR や外科手術の適応について検討した論文は見いだせなかった。しかし、IVR や外科手術の絶対適応は内視鏡で止血のできない出血性潰瘍であり、3 回目の内視鏡的治療で止血できない再出血⁴⁰、4 単位の緊急輸血後も循環動態が安定しない場合^{12,18,26,31}、全輸血量が 2000ml を越えも止血できない場合⁴⁰ やショックを伴う再出血^{12,13,26}なども適応となりうる。

内視鏡治療は行われていないが、手術の適応を早期(積極的)に行う群と晚期(保存的)に行う群に分けて検討した報告によると、早期群では 60 歳以上の死亡率は少なく、特に胃潰瘍では有意に少ないとの成績がある⁴⁷。

E. 文献

1. O' Brien JD, et al : Controlled trial of small bipolar probe in bleeding peptic ulcers. *Lancet*, 8479 : 464-467, 1986 (レベル II)
2. Moreto M, et al : Efficacy of monopolar electrocoagulation in the treatment of bleeding gastric ulcer ; A controlled trial. *Endoscopy*, 19 : 54-56, 1987 (レベル III)
3. Vallon AG, et al : Randomized trial of endoscopic argon laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Gut*, 22 : 228-233, 1981 (レベル II)
4. MacLEOD IA, et al : Neodymium yttrium aluminium garnet laser photocoagulation for major haemorrhage from peptic ulcers and single vessels : a single blind controlled study. *Br Med J*, 286 : 345-348, 1983 (レベル II)
5. Swain CP, et al : Controlled trial of Nd ~ YAG laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Lancet*, 17 : 1113-1116, 1986 (レベル III)
6. Matthewson K, et al : Randomized comparison of Nd YAG laser, heater probe, and no endoscopic therapy for bleeding peptic ulcers. *Gastroenterology*, 98 : 1239-1244, 1990 (レベル III)
7. Krejs GJ, Little KH, Westergaard H, Hamilton JK, Spady DK, Polter DE : Laser photocoagulation for the treatment of acute peptic ulcer bleeding. A randomized controlled clinical trial. *N Engl J Med* 316 : 1618-21, 1987 (レベル III)
8. Jaramillo JL, et al : Efficacy of the heater probe in peptic ulcer with a nonbleeding visible vessel. A controlled, randomized study. *Gut*, 34 : 1502-1506, 1993 (レベル III)
9. Gralnek IM, et al : An economic analysis of patients with active arterial peptic ulcer hemorrhage treated with endoscopic heater probe, injection sclerosis, or surgery in a

- prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc*, 46 : 105-112, 1997 (レベルⅢ)
10. Tekant Y, et al : Combination therapy using adrenaline and heater probe to reduce rebleeding in patients with peptic ulcer haemorrhage : a prospective randomized trial. *Br J Surg*, 82 : 223-226, 1995 (レベルⅡ)
 11. Goh P, Tekant Y : Endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers. *Dig Dis*, 11 : 216-217, 1993 (レベルⅡ)
 12. Panes J, et al : Controlled trial of endoscopic sclerosis in bleeding peptic ulcer. *Lancet*, 8571 : 1292-1294, 1987 (レベルⅡ)
 13. Balanzo J, et al : Endoscopic hemostasis by local injection of epinephrine and polidocanol in bleeding ulcer. A prospective randomized trial. *Endoscopy*, 20 : 289-291, 1988 (レベルⅡ)
 14. Sung JJY, et al : The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison. *Ann Intern Med* 139 : 237-243, 2003 (レベルⅡ)
 15. Bleau BL, et al : Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 56 : 1-6, 2002 (レベルⅢ)
 16. Jensen DM, et al : Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clot. *Gastroenterology* 123 : 407-413, 2002 (レベルⅢ)
 17. Kohler B, et al : Upper GI bleeding; value and consequences of emergency endoscopic treatment. *Hepato-Gastroenterology* 38 : 198-200, 1991 (検索式外文献)
 18. Sofia C, et al : Endoscopic injection therapy vs. multipolar electrocoagulation vs. laser vs. injection+ octreotide vs. injection+ omeprazole in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective randomized study. *Hepato-Gastroenterology*, 47 : 1332-1336, 2000 (レベルⅡ)
 19. Pulanic R, et al : Comparison of injection sclerotherapy and Laser photocoagulation. *Endoscopy*, 27 : 291-297, 1995 (レベルⅢ)
 20. Yang S, et al : Laser photocoagulation versus ethanol injection therapy after preinjection with epinephrine in the treatment of bleeding peptic ulcers. *Digestive Endoscopy*, 5:213-217, 1993 (レベルⅡ)
 21. Chung SCS, et al : Injection or heat probe for bleeding ulcer. *Gastroenterology* 100 : 33-37, 1991 (レベルⅢ)
 22. Sollano JD, et al : Endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers ; 1 : 10000 adrenalin injection vs. 1 : 10000 adrenalin+1% aethoxysclerol injection vs heater probe. *Gastroenterol Jpn*, 26 (Suppl 3) : 83-85, 1991 (レベルⅡ)
 23. Laine L : Multipolar electrocoagulation versus injection therapy in the treatment of bleeding peptic ulcers. *Gastroenterology*, 99 : 1303-1306, 1990 (レベルⅡ)
 24. Chung SCS, et al : Adding a sclerosant to endoscopic epinephrine injection in actively bleeding ulcers : a randomized trial. *Gastrointest Endosc*, 39 : 611-615, 1993 (レベルⅢ)
 25. Chung SCS, et al : Epinephrine or epinephrine plus alcohol for injection of bleeding ulcers ; a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc*, 43 : 591-595, 1996 (レベルⅢ)
 26. Chung SCS, et al : Randomized comparison between adrenaline injection alone and adrenergic injection plus heat probe treatment for active bleeding ulcers. *Br Med J*,