15. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW: Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1137-42.
16. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM: Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 917-26.
17. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A: Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2000; 321: 1103-6.

厚生労働科学研究補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業）
分担研究総合報告書

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德會病院消化器内科内科学教授
研究協力者 若林貴夫 藤田保健衛生大学坂文種報德會病院消化器内科内科学助教授

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乗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(Ⅰa:噴出性出血およびⅠb: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]、Ⅱa(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Ⅱa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、Ⅱb(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]の面で有意に優っている。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論文中にで、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: 0.40-069）。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%IC: 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)に行う群と晩期(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 stydy 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 hemorrage 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 adrenarine injection plus heat probe treatment for active bleeding ulcers. Br Med J, 314 : 1307-1311, 1997 (レベルⅢ)
27. Balanzo J, et al : Injection therapy of bleeding peptic ulcer, A prospective, randomized trial using epinephrine and thrombin. Endoscopy, 22 : 157-159, 1990 (レベルⅡ)
28. Park CH, et al : A prospective, randomized trial comparing mechanical methods of hemostasis

plus epinephrine injection to epineohrine unjection alone for bleeding peptic ulcer. Gastrointest Endosc 60 : 173-179, 2004 （レベルⅢ）
29. Loizou LA, et al : Endoscopic treatment for bleeding peptic ulcers: randomised comparison of adrenaline injection and adrenaline injection + Nd:YAG laser photocoagulation. Gut 32 : 1100-3, 1991 （レベルⅢ）
30. Chung IIK, et al : Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. Gastrointest Endosc 49 : 13-18, 1999 （レベルⅢ）
31. Cipolletta L, et al : Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer : a prospective and randomized trial. Gastrointest Endosc, 53 : 147-151, 2001 （レベルⅢ）
32. Simoda R, et al : Evaluation of endoscopic hemostasis with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcer: comparison with endoscopic injection of absolute ethanol in a prospective, randomized study. Am J Gastroenterol, 98 : 2196-2202, 2003 （レベルⅡ）
33. Chou YC, et al : A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip placement and distilled water injection for treatment of high-risk bleeding ulcers. Gastrointest Endosc 57 : 324-328, 2003 （レベルⅢ）
34. Lin HJ, et al : A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. Am J Gastroenterul 97 : 2250-2254, 2002 （レベルⅢ）
35. Fullarton GM : Controlled trial of heater probe treatment in bleeding pepticulcers. Br J Surg, 76 : 541-544, 1989 （レベルⅢ）
36. Chung SC, et al : Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers : a randomized trial. Br Med J, 296 : 1631-1633, 1988 （レベルⅢ）
37. Hui WM, et al : A randomized comparative study of laser photocoagulation, heater probe, and bipolar electrocoagulation in the treatment of actively bleeding ulcer. Gastrointest Endosc 37 : 299-304, 1991 （レベルⅢ）
38. Rutgeerts P, et al : Neodymium-YAG laser photocoagulation versus multipolar electrocoagulation for treatment of severely bleeding ulcer :a randomized comparison. Gastrointest Endosc; 33 : 199-202, 1987 （レベルⅢ）
39. Cipolletta L, et al : Prospective comparison of argon plasma coagulator and heater probe in the endoscopic treatment of major peptic ulcer bleeding. Gastrointest Endosc. 48 : 191-195, 1998 （レベルⅢ）
40. Koyama T, et al : Preventing of recurrent bleeding from gastric ulcer with a nonbleeding visible vessel by endoscopic injection of absolute ethanol : a prospective, controlled trial. Gastrointest Endosc, 42 : 128-131, 1995 （レベルⅡ）
41. Lee KJ, et al : Randomized trial of N-Butyl-2-Cyanoacrylate compared with injection of hypertonic saline-epinephrine in the endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. Endoscopy, 32 : 505-511, 2000 （レベルⅢ）
42. Sacks HS, et al : Endoscopic hemostasis An effective therapy for bleeding peptic ulcers. JAMA, 264 : 264-499, 1990 （レベルⅠ）
43. Kahi CJ, et al : Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. Gastroenterology 129 : 855-62, 2005 （レベルⅠ）
44. Calvet X, et al. : Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. Gastroenterology. 126 : 441-450, 2004 （レベルⅠ）
45. Marmo R, et al : Outcome of endoscopic

treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. Gastrointest Endosc 57:62-67,2003 （レベルⅠ）
46. Wong SK, et al : Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. Gut 50:322-5, 2002 （レベルⅣ）
47. Morris DL, et al : Optimal timing of operation for bleeding peptic ulcer : prospective randomized trial. Br Med J, 28 : 1277-1280, 1984 （レベルⅢ）

F. 研究発表

1. 論文発表
   1) 若林貴夫、芳野純治、乾　和郎：消化管出血の治療（静脈瘤を除く）－上部消化管を中心に－.Annual Review 消化器 2004.戸田剛太郎・税所宏光・寺野彰・幕内雅敏　編集.東京.中外医学社.137-141, 2004
   2) 若林貴夫、芳野純治：消化管出血の治療　内視鏡治療.臨床消化器内科 19 (2): 191-196. 2004
   3) 若林貴夫、芳野純治、小林隆：消化管出血の治療（静脈瘤を除く）－上部消化管を中心に－.Annual Review 消化器 2005　戸田剛太郎・税所宏光・寺野彰・幕内雅敏　編集.東京.中外医学社.140-114, 2005
   4) 若林貴夫、芳野純治、小林　隆、神谷直樹：内視鏡止血法とそのエビデンス.治療学 39 (5): 469-471, 2005
2. 学会発表
   1) 芳野純治、若林貴夫、春間　賢：「胃潰瘍の治療ガイドラン」消化管出血（パネルディスカッション）第89回日本消化器病学会総会、埼玉、2003.4

厚生労働科学研究補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業）
分担研究総合報告書

エビデンスに基づく内視鏡的粘膜切除術後胃潰瘍の治療に関する研究

分担研究者 芳野純治 藤田保健衛生大学坂文種報德會病院消化器内科内科学教授
研究協力者 若林貴夫 藤田保健衛生大学坂文種報德會病院消化器内科内科学助教授

研究要旨
内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の検索式で検索された総文献数は126編でランダム化比較試験（RCT）はこのうち4編認められ、臨床的検討が行われていたRCTの2編を採択し、検討した。内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の薬物療法としてPPIまたはH_2RAのどちらを用いても潰瘍治癒に差はない（グレードC1、レベルII）。内視鏡的粘膜切除術の合併症としての出血の処置は消化性胃潰瘍に準じて行う（グレードA、コンセンサス）。

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）以上の文献を抽出し、内視鏡的粘膜切除術後胃潰瘍に対してエビデンスに基づいた治療を明らかにし、治療ガイドラインを作成することである。

B. 研究方法

内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の検索式で検索された総文献数は126編でランダム化比較試験（RCT）はこのうち4編認められ、臨床的検討が行われていたRCTの2編を採択し、検討した。

C. 研究結果

エビデンスとして採用した文献は内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の薬物用法に関する2編のみであった。Yamaguchi[1]らは内視鏡的粘膜切除術を行った57症例の潰瘍治療をファモチジンとオメプラゾールの2群に無作為に分けて出血率、潰瘍の大きさや経費について検討している。ファモチジン群（28例）では術当日から2日間ファモチジン10mgを2回静脈投与し、その後10mgを2回内服、オメプラゾール群（29例）では2日間ファモチジン10mgを2回静脈投与し、その後20mgを1回内服としている。出血はファモチジン群で18%、オメプラゾール群で14%と差はなく、術後30日、60日の潰瘍の大きさも差を認めなかった。Yamaguchiらは、ファモチジンで差を認めなかった理由として、内視鏡的粘膜切除術後潰瘍は消化性潰瘍に比べ治癒しやこと。PPIに比べH_2RAの胃酸分泌抑制効果の発現は早いため、術後24時間胃内の出血が多い内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の治療にH_2RAの投与は向いていると考察している。

Leeら[2]は内視鏡的粘膜切除術後潰瘍に対するPPIの投与期間を調べる目的で、内視鏡的粘膜切除術を行った69症例の潰瘍治療を術後よりオメプラゾール40mg、12時間おきに3回投与した後、無作為にオメプラゾール（20mg/日）を7日間内服させた群（26例）とオメプラゾール（20mg/日）を28日間内服させた群（34例）に分けて、潰瘍縮小率、潰瘍ステージ、潰瘍に起因する症状を比較検討している。しかし、全ての評価項目に有意差を認めなかったと報告している。Leeらは内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の治療にPPIを用いる場合は使用期間を短くすることを推奨しているが、さらなる追試が必要であるとも述べている。本文献は費用効果の面では優れた成績であるが、内服治療を1週間へ短縮するには、多くのRCTや大規模なトライアルに基づく根拠が必要である。

内視鏡的粘膜切除術後潰瘍の出血・穿孔に関してのエビデンスは見いだせなかった。これらの合併症に対する治療は消化性潰瘍に準じて行われている。術中に生じた穿孔は、胃内が清潔な状態であるためクリップで穿孔部を縫縮し、ゾンデによる胃内の減圧・抗生剤の投与・絶食などで治療が行われることが多い。ただし、内科的に奏功しない場合は外科手術を行う。

D. 文献

1. Yamaguchi Y, et al : A prospective randomized trial of either famotidine or omeprazole for the prevention of bleeding after endoscopic mucosal resection and the healing of endoscopic mucosal resection-induced ulceration. Aliment Pharmacol Ther 21 : 111-115, 2005 （レベルII）
2. Lee SY, et al : Healing rate of EMR-induced ulcer in relation to the duration of treatment with omeprazole. Gastroint Endosc 60 : 213-217, 2004 （レベルII）

一　　覧

研究成果の刊行に関する一覧表（菅野　健太郎）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
佐藤貴一、菅野健太郎	EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン		消化器疾患診療実践ガイド	文光堂	2005	824-828
大澤博之、菅野健太郎	消化性潰瘍	Medical Practice 編集委員会	内科外来診療実践ガイド	文光堂	2006	127-134
菅野健太郎	急性胃炎、急性胃潰瘍		今日の治療指針	医学書院	2006 年版	341-342
菅野健太郎	胃・十二指腸潰瘍	市倉　隆、日比紀文	別冊医学のあゆみ	医歯薬出版	2006	533-536

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
H.Osawa, K. Sugano et al	Histamine-2 receptor expression in gastric mucosa before and after Helicobacter pylori cure	Aliment. Phharmacol. Ther.	21 suppl.2	92-98	2005
K. Sato, K. Sugano et al	Comparison of hemostatic effects by route of H2 receptor antagonist administration following endoscopic mucosal resection in patients with neoplastic gastric lesions.	Aliment. Pharmacol. Ther.	21 suppl.2	105-110	2005
C.Sakamoto, K. Sugano et al	Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.	Eur. J. Clin. Pharmacol.	62	765-772	2006
H. Osawa, K. Sugano et al	Helicobacter pylori eradication induces marked increase in H+/K+-adenosine triphosphatase expression without altering parietal cell number in human gastric mucosa.	Gut	55	152-157	2006
佐藤貴一、菅野健太郎	胃潰瘍診療ガイドラインとその後の課題	治療学	39(5)	77-80	2005
菅野健太郎	EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン作成の意義	日本臨床	63 (増刊	17-21	2005

菅野健太郎	胃潰瘍の診断と治療のエビデンスを求めて	治療学	39(5)	455-457	2005
佐藤貴一、菅野健太郎	消化性潰瘍のリスクと治療	JIM	16(3)	236-239	2006
菅野健太郎	消化性潰瘍—実地診療のための最新の診断・治療指針	Medical Practice	23(8)	1288-1296	2006

研究成果の刊行に関する一覧表（高橋信一）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山口康晴 勝見直也 徳永健吾 高橋信一	急性胃粘膜病変 胃・十二指腸潰瘍	大内尉義	高齢者に多い疾患の診療の実際	メジカルビュー社	東京	2006年	p. 92-97
高橋信一	社会保険支払い基金審査委員の立場からみた*Helicobacter pylori*除菌治療	高橋信一 浅香正博	*Helicobacter pylori*診断・治療の保険診療	先端医学社	東京	2006年	p. 44-47
勝見直也 高橋信一	*Helicobacter pylori* 除菌時代におけるプロトンポンプ阻害薬の意義を探る	浅香正博 千葉 勉	実地診療のためのプロトンポンプ阻害薬ハンドブック	先端医学社	東京	2006年	p. 20-29

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
渡辺一宏, 今瀬教人, 遠山一郎, 田中昭文, 徳永健吾, 菅野　朝, 伊藤　武, 石田　均, 高橋信一	多剤耐性*H. pylori* に対するガチフロキサシンの有用性の検討	日消誌	102	p. 619-620	2005
Yamaguchi Y, Katsumi N, Tauchi M, Toki M, Nakamura K, Aoki K, Morita Y, Miura M, Morozumi K, Ishida H, Takahashi S	A prospective randomized trial of either famotidine or omeprazole for the prevention of bleeding after endoscopic mucosal resection and the healing of endoscopic mucosal resection-induced ulceration	Aliment Pharmacol Ther	21 (suppl. 2)	p. 111-115	2005
高橋信一, 田中昭文, 菅野　朝	*H. pylori* 除菌と消化性潰瘍・関連疾患	日本臨床	63(11)	p. 23-26	2005
高橋信一, 徳永健吾, 田中昭文	*Helicobacter pylori*除菌の一般化とその後の話題	感染症学会誌	80(3)	p. 203-211	2006
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, Yosikawa T, Haruma K, Asaka M, Shimosegawa T, Sakaki N, Ishii H, Sakamoto C, Takahashi S, Kinosita Y, Fujioka T, Kobayasi K	A pilot study to evaluate a new combination therapy for gastric ulcer:*H. pylori* eradication therapy followed by gastro protective treatment with rebamipide	J of Gastroenterology and Hepatology	21	p. 103-109	2006
Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yosida Y, Sakurai Y, Yoshino J, Mizokami Y, Mine T, Arakawa T, Kuwayama H, Saigenji K, Yakabi K, Chiba T, Shimosegawa T, Sheehan JE, Guttann SP, Yamaguchi T, Kaufman DW, Sato T, Kubota K, Terano A	Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inframmation drugs in Japan	Eur J Clin Pharmacol	62	p. 765-772	2006
Matsuhisa T, Kawai T, Masaoka T, Suzuki H, Ito M, Kawamura Y, Tokunaga K, Suzuki M, Mine T, Takahashi S, Sakaki N	Efficacy of metronidazole as second-line drug for the treatment of *H. pylori* infection in the Japanese population: A multicenter study in the Tokyo Metropolitan area	Helicobacter	11	p. 152-158	2006

研究成果の刊行に関する一覧表（高木　敦司）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tamura A, Kumai H, Nakamichi N, Sugiyama T, Deguchi R, Takagi A, Koga Y.	Suppresion of *Helicobacter pylori*-induced interleukin-8 production in vitro and within the gastric mucosa by a live Lactobacillus strain.	J Gastroenterol Hepatol	21:	1399-1406,	2006
Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, Deguchi R, Masui A, Takagi A, Shirai T, Muraoka H, Kobayashi I, Mine T.	Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as alternative therapies against *Helicobacter pylori* infection	J Gastroenterl Hepatol	21:	232-236	2006
Deguchi R, Watanabe K, Koga Y, Kijima H, Takagi A ,	Interaction between *Helicobacter pylori* and immune response to CagA: CagA antibody may down-regulate bacterial colonization and tyrosine phosphorylation.	Aliment Pharmacol Thr symp ser	2;	127-131	2006
高木敦司	胃潰瘍における *H. pylori* 除菌治療	EBM ジャーナル	7	48-52、	2006
高木敦司	*H. pylori* による胃粘膜障害機序	Medical Science Digest	32	423-426	2006
高木敦司	ピロリ菌除菌治療後には、胃潰瘍再発予防の維持療法は必要なのか？	治療	88、3月号増刊号	1024 － 1027、	2006

研究成果の刊行に関する一覧表（千葉　勉）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
千葉　勉	プロトンポンプ阻害薬の開発の歴史をみる.	浅香正博、千葉　勉	実地診療のためのプロトンポンプ阻害薬ハンドブック	先端医学社	東京	2006	2-8

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chiba T, Seno H, Marusawa H, Wakatsuki Y, Okazaki K	Host factors are important in determining clinical outcomes of Helicobacter pylori infection.	J Gastroenterol	41	1-9	2006
Iwano M, Watanabe N, Matsushima Y, Seno H, Oki K, Sakurai T, Inagaki H, Okazaki K, Chiba T	Rapid development of diffuse large B-cell lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* for gastric MALT lymphoma.	Am J Gastroenterol	101	2878-2883	2006
Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yoshida Y, Tsukui T, Osawa H, Sakurai Y, Yoshino J, Mizokami Y, Mine T, Arakawa T, Kuwayama H, Saigenji K, Yakabi K, Chiba T, Shimosegawa T, Sheehan JE, Perez-Gutthann S, Yamaguchi T, Kaufman DW, Sato T, Kubota K, Terano A	Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan.	Eur J Clin Pharmacol	62	765-772	2006

Kiriya K, Watanabe N, Nishio A, Okazaki K, Kido M, Saga K, Tanaka J, Akamatsu T, Ohashi S, Asada M, Fukui T, Chiba T	Essential role of Peyer's patches in the development of Helicobacter-induced gastritis.	Int Immunol	(in press)		2007
松島由美、山本富一、千葉　勉	ストレスと消化性潰瘍.	治療	88(1)	141-145	2006
伊藤俊之、石井直樹、堀木紀行、藤田善幸、千葉　勉	実地診療での消化性潰瘍薬物療法の実際 -エビデンスに基づいた最新の治療法-.	Medical Practice	23(8)	1399-1404	2006
松島由美、山本富一、千葉　勉	ストレスと消化性潰瘍.	治療	88(1)	141-145	2006
伊藤俊之、石井直樹、堀木紀行、藤田善幸、千葉　勉	実地診療での消化性潰瘍薬物療法の実際 -エビデンスに基づいた最新の治療法-.	Medical Practice	23(8)	1399-1404	2006

研究成果の刊行に関する一覧表(平石　秀幸)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
平石秀幸，米田政志，島田忠人，寺野彰	消化管　胃・十二指腸疾患　慢性胃炎.	戸田剛太郎 税所　宏光 寺野　彰 幕内　雅敏	Annual Review消化器2005	中外医学社	東京	2005	218-221
島田忠人，米田政志，平石秀幸	生理と病態　消化と吸収	戸田剛太郎 税所　宏光 寺野　彰 幕内　雅敏	Annual Review消化器2005	中外医学社	東京	2005	102-105
平石秀幸，菅家一成，渡辺秀考，米田政志，島田忠人，寺野彰	消化管　胃・十二指腸疾患　慢性胃炎	戸田剛太郎 税所　宏光 寺野　彰 幕内　雅敏	Annual Review消化器2006	中外医学社	東京	2006	221-225

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tominaga K, Fujii S, Mukawa K, Fujita M, Kazuhito I, Tomita S, Imai Y, Kanke K, Ono Y, Terano A, Hiraishi H, Fujimori T	Prediction of colorectal neoplasia by quantitative methylation analysis of estrogen receptor gene in nonneoplastic epithelium from patients with ulcerative colitis.	Clin Cancer Res	(24Pt1)	8880-8885	2005
Mukawa K, Fujii S, Takeda J, Kitajima K, Tominaga K, Chibana Y, Fujita M, Ichikawa K, Tomita S, Ono Y, Imura J, Kawamata H, Chibana T, Hiraishi H, Terano A, Fujimori T	Analysis of K-ras mutations and expression of cyclooxygenase-2 and gastrin protein in laterally spreading tumors.	J Gastroenterol Hepatol	20(10)	1584-1590	2005
Yoneda M, Kono T, Watanobe H, Tamano M, Shimada T, Hiraishi H, Nakamura K	Central thyrotropin-releasing hormone increases hepatic cyclic AMP through vagal-cholinergic and prostaglandin-dependent pathways in rats.	Peptides	26(9)	1573-1579	2005

Yoneda M, Goto M, Nakamura K, Yokohama S, Kono T, Tamano M, Shimada T, Hiraishi H	Thyrotropin-releasing hormone in the dorsal vagal complex stimulates pancreatic blood flow in rats.	Regul Pept	131(1-3)	74-81	2005
Nakamura T, Shirakawa K, Masuyama H, Sugaya H, Hiraishi H, Terano A	Minimal change oesophagitis: a disease with characteristic differences to erosive oesophagitis.	Aliment Pharmacol Ther	21 Suppl 2	19-26	2005
Yoshida K, Nogami S, Satoh S, Tanaka-Nakadate S, Hiraishi H, Terano A, Shirataki H	Interaction of the taxilin family with the nascent polypeptide-associated complex that is involved in the transcriptional and translational processes.	Genes Cells	10(5)	465-476	2005
Yoneda M, Nakamura K, Nakade Y, Tamano M, Kono T, Watanabe H, Shimada T, Hiraishi H, Terano A	Effect of central corticotropin releasing factor on hepatic circulation in rats: the role of the CRF2 receptor in the brain.	Gut	54(2)	282-288	2005
Yoneda M, Goto M, Nakamura K, Shimada T, Hiraishi H, Terano A, Haneda M	Protective effect of central thyrotropin-releasing hormone analog on cerulein-induced acute pancreatitis in rats.	Regul Pept	125(1-3)	119-124	2005
知花洋子，藤盛孝博，平石秀幸，藤井茂彦	大腸sm浸潤癌の垂直浸潤距離と粘膜切除適応基準について.	病理と臨床	23(9)	988-994	2005
中村哲也，白川勝朗，山岸秀嗣，生沼健司，菅谷仁，平石秀幸，増山仁徳，寺野彰	上部消化管 治療 レーザー治療の基本とコツ PDT.	消化器内視鏡	17(10)	1673-1677	2005
中村哲也，白川勝朗，山岸秀嗣，中野道子，菅家一成，菅谷仁，平石秀幸，寺野彰	消化器疾患のトピックス カプセル内視鏡を用いた新しい検査.	The GI Forefront	1(1)	66-69	2005
白川勝朗，中村哲也，山岸秀嗣，中野道子，菅家一成，下田渉，菅谷仁，平石秀幸，寺野彰	カプセル内視鏡による小腸病変の診断.	胃と腸	40(11)	1483-1490	2005
寺野彰，菅家一成，白川勝朗，玉野正也，米田政志，中村哲也，島田忠人，平石秀幸	消化性潰瘍の診断と治療.	日本内科学会雑誌	94(9)	1711-1722	2005