

1 . 出血性胃潰瘍・出血性十二指腸潰瘍

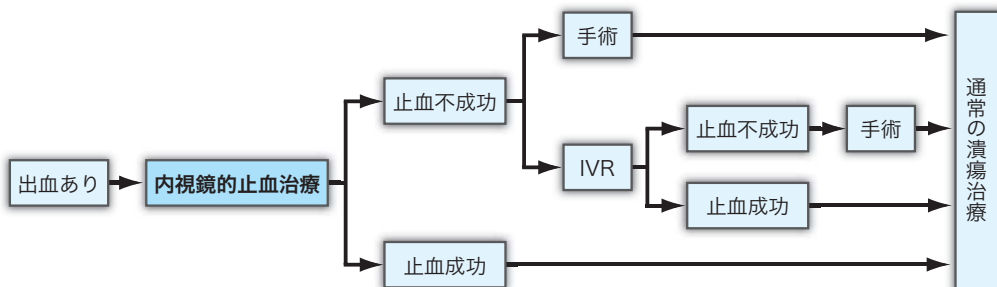
1 内視鏡的治療

ガイドラインによる診療指針

出血性消化性潰瘍に対し内視鏡的治療を行うことは持続・再出血，緊急手術への移行を回避するうえで明らかに有用である。内視鏡的治療のよい適応は活動性出血例と非出血性露出血管例である。

内視鏡的治療には各種の方法があるが，その効果にほとんど差は認められない。ただし，クリップ法は再出血の予防効果の面で優れる。また，血管収縮薬局注単独に比べて，局注に他の内視鏡的治療を追加することで再出血の予防効果が向上する。再出血の危険性の高い患者に対して，内視鏡的止血治療の実施後 24 時間内に内視鏡検査による経過観察を行い，必要あれば内視鏡的治療を追加することで再出血が減少できる。

フローチャート



クリニカルクエスチョン

- CQ1-01** 出血性潰瘍に対する内視鏡的治療は有用か？
- CQ1-02** 出血性潰瘍に対する内視鏡的止血法はどのような潰瘍を対象とするか？
- CQ1-03** 出血性潰瘍に対する最適な内視鏡的止血法はどれか？
- CQ1-04** 止血確認のための内視鏡検査（セカンド・ルック）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	
CQ1-01 出血性潰瘍に対する内視鏡的治療は有用か？				
出血性消化性潰瘍に対し内視鏡的治療を行うことは持続・再出血，緊急手術への移行を回避するうえで明らかに有用である。	A	I	なし	可
CQ1-02 出血性潰瘍に対する内視鏡的止血法はどのような潰瘍を対象とするか？				
出血性消化性潰瘍のうち活動性出血例と非出血性露出血管例が内視鏡的治療のよい適応である。	A	I	なし	可
CQ1-03 出血性潰瘍に対する最適な内視鏡的止血法はどれか？				
内視鏡的治療には各種の方法があるが，その効果に差は認められない。	A	I	II	※ 1
クリップ法は再出血の予防効果の面で優れる。	B	I ※ 2	II	※ 1
血管収縮薬局注単独に比べて，局注に他の内視鏡的治療を追加することで再出血の予防効果が向上する。	A	I	なし	※ 1
CQ1-04 止血確認のための内視鏡検査（セカンド・ルック）は必要か？				
再出血の危険性の高い患者に対して，内視鏡的止血治療の実施後 24 時間内に内視鏡検査による経過観察を行い，必要あれば内視鏡的治療を追加することで再出血が減少する。	B	I	なし	可

※ 1：薬剤でトロンピン，アルギン酸ナトリウム以外は保険適用外である。トロンピンは血管内注入しないよう警告されている。クリップ，ホットバイオプシーなどの処置具は手技料に包括される。

※ 2：「消化性潰瘍診療ガイドライン」で検討した研究結果に基づく。

ステートメントの根拠

出血性潰瘍，内視鏡的治療の定まった検索式により導かれた文献は 1,666 文献であった。そのうち、『どのような潰瘍を対象とするか』と『最適な内視鏡的止血法はどれか』の検討内容に則した論文はそれぞれ 31 文献と 34 文献に見出され，ガイドライン作成のための文献とし

て採用した。そのうちメタアナリシスはそれぞれ2文献・4文献、RCTは29文献・30文献であった。他に、検索式外文献として2文献を含めた合計64文献(重複を除く)を採用した。消化性潰瘍の出血に関する文献は十二指腸潰瘍や胃潰瘍が同時に対象に含まれ、それぞれを分離することができなかったため、両疾患を含む検討およびステートメントとなっている。

1. 検討内容

a. どのような潰瘍を対象とするか

- ①出血性消化性潰瘍に対する治療で、非内視鏡的治療に比べ内視鏡的治療の再出血および持続出血、緊急手術、死亡のオッズ比を求めて比較した¹⁻²⁹⁾。
- ②潰瘍の出血状態を改変 Forrest 分類(表1)³⁰⁾(図1)に従って分類し、内視鏡的治療の再出血および持続出血のオッズ比を求めて比較した^{2,4,6,8,9,11-14,16-22,24-26,28,29)}。

表1 改変 Forrest 分類

I	活動性出血 a 噴出性出血(図1a) b 湧出性出血(図1b)
II	出血の痕跡を認める潰瘍 a 非出血性露出血管(図1c) b 血餅付着(図1d) c 黒色潰瘍底
III	きれいな潰瘍底

(Kohler B, Riemann JF. Upper GI-bleeding : value and consequences of emergency endoscopy and endoscopic treatment. Hepatogastroenterology 1991 ; 38 : 198-200)

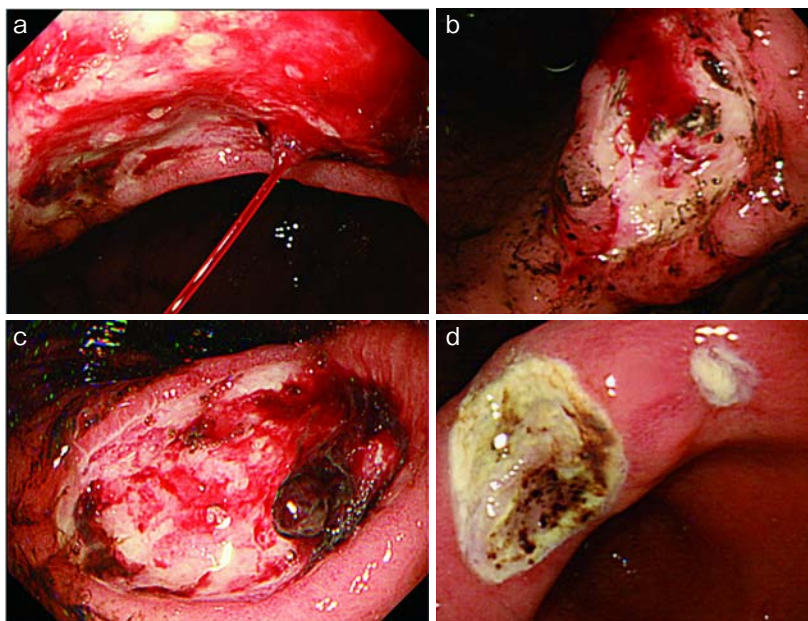


図1

- a : 噴出性出血 I a
- b : 湧出性出血 I b
- c : 露出血管 II a
- d : 血餅の付着した潰瘍 II b

b. 最適な内視鏡的止血法はどれか

再出血および持続出血，緊急手術，致死をアウトカムとして比較した。

- ①同じ方法の内視鏡的治療と非内視鏡的治療で比較した^{2-4,6-19,21-26,28,29}。
- ②組み合わせの種類が同一の異なる内視鏡的治療間で比較した^{4,23,25,31-42}。
- ③クリップ法 vs 他の内視鏡的止血法間で比較した^{39,40,43-45}。
- ④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的治療を追加した方法間で比較した^{31,43,46-57}。

ここで用いた内視鏡的治療の分類を表 2 に示す。

統計学的解析は Mantel-Haenszel 法を用いて行った。また，片側の症例数が 6 に満たない項目は検討から除外した。

表 2 内視鏡的治療の分類と内訳

内視鏡的治療法	内訳
レーザー法	Nd YAG レーザー
純エタノール局注法	純エタノール
血管収縮薬局注法	1 万倍希釈エピネフリン 10 万倍希釈アドレナリン 高張 Na エピネフリン
硬化剤局注法	エタノールアミン ポリドカノール
高周波凝固法	モノポーラー高周波 ホットバイオプシー バイポーラー高周波
ヒータープローブ法	ヒータープローブ
フィブリン糊局注法	フィブリン糊
クリップ法	内視鏡クリップ

2. 研究結果

a. どのような潰瘍を対象とするか

a-①：再出血および持続出血のオッズ比 (95% CI : 文献数, 症例数) は 0.33 (0.28 ~ 0.40 : 27 文献, 2,747 例), 緊急手術では 0.31 (0.24 ~ 0.40 : 26 文献, 2,355 例) と非内視鏡的治療に比べて有意に優れていた。また, 死亡も 0.58 (0.41 ~ 0.81 : 27 文献, 2,707 例) と有意差を認めた (表 3)。

表 3 内視鏡的治療の有用性

検討項目	文献数	症例数	率の変化 (%)	オッズ比	95% CI
持続・再出血	27	2,747	27.0 → 15.1	0.33*	0.28 ~ 0.40
緊急手術	26	2,355	19.0 → 8.2	0.31*	0.24 ~ 0.40
死亡	27	2,707	6.8 → 4.3	0.58*	0.41 ~ 0.81

* : 有意差あり

a-②：活動性出血 (Ia : 噴出性出血および Ib : 湧出性出血) のオッズ比 (95% CI : 文献数, 症例数) は 0.19 (0.12 ~ 0.30 : 11 文献, 379 例), IIa (出血はしていないが露出血管を認める潰瘍) では 0.29 (0.22 ~ 0.39 : 15 文献, 1,053 例) であり, I および IIa に対する内視鏡的治療は再出血および持続出血を有意に予防した。IIb (潰瘍底に血餅付着のみ) では 0.52 (0.26 ~ 1.04 : 8 文献, 302 例) であり, 非内視鏡的治療に比べ治療効果に明らかな優位性を認めなかった (表 4)。

表 4 内視鏡的治療の適応

改変 Forrest 分類	文献数	症例数	率の変化 (%)	オッズ比	95% CI
I	11	379	36.3 → 17.4	0.19*	0.12 ~ 0.30
IIa	15	1,053	28.9 → 14.7	0.29*	0.22 ~ 0.39
IIb	8	302	14.0 → 5.3	0.52	0.26 ~ 1.04

* : 有意差あり

b. 最適な内視鏡的止血法はどれか

b-①：純エタノール局注法，レーザー法，ヒータープローブ法，血管収縮薬局注法，高周波凝固法，血管収縮薬局注法＋硬化剤局注法の非内視鏡的治療に対する再出血および持続出血，緊急手術，致死のオッズ比は，表 5-a ～ c に示すごとくであった。

検討項目でメタアナリシスに必要な文献数が得られなかった血管収縮薬局注法を除く全ての方法は非内視鏡的治療に比べ再出血および持続出血を有意に抑制した。また，レーザー法を除く他の内視鏡的治療は緊急手術への移行を有意に減少させた。純エタノール局注法，ヒータープローブ法は死亡を減少させた。

表 5-a 内視鏡的治療の持続・再出血の予防効果（非内視鏡的治療と比較）

内視鏡的治療の種類	文献数	症例数	オッズ比	95% CI
純エタノール局注法	4	284	0.5*	0.30 ~ 0.83
レーザー法	4	443	0.44*	0.28 ~ 0.68
ヒータープローブ法	9	692	0.31*	0.21 ~ 0.47
高周波凝固法	6	482	0.32*	0.21 ~ 0.49
血管収縮薬局注および硬化剤局注の併用療法	5	404	0.25*	0.16 ~ 0.38

*：有意差あり

表 5-b 内視鏡的治療の緊急手術移行に対する効果（非内視鏡的治療と比較）

内視鏡的治療の種類	文献数	症例数	オッズ比	95% CI
純エタノール局注法	4	284	0.18*	0.07 ~ 0.45
レーザー法	2	219	0.86	0.44 ~ 1.70
ヒータープローブ法	8	475	0.15*	0.07 ~ 0.30
血管収縮薬局注法	2	158	0.28*	0.12 ~ 0.66
高周波凝固法	6	482	0.41*	0.24 ~ 0.69
血管収縮薬局注および硬化剤局注の併用療法	5	404	0.39*	0.24 ~ 0.65

*：有意差あり

表 5-c 内視鏡的治療の死亡数減少に対する効果（非内視鏡的治療と比較）

内視鏡的治療の種類	文献数	症例数	オッズ比	95% CI
純エタノール局注法	3	245	0.26*	0.07 ~ 0.93
レーザー法	4	443	0.39	0.15 ~ 1.03
ヒータープローブ法	10	730	0.45*	0.22 ~ 0.94
血管収縮薬局注法	2	158	1.24	0.34 ~ 4.50
高周波凝固法	5	404	0.87	0.43 ~ 1.77
血管収縮薬局注および硬化剤局注の併用療法	5	404	0.68	0.30 ~ 1.57

*：有意差あり

1 出血性胃潰瘍・出血性十二指腸潰瘍

b-②：「レーザー法 vs ヒータープローブ法」, 「レーザー法 vs 高周波凝固法」, 「高周波凝固法 vs ヒータープローブ法」, 「高周波凝固法 vs 純エタノール局注法」, 「血管収縮薬局注法 vs ヒータープローブ法」, 「クリップ法 vs ヒータープローブ法」, 「ヒータープローブ法 vs 血管収縮薬局注法 + 硬化剤局注法」, 「高周波凝固法 vs 血管収縮薬局注法 + 高周波凝固法」の再出血および持続出血, 緊急手術, 死亡は, 表 6-a ~ c に示すごとく, いずれの方法も差が認められなかった。

表 6-a 持続・再出血の予防効果 (異なる内視鏡的治療間の比較)

比較した内視鏡的治療法		文献数	症例数	オッズ比	95% CI
レーザー法	ヒータープローブ法	2	162	0.63	0.30 ~ 1.33
レーザー法	高周波凝固法	2	142	1.14	0.50 ~ 2.58
高周波凝固法	ヒータープローブ法	2	132	1.29	0.54 ~ 3.06
高周波凝固法	純エタノール局注法	2	120	1.05	0.40 ~ 2.72
血管収縮薬局注法	ヒータープローブ法	2	186	0.71	0.34 ~ 1.51
クリップ法	ヒータープローブ法	2	193	0.70	0.35 ~ 1.40
ヒータープローブ法	血管収縮薬局注および硬化剤局注併用法	3	174	0.70	0.35 ~ 1.40
高周波凝固法	血管収縮薬局注および高周波凝固併用法	2	260	0.74	0.37 ~ 1.47

全て有意差なし。

表 6-b 緊急手術移行に対する効果 (異なる内視鏡的治療間の比較)

比較した内視鏡的治療法		文献数	症例数	オッズ比	95% CI
レーザー法	高周波凝固法	2	142	0.88	0.28 ~ 2.76
高周波凝固法	純エタノール局注法	2	120	2.19	0.63 ~ 7.65
血管収縮薬局注法	ヒータープローブ法	2	186	0.90	0.41 ~ 2.01
クリップ法	ヒータープローブ法	2	193	0.80	0.21 ~ 3.08
ヒータープローブ法	血管収縮薬局注および硬化剤局注併用法	3	174	1.04	0.21 ~ 5.19

全て有意差なし。

表 6-c 死亡数減少に対する効果 (異なる内視鏡的治療間の比較)

比較した内視鏡的治療法		文献数	症例数	オッズ比	95% CI
レーザー法	高周波凝固法	2	142	0.25	0.03 ~ 2.28
高周波凝固法	純エタノール局注法	2	120	1.80	0.41 ~ 7.94
血管収縮薬局注法	ヒータープローブ法	2	186	0.66	0.14 ~ 3.07
クリップ法	ヒータープローブ法	2	193	1.36	0.30 ~ 6.25
ヒータープローブ法	血管収縮薬局注および硬化剤局注併用法	3	174	0.34	0.04 ~ 3.22

全て有意差なし。

b-③：クリップ法 vs 他の内視鏡的止血法（高張 Na エピネフリン局注法，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）で，クリップ法で再出血および持続出血に関するオッズ比が 0.48 (0.29～0.80：5 文献，438 例) と有意に低下した。特に再出血では 0.30 (0.16～0.59：5 文献，438 例) と予防効果に優れていた (表 7)。

表 7 クリップ法と他の内視鏡的治療との比較

検討項目	文献数	症例数	率の変化 (%)	オッズ比	95% CI
持続・再出血	5	438	18.2 → 10.7	0.48*	0.29 ~ 0.80
再出血	5	438	14.7 → 5.6	0.30*	0.16 ~ 0.59
緊急手術	5	438	6.8 → 3.5	0.48	0.20 ~ 1.16
死亡	5	438	3.1 → 4.0	1.31	0.48 ~ 3.58

*：有意差あり

b-④：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他の内視鏡的治療を追加した方法の内視鏡的治療のオッズ比は，再出血および持続出血で 0.57 (0.42～0.76：14 文献，1,578 例)，再出血で 0.57 (0.42～0.78：14 文献，1,578 例)，緊急手術で 0.64 (0.45～0.91：14 文献，1,578 例) と有意な値をとった。死亡では 0.74 (0.44～1.24：14 文献，1,578 例) と差は認められなかった (表 8)。

表 8 血管収縮薬局注に他の内視鏡的治療を併用する効果

検討項目	文献数	症例数	率の変化 (%)	オッズ比	95% CI
持続・再出血	14	1,578	15.0 → 9.8	0.57*	0.42 ~ 0.76
再出血	14	1,578	14.6 → 8.9	0.57*	0.42 ~ 0.78
緊急手術	14	1,578	9.6 → 6.7	0.64*	0.45 ~ 0.91
死亡	14	1,578	4.4 → 3.1	0.74	0.44 ~ 1.24

*：有意差あり

解 説

上部消化管出血の年間発生率は人口 10 万に対しておよそ 100 人前後である。日本における上部消化管出血のリスクは，喫煙で 3.2，*H. pylori* 感染で 4.9，アスピリン使用で 5.5，その他の NSAIDs 使用で 6.1 とオッズ比が上昇することが，日本で行われたケースコントロールスタディで報告されている⁵⁸⁾。近年，内視鏡を用いた止血が初期治療の第一選択となっており，再出血予防，手術移行や死亡減少に貢献しているが，上部消化管出血に関連して引き起こされる死亡率は世界的にみて 5～10% と依然と高率である。

内視鏡的治療の有用性に関して 1990 年に Sacks HS ら⁵⁹⁾ が 25 文献 (2,139 例) を用いたメタアナリシスを行っている。それによると，出血性潰瘍に対して内視鏡的治療を行うと持

続・再出血および緊急手術の移行を有意に減少させ有用であるとした。また、内視鏡的治療の適応は活動性出血ならびに非出血性露出血管症例であるとした。本ガイドラインにおける解析でも同様な結論を得たため、ステートメントとして採用した。IIb（血餅付着例）での再出血のオッズ比は0.52（0.26～1.04）と評価に難渋する結果を得た。IIbの内視鏡的治療の適応についてKahi CJら⁶⁰は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的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。しかし、この報告は以下の理由よりステートメントとして採用しなかった。①メタアナリシスで扱われた4文献146例（会議録を除く）は2002～2003年の短い期間に限られている。②同一の著者が発表した会議録と原著論文を同時に採用している。③PPIの経静脈内投与をしていた文献は、他の文献に比べて薬物療法を受けた患者の再出血率が著しく低い値であった。

死亡に関しては、出血性潰瘍に直接起因する死亡数の記載があった論文は多くなかったため、他病死も含めた全死亡数について解析した。それゆえ、有意差は認めるもののステートメントには載せなかった。

近年、異なる内視鏡的止血法を比較した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。その中で同一治療が含まれる検討が複数編に認められたのはクリップ法の検討であり、メタアナリシスが可能であった。検索したRCT論文中で、クリップ法単独と他の単独内視鏡的治療を比較した試験は5論文あり、これらを用いてメタアナリシスを行った^{39,40,43-45}。その結果、クリップ法は再出血の予防効果が特に優れていた。2007年にSung JJら⁶¹はクリップ法と他の止血法におけるメタアナリシスを報告したが、クリップ法は熱凝固法に比べ差は認めなかったものの、局注法に比べて再出血、手術移行の面で有意に優れていたと報告している。しかし、クリップ法は他の止血法に比べ手技が煩雑であること、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有効で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的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 Xら⁶²によって報告された。RCT16文献（1,673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的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 オッズ比0.53, 95% CI 0.40～0.69）。また、緊急手術を11.3%から7.6%（オッズ比0.64, 95% CI 0.46～0.90）、死亡率を5.1%から2.6%に減少させた（オッズ比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、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り、追加の内視鏡的治療は初期止血よりも再出血を予防する効果が強いと解釈できる。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的治療を追加する方法についてRCT7文献（14文献, 1,578例）を用いて検証した。持続再出血率および再出血に対す

る併用療法のオッズ比はそれぞれ 0.57 (95% CI 0.42～0.76), 0.57 (95% CI 0.42～0.78) で、血管収縮薬の局注法単独よりも予防効果の改善が認められた。このような理由から、追加治療の困難な場合を除いて、血管収縮薬局注法単独よりは血管収縮薬局注法に他の内視鏡的治療を追加することが推奨される。

ところで、Marmo R ら⁶³⁾ が 2007 年に発表したメタアナリシスで機械的止血法にエピネフリンを加えた併用療法は、再出血のオッズ比が 1.04 (95% CI 0.45～2.45)、手術移行が 0.49 (95% CI 0.50～4.87)、死亡が 1.28 (95% CI 0.34～4.86) と機械的止血法単独に比べ差を認めず、電気凝固やヒータープローブを用いた熱凝固法との併用も再出血のオッズ比が 0.67 (95% CI 0.40～1.20)、手術移行が 0.89 (95% CI 0.45～1.76)、死亡が 0.51 (95% CI 0.24～1.10) と熱凝固法単独に比べて差を認めなかったと報告した。さらに、局注法と熱凝固法の併用は穿孔のリスクを熱凝固法単独に比べ 7 倍に高めた。エピネフリン局注に他の内視鏡的治療を追加する有用性は示されたもののその逆は必ずしも真ではなく、これらの止血法は単独で十分な効果が期待できエピネフリン局注法を併用するメリットは見込めないとした。

内視鏡的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 R ら⁶⁴⁾ は RCT 4 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 (オッズ比 0.64, 95% CI 0.44～0.95)。また、出版バイアスに関する問題があり、非内視鏡的止血療法に高用量 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されている。そこで、止血前の状態で・収縮期血圧が 100 mmHg 未満の低血圧・ヘモグロビン値が 10 g/dL 未満・胃内に新鮮血を認める場合・活動性出血・2 cm 以上の大きな潰瘍のうち 1 つ以上を満たす再出血の危険性の高いと考えられる患者に対して 24 時間以内の内視鏡による経過観察が推奨できるとしている。

文 献

- 1) Moreto M, Zaballa M, Suarez MJ, et al. Endoscopic local injection of ethanolamine oleate and thrombin as an effective treatment for bleeding duodenal ulcer : a controlled trial. *Gut* 1992 ; **33** : 456-459 (レベルⅢ)
- 2) Lazo MD, Andrade R, Medina MC, et al. Effect of injection sclerosis with alcohol on the rebleeding rate of gastroduodenal peptic ulcers with nonbleeding visible vessels : a prospective, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1992 ; **87** : 843-846 (レベルⅡ)
- 3) Rajgopal C, Palmer KR. Endoscopic injection sclerosis : effective treatment for bleeding peptic ulcer. *Gut* 1991 ; **32** : 727-729 (レベルⅢ)
- 4) Matthewson K, Swain CP, Bland M, et al. Randomized comparison of Nd YAG laser, heater probe, and no endoscopic therapy for bleeding peptic ulcers. *Gastroenterology* 1990 ; **98** :

- 1239-1244 (レベルⅢ)
- 5) Acalovschi I, Pascu O, Draghici A. Nonsurgical control of upper gastrointestinal hemorrhage in old age patients : intragastric norepinephrine and endoscopic alcoholization of lesions. *Intensive Care Med* 1990 ; **16** : 180-183 (レベルⅡ)
 - 6) Lin HJ, Lee FY, Kang WM, et al. A controlled study of therapeutic endoscopy for peptic ulcer with non-bleeding visible vessel. *Gastrointest Endosc* 1990 ; **36** : 241-246 (レベルⅢ)
 - 7) Lin HJ, Lee FY, Kang WM, et al. Heat probe thermocoagulation and pure alcohol injection in massive peptic ulcer haemorrhage : a prospective, randomised controlled trial. *Gut* 1990 ; **31** : 753-757 (レベルⅡ)
 - 8) Rutgeerts P, Vantrappen G, Broeckaert L, et al. Comparison of endoscopic polidocanol injection and YAG laser therapy for bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1989 ; **1 (8648)** : 1164-1167 (レベルⅢ)
 - 9) Laine L. Multipolar electrocoagulation in the treatment of peptic ulcers with nonbleeding visible vessels : a prospective, controlled trial. *Ann Intern Med* 1989 ; **110** : 510-514 (レベルⅡ)
 - 10) Fullarton GM, Birnie GG, Macdonald A, et al. Controlled trial of heater probe treatment in bleeding peptic ulcers. *Br J Surg* 1989 ; **76** : 541-544 (レベルⅢ)
 - 11) O'Brien JD, Day SJ, Burnham WR. Controlled trial of small bipolar probe in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1986 ; **1 (8479)** : 464-467 (レベルⅡ)
 - 12) Swain CP, Kirkham JS, Salmon PR, et al. Controlled trial of Nd-YAG laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1986 ; **1 (8490)** : 1113-1117 (レベルⅢ)
 - 13) Panes J, Viver J, Forne M, et al. Controlled trial of endoscopic sclerosis in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1987 ; **2 (8571)** : 1292-1294 (レベルⅡ)
 - 14) Balanzo J, Sainz S, Such J, et al. Endoscopic hemostasis by local injection of epinephrine and polidocanol in bleeding ulcer : a prospective randomized trial. *Endoscopy* 1988 ; **20** : 289-291 (レベルⅡ)
 - 15) Chung SC, Leung JW, Steele RJ, et al. Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers : a randomised trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 ; **296** : 1631-1633 (レベルⅢ)
 - 16) Krejs GJ, Little KH, Westergaard H, et al. Laser photocoagulation for the treatment of acute peptic-ulcer bleeding : a randomized controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1987 ; **316** : 1618-1621 (レベルⅢ)
 - 17) Moreto M, Zaballa M, Ibanez S, et al. Efficacy of monopolar electrocoagulation in the treatment of bleeding gastric ulcer : a controlled trial. *Endoscopy* 1987 ; **19** : 54-56 (レベルⅢ)
 - 18) Freitas D, Donato A, Monteiro JG. Controlled trial of liquid monopolar electrocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 1985 ; **80** : 853-857 (レベルⅡ)
 - 19) MacLeod IA, Mills PR, MacKenzie JF, 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 (Clin Res Ed)* 1983 ; **286** : 345-348 (レベルⅡ)
 - 20) Tekant Y, Goh P, Alexander DJ, 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* 1995 ; **82** : 223-226 (レベルⅡ)
 - 21) Jaramillo JL, Carmona C, Gálvez C, et al. Efficacy of the heater probe in peptic ulcer with a non-bleeding visible vessel : a controlled, randomised study. *Gut* 1993 ; **34** : 1502-1506 (レベルⅢ)
 - 22) Rutgeerts P, Gevers AM, Hiele M, et al. Endoscopic injection therapy to prevent rebleeding from peptic ulcers with a protruding vessel : a controlled comparative trial. *Gut* 1993 ; **34** : 348-350 (レベルⅢ)

- 23) Gralnek IM, Jensen DM, Kovacs TO, 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* 1997 ; **46** : 105-112 (レベルⅢ)
- 24) Lin HJ, Lo WC, Perng CL, et al. Can optimal acid suppression prevent rebleeding in peptic ulcer patients with a non-bleeding visible vessel : a preliminary report of a randomized comparative study. *Hepatogastroenterology* 1997 ; **44** : 1495-1499 (レベルⅢ)
- 25) Gralnek IM, Jensen DM, Gornbein J, et al. Clinical and economic outcomes of individuals with severe peptic ulcer hemorrhage and nonbleeding visible vessel : an analysis of two prospective clinical trials. *Am J Gastroenterol* 1998 ; **93** : 2047-2056 (レベルⅢ)
- 26) Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot : a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002 ; **56** : 1-6 (レベルⅢ)
- 27) Jung HK, Son HY, Jung SA, et al. Comparison of oral omeprazole and endoscopic ethanol injection therapy for prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers with nonbleeding visible vessels or fresh adherent clots. *Am J Gastroenterol* 2002 ; **97** : 1736-1740 (レベルⅢ)
- 28) Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002 ; **123** : 407-413 (レベルⅢ)
- 29) Sung JJ, Chan FK, Lau JY, 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* 2003 ; **139** : 237-243 (レベルⅡ)
- 30) Kohler B, Riemann JF. Upper GI bleeding : value and consequences of emergency endoscopic treatment. *Hepatogastroenterology* 1991 ; **38** : 198-200 (検索式外文献)
- 31) Sollano JD, Ang VN, Moreno JA. Endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers : 1:10000 adrenalin injection vs. 1:10000 adrenalin +1% aethoxysclerol injection vs. heater probe. *Gastroenterol Jpn* 1991 ; **26** (Suppl 3) : 83-85 (レベルⅡ)
- 32) Chung SC, Leung JW, Sung JY, et al. Injection or heat probe for bleeding ulcer. *Gastroenterology* 1991 ; **100** : 33-37 (レベルⅢ)
- 33) Waring JP, Sanowski RA, Sawyer RL, et al. A randomized comparison of multipolar electrocoagulation and injection sclerosis for the treatment of bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 1991 ; **37** : 295-298 (レベルⅡ)
- 34) Hui WM, Ng MM, Lok AS, et al. A randomized comparative study of laser photocoagulation, heater probe, and bipolar electrocoagulation in the treatment of actively bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 1991 ; **37** : 299-304 (レベルⅢ)
- 35) Laine L. Multipolar electrocoagulation versus injection therapy in the treatment of bleeding peptic ulcers : a prospective, randomized trial. *Gastroenterology* 1990 ; **99** : 1303-1306 (レベルⅡ)
- 36) Lin HJ, Wang K, Perng CL, et al. Heater probe thermocoagulation and multipolar electrocoagulation for arrest of peptic ulcer bleeding : a prospective, randomized comparative trial. *J Clin Gastroenterol* 1995 ; **21** : 99-102 (レベルⅢ)
- 37) Llach J, Bordas JM, Salmeron JM, et al. A prospective randomized trial of heater probe thermocoagulation versus injection therapy in peptic ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1996 ; **43** : 117-120 (レベルⅢ)
- 38) Sofia C, Portela F, Gregorio 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. *Hepatogastroenterology* 2000 ; **47** : 1332-1336 (レベルⅡ)

- 39) Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R, et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer : a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001 ; **53** : 147-151 (レベルⅢ)
- 40) Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, et al. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2002 ; **97** : 2250-2254 (レベルⅢ)
- 41) Soon MS, Wu SS, Chen YY, et al. Monopolar coagulation versus conventional endoscopic treatment for high-risk peptic ulcer bleeding : a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc* 2003 ; **58** : 323-329 (レベルⅢ)
- 42) Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, et al. Combined epinephrine and bipolar probe coagulation vs. bipolar probe coagulation alone for bleeding peptic ulcer : a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2004 ; **60** : 910-915 (レベルⅡ)
- 43) Chung IK, Ham JS, Kim HS, 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* 1999 ; **49** : 13-18 (レベルⅢ)
- 44) Chou YC, Hsu PI, Lai KH, et al. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip placement and distilled water injection for treatment of high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 2003 ; **57** : 324-328 (レベルⅢ)
- 45) Shimoda R, Iwakiri R, Sakata H, 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* 2003 ; **98** : 2198-2202 (レベルⅡ)
- 46) Loizou LA, Bown SG. Endoscopic treatment for bleeding peptic ulcers : randomised comparison of adrenaline injection and adrenaline injection + Nd:YAG laser photocoagulation. *Gut* 1991 ; **32** : 1100-1103 (レベルⅢ)
- 47) Balanzo J, Villanueva C, Sainz S, et al. Injection therapy of bleeding peptic ulcer : a prospective, randomized trial using epinephrine and thrombin. *Endoscopy* 1990 ; **22** : 157-159 (レベルⅡ)
- 48) Choudari CP, Palmer KR. Endoscopic injection therapy for bleeding peptic ulcer : a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus ethanalamine oleate. *Gut* 1994 ; **35** : 608-610 (レベルⅢ)
- 49) Chung SC, Leung JW, Leong HT, et al. Adding a sclerosant to endoscopic epinephrine injection in actively bleeding ulcers : a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1993 ; **39** : 611-615 (レベルⅢ)
- 50) Villanueva C, Balanzo J, Espinos JC, et al. Endoscopic injection therapy of bleeding ulcer : a prospective and randomized comparison of adrenaline alone or with polidocanol. *J Clin Gastroenterol* 1993 ; **17** : 195-200 (レベルⅢ)
- 51) Lin HJ, Perng CL, Lee SD. Is sclerosant injection mandatory after an epinephrine injection for arrest of peptic ulcer haemorrhage? a prospective, randomised, comparative study. *Gut* 1993 ; **34** : 1182-1185 (レベルⅢ)
- 52) Kubba AK, Murphy W, Palmer KR. Endoscopic injection for bleeding peptic ulcer : a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus human thrombin. *Gastroenterology* 1996 ; **111** : 623-628 (レベルⅢ)
- 53) Chung SC, Leong HT, Chan AC, et al. Epinephrine or epinephrine plus alcohol for injection of bleeding ulcers : a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1996 ; **43** : 591-595 (レベルⅢ)

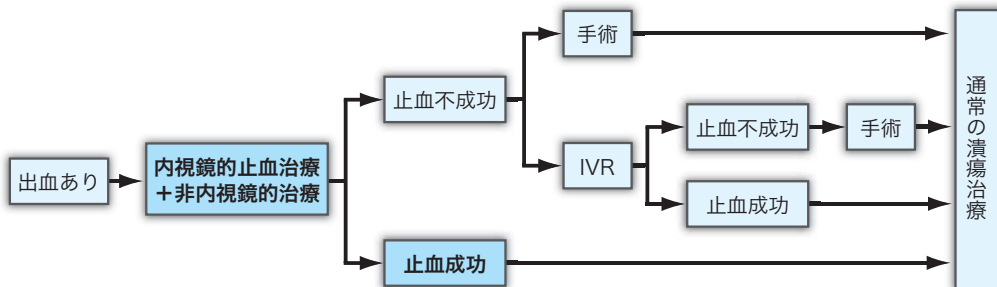
- 54) Chung SS, Lau JY, Sung JJ, et al. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. *BMJ* 1997 ; **314** : 1307-1311 (レベルⅢ)
- 55) Pescatore P, Jornod P, Borovicka J, et al. Epinephrine versus epinephrine plus fibrin glue injection in peptic ulcer bleeding : a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2002 ; **55** : 348-353 (レベルⅢ)
- 56) Park CH, Joo YE, Kim HS, et al. A prospective, randomized trial comparing mechanical methods of hemostasis plus epinephrine injection to epinephrine injection alone for bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 2004 ; **60** : 173-179 (レベルⅢ)
- 57) Lo CC, Hsu PI, Lo GH, et al. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 2006 ; **63** : 767-773 (レベルⅢ)
- 58) Sakamoto C, Sugano K, Ota S, et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J Clin Pharmacol* 2006 ; **62** : 765-772 (レベルⅣb) (検索式外文献)
- 59) Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, et al. Endoscopic hemostasis : an effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA* 1990 ; **264** : 494-499 (レベルⅠ)
- 60) Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot : a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005 ; **129** : 855-862 (レベルⅠ)
- 61) Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, et al. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding : a meta-analysis. *Gut* 2007 ; **56** : 1364-1373 (レベルⅠ)
- 62) Calvet X, Vergara M, Brullet E, et al. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004 ; **126** : 441-450 (レベルⅠ)
- 63) Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers : a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007 ; **102** : 279-289; quiz 469 (レベルⅠ)
- 64) Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, et al. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding : is a second look necessary? a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003 ; **57** : 62-67 (レベルⅠ)

2 非内視鏡的治療

ガイドラインによる診療指針

内視鏡的治療に加えて、適切な非内視鏡的治療を併用または補助療法として行うべきである。急性期においては、内視鏡的治療を行うとともに酸分泌抑制薬を投与する。出血性ショックを認める場合には輸血を行い、止血困難例に対しては interventional radiology (IVR) や外科手術を考慮する。また、急性期には絶食とし、入院加療を行ったほうがよい。止血に成功したあとは、再出血予防のために *H. pylori* 除菌療法を行う。

フローチャート



クリニカルクエスチョン

- CQ1-05** 内視鏡的治療後に酸分泌抑制薬を用いる意義はあるのか？
- CQ1-06** 内視鏡的治療後に防御因子増強薬を用いる意義はあるのか？
- CQ1-07** どのような場合に輸血を行うべきか？
- CQ1-08** 食事療法を行う必要はあるのか？
- CQ1-09** 入院加療を行う必要はあるのか？
- CQ1-10** 止血後の抗凝固薬・抗血小板薬の再開時期の目安は何か？
- CQ1-11** interventional radiology (IVR) はどのような場合に行うべきか？
- CQ1-12** 再出血予防に *H. pylori* 除菌療法を行う意義はあるのか？

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	
CQ1-05 内視鏡的治療後に酸分泌抑制薬を用いる意義はあるのか？				
PPIの投与は、内視鏡的治療後の治療成績を向上させる。	A	I	なし	可
H ₂ RAの投与は、内視鏡的治療後の治療成績を向上させる。	A	I	なし	可
CQ1-06 内視鏡的治療後に防御因子増強薬を用いる意義はあるのか？				
防御因子増強薬の投与は内視鏡的治療後の再出血率を減少させる。	C2	なし	V	可
CQ1-07 どのような場合に輸血を行うべきか？				
輸血は出血性ショックを認める場合に必要である。	B	VI	VI	可
CQ1-08 食事療法を行う必要はあるのか？				
急性期には絶食が必要である。	C1	なし	VI	
CQ1-09 入院加療を行う必要はあるのか？				
入院加療が必要である。	C1	III	VI	可
CQ1-10 止血後の抗凝固薬・抗血小板薬の再開時期の目安は何か？				
抗凝固薬・抗血小板薬は止血確認後に再開する。	C1	V	VI	
CQ1-11 interventional radiology (IVR) はどのような場合に行うべきか？				
止血困難例に対する二次治療として、IVRと外科手術の治療成績は同等である。	B	IVb	IVb	可
CQ1-12 再出血予防に <i>H. pylori</i> 除菌療法を行う意義はあるのか？				
保存的治療にて治癒した出血性消化性潰瘍患者のうち、 <i>H. pylori</i> 陽性例は除菌療法を行う。	A	I	IVb	可

ステートメントの根拠

1. 内視鏡的治療後に酸分泌抑制薬を用いる意義はあるのか？ [CQ1-05]

内視鏡的治療（内視鏡的止血術）後のプロトンポンプ阻害薬（PPI）の静脈内投与（一部経口投与を含む）が、プラセボと比べて有意に再出血率の減少、輸血量の減少、入院期間の短縮、外科手術移行率の減少を認めることが2つのメタアナリシス^{1,2)}と複数のRCT³⁻⁶⁾で証明されている。これに対して、内視鏡的治療後のPPIの投与が、プラセボに比べて再出血率は減少させるものの、外科手術移行率や死亡率には有意な差はないという報告（レベルⅠ）⁷⁾もある。また、PPIは高用量のほうが中用量に比べて、再出血率、外科手術移行率、死亡率には差はないものの、輸血量が有意に少ないという報告（レベルⅢ）^{8,9)}がある。さらに費用対効果の面においても、内視鏡的治療後に再出血の目的で3日間高用量のPPIを投与したほうがプラセボに比較して優れていると分析されている（レベルⅣb）¹⁰⁾。

一方、内視鏡的治療後のH₂受容体拮抗薬（H₂RA）の静脈内投与は、プラセボと比べて再出血率や死亡率には差はないものの外科手術移行率を減少させるという報告（レベルⅠ）²⁾があるが、再出血率、輸血量、外科手術移行率に差はないとする報告（レベルⅡ）¹¹⁾もある。

内視鏡的治療後のPPIとH₂RAの比較では、PPIのほうが再出血率は低い（レベルⅢ）¹²⁾、輸血量が少ない（レベルⅠ）¹⁾、入院期間が短い（レベルⅠ）¹⁾、外科手術移行率が低い（レベルⅢ）¹³⁾、より強力に酸分泌を抑制する（レベルⅢ）¹³⁾、という報告があり、海外ではPPIのほうが臨床的評価は高い。これに対して日本では、両者間で止血効果に差を認めなかったという報告（レベルⅡ）¹⁴⁾や、両者間に差を認めたのは入院期間のみで、絶食期間、輸血量、再出血率、死亡率に差はなかったという報告（レベルⅢ）¹⁵⁾がある。海外と日本でPPIとH₂RAの評価に違いがあるのは、①海外での検討の多くが高用量（日本の2倍量）のPPIが使用されている、②内視鏡的治療の手技の差、の2つの要因が考えられる。

一方、酸分泌抑制薬の投与開始時期について、内視鏡的治療前から高用量のPPIを静脈内投与したほうが、内視鏡的治療後から投与を開始する場合に比べて、再出血率、外科手術移行率、死亡率には有意差はないものの、内視鏡的治療時に活動性出血を認める頻度が有意に低いと報告されている（レベルⅣb）¹⁶⁾。

2. 内視鏡的治療後に防御因子増強薬を用いる意義はあるのか？ [CQ1-06]

日本では一部の防御因子増強薬が出血性消化性潰瘍治療の補助療法として一般臨床で使用されることがある。内視鏡で出血を確認した消化性潰瘍患者8例に対して、アルギン酸ナトリウムを1日120mL（分4）2週間にわたって経口投与したところ、いずれの症例も再出血を認めなかったという報告がある（レベルⅤ）¹⁷⁾。また、出血性胃潰瘍16例に対して内視鏡下に潰瘍表面にスクラルファート2gを直接散布（単回）したところ、再出血を認め

たのは16例中1例のみであったと報告されている(レベルV)¹⁸⁾。このように防御因子増強薬の一部はケースシリーズで有用との報告もあるが、種々の防御因子増強薬の有用性を示す明らかなエビデンスはない。

3. どのような場合に輸血を行うべきか？ [CQ1-07]

急性出血に対する輸血の適応として厚生労働省の「血液製剤の使用指針」¹⁹⁾では、循環血液量の①15～20%の出血量であれば輸液で対応する、②20～50%の出血量であれば輸液に加えて赤血球濃厚液を投与する、③50～100%の出血量であれば輸液と赤血球濃厚液に加えて等張アルブミン製剤を投与する、④24時間以内に100%以上の出血量を認める場合には③に加えて新鮮凍結血漿や血小板濃厚液を投与し、バイタルサインや尿量、心電図、血算、血液ガスなどを参考にして必要な血液成分を追加する、と述べている。また、ヘモグロビン値が7～8g/dL程度であれば通常は十分な酸素の供給が可能であるが、冠動脈疾患、肺機能障害、脳循環障害のある患者ではヘモグロビン値を10g/dL程度に維持することが推奨されており、このような合併症を有する患者ではショック症状がなくても早めに輸血を開始する必要がある。

一方、National Guideline Clearinghouse²⁰⁾は急性出血に対する治療のガイドラインとして、①循環血液量を維持するため、まず輸液を行う、②患者の全身状態をみて赤血球製剤の投与の必要性を評価するが、その際ヘモグロビン値は出血量を推定するひとつの参考にしかならない、③虚血性心疾患を有する患者では心筋梗塞のリスクが高まる、④止血が不可能で、かつ緊急輸血が必要な場合には、直ちに止血が可能な施設へ転送すべきである、と述べている。

4. 食事療法を行う必要はあるのか？ [CQ1-08]

絶食期間、食事開始時期、食事内容について科学的に検討した論文がなく、経験則に基づいたクリニカルパスの設定とその検証が行われたり^{21,22)}、専門家個人の意見に基づいた記述²³⁾があるに過ぎない。消化管運動の抑制による患部の安静や、再出血した場合に内視鏡的治療を容易に再施行できるなどの観点から、一般に内視鏡的止血処置後の急性期に絶食にすることは有益であると考えられている。

一方、PPIとH₂RAの投与時に、それぞれ絶食にした場合と食事を摂取した場合の酸分泌の検討を行った論文では、いずれの酸分泌抑制薬投与時においても食事摂取の有無は酸分泌に影響を与えなかったことから、酸分泌の観点からは長期に絶食にする意義は低いと述べている²⁴⁾。

内視鏡的止血処置後の絶食期間と再出血について明らかなエビデンスはないが、急性期には絶食が必要と思われる。なお、「急性期」の期間について明確な定義はないが、内視鏡的止血処置後48時間以内とするのが妥当と考えられる。

5. 入院加療を行う必要はあるのか？ [CQ1-09]

入院加療と外来加療を比較検討した論文は少ないが、一定の条件下(Forrest II b 以下、潰瘍の大きさ 15mm 以下、出血性ショックなし、合併症なし、家族のサポート体制あり)では入院加療と外来加療の間で再出血率、輸血を必要とした比率、死亡率に有意差はなく、外来での治療成績は入院した場合と遜色はなかったと述べ、医療費は外来で行うほうが安価であったという海外の報告がある(レベルⅢ)^{25,26)}。一方、日本では入院加療と外来加療の成績を比較した論文はないものの、出血直後の急性期は入院することが一般的で、保存的治療の継続や再出血への対応のために入院加療が望ましい。海外と日本での考え方の差は、保険制度の違いによるものと考えられる。

6. 止血後の抗凝固薬・抗血小板薬の再開時期の目安は何か？ [CQ1-10]

出血性消化性潰瘍の止血後の抗凝固薬や抗血小板薬の再開時期に関して、推奨できる科学的根拠はない。抗凝固薬(ワーファリン)の再開時期について止血後5日目より再開して短期の再出血はなかったという報告(レベルⅤ)²⁷⁾があるが、エビデンスレベルは低い。抗凝固薬や抗血小板薬を再開する場合には、止血していることを内視鏡で確認することが望ましい。

7. interventional radiology (IVR) はどのような場合に行うべきか？ [CQ1-11]

内視鏡的止血術が奏功しない症例に対する二次治療として IVR が有用であったという症例報告やケースシリーズ(レベルⅤ)は多数存在する²⁸⁻³⁴⁾。外科手術成績と比較して IVR は、再出血率、追加手術移行率、死亡率には有意差はなく、低侵襲であるという点から IVR のほうが優れているという報告(レベルⅣ b)³⁵⁾や、内視鏡的止血回数や輸血量に差はなかったが平均在院日数が IVR のほうが有意に短かった(IVR 23.1 日 vs 外科手術 48.8 日, $p < 0.01$)という報告(レベルⅤ)³⁶⁾がある。エビデンスレベルは低いが、IVR は外科手術に比べて、再出血率、追加手術移行率、死亡率において差はないと考えられる。

8. 再出血予防に *H. pylori* 除菌療法を行う意義はあるのか？ [CQ1-12]

保存的治療にて治癒した *H. pylori* 陽性の出血性消化性潰瘍に対しては、除菌療法を行ったほうが除菌療法を行わない場合に比べて、酸分泌抑制薬による維持療法の有無にかかわらず再出血率が低いことが2つのメタアナリシス(レベルⅠ)^{37,38)}と複数の RCT(レベルⅡ)³⁹⁻⁴²⁾で証明されている。Gisbert ら³⁷⁾はメタアナリシスの結果、再出血率は非除菌かつ維持療法なしの場合を1とすると除菌療法を行った場合のオッズ比は0.18 (95%CI 0.09~0.37)、非除菌かつ酸分泌抑制薬による維持療法を行った場合を1とすると除菌療法を行った場合

のオッズ比は0.25 (95% CI 0.08~0.76) と述べている (レベル I)。また、コストの面でも、除菌療法を行って維持療法を行わないほうが、「除菌療法を行わずに酸分泌抑制薬による維持療法を行う」あるいは「除菌療法も維持療法も行わない」場合に比べて、1年間に必要な医療費を抑制できるというメタアナリシスによる分析もある (レベル I)^{38,43)}。したがって、出血性消化性潰瘍に対して保存的治療を行ったあとはまず *H. pylori* 感染診断を行い、*H. pylori* 陽性者は再出血予防の目的で除菌治療を行うべきである。除菌が成功すれば、その後、酸分泌抑制薬による維持療法の必要はない^{37,38,44)}。ただし、除菌治療を行っても *H. pylori* が残存 (除菌失敗) した場合は、*H. pylori* が完全に消失した場合に比べて再出血率が有意に高くなるため⁴⁴⁻⁴⁸⁾、除菌治療の効果判定は正確に行う必要がある⁴³⁾。

一方、日本では Kikkawa ら⁴⁹⁾ が、出血性消化性潰瘍に対して除菌治療を行わなかった1994年から1997年までの症例とそれ以後の除菌治療を導入した以降の症例の再出血率を比較し、除菌治療の導入以降の症例のほうが再出血率が低かったことから、出血性消化性潰瘍に対する除菌治療の有用性を報告している。しかし、残念ながらこの検討は後向き非ランダム化研究であり、エビデンスレベルは低い (レベル IV b)。

文 献

- 1) Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis : proton-pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion requirements and hospital stay-results from the Cocharane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; **22** : 169-174 (レベル I)
- 2) Selby NM, Kubba AK, Hawkey CJ. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage : a 'meta-analysis'. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; **14** : 1119-1126 (レベル I)
- 3) Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding : prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 ; **21** : 716-721 (レベル II)
- 4) Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H, et al. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol* 1997 ; **32** : 320-327 (レベル II)
- 5) Javid G, Masoodi I, Zargar SA, et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001 ; **111** : 280-284 (レベル II)
- 6) Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers. : a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; **17** : 211-216 (レベル II)
- 7) Andriulli A, Annese V, Caruso N, et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers : a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2005 ; **100** : 207-219 (レベル I)
- 8) Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, et al. Role of intravenous omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection : a prospective ran-

- domized comparative trial. *Am J Gastroenterol* 2006 ; **101** : 500-505 (レベルⅢ)
- 9) Lin HJ, Lo WC, Perng CL, et al. Can optimal acid suppression prevent rebleeding in peptic ulcer patients with a non-bleeding visible vessel : a preliminary report of a randomized comparative study. *Hepatogastroenterology* 1997 ; **44** : 1495-1499 (レベルⅢ)
 - 10) Barkun AN, Herba K, Adam V, et al. High-dose intravenous proton pump inhibition following endoscopic therapy in the acute management of patients with bleeding peptic ulcers in the USA and Canada : a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; **19** : 591-600 (レベルⅣ b)
 - 11) Carr-Locke DL, Taverner D, Wicks AC. Cimetidine therapy dose not prevent rebleeding from peptic ulceration. *Postgrad Med J* 1984 ; **60** : 400-403 (レベルⅡ)
 - 12) Khoshbaten M, Fattahi E, Naderi N, et al. A comparison of oral omeprazole and intravenous cimetidine in reducing complications of duodenal peptic ulcer. *BMC Gastroenterol* 2006 ; **6** : 2 (レベルⅢ)
 - 13) Lanás A, Artal A, Blás JM, et al. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1995 ; **21** : 103-106 (レベルⅢ)
 - 14) 蘆田 潔, ほか. 経口投与不可能な上部消化管出血患者に対する Lansoprazole (AG-1749) 注射剤の止血効果の検討—塩酸ロキサチジンアセタート注射剤との二重盲検比較試験. *薬理と治療* 2007 ; **35** : 503-518 (レベルⅡ)
 - 15) Kamada T, Hata J, Kusunoki H, et al. Effect of famotidine on recurrent bleeding after successful endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; **21** (Suppl 2) : 73-78 (レベルⅢ)
 - 16) Andrews CN, Levy A, Fishman M, et al. Intravenous proton pump inhibitors before endoscopy in bleeding peptic ulcer with high-risk stigmata : a multiple comparative study. *Can J Gastroenterol* 2005 ; **11** : 667-671 (レベルⅣ b)
 - 17) 熱海 明, ほか. 出血性胃潰瘍・十二指腸潰瘍などに対するアルギン酸ナトリウム (アルロイド G) の効果について. *基礎と臨* 1982 ; **16** : 192-194 (レベルⅤ)
 - 18) 岩崎高明, ほか. 経内視鏡的薬剤直接散布法による出血性胃潰瘍の治療. *診療と新薬* 1988 ; **11** : 81-85 (レベルⅤ)
 - 19) 厚生労働省編. 血液製剤の使用指針 (改定版), 血液製剤の使用にあたって (第3版), じほう, 東京, 2005 (レベルⅥ)
 - 20) Blood transfusion : indication and administration, National Guideline Clearinghouse (レベルⅥ)
 - 21) 水城 啓, ほか. 出血性消化性潰瘍に対するクリニカルパス導入の検討. *日消誌* 2006 ; **103** : 283-289 (レベルⅥ)
 - 22) 山内宏哲, ほか. 胃潰瘍入院クリニカルパスの有用性について. *日消誌* 2003 ; **100** : 844-851 (レベルⅥ)
 - 23) 浅木 茂. 消化性潰瘍の発症時には, 絶食の方が早く軽快するのか? *治療* 2006 ; **88** : 1017-1019 (レベルⅥ)
 - 24) Ozawa T, Yoshikawa N, Tomita T, et al. The influence of feeding on gastric acid suppression in *Helicobacter pylori*-positive patients treated with a proton pump inhibitor or an H₂-receptor antagonist after bleeding from a gastric ulcer. *J Gastroenterol* 2003 ; **38** : 844-848 (レベルⅢ)
 - 25) Brullet E, Campo R, Calvet X, et al. A randomized study of the safety of outpatient care for patients with bleeding peptic ulcer treated by endoscopic injection. *Gastrointest Endosc* 2004 ; **60** : 15-21 (レベルⅢ)
 - 26) Longstreth GF, Feitelberg SP. Successful outpatient management of acute upper gastrointestinal hemorrhage : use of practice guidelines in a large patients series. *Gastrointest Endosc* 1998 ; **47** : 219-222 (レベルⅢ)

- 27) Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients : diagnosis and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994 ; **35** : 464-466 (レベルV)
- 28) Ljungdahl M, Eriksson LG, Nyman R, et al. Arterial embolisation in management of massive bleeding from gastric and duodenal ulcers. *Eur J Surg* 2002 ; **168** : 384-390 (レベルV)
- 29) Akatsu T, Aiura K, Ueda M, et al. Life-threatening bleeding from postbulbular duodenal ulcer saved by emergency transcatheter arterial embolization. *J Gastroenterol* 2006 ; **41** : 604-605 (レベルV)
- 30) Hizawa K, Miura N, Hasegawa H, et al. Late-onset life threatening hemorrhage of omeprazole-resistant duodenal ulcer managed by interventional radiology : report of a case. *Intern Med* 2006 ; **45** : 861-863 (レベルV)
- 31) Holme JB, Nielsen DT, Funch-Jensen P, et al. Transcatheter arterial embolization in patients with bleeding duodenal ulcer : an alternative to surgery. *Acta Radiol* 2006 ; **47** : 244-247 (レベルV)
- 32) Toyoda H, Nakano S, Takeda I, et al. Transcatheter arterial embolization for massive bleeding from duodenal ulcers not controlled by endoscopic hemostasis. *Endoscopy* 1995 ; **27** : 304-307 (レベルV)
- 33) 小金丸史隆, ほか. 出血性胃潰瘍に対する救急左胃動脈塞栓術の検討. *臨放* 1990 ; **35** : 607-613 (レベルV)
- 34) De Wispelaere JF, De Ronde T, Trigaux JP, et al. Duodenal ulcer hemorrhage treated by embolization : results in 28 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2002 ; **65** : 6-11 (レベルV)
- 35) Ripoll C, Bañares R, Beceiro I, et al. Comparison if transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol* 2004 ; **15** : 447-450 (レベルIV b)
- 36) 伊藤重彦, ほか. 胃十二指腸潰瘍出血の治療戦略—特にインターベンションと手術療法を中心に. *日救命医療会誌* 2006 ; **20** : 3-9 (レベルV)
- 37) Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, et al. Meta-analysis : *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; **19** : 617-629 (レベルI)
- 38) Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, et al. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ; **15** : 1939-1947 (レベルI)
- 39) Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995 ; **41** : 5-7 (レベルII)
- 40) Lai KC, Hui WM, Wong WM, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer hemorrhage : a long-term randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 2000 ; **95** : 2225-2232 (レベルII)
- 41) Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1995 ; **41** : 1-4 (レベルII)
- 42) Liu CC, Lee CL, Chan CC, et al. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer. *Arch Intern Med* 2003 ; **163** : 2020-2024 (レベルII)
- 43) Ofman J, Wallace J, Badamgarav E, et al. The cost-effectiveness of competing strategies for the prevention of recurrent peptic ulcer hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2002 ; **97** : 1941-1950 (レベルI)
- 44) Gisbert JP, Calvet X, Feu F, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for the prevention of peptic

- ulcer bleeding. *Helicobacter* 2007 ; **12** : 279-286 (レベルⅣ a)
- 45) Macri G, Milani S, Surrenti E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the rate of duodenal ulcer rebleeding : a long-term follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1998 ; **93** : 925-927 (レベルⅣ a)
- 46) Labenz J, Borsch G. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion* 1994 ; **55** : 19-23 (レベルⅣ a)
- 47) Horvat D, Vcev A, Soldo I, et al. The results of *Helicobacter pylori* eradication on repeated bleeding in patients with stomach ulcer. *Coll Antropol* 2005 ; **29** : 139-142 (レベルⅣ a)
- 48) Vergara M, Casellas F, Saperas E, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents recurrence from peptic ulcer haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; **12** : 733-737 (レベルⅣ a)
- 49) Kikkawa A, Iwakiri R, Ootani H, et al. Prevention of the rehaemorrhage of bleeding peptic ulcers : effects of *Helicobacter pylori* eradication and acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; **21** (Suppl 2) : 79-84 (レベルⅣ b)